

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica I



SÍNTESIS DE FULLERENOS QUIRALES

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Enrique E. Maroto Martínez

Bajo la dirección de los doctores

Nazario Martín León
Ángel Martín Domenech
Salvatore Filippone

Madrid, 2013



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica I

SÍNTESIS DE FULLERENOS QUIRALES

TESIS DOCTORAL

Enrique E. Maroto Martínez

Madrid, 2012



SÍNTESIS DE FULLERENOS QUIRALES

Directores:

Dr. Nazario Martín León

Dr. Ángel Martín Domenech

Dr. Salvatore Filippone

Memoria que para optar al grado de

DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

presenta

Enrique E. Maroto Martínez

MADRID

Julio, 2012

A mis padres

Quisiera mostrar mi agradecimiento a todos aquellos que de un modo u otro han contribuido para que esta etapa formativa inolvidable haya podido dar como fruto la presente Memoria.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de tesis, el Prof. Nazario Martín León, el Prof. Ángel Martín Domenech y el Dr. Salvatore Filippone, la oportunidad de haber podido realizar este trabajo. Gracias por todas las enseñanzas recibidas, la confianza demostrada y los consejos tanto científicos como humanos. En definitiva, por haberme enseñado una forma de trabajar que me será muy útil en el futuro.

No puedo continuar sin antes agradecer a mi “segunda madre” la prof. Margarita Suárez por todo el apoyo y ayuda recibidos en todos los aspectos. Incombustible y tenaz, pero sobre todo amable y con un gran sentido del humor, has llenado de buen ambiente el laboratorio muchas largas tardes de invierno.

Quisiera agradecer al prof. Roberto Martínez por la colaboración en el desarrollo de todos los estudios de espectrometría de masas realizados y por compartir el gusto por el ciclismo.

Al prof. Fernando P. Cossío y su grupo de la Universidad del País Vasco por los estudios teóricos de las reacciones presentadas en esta Memoria.

Asimismo, quiero agradecer a todo el personal del C.A.I. de Resonancia Magnética Nuclear de la Facultad de Ciencias Químicas su paciencia y colaboración, así como los buenos momentos de humor entre espectro y espectro.

Por supuesto a todos los miembros del grupo de investigación con los que he coincidido durante estos años. Desde los más veteranos como Gus, Jose y Agus, hasta las nuevas generaciones como Javi, Muchachito (y su “salsa time”), Sonia, Alberto, Sara o Jaime (el otro melnudo del grupo), pasando por aquellos con los que más tiempo he estado: Raúl y Antonio (muchas risas y cervezas), María, Helena, Marta, Carmen, el trío asimétrico (Juan, Silvia y Vanesa), el francés de cada año (Pierre, David y Damien), Juan Luis Murcia (vaya disertaciones políticas), Juan Luís Toledo, Laura (Loga), Luís, Andrea (no existe otro como él), Emilio, Fulvio (*working class*), André, Virginia (todo amabilidad), Nara, Beti, M^a Ángeles, Luís Sánchez y las Fátimas (aunque no

sean del grupo), y Andreas. Gracias todos por todos los buenos momentos y hacer más amena la investigación.

Albert, gracias por aquel año que pasamos mano a mano en el laboratorio.

A todos los compañeros de Master, muchos de ellos del CSIC, por toda la diversión y aprendizaje compartidos en tantos momentos: Pedro (siempre nos quedará Berlín), Nachete, Richard, Ángel, Pili, Diego, Bea y Mamen.

Como no, a todo el grupo de Biotecnólogos de la planta piloto de la facultad por todos los grandes e inolvidables momentos vividos y la cantidad de experiencias compartidas en estos años: Alberto, Mateo, Bruno, Borja, Susana, Sonia, los Javis y Huerta, pero en especial a la “vieja guardia”: Cris (y Nacho), Sebas e Igor.

Y por supuesto, a mi compañera de vida e ilusiones, la pequeña Vanessa por estar conmigo en cada momento, por tu apoyo, y como no, por tu amor.

Finalmente a mi familia, en especial a mis padres, químicos de la vieja escuela, y mi hermana, futura científica, por toda su comprensión, cariño y ayuda incondicional.

Abreviaturas y acrónimos

Se han utilizado las abreviaturas y acrónimos comunes en química orgánica siguiendo las recomendaciones de: "Guidelines for authors", *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 18a. Además, se han empleado las abreviaturas indicadas a continuación:

a	Señal ancha
ACN	Acetonitrilo
anh	Anhidro
Ar	Argón
BPE	1,2-bis(2,5-difenilfosfolano)etano
BPPM	1- <i>tert</i> -butoxicarbonil-4-difenilfosfino-2-(difenilfosfinometil)-pirrolidina
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Binaphane	1,2-Bis[-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -binafto(1,2- <i>c</i> :2',1'- <i>e</i>)fosfofino]benceno
Bu₄NOAc	Acetato de tetrabutilamonio
Bu₄NPhOAc	Benzoato de tetrabutilamonio
c	Cuadruplete
C₃-Tunephos	1,13-Bis(difenilfosfino)-7,8-dihidro-6 <i>H</i> -dibenzo[f,h][1,5]dioxonino
CF₃OAc	Trifluoroacetato
CID	Disociación por colisión inducida
CIPh	Clorobenceno
Col	Colaboradores
Cy	Ciclohexilo
Cybut	Ciclohexanobutirato
d	Doblete
dd	Doble doblete
DC	Dicroísmo circular

DACH-nap	Ligando de Trost DACH-naftilo
DACH-Py	Ligando de Trost DACH-piridilo
DBU	1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DFT	Density Functional Theory
DIPEA	Diisopropilammina
DIOP	2,3-O-isopropilideno-2,3-dihidroxi-1,4-bis-difenilfosfino-butano
DM-BINAP	2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo
DMF	N,N-dimetilformamida
DPPE	1,2-bis(difenilfosfino)etano
DPPP	1,3-bis(difenilfosfino)propano
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
DTBM-SegPhos	5,5'-Bis[di(3,5-di- <i>tert</i> -butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, [(4)-(4,4'-bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil]bis[bis(3,5-di- <i>tert</i> -butil-4-metoxifenil)fosfina]
EM	Espectrometría de masas
ENL	Efecto no lineal
eq	Equivalentes
ESI	Electrospray
Et₃N	Trietilammina
Et	Etilo
EtOH	Etanol
f	Índice de Fukui
f-Binaphane	1,1'-Bis[(<i>S</i>)-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -binafto[2,1- <i>c</i> :1',2'- <i>e</i>]fosfino]ferroceno
Fesulphos	(<i>R</i>)-2-(<i>tert</i> -butiltio)-1-(difenilfosfino)ferroceno
HBTU	<i>o</i> -benzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
Hz	Hertzios
m	Multiplete
m/z	Relación masa/carga
MALDI-TOF	Desorción/ionización láser asistida por matriz

MHz	MegaHertzios
Me	Metilo
Me-f- KetalPhos	1,1-Bis[(2S,3S,4S,5S)-2,5-dimetil-3,4-O-isopropiliden-3,4-dihidroxifosfolanil]ferroceno
MeOH	Metanol
nm	Nanómetros
NOE	Nuclear overhauser effect
OAc	Acetato
OTf	Triflato (trifluorometanosulfonato)
pCp	Paraciclofano
P.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
Ph-Box	fenil-bisoxazolina
Ph-Py-Box	fenil-piridil-bisoxazolina
PhO	Benzoato
ppm	Partes por millón
Pr	Propilo
Py	Piridina
q	Quintuplete
Rdto	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singlete
Segphos	5,5'-Bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
t	Triplete
td	Triplete de dobletes
T-binap	2,2'-Bis(di- <i>p</i> -tolilfosfino)-1,1'-binaftilo
t_r	Tiempo de retención
TfOH	Ácido tríflico
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsililo
tms molec	Tamices moleculares
UV-Vis	Ultravioleta-visible

θ	Elipticidad
δ	Desplazamiento químico
λ	Longitud de onda

ÍNDICE

1. Introducción	3
2. Antecedentes	
2.1. Introducción general a la química de fullerenos	11
2.1.1. Estructura	11
2.1.2. Reactividad	12
2.1.2.1. Adición nucleófila	12
2.1.2.2. Cicloadiciones	13
2.2. Retrocicloadición 1,3-dipolar sobre fullerenos	16
2.2.1. Reacciones sobre C ₆₀	16
2.2.2. Fullerenos superiores	21
2.2.2.1. Locoselectividad	22
2.2.2.2. Regioselectividad	24
2.3. Quiralidad en fullerenos	25
2.3.1. Fullerenos inherentemente quirales	26
2.3.2. Derivados fullerénicos con un patrón de adición inherentemente quiral	29
2.3.3. Derivados fullerénicos con un patrón de adición quiral no inherente	31
2.3.4. Derivados fullerénicos obtenidos a partir de reactivos quirales	32
2.4. Reactividad de fullerenos con metales de transición	33
2.5. Síntesis enantioselectiva sobre olefinas activadas mediante cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino	38
2.5.1. Sistemas catalíticos	39
2.5.2. Dipolarófilos	45
2.5.3. Dipolos	51

3. Objetivos	55
4. Exposición y discusión de resultados	
4.1. Cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino sobre C ₆₀ catalizada por metales	59
4.1.1. Estudios preliminares	59
4.1.2. Diastereo y enantioselectividad en la síntesis de <i>cis</i> [60]fulleropirrolidinas	69
4.1.2.1. Optimización	69
4.1.2.2. Alcance de la metodología	76
4.1.2.3. Influencia de las posiciones <i>orto</i> y <i>meta</i> del anillo aromático	84
4.1.2.4. Influencia de otros centros quirales	87
4.1.2.5. Dicroísmo circular y determinación de la configuración absoluta	91
4.1.3. Diastereo y enantioselectividad en la síntesis de <i>trans</i> [60]fulleropirrolidinas	94
4.1.3.1. Estudios preliminares y oprimización	94
4.1.3.2. Alcance de la metodología	99
4.1.3.3. Influencia de las posiciones <i>orto</i> y <i>meta</i> del anillo aromático	102
4.1.3.4. Aplicación sobre fullerenos endoédricos	104
4.1.3.5. Dicroísmo circular y determinación de la configuración absoluta	106
4.1.4. Efecto no lineal	108
4.1.5. Cálculos teóricos y posible mecanismo	112
4.2. Cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino sobre C ₇₀ catalizada por metales	118

4.2.1. Cuatro niveles de selectividad	118
4.2.2. Estereoselectividad en la síntesis de <i>cis</i> [70]fulleropirrolidinas	120
4.2.2.1. Estudio previo: método térmico	122
4.2.2.2. Loco, regio y <i>cis</i> diastereoselectividad	126
4.2.2.3. Enantioselectividad	129
4.2.2.4. Separación de mezclas regioisoméricas por HPLC semipreparativa	133
4.2.3. Estereoselectividad en la síntesis de <i>trans</i> [70]fulleropirrolidinas	135
4.2.3.1. Loco, regio y <i>trans</i> diastereoselectividad	136
4.2.3.2. Enantioselectividad	138
4.2.3.3. Separación de mezclas regioisoméricas por HPLC semipreparativa	141
4.2.4. Cálculos teóricos y posible mecanismo	143
4.3. Aplicación de los sistemas catalíticos a dipolarófilos no fullerénicos	151
4.3.1. Síntesis de <i>exo</i> aductos quirales	151
4.3.2. Síntesis de <i>endo</i> aductos quirales	154
4.3.3. Configuración absoluta y consideraciones mecánicas	158
4.4. Estudio de la retrocicloadición 1,3-dipolar por espectrometría de masas	161
5. Conclusiones	173
6. Parte experimental	
6.1. Técnicas generales utilizadas	177
6.2. Condiciones generales	178

6.3. Síntesis de α -iminoésteres	178
6.4. Procedimiento general para la síntesis de [60]fulleropirrolidinas mediante cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino sobre C_{60}	185
6.5. Procedimiento general para la síntesis de [70]fulleropirrolidinas mediante cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino sobre C_{70}	221
6.6. Procedimiento general para la síntesis de aductos mediante cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino sobre olefinas activadas	244
6.6.1. Síntesis de <i>exo</i> aductos	244
6.6.2. Síntesis de <i>endo</i> aductos	247
7. Bibliografía	253

INTRODUCCIÓN

1. Introducción

Uno de los descubrimientos más importantes de la historia de la Química tuvo lugar en 1985, cuando H. Kroto, R. Curl y R. Smalley describieron por primera vez la tercera forma alotrópica del carbono, a la que llamaron fullereno.¹ Por este hallazgo, fueron galardonados con el premio Nobel una década más tarde. Desde entonces, han sido muy numerosos los grupos de investigación que se han dedicado al estudio de su reactividad, propiedades fotofísicas y electroquímicas y el posible uso de sus derivados, tanto en ciencia de materiales² como en aplicaciones biológicas.³ En 1990, Wolfgang Krätschmer y Donald Huffman diseñaron un método para la obtención de fullerenos en cantidades multigramo,⁴ que permitió la funcionalización de estas esferas de carbono y el desarrollo de nuevas y sofisticadas estructuras sin precedentes.²

Posteriormente, el campo de investigación se ha extendido a nuevas formas y nanoestructuras de carbono que, igualmente, han sido objeto de atención preferente por científicos de diferentes áreas. En este sentido, el descubrimiento por S. Iijima de los nanotubos de carbono en 1991,⁵ y más recientemente de los grafenos - lámina bidimensional de átomos de carbono de espesor monoatómico - por A. K. Geim y K. S. Novoselov en 2004,⁶ han

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

² (a) D. M. Guldi, N. Martín, Eds. *Fullerenes: From Synthesis to Optoelectronic Properties*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Holanda, **2002**; (b) S. Reich, C. Thomsen, J. Maulzscg, *Carbon Nanotubes: Basic Concepts and Physical Properties*, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2004**; (c) A. Hirsch, M. Bettreich, *Fullerenes, Chemistry and Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2005**

³ (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.

⁴ W. Krätschmer, L. D. Lamb, K. Fostiropoulos, D. Huffman, *Nature*, **1990**, *347*, 354.

⁵ (a) Descubrimiento de nanotubos de carbono de pared múltiple: Iijima, S. *Nature*, **1991**, *354*, 56. Descubrimiento de nanotubos de carbono de pared sencilla: (b) S. Iijima, T. Ichihashi, *Nature*, **1993**, *363*, 603; (c) D. S. Bethune, C. H. Klang, M. S. de Vries, G. Gorman, R. Savoy, J. Vasquez, R. Beyers, *Nature*, **1993**, *363*, 605.

⁶ (a) K. S. Novoselov, A. K. Geim, S. V. Morozov, D. Jiang, Y. Zhang, S. V. Dubonos, I. V. Grigorieva, A. A. Firsov, *Science*, **2004**, *306*, 666; (b) A. K. Geim, K. S. Novoselov, *Nature Materials*, **2007**, *6*, 183.

abierto nuevas vías de investigación, especialmente en el campo de los nuevos materiales⁷ y, también, en sus aplicaciones biomédicas.³

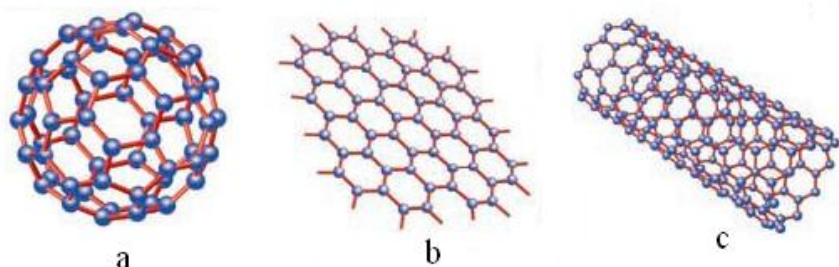


Figura 1. Estructura química del fullereno C_{60} (a), del grafeno (b) y de un nanotubo de carbono de pared sencilla (c)

La capacidad de aceptar y transportar electrones, su singular comportamiento optoelectrónico, y su geometría esférica, entre otras propiedades,⁸ hacen de los fullerenos un escenario único donde ensayar nuevas e interesantes transformaciones químicas, que siguen suscitando un enorme interés para numerosos grupos de investigación en todo el mundo (figura 2).

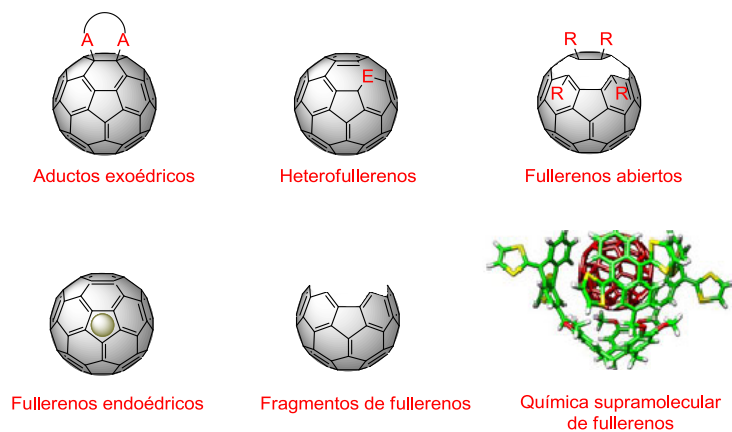


Figura 2. Líneas actuales de investigación en la química de fullerenos.

⁷ Para una revisión sobre las nanoformas de carbono, véase: J. L. Delgado, M. A. Herranz, N. Martín, *J. Mater. Chem.*, **2008**, *18*, 1417.

⁸ C. Li, H. Yip, A. Jen, *J. Mater. Chem.*, **2012**, *22*, 4161.

La funcionalización exoédrica de estos sistemas ha alcanzado un gran desarrollo. Particularmente, las reacciones de cicloadición han sido, sin duda, las más estudiadas y las que han conducido a un mayor número de derivados fullerénicos.⁹

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 compuestos muy versátiles para funcionalizar el fullereno.

Sin embargo, a pesar del conocimiento que actualmente se tiene sobre este tipo de compuestos derivados de fullereno, no se puede considerar que su química esté totalmente establecida,¹⁰ siendo aún numerosos los aspectos que quedan por explorar debido a las nuevas exigencias de la ciencia de materiales y de la química médica. Un aspecto de fundamental importancia, en especial tras el aislamiento y caracterización estructural del primer fullereno quirál D₂-C₇₆ en 1991 (figura 3),¹¹ es el desarrollo de la quiralidad en la química de fullerenos, que no está limitada únicamente a su estructura carbonada, sino que también puede estar causada por la presencia de restos orgánicos con centros estereogénicos, o por la apropiada distribución de sustituyentes (aquirales) en la superficie del fullereno.¹² A pesar del interés en la obtención de fullerenos quirales, son escasos los ejemplos donde se empleen derivados fullerénicos enantioméricamente puros; por ejemplo, se han usado en la síntesis inducida de polímeros helicoidales,¹³ o en la obtención de inhibidores de la proteasa del

⁹ a) A. Vasella, P. Ulmann, C. A. A. Waldruff, F. Diederich, C. Thilgen, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.*, **1992**, *31*, 1388; b) M. Maggini, G. Scorrano, M. Prato, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9798; c) M. Prato, M. Maggini, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 519.

¹⁰ N. Martín, *Chem. Commun.* **2006**, 2093.

¹¹ R. Ettl, I. Chao, F. Diederich, R. L. Whetten, *Nature*, **1991**, *353*, 149.

¹² A. kraszewska, P. Rivera-Fuentes, C. Thilgen, F. Diederich, *New J. Chem.*, **2009**, *33*, 386.

¹³(a) T. Nishimura, K. Tsuchiya, S., K. Maeda, E., Y. Nakamura, J. Nishimura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11711; (b) S. Ohsawa, K. Maeda, E. Yashima, *Macromolecules*, **2007**, *40*, 9244.

VIH.¹⁴ No obstante, estos derivados quirales son siempre obtenidos tras una larga y tediosa purificación cromatográfica.

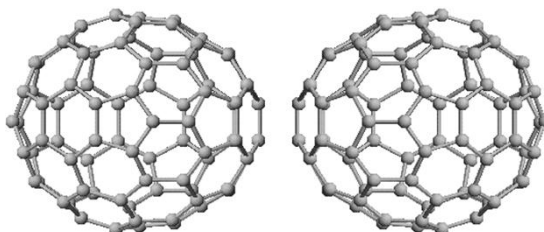


Figura 3. Estructura del D₂-C₇₀, ejemplo de fullereno inherentemente quiral.

Por tanto, el control de la quiralidad - tanto en el ámbito de la ciencia de materiales, donde la morfología del sólido puede venir influenciada por la presencia de centros estereogénicos, como en biomedicina, donde la respuesta biológica puede depender del enantiómero presente- representa uno de los retos actuales más importantes aún pendiente de resolver en la ciencia de fullerenos.

En la presente Memoria, se describen y discuten los resultados obtenidos en el desarrollo de la primera síntesis de derivados fullerénicos quirales, tanto de C₆₀ como de fullerenos superiores, mediante catálisis asimétrica aplicada a la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino N-metalados.

La versión quiral de, quizás, la reacción más importante en la funcionalización de fullerenos es, sin duda, uno de los avances más significativos en esta química y abre el camino a la preparación controlada de fullerenos enantioméricamente puros de forma eficaz.

¹⁴ (a) S. H. Friedman, P.S. Ganapathi, Y. Rubin, G.L. Kenyon, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2424; (b) S. Marchesan, T. Da Ros, G. Spalluto, J. Balzarini, M. Prato, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 3615.

ANTECEDENTES

2.1. Introducción general a la química de fullerenos

2.1.1. Estructura

Los fullerenos son moléculas de elevada simetría en forma de jaulas cerradas constituidas únicamente por átomos de carbono. A diferencia de sus otras formas alotrópicas, el diamante y el grafito, que presentan estructuras reticulares de átomos de carbono con hibridaciones sp^3 y sp^2 , respectivamente, los fullerenos, con hibridación $sp^{2,3}$, son moléculas discretas.

Esta propiedad les permite solubilizarse en disolventes orgánicos y, por tanto, ser modificados químicamente.^{15,16}

El más estable y abundante es el C_{60} , que tiene simetría icosaédrica con 12 anillos pentagonales y 20 hexagonales. Los pentágonos presentes son necesarios para introducir la curvatura, ya que las redes hexagonales son planas. En su estructura hay dos tipos de enlaces, por un lado, los enlaces [6,6] con una longitud de 1.37 Å, situados en la fusión de dos anillos hexagonales; y por otro, los [5,6], situados en la fusión de un anillo hexagonal y otro pentagonal y son más largos (1.45 Å). Por otra parte, la curvatura hace que la fuerza motriz de su reactividad esté basada en la liberación de la energía que se produce al saturar un doble enlace. Por tanto, los enlaces más reactivos serán los dobles enlaces [6,6].

La estabilidad de los fullerenos viene marcada por la regla del pentágono aislado (IPR), propuesta por H. Kroto en 1987.¹⁷ Esta regla establece que las estructuras fullerénicas en las que todos los pentágonos estén rodeados de hexágonos estarán más favorecidas que aquellas que presenten pentágonos adyacentes fusionados, ya que los pentágonos contiguos provocan mayor tensión en el ángulo de enlace con la consecuente disminución del

¹⁵ R.C. Haddon, *Science*, **1993**, 261, 1545.

¹⁶ (a) F. Langa, J.-F. Nierengarten Eds., *Fullerenes. Principles and Applications*, RSC, Cambridge, Reino Unido, **2011**; (b) N. Martín, F. Giacalone, Eds., *Fullerene Polymers. Synthesis, Properties and Applications*, Wiley-VCH, **2009**; (c) N. Martín, J. F. Nierengarten, Eds., *Supramolecular Chemistry of Fullerenes and Carbon Nanotubes*, Wiley-VCH, **2012**.

¹⁷ H.W. Kroto, *Nature* **1987**, 329, 529.

Antecedentes

solapamiento orbital, así como una desestabilización de la nube π del sistema (las estructuras de tipo pentaleno con 8 electrones π , no cumplen la regla de Hückel)¹⁸. No obstante, recientemente se ha observado que es posible obtener estructuras estables que no cumplan esta regla, dando lugar a nuevos no-IPR fullerenos.¹⁹

2.1.2. Reactividad

Los fullerenos se comportan como poliolefinas deficientes en electrones y, por consiguiente, presentan la reactividad propia de ese tipo de moléculas.

A continuación y de manera sucinta, se presentarán algunas de las reacciones químicas más importantes sobre fullerenos con el fin de mostrar su comportamiento químico.

2.1.2.1. Adición nucleófila

Los fullerenos experimentan una amplia variedad de reacciones de adición nucleófila mediante el ataque de especies que involucran tanto a carbonos nucleófilos como a heteroátomos: nitrógeno, oxígeno o fósforo.

En el primer paso del ataque nucleófilo al C_{60} se forma un intermedio del tipo $Nu_nC_{60}^{n-}$. Este intermedio puede captularse de distintas maneras:

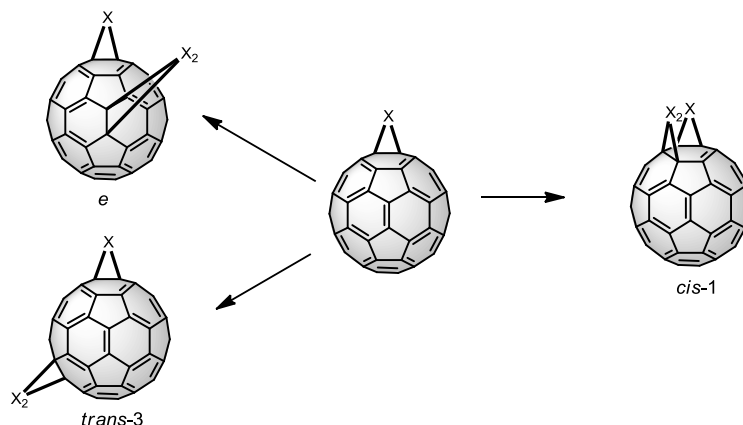
- Adición de electrófilos E^+ , tales como H^+ o carbocationes para dar lugar a compuestos del tipo $C_{60}E_nNu_n$.
- Adición de electrófilos neutros EX como alquilhalogenuros para obtener $C_{60}E_nNu_n$.
- Adición intramolecular para dar lugar a metanofullerenos o ciclohexanofullerenos.
- Oxidación para obtener compuestos del tipo $C_{60}Nu_2$.

Dada la gran cantidad de dobles enlaces reactivos de la molécula, también son frecuentes las poliadiciones en la química de fullerenos. Los bisaductos se

¹⁸ T. G. Schmalz, W. A. Seitz, D. J. Klein, G. E. Hite, *Chem. Phys. Lett.* **1986**, *130*, 203.

¹⁹ N. Martín, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 5431.

obtienen como productos secundarios y con mezcla de isómeros, y su distribución depende tanto de factores electrónicos como estructurales (esquema 1).

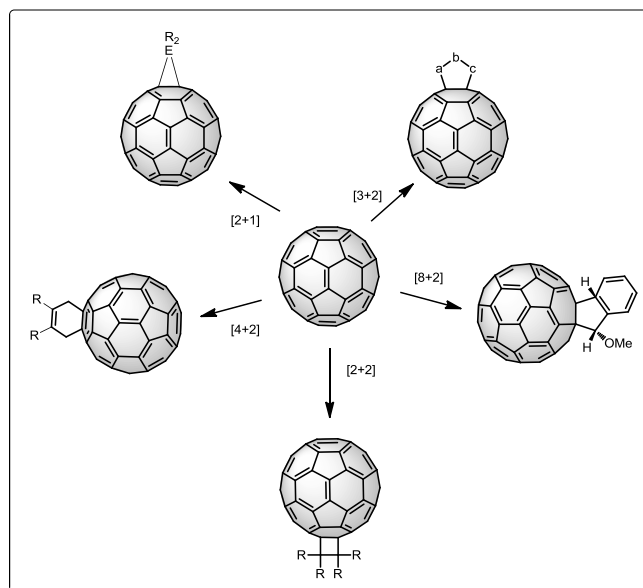


Esquema 1. Posibles productos en las poliadiciones

2.1.2.2. Cicloadiciones

Las reacciones de cicloadición han sido, probablemente, las más estudiadas en química de fullerenos, por su gran versatilidad ya que permiten introducir diversas funcionalizaciones en la molécula y obtener una gran variedad de nuevos derivados. Así, se han llevado a cabo cicloadiciones del tipo [2+1], [2+2], [3+2], [4+2] y [8+2] (esquema 2).

Un breve repaso por las cicloadiciones más representativas puede dar idea de la gran variedad de aductos que pueden obtenerse, poniendo de manifiesto las singulares propiedades del fullereno.



Esquema 2

Las cicloadiciones [2+1] permiten sintetizar compuestos en los que la esfera fullerénica está fusionada a fragmentos cíclicos o heterocíclicos de tres eslabones como son los metanofullerenos, que pueden obtenerse mediante una reacción de ciclopropanación con carbaniones α -halogenados (reacción de Bingel),²⁰ carbenos,^{21,22} o diazocompuestos.^{23,24} (interesantes porque permiten obtener el isómero [6,6]cerrado o el [5,6]abierto, dependiendo de la estructura del diazocompuesto y las condiciones de reacción).²⁵

²⁰ C. Bingel, *Chem. Ber.*, **1993**, *126*, 1957.

²¹ (a) C.A. Merlic, H. D. Bendorf, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9529; (b) T. S. Fabre, W. D. Treleaven, T. D. McCarley, C. L. Newton, R. M. Landry, M. C. Saraiva, R. M. Strongin, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3522.

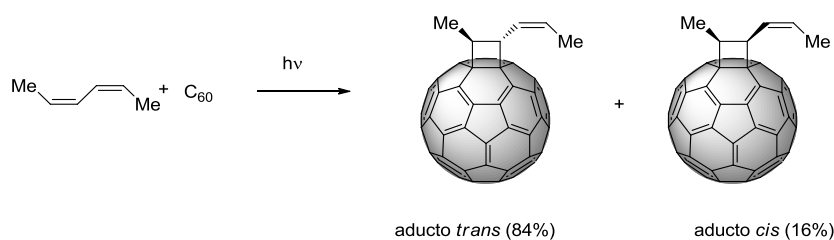
²² N. Dragoie, H. Shimotani, J. Wang, M. Iwaya, A. de Bettencourt-Días, A. Balch, K. Kitazawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 1294.

²³ T. Ohno, N. Martin, B. Knight, F. Wudl, T. Suzuki, H. Yu, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1306.

²⁴ M. H. Hall, H. Lu, and P. B. Shevlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 1349.

²⁵ (a) F. Diederich, L. Isaacs, D. Philp, *Chem. Soc. Rev.*, **1994**, 243; (b) F. Wudl, *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, 157; (c) R. A. J. Janssen, J. C. Hummelen, F. Wudl, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 544.

Las cicloadiciones [2+2] conducen a ciclobutanofullerenos cuando se utilizan enonas cíclicas²⁶ o acíclicas,²⁷ dienonas,²⁸ acetilenos,²⁹ etc. Cabe destacar que la reacción transcurre, en la mayoría de los casos, por vía fotoquímica, y que los productos obtenidos son los aductos fullerénicos más sencillos en los que aparecen diastereoisómeros (esquema 3).



Esquema 3

Las cicloadiciones 1,3-dipolares de iluros de azometino sobre fullerenos, caso particular de las cicloadiciones [3+2], se estudiarán en detalle más adelante.

La reacción de Diels-Alder es, sin duda, una de las reacciones más versátiles de la química orgánica, siendo el método más elegante de creación de anillos de seis miembros debido a su notable quimio, regio y diastereoselectividad. La aplicación de esta cicloadición [4+2] en la química de fullerenos ha permitido obtener una amplia variedad de derivados.³⁰ Sin embargo, el principal problema encontrado en la reacción del C₆₀ con dienos es que el cicloaducto resultante experimenta una fácil cicloreversión a los

²⁶ D. I. Schuster, J. Cao, N. Kaprinidis, Y. Wu, A. W. Jensen, Q. Lu, H. Wang, S. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 5639.

²⁷ G. Vassilikogiannakis, M. Orfanopoulos, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3392.

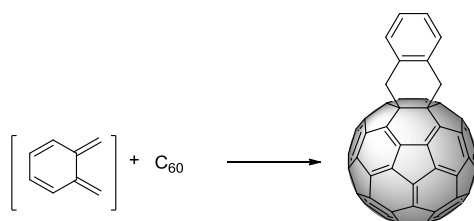
²⁸ A. W. Jensen, A. Khong, M. Saunders, S. R. Wilson, D. L. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 7303.

²⁹ R. Bernstein, C. S. Foote, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7051.

³⁰ Para una revisión de la reacción de Diels-Alder en Química de fullerenos, véase: N. Martín, J. L. Segura, F. Wudl, "New Concepts in Diels-Alder Cycloadditions to Fullerenes" en *Fullerenes: From Synthesis to Optoelectronic Properties*, Capítulo 3, D. M. Guldi, N. Martín Eds., Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Holanda, **2002**.

Antecedentes

materiales de partida como consecuencia de su inestabilidad térmica. Por tanto, es particularmente interesante el ejemplo que se muestra en el esquema 4, donde se forma un aducto aromático, a partir del *o*-quinodimetano, de forma que la reacción ya no es reversible.³¹



Esquema 4

Apenas se encuentran ejemplos en la literatura de cicloadiciones [8+2] sobre fullerenos debido a la escasez de dipolos para llevarlas a cabo. Un ejemplo de este tipo de transformación es el de la reacción del 7-metoximetilenciclohepta-1,3,5-trieno con C₆₀.³²

2.2. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar sobre fullerenos

El procedimiento de funcionalización de fullerenos más empleado en los últimos años ha sido la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino, caso particular de la cicloadición [3+2] sobre fullerenos.

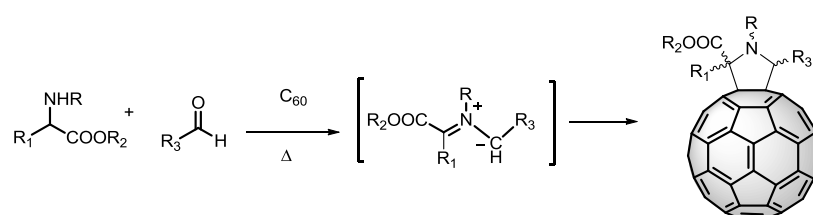
2.2.1. Reacción sobre C₆₀

Prato y col.^{9b} fueron los primeros en emplear la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de un iluro de azometino sobre un doble enlace del C₆₀, obteniendo las correspondientes fulleropirrolidinas (pirrolidino[3,4:1,2][60]fullerenos). Aunque los iluros de azometino pueden

³¹ J. L. Segura, N. Martín, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 3199.

³² E. Beer, M. Feuerer, A. Knorr, A. Mirlach, J. Daub, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 1087.

obtenerse siguiendo diferentes rutas sintéticas,³³ la descarboxilación de sales de imonio, obtenidas por condensación de α -aminoácidos con aldehídos o cetonas, es el procedimiento más común. Este proceso tiene numerosas ventajas como son la sencillez sintética, la disponibilidad de los reactivos, que pueden ser comerciales o prepararse fácilmente, la gran variedad de productos que pueden obtenerse, pudiendo además insertar dos sustituyentes en el anillo de pirrolidina simultáneamente, y las posteriores modificaciones que pueden realizarse sobre ellos.



Esquema 5

Mediante el uso de iluros de azometino debidamente funcionalizados, se han diseñado estructuras fullerénicas con propiedades muy útiles para su aplicación biológica. Parte de estas propiedades son propias del fullereno: geometría esférica, capacidad de captar radicales y características fotofísicas, que le hacen ser idóneo para la inserción de ADN, inhibición de VIH y neuroprotección.^{34,35} En otras ocasiones, se requiere que el fullereno esté adecuadamente funcionalizado. Tal es el caso de derivados fullerénicos oligonucleótidos,³⁶ o constituyentes de aminoácidos para obtener cadenas peptídicas³⁷ (figura 4).

³³ *1,3-dipolar Cycloaddition Chemistry*, Ed: A. Padwa, Wiley-Interscience: Nueva York, **1984**.

³⁴ S. Bosi, T. Da Ros, G. Spalluto, M. Prato, *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, *38*, 913.

³⁵ G.L. Marconi, T. Da Ros, S. Castellano, G. Stefancich, I. Bonin, S. Miertus, M. Prato, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3955.

³⁶ (a) T. Da Ros, G. Spalluto, A. Boutorine, M. Prato, *Aust. J. Chem.*, **2001**, *54*, 223; (b) M. Bergamin, T. Da Ros, G. Spalluto, A. Boutorine, M. Prato, *Chem. Commun.*,

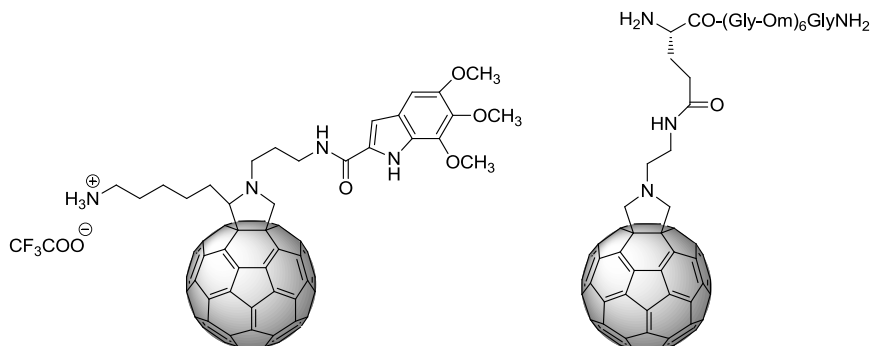


Figura 4

Uno de los problemas que tienen los derivados fullerénicos para su uso biológico es su baja solubilidad en el medio fisiológico, por lo que se han desarrollado estrategias para aumentarla, tales como el empleo de cadenas polares,³⁸ reacción con glicinas N-sustituidas para formar derivados “nicotínofullerénicos”,³⁹ o el uso de sales de fulleropirrolidinio.⁴⁰

Hay que destacar, también, que debido a la gran diversidad de aldehídos de partida, se ha podido sintetizar un gran número de sistemas dador-aceptor, donde el fullereno se ha unido a diferentes dadores tales como

2001, 17; (c) T. Da Ros, M. Bergamin, E. Vázquez, G. Spalluto, B. Baiti, S. Moro, A. Boutorine, M. Prato, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 405.

³⁷ (a) M. Maggini, G. Scorrano, A. Bianco, C. Toniolo, R. P. Sijbesma, F. Wudl, M. Prato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1994**, 305; (b) A. Bianco, T. Da Ros, M. Prato, C. Toniolo, *J. Pept. Sci.*, **2001**, 7, 346; (c) F. Pellarini, D. Pantarotto, T. Da Ros, M. Ros, A. Giangaspero, A. Tossi, M. Prato, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 1845; (d) D. Pantarotto, A. Bianco, F. Pellarini, A. Tossi, A. Giangaspero, I. Zelezetsky, J.-P. Griand, M. Prato, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 12543.

³⁸ V. Tomberli, T. Da Ros, S. Bosi, M. Prato, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 1845.

³⁹ T. Da Ros, M. Prato, F. Novello, M. Maggini, E. Banfi, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 9070.

⁴⁰ (a) S. Bosi, T. Da Ros, S. Castellano, E. Banfi, M. Prato, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 1043; (b) K. Kordartos, T. Da Ros, S. Bosi, E. Vázquez, M. Bergamin, C. Cusan, F. Pellarini, V. Tomberli, B. Baiti, D. Pantarotto, V. Georgakilas, G. Spalluto, M. Prato, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4915.

porfirinas,⁴¹ tetratrafalvaleno,⁴² oligómeros π -conjugados,⁴³ etc. A modo de ejemplo, en las figuras 5 y 6, se muestran, respectivamente, un complejo tris(bipiridilo) de fullereno con Ru(II),⁴⁴ y una estructura que presenta cuatro unidades de fulleropirrolidina unidas entre sí por un oligómero conjugado.⁴⁵

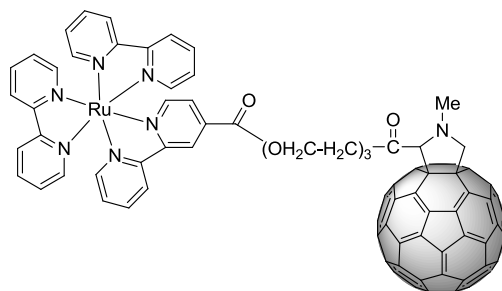


Figura 5

⁴¹ (a) F. D'Souza, G. R. Deviprasad, M. S. Rahman, J. P. Choi, *Inorg. Chem.*, **1999**, 38, 2157; (b) F. D'Souza, G. R. Deviprasad, M. E. El-Khouly, O. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 5277; (c) G. de la Torre, F. Giacalone, J. L. Segura, N. Martín, D. M. Guldi, *Chem. Eur. J.*, **2005**, 11, 1267; (d) L. Sánchez, M. Sierra, N. Martín, J. Myles, T. J. Dale, Jr, J. Rebek, W. Seitz, D. M. Guldi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 4637.

⁴² (a) J. L. Segura, E. Priego, N. Martín, C. Luo, D. M. Guldi, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 4021; (b) N. Martín, L. Sánchez, D. M. Guldi, *Chem. Commun.*, **2000**, 113; (c) M. Segura, L. Sánchez, N. Martín, J. De Mendoza, D. M. Guldi, *Org. Lett.* **2003**, 5, 557; (d) S. González, N. Martín, J. De Mendoza, D. Guldi, *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 2457; (e) F. Giacalone, J. L. Segura, N. Martín, D. M. Guldi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5340; (f) F. Giacalone, J. L. Segura, N. Martín, J. Ramey, D. M. Guldi, *Chem Eur. J.*, **2005**, 11, 4819.

⁴³ (a) J. L. Segura, N. Martín, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2555; (b) J. L. Segura, N. Martín, R. Gómez, C. P. Luo, D. M. Guldi, *Chem. Commun.*, **2000**, 701; (c) T. Gu, J.-F. Nierengarten, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 3175; (d) D. M. Guldi, C. P. Luo, A. Swartz, R. Gómez, J. L. Segura, N. Martín, C. Brabec, N. S. Sariciftci, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 1141; (e) D. M. Guldi, A. Swartz, C. Luo, R. Gómez, J. L. Segura, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 10875; (g) C. Atienza, N. Martín, M. Wielopolski, N. Haworth, T. Clark, D. M. Guldi, *Chem. Commun.*, **2006**, 3202.

⁴⁴ M. Maggini, A. Dono, G. Scorrano, M. Prato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 845.

⁴⁵ C. Atienza, G. Fernández, L. Sánchez, N. Martín, I. S. Dantas, M. M. Wienk, R. A. J. Janssen, G. M. A. Raman, D. M. Guldi, *Chem. Commun.*, **2006**, 514.

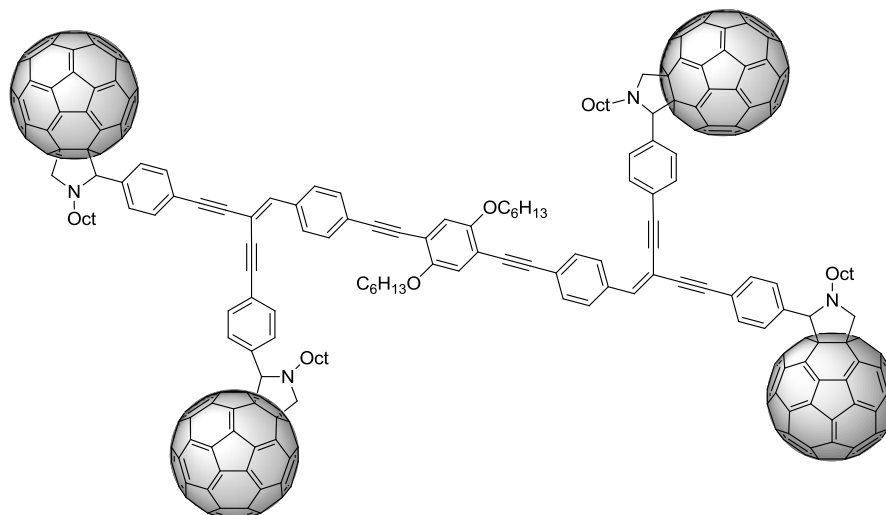


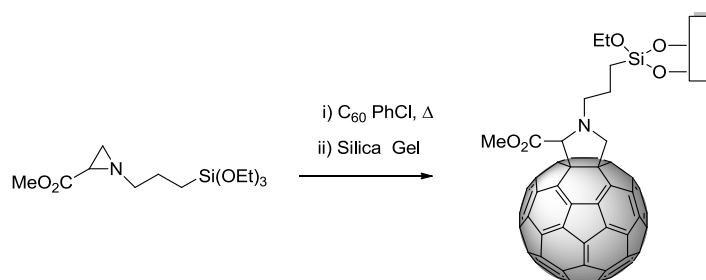
Figura 6

Los iluros de azometino también pueden generarse mediante ruptura térmica de aziridinas.⁴⁶ Así, se han descrito reacciones entre aziridinas y fullerenos que han permitido sintetizar derivados de fulleroprolinas, con aplicaciones tan interesantes como la construcción de nuevos soportes para columnas de HPLC basados en C₆₀ (esquema 6).⁴⁷ Otros métodos existentes para la formación de iluros de azometino se basan en la desililación de trimetilsililaminoderivados, ya sea catalizada por ácidos o térmicamente, y por reacción fotoquímica de aminas terciarias y C₆₀.⁴⁸

⁴⁶ A. Bianco, M. Maggini, G. Scorrano, C. Toniolo, G. Marconi, C. Villani, M. Prato, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 4072.

⁴⁷ A. Bianco, F. Gasparri, M. Maggini, D. Misiti, A. Polese, M. Prato, G. Scorrano, C. Toniolo, C. Villani, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 7550.

⁴⁸ M. Maggini, E. Menna, "Addition of Azomethine Ylides: Fulleropyrrolidines" en *Fullerenes: From Synthesis to Optoelectronic Properties*, Capítulo 1, D. M. Guldi, N. Martín, Eds., Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Holanda, **2002**.



Esquema 6

Al llevar a cabo la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con fullerenos, generalmente, además de los monoadductos, se forma una mezcla de bis, tris y tetraadductos. Los poliadductos también son especies importantes desde el punto de vista de sus potenciales aplicaciones; por ejemplo, el caso de una hexapirrolidina de isomería *Th*, que ha sido empleada como cromóforo en dispositivos LED por su gran capacidad luminiscente.^{49,50}

2.2.2. Fullerenos superiores

A pesar de las diferencias graduales en sus propiedades electroquímicas, como por ejemplo la diferencia energética entre el HOMO y el LUMO, los fullerenos superiores también se pueden considerar poliolefinas pobres en electrones y por tanto, al igual que en el caso del C₆₀, pueden actuar como dipolarófilos en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.

La diferencia fundamental reside en la menor simetría de los fullerenos superiores, lo que provoca una amplia distribución de productos.

⁴⁹ K. Hutchison, J. Gao, G. Schick, Y. Rubin, F. Wudl, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 5611.

⁵⁰ G. Schick, M. Levitus, L. D. Kuetko, B. A. Johnson, F. Lamparth, R. Lunkwitz, B. Ma, S. J. Kahn, M. A. García-Garibay, Y. Rubin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 3246.

2.2.2.1. Locoselectividad

La reactividad de los dobles enlaces de los fullerenos superiores depende de la curvatura de la esfera,⁵¹ que es función del tamaño del fullereno, pero también de la posición relativa de los anillos pentagonales y hexagonales. Así, los enlaces 6,6 serán tanto más reactivos cuanto mayor sea el número de pentágonos que les rodean. Por tanto, en el C₇₀ y C₇₆, los dos fullerenos siguientes en tamaño al C₆₀, estos enlaces más reactivos se encuentran en los polos, y se denominan α y β (figura 7), siendo el primero de ellos el más reactivo, mientras que la región ecuatorial contiene los enlaces menos curvados y consecuentemente, menos reactivos, como los γ .

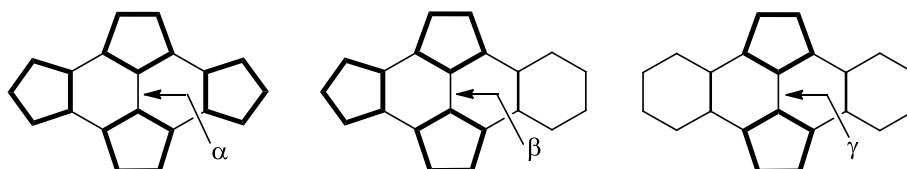


Figura 7. Diferente reactividad de los dobles enlaces en fullerenos superiores.

La monofuncionalización de C₇₀ a partir de un dipolo simétrico, produce siempre una mezcla de, al menos tres isómeros, ya que el dipolo puede adicionarse en cualquiera de los tres tipos de dobles enlaces α , β , y γ . Sin embargo, como se acaba de explicar, la adición tiene lugar generalmente en mayor medida en el enlace α más reactivo por su mayor curvatura local, seguida del β y del γ ; los productos así obtenidos, son locoisómeros.⁵² Por tanto, todas las cicloadiciones sobre C₇₀ se enfrentan a un problema de locoisomería ya que la reacción puede tener lugar sobre distintos tipos de dobles enlaces.

⁵¹ (a) J. M. Hawkins, A. Meyer, *Science*, **1993**, 260,1918; (b) R. C. Haddon, G. E. Scuseria, R. E. Smalley, *Chem Phys Lett*, **1997**, 38, 168; (c) J. M. Hawkins, A. Meyer, M. A. Solow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 7499.

⁵² I. Fleming, *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Willey and Sons, **2010**, 321.

La identificación de los locoisómeros puede hacerse atendiendo a su espectro UV-vis, ya que, independientemente del tipo de modificación química que haya sufrido, cada locoisómero α , β y γ , presenta siempre el mismo espectro característico.⁵³ A modo de ejemplo, en la figura 8 se muestra el espectro UV-vis del locoisómero α .

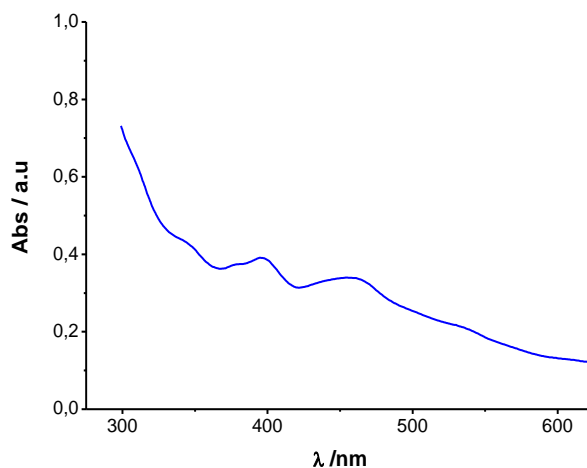


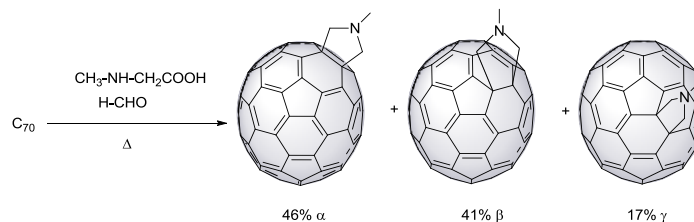
Figura 8. Espectro UV-Vis característico del locoisómero α del C_{70} .

El caso más sencillo de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino sobre C_{70} fue llevado a cabo por Wilson y col., calentando una mezcla de N-metilglicina, paraformaldehído y el fullereno a reflujo de tolueno durante 2h.⁵⁴ Tras la purificación correspondiente, obtuvieron una mezcla de los tres locoisómeros pirrolidínicos del C_{70} en una relación de 46:41:13 (esquema 7). Otro ejemplo interesante es el desarrollado por Langa y col. en el que, mediante irradiación microondas en *o*-diclorobenceno, se consigue la variación de la locoselectividad ya que en la mezcla de locoisómeros obtenida el isómero β es el mayoritario.⁵⁵

⁵³ C. G. Henderson, M. R. Rohlfing, K. T. Gillen, P. A. Cahill, *Science*, **1994**, 264, 397.

⁵⁴ S. R. Wilson, Q. Lu, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 6496.

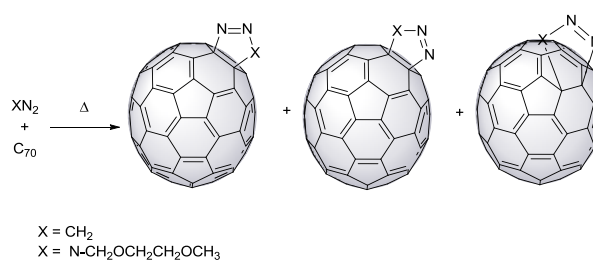
⁵⁵ F. Langa, P. de la Cruz, A. de la Hoz, E. Espíldora, F. P. Cossío, B. Lecea, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 2499.



Esquema 7

2.2.2.2. Regioselectividad

Si el 1,3-dipolo que se utiliza en la reacción no es simétrico, se obtiene una distribución de productos mucho mayor, ya que al problema de locoselectividad inicial, hay que sumarle el de la regioselectividad, puesto que los fullerenos superiores no son simétricos. Por ello, teniendo en cuenta las dos posibles orientaciones de ataque del dipolo a cada tipo de doble enlace, pueden formarse dos regioisómeros por cada locoisómero. Ejemplos ilustrativos de esta situación se encuentran en la cicloadición de diazometano⁵⁶ y otras azidas alquílicas⁵⁷ sobre C_{70} que conduce a la formación de una mezcla de productos constituida por dos regioisómeros derivados de la adición al enlace α , y un tercero derivado del β (esquema 8). El problema de la amplia distribución de productos en las reacciones sobre estos compuestos ha limitado en gran medida su estudio y sus posibles aplicaciones.



Esquema 8

⁵⁶ T. Suzuki, Q. C. Li, K. C. Khemani, F. Wudl, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7301.

⁵⁷ C. Bellavia-Lund, F. Wudl, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 943.

2.3. Quiralidad en Fullerenos

Tan sólo dos años después de que el C₆₀ y el C₇₀ pudieran ser sintetizados en cantidades multigramo, la separación cromatográfica de los extractos fullerénicos condujo al aislamiento y separación de los primeros fullerenos quirales: el D₂-C₇₆⁵⁸ y el D₃-C₇₈.^{59,60} (fullerenos inherentemente quirales).

Posteriormente, la quiralidad se extendió a los derivados fullerénicos que pueden dividirse, atendiendo al origen de su quiralidad, de la siguiente manera:

- 1) Derivados *con un patrón de adición inherentemente quiral*. Son aquellos en los que la adición de cualquier molécula forma estructuras quirales, ya que ésta está presente en la propia estructura carbonada. Los derivados de fullerenos ya de por sí quirales, como algunos de los superiores, serán siempre de este grupo.
- 2) Derivados *con un patrón de adición quiral no inherente*. Caracterizados por adquirir la quiralidad simplemente mediante la adición de aductos aquirales que no sean idénticos, cuya posición hace que exista una imagen especular no superponible. Esta situación está relacionada con aquellas estructuras en las que el centro quiral se forma durante la reacción.
- 3) Derivados que pasan a ser quirales porque se incorpora la quiralidad única y exclusivamente en los aductos. No se crea ningún patrón de adición quiral sobre la superficie del fullereno

⁵⁸ F. Diederich, R. Ettl, Y. Rubin, R. L. Whetten, R. Beck, M. Álvarez, S. Anz, D. Sensharma, F. Wudl, K. C. Khemani, A. Koch, *Science*, **1991**, 252, 548.

⁵⁹ F. Diederich, R. L. Whetten, C. Thilgen, R. Ettl, I. Chao, M. Álvarez, *Science*, **1991**, 254, 1768.

⁶⁰ K. Kikuchi, N. Nakahara, T. Wakabayashi, S. Suzuki, H. Shiromaru, Y. Miyake, K. Saito, I. Ikemoto, M. Kainosho, Y. Achiba, *Nature*, **1992**, 357, 142.

2.3.1. Fullerenos inherentemente quirales

Los fullerenos superiores constituyen claros ejemplos de moléculas inherentemente quirales puesto que en algunos isómeros de estos compuestos, la quiralidad está presente *per se* en la propia estructura de átomos de carbono. Tal es el caso del D_2 -C₇₆, que se halla como mezcla racémica de dos enantiómeros. Su estructura había sido predicha por Manolopoulos como la única posible para 76 carbonos de capa cerrada que cumplía la regla del pentágono aislado, y se confirmó posteriormente por su espectro ¹³C RMN donde aparecen 19 señales de igual intensidad,⁶¹ y por difracción de rayos X del cristal (\pm)- D_2 -C₇₆(S₈),⁶² aunque debido al gran desorden estructural por estar presentes ambos enantiómeros, no se pudo obtener la resolución completa.⁶³ Posteriormente, los avances en cromatografía (HPLC multietapa) y en las técnicas de purificación del extracto fullerénico permitieron el aislamiento y caracterización de los isómeros quirales D_3 -C₇₈,⁴⁹ D_2 -C₈₀,⁶⁴ C_2 -C₈₂⁶⁵ y D_2 -C₈₄,⁶⁶ todos ellos confirmados por sus espectros 1D y 2D ¹³C RMN,⁶⁷ difracción de rayos X,⁶⁸ y cálculos teóricos. (figura 9).⁶⁹

⁶¹ R. Taylor, G. J. Langley, A. G. Avent, T. J. S. Dennis, H. W. Kroto, D. R. M. Walton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 1029.

⁶² R. H. Michel, M. M. Kappes, P. Adelman, G. Roth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1651.

⁶³ D. L. Dorset, J. R. Fryer, *J. Phys. Chem. B*, **2001**, *105*, 2356.

⁶⁴ F. H. Hennrich, R. H. Michel, A. Fischer, S. Richard Schneider, S. Gilb, M. M. Kappes, D. Fuchs, M. Bürk, K. Kobayashi, S. Nagase, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1732.

⁶⁵ G. Y. Sun, M. Kertesz, *J. Phys. Chem. A*, **2001**, *105*, 5468.

⁶⁶ (a) F. Diederich, R. L. Whetten, *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, 119; (b) R. Taylor, G. J. Langley, A. G. Avent, T. S. Dennis, H. W. Kroto, D. R. M. Walton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 1029.

⁶⁷ (a) T. J. S. Dennis, T. Kai, T. Tomiyama, H. Shinohara, *Chem. Commun.*, **1998**, 619; (b) T. J. S. Dennis, M. Hulman, H. Kuzmany, H. Shinohara, *J. Phys. Chem. B*, **2000**, *104*, 5411.

⁶⁸ A. Balch, A. S. Ginwalla, J. W. Lee, B. C. Noll, M. M. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 2227.

⁶⁹ (a) G. Y. Sun, M. Kertesz, *Chem. Phys. Lett.*, **2000**, *328*, 387; (b) G. Y. Sun, M. Kertesz, *J. Phys. Chem. A*, **2001**, *105*, 5212.

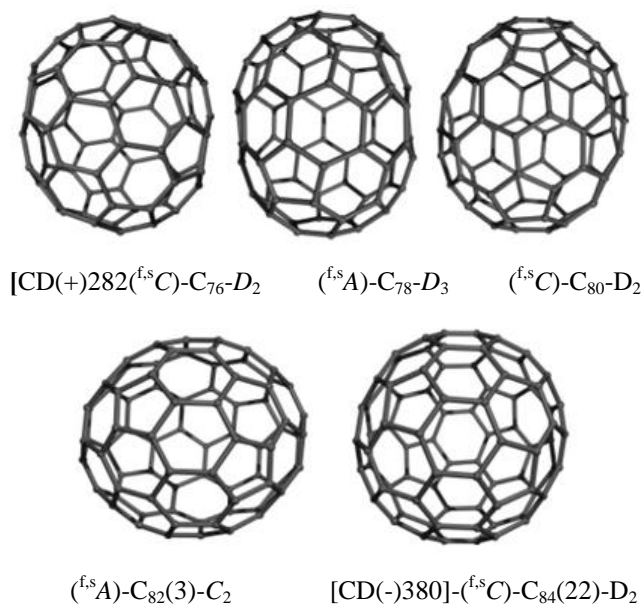


Figura 9. Fullerenos superiores inherentemente quirales

En 1993, Hawkins y Meyer^{51a} consiguieron la primera resolución cinética de $(\pm)\text{-D}_2\text{-C}_{76}$ mediante reacción de Sharpless con OsO_4 y un ligando quiral derivado de cincona, obtuvieron muestras enriquecidas de cada enantiómero de C_{76} , lo que les permitió realizar el primer espectro de dicroísmo circular del C_{76} (figura 10). Posteriormente, el mismo método se aplicó con éxito a los isómeros quirales de C_{78} y C_{84} .⁷⁰

Por otro lado, utilizando una secuencia de reacciones Bingel/retroBingel, Diederich y col.⁷¹ llevaron a cabo la resolución quiral de C_{76} y C_{84} ya que la separación de los diastereoisómeros obtenidos tras la ciclopropanación es más fácil que la de los enantiómeros del fullereno libre. De hecho, no fue hasta el año 2001 cuando los enantiómeros del $(\pm)\text{-D}_2\text{-C}_{76}$

⁷⁰ J. M. Hawkins, M. Nambu, A. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7642.

⁷¹ R. Kessinger, J. Crassous, A. Herrmann, A., M. Rüttimann, L. Echegoyen, F. Diederich, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1919.; (b) M. A. Herranz, F. Diederich, L. Echegoyen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2299.

Antecedentes

podieron separarse por HPLC,⁷² empleando como fase estacionaria un carbamato derivado de amilosa.

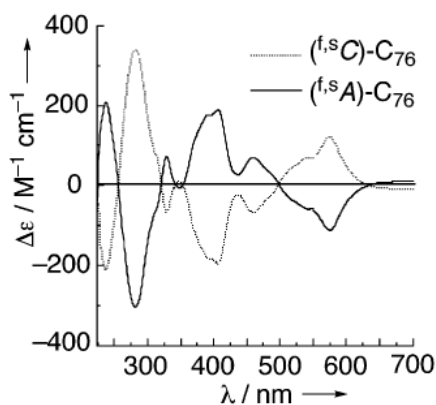


Figura 10. Espectro de dicroísmo circular de ambos enantiómeros de C₇₆.

Aunque la química de fullerenos superiores ha sido mucho menos desarrollada que la del C₆₀, hay que destacar las cicloadiciones como reacciones principales. Como ejemplos representativos, se encuentran la reacción de *o*-quinodimetano sobre (\pm)-D₂-C₇₆ que conduce a la formación de seis isómeros constitucionales,⁷³ o la de bis-[(S)-1-fenilbutil]-2-bromo malonato tanto sobre C₇₆ como C₇₈ y C₈₄.^{61,74} Es interesante comentar que los valores de efecto Cotton de los derivados de estos compuestos son elevados en todos los casos, incluso comparables a los del fullereno libre, debido a que la contribución quiral del núcleo fullerénico es mucho mayor que la de los aductos.

⁷² C. Yamamoto, T. Hayashi, Y. Okamoto, S. Ohkubo, T. Kato, *Chem. Commun.*, **2001**, 925.

⁷³ A. Herrmann, F. Diederich, C. Thilgen, H. U. ter Meer, W. H. Müller, *Helv. Chim. Acta*, **1994**, *77*, 1689.

⁷⁴ A. Herrmann, F. Diederich, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 1679.

2.3.2. Derivados fullerénicos con un patrón de adición inherentemente quiral

Ciertos bis-aductos de C_{60} pueden ser obtenidos por adición inherentemente quiral pues rompen la simetría esférica de la molécula, aunque los productos que se obtienen son siempre mezclas racémicas. Para designarlos, y considerando sólo las adiciones de residuos de simetría C_{2v} a enlaces [6,6], se puede emplear la nomenclatura propuesta por Hirsch y col.⁷⁵ según la cual si los aductos están en hemisferios opuestos de la esfera fullerénica se denominan *trans*, si están en el mismo hemisferio *cis*, o si están en la línea limítrofe entre ambos, *ecuatorial* (*e*). Así, hay tres posibles disposiciones para los aductos dentro del mismo hemisferio (*cis*-1, *cis*-2, *cis*-3), cuatro cuando están en distintos hemisferios (*trans*-1, *trans*-2, *trans*-3, y *trans*-4), y dos para los casos ecuatoriales (en la cara o en la arista), tal y como se puede ver en la figura 11. Las adiciones en *cis*-3, *trans*-3 y *trans*-2 son inherentemente quirales,⁷⁶ mientras que en el resto sólo lo serán si se adicionan dos aductos no idénticos.

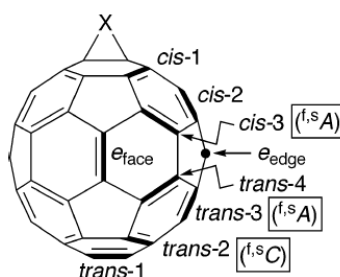


Figura 11. Nomenclatura para los patrones de adición en bis-aductos en el C_{60}

El primer estudio sobre la regioquímica de la doble adición al C_{60} es debido a Hawkins y col.⁷⁷ Se sintetizaron *trans*-2 y *trans*-3 bisosmatos, lo que

⁷⁵ A. Hirsch, I. Lamparth, R. H. Karfunkel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 437.

⁷⁶ C. Thilgen, F. Diederich, *Top. Curr. Chem.*, **1999**, *199*, 135.

⁷⁷ J. M. Hawkins, A. Meyer, T. A. Lewis, U. Bunz, R. Nunlist, G. E. Ball, T. W. Ebbesen, K. Tanigaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7954.

Antecedentes

les permitió registrar el primer espectro de dicroísmo circular de bis-aductos de C₆₀ formados mediante adición inherentemente quiral.⁷⁸ Posteriormente, han sido muchas las reacciones de formación de aductos de este tipo que se han realizado.

Un ejemplo representativo es la inducción de la helicidad en la síntesis de polímeros mediante bis-aductos quirales de C₆₀, llevada a cabo por Nishimura y col.⁷⁹ En este trabajo, la síntesis de bis-aductos quirales se realiza mediante el método térmico obteniéndose una mezcla de productos (esquema 9). La posterior separación mediante cromatografía en gel de sílice y HPLC quiral conduce a los bis-aductos quirales enantioméricamente puros que son capaces de inducir la helicidad en polímeros derivados de fosfonato .

En todos estos casos que siguen un patrón de adición inherentemente quiral sobre C₆₀, tales como la doble adición de Bingel,⁶³ la regioisomerización inducida electroquímicamente para formar tetra-ésteres⁸⁰ y tetra-ácidos carboxílicos,⁸¹ la doble adición de nitrenos mediante reacción con azidoformato de etilo⁸², la calefacción con 2-diazoindano-2,3-diona⁸³ o la adición de iluros de azometino para formar 1-metil-1H-dihidrofulleropirrolidinas,⁸⁴ se obtienen siempre mezclas racémicas.

⁷⁸ J. M. Hawkins, A. Meyer, M. Nambu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9844.

⁷⁹ T. Nishimura, K. Tsuchiya, S. Ohsawa, K. Maeda, E. Yashima, Y. Nakamura, J. Nishimura *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 11711.

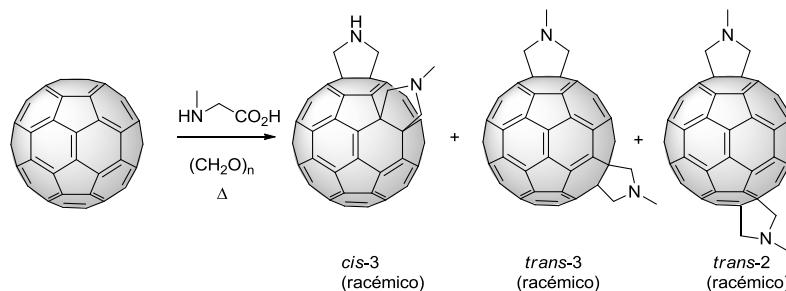
⁸⁰ R. Kessinger, M. Gómez-López, C. Boudon, J. P. Gisselbrecht, M. Gross, L. Echegoyen, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 854.

⁸¹ R. V. Bensasson, M. N. Berberán-Santos, M. Brettreich, J. Frederiksen, H. Göttinger, A. Hirsch, E. J. Land, S. Leach, D. J. McGarvey, H. Schönberger, C. Schröder, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2001**, *3*, 4679.

⁸² G. Schick, A. Hirsch, H. Mauser, T. Clark, *Chem. Eur. J.*, **1996**, *2*, 935.

⁸³ M. W. J. Beulen, J. A. Rivera, M. A. Herranz, B. Illescas, N. Martín, L. Echegoyen, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4393.

⁸⁴ Q. Lu, D. I. Schuster, S. R. Wilson, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4764.



Esquema 9

2.3.3 Derivados fullerénicos con un patrón de adición no inherentemente quiral

En este tipo de adiciones, los centros quirales se forman durante la adición a partir de reactivos aquirales. Todos los ejemplos de reactivos así formados conducen a mezclas racémicas. La adición posterior de restos quirales a estos compuestos da lugar a diastereoisómeros.

Prato y col. llevaron a cabo la síntesis de derivados de fulleroprolina, creando así el primer ejemplo de estructuras de aminoácidos no naturales conteniendo un fullereno en su estructura (figura 12).⁴⁶

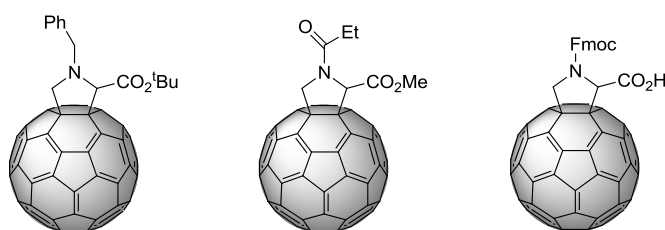
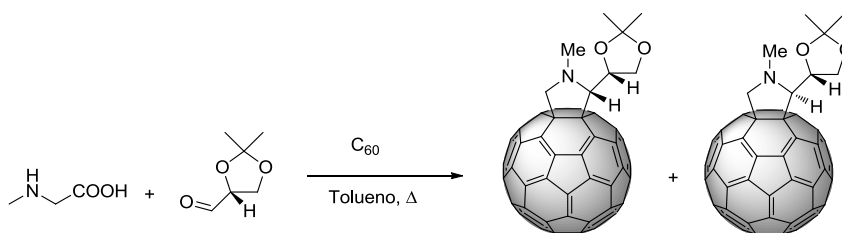


Figura 12. Derivados de fulleroprolina sintetizados por Prato y col.

2.3.4. Derivados fullerénicos obtenidos a partir de reactivos quirales

Esta estrategia, basada en la utilización de materiales de partida quirales, ha sido la más empleada para obtener derivados fullerénicos quirales. En este tipo de reacciones, los productos presentan quiralidad únicamente porque ya la presentaban los reactivos. El primer trabajo que permitió esta forma de introducir quiralidad en fullerenos, llevado a cabo por Prato y col., se basa en la cicloadición de iluros de azometino quirales al C₆₀ dando lugar a dos diastereoisómeros separables mediante cromatografía en gel de sílice (esquema 10).⁸⁵



Esquema 10

También merece especial atención la primera síntesis diastereoselectiva de fulleropirrolidinas a partir de ciclobutanos quirales, en la que los productos obtenidos son diastereoisómeros y pueden ser empleados posteriormente para formar cadenas fulleropeptídicas (figura 13).⁸⁶

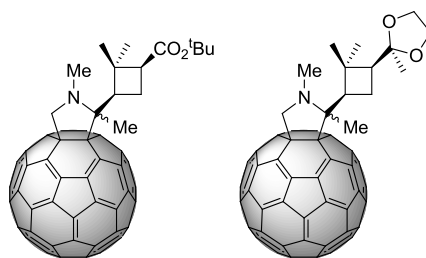


Figura 13

⁸⁵ F. Novello, M. Prato, T. Da Ros, M. De Amici, A. Bianco, C. Toniolo, M. Maggini, *Chem. Commun.*, **1996**, 903.

⁸⁶ B. Illescas, N. Martín, J. Poater, M. Solá, G. P. Aguado, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6929.

Como conclusión, hay que destacar que la totalidad de los ejemplos de derivados fullerénicos quirales han sido obtenidos como mezclas racémicas, independientemente de cuál sea el patrón de adición. Hasta la fecha, sólo se han empleado unos pocos derivados de fullereno enantioméricamente puros: para inducir quiralidad en polímeros o en prolinofullerenos usados para la síntesis de péptidos.⁴⁶ En todos estos casos, los compuestos fueron aislados después de una y larga tediosa separación mediante HPLC quiral, o bien, utilizando materiales de partida quirales (inducción asimétrica).

2.4. Reactividad de fullerenos con metales de transición

Aunque se pueda pensar que la química de fullerenos está completamente establecida, existe una gran variedad de reacciones por explorar, especialmente las que involucran el uso de metales de transición. Además, la singular geometría tridimensional de estos sistemas representa un escenario único donde llevar a cabo nuevas reacciones y elucidar posibles mecanismos.

Clásicamente, la química organometálica de fullerenos, se ha centrado en los siguientes aspectos:

- 1) Formación de fulleruros, sales metálicas de fullerenos M_nC_{60} de diversas estequiometrías ($n = 1, 2, 3$), especialmente con metales alcalinos.⁸⁷
- 2) Adición de metales a uno o varios de los dobles enlaces del fullereno, para formar complejos de coordinación. Así, se han descrito ejemplos con numerosos metales: platino,⁸⁸ paladio (figura 14a),⁸⁹ rodio,⁹⁰ iridio,⁹¹ molibdeno,⁹² osmio,⁹³ rutenio,⁹⁴ hierro⁹⁵ o wolframio.⁹⁶

⁸⁷ (a) K. Holczer, O. Klein, S.-M. Huang, R. B. Kaner, K.-J. Fu, R. J. Whetten, F. Diederich, *Science*, **1991**, 252, 1154; (b) A. F. Herbard, M. J. Rosseinsky, R. D. Haddon, D. W. Murphy, S. H. Glarun, T.T. M. Palstra, A. P. Ramirez, A. R. Kortan, *Nature*, **1991**, 350, 600.

⁸⁸ (a) P. J. Fagan, J. C. Calabrese, B. Malone, *Science*, **1991**, 252, 1160; (b) L.-C. Song, G.-F Wang, P.-C. Liu, Q.-M. Hu, *Organometallics*, **2003**, 22, 4593; (c) L.-C. Song, G.-A. Yu, F.-H. Su, Q.-M. Hu, *Organometallics*, **2004**, 23, 4192.

Antecedentes

- 3) Cocrystalización de fullerenos y complejos metálicos, con estequiometrías que oscilan, habitualmente, entre 1:2 y 1:3, respectivamente.⁹⁷ En la estructura del cristal, las moléculas están unidas por fuerzas de van der Waals y también por acoplamiento π - π .

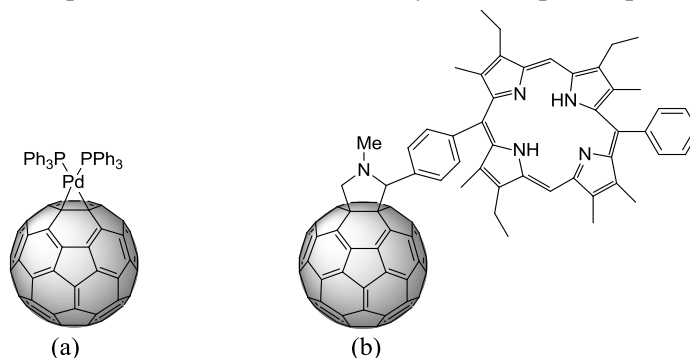


Figura 14. Ejemplos de estructuras fruto de la adición de metales (a) o ligandos derivados de ftalocianinas (b) al fullereno.

⁸⁹ (a) H. Nagashima, A. Nakaota, Y. Saito, M. Kato, T. Kawanishi, K. Itoh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, 377; (b) L.-C. Song, G.-A. Yu, H.-T. Wang, F.-H. Su, Q.-M. Hu, Y.-L. Song, Y.-C. Gao, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2004**, 866; (c) L.-C. Song, F.-H. Su, Q.-M. Hu, E. Grigiotti, P. Zanello, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2006**, 422.

⁹⁰ (a) A. L. Balch, J. W. Lee, B. C. Noll, M. Olmstead, *Inorg. Chem.*, **1993**, 32, 55; (b) A. V. Usatov, K. N. Kudin, E. V. Voronstov, L. E. Vinogradova, Y. N. Novikov, *J. Organomet. Chem.*, **1996**, 522, 147.

⁹¹ (a) A. L. Balch, V. J. Catalano, J. W. Lee, *Inorg. Chem.*, **1991**, 30, 3980-3981; (b) A. V. Usatov, E. V. Martynova, F. M. Dolgushin, A. S. Peregudov, M. Y. Antipin, Y. N. Novikov, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2002**, 2565; (c) A. L. Balch, V. J. Catalano, J. W. Lee, M. Olmstead, S. R. Parkin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 8953; (d) A. L. Balch, A. S. Ginwalla, B. C. Noll, M. M. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 2227.

⁹² D. M. Thompson, M. Jones, M. C. Baird, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 175.

⁹³ H. Song, K. Lee, J. T. Park, M.-G. Choi, *Organometallics*, **1998**, 17, 4477.

⁹⁴ (a) K. Lee, H.-F. Hsu, J. R. Shapley, *Organometallics*, **1997**, 16, 3876-3877; (b) D. M. Guldi, G. M. A. Rahman, R. Marczak, Y. Matsuo, M. Yamanaka, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 9420.

⁹⁵ M. Sawamura, Y. Kuninobu, M. Toganoh, Y. Matsuo, M. Yamanaka, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 9354.

⁹⁶ L.-C. Song, J.-T. Liu, Q.-M. Hu, L.-H. Weng, *Organometallics*, **2000**, 19, 1643.

⁹⁷ (a) J. D. Crane, P. B. Hitchcock, H. W. Kroto, R. Taylor, D. R. M. Walton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1764-1765; (b) J. D. Crane, P. B. Hitchcock, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1993**, 2537; (c) M. M. Olmstead, D. A. Costa, K. Maitra, B. C. Noll, S. L. Phillips, P. M. Van Calcar, A. L. Balch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 7090.

- 4) Formación de enlaces covalentes entre productos fullerénicos y diversos ligandos orgánicos como derivados de piridina o de ftalocianinas con o sin metal (figura 14b)⁹⁸

- 5) Construcción de polímeros de fullereno con metales mediante reacción de éste con complejos organometálicos lábiles. Un ejemplo de este tipo de compuestos son los polímeros de C₆₀ con Pd(0) y Pt(0).⁹⁹

- 6) Reacciones de adición con reactivos organolíticos y de Grignard sobre fullerenos.¹⁰⁰

En los últimos años, se ha desarrollado una nueva química en el C₆₀, usando los metales como catalizadores o mediadores de diversas reacciones. La reacción de Pauson Khand, consistente en la cicloadición [2+2+1] entre un alqueno, un alquino y monóxido de carbono catalizada por metales de transición, fue llevada a cabo por primera vez en el año 2004 por nuestro grupo de investigación empleando la unidad de C₆₀ como alqueno, permitiendo la síntesis de forma eficiente y regioselectiva de ciclopentenonas fusionadas sobre la superficie del fullereno (esquema 11).¹⁰¹ Este proceso, que no está favorecido con olefinas pobres en electrones, tiene lugar en el C₆₀ gracias a la curvatura de los dobles enlaces, que los hace más reactivos.

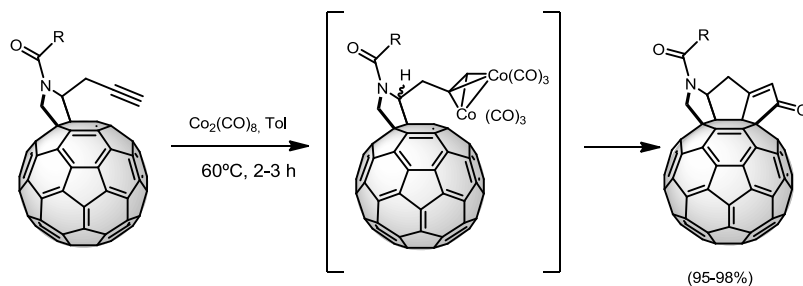
⁹⁸ (a) M. Iyoda, F. Sultana, S. Sasaki, H. Butenschön, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 579; (b) B. Illescas, N. Martín, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 5728; (c) Y. Sun, T. Drovetskaya, R. D. Bolskar, R. Bau, P. D. W. Boyd, C. A. Reed, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3642.

⁹⁹ (a) H. Nagashima, A. Nakaota, Y. Saito, M. Kato, T. Kawanishi, K. Itoh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 377; (b) M. van Wijnkoop, M. F. Meidine, A. G. Avent, A. Darwish, H. W. Kroto, R. Taylor, D. R. M. Walton, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 675.

¹⁰⁰ M. Sawamura, H. Iikura, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 12850.

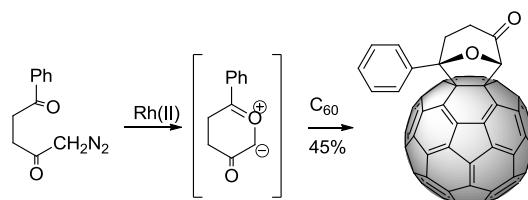
¹⁰¹ (a) N. Martín, M. Altable, S. Filippone, A. Martín-Domenech, A. Poater, M. Solá, *Chem. Eur. J.*, **2005**, 11, 2716; (b) N. Martín, M. Altable, S. Filippone, A. Martín-Domenech, *Chem. Commun.*, **2004**, 1338.

Antecedentes



Esquema 11

También es importante la funcionalización de C₆₀ por cicloadición 1,3-dipolar de iluros de carbonilo empleando catalizadores de Rh(II) para formar heterociclos fusionados al fullereno (esquema 12).¹⁰²

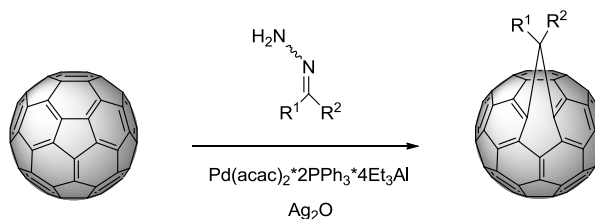


Esquema 12

Más recientemente, se ha descrito una interesante cicloadición de diazocompuestos alquil y aril sustituidos que, catalizada por complejos de Pd(II), se produce sobre el enlace [5,6] (esquema 13), de forma que sienta un precedente para futuros trabajos que permitan la síntesis efectiva de derivados fullerénicos en esa posición.¹⁰³

¹⁰² V. Nair, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 3009.

¹⁰³ A. R. Tuktarov, *Russian J. Org. Chem.*, **2010**, 46, 588.



Esquema 13

Finalmente, cabe destacar el caso de la retrocicloadición 1,3-dipolar sobre fulleropirrolidinas mediada por metales desarrollada recientemente en nuestro grupo de investigación¹⁰⁴ y que proporciona fullereno libre. Aunque se conocían desde hace años las retrocicloadiciones de otros derivados fullerénicos tales como los cicloaductos Diels-Alder¹⁶ o los metanofullerenos de Bingel,⁶ las fulleropirrolidinas habían sido siempre consideradas como aductos de alta estabilidad. Es conocido que las pirrolidinas pueden sufrir la reacciones de retrocicloadición,¹⁰⁵ conduciendo a la formación del alqueno y el iluro de azometino, sin embargo la menor basicidad del grupo amino fulleropirrolidínico debido al carácter electronegativo de la unidad fullerénica, hacía poco probable este proceso.

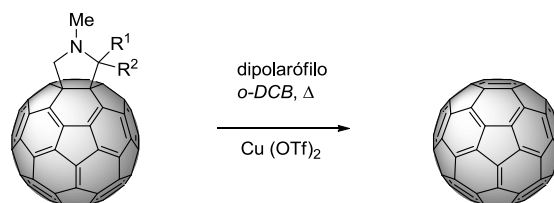
No obstante, al calentar fulleropirrolidinas a reflujo de 1,2-diclorobenceno en presencia de un dipolarófilo como anhídrido maleico, capaz de atrapar eficazmente el iluro formado, se observó la retrocicloadición obteniéndose fullereno libre. La conversión depende fuertemente de los sustituyentes de la fulleropirrolidina, que ejercen una gran influencia en la estabilidad del 1,3-dipolo generado térmicamente. La versión catalítica de la retrocicloadición, empleando $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ o el catalizador de Wilkinson, permite retrocicloadiciones cuantitativas, independientemente de los sutituyentes del

¹⁰⁴ (a) N. Martín, M. Altable, S. Filippone, A. Martín-Domenech, L. Echegoyen, C. M. Cardona, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 110; (b) O. Lukoyanova, C. M. Cardona, M. Altable, S. Filippone, A. Martín-Domenech, N. Martín, L. Echegoyen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7430.

¹⁰⁵ S. Sinbandhit, J. Hamelin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1977**, 768.

Antecedentes

aducto de partida (esquema 14). Estas condiciones permiten también extender la reacción a bisaductos, fulleroisoxazolinas¹⁰⁶ y fullerenos superiores.



Esquema 14

2.5. Síntesis enantioselectiva sobre olefinas activadas mediante cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino

Como ya se ha comentado, la cicloadición 1,3-dipolar es uno de los métodos más importantes para la síntesis de heterociclos de cinco átomos,¹⁰⁷ y su versión asimétrica mediante catálisis, permite obtener estructuras altamente enantioenriquecidas de forma muy eficiente.

En los últimos treinta años, han sido empleados con éxito en este tipo de transformaciones una amplia variedad de dipolos tales como nitronas,¹⁰⁸ óxidos

¹⁰⁶ N. Martín, M. Altable, S. Filippone, A. Martín-Domenech, R. Martínez-Álvarez, M. Suárez, M. E. Plonska-Brzezinska, O. Lukoyanova, L. Echegoyen, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 3840.

¹⁰⁷ (a) K. V. Gothelf ; K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 863; (b) G. Brogini; G. Zecchi, *Synthesis*, **1999**, 905; (c) A. Padwa, W. H. Pearson, Eds., *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products*, Wiley, Nueva York, **2003**

¹⁰⁸ (a) M. P. Sibi, Z. Ma, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 718; (b) M. Shirahase, S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 675; (c) Z.-Z. Huang, Y.-B. Kang, J. Zhou, M.-C. Ye and Y. Tang, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1677; (d) M. P. Sibi, Z.

de nitrilo,¹⁰⁹ diazoalcanos,¹¹⁰ iluros carbonílicos,¹¹¹ azidas,¹¹² iminas de azometino,¹¹³ e iluros de azometino.¹¹⁴ En particular, el uso de iluros de azometino y olefinas activadas constituye una poderosa herramienta en la síntesis de pirrolidinas, heterociclos de gran interés para la síntesis de productos naturales, la industria farmacéutica o el diseño de ligandos quirales. Aunque la mayoría de los casos se basa en la formación de un complejo organometálico entre la sal de un metal de transición y un ligando quiral, en los últimos años se han desarrollado también protocolos organocatalíticos.¹¹⁵

Ma, K. Itoh, N. Prabakaran, C. P. Jasperse, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2349; (e) M. P. Sibi, Z. Ma, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 5764; (f) T. Kano, T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 11926; (g) C. Palomo, M. Oiarbide, E. Arceo, J. M. García, R. López, A. González, A. Linden, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 6187.

¹⁰⁹ (a) M. P. Sibi, K. Itoh, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5366; (b) V. V. Vaidya, K. S. Wankhede, M. M. Salunkhe, G. K. Trivedi, *Synth. Commun.*, **2008**, 38, 2392.

¹¹⁰ (a) S. Kanemasa, T. Tanai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 10710; (b) T. Kano, T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 2174.

¹¹¹ (a) M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 911; (b) G. Bentabed, M. Rahmouni, F. Mongin, A. Derdour, J. Hamelin, J. P. Bazureau, *Synth. Commun.*, **2007**, 37, 2935; (c) G. Li, X. Huang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 6944;

¹¹² J.C. Meng, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 4543

¹¹³ (a) R. Shintani, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 10778; (b) A. Suárez, W. Downey, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 11244; (c) H. Suga, A. Funyu, A. Kakehi, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 97; (d) M. Sibi, D. Rane, L. M. Stanley, T. Soeta, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2971.

¹¹⁴ (a) C. Nájera, J. M. Sansano, *Top. Heterocycl. Chem.*, **2008**, 12, 117; (b) L.M. Stanley, M. P. Sibi, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 2887; (c) H. Pellisier, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 3235; (d) G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 4484; (e) T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2873; (f) C. Nájera, J. M. Sansano, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, 44, 6272; (g) A. de Cózar, F. P. Cossio, *PCCP*, **2011**, 13, 10858.

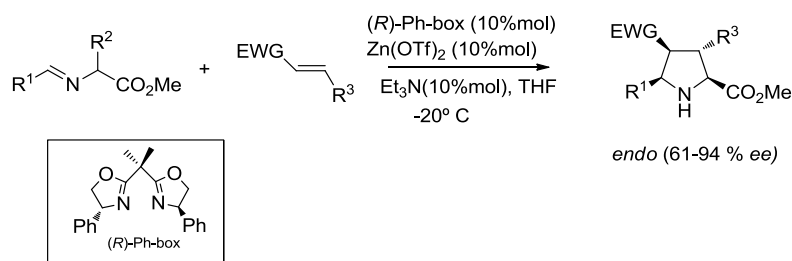
¹¹⁵ (a) J. L. Vicario, S. Reboredo, D. Badía, L. Carrillo, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46, 5168; (b) I. Ibrahim, R. Rios, J. Vesely, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 6252; (c) X.-H. Chen, W.-Q. Zhang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 5652; (d) C. Guo, M.-X. Xue, M.-K. Zhu, L.-Z. Gong, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, 47, 3414; (e) Y. K. Liu, H. Liu, W. Du, L. Yue, Y. C. Chen, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 9873.

Antecedentes

2.5.1. Sistemas catalíticos

En 1991, Allway y Grigg publicaron un trabajo seminal donde se empleaba un sistema quiral formado por cantidades estequiométricas de CoCl_2 o MnBr_2 y un derivado de efedrina como ligando para la cicloadición enantioselectiva de iluros de azometino derivados de glicina, con acrilato de metilo.¹¹⁶ Este trabajo pionero pasó totalmente desapercibido en los siguientes años y no fue hasta 2002, cuando Jorgensen¹¹⁷ y Zhang¹¹⁸ publicaron de manera independiente, los que se consideran los primeros trabajos de cicloadiciones 1,3-dipolares enantioselectivas de iluros de azometino empleando sistemas catalíticos basados en Zn(II) -bisoxazolona y Ag(I) -FAP, respectivamente.

Jorgensen demostró que las bisoxazolinas quirales eran ligandos ideales para la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino y alquenos electrofílicos empleando triflato de cinc(II) como ácido de Lewis. La reacción de α -iminoésteres en medio básico con diferentes dipolarófilos a temperatura ambiente y catalizado por el sistema Zn(II) -bisoxazolona condujo exclusivamente al aducto *endo* con buena enantioselectividad, que mejoraba al bajar la temperatura a -20°C (esquema 15).¹²⁴



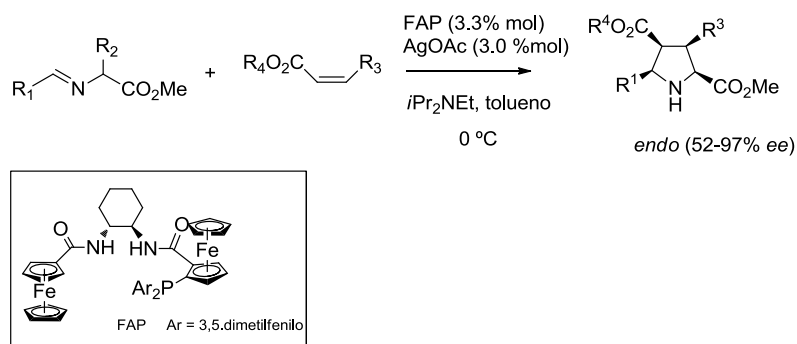
Esquema 15

¹¹⁶ P. Allway, R. Grigg, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 5817.

¹¹⁷ A. S. Gothelf, K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, 41, 4236.

¹¹⁸ J. M. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 13400.

Zhang probó diversas bisfosfinas quirales como ligandos: BINAP ((*R*) ó (*S*)-2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftilo), Me-DuPhos ((-)-1,2-bis-(2*R*,5*R*)-2,5-dimetilfosfolano]benceno) o PennPhos (P,P'-1,2-difenilenbis(endo-2,5-dialquil-7-fosfobiciclo[2.2.1]heptano), con acetato de plata obteniendo malos resultados en la cicloadición de α -iminoésteres y maleato de dimetilo. No obstante, inspirado en los ligandos de Trost,¹¹⁹ que permiten un mejor ensamblaje con la sal metálica por la débil interacción de los átomos de nitrógeno, sintetizó el ligando FAP, que permitió obtener el aducto *endo* con excesos enantioméricos de hasta el 97% con distintos dipolarófilos, empleando incluso α -iminoésteres alifáticos (esquema 16).

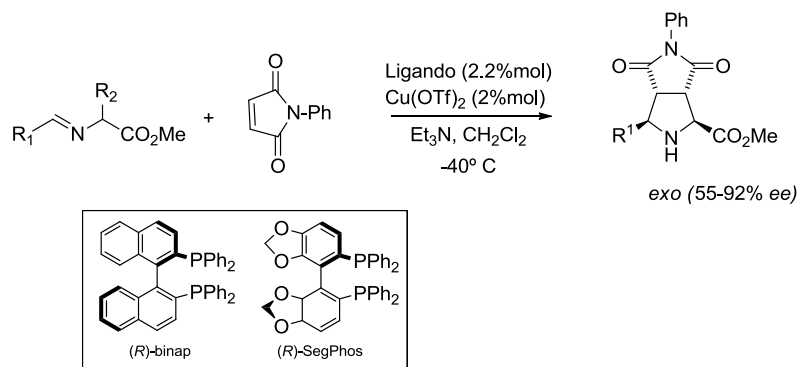


Esquema 16

Un año después, Komatsu y col. consiguieron invertir la diastereoselectividad, obteniendo el aducto *exo* mediante el empleo de sistemas catalíticos constituidos por ligandos bifosfina con atropisomería como (*R*)-binap o (*R*)-SegPhos y triflato de cobre (II) a -40°C , consiguiendo relaciones *exo:endo* de hasta 95:5 con N-fenilmaleimida.¹²⁰ En cambio, con otros dipolarófilos como el dimetilfumarato, obtuvo mezclas *exo:endo* prácticamente equimolares (esquema 17).

¹¹⁹ B. M. Trost, D. L. Van Vranken, C. Bingel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327.

¹²⁰ Y. Oderaotshi, W. Cheng, S. Fujitomi, Y. Kasano, S. Minakata, M. Komatsu, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5043.



Esquema 17

Estos autores proponen un posible mecanismo para la cicloadición y explican por qué la diastereoselectividad de la reacción lleva al aducto *exo*. El iluro de azometino se genera en medio básico, y reacciona con la N-fenilmaleimida para formar preferentemente el estado de transición que conduce al aducto *exo*. Este estado de transición es mucho más estable que el que lleva a la formación del producto *endo* principalmente por motivos estéricos (figura 15). Estos datos fueron confirmados por cálculos ZINDO.

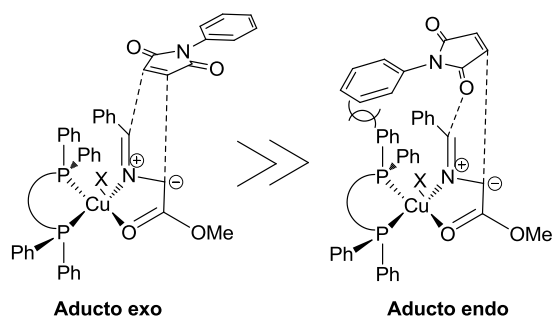
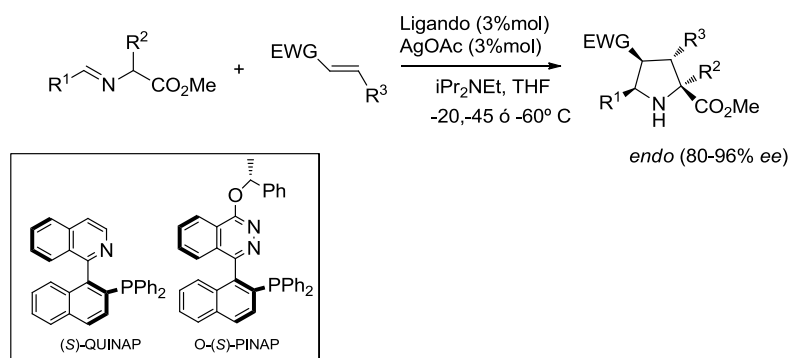


Figura 15. Estados de transición que justifican la *exo*-selectividad observada

Basándose en el trabajo previo desarrollado por Zhang,¹¹⁷ Schreiber estudió la reacción de cicloadición de iluros de azometino con una serie de fosfinas quirales sustituidas con un grupo dador de electrones; el ligando P-N con quiralidad axial QUINAP resultó ser un agente quelante ideal para el

cación plata.¹²¹ Así, con una cantidad del 3% por mol de catalizador, los α -iminoésteres reaccionan con acrilatos, cinamatos y crotonatos de *tert*-butilo para dar el producto *endo* con muy buenos valores de enantioselectividad. Las mismas enantioselectividades y rendimientos fueron alcanzados posteriormente por Carreira empleando un 3% por mol del sistema catalítico O-(*S*)-PINAP-AgOAc a -40° C,¹²² confirmando así la eficiente coordinación del catión plata con ligandos P-N-QUINAP y O-(*S*)-PINAP (esquema 18).



Esquema 18

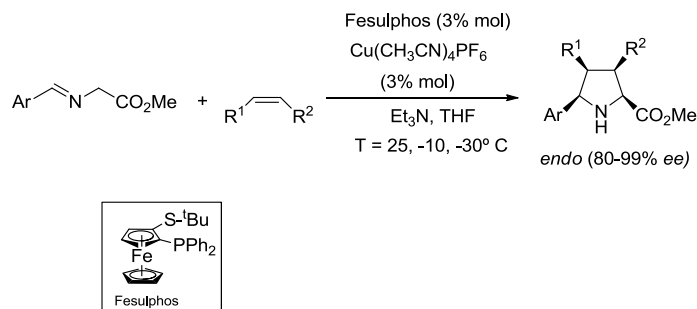
Un gran avance en este campo se debe a Carretero y col. En 2005 describieron un sistema catalítico basado en Cu(I) y el ligando Fesulphos, con una unidad de ferroceno y quiralidad planar (esquema 19).¹²³ Obtuvieron excelentes resultados de enantioselectividad en la obtención del aducto *endo* en este tipo de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino. Resulta ser un sistema catalítico muy versátil para una gran variedad de dipolos y de dipolarófilos.

¹²¹ C. Chen, X. Li, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10174.

¹²² T. F. Knöpfel, P. Aschwanden, T. Ichikawa, T. Watanabe, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5971.

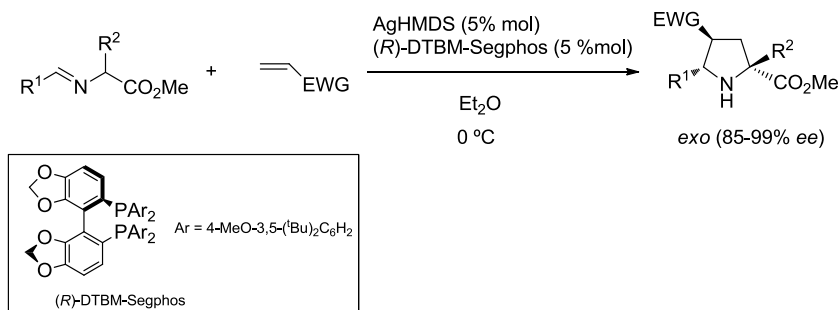
¹²³ S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 16394.

Antecedentes



Esquema 19

Kobayashi y col. han descrito recientemente un nuevo sistema catalítico basado en Ag y hexametilidisililazida (HMDS) y una fosfina quirál. Este sistema incorpora la base en el propio catalizador de forma que no es necesario usar una amina adicional. Además, exploraron otro sistema en el que el ligando quirál utilizado es (*R*)-DTBM-SegPhos, empleando por primera vez iminas alifáticas, dando lugar a una gran *exo*-selectividad y altos valores de enantioselectividad (esquema 20).¹²⁴



Esquema 20

¹²⁴ Y. Yamashita, T. Imaizumi, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 4893.

2.5.2. Dipolarófilos

Estas cicloadiciones se han llevado a cabo sobre numerosos dipolarófilos con grupos coordinantes, tales como derivados de ácidos carboxílicos α,β -insaturados y β -sustituidos, enonas, nitroalquenos, y sulfonas α,β -insaturadas. Recientemente, se han estudiado también azalactonas y α -iminonitrilos. Todos estos estudios amplían las posibilidades para la síntesis enantioselectiva de diversos derivados de pirrolidina.

Algunos ejemplos significativos se recogen a continuación:

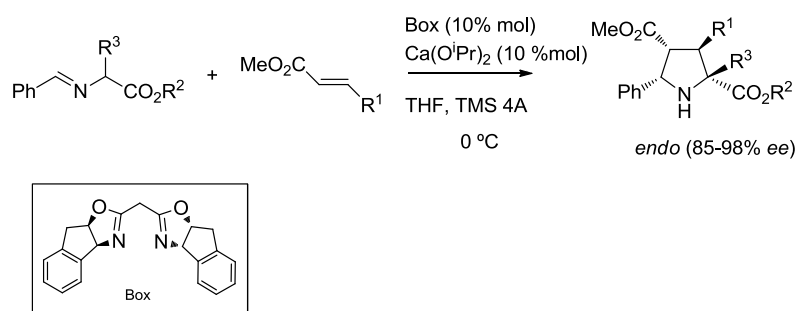
- *Derivados de ácidos carboxílicos α,β -insaturados y β -sustituidos*

Como se mencionó anteriormente, los primeros dipolarófilos usados en la cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva fueron derivados de ácidos carboxílicos insaturados. La utilización de otros derivados que contienen sustituyentes activantes en posición β , es un reto dada la alta sensibilidad de la cicloadición frente a los efectos estéricos.

Kobayashi y col. emplearon Ca como ácido de Lewis para elaborar un procedimiento general para la cicloadición de α -iminoésteres con ésteres β -sustituidos o α,β -insaturados.¹²⁵ El método consistía en llevar a cabo la reacción en presencia de complejos aniónicos quirales de Ca-Box con un contraión muy básico como es el isopropilato. Así se obtuvieron las correspondientes pirrolidinas 3-sustituidas con una excelente enantio y *endo* selectividad (esquema 21). Es importante destacar la versatilidad sintética de este procedimiento, que permite sintetizar, por ejemplo, derivados de pirrolidinas con un carbono cuaternario en el C-2, así como 4-amidopirrolidinas.

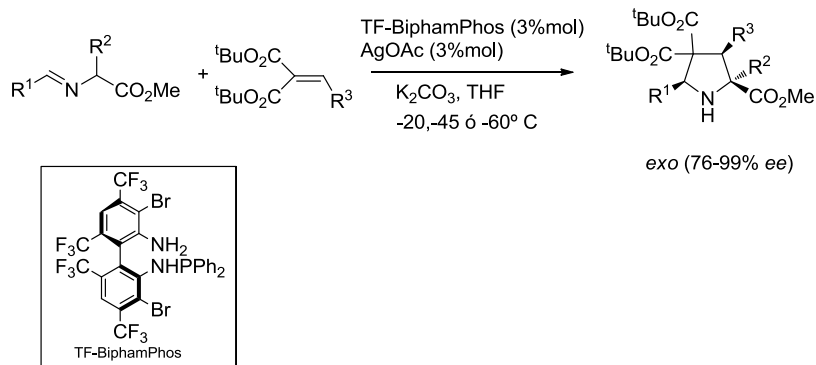
¹²⁵ T. Tsubogo, S. Saito, K. Seki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 13321.

Antecedentes



Esquema 21

Los malonatos alquílicos han sido muy usados como aceptores de Michael en numerosas transformaciones asimétricas. Así, en 2010, Wang y col.¹²⁶ realizaron la cicloadición 1,3-dipolar de dimalonatos β-sustituidos usando AgOAc-TF-BiphamPhos como sistema catalítico. El impedimento estérico provocado por el grupo *tert-butilo* tiene una clara influencia, esencial para alcanzar excesos enantioméricos de hasta el 99% (esquema 22). Posteriormente, este mismo grupo extendió el empleo del ligando TF-BiphamPhos al uso de alquilidenciclopropanos como dipolarófilos.¹²⁷



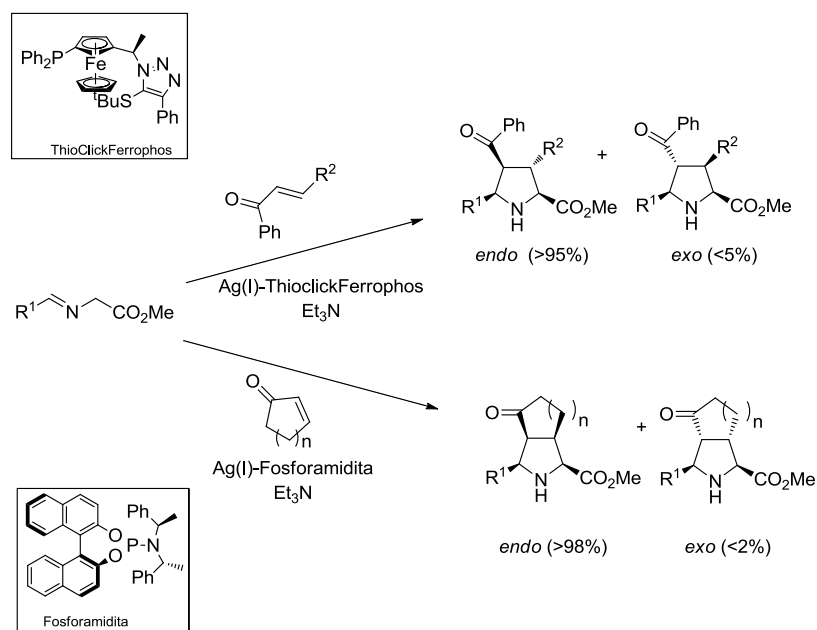
Esquema 22

- Enonas

¹²⁶ Z.-Y. Xue, T.L. Liu, Z. Lu, H. Huang, H.Y. Tao, C.J. Wang, *Chem. Commun.*, **2010**, 1727.

¹²⁷ T. L. Liu, Z. L. He, H.Y. Tao, Y.P. Cai, C. J. Wang, *Chem. Commun.*, **2011**, 2616.

Carretero y col., usando como catalizador el complejo Cu(I)-Fesulphos, fueron capaces de dirigir la reacción en función del sustrato.¹²⁸ La reacción con enonas acíclicas *trans* condujo a la formación del aducto *exo* con excesos enantioméricos de hasta el 98%, mientras que con enonas cíclicas proporcionó el aducto *endo*, también con excelentes excesos enantioméricos. Como complemento al método anterior, Fuzukawa y col. describieron la obtención del aducto *endo* con elevadas enantioselectividades utilizando el sistema catalítico Ag(I)-ThioClickFerrophos.¹²⁹ Finalmente, Nájera y Sansano encontraron que el complejo Ag(I)-fosforamidita resultaba muy efectivo para la cicloadición de ciclopentenonas y enonas acíclicas obteniendo aductos *endo* (esquema 23).¹³⁰



Esquema 23

- Nitroalquenos

¹²⁸ J. Hernández-Toribio, R. Gómez-Arrayás, B. Martín Mature, J. C. Carretero, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 393.

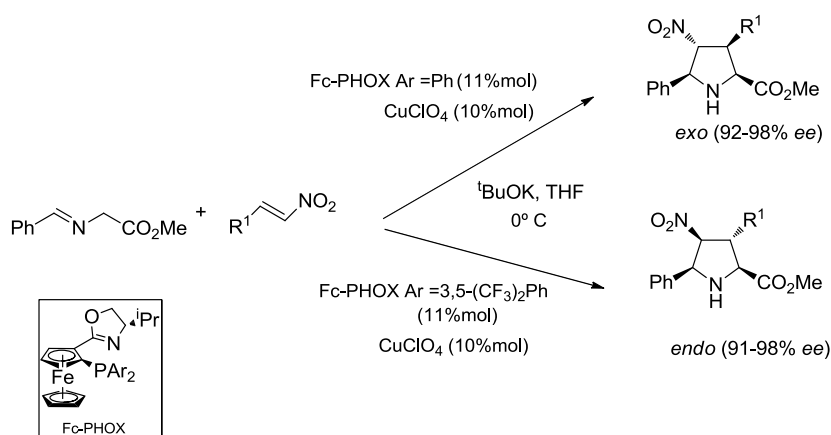
¹²⁹ I. Oura, K. Shimizu, K. Ogata, S.I. Fukuzawa, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1752.

¹³⁰ C. Nájera, M. Gracia de Retamosa, M. Martín-Rodríguez, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 5622.

Antecedentes

La reacción de iluros de azometino N-metalados con nitroalquenos es una transformación de mucho interés por la versatilidad que ofrece la introducción del grupo nitro. Cálculos teóricos realizados por Cossío y col. acerca de la reacción catalizada por plata de nitroalquenos quirales con α -iminoésteres predicen un mecanismo por pasos en lugar de uno concertado para la formación del cicloadducto [3+2].¹³¹

Hou y col.¹³² consiguieron elevados rendimientos y selectividades en la cicloadición de diversos nitroalquenos con α -iminoésteres empleando CuClO_4 y el ligando Fc-PHOX como sistema catalítico. Cabe destacar que, según las propiedades electrónicas del grupo aromático del ligando, se puede modular la diastereoselectividad. Por ejemplo, con dos grupos fenilo se obtiene únicamente el aducto *exo* con excelente enantioselectividad (92-98% *ee*), mientras que con un grupo pobre en electrones, como es el que contiene dos sustituyentes CF_3 en cada anillo aromático, se consigue principalmente el aducto *endo* con similar enantiocontrol (esquema 24).

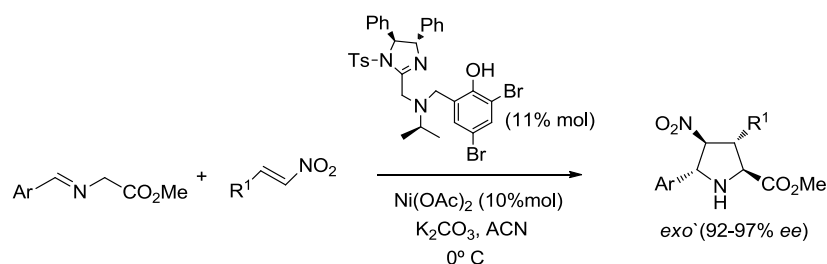


Esquema 24

¹³¹ (a) S. Vivanco, B. Lecea, A. Arrieta, P. Prieto, I. Morao, A. Linden, F. P. Cossío, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 6078; (b) A. Zubia, L. Mendoza, S. Vivanco, E. Aldaba, T. Carrascal, B. Lecea, A. Arrieta, T. Zimmerman, F. Vidal-Vanaclocha, F. P. Cossío, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 2903.

¹³² X. X. Yan, Q. Peng, Y. Zhang, K. Zhang, W. Hong, X. L. Hou, Y. D. Wu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1979.

A diferencia de los ejemplos descritos sobre nitroalquenos, donde se obtienen pirrolidinas con configuración *cis* entre los carbonos 2 y 5, a finales de 2010, Arai y col. describieron el primer ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar catalítica para obtener el aducto *exo* de 2,5-pirrolidinas (esquema 25).¹³³ Estudios DFT sugieren que este procedimiento, catalizado por níquel, transcurre mediante un mecanismo por pasos, lo que permitió la formación del aducto *exo*. Las nomenclaturas *exo* y *endo* se emplean para diferenciar los correspondientes aductos *exo* o *endo*, de sus análogos con los sustituyentes de los carbonos 2 y 5 en disposición *trans*.



Esquema 25

- Alqueniulfonas

A pesar de la gran versatilidad del grupo sulfonilo,¹³⁴ las alqueniulfonas sólo han sido empleadas como dipolarófilos en la cicloadición 1,3-dipolar en los últimos años.

Carretero y col. llevaron a cabo la cicloadición 1,3-dipolar sobre sulfonas y sus derivados, incluyendo β -sulfonilacrilatos, 1,2-bis-sulfoniletileno y β -fenilsulfonilenoas (esquema 26)¹³⁵ Una gran variedad de iminoésteres tanto aromáticos como heteroaromáticos reaccionaron, catalizados por el sistema Cu(I)-Fesulphos, para dar las correspondientes sulfonilpirrolidinas con buenos rendimientos, completa *exo* selectividad y excelentes

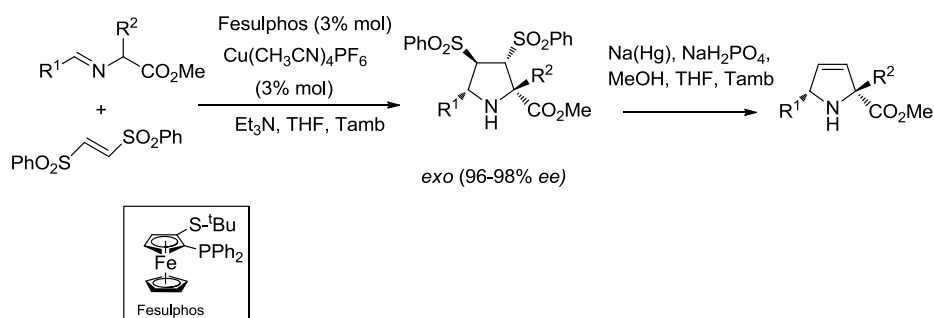
¹³³ T. Arai, N. Yokoyama, A. Mishiro, H. Sato, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 7895.

¹³⁴ (a) N. S. Simpkins, *Sulfones in Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, **1993**;
(b) C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 10547.

¹³⁵ A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 10084.

Antecedentes

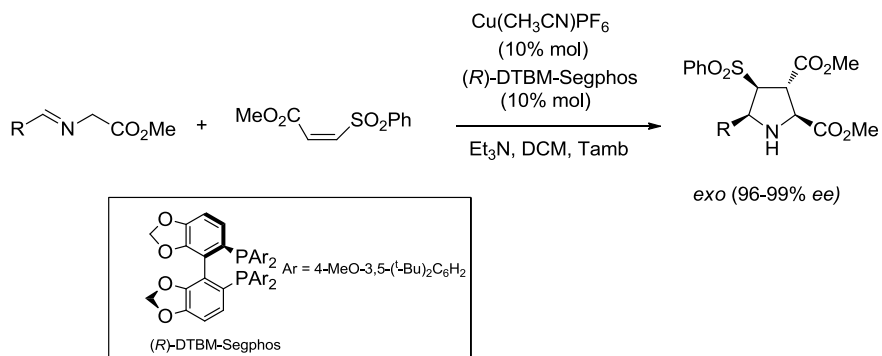
enantioselectividades (96-98% *ee*). La posterior eliminación reductora de las sulfonilpirrolidinas permite el acceso a 3-pirrolinas ópticamente activas de interés biológico.



Esquema 26

También se han estudiado dipolarófilos 1,2-diactivados asimétricamente sustituidos que pueden conducir a la formación de regioisómeros de pirrolidina. Así, se ha descrito la cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva sobre β -sulfonilacrilatos.¹³⁶ La reacción de metil-(*Z*)-2-fenilsulfonilacrilato con iluros de azometino catalizada por Cu(I)/DTBM-Segphos, produjo la formación del producto que tiene los grupos éster en las posiciones 2 y 3 del anillo de pirrolidina; este es el regioisómero mayoritario lo que pone de manifiesto que la regioselectividad del proceso está controlada, principalmente, por el grupo sulfonilo. Además, la reacción tuvo lugar con una completa *exo* selectividad y excelente enantioselectividad (hasta un 98% *ee*) para una amplia variedad de α -iminoésteres (esquema 27).

¹³⁶ A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 340.

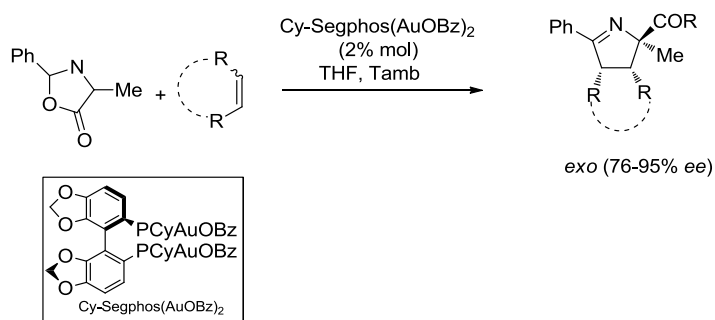


Esquema 27

2.5.3. Dipolos

En los ejemplos anteriores, el método de síntesis se aplica sobre α -iminoésteres derivados de glicina o de otros α -aminoácidos, pero también se han descrito casos donde se usan otros precursores para obtener los iluros de azometino.

En 2007, se publicó el primer ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar usando azalactonas (münchonas) como precursores de iluros de azometino. Usando como catalizador complejos Cy-Segphos(AuOBz)₂, se obtienen pirrolinas con buenas diastereo y enantioselectividades con una variedad de olefinas activadas tanto cíclicas como acíclicas (esquema 28).¹³⁷

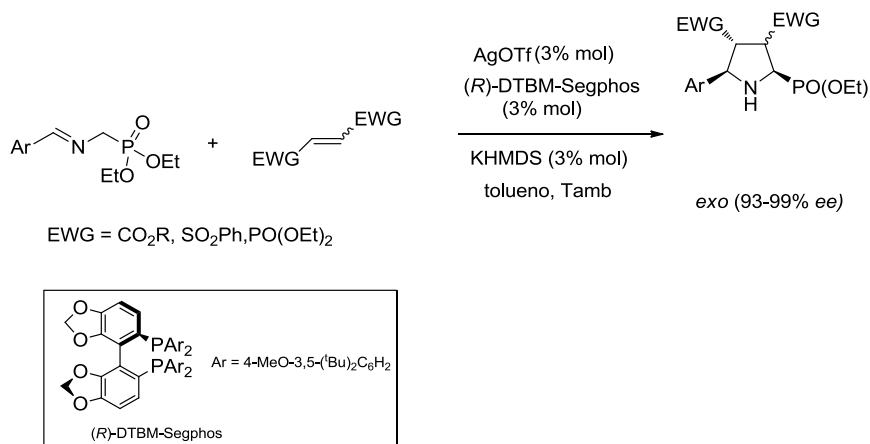


Esquema 28

¹³⁷ A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12638.

Antecedentes

Kobayashi y col. describieron el primer ejemplo donde se utilizan α -iminofosfonatos como precursores del dipolo (esquema 29). Empleando como complejo amiduro de plata quiral y DTBM-Segphos, se consiguen las correspondientes 2-fosfonatopirrolidinas con excelentes rendimientos, *exo*- y enantioselectividades en la reacción con acrilatos, sulfonas, cetonas y amidas α,β -insaturadas.¹³⁸



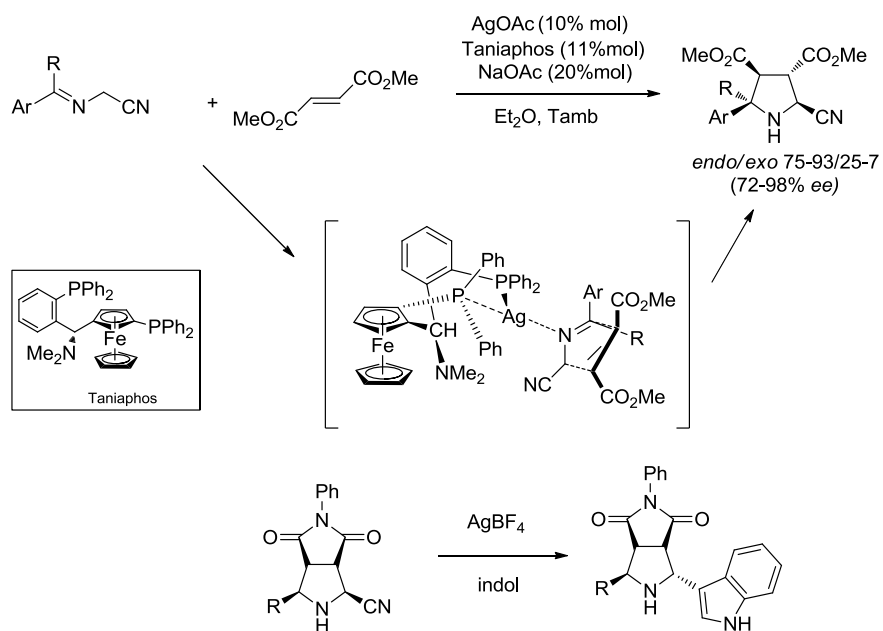
Esquema 29

Recientemente, se ha descrito una metodología para llevar a cabo la cicloadición 1,3-dipolar asimétrica de α -iminonitrilos con olefinas activadas en presencia del sistema catalítico AgOAc/Taniaphos.¹³⁹ Las 2-cianopirrolidinas sintetizadas presentan buena *endo*- y enantioselectividad tanto con fumaratos como con N-metilmaleimida. Estudios DFT y rayos-X sugieren la participación de un *syn* 1,3-metalodipolo con el complejo Ag-Taniaphos coordinado al átomo de nitrógeno del grupo imino, de manera que la aproximación del dipolarófilo tendría lugar por la cara (2*Si*,4*Re*), menos impedida (esquema 30). La obtención de cianopirrolidinas tiene muchas ventajas sintéticas pues el grupo ciano puede actuar como grupo saliente, permitiendo su sustitución por

¹³⁸ Y. Yamashita, X.-X. Guo, R. Takashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 3262.

¹³⁹ R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 5286.

hidrógeno o por un nucleófilo, pudiéndose obtener incluso 2-indolilpirrolidinas por reacción con indol en presencia de AgBF_4 .



Esquema 30

OBJETIVOS

3. Objetivos

Con los antecedentes anteriores en mente, se propusieron los siguientes objetivos para realizar dentro de la presente Tesis doctoral:

- 1) Extensión de la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino N-metalados a un dipolarófilo singular nunca empleado antes como es el C₆₀. Se buscarán complejos de metales de transición y ligandos quirales que sean efectivos para catalizar la reacción de cicloadición de manera estereoselectiva, tomando como punto de partida aquellos que han funcionado bien para otros dipolarófilos. Como precursores de iluros de azometino, se comenzará probando con α -iminoésteres aromáticos. Se buscará el control total de la estereoselectividad que permita acceder a la síntesis de fulleropirrolidinas quirales.
- 2) Como segundo objetivo, y más ambicioso, se pretende extender también la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino catalizada por complejos de metales de transición y ligandos quirales a fullerenos superiores, concretamente al C₇₀. Este objetivo entraña una mayor complejidad que el anterior porque, a diferencia del C₆₀, como se comentó previamente en los antecedentes, la cicloadición sobre esta molécula implica cuatro niveles de selectividad: loco, regio, diastereo y enantioselectividad. Se buscará solucionar el problema de la amplia distribución de productos que se obtienen en la funcionalización de C₇₀.
- 3) Por último, tomando como banco de pruebas la superficie fullerénica, escenario único donde llevar a cabo este tipo de reacciones, se buscará extender el uso de nuevos sistemas catalíticos útiles para la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino sobre el fullereno a otras olefinas activadas y realizar la reacción con elevado estereocontrol.
- 4) Finalmente, se tratará de proponer un mecanismo plausible para este tipo de reacciones sobre la superficie fullerénica, apoyándose en cálculos teóricos. Se intentará, así, arrojar algo de luz que ayude a comprender mejor la reacción general de cicloadición 1,3-dipolar, que constituye una de las herramientas sintéticas más empleadas por la química orgánica actual.

EXPOSICIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. Cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino sobre C₆₀ catalizada por metales

Como se ha visto anteriormente, en los últimos años se han descrito numerosos ejemplos de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino catalizadas por complejos organometálicos quirales sobre olefinas con grupos electroattractores. El C₆₀ es una peculiar poliolefina deficiente en electrones en la que su estructura esférica exhibe cierta tensión en los dobles enlaces de su superficie que se traduce en una piramidalización de los carbonos¹⁵ y en una hibridación sp^{2,3}. Estas características aumentan su reactividad debido a la liberación de tensión tras la saturación de un doble enlace y la formación de carbonos con hibridación sp³. Por otro lado, contrariamente a las olefinas pobres en electrones (ésteres, carbonilos, etc.), los fullerenos carecen de grupos coordinantes y, por lo tanto, su funcionalización no puede tener acceso a las distintas metodologías de catálisis asimétricas basadas en la activación a través de un metal de transición que se comporta como ácido de Lewis. Sin embargo, ambas particularidades hacen de los fullerenos un escenario único donde probar nuevas reacciones y esclarecer mecanismos. El hecho de no ser una olefina coordinante permite diseñar sistemas catalíticos que funcionen independientemente del tipo de grupo unido a la olefina y de su capacidad de coordinación. Todos estos factores, unido al gran interés en la obtención de nanoestructuras de carbono quirales, hacen de los fullerenos buenos candidatos sobre los que llevar a cabo estudios de nuevas reacciones estereoselectivas.

4.1.1. Estudio preliminar

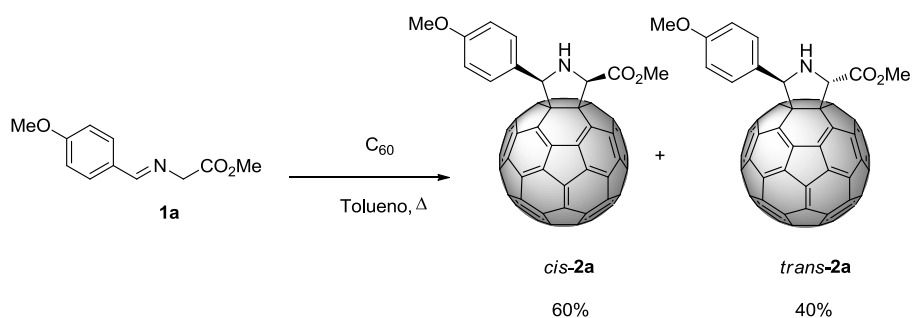
Las fulleropirrolidinas son los derivados fullerénicos más ampliamente estudiados tanto por su versatilidad y estabilidad, como por la disponibilidad de los reactivos, que pueden ser comerciales o prepararse fácilmente. Su síntesis permite, además, acceder a los mayores aminoácidos no naturales, los fulleroprolinatos, de gran valor para la síntesis de fulleropéptidos.³⁷ Por ello, las reacciones estudiadas en el presente trabajo son las cicloadiciones 1,3-

Exposición y discusión de resultados

dipolares de iluros de azometino, obtenidos a partir de α -iminoésteres, sobre fullerenos y cuyos productos son, precisamente, fulleropirrolidinas.

Para controlar la estereoselectividad en este tipo de transformaciones, se eligió como reacción modelo la cicloadición del α -iminoéster **1a** al C_{60} (esquema 31). Este iminoéster se obtuvo utilizando el procedimiento general descrito en la literatura a partir del clorhidrato de glicinato de metilo y *p*-metoxibenzaldehido.¹³⁶

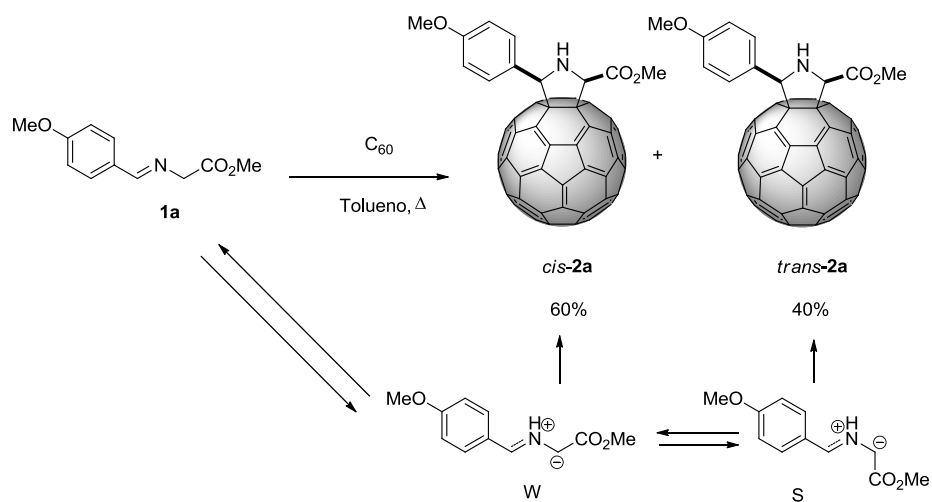
Al calentar **1a** a reflujo de tolueno durante 16 h, se obtuvo una mezcla de productos, formada por el isómero *trans*-**2a** y el isómero *cis*-**2a**. Esta reacción térmica transcurrió con un escaso rendimiento (30%) y se obtuvo una mezcla de los dos diastereoisómeros (*trans*:*cis* = 4:6).



Esquema 31

En estas cicloadiciones 1,3-dipolares a alta temperatura, el iluro de azometino se forma a través de una prototropía dando lugar al 1,3-dipolo, que puede disponerse en dos conformaciones posibles, llamadas S y W. La conformación S, que da lugar al aducto *cis*, es más estable que la W, que da lugar al *trans*, por impedimento estérico, pero a alta temperatura la mayor energía cinética que tienen las moléculas permite que ambas se formen prácticamente por igual, obteniéndose mezclas de los dos diastereoisómeros (esquema 32).

Exposición y discusión de resultados



Esquema 32

Ambos diastereoisómeros se aislaron y caracterizaron mediante las técnicas espectroscópicas habituales.

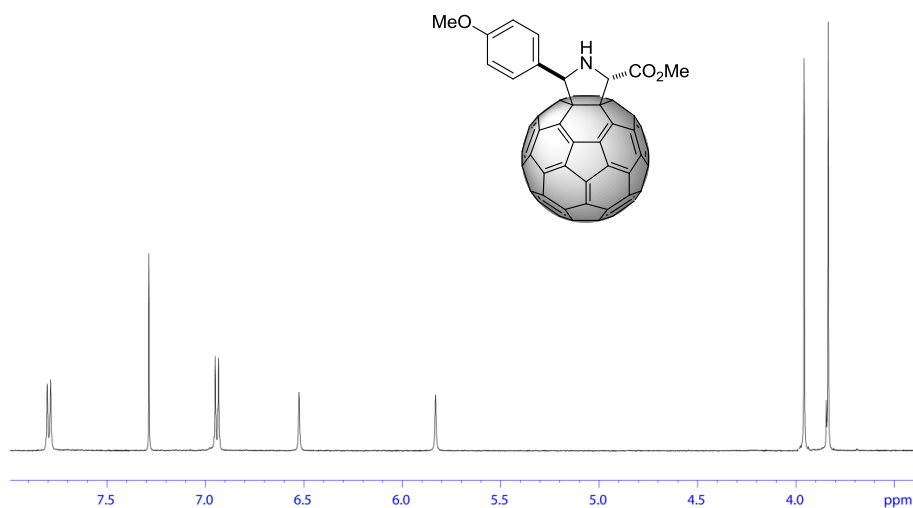


Figura 16. Espectro de ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/CS₂) del compuesto *trans-2a*

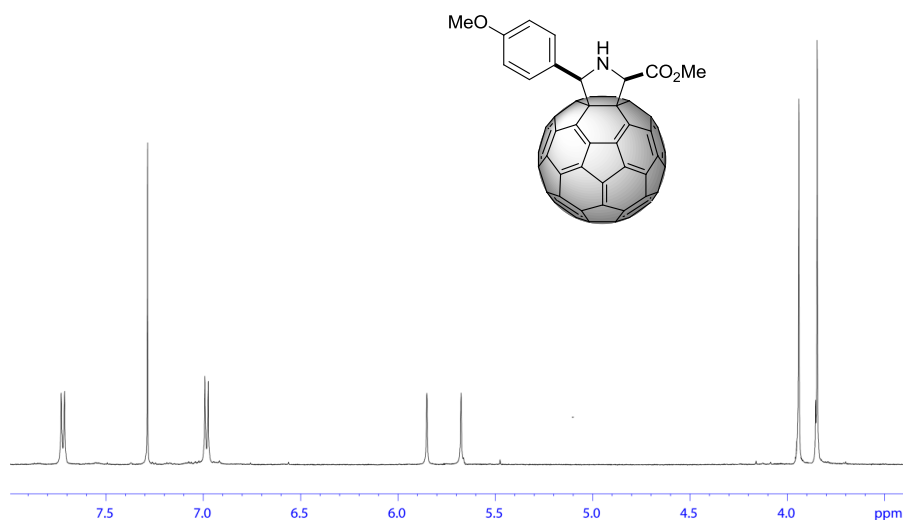


Figura 17. Espectro de ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/CS₂) del compuesto *cis*-2a.

En el espectro de ¹H RMN del compuesto *trans* (figura 16), se pueden observar las señales correspondientes a los protones metilénicos del anillo pirrolidínico a 6.52 y 5.83 ppm, que aparecen como singletes. La multiplicidad de estas dos señales está muy influenciada por la proporción entre cloroformo deuterado y disulfuro de carbono que se emplee para registrar el espectro, observándose en algunos casos dobletes.

La figura 17 muestra la principal diferencia del diastereoisómero *cis* con el *trans*, el desplazamiento de la señal del protón metínico en C2, adyacente al grupo carboxilato, que aparecía en el compuesto *trans* a mayor desplazamiento químico, hacia campos más altos debido a la presencia de ese grupo carboxilato. Las señales de los protones del anillo de pirrolidina se observan más juntas para el isómero *cis* que en el *trans*, tal y como se ha observado siempre en compuestos relacionados.¹⁴⁰

¹⁴⁰ S. H. Wu, W. Q. Sun, D. W. Zhang, L. H. Shu, H. M. Wu, J. F. Xu, X. F. Lao, *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, **1998**, *1*, 1733

Exposición y discusión de resultados

El análisis conjunto de los experimentos ^1H RMN y ROESY permitió asignar cada espectro a cada diastereoisómero (*cis* o *trans*). En el espectro ROESY del diastereoisómero *cis*, los picos de correlación fueron observados entre los dos protones de los carbonos C2 y C5 del anillo de pirrolidina; mientras que esta correlación no se observó en el caso del *trans*.

Con el objetivo de llegar a un control en esta cicloadición evitando la formación de mezclas isoméricas, una vez que los productos fueron separados, purificados y caracterizados por resonancia magnética nuclear, se analizaron por HPLC, empleando columnas específicas para fullerenos y columnas quirales, para conocer los tiempos de retención de los distintos enantiómeros y poder llevar a cabo un estudio exhaustivo de la reacción, con mayor celeridad.

Cada monoadducto fullerénico se identifica también atendiendo a su espectro UV-vis (figura 18), que constituye la huella digital del mismo, y es independiente del tipo de modificación que incluya. El pico que aparece a 430 nm es la señal inequívoca de que se tienen monoadductos de [60]fullereno.

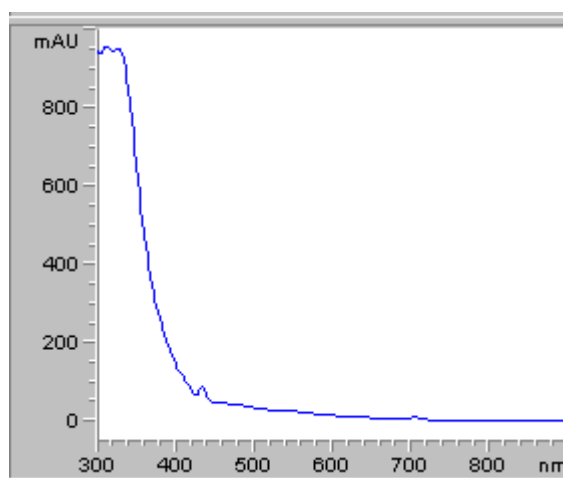


Figura 18. Espectro UV-Vis de un monoadducto de C_{60}

Exposición y discusión de resultados

Dado que el espectro UV-Vis y los tiempos de retención determinan cada uno de los estereoisómeros, para la resolución del racémico *cis* y del *trans* se empleó la columna quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02*. Localizando el detector a 320 nm, se obtuvieron espectros de HPLC típicos de una mezcla racémica, donde el área de cada pico es la misma (figura 19).

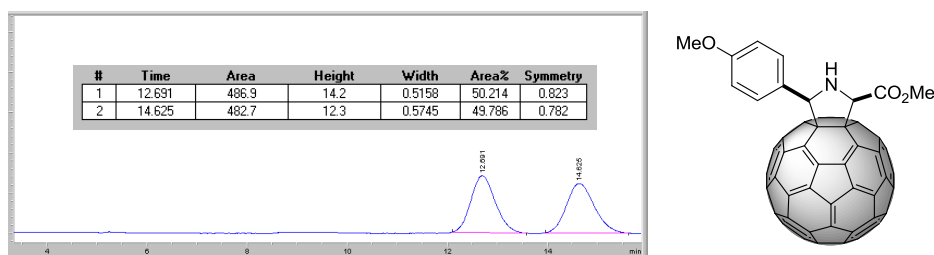
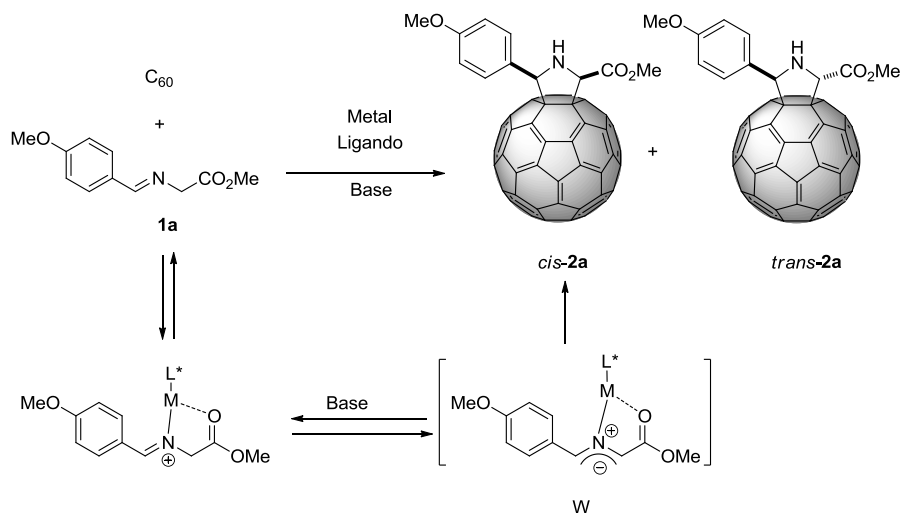


Figura 19. Espectro de HPLC (*Regis (R,R)-Whelk02*, hexano:metanol 97:3 2.2 mL/min) del racémico *cis*-2a.

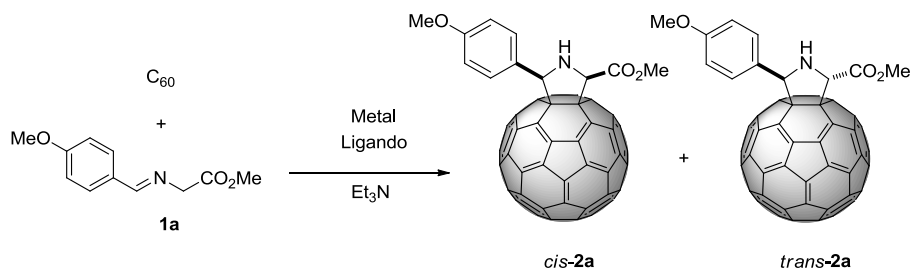
Una vez identificados los distintos productos fullerénicos que se forman en la reacción de cicloadición térmica, se pasó a averiguar, primero, si el empleo de metales era capaz de activar a baja temperatura el proceso de cicloadición al C₆₀ a través de la formación de un iluro de azometino N-metalado y, segundo, si la introducción de quiralidad sobre el [60]fullereno podía tener lugar en este tipo de cicloadición donde la inducción quiral, a diferencia de la mayoría de los métodos enantioselectivos, se basa en la activación del 1,3-dipolo en lugar del dipolarófilo (esquema 33).



Esquema 33

El estudio comenzó probando una serie de metales de transición junto con ligandos para asegurar su disolución a través de la formación de complejos metálicos (esquema 34). En primer lugar, se emplearon complejos formados por metales y ligandos racémicos. En esta línea, como ligandos se utilizaron fosfinas alifáticas de longitud de cadena variable como el DPPP [1,3-bis(difenilfosfino)propano] y DPPE [1,2-bis(difenilfosfino)etano], y otras más rígidas y aromáticas como (\pm)-BINAP [2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo] (figura 20). Se probaron distintos metales de transición y los que dieron mejores resultados fueron sobre todo el cobre y la plata. Algunos de los resultados más significativos se resumen en la tabla 1.

Exposición y discusión de resultados



Esquema 34

Tabla 1. Análisis preliminar de sistemas catalíticos en la cicloadición de **1a** y C₆₀.^a

Entrada	Ligando	Metal	Rdto (%)	cis:trans	e.e.cis(%)	e.e.tr(%)
1	DPPP	Cu(OTf) ₂	68	90:10	-	-
2	DPPE	AgOTf	66	87:13	-	-
3	DPPE	Cu(OTf) ₂	69	88:12	-	-
4	BINAP	Cu(OTf) ₂	80	5:95	-	-
5	Ph-Py-Box	Zn(OTf) ₂	0	-	-	-
6	(R)-Ph-Box	Zn(OTf) ₂	21	75:25	5 (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	7 (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)
7	DACH-nap	AgSbF ₆	25	95:5	25(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	-
8	DACH-nap	Cu(OTf) ₂	24	95:5	38(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	-
9	DACH-Py	AgSbF ₆	37	85:15	0	-
10	(<i>S,S</i>)-DIOP	RhCl ₃	0	-	-	-
11	(<i>S,S</i>)-DIOP	Cu(ACN) ₄ BF ₄	48	89:11	0	0
12	(<i>R,R</i>)-BPE	AgSbF ₆	41	99:1	51(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	-
13	Fesulphos	Cu(ACN) ₄ ClO ₄	60	97:3	52(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	-
14	Fesulphos	Cu(ACN) ₄ PF ₆	49	97:3	55(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	-
15	(<i>S,R,R</i>)- 3	Cu(OTf) ₂	38	99:1	11(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	-
16	(<i>R,R,R</i>)- 4	Cu(ACN) ₄ ClO ₄	66	99:1	53(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	-

(a) La carga de catalizador fue del 10% mol. Las reacciones se realizaron a temperatura ambiente empleando siempre como base trietilamina. La configuración absoluta se justificará más adelante (véase apartado *Dicroísmo circular y determinación de la configuración absoluta* de la presente memoria)

Exposición y discusión de resultados

De los resultados, se extrae como primera conclusión que, efectivamente, la reacción de cicloadición puede llevarse a cabo de forma catalítica con rendimientos que llegan a mejorar, con mucho, los del método térmico. Los sistemas de Cu(II) con fosfinas alifáticas son efectivos para la obtención con buenos rendimientos del aducto *cis* (tabla 1, entradas 1-3) sin observarse, apenas, diferencia en función de la longitud de la cadena del ligando, llegándose a valores del 90% de dicho producto (tabla 1, entrada 1). De forma complementaria, fosfinas rígidas aromáticas con atropoisomería como (\pm)-BINAP conducen al aducto *trans* con excelente diastereoselectividad (tabla 1, entrada 4). Este último resultado es especialmente interesante porque es la primera vez en que en una cicloadición 1,3-dipolar catalizada por metales se obtiene una 2,5-*trans* pirrolidina. No obstante, este aspecto se discutirá más adelante.

Posteriormente, se procedió a evaluar también ligandos quirales tales como los complejos de bisoxazolinas con Zn empleados por Jorgensen y col.¹¹⁶ Se probó la reacción con dos tipos de bisoxazolinas, Ph-Box [(2,2'-isopropilidibis-(4-fenil-2-oxazolona)] y Ph-Py-Box [2,6-piridil-2,2'-bis-(4-fenil-1,3-oxazolona)], bi y tridentadas respectivamente (figura 17) en presencia de triflato de Zn (tabla 1, entradas 5-6). Aunque ninguno de los sistemas proporcionó buenos resultados, la presencia de la molécula de piridina parece no ayudar en absoluto al desarrollo de la cicloadición, pues con el Ph-Py-Box ni siquiera se observa reacción (tabla 1, entrada 5). Utilizando los ligandos bidentados bisamida empleados por Trost y col.¹¹⁹ (tabla 1, entradas 7-9), si bien se consigue una buena diastereoselectividad *cis* tanto con plata como con cobre, que es especialmente buena en el caso de la fosfina aromática DACH-naftil (1,2-bis[(2-piridinocarbonil)amino]ciclohexano) (tabla 1, entradas 7-8), los excesos enantioméricos y las conversiones son muy pobres en todos los casos.

Exposición y discusión de resultados

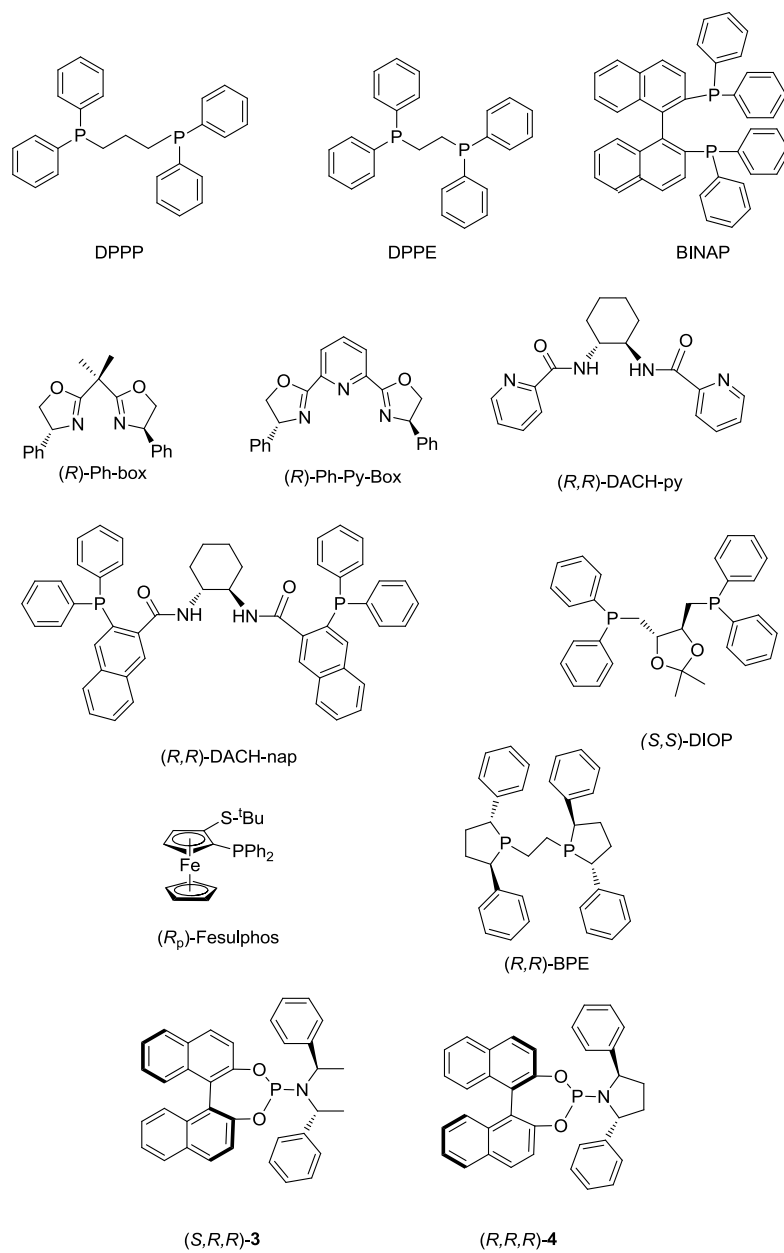


Figura 20. Estructura de los ligandos empleados en la tabla 1.

También se probaron fosfinas alifáticas empleadas como catalizadores en las hidrogenaciones catalíticas con rodio,¹⁴¹ como el DIOP [4,5-bis(difenilfosfinometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano] o el (*R,R*)-BPE [1,2-bis((*2R,5R*)-difenilfosfolanoetano)] (tabla 1, entradas 10-12), y ligandos de tipo P,S con quiralidad planar basados en ferroceno como el Fesulphos [(*R*)_p-(tert-butiltio)-1-difenilfosfinoferroceno] (tabla 1, entradas 13-14). De estos estudios se desprende que los ligandos (*R,R*)-BPE y Fesulphos son efectivos orientando la diastereoselectividad de forma total al producto *cis*, pero con enantioselectividades que, aunque moderadas, permiten obtener una estereodiferenciación inversa (tabla 1, entradas 12-14).

Por último, con el fin de combinar la quiralidad axial y la debida a centros estereogénicos en el mismo catalizador, se probaron ligandos de tipo P-N, como son las fosforamiditas (*S,R,R*)-**3**¹³⁰ [(*S,R,R*)-1-(4-fosfociclohepta[2,1-*α*:3,4-*α'*]4-dinaftalenil-3,5-dioxo)-*N,N*-bis-(1-feniletil) amina] y (*R,R,R*)-**4** [(*R,R,R*)-1-(4-fosfociclohepta[2,1-*α*:3,4-*α'*]4-dinaftalenil-3,5-dioxo)-2,5-difenilpirrolidina]. Se observa que la cicloadición es estereoselectiva: si bien (*S,R,R*)-**3** hace que la reacción sea totalmente diastereoselectiva al aducto *cis*, pero con escasa enantioselectividad (tabla 1, entrada 15); (*R,R,R*)-**4** permite, además, moderados valores de exceso enantiomérico, superiores al 50% (tabla 1, entrada 16).

4.1.2. Diastereo y enantioselectividad en la síntesis de *cis* [60]fulleropirrolidinas

4.1.2.1. Optimización

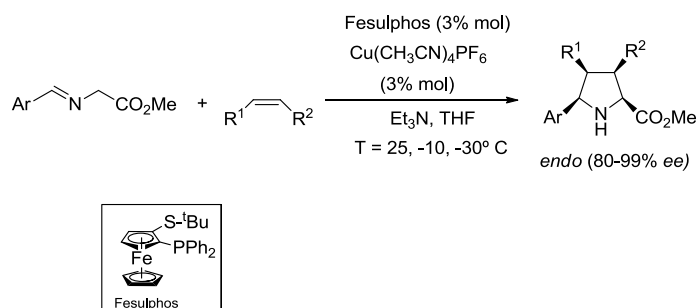
A la vista de estos resultados preliminares, se centró la investigación en los sistemas catalíticos que mejores diastereo y enantioselectividades habían proporcionado en la síntesis del aducto *cis*.

Así, en primer lugar se comenzó estudiando el sistema Cu-Fesulphos. Este catalizador, empleado previamente por Carretero y col.,¹²³ permite obtener excelentes enantioselectividades en la cicloadición 1,3-dipolar de α -

¹⁴¹ P. Andrew Ed., *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Weinheim, **2005**.

Exposición y discusión de resultados

iminoésteres y olefinas activadas por grupos ciano, éster, o N-arilmaleimidias (esquema 35).



Esquema 35

Resulta llamativo el hecho de que con el sistema Cu(I)-Fesulphos se obtengan enantioselectividades mucho más bajas en la síntesis de la fulleropirrolidina *cis* (tabla 2, entradas 1-2) que las publicadas para olefinas no fullerénicas. Teniendo en cuenta esta observación, se procedió a llevar a cabo un estudio para optimizar los resultados proporcionados por el sistema cobre-Fesulphos en la síntesis de *cis* [60]fulleropirrolidinas (tabla 2).

Tabla 2. Optimización del sistema catalítico cobre-Fesulphos en la cicloadición de **1a** y C₆₀.^a

Entrada	Sal metálica	Base	T (° C)	<i>cis:trans</i>	<i>e.e.cis</i> (%)	Rdto (%)
1	Cu(ACN) ₄ ClO ₄	Et ₃ N	25	97:3	52(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	60
2	Cu(ACN) ₄ PF ₆	Et ₃ N	25	97:3	55(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	49
3	Cu(ACN) ₄ ClO ₄	Et ₃ N	0	97:3	64(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	45
4	Cu(ACN) ₄ ClO ₄	Bu ₄ NOAc	25	98:2	80(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	74
5	Cu(ACN) ₄ PF ₆	Bu ₄ NOAc	25	99:1	81(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	82
6	Cu(OAc) ₂	-	25	99:1	82(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	93
7	Cu(OTf) ₂	Bu ₄ NPhO	25	99:1	75(2 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)	38
8	AgOAc	-	25	98:2	58(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	40
9	AgPhOAc	-	25	98:2	50(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	54
10	Cu(OAc) ₂	-	0	99:1	82(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	90
11	Cu(OAc) ₂	-	-15	99:1	91(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	87
12	Cu(ACN) ₄ PF ₆	Bu ₄ NOAc	-15	99:1	92(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	80
13 ^b	Cu(OAc) ₂	-	-15	62:38	83(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	66

(a) Reacción en tolueno. La carga de catalizador fue del 10% mol. 2h de reacción. (b) 24 h. de reacción.

Exposición y discusión de resultados

Una posible explicación a estos resultados pasa por la sustancial diferencia en la naturaleza del dipolarófilo de la reacción que, aunque se trata de una olefina pobre en electrones, el fullereno es un dipolarófilo no coordinante. Esta diferencia es decisiva puesto que, mientras que con las olefinas adecuadamente activadas, el dipolo puede coordinarse al dipolarófilo activándolo, con el fullereno no ocurre así, y el dipolo tiene un sitio de coordinación libre por lo que la aproximación al mismo no es tan inmediata y sencilla. Una posible solución para subsanar esta diferencia, podría ser ocupar ese sitio de coordinación libre del dipolo con algún grupo coordinante, y la única manera de introducirlo es mediante el contraión de la sal metálica.

De los datos de la tabla 2 se desprende que, efectivamente, la introducción de un contraión coordinante, como el acetato, resulta clave en el proceso. Este anión ocupará la vacante en la esfera de coordinación del metal, que normalmente estaría ocupada por el dipolarófilo o por un ligando, permitiendo una mejor estereodiferenciación entre las dos caras del iluro de azometino.

Cabe destacar el buen funcionamiento del anión acetato también como base, ya que tiene suficiente fuerza como para arrancar el protón del α -iminoéster y formar el 1,3-dipolo. Las mismas condiciones de Carretero, pero cambiando la base por el acetato, mejoran notablemente en términos de enantioselectividad (tabla 2, entradas 4-5). De hecho, sucede lo mismo al utilizar cualquier otra sal metálica y el anión acetato como base (tabla 2, entradas 1-2), obteniéndose de moderadas a buenas enantioselectividades (75-81% *e.e.*) en la obtención del producto *cis*. El acetato resultó ser, por tanto, la base ideal para llevar a cabo la reacción. Un estudio más amplio acerca de la influencia del efecto de la base empleada en la reacción en función de su pK_a se puede encontrar en el apéndice 1 de la presente memoria.

Con acetato, el complejo organometálico quiral de Fesulphos con Cu(II) es mucho más efectivo que con Ag(I) (tabla 2, entrada 8), llegándose en el primer caso a buenos valores de enantioselectividad, superiores ya al 80% *e.e.* en la obtención del enantiómero (2*S*,5*S*) del producto *cis*, con un excelente rendimiento (tabla 2, entrada 6).

Al bajar la temperatura, se produce una mejora notable de la enantioselectividad ya que el incremento del exceso enantiomérico es gradual, pero el óptimo se produce a -15° C, temperatura a la que se consigue alcanzar

Exposición y discusión de resultados

un excelente exceso enantiomérico de más del 90% (tabla 2, entradas 11-12). Pero hay que señalar que en ausencia de acetato, incluso a baja temperatura, la enantioselectividad es sólo moderada (tabla 2, entrada 3).

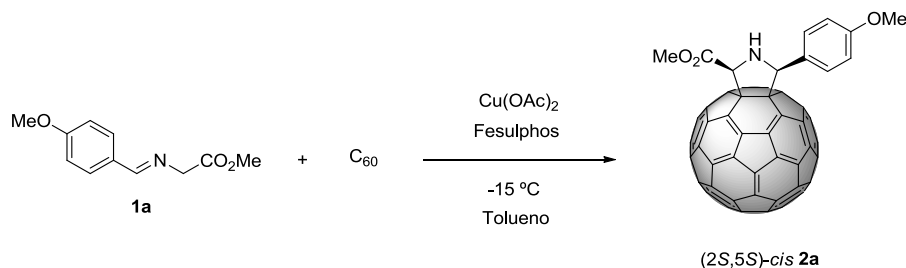
Otra diferencia notable encontrada respecto al trabajo de Carretero (esquema 35) es el disolvente de la reacción, que no puede ser el mismo por la limitada solubilidad del fullereno (no es soluble en THF). El tolueno resulta ser el disolvente ideal para llevar a cabo la reacción, tanto por su gran capacidad para disolver el fullereno como por su baja polaridad. Para más detalles sobre la influencia del disolvente en la estereoselectividad del proceso, véase el apéndice 2.

Es interesante considerar el efecto de otros contraiones coordinantes. Así, el benzoato tiene una basicidad y una capacidad de coordinación similar a las del acetato, pero su mayor tamaño provoca cierto impedimento estérico durante la complejación del sistema catalítico y el α -iminoéster para formar el 1,3-dipolo. Esto justifica que, aunque los valores de enantioselectividad obtenidos sean buenos, estos son más bajos que los del acetato (tabla 2, entrada 7).

Como se puede apreciar en la tabla 2, el tiempo de reacción juega también un papel importante en la estereoselectividad del proceso. La reacción se puede seguir fácilmente con sólo observar su color, puesto que inicialmente es magenta, debido al color del C₆₀ disuelto en tolueno, pero una vez formado el producto, cambia a una coloración marrón de la fulleropirrolidina disuelta. Con el tiempo, el producto tiende claramente tanto a racemizar como a isomerizar hacia el aducto *trans*. Hacia las 2h de reacción, se observa el cambio de color y, por tanto, se obtienen los datos óptimos de diastereo y enantioselectividad. A partir de las 4h de reacción el exceso enantiomérico comienza a bajar ligeramente, tendencia que se vuelve más acusada conforme más tiempo pasa. No obstante, lo más significativo es la isomerización hacia el aducto *trans*, que a las 24h se ha formado casi en un 40% (tabla 2, entrada 13). Por tanto, la reacción debe ser hidrolizada con una disolución acuosa saturada de cloruro amónico cuando el cambio de color se ha producido con objeto de eliminar el metal del medio e impedir así que la reacción siga evolucionando con la consecuente isomerización. Para más detalles sobre la influencia del tiempo de reacción en la estereoselectividad del proceso consúltese el apéndice 3 de la presente memoria.

Exposición y discusión de resultados

Por tanto, se puede concluir que el sistema catalítico formado por acetato de cobre (II) y Fesulphos es capaz de inducir asimetría en la cicloadición 1,3-dipolar del α -iminoéster **1a** sobre C_{60} conduciendo selectivamente al enantiómero (2*S*,5*S*) del aducto *cis* (esquema 36).



Esquema 36

En segundo lugar, y teniendo en cuenta la influencia del anión acetato, se retomó el sistema catalítico $Cu(II)$ -(*R,R,R*)-**4**, cuya actividad estereoselectiva resultó prometedora en el análisis preliminar (tabla 1, entrada 16). Así, se llevó a cabo la reacción con este catalizador, encontrándose los datos que se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Cicloadición 1,3-dipolar de **1a** y C_{60} catalizada por cobre (II) y (*R,R,R*)-**4**.

Entrada	Sal metálica	T (° C)	t (h)	<i>cis:trans</i>	<i>e.e.cis</i> (%)	Rdto (%)
1	$Cu(OAc)_2$	25	2	99:1	82(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	68
2	$Cu(OAc)_2$	-15	2	99:1	91(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	50
3	$Cu(OAc)_2$	-15	24	73:27	80(2 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)	43

A partir de los resultados de la tabla 3 se puede concluir que (*R,R,R*)-**4** es otro ligando sustitutivo del Fesulphos, que opera en su misma dirección, proporcionando tanto diastereo como enantioselectividades muy similares en la síntesis del mismo enantiómero (2*S*,5*S*)-*cis*-**2a**. Igualmente, a baja temperatura se obtiene la mejor enantioselectividad (tabla 3, entrada 2), y el efecto del tiempo de reacción es también el mismo (tabla 3, entrada 3).

Con el objetivo de conseguir una estereodivergencia, es decir, obtener distintos estereoisómeros partiendo de los mismos reactivos, se hizo necesaria

Exposición y discusión de resultados

la búsqueda de un nuevo catalizador metálico que permitiera la síntesis del enantiómero opuesto, ya que ni el Fesulphos ni el ligando (*R,R,R*)-**4** están comercialmente disponibles en su forma enantioméricamente opuesta.

En particular, se centró la atención en el sistema Ag(I)-(*R,R*)-BPE, que había mostrado preferencia por el enantiómero (*2R,5R*) en el análisis preliminar (tabla 1, entrada 12). Haciendo reaccionar **1a** y [60]fullereno en presencia de este sistema catalítico, se obtuvieron los resultados de la tabla 4.

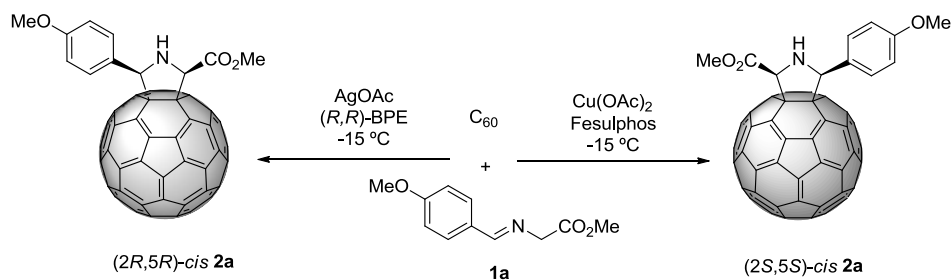
Tabla 4. Cicloadición 1,3-dipolar de **1a** y C₆₀ catalizada por acetato de plata(I) y (*R,R*)-BPE.

Entrada	Sal metálica	T (° C)	t (h)	cis:trans	e.e.cis (%)	Rdto (%)
1	AgOAc	25	2	99:1	78(<i>2R,5R</i>)	84
2	AgOAc	-15	2	99:1	89(<i>2R,5R</i>)	60
3	AgOAc	-15	24	70:30	80(<i>2R,5R</i>)	45

La tabla 4 deja claro que, nuevamente, la sustitución del contraion no coordinante de la plata por el acetato resulta ser esencial para obtener una buena enantioselectividad. Así, un 10% mol del complejo formado por AgOAc y (*R,R*)-BPE a -15° C condujo a excelentes diastereo y enantioselectividades rozando el 90% de exceso enantiomérico, pero con la estereodiferenciación inversa (tabla 4, entrada 2).

La información quiral del ligando discrimina una de las caras, forzando a que la reacción transcurra por la otra. Por ello, es muy interesante disponer de un complejo catalítico que haga disminuir la energía del estado de transición que conduce a la formación del aducto (*2S,5S*) *cis* y de otro complejo que establezca precisamente el estado de transición que conduce al enantiómero opuesto (*2R,5R*) *cis*. Se ha conseguido, así, desarrollar sistemas catalíticos complementarios que permiten sintetizar selectivamente el enantiómero que se desee en la cicloadición 1,3-dipolar del α -iminoéster **1a** sobre C₆₀ (esquema 37).

Exposición y discusión de resultados



Esquema 37

Como se puede observar en la tabla 5, el efecto del acetato también es muy importante al trabajar con los ligandos racémicos, ya que mejora la diastereoselectividad *cis* de la reacción hasta hacerla total en el caso del sistema $Ag(I)$ -DPPE (tabla 5, entrada 4).

Tabla 5. Efecto del acetato en la cicloadición de **1a** y C_{60} catalizada por fosfinas alifáticas.^a

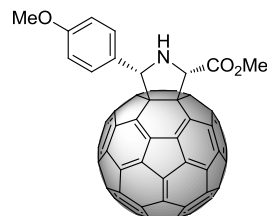
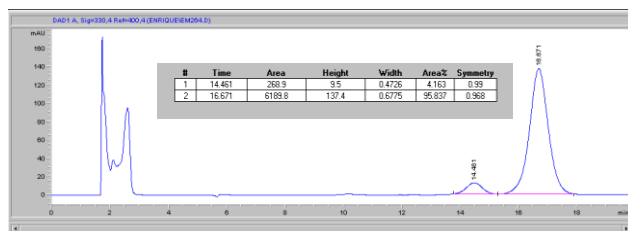
Entrada	Ligando	Sal metálica	<i>cis:trans</i>	Rdto. (%)
1	DPPP	$Cu(OAc)_2$	82:18	58
2	DPPP	$AgOAc$	95:5	56
3	DPPE	$Cu(OAc)_2$	80:20	52
4	DPPE	$AgOAc$	99:1	54

(a) Llevadas a cabo a $25\text{ }^\circ\text{C}$; 2h de reacción

En la figura 21 se recogen los cromatogramas de HPLC registrados para los mejores resultados. En ellos, se observa claramente la estereodivergencia obtenida con diferentes sistemas catalíticos utilizados.

Exposición y discusión de resultados

a)



b)

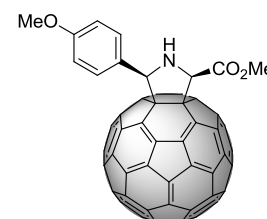
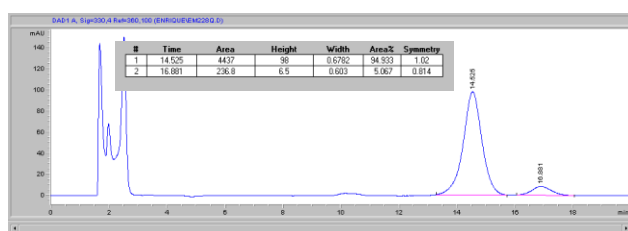


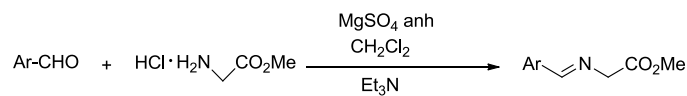
Figura 21. Comparación de los espectros de HPLC (*Regis (R,R) WhelkO2*, hexano:metanol 97:3 2mL/min) del *(2S,5S)*-*cis*-**2a** (a) y del *(2R,5R)*-*cis*-**2a** (b).

4.1.2.2. Alcance de la metodología

Una vez optimizados los parámetros experimentales, se procedió a ampliar el alcance de la metodología descrita, la cual había proporcionado una excelente estereoselectividad en la síntesis de la fulleropirrolidina *cis*-**2a**, extendiendo su uso a otros α -iminoésteres.

Mediante el procedimiento general descrito en la bibliografía, se sintetizaron los α -iminoésteres derivados de glicina **1b-f** que incluyen sustituyentes tanto aceptores como dadores de electrones o, como en el caso de **1f**, sin sustituyente alguno en el anillo aromático (esquema 38).

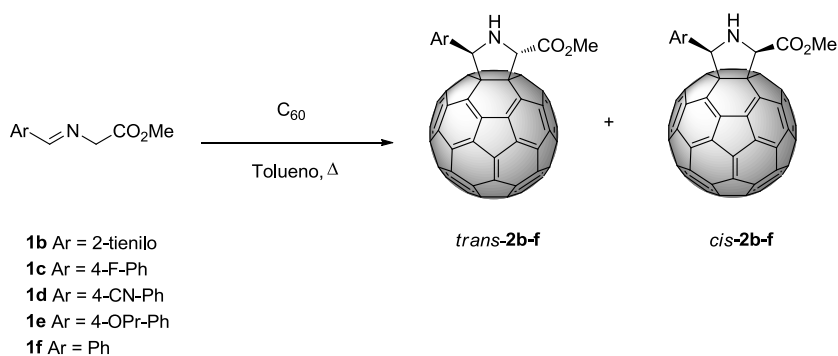
Exposición y discusión de resultados



- 1b Ar = 2-tienilo
- 1c Ar = 4-F-Ph
- 1d Ar = 4-CN-Ph
- 1e Ar = 4-OPr-Ph
- 1f Ar = Ph

Esquema 38

El protocolo de actuación fue idéntico al seguido con la reacción modelo. Se llevó a cabo la reacción térmica que permitió obtener la mezcla racémica del aducto *cis* y del *trans* (esquema 39; tabla 6) para caracterizarlos mediante las técnicas espectroscópicas habituales.



Esquema 39

Tabla 6. Cicloadición 1,3-dipolar térmica de los α -iminoésteres **1b-f** y C_{60} .

Entrada	α -iminoéster	<i>cis:trans</i>	Rdto. (%)
1	1b	65:35	27
2	1c	58:42	28
3	1d	54:46	41
4	1e	63:37	38
5	1f	61:39	33

Exposición y discusión de resultados

Las proporciones relativas de los diastereoisómeros pudieron también ser evaluadas utilizando el equipo de HPLC con una columna de fase reversa llamada *Buckyprep Waters* con un relleno basado en unidades de pireno, usando fases móviles basadas mezclas tolueno:acetonitrilo. A modo de ejemplo, se muestra el cromatograma obtenido para el crudo de la reacción entre **1d** y C₆₀ (figura 22).

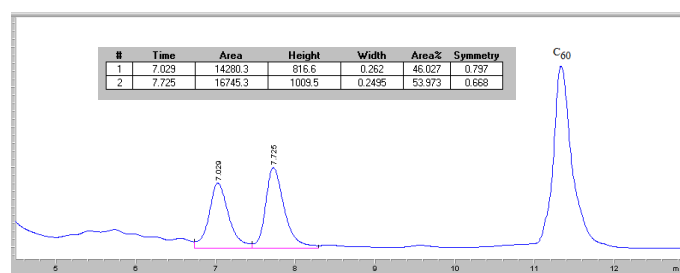


Figura 22. Espectro HPLC (*Buckyprep Waters*; tolueno:acetonitrilo 9:1 1mL/min) de la reacción entre **1d** y C₆₀. Se aprecia en detalle la relación de áreas entre ambos diastereoisómeros.

La posterior resolución de los racémicos se realizó empleando HPLC quiral con la misma fase estacionaria *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02*. Una vez separadas con éxito las parejas de enantiómeros de cada producto, se realizaron las cicloadiciones 1,3-dipolares de cada uno de estos α -iminoésteres sobre C₆₀ catalizadas por los dos sistemas que mejores resultados proporcionaron y usando las condiciones óptimas, obteniéndose los resultados de la tabla 7.

Exposición y discusión de resultados

Tabla 7. Cicloadición 1,3-dipolar catalítica de los α -iminoésteres (**1b-f**) y C₆₀.^a

Entrada	α -iminoéster	Ligando	Metal	<i>cis:trans</i>	<i>e.e.cis</i> (%)	Rdto (%)
1	1b	Fesulphos	Cu(OAc) ₂	99:1	93(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	51
2	1c	Fesulphos	Cu(OAc) ₂	99:1	90(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	40
3	1d	Fesulphos	Cu(OAc) ₂	99:1	88(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	60
4	1e	Fesulphos	Cu(OAc) ₂	99:1	90(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	62
5	1f	Fesulphos	Cu(OAc) ₂	99:1	90(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	63
6	1b	(<i>R,R</i>)-BPE	AgOAc	99:1	81(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	45
7	1c	(<i>R,R</i>)-BPE	AgOAc	99:1	85(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	35
8	1d	(<i>R,R</i>)-BPE	AgOAc	99:1	86(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	60
9	1e	(<i>R,R</i>)-BPE	AgOAc	99:1	86(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	57
10	1f	(<i>R,R</i>)-BPE	AgOAc	99:1	85(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	60
11	1b	(<i>R,R,R</i>)- 4	Cu(OAc) ₂	99:1	89 (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	53
12	1c	(<i>R,R,R</i>)- 4	Cu(OAc) ₂	99:1	91 (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	46
13	1d	(<i>R,R,R</i>)- 4	Cu(OAc) ₂	99:1	90 (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	44
14	1e	(<i>R,R,R</i>)- 4	Cu(OAc) ₂	99:1	90 (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	50
15	1f	(<i>R,R,R</i>)- 4	Cu(OAc) ₂	99:1	89 (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	46

(a) Condiciones de reacción: carga de catalizador 10% mol, tolueno anhidro, -15° C, 2h.

La versatilidad de la reacción queda demostrada, ya que con los cinco nuevos α -iminoésteres, el acetato de cobre (II) combinado con Fesulphos demostró una excelente actividad catalítica y una mejora de la conversión respecto al método térmico clásico, con rendimientos de hasta el 63% (tabla 7, entradas 3-5). Este complejo catalítico condujo a la formación exclusiva de los aductos *cis* (diastereoselectividad total). Excelentes inducciones asimétricas fueron también obtenidas en todos los casos, con excesos enantioméricos entre el 88 y el 93% (tabla 7, entradas 1-5).

Se observaron resultados muy similares con los todos los α -iminoésteres, catalizando la reacción con acetato de cobre (II) y (*R,R,R*)-**4**. Este complejo demostró una excelente actividad catalítica con rendimientos moderados de hasta el 53%, conduciendo a la formación de los aductos *cis* con excelentes excesos enantioméricos entre el 89 y el 91% (tabla 7, entradas 11-15).

Exposición y discusión de resultados

Para tener un adecuado control estereoquímico en la síntesis de *cis*-fulleropirrolidinas quirales, se requiere también la formación eficiente de los enantiómeros opuestos. En este sentido, el par Ag(I)-(R,R)-BPE demostró nuevamente una diastereoselectividad total en la formación de las fulleropirrolidinas quirales, pero conduciendo a los cicloadductos *cis*-(2*R*,5*R*)-**2b-f**, con muy buenas enantioselectividades que, aunque ligeramente menores, permitieron excesos enantioméricos cercanos al 90% (tabla 7, entradas 5-10). A modo de ejemplo, se muestran dos espectros de HPLC en la figura 23.

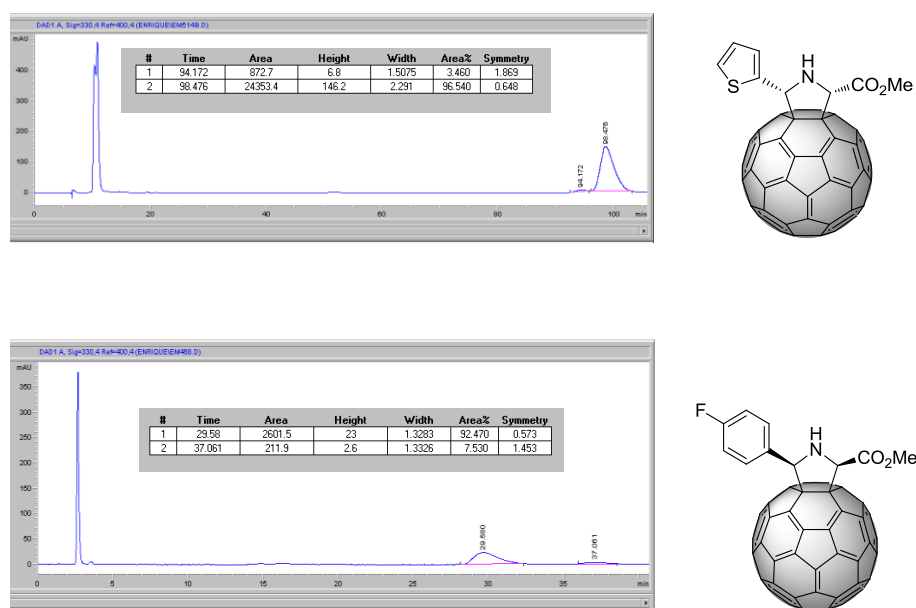
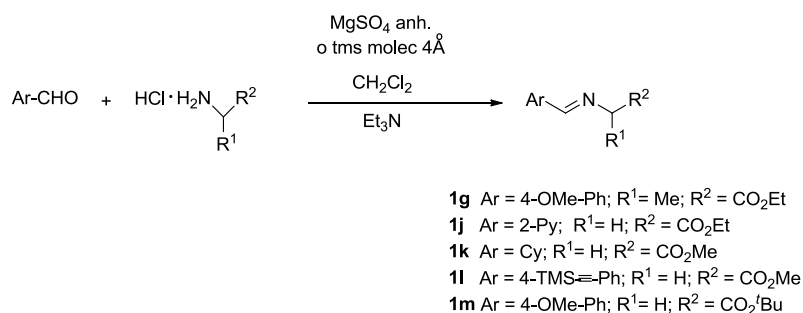


Figura 23. Espectros de HPLC de (*2S*,5*R*) *cis*-**2b** (*Regis* (*R,R*)-*Whelk* 02, hexano: metanol 98:2 0.6 mL/min) en el espectro superior, y (*2R*,5*R*) *cis*-**2c** (misma columna con eluyente hexano: isopropanol 97:3 3mL/min) en el inferior.

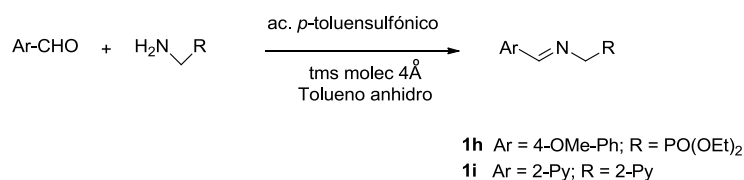
Animados por los buenos resultados obtenidos y con objeto de ampliar la versatilidad del método, se sintetizaron otros α -iminoésteres (esquemas 40 y 41) con distintas funcionalidades. Se comenzó con la síntesis de **1g**, derivado de alanina, con objeto de ver si la sustitución del hidrógeno por un metilo en la posición 2 del anillo de pirrolidina ejercía alguna influencia en la selectividad.

Exposición y discusión de resultados

Posteriormente, se probaron otros α -iminoésteres sintetizados siguiendo los procedimientos descritos en la literatura, para evaluar el efecto de los grupos fosfonato (**1h**)¹⁴² y de los átomos de nitrógeno (**1i**)¹⁴³ como grupos coordinantes. Finalmente, se sintetizaron los α -iminoésteres **1j** con una 2-piridina como parte aromática, **1k** como ejemplo de iminoéster alifático, y otros con distintas funcionalidades tanto en la parte aromática (**1l**) como en el grupo carboxilato (**1m**).



Esquema 40. Síntesis de los α -iminoésteres **1g** y **1j-m**



Esquema 41. Síntesis de los α -iminoésteres **1h** y **1i**

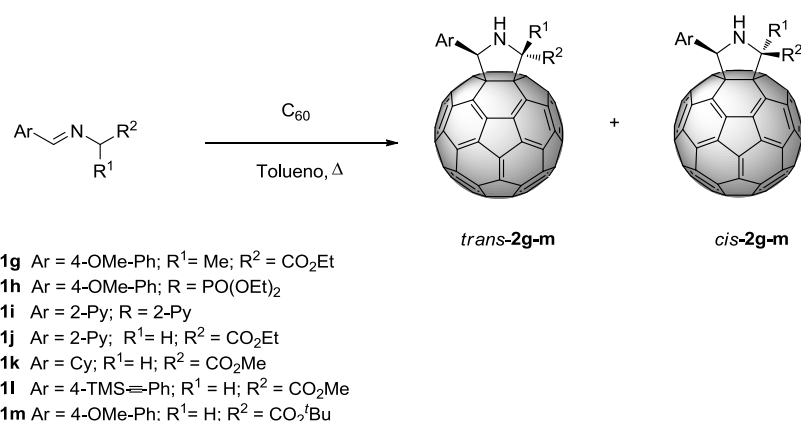
Todos los iminoésteres se sometieron a reflujo de tolueno con C₆₀, para obtener las mezclas de diastereoisómeros correspondientes (esquema 42, tabla

¹⁴² S. K. Davidsen, G. W. Phillips, S. F. Martin, *Org. Syn. Coll.* **1993**, 8, 451.

¹⁴³ C. Incarvito, M. Lam, B. Rhatigan, A. Rheingold, C. Jin Qin, A. L. Gavrilova, B. Bosnich., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2001**, 3478.

Exposición y discusión de resultados

8). Tras el aislamiento y caracterización de cada *cis* y *trans*-fulleropirrolidina mediante las técnicas espectroscópicas habituales, los pares de enantiómeros fueron separados por HPLC quiral. La fulleropirrolidina *cis*-**2i** no pudo ser analizada cromatográficamente al precipitar en la columna de HPLC, obstruyéndola. Esta escasa solubilidad es debida a la existencia de dos unidades de piridina sin presencia de ninguna cadena lateral en la molécula. No obstante, hay que señalar que la finalidad de usar este compuesto era conocer la relación entre los diastereoisómeros y no hacer una resolución racémica, ya que no presenta quiralidad al ser totalmente simétrico.



Esquema 42

Tabla 8. Cicloadición 1,3-dipolar térmica de los α -iminoésteres **1g-m** y C₆₀.

Entrada	α -iminoéster	<i>cis:trans</i>	Rdto (%)
1	1g	65:35	25
2	1h	56:44	20
3	1i	99:1	41
4	1j	63:37	36
5	1k	69:31	42
6	1l	65:35	43
7	1m	60:40	39

A la vista de los resultados obtenidos, lo más destacable es la total diastereoselectividad observada en la reacción con el α -iminoéster **1i** (tabla 8, entrada 3). De hecho, no se pudo aislar el aducto *trans* de ese dipolo, lo que puede explicarse teniendo en cuenta la formación de enlaces de hidrógeno

Exposición y discusión de resultados

entre los nitrógenos de las piridinas y el hidrógeno del grupo amino de la pirrolidina, que impone una disposición en la que ambos grupos de la molécula se orientan hacia el mismo lado del plano, dando lugar al aducto *cis*. El resto de reacciones siguen la tónica general, produciendo mezclas de diastereoisómeros con una relación *cis:trans* en torno a 6:4 y bajos o moderados rendimientos. Por el contrario, estas reacciones en condiciones catalíticas, ofrecieron los resultados recopilados en la tabla 9.

Tabla 9. Cicloadición 1,3-dipolar catalítica de los α -iminoésteres **1g-m** y C₆₀.

Entrada	α -iminoéster	Ligando	Metal	<i>cis:trans</i>	<i>e.e.cis</i> (%)	Rdto (%)
1	1g	Fesulphos	Cu(OAc) ₂	97:3	80(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	40
2 ^{a,b}	1h	Fesulphos	Cu(OAc) ₂	97:3	65(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	25
3 ^a	1i	Fesulphos	Cu(OAc) ₂	99:1	-	68
4	1j	Fesulphos	Cu(OAc) ₂	99:1	60(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	37
5 ^a	1k	Fesulphos	Cu(OAc) ₂	72:28	33(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	46
6	1l	Fesulphos	Cu(OAc) ₂	99:1	93(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	63
7	1m	Fesulphos	Cu(OAc) ₂	99:1	90(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	64
8	1g	(<i>R,R</i>)-BPE	AgOAc	90:10	71(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	33
9 ^{a,b}	1h	(<i>R,R</i>)-BPE	AgOAc	-	-	0
10 ^a	1i	(<i>R,R</i>)-BPE	AgOAc	99:1	-	59
11	1j	(<i>R,R</i>)-BPE	AgOAc	99:1	59(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	36
12 ^a	1k	(<i>R,R</i>)-BPE	AgOAc	83:17	42(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	25
13	1l	(<i>R,R</i>)-BPE	AgOAc	99:1	86(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	57
14	1m	(<i>R,R</i>)-BPE	AgOAc	99:1	85(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	60

(a) Temperatura ambiente (b) 1 eq de catalizador.

La cicloadición del iminoéster **1g** derivado de la alanina tiene lugar con una inducción asimétrica ligeramente menor que con los otros dipolos previamente estudiados.

El dipolo **1h**, dotado con un grupo fosfonato y poco reactivo, se cicloadiciona al C₆₀ a temperatura ambiente, conduciendo al aducto *cis* con un moderado exceso enantiomérico cuando es catalizado por 1 equivalente de acetato de cobre (II) y Fesulphos (tabla 9, entrada 2). Las drásticas condiciones de reacción utilizadas con este dipolo hacían presagiar una reactividad aún menor con el sistema Ag(I)-(*R,R*)-BPE. De hecho, con este sistema la reacción

Exposición y discusión de resultados

no tiene lugar ni siquiera empleando 2 equivalentes de catalizador y temperatura ambiente (tabla 9, entrada 9).

Por el contrario, la 2-piridil-picolilimina **1i** condujo, con ambos sistemas catalíticos y a temperatura ambiente, al meso-compuesto *cis*-**2i** con buenos rendimientos (tabla 9, entradas 3 y 10).

La piridina no es un buen sustituyente aromático para el iminoéster en estas reacciones, ya que aunque el dipolo **1j** produce la formación del aducto *cis* con total selectividad, lo hace con moderados excesos enantioméricos, entorno al 60% (tabla 9, entradas 4 y 11). La posible justificación de este hecho podría darse teniendo en cuenta la capacidad complejante del átomo de nitrógeno de la piridina.

La versión catalítica de la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino sobre olefinas pobres en electrones no funciona bien con α -iminoésteres alifáticos, y con el fullereno como dipolarófilo sucede exactamente lo mismo. De hecho, el dipolo **1k** reacciona con moderadas diastereoselectividades aunque con pobres conversiones y excesos enantioméricos (tabla 9, entradas 5 y 12). Sin embargo, es el único dipolo alifático que ha permitido, por lo menos, llevar a cabo la reacción. Con el resto de aldehídos alifáticos probados (cadena corta, larga, ramificaciones, etc.), no ha sido posible aislar el iminoéster y, menos aún, obtener el producto de cicloadición. La explicación a este fenómeno se basa en que los sustituyentes alifáticos no consiguen estabilizar el 1,3-dipolo.

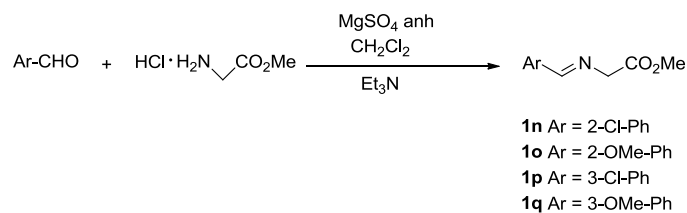
La cicloadición de los dipolos **1l** y **1m** tiene lugar con excelente inducción asimétrica con ambos catalizadores, obteniéndose excesos enantioméricos cercanos al 90% (tabla 9, entradas 6-7 y 13-14). El factor estérico de los voluminosos grupos trimetilsililo y *tert*-butilo de estos dipolos no influye, por tanto, en la estereoselectividad.

4.1.2.3. Influencia de las posiciones *orto* y *meta* del anillo aromático

Todos los α -iminoésteres derivados de glicina estudiados hasta el momento tienen los sustituyentes en la posición *para* del anillo aromático. Por eso, se decidió evaluar la influencia de las posiciones *orto* y *meta* en la

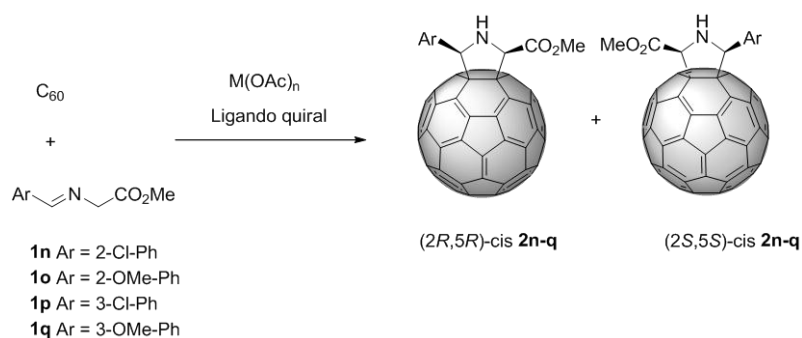
Exposición y discusión de resultados

estereoselectividad de la reacción. Para ello, se comenzó sintetizando cuatro α -iminoésteres, dos de ellos con el sustituyente en *orto* y otros dos en *meta*, con sustituyentes activantes y desactivantes. En primer lugar, y gracias a la disponibilidad de los aldehídos de partida, se sintetizaron los α -iminoésteres **1n-q** (esquema 43) siguiendo el procedimiento general.



Esquema 43

A continuación, y siguiendo el procedimiento ya descrito, se sintetizaron por el método térmico las fulleropirrolidinas *cis* y *trans*-**2n-q** obteniendo las correspondientes mezclas diastereoisoméricas. Tras la resolución de los racémicos, se llevaron a cabo las oportunas reacciones catalíticas en las condiciones ya optimizadas con ambos sistemas catalíticos (esquema 44), obteniendo los resultados que se muestran en la tabla 10.



Esquema 44

Exposición y discusión de resultados

Tabla 10. Influencia de la posición de los sustituyentes en el anillo aromático en la estereoselectividad de la síntesis de *cis* fulleropirrolidinas.

Entrada	α -iminoéster	Ligando	Metal	<i>cis:trans</i>	<i>e.e.cis</i> (%)	Rdto (%)
1	1n	Fesulphos	Cu(OAc) ₂	99:1	95 (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	90
2	1o	Fesulphos	Cu(OAc) ₂	99:1	66 (2 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)	63
3	1p	Fesulphos	Cu(OAc) ₂	99:1	11(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	75
4	1q	Fesulphos	Cu(OAc) ₂	99:1	90 (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	50
5	1n	(<i>R,R</i>)-BPE	AgOAc	99:1	83 (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	66
6	1o	(<i>R,R</i>)-BPE	AgOAc	99:1	82(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	40
7	1p	(<i>R,R</i>)-BPE	AgOAc	99:1	85 (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	47
8	1q	(<i>R,R</i>)-BPE	AgOAc	99:1	86(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	99

El resultado más sorprendente de la tabla es la excepcional enantioselectividad y rendimientos encontrados en la reacción del dipolo **1n** en presencia del sistema Cu(II)-Fesulphos (tabla 10, entrada 1). Este exceso enantiomérico (95%), que es el mejor de todos los obtenidos hasta el momento, puede justificarse por el hecho de que el átomo de cloro tiene carácter coordinante, y estando en posición *orto* está lo bastante próximo como para poder coordinarse con el metal posibilitando la creación de un 1,3-dipolo con tres puntos de anclaje: el nitrógeno de la pirrolidina, el oxígeno del grupo éster, y el átomo de cloro. Esto puede forzar que la reacción se produzca por una de las caras, dado que el complejo formado es ahora más estable que en otros casos (figura 24).

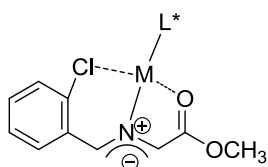


Figura 24. Coordinación tridentada del iminoéster **1n** con el complejo metálico quiral.

Cuando es el grupo metoxilo el que está en posición *orto*, hay cierto efecto de coordinación, aunque débil, pues no tiene tanta capacidad para coordinarse como el cloro. Esto hace que no sólo no mejore la selectividad, sino que incluso empeora cuando el ligando del catalizador es Fesulphos (tabla 10, entrada 2). Este hecho puede justificarse por la disposición que adopta este ligando en el dipolo, que encuentra cierto impedimento en el grupo metoxilo

provocando que no pueda ejercer una discriminación facial adecuada, cosa que no pasa con BPE (tabla 10, entrada 6). El mismo razonamiento es válido para justificar la pérdida total de enantioselectividad cuando el átomo de cloro está en posición *meta* y se trabaja con el sistema Cu(II)-Fesulphos (tabla 10, entrada 3). Nuevamente, con el sistema Ag(I)-(R,R)-BPE, por su distinta estructura electrónica y disposición espacial tampoco se observa ninguna alteración (tabla 10, entrada 7).

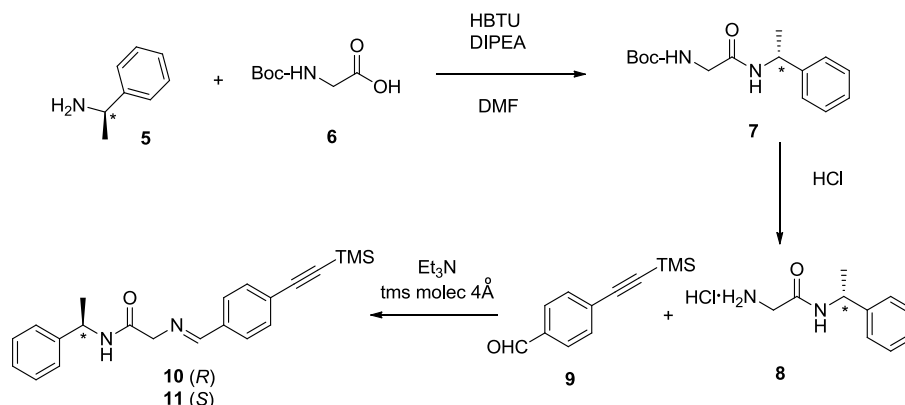
Por último, cuando el metoxilo está en posición *meta*, no tiene influencia alguna (tabla 10, entradas 4 y 8), pues está demasiado lejos para que los electrones del oxígeno ejerzan algún impedimento estérico o puedan coordinarse. Por tanto, los resultados obtenidos son análogos a los encontrados en la reacción de α -iminoésteres con los sustituyentes en posición *para*.

4.1.2.4. Influencia de otros centros quirales

Una vez controlada la síntesis estereoselectiva de fulleropirrolidinas, se procedió a estudiar la influencia que podría tener en dicha selectividad, la utilización de dipolos quirales. Para ello, se sintetizaron las iminoamidas **10** y **11**, utilizando como producto de partida una amina quiral.

La síntesis se lleva a cabo mediante una condensación entre (*R*)-feniletilamina **5** y N-Boc-glicina **6** en presencia de *o*-benzotriazol (HBTU) y diisopropiletilamina (DIPEA) en dimetilformamida (DMF) para formar la amida **7**, cuya posterior desprotección con ácido clorhídrico dió lugar al clorhidrato quiral **8** (esquema 45). Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de iminas a partir de clorhidratos y aldehídos utilizando el 4-(trimetilsililetinil)benzaldehído **9**, se sintetizó la (*R*)-iminoamida final **10**. Análogamente, se sintetizó la iminoamida **11** pero partiendo del enantiómero *S* de la feniletilamina.

Exposición y discusión de resultados



Esquema 45

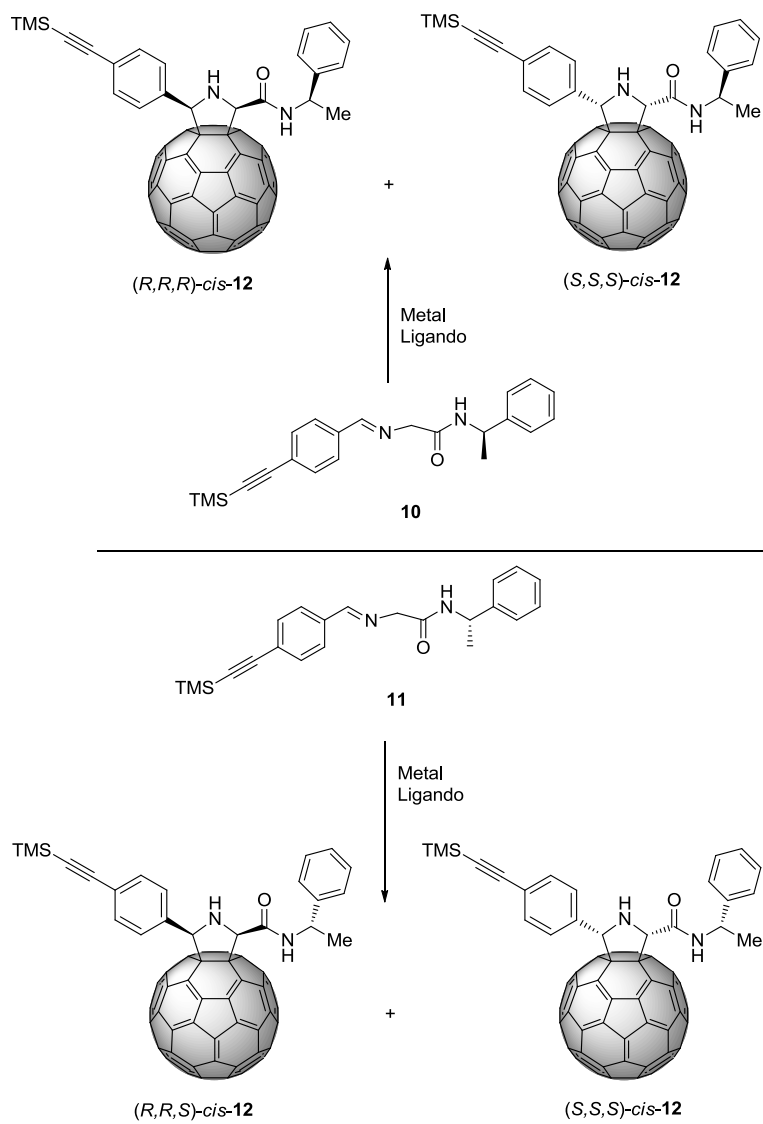
A continuación, se hizo reaccionar la iminoamida correspondiente con C_{60} en presencia de los sistemas catalíticos efectivos para la síntesis selectiva de *cis* fulleropirrolidinas (esquema 46), obteniéndose los correspondientes aductos *cis*, que fueron aislados y caracterizados con las técnicas espectroscópicas habituales resultando ser dos posibles diastereoisómeros para cada iminoamida. Las reacciones catalíticas se siguieron por HPLC, obteniéndose los resultados que se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Influencia de la presencia de otros centros quirales en la estereoselectividad del proceso.

Entrada	Iminoamida	Ligando	Metal	<i>e.d.</i> (%)	Rdto (%)
1	10	Fesulphos	Cu(OAc) ₂	92 (<i>S,S,R</i>)	70
2	11	Fesulphos	Cu(OAc) ₂	20 (<i>S,S,S</i>)	66
3	10	(<i>R,R</i>)-BPE	AgOAc	15 (<i>R,R,R</i>)	63
4	11	(<i>R,R</i>)-BPE	AgOAc	90 (<i>R,R,S</i>)	64

Resulta llamativa la gran diferencia existente en los valores del exceso diastereomérico al variar la configuración absoluta del centro quiral de la iminoamida para un mismo catalizador.

Exposición y discusión de resultados



Esquema 46

Exposición y discusión de resultados

Empleando la (*R*)-iminoamida **10** como dipolo, el sistema Cu(II)-Fesulphos proporciona un excelente exceso diastereomérico en la obtención del isómero (*S,S,R*) (tabla 10, entrada 1), mientras que apenas hay inducción asimétrica empleando el sistema Ag(I)-(*R,R*)-BPE (tabla 11, entrada 2). En cambio, si se parte del dipolo **11**, se observa el efecto contrario: la reacción catalizada por (*R,R*)-BPE y acetato de plata a -15° C permite alcanzar un *e.e.* del 90% del diastereoisómero (*R,R,S*) (tabla 11, entrada 4), mientras que con acetato de cobre (II) y Fesulphos el resultado es distinto, obteniéndose un escaso *e.e.* del 20% enriquecido en el isómero (*S,S,S*) (tabla 11, entrada 3).

De estos datos se pueden extraer dos conclusiones claras:

- a) La quiralidad externa provoca un claro efecto *matching/mismatching* sobre la cicloadición. Cuando el centro quiral de la iminoamida es *R* se produce, con respecto al sistema Ag(I)-(*R,R*)-BPE, un efecto *mismatching* que anula casi por completo la inducción asimétrica. En cambio, sobre el sistema complementario hay un ligero efecto *matching* que coopera con el sistema catalítico para inducir la excelente asimetría en la síntesis del diastereoisómero (*S,S,R*). Cuando la quiralidad externa es opuesta, se induce el efecto *matching-mismatching* contrario, favoreciendo al sistema Ag(I)-(*R,R*)-BPE consiguiéndose un enriquecimiento en el diastereoisómero (*R,R,S*) del 90%, y eliminando la inducción asimétrica, que queda en un escaso 20% de exceso diastereomérico para el sistema Cu(II)-Fesulphos.
- b) En segundo lugar, hay que destacar que la reacción tiene lugar también con iminoamidas como precursores de los iluros de azometino, poniendo de manifiesto, una vez más, la gran versatilidad de la reacción que, en este caso, transcurre con retención de la configuración absoluta.

4.1.2.5. Dicroísmo circular y determinación de la configuración absoluta

Como confirmación de la actividad óptica de los enantiómeros (*2R,5R*) y (*2S,5S*) se registraron los espectros de dicroísmo circular. Como bien es sabido, la interacción de la luz polarizada con las moléculas quirales induce una rotación del plano de polarización, que se distorsiona generando una elipse. La rotación del plano y la diferente absorción de los componentes circularmente polarizados varían de acuerdo con la longitud de onda, pudiéndose obtener espectros de estos fenómenos, esto es, gráficas de la *elipticidad* θ frente a la longitud de onda λ , que para cada par de enantiómeros opuestos de un mismo compuesto, debe mostrar imágenes especulares.

Como cabía esperar, los espectros de dicroísmo circular obtenidos demostraron la pureza óptica esperada, como puede verse en la figura 25.

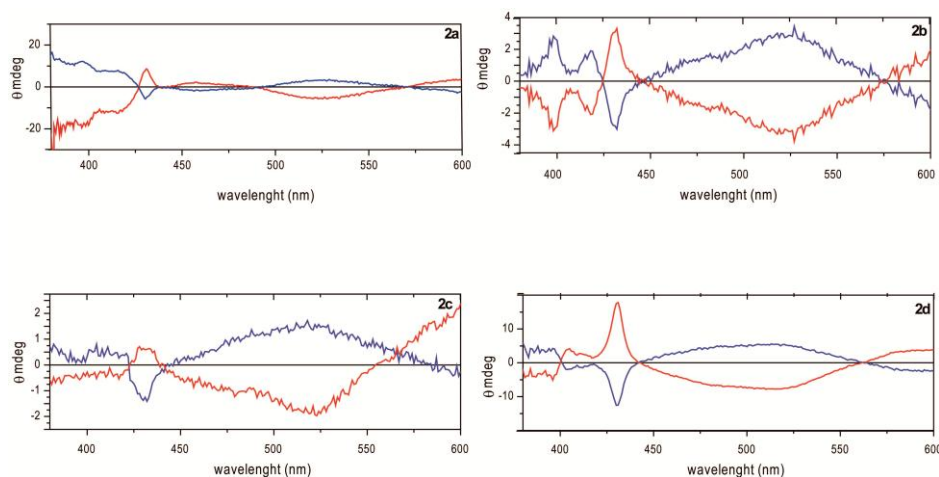


Figura 25. Espectros de dicroísmo circular de las fulleropyrrolidinas *cis*-**2a-d** (conc. 4×10^{-4} M en tolueno) donde la línea azul representa los enantiómeros obtenidos a partir de Ag(I)-(*R,R*)-BPE; mientras que la línea roja hace referencia a los sintetizados utilizando el sistema catalítico Cu(II)-Fesulphos.

Exposición y discusión de resultados

A partir de los datos de los espectros de dicroísmo circular, se determinó la configuración absoluta de los compuestos aplicando la regla de sectores¹⁴⁴ a los derivados fullerénicos.¹⁴⁵ Esta regla consiste en aplicar un plano tangente a la esfera de C_{60} en el enlace sencillo [6,6] donde ha tenido lugar la adición, y que posteriormente se divide en cuatro sectores, tal y como se muestra en la figura 26, visto desde arriba.

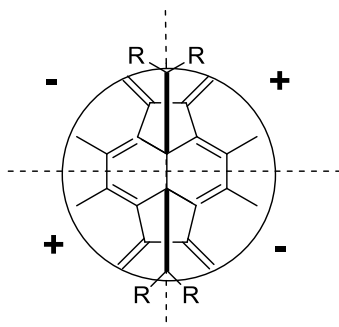


Figura 26. Regla de sectores para derivados de C_{60} . El eje vertical está trazado a través del enlace sencillo [6,6] entre dos carbonos sp^3

Posteriormente, a cada sector se le asigna un signo positivo o negativo alternadamente como en la figura 26. Las fulleropirrolidinas que muestran un efecto Cotton positivo en su espectro de dicroísmo circular a 430 nm presentan el mayor número de átomos localizado en los cuadrantes superior derecho o inferior izquierdo, que son los que tienen el signo positivo (como los del efecto Cotton). En cambio, el efecto Cotton negativo es consistente con una configuración que tiene los sustituyentes con más átomos en los sectores superior izquierdo o inferior derecho, los de signo negativo. Debido a la simetría esférica y rigidez de los fullerenos, la regla de sectores puede ser sencillamente aplicada a los monoadductos de estas especies. En este caso en particular, la diferencia de sustituyentes en los carbonos C2 y C5 del anillo de pirrolidina permite la aplicación de la regla sin ninguna duda, ya que la unidad aromática presentará el mayor número de átomos en comparación con el grupo ester metílico.

¹⁴⁴ E. L. Eliel, S. H. Wilen Eds., *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, Nueva York, **1994**.

¹⁴⁵ S. R. Wilson, Q. Lu, J. Cao, Y. Wu, C. J. Welch D. Schuster, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 5131.

Así, las fulleropirrolidinas *cis* **2a-d** formadas a partir del sistema Ag(I)-(R,R)-BPE mostraron en su espectro de dicroísmo circular un efecto Cotton negativo (figura 25). Esa situación implica, por tanto, una configuración en la que la unidad aromática está localizada en el cuadrante negativo (figura 27a), y esto corresponde a una estereoquímica (2*R*,5*R*). De la misma forma, el efecto Cotton positivo correspondiente al sistema catalítico Cu(II)-Fesulphos, es asignado a una configuración (2*S*,5*S*), en la que la unidad aromática está localizada en el cuadrante positivo (figura 27b). Todas las demás fulleropirrolidinas siguen la misma tendencia en lo que al efecto Cotton se refiere, por lo que sus configuraciones absolutas se asignaron de la misma forma.

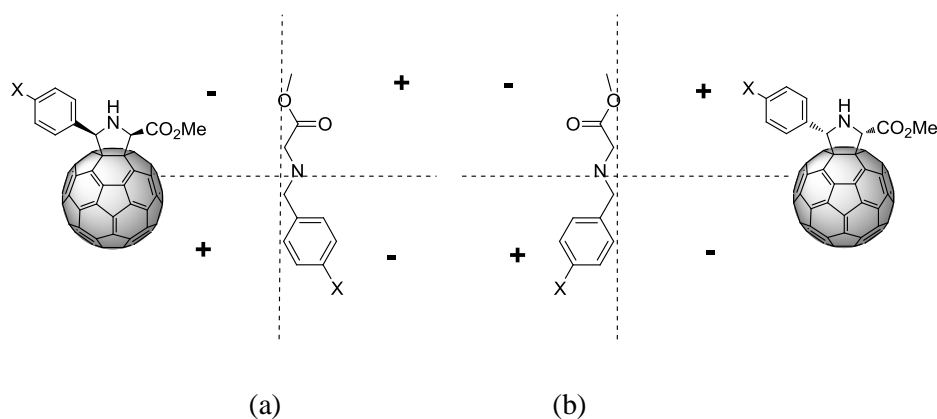


Figura 27. Vista superior de las fulleropirrolidinas *cis* **2a-d**, donde los hidrógenos y la esfera fullerénica se han omitido para mayor claridad.

Además, la configuración absoluta fue confirmada por analogía con trabajos previos. Utilizando el sistema de cobre (II) y Fesulphos sobre olefinas electrónicamente activadas, la configuración de los centros estereogénicos formados es la misma que la calculada mediante la regla de sectores. Por ejemplo, el compuesto de la figura 28, sintetizado por Carretero y col.¹²³ empleando el sistema Cu(I)-Fesulphos, tiene la configuración de los sustituyentes de los carbonos C2 y C5, que correspondería a la misma configuración encontrada para las *cis* (2*S*,5*S*)-fulleropirrolidinas.

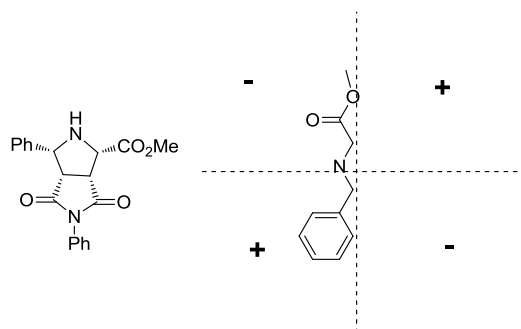


Figura 28. Analogía en la configuración absoluta obtenida para otros dipolarófilos (N-fenilmaleimida), mediante catálisis con Cu(I)-Fesulphos.

4.1.3. Diastereo y enantioselectividad en la síntesis de *trans* [60]fulleropirrolidinas

Un control total de la estereoselectividad de la cicloadición implica la búsqueda de un sistema complementario que permita, también, la síntesis enantioselectiva del diastereoisómero *trans* de las fulleropirrolidinas.

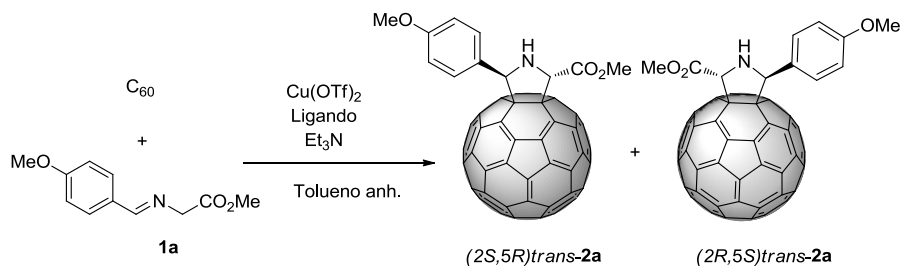
4.1.3.1. Estudios preliminares y optimización

El presente estudio se llevó a cabo tomando como punto de partida el excelente resultado que permitió obtener por primera vez el aducto 2,5-*trans* en una reacción de este tipo, aunque con moderado exceso enantiomérico (véase tabla 1, entrada 4).

Este resultado preliminar nos llevó a pensar que, ya que el empleo de triflato de cobre(II) y ligandos quirales de tipo binaftilfosfina con atropoisomería, como por ejemplo el (\pm)-BINAP, había sido descrito en la literatura como método eficaz para la obtención de aductos *exo*,¹²⁰ podría explicarse la posibilidad de que con el [60]fullereno condujera a la formación preferente del isómero *trans* (ya que en el fullereno no existe la isomería *endo:exo*). Por tanto, se procedió a evaluar una serie de binaftilfosfinas quirales en presencia de triflato de cobre (II) y trietilamina como base a temperatura

Exposición y discusión de resultados

ambiente, en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar del α -iminoéster **1a** sobre C_{60} (esquema 47). Los resultados más destacables se muestran en la tabla 12.



Esquema 47

Tabla 12. Análisis de ligandos bifenilfosfina en la síntesis estereoselectiva del aducto *trans*.

Entrada	Ligando	<i>trans:cis</i>	<i>e.e.trans</i> (%)	t (h)	Rdto (%)
1	(<i>R</i>)-BINAP	95:5	50(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	0.2	88
2	(<i>R</i>)-T-BINAP	95:5	55(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	0.3	76
3	(<i>R</i>)-DM-BINAP	95:5	62(2 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)	0.4	72
4	(<i>R</i>)-Segphos	88:12	60(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	0.5	63
5	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	96:4	97(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	1	56
6	(<i>S</i>)-DTBM-Segphos	96:4	96 (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	1	55

Teniendo en cuenta las estructuras de los ligandos estudiados (figura 29), se observa una clara relación entre la estructura de los mismos y la estereoselectividad encontrada. Se puede concluir que cuanto más impedido estéricamente está el ligando, más efectiva es la discriminación enantio y diastereofacial en este tipo de reacciones.

Exposición y discusión de resultados

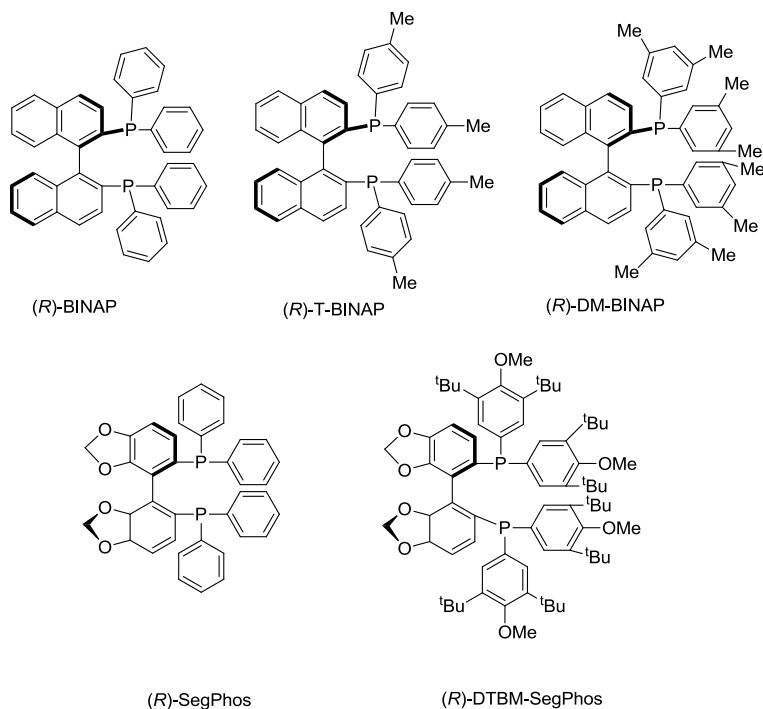


Figura 29. Estructura de los ligandos quirales de la tabla 12: (*R*)-BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo), (*R*)-T-BINAP (2,2'-bis-(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo), (*R*)-DM-BINAP (2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo), (*R*)-Segphos (5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol), y (*R*)-DTBM-Segphos (5,5'-bis[di(3,5-di-*tert*-butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol).

Se consigue, así, 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. La diastereoselectividad es casi total y se encuentra una excelente enantioselectividad con un exceso del 97% (tabla 12, entrada 5). El otro enantiómero del ligando, también disponible comercialmente permite completar la estereoselectividad ya que conduce a la formación de la fulleropirrolidina enantiomérica con idéntica selectividad (tabla 12, entrada 6). De hecho, la excelente complejación de este sistema, metal, ligando y el iminoéster, se puede apreciar también visualmente. Cuando se compleja el cobre con el ligando, la solución adquiere una coloración azul intensa, que cambia a amarillo cuando se adiciona y compleja con el α -iminoéster.

Exposición y discusión de resultados

El resto de fosfinas permiten obtener también buenas diastereoselectividades y rendimientos, pero con pobres excesos enantioméricos, aunque crecientes en función del aumento de volumen de los sustituyentes de las unidades aromáticas unidas a los átomos de fósforo (tabla 12, entradas 1-4). Cabe, por último, destacar que son reacciones muy rápidas, pero que se ralentizan ligeramente cuanto mayor es el efecto estérico del ligando, ganando enantioselectividad y perdiendo conversión. Para ilustrar esta diastereoselectividad *trans* se muestran los cromatogramas de HPLC, donde se compara el crudo de la reacción de **1a** con C₆₀ obtenida térmica y catalíticamente (con Cu(OTf)₂ y (*R*)-DTBM-Segphos), respectivamente (figura 30).

Finalmente, es interesante comentar brevemente la influencia de la temperatura en la estereoselectividad del proceso. Así, se llevó a cabo la reacción a distintas temperaturas, empleando en todas ellas el mismo sistema catalítico triflato de cobre(II)/(*R*)-DTBM-Segphos y trietilamina, obteniendo los valores que se exponen en la tabla 13.

Tabla 13. Influencia de la temperatura en la síntesis estereoselectiva del aducto *trans*.

Entrada	T (° C)	<i>trans:cis</i>	e.e. <i>trans</i> (%)	e.e. <i>cis</i> (%)	Rdto (%)
1	50	71:29	92(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	80(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	66
2	35	91:9	96(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	-	61
3	25	96:4	97(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	-	56
4	10	96:4	97(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	-	53
5	0	62:38	93(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	90(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	47
6	-15	28:72	92(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	93(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	43
7	-30	25:75	92(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	93(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	33

Curiosamente, como puede verse en la tabla 13, la temperatura óptima es la ambiente, pues aunque el resultado es idéntico a 10° C, el rendimiento y la facilidad experimental abogan en favor de llevar a cabo la reacción a esta temperatura.

Exposición y discusión de resultados

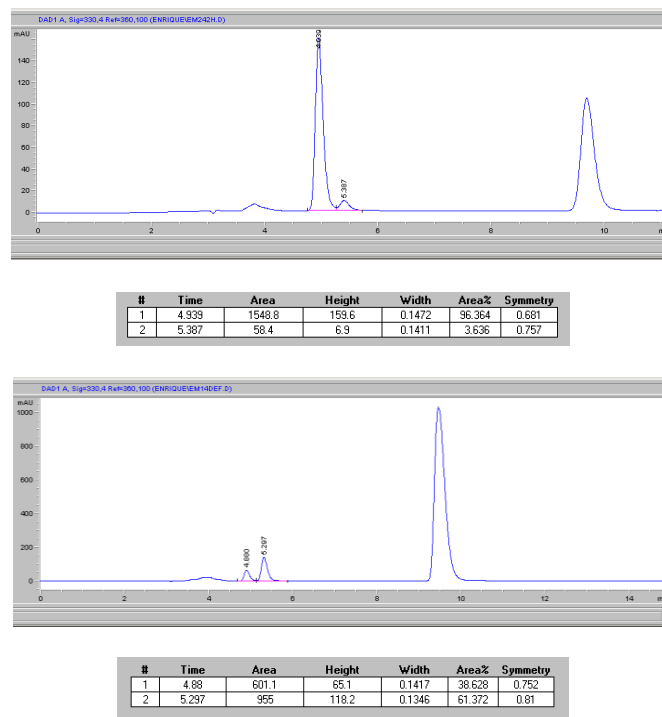


Figura 30. Comparación de los espectros de HPLC (*Buckyprep Waters* tolueno:acetonitrilo 9:1 1mL/min) del bruto de reacción de **1a** sobre C_{60} realizada catalíticamente (espectro superior) y térmicamente (inferior).

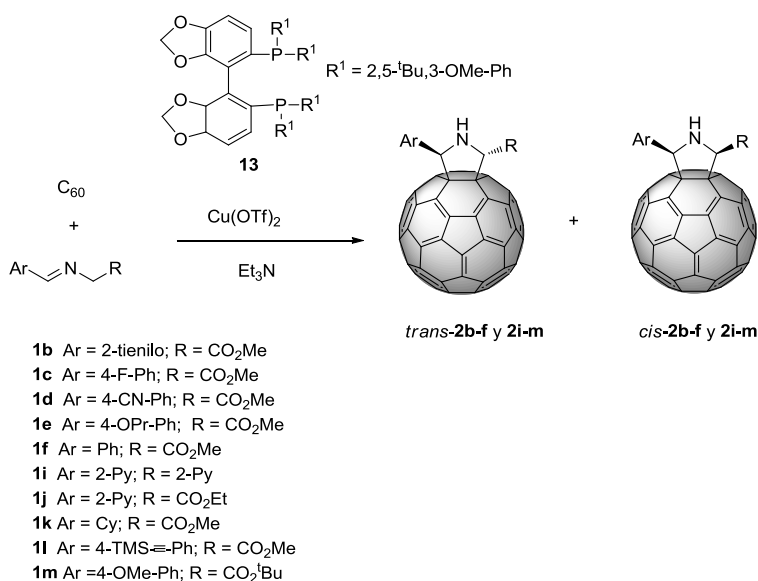
Al subir la temperatura, aumenta la capacidad de las moléculas para moverse y cambiar de conformación por la mayor energía, y se pierde diastereoselectividad, pero curiosamente, los excesos enantioméricos son muy buenos incluso a 50° C (tabla 13, entrada 1), lo cual indica la eficacia de la inducción asimétrica por parte del ligando; es capaz de crear una diferencia energética tan grande entre los estados de transición diastereoméricos que conducen a los diferentes enantiómeros, que incluso a temperaturas moderadas, mantiene una buena enantioselectividad.

Al bajar la temperatura, la reacción conduce más favorablemente hacia el isómero *cis* (tabla 13, entradas 6-7). Probablemente, cuando la reacción sucede a temperatura ambiente, el intermedio zwitteriónico tiene mayor energía cinética que le ayuda a la rotación del enlace, previa a la formación del

segundo enlace y consecuente creación del heterociclo, dando lugar al isómero *trans*. Si la reacción transcurre a baja temperatura, la energía cinética no es suficiente para permitir la rotación, de forma que directamente se cierra el ciclo, conduciendo al aducto *cis*. De hecho, cuanto más baja es la temperatura, mayor es la relación *cis:trans*. Por otro lado, se observa también que al bajar la temperatura mejora el exceso enantiomérico del aducto *cis*.

4.1.3.2. Alcance de la metodología

Al igual que en el caso de los aductos *cis*, se procedió a ampliar el alcance de los excelentes resultados obtenidos, extendiéndolo a otros α -iminoésteres con los que se llevó a cabo la reacción catalizada por el sistema catalítico triflato de cobre(II) y DTBM-Segphos (de ahora en adelante se denominará **13**) y trietilamina (esquema 48; tabla 14).



Esquema 48

Exposición y discusión de resultados

Tabla 14. Extensión de la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino catalizada por triflato de cobre (II) y DTBM-Segphos **13**, selectiva al *trans*, a otros α -iminoésteres.

Entrada	α -iminoéster	Ligando	<i>trans:cis</i>	<i>e.e.trans</i> (%)	<i>e.e.cis</i> (%)	Rdto(%)
1	1b	(<i>R</i>)- 13	90:10	90(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	-	70
2	1b	(<i>S</i>)- 13	90:10	91(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	-	68
3	1c	(<i>R</i>)- 13	1:1	95(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	95(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	61
4	1c	(<i>S</i>)- 13	1:1	94(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	94(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	62
5	1d	(<i>R</i>)- 13	30:70	91(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	93(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	70
6	1d	(<i>S</i>)- 13	30:70	90(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	93(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	72
7	1e	(<i>R</i>)- 13	95:5	91(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	-	55
8	1e	(<i>S</i>)- 13	95:5	92(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	-	57
9	1f	(<i>R</i>)- 13	72:28	93(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	95(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	52
10	1f	(<i>S</i>)- 13	73:27	93(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	95(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	51
11	1i	(<i>R</i>)- 13	1:99	-	-	49
12	1i	(<i>S</i>)- 13	1:99	-	-	47
13	1j	(<i>R</i>)- 13	11:89	-	51(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	23
14	1j	(<i>S</i>)- 13	11:89	-	50(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	25
15	1k	(<i>R</i>)- 13	-	-	-	< 5
16	1k	(<i>S</i>)- 13	-	-	-	< 5
17	1l	(<i>R</i>)- 13	75:25	96(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	91(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	57
18	1l	(<i>S</i>)- 13	75:25	96(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	91(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	59
19	1m	(<i>R</i>)- 13	93:7	92(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	-	61
20	1m	(<i>S</i>)- 13	94:6	92(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	-	58

Atendiendo a los datos reflejados en la tabla 14, se puede concluir que la estereoselectividad depende de las cualidades electrónicas de los α -iminoésteres.

Todos los dipolos aromáticos cuyos sustituyentes son activantes proporcionan un óptimo resultado, con relaciones *trans:cis* superiores a 9:1 y excelentes excesos enantioméricos, por encima del 90% en todos los casos (tabla 14, entradas 1-2, 7-8, y 19-20).

Por el contrario, todos aquellos dipolos con sustituyentes fuertemente desactivantes en el anillo aromático (**1c** y **1d**), producen mezclas de productos *trans* y *cis*, en relaciones que llegan incluso a 30:70 respectivamente (tabla 14, entradas 3-6). No obstante, hay que destacar que la enantioselectividad es

Exposición y discusión de resultados

excelente, tanto en el producto *cis* como en el *trans*, llegando a valores de exceso enantiomérico del 95%.

Para los dipolos con sustituyentes ligeramente desactivantes (**1i**) o sin sustituyentes (**1f**) se obtienen mezclas de diastereoisómeros (tabla 14, entradas 9-10 y 17-18), cuyos ratios presentan valores intermedios entre los de aquellos con sustituyentes fuertemente desactivantes y aquellos que son activantes. Nuevamente, los excesos enantioméricos de ambos aductos son excelentes, alcanzando incluso el 96%.

Todo esto se podría justificar a través de un mecanismo por pasos que opera con este complejo catalítico (Cu(II)-**13**). El proceso implicaría un primer ataque nucleófilo al doble enlace del C₆₀ por parte del iminoéster metalado, actuando más como un enolato que como un dipolo. El intermedio zwitteriónico que se forma está estabilizado por el catión bencílico y el anión fullerénico (figura 31) de forma que, en presencia del complejo catalítico, el cierre para la formación del anillo de pirrolidina tiene lugar en la cara opuesta del dipolo, dando lugar al aducto *trans*. La escasa diastereoselectividad *trans* observada en α -iminoésteres con un anillo aromático pobre en electrones (**1c** y **1d**), es una evidencia más en favor de este mecanismo ya que, en estos casos, el intermedio está menos estabilizado y tiene más difícil la rotación para que el cierre del anillo sea por la cara opuesta del dipolo, conduciendo más favorablemente al aducto *cis*. Así, cuanto más estabilizado esté el intermedio zwitteriónico, mayor será la relación *trans:cis*. Por eso, iminoésteres con intermedios de estabilidad moderada como **1f** y **1i**, muestran el ratio *trans:cis* con valores intermedios.

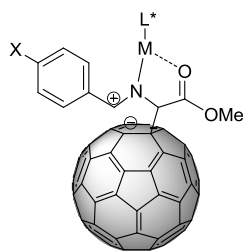


Figura 31. Formación del intermedio zwitteriónico que conduce a los aductos *trans*.

Para el dipolo **1i**, este razonamiento no es válido ya que, en este caso, opera otro factor, la fuerte estabilización del aducto *cis* gracias a los enlaces de

Exposición y discusión de resultados

hidrógeno que se establecen entre los átomos de nitrógeno de las piridinas y el grupo amino de la pirrolidina (tabla 14, entradas 11-12).

Con el dipolo **1k** apenas se observa reacción, siguiendo así la tónica general de escasa reactividad de los dipolos alifáticos en este tipo de transformaciones (tabla 14, entradas 15 y 16). También ocurre lo mismo con el dipolo **1j** donde, además, la selectividad se orienta predominantemente al *cis* y con excesos enantioméricos entorno al 50% (tabla 14, entradas 13 y 14).

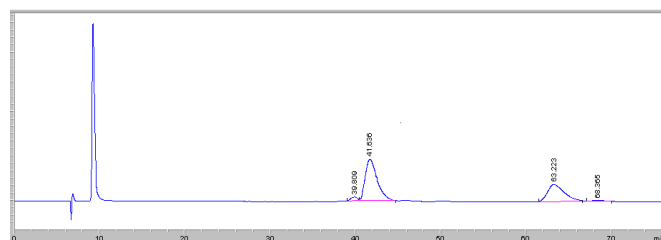
Por último, cabe destacar la gran utilidad de este método para obtener tanto *cis* como *trans* fulleropirrolidinas ópticamente activas, simplemente con una sencilla columna cromatográfica para separar ambos diastereoisómeros. Mediante una única reacción se puede obtener la fulleropirrolidina quiral que se desee, excepto para los iminoésteres con anillos aromáticos ricos en electrones, que conducen únicamente al aducto *trans* sin necesidad de ninguna separación posterior. Este hecho se ilustra en la figura 32 donde se puede apreciar la mezcla de aductos con gran pureza óptica.

4.1.3.3. Influencia de las posiciones *orto* y *meta* del anillo aromático

Es interesante estudiar si la influencia que ejerce la naturaleza de los sustituyentes del anillo aromático en la selectividad varía en función de la posición de los mismos. Por ello, se realizó la reacción con el mismo sistema catalítico (empleando por sencillez sólo el enantiómero (*R*)-**13** ya que con el *S* el resultado es prácticamente el mismo), pero sobre los α -iminoésteres **1n-q** donde los sustituyentes están en *orto* y *meta*. En la tabla 15 se resumen los resultados obtenidos.

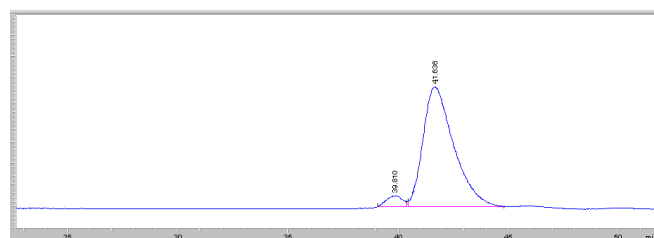
Exposición y discusión de resultados

a)



#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	39.809	89	1.9	0.7843	2.355	1.038
2	41.637	2609.4	27.3	1.5917	69.079	0.629
3	63.223	1054.6	9.6	1.836	27.920	0.657
4	68.365	24.4	3.4E-1	1.208	0.647	0.996

b)



#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	39.81	98.1	1.9	0.8605	3.492	0.724
2	41.636	2710.9	28	1.6164	96.508	0.637

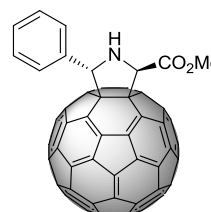


Figura 32. Espectros HPLC (*Regis (R,R)-Whelk02* hexano:metanol 98.5:1.5mL/min) de la reacción del dipolo **1f** con C_{60} . Se puede apreciar el bruto de reacción, donde los dos primeros picos corresponden al aducto *trans-2f*, y los dos últimos al *cis-2f* (a) También, se muestra en detalle sólo el *trans-2f*, enriquecido en el enantiómero (*2R,5S*) (b).

Tabla 15. Influencia de la posición de los sustituyentes del anillo aromático en la estereoselectividad de la síntesis de *trans* fulleropirrolidinas.

Entrada	α -iminoéster	<i>trans:cis</i>	<i>e.e.trans</i> (%)	<i>e.e.cis</i> (%)	Rdto (%)
1	1n	1:99	-	88 (<i>2R,5R</i>)	90
2	1o	70:30	74(<i>2S,5R</i>)	70(<i>2R,5R</i>)	61
3	1p	50:50	86 (<i>2S,5R</i>)	77 (<i>2R,5R</i>)	75
4	1q	99:1	95(<i>2S,5R</i>)	-	55

Exposición y discusión de resultados

El análisis de los datos de la tabla 15 puede hacerse atendiendo a la naturaleza de los sustituyentes. Para sustituyentes fuertemente desactivantes como los dipolos **1n** y **1p**, se ve claramente que la posición *orto* sí influye fuertemente en la selectividad, mientras que la posición *meta* sólo lo hace ligeramente,

En el caso del dipolo **1n**, con el sustituyente en *orto*, no se obtiene aducto *trans*, lo cual puede explicarse por la coordinación del átomo de cloro con el metal, formando un dipolo constituido por un complejo tridentado (al igual que ocurría para las *cis* fulleropirrolidinas (véase figura 24) que fuerza que el aducto que se produzca sea el *cis* (tabla 15, entrada 1). Es un caso similar al del dipolo **1i**, en el que el enlace de hidrógeno impone la disposición *cis*. En cambio, cuando el cloro está situado en *meta* (dipolo **1p**) es más importante el factor electrónico, ya que la coordinación no está favorecida y se obtiene una mezcla equimolar, propia de reacciones con α -iminoésteres con anillos aromáticos pobres en electrones. No obstante, hay un cierto efecto de coordinación que repercute en el sistema moderando los valores de los excesos enantioméricos (tabla 15, entrada 3).

Con sustituyentes activantes en *meta* (dipolo **1q**), la reacción no se ve alterada y se obtiene un exceso enantiomérico excelente, análogo al dipolo **1a**, tal y como cabría esperar de compuestos con anillos aromáticos ricos en electrones (tabla 15, entrada 2). En este caso, no hay influencia de la posición *meta*. En cambio, con el dipolo **1o**, donde el grupo metoxilo está en *orto*, existe posibilidad de coordinación formándose el complejo tridentado, por lo que se obtiene una situación intermedia, con una mezcla de aductos *cis* y *trans*, lo que provoca una disminución de los excesos enantioméricos dejándolos en valores cercanos al 70% (tabla 15, entrada 2).

4.1.3.4. Aplicación sobre fullerenos endoédricos

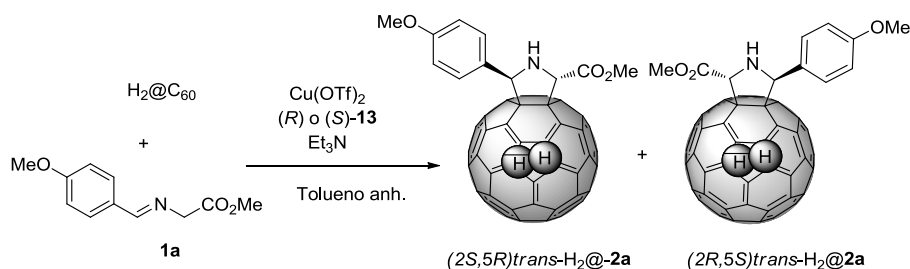
Dada la creciente importancia de los fullerenos endoédricos,¹⁴⁶ y conocida la aplicación con éxito (realizada en nuestro grupo de investigación) del sistema catalítico Cu(II)-Fesulphos en la cicloadición sobre el H₂@C₆₀ para

¹⁴⁶ (a) A. Rodríguez-Fortea, A. L. Balch, J. M. Poblet, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 3551; (b) M. Yamada, T. Akasaka, S. Nagase, *Acc. Chem. Res.*, **2010**, *43*, 92.

Exposición y discusión de resultados

obtener la *cis* fulleropirrolidina endoédrica quiral, se pensó en la posibilidad de usar el catalizador Cu(II)-**13** para complementar el método y realizar así la síntesis estereoselectiva de *trans* fulleropirrolidinas sobre H₂@C₆₀.

El fullereno endoédrico de partida fue suministrado por el grupo del profesor Murata de la Universidad de Kyoto (Japón) y, debido a la escasa cantidad de la que se dispuso, sólo se llevaron a cabo dos reacciones empleando como α -iminoéster **1a**, y como catalizador triflato de cobre(II)-(*R*)-**13** en un caso y (*S*)-**13** en el otro, con trietilamina como base (esquema 49).



Esquema 49

Tabla 16. Extensión de la metodología de obtención de fulleropirrolidinas *trans* al H₂@C₆₀.

Entrada	Ligando	<i>trans:cis</i>	e.e. <i>trans</i> (%)	t (h)	Rdto (%)
1	(<i>R</i>)- 13	95:5	93(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	1.3	58
2	(<i>S</i>)- 13	95:5	92(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	1.5	56

La reacción se analizó por HPLC quiral para determinar la conversión y exceso enantiomérico en cada caso (tabla 16), en relación con los excelentes valores obtenidos para el C₆₀ vacío. Los tiempos de retención de los enantiómeros de las fulleropirrolidinas *trans*-**2a** y *trans*-H₂@**2a** son idénticos ya que la presencia de la molécula de hidrógeno en su interior no afecta a las interacciones exoédricas con la fase estacionaria de la columna quiral. Por tanto, se procedió a separar, mediante HPLC semipreparativa en columna quiral, cada enantiómero para su posterior caracterización por ¹H RMN (la señal característica del hidrógeno endoédrico aparece a -4.96 ppm), y realizar su espectro de dicroísmo circular (véase apartado siguiente).

4.1.3.5. Dicroísmo circular y determinación de la configuración absoluta

Los espectros de dicroísmo circular demostraron la gran pureza óptica de las *trans* fulleropirrolidinas (figura 33). A partir de ellos, y según la regla de sectores (véase figura 23), se pudo determinar la configuración absoluta de estos compuestos, considerando que ambos sustituyentes tienen el mismo signo, que es igual al del efecto Cotton. Así, los enantiómeros sintetizados a partir de (*S*)-**13** y triflato de cobre(II) presentan un efecto Cotton negativo, por lo que los sustituyentes estarán en los cuadrantes positivos (figura 34a), dando una configuración absoluta (*2S,5R*). Por el contrario, empleando el mismo sistema catalítico, pero con el otro ligando, (*R*)-DTBM-Segphos, los compuestos que se obtienen muestran un efecto Cotton positivo y tendrán los sustituyentes en los cuadrantes positivos (figura 34b) y una configuración absoluta (*2R,5S*).

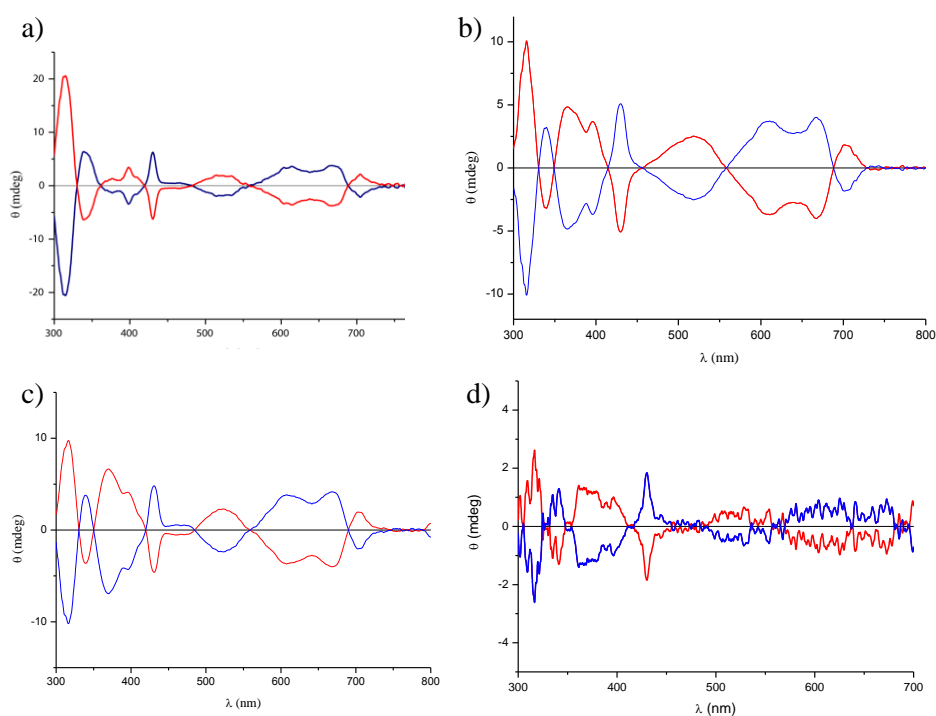


Figura 33. Espectros de dicroísmo circular de las fulleropirrolidinas (a) *trans*-**2a**; (b) *trans*-**2b**; (c) *trans*-**2e**; (d) *trans*-H₂@**2a**. La línea azul representa los enantiómeros obtenidos a partir de (*R*)-DTBM-Segphos y la roja los obtenidos con (*S*)-DTBM-Segphos (conc. 2×10^{-5} M en tolueno).

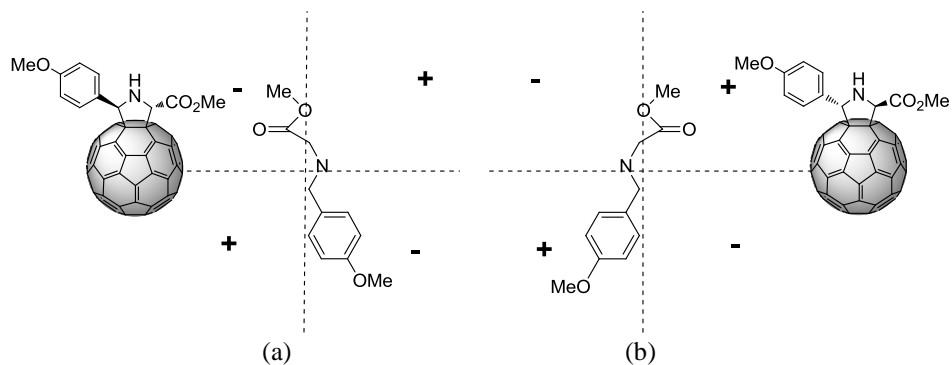


Figura 34. Vista superior de la fulleropirrolidina *trans* **2a**, donde los hidrógenos y la esfera fullerénica se han omitido para mayor claridad.

En el caso particular de las *trans* fulleropirrolidinas, como ambos sustituyentes están localizados en cuadrantes con el mismo signo, el efecto Cotton es más pronunciado. En general, a igualdad de concentraciones, el espectro de dicroísmo circular de una *trans* fulleropirrolidina es siempre más intenso (los valores de la elipticidad θ son mayores en valor absoluto) que en una *cis*. Se comprobó experimentalmente registrando espectros de dicroísmo circular de enantiómeros con el mismo signo del efecto Cotton de *cis* y *trans* fulleropirrolidinas con la misma concentración, uno de los cuales se muestra en la figura 35.

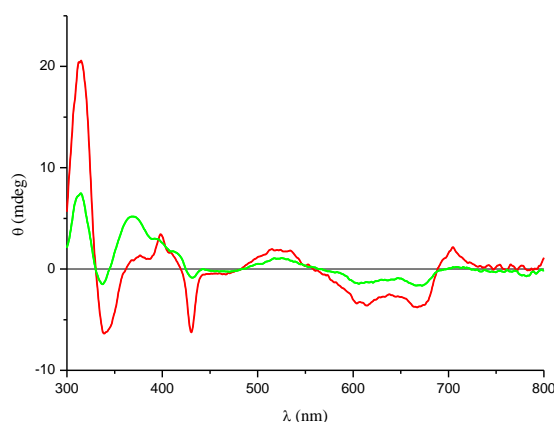


Figura 35. Espectro de dicroísmo circular de las fulleropirrolidinas (*2R,5R*) *cis*-**2a** (línea verde) y (*2S,5R*) *trans*-**2a** (línea roja) a una concentración de $2 \times 10^{-5} \text{ M}$ en tolueno. Se aprecia la mayor intensidad para (*2S,5R*) *trans*-**2a**.

4.1.4. Efecto no lineal

La síntesis asimétrica es, hoy en día, uno de los campos más explorados en laboratorios e industrias de todo el mundo para producir, por ejemplo, fármacos enantioméricamente puros. Para ello, se sirven de auxiliares quirales que, a menudo, no se encuentran en su forma enantioméricamente pura, por la dificultad de su proceso de síntesis, obteniendo por tanto purezas ópticas que no siempre son las óptimas. Ese mismo problema se observó al llevar a cabo la cicloadición 1,3-dipolar del α -iminoéster **1a** sobre C_{60} catalizada por el complejo Ag(I)-BPE . Al estudiar dicha reacción con distintos excesos enantioméricos del ligando ($ee_{\text{BPE}} = (R,R) - (S,S)\text{-BPE}$), los valores de exceso enantiomérico de los productos resultaron ser menores que los calculados para una correlación lineal con ee_{BPE} , mostrando un claro efecto no lineal, fenómeno ampliamente estudiado por Kagan y col.¹⁴⁷

¹⁴⁷ (a) C. Puchot, O. Samuel, E. Dunach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2353; (b) T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. Kagan, *Angew. Chem.. Int. Ed.*, **2009**, *48*,456.

Exposición y discusión de resultados

Para evaluar este efecto, se prepararon una serie de disoluciones con distintos ee_{BPE} , y con cada una de ellas se hizo la cicloadición obteniéndose el producto *cis-2a* con los excesos enantioméricos que se muestran en la tabla 17.

Tabla 17. Influencia del exceso enantiomérico del ligando BPE en la enantioselectividad del proceso.

Entrada	<i>e.e.</i>BPE (%)	<i>e.e.cis-2a</i> (%)
1	100	87 (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)
2	80	44 (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)
3	60	30 (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)
4	40	15 (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)
5	20	9 (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)
6	0	0
7	-20	9 (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)
8	-40	16 (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)
9	-60	33 (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)
10	-80	50 (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)
11	-100	86 (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)

La representación gráfica de los excesos enantioméricos de producto, frente a los del ligando permite apreciar el efecto no lineal negativo (figura 36).

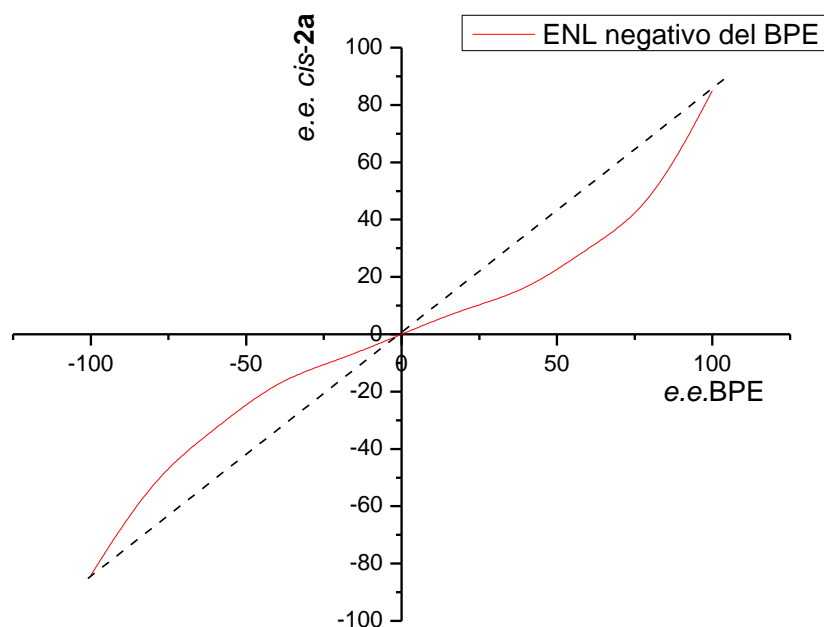


Figura 36. ENL negativo del BPE, representado en color rojo. La línea discontinua negra representa la linealidad ideal.

Este efecto indica que los excesos enantioméricos que se obtienen con este sistema catalítico son peores que los que deberían obtenerse. Las posibles causas que justifican este comportamiento pueden ser diversas. Es posible que el ligando no sea enantioméricamente puro, de hecho, la casa comercial no indica nunca la pureza óptica del mismo. Si así fuera, implicaría que el exceso enantiomérico que se obtendría con este catalizador sería mayor que el observado, incluso superior al 90%. Se intentó separar los dos enantiómeros del ligando para determinar su pureza óptica mediante HPLC quiral, pero sin éxito. La otra opción se basa en la existencia, justificada por espectrometría de masas, de complejos donde el metal se coordina con dos moléculas de ligando, creando así la posibilidad de que se formen complejos homoquirales, es decir, formados por un metal y dos moléculas del mismo enantiómero del ligando. Estos complejos homoquirales no son reactivos, y su formación

Exposición y discusión de resultados

depende de las proporciones de cada enantiómero del ligando. Así, por ejemplo, para un *e.e.*BPE del 80%, donde se tiene un 90% de moléculas de (*R,R*)-BPE y un 10% de (*S,S*)-BPE, será muy probable la formación de complejos donde el metal se compleje con dos moléculas de (*R,R*)-BPE, provocando que haya menos moléculas de (*R,R*)-BPE disponibles para formar el complejo catalítico reactivo y, por consiguiente, disminuyendo el exceso enantiomérico real.

Posteriormente, se pensó en la posibilidad de que ocurriera lo mismo con el sistema catalítico que conduce a la formación estereoselectiva de *trans* fulleropirrolidinas. Así, se estudió el efecto que la variación del exceso enantiomérico del ligando DTBM-Segphos ($ee_{DTBM-Segphos}$) tenía en la enantioselectividad de la reacción para obtener el aducto *trans-2a* (tabla 18; figura 37).

Tabla 18. Influencia del exceso enantiomérico del ligando DTBM-Segphos (**13**) en la enantioselectividad de la síntesis de la fulleropirrolidina *trans-2a*.

Entrada	<i>e.e.</i> DTBM-Segphos (%)	<i>e.e.trans-2a</i> (%)
1	100	96 (<i>2R,5S</i>)
2	80	50 (<i>2R,5S</i>)
3	60	38 (<i>2R,5S</i>)
4	40	24 (<i>2R,5S</i>)
5	20	14 (<i>2R,5S</i>)
6	0	0
7	-20	12 (<i>2S,5R</i>)
8	-40	23 (<i>2S,5R</i>)
9	-60	38 (<i>2S,5R</i>)
10	-80	50 (<i>2S,5R</i>)
11	-100	95 (<i>2S,5R</i>)

De la misma forma que en el caso anterior, con este ligando se produce un efecto no lineal negativo, que se justificó de manera análoga mediante espectrometría de masas, por la existencia de complejos homoquirales no reactivos

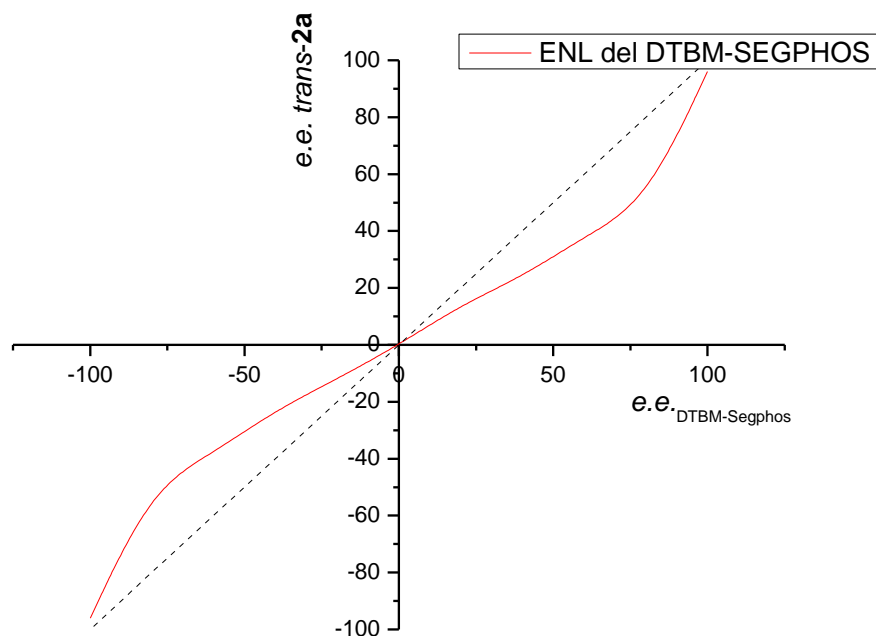


Figura 37. ENL negativo del DTBM-Segphos, representado en color rojo. La línea discontinua negra representa la linealidad ideal.

4.1.5. Cálculos teóricos y posible mecanismo

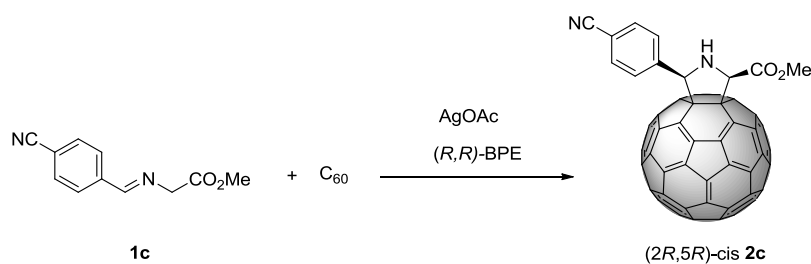
Para justificar y comprender los resultados obtenidos, así como para determinar los mecanismos de reacción que conducen a la formación selectiva de fulleropirrolidinas *cis* o *trans*, el grupo del profesor. Cossío de la Universidad del País Vasco, realizó cálculos teóricos a nivel de DFT, mediante una aproximación de doble capa ONIOM¹⁴⁸ empleando el programa Gaussian 03.¹⁴⁹

¹⁴⁸ M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma, *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 19357.

¹⁴⁹ J. A. Pople y col., Gaussian 03, Revision C.01, Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, **2003**

Exposición y discusión de resultados

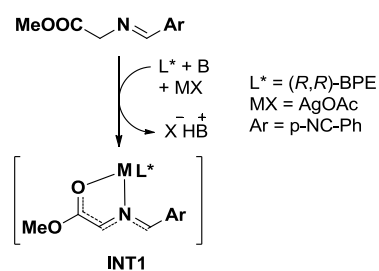
Para el estudio de la reacción selectiva al aducto *cis*, se emplearon como modelos el sistema catalítico constituido por acetato de plata y (*R,R*)-BPE, y el α -iminoéster **1c** que se cicloadiciona al C_{60} (esquema 50).



Esquema 50

En primer lugar, el ligando quiral se coordina con la sal metálica. De esta manera, no sólo le transfiere la información quiral, sino que también ayuda a solubilizarla en el medio de reacción, ya que el metal no es soluble en disolventes apolares, como el tolueno.

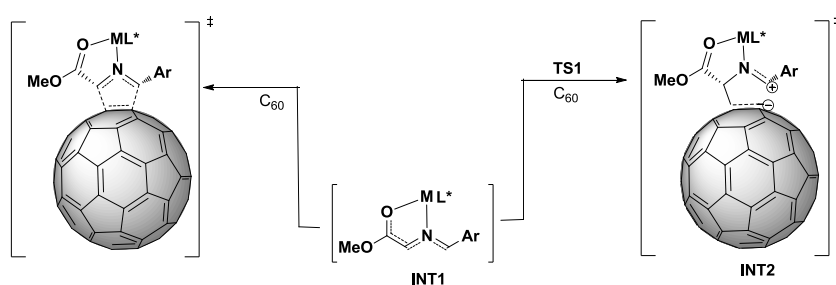
Los cálculos teóricos sugieren que, tras la formación del complejo metal ligando, el primer paso de la reacción consiste en la formación del dipolo cuando por acción de una base (en este caso el acetato) se desprotona el α -iminoéster y el metal se coordina al nitrógeno y al oxígeno del mismo, llegándose, así, a un primer intermedio **INT1** (esquema 51).



Esquema 51

Exposición y discusión de resultados

A continuación, este intermedio reacciona con C_{60} . En principio, podría hacerlo de dos maneras; o bien, mediante una aproximación *supra-supra*, que implicaría una cicloadición concertada, que incluso podría ser asíncrona, pero siempre mediante un estado de transición concertado; o bien a través de un mecanismo por pasos pasando la reacción por un intermedio zwitteriónico. Ambos caminos de reacción se recogen en el esquema 52.



Esquema 52

Los cálculos teóricos apoyan la posibilidad de la cicloadición que transcurre a través del intermedio de reacción zwitteriónico **INT2**, ya que predicen un estado de transición **TS1** (figura 38) anterior al intermedio, en el que ambos enlaces están comenzando a formarse pero uno lo hace más rápidamente que el otro, lo cual puede comprobarse por la diferencia de distancias entre el doble enlace del fullereno y cada uno de los extremos del 1,3-dipolo.

Por tanto, el mecanismo de formación del aducto *cis*, trancurriría a través de un intermedio de reacción **INT2**, que rápidamente formaría el intermedio **INT3** tras pasar por un segundo estado de transición **TS2**. La entrada de una segunda molécula de α -iminoéster libera el catalizador, y da lugar al producto *cis*. En el esquema 53 se muestra el perfil energético del ciclo catalítico completo que conduce al aducto final.

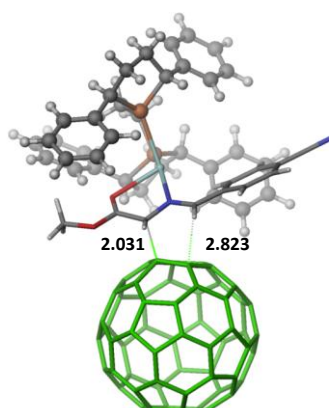
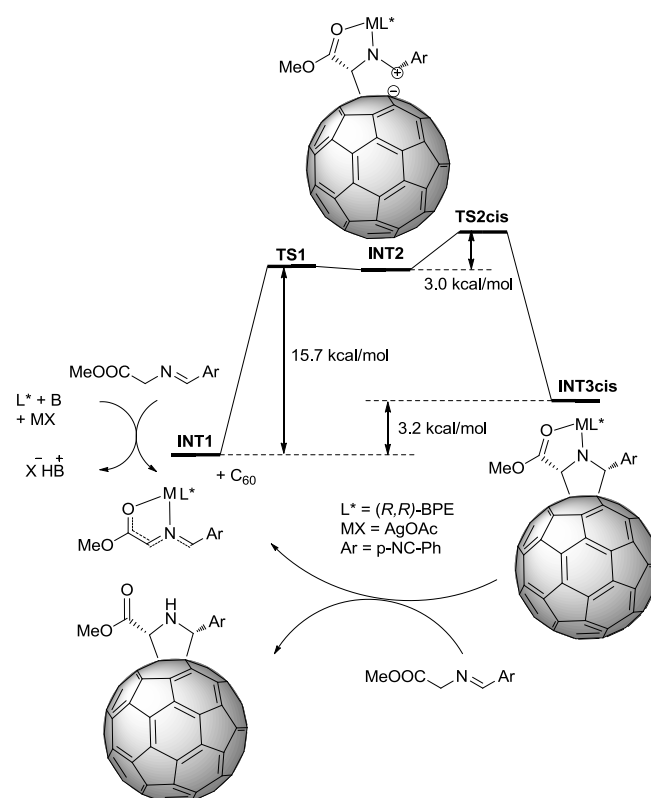


Figura 38. Estado de transición **TS1**, optimizado a nivel ONIOM2(B3LYP/LANL2DZ: SWN/STO-3G, con las distancias previas a la formación de los enlaces (Å).



Esquema 53

Exposición y discusión de resultados

En cuanto a la estereodiferenciación, en principio, como el 1,3-dipolo es plano, el dipolarófilo (C_{60}) podría acercarse por cualquiera de las dos caras (figura 39), pero la misión del complejo catalítico es impedir preferentemente el ataque por una de ellas, para que la cicloadición se produzca por la otra.

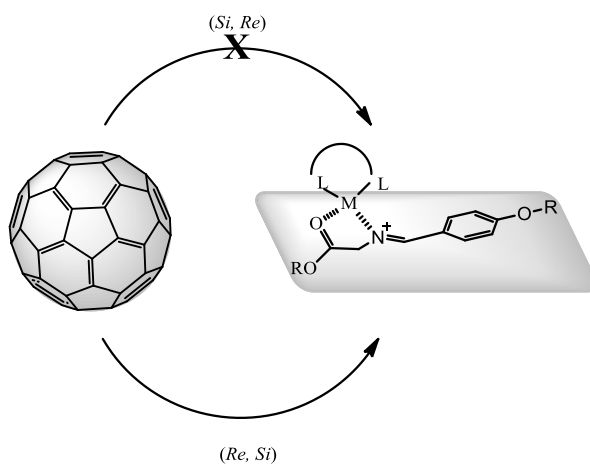


Figura 39. Posibilidades de ataque del dipolarófilo C_{60} al 1,3-dipolo.

Los cálculos confirman tanto los resultados obtenidos como la configuración absoluta de los centros quirales. El dipolo formado con el sistema catalítico $Ag(I)-(R,R)$ -BPE bloquea la cara (Si, Re) , de forma que obliga al fullereno a entrar por la cara (Re, Si) dando lugar al aducto $(2R,5R)$ -*cis* (figura 40).

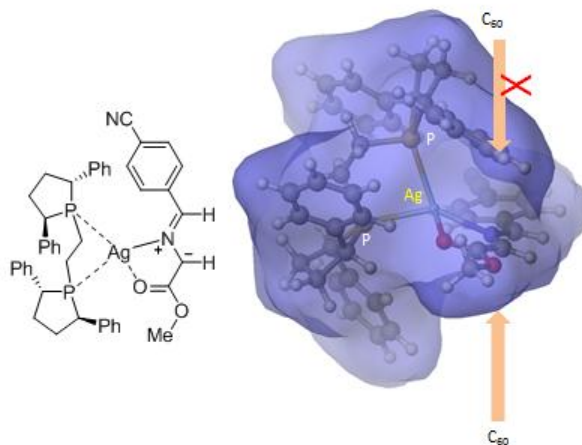


Figura 40. Estereodiferenciación de las dos caras del iluro de azometino.

Aunque aún no se dispone de los cálculos teóricos, para la formación del aducto *trans* las configuraciones absolutas determinadas son coherentes con el mecanismo más plausible: adición tipo Michael por pasos. Este camino conduce a un intermedio estabilizado por un catión bencílico y un anión fullerénico (véase figura 31), en el que la estereoquímica del carbono 2 de la pirrolidina en formación ya queda definida. Efectivamente, el carbono de la pirrolidina al que esté unido el grupo éster siempre tendrá una configuración absoluta *R* si se cataliza la reacción con (*R*)-**13**, o *S* si el ligando empleado es (*S*)-**13**. La estabilidad del intermedio dependerá del anión fullerénico y del catión bencílico. El anión fullerénico goza de gran estabilidad porque la carga negativa puede deslocalizarse sobre la superficie del fullereno. En cambio, la estabilidad del catión bencílico dependerá del carácter electrónico del anillo, de forma que si este último es rico en electrones lo hará más estable. En consecuencia, los mejores resultados de diastereoselectividad *trans* son para los dipolos aromáticos con sustituyentes electrodonadores. Si el ligando es lo suficientemente estable se produce una rotación previa al cierre del anillo de pirrolidina que determinará la configuración *trans* y una configuración (*S*) del carbono 5 cuando se emplea (*R*)-**13**. Por tanto, una configuración (*2R,5S*) como producto del uso del catalizador con Cu(II) y (*R*)-**13**, y (*2S,5R*) con Cu(II) y (*S*)-**13** justifican, de nuevo, el mecanismo propuesto.

4.2. Cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino sobre C₇₀ catalizada por metales

Pese a su gran interés, los estudios dedicados a los fullerenos superiores son a día de hoy, relativamente escasos. Estos compuestos incluyen una gran diversidad de moléculas con diferentes estructuras y comportamiento químico que, debido a su menor grado de simetría, dan lugar a una química covalente compleja, donde la quiralidad es un aspecto esencial. Como se comentó anteriormente, los derivados fullerénicos quirales han sido obtenidos siempre partiendo de materiales quirales o, más comúnmente, tras una larga y tediosa purificación por HPLC quiral. Sin embargo, el alto coste y la escasa abundancia de estos fullerenos hacen muy necesario un método eficiente que limite la amplia distribución de productos que se obtiene en sus reacciones.

4.2.1. Cuatro niveles de selectividad

Dada la excelente inducción asimétrica conseguida con el C₆₀, se pensó en ampliar el alcance de la metodología descrita a fullerenos superiores, en concreto al C₇₀. No obstante, este no es un proceso trivial debido a los diversos niveles de selectividad a los que se debe hacer frente.

A diferencia del C₆₀, el C₇₀ no presenta simetría esférica y tiene cuatro tipos diferentes de dobles enlaces donde puede tener lugar la cicloadición. La mayoría son adiciones 1,2 cuya regioselectividad se rige por la tensión y curvatura del doble enlace. Así, las adiciones ocurren preferentemente en los dobles enlaces de mayor curvatura que son los localizados en la zona polar de la molécula. Estos enlaces son, de mayor a menor tensión y curvatura, los enlaces α , β y γ , que siguiendo la numeración sistemática de la IUPAC mostrada en la figura 41, son (C(8)-C(25), C(7)-C(22), C(1)-C(2)).

Por el contrario, la región ecuatorial es mucho menos reactiva, y la reacción raramente tiene lugar involucrando al enlace δ .¹⁵⁰ En la figura 42, se muestra la posición de todos estos dobles enlaces reactivos para la molécula de C₇₀.

¹⁵⁰ M. S. Meier, G. W. Wang, R. C. Haddon, C. Pratt Brock, M. A. Lloyd, J. P. Selegue, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2337.

Exposición y discusión de resultados

Las cicloadiciones de iluros de azometino, limitadas siempre a dipolos simétricos, tienen lugar preferentemente en el enlace α , seguido del β y después, en mucha menor medida, del γ (véase apartado 2.2.2.).

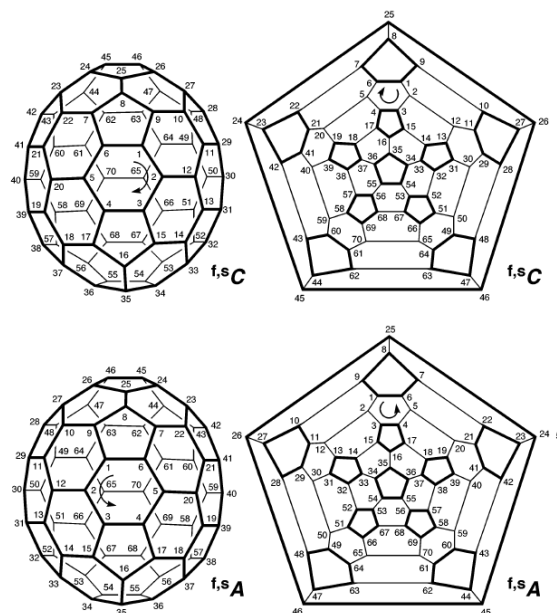


Figura 41. Estructuras tridimensionales y diagramas de Schlegel donde se incluye la nomenclatura sistemática de la molécula de C_{70} . Los dos de la parte superior hacen referencia a la nomenclatura en sentido horario ($f,s C$) y los dos de la inferior al sentido antihorario ($f,s A$).

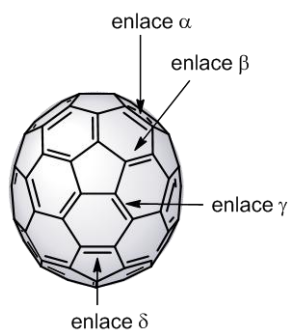


Figura 42. Tipos de dobles enlaces en la molécula de C_{70} .

Exposición y discusión de resultados

Para mayor claridad, denominamos a estos isómeros locoisómeros siguiendo la nomenclatura particular aplicada a sistemas donde se repite un mismo grupo funcional.⁵² Por la misma razón, se emplea el término locoselectividad como tipo particular de regioselectividad para distinguir la selectividad en la discriminación de un doble enlace sobre los demás, derivada de la distinta orientación relativa del dipolo y el doble enlace al que se adiciona. Así, dependiendo de la orientación del iluro de azometino durante la reacción con el dipolarófilo C_{70} , pueden formarse dos posibles regioisómeros para cada uno de los cicloaductos locoisómeros formados. Además, cada uno de los regioisómeros puede dar lugar a diastereoisómeros *cis* o *trans*, cada uno de ellos presente en sus dos posibles formas enantioméricas (figura 43).

4.2.2. Estereoselectividad en la síntesis de *cis* [70]fulleropirrolidinas

Aunque la cicloadición de iluros de azometino sobre C_{60} es uno de los métodos más empleados y versátiles para su funcionalización, para su homólogo superior C_{70} , esta cicloadición ha estado limitada al uso de 1,3-dipolos simétricos que, además, conducen siempre a una mezcla de productos.⁵⁴

A continuación, se describe la metodología completa para la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino N-metalados sobre C_{70} de forma loco, regio, diastereo y enantioselectiva utilizando bajas temperaturas y manteniendo el principio de economía atómica. Esta metodología permite la síntesis de [70]fulleropirrolidinas quirales con un control total de la estereoquímica dependiendo de los complejos metálicos usados.

Exposición y discusión de resultados

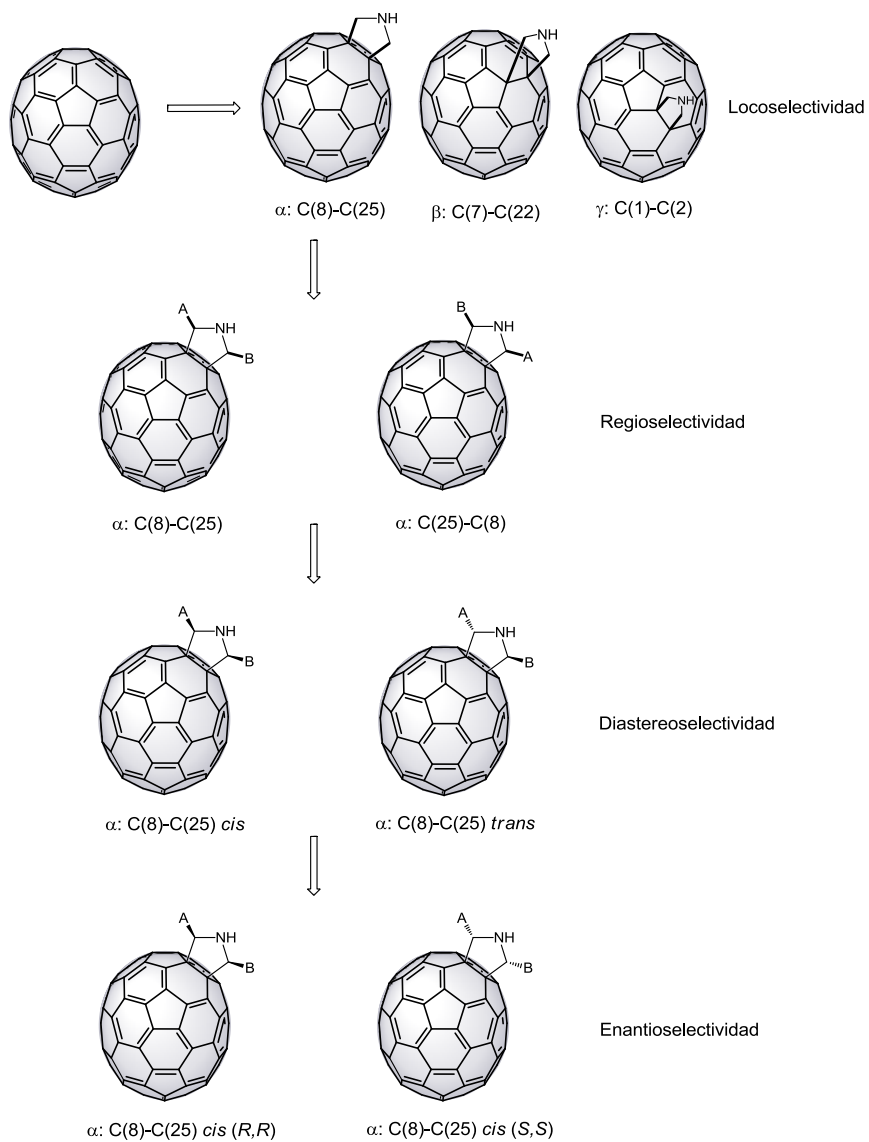


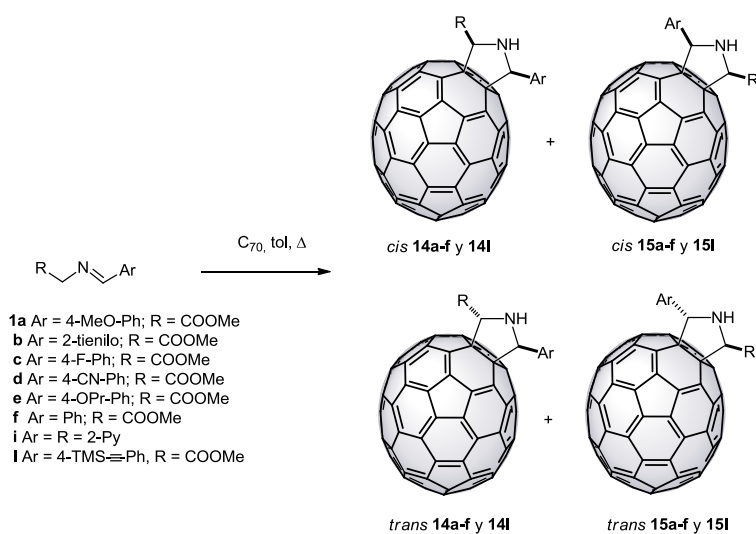
Figura 43. Diferentes niveles de selectividad para la reacción de cicloadición sobre C_{70} .

4.2.2.1. Estudio previo: método térmico

Primeramente, se comenzó investigando la cicloadición de los α -iminoésteres **1a-f** como 1,3-dipolos estabilizados sobre C_{70} por el método clásico, es decir, térmicamente.

A reflujo de tolueno, la cicloadición tiene lugar con buena locoselectividad hacia el locoisómero α , y los isómeros β sólo se obtienen en pequeñas proporciones (entre el 5 y el 10%) y ni siquiera fueron detectadas trazas del isómero γ .

Sin embargo, tales locoisómeros α se formaron como una mezcla equimolar de regioisómeros de 2-metoxicarbonil-5-arylpirrolidino[3,4:25,8][70]fullereno **14** y 2-metoxicarbonil-5-arylpirrolidino[3,4:8,25][70]fullereno **15**. Además, cada regioisómero está formado a su vez por dos diastereoisómeros en una relación *cis:trans* de, aproximadamente, 60:40 (esquema 54). El dipolo simétrico **1i** no puede formar regioisómeros y por tanto, sólo se obtiene un producto.



Esquema 54

Exposición y discusión de resultados

A pesar de la buena locoselectividad, el método térmico no es adecuado para sintetizar eficientemente [70]fulleropirrolidinas quirales porque se obtiene una amplia distribución de productos (proporciones alrededor del 30% *cis*-14a-f, 30% *cis*-15a-f, 20% *trans*-14a-f y 20% *trans*-15a-f), lo que provoca bajos rendimientos incluso después de separaciones cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Todos los productos fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas habituales y ambos regioisómeros de cada producto fueron separados por HPLC empleando la columna *5PYE Waters*. Además, se llevó a cabo la resolución de todos los racémicos mediante HPLC quiral para poder analizar posteriormente la estereoselectividad. Los espectros ^1H RMN de un aducto *cis* y de otro *trans*, con sus correspondientes mezclas de regioisómeros, se muestran en las figuras 44 y 45.

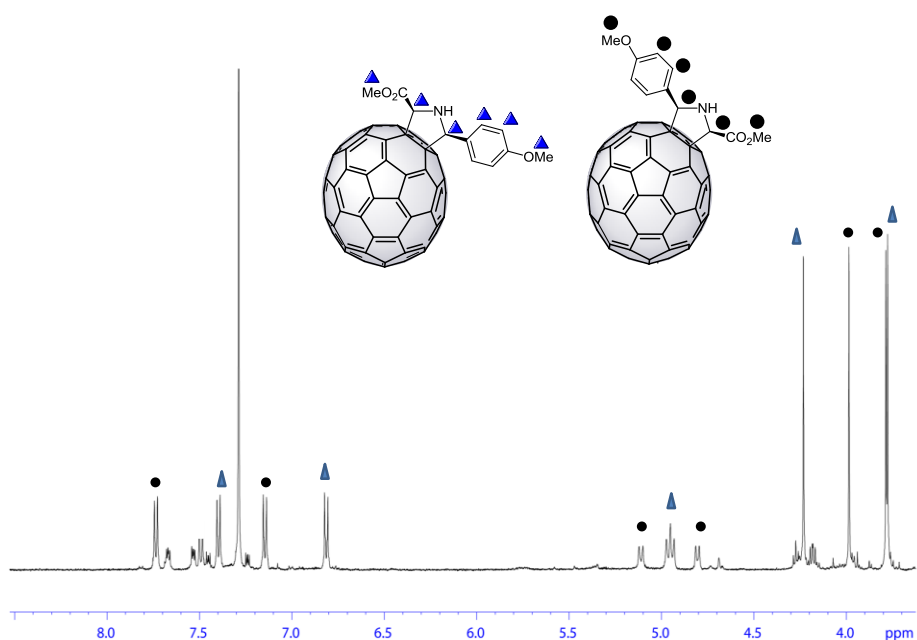


Figura 44. Espectro de ^1H RMN (700 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) de la mezcla regioisomérica de *cis*-14a y *cis*-15a (obtenido por el método térmico).

En el espectro de ^1H RMN de la figura 44 se pueden ver las señales correspondientes a cada regioisómero. Según el espectro, se ve que la proporción de ambos regioisómeros es prácticamente equimolar. Además, se

Exposición y discusión de resultados

ve que aparecen también otras señales minoritarias correspondientes al locoisómero β .

El regioisómero **14**, con un grupo éster apuntando a la región polar, es el marcado de color azul, mientras que el que tiene el grupo éster situado sobre la zona ecuatorial (**15**) es el señalado con círculos negros. Esta asignación puede realizarse teniendo en cuenta las corrientes de anillo del C_{70} , que son más fuertes en la zona polar que en la ecuatorial, y producen un significativo desapantallamiento de aquellas señales del espectro 1H RMN correspondientes a la zona polar.¹⁵¹ Por ello, la señal correspondiente al grupo metilo del éster situado sobre la zona polar del fullereno, aparece a campo más bajo que su análogo del otro regioisómero. Por el contrario, los protones aromáticos del regioisómero **14** quedan sobre la zona ecuatorial y por tanto, están menos desapantallados, siendo menor su desplazamiento químico respecto a sus homólogos del regioisómero **15**. En la figura 46, se muestran ejemplos de estas mezclas regioisoméricas señalando los desplazamientos químicos más significativos.

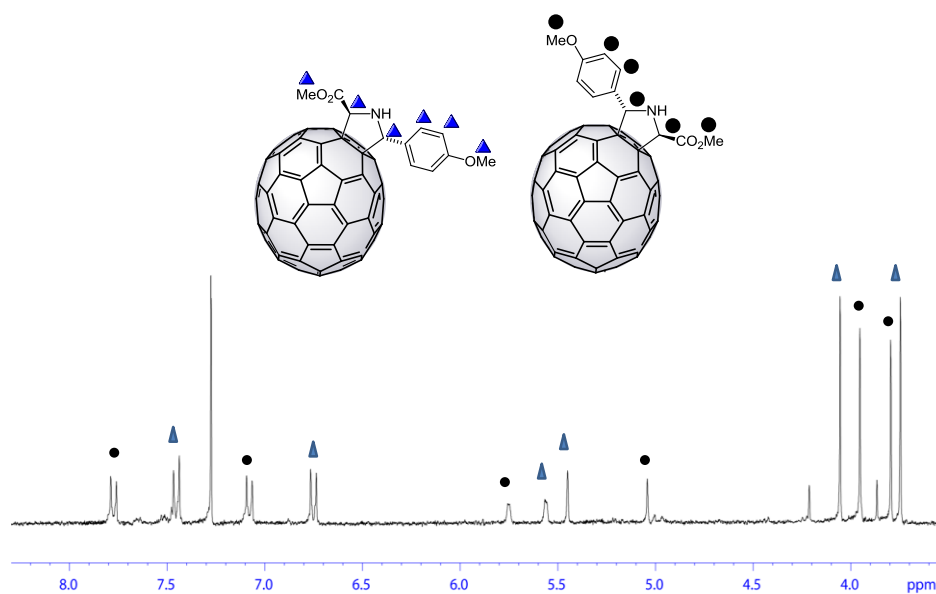


Figura 45. Espectro de 1H RMN (700 MHz, $CDCl_3/CS_2$) de la mezcla regioisomérica de *trans*-**14a** y *trans*-**15a** (obtenido por el método térmico).

¹⁵¹ M. S. Meier, M. P. Poplawska, A. L. Compton, J. P. Shaw, J. P. Selegue, T. F. Guarr, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 7044.

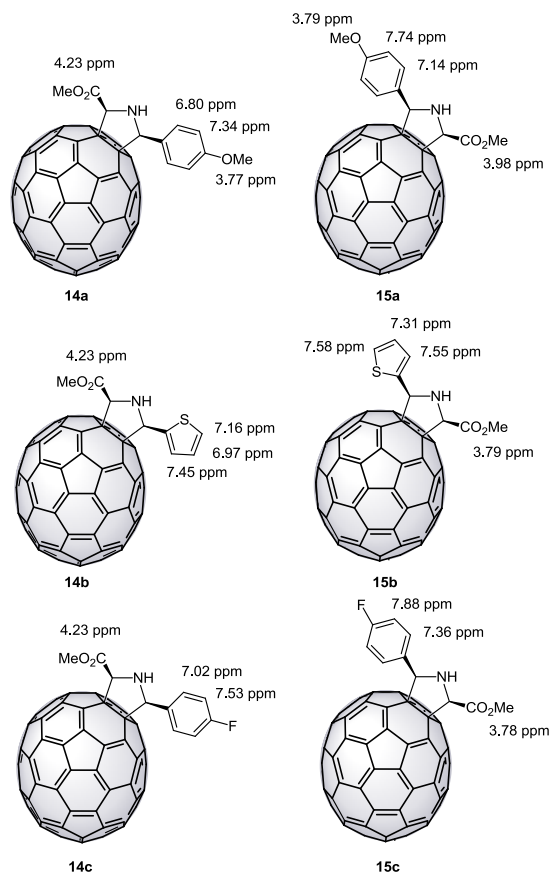


Figura 46. Desplazamientos químicos en los pares de regioisómeros de las fulleropirrolidinas *cis* **a-d**. Se aprecia el mayor deapantallamiento de las zonas polares.

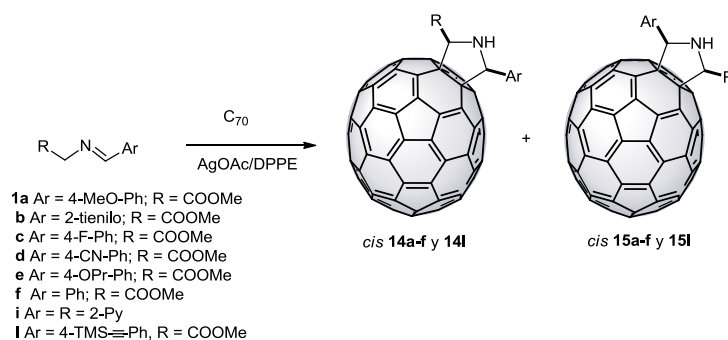
En el caso del espectro de los productos *trans* tiene lugar el mismo efecto. Al igual que en el caso del *cis*, se marcan de azul las señales del regioisómero **14** (con el éster apuntando a la zona polar), y de negro las del otro regioisómero.

En ambos espectros se observan, además, otras señales minoritarias correspondientes al isómero β , poniendo nuevamente de manifiesto que el método térmico no es adecuado.

Exposición y discusión de resultados

4.2.2.2. Loco, regio y *cis* diastereoselectividad

Para conseguir la selectividad buscada, y conocida la excelente inducción asimétrica lograda en términos de diastereoselectividad con el sistema acetato de plata y DPPE sobre el C₆₀ (véase tabla 5), se procedió a aplicarlo como catalizador en esta cicloadición (esquema 55), obteniéndose los resultados expuestos en la tabla 19.



Esquema 55

Tabla 19. Reacción de cicloadición de α -iminoésteres **1a-f** y **1l** sobre C₇₀ catalizada por el sistema acetato de plata y DPPE.

Entrada	α -iminoéster	T (° C)	α : β	14:15	<i>cis:trans</i>	Rdto. (%)
1	1a	-30	97:3	82:18	97:3	47
2	1b	-45	99:1	90:10	97:3	40
3	1c	-40	94:6	85:15	99:1	41
4	1d	-40	94:6	88:12	99:1	41
5	1e	-40	94:6	83:17	96:4	41
6	1f	-35	95:5	85:14	97:3	43
7	1l	-35	95:5	83:17	97:3	42

En presencia de un 20% de acetato de plata y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DPPE), los α -iminoésteres **1a-f** y **1l** producen la cicloadición en tolueno a baja temperatura para formar las *cis* [70]fulleropirrolidinas con relativamente buenos rendimientos (mayores del 40%).

Exposición y discusión de resultados

Los buenos valores de locoselectividad exhibidos por el método térmico mejoran en este caso, de forma que la cantidad del isómero minoritario β desciende hasta situarse en el intervalo 1-6% (tabla 19). Sin embargo, más importante es el efecto sobre la regioselectividad, ya que los regioisómeros **14** se formaron preferentemente a los **15** con un ratio que va desde 8:2 hasta 9:1, como es el caso del dipolo **1b** (tabla 19, entrada 2).

Se postula que el regioisómero mayoritario es aquel que tiene el grupo éster apuntando hacia la zona polar del C_{70} como consecuencia de un mecanismo por pasos que forma dos posibles intermedios zwitteriónicos en función de la orientación relativa del dipolo y el enlace α . Aquel con el grupo éster sobre la zona polar presenta la carga negativa en la zona ecuatorial. Como esta zona es más plana y tiene mayor carácter aromático que la polar, la carga negativa estará más estabilizada en este intermedio (figura 47a) que en el otro (figura 47b). Por tanto, será más favorable la formación de aquel que conduce al regioisómero **14**, que será el mayoritario.

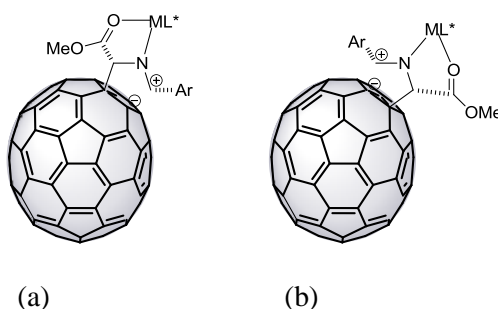


Figura 47. Estructura de los posibles intermedios zwitteriónicos que conducen a cada regioisómero.

En conclusión, empleando este sistema catalítico, se pueden sintetizar fulleropirrolidinas derivadas de C_{70} de forma loco, regio y diastereoselectivamente orientando dicha síntesis al aducto *cis*. La regioselectividad salta a la vista comparando los cromatogramas de HPLC (figura 48) o los espectros de 1H RMN del mismo aducto obtenido térmica o catalíticamente (figura 49).

Exposición y discusión de resultados

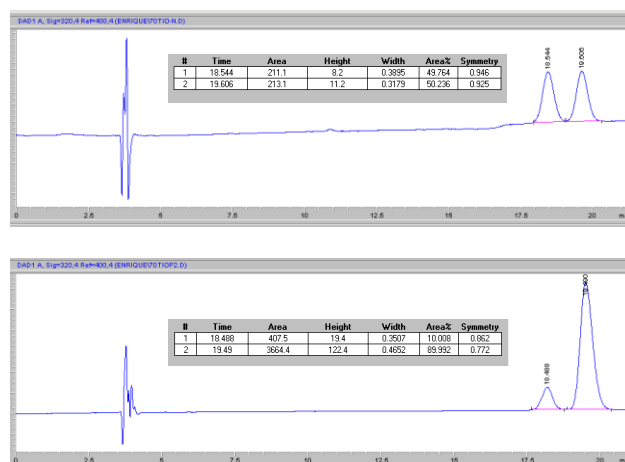


Figura 48. Espectros HPLC (5PYE Waters tolueno:acetonitrilo 60:40, 1mL/min) de la mezcla regioisomérica de *cis-14b* y *cis-15b* obtenida térmica (cromatograma superior) y catalíticamente (cromatograma inferior).

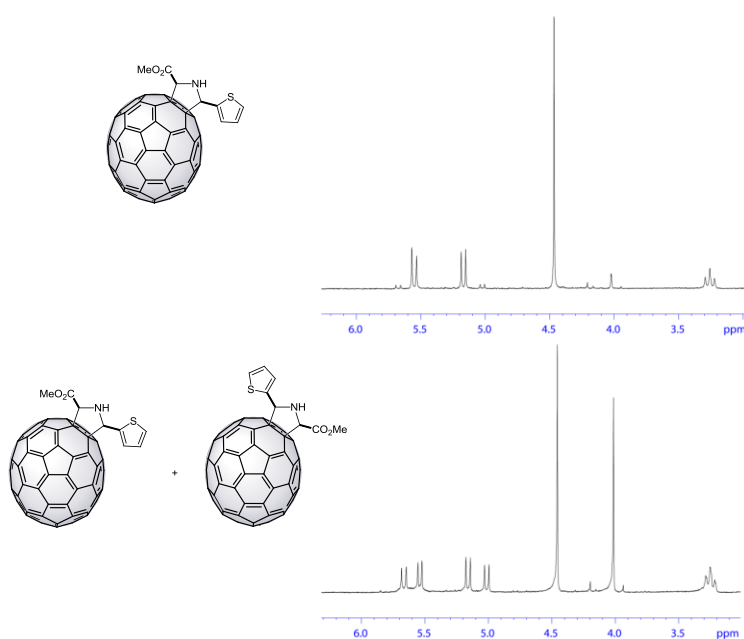
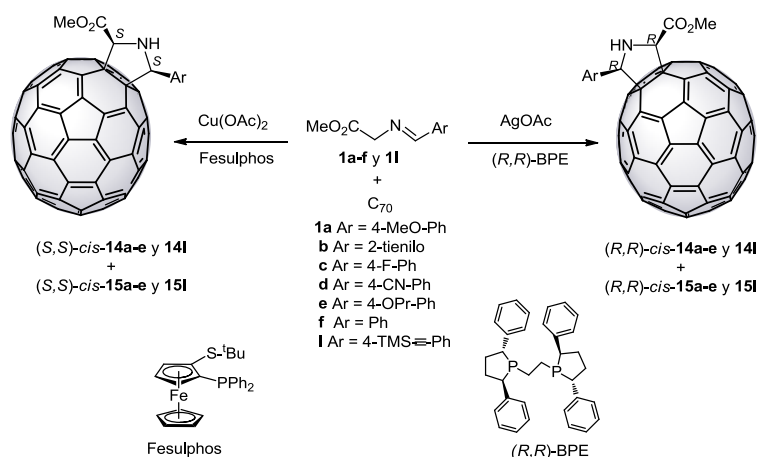


Figura 49. Espectros de ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃/CS₂) de la mezcla regioisomérica de *cis-14b* y *cis-15b*, obtenidos por el método catalítico (espectro superior) y térmico (inferior). La parte aromática se ha omitido para mayor claridad.

4.2.2.3. Enantioselectividad

Para ampliar el alcance de esta metodología hacia la síntesis de *cis* aductos ópticamente activos con el C₇₀ como dipolarófilo, se pensó en utilizar los catalizadores que tan excelentes excesos enantioméricos permitieron obtener en la reacción con C₆₀. Por tanto, se emplearon los complejos catalíticos Cu(II)-Fesulphos y Ag(I)-(R,R)-BPE en la cicloadición 1,3-dipolar de los α -iminoésteres **1a-f** y **11** sobre C₇₀ (esquema 56).

Estos complejos mostraron un comportamiento muy similar, obteniéndose el mismo nivel de loco, regio y diastereoselectividad que cuando no se utilizaron complejos quirales (los valores de locoselectividad son, de hecho, idénticos). Así, ambos sistemas catalíticos dirigieron la cicloadición de forma muy selectiva. Los valores obtenidos se muestran en las tablas 20 y 21.



Esquema 56

Exposición y discusión de resultados

Tabla 20. Reacción de cicloadición de α -iminoésteres **1a-f** y **11** sobre C₇₀ catalizada por el sistema acetato de cobre (II) y Fesulphos.

Entrada	α -iminoéster	T (°C)	14:15	<i>cis:trans</i>	<i>ee</i> 14(%) ^a	Rdto. ^b (%)
1	1a	-35	82:18	97:3	93(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	23
2	1b	-45	90:10	97:3	99(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>) ^c	31
3	1c	-48	85:15	99:1	95(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	30
4	1d	-45	88:12	99:1	92(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	24
5	1e	-35	83:17	97:3	92(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	24
6	1f	-40	86:14	97:3	93(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	26
7	11	-35	84:16	97:3	95(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	25

(a)El exceso enantiomérico en **15** es idéntico (b) Calculados respecto al producto aislado después de la purificación por columna en gel de sílice y por HPLC con el exceso enantiomérico indicado; (c) El cambio de configuración se debe a la diferente prioridad del grupo tienilo.

Tabla 21. Reacción de cicloadición de α -iminoésteres **1a-f** y **11** sobre C₇₀ catalizada por el sistema acetato de plata y (*R,R*)-BPE.

Entrada	α -iminoéster	T (° C)	14:15	<i>cis:trans</i>	<i>ee</i> 14(%)	Rdto. ^a (%)
1	1a	-30	81:19	97:3	88(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	20
2	1b	-40	90:10	97:3	80(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>) ^b	24
3	1c	-40	85:15	99:1	88(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	23
4	1d	-40	87:13	99:1	87(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	22
5	1e	-30	83:17	97:3	86(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	20
6	1f	-35	86:14	97:3	88(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	23
7	11	-35	84:16	97:3	90(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	24

(a)El exceso enantiomérico en **15** es idéntico (b) Calculados respecto al producto aislado después de la purificación por columna en gel de sílice y por HPLC con el exceso enantiomérico indicado; (c) El cambio de configuración se debe a la diferente prioridad del grupo tienilo.

Los datos de las tablas 20 y 21 son concluyentes, pues con ambos catalizadores se consiguen cuatro niveles de selectividad, siempre a bajas temperaturas. En cuanto a loco, regio y diastereoselectividad, los dos funcionan igual, conduciendo la reacción casi en exclusiva al isómero α , preferentemente al regioisómero **14** y al aducto *cis*. Los niveles de regioselectividad alcanzados son muy buenos con una proporción del regioisómero mayoritario de entre el 80 y el 90%, pero mejores aún son los datos de diastereoselectividad, siempre por encima del 97% de producto *cis*.

Exposición y discusión de resultados

Cuando se emplea el sistema catalítico Cu(II)-Fesulphos, se consigue además una excelente enantioselectividad, conduciendo al aducto (2*S*,5*S*)-*cis*, con excelentes excesos enantioméricos que oscilan entre el 92% (tabla 20, entrada 4) y el 99% (tabla 20, entrada 2). La reacción transcurre siempre a bajas temperaturas, de hasta -48° C (tabla 20, entrada 3).

La quiralidad opuesta, induciendo la formación del enantiómero (2*R*,5*R*) se alcanza utilizando el sistema catalítico Ag(I)-(R,R)-BPE, que permite obtener también muy buenos excesos enantioméricos de hasta el 90% (tabla 21, entrada 7) a temperaturas que no son tan bajas como en el caso del complejo Cu(II)-Fesulphos, y que van desde -30° C (tabla 21, entrada 1) hasta -40° C (tabla 21, entradas 2-4). El 1,3-dipolo plano formado por Ag(I)-(R,R)-BPE y α -iminoéster es el mismo que para el caso del C₆₀ por lo que opera igual al cambiar a C₇₀, impidiendo nuevamente el ataque por la cara (Si,Re) dando lugar al aducto (2*R*,5*R*) (figura 50).

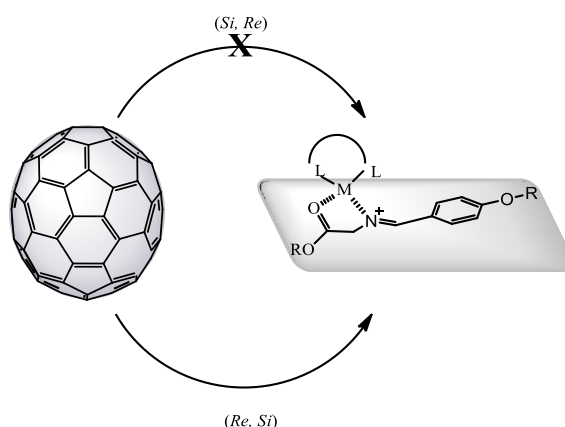


Figura 50. Posibilidades de ataque del dipolarófilo C₇₀ al 1,3-dipolo.

No hay ninguna razón por la cual la configuración absoluta de los centros quirales formados en la reacción varíe por usar C₇₀ en lugar de C₆₀ como dipolarófilo. Por ello, la asignación de la configuración absoluta se hizo por analogía al caso del [60]fullereno. Posteriormente, se confirmó mediante cálculos teóricos (véase apartado 4.2.4.).

Exposición y discusión de resultados

En las figuras 51 y 52 se incluyen algunos cromatogramas de HPLC donde se puede apreciar el grado de enantioselectividad logrado.

Estos niveles de selectividad permiten, por primera vez, tener un control estereoselectivo muy importante en el proceso de cicloadición 1,3-dipolar sobre C_{70} , ya que conducen a un único estereoisómero con relativamente buenos rendimientos (20-30%) tras el proceso de purificación. Además, es importante mencionar que con el sistema Cu(II)-Fesulphos, sobre C_{70} se obtienen excesos enantioméricos aún mejores que los alcanzados sobre C_{60} .

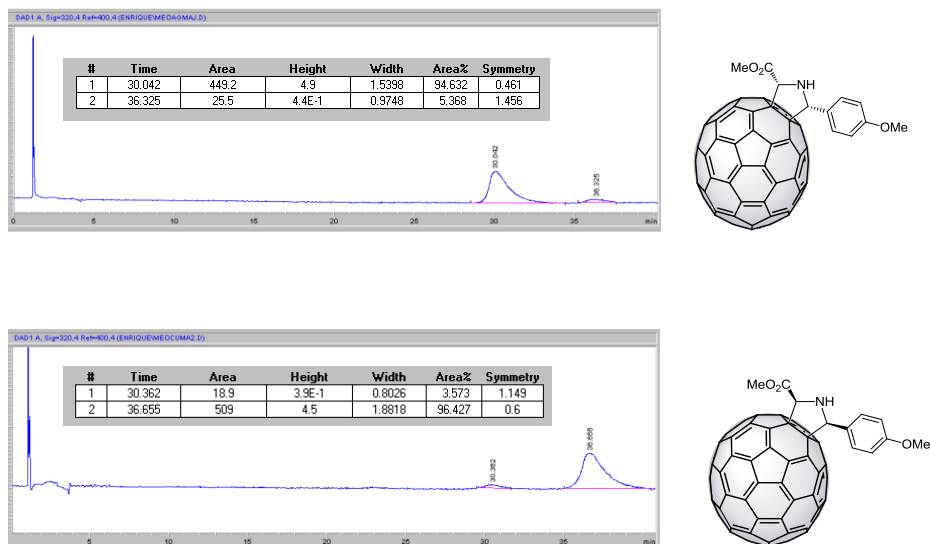


Figura 51. Cromatogramas de HPLC (*Pirkle Covalent (R,R) Whelk-01* hexano/metanol 97.5:2.5, 2.5 mL/min) del enantiómero (R,R) -*cis*-14a (superior); y el enantiómero (S,S) -*cis*-14a (inferior).

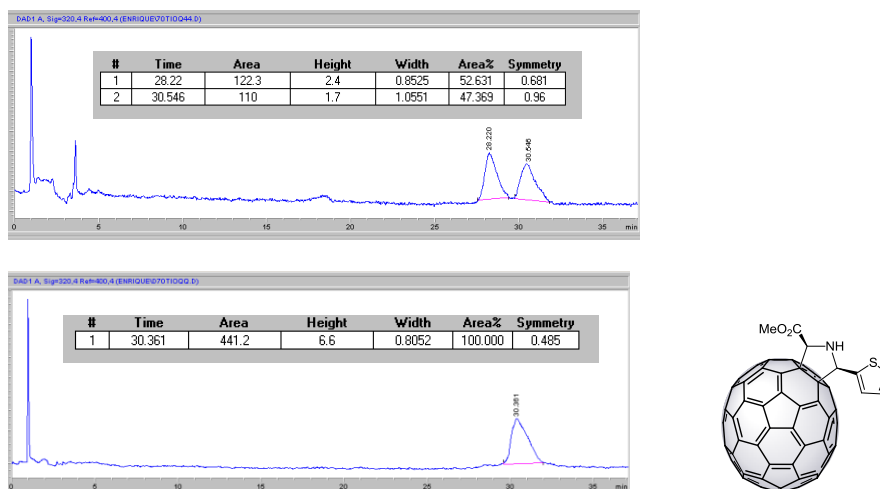


Figura 52. Cromatogramas de HPLC (*Pirkle Covalent (R,R) Whelk-01*, hexano/metanol/tolueno 96:1.6:2.4, 3.2 mL/min) de la mezcla racémica del regioisómero *cis-14b* (superior); y del enantiómero (*S,R*)-*cis-14b* obtenido con el sistema Cu(II)-Fesulphos (inferior).

4.2.2.4. Separación de mezclas regioisoméricas por HPLC semipreparativa

Las mezclas regioisoméricas **14a-b** y **15a-b** se separaron mediante HPLC en fase reversa semipreparativa para obtener cada regioisómero puro. Esta técnica se basa en la recogida selectiva e individual de cada pico del cromatograma. Una vez que se separan ambos regioisómeros en la columna analítica *5PYE Waters* de dimensiones 4.6 x 250 mm, se realiza un escalado de las condiciones (tolueno:acetonitrilo) para aplicarlas en la misma columna, pero a nivel semipreparativo, de dimensiones 10 x 250 mm, que permite inyectar un mayor volumen de muestra. Habitualmente, el escalado consiste en incrementar 5 veces el flujo aplicado en la columna analítica manteniendo la mezcla eluyente. En la figura 53 se muestran los espectros ^1H RMN de cada uno de los regioisómeros puros **14a** y **15a**.

Exposición y discusión de resultados

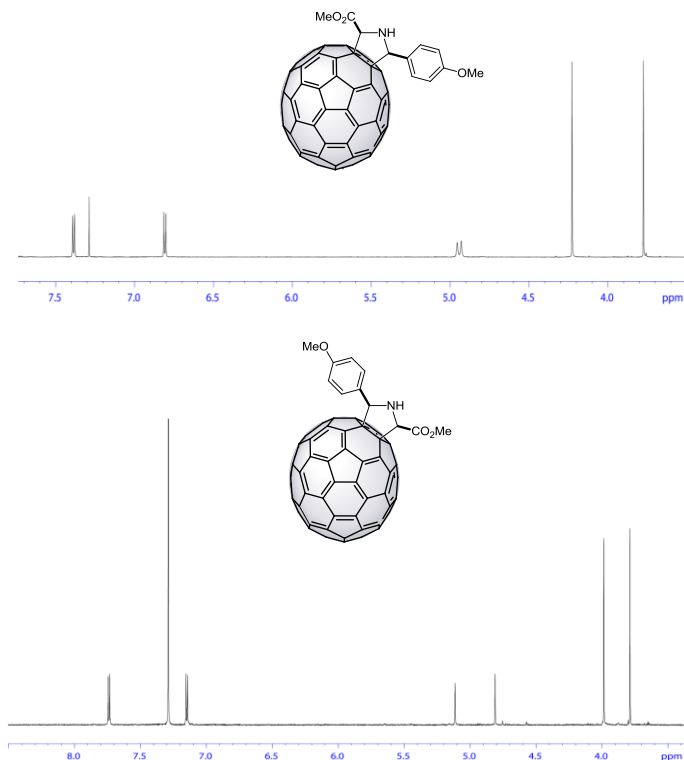


Figura 53. Espectros de ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃/CS₂) del regioisómero *cis*-14a (superior) y *cis*-15a (inferior).

Esta separación permitió posteriormente resolver las mezclas racémicas de cada regioisómero por HPLC con mayor facilidad y registrar sus espectros de dicroísmo circular (figura 54).

Finalmente, se estudió la evolución de cada regioisómero puro con el tiempo y a temperatura ambiente en presencia de cualquiera de los sistemas catalíticos empleados, concluyéndose que, con el tiempo, si no se elimina el metal desactivando la reacción con cloruro amónico, una mezcla regioenriquecida evoluciona e isomeriza hasta llegar a la equimolaridad regioisomérica pasadas 48 horas en disolución.

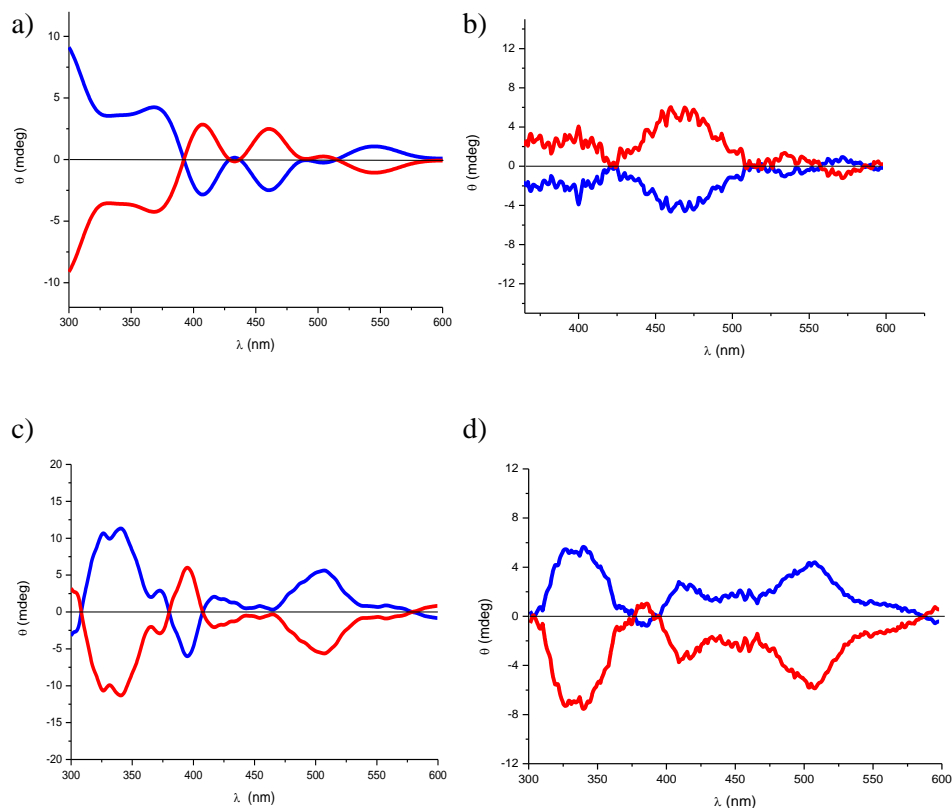


Figura 54. Espectros de dicroísmo de circular: a) *cis-14a*; b) *cis-14b*; c) *cis-15a*; d) *cis-15b*, donde la línea azul hace referencia a los enantiómeros obtenidos utilizando el sistema Ag(I)-(R,R)-BPE, mientras que la línea roja representa los obtenidos mediante Cu(II)-Fesulphos.

4.2.3. Estereoselectividad en la síntesis de *trans* [70]fulleropirrolidinas

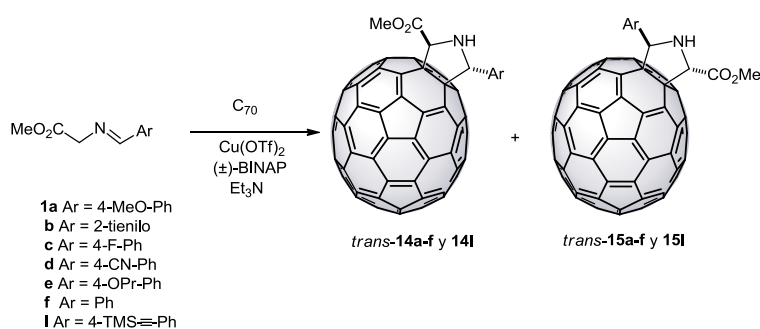
Como complemento del método anterior se procedió a abordar la síntesis del aducto *trans* de manera estereoselectiva en esta cicloadición 1,3-dipolar sobre C_{70} . Además de la importancia de conseguir una estereodivergencia, el C_{70} constituye un nuevo sistema donde confirmar los resultados descritos con [60]fullereno para ver si la estereoselectividad es generalizable a otros fullerenos.

Exposición y discusión de resultados

4.2.3.1. Loco, regio y *trans* diastereoselectividad

El sistema formado por triflato de cobre(II) y el ligando racémico BINAP utilizando trietilamina resultó ser un sistema complementario perfecto para la preparación de fulleropirrolidinas con una configuración *trans* entre los sustituyentes de los carbonos C2 y C5. Se decidió comenzar con él, conocida su capacidad para orientar la diastereoselectividad a las *trans* [60]fulleropirrolidinas.

A temperatura ambiente y en menos de 15 minutos, este complejo consiguió la cicloadición 1,3-dipolar de los α -iminoésteres **1a-f** y **1l** sobre C_{70} en la posición α y con rendimientos superiores al 70% (esquema 57). Los resultados se muestran en la tabla 22.



Esquema 57

Tabla 22. Reacción de cicloadición de α -iminoésteres **1a-f** y **1l** sobre C_{70} catalizada por el sistema triflato de cobre(II)-(±)-BINAP con trietilamina como base.

Entrada	α -iminoéster	$\alpha:\beta$	14:15	<i>trans:cis</i>	Rdto. (%)
1	1a	97:3	80:20	85:15	77
2	1b	95:5	85:15	90:10	77
3	1c	95:5	91:9	90:10	75
4	1d	95:5	97:3	90:10	72
5	1e	94:6	82:18	85:15	77
6	1f	97:3	88:12	88:12	73
7	1l	97:3	85:15	85:15	76

El regioisómero **14**, que tiene el grupo éster apuntando a la zona polar del C_{70} , vuelve a ser el mayoritario formándose en proporciones que oscilan entre el 80 y el 97% (tabla 22). Este complejo de cobre es capaz de invertir la diastereoselectividad conduciendo al aducto *trans* en proporciones incluso superiores al 90% (tabla 22, entrada 3), pero esta vez independientemente del carácter electrónico del dipolo. Es decir, que a diferencia de lo que ocurría con su homólogo inferior, sobre C_{70} la reacción se orienta mayoritariamente hacia el aducto *cis* incluso con dipolos que contienen sustituyentes desactivantes (tabla 22, entradas 3-4).

Esta importante diferencia se puede explicar teniendo en cuenta el intermedio zwitteriónico que, en este caso, está mucho más estabilizado que en el C_{60} incluso para α -iminoésteres con sustituyentes electroaceptores. Esto se debe a que ahora, la carga negativa sobre el C_{70} se estabiliza mucho más al ser la zona ecuatorial de éste más plana y con mayor carácter aromático que la superficie del C_{60} (figura 55). Por tanto, aunque el catión benílico con anillos pobres en electrones implique una desestabilización del intermedio, se compensa con la gran estabilización del anión, cosa que no ocurría en el C_{60} . Este intermedio conduce al aducto *trans*, después de una rotación del enlace que soporta al grupo aromático previa al cierre del ciclo para formar la pirrolidina. Dicha rotación será posible sólo cuando el intermedio esté muy estabilizado, como en este caso. Estos resultados constituyen una clara evidencia de que la reacción transcurre mediante una adición tipo Michael por pasos. En la figura 56 se muestran los espectros de 1H RMN donde mejor se aprecia la regioselectividad alcanzada.

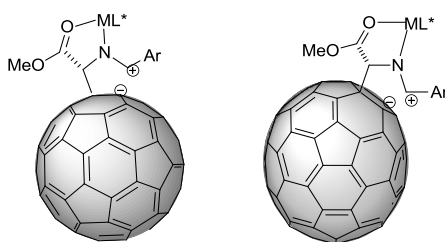


Figura 55. Estructura del intermedio zwitteriónico que conduce a la formación del *trans* en el [60] y [70]fullereno.

Exposición y discusión de resultados

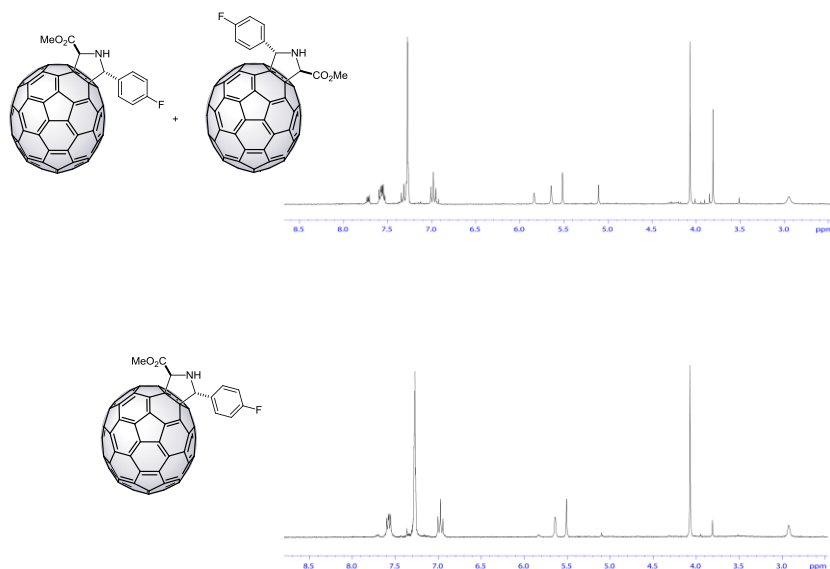
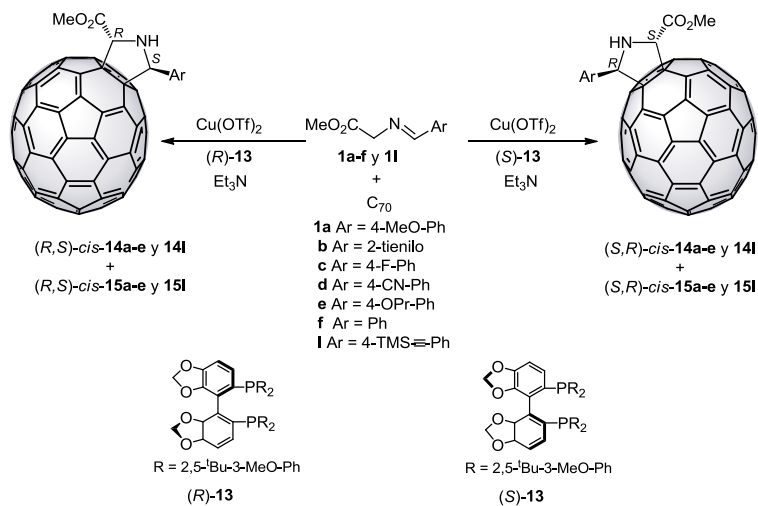


Figura 56: Espectros ¹H RMN (500MHz, CDCl₃/CS₂) de la mezcla de regioisómeros *trans*-14c y 15c, obtenida por el método y térmico (espectro superior) y catalítico con Cu(II)-(±)BINAP y trietilamina (espectro inferior).

4.2.3.2. Enantioselectividad

Con objeto de conseguir la síntesis de fulleropirrolidinas *trans* derivadas de C₇₀ enantioméricamente puras, se extendió la metodología aplicada sobre el C₆₀ para este mismo fin. Por tanto, se utilizó, a temperatura ambiente, el sistema catalítico constituido por el complejo de triflato de cobre (II) y DTBM-Segphos **13** con trietilamina como base (esquema 58) obteniéndose los resultados expuestos en las tablas 23 y 24.

Exposición y discusión de resultados



Esquema 58

Tabla 23. Reacción de cicloadición de α -iminoésteres **1a-f** y **1l** sobre C_{70} catalizada por el sistema triflato de cobre (II) y **(R)-13** con trietilamina como base.

Entrada	α -iminoéster	$\alpha:\beta$	14:15	<i>trans:cis</i>	<i>ee</i> 14 (%)	Rdto ^a .(%)
1	1a	98:2	82:18	90:10	94(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	60
2	1b	99:1	65:35	97:3	95(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>) ^b	55
3	1c	98:2	97:3	97:3	92(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	61
4	1d	98:2	95:5	96:4	90(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	63
5	1e	98:2	85:15	92:8	95(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	55
6	1f	97:3	82:18	90:10	91(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	58
7	1l	98:2	91:9	93:7	93(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	57

(a) El exceso enantiomérico en **15** es idéntico; (b) Calculado en base a la cantidad total de monoadducto; (c) El cambio de configuración se debe a la diferente prioridad del grupo tienilo.

Exposición y discusión de resultados

Tabla 24. Reacción de cicloadición de α -iminoésteres **1a-f** y **1l** sobre C_{70} catalizada por el sistema triflato de cobre (II) y (*S*)-**13** con trietilamina como base.

Entrada	α -iminoéster	α : β	14:15	<i>trans</i> : <i>cis</i>	<i>ee</i> 14 (%) ^a	Rdto ^b (%)
1	1a	98:2	82:18	90:10	95(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	60
2	1b	99:1	64:36	97:3	95(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>) ^c	52
3	1c	98:2	97:3	97:3	91(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	60
4	1d	98:2	95:5	97:3	90(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	66
5	1e	98:2	86:14	92:8	95(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	53
6	1f	97:3	83:17	90:10	91(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	54
7	1l	98:2	91:9	93:7	92(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	59

(a) El exceso enantiomérico en **15** es idéntico; (b) Calculado en base a la cantidad total de monoadocto; (c) El cambio de configuración se debe a la diferente prioridad del grupo tienilo.

La cicloadición 1,3-dipolar de los α -iminoésteres **1a-f** y **1l** sobre C_{70} tuvo lugar con total locoselectividad, ya que los productos formados eran locoisómeros α y los isómeros β aparecieron sólo a nivel de trazas (tablas 23 y 24, columna 3).

Excepto para el dipolo **1b** (tablas 23 y 24, entrada 2), el regioisómero **14**, se forma de nuevo preferentemente con selectividades que van de buenas a excelentes. Además, el complejo de cobre (II)-**13** favorece, en muy gran medida, la formación del aducto *trans* incluso con α -iminoésteres que presentan sustituyentes fuertemente electroaceptores (tablas 23 y 24, entradas 3-4). El ratio *trans*:*cis* es mejor aún que en el caso del BINAP, llegando hasta valores de 97:3 (tablas 23 y 24, entradas 2-4).

Finalmente, se observa que para todos los dipolos, la inducción asimétrica es excelente, con excesos enantioméricos siempre por encima del 90%, que llegan incluso a valores del 95% (tablas 23 y 24, entradas 1, 2, y 5). Además, se consigue una efectiva estereodivergencia con tan sólo usar uno u otro enantiómero del ligando **13**.

Nuevamente, la configuración absoluta de los centros quirales formados se asignó por analogía al caso donde el dipolarófilo es C_{60} ya que la discriminación de las enantiocaras por parte del ligando se efectúa de la misma manera, independientemente del tamaño del fullereno.

4.2.3.3. Separación de mezclas regioisoméricas por HPLC semipreparativa

Al igual que en el caso de las [70]fulleropirrolidinas *cis* (véase apartado 4.2.2.4), algunas de las *trans* se separaron también en sus dos regioisómeros **14** y **15** por HPLC semipreparativa empleando la columna *5PYE Waters* 10 x 250 mm y como eluyente mezclas tolueno:acetonitrilo.

Se separaron así los regioisómeros **14** y **15** de las [70]fulleropirrolidinas *trans-e-f* y **1**. Esto permitió registrar sus espectros de dicroísmo circular (figura 57) y facilitó la resolución de los racémicos de cada enantiómero haciendo más claros los cromatogramas de HPLC (figuras 58 y 59).

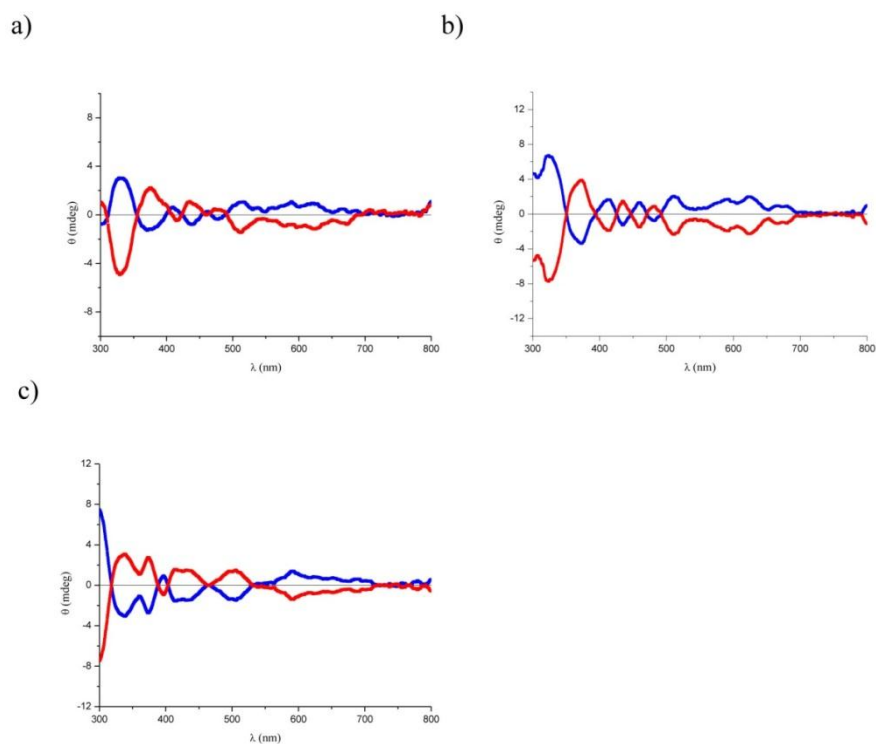
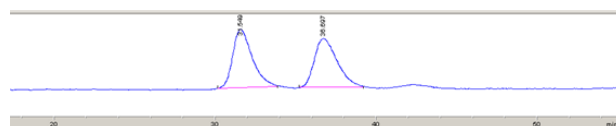


Figura 57. Espectros de dicroísmo circular de los regioisómeros (a) *trans-14e*, (b) *trans-14f*, (c) *trans-15l*. La línea azul representa los enantiómeros obtenidos con Cu(II)-(R)-**13**, y la roja los del sistema Cu(II)-(S)-**13**.

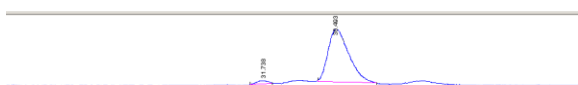
Exposición y discusión de resultados

a)

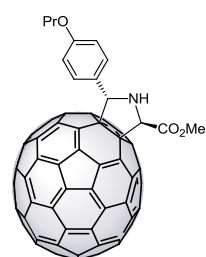


#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	31.549	360.2	4.3	1.4063	50.816	0.637
2	36.697	348.7	3.5	1.6448	49.184	0.624

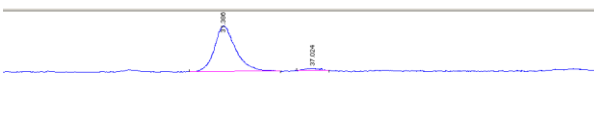
b)



#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	31.738	10.6	2.2E-1	0.8231	2.503	1.437
2	36.493	413.9	4.2	1.6256	97.497	0.597



c)



#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	31.386	348.3	3.4	1.7225	97.692	0.703
2	37.024	8.2	1.5E-1	0.9243	2.308	1.118

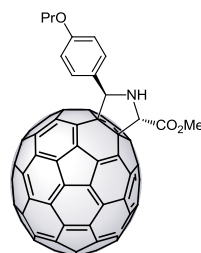


Figura 58. Cromatogramas de HPLC (*Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/metanol 98.5:1.5, 0.9 mL/min) del compuesto **15e** como mezcla racémica (a); enriquecido en el enantiómero (2*R*,5*S*) (b); y enriquecido en el enantiómero (2*S*,5*R*) (c).

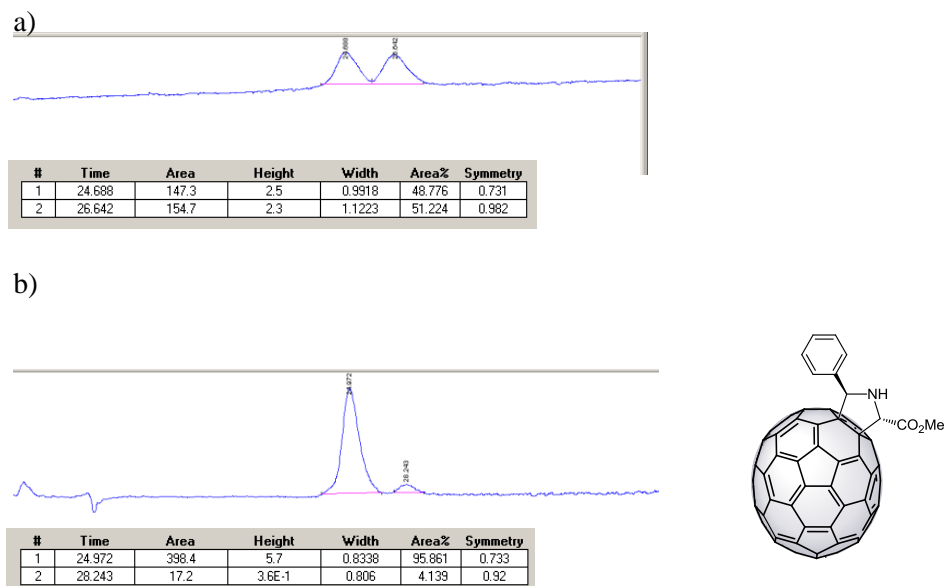


Figura 59. Cromatogramas de HPLC (*Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/metanol 98:2, 0.8 mL/min) del compuesto **14f** como mezcla racémica (a), y enriquecido en el enantiómero (*2S,5R*) (b).

4.2.4. Cálculos teóricos y posible mecanismo

Para justificar y comprender mejor estos resultados, así como para determinar el posible mecanismo de reacción que permite alcanzar estos cuatro niveles de selectividad consecutivos, el grupo del profesor F.P. Cossío de la Universidad del País Vasco, realizó cálculos teóricos a nivel de DFT, mediante una aproximación de doble capa ONIOM empleando el programa Gaussian 09.¹⁵²

En primer lugar, y dado que el C₇₀ es un dipolarófilo electrofílico, se calculó la electrofilia local de cada tipo de doble enlace sobre los que se podía producir la cicloadición 1,3-dipolar (α , β , y γ), para tratar de justificar la locoselectividad alcanzada. En la figura 60, se representa el potencial electrostático proyectado sobre la densidad electrónica del C₇₀ y en ella se representan los índices de Fukui f^+ para los átomos de cada doble enlace. Estos índices son un indicador de la electrofilia, de forma que cuanto mayor es el

¹⁵² M. J. Frisch y col., Gaussian 09, Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.

Exposición y discusión de resultados

valor de f^+ , más electrofílico es el átomo enlazado. Como se puede apreciar, al ser los índices f^+ mayores para la posición α , éste será el locoisómero mayoritario, seguido del β , y finalmente del γ apoyando, así, los datos experimentales encontrados para la locoselectividad del proceso. Además, se observa que los índices de Fukui son distintos para cada átomo del doble enlace, de forma que uno de ellos reaccionará más rápido que el otro por ser más electrofílico, prediciendo así caminos de reacción asíncronos y, por tanto, la regioselectividad.

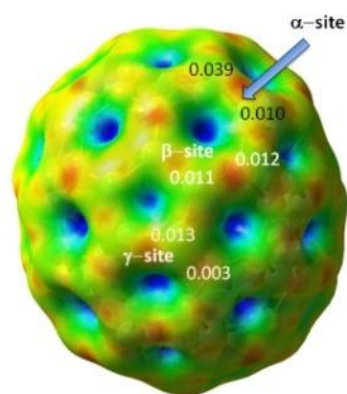
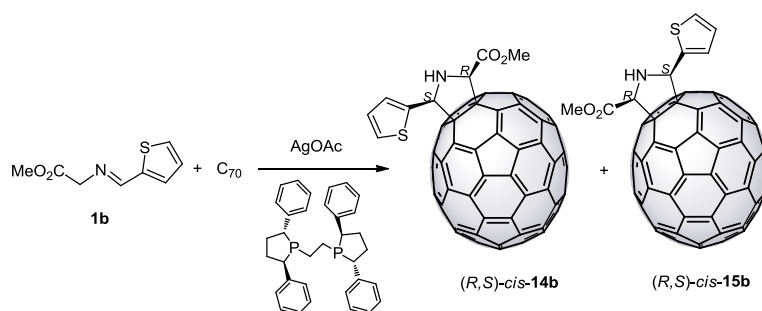


Figura 60. Proyección del potencial electrostático sobre la densidad electrónica del C_{70} (B3LYP/LANL2DZ). Los valores de los índices de Fukui se expresan en unidades arbitrarias.

Para el resto de los cálculos se tomó como reacción modelo la que tiene lugar entre el α -iminoéster **1b** y C_{70} , catalizada por acetato de plata y (*R,R*)-BPE (esquema 59).



Esquema 59

Exposición y discusión de resultados

Se calcularon las energías relativas de los estados de transición que conducen a la formación de cada regioisómero y, como se puede ver en la figura 61, el que tiene el grupo éster situado sobre la zona polar (**TSax1**) es 2.1 kcal/mol más estable que su homólogo con el mismo grupo pero sobre la zona ecuatorial (**TSeq1**). Por tanto, queda justificada la evidencia experimental, donde el regioisómero mayoritario es el **14**, formado a partir del estado de transición **TSax1**.

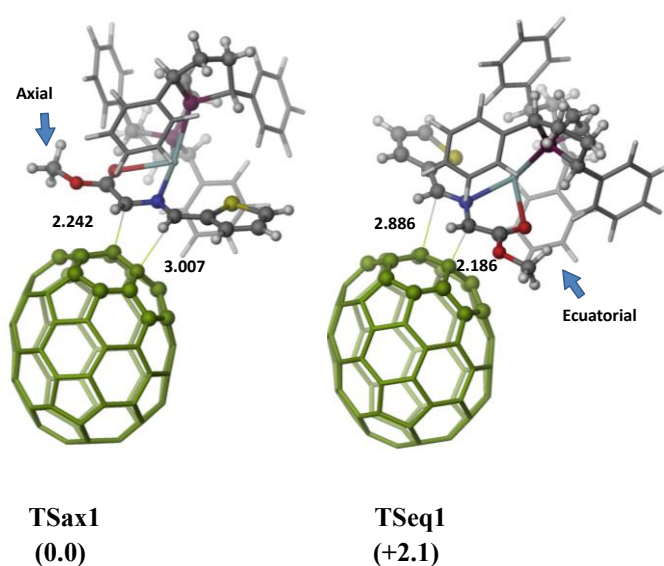


Figura 61. Energías relativas de los estados de transición que conducen a cada regioisómero expresadas en kcal/mol. Optimización por B3LYP/LANL2DZ//B3LYP/LANL2DZ:HF/PM6 + Δ ZPVE. También se destacan las distancias entre el dipolo y el fullereno en cada caso.

Con estos cálculos también se confirma la hipótesis que explicaba la formación mayoritaria del regioisómero **14** en función de la estabilidad relativa de los intermedios zwitteriónicos, por la mayor estabilización de la carga negativa en la zona ecuatorial de la molécula (figura 62). Así, el intermedio de

Exposición y discusión de resultados

la figura 62a sería **TSax1** que es el que conduce a la formación de **14** y es 2.1 kcal/mol más estable que el de la figura 62b (**TSeq1**).

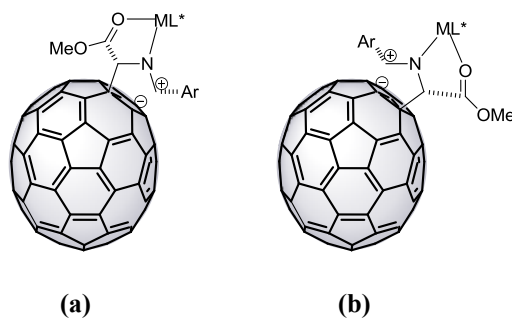


Figura 62. Estructura de los posibles intermedios zwitteriónicos que conducen a cada regioisómero.

En cuanto a la diastereoselectividad, se determinaron las energías relativas de los estados de transición que conducen a cada diastereoisómero partiendo del regioisómero mayoritario (figura 63). Como la energía del **TSax1** fue determinada para una configuración *cis* de los sustituyentes, el estado de transición es exactamente el mismo que el de la figura 61; mientras que el estado de transición que conduce al aducto *trans* es **TSax1-trans**. Puesto que el estado de transición **TSax** es 6.7 kcal/mol más estable que **TSax1-trans**, la configuración *cis* será la que se obtenga en mayor medida, tal y como muestran los datos experimentales. Resulta interesante destacar que, ya que la diferencia energética entre los estados de transición para los dos diastereoisómeros es mayor que la que existe entre los que conducen cada regioisómero, se justifica que los valores de diastereoselectividad encontrados sean mayores que los de regioselectividad.

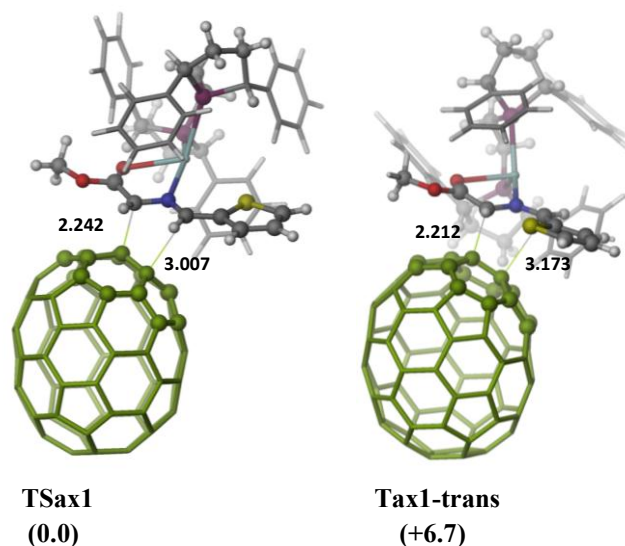


Figura 60. Energías relativas de los estados de transición que conducen a cada diastereoisómero expresadas en kcal/mol. Optimización por B3LYP/LANL2DZ//B3LYP/LANL2DZ:HF/PM6 + Δ ZPVE. Se destacan las distancias entre el dipolo y el fullereno.

Finalmente, el cuarto nivel es la enantioselectividad. Para su estudio se determinaron las energías relativas para los estados de transición que conducen a cada enantiómero (figura 64). El estado de transición que conduce al enantiómero (2*R*,5*S*) *cis*-**14b** es **TSax1**, pero para hacer más clara la discusión de resultados se ha llamado **(R,S)cisTS1**, mientras que el que conduce al enantiómero (2*S*,5*R*) *cis*-**14b** es **(S,R)cisTS1**. Como se puede apreciar, el primero de ellos es casi 2 kcal/mol más estable que el segundo, lo que justifica la excelente inducción asimétrica observada en la síntesis del enantiómero (2*R*,5*S*) cuando se utiliza el sistema Ag(I)-(*R,R*)-BPE. Este resultado se puede extrapolar a todos los demás dipolos, pero teniendo en cuenta que el enantiómero (2*R*,5*S*) en este caso es el (2*R*,5*R*) en todos los demás, ya que en este caso particular (dipolo **1b**), la configuración en el carbono 5 se invierte porque cambia el orden de prioridad de sus sustituyentes al tener la unidad aromática un átomo de azufre.

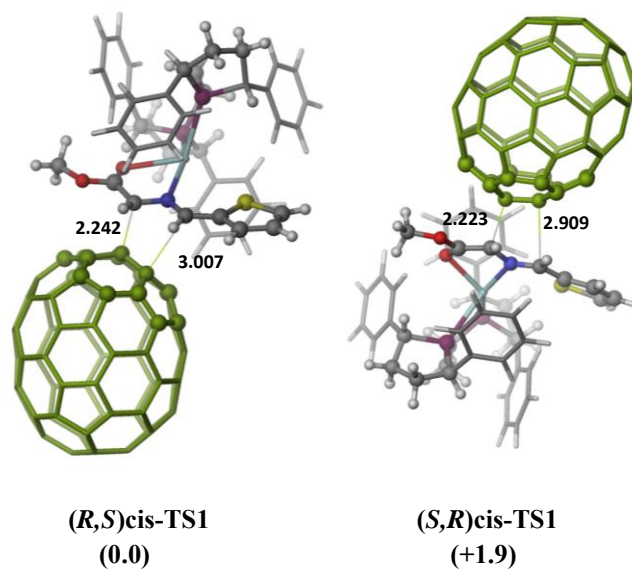


Figura 64. Energías relativas de los estados de transición que conducen a cada enantiómero expresadas en kcal/mol. Optimización por B3LYP/LANL2DZ//B3LYP/LANL2DZ:HF/PM6 + Δ ZPVE. También se destacan las distancias entre el dipolo y el fullereno.

El ataque del fullereno al plano del dipolo se producirá entonces por la cara (*Re,Si*) ya que la (*Si,Re*) está impedida por acción de la quiralidad del ligando (figura 65). Esto confirma la hipótesis de asignar a las [70]fulleropirrolidinas la misma configuración absoluta que a sus homólogas derivadas de C_{60} ya que el ataque se produce por la misma cara.

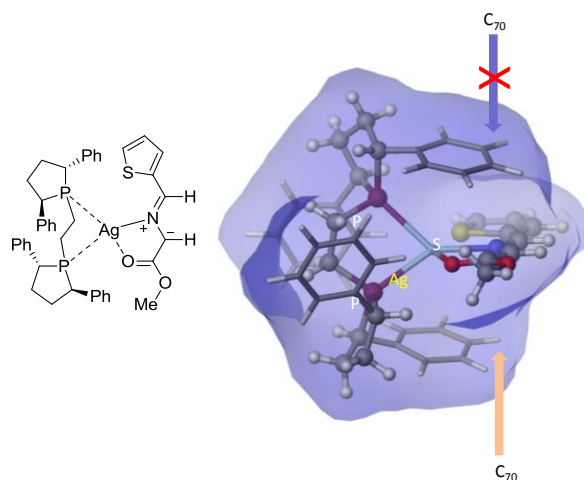
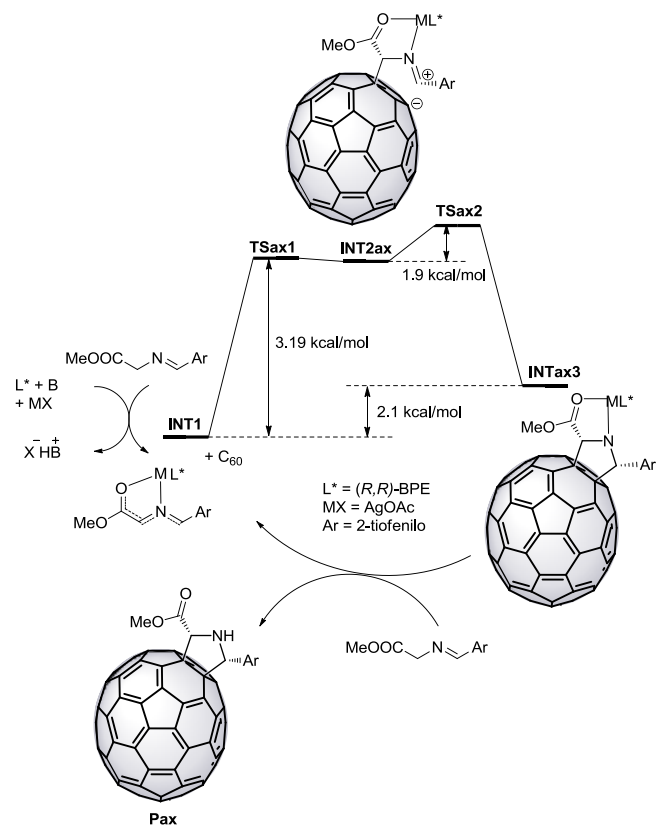


Figura 65. Discriminación de la cara (*Si,Re*) del 1,3-dipolo formado por el α -iminoéster **1b** y el complejo Ag(I)-(*R,R*)-BPE.

Con estos datos, se propuso un mecanismo de reacción basado en el ciclo catalítico expuesto en el esquema 60. El ciclo comienza con la formación del iluro de azometino por acción del acetato como base, que permite la cicloadición sobre el fullereno través del estado de transición **TSax1** para llegar al intermedio zwitteriónico **INTax**. La segunda etapa del ciclo, a través del estado de transición **TSax2**, permite el cierre del anillo de pirrolidina (intermedio **INTax3**), y tras la pérdida del catalizador por acción de la entrada de otra molécula de iminoéster, se obtiene el producto final **Pax** (producto mayoritario loco, regio, diastereo y enantioselectivamente).

Los cálculos indican que los orígenes de la selectividad obtenida están determinados por el primer paso de la cicloadición. Es interesante destacar el hecho de que el complejo catalítico muestra menor afinidad por el cicloaducto que por el iluro de azometino de partida, permitiendo así que se complete el ciclo y se recupere el catalizador, haciendo que el proceso final sea termodinámicamente favorable.

Exposición y discusión de resultados



Esquema 60

4.3. Aplicación de los sistemas catalíticos a dipolarófilos no fullerénicos

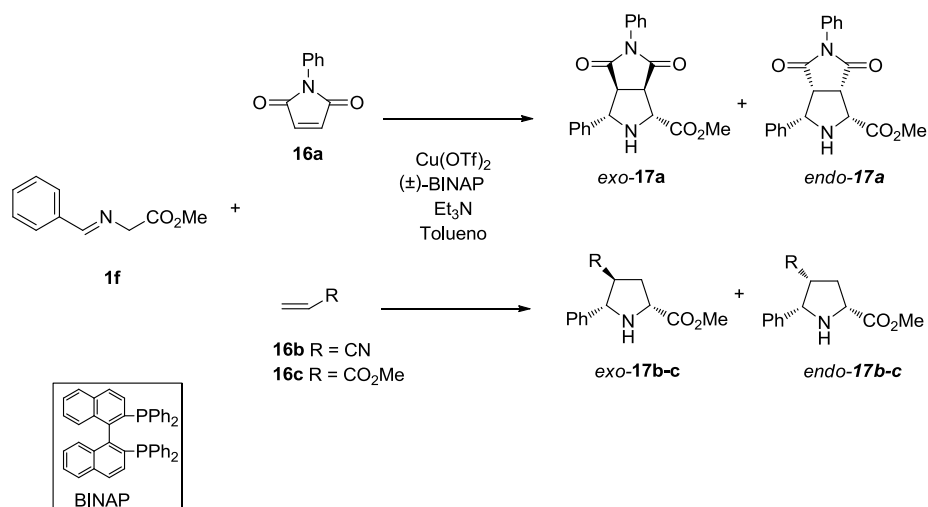
Más allá de la importancia de sintetizar fulleropirrolidinas quirales, los sistemas catalíticos descritos pueden aplicarse a dipolarófilos no fullerénicos para apoyar el mecanismo propuesto para la reacción y, sobre todo, para predecir la dirección de la estereoselectividad. Al haberse desarrollado sobre dipolarófilos no coordinantes como son los fullerenos, pueden conducir a una selectividad a medida independientemente del dipolarófilo que se use. Así, sabiendo la cara sobre la que tiene lugar el ataque con estos catalizadores, se puede predecir la configuración absoluta de los centros quirales que se formen.

Lo primero que hay que aclarar es que a diferencia del fullereno, en estos sistemas hay una isomería *endo:exo*. Como punto de partida, se tomó la existencia de cierta analogía entre los sistemas que permiten obtener el aducto *exo* en sistemas no fullerénicos y la fulleropirrolidina *trans* en sistemas fullerénicos ya que el sistema catalítico Cu(II)-(\pm)BINAP-trietilamina descrito por Komatsu como catalizador efectivo para la síntesis selectiva del producto *exo*,¹²⁰ ha resultado ser también un sistema adecuado para obtener el aducto *trans* usando fullereno como dipolarófilo.

4.3.1. Síntesis de *exo* aductos quirales

Se llevó a cabo la cicloadición 1,3-dipolar entre el α -iminoéster **1f** y diversos dipolarófilos catalizada en primer lugar por el sistema que proporciona *trans* fulleropirrolidinas racémicas para ver si la reacción tenía lugar y a qué cicloaductos conducía (esquema 61). Los resultados se muestran en la tabla 25.

Exposición y discusión de resultados



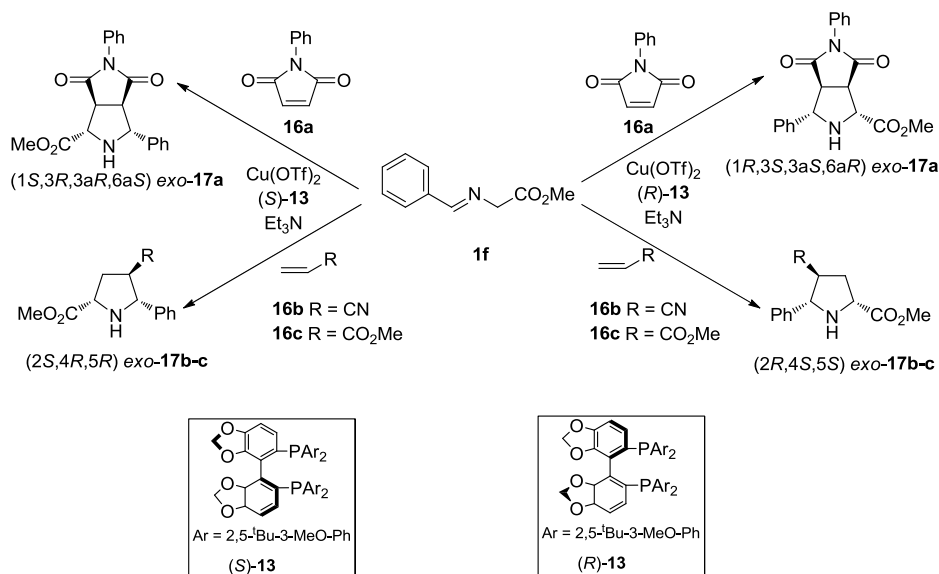
Esquema 61

Tabla 25. Reacción de cicloadición del α -iminoéster **1f** sobre olefinas activadas catalizada por el sistema triflato de cobre (II), (\pm)BINAP y trietilamina.^a

Entrada	Dipolarófilo	t (h)	exo:endo	Rdto.(%)
1	16a	24	95:5	70
2	16b	15	85:15	57
3	16c	24	66:34	65

(a) Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente.

Una vez que los productos fueron aislados, caracterizados por las técnicas espectroscópicas habituales y separados en sus dos enantiómeros por HPLC quiral (fase estacionaria *Daicel Chiralpak IA* y *Pirkle Covalent (R,R)Whelk 02*), se procedió a realizar las mismas reacciones, pero catalizadas por los sistemas quirales de Cu(II) con cada enantiómero de **13** y trietilamina como base (esquema 62), lográndose los resultados de la tabla 26.



Esquema 62

Tabla 26. Reacción de cicloadición del α -iminoéster **1f** sobre olefinas activadas catalizada por el sistema triflato de cobre (II), (*R*)-**13** o (*S*)-**13** y trietilamina.^a

Entrada	Dipolarófilo	Ligando	t (h)	<i>exo:endo</i>	<i>ee</i> <i>exo</i> (%)	Rdto.(%)
1	16a	(<i>R</i>)- 13	24	99:1	99(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>aR</i>)	68
2	16b	(<i>R</i>)- 13	15	99:1	99(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	58
3	16c	(<i>R</i>)- 13	24	95:5	89(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	62
4	16a	(<i>S</i>)- 13	24	99:1	99(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)	64
5	16b	(<i>S</i>)- 13	20	99:1	97(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	60
6	16c	(<i>S</i>)- 13	20	95:5	87(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	58

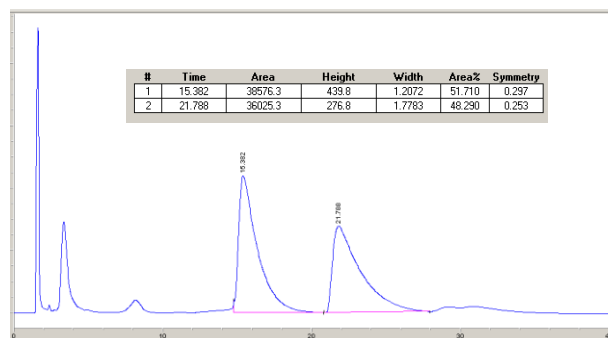
(a) Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente.

A partir de los datos de la tabla 26, se puede afirmar que el sistema catalítico que era efectivo para sintetizar *trans* fulleropirrolidinas quirales, lo es igualmente para la obtención del aducto *exo* con excelente enantioselectividad sobre dipolarófilos no fullerénicos. En todos los dipolos estudiados, la inducción asimétrica es muy buena pues el aducto *endo* o no se forma, o lo hace en un 5% (tabla 26, entradas 3 y 6), y el aducto *exo* se obtiene prácticamente como un enantiómero puro (tabla 26, entradas 1, 2, 4 y 5), o con excesos enantioméricos alrededor del 90% (tabla 26, entradas 3 y 6). En la

Exposición y discusión de resultados

figura 66, se muestran dos cromatogramas de HPLC donde se pueden apreciar los resultados obtenidos sobre estos dipolarófilos.

a)



b)

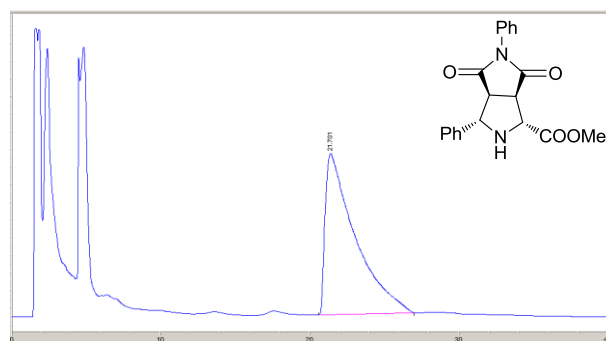
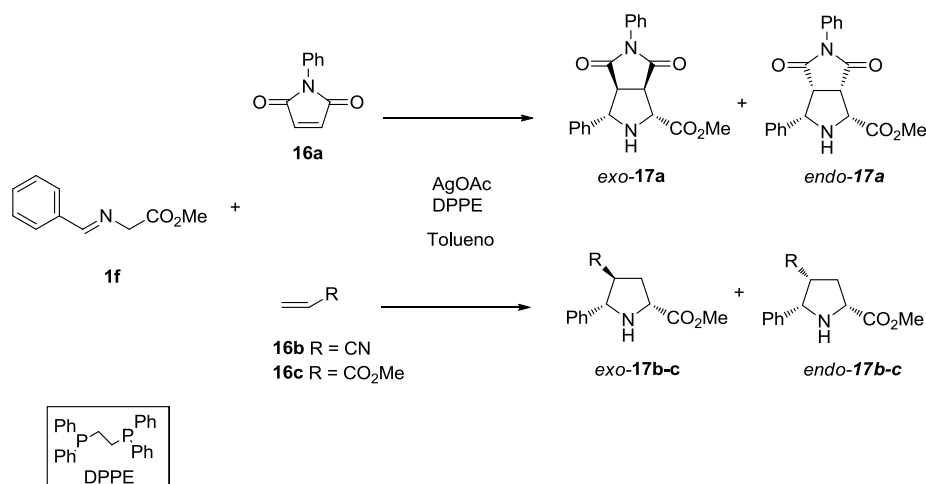


Figura 66. Comparación de los cromatogramas de HPLC (*Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano:isopropanol 1:1, 2mL/min) de (a) mezcla racémica del aducto *exo-17a*; (b) enantiómero (*1R,3S,3aS,6aR*) *exo-17a*.

4.3.2. Síntesis de *endo* aductos quirales

Con el fin de ampliar la versatilidad del método, y dada la demostrada correspondencia entre aducto *exo* y *trans* fulleropirrolidina, se decidió aplicar el sistema catalítico que producía el derivado fullerénico *cis* con total selectividad a estos dipolarófilos para ver si también era posible obtener el aducto *endo* (esquema 63), consiguiéndose los resultados de la tabla 27.



Esquema 63

Tabla 27. Reacción de cicloadición del α -iminoéster **1f** sobre olefinas activadas catalizada por el sistema acetato de plata y DPPE.^a

Entrada	Dipolarófilo	t (h)	endo:exo	Rdto.(%)
1	16a	20	99:1	66
2	16b	24	-	0
3	16c	20	90:10	56

(a) Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente

A la vista de los resultados, lo más destacable es la ausencia de reactividad cuando el sustituyente del dipolarófilo es un grupo ciano (tabla 27, entrada 2). En los otros dos casos, la reacción funciona perfectamente, conduciendo selectivamente al aducto *endo* y con buenos rendimientos (tabla 27, entradas 1 y 3). Los productos fueron aislados y caracterizados por las técnicas espectroscópicas habituales permitiendo, además, la resolución racémica por HPLC para poder realizar el posterior análisis de las síntesis quirales.

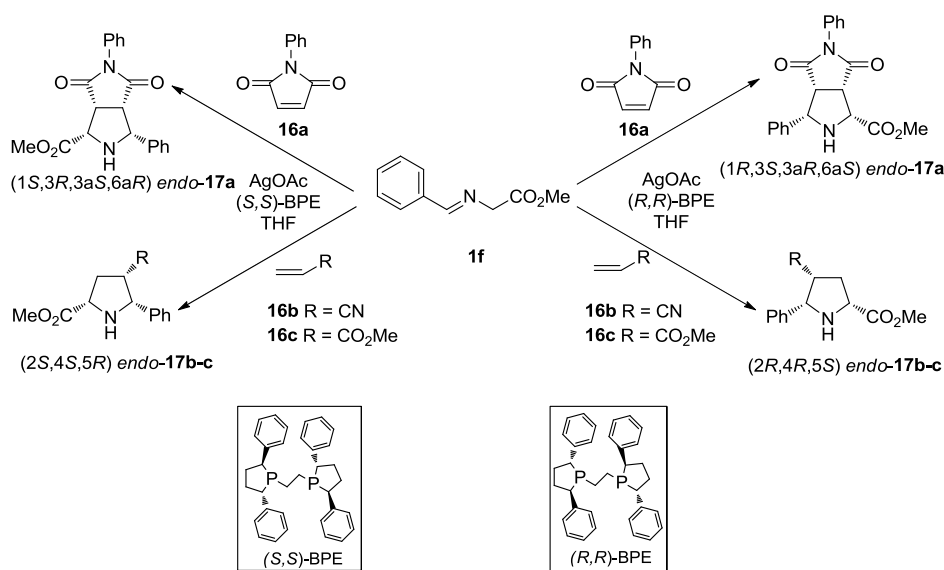
Cuando se llevó a cabo la reacción con el catalizador quiral Ag(I)-BPE en tolueno y baja temperatura (mismas condiciones que se aplicaron con el fullereno para la síntesis de las *cis* fulleropirrolidinas (2*R*,5*R*)), los resultados

Exposición y discusión de resultados

fueron sorprendentes porque, efectivamente, fue selectiva al aducto *endo*, pero no se obtuvo exceso enantiomérico en ningún caso.

Para tratar de explicar este resultado, se volvió a considerar la capacidad coordinante de todos estos dipolarófilos. Esta propiedad podría ser la responsable de que en tolueno, al ser un disolvente apolar, el metal se coordine preferentemente con el dipolarófilo y la reacción transcurra de forma no catalizada, proporcionando estos resultados. Si esto fuera así, un disolvente polar podría solvatar el metal, impidiendo la coordinación con el dipolarófilo, pero favoreciendo la formación del complejo con el ligando.

Siguiendo esta hipótesis, se probó como disolvente el más empleado en las reacciones con estos dipolarófilos, THF, y se llevó a cabo la reacción catalizada por el sistema de acetato de plata con cada enantiómero del ligando BPE (esquema 64, tabla 28).



Esquema 64

Exposición y discusión de resultados

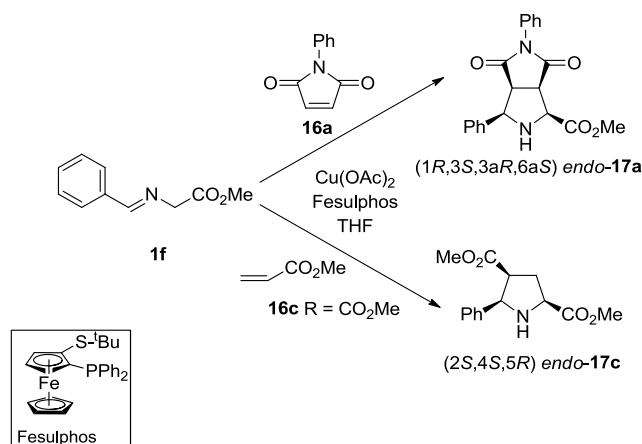
Tabla 28. Reacción de cicloadición del α -iminoéster **1f** sobre olefinas activadas catalizada por el sistema acetato de plata y BPE en THF.^a

Entrada	dipolaróf.	Ligando	T(°C)	endo:exo	ee endo (%)	Rdto.(%)
1	16a	(<i>R,R</i>)-BPE	-30	99:1	99(<i>1R,3S,3aR,6aS</i>)	66
2	16b	(<i>R,R</i>)-BPE	-40	80:20	50(<i>2R,4R,5S</i>)	42
3	16c	(<i>R,R</i>)-BPE	-50	96:4	82(<i>2R,4R,5S</i>)	50
4	16a	(<i>S,S</i>)-BPE	-30	99:1	99(<i>1S,3R,3aS,6aR</i>)	65
5	16b	(<i>S,S</i>)-BPE	-40	80:20	50(<i>2S,4S,5R</i>)	41
6	16c	(<i>S,S</i>)-BPE	-50	95:5	82(<i>2S,4S,5R</i>)	49

(a) 24h de reacción.

Efectivamente, la mayor polaridad del disolvente permite la solvatación del metal y la formación del complejo catalítico que funciona muy efectivamente en la síntesis de los aductos *endo* con excesos enantioméricos de buenos a excelentes. El caso del dipolarófilo **16b** es el peor dato, pero está de acuerdo con los valores encontrados en la bibliografía.¹⁵³

Aunque el BPE es capaz de conseguir un buen stereocontrol en la reacción, se decidió ampliar el número de sistemas catalíticos experimentando también con el sistema Cu(II)-Fesulphos (esquema 65), mostrándose los resultados en la tabla 29.



Esquema 65

¹⁵³ S. Eröskuz, O. Dogan, P. Garner, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2010**, *21*, 2535.

Exposición y discusión de resultados

Tabla 29. Reacción de cicloadición del α -iminoéster **1f** sobre olefinas activadas catalizada por el sistema acetato de cobre y Fesulphos, en THF como disolvente.

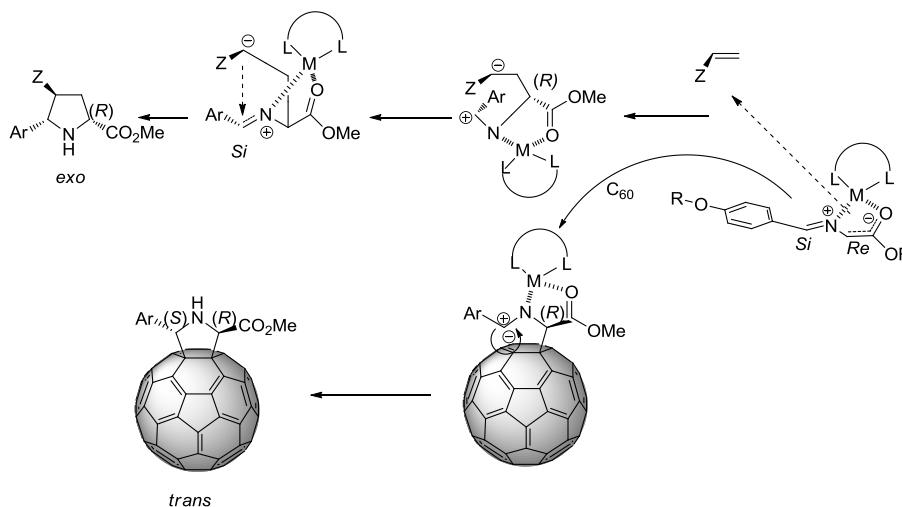
Entrada	dipolarófilo	t (h)	T (° C)	endo:exo	ee endo (%)	Rdto.(%)
1	16a	12	-30	99:1	99(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,3a <i>S</i> ,6a <i>R</i>)	71
2	16c	15	-50	99:1	99(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	51

Como se observa, y al igual que pasaba con el fullereno, la inducción asimétrica que ejerce el sistema Cu(II)-Fesulphos es aún mejor que la que ofrece el catalizador de Ag(I)-BPE. Se alcanzó una total diastereo y enantioselectividad y en menos tiempo que en el caso anterior.

4.3.3. Configuración absoluta y consideraciones mecanísticas

El desarrollo de la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino al fullereno puede ser utilizada como referencia para predecir la enantiocara por la cual tendrá lugar la cicloadición con otras olefinas activadas y así, predecir la configuración absoluta de los aductos *endo* o *exo* formados en cada caso.

Probablemente, al no haber interacciones secundarias entre los orbitales moleculares frontera del dipolo y el dipolarófilo debido al gran impedimento estérico generado por el voluminoso complejo Cu(II)/(*R*)-**13**, la cicloadición seguirá una aproximación *exo* mediante un mecanismo de adición tipo Michael por pasos sobre la cara *Re* del dipolo (esquema 66). Este camino debería conducir a un intermedio estabilizado por un catión bencílico y un anión (fullerénico o no), en el que la estereoquímica del carbono 2 de la pirrolidina en formación quedaría definida como *R*. Por tanto, el carbono de la pirrolidina al que esté unido el grupo éster, tanto en aductos fullerénicos como no fullerénicos, siempre tendrá una configuración absoluta *R* si la reacción se catalizó con (*R*)-**13**. Si se utiliza (*S*)-**13**, la configuración de dicho carbono será la opuesta, *S*.



Esquema 66

La estabilidad del intermediario zwitteriónico determinaría la estereoquímica del producto final, ya que cuanto más estable fuese (caso de aniones derivados de fullerenos, y cationes bencílicos ricos en electrones), en mayor medida permitiría la rotación alrededor del enlace entre el nitrógeno y el carbono 2 de la pirrolidina, adoptando así una configuración *trans* entre los carbonos 2 y 5. El posterior cierre del anillo de pirrolidina dará lugar a una configuración *S* en el carbono 5. En cambio, con olefinas convencionales como los dipolarófilos **16a-c**, el intermediario zwitteriónico no está tan estabilizado y se produce la formación de aductos *exo*, pero con una disposición *cis* de los carbonos 2 y 5.

Este razonamiento permite predecir la estereoquímica de los aductos *exo* formados. De hecho, todos los aductos *exo* obtenidos con Cu(II) y (*R*)-**13** presentaron una configuración absoluta *R* en el carbono 5. En cuanto al carbono 2, como debe estar en *cis* respecto al 5, la determinación de su configuración es inmediata. Estos datos fueron confirmados experimentalmente por comparación del poder rotatorio α de los aductos sintetizados con el de los productos descritos. Aquellos compuestos con el mismo valor de α tenían la misma configuración absoluta, que además era la esperada.

Exposición y discusión de resultados

Por otro lado, otros complejos quirales como Ag/BPE o Cu(II)/Fesulphos permiten, por su naturaleza electrónica, que se establezcan interacciones secundarias entre los orbitales moleculares frontera del dipolo y el dipolarófilo, y entonces el mecanismo predominantemente es concertado, que conduce a la fulleropirrolidina *cis* o al aducto *endo*. En estos últimos casos, como se explicó anteriormente, se justifica que la reacción sea estereoselectiva en THF y no en tolueno, por la mayor polaridad del primero, que solvata el metal impidiendo que se coordine con el dipolarófilo, y favoreciendo que lo haga con el ligando quiral. La configuración absoluta también puede predecirse pues se conoce qué enantiocara bloquea el Fesulphos (o el (*S,S*)-BPE) y cuál el (*R,R*)-BPE, ya que serán las mismas que en el caso del fullereno.

Cálculos teóricos en curso permitirán confirmar la hipótesis mecanística propuesta en el esquema 66.

4.4. Estudio de la retrocicloación 1,3-dipolar de fulleropirrolidinas por espectrometría de masas

En las dos últimas décadas, las técnicas de ionización suaves como ESI y MALDI han permitido el estudio por espectrometría de masas de moléculas no volátiles como polímeros, péptidos, proteínas y más concretamente en nuestro caso, derivados de fullereno. Así, hoy en día, esta técnica es ampliamente usada para el análisis, detección e investigación de reacciones que impliquen el empleo de fullerenos o sus derivados en diversas áreas de la química.¹⁵⁴ Ello permite el estudio del comportamiento de los derivados fullerénicos sometidos a las condiciones de la espectrometría de masas, siendo escasos los ejemplos publicados en la literatura sobre este tema.

Por ello, se decidió investigar el comportamiento de todas las [60] y [70]fulleropirrolidinas previamente sintetizadas, en condiciones de ionización ESI tanto negativas como positivas y evaluar, así, los procesos de fragmentación y las reacciones de retrocicloación que tienen lugar. Estos procesos son de gran interés en el diseño de dispositivos fotovoltaicos que impliquen el uso de derivados fullerénicos.

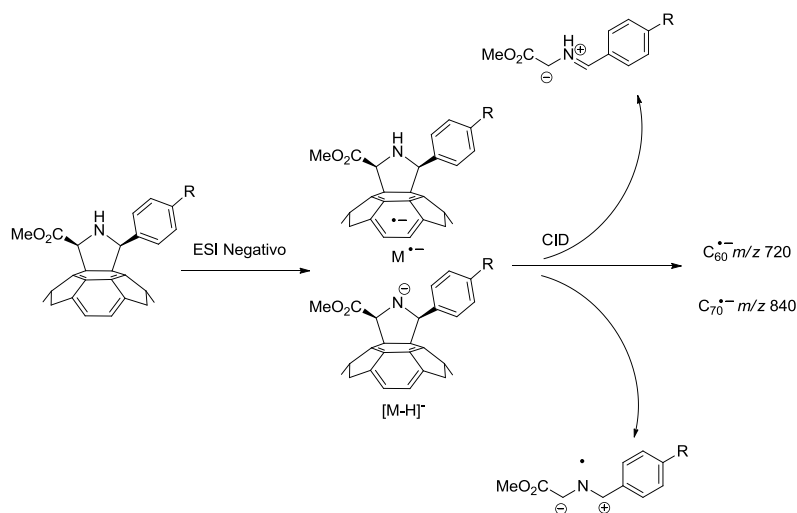
En condiciones de ionización ESI negativas, tanto el ion molecular M^- como el ion correspondiente a la desprotonación $[M-H]^-$ generados, conducen bajo condiciones de disociación por colisión inducida (CID) a la reacción de retrocicloación formándose el correspondiente ión m/z 720 (si se parte de [60]fulleropirrolidinas) o m/z 840 (en caso de [70]fulleropirrolidinas) como pico base, siguiendo así el mecanismo propuesto en el esquema 67.

En este esquema, se aprecia que en estas condiciones se pueden formar iones M^- o $[M-H]^-$. Además, puede verse que la fragmentación del M^- resulta en la eliminación del iluro de azometino como fragmento neutro. Sin embargo, las moléculas desprotonadas $[M-H]^-$ eliminan el iluro de azometino como radical para dar los picos C_{60}^- y C_{70}^- en contra de la regla de la paridad “even-

¹⁵⁴ (a) N. I. Denisenko, S. I. Troyanov, A. A. Popov, I. V. Kuvychko, B. Zemva, E. Kemnitz, S. H. Strauss, O. V. Boltalina, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 1618; (b) C. W. Isaacson, C. Usenko, R. L. Tanguay, J. A. Field, *Anal. Chem.*, **2007**, *79*, 9091; (c) Y. Takano, M. A. Herranz, N. Martín, G. de Miguel, D. M. Guldi, I. E. Kareev, S. H. Strauss, O. V. Boltalina, T. Tsuchiya, T. Akasaka., *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 5343.

Exposición y discusión de resultados

electron rule” debido a la excepcional estabilidad de los fragmentos formados que estabilizan el electrón desapareado de los aniones radicales fullerénicos.



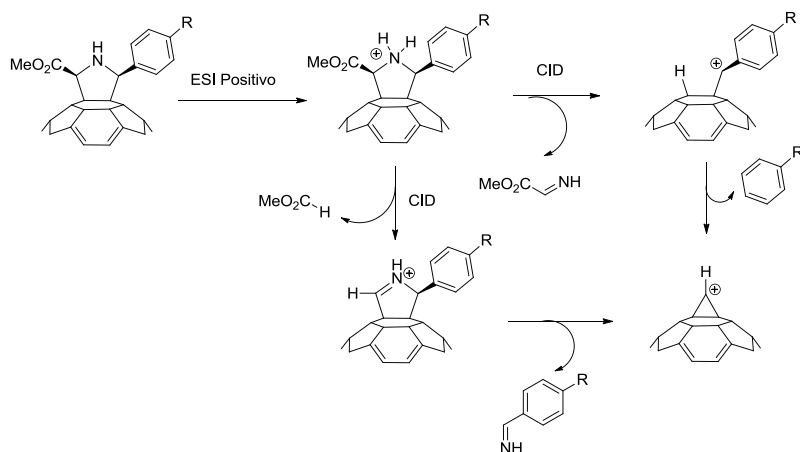
Esquema 67

En cambio, en condiciones ESI positivas, todas las fulleropirrolidinas estudiadas se ionizan, formando moléculas protonadas $[M+H]^+$. Pese a que la fulleropirrolidina es seis ordenes de magnitud menos básica que la pirrolidina libre, esa escasa basicidad parece ser suficiente como para inducir la ionización mediante la protonación del grupo amino. Este proceso es independiente del tamaño de la unidad fullerénica, ya que ocurre tanto para derivados de C_{60} como de C_{70} , y requiere la presencia del grupo amino de la pirrolidina libre, ya que es conocido que en fulleropirrolidinas N-acil y N-aril sustituidas, este grupo no se protona. Sorprendentemente, en estas condiciones ESI, no se observa retrocicloaddición alguna, no apareciendo nunca iones correspondientes a fullereno libre. En cambio, las especies $[M+H]^+$ siguen distintas rutas de fragmentación dependiendo de los sustituyentes que tengan. En el esquema 68, se muestran algunas de las rutas de fragmentación que tienen lugar a partir de las especies protonadas.

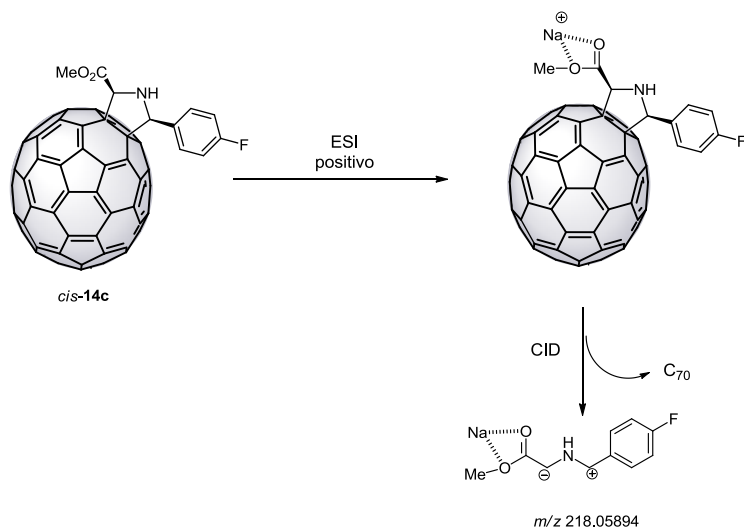
No obstante, hay ciertos compuestos para los que, al ionizarse en modo positivo, sólo se detecta el aducto con sodio $[M+Na]^+$ y no se protona el anillo de la pirrolidina, que queda libre, permitiendo el proceso de retrocicloaddición.

Exposición y discusión de resultados

Así, la posterior ruta de fragmentación produce la eliminación de fullereno, conduciendo al correspondiente dipolo con sodio. Un ejemplo de este caso es la fulleropirrolidina *cis*-14c, donde el ión sodio en fase gaseosa se coordina al grupo éster, permitiendo la retrocicloación (esquema 69).



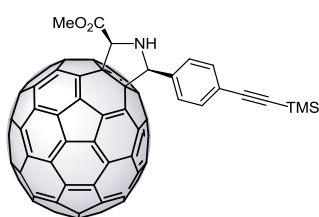
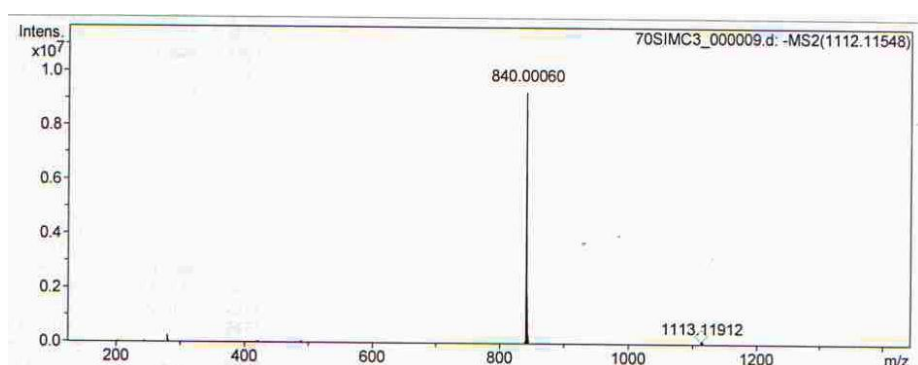
Esquema 68



Esquema 69

Exposición y discusión de resultados

En la figura 67, se muestran dos espectros, en los que se puede apreciar claramente, cómo en modo negativo, se produce la retrocicloadición, pero no así en modo positivo.



cis-14I

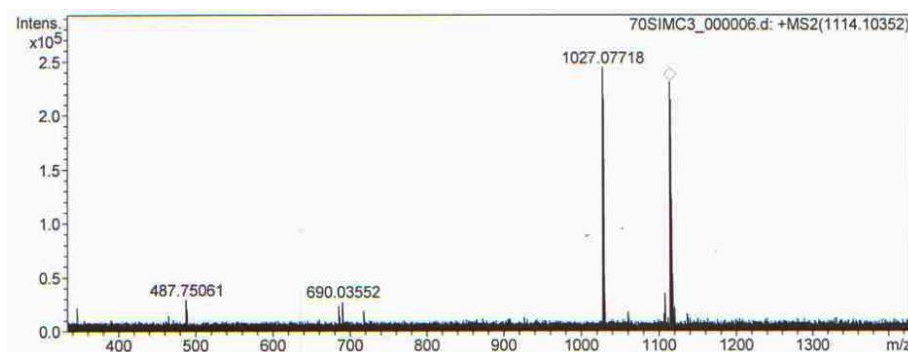


Figura 67. Espectros MS² por ESI del compuesto *cis-14I*. El de la parte superior es el obtenido en negativo y el de la inferior en modo positivo, observándose claramente la presencia o ausencia del pico a m/z 840.

Exposición y discusión de resultados

Se puede afirmar, por tanto, que la protonación del grupo amino de la fulleropirrolidina inhibe completamente los procesos de retrocicloación. Con objeto de confirmar experimentalmente este hecho, se sometió a varias fulleropirrolidinas a reflujo de tolueno durante 24h, añadiendo en el medio un ácido débil en un caso (trifluoroacético) y uno fuerte (triflico) en otro, obteniéndose los resultados expuestos en la tabla 30 tras analizar cada bruto de reacción mediante HPLC.

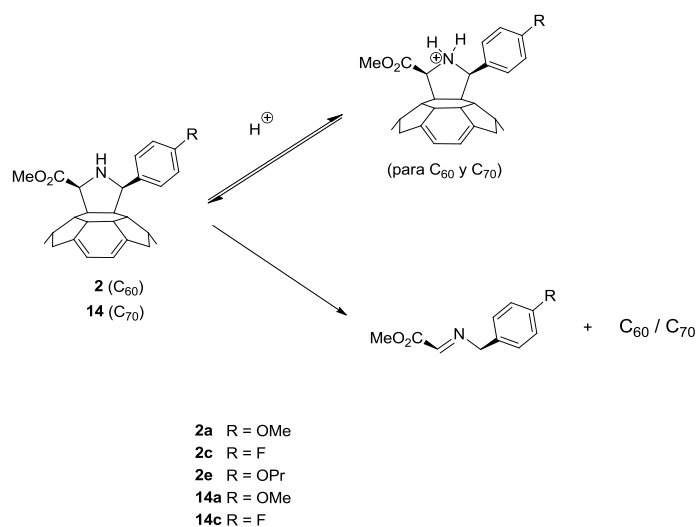
Tabla 30. Estudio de la retrocicloación de fulleropirrolidinas.

Entrada	Fulleropirrolidina	Ácido	Fullereno libre (%)
1	2a	-	43
2	2a	CF ₃ COOH	31
3	2a	TfOH	0
4	2c	-	35
5	2c	CF ₃ COOH	20
6	2c	TfOH	0
7	2e	-	53
8	2e	CF ₃ COOH	28
9	2e	TfOH	0
10	14 ^a	-	41
11	14 ^a	CF ₃ COOH	29
12	14 ^a	TfOH	0
13	14c	-	32
14	14c	CF ₃ COOH	19
15	14c	TfOH	0

Los datos de la tabla indican que si el ácido es suficientemente fuerte como para desplazar el equilibrio (esquema 70) hacia la protonación total del nitrógeno de la pirrolidina no hay retrocicloación en absoluto porque el par de electrones del nitrógeno no estará disponible para estabilizar el compuesto intermedio que permite la formación del iluro de azometino, y, por tanto, la retrocicloación. Si el ácido no es lo suficientemente fuerte como en el caso del trifluoroacético, hay un equilibrio y esta retrocicloación se produce pero en pequeña medida, de ahí los valores intermedios de fullereno libre entre el caso en el que no se emplea ningún ácido y el caso del ácido triflico.

Exposición y discusión de resultados

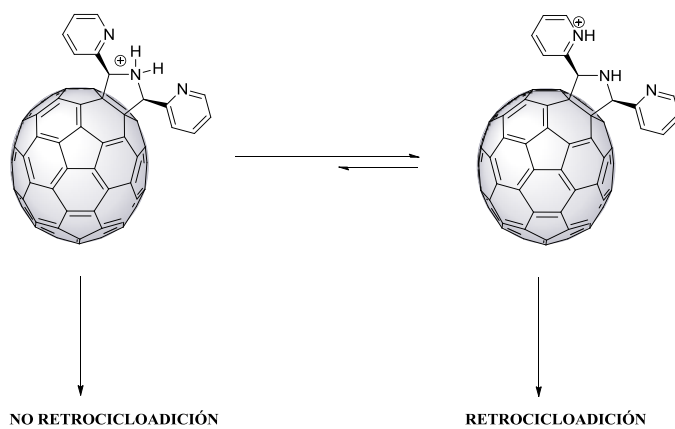
Además, se observa que el proceso de retrocicloación depende, también en cierta medida, de los sustituyentes de la fulleropirrolidina. Sustituyentes fuertemente electroattractores dificultan la reacción (tabla 30, entradas 4 y 13), mientras que los electrodonadores la facilitan (tabla 30, entradas 1,7 y 10). La justificación vuelve a ser el intermedio que permite la formación del iluro de azometino y la consecuente retrocicloación, que estará más estabilizado con anillos aromáticos ricos en electrones.



Esquema 70

Finalmente, para confirmar estos resultados, se llevó a cabo un último experimento, consistente en la reacción de calefacción a reflujo de tolueno de la [70]fulleropirrolidina **14i** en presencia de ácido tríflico. La reacción se siguió por CCF en lugar de por HPLC, debido a su baja solubilidad, y sorprendentemente, se observó retrocicloación, aunque lentamente. Este hecho puede explicarse teniendo en cuenta que, ahora, el ácido va a protonar más fácilmente los nitrógenos de los anillos de piridina, que tienen mayor carácter básico, mientras que el de la pirrolidina queda libre, y puede dar lugar por tanto a la retrocicloación. No obstante, dada la elevada acidez del ácido tríflico, se pueden dar ambas protonaciones estableciéndose un equilibrio (de ahí la lentitud de la reacción), aunque desplazado hacia la protonación de la piridina (esquema 71). El mismo proceso se observa en la

[60]fulleropirrolidina **2i**, de manera que es independiente del tamaño de la unidad fullerénica.



Esquema 71

CONCLUSIONES

5. Conclusiones

- a) Se ha descrito 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 a alta temperatura usado para las síntesis racémicas, permite llevar a cabo la reacción en condiciones muy suaves, a bajas temperaturas y con rendimientos notablemente mayores. Así, se han sintetizado por primera vez fulleropirrolidinas 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.
- b) El desarrollo de esta metodología se basa en el empleo de complejos metal-ligando 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* (figura 68).

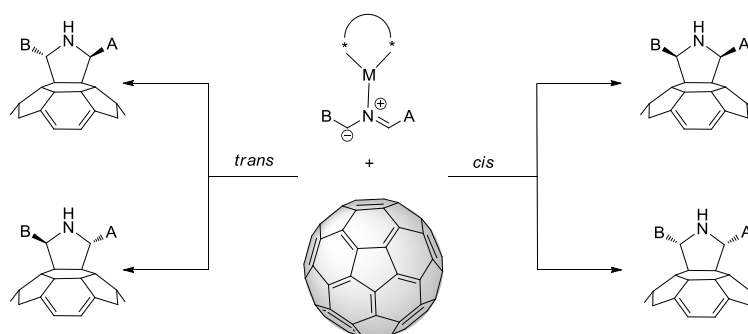


Figura 68. Síntesis de fullerenos quirales *a la carta*

- c) 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 es el fullereno.

Conclusiones

- d) La metodología es perfectamente aplicable también sobre la molécula de C_{70} , permitiendo la síntesis de los correspondientes enantiómeros con excesos enantioméricos aún mejores que para el caso de C_{60} , 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*. Se abre así la posibilidad de controlar la estereoquímica en la funcionalización de fullerenos superiores y endoédricos, que es hoy en día, uno de los mayores retos para la ciencia de fullerenos.
- e) 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 arrojar algo de luz a la cicloadición 1,3-dipolar general, una de las reacciones más empleadas en la química orgánica actual.
- f) La metodología funciona, también, con olefinas no fullerénicas. Permite desarrollar una síntesis estereodivergente con estos dipolarófilos, con la consecuente obtención de los aductos *endo* con los mismos catalizadores que para la *cis* fulleropirrolidina y *exo* con aquellos destinados a sintetizar selectivamente el derivado *trans* (figura 69). El fullereno actúa, por tanto, como banco de pruebas para la predicción de la estereoquímica de cada aducto con estos dipolarófilos convencionales.

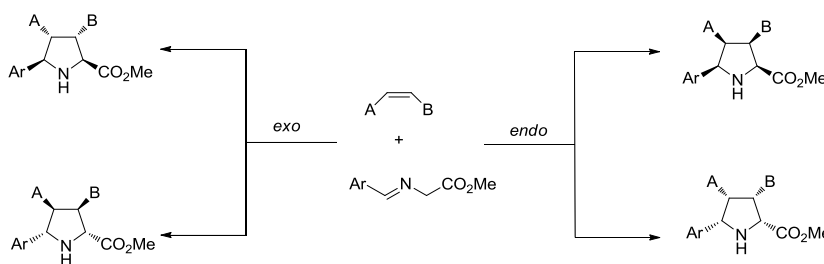


Figura 69. Síntesis estereodivergente sobre olefinas activadas no fullerénicas

Conclusiones

- g) Se ha estudiado la retrocicloaddición 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).

PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Técnicas generales utilizadas

▪ La evolución de las reacciones se ha seguido mediante cromatografía en capa fina empleando cromatofolios Merck (DC-Alufolien, kieselgel 60 F254) de 0.2 mm de espesor.

▪ La purificación de las mezclas de reacción se ha realizado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Merck, kieselgel 60, 230-240 mesh o Scharlau 60, 230-240 mesh)

▪ Los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN han sido registrados en el C.A.I. de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad Complutense de Madrid en los siguientes equipos: Bruker Avance DPX-300, Bruker Avance AV-500 y Bruker Avance AV-700, usando como referencia interna tetrametilsilano.

▪ La espectrometría de masas se ha realizado con los espectrómetros Esquire-LC (Bruker) y Bruker Apex QIV (4.7 T), con ionización por electrospray (ESI), o MALDI-TOF (espectrómetro BRUKER-REFLEX, utilizando matriz ditranol en todos los casos) en el C.A.I. de Masas de la Universidad Complutense de Madrid.

▪ Las medidas de UV-Vis se han llevado a cabo con un espectrofotómetro *Varian Cary 50*.

▪ Las medidas de rotación óptica fueron realizadas en un polarímetro *Perkin Elmer 241* con una cubeta de 10 cm y a 25° C (concentraciones expresadas en g/100mL).

▪ Los espectros de dicroísmo circular fueron obtenidos empleando un equipo *JASCO J-815 CD SPECTROMETER*, de IMDEA-Nanociencia.

▪ Los cálculos teóricos se han realizado en colaboración con el grupo del Prof. Fernando P. Cossío, de la Universidad del País Vasco. Han sido realizados a nivel DFT, utilizando el nivel de teoría funcional B3LYP/LANL2DZ:RHF/PM6, también empleado para la optimización de geometría necesaria en dichos cálculos.

Parte experimental

▪ Los valores de exceso loco, regio, diastereo y enantiomérico han sido determinados mediante HPLC, empleando los equipos *Agilent 1100 Series* y *Agilent 1260 Infinity* monitorizando los valores en un detector espectrofotométrico a 320 y 400 nm. Para los excesos loco, regio y diastereomérico se han empleado diferentes columnas: *Buckyprep Waters* de dimensiones 4.6 x 250 mm y *5PYE Waters* de idénticas dimensiones. Para los excesos enantioméricos se emplearon las siguientes columnas quirales: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02 10/100 FEC* de 4.6 x 250 mm, *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-01 10/100 FEC* de idénticas dimensiones. En el caso de los productos no fullerénicos las columnas quirales usadas fueron *Daicel Chiralpak IA* de dimensiones 4,6 x 250 mm, monitorizando los valores con un detector espectrofotométrico a 230 nm.

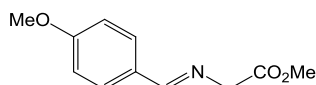
6.2. Condiciones generales

Todas las reacciones fueron llevadas a cabo en atmósfera inerte empleando disolventes anhidros purificados en el momento de su uso: tolueno y dietiléter destilados sobre sodio-benzofenona, y diclorometano sobre cloruro cálcico. Los reactivos empleados se han obtenido de diferentes casas comerciales sin necesidad de purificarlos.

6.3. Síntesis de α -iminoésteres

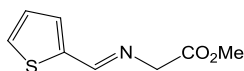
Los α - iminoésteres **1a-d**, **1f-g**, **1j-k** y **1m-q** fueron sintetizados siguiendo el procedimiento general descrito en la literatura.

(*E*)-N-(*p*-metoxibenciliden)glicinato de metilo (**1a**)¹³⁵



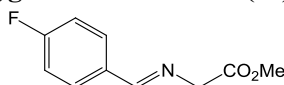
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 7.62 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.27 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

(E)-N-(2-tienil)metilen]glicinato de metilo (1b)¹³⁵



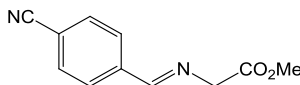
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz), 7.45 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 7.37 (dd, 1H, *J* = 3.6, 0.9 Hz), 7.08 (dd, 1H, *J* = 4.9, 3.6 Hz), 4.37 (d, 2H, *J* = 0.9 Hz), 3.76 (s, 3H).

(E)-N-(p-fluorobenciliden)glicinato de metilo (1c)¹³⁵



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (s, 1H), 7.76-7.79 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

(E)-N-(p-cianobenciliden)glicinato de metilo (1d)¹⁵⁵



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (s, 1H), 7.90 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.72 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 4.48 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

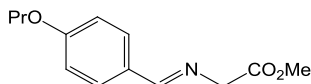
Síntesis del iminoéster 1e

Siguiendo el procedimiento general, a una suspensión de clorhidrato de alaninato de metilo (16.3 mmol), MgSO₄ en exceso y trietilamina (16.3 mmol) en diclorometano, se adiciona 4-propoxibenzaldehido (10.9 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. El crudo se filtra y se lava con agua (3x 10 mL), tras lo cual la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica resultante se seca sobre MgSO₄, se filtra y concentra a presión reducida.

¹⁵⁵ C. J. Wang, G. Liang, Z. Y. Xue, F. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17250.

Parte experimental

(*E*)-N-(*p*-propoxibenciliden)glicinato de metilo (**1e**)



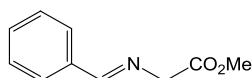
Rdto: 83%. Sólido blanco (P.F. = 115-122° C)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (s, 1H), 7.58 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.78 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 4.23 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 0.91 (m, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 169.86, 163.78, 160.69, 130.97, 129.11, 128.13, 127.25, 113.71, 113.49, 68.57, 51.11, 9.46.

HREM (MALDI-TOF) calculado para C₁₃H₁₈NO₃ [M+H]⁺ 236.12866, encontrado 236.12860

(*E*)-N-(benciliden)glicinato de metilo (**1f**)¹⁵⁵

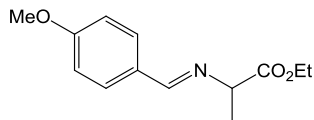


¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1H), 7.75-7.77 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

Síntesis del iminoéster **1g**

Siguiendo el procedimiento general, a una suspensión de hidrocloreto de etil alaninato (16.3 mmol), MgSO₄ en exceso y trietilamina (16.3 mmol) en diclorometano, se adiciona 4-metoxibenzaldehido (10.9 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. El crudo se filtra y se lava con agua (3x 10 mL), tras lo cual la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica resultante se seca sobre MgSO₄, se filtra y concentra a presión reducida.

(E)-N-(p-metoxibenciliden)alaninato de etilo (1g)



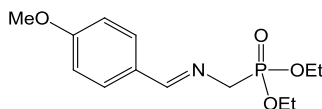
Rdto: 87%. Aceite amarillento.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (s, 1H), 7.69 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.90 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 4.21-4.14 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.25 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 172.58, 162.10, 130.10, 129.16, 129.00, 128.81, 114.11, 113.96, 67.91, 60.93, 55.18, 19.48, 14.19.

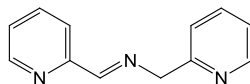
HREM (MALDI-TOF) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ $[\text{M-H}]^-$ 234.11301, encontrado 234.11304.

(E)-N-(p-metoxibenciliden)fosfonato de dietilo (1h)¹⁴²



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 7.64–7.75 (m, 2 H), 7.24–7.40 (m, 3 H), 3.85–4.24 (m, 6 H), 1.32 (t, 6H, $J = 7$ Hz).

(E)-(2-piridil)-N-(2-piridilmetilen)metanamina (1i)¹⁴³



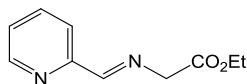
^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 8.59 (s, 1H), 8.47 (m, 2H), 8.11 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz), 7.09-6.99 (m, 2H), 6.61 (m, 2H), 4.89 (s, 2H).

Parte experimental

Síntesis del iminoéster 1j

Siguiendo el procedimiento general, a una suspensión de hidrocloreto de etil alaninato (16.3 mmol), MgSO_4 en exceso y trietilamina (16.3 mmol) en diclorometano, se adiciona 2-piridinaldehído (10.9 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. El crudo se filtra y se lava con agua (3x 10 mL), tras lo cual la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica resultante se seca sobre MgSO_4 , se filtra y concentra a presión reducida.

(*E*)-N-(2-piridilmetilén)glicinato de etilo (1j)



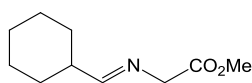
Rdto: 82%. Aceite de color marrón

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.65-8.62 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.05-8.09 (m, 1H), 7.74 (td, 1H, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.29-7.35 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.23 (c, 2H), 1.28 (t, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 170.97, 149.52, 136.86, 122.68, 122.60, 121.96, 70.68, 66.27, 52.52, 49.55.

HREM (MALDI-TOF) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 176.07115, encontrado 176.07113

(*E*)-N-(ciclohexilmetilén)glicinato de metilo (1k)¹⁵⁵

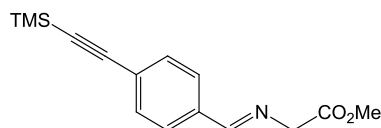


^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.54 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.65-1.88 (m, 5H), 1.35-1.18 (m, 5H).

Síntesis del iminoéster 11

Siguiendo el procedimiento general, a una suspensión de hidrocloreuro de metil glicinato (16.3 mmol), tamices moleculares de 4Å activados en exceso, y trietilamina (16.3 mmol) en diclorometano (30 mL), se adiciona 4-trimetilsilietinil-benzaldehido (10.9 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. El crudo se filtra y se lava con agua (3x 10 mL), tras lo cual la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica resultante se seca sobre MgSO₄, se filtra y concentra a presión reducida.

(*E*)-N-(*p*-trimetilsilietinilbencilideno)glicinato de metilo (11)



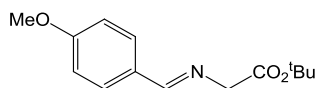
Rdto: 89%. Sólido Amarillo (P.F. = 142-155° C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.72 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 4.43 (s, 2H, CH₂), 3.79 (s, 3H), 0.27 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 191.15, 170.54, 164.77, 135.42, 132.59, 132.31, 129.54, 128.37, 126.12, 104.63, 96.85, 62.09, 52.30, 1.13, 0.01.

HREM (MALDI-TOF) calculado para C₁₅H₂₀NO₂Si [M+H]⁺ 274.12632, encontrado 274.12629.

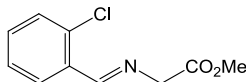
(*E*)-N-(*p*-metoxibencilideno)glicinato de tert-butilo (1m)¹²⁵



¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.70 (d, 2H, *J* = 8.8. Hz), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.8. Hz), 4.25 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

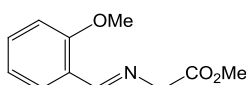
Parte experimental

(*E*)-N-(*o*-clorobenciliden)glicinato de metilo (**1n**)¹²⁵



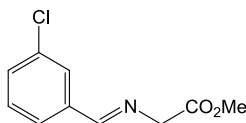
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.29-7.36 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

(*E*)-N-(*o*-metoxibenciliden)glicinato de metilo (**1o**)¹²⁵



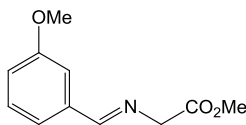
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H, *J*=1.85, 7.87 Hz), 6.96-6.79 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

(*E*)-N-(*m*-clorobenciliden)glicinato de metilo (**1p**)¹⁵⁶



¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 4.31(s, 2H), 3.68 (s, 3H).

(*E*)-N-(*m*-metoxibenciliden)glicinato de metilo (**1q**)¹⁵⁷



¹⁵⁶ X. Yan, Q. Peng, Y. Zhang, K. Zhang, W. Hong, X. Hou, W. Xue-Long, D. Yun, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 1979.

¹⁵⁷ G. Alemparte, G. Blay, K. A. Jorgensen, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4569.

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 7.39-7.26 (m, 3H), 7.03-6.97 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

6.4. Procedimiento general para la síntesis de [60]fulleropirrolidinas mediante cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino sobre C_{60}

a) Procedimiento térmico. Síntesis de fulleropirrolidinas racémicas

Fullereno C_{60} (0.025 mmol) y el α -iminoéster (0.035 mmol) se calientan a reflujo de tolueno (15 mL) durante 3h. Tras enfriar la mezcla de reacción, el disolvente se elimina a presión reducida y el producto crudo se purifica por cromatografía *flash* en gel de sílice, empleando como eluyente el indicado en cada caso.

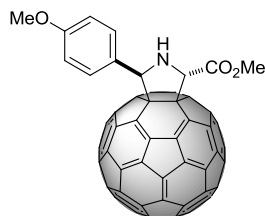
b) Procedimiento catalizado por metales. Síntesis de fulleropirrolidinas quirales

A una disolución del ligando quiral (0,0028 mmol) y la sal metálica (0,0025mmol) en tolueno (7 mL) agitada durante 1h a temperatura ambiente, se le adiciona una disolución del α -iminoéster (0.028 mmol) en tolueno (1,5 mL). Tras enfriar la mezcla a la temperatura indicada en cada caso, el C_{60} (0.025 mmol) y finalmente, sólo en caso de que sea necesario, se adiciona una base (0.0051mmol) a la mezcla. La reacción se agita durante un tiempo variable (véase *Exposición y discusión de resultados*), después del cual se desactiva con una disolución saturada de cloruro de amonio (10 mL). La mezcla se extrae con tolueno (3 x 20 mL), se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente el indicado en cada caso.

Los rendimientos para cada producto, como son obtenidos por dos métodos distintos y en diversas condiciones, están detallados en el apartado *Exposición y discusión de resultados* de la presente memoria. Los puntos de fusión de los derivados fullerénicos no se indican porque son superiores a 300° C, y el producto se descompone, imposibilitando la medida.

Parte experimental

Trans-2-metoxicarbonil-5-(*p*-metoxifenil)pirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (*trans*-2a)



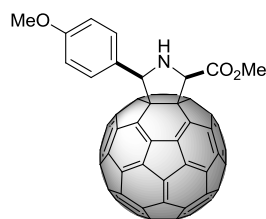
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-Ar), 6.94 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-Ar), 6.52 (s, 1H, CH-N), 5.83 (s, 1H, CH-N), 3.96 (s, 3H, CH_3O), 3.84 (s, 3H, COOCH_3).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 160.13, 154.34, 151.80, 147.83, 147.67, 146.91, 146.82, 146.75, 146.70, 146.66, 146.56, 146.52, 146.42, 146.10, 145.97, 145.94, 145.90, 145.80, 145.75, 145.68, 145.62, 145.22, 145.07, 144.99, 144.97, 144.71, 143.59, 143.50, 143.20, 143.11, 143.08, 143.07, 142.75, 142.70, 142.61, 142.59, 142.54, 142.51, 142.46, 142.33, 142.16, 142.03, 140.53, 140.52, 140.19, 140.11, 136.93, 136.78, 136.29, 136.13, 130.07, 114.49, 76.46, 74.18, 73.57, 71.28, 55.46, 52.63.

HREM (MALDI-TOF) calculado para $\text{C}_{71}\text{H}_{14}\text{NO}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 928.09682, encontrado: 928.10132. Cromatografía en gel de sílice (eluyente: tolueno).

HPLC: *BuckyPrep Waters* tolueno/acetonitrilo 9:1, flujo 1 mL/min, $t_R = 4.9$ min; HPLC quiral: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/metanol 97:3, flujo 1 mL/min, $t_R = 15.5$ min. isómero(2*R*, 5*S*) y 16.7 min isómero (2*S*, 5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: +410 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero(2*R*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: -410 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero (2*S*, 5*R*).

Cis-2-metoxicarbonil-5-(*p*-metoxifenil)pirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno
(*cis*-2a)



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H-Ar), 6.98 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H-Ar), 5.87 (s, 1H, CH-N), 5.70 (s, 1H, CH-N), 3.93 (s, 3H, CH_3O), 3.83 (s, 3H, COOCH_3), 1.76 (s, 1H, N-H).

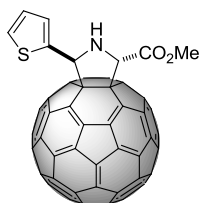
^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 170.28, 160.19, 153.49, 153.00, 152.81, 151.37, 147.61, 147.50, 147.20, 146.81, 146.74, 146.72, 146.65, 146.49, 146.46, 146.38, 146.36, 146.29, 146.06, 145.92, 145.86, 145.83, 145.78, 145.74, 145.70, 145.66, 145.57, 144.97, 144.84, 144.75, 144.68, 143.59, 143.55, 143.44, 143.15, 143.14, 143.09, 142.84, 142.75, 142.64, 142.55, 142.53, 142.49, 142.43, 142.15, 142.05, 140.51, 140.25, 140.24, 139.95, 137.65, 136.62, 136.45, 135.82, 129.73, 128.50, 114.65, 83.02, 79.78, 76.22, 73.72, 55.58, 53.08.

HREM (MALDI-TOF) calculado para $\text{C}_{71}\text{H}_{14}\text{NO}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 928.09682, encontrado: 928.10132. Cromatografía en gel de sílice (eluyente: tolueno).

HPLC: *BuckyPrep Waters*, tolueno/acetonitrilo 9:1, flujo 1 mL/min, $t_{\text{R}} = 5.5$ min; HPLC quiral: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/metanol 97:3, flujo 2 mL/min, $t_{\text{R}} = 14.5$ min. isómero(2*R*, 5*R*) y 16.9 min isómero(2*S*, 5*S*); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +142 (c 0.04 $\text{CS}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1) para el isómero(2*R*, 5*R*); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -142 (c 0.04 $\text{CS}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1) para el isómero (2*S*, 5*S*).

Parte experimental

Trans-2-metoxicarbonil-5-(2-tienil)pirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (*trans*-2b)



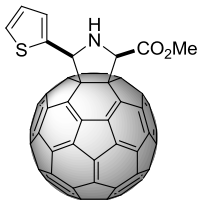
^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 7.46 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, H-Ar), 7.39 (dd, 1H, $J = 5.1, 1.1$ Hz, H-Ar), 7.10 (dd, 1H, $J = 5.1, 3.6$ Hz, H-Ar), 6.90 (s, 1H, CH-N), 5.85 (s, 3H, CH_3O), 3.96 (s, 3H, COOCH_3).

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 172.90, 155.29, 153.51, 152.74, 151.05, 147.43, 147.30, 146.41, 146.31, 146.25, 146.23, 146.13, 146.09, 146.01, 145.66, 145.53, 145.49, 145.46, 145.41, 145.40, 145.31, 145.27, 145.22, 144.85, 144.63, 144.53, 144.50, 144.25, 143.15, 143.05, 142.77, 142.69, 142.65, 142.63, 142.32, 142.18, 142.12, 142.08, 142.00, 141.95, 141.72, 141.63, 140.07, 140.06, 139.73, 139.72, 136.51, 136.40, 135.92, 135.72, 126.98, 126.92, 125.89, 76.05, 73.19, 70.94, 70.42, 52.55.

EM (ESI-FT-ICR): calculado para $\text{C}_{68}\text{H}_8\text{NO}_2\text{S}$ [M-H] $^-$ 902.02812, encontrado 902.02817. Cromatografía en gel de sílice (eluyente: tolueno).

HPLC: *BuckyPrep Waters*, tolueno/acetonitrilo 9:1, flujo 1 mL/min, $t_R = 5.4$ min; HPLC quiral: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/metanol 98:2, flujo 0.5 mL/min, $t_R = 38.0$ min. isómero(2*S*, 5*S*) y 40.1 min isómero (2*R*, 5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: +790 (c 0.02 CH_2Cl_2) para el isómero(2*S*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: -790 (c 0.02 CH_2Cl_2) para el isómero (2*R*, 5*R*).

Cis-2-Metoxycarbonil-5-(2-tienil)pirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (cis-2b)



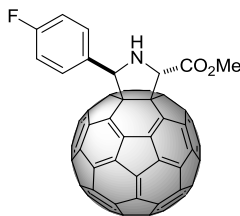
^1H RMN (700 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 7.47 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz, H-Ar), 7.40 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H-Ar), 7.12 (dd, 1H, $J = 5.0$ Hz, 3.4 Hz, H-Ar), 6.19 (s, 1H, CH-N), 5.67 (s, 3H, CH_3O), 3.94 (s, 3H, COOCH_3).

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 169.52, 152.47, 152.28, 151.87, 150.55, 147.24, 147.15, 146.67, 146.45, 146.36, 146.29, 146.10, 146.08, 146.00, 145.98, 145.67, 145.66, 145.52, 145.49, 145.44, 145.41, 145.39, 145.35, 145.31, 145.20, 144.57, 144.46, 144.34, 144.26, 143.19, 143.03, 142.78, 142.76, 142.72, 142.37, 142.32, 142.29, 142.18, 142.11, 142.01, 141.97, 141.75, 141.71, 140.08, 139.87, 139.82, 139.59, 139.06, 137.30, 136.43, 135.98, 135.61, 127.22, 127.13, 125.93, 79.06, 75.52, 73.22, 72.04, 52.79.

EM (ESI-FT-ICR) calculado para $\text{C}_{68}\text{H}_8\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 902.02812, encontrado 902.02446. Cromatografía en gel de sílice (eluyente: tolueno).

HPLC: *BuckyPrep Waters*, tolueno/acetonitrilo 9:1, flujo 1 mL/min, $t_R = 6.0$ min; HPLC quiral: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/metanol 98:2, flujo 0.6 mL/min, $t_R = 94.1$ min. isómero(2*R*, 5*S*) y 98.5 min isómero (2*S*, 5*R*), $[\alpha]_D^{20}$: +120 (c 0.04 $\text{CS}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1) para el isómero (2*R*,5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: -120 (c 0.04 $\text{CS}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1) para el isómero (2*S*, 5*R*).

Trans-5-(*p*-fluorofenil)-2-metoxycarbonilpirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (trans-2c)



Parte experimental

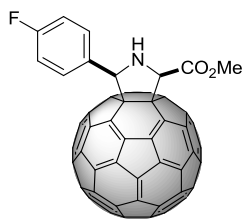
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, 2H, $J = 8.7, 5.5$ Hz, H-Ar), 7.13 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 6.56 (s, 1H, CH-N), 5.83 (s, 1H, CH-N), 3.95 (s, 3H, CH_3O).

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 173.20, 163.48, 162.08, 155.76, 153.55, 152.73, 151.28, 147.43, 147.30, 146.41, 146.39, 146.30, 146.26, 146.24, 146.15, 146.12, 146.03, 146.01, 145.98, 145.62, 145.54, 145.48, 145.44, 145.38, 145.36, 145.34, 145.27, 145.22, 144.77, 144.64, 144.51, 144.49, 144.28, 143.16, 143.07, 142.78, 142.69, 142.64, 142.63, 142.32, 142.21, 142.20, 142.16, 142.13, 142.09, 142.05, 141.97, 141.88, 141.74, 141.58, 140.12, 140.06, 139.72, 139.69, 136.42, 136.38, 135.79, 135.73, 130.17, 130.12, 115.65, 115.53, 75.75, 73.33, 73.11, 70.86, 52.51.

EM (ESI-FT-ICR); calculado para $\text{C}_{70}\text{H}_{11}\text{FNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 916.07683, encontrado 916.07482. Cromatografía en gel de sílice (eluyente: tolueno).

HPLC: *BuckyPrep Waters*, tolueno/acetonitrilo 9:1, flujo 1 mL/min, $t_R = 5.5$ min; HPLC quiral: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-01* hexano/metanol 98:2, flujo 1 mL/min, $t_R = 15.6$ min. isómero(2*S*, 5*R*) y 16.7 min isómero (2*R*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: +620 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero(2*S*, 5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: -620 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero (2*R*, 5*S*).

Cis-5-(*p*-fluorofenil)-2-metoxicarbonilpirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (*cis*-2c)



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (dd, 2H, $J = 8.9, 5.3$ Hz, H-Ar), 7.17 (t, 2H, $J = 8.9$ Hz, H-Ar), 5.86 (s, 1H, CH-N), 5.67 (s, 1H, CH-N), 3.93 (s, 3H, CH_3O).

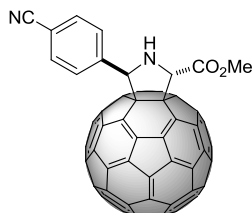
Parte experimental

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 170.00, 163.52, 162.12, 152.63, 152.41, 151.88, 150.77, 147.23, 147.14, 146.72, 146.41, 146.34, 146.26, 146.10, 146.07, 146.04, 145.98, 145.65, 145.60, 145.55, 145.51, 145.44, 145.43, 145.40, 145.37, 145.29, 145.19, 144.51, 144.44, 144.32, 144.29, 143.18, 144.02, 142.75, 142.72, 142.68, 142.33, 142.26, 142.21, 142.13, 142.10, 142.07, 142.00, 141.92, 141.74, 141.63, 140.08, 139.84, 139.78, 139.57, 137.21, 136.39, 136.01, 135.57, 132.09, 130.04, 129.88, 129.83, 115.93, 115.81 78.79, 75.36, 75.15, 73.10, 52.87.

EM (ESI-FT-ICR); calculado para $\text{C}_{70}\text{H}_{10}\text{FNO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 938.05878, encontrado 938.05707. Cromatografía en gel de sílice (eluyente: tolueno).

HPLC: *BuckyPrep Waters*, tolueno/ acetonitrilo 9:1, flujo 1 mL/min, $t_R = 6.1$ min; HPLC quiral: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/isopropanol 97:3, flujo 3 mL/min, $t_R = 29.9$ min. isómero(2R, 5R) y 36.5 min isómero (2S, 5S), $[\alpha]_D^{20}$: +276 (c 0.04 $\text{CS}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1) para el isómero (2R,5R); $[\alpha]_D^{20}$: -276 (c 0.04 $\text{CS}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1) para el isómero (2S, 5S).

Trans-5-(p-cianofenil)-2-metoxicarbonilpirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (*trans-2d*)



^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 8.01 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-Ar), 7.75 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-Ar), 6.64 (s, 1H, CH-N), 5.84 (s, 1H, CH-N), 3.96 (s, 3H, CH_3O), 2.39 (s, 3H, COOCH_3).

^{13}C RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 172.64, 157.26, 155.59, 153.14, 152.07, 151.20, 147.72, 147.59, 146.71, 146.62, 146.59, 146.47, 146.43, 146.34, 146.26, 145.93, 145.85, 145.66, 145.54, 144.93, 144.78, 144.76, 144.62, 143.62, 143.50, 143.42, 143.15, 143.04, 142.98, 142.60, 142.47, 142.41, 142.33,

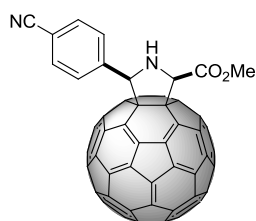
Parte experimental

142.30, 142.05, 141.93, 140.55, 140.07, 140.04, 136.96, 136.55, 136.28, 132.57, 117.88, 113.53, 79.20, 75.29, 73.44, 70.93, 52.44.

EM (MALDI-TOF): calculado para $C_{71}H_{11}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 923.08150, encontrado 923.08044. Cromatografía en gel de sílice (eluyente: tolueno/acetato de etilo 9:1).

HPLC: *BuckyPrep Waters*, tolueno/acetonitrilo 9:1, flujo 1 mL/min; $t_R = 7.0$ min.; HPLC quiral Pirkle Covalent (*R,R*) Whelk-02; hexano/metanol/acetonitrilo 95.6:4:0.4, flujo 0.4 mL/min., $t_R = 46.9$ min. isómero (*2S, 5R*) y 48.2 min. isómero (*2R, 5S*); $[\alpha]_D^{20}$: +552 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero (*2S,5R*); $[\alpha]_D^{20}$: -552 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero (*2R, 5S*).

Cis-5-(p-cianofenil)-2-metoxicarbonilpirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (cis-2d)



1H RMN (300 MHz, $CDCl_3/CS_2$) δ 7.98 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H-Ar), 7.77 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H-Ar), 5.92 (s, 1H, CH-N), 5.67 (s, 1H, CH-N), 3.94 (s, 3H, CH_3O), 2.37 (s, 1H, N-H).

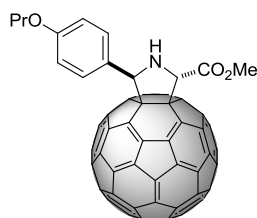
^{13}C RMN (175 MHz, $CDCl_3/CS_2$) δ 168.83, 153.77, 152.59, 150.78, 147.69, 147.54, 147.47, 147.03, 146.72, 146.69, 146.65, 146.44, 146.35, 146.10, 146.03, 145.90, 145.85, 145.75, 145.68, 145.62, 145.48, 145.03, 144.83, 144.63, 144.60, 143.94, 143.53, 143.45, 143.21, 143.15, 143.11, 143.08, 142.70, 142.61, 142.52, 142.41, 142.25, 142.10, 142.01, 141.59, 141.49, 140.54, 140.23, 140.01, 138.36, 138.30, 137.43, 136.13, 132.79, 129.44, 129.15, 128.73, 119.68, 114.00, 79.14, 78.85, 75.69, 73.43, 52.63.

Parte experimental

HREM (MALDI-TOF): calculado para $C_{71}H_{11}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 923.08150; encontrado 923.08081. Cromatografía en gel de sílice (eluyente: tolueno/acetato de etilo 9:1).

HPLC: *BuckyPrep Waters*, tolueno/acetonitrilo 9:1, flujo 1 mL/min, $t_R = 7.7$ min; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02*; hexano/metanol/acetonitrilo 95.6:4:0.4, flujo 0.4 mL/min, $t_R = 50.1$ min. isómero (2*R*, 5*R*) y 54.3 min isómero (2*S*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: +138 (c 0.04 CS_2/CH_2Cl_2 1:1) para el isómero (2*R*,5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: -138 (c 0.04 CS_2/CH_2Cl_2 1:1) para el isómero (2*S*, 5*S*).

***Trans*-2-metoxicarbonil-5-(*p*-propoxifenil)pirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (*trans*-2e)**



1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 6.94 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 6.51 (s, 1H, CH-N), 5.82 (s, 1H, CH-N), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, OCH₂), 1.84 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂-CH₂), 1.08 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH₃).

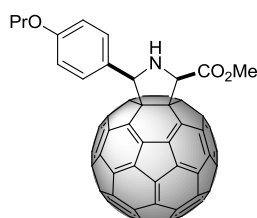
^{13}C RMN (175 MHz, $CDCl_3/CS_2$) δ 172.93, 159.28, 155.98, 154.04, 153.36, 151.48, 147.42, 147.25, 146.52, 146.41, 146.39, 146.28, 146.25, 146.14, 146.10, 146.01, 145.69, 145.55, 145.52, 145.50, 145.47, 145.39, 145.33, 145.27, 145.20, 144.86, 144.66, 144.57, 144.29, 143.18, 143.08, 142.78, 142.69, 142.65, 142.35, 142.31, 142.23, 142.22, 142.18, 142.12, 142.10, 142.06, 141.91, 141.75, 141.62, 140.11, 140.10, 139.78, 139.70, 136.52, 136.31, 135.84, 135.72, 129.69, 129.62, 114.56, 76.20, 73.86, 73.30, 71.00, 69.45, 52.30, 22.99, 10.87.

Parte experimental

EM (ESI-FT-ICR); calculado para $C_{73}H_{18}NO_3$ $[M+H]^+$ 956.12812, encontrado 956.13040. Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC: *BuckyPrep Waters* 4.6 x 250 mm tolueno/acetonitrilo 9:1, flujo 0.4 mL/min; $t_R = 13.2$ min; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02*, hexano/metanol 97:3, flujo 1 mL/min, $t_R = 13.3$ min. isómero(2*S*, 5*R*) y 14.0 min isómero (2*R*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: +375 (c 0.02 CH_2Cl_2) para el isómero (2*S*,5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: -375 (c 0.02 CH_2Cl_2) para el isómero (2*R*, 5*S*).

***Cis*-2-metoxicarbonil-5-(*p*-propoxifenil)pirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (*cis*-2e)**



1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 6.97 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 5.84 (s, 1H, CH-N), 5.67 (s, 1H, CH-N), 3.95 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, OCH_2), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 1.84 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, OCH_2-CH_2), 1.07 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_3).

^{13}C RMN (175 MHz, $CDCl_3/CS_2$) δ 169.94, 159.37, 153.13, 152.60, 152.46, 150.98, 147.21, 147.10, 146.80, 146.41, 146.34, 146.31, 146.28, 146.25, 146.08, 146.06, 145.97, 145.95, 145.91, 145.66, 145.51, 145.46, 145.43, 145.36, 145.33, 145.29, 145.25, 145.16, 144.57, 144.43, 144.35, 144.27, 143.18, 143.03, 142.73, 142.43, 142.34, 142.24, 142.14, 142.12, 142.08, 142.02, 141.74, 141.64, 141.62, 140.10, 139.85, 139.83, 139.54, 137.26, 136.20, 136.06, 135.41, 129.30, 127.83, 114.72, 79.40, 75.83, 73.3, 69.49, 52.73, 29.91, 22.83, 10.73.

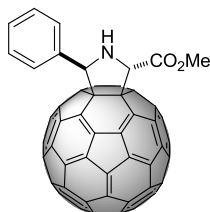
EM (ESI-FT-ICR); calculado para $C_{73}H_{18}NO_3$ $[M+H]^+$ 956.12812, encontrado 956.13007. Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC: *BuckyPrep Waters* 4.6 x 250 mm tolueno/acetonitrilo 9:1, flujo 0.4 mL/min; $t_R = 14.0$ min; *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02*; hexano/metanol 97:3,

Parte experimental

flujo 2mL/min, $t_R = 8.2$ min isómero (2*R*, 5*R*) y 9.6 min isómero (2*S*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: +267.5 (c 0.04 CS₂/CH₂Cl₂ 1:1) para el isómero (2*R*, 5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: -267.5 (c 0.04 CS₂/CH₂Cl₂ 1:1) para el isómero (2*S*, 5*S*)

Trans-5-fenil-2-metoxicarbonilpirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (*trans*-2f)



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/CS₂) δ 7.86 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-Ar), 7.42 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-Ar), 7.34 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, H-Ar), 6.54 (s, 1H, CH-N), 5.80 (s, 1H, CH-N), 3.94 (s, 3H, COOCH₃), 3.39 (s, 1H, NH).

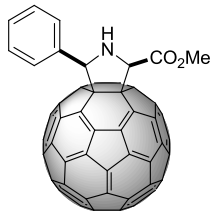
¹³C RMN (175 MHz, CDCl₃/CS₂) δ 172.60, 155.87, 153.80, 153.07, 151.42, 147.43, 147.27, 146.52, 146.44, 146.30, 146.29, 146.24, 146.17, 146.12, 146.03, 145.71, 145.56, 145.53, 145.40, 145.36, 145.33, 145.28, 145.23, 144.86, 144.68, 144.59, 144.33, 143.20, 143.12, 142.82, 142.73, 142.69, 142.36, 142.30, 142.21, 142.15, 142.12, 142.07, 141.92, 141.78, 141.64, 140.12, 139.73, 139.71, 138.04, 136.52, 136.42, 135.89, 135.83, 128.81, 128.68, 128.52, 75.84, 74.11, 73.20, 70.98, 52.17.

EM (ESI-FT-ICR) calculado para C₇₀H₁₀NO₂ [M-H]⁻ 896.07170, encontrado 896.07173. Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano);

HPLC *Buckyprep Waters* 4.6 x 250 mm tolueno/acetonitrilo 9:1 flujo 0.65 mL/min; $t_R = 7.5$ min.; HPLC quiral: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/metanol 98.5:1.5 flow rate 0.5 mL/min; $t_R = 39.8$ min isómero (2*S*,5*R*) y 41.6 min. isómero (2*R*,5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: +480 (c 0.01 CH₂Cl₂) para el isómero (2*S*, 5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: -480 (c 0.01 CH₂Cl₂) para el isómero (2*R*, 5*S*)

Parte experimental

Cis-5-fenil-2-metoxicarbonilpirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (cis-2f)



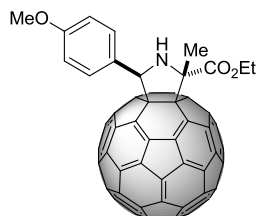
^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 7.80 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, H-Ar), 7.47 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-Ar), 7.38 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-Ar), 5.88 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, CH-N), 5.68 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, CH-N), 4.04 (t, 1H, $J = 10.0$ Hz, NH), 3.93 (s, 3H, COOCH_3).

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 169.50, 152.95, 152.65, 152.18, 150.90, 147.21, 147.10, 146.83, 146.44, 146.37, 146.33, 146.28, 146.27, 146.10, 146.08, 145.99, 145.98, 145.76, 145.69, 145.54, 145.46, 145.41, 145.40, 144.37, 144.31, 144.58, 144.47, 144.36, 144.29, 143.21, 143.08, 142.79, 142.77, 142.73, 142.47, 142.39, 142.38, 142.26, 142.16, 142.12, 142.05, 141.78, 141.67, 139.88, 139.80, 139.62, 139.24, 136.27, 136.16, 136.03, 135.52, 129.03, 128.83, 128.11, 79.35, 76.36, 75.93, 73.46, 52.53.

EM (ESI-FT-ICR) calculado para $\text{C}_{70}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 896.07170, encontrado 896.07177. Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC *Buckyprep Waters* 4.6 x 250 mm tolueno/acetonitrilo 9:1 flujo 0.65 mL/min; $t_R = 7.5$ min; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02*; hexano/metanol 97.6:2.4, flujo 0.18 mL/min, $t_R = 100.4$ min isómero (2*R*, 5*R*) y 105.5 min isómero (2*S*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: +210 (c 0.04 $\text{CS}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1) para el isómero (2*R*, 5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: -210 (c 0.04 $\text{CS}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1) para el isómero (2*S*, 5*S*).

(±)Trans-2-etoxicarbonil-2-metil-5-(*p* metoxifenil) pirrolidino[3,4:1,2][60] fullereno (trans-2g)



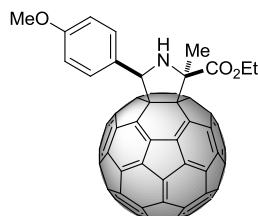
^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 7.83 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H-Ar), 6.93 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H-Ar), 6.45 (s, 1H, CH-N), 4.46 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 3.82 (s, 3H, CH_3O), 2.42 (s, 3H, CH_3), 1.38 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 174.27, 159.62, 154.44, 154.44, 153.90, 153.76, 153.49, 147.45, 147.25, 146.70, 146.41, 146.32, 146.27, 146.23, 146.13, 146.08, 145.99, 145.93, 145.75, 145.69, 145.56, 145.47, 145.37, 145.34, 145.28, 145.24, 145.19, 144.66, 144.59, 144.52, 144.38, 143.21, 143.18, 142.83, 142.70, 142.66, 142.46, 142.35, 142.27, 142.19, 142.16, 142.14, 141.93, 141.76, 141.71, 141.59, 140.06, 139.72, 139.66, 139.63, 136.54, 136.17, 135.75, 135.14, 129.92, 129.72, 129.14, 125.51, 114.07, 76.72, 76.26, 74.60, 72.69, 61.80, 54.94, 26.46, 14.56.

EM (ESI-FT-ICR): calculado para $\text{C}_{73}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 956.12812, encontrado 956.12741. Cromatografía en gel de sílice (eluyente: tolueno/acetato de etilo 99:1).

HPLC: *BuckyPrep Waters*, tolueno/acetonitrilo 9:1, flujo 1 mL/min; $t_{\text{R}} = 5.7$ min.

***Cis*-2-etoxicarbonil-2-metil-5-(*p*-metoxifenil)pirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (*cis*-2g)**



^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 7.69 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 6.98 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 6.06 (s, 1H, CH-N), 4.45 (dc, 1H, $J = 10.1, 7.1$ Hz, CH_2), 4.30 (dc, 1H, $J = 10.1, J = 7.1$ Hz, CH_2), 3.83 (s, 3H, CH_3O), 2.56 (s, 1H, CH_3), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$).

^{13}C RMN (125 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{CS}_2$) δ 171.95, 160.20, 154.96, 153.69, 152.99, 152.86, 147.71, 147.55, 147.01, 146.95, 146.90, 146.84, 146.63, 146.61, 146.49, 146.46, 146.39, 146.34, 145.94, 145.92, 145.90, 145.82, 145.72,

Parte experimental

145.11, 145.01, 144.95, 144.84, 143.78, 143.36, 143.31, 143.26, 143.05, 142.88, 142.85, 142.81, 142.72, 142.66, 142.56, 142.44, 142.19, 142.13, 140.67, 140.43, 140.36, 139.44, 137.20, 136.77, 136.14, 136.02, 132.22, 129.75, 129.03, 128.86, 114.94, 81.27, 76.87, 75.24, 62.85, 55.79, 30.93, 15.25.

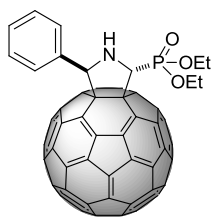
EM (ESI-FT-ICR): calculado para $C_{73}H_{18}NO_3$ $[M+H]^+$ 956.12812, encontrado 956.12646. Cromatografía en gel de sílice (eluyente: tolueno/acetato de etilo 99:1).

HPLC: *BuckyPrep Waters*, tolueno/acetonitrilo 9:1, flujo 1 mL/min, $t_R = 6.0$ min; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02*, hexano/metanol 97.7:2.3, flujo 1 mL/min, $t_R = 13.7$ min. isómero (2*R*, 5*R*) y 14.2 min isómero (2*S*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: +288 (c 0.04 CS_2/CH_2Cl_2 1:1) para el isómero (2*R*,5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: -288 (c 0.04 CS_2/CH_2Cl_2 1:1) para el isómero (2*S*, 5*S*).

Síntesis de los compuestos 2h y 2i

Estos compuestos, previamente descritos en la bibliografía, fueron sintetizados siguiendo el procedimiento general a partir de los iminoésteres **1h** y **1i**, respectivamente, y caracterizados por 1H RMN para posteriormente ser comparados con las referencias bibliográficas y comprobar su pureza.

(±)-*Trans*-5-fenil-2-fosfonatodietilpirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (*trans*-**2h**)¹⁴⁰

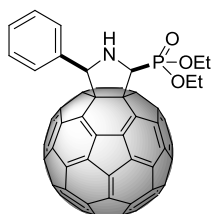


1H RMN (300 MHz, $(CD_3)_2CO/CS_2$) δ 7.73 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-Ar), 7.34 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-Ar), 7.27 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-Ar), 6.52 (s, 1H, CH-N), 5.33 (d, 1H, $J = 10.4$, CH-N), 4.35-4.45 (m, 2H, CH_2O), 4.05-4.19 (m, 2H, O- CH_2), 1.45 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.26 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3).

Parte experimental

HPLC: *BuckyPrep Waters*, tolueno/acetonitrilo 9:1, flujo 1 mL/min, $t_R = 6.5$ min.

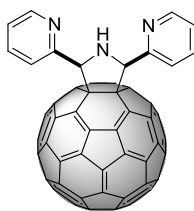
*Cis-5-fenil-2-fosfonatodietilpirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (cis-2h)*¹⁴⁰



¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO/CS₂) δ 7.77 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-Ar), 7.35 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-Ar), 7.28 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-Ar), 5.75 (s, 1H, CH-N), 5.14 (d, 1H, $J = 10.6$, CH-N), 4.23-4.33 (m, 4H, CH₂O), 1.34 (t, 3H, $J = 4.9$ Hz, CH₃), 1.33 (t, 3H, $J = 4.9$ Hz, CH₃).

HPLC: *BuckyPrep Waters*, tolueno/acetonitrilo 9:1, flujo 1 mL/min, $t_R = 7.1$ min; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/metanol 97.7:2.3, flujo 1 mL/min, $t_R = 24.7$ min isómero (2*S*, 5*R*) y 26.6 min isómero (2*R*, 5*S*).

*Cis-2,5-bis(2-piridil)pirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (cis-2i)*¹⁵⁸

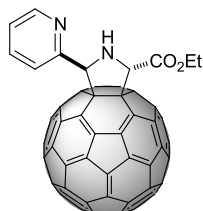


¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, 2H, $J = 4.95$ Hz, H-Ar), 7.87 (d, 2H, $J = 8$ Hz, H-Ar), 7.75 (ddd, 2H, $J = 7.5$ Hz, $J = 5.7$ Hz, $J = 1.7$ Hz H-Ar), 7.30-7.22 (m, 2H, H-Ar), 6.27 (d, 2H, $J = 12.3$ Hz, CH-N), 5.56 (t, 1H, $J = 0.7$ Hz, NH).

¹⁵⁸ P. A. Troshin, S. I. Troyanov, G. N. Boiko, R. N. Lyubovskaya, A. N. Lapshin, N. F. Goldshleger, *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures*, **2004**, 12, 413.

Parte experimental

(±)-*Trans*-2-etoxicarbonil-5-(2-piridil)pirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (*trans*-2j)



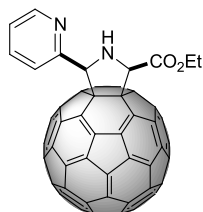
^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 8.73 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, H-Ar), 7.80 (td, 1H, $J = 1.8, 7.8$ Hz, H-Ar), 7.73 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-Ar), 7.31-7.28 (m, 1H, H-Ar), 6.62 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, CH-N), 5.96 (s, 1H, CH-N), 4.89 (s, 1H, NH), 4.44-4.40 (m, 2H, CH_2), 4.38-4.34 (m, 2H, CH_2), 1.37 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3).

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 170.45, 156.57, 155.44, 154.37, 152.65, 151.58, 145.52, 145.49, 145.45, 145.36, 145.31, 145.27, 145.19, 145.09, 145.05, 144.58, 144.46, 144.42, 144.32, 143.25, 143.14, 142.79, 142.70, 142.65, 142.61, 142.34, 142.24, 142.20, 142.19, 142.13, 142.09, 141.86, 141.81, 141.65, 140.16, 139.64, 139.57, 136.86, 136.39, 136.21, 135.87, 135.65, 123.79, 123.14, 78.89, 77.19, 77.02, 74.02, 61.43, 14.79.

EM (ESI-FT-ICR) calculado para $\text{C}_{70}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 913.09715, encontrado: 913.09795. Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano: acetato de etilo 99:1).

HPLC: 5PYE Waters, Tolueno/Acetonitrilo 9:1, flujo 0.5 mL/min, $t_R = 7.9$ min.

Cis-2-etoxicarbonil-5-(2-piridil)pirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (*cis*-2j)



Parte experimental

^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 8.77 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz, H-Ar), 7.78 (td, 1H, $J = 1.7, 7.7$ Hz, H-Ar), 7.68 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, H-Ar), 5.97 (s, 1H, CH-N), 5.66 (s, 1H, CH-N), 5.21 (s, 1H, NH), 4.48-4.44 (m, 2H, CH_2), 4.36-4.33 (m, 2H, CH_2), 1.35 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3).

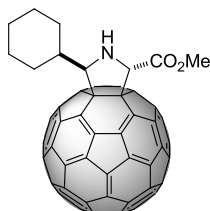
^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 168.62, 154.94, 154.27, 153.19, 151.98, 150.77, 150.14, 145.94, 145.87, 145.75, 145.64, 145.61, 145.46, 145.38, 145.32, 145.31, 145.29, 145.18, 145.12, 145.03, 144.49, 144.31, 144.25, 143.26, 143.11, 142.75, 142.73, 142.71, 142.69, 142.62, 142.53, 142.37, 142.22, 142.20, 142.13, 142.12, 142.10, 142.08, 142.01, 141.70, 141.55, 140.11, 139.86, 139.60, 139.46, 137.18, 136.37, 135.65, 135.48, 80.19, 77.83, 77.36, 74.32, 62.02, 14.75.

EM (ESI-FT-ICR) calculado para $\text{C}_{70}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 913.09715, encontrado $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 935.08018.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo 99:1).

HPLC: *5PYE Waters*, tolueno/acetonitrilo 9:1, flujo 0.5 mL/min, $t_R = 8.5$ min; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-01*; hexano/metanol 95:5, flujo 1 mL/min, $t_R = 19.8$ min isómero (*2R, 5R*) y 21.2 min isómero (*2S, 5S*).

(±)*Trans*-5-ciclohexil-2-metoxicarbonilpirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (*trans*-2k)



^1H RMN (700 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 5.60 (s, 1H, CH-N), 5.03 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, CH-N), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 1H, NH), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.52 (da, 1H, $J = 12.8$ Hz), 2.28 (da, 1H, $J = 12.8$ Hz), 2.01 (da, 1H, $J = 11.2$ Hz), 1.92 (da, 1H, $J = 11.2$ Hz), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.71 (da, 1H, $J = 3.1$ Hz, 11.9 Hz), 1.50-1.41 (m, 3H).

Parte experimental

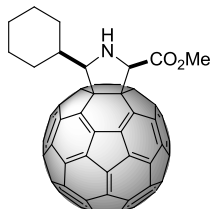
^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 170.73, 156.25, 154.51, 152.97, 151.40, 147.17, 147.10, 146.37, 146.35, 146.33, 146.31, 146.27, 146.06, 146.04, 146.03, 145.99, 145.76, 145.66, 145.53, 145.50, 145.42, 145.39, 145.37, 145.35, 145.27, 145.25, 145.21, 144.61, 144.53, 144.39, 144.31, 143.24, 143.23, 143.17, 142.82, 142.78, 142.73, 142.58, 142.50, 142.31, 142.25, 142.15, 141.99, 141.94, 141.88, 141.85, 140.16, 140.07, 139.86, 139.73, 136.64, 136.42, 135.95, 134.48, 77.99, 77.73, 77.18, 73.53, 52.37, 42.07, 34.16, 29.37, 26.99, 26.94, 26.87.

EM (ESI-FT-ICR) calculado para $\text{C}_{70}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 902.11860, encontrado 902.11881.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC *5PYE Waters* 4.6 x 250 mm tolueno/hexano 6:4 flujo 2.1 mL/min; $t_{\text{R}} = 5.9$ min; HPLC quiral: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/isopropanol 9:1, flujo 3 mL/min, $t_{\text{R}} = 8.1$ min. isómero(2*R*, 5*S*) y 9.7 min isómero(2*S*, 5*R*); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +410 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero(2*R*, 5*S*); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -410 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero(2*S*, 5*R*).

Cis-5-ciclohexil-2-metoxicarbonilpirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (*cis*-2k)



^1H RMN (700 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 5.45 (s, 1H, CH-N), 4.61 (sa, 1H, CH-N), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.62 (s, 1H, NH), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 2H), 1.89 (dc, 1H, $J = 3.3$ Hz, 12.2 Hz), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.68 (dc, 1H, $J = 3.1$ Hz, 12.0 Hz), 1.51-1.44 (m, 1H).

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 169.81, 153.94, 153.44, 152.39, 152.40, 151.01, 147.09, 146.99, 146.57, 146.40, 146.38, 146.33, 146.31, 146.26, 146.01, 146.00, 145.71, 145.56, 145.51, 145.50, 145.49, 145.39, 145.36, 145.33, 145.29, 145.25, 145.22, 144.51, 144.32, 144.27, 143.33, 143.12, 142.80, 142.76, 142.68, 142.45, 142.37, 142.29, 142.26, 142.24, 142.19,

Parte experimental

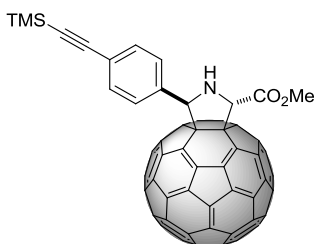
142.05, 142.02, 141.93, 141.84, 141.77, 140.06, 139.90, 139.89, 139.77, 136.78, 136.32, 135.68, 135.34, 79.11, 78.87, 78.37, 74.17, 52.55, 38.99, 34.40, 29.62, 27.10, 26.88, 26.75.

EM (ESI-FT-ICR) calculado para $C_{70}H_{16}NO_2$ $[M-H]^-$ 902.11860, encontrado 902.11831.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC: *5PYE Waters* 4.6 x 250 mm tolueno/hexano 6:4 flujo 2.1 mL/min; $t_R = 7.9$ min; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02*; hexano/metanol 98:2, flujo 0.6 mL/min, $t_R = 11.8$ min isómero (*2R, 5R*) y 13.4 min isómero (*2S, 5S*)

Trans-2-metoxicarbonil-5-[(*p*-trimetilsililetinil)fenil]pirrolidino [3,4:1,2] [60]fullereno (*trans*-2I)



1H RMN (700 MHz, $CDCl_3/CS_2$) δ 7.82 (δ , 2H, $J = 8.1$ Hz, H-Ar), 7.46 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H-Ar), 6.54 (s, 1H, CH-N), 5.79 (s, 1H, CH-N), 3.94 (s, 3H, CO_2CH_3), 0.27 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$).

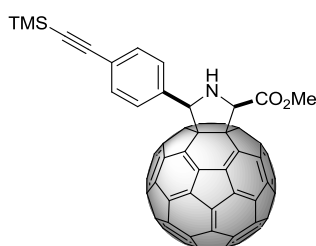
^{13}C RMN (175 MHz, $CDCl_3/CS_2$) δ 172.53, 155.71, 153.51, 152.68, 151.27, 147.44, 147.28, 146.46, 146.43, 146.37, 146.30, 146.29, 146.18, 146.13, 146.04, 145.68, 145.60, 145.57, 145.49, 145.39, 145.36, 145.26, 144.81, 144.67, 144.61, 144.56, 144.33, 143.19, 143.11, 143.82, 142.73, 142.70, 142.68, 142.34, 142.24, 142.19, 142.17, 142.14, 142.06, 141.96, 141.76, 141.65, 140.17, 140.16, 139.78, 139.73, 138.51, 136.47, 135.86, 135.82, 132.30, 128.32, 105.27, 95.37, 75.58, 73.65, 72.96, 70.85, 52.12, 0.25.

EM (ESI-FT-ICR) calculado para $C_{75}H_{20}NO_2Si$ $[M+H]^+$ 994.12574, encontrado 994.12570. Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

Parte experimental

HPLC: *BuckyPrep Waters*, tolueno/acetonitrilo 9:1, flujo 0.8 mL/min, $t_R = 5.8$ min; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/metanol 98.5:1.5 flujo 1.5 mL/min; $t_R = 10.1$ min. isómero (2*S*,5*R*) y 10.6 min isómero (2*R*,5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: +640 (c 0.01 CH₂Cl₂) para el isómero (2*S*, 5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: -640 (c 0.01 CH₂Cl₂) para el isómero (2*R*, 5*S*).

Cis-2-metoxicarbonil-5-[(*p*-trimetilsiletinil)fenil]pirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (*cis*-2i)



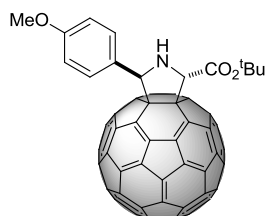
¹H RMN (700 MHz, CDCl₃/CS₂) δ 7.73 (d, 2H, *J* = 8.26 Hz, H-Ar), 7.50 (d, 2H, *J* = 8.26 Hz, H-Ar), 5.85 (s, 1H, CH-N), 5.62 (s, 1H, CH-N), 3.92 (s, 3H, CO₂CH₃), 0.28 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C RMN (175 MHz, CDCl₃/CS₂) δ 169.09, 152.70, 152.55, 151.82, 150.80, 147.23, 147.12, 146.85, 146.46, 146.37, 146.35, 146.30, 146.14, 146.11, 146.00, 145.99, 145.70, 145.61, 145.56, 145.47, 145.44, 145.40, 145.37, 145.33, 145.24, 144.61, 144.49, 144.36, 144.31, 143.22, 143.10, 142.81, 142.80, 142.76, 142.74, 142.43, 142.38, 142.27, 142.21, 142.18, 142.12, 142.03, 141.78, 141.70, 140.18, 139.89, 139.63, 137.25, 136.53, 136.37, 136.01, 135.61, 132.51, 127.93, 104.96, 95.83, 79.15, 75.96, 75.67, 73.36, 52.41, 0.23.

EM (ESI-FT-ICR) calculado para C₇₅H₂₀NO₂Si [M+H]⁺ 994.12574, encontrado 994.12578. Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC: *BuckyPrep Waters*, tolueno/acetonitrilo 9:1, flujo 0.8 mL/min, $t_R = 6.2$ min; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/metanol 99:1, flujo 2.5 mL/min, $t_R = 15.8$ min isómero (2*R*, 5*R*) y 20.9 min isómero (2*S*, 5*S*); ; $[\alpha]_D^{20}$: +227 (c 0.01 CH₂Cl₂) para el isómero (2*R*, 5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: - 227(c 0.01 CH₂Cl₂) para el isómero (2*S*, 5*S*).

**Trans-2-tert-butoxicarbonil-5-(p-metoxifenil)pirrolidino
[3,4:1,2][60]fullereno (*trans*-2m)**



^1H RMN (700 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 7.75 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 6.90 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 6.38 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz, CH-N), 5.59 (s, 1H, CH-N), 3.82 (s, 3H, COOCH_3), 1.59 (s, 9H, C-(CH_3) $_3$).

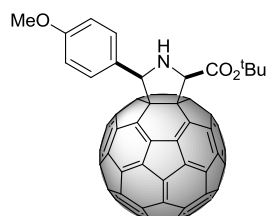
^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 171.13, 159.65, 156.59, 154.31, 153.49, 152.28, 147.44, 147.24, 146.86, 146.62, 146.58, 146.44, 146.41, 146.29, 146.24, 146.16, 146.12, 146.04, 146.00, 145.76, 145.59, 145.57, 145.56, 145.49, 145.40, 145.36, 145.34, 145.24, 145.23, 144.93, 144.71, 144.62, 144.36, 143.20, 143.18, 142.81, 142.73, 142.69, 142.68, 142.39, 142.31, 142.27, 142.22, 142.16, 142.15, 142.11, 141.95, 141.77, 141.66, 140.15, 140.13, 139.81, 139.52, 136.58, 136.23, 135.80, 135.63, 129.65, 114.11, 82.56, 75.99, 73.80, 72.96, 70.77, 54.87, 30.33, 28.36.

HREM (MALDI-TOF) calculado para $\text{C}_{73}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 958.14431, encontrado 958.14437. Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC *Buckyprep Waters* 4.6 x 250 mm tolueno/acetonitrilo 9:1 flujo 1 mL/min; $t_R = 4.0$ min; HPLC quiral: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/isopropanol 9:1, flujo 3 mL/min, $t_R = 8.1$ min. isómero(2*R*, 5*S*) y 9.7 min isómero (2*S*, 5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: +223 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero(2*R*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: -223 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero (2*S*, 5*R*).

Parte experimental

Cis-2-*tert*-butoxicarbonil-5-(*p*-metoxifenil)pirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (*cis*-2m)



^1H RMN (700 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 7.64 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-Ar), 6.93 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-Ar), 5.77 (d, 1H, $J = 11.1$ Hz, CH-N), 5.46 (d, 2H, $J = 11.1$ Hz, CH-N), 3.84 (s, 3H, COOCH_3), 1.55 (s, 9H, C-(CH_3) $_3$).

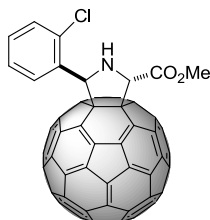
^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 167.69, 159.68, 153.51, 153.28, 152.75, 151.20, 147.16, 147.02, 146.99, 146.45, 146.42, 146.33, 146.31, 146.25, 146.06, 145.95, 145.78, 145.65, 145.48, 145.46, 145.37, 145.33, 145.27, 145.25, 145.18, 144.60, 144.50, 144.39, 144.29, 143.20, 143.09, 142.76, 142.71, 142.54, 142.27, 142.22, 142.16, 142.07, 141.69, 140.17, 139.89, 139.71, 138.88, 137.13, 136.18, 135.96, 135.37, 129.18, 114.38, 82.70, 80.16, 76.00, 73.79, 54.91, 30.34, 28.27.

HREM (MALDI-TOF) calculado para $\text{C}_{73}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 958.14431, encontrado 958.14429.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC *Buckyprep Waters* 4.6 x 250 mm tolueno/acetonitrilo 9:1 flujo 1 mL/min; $t_{\text{R}} = 4.7$ min; HPLC quiral: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/isopropanol 9:1, flujo 3 mL/min, $t_{\text{R}} = 15.6$ min. isómero(2*R*, 5*R*) y 21.1 min isómero (2*S*, 5*S*); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +496 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero(2*R*, 5*R*); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -496 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero (2*S*, 5*S*).

Trans-5-(*o*-clorofenil)-2-metoxicarbonil-pirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno
(*trans*-2n)



^1H RMN (700 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 7.42 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-Ar), 7.32-7.30 (m, 2H, H-Ar), 7.20 (td, 1H, $J = 7.3, 0.9$ Hz, H-Ar), 5.79 (s, 1H, CH-N), 5.32 (s, 1H, CH-N), 3.98 (s, 3H, COOCH_3).

^{13}C RMN: 172.60, 156.44, 154.64, 153.40, 151.50, 147.84, 147.70, 147.00, 146.90, 146.85, 146.79, 146.71, 146.66, 146.50, 146.48, 146.34, 146.02, 146.01, 145.98, 145.86, 145.79, 145.75, 145.72, 145.63, 145.27, 145.06, 144.97, 144.71, 143.60, 143.53, 143.51, 143.12, 142.71, 142.54, 140.61, 140.28, 140.18, 138.24, 137.61, 137.60, 137.58, 137.25, 137.15, 136.87, 136.73, 136.19, 135.60, 135.35, 134.37, 132.29, 130.97, 130.80, 130.55, 130.02, 129.46, 128.85, 127.73, 115.00, 75.49, 73.51, 70.94, 69.53, 68.27, 52.53.

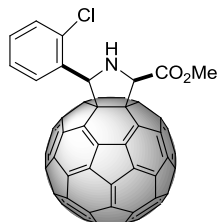
HREM (MALDI-TOF) calculado para $\text{C}_{70}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 932.04782, encontrado 932.04738.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/hexano 9:1).

HPLC *Buckyprep Waters* 4.6 x 250 mm tolueno/acetonitrilo 45:55 flujo 1 mL/min; $t_R = 4.7$ min; HPLC quiral: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-01* hexano/isopropanol 96:4, flujo 1.5 mL/min, $t_R = 36.8$ min. isómero(2*S*, 5*R*) y 39.5 min isómero (2*R*, 5*S*).

Parte experimental

Cis-5-(*o*-clorofenil)-2-metoxicarbonilpirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (*cis*-**2n**)



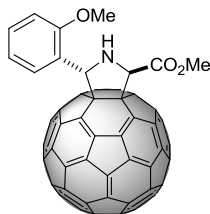
^1H RMN (700 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 8.04 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-Ar), 7.48-7.44 (m, 2H, H-Ar), 7.35 (td, 1H, $J = 7.8, 0.9$ Hz, H-Ar), 6.46 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, CH-N), 5.65 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, CH-N), 3.93 (s, 3H, COOCH_3).

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 169.12, 153.38, 152.30, 152.14, 151.17, 147.37, 147.23, 147.13, 147.06, 147.96, 146.40, 146.38, 146.34, 146.26, 146.14, 146.09, 146.03, 145.77, 145.71, 145.63, 145.58, 145.53, 145.52, 145.45, 145.42, 145.38, 145.31, 145.24, 145.20, 145.04, 144.62, 144.56, 144.44, 144.39, 144.27, 143.14, 143.08, 142.83, 142.76, 142.57, 142.45, 142.35, 142.19, 142.14, 142.11, 141.99, 141.96, 141.91, 141.85, 141.81, 140.02, 139.92, 139.88, 139.64, 137.22, 136.34, 136.31, 134.87, 134.78, 134.69, 130.40, 129.69, 127.59, 78.41, 75.54, 72.86, 71.10, 52.38, 30.31.

HREM (MALDI-TOF) calculado para $\text{C}_{70}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 932.04782, encontrado 932.04755. Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/hexano 9:1).

HPLC *Buckyprep Waters* 4.6 x 250 mm tolueno/acetonitrilo 45:55 flujo 1 mL/min; $t_R = 4.7$ min; HPLC quiral: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-01* hexano/isopropanol 9:1, flujo 1.5 mL/min, $t_R = 35.6$ min. isómero(2*R*, 5*R*) y 44.1 min isómero (2*S*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: +441 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero(2*R*, 5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: -441 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero (2*S*, 5*S*).

Trans-2-metoxicarbonil-5-(*o*-metoxifenil)pirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno
(*trans*-2o)



^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.95 (d, 1H, $J = 7.41$ Hz, H-Ar), 7.31 (m, 1H, H-Ar), 7.07 (t, 1H, $J = 7.42$ Hz, H-Ar), 6.90 (d, 1H, $J = 8.30$ Hz, H-Ar), 6.85 (s, 1H, CH-N), 5.80 (s, 1H, CH-N), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, COOCH_3).

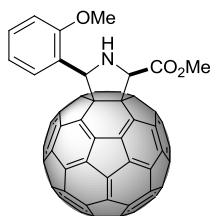
^{13}C RMN (CS_2 , CDCl_3 , 125MHz) δ 171.58, 157.27, 156.12, 155.38, 153.66, 151.45, 147.29, 147.17, 146.61, 146.42, 146.37, 146.23, 146.06, 146.02, 146.00, 145.66, 145.62, 145.51, 145.39, 145.27, 145.25, 145.17, 145.13, 145.06, 144.64, 144.52, 144.29, 143.12, 142.75, 142.72, 142.52, 142.35, 142.29, 142.22, 142.17, 142.10, 141.82, 141.77, 141.66, 140.10, 139.75, 139.56, 139.47, 136.85, 135.95, 135.74, 134.76, 129.50, 129.03, 128.46, 126.90, 121.48, 113.50, 113.00, 110.88, 74.69, 71.97, 54.81, 52.01, 30.36.

HREM (MALDI-TOF) calculado para $\text{C}_{71}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 928.09736, encontrado 929.09733.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC quirral: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/metanol 98:2, flujo 1.5 mL/min, $t_R = 20,3$ min. isómero (2*S*, 5*R*) y 28.6 min isómero (2*R*, 5*S*);

Cis-2-metoxicarbonil-5-(*o*-metoxifenil)pirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno
(*cis*-2o)



Parte experimental

^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.65 (d, 1H, $J=7.24$ Hz, H-Ar), 7.34 (td, 1H, $J=1.70$ y 8.20 , H-Ar), 7.07 (t, 1H, $J=7.58$ Hz, H-Ar), 6.95 (d, 1H, $J=8.31$ Hz, H-Ar), 6.08 (s, 1H, CH-N), 5.57 (d, 1H, $J=10.53$ Hz, CH-N), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, COOCH_3).

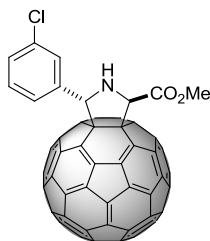
^{13}C RMN (CS_2 , CDCl_3 , 125MHz) δ 169.13, 157.53, 154.24, 153.17, 153.02, 151.61, 147.10, 146.98, 146.35, 146.29, 146.23, 146.22, 146.15, 145.96, 145.91, 145.84, 145.71, 145.62, 145.49, 145.46, 145.41, 145.33, 145.29, 145.27, 145.14, 145.08, 145.05, 144.55, 144.40, 144.38, 144.25, 143.19, 143.09, 142.78, 142.72, 142.57, 142.39, 142.33, 142.29, 142.17, 142.10, 142.07, 141.95, 141.92, 141.81, 141.76, 141.63, 139.85, 139.81, 139.67, 139.60, 137.03, 135.95, 135.80, 134.58, 131.36, 130.68, 129.85, 129.75, 129.66, 128.45, 124.55, 121.50, 121.05, 114.46, 112.90, 111.73, 111.57, 86.61, 84.50, 80.14, 74.31, 54.96, 52.19, 24.26, 17.56.

HREM (MALDI-TOF) calculado para $\text{C}_{71}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 928.09736, encontrado 929.09739

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC quiral: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/metanol 95:5, flujo 1.5 mL/min, $t_R = 7.1$ min. isómero(2*R*, 5*R*) y 8.9 min isómero (2*S*, 5*S*).

***Trans*-5-(*m*-clorofenil)-2-metoxicarbonilpirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (*trans*-2p)**



^1H RMN (700 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 7.63-7.61 (m, 2H, H-Ar), 7.46 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, H-Ar), 6.56 (s, 1H, CH-N), 5.85 (s, 1H, CH-N), 3.96 (s, 3H, COOCH_3).

Parte experimental

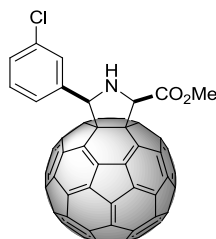
^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 173.21, 169.48, 155.58, 153.38, 152.39, 151.19, 147.43, 147.30, 146.41, 146.33, 146.31, 146.25, 146.23, 146.15, 146.12, 146.02, 145.89, 145.64, 145.54, 145.48, 145.45, 145.39, 145.36, 145.26, 145.23, 144.77, 144.64, 144.51, 144.47, 144.28, 143.15, 143.07, 142.78, 142.70, 142.64, 142.32, 142.17, 142.15, 142.10, 142.06, 141.97, 141.89, 141.74, 141.61, 141.25, 140.32, 140.10, 139.74, 139.69, 137.78, 136.47, 136.34, 135.82, 135.73, 134.72, 134.63, 134.46, 130.83, 130.42, 129.37, 128.80, 128.44, 128.02, 126.80, 75.51, 73.27, 73.10, 70.86, 52.55.

HREM (MALDI-TOF) calculado para $\text{C}_{70}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 932.04782, encontrado 932.04786.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/hexano 9:1).

HPLC *Buckyprep Waters* 4.6 x 250 mm tolueno/acetonitrilo 45:55 flujo 1 mL/min; $t_{\text{R}} = 4.7$ min; HPLC quiral: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/isopropanol 99:1, flujo 1 mL/min, $t_{\text{R}} = 15.7$ min. isómero(2*R*, 5*S*) y 16.7 min isómero (2*S*, 5*R*); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +287 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero(2*R*, 5*S*); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -287 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero (2*S*, 5*R*).

Cis-5-(*m*-clorofenil)-2-metoxicarbonilpirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (*cis*-2p)



^1H RMN (700 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 7.80 (t, 1H, $J = 1.4$ Hz, H-Ar), 7.71 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-Ar), 7.42 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-Ar), 7.36 (dd, 1H, $J = 7.9, 1.1$ Hz, H-Ar), 5.83 (s, 1H, CH-N), 5.62 (s, 1H, CH-N), 3.94 (s, 3H, COOCH_3).

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 169.20, 152.47, 152.42, 151.49, 150.64, 147.25, 147.15, 146.80, 146.48, 146.39, 146.33, 146.14, 146.13, 146.04, 145.72, 145.70, 145.57, 145.53, 145.49, 145.43, 145.38, 145.35, 145.26,

Parte experimental

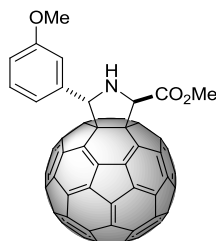
144.59, 144.51, 144.36, 144.32, 143.22, 143.11, 142.83, 142.80, 142.78, 142.39, 142.34, 142.27, 142.23, 142.17, 142.14, 142.11, 142.03, 142.02, 141.79, 141.74, 140.25, 139.91, 139.66, 138.51, 137.29, 136.56, 135.99, 135.69, 135.28, 78.67, 75.40, 75.37, 73.12, 52.53.

HREM (MALDI-TOF) calculado para $C_{70}H_{11}NO_2Cl$ $[M+H]^+$ 932.04782, encontrado 932.04777.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/hexano 9:1).

HPLC *Buckyprep Waters* 4.6 x 250 mm tolueno/acetonitrilo 45:55 flujo 1 mL/min; $t_R = 4.7$ min; HPLC quiral: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-01* hexano/isopropanol 9:1, flujo 1.5 mL/min, $t_R = 40.1$ min. isómero(2*R*, 5*R*) y 58.7 min isómero (2*S*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: +355 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero(2*R*, 5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: -355 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero (2*S*, 5*S*).

***Trans*-2-metoxicarbonil-5-(*m*-metoxifenil)pirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (*trans*-2q)**



1H RMN (700 MHz, $CDCl_3/CS_2$) δ 7.50-7.44 (m, 2H, H-Ar), 7.36 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-Ar), 6.90 (d, 1H, $J = 6.1$ Hz, H-Ar), 6.55 (s, 1H, CH-N), 5.86 (s, 1H, CH-N), 3.96 (s, 3H, $COOCH_3$), 3.85 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C RMN (175 MHz, $CDCl_3/CS_2$) δ 173.15, 159.77, 155.76, 153.79, 153.12, 151.42, 147.40, 147.26, 146.55, 146.39, 146.27, 146.22, 146.11, 146.08, 145.99, 145.66, 145.51, 145.47, 145.38, 145.31, 145.25, 145.19, 144.83, 144.63, 144.52, 144.50, 144.26, 143.14, 143.05, 142.73, 142.67, 142.63, 142.61, 142.32, 142.22, 142.18, 142.15, 142.07, 141.97, 141.87, 141.73, 141.59, 140.06, 139.94, 139.72, 139.65, 139.59, 136.42, 136.16, 135.79,

Parte experimental

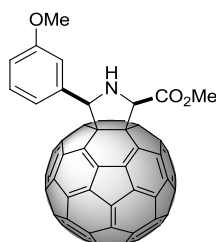
135.71, 129.62, 120.96, 114.16, 113.93, 75.91, 74.04, 73.36, 71.08, 55.43, 52.48.

HREM (MALDI-TOF) calculado para $C_{71}H_{14}NO_3$ $[M+H]^+$ 928.09736, encontrado 929.09739.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/hexano 9:1)

HPLC quiral: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/isopropanol 96.5:3.5, flujo 1.5 mL/min, $t_R = 43.8$ min. isómero(2*S*, 5*R*) y 46.1 min isómero(2*R*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: +565 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero(2*R*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: -565 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero(2*S*, 5*R*).

***Cis*-2-metoxicarbonil-5-(*m*-metoxifenil)pirrolidino[3,4:1,2][60]fullereno (*cis*-2q)**



1H RMN (700 MHz, $CDCl_3/CS_2$) δ 7.40-7.38 (m, 2H, H-Ar), 7.36-7.34 (m, 1H, H-Ar), 6.93 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, H-Ar), 5.87 (s, 1H, CH-N), 5.70 (s, 1H, CH-N), 3.94 (s, 3H, $COOCH_3$), 3.85 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C RMN (175 MHz, $CDCl_3/CS_2$) δ 169.98, 159.84, 152.81, 152.51, 152.18, 147.20, 147.11, 146.72, 146.40, 146.33, 146.31, 146.25, 146.06, 146.04, 145.96, 145.95, 145.62, 145.48, 145.46, 145.42, 145.35, 145.29, 145.25, 145.16, 144.51, 144.42, 144.33, 144.26, 143.16, 143.11, 142.99, 142.72, 142.70, 142.67, 142.35, 142.32, 142.27, 142.23, 142.13, 142.11, 142.07, 141.99, 141.97, 141.73, 141.63, 139.97, 139.83, 139.74, 139.53, 137.54, 137.26, 136.12, 136.03, 135.47, 129.91, 129.84, 129.06, 128.24, 125.31, 120.52, 114.12, 114.05, 78.99, 75.89, 75.66, 73.24, 55.49, 52.87.

Parte experimental

HREM (MALDI-TOF) calculado para $C_{71}H_{14}NO_3$ $[M+H]^+$ 928.09736, encontrado 929.09732.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/hexano 9:1).

HPLC *Buckyprep Waters* 4.6 x 250 mm tolueno/acetonitrilo 45:55 flujo 1 mL/min; $t_R = 4.7$ min; HPLC quiral: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/metanol 95:5, flujo 1.5 mL/min, $t_R = 8.0$ min. isómero(2*R*, 5*R*) y 9.1 min isómero (2*S*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: +396 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero(2*R*, 5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: -396 (c 0.01 CH_2Cl_2) para el isómero (2*S*, 5*S*).

Síntesis de los compuestos (*R*) y (*S*)-7

Una disolución de Boc-glicina (5.7 mmol) en dimetilformamida (30 mL) es activada adicionando sucesivamente un exceso de N,N-diisopropiletilamina (17.1 mmol) y *o*-benzotriazol (8.5 mmol) y se deja agitando durante 10 min. Transcurrido ese tiempo, se añade metil-bencilamina (5.7 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2h. Se elimina el disolvente a presión reducida, se lava con carbonato sódico (2 x 20 mL) y se extrae con diclorometano. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el producto se purificó por columna en gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de diclorometano/metanol 20:1, obteniendo un aceite amarillo.



Rdto: 91% para el isómero (*R*); 90% isómero (*S*)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24-7.19 (m, 5H, H-Ar), 6.76 (s, 1H, NH), 5.39 (s, 1H, NH), 5.01 (q, 1H, $J = 6.0$ Hz, CH), 3.67 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz, CH_2), 1.39 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, CH_3), 1.35 (s, 9H, $(CH_3)_3$).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.73, 155.25, 142.14, 127.58, 126.25, 125.21, 79.04, 48.32, 43.50, 27.27, 19.25.

HREM (MALDI-TOF) calculado para $C_{14}H_{21}N_2O_3$: $[M-H]^-$ 265.56424, encontrado 265.56428

Síntesis de los compuestos (*R*) y (*S*)-8

Una disolución de HCl 2M (6 mmol) se adiciona lentamente al compuesto protegido **7** (3.9 mmol) disuelto en diclorometano y se agita a temperatura ambiente durante 2h, tiempo tras el cual, se observa precipitación de un sólido blanco. Se elimina el disolvente a presión reducida y se centrifuga para finalmente lavarlo con dietiléter y obtener así el clorhidrato.



Rdto: 79% para el isómero (*R*); 83% isómero (*S*)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24–7.22 (m, 3H, H-Ar), 7.20-7.12 (m, 2H, H-Ar), 4.94 (q, 1H, $J = 7.1$ Hz, CH), 3.58 (dd, 2H, $J = 6.2, 15.2$ Hz, CH_2), 1.37 (d, $J = 7.1$ Hz, CH_3).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 181.26, 134.44, 129.64, 128.36, 127.16, 50.61, 41.57, 22.4.

HREM (MALDI-TOF) calculado para $C_{10}H_{14}N_2\text{OCl}$: $[M-H]^-$ 213.07946, encontrado 213.07949.

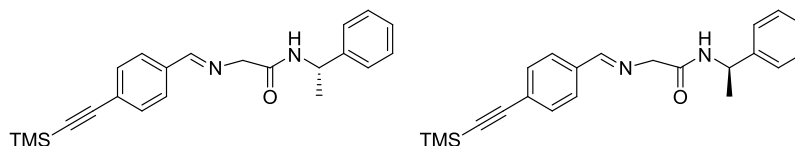
P.F. = 202-204° C.

Síntesis de los compuestos **10** y **11**

A una suspensión de clorhidrato de 2-amino-N-(1-feniletil)acetamida (46.6 mmol), MgSO_4 en exceso y trietilamina (46.6 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL), se adiciona 4-(trimetilsililetil)benzaldehido (42.3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. El crudo se filtrado y lava con

Parte experimental

agua (3x 15 mL), tras lo cual la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica resultante se seca sobre MgSO₄, se filtra y concentra a presión reducida, obteniéndose un aceite de color marrón.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H, CH=N), 7.59 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-Ar), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-Ar), 7.26-7.23 (m, 3H, H-Ar), 7.22-7.14 (m, 2H, H-Ar), 5.16 (q, 1H, *J* = 6.3 Hz, CH), 4.20 (s, 2H, CH₂), 1.46 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, CH₃), 0.19 (s, 9H, Si-CH₃).

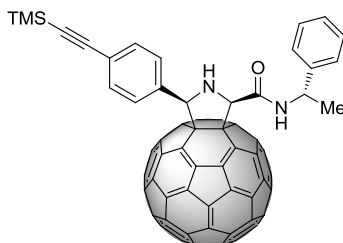
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 169.18, 162.92, 143.33, 135.73, 135.22, 132.44, 128.81, 128.15, 127.44, 126.18, 104.46, 97.24, 63.02, 48.49, 22.27, 0.37.

HREM (MALDI-TOF) calculado para C₂₂H₂₇N₂OSi: [M+H]⁺ 363.18872, encontrado 363.18894.

Síntesis de las fulleropirrolidinas (*S, R, R*)*cis*-12 y (*R, R, R*)*cis*-12

A una disolución de (*2R,5R*)-BPE (0.0028 mmol) y AgOAc (0.0025mmol) en tolueno (7mL) agitada durante 1h a temperatura ambiente, se le adiciona una disolución de [(*S*)-**11** para el caso del isómero (*S, R, R*), o de (*R*)-**10** para el (*R, R, R*)] α -iminoéster (0.028 mmol) en tolueno (1.5 mL). Finalmente, y tras enfriar la mezcla a -15° C, se adiciona el C₆₀ (0.025 mmol). La reacción se agita durante 3h y, posteriormente, se desactiva con una disolución saturada de cloruro de amonio (10 mL). La mezcla se extrae con tolueno (3 x 20 mL), se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía *flash* en gel de sílice, empleando como eluyente diclorometano.

(*S,R,R*)Cis-2-(N-1-feniletilcarbamoil)-5-(p-trimetilsililetinil)fenil pirrolidino [3,4:1,2][60]fullereno [(*S,R,R*)*cis*-12]



^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 7.84 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-Ar), 7.50 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-Ar), 7.24-7.21 (m, 3H, H-Ar), 7.19-7.12 (m, 2H, H-Ar), 5.91 (s, 1H, CH-N), 5.48 (s, 1H, CH-N), 5.33 (q, 1H, $J = 7.3$ Hz, CH), 3.32 (s, 1H, NH), 1.72 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.28 (s, 9H, $\text{CH}_3\text{-Si}$).

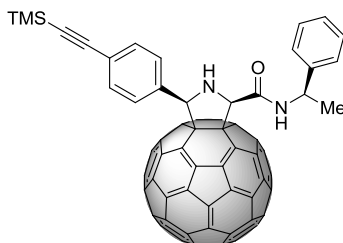
^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 167.28, 152.72, 152.07, 151.91, 151.21, 147.32, 147.31, 147.02, 146.40, 146.36, 146.30, 146.22, 146.19, 146.15, 146.10, 146.07, 146.01, 145.78., 145.66, 145.62, 145.59, 145.56, 145.54, 145.39, 145.37, 145.33, 145.21, 145.16, 144.64, 144.53, 144.50, 144.29, 143.09, 143.05, 142.72, 142.71, 142.70, 142.66, 142.44, 142.28, 142.21, 142.16, 142.06, 142.16, 142.06, 142.03, 141.98, 141.90, 141.73, 141.68, 141.65, 140.17, 140.09, 139.68, 139.66, 136.87, 136.58, 136.00, 135.50, 132.42, 129.14, 129.94, 128.39, 127.54, 126.28, 124.10, 104.84, 95.78, 75.59, 74.59, 73.09, 73.03, 48.56, 21.63, 1.16.

EM (MALDI-TOF) calculado para $\text{C}_{82}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OSi}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1083.18872, encontrado 1083.18859.

HPLC: *BuckyPrep Waters*, tolueno/acetonitrilo 6:4, flujo 1 mL/min, $t_R = 9.6$ min.

Parte experimental

(*R,R,R*)Cis-2-(N-1-feniletilcarbamoil)-5-(p-trimetilsililetinil)fenil pirrolidino [3,4:1,2][60]fullereno [(*R,R,R*)cis-12]



^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 7.81 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-Ar), 7.48 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-Ar), 7.43-7.39 (m, 3H, H-Ar), 7.32-7.34 (m, 2H, H-Ar), 5.91 (s, 1H, CH-N), 5.44 (s, 1H, CH-N), 5.29 (q, 1H, $J = 7.1$ Hz, CH), 3.27 (s, 1H, NH), 1.46 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.28 (s, 9H, $\text{CH}_3\text{-Si}$).

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 166.97, 152.70, 152.09, 152.06, 151.57, 147.34, 147.19, 146.49, 146.41, 146.32, 146.27, 146.17, 146.14, 146.12, 146.03, 145.84, 145.70, 145.67, 145.63, 145.62, 145.56, 145.46, 145.43, 145.36, 145.24, 145.19, 144.72, 144.59, 144.52, 144.34, 143.21, 142.80, 142.77, 142.76, 142.71, 142.49, 142.43, 142.29, 142.26, 142.21, 142.09, 142.05, 142.01, 141.80, 141.68, 140.19, 140.15, 139.76, 139.56, 137.13, 136.54, 136.05, 135.65, 132.43, 129.15, 129.11, 128.44, 128.24, 127.95, 126.62, 124.20, 104.92, 95.86, 75.71, 74.79, 73.31, 73.16, 48.86, 21.23, 1.19.

EM (ESI-FT-ICR) calculado para $\text{C}_{82}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OSi}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1083.18872, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1083.18867.

HPLC: *Buckyprep Waters*, tolueno/acetonitrilo 6:4, flujo 1 mL/min, $t_R = 10.5$ min.

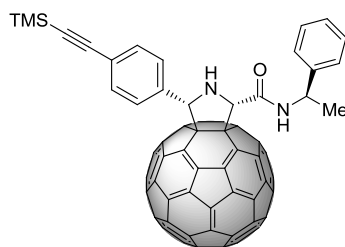
Síntesis de las fulleropirrolidinas (*R, S, S*)cis-12 y (*S, S, S*)cis-12

A una disolución de Fesulphos (0.0028 mmol) y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.0025mmol) en tolueno (7mL) agitada durante 1h a temperatura ambiente, se le adiciona una disolución de [(*S*)-**11** para el caso del isómero (*S, R, R*), o de (*R*)-**10** para el (*R, R, R*)] α -iminoéster (0.028 mmol) en tolueno (1.5 mL).

Parte experimental

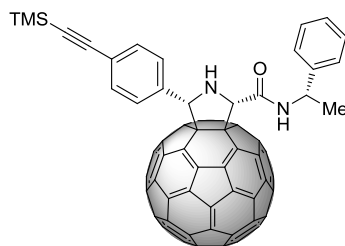
Finalmente, y tras enfriar la mezcla a -15°C , el C_{60} (0.025 mmol) es adicionado. La reacción se agita durante 2h y, posteriormente, se desactiva con una disolución saturada de cloruro de amonio (10 mL). La mezcla se extrae con tolueno (3 x 20 mL), se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía *flash* en gel de sílice, empleando como eluyente diclorometano.

(*R,S,S*)Cis-2-(N-1-feniletilcarbamoil)-5-(p-trimetilsililetinil)fenilpirrolidino [3,4:1,2][60]fullereno [(*R,S,S*)-cis-12]



Idénticas características espectroscópicas a su enantiómero (*S, R, R*), descrito anteriormente.

(*S,S,S*)Cis-2-(N-1-feniletilcarbamoil)-5-(p-trimetilsililetinil)fenilpirrolidino [3,4:1,2][60]fullereno [(*S,S,S*)-cis-12]



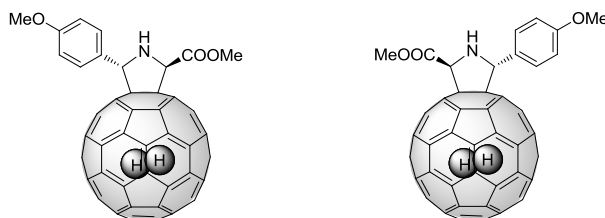
Idénticas características espectroscópicas a su enantiómero (*R, R, R*), descrito anteriormente.

Parte experimental

Síntesis del compuesto $transH_2@-2a$

Siguiendo el procedimiento general de fulleropirrolidinas quirales, se lleva a cabo la síntesis de cada enantiómero, empleando trifluorometanosulfonato de cobre(II) como sal metálica para ambos, y como ligando quiral (*S*)-DTBM-Segphos para el (*2S,5R*)- $transH_2@-2a$, y (*R*)-DTBM-Segphos para el (*2R,5S*)- $transH_2@-2a$.

Trans-2-metoxicarbonil-5-(*p*-metoxifenil) pirrolidino[3,4:1,2]hidrógeno@endo[60]fullereno ($transH_2@-2a$)



1H RMN (500 MHz, 298 K, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, Ar), 6.90 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, Ar), 6.47 (s, 1H, CH-N), 5.77 (s, 1H, CH-N), 3.93 (3H, OCH_3 -Ar), 3.81 (s, 3H, $COOCH_3$), -4.96 (s, 0.6H, $H_2@C_{60}$).

^{13}C RMN: No fue posible obtenerlo debido a la escasa masa de fullereno endoédrico de partida.

HPLC: *BuckyPrep Waters* tolueno/acetonitrilo 9:1, flujo 1 mL/min, $t_R = 4.9$ min; HPLC quiral: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/metanol 97:3, flujo 1 mL/min, $t_R = 15.5$ min. isómero(*2R, 5S*) y 16.7 min isómero (*2S, 5R*).

6.5. Procedimiento general para la síntesis de [70]fulleropirrolidinas mediante cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino sobre C₇₀

a) Procedimiento térmico. Síntesis de fulleropirrolidinas racémicas

El fullereno C₇₀ (0.0028 mmol) y el α -iminoéster (0.035 mmol) se calientan a reflujo de tolueno (15 mL) durante 3h. Tras enfriar la mezcla de reacción, el disolvente se elimina a presión reducida y el producto crudo se purifica por cromatografía *flash* en gel de sílice, empleando como eluyente el indicado en cada caso.

b) Procedimiento catalizado por metales. Síntesis de fulleropirrolidinas quirales

A una disolución del ligando quiral (0.0028 mmol) y la sal metálica (0.0025mmol) en tolueno (7mL) agitada durante 1h a temperatura ambiente, se le adiciona una disolución del α -iminoéster (0.028 mmol) en tolueno (1.5 mL). Finalmente, y tras enfriar la mezcla a la temperatura indicada en cada caso (ver apartado *Resultados y Discusión* de la presente memoria), se adicionan el C₇₀ (0.025 mmol) y, sólo en caso de que sea necesario, una base (0.0051mmol) a la mezcla.

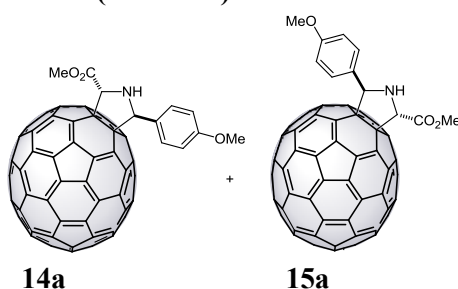
La reacción se agita durante un tiempo variable, después del cual, se desactiva con una disolución saturada de cloruro de amonio (10 mL). La mezcla se extrae con tolueno (3 x 20 mL), se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice, empleando como eluyente el indicado en cada caso. Gran parte de los productos son caracterizados como mezcla enriquecida de los dos regioisómeros.

Parte experimental

Mezcla regioisomérica de:

Trans-2-metoxicarbonil-5-(*p*-metoxifenil)pirrolidino[3,4:8,25][70]fullereno
Regioisómero mayoritario (*trans*-14a).

Trans-2-metoxicarbonil-5-(*p*-metoxifenil)pirrolidino[3,4:25,8][70]fullereno
Regioisómero minoritario (*trans*-15a)



^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 7.80 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar, minor), 7.50 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar, mayor), 7.09 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar, minor), 6.76 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar, mayor), 5.75 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz, CH-N, minor), 5.57 (d, 2H, $J = 3.6$ Hz, CH-N, mayor), 5.46 (s, 1H, CH-N, mayor), 5.05 (s, 1H, CH-N, minor), 4.06 (s, 3H, OCH_3 , mayor), 3.96 (s, 3H, OCH_3 , minor), 3.80 (s, 3H, CO_2CH_3 , minor), 3.75 (s, 3H, CO_2CH_3 , mayor).

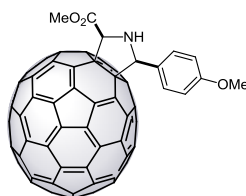
^{13}C RMN (175 MHz, CDCl_3) (mezcla de regioisómeros) δ 172.17, 172.02, 159.89, 159.56, 159.38, 158.74, 156.46, 156.13, 155.78, 155.25, 154.22, 151.55, 151.48, 151.44, 151.33, 151.05, 151.02, 150.86, 150.78, 150.76, 150.74, 150.63, 150.59, 150.50, 150.45, 150.27, 150.15, 149.99, 149.93, 149.85, 149.75, 149.68, 149.59, 149.52, 149.44, 149.37, 149.32, 149.28, 149.25, 149.18, 149.10, 149.08, 148.98, 148.85, 148.71, 147.91, 147.61, 147.50, 147.44, 147.30, 147.20, 147.12, 147.08, 147.02, 146.98, 146.78, 146.49, 146.31, 146.24, 146.04, 145.93, 145.79, 145.77, 145.58, 145.37, 145.15, 143.40, 143.31, 143.26, 143.21, 143.17, 143.10, 142.98, 142.95, 142.91, 141.05, 140.85, 140.73, 140.42, 140.37, 140.20, 140.09, 139.99, 138.05, 137.67, 136.99, 136.92, 133.89, 133.81, 133.74, 133.61, 133.47, 133.19, 133.14, 131.78, 131.60, 131.48, 131.40, 130.44, 129.99, 129.91, 114.40, 113.89, 73.36, 71.22, 70.30, 69.66, 68.54, 67.56, 66.66, 65.50, 55.08, 54.86, 52.27, 51.99.

EM (ESI-FT-ICR) calculado para $\text{C}_{81}\text{H}_{12}\text{NO}_3$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 1046.08227, encontrado: 1046.08232.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC: *5YPE Waters*, tolueno/acetonitrilo 45:55 flujo 0.45 mL/min, $t_R = 71.6$ min para el producto mayoritario y 74.4 min para el minoritario; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/tolueno/metanol 96.5:1.5:2 flujo 0.45 mL/min, $t_R = 79.2$ min para el isómero (2*S*, 5*R*) y 82.0 min isómero (2*R*, 5*S*) del regioisómero mayoritario; $t_R = 84.2$ min isómero (2*S*, 5*R*) y 92.0 min isómero (2*R*, 5*S*) del regioisómero minoritario.

***Cis*-2-metoxicarbonil-5-(*p*-metoxifenil)pirrolidino[3,4:25,8][70]fullereno
Regioisómero mayoritario (*cis*-14a)**



^1H RMN (700 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 7.39 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 6.80 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 4.94 (d, 1H, $J = 16.9$ Hz, CH-N), 4.93 (s, 1H, CH-N), 4.23 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.02 (s, 1H, NH).

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 169.21, 159.64, 159.39, 156.38, 155.52, 154.80, 151.44, 151.41, 151.32, 150.78, 150.71, 150.66, 150.61, 150.46, 150.26, 150.17, 149.74, 149.67, 149.47, 149.28, 149.25, 149.09, 149.05, 148.95, 148.81, 148.72, 147.49, 147.45, 147.11, 147.06, 147.02, 146.98, 146.38, 146.36, 146.18, 145.98, 145.92, 145.84, 143.50, 143.43, 143.37, 143.23, 143.15, 143.08, 142.96, 141.37, 140.62, 140.26, 137.39, 136.93, 133.85, 133.55, 133.46, 133.25, 131.51, 131.38, 131.29, 131.23, 129.13, 128.14, 114.17, 74.43, 74.12, 73.16, 68.39, 54.87, 52.64.

EM (ESI-FT-ICR); calculado para $\text{C}_{81}\text{H}_{12}\text{NO}_3$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 1046.08227, encontrado 1046.08254.

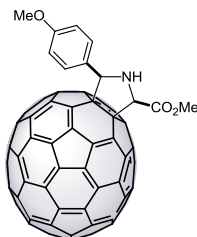
Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC: *5YPE Waters*, tolueno/acetonitrilo 45:55, flujo 0.45 mL/min, $t_R = 87.4$ min, HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-01* hexano/metanol 97.5:2.5, flujo 2.5 mL/min, $t_R = 30.2$ min isómero (2*R*, 5*R*) y 36.5 min isómero(2*S*, 5*S*);

Parte experimental

$[\alpha]_D^{20}$: +625 (c 0.02 CH₂Cl₂) para el isómero (2*R*, 5*R*), $[\alpha]_D^{20}$: -625 (c 0.02 CH₂Cl₂) para el isómero (2*S*, 5*S*).

Cis-2-metoxicarbonil-5-(*p*-metoxifenil)pirrolidino[3,4:8,25][70]fullereno **Regioisómero minoritario (*cis*-15a)**



¹H RMN (700 MHz, CDCl₃/CS₂) δ 7.74 (dd, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-Ar), 7.14 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-Ar), 5.12 (s, 1H, CH-N), 4.81 (s, 1H, CH-N), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, CO₂CH₃).

¹³C_RMN (175 MHz, CDCl₃/CS₂) δ 169.03, 159.98, 158.53, 155.78, 155.21, 153.75, 151.51, 151.47, 151.39, 151.16, 150.98, 150.86, 150.78, 150.68, 150.65, 150.50, 150.44, 149.93, 149.86, 149.84, 149.68, 149.48, 149.41, 149.32, 149.29, 149.22, 149.18, 149.11, 148.86, 148.71, 148.31, 148.17, 147.60, 147.53, 147.24, 147.17, 147.11, 147.07, 146.99, 146.97, 146.52, 146.27, 146.22, 146.11, 145.97, 145.92, 145.87, 145.47, 144.35, 143.69, 143.50, 143.40, 143.32, 143.08, 142.96, 142.88, 140.61, 140.41, 140.32, 140.25, 140.06, 139.92, 138.44, 137.74, 133.78, 133.26, 133.17, 131.58, 131.51, 131.25, 131.16, 129.65, 128.71, 128.44, 114.63, 78.81, 71.69, 71.13, 69.82, 55.14, 52.32.

EM (ESI-FT-ICR); calculado para C₈₁H₁₂NO₃: [M-H]⁻ 1046.08227, encontrado 1046.08247.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC: *SYPE Waters*, tolueno/acetonitrilo 45:55, flujo 0.45 mL/min, *t_R* = 84.5 min; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-01* hexano/metanol 97.5:2.5, flujo 2.5 mL/min, *t_R* = 29.5 min. isómero (2*R*, 5*R*) y 34.1 min. isómero (2*S*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: -870 (c 0.02 CH₂Cl₂) para el isómero (2*R*, 5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: +870 (c 0.02 CH₂Cl₂) para el isómero (2*S*, 5*S*).

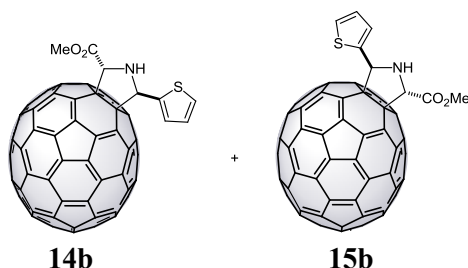
Mezcla regioisomérica de:

Trans-2-metoxicarbonil-5-(2-tienil)pirrolidino[3,4:25,8][70]fullereno

Regioisómero mayoritario (*trans*-14b).

Trans-2- metoxicarbonil -5-(2-tienil)pirrolidino[3,4:8,25][70]fullereno

Regioisómero minoritario (*trans*-15b).



^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 7.72 (dd, 1H, $J = 5.4, 3.4$ Hz, H-Ar, minor), 7.39 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz, H-Ar, minor), 7.55 (dd, 1H, $J = 5.4, 3.3$ Hz, H-Ar, minor), 7.24 (dd, 1H, $J = 5.2, 0.8$ Hz, H-Ar, mayor), 7.16 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz, H-Ar, mayor), 6.93 (dd, 1H, $J = 5.2, 3.6$ Hz, H-Ar, mayor), 6.19 (s, 1H, CH-N, minor), 6.00 (s, 1H, CH-N, mayor), 5.49 (s, 1H, CH-N, mayor), 5.09 (s, 1H, CH-N, minor), 4.09 (s, 3H, CO_2CH_3 , mayor), 3.81 (s, 3H, CO_2CH_3 , minor).

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) (mezcla de regioisómeros) δ 172.39, 172.21, 167.50, 167.45, 158.83, 158.42, 156.20, 155.90, 155.72, 155.18, 154.31, 151.54, 151.45, 151.42, 151.35, 151.33, 150.99, 150.88, 150.86, 150.76, 150.74, 150.69, 150.67, 150.60, 150.59, 150.52, 150.49, 150.47, 150.34, 150.17, 150.11, 149.98, 149.86, 149.84, 149.78, 149.76, 149.66, 149.48, 149.42, 149.38, 149.32, 149.30, 149.27, 149.25, 149.18, 149.11, 149.07, 149.01, 148.80, 148.69, 147.68, 147.56, 147.47, 147.45, 147.43, 147.30, 147.15, 147.13, 147.10, 147.04, 147.01, 146.99, 146.96, 146.82, 146.44, 146.29, 146.25, 146.22, 146.00, 145.91, 145.79, 145.69, 144.93, 144.77, 143.48, 143.46, 143.45, 143.41, 143.33, 143.30, 143.25, 143.18, 143.10, 143.00, 142.98, 142.93, 142.67, 142.20, 141.00, 140.83, 140.66, 140.27, 140.16, 140.08, 140.01, 138.00, 137.71, 137.04, 136.87, 133.86, 133.75, 133.72, 133.65, 133.48, 133.17, 133.12, 131.77, 131.64, 131.50, 131.42, 131.38, 131.31, 131.28, 131.20, 131.16, 130.83, 128.83, 127.37, 127.29, 127.13, 126.68, 126.18, 125.84, 71.39, 70.15, 69.81, 68.05, 67.55, 67.06, 66.72, 65.70, 52.63, 52.30.

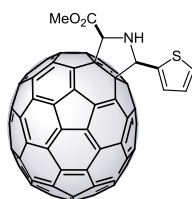
Parte experimental

EM (ESI-FT-ICR): calculado para $C_{78}H_8NO_2S$ $[M-H]^-$ 1022.02812, encontrado 1022.02803.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano);

HPLC: *5YPE Waters*, tolueno/acetonitrilo 6:4, flujo 0.8 mL/min, $t_R = 16.6$ min para el isómero mayoritario y 17.0 para el isómero minoritario; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/tolueno/metanol 96.5:1.5:2 flujo 0.6 mL/min, $t_R = 40.6$ min para el isómero (2*S*, 5*S*) y 44.1 min isómero (2*R*, 5*R*) del regioisómero mayoritario; $t_R = 41.9$ min isómero (2*S*, 5*S*) y 48.4 min isómero (2*R*, 5*R*) del regioisómero minoritario.

***Cis*-2- metoxicarbonil -5-(2-tienil)pirrolidino[3,4:25,8][70]fullereno Regioisómero mayoritario (*cis*-14b)**



1H RMN (700 MHz, $CDCl_3/CS_2$) δ 7.45 (dd, 1H, $J = 3.5, 5.2$ Hz, H-Ar), 7.16 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, H-Ar), 6.97 (dd, 1H, $J = 3.6, 5.2$ Hz, H-Ar), 5.32 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz, CH-N), 4.94 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz, CH-N), 4.23 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.05 (t, 1H, $J = 10.6$ Hz, NH).

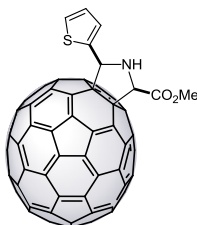
^{13}C RMN (175 MHz, $CDCl_3/CS_2$) δ 168.97, 158.77, 156.27, 155.04, 154.74, 150.70, 150.63, 150.59, 150.40, 150.19, 149.77, 149.72, 149.60, 149.28, 149.26, 149.21, 149.19, 149.07, 148.98, 148.79, 148.72, 148.02, 147.49, 147.46, 147.20, 147.15, 147.09, 147.02, 147.00, 146.50, 146.34, 146.20, 145.95, 145.90, 143.53, 143.49, 143.41, 143.23, 143.20, 143.12, 142.70, 141.35, 140.57, 140.54, 140.12, 139.22, 137.51, 137.12, 133.84, 133.57, 133.42, 133.22, 133.09, 131.61, 131.30, 131.24, 130.62, 127.67, 127.26, 126.97, 125.88, 74.32, 72.97, 70.18, 68.26, 52.74 ppm.

EM (ESI-FT-ICR); calculado para $C_{78}H_8NO_2S$ $[M-H]^-$ 1022.02812, encontrado 1022.02793.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano)

HPLC: *5YPE Waters*, tolueno/acetonitrilo 6:4, flujo 0.8 mL/min, $t_R = 19.7$ min; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-01*, hexano/metanol/tolueno 96:1.6:2.4, flujo 3.2 mL/min, $t_R = 27.8$ min isómero (*2R, 5S*) y 30.4 min isómero(*2S, 5R*); $[\alpha]_D^{20}$: +250 (c 0.02 CH₂Cl₂) para el isómero (*2R, 5S*); $[\alpha]_D^{20}$: -250 (c 0.02 CH₂Cl₂) para el isómero (*2S, 5R*).

Cis-2- metoxicarbonil -5-(2-tienil)pirrolidino[3,4:8,25][70]fullereno
Regioisómero minoritario (*cis-15b*)



¹H RMN (700 MHz, CDCl₃/CS₂) δ 7.58 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz, H-Ar), 7.55 (dd, 1H, $J = 1.1, 5.1$ Hz, H-Ar), 7.31 (dd, 1H, $J = 3.4, 5.1$ Hz, H-Ar), 5.44 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, CH-N), 4.68 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, CH-N), 3.79 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.03 (t, 1H, $J = 10.8$ Hz, NH).

¹³C RMN (175 MHz, CDCl₃/CS₂) δ 168.45, 158.39, 155.84, 155.24, 153.55, 151.51, 151.46, 151.38, 151.08, 151.02, 150.80, 150.76, 150.74, 150.68, 150.66, 150.53, 150.22, 150.03, 149.92, 149.83, 149.69, 149.32, 149.16, 149.11, 148.85, 148.72, 148.09, 148.02, 147.59, 147.50, 147.36, 147.25, 147.07, 146.99, 146.97, 146.26, 146.21, 146.13, 145.98, 145.90, 145.36, 143.83, 143.54, 143.48, 143.40, 143.34, 143.10, 143.04, 142.97, 140.96, 140.43, 140.42, 140.11, 140.06, 139.96, 139.26, 138.47, 137.70, 137.48, 133.78, 133.61, 133.22, 133.14, 132.82, 131.31, 131.26, 131.17, 127.56, 127.39, 126.23, 73.10, 71.79, 71.21, 71.02, 69.69, 52.30.

EM (ESI-FT-ICR); calculado para C₇₈H₈NO₂S [M-H]⁻ 1022.02812, encontrado 1022.02793.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

Parte experimental

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) (mezcla de regioisómeros) δ 178.58, 175.98, 169.80, 169.35, 163.71, 163.41, 162.32, 162.00, 158.80, 158.24, 156.28, 155.66, 154.93, 154.78, 153.55, 151.48, 151.43, 151.39, 151.32, 151.05, 150.96, 150.78, 150.76, 150.73, 150.72, 150.69, 150.62, 150.50, 150.41, 150.24, 150.16, 150.09, 149.93, 149.89, 149.85, 149.78, 149.73, 149.68, 149.53, 149.30, 149.26, 149.20, 149.16, 149.12, 149.07, 149.05, 148.10, 147.55, 147.46, 147.41, 147.21, 147.07, 147.02, 146.94, 146.27, 146.23, 146.20, 146.16, 146.09, 145.99, 145.92, 145.86, 145.65, 143.81, 143.46, 143.43, 143.37, 143.33, 143.31, 143.21, 143.14, 143.08, 142.96, 142.91, 142.65, 141.38, 140.62, 140.47, 140.46, 140.40, 140.10, 140.05, 139.99, 138.43, 137.67, 137.63, 137.11, 133.84, 133.78, 133.60, 133.55, 133.40, 133.23, 133.16, 133.13, 132.65, 132.02, 132.01, 131.60, 131.53, 131.38, 131.30, 131.28, 131.21, 131.14, 130.29, 130.24, 129.79, 129.73, 129.69, 129.09, 128.31, 116.26, 116.13, 115.76, 115.63, 115.53, 75.92, 75.28, 74.00, 73.07, 72.37, 71.12, 70.97, 67.92, 52.99, 52.56.

EM (ESI-FT-ICR); calculado para $\text{C}_{80}\text{H}_9\text{FNO}_2\text{Na}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 1034.06228, encontrado 1034.06448.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC: *5YPE Waters*, tolueno/acetonitrilo 45:55, flujo 0.45 mL/min, t_R = 83.5 min isómero minoritario y 87.3 min isómero mayoritario; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-01* hexano/tolueno/metanol 94:4:2, flujo 0.6 mL/min, t_R = 98.5 min isómero (2*R*, 5*R*) y 108.4 min isómero (2*S*, 5*S*) del regioisómero mayoritario; t_R = 102.1 min isómero (2*R*, 5*R*) y 114.0 min isómero (2*S*, 5*S*) del regioisómero minoritario.

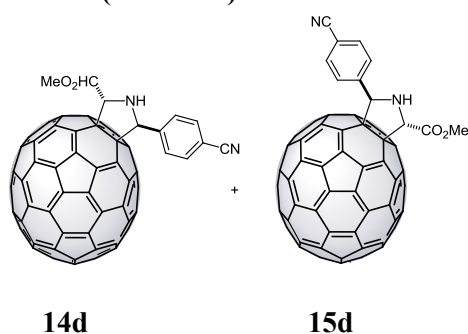
Mezcla regioisomérica de:

Trans-5-(*p*-cianofenil)-2-metoxicarbonilpirrolidino[3,4:25,8][70]fullereno.

Regioisómero mayoritario (*trans*-14d).

Trans-5-(*p*-cianofenil)-2-metoxicarbonilpirrolidino[3,4:8,25][70]fullereno

Regioisómero minoritario (*trans*-15d)



^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 8.12 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H-Ar, minor), 7.92 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H-Ar, minor), 7.77 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H-Ar, mayor), 7.59 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H-Ar, minor), 5.93 (s, 1H, CH-N, minor), 5.73 (s, 1H, CH-N, mayor), 5.51 (s, 1H, CH-N, mayor), 5.01 (s, 1H, CH-N, minor), 4.09 (s, 3H, COOCH_3 , mayor), 3.82 (s, 3H, COOCH_3 , minor), 2.90 (s, 1H, NH, mayor).

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) (mezcla de regioisómeros) δ 172.11, 158.33, 155.87, 155.06, 154.04, 151.44, 151.32, 151.13, 150.94, 150.80, 150.75, 150.72, 150.61, 150.49, 150.18, 149.81, 149.75, 149.60, 149.44, 149.37, 149.33, 149.29, 149.12, 149.00, 148.93, 148.84, 148.70, 147.50, 147.43, 147.12, 147.03, 147.00, 146.99, 146.79, 146.38, 146.10, 146.04, 145.90, 144.75, 143.46, 143.43, 143.40, 143.23, 143.21, 143.03, 140.75, 140.63, 140.22, 139.88, 138.14, 137.25, 133.90, 133.59, 133.41, 132.98, 132.63, 132.12, 131.66, 131.40, 131.35, 131.29, 131.20, 129.58, 129.04, 117.75, 113.04, 71.06, 69.76, 68.89, 65.28, 52.47.

EM (ESI-FT-ICR): calculado para $\text{C}_{81}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 1041.06695; encontrado 1041.06618.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo 99:1).

HPLC *5YPE Waters*, tolueno/acetronitrilo 45:55, flujo 0.42 mL/min, $t_{\text{R}} = 92.3$ min regioisómero mayoritario y 99.4 min. regioisómero minoritario; *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-01* hexano/tolueno/isopropanol 77:20:3, flujo 1mL/min, $t_{\text{R}} = 124.7$ min (*2S*, *5R*)-regioisómero minoritario, 134.4 min (*2S*, *5R*)-

Parte experimental

regioisómero mayoritario, 142.9 min (2*R*, 5*S*)-regioisómero minoritario, 149.9 min (2*R*, 5*S*)-regioisómero mayoritario.

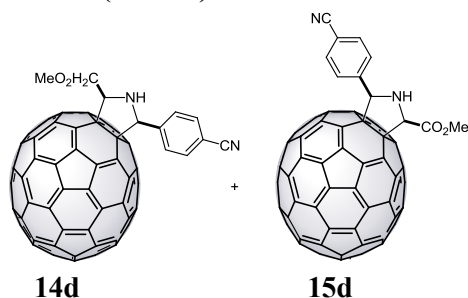
Mezcla regioisomérica de:

***Cis*-5-(*p*-cianofenil)-2-metoxicarbonilpirrolidino[3,4:25,8][70]fullereno**

Regioisómero mayoritario (*cis*-14d).

***Cis*-5-(*p*-cianofenil)-2-metoxicarbonilpirrolidino[3,4:8,25][70]fullereno**

Regioisómero minoritario (*cis*-15d).



^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 8.30 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, H-Ar, minor), 8.20 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, H-Ar, minor), 7.95 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H-Ar, mayor), 7.87 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H-Ar, mayor), 5.47 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, CH-N, minor), 5.31 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, CH-N, mayor), 5.20 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, CH-N, mayor), 5.07 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, CH-N, minor), 4.48 (s, 3H, OCH_3 , mayor), 4.03 (s, 3H, OCH_3 , minor), 3.30 (t, 1H, $J = 9.6$ Hz, NH, mayor).

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) (mezcla de regioisómeros) δ 169.84, 169.38, 158.04, 157.99, 156.16, 155.58, 154.74, 154.07, 153.37, 151.45, 151.42, 151.38, 151.33, 150.95, 150.88, 150.84, 150.74, 150.66, 150.63, 150.60, 150.50, 150.40, 150.22, 150.15, 149.93, 149.83, 149.78, 149.67, 149.59, 149.32, 149.29, 149.24, 149.17, 149.10, 149.05, 149.02, 148.96, 148.78, 148.74, 148.65, 147.50, 147.44, 147.38, 147.18, 147.07, 147.04, 147.00, 146.98, 146.90, 146.19, 146.17, 146.10, 145.98, 145.94, 145.90, 145.87, 145.33, 145.27, 143.46, 143.41, 143.36, 143.32, 143.19, 143.13, 143.11, 143.07, 143.00, 142.95, 142.34, 142.24, 141.53, 141.30, 140.71, 140.50, 140.39, 140.30, 140.21, 139.91, 138.52, 138.46, 138.34, 137.95, 137.55, 137.35, 133.83, 133.79, 133.60, 133.55, 133.34, 133.23, 133.17, 133.02, 132.88, 132.36, 131.59, 131.56, 131.37, 131.31, 131.26, 131.20, 129.35,

Parte experimental

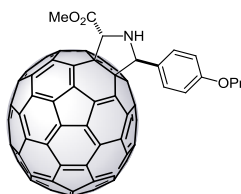
128.98, 128.73, 112.97, 112.72, 75.46, 73.66, 72.53, 71.66, 70.59, 70.38, 68.80, 67.51, 53.23, 52.79.

EM (ESI-FT-ICR): calculado para $C_{81}H_9N_2O_2$ $[M-H]^-$ 1041.06695; encontrado 1041.07108.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo 99:1).

HPLC: *5YPE Waters*, tolueno/acetonitrilo 45:55, flujo 0.42 mL/min, $t_R = 101.7$ min regioisómero minoritario y 102.8 min regioisómero mayoritario; *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-01* hexano/tolueno/isopropanol 75:23:2, flujo 1 mL/min, $t_R = 123.3$ min isómero (2*R*, 5*R*) y 144.9 min isómero (2*S*, 5*S*) del regioisómero mayoritario; $t_R = 120.5$ min isómero (2*R*, 5*R*) y 139.9 min isómero (2*S*, 5*S*) del regioisómero minoritario.

Trans-2-metoxicarbonil-5-(*p*-propoxifenil)pirrolidino[3,4:25,8][70]fullereno **Regioisómero mayoritario (*trans*-14e)**



1H RMN (300 MHz, $CDCl_3/CS_2$) δ 7.47 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 6.79 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-Ar), 5.60 (s, 1H, CH-N), 5.52 (s, 1H, CH-N), 4.06 (s, 3H, $COOCH_3$), 3.86 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, CH_2O), 1.78-1.73(m, 2H, CH_2CH_3), 1.00 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3).

^{13}C RMN (175 MHz, $CDCl_3/CS_2$) δ 171.94, 163.87, 159.41, 159.18, 156.51, 156.15, 154.23, 151.43, 151.33, 151.05, 150.86, 150.78, 150.76, 150.74, 150.63, 150.59, 150.50, 150.15, 149.75, 149.67, 149.59, 149.52, 149.28, 149.25, 149.10, 149.08, 148.98, 148.85, 148.72, 147.50, 147.44, 147.23, 147.14, 147.13, 147.09, 147.03, 146.98, 146.80, 146.51, 146.25, 145.93, 145.76, 145.17, 143.48, 143.46, 143.40, 143.31, 143.22, 143.17, 142.98, 141.07, 140.86, 140.43, 140.11, 137.66, 136.91, 133.89, 133.62, 133.48, 133.16, 131.80, 131.61, 131.40, 131.36, 131.30, 131.25, 131.20, 130.60,

Parte experimental

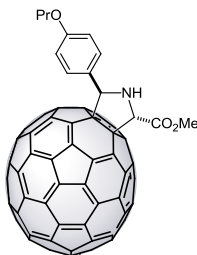
129.96, 129.66, 114.87, 114.74, 73.40, 71.22, 70.34, 69.84, 69.50, 69.28, 68.56, 67.68, 67.55, 65.51, 52.24, 51.95, 23.47, 23.33, 11.54, 11.16.

EM (ESI-FT-ICR): calculado para $C_{83}H_{16}NO_3$ $[M-H]^-$ 1074.11357, encontrado 1074.11325.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC: *5YPE Waters*, tolueno/acetonitrilo 1:1, flujo 0.43 mL/min, $t_R = 56.4$ min; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/metanol 98.5 flujo 0.9 mL/min, $t_R = 33.5$ min. isómero(2*S*, 5*R*) y 42.3 min isómero (2*R*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: +535 (c 0.02 CH_2Cl_2) para el isómero (2*S*,5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: -535 (c 0.02 CH_2Cl_2) para el isómero (2*R*, 5*S*).

***Trans*-2-metoxicarbonil-5-(*p*-propoxifenil)pirrolidino[3,4:8,25][70]fullereno Regioisómero minoritario (*trans*-15e)**



1H RMN (300 MHz, $CDCl_3/CS_2$) δ 7.83 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H-Ar), 7.13 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H-Ar), 5.79 (s, 1H, CH-N), 5.11 (s, 1H, CH-N), 4.08 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, CH_2O), 3.80 (s, 3H, $COOCH_3$), 1.96-1.92 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.13 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_3).

^{13}C RMN (175 MHz, $CDCl_3/CS_2$) δ 171.94, 163.87, 159.41, 159.18, 156.51, 156.15, 154.23, 151.43, 151.33, 151.05, 150.86, 150.78, 150.76, 150.74, 150.63, 150.59, 150.50, 150.15, 149.75, 149.67, 149.59, 149.52, 149.28, 149.25, 149.10, 149.08, 148.98, 148.85, 148.72, 147.50, 147.44, 147.23, 147.14, 147.13, 147.09, 147.03, 146.98, 146.80, 146.51, 146.25, 145.93, 145.76, 145.17, 143.48, 143.46, 143.40, 143.31, 143.22, 143.17, 142.98, 141.07, 140.86, 140.43, 140.11, 137.66, 136.91, 133.89, 133.62, 133.48,

133.16, 131.80, 131.61, 131.40, 131.36, 131.30, 131.25, 131.20, 130.60, 129.96, 129.66, 114.87, 114.74, 73.40, 71.22, 70.34, 69.84, 69.50, 69.28, 68.56, 67.68, 67.55, 65.51, 52.24, 51.95, 23.47, 23.33, 11.54, 11.16.

EM (ESI-FT-ICR): calculado para $C_{83}H_{16}NO_3$ $[M-H]^-$ 1074.11357, encontrado 1074.11346.

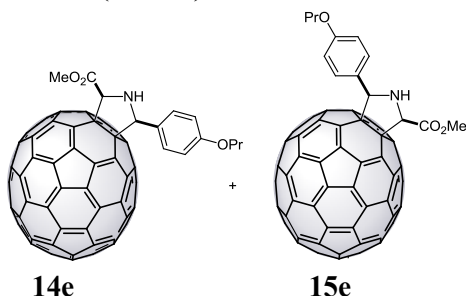
Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC: *5YPE Waters*, tolueno/acetonitrilo 1:1, flujo 0.43 mL/min, t_R = 58.7 min; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/metanol 98.5 flujo 0.9 mL/min, t_R = 31.5 min. isómero (2*S*, 5*R*) y 36.7 min isómero (2*R*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: +610 (c 0.02 CH_2Cl_2) para el isómero (2*S*,5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: -610 (c 0.02 CH_2Cl_2) para el isómero (2*R*, 5*S*).

Mezcla regioisomérica de:

***Cis*-2-metoxicarbonil-5-(*p*-propoxifenil)pirrolidino[3,4:25,8][70]fullereno**
Regioisómero mayoritario (*cis*-14e).

***Cis*-2-metoxicarbonil-5-(*p*-propoxifenil)pirrolidino[3,4:8,25][70]fullereno**
Regioisómero minoritario (*cis*-15e).



1H RMN (300 MHz, $CDCl_3/CS_2$) δ 7.70 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H-Ar, minor), 7.36 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H-Ar, mayor), 7.12 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H-Ar, minor), 6.79 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H-Ar, mayor), 5.10 (d, 1H, J = 8.8 Hz, CH-N, minor), 4.95 (d, 1H, J = 9.3 Hz, CH-N, mayor), 4.93 (d, 1H, J = 9.3 Hz, CH-N, mayor), 4.79 (d, 1H, J = 8.8 Hz, CH-N, minor), 4.23 (s, 3H, OCH_3 , mayor), 4.09 (t, 3H, J = 6.4 Hz, OCH_2 , minor), 3.86 (t, 3H, J = 6.5 Hz, OCH_2 , mayor) 3.78 (s, 3H, OCH_3 , minor), 3.02 (t, 1H, J = 9.1 Hz, NH, mayor), 1.97 (q, 2H, J = 7.1 Hz, CH_2CH_3 , minor), 1.81 (q, 2H, J = 7.0 Hz, CH_2CH_3 , mayor), 1.21 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH_3 , minor), 1.08 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH_3 , mayor).

Parte experimental

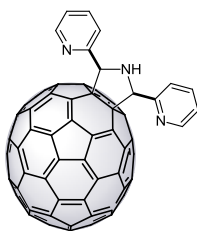
^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) (mezcla de regioisómeros) δ 169.24, 168.84, 159.55, 159.44, 159.26, 158.55, 156.39, 155.76, 155.58, 155.20, 154.81, 153.77, 151.51, 151.47, 151.44, 151.41, 151.32, 151.18, 150.98, 150.88, 150.78, 150.71, 150.66, 150.61, 150.50, 150.45, 150.26, 150.17, 149.93, 149.86, 149.84, 149.74, 149.67, 149.47, 149.43, 149.32, 149.28, 149.25, 149.16, 149.11, 149.09, 149.05, 148.95, 148.81, 148.72, 148.19, 147.61, 147.52, 147.49, 147.45, 147.24, 147.12, 147.07, 147.05, 147.02, 146.99, 146.98, 146.60, 146.51, 146.39, 146.37, 146.28, 146.24, 146.19, 146.11, 145.99, 145.97, 145.92, 145.87, 145.84, 144.42, 143.51, 143.42, 143.37, 143.32, 143.23, 143.15, 143.08, 142.98, 142.88, 141.90, 141.38, 140.64, 140.42, 140.27, 140.08, 139.91, 138.43, 137.74, 137.37, 136.92, 133.85, 133.79, 133.60, 133.55, 133.46, 133.26, 133.17, 131.61, 131.58, 131.51, 131.38, 131.29, 131.26, 131.24, 131.22, 131.16, 129.59, 129.10, 128.48, 127.89, 115.11, 114.61, 76.94, 74.44, 74.17, 73.20, 71.19, 69.56, 69.34, 68.42, 52.64, 52.24, 30.32, 30.29, 23.51, 23.34, 11.32, 11.18.

EM (ESI-FT-ICR): calculado para $\text{C}_{83}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 1074.11357, encontrado 1074.11392.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC: *5YPE Waters*, Tolueno/Acetonitrilo 1:1, flujo 0.43 mL/min, t_R = 71.5 min regioisómero minoritario y 74.3 min regioisómero mayoritario; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-01* Hexano/Tolueno/Metanol 94:4:2, flujo 0.8 mL/min, t_R = 60.8 min isómero (2*R*, 5*R*) y 78.1 min isómero (2*S*, 5*S*) regioisómero minoritario; 63.2 min isómero(2*R*, 5*R*) y 84.2 min isómero (2*S*, 5*S*) regioisómero mayoritario.

***Cis*-2,5-bis(2-piridil)pirrolidino[3,4:25,8][70]fullereno¹⁵⁸**

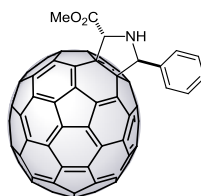


Parte experimental

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, 2H, $J = 4.95$ Hz, H-Ar), 7.87 (d, 2H, $J = 8$ Hz, H-Ar), 7.75 (ddd, 2H, $J = 7.5$ Hz, $J = 5.7$ Hz, $J = 1.7$ Hz H-Ar), 7.30-7.22 (m, 2H, H-Ar), 6.27 (d, 2H, $J = 12.3$ Hz, CH-N), 5.56 (t, 1H, $J = 0.7$ Hz, NH).

EM (ESI-FT-ICR) calculado para $\text{C}_{82}\text{H}_{12}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1038.10257, encontrado 1038.10337.

Trans-5-fenil-2-metoxicarbonilpirrolidino[3,4:25,8][70]fullereno Regioisómero mayoritario (*trans*-14f)



^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 7.59-7.57 (m, 2H, H-Ar), 7.33-7.31 (m, 3H, H-Ar), 5.63 (s, 1H, CH-N), 5.50 (s, 1H, CH-N), 4.08 (s, 3H, COOCH_3).

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 171.98, 159.18, 156.09, 156.51, 156.15, 151.43, 151.33, 150.88, 150.78, 150.74, 150.66, 150.59, 150.50, 150.16, 149.76, 149.69, 149.56, 149.49, 149.26, 149.10, 149.06, 148.98, 148.85, 148.71, 148.02, 147.49, 147.44, 147.15, 1467.00, 146.48, 146.21, 145.95, 145.78, 145.33, 145.11, 143.48, 143.32, 143.22, 142.98, 141.01, 140.82, 140.40, 140.05, 138.13, 138.03, 137.71, 136.98, 133.89, 133.60, 133.42, 133.03, 131.36, 131.29, 131.24, 131.20, 130.83, 129.56, 129.17, 128.58, 128.43, 71.34, 70.68, 69.50, 65.58, 53.80.

HREM (ESI-FT-ICR): calculado para $\text{C}_{80}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 1016.07115, encontrado 1016.07119.

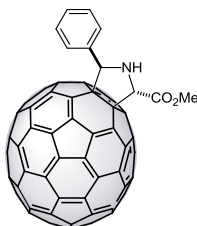
Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC: *5YPE Waters*, hexano/tolueno/acetonitrilo 37:26:37, flujo 1.75 mL/min, $t_R = 57.7$ min; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/metanol 98:2 flujo 0.8 mL/min, $t_R = 24.6$ min. isómero(2*S*, 5*R*) y 26.6 min isómero(2*R*,

Parte experimental

5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: +302 (c 0.02 CH₂Cl₂) para el isómero (2*S*,5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: -302 (c 0.02 CH₂Cl₂) para el (2*R*, 5*S*).

Trans-5-fenil-2-metoxicarbonilpirrolidino[3,4:8,25][70]fullereno **Regioisómero minoritario (*trans*-15f)**



¹H RMN (700 MHz, CDCl₃/CS₂) δ 7.61-7.59 (m, 3H, H-Ar), 7.53-7.51 (m, 2H, H-Ar), 5.82 (s, 1H, CH-N), 5.08 (s, 1H, CH-N), 3.81 (s, 3H, COOCH₃).

¹³C RMN: 171.78, 159.56, 156.89, 156.45, 156.40, 151.55, 151.33, 150.99, 150.72, 150.70, 150.66, 150.59, 150.44, 150.16, 149.79, 149.69, 149.57, 149.46, 149.25, 149.11, 149.09, 148.98, 148.88, 148.73, 148.02, 147.50, 147.41, 147.19, 147.05, 146.41, 146.24, 145.95, 145.78, 145.31, 145.11, 143.45, 143.37, 143.22, 142.96, 140.80, 140.03, 138.19, 138.09, 138.01, 137.48, 134.00, 133.91, 133.40, 133.22, 131.30, 131.24, 131.23, 131.16, 130.80, 129.41, 129.03, 128.41, 128.00, 71.14, 70.58, 69.60, 65.56, 53.82.

HRMS (ESI-FT-ICR): calculado para C₈₀H₁₀NO₂ [M-H]⁻ 1016.07115, encontrado 1016.07114.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC: *5YPE Waters*, hexano/tolueno/acetonitrilo 37:26:37, flujo 1.75 mL/min, t_R = 59.4 min; HPLC quiral: *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/metanol 98:2 flujo 1 mL/min, t_R = 20.2 min. isómero(2*S*, 5*R*) y 23.9 min isómero(2*R*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: +165 (c 0.02 CH₂Cl₂) para el isómero (2*S*,5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: -165 (c 0.02 CH₂Cl₂) para el (2*R*, 5*S*).

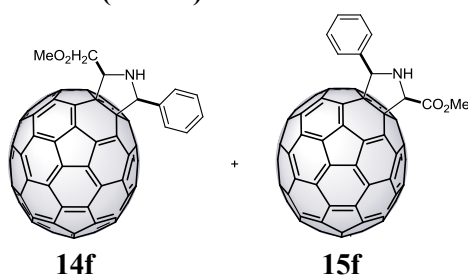
Mezcla regioisomérica de:

***Cis*-5-fenil -2-metoxicarbonilpirrolidino[3,4:25,8][70]fullereno**

Regioisómero mayoritario (*cis*-14f).

***Cis*-5-fenil 2-metoxicarbonilpirrolidino[3,4:8,25][70]fullereno**

Regioisómero minoritario (*cis*-15f).



^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 7.67-7.64 (m, 2H, H-Ar, minor), 7.57 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-Ar, menor), 7.54-7.51 (m, 2H, H-Ar, minor), 7.22-7.18 (m, 2H, H-Ar, mayor), 7.13-7.09 (m, 3H, H-Ar, mayor), 5.82 (s, 1H, CH-N, minor), 5.63 (s, 2H, CH-N, mayor), 5.49 (s, 1H, CH-N, mayor), 4.87 (s, 1H, CH-N, minor), 4.08 (s, 3H, CH_3O , mayor), 4.01 (s, 3H, CH_3O , minor).

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) (mezcla de regioisómeros) δ 171.87, 171.75, 166.50, 164.37, 160.96, 159.17, 157.72, 156.61, 156.21, 156.10, 154.66, 154.22, 153.18, 151.33, 151.07, 150.78, 150.59, 149.68, 149.49, 149.29, 149.26, 149.06, 148.84, 148.72, 147.15, 147.06, 146.98, 145.11, 143.48, 143.41, 143.32, 142.97, 142.64, 141.01, 140.80, 140.43, 140.06, 138.05, 137.73, 137.60, 137.48, 136.99, 136.79, 136.32, 134.03, 133.89, 133.60, 133.42, 133.03, 132.73, 131.36, 131.23, 131.20, 129.67, 128.85, 128.59, 127.99, 72.76, 71.29, 70.65, 69.47, 69.27, 67.63, 65.55, 65.37, 52.56, 52.26.

HRMS (ESI-FT-ICR): calculado para $\text{C}_{80}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 1016.07115, encontrado 1016.07119.

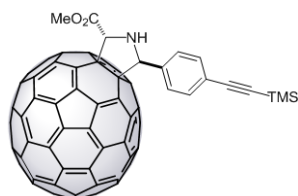
Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC: *5YPE Waters*, hexano/tolueno/acetonitrilo 37:26:37, flujo 1.75 mL/min, $t_{\text{R}} = 62.3$ min para el regioisómero minoritario y 64.7 min para el mayoritario.

Parte experimental

Trans-2-metoxicarbonil-5-[(*p*-trimetilsiletinil)fenil]pirrolidino[3,4:25,8] [70]fullereno.

Regioisómero mayoritario (*trans*-14l)



^1H RMN (700 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H-Ar), 7.32 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H-Ar), 5.64 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz, CH-N), 5.48 (s, 1H, CH-N), 3.81 (s, 3H, CO_2CH_3), 0.25 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 171.98, 158.87, 156.04, 155.83, 154.16, 151.43, 151.31, 151.07, 150.88, 150.77, 150.73, 150.68, 150.58, 150.49, 150.15, 149.75, 149.68, 149.54, 149.29, 149.26, 149.10, 149.01, 148.98, 148.84, 148.70, 147.50, 147.43, 147.15, 147.09, 147.05, 147.02, 146.98, 146.58, 146.46, 146.22, 145.97, 145.80, 144.99, 143.48, 143.44, 143.43, 143.33, 143.21, 143.19, 142.99, 140.94, 140.78, 140.36, 140.04, 138.41, 137.80, 137.07, 133.88, 133.58, 133.41, 133.03, 131.64, 131.40, 131.36, 131.29, 131.26, 131.19, 129.17, 128.46, 105.24, 95.49, 71.15, 70.18, 69.25, 65.45, 52.33, 0.26.

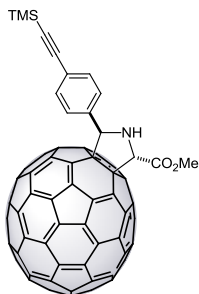
EM (ESI-FT-ICR) calculado para $\text{C}_{85}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 1112.11655, encontrado 1112.11646.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC: *5YPE Waters*, Tolueno/Acetonitrilo 45:55, flujo 0.6 mL/min, $t_R = 59.9$ min; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* Hexano/Metanol 98.5 flujo 0.9 mL/min, $t_R = 24.7$ min isómero(2*S*, 5*R*) y 26.6 min isómero (2*R*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: +185 (c 0.03 CH_2Cl_2) para el isómero (2*S*,5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: -185 (c 0.03 CH_2Cl_2) para el isómero (2*R*, 5*S*).

**Trans-2-metoxicarbonil-5-[(p-trimetilsiletinil)fenil]pirrolidino[3,4:8,25]
[70]fullereno.**

Regioisómero minoritario (*trans*-15I)



^1H RMN (700 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H-Ar), 7.53 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H-Ar), 5.84 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz, CH-N), 5.07 (s, 1H, CH-N), 4.07 (s, 3H, CO_2CH_3), 0.36 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 172.98, 158.49, 156.30, 155.64, 154.91, 151.54, 151.41, 151.04, 150.72, 150.59, 150.43, 150.59, 150.43, 150.28, 149.99, 149.93, 149.33, 149.27, 149.25, 149.17, 149.05, 148.83, 148.71, 147.57, 147.49, 147.02, 146.95, 146.30, 146.06, 146.02, 145.57, 144.77, 143.46, 143.44, 143.34, 143.26, 143.10, 143.00, 140.79, 140.16, 136.93, 133.73, 133.20, 131.78, 131.49, 131.29, 131.18, 129.15, 128.44, 128.40, 105.25, 95.40, 73.34, 68.24, 67.53, 66.55, 52.07, 0.27.

EM (ESI-FT-ICR) calculado para $\text{C}_{85}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Si}$ [M-H] $^-$ 1112.11655 encontrado 1112.11664.

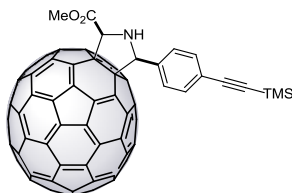
Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC: *SYPE Waters*, tolueno/acetonitrilo 45:55, flujo 0.6 mL/min, $t_R = 62.1$ min; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* hexano/metanol 98.5 flujo 0.9 mL/min, $t_R = 20.2$ min isómero(2*S*, 5*R*) y 24.0 min isómero (2*R*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: +209 (c 0.03 CH_2Cl_2) para el isómero (2*S*,5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: -209 (c 0.03 CH_2Cl_2) para el isómero (2*R*, 5*S*).

Parte experimental

Cis-2-metoxicarbonil-5-[(*p*-trimetilsiletinil)fenil]pirrolidino[3,4:25,8] [70]fullereno.

Regioisómero mayoritario (*cis*-14I)



^1H RMN (700 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H-Ar), 7.35 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H-Ar), 4.98 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, CH-N), 4.93 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, CH-N), 4.21 (s, 3H, CO_2CH_3), 0.24 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 169.05, 158.86, 156.31, 154.86, 154.74, 151.43, 151.39, 151.30, 150.81, 150.78, 150.72, 150.70, 150.66, 150.61, 150.47, 150.26, 150.17, 149.75, 149.67, 149.52, 149.30, 149.26, 149.21, 149.11, 149.06, 148.95, 148.80, 148.71, 148.02, 147.49, 147.45, 147.12, 147.08, 147.03, 146.98, 143.51, 143.48, 143.46, 143.40, 143.22, 143.18, 143.10, 142.74, 141.33, 140.57, 140.19, 137.58, 137.12, 136.39, 133.84, 133.53, 133.39, 133.15, 132.26, 131.55, 131.38, 131.29, 131.26, 131.22, 127.81, 124.06, 104.80, 95.96, 74.33, 73.95, 72.77, 68.20, 52.67, 0.21.

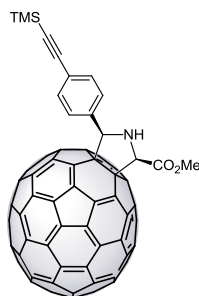
EM (ESI-FT-ICR) calculado para $\text{C}_{85}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M-H}]^-$ 1112.11655, encontrado 1112.11623.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano).

HPLC: *5YPE Waters*, tolueno/acetonitrilo 45:55, flujo 0.6 mL/min, $t_R = 70.0$ min; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-01* hexano/metanol 97.5:2.5 flujo 2 mL/min, $t_R = 13.0$ min isómero(2*R*, 5*R*) y 16.0 min isómero (2*S*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: +325 (c 0.03 CH_2Cl_2) para el isómero (2*R*,5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: -325 (c 0.03 CH_2Cl_2) para el isómero (2*S*, 5*S*).

**Cis-2-metoxicarbonil-5-[(*p*-trimetilsililetinil)fenil]pirrolidino[3,4:8,25]
[70]fullereno.**

Regioisómero minoritario (*cis*-15I)



^1H RMN (700 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H-Ar), 7.70 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H-Ar), 5.15 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, CH-N), 4.80 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, CH-N), 3.79 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.05 (t, $J = 10.5$ Hz, NH), 0.24 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C RMN (175 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$) δ 168.56, 158.48, 156.40, 156.22, 155.67, 154.48, 153.55, 153.35, 151.49, 151.45, 151.36, 151.07, 151.01, 150.77, 150.73, 150.69, 150.56, 150.47, 150.11, 150.02, 149.91, 149.88, 149.84, 149.69, 149.51, 149.33, 149.30, 149.18, 149.13, 149.09, 148.85, 148.71, 148.10, 148.02, 147.59, 147.51, 147.36, 147.23, 147.04, 146.98, 146.27, 146.23, 146.15, 146.08, 145.96, 145.91, 145.33, 138.39, 137.72, 137.67, 137.47, 137.39, 137.02, 133.79, 133.60, 133.25, 133.18, 131.28, 131.26, 129.17, 124.29, 76.77, 71.45, 71.07, 69.72, 52.29, 0.34.

EM (ESI-FT-ICR) calculado para $\text{C}_{85}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Si}$ [M-H] $^-$ 1112.11655, encontrado 1112.11685.

Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano)

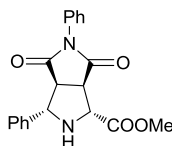
HPLC: *5YPE Waters*, tolueno/acetonitrilo 45:55, flujo 0.6 mL/min, $t_R = 66.6$ min; HPLC quiral *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-01* hexano/metanol 97.5:2.5 flujo 2 mL/min, $t_R = 12.1$ min isómero(2*R*, 5*R*) y 14.9 min isómero (2*S*, 5*S*); $[\alpha]_D^{20}$: +489 (c 0.03 CH_2Cl_2) para el isómero (2*R*,5*R*); $[\alpha]_D^{20}$: -489 (c 0.03 CH_2Cl_2) para el isómero (2*S*, 5*S*).

6.6. Procedimiento general para la síntesis de aductos mediante cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino sobre olefinas activadas

6.6.1. Síntesis de *exo* aductos

Una disolución de DTBM-Segphos (0.0028 mmol) y trifluorometanosulfonato de cobre (II) (0.0025mmol) en tolueno (5mL) se agita durante 30 min a temperatura ambiente, observando que la disolución se torna azulada. Entonces, se adiciona una disolución del α -iminoéster (0.028 mmol) en tolueno (1 mL) observándose coloración amarillenta. Finalmente, la olefina (0.028 mmol) y por último trietilamina (0.0051mmol) se añaden a la mezcla. La reacción se agita durante toda la noche, para posteriormente ser desactivada con una disolución saturada de cloruro de amonio (10 mL). La mezcla se extrae con tolueno (3 x 20 mL), se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice, empleando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo.

(1*R*,3*S*,3*aS*,6*aR*)-3,5-difenil-1-metoxicarbonil-4,6-dioxo-octahidropirrol [3,4-*c*]pirrol (*exo*-17a)¹²⁰



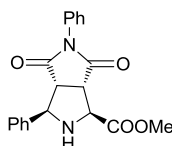
Siguiendo el procedimiento general, fue sintetizado adicionando 0.028 mmol de (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo a una disolución de (*R*)-DTBM-Segphos (0.0028 mmol) y trifluorometanosulfonato de cobre (II) (0.0025 mmol) en 5mL de tolueno. Se añaden *N*-fenilmaleimida (0.028 mmol) y trietilamina (0.0051 mmol) para dejar agitando toda la noche. El crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando como mezcla eluyente hexano/acetato de etilo 1:1.

Parte experimental

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.29 (m, 10H, H-Ar), 4.65 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, CH), 4.21 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, CH), 4.07 (dd, $J = 4.2, 9.0$ Hz, 1H, CH), 3.65 (s, 3H, COOCH_3), 3.63 (dd, $J = 5.0$ and 9.0 Hz, 1H, CH), 2.71 (a, 1H, NH).

HPLC *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* 4,6 x 250 mm hexano/isopropanol 1:1 flujo 2 mL/min, $t_r = 21.8$ min.

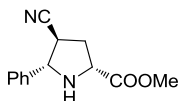
(1*S*,3*R*,3*aR*,6*aS*)-3,5-difenil-1-metoxicarbonil-4,6-dioxo-octahidropirrol [3,4-*c*]pirrol (*exo*-17*a*)¹²⁰



Se sigue el procedimiento análogo al empleado en el producto anterior, pero utilizando (*S*)-DTBM-Segphos como ligando quiral.

HPLC *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* 4,6 x 250 mm hexano/isopropanol 1:1 flujo 2 mL/min, $t_r = 15.4$ min.

(2*R*, 4*S*, 5*S*)-4-ciano-5-fenil-2-metoxicarbonilpirrolidina (*exo*-17*b*)¹²⁴



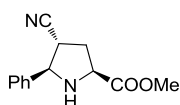
Siguiendo el procedimiento general, fue sintetizado adicionando 0.028 mmol de (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo a una disolución de (*R*)-DTBM-Segphos (0.0028 mmol) y trifluorometanosulfonato de cobre (II) (0.0025 mmol) en 5 mL de tolueno. Se añaden acrilonitrilo (0.028 mmol) y trietilamina (0.0051 mmol) para dejar agitando toda la noche. El crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando como mezcla eluyente hexano/acetato de etilo 3:1.

Parte experimental

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.34 (m, 3H, H-Ar), 7.24 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-Ar), 4.41 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.88 (dd, 1H, $J = 5.7, 8.8$ Hz), 3.63 (s, 3H, COOCH_3), 2.88 (q, 1H, $J = 9.0$ Hz), 2.62 (a, 1H).

HPLC quiral: *Daicel Chiralpak IA* 4,6 x 250 mm hexano/isopropanol 97:3 flujo 0.6 mL/min, $t_r = 52.5$ min.

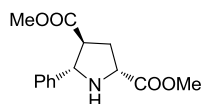
(2*S*, 4*R*, 5*R*)- 4-ciano-5-fenil-2-metoxicarbonilpirrolidina (*exo*-17b) ¹²⁴



Se sigue el procedimiento análogo al empleado en el producto anterior, pero utilizando (*S*)-DTBM-Segphos como ligando quiral.

HPLC quiral: *Daicel Chiralpak IA* 4,6 x 250 mm hexano/isopropanol 97:3 flujo 0.6 mL/min, $t_r = 66.3$ min.

(2*R*,4*S*,5*S*)- 5-fenil-2,4-bis(metoxicarbonil)pirrolidina (*exo*-17c) ¹²⁴



Siguiendo el procedimiento general, fue sintetizado adicionando 0.028 mmol de (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo a una disolución de (*R*)-DTBM-Segphos (0.0028 mmol) y trifluorometanosulfonato de cobre (II) (0.0025 mmol) en 5mL de tolueno. Se añaden metilmetacrilato (0.028 mmol) y trietilamina (0.0051 mmol) para dejar agitando toda la noche. El crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando como mezcla eluyente hexano/acetato de etilo 4:1.

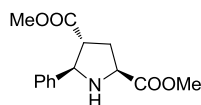
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-Ar), 7.35-7.37 (m, 3H, H-Ar), 4.41 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, CH), 4.04 (dd, 1H, $J = 5.7, 8.8$ Hz, CH),

Parte experimental

3.78 (s, 3H, COOCH₃), 3.63 (s, 3H, COOCH₃), 2.92 (q, 1H, *J* = 9.0 Hz, CH), 2.62 (a, 1H, NH), 2.52 (td, 1H, *J* = 8.6, 13.6 Hz, CH), 2.38 (m, 1H, CH) ppm.

HPLC *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* 4,6 x 250 mm hexano/isopropanol 70:30 flujo 0.65 mL/min, *tr* = 17.1 min.

(2*S*, 4*R*, 5*R*) 5-fenil-2,4-bis(metoxicarbonil)pirrolidina (*exo*-17c) ¹²⁴



Se sigue el procedimiento análogo al empleado en el producto anterior, pero utilizando (*S*)-DTBM-Segphos como ligando quiral.

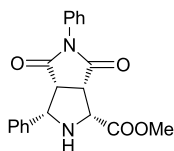
HPLC *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* 4,6 x 250 mm hexano/isopropanol 70:30 flujo 0.65 mL/min, *tr* = 13.9 min.

6.6.2. Síntesis de *endo* aductos.

Una disolución de BPE (0.0028 mmol) y acetato de plata (I) (0.0025mmol) en THF (5mL) se agita durante 1h a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona una disolución del α -iminoéster (0.028 mmol) en THF (1 mL) y se deja agitar durante 5 min. Finalmente, y tras enfriar la mezcla a la temperatura indicada en cada caso, se añade la olefina correspondiente (0.028 mmol) a la mezcla. La reacción se agita durante toda la noche para, posteriormente, ser desactivada con una disolución saturada de cloruro de amonio (10 mL). La mezcla se extrae con tolueno (3 x 20 mL), se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice, empleando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo.

Parte experimental

(1*R*,3*S*,3*R*,6*aS*)-3,5-difenil-1-metoxicarbonil-4,6-dioxo-octahidropirrol [3,4-*c*]pirrol (*endo*-17*a*)¹²³

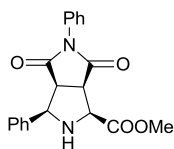


Seguendo el procedimiento general, fue sintetizado adicionando 0.028 mmol de (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo a una disolución de (2*R*,5*R*)-BPE (0.0028 mmol) y acetato de plata (0.0025 mmol) en 5mL de THF. La mezcla se enfría a -30° C y se añade *N*-fenilmaleimida (0.028 mmol) para dejar agitando toda la noche. El crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando como mezcla eluyente hexano/acetato de etilo 1:1.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 7.50-7.32 (m, 8H, H-Ar), 7.17-7.12 (m, 2H, H-Ar), 4.63 (dd, 1H, *J* = 8.6, 5.1 Hz, CH), 4.16 (dd, 1H, *J* = 6.5, 5.1 Hz, CH), 3.88 (s, 3H, COOCH₃), 3.78-3.71 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz), 2.55-2.50 (m, 1H, NH).

HPLC *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* 4,6 x 250 mm hexano/isopropanol 1:1 flujo 2 mL/min, tr = 11.0 min.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3,5-difenil-1-metoxicarbonil-4,6-dioxo-octahidropirrol [3,4-*c*]pirrol (*endo*-17*a*)¹²³

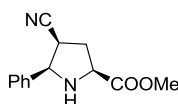


Procedimiento análogo al empleado en el producto anterior, pero empleando como ligando quiral (2*S*,5*S*)-BPE. También se puede sintetizar adicionando 0.028 mmol de metil(*E*)-*N*-(fenilmetilén)glicinato a una solución de Fesulphos (0.0028 mmol) y acetato de cobre(II) (0.0025 mmol) en 3mL de THF.

Parte experimental

HPLC *Pirkle Covalent (R,R) Whelk-02* 4,6 x 250 mm hexano/isopropanol 1:1
flujo 2 mL/min, $t_r = 20.2$ min

(2*S*, 4*S*, 5*R*)- 4-ciano-5-fenil-2-metoxicarbonilpirrolidina (endo-17b)¹⁵⁹

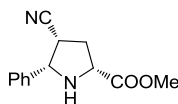


Siguiendo el procedimiento general, fue sintetizado adicionando 0.028 mmol de (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo a una disolución de (2*S*,5*S*)-BPE (0.0028 mmol) y acetato de plata (0.0025 mmol) en 5mL de THF. La mezcla se enfría a -40°C y se añade acrilonitrilo (0.028 mmol) para dejar agitando toda la noche. El crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando como mezcla eluyente hexano/acetato de etilo 3:1.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.5–7.3 (m, 5H, H-Ar), 4.31 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, CH), 4.02 (dd, 1H, $J = 8.0, 6.0$ Hz, CH), 3.72 (s, 3H, COOCH_3), 2.9-2.3 (m, 4H).

HPLC quiral: *Daicel Chiralpak IA* 4,6 x 250 mm hexano/isopropanol 97:3
flujo 0.6 mL/min, $t_r = 35.7$ min.

(2*R*, 4*R*, 5*S*)- 4-ciano-5-fenil-2-metoxicarbonilpirrolidina (endo-17b)¹⁵⁹



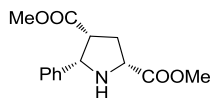
Procedimiento análogo al empleado en el producto anterior, pero empleando como ligando quiral (2*R*,5*R*)-BPE.

HPLC quiral: *Daicel Chiralpak IA* 4,6 x 250 mm hexano/isopropanol 97:3
flujo 0.6 mL/min, $t_r = 39.5$ min.

¹⁵⁹ O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Yoshioka, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1383.

Parte experimental

(2*R*,4*R*,5*S*)- 5-fenil-2,4-bis(metoxicarbonil)pirrolidina (*endo*-17c) ¹²³

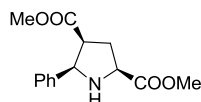


Siguiendo el procedimiento general, fue sintetizado adicionando 0.028 mmol de (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo a una disolución de (2*R*,5*R*)-BPE (0.0028 mmol) y acetato de plata (0.0025 mmol) en 5mL de THF. La mezcla se enfría a -50° C y se añade acrilonitrilo (0.028 mmol) para dejar agitando toda la noche. El crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando como mezcla eluyente hexano/acetato de etilo 3:1.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 7.36-7.32 (m, 3H, H-Ar), 7.29-7.27 (m, 2H, H-Ar), 4.59 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, CH), 4.04 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, CH), 3.85 (s, 3H, COOCH₃), 3.35 (q, 1H, *J* = 7.2 Hz), 3.25 (s, 3H, COOCH₃), 2.47-2.45 (m, 2H, CH₂), 1.27 (a, 1H, NH).

HPLC: *Daicel Chiralpak IA* 4,6 x 250 mm hexano/isopropanol 95:5 flujo 1.5 mL/min, tr = 14.4 min

(2*S*,4*S*,5*R*)- 5-fenil-2,4-bis(metoxicarbonil)pirrolidina (*endo*-17c) ¹²³



Procedimiento análogo al empleado en el producto anterior, pero empleando (2*S*,5*S*)-BPE como ligando quiral. También se puede sintetizar adicionando 0.028 mmol de (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo a una solución de Fesulphos (0.0028 mmol) y acetato de cobre(II) (0.0025 mmol) en 3mL de THF a -65° C.

HPLC: *Daicel Chiralpak IA* 4,6 x 250 mm hexano/isopropanol 95:5 flujo 1.5 mL/min, tr = 16.8 min.

BIBLIOGRAFÍA

7. Bibliografía

1. H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brien, R. F. Curl, R. E. Smalley, *Nature*, **1985**, 318, 162.
- 2.(a) D. M. Guldi, N. Martín, Eds., *Fullerenes: From Synthesis to Optoelectronic Properties*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Holanda, **2002**; (b) S. Reich, C. Thomsen, J. Maulzscg, *Carbon Nanotubes: Basic Concepts and Physical Properties*, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2004**; (c) A. Hirsch, M. Brettreich, *The Chemistry of Fullerene*, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2005**.
3. (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.
4. W. Krätschmer, L. D. Lamb, K. Fostiropoulos, D. Huffman, *Nature*, **1990**, 347, 354.
5. (a) Descubrimiento de nanotubos de carbono de pared múltiple: Iijima, S. *Nature*, **1991**, 354, 56. Descubrimiento de nanotubos de carbono de pared sencilla: (b) S. Iijima, T. Ichihashi, *Nature*, **1993**, 363, 603; (c) D. S. Bethune, C. H. Klang, M. S. de Vries, G. Gorman, R. Savoy, J. Vasquez, R. Beyers, *Nature*, **1993**, 363, 605.
6. (a) K. S. Novoselov, A. K. Geim, S. V. Morozov, D. Jiang, Y. Zhang, S. V. Dubonos, I. V. Grigorieva, A. A. Firsov, *Science*, **2004**, 306, 666; (b) A. K. Geim, K. S. Novoselov, *Nature Materials*, **2007**, 6, 183.
7. Para una revisión sobre las nanoformas de carbono, véase: J. L. Delgado, M. A. Herranz, N. Martín, *J. Mater. Chem.*, **2008**, 18, 1417.
8. C. Li, H. Yip, A. Jen., *J. Mat.Chem.*, **2012**, 22, 4161.
9. (a) A. Vasella, P. Ulmann, C. A. A. WaldRaff, F. Diederich, C. Thilgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, 31, 1388; (b) M. Maggini, G. Scorrano, M. Prato, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 9798; (c) M. Prato, M. Maggini, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, 31, 519.

Bibliografía

10. N. Martín, *Chem. Commun.*, **2006**, 2093.
11. R. Ettl, I. Chao, F. Diederich, R. L. Whetten, *Nature*, **1991**, 353, 149.
12. A. Kraszewska, P. Rivera-Fuentes, C. Thilgen, F. Diederich, *New J. Chem.*, **2009**, 33, 386.
13. (a) T. Nishimura, K. Tsuchiya, S., K. Maeda, E., Y. Nakamura, J. Nishimura, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 11711; (b) S. Ohsawa, K. Maeda, E. Yashima, *Macromolecules*, **2007**, 40, 9244.
14. (a) S. H. Friedman, P.S. Ganapathi, Y. Rubin, G.L. Kenyon, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 2424; (b) S. Marchesan, T. Da Ros, G. Spalluto, J. Balzarini, M. Prato, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 3615.
15. R. C. Haddon, *Science*, **1993**, 261, 1545.
16. (a) F. Langa, J.-F. Nierengarten Eds., *Fullerenes. Principles and Applications*, RSC, Cambridge, Reino Unido, **2011**; (b) N. Martín, F. Giacalone, Eds., *Fullerene Polymers. Synthesis, Properties and Applications*, Wiley-VCH, **2009**; (c) N. Martín, J. F. Nierengarten, Eds., *Supramolecular Chemistry of Fullerenes and Carbon Nanotubes*, Wiley-VCH, **2012**.
17. H.W. Kroto, *Nature*, **1987**, 329, 529.
18. T. G. Schmalz, W. A. Seitz, D. J. Klein, G. E. Hite, *Chem. Phys. Lett.*, **1986**, 130, 203.
19. N. Martín, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 5431.
20. C. Bingel, *Chem. Ber.*, **1993**, 126, 1957.
21. T. S. Fabre, W. D. Treleaven, T. D. McCarley, C. L. Newton, R. M. Landry, M. C. Saraiva, R. M. Strongin, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 3522.
22. N. Dragoie, H. Shimotani, J. Wang, M. Iwaya, A. de Bettencourt-Días, A. Balch, K. Kitazawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 1294

23. T. Ohno, N. Martin, B. Knight, F. Wudl, T. Suzuki, H. Yu, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1306.
24. M. H. Hall, H. Lu, and P. B. Shevlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 1349.
25. (a) F. Diederich, L. Isaacs, D. Philp, *Chem. Soc. Rev.*, **1994**, 243; (b) F. Wudl, *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, 157; (c) R. A. J. Janssen, J. C. Hummelen, F. Wudl, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 544.
26. D. I. Schuster, J. Cao, N. Kaprinidis, Y. Wu, A. W. Jensen, Q. Lu, H. Wang, S. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 5639.
27. G. Vassilikogiannakis, M. Orfanopoulos, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3392.
28. A. W. Jensen, A. Khong, M. Saunders, S. R. Wilson, D. L. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 7303.
29. R. Bernstein, C. S. Foote, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7051.
30. Para una revisión de la reacción de Diels-Alder en química de fullerenos, véase: N. Martín, J. L. Segura, F. Wudl, "New Concepts in Diels-Alder Cycloadditions to Fullerenes" en *Fullerenes: From Synthesis to Optoelectronic Properties*, Capítulo 3, D. M. Guldi, N. Martín, Eds., Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Holanda, **2002**.
31. J. L. Segura, N. Martín, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 3199.
32. E. Beer, M. Feuerer, A. Knorr, A. Mirlach, J. Daub, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1087.
33. A. Padwa, Ed., *1,3-dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley-Interscience, Nueva York, **1984**.
34. S. Bosi, T. Da Ros, G. Spalluto, M. Prato, *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, *38*, 913

Bibliografía

35. G.L. Marconi, T. Da Ros, S. Castellano, G. Stefancich, I. Bonin, S. Miertus, M. Prato, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3955.
36. (a) T. Da Ros, G. Spalluto, A. Boutorine, M. Prato, *Aust. J. Chem.*, **2001**, 54, 223; (b) M. Bergamin, T. Da Ros, G. Spalluto, A. Boutorine, M. Prato, *Chem. Commun.*, **2001**, 17; (c) T. Da Ros, M. Bergamin, E. Vázquez, G. Spalluto, B. Baiti, S. Moro, A. Boutorine, M. Prato, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 405
37. (a) M. Maggini, G. Scorrano, A. Bianco, C. Toniolo, R. P. Sijbesma, F. Wudl, M. Prato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1994**, 305; (b) A. Bianco, T. Da Ros, M. Prato, C. Toniolo, *J. Pept. Sci.*, **2001**, 7, 346; (c) F. Pellarini, D. Pantarotto, T. Da Ros, M. Ros, A. Giangaspero, A. Tossi, M. Prato, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 1845; (d) D. Pantarotto, A. Bianco, F. Pellarini, A. Tossi, A. Giangaspero, I. Zelezetsky, J.-P. Griand, M. Prato, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 12543.
38. V. Tomberli, T. Da Ros, S. Bosi, M. Prato, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 1845.
39. T. Da Ros, M. Prato, F. Novello, M. Maggini, E. Banfi, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 9070.
40. (a) S. Bosi, T. Da Ros, S. Castellano, E. Banfi, M. Prato, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 1043; (b) K. Kordartos, T. Da Ros, S. Bosi, E. Vázquez, M. Bergamin, C. Cusan, F. Pellarini, V. Tomberli, B. Baiti, D. Pantarotto, V. Georgakilas, G. Spalluto, M. Prato, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4915.
41. (a) F. D'Souza, G. R. Deviprasad, M. S. Rahman, J. P. Choi, *Inorg. Chem.*, **1999**, 38, 2157; (b) F. D'Souza, G. R. Deviprasad, M. E. El-Khouly, O. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 5277; (c) G. de la Torre, F. Giacalone, J. L. Segura, N. Martín, D. M. Guldi, *Chem. Eur. J.*, **2005**, 11, 1267; (d) L. Sánchez, M. Sierra, N. Martín, J. Myles, T. J. Dale, Jr, J. Rebek, W. Seitz, D. M. Guldi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 4637.
42. (a) J. L. Segura, E. Priego, N. Martín, C. Luo, D. M. Guldi, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 4021; (b) N. Martín, L. Sánchez, D. M. Guldi, *Chem. Commun.*, **2000**,

113; (c) M. Segura, L. Sánchez, N. Martín, J. De Mendoza, D. M. Guldi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 557; (d) S. González, N. Martín, J. De Mendoza, D. Guldi, *Chem. Eur. J.*, **2003**; *9*, 2457; (e) F. Giacalone, J. L. Segura, N. Martín, D. M. Guldi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5340; (f) F. Giacalone, J. L. Segura, N. Martín, J. Ramey, D. M. Guldi, *Chem Eur. J.*, **2005**, *11*, 4819.

43. (a) J. L. Segura, N. Martín, *Tetrahedron Lett.* , **1999**, *40*, 2555; (b) J. L. Segura, N. Martín, R. Gómez, C. P. Luo, D. M. Guldi, *Chem. Commun.*, **2000**, 701; (c) T. Gu, J.-F. Nierengarten, *Tetrahedron Lett*, **2001**, *42*, 3175; (d) D. M. Guldi, C. P. Luo, A. Swartz, R. Gómez, J. L. Segura, N. Martín, C. Brabec, N. S. Sariciftci, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1141; (e) D. M. Guldi, A. Swartz, C. Luo, R. Gómez, J. L. Segura, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10875; (g) C. Atienza, N. Martin, M. Wielopolski, N. Haworth, T. Clark, D. M. Guldi, *Chem. Commun.*, **2006**, 3202.

44. M. Maggini, A. Dono, G. Scorrano, M. Prato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 845.

45. C. Atienza, G. Fernández, L. Sánchez, N. Martín, I. S. Dantas, M. M. Wienk, R. A. J. Janssen, G. M. A. Raman, D. M. Guldi, *Chem. Commun.*, **2006**, 514.

46. A. Bianco, M. Maggini, G. Scorrano, C. Toniolo, G. Marconi, C. Villani, M. Prato, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 4072.

47. A. Bianco, F. Gasparri, M. Maggini, D. Misiti, A. Polese, M. Prato, G. Scorrano, C. Toniolo, C. Villani, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 7550.

48. M. Maggini, E. Menna, “Addition of Azomethine Ylides: Fulleropyrrolidines” en *Fullerenes: From Synthesis to Optoelectronic Properties*, Capítulo 1, D. M. Guldi, N. Martín, Eds., Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Holanda, **2002**.

49. K. Hutchison, J. Gao, G. Schick, Y. Rubin, F. Wudl, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 5611.

Bibliografía

50. G.Schick, M. Levitus, L. D. Kuetko, B. A. Johnson, F. Lamparth, R. Lunkwitz, B. Ma, S. J. Kahn, M. A. García-Garibay, Y. Rubin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 3246.
51. (a) J. M. Hawkins, A. Meyer, *Science*, **1993**, *260*, 1918; (b) R. C. Haddon, G. E. Scuseria, R. E. Smalley, *Chem Phys Lett*, **1997**, *38*, 168; (c) J. M. Hawkins, A. Meyer, M. A. Solow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7499.
52. I. Fleming, *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley and Sons, **2010**, 321.
53. C. G. Henderson, M. R. Rohlfing, K. T. Gillen, P. A. Cahill, *Science*, **1994**, *264*, 397.
54. S. R. Wilson, Q. Lu, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6496.
55. F. Langa, P. de la Cruz, A. de la Hoz, E. Espíldora, F. P. Cossío, B. Lecea, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2499.
56. T. Suzuki, Q. C. Li, K. C. Khemani, F. Wudl, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7301.
57. C. Bellavia-Lund, F. Wudl, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 943.
58. F. Diederich, R. Ettl, Y. Rubin, R. L. Whetten, R. Beck, M. Álvarez, S. Anz, D. Sensharma, F. Wudl, K. C. Khemani, A. Koch, *Science*, **1991**, *252*, 548.
59. F. Diederich, R. L. Whetten, C. Thilgen, R. Ettl, I. Chao, M. Álvarez, *Science*, **1991**, *254*, 1768.
60. K. Kikuchi, N. Nakahara, T. Wakabayashi, S. Suzuki, H. Shiromaru, Y. Miyake, K. Saito, I. Ikemoto, M. Kainosho, Y. Achiba, *Nature (London)* **1992**, *357*, 142.
61. R. Taylor, G. J. Langley, A. G. Avent, T. J. S. Dennis, H. W. Kroto, D. R. M. Walton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 1029.

62. R. H. Michel, M. M. Kappes, P. Adelman, G. Roth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1651.
63. D. L. Dorset, J. R. Fryer, *J. Phys. Chem. B*, **2001**, *105*, 2356.
64. F. H. Hennrich, R. H. Michel, A. Fischer, S. Richard Schneider, S. Gilb, M. M. Kappes, D. Fuchs, M. Bürk, K. Kobayashi, S. Nagase, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1732.
65. G. Y. Sun, M. Kertesz, *J. Phys. Chem. A*, **2001**, *105*, 5468.
66. (a) F. Diederich, R. L. Whetten, *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, 119; (b) R. Taylor, G. J. Langley, A. G. Avent, T. S. Dennis, H. W. Kroto, D. R. M. Walton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 1029.
67. (a) T. J. S. Dennis, T. Kai, T. Tomiyama, H. Shinohara, *Chem. Commun.*, **1998**, 619; (b) T. J. S. Dennis, M. Hulman, H. Kuzmany, H. Shinohara, *J. Phys. Chem. B*, **2000**, *104*, 5411.
68. A. Balch, A. S. Ginwalla, J. W. Lee, B. C. Noll, M. M. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 2227.
69. (a) G. Y. Sun, M. Kertesz, *Chem. Phys. Lett.*, **2000**, 328, 387; (b) G. Y. Sun, M. Kertesz, *J. Phys. Chem. A*, **2001**, *105*, 5212.
70. J. M. Hawkins, M. Nambu, A. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7642.
71. R. Kessinger, J. Crassous, A. Herrmann, A., M. Rüttimann, L. Echegoyen, F. Diederich, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1919.; (b) M. A. Herranz, F. Diederich, L. Echegoyen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2299.
72. C. Yamamoto, T. Hayashi, Y. Okamoto, S. Ohkubo, T. Kato, *Chem. Commun.*, **2001**, 925.
73. A. Herrmann, F. Diederich, C. Thilgen, H. U. Ter Meer, W. H. Müller, *Helv. Chim. Acta*, **1994**, *77*, 1689.
74. A. Herrmann, F. Diederich, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 1679.

Bibliografía

75. A. Hirsch, I. Lamparth, R. H. Karfunkel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 437.
76. C. Thilgen, F. Diederich, *Top. Curr. Chem.*, **1999**, *199*, 135.
77. J. M. Hawkins, A. Meyer, T. A. Lewis, U. Bunz, R. Nunlist, G. E. Ball, T. W. Ebbesen, K. Tanigaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7954.
78. J. M. Hawkins, A. Meyer, M. Nambu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9844.
79. T. Nishimura, K. Tsuchiya, S. Ohsawa, K. Maeda, E. Yashima, Y. Nakamura, J. Nishimura, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 11711.
80. R. Kessinger, M. Gómez-López, C. Boudon, J. P. Gisselbrecht, M. Gross, L. Echegoyen, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 854.
81. R. V. Bensasson, M. N. Berberán-Santos, M. Brettreich, J. Frederiksen, H. Göttinger, A. Hirsch, E. J. Land, S. Leach, D. J. McGarvey, H. Schönberger, C. Schröder, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2001**, *3*, 4679
82. G. Schick, A. Hirsch, H. Mauser, T. Clark, *Chem. Eur. J.*, **1996**, *2*, 935.
83. M. W. J. Beulen, J. A. Rivera, M. A. Herranz, B. Illescas, N. Martín, L. Echegoyen, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4393.
84. Q. Lu, D. I. Schuster, S. R. Wilson, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4764.
85. F. Novello, M. Prato, T. Da Ros, M. De Amici, A. Bianco, C. Toniolo, M. Maggini, *Chem. Commun.*, **1996**, 903.
86. B. Illescas, N. Martín, J. Poater, M. Solá, G. P. Aguado, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6929.
87. (a) K. Holczer, O. Klein, S.-M. Huang, R. B. Kaner, K.-J. Fu, R. J. Whetten, F. Diederich, *Science*, **1991**, *252*, 1154; (b) A. F. Herbard, M. J. Rosseinsky, R. D. Haddon, D. W. Murphy, S. H. Glarun, T.T. M. Palstra, A. P. Ramirez, A. R. Kortan, *Nature*, **1991**, *350*, 600.

- 88.** (a) P. J. Fagan, J. C. Calabrese, B. Malone, *Science*, **1991**, 252, 1160; (b) L.-C. Song, G.-F. Wang, P.-C. Liu, Q.-M. Hu, *Organometallics*, **2003**, 22, 4593; (c) L.-C. Song, G.-A. Yu, F.-H. Su, Q.-M. Hu, *Organometallics*, **2004**, 23, 4192.
- 89.** (a) H. Nagashima, A. Nakaota, Y. Saito, M. Kato, T. Kawanishi, K. Itoh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, 377; (b) L.-C. Song, G.-A. Yu, H.-T. Wang, F.-H. Su, Q.-M. Hu, Y.-L. Song, Y.-C. Gao, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2004**, 866; (c) L.-C. Song, F.-H. Su, Q.-M. Hu, E. Grigiotti, P. Zanello, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2006**, 422.
- 90.** (a) A. L. Balch, J. W. Lee, B. C. Noll, M. Olmstead, *Inorg. Chem.*, **1993**, 32, 55; (b) A. V. Usatov, K. N. Kudin, E. V. Voronstov, L. E. Vinogradova, Y. N. Novikov, *J. Organomet. Chem.*, **1996**, 522, 147.
- 91.** (a) A. L. Balch, V. J. Catalano, J. W. Lee, *Inorg. Chem.*, **1991**, 30, 3980-3981; (b) A. V. Usatov, E. V. Martynova, F. M. Dolgushin, A. S. Peregudov, M. Y. Antipin, Y. N. Novikov, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2002**, 2565; (c) A. L. Balch, V. J. Catalano, J. W. Lee, M. Olmstead, S. R. Parkin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 8953; (d) A. L. Balch, A. S. Ginwalla, B. C. Noll, M. M. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 2227.
- 92.** D. M. Thompson, M. Jones, M. C. Baird, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 175.
- 93.** H. Song, K. Lee, J. T. Park, M.-G. Choi, *Organometallics*, **1998**, 17, 4477.
- 94.** (a) K. Lee, H.-F. Hsu, J. R. Shapley, *Organometallics*, **1997**, 16, 3876-3877; (b) D. M. Guldi, G. M. A. Rahman, R. Marczak, Y. Matsuo, M. Yamanaka, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 9420.
- 95.** M. Sawamura, Y. Kuninobu, M. Toganoh, Y. Matsuo, M. Yamanaka, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 9354.
- 96.** L.-C. Song, J.-T. Liu, Q.-M. Hu, L.-H. Weng, *Organometallics*, **2000**, 19, 1643.

Bibliografía

97. (a) J. D. Crane, P. B. Hitchcock, H. W. Kroto, R. Taylor, D. R. M. Walton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1764-1765; (b) J. D. Crane, P. B. Hitchcock, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1993**, 2537; (c) M. M. Olmstead, D. A. Costa, K. Maitra, B. C. Noll, S. L. Phillips, P. M. Van Calcar, A. L. Balch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 7090.
98. (a) M. Iyoda, F. Sultana, S. Sasaki, H. Butenschön, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 579; (b) B. Illescas, N. Martín, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 5728; (c) Y. Sun, T. Drovetskaya, R. D. Bolskar, R. Bau, P. D. W. Boyd, C. A. Reed, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3642.
99. (a) H. Nagashima, A. Nakaota, Y. Saito, M. Kato, T. Kawanishi, K. Itoh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 377; (b) M. van Wijnkoop, M. F. Meidine, A. G. Avent, A. Darwish, H. W. Kroto, R. Taylor, D. R. M. Walton, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 675.
100. M. Sawamura, H. Iikura, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 12850.
101. (a) N. Martín, M. Altable, S. Filippone, A. Martín-Domenech, A. Poater, M. Solá, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 2716; (b) N. Martín, M. Altable, S. Filippone, A. Martín-Domenech, *Chem. Commun.*, **2004**, 1338.
102. V. Nair, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 3009.
103. A. R. Tuktarov, *Russian J. Org. Chem.*, **2010**, *46*, 588.
104. (a) N. Martín, M. Altable, S. Filippone, A. Martín-Domenech, L. Echegoyen, C. M. Cardona, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 110; (b) O. Lukoyanova, C. M. Cardona, M. Altable, S. Filippone, A. Martín-Domenech, N. Martín, L. Echegoyen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7430.
105. S. Sinbandhit, J. Hamelin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1977**, 768.
106. N. Martín, M. Altable, S. Filippone, A. Martín-Domenech, R. Martínez-Álvarez, M. Suárez, M. E. Plonska-Brzezinska, O. Lukoyanova, L. Echegoyen, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3840.

107. (a) K. V. Gothelf ; K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 863; (b) G. Brogini; G. Zecchi, *Synthesis*, **1999**, 905; (c) A. Padwa, W. H. Pearson, Eds. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products*, Wiley, Nueva York, **2003**.

108. (a) M. P. Sibi, Z. Ma, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 718; (b) M. Shirahase, S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 675; (c) Z.-Z. Huang, Y.-B. Kang, J. Zhou, M.-C. Ye and Y. Tang, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1677; (d) M. P. Sibi, Z. Ma, K. Itoh, N. Prabakaran, C. P. Jasperse, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2349; (e) M. P. Sibi, Z. Ma, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 5764; (f) T. Kano, T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 11926; (g) C. Palomo, M. Oiarbide, E. Arceo, J. M. García, R. López, A. González, A. Linden, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 6187.

109. (a) M. P. Sibi, K. Itoh, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5366; (b) V. V. Vaidya, K. S. Wankhede, M. M. Salunkhe, G. K. Trivedi, *Synth. Commun.*, **2008**, 38, 2392.

110. (a) S. Kanemasa , T. Tanai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 10710; (b) T. Kano, T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 2174.

111. (a) M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 911; (b) G. Bentabed, M. Rahmouni, F. Mongin, A. Derdour, J. Hamelin, J. P. Bazureau, *Synth. Commun.*, **2007**, 37, 2935; (c) G. Li, X. Huang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 6944.

112. J. C. Meng, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 4543.

113. (a) R. Shintani, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 10778; (b) A. Suárez, W. Downey, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 11244; (c) H. Suga, A. Funyu, A. Kakehi, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 97; (d) M. Sibi, D. Rane, L. M. Stanley, T. Soeta, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2971.

114. (a) C. Nájera, J. M. Sansano, *Top. Heterocycl. Chem.*, **2008**, 12, 117; (b) L.M. Stanley, M. P. Sibi, *Chem. Rev.*, 2008, 108, 2887; (c) H. Pellisier, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 3235; (d) G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 4484; (e) T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2873; (f) C. Nájera, J. M. Sansano, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, 44, 6272; (g) A. de Cózar, F. P. Cossio, *PCCP*, **2011**, 13, 10858.

Bibliografía

115. (a) J. L. Vicario, S. Reboredo, D. Badía, L. Carrillo, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5168; (b) I. Ibrahem, R. Rios, J. Vesely, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 6252; (c) X.-H. Chen, W.-Q. Zhang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 5652; (d) C. Guo, M.-X. Xue, M.-K. Zhu, L.-Z. Gong, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3414; (e) Y. K. Liu, H. Liu, W. Du, L. Yue, Y. C. Chen, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 9873.

116. P. Allway, R. Grigg, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5817.

117. A. S. Gothelf, K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4236.

118. J. M. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 13400.

119. B. M. Trost, D. L. Van Vranken, C. Bingel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 9327.

120. Y. Oderaotoshi, W. Cheng, S. Fujitomi, Y. Kasano, S. Minakata, M. Komatsu, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 5043.

121. C. Chen, X. Li, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10174.

122. T. F. Knmpfel, P. Aschwanden, T. Ichikawa, T. Watanabe, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5971.

123. S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 16394.

124. Y. Yamashita, T. Imaizumi, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 4893.

125. T. Tsubogo, S. Saito, K. Seki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 13321.

126. Z.-Y. Xue, T. L. Liu, Z. Lu, H. Huang, H.Y. Tao, C.J. Wang, *Chem. Commun.*, **2010**, 1727.

127. T. L. Liu, Z. L. He, H.Y. Tao, Y.P. Cai, C. J. Wang, *Chem. Commun.*, **2011**, 2616.
128. J. Hernández-Toribio, R. Gómez-Arrayás, B. Martín Mature, J. C. Carretero, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3931.
129. I. Oura, K. Shimizu, K. Ogata, S.I. Fukuzawa, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1752.
130. C. Nájera, M. Gracia de Retamosa, M. Martín-Rodríguez, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 5622.
131. (a) S. Vivanco, B. Lecea, A. Arrieta, P. Prieto, I. Morao, A. Linden, F. P. Cossío, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 6078; (b) A. Zubia, L. Mendoza, S. Vivanco, E. Aldaba, T. Carrascal, B. Lecea, A. Arrieta, T. Zimmerman, F. Vidal-Vanaclocha, F. P. Cossío, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 2903.
132. X. X. Yan, Q. Peng, Y. Zhang, K. Zhang, W. Hong, X. L. Hou, Y. D. Wu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1979.
133. T. Arai, A. Mishiro, N. Yokoyama, K. Suzuki, H. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 5338.
134. (a) N. S. Simpkins, *Sulfones in Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, **1993**; (b) C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 10547.
135. A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 10084.
136. A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 340.
137. A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12638.
138. Y. Yamashita, X.-X. Guo, R. Takashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 3262.

Bibliografía

- 139.** R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 5286.
- 140.** S. H. Wu, W. Q. Sun, D. W. Zhang, L. H. Shu, H. M. Wu, J. F. Xu, X. F. Lao, *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, **1998**, *1*, 1733.
- 141.** P. Andrew Ed., *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Weinheim, **2005**.
- 142.** S. K. Davidsen, G. W. Phillips, S. F. Martin, *Org. Syn. Coll.* **1993**, *8*, 451.
- 143.** C. Incarvito, M. Lam, B. Rhatigan, A. Rheingold, C. Jin Qin, A. L. Gavrilova, B. Bosnich, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2001**, 3478.
- 144.** E. L. Eliel, S. H. Wilen Eds., *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, Nueva York, **1994**.
- 145.** S. R. Wilson, Q. Lu, J. Cao, Y. Wu, C. J. Welch D. Schuster, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 5131.
- 146.** (a) A. Rodríguez-Forteza, A. L. Balch, J. M. Poblet, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 3551; (b) M. Yamada, T. Akasaka, S. Nagase, *Acc. Chem. Res.*, **2010**, *43*, 92.
- 147.** (a) C. Puchot, O. Samuel, E. Dunach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2353; (b) T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 456.
- 148.** M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma, *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 19357.
- 149.** J. A. Pople y col., Gaussian 03, Revision C.01, Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, **2003**.
- 150.** M. S. Meier, G. W. Wang, R. C. Haddon, C. Pratt Brock, M. A. Lloyd, J. P. Selegue, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2337.
- 151.** M. S. Meier, M. P. Poplawski, A. L. Compton, J. P. Shaw, J. P. Selegue, T. F. Guarr, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 7044.
- 152.** M. J. Frisch y col., Gaussian 09, Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, **2009**.

- 153.** S. Eröskuz, O. Dogan, P. Garner, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2010**, *21*, 2535.
- 154.** (a) N. I. Denisenko, S. I. Troyanov, A. A. Popov, I. V. Kuvychko, B. Zemva, E. Kemnitz, S. H. Strauss, O. V. Boltalina, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 1618; (b) C. W. Isaacson, C. Usenko, R. L. Tanguay, J. A. Field, *Anal. Chem.*, **2007**, *79*, 9091; (c) Y. Takano, M. A. Herranz, N. Martín, G. de Miguel, D. M. Guldi, I. E. Kareev, S. H. Strauss, O. V. Boltalina, T. Tsuchiya, T. Akasaka., *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 5343.
- 155.** C. J. Wang, G. Liang, Z. Y. Xue, F. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17250.
- 156.** X. Yan, Q. Peng, Y. Zhang, K. Zhang, W. Hong, X. Hou, W. Xue-Long, D. Yun, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1979.
- 157.** G. Alemparte, G. Blay, K. A. Jorgensen, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4569.
- 158.** P. A. Troshin, S. I. Troyanov, G. N. Boiko, R. N. Lyubovskaya, A. N. Lapshin, N. F. Goldshleger, *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures*, **2004**, *12*, 413.
- 159.** O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Yoshioka, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1383.

Apéndices

1. Influencia de la base en la estereoselectividad del proceso

Tabla A1. Influencia de la base en la estereoselectividad de la cicloadición de **1a** y C₆₀ catalizada por el sistema AgSbF₆-(*R,R*)-BPE a temperatura ambiente.

Entrada	Base	<i>cis:trans</i>	<i>e.e.cis</i> (%)	Rdto (%)	pK _a base
1	CF ₃ COONa	63:37	60(<i>2R,5R</i>)	43	0.7
2	Bu ₄ NPhOAc	99:1	75(<i>2R,5R</i>)	55	4.2
3	Bu ₄ NOAc	99:1	79(<i>2R,5R</i>)	83	4.8
4	Et ₃ N	99:1	51 (<i>2R,5R</i>)	41	10.7
5	Piperidina	90:10	9(<i>2R,5R</i>)	56	11.2
6	DBU	60:40	0	67	12.9

Se observa una clara dependencia de la estereoselectividad con la fortaleza de la base. Cuanto más fuerte es la base, peor es la estereoselectividad. Así, con la base más fuerte, el DBU, la reacción transcurre con ausencia total de selectividad (tabla A1, entrada 6), mientras que con una base ligeramente menos fuerte, como la piperidina, aunque la enantioselectividad es prácticamente nula, se consigue una buena diastereoselectividad (tabla A1, entrada 5). En estos casos, la reacción no va catalizada a través de la interacción del complejo quiral con el α -iminoéster, sino que directamente la base (cuando es tan fuerte) forma el anión y provoca la reacción sin que ésta pueda tener en cuenta la información quiral. Las bases de fortaleza intermedia (pK_b entre 3.3 y 9.8) son las que proporcionaron mejores resultados (tabla A1, entradas 2-4), aunque en ese rango la diferencia de enantioselectividad observada tiene mucho que ver con la capacidad de la base para coordinarse al dipolo como se vio anteriormente. Finalmente, las bases demasiado débiles como el trifluoroacetato vuelven a provocar un descenso de la selectividad (tabla A1, entrada 1). Se puede concluir, que no todas las bases pueden ser usadas en esta reacción, si no que hay un rango óptimo de pK_b entre los que debe estar la base que se quiera usar si se busca obtener la reacción de manera diastereo y enantioselectiva.

2. Influencia del disolvente en la estereoselectividad del proceso

En catálisis asimétrica, a menudo, resulta crucial la elección del disolvente para la enantioselectividad y conversión de las reacciones. Los efectos del disolvente son, en principio, impredecibles, pero la polaridad suele ser un factor crucial a tener en cuenta. Por ello, se llevó a cabo la reacción modelo utilizando diferentes disolventes. La elección de los mismos vino marcada por la solubilidad del fullereno.

Tabla A2. Influencia del disolvente en la estereoselectividad de la cicloadición de **1a** y C₆₀ catalizada por Cu(OAc)₂ y Fesulphos a -15° C.

Entrada	Disolvente	<i>cis:trans</i>	<i>e.e.cis</i> (%)	Rdto (%)
1	Tetracloroetano	96:4	71(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	7
2	Tolueno	99:1	91(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	60
3	<i>o</i> -Xileno	99:1	89(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	51
4	Clorobenceno	99:1	89(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	53
5	<i>o</i> -Diclorobenceno	99:1	88(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	49
6	Diclorometano	99:1	87(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	33
7	Tolueno/ACN 9:1	99:1	11(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	51

Si bien el efecto del disolvente no es muy acusado, debido a que la polaridad de la mayoría de aquellos en los que el fullereno es soluble es parecida, sí conviene comentar el caso de los disolventes polares. El empleo de disolventes polares y coordinantes como el acetonitrilo, que tiene usarse en combinación con otro disolvente donde el fullereno sea soluble tiene un claro efecto en la estereoselectividad (tabla A3, entrada 7). Un problema que presentan muchos metales de transición, en especial los que son ácidos de Lewis, en este tipo de reacciones es la inhibición parcial de su actividad catalítica por la coordinación del disolvente o incluso de contraiones al catalizador. En este caso, queda claro que el acetonitrilo se puede coordinar al Cu(II) más favorablemente que el ligando quiral Fesulphos pues está en gran exceso, formando otro complejo catalítico que no es quiral, justificándose así el resultado obtenido.

3. Influencia del tiempo de reacción en la estereoselectividad del proceso

Tabla A3. Influencia del tiempo de reacción en la estereoselectividad de la reacción de **1a** y C_{60} catalizada por $Cu(OAc)_2$ y Fesulphos a $-15^\circ C$.

Entrada	t (h)	<i>cis:trans</i>	<i>e.e.cis</i> (%)
1	2	99:1	91(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)
2	3	99:1	90(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)
3	4	99:1	88(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)
4	6	95:5	88(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)
5	12	80:20	87(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)
6	24	62:38	83(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)