

FULLERENOS “A LA CARTA”, CATÁLISIS ASIMÉTRICA ASISTIDA POR METALES Y LIGANDOS QUIRALES

Margarita Suarez Navarro

Resumen

La quiralidad en los fullerenos es un aspecto de gran importancia en la ciencia de los materiales y en la química médica. En este trabajo nosotros reportamos los resultados que hemos obtenido relacionados con la síntesis diastereo- y enantioselectiva de pirrolidinofullerenos (los derivados fullerénicos más estudiados), las que se producen con altos rendimientos y en condiciones muy suaves, a bajas temperaturas. La combinación de un metal y un ligando quiral permite dirigir la cicloadición del fullereno (C_{60} o C_{70}), primer dipolarofilo no coordinante utilizado en estas reacciones, a una de las enantiofaces de los yluros de azometinos N-metalados. Hemos probado que la metodología que describimos es general abre el camino para la preparación de nuevos y versátiles derivados de fullerenos quirales.

Palabras clave: fullerenos, síntesis estereodivergente, ligandos quirales.

FULLERENES “A LA CARTE”, ASYMMETRIC CATALYSIS ASSISTED BY METALS AND CHIRAL LIGANDS

Abstract

Fullerene chirality is an important issue of paramount interest in fields such as materials science and medicinal chemistry. Here, we report our results on the diastereo- and enantioselective catalytic synthesis of chiral pyrrolidinofullerenes (the most widely studied fullerene derivatives), which proceeds in high yields under very mild conditions at low temperatures. The combination of a particular metal and a chiral ligand complex is able to direct the cycloaddition of fullerenes (C_{60} or C_{70}), the first non-coordinating dipolarophiles used in such reactions, to opposite enantiofaces of N-metallated azomethine ylides. This methodology has proven to be quite general, and paved the way to the preparation of new and versatile chiral fullerene derivatives.

Keywords: fullerenes, stereodivergent synthesis, chiral ligands.

Introducción

El átomo de carbono ha sido uno de los elementos químicos más empleados por la humanidad a lo largo de su historia. Es el elemento más próximo al ser humano, siendo esencial para la aparición de la vida en nuestro planeta y estando presente en una gran cantidad en nuestro cuerpo.

En 1985 se produjo uno de los descubrimientos más importantes de la historia de la Química que involucraba al átomo de carbono. En ese año, Harry Kroto, Robert Curl y Richard Smalley descubrieron la tercera forma alotrópica del carbono, a la que llamaron fullerenos.[1] Por este hallazgo, fueron galardonados con el premio Nobel de Química en 1996. El descubrimiento de los fullerenos ha tenido una intensa influencia en todos los aspectos de la química contemporánea.

Esta nueva nanoforma del carbono a diferencia de sus otros alótopos, el grafito y el diamante, presenta propiedades únicas que la hacen ser de interés para su posible empleo tanto en la ciencia de materiales,[3,4,5] como en la medicina.[5,6,7,8,9] (Figura 1)

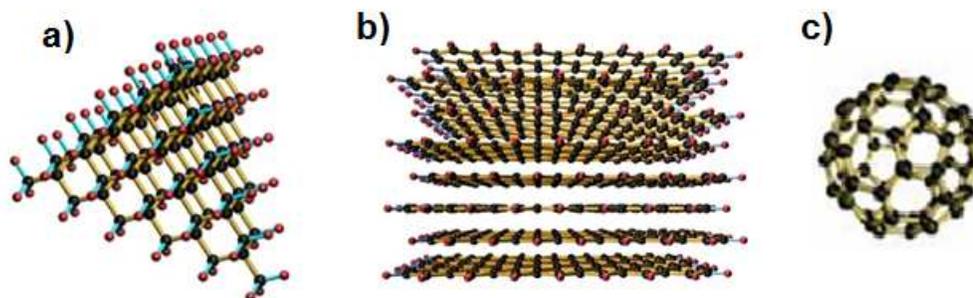


Fig. 1. a) Diamante; b) Grafito; c) [60]Fullereno.

Los fullerenos son moléculas altamente simétricas en forma de jaulas cerradas formadas exclusivamente por átomos de carbono (Figura 2). A diferencia del diamante y el grafito que forman redes reticulares de átomos de carbono con hibridaciones sp^3 y sp^2 , respectivamente, los fullerenos son moléculas discretas constituidas por un número definido de átomos de carbono.

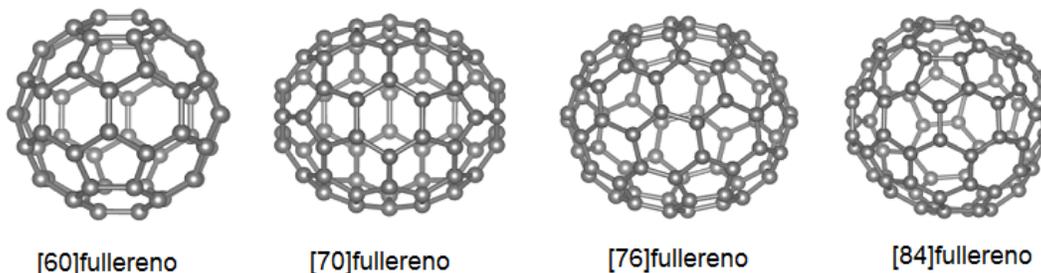


Fig. 2. Estructura de algunos fullerenos.

Un acontecimiento importante para el desarrollo de esta química se produjo en 1980, cuando Wolfgang Krätschmer y Donald Huffman, prepararon el C_{60} en cantidades

multigramo [10] posibilitando su funcionalización química y por tanto, la síntesis de nuevas y sofisticadas estructuras.

En 1991, el científico japonés Sumio Iijima realizó otro importante descubrimiento que contribuyó a la ciencia de estas nanoformas del carbono, cuando descubrió los nanotubos de pared sencilla [11] y múltiple, los cuales son estructuras en forma cilíndrica constituidas por átomos de carbono. [12] Posteriormente, en 2010, André K. Geim and Konstantin S. Novoselov, reportaron otro fascinante material basado en carbono, que nombraron como grafeno, que es un material muy fuerte y fino, formado por una lámina de un átomo de carbono de grosor. [13] Este descubrimiento los hizo acreedores en 1996 del premio Nobel de Física.

Además de las nanoformas de carbono antes mencionadas, existen otras que como los nanocuernos, las nanocebollas, las nanocopas, etc. con diferentes propiedades y potenciales usos diversos.[14] Así mismo, los fullerenos pueden combinarse con otros elementos conteniéndolos en su cavidad, dando lugar a los fullerenos endohedricos.[15]. En la Figura 3 se muestran algunas de estas estructuras.

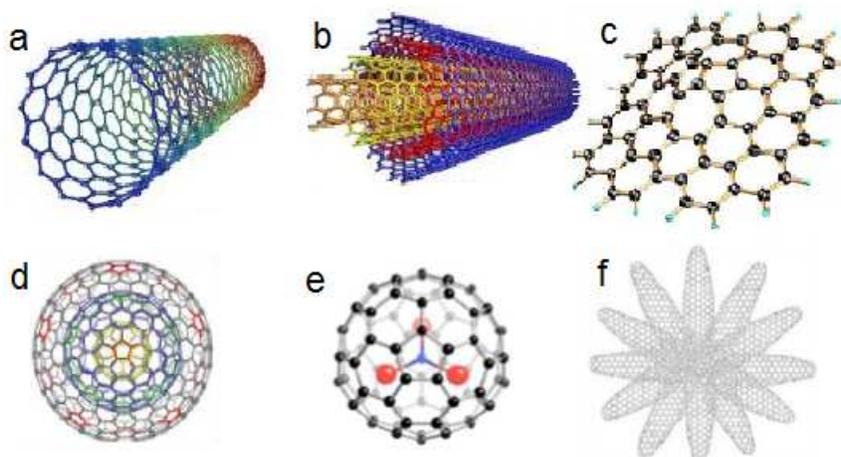


Fig. 3. Algunas nanoformas de carbono. a) nanotubo de pared simple; b) nanotubo de pared múltiple; c) grafeno; d) nanocebolla; e) fullerenos endohedricos; f) nanocorno.

La mayoría de los estudios sobre la química de los fullerenos ha sido sobre el C_{60} , el cual es la especie más abundante formada en el proceso de generación de los fullerenos por vaporización de grafito en un arco eléctrico, un proceso ampliamente empleado. El $60[\text{fullereno}]$ presenta una geometría icosaédrica (I_h) y se nombra según la nomenclatura de la IUPAC, $C_{60}(I_h)[5,6]\text{fullereno}$.

Al ser los fullerenos moléculas discretas formadas por un número concreto de átomos de carbono, pueden solubilizarse en mayor o menor proporción en algunos disolventes orgánicos tales como disulfuro de carbono, tolueno, *o*-diclorobenceno o clorobenceno y, por tanto, ser modificados químicamente [16] dando lugar a un amplio número de derivados, los cuales en general mantienen las propiedades físicas y químicas del fullereno puro.

El [60]fullereno, similar en estructura a un balón de football, está constituido por 30 dobles enlaces carbono-carbono, con geometría formada por 12 pentágonos y 20 hexágonos. Su estabilidad se justifica mediante la regla del pentágono aislado,[17] que postula que la tensión local aumenta con el número de enlaces compartidos por dos pentágonos (pentaleno), lo que conduce a moléculas menos estables. Mediante difracción de rayos-X se determinó que el C₆₀ tiene un diámetro de $7,10 \pm 0,07 \text{ \AA}$ [18] y que existen dos tipos de enlace en su estructura: los enlaces [6,6] ($1,38 \text{ \AA}$) en la unión entre dos hexágonos, y los enlaces [5,6] ($1,45 \text{ \AA}$) en la unión entre un hexágono y un pentágono (Figura 4).

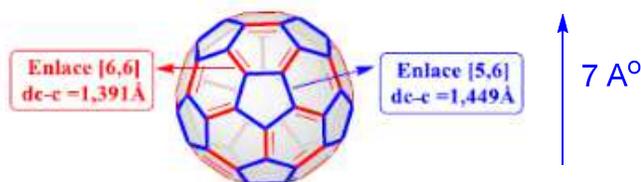


Fig. 4. Estructura [60]fullereno.

El desarrollo de una química en moléculas esféricas sobre una superficie convexa, donde los átomos de carbono tienen hibridación $sp^{2.3}$ [4] y contienen dobles enlaces altamente reactivos (treinta, para el C₆₀ o más para los fullerenos superiores C₇₀, C₈₀, etc.) constituye un escenario atrayente para el estudio de nuevas reacciones y mecanismos bajo severos constreñimientos geométricos.

Teniendo en cuenta las características estructurales que posee el C₆₀, este experimenta diferentes tipos de transformaciones químicas entre las que se encuentran las reacciones de transferencia electrónica, las reacciones de apertura y degradación y las reacciones de adición.[19] Estas últimas son las más estudiadas y las que conducen a un mayor número de derivados. Esto se debe a que la reactividad de los fullerenos es análoga a la de una poliolefina electrodeficiente con sus pares electrónicos localizados, lo que hace que sus enlaces [6,6] actúen como buenos dienófilos y puedan reaccionar con diferentes tipos de nucleófilos.[20] La adición de una molécula orgánica al [60]fullereno debido a su elevada simetría, conduce a un único monoderivado conocido como monoadducto, lo que no ocurre en el C₇₀ y en los fullerenos superiores.

Fullerenos quirales. Catálisis asimétrica en la química del fullereno.

Tan solo dos años después en que el C₆₀ y el C₇₀ estuvieran disponibles en cantidades multigramo, la separación cromatográfica de los extractos fullerénicos permitió aislar y separar en 1991 el primer fullereno quiral, el C₇₆-D₂, [21] cuyos enantiómeros se muestran en la Figura 5,

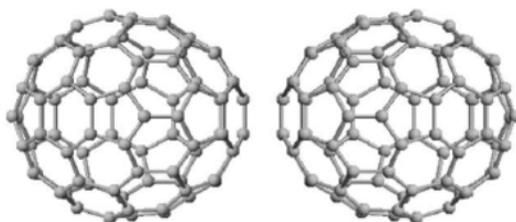


Fig. 5. Estructuras del $C_{76}-D_2$ quiral.

A partir de entonces, aparte de otros fullerenos intrínsecamente quirales, donde la quiralidad está presente en la propia estructura carbonada,[22] se han obtenido un gran número de derivados fullerénicos quirales donde la quiralidad está ocasionada por la presencia de restos orgánicos con centros estereogénicos, o por la apropiada distribución de sustituyentes aquirales en la superficie del fullereno.[23]

La preparación de enantiómeros puros se basaba en la resolución de los racematos por HPLC quiral o por el uso de materiales de partida quirales, ya que el carácter no coordinante de los dobles enlaces del fullereno han dificultado el uso del arsenal de metodologías quirales basadas en la activación de las olefinas con deficiencia electrónica.

A pesar del interés en la obtención de fullerenos quirales, a mediados de la década de 2000, eran escasos los ejemplos donde se empleaban derivados de fullerenos enantioméricamente puros, por ejemplo se reporta su uso en la síntesis inducida de polímeros helicoidales,[24] o en la obtención de inhibidores de la proteasa del VIH [25]. No obstante, estos derivados quirales son siempre obtenidos por una larga y tediosa separación cromatográfica.

Por lo tanto, como el control de la quiralidad, tanto en el ámbito de la ciencia de los materiales, donde la morfología del sólido puede estar influenciada por la presencia de centros estereogénicos, como en la biomedicina, donde la respuesta biológica puede depender del enantiómero presente, representaba uno de los retos más importantes de resolver en la ciencia de los fullerenos, se llevó a cabo 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 que dirige nuestro colega y amigo Prof. Dr. Nazario Martín León, doctor *honoris causa* por la Universidad de La Habana, tomando como base los fullerenos y dirigido a responder lo que para muchos era la cuestión fundamental de como introducir quiralidad en una variedad de fullerenos, mediante reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino N-metalados con el uso de la órgano catálisis.

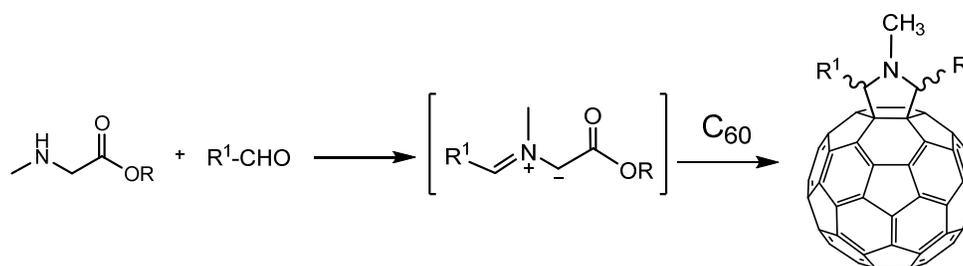
La aplicación de la catálisis permite mejorar la eficiencia de una reacción disminuyendo el consumo energético y obteniendo mayor selectividad en el producto final. En muchos casos, los catalizadores son diseñados para simular el funcionamiento enzimático, rindiendo transformaciones químicas con elevada quimio- y enantioselectividad. Esto es particularmente importante en los campos de la química fina, la farmacéutica y la agroquímica cuyos productos se caracterizan por la presencia de gran variedad de centros estereogénicos.

Los catalizadores quirales basados en complejos órgano-metálicos consisten fundamentalmente en un catión metálico coordinando un ligando ópticamente activo. La

actividad catalítica reside básicamente en el catión metálico, mientras que la transferencia de información quiral la realiza el ligando. Dadas las ilimitadas posibilidades de cationes y de ligandos quirales sería potencialmente posible encontrar un catalizador asimétrico eficaz para casi todos los procesos sintéticos.[26]

Debido a que entre los derivados fullerénicos, los pirrolidinofullerenos (pirrolidino[3,4:1,2] [60]fullerenos) son probablemente los más utilizados debido a su estabilidad, versatilidad y a la disponibilidad de los reaccionantes, fue esta la reacción escogida para llevar a cabo el estudio.

La síntesis de estos derivados se basa en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino formado a partir de aldehidos y aminoácidos [27,28] o por tratamiento térmico de iminoésteres. [29,30] Estos últimos disminuyen la selectividad de los productos que se obtienen debido a que se forma una mezcla diastereomérica de *cis* y *trans* pirrolidinofullereno 2,5-disustituido como se muestra en el Esquema 1.



Esquema 1. Síntesis de fulleropirrolidinas.

En la búsqueda de fullerenos quirales, llevamos a cabo la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino N-metalados con el C_{60} . 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 σ -iminoésteres aromáticos. Este estudio permitió describir 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.[31]

Se realizaron múltiples experiencias con diferentes metales y ligandos, encontrando que los mejores resultados se obtuvieron utilizando $\text{Cu}(\text{II})$ y $\text{Ag}(\text{I})$ y los ligandos quirales que se muestran en la Figura 6.

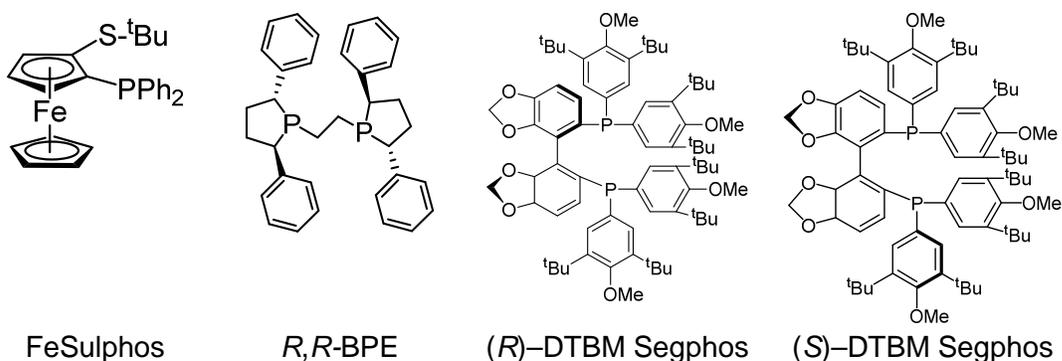
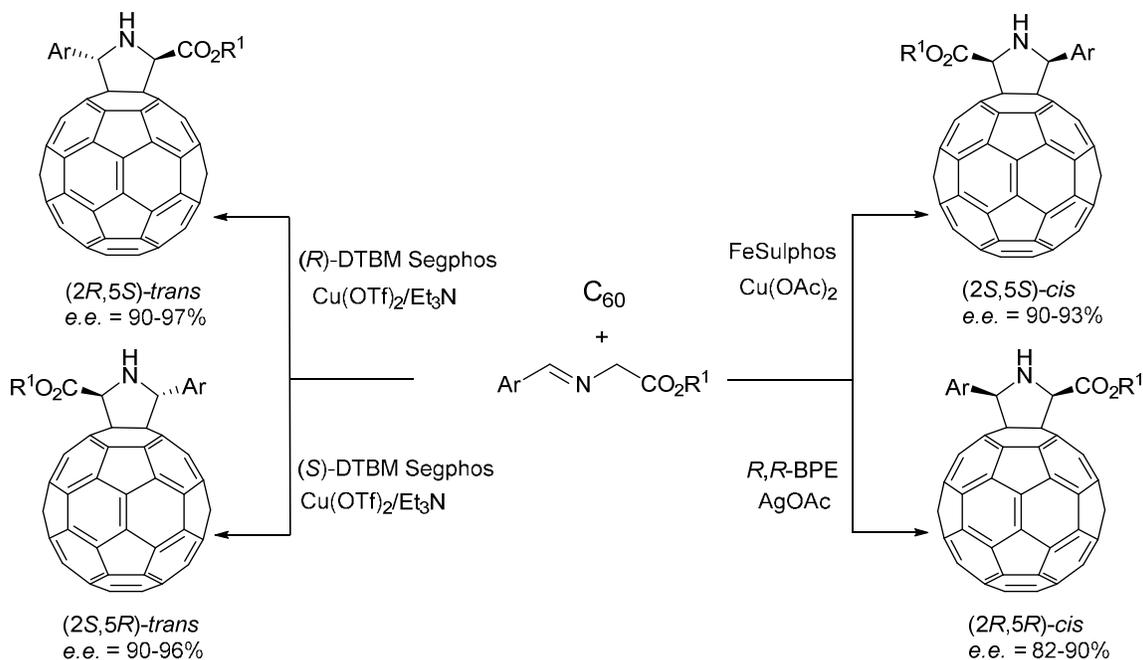


Fig. 6. Estructura de los ligandos quirales utilizados.

En este método sintético se lograron obtener los dos enantiómeros del diastereoisómero *cis*. Así, el ligando quiral Fesulphos conjuntamente con acetato de cobre(II) dirige la cicloadición hacia la formación del estereoisómero (2*S*,5*S*)-2-alcóxietil-5-arylpirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno con una completa *cis*-diastereoselectividad y un exceso enantiomérico del 93% (Esquema 2). Contrario a esto, la combinación de acetato de Ag(I) con el ligando quiral BPE pero en este caso induce la formación del enantiómero opuesto (2*R*,5*R*)-*cis* con un ee superior al 90%. La preparación de la *trans*-fulleropirrolidina se realizó usando el ligando Binap y Cu(II)OTf₂, pero en este caso se obtuvo moderado exceso enantiomérico en comparación con el estereoisómero *cis*. [31]



Esquema 2. Síntesis estereodivergente de [60]fulleropirrolidinas mediante la catálisis asimétrica.[31,32]

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 Cu(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 (*2R,5S*)-*trans* con un exceso del 97%. 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 (*2S,5R*)-*trans* con idéntica selectividad.[32]

La asignación de la configuración absoluta de los centros estereogénicos generados en la cicloadición en los carbonos C2 y C5 del anillo de pirrolidina [33,34] se determinó mediante el registro de los espectros de dicroísmo circular a cada uno de los cuatro estereoisómeros considerando la relación existente entre el efecto Cotton y la banda a 430 nm obtenida del espectro UV de estos monoadductos y aplicando la regla de los sectores [35] a los derivados fullerénicos.[36]

Es decir, que cambiando la mezcla catalítica metal/ligando quiral se puede obtener el derivado con la quiralidad que se desee (fullerenos *a la carta*), ya sea con disposición *cis* o en *trans* con altos excesos enantioméricos. 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.[37]

A continuación la investigación se encaminó a extender la metodología a fullerenos superiores, concretamente al C₇₀. Este proyecto fue más ambicioso dada la mayor dificultad en lograr la estereoselectividad de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar sobre el [70]fullereno porque, a diferencia del C₆₀, la cicloadición implica cuatro niveles de selectividad: sitio-, regio-, diastereo- y enantioselectividad, como se muestra en la Figura 4.

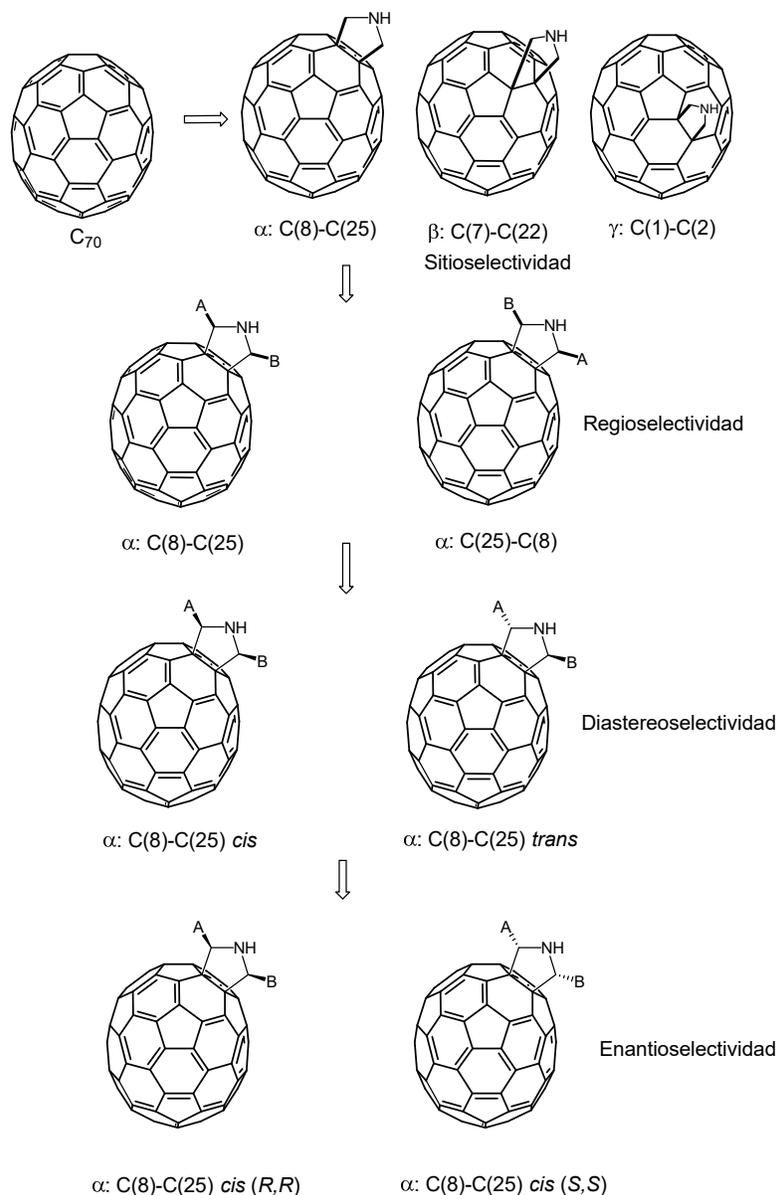


Fig. 4. Diferentes niveles de selectividad para la reacción de cicloadición sobre C₇₀.

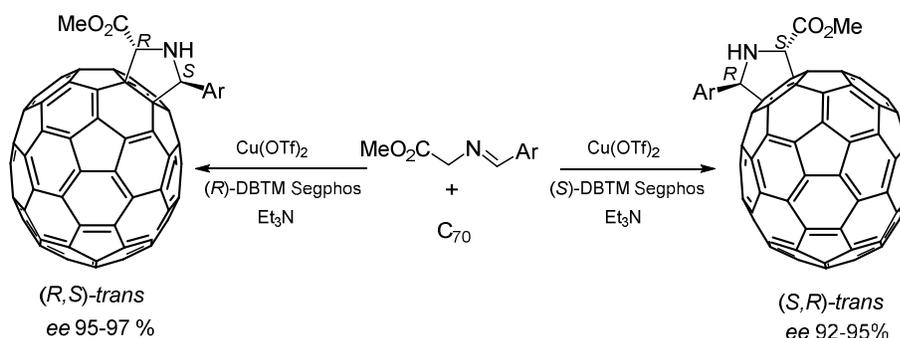
Comparado con el C₆₀, que tiene un solo tipo de doble enlace, el C₇₀ como resultado de la pérdida de la simetría esférica, tiene cuatro dobles enlaces diferentes, el α , el β , el γ y el δ . La adición más común al [70]fullereno se produce en el doble enlace que está en la zona polar más curva, nombrada sitio α [(C(8)-C(25))] de acuerdo a la nomenclatura IUPAC, seguidamente se puede producir al doble enlace nombrado sitio β [C(7)-C(22)], a continuación en el doble enlace γ [C(1)-C(2)] y más raramente en el doble enlace δ , ver Figura 4.

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.

Utilizando las condiciones catalíticas establecidas para el C₆₀ se obtiene casi exclusivamente el isómero α . También se obtienen buenos niveles de regioselectividad, obteniéndose el regioisómero con el grupo alcocarbonilo en la región polar con un 80 % de rendimiento.[38]

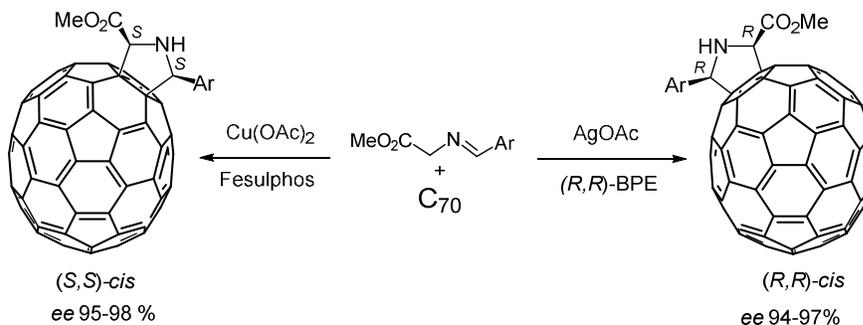
Para este compuesto, se realizó la obtención de [70]fulleropirrolidinas enantioméricas con excesos enantioméricos aún mejores que para el caso de C₆₀, llegando incluso al 99%. Además, el proceso tiene lugar de forma sitio-, regio- y diastereoselectivo, otorgando nuevamente la posibilidad de sintetizar [70]fulleropirrolidinas *a la carta*, ya sea en disposición *cis* o *trans*.

Análogamente a la adición al [60]fullereno, el uso de triflato de Cu(II) con (*R*)- o (*S*)-DBTM-Segphos da lugar a los dos enantiómeros del diastereoisómero-*trans*, como se muestra en el Esquema 3.



Esquema 3. Síntesis de los enantiómeros (*R,S*) y (*S,R*) de las *cis*-[70]fulleropirrolidinas.

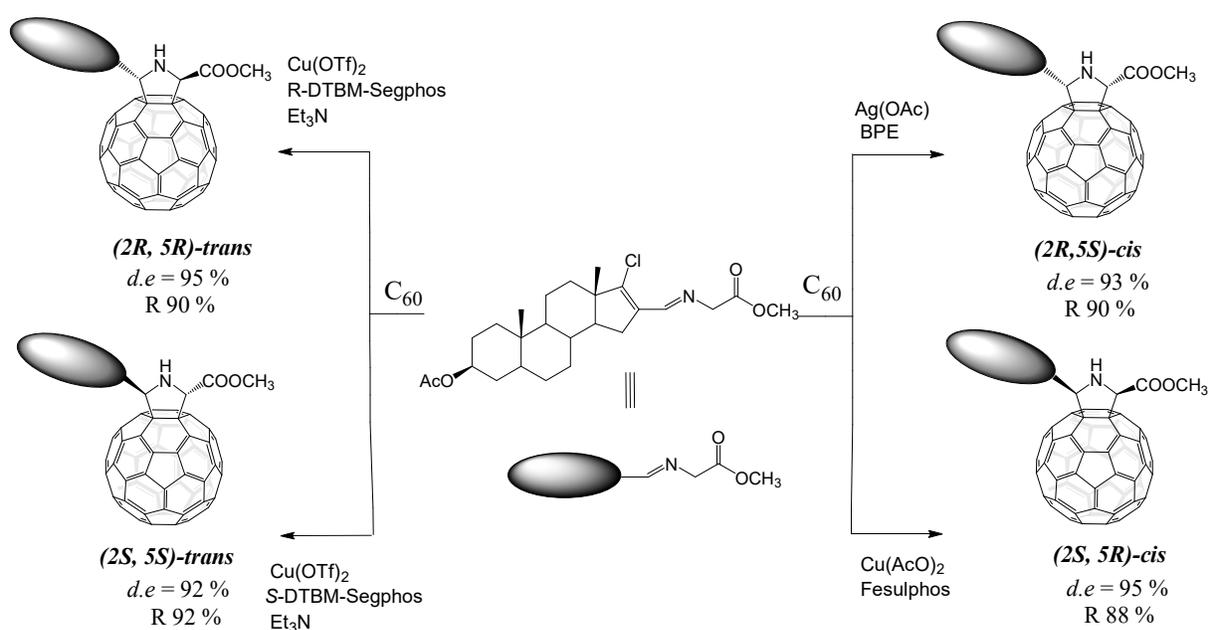
En el Esquema 4 se muestran los resultados obtenidos con el uso de los complejos catalíticos acetato de Cu(II)/Fesulphos o acetato de Ag(I)/(-)-BPE. De forma análoga al [60]fullereno, el primero da lugar a la formación del enantiómero (*S,S*) y el segundo al enantiómero (*R,R*) del diastereoisómero-*cis*.[39]



Esquema 4. Síntesis de los enantiómeros (*S,S*) y (*R,R*) de las *cis*-[70]fulleropirrolidinas.

Continuando nuestros estudios en la obtención de híbridos esteroide-fullerenos tomando como referencia la síntesis estereodivergente de fulleropirrolidinas discutidas anteriormente, se llevó a cabo un estudio de la reacción con una imina esterooidal (N-metil[(3 β -acetoxi-17-cloro-5 α -16-androsten-16-yl)metilén]glicinato) empleando diferentes pares metal-ligando quiral.[39]

En el Esquema 5 se muestra los resultados obtenidos que están en concordancia con los encontrados previamente cuando la imina utilizada es aromática. Así el empleo adecuado de los ligandos quirales junto con las sales de Ag(I) o Cu(II) permite la síntesis de los diastereoisómeros *cis* o *trans* del 5-metoxicarbonil-2-(3' β -acetoxi-17'-cloro-5' α -16'-androsten)pirrolidin[3,4:1,2][60]fullereno.



Esquema 5. Síntesis estereoselectiva de híbridos esteroide-fullerenos.

La síntesis estereoselectiva de híbridos esteroide-fullerenos a partir de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar de la imina esterooidal sobre el C₆₀ se llevó a cabo empleando la catálisis asimétrica mediada por metales. Como en este proceso la configuración de los centros estereogénicos del esteroide presente en la imina no varían durante el curso de la reacción, se obtendrá la mezcla de cuatro estereoisómeros ópticamente puros al formarse dos nuevos carbonos estereogénicos en las posiciones C2 y C3 del nuevo anillo de pirrolidina el (2*R*,5*R*)-*trans*, el (2*S*,5*S*)-*trans*, el (2*S*,5*R*)-*cis* y el (2*R*,5*S*)-*cis*.

Para determinar si los sistemas catalíticos anteriormente descritos podían mantener el estereocontrol en la cicloadición 1,3-dipolar sobre el C₆₀, aun en presencia de un resto quiral como lo es la imina esterooidal, se llevaron a cabo las reacciones utilizando las condiciones previamente reportadas. Así, el complejo catalítico Cu(II)/Fesulphos da lugar a la formación del *cis*-(2*S*,5*R*)-2-metoxicarbonil-5-(3' β -acetoxi-17'cloro-5' α -16'-androstan)pirrolidino[3,4:1,2][60] fullereno con una inducción diastereomérica excelente

(*ed* 95%). Cambiando el sistema catalítico a AgOAc/(R,R-BPE) se obtiene el diastereoisómero (2*R*,5*S*)-*cis* con la configuración opuesta, también con una excelente diastereoselectividad (*ed* 93%).

Para completar el estudio diastereodivergente fue importante obtener los diastereoisómeros *trans*. Utilizando el sistema catalítico Cu(II)/(*R*)-DTBM-Segphos en presencia de trietilamina como base a temperatura ambiente forma el diastereoisómero (2*R*,5*R*)-*trans*, mientras que el empleo de Cu(II)/(*S*)-DBTM-Segphos bajo las mismas condiciones de reacción, da el (2*S*,5*S*)-*trans* con excesos diastereoméricos de 95 y 92% respectivamente.

Los resultados experimentales muestran que el iluro de azometino esteroideal estabilizado por un grupo alílico se cicloadiciona al [60]fullereno de una manera eficiente y con un buen exceso diastereomérico. Además, los nuevos estereocentros generados en C2 y C5 en el anillo de pirrolidina están controlados por los sistemas catalíticos empleados sin que haya una influencia de la quiralidad del esteroide.

Conclusiones.

En este artículo hemos expuesto los resultados que nuestros grupos de investigación (Moléculas Híbridas de UH y Materiales Orgánicos de la UCM) han obtenido a partir de un trabajo conjunto realizado utilizando los fullerenos.

El trabajo que aquí se presenta está considerado como fundacional en la química de los fullerenos. 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. 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. Se han utilizado iminas aromáticas y esteroideas, abriendo el camino para nuevos y versátiles derivados quirales, de gran interés en campos tales como la química médica o la ciencia de materiales.

Agradecimientos

La autora agradece encarecidamente a todos los colegas de los colectivos de investigación del Grupo de Moléculas Híbridas del Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad de La Habana y del Grupo de Materiales

Orgánicos de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, que son autores de los trabajos que aquí se describen, en especial al Prof. Dr. Nazario Martín León quien con sus ideas, ayuda y financiación posibilitó que este trabajo se realizara.

Referencias

- [1] Kroto HW, Heath JR, O'Brien SC, Curl RF, Smalley RE. C₆₀: Buckminsterfullerene, *Nature* 1985; 318, 162-163.
- [2] Guldi DM, Martín N. Fullerenes: From synthesis to optoelectronic properties, Eds. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Holanda, 2002.
- [3] Reich S, Thomsen C, Maulzscg J. Carbon nanotubes: basic concepts and physical properties, Eds. Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2004.
- [4] Hirsch A, Bettreich M. Fullerenes, Chemistry and Reactions, Eds. Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2005.
- [5] Da Ros T, Prato M. Medicinal chemistry with fullerenes and fullerene derivatives, *Chem. Commun.* 1999; 663-669.
- [7] Jensen A, Wilson SR, Schuster DJ. Biological applications of fullerenes, *Bioorg. Med. Chem.* 1996; 4, 767-779.
- [8] Rísquez-Cuadro R, García-Fernández J M, Nierengarten JF, Ortiz-Mellet C. Fullerene-sp²-iminosugar balls as multimodal ligands for lectins and glycosidases: A mechanistic hypothesis for the inhibitory multivalent effect, *Chem.-Eur. J.* 2013; 19, 16791-16803.
- [9] Luczkowiak J, Muñoz A, Sánchez-Navarro M, Ribeiro-Viana R, Ginieis A, Illescas BM, Martín N, Delgado R, Rojo J. Glycofullerenes inhibit viral infection, *Biomacromolecules*, 2013; 14, 431-437.
- [10] Krätschmer W, Lamb LD, Fostiropoulos K, Huffman DH. Solid C₆₀: A new form of carbon, *Nature*, 1990; 347, 354-358.
- [11] Iijima S. Helical microtubules of graphitic carbon *Nature* 1991; 354, 56-58.
- [12] Iijima S, Ichihashi T. Single-shell carbon nanotubes of 1-nm diameter. *Nature* 1993; 363, 603-605.
- [13] Novoselov KS, Geim AK, Morozov SV, Jiang D, Zhang Y, Dubonos SV, Grigorieva IV, Firsov AA. Electric field effect in atomically thin carbon films. *Science*, 2004; 306, 666-669.

- [14] Delgado JL, Herranz MA, Martín N. The nano-forms of carbon. *J. Mater. Chem.* 2008; 18, 1417-1426.
- [15] a) Akasaka T, Nagase S. Eds. *Endofullerenes: A New Family of Carbon Cluster*; Kluwer: Dordrecht, The Netherlands, 2002; b) Yamada M, Akasaka T, Nagase S. Endohedral metal atoms in pristine and functionalized fullerene cages. *Acc. Chem. Res.* 2010; 43, 92-102.
- [16] Martín N, Giacalone F, Eds., *Fullerene Polymers. Synthesis, Properties and Applications*, Wiley-VCH, 2009.
- [17] Kroto HW. The stability of the fullerenes C_n , with $n = 24, 28, 32, 36, 50, 60$ and 70 , *Nature*, 1987; 329, 529-531.
- [18] Hawkins JM, Meyer A, Lewis TA, Loren S, Hollander F. J. Crystal structure of osmylated C_{60} : confirmation of the soccer ball framework, *Science*, 1991; 252, 312-313.
- 19.-Tokuyama H, Nakamura M, Nakamura E. [1 + 2] and [3 + 2] cycloaddition reactions of vinylcarbenes with C_{60} , *Tetrahedron Lett.* 1993; 34, 7429-7432.
- [20] Langa F, Nierengarten JF. *Fullerenes, Principles and Application*, Eds. RSC Publishing: Cambridge, UK, 2007.
- [21] a) Ettl R, Chao I, Diederich F, Whetten RL. Isolation of C_{76} , a chiral (D_2) allotrope of carbón. *Nature*, 1991; 353, 149-153. b) Diederich F, Ettl R, Rubin Y, Whetten RL, Bech R, Alvarez M, Anz S, Sensharma D, Wudl F, Khemani KC, Koch A. The Higher Fullerenes: Isolation and Characterization of C_{76} , C_{84} , C_{90} , C_{94} , and C_{70} , an Oxide of D_{5h} - C_{70} . *Science*, 1991; 252, 548-551.
- [22] Thilgen C, Gosse I, Diederich F. *Chirality in Fullerene Chemistry*. *Top. Stereochem.* 2003; Vol 23, 1. Ed. Wiley and Sons.
- [23] Kraszewska A, Rivera-Fuentes P, Thilgen C, Diederich F. First enantiomerically pure C_{70} -adducts with a non-inherently chiral addition pattern. *New J. Chem.* 2009; 33, 386-396.
- [24] Nishimura T, Tsuchiya K, Maeda SK, Nakamura Y, Nishimura J. Macromolecular Helicity Induction on a Poly(phenylacetylene) with C_2 -Symmetric Chiral [60]Fullerene-Bisadducts. *J. Am. Chem. Soc.* 2004; 126, 11711-11717. b) Ohsawa S, Maeda K, Yashima E. Syntheses and Chiroptical Properties of Optically Active Helical Poly(phenylacetylene)s Bearing [60]Fullerene Pendants. *Macromolecules*, 2007; 40, 9244-9251.
- [25] Friedman SH, Ganapathi PS, Kenyon GL. Optimizing the Binding of Fullerene Inhibitors of the HIV-1 Protease through Predicted Increases in Hydrophobic Desolvation *J. Med Chem.* 1998; 41, 2424-2429, b) S. Marchesan S, Y. Da Ros Y, G. Spalluto G, J. Balzqrini J, Prato M. Anti-HIV properties of cationic fullerene derivatives. *Bioorg. Med.*

Chem. 2005; 15, 3615-3618.

- [26] Sawamura M, Ikura H, Nakamura E. The First Pentahaptofullerene Metal Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* 1996; 118, 12850-12851.
- [27] Maggini M, Scorrano G, Prato M. Addition of azomethine ylides to C₆₀: synthesis, characterization, and functionalization of fullerene pyrrolidines. *J. Am. Chem. Soc.* 1993; 115, 9798-9799.
- [28] Prato M, Maggini M. Fulleropyrrolidines: A family of full-fledged fullerene derivatives. *Acc. Chem. Res.* 199; 31, 519-525.
- [29] Lian-He S, Guan-Wu, W, Shi-Hui W, Hou-Ming W, Xia-Fei L. 1,3-dipolar cycloaddition reaction of [60]fullerene and imines of α -amino acid esters: Formation of fullerene-fused proline derivatives. *Tetrahedron Lett.* 1995; 36, 3871-3874.
- [30] Wu SH, Sun WQ, Zhang DW, Shu LH, Wu, HM Xu, JF, Lao XF. 1,3-Dipolar cycloaddition of several azomethine ylides to [60]fullerene: synthesis of derivatives of 2',5'-dihydro-1'H-pyrrolo[3',4':1,2][60]fullerene. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1998; 1733-1738.
- [31] Filippone S, Maroto E. E, Martín-Domenech, Á, Suarez, M, Martín N. An efficient approach to chiral fullerene derivatives by catalytic enantioselective 1,3-dipolar cycloadditions. *Nat. Chem.* 2009; 1, 578-582.
- [32] Maroto EE, Filippone S, Martín-Domenech A, Suarez M, Martín N. Switching the Stereoselectivity: (Fullero)Pyrrolidines "a la carte". *J. Am. Chem. Soc.* 2012; 134, 12936-12938.
- [33] Ruiz A, Morera C, Almagro L, Coro J, Maroto EE, Herranz M, Filippone S, Martínez R, Molero D, García de la Vega J, Suárez M, Martín N. Dumbbell type Fullerene-Steroid Conjugates Hybrids: A Joint Experimental and Investigation for Conformational, Configurational and Circular Dichroism Assignments. *J. Org. Chem.* 2014; 79, 3473-3486.
- [34] Ruiz A, Coro J, Almagro L, Ruiz JA, Molero D, Maroto EE, Filippone S, Herranz M, Martínez R, Suárez M, Martín N. Diastereoselective Synthesis of C₆₀/Steroid Conjugates. *J. Org. Chem.* 2013; 78, 2819-2826.
- [35] Wilson SR, Lu Q, Cao J, Wu Y, Welch CJ, Schuster DI. Chiral non-racemic C₆₀ derivatives: A proposed sector rule for fullerene absolute configuration, *Tetrahedron*, 1996; 52, 5131-5142.
36. Tan X, Schuster DI, Wilson SR. Resolution and absolute configuration of a C₂-symmetric *trans*-2, 5-disubstituted fulleropyrrolidine, *Tetrahedron Lett.* 1998; 39, 4187-4190.

- [37] Maroto E, Filippone S, Suárez M, Martínez R, Cozar A, Cossio F, Martín N. Stereodivergent Synthesis of Chiral Fullerenes by [3+2] Cycloadditions to C₆₀. J. Am. Chem. Soc. 2014; 136, 705-712.
- [38] Maroto EE, de Cózar A, Filippone S, Martín-Domenech Á, Suarez M, Cossío FP, Martín N. Hierarchical Selectivity in Fullerenes: Site-, Regio-, Diastereo-, and Enantiocontrol of the 1,3-Dipolar Cycloaddition to C₇₀. Angew. Chem. Int. Ed. 2011; 50, 6060-6065.
- [39] Suárez M, Ruiz A, Almagro L, Coro J, Maroto E, Filippone S, Molero D, Martínez R, Martín N. Catalytic Stereodivergent Synthesis of Steroid–Fulleropyrrolidine Hybrids. J. Org. Chem. 2017; 82, 4654–4660.

Autora

Prof. Dra. Ma. Margarita Suárez Navarro

Profesora Emérita Universidad de La Habana

Laboratorio de Síntesis Orgánica. Facultad de Química

Email: msuarez@fq.uh.cu

Presentado: 5 de enero de 2018
Aprobado para publicación: 22 de marzo de 2018