

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

FERNANDO ARMINI RUELA

**SÍNTESE DE FULERENOS FUNCIONALIZADOS
COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIOXIDANTE**

Belo Horizonte

2013

FERNANDO ARMINI RUELA

**SÍNTESE DE FULERENOS FUNCIONALIZADOS
COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIOXIDANTE**

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências – Química.

Belo Horizonte

2013

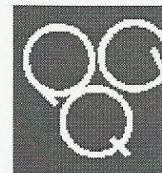
R921s Ruela, Fernando Armini
2013 Síntese de fulerenos funcionalizados com potencial
T atividade antioxidante / Fernando Armini Ruela. 2013.
xiii, 196 f. : il.

Orientadora: Rossimiriam Pereira de Freitas.
Coorientadora: Rosemeire Brondi Alves.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas
Gerais. Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química orgânica - Teses 2. Fulerenos - Teses 3.
Antioxidantes - Teses 4. Fotoquimioterapia - Teses I.
Freitas, Rossimiriam Pereira de, Orientadora II.
Alves, Rosemeire Brondi, Coorientadora III. Título.

CDU 043



"Síntese de Fulerenos Funcionalizados com Potencial Atividade Antioxidante"

Fernando Armini Ruela

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Rosimíriam Pereira de Freitas

Profa. Rosimíriam Pereira de Freitas - Orientadora
UFMG

Rosemeire Brondi Alves

Profa. Rosemeire Brondi Alves - Co-Orientadora
UFMG

Marília Oliveira Fonseca Goulart

Profa. Marília Oliveira Fonseca Goulart
UFAL

Adilson David da Silva

Prof. Adilson David da Silva
UFJF

Lúcia Pinheiro Santos Pimenta

Profa. Lúcia Pinheiro Santos Pimenta
UFMG

Antônio Flávio de Carvalho Alcântara

Prof. Antônio Flávio de Carvalho Alcântara
UFMG

Belo Horizonte, 01 de março de 2013.

"O gênio fala muitas vezes mal e não sabe gramática. Mas transporta montanhas, constrói cidades, estabelece estradas de ferro e telégrafos. Muitos homens cultos falam e escrevem muito bem, mas são incapazes de construir e criar"

Prentice Mulford

AGRADECIMENTOS

À Deus, por mais essa jornada cumprida e por todas as oportunidades que me aparecem, sejam doces ou amargas.

À toda minha família, em especial à minha mãe Maria Sebastiana pelo apoio em minhas escolhas, carinho e por tudo mais. Ao meu pai Alvacir da Cruz Ruela, pelo exemplo de caráter e integridade que transparece e aos conselhos.

À minha esposa Kelly Cristina Kato e à minha filha Ana Eduarda Kato Teixeira, pelo carinho, amor e dedicação à minha pessoa, dando-me força e razão para continuar e a certeza de que a família é a maior realização de um homem e a fonte da verdadeira felicidade.

Ao meu irmão Macgayver Armini Apolônio, pelo companheirismo e amizade, independente da distância, e com quem sempre encontro apoio e incentivo.

Aos demais familiares pelo apoio em mais esse percurso.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Rossimiriam pela oportunidade e aprendizado e à minha co-orientadora Prof^a. Dr^a. Rosemeire pelo constante auxílio e conselhos.

À Universidade Federal de Minas Gerais pela oportunidade de crescimento.

Ao CNPq pelo auxílio financeiro neste trabalho.

Aos colegas de laboratório: Guilherme, Leandro, Diego, Felipe, Thiago, Luiza, Keller, Salomão, Claiton, Flaviane, Mariana, Juliana, Vanessa, Bruno, Soraia, Laureana e Hugo.

Aos colegas dos outros laboratórios em especial o Cleiton, Daniel, Edgar, Lucas e Márcio.

Agradeço a colaboração da professora Virgínia e da estudante de mestrado Flávia do instituto de ciências Biológicas pelo enriquecimento deste trabalho e veemente prestatividade.

Aos funcionários do Departamento de Química, pelo inquestionável auxílio sem o qual não haveria meios de se concretizar mais esse trabalho.

Aos funcionários e vigias da recepção, pelo auxílio quando necessário e pelo sincero e agradável **bom dia!**, que torna nosso dia mais ameno e nos torna mais bem dispostos.

A todos, que de alguma forma estiveram ligados a mais esta vitória.

Sumário

Lista de Figuras

Lista de Esquemas

Lista de Tabelas

Abreviaturas, siglas e símbolos

Resumo

Abstract

1.	INTRODUÇÃO	1
1.1	Histórico e obtenção de C ₆₀	3
1.2	Estrutura	6
1.3	Propriedades físico-químicas	8
1.4	Aspectos da reatividade e das reações envolvendo C ₆₀	11
1.5	Aplicações de derivados de C ₆₀	16
2.	OBJETIVOS E PROPOSTA DE TRABALHO	23
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
3.1	Tentativas para a realização da proposta inicial	29
3.2	Novas propostas para a síntese de derivados inéditos de C ₆₀ <i>via</i> reação do tipo bingel com malonamidas e análogos	33
3.2.1	Síntese da bis[2-acetilóxi-1,1-(acetilóximetil)etil] malonamida (38)	34
3.2.2	Síntese do 3[(1-fenilmetil)amino]-3-oxopropanoato de <i>terc</i> -butila (42)	34
3.2.3	Síntese da bis[2-(2-hidroxietóxi)etil]malonamida (44)	35
3.2.4	Síntese de malonamidas e moléculas análogas por conversão de ésteres a amidas	37
3.2.4.1	Síntese da bis(tetra-hidro-2-furanometano) malonamida (50) e do 3[(tetra-hidro-2-furanometano)amino]-3-oxopropanoato de etila (49)	39

3.2.4.2	Síntese do 3[(1-fenilmetil)amino]-3-oxopropanoato de etila (51) e da bis[(1-fenilmetil)amino] malonamida (54)	39
3.2.4.3	Síntese da <i>N</i> -[2-(2-acetilóxi)etil], <i>N'</i> -[1-fenilmetil]malonamida (53)	40
3.2.4.4	Síntese do 3[(2-(2-acetilóxi)etil)amino]-3-oxopropanoato de etila (56)	41
3.2.4.5	Síntese da <i>N,N</i> diisobutilmalonamida (58) e da 3-(isobutilamina)-3-oxopropanoato de etila (59)	42
3.2.4.6	Síntese do 3[(4-nitrofenil)amino]-3-oxopropanoato de etila (61)	42
3.2.4.7	Síntese do 3,3'-(1,3-fenilenobis)metileno))bis(azanodiil)bis(3-oxopropanoato) de dimetila (65)	43
3.2.5	Síntese do fulereno funcionalizado 66 através de reação de Bingel a partir da bis[2-acetilóxi-1,1-(acetiloximetil)etil]malonamida (38)	43
3.2.6	Síntese do fulereno funcionalizado (67) através de reação de Bingel a partir do 3[(1-fenilmetil)amino]-3-oxopropanoato de <i>terc</i> -butila (42).	44
3.2.7	Síntese do fulereno funcionalizado (68) através de reação de Bingel a partir do 3[(4-nitrofenil)amino]-3-oxopropanoato de etila (61)	45
3.2.8	Tentativas de síntese de fulerenos funcionalizados através de reação do tipo Bingel a partir de malonamidas diversas	46
3.3	Nova proposta para a síntese de derivados inéditos de C ₆₀ via reação “click” com fuleropirrolidinas	49
3.3.1	Síntese do fulereno alcino chave (21)	49
3.3.1.1	Síntese do 4-pentinal (19)	51
3.3.1.2	Síntese do derivado fulerênico (21)	51
3.3.1.3	Síntese do 3-metóxi-4-(pent-4-iniloxi)benzaldeído (81) e do 4-metóxi-3-(pent-4-iniloxi)benzaldeído (83)	53
3.3.1.4	Síntese do derivado fulerênico (82)	53
3.3.1.5	Síntese do derivado fulerênico (84)	54

3.3.2	Síntese de moléculas contendo o grupo azida para serem acopladas ao C ₆₀ via reação “click”	54
3.3.2.1	Síntese da 3-(3-azidopropil)-piridina (23)	55
3.3.2.2	Obtenção da molécula de serina modificada contendo um grupo azida (24)	55
3.3.2.2.1	Síntese do cloridrato do éster metílico da L-serina (88)	56
3.3.2.2.2	Síntese do éster metílico <i>N</i> -[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-L-serina (89)	57
3.3.2.2.3	Síntese do éster metílico da <i>N</i> -[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-L-serina metanossulfonato (90)	57
3.3.2.2.4	Síntese do éster metílico da 3-azido- <i>N</i> -[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-L-serina (24)	58
3.3.3	Tentativas de síntese de derivados da fuleropirrolidina por reação “click”	58
3.4	Estudos para a síntese de ácido 5-amilevulínico	63
3.4.1	Síntese do 4-pentenoato de benzila (100)	65
3.4.2	Síntese do 4,5-oxiranopentanoato de benzila (101)	66
3.4.3	Síntese do 5-bromo-4-hidróxi-pentanoato de benzila (102)	66
3.4.4	Síntese do 5-bromo-4-oxo-pentanoato de benzila (103)	67
3.4.5	Síntese do 5-azido-4-oxo-pentanoato de benzila (104)	67
3.4.6	Síntese do 5-aminolevulínico (4)	68
4	CARACTERIZAÇÃO	69
4.1	TRIS- <i>N</i> -protegido (30)	69
4.2	Bis[2-hidroxi-1,1-(hidróximetil)etil]malonamida (32)	70
4.3	Bis[2-acetilóxi-1,1-(acetilóximetil)etil]malonamida (38)	72
4.4	3[(1-Fenilmetil)amino]-3-oxo-propanoato de <i>terc</i> -butila (42)	74
4.5	Bis[2-(2-hidróxietóxi)etil]malonamida (44)	76
4.6	<i>N</i> -[2-(2-hidroxietóxi)etil]- <i>N</i> -[2-(2- <i>t</i> -butildimetilsililetóxi)etil]malonamida (47)	79

4.7	3[(Tetra-hidro-2-furanometano)amino]-3-oxopropanoato de etila (49)	80
4.8	Bis(tetra-hidro-2-furanometano)malonamida (50)	83
4.9	3[(1-Fenilmetil)amino]-3-oxopropanoato de etila (51)	85
4.10	Bis[(1-fenilmetil)amino]malonamida (54)	87
4.11	<i>N</i> -[2-(2-hidróxietóxi)etil]- <i>N'</i> -[1-fenilmetil]malonamida (52)	89
4.12	<i>N</i> -[2-(2-acetilóxietóxi)etil]- <i>N'</i> -[1-fenilmetil]malonamida (53)	91
4.13	3[(2-(2-Acetilóxietóxi)etil)amino]-3-oxopropanoato de etila (56)	93
4.14	<i>N,N</i> -diisobutilmalonamida (59)	95
4.15	3-(Isobutilamina)-3-oxopropanoato de etila (58)	97
4.16	3[(4-Nitrofenil)amino]-3-oxopropanoato de etila (61)	99
4.17	3,3'-(1,3-Fenilenobis)metileno))bis(azanodiil)bis(3-oxopropanoato) de dimetila (65)	101
4.18	Derivado fullerênico (66)	103
4.19	Derivado fullerênico (67)	105
4.20	Derivado fullerênico (68)	107
4.21	4-Pentinal (19)	109
4.22	3-Metóxi-4-(pent-4-inilóxi)benzaldeído (81)	111
4.23	4-Metóxi-3-(pent-4-inilóxi)benzaldeído (83)	113
4.24	Fuleropirrolidina (21)	115
4.25	Fuleropirrolidina (82)	118
4.26	Fuleropirrolidina (84)	120
4.27	3-(3-Azidopropil)-piridina (23)	121
4.28	<i>N</i> -[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-L-serina etil éster (89)	123
4.29	<i>N</i> -[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-L-serina etil éster metanossulfonato (90)	125
4.30	éster metílico da 3-Azido- <i>N</i> -[(1,1-dimetiletóxi)carbonil] L-serina (24)	126

4.31	4-Pentenoato de benzila (100)	128
4.32	4,5-Oxiranopropanoato de benzila (101)	130
4.33	5-Bromo-4-hidróxi-pentanoato de benzila (102)	131
4.34	5-Bromo-4-oxopentanoato de benzila (103)	133
4.35	5-Azido-4-oxopentanoato de benzila (104)	135
4.36	Cloridrato do ácido 5-aminolevulínico (4)	138
5	TESTES BIOLÓGICOS	140
5.1	Teste de atividade antioxidante de derivados fullerênicos	140
6	PARTE EXPERIMENTAL	143
6.2	Descrição dos Experimentos	143
6.2.1	Síntese do TRIS- <i>N</i> -protegido (30)	143
6.2.2	Síntese da bis[2-hidróxi-1,1-(hidróximetil)etil] malonamida (32)	144
6.2.3	Síntese da bis[2-acetilóxi-1,1-(acetilóximetil)etil] malonamida (38)	145
6.2.4	Síntese do 3[(1-fenilmetil)amino]-3-oxopropanoato de <i>terc</i> -butila (42)	146
6.2.5	Síntese da bis[2-(2-hidroxietóxi)etil]malonamida (44)	147
6.2.6	Síntese da <i>N</i> -[2-(2-hidroxietóxi)etil] <i>N</i> -[2-(2- <i>t</i> -butildimetilsililetóxi)etil] malonamida (47)	148
6.2.7	Síntese do 3[(tetra-hidro-2-furanometano)amino]-3-oxopropanoato de etila (49)	149
6.2.8	Síntese da bis(tetra-hidro-2-furanometano) malonamida (50)	150
6.2.9	Síntese do 3[(1-fenilmetil)amino]-3-oxopropanoato de etila (51)	151
6.2.10	Síntese da bis[(1-fenilmetil)amino] malonamida (54)	152
6.2.11	Síntese da <i>N</i> -[2-(2-hidroxietóxi)etil]- <i>N'</i> -[1-fenilmetil]malonamida (52)	153
6.2.12	Síntese da <i>N</i> -[2-(2-acetiloxtetóxi)etil]- <i>N'</i> -[1-fenilmetil]malonamida (53)	154
6.2.13	Síntese do 3[(2-(2-acetiloxtetóxi)etil)amino]-3-oxo-propanoato de etila (56)	155
6.2.14	Síntese da <i>N,N</i> -diisobutilmalonamida de etila (59)	156

6.2.15	Síntese da 3-(isobutilamina)-3-oxopropanoato de etila malonamida (58)	157
6.2.16	Síntese do 3[(4-nitrofenil)amino]-3-oxopropanoato de etila (61)	157
6.2.17	Síntese do 3,3'-(1,3-fenilenobis)metileno))bis(azanodiil)bis(3-oxopropanoato) de dimetila (65)	159
6.2.18	Síntese do derivado fullerênico (60)	160
6.2.19	Síntese do derivado fullerênico (61)	161
6.2.20	Síntese do derivado fullerênico (68)	162
6.2.21	Síntese do 4-pentinal (19)	163
6.2.22	Síntese do 3-metóxi-4-(pent-4-inilóxi)benzaldeído (81)	164
6.2.23	Síntese 4-metóxi-3-(pent-4-inilóxi)benzaldeído (83)	165
6.2.24	Síntese da fuleropirrolidina (21)	166
6.2.25	Síntese da fuleropirrolidina (82)	167
6.2.26	Síntese da fuleropirrolidina (84)	178
6.2.27	Síntese da 3-(3-azidopropil)-piridina (23)	169
6.2.28	Síntese do éster etílico da <i>N</i> -[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-L-serina (89)	170
6.2.29	Síntese do éster metílico da <i>N</i> -[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-L-serina metanossulfonato (90)	171
6.2.30	éster metílico da 3-azido- <i>N</i> -[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-L-serina (24)	172
6.2.31	Síntese do 4-pentenoato de benzila (100)	173
6.2.31.1	Síntese do 4-pentenoato de benzila (100) <i>via</i> esterificação de Fischer	173
6.2.31.2	Síntese do 4-pentenoato de benzila (100) <i>via</i> formação de cloreto de ácido por SOCl ₂	174
6.2.31.3	Síntese do 4,5-oxiranopropanoato de benzila (101)	175
6.2.31.4	Síntese do ácido 5-bromo-4-hidróxi-pentanoato de benzila (102)	176
6.2.31.5	Síntese do 5-bromo-4-oxopentanoato de benzila (103)	177
6.2.31.6	Síntese do 5-azido-4-oxopentanoato de benzila (104)	178
6.2.31.7	Síntese do ácido 5-aminolevulínico (4)	179

6.2.32	Teste biológico de atividade antioxidante dos derivados fullerênicos 66, 67 e 68.	180
6.2.32.1	Experimentos de reatividade vascular	180
6.2.32.2	Quimioluminescência	181
7	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	182
8	REFERÊNCIAS	184

9 TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS E PUBLICAÇÕES

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	- Alguns novos alótropos do carbono.....	2
FIGURA 2	- Formação do fulereno C ₆₀ a partir da vaporização de uma folha do grafeno por LASER.....	4
FIGURA 3	- Espectro de massas (C _n ⁺) antes e depois da otimização das condições de formação dos fulerenos.....	4
FIGURA 4	- Primeiro equipamento concebido para a produção em escala “macroscópica” de fulerenos.....	5
FIGURA 5	- Visão frontal e focalizada sobre a subestrutura do tipo radialeno....	6
FIGURA 6	- Visão frontal e focalizada sobre a unidade piracelênica.....	7
FIGURA 7	- Esquema adaptado das representações dos diagramas de vista frontal e de Schlegel e da numeração correta para o (^{1,3} C)-1,23-bis[1,1,1,3,3,3-hexametil-2-(trimetilsilil)trisilan-2-il]-1,23-di-hidro (C ₆₀ -Ih)[5,6]-fulereno, seguindo as regras de menor numeração da IUPAC.....	8
FIGURA 8	- C ₆₀ como fotossensibilizador.....	11
FIGURA 9	- Mudança da hibridização dos átomos de carbono na estrutura do fulereno.....	12
FIGURA 10	- Estruturas gerais dos metanofulerenos e fulleróides.....	14
FIGURA 11	- Derivado do fulereno C ₆₀ com ação anti-HIV.....	17
FIGURA 12	- Derivado dendrimérico do fulereno C ₆₀ com ação anti-HIV.....	17
FIGURA 13	- Derivado do fulereno C ₆₀ com ação antioxidante.....	18
FIGURA 14	- Derivados do fulereno C ₆₀ candidatos à vetores de DNA.....	18
FIGURA 15	- Derivados do fulereno C ₆₀ com ação fotossensibilizadora.....	19
FIGURA 16	- Derivados do fulereno C ₆₀ do tipo fulleropirrolidinas com ação antimicrobiana.....	20
FIGURA 17	- Derivados do fulereno C ₆₀ com potencial aplicação em células fotovoltaicas.....	21
FIGURA 18	- Espectro de RMN de ¹ H do composto 30 (200 MHz; CD ₃ OD).....	69

FIGURA 19	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 30 (50 MHz, CD_3OD).....	70
FIGURA 20	- Espectro de RMN de ^1H do composto 32 (200 MHz; D_2O).....	71
FIGURA 21	- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 32 (50 MHz; D_2O).....	72
FIGURA 22	- Espectro de RMN de ^1H do composto 38 (200 MHz; CDCl_3).....	73
FIGURA 23	- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 38 (50 MHz; CDCl_3).....	74
FIGURA 24	- Espectro de RMN de ^1H do composto 42 (200 MHz; CDCl_3).....	75
FIGURA 25	- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 42 (50 MHz; CDCl_3).....	76
FIGURA 26	- Espectro de RMN de ^1H do composto 44 (200 MHz; CDCl_3 ; CD_3OD).....	77
FIGURA 27	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 44(50 MHz, CDCl_3 e CD_3OD).....	78
FIGURA 28	- Espectro de RMN de ^1H do composto 47 (200 MHz; CDCl_3).....	79
FIGURA 29	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 47 (50 MHz, CDCl_3).....	80
FIGURA 30	- Espectro de RMN de ^1H do composto 49 (200 MHz; CDCl_3).....	81
FIGURA 31	- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 49 (50 MHz; CDCl_3).....	82
FIGURA 32	- Espectro de RMN de ^1H do composto 50 (200 MHz; CDCl_3).....	84
FIGURA 33	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 53 (50 MHz, CDCl_3).....	85
FIGURA 34	- Espectro de RMN de ^1H do composto 51 (200 MHz; CDCl_3).....	86
FIGURA 35	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 51 (50 MHz, CDCl_3).....	87
FIGURA 36	- Espectro de RMN de ^1H do composto 54 (200 MHz; CDCl_3).....	88
FIGURA 37	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 54 (50 MHz, CDCl_3).....	89

FIGURA 38	- Espectro de RMN de ^1H do composto 52 (200 MHz; CDCl_3).....	90
FIGURA 39	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 52 (50 MHz, CDCl_3).....	91
FIGURA 40	- Espectro de RMN de ^1H do composto 53 (200 MHz; CDCl_3).....	92
FIGURA 41	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 53 (50 MHz, CDCl_3).....	93
FIGURA 42	- Espectro de RMN de ^1H do composto 56 (200 MHz; CDCl_3).....	94
FIGURA 43	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 56 (50 MHz, CDCl_3).....	95
FIGURA 44	- Espectro de RMN de ^1H do composto 59 (200 MHz; CDCl_3).....	96
FIGURA 45	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 59 (50 MHz, CDCl_3).....	97
FIGURA 46	- Espectro de RMN de ^1H do composto 58 (200 MHz; CDCl_3).....	98
FIGURA 47	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 58 (50 MHz, CDCl_3).....	99
FIGURA 48	- Espectro de RMN de ^1H do composto 61 (200 MHz; CDCl_3).....	100
FIGURA 49	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 61 (50 MHz, CDCl_3).....	101
FIGURA 50	- Espectro de RMN de ^1H do composto 65 (200 MHz; CD_3OD).....	102
FIGURA 51	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 65 (50 MHz, CD_3OD).....	103
FIGURA 52	- Espectro de RMN de ^1H do composto 66 (200 MHz; $\text{CDCl}_3 + \text{CS}_2$).....	104
FIGURA 53	- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 66 (50 MHz; $\text{CDCl}_3 + \text{CS}_2$).....	105
FIGURA 54	- Espectro de RMN de ^1H do composto 67 (200 MHz; CDCl_3).....	106
FIGURA 55	- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 67 (50 MHz; CDCl_3).....	107
FIGURA 56	- Espectro de RMN de ^1H do composto 68 (200 MHz; CDCl_3).....	108

FIGURA 57	- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 68 (50 MHz; CDCl_3).....	109
FIGURA 58	- Espectro de RMN de ^1H do composto 19 (200 MHz; CDCl_3).....	110
FIGURA 59	- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 19 (50 MHz; CDCl_3).....	110
FIGURA 60	- Espectro de RMN de ^1H do composto 81 (200 MHz; CDCl_3).....	112
FIGURA 61	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 81 (50 MHz, CDCl_3).....	113
FIGURA 62	- Espectro de RMN de ^1H do composto 83 (200 MHz; CDCl_3).....	114
FIGURA 63	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 83 (50 MHz; CDCl_3).....	115
FIGURA 64	- Espectro de RMN de ^1H do composto 21 (200 MHz; CDCl_3).....	116
FIGURA 65	- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 21 (50 MHz; CDCl_3).....	117
FIGURA 66	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 21 (50 MHz, CDCl_3).....	118
FIGURA 67	- Espectro de RMN de ^1H do composto 82 (200 MHz; CDCl_3).....	119
FIGURA 68	- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 82 (50 MHz; CDCl_3).....	120
FIGURA 69	- Espectro de RMN de ^1H do composto 84 (200 MHz; CDCl_3).....	121
FIGURA 70	- Espectro de RMN de ^1H do composto 23 (200 MHz; CDCl_3).....	122
FIGURA 71	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 23 (50 MHz, CDCl_3).....	123
FIGURA 72	- Espectro de RMN de ^1H do composto 89 (200 MHz; CDCl_3).....	124
FIGURA 73	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 89 (50 MHz, CDCl_3).....	124
FIGURA 74	- Espectro de RMN de ^1H do composto 90 (200 MHz; CDCl_3).....	125
FIGURA 75	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C e do composto 90 (50 MHz, CDCl_3).....	126
FIGURA 76	- Espectro de RMN de ^1H do composto 24 (200 MHz; CDCl_3).....	127

FIGURA 77	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 24 (50 MHz, CDCl_3).....	128
FIGURA 78	- Espectro de RMN de ^1H do composto 100 (200 MHz; CDCl_3).....	129
FIGURA 79	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 100 (50 MHz, CDCl_3).....	129
FIGURA 80	- Espectro de RMN de ^1H do composto 76 (200 MHz; CDCl_3).....	130
FIGURA 81	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 76 (50 MHz, CDCl_3).....	131
FIGURA 82	- Espectro de RMN de ^1H do composto 102 (200 MHz; CDCl_3).....	132
FIGURA 83	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 102 (50 MHz, CDCl_3).....	133
FIGURA 84	- Espectro de RMN de ^1H do composto 103 (200 MHz; CDCl_3).....	134
FIGURA 85	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 103 (50 MHz; CDCl_3).....	135
FIGURA 86	- Espectro de RMN de ^1H do composto 104 (200 MHz; CDCl_3).....	136
FIGURA 87	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 104 (50 MHz; CDCl_3).....	137
FIGURA 88	- Espectro no infravermelho do composto 104.....	137
FIGURA 89	- Espectro de RMN de ^1H do composto 4 (200 MHz, D_2O).....	138
FIGURA 90	- a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4 (50 MHz; D_2O).....	139

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1	- Cicloadições típicas do C ₆₀	13
ESQUEMA 2	- Estruturas gerais dos azofuleróides e fuleroaziridinas.....	14
ESQUEMA 3	- Reação de Bingel original.....	14
ESQUEMA 4	- Mecanismo proposto para a reação de Bingel-Hirsh usada para funcionalização do fulereno C ₆₀	15
ESQUEMA 5	- a) Funcionalização do fulereno C ₆₀ seguindo a metodologia de Prato para obtenção das fuleropirrolidinas. b) mecanismo proposto para a formação dos ilídeos.....	16
ESQUEMA 6	- Proposta para obtenção de derivado fullerênico dendrimérico 13.....	25
ESQUEMA 7	- Proposta de síntese de derivados contendo grupos carboxilas terminais.....	26
ESQUEMA 8	- Proposta para a síntese do “bloco construtor” inédito 21, <i>via</i> cicloadição, para ser usado em reação “click”.....	26
ESQUEMA 9	- Rotas para a obtenção de derivados fullerênicos através de reação “click”.....	27
ESQUEMA 10	- Reação-modelo para a síntese do TRIS- <i>N</i> -protegido.....	30
ESQUEMA 11	- Rota alternativa proposta para a síntese de um derivado fullerênico contendo seis resíduos de ácido aminolevulínico.....	31
ESQUEMA 12	- Síntese do composto 32.....	31
ESQUEMA 13	- Reação-modelo para a síntese do éster resultante do ácido levulínico 36 com o composto 32.....	32
ESQUEMA 14	- Reações do tipo Bingel incomuns testadas neste trabalho.....	33
ESQUEMA 15	- Obtenção do composto 38.....	34
ESQUEMA 16	- Rota sintética realizada para obtenção do composto 42.....	35
ESQUEMA 17	- Proposta para a síntese do derivado fullerênico inédito 46.....	35
ESQUEMA 18	- Obtenção do derivado malonamida 44.....	36
ESQUEMA 19	- Proteção da malonamida 44.....	36

ESQUEMA 20	- Proposta para a síntese de diversas malonamidas e análogos a partir de reagentes comerciais.....	38
ESQUEMA 21	- Síntese dos derivados 49 e 50.....	39
ESQUEMA 22	- Síntese dos derivados 51 e 54.....	40
ESQUEMA 23	- Síntese da malonamida assimétrica 53.....	41
ESQUEMA 24	- Síntese da malonamida assimétrica 56.....	41
ESQUEMA 25	- Síntese das malonamidas 58 e 59.....	42
ESQUEMA 26	- Síntese da malonamida assimétrica 61.....	43
ESQUEMA 27	- Síntese da bis-malonamida 65.....	43
ESQUEMA 28	- Síntese do derivado de fulereno inédito 66.....	44
ESQUEMA 29	- Síntese do derivado de fulereno inédito 67.....	45
ESQUEMA 30	- Síntese do derivado de fulereno inédito 68.....	45
ESQUEMA 31	- Tentativas de síntese de derivados fullerênicos a partir das malonamidas e análogos sintetizados.....	47
ESQUEMA 32	- Tentativa de alquilação da malonamida 77.....	48
ESQUEMA 33	- A reação “click”.....	49
ESQUEMA 34	- Mecanismo proposto para a reação “click”.....	50
ESQUEMA 35	- Rota proposta para obtenção de derivado do C ₆₀ <i>via</i> reação “click”.	51
ESQUEMA 36	- Síntese do 4-pentinal.....	51
ESQUEMA 37	- Síntese da fuleropirrolidina-alcino 21.....	52
ESQUEMA 38	- Rota proposta para obtenção de derivado do C ₆₀ <i>via</i> reação “click”.	52
ESQUEMA 39	- Síntese dos derivados 81 e 83.....	53
ESQUEMA 40	- Síntese do derivado fullerênico 82.....	54
ESQUEMA 41	- Síntese do derivado fullerênico 84.....	54

ESQUEMA 42	- Síntese da 3-(3-azidopropil)-piridina 23.....	55
ESQUEMA 43	- Rota proposta para a síntese da serina contendo um grupo azida 24.....	56
ESQUEMA 44	- Síntese do composto 88.....	57
ESQUEMA 45	- Síntese do composto 89.....	57
ESQUEMA 46	- Síntese do composto 90.....	58
ESQUEMA 47	- Síntese do composto 24.....	58
ESQUEMA 48	- Tentativa de síntese de derivados fullerênicos inéditos a partir de reações “click” com o derivado fullerênico 21.....	60
ESQUEMA 49	- Tentativa de síntese de derivados fullerênicos inéditos a partir de reações “click” com o derivado fullerênico 82.....	61
ESQUEMA 50	- Rota proposta para uma síntese inédita do ácido aminolevulínico 4.....	63
ESQUEMA 51	- Síntese do composto 99.....	64
ESQUEMA 52	- Síntese do composto 101.....	64
ESQUEMA 53	- Síntese do composto 102.....	65
ESQUEMA 54	- Síntese do composto 103.....	66
ESQUEMA 55	- Síntese do composto 104.....	66
ESQUEMA 56	- Síntese do ácido 5-aminolevulínico 4.....	66

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	- Solubilidade obtida por Ruoff <i>et al</i>	9
TABELA 2	- Valores das doses EC_{50} para efeito antioxidante por quimioluminescência.....	141
TABELA 3	- Valores das doses EC_{50} para efeito vaso protetor dos compostos 66, 67 e 68.....	142

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

$^1A_0$	Moléculas em estado singlete
Boc	<i>tert</i> -butil-carbamato
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CCS	Cromatografia em Coluna de Sílica
<i>d</i>	duplete
DBU	<i>1,8-diazobiciclo[5.4.0]undec-7-eno</i>
DCM	diclorometano
DCC	Diciclohexil-carbodiimida
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DIC	Diisopropil-carbodiimida
DMAP	N,N-4-dimetilaminopiridina
e' e e''	Notações usuais para os bis-adutos na posição equatorial do C ₆₀
EROs	Espécies reativas de oxigênio
est.	Estiramento
FM	fórmula molecular
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
m	multiplete
M.M	Massa molar
mmol	Milimol
MsCl	cloreto de mesila
p.	página
PDT	Photodynamic Therapy (Terapia Fotodinâmica)
PF	ponto de fusão
PQ	Paraquat
Pyr	Piridina
qn	quinteto
Rdt.	rendimento
Rf	fator de retenção

ROS	Reactive Oxygen Species (espécies reativas de oxigênio)
t.a.	temperatura ambiente
TBDMSCl	Cloreto de <i>t</i> -butildimetilsilil
TFA	ácido trifluoroacético
TEA	triethylamina
TFD	terapia fotodinâmica
THF	tetra-hidrofurano
δ	deslocamento químico

RESUMO

O fulereno C_{60} é, dentre os nanocompostos de carbono, o mais estudado e informações detalhadas a respeito de sua estrutura e reatividade foram reunidas. Devido às suas propriedades notáveis, tais como supercondutividade, ferromagnetismo, fotorreatividade, eletroluminescência e atividades biológicas, o fulereno C_{60} tem gerado um grande interesse na comunidade científica nos últimos vinte anos. Entretanto, para explorar as suas interessantes propriedades é necessária, na maioria dos casos, sua solubilização em solventes usuais que, idealmente, pode ser obtida somente por meio de funcionalização do mesmo. O presente trabalho visou à funcionalização do fulereno C_{60} , tanto através de uma ciclopropanação clássica (conhecida como “reação de Bingel”) para obtenção de metanofulerenos como, também, através da formação de fuleropirrolidinas a partir de aldeídos (conhecida como “reação de Prato”). Várias malonamidas foram estudadas como substratos de partida para as ciclopropanações, afastando-se assim da reação clássica de Bingel e conferindo um caráter inovador ao trabalho. A reação de Prato foi realizada com o objetivo de se obter um intermediário-chave do tipo alcino-fuleropirrolidina, o qual poderia ser usado em cicloadição do tipo “click”. Finalmente, um estudo para desenvolvimento de rota inédita para a síntese do ácido 5-aminolevulínico, uma substância consagrada em terapia fotodinâmica e intermediário de síntese da proposta inicial deste trabalho, também foi realizado.

ABSTRACT

The C₆₀ fullerene is, among the clusters of carbon, the most studied and detailed information about its structure and reactivity are well known to date. Because of its unique properties such as superconductivity, ferromagnetism, photoreactivity, electroluminescence, and biological effects, the fullerene C₆₀ has caused strong interest in the scientific community at the past twenty years. However, to exploit their interesting properties is necessary, in most cases, solubilize it in usual solvents, that ideally can be obtained by chemical functionalization. This work aimed at functionalizing C₆₀ fullerene through the Bingel's cyclopropanation or by Prato's pyrrolidine ring reaction, generating compounds known as fulleropyrrolidines. Several malonamides were studied as starting materials for cyclopropanation, diverging of classic reaction and giving innovative nature to the present work. The Prato's reaction was carried out in order to obtain a fulleropyrrolidine alkyne key intermediate that could be used in cycloaddition like the well-known "click" reaction. Finally, a study for developing novel synthetic route of 5-aminolevulinic acid, an important compound used in photodynamic therapy (PDT), was also performed.

1. INTRODUÇÃO

O carbono é considerado um elemento singular pela sua habilidade eminente de formar longas cadeias constituídas exclusivamente, em sua estrutura central, por átomos deste mesmo elemento, dando origem a uma infinidade de moléculas. A diversidade de moléculas que surge dos variados arranjos do carbono com outros elementos garante a existência de materiais com diferentes propriedades que podem, por isto, ser explorados em ciência de novos materiais ou constituírem moléculas essenciais à vida. Por este motivo, compostos formados por átomos de carbono são de grande importância e interesse (DELGADO *et al.*, 2008). Este fato justifica a existência da química orgânica como subárea da química, focalizada no desenvolvimento e no estudo de novos compostos contendo carbono em sua estrutura. Atualmente, mais de 10 milhões destes compostos foram descobertos e sintetizados e estima-se que por volta de 10.000 novos compostos contendo carbono em sua estrutura são relatados a cada ano (DUNKEL & WU, 2007; FREDERICK *et al.*, 2008).

Para os químicos que possuem interesse na construção do conhecimento e no desenvolvimento de novos materiais, o carbono elementar como material de partida teve sempre um papel menor no passado. Esta situação mudou radicalmente quando a classe dos alótropos do carbono, que era constituída pelas formas clássicas grafite e diamante, foi sendo gradativamente complementada com a descoberta de diversos novos alótropos (HIRSCH & BRETTREICH, 2004). Em 1985, a lista de alótropos do carbono foi enriquecida com a descoberta dos fulerenos. Posteriormente, os nanotubos de carbono foram descobertos e, desde então, uma grande quantidade de estudos vem sendo dedicada a estas novas e intrigantes formas do carbono, Figura 1 (DELGADO *et al.*, 2008).

Com o interesse crescente pela nanotecnologia, a expansão do número de nanocompostos de carbono pode ser esperada, já que uma importante vertente da nanotecnologia é o estudo das nanoformas do carbono (DRESSELHAUS & DRESSELHAUS, 1997; MCEUEN, 1998; HERBST *et al.*, 2004).

No caso dos fulerenos, a beleza e a arquitetura esférica sem precedentes dessas gaiolas moleculares atraíram imediatamente a atenção de muitos cientistas. O fullereno mais abundante é denominado buckminsterfullereno C_{60} e contém 60 átomos de carbono. Com o rápido desenvolvimento das pesquisas para produção de quantidades apreciáveis de

C_{60} , esta se tornou uma das moléculas mais intensivamente investigadas (HIRSCH & BRETTREICH, 2004). A estrutura desta molécula revela um aspecto esferoidal, altamente insaturada e com alta capacidade de recepção de elétrons (SHPILEVSKII *et al.*, 2001; SOKOLOV & STANKEVICH, 1993). O C_{60} possui propriedades físicas e químicas únicas, sendo por isso candidato para inúmeras aplicações em nanotecnologia, tais como conversão de energia (LICHT, 1998), sistema de carregamento de fármacos (PARTHA *et al.*, 2007), nos campos industrial (MCEUEN, 1998) e médico (WHARTON & WILSON, 2002).

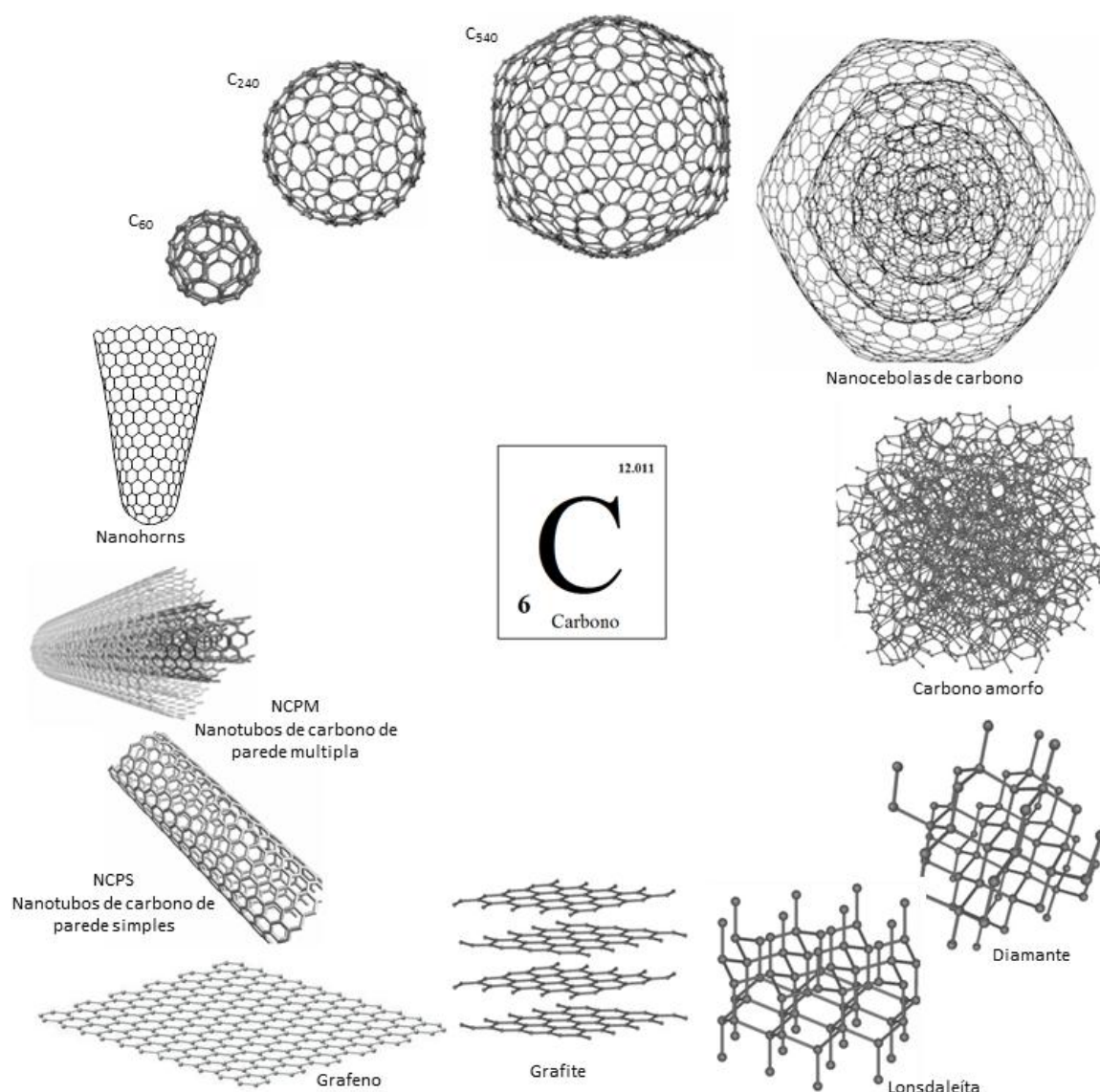


Figura 1: Alguns alótropos do carbono

1.1 Histórico e obtenção do C_{60}

Um aspecto marcante na descoberta e desenvolvimento dos fulerenos foi a utilização da espectrometria de massas usada comumente como um método analítico. Essa técnica teve um papel crítico na descoberta e nas primeiras caracterizações dessas espécies em fase gasosa e, também, contribuiu para o desenvolvimento de métodos que permitiram a sua síntese em quantidades apreciáveis (MCELVANY & ROSS, 1992). Por mais de quarenta anos, antes da descoberta oficial dos fulerenos, numerosos estudos baseados em espectrometria de massas relataram a produção e a caracterização limitada de pequenos íons de aglomerados “clusters” de carbono C_n ($n < 32$) e, também, de outros átomos como o silício, boro, além do alumínio e de outros metais (BERKOWITZ & CHUPKA, 1964; SINFELT, 1977; MUETTERTIES *et al.*, 1979; GEOFFROY, 1980; DIETZ *et al.*, 1981; ROHLFING *et al.*, 1984; HANLEY *et al.*, 1988; WELTNER JR. & VAN ZEE 1989; LIFSHITZ, 2000; KOO *et al.*, 2002). O estudo sobre esses aglomerados teve um maior avanço com o desenvolvimento acelerado das técnicas de análise de superfície na década de 1960 e dos métodos de geração de íons a partir de materiais sólidos (BAE & PARK, 2002; BERKOWITZ & CHUPKA, 1964). O sucesso da vaporização do grafite por LASER, que dominou os estudos dos aglomerados de carbono, tomou maior impulso com o desenvolvimento da técnica do feixe molecular de vaporização por LASER (Figura 2) (DIETZ *et al.*, 1981). Esta técnica propiciou a observação de aglomerados maiores de carbono, C_n^+ ($C = 40-200$). Em 1985, Kroto, Smalley e colaboradores otimizaram as condições de expansão no sistema de vácuo, necessário ao processo de formação dos fulerenos, otimizando a formação dos aglomerados e observando, assim, uma notável estabilidade dos íons de massa correspondentes a C_{60} e C_{70} em relação aos demais (Figura 3). Esses estudos levaram à descoberta do C_{60} , cuja estrutura proposta foi a de um icosaedro (poliedro de 20 faces) truncado (KROTO *et al.*, 1985; MCELVANY & ROSS, 1992).

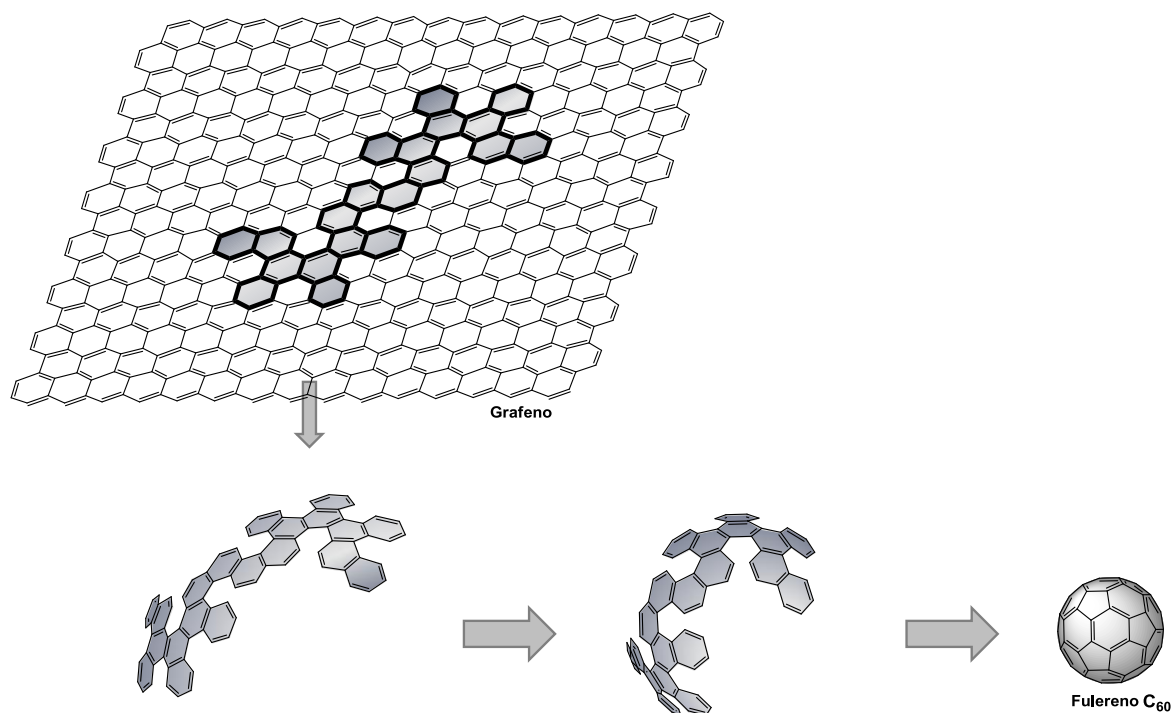


Figura 2: Formação do fulereno C_{60} a partir da vaporização de uma folha do grafeno por LASER.

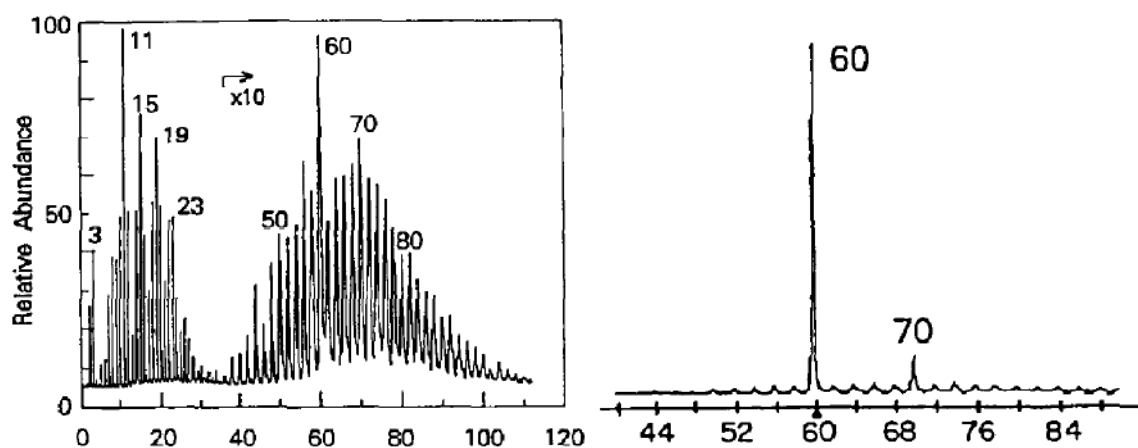


Figura 3: Espectro de massas (C_n^+) antes e depois da otimização das condições de formação dos fulerenos.

O C_{60} tendo sido concebido em instrumentos que, a princípio, estão destinados à caracterização de estruturas idealizadas e sintetizadas pela química, seguindo assim um desenvolvimento inverso, tinha uma escala produtiva microscópica. Fazia-se necessário, então, encontrar meios de se produzir o alótropo em quantidades razoáveis que

possibilitassem a sua manipulação. No ano de 1990, Kratschmer e colaboradores idealizaram uma aparelhagem que permitiu, pela primeira vez, a produção de fulerenos em quantidades “macroscópicas” (KRATSCHMER *et al.*, 1990). Este equipamento era constituído de um recipiente de vidro em forma de sino (Figura 4), conectado a uma bomba de vácuo e a um duto para entrada de gases. Este duto proporcionava uma atmosfera inerte de hélio no interior do recipiente de vidro. O aquecimento resistivo de dois bastões de grafite, proporcionando temperaturas de 2500-3000°C no interior do recipiente, resulta na formação de uma fuligem. A fuligem resultante é coletada e submetida à extração com tolueno, obtendo-se um extrato de fulerenos, com rendimento de 10-15% onde, dentro desta fração, o C₆₀ é o mais representativo. Dessa forma, pela primeira vez, obtiveram-se quantidades apreciáveis do fulereno C₆₀ em laboratório (HIRSCH & BRETTREICH, 2004).

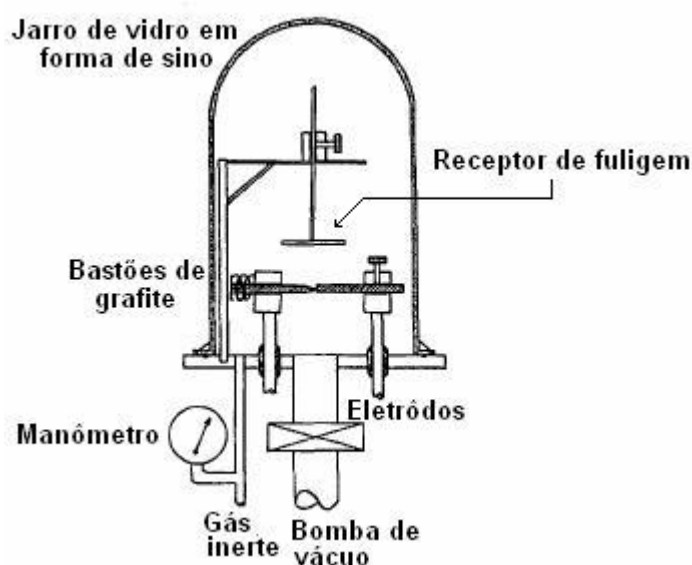


Figura 4: Primeiro equipamento concebido para a produção em escala “macroscópica” de fulerenos.

Uma vez o disponibilizado tecnicamente C₆₀ para a comunidade científica e pronto para as inúmeras possibilidades desta nova classe de substâncias que viriam a ser os derivados de fulerenos, surgiram diversas questões que careciam de serem respondidas. Para os químicos sintéticos, o desafio seria a síntese de derivados modificados

exoédricamente e essa derivatização suscitou questões sobre o tipo de reatividade que os fulerenos apresentariam, comportamento físico-químico, estruturas dos derivados exoédricos e estabilidade (HIRSCH & BRETTREICH, 2004).

1.2 Estrutura

O C_{60} é o representante da classe dos fulerenos de maior estabilidade e de menor tamanho. O C_{60} é uma estrutura constituída geometricamente por 12 pentágonos e 20 hexágonos sendo que todos os seus pentágonos contêm apenas hexágonos em sua adjacência. A coincidência destas duas afirmativas revela a estabilidade concedida a estruturas que possuem pentágonos isolados por hexágonos. Esta estabilidade, dentre outros fatores, resulta em menor tensão nos ângulos de ligação se comparado a uma estrutura constituída somente por pentágonos (DRESSELHAUS & DRESSELHAUS, 1997). A desestabilização de um sistema constituído por pentágonos adjacentes decorre também pelo fato de que, a sua existência resultaria num sistema eletrônico 8π pentaleno, antiarômático, em detrimento de um sistema 6π , no caso de pentágonos isolados, desestabilizando assim o composto. Além disso, o fato de os pentágonos possuírem somente hexágonos em sua adjacência confere maior esfericidade à estrutura global, diminuindo a tensão interna como um todo (KING, 1998).

O comprimento das ligações revela também a localização das duplas ligações sobre as junções dos hexágonos [6-6], não existindo ligações duplas nos anéis pentagonais [5-5] (Figura 5). Esse fato confere o caráter de radialeno, quando analisamos diretamente o pentágono (DIEDERICH & THILGEN, 1996).

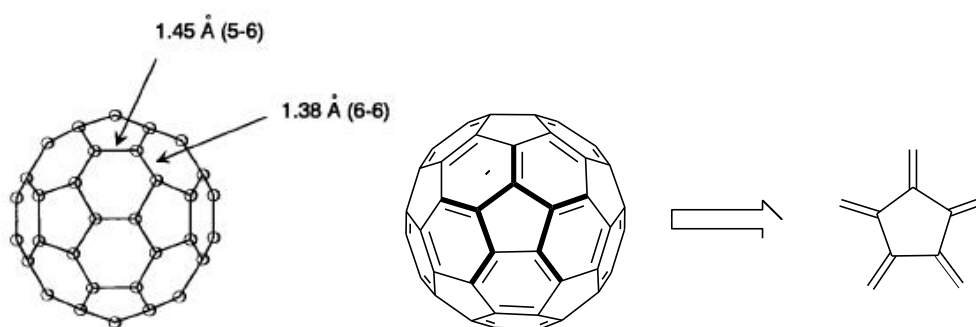


Figura 5: Visão frontal e focalizada sobre a subestrutura do tipo radialeno.

O C_{60} pode ser subdividido ainda em seis subunidades, denominadas piracelênicas, constituídas por dois pentágonos e dois hexágonos (Figura 6). Esta unidade tem grande utilidade no posicionamento das novas ligações formadas durante funcionalização química e, geralmente, as novas ligações ocorrem na posição 1,2 (TANI, 1995; DIEDERICH & THILGEN, 1996).

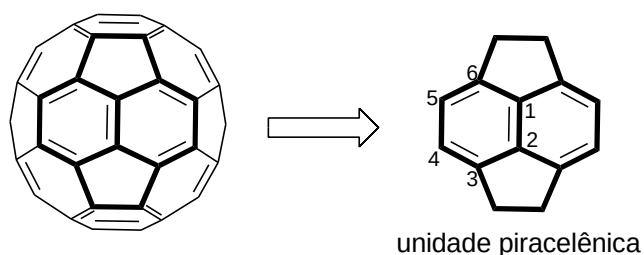


Figura 6: Visão frontal e focalizada sobre a unidade piracelênica.

O método de nomenclatura da IUPAC para o fulereno C_{60} , como mostrado abaixo, se mostrou demasiadamente grande e complicado para o uso geral e, por isso, a notação [5,6]-fulereno-60- I_h , para descrever o C_{60} é suficiente. Dessa forma, os números 5 e 6 denotam que o C_{60} consiste de pentágonos e hexágonos e o número 60 indica o número de átomos de carbono (HIRSCH & BRETTREICH, 2004):

Hentriacontaciclo[29.29.0.0.^{2,14}.0^{3,12}.0^{4,59}.0^{5,10}.0^{6,58}.0^{7,55}.0^{8,53}.0^{9,21}.0^{11,20}.0^{13,18}.0^{15,30}.0^{16,28}.0^{17,25}.0^{19,24}.0^{22,52}.0^{23,50}.0^{26,49}.0^{27,47}.0^{29,45}.0^{32,44}.0^{33,60}.0^{34,57}.0^{35,43}.0^{36,56}.0^{37,41}.0^{38,54}.0^{39,51}.0^{40,48}.0^{42,4}⁶]hexaconta-1,3,5(10),6,8,11,13(18),14,16,19,21,23,25,27,29(45),30,32,(44),33,35(43),36,38(54),39(51),40(48),41,46,49,52,55,57,59-triacontaeno

Além da representação do fulereno C_{60} e seus derivados por fórmulas de vista frontal, que são as mais características e familiares, existe outra que é denominada diagrama de Schlegel (Figura 7). O diagrama de Schlegel permite a representação estrutural de derivados formados por muitos adutos, o que seria impossível através das fórmulas de vista frontal, uma vez que as ligações localizadas atrás do fulereno seriam omitidas. O diagrama de Schlegel mostra todas as ligações C-C do fulereno, que é disposto em duas dimensões. Deste modo de representação, a numeração do fulereno é vista

claramente e nota-se como ela evolui seguindo um trajeto em espiral no sentido horário ou anti-horário (THILGEN & DIEDERICH, 2006).

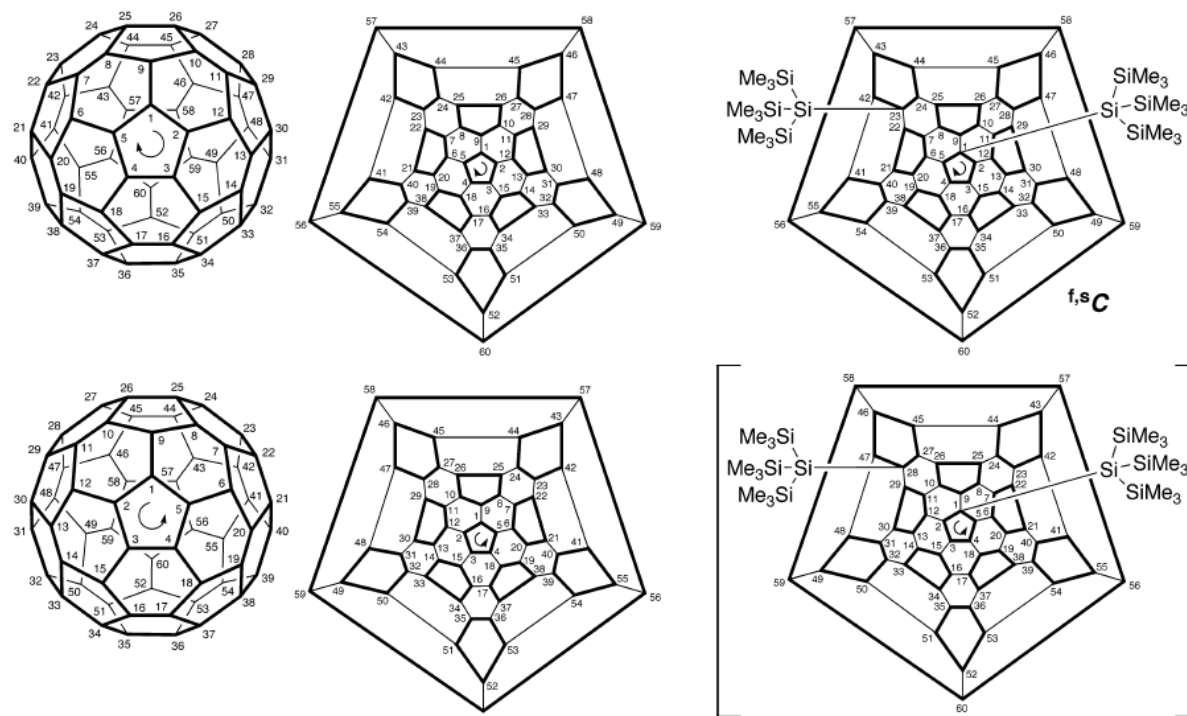


Figura 7: Esquema adaptado das representações dos diagramas de vista frontal e de Schlegel e da numeração correta para o $(^{f,s}C)$ -1,23-bis[1,1,1,3,3,3-hexametil-2-(trimetilsilil)trissilan-2-il]-1,23-di-hidro (C_{60} - I_h)[5,6]-fulereno, seguindo as regras de menor numeração da IUPAC.

1.3 Propriedades físico-químicas

O C_{60} revela uma menor estabilidade termodinâmica quando comparado ao grafite e ao diamante. Uma possível avaliação desta instabilidade frente aos dois alótropos citados pode ser feita através da comparação das entalpias de formação. Comparativamente o C_{60} possui uma maior entalpia de formação, que é de 39,25 kJ/mol, quando comparado ao grafite. Já o diamante apresenta uma entalpia de formação de 1,82 kJ/mol em comparação com o mesmo (LEBEDEV *et al.*, 1997).

A solubilidade do C_{60} é também um aspecto importante a ser analisado, pois na maioria dos casos, é necessário que este esteja em solução para que ocorra a sua

modificação química. A solubilidade do C_{60} em diversos solventes orgânicos foi investigada e observou-se que em solventes polares, como a acetona, o tetra-hidrofurano ou o metanol, o C_{60} mostra ser essencialmente insolúvel. Esta espécie apresenta também uma pequena solubilidade em alcanos, com aumento crescente da mesma à medida que aumenta o número de átomos constituintes do solvente. Em solventes aromáticos e em dissulfeto de carbono, a solubilidade observada é apreciável (Tabela 1) (RUOFF *et al.*, 1993).

Tabela 1: Solubilidade obtida por Ruoff *et al.*

Solvente	[C_{60}] mg/mL	Fração molar ($\times 10^{-4}$)	Índice de refração (n)
<i>n</i> -Pentano	0,005	0,008	1,36
<i>n</i> -Hexano	0,043	0,073	1,38
Ciclo-hexano	0,036	0,059	1,43
<i>n</i> -Decano	0,071	0,19	1,41
Dissulfeto de carbono	7,9	6,6	1,63
Diclorometano	0,26	0,27	1,42
Clorofórmio	0,16	0,22	1,45
Tetraclorometano	0,32	0,40	1,46
Tetra-hidrofurano	0,000	0,000	1,41
Benzeno	1,7	2,1	1,50
Tolueno	2,8	4,0	1,50
Anisol	5,6	8,4	1,52
Clorobenzeno	7,0	9,9	1,52
1,2-Diclorobenzeno	27	53	1,55
Acetona	0,001	0,001	1,36
Metanol	0,000	0,000	1,33

Uma das características mais importantes do C_{60} é a sua habilidade em aceitar elétrons, comportando-se como uma olefina deficiente em elétrons. Isto foi constatado nos primórdios da investigação sobre este material, quando as primeiras transformações químicas realizadas sobre o C_{60} foram as reduções. Sua habilidade em aceitar elétrons foi comprovada também por cálculos teóricos, sendo estabelecido o caráter eletrônico deficitário do C_{60} , atribuído aos orbitais moleculares LUMO que está em um patamar de energia muito baixo (DIAS, 1995; DIEDERICH & THILGEN, 1996). Sua afinidade por elétrons, além de governar a natureza dos reagentes que são adicionados ao C_{60} , justifica

também o porquê deste e de seus derivados serem largamente utilizados como aceptores de elétrons em muitos trabalhos (STANKEVICH & SOKOLOV, 2004; HUANG *et al.*, 2010; PIERSIMONI *et al.*, 2011; FAIST *et al.*, 2012).

A investigação acerca dos derivados do C_{60} revelou interessantes propriedades físico-químicas e biológicas como a supercondutividade, o ferromagnetismo, a fotorreatividade, a eletroluminescência e sua participação de conjugados bioquimicamente ativos etc (STANKEVICH & SOKOLOV, 2004; HOU *et al.*, 2010; LEE & LEE, 2011; DENIS, 2012; FENG *et al.*, 2012; FAIST *et al.*, 2012).

Dentro do espectro de propriedades do C_{60} , as propriedades fotofísicas aparentam ser uma grande oportunidade na síntese de novas substâncias bioativas, no que diz respeito à terapia fotodinâmica (PDT) (MROZ *et al.*, 2007; SHARMA *et al.*, 2011; KWAG *et al.*, 2012; KWAG *et al.*, 2013). Esta terapia parte do princípio de que a absorção de luz por um composto não tóxico (chamado fotossensibilizador, S , Figura 8), faz com que o mesmo passe de seu estado fundamental $^1S_0$ para o seu estado excitado singlete $^1S_1^*$. Em seguida, o fotossensibilizador excitado $^1S_1^*$ pode perder energia por diferentes processos passando ao estado excitado tripleto $^3S_1^*$. Quando a molécula do fotossensibilizador no seu estado excitado tripleto $^3S_1^*$ encontra uma molécula de oxigênio $^3O_2$, que tem seu estado fundamental também tripleto, ela transfere sua energia para este oxigênio formando o estado excitado singlete do oxigênio $^1O_2$ ou, também, espécies reativas de oxigênio (ROS) que podem induzir várias reações em cadeia com componentes celulares como DNA, fosfolípidos de membrana etc, inviabilizando células tais como os microorganismos e células tumorais. Como o C_{60} possui propriedades fotofísicas únicas para um material carbonoso, absorvendo luz visível e formando um estado tripleto de longa duração, seu uso como fotossensibilizador em PDT é promissor. Assim, sabe-se que, após a irradiação com luz de comprimento de onda adequado, o C_{60} passa do estado fundamental para o estado excitado simpleto ($^1C_{60}^*$) e, em seguida, para um estado tripleto ($^3C_{60}$), de maior tempo de vida, via cruzamento intersistemas (CIS) (MROZ *et al.*, 2007). Durante o retorno ao estado fundamental, pode haver transferência de energia da espécie excitada para o oxigênio molecular levando a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS). Estas espécies reativas de oxigênio podem ser ânion-radical superóxidos ($O_2^{\cdot-}$, mecanismo tipo I) e oxigênio simpleto ($^1O_2$, mecanismo tipo II) (PERUSSI, 2007).

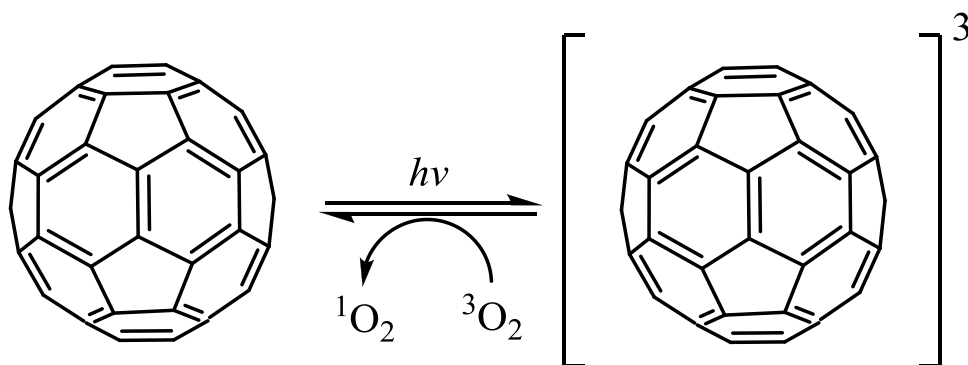
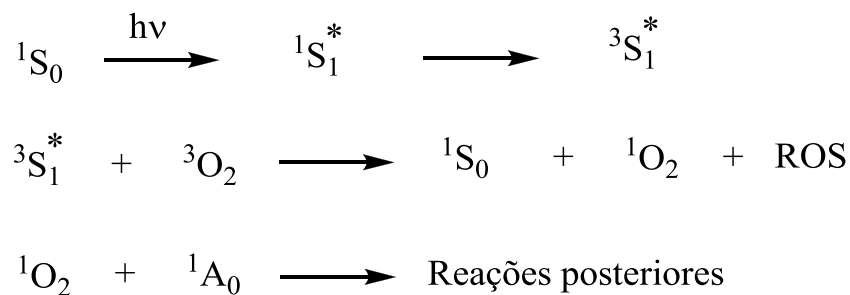


Figura 8: C60 como fotossensibilizador.

1.4 Aspectos da reatividade e das reações envolvendo o C_{60}

A geometria esférica do C_{60} é rígida e conduz o sistema π a sair da planaridade convencional e ideal (ângulo de piramidalização) e o efeito primário disso é a mudança da hibridização dos átomos de carbono (Figura 9). Essa piramidalização confere um excesso de tensão ao C_{60} e explica a reatividade pronunciada do mesmo (HADDON, 1992; PRATO, 1997; LOPEZ et al., 2011).

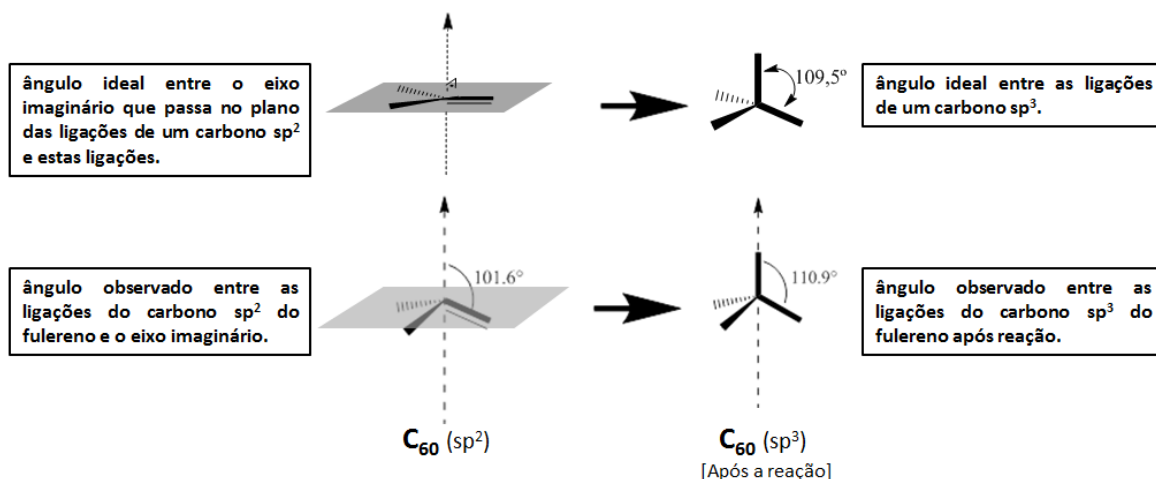
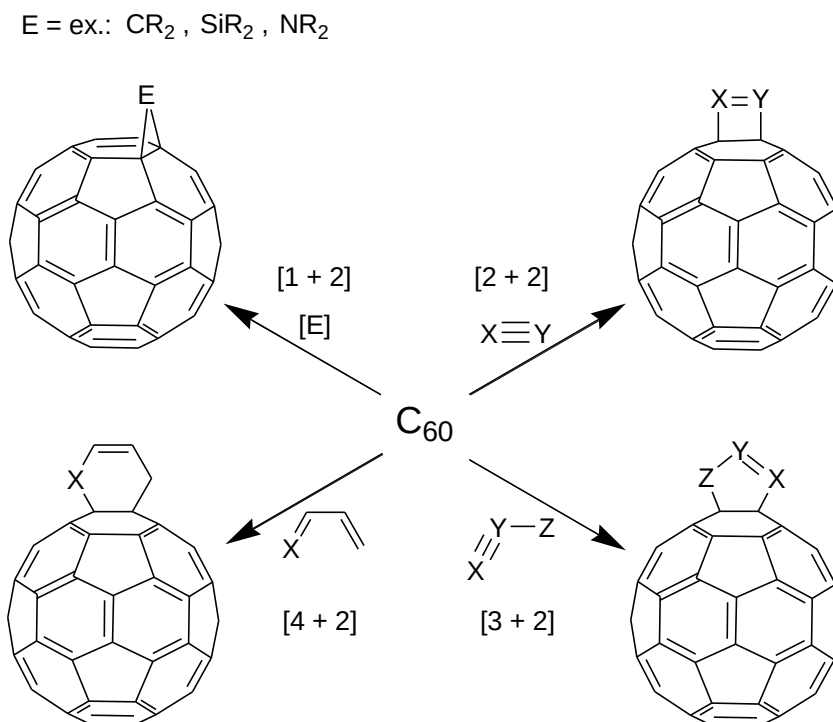


Figura 9: Hibridização dos átomos de carbono na estrutura do fulereno.

A reatividade mostrada pelo C_{60} é similar àquela de olefinas deficientes de elétrons, fazendo com que este reaja prontamente com nucleófilos e participe de cicloadições (PRATO, 1997; MATSUZAWA *et al.*, 1992). A principal dificuldade da síntese envolvendo fulerenos é a presença de grande número de sítios reativos que apresentam reatividades idênticas e que, por isto, resulta normalmente em uma mistura de produtos. Os produtos de cicloadição com o fulereno são chamados de adutos. As cicloadições podem levar a mono-adutos, bis-adutos e demais poli-adutos até hexa-adutos. Além disso, na formação de produtos de dupla ou de múltipla-adição, formam-se misturas de isômeros que mostram propriedades muito próximas. Como consequência, a separação destas misturas requer frequentemente o uso de HPLC (SMITH *et al.*, 1993; PASIMENI *et al.*, 1997).

As reações mais características do C_{60} são as cicloadições $[n + 2]$ (Esquema 1). Com $n > 1$, são formados anéis convencionais de $[n + 2]$ membros e, para $n=1$, são formados os anéis de três membros que revelam um comportamento típico e específico dos fulerenos. Esses produtos são formados mais comumente, através de reações com compostos diazo ou azidas com eliminação de molécula de dinitrogênio através de duas reações sucessivas (STANKEVICH & SOKOLOV, 2004).

Esquema 1: Cicloadição típicas do C_{60} .

As reações do tipo $[1 + 2]$ podem resultar não somente nos produtos de adição à dupla ligação que se localiza entre os hexágonos $[6,6]$, mas, também, em produtos de adição às ligações simples entre hexágonos e pentágonos $[6,5]$. A primeira alternativa leva à formação de um produto contendo um anel de três membros, compostos estes chamados metanofulerenos. O último forma uma ponte monoatômica em um anel constituído por nove átomos de carbono, dando origem aos compostos conhecidos como fuleroides. Estes podem também se converter no isômero $[6,6]$, termodinamicamente mais estável, através de isomerização fotoquímica ou por um processo eletroquímico (Figura 10) (STANKEVICH & SOKOLOV, 2004).

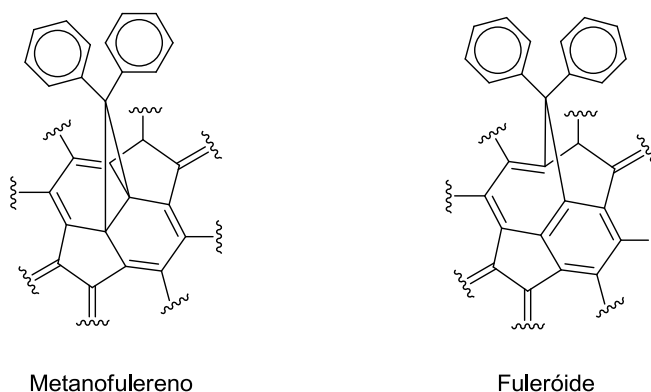
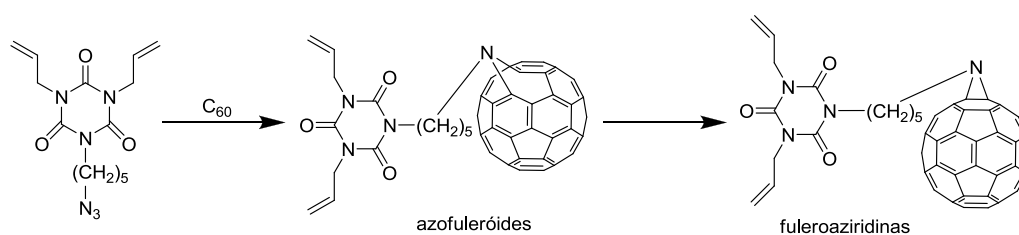


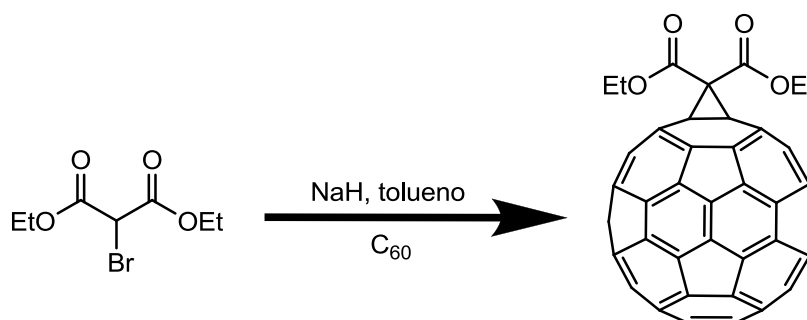
Figura 10: Estruturas dos metanofulferenos e fulleróides.

O estabelecimento de ligações entre o C_{60} e moléculas orgânicas através de grupos azidas sob aquecimento pode gerar, da mesma, forma as fuleroaziridinas e, se estabelecida ponte monoatômica, os azafulleróides (STANKEVICH & SOKOLOV, 2004; SINYASHIN *et al.*, 2001) (Esquema 2).



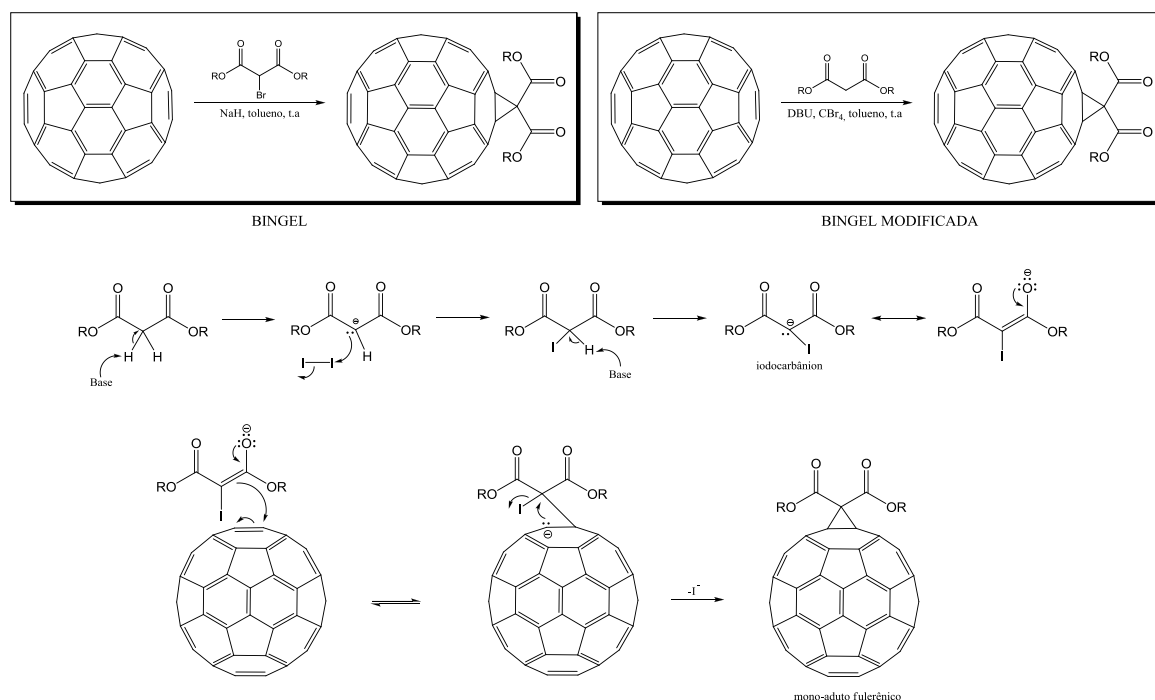
Esquema 2: Estruturas gerais dos azofuleróides e fuleroaziridinas.

A adição de fragmentos do tipo “ $C(COOR)_2$ ” (Esquema 3) originados de α -halomalonatos constitui outra rota sintética introduzida por Bingel e, desde então, conhecida pelo seu nome (BINGEL 1993).



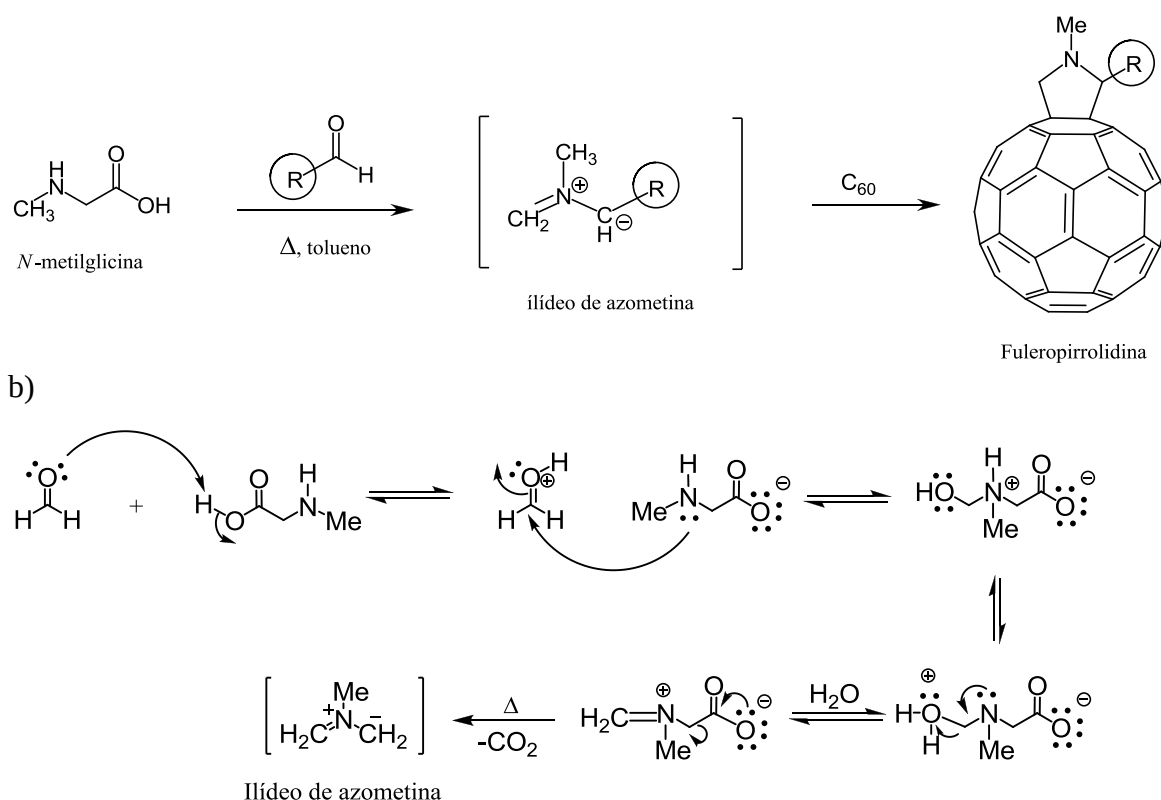
Esquema 3: Reação de Bingel original.

Modificações da reação de Bingel feitas por Camps and Hirsch (CAMPS & HIRSH, 1997) através da halogenação do malonato *in situ* utilizando o DBU (diazobiscicoundeceno) como base e, também, a utilização de materiais de partida outros que não os malonatos tais como malonamidas, dicetonas, fosfonatos, cetoésteres e diinos fazem com que esta reação seja conhecida atualmente como reação de Bingel-Hirsh (BINGEL 1993; SUN et al., 2000; NURETDINOV *et al.*, 2000; WHARTON & WILSON, 2002; NAKAZONO, 2004; BRUNET *et al.*, 2007; THOTA *et al.*, 2012). Estes compostos são análogos aos malonatos via substituição de um ou de ambos os grupos carboxilatos na molécula de malonato por outros grupos retiradores de elétrons. Um exemplo é a substituição deste grupo pelo grupo fosforila, que propiciou o desenvolvimento de novo método de síntese de compostos contendo um ou dois grupos fosforila em metanofulerenos. Estes compostos podem ser de grande interesse em aplicações bioquímicas (BINGEL, 1993; MIRAKYAN *et al.*, 2002; YIN *et al.*, 2006). Na reação de Bingel-Hirsh ocorre a desprotonação do malonato, sendo, então, halogenado. Nova desprotonação do α -halomalonato formado *in situ* gera um halocarbânion que se adiciona ao fulereno, originalmente eletrofílico (Esquema 4).



Esquema 4: Mecanismo proposto para a reação de Bingel-Hirsh usada para funcionalização do fulereno C_{60} .

A cicloadição [3+2] entre o fulereno C_{60} e um ílideo de azometina (Esquema 5) dá origem à moléculas conhecidas como fuleropirrolidinas e constitui uma outra rota de síntese muito utilizada para obtenção de derivados do C_{60} . Os ílideos de azometina podem ser formados *in situ*, por exemplo, pelo tratamento de uma glicina *N*-substituída com um aldeído. A reação de Prato, como é conhecida, é utilizada extensamente para a síntese de diversas fuleropirrolidinas contendo uma variedade de grupos e moléculas de interesse biológico e, nela, o fulereno comporta-se como um dipolarófilo (PRATO^{a)} *et al.*, 1993).



Esquema 5: a) Funcionalização do fulereno C_{60} seguindo a metodologia de Prato para obtenção das fuleropirrolidinas. b) mecanismo proposto para a formação dos ílideos.

1.5 Aplicações de derivados do C_{60}

Desde o começo da investigação acerca dos derivados do C_{60} , especulou-se se estes novos materiais teriam um lugar na biologia (BAKRY *et al.*, 2007; PRATO^{b)} *et al.*, 1993). Pouco tempo depois deste novo alótropo se tornar disponível em 1991, uma colaboração entre Simon Friedman (UC San Francisco), Fred Wudl (UC Santa Barbara) e Raymond Schinazi (Emory Medical School) resultou na descoberta do primeiro derivado fullerênico

anti-HIV (Figura 11) (OSAWA, 2002; SIJBESMA *et al.*, 1993). Tal composto mostrou uma atividade comparável aos fármacos utilizados contra o HIV, porém apresentando quase nenhuma toxicidade quando comparado com outros agentes anti-HIV (SIJBESMA *et al.*, 1993).

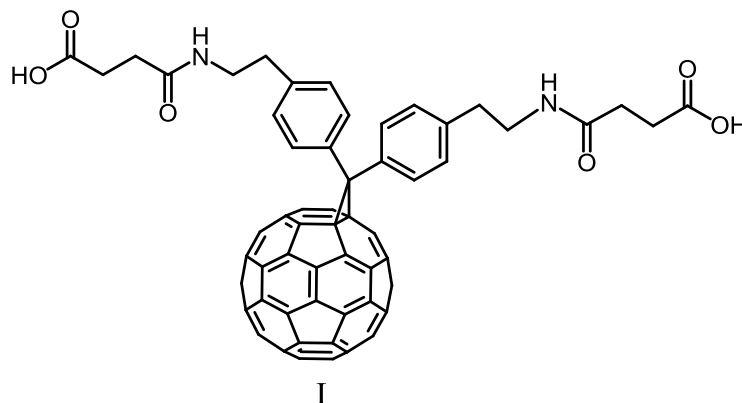


Figura 11: Derivado do fulereno C_{60} com ação anti-HIV.

Como citado anteriormente, aumentar a solubilidade do fulereno foi sempre um fator chave e um objetivo constante na síntese dos derivados do C_{60} , pois um requisito essencial para qualquer agente biologicamente ativo é a sua solubilidade em água. Na Alemanha, o desenvolvimento de um fulereno dendrimérico (Figura 12) muito solúvel em água e com notável atividade anti-HIV denota essa necessidade. Este composto apresenta atividade contra HIV em concentrações menores que 200 nM, a mais alta atividade anti-HIV descoberta para derivados de fulerenos (BRETTREICH & HIRSCH, 1998; MARCHESAN *et al.*, 2005).

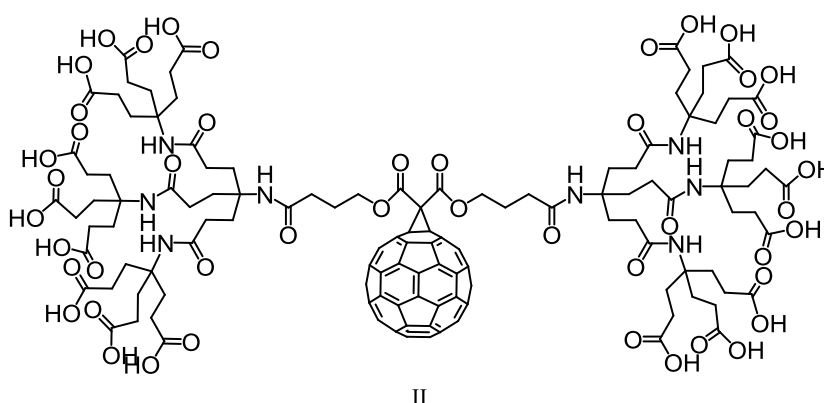


Figura 12: Derivado dendrimérico do fulereno C_{60} com ação anti-HIV.

Os derivados do C_{60} solúveis em água apresentam também propriedades antioxidantes. Os fulerenos derivados do ácido malônico (os carboxifulerenos III) e os aminoderivados IV, (Figura

13) mostraram-se capazes de eliminar superóxidos e H_2O_2 e são inibidores eficazes da peroxidação lipídica. Dessa forma, há a possibilidade de aplicação de derivados do C_{60} como antioxidantes para neuroproteção, uma vez que estas espécies oxidantes são um dos maiores contribuintes para a injúria das células e tecidos de mamíferos (DUGAN *et al.*, 2001; KOTEL'NIKOVA *et al.*, 2011).

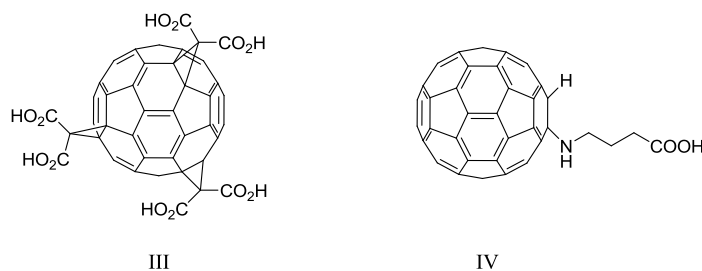


Figura 13: Derivado do fulereno C_{60} com ação antioxidante.

A capacidade de carrear fragmentos de DNA para o interior das células, útil em terapia gênica, foi também associada a derivados do C_{60} . Os derivados V e VI e VII (Figura 14) são moléculas concebidas para serem compostos quirais capazes de reconhecer a quiralidade de moléculas grandes tais como a dupla hélice do DNA. O screening, em várias linhagens de células, mostrou uma eficiência destes vetores de DNA comparável aos vetores lipídicos disponíveis comercialmente (NAKAMURA *et al.*, 2000; NAKAMURA & ISOBE, 2003; SIGWALT *et al.*, 2011).

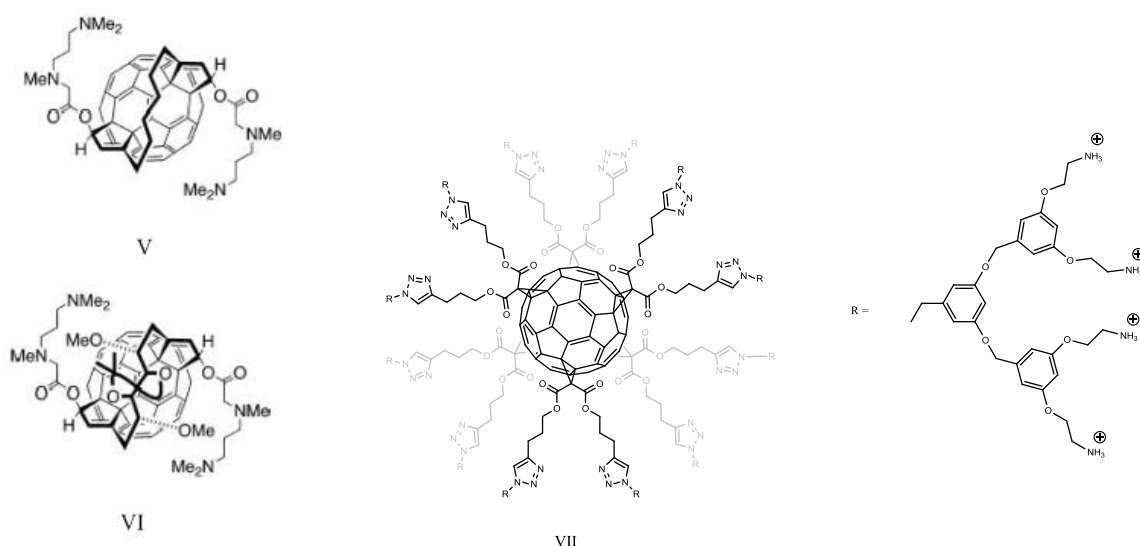


Figura 14: Derivados do fulereno C_{60} candidatos à vetores de DNA.

O C_{60} possui propriedades fotofísicas interessantes que podem ser exploradas em derivados com potencial ação fotossensibilizadora que são interessantes em Terapia Fotodinâmica. Seguindo esta linha de raciocínio, derivados fullerênicos têm sido sintetizados por diversos grupos e algumas das substâncias sintetizadas (VIII, IX, X, XI XII e XIII, Figura 15) apresentaram resultados positivos como fotossensibilizadores (WHARTON *et al.*, 2001; GUBSKAYA *et al.*, 2002; ERMILOV *et al.*, 2004; VERMA *et al.*, 2005; TEGOS *et al.*, 2005; MROZ *et al.*, 2007; KWAG *et al.*, 2012; THOTA *et al.*, 2012).

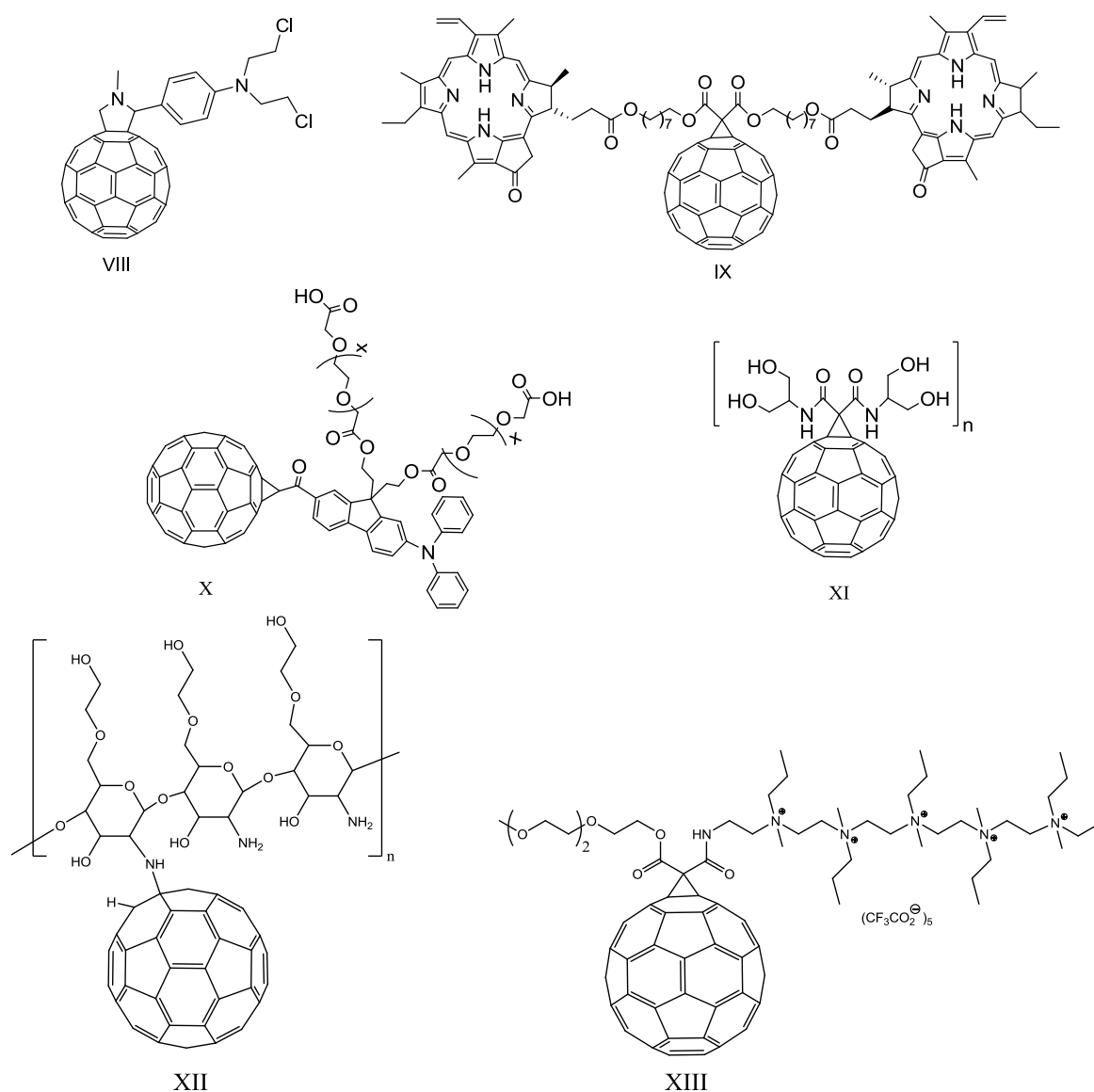
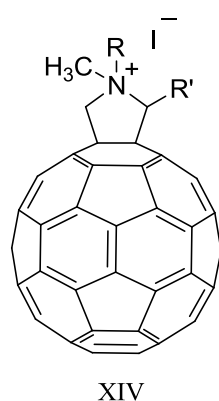


Figura 15: Derivados do fullereno C_{60} com ação fotossensibilizadora.

Os derivados do C_{60} do tipo fulleropirrolidina, especialmente seus sais, têm mostrado interessantes atividades antimicrobianas. Os compostos XIV e XV (Figura 16) apresentaram resultados positivos contra microorganismos como *Candida albicans*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* e *Mycobacterium avium*. Isômeros, como os compostos XVI e XVII, demonstraram também atividade antibacteriana contra *E. coli* (BOSI *et al.*, 2003).



- a: $R = -CH_3$, $R' = -CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$
 b: $R = -CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ $R' = H$
 c: $R = -CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$
 $R' = -CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$

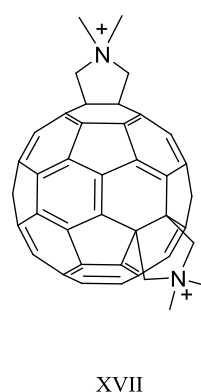
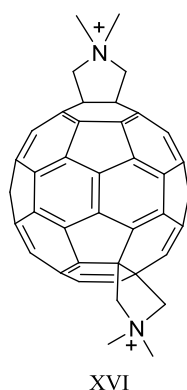
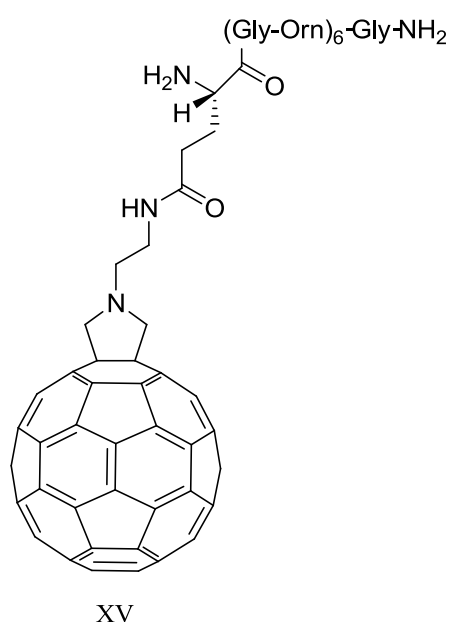


Figura 16: Derivados do fullereno C_{60} do tipo fulleropirrolidinas com ação antimicrobiana.

A estrutura tridimensional e eletrônica única do C_{60} tem proporcionado também descobertas com resultados notáveis em química de novos materiais (ZHENG *et al.*, 2008). As propriedades fotofísicas de fulerenos ligados covalentemente à porfirinas (híbridos fulereno-porfirina) têm sido o foco de atenção de diversos grupos de pesquisa. A natureza eletro-aceptora do C_{60} facilita tanto a captação de elétrons do doador quanto retarda o processo de retorno destes por transferência eletrônica. Essa característica é importante para materiais que, porventura, venham a ter função de estocagem de energia (MACMAHON *et al.*, 2001). A transferência eletrônica foto-induzida de um doador para um aceptor é a etapa inicial de uma cascata de eventos que ocorre durante a conversão de energia solar em energia elétrica em células solares orgânicas. Derivados do C_{60} , como os compostos XVIII, XIX (Figura 17), mostraram uma eficiente transferência de energia após foto-excitação que são razoáveis para aplicações em células foto-elétricas (VAN HAL *et al.*, 2004).

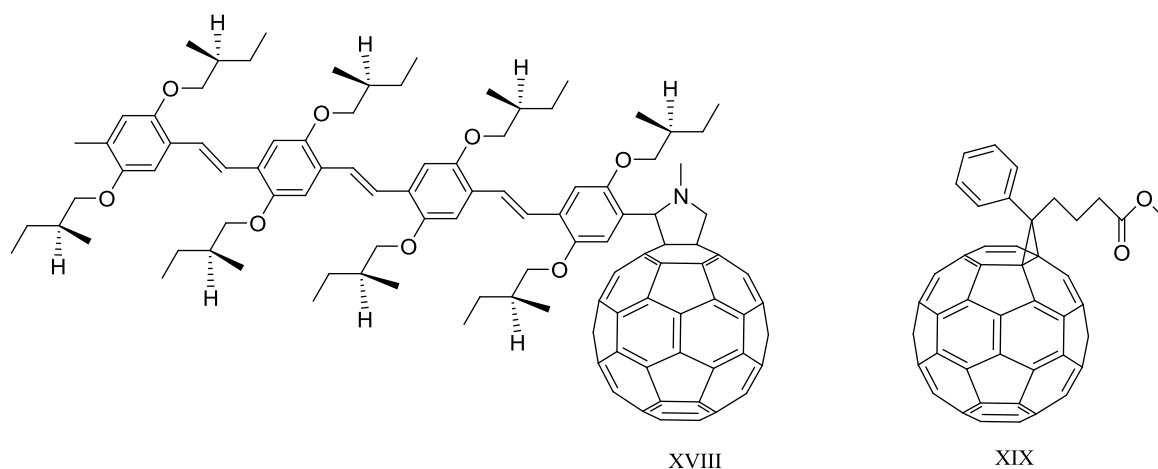


Figura 17: Derivados do fulereno C_{60} com potencial aplicação em células fotovoltaicas.

Outra área de interesse para aplicação do fulereno C_{60} em materiais é na fabricação de dispositivos para limitação óptica. A limitação óptica é um fenômeno óptico não linear no qual a absorção de um material aumenta e a transmissão diminui à medida que a intensidade da radiação incidente aumenta. Materiais ou dispositivos com essas características são chamados de limitadores ópticos e são potencialmente úteis para

proteger sensores ópticos (incluindo o olho humano) dos perigosos raios lasers, por exemplo (TUTT & KROST, 1992). O C_{60} tem sido investigado intensamente e a aplicação de derivados do C_{60} em limitadores ópticos tem se mostrado também possível (LU *et al.*, 2004). Outra área que tem sido explorada mais recentemente é o uso de hexa-adutos de C_{60} na obtenção de cristais líquidos, devido à estrutura altamente organizada destes derivados e sua capacidade de formar arquiteturas bem controladas em escala nano e mesoscópica (FELDER-FLESCHE *et al.*, 2006).

2. OBJETIVOS E PROPOSTA DE TRABALHO

Objetivos:

- Sintetizar, via reação de Bingel, um derivado de fulereno C_{60} contendo em sua estrutura seis resíduos de ácido aminolevulínico;
- Avaliar a viabilidade de reações Bingel usando derivados de malonamidas como substratos;
- Sintetizar, via reação de Prato, derivados de fulerenos C_{60} do tipo fuleropirrolidinas, contendo em suas estruturas alcinos terminais;
- Avaliar as fuleropirrolidinas contendo grupos alcino terminais quanto ao seu potencial uso como blocos construtores para reação “click”;
- Avaliar os compostos sintetizados quanto a potenciais atividades biológicas tais como: atividade antioxidante e em terapia fotodinâmica.

Proposta:

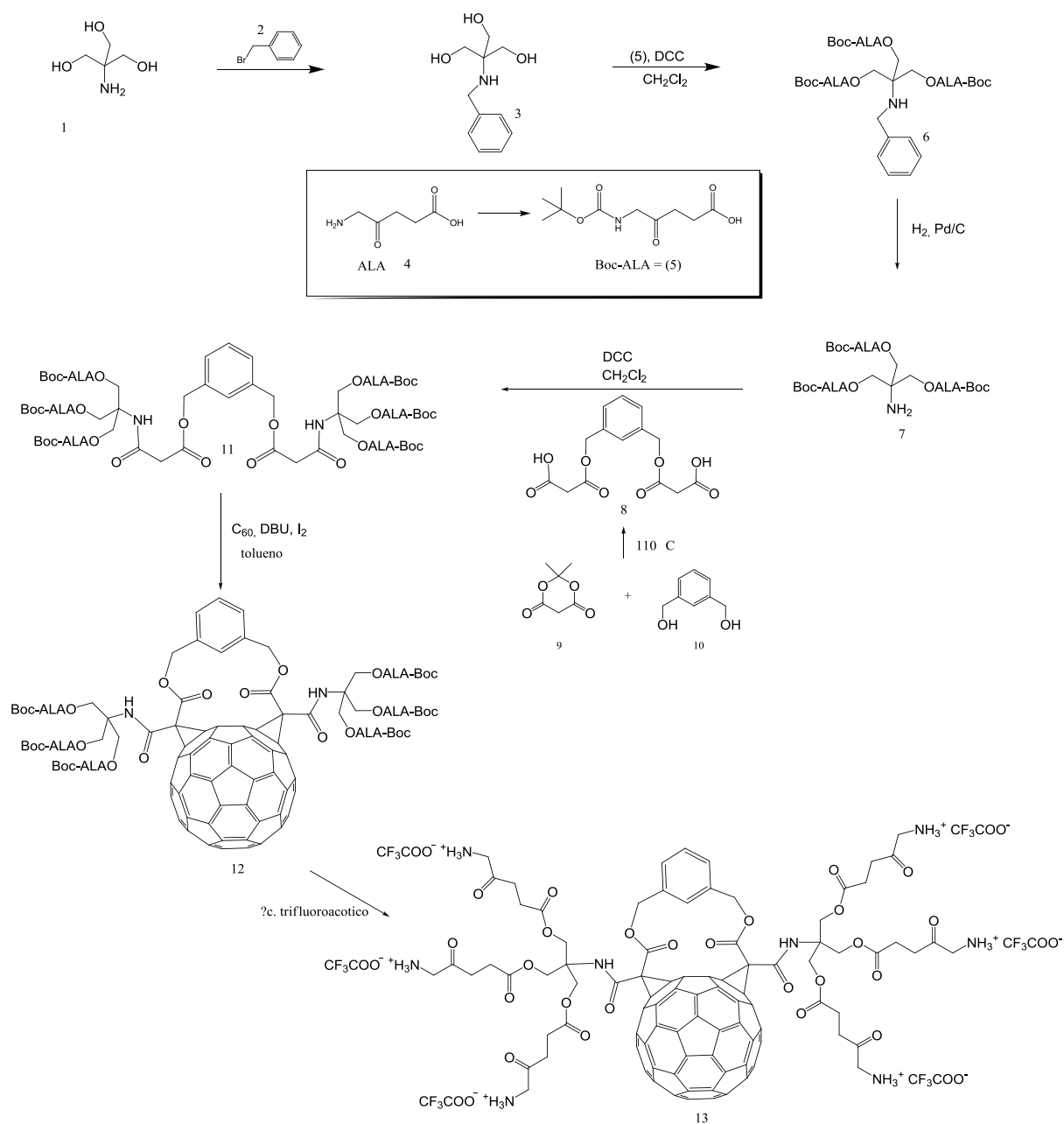
O projeto original deste trabalho propôs a síntese de derivados fullerênicos inéditos contendo em sua superfície moléculas covalentemente ligadas da substância denominada de ácido aminolevulínico (ALA) 4 (Esquema 6), substância consagrada em PDT. O ALA é um precursor natural da protoporfirina IX (PpIX), um efetivo fotossensibilizador. Concentrações celulares de PpIX podem ser consideravelmente aumentadas pela administração de ALA. Uma certa seletividade para as células tumorais pode ser conseguida com o uso do ALA em PDT uma vez que a atividade da fosfobilinogênio desaminase (enzima que determina a velocidade da biossíntese do grupo heme) é aumentada e que os níveis de ferroquelatase (enzima que catalisa a conversão da PpIX fotoativa em grupo heme inativo) estão diminuídos em células tumorais. A maior limitação para o uso do ácido 5-aminolevulínico em PDT é a sua alta hidrofiliabilidade que reduz em muito a sua disponibilidade intracelular. Este problema pode ser contornado pela proteção do grupamento ácido por meio de esterificação, capaz de aumentar a lipofiliabilidade do composto e, ao mesmo tempo, estar prontamente sujeito à

hidrólise por esterases não específicas encontradas naturalmente nas células, como é mostrado em diversos trabalhos. Desta forma, com maior lipofilicidade, conduz-se a altas concentrações intracelulares de ALA, levando à altas concentrações de PpIX e eficiente fotossensibilização. Esta estratégia nos fez pensar na possibilidade de incorporarmos moléculas de ALA na superfície do C₆₀ buscando a obtenção de derivados mais lipofílicos que penetrassem a célula e, uma vez hidrolisados, esperar-se-ia um efeito sinérgico entre a ação do ALA e da molécula de fulereno também fotossensibilizadora. Assim, a molécula de C₆₀ funcionaria não somente como carreador do ALA, mas apresentaria ação intrínseca.

A primeira rota deste projeto prevê a síntese do derivado bis-metanofulereño dendrimérico 13 contendo seis resíduos de ALA ligados a um bis-malonato por esterificação e este, por sua vez, ligado ao fulereno por ciclopropanação (Esquema 6). A síntese deste derivado teve como objetivo originar uma nova substância capaz de liberar seis moléculas de ALA através da degradação enzimática e que, em meio biológico, apresentariam as propriedades fotofísicas adequadas para a PDT em sinergia com os fragmentos de fulereno originados. A síntese deste derivado seria realizada de forma a produzir quantidade suficiente para efetuar testes físicos e biológicos.

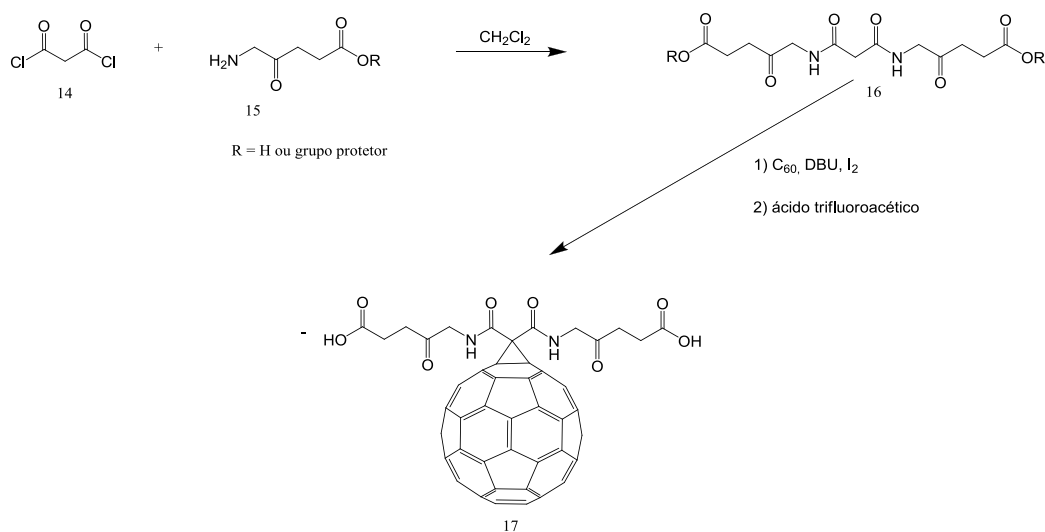
Como mostrado no Esquema 6 (p. 25), a rota de preparação do derivado 13 utilizaria reações clássicas da química orgânica. A proteção do grupo amino do composto tris-(hidroximetil)aminometano (TRIS) 1 comercial por reação com brometo de benzila 2 (via S_N2) levaria à formação do intermediário 3, o qual poderia ter posteriormente as suas três hidroxilas esterificadas, na presença de *N,N*-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) e dimetilaminopiridina (DMAP), com o ácido aminolevulínico protegido 5 (Boc-ALA). O intermediário 6 formado seria submetido à uma desproteção por hidrogenação catalisada por Pd/C, dando origem ao composto 7. Por sua vez, o composto 7 reagiria com o diácido 8 na presença de DCC e DMAP, o que forneceria o bis-malonato ramificado contendo seis resíduos de ácido aminolevulínico protegido 11. O diácido 8 poderia ser, por sua vez, obtido facilmente pelo tratamento do diálcool comercial 10 com o reagente conhecido como “ácido de Meldrum” 9. Na sequência, a próxima etapa seria a funcionalização do C₆₀. O tratamento do bis-malonato 11 com diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno (DBU) e iodo, levaria à formação, *in situ*, do carbânion derivado do α -iodomalonato que reagiria com C₆₀ formando o bis-

metanofulerenos correspondente 12. A desproteção dos grupos carbamatos usando ácido trifluoroacético levaria ao produto final 13, que seria *a priori* solúvel em água. Além do desafio da própria rota, um desafio metodológico do projeto seria o uso de moléculas do tipo malonamidas (por exemplo, composto 11) pois existem poucos relatos na literatura do uso destes substratos em reações do tipo Bingel). Além do desafio da própria rota, um desafio metodológico do projeto seria o uso de moléculas do tipo malonamidas/malonatos (por exemplo, composto 11), pois existem poucos relatos na literatura do uso destes substratos em reações do tipo Bingel).



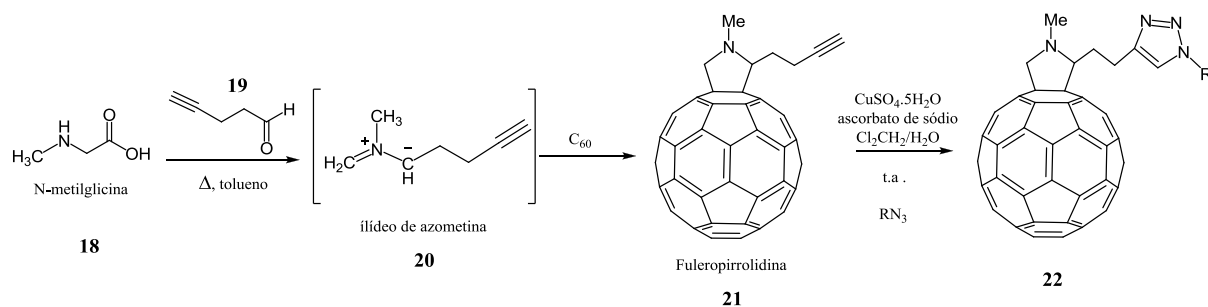
Esquema 6: Proposta para obtenção de derivado fullerênico dendrimérico 13.

Uma segunda rota alternativa para a obtenção de um análogo mais simples contendo o ácido aminolevulínico propunha a síntese de um mono-aduto metanofulerênico a partir de um análogo de malonato, neste caso também uma malonamida. A reação seria entre o dicloreto de malonila comercial 14 e o ALA 15, protegido ou não em seu grupo carboxílico, em vista da maior reatividade do grupo amino em relação ao grupo carboxílico.



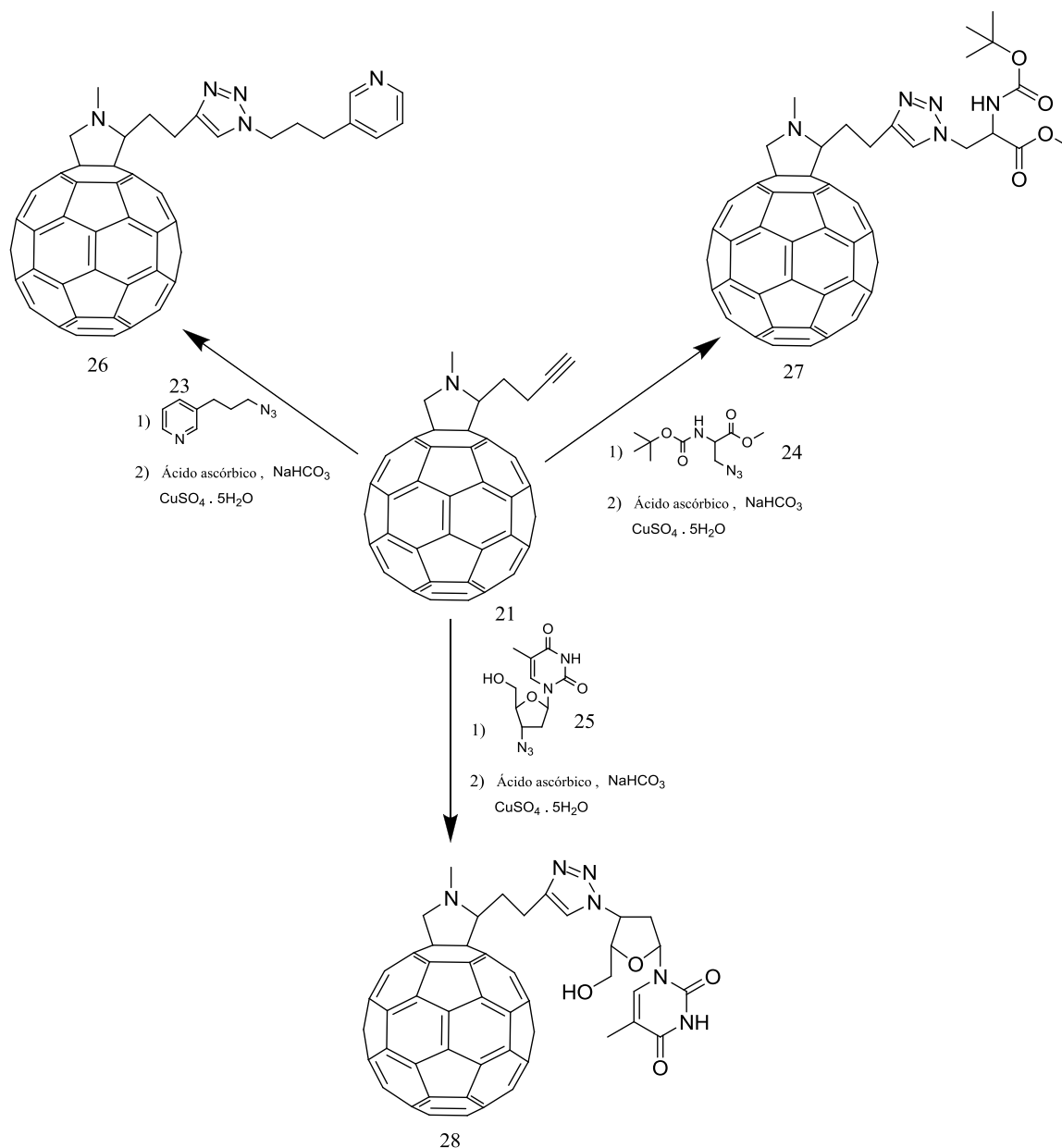
Esquema 7: Proposta de síntese de derivados contendo grupos carboxilas terminais

Paralelamente ao desenvolvimento do projeto original foi proposto um estudo de metodologia para a funcionalização de fulerenos *via* reação “click”. A reação “click”, uma cicloadição catalisada por cobre entre um alcino e uma azida para formação de um triazol, permite a “conexão” entre quaisquer duas moléculas distintas contendo estes grupos e pode ser muito útil para a modificação covalente da esfera de carbono. Para a realização destes estudos envolvendo C_{60} e reação “click” foi proposta a síntese do fulereno-alcino inédito 21 que seria obtido *via* cicloadição de ilídeos de azometina com o fulereno C_{60} (Esquema 8). Este “bloco construtor” 21 poderia ser utilizado na síntese de uma infinidade de derivados fullerênicos, baseado no alto rendimento e simplicidade das reações entre azidas e alcinos por cicloadição 1,3-dipolar, expoente máximo do conceito de reações “click”.



Esquema 8: Proposta para a síntese do “bloco construtor” inédito 21, *via* cicloadição, para ser usado em reação “click”

Assim, o tratamento da metil glicina comercial 18 com o aldeído 19 (obtido por oxidação de Swern do 4-pentanol comercial) levaria ao ílideo 20 que sofreria cicloadição com o fulereno para produzir o derivado 21 (Esquema 8). A reação “click” entre o alcino 21 e várias azidas orgânicas (obtidas facilmente em laboratório *via* reações clássicas em química orgânica a partir de alcoóis comercialmente disponíveis) poderia conduzir rapidamente a uma série de derivados inéditos que poderiam ser avaliados quanto às suas propriedades e aplicações em potencial (Esquema 9).



Esquema 9: Rotas para a obtenção de derivados fullerênicos através de reação “click”

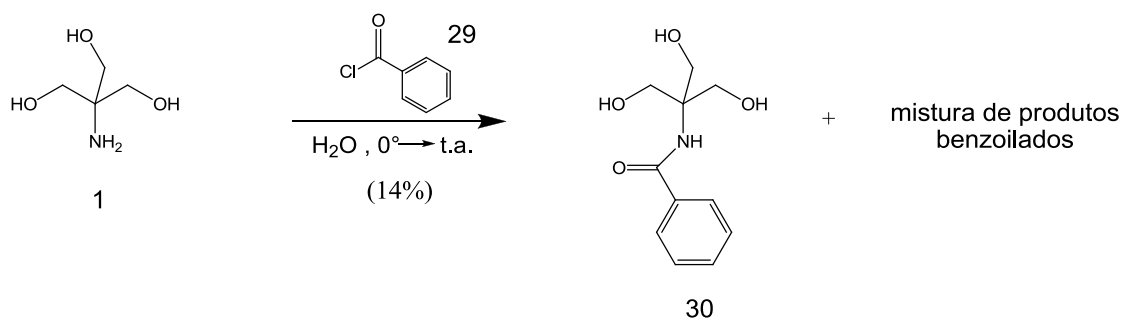
Os derivados fullerênicos obtidos neste trabalho seriam testados quanto ao seu potencial uso como antioxidantes, anti-HIV e fotossensibilizadores em terapia fotodinâmica.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 – TENTATIVAS PARA A REALIZAÇÃO DA PROPOSTA INICIAL

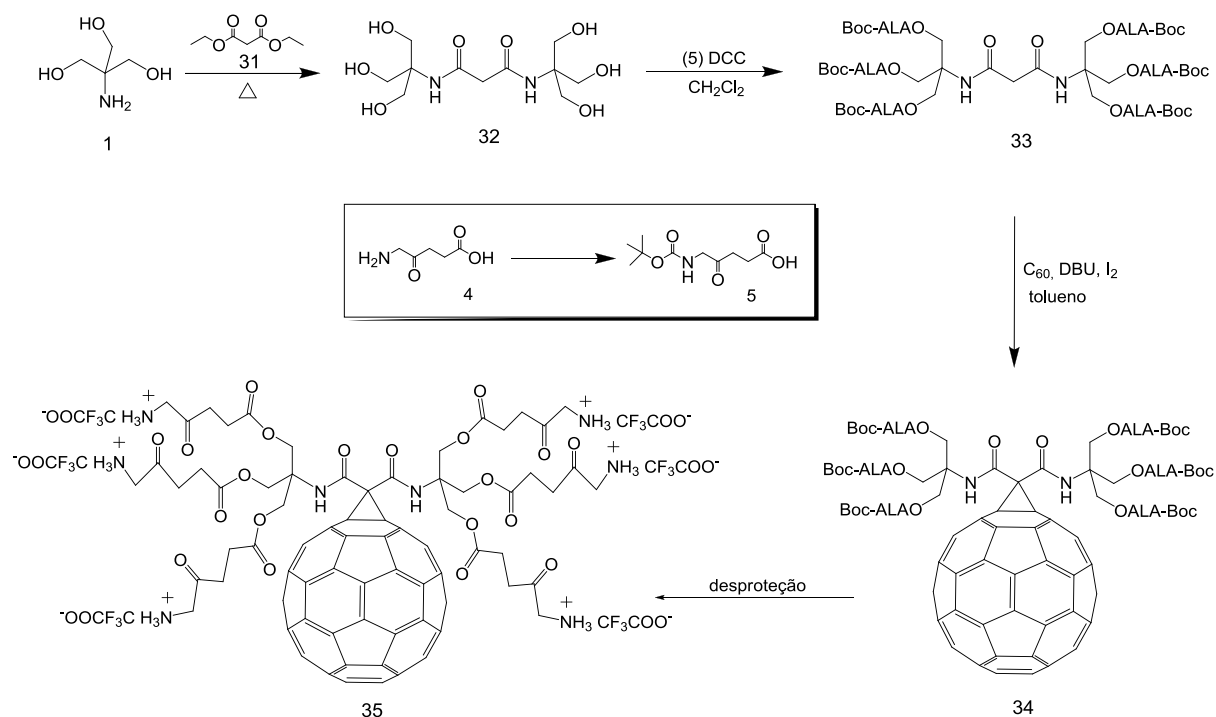
De acordo com o Esquema 6 da proposta de trabalho (página 25), a primeira etapa da síntese do bis-malonato 11 contendo os resíduos de ácido aminolevulínico consiste na proteção do grupamento amino do reagente comercial tris-(hidroximetil)aminometano 1, conhecido como TRIS. Para tanto, pode-se utilizar o grupo benzila que permite em uma posterior etapa de desproteção catalisada por Pd/C e H₂ (RAM & SPICER, 1987). Esta reação apresenta certo grau de dificuldade uma vez que a molécula de TRIS apresenta quatro sítios nucleofílicos, o grupo amina e as três hidroxilas, tornando difícil o controle da proteção de somente um deles. O grupo amino é naturalmente mais reativo que as hidroxilas e, portanto, o controle fica a cargo da otimização da temperatura, do meio reagente e do controle estequiométrico.

Para se avaliar a seletividade na proteção do TRIS optou-se pela realização de uma reação modelo na qual um outro grupo protetor, distinto do original, menos oneroso e cuja formação fosse mais rápida. Assim, optou-se pela utilização do grupo benzoíla em um estudo inicial (ASHTON *et al.*, 1996) (Esquema 10, p. 30). Dessa forma, a proteção foi realizada por tratamento do TRIS 1 com cloreto de benzoíla 29 em água como solvente. Houve formação de diversos subprodutos, como esperado, e a purificação por cromatografia em coluna mostrou-se muito trabalhosa. Diversas tentativas foram feitas com o intuito de investigar se mudanças nas condições da reação seriam capazes de influenciar o rendimento da mesma. O rendimento apresentado por Ashton e colaboradores para esta mesma reação é consideravelmente baixo (28%) e os resultados obtidos foram inferiores (14%). A diminuição disponível do cloreto de benzoíla no meio reagente na verdade levou somente a uma diminuição do rendimento.



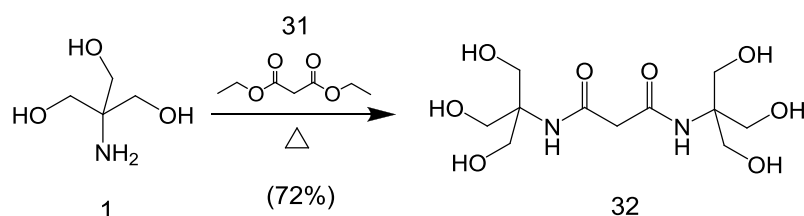
Esquema 10: Reação-modelo para a síntese do TRIS-*N*-protegido

Constatou-se portanto, desde a primeira etapa do projeto, uma grande dificuldade de se obter quantidades apreciáveis do intermediário monoprottegido 30, necessário à síntese do fulereno com seis resíduos do ácido aminolevulínico. Assim, foram pesquisadas outras possibilidades de se obter um derivado inédito mais simples do C₆₀ contendo estes mesmos resíduos. A síntese, em uma só etapa, da malonamida 32 (Esquema 11) contendo dois resíduos do composto comercial TRIS, seguindo uma metodologia modificada pareceu ser uma rota viável (TEGOS *et al.*, 2005), pois uma esterificação das hidroxilas de 32 com o ácido aminolevulínico protegido 5 levaria à malonamida 33 que seria acoplada ao fulereno via reação de Bingel. A posterior desproteção dos grupos carbamatos levaria ao fulereno inédito 35 (Esquema 11).



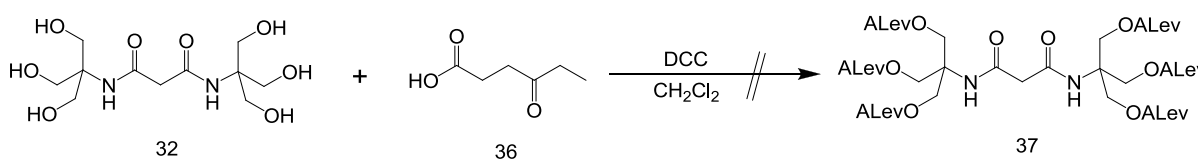
Esquema 11: Rota alternativa proposta para a síntese de um derivado fullerênico contendo seis resíduos de ácido aminolevulínico

Dessa forma, uma rota sintética constituída por 7 etapas (Esquema 6, página 25) seria substituída por uma de 4 etapas (Esquema 11). A simples mistura do TRIS 1 e do malonato de di-etila comercial 31 e posterior aquecimento levou à formação de 32 (Esquema 12). A purificação através de coluna cromatográfica mostrou-se muito laboriosa devido ao caráter extremamente polar do produto desejado (contendo seis grupos hidroxilas) e dos possíveis sub-produtos que poderiam resultar, por exemplo, de transesterificações. Foram observadas por CCD muitas manchas correspondendo a substâncias de R_f 's muito próximos e que não puderam ser isoladas. Apenas uma pequena alíquota de 32 foi obtida pura de forma a se poder caracterizar o produto e avaliar a possibilidade da rota proposta no Esquema 11.



Esquema 12: Síntese do composto 32

A etapa seguinte (Esquema 11, p. 31) seria a simples esterificação das moléculas de ácido aminolevulínico protegido 5 com as hidroxilas da malonamida 32. A primeira tentativa foi realizada com molécula análoga ao ácido aminolevulínico, o ácido levulínico 36 (Esquema 13), em vista da onerosidade da reação com aquele (\$ 458,00 $\rightarrow$ 1g). A técnica utilizada aqui foi a esterificação com utilização de agentes de acoplamento, sendo a *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o agente escolhido. A reação foi acompanhada por CCD e, após 48 h, observou-se a formação de uma mistura complexa de compostos, além da presença de material de partida. A adição de maior quantidade de ácido levulínico e o aumento do tempo da reação levou a resultados análogos ou seja: a reação não se completava e formou grande quantidade de produtos com *rf*'s muito próximos. Cromatografia em coluna de sílica com diferentes eluentes mostrou-se ineficiente para a separação dos produtos revelados na CCD tornando inviável este procedimento para a obtenção da molécula desejada.

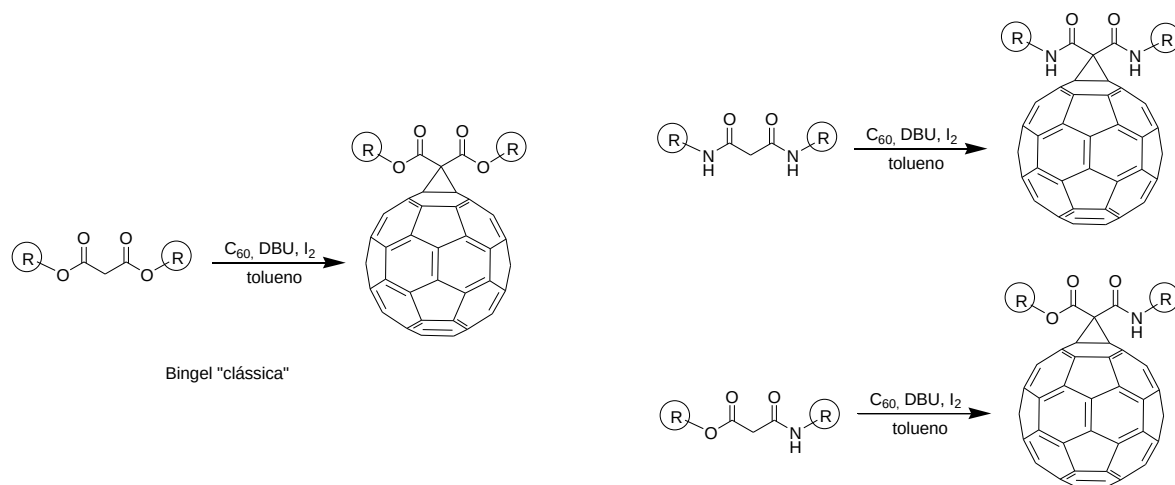


Esquema 13: Reação-modelo para a síntese do éster resultante do ácido levulínico 36 com o composto 32

A falha na tentativa de esterificação nesta nova rota (Esquema 13), somado ao resultado insatisfatório na obtenção do intermediário monoprotetido 30 referente à rota original, revelou um alto grau de inviabilidade destas duas rotas sintéticas para a obtenção de um derivado fullerênico de fácil acessibilidade contendo seis resíduos do ácido aminolevulínico.

3.2- NOVAS PROPOSTAS PARA A SÍNTESE DE DERIVADOS INÉDITOS DO C₆₀ via REAÇÃO DO TIPO BINGEL COM MALONAMIDAS E ANÁLOGOS

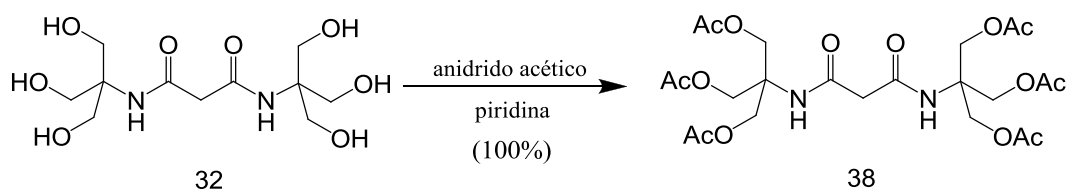
As dificuldades apresentadas para execução da proposta inicial, resultado da soma de problemas tais como rendimentos insatisfatórios de etapas cruciais, dificuldades de purificação, formação de misturas complexas e reagentes de custo elevado, que limitam a obtenção de produtos em quantidades apreciáveis, abriram caminho para estudos paralelos para funcionalização do C₆₀ que não visasse exclusivamente a introdução do ácido aminolevulínico. Assim, propôs-se a realização de estudos para a síntese de derivados inéditos de fulereno C₆₀ por reação do tipo Bingel, a partir de malonamidas (Esquema 14), visto que isso havia sido previsto na proposta original (Esquema 7, página 26). Reações de síntese de derivados de fulereno com esses tipos de moléculas são pouco descritas na literatura (WHARTON & WILSON, 2002; TEGOS *et al.*, 2005) em comparação aos malonatos, o que torna interessante o estudo destes compostos.



Esquema 14: Reações do tipo Bingel incomuns testadas neste trabalho

3.2.1 Síntese da bis[2-acetilóxi-1,1-(acetiloximetil)etil] malonamida (38)

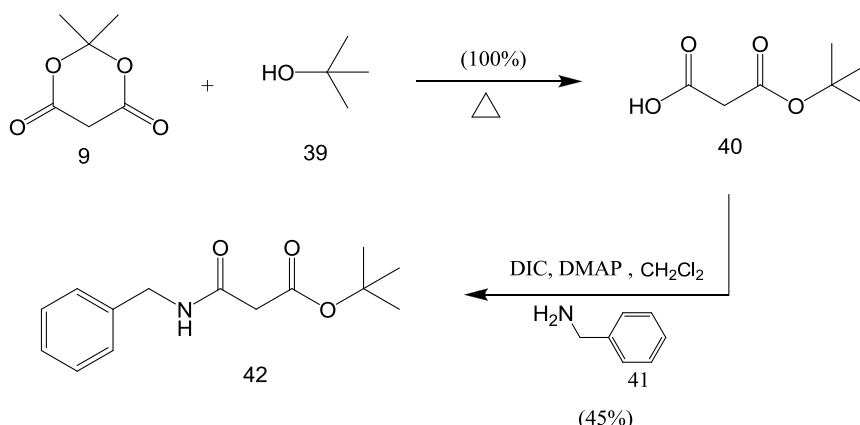
Considerando a obtenção de derivados inéditos fullerênicos contendo diferentes malonamidas em sua superfície, a substância 32 (Esquema 12) foi submetida à proteção de suas hidroxilas por acetilação para utilização de uma malonamida na reação de Bingel. O método utilizado para acetilação das hidroxilas foi o tratamento da malonamida 32 com anidrido acético e piridina sob agitação por 18 h (Esquema 15), uma técnica clássica na literatura (SARTORI *et al.*, 2004). Após purificação, o produto 38 foi obtido com rendimento quantitativo.



Esquema 15: Obtenção do composto 38

3.2.2 Síntese do 3[(1-fenilmetil)amino]-3-oxo-propanoato de *tert*-butila (42).

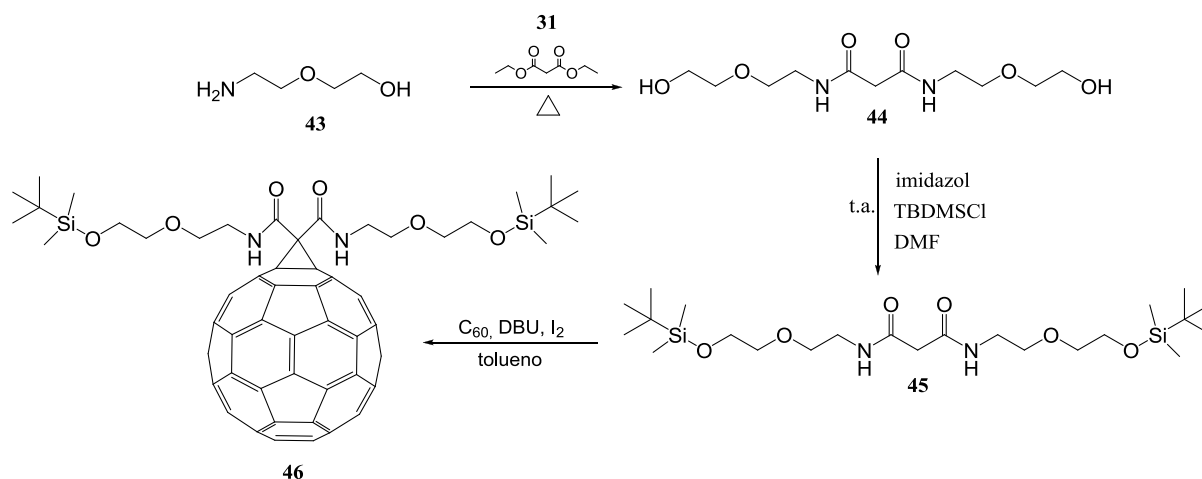
O composto 42 (Esquema 16) foi obtido a partir da formação de ligação do tipo amida entre o ácido 40 e a benzilamina comercial 41, reação auxiliada por reagentes de acoplamento, neste caso a diisopropilcarbodiimida (DIC), e DMAP como catalisador. O ácido 40, por sua vez, foi obtido por abertura do ácido de Meldrum 9 com o álcool *t*-butílico 39 sob simples aquecimento (TARAROV & KOROSTYLEV, 2006).



Esquema 16: Rota sintética realizada para obtenção do composto 42

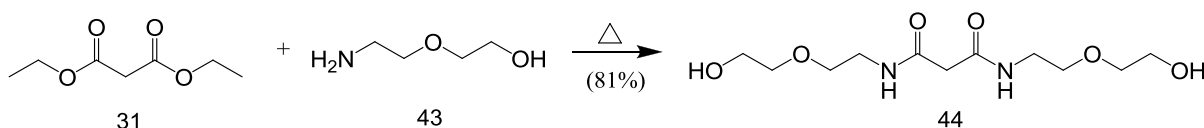
3.2.3 Síntese da bis[2-(2-hidroxietóxi)etil]malonamida (44)

Outra malonamida proposta para acoplamento ao C₆₀ foi aquela contendo dois resíduos de grupo éter (composto 44, Esquema 17). A síntese foi planejada a partir da reação do malonato de etila comercial 31 com o aminoálcool 43, contendo uma função éter. Em seguida, para acoplamento ao fulereno *via* reação de Bingel foi necessária a proteção das hidroxilas alcoólicas, uma vez que as mesmas reagem sob as condições de reação de Bingel (presença de base, DBU). O grupo protetor planejado foi o éter *tert*-butiltrimetilsilano (TBDMSCl), conforme mostrado abaixo no esquema 17.



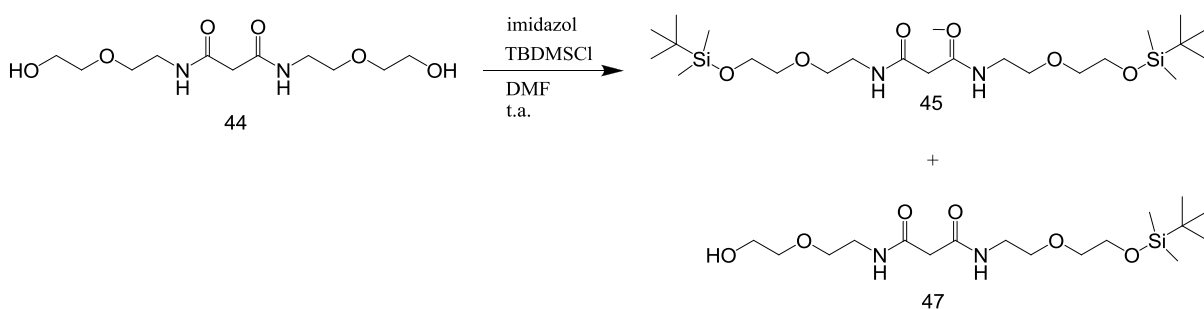
Esquema 17: Proposta para a síntese do derivado fullerênico inédito 46

A metodologia empregada foi a mesma para a obtenção do composto 32 e está apresentada no Esquema 18, ou seja, simples aquecimento de 43 na presença do malonato 31. Embora o nucleófilo seja ambidentado, a formação de amida é preferencial devido à maior nucleofilia do nitrogênio, obtendo-se exclusivamente a malonamida 44. Após purificação por cromatografia em coluna, o produto 44 foi obtido com um rendimento de 81%.



Esquema 18: Obtenção do derivado malonamida 44

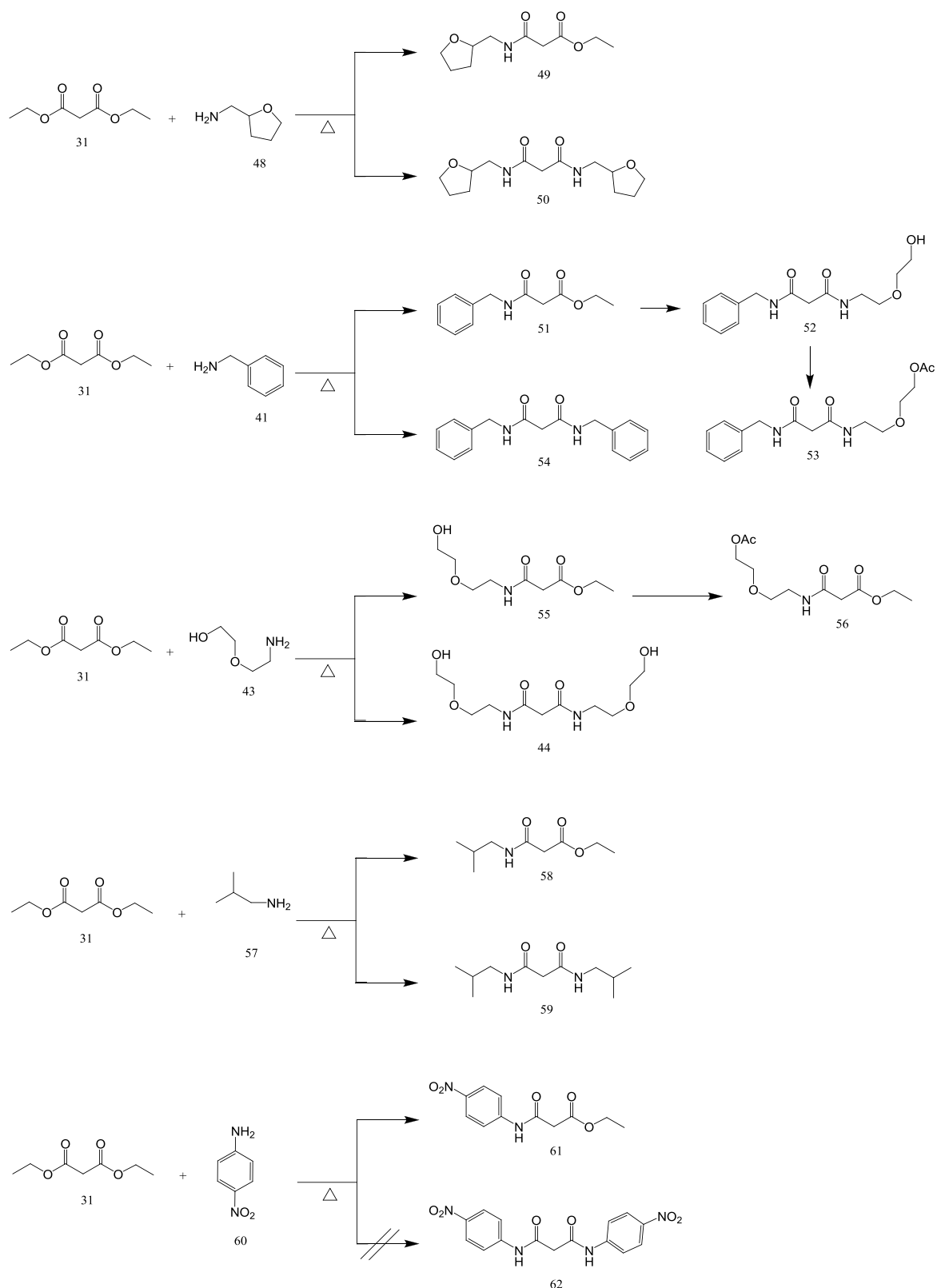
Na proteção das hidroxilas de 44 utilizou-se o grupo protetor *t*-butildimetilsilano (TBDMS), de mais fácil remoção após um possível acoplamento da molécula ao fulereno C₆₀. Para tanto, empregou-se técnica descrita em literatura (GREENE & WUTS, 1999). O composto 44 foi condicionado em balão juntamente com o imidazol e o solvente DMF ao qual foi adicionado o reagente TBDMSCl e permitido reagir por 24 h (Esquema 19). A reação foi acompanhada com CCD e notou-se a formação de um produto em maior proporção. Após elaboração e purificação obteve-se um produto que, ao ser analisado por RMN de ¹H mostrou ser constituído por uma mistura dos derivados mono e diprotetados, com grande predominância do primeiro.



Esquema 19: Proteção da malonamida 44

3.2.4 Síntese de malonamidas e moléculas análogas por reações de conversão de ésteres a amidas.

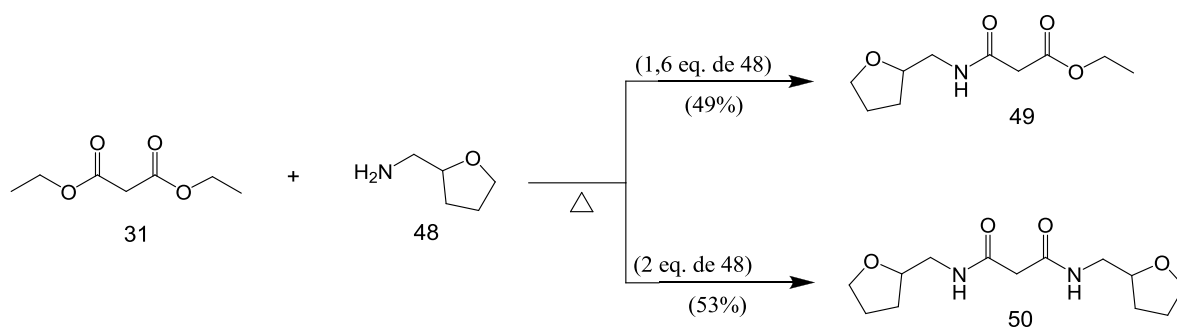
Pelos resultados encontrados, percebeu-se uma notável preferência do ataque nucleofílico pelo nitrogênio em detrimento ao oxigênio, nas condições utilizadas nos experimentos, na síntese dos compostos 32 e 44. Isso justificou a síntese de diversas outras malonamidas e similares assimétricos explorando condições estequiométricas para a obtenção de produtos mono e dissustituídos (em relação ao malonato de dietila) e de outras aminas (Esquema 20, p. 38). Tanto o produto mono quanto o dissustituído obtidos nestas reações poderiam ser prontamente utilizados em reações de Bingel para testar a sua viabilidade neste tipo de reação. Além disso, o produto mono-sustituído poderia ser utilizado também como material de partida para a síntese de malonamidas assimétricas, valendo-se de seu grupo etila residual para uma posterior reação com aminas diferentes (como por exemplo, na passagem de 51 a 52, mostrada no Esquema 20).



Esquema 20: Síntese de diversas malonamidas e análogos a partir de reagentes comerciais

3.2.4.1 Síntese da bis(tetra-hidro-2-furanometano)malonamida 50 e do 3[(tetra-hidro-2-furanometano)amino]-3-oxopropanoato de etila 49.

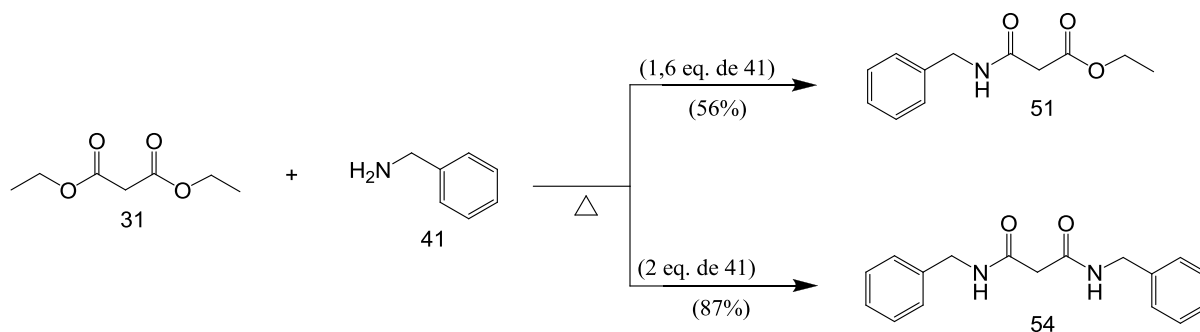
A malonamida 50 e o produto de mono-substituição 49 foram sintetizados utilizando-se procedimento descrito anteriormente com a única diferença que, para a síntese de 49, a quantidade da amina comercial 48 foi limitada para otimizar a síntese majoritária desta (Esquema 21). Após purificação em coluna cromatográfica, os produtos 50 e 49 foram obtidos com rendimentos de 53% e de 49%, respectivamente.



Esquema 21: Síntese dos derivados 49 e 50

3.2.4.2 Síntese do 3[(1-fenilmetil)amino]-3-oxopropanoato de etila 51 e da bis[(1-fenilmetil)amino] malonamida 54.

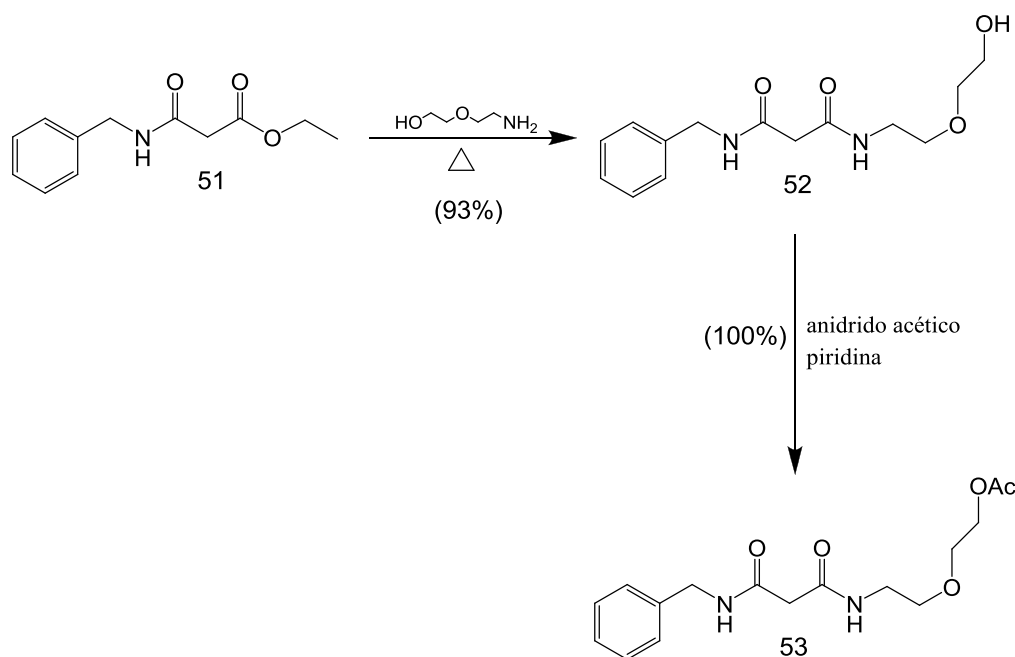
Assim como no item 3.2.4.1, o aquecimento do malonato de dietila 31 com a benzilamina 41 resultou na obtenção de duas diferentes moléculas (Esquema 22). A mudança das condições da reação, neste caso um controle estequiométrico, dirigiu a formação majoritária de um ou de outro produto. Após formação dos compostos 51 e 54, a mistura foi submetida a cromatografia em coluna obtendo-se ao final os produtos mono e di-substituídos com rendimentos de 56% e 87%, respectivamente.



Esquema 22: Síntese dos derivados 51 e 54

3.2.4.3 Síntese da *N*-[2-(2-acetiloxietóxi)etil], *N'*-[1-fenilmetil]malonamida (53)

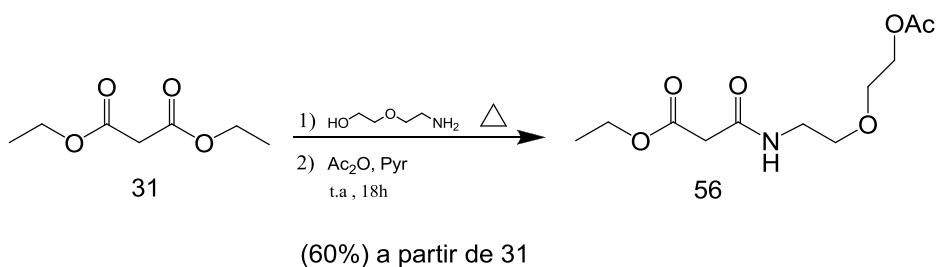
A molécula 51 resultante de mono-substituição, descrita no item 3.2.4.2, tornou-se aquela de interesse no curso desta investigação pois, além de constituir molécula inédita, permitiu também a síntese de nova malonamida assimétrica, também inédita, através de posterior substituição na posição etil éster remanescente utilizando-se novamente a amina 43 (Esquema 23). A malonamida assimétrica 52 foi obtida a partir do aquecimento da mistura do composto 51 e do aminoálcool comercial 43 sob forte agitação. Ao término da reação a mistura foi submetida à separação cromatográfica por coluna em sílica gel para purificação obtendo-se ao final um rendimento de 93%. Após obtenção de 52, sua hidroxila livre foi protegida por acetilação, importante para a posterior reação de Bingel pela qual seria submetida. A acetilação da hidroxila livre apresentou rendimento quantitativo após purificação em CCS.



Esquema 23: Síntese da malonamida assimétrica 53

3.2.4.4 Síntese do 3[(2-(2-acetiloxietóxi)etil)amino]-3-oxopropanoato de etila (56)

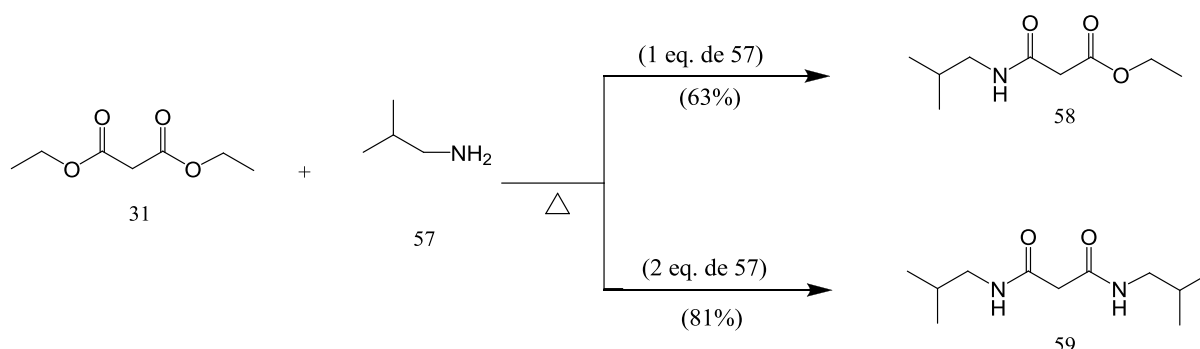
As etapas para a obtenção da molécula 56 são iguais às descritas anteriormente, não carecendo de uma discussão mais detalhada. Após o término da acetilação, a mistura reagente foi submetida à extração e seguido de cromatografia em coluna, obtendo-se o produto desejado 56 com um rendimento global de 60%, a partir de 31.



Esquema 24: Síntese da malonamida assimétrica 56

3.2.4.5 Síntese da N,N-diisobutilmalonamida 59 e da 3-(isobutilamina)-3-oxopropanoato de etila 58.

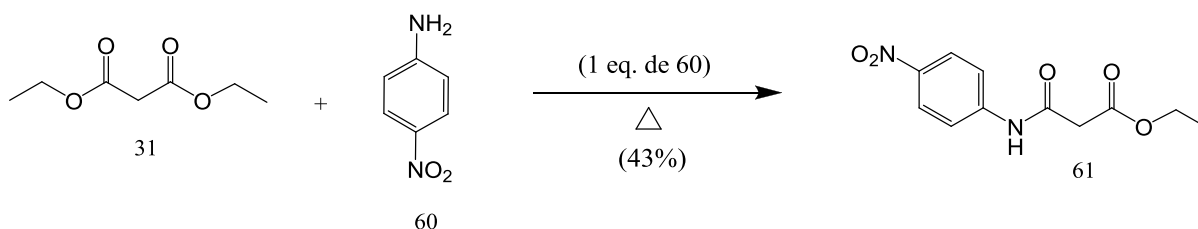
Seguindo metodologia descrita anteriormente, o aquecimento do malonato de dietila 31 com a diisobutilamina 57 resultou na obtenção de dois diferentes produtos (Esquema 25). O controle estequiométrico dirigiu, novamente, o grau de substituição. Após o término da formação dos compostos 58 e 59, estes foram cromatografados para purificação obtendo-se ao final os produtos mono e di-substituídos com rendimentos de 63% e 81%, respectivamente.



Esquema 25: Síntese das malonamidas 58 e 59

3.2.4.6 Síntese do 3[(4-nitrofenil)amino]-3-oxopropanoato de etila 61

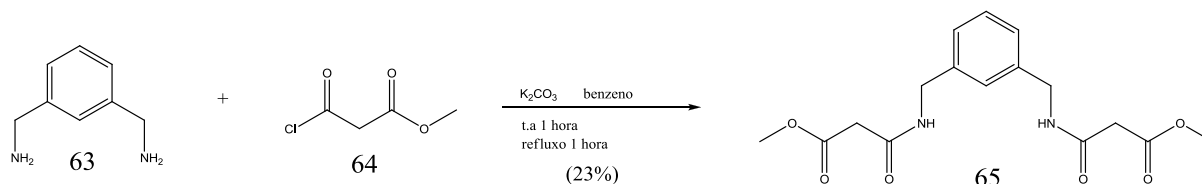
Assim como nas rotas anteriormente descritas, tentou-se a síntese do produto mono- e dissustituído com o *p*-nitrofenol como material de partida. Entretanto, apenas o produto monossustituído foi detectado seguindo esta metodologia, mesmo após modificações como aumento da temperatura da reação, aumento da concentração do material de partida e do tempo de reação, não havendo formação do produto dissustituído e, sim, apenas a formação de subprodutos. Após o término da reação o material obtido na síntese foi cromatografado obtendo-se o composto 61 com rendimento de 43%.



Esquema 26: Síntese da malonamida assimétrica 61

3.2.4.7 Síntese do 3,3'-(1,3-fenilenobis(metileno))bis(azanodiil)bis(3-oxopropanoato) de dimetila 65

Outra molécula que pareceu interessante para ser acoplada ao fulereno, foi a bis-malonamida/malonato 65, que pode fornecer no caso de uma reação do tipo Bingel-Hirsch, um derivado fullerênico do tipo bis-aduto (NIERENGARTEN, *et al.* 2004). A metodologia empregada para a sua síntese envolveu a formação de ligação do tipo amida por meio da utilização do cloreto de ácido. O composto 64 foi tratado com a diamina 63 na presença de uma base. A malonamida 65 foi obtida após recristalização com rendimento de 23%.

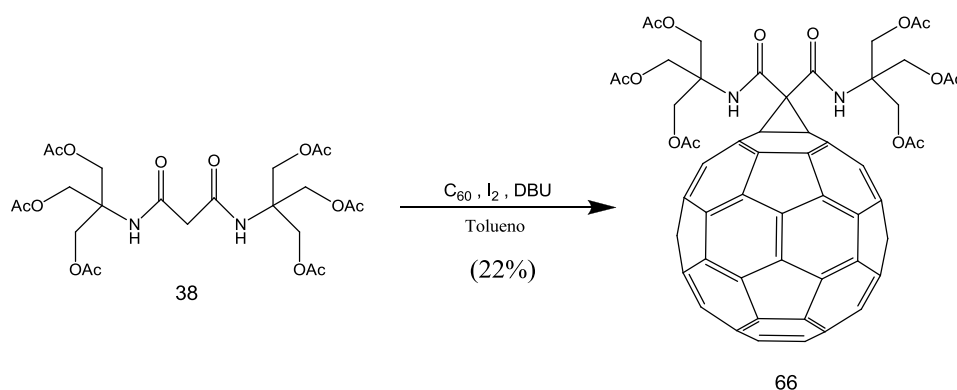


Esquema 27: Síntese da bis-malonamida 65

3.2.5 Síntese do fulereno funcionalizado 66 através de reação de Bingel a partir da bis[2-acetilóxi-1,1-(acetiloximetil)etil] malonamida 38

Todas as malonamidas obtidas foram submetidas a reações com o fulereno C_{60} para se verificar a viabilidade da reação de Bingel com este tipo de substrato. Como citado anteriormente, a metodologia de Bingel é uma reação padronizada onde em cada novo experimento o que se muda é a natureza do malonato, neste caso uma malonamida, não havendo necessidade de se alterar concentrações dos demais reagentes para fins de otimização. Inicialmente, o C_{60} é dissolvido previamente em tolueno, em seguida adiciona-se

iodo, o malonato ou a malonamida e, por último, a base (DBU). Como já mostrado anteriormente, o mecanismo proposto inicia-se com a remoção de um próton ácido do carbono metilênico (Esquema 3, p. 13). O carbânion estabilizado ataca a molécula de iodo gerando um derivado halogenado. O próximo hidrogênio ácido é removido por outra molécula de base, que está em excesso no meio. O carbânion formado ataca o C_{60} que é eletrofílico. Dessa forma, gera-se um carbânion sobre a estrutura do C_{60} que, por sua vez, ataca o carbono halogenado em uma típica reação SN_2 e perfazendo um anel de três membros entre o C_{60} e o malonato. Esse anel de três membros dá origem ao nome genérico desse tipo de reação: ciclopropanação. O primeiro malonato testado foi o composto 38, tendo como objetivo a síntese do composto 66. Dessa forma, após a dissolução prévia do fulereno C_{60} foram adicionados a esta mistura os demais reagentes, sendo por último a base. Decorrido o tempo de reação e realizada a purificação foi obtido o produto 66 com rendimento de 22%, rendimento comum para este tipo de reação.

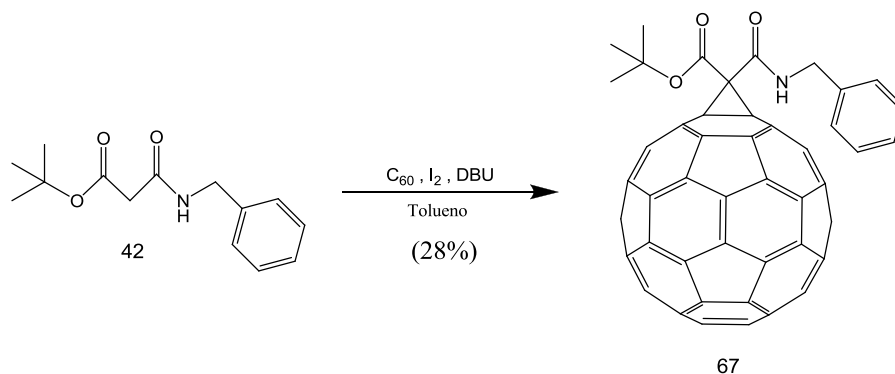


Esquema 28: Síntese do derivado de fulereno inédito 66

3.2.6 Síntese do fulereno funcionalizado (67) através de reação de Bingel a partir do 3[(1-fenilmetil)amino]-3-oxo-propanoato de *terc*-butila (42).

O composto 42 foi o primeiro, dentro deste trabalho e possuindo função amida e éster concomitantemente, a ser reagido com C_{60} para investigação de sua viabilidade na reação do tipo Bingel, em vista de sua escassez na literatura (Esquema 29). Com esse intuito, e da

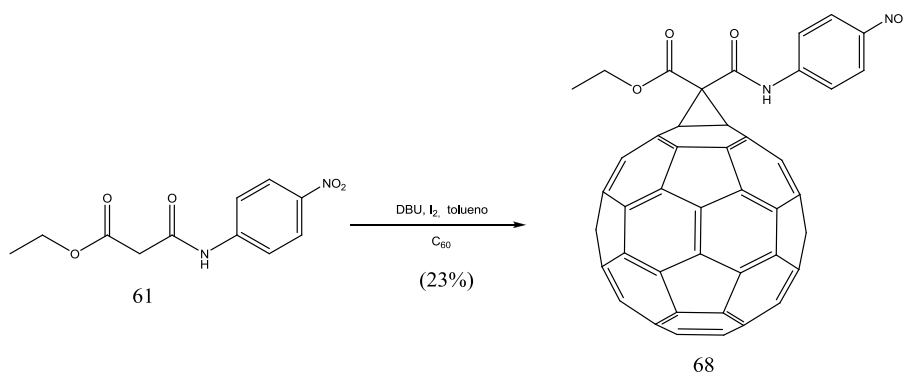
mesma forma como anteriormente, o C_{60} foi submetido às mesmas condições de reação obtendo-se, desta forma, o produto 67 com rendimento de 28%.



Esquema 29: Síntese do derivado de fulereno inédito 67

3.2.7 Síntese do fulereno funcionalizado (68) através de reação de Bingel a partir do 3[(7-nitrofenil)amino]-3-oxo-propanoato de etila (61).

Também o composto 61 obtido anteriormente foi empregado na reação com o C_{60} para contribuir na investigação da viabilidade da reação do tipo Bingel-Hirsch com estes tipos de materiais de partida. Dessa forma o C_{60} foi dissolvido em tolueno seguido da adição dos demais reagentes na sequência padrão. Decorrido o tempo de reação, a mesma foi submetida à purificação obtendo-se o produto 68 com rendimento de 23%.

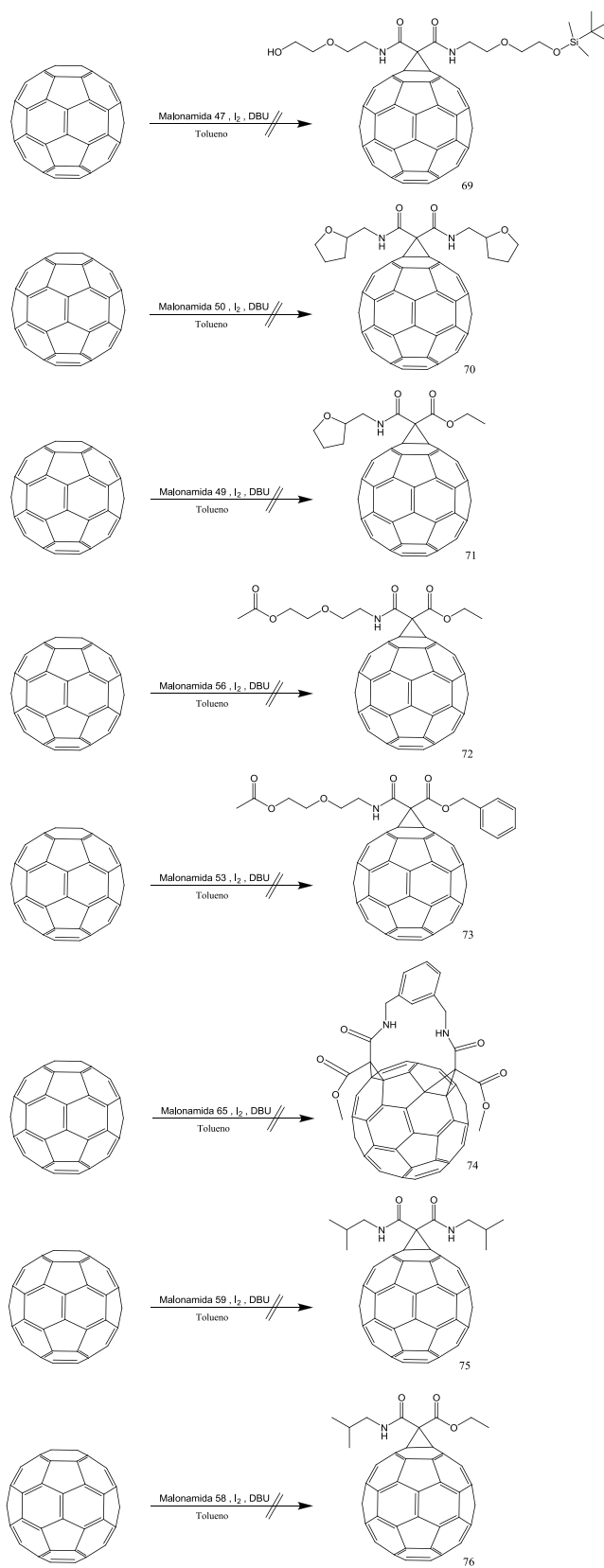


Esquema 30: Síntese do derivado de fulereno inédito 68

3.2.8 Tentativas de síntese de fulerenos funcionalizados através de reação do tipo Bingel a partir de malonamidas diversas.

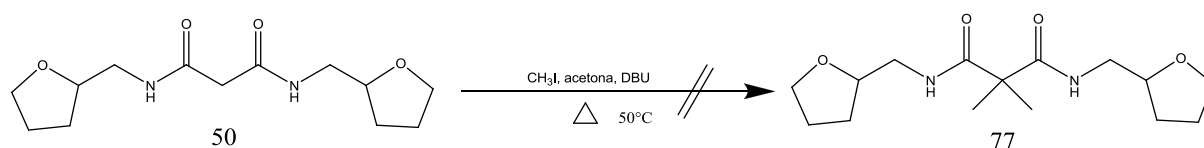
Todas as outras malonamidas sintetizadas e descritas anteriormente foram submetidas também à reação de Bingel (Esquema 31) e resultaram em produtos (ou mistura de produtos) que mostraram uma forte retenção cromatográfica, tanto em CCD quanto em coluna cromatográfica a ponto de serem removidos da coluna com dificuldade utilizando o metanol puro como eluente. Da mesma forma, as CCDs revelaram um produto que mostra rastro na revelação, que é característico de substâncias polares como ácidos carboxílicos e aminas. Isso suscita a idéia de que reações secundárias ocorram gerando subproduto ou subprodutos com características incomuns para os derivados esperados. Além disso, há indícios de degradação destes prováveis subprodutos durante eluição em coluna, uma vez que a solubilidade destes compostos é diferente antes e depois de se realizar a cromatografia em coluna como método de purificação. A análise do espectro de RMN destes compostos revelou não serem os produtos esperados e também não forneceram informações de qualidade e suficientes para realizar a inferência a estrutura dos mesmos.

Modificações na metodologia clássica, incluindo mudanças na natureza da fonte de halogênio (uso de CBr_4 por exemplo), no tempo da reação, na concentração dos reagentes, na forma de adição de base (por exemplo, gotejamento de uma solução toluênica de DBU durante 3 h) não levaram a melhores resultados. Em todas as tentativas não foi observado o aparecimento de um produto majoritário, obtendo-se subprodutos com semelhantes padrões aos observados anteriormente.



Esquema 31: Tentativas de síntese de derivados fullerênicos a partir das malonamidas e análogos sintetizados

As dificuldades apresentadas nas reações Bingel-Hirsh empreendidas neste trabalho, quando consideradas as malonamidas como material de partida, são evidências das diferenças de reatividades destas com os malonatos. A ciclopropanação de Bingel depende da formação de carbânions estabilizados e isto, por sua vez, depende da facilidade do estabelecimento de tautomerismo ceto/enólico pelos precursores. Embora o tautomerismo dos sistemas ceto/enólico tenha sido investigado extensivamente, pouco é conhecido sobre os enóis de derivados de ácidos carboxílicos tais como as amidas e malonamidas por exemplo, e as escassas investigações sempre terminam com resultados quase inconclusivos e, desta forma, supõe-se que há realmente uma dificuldade na investigação dessa classe de moléculas (DAUBINET & KAYE, 2003; HONG, et al. 2011; WILLIAMS & XIA, 1992). Cálculos computacionais mostram que o tautômero enólico é menos estável que a forma de amida e isso pode ser a razão da sua relativa escassez como exemplo de substrato em reação de Bingel ou da sua baixa reatividade (SKLENA'K *et al.* 1998). Para melhor compreender a dificuldade da situação foi realizada uma tentativa de alquilação da malonamida 50 com iodeto de metila na presença de DBU como base (Esquema 32). A constatação da não formação do produto alquilado 77 fortaleceu esta hipótese. Dessa forma, há grandes variações na reatividade do grupo metileno ativo de acordo com as modificações entre uma e outra malonamida e seus análogos que precisam ser melhor investigadas.



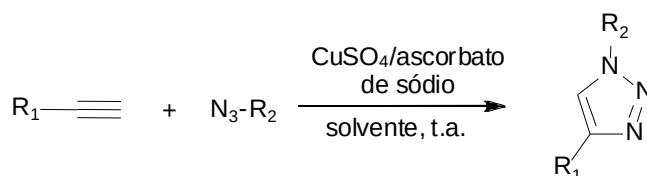
Esquema 32: Tentativa de alquilação da malonamida 77

3.3 NOVA PROPOSTA PARA A SÍNTESE DE DERIVADOS INÉDITOS DO C₆₀ *via* REAÇÃO “CLICK” COM FULEROPIRROLIDINAS

3.3.1- Síntese do fulereno-alcino chave (21)

Um segundo estudo paralelo realizado em decorrência dos vários problemas obtidos nas rotas de obtenção dos metanofulerenos via malonamidas consistiu na investigação da possibilidade de realização de reação do tipo “click” em fuleropirrolidinas funcionalizadas com grupos alcino, conforme exemplificado na proposta de trabalho (Esquema 8, p. 26).

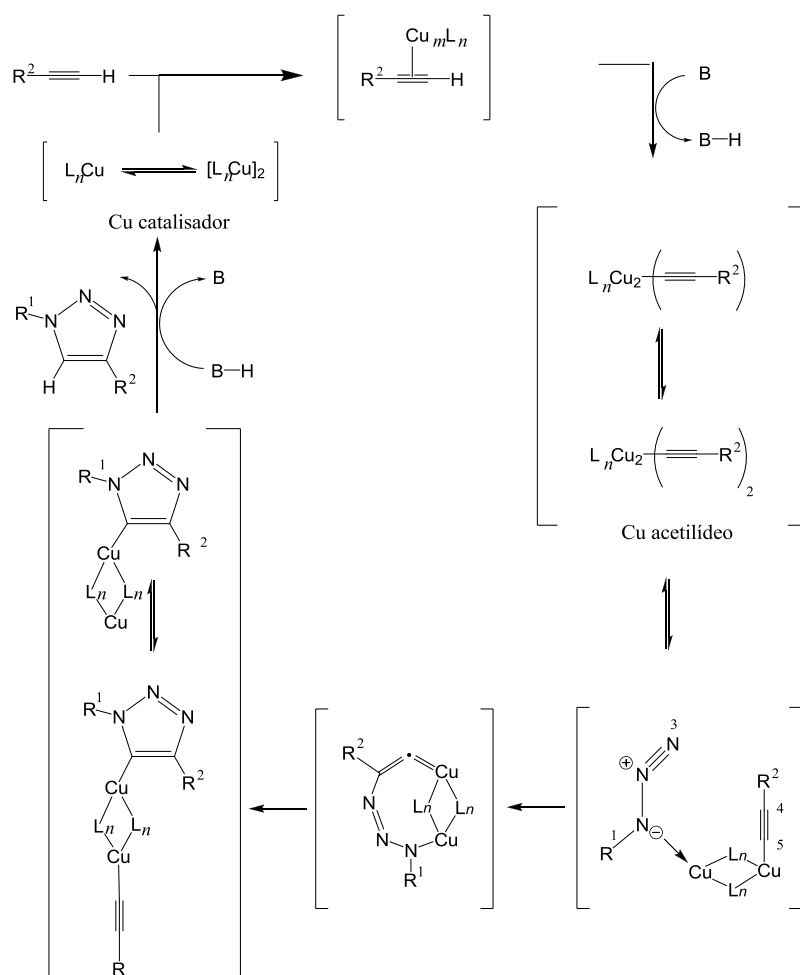
A química “click” é uma nova abordagem introduzida por Sharpless e colaboradores em 2001 e que se utiliza apenas de reações práticas e reprodutíveis a fim de formar ligações covalentes e conectar uma grande diversidade de estruturas que portem uma grande variedade de grupos funcionais (FINN & FOKIN, 2010). A simplicidade das reações e de purificação, o alto rendimento, a versatilidade das reações em uma grande gama de solventes (incluindo a água) e de pH, e a tolerância à muitos grupos funcionais, fazem da cicloadição 1,3-dipolar de azidas e alcinos catalisada por cobre um protótipo da química “click” (WANG *et al.*, 2005). Assim, esta reação ficou conhecida como reação “click” (Esquema 33).



Esquema 33: A reação “click”

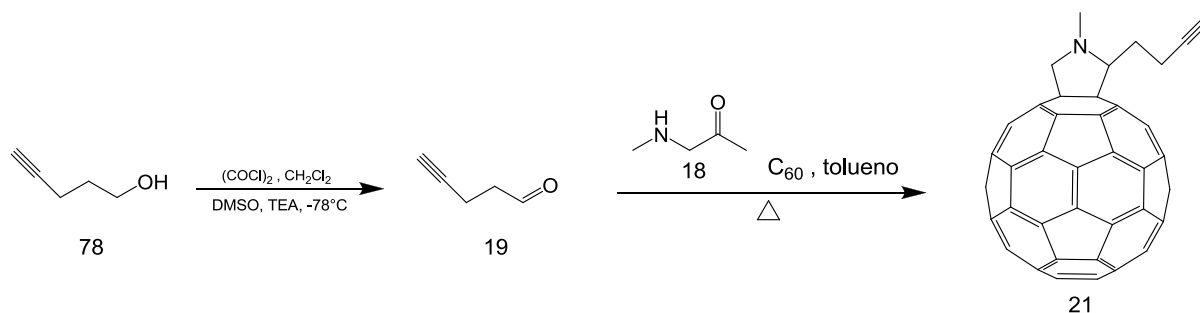
A metodologia mais amplamente empregada para a reação “click” é aquela onde há a catálise por cobre I. Entretanto, o Cu^I é termodinamicamente instável o que resulta na sua fácil oxidação à Cu^{II} e, por isso, o procedimento mais utilizado é a geração de Cu^I *in situ* por redução do Cu^{II} eliminando a necessidade de manter atmosfera e solventes inertes. O mecanismo de reação (Esquema 34) é um tanto complexo, mas envolve a formação de um complexo π entre o metal e a tripla ligação do alcino terminal, seguido por uma inserção do Cu^I ao alcino, formando um intermediário denominado acetilídeo (BOCK *et al.*, 2006, FREITAS, *et al.* 2011). Este acetilídeo contém dois átomos de Cu^I em sua estrutura, um dos

quais irá se coordenar à azida, gerando um complexo cobre-azida-acetilídeo. Neste ponto a ciclização se processa e, seguido por uma protonação, forma-se um ciclo triazólico (BOCK *et al.*, 2006).



Esquema 34: Etapas propostas para a reação “click”

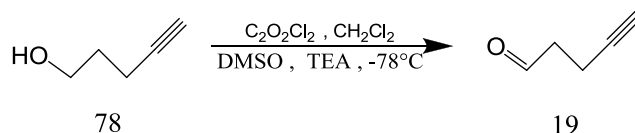
De acordo com o Esquema 8 da proposta de trabalho (página 26), a rota para a obtenção do fulereno-alcino chave 21 envolve a reação da *N*-metilglicina 18 (também conhecida como sarcosina) com o aldeído 19 para formação do ílide de azometina 20 correspondente *in situ*, o qual reage com o C_{60} , nas condições da reação de Prato (LI, *et al.* 2009). A sequência proposta para a síntese da fuleropirolidina 21 está descrita no Esquema 35.



Esquema 35: Rota proposta para obtenção de derivado do C₆₀ via reação “click”.

3.3.1.1- Síntese do 4-pentinal (19)

O 4-pentinal 19 foi obtido a partir de 4-pentynol 78 através da oxidação de sua hidroxila ao aldeído correspondente utilizando-se a técnica de oxidação de Swern (Esquema 36). A oxidação de Swern foi escolhida por se tratar de uma oxidação branda de álcoois à aldeídos adequando-se, portanto, a este substrato, que possui um grupo funcional insaturado. Após a reação ser finalizada e elaborada obteve-se o produto desejado que se revelou muito volátil, dificultando a remoção completa do solvente de elaboração (CH₂Cl₂) e o cálculo exato do rendimento (ADAMS *et al.*, 1991).

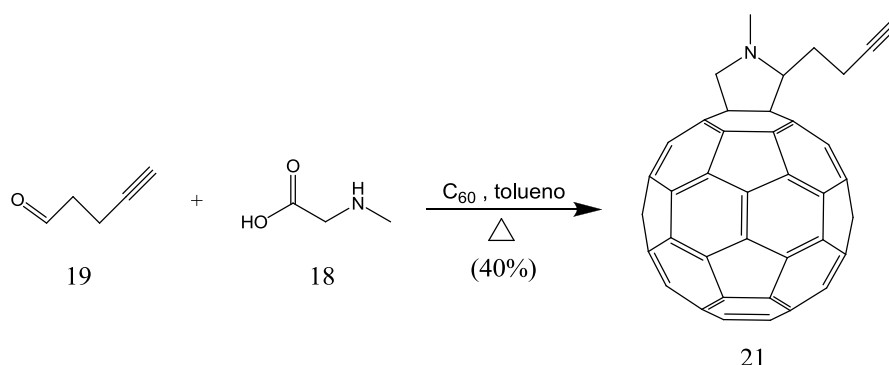


Esquema 36: Síntese do 4-pentinal

3.3.1.2- Síntese do derivado fullerênico (21)

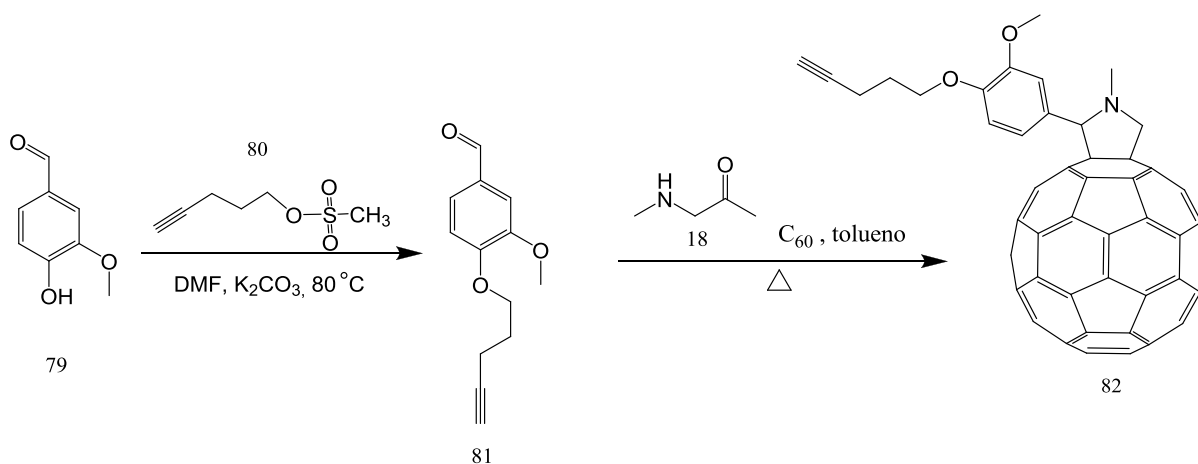
De posse do 4-pentinal, prosseguiu-se com a síntese do fullereno-alcino 21. Para tanto, o aldeído 19 foi adicionado a uma mistura de fullereno C₆₀ e sarcosina 18 em tolueno anidro e posterior refluxo por 2 h, constituindo estas condições a reação conhecida como

“Prato” (Esquema 37). O produto esperado foi separado da mistura reagente em coluna cromatográfica, sendo obtido ao final com um rendimento de 40%.



Esquema 37: Síntese da fuleropirrolidina-alcino 21

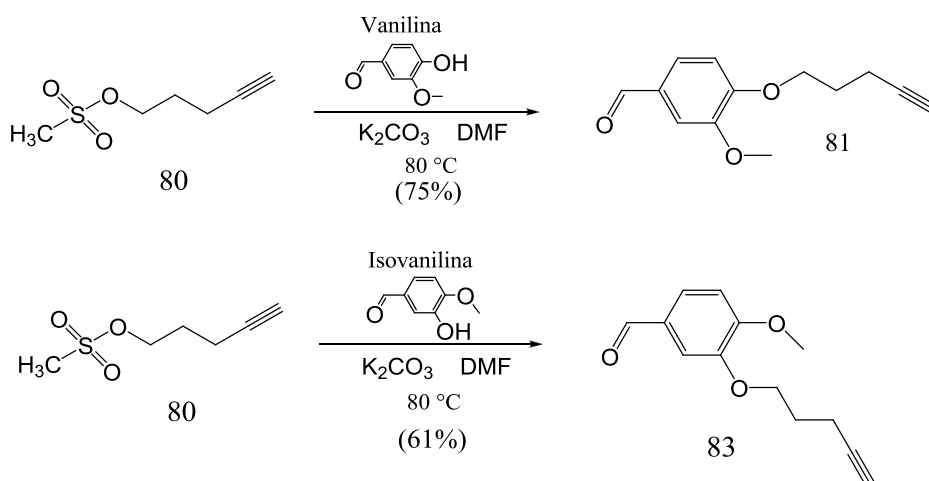
Considerando a baixíssima solubilidade do composto 21 obtido e prevendo-se, por isso, a dificuldade de utilização do mesmo como substrato chave para a realização de reações do tipo “click”, optou-se pela síntese de uma nova fuleropirrolidina inédita, obtida a partir de um aldeído de partida barato e abundante, a vanilina 79. Assim foi proposta a síntese do fulereno alcino 82, conforme a sequência apresentada no Esquema 38.



Esquema 38: Rota proposta para obtenção de derivado do C₆₀ via reação “click”

3.3.1.3 - Síntese do 3-metoxi-4-(pent-4-inilóxi)benzaldeído 81 e do 4-metóxi-3-(pent-4-inilóxi)benzaldeído (83)

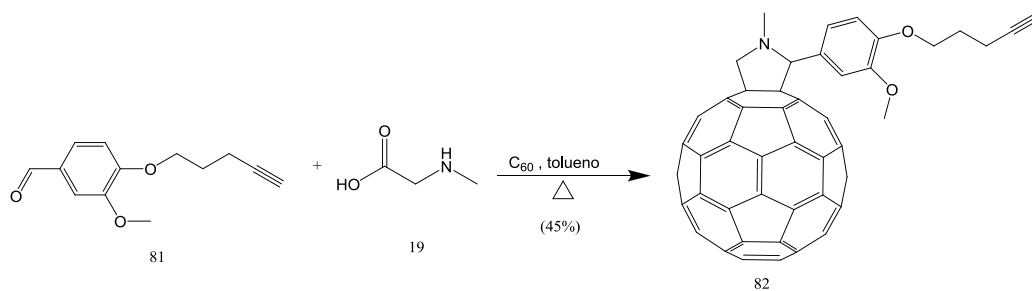
Inicialmente a vanilina 79 e a isovanilina 79a foram eterificadas em condições clássicas de Williamson usando como agente *o*-alquilante o derivado mesilado do 4-pentanol, o composto 80. Os aldeídos-alcinos 81 e 83 foram obtidos com rendimentos de 75% e 61%, respectivamente.



Esquema 39: Síntese dos derivados 81 e 83

3.3.1.4 - Síntese do derivado fullerênico (82)

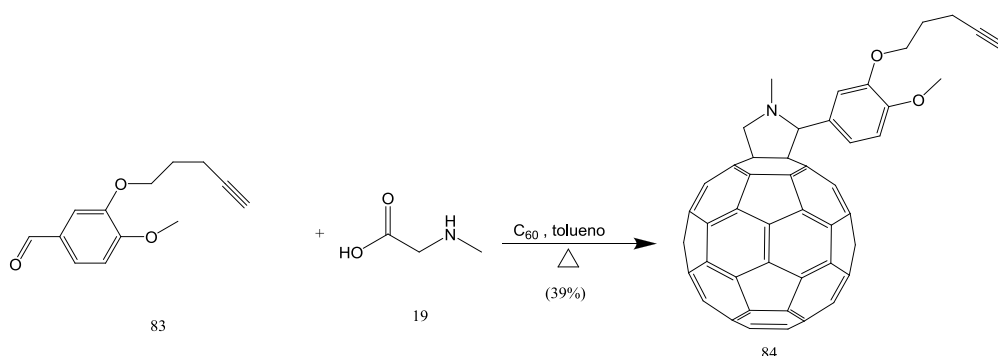
De posse do 3-metóxi-4-(pent-4-inilóxi)benzaldeído 81, prosseguiu-se com a síntese do fullereno-alcino 82. O aldeído 81 foi adicionado a uma mistura de fullereno C_{60} e sarcosina 18 em tolueno anidro e posterior refluxo por 2 h. O produto esperado foi separado da mistura reagente em coluna cromatográfica, sendo obtido com rendimento de 45%.



Esquema 40: Síntese do derivado fullerênico 82

3.3.1.5 - Síntese do derivado fullerênico (84)

O derivado fullerênico 84 foi sintetizado também usando-se a reação de Prato, partindo-se do alcino derivado da isovanilina 83. O composto 84 foi obtido com rendimento de 39%.



Esquema 41: Síntese do derivado fullerênico 84

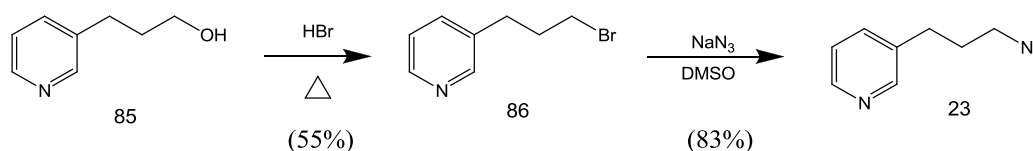
3.3.2- Síntese de moléculas contendo o grupo azida para serem acopladas ao C₆₀ via reação “click”

Uma vez sintetizados os derivados fullerênicos contendo um alcino terminal em suas estruturas, foi necessário agora obter moléculas contendo grupos azida para se proceder as reações “click”. O interesse maior foi o uso de derivados azida com algum papel biológico/farmacológico importante, por exemplo, um derivado de aminoácido ou uma droga

comercial contendo um grupo azida, como o AZT. Uma reação modelo usando um substrato mais simples foi tentada também, usando-se um derivado facilmente acessível em nosso laboratório, derivado da piridina.

3.3.2.1- Síntese da 3-(3-azidopropil)-piridina (23)

O primeiro composto planejado foi a 3-(3-azidopropil)-piridina 23 por modificação do composto 85 (Esquema 42), (SANTOS, 2010). A síntese da 3-(3-bromopropil)-piridina 86 constitui a etapa anterior na síntese da 3-(3-azidopropil)-piridina 23 e necessária antes da reação S_N2 com a azida de sódio. A reação de bromação foi realizada por ação do ácido bromídrico sobre o álcool de partida 85, realizada sob irradiação de microondas, em vista de sua maior rapidez e eficiência. A elaboração adequada da mistura reagente resultou no produto bromado com 55% de rendimento. A segunda e última etapa, que é a substituição do bromo pelo grupo azida, foi realizada por reação com azida de sódio em solução de DMSO, após a qual se obteve o produto desejado com um rendimento de 83%.

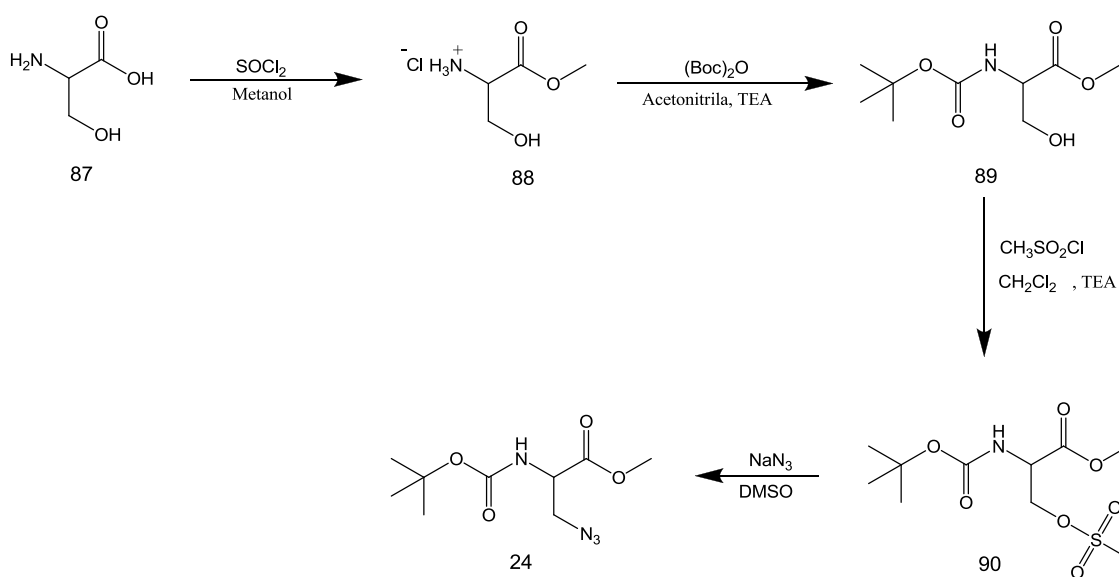


Esquema 42: Síntese da 3-(3-azidopropil)-piridina 23

3.3.2.2- Obtenção da molécula de serina modificada contendo um grupo azida (24).

O segundo substrato do tipo azida a ser utilizado foi a serina modificada 24 (Esquema 43, p. 57). Para a obtenção do requerido aminoácido modificado recorreu-se ao trabalho de Trost e colaboradores seguindo-se este trabalho com algumas alterações (TROST & RUDD,

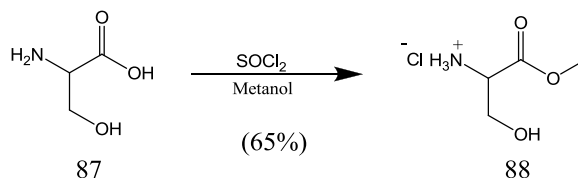
2003). A modificação da hidroxila livre da serina 87 requer uma proteção prévia dos grupos carboxila e amina presentes na molécula deste aminoácido. Estas proteções foram realizadas em duas etapas sendo a primeira a proteção do grupo carboxila através da formação do éster 88 e, por último, a do grupo amina, através da formação do carbamato 89. Após a proteção dos grupos funcionais, realizou-se a modificação da hidroxila, substituindo-a por um grupo azida. A reação de mesilação sobre o composto 89 seguido por uma substituição por azida de sódio conduz assim ao composto desejado 24.



Esquema 43: Rota proposta para a síntese da serina contendo um grupo azida 24

3.3.2.2.1- Síntese do cloridrato do éster metílico da L-serina (88)

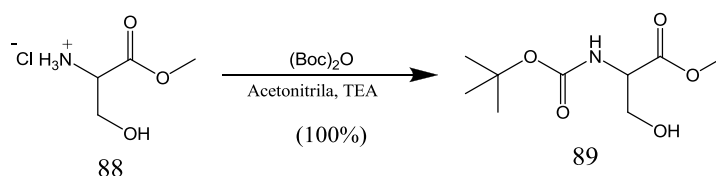
Para a proteção do grupo carboxila foi realizada uma esterificação por meio do uso do cloreto de tionila e do metanol como solvente (Esquema 44). Dessa forma, o cloreto de ácido que se forma no meio reagente por ação do cloreto de tionila é imediatamente atacado pelas moléculas do solvente (metanol) gerando o éster metílico da serina 88. O rendimento desta reação, após elaboração e purificação adequada, foi de 65%.



Esquema 44: Síntese do composto 88

3.3.2.2.2- Síntese do éster metílico *N*-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]L-serina (89)

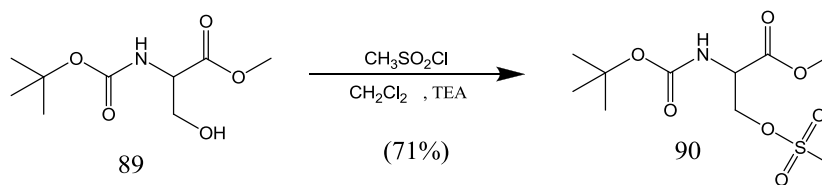
A proteção do grupo amino de 88 foi realizada por reação desta com o dicarbonato de di-*tert*-butila na presença de base, gerando um carbamato, método amplamente conhecido e utilizado na literatura (GREENE & WUTS, 1999). Após a elaboração por extração o rendimento obtido foi quantitativo.



Esquema 45: Síntese do composto 89

3.3.2.2.3- Síntese do éster metílico da *N*-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil] L-serina metanossulfonato (90)

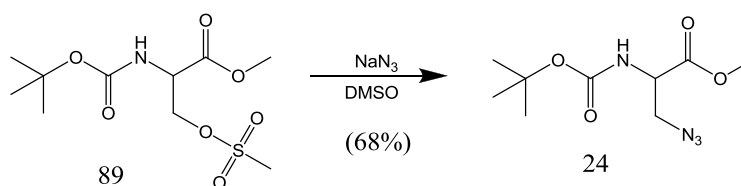
A modificação da hidroxila livre de 89 para um grupo azida se passa por uma reação do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$. Para isso, é necessário transformar a hidroxila em um bom grupo de saída que, neste trabalho, foi escolhido e alcançado através da reação clássica de mesilação (Esquema 46). Após término da reação, elaboração e purificação adequada o rendimento obtido foi de 71%.



Esquema 46: Síntese do composto 90

3.3.2.2.4- Síntese do éster metílico da 3-azido-*N*-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil] L-serina (24)

A substância mesilada foi misturada a uma solução de DMSO contendo azida de sódio, para a obtenção do produto final. Após elaboração por extração, o rendimento alcançado foi de 68%.

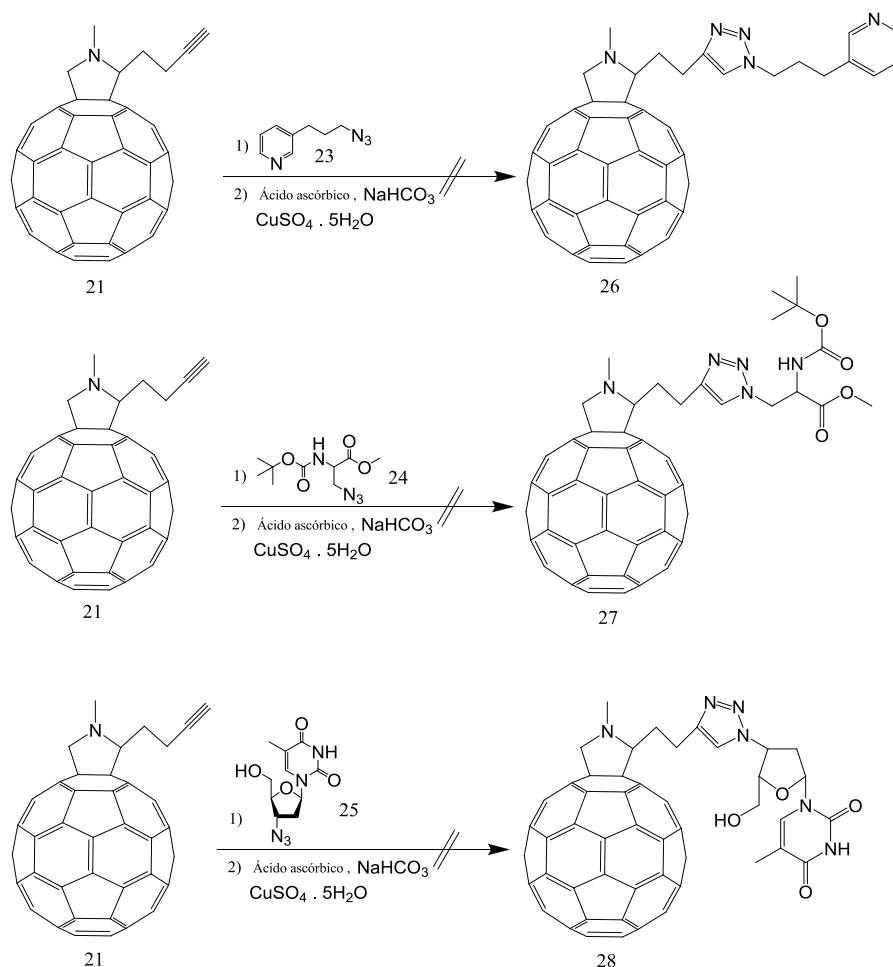


Esquema 47: Síntese do composto 24

3.3.3- Tentativas de síntese de derivados da fuleropirrolidina por reação “click”

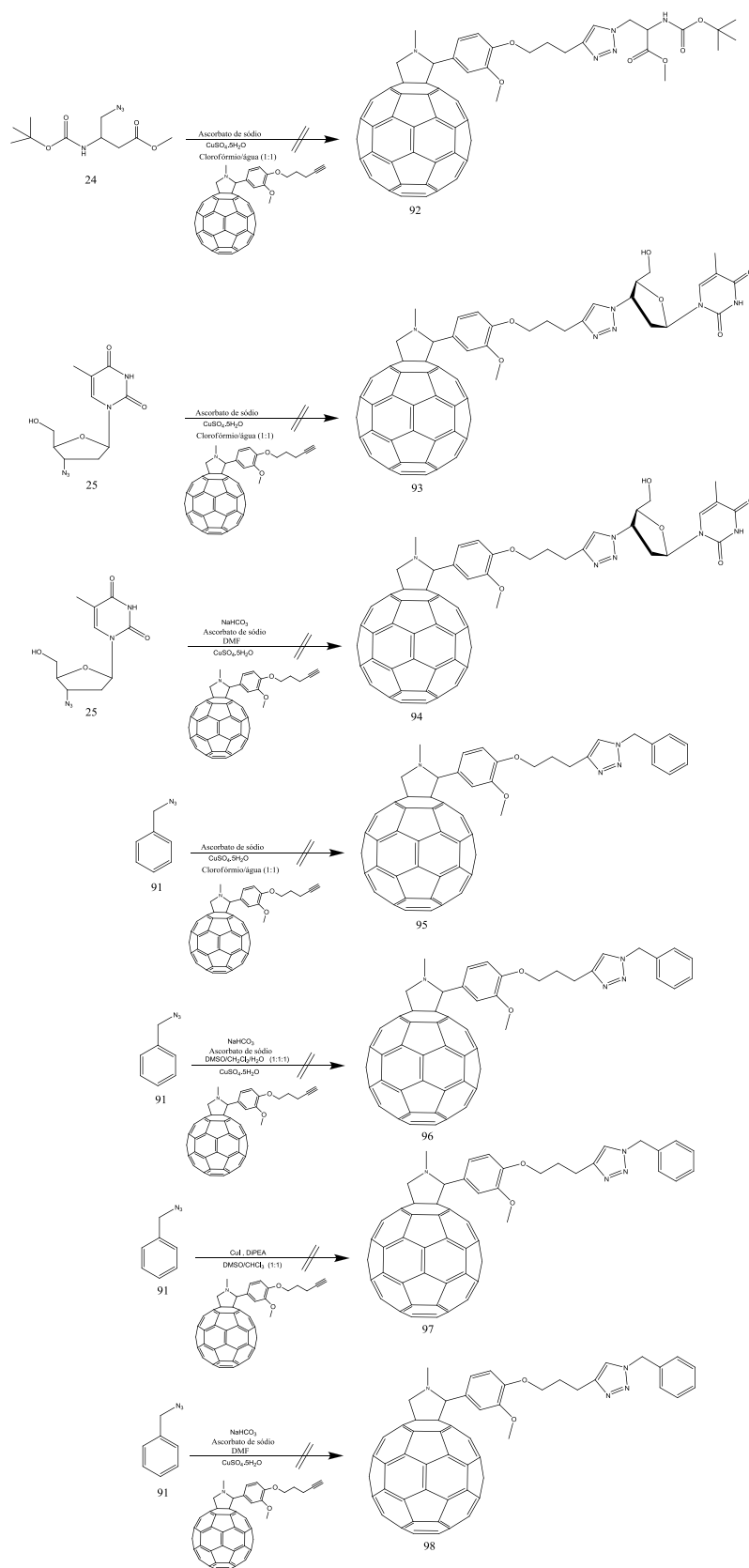
Os compostos sintetizados 23 e 24, o AZT 25 e a benzilazida 91 (obtida por tratamento do derivado mesilado do álcool benzílico com solução de azida de sódio em dimetilsulfóxido (CAMPBELL-VERDUYN, *et al.* 2008) foram então submetidas às condições da reação “click” com as fuleropirrolidina-alcinos 21 e 82 sintetizadas previamente (Esquemas 48 e 49). A fuleropirrolidina 84 não foi testada por se tratar de um isômero de 82 e não há diferenças substanciais entre elas quanto a reatividade química sendo os resultados de seu isômero 82 suficientes para uma avaliação da viabilidade da reação “click”. A

fuleropirrolidina 21 e os compostos contendo função azida em questão foram dissolvidos em solução bifásica de água e diclorometano, seguido pela adição de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (catalisador) e ascorbato de sódio (Esquema 48, pág. 60). Em todos os casos, o produto majoritário obtido após elaboração e purificação apresentou uma forte retenção (valor baixo de r_f) em cromatografia de camada delgada. Os sinais de RMN, tanto do hidrogênio quanto do carbono do produto da reação para obtenção do derivado 26 revelou super-expressão dos sinais referentes à subestrutura proveniente de 23, como se o produto principal contivesse vários resíduos desta subestrutura. A dificuldade de dissolução do produto da reação para obtenção do derivado 27 permitiu somente a obtenção de dados referentes ao ^1H que, por sua vez, não condizia com a estrutura do produto desejado. O produto da reação para obtenção do derivado 28 foi insolúvel em todos os solventes usuais testados, não permitindo, assim, a sua caracterização. Considerando todos estes comportamentos, não usuais para derivados de fulereno C_{60} desta natureza, consideramos que a reação “click” investigada não foi viável para o derivado fullerênico e os compostos de partida utilizados. Grande retenção em CCD é forte indício de produtos poli-substituídos em funcionalização de C_{60} . Isso, somado a integração exacerbada dos sinais dos átomos de hidrogênios na obtenção de 26, suscita a hipótese de terem ocorrido possíveis reações paralelas de cicloadição entre a azida 23 e o derivado fullerênico 21.



Esquema 48: Tentativa de síntese de derivados fullerênicos inéditos a partir de reações “click” com o derivado fullerênico 21

A fuleropirrolidina 82 foi submetida também às condições clássicas para realização da reação “click”. Embora a solubilidade ligeiramente maior que a fuleropirrolidina anterior 21, as reações testadas e repetidas não resultaram nos produtos desejados nas diversas metodologias utilizadas (Esquema 49), apresentando sempre em CCD ou material não reagido ou mistura de subprodutos muito polares que não puderam ser caracterizados.

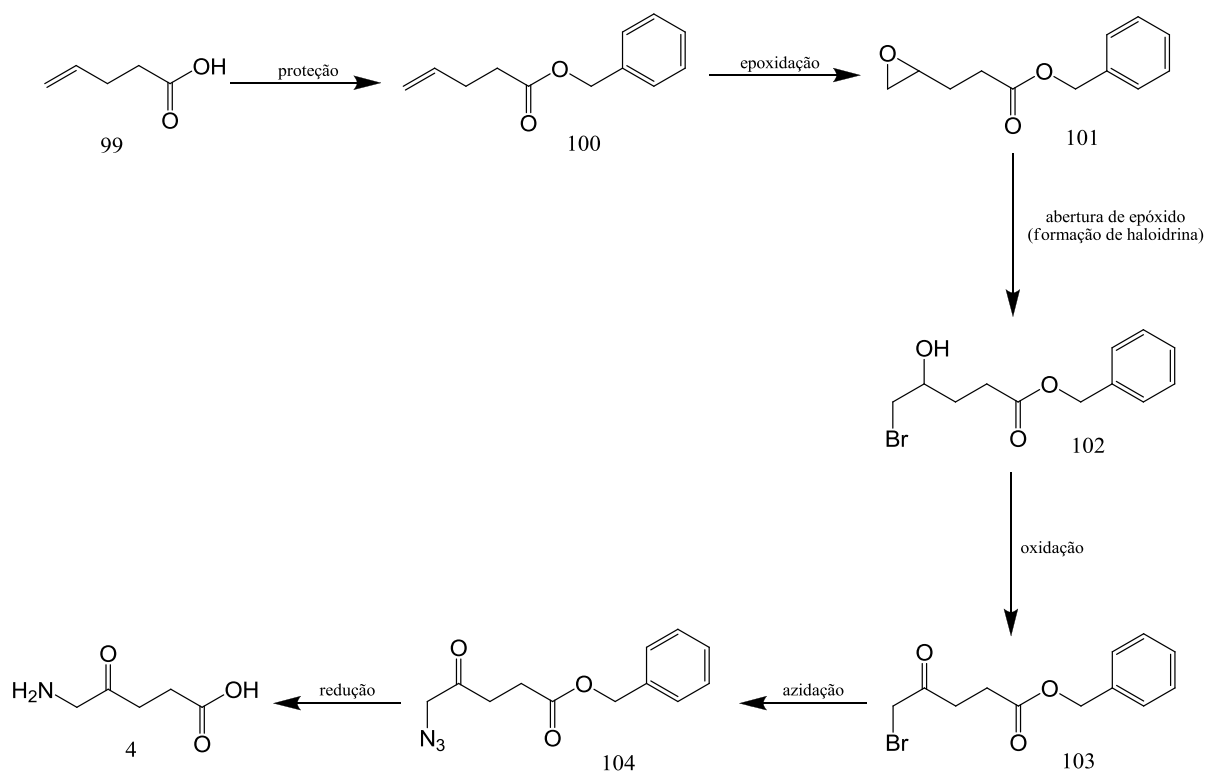


Esquema 49: Tentativa de síntese de derivados fullerênicos inéditos a partir de reações “click” com o derivado fullerênico 82

Como citado na introdução deste trabalho (p. 12), azidas orgânicas reagem por cicloadição com o fulereno, com extrusão de nitrogênio e formação de azofulerenos ou azofuleróides, mas a reação normalmente é lenta (PRATO *et al.*, 1993a)). Trabalhos anteriores mostram que é possível a realização da reação “click” preferencialmente em relação à cicloadição (IEHL *et al.*, 2008; ZHANG *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2009) desde que o substrato seja adequado e a reação “click” relativamente rápida. O fato de tanto o derivado 21 quanto o derivado 82 não possuírem uma adequada solubilidade nos solventes da reação “click”, faz com que a mesma ocorra de forma muito lenta, permitindo assim a ocorrência de cicloadições paralelas e múltiplas. Assim, as fuleropirorrilidinas-alcino 21 e 82 não são substratos adequados para o desenvolvimento geral de uma metodologia de acoplamento de biomoléculas *via* reação “click”, o que pode explicar a escassez de estudos como estes na literatura (LI *et al.*, 2009). O sucesso da reação “click” em compostos fullerênicos parece depender muito do substrato e das condições de reação e, para tanto, é necessária uma exploração maior de fuleropirorrilidinas-alcino diversas de modo a encontrar um substrato ideal.

3.4 ESTUDOS PARA A SÍNTESE DE ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO POR ROTA INÉDITA

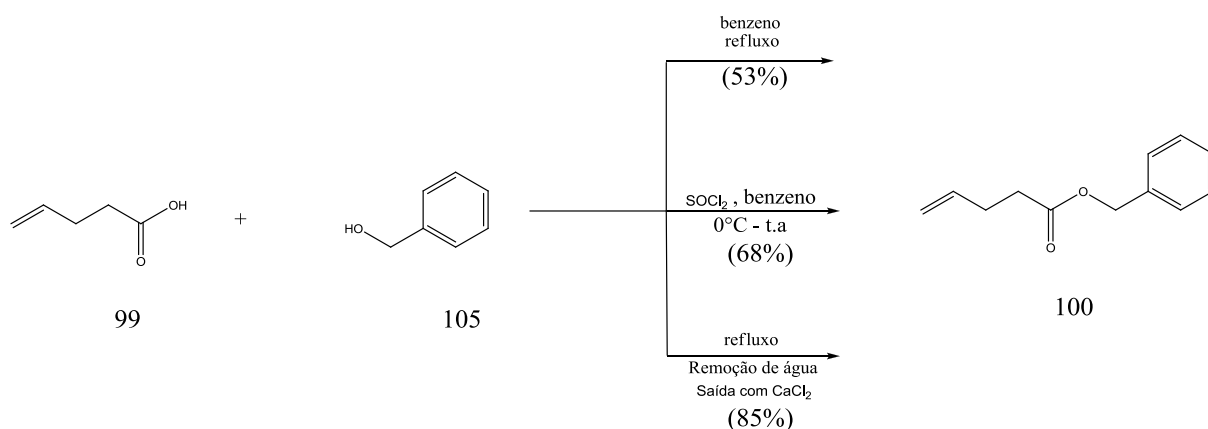
Uma das dificuldades da proposta de trabalho inicial, discutida anteriormente, foi a obtenção em quantidades e rendimentos viáveis dos derivados do ácido aminolevulínico que pudessem ser ligados ao C₆₀, gerando, assim, fulerenos funcionalizados contendo resíduos desta molécula. Tal dificuldade abriu caminho para nova rota sintética para obtenção desta molécula em quantidades apreciáveis, paralelamente aos outros estudos em progresso. As rotas existentes na literatura para a síntese dessa substância de custo elevado são longas, trabalhosas e algumas não mostram reprodutibilidade (NEUBERGER & SCOTT, 1954; GODAL *et al.*, 2006; WANG *et al.*, 1997; KANG *et al.*, 2005). Muitos dos trabalhos são patentes de difícil acesso. Dessa forma, foi proposta uma rota inédita para a obtenção do ácido aminolevulínico 4 a partir do ácido pentenóico 99 (Esquema 50). Na rota proposta, este ácido é inicialmente protegido na forma de seu éster benzílico 100, que, por sua vez, é epoxidado ao intermediário 101. Uma abertura regiosseletiva do epóxido (BAJWA & ANDERSON, 1991) leva à bromoidrina 102, que pode ser oxidada ao composto dicarbonílico 103. A transformação de 103 em 104 por uma substituição clássica leva ao precursor imediato do ácido aminolevulínico 4. A hidrogenação catalisada por Pd/C é capaz tanto de reduzir a azida à amina quanto eliminar o grupo benzila de ésteres do mesmo. Dessa forma, a proposta inicial de utilização do grupo benzila como protetor para o composto comercial 99, foi porque as duas últimas etapas são constituídas por redução e desproteção, respectivamente, eliminando uma etapa do processo (Esquema 50).



Esquema 50: Rota proposta para uma síntese inédita do ácido aminolevulínico 4

3.4.1- Síntese do 4-pentenoato de benzila (100)

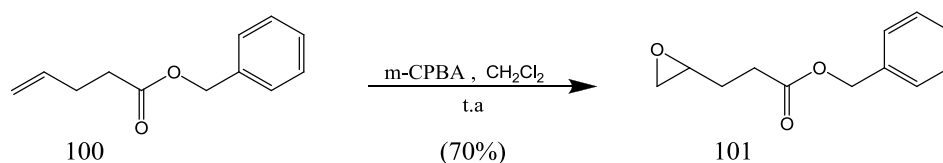
A primeira etapa foi a proteção do grupo carboxílico da molécula 99 *via* esterificação com o álcool benzílico. Foram testados três métodos para esta esterificação (Esquema 51). O primeiro método consiste no refluxo do composto de partida 99 com o álcool benzílico 105, utilizando benzeno como solvente e peneira molecular para remoção da água a fim de deslocar o equilíbrio para a formação do éster, seguindo procedimento descrito por Krafft e colaboradores (KRAFFT *et al.*, 2003). Foi obtido um rendimento de 53% que se mostra muito aquém dos 99% descritos pelo autor. A segunda abordagem foi a adição de cloreto de tionila a uma mistura do material de partida com o álcool benzílico diluído em benzeno obtendo-se, dessa forma, 68% do produto desejado 100. Um terceiro método foi o refluxo de 99 com 105 em ausência de solvente, resultando no maior rendimento observado (85%).



Esquema 51: Síntese do composto 99

3.4.2 Síntese do 4,5-oxiranopentanoato de benzila (101)

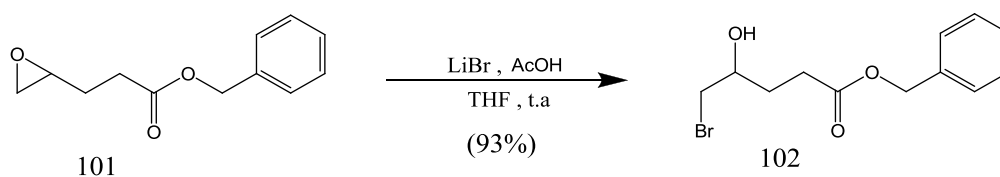
O epóxido 101 foi obtido por epoxidação do composto 100 pelo tratamento com ácido metacloroperbenzóico (*m*-CPBA) (Esquema 52). Decorrido o tempo de reação e procedida a devida elaboração e purificação, obteve-se o composto desejado com um rendimento de 70%.



Esquema 52: Síntese do composto 101

3.4.3 Síntese do 5-bromo-4-hidróxi-pentanoato de benzila (102)

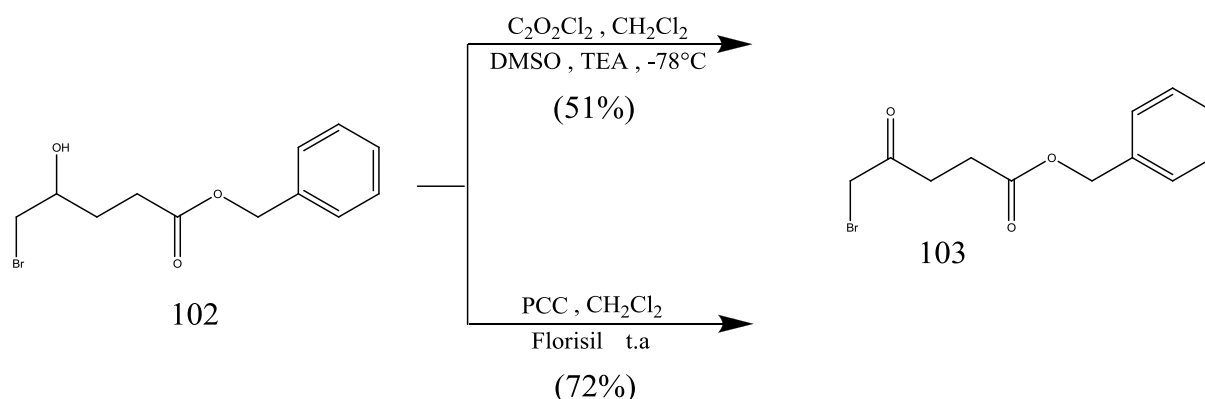
A abertura regioseletiva do epóxido 101 (Esquema 53) para formar exclusivamente o produto com o átomo de bromo na posição δ da molécula foi possível seguindo o procedimento descrito na literatura (BAJWA & ANDERSON, 1991). Dessa forma, foi preparada uma solução do epóxido 101 em solvente adequado e contendo ácido acético como catalisador e o brometo de lítio como fonte de íons brometo para ataque nucleofílico ao carbono do epóxido. Obteve-se assim um rendimento de 93% do produto 102, após purificação.



Esquema 53: Síntese do composto 102

3.4.3 Síntese do 5-bromo-4-oxo-pentanoato de benzila 103

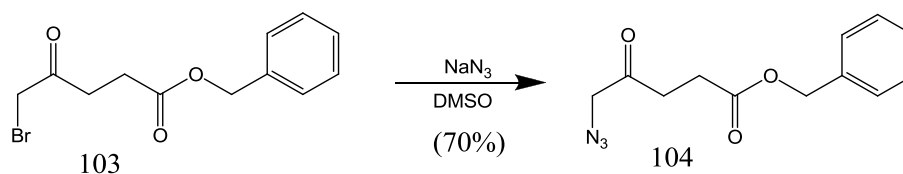
A oxidação da halo-hidrina 102 (Esquema 44), obtida anteriormente, foi alcançada por meio da oxidação de Swern. Ao fim da reação e do devido processo de purificação, foi obtido o produto desejado com um rendimento de 51%. Posteriormente a reação foi repetida com PCC e o rendimento alcançado foi de 72%.



Esquema 54: Síntese do composto 103

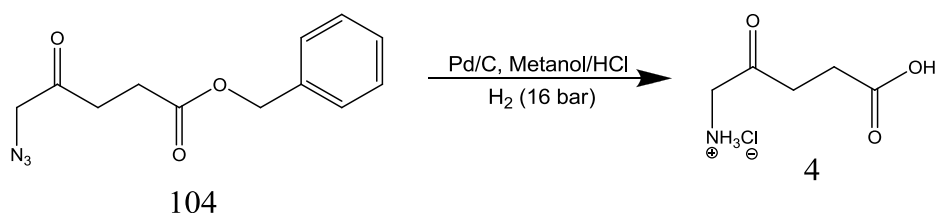
3.4.5 Síntese do 5-azido-4-oxo-pentanoato de benzila (104)

Para obtenção da respectiva azida do composto 103, este foi misturado à azida de sódio em solução de DMSO, em uma concentração de 0,5 molar (Esquema 55). Após a extração e remoção do solvente o rendimento calculado foi de 70%.



Esquema 55: Síntese do composto 104

3.4.6 Síntese do cloridrato do ácido 5-aminolevulínico (4)



Esquema 56: Síntese do ácido 5-aminolevulínico 4

O intermediário azida 104 foi desprotegido e reduzido simultaneamente por meio de hidrogenação catalítica em meio ácido, obtendo-se assim o cloridrato do ácido 5-aminolevulínico. A suspensão obtida após hidrogenação foi filtrada em celite e concentrada até um volume final de 5 mL. Uma pequena alíquota de 1 mL foi retirada do balão e transferida para um pequeno frasco onde observou-se a formação de cristais que foram cuidadosamente lavados, secados e caracterizados por RMN de ^1H , comprovando a formação do produto desejado. Na tentativa de se repetir o procedimento com o volume restante da amostra observou-se que o conteúdo do balão tornou-se mais escuro e não sendo mais possível a sua solidificação, o que pode evidenciar degradação do produto. A dificuldade na purificação do ácido aminolevulínico e a sua instabilidade foram extensamente comentadas na literatura (ELFSSON, *et al.* 1998; BUNKE, *et al.* 2000; GADMAR, *et al.* 2002; DE BLOIS, *et al.* 2002; SAKIYAMA, *et al.* 2010), o que explica o seu alto preço comercial. Apesar da rota ter se mostrado viável, otimizações são necessárias na última etapa, visando sobretudo o isolamento do produto do meio após hidrogenação. A reação foi repetida algumas vezes e em todas elas observou-se a mesma dificuldade de isolamento do produto puro.

4 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

IMPORTANTE: A numeração adotada para os átomos nas estruturas não corresponde à numeração da nomenclatura IUPAC. Isso foi feito para que compostos com estruturas análogas pudessem ter seus dados de RMN comparados, quando necessário.

4.1. TRIS-*N*-protegido (30)

O composto 30 havia sido sintetizado anteriormente no trabalho de Ashton e colaboradores e seus dados de RMN de ^1H e de ^{13}C estão disponíveis na literatura (ASHTON *et al.*, 1996). Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dessa substância estão apresentados nas Figuras 18 e 19, respectivamente.

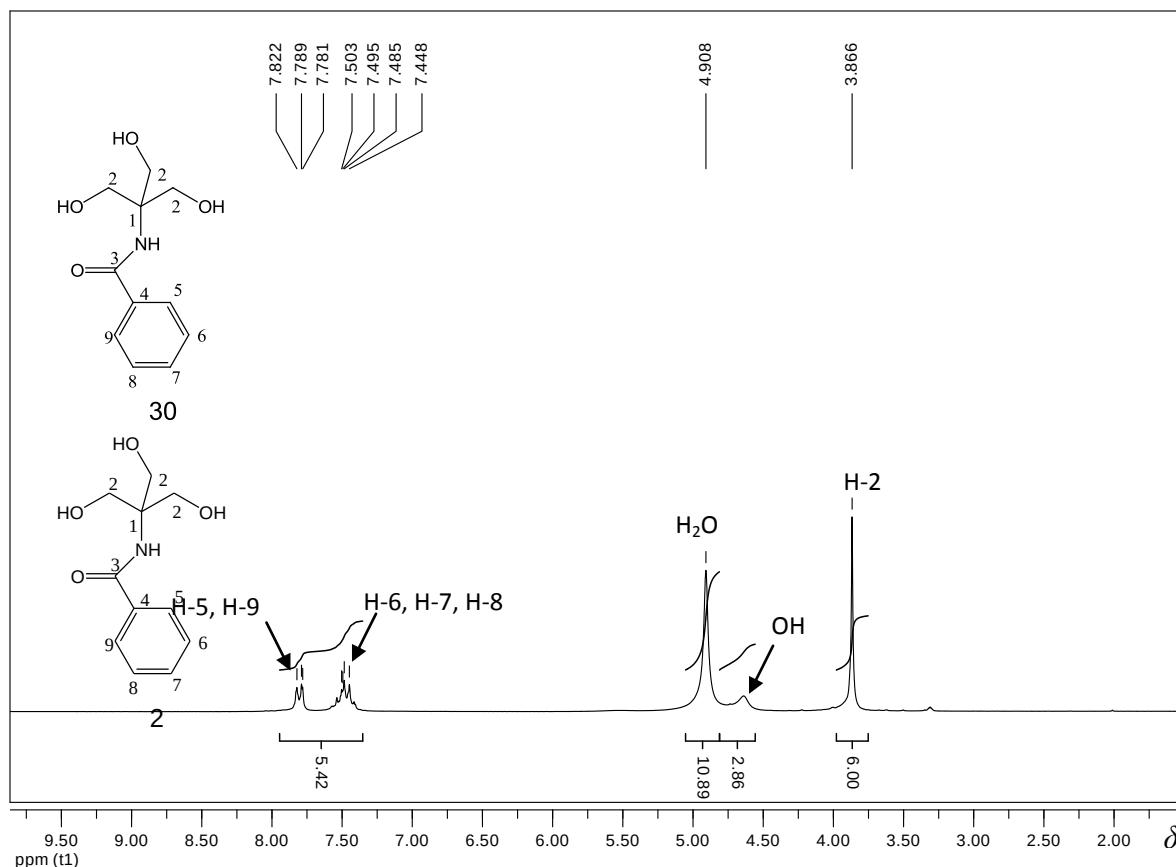


Figura 18: Espectro de RMN de ^1H do composto 30 (200 MHz, CD_3OD).

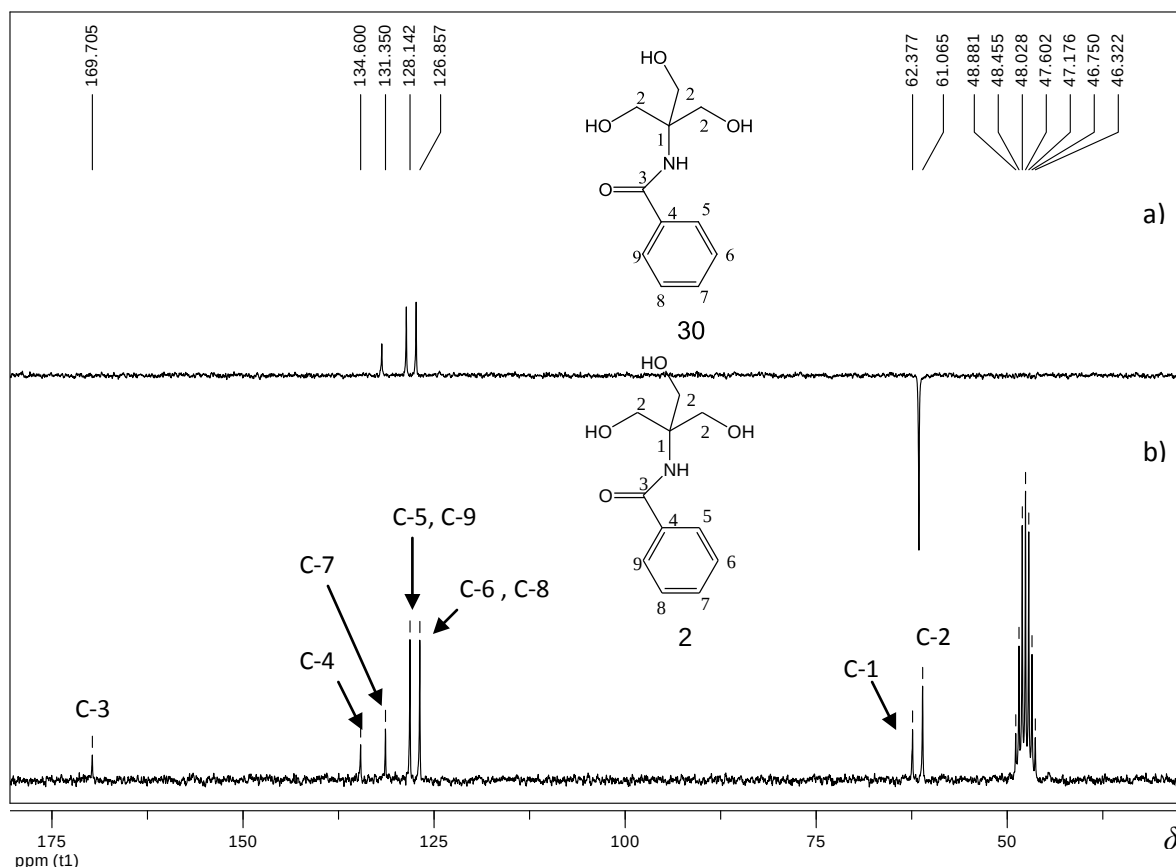
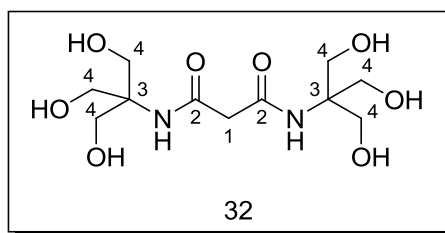


Figura 19: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 30 (50 MHz, CD_3OD).

4.2 Bis[2-hidroxi-1,1-(hidroximetil)etil]malonamida (32)



O espectro de RMN de ^1H (Figura 20, p. 71) da malonamida inédita 32 apresenta apenas simpletos, corroborando com a estrutura do composto que não apresenta átomos de hidrogênio acoplados. Os sinais foram facilmente atribuídos através da integração dos mesmos, sendo que o simpleto em δ 3,36, pelo valor de integração igual a dois, foi atribuído ao sinal dos átomos de hidrogênio metilênicos α às carbonilas (COCH_2CO). O sinal em δ 3,75 foi atribuído aos outros átomos de hidrogênio metilênicos equivalentes.

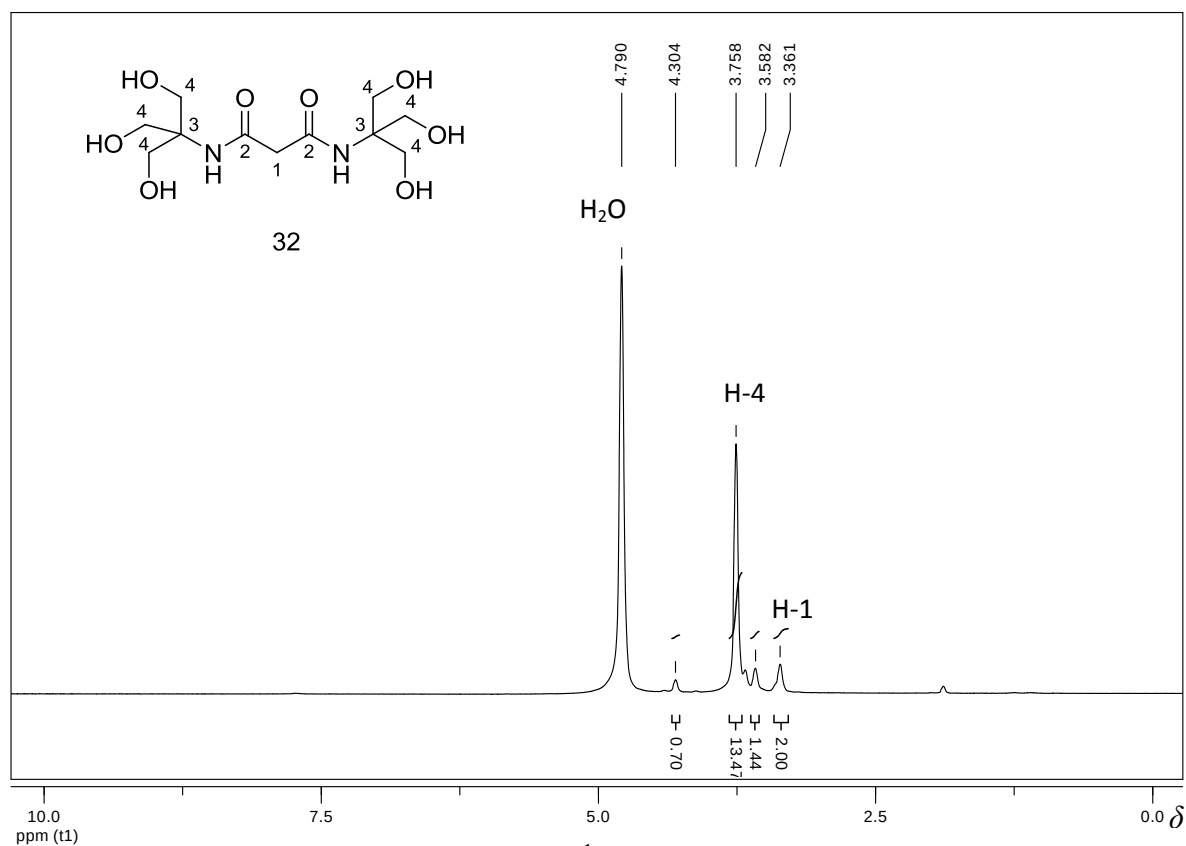


Figura 20: Espectro de RMN de ^1H do composto 32 (200 MHz, D_2O).

Os sinais do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 21, p. 72) foram atribuídos de acordo com a avaliação das blindagens dos átomos de carbono. O sinal em δ 44,0 foi atribuído ao átomo de carbono metilênico α às carbonilas (COCH_2CO). Os sinais em δ 60,0 e δ 62,2, foram atribuídos aos átomos de carbono metilênicos C-4 e ao carbono não hidrogenado C-3, respectivamente. O sinal em δ 169,7 foi atribuído aos átomos de carbono das carbonilas.

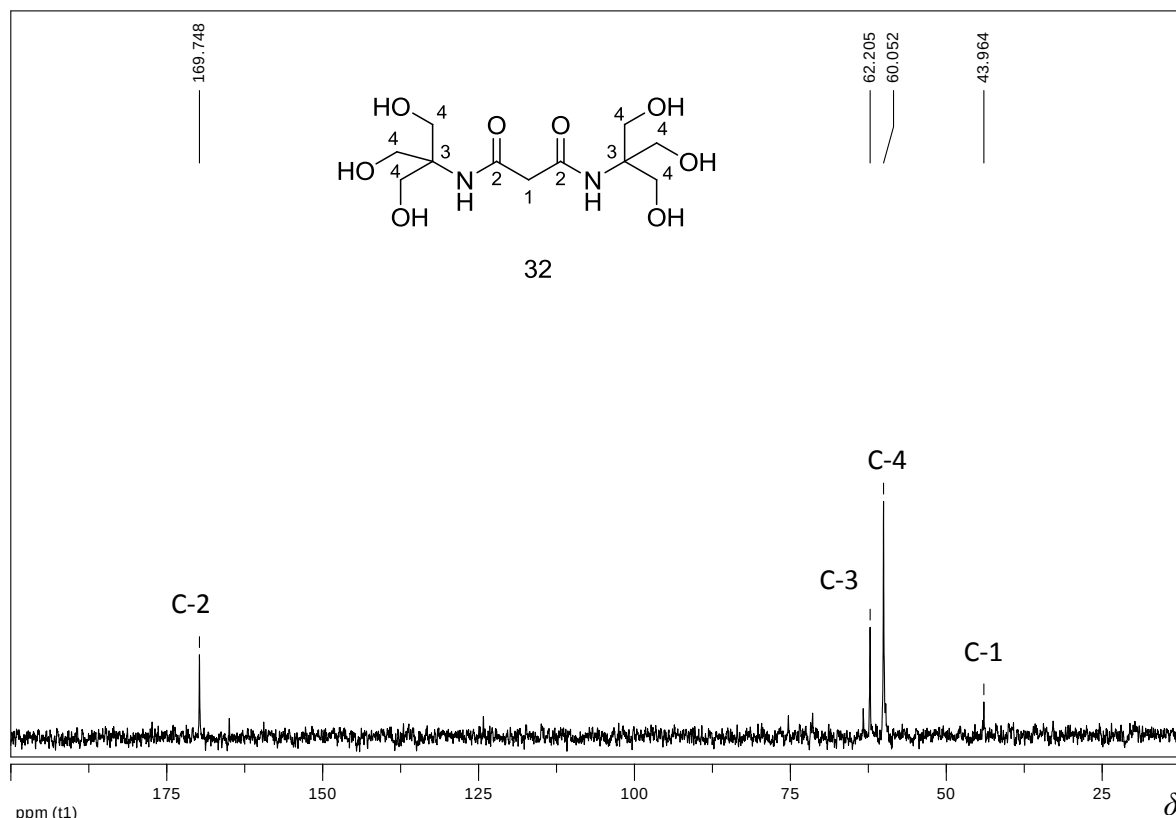
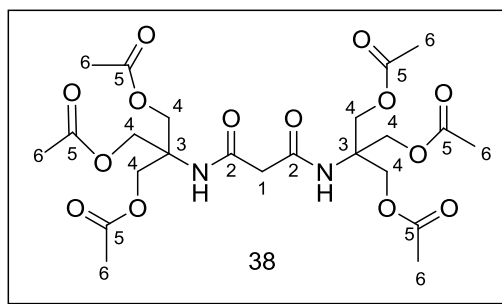


Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 32 (50 MHz, D_2O).

4.3 Bis[2-acetilóxi-1,1-(acetiloximetil)etil] malonamida (38)



O espectro de RMN de ^1H (Figura 22, p. 73) da malonamida 38 apresenta apenas simpletos, corroborando com a estrutura do composto almejado que também não apresenta átomos de hidrogênio acoplados. Em relação ao material de partida 32 observa-se o aparecimento de um sinal em δ 2,09 que foi atribuído aos átomos de hidrogênio metílicos dos grupos acetila (CH_3CO_2). Os outros sinais foram atribuídos através da integração dos

mesmos, sendo que o simpleto em δ 3,14, pelo valor de integração igual a dois, foi atribuído ao sinal dos átomos de hidrogênio α às carbonilas (COCH_2CO). O sinal em δ 4,42 foi atribuído aos átomos de hidrogênio metilênicos e, finalmente, o sinal em δ 7,36 foi atribuído aos átomos de hidrogênio ligados ao átomo de nitrogênio da amida (NHCO).

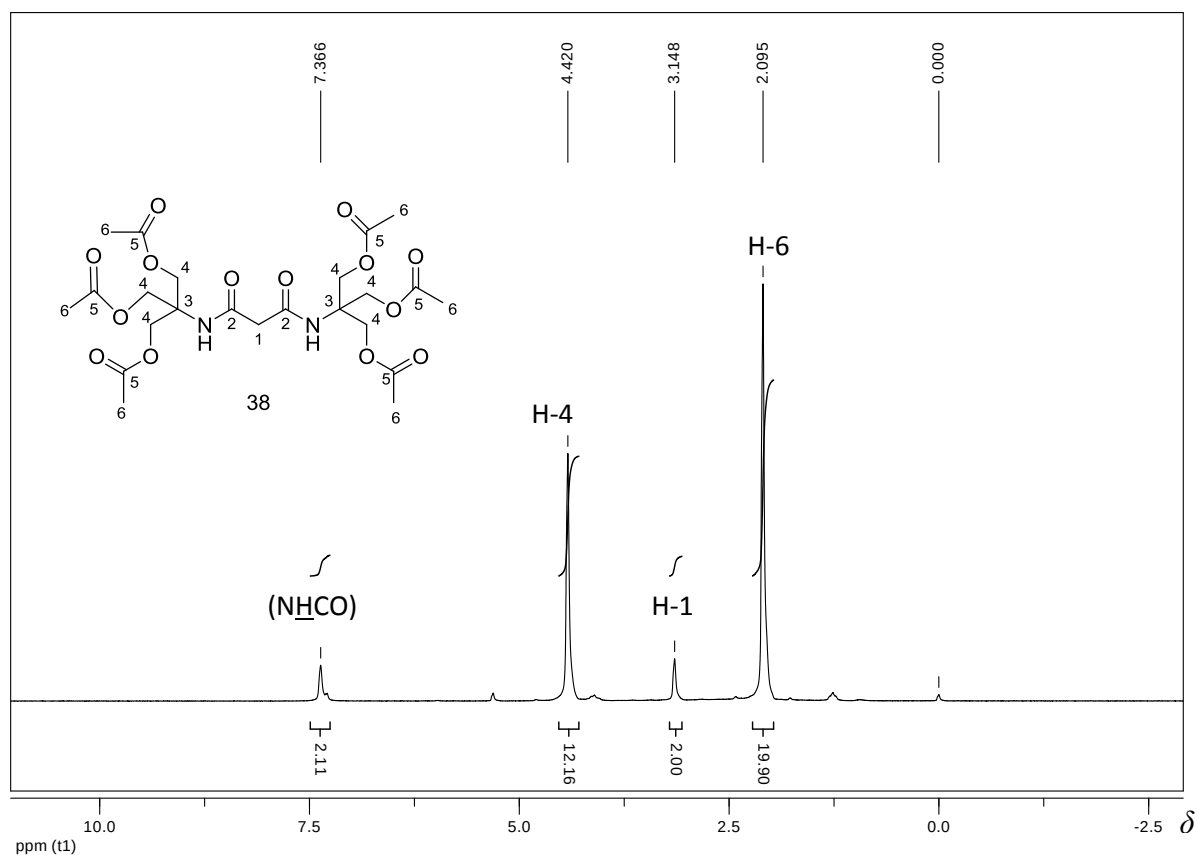


Figura 22: Espectro de RMN de ^1H do composto 38 (200 MHz, CDCl_3).

Os sinais do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 23, p. 74) foram atribuídos de acordo com a avaliação das blindagens dos átomos de carbono e por comparação com o espectro do material de partida 32 (Figura 21, p. 72). O sinal em δ 20,9 foi atribuído aos átomos de carbono dos grupos metila (CH_3CO_2), o que confirma a acetilação das hidroxilas. O aparecimento de um sinal em δ 170,7 correspondente à carbonila do éster, corrobora também com a formação do produto acetilado.

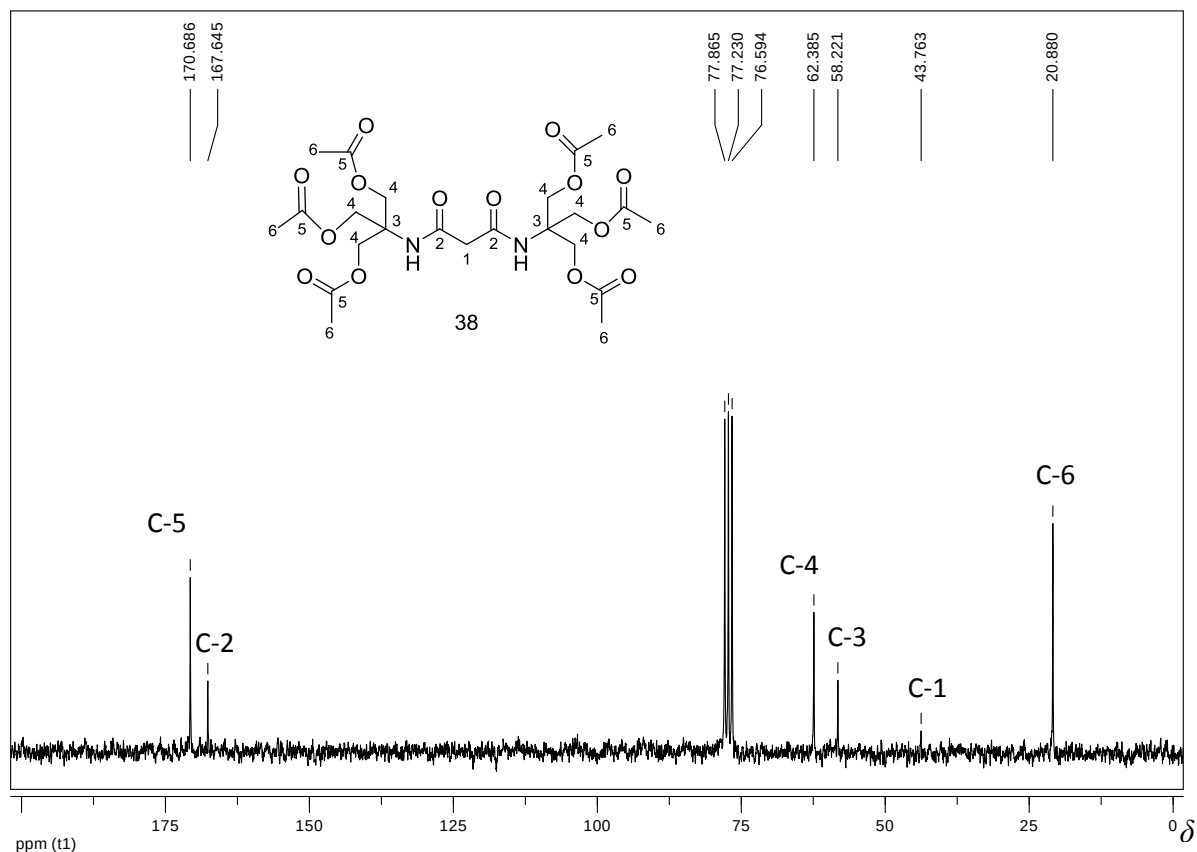
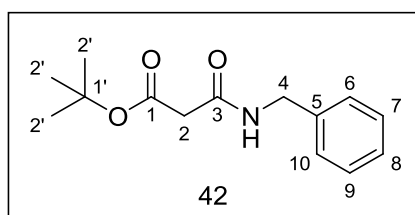


Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 38 (50 MHz, CDCl_3).

4.4 3[(1-fenilmetil)amino]-3-oxo-propanoato de *terc*-butila (42)



O espectro de RMN de ^1H (Figura 24, p. 75) deste composto inédito 42 apresenta um simpleto em δ 3,27 que foi atribuído aos átomos de hidrogênio α às carbonilas (COCH_2CO). O simpleto em δ 1,45, por sua vez, foi atribuído aos átomos de hidrogênio metílicos do grupo *terc*-butílico. O simpleto em δ 4,49 foi atribuído aos átomos de hidrogênio benzílicos. Os sinais dos átomos de hidrogênio aromáticos foram atribuídos ao sinal encontrado em δ 7,30.

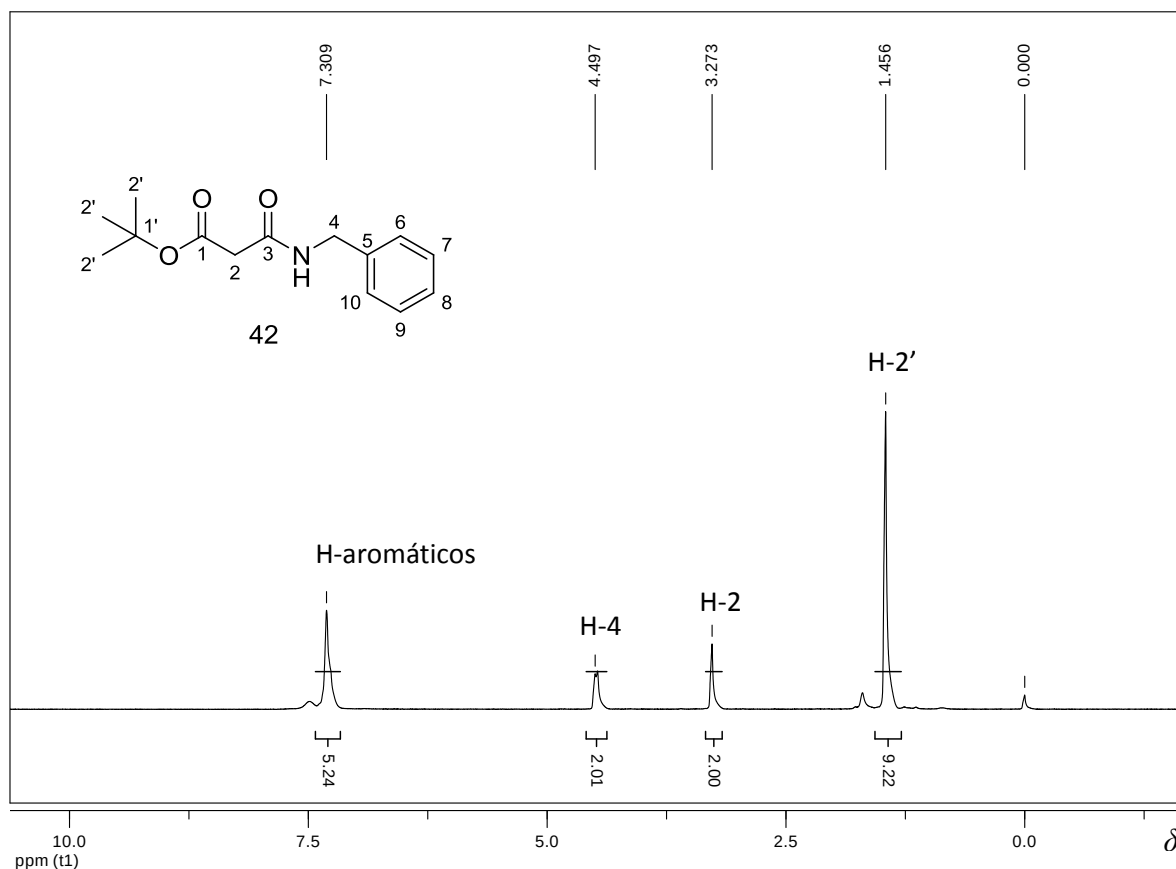


Figura 24: Espectro de RMN de ^1H do composto 42 (200 MHz, CDCl_3).

Os sinais do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 25, p. 76) foram atribuídos através da avaliação das blindagens dos átomos de carbono. Dessa forma, o sinal em δ 28,2 foi atribuído ao átomo de carbono metílico C-2' por ser o mais blindado. O sinal em δ 35,14 foi atribuído ao átomo de carbono α às carbonilas (COCH_2CO) e o sinal em δ 47,88 foi atribuído ao átomo de carbono benzílico (C-4). Os sinais em δ 127,8, 128,0, 128,7 e 128,8 foram atribuídos aos átomos de carbono aromáticos hidrogenados e o sinal em δ 138,94 ao átomo de carbono *ipso*. Os sinais em δ 162,58 e 164,48 foram atribuídos às carbonilas (NHCOCH_2) e (OCOCH_2), respectivamente, tendo em vista que o oxigênio tem maior efeito de desblindagem e, por isso, o átomo de carbono carbonílico ligado diretamente à ele possui maior deslocamento químico.

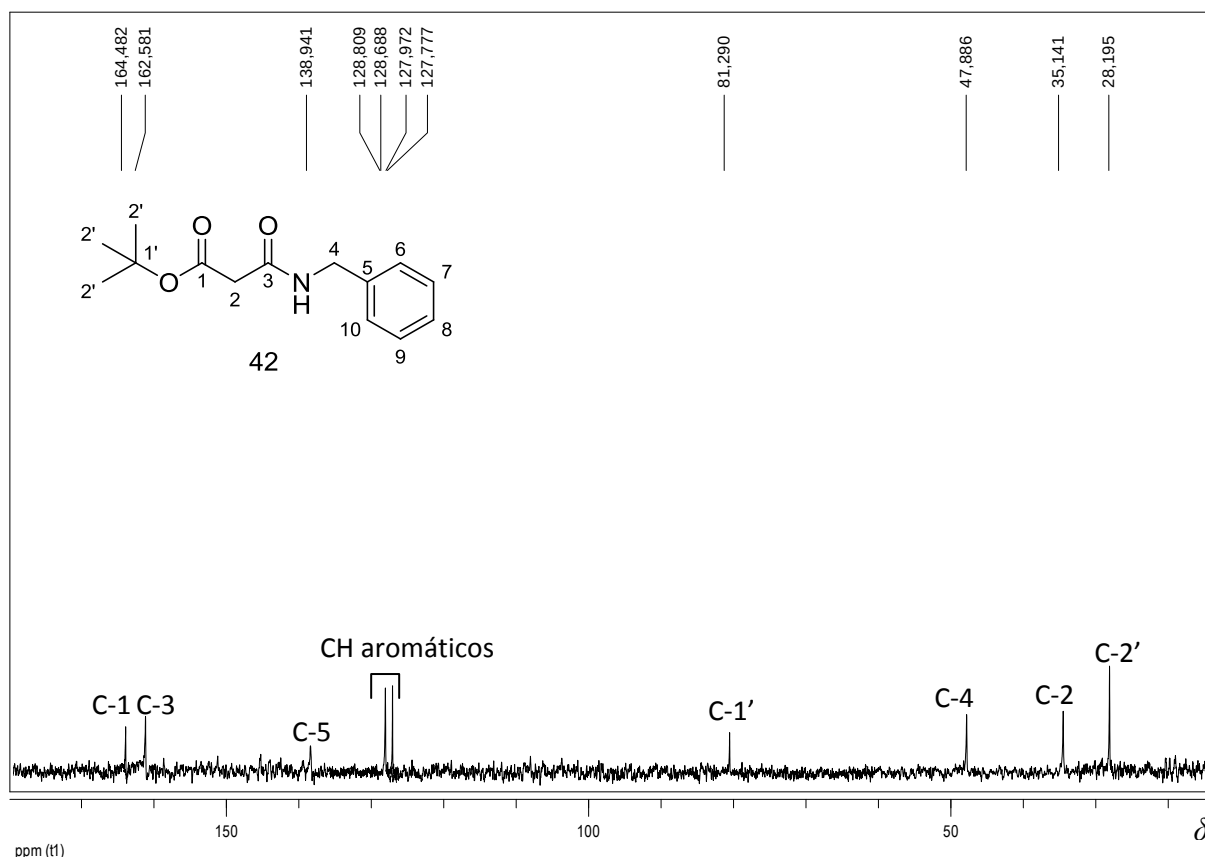
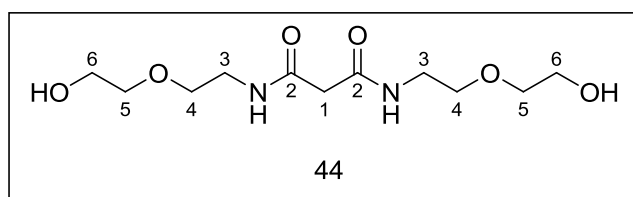


Figura 25: Espectro de RMN de ¹³C do composto 42 (50 MHz, CDCl₃).

4.5 Bis[2-(2-hidroxietóxi)etil]malonamida (44)



O espectro de RMN de ¹H (Figura 26, p. 77) da malonamida inédita 44 foi interpretado por comparação com dados da literatura, disponíveis para o material de partida 43 e para compostos análogos (KRESPAN, 1975; KRAKOWIAK, 1989), além da análise de blindagem dos átomos de hidrogênio. Dessa forma, o simpleto em δ 3,19 foi atribuído aos átomos de hidrogênio H-1, α às carbonilas, os quais são os únicos que não estão acoplados. Observou-se um tripleto em δ 3,43 ($J = 4,84$ Hz) que foi atribuído aos átomos de hidrogênio

H-3, uma vez que pertencem ao grupo CH₂ que está ligado diretamente ao átomo de nitrogênio, que tem menor eletronegatividade, e por isso exerce menor desblindagem comparado aos outros grupos CH₂ que estão ligados diretamente ao átomo de oxigênio. O tripleto em δ 3,71 ($J = 4,32$ Hz) foi atribuído aos átomos de hidrogênio ligados ao átomo de carbono carbinólico H-6 por pertencerem a um grupo CH₂ ligado a uma hidroxila que exerce uma forte desblindagem sobre os núcleos de ¹H. O multipletto entre δ 3,52-3,65 foi atribuído aos átomos de hidrogênio H-4 e H-5 por apresentarem deslocamento químico intermediário daqueles discutidos anteriormente, justificado pelo fato dos CH₂ envolvidos estarem ligados a um átomo de oxigênio da função éter.

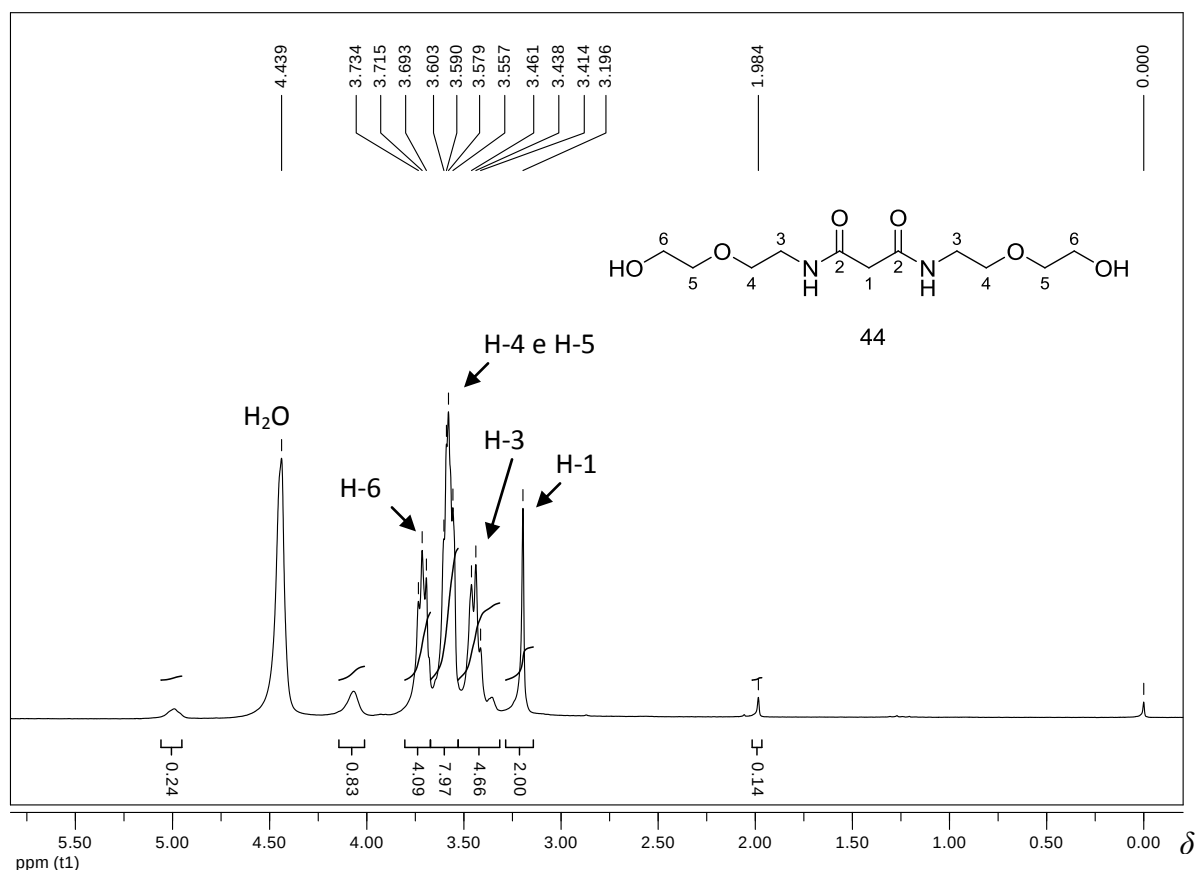


Figura 26: Espectro de RMN de ¹H do composto 44 (200 MHz, CDCl₃ e CD₃OD).

Os sinais do espectro de RMN de ¹³C (Figura 27, p. 78) foram atribuídos com auxílio de dados da literatura de compostos similares e do material de partida 46 (KRESPAN, 1975; KRAKOWIAK, 1989). O sinal em δ 39,1 foi atribuído aos átomos de carbono ligados

diretamente ao átomo de nitrogênio (CH_2N). O sinal em δ 42,2 foi atribuído ao átomo de carbono α às carbonilas (COCH_2CO). O sinal em δ 60,9 foi atribuído aos átomos de carbono ligados à hidroxila e os sinais em δ 69,0 e δ 72,0 foram atribuídos aos átomos de carbono 4 e 5, respectivamente.

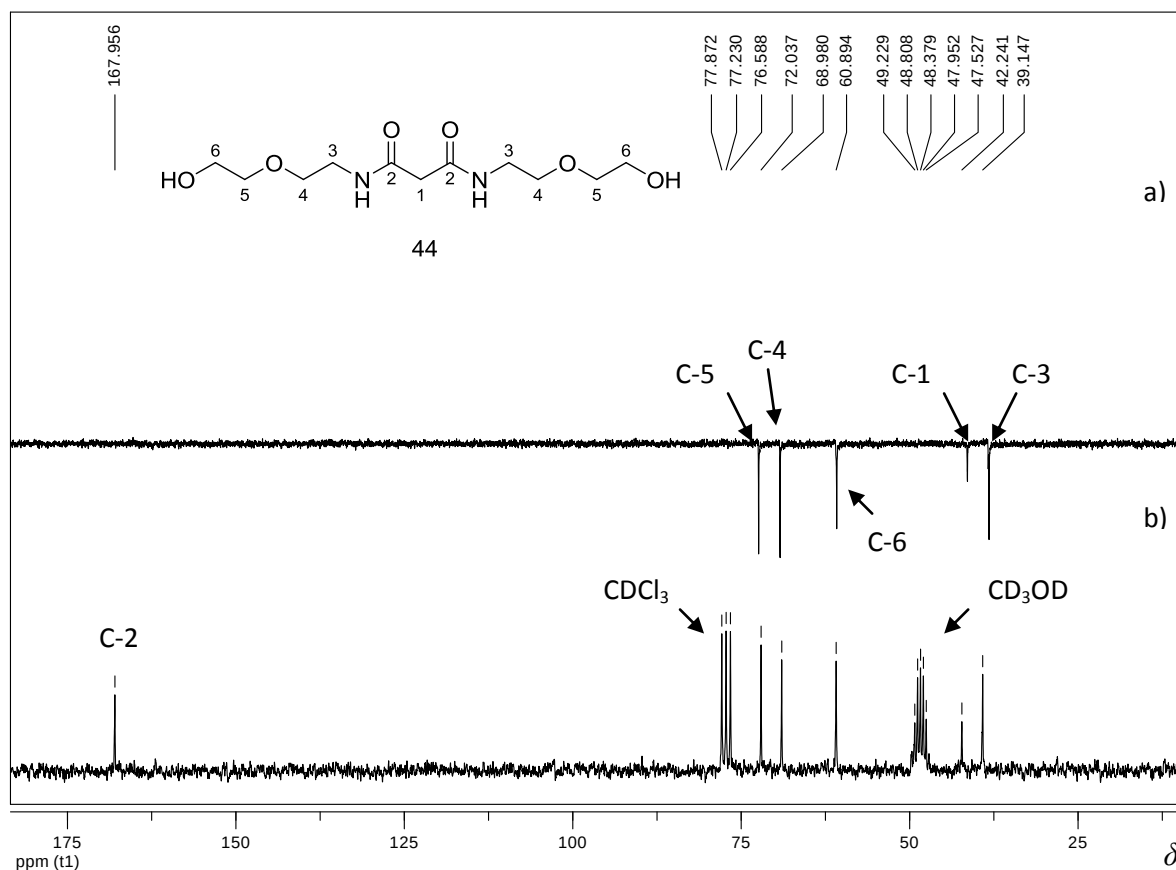
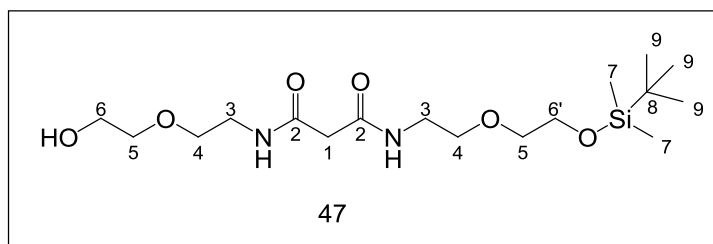


Figura 27: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 44 (50 MHz, CDCl_3 e CD_3OD).

4.6 *N*-[2-(2-hidroxietóxi)etil] *N*-[2-(2-*t*-butildimetilsililetóxi)etil]malonamida (47)



O espectro de RMN de ^1H (Figura 28, p. 79) da malonamida 47 foi interpretado através da comparação com os dados da malonamida 44 (seção 4.5). Assim, os simpletos em δ 0,07 e 0,89 foram atribuídos aos átomos de hidrogênio metílicos H-7 e H-9, respectivamente, provenientes do grupo protetor TBDMS e pela integração comprovam a obtenção do produto monoprottegido.

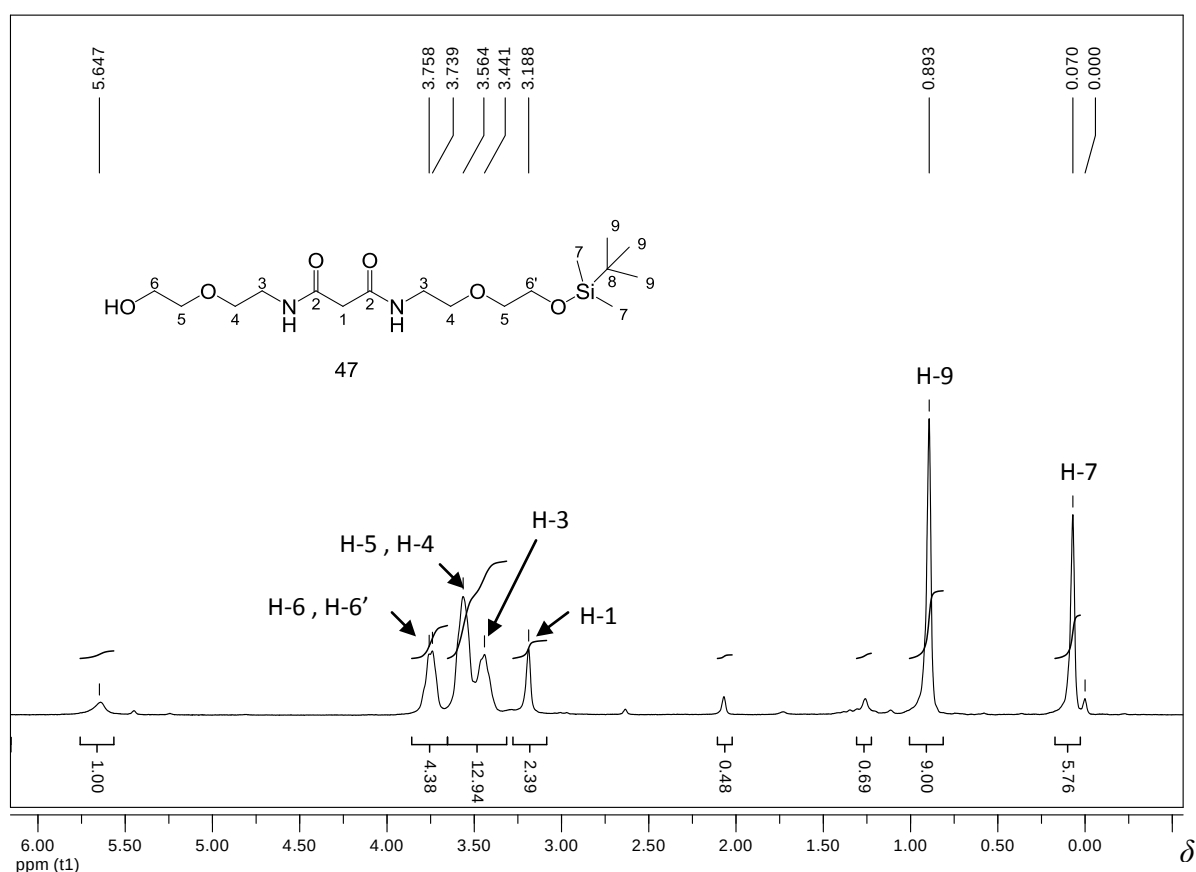


Figura 28: Espectro de RMN de ^1H do composto 47 (200 MHz, CDCl_3).

Assim como no RMN de ^1H , o espectro de RMN de ^{13}C (Figura 29, p. 80) foi interpretado através da comparação com os dados da malonamida 44 (seção 4.5). A diferença em relação ao material de partida fica por conta dos sinais em δ -5,10, 18,55 e 26,08 que foram atribuídos aos átomos de carbono do grupo *terc*-butildimetilsilila C-7, C-8 e C-9, respectivamente e, também, pela diferenciação do carbono C-6 em (C-6 e C-6'), devido às diferenças do ambiente químico destes átomos de carbono.

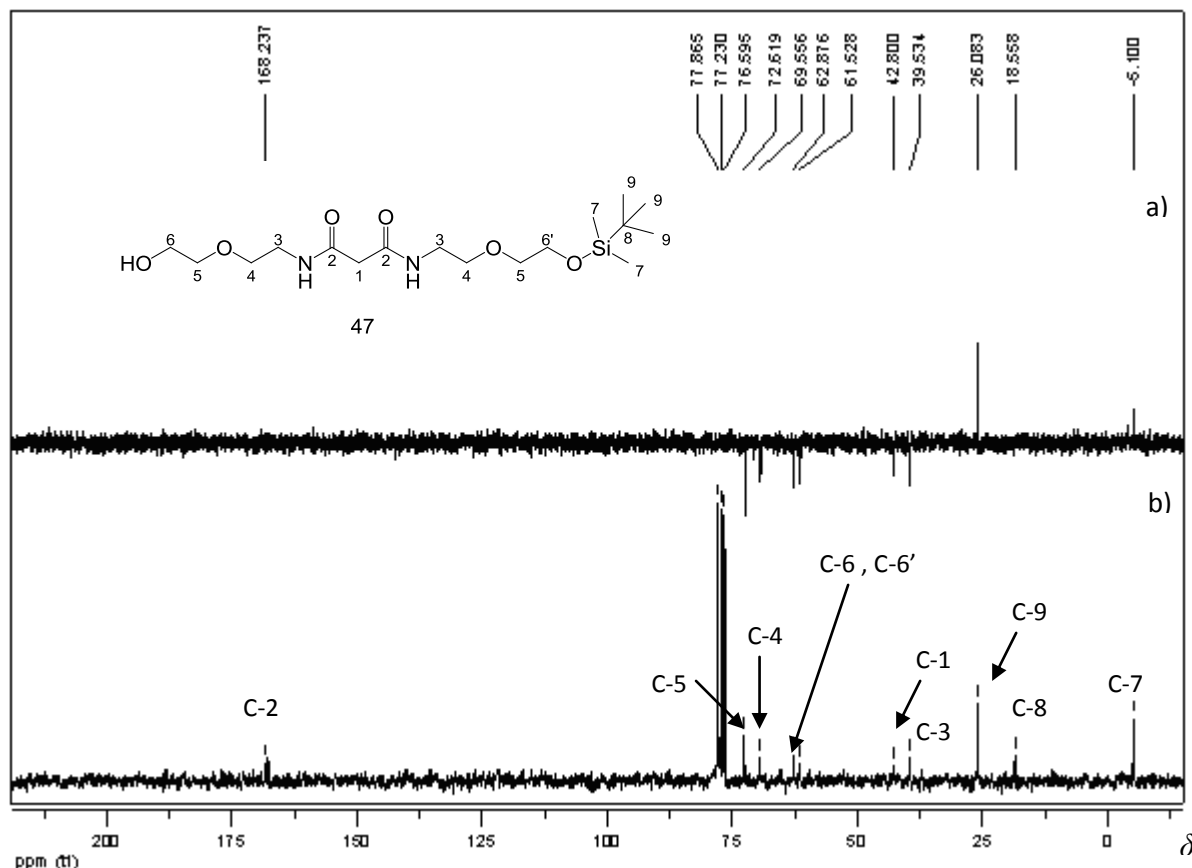
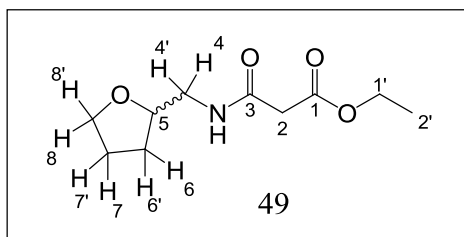


Figura 29: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 47 (50 MHz, CDCl_3).

4.7 3[(tetra-hidro-2-furanometano)amino]-3-oxopropanoato de etila (49)



O espectro de RMN de ^1H (Figura 30) da malonamida inédita 49 foi interpretado por comparação com os dados dos compostos 50 e 51 (seção 4.8 e 4.9). O tripleto em δ 1,28 ($J = 7,14$ Hz) foi atribuído aos átomos de hidrogênio H-2' enquanto os multipletos entre δ 1,51-1,64 e 1,83-2,07 foram atribuída aos átomos de hidrogênio diastereotópicos H-6, H-6', H-7 e H-7'. Os átomos de hidrogênio metilênicos α às carbonilas foram associados ao simpleto em δ 3,33 e o multipletto entre δ 3,16-3,29 foi atribuído a um dos átomos de hidrogênio H-4. Os multipletos entre δ 3,50-3,61 e 3,70-4,05 foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H-4' e H-5, H-8 e H-8', respectivamente. O quarteto em δ 4,20 ($J = 7,14$ Hz) foi atribuído aos átomos de hidrogênio metilênicos H-1'.

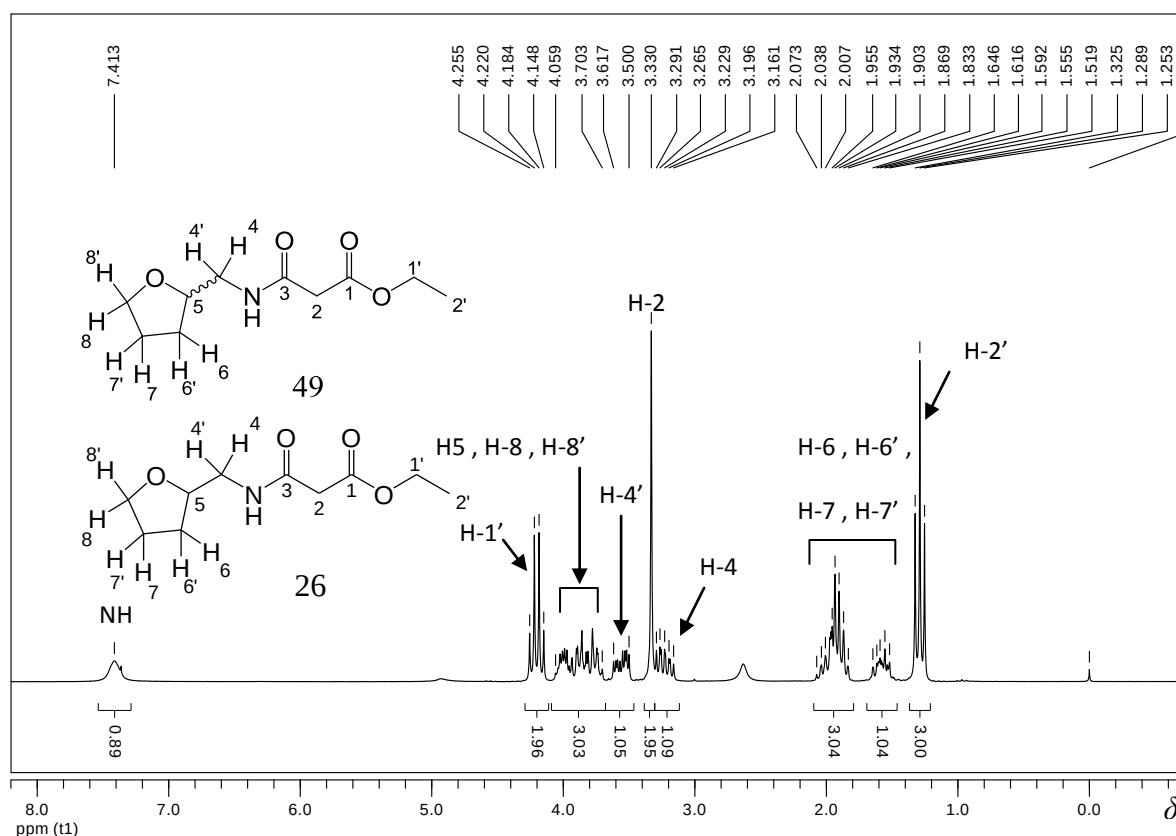


Figura 30: Espectro de RMN de ^1H do composto 49 (200 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C de 49 (Figura 31) foi interpretado por comparação com dados obtidos da literatura (SALVATORE *et al.*, 2002) de um composto similar. Os sinais em δ 25,3 e 28,1 foram atribuídos aos átomos de carbono 7 e 6, respectivamente. Os sinais em δ 42,7 e 43,3 foram atribuídos aos átomos de carbono α às carbonilas (COCH_2CO) e 4. Os sinais em δ 60,2; 68,3 e 77,9, foram atribuídos aos átomos de carbono 1', 8 e 5, respectivamente. Os sinais em δ 169,0 e 166,3 foram atribuídos às carbonila do éster e da amida, respectivamente. O sinal em δ 14,3 foi atribuído ao átomo de carbono metílico do grupo etílico, que é o mais blindado.

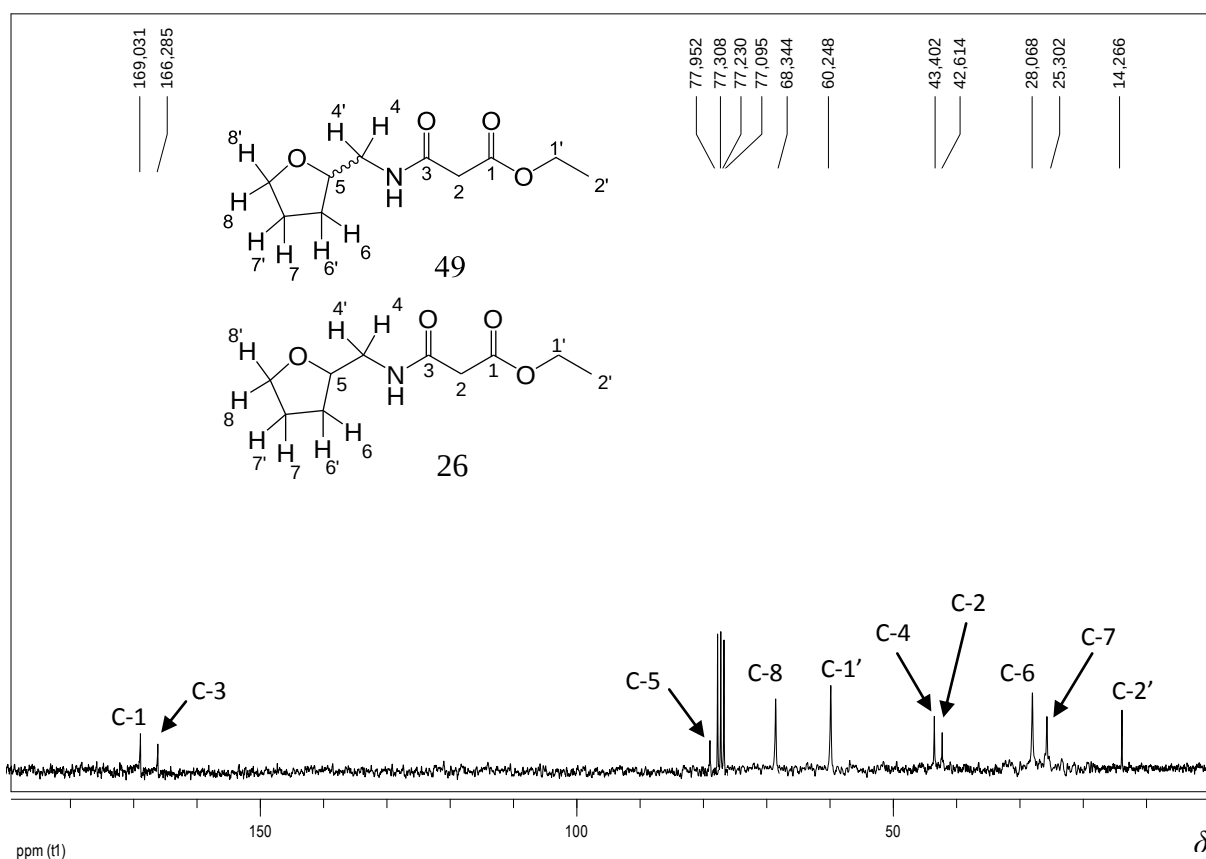
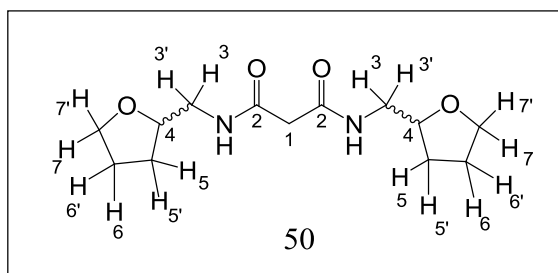


Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 49 (50 MHz, CDCl_3).

4.8 Bis(tetra-hidro-2-furanometano)malonamida (50)



O espectro de RMN de ^1H (Figura 32, p. 84) da malonamida inédita 50 foi interpretado por comparação com dados da literatura (SALVATORE *et al.*, 2002) para um composto similar. Dessa forma, os multipletos entre δ 1,47-1,64 e 1,90-2,08, que são os sinais de menores deslocamentos químicos deste espectro, foram atribuídos aos oito átomos de hidrogênio H-5, H-5', H-6 e H-6'. Estes átomos de hidrogênio são diastereotópicos, o que justifica o fato de um destes tipos ter apresentado um multipletto em menor deslocamento químico (δ 1,47-1,64) que os outros (δ 1,90-2,08). Os átomos de hidrogênio metilênicos α às carbonilas foram associados ao simpleto em δ 3,28, que está sobreposto ao multipletto entre δ 3,14-3,30 que, por sua vez, foi atribuído aos átomos de hidrogênio H-3. A justificativa da atribuição do átomo de hidrogênio H-3 baseia-se no valor intermediário do deslocamento químico, uma vez que os de maiores valores deveriam ser atribuídos aos átomos de hidrogênio mais desblindados, que por sua vez são aqueles ligados aos átomos de carbono ligados diretamente ao átomo de oxigênio do anel tetra-hidrofurânico. Entretanto, a integração revelou que apenas 2 átomos de hidrogênio (a metade) estão relacionados ao multipletto entre δ 3,14-3,30. Por este motivo, o próximo multipletto entre δ 3,42-3,57 foi atribuído aos átomos de hidrogênio H-3', pois trata-se de átomos de hidrogênio diastereotópicos. O multipletto entre δ 3,68-4,01, de maior valor nesta molécula, foi atribuído aos átomos de hidrogênio (H-4, H-7 e H-7'), que pertencem à átomos de carbono ligados diretamente ao átomo de oxigênio e, por isso, mais desblindados.

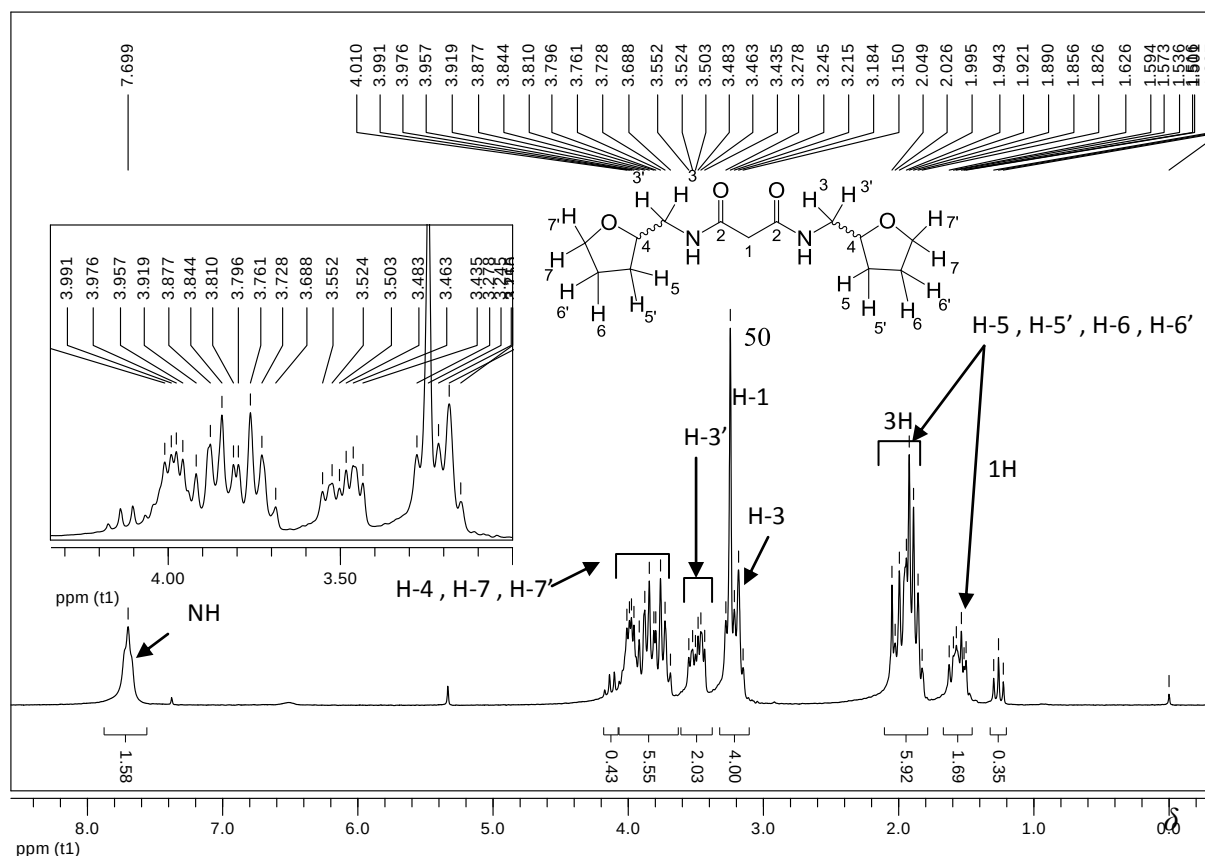


Figura 32: Espectro de RMN de ^1H do composto 50 (200 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C de 50 (Figura 33, p. 85) foi interpretado por comparação com dados obtidos da literatura (SALVATORE *et al.*, 2002) de um composto similar e com auxílio do subespectro DEPT 135 (Figura 33, p. 85). Os sinais em δ 25,7 e 28,7 foram atribuídos aos átomos de carbono 5 e 6, respectivamente. Os sinais em δ 42,7 e 43,3 foram atribuídos aos átomos de carbono α às carbonilas (COCH_2CO) e 3. Os sinais em δ 68,0 e 77,4 foram atribuídos aos átomos de carbono 7 e 4, respectivamente. O sinal em δ 167,7 foi atribuído à carbonila (NHCOCH_2).

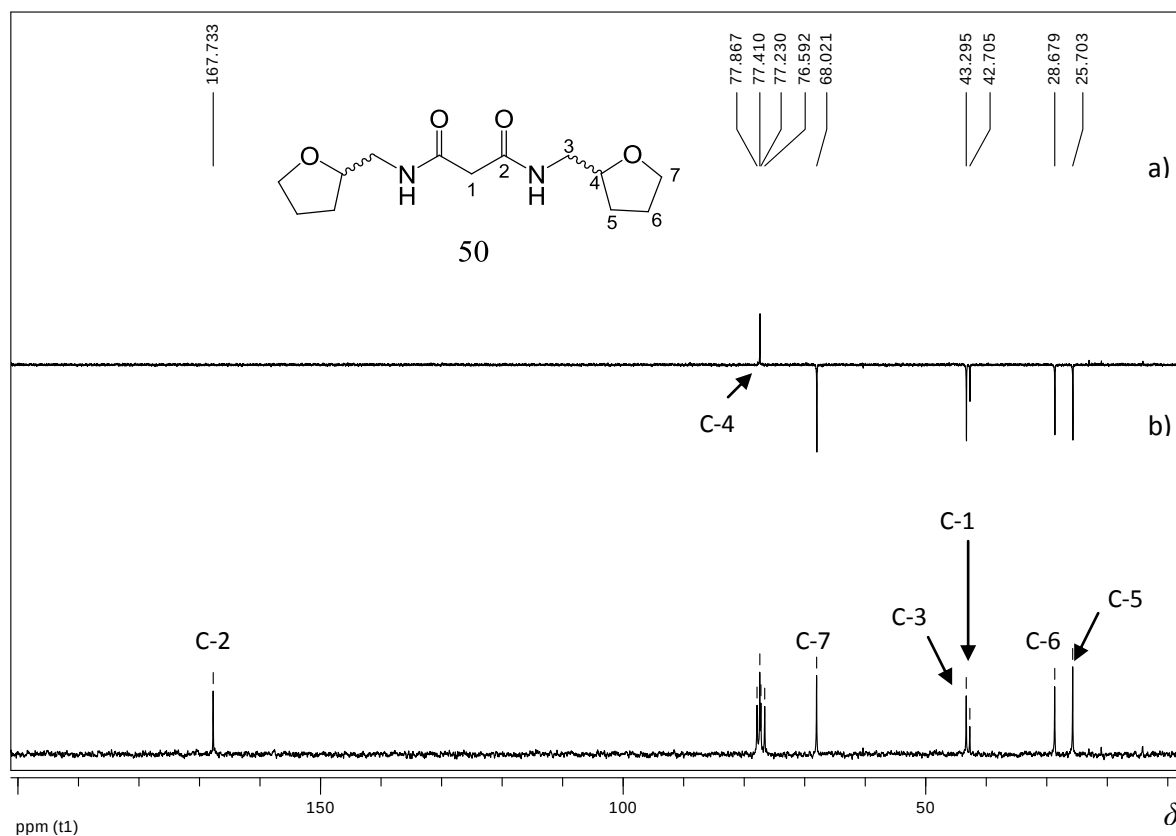
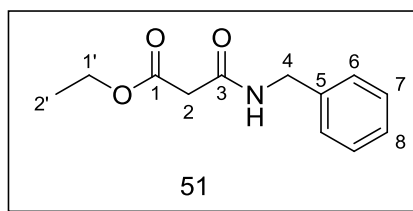


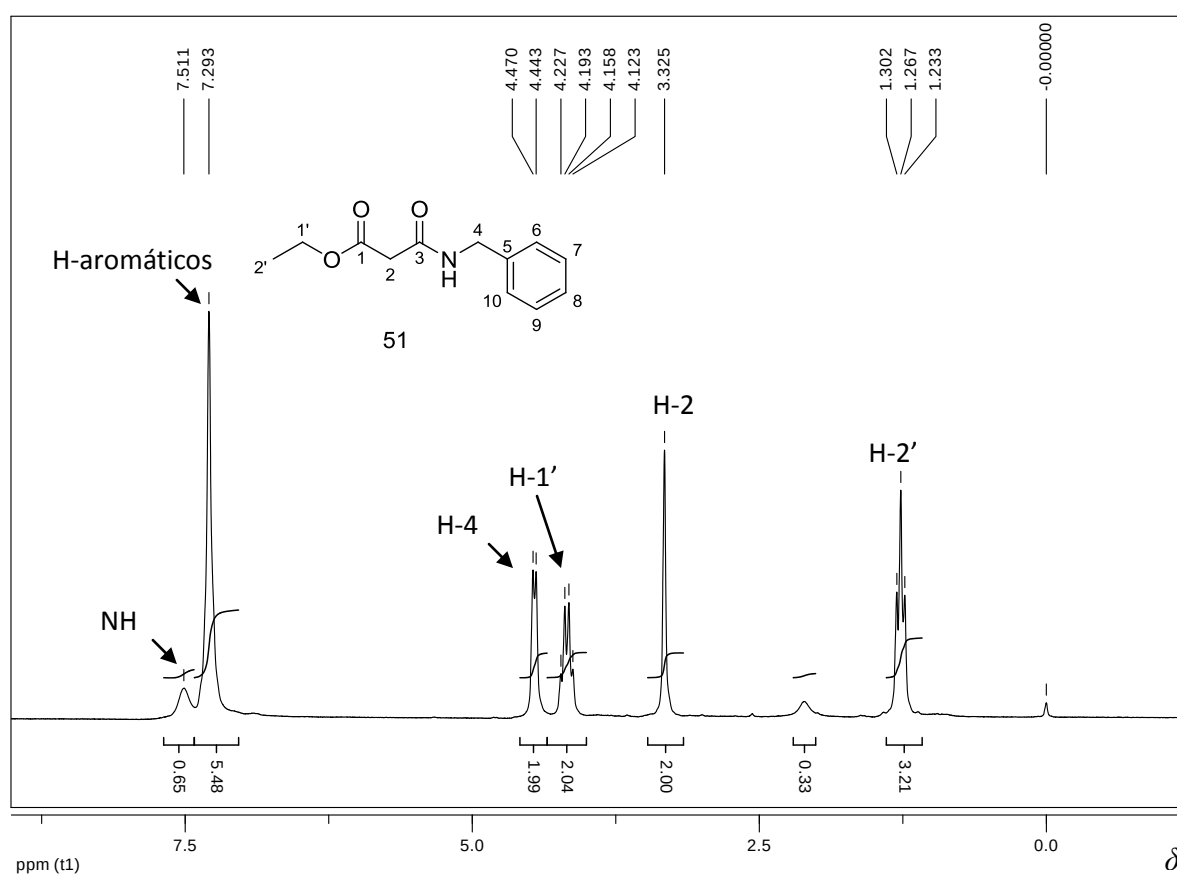
Figura 33: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 53 (50 MHz, CDCl_3).

4.9 3[(1-fenilmetil)amino]-3-oxopropanoato de etila (51)



O espectro de RMN de ^1H (Figura 34, p. 86) da malonamida 51 apresenta um simpleto em δ 3,32 que foi atribuído aos átomos de hidrogênio α às carbonilas (COCH_2CO), em vista de sua integração (dois) e prévio conhecimento do valor destes átomos de hidrogênio em

compostos similares. O tripleto em δ 1,26 ($J = 7,06$ Hz) foi atribuído aos átomos de hidrogênio metílicos H-2'. Observou-se um quarteto em δ 4,17 ($J = 7,06$ Hz) que foi atribuído aos átomos de hidrogênio H-1'. Os átomos de hidrogênio benzílicos estão acoplados ao átomo de hidrogênio da amida, possibilitando o desdobramento do sinal em duplete e, portanto, o sinal em δ 4,46 ($J = 5,38$ Hz) foi atribuído a H-4. Em δ 7,29 observa-se o sinal referente aos átomos de hidrogênio aromáticos. O sinal largo em δ 7,51 foi atribuído ao átomo de hidrogênio NH.



Os sinais do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 35, p. 87) foram atribuídos por comparação com dados de molécula similar (ZWEIFEL *et al.*, 2009). O sinal em δ 14,2 foi atribuído ao átomo de carbono metílico C-2' por ser o mais blindado. Os sinais em δ 41,3 e

43,7 foram atribuídos respectivamente aos átomos de carbonos α às carbonilas (COCH_2CO) e benzílico. Os sinais em δ 127,60, 127,80 e 128,80 foram atribuídos aos átomos de carbono aromáticos hidrogenados e o sinal em δ 138,02 ao carbono *ipso*. Os sinais em δ 165,20 e 169,54 foram atribuídos às carbonilas (NHCOCH_2) e (OCOCH_2), respectivamente, tendo em vista que o oxigênio tem maior efeito de desblindagem e por isso o carbono carbonílico ligado diretamente à ele possui, comparativamente, maior deslocamento químico.

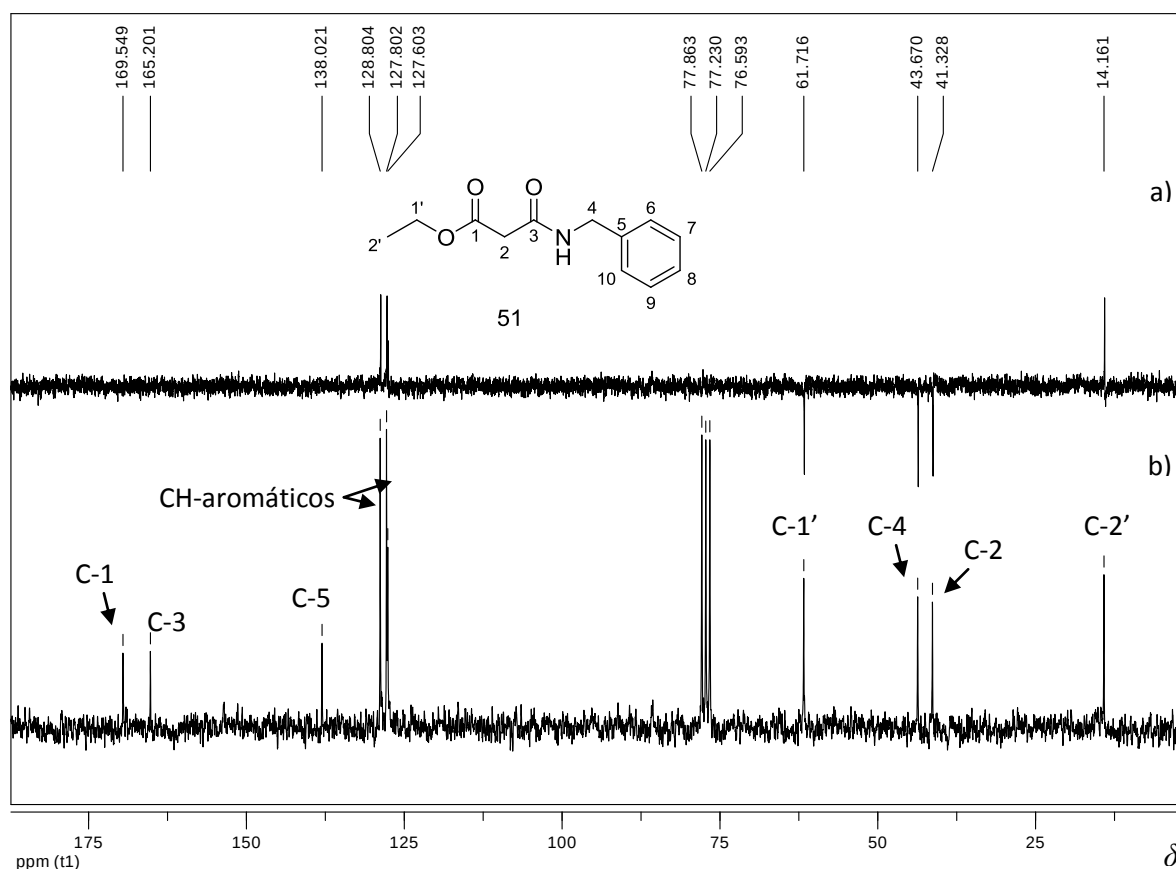
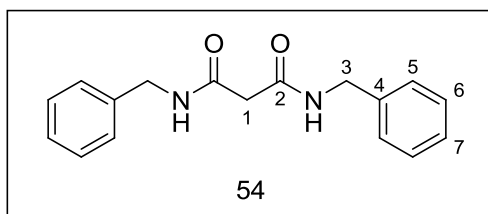


Figura 35: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 51 (50 MHz, CDCl_3).

4.10 Bis[(1-fenilmetil)amino] malonamida (54)



O composto 54 foi sintetizado anteriormente no trabalho de Zweifel e colaboradores e seus dados de RMN de ^1H e ^{13}C estão disponíveis na literatura (ZWEIFEL *et al.*, 2009). Portanto, uma discussão espectral detalhada para o mesmo não será apresentada aqui. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dessa substância estão apresentados nas Figuras 36 e 37, com as devidas atribuições dos sinais.

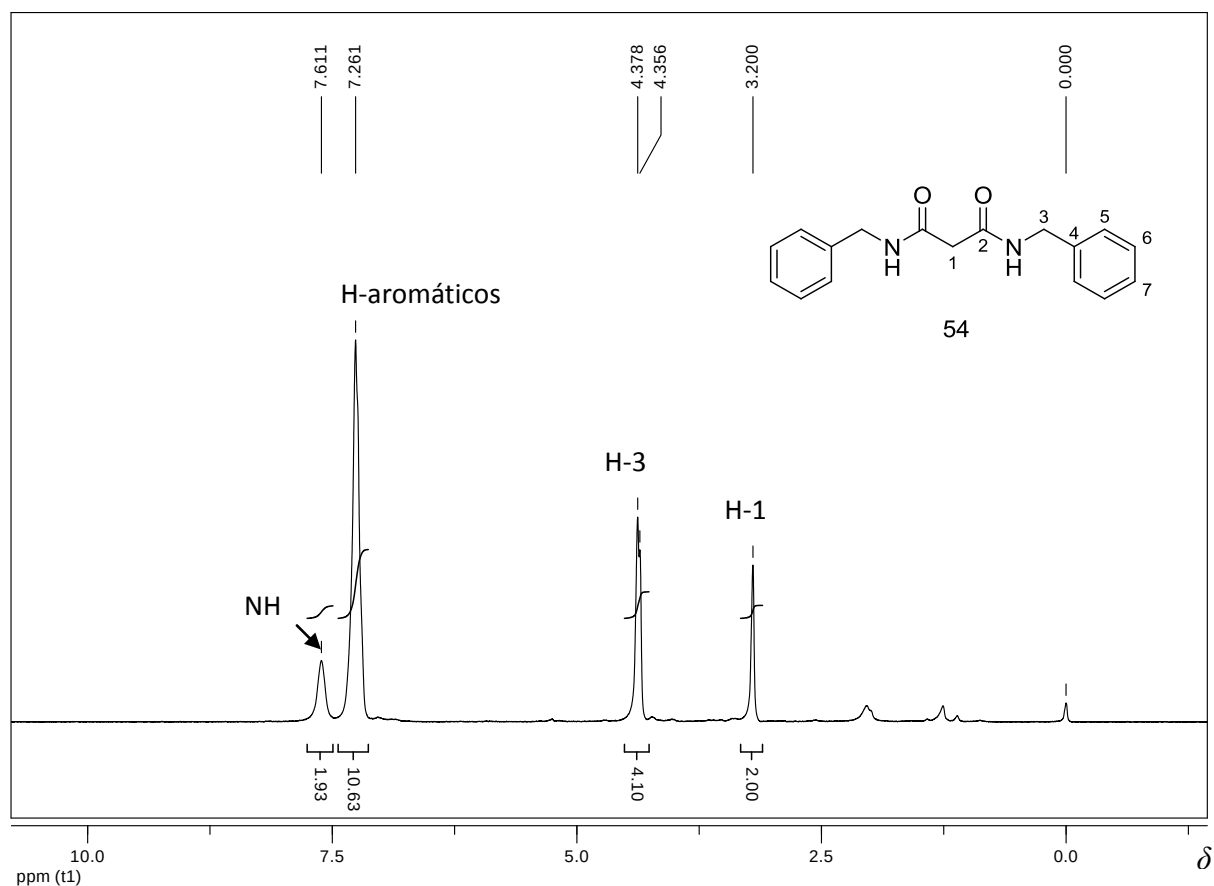


Figura 36: Espectro de RMN de ^1H do composto 54 (200 MHz, CDCl_3).

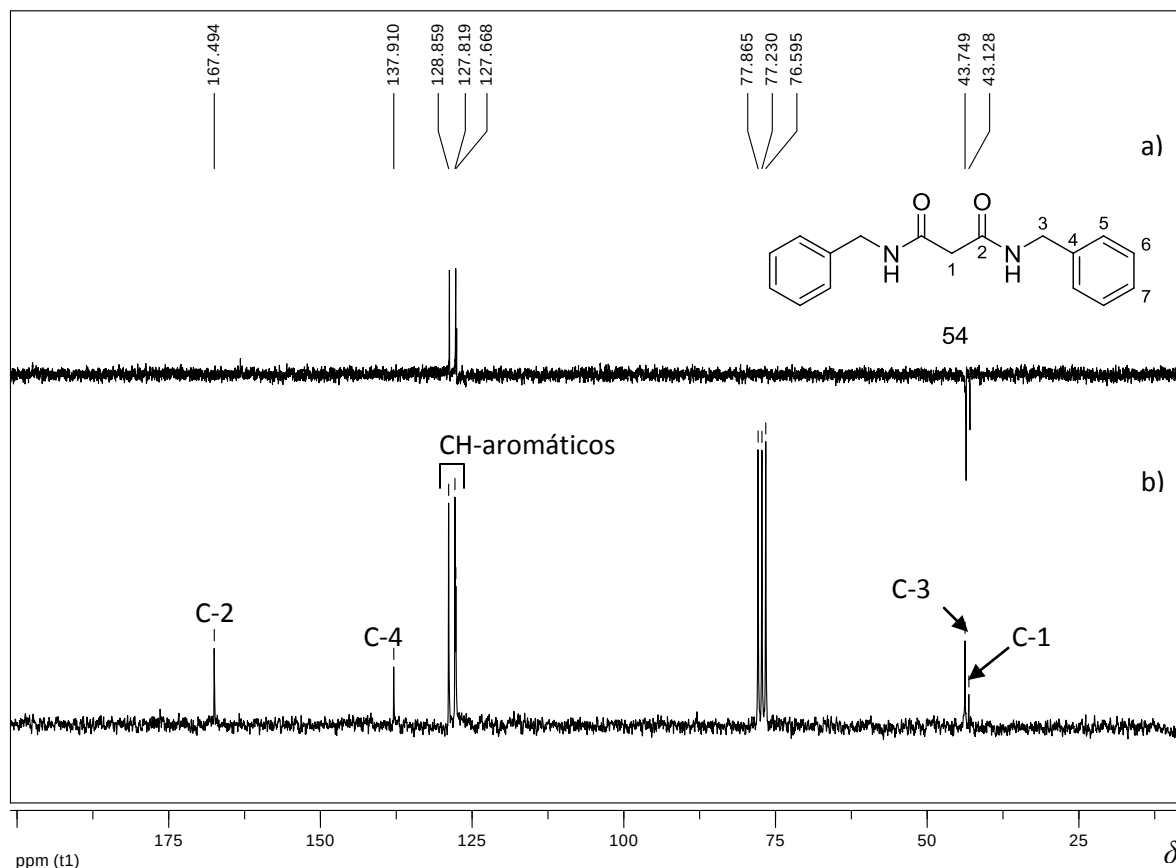
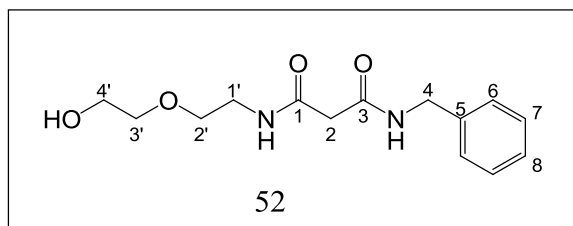


Figura 37: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 54 (50 MHz, CDCl_3).

4.11 *N*-[2-(2-hidroxietóxi)etil]-*N'*-[1-fenilmetil]malonamida (52)



O espectro de RMN de ^1H (Figura 38, p. 90) da malonamida inédita 52 foi interpretado por comparação com os dados dos compostos 44 e 54 (seção 4.5 e 4.10). O sinal em δ 7,94 foi atribuído aos átomos de hidrogênio da amida. O sinal largo em δ 7,27 foi atribuído aos átomos de hidrogênio aromáticos. Os átomos de hidrogênio benzílicos estão acoplados ao átomo de hidrogênio da amida, possibilitando o desdobramento do sinal em

duplete e, portanto, o sinal em δ 4,39 ($J = 5,37$ Hz) foi a ele atribuído. O sinal largo em δ 3,68 foi atribuído aos átomos de hidrogênio H-4'. O sinal largo em δ 3,40 foi atribuído aos átomos de hidrogênio H-1'. O multiplete entre δ 3,48-3,60 foi atribuído aos átomos de hidrogênios H-2' e H-3'. O simpleto em δ 3,22 foi atribuído aos átomos de hidrogênio α às carbonilas (COCH₂CO).

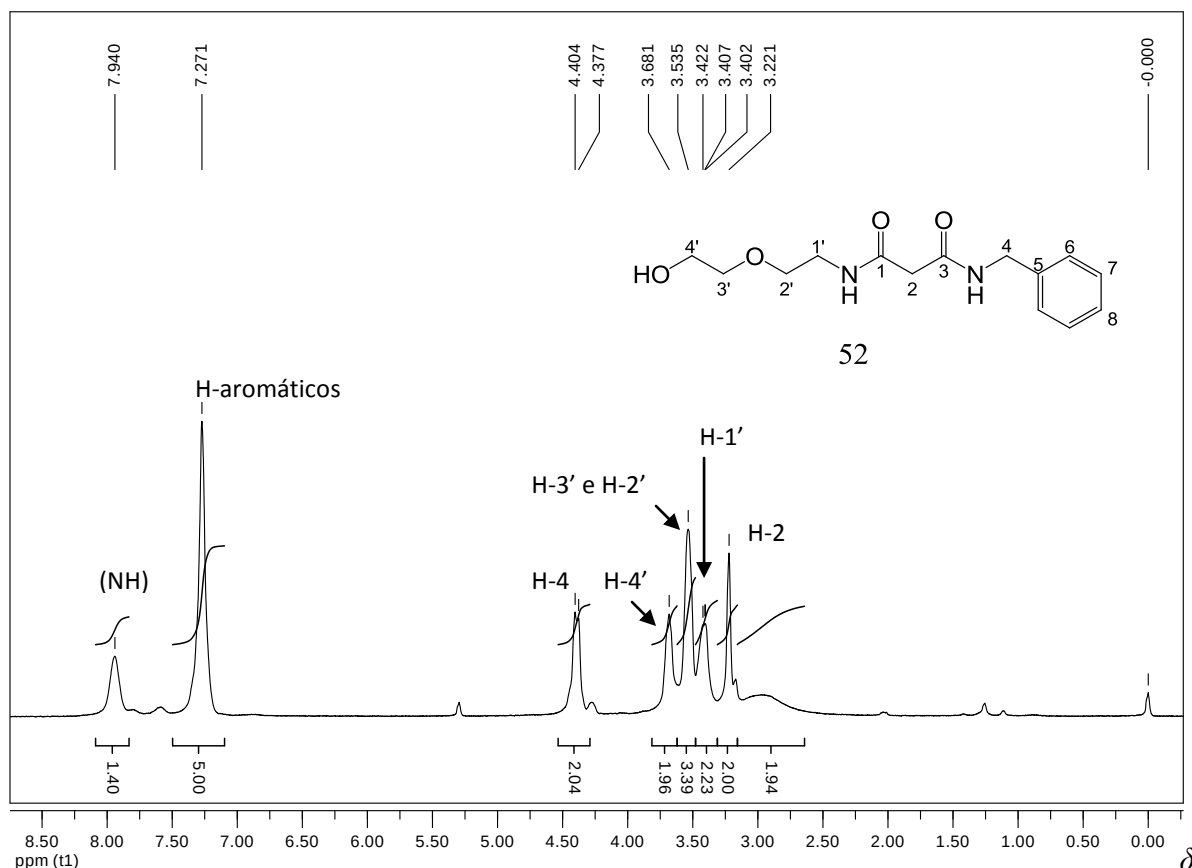


Figura 38: Espectro de RMN de ^1H do composto 52 (200 MHz, CDCl_3).

Os sinais do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 39, p. 91) foram interpretados por comparação com os dados dos compostos 44 e 54 (seção 4.5 e 4.10). Os sinais em δ 42,81 e 43,73 foram atribuídos, respectivamente, aos átomos de carbono α às carbonilas (COCH₂CO) e benzílico C-4. O sinal em δ 39,59 foi atribuído ao carbono C-1'. O sinal em δ 72,52 foi atribuído ao átomo de carbono C-4'. Os sinais em δ 61,63 e 69,46 foram atribuídos, respectivamente, aos átomos de carbono 3' e 2' ligados ao oxigênio da função éter. O maior deslocamento químico de 3' em relação ao de 2' deve-se ao fato de que aquele está próximo de dois átomos de oxigênio e este a um oxigênio e um nitrogênio. Os sinais em δ 127,63, 127,81, 128,82 e 137,88 foram atribuídos aos átomos de carbono aromáticos. Os sinais em δ

167,09 e 168,09 foram atribuídos aos átomos de carbono das carbonilas C-1 ($\text{NH}\text{C}\text{OCH}_2$) e C-3 (OCOCH_2).

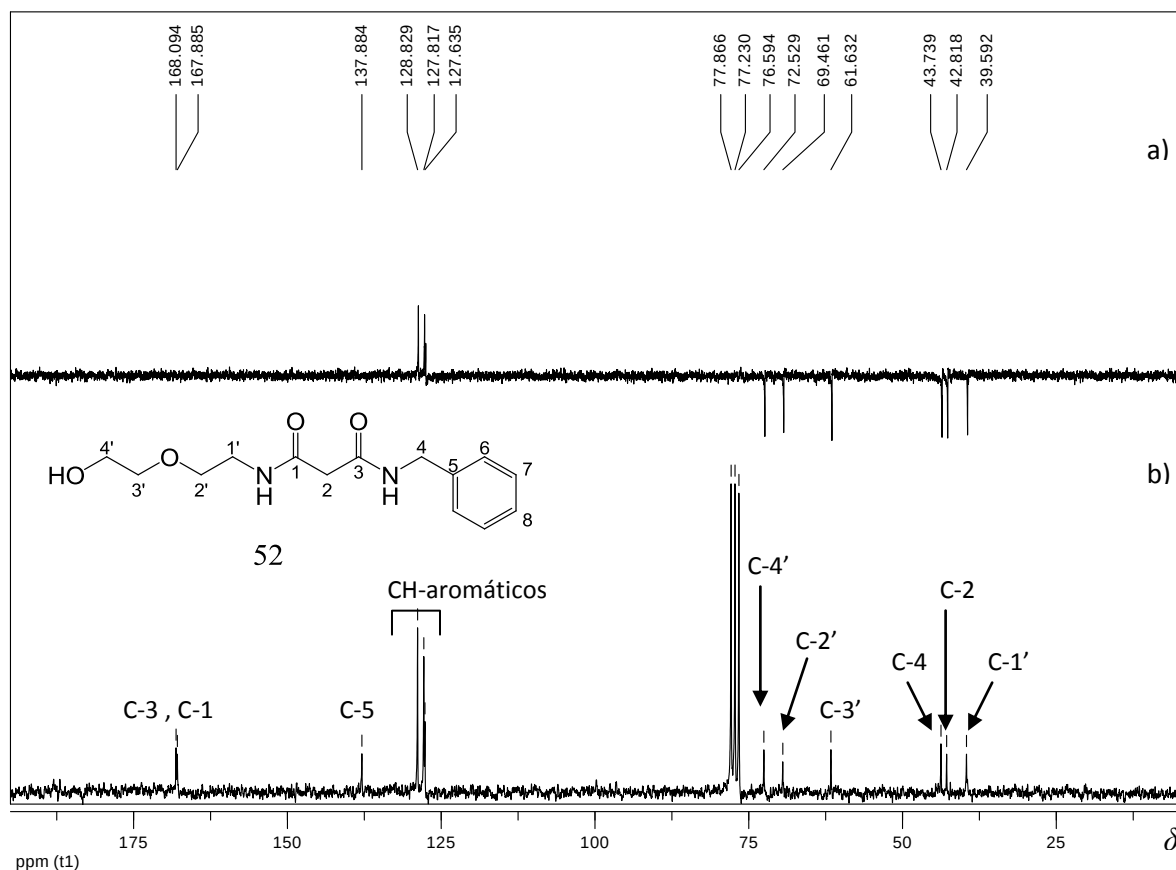
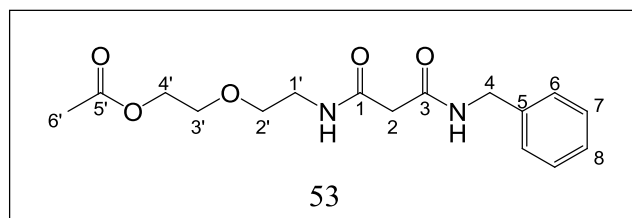


Figura 39: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 52 (50 MHz, CDCl_3).

4.12 *N*-[2-(2-acetiloxietóxi)etil], *N'*-[1-fenilmetil]malonamida (53)



Em relação ao material de partida 52 (Figura 38, p. 90), o espectro de RMN de ^1H de 53 (Figura 40, p. 92) mostra um sinal em δ 2,07 atribuído aos hidrogênios do grupo acetila C-

6', o que comprova a acilação. Os demais sinais são similares aos da molécula precursora, mas estes sinais apresentam-se mais resolvidos, além de apresentar uma alteração substancial do deslocamento químico dos átomos de hidrogênio H-4' em vista da mudança do ambiente químico devido ao grupo acetila. Os tripletos em δ 3,42 ($J = 4,93$ Hz), δ 3,53 ($J = 4,93$ Hz), δ 3,63 ($J = 4,72$ Hz) e δ 4,19 ($J = 4,72$ Hz) foram atribuídos, respectivamente, aos átomos de hidrogênio 1', 2', 3' e 4'. O duplete em δ 4,40 ($J = 5,72$ Hz) foi atribuído ao átomo de carbono H-4. O multiplete entre δ 7,26-7,30 foi atribuído aos átomos de hidrogênio aromáticos. Os sinais em δ 7,84 e 7,53 foram atribuídos aos átomos de hidrogênio das amidas.

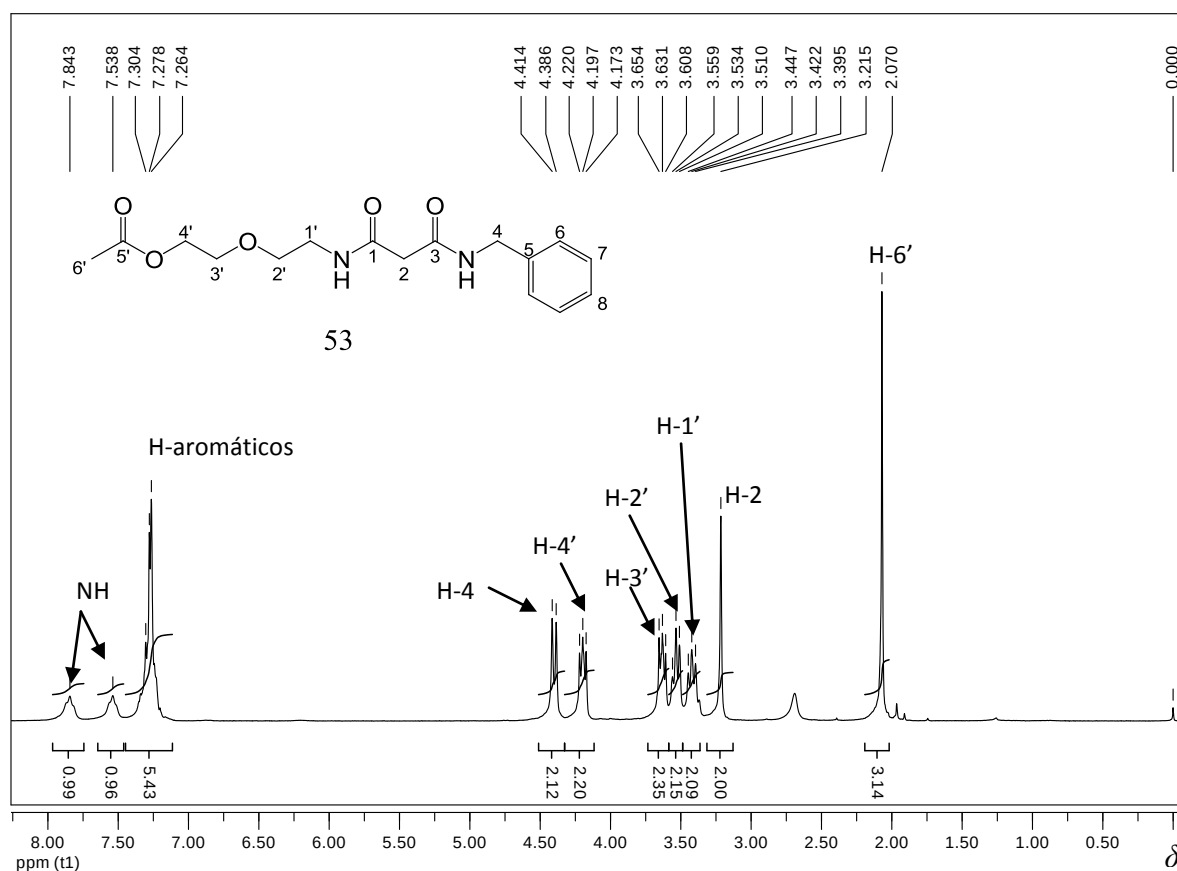


Figura 40: Espectro de RMN de ^1H do composto 53 (200 MHz, CDCl_3).

Os sinais do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 40, p. 92) foram interpretados por comparação com os dados dos compostos 44 e 54 (seção 4.5 e 4.10.). Em relação à molécula precursora, as mudanças são o aparecimento de um sinal adicional em δ 21,01, relativo ao átomo de carbono metílico C-6', e um sinal em δ 171,26, referente ao átomo de carbono carbonílico C-5'.

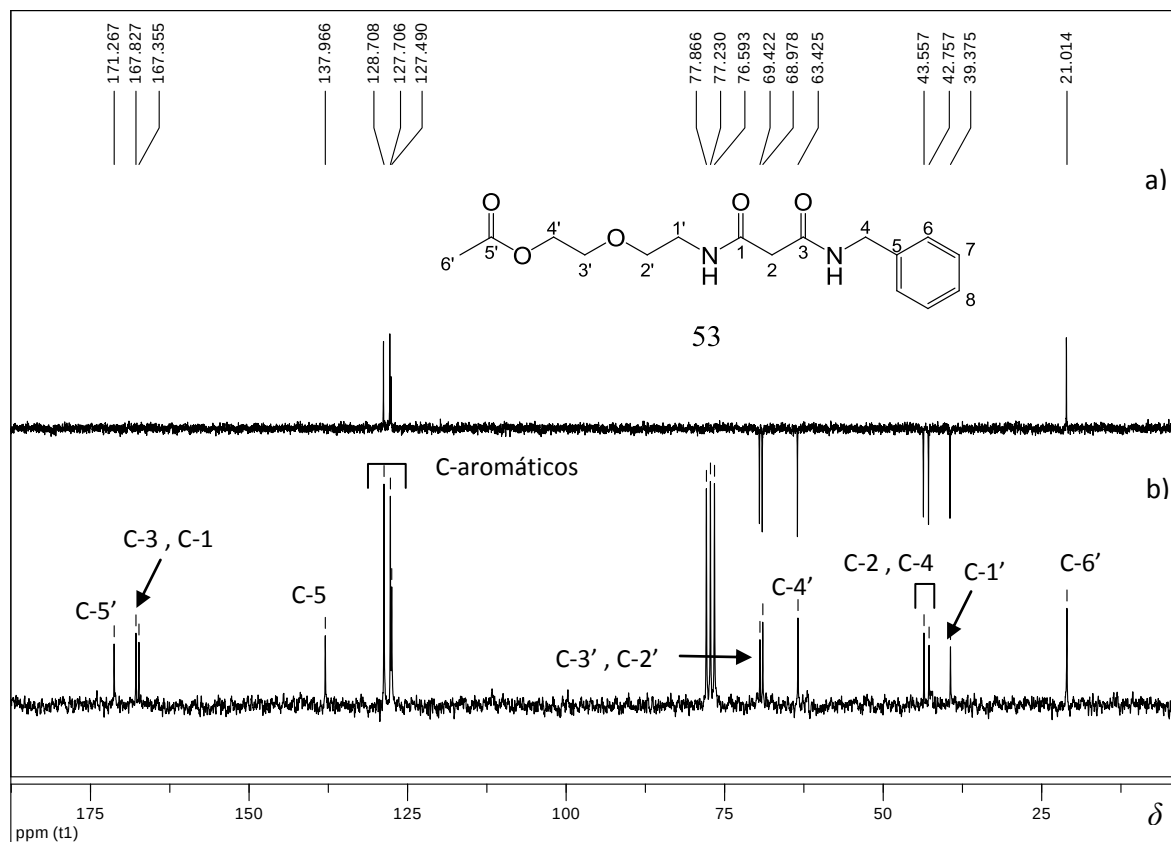
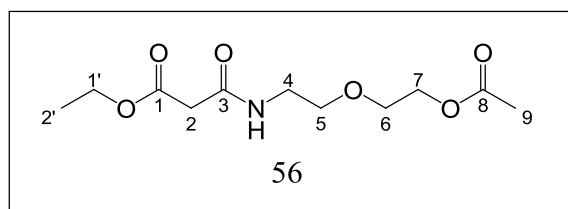


Figura 41: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 53 (50 MHz, CDCl_3).

4.13 3[(2-(2-acetiloxietóxi)etil)amino]-3-oxo-propanoato de etila (56)



O espectro de RMN de ^1H (Figura 42, p. 94) da malonamida inédita 56 foi interpretado por comparação com os dados dos compostos 44 e 51 (seção 4.5 e 4.9). O tripleto em δ 1,28 ($J = 6,88$ Hz) foi atribuído aos átomos de hidrogênio metílicos H-2'. O simpleto em

δ 2,09 foi atribuído aos átomos de hidrogênio metílicos do grupo acetila H-9. O simpleto em δ 3,32 foi atribuído aos átomos de hidrogênio α -carbonílicos (COCH_2CO). O multipeto entre δ 3,40-3,75 foi atribuído aos átomos de hidrogênio H-4, H-5, H-6. Os átomos de hidrogênio H-1' e H-7 apresentaram seus sinais na mesma região do espectro, resultando em um multipeto entre δ 4,12-4,37. O sinal largo em δ 7,43 foi atribuído ao átomo de hidrogênio da amida.

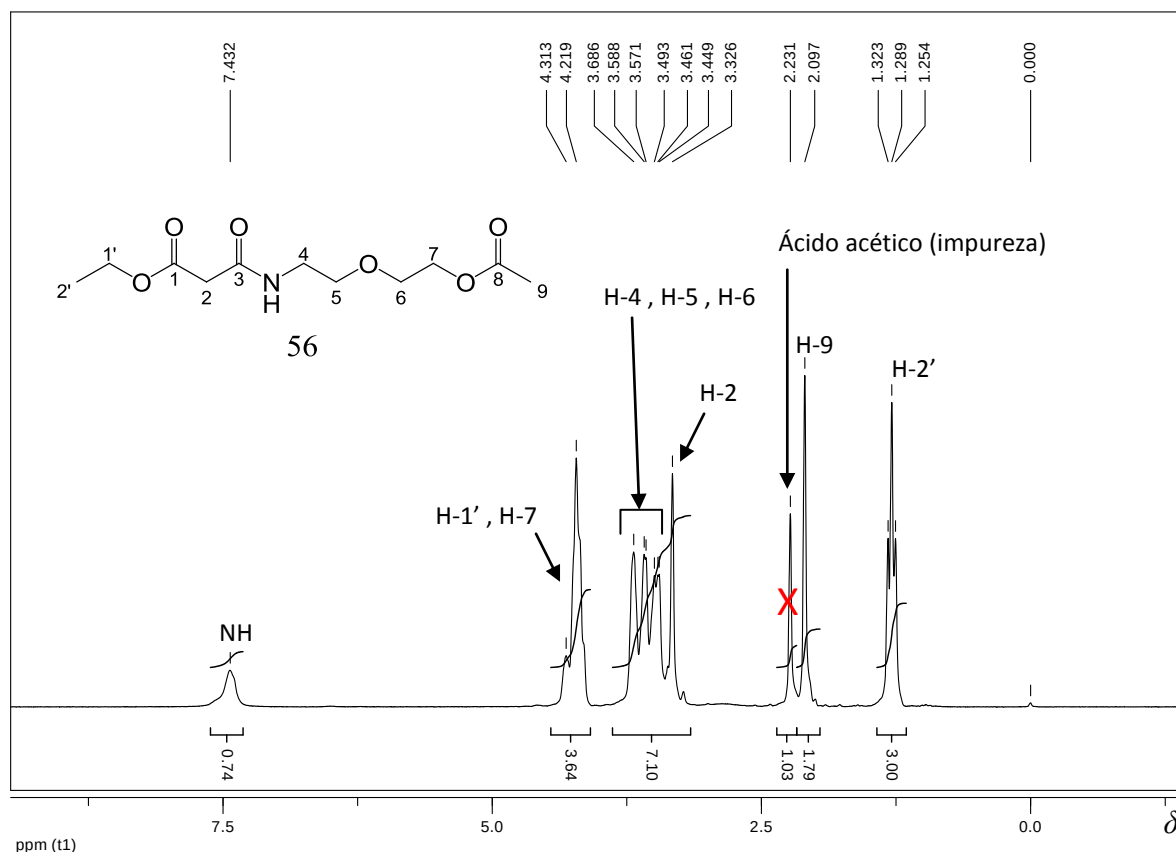


Figura 42: Espectro de RMN de ^1H do composto 56 (200 MHz, CDCl_3).

Assim como o espectro de RMN de ^1H , o espectro de RMN de ^{13}C (Figura 43, p. 95) foi interpretado por comparação com os dados dos compostos 44 e 51 (seção 4.5 e 4.9) e com auxílio do subespectro DEPT 135. Os sinais em δ 13,9 e 20,8 foram atribuídos aos átomos de carbono metílicos, respectivamente, C-2' e C-9. O sinal em δ 39,2 foi atribuído ao átomo de carbono metilênico C-4. O sinal em δ 41,3 foi atribuído ao átomo de carbono α às carbonilas (COCH_2CO). Os sinais em δ 61,3 e 63,3 foram atribuídos aos átomos de carbono 1', 7, respectivamente, enquanto os sinais em δ 68,7 e 69,4 foram atribuídos aos átomos de carbono

6 e 5. Os sinais em δ 165,3, 169,0 e 171,0 foram atribuídos aos átomos de carbono das carbonilas C-3, C-1 e C-8, respectivamente.

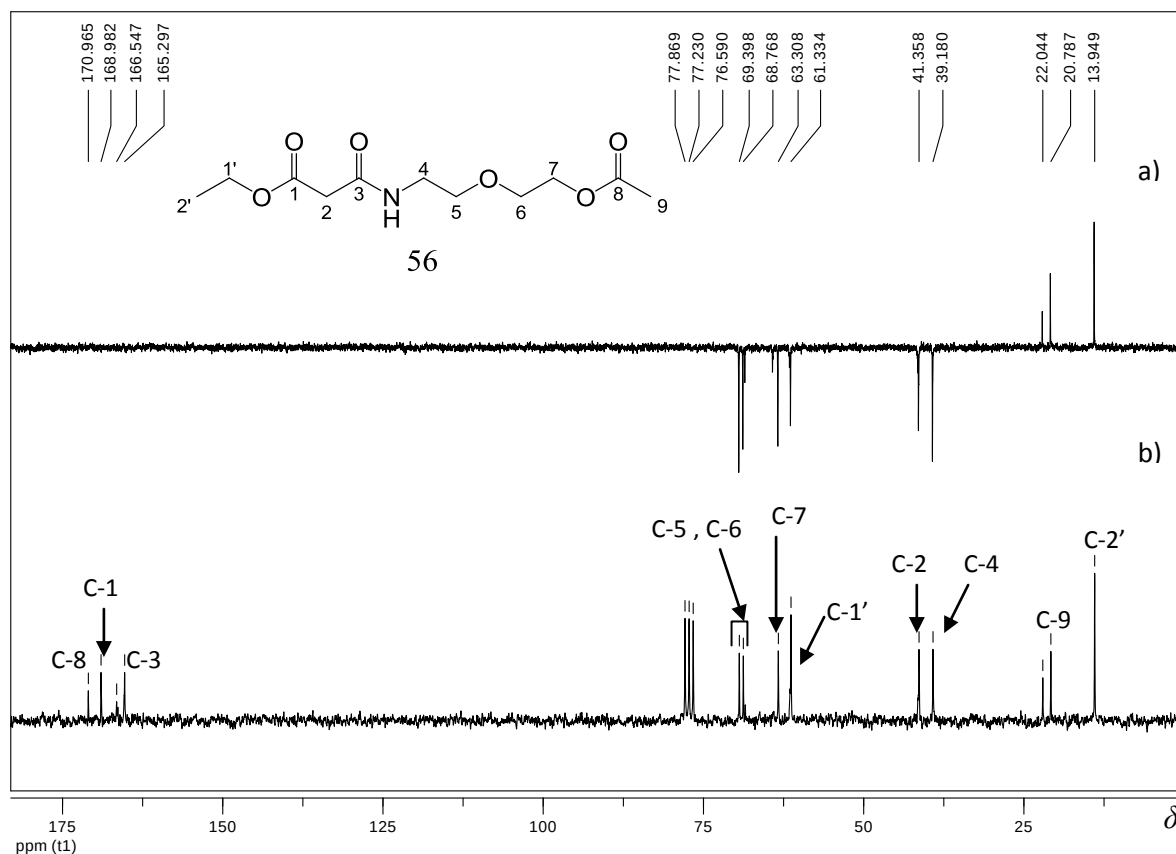
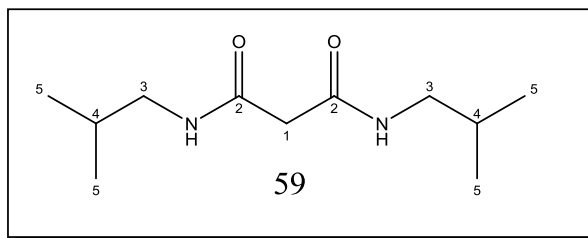


Figura 43: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 56 (50 MHz, CDCl_3).

4.14. *N,N*-diisobutylmalonamida (59)



O espectro de RMN de ^1H (Figura 44, p. 96) do composto *N,N*-diisobutylmalonamida teve seus sinais atribuídos através da integração dos mesmos e de seus deslocamentos. O duplete integrando para 12 átomos de hidrogênio foi atribuído ao sinal dos átomos de hidrogênio metílicos H-5. O multiplete na região de δ 1,64-1,94 foi atribuído aos átomos de

hidrogênio H-4. O simpleto em δ 3,25 foi atribuído aos átomos de hidrogênio α -carbonílicos (COCH_2CO). O sinal largo em δ 7,73 e o multipeto entre δ 3,00-3,14 foram atribuídos respectivamente ao átomo de hidrogênio da amida (N-H) e ao átomo de hidrogênio H-3.

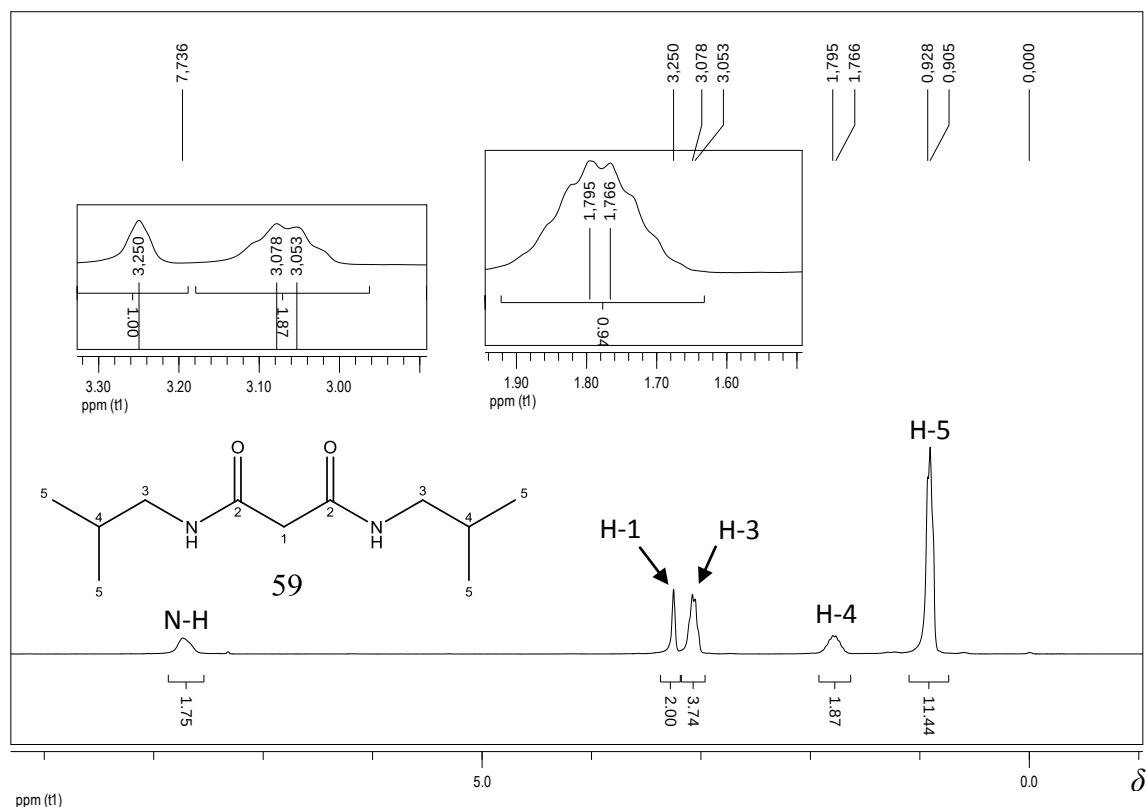


Figura 44: Espectro de RMN de ^1H do composto 59 (200 MHz, CDCl_3).

A atribuição dos sinais de RMN de ^{13}C (Figura 45, p. 97) do composto *N,N*-diisobutylmalonamida foi realizada com auxílio do espectro de DEPT e por comparação com os dados de outras malonamidas além da análise de seus deslocamentos. O sinal em δ 168,0 foi atribuído ao átomo de carbono carbonílico C-2. O núcleo mais blindado corresponde ao carbono C-5 e, portanto, a ele foi atribuído o sinal em δ 20,2. O segundo núcleo mais blindado corresponde a C-4, ao qual foi atribuído o sinal em δ 28,4. Os dois sinais atribuídos à C-4 e C-5 estão condizentes com as informações obtidas do espectro DEPT. O núcleo C-3 é o mais desblindado dentre os grupos metilênicos (CH_2) sendo a ele sendo atribuído, portanto, o sinal em δ 47,0. O sinal em δ 43,2 foi atribuído ao átomo de carbono α -carbonílico (COCH_2CO).

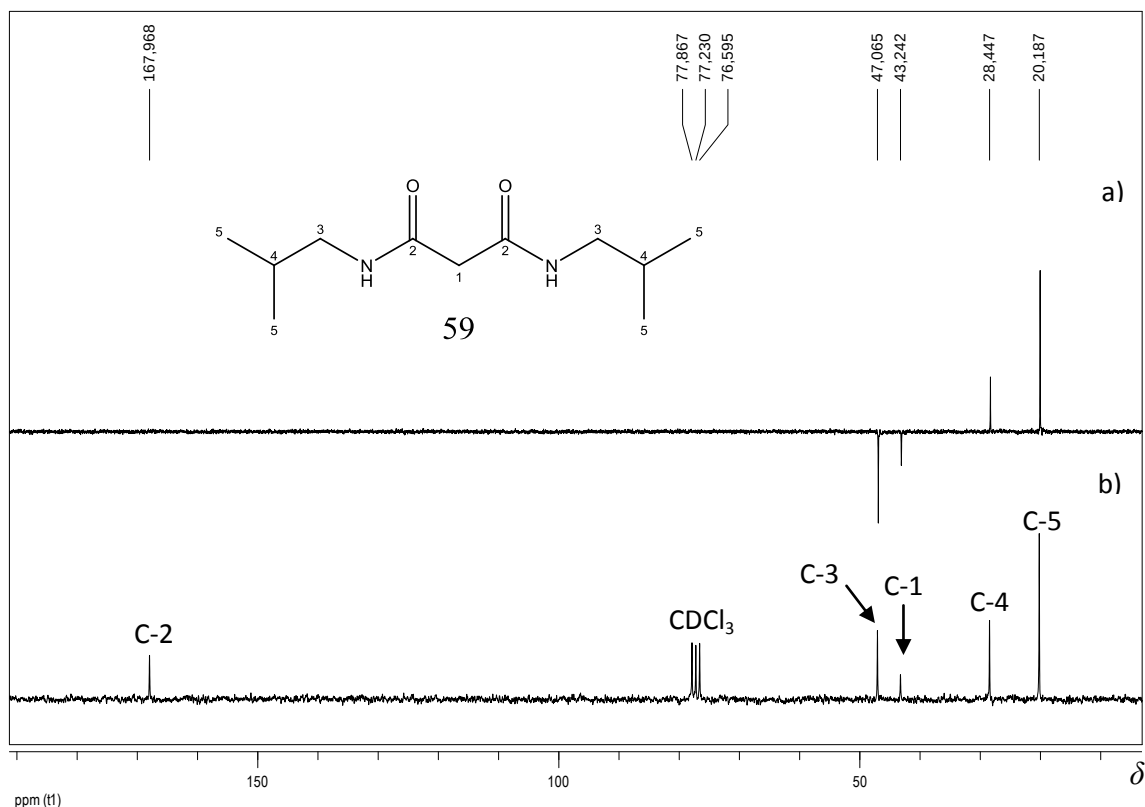
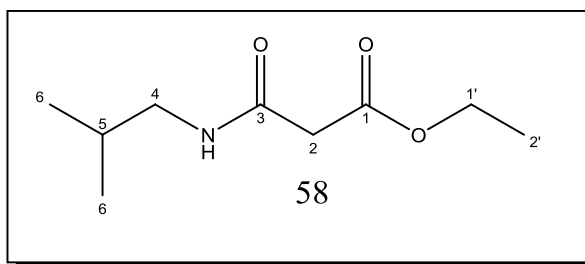


Figura 45: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 59 (50 MHz, CDCl_3).

4.15. 3-(Isobutilamina)-3-oxopropanoato de etila (58)



O composto 3-(isobutilamina)-3-oxopropanoato de etila difere do composto anterior apenas pela substituição de um dos grupos isobutilamina por um grupo etoxila. Seus sinais foram atribuídos por comparação e observação dos sinais extras proveniente do grupo etila. Dessa forma, os sinais referentes ao grupo etila no composto 58 no espectro de RMN de ^1H (Figura 46, p. 98) foram o triplete em δ 3,07, atribuído ao átomo de hidrogênio H-4, e o quarteto em δ 4,17 atribuído ao átomo de hidrogênio H-1'.

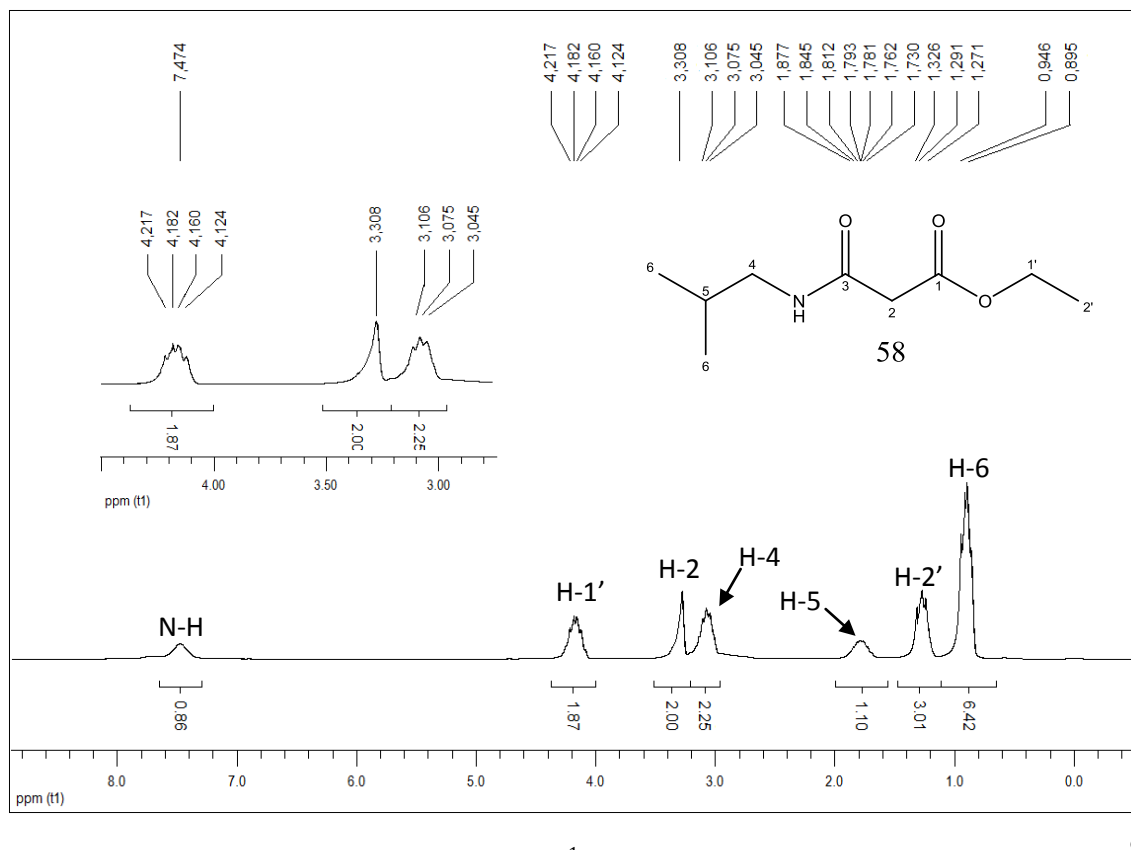


Figura 46: Espectro de RMN de ¹H do composto 58 (200 MHz, CDCl₃).

Assim como no espectro de RMN de ¹H, o espectro de RMN de ¹³C (Figura 47, p. 99) do composto 3-(isobutilamina)-3-oxopropanoato de etila foi analisado por comparação com o composto 59, destacando-se apenas as diferenças entre eles. A presença de um grupo etanoato, torna o carbono carbonílico mais desblindado, o átomo de carbono carbonílico cujo sinal aparece em δ 169,0. Os sinais em δ 61,2 e 13,9, por sua vez, foram atribuídos aos átomos de carbono C-1' e C-2', respectivamente, referentes ao grupo etila.

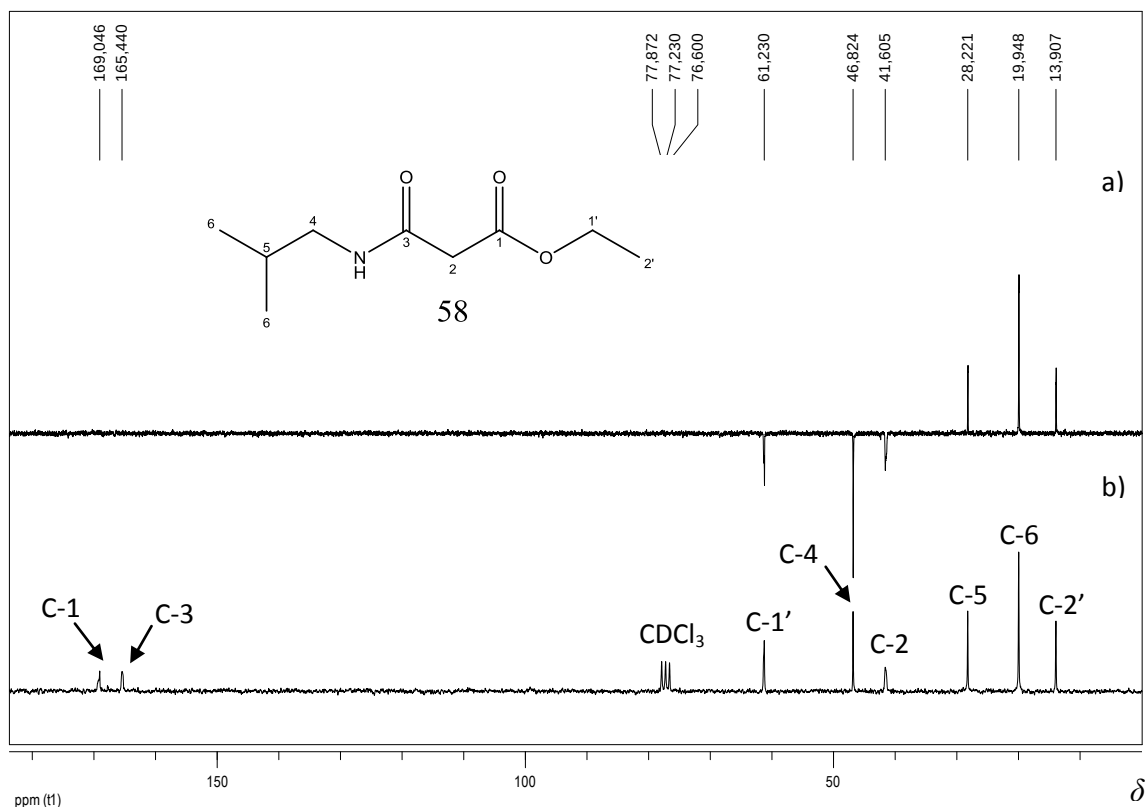
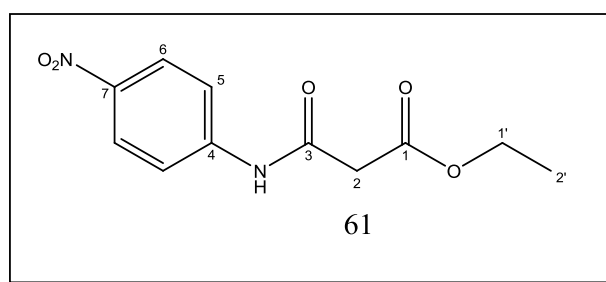


Figura 47: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 58 (50 MHz, CDCl_3).

4.16. 3[(4-Nitrofenil)amino]-3-oxo-propanoato de etila (61)



O espectro de RMN de ^1H (Figura 48, p. 100) do composto inédito 3[(4-nitrofenil)amino]-3-oxopropanoato de etila teve seus sinais atribuídos em função da multiplicidade e deslocamento químico. Sendo assim, o simpleto em δ 3,55 foi prontamente atribuído aos átomos de hidrogênio α às carbonilas (COCH_2CO), em vista de sua integração (dois), multiplicidade e do valor de deslocamento químico típico para estes átomos de hidrogênio em compostos dessa natureza. O tripleto em δ 1,32 ($J = 7,13$ Hz) foi atribuído aos átomos de hidrogênio metílicos H-2' e o quarteto em δ 4,29 ($J = 7,13$ Hz), por sua vez, foi atribuído aos átomos de hidrogênio H-1' . O simpleto largo em δ 9,78 foi atribuído ao átomo

de hidrogênio do grupo amida (N-H). Em δ 7,75 ($J = 9,18$ Hz) e 8,20 ($J = 9,10$ Hz) observam-se os sinais dos átomos de hidrogênio aromáticos.

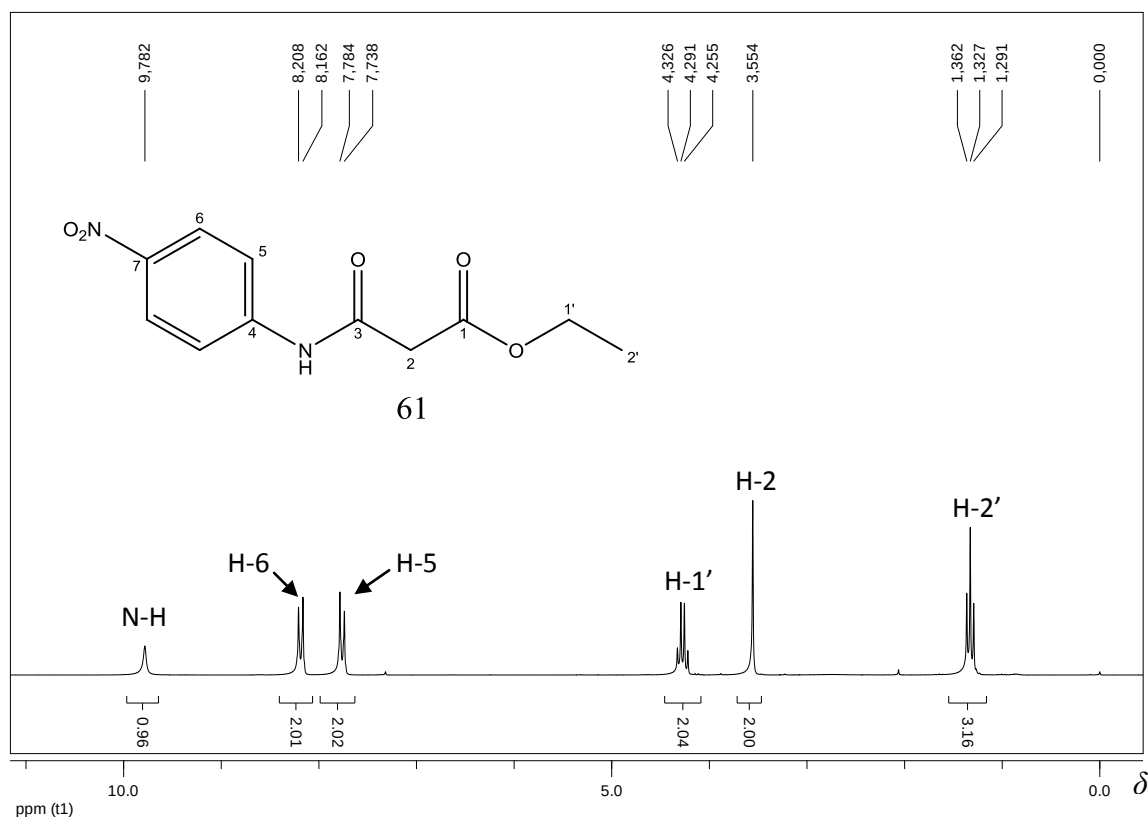


Figura 48: Espectro de RMN de ^1H do composto 61 (200 MHz, CDCl_3).

Visto as semelhanças entre o composto 3[(4-nitrofenil)amino]-3-oxo-propanoato de etila e o composto 51 (p. 40), os sinais do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 49, p. 101) foram atribuídos tendo como base a comparação entre os seus sinais e com auxílio dos efeitos de blindagem dos núcleos. Os sinais em δ 14,1 e 62,3 foram atribuídos aos átomos de carbono C-2' e C1', respectivamente. O sinal em δ 41,9 foi atribuído ao átomo de carbono α -carbonílico (COCH_2CO). O sinal em δ 119,5 foi atribuído aos átomos de carbono C-5 do anel aromático, devido ao fato de serem os núcleos mais blindados da subestrutura aromática. Os núcleos mais desblindados são os átomos de carbono C-6 e (C-4 e C-7) e, assim sendo, os sinais a eles atribuídos são (δ 125,0) e (143,5, 143,6), respectivamente. A carbonila do éster pelo fato de exercer maior atração por elétrons apresenta maior deslocamento com relação à carbonila da amida, assim, foram atribuídos aos átomos de carbono C-1 e C-2 os sinais em δ 169,5 e δ 164,0, respectivamente.

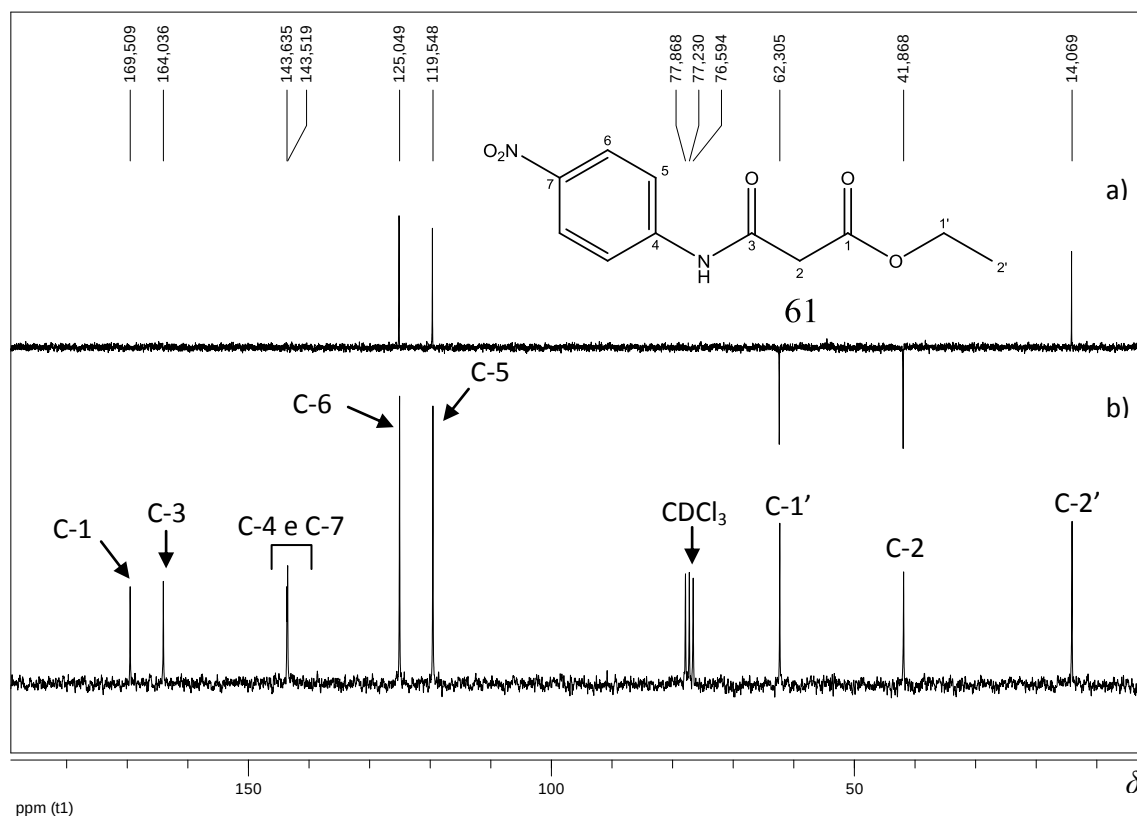
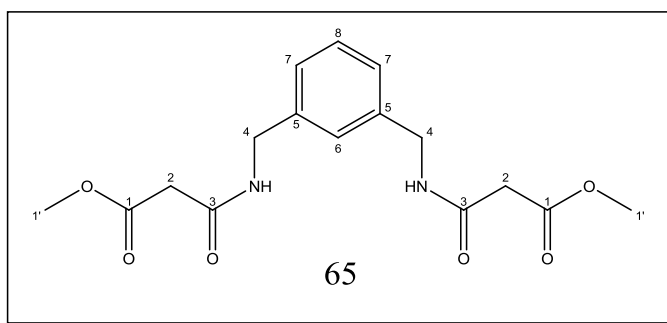


Figura 49: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 61 (50 MHz, CDCl_3).

4.17. 3,3'-(1,3-fenilenobis(metileno))bis(azanodiil)bis(3-oxopropanoato) de dimetila (65)



O espectro de RMN de ^1H (Figura 50, p. 102) do composto inédito 65 teve os seus sinais atribuídos através da análise dos valores de integração para os mesmos juntamente com a informação do valor de deslocamento químico de acordo com maior blindagem ou desblindagem eletrônica. Dessa forma, o multiplete em δ 7,18-7,36 foi atribuído aos átomos de hidrogênio aromáticos. O sinal em δ 3,37 foi atribuído aos átomos de hidrogênio metilênicos α -carbonílicos, devido à sua integração para 4 átomos de hidrogênio e sua

freqüência típica para grupos dessa natureza. Através da integração foram atribuídos os sinais em δ 3,73 e 4,40 aos átomos de hidrogênios H-1' e H-4, respectivamente.

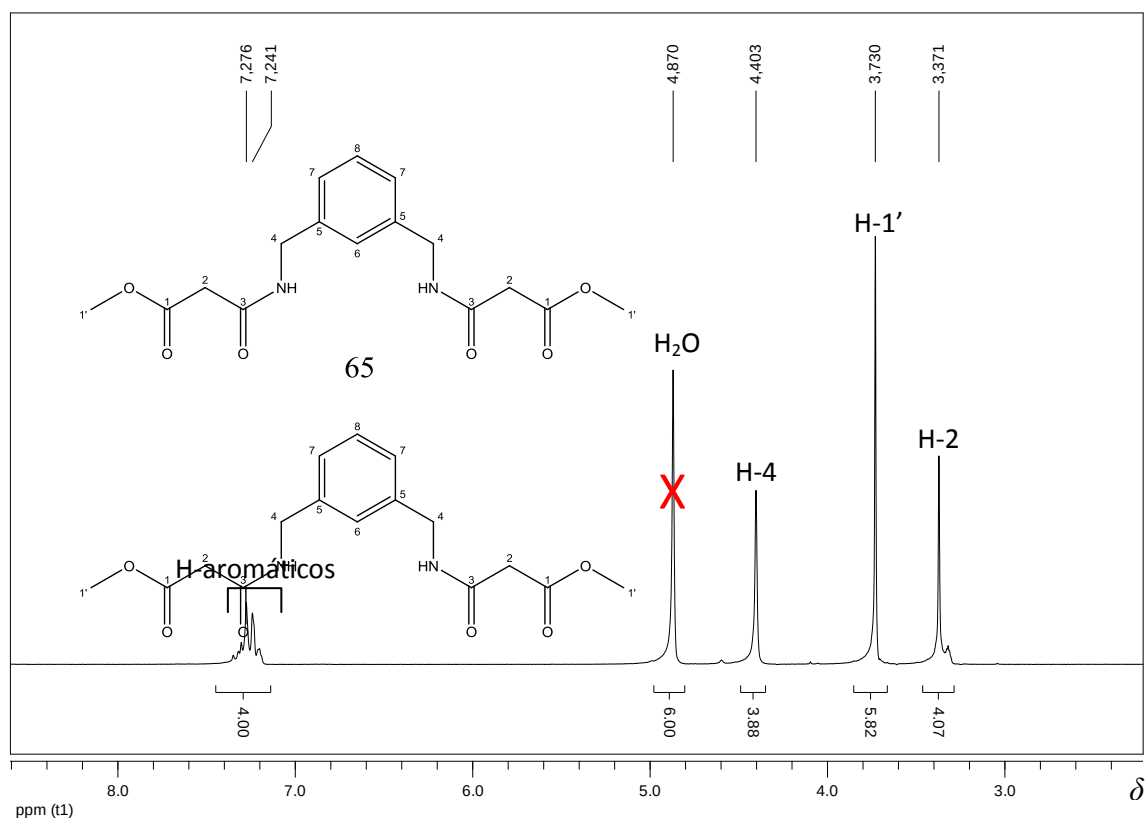


Figura 50: Espectro de RMN de ^1H do composto 65 (200 MHz, CD_3OD).

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 51, p. 103) teve a atribuição dos sinais realizada com auxílio do subespectro DEPT e análise comparativa de blindagem eletrônica. Os sinais referentes aos átomos de hidrogênios pertencentes ao núcleo aromático são: δ 139,9 (C-5), 129,8 (C-8) e 127,5-127,4 (C-6 e C-7). Os sinais em δ 170,1 e 168,36 foram atribuídos aos átomos de carbonos carboxílico e do grupo amida, respectivamente. O subespectro DEPT indica o sinal em δ 52,8 como sendo aquele referente ao carbono metílico CH_3 . Dentre os sinais δ 44,2 e 43,0, o primeiro se refere a um núcleo mais desblindado eletronicamente, o que condiz com a situação do carbono C-4. Logo, a atribuição proposta para o sinal em δ 43,0 foi como sendo o referente a C-2.

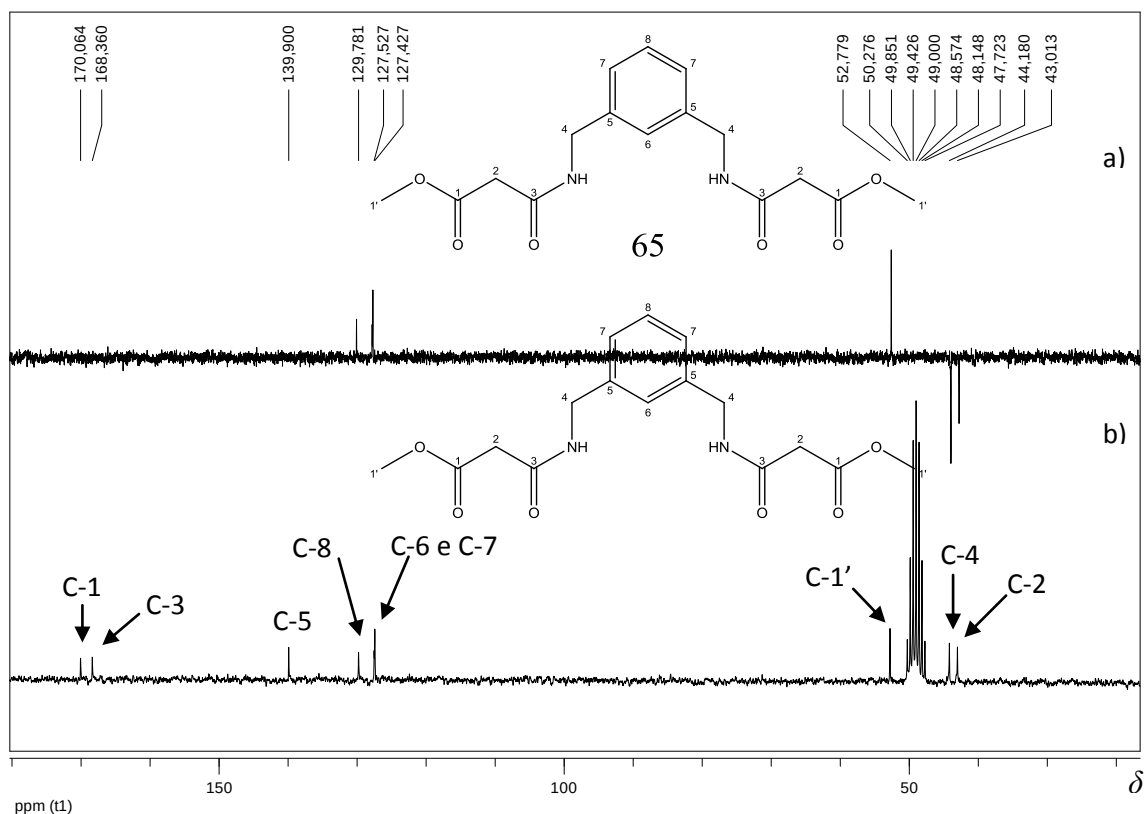
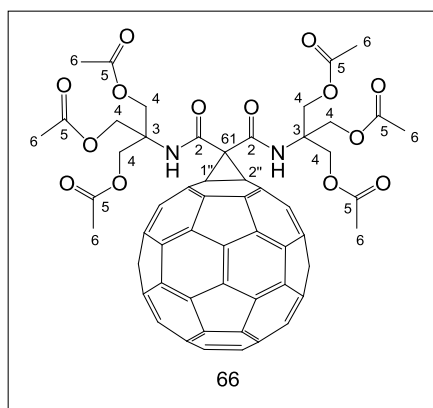


Figura 51: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 65 (50 MHz, CD_3OD).

4.18. Derivado fullerênico (66)



O espectro de RMN de ^1H do derivado fullerênico inédito 66 (Figura 52, p. 104) foi interpretado por comparação com os dados do composto de partida 38 (Figura 22, p. 73). A principal diferença entre o composto de partida e o produto é a ausência do sinal relativo aos

de átomos de hidrogênio metilênicos α às carbonilas em δ 3,14, no espectro de RMN de ^1H . Os demais sinais estão representados na Figura 52.

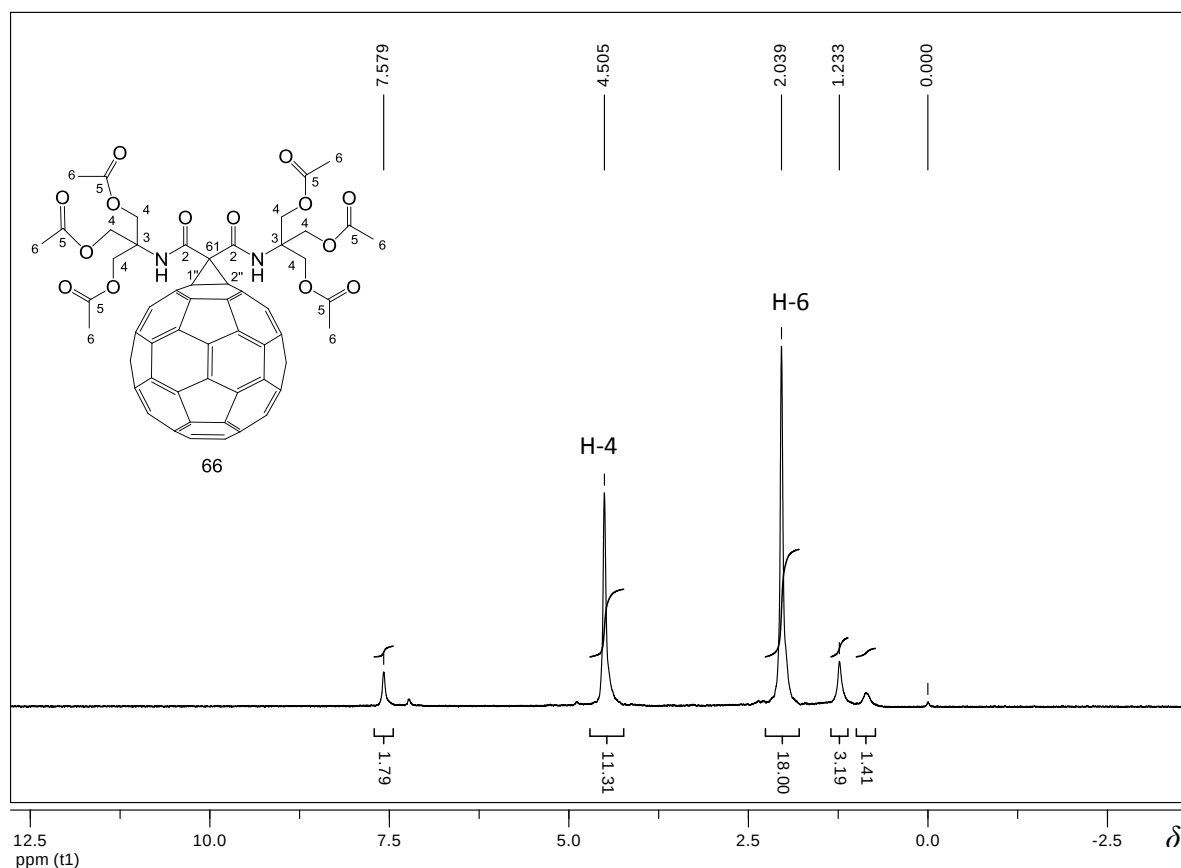


Figura 52: Espectro de RMN de ^1H do composto 66 (200 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CS}_2$).

O espectro de RMN de ^{13}C do derivado fullerênico 66 (Figura 53, p. 105) foi interpretado por comparação com aquele obtido para o composto de partida 38 (Figura 23, p. 74). As principais modificações observadas foram: ausência do sinal em δ 43,8 do átomo de carbono C-1, presença de um sinal pouco intenso em δ 58,8 que foi atribuído ao átomo de carbono C-61 e presença de um sinal em δ 73,30 referente aos átomos de carbonos sp^3 do fullereno C-1'' e C-2''. Observaram-se ainda os sinais característicos de átomos de carbono sp^2 do fullereno entre δ 138,0 a 145,5, estando de acordo com o descrito na literatura, para mono-adutos simétricos de C₆₀ (ENES *et al.*, 2005; PRATO *et al.*, 1993; DIEDERICH *et al.*, 1994).

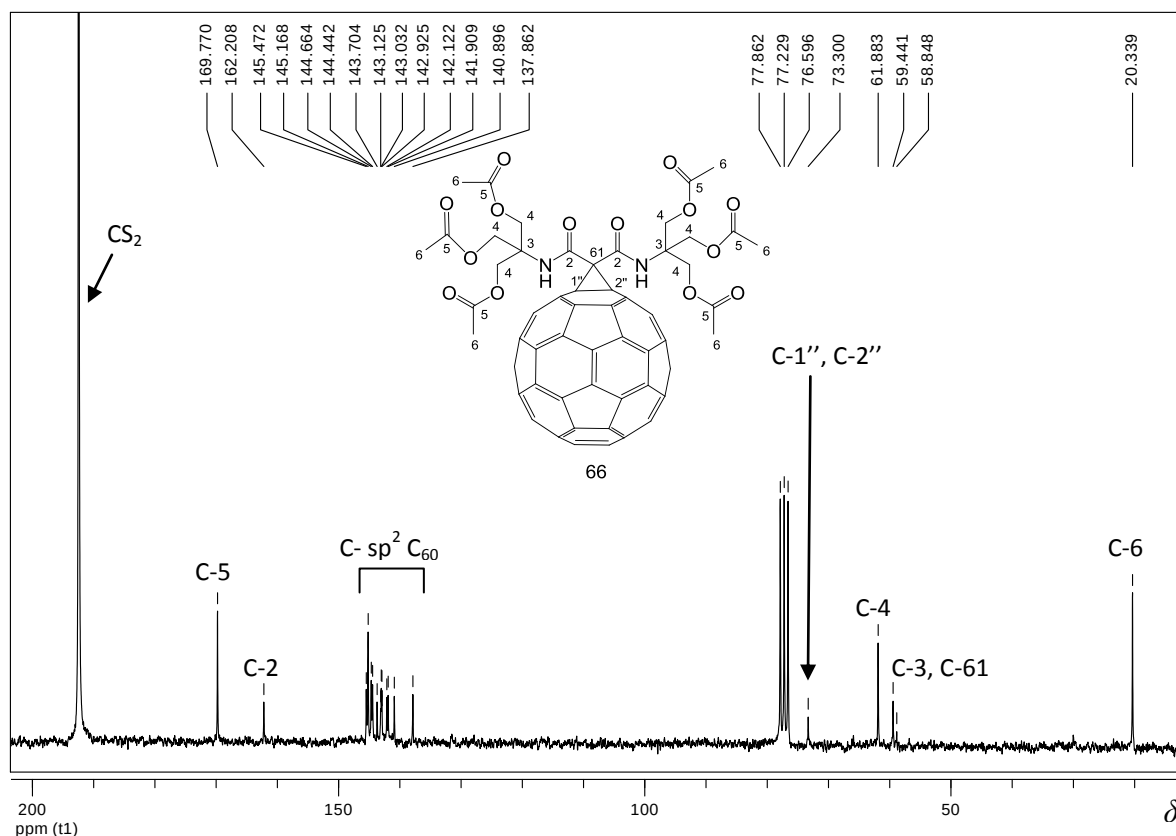
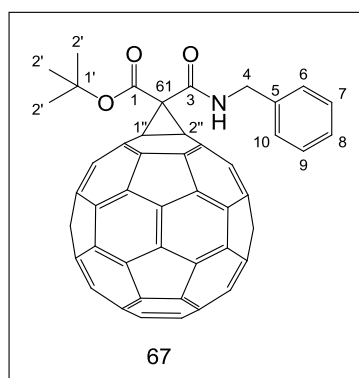


Figura 53: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 66 (50 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CS}_2$).

4.19. Derivado fullerênico (67)



O espectro de RMN de ^1H do derivado fullerênico inédito 67 (Figura 54, p. 106) foi interpretado por comparação com os dados obtidos para o composto 42 (Figura 24, p. 75). A diferença estrutural entre a subestrutura proveniente de 42 e o próprio composto 42, é a ausência do sinal relativo aos átomos de hidrogênio H-2. Este é o primeiro indício de que a

reação de Bingel ocorreu. Os demais sinais apresentam pouca alteração em relação ao precursor e estão representados na figura 54.

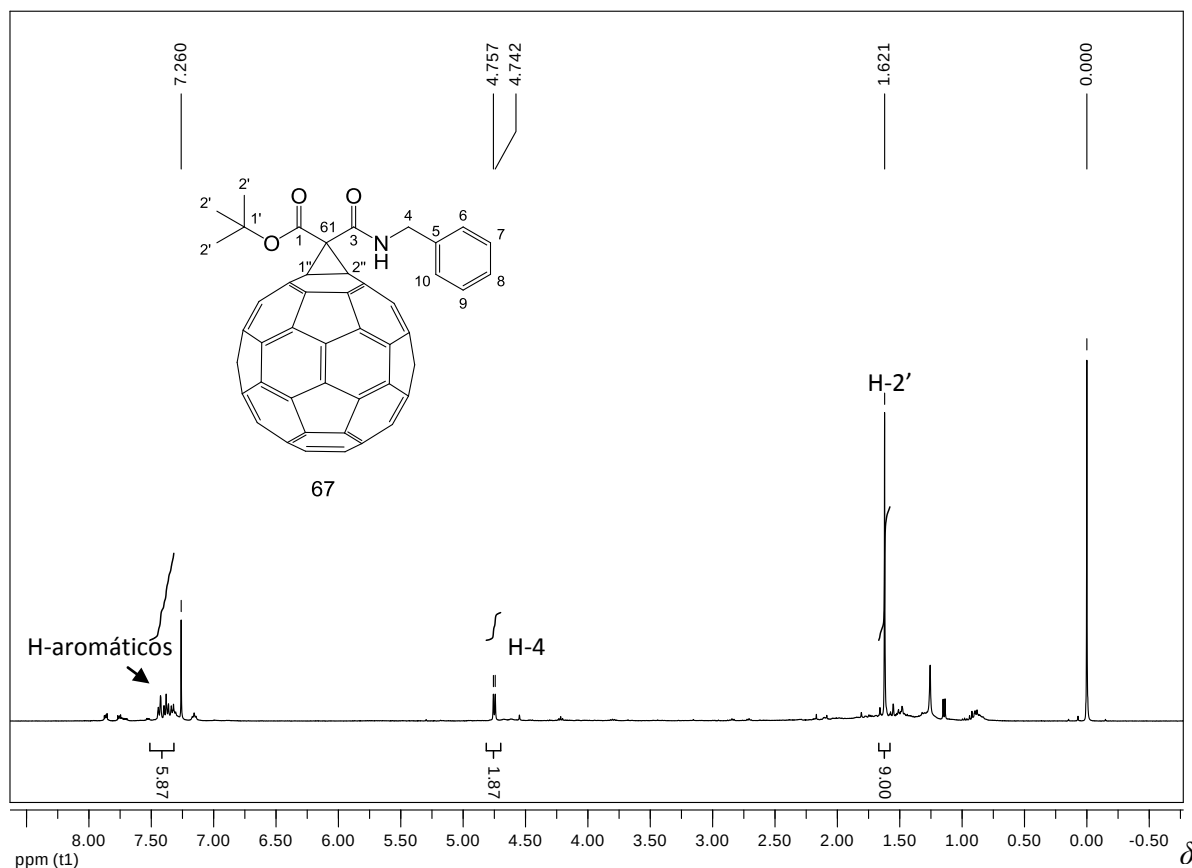


Figura 54: Espectro de RMN de ^1H do composto 67 (200 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 55, p. 107) é fundamental para confirmar a presença do fulereno na molécula e foi analisado procurando-se os sinais característicos, que são padrões neste tipo de reação, e estão descritos na literatura (ENES *et al.*, 2005; PRATO *et al.*, 1993; DIEDERICH *et al.*, 1994). Assim, o sinal em δ 56,8, foi atribuído ao átomo de carbono quaternário C-61 e o sinal em δ 73,1 foi atribuído aos únicos átomos de carbono sp^3 do derivado fullerênico, ou seja, C-1'' e C-2''. Além disso, a presença de sinais característicos de átomos de carbono sp^2 do fulereno entre δ 137,5 e 146,0 corroboram com os dados descritos na literatura para monoadutos ciclopropânicos de C₆₀. Os demais sinais de átomos de carbono estão mostrados na Figura 55.

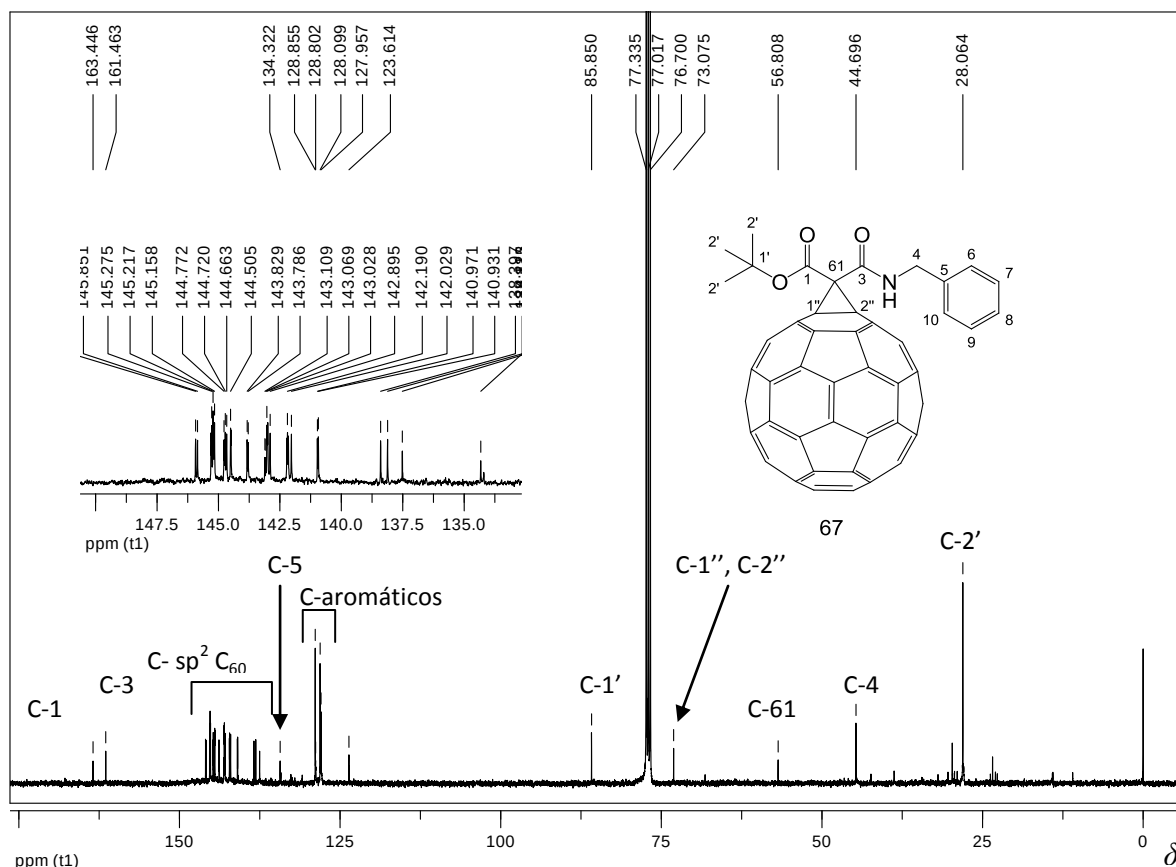
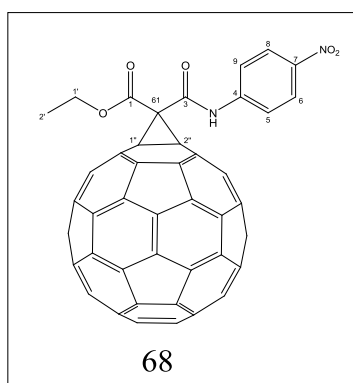


Figura 55: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 67 (50 MHz, CDCl_3).

4.20. Derivado fullerênico (68)



O espectro de RMN de ^1H do derivado fullerênico inédito 68 (Figura, 56 p. 108) foi interpretado por comparação com os dados do composto de partida 61 (Figura 48, p. 100). A principal diferença entre o composto de partida e o produto é a ausência do sinal relativo aos átomos de hidrogênios H-2 em δ 3,55, no espectro de RMN de ^1H . Os demais sinais estão representados na Figura 56, p. 108.

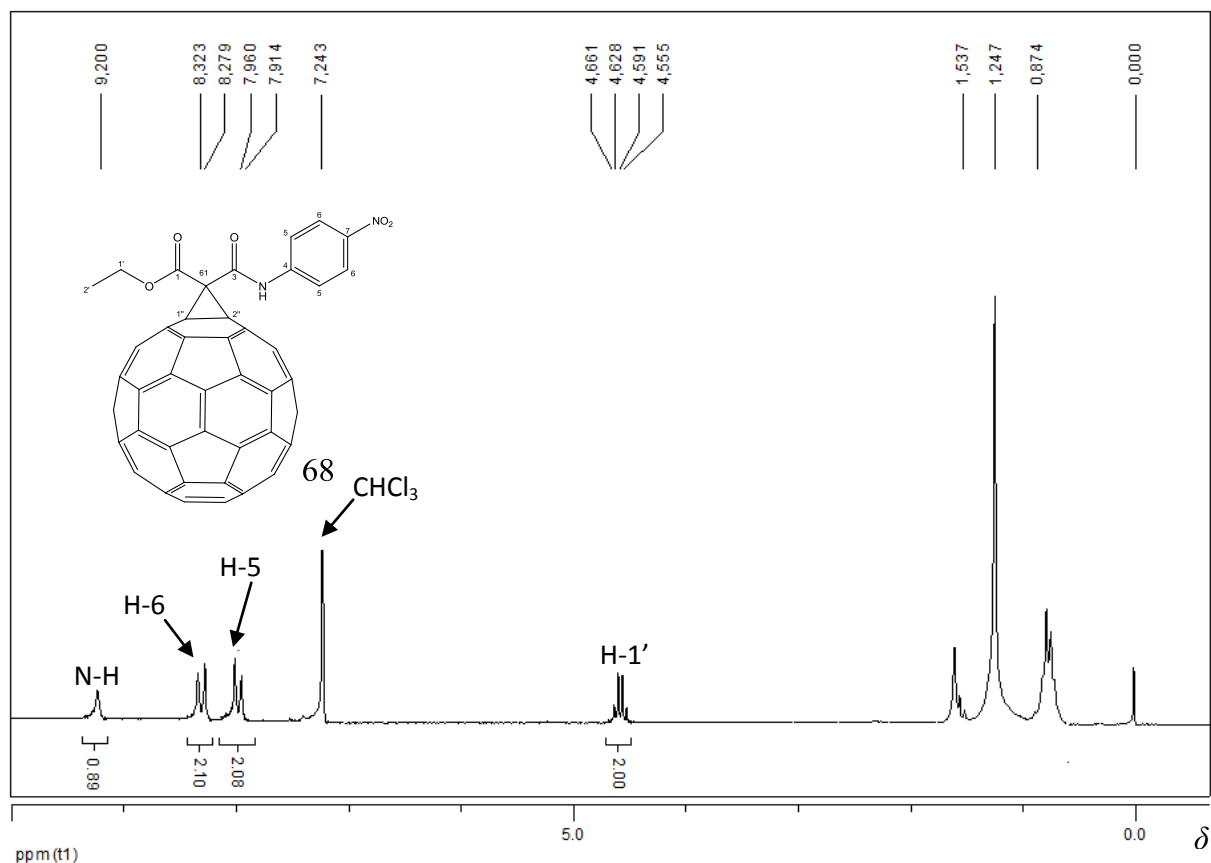


Figura 56: Espectro de RMN de ^1H do composto X (200 MHz, CDCl_3)

Com relação ao espectro de RMN de ^{13}C (Figura 57, p. 109) do composto 68, as principais modificações observadas foram: ausência do sinal em δ 41,9 do átomo de carbono C-1 e presença de um sinal em δ 56,5 que foi atribuído ao átomo de carbono C-61 e de δ 75,9 atribuídos aos átomos de carbono C-1' e C-2', sinais indicativos da efetiva ciclopropanação. Observaram-se ainda os sinais característicos de átomos de carbono sp^2 do fulereno entre δ 136,8 a 147,1, estando de acordo com o descrito na literatura, para mono-adutos de C_{60} (PRATO *et al.*, 1993; DIEDERICH *et al.*, 1994; ENES *et al.*, 2005).

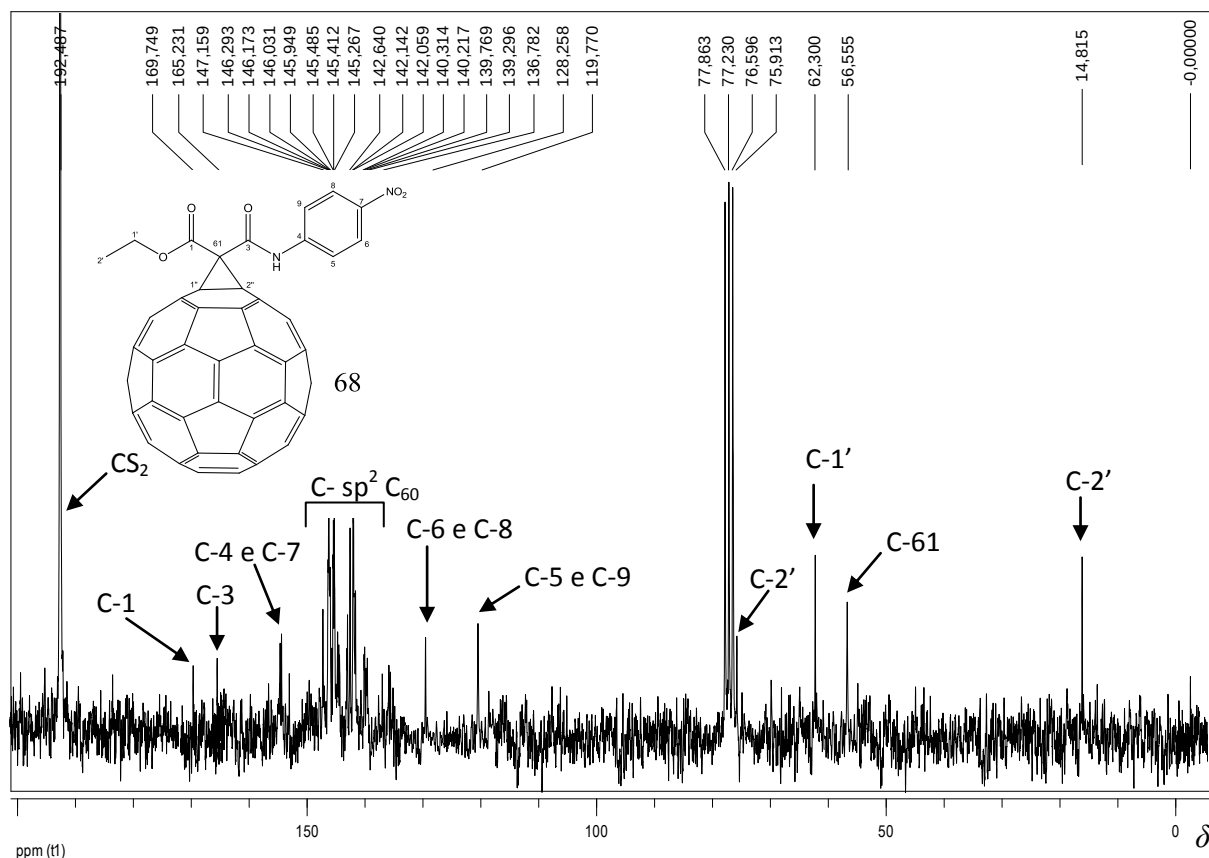
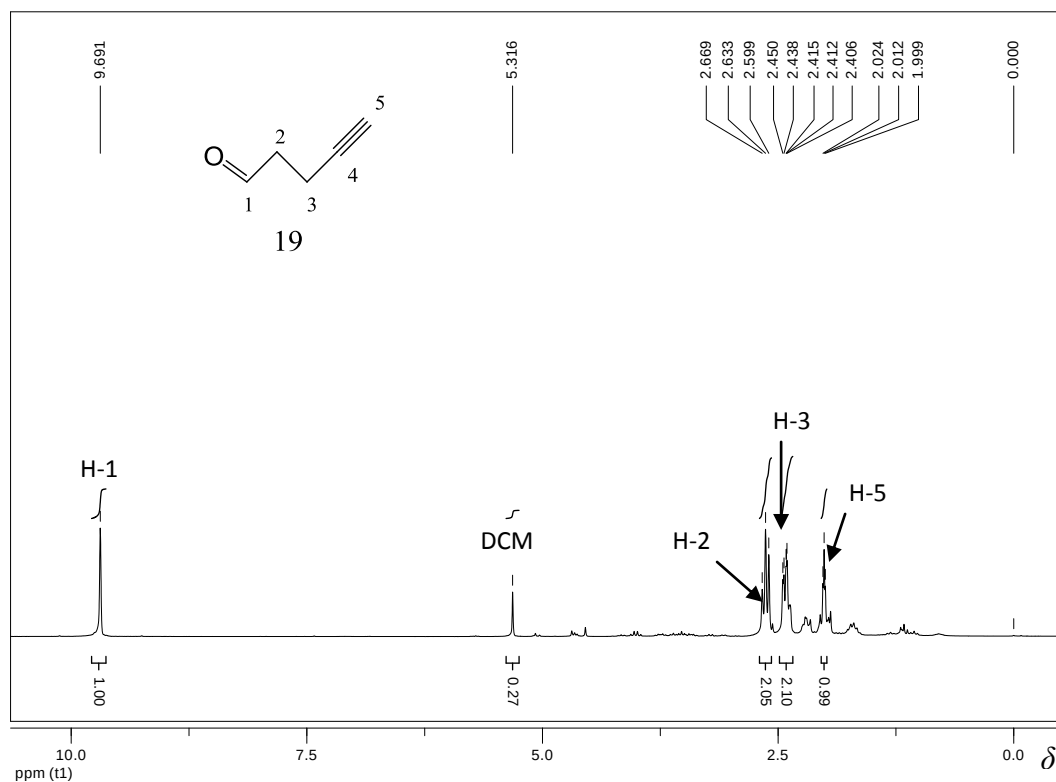
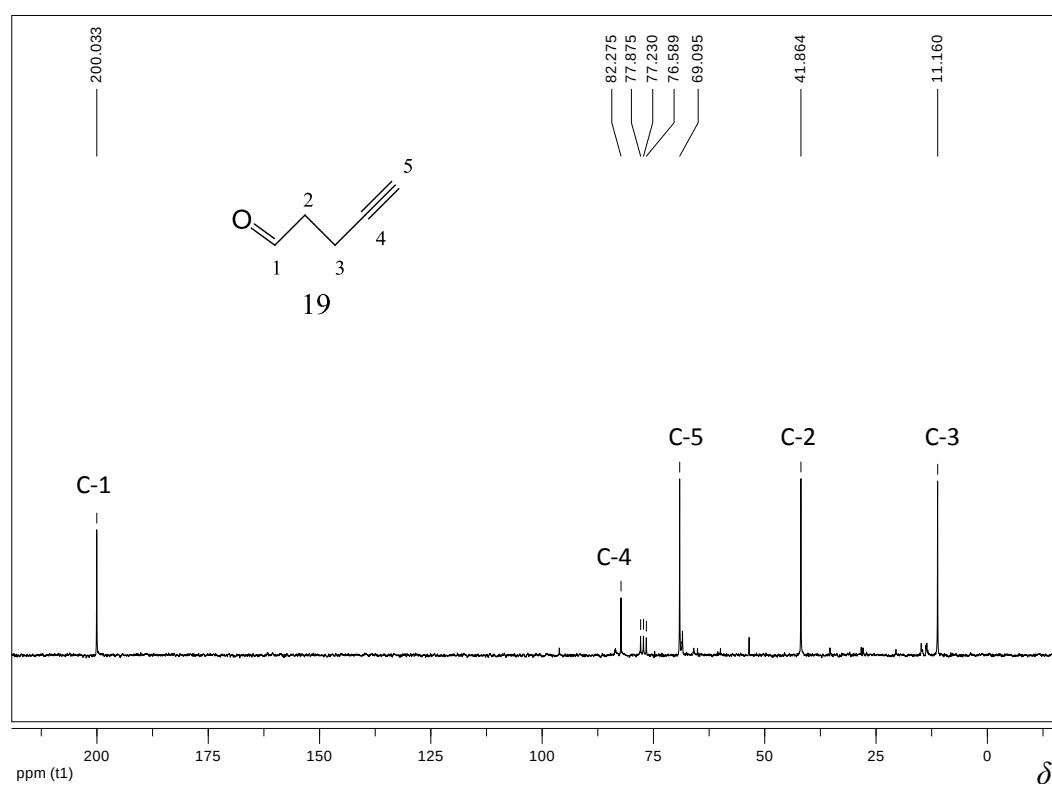
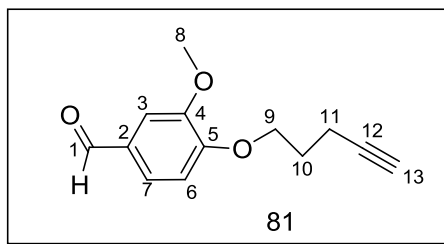


Figura 57: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 68 (50 MHz, CDCl_3)

4.21. 4-pentinal (19)

O composto 19 já havia sido sintetizado anteriormente no trabalho de Adams e colaboradores e seus dados de RMN de ^1H e de ^{13}C estão disponíveis na literatura (ADAMS, 1991). Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dessa substância, obtida no nosso trabalho, estão apresentados nas Figuras 58 e 59, respectivamente.

Figura 58: Espectro de RMN de ^1H do composto 19 (200 MHz, CDCl_3).Figura 59: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 19 (50 MHz, CDCl_3).

4.22. 3-metóxi-4-(pent-4-inilóxi)benzaldeído (81)

O espectro de RMN de ^1H (Figura 60, p. 112) do composto inédito 3-metóxi-4-(pent-4-inilóxi)benzaldeído 81 teve os seus sinais atribuídos por comparação com os sinais obtidos no espectro da vanilina descritos previamente na literatura (GIRAUDEAU *et al*, 2006), conjuntamente com os sinais do 4-pentin-1-ol e da integração dos mesmos na molécula. Dessa forma, o simpleto em δ 9,84 foi atribuído ao átomo de hidrogênio H-1 que é característico dos aldeídos. Os sinais entre δ 6,98 e 7,45 foram atribuídos aos átomos de hidrogênio aromáticos. O tripleto em δ 4,24 foi atribuído ao átomo de hidrogênio H-9 por este estar vizinho a um grupo CH_2 e estar em um átomo de carbono ligado diretamente ao átomo de oxigênio, sofrendo assim um efeito eletro-retirador. O sinal em δ 3,91, pela sua integração e valor de deslocamento químico foi atribuído ao grupo metílico da vanilina (H-8). O tripleto em δ 2,44 foi atribuído aos átomos de hidrogênio H-11. O multiplete na região entre δ 2,12 a 2,00 integra para três (3) átomos de hidrogênio identificando assim os sinais dos átomos de hidrogênio H-10 e H-13.

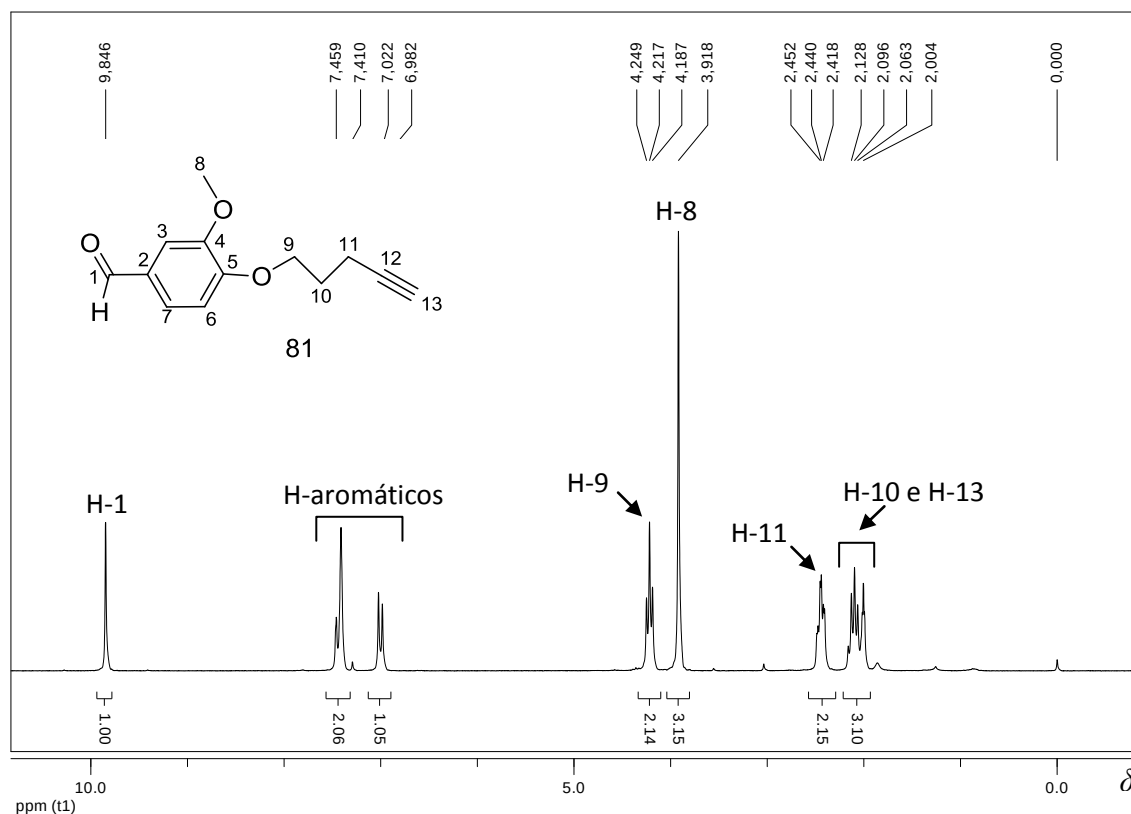


Figura 60: Espectro de RMN de ^1H do composto 81 (200 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 61, p. 113) de 81 também teve a atribuição dos sinais realizada por comparação com os dados da literatura. Os sinais referentes ao núcleo da vanilina são: δ 191,0 (C-1), 154,0 (C-5), 150,0 (C-4), 130,2 (C-2), 126,8, (C-7), 109,5 (C-3) e 56,1 (C-8). O restante dos sinais é proveniente do esqueleto carbônico do 4-pentin-1-ol. Dessa forma, os sinais em δ 83,2 e 69,3 foram atribuídos a C-12 e C-13, respectivamente, únicos dois sinais (referente à subestrutura proveniente do 4-pentin-1-ol) que não sofrem inversão no subespectro DEPT. Os sinais em δ 67,4, 27,9 e 15,2 foram atribuídos a C-9, C-10 e C-11, respectivamente.

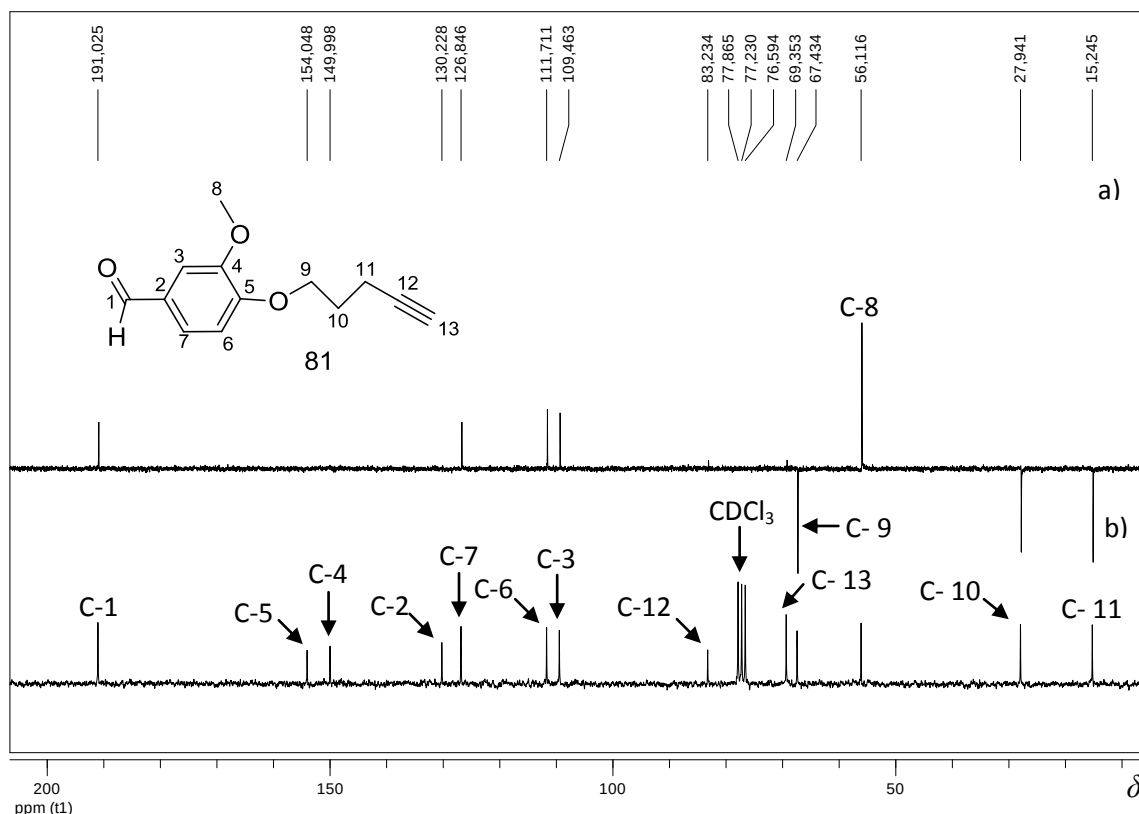
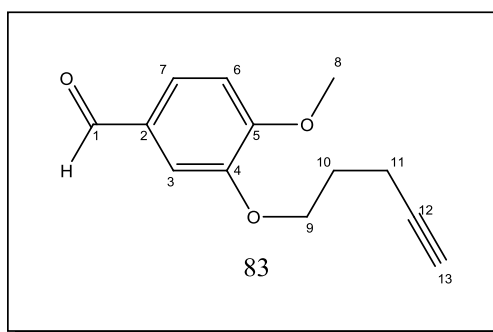


Figura 61: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 81 (50 MHz, CDCl_3).

4.23. 4-metoxi-3-(pent-4-iniloxi)benzaldeído (83)



Os espectros de RMN de ^1H (Figura 62, p. 114) e de ^{13}C (Figura 63, p. 115) do composto inédito 4-metóxi-3-(pent-4-inilóxi)benzaldeído 83 tiveram os sinais atribuídos com auxílio dos espectros da isovanilina disponível na literatura (YI *et al.*, 2011) e auxílio dos dados dos sinais do 4-pentin-1-ol e da integração dos mesmos na molécula. Por serem isômeros de posição (vanilina e isovanilina) os sinais não demonstram modificações substanciais. As atribuições dos espectros de RMN para 83 encontram-se nas figuras 62 e 63.

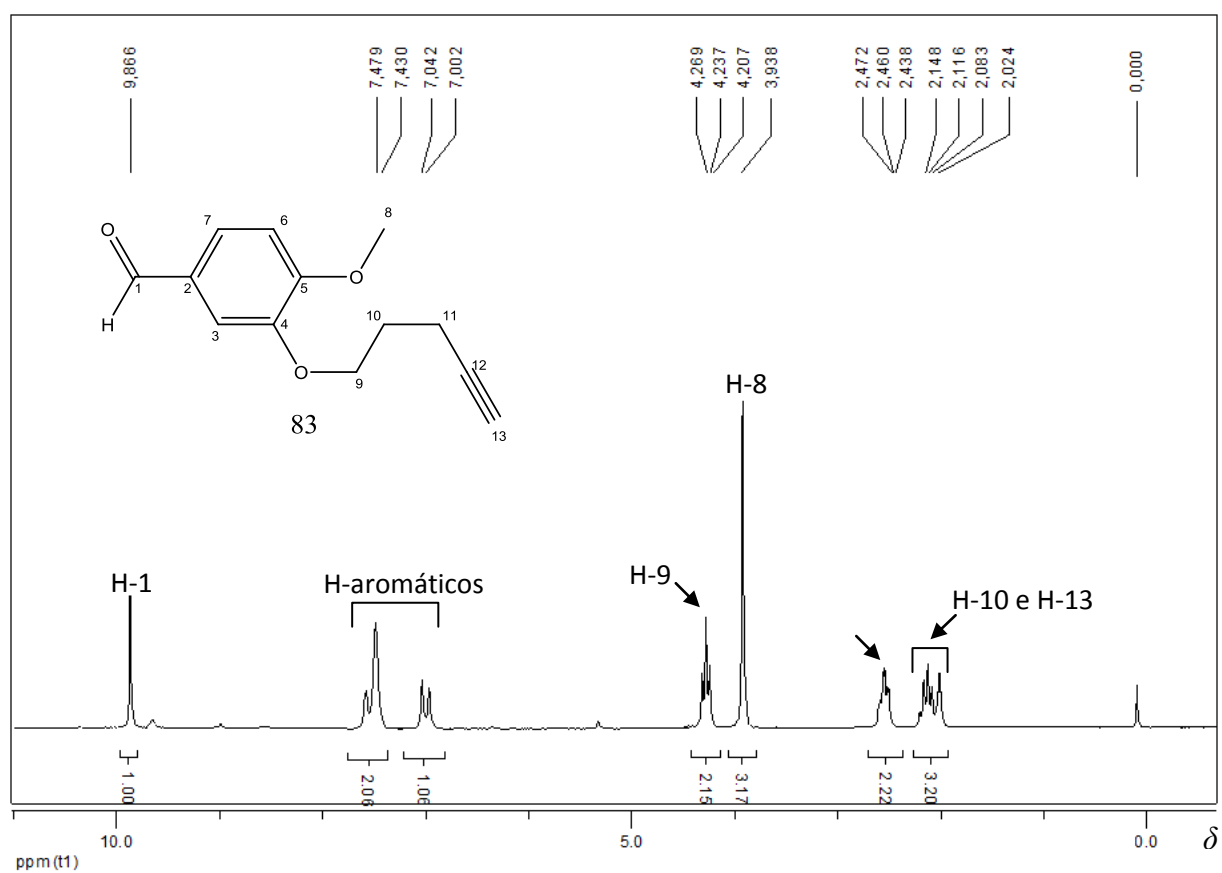


Figura 62: Espectro de RMN de ^1H do composto 83 (200 MHz, CDCl_3).

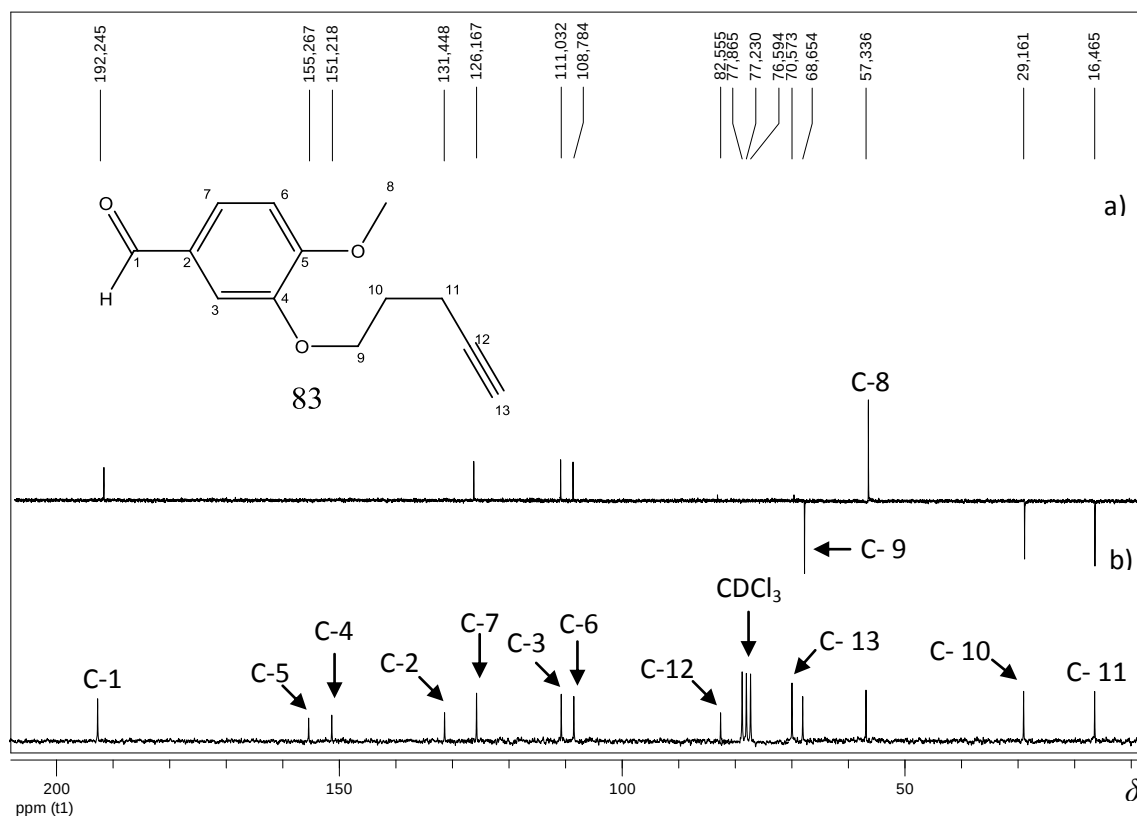
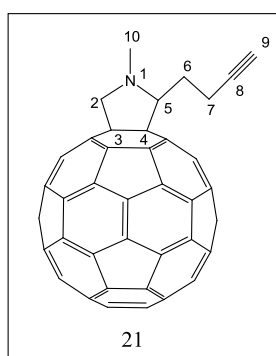


Figura 63: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 83 (50 MHz, CDCl_3).

4.24. Fuleropirrolidina (21)



O espectro de RMN de ^1H da fuleropirrolidina 21 (Figura 64, p. 116) foi interpretado por comparação com os dados do composto de partida 19 (Figura 58, p. 110) e com dados da literatura para derivados fuleropirrolidínicos (YILEI *et al.*, 1997). Assim, os dois átomos de hidrogênio diastereotópicos H-2 aparecem como dois dupletos em δ 4,81 ($J = 9,68$) e 4,22 ($J = 9,68$). A formação do anel pirrolidínico pode ser também comprovada pelo aparecimento do multipletto correspondente ao átomo de hidrogênio H-5 entre δ 4,07-4,16 e pelo simpleto

atribuído aos átomos de hidrogênio metílicos H-10 em δ 3,02. A cadeia lateral do núcleo pirrolidínico tem sinais característicos: multipeto entre δ 2,73-2,84 integrando para três átomos de hidrogênio, atribuído à H-6, H-6' e a um dos átomos de hidrogênio H-7 e multipeto entre δ 2,60-2,71 atribuído ao outro H-7. Finalmente, o sinal do átomo de hidrogênio acetilênico H-9 aparece como um simpleto em δ 2,04.

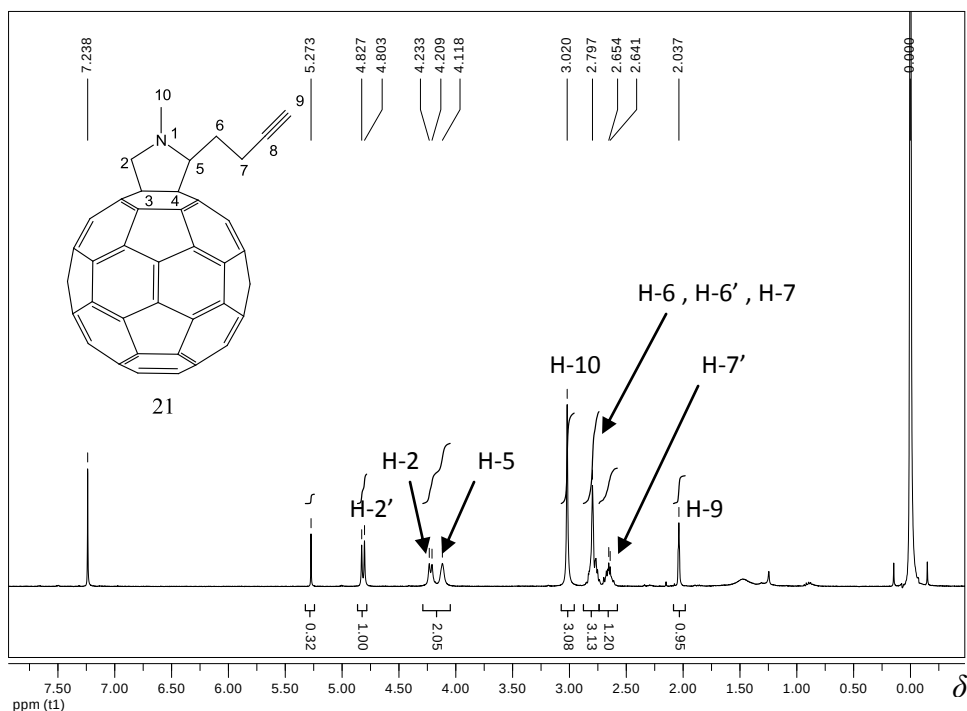


Figura 64: Espectro de RMN de ^1H do composto 21 (200 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C e o subespectro DEPT (Figuras 65 e 66, p. 117 e 118) da fuleropirrolidina 21 inédita foi interpretado através da comparação com dados obtidos da literatura para derivados fuleropirrolidínicos (YILEI *et al.*, 1997) e com o espectro de RMN de ^{13}C do material de partida 19 (Figura 58, p. 110). Os átomos de carbono metilênicos C-6 e C-7, apresentam deslocamentos químicos comparativamente menores por não apresentarem vizinhança demasiadamente eletronegativa. Dessa forma os sinais δ 16,6 e 30,0 foram atribuídos aos átomos de carbono C-7 e C-6, respectivamente. O sinal em δ 39,9 foi atribuído à C-10, baseado na desblindagem exercida pelo átomo de nitrogênio e pelo espectro DEPT. Os átomos de carbono envolvidos na ligação tripla são, dentro da subestrutura pirrolidínica, os mais desblindados e, por isso, os sinais em δ 83,5 e 69,8 foram associados aos átomos de carbono C-8 e C-9, respectivamente. Os sinais em δ 70,1, 76,5, foram atribuídos aos átomos de carbono C-2 e C-5 e os sinais em 77,3 e 75,8 aos átomos de carbono C-3 e C-4. Além

disso, entre δ 135,4 e 137,2 aparecem sinais correspondentes aos átomos de carbono sp^2 do fulereno. A literatura cita para este derivado um número de 58 sinais de átomos de carbono, entretanto, observa-se no espectro da figura 46 que muitos deles estão superpostos.

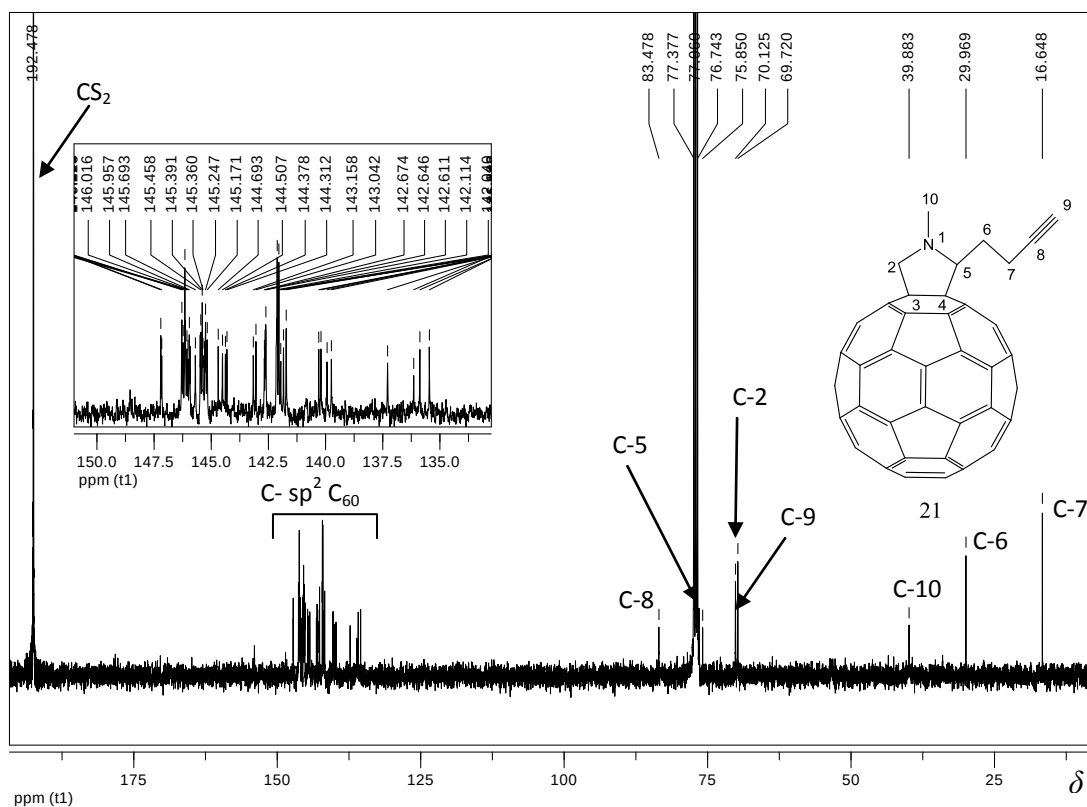


Figura 65: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 21 (50 MHz, CDCl_3).

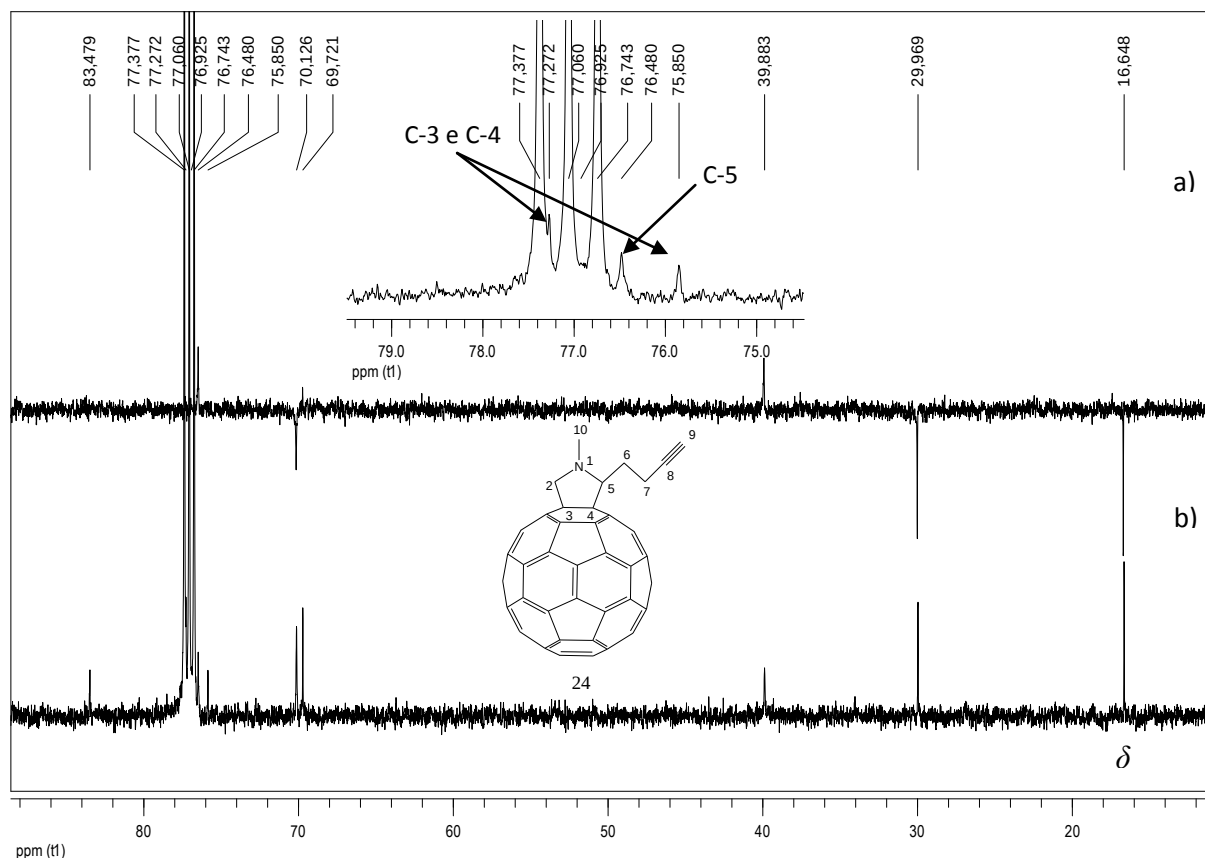
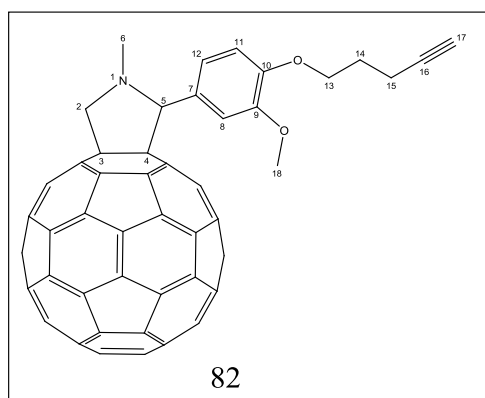


Figura 66: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 21 (50 MHz, CDCl_3).

4.25. Fuleropirrolidina (82)



O espectro de RMN de ^1H da fuleropirrolidina 82 (Figura 67, p. 119) foi interpretado por comparação com os dados do composto de partida 81 (Figura 60, p. 112) e com dados da literatura para derivados fuleropirrolidínicos (YILEI *et al.*, 1997). O que comprova a formação do núcleo pirrolidínico é o aparecimento de dois sinais característicos, correspondentes aos átomos de hidrogênio diastereotópicos H-2, que aparecem como dois

dupletos em δ 4,23 ($J = 9,25$ Hz) e 4,95 ($J = 9,25$ Hz). A formação do anel pirrolidínico pode ser também comprovada pelo aparecimento do simpleto correspondente ao átomo de hidrogênio H-5 em δ 4,84 e pelo simpleto atribuído aos átomos de hidrogênio metílicos H-6 em δ 2,79. Os sinais dos átomos de hidrogênio aromáticos aparecem entre δ 6,83-7,36. O tripleto em δ 2,79 foi atribuído ao átomo de hidrogênio H-13 e o duplo tripleto em δ 2,39 foi atribuído aos átomos de hidrogênio H-15. O multipletto entre δ 1,88-2,13 foi atribuídos aos átomos de hidrogênio H-14 e H-17.

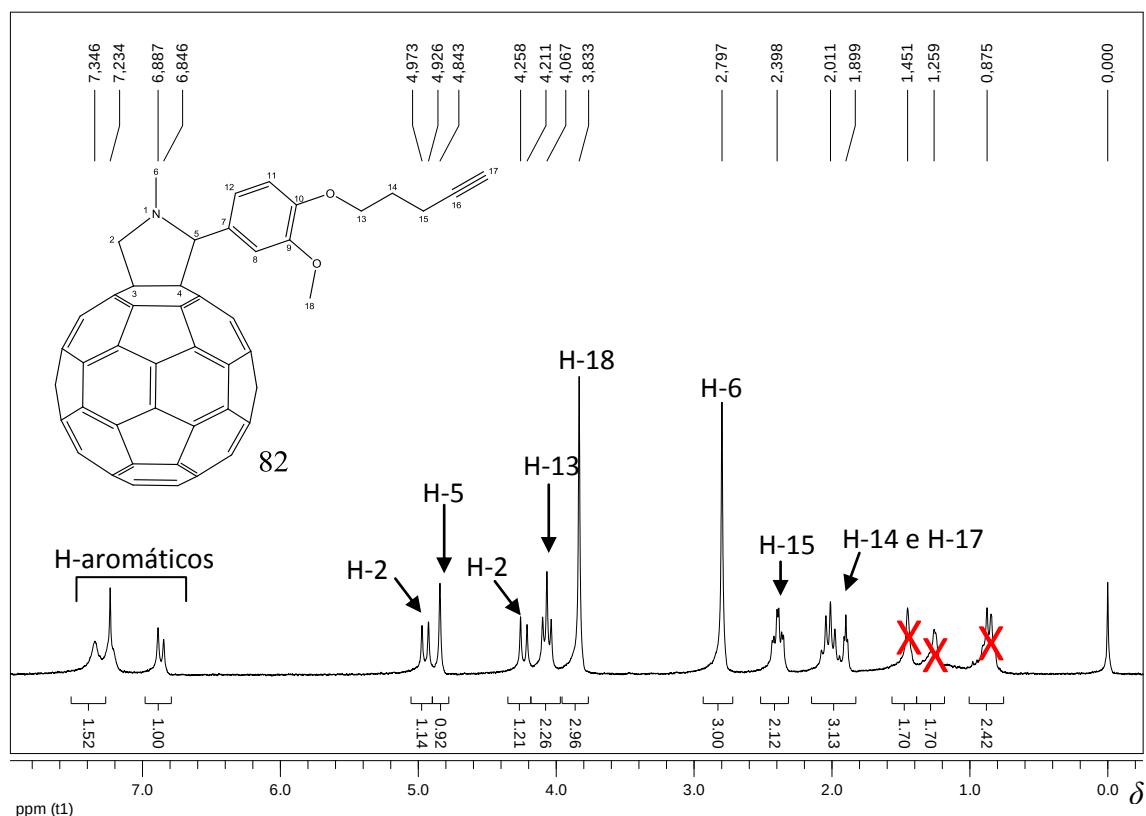


Figura 67: Espectro de RMN de ^1H do composto 82 (200 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 68) da fuleropirrolidina 82 foi interpretado através da comparação com dados obtidos da literatura para derivados fuleropirrolidínicos (YILEI *et al.*, 1997) e com o espectro de RMN de ^{13}C do material de partida 81 e da fuleropirrolidina 21 sintetizada anteriormente (Figura 64, p. 116). Os sinais dignos de nota são aquele em δ 40,0 referente ao átomos de carbono metílico do anel pirrolidínico, além dos sinais em δ 68,8 e 68,9 referentes aos átomos de carbono C-2 e C-5. Entre δ 142,0 e 149,8 aparecem sinais correspondentes aos átomos de carbono sp^2 do fulereno. O restante dos sinais pode ser vistos

na figura 68, com pouca alteração dos deslocamentos dos sinais quando referentes à subestrutura que não sofreu alteração em relação ao material de partida.

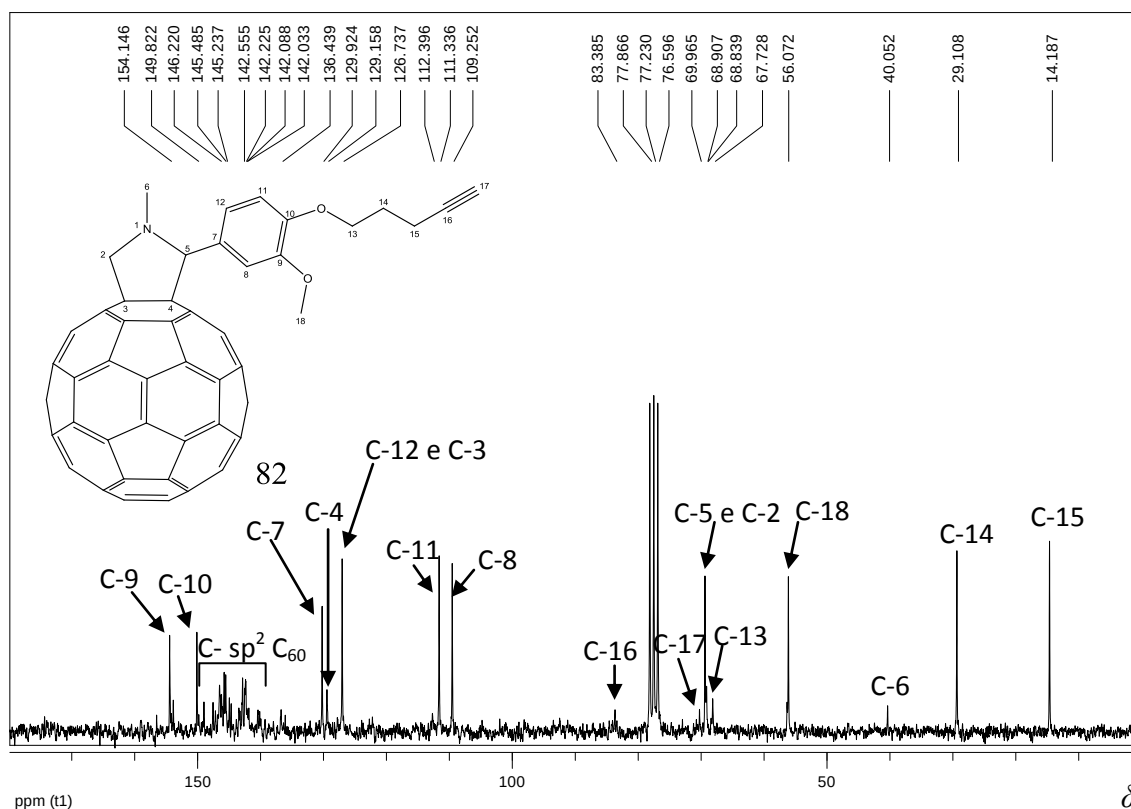
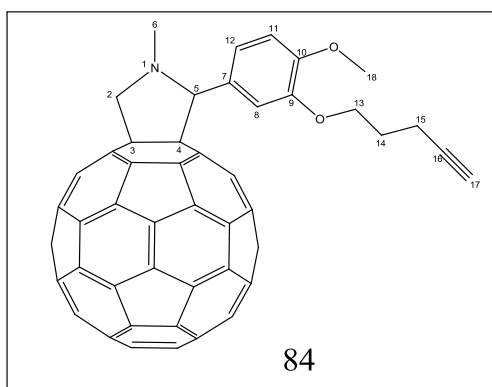


Figura 68: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 82 (50 MHz, CDCl_3).

4.26. Fuleropirrolidina (84)



O espectro de RMN de ^1H da fuleropirrolidina 84 (Figura 69, p. 121) não apresenta diferenças significativas em relação ao composto anterior por ser isômero de posição do mesmo. A atribuição dos seus sinais está disponível na figura 69.

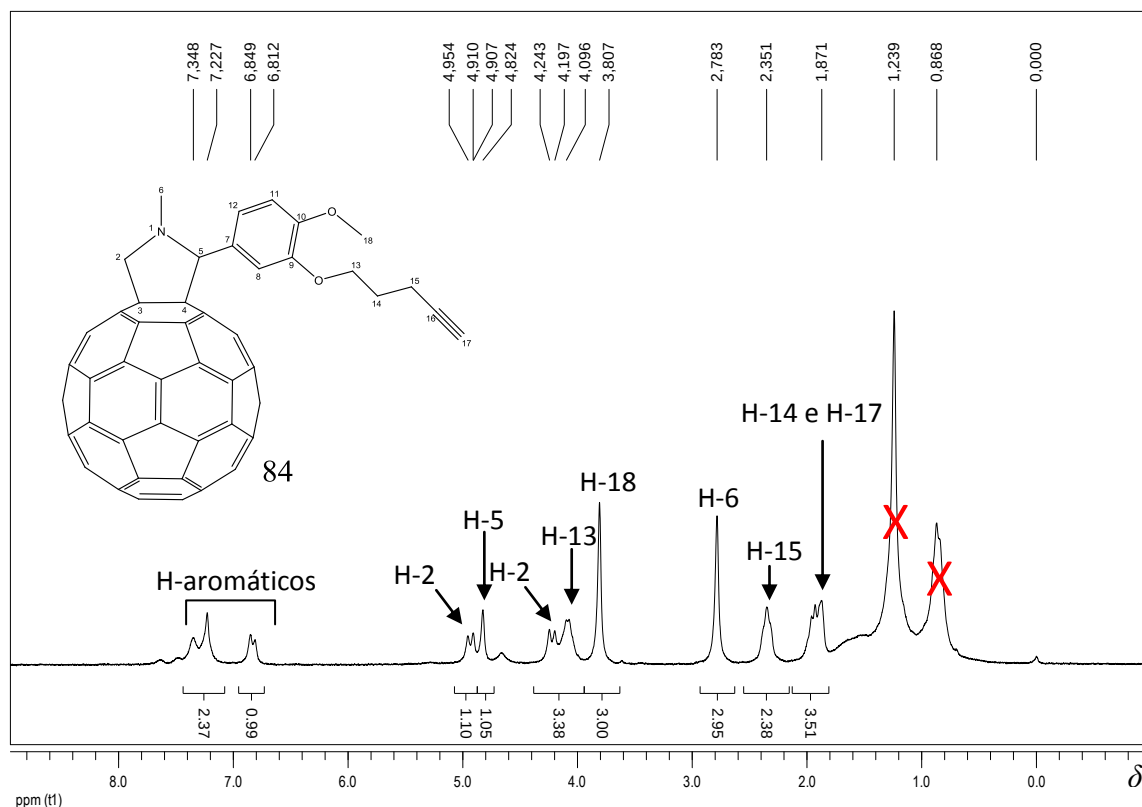
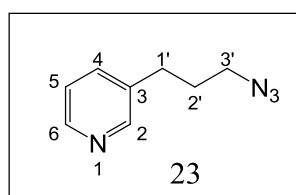


Figura 69: Espectro de RMN de ^1H do composto 84 (200 MHz, CDCl_3).

4.27. 3-(3-azidopropil)-piridina (23)



O composto 23 já havia sido sintetizado anteriormente, e seus dados de RMN de ^1H e de ^{13}C estão disponíveis na literatura (ASKEW *et al.*, 1997). Portanto, uma discussão espectral detalhada para o mesmo não será apresentada aqui. Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dessa substância, obtida no nosso trabalho, estão apresentados nas Figuras 70 e 71 (p. 122 e 123), respectivamente, com as devidas atribuições dos sinais.

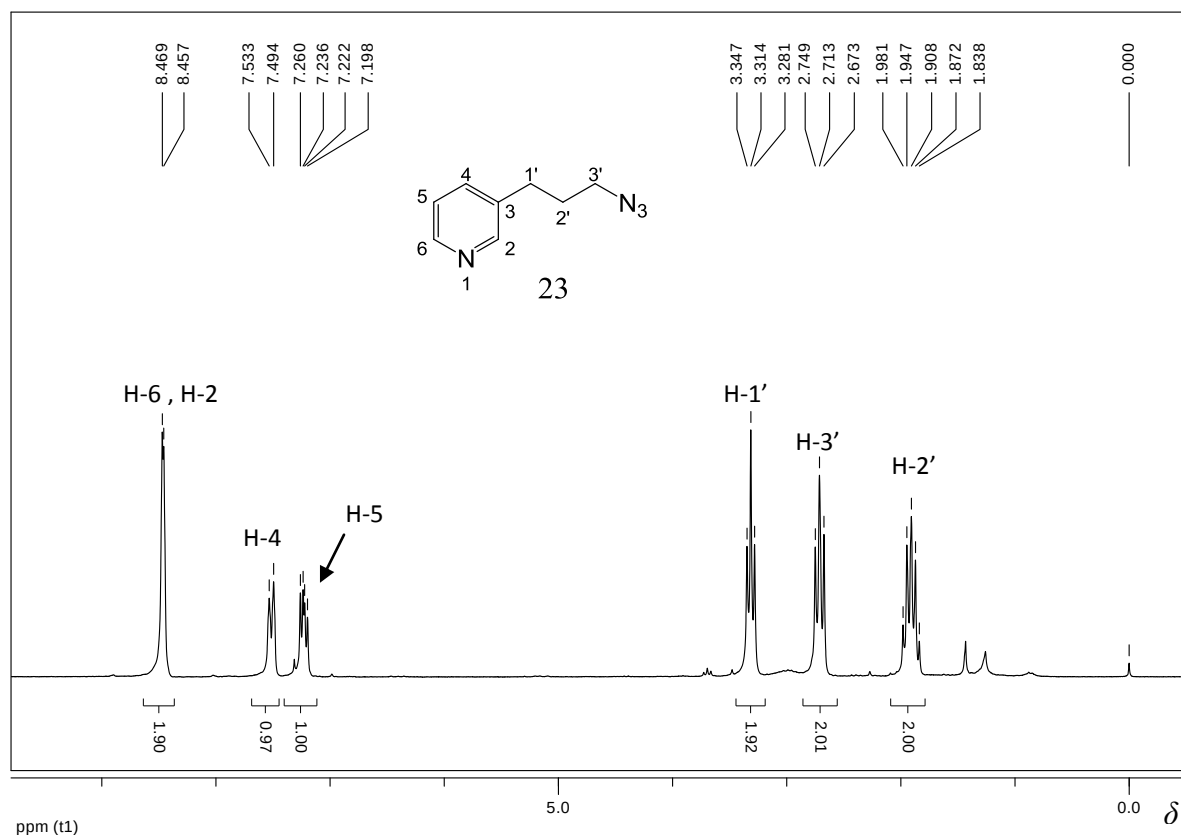


Figura 70: Espectro de RMN de ¹H do composto 23 (200 MHz, CDCl₃).

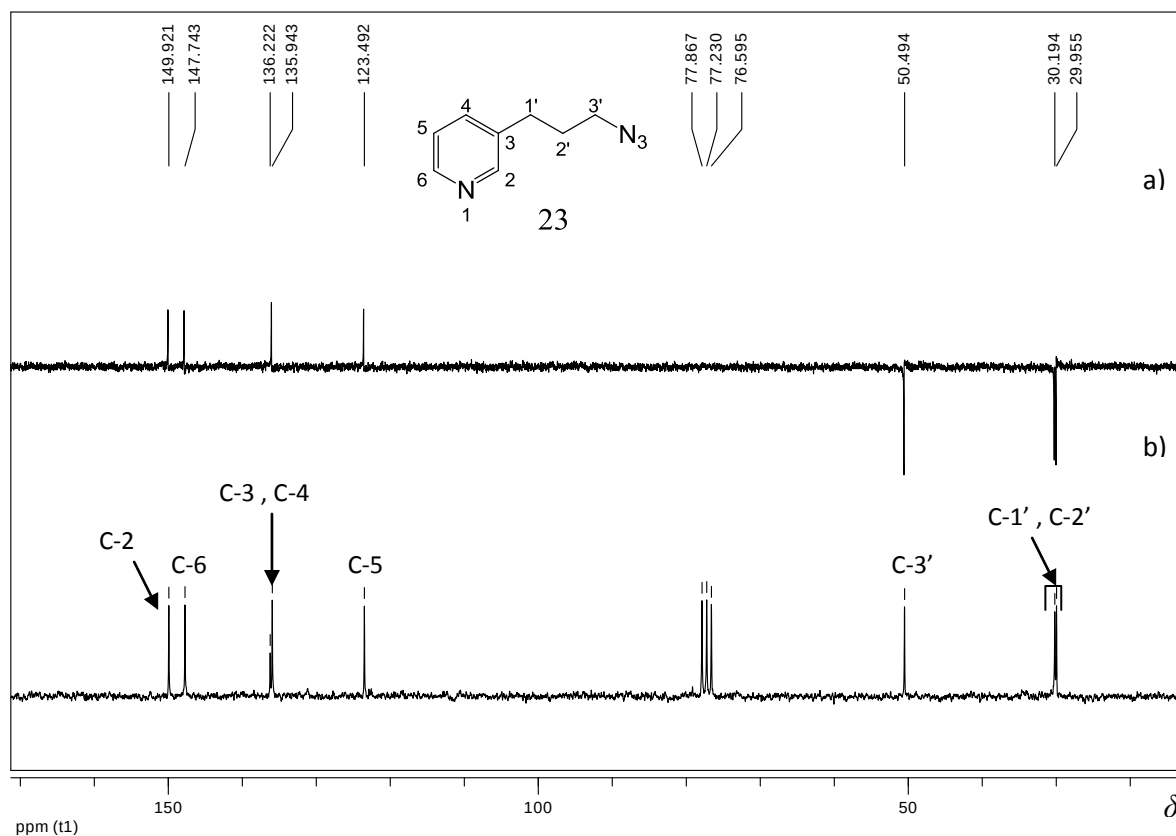
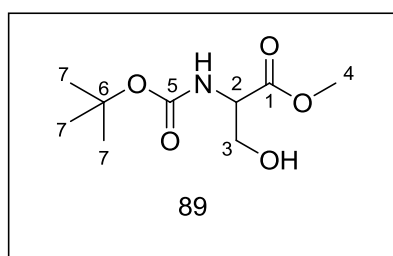


Figura 71: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 23 (50 MHz, CDCl_3).

4.28 *N*-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil] L-serina etil éster (89)



O composto 89 já havia sido sintetizado anteriormente no trabalho de Trost e colaboradores, e seus dados de RMN de ^1H e de ^{13}C estão disponíveis na literatura (TROST & RUDD, 2003). Portanto, uma discussão espectral detalhada para o mesmo não será apresentada aqui. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dessa substância, obtida no nosso trabalho, estão apresentados nas Figuras 72 e 73, respectivamente (p. 124).

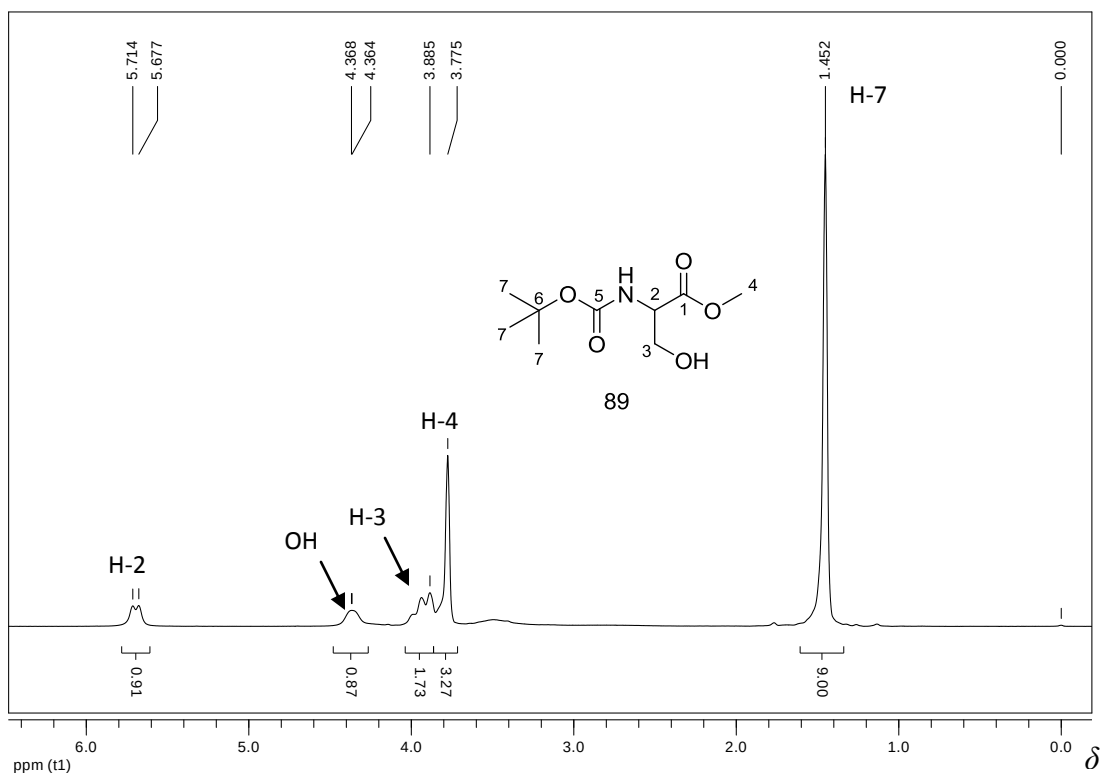


Figura 72: Espectro de RMN de ¹H do composto 89 (200 MHz, CDCl₃).

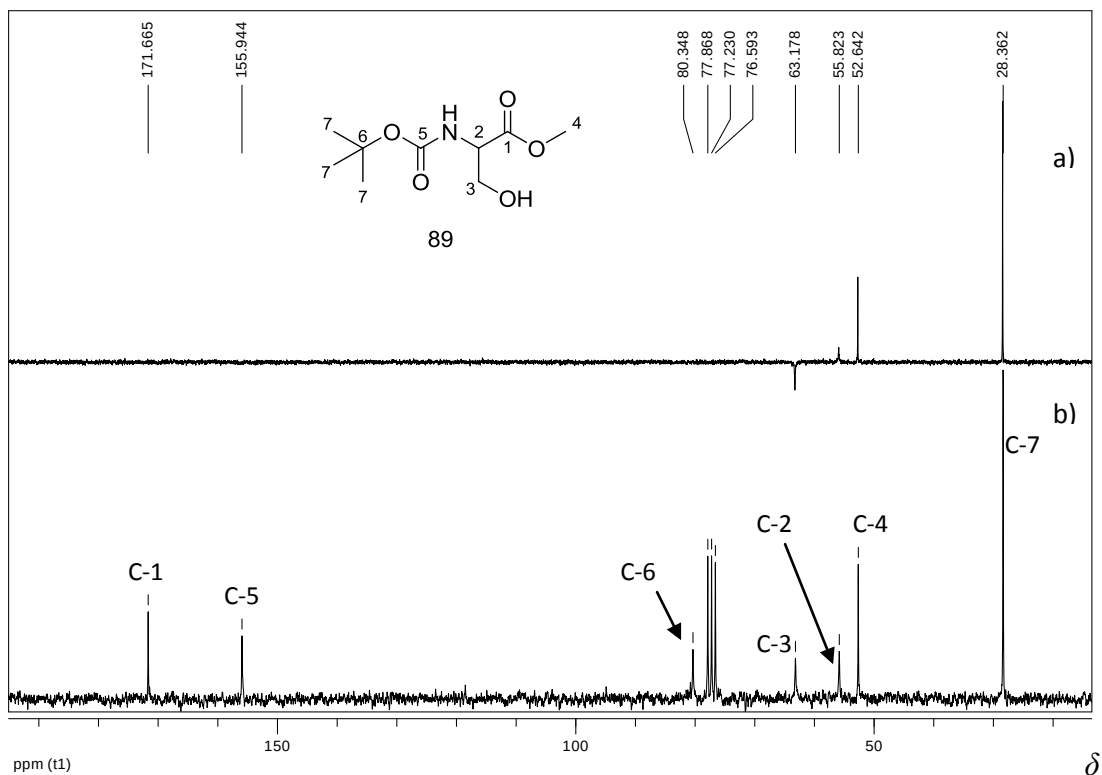
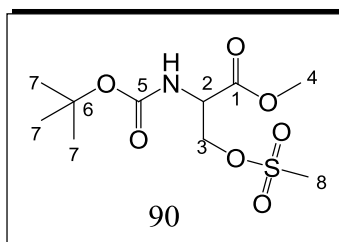


Figura 73: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ¹³C do composto 89 (50 MHz, CDCl₃).

4.29 *N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil] L-serina etil éster metanossulfonato (90)



A diferença no espectro de RMN de ^1H (Figura 74) da molécula 90, em relação à molécula precursora 89 (Figura 72, p. 124), foi a presença de um simpleto em δ 2,96, relativo aos átomos de hidrogênio H-8, o que confirma a reação de mesilação, e a diminuição do valor do deslocamento químico do átomo de hidrogênio H-2.

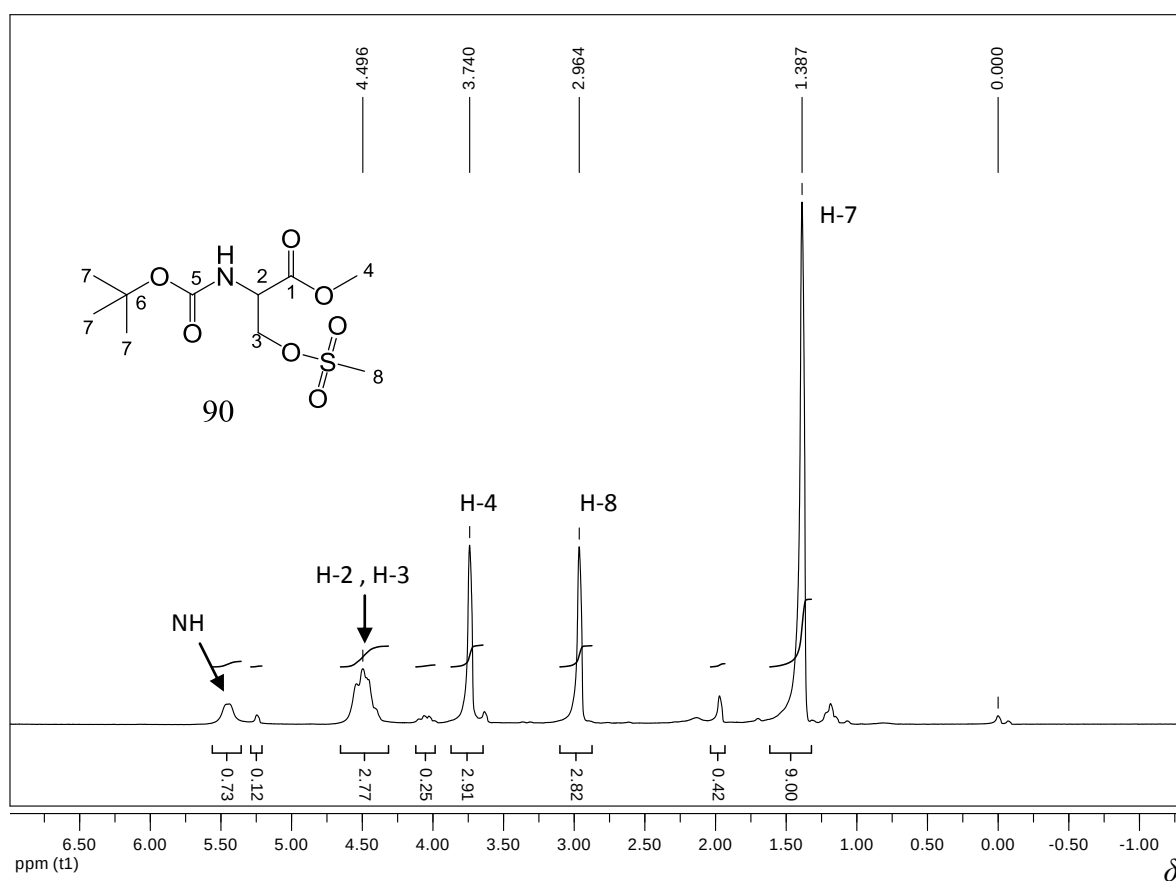


Figura 74: Espectro de RMN de ^1H do composto 90 (200 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 75) da molécula 90 apresenta como diferença, em relação à molécula precursora, o sinal em δ 37,31 que foi atribuído ao átomo de carbono C-8.

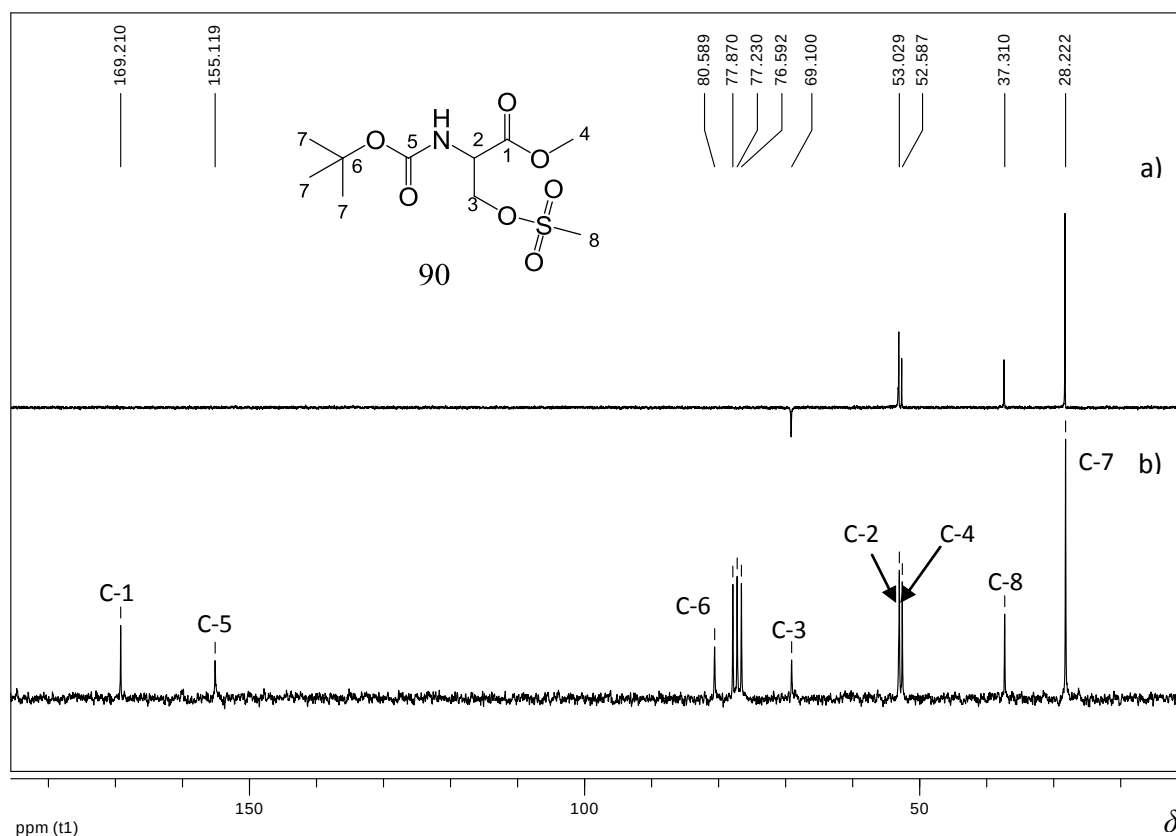
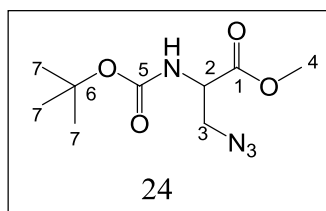


Figura 75: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C e do composto 90 (50 MHz, CDCl_3).

4.30 Éster metílico da 3-Azido-N-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil] L-serina (24)



No espectro de RMN de ^1H (Figura 76, p. 127) da molécula 24 a principal diferença apresentada, em relação ao composto 90 (Figura 74, p. 125), foi a ausência do simpleto correspondente aos átomos de hidrogênio H-8 do grupo sulfônico em δ 2,96. Além disso,

houve a diminuição do valor do deslocamento químico do sinal do átomo de hidrogênio H-3, que apareceu em δ 2,62. Os sinais em δ 6,15 e 5,72 são provenientes do produto de eliminação que existe como impureza.

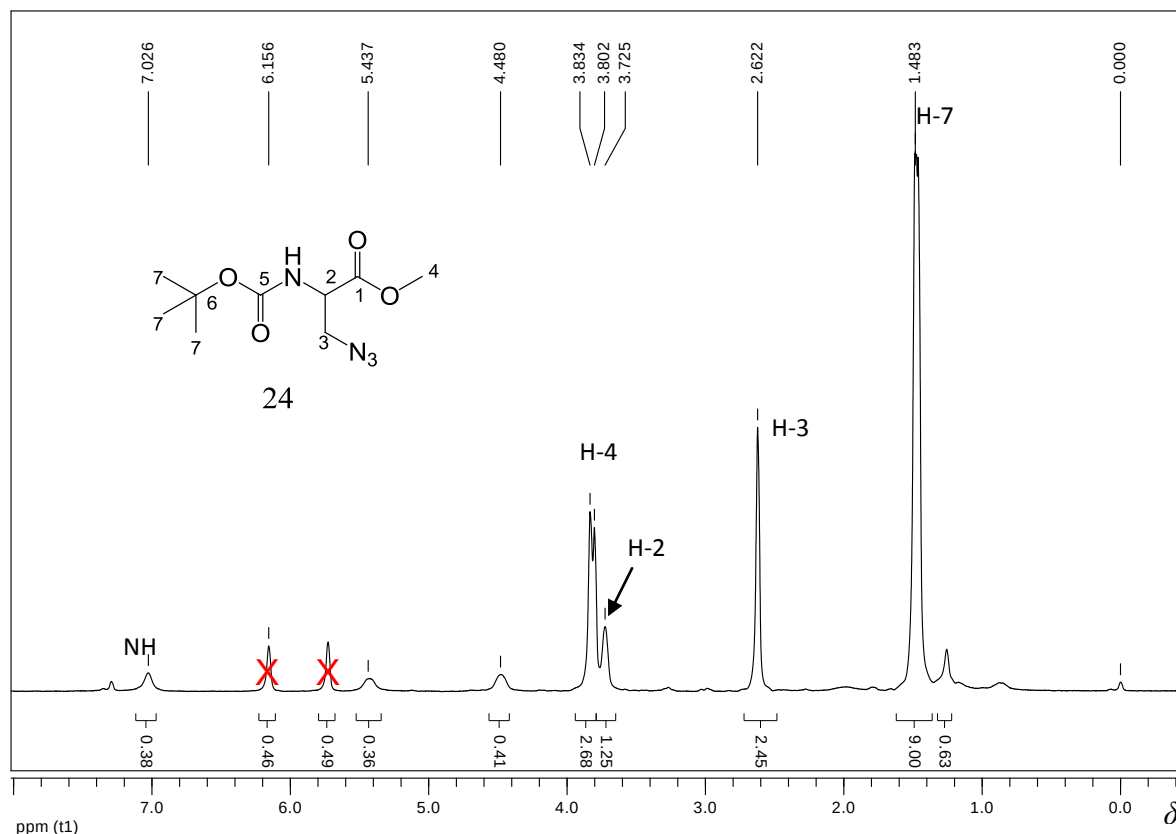


Figura 76: Espectro de RMN de ^1H do composto 24 (200 MHz, CDCl_3).

Em relação ao espectro de ^{13}C (Figura 77, p. 128) da molécula 24 a principal diferença apresentada em relação ao composto 90 (Figura 75, p. 126), foi a ausência do sinal em δ 37,3 referente ao átomo de carbono C-8. Além disso, o sinal do átomo de carbono C-2 foi deslocado para mais próximo do TMS, em δ 40,8, devido à blindagem induzida pelo grupamento azida.

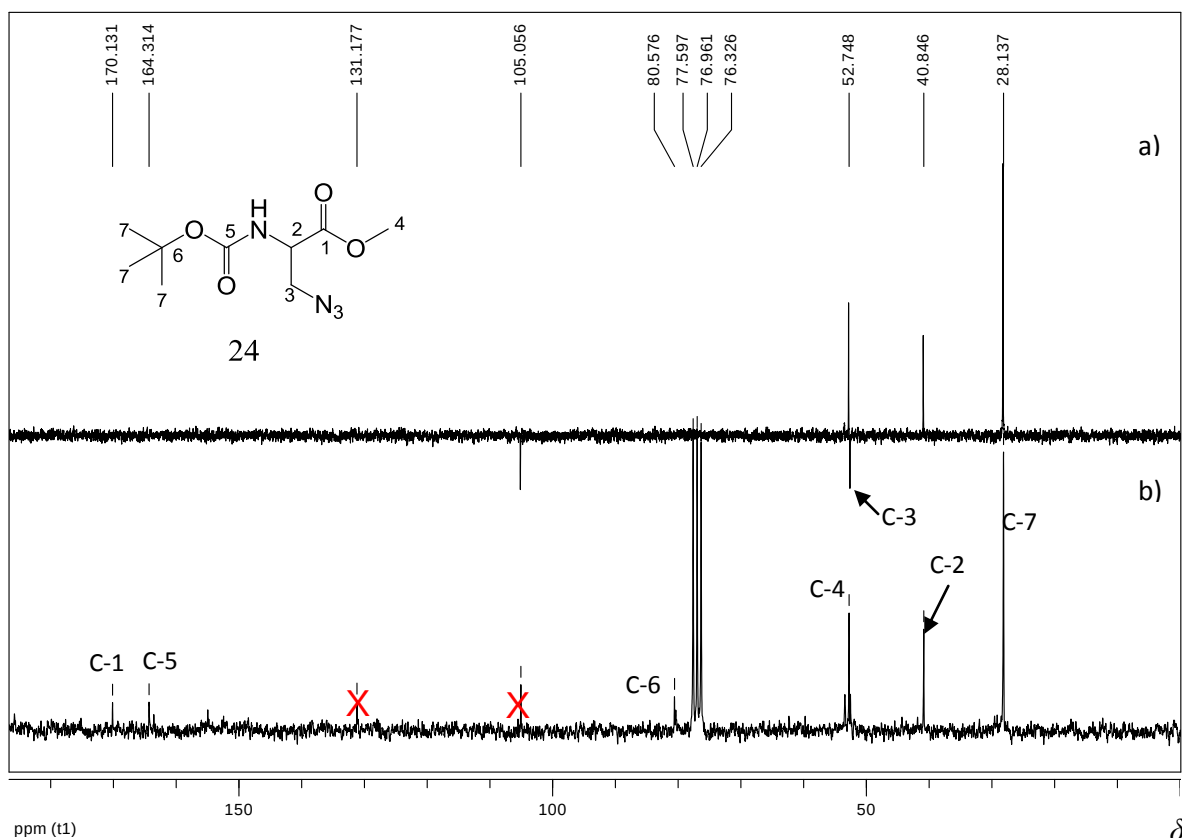
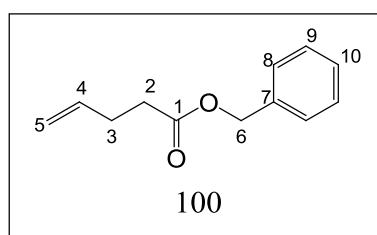


Figura 77: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 24 (50 MHz, CDCl_3).

4.31. 4-pentenoato de benzila (100)



O composto 100 já havia sido sintetizado anteriormente no trabalho de LU e colaboradores (2009), e seus dados de RMN de ^1H e de ^{13}C estão disponíveis na literatura (LU & LONG, 2010). Portanto, uma discussão espectral detalhada para o mesmo não será apresentada aqui. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dessa substância, obtidas no nosso trabalho, estão apresentados nas Figuras 78 e 79 (p. 129), com as devidas atribuições dos sinais, pois os mesmos foram úteis na interpretação dos espectros obtidos para os derivados obtidos neste trabalho.

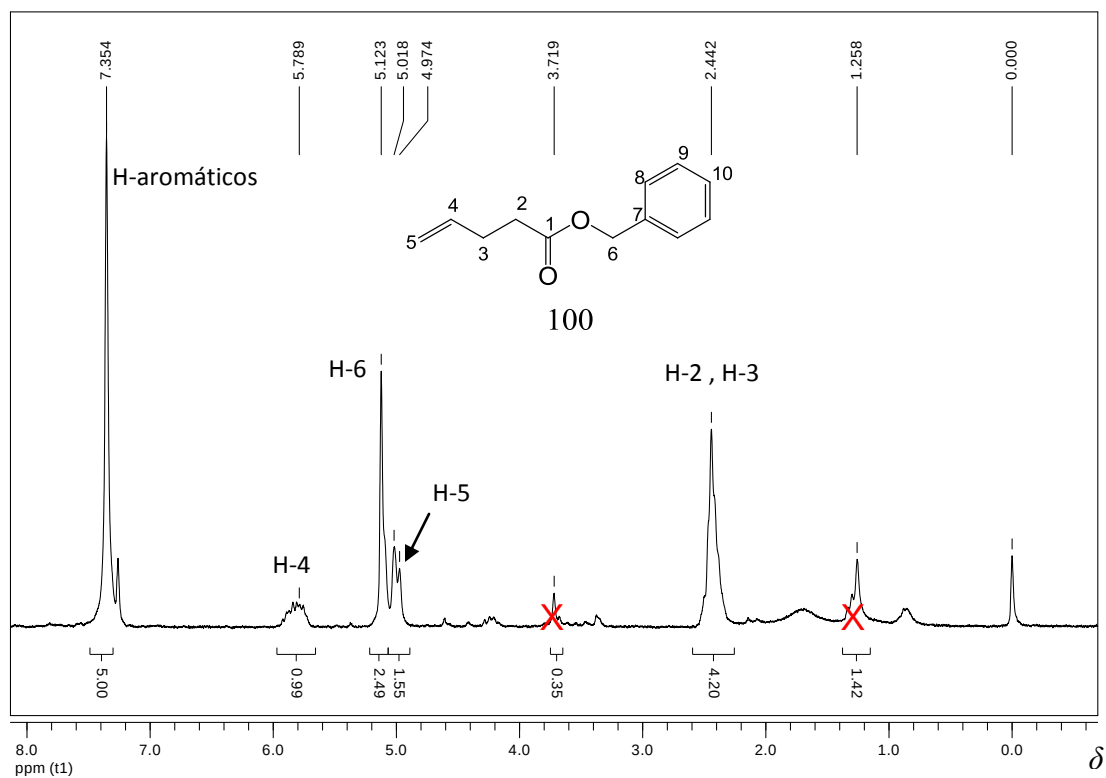


Figura 78: Espectro de RMN de ¹H do composto 100 (200 MHz, CDCl₃)

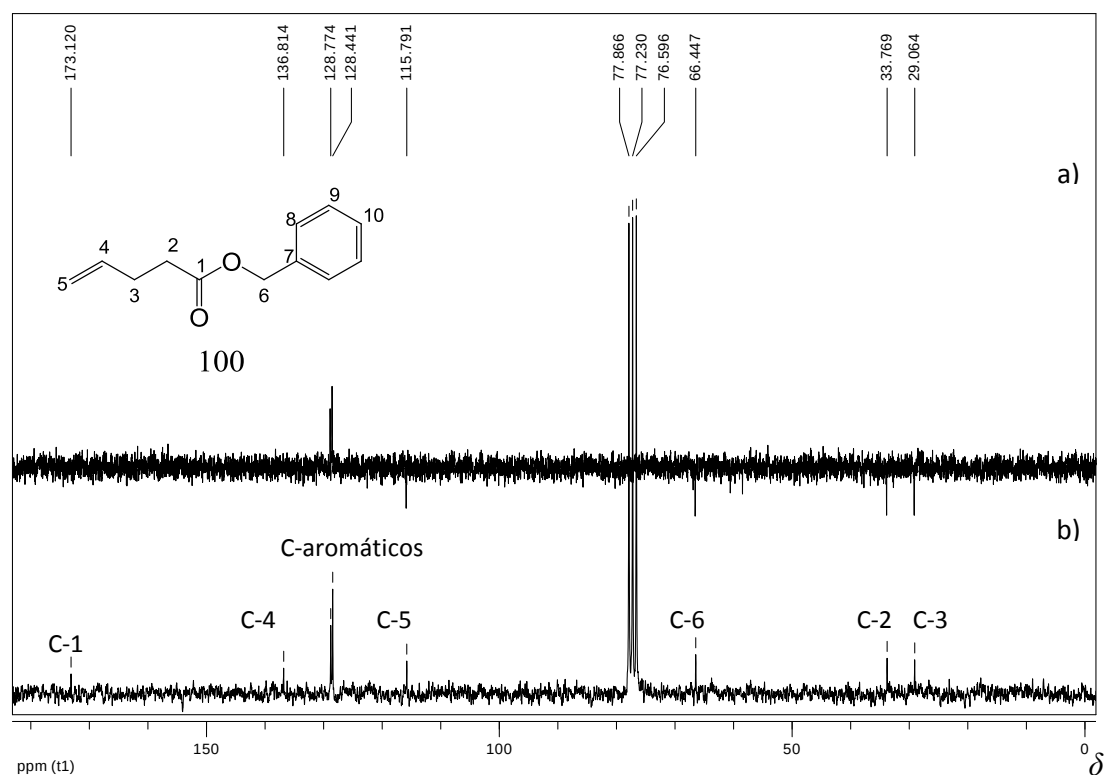
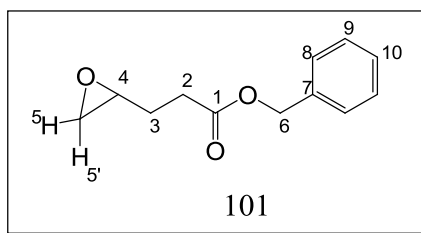


Figura 79: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ¹³C do composto 100 (50 MHz, CDCl₃).

4.32. 4,5-oxiranopropanoato de benzila (101)



O composto 101 já foi relatado na literatura e, portanto, seus dados de RMN de ^1H e de ^{13}C são apresentados nas Figuras 80 e 81, respectivamente, não sendo necessário uma discussão detalhada. (FALCK, 2000).

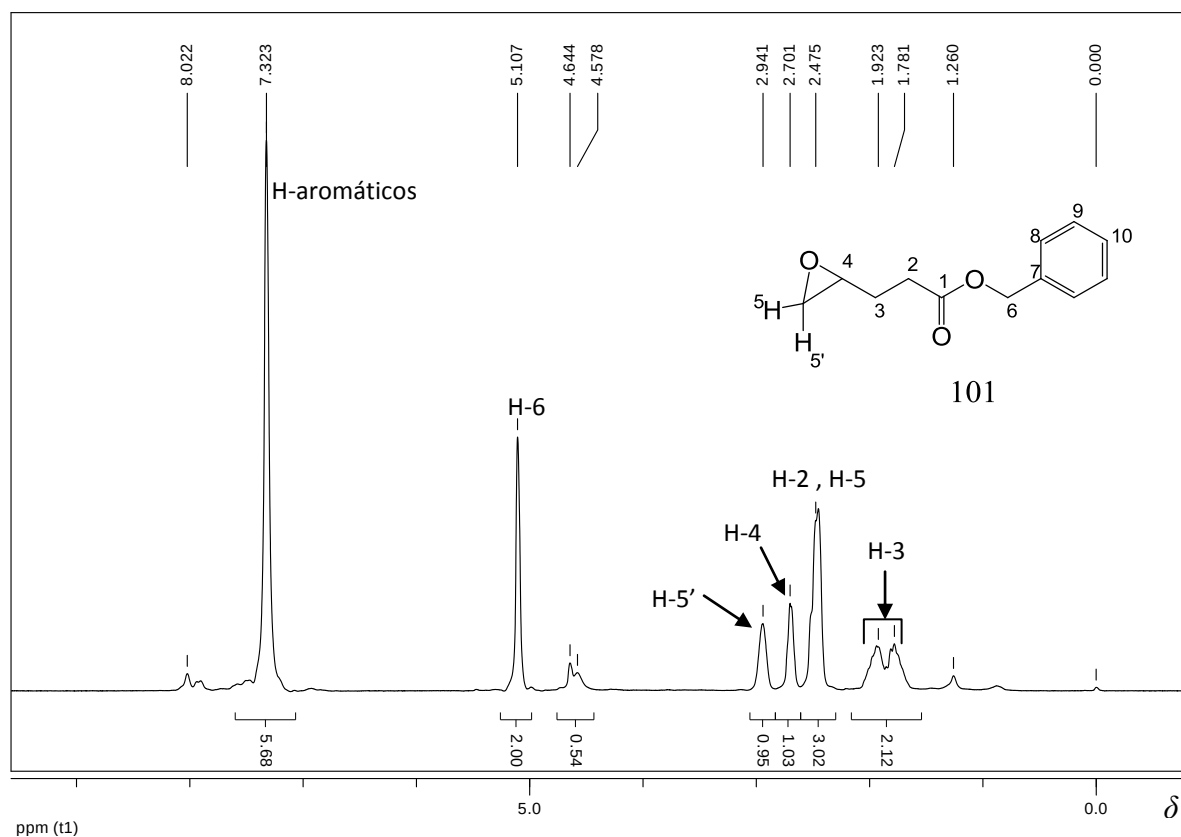


Figura 80: Espectro de RMN de ^1H do composto 76 (200 MHz, CDCl_3).

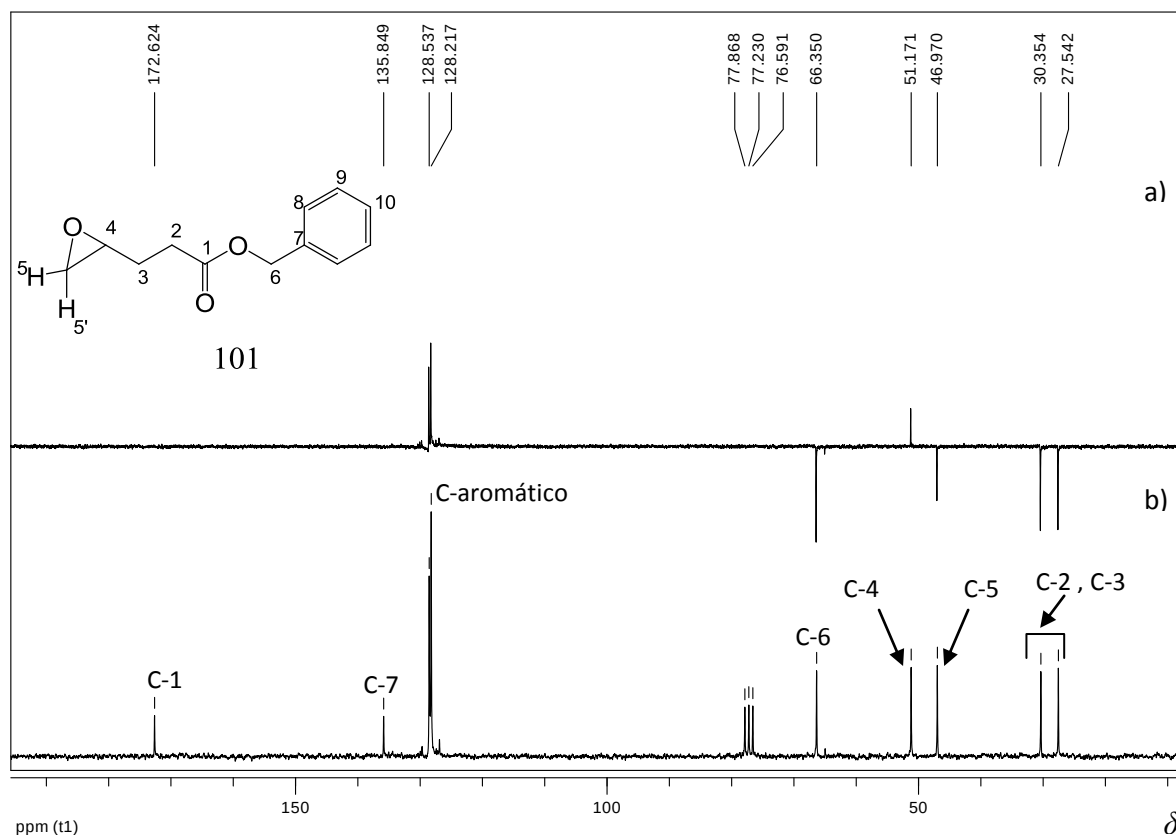
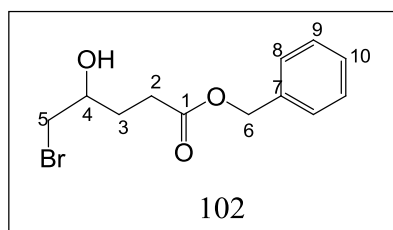


Figura 81: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 76 (50 MHz, CDCl_3).

4.33. 5-bromo-4-hidróxi-pentanoato de benzila (102)



Em relação à molécula precursora 101 (Figura 80, p. 130), as diferenças do espectro de RMN de ^1H (Figura 82, p. 132) da molécula 102 são: aparecimento de um sinal largo em δ 4,02 referente ao átomo de hidrogênio da hidroxila, o que comprova a abertura do epóxido; aumento do valor de deslocamento químico do átomo de hidrogênio H-4 (δ 3,39) devido ao maior efeito de desblindagem da hidroxila e de um dos átomos de hidrogênio H-5 (δ 4,02) pela desblindagem do átomo de bromo.

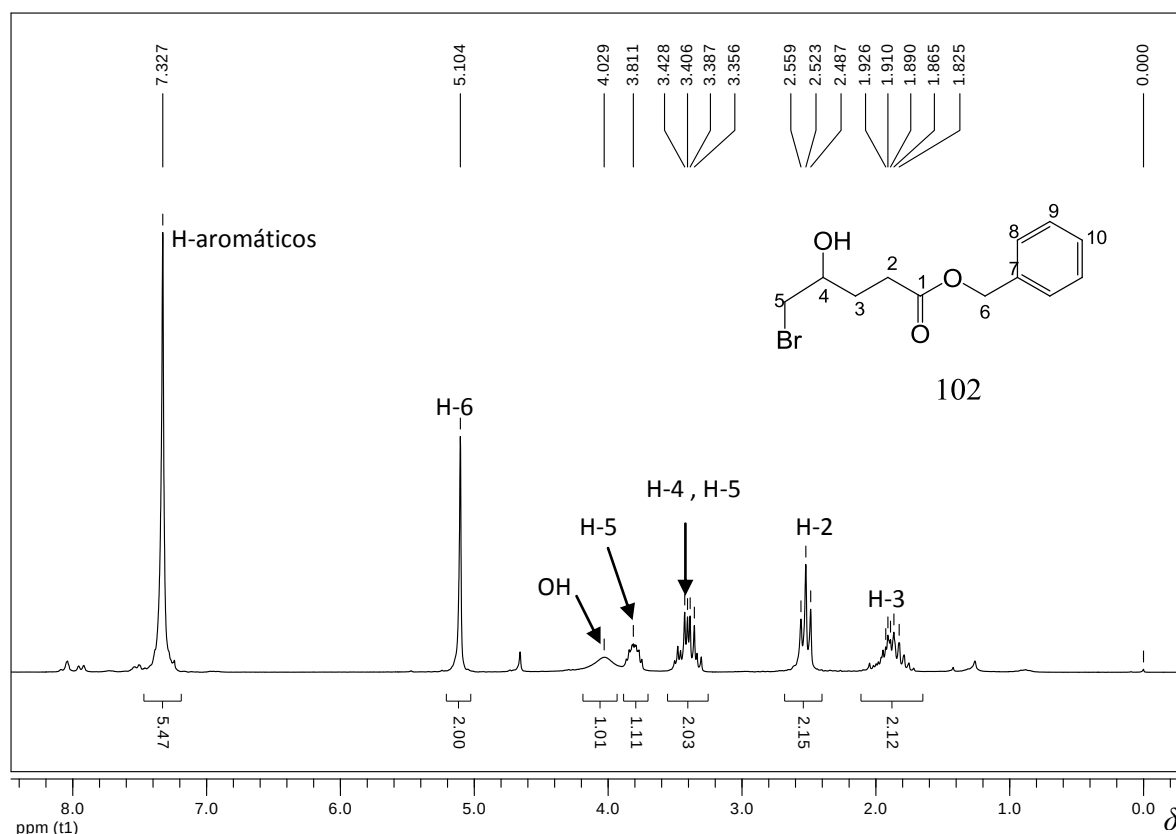


Figura 82: Espectro de RMN de ^1H do composto 102 (200 MHz, CDCl_3).

As diferenças mais marcantes do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 83, p. 133) da molécula 102, em relação à sua molécula precursora (Figura 81, p. 131), foram as mudanças no deslocamento químico dos átomos de carbonos C-4 e C-5. O sinal do átomo de carbono C-4, agora ligado diretamente à uma hidroxila possui um valor maior de deslocamento químico (δ 70,2). Já o átomo de carbono C-5, anteriormente na região correspondente a átomo de carbono oxigenado (δ 46,97), teve o seu deslocamento químico diminuído (δ 39,31) devido à influência do átomo de bromo (efeito do átomo pesado). Caso o ataque pelo íon brometo se desse no átomo de carbono C-4, a abertura do epóxido resultaria numa molécula com o grupo hidroxila no átomo de carbono C-5 e este teria um aumento de deslocamento químico, o que prova a regioselectividade desta reação.

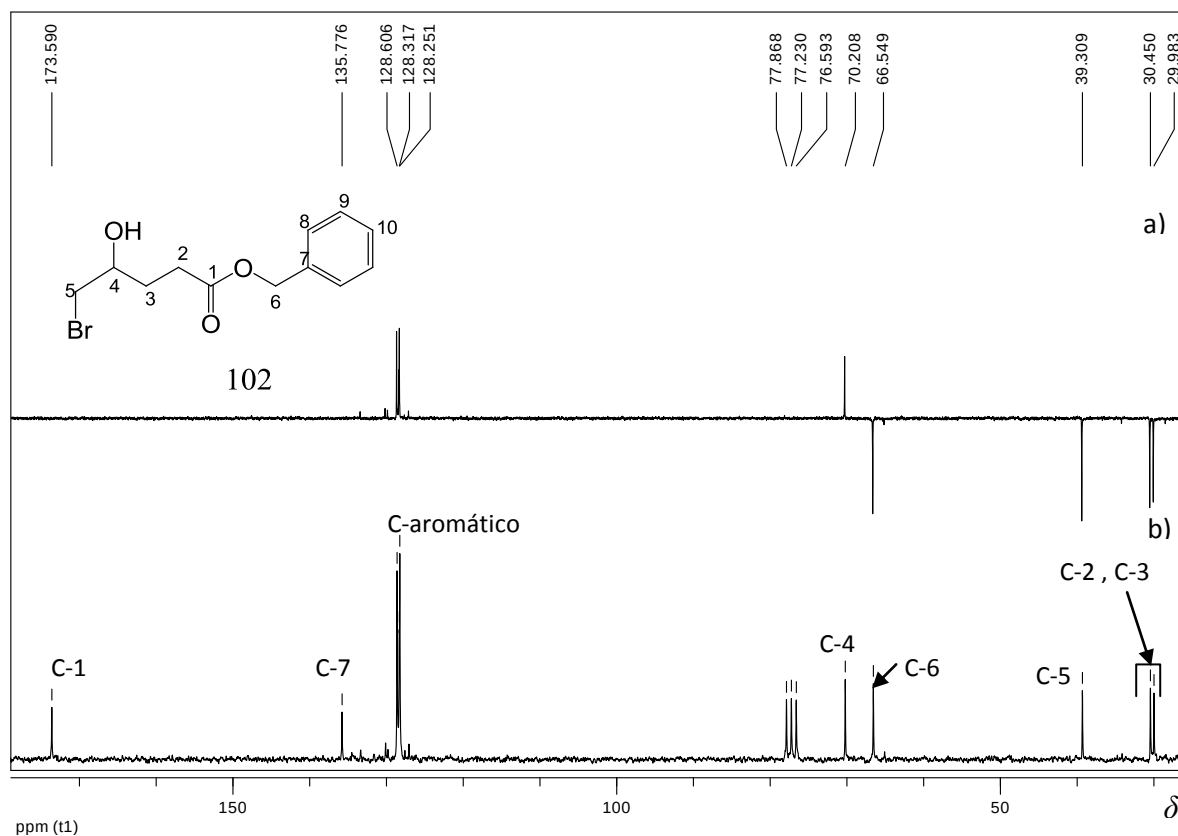
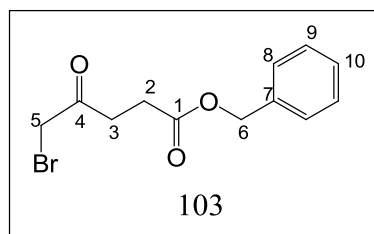


Figura 83: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 102 (50 MHz, CDCl_3).

4.34. 5-bromo-4-oxo-pentanoato de benzila (103)



O espectro de RMN de ^1H de 103 (Figura 84, p. 134) foi interpretado por comparação com os dados da molécula precursora 102 (Figura 82, p. 132) e pela análise comparativa das blindagens eletrônicas dos carbonos. A molécula 103 apresentou dois tripletos em δ 2,69 e 2,87 que foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H-2 e H-3, respectivamente. A atribuição

se respalda no fato de que o átomo de carbono carbonílico C-1 exerce uma menor atração eletrônica sobre os átomos adjacentes que o correspondente C-4, explicada pela deslocalização eletrônica presente no éster. Dessa forma C-1 exerce uma menor desblindagem sobre o CH₂ a ele adjacente comparado ao C-3. Assim, o sinal de H-2 apresenta menor deslocamento químico que H-3. Os demais sinais são similares ao do precursor e podem ser visualizados na Figura 62.

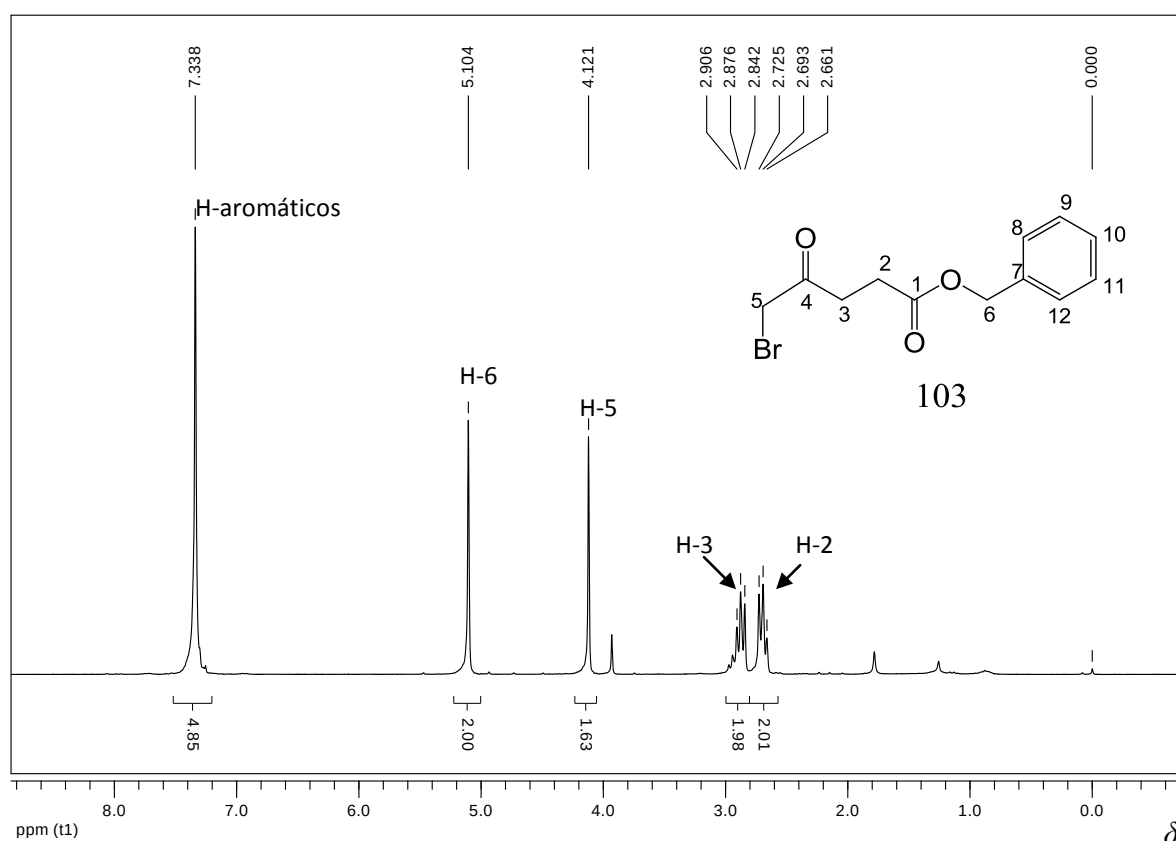


Figura 84: Espectro de RMN de ¹H do composto 103 (200 MHz, CDCl₃).

O espectro de RMN de ¹³C de 103 (Figura 85, p. 135), foi interpretado comparativamente aos dados da estrutura anterior (Figura 83, p. 133) e com auxílio do subespectro DEPT 135. A diferença marcante entre os compostos 102 e 103 é o desaparecimento do sinal do átomo de carbono C-4 e o aparecimento do sinal em δ 201,1

relativo ao átomo de carbono carbonílico C-4, devido à oxidação. Os demais sinais mostram-se relativamente semelhantes e são mostrados na Figura 85.

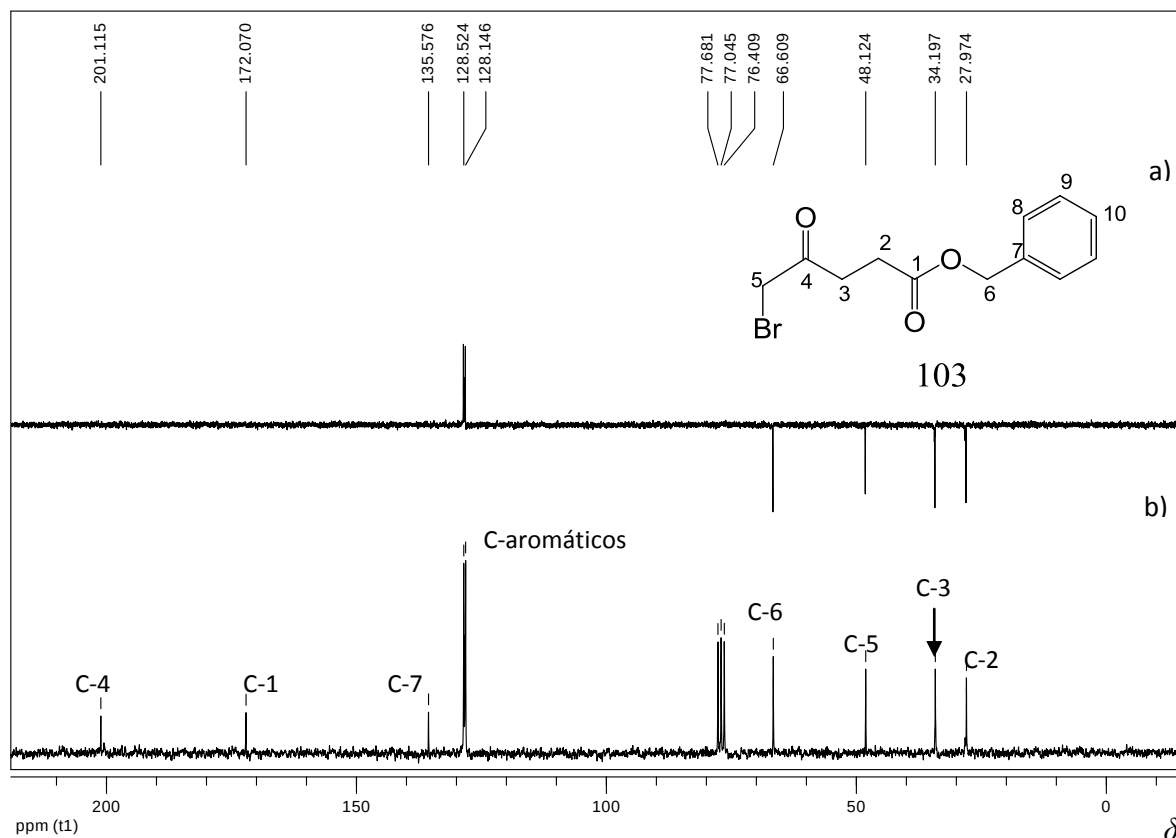
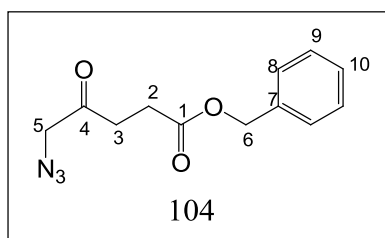


Figura 85: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 103 (50 MHz, CDCl_3).

4.35. 5-azido-4-oxo-pentanoato de benzila (104)



O espectro de RMN de ^1H (Figura 86, p. 136) da molécula 104 apresentou um simpleto em δ 3,99 revelando pequena diminuição no deslocamento químico do sinal relativo

aos átomos de hidrogênio H-5 quando comparados àqueles do material de partida (Figura 84, p. 134). Os sinais dos átomos de hidrogênio H-2 e H-3 apresentaram-se na mesma região do espectro, resultando numa integração para quatro átomos de hidrogênio. Os demais sinais, sem alteração digna de nota, são mostrados na Figura 86.

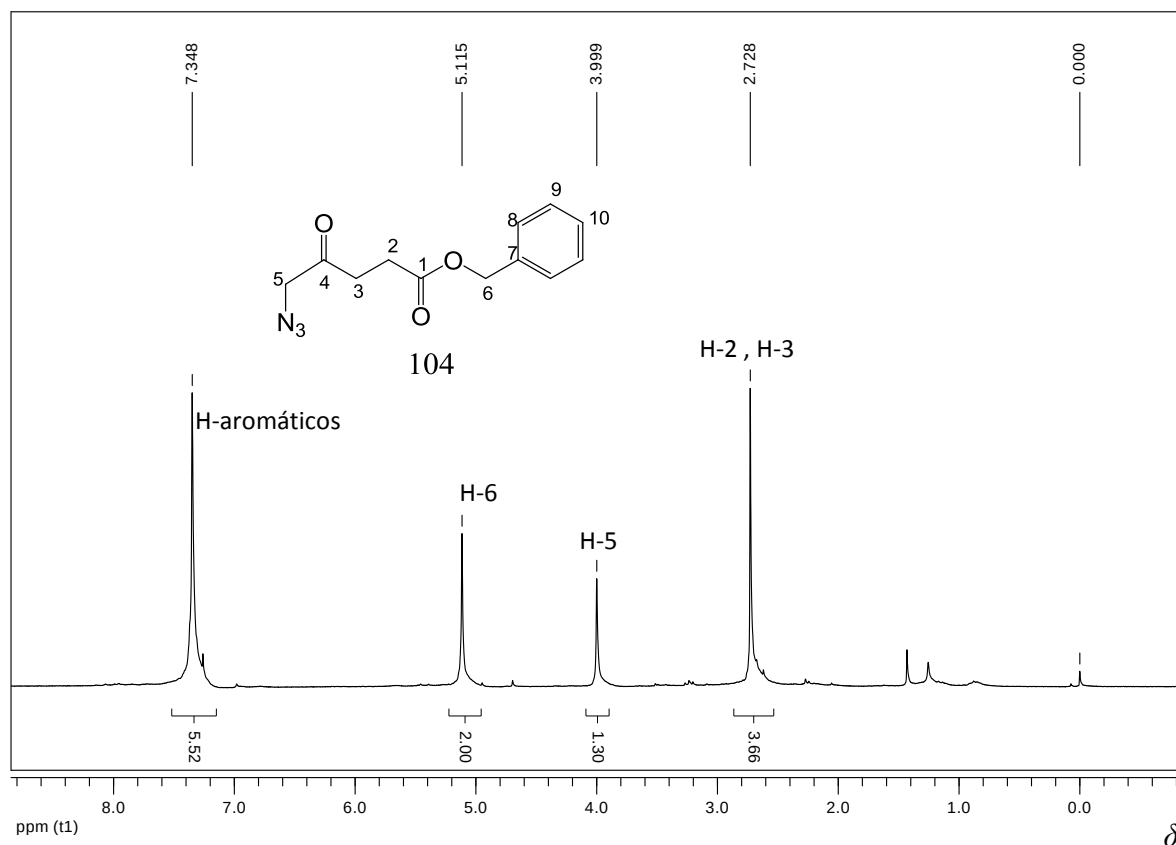


Figura 86: Espectro de RMN de ^1H do composto 104 (200 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 87, p. 137), do composto 104 foi interpretado por comparação com os dados do material de partida (Figura 87, p. 137). Não houve grande diferença dos sinais de RMN de ^{13}C quando comparado os dados de ambos os compostos. A maior diferença foi o maior deslocamento químico apresentado pelo sinal do átomo de carbono C-5 (δ 57,70) resultado da influência do grupo azida. Os demais sinais são apresentados na Figura 87.

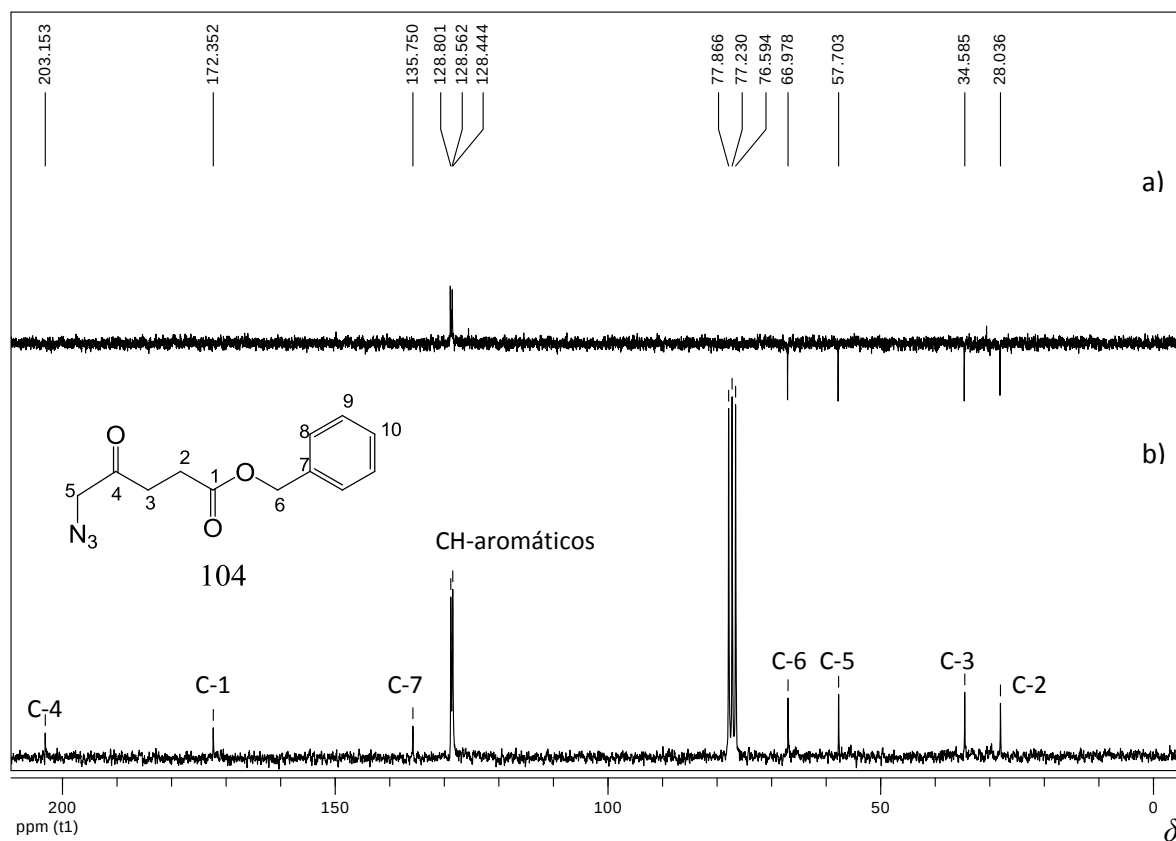


Figura 87: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 104 (50 MHz, CDCl_3).

O espectro no infravermelho do composto 104 revelou uma banda em 2.101 cm^{-1} e em 1.725 cm^{-1} confirmando a presença dos grupos azida e carbonila, respectivamente.

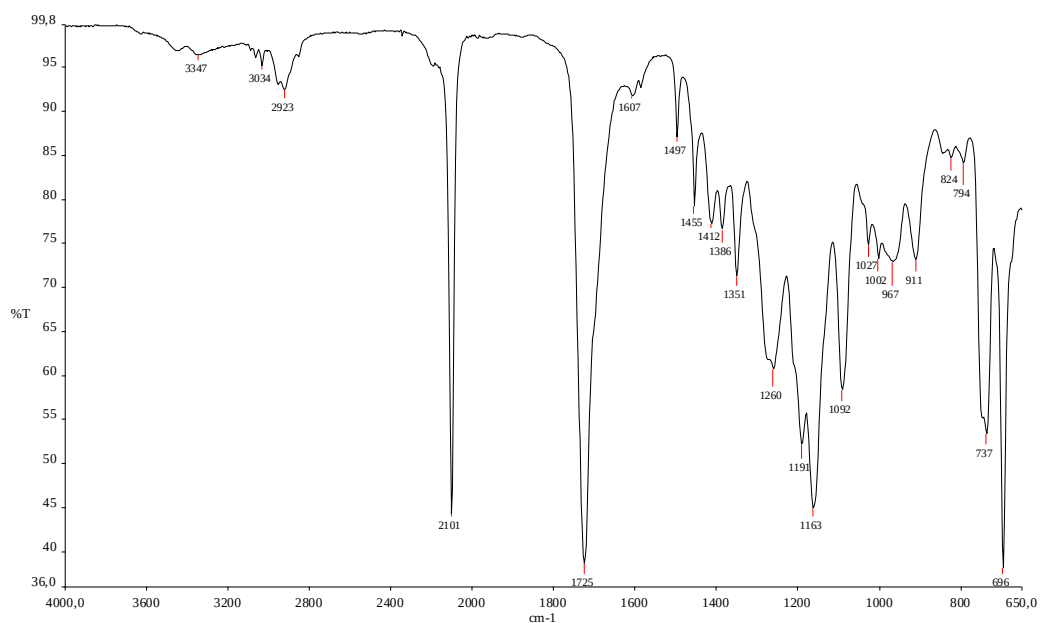
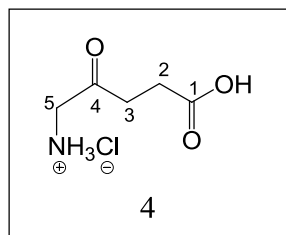


Figura 88: Espectro no infravermelho do composto 104.

4.36. Cloridato do ácido 5-aminolevulínico (4)



O composto 4 é conhecido e seus espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram apenas comparados com os disponibilizados na literatura. As atribuições dos mesmos se encontram nas Figuras 89 e 90.

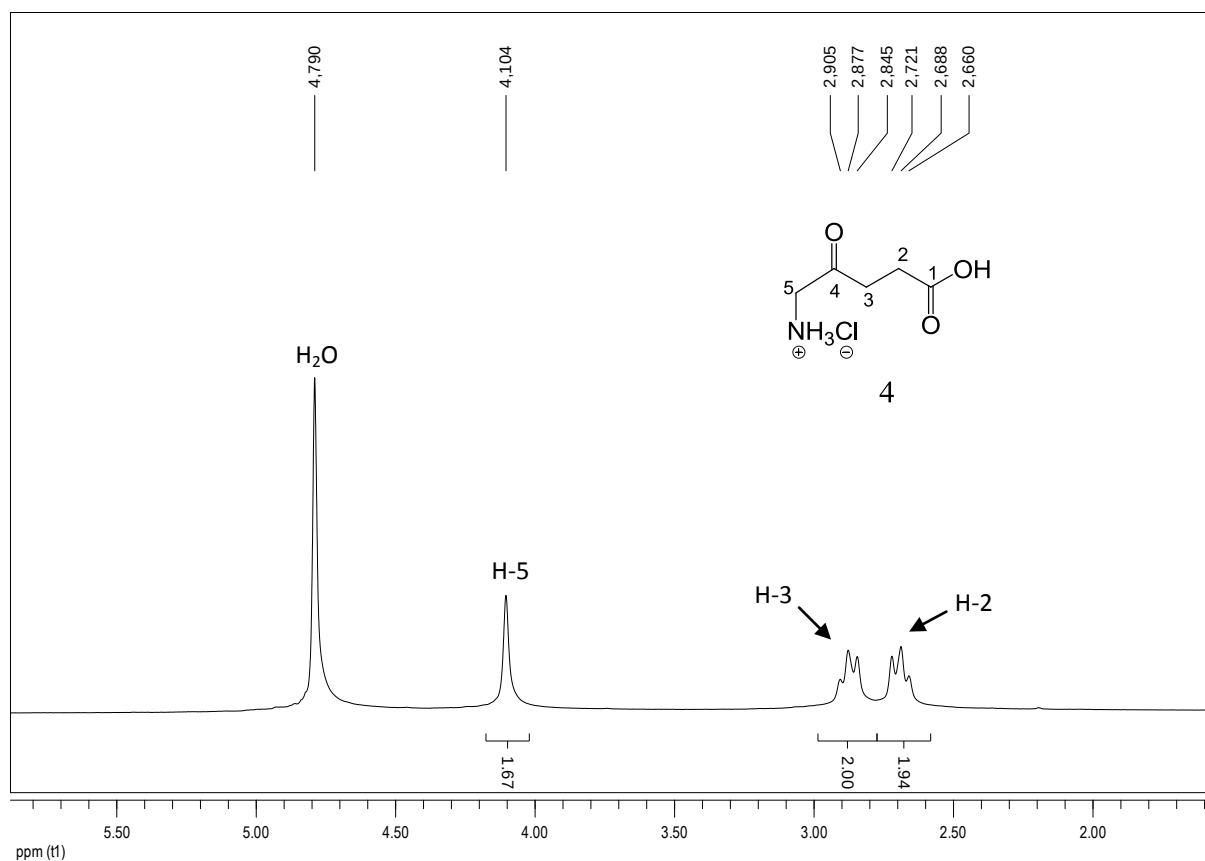


Figura 89: Espectro de RMN de ^1H do composto 4 (200 MHz, D_2O).

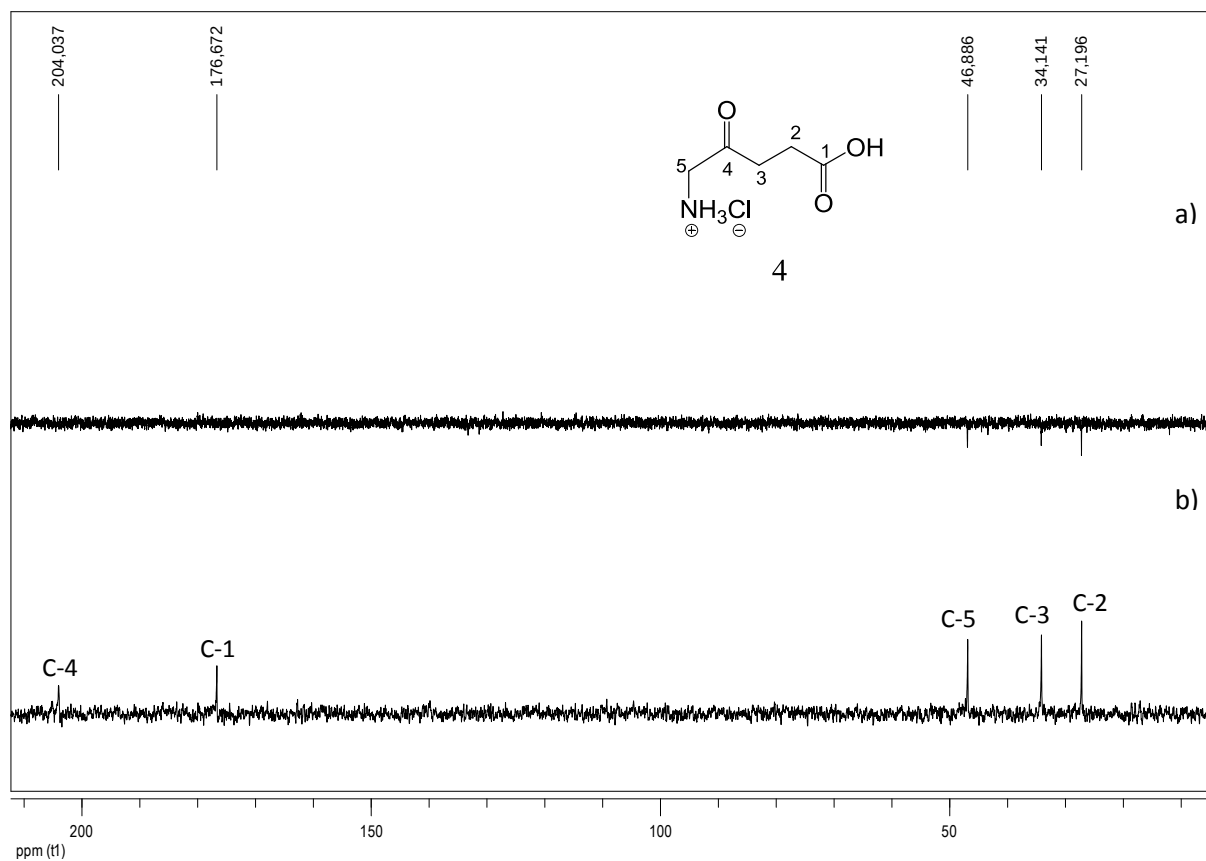


Figura 90: a) Subespectro DEPT 135 e b) Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4 (50 MHz, D_2O).

5 TESTES BIOLÓGICOS

5.1-Teste de atividade anti-oxidante de derivados fullerênicos

Os compostos derivados de fulerenos têm ganhado atenção por suas propriedades farmacológicas (SATO, 2006), o que explica o crescente interesse na aplicação biomédica dos mesmos. Dentro desta abordagem, os derivados fullerênicos têm mostrado interessantes atividades tais, como antioxidante, redutora de apoptose em cultura de neurônios corticais, ação contra a arteriosclerose e antiproliferativa pela habilidade em inibir a peroxidação lipídica, agindo como um eliminador de radicais. Eles apresentam também ação inibitória de algumas enzimas relacionadas ao estresse oxidativo (BOSI, 2003; SATO, 2006; ZOCRATO, 2010).

O dano causado por espécies reativas de oxigênio (estresse oxidativo) é a chave para a toxicidade de muitos compostos, como, por exemplo, o Paraquat (1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridinium, PQ), herbicida utilizado amplamente, com risco de intoxicação para humanos e animais (NAITO *et al.*, 1987, TOMITA, 2007).

O dano oxidativo causado pelo PQ resulta em injúria microvascular difusa, causando influxo de células inflamatórias e fluido de conteúdo protéico para o interstício (LUH & CHIANG, 2007). A lesão das células endoteliais permite o aumento da permeabilidade vascular, levando à formação de um edema intersticial e alveolar rico em proteínas (MATTHAY *et al.*, 2003; LUH & CHIANG, 2007), que, por sua vez, resulta em aumento de peso pulmonar e no colapso alveolar, sendo conhecida como lesão pulmonar aguda (LPA). A mortalidade dos pacientes com LPA é superior a 50%, sendo que, somente nos EUA, há relato de 190.000 óbitos anuais pela referida lesão. Considerando o mecanismo da lesão, o tratamento com antioxidantes é uma abordagem potencialmente eficaz e os derivados de fulerenos surgem como uma alternativa interessante, visto que os derivados de fulerenos e os fulerois têm mostrado serem excelentes antioxidantes (JENSEN, 1996; MASHINO, 1999; BOSI, 2003; SATO, 2006).

Considerando o descrito, três derivados ciclopropânicos inéditos do fullereno (substâncias 66, 67 e 68) foram testados quanto a sua atividade antioxidante e na disfunção endotelial induzida pelo PQ. Para estudo da atividade antioxidante foi utilizado o método de quimioluminescência utilizando-se o luminol como sonda.

A oxidação do luminol pelo H_2O_2 , na presença da enzima peroxidase como catalisador, resulta da conversão do luminol em seu estado fundamental para o estado ativado. A emissão de forte luz azul (em λ 450 nm) pode ser observada como resultado do retorno dos estados excitados de volta para o estado fundamental (ASLAN, 2009). A resposta relaxante vascular foi avaliada na aorta de camundongos C57Bl/6J, utilizando banho de órgãos e transdutores isométricos cuja função é avaliar o tônus das preparações. A disfunção endotelial foi induzida pelo pré-tratamento dos vasos com o paraquat (5 μM). O efeito vaso-protetor dos derivados do fulereno foi testado pela pré-incubação dos vasos com diferentes concentrações de cada substância. As três substâncias apresentaram efeito antioxidante dependente da concentração.

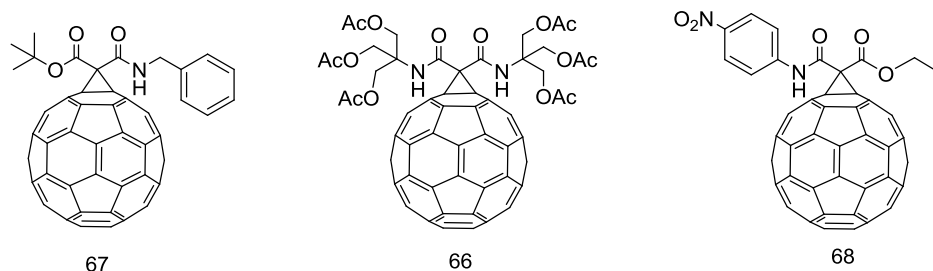


Tabela 2: Valores das doses EC_{50} para efeito anti-oxidante por quimioluminescência

	Derivado 67	Derivado 66	Derivado 68
EC_{50}	39,0 pM	16,5 pM	1,47 nM

A incubação dos anéis de aorta com o PQ reduziu a resposta vasorrelaxante à acetilcolina ($E_{\text{max}}=92,6\pm 1,6\%$ e $54,4\pm 2,7\%$, para controle e paraquat, respectivamente), caracterizando a disfunção endotelial.

Os derivados 66, 67 e 68 reverteram a disfunção endotelial induzida pelo paraquat de maneira concentração-dependente:

Tabela 3: Valores das doses EC_{50} para efeito vaso protetor dos compostos 66, 67 e 68.

	Derivado 67	Derivado 66	Derivado 68
EC_{50}	9,6 nM	0,23 nM	46,9 nM

Os derivados ciclopropânicos do fulereno apresentam potente atividade antioxidante e vaso-protetora apresentando potencial efeito no tratamento das disfunções endoteliais tais como àquela da LPA e em doenças cardiovasculares, abrindo precedentes para posteriores testes em outros sistemas cujas desordens sejam provenientes de disfunções endoteliais.

6- PARTE EXPERIMENTAL

As faixas de fusão foram determinadas no *Aparelho Digital Ponto de Fusão Microquímica Equipamentos* (Departamento de Química, UFMG) e não foram corrigidas.

Os espectros na região do IV foram registrados no aparelho *Perkin-Elmer Spectrum One SP-IR Spectrometer* (Departamento de Produtos Farmacêuticos, UFMG).

Os espectros de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C foram registrados nos espectrômetros BRUKER AVANCE DPX200 e DRX400 (Departamento de Química, UFMG). Utilizou-se como referência interna o tetrametilsilano.

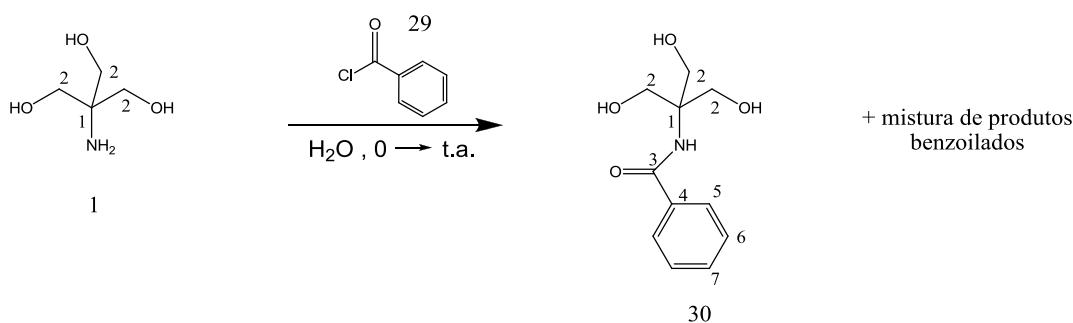
Para a CCD foi utilizada sílica gel 60G *Merck* sobre lâmina de vidro. A espessura da camada de sílica foi de 0,25 mm. As purificações em coluna cromatográfica foram realizadas com sílica gel 60G *Merck* (tamanho de partícula 0,063-0,200 mm – 70-230 mesh ASTM).

Os solventes puros e/ou anidros utilizados foram preparados segundo procedimentos descritos na literatura (PERRIN *et al.*, 1980).

O C_{60} foi adquirido da empresa americana “MER Corporation” com a descrição “99+% de pureza”.

6.2- Descrição dos Experimentos

6.2.1 – Síntese do TRIS-*N*-protegido (30) (ASHTON *et al.*, 1996).



Em um balão de 100 mL foram adicionados 10 mL de água destilada e Na_2CO_3 em uma quantidade suficiente para garantir uma faixa de pH entre 8 e 10. Em seguida foram adicionados 2,0 g (16,5 mmol) do TRIS (1) e a mistura foi mantida sob agitação magnética e banho de gelo. Com auxílio de septo, foi acoplada uma seringa contendo o cloreto de benzoíla 29, o qual foi sendo adicionado à mistura ao longo de 30 min. A adição do cloreto de benzoíla (3,54 mL, 30,1 mmol) ocorreu concomitantemente com uma monitoração e controle do pH, que foi alcançado pela adição de pequenas porções de Na_2CO_3 . Após 1 h de agitação a 0 °C um sólido precipitou. A mistura reagente foi retirada do banho de gelo para que alcançasse a temperatura ambiente, após o qual foi deixada reagir por mais 4 h. Ao término da reação a mistura reagente foi filtrada e o sólido obtido foi cromatografado em coluna de sílica gel [eluente: tolueno/metanol (9:1)]. Após remoção do solvente da fração de interesse, o produto 30 foi obtido (518 mg) como um sólido cristalino branco.

Rendimento: 14%

F.M.: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4$

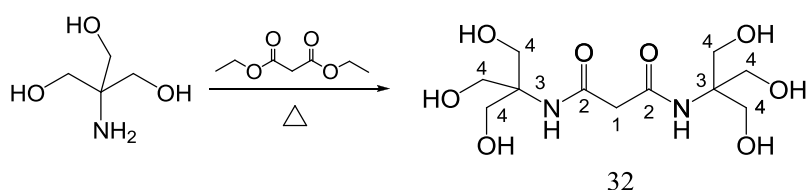
M.M.: 225,10 g.mol⁻¹

P.F.: 122,1 – 123,8 °C

RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD) δ 3,86 (s, 6H, H-2); 4,63 (sinal largo, 3H, OH); 7,45-7,50 (m, 3H, H-6 e H-7); 7,79-782 (m, 2H, H-5).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) δ 61,1 (C-2); 62,4 (C-1); 126,8 (C-6); 128,1 (C-5 e C-9); 131,3 (C-7); 134,6 (C-4).

6.2.2 – Síntese da bis[2-hidróxi-1,1-(hidroximetil)etil] malonamida (32)



Em um balão de 25 mL foram adicionados 300 mg (2,47 mmol) do composto TRIS (1) e 0,2 mL (1,23 mmol) do malonato de dietila, que foram mantidos sob forte agitação e aquecimento a 120 °C até a completa reação, indicada por CCD utilizando-se como eluente o acetato de etila/metanol (1:1). O produto obtido, um gel viscoso, foi adsorvido em sílica gel e cromatografado em coluna de sílica (eluente: acetato de etila/metanol [1:1]). Após remoção do solvente da fração de interesse o produto 32 foi obtido (276 mg) como um gel viscoso.

Rendimento: 72%

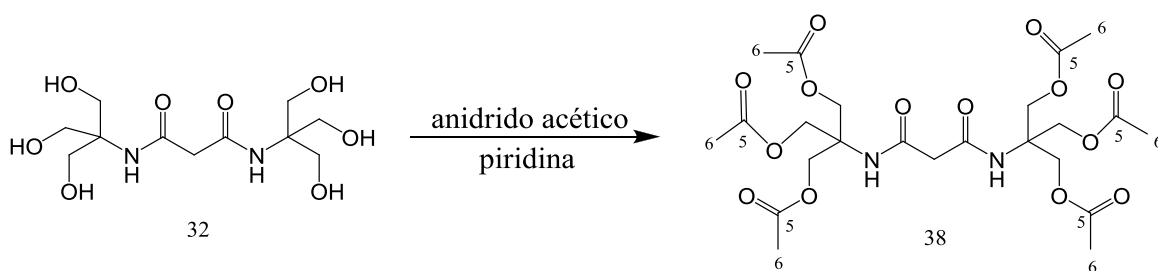
F.M.: C₁₁H₂₂N₂O₈

M.M.: 310,14 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, D₂O) δ 3,36 (s, 2H, H-1); 3,75 (s, 12H, H-4)

RMN de ¹³C (50 MHz, D₂O) δ 44,0 (C-1); 60,0 (C-4); 62,2 (C-3); 169,7 (C-2).

6.2.3 – Síntese da bis[2-acetilóxi-1,1-(acetiloximetil)etil] malonamida (38)



Em um balão de 10 mL foram adicionados 200 mg (0,64 mmol) do composto 32, anidrido acético em excesso (1 mL) e piridina em quantidades catalíticas (0,05 mL). A mistura foi permitida reagir por 18 h, sob agitação a temperatura ambiente. Decorrido este tempo, foi adicionada água à reação, para consumo do excesso de anidrido acético e, posteriormente, adicionou-se diclorometano seguido de extração com HCl 1N para remoção da piridina. Em seguida, a fase orgânica (CH₂Cl₂) foi lavada com solução saturada de NaHCO₃, com água, foi seca com Na₂SO₄, concentrada e submetida à

cromatografia em coluna utilizando-se como eluente o acetato de etila. Após remoção do solvente da fração de interesse o produto (38) foi obtido (362 mg) como um sólido cristalino de forma quantitativa.

Rendimento: 100%

F.M.: $C_{23}H_{34}N_2O_{14}$

M.M.: 562,52 g.mol⁻¹

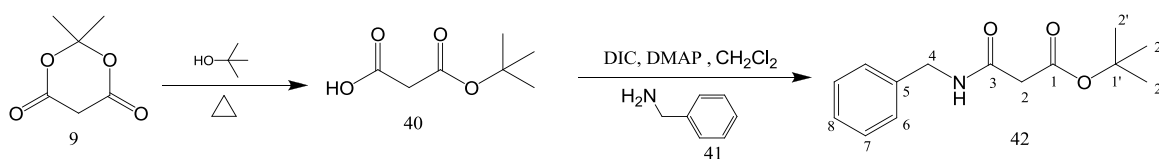
P.F.: 108,3 – 109,5 °C

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3302 (ν_s N-H); 1736 (ν C=O de éster); 1644 (ν C=O de amida); 1566 e 1538 (δ N-H).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 2,09 (s, 18H, H-6); 3,14 (s, 2H, H-1); 4,42 (s, 12H, H-4) 7,36 (s, 2H, NH).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 20,9 (C-6); 43,8 (C-1); 58,2 (C-4); 62,4 (C-3); 167,6 (C-2); 170,7 (C-5).

6.2.4 – Síntese do 3[(1-fenilmetil)amino]-3-oxopropanoato de *terc*-butila (42)



A síntese do composto 42 foi realizada em duas etapas. Primeiramente foi realizada a síntese do ácido 40, por abertura do ácido de Meldrum (9) empregando o álcool *t*-butílico. Em um balão de 25 mL foram adicionados 500 mg (3,40 mmol) do composto 9 e 1 mL (9,40 mmol) de álcool *t*-butílico que foram aquecidos a 100 °C e mantidos sob forte agitação por 5 h. Decorrido o tempo de reação, o condensador foi removido para permitir a evaporação da acetona (subproduto) e do álcool *t*-butílico em excesso. Após resfriamento, o produto cristalizou no fundo do balão e foi utilizado, desta forma, na próxima reação desta forma, sem purificação. Em um balão de 50 mL foram adicionados 200 mg (1,25

mmol) do ácido 43, 8 mL de CH_2Cl_2 , 0,136 mL (1,25 mmol) de benzilamina (41), 0,194 mL (1,25 mmol) de diisopropilcarbodiimida (DIC) e 229 mg (1,87 mmol) de DMAP. Essa mistura reagente foi permitida reagir por 12 h, sob agitação a t.a., a CCD revelou o fim desta reação. Foram adicionados 50 mL de acetato de etila à mistura reagente e, em seguida, a mesma foi lavada com 50 mL de água acidificada (pH 2), para remoção do DMAP. A fase orgânica foi lavada com água destilada e seca com Na_2SO_4 . A remoção do solvente conduziu a um líquido oleoso que foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila [9:1]). Após remoção do solvente da fração de interesse, o produto (42) foi obtido (140 mg) como um líquido oleoso levemente amarelado.

Rendimento: 45%

F.M.: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$

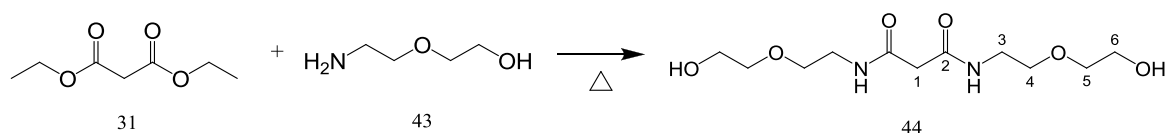
M.M.: 249,14 g.mol^{-1}

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3289 (ν_s N-H); 1731 (ν C=O de éster); 1651 (ν C=O de amida); 1546 (δ N-H).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H, H-2'); 3,27 (s, 2H, H-1); 4,49 (s, 2H, H-4) 7,30 (s, 5H, H-6, H-7, H-8).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 28,2 (C-2'); 35,1 (C-2); 47,9 (C-4); 81,3 (C-1'); 127,8-128,8 (C-aromáticos); 138,9 (C-*ipso*) 162,6 (C-1); 164,5 (C-3)

6.2.5 – Síntese da bis[2-(2-hidroxietóxi)etil]malonamida (44)



Em um balão de 5 mL foram adicionados 0,28 mL (1,40 mmol) do composto 31 e 0,37 mL (2,80 mmol) do composto 43. A mistura foi mantida sob agitação magnética a 100 °C por 4 h, tempo após o qual foi realizada CCD e constatada o término da reação. A

mistura obtida foi cromatografada em coluna de sílica (eluente: acetato de etila/metanol [9:1]). Após remoção do solvente da fração de interesse, o produto 44 foi obtido (422 mg) como um líquido oleoso levemente amarelado.

Rendimento: 81%

F.M.: $C_{11}H_{22}N_2O_6$

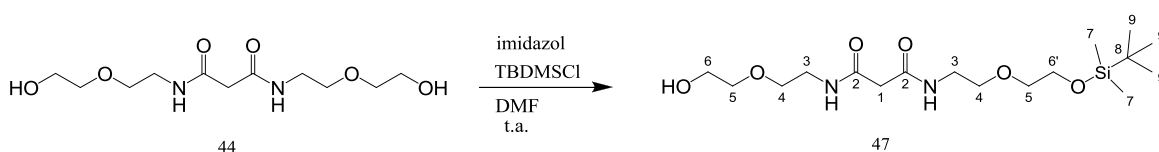
M.M.: 278,15 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3289 (ν_s O-H); 1637 (ν C=O); 1541 (δ N-H) 1118 (ν_{as} C-O-C); 1059 (ν_s C-O-C).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃ e CD₃OD) δ 3,19 (s, 2H, H-1); 3,43 (t, J = 4,84 Hz, 4H, H-3); 3,52-3,65 (m, 8H, H-4, H-5); 3,71 (t, J = 4,32 Hz, 4H, H-6)

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃ e CD₃OD) δ 39,1 (C-3); 42,2 (C-1); 60,9 (C-6); 69,0 (C-4); 72,0 (C-5); 167,9 (C-2).

6.2.6 – Síntese da *N*-[2-(2-hidroxietóxi)etil] *N*-[2-(2-*t*-butildimetilsililetóxi)etil] malonamida (47)



Em um balão de 25 mL foram adicionados imidazol (220 mg; 3,23 mmol), composto 44 (200 mg, 0,71 mmol) e quantidade suficiente de DMF, como solvente, para formar uma solução viscosa. Adicionou-se a esta mistura, sob forte agitação, o TBDMSCl (237 mg; 1,58 mmol). A reação foi acompanhada por CCD e, após constatação do término da mesma, foi adicionado água à mistura. A mistura foi submetida a uma extração com CH₂Cl₂. Após realização da extração, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e procedeu-se a remoção do solvente. O líquido resultante foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila [1:1] e acetato de etila). Após remoção do solvente da fração de

interesse o produto mono-protegido (47) foi obtido (222 mg), apresentando-se como um líquido oleoso e incolor.

Rendimento: 61%

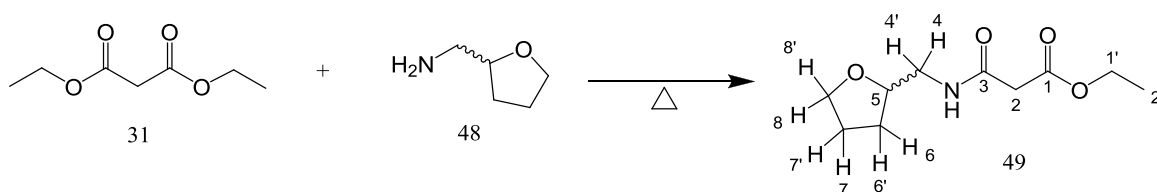
F.M.: $C_{17}H_{36}N_2O_6Si$

M.M.: 392,23 g.mol⁻¹

RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 0,07 (s, 6H, H-7); 0,89 (s, 9H, H-9); 3,18 (s, 2H, H-1); 3,35-3,65 (m, 12H, H-3, H-4 e H-5); 3,74 (t, $J = 3,76$ Hz, 4H, H-6 e H-6').

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ -5,1 (C-7); 18,5 (C-8); 26,1 (C-9); 39,5 (C-3); 42,8 (C-1); 61,5 e 62,9 (C-6 ou C-6'); 69,5 (C-4); 72,6 (C-5).

6.2.7 – Síntese do 3[(tetra-hidro-2-furanometano)amino]-3-oxo-propanoato de etila (49)



Em um balão de 5 mL foram colocados o malonato de dietila 31 (0,25 mL; 1,56 mmol) e a amina 48 (0,07 mL; 0,78 mmol). A mistura foi mantida sob agitação e aquecimento a 140 °C e acompanhada por CCD. Após o término da reação, a mistura reagente foi cromatografada em coluna de sílica (eluente: acetato de etila/hexano [8:2]; acetato de etila/metanol [8:2] e acetato de etila/metanol [1:1]). Após remoção do solvente da fração de interesse, o produto mono-substituído 49 foi obtido (165 mg) apresentando-se como um líquido oleoso de tom levemente amarelado. O malonato de dietila que não reagiu foi recuperado com o primeiro eluente e, após remoção do solvente, pôde ser utilizado em outras reações.

Rendimento: 49%

F.M.: C₁₀H₁₇NO₄

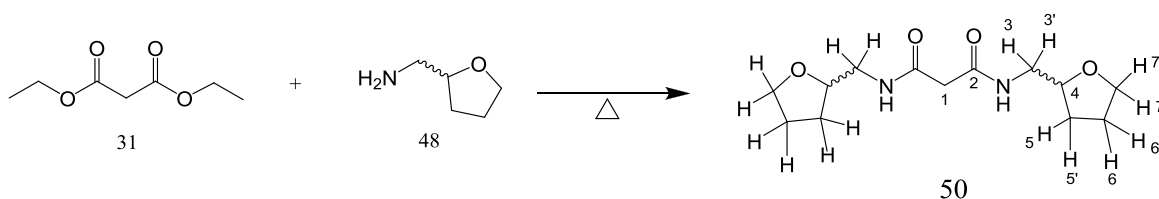
M.M.: 215,12 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3299 (v_s N-H); 1736 (v C=O); 1650 (v C=O); 1566 e 1546 (δ N-H) 1156 (v_{as} C-O-C); 1076 (v_s C-O-C).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (t, *J* = 7,13 Hz, 3H, H-2'); 1,51-1,64 (m, 1H, H-5); 1,83-2,07 (m, 3H, H-5', H-6, H-6'); 3,33 (s, 2H, H-2); 3,16-3,29 (m, 1H, H-4); 3,50-3,61 (m, 1H, H-4'); 3,70-4,05 (m, 3H, H-5, H-8, H-8'); 4,20 (q, *J* = 7,15 Hz, 2H, H-1'); 7,41 (sinal largo, 1H, NH)

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 14,3 (C-2'); 25,3 (C-7); 28,1 (C-6); 42,6 (C-2); 43,4 (C-4); 60,2 (-1'); 68,3 (C-8); 77,9 (C-5); 166,3 (C-3); 169,0 (C-1).

6.2.8 – Síntese da bis(tetra-hidro-2-furanometano) malonamida (50)



Em um balão de 5 mL foram colocados o malonato de dietila 31 (0,5 mL; 1,97 mmol) e a amina 48 (0,4 mL, 3,94 mmol). A mistura foi mantida sob agitação, aquecimento a 140 °C e acompanhada por CCD. Após o término da reação, a mistura reagente foi cromatografada em coluna de sílica (eluentes: acetato de etila/metanol [8:2] e acetato de etila/metanol [1:1]). Após remoção do solvente da fração de interesse, o produto 50 foi obtido (447 mg) apresentando-se como um líquido oleoso de tom levemente amarelado.

Rendimento: 53%

F.M.: C₁₃H₂₂N₂O₄

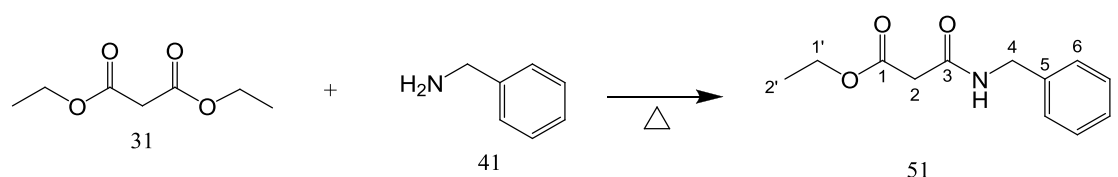
M.M.: 270,16 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3293 (ν_s N-H); 1641 (ν C=O); 1537 (δ N-H); 1072 (ν_s C-O-C).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,47-1,64 e 1,90-2,08 (m, 8H, H-5', H-5, H-6', H-6); 3,14-3,30 (m, 2H, H-3); 3,28 (s, 2H, H-1); 3,42-3,57 (m, 2H, H-3'); 3,68-4,01 (m, 6H, H-4, H-7, H-7')

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 25,7 (C-5); 28,7 (C-6); 42,7 (C-1); 43,3 (C-3); 68,0 (C-7); 77,4 (C-4); 167,7 (C-2).

6.2.9 – Síntese do 3[(1-fenilmetil)amino]-3-oxopropanoato de etila (51)



Em um balão de 5 mL foram colocados o malonato de dietila 31 (0,9 mL, 5,6 mmol) e a amina 41 (0,3 mL, 2,81 mmol). A mistura foi mantida sob agitação e aquecimento a 140 °C e acompanhada por CCD. Ao término da reação a mistura reagente foi cromatografada em coluna de sílica (eluentes: hexano, hexano/acetato de etila [75:25] e acetato de etila). Após remoção do solvente da fração de interesse, o produto 51 foi obtido (696 mg) apresentando-se como um sólido amarelado.

Rendimento: 56%

F.M.: C₁₂H₁₅NO₃

M.M.: 221,11 g.mol⁻¹

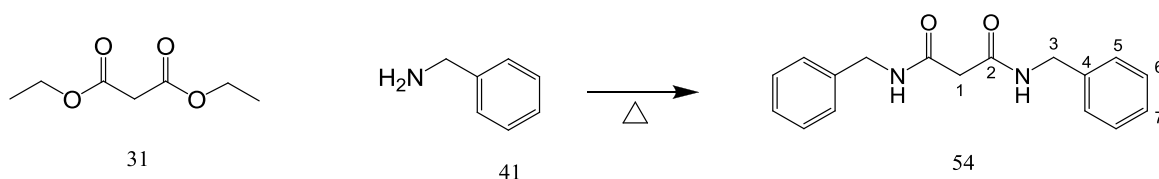
P.F.: 40,5 – 41,2 °C

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3280 (ν_s N-H); 1741 (ν C=O); 1640 (ν C=O); 1543 (δ N-H).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (t, $J = 7,01$ Hz, 3H, H-2'); 3,32 (s, 2H, H-2); 4,17 (q, $J = 7,01$ Hz, 2H, H-1'), 4,46 (d, $J = 5,38$ Hz, 2H, H-4), 7,29 (s, 5H, H-5, H-6, H-7, H-8)

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 14,2 (C-2'); 41,3 (C-2); 43,7 (C-4); 61,7 (C-1'); 127,6 (C-8); 127,8 (C-6); 128,8 (C-7); 138,0 (C-5); 165,2 (C-3); 169,5 (C-1).

6.2.10 – Síntese da bis[(1-fenilmetil)amino]malonamida (54) (ZWEIFEL, 2009)



Em um balão de 5 mL foram postos o malonato de dietila 31 (0,3 mL; 1,87 mmol) e a amina 41 (0,4 mL; 3,75 mmol). A mistura foi mantida sob agitação e aquecimento a 140 °C e acompanhada por CCD. Ao término da reação, a mistura reagente foi cromatografada em coluna de sílica (eluente: acetato de etila). Após remoção do solvente da fração de interesse, o produto 54 foi obtido (528 mg) apresentando-se como um sólido branco.

Rendimento: 87%

F.M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$

M.M.: 282,14 g.mol⁻¹

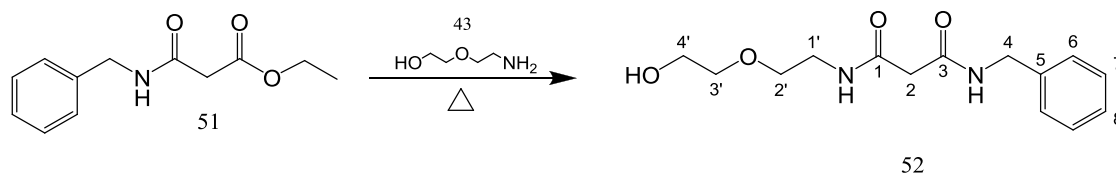
P.F.: 143,1 – 145,2 °C

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3288 (ν_s N-H); 1732 (ν C=O); 1634 (ν C=O); 1530 (δ N-H).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 3,20 (s, 2H, H-1); 4,36 (d, $J = 7,06$ Hz, 2H, H-3) 7,26 (m, 5H, H-5, H-6, H-7); 7,61 (sinal largo, 2H, NH)

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 43,1 (C-1); 43,7 (C-3); 127,7, 127,8, 128,8 (CH - aromáticos); 137,9 (C-4); 167,5 (C-2).

6.2.11 – Síntese da *N*-[2-(2-hidroxietóxi)etil], *N'*-[1-fenilmetil]malonamida (52)



O composto 51 (220 mg, 0,99 mmol) e a amina comercial 43 (0,105 mL, 0,99 mmol) foram adicionados à um balão de 5 mL e permitidos reagir sob forte agitação e aquecimento à 70 °C por 16 h, tempo após o qual foi constatado o fim da reação por CCD (eluente: hexano/acetato de etila [1:1]). Ao término da reação a mistura reagente foi cromatografada em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila [1:1]). Após remoção do solvente da fração de interesse o produto 52 foi obtido (260 mg) apresentando-se como líquido viscoso.

Rendimento: 93%

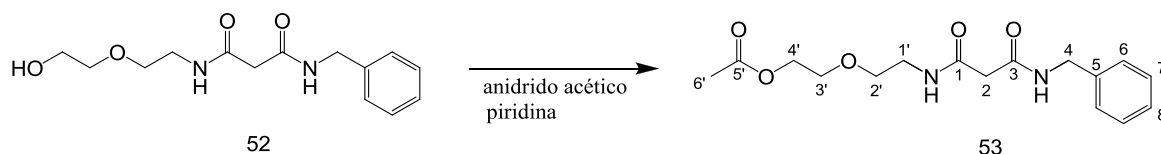
F.M.: C₁₄H₂₀N₂O₄

M.M.: 280,14 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3278 (ν_s O-H); 1652 e 1633 (ν C=O); 1547 (δ N-H) 1119 (ν_{as} C-O-C); 1074 (ν_s C-O-C).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 3,22 (s, 2H, H-2); 3,35-3,47 (m, 2H, H-1') 3,47-3,60 (m, 4H, H-2', H-3'); 3,62-3,75 (m, 2H, H-4'); 4,39 (d, J = 5,37 Hz, 2H, H-4); 7,27 (m, 5H, H-6, H-7, H-8), 7,94 (sinal largo, 2H, NH).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 39,6 (C-1') ; 42,8 (C-2); 43,7 (C-4); 61,6 (C-3') ; 69,5 (C-2'); 72,5 (C-4'); 127,6 (C-8); 127,8 (C-6); 128,8 (C-7) ; 137,9 (C-5) ; 167,9 (C-1); 168,1 (C-3).

6.2.12 – Síntese da *N*-[2-(2-acetiloxietóxi)etil], *N'*-[1-fenilmetil]malonamida (53)

Em um balão de 10 mL foram adicionados 200mg (0,71 mmol) do composto 52, anidrido acético em excesso (1 mL) e piridina em quantidades catalíticas (0,06 mL). A mistura reagente foi permitida reagir por 18h, sob agitação e temperatura ambiente. A reação foi parada com adição de água e realizada partição HCl 1N/CH₂Cl₂ para remoção da piridina. Após remoção do solvente da fração de interesse, o produto (53) foi obtido (362mg) como um líquido oleoso de forma quantitativa.

Rendimento: 100%

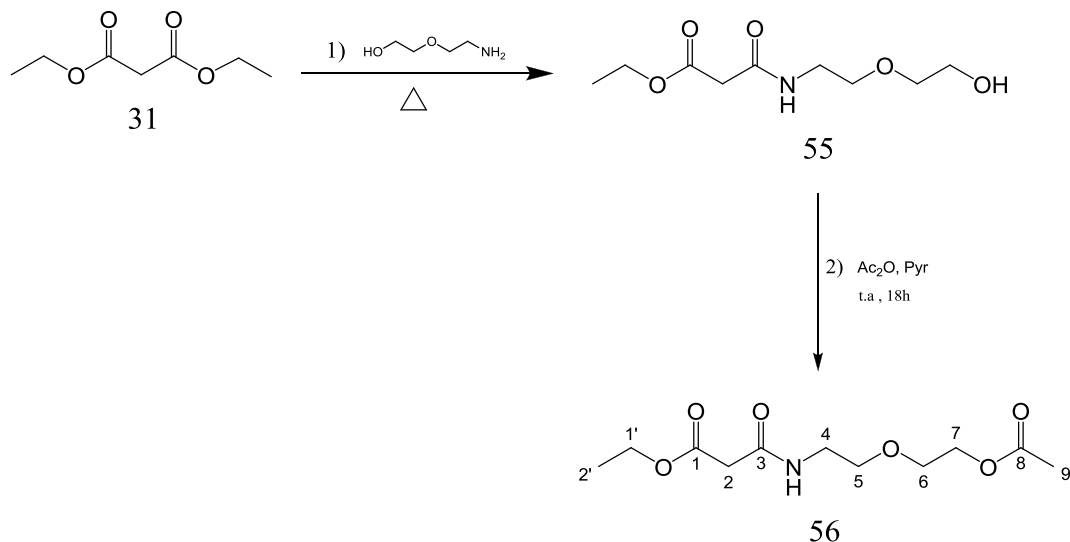
F.M.: C₁₆H₂₂N₂O₅

M.M.: 322,15 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 2,07 (s, 3H, H-6'); 3,21 (s, 2H, H-2); 3,42 (t, *J* = 4,93 Hz, 2H, H-1'); 3,53 (t, *J* = 4,93 Hz, 2H, H-2'); 3,63 (t, *J* = 4,60 Hz, 2H, H-3'); 4,19 (t, *J* = 4,60 Hz, 2H, H-4'); 4,40 (d, *J* = 5,72 Hz, 2H, H-4); 7,26-7,30 (m, 5H, H-5, H-6, H-7, H-8); 7,84 e δ 7,53 (sinais largos, 2H, NH).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 21,0 (C-6'); 39,4 (C-1'); 42,7 (C-2); 43,5 (C-4); 63,4 (C-4'); 69,0 (C-2'); 69,4 (C-3'); 127,5 (C-8); 127,7 (C-6); 128,7 (C-7); 138,0 (C-5); 167,3 (C-1); 167,8 (C-3); 171,3 (C-5').

6.2.13 – Síntese do 3[(2-(2-acetiloxietóxi)etil)amino]-3-oxopropanoato de etila (56)



A síntese do composto 56 foi realizada em duas etapas. Primeiramente foi realizada a síntese do intermediário não protegido 55, que posteriormente foi submetido a uma acetilação. O composto 55 foi sintetizando seguindo a mesma metodologia usada para o composto 51 (p. 153). Somente após obtenção de 56, a partir de 55, é que se procedeu à caracterização. Em um balão de 5 mL foram adicionados 200 mg (0,91 mmol) do intermediário 55, anidrido acético em excesso (1 mL) e piridina em quantidades catalíticas (0,072 mL). A mistura reagente foi permitida reagir por 18 h, sob agitação e temperatura ambiente. A reação foi parada com adição de água e realizada partição HCl 1N/CH₂Cl₂ para remoção da piridina e de ácido acético. Após a realização de uma coluna filtrante e remoção do solvente o produto (56) foi obtido (237 mg) como um líquido oleoso com rendimento de 98%.

F.M.: C₁₁H₁₉NO₆

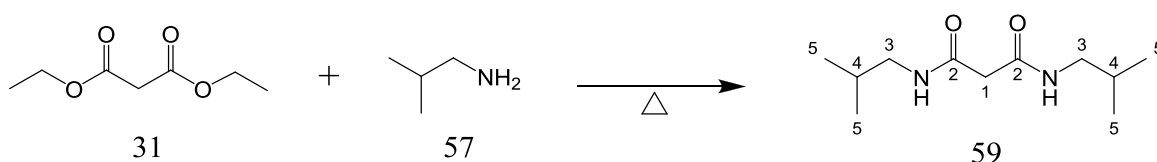
M.M.: 261,12 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3319 (ν_s N-H); 1731 (ν C=O); 1653 (ν C=O); 1540 (δ N-H) 1127 (ν_{as} C-O-C); 1030 (ν_s C-O-C).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (t, $J = 6,88$ Hz, 3H, H-2'); 2,09 (s, 2H, H-9); 3,32 (s, 2H, H-2); 3,40-3,75 (m, 6H, H-4, H-5, H-6); 4,12-4,37 (m, 4H, H-1', H-7) 7,43 (sinal largo, 1H, NH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 13,9 (C-2'); 20,8 (C-9); 39,2 (C-4); 41,3 (C-2); 61,3 (C-1'); 63,3 (C-7); 68,8 (C-6); 69,4 (C-5); 165,3 (C-3); 169,0 (C-1); 171,0 (C-8).

6.2.14 – Síntese da *N,N*-diisobutilmalonamida (59)



Em um balão de 10 mL foram adicionados o malonato de dietila 31 (0,5 mL, 3,12 mmol) e a isobutilamina 57 (456 mg, 6,25 mmol). A mistura foi mantida sob agitação e aquecimento a 80°C e acompanhada por CCD. Ao término da reação (6 h) a mistura reagente foi cromatografada em coluna de sílica (eluente: acetato de etila/hexano [1:1]).

Rendimento: 81%

F.M.: $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

M.M.: 214,16 g.mol⁻¹

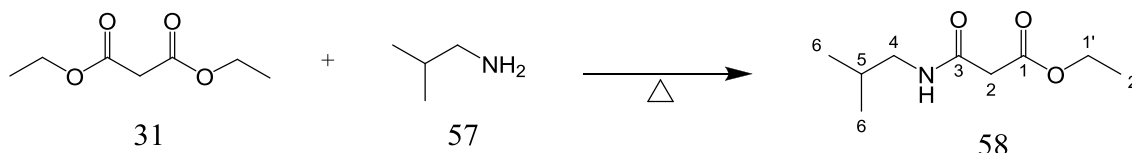
P.F.: 121,9-122,3

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3250 (ν N—H de amida); 3080 (Banda harmônica do sinal de amida em 1648); 2951 (ν_{as} -CH₃); 2870 (ν_{s} -CH₂-); 1634 (ν C=O de amida), 1556, 1436 (δ NH); 1325 (δ CH₂); 1251, 1156 (ν C—O de amida); 762 (δ CH).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (s, 2H, N-H); 3,25 (s, 2H, H-1); 3,00-3,14 (m, 4H, H-3); 1,64-1,94 (m, 2H, H-4); 0,91 (d, $J = 4,57$ Hz, 12H, H-5).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 168,0 (C-2); 47,1 (C-3); 43,2 (C-1); 28,4 (C-4); 20,2 (C-5).

6.2.15 – Síntese do 3-(isobutilamina)-3-oxopropanoato de etila (58)



Em um balão de 10 mL foram adicionados o malonato de dietila 31 (0,5 mL, 3,12 mmol) e a isobutilamina 57 (227 mg, 3,12 mmol). A mistura dos dois compostos foi mantida sob agitação e aquecimento a 80°C e acompanhada por CCD. Após o término da reação (5 h) a mistura reagente foi cromatografada em coluna de sílica (eluente: acetato de etila/hexano [1:1]).

Rendimento: 63%

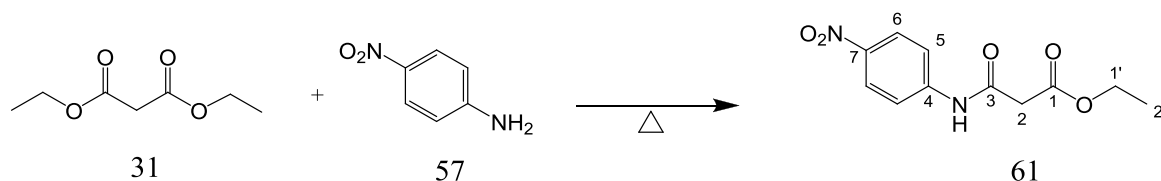
F.M.: $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3$

M.M.: 187,12 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3298 (ν N—H de amida); 3095 (Banda harmônica do sinal de amida em 1648); 2960 (ν_{as} -CH₃); 2873 (ν_{s} -CH₂-); 1739 (ν C=O de éster); 1648 (ν C=O de amida), 1552, 1467 (δ NH); 1151, 1030 (ν C—O éster ou amida).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (s, 1H, N-H); 4,17 (q, J = 4,12 Hz, 2H, H-1') 3,30 (s, 2H, H-2); 1,79 (m, 1H, H-5); 1,29 (t, J = 4,12 Hz, 3H, H-2'); 0,92 (d, J = 6,68 Hz, 6H, H-6); 3,00-3,14 (m, 2H, H-3).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 169,0 (C-1); 165,4 (C-3); 61,2 (C-1'); 46,8 (C-4); 41,6 (C-2); 28,2 (C-5); 19,9 (C-6); 13,9 (C-2').

6.2.16 – Síntese do 3[(4-nitrofenil)amino]-3-oxopropanoato de etila (61)

Em um balão de 5 mL foram adicionados o malonato de dietila 31 (0,5 mL, 3,12 mmol) e a *p*-nitroanilina 57 (863 mg, 6,25 mmol). A mistura foi mantida sob agitação e aquecimento a 100°C e acompanhada por CCD. Após o término da reação a mistura reagente foi cromatografada em coluna de sílica (eluente: acetato de etila/hexano [8:2]).

Rendimento: 43%

F.M.: C₁₁H₁₂N₂O₅

M.M.: 252,07 g.mol⁻¹

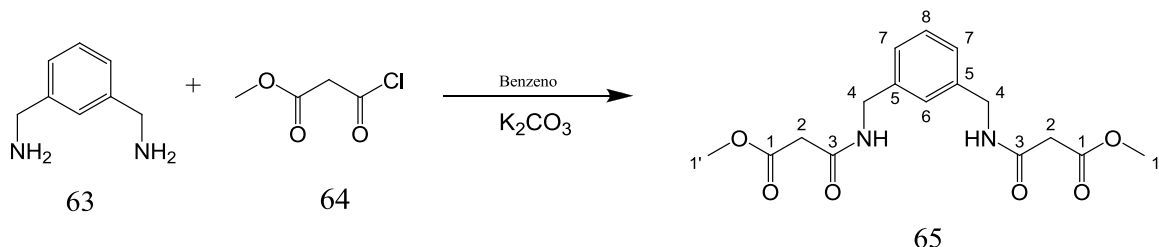
P.F.: 99,6-99,9 °C

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3288 (v N—H de amida); 1720(v C=O de éster); 1685 (v C=O de amida), 1563 (v_{as} N=O de grupo nitro); 1498 (v_{as} Ar—NO₂); 1329 (v_s N=O do grupo nitro); 961, 856, 750 (γ C—H aromáticos).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 9,78 (s, 1H, N-H); 8,16-8,20 (d, *J* = 9,08 Hz, 2H, H-6); 7,73-7,78 (d, *J* = 9,08 Hz, 2H, H-5); 4,29 (q, *J* = 7,12 Hz, 2H, H-1'); 3,55 (s, 2H, H-2); 1,32 (t, *J* = 7,12 Hz, 3H, H-2').

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 169,5 (C-1); 164,0 (C-3); 143,5-143,6 (C-4 e C-7); 125,0 (C-6); 119,5 (C-5); 62,3 (C-1'); 41,9 (C-2); 14,1 (C-2').

6.2.17 – Síntese da 3,3'-(1,3-fenilenobis(metileno))bis(azanodiil)bis(3-oxopropanoato) de dimetila (65)



A uma solução constituída de 0,1 g de 63 (0,73 mmol) em 4 mL de benzeno foi adicionado lentamente o cloreto de ácido 64 (73 μ L dissolvidos em 4 mL de benzeno correspondendo a 1,6 mmol). Em seguida 0,2 g de K_2CO_3 (1,4 mmol) foi suspenso na mistura reagente. A mesma foi agitada em temperatura ambiente por 1 h, e submetida a refluxo por mais 1 h. Após o término da reação o solvente foi reduzido sob vácuo e o produto bruto foi lavado com água destilada/éter. Recristalizou-se o resíduo utilizando-se uma mistura de solventes ($CH_3OH + Et_2O$), obtendo-se o produto 65 puro.

Rendimento: 23%

F.M.: $C_{16}H_{20}N_2O_6$

M.M.: 336,13 g.mol⁻¹

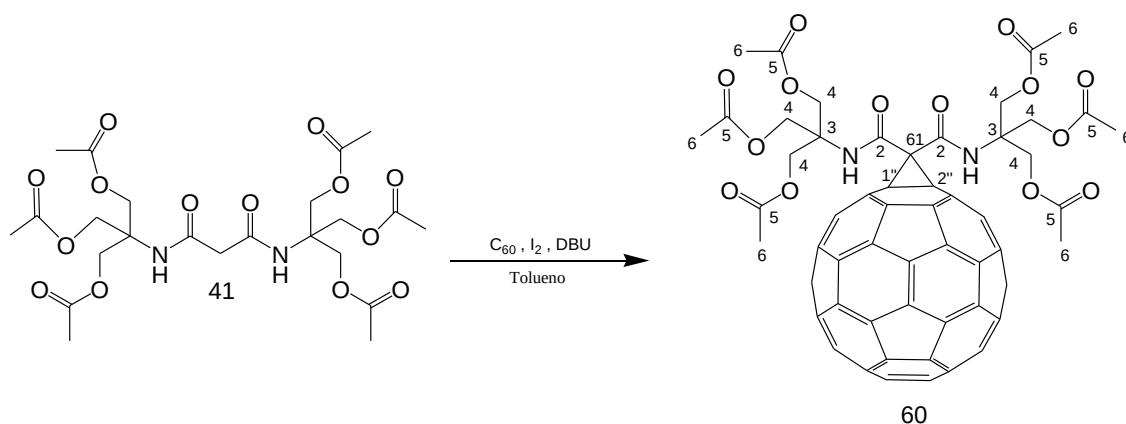
P.F.: 130,3-130,5

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3285 (ν N—H de amida); 3065 (Banda harmônica do sinal de amida em 1648); 2952 (ν_{as} -CH₃); 1747 (ν C=O de éster); 1637 (ν C=O de amida), 1548 (δ NH); 1279, 1157 (ν C—O éster ou amida); 707 (γ C=C de anel aromáticos dissustituído).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,18-7,36 (m, 4H, H-aromáticos); 4,40 (s, 4H, H-4) 3,73 (s, 6H, H-1'); 3,37 (s, 4H, H-2).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 170,1 (C-1); 168,4 (C-3); 139,9 (C-5); 129,8 (C-8); 127,4-127,5 (C-6 e C-7); 52,8 (C-1'); 44,2 (C-4); 43,0 (C-2).

6.2.18 – Síntese do derivado fullerênico (60)



Em um balão de 500 mL foi adicionado o C_{60} (200 mg, 0,27 mmol) em 200 mL de tolueno. Após 5 h de agitação magnética para solubilização do C_{60} , em atmosfera inerte, foi adicionado iodo (105,7 mg, 0,41 mmol) e a mistura foi agitada por 10 min. adicionais. Em seguida, o composto 41 (156 mg, 0,27 mmol) foi diluído em 5 mL de tolueno e adicionado à mistura e mantido em repouso por 10 min. Por último, o DBU (105 mg, 0,68 mmol) foi adicionado e a mistura reagente foi permitida reagir por 5 h sob agitação e temperatura ambiente. Após o término da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido resultante foi adsorvido em sílica e cromatografado em coluna de sílica (eluente: tolueno e tolueno/acetato de etila [7:3]). Após remoção do solvente o produto (60) foi obtido (78 mg), apresentando-se como um sólido marrom escuro.

Rendimento: 22%

F.M.: $C_{83}H_{32}N_2O_{14}$

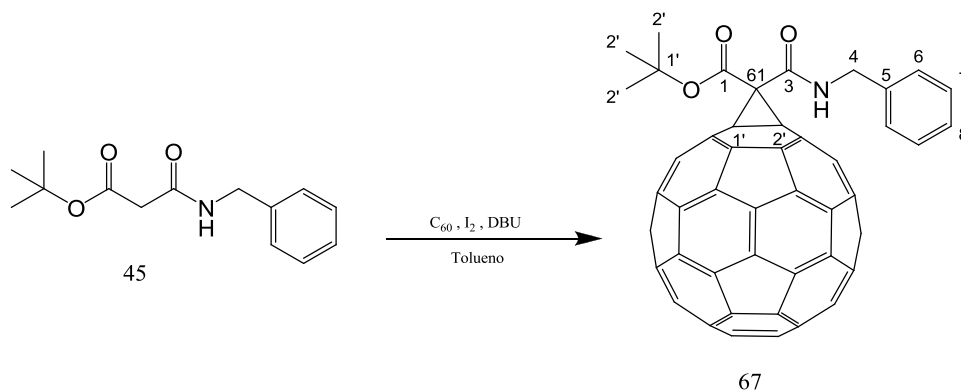
M.M.: $1320,84 \text{ g.mol}^{-1}$

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3301 (ν_s N-H); 1743, 1726 (ν C=O); 1691 (ν C=O); 1547 e 1533 (δ N-H).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 2,03 (s, 18H, H-6); 4,50 (s, 12H, H-4).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 20,3 (C-6); 58,8 (C-61); 59,4 (C-3); 61,9 (C-4); 73,3 (C-1''-C-2''); 137,9 a 145,5 (17 sinais C- sp^2 do C_{60}); 162,2 (C-2); 169,8 (C-5).

6.2.19 – Síntese do derivado fullerênico (67)



Em um balão de 500 mL foi adicionado o C₆₀ (200 mg, 0,27 mmol) em 200 mL de tolueno. Após 5 h de agitação magnética para solubilização do C₆₀, em atmosfera inerte, foi adicionado iodo (105,7mg, 0,41 mmol) e a mistura foi agitada por 10 minutos adicionais. Em seguida o composto 45 (116 mg, 0,27 mmol) foi diluído em 5 mL de tolueno e adicionado à mistura e submetida à agitação por mais 10 min. Por último, DBU (105 mg, 0,68 mmol) foi adicionado e a mistura reagente foi permitida reagir por 5 h sob agitação e temperatura ambiente. Após o término da reação o solvente da mistura reagente foi removido sob pressão reduzida e o sólido resultante foi adsorvido em sílica e cromatografado em coluna de sílica (eluente: tolueno). Após remoção do solvente da fração de interesse o produto (67) foi obtido (74 mg) apresentando-se como um sólido marrom escuro.

Rendimento: 28%

F.M.: C₇₄H₁₇N₃O₃

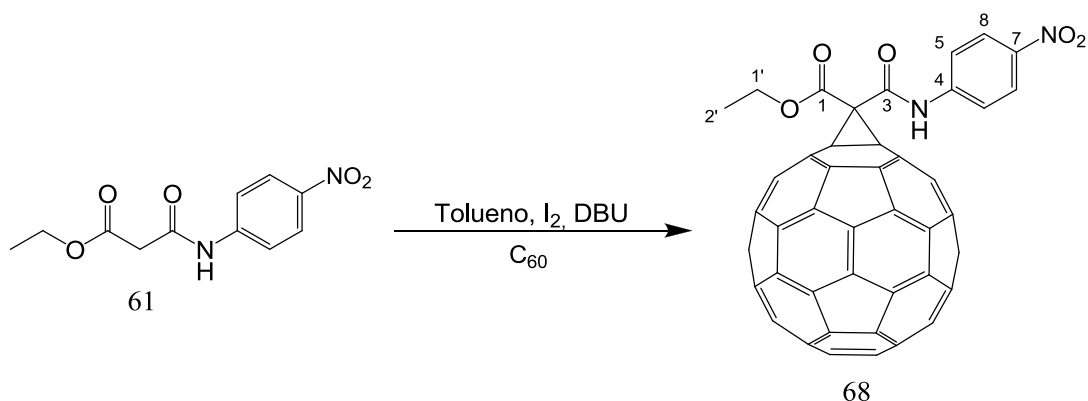
M.M.: 967,78 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3298 (v_s N-H); 1718 (v C=O); 1651 (v C=O); 1542 (δ N-H).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 1,62 (s, 9H, H-2'); 4,74 (d, $J = 5,92$ Hz, 2H, H-4); 7,30-7,45 (m, 5H, H-6, H-7, H-8).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 28,1 (C-2'); 44,7 (C-4); 56,8 (C-61); 73,1 (C-1'' e C-2''); 85,8 (C-1'); 127,9-128,8 (C-6, C-7, C-8); 137,5 a 146,0 (17 sinais C- sp^2 do C_{60}); 161,5 (C-3); 163,4 (C-1).

6.2.20 – Síntese do derivado fullerênico (68)



Em um balão de 500 mL foi adicionado o C_{60} (200 mg, 0,27 mmol) em 200 mL de tolueno. Após 5 h de agitação magnética para solubilização do C_{60} , em atmosfera inerte, foi adicionado iodo (105,7 mg, 0,41 mmol) e a mistura foi agitada por 10 minutos. Em seguida o composto 61 (70 mg, 0,27 mmol) foi diluído em 5 mL de tolueno e adicionado à mistura e esperado mais 10 minutos. Por último o DBU (105 mg, 0,68 mmol) foi adicionado e a mistura reagente foi permitida reagir por 5 h sob agitação e temperatura ambiente. Após o término da reação o solvente da mistura reagente foi removido sob pressão reduzida e o sólido resultante foi adsorvido em sílica e cromatografado em coluna de sílica (eluente: tolueno). Após remoção do solvente da fração de interesse o produto (68) foi obtido (52 mg) apresentando-se como um sólido marrom escuro.

Rendimento: 18%

F.M.: C₇₁H₁₀N₂O₅

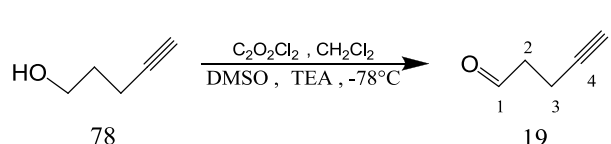
M.M.: 970,05 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3269 (v N—H de amida); 2918 (v_{as} -CH₃); 1748 (v C=O de éster); 1682 (v C=O de amida), 1556, 1512 (v_{as} N=O de grupo nitro); 1406 (v_{as} Ar-NO₂); 1331 (v_{as} N=O de grupo nitro).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (s, 1H, N-H); 8,27-8,32 (d, J = 8,79 Hz, 2H, H-6) 7,91-7,96 (d, J = 8,79 Hz, 2H, H-5); 4,61 (q, J = 7,57 Hz, 2H, H-1').

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 14,8 (C-2'); 56,5 (C-61); 62,3 (C-1'); 119,8 (C-5); 128,2 (C-6); 136,8 a 147,1 (sinais C-sp² do C₆₀); 165,2 (C-4 e C-7); 165,2 (C-3); 169,7 (C-1).

6.2.21 – Síntese do 4-pentinal (19) (ADAMS *et al.*, 2001)



Uma solução de cloreto de oxalila (0,34 mL, 3,99 mmol) em CH₂Cl₂ foi resfriada à -78°C, em um balão de 50 mL, ao qual foi adicionado o DMSO (0,57 mL, 8,10 mmol) gota a gota. A mistura foi mantida sob agitação por 40 minutos. Após este período de tempo o pentinol 78 foi adicionado (300 mg, 3,57 mmol) e agitou-se por mais uma hora à -78°C. Ao fim deste tempo foi adicionada a trietilamina (3 mL, 21,42 mmol) e a reação foi deixada sob agitação por mais 40 minutos à -78°C e mais 30 minutos à temperatura ambiente. A reação foi parada com adição de água e realizada partição HCl 1N/CH₂Cl₂ para remoção da trietilamina. A fase orgânica foi lavada com água, seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida e à 30°C, em vista da volatilidade do produto. Após remoção do solvente o produto (19) foi obtido (292 mg) como um líquido levemente amarelado.

Rendimento: 95%

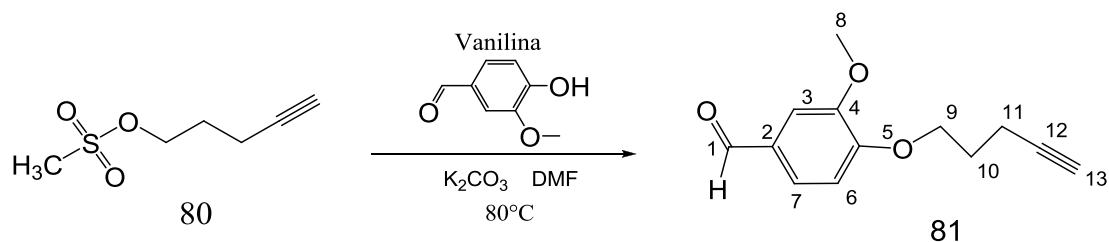
F.M.: C₅H₆O

M.M.: 82,04 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 2,01 (t, J = 2,54 Hz, 1H, H-5); 2,35- 2,45 (m, 2H, H-3); 2,55-2,70 (m, 2H, H-3); 9,69 (s, 1H, H-1).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 11,2 (C-3); 41,9 (C-2); 69,1 (C-5) ; 82,3 (C-4); 200,0 (C-1).

6.2.22 – Síntese do 3-metóxi-4-(pent-4-iniloxi)benzaldeído (81)



Em um balão de 50 mL foram adicionados a vanilina 170 mg (1,0 mmol), a DMF (15 mL), o pentinol mesilado 80 (200 mg, 1,1 mmol) e o carbonato de potássio (134 mg, 1,2 mmol). Em seguida a mistura foi deixada sob agitação e aumento gradual da temperatura até 80°C. A reação foi acompanhada por CCD. Ao término da reação, à mistura reagente foi adicionada água e realizada extração com acetato de etila. A fase orgânica foi seca e concentrada em rotavapor. O material bruto foi cromatografado em coluna de sílica utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (9:1).

Rendimento: 75%

F.M.: C₁₃H₁₄O₃

M.M.: 218,09 g.mol⁻¹

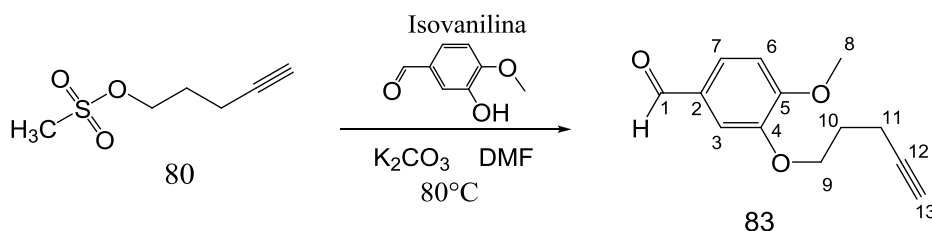
P.F.: 79,8-80,2 °C

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3214 e 2956 ($\nu_s \equiv \text{C-H}$); 1673 ($\nu \text{ C=O}$ de aldeído); 1583 ($\nu \text{ C=C}$ aromáticos ligado à C=O de aldeído), 1506 ($\nu \text{ C=C}$ aromáticos); 1028-1263 ($\delta \text{ C-H}$ aromáticos ou C-O de éter); 712 ($\gamma \text{ C-H}$ aromáticos).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 9,84 (s, 1H, H-1); 7,41-7,45 (m, 2H, H-3 e H-7); 6,98-7,02 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H, H-6); 4,21 (t, $J = 6,22$ Hz, 2H, H-9); 3,91 (s, 3H, H-8); 2,44 (dt, $J = 2,3$ Hz e $J = 6,79$ Hz, 2H, H-11); 2,00-2,12 (m, 3H, H-10 e H-13).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 191,0 (C-1); 154,0 (C-5); 150,0 (C-4); 130,2 (C-2); 126,8 (C-7); 111,7 (C-6); 109,5 (C-3); 83,2 (C-12); 69,3 (C-13); 67,4 (C-9); 56,1 (C-8); 27,9 (C-10); 15,2 (C-11).

6.2.23 – Síntese do 4-metóxi-3-(pent-4-inilóxi)benzaldeído (83)



Em um balão de 50 mL foram adicionados a isovanilina 255 mg (1,68 mmol), a DMF (15 mL), o pentinol mesilado 80 (300 mg, 1,85 mmol) e o carbonato de potássio (200 mg; 2,01 mmol). Em seguida a reação foi deixada sob agitação e aumento gradual da temperatura até 80°C . A reação foi acompanhada por CCD. Ao término da reação à mistura reacional foi adicionada água e realizada extração com acetato de etila. A fase orgânica foi seca e concentrada em evaporador rotatório. O material foi cromatografado em coluna de sílica utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (9:1).

Rendimento: 61%

F.M.: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$

M.M.: 218,09 g.mol⁻¹

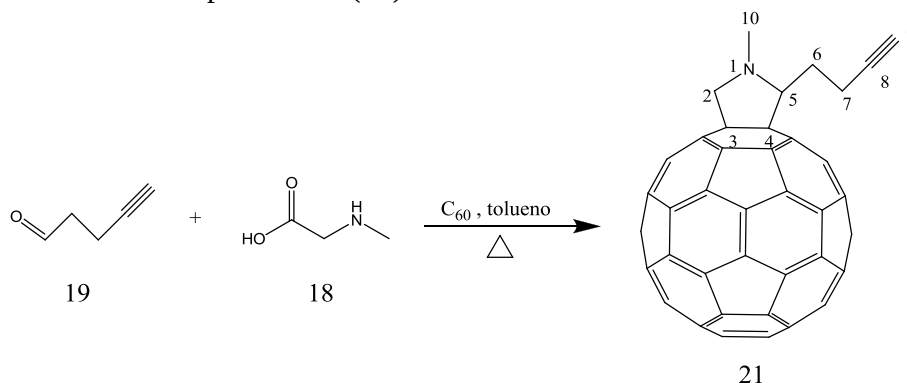
P.F.: 82,3-82,7

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3214 e 2956 (ν_s $\equiv$ C—H); 1673(ν C=O de aldeído); 1583 (ν C=C aromáticos ligado à C=O de aldeído), 1506 (ν C=C aromáticos); 1028-1263 (δ C—H aromáticos ou C—O de éter); 712 (γ C—H aromáticos).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 9,86 (s, 1H, H-1); 7,43-7,47 (m, 2H, H-3 e H-7); 7,02 (d, J = 8,10 Hz, 1H, H-6); 4,26 (t, J = 6,42 Hz, 2H, H-9); 3,93 (s, 3H, H-8); 2,46 (dt, J = 2,2 Hz e J = 6,71 Hz, 2H, H-11); 2,02-2,14 (m, 3H, H-10 e H-13).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 192,2 (C-1); 155,3 (C-5) ; 151,2 (C-4) ; 131,4 (C-2); 126,2 (C-7); 111,0 (C-3); 108,8 (C-6); 82,5 (C-12); 70,6 (C-13); 68,6 (C-9); 57,3 (C-8); 29,2 (C-10); 16,5 (C-11).

6.2.24 – Síntese da fuleropirrolidina (21)



Em um balão de 500 mL foram adicionados o tolueno anidro (200 mL), C₆₀ (140 mg, 0,19 mmol), 4-pentinal 19 (79 mg, 0,96 mmol) e a sarcosina 18 (34,3mg, 0,38 mmol), que foram refluxados por 3 h, tempo após o qual a CCD revelou o consumo de praticamente todo o C₆₀. Ao término da reação foi removido o solvente da mistura reagente e o sólido resultante foi cromatografado em coluna de sílica (eluentes: tolueno e CH₂Cl₂/metanol [9:1]). Após remoção do solvente da fração de interesse o produto 21 foi obtido (260 mg) apresentando-se como um sólido escuro.

Rendimento: 40%

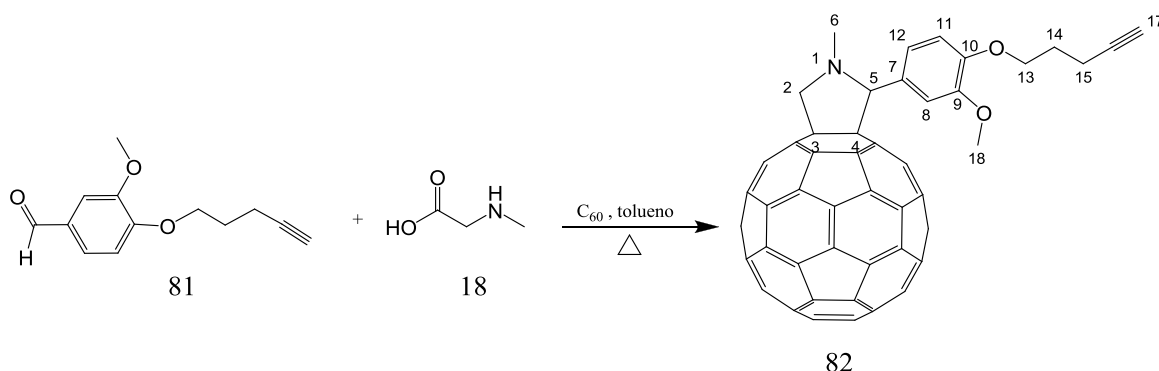
F.M.: C₆₇H₂₃N

M.M.: 829,74 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 2,04 (s, 1H, H-9); 2,60- 2,71 (m, 1H, H-7); 2,73-2,84 (m, 3H, H-6, H-6', H-7'); 3,02 (s, 3H, H-10); 4,07-4,16 (m, 1H, H-5); 4,22 (d, J = 9,82 Hz, 1H, H-2'); 4,81 (d, J = 9,82 Hz, 1H, H-2).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 16,6 (C-7); 30,0 (C-6); 39,9 (C-10); 69,7; 70,1; 75,8; 76,7 (C-2, C-3, C-4, C-5); 77,3 (C-9); 83,5 (C-8); 142,0-147,0 (58 sinais C-sp² do C₆₀).

6.2.25 – Síntese da fuleropirrolidina (82)



Em um balão de 500 mL foram adicionados o tolueno anidro (200 mL), C₆₀ (140 mg, 0,19 mmol), 3-metóxi-4-(pent-4-inilóxi)benzaldeído 81 (79 mg, 0,96 mmol) e a sarcosina 18 (34,3mg, 0,38 mmol), que foram refluxados por 3 h, tempo após o qual a CCD revelou o consumo de praticamente todo o C₆₀. Ao término da reação foi removido o solvente da mistura reagente e o sólido resultante foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: tolueno). Após remoção do solvente da fração de interesse o produto 82 foi obtido (80 mg) apresentando-se como um sólido escuro.

Rendimento: 45%

F.M.: C₇₅H₁₉NO₂

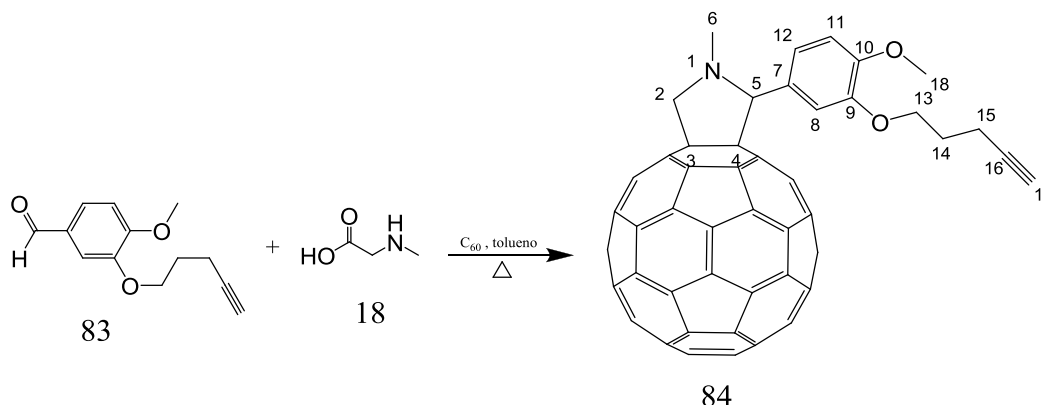
M.M.: 965,14 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3280 e 2923 ($\nu_s \equiv \text{C-H}$); 1516 ($\nu \text{ C=C}$ aromáticos); 1028-1263 ($\delta \text{ C-H}$ aromáticos ou C-O de éter).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 6,84-7,36 (m, 3H, H-aromáticos); 4,95 (d, $J = 9,40$ Hz, 1H, H-2); 4,84 (s, 1H, H-5); 4,23 (d, $J = 9,40$ Hz, 1H, H-2); 4,06 (t, $J = 6,14$ Hz, 3H, H-13); 3,83 (s, 3H, H-18); 2,79 (s, 3H, H-6); 2,39 (dt, $J = 2,25$ Hz e $J = 7,10$ Hz, 2H, H-15); 1,88-2,13 (m, 3H, H-14 e H-17).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 14,2 (C-15); 29,1 (C-14); 40,0 (C-6); 56,1 (C-18); 67,7 (C-13); 68,8 e 68,9 (C-5 e C-2); 70,0 (C-17); 83,4 (C-16); 109,2 (C-8); 111,3 (C-11); 126,7 (C-12 e C-3); 129,1 (C-4); 129,9 (C-7); 136,4-146,2 (sinais C-sp^2 do C_{60}); 149,8 (C-10); 154,1 (C-9).

6.2.26 – Síntese da fuleropirrolidina (84)



Em um balão de 500 mL foram adicionados o tolueno anidro (200 mL), C_{60} (140 mg, 0,19 mmol), 4-metóxi-3-(pent-4-iniloxi)benzaldeído 83 (79 mg, 0,96 mmol) e a sarcosina 18 (34,3mg; 0,38 mmol), que foram refluxados por 3 h, tempo após o qual a CCD revelou o consumo de praticamente todo o C_{60} . Ao término da reação foi removido o solvente da mistura reagente e o sólido resultante foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: tolueno). Após remoção do solvente da fração de interesse o produto 84 foi obtido (71 mg) apresentando-se como um sólido escuro.

Rendimento: 39%

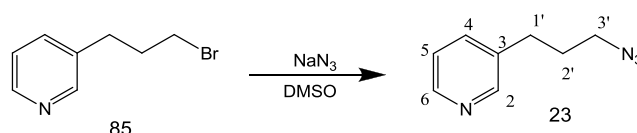
F.M.: C₇₅H₁₉NO₂

M.M.: 965,14 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3286 e 2920 (ν_s $\equiv$ C—H); 1515 (ν C=C aromáticos); 1030-1268 (δ C—H aromáticos ou C—O de éter).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 6,80-7,35 (m, 3H, H-aromáticos); 4,93 (d, J = 8,80 Hz, 1H, H-2); 4,82 (s, 1H, H-5); 4,22 (d, J = 8,80 Hz, 1H, H-2); 4,09 (m, 3H, H-13); 3,80 (s, 3H, H-18); 2,78 (s, 3H, H-6); 2,35 (m, 2H, H-15); 1,85-2,11 (m, 3H, H-14 e H-17).

6.2.27 – Síntese da 3-(3-azidopropil)-piridina (23) (SANTOS, 2010)



Em um balão de 25 mL foram adicionados o composto 85 (360 mg, 1,80 mmol) e uma solução de azida de sódio 0,5 molar em DMSO (4 mL, 1,98 mmol). Essa mistura foi deixada reagir por 24 h sob agitação magnética e temperatura ambiente. Decorrido o tempo de reação, foi adicionado gelo picado à mistura e a mesma foi deixada sob agitação por mais 10 min. Posteriormente, foi feita partição água/éter etílico até completa remoção do DMSO e a fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, obtendo-se o produto 23 (293 mg) em rendimento quantitativo, após remoção do solvente. O produto apresenta-se como um líquido oleoso.

Rendimento: 100%

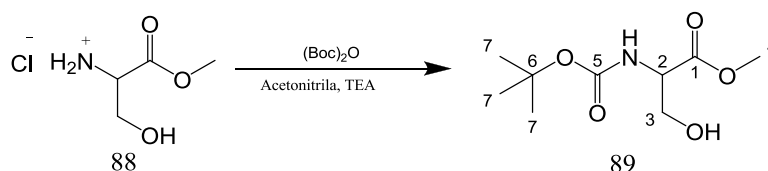
F.M.: C₈H₁₀N₄

M.M.: 162,09 g.mol⁻¹

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,90 (q, $J = 8,03$ Hz, 2H, H-2'); 2,71 (t, $J = 7,32$ Hz, 2H, H-3'); 3,31 (t, $J = 6,64$ Hz, 2H, H-1'); 7,23 (m, 1H, H-5); 7,51 (d, $J = 7,75$ Hz, 1H, H-4); 8,46 (m, 2H, H-2, H-6).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 29,9 e 30,2 (C-1' e C-2'); 50,5 (C-3'); 123,5 (C-5); 135,9 e 136,2 (C-3 e C-4); 147,7 (C-6); 149,9 (C-2).

6.2.28 – Síntese do éster etílico da *N*-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-L-serina (89) (TROST, 2003).



O composto 88 (300 mg, 1,70 mmol) foi adicionado como sólido a um balão de 25 mL contendo uma solução de dicarbonato de di-terc-butila (373 mg, 1,70 mmol) em acetonitrila (8 mL) e trietilamina (0,57 mL, 4,07 mmol). A mistura reagente permaneceu sob agitação a temperatura ambiente e foi acompanhada por CCD até que a reação se completasse. Ao término da reação, foi adicionado CH_2Cl_2 à mistura reagente e realizada partição com HCl 1N e depois com solução saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 para posterior remoção do solvente, após a qual se obteve o produto 89 (425 mg) em rendimento quantitativo.

Rendimento: 99%

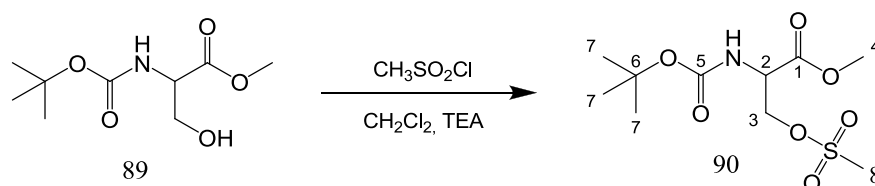
F.M.: $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_5$

M.M.: 219,11 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,45 (s, 9H, H-7); 3,77 (s, 3H, H-4); 3,80-4,00 (m, 2H, H-3); 4,36 (sinal largo, 1H, OH); 5,61-5,78 (m, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 28,36 (C-7); 52,64 (C-4); 55,82 (C-2) ; 63,17 (C-3); 80,34 (C-6); 155,94 (C-5); 171,66 (C-1).

6.2.29 – Síntese do éster metílico da *N*-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-L-serina metanossulfonato (90)



Uma solução do composto 89 (300 mg; 1,36 mmol) em CH_2Cl_2 , em um balão de 25 mL, foi resfriada à -20°C . Foram adicionados à esta mistura a trietilamina (TEA) (0,127 mL, 1,64 mmol) e por último o cloreto de mesila gota a gota. A mistura reagente permaneceu sob agitação por 15 minutos à -20°C e depois por mais 20 minutos a temperatura ambiente. Ao término da reação, foi realizada partição CH_2Cl_2 /água. Após secagem da fase orgânica com Na_2SO_4 , o solvente foi removido obtendo-se produto 90 (288 mg) com um rendimento de 71%.

Rendimento: 71%

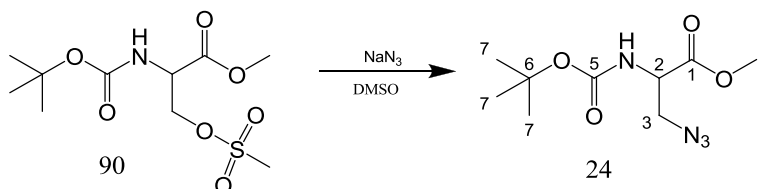
F.M.: $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_7\text{S}$

M.M.: 297,09 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 1,38 (s, 9H, H-7); 2,96 (s, 3H, H-8); 3,74 (s, 3H, H-4); 4,29-4,73 (m, 3H, H-2, H-3); 5,45 (sinal largo, 1H, NH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 28,2 (C-7); 37,3 (C-8) ; 52,6 e 53,0 (C-2 e C-4) ; 69,1 (C-3); 80,6 (C-6); 155,1 (C-5); 169,2 (C-1).

6.2.30 – éster metílico da 3-azido-*N*-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil] L-serina (24) (TROST, 2003).



Em um balão de 25 mL contendo o composto 90 (200 mg, 1,13 mmol) foi adicionado, uma solução 0,5 M de azida de sódio em DMSO. Esta mistura foi deixada reagir por 24 h em temperatura ambiente. Decorrido o tempo de reação, foi adicionado gelo picado à mistura reagente e a mesma foi agitada por dez min. adicionais. Posteriormente, foi feita uma partição água/éter etílico até completa remoção do DMSO. A fase orgânica foi, em seguida, seca com Na₂SO₄. Após remoção do solvente obteve-se o produto 24 (110 mg) com um rendimento de 68%.

Rendimento: 68%

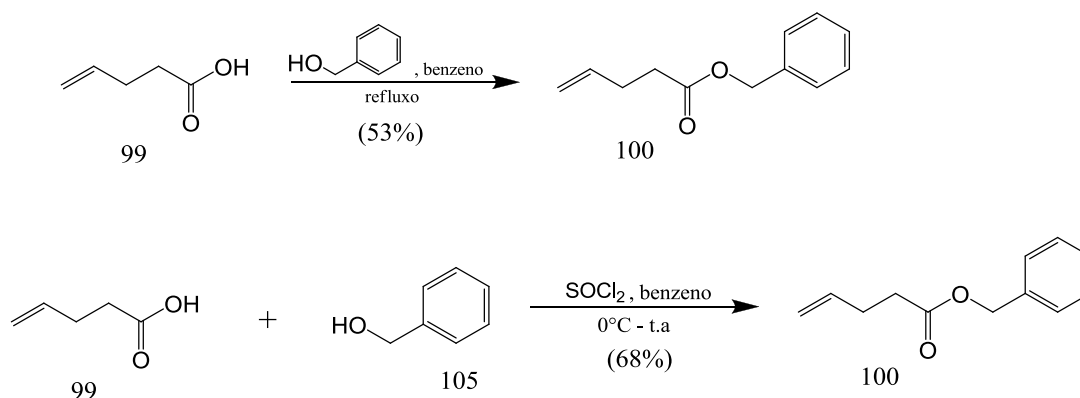
F.M.: C₉H₁₆N₄O₄

M.M.: 244,12 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (s, 9H, H-7); 2,62 (s, 3H, H-3); 3,80 (s, 1H, H-2); 3,72-3,83 (m, 3H, H-2 e H-4); 7,02 (sinal largo, 1H, NH).

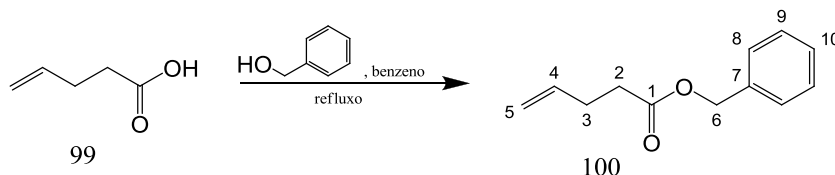
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 28,1 (C-7); 40,8 (C-2) ; 52,6 (C-3); 53,7 (C-4); 80,6 (C-6); 164,3 (C-5); 170,1 (C-1).

6.2.31 – Síntese do 4-pentenoato de benzila (100)



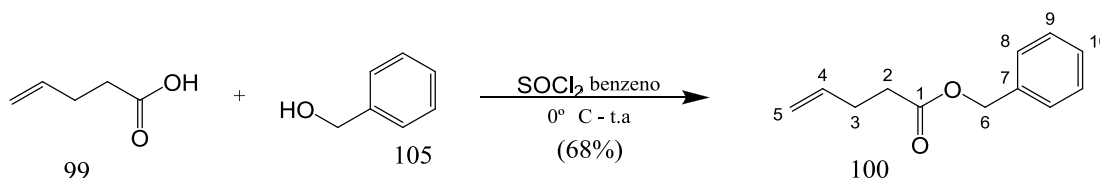
Duas foram as reações utilizadas para se chegar ao produto (75): A primeira foi uma esterificação de Fischer e a outra uma esterificação empregando o SOCl₂.

6.2.31.1 – Síntese do 4-pentenoato de benzila (100) *via* esterificação de Fischer (LU, 2009)



Em um balão de 5 mL foram adicionados os compostos 99 (0,2 mL; 2,00 mmol) e o álcool benzílico (0,2 mL; 2,00 mmol) e benzeno como solvente. A mistura resultante foi deixada reagir por 48 h, sob refluxo e agitação magnética. Peneira molécula foi adicionada à reação para a remoção de água originada da esterificação. Decorrido o tempo da reação, a mistura obtida foi cromatografada em coluna de sílica (eluente: tolueno). Após remoção do solvente da fração de interesse o produto 100 foi obtido (200 mg) apresentando-se como um líquido oleoso com um rendimento de 53%.

6.2.31.2 – Síntese do 4-pentenoato de benzila (100) via formação de cloreto de ácido pela ação do SOCl_2



Em um balão de 25 mL foram adicionados os compostos 99 (0,1 mL, 1,00 mmol), o álcool benzílico (0,1 mL, 1,00 mmol) e benzeno em quantidade suficiente para diluir e permitir a agitação magnética. A mistura foi colocada em um banho de gelo e foi adicionado SOCl_2 gota a gota. Após completa a adição do SOCl_2 , a mistura reagente foi retirada do banho de gelo e permitida reagir em temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD. Decorridos 10 minutos a CCD revelou não haver mais material de partida. Ao fim da reação foi realizada uma partição água/éter seguida de secagem da fase orgânica por Na_2SO_4 e remoção de solvente em evaporador rotatório. Para remoção dos produtos revelados na linha de base da CCD foi feita uma coluna cromatográfica filtrante utilizando-se o tolueno como eluente. Dessa forma obteve-se o produto 100 (130 mg) como um líquido e rendimento de 68%.

F.M.: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$

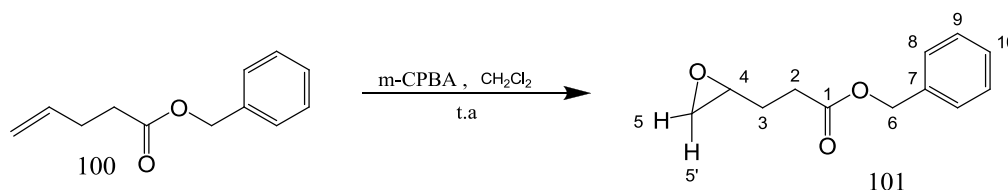
M.M.: $190,24 \text{ g.mol}^{-1}$

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1733 ($\nu \text{ C=O}$).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 2,23-2,59 (m, 4H, H-2, H-3); 4,97-5,12 (m, 3H, H-5, H-6); 5,68-5,96 (m, 1H, H-4); 7,19-7,58 (m, 5H, H-8, H-9, H-10).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 29,1 (C-3); 33,8 (C-2); 66,4 (C-6); 115,8 (C-5); 128,4; 128,8 (C-9, C-8); 136,8 (C-4); 173,1 (C-1).

6.2.31.3 – Síntese do 4,5-oxiranopropanoato de benzila (76) (FALCK, 2000).



Em um balão de 25 mL contendo o composto 100 (200 mg, 1,05 mmol) foi adicionado o ácido metacloroperbenzóico (m-CPBA) (363 mg, 2,10 mmol) diluído em 10 mL de CH_2Cl_2 . A mistura foi mantida sob agitação magnética e a temperatura ambiente por 24 h. Ao fim da reação, a mistura reagente foi diluída com acetato de etila e realizada uma lavagem com solução NaOH 10% para destruição do excesso de m-CPBA. Posteriormente, a fase orgânica foi lavada com água e seca por Na_2SO_4 . Após remoção do solvente sob pressão reduzida, obteve-se o produto 101 (152 mg) como um líquido e um rendimento de 70%.

Rendimento: 70%

F.M.: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$

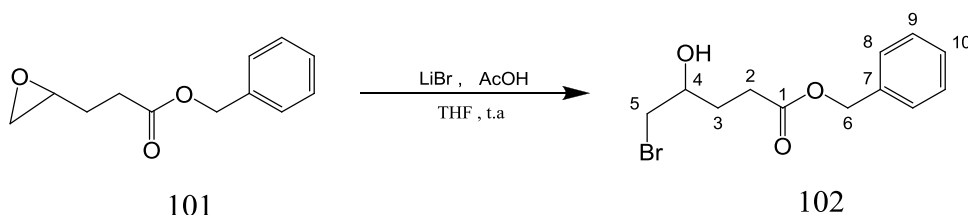
M.M.: 206,09 g.mol^{-1}

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1731 (ν C=O).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 1,60-2,10 (m, 2H, H-3); 2,42-2,75 (m, 4H, H-2, H-5, H-4); 2,94 (s, 1H, H-5'); 5,10 (s, 2H, H-6), 7,14-7,45 (m, 5H, H-8, H-9, H-10).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 27,54 (C-3); 30,35 (C-2); 46,97 (C-5); 51,17 (C-4); 66,35 (C-6); 128,21 e 128,53 (C-8, C-9, C-10); 135,84 (C-7); 172,62 (C-1).

6.2.31.4 – Síntese do ácido 5-bromo-4-hidróxi-pentanoato de benzila (102)



Em um balão de 25 mL, o epóxido 101 (152 mg; 0,07 mmol) foi dissolvido em THF anidro. A esta mistura foi adicionado o ácido acético (0,13 mL; 2,21 mmol) e o brometo de lítio (102 mg, 1,18 mmol). A mistura foi deixada sob agitação magnética e temperatura ambiente por 24 h. Decorrido o tempo de reação a mistura reagente foi diluída com água e extraída com auxílio de éter etílico. Foi realizada uma coluna filtrante e a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida resultando no produto 102 como um óleo (133 mg) e com rendimento de 93%.

Rendimento: 93%

F.M.: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$

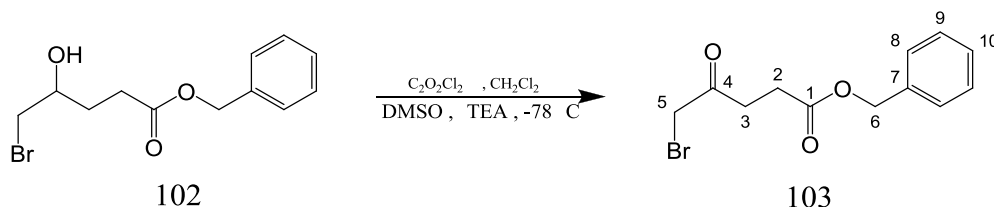
M.M.: 286,02 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3424 (ν_s O-H); 1716 (ν C=O).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 1,75-1,97 (m, 2H, H-3); 2,52 (t, $J = 7,31$ Hz, 2H, H-2); 3,29-3,58 (m, 2H, H-4, H-5); 3,72-3,97 (m, 1H, H-5); 4,02 (sinal largo, 1H, OH), 5,10 (s, 2H, H-6); 7,22-7,43 (m, 5H, H-8, H-9, H-10).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 29,98 e 30,45 (C-2 e C-3); 39,30 (C-5); 66,54 (C-6); 70,20 (C-4); 128,25 e 128,31 (C-8, C-9); 135,77 (C-7); 173,59 (C-1).

6.2.31.5 – Síntese do 5-bromo-4-oxo-pentanoato de benzila (103)



Uma solução de cloreto de oxalila (0,044 mL, 0,051 mmol) em CH_2Cl_2 foi resfriada à -78°C , em um balão de 50 mL. Em seguida, adicionou-se à mesma o DMSO (0,075 mL, 1,04 mmol) gota a gota e a mistura resultante foi mantida sob agitação por 40 min. Após este período de tempo o composto 102 (133 mg, 0,046 mmol) foi adicionado à mistura reagente e agitou-se por mais uma hora à -78°C . Ao fim deste tempo foi adicionada a trietilamina (0,38 mL, 2,78 mmol) e a reação foi deixada sob agitação por mais 40 min. à -78°C e mais 30 min. a temperatura ambiente. A reação foi parada com adição de água e realizada partição HCl 1N/ CH_2Cl_2 para remoção da trietilamina. A fase orgânica foi lavada com água, seca com Na_2SO_4 . Após remoção do solvente o produto 103 foi obtido (67 mg) como um líquido incolor.

Rendimento: 51%

F.M.: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$

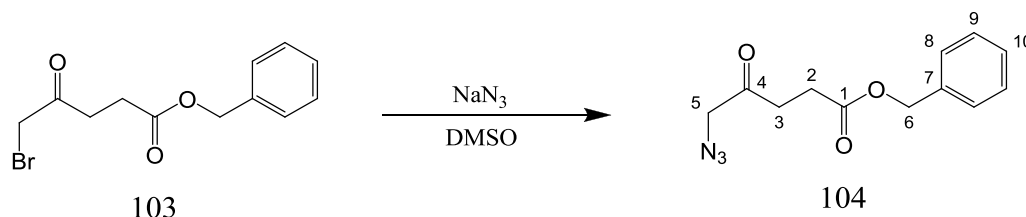
M.M.: 285,13 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1728 (ν C=O).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 2,69 (t, J = 6,73 Hz, 2H, H-2); 2,87 (t, J = 6,73 Hz, 2H, H-3); 4,12 (s, 2H, H-5); 5,10 (s, 2H, H-6); 7,21-7,50 (m, 5H, H-8, H-9, H-10)

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 27,97 (C-2); 34,19 (C-3); 48,12 (C-5); 66,60 (C-6); 128,14 e 128,52 (C-8, C-9, C-11, C-12, C-10); 135,57 (C-7); 172,07 (C-1); 201,11 (C-4).

6.2.31.6 – Síntese do 5-azido-4-oxo-pentanoato de benzila (104)



Em um balão de 5 mL foram adicionados o composto 103 (67 mg, 0,23 mmol) e uma solução 0,5 M de azida de sódio em DMSO (1 mL, 0,35 mmol). Essa mistura foi deixada reagir por 24 h sob agitação magnética e temperatura ambiente. Decorrido o tempo de reação, foi adicionado gelo picado à mistura reagente e a mesma foi agitada por 10 minutos adicionais. Posteriormente, foi feita partição água/éter etílico até completa remoção do DMSO. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , obtendo-se o produto 104 (40 mg) com um rendimento de 70%, após remoção do solvente.

Rendimento: 70%

F.M.: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$

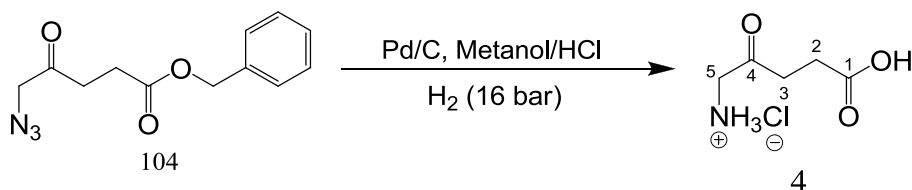
M.M.: 247,25 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2101 (ν_{as} -N=N=N); 1725 (ν C=O).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 2,58-2,83 (m, 4H, H-2, H-3); 3,99 (s, 2H, H-5); 5,11 (s, 2H, H-6); 7,18-7,49 (m, 5H, H-8, H-9, H-10).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 28,03 (C-2); 34,58 (C-3); 57,70 (C-5); 66,97 (C-6); 128,44, 128,56, 128,80 (C-8, C-9, C-10); 135,75 (C-7); 172,35 (C-1); 203,15 (C-4).

6.2.31.7 – Síntese do Ácido 5-aminolevulínico (4)



Em um reator próprio para reações sob alta pressão foram adicionados 400 mg do composto 104, 15 mL de metanol e 2 mL de solução HCl 2 mol/L. Foi adicionado catalisador (Pd/C) à suspensão e o sistema foi pressurizado com H₂ (16 bar) e deixado sob agitação mecânica por 4 h. A mistura reagente final foi filtrada em celite e concentrada em evaporador rotatório até formação de um sólido, que foi em seguida submetido à várias tentativas de recristalização em variados solventes.

Rendimento: indeterminado

F.M.: C₅H₁₀ClNO₃

M.M.: 167,03 g.mol⁻¹

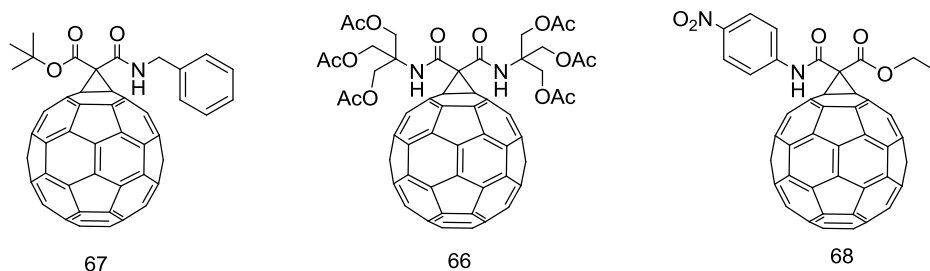
P.F.: 143,7-144,5

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3090 (ν NH); 1716 (ν C=O).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 2,68 (t, *J* = 5,60 Hz, 2H, H-2); 2,87 (t, *J* = 5,60 Hz, 2H, H-3); 4,10 (s, 2H, H-5)

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ: 27,19 (C-2); 34,14 (C-3) ; 46,88 (C-5); 176,67 (C-1); 204,03 (C-4).

6.2.32 – Teste biológico de atividade anti-oxidante dos derivados fullerênicos 66, 67 e 68



Os testes de atividade anti-oxidante foram realizados no Instituto de Ciências Biológicas da UFMG pelo grupo da Profa. Dra. Virgínia Soares Lemos e foram feitos pela estudante de mestrado Flávia Souza Coelho. Foram utilizados camundongos da linhagem C57BL6J, machos com idade entre 8 a 10 semanas, obtidos do Centro de Bioterismo do Instituto de Ciências Biológicas-ICB/UFMG. Os animais tiveram acesso à ração e água *ad libitum* e foram mantidos em gaiolas coletivas, em ambiente com ciclos de luminosidade de 12 h (7:00 às 19:00h) com temperatura variando entre $24 \pm 2^\circ\text{C}$.

6.2.32.1- Experimentos de reatividade vascular

Para estes experimentos, foi utilizada a artéria aorta retirada dos animais referidos acima. Após o sacrifício dos animais, a aorta torácica foi removida cuidadosamente e imersa em uma placa de Petri contendo solução nutritora de *Krebs-Henseleit* (composição em mM: NaCl 118; KCl 4,7; NaHCO₃ 25; CaCl₂·2H₂O 2,5; glicose 11; KH₂PO₄ 1,2; MgSO₄·7H₂O 1,2). Anéis de aorta de 2-3 mm de comprimento foram obtidos livres de tecido conectivo e adiposo. Para obtenção do registro de tensão isométrica, esses anéis foram colocados em cubas de vidro (10 mL), contendo solução de *Krebs-Henseleit*, aerada continuamente com mistura carbogênica (95% de O₂ e 5% de CO₂), mantida a temperatura de 37 °C e pH 7,4. Dois fios metálicos em forma de triângulo foram passados através do lúmen do vaso. Um dos triângulos foi fixado à parede da cuba e o outro foi conectado verticalmente a um transdutor de tensão isométrica. As respostas foram registradas por transdutores de tensão isométrica (Word Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL, USA) e o sinal processado através de um amplificador (TBM-4; Word Precision Instruments, Inc.) e um computador equipado com uma placa conversora analógico/digital (AD16JR; Word Precision Instruments, Inc.), utilizando-se um programa

de aquisição e registro de dados Windaq (Dataq Instruments, Inc). Após a montagem, os anéis aórticos foram submetidos a uma tensão de repouso de 0,5 g, ajustada quando necessário, durante 45 - 60 min. de estabilização, sendo a solução nutritiva trocada a cada 15 min. Após o período de estabilização, os anéis foram pré-contráídos com fenilefrina (3×10^{-7} M) e, após a formação de um platô, foi administrada a acetilcolina (ACh, 10^{-5} M). Os vasos que apresentaram mais de 80% de relaxamento nessas condições foram considerados como vasos contendo endotélio funcional e foram utilizados nos experimentos.

As artérias aortas removidas e seguidas dos procedimentos acima descrito foram pré-contráídas com fenilefrina (0,1 μ M para aorta) e, durante a fase tônica da contração, foram construídas curvas concentração-resposta cumulativas com a ACh (0,001 a 100 μ M), sendo estas as curvas controle.

Após um período de lavagem da preparação por 30 min., alguns destes vasos foram pré-incubados com Paraquat (5 μ M) por 10 min. e curvas concentração-resposta cumulativas com ACh foram novamente realizadas.

Outros vasos foram incubados primeiramente com o nanocomposto a ser testado, em diferentes concentrações, por 10 min. e posteriormente, incubados com PQ (5 μ M) por 10 min. Foram realizadas curvas concentração-resposta cumulativa com ACh.

6.2.32.2 – Quimioluminescência

Os testes de quimioluminescência foram realizados com cada um dos nanocompostos (66, 67 e 68) em diferentes concentrações, para avaliar sua atividade antioxidante.

Para o controle, foram colocados em uma cubeta 960 μ L de PBS (Phosphate Buffer Saline, 0.1 M), acrescido de 10 μ L de DMSO, 10 μ L de luminol (0.11 mM), 10 μ L de peróxido (H_2O_2 , 0.05 mM) e 10 μ L de HRP (0.2 IU/mL). Para o teste dos nanocompostos foram colocados em uma cubeta 960 μ L de PBS, acrescido de 10 μ L do nanocomposto a ser testado, 10 μ L de luminol, 10 μ L de H_2O_2 e 10 μ L de HRP. A leitura foi realizada no luminômetro e acompanhada por 10 min.

7- CONCLUSÕES

A síntese de derivados fullerênicos dendriméricos contendo resíduos de ácido aminolevulínico (ALA) mostrou-se inviável no decurso deste trabalho. A onerosidade que as rotas sintéticas e metodologias escolhidas para tal incutiam na obtenção do produto final, desencorajou o prosseguimento desta proposta, porém abriu caminhos para estudos paralelos para funcionalização do C_{60} que não visassem exclusivamente a introdução do ALA;

Os estudos para a síntese de derivados inéditos de fulereno C_{60} por reação do tipo Bingel, a partir de malonamidas e de moléculas do tipo malonamida/malonato foram realizados. Foram obtidas 18 moléculas do tipo malonamida/malonato das quais 9 são inéditas. A viabilidade destas moléculas frente a ciclopropanação de Bingel mostrou-se restrita, visto que apenas três destes compostos obtiveram sucesso neste tipo de reação, produzindo derivados de fulerenos inéditos.

Na síntese de derivados inéditos de C_{60} via reação “click” com fuleropirrolidinas contendo grupo alcino. Foram sintetizados três destes blocos construtores dos quais dois foram testados quanto à viabilidade deste tipo de reação. Quatro compostos contendo função azida foram testados para este fim. A falha observada em todas as reações, dá indícios da dificuldade de obtenção de produtos via reação “click” utilizando-se as fuleropirrolidinas como substrato.

Para a obtenção dos derivados dendriméricos do ALA em quantidades e rendimentos viáveis, a despeito da simplicidade estrutural deste precursor, é interessante o desenvolvimento de rotas sintéticas de menor custo e maior simplicidade desta substância. Dessa forma, foi concebida uma rota em seis etapas nas quais foram utilizadas reações clássicas. Desta forma, o ácido 5-aminolevulínico foi obtido, porém em pequena fração devido à purificação. Um maior refinamento da técnica é necessário para a obtenção em escala ideal do produto.

Foram sintetizadas 36 substâncias, que foram caracterizadas pelos métodos espectrométricos usuais.

Os ensaios biológicos para atividade antioxidante dos compostos inéditos derivados de fulereno 66, 67 e 68 mostraram-se muito promissores. Esses compostos revelam alta atividade antioxidante alcançando-as em concentrações nanomolares e

picomolares. Estes resultados mostram uma possível utilização desses nanocompostos na área de medicina, abrindo novas e excelentes perspectivas para seu estudo daqui em diante.

8- REFERÊNCIAS

- ADAMS, T. C.; DUPONT, A. C.; CARTER, J. P.; KACHUR, J. F.; GUZEWSKA, M. E.; RZESZOTARSKI, W. J.; FARMER, S. G.; NORONHA-BLOB, L.; KAISER, C. Aminoalkynylthianes. A New Class of Calcium Channel Blockers. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1585-1593.
- ASHTON, P. R.; BOYD, S. E.; BROWN, C. L.; JAYARAMAN, N.; NEPOGODIEV, S. A.; STODDART, J. F. A Convergent Synthesis of Carbohydrate-Containing Dendrimers. *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1115-1128.
- ASKEW, B. C.; HARTMAN, G. D.; DUGGAN, M. E.; YOUNG, S. D.; HUTCHINSON, J. H.; WAY, J. S.; EGBERTSON, M. S. VASSALLO, L. M.; LIBBY, L. A.; IHLE, N. C.; KRAUSE, A. E.; HALCZENKO, W. Fibrinogen receptor antagonists .WO 9714417 A [0018].
- ASLAN, K.; GUEDES, C. D.; Metal-Enhanced Chemiluminescence: Advanced Chemiluminescence Concepts for the 21st Century. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2556–2564.
- BAE, C. H.; PARK, S. M. B. Expansion Dynamics of Carbon Cluster Ions (C_n^+ , $n = 1-24$) Produced by Laser Ablation of a Graphite Target. *Korean Chem. Soc.* **2002**, 23, 1163-1165.
- BAJWA, J. S.; ANDERSON, R. C. A Highly Regioselective Conversion of Epoxides to Halohydrins by Lithium Halides. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 26, 3021-3024.
- BAKRY, R.; VALLANT, R. M.; NAJAM-UL-HAQ, M.; RAINER, M.; SZABO, Z.; HUCK, C. W. BONN. G. K. Medicinal applications of fullerenes. *Int. J. Nanomed.* **2007**, 4, 639–649.
- BERKOWITZ, J.; CHUPKA, W. Mass Spectrometric Study of Vapor Ejected from Graphite and Other Solids by Focused Laser Beams. *J. Chem. Phys.* **1964**, 40, 2735.
- BINGEL, C. Cyclopropanierung von fullerenen. *Chem. Ber.* **1993**, 126, 1957-1959.
- BOCK, V. D.; HIEMSTRA, H.; VAN MAARSEVEEN, J. H.; CuI-Catalyzed Alkyne–Azide “Click” Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1, 51,-68.
- BOSI, S.; DA ROS, T.; SPALLUTO, G.; PRATO, M. Fullerene derivatives: an attractive tool for biological applications. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 913-923.

- BRETTREICH, M.; HIRSCH, A. A Highly Water-Soluble Dendro[60]fullerene. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2731-2734.
- BRUNET, E.; ALONSO, M.; QUINTANA, M. C.; JUANES, O.; RODRIGUES-UBIS, J. –C. Facile synthesis of new fullerene-Ru(bpy)₃ dyads bearing phosphonate groups for hybrid organic-inorganic materials. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 3739-3743.
- BUNKE, A.; ZERBE, O.; SCHMID, H.; BURMEISTER, G.; MERKLE, H. P.; GANDER, B. Degradation Mechanism and Stability of 5-Aminolevulinic Acid. *J. Pharm. Sci.* **2000**, 89, 1335-1341.
- CAMPBELL-VERDUYN, L. S.; ELSINGA, P. H.; MIRFEIZI, L.; DIERCKX, R. A.; FERINGA, B. L. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 3461-3463.
- CAMPS, X.; HIRSH, A. Efficient cyclopropanation of C₆₀ starting from malonates. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1997**, 1, 1595-1596.
- DAUBINET, A.; KAYE, P. K. Designer ligands. Part 11. ¹Electron-ionisation mass spectrometric studies of polydentate malonamide-derived ligands. *ARKIVOC* **2003**, (i), 93-104.
- DE BLOIS, A.W. GROULS, R.J.E. ACKERMAN, E.W. WIJDEVEN, W.J.A. Development of a Stable Solution of 5-Aminolaevulinic Acid for Intracutaneous Injection in Photodynamic Therapy. *Lasers Med Sci* **2002**, 17, 208–215.
- DELGADO, J. L.; HERRANZA, M. A.; MARTIN, N. The nano-forms of carbon. *J. Mater. Chem.* **2008**, 18, 1417 -1426.
- DENIS, P. A. Chemical reactivity of lithium-doped fullerenes. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, 25, 322–326.
- DIAS, G. H. M. Fulereo-60 e derivados platinofulereo-60. *Química Nova*, **1995**, 18, 592-596.
- DIEDERICH, F.; ISAACS, L.; PHILP, D. Syntheses, structures, and properties of methanofullerenes. *Chemical Society Reviews*, p. 243-255, **1994**.
- DIEDERICH, F.; THILGEN, C. Covalent Fullerene Chemistry. *Science*. **1996**, 271, 317-323.
- DIETZ, T. G.; DUNCAN, M. A.; POWERS, D. E.; SMALLEY, R. E. Laser production of supersonic metal cluster beams. *J. Chem. Phys.* **1981**, 74, 6511.

- DRESSELHAUS, M. S.; DRESSELHAUS, G. Nanotechnology in Carbon Materials. *Nanostruct. Mater.* **1997**, 9, 33-42.
- DUGAN, L. L.; LOVETT, E. G.; QUICK, K. L.; LOTHARIUS, J.; LIN, T. T.; O'MALLEY, K. L. Fullerene-based antioxidants and Neurodegenerative disorders. *Parkinsonism Relat. D.* **2001**, 7, 243-246.
- DUNKEL, R.; WU, X., J. Identification of organic molecules from a structure database using proton and carbon NMR analysis results. *Magn. Reson.*, **2007**, 188, 97-110.
- ELFSSON, B.; WALLIN, I.; EKSBORG, S.; RUDAEUS, K.; ROS, A.M.; EHRSSON, H. Stability of 5-aminolevulinic acid in aqueous solution. *Eur J Pharm Sci.* **1998**, 7, 87-91.
- ENES, R. F.; TOMÉ, A. C.; CAVALERO, J. A. S.; AGAMEY, A. E.; MCGARVEY, D. J. Synthesis of [60]fullerene-based α -amino acid derivatives. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 11873-11881.
- ERMILOV, E. A.; AL-OMARI, S.; HELMREICH, M.; JUX, N.; HIRSCH, A.; RODER, B. Steady-state and time-resolved studies on the photophysical properties of fullerene-pyropheophorbide **a** complexes in polar and nonpolar solvents. *Opt. Commun.* **2004**, 234, 245-252.
- FAIST, M. A.; KIRCHARTZ, T.; GONG, W.; ASHRAF, R. S.; MCCULLOCH, I.; DE MELLO, J. C.; EKINS-DAUKES, J.; BRADLEY, D. D. C.; NELSON, J. Competition between the Charge Transfer State and the Singlet States of Donor or Acceptor Limiting the Efficiency in Polymer:Fullerene Solar Cells. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 685-692.
- FALCK, J. R. 12-HETrE Analogs and Methods of use Thereof. WO 02/059072 **2000**
- FELDER-FLESCH, D.; RUPNICKI, L.; BOURGOGNE, C.; DONNIO, B. GUILLON, D.; Liquid-crystalline cholesterol-based [60]fullerene hexa-adducts. *J. Mater. Chem.* **2006**, 16, 304.
- FENG, L.; RUDOLF, M.; WOLFRUM, S.; TROEGER, A.; SLANINA, Z.; AKASAKA, T. NAGASE, S.; MARTÍN, N.; AMERI, T.; BRABEC, C. J.; GULDI, D. M. A Paradigmatic Change: Linking Fullerenes to Electron Acceptors. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 12190-12197.
- FINN, M. G.; FOKIN, V. Click chemistry: function follows form. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1231-1232.

- FREDERICK A. BETTELHEIM, WILLIAM H. BROWN, MARY K. CAMPBELL, SHAWN O. FARRELL, *Introduction to General, Organic, and Biochemistry*. 9ed. p. 308, **2008**.
- FREITAS, L. B. O.; RUELA, F. A.; PEREIRA, G. R.; ALVES, R. B.; FREITAS, R. P.; SANTOS, L. J. A reação "click" na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. *Quim. Nova*, **2011**, 34, 1791-1804.
- GADMAR, Ø. B.; MOAN, J.; SCHEIE, E.; MA, L.-W.; PENG, Q. The stability of 5-aminolevulinic acid in solution. *J Photoch Photobio B*. **2002**, 67, 187–193.
- GEOFFROY, G. L. Synthesis, Molecular Dynamics, and Reactivity of Mixed-Metal Clusters. *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 469-476.
- GIRAUDEAU, P.; BAGUET, E. Improvement of the inverse-gated-decoupling sequence for a faster quantitative analysis of various samples by ^{13}C NMR spectroscopy. *J. Magn. Reson.* **2006**, 180, 110–117.
- GODAL, A.; NILSEN, N. O.; KLAVENESS, J.; BRAENDEN, J. E.; NESLAND, J. M.; PENG, Q. New Derivatives of 5-Aminolevulinic Acid for Photodynamic Therapy: Chemical Synthesis and Porphyrin Production in In Vitro and In Vivo Biological Systems. *J. Environ. Pathol. Tox.* **2006**, 25, 109-126.
- GREENE, T. W.; WUTS, P. G. M. (1999) "Protective Groups in Organic Chemistry" 3rd Ed., John Wiley & Sons, Inc. New York/Weinheim.
- GUBSKAYA, V. P.; KONOVALOVA, N. P.; NURETDINOV, I. A.; FAZLEEVA, G. M.; BEREZHNYAYA, L. S.; SIBGATULLINA, F. G.; KARASEVA, I. P. Synthesis of new functionally substituted fulleropyrrolidines. *Russ. Chem. B.* **2002**, 51, 1723-1726.
- HADDON, R. C. Electronic Structure, Conductivity, and Superconductivity of Alkali Metal Doped C₆₀. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 127-133.
- HANLEY, L.; WHITTEN, J. L.; ANDERSON, S. L. Collision- Induced Dissociation and ab Initio Studies of Boron Cluster Ions: Determination of Structures and Stabilities. *J. Phys. Chem.* **1988**, 92, 5803-5812.
- HERBST, M. H.; MACÊDO, M. I. F.; ROCCO, A. M. Tecnologia dos Nanotubos de Carbono: Tendências E Perspectivas de Uma Área Multidisciplinar. *Quím. Nova*. **2004**, 27, 986-992.
- HIRSCH, A.; BRETTREICH, M. *Fullerenes, Chemistry and Reactions*. 2ed. p. 1-39, **2004**.

- HONG, S.; LEE, J.; KIM, M.; PARK, Y.; PARK, C.; KIM, M.-H.; JEW, S.-S.; PARK, H.-G. Highly Enantioselective Synthesis of α,α -Dialkylmalonates by Phase-Transfer Catalytic Desymmetrization. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4924–4929.
- HOU, W.; KONG, L.; WEPASNICK, K.; ZEPP, R. FAIRBROTHER, D. H.; JAFVERT, C. T. Photochemistry of Aqueous C₆₀ Clusters: Wavelength Dependency and Product Characterization. *Environ. Sci. Technol.* **2010**, 44, 8121–8127.
 - HUANG, J.-H.; LEE, C.-P.; HO, Z.-Y.; KEKUDA, D.; CHU, C.-W.; HO, K.-C. Enhanced spectral response in polymer bulk heterojunction solar cells by using active materials with complementary spectra. *Sol. Energ. Mat. Sol. C.* **2010**, 94, 22–28.
 - IEHL, J.; FREITAS, R. P.; NIERENGARTEN, J. F.; Click chemistry with fullerene derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4063-4066.
 - JENSEN, A. W.; WILSON, S. R.; SCHUSTER, D. I. Biological Applications of Fullerenes. *Bioorg Med Chem.* **1996**, 4, 767-779.
 - KANG, M.; KIM, D.; KIM, J. S.; JEONG, J. Synthesis of 5-Aminolevulinic Acid (ALA) and Its *t*-Butyl Ester for the Fluorescence Detection of Early Cancer. *Arch. Pharm. Res.* **2005**, 28, 1111-1113.
 - KING, R. B. Topological aspects of metals in carbon cages: analogies with organometallic chemistry. *Russ. Chem. B.* **1998**, 47, 833-840.
 - KOO, Y. M.; CHOI, Y. K.; LEE, K. H.; JUNG, K. W. B. Mass Spectrometric Study of Carbon Cluster Formation in Laser Ablation of Graphite at 355 nm. *Korean Chem. Soc.* **2002**, 23, 309-314.
 - KOTEL'NIKOVA, R. A.; FAINGOL'D, I. I.; POLETAEVA, D. A.; MISHCHENKO, D. V.; ROMANOVA, V. S.; SHOTOL'KO, V. N.; BOGDANOV, G. N.; RYBKIN, A. Y.; FROG, E. S.; SMOLINA, A. V.; KUSHCH, A. A.; FEDOROVA, N. E.; KOTEL'NIKOV, A. I. Antioxidant properties of water soluble amino acid derivatives of fullerenes and their role in the inhibition of herpes virus infection. *Russ. Chem. B., International Edition*, **2011**, 60, 1172—1176.
 - KRAKOWIAK, K. E.; BRADSHAW, J. S.; IZATT, R. M.; ZAMECKA-KRAKOWIAK, D. J. A New Building Block Method To Synthesize Symmetrical and Asymmetrical Per-N-alkyl-Substituted Polyaza-Crown Compounds. *J. Org. Chem.* **1989**, 7, 4061-4067.

-
- KRAFFT, M. E., BONAGA, L. V. R., FELTS, A. S. HIROSAVA, C., KERRIGAN, S. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 6039-6042.
 - KRÄTSCHMER, W., LAMB, L. D., FOSTIROPOULOS, K., HUFFMAN, D. R. Solid C₆₀: a new form of carbon. *Nature*, **1990**, 347, 354-358.
 - KRESPAN, C. G. The Oxetane Function Spiro to Polyoxaaza Macroheterocycles. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1205-1209.
 - KROTO, H. W., HEATH, J. R., O'BRIEN, S. C., CURL, R. F., SMALLEY, R. E. C60: buckminsterfullerene. *Nature*, **1985**, 318, 162-163.
 - KWAG, D. S.; OH, N. M; OH, Y. T; OH, K. T; YOUN, Y. S; LEE, E. S; Photodynamic therapy using glycol chitosan grafted fullerenes. *Int. J. Pharm.* **2012**, 431, 204– 209.
 - KWAG, D. S; PARK, K.; OH, K. T.; LEE, E. S. Hyaluronated fullerenes with photoluminescent and antitumoral activity. *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 282--284.
 - LEBEDEV, B. V.; TSVETKOVA, L. Y.; ZHOGOVA, K.B. Thermodynamics of allotropie modifications of carbon: Synthetic diamond, graphite, fullerene C60 and carbyne. *Thermochim. Acta.* **1997**, 299, 127-131.
 - LEE, K. W.; LEE, C. E. Intrinsic Impurity-Band Stoner Ferromagnetism in C₆₀H_n. *PRL* **2011**, 106, 1-4.
 - LI, C.; HU, J.; YIN, J.; LIU, S. Click Coupling Fullerene onto Thermoresponsive Water-Soluble Diblock Copolymer and Homopolymer Chains at Defined Positions. *Macromolecules.* **2009**, 42, 5007-5016.
 - LICHT, S.; KHASELEV, O. RAMAKRISHNAN, P.A.; FAIMAN D.; KATZ B, E.A.; SHAMES A. GOREN, S. Fullerene photoelectrochemical solar cells. *Sol. Energ. Mat. Sol. C.* **1998**, 51, 9-19.
 - LIFSHITZ, C. Carbon clusters. *Int. J. Mass Spectrom.* **2000**, 200, 423–442.
 - LOPEZ, A. M.; MATEO-ALONSO, A.; PRATO, M. Materials chemistry of fullerene C₆₀ derivatives. *J. Mater. Chem.*, **2011**, 21, 1305–1318.
 - LUH, S. P.; CHIANG, C. H. Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS): the mechanism, present strategies and future perspectives of therapies. *JZhejUnivSci*, **2007**, 8, 60-69.

- LU, F.; XIAO, S.; LI, Y.; SONG, Y.; LIU, H.; LI, H.; ZHUANG, J.; LIU, Y.; GAN, L.; ZHU, D. Fullerene-functionalized gold core-shell nanoparticles: preparation and optical limiting properties. *Inorg. Chem. Commun.* 2004, 7, 960–962.
- LU, X.; LONG, T. E. o-Nitrophenyl Sulfoxides: Efficient Precursors for the Mild Preparation of Alkenes. *J. Org. Chem.* 2010, 75, 249–252.
- MASHINO, T.; OKUDA, K.; HITOTA, T.; MASAOKI, H.; NAGANO, T.; MOCHIZUKI, M. Inhibition of *E. Coli* Growth by Fullerene Derivatives and Inhibition Mechanism. *Bioorg Med Chem Lett.* **1999**, 9, 2959–2962.
- MACMAHON, S.; FONG, R.; BARAN, P. S.; SAFONOV, I.; WILSON, S. R.; SCHUSTER, D. I. Synthetic Approaches to a Variety of Covalently Linked Porphyrin-Fullerene Hybrids. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5449–5455.
- MARCHESAN, S.; DA ROS, T.; SPALLUTO, G.; BALZARINIB, J.; PRATO, M. Anti-HIV properties of cationic fullerene derivatives. *Bioorgan. Med. Chem.* **2005**, 15, 3615–3618.
- MATTHAY, M. A.; ZIMMERMAN, G. A.; ESMON, C.; BHATTACHARYA, J.; COLLIER, B.; DOERSCHUK, C. M. Future research directions in acute lung injury: summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group. *Am J Respir Crit Care Med.* **2003**, 167, 1027–1035.
- MATSUZAWA, N.; DIXON, D. A.; FUKUNAGA, T. Semiempirical Calculations of Dihydrogenated Buckminsterfullerenes. *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 7594–7604.
- MCELVANY, S. W.; ROSS, M. M. Mass spectrometry and Fullerene. *Am. Soc. Mass Spectrom.* **1992**, 3, 268–280).
- MCEUEN, P. L. Carbon-based electronics. *Nature.* **1998**, 393, 15–16.
- MIRAKYAN, A. L.; WILSON, L. J. Functionalization of C₆₀ with diphosphonate groups: a route to bone-vectored fullerenes. *J. Chem. Soc.* **2002**, 2, 1173–1176.
- MROZ, P.; PAWLAK, A.; SATTI, M.; LEE, H.; WHARTON, T.; GALI, H.; SARNA, T.; HAMBLIN, M. R. Functionalized fullerenes mediate photodynamic killing of cancer cells: Type I versus Type II photochemical mechanism. *Free Radical Bio. Med.* **2007**, 43, 711.
- MUETTERTIES, E. L.; RHODIN, T. N.; BAND, E.; BRUCKER, C. F.; PRETSERS, W. R. Clusters and Surfaces. *Chem. Rev.* **1979**, 79, 91–137.

- NAITO H, YAMASHITA M. Epidemiology of paraquat in Japan and a new safe formulation of paraquat. *Hum Toxicol.* **1987**, 6, 87-88.
- NAKAMURA, E.; ISOBE, H.; TOMITA, N.; SAWAMURA, M.; JINNO, S.; OKAYAMA, H. Functionalized Fullerene as um Artificial Vector for Transfection. *Angew. Chem. Int.* **2000**, 39, 4254-4257.
- NAKAMURA, E.; ISOBE, H. Functionalized Fullerenes in Water. The First 10 Years of Their Chemistry, Biology, and Nanoscience. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 807-815.
- NAKAZONO, M.; HAZEGAWA, S.; YAMAMOTO, T.; ZAITSU, K. Synthesis of 61-bis(1-adamantylcarbamoyl)-1,2-methano[60]fullerene and its antagonistic effect on haloperidol-induced catalepsy in mice. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 14, 5619-5621.
- NEUBERGER, A.; SCOTT, J. J. The Synthesis of δ -Succinamidolevulinic Acid and Related Compounds. *J. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1820-1825.
- NIERENGARTEN, J. F. Chemical modification of C₆₀ for materials science applications. *New Journal of Chemistry*, **2004**, 28,1177-1191.
- NURETDINOV, I. A.; GUBSKAYA, V. P.; BEREZHNYAYA, L. S.; IL'YASOV, A. V.; AZANCHEEV, N. M. Synthesis of phosphorylated methanofullerenes. *Russ. Chem. B. International Edition*, **2000**, 49, 2048-2050.
- OSAWA, E. *Perspectives of fullerene Nanotechnology*. p. 145-153. **2002**.
- PARTHA, R.; LACKEY, M.; HIRSCH, A.; CASSCELLS, S. W.; CONYERS, J. L. Self assembly of amphiphilic C60 fullerene derivatives into nanoscale supramolecular structures. *J. Nanobiotechnology*. **2007**, 5, 1-11.
- PASIMENI, L.; HIRSCH, A.; LAMPARTH, I.; HERZOG, A.; MAGGINI, M.; PRATO, M.; CORVAJA, C.; SCORRANO, G. Use of Transient EPR Spectroscopy of Excited Triplet State for the Structural Assignment of Bisadducts of Fullerene C60. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12896-12901.
- PERUSI, J. R. Inativação Fotodinâmica De Microrganismos. *Quim. Nova*, **2007**, 30, 988-994.
- PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. R. *Purification of laboratory chemicals*. 2a ed., Oxford: Pergamon Press, **1980**.
- PIERSIMONI, F.; CHAMBON, S.; VANDEWAL, K.; MENS, R.; BOONEN, T.; GADISA, A.; IZQUIERDO, M.; FILIPPONE, S.; RUTTENS, B.; D'HAEN, J.; MARTÍN,

- N.; LUTSEN, L.; VANDERZANDE, D.; ADRIAENSES, P.; JEAN V. MANCA, J. V. Influence of Fullerene Ordering on the Energy of the Charge-Transfer State and Open-Circuit Voltage in Polymer:Fullerene Solar Cells. *J. Phys. Chem. C*. **2011**, 115, 10873–10880.
- PRATO, M. [60]Fullerene chemistry for materials science applications. *J. Mater. Chem.*, **1997**, 7, 1097–1109.
 - ^(a)PRATO, M.; MAGGINI, M.; SCORRANO, G. Addition of Azomethine Ylides to CM: Synthesis, Characterization, and Functionalization of Fullerene Pyrrolidines. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9798-9799.
 - ^(b)PRATO, M. BIANCO, A.; MAGGINI, M.; SCORRANO, G.; TONIOLO, C.; WUDL, F. Addition of Azides to C₆₀: Synthesis of Azafulleroids. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5578-5580.
 - RAM, S.; SPICER, L. D.; Debenzylation of N-Benzylamino Derivatives by Catalytic Transfer Hydration With Ammonium Formate. *Synth. Commun.* **1987**, 17, 415-418.
 - ROHLFING, E. A.; COX, D. M.; KALDOR, A. Production and characterization of supersonic carbon cluster beams. *J. Chem. Phys.* **1984**, 81, 3322-3330.
 - RUOFF, R. S.; TSE, D. S.; MALHOTRA, R.; LORENTS, D. C. R. S. RUOFF, ' DORIS S. TSE, MALHOTRA, R.; LORENTS, D. C. Solubility of Ca in a Variety of Solvents. *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 3379-3383.
 - SAKIYAMA, H.; INOUE, H.; KUDRAT-E-ZAHAN, M.; HUEKI, S.; TACHIYA N.; NISHIDA, Y. Stabilization of 5-aminolevulinic acid by the zinc(II) ion in an aqueous solution. *Eur J. Chem.* **2010**, 1, 373-376.
 - SALVATORE, R. N.; CHU, F.; NAGLE, A. S.; KAPXHIU, E. A.; CROSS, R. M.; JUNG, K. W. Efficient Cs₂CO₃- promoted solution and solid phase synthesis of carbonates and carbamates in the presence of TBAI. *Tetrahedron*. **2002**, 58, 3329-3347.
 - SANTOS, L. J. Síntese de derivados do fulereno-C₆₀. (Tese de Doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais, 2010), p. 217.
 - SARTORI, G.; BALLINI, R.; BIGI, F.; BOSICA, G.; MAGGI, R. RIGHI, P. Protection (and Deprotection) of Functional Groups in Organic Synthesis by Heterogeneous Catalysis *Chem. Rev.* **2004**, 104, 199-250.
 - SATOH M, TAKAYANAGI I. Pharmacological Studies on Fullerene (C₆₀), a Novel Carbon Allotrope, and Its Derivates. *J Pharmacol Sci.* **2006**, 100, 513-518.

- SHARMA, S. K.; CHIANG, L. Y.; HAMBLIN, M. R. Photodynamic therapy with fullerenes *in vivo*: reality or a dream? *Nanomedicine (Lond)*. **2011**, 10, 1813–1825.
- SHIPLEVSKII, M. E.; SHIPLEVSKII, E. M.; STEL'MAKH, V. F. Fullerenes And Fullerene-Like Structures: The Basis For Promising Materials. *J. Eng. Phys. Thermophys.* **2001**, 74, 1499-1508.
- SIGWALT, D.; HOLLER, M.; IEHL, J.; NIERENGARTEN, J.-F.; NOTHISEN, M.; MORIN, E.; REMY, J.-S. Gene delivery with polycationic fullerene hexakis-adducts. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 4640–4642.
- SIJBESMA, R.; SRDANOV, G.; WUDL, F.; CASTORO, J. A.; CHARLES WILKINS, C.; FRIEDMAN, S. H.; DECAMP, D. L.; KENYON, G. L. Synthesis of a Fullerene Derivative for the Inhibition of HIV Enzymes. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6510-6512.
- SINFELT, J. H. Catalysis by Alloys and Bimetallic Clusters. *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 15-20.
- SINYASHIN, O. G.; ROMANOVA, I. P.; YUSUPOVA, G. G.; NAFIKOVA, A. A.; KOVALENKO, V. I.; AZANCHEEV, N. M.; FATTAKHOV, S. G.; REZNIK, V. S. Study of factors determining the outcome of cycloaddition of isocyanurato-substituted azides to [60] Fullerene. *Russ. Chem. B.* **2001**, 50, 2162-2171.
- SKLENA'K, S.; APELOIG, Y.; RAPPOPORT, Z. Calculated pK Enol Values for Enols of Carboxylic Acid Derivatives $HC=C(OH)X$ ($X = OH, NH_2, NMe_2, OMe, OCHO, F, Cl, Br$). *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10359-10364.
- SMITH, A. B.; STRONGIN, R. M.; BRARD, L.; FURST, G. T.; ROMANOW, W. J. 1,2-Methanobuckminsterferene (CalHz), the Parent Fullerene Cyclopropane: Synthesis and Structure. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5829-5830.
- SOKOLOV, V. I.; STANKEVICH, I. V. The fullerenes — new allotropic forms of carbon: molecular and electronic structure, and chemical properties. *Russ. Chem. Rev.* **1993**, 62, 419-435.
- STANKEVICH, I. V.; SOKOLOV, V. I. Advances in fullerene chemistry. *Russ. Chem. B.* **2004**, 53, 1824-1845.
- SUN, Y.-P.; GUDURU, R.; LAWSON, G. E.; MULLINS, J. E.; GUO, Z.; QUINLAN, J.; BUNKER, C. E.; GORD, J. R. Photophysical and Electron-Transfer Properties of Mono- and Multiple-Functionalized Fullerene Derivatives. *J. Phys. Chem. B* **2000**, 104, 4625-4632.

- TANI, H. Synthesis, properties, and structures of 1,2: 5, 6 – Bis(ethylenedithio)pyracylene and its radical cation salts. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 661-669.
- TARAROV, V. I.; KOROSTYLEV, A. Facile Preparation and Purification of Mono *tert*-Butyl Malonate. *Synthetic Commun.* **2006**, 36, 187-191.
- TEGOS, G. P.; DEMIDOVA, T. N.; ARCILA-LOPEZ, D.; LEE, H.; WHARTON, T.; GALI, H.; HAMBLIN, M. R. Cationic Fullerenes Are Effective and Selective Antimicrobial Photosensitizers. *Chem. Biol.* **2005**, 12, 1127–1135.
- THILGEN, C.; DIEDERICH, F. Structural Aspects of Fullerene Chemistry A Journey through Fullerene Chirality. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 5049-5135.
- THOTA, S.; WANG, M.; JEON, S.; MARAGANI, S.; HAMBLIN, M. R.; CHIANG, L. Y. Synthesis and Characterization of Positively Charged Pentacationic [60]Fullerene Monoadducts for Antimicrobial Photodynamic Inactivation. *Molecules*, **2012**, 17, 5225-5243.
- TOMITA, M.; OKUYANNA, T.; KATSUYAMA, H.; MIURA, Y.; NISHIMURA, Y.; HIDAKA, K. Mouse model os paraquat-poisoned lungs and its gene expression profile. *Toxicol.* **2007**, 231, 200-209.
- TROST, B. M.; RUDD, M. T. On the Chemoselectivity of the Ruthenium Catalyzed Hydrative Diyne Cyclization: Total Synthesis of (+)-Cylindricine C, D, and E. *Org. Lett.* **2003**, 27, 4599-4602.
- TUTT, L. W.; KROST, A. Optical limiting performance of C₆₀ and C₇₀ solutions. *Nature*, **1992**, 356, 225.
- VAN HAL, P. A.; MESKERS, S. C. J.; JANSSEN, R. A. Photoinduced energy and electron transfer in oligo(*p*-phenylene vinylene)-fullerene dyads. *J. Appl. Phys.* **2004**, 79, 41–46.
- VERMA, S.; HAUCK, T.; EL-KHOULY, M. E.; PADMAWAR, P. A.; CANTEENWALA, T.; PRITZKER, K.; ITO, O.; CHIANG, L. Y. Self-Assembled Photoresponsive Amphiphilic Diphenylaminofluorene-C60 Conjugate Vesicles in Aqueous Solution. *Langmuir*. **2005**, 21, 3267-3272.
- WANG, J.; SCOTT, A. I. An Efficient Synthesis of δ -Aminolevulinic Acid (ALA) and Its Isotopomers. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 739-740.

-
- WANG, Q.; CHITTABOINA, S.; BARNHILL, H. H. Advances in 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Azides and Alkynes – A Prototype of “Click” Chemistry *Lett. Org. Chem.* **2005**, 2, 293-301.
 - WELTNER, JR., W.; VAN ZEE, R. Carbon Molecules, Ions, and Clusters. *J. Chem. Rev.* **1989**, 89, 1713-1747.
 - WHARTON, T.; KINI, V. U.; MORTIS, R. A.; WILSON, L. J. New non-ionic, highly water-soluble derivatives of C60 designed for biological compatibility. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5159–5162.
 - WHARTON, T.; WILSON, L. J. Highly-Iodinated Fullerene as a Contrast Agent For X-ray Imaging. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3545-3554.
 - WHARTON, T.; WILSON, L. J. Toward fullerene-based X-ray contrast agents: design and synthesis of non-ionic, highly-iodinated derivatives of C60. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 561–564.
 - WILLIAMS, D. L. H.; XIA, L. Evidence for the Enol form of Malonamide. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1992, 1, 985-986.
 - YI, B.; HU, L.; MEI, W.; ZHOU, K.; WANG, H.; LUO, Y.; WEI, X.; DAI, H. Antioxidant Phenolic Compounds of Cassava (*Manihot esculenta*) from Hainan. *Molecules*. **2011**, 16, 10157-10167.
 - YILEI, Z.; LIANGBING, G.; DEJIAN, Z.; CHUPING, L.; CHUNHUI, H.; GUOCHENG, J.; TIE, W. Synthesis of proline fullerene derivative. *Chinese Sci. Bull.* **1997**, 42, 1360-1363.
 - YIN, J.; JIN, L.; LIU, R.; LI, Q.; FAN, C.; LI, Y.; LI, W.; CHEM, Q. Reactions of Fullerenes with Reactive Methylene Organophosphorus Reagents: Efficient Synthesis of Organophosphorus Group Substituted C60 and C70 Derivatives. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2267-2271.
 - ZHANG, W. B.; TU, Y.; RANJAN, R.; VAN HORN, R. M. LENG, S.; WANG, J.; POLCE, M. J.; WESEMIOTS, C.; QUIRK, R. P.; NEWKOME, G. R.; CHEMG, S. Z. D. “Clicking” Fullerene with Polymers: Synthesis of [60]Fullerene End-Capped Polystyrene. *Macromolecules*. **2008**, 41, 515-517.
 - ZHENG, M.; LI, F.; NI, L.; YANG, W.; GAO, X. Synthesis and Identification of Heterocyclic Derivatives of Fullerene C60: Unexpected Reaction of Anionic C60 with Benzonitrile. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3159-3168.
-

- ZOCCATO, L. B. R.; CAPETTINI, L. S. A.; RESENDE, B. A.; SILVA, J. F.; MACHADO, M. G. R.; STEYNER, F. C. Increased expression of endothelial iNOS accounts for hyporesponsiveness of pulmonary artery to vasoconstrictors after paraquat poisoning. *Toxicol in Vitro*. **2010**, 24, 1019-1025.
- ZWEIFEL, T.; NAUBRON, J.; GRUTZMACHER, H. Catalyzed Dehydrogenative Coupling of Primary Alcohols with Water, Methanol, or Amines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 559-563.