

Rolf Huisgen (1920-2020) y las reacciones 1,3-dipolares Una perspectiva muy personal

Fernando P. Cossío

El pasado 26 de marzo de 2020 nos enteramos de la triste noticia del fallecimiento del profesor Rolf Huisgen, a la edad de noventa y nueve años. No llegó a los cien por muy poco, ya que había nacido el 13 de junio de 1920. La noticia me llegó a través del *tuit* que envió urbi et orbi *Angewandte Chemie*. Como es lógico, me pilló en mi confinamiento domiciliario y me dejó bastante apenado. Confieso que lo primero que pensé fue: “Ya no le darán el premio Nobel”. Es conocido que fue candidato varias veces, pero no llegó a recibir el premio por razones que son difíciles de comprender. En esta misma revista, el profesor José Elguero mencionó el año pasado^[1] la posibilidad que se barajaba entonces de que las reacciones 1,3-dipolares recibieran el galardón, a través de su variante *click* promovida por Barry Sharpless^[2] y la aplicación de la reacción en química bioorgánica por Carolyn Bertozzi.^[3] En dicho artículo, el profesor Elguero indicaba que le parecía inaceptable que se diera el premio a quienes expandieron la reacción y no a quien la descubrió. Estoy de acuerdo con el profesor Elguero. Desde luego, en ciencia siempre (o casi siempre) hay precedentes. Ya escribió el filósofo Alfred N. Whitehead^[4] que: *Everything of importance has been said before by somebody who did not discover it*. En el caso de las reacciones 1,3-dipolares, esos “alguien” fueron, que sepamos, Eduard Buchner^[5] y Ernst Beckmann,^[6] quienes describieron a finales del siglo XIX la formación de aductos en el contexto de la química de



Figura 1. Rolf Huisgen en 2004 (Lic. Creative Commons). Esta fotografía refleja el interés de Huisgen por las artes, en particular la pintura

© 2020 Real Sociedad Española de Química

diazocompuestos y oximas, aunque no la reconocieron como una reacción 1,3-dipolar. Fue Huisgen quien identificó esta reacción^[7] y le dio carta de naturaleza:^[8] es decir, quien la *descubrió*. Además, puso la reacción en el contexto de las cicloadiciones y estableció la clasificación general de los 1,3-dipolos.^[9] No contento con ello, predijo nuevas reacciones de este tipo. No es de extrañar que, como consecuencia de esta inmensa labor, con el tiempo la reacción 1,3-dipolar, en sus diferentes versiones, pasaría a llamarse conjuntamente “Huisgen reaction”.

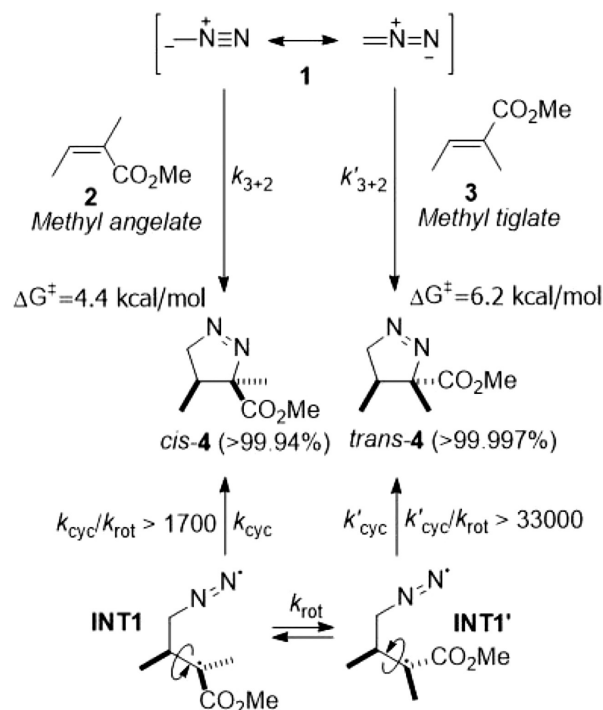
A lo largo de su larga vida Huisgen ejerció una enorme influencia sobre la química alemana y mundial. Sus logros y aventuras científicas han sido profusamente descritos (también por él mismo, en una magnífica autobiografía)^[10] y no los voy a repetir aquí.^[11-15] Me centraré en esta semblanza en los aspectos mecanísticos



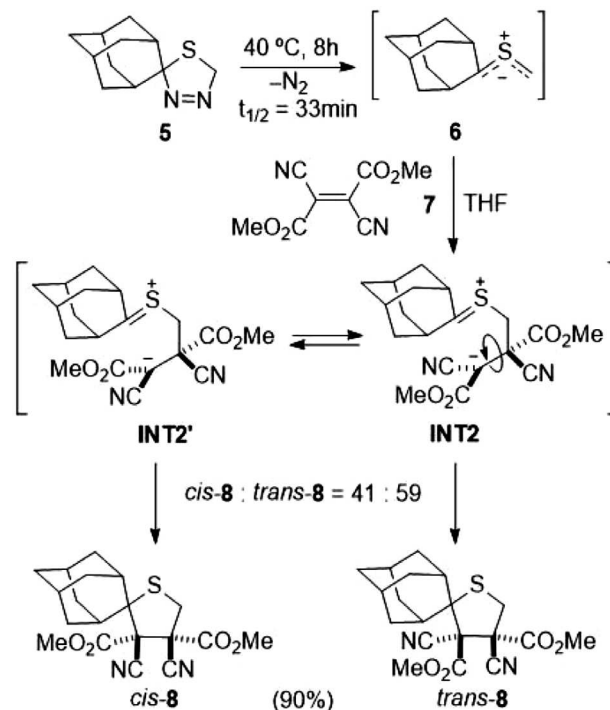
F. P. Cossío

Departamento de Química Orgánica I / Kimika Organikoko I Saila Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU) y Donostia International Physics Center (DIPC) P.º Manuel de Lardizabal Etorbidea, 3 20018 San Sebastián /Donostia C-e: fp.cossio@ehu.es

Recibido: 10/04/2020. Aceptado: 30/04/2020.



Esquema 1. Experimento de Huisgen *et al.*, en el que se puso de manifiesto la retención de configuración del dipolarófilo en reacciones 1,3-dipolares, compatible con un mecanismo concertado de tipo [p4s+p2s]. Véase referencia



Esquema 2. Un ejemplo de la primera reacción 1,3-dipolar por etapas publicada por Huisgen en 1986. Nótese que los intermedios son zwitteriónicos y no biradicalarios

de las reacciones 1,3-dipolares y de cómo los ecos de la batalla que generaron me pillaron de refilón.

Huisgen estuvo siempre muy interesado en los mecanismos de reacción y parece que se consideró a sí mismo como un químico-físico orgánico. Por ello, desde el principio intentó establecer las variables cinéticas⁷ de las reacciones 1,3-dipolares y llegó a la conclusión de que eran reacciones concertadas, es decir, sin participación de intermedios de reacción.^[16] Además, señaló que se trataba de cicloadiciones (3+2) en la que el 1,3-dipolo aporta cuatro electrones y el dipolarófilo dos, resultando en un proceso de seis electrones en el que ambos reactivos interaccionan en modo suprafacial (*à la Diels-Alder*) de tipo [π4s+π2s], en línea con las reglas de Woodward y Hoffmann para cicloadiciones térmicas permitidas por la simetría orbital.^[17] Este mecanismo concertado fue analizado, entre otros, por Houk^[18] y Sustmann^[19] y permitió racionalizar de forma sencilla y elegante la regioquímica y la estereoquímica de la reacción. Sin embargo, al poco tiempo, Raymond A. Firestone señaló, sobre argumentos electrónicos y estereoquímicos, que el mecanismo de las reacciones era por etapas a través de intermedios biradicalarios.^[20] La respuesta (iba a escribir “reacción”) de Huisgen fue fulminante y en un artículo publicado *back-to-back* al de Firestone^[21] argumentó enérgicamente contra esta hipótesis. El debate Huisgen-Firestone prosiguió durante algún tiempo (no vamos a entrar en detalles). Hay que señalar que el análisis del carácter concertado de la reacción alcanzó un punto álgido en 1978, cuando

Huisgen publicó^[22] un formidable análisis estereoquímico resumido en el Esquema 1, en el que se demostró que las reacciones entre el diazometano y los ésteres **2** y **3** daban lugar a los cicloadductos *cis-4* y *trans-4* con una estereoselectividad ajustada a niveles altísimos, hasta el punto de que una hipotética reacción concertada debería implicar unas barreras de rotación para los intermedios **INT** e **INT'** (un cambio conformacional) tres o cuatro órdenes de magnitud más altas que los asociados a la segunda reacción de formación del enlace C-N, algo que, de existir, sería extremadamente extraño (Esquema 1). La navaja de Occam (*entia non sunt multiplicanda praeter necessitatem*) llevaba inevitablemente al mecanismo concertado. Ya en 1985, el propio Firestone y Kendall N. Houk publicaron conjuntamente otro artículo^[23] que, al menos en principio, zanjaba la cuestión sobre medidas cinéticas y estereoquímicas compatibles con el mecanismo concertado suprafacial, asociado a la retención de la configuración de los alquenos de partida, en este caso isómeros de 1,2-dideuterioetileno, libres de efectos estéricos.

Como colofón irónico de esta historia, un año después Huisgen publicó la primera reacción 1,3-dipolar por etapas^[24] entre tiazolidinónes tales como **6** (Esquema 2) provenientes de 1,3,4-tiadiazolinas **5** y alquenos tetrasustituidos **7**. Eso sí, los intermedios eran zwitteriónicos y no biradicalarios (hasta ahí podíamos llegar). En efecto, la mezcla de isómeros *cis-8* y *trans-8* eran un claro indicio, esta vez sí, de la participación de los intermedios **INT2** e **INT2'** (Esquema 2). Por otra parte,

pese al artículo con Houk, Firestone en realidad no ha dado nunca su brazo a torcer y sigue opinando que las reacciones 1,3-dipolares (y, otras reacciones pericíclicas como la reacción de Diels-Alder y la reacción de Cope-Claisen) son en general por etapas y a través de biradicales.^[25]

En este estado de cosas, a finales de los noventa en nuestro grupo estábamos muy interesados en la aromaticidad de los estados de transición.^[26-27] El hecho de que la regla $4n+2$ de Hückel de aromaticidad coincidiera con la de Woodward y Hoffmann para cicloadiciones suprafaciales térmicas permitidas me parecía fascinante. Manías que tiene uno. Pensaba que los criterios geométricos de aromaticidad podían extenderse a la sincronización de estados de transición y que los criterios magnéticos, que serían actualizados y cuantificados por Paul v. R. Schleyer,^[28] permitirían caracterizar adecuadamente las reacciones 1,3-dipolares concertadas. Además, la versatilidad de este tipo de reacciones permitiría estudiar casos muy diversos que, pensábamos, darían lugar a muchos matices.

Así fue: en nuestro primer artículo^[29] encontramos que los estados de transición de estas reacciones mostraban aromaticidad en el plano (*in-plane aromaticity*). Más aún: la reacción 1,3-dipolar entre el acetileno y el ácido fulmínico para dar isoxazol (un heterociclo aromático) mostró que la aromaticidad de un estado de transición (*in-plane*) y de una molécula aromática eran completamente diferentes. La primera sorpresa fue que, tras publicar el artículo, recibí una carta (entonces se escribían cartas) de Firestone en la que, muy amablemente, me indicaba que él ya señaló en su artículo de 1968^[20] que en el caso de que la reacción fuera concertada, en el estado de transición podría desarrollarse aromaticidad. La carta me dejó bastante estupefacto porque hacía referencia

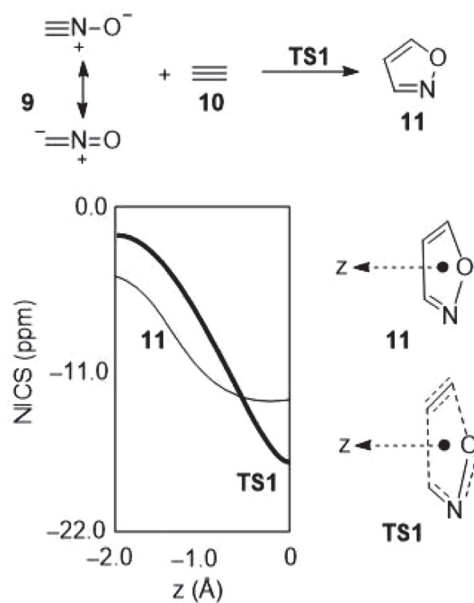


Figura 2. Una representación de nuestro primer artículo (ref. 29) sobre aromaticidades π y σ en reacciones 1,3-dipolares

precisamente al artículo que desencadenó la polémica. Pero, al revisar la estructura III de su artículo (Figura 3), me di cuenta de que los orbitales que marcaba como responsables de la aromaticidad llevaban a una aromaticidad π , no σ . Además, esta aromaticidad π (convencional) aparecía muy de pasada en un mecanismo concertado que él negaba a continuación. De hecho, en su artículo escribió: [...] *a cycloaddition leading to an aromatic product, if it were to occur concertedly, would not be required to eschew the arrangement III* [...]. Cubrir todas las posibilidades es una forma de acertar (un reloj parado acierta dos veces al día), pero, en mi opinión, la deriva posterior de su razonamiento anulaba la reivindicación de aromaticidad, que correspondía a un sistema π en el producto y no a los enlaces σ en formación en el estado de transición. Volviendo a la cita de Whitehead, en mi opinión Firestone habló de aromaticidad (aromaticidad π , para más inri) en reacciones 1,3-dipolares en su famoso artículo, pero no la descubrió.

Después de este primer trabajo, desarrollamos en nuestro grupo un modelo físico bastante simple, pero efectivo. Así, encontramos que el apantallamiento diamagnético σ_{zz}^d inducido por una corriente de anillo, circulando con un radio promedio R_{av} a una cierta distancia R_0 sobre el plano molecular medio xy , se correspondía perfectamente con la evolución del NICS²⁸ (*Nucleus-Independent Chemical Shift*) a lo largo del eje z del campo magnético, indicada en la Figura 2:

$$\frac{\sigma_{zz}^d}{\sigma_{max}^d} = \left[1 + \left(\frac{z - R_0}{R_{av}} \right)^2 \right]^{-3/2} \approx \frac{NICS_{zz}}{NICS_{max}}$$

Este modelo nos permitió reproducir perfectamente la aromaticidad en el plano ($R_0 = 0$) de estados de transición de reacciones 1,3-dipolares y la aromaticidad π ($R_0 \neq 0$) de hidrocarburos y heterociclos aromáticos.^[30] Este segundo artículo fue amablemente comentado por el profesor Alan R. Katritzky, que me hizo llegar (también por carta) un artículo suyo^[31] acerca de su concepción

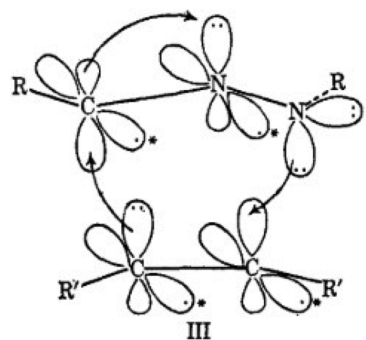


Figura 3. La "estructura III" del artículo "biradicalario" de 1968 de Firestone (ref. 18). Los orbitales atómicos responsables de la aromaticidad π en el producto de la reacción (en este caso, un 1H-pirazol) están marcados con asteriscos. Reproducido con permiso de la *American Chemical Society*

de la aromaticidad como un concepto multidimensional que no podía ser reducido a un único criterio, en este caso el magnético. Posteriormente, en un congreso en *Louvaine-la-Neuve*, cuando discutí con el profesor Schleyer acerca de la abundancia de criterios de aromaticidad, recuerdo que me contestó: “Mira, Fernando, hay muchos criterios de aromaticidad. Lo que pasa es que unos son mejores que otros”. Genio y figura.

Posteriormente, con motivo de su participación en la Bienal de la RSEQ celebrada en Logroño, comenzamos a elaborar un trabajo conjunto, que fue completado en su visita a Bilbao, Gernika y Donosti. Dicho trabajo se publicó en 1999^[32] y fue el principio de nuestra amistad. En el curso de una comida en el restaurante del museo Guggenheim de Bilbao me dijo que él siempre escuchaba música cuando trabajaba y que lo que más le gustaba era pensar y escribir escuchando los conciertos para piano de Mozart. Le respondí que no los conocía bien y que no tenía ninguno de esos conciertos en disco. La sorpresa fue que al cabo de un par de semanas tenía en mi despacho un paquete suyo con todos los conciertos en CD. Un *detallazo* de Schleyer (tenía cierta fama de ogro) que ahora me emociona recordar. Volviendo a nuestro manuscrito conjunto, antes de enviarlo Paul me comentó que le gustaría dedicárselo a su amigo Rolf con motivo de su octogésimo cumpleaños, si no me importaba. Le contesté que me encantaría, que sería un honor participar en ese reconocimiento. Ello era además muy oportuno porque nuestro trabajo reivindicaba su modelo concertado para las reacciones 1,3-dipolares, que explorábamos mediante estudios sobre aromaticidad NICS, incluyendo efectos del disolvente, algo que entonces no era muy común. Por cierto, este trabajo nos permitió demostrar que el estado

de transición **TS1** (Figura 1) solo contiene aromaticidad en el plano y no aromaticidad π . Tras completar el manuscrito, acordamos probar primero con el *JACS*. Antes de ello, le pregunté a Schleyer si quería que se lo enviara a Huisgen y me dijo que primero lo enviara al editor y que, como los referees siempre nos obligarían a hacer cambios, en el ínterin le podía enviar a Rolf el manuscrito y luego haríamos todos los cambios de una tacada. Así lo hice y la respuesta de Huisgen fue doble: por un lado, agradecía de corazón la dedicatoria y, por otro, nos hacía saber que no le gustaba la atención que prestábamos a los artículos de Firestone, que a él se le antojaba excesiva. Los rescoldos de la batalla todavía seguían humeando... En fin, Paul me dijo que no me preocupara, que Rolf estaba encantado, y que bastante trabajo teníamos con contestar adecuadamente a los referees. El artículo se publicó sin mayor novedad y fue (está siendo) bastante citado, algo de lo que Schleyer estaba bastante orgulloso. Posteriormente, escribimos, junto con el profesor Israel Fernández, un *review*^[33] en el que extendíamos los conceptos de aromaticidad a diversos estados de transición. Desgraciadamente, el profesor Schleyer fallecería poco después.

También nosotros, en Donosti, nos encontramos con reacciones 1,3-dipolares por etapas,^[34] y también en nuestro caso los intermedios eran zwitteriónicos. En ciertos casos pudimos aislar intermedios de reacción y caracterizarlos por RMN. A esas alturas, no me sorprendió recibir una carta muy cariñosa del profesor Huisgen comentando nuestros resultados, y poniéndolos en relación con los suyos en reacciones 1,3-dipolares por etapas. Su carta era muy minuciosa y sus conocimientos, enciclopédicos. Era impresionante. Una diferencia de nuestro trabajo con respecto al suyo es que, para Huisgen, una prueba inequívoca de que una reacción 1,3-dipolar es por etapas, consiste en la pérdida de la configuración inicial del dipolarófilo, un hallazgo sobre el que siguió publicando al menos hasta 2007.^[35] Por nuestra parte, encontramos que, en lo que respecta a la diastereoselectividad y enantioselectividad de la reacción, las reacciones 1,3-dipolares por etapas pueden ser mucho más selectivas que las concertadas.^[34, 36-37] Además, aprendimos a controlar este mecanismo zwitteriónico para generar a voluntad reacciones 1,3-dipolares “frustradas” y “completas”, simplemente estabilizando la parte catiónica de los intermedios de reacción y jugando con la temperatura.^[38] Asimismo, en colaboración con los profesores Juan C. Carretero y Javier Adrio por un lado^[39] y, por otro, con el profesor José L. Vicario,^[40] comprobamos que las reacciones 1,3-dipolares por etapas tendían a bajar considerablemente la energía de activación cuando competían con las concertadas. Al final, la figura que emerge es compleja e indica que, en general, la pregunta “¿Cuál es el mecanismo de la reacción de...?” tiene como respuesta “Depende”. Una solución (que frecuentemente se sigue en reacciones bioorgánicas) es asumir que las cicloadiciones (Diels-Alder, Huisgen) solo son *auténticas*

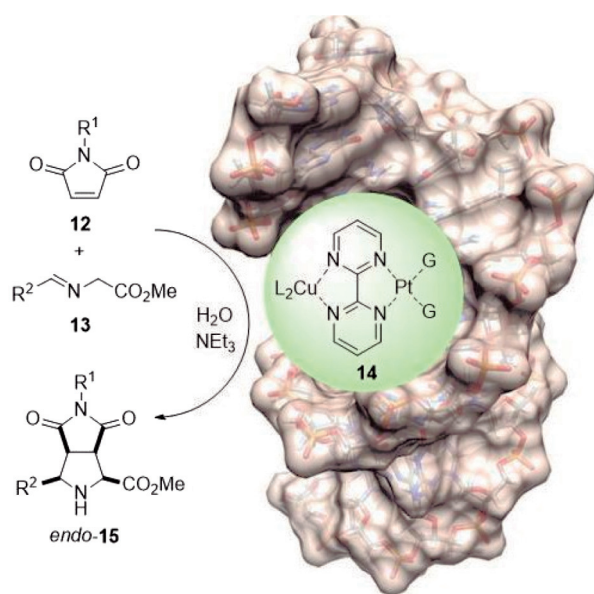


Figura 4. La primera Huisgenasa basada en ADN, cuya doble hélice es distorsionada por el complejo heterobimetálico G-selectivo 14. Figura adaptada de la ref. 41

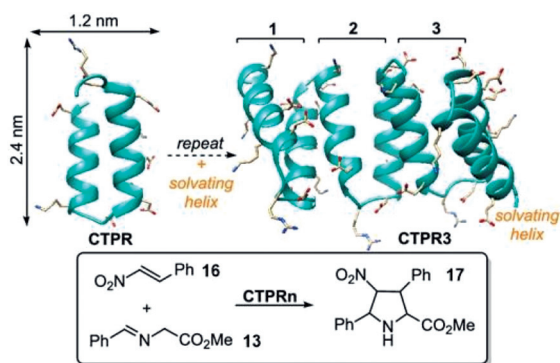


Figura 5. La primera Huisgenasa basada en proteínas CTPR (*Consensus Tetra-trico Peptide Repeat*). Figura adaptada de la ref. 43

si son *concertadas* (aunque más o menos *síncronas*). Personalmente, yo prefiero hablar de cicloadiciones concertadas y por etapas y mantener los nombres en función de los reactivos y los productos. Así, para mí una reacción 1,3-dipolar (o de Huisgen) por etapas sigue siendo una reacción 1,3-dipolar.

Conforme íbamos progresando en el estudio de las reacciones 1,3-dipolares, otra segunda pregunta emergió de forma cada vez más apremiante: la reacción de Huisgen es uno de los mejores métodos (si no el mejor) para construir ciclos de cinco eslabones, cuya importancia en bioquímica es innegable. Entonces, ¿por qué la naturaleza no las utiliza? Nos propusimos corregir este fallo imperdonable convenciendo a algunas biomoléculas para que actuaran como *Huisgenasas*. Nuestra primera incursión^[41] se centró en el ADN, cuya estructura modificamos (Figura 4) mediante un complejo bimetalico capaz de coordinarse a unidades de guanina mediante Pt(II). Ello distorsionaba la doble hélice y convertía el ADN en un metaloenzima capaz de catalizar reacciones 1,3-dipolares. El experimento funcionó razonablemente bien y, de paso, nos saltamos heréticamente el dogma central de la biología molecular formulado por Francis Crick.^[42] Pero nos faltaba encontrar una *Huisgenasa* basada en proteínas. Un inconveniente de la reacción 1,3-dipolar catalizada con ADN era que debía llevarse a cabo en medio acuoso, lo que repercutía negativamente en el rendimiento, ya que los precursores de los 1,3-diplos (iluros de azometino *N*-metalados) eran iminas, que se hidrolizaban paulatinamente en el medio de reacción. Afortunadamente, la profesora Aitziber López Cortajarena tiene gran experiencia con proteínas CTPR (*Consensus Tetra-tricoPeptide Repeat*) que sobreviven en THF, por lo que eran unas candidatas muy convenientes. La idea funcionó y, en colaboración con el profesor Jesús Jiménez-Barbero, fue posible “persuadir” a las proteínas de Aitziber (y los mutantes que su grupo generó) para que catalizaran reacciones 1,3-dipolares. El artículo ha sido publicado recientemente^[43] y debo decir que a los referees les gustó el nombre de *Huisgenasa*, que la editora nos permitió incluir en el título de la publicación, así que esperamos

que haga fortuna... Ese es nuestro humilde homenaje a la memoria del profesor Rolf Huisgen, cuya ciencia ha marcado una parte importante de mi vida profesional. Descanse en paz.

NOTA

Hay algo que no quisiera dejar de mencionar en esta semblanza: las reacciones 1,3-dipolares me han dado el privilegio de conocer, trabajar e interactuar no solo con los científicos que he mencionado más arriba, sino también con queridos colegas, cuyas colaboraciones y aportaciones no puedo comentar aquí por falta de espacio (y bien que lo lamento): Antoine Baceiredo, Matthias Bickelhaupt, Fernando Langa, Jordi Llop, Nazario Martín, Carmen Nájera, Pilar Prieto, José M. Sansano, Miguel A. Sierra, Joaquín Tamariz, María C. de la Torre y Miguel A. Vázquez. A todos ellos, y a los miembros del grupo de investigación, especialmente a Ana Arrieta, Begoña Lecea e Iván Rivilla, muchas gracias.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Elguero, J. Rolf Huisgen y el premio Nobel de Química 2019. *An. Quim.* **2019**, *115*, 198-199.
- [2] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, *40*, 2004-2021.
- [3] Agard, N. J.; Prescher, J. A.; Bertozzi, C. R. A Strain-Promoted [3 + 2] Azide-Alkyne Cycloaddition for Covalent Modification of Biomolecules in Living Systems. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 15046-15047.
- [4] Ferris, T.: *The Science of Liberty - Democracy, Reason, and the Laws of Nature*, Harper Collins: Nueva York, 2010.
- [5] Buchner, E. Einwirkung von Diazoessigäther auf die Aether ungesättigter Säuren. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1888**, *21*, 2637-2647.
- [6] Beckmann, E. Zur Kenntniss der Aldoxime. VII. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1890**, *23*, 3331-3341.
- [7] Huisgen, R. Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1963**, *2*, 633-645.
- [8] Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1963**, *2*, 565-598.
- [9] Huisgen, R. Cycloadditions - Definition, Classification, and Characterization. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1968**, *7*, 321-328.
- [10] Huisgen, R.: *The Adventure Playground of Mechanisms and Novel Reactions*; American Chemical Society: Washington, 1994.
- [11] Houk, K. N.; Reissig, H.-U. Rolf Huisgen's Legacy. *Chem* **2019**, *5*, 2499-2505.
- [12] Houk, K. N. Rolf Huisgen's Profound Adventures in Chemistry. *Helvetica Chimica Acta* **2010**, *93*, 1241-1260.
- [13] Seeman, J. I. Rolf Huisgen: A Gentleman Scholar with Energy and Passion. *Helvetica Chimica Acta* **2005**, *88*, 1145-1153.

- [14] Rüdhardt, C.; Sauer, J.; Sustmann, R. Rolf Huisgen: Some Highlights of His Contributions to Organic Chemistry. *Helvetica Chimica Acta* **2005**, *88*, 1154-1184.
- [15] Sustmann, R. Rolf Huisgen's Contribution to Organic Chemistry, Emphasizing 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Heterocycles* **1995**, *40*, 1-18.
- [16] Huisgen, R. 1,3-Dipolar cycloadditions. 76. Concerted nature of 1,3-dipolar cycloadditions and the question of diradical intermediates. *The Journal of Organic Chemistry* **1976**, *41*, 403-419.
- [17] Woodward, R. B.; Hoffmann, R. The Conservation of Orbital Symmetry. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1969**, *8*, 781-853.
- [18] Houk, K. N.; Sims, J.; Duke, R. E.; Strozier, R. W.; George, J. K. Frontier molecular orbitals of 1,3 dipoles and dipolarophiles. *Journal of the American Chemical Society* **1973**, *95*, 7287-7301.
- [19] Sustmann, R. Orbital energy control of cycloaddition reactivity. *Pure & Applied Chemistry* **1974**, *40*, 569-593.
- [20] Firestone, R. A. Mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions. *The Journal of Organic Chemistry* **1968**, *33*, 2285-2290.
- [21] Huisgen, R. Mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions. Reply. *The Journal of Organic Chemistry* **1968**, *33*, 2291-2297.
- [22] Werner Bihlmaier, J. G., Rolf Huisgen,* and Hans-Ulrich Reissig. The Stereospecificity of Diazomethane Cycloadditions. *Heterocycles* **1978**, *10*, 147-152.
- [23] Houk, K. N.; Firestone, R. A.; Munchausen, L. L.; Mueller, P. H.; Arison, B. H.; Garcia, L. A. Stereospecificity of 1,3-dipolar cycloadditions of p-nitrobenzoxirane to cis- and trans-deuterioethylene. *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107*, 7227-7228.
- [24] Huisgen, R.; Mloston, G.; Langhals, E. The first two-step 1,3-dipolar cycloadditions: non-stereospecificity. *Journal of the American Chemical Society* **1986**, *108*, 6401-6402.
- [25] Firestone, R. A. The Low Energy of Concert in Many Symmetry-Allowed Cycloadditions Supports a Stepwise-Diradical Mechanism. *International Journal of Chemical Kinetics* **2013**, *45*, 415-428.
- [26] Evans, M. G. The activation energies of reactions involving conjugated systems. *Transactions of the Faraday Society* **1939**, *35*, 824-834.
- [27] Zimmerman, H. E. Moebius-Hueckel concept in organic chemistry. Application of organic molecules and reactions. *Accounts of Chemical Research* **1971**, *4*, 272-280.
- [28] Chen, Z.; Wannere, C. S.; Corminboeuf, C.; Puchta, R.; Schleyer, P. v. R. Nucleus-Independent Chemical Shifts (NICS) as an Aromaticity Criterion. *Chemical Reviews* **2005**, *105*, 3842-3888.
- [29] Morao, I.; Lecea, B.; Cossío, F. P. In-Plane Aromaticity in 1,3-Dipolar Cycloadditions. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 7033-7036.
- [30] Morao, I.; Cossío, F. P. A Simple Ring Current Model for Describing In-Plane Aromaticity in Pericyclic Reactions. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 1868-1874.
- [31] Katritzky, A. R.; Karelson, M.; Wells, A. P. Aromaticity as a Quantitative Concept. 6. Aromaticity Variation with Molecular Environment. *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*, 1619-1623.
- [32] Cossío, F. P.; Morao, I.; Jiao, H.; Schleyer, P. v. R. In-Plane Aromaticity in 1,3-Dipolar Cycloadditions. Solvent Effects, Selectivity, and Nucleus-Independent Chemical Shifts. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 6737-6746.
- [33] Schleyer, P. v. R.; Wu, J. I.; Cossío, F. P.; Fernández, I. Aromaticity in transition structures. *Chemical Society Reviews* **2014**, *43*, 4909-4921.
- [34] Vivanco, S.; Lecea, B.; Arrieta, A.; Prieto, P.; Morao, I.; Linden, A.; Cossío, F. P. Origins of the Loss of Concertedness in Pericyclic Reactions: Theoretical Prediction and Direct Observation of Stepwise Mechanisms in [3 + 2] Thermal Cycloadditions. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 6078-6092.
- [35] Huisgen, R.; Pöchlauer, P.; Mlostoń, G.; Polborn, K. Reactions of Di(tert-butyl)diazomethane with Acceptor-Substituted Ethylenes. *Helvetica Chimica Acta* **2007**, *90*, 983-998.
- [36] Zubia, A.; Mendoza, L.; Vivanco, S.; Aldaba, E.; Carrascal, T.; Lecea, B.; Arrieta, A.; Zimmerman, T.; Vidal-Vanaclocha, F.; Cossío, F. P. Application of Stereocontrolled Stepwise [3+2] Cycloadditions to the Preparation of Inhibitors of $\alpha\beta 1$ -Integrin-Mediated Hepatic Melanoma Metastasis. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 2903-2907.
- [37] Conde, E.; Bello, D.; de Cózar, A.; Sánchez, M.; Vázquez, M. A.; Cossío, F. P. Densely substituted unnatural l- and d-prolines as catalysts for highly enantioselective stereodivergent (3 + 2) cycloadditions and aldol reactions. *Chemical Science* **2012**, *3*, 1486-1491.
- [38] Conde, E.; Rivilla, I.; Larumbe, A.; Cossío, F. P. Enantiodivergent Synthesis of Bis-Spiropyrrolidines via Sequential Interrupted and Completed (3 + 2) Cycloadditions. *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, 11755-11767.
- [39] Pascual-Escudero, A.; de Cózar, A.; Cossío, F. P.; Adrio, J.; Carretero, J. C. Alkenyl Arenes as Dipolarophiles in Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55*, 15334-15338.
- [40] Reboredo, S.; Reyes, E.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; de Cózar, A.; Cossío, F. P. An Amine-Catalyzed Enantioselective [3+2] Cycloaddition of Azomethine Ylides and α,β -Unsaturated Aldehydes: Applications and Mechanistic Implications. *Chemistry – A European Journal* **2012**, *18*, 7179-7188.
- [41] Rivilla, I.; de Cózar, A.; Schäfer, T.; Hernandez, F. J.; Bittner, A. M.; Eleta-Lopez, A.; Aboudzadeh, A.; Santos, J. I.; Miranda, J. I.; Cossío, F. P. Catalysis of a 1,3-dipolar reaction by distorted DNA incorporating a heterobimetallic platinum(II) and copper(II) complex. *Chemical Science* **2017**, *8*, 7038-7046.
- [42] Crick, F. Central Dogma of Molecular Biology. *Nature* **1970**, *227*, 561-563.
- [43] Rivilla, I.; Odriozola-Gimeno, M.; Aires, A.; Gimeno, A.; Jiménez-Barbero, J.; Torrent-Sucarrat, M.; Cortajarena, A. L.; Cossío, F. P. Discovering Biomolecules with Huisgenase Activity: Designed Repeat Proteins as Biocatalysts for (3 + 2) Cycloadditions. *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142*, 762-776.