



CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

Artículo original de investigación

Diseño de nuevos híbridos de fullerenos decorados con fragmentos moleculares de relevancia química y biológica

Reinier Lemos ¹ <https://orcid.org/0000-0001-7325-1810>
Luis E. Almagro ¹ <https://orcid.org/0000-0001-5186-670X>
Margarita Suárez ^{1,2,*} <https://orcid.org/0000-0002-3138-4364>
Nazario Martín ³ <https://orcid.org/0000-0002-5355-1477>
Kamil Makowski ^{4,5} <https://orcid.org/0000-0001-5806-550X>
Hortensia Rodríguez ⁶ <https://orcid.org/0000-0001-6910-5685>
Yoana Pérez-Badell ⁷ <https://orcid.org/0000-0001-9588-0984>

¹ Laboratorio de Síntesis Orgánica, Facultad de Química, Universidad de La Habana. La Habana, Cuba

² Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, Cuba

³ Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España

⁴ Departamento de Surfactantes y Nanobiotecnología, Instituto de Química Avanzada de Cataluña. Cataluña, España

⁵ CIBER-BBN, Centro de Redes de Bioingeniería, Biomateriales, y Nanomedicina, Departamento de Química Orgánica, Universidad de Barcelona. Barcelona, España.

⁶ Escuela de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Técnica de Yachay. Yachay, Ecuador

⁷ Laboratorio de Química Computacional y Teórica, Facultad de Química, Universidad de La Habana. La Habana, Cuba

* Autor para la correspondencia: msuarez@fq.uh.cu

RESUMEN

Editor

Lisset González Navarro
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Traductor

Darwin A. Arduengo García
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Introducción: En los últimos años los fullerenos han adquirido gran interés ya que su estructura posibilita el desarrollo de una química novedosa basada en las características únicas de estas moléculas. Debido a que se reporta la existencia de conjugados fullerénicos con esteroides o con azúcares que muestran interesantes propiedades químicas, físicas y biológicas, es de interés generar estrategias sintéticas orientadas al desarrollo de nuevos compuestos. **Objetivos:** Sintetizar híbridos del tipo metanofullereno funcionalizados con fragmentos esteroideos y derivados de monosacáridos de interés químico y biológico, con el empleo de la reacción de ciclopropanación y a través del estudio de sus propiedades por métodos teóricos y experimentales predecir su potencial uso en la química médica y la ciencia de los materiales. **Métodos:** Se basan fundamentalmente en la síntesis de metanofullerenos híbridos funcionalizados con esteroides, monosacáridos y seleno-azúcares, mediante el empleo de la reacción de ciclopropanación de Bingel-Hirsch. **Resultados:** La unión covalente de los conjugados al [60]fullereno permitió obtener 12 nuevos compuestos híbridos. El procedimiento descrito se extendió al H₂@C₆₀ y al [70]fullereno para obtener las primeras quimeras esteroideas de estos fullerenos. Todos los compuestos fueron caracterizados con el empleo de técnicas espectroscópicas y espectrometría de masas, lo que permitió confirmar sus estructuras. También se estudió la influencia de los diferentes sustituyentes de los híbridos en sus propiedades térmicas, comportamiento electroquímico y su agregación en agua. Mediante métodos teóricos se calculó, a partir de sus interacciones supramoleculares, el potencial uso de uno de los híbridos sintetizados como un aceptor de electrones de las celdas solares orgánicas.

Se empleó el acoplamiento molecular para determinar la potencial aplicación de estos derivados como inhibidores de proteasas virales. **Conclusiones:** La hibridación molecular a partir de esteroides, carbohidratos y fullerenos posibilita la obtención de moléculas con potenciales aplicaciones tanto en la química medica como en la ciencia de los materiales.

Palabras clave: fullerenos; ciclopropanación; sistemas híbridos; esteroides; carbohidratos

Design of new hybrids of fullerenes decorated with molecular fragments of chemical and biological relevance

ABSTRACT

Introduction: In recent years, fullerenes have acquired great interest since their structure enables the development of novel chemistry based on the unique characteristics of these molecules. Because it is reported the existence of fullerene conjugates with steroids or sugars that show interesting chemical, physical, and biological properties, it is of interest to generate synthetic strategies to develop new compounds. **Objectives:** To synthesize hybrids of the methanofullerene type functionalized with steroidal fragments and derivatives of monosaccharides of chemical and biological interest, using the cyclopropanation reaction, and to predict their potential use in medical chemistry and materials science, through the study of their properties by theoretical and experimental methods. **Methods:** They are fundamentally based on the synthesis of hybrid methanofullerenes functionalized with steroids, monosaccharides, and seleno-sugars, using the Bingel-Hirsch cyclopropanation reaction. **Results:** The covalent union of the conjugates to [60]fullerene allowed obtaining 12 new hybrid compounds. The described procedure was extended to $H_2@C_{60}$ and [70]fullerene to obtain the first steroidal chimeras of these fullerenes. All compounds were characterized using spectroscopic techniques and mass spectrometry, which allowed confirming its structures. They were also studied the influence of the different substituents of the hybrids on their thermal properties, electrochemical behavior, and aggregation in water. Using theoretical methods, it was studied, based on their supramolecular interactions, the potential use of one of the synthesized hybrids as an electron acceptor for organic solar cells. Molecular docking was used to determine the potential application of these derivatives as viral protease inhibitors. **Conclusions:** Molecular hybridization from steroids, carbohydrates, and fullerenes makes it possible to obtain molecules with potential applications in both medical chemistry and materials science.

Keywords: fullerenes; cyclopropanation; hybrid systems; steroids; carbohydrates

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de los fullerenos fue reconocido como uno de los avances científicos más extraordinarios del siglo XX y los científicos que lo descubrieron fueron galardonados con el Premio Nobel de Química en 1996. Los fullerenos se consideran tanto materiales inorgánicos como compuestos orgánicos, ya que son nuevas modificaciones alotrópicas del carbono y también presentan propiedades de los hidrocarburos insaturados en sus reacciones químicas. ⁽¹⁾

Desde el descubrimiento de los fullerenos se evidenció el hecho de que se disponía de un material molecular con un

enorme potencial en diferentes disciplinas. Debido a su carácter molecular, pueden ser modificados químicamente para conducir a un elevado número de derivados que, en general, conservan las propiedades físicas y químicas de su precursor. Este hecho diferencia a los fullerenos de las otras formas alotrópicas del carbono y es la clave para entender el desarrollo que su química ha experimentado hasta la actualidad.

Uno de los principales obstáculos para el uso de los fullerenos en la química médica y en la ciencia de los materiales, campos en los cuales se centra su aplicación, es su escasa solubilidad en agua y en la mayoría de los disolventes orgánicos. Su

funcionalización química, además de incrementar la solubilidad, puede dar lugar a la formación de híbridos con propiedades físico-químicas diferentes y, de esta forma, incrementar las aplicaciones de este alótropo del carbono. ⁽²⁾ La naturaleza química de los fullerenos permite su conjugación con diferentes fragmentos de interés químico o biológico, por lo que la funcionalización del C₆₀ continúa siendo interés en el ámbito científico con el objetivo de obtener derivados que muestren propiedades novedosas, así como que incrementen su solubilidad.

Las reacciones de ciclopropanación sobre el C₆₀ han sido unas de las más estudiadas y las que han conducido a un importante número de derivados, ya que casi cualquier fragmento molecular puede ser enlazado covalentemente al fullereno mediante una cicloadición. Esta metodología es conocida como la reacción de Bingel-Hirsch y es la forma más eficiente de sintetizar metanofullerenos. ⁽³⁾

Los derivados de fullerenos han sido empleados con diferentes aplicaciones, desde el desarrollo de dispositivos fotovoltaicos hasta potenciales inhibidores virales. ^(4,5) Aunque los derivados del fullereno preparados hasta el momento muestran buenos rendimientos en dispositivos fotovoltaicos, la síntesis de nuevos materiales que originen celdas más eficientes es todo un reto. Además, el desarrollo de nuevas moléculas con estructuras y propiedades únicas pueden conducir al desarrollo de potenciales fármacos revolucionarios para ser empleados en el tratamiento de enfermedades no tratables, y a su vez contribuir a minimizar la resistencia a los medicamentos clásicos.

El C₆₀ se ha unido covalentemente a esteroides con el objetivo fundamental de disminuir su carácter hidrófobo, y se ha comprobado que el fragmento esteroide le confiere al conjugado una solubilidad adecuada en fluidos biológicos, convirtiéndolos en moléculas biocompatibles. ⁽⁶⁾ Debido a que se reporta la existencia de conjugados fullerénicos con esteroides o con azúcares que muestran interesantes propiedades químicas, físicas y biológicas, es de interés generar estrategias sintéticas orientadas a la diversidad que permitan obtener híbridos moleculares donde esteroides y azúcares estén presentes en un solo sistema molecular que incluya además al [60]fullereno.

Esta investigación tiene como objetivos obtener malonatos mono y di sustituidos con esteroides, y monosacáridos como precursores en la obtención de híbridos fullerénicos, utilizando la reacción de ciclopropanación de Bingel-Hirsch; emplear diferentes técnicas espectroscópicas y analíticas que permitan la adecuada caracterización de los monoadductos sintetizados así como determinar sus propiedades termogravimétricas, electroquímicas y de agregación en agua; y realizar estudios teóricos para predecir propiedades estructurales y físico-químicas de los híbridos sintetizados y estudiar su potencial uso en celdas fotovoltaicas orgánicas y como

inhibidores de las proteasas del VIH-1 y el SARS-CoV-2 mediante acoplamiento molecular.

MÉTODOS

El trabajo experimental se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad de la Habana y en Departamento de Química Orgánica de la Universidad Complutense de Madrid. Los cálculos teóricos se realizaron en Laboratorio de Química Computacional y Teórica, Facultad de Química. La investigación se llevó a cabo en el periodo comprendido entre 2018-2023.

Se describe fundamentalmente un método de síntesis para la obtención de los híbridos esteroidales mediante una adaptación de la reacción de Bingel-Hirsch. Para esto se disolvió el fullereno (C₆₀, C₇₀ o H₂@C₆₀) en 50 mL de tolueno anhidro. A la disolución resultante se le añadió el correspondiente malonato preformado que contiene el esteroide y el azúcar correspondientes y el tetrabromuro de carbono en cantidades equimoleculares. La mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo y se adicionó gota a gota el DBU (1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno). Transcurrida 1 h de reacción se adicionó agua para eliminar la DBU.

La purificación del producto se realizó mediante cromatografía de columna, con el empleo de disulfuro de carbono y diclometano o cloroformo para eluir cada monoadducto. La elucidación estructural de los compuestos sintetizados en este trabajo (híbridos de fullerenos, conjugados e intermedios sintéticos), fueron realizadas a partir del análisis de los datos espectroscópicos de RMN (1D y 2D) de 700 MHz y espectrometría de masas de alta resolución.

Para realizar los cálculos teóricos a los híbridos fullerénicos sintetizados se generaron los modelos de los compuestos con el programa avogadro. Las estructuras se optimizaron al nivel de teoría DFT-PBE, con la base 6-311G (d, p) y la corrección de dispersión D3(BJ). A partir de las estructuras optimizadas se generaron los mapas de potencial electrostático. El logP se calculó usando XLOGP2 v3.2.0. ⁽⁷⁾ El área superficial accesible por el disolvente (SASA) se calculó utilizando el algoritmo FreeSASA 2.0.3. ⁽⁸⁾ El índice de hidrofiliidad (Hy) y el área topológica polar superficial (TPSA) fueron calculados por el servidor *web* BioTriangle. ⁽⁹⁾ Se determinaron las energías de los estados excitados y de transferencia de carga de los complejos de los híbridos fullerénicos con un oligómero de tiofeno de 10 unidades con la aproximación CNDOL (del inglés *Complete Neglect of Differential Overlap*). ⁽¹⁰⁾

Las simulaciones de acoplamiento molecular se realizaron con el programa AutoDock Vina 1.1.2 mediante el algoritmo de Lamarckian (LGA). Se emplearon como enzimas descargadas del banco de datos de proteínas la proteasa del

VIH-1 (código PDB: 5COP) y la proteasa principal del SARS-CoV-2 (Mpro con código PDB: 7JU7).

RESULTADOS

La obtención de sistemas híbridos a partir de la conjugación del [60]fullereno a biomoléculas, es una vía para disponer de derivados más solubles y con una mayor biodisponibilidad. Teniendo en cuenta la experiencia y los resultados de nuestro grupo de investigación en la funcionalización de fullerenos para incrementar su solubilidad, en esta investigación, se diseñaron moléculas basadas en fullerenos con potenciales aplicaciones en la química médica y de los materiales.^(11,12) La obtención de novedosos híbridos de fullerenos y el estudio de sus propiedades y potenciales aplicaciones, desde una investigación básica, aportan nuevos conocimientos a la química de estas nanoformas del carbono. La metodología empleada para la obtención de los híbridos se representa en la figura 1.

En la figura 1 se observa que los esteroides fueron funcionalizados con derivados del ácido malónico y se obtuvieron malonil esteroides, conjugados esteroidales y ácidos 3-oxopropanoicos. Estos últimos fueron acoplados a mono-

sacáridos para originar una familia de conjugados con estas moléculas. Como última etapa ocurrió la unión covalente al fullereno y se generan los monoadductos correspondientes. Además, se sintetizaron los primeros derivados esteroidales del $H_2@C_{60}$ y del C_{70} , y se estudia la ciclopropanación regioselectiva del C_{70} mediante las condiciones de Bingel-Hirsch. La elucidación estructural de los híbridos, conjugados e intermedios sintéticos, fueron realizadas a partir del análisis de los datos espectroscópicos de RMN (1D y 2D) de 700 MHz y espectrometría de masas de alta resolución. La estructura de los monoadductos se confirma al emplear la técnica MALDI-TOF. Para todos los compuestos se aprecia un pico con relación de m/z igual al ion molecular protonado o desprotonado correspondiente al ion molecular fragmento molécula.

Con el empleo de cálculos teóricos se determinó el primer derivado esteroidal del [60]fullereno con potenciales aplicaciones como aceptor de electrones para el diseño de dispositivos fotovoltaicos orgánicos y una familia de moléculas como potenciales inhibidores de proteasas virales. Los resultados experimentales de las propiedades térmicas, de agregación en agua y electroquímicas junto a los estudios

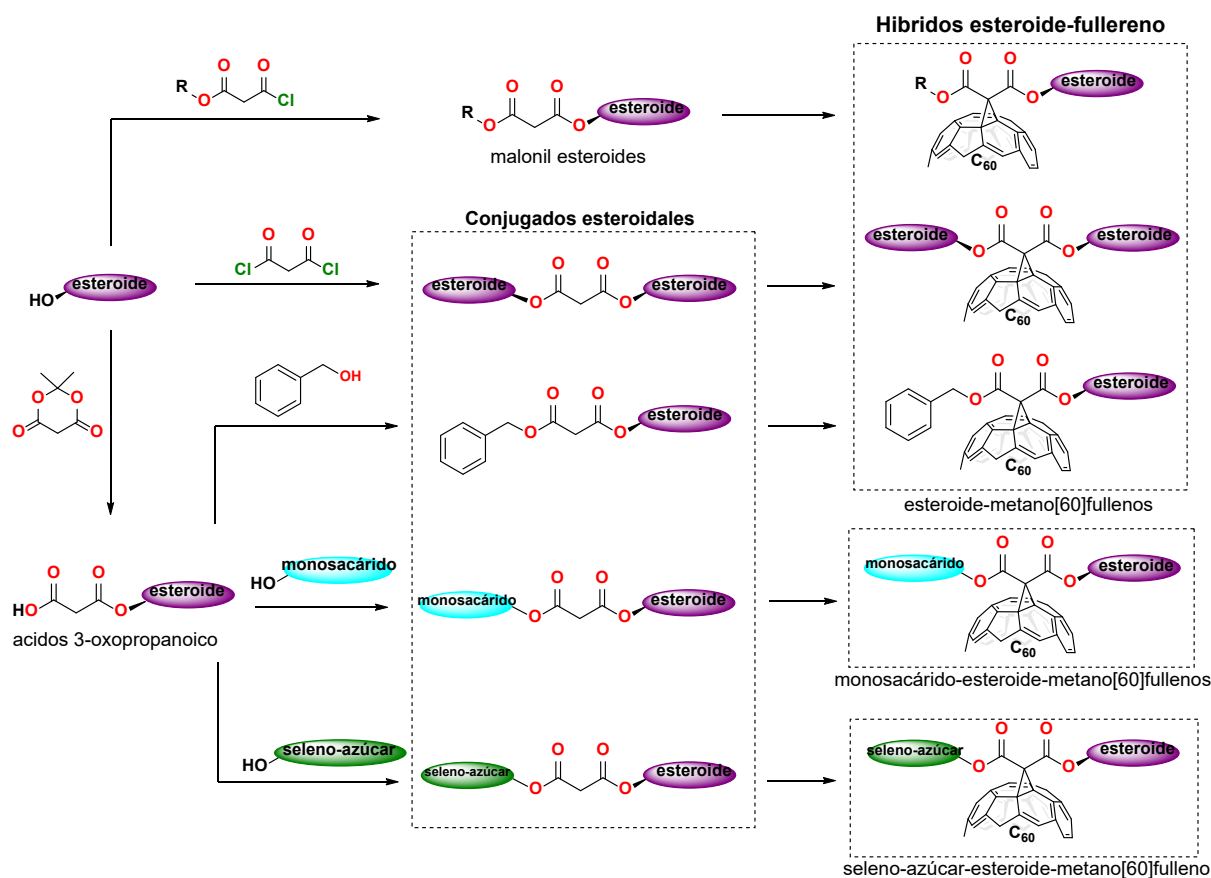


Fig. 1. Estrategia de síntesis de los híbridos metano[60]fullerenos

teóricos representaron un punto de partida para la búsqueda de futuras aplicaciones prácticas en esta temática.

DISCUSIÓN

La funcionalización del [60]fullereno se realizó mediante una cicloadición [2+1], empleando las condiciones de reacción de la ciclopropanación de Bingel-Hirsch. ⁽³⁾ Para esto se disolvió el C60 y el malonato convenientemente funcionalizado en tolueno, en presencia de tetrabromuro de carbono como agente halogenante y DBU (1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno) como base (figura 2).

La formación de los monoadductos 3a-i ocurrió con un cambio de coloración de púrpura a marrón en la mezcla de reacción. Transcurridas 2 horas se detuvo la reacción, al observar por cromatografía de capa delgada (CCD) y cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) la formación de especies más polares que el monoadducto. La purificación se realizó mediante cromatografía de columna a media presión, donde se utilizó disulfuro de carbono para separar el C60 que quedó sin reaccionar y diclorometano o cloroformo para eluir el monoadducto. Los rendimientos obtenidos fueron de 70 %-80 %.

También fue de interés extender la metodología de Bingel-Hirsch a un sistema endoédrico como el H2@C60 para evaluar

la influencia de una molécula encapsulada en la reactividad. El híbrido obtenido (3j) por ciclopropanación entre el malonato que contiene el esteroide natural deshidroepiandrosterona (DHEA) y el H2@C60, se obtuvo con un rendimiento del 76 %.

En contraste con el [60]fullereno, los fullerenos de mayor número de átomos de carbono presentan una menor simetría, que conduce a una química más compleja. Por ello, se decidió estudiar la reacción de ciclopropanación sobre una superficie no simétrica como el C70. La reacción se realizó en las mismas condiciones descritas para los híbridos del C60, y con el empleo del malonato de la DHEA (1d) se logró obtener un monoadducto a las 2 h de reacción, véase la figura 3A. En esta reacción se obtuvo como único monoadducto, el isómero α (3k), lo cual clasifica a la reacción como sitioselectiva. La formación del isómero α fue demostrado por el análisis de su espectro UV-visible (figura 3B) donde se observan 2 bandas de absorción centradas en 400 nm y 465 nm, respectivamente, las cuales son correspondientes a transiciones electrónicas π - π^* y n - π^* de los monoadductos α -[6,6]-cerrados del [70]fullereno.

Estudios de propiedades teóricas-experimentales

La unión covalente de malonatos funcionalizados al fullereno modificó la distribución del potencial electrostático en

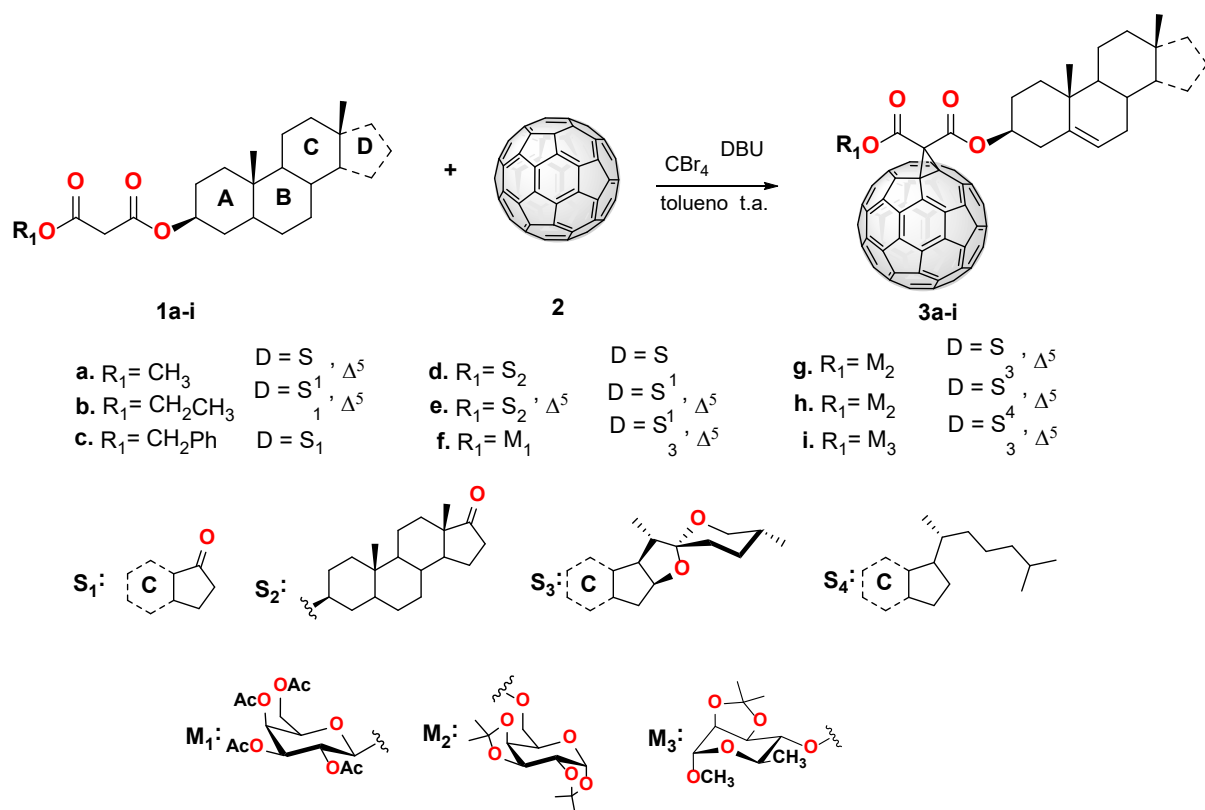


Fig 2. Obtención de híbridos metanofullerenos 3a-i

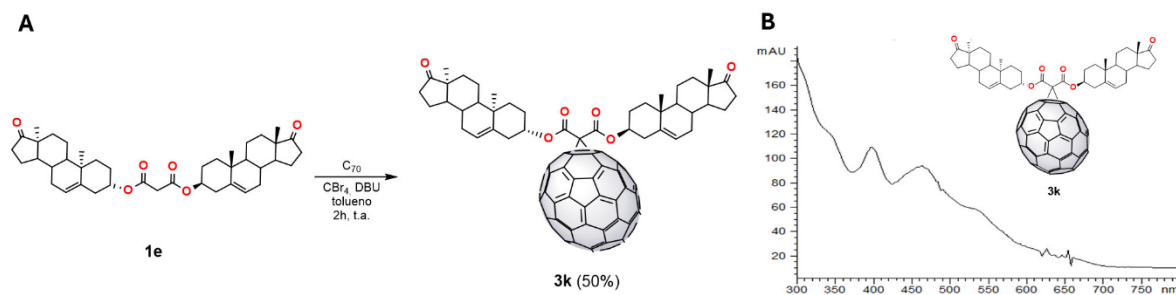


Fig. 3. A) Síntesis del metano[70]fullereno 3k con el empleo de la ciclopropanación de Bingel-Hirsch; B) Espectro UV del híbrido 3k

3 regiones bien definidas. En este sentido, el potencial negativo se asoció principalmente con los átomos de oxígeno. Las regiones positivas estaban ubicadas en el esqueleto esteroide y en los grupos metilos de los monosacáridos, y la mayoría de las regiones no cargadas se distribuyen a lo largo de la molécula. De esta manera se predice una mejora del carácter lipofílico de los híbridos, haciéndolos más solubles en disolventes poco polares y medios biológicos. Por lo tanto, considerando estos resultados, se espera que estas moléculas híbridas puedan ser capaces de penetrar a través de las membranas lipídicas y la barrera hematoencefálica, lo cual sería de suma importancia para futuras aplicaciones biológicas.⁽¹³⁾

La predicción de las propiedades de absorción, distribución, metabolismo y de excreción (ADME) de las moléculas orgánicas, desempeña un papel fundamental en el proceso de descubrimiento de fármacos. Es posible hacer estimaciones preliminares de la permeabilidad de las moléculas orgánicas en función de sus estructuras moleculares. Las propiedades físico-químicas examinadas fueron la lipofilidad ($\log P$), el área polar superficial (PSA), SASA y el índice de hidrofiliidad (Hy). Los valores calculados que están en el rango requerido indican es posible que estas moléculas híbridas puedan penetrar a través de las membranas lipídicas y atravesar la barrera hematoencefálica, lo que sería de suma importancia para las posibles aplicaciones biológicas.^(13,14)

Las características morfológicas de este compuesto en medio acuoso pueden resultar interesantes si se tiene en cuenta la potencial aplicación futura de estos derivados fullerénicos en la química médica. Por este motivo, se estudiaron las propiedades de agregación en agua de híbridos derivados de la epiandrosterona y la deshidroandrosterona mediante micrografías de transmisión electrónica (TEM). Los derivados se escogieron para analizar la influencia del número de esteroides, así como la naturaleza del fullereno en la morfología de los agregados. En general, las imágenes de TEM de todas las nanopartículas mostraron ser sistemas polidispersos y mayoritariamente esféricos, con

ligeros rasgos angulares. El análisis morfológico mediante TEM permitió comprender mejor la influencia de las distintas subunidades estructurales en la auto-organización. En la figura 4 se muestran como ejemplos las imágenes obtenidas de los híbridos 3a, 3c, 3d y 3e.

Los datos obtenidos de la microscopía (TEM) muestran que las moléculas de 3c tienden a auto-organizarse en vesículas esféricas con ligeras desviaciones angulares (ver figura 4 A). Además se observó la presencia de dominios cristalinos (ver figura 4 B), análogos a los descritos para el PC61BM. Estos dominios cristalinos en un material incrementan los rendimientos de los dispositivos fotovoltaicos, debido a que aumentan la afinidad electrónica de los derivados de fullereno en un rango de ~ 100 mV-200 mV lo que podría constituir una potencial aplicación de este híbrido.⁽¹⁵⁾

Por otra parte, en el voltamograma del derivado 3c se observaron 4 pasos de reducción. Se obtienen 2 pasos de reducción reversibles bien definidos mientras que el tercer y cuarto paso de reducción son químicamente irreversibles, como consecuencia de la reacción de retrocicloaddición debido a la escisión de 1 de los enlaces [6,6] del C60 y el agregado orgánico. Los potenciales de reducción de 3c y PC61BM son inferiores respecto al C60, como consecuencia de la saturación de un doble enlace durante la formación del aducto. Este proceso conduce a un aumento de la energía del LUMO, así como a una disminución de la afinidad electrónica de ambos materiales en comparación con el [60]fullereno. Además, el compuesto 3c exhibe una mejor capacidad como aceptor de electrones que el PC61BM, siendo la diferencia entre ellos de 79 mV en el E11/2, red, (figura 5).

La estabilidad térmica del híbrido 3c fue evaluada por el análisis termogravimétrico donde se aprecia que las pérdidas de peso están por encima de los 300 °C, como se observa en el termograma de la figura 4. Si se tiene en cuenta que los paneles solares suelen alcanzar temperaturas superiores a (65-85) °C, este material presenta la estabilidad térmica necesaria para los dispositivos fotovoltaicos orgánicos.

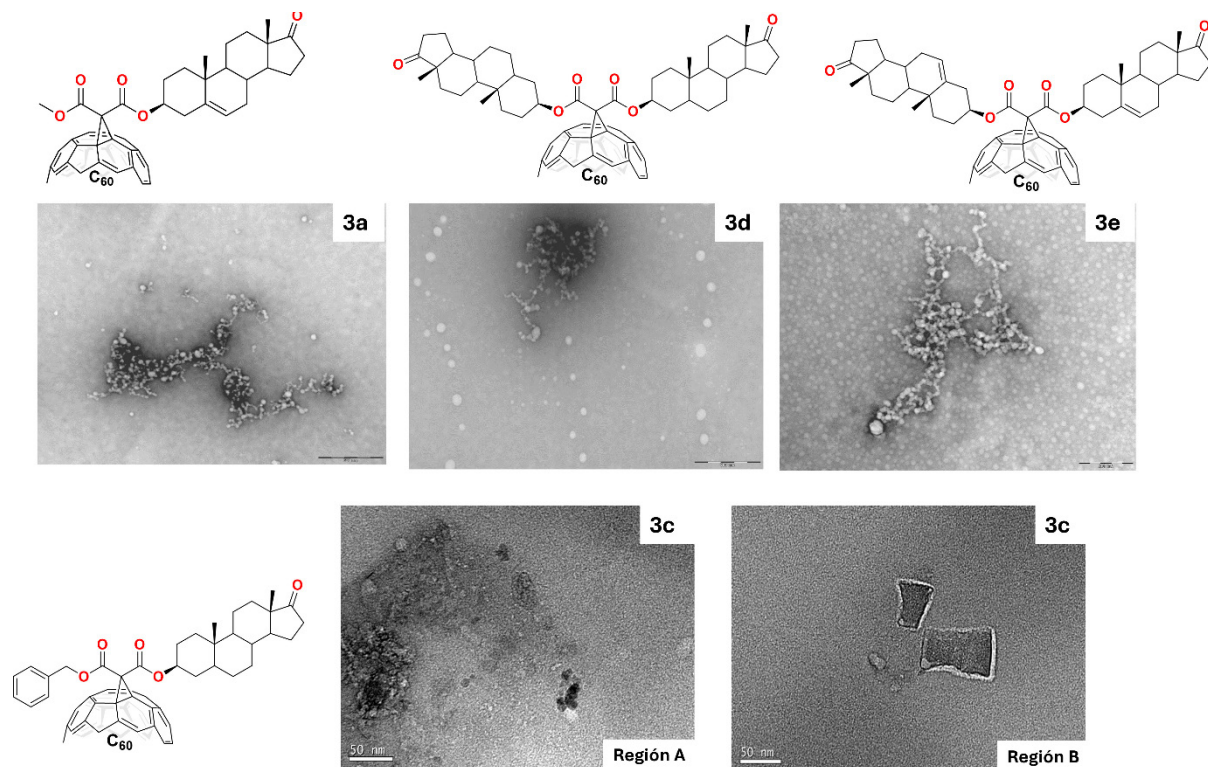


Fig. 4. Imágenes representativas de micrografías de transmisión electrónica (TEM) de los híbridos 3a (A), 3d (B), 3e (C) y 3c (D)

Estos resultados permiten inferir que 3c podría tener un potencial uso en los dispositivos fotovoltaicos, por lo que se llevó a cabo un estudio teórico utilizando el método CNDOL, para analizar la naturaleza de las interacciones de 3c y el PC61BM con un oligómero de 10 unidades de tiofeno, empleado en la capa activa de las celdas solares orgánicas.⁽¹⁰⁾ Las estructuras optimizadas del complejo 3c-oligómero se optimizaron a nivel DFT con el empleo del funcional PBE y la base 6-311G(d,p). La geometría del oligómero de tiofeno mostró una alternancia en la posición de los monómeros de tiofeno, que no se ve afectada por la presencia de 3c. La conformación en la que el oligómero se encontraba extendido e interactuaba con el esqueleto esteroideal (3c-oligómero B) resultó ser ligeramente más estable. Las interacciones electrostáticas, particularmente las interacciones π - π y H- π , son los principales factores que gobiernan esta orientación. Las energías de interacción calculadas para el 3c-oligómero (-29,65 kcal/mol) y para el PC61BM-oligómero (-26,50 kcal/mol) sugieren una mayor fortaleza de interacción con el derivado esteroideal.

La fotoexcitación del complejo provoca una transferencia de electrones en el sistema dependiendo de la estructura supramolecular. Por lo tanto, los estados excitados de menor energía pueden originar una transferencia de carga del donante al aceptor. Los mapas de carga electrónica respecto al esta-

do base de los 3 primeros estados excitados de los complejos 3c-oligómero y PC61BM-oligómero se muestran en la figura 6.

Para el complejo 3c-oligómero la excitación al estado S1 corresponde principalmente a una transferencia electrónica HOMO \rightarrow LUMO del 52 %, y para el PCBM/oligómero de un 70 %. El primer estado excitado muestra un ligero carácter de transferencia de carga desde el oligómero donante al 3c. Para 3c-oligómero se observó este carácter a través de los 3 primeros estados excitados, el más bajo en torno a 2,73 eV. De esta forma las cargas tienden a deslocalizarse en todo el complejo, abriendo la posibilidad de procesos de disociación de un excitón, donde se obtiene que la carga se separa aún en los estados inicialmente excitados.

También se estudió la interacción de los derivados fullerénicos sintetizados frente a la proteasa del VIH-1 (PR) y la proteasa principal del SARS-CoV-2 (Mpro), a partir del análisis de los modos de unión y de la energía de los diferentes complejos ligando-receptor. En el análisis además se tuvieron en cuenta el [60]fullereno, el [70]fullereno y el H2@C60 sin funcionalizar, así como los ligandos de cristalización de las enzimas, Duranavir y Masitinib, respectivamente.

Para la PR en los mapas de hidrofobicidad de la enzima se observa, en marrón, que la zona de interacción del fragmento del C60 coincide en todos los casos con la zona de

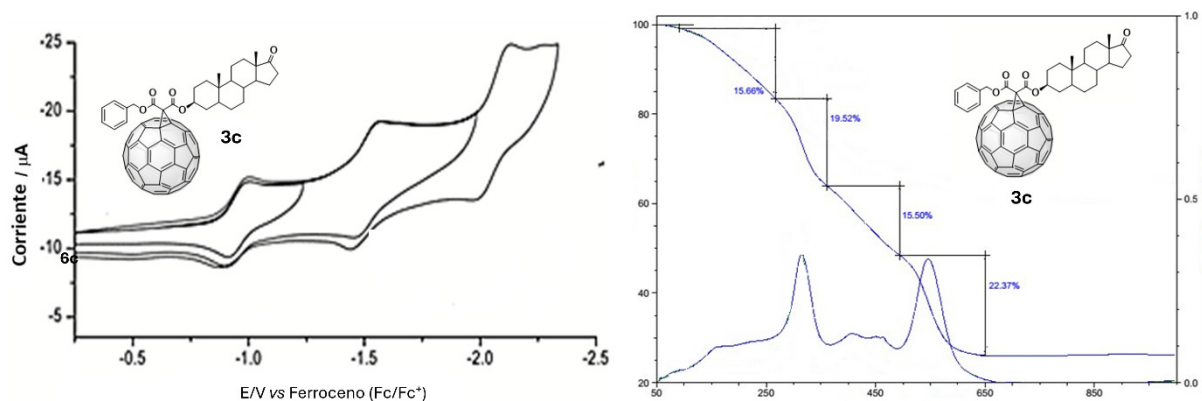


Fig. 5 Voltamograma cíclico en THF y perfil termogravimétrico de 3c

mayor hidrofobicidad de la cavidad. El C70, al presentar un mayor volumen, no coincidió la región de interacción con la del C60, pero la funcionalización con el fragmento malónico lo reposicionó en el mismo sitio del anterior. Tanto los monosacáridos como los esteroides interactúan con los diferentes residuos, pero estos no modifican de manera apreciable la interacción del fragmento fullerénico con la enzima. En cambio, para los complejos con la Mpro, a diferencia de los resultados obtenidos con la PR, se observó que la interacción con los residuos de la cavidad de la enzima se establece a través del esqueleto esteroidal y por los diferentes sustituyentes, y en menor medida por el C60. La particular forma de bolsillo poco hidrofóbico favorece la interacción con los grupos polares de los híbridos, quedando expuesta en todos los casos la unidad de fullereno en la superficie (figura 7).

En la PR se presentan interacciones del tipo π -anión con el residuo ASP-25, originada entre la superficie del fullereno y el grupo carboxilato. Además, hay interacciones comunes con otros residuos claves como Asp-30, Met-46, Gly-48 e Ile-50. En uno de los híbridos se identificó una interacción con el residuo Gly-27 a través del grupo hidroxilo de la L-ramnosa.

El acoplamiento molecular para la Mpro mostró que todos los híbridos forman al menos un enlace de hidrógeno con los residuos de la enzima. Estas interacciones con los residuos ocurren a través de los grupos carbonilo y éter del malonato espaciador y por los grupos amino y carboxilo de los monosacáridos como de los esteroides. También en todos los complejos se observaron interacciones de van der Waals y π -H con los residuos His-41 y la Cys-145. La incorporación de grupos protectores en los monosacáridos como

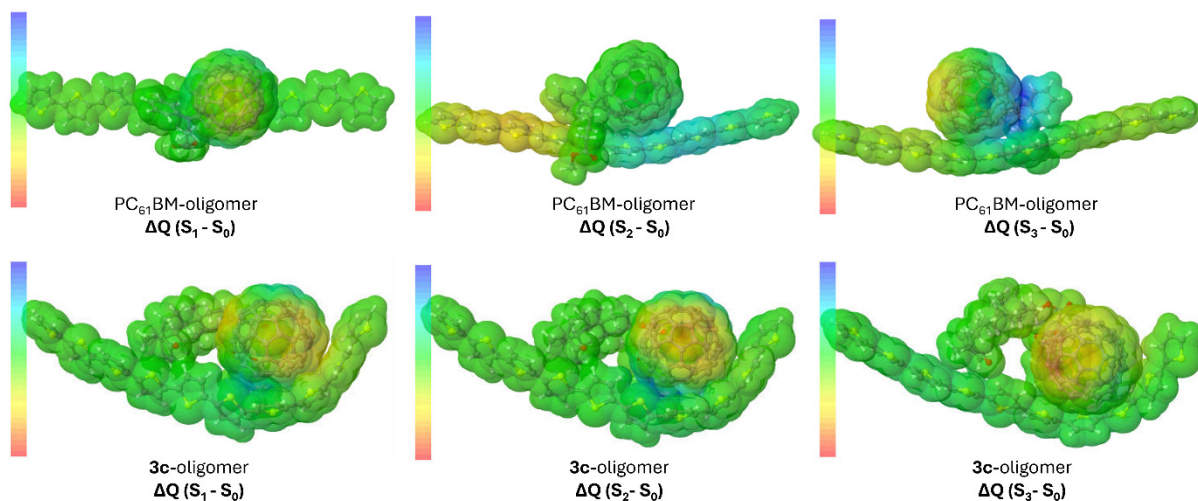


Fig. 6. Mapas de carga electrónica calculados para los estados excitados S_1 , S_2 y S_3 con respecto al estado base S_0 de los complejos de 3c-oligómero y PC₆₁BM-oligómero al nivel CNDOL

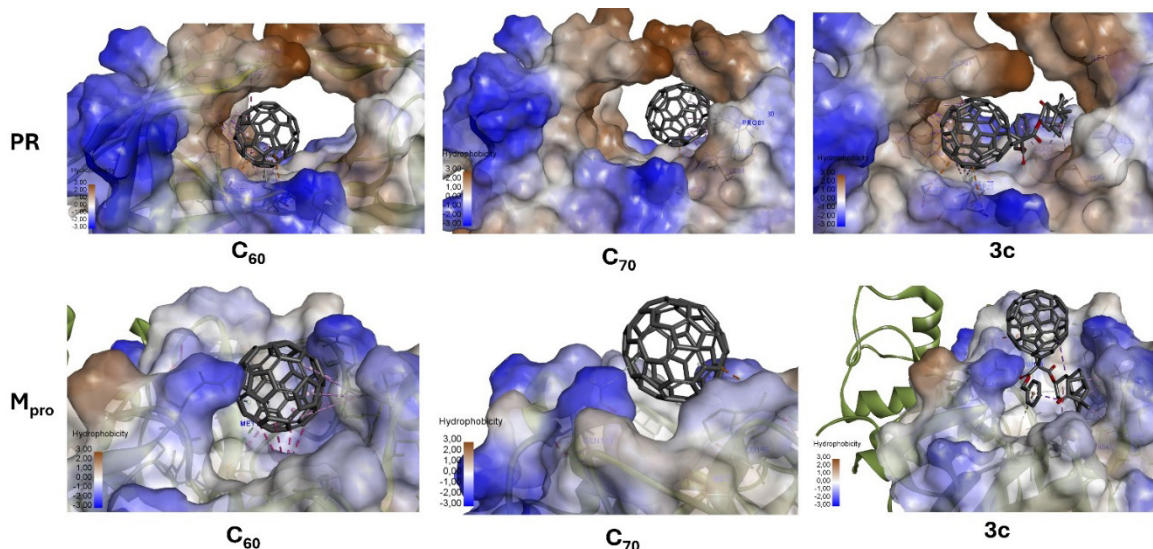


Fig. 7. Representación tridimensional del modo de unión de tres ligandos fullerénicos representativos obtenidos mediante acoplamiento molecular para la PR y la Mpro

el isopropilideno y el acetato, permitió la formación de enlaces de hidrógeno con la Cys-145.

El diseño de potenciales inhibidores que contengan fragmentos hidrofóbicos como los fullerenos y los esteroides, e hidrofílicos como los azúcares, los convierte en versátiles ligandos para proteasas virales. La naturaleza anfipática de estos híbridos, permite exponer la región de la molécula que favorezca la mayor afinidad por los residuos, así como, se puede modular la hidrofiliicidad de los mismos por la eliminación de grupos protectores. Si bien los derivados sintetizados presentan potenciales aplicaciones como inhibidores de las proteasas estudiadas, estos resultados preliminares deben verificarse mediante ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Conclusiones

La estrategia sintética basada en la reacción de ciclopropanación [2+1] entre un malonato disustituido con el [60] fullereno constituye un procedimiento eficiente para la obtención de metano[60]fullerenos híbridos, así como de híbridos esteroidales del C₇₀ y del H₂@C₆₀. Los métodos espectroscópicos y analíticos empleados son adecuados para la determinación de forma inequívoca de la estructura química de los monoadductos sintetizados. Las propiedades estudiadas indican que los híbridos obtenidos pueden ser utilizados en diversas aplicaciones para en la química médica y en la ciencia de los materiales. Los cálculos teóricos realizados a nivel DFT-PBE permitieron generar las conformaciones más estables para cada uno de los híbridos. Las propiedades físicas determinadas por métodos experimentales, junto a los

resultados teóricos obtenidos, validan a 3c como el primer material híbrido análogo al PC₆₁BM del tipo fullereno-esteroide, con potencial uso como aceptor de electrones en dispositivos fotovoltaicos orgánicos. El método de acoplamiento molecular predijo que los híbridos sintetizados pueden ser potenciales inhibidores de las proteasas del VIH-1 y del SARS-CoV-2, lo que los hace prometedores candidatos para estudios posteriores en terapias antivirales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Smalley RE. Discovering the Fullerenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1997;36:1594-1601.
- Illescas BM, Pérez-Sánchez A, Mallo A, Martín-Domenech A, Rodríguez-Crespo I, Martín N. Multivalent cationic dendrofullerenes for gene transfer: synthesis and DNA complexation. *J. Mater. Chem. B.* 2020;8:4505-15.
- Bingel C. Cyclopropanierung von Fullerenen. *Chem. Ber.* 1996;26:1957-9.
- Elumala NK, Uddin A. Open circuit voltage of organic solar cells: an in-depth review. *Energy Environ. Sci.* 2016;9:391-410.
- Piao-Yang X, Xiao-Qing L, Wei-Guang C, Ling-Long D, Yuan-Zhi T, Qianyan Z, Su-Yuan X, Lan-Sun Z. Progress in Antiviral Fullerene Research. *Nanomaterials*, 2022;12:2547.
- MacFarland D, Zhang J, Zhou Z, Lenk RP, Wilson, S.R. U.S. Pat. Appl. Publ. US 2008214514 A1 20080904, 2008.
- Cheng T, Zhao Y, Lin F, Wang R, Lai L. Computation of octanol-water partition coefficient by guiding an additive model with knowledge. *J. Chem. Inf. Model.* 2007;47:2140-8.
- Mitternacht S. FreeSASA: An Open Source C Library for Solvent Accessible Surface Area Calculations, F1000 Research. 2016;5:189.

9. Dong J, Yao ZJ, Wen M, Zhu MF, Wang NN, Miao HY, Lu AP, Zeng WB, Cao DS. BioTriangle: A Web-Accessible Platform for Generating Various Molecular Representations for Chemicals, Proteins, DNAs/RNAs and Their Interactions. *J. Cheminform.* 2016;8:34.
10. Montero LA, Alfonso L, Alvarez JR, Perez E. *Int. J. Quantum Chem.* 1990;37:465-83.
11. Coro J, Rodríguez H, Rivero DG, Suárez M, Molero D, Herranz MA, Martínez-Alvarez R, Filippone S, Martín N. Functional Chimeras: New Bingel–Hirsch-Type Steroid–Fullerene Hybrids. *Eur. J. Org. Chem.* 2009;23:4810-7.
12. Almagro L, Hernández-Castillo D, Ortiz O, Alonso D, Ruiz A, Coro J, Herranz MA, Molero D, Martínez R, Maroto E, Filippone S, Suárez M, Martín N. Steroid-Fullerene Hybrids from Epiandrosterone: Synthesis, Characterization and Theoretical Study. *Eur. J. Org. Chem.* 2018;2018:4512-22.
13. Wong CW, Zhilenkov AV, Kraevaya OA, Mischenko DW, Troshin PA, Hsu SH. Toward Understanding the Antitumor Effects of Water-Soluble Fullerene Derivatives on Lung Cancer Cells: Apoptosis or Autophagy Pathways?. *J. Med. Chem.* 2019;62:7111-25.
14. Bjelakovic MS, Kop TJ, Baosic R, Zlatovic M, Zekic A, Maslak V, Milic DR. Electrochemical, theoretical, and morphological studies of antioxidant fullerosteroids. *Monatsh. Chem.* 2014;145:1715-25.
15. Jamieson FC, Buchaca E, McCarthy T, Heeney M, Stingelin N, Durrant JR. Fullerene crystallisation as a key driver of charge separation in polymer/fullerene bulk heterojunction solar cells *Chem. Sci.* 2012;3:485-92.

Recibido: 10/07/2024
Aprobado: 10/09/2024

Agradecimientos

Los autores agradecen a Ma. Ángeles Herranz Austillo, Dolores Molero Vilchez, Blanca Tolón Murgía, Roberto Martínez Álvarez, Fernando Albericio Palomera, Orlando Ortiz Rodríguez, Enrique Maroto Martínez, Yasujiro Murata, Fiorella Ortiz Mosquera, William Cáceres Hernández por su colaboración en el trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses entre ellos, ni con la investigación presentada, ni con la institución que representa.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Reinier Lemos García, Luis E. Almagro Rodríguez,

Margarita Suárez Navarro

Curación de datos: Reinier Lemos García, Luis E. Almagro Rodríguez, Kamil Makowski, Hortensia Rodríguez Cabrera, Yoana Pérez Badell, Margarita Suárez Navarro

Análisis formal: Reinier Lemos García, Luis E. Almagro Rodríguez, Margarita Suárez Navarro

Adquisición de fondos: Nazario Martín León, Hortensia Rodríguez Cabrera, Margarita Suárez Navarro

Investigación: Reinier Lemos García, Luis E. Almagro Rodríguez, Kamil Makowski, Hortensia Rodríguez Cabrera, Yoana Pérez Badell, Margarita Suárez Navarro

Metodología: Margarita Suárez Navarro, Nazario Martín León

Recursos: Margarita Suárez Navarro, Nazario Martín León

Supervisión: Margarita Suárez Navarro

Visualización: Reinier Lemos García, Kamil Makowski, Hortensia Rodríguez Cabrera, Yoana Pérez Badell, Margarita Suárez Navarro

Redacción-borrador original: Reinier Lemos García, Luis E. Almagro Rodríguez, Margarita Suárez Navarro

Redacción-revisión y edición: Reinier Lemos García, Luis E. Almagro Rodríguez, Margarita Suárez Navarro

Financiamientos

Soporte financiero del Ministerio Español de Ciencia e Innovación

(Proyectos PID2020-114653RB-I00 y PID2020-115120GB-I00), PNCB del Ministerio de Educación Superior, Cuba (P223LH-001-059), y al Proyecto Interno de Yachay Tech, Ecuador (CHEM20-08) "Theoretical and Morphological studies of C60 derivatives".

Cómo citar este artículo

Reinier Lemos, Luis E. Almagro, Margarita Suárez, Nazario Martín, Kamil Makowski, Hortensia Rodríguez. Yoana Pérez-Badell, Diseño de nuevos híbridos de fullerenos decorados con fragmentos moleculares de relevancia química y biológica. *An Acad Cienc Cuba [internet]* 2024 [citado en día, mes y año];14(4):e1644. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1644>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).

© Los autores, 2024.

