

## APORTES A LA QUÍMICA DE FULLERENOS QUIRALES

**Autores principales:** Margarita Suárez Navarro<sup>1</sup> y Nazario Martín León

**Otros autores:** Julieta Coro Bermello, Alberto Ruiz Reyes, Enrique Maroto Martínez, Salvatore Filippone, Yamila Verdecia Reyes, Estael Ochoa Rodríguez, Luis Almagro Rodríguez y Roberto Martínez Álvarez

**Colaboradores:** †Amaury Alvarez, Dolores Molero Vilchez, Maria Ángeles Herranz, José A. Ruiz García, Juan Carlos Sancho Gracia, Ángel Martín Doménech, Abel de Cozar, Fernando P. Cossio, Miquel Sola, Beatriz Illescas, Carlos Seoane, Nour Kyali

**Entidades ejecutoras principales:** Laboratorio de Síntesis Orgánica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de La Habana (UH), Grupo de Materiales Orgánicos, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid.

<sup>1</sup>Autor para la correspondencia: Laboratorio de Síntesis Orgánica. Departamento de Química Orgánica. Facultad de Química, Universidad de La Habana, Zapata y G, 10400, La Habana. Tel: 8781398. E-mail: [msuarez@fq.uh.cu](mailto:msuarez@fq.uh.cu)

**Prof. Dra. Margarita Suárez Navarro (25%).** Esta autora es la coordinadora principal de proyecto por la parte cubana, concibiendo y diseñando los experimentos y trabajando en la parte experimental del proyecto de investigación relativo a la Propuesta de Premio. Es Profesora Titular de la Facultad de Química, Profesora de Mérito de la Universidad de La Habana, Académica Titular de la Academia de Ciencias de Cuba y Jefa del Colectivo que desarrolló una parte fundamental de esta investigación. Es además, autora de los 8 artículos científicos que sustentan la propuesta de Premio. Fue tutora de una Tesis Doctoral y contribuyó en la dirección de otra, dirigió una Tesis de Maestría y una Tesis de Diploma defendidas, así como un Doctorado en ejecución que sustentan los resultados de investigación aquí incluidos.

**Prof. Dr. Nazario Martín León Dr. Hc (25%).** Este autor es el Director del Grupo de Materiales Orgánicos y Catedrático de la Facultad de Química de la Universidad Complutense de Madrid. Es Profesor Invitado de la Facultad de Química de la Universidad de La Habana desde el año 2000 y en el 2012 le fue otorgado el Doctor "Honoris Causa" en Química por la Universidad de La Habana. Contribuyó directamente con ideas y diseño de metodologías para el desarrollo de la investigación. Con su ingente gestión ha logrado diferentes proyectos para sufragar las investigaciones conjuntas. Es tutor de una de tesis doctoral y autor de las 8 publicaciones que sustentan la propuesta de Premio. El Dr. Martín ha demostrado una especial solidaridad con nuestra Facultad de Química manteniendo relaciones de colaboración desde 1989. En su laboratorio de la

Universidad Complutense se realizó parte del trabajo experimental de la investigación y la caracterización espectroscópica de los compuestos obtenidos.

**Dra. Julieta Coro Bermello** (10%). Es Profesora Auxiliar del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad de la Habana, forma parte de este proyecto de investigación, realizó trabajo experimental de la investigación. Contribuyó en la caracterización de los compuestos sintetizados. Dirige un Doctorado en ejecución que sustenta los resultados de investigación aquí incluidos.

**Dr. Enrique Maroto Martínez** (10%). Este autor contribuyó directamente a la investigación, realizando trabajo experimental que se incluye en esta propuesta de premio y forma parte de su tesis doctoral Síntesis de Fullerenos Quirales.

**M.Sc. Alberto Ruiz Reyes** (5%). Este autor contribuyó directamente a la investigación, realizando trabajo experimental que se incluye en esta propuesta de premio y forma parte de su tesis doctoral que se presentará en el 2014.

**Dr. Salvatore Filippone** (5%). Contribuyó en el diseño de algunos de los experimentos realizados y desarrolló trabajo experimental en la síntesis de los fullerenos quirales y en la implementación del método por HPLC para separar los compuestos quirales.

**Dra. Yamila Verdecia Reyes** (5%). Esta autora contribuyó directamente a la investigación, realizando trabajo experimental que se incluye en esta propuesta de premio y fue parte de su Tesis Doctoral defendida en 2004.

**Dr. Estael Ochoa Rodríguez** (5%). Este autor contribuyó directamente a la investigación realizando cálculos teóricos para avalar los resultados experimentales obtenidos.

**Lic. Luis Almagro Rodríguez** (5%). Este autor contribuyó directamente a la investigación, realizando trabajo experimental que se incluye en esta propuesta de premio y fue parte de su Tesis de Diploma defendida en 2012 y su Tesis de Maestría que se presentará en 2014.

**Dr. Roberto Martínez Álvarez** (5%). Este autor contribuyó directamente a la investigación, llevando a cabo un estudio detallado de los compuestos por espectrometría de masas.

## RESUMEN

La presente Propuesta de Premio describe los resultados científicos obtenidos en un proyecto de investigación conjunta entre el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad de La Habana y el Grupo de Materiales Moleculares Orgánicos de la Universidad Complutense de Madrid tomando como base los fullerenos y dirigido a responder lo que para muchos es la cuestión fundamental de como introducir quiralidad en una variedad de fullerenos y como ésta puede modificar las propiedades de nuevas nanoformas de carbono en la búsqueda de nuevas aplicaciones en ciencia de materiales y la química médica. Este trabajo de investigación fundamental no había sido abordado previamente debido a la dificultad inherente de trabajar con estos materiales de carbono y a la falta de un protocolo químico eficaz para preparar nanoformas de carbono quirales.

En este trabajo se reportan resultados inéditos en la química estereoselectiva de fullerenos, describiéndose la obtención y estudio de propiedades de fullerenos diastereoisómeros, así como el desarrollo de las primeras síntesis de derivados fullerénicos quirales, tanto de C<sub>60</sub> como de fullerenos superiores, mediante la síntesis asimétrica aplicada a la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino N-metalados con el uso de la órgano catálisis. Este trabajo fundacional que puede ser considerado como una “prueba de concepto”, dio lugar a una publicación en el *Nature Chem*, 2009 (IF: 21.757) y fue destacado como Highlights en la revista *Synfacts* (Thieme). Los resultados se incluyen además en siete publicaciones científicas referenciadas en la Web de la Ciencia, entre las que se encuentran las más prestigiosas y de mayor impacto en el campo de la Química como son el *Angew. Chem. Int. Ed.*, la *J. Am. Chem. Soc.*, el *J. Org. Chem.*, y el *Tetrahedron*. Además los resultados han sido divulgados en diferentes eventos en Cuba y en el extranjero. Adicionalmente, esta investigación realiza una importante contribución a la formación de profesionales, lo que se evidencia en las tres Tesis Doctorales en Química (dos defendidas y una a defender en 2014) y una Tesis de Maestría en Química Orgánica que se desarrolla en el tema.

## COMUNICACIÓN CORTA

### Introducción

Uno de los descubrimientos más importantes de la historia de la Química tuvo lugar en 1985, cuando Kroto, Curl y Smalley describieron por primera vez la tercera forma alotrópica del carbono, a la que llamaron fullereno.<sup>1</sup> Los fullerenos son moléculas discretas formadas por un número concreto de átomos de carbono. Esta propiedad les permite poder solubilizarse en disolventes orgánicos y, por tanto, ser modificados químicamente.<sup>2</sup> Desde entonces, han sido numerosos los grupos de investigación que se han dedicado al estudio de su reactividad, propiedades y el posible uso de sus derivados, tanto en ciencia de materiales<sup>3</sup> como en aplicaciones biológicas.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brien, R. F. Curl, R. E. Smalley, *Nature*, **1985**, 318, 162.

<sup>2</sup> N. Martín, F. Giacalone, Eds., *Fullerene Polymers. Synthesis, Properties and Applications*, Wiley-VCH, **2009**

<sup>3</sup> A. Hirsch, M. Brettreich, *The Chemistry of Fullerene*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2005**.

<sup>4</sup> a) T. Da Ros, M. Prato, *Chem. Commun.*, **1999**, 663; b) A. Jensen, S.R. Wilson, D. J. Schuster, *Bioorg. Med. Chem.*, **1996**, 4, 767.

Aunque la funcionalización exoédrica de estos sistemas ha alcanzado un gran desarrollo, las reacciones de cicloadición han sido, sin duda, las más estudiadas y las que han conducido a un mayor número de derivados de fullerenos. Especialmente interesante es la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino, generado in situ a partir de un aldehído o cetona, y un aminoácido con uno de los dobles enlaces del fullereno. La sencillez experimental de este proceso, así como la gran variedad estructural que pueden tener los reactivos utilizados, hacen de las fulleropirrolidinas candidatas ideales para funcionalizar el fullereno.<sup>5</sup> Sin embargo, a pesar del conocimiento que actualmente se tiene sobre los fullerenos, no se puede considerar que su química esté totalmente establecida,<sup>6</sup> siendo aún numerosos los aspectos que quedan por explorar debido a las nuevas exigencias de la ciencia de materiales y de la química médica. De fundamental importancia en la química de fullerenos es la quiralidad, que no está limitada únicamente a su estructura carbonada, sino que también puede estar causada por estar presente en los restos orgánicos con que se funcione, o por la apropiada distribución de sustituyentes (aquirales) en la superficie del fullereno.<sup>7</sup> A pesar de que éste ha sido siempre un tema de gran interés, son escasos los ejemplos donde se empleen derivados fullerénicos enantioméricamente puros,<sup>8,9</sup> No obstante, estos derivados quirales son siempre obtenidos tras una larga y tediosa purificación cromatográfica. Por tanto, el control de la quiralidad en la obtención de derivados de estos alótropos de carbono ha sido uno de los retos más importantes que estaban pendiente de resolver, ya que tanto en el ámbito de materiales, donde la morfología del sólido puede estar influenciada por la presencia de centros estereogénicos, y en biomedicina, donde la respuesta biológica puede depender del enantiómero presente.

En este trabajo se presentan y discuten los resultados obtenidos en el estudio de estereoisómeros del fullereno y se destaca el desarrollo de la primera síntesis de derivados fullerénicos quirales, tanto de C<sub>60</sub> como de fullerenos superiores, mediante catálisis asimétrica aplicada a la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino N-metalados.

## Resultados y discusión

En búsqueda de métodos de obtención de fullerenos quirales, inicialmente se llevó a cabo un estudio para obtener fulleropirrolidinas condensadas con derivados de 1,4-dihidropiridinas, siguiendo el esquema general de síntesis que se muestra en el Esquema 1.

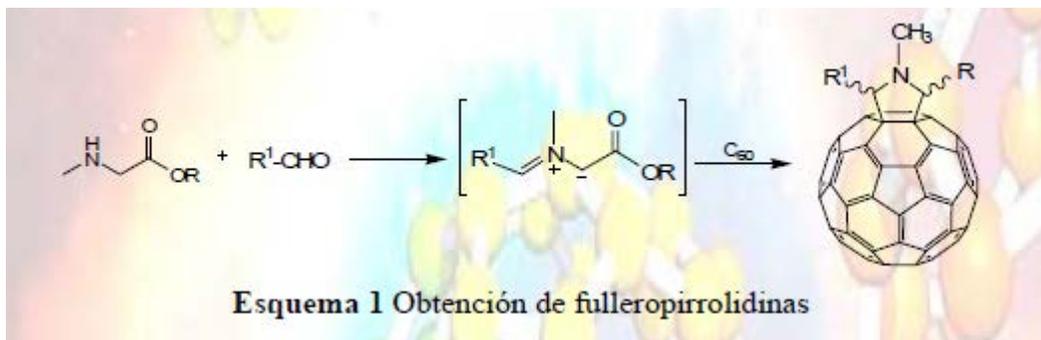
<sup>5</sup> M. Prato, M. Maggini, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 519.

<sup>6</sup> N. Martín, *Chem. Commun.* **2006**, 2093.

<sup>7</sup> A. Kraszewska, P. Rivera-Fuentes, C. Thilgen, F. Diederich, *New J. Chem.*, **2009**, *33*, 386-396

<sup>8</sup> S. Ohsawa, K. Maeda, E. Yashima, *Macromolecules*, **2007**, *40*, 9244.

<sup>9</sup> S. Marchesan, T. Da Ros, G. Spalluto, J. Balzarini, M. Prato, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3615.



La metodología diseñada dio lugar a la formación de diastereoisómeros en distintas proporciones que no fueron separados y detectados por resonancia magnética nuclear. Esta metodología dio lugar a la formación de híbridos del tipo fulleropirrolidina-dihidropiridina, no reportadas anteriormente y su estudio espectroscópico generó una base de datos para la caracterización de nuevos compuestos análogos.<sup>10</sup> Un estudio teórico posterior mediante cálculos DFT, evidenció la existencia de estereoisómeros debido a la cicloadición [6,6] al fullereno, además fue considerada la formación de los atropoisómeros. Se determinó el mecanismo de la reacción de formación de estos híbridos y se justificó la formación de un diastereoisómero mayoritario, el cual ya había sido detectado por el estudio espectroscópico realizado.<sup>11</sup>

En la búsqueda de fullerenos intrínsecamente quirales, nuestro grupo de trabajo llevó a cabo la extensión de la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino N-metalados a otro dipolarófilo no coordinante como lo es el C<sub>60</sub>. Para lograr un control total de la estereoselectividad que implique la síntesis de fulleropirrolidinas quirales se emplearon complejos de metales de transición y ligandos quirales, para producir la catálisis de la reacción de cicloadición de manera estereoselectiva empleando como precursores los iluros de azometino sintetizados a partir de  $\sigma$ -iminoésteres aromáticos. A partir de este estudio se describió una metodología nueva y eficiente para la síntesis de derivados fullerénicos quirales con un control total de la estereoquímica que, al contrario que en el método clásico, que emplea altas temperaturas para la síntesis racémica, permite llevar a cabo la reacción en condiciones muy suaves, a bajas temperaturas y con rendimientos notablemente mayores. En este método sintético se lograron obtener los dos enantiómeros del diastereoisómero *cis*. Así, al emplear como catalizador el acetato de Cu(II) y el Fesulfos como ligando quiral se obtienen las *cis*-fulleropirrolidinas con una configuración 2*S*,5*S*. Contrario a esto, la combinación de acetato de Ag(I) con el ligando quiral BPE induce la formación del enantiómero opuesto (2*R*,5*R*).

<sup>10</sup> M. Suárez, Y. Verdecia, B. Illescas, R. Martínez, A. Alvarez, E. Ochoa, C. Seoane, N. Kayali, N. Martín. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9179-9186

<sup>11</sup> A. Alvarez, E. Ochoa, Y. Verdecia, M. Suárez, M. Solá, N. Martín. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3256-3262. A. Alvarez, E. Ochoa, Y. Verdecia, M. Suárez, M. Solá, N. Martín. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3256-3262.

La preparación de la *trans*-fulleropirrolidina se realizó usando el ligando Binap y Cu(II)OTf<sub>2</sub>, pero en este caso se obtuvo moderado exceso enantiomérico que para el estereoisómero *cis*. Es decir, que cambiando el catalizador empleado, se puede obtener el derivado con la quiralidad que se desee (fullerenos *a la carta*), ya sea en disposición *cis* o en *trans*. Así, se han sintetizado por primera vez fulleropirrolidinas controlando su estereoquímica con excesos enantioméricos muy elevados, abriendo el camino para la producción de nuevos y versátiles derivados quirales, de gran interés en campos tales como la química médica o la ciencia de materiales, trabajo que ha sido considerado fundacional en el campo de la química de fullerenos quirales.<sup>12</sup> Dada la novedad y relevancia científica de este artículo, el mismo fue citado en la revista *Synfacts* donde se reseñan los artículos de mayor importancia dentro de la química orgánica.<sup>13</sup>

A continuación la investigación se encaminó a extender la metodología a fullerenos superiores, concretamente al C<sub>70</sub>. Este proyecto fue más ambicioso dada la mayor complejidad en la estereoselectividad de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar sobre el [70]fullereno porque, a diferencia del C<sub>60</sub>, la cicloadición implica cuatro niveles de selectividad: loco, regio, diastereo y enantioselectividad. En este caso, se realizó la obtención de [70]fulleropirrolidinas enantioméricas con excesos enantioméricos aún mejores que para el caso de C<sub>60</sub>, llegándose incluso al 99%. Además, el proceso tiene lugar de forma loco, diastereo y regioselectiva, otorgando nuevamente la posibilidad de sintetizar [70]fulleropirrolidinas *a la carta*, ya sea en disposición *cis* o *trans*.<sup>14</sup> Este trabajo abrió la posibilidad de controlar la estereoquímica en la funcionalización de fullerenos superiores y endoédricos, que es hoy en día, otro de los mayores retos para la ciencia de fullerenos.

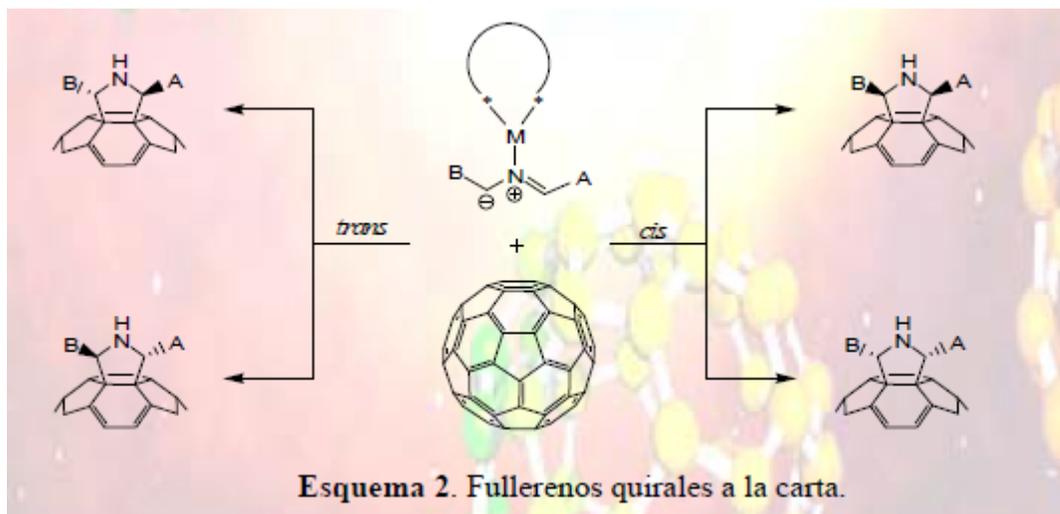
Un control total de la estereoselectividad de la cicloadición implicó la búsqueda de un sistema complementario que permita, también, la síntesis enantioselectiva del diastereoisómero *trans* de las fulleropirrolidinas, por lo que la investigación se centró en el desarrollo de una metodología que posibilitara obtener un alto exceso enantiomérico del estereoisómero *trans*. Teniendo en cuenta las estructuras de los ligandos quirales empleados en los trabajos realizados hasta el momento, se observó una clara relación entre la estructura de los mismos y la estereoselectividad encontrada, ya que cuanto más impedido estéricamente está el ligando, más efectiva es la discriminación enantio y diastereofacial en este tipo de reacciones. Por lo que se logró una excelente inducción asimétrica en la síntesis de fulleropirrolidinas *trans* con el sistema formado por triflato de cobre(II) y (*R*)-DTBM-Segphos, que es el ligando más impedido estéricamente de los que se estudiaron. La diastereoselectividad es casi total y se encuentra una excelente enantioselectividad del isómero (2*R*,5*S*) con un exceso del 97%.

<sup>12</sup> S. Filippone, E. Maroto, A. Domenech, M. Suárez N Martin, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 578-582.

<sup>13</sup> S. Filippone, E. Maroto, A. Domenech, M. Suárez N Martin. *Synfacts* **2009**, *12*, 1337.

<sup>14</sup> E. Maroto, A. Cozar, S. Filippone, A. Martin, M. Suárez, F. Cossio, N. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6060-6064.

El otro enantiómero del ligando, el (S)-DTBM-Segphos también disponible comercialmente permite completar la estereoselectividad ya que conduce a la formación de la fulleropirrolidina enantiomérica (2*S*,5*R*) con idéntica selectividad. Estos experimentos se realizaron tanto sobre el C<sub>60</sub> como sobre el C<sub>70</sub> y permitió desarrollar un método de cicloadición asimétrico estereodivergente.<sup>15</sup> (ver Esquema 2).



Los resultados experimentales han sido confirmados y justificados mediante cálculos teóricos (B3LYP/LANL2DZ:RHF/PM6), permitiendo también proponer un mecanismo plausible para estas cicloadiciones y contribuyendo, por tanto, a conocer con mayor profundidad las cicloadiciones 1,3-dipolar, una de las reacciones más empleadas en la química orgánica actual.<sup>14,15</sup>

Como apoyo a estas reacciones, se estudió la retrocicloadición 1,3-dipolar de las fulleropirrolidinas sintetizadas mediante espectrometría de masas, observándose que ésta sólo se produce en condiciones ESI negativas, y se puede inhibir completamente si se protona el nitrógeno pirrolidínico (condiciones ESI positivas o en presencia de ácidos fuertes).<sup>16</sup>

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos y continuando nuestras investigaciones para la obtención de moléculas híbridas utilizando como plataforma el fullereno, llevamos a cabo la síntesis de fulleropirrolidinas que contuvieran un esteroide en la molécula. Así, y para poder aplicar la conocida reacción general de obtención de fulleropirrolidinas, el esteroide epiandrosterona, fue funcionalizado convenientemente para finalmente condensarlo con el fullereno y obtener dos tipos de fulleropirrolidinas condensadas con el esteroide por su anillo A o por el anillo D.<sup>17</sup>

<sup>15</sup> E. Maroto, S. Filippone, A. Martín, M. Suárez, N. Martín. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12936-1293

<sup>16</sup> E. Maroto, S. Filippone, A. Martín, M. Suárez, N. Martín, R. Martínez. *J. Mass Spectrom.* **2011**, *46*, 1016-1029

<sup>17</sup> A. Ruiz, J. Coro, L. Almagro, J. A. Ruiz, D. Molero, E. Maroto, S. Filippone, M. A. Herranz, R. Martínez, J. Sancho, M. Suárez, N. Martín. *J. Org. Chem.* **2013**, *787*, 2819-2826. A. Ruiz, J. Coro, L. Almagro, J. A. Ruiz, D. Molero, E. Maroto, S. Filippone, M. A. Herranz, R. Martínez, J. Sancho, M. Suárez, N. Martín. *J. Org. Chem.* **2013**, *787*, 2819-2826.

Es importante destacar que en todos los casos pudo ser asignada la configuración de los centros estereogénicos que se generaron en cada uno de los compuestos sintetizados haciendo uso de los espectros de dicroísmo circular considerando el efecto Cotton. Además, la estructura de todos los compuestos fue inequívocamente asignada con el uso de espectros de resonancia magnética nuclear 1D y 2D de 700 MHz, espectrometría de masas, espectroscopia infrarroja y espectroscopia ultravioleta. Además se realizaron estudios de voltametría cíclica con aporte al conocimiento de estos compuestos. Es de destacar que fueron decenas los experimentos que se realizaron probando diferentes metales, ligandos quirales y condiciones de reacción. El empleo del HPLC con columnas quirales posibilitó la detección, separación y purificación de los compuestos quirales.

### **Conclusiones**

Se han descrito nuevas metodologías para realizar la síntesis de fullerenos quirales de forma eficiente con un control total de la estereoquímica que permite llevar a cabo la reacción en condiciones muy suaves, a bajas temperaturas y con rendimientos notablemente mayores. El desarrollo de esta metodología se basa en el empleo de complejos metal-ligando quiral disponibles comercialmente, y que son empleados en cantidades catalíticas (10% mol). Simplemente cambiando el catalizador, se puede obtener el derivado con la quiralidad que se desee (fullerenos *a la carta*), ya sea en disposición *cis* o *trans*. Se ha llevado a cabo por primera vez la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino N-metalados estereoselectiva sobre un dipolarófilo no coordinante, como son los fullerenos. Así, se han sintetizado por primera vez fulleropirrolidinas derivadas del C60 y del C70 controlando su estereoquímica con excesos enantioméricos muy elevados, abriendo el camino para nuevos y versátiles derivados quirales, de gran interés en campos tales como la química médica o la ciencia de materiales.

### **Publicaciones:**

1. Synthesis and study of novel diastereomeric fulleropyrrolidines bearing biologically active 1,4-dihydropyridines. M. Suárez, Y. Verdecia, B. Illescas, R. Martínez, A. Alvarez, E. Ochoa, C. Seoane, N. Kayali, N. Martín. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9179-9186 **(A1) Factor de Impacto: 2.803 Número de citas de este artículo en Web of Science: 72.**

2. Theoretical Study of the Highly Diastereoselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of 1,4-Dihydropyridine-Containing Azomethine Ylides to [60]Fullerene (Prato's Reaction). A. Alvarez, E. Ochoa, Y. Verdecia, M. Suárez, M. Solá, N. Martín. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3256-3262. **(A2) Factor de Impacto: 4.564 Número de citas de este artículo en Web of Science: 21.**

3. An efficient approach to chiral fullerene derivatives by catalytic enantioselective 1,3-dipolar cycloadditions. S. Filippone, E. Maroto, A. Domenech, M. Suárez N Martín, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 578-582. **(A3) Factor de Impacto: 21.757. Número de citas de este artículo en Web of Science: 59.**

4. Catalytic Enantioselective Synthesis of Fullerenes Derivatives. S. Filippone, E. Maroto, A. Domenech, M. Suárez N Martín. *Synfacts* **2009**, *12*, 1337. **Highlights in Current Organic Chemistry. (A4)**

5. Hierarchical Selectivity in Fullerenes: Site-, Regio-, Diastereo-, and Enantio-control of the 1,3-Dipolar Cycloaddition to C70. E. Maroto, A. Cozar, S. Filippone, A. Martin, M. Suárez, F. Cossio, N. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6060-6064. **(A5). Se le otorgó la Portada de ese número. (A5a) Factor de Impacto: 13.734 Número de citas de este artículo en Web of Science: 20.**

6. Effect of substituents and protonation on the mechanism of 1,3-dipolar retro-cycloaddition reaction of pyrrolidino[60]- and [70]fullerenes. E. Maroto, S. Filippone, A. Martin, M. Suárez, N. Martín, R. Martínez. *J. Mass Spectrom.* **2011**, *46*, 1016-1029. **(A6) Factor de Impacto: 3.214 Número de citas de este artículo en Web of Science: 2.**

7. Switching the Stereoselectivity: (Fullero)Pyrrolidines "a la Carte" E. Maroto, S. Filippone, A. Martin, M. Suárez, N. Martín. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12936-1293. **(A7). Factor de Impacto: 10.677. Número de citas de este artículo en Web of Science: 10.**

8. Diastereoselective Synthesis of C60/Steroid Conjugates A. Ruiz, J. Coro, L. Almagro, J. A. Ruiz, D. Molero, E. Maroto, S. Filippone, M. A. Herranz, R. Martínez, J. Sancho, M Suárez, N. Martín. *J. Org. Chem.* **2013**, *787*, 2819-2826. **(A8). Se le otorgó la Portada de ese número. (A8a) Factor de Impacto: 4.564. Número de citas de este artículo en Web of Science: Hasta el momento ninguna, artículo de muy reciente publicación.**

#### **Citas a los artículos que avalan la propuesta de Premio**

Las publicaciones que avalan esta propuesta de Premio han sido citadas (de acuerdo al *Web of Science*) en diversos artículos científicos publicados en revistas de alto factor de impacto. Los artículos de más reciente publicación presentan menos citas que los reportes de más tiempo publicados, aunque esto es independiente del impacto real de los mismos.

#### **Citas al Artículo A1 (*Tetrahedron* 2003)**

1. European Chemical Bulletin (2013), 2(9), 679-682.
2. Journal of Heterocyclic Chemistry (2013), 50(4), 941-944.
3. Chemistry & Biology Interface (2013), 3(1), 18-25.
4. Chinese Chemical Letters (2012), 23(12), 1339-1342.
5. Monatshefte fuer Chemie (2012), 143(12), 1675-1680.
6. Chemical Research in Chinese Universities (2012), 28(4), 652-655.
7. Chemistry & Biology Interface (2012), 2(4), 220-227.
8. Current Organic Chemistry (2012), 16(15), 1754-1775.
9. Arabian Journal of Chemistry (2012), 5(3), 315-318.

10. Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry (2012), 42, 291-295.
11. Ultrasonics Sonochemistry (2012), 19(4), 729-735.
12. Journal of Fluorine Chemistry (2012), 135, 213-219.
13. Molecules (2011), 16, 9620-9635.
14. Journal of Mass Spectrometry (2011), 46(10), 1016-1029.
15. Ultrasonics Sonochemistry (2012), 19(2), 221-226.
16. ACS Combinatorial Science (2011), 13(4), 436-441.
17. Journal of the American Society for Mass Spectrometry (2011), 22(3), 557-567.
18. ARKIVOC (Gainesville, FL, United States) (2011), (9), 125-141.
19. Journal of the Brazilian Chemical Society (2011), 22(3), 525-531.
20. Chinese Journal of Chemistry (2011), 29(1), 118-122.
21. Letters in Organic Chemistry (2010), 7(7), 511-518.
22. Synthetic Communications (2011), 41(1), 113-120.
23. Synlett (2010), (13), 1969-1973.
24. Ultrasonics Sonochemistry (2010), 18(1), 32-36.
25. Targets in Heterocyclic Systems (2009), 13, 201-230.
26. Synthetic Communications (2010), 40(7), 1004-1008.
27. Heterocyclic Communications (2009), 15(1), 57-59.
28. European Journal of Organic Chemistry (2009), (28), 4810-4817.
29. Green Chemistry Letters and Reviews (2008), 1(2-4), 173-177.
30. Tetrahedron Letters (2009), 50(37), 5248-5250.
31. Journal of Mass Spectrometry (2009), 44(6), 911-919.
32. Open Catalysis Journal (2009), 2, 61-65.
33. Organic Chemistry: An Indian Journal (2008), 4(5), 350-354.
34. European Journal of Medicinal Chemistry (2009), 44(4), 1554-1569.
35. Industrial & Engineering Chemistry Research (2009), 48(2), 545-571.
36. Acta Chimica Slovenica (2008), 55(3), 644-647.
37. Australian Journal of Chemistry (2008), 61(11), 860-863.
38. Journal of the Iranian Chemical Society (2008), 5(Suppl.), S91-S96.
39. International Journal of Nanoscience (2008), 7(2 & 3), 113-135.
40. Archives of Medical Research (2008), 39(6), 549-559.
41. Journal of the Mexican Chemical Society (2007), 51(4), 181-184.
42. European Journal of Organic Chemistry (2008), (15), 2621-2627, S2621/1-S2621/2.
43. ARKIVOC (Gainesville, FL, United States) (2008), (12), 126-135.
44. Chemistry - An Asian Journal (2008), 3(2), 216-224.
45. Letters in Organic Chemistry (2008), 5(1), 60-64.
46. Tetrahedron Letters (2007), 48(49), 8647-8650.
47. Catalysis Communications (2007), 8(12), 1871-1875.
48. Organic Chemistry: An Indian Journal (2006), 2(4), 51-55.
49. Chinese Journal of Chemistry (2007), 25(8), 1072-1075.
50. ARKIVOC (Gainesville, FL, United States) (2007), (13), 79-86.
51. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007), 17(12), 3305-3309.
52. ARKIVOC (Gainesville, FL, United States) (2007), (4), 397-407.
53. Advanced Synthesis & Catalysis (2006), 348(18), 2571-2574.

54. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical (2007), 261(1), 88-92.
55. Journal of Heterocyclic Chemistry (2006), 43(5), 1349-1352.
56. E-Journal of Chemistry (2006), 3(12), 159-163.
57. Heterocycles (2006), 68(8), 1631-1649.
58. Tetrahedron (2006), 62(31), 7293-7299.
59. Acta Crystallographica, Section E: Structure Reports Online (2006), 62(6), o2380-o2381.
60. Tetrahedron (2006), 62(18), 4285-4293.
61. Letters in Organic Chemistry (2006), 3(2), 153-156.
62. Tetrahedron (2006), 62(11), 2492-2496.
63. Tetrahedron (2006), 62(7), 1365-1371.
64. New Journal of Chemistry (2005), 29(12), 1567-1576.
65. Synlett (2005), (15), 2333-2334.
66. European Journal of Organic Chemistry (2005), (17), 3766-3774.
67. Tetrahedron Letters (2005), 46(34), 5771-5774.
68. Journal of Organic Chemistry (2005), 70(17), 6929-6932.
69. Journal of Organic Chemistry (2005), 70(8), 3256-3262.
70. Journal of Organic Chemistry (2005), 70(7), 2660-2666.
71. Tetrahedron (2005), 61(6), 1539-1543.
72. Annual Reports on the Progress of Chemistry, Section A: Inorganic Chemistry (2004), 100, 461-488.
73. Synlett (2004), (5), 827-828.

**Citas al Artículo A2 (J. Org. Chem. 2005)**

1. Theoretical Chemistry Accounts (2012), 131(4), 1-11.
2. Ultrasonics Sonochemistry (2012), 19(2), 221-226.
3. Angewandte Chemie, International Edition (2011), 50(27), 6060-6064, S6060/1-S6060/110.
4. Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science (2011), 1(3), 350-367.
5. ARKIVOC (Gainesville, FL, United States) (2011), (8), 200-224.
6. Journal of Organic Chemistry (2011), 76(2), 373-379.
7. Letters in Organic Chemistry (2010), 7(6), 432-439.
8. Chemistry - A European Journal (2009), 15(47), 13219-13231, S13219/1-S13219/254.
9. European Journal of Organic Chemistry (2009), (28), 4810-4817.
10. Synthetic Metals (2009), 159(14), 1403-1408.
11. Organic Reaction Mechanisms (2008), 349-398.
12. Organic & Biomolecular Chemistry (2009), 7(9), 1851-1857.
13. Industrial & Engineering Chemistry Research (2009), 48(2), 545-571.
14. Wuli Huaxue Xuebao (2008), 24(10), 1811-1816.
15. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology (5th Edition) (2006), 17, 44-70.
16. Chemistry - A European Journal (2007), 13(15), 4282-4292.
17. Annual Reports on the Progress of Chemistry, Section A: Inorganic Chemistry (2006), 102, 420-448.

18. Heterocycles (2006), 68(8), 1631-1649.
19. Tetrahedron (2006), 62(7), 1365-1371.
20. New Journal of Chemistry (2005), 29(12), 1567-1576.
21. Journal of Organic Chemistry (2005), 70(17), 6929-6932.

**Citas al artículo A3 (Nature Chem. 2009)**

1. Organic Letters (2013), 15(15), 4030-4033.
2. Synlett (2013), 24(5), 535-549.
3. Chemistry - A European Journal (2013), 19(23), 7416-7422.
4. Angewandte Chemie, International Edition (2013), 52(19), 5115-5119.
5. Chemistry - A European Journal (2013), 19(21), 6739-6745.
6. Organic Letters (2013), 15(7), 1532-1535.
7. Journal of Organic Chemistry (2013), 78(7), 2819-2826.
8. Chemical Science (2012), 3(12), 3474-3481.
9. Handbook of Carbon Nano Materials (2011), 1, 33-58.
10. Science China: Chemistry (2012), 55(10), 2009-2017.
11. Journal of the American Chemical Society (2012), 134(31), 12936-12938.
12. Organic Letters (2012), 14(13), 3466-3469.
13. Chemistry - A European Journal (2012), 18(27), 8278-8282, S8278/1-S8278/66.
14. Organic Letters (2012), 14(8), 2176-2179.
15. Chemical Science (2012), 3(5), 1486-1491.
16. RSC Nanoscience & Nanotechnology (2012), 20(Fullerenes (2nd Edition)), 66-124.
17. Organic Letters (2012), 14(7), 1800-1803.
18. Tetrahedron Letters (2012), 53(10), 1210-1213.
19. Angewandte Chemie, International Edition (2012), 51(3), 802-806, S802/1-S802/43.
20. Chemistry - A European Journal (2011), 17(47), 13118.
21. Chemistry - A European Journal (2011), 17(47), 13118.
22. Chemistry - A European Journal (2011), 17(47), 13118.
23. Organic Letters (2011), 13(22), 6130-6133.
24. Journal of Mass Spectrometry (2011), 46(10), 1016-1029.
25. Journal of the American Chemical Society (2011), 133(44), 17746-17752.
26. Chemical Society Reviews (2011), 40(11), 5232-5241.
27. Chemical Science (2011), 2(11), 2243-2250.
28. Angewandte Chemie, International Edition (2011), 50(40), 9248-9259.
29. Chemistry - An Asian Journal (2011), 6(9), 2550-2559.
30. Journal of the American Chemical Society (2011), 133(32), 12842-12848.
31. Angewandte Chemie, International Edition (2011), 50(27), 6060-6064, S6060/1-S6060/110.
32. Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom) (2011), 47(24), 6784-6794.
33. Journal of the American Society for Mass Spectrometry (2011), 22(3), 557-567.
34. Chemistry - A European Journal (2011), 17(23), 6334-6337, S6334/1-S6334/61.

35. *Angewandte Chemie, International Edition* (2011), 50(21), 4893-4896, S4893/1-S4893/65.
36. *Journal of Biomedical Nanotechnology* (2011), 7(1), 91-92.
37. *Journal of the American Chemical Society* (2011), 133(10), 3517-3527.
38. *Journal of Organic Chemistry* (2011), 76(6), 1735-1741.
39. *Chemistry - An Asian Journal* (2011), 6(2), 590-598.
40. *Journal of Materials Chemistry* (2011), 21(5), 1509-1515.
41. *Journal of Materials Chemistry* (2011), 21(5), 1305-1318.
42. *Organic Letters* (2010), 12(24), 5608-5611.
43. *Chinese Journal of Chemistry* (2010), 28(9), 1673-1677.
44. *Angewandte Chemie, International Edition* (2010), 49(43), 7895-7898, S7895/1-S7895/34.
45. *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)* (2010), 46(40), 7522-7524.
46. *Organic Letters* (2010), 12(21), 5000-5003.
47. *Organic Letters* (2010), 12(21), 4896-4899.
48. *Tetrahedron* (2010), 66(39), 7787-7793.
49. *Nature Chemistry* (2010), 2(9), 735-740.
50. *Journal of the American Chemical Society* (2010), 132(35), 12234-12236.
51. *Annual Reports on the Progress of Chemistry, Section A: Inorganic Chemistry* (2010), 106, 356-375.
52. *Organic Letters* (2010), 12(14), 3258-3261.
53. *Journal of Organic Chemistry* (2010), 75(13), 4567-4573.
54. *Chemistry - A European Journal* (2010), 16(18), 5286-5291, S5286/1-S5286/91.
55. *Advanced Materials (Weinheim, Germany)* (2010), 22(13), 1498-1507.
56. *Journal of the American Chemical Society* (2010), 132(10), 3574-3581.
57. *Journal of Organic Chemistry* (2010), 75(1), 233-236.
58. *Journal of the American Chemical Society* (2009), 131(42), 15112-15113.

#### **Citas al artículo A4 (Synfacts 2009)**

Esta revista la publica la editorial Thieme y en ella se hacen reseñas de artículos que la Editorial considera de alto impacto en la Química Orgánica.

#### **Citas al artículo A5 (Angw. Chem. 2011)**

1. *Organic Letters* (2013), 15(15), 4030-4033.
2. *Synlett* (2013), 24(5), 535-549.
3. *Angewandte Chemie, International Edition* (2013), 52(19), 5115-5119.
4. *Organic Letters* (2013), 15(7), 1532-1535.
5. *Journal of Organic Chemistry* (2013), 78(7), 2819-2826.
6. *Journal of the American Chemical Society* (2012), 134(47), 19401-19408.
7. *Chemical Science* (2012), 3(12), 3474-3481.
8. *Science China: Chemistry* (2012), 55(10), 2009-2017.
9. *Journal of Organic Chemistry* (2012), 77(17), 7299-7306.
10. *Journal of the American Chemical Society* (2012), 134(31), 12936-12938.

11. Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom) (2012), 48(65), 8132-8134.
12. Organic Letters (2012), 14(13), 3466-3469.
13. Organic Letters (2012), 14(8), 2176-2179.
14. Chemical Science (2012), 3(5), 1486-1491.
15. Organic Letters (2012), 14(7), 1800-1803.
16. Angewandte Chemie, International Edition (2012), 51(3), 802-806, S802/1-S802/43.
17. Journal of Mass Spectrometry (2011), 46(10), 1016-1029.
18. Journal of the American Chemical Society (2011), 133(44), 17746-17752.
19. Chemical Society Reviews (2011), 40(11), 5232-5241.
20. Chemical Science (2011), 2(9), 1677-1681.

#### **Citas al artículo A6 (*J. Mass Spectrom.* 2011)**

1. Journal of the American Society for Mass Spectrometry (2013), 24(9), 1413-1419.
2. Journal of Organic Chemistry (2013), 78(7), 2819-2826.

#### **Citas al artículo A7 (*J. Am. Chem. Soc.* 2012)**

1. Organic Letters (2013), 15(18), 4646-4649.
2. Annual Reports on the Progress of Chemistry, Section A: Inorganic Chemistry (2013), 109, 436-452.
3. Synlett (2013), 24(5), 535-549.
4. Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom) (2013), 49(41), 4649-4651.
5. Chemistry - A European Journal (2013), 19(23), 7416-7422.
6. Angewandte Chemie, International Edition (2013), 52(19), 5115-5119.
7. Chemistry - A European Journal (2013), 19(21), 6739-6745.
8. Journal of Organic Chemistry (2013), 78(7), 2819-2826.
9. Journal of the American Chemical Society (2012), 134(48), 19942-19947.
10. Chemical Science (2012), 3(12), 3474-3481.

#### **Presentaciones en eventos científicos nacionales e internacionales**

La investigación que recoge esta propuesta de Premio trabajo fue divulgada en los siguientes eventos científicos:

- I Congreso Iberoamericano de Química (La Habana, Oct. 12-16/**2009**), donde se presentó una Conferencia en la Sesión de Química Orgánica. "Contribution to the enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition reactions: an efficient approach to chiral fullerene derivatives" por la Dra. Margarita Suárez Navarro.
- Instituto de Farmacia Industrial REGID, Universidad Santiago de Compostela, Noviembre **2009**, con motivo de las Jornadas de lectura de tesis doctorales, se impartió la conferencia "Nuevos aportes a las reacciones de cicloadición en fullerenos superiores" por la Dra. Margarita Suárez Navarro.

- II Simposio Iberoamericano de Química Orgánica. (SIBEAQOII). Santiago de Compostela, España. Septiembre de **2010**, donde se impartió la conferencia plenaria “Quimeras moleculares: nuevas moléculas híbridas basadas en fullerenos” por la Dra. Margarita Suárez Navarro.
- XXIX Congreso Latinoamericano de Química. Cartagena. Colombia. Octubre de **2010**, donde se impartió “Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar catalíticas sobre fullerenos” por la Dra. Margarita Suárez Navarro.
- 219th ECS Meeting - Montreal, QC, Canada May 2, **2011**, H2 - Molecular and Supramolecular Chemistry of Fullerenes and Carbon Nanotubes, donde se presentó el trabajo oral: “Hierarchical Selectivity in Fullerenes: Site, Regio, Diastereo and Enantio Control in the 1,3-Dipolar Cycloaddition to [70] Fullerene” E. Maroto, S. Filippone, M. Suárez, N. Martín.
- III Encuentro Regional de Química y II Jornada de Nuevas Tendencias en Investigación en las Ciencias Químicas. Barranquilla Colombia Dic **2011**, donde se impartió la Conferencia Plenaria “Aportes a la Química de Fullerenos Quirales” por la Dra. Margarita Suárez Navarro.
- QUIMICUBA 2012, Congreso de la Sociedad Cubana de Química. Octubre **2012**. Cuba. Estereoselectividad en fullerenos: síntesis de fullerenos quirales “a la carte”. Conferencia de la sesión de Química Orgánica impartida por la Dra. Margarita Suárez Navarro.
- QUIMICUBA 2012, Congreso de la Sociedad Cubana de Química. Octubre **2012**. Cuba. Trabajo presentado de forma oral Cicloadiciones 1,3-dipoloar en esteroides sobre el C60: Estudio de los diastereoisómeros que se producen. A. Ruiz, J. Coro, J. A. Ruiz, L. Almagro, D. Molero, R. Martínez, S. Filippone, E. Maroto, M. Suárez, N. Martín.
- QUIMICUBA 2012, Congreso de la Sociedad Cubana de Química. Octubre **2012**. Cuba. Trabajo presentado de forma oral Síntesis de nuevos híbridos esteroides-[60]fullerenos. A. Ruiz, J. Coro, J. A. Ruiz, L. Almagro, D. Molero, R. Martínez, S. Filippone, E. Maroto, M. Suárez, N. Martín
- Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química. Santander. España. Septiembre **2013**. Chiral Fullerenes from Asymmetric Catalysis. Conferencia Plenaria impartida por el Dr. Nazario Martín.

### **Formación de Recursos Humanos**

Como parte de la realización de la investigación que dio lugar a los resultados que sustentan esta Propuesta de Premio, se defendió una Tesis de Doctorado en Ciencias Químicas en el 2012 y se realizará la defensa de otra dos en el 2013. Además se defendieron tres Tesis de Maestría en Química Orgánica, todas en la Universidad de La Habana.

### **Tesis Doctoral relativa a la Propuesta de Premio**

- "Contribución al estudio de la química de las 3,4-dihidro-2(1*H*)piridonas: síntesis y transformaciones." Autora: Yamila Verdecia Reyes. Defendida en Julio de 2004. Mención: Excelente. Propuesta por el Tribunal Nacional de Química a Mejor Tesis Doctoral en Ciencias Exactas y Naturales.
- "Síntesis de fullerenos quirales" Autor: Enrique Maroto Martínez. Defendida Noviembre de 2012. Mención Sobresaliente "cum laude"

### **Tesis de Maestría relativas a la Propuesta de Premio**

- "Síntesis y estudio teórico de nuevos derivados de 1,4-dihidropiridinas condensadas con fullerenos" Autor: Amaury Álvarez Espinosa. Defendida en 2003. Mención: Excelente.

### **Tesis de Diploma relativas a la Propuesta de Premio**

- "Síntesis y caracterización de nuevos sistemas híbridos del tipo esteroide-[60]fullereno. Autor Luis Almagro. Defendida en 2012. Mención: Excelente

### **6. Patentes, certificados de autor, registros y copia de las publicaciones científicas.**

Producto de esta investigación se han publicado artículos científicos. Se adjunta copia de todas las publicaciones.