

## Anillos carbonados pequeños: Unidades estructurales valiosas en ingeniería molecular

**Resumen:** Este artículo pretende ofrecer una visión general acerca de la utilidad de anillos carbonados pequeños en la construcción o modificación de moléculas orgánicas.

Los ejemplos presentados muestran cómo la propia naturaleza utiliza derivados ciclopropánicos y ciclobutánicos en el metabolismo secundario y cómo los químicos pueden contribuir a proporcionar nuevos productos con propiedades estructurales y/o actividades biológicas inéditas, o mejoradas respecto a las ya conocidas. Se comentan resultados del grupo de investigación acerca de la síntesis y estudio de derivados fullerénicos, así como nucleósidos, aminoácidos y péptidos con libertad conformacional restringida debido a la incorporación en su estructura de dichos carbociclos.

### Introducción

"La heurística es el arte de inventar ... Podemos decir con toda propiedad que la síntesis orgánica se trata de una actividad heurística" (Félix Serratos en "Heurisko").<sup>1</sup>

En general, cuando nos referimos a la síntesis orgánica, tenemos tendencia a pensar en moléculas de gran tamaño y complicación estructural. En efecto, el planteamiento y ejecución de la síntesis de moléculas complejas, de elevado peso molecular, supone un reto intelectual para el químico sintético. Sin embargo, la síntesis de moléculas pequeñas con esqueleto carbo o heterocíclico, con estereoquímica determinada y convenientemente funcionalizadas, tampoco acostumbra a ser trivial. Dichas moléculas presentan gran interés para ser utilizadas como sintones o "building blocks" en la preparación de moléculas de mayor tamaño. Ello es bien conocido y solo cabe pensar en ciclopropanos, oxiranos y aziridinas, por poner unos pocos ejemplos.

Además, estas moléculas pequeñas y cíclicas también tienen interés por sí mismas, bien porque después de manipulación de grupos funcionales, más o menos convencional, conducen a productos concretos con estructura cíclica. También, porque la modificación de compuestos no cíclicos ya conocidos, por incorporación de un anillo carbonado pequeño en su esqueleto, puede dar lugar a productos rígidos con nuevas propiedades estructurales. Ello afecta, fundamentalmente, a la inducción de conformaciones preferentes debido a factores estéricos o electrónicos. Dado que la actividad biológica de muchos productos orgánicos utilizados como fármacos se halla en relación con su capacidad para adoptar conformaciones que permitan la interacción adecuada con el receptor específico (sitio activo de la enzima), el diseño y síntesis de compuestos con conformaciones determinadas es una de las funciones de lo que se podría denominar ingeniería molecular.

En este artículo, me centraré principalmente en moléculas carbocíclicas ciclopropánicas y ciclobutánicas, con especial mención de las aportaciones efectuadas por el grupo de investigación.



Rosa María Ortuño

Departament de Química, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra (Barcelona). : [rosa.ortuno@uab.es](mailto:rosa.ortuno@uab.es)

### Moléculas ciclopropánicas

La naturaleza sintetiza y metaboliza productos ciclopropánicos, principalmente, en las plantas. Por ejemplo, el ácido 1-aminociclopropan-carboxílico, ACC, (Figura 1) ha sido aislado de los tejidos de frutas como peras, manzanas y fresas.<sup>2a</sup> ACC es biosintetizado por las plantas a partir de L-metionina.<sup>2b</sup> Por

otra parte, ACC ha sido reconocido como un intermedio clave en la biosíntesis del etileno mediante descarboxilación oxidativa por acción de la "enzima formadora de etileno" (EFE). Etileno actúa como una hormona vegetal que inicia y regula diversos procesos fisiológicos en las plantas como, por ejemplo, la germinación y maduración de sus frutos o el crecimiento y envejecimiento de sus hojas.<sup>2c</sup> El ácido coronámico resulta de la hidrólisis de coronatina, una fitotoxina que induce clorosis.<sup>2d</sup> Las piretrinas, derivadas del ácido crisantémico, se obtienen de las flores de los crisantemos y constituyen los primeros insecticidas de origen natural conocidos.

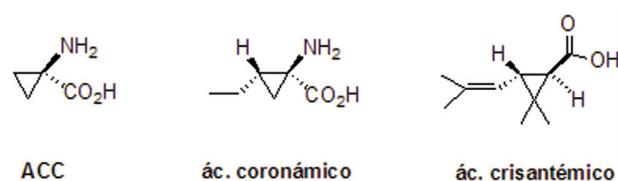


Figura 1. Ejemplos de productos ciclopropánicos de origen natural

La presencia del anillo ciclopropánico en una molécula confiere a la misma una rigidez muy importante. Para comprobarlo, basta observar en la Figura 2 las proyecciones de Newman, referentes al enlace C1-C2, de una molécula ciclopropánica con dos sustituyentes A y B en *cis* o en *trans*. En el primer caso, los dos sustituyentes adoptan una disposición *sinperiplanar* lo que supone una congestión estérica notable, mientras que son *antiperiplanares* en el caso del isómero *trans*.

Durante la década de los 90, derivados ciclopropánicos (metanólogos) de aminoácidos naturales fueron muy utilizados como sondas biomecánicas. Uno de los ejemplos a los que se dedicó mayor atención fue el estudio de los receptores del ácido L-glutámico (L-Glu) que juega un papel crucial en el sistema nervioso cen-

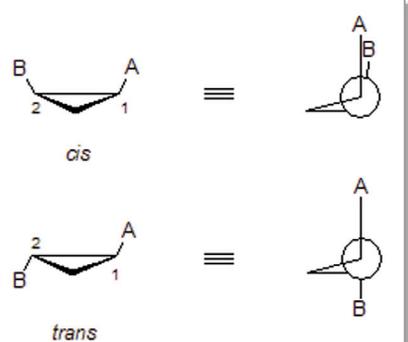


Figura 2. Conformaciones de derivados ciclopropánicos disustituídos

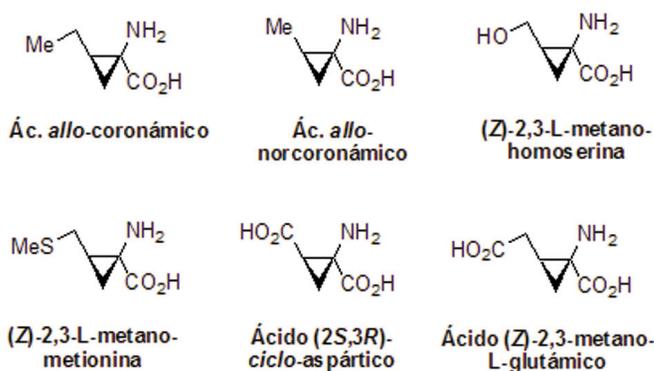
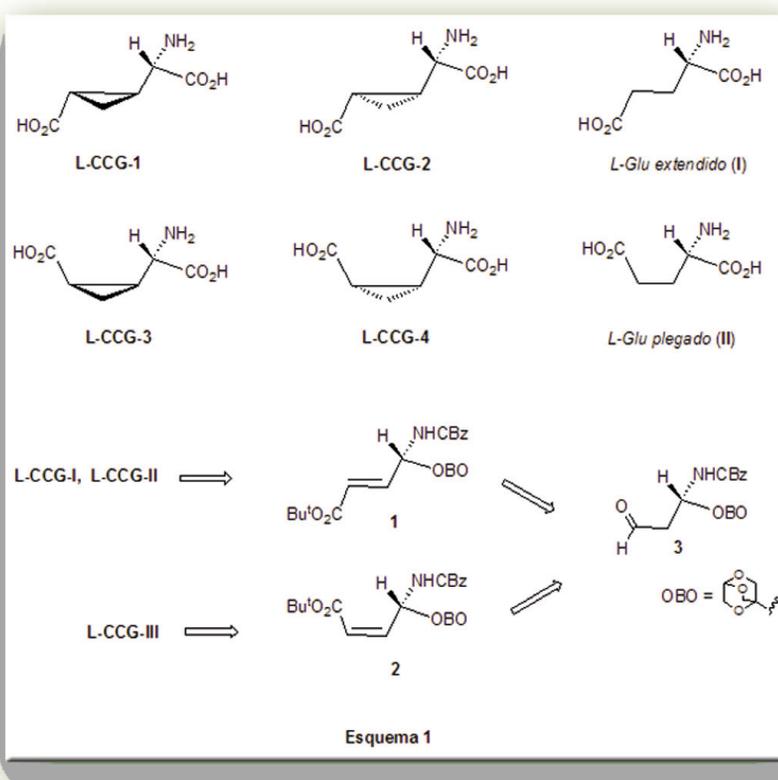


Figura 3. Ejemplos de aminoácidos ciclopropánicos sintetizados por el grupo de investigación.



Esquema 1

tral de los mamíferos. Mientras L-Glu no solo activa los receptores metabotrópicos sino también los ionotrópicos, se comprobó que análogos de L-Glu, conformacionalmente restringidos, son más específicos ya que reconocen y se unen a los receptores de forma preferencial o exclusiva. Se comprobó que la mezcla de los productos isoméricos **1-4**, conocidos como carboxiciclopropilglicinas (CCGs) (Esquema 1), actúa como agonista tanto del ácido *N*-metilaspártico (NMDA) como del receptor L-Glu metabotrópico. Los ensayos neurológicos sugirieron que el conformero extendido de L-Glu (I) que es equivalente a **CCG-1** y **-2** activa el receptor L-Glu metabotrópico y que el receptor NMDA es activado por el conformero de L-Glu plegado (II) el cual es equivalente a **CCG-3** y **-4**.<sup>3</sup> Es curioso que los aminoácidos **CCG-1** y **-3** habían sido aislados, como productos naturales, de varios frutos.<sup>4</sup> En el Esquema 1 se resume el

esquema retrosintético que relaciona **L-CCG-III** con *cis* y *trans*-deshidroglutamato **1** y **2**, respectivamente, que deriva de L-serinal convenientemente protegido. El grupo carboxilo de la función aminoácido se halla enmascarado en forma de ortoéster cíclico (OBO) que actúa como grupo voluminoso permitiendo controlar la diastereoselectividad en la ciclopropanación. Esta es más elevada en el caso de la olefina *Z*, obteniéndose un único estereoisómero mientras que, en el caso de la olefina *E*, se obtuvo una mezcla de ambos estereoisómeros en proporción 85:15. La síntesis de estos productos fue llevada a cabo por el grupo de investigación en colaboración con el profesor Gilles A. Lajoie de la Universidad de Waterloo (Canadá).<sup>5</sup>

Otros ejemplos de derivados ciclopropánicos sintetizados por el grupo de investigación se resumen en la Figura 3 e incluyen productos naturales, como los ácidos coronámicos,

o metanólogos de aminoácidos proteínogénicos. Estos productos fueron sintetizados con excelentes rendimientos a partir de la ciclopropanación totalmente diastereoselectiva de olefinas **5** convenientemente funcionalizadas y conteniendo un grupo voluminoso unido a un centro estereogénico que gobierna la diastereoselección.<sup>6</sup>

Estos substratos se prepararon a partir del acetónido de (*R*)-gliceraldehído, **4** (Esquema 2), mediante condensaciones tipo Wittig-Horner. El método de ciclopropanación consistió en la cicloadición 1,3-dipolar de diazometano seguida de fotólisis de las pirazolininas **6** inicialmente formadas. Se realizó un estudio exhaustivo de estas reacciones empleando diferentes substratos y se comprobó que la diastereoselectividad  $\pi$ -facial es total y no depende, en estos casos, de la geometría *Z/E*

## Anillos carbonados pequeños

del doble enlace. Mediante c culos teóricos se pudo explicar que el factor predominante en la diastereoselectividad de la cicloadición es el efecto estérico del anillo dioxol nico.<sup>7</sup> En cuanto a la fotólisis, experimentos de destello láser permitieron detectar e identificar estados excitados y, juntamente con c culos teóricos, nos llevaron a proponer un mecanismo a través de una especie biradicalaria de tipo trimetileno.<sup>8</sup> Esta resulta de la extrusión de n trgeno, y colapsa rápidamente para dar el anillo ciclopropánico. El cierre de anillo se ha estimado más rápido que el giro alrededor del enlace sigma disubstituido en el trimetileno transitorio, de manera que se conserva la configuración de los centros estereogénicos creados en la cicloadición de diazometano. Este hecho es de suma relevancia ya que permite que el proceso global de la ciclopropanación sea estereoespecífico, de manera que la configuración relativa de los ciclopropanos reproduce la configuración de las olefinas de partida (Esquema 2).

En cuanto a la incorporación de unidades estructurales ciclopropánicas en péptidos, un ejemplo reciente lo constituye el estudio de la topografía del lugar de unión (*binding*) de la renina, proteasa VIH-1. Para ello se han introducido anillos ciclopropánicos en is steros de péptidos que actúan como inhibidores de renina. Los pseudopéptidos **9** y **10** (Figura 4) son inhibidores a con-

centraciones subnanomolares.<sup>9</sup> Los dos anillos ciclopropánicos estabilizan una conformación extendida en solución que se corresponde fielmente con la conformación biológicamente activa.

En el laboratorio, hemos sintetizado péptidos de gran rigidez conformacional, como **11** y **12** (Figura 5) mediante el acoplamiento de (-)-ciclo-Asp-OMe con derivados de isoserina conteniendo anillos carbocíclicos.<sup>10</sup>

La unidad estructural cicloprop nica se halla presente también en las moléculas de nucleósidos carbocíclicos ciclopropánicos. Muy recientemente, se han hallado importantes actividades biológicas de estos productos. Aquellos que poseen la base separada del anillo por un grupo metilideno, **13**, (Figura 6) son relevantes ya que fosfatos y pronucle tidos derivados de los mismos han mostrado su actividad frente a diferentes virus que incluyen el virus de Epstein-Barr, el de la varicela zoster o el de la hepatitis B.<sup>11a</sup> Asimismo, otros nucleósidos ciclopropánicos conteniendo grupos fosfonato son activos contra VIH.<sup>11b</sup> En la Figura 6 se muestra el cabeza de serie de una de estas familias, **14**, que posee un centro estereogénico cuaternario. La Figura 6 también muestra, a modo de ejemplo, dos nucleósidos ciclopropánicos, **15** y **16**, sintetizados en nuestro laboratorio, conteniendo un centro estereogénico cuater-

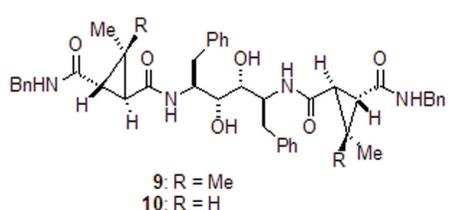


Figura 4. Pseudop ptidos inhibidores de renina

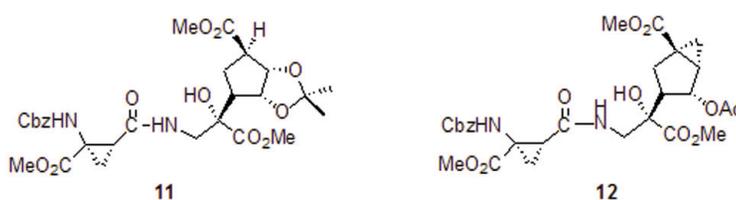
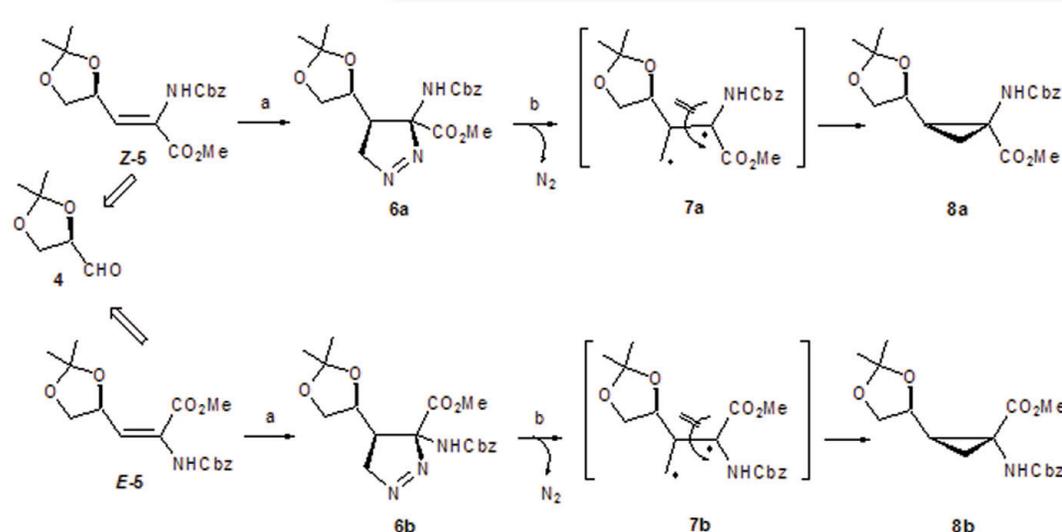


Figura 5. Péptidos de elevada rigidez sintetizados en nuestro laboratorio.



Esquema 2

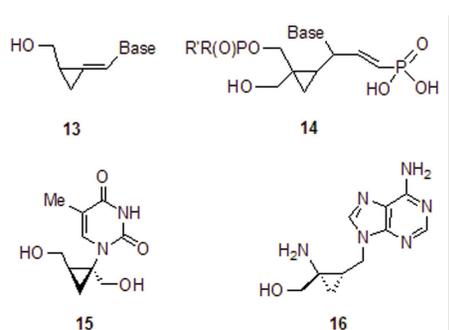


Figura 6. Diversos tipos de nucleósidos carbocíclicos ciclopropánicos

nario en C-1 o C-2 del anillo ciclopropánico. Estos productos fueron preparados a partir de (*Z*)-2,3-metanohomoserina.<sup>12</sup>

### Moléculas ciclobutánicas

En general, los compuestos ciclobutánicos son menos abundantes y han sido menos estudiados que los derivados ciclopropánicos.<sup>13</sup> Existen productos de origen natural conteniendo el anillo ciclobutánico en su estructura, la mayoría de los cuales son relacionables biosintéticamente con los terpenos  $\alpha$ - y  $\beta$ -pineno. Tal es el caso del grandisol, constituyente de la feromona de agregación del gorgojo de los granos de algodón.<sup>14a</sup> También han sido aislados de fuente natural, concretamente de ciertas leguminosas, los ácidos 2,4-metanoglutámico y 2,4-metanoprolina.<sup>14b</sup> Asimismo, el antibiótico X-1092 es producido por una variedad de *Streptomyces*<sup>14c</sup> (Figura 7).

En nuestro laboratorio, se han utilizado (-)- $\alpha$ -pineno y (-)-verbenona como precursores quirales para la preparación de un amplio abanico de productos ciclobutánicos. Una buena parte de estos trabajos se ha realizado en colaboración con las profesoras Graciela Y. Moltrasio y Albertina G. Moglioni, de la Universidad de Buenos Aires (Argentina). En el Esquema 3 se indica la obtención de aldehídos tales como **18** y **20**, los cuales son intermedios clave en la obtención de derivados olefínicos. La rotura oxidativa del doble enlace en (-)-verbenona, con eliminación concomitante de dióxido de

carbono, conduce al ácido (-)-*cis*-pinonónico que contiene la unidad de ciclobutano *gem*-dimetil sustituido y dos centros estereogénicos de configuración absoluta definida.<sup>15</sup> La presencia de la agrupación *gem*-dimetilo es esencial para la inducción de quiralidad en los nuevos centros estereogénicos creados en transformaciones posteriores. A partir del ácido pinonónico, por manipulación selectiva de los grupos funcionales, se pueden sintetizar aldehídos ciclobutánicos diferentemente sustituidos.

Estos aldehídos, a su vez, son precursores de diferentes tipos de aminoácidos, como se resume en el Esquema 4. La condensación de Wittig-Horner con un fosfonato, que aporta la función aminoácido ortogonalmente protegida, conduce de manera diastereoselectiva a (*Z*)-deshidro- $\alpha$ -aminoácidos (DHAAs). También fueron preparados deshidropéptidos (DHPs) que se hidrogenaron a ciclobutil- $\alpha$ -péptidos. Asimismo, la hidrogenación estereocontrolada de DHAAs lleva a la producción de  $\alpha$ -aminoácidos saturados.<sup>16</sup> Por otra parte, la ciclopropanación del doble enlace en los DHAAs condujo, con total diastereoselectividad, a ciclopropan- $\alpha$ -aminoácidos ciclobutílicos.<sup>17</sup> Éste tipo de estructuras se halla en moléculas con actividad biológica.

Las reacciones tipo Wittig de los precursores aldehídicos condujeron a alquenoatos ciclobutílicos. A partir de ellos, se sintetizaron alternativamente  $\beta$ - y  $\gamma$ -aminoácidos a través de las correspondientes oxazolidinonas o  $\gamma$ -lactamas intermediarias. Estos compuestos fueron preparados por adición de *N*-benzilhidroxilamina<sup>18a</sup> y nitrometano,<sup>18b</sup> respectivamente, a los ésteres conjugados como etapa clave de la síntesis en que se crea el nuevo centro estereogénico. Las  $\gamma$ -lactamas y los  $\gamma$ -aminoácidos sintetizados son de importancia farmacológica ya que es conocido que productos similares son activos frente a los receptores de GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico) y gabapentina. En concreto, los  $\gamma$ -aminoácidos sintetizados son análogos de baclofeno (Figura 8) que es un fármaco GABAérgico, así como gabapentina, aunque el mecanismo de acción de esta última no se halla completamente esclarecido. Estos productos poseen actividad como anticonvulsivos, analgésicos frente al dolor crónico y otras neuropatías.

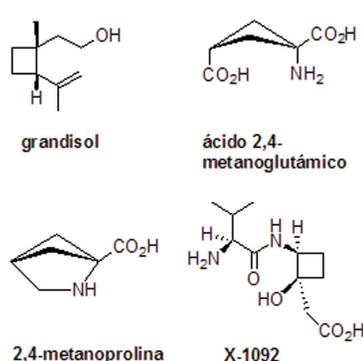
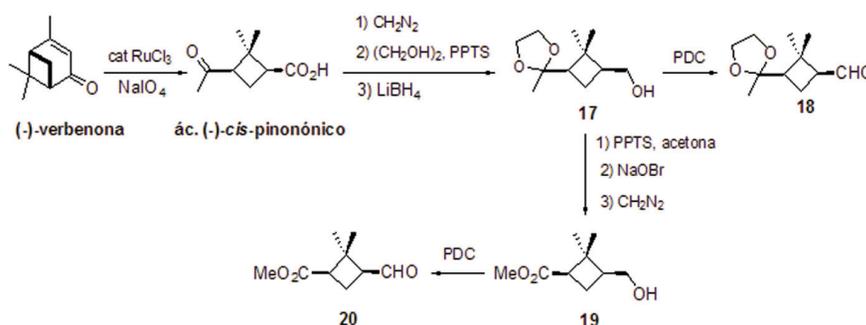
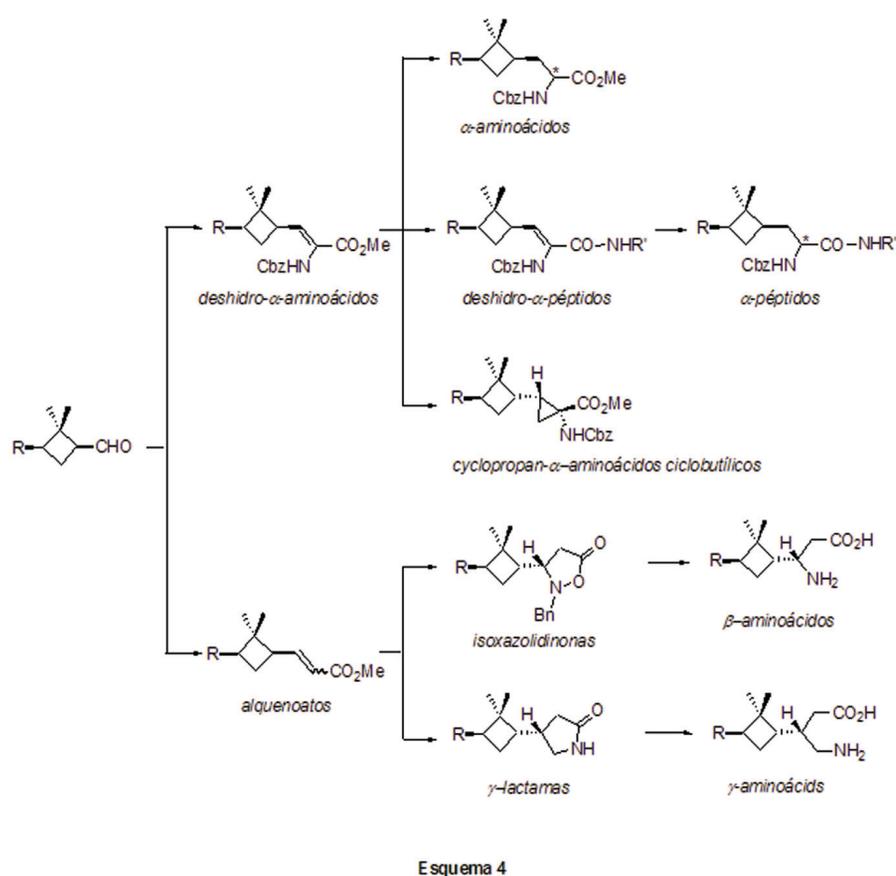


Figura 7. Ejemplos de productos ciclobutánicos de origen natural



Esquema 3



Análogos ciclobutílicos de baclofeno y gabapentina han sido preparados por la compañía Warner-Lambert para el tratamiento de epilepsia y otros trastornos neurodegenerativos, depresión, ansiedad, pánico, dolor, inflamación (especialmente artritis), así como insomnio.<sup>19</sup> Estos compuestos son derivados de los  $\gamma$ -aminoácidos **21** (Figura 8).

Otro tipo de  $\gamma$ -aminoácidos ciclobutánicos, en ambas formas enantioméricas, había sido preparado por Burgess a partir de (+)-verbenona, de acuerdo a una estrategia que utiliza una transposición de Curtius para la creación del grupo amino directamente unido al anillo.<sup>20</sup> En nuestros laboratorios preparamos este tipo de aminoácidos, **23** y **24**, según una ruta sintética mucho más corta, la cual implica una transposición de Schmidt como etapa clave (Esquema 5).<sup>21</sup>

El grupo de investigación ha desarrollado una segunda aproximación sintética a  $\beta$ -aminoácidos ciclobutánicos que utiliza una hidrólisis quimioenzimática para inducir asimetría en un diéster meso, el cual es el material de partida.<sup>22</sup> Estos compuestos presentan los grupos carboxilo y amino directamente unidos al anillo a diferencia

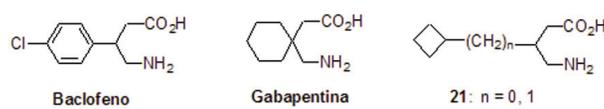
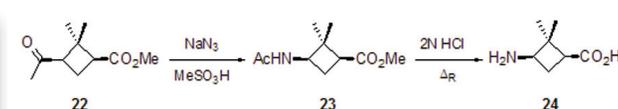


Figura 8. Algunos  $\gamma$ -aminoácidos utilizados como fármacos



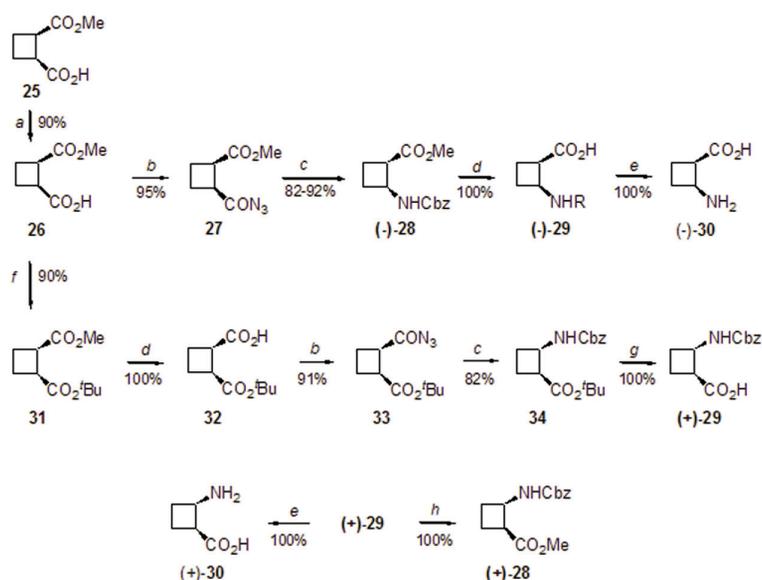
Esquema 5

de los preparados a partir de verbenona (Esquema 4) en que el ciclobutilo es un sustituyente de la cadena principal que contiene la función aminoácido. Mediante la utilización de protecciones ortogonales y manipulaciones selectivas de grupos funcionales, se ha desarrollado la síntesis enantiodivergente de los dos enantiómeros del ácido 2-aminociclobutano-1-carboxílico, (+)- y (-)-**30** (Esquema 6).<sup>22-24</sup>

Así como los péptidos conteniendo otros anillos carbonados han sido preparados y estudiados de cara a obtener estructuras secundarias definidas relacionadas con posibles actividades biológicas, los péptidos ciclobutánicos apenas habían sido investigados previo a nuestros trabajos. Estos han puesto de manifiesto la capacidad del anillo de ciclobutano para

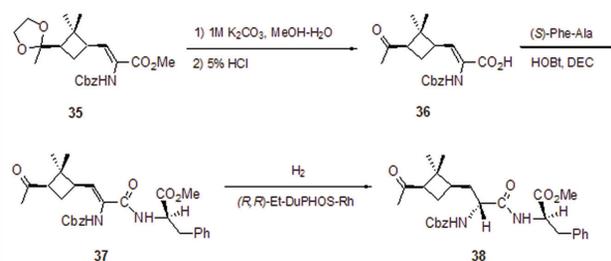
inducir plegamientos y giros en oligopéptidos constituidos por muy pocos residuos. Un ejemplo lo constituyen los  $\alpha$ -DHPs ciclobutílicos y los péptidos saturados obtenidos a partir de verbenona. El Esquema 7 muestra la síntesis del DHP ciclobutílico **37**, preparado por acoplamiento del DHAA **36** con (*S*)-fenilalanina. La hidrogenación de **37** en presencia de (*R,R*)-Et-DuPHOS-Rh, como catalizador, produjo la formación de **38** con 90% de. Los catalizadores de tipo alquil-DuPHOS-Rh son los que permitieron hidrogenaciones de  $\alpha$ -DHAAs y  $\alpha$ -DHPs con mayor estereoselectividad y con configuración en el nuevo centro estereo-génico determinada por la quiralidad del catalizador. Los espectros de dicroísmo circular de **37** y **38** muestran un efecto Cotton muy acusado y los espectros de RMN <sup>1</sup>H ponen de manifiesto la presencia de fuertes enlaces de hidrógeno, todo lo cual está de acuerdo con una preferencia conformacional notable.<sup>25</sup>

El estudio estructural de los  $\beta$ -péptidos ciclobutánicos ha ofrecido resultados particularmente interesantes. Han sido sintetizado dos tipos de  $\beta$ -péptidos: los que contienen monómeros ciclobutánicos de la misma o dis-

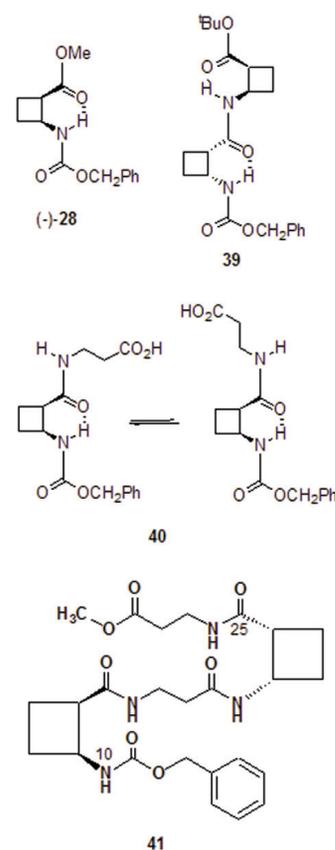


Reactivos y condiciones. a. PLE, 95% ee. b. (i)  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , acetona,  $0^\circ\text{C}$ , 3 h. (ii)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , rt, 1.5 h. c.  $\text{BnOH}$ , tolueno a reflujo, 3.5 h. d. 0.25 M  $\text{NaOH}$ , 1:10 THF- $\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h. e.  $\text{H}_2$ , 10%  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{MeOH}$ , 1 atm t. amb., 1.5 h. f.  $\text{Cl}_3\text{C-C}(\text{NH})\text{O}^t\text{Bu}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 17 h. g. TFA,  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t. amb., 2 h. h.  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Me}$ , DEC, HOBT, DMF, t. amb., 20 h.

Esquema 6



Esquema 7

Figura 9. Ejemplos representativos de  $\beta$ -aminoácidos y  $\beta$ -péptidos ciclobutánicos sintetizados en nuestro laboratorio

tinta quiralidad enlazados entre sí<sup>23</sup> y aquéllos otros en que se han intercalado residuos de  $\beta$ -alanina entre los residuos ciclobutánicos.<sup>22b,26</sup> En la Figura 9 se resumen las estructuras secundarias halladas para los diferentes péptidos sintetizados en relación con el monómero (-)-28.

La conformación mayoritaria para el enlace carbamato fue asignada como *sec-trans*, tal como se muestra en la Figura, para todos los casos. En los monómeros convenientemente protegidos, (+) y (-)-28, ya se observa por RMN  $^1\text{H}$  un fuerte enlace de hidrógeno entre el protón *NH* del carbamato y el carbonilo del éster, de modo que la estructura se asemeja a un sistema bicíclico de tipo [4.2.0]octano. Esta estructura se repite en el caso de los dímeros, tal como 39, en solución. En la malla cristalina, sin embargo, los enlaces de hidrógeno observados son intermoleculares, como se puede comprobar en la Figura 10.<sup>23</sup>

En el caso de 40, en solución también existe el mencionado enlace de hidrógeno, apreciándose dos conformaciones prioritarias para la cadena procedente de  $\beta$ -

alanina.<sup>23</sup> En el monocrystal, sin embargo, las dos cadenas unidas al ciclobutano se disponen paralelamente según una conformación tipo horquilla determinada por la formación de puentes de hidrógeno intermoleculares en la malla cristalina.<sup>22b</sup> El tetrapéptido 41, sólido no apto para el estudio estructural por difracción de RX, se comporta de manera distinta

así como cálculos teóricos DFT y de dinámica molecular, han permitido asignar al conformero mayoritario, una estructura de hélice-14 gracias a la presencia de un enlace de hidrógeno entre *NH*-10 y *CO*-25. La Figura 11 muestra esta estructura como resultado del cálculo

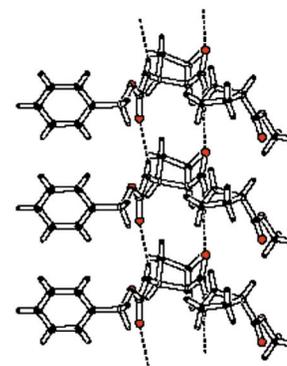
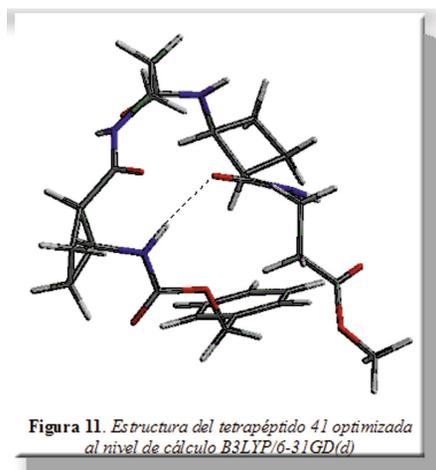


Figura 10. Enlaces de hidrógeno intermoleculares formando cadenas infinitas en la estructura cristalina de 39.

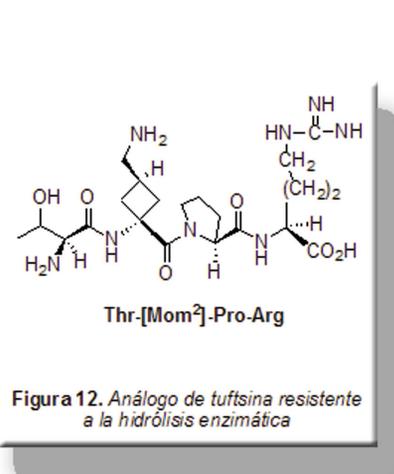
## Anillos carbonados pequeños

DFT.<sup>26</sup> La formaci3n de una hélice-14 en un tetrámero es relevante ya que es el primer caso en que se observa un plegamiento asimilable a una hélice en un olig3mero de tan solo cuatro residuos. Ello evidencia la gran capacidad del anillo ciclobut nico para inducir preferencia conformacional y estructuras secundarias concretas en  $\beta$ -oligopéptidos.

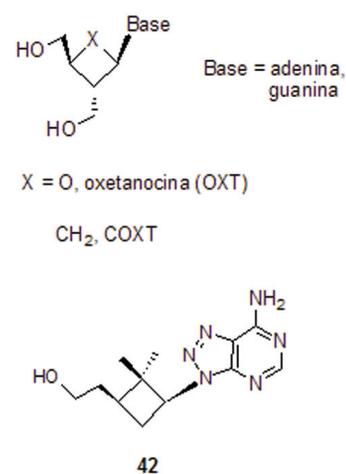
Por otra parte, la inclusi3n de anillos ciclobutánicos en análogos de péptidos naturales se ha traducido, en algunos casos, en una mejora de sus propiedades biol3gicas. Por ejemplo, el análogo de tuftsina Thr-[Mom<sup>2</sup>]-Pro-Arg (Figura 12) presenta una gran resistencia frente a la hidr3lisis enzimática comparado con tuftsina.<sup>27</sup>



Entre los productos ciclobutánicos de síntesis, también ocupan un lugar prominente los nucle3sidos que son análogos carbocíclicos de oxetanocina A (COXT) (Figura 13), con elevada actividad antivírica (VIH, VHS). El descubrimiento de las propiedades biol3gicas de los nucle3sidos ciclobutánicos ha despertado un gran interés entre los químicos s nteticos hacia la preparaci3n de nuevos productos que puedan ser evaluados.<sup>13</sup> El grupo de los profesores Franco Fernández y Carmen L3pez, de la Universidad de Santiago de Compostela, ha aportado importantes resultados en este campo habiendo sintetizado nucle3sidos

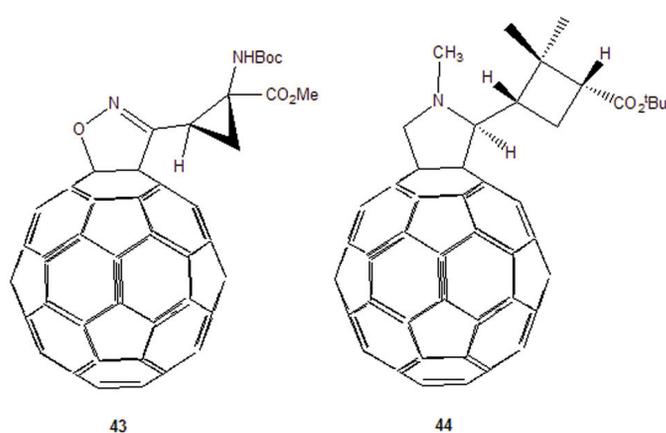


ciclobutánicos a partir de terpenos. Entre ellos, **42** (Figura 13) mostr3 actividad contra el virus de la varicela zoster.<sup>28</sup>



## Derivados fullero-ciclopropánicos y -ciclobutánicos

En colaboraci3n con el profesor Nazario Martín de la Universidad Complutense, se ha realizado la síntesis diastereoselectiva de una fulleroisoxazolidina y diversas fulleropirrolidinas quirales, enlazadas a unidades ciclopropánicas<sup>29</sup> o ciclobutánicas<sup>30</sup> poseyendo la funci3n aminoácido u otros grupos funcionales adecuados para la inclusi3n de estos derivados en oligopéptidos. Este tipo de compuestos es totalmente inédito ya que, anteriormente, no habían sido sintetizados aminoácidos ciclopropánicos 3pticamente activos enlazados covalentemente a fullereno-C<sub>60</sub> ni fulleropirrolidinas unidas a anillos ciclobutánicos enantiopuros. La Figura 14 muestra dos ejemplos representativos de las moléculas sintetizadas.



## Comentario final

Los ejemplos presentados en este artículo muestran cómo la propia naturaleza utiliza derivados ciclopropánicos y ciclobutánicos en el metabolismo secundario y cómo los químicos pueden contribuir a proporcionar nuevos productos con propiedades estructurales y/o actividades biológicas inéditas, o mejoradas respecto a las ya conocidas, gracias a la utilización de anillos carbonados pequeños en la construcción o modificación de moléculas orgánicas.

## Agradecimientos

Mi más sincera gratitud para todos mis colaboradores, colegas y estudiantes, que con su dedicación y entusiasmo han hecho posibles los trabajos sobre derivados ciclopropánicos y ciclobutánicos aquí mencionados, y cuyos nombres aparecen en las referencias bibliográficas. Agradezco también al Ministerio de Educación y Ciencia y al DURSI (Generalitat de Catalunya) la financiación recibida.

## Referencias:

- Serratos, F. en *Heurisko. Introducción a la síntesis orgánica*, Alhambra: Madrid, 1975.
- (a) Burroughs, L. F. *Nature*, 1957, 360. (b) Wiesendanger, R.; Martinoni, B.; Boller, T.; Arigoni, D. *Experientia*, **1986**, 42, 207. (c) Yang, S. F.; Hoffman, N. E. *Annu. Rev. Plant Physiol.* **1984**, 35, 155. (d) Sakamura, S.; Ichihara, A.; Shiraiishi, K.; Sato, H.; Nishiyama, K.; Sakai, R.; Furusaki, A.; Matsumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 636.
- Shimamoto, K.; Ishida, M.; Shinozaki, H.; Ohfune, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4167.
- (a) Fowden, L.; Smith, A.; Millington, D. S.; Sheppard, R. C. *Phytochemistry*, **1969**, 8, 437. (b) Fowden, L.; MacGibbon, C. M.; Mellon, F. A.; Sheppard, R. C. *Phytochemistry*, **1972**, 11, 1105.
- Rifé, J.; Ortuño, R. M.; Lajoie, G. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8958.
- (a) Jiménez, J. M.; Rifé, J.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 537. (b) Jiménez, J. M.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 3203.
- Murray, E.; Álvarez-Larena, Á.; Piniella, J. F.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 388.
- Murray, E.; Illa, O.; Castillo, J. A.; Álvarez-Larena, Á.; Bourdelande, J. L.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4906.
- Martin, S. F.; Dorsey, G. O.; Gane, T. H.; Hillier, M. C.; Kessler, H.; Baur, M.; Mathä, B.; Erickson, J. W.; Bhat, N.; Munshi, S.; Gulnik, S. V.; Topol, I. A. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1581.
- (a) Díaz, M.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 3465. (b) Díaz, M.; Jiménez, J. M.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 2465.
- (a) Yan, Z.; Kern, E. R.; Gullen, E.; Cheng, Y.-C.; Drach, J. C.; Zemlika, J. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 91. (b) Averett, D. R. WO 2005-US5209 20050217.
- Murray, E.; Rifé, J.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4520.
- Ortuño, R. M.; Moglioni, A. G.; Moltrasio, G. Y. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 237.
- (a) Hedin, P. A.; McKibben, G. H.; Mitchell, E. B.; Johnson, W. L. *J. Chem. Ecol.* **1979**, 5, 617. (b) Bell, E. A.; Qureshi, M. Y.; Pryce, R. J.; Janzen, D. H.; Lempe, K.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1409. (c) Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Jones, R. H.; Murphy, J. A.; Parisi, M. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1479.
- Moglioni, A. G.; García-Expósito, E.; Aguado, G. P.; Parella, T.; Branchadell, V.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3934.
- Aguado, G. P.; Moglioni, A. G.; García-Expósito, E.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7971.
- Moglioni, A. G.; García-Expósito, E.; Álvarez-Larena, Á.; Branchadell, V.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 4903.
- (a) Moglioni, A. G.; Murray, E.; Castillo, J. A.; Álvarez-Larena, Á.; Moltrasio, G. Y.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2402. (b) Moglioni, A. G.; Brousse, B.; Álvarez-Larena, Á.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 451.
- (a) Belliotti, T. R.; Wustrow, D. J. WO 99-US25569. (b) Bryans, J. S.; Horwell, D. C.; Thorpe, A. J.; Wustrow, D. J.; Yuen, P. W. WO 98-US19876. (c) Bryans, J. S.; Meltzer, L. T. WO 2001-US16343.
- Burgess, K.; Li, S.; Rebenspies, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1681.
- Rouge, P. D.; Moglioni, A. G.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 193.
- (a) Martín-Vilà, M.; Minguillón, C.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 4291. (b) Martín-Vilà, M.; Murray, E.; Aguado, G. P.; Álvarez-Larena, Á.; Branchadell, V.; Minguillón, C.; Giral, E.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 3569.
- Izquierdo, S.; Rúa, F.; Sbai, A.; Parella, T.; Álvarez-Larena, Á.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7963.
- Ortuño, R. M. en *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -amino Acids*, 2ª ed.; Juaristi, E., Soloshonok, V. A., Eds.; John Wiley and Sons: New Jersey, 2005; pp 117–137.
- Aguado, G. P.; Moglioni, A. G.; Brousse, B. N.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 2445.
- Izquierdo, S.; Kogan, M. J.; Parella, T.; Moglioni, A. G.; Branchadell, V.; Giral, E.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5093.
- Gershonov, E.; Granth, R.; Tzehoval, E.; Gaoni, Y.; Fridkin, M. *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 4833.
- López, C.; Balo, C.; Blanco, J. M.; Fernández, F.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, **2001**, 20, 1133.
- Illescas, B.; Rifé, J.; Ortuño, R. M.; Martín, N. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6246.
- Illescas, B. M.; Martín, N.; Poater, J.; Solá, M.; Aguado, G. P.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6929.