

Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química

Leandro José dos Santos

Síntese de derivados do fulereno-C₆₀

Belo Horizonte
2010

UFMG-ICE_x/DQ 809

T 338

Leandro José dos Santos

Síntese de derivados do fulereno-C₆₀

**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

2010

Santos, Leandro José

Síntese de derivados do fulereno-C60./ Leandro José dos Santos. 2010.

iv, 217 f. : il.

Orientadora: Rosemeire Brondi Alves.

Co-orientadora: Rossimiriam Pereira de Freitas.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais. Departamento de Química.

Inclui bibliografia p.199-217

1.Química orgânica - Teses 2.Síntese orgânica – Teses 3.Derivados do fulereno C60 – Teses I.Alves, Rosemeire Brondi, Orientadora II.Freitas, Rossimiriam Pereira, Co-orientadora. III. Título

CDU 043



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - ICEX
31270-901 - BELO HORIZONTE - MG
TEL.: 031 - 3409-5732
FAX: 031 - 3409-5711
E-MAIL: pgquimic@qui.ufmg.br



"Síntese de Derivados do Fulereo-C60 "

Leandro José dos Santos

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Profa. Rosemeire Brondi Alves - Orientadora
UFMG

Profa. Rosimíriam Pereira de Freitas - Co-Orientadora
UFMG

Prof. Cláudio da Cruz Silveira
UFSM

Prof. Róbson Ricardo Teixeira
UFV

Prof. Ricardo José Alves
UFMG/FAFAR

Prof. Ângelo de Fátima
UFMG

Belo Horizonte, 26 de março de 2010.

Este trabalho foi realizado sob a orientação da Professora Doutora Rosemeire Brondi Alves e co-orientação da Professora Doutora Rossimiriam Pereira de Freitas.

Agradeço especialmente ao meu pai José Assis e a minha mãe Maria da Conceição, pelo amor, carinho e apoio em todos os momentos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por tudo.

A todos os meus familiares que me apoiaram e incentivaram em todo o percurso de minha formação.

À minha tia Francisca (em memória) e seus filhos por tudo que sempre fizeram pela minha família.

Agradeço a Rose que durante os seis anos de laboratório contribuiu para minha formação profissional e pessoal.

Agradeço a co-orientadora Rossimiriam pelas discussões e aprendizado.

Agradeço as colaborações dos professores do departamento de Física Maurício B. Pinheiro e Klaus Krambrock.

Aos professores da UFJF, em especial ao Aloísio e Adilson pela iniciação científica.

Aos professores Jarbas, Lucienir e Maria Amélia.

Ao aluno de IC Lucas Magalhães e a mestrandia Ana Silvia do departamento de Física pelos estudos de ressonância paramagnética eletrônica.

Aos professores Júlio Rebouças, Ynara e a doutoranda Dayse pelas colaborações e discussões envolvendo titulação espectrofotométrica.

Ao doutorando Marcos Roberto pelas medidas e explicações de voltametria cíclica.

Aos antigos colegas de laboratório: Inácio, Mara, Gustavo e Erúzia.

E aos colegas recentes também: Diego, Claiton, Guilherme, Flaviane, Marina, Mariana, Fernando e Salomão.

A todos os colegas dos outros laboratórios em especial a Luiza, Sheila e Thiago.

Aos funcionários do Departamento de Química, em especial à Ivana, às secretárias Paulete, Lílian e Kátia, a bibliotecária Sônia, Arlete e ao Sr. Romário.

A todos, que de alguma forma compartilharam esta conquista.

SUMÁRIO

SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	i
RESUMO	iii
ABSTRACT	iv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 <i>Histórico, métodos de obtenção e purificação do C₆₀</i>	2
1.2 <i>Propriedades físico-químicas do C₆₀</i>	3
1.3 <i>Reatividade Química do C₆₀</i>	7
1.4 <i>Principais métodos de modificação do C₆₀ via ligações covalentes</i>	9
1.4.1 Reações de adição nucleofílica	9
1.4.2 Reações de Cicloadição	20
1.5 <i>Obtenção de complexos supramoleculares</i>	28
1.6 <i>Aplicações de derivados do C₆₀</i>	30
1.6.1 Derivados do C ₆₀ utilizados como limitadores ópticos	30
1.6.2 Derivados do C ₆₀ utilizados em células fotovoltaicas	31
1.6.3 Aplicações biológicas	32
2 OBJETIVOS	36
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
3.1 <i>Obtenção dos fulerenos funcionalizados</i>	37
3.2 <i>Estudos fotofísicos por ressonância paramagnética eletrônica dos fulerenos modificados com tetrazóis e oxadiazol</i>	61
3.2.1 Estudos fotofísicos por RPE do composto 186a	62
3.3 <i>Estudos eletroquímicos dos fulerenos modificados com tetrazóis</i>	71
4 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS	75
4.1 <i>1,2:5,6-di-O-isopropilideno-α-D-glicofuranose (162)</i>	75
4.2 <i>3-O-(3-oxobutanoil)-1,2:5,6-di-O-isopropilideno-α-D-glicofuranose (163)</i>	78

4.3	<i>Malonato de bis(1,2:5,6-di-O-isopropilideno-α-D-glicofuranos-3-ila) (166)</i>	81
4.4	<i>1'',2''-Metano[60]fulereno-61''-aceto-61''-carboxilato de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-α-D-glicofuranos-3-ila (164)</i>	84
4.5	<i>1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis[1,2:5,6-di-O-isopropilideno-α-D-glicofuranos-3-ila] (167)</i>	88
4.6	<i>1'',2''-Metano[60]fulereno-61''-aceto-61''-carboxilato de D-glicopiranos-3-ila (165)</i>	90
4.7	<i>1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis(D-glicopiranos-3-ila) (168)</i>	91
4.8	<i>12-bromododecan-1-ol (180)</i>	92
4.9	<i>12-(2'H-tetrazol-2'-il)dodecan-1-ol (184e)</i>	95
4.10	<i>12-(1'H-tetrazol-1'-il)dodecan-1-ol (184d)</i>	99
4.11	<i>Caracterização dos tetrazóis 184a-c, 194 e do oxadiazol 195</i>	
4.12	<i>13-hidroxidodecanonitrila (181)</i>	109
4.13	<i>2-(1'H-tetrazol-5'-il)dodecan-1-ol (182)</i>	111
4.14	<i>12-(2'-benzil-2'H-tetrazol-5'-il)dodecan-1-ol (183b)</i>	113
4.15	<i>12-(1'-benzil-1'H-tetrazol-5'-il)dodecan-1-ol (183a)</i>	115
4.16	<i>Malonato de bis[12-(2H-tetrazol-2'-il)dodecila] (185e)</i>	118
4.17	<i>Caracterização dos malonatos 185a,c,f,g, 196 e 197</i>	120
4.18	<i>1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis[12-(2H-tetrazol-2'-il)dodecila] (186e)</i>	128
4.19	<i>Caracterização dos derivados de fulerenos 186a,c,f,g, 198 e 199</i>	131
4.20	<i>Sal de tetrazol 200</i>	132
4.21	<i>Malonato de metil-3-(3-piridinil)propila (204)</i>	141
4.22	<i>Malonato de bis[3-(3-piridinil)propila] (205)</i>	143
4.23	<i>1'',2''-Metano[60]fulereno-61''-metano-61''-carboxilato de 3-(3-piridinil)propila (206)</i>	144
4.24	<i>1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis[3-(3-piridinil)propila] (207)</i>	147
4.25	<i>Sal de piridínio 208</i>	147
4.26	<i>Sal de piridínio 209</i>	150
4.27	<i>Malonato de bis(octila) (216)</i>	155
4.28	<i>1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis(octila) (217)</i>	157

5	PARTE EXPERIMENTAL	160
5.1	<i>Materiais e métodos</i>	160
5.1.1	Purificação e secagem de solventes e reagentes	161
5.1.2	Elaboração usual	161
5.1.3	Descarte de cianeto de potássio	162
5.1.4	Metodologia de Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE)	162
5.1.5	Metodologia usada para determinação dos potenciais redox dos derivados de fulerenos	163
5.2	Sínteses	164
5.2.1	Obtenção do 1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-glicofuranose (162)	164
5.2.2	Obtenção do 3- <i>O</i> -(3-oxobutanoil)-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-glicofuranose (163)	165
5.2.3	Obtenção do malonato de bis(1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-glicofuranos-3-ila (166)	165
5.2.4	Obtenção do 12-bromododecan-1-ol (180)	166
5.2.5	Obtenção do 13-hidroxidodecanonitrila (181)	167
5.2.6	Obtenção do 12-(1'- <i>H</i> -tetrazol-5'-il)dodecan-1-ol (182)	168
5.2.7	Procedimento geral de alquilação de oxadiazol e tetrazóis comerciais	169
5.2.8	Obtenção do 12-(1'-benzil-1'- <i>H</i> -tetrazol-5'-il)dodecan-1-ol (183a) e 12-(2'-benzil-2'- <i>H</i> -tetrazol-5'-il)dodecan-1-ol (183b)	174
5.2.9	Procedimento geral de esterificação	175
5.2.10	Obtenção do malonato de metil-3-(3-piridinil)propila (204)	181
5.2.11	Procedimento geral de funcionalização do C ₆₀	182
5.2.12	Obtenção do sal de tetrazol 200	192
5.2.13	Obtenção do 1'',2''-Metano[60]fulereno-61''-aceto-61''-carboxilato de D-glicopiranos-3-ila (165)	193
5.2.14	Obtenção dos sais de piridínio 208 e 209	194
6	CONCLUSÕES	196
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	199

ANEXOS

ANEXO 1: Espectros

ANEXO 2: Projeto de Doutorado

ANEXO 3: Produção científica

SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

i

arom.	aromático
atm	atmosfera
Bn	benzila
°C	graus Celsius
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CCS	Cromatografia em Coluna de Sílica
cm ⁻¹	centímetros recíprocos
COSY	COR relation S pectroscop Y
d	duplete
def.	deformação
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DEPT	D istortionless E nhancement by P olarization T ransfer
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMPO	5,5'-dimetil-pirrolina- <i>N</i> -óxido
DMSO	dimetilssulfóxido
e' e e''	notações usuais para os bis-adutos na posição equatorial do C ₆₀
EMAR	espectro de massas de alta resolução
EROs	espécies reativas de oxigênio
est.	estiramento
FM	fórmula molecular
HMBC	H eteronuclear M ultiple B ond C orrelation
HOMO	H ighest O ccupied M olecular O rbital
HSQC	H eteronuclear S ingle Q uantum C oherence
Hz	Hertz
IV	infravermelho
IMO	irradiação por micro-ondas
<i>J</i>	constante de acoplamento
LHMDS	hexametildisililamideto de lítio
LUMO	L owest U noccupied M olecular O rbital
lit.	literatura
m	multiplete
MHz	megahertz
mL	mililitro
min.	minuto
MM	massa molar

mmol	milimol
<i>o</i> -DCB	orto-diclorobenzeno
p.	página
PBN	α -fenil- <i>N</i> - <i>t</i> -butilnitrona
PF	ponto de fusão
pi	piridina
ppm	partes por milhão
Q ^{de}	quantidade
qn	quinteto
Rdt.	rendimento
R _f	fator de retenção
RMN de ¹³ C	R essonância M agnética N uclear de carbono treze
RMN de ¹ H	R essonância M agnética N uclear de hidrogênio
RPE	R essonância P aramagnética E letrônica
s	simpleto
sl	sinal largo
SOD	superóxido dismutase
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoreto de tetrabutylamônio
TEMPOL	4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxila
TFA	ácido trifluoroacético
TFD	terapia fotodinâmica
THF	tetra-hidrofurano
TIPS	tri-isopropilsilila
TMP-OH	2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol
TMS	tetrametilsilano
UVA	ultravioleta
Δ	aquecimento
δ	deslocamento químico
$\bar{\nu}$	número de onda

RESUMO

O fulereno C_{60} e seus derivados são de grande importância na química atual, principalmente devido às propriedades físicas e atividades biológicas relatadas para estes compostos. Um dos principais problemas relacionados ao C_{60} é a sua baixa solubilidade em solventes usuais, o que limita a aplicação deste composto. Visando sintetizar derivados fullerênicos com solubilidade adequada para estudar suas propriedades físico-químicas foram sintetizados neste trabalho, por meio da reação de ciclopropanação, 17 novos derivados do C_{60} , funcionalizados com carboidratos, piridinas, tetrazóis e oxadiazol. Considerando que os derivados azólicos, apresentaram boa solubilidade em solventes orgânicos e, visando uma possível aplicação destes compostos, foram realizados dois estudos de suas propriedades físico-químicas: a investigação da fotossensibilidade destes derivados em solução e o estudo de suas propriedades eletroquímicas.

A fotossensibilidade para a conversão de oxigênio tripleto em espécies reativas de oxigênio foi realizada por Ressonância Paramagnética Eletrônica. Os resultados sugerem que espécies reativas de oxigênio estão sendo produzidas nas soluções dos derivados azólicos, sob iluminação com laser. Com isso, estes derivados apresentaram-se como potenciais fotossensibilizadores, podendo ser utilizados para uso tópico em terapia fotodinâmica.

A análise dos derivados azólicos por voltametria cíclica mostrou que a propriedade eletroquímica da esfera do C_{60} não foi alterada significativamente após sua funcionalização. Com isso pode-se considerar que estes derivados são promissores candidatos para construção de uma célula fotovoltaica.

Os sais de piridínio e de tetrazol sintetizados, apresentaram boa solubilidade em DMSO e em uma mistura de DMSO/ H_2O o que torna possível avaliar futuramente as propriedades biológicas e fotofísicas destes compostos. Já a insolubilidade dos derivados fullerênicos contendo carboidratos representou um obstáculo para as suas aplicações práticas.

Presently, C₆₀ fullerene and its derivatives are of great importance in chemistry, mainly due to their physical properties and biological activities. One of the main problems related to C₆₀ is its low solubility in the commonly used solvents, which limits its application. Aiming to study their physicochemical properties, 17 new C₆₀ derivatives with appropriate solubility were synthesized in this work through a cyclopropanation reaction and functionalized with carbohydrates, pyridines, tetrazoles, and oxadiazole. Considering that the azole derivatives presented good solubility in organic solvents and aiming for a possible application of these compounds, two studies of their physico-chemical properties were performed: the investigation of the photosensitivity of these derivatives in solution and the study of their electrochemical properties.

The photosensitivity for conversion of oxygen triplets into reactive oxygen species (ROS) was investigated by electron paramagnetic resonance. The results suggest that ROS were produced in an azole derivative solution under laser illumination. These derivatives, therefore, are potential photosensitizers and may have a topical use in photodynamic therapy.

The analysis of the azole derivatives by cyclic voltammetry has shown that the electrochemical properties of the C₆₀ sphere were not significantly altered by its functionalization. Therefore, these derivatives are promising candidates for the construction of a photovoltaic cell.

The pyridinium salts and the synthesized tetrazole salts presented good solubility in DMSO and in a mixture of DMSO/H₂O, which makes the future investigation of the biological and photophysical properties of their compounds possible. On the other hand, the insolubility of carbohydrate-containing fullerene derivatives is an obstacle to their practical application.

1 INTRODUÇÃO

A nanotecnologia compreende o estudo e o desenvolvimento de dispositivos ou sistemas da ordem de grandeza de nanômetros (10^{-9} m), com aplicações em diversas áreas do conhecimento.

A nanotecnologia vem despertando o interesse da comunidade científica, ao longo dos últimos anos, principalmente na busca de novos nanocompostos que atuam com alta especificidade em química, física, biologia, eletrônica e medicina (SILVA, 2006; ESTEVES *et al.*, 2004). Um dos elementos de maior aplicação em nanotecnologia é o carbono e desde a descoberta de seu novo alótropo em 1985, denominado fulereno, muitos estudos têm sido realizados visando compreender o comportamento químico e as propriedades dessa nova classe de compostos (HIRSCH, 1997; DIAS, 1995).

Os fulerenos são moléculas esferoidais, altamente insaturadas e com características de olefinas deficientes de elétrons, **Figura 1** (STANKEVICH & SOKOLOV, 2004; TAYLOR, 2006). O mais abundante e representativo dentre os fulerenos contém 60 átomos de carbono e é denominado fulereno- C_{60} . Desde a sua descoberta, o fulereno- C_{60} e seus derivados têm recebido grande atenção principalmente em biologia e em ciência de materiais (HIRSCH, 1997; ALEXANDRE, 1999).

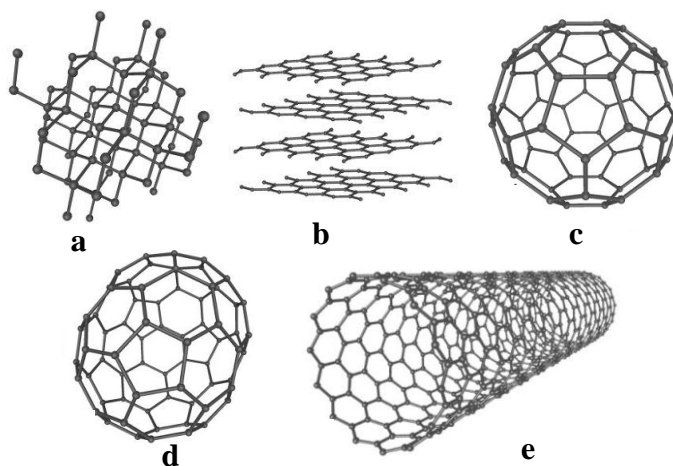


Figura 1: Alótropos do carbono; a) diamante; b) grafite; c) fulereno C_{60} ; d) fulereno C_{70} ; e) nanotubo.

1.1 Histórico, métodos de obtenção e purificação do C_{60}

Em 1985 Kroto, Smalley e Curl descobriram uma nova forma alotrópica do carbono que foi denominada inicialmente por “fullerene” em homenagem ao arquiteto americano Buckminster Fuller, responsável pela invenção dos domos geodésicos, forma arquitetônica que segue o mesmo princípio de simetria e estabilidade dos fulerenos. No experimento desenvolvido por estes pesquisadores, uma placa de grafite foi submetida a um laser pulsado de alta frequência e os agregados gerados no plasma foram analisados por espectrometria de massas, **Figura 2**. Neste ponto ainda não se tinha a certeza da estrutura dos fulerenos, apenas especulações embasadas em trabalhos teóricos. Suas estruturas foram confirmadas algum tempo depois por raio-X.

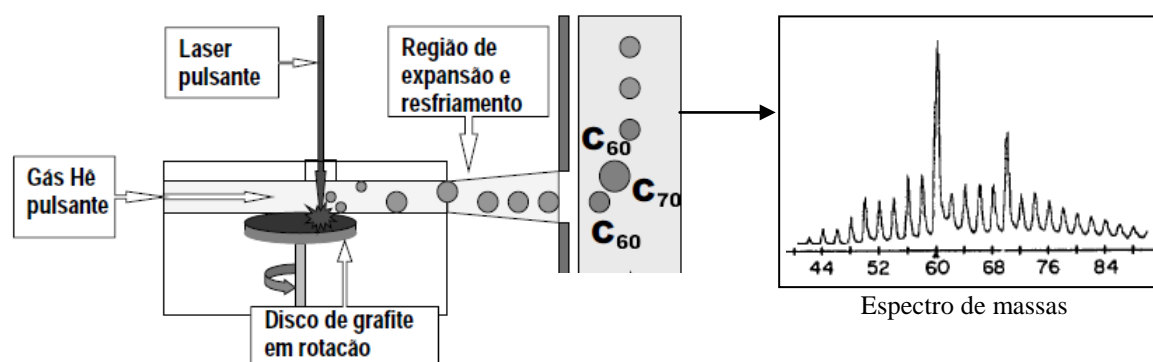


Figura 2: Esquema simplificado do processo de vaporização do grafite e análise por espectrometria de massas (adaptado de ROMERO, 2002).

No espectro de massas obtido no processo de vaporização do grafite foi possível constatar a formação de moléculas grandes constituídas exclusivamente por átomos de carbono, com fórmula C_n onde $n = 30-190$, sendo os mais abundantes o C_{60} e o C_{70} . Variando-se as condições de vaporização, o espectro de massas apresentou o pico do C_{60} como principal componente da mistura. O C_{60} e C_{70} foram separados desta mistura somente em 1990 por Roger Taylor, um especialista em cromatografia, sendo obtidos em quantidades mínimas, porém suficiente para começar a exploração de suas propriedades químicas e espectroscópicas. Desde então as propriedades físicas e biológicas do C_{60} assim como de seus derivados têm recebido grande atenção por parte da comunidade científica (HIRSCH, 1997; ALEXANDRE, 1999).

Ainda no ano de 1990, Krätschmer e Huffman desenvolveram um método para a síntese do C_{60} com rendimento de 5% e o total de rendimento dos outros fulerenos superiores de 10-15% (KRÄTSCHMER *et al.*, 1990). Este método consiste na aplicação de uma diferença de potencial entre dois tubos de grafite de alta pureza em atmosfera de hélio a uma

baixa pressão, aproximadamente 0,3 atm, com uma temperatura que atinge cerca de 2000°C. Nesta temperatura ocorre a volatilização do grafite e posteriormente ocorre a sua solidificação. A fuligem formada é composta principalmente de carbono amorfo e de fulerenos com 60 a 100 átomos de carbono. A próxima etapa consiste na separação do C₆₀ dos outros fulerenos superiores e do carbono amorfo. Os métodos de purificação mais utilizados consistem em cromatografia e sublimação com gradientes de temperatura. Em cromatografia são utilizados como suportes desde sílica gel até carvão ativado e a cor das soluções auxilia na identificação do fulereno que está sendo separado, **Figura 3** (TAYLOR *et al.*, 1990). Soluções diluídas da mistura C₆₀/C₇₀ são marrom-avermelhadas, as de C₇₀ puro são vermelha-alaranjadas, e do C₆₀ puro, magentas (DRESSELHAUS *et al.*, 1996; DIAS, 1995).

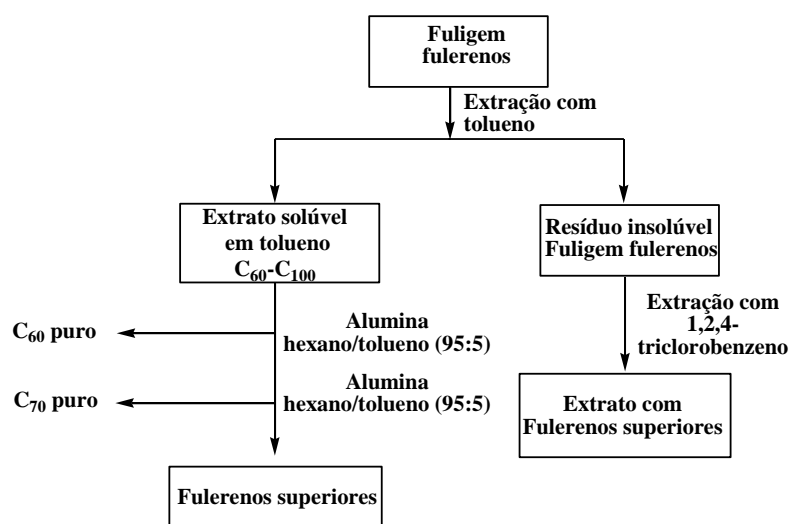


Figura 3: Protocolo para separação e purificação de fulerenos.

Outros métodos menos usuais também são descritos na literatura para obtenção dos fulerenos, como por exemplo, pela combustão do benzeno em uma atmosfera deficiente de oxigênio (HOWARD *et al.*, 1992) e pela condensação de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos por desidrogenação ou desidro-halogenação (SCOTT, 2004).

1.2 Propriedades físico-químicas

Uma das mais importantes características do C₆₀ está na sua habilidade em aceitar elétrons, comportando-se como uma olefina deficiente em elétrons. Isto foi comprovado por cálculos teóricos, sendo estabelecido o caráter eletrônico deficitário do C₆₀, atribuído aos orbitais moleculares LUMO que estão num patamar de energia muito baixo, **Figura 4**. (DIEDERICH & THILGEN, 1996; DIAS, 1995).

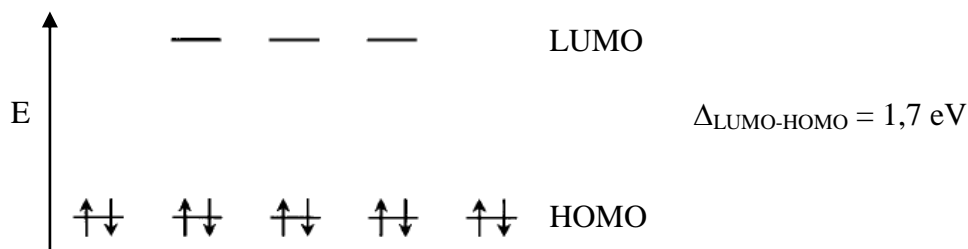


Figura 4: Representação simplificada do diagrama de orbital molecular para o C_{60} .

Este caráter deficitário do C_{60} foi apoiado por estudos de voltametria cíclica do C_{60} utilizando uma mistura de tolueno e acetonitrila como solventes, a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, e hexafluorofosfato de tetrabutilamônio ($TBAPF_6$) como eletrólito, **Figura 5** (HIRSCH & BRETTREICH, 2005).

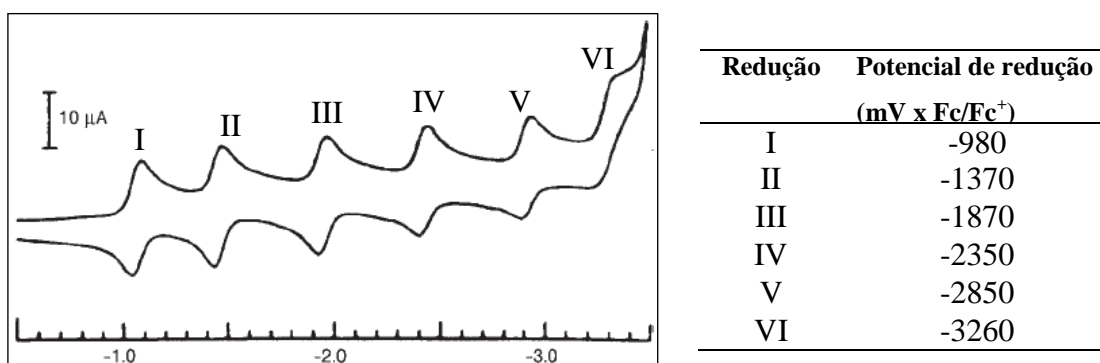


Figura 5: Voltamograma cíclico do C_{60} em CH_3CN /tolueno a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, usando taxa de scans de $100\text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ ($\text{mV} \times \text{Fc}/\text{Fc}^+$) e seus respectivos potenciais de redução.

Outra característica interessante é que a molécula de C_{60} pode tornar-se supracondutora em espécies do tipo M_3C_{60} (M = metal alcalino) (CHEN *et al.*, 1991), além de possuir propriedades ópticas não lineares (TUTT & KROST, 1992) e um estado tripleto de longa duração (ARBOGAST, 1991). Na **Tabela 1** estão apresentadas algumas constantes físicas para o fulereno C_{60} (HIRSCH & BRETTREICH, 2005).

Tabela 1: Constantes físicas do C_{60}

Constante	Valor
Diâmetro externo	10,18 nm
Condutividade térmica (300 K)	7,4 eV

Conclusão **Tabela 1**

Constante	Valor
Afinidade eletrônica	2,65 eV
Potencial da 1ª ionização	7,58 eV
Potencial da 2ª ionização	11,5 eV
Diferença de energia HOMO-LUMO	1,7 eV
Calor de formação (por átomo)	10,16 kcal.mol ⁻¹

Muitas das propriedades do C₆₀ estão relacionadas com sua elevada simetria, na qual os 60 átomos de carbono são equivalentes resultando em um espectro de RMN de ¹³C com um único sinal em 142,68 ppm (HIRSCH & BRETTREICH, 2005). O espectro eletrônico de absorção do C₆₀ é caracterizado por várias absorções fortes entre 190 e 410 nm, bem como por algumas transições proibidas na parte visível do espectro, entre 410 e 620 nm, sendo essas últimas responsáveis pela cor púrpura intensa do C₆₀ em solução, **Figura 6** (HIRSCH & BRETTREICH, 2005).

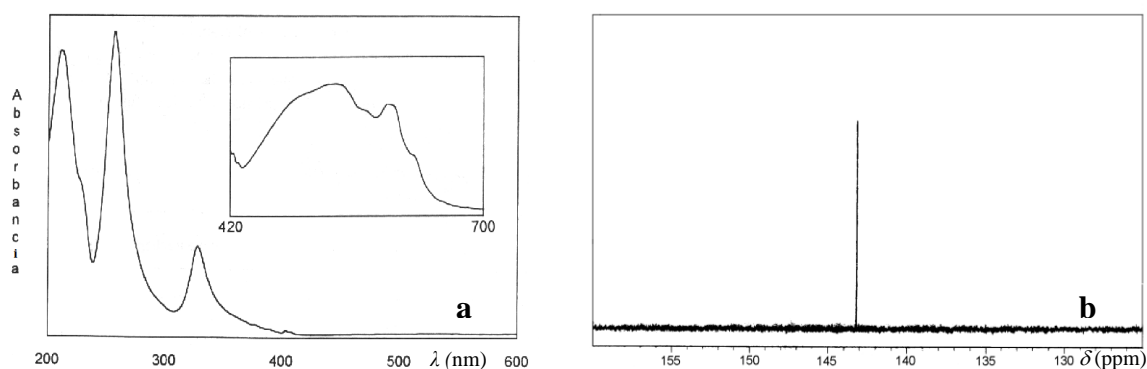


Figura 6: (a) Espectro eletrônico (em hexano) e (b) RMN de ¹³C (em C₆D₆) do C₆₀.

Duas propriedades do C₆₀ são de especial importância para a sua atividade biológica. A primeira é a sua estrutura esférica, que pode ser usada para o reconhecimento molecular na inibição de enzimas. A segunda, e a mais importante, é a sua fotossensibilidade para a conversão de oxigênio tripleto em espécies reativas de oxigênio (EROs) (DIEDERICH & THILGEN, 1996; DIAS, 1995), **Figura 7**, p. 6. Estas espécies reativas são geradas por irradiação de luz, de comprimento de onda adequado, ao C₆₀ que passa do estado fundamental para o estado excitado singleto (¹C₆₀^{*}) e, em seguida, para um estado tripleto (³C₆₀), de maior

tempo de vida, *via* cruzamento intersistema (CIS). Na presença de oxigênio molecular, que encontra-se no estado tripleto, o fulereno pode decair do estado tripleto para o estado fundamental, transferindo carga ou energia para o O₂, gerando radicais superóxidos (O₂^{•-}, mecanismo tipo I) e oxigênio singleto (¹O₂, mecanismo tipo II), conhecidos por serem espécies altamente citotóxicas, **Figura 7** (BADIREDDY *et al.*, 2007). Esta característica do C₆₀ é muito importante uma vez que ele pode ser utilizado como fotossensibilizador, por exemplo, na clivagem do DNA em terapia fotodinâmica (TFD).

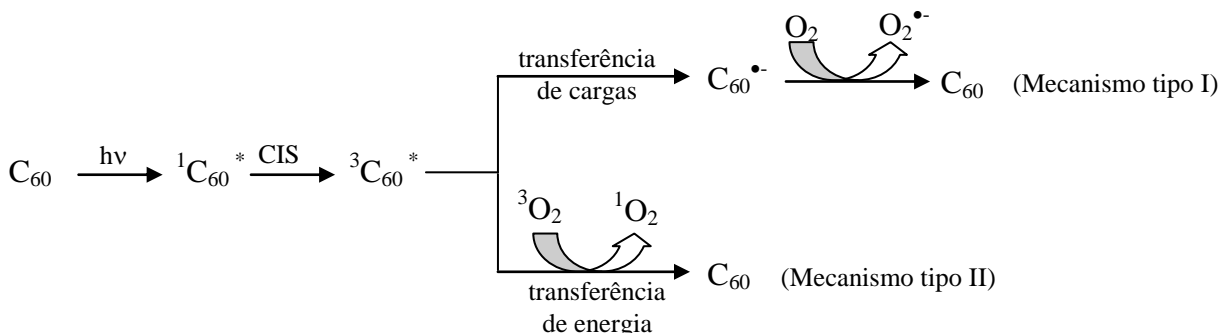


Figura 7: EROs geradas pela fotossensibilização do C₆₀.

Para esta e outras possíveis aplicações do C₆₀, um dos principais problemas é a sua baixa solubilidade em solventes usuais, sendo o mesmo essencialmente insolúvel em solventes polares, como mostrado na **Tabela 2** (RUOFF *et al.*, 1993; TAYLOR, 1995).

Tabela 2: Solubilidade do C₆₀ em vários solventes

Solvente	Solubilidade*	Solvente	Solubilidade*
Metanol	0,000	Benzeno	1,7
THF	0,000	Tolueno	2,8
Acetona	0,001	CS ₂	7,9
Hexano	0,043	Clorobenzeno	7,0
Clorofórmio	0,160	1,2-Diclorobenzeno	27
Diclorometano	0,260	1-Cloronaftaleno	51

* (mg.mL⁻¹, t.a.)

A difícil manipulação da molécula de C₆₀ devido à sua baixa solubilidade foi, desde a sua descoberta, um sério obstáculo para a sua aplicação prática. Este obstáculo tem sido superado, nos últimos anos, seguindo duas vertentes principais de pesquisa: a modificação química da superfície da esfera de carbono para obtenção de fulerenos funcionalizados covalentemente (DIEDERICH & THILGEN, 1996) e a complexação do C₆₀ ou derivados com moléculas como ciclodextrinas (YANG *et al.*, 2004), calixarenos (KUNSÁGI-MATÉ, *et al.*,

2004), porfirinas (D'SOUZA *et al.*, 2005 e 2006) dentre outros. A maioria dos trabalhos da literatura consiste na síntese de derivados covalentemente modificados, com o objetivo de se produzir novos compostos com solubilidade adequada para o estudo de suas propriedades.

1.3 Reatividade Química do C_{60}

O C_{60} (**1**) tem a estrutura de um icosaedro não regular de simetria I_h com 32 faces (20 hexágonos e 12 pentágonos) e 30 ligações carbono-carbono situadas nos vértices das fusões entre pentágonos e hexágonos. As ligações entre os anéis de 6 membros [6-6] têm características de ligações π e são mais curtas (1,38 Å) do que as ligações [6-5] entre os anéis de seis e cinco membros (1,45 Å) que são melhores descritas como ligações simples, **Figura 8** (DIEDERICH & THILGEN, 1996; DIAS, 1995; DRESSELHAUS *et al.*, 1996).

A molécula de C_{60} possui seis sub-unidades, denominadas piracelênicas, constituídas por dois pentágonos e dois hexágonos, sendo que é nesta parte da molécula onde ocorrem as reações, geralmente na posição 1,2, **Figura 8**.

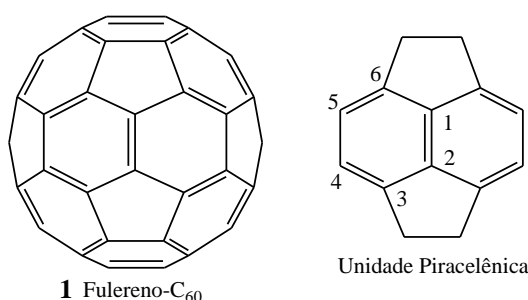


Figura 8: Estrutura do fulereo- C_{60} e sua unidade piracelênica.

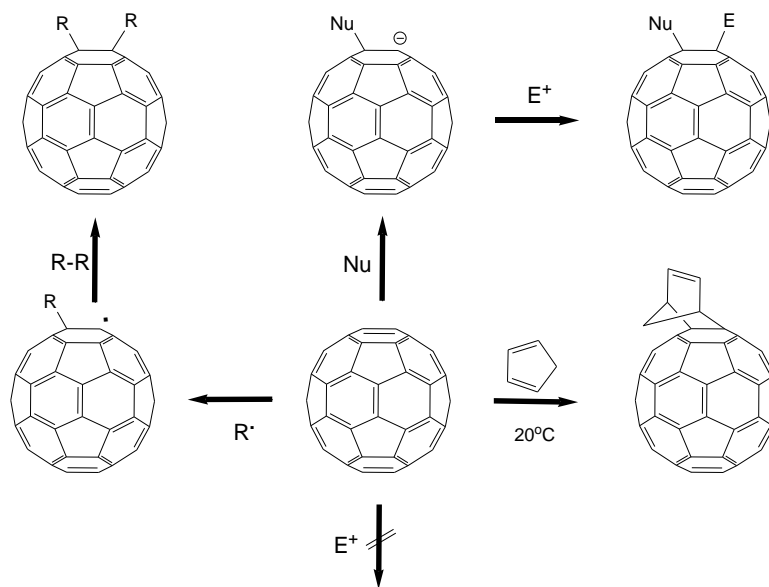
A maioria dos autores considera a molécula do C_{60} não sendo aromática, por não apresentarem reatividade típica de arenos (DIEDERICH, 1997). A não aromaticidade dos anéis de seis membros é resultado do desvio substancial do ângulo esperado para os carbonos sp^2 , que estão consideravelmente “piramidalizados” (TROSHIN & LYUBOVSKAYA, 2008), o que faz com que não possa existir uma superfície suficientemente plana para possibilitar a circulação de elétrons. A tensão associada à piramidalização dos átomos é a razão da alta reatividade do C_{60} quando comparado a outras formas de carbono, uma vez que ao reagirem, estes átomos passam a ser sp^3 , diminuindo a tensão da molécula como um todo.

A habilidade em aceitar elétrons faz com que praticamente toda a química de fulerenos esteja baseada nesta importante característica. A redução foi a primeira reação envolvendo o

C_{60} e a sua eficiência depende do potencial de redução da espécie doadora de elétrons (COUSSEAU *et al.*, 2006; HIRSCH, 2002). A redução do C_{60} pode ser alcançada principalmente com metais alcalinos ou alcalinos terrosos (LITVINOV *et al.*, 2002; BUFFINGER *et al.*, 1993) e também eletroquimicamente (DUBOIS & KADISH, 1991). A transformação redutiva do C_{60} leva a formação de seus respectivos sais (M_nC_{60} , $n = 1-6$), que geralmente são utilizados como materiais supercondutores. Os fulleretos formados (C_{60}^{n-}) podem reagir em reações sequenciais com eletrófilos (CARON *et al.*, 1993) e serem usados para a funcionalização do C_{60} .

Embora a redução do C_{60} seja mais fácil, devido ao seu caráter eletrofílico (HIRSCH, 2002), alguns métodos são conhecidos para sua oxidação como, por exemplo, oxidação eletroquímica (JEHOULET *et al.*, 1991), fotoquímica (GREGGAN *et al.*, 1992), oxidação com ácidos (CHIANG *et al.*, 1992), com halogênios (DENISENKI *et al.*, 2004; ZHDANKIN *et al.*, 2001) além de outros oxidantes (MALHOTRA *et al.*, 1994; SOMMER & ROTH, 1997; KO *et al.*, 2004).

O C_{60} reage facilmente em reações de adição nucleofílica mas não sofre reações de adição eletrofílica típicas de alcenos simples, **Esquema 1**. A molécula de C_{60} pode sofrer ainda reações radiculares e várias reações de cicloadição, **Esquema 1**.



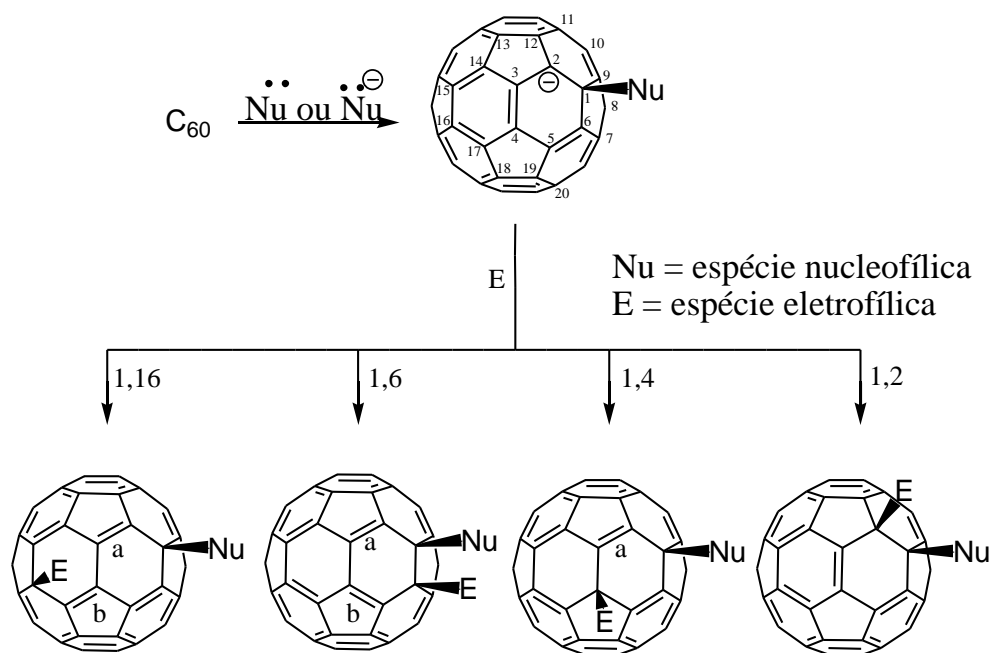
Esquema 1: Principais tipos de reações envolvendo o C_{60} .

Além das reações de adição nucleofílica, radicalar e das cicloadições, que são as mais utilizadas na modificação do C_{60} , são observadas outras como por exemplo: hidrogenações, reduções, oxidações e obtenção de complexos com metais de transição (TAYLOR, 2006).

1.4 Principais métodos de modificação do C₆₀ via ligações covalentes

1.4.1 Reações de adição nucleofílica

O fulereno C₆₀ reage com uma grande variedade de nucleófilos incluindo carbânions, compostos fosforados, nitrogenados e oxigenados. Após o ataque inicial do nucleófilo é formado um intermediário Nu_nC₆₀ⁿ⁻ que pode reagir por meio da: a) adição de eletrófilos E⁺, formando o produto geral C₆₀E_nNu_n; b) adição de eletrófilos neutros; c) reação S_{Ni} (substituição nucleofílica interna) ou reação de adição interna fornecendo metanofulerenos e ciclo-hexenofulerenos ou d) reação de oxidação para formação de C₆₀Nu₂. Por possuir um grande número de ligações duplas reativas, o C₆₀ possibilita a formação de diferentes produtos de adição. Apesar de vários isômeros serem possíveis na adição, são formados preferencialmente os de adição 1,2. A combinação de fatores estéricos dos grupos adicionados faz com que em alguns casos possam ser obtidos preferencialmente os produtos de adição 1,4, 1,6 e 1,16, **Esquema 2**, mas o aparecimento de ligações duplas endocíclicas no anel de cinco membros (a e b) nos isômeros 1,4, 1,6 e 1,16 faz com que estes sejam energeticamente desfavoráveis em relação ao isômero 1,2. Cada dupla ligação endocíclica ao pentágono desestabiliza o produto cerca de 9 kJ.mol⁻¹. (HIRSCH & BRETTREICH, 2005; TROSHIN & LYUBOVSKAYA, 2008).

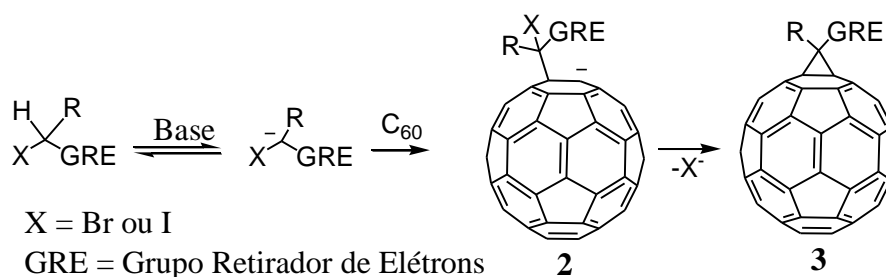


Esquema 2: Possíveis isômeros formados nas reações de adição ao C₆₀.

As reações de adição são normalmente exotérmicas e favorecidas pela diminuição da tensão na molécula de C₆₀ (DIEDERICH & THILGEN, 1996). Considerando a variedade de espécies nucleofílicas existentes, este é um método muito utilizado na funcionalização do C₆₀. A seguir serão apresentados alguns exemplos importantes de adição nucleofílica ao C₆₀.

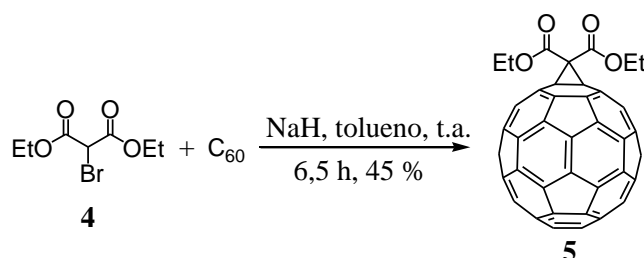
1.4.1.1 Ciclopropanação

Uma das metodologias mais utilizadas para a obtenção de derivados de fulerenos, *via* adição nucleofílica, é a reação do C₆₀ com compostos contendo metileno ativo na presença de base, **Esquema 3** (TROSHIN & LYUBOVSKAYA, 2008). Nesta reação o produto é formado seletivamente na posição 1,2 entre os anéis de seis membros (HIRSCH, 1997). O mecanismo desta reação envolve a formação do carbânion **2**, promovida pela base, com posterior ataque ao carbono da ligação dupla piracelênica, seguido de uma S_{Ni} para formação do monoadocto **3** (HIRSCH, 1997; DIEDERICH *et al.*, 1994)



Esquema 3: Ciclopropanação do C₆₀.

Este tipo de ciclopropanação do C₆₀, relatado pela primeira vez na década de 90, ficou conhecido como reação de Bingel (BINGEL, 1993). Este autor utilizou bromomalonato de dietila (**4**), NaH como base e tolueno como solvente, obtendo o monoadocto **5** com 45% de rendimento, **Esquema 4**.



Esquema 4: Ciclopropanação descrita por Bingel (1993).

A metodologia de funcionalização do C₆₀ descrita por Bingel em 1993 foi modificada ao longo dos anos pelo uso de diferentes substratos contendo metileno ativo (ao invés de α -haloésteres) (URBANI & NIERENGARTEN, 2007; BRUNET *et al.*, 2007; TADA *et al.*, 2006), iodo molecular ou CBr₄ (CAMPS & HIRSCH, 1997) e o uso de outras bases como

DBU (ENES *et al.*, 2005a), LDA (BENITO *et al.*, 1996), NEt_3 e piridina (KESHAVARZ-K *et al.*, 1996) além de Na_2CO_3 (WANG *et al.*, 2003).

De forma geral, nas reações para formação de monoadutos, é possível obter ainda bis e tris-adutos como subprodutos da reação. Estes subprodutos são formados uma vez que o C_{60} monofuncionalizado tem nove ligações duplas distintas entre os hexágonos que podem reagir em uma segunda adição e formar até nove regioisômeros, como representado na **Figura 9**. Para compostos que possuem dois grupos idênticos a serem adicionados, o número de regioisômeros diminui para oito, pois neste caso os adutos nas posições equatoriais e' e e'' serão idênticos. Devido a fatores estéricos geralmente são formados majoritariamente os regioisômeros nas posições equatoriais e *trans*. Para a formação de tris-adutos são esperados um total de 46 regioisômeros (DIEDERICH & THILGEN, 1996; CHRONAKIS & HIRSCH, 2006)

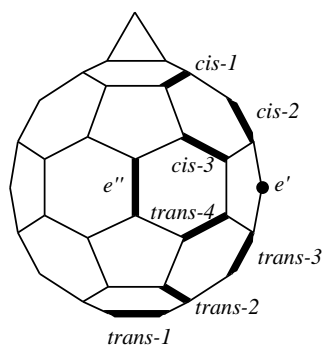
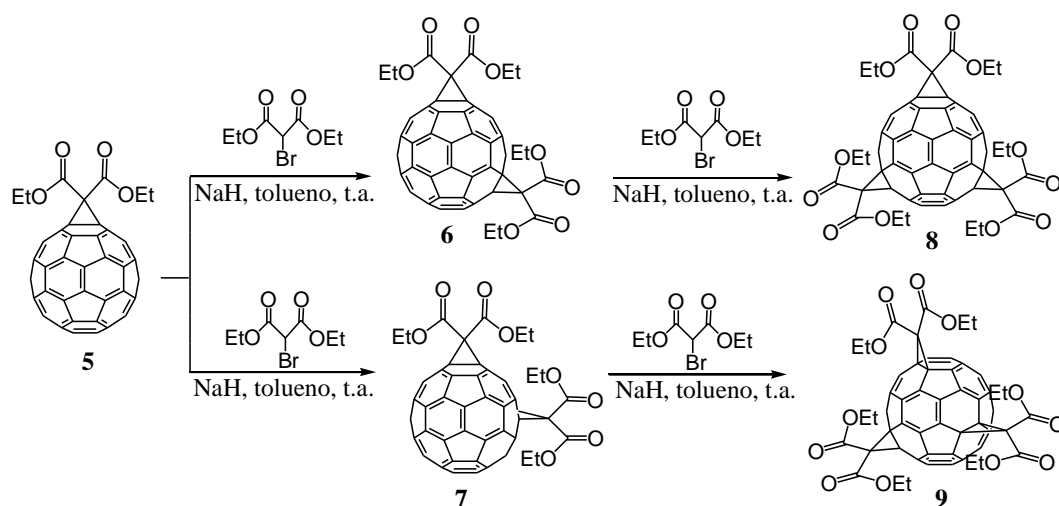


Figura 9: Notações usuais para os possíveis bis-adutos do C_{60} .

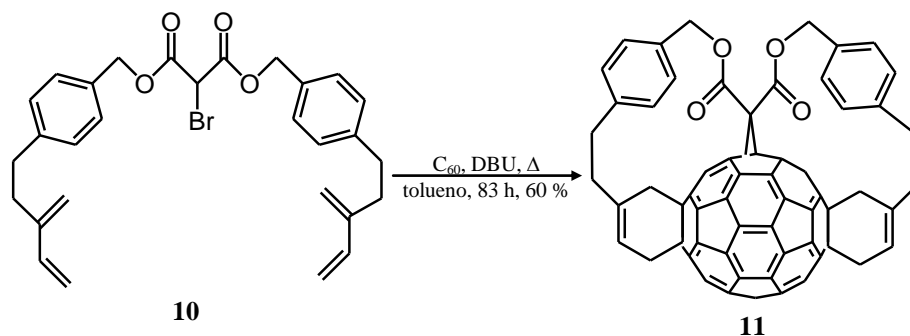
Bis e tris-adutos foram isolados pela primeira vez em 1994 por Hirsh e colaboradores, **Esquema 5** (DIEDERICH *et al.*, 1994). Os bis-adutos foram sintetizados a partir do monoaduto **5** usando o protocolo de Bingel, sendo isolados por HPLC sete dos oito regioisômeros possíveis. O isômero *cis*-1 não foi detectado, possivelmente devido a fatores estéricos. A partir dos regioisômeros **6** e **7**, foram obtidos ainda os tris-adutos **8** e **9**, **Esquema 5**.



Esquema 5: Formação de bis e tris-adutos.

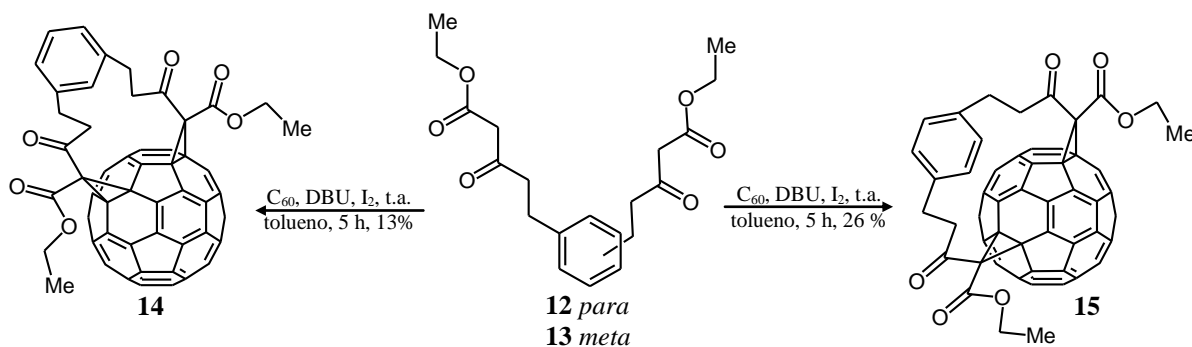
Considerando o grande número de regioisômeros que podem ser obtidos na bis e tris-funcionalização do C₆₀ e o trabalhoso processo de purificação, surgiu a necessidade de se desenvolver uma metodologia que fornecesse esses adutos de uma forma seletiva.

A primeira metodologia eficiente para a preparação regioseletiva de múltiplos adutos do C₆₀ foi introduzida por Diederich e colaboradores em 1994 pela reação do malonato **10** com o C₆₀, utilizando-se DBU como base e tolueno como solvente, sendo obtido apenas o tris-aduto **11** com 60% de rendimento após 83 h de reação a 80 °C, **Esquema 6** (DIEDERICH & THILGEN, 1996).



Esquema 6: Tris-funcionalização do C₆₀.

Utilizando esta mesma metodologia Nierengarten e colaboradores descreveram em 1998 a obtenção regioseletiva de bis-adutos a partir da reação de bis(β -cetoésteres) com o fulereno C₆₀, utilizando-se I₂, DBU como base e tolueno como solvente. A bis-funcionalização foi altamente regioseletiva obtendo-se apenas um dos possíveis isômeros, em cada caso, conforme pode ser observado no **Esquema 7**.



Esquema 7: Bis-funcionalização regioseletiva do C_{60} .

Esta seletividade está diretamente relacionada com o espaçamento entre os grupos reativos da molécula que vai reagir com o C_{60} , **Figura 10**, p. 13 (CHRONAKIS & HIRSCH, 2006; THILGEN & DIEDERICH, 2006a; THILGEN & DIEDERICH, 2006b).

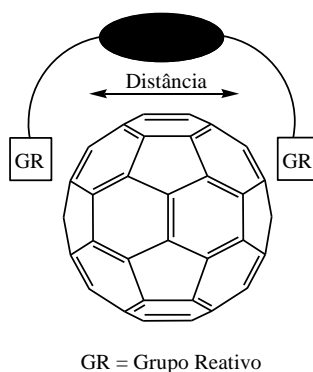
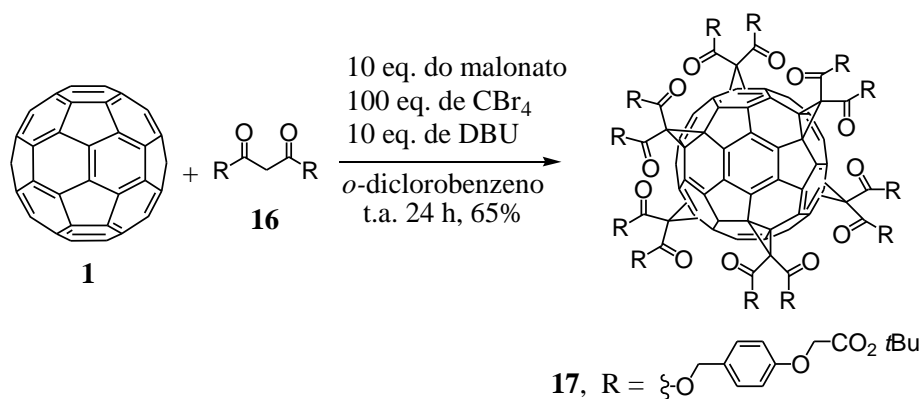


Figura 10: Dependência do espaçamento entre os GRs com a regioseletividade.

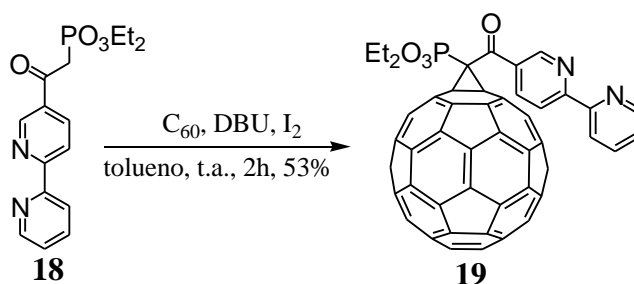
Além de bis (ISHIDA *et al.*, 2005) e tris-adutos (CHRONAKIS & HIRSCH, 2005) podem ser obtidos hexaquis-adutos. Embora seja considerado um desafio, diversos grupos de pesquisa têm obtido êxito na síntese desses derivados (HIRSCH *et al.*, 1994; IEHL *et al.*, 2008). Por exemplo, Li e colaboradores relataram um método eficiente para a obtenção de hexaquis-adutos do C_{60} com bons rendimentos (LI *et al.*, 2006). Neste método foram utilizados um grande excesso de CBr_4 (100 eq.), DBU (10 eq.), o malonato **16** (10 eq.) e *o*-diclorobenzeno como solvente, conforme apresentado no **Esquema 8**.



Esquema 8: Hexakis-aduto do C_{60} .

Além de malonatos ou cetoésteres outros substratos podem ser utilizados na obtenção de produtos de ciclopropanação do tipo Bingel. Como por exemplo, ésteres fosfonatos (NURETDINOV *et al.*, 2000; GUBSKAYA *et al.*, 2005) e ilídeos de enxofre (TADA *et al.*, 2006; HAMADA *et al.*, 2001). Estas reações também envolvem uma etapa de adição e outra de substituição nucleofílica interna para formação do anel ciclopropânico na esfera do C_{60} .

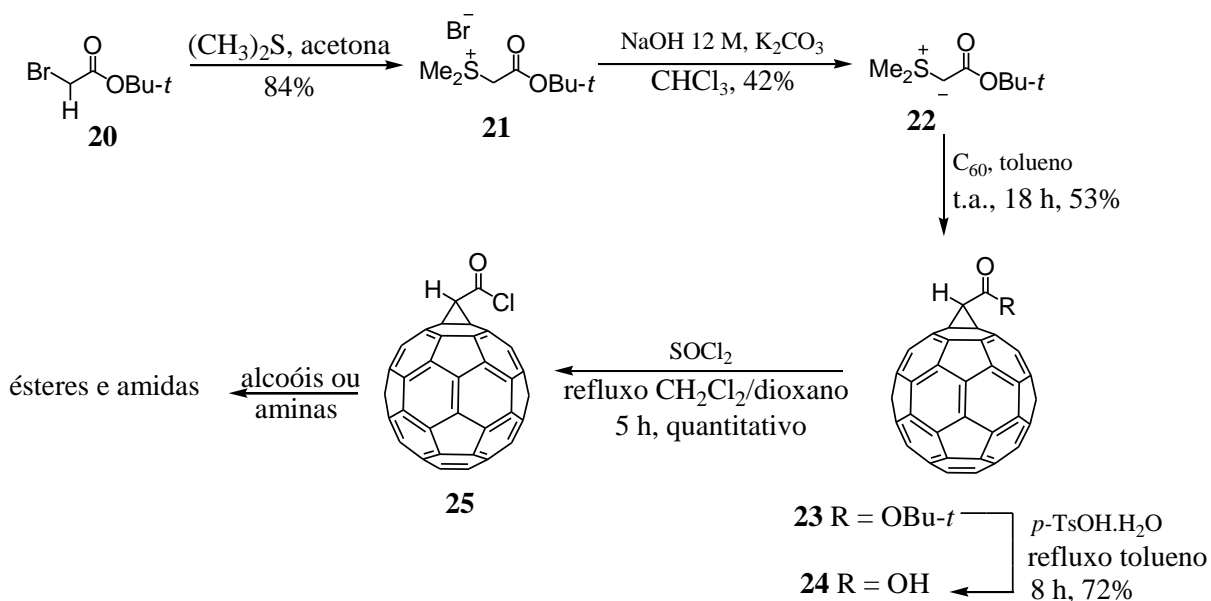
A reação do C_{60} com o cetofosfonato **18** levou a formação de uma mistura complexa, na qual o monoadduto **19** foi isolado com 53% de rendimento e também foram obtidos traços do monoadduto desfosforilado e de múltiplos-adutos, **Esquema 9**, p. 14. O composto **19** foi usado posteriormente como ligante para formação de um derivado supramolecular do C_{60} (BRUNET *et al.*, 2007).



Esquema 9: Ciclopropanação com cetofosfonato.

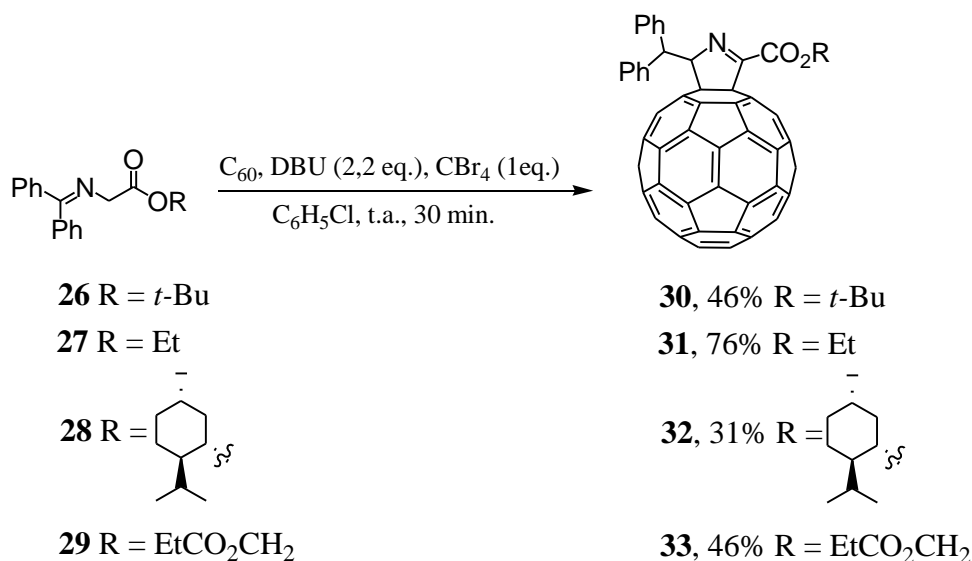
Já Tada e colaboradores utilizaram ilídeos de enxofre para a formação do monoadduto **23**, um intermediário chave para a obtenção do cloreto de acila **25**, **Esquema 10** (TADA *et al.*, 2006). O éster *t*-butílico fullerênico **23** foi preparado pela reação de ciclopropanação do C_{60} com o ilídeo de enxofre **22**. Este éster foi hidrolisado em seguida com ácido *p*-toluenossulfônico monoidratado para formar o composto **24**. A conversão de **24** no respectivo cloreto de ácido **25** ocorreu quantitativamente pelo seu tratamento com cloreto de tionila em

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{dioxano}$ (1:1 v/v); esta mistura de solventes foi necessária devido à baixa solubilidade de **24** em solventes usuais.



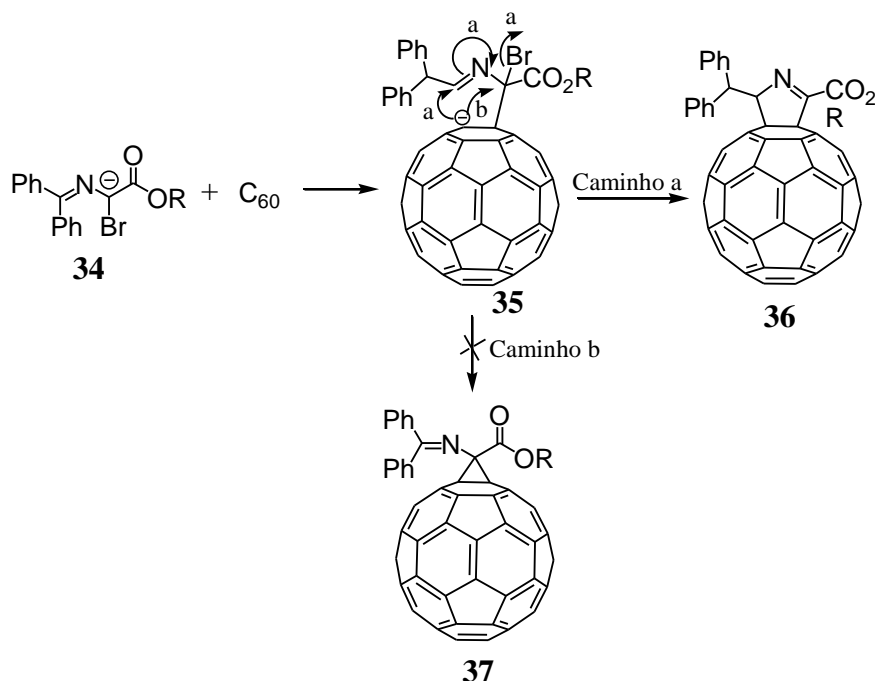
Esquema 10: Ciclopropanação com ílideo de enxofre.

Conforme apresentado nos exemplos anteriores, a reação de compostos contendo metileno ativo com o C_{60} , em presença de um agente halogenante e base é conhecida como reação de Bingel e normalmente forma adutos de três membros na esfera do C_{60} . Ball e colaboradores mostraram que a adição dos ésteres **26-29** ao C_{60} nas condições de Bingel formam fulerodi-hidopirróis (BALL *et al.*, 2005) ao invés do anel de três membros (BURLEY *et al.*, 1998; 2000 e 2002), **Esquema 11**.



Esquema 11: Formação de fulerodi-hidopirróis ao invés do ciclopropano.

O mecanismo proposto para esta reação envolve a formação do α -bromoenolato **34** com subsequente ataque ao carbono da ligação dupla piracelênica e por último formação do respectivo fullerodi-hidropirrol **36** (caminho a) ao invés do ciclopropano **37** (caminho b), **Esquema 12** (BALL *et al.*, 2005).



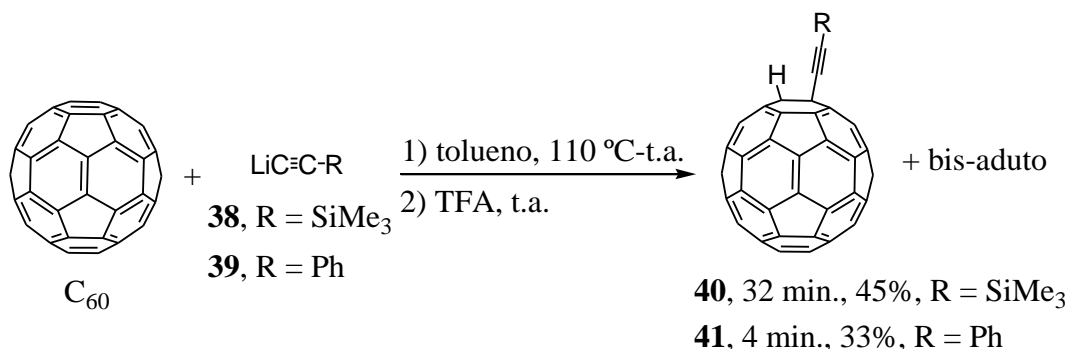
Esquema 12: Mecanismo proposto para formação dos fullerodi-hidropirróis.

Desde 1993 quando Bingel realizou pela primeira vez a funcionalização do C_{60} por meio da reação de ciclopropanação e considerando as mudanças feitas nesta metodologia, a mesma tornou-se uma das mais versáteis na obtenção de fulerenos modificados e isto se deve principalmente a alguns fatores como: i) condição branda de reação fornecendo produtos com rendimentos satisfatórios; ii) formação seletiva do monoadoito [6,6]; iii) facilidade de obtenção de bis, tris e hexaquis-adutos; iv) utilização de diferentes substratos na reação de ciclopropanação (CAMPS & HIRSCH, 1997; IEHL *et al.*, 2008, HIRSCH & BRETTREICH, 2005).

1.4.1.2 Adição de organometálicos

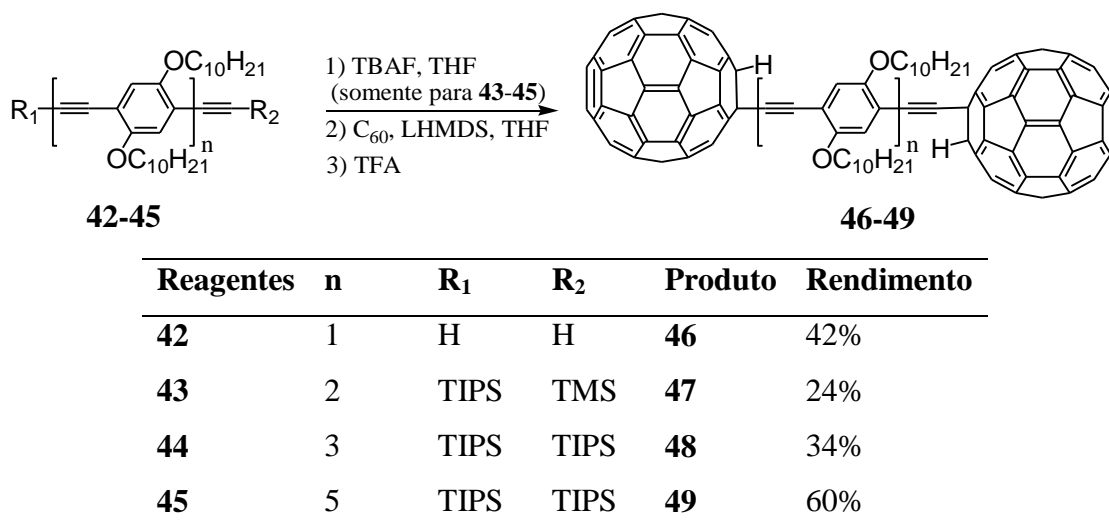
Uma das primeiras reações envolvendo o C_{60} e organometálicos foi relatada em 1994 por Komatsu e colaboradores (KOMATSU *et al.*, 1994). Os compostos organolítios **38** e **39** foram adicionados ao C_{60} fornecendo, após elaboração com TFA, os monoadutos correspondentes **40** e **41**, com 45 e 33% de rendimento. A obtenção destes monoadutos foi

altamente dependente das condições de reação como, por exemplo, eficiência da agitação, ausência de oxigênio e umidade na mistura de reação, **Esquema 13**.



Esquema 13: Funcionalização do C_{60} com organolítio.

Shirai e colaboradores (SHIRAI *et al.*, 2004) sintetizaram os compostos **46-49** através da geração *in situ* do organolítio seguido pela adição ao C_{60} . Foram utilizados os alcinos **42-45**, 2 eq. de C_{60} e 4 eq. de LHMDS em THF anidro. A mistura de reação permaneceu sob atmosfera de N_2 a temperatura ambiente sob irradiação ultrassônica durante 1 h. Após elaboração e purificação os derivados do C_{60} foram obtidos com rendimentos variando entre 24% e 60%, **Esquema 14**, p. 17.

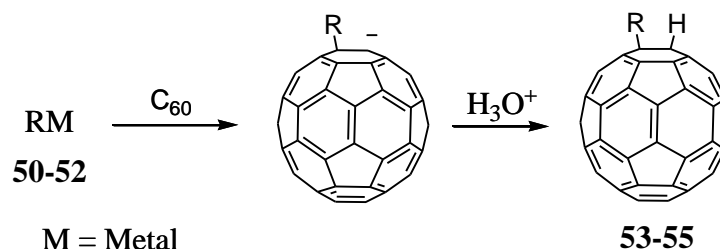


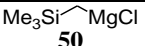
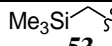
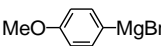
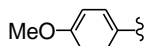


Esquema 14: Funcionalização do C_{60} com organolítios gerados *in situ*.

Além da adição de organolítio (CHAMPEIL *et al.*, 2008; MURATA *et al.*, 2002), também são relatadas a adição ao C_{60} de compostos organomagnésio (NAGASHIMA *et al.*, 1994; MATSUO *et al.*, 2008) e organozinco (WANG & MEIER, 2003) para a formação do correspondente ânion RC_{60}^- como intermediário da reação, que pode ser protonado ou

alquilado (MATSUO & NAKAMURA, 2008). Estas adições podem ser realizadas pela geração *in situ* do organometálico (MURATA *et al.*, 2002; SHIRAI *et al.*, 2004) ou diretamente pela adição de um reagente organometálico comercial. A **Tabela 3** apresenta alguns exemplos destas adições ao C₆₀.

Tabela 3. Exemplos de adições de organometálicos ao C₆₀



Reagente	Condições	R	Rdt. (%)	Ref.
 50	THF, t.a., 5 h.	 53	73	NAGASHIMA <i>et al.</i> , 1994
 51	<i>o</i> -DCB, DMSO, 25 °C, 15 min.	 54	53	MATSUO & NAKAMURA, 2008
 52	DMF, 35 °C, 30 min.*	 55	19	WANG & MEIER, 2003

* reagente organometálico preparado *in situ*

Além destes organometálicos, também são relatados exemplos de múltiplas adições de compostos organocobre ao C₆₀ (MATSUO *et al.*, 2006), sendo que uma discussão detalhada destas reações e de sua seletividade pode ser encontrada na revisão feita por Matsuo e Nakamura (MATSUO & NAKAMURA, 2008).

1.4.1.3 Adição de aminas

Uma das primeiras reações investigadas de adição ao C₆₀ foi a que envolvia aminas alifáticas (HIRSCH *et al.*, 1991). Embora nestas reações os produtos de adição 1,2 e 1,4 sejam formados majoritariamente, normalmente são obtidas misturas complexas de isômeros, o que faz com que a adição de aminas diretamente ao C₆₀ seja pouco explorada como método de funcionalização.

Os primeiros adutos aminados do C₆₀ foram sintetizados e isolados em 1994 por Davey e colaboradores. Os azo-éteres em coroa, derivados do C₆₀, **56** e **57** foram obtidos com baixos rendimentos após purificação (5 % rendimento, 76 % considerando C₆₀ recuperado),

Figura 11. A formação destes adutos foi sugerida por RMN de ^1H e ^{13}C e confirmada por espectrometria de massas (DAVEY *et al.*, 1994; LEIGH *et al.*, 1995).

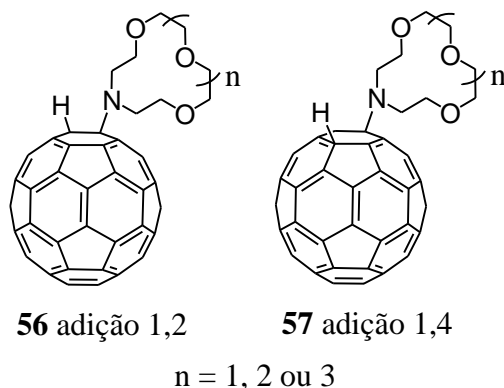
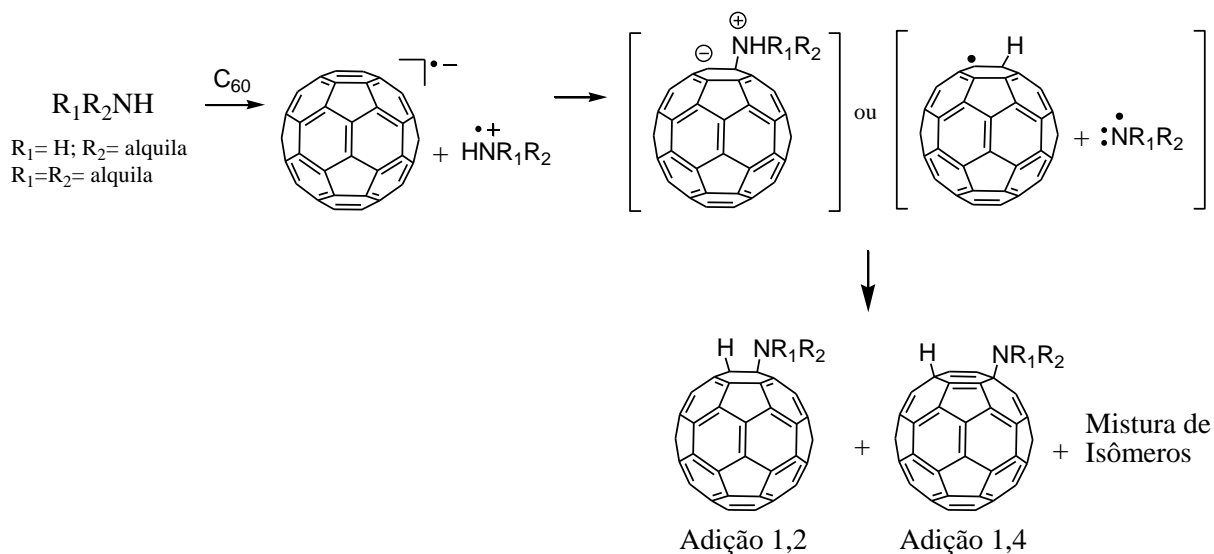


Figura 11: Adutos obtidos pela adição de azo-éteres em coroa ao C_{60} .

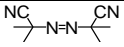
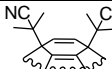
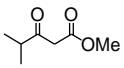
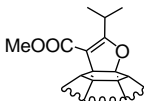
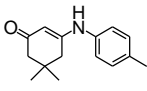
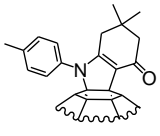
Evidências experimentais sugerem que o mecanismo envolvido nestas adições passa por um intermediário aniônico ou radicalar e o favorecimento de um processo sobre o outro depende da amina utilizada e das condições de reação, **Esquema 15**, p. 19 (MILLER, 2006).



Esquema 15: Mecanismo envolvido na adição de aminas ao C_{60} (adaptado de MILLER, 2006).

Além das aminas, outras adições ao C_{60} ocorrem provavelmente *via* mecanismo radicalar levando à formação de polímeros e outros materiais com importância tecnológica, **Tabela 4** (HIRSCH & BRETTREICH, 2005).

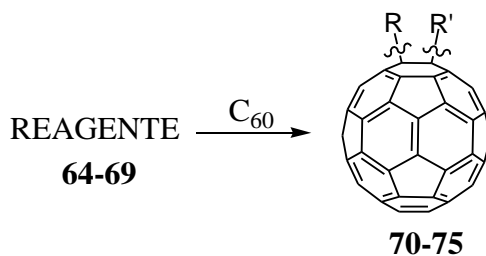
Tabela 4: Adições Radicais

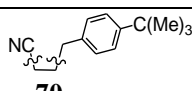

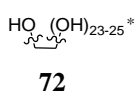
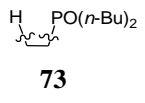
Reagente	Condições	Produto	Rdt. (%)	Ref.
 58	C ₆₀ , <i>o</i> -DCB, N ₂ , 75 °C, 60 min.	 61	10	FORD <i>et al.</i> , 1999
 59	C ₆₀ , Cu(OAc) ₂ .H ₂ O, DMAP, <i>o</i> -DCB, 80 °C, 1h.	 62	31	WANG & LI, 2005
 60	C ₆₀ , Mn(OAc) ₃ .2H ₂ O, PhCl, 140 °C, 15 min.	 63	61	WANG <i>et al.</i> , 2006a

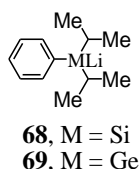
1.4.1.4 Adição de outros nucleófilos

Outros nucleófilos também têm sido adicionados ao C₆₀, sendo que dentre eles podem ser citados o cianeto (KESHAVARZ-K *et al.*, 1995), hidróxidos e alcóxidos (FUKUZUMI, *et al.*, 1998; ALVES *et al.*, 2006; LI *et al.*, 1993), nucleófilos fosforados (WU *et al.*, 1998), silfílios e germanolílios (KUSUKAWA & ANDO, 1996 e 1998), **Tabela 5**, p. 20.

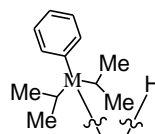
Tabela 5. Adição de outros nucleófilos ao C₆₀



Reagente	Condições	Produto	Rdt. (%)	Ref.
NaCN 64	<i>o</i> -DCB, DMF, t.a. 3 min.; brometo 4- <i>t</i> -butilbenzila 70 °C, 15 min.	 70	11	KESHAVARZ-K <i>et al.</i> , 1995
MeOH 65	Titulação espectrofotométrica com Bu ₄ NOH em PhCN e atm. de Ar a t.a.	 71	-	FUKUZUMI, <i>et al.</i> , 1998
NaOH(aq) 66	Bu ₄ NOH, benzeno, t.a., 10 h.	 72	89-92	LI <i>et al.</i> , 1993
PO(<i>n</i> -Bu) ₃ 67	Refluxo de tolueno, 2 h.	 73	16	WU <i>et al.</i> , 1998



Tolueno, -78 °C, atm Ar, 30 min.;
EtOH, de -78 °C para t.a.



74, M = Si
75, M = Ge

M= Si, 78 KUSUKAWA
M= Ge, 76 & ANDO, 1996
e 1998

* Número médio calculado de hidroxilas

1.4.2 Reações de Cicloadição

O C₆₀ participa de diversas reações de cicloadição, incluindo reações do tipo [2+1], [2+2], [3+2] e [4+2] (BRIGGS & MILLER, 2006). Dentre estas, as que merecem maior destaque são as cicloadições [3+2] com 1,3-dipolos e a cicloadição [4+2] com dienos. Nestas cicloadições, além de monoadutos também podem ser formados adutos múltiplos por meio de reações sequenciais ou seletivamente pelo uso de espaçadores, da mesma forma que nas reações de ciclopropanações citadas anteriormente. Uma abordagem mais detalhada da formação destes múltiplos adutos pode ser encontrada nos seguintes artigos de revisão: THILGEN & DIEDERICH, 2006b; TROSHIN & LYUBOVSKAYA, 2008; HUDHOMME, 2006; YUROVSKAYA, M. A. & TRUSHKOV, 2002.

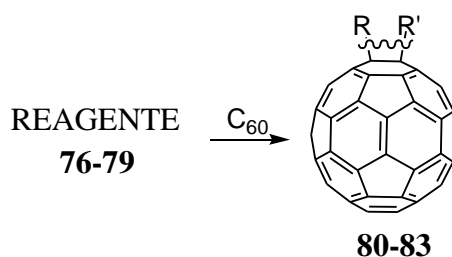
1.4.2.1 Cicloadição [2+1]

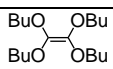
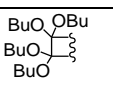
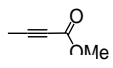
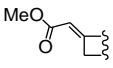
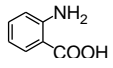
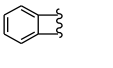
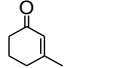
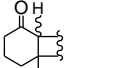
Poucos exemplos são descritos para este tipo de cicloadição ao C₆₀, na qual espécies reativas como carbenos (VASELLA *et al.*, 1992; XU *et al.*, 1997; PIMENOVA *et al.*, 2007; OSTERODT & VÖGTLE 1996) e sililenos (AKASAKA & ANDO 1993) são geradas *in situ* e reagem com a esfera do C₆₀ fornecendo os respectivos adutos.

1.4.2.2 Cicloadição [2+2]

Derivados do benzino (NAKAMURA *et al.*, 2001; HOKE *et al.*, 1992), cicloenonas (WILSON *et al.*, 1993) e hidrocarbonetos insaturados (LIOU & CHENG, 1995; ZHANG *et al.*, 1996 e 1993) são os reagentes mais utilizados nestas cicloadições, sendo os cicloadutos obtidos regioseletivamente na posição 1,2 entre os hexágonos. Na **Tabela 6** são apresentados alguns exemplos.

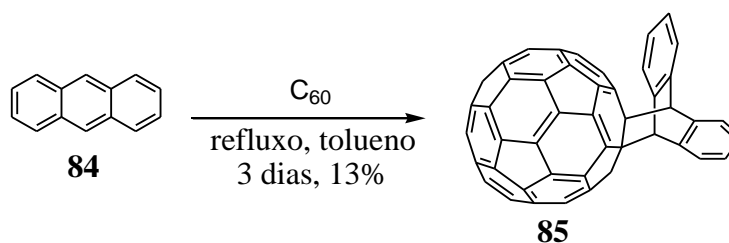
Tabela 6: Cicloadições [2+2]



Reagente	Condições	Produto	Rdt. (%)	Ref.
 76	Refluxo benzeno, atm. Ar, 12 h.	 80	59	ZHANG <i>et al.</i> , 1996
 77	Tolueno, atm. N ₂ , tricicloexilfosfina, t.a., 4 h.	 81	22,8	LIOU & CHENG, 1995
 78	CH ₂ Cl ₂ , isoamilnitrito, t.a., 3 h.	 82	45	HOKE <i>et al.</i> , 1992
 79	Benzeno, <i>hv</i> , t.a., 12 min.	 83	20	WILSON <i>et al.</i> , 1993

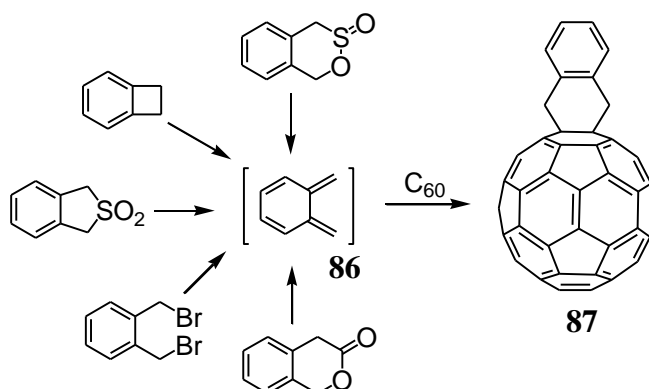
1.4.2.3 Cicloadição [4+2]

A cicloadição [4+2] envolve a reação regioseletiva de dienos com a ligação central [6,6] da unidade piracelênica do C₆₀, sendo a reação extremamente dependente da reatividade do dieno (HIRSCH & BRETTREICH, 2005). Uma das primeiras cicloadições [4+2] ao C₆₀ foi descrita por Schlueter e colaboradores (SCHLUETER *et al.*, 1993). Nesta reação foi usado o antraceno (**84**) como dieno e a mistura de reação permaneceu sob refluxo de tolueno durante três dias. O monoadduto **85**, termicamente instável, foi obtido com 13% de rendimento, **Esquema 16**. Para otimizar esta cicloadição, De la Cruz e colaboradores utilizaram a irradiação por micro-ondas (IMO) obtendo, após 15 minutos, o monoadduto **85** com 35% de rendimento (DE LA CRUZ *et al.*, 1997).



Esquema 16: Primeira cicloadição [4+2] ao C₆₀.

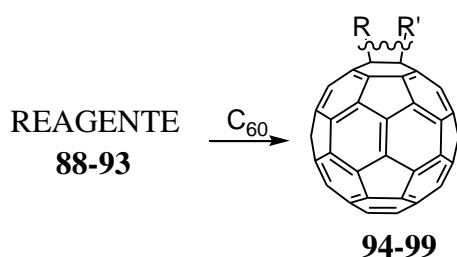
Os dienos utilizados nestas cicloadições variam desde os mais simples até os dienos mais complexos e estas reações podem ser realizadas com diferentes fontes de energia. Dentre os dienos utilizados destacam-se os derivados do *o*-quinodimetano **86**, **Esquema 17**, gerados *in situ* por diferentes métodos como, por exemplo, eliminação reductiva 1,4 a partir de derivados do α,α' -dibromo-*o*-xilenos, pela termólise de derivados do benzociclobutano, eliminação térmica de dióxido de enxofre a partir dos correspondentes sulfinatos cíclicos ou sulfonas e através da eliminação de dióxido de carbono a partir de derivados de lactonas, **Esquema 17** (HUDHOMME, 2006; YUROVSKAYA & TRUSHKOV, 2002).









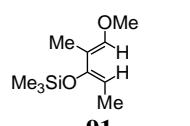
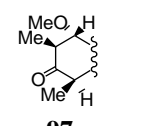
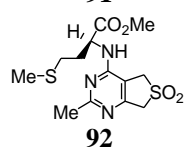
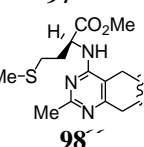
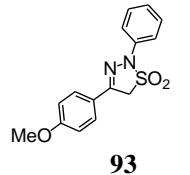
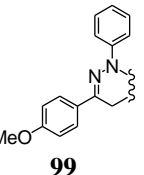
Esquema 17: Alguns métodos de obtenção de *o*-quinodimetano.

A cicloadição [4+2] se destaca como um dos métodos mais utilizados para a funcionalização do C_{60} . Alguns exemplos são apresentados na **Tabela 7**, p. 23.

Tabela 7. Cicloadição [4+2] ao C_{60} usando diferentes dienos



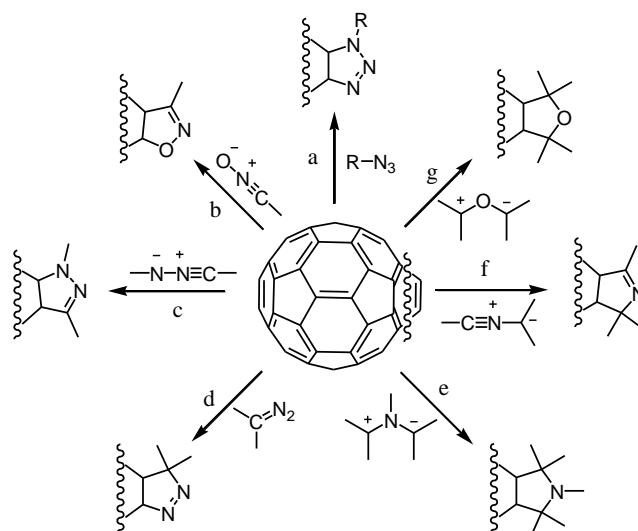
Reagente	Condições	Produto	Rdt (%)	Ref.
 88	KI, éter 18-coroa-6, refluxo de tolueno, atm. de N ₂ em tubo selado, 2h.	 94	36	OHNO <i>et al.</i> , 1997
 89	PhCl, 110 °C, 48h.	 95	51	ISHIDA <i>et al.</i> , 2000
 90	Benzeno, <i>hv</i> , t.a., 6 h.	 96	15	O-KAWA <i>et al.</i> , 2000

 <p>91</p>	Benzeno, <i>hv</i> , t.a., 30 min.	 <p>97</p>	14*	MIKAMI <i>et al.</i> , 2000
 <p>92</p>	Refluxo de 1,2,4-triclorobenzeno, 3 h.	 <p>98</p>	56	ENES <i>et al.</i> , 2005a
 <p>93</p>	Tolueno, 120 °C, 40 min.	 <p>99</p>	48	YANG <i>et al.</i> , 2006

* Rendimento considerando o C₆₀ recuperado.

1.4.2.4 Cicloadição [3+2]

Nestas reações o C₆₀ comporta-se como dipolarófilo reagindo com diversos 1,3-dipolos, como por exemplo azidas (a), óxidos de nitrila (b), iminonitrilas (c), diazocompostos (d) e íldeos de azometina (e), de nitrila (f) e de carbonila (g), **Esquema 18**, p. 24, (IRNGARTINGER & ESCHER, 1999; LANGA & OSWALD, 2006; GIACALONE *et al.*, 2002; WANG & YANG, 2007; WANG *et al.*, 2006b).

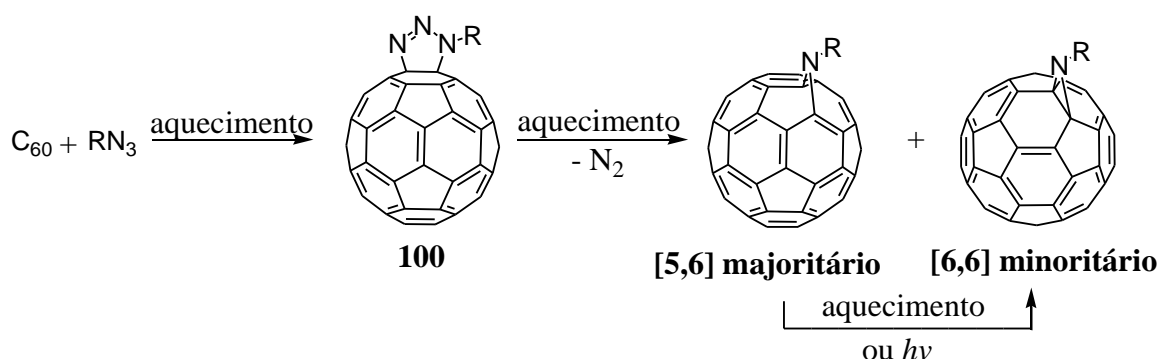


Esquema 18: 1,3-dipolos usados na cicloadição 1,3-dipolar ao C₆₀.

Os 1,3-dipolos mais usados na cicloadição ao C₆₀ para sua funcionalização são os derivados de azidas (a) e íldeo de azometina (e).

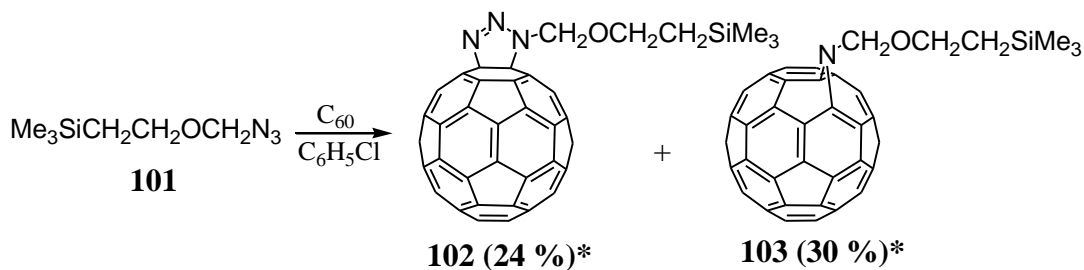
- *Adição de azidas*

A reação de azidas orgânicas com a ligação dupla [6,6] da esfera do C₆₀ leva à formação de triazolinas **100**, **Esquema 19**. Estes intermediários podem ser clivados termicamente ou fotoquimicamente para formar o aduto [5,6] (azafuleróide) e/ou o aduto [6,6] (aziridinofulereneno), sendo o aduto [5,6] geralmente obtido de forma majoritária. O aduto [5,6] pode ainda ser convertido no aduto [6,6] por clivagem térmica ou fotoquímica, **Esquema 19** (HIRSCH & BRETTREICH, 2005; CASES *et al.*, 2001).



Esquema 19: Obtenção de azafuleróide e aziridinofulereneno.

O primeiro exemplo de cicloadição de azidas orgânicas ao C₆₀ foi descrito por Prato e colaboradores em 1993 (PRATO *et al.*, 1993). Nesta reação foram usadas quantidades equimolares de diferentes azidas orgânicas. Como por exemplo, a silil azida **101** reagiu com o C₆₀, sob refluxo de clorobenzeno, para formar o derivado triazolínico **102** e o azafuleróide **103**, com 24 e 30% de rendimento (considerando C₆₀ recuperado) respectivamente, **Esquema 20**. O derivado triazolínico **102** apresentou-se estável a temperatura ambiente, entretanto, foi facilmente convertido no respectivo azafuleróide **103**, após refluxo com clorobenzeno ou pelo aquecimento do sólido a 180 °C.

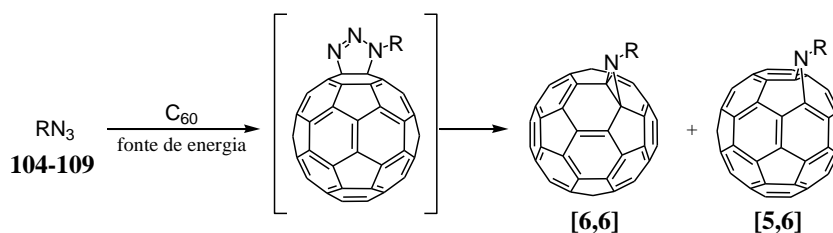


* Rendimento considerando C₆₀ recuperado

Esquema 20: Primeira cicloadição de azidas orgânicas ao C₆₀.

A partir desta primeira reação e apesar do baixo rendimento alcançado, a adição de azidas orgânicas ao C₆₀ tem possibilitado a síntese de monoaddutos estruturalmente diversificados, derivados de carboidratos (KATO *et al.*, 2001), do tetratriafulvaleno (GONZÁLEZ *et al.*, 2003), de heterociclos (XIAO *et al.*, 2002), de dendrímeros (HAWKER *et al.*, 1994) além de bis e tris-adutos (ROMANOVA *et al.*, 2007). Como pode ser observado na **Tabela 8**, além do aquecimento convencional, diferentes fontes de energia também são utilizadas para a obtenção destes derivados como, por exemplo, irradiações na região do UV, das micro-ondas e do ultrassom.

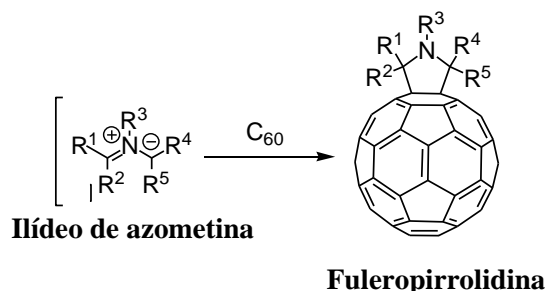
Tabela 8. Cicloadição [3+2] ao C₆₀ usando azidas orgânicas como 1,3-dipolos



R	Condições	Rdt (%) Produto		Ref.
		[5,6]	[6,6]	
	Refluxo de PhCl, atm. N ₂ , 24 h.	36	-	HAWKER <i>et al.</i> , 1994
104				
Conclusão Tabela 8				
	Refluxo de tolueno, 48 h.	-	12	JAGEROVIC <i>et al.</i> , 1996
105				
	Refluxo de PhCl, atm. N ₂ , 10 h.	28	-	YASHIRO <i>et al.</i> , 1998
106				
	IMO (700 W), 20 min.	21	-	WU <i>et al.</i> , 2008
107				
	<i>o</i> -DCB, 180 °C, 4 h.	-	20	ROMANOVA <i>et al.</i> , 2001
108				
	Ultrassom, benzeno, t.a., 2 dias.	6	-	YOON <i>et al.</i> , 2008
109				

- *Adição de ilídeos de azometina*

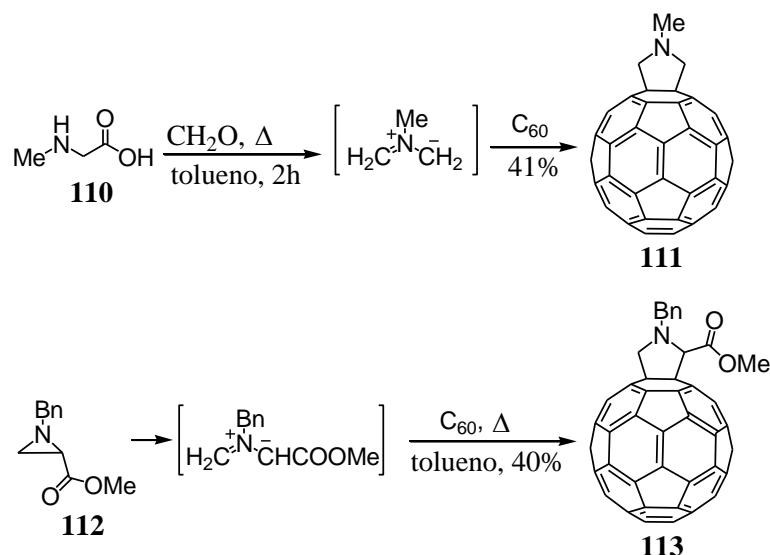
Íldeo de azometina é um 1,3-dipolo que também reage seletivamente nas ligações [6,6] do C₆₀ formando fuleropirrolidinas com bons rendimentos, **Esquema 21** (HIRSCH & BRETTREICH, 2005).



Esquema 21: Cicloadição de íldeo de azometina ao C₆₀.

Os íldeos de azometina podem ser obtidos, dentre outros métodos, pela condensação de α -aminoésteres ou α -aminoácidos com compostos carbonílicos (NARUTAKI *et al.*, 2006), pela tautomerização de iminas contendo metileno ativo (GAN *et al.*, 1996) e também pela clivagem de aziridinas (BIANCO *et al.*, 1996). Geralmente estes íldeos são gerados *in situ* utilizando o aquecimento convencional (ESCALONILLA *et al.*, 2008), irradiação por micro-ondas (LANGA *et al.*, 2000), luz (GAN *et al.*, 1998) ou irradiação ultrassônica (ZHANG *et al.*, 2004).

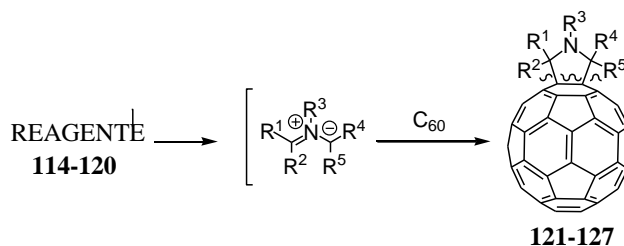
Prato e colaboradores descreveram pela primeira vez, na década de 90, a cicloadição de íldeos de azometina ao C₆₀, sendo estes íldeos gerados por dois métodos (MAGGINI *et al.*, 1993), **Esquema 22**. O primeiro método foi pela reação da *N*-metilglicina (**110**) com o formaldeído e subsequente cicloadição entre o íldeo formado e o C₆₀. Esta reação foi realizada sob refluxo de tolueno fornecendo após 2 h a *N*-metilfuleropirrolidina (**111**) com 41% de rendimento (82% considerando C₆₀ recuperado). O outro método envolveu a decomposição térmica da aziridina **112** e subsequente cicloadição com o C₆₀, obtendo-se a fuleropirrolidina **113** com 40% de rendimento (73% considerando o C₆₀ recuperado).



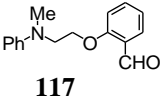
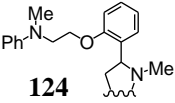
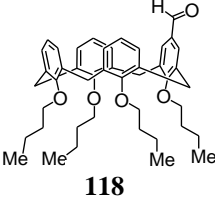
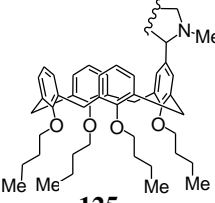
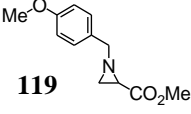
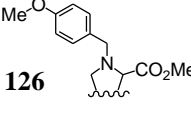
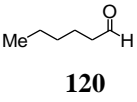
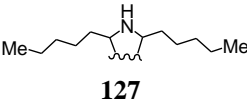
Esquema 22: Primeiro relato da cicloadição de íldeos de azometina ao C_{60} .

Dentre os compostos que são adicionados ao C_{60} por este método podem ser citados: porfirinas (SHIGA & MOTOHIRO, 2008), ferroceno (KANATO *et al.*, 2004), carboidratos (JORDÃO *et al.*, 2008; DONDONI & MARRA, 2002), anilina e seus derivados (THOMAS *et al.*, 1999), oligômeros (GU & NIERENGARTEN, 2001), calixarenos (GU *et al.*, 2001), aminoácidos (WATANABE *et al.*, 2004) dentre outros (DIAZ *et al.*, 2003; ROTAS & TAGMATARCHIS, 2009; KHARISOV *et al.*, 2009), **Tabela 9**, p. 28.

Tabela 9. Cicloadição 1,3-dipolar de íldeos de azometina ao C_{60}



Reagentes	Condições	Produto	Rdt (%)	Ref.
 114	Glicina, <i>o</i> -DCB, IMO, 2 h.	 121	37	DE LA CRUZ <i>et al.</i> , 1997
 115	Tolueno/metanol, <i>hν</i> , 30 min.	 122	70*	GAN <i>et al.</i> , 1998
 116	<i>N</i> -Metilglicina, refluxo de tolueno, 1 h.	 123	14	DONDONI & MARRA, 2002

	<i>N</i> -Metilglicina, refluxo de tolueno, 10 h.		45	THOMAS <i>et al.</i> , 1999
	<i>N</i> -Metilglicina, refluxo de tolueno, 16 h.		47	GU <i>et al.</i> , 2001
	Refluxo de <i>o</i> -DCB, 2,5 h.		30	BIANCO <i>et al.</i> , 1996
	NH ₃ (25%), PhCl, 50-60 °C, 48 h.		16	KOMORI <i>et al.</i> , 1996

* Rendimento considerando C₆₀ recuperado

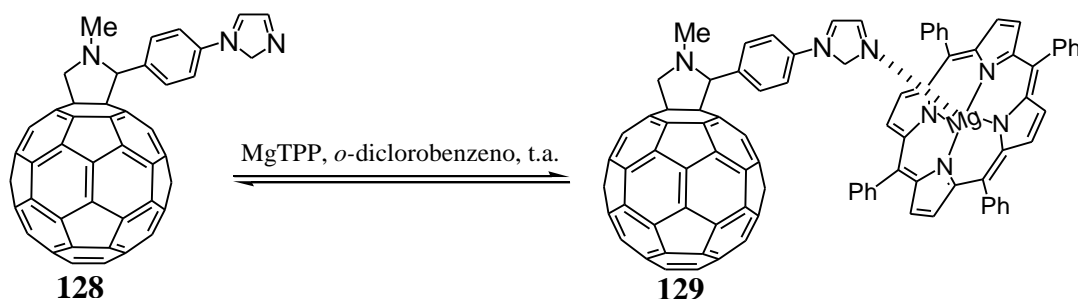
Além do método clássico, outros métodos não usuais para formação de fuleropirrolidinas por cicloadição 1,3-dipolar também podem ser encontrados na literatura (ZHANG *et al.*, 2004; WANG *et al.*, 2006c).

1.5 Obtenção de complexos supramoleculares

A complexação do C₆₀ ou derivados com moléculas como ciclodextrinas (YANG *et al.*, 2004), calixarenos (KUNSAGI-MATE *et al.*, 2004), porfirinas e metaloporfirinas (SUN *et al.*, 2002; D'SOUZA *et al.*, 2005 e 2006; TAT *et al.*, 2004; MODIN *et al.*, 2005; SCHUSTER *et al.*, 2004; UYAR *et al.*, 2008; EDA *et al.*, 2009; MUKHERJEE *et al.*, 2009) é uma metodologia que também tem sido utilizada com o objetivo de se produzir compostos solúveis, seja em solventes orgânicos ou água.

A complexação de derivados do C₆₀ com espécies doadoras de elétrons, como por exemplo as metaloporfirinas, destaca-se por ser uma estratégia muito adotada para a obtenção de sistemas do tipo doador-receptor de elétrons que são fundamentais na construção de fotocélulas (MARCZAK *et al.*, 2007). A maioria destes complexos é obtida pela coordenação de diferentes metaloporfirinas com ligantes nitrogenados do C₆₀ (D'SOUZA *et al.*, 2005 e 2006; TAT *et al.*, 2004; MODIN *et al.*, 2005; SCHUSTER *et al.*, 2004). Por exemplo, D'Souza e colaboradores sintetizaram o ligante imidazólico **128** derivado do C₆₀ via cicloadição [3+2] e, em seguida, realizaram a complexação do mesmo com tetrafenil magnésio porfirina (MgTPP), **Esquema 23**. A formação do complexo com estequiometria 1:1 **129** foi sugerida por estudos espectroscópicos. A constante de formação calculada para este

complexo foi de $1,5 \pm 0,3 \times 10^{-4} \text{M}^{-1}$ indicando sua baixa estabilidade. Já os estudos fotoquímicos indicaram uma rápida e eficiente separação de cargas neste complexo (D'SOUZA *et al.*, 2005).



Esquema 23: Complexo de um derivado do C_{60} com MgTPP.

Recentemente Trabolsi e colaboradores demonstraram a formação do ligante piridínico **130**, derivado do C_{60} , por meio da ciclopropanação de Bingel, e a sua habilidade de complexação com zincoporfirinas, **Figura 12**, p. 30. A associação do metal com o ligante foi estudada por titulação complexométrica de UV-vis e fluorescência (TRABOLSI *et al.*, 2008).

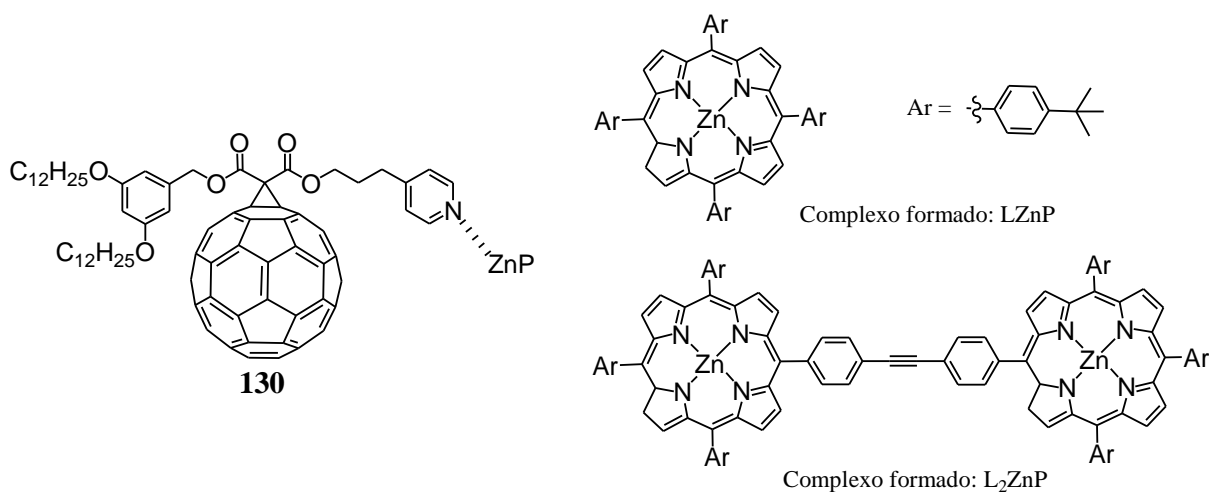


Figura 12: Ligante (L) e zincoporfirinas (ZnP) usadas para formação dos complexos LZnP e L_2ZnP .

1.6 Aplicações de derivados do C_{60}

Derivados do fullereno- C_{60} têm sido de grande importância em química, física, biologia, eletrônica e medicina, principalmente devido às propriedades e atividades biológicas relacionadas para estes compostos. Os derivados do C_{60} apresentam diversas aplicações biológicas, como por exemplo, antioxidantes, bactericidas, antivirais, usados como fotossensibilizadores em TFD etc (MIKATA *et al.*, 2003 e 2004; ENES *et al.*, 2005b). Além

disso, os derivados do C_{60} têm aplicações em ciência de materiais, sendo usados como limitadores ópticos, na construção de fotocélulas, dentre outras (LANGA & NIERENGARTEN, 2007). A seguir apresentaremos um pouco mais sobre algumas dessas aplicações.

1.6.1 Derivados do C_{60} utilizados como limitadores ópticos

A limitação óptica (LO) é um fenômeno óptico não linear no qual a absorção de luz por um material aumenta quando se aumenta a intensidade da radiação incidente. Materiais ou dispositivos que diminuem a transmissão com o aumento da intensidade da luz são conhecidos como limitadores ópticos e podem ser usados para proteger sensores ópticos, incluindo os olhos humanos, de irradiação (LANGA & NIERENGARTEN, 2007).

Derivados de fulerenos têm sido extensamente estudados como potenciais limitadores ópticos uma vez que a transmissão da solução de fulereno decresce com o aumento da intensidade de luz. Um exemplo de derivado com esta propriedade é o metanofulereño **131**, **Figura 13**, p. 31, descrito por Langa e Nierengarten (2007).

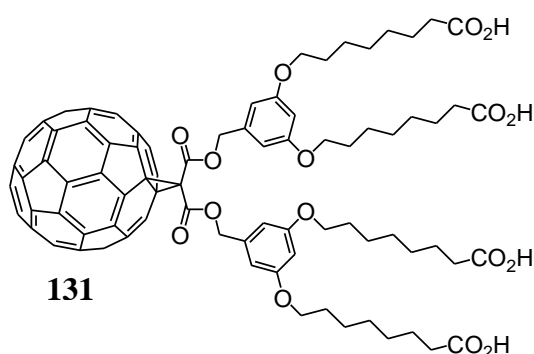


Figura 13: Metanofulereño com propriedade de limitação óptica.

Outros exemplos de aplicação de derivados fullerênicos em óptica não linear podem ser encontrados na literatura destacando-se a os derivados de ftalocianinas (TIAN *et al.*, 2005), C_{60} -tetratriafulvalenos (KREHER *et al.*, 2002), fullerodendrímeros (RIO *et al.*, 2002) e oligômeros (ZHAO *et al.*, 2005).

1.6.2 Derivados do C_{60} utilizados em células fotovoltaicas

A interação do C_{60} com a luz tem atraído grande interesse no estudo de sua aplicação em fotofísica, fotoquímica e das propriedades de transferência de cargas de seus derivados. Esta última aplicação se deve as observações feitas por Sariciftci em 1992, de que ocorria uma ultrarápida transferência fotoinduzida de elétrons de polímeros π -conjugados para o C_{60}

(NIERENGARTEN, 2004b; LANGA & NIERENGARTEN, 2007). Várias pesquisas estão sendo direcionadas na utilização dos derivados de fulerenos como receptores eletrônicos em células solares orgânicas. O desenvolvimento destes dispositivos foi estimulado pela própria vantagem dos materiais orgânicos, tais como sua menor massa e seu baixo custo e também pela possibilidade da formação de uma maior superfície ativa. É consenso na literatura atual que os derivados do C₆₀ estão entre os candidatos mais promissores para serem empregados em células solares e como fontes renováveis de energia elétrica (NIERENGARTEN, 2004b; LANGA & NIERENGARTEN, 2007).

Os derivados de fulereno-C₆₀ **132**, **133** e **134** (Figura 14, p. 32) sintetizados por Peumans e Forrest (2001) apresentaram-se como materiais ativos em células fotovoltaicas.

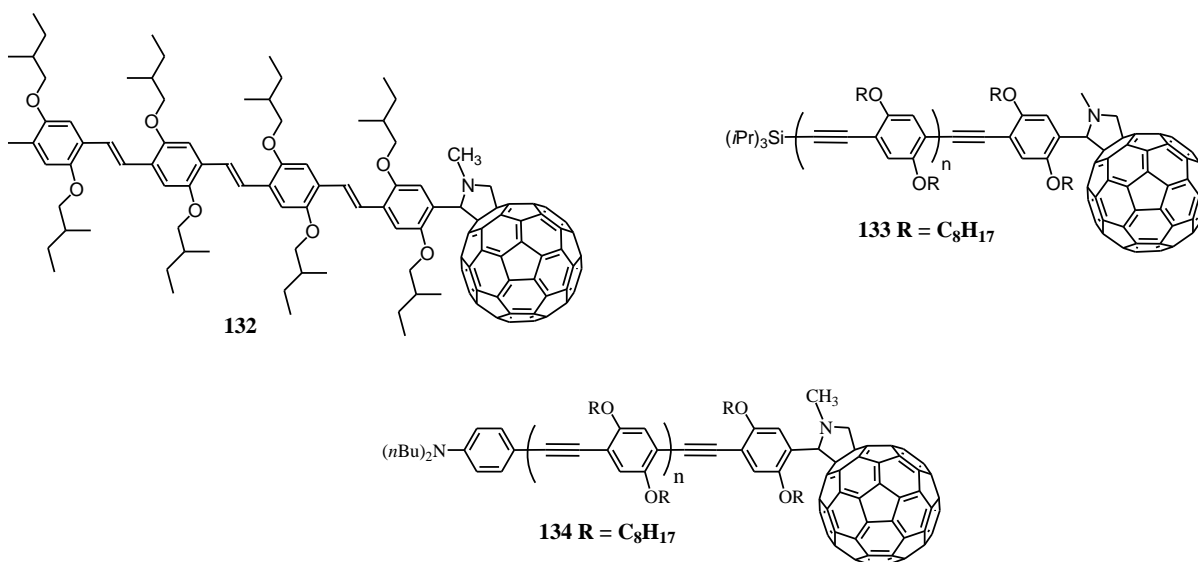


Figura 14: Derivados de fulereno-C₆₀ utilizados como materiais ativos em células fotovoltaicas.

Outros exemplos de aplicação de derivados fullerênicos em células fotovoltaicas podem ser encontrados em SARICIFTCI *et al.*, 1992 e TROSHIN *et al.*, 2009.

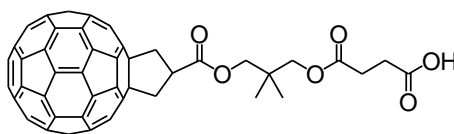
1.6.3 Aplicações biológicas

As propriedades biológicas dos derivados do C₆₀ têm despertado o interesse de diversos grupos de pesquisa, mas a baixa solubilidade destes derivados em meio aquoso parece ser a principal limitação no estudo de suas atividades biológicas. Várias estratégias têm sido desenvolvidas para que a baixa solubilidade dos fulerenos em água seja superada e assim torná-los biocompatíveis. Geralmente, estas estratégias incluem a modificação química dos fulerenos com grupos polares, como aminas, álcoois, ácidos carboxílicos, aminoácidos

(TSAO *et al.*, 2002; JENSEN *et al.*, 1996; SATOH & TAKAYANAGI, 2006; ENES *et al.*, 2005a; MILLER, 2006; COUSSEAU *et al.*, 2006) e açúcares (JORDÃO *et al.*, 2008; YOON *et al.*, 2007; ISOBE *et al.*, 2003; DONDONI & MARRA, 2002, LITVINOVA *et al.*, 2004; YANG *et al.*, 2004; VASELLA *et al.*, 1992; ISHI-I *et al.*, 1999), ou a preparação de complexos supramoleculares solúveis em água, como os derivados de ciclodextrinas (YANG *et al.*, 2004; MURTHY & GECKELER, 2001; ZHANG *et al.*, 2006) ou calixarenos (GU *et al.*, 2001). Uma vez em solução, os derivados de fulerenos exibem uma variedade de atividades biológicas (JENSEN *et al.*, 1996; SATOH & TAKAYANAGI, 2006).

Como foi apresentado anteriormente (**item 1.2**, p. 3) uma das propriedades mais importantes do C₆₀ é a sua fotossensibilidade para a conversão de oxigênio tripleto em EROs. Com isso, os fulerenos e seus derivados são potenciais fotossensibilizadores para serem usados em TFD (WANG *et al.*, 2004). A TFD tem sido utilizada principalmente no tratamento de tumores malignos superficiais.

As EROs geradas por fotoirradiação podem ser usadas, por exemplo, na clivagem do DNA. A primeira descrição da fotoclivagem do DNA por um derivado do fulereno-C₆₀ foi feita em 1993 por Nakamura e colaboradores, para o composto **135**, **Figura 15**.



135
Figura 15: Primeiro derivado de C₆₀ ativo na fotoclivagem do DNA.

Desde então, muitos trabalhos têm contribuído no desenvolvimento de derivados de fulerenos aptos para clivar o DNA sob fotoirradiação (NAKANISHI *et al.*, 2002; LIU *et al.*, 2005; IKEDA *et al.*, 2007; MIKATA *et al.*, 2003). Dentre os derivados sintetizados podem ser citados aqueles contendo carboidratos **136-139**, **Figura 16** (MIKATA *et al.*, 2003). A introdução de carboidratos na esfera do C₆₀ melhora sua solubilidade em água além de ter um importante papel na interação celular.

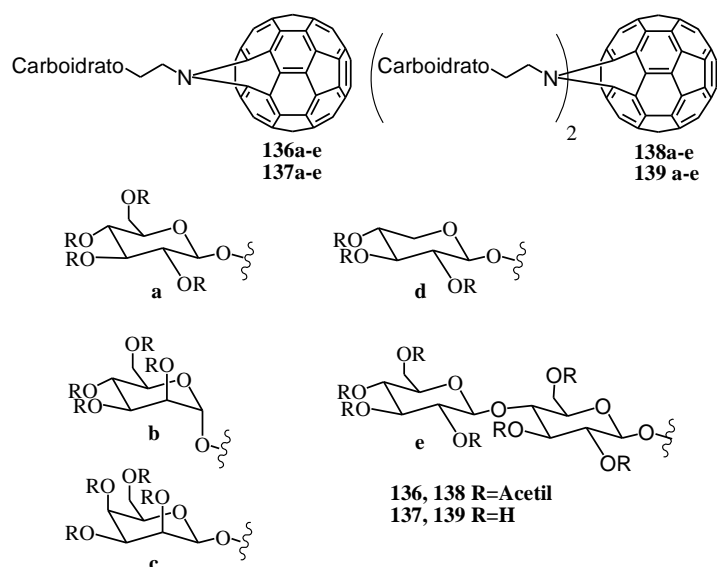


Figura 16: Derivados ativos na clivagem do DNA sob fotoirradiação.

Como citado anteriormente, o fulereno- C_{60} , em seu estado fundamental, é um excelente acceptor de elétrons e isto faz com que seus derivados também possam ser utilizados na “captura” de espécies radiculares. Com isso, derivados do C_{60} tem potencial aplicação na terapia de desordens neurodegenerativas, como doença de Parkinson e Alzheimer. Há evidências que estas doenças são causadas por uma grande produção de radicais livres (LANGA & NIERENGARTEN, 2007).

Uma importante classe de derivados de fulerenos, que foram estudados principalmente como agentes neuroprotetores e *spin traps*, incluem os carboxifulerenos, como os derivados do ácido tris-malônico **140** e **141** (LANGA & NIERENGARTEN, 2007), **Figura 17**.

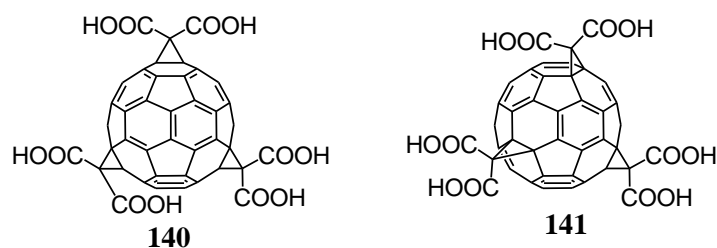


Figura 17: Regioisômeros do ácido tris-malônico com propriedade neuroprotetora.

A atividade antibacteriana dos derivados do C_{60} foi descrita pela primeira vez em 1996 para os sais pirrolidínicos **142a-c** e **143**, **Figura 18** (citado por BOSI *et al.*, 2000).

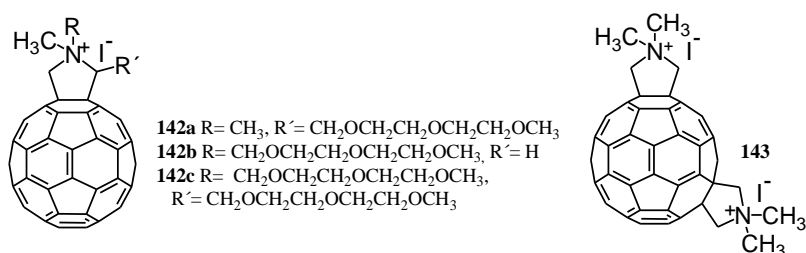


Figura 18: Sais de pirrolidinas com atividade antibacteriana.

Em 1993 Schinazi e colaboradores descreveram pela primeira vez a inibição da protease do HIV pelo derivado de C₆₀ hidrossolúvel **144**, **Figura 19**. Esta inibição foi atribuída à interação do fulereno com a cavidade cilíndrica hidrofóbica da enzima, que possui um diâmetro capaz de acomodar perfeitamente a esfera do C₆₀. Desde então, muitos estudos têm sido realizados na inibição da protease do HIV, com diferentes derivados do C₆₀ (FRIEDMAN *et al.*, 1998; MARCORIN *et al.*, 2000; MASHINO *et al.*, 2003; BOSI *et al.*, 2003; MARCHESAN *et al.*, 2005; SITHARAMAN *et al.*, 2004; TANIMOTO *et al.*, 2008).

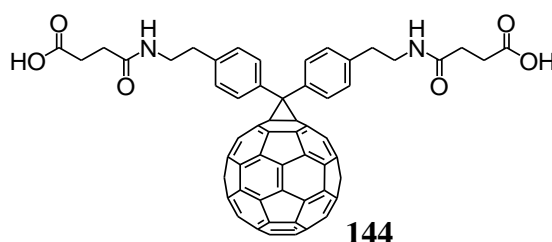
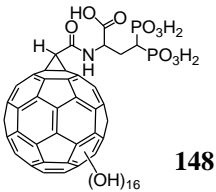
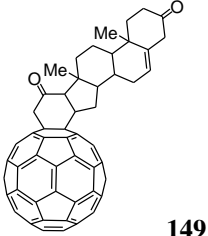
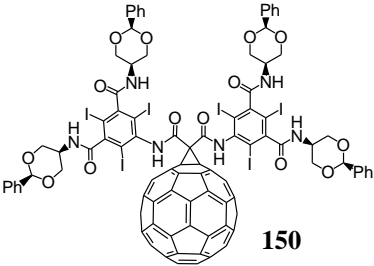
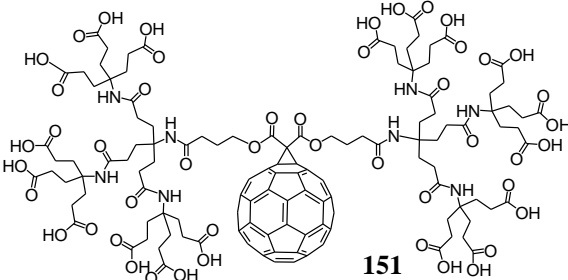


Figura 19: Derivado ativo contra o HIV.

Uma discussão mais completa das aplicações biológicas dos derivados do C₆₀ pode ser encontrada nos seguintes artigos de revisão: DARWISH, 2007; SATOH & TAKAYANAGI, 2006; NIERENGARTEN, 2004a e 2004c; BOSI *et al.*, 2003; JENSEN *et al.*, 1996. Outros exemplos de derivados com aplicações biológicas, estão apresentados na **Tabela 10**.

Tabela 10: Aplicações biológicas de derivados do C₆₀

Estrutura	Aplicação biológica	Ref.
<p style="text-align: center;">145</p>	Agente antioxidante	YIN <i>et al.</i> , 2009
<p style="text-align: center;">146</p>	Agente de transfecção	SITHARAMAN <i>et al.</i> , 2008
<p style="text-align: center;">147</p>	Agente antimicrobiano	KUMAR & MENON, 2009

 <p>148</p>	Terapia da osteoporose	GONZÁLEZ <i>et al.</i> , 2002
 <p>149</p>	Agente citotóxico	LI <i>et al.</i> , 2001
 <p>150</p>	Agente de contraste	WHARTON & WILSON, 2002
 <p>151</p>	Inibidor enzimático	OSAWA, 2002

Além das aplicações descritas anteriormente, os derivados do C₆₀ tem sido utilizados na construção de dispositivos fotoeletroquímicos (LANGA & NIERENGARTEN, 2007 e 2008) e também na obtenção de cristais líquidos (FELDER-FLESCH *et al.*, 2006; CAMPIDELLI *et al.*, 2006; MAMLOUK *et al.*, 2007)

2 OBJETIVOS

Considerando-se as diversas aplicações relatadas para os derivados do C₆₀ e a inexistência de grupos de pesquisa no Brasil trabalhando na área de modificação química de fulerenos, iniciou-se em nosso grupo o desenvolvimento de um projeto para a obtenção de derivados fullerênicos contendo carboidratos e heterociclos tetrazólicos e oxadiazólicos. A funcionalização do C₆₀ com estes grupos foi proposta devido ao potencial biológico dos mesmos além da experiência adquirida pelo nosso grupo de pesquisa nesta área. Sendo assim, os objetivos deste trabalho seriam:

- Funcionalização do C_{60} *via* ciclopropanação de Bingel para obtenção de derivados inéditos contendo carboidratos ou heterociclos tetrazólicos e oxadiazólicos;
- Obtenção de derivados hidrossolúveis do C_{60} ;
- Uso de irradiação de micro-ondas nas etapas em que esta fonte alternativa de energia pudesse ser utilizada;
- Estudo das propriedades fotofísicas dos derivados fullerênicos obtidos por meio de ressonância paramagnética eletrônica;
- Estudo das propriedades eletroquímicas dos derivados fullerênicos obtidos utilizando voltametria cíclica;
- Testes de atividade antibacteriana, antifúngica e outros testes biológicos que fossem possíveis.

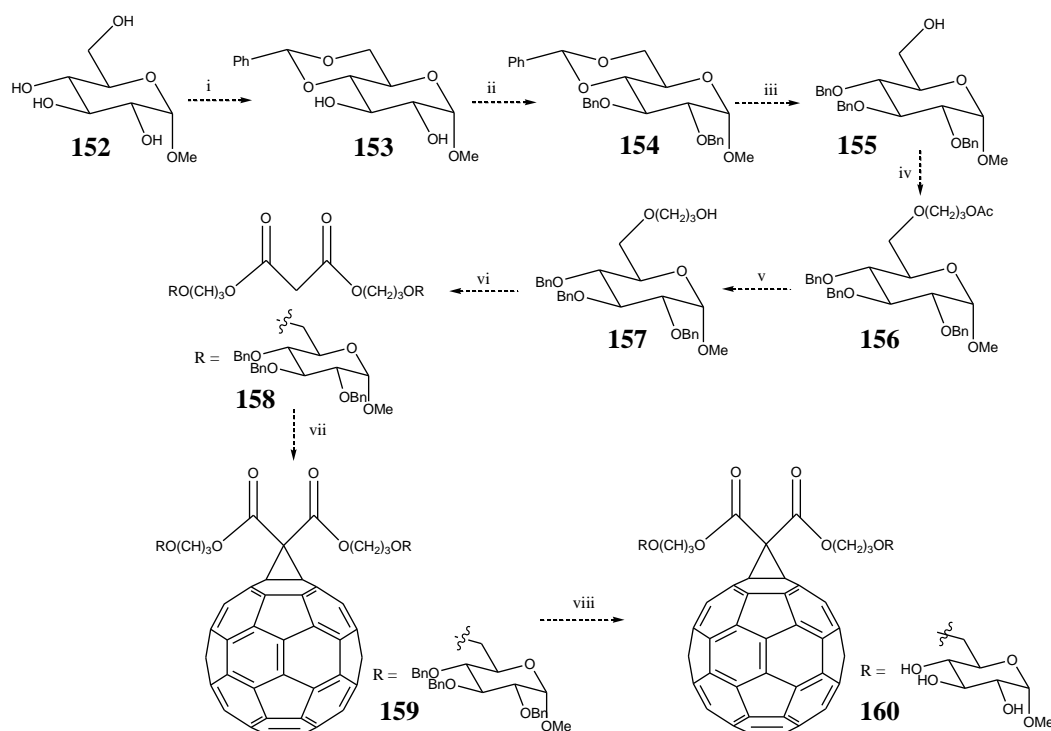
O método de funcionalização do C_{60} *via* ciclopropanação de Bingel foi escolhido por ser um método simples e um dos mais usados na modificação do C_{60} e também pela experiência adquirida pela co-orientadora deste trabalho Dra. Rossimiriam P. de Freitas em seu pós-doutorado realizado no Laboratoire de Chimie des Matériaux Moléculaires (Strasbourg-France) sob orientação do Dr. Jean F. Nierengarten.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Obtenção dos fulerenos funcionalizados

Como citado anteriormente, fulerenos funcionalizados são de grande importância na química atual, principalmente devido às propriedades físicas e atividades biológicas relacionadas para estes compostos. Dentre os derivados de fulereno, merecem destaque os funcionalizados com carboidratos (JORDÃO *et al.*, 2008; YOON *et al.*, 2007; ISOBE *et al.*, 2003; DONDONI & MARRA, 2002, YANG *et al.*, 2004; VASELLA *et al.*, 1992; ISHI-I *et al.*, 1999) por apresentarem diversas aplicações biológicas (KATO *et al.*, 2001; LIU *et al.*, 2005; TANIMOTO *et al.*, 2008; HORIE *et al.*, 2009). Uma das aplicações recentes destes derivados é na geração de espécies reativas de oxigênio sob irradiação de luz, exibindo desta forma fototoxicidade e sendo importantes em terapia fotodinâmica (MIKATA *et al.*, 2003 e 2004; ENES *et al.*, 2005b).

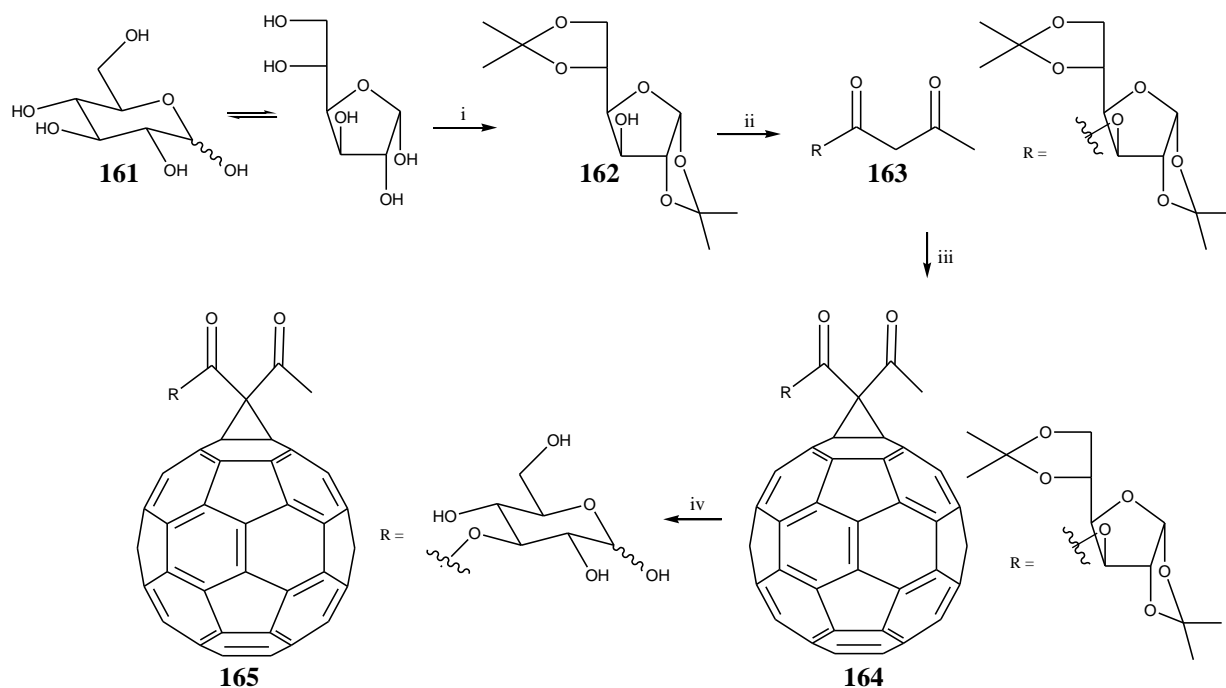
Considerando a importância de derivados de fulerenos funcionalizados com carboidratos, no projeto inicial de doutorado (**Anexo 2**) foi proposta a síntese do derivado inédito **160**, que seria obtido em oito etapas a partir do α -D-glicopiranosídeo de metila (**152**), **Esquema 24**.



Condições: **i)** ZnCl₂, benzaldeído, t.a.; **ii)** n-Bu₄NBr, NaOH_(aq), BnBr, CH₂Cl₂, t.a.; **iii)** AlCl₃, LiAlH₄, CH₂Cl₂, t.a.; **iv)** NaH, DMF, acetato de 3-bromo-propila, Δ ; **v)** MeOH/H₃O⁺, t.a.; **vi)** Malonato de dietila, vermiculita, tolueno, IMO; **vii)** C₆₀, DBU, I₂, tolueno, t.a.; **viii)** Pd(OH)₂/C, ciclo-hexeno, etanol, Δ .

Esquema 24: Proposta inicial de funcionalização do fulereno com carboidrato.

Nas reações envolvendo o C_{60} deve-se evitar a utilização de grupos protetores como o benzila, que são removidos por reagentes que podem agir como nucleófilos, uma vez que o C_{60} tem características de olefinas deficientes de elétrons (DONDONI & MARRA, 2002). Além disso, a hidrogenólise, um método comum para a remoção de grupos benzila, também não poderia ser usada pois fulerenos reagem sob condições de hidrogenação. Considerando isto e o maior número de etapas na primeira rota de síntese, **Esquema 24**, p. 37, optou-se pelo desenvolvimento de uma outra rota a partir da D-glicose (**161**), que também levaria a um derivado glicosídico de fulereno, porém com menor número de etapas e com um grupo protetor mais adequado, **Esquema 25**.



Condições: *i) $CuSO_4$, H_2SO_4 , acetona, t.a.; ii) Acetoacetato de etila, vermiculita, tolueno, Δ ;*

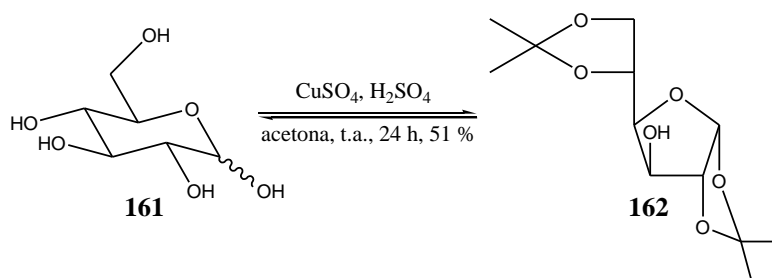
iii) C_{60} , DBU, I_2 , tolueno, t.a.; iv) $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, CH_2Cl_2 , t.a.

Esquema 25- Segunda proposta para funcionalização do fulereno com carboidrato.

A primeira etapa desta rota consistiu na obtenção do 1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-glicofuranose (**162**), por meio da proteção das hidroxilas de C-1, C-2, C-5 e C-6 da D-glicofuranose na forma de acetal isopropilidênico, **Esquema 25**.

A conversão de carboidratos em acetais isopropilidênicos (ou acetonídeos) tem sido freqüentemente utilizada para a proteção de hidroxilas nestes compostos (RAWAL *et al.*, 2006). Optou-se pela proteção das hidroxilas da D-glicose (**161**) *via* acetal, pois este grupo

protetor é estável tanto em meio neutro quanto básico aquoso e também por poder ser facilmente clivado, na última etapa da rota de síntese, em meio levemente ácido (BINKLEY, 1988; COLLINS & FERRIER, 1995). Com isso, utilizou-se a metodologia clássica de proteção das hidroxilas 1, 2, 5 e 6 da D-glicose, com ácido sulfúrico e acetona como reagentes. O intermediário **162** foi obtido como um sólido branco com 51% de rendimento, após purificação, **Esquema 26**.



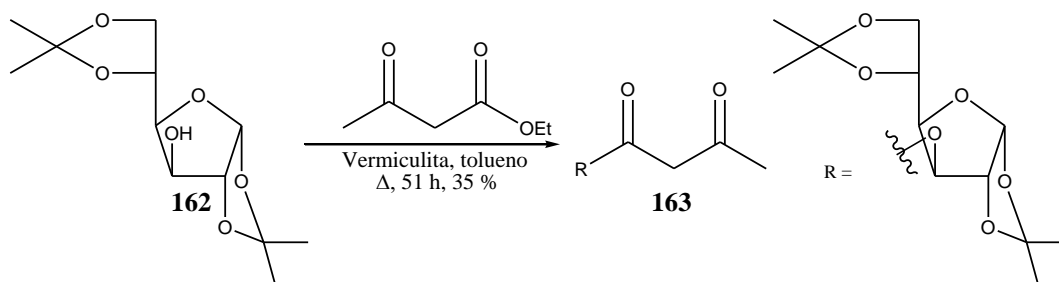
Esquema 26: Obtenção do acetal **162**.

Considerando a rota de síntese proposta no **Esquema 25**, p. 38, a etapa seguinte consistiria na obtenção do derivado **163** por meio de transesterificação do acetal **162** com acetoacetato de etila.

A transesterificação é um processo no qual um éster é obtido a partir de outro éster na presença de um catalisador, *via* um processo de equilíbrio (CLAYDEN *et al.*, 2001). Diversos catalisadores têm sido descritos na literatura, como por exemplo, o dimetilaminopiridina (GILBERT & KELLY, 1988), iodo (RAMALINGA *et al.*, 2002), argilas e outros sólidos inorgânicos (BOSE *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2002; PONDE *et al.*, 1998), dentre outros.

Para a obtenção de **163** optou-se pelo método descrito por Silva e colaboradores (2002). Neste método os autores utilizaram argilas (esmectita, atapulgita e vermiculita) como catalisadores e a mistura de reação permaneceu sob refluxo de tolueno por 48 horas.

Utilizando esta metodologia foi possível obter após 51 horas de reação o intermediário **163**, descrito por Silva e colaboradores (2002), como um óleo transparente com 35% de rendimento (50% considerando o material de partida recuperado), **Esquema 27**.



Esquema 27: Obtenção de **163** por transesterificação.

A vermiculita normalmente é composta por uma variedade de óxidos, principalmente óxidos de silício, magnésio e ferro (SILVA *et al.*, 2006), que agem como ácidos de Lewis, o que justifica o seu uso como catalisador na reação de transesterificação.

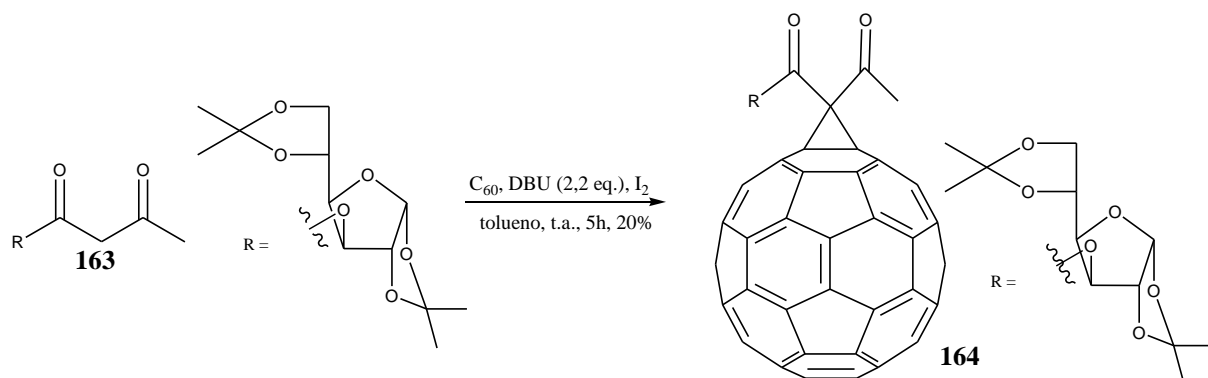
Uma vez obtido o intermediário **163**, a próxima etapa da rota de síntese proposta, **Esquema 25**, p. 38, consistiria na formação do derivado de fulereno **164** a partir do cetoéster **163**.

Na tentativa de obtenção de **164** utilizou-se, neste trabalho, o método descrito por Enes e colaboradores (2005b), o qual emprega DBU (3 eq.) como base, iodo molecular e tolueno como solvente, similar ao descrito por Bingel em 1993, porém utilizando-se DBU como base.

Na primeira tentativa de obtenção de **164**, **Esquema 25**, p. 38, foi utilizado C₆₀ sintetizado no Departamento de Física/UFMG. Após 8h a reação foi interrompida, a mistura foi filtrada em um funil com papel filtro, para retirar o sal de DBU e, em seguida, realizou-se uma extração com solução aquosa de tiosulfato de sódio. A fase orgânica foi seca e então destilada no evaporador rotatório (temperatura do banho aproximadamente 80 °C). O resíduo obtido foi analisado por CCD, o que evidenciou a formação de vários produtos e que parte do C₆₀ não tinha reagido, além do consumo do cetoéster **163**. Após purificação deste resíduo, 60% do C₆₀ foi recuperado. Analisando as frações provenientes da CCS, por meio de RMN de ¹H e de ¹³C, não foi detectado o produto desejado. Entretanto, verificou-se na fração metanólica a obtenção do acetal isopropilidênico **162**, caracterizando desta forma a hidrólise do cetoéster **163**. O derivado de fulereno **164** não foi obtido possivelmente por alguns fatores, como por exemplo: baixo grau de pureza do C₆₀ utilizado e hidrólise básica do cetoéster **163** auxiliada pela alta temperatura do banho do rotaevaporador.

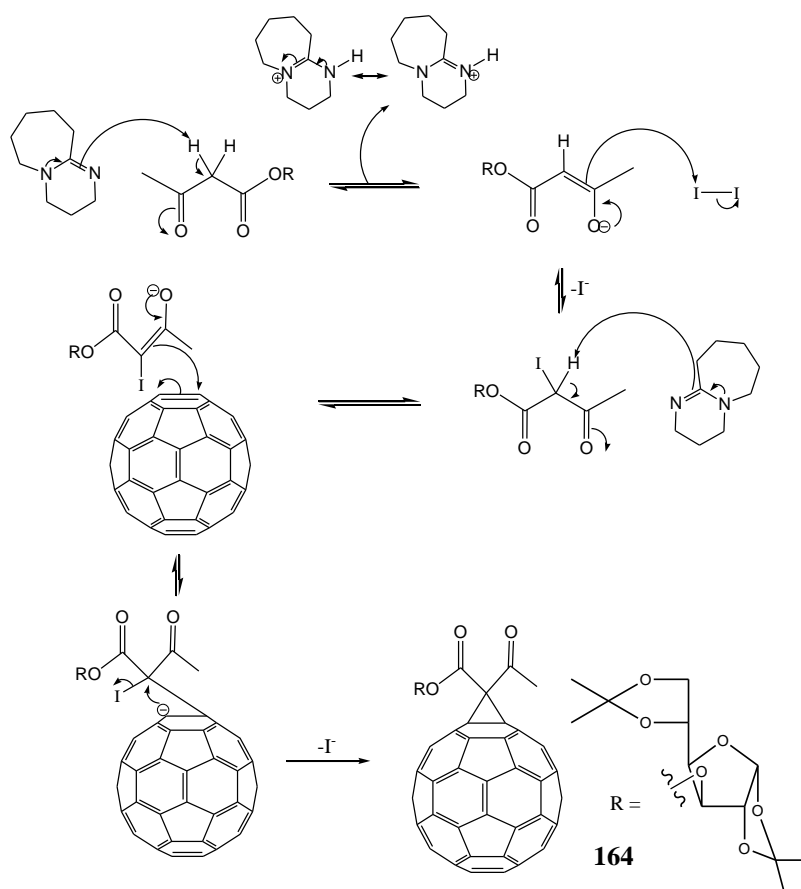
Quando a reação foi realizada com C₆₀ comercial (99,5%), seguindo-se as condições descritas por Nierengarten e colaboradores (1997), controlando a temperatura do banho do rotaevaporador (50 °C) e sem realizar a extração com solução aquosa de tiosulfato de sódio,

foi possível obter o monoadduto **164** com 20% de rendimento (49% considerando C₆₀ recuperado), **Esquema 28**, p. 41.



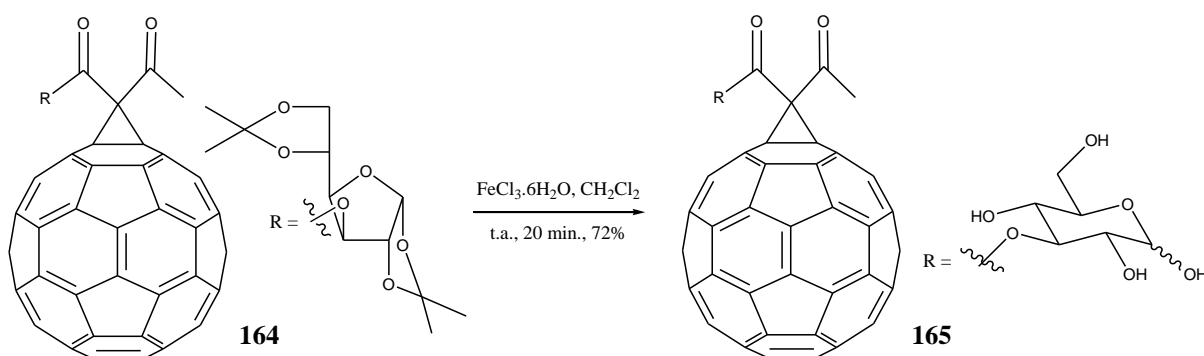
Esquema 28: Obtenção do fulereno funcionalizado com carboidrato **164**.

Como citado anteriormente, o mecanismo da ciclopropanação de Bingel envolve a formação do respectivo iodomalonato (ou bromomalonato, se for usado CBr₄ ao invés de I₂) e subsequente ciclopropanação promovida pela base conforme mostrado no **Esquema 29** (HIRSCH, 1997; DIEDERICH *et al.*, 1994).



Esquema 29 - Mecanismo proposto para formação do composto **164** adaptado de Diederich e colaboradores (1994).

Após a obtenção do composto **164**, a próxima etapa consistiu na desproteção do acetal isopropilidênico, **Esquema 30**, p. 42. Existem diversos métodos descritos na literatura para desproteção de acetais, dentre estes, os mais usuais são aqueles que utilizam como reagentes ácidos próticos em meio aquoso (DONDONI & MARRA, 2002, ENES *et al.*, 2005b). A desvantagem é que estes métodos envolvem ácidos muito fortes e as reações geralmente ocorrem sob aquecimento, por um longo período de tempo, o que pode diminuir a regioselectividade da reação. Métodos mais brandos de desproteção de acetais também são descritos, como por exemplo, os que utilizam ácidos de Lewis (SEN *et al.*, 1997), resinas (RAWAL *et al.*, 2006) e catalisadores heterogêneos (BHASKAR *et al.*, 2008). Sendo assim, para a obtenção do composto **165**, optou-se por um método brando e rápido, descrito por Sen e colaboradores, que utiliza um ácido de Lewis ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) como catalisador. Utilizando este método o composto **165** foi obtido, após 20 minutos de reação, com 72% de rendimento após purificação, **Esquema 30**.

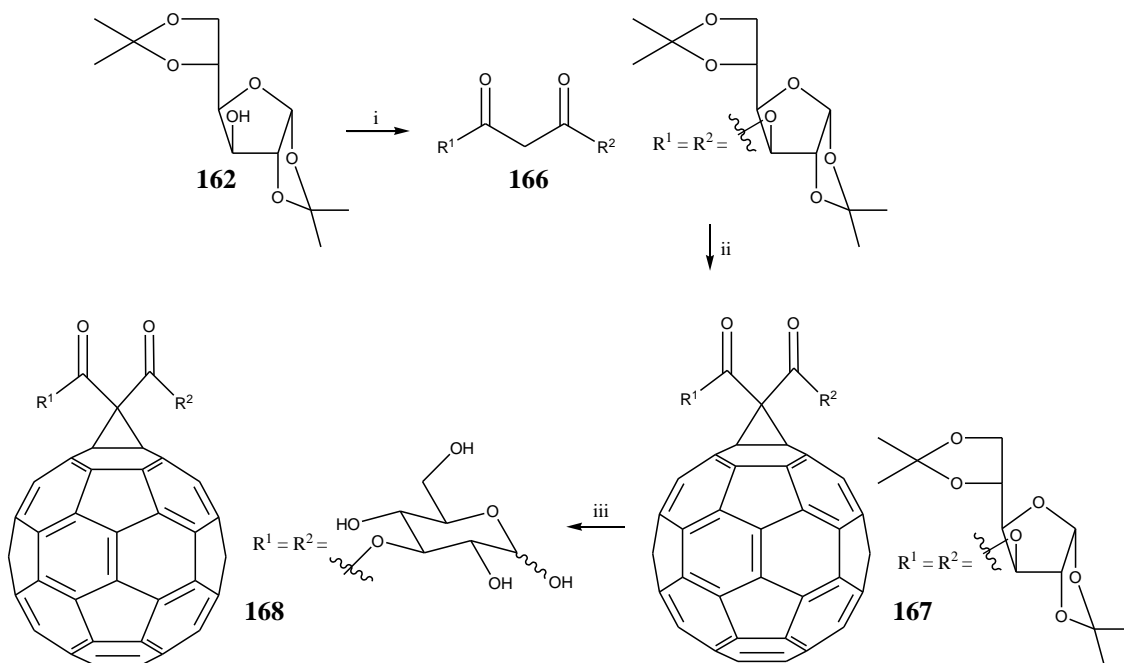


Esquema 30: Desproteção do acetal isopropilidênico de **164** para obtenção de **165**.

O derivado de carboidrato **165**, um sólido marrom, apresentou-se insolúvel em água e também nos seguintes solventes: metanol, etanol, dimetilssulfóxido, dimetilformamida, tetraidrofurano, diclorometano, clorofórmio, acetato de etila, acetona, acetonitrila, tolueno e hexano. Sendo assim, a formação deste composto foi sugerida apenas pela análise de seu espectro na região do infravermelho. O derivado **165** também foi submetido à análise por espectrometria de massas ESI, porém não foi possível obter seu espectro de massas possivelmente devido a insolubilidade do mesmo. Enes e colaboradores também relataram dificuldade na caracterização do C₆₀ funcionalizado com carboidrato desprotegido, devido a insolubilidade do produto em diversos solventes.

Devido a insolubilidade de **165**, não foram realizados os estudos fotofísicos e os ensaios biológicos propostos para este composto. Desta forma, visando obter um derivado fullerênico contendo carboidrato, foi feita uma nova proposta de síntese, **Esquema 31**, p. 43. Nesta nova proposta, partindo-se do acetal isopropilidênico **162**, seria sintetizado o composto **168** contendo duas unidades glicosídicas em sua estrutura, ao invés de apenas uma, o que

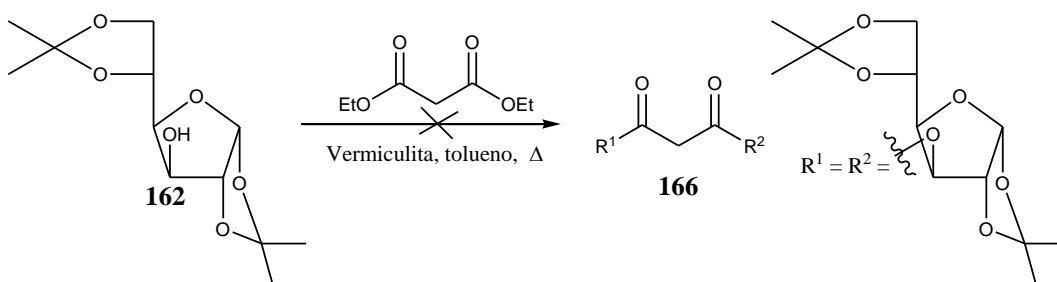
poderia, após desproteção do acetal isopropilidênico, fornecer um derivado fullerênico solúvel em solventes usuais, **Esquema 31**, p. 43.



Condições: *i) Malonato de dietila, vermiculita, tolueno, Δ ou IMO; ii) C₆₀, DBU, I₂, tolueno, t.a.; iii) FeCl₃·6H₂O, CH₂Cl₂, t.a.*

Esquema 31- Terceira proposta para funcionalização do fullereno com carboidrato.

A primeira etapa consistiria na obtenção do malonato simétrico **166** utilizando a metodologia descrita por Silva e colaboradores (2002). Considerando esta metodologia, foram realizadas algumas tentativas de transesterificação utilizando-se o acetal **162**, malonato de dietila e a vermiculita como catalisador, **Esquema 32**.



Esquema 32: Tentativa de obtenção de **166** utilizando aquecimento convencional.

Após algumas tentativas modificando-se alguns parâmetros, tais como: quantidade do catalisador, tempo de reação e temperatura (reações de 1 a 5 **Tabela 11**, p. 44), não foram observados por CCD novos produtos, sendo recuperado grande parte do material de partida.

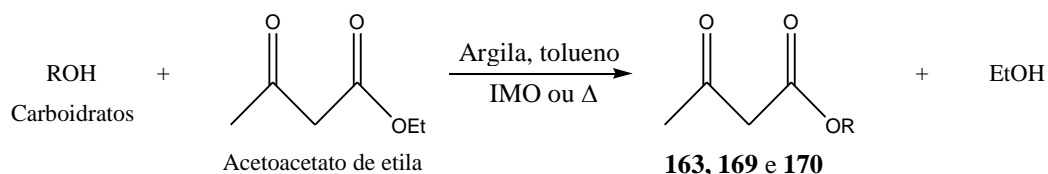
Tabela 11: Condições de reação usadas na tentativa de obtenção de **166**

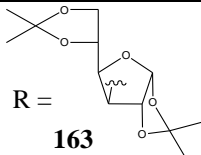
Reação*	Aquecimento convencional	
	% em massa de vermiculita em relação a 162	Tempo (h) Temperatura (° C)
1	20	50 120
2	20	50 140
3	20	92 140
4	40	92 140
5	40	168 140

* O solvente utilizado foi o tolueno em todas as reações.

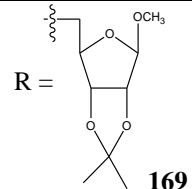
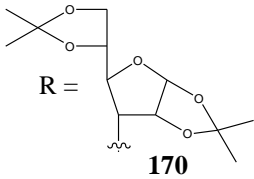
Sabendo que normalmente as reações de transesterificação de alcoóis secundários e terciários requerem altas temperaturas (≥ 135 °C) e longos tempos de reação (> 24 horas) (RAMALINGA *et al.*, 2002; ZEHANI *et al.*, 1988; SILVA *et al.*, 2002), optou-se pelo método descrito por Silva e colaboradores (2006). Neste método os autores utilizaram irradiação por micro-ondas em um forno de micro-ondas doméstico, adaptado para síntese orgânica, como fonte de calor e argilas (esmectita, atapulgita e vermiculita) como catalisadores. Os produtos descritos (cetoésteres) foram obtidos em um menor tempo e em alguns casos com maiores rendimentos, quando comparados com os resultados obtidos pelo método convencional de aquecimento, conforme pode ser observado na **Tabela 12**.

Tabela 12: Alguns cetoésteres obtidos por Silva e colaboradores (2006)



Produtos	Aquecimento convencional		Irradiação por micro-ondas	
	Tempo (h)	Rdt %*	Tempo (h)	Rdt %*
 R = 163		51(v)		43(v)
	48	50(a)	9	35(a)
		50(e)		52(e)

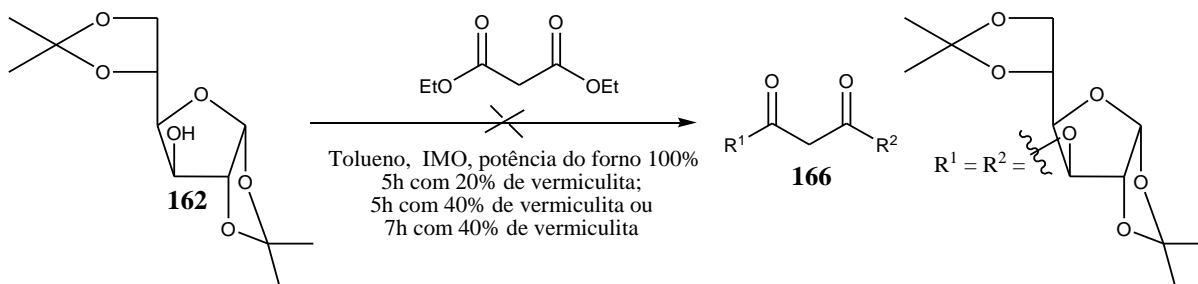
Conclusão Tabela 12

Produtos	Aquecimento convencional		Irradiação por micro-ondas	
	Tempo (h)	Rdt %*	Tempo (h)	Rdt %*
 R = 169		93(v)		93(v)
	48	93(a)	7	73(a)
		73(e)		70(e)
 R = 170		62(v)		63(v)
	48	96(a)	9	68(a)
		73(e)		62(e)

Argilas: (v) Vermiculita; (a) Atapulgita; (e) Esmectita;

* Rendimento considerando material de partida recuperado.

Utilizando esta metodologia também não foi possível obter o composto **166**, sendo recuperado, nas três tentativas, grande parte do material de partida, **Esquema 33**.

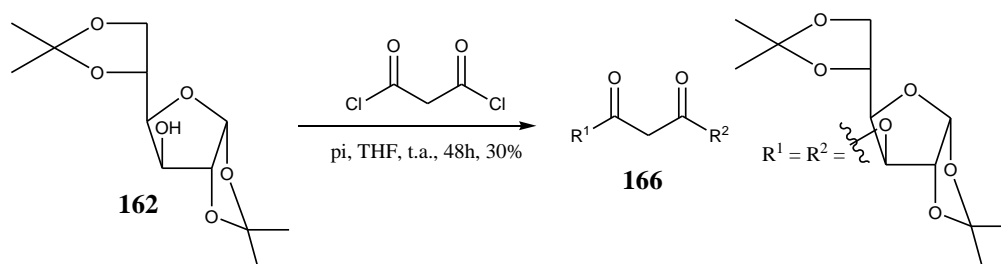


Esquema 33: Tentativas de obtenção de **166** utilizando irradiação por micro-ondas.

Tentou-se ainda obter o composto **166** utilizando-se o método descrito por Ramalinga e colaboradores (2002), o qual utiliza iodo molecular como catalisador da reação, no entanto, não se observou a formação de produto algum após 96 horas, com aquecimento convencional (a 120 °C), sendo recuperado apenas o material de partida.

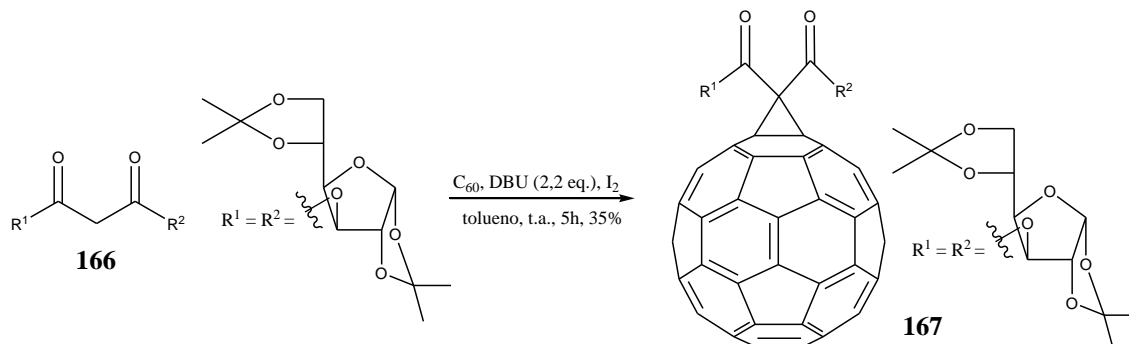
Considerando que foram infrutíferas as tentativas de síntese do malonato simétrico **166**, por meio de reação de transesterificação e visando dar seqüência ao trabalho, optou-se por obter o malonato **166** *via* reação de esterificação entre o dicloreto de malonila comercial e o composto **162**, uma vez que os cloretos de acila normalmente apresentam uma reatividade maior que os ésteres malônicos, **Esquema 34**, p. 46.

A esterificação de alcoóis com dicloreto de malonila tem sido muito empregada para obtenção de vários malonatos, que são de grande importância para a obtenção de fulerenos funcionalizados (GONZÁLEZ & MARTÍN, 2003; BRITES *et al.*, 2004; DE LA TORRE *et al.*, 2004; CHRONAKIS & HIRSCH, 2006; WILSON *et al.*, 2002; NIERENGARTEN *et al.*, 1997). A partir de **162** foi obtido o malonato **166** com 30% de rendimento (60% considerando o material de partida recuperado), seguindo a metodologia descrita por González e Martín (2003). Foi usado dicloreto de malonila, excesso do acetal **162** e piridina como base. O solvente utilizado foi THF anidro a fim de se evitar a reação do dicloreto de malonila com traços de água presente no solvente, **Esquema 34**.



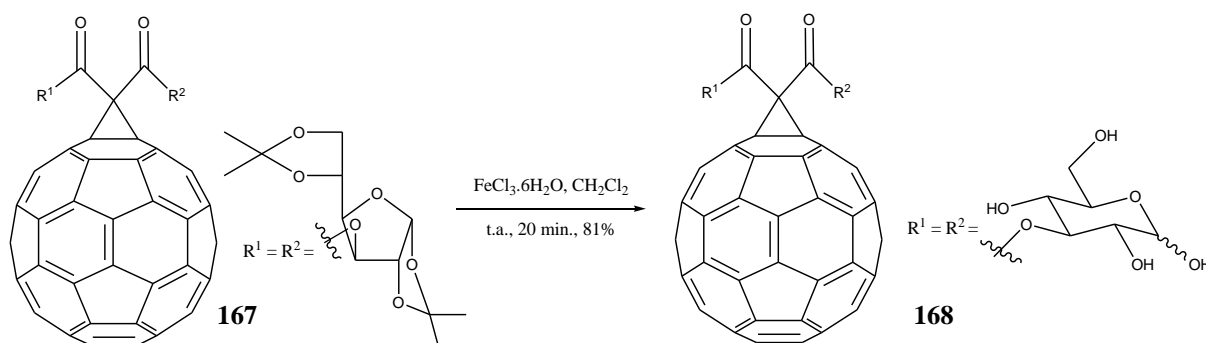
Esquema 34: Obtenção de **166** por esterificação com dicloreto de malonila.

Dando continuidade a nova rota de síntese, a etapa seguinte consistiu na reação de ciclopropanação do malonato **166** com o C_{60} , seguindo-se as condições descritas por Nierengarten e colaboradores (1997), **Esquema 35**. O monoadduto **167**, um sólido preto, foi obtido com 35% de rendimento (46% considerando o C_{60} recuperado), **Esquema 35**.



Esquema 35: Obtenção do fulereno funcionalizado com carboidrato **167**.

A próxima etapa desta rota consistiu na desproteção do acetal isopropilidênico, **Esquema 36**. Esta desproteção foi realizada com $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, mesma metodologia utilizada na desproteção dos acetais do composto **164**, descrito anteriormente.

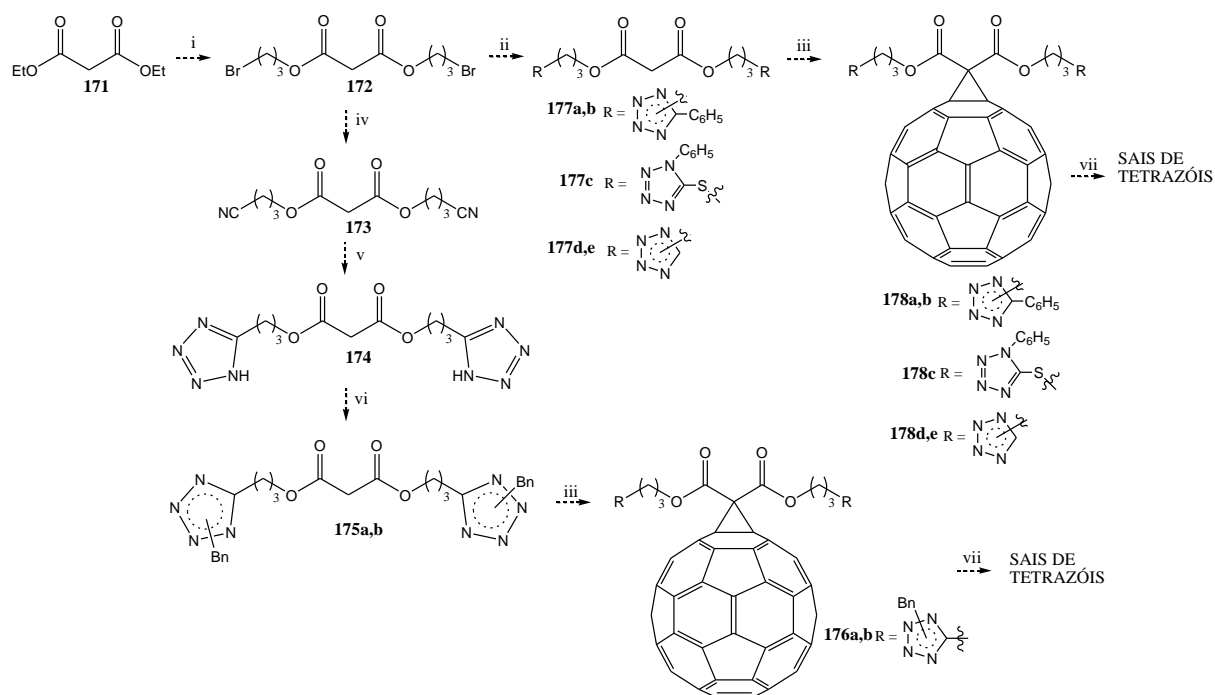


Esquema 36: Desproteção do acetal isopropilidênico de **167** para obtenção de **168**.

O derivado de carboidrato **168**, da mesma forma que o composto **165** descrito anteriormente, apresentou-se insolúvel em água e nos seguintes solventes: metanol, etanol, dimetilssulfóxido, dimetilformamida, tetraidrofurano, diclorometano, clorofórmio, acetato de etila, acetona, acetonitrila, tolueno e hexano. Com isso, foi possível sugerir a formação de **168** apenas pela análise de seu espectro na região do infravermelho. Este composto também foi submetido a análise por espectrometria de massas ESI, porém o seu espectro não foi obtido, provavelmente devido a sua insolubilidade.

Dando continuidade ao projeto (**Anexo 2**), além de fulerenos funcionalizados com carboidratos, planejou-se também obter fulerenos funcionalizados com tetrazóis para que suas propriedades biológicas e fotofísicas pudessem ser avaliadas, **Esquema 37**.





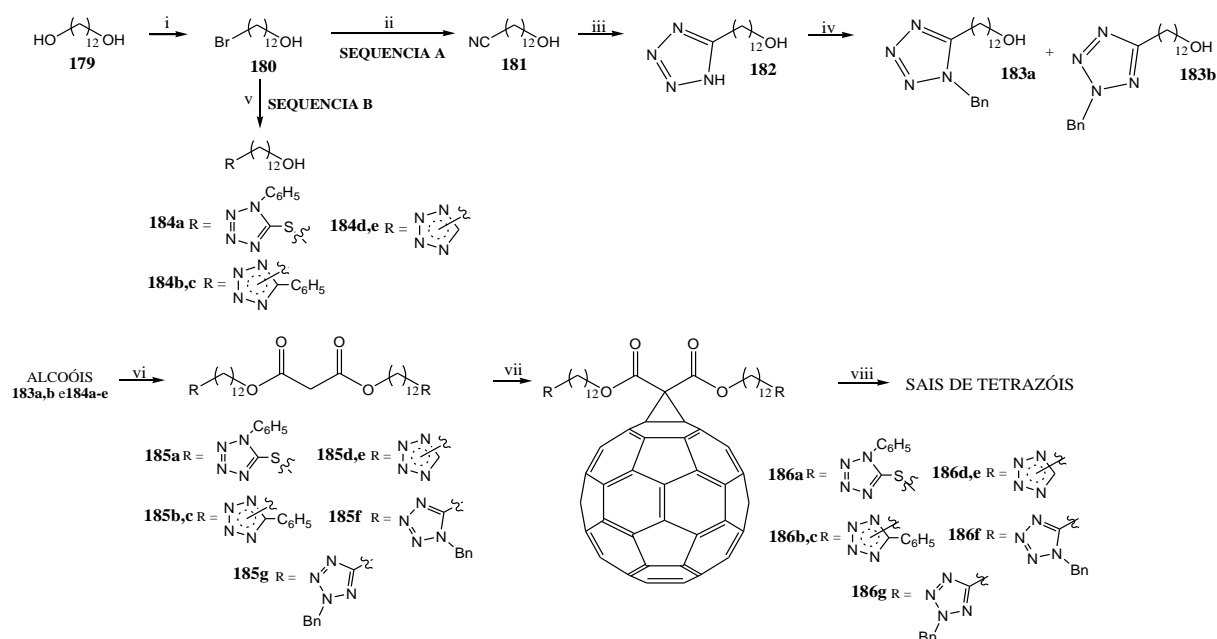
Condições: i) Malonato de dietila, 3-bromo-1-propanol, vermiculita, tolueno, Δ ou IMO; ii) tetrazóis comerciais, K_2CO_3 , acetona anidra, t.a.; iii) C_{60} , DBU, I_2 , tolueno, t.a.; iv) KCN, DMF, t.a.; v) NaN_3/NH_4Cl , DMF, refluxo; vi) brometo de benzila, K_2CO_3 , acetona anidra, t.a.; vii) sulfato de dimetila, tolueno, Δ .

Esquema 37 – Proposta inicial para a obtenção de fulerenos funcionalizados com tetrazóis.

Os tetrazóis são heterociclos aromáticos de cinco membros, constituídos de quatro átomos de nitrogênio e um átomo de carbono, sendo classificados como um núcleo 6π -azapirrólico. O interesse na síntese dos malonatos derivados de tetrazóis e posteriormente de fulerenos modificados com tetrazóis deve-se ao fato destes heterociclos serem metabolicamente estáveis (SINGH *et al.*, 1980) e já apresentarem várias atividades biológicas (HERR, 2002). Além disso, tetrazóis podem ser convertidos em seus correspondentes sais tetrazólicos, o que poderia levar à formação de derivados hidrossolúveis de fulerenos. Desta forma, associado com as propriedades dos fulerenos, poderiam ser obtidos compostos com diversas aplicações, além do fato de ser pouco explorada a funcionalização do C_{60} com tetrazóis (USPENSKAYA *et al.*, 2006). Dentre as possíveis aplicações destes novos derivados, podem ser citadas: utilização como fotossensibilizadores em terapia fotodinâmica, pelo fato do C_{60} já apresentar fotossensibilidade para a conversão de oxigênio tripleto em EROs e também na construção de células orgânicas solares por meio da associação destes derivados com polímeros conjugados formando as heterojunções do tipo bi-camadas.

Na proposta apresentada no **Esquema 37**, p. 47, o intermediário chave **172** seria obtido por meio da reação de transesterificação entre o 3-bromo-1-propanol e o malonato de dietila, utilizando-se vermiculita como catalisador conforme a metodologia descrita por Silva e

colaboradores (2002). Entretanto, como não se obteve sucesso nas reações de transesterificação do acetal derivado de carboidrato **162** com malonato de dietila, **Esquemas 32**, p. 43 e **33**, p. 45, utilizando esta mesma metodologia, e também pela disponibilidade de novos reagentes, optou-se por reações que não envolvessem transesterificação. Nesta nova proposta os malonatos derivados de tetrazóis seriam obtidos por meio de reações de esterificação dos alcoóis derivados de tetrazóis com dicloreto de malonila. Os alcoóis derivados de tetrazóis seriam obtidos por duas rotas de síntese, a partir do 1,12-dodecanodiol (**179**): na primeira seriam obtidos *via* reações de cicloadição 1,3-dipolar (sequência A) e na segunda sequência seriam obtidos por meio de reações de alquilações envolvendo tetrazóis comerciais (sequência B), **Esquema 38**.



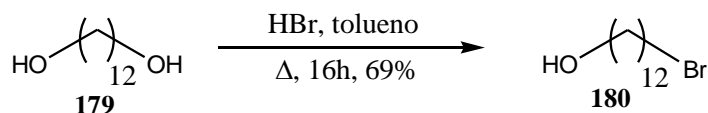
Condições: **i)** *HBr, tolueno, Δ*; **ii)** *KCN, éter 18-coroa-6, CH₃CN, Δ*; **iii)** *NaN₃/NH₄Cl, DMF, Δ*; **iv)** *BnBr, K₂CO₃, acetona anidra, Δ*; **v)** *tetrazóis comerciais, K₂CO₃, acetona anidra, Δ*; **vi)** *dicloreto de malonila, piridina anidra, THF anidro, t.a.*; **vii)** *C₆₀, DBU, I₂, tolueno, t.a.*; **viii)** *sulfato de dimetila, tolueno, Δ*.

Esquema 38 – Nova proposta de funcionalização do fulereno com tetrazóis.

De acordo com esta rota de síntese, na primeira etapa promover-se-ia a monobromação do diol **179**, **Esquema 38**, p. 48. A preparação do bromo-álcool **180** é necessária uma vez que a etapa subsequente consistiria na obtenção da nitrila **181** (sequência A, **Esquema 38**) ou dos derivados tetrazólicos **184a-e** por meio de reações de substituição nucleofílica bimolecular utilizando tetrazóis comerciais como nucleófilos (sequência B, **Esquema 38**) (SANTOS *et al.*, 2007).

A obtenção de alcoóis monobromados tem sido amplamente descrita na literatura. Em geral, estes compostos têm sido obtidos pela reação de um determinado diol com ácido bromídrico, utilizando um aparelho para remoção da água formada (sistema Dean-Stark) e um

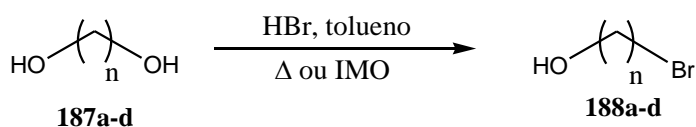
solvente pouco polar, como tolueno ou benzeno (KANG *et al.*, 1985; MAITY *et al.*, 1997; GRUBE *et al.*, 2006). Utilizando-se esta metodologia foi possível obter o composto **180**, após purificação, com rendimento de 69%, **Esquema 39**.



Esquema 39: Obtenção do composto **180** por aquecimento convencional.

Kad e colaboradores (2003) utilizaram IMO na síntese de uma variedade de alcoóis monobromados, sendo estes obtidos em um menor tempo e, em alguns casos, com maiores rendimentos, quando comparados com os resultados obtidos por Kang e colaboradores (1985) pelo método convencional de aquecimento, conforme **Tabela 13**.

Tabela 13: Comparação dos resultados obtidos por IMO e aquecimento convencional para a obtenção de bromo-álcoois



Produto	n	Aquecimento convencional (Kang <i>et al.</i> , 1985)		Irradiação por micro-ondas (Kad <i>et al.</i> , 2003)*	
		Tempo (h)	Rdt %	Tempo (min.)	Rdt %
188a	3	20	90	5	75
188b	6	18	60	5	75
188c	9	20	72	5	79
188d	10	30	80	5	80

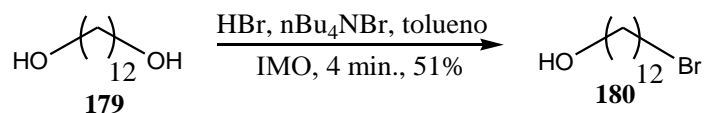
* Foi utilizado nBu₄NBr como transferidor de fase.

Estas reações foram realizadas em um béquer, coberto com vidro de relógio, e o mesmo foi colocado em um banho de água e irradiado em um forno de micro-ondas doméstico. Foram empregados ácido bromídrico (48%), brometo de tetrabutilamônio e um

determinado diol. As reações foram realizadas sem solvente orgânico e o brometo de tetrabutilamônio foi utilizado como transferidor de fase.

Algumas vantagens podem ser relatadas para esta metodologia, quando comparadas com o método convencional, como por exemplo: menor tempo de reação (5 min.), reação realizada sem solventes orgânicos tóxicos (benzeno ou tolueno), facilidade de elaboração da reação, além de ser um método de química verde.

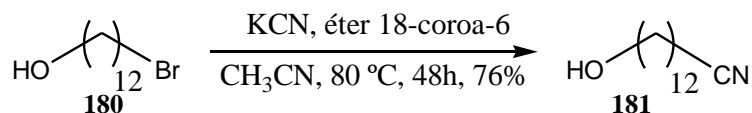
Sendo assim, também se utilizou neste trabalho a IMO na conversão do 1,12-dodecanodiol (**179**) no respectivo 12-bromododecan-1-ol (**180**). Irradiou-se por quatro minutos, em um forno de micro-ondas doméstico adaptado para síntese, uma mistura do diol **179**, ácido bromídrico 48% e brometo de tetrabutilamônio. O bromoálcool **180** foi obtido com 51% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica, **Esquema 40**.



Esquema 40: Obtenção do composto **180** por IMO.

O rendimento obtido por IMO foi menor (51%) quando comparado com o obtido pelo aquecimento convencional (69%), porém o tempo de reação por IMO foi consideravelmente menor, apenas quatro minutos contra 16 horas pelo aquecimento convencional. Após obtenção de **180** a próxima etapa envolveria a reação de substituição com cianeto de potássio (sequência A, **Esquema 38**, p. 48) ou reações de substituição com tetrazóis comerciais (sequência B, **Esquema 38**, p. 48).

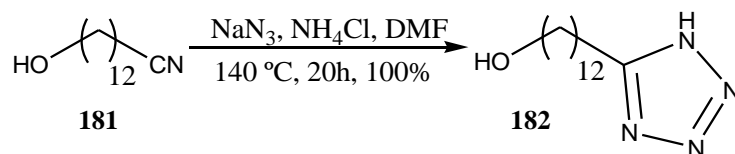
A obtenção da nitrila **181** iniciou-se pela sequência A, que consistiu do deslocamento do brometo pelo íon cianeto por reação de substituição nucleofílica bimolecular, de acordo com a metodologia relatada por Johnson II e Widlanki (2003), **Esquema 41**. A nitrila **181** foi obtida com 76% de rendimento após purificação da mistura de reação.



Esquema 41: Obtenção da nitrila **181**.

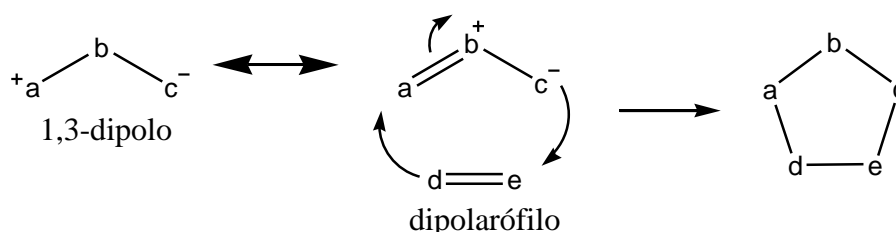
A etapa seguinte consistiu na reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a nitrila **181** e azida de sódio, na presença de cloreto de amônio, seguindo o procedimento descrito por Klier

e colaboradores (2000), **Esquema 42**. O tetrazol monossubstituído **182** foi obtido com rendimento quantitativo, após purificação.



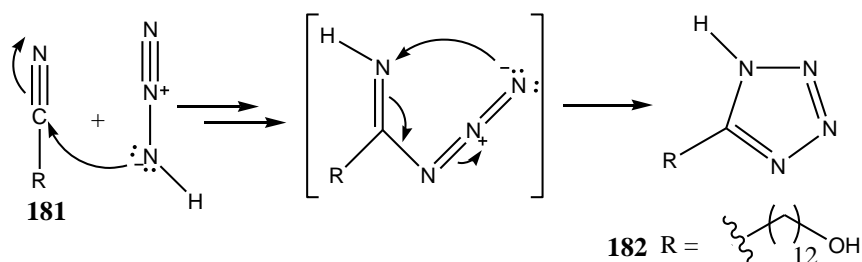
Esquema 42: Reação de cicloadição 1,3-dipolar para a obtenção de **182**.

O mecanismo proposto para esta reação ocorre de forma sincronizada, isto é, em uma única etapa, entre a nitrila **181**, denominada dipolarófilo, e o íon azida, denominado 1,3-dipolo, **Esquema 43** (HERR, 2002)



Esquema 43: Representação do mecanismo de cicloadição 1,3-dipolar.

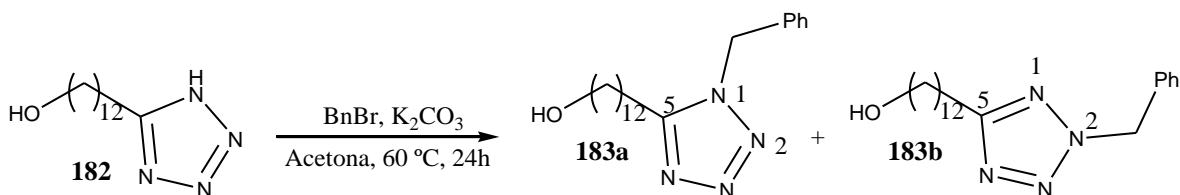
Apesar de o mecanismo sincronizado ser o mais aceito, não pode ser descartada a possibilidade de um mecanismo envolvendo mais de uma etapa, como representado no **Esquema 44** (BRIGAS, 2004; HERR 2002; KOLDOBSKII & OSTROVSKII, 1994).



Esquema 44: Proposta de cicloadição 1,3-dipolar em mais de uma etapa.

Dando sequência à rota de síntese, a próxima etapa consistiu na reação de *N*-alquilação do tetrazol **182**, **Esquema 38**, p. 48. A *N*-alquilação de **182** é necessária, para que o hidrogênio tetrazólico (*N*-H), fortemente ácido com pKa na ordem de 10^{-5} , não interfira nas reações subsequentes. A *N*-alquilação é um dos métodos mais utilizados na obtenção de tetrazóis mono e dissustituídos (KOLDOBSKII & OSTROVSKII, 1994), porém, em alguns casos a separação dos isômeros 1 e 2-sustituídos faz com que a *N*-alquilação de tetrazóis se

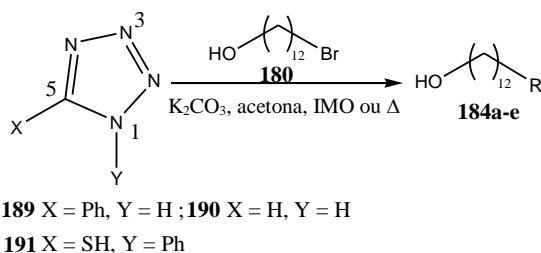
torne um método trabalhoso (KOLDOBSKII & OSTROVSKII, 1994). Seguindo o procedimento descrito por Santos e colaboradores (2007) promoveu-se a *N*-alquilação do tetrazol **182**, utilizando-se brometo de benzila comercial como agente alquilante e carbonato de potássio como base, **Esquema 45**. Nesta reação foram obtidos os dois isômeros *N*-1 (**183a**) e *N*-2 (**183b**) com 46% e 42% de rendimento, respectivamente. Estes derivados tetrazólicos foram utilizados nas reações de esterificação com dicloreto de malonila, que estão descritas nas páginas 54 e 55.



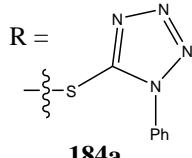
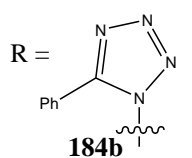
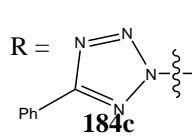
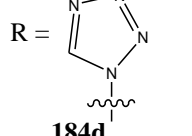
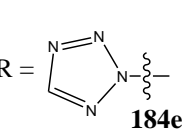
Esquema 45: *N*-alquilação do tetrazol **182** para a obtenção dos isômeros **183a** e **183b**.

A partir do composto **180**, seguiu-se o caminho B da rota de síntese, **Esquema 38**, p. 48, para que os demais derivados tetrazólicos propostos **184a-e** pudessem ser sintetizados. Seguindo o procedimento descrito por Santos e colaboradores (2007) promoveu-se a alquilação dos tetrazóis comerciais 5-fenil-1*H*-tetrazol (**189**), 1*H*-tetrazol (**190**) e 1-fenil-1*H*-5-tiotetrazol (**191**) utilizando-se o intermediário **180** como agente alquilante e carbonato de potássio como base. Estas reações de alquilações também foram realizadas por IMO utilizando-se carbonato de potássio e acetona como solvente (COURI *et al.*, 2007). Os resultados obtidos encontram-se descritos na **Tabela 14**.

Tabela 14: Obtenção dos tetrazóis alquilados **184a-e**



Reagentes	Produtos	Aquecimento convencional		Irradiação por micro-ondas	
		Tempo (h)	Rdt %	Tempo (min.)	Rdt %

191	 184a	24	94	5	99
189	 184b	24	10	100	6
189	 184c		90		27
190	 184d	24	38	40	38
190	 184e		57		60

Na alquilação do 5-fenil-1*H*-tetrazol (**189**), **Tabela 14** obtiveram-se o isômero 1,5-dissubstituído **184b** com 10% de rendimento e o isômero 2,5-dissubstituído **184c** com 90% de rendimento. Este resultado está de acordo com a literatura, uma vez que a formação de produtos alquilados na posição *N*-1 são favorecidos por grupos doadores de elétrons no carbono tetrazólico, enquanto grupos retiradores favorecem a alquilação na posição *N*-2 (BRIGAS, 2004; KOLDOBSKII & OSTROVSKII, 1994). A irradiação por micro-ondas forneceu os isômeros 1,5 (6%) e 2,5-dissubstituídos (27%) com menores rendimentos, quando comparados com o método convencional.

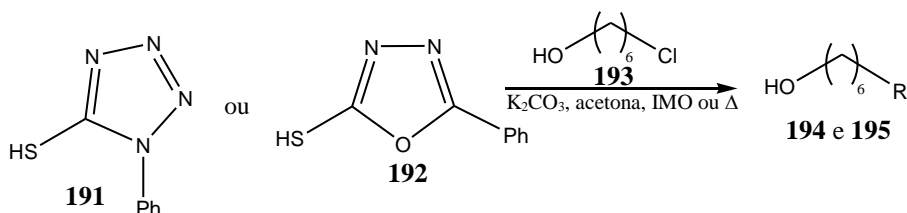
Na reação de alquilação do 1*H*-tetrazol (**190**), foram obtidos os regioisômeros inéditos **184d** e **184e** com 38% e 57% de rendimento, respectivamente. Neste caso os rendimentos dos produtos obtidos pelas duas formas de aquecimento (convencional e por micro-ondas) foram

similares, porém foi necessário um menor tempo de reação (diminuição de 97% no tempo de reação) pelo aquecimento por micro-ondas.

Obteve-se ainda, por meio de uma *S*-alquilação do 1-fenil-1*H*-5-tiotetrazol (**191**), o composto **184a** com 94% de rendimento, pelo método convencional de aquecimento, após 24h. O mesmo composto foi obtido com 99% de rendimento em apenas cinco minutos de reação pelo aquecimento por micro-ondas.

Realizou-se ainda a alquilação do 1-fenil-1*H*-5-tiotetrazol (**191**) e do 5-fenil-2-tio-oxadiazol (**192**) usando como agente alquilante o 6-cloro-hexan-1-ol comercial (**193**), seguindo-se os mesmos procedimentos descritos anteriormente. Os resultados são mostrados na **Tabela 15**.

Tabela 15: Obtenção dos azóis alquilados **194** e **195**



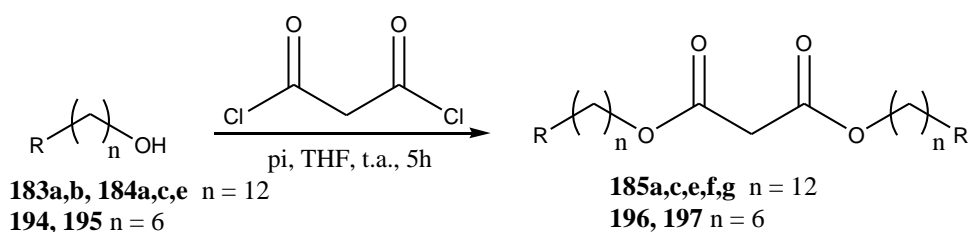
Reagente	Produtos	Aquecimento convencional		Irradiação por micro-ondas	
		Tempo (h)	Rdt %	Tempo (min.)	Rdt %
191	 194	48	90	20	77
192	 195	48	60	20	64

Pela análise dos resultados descritos anteriormente, pode-se concluir que a irradiação por micro-ondas mostrou-se vantajosa com relação ao tempo de reação, quando comparados com os resultados obtidos pelo aquecimento convencional.

Dando sequência a rota de síntese, a próxima etapa envolveu a obtenção dos malonatos, derivados dos tetrazóis e oxadiazol, por meio de reações de esterificação entre o dicloreto de malonila comercial e os respectivos alcoóis conforme apresentado no **Esquema 38**, p. 48.

A partir dos alcoóis **183a,b**, **184a,c,e**, **194** e **195** foram obtidos os respectivos malonatos seguindo a metodologia descrita por González e Martín (2003). Na **Tabela 16**, p. 55, estão apresentados os resultados da obtenção dos malonatos.

Tabela 16: Obtenção dos malonatos simétricos



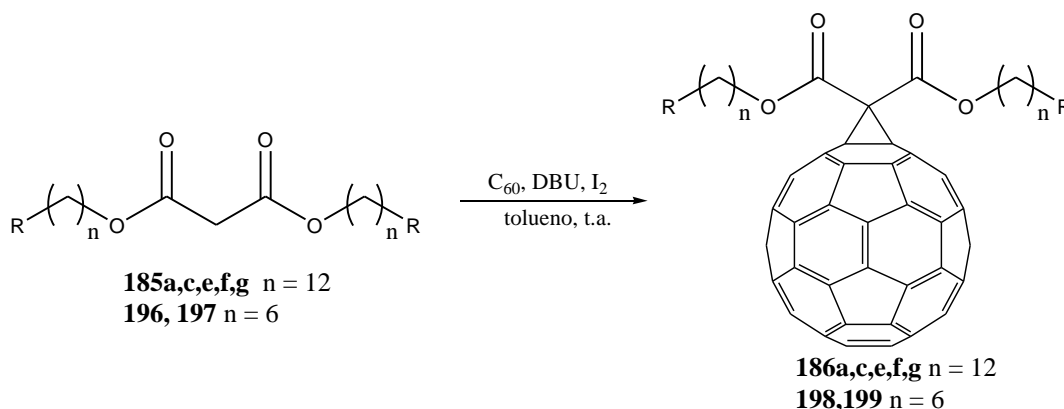
Reagentes	Produtos	Rdt %	Reagentes	Produtos	Rdt %
 184a	185a	70	 183b	185g	51
 184c	185c	55	 194	196	48
 184e	185e	35	 195	197	60
 183a	185f	50			

Optou-se por não realizar estas esterificações no forno de micro-ondas, uma vez que o dicloreto de malonila possui um ponto de ebulição relativamente baixo, o que acarretaria na evaporação deste material ou na sua decomposição.

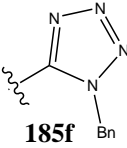
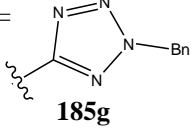
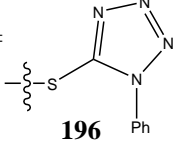
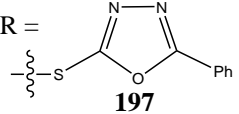
A próxima etapa de síntese consistiu na funcionalização do fulereno com os derivados de tetrazóis **185a,c,e,f,g**, **196** e com o oxadiazol **197** obtidos anteriormente, **Tabela 17**, p. 56.

Na síntese destes derivados seguiu-se o mesmo procedimento de ciclopropanação descrito por Nierengarten e colaboradores (1997), discutido anteriormente na obtenção dos fulerenos modificados com carboidratos **164** e **167**, **Esquemas 28** e **35**, p. 41 e 46, respectivamente. Utilizando-se DBU como base, iodo molecular e tolueno como solvente, foi possível obter os respectivos monoaddutos derivados de tetrazóis com rendimentos que variaram de 31 a 42%. Os resultados encontram-se descritos na **Tabela 17**, p. 56.

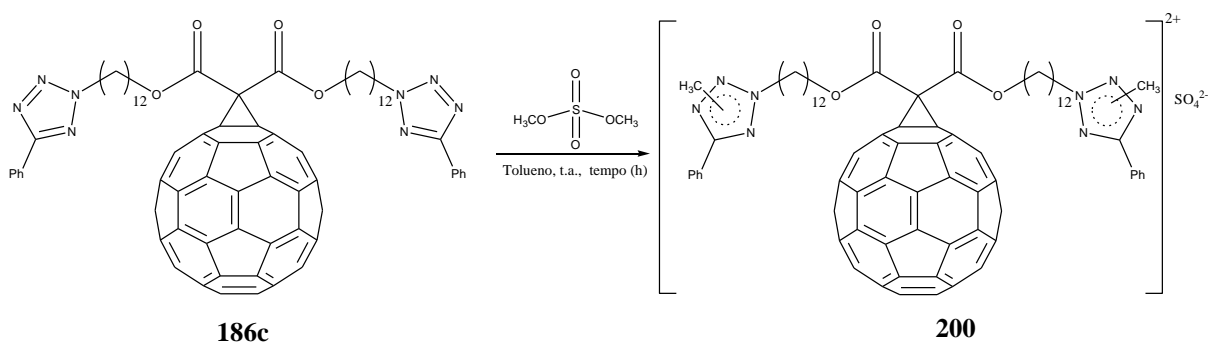
Tabela 17: Obtenção dos fulerenos funcionalizados



Reagentes	Produto	Tempo (h)	Rdt %	Rdt % considerando C ₆₀ recuperado
<p>185a</p>	186a	8	38	55
<p>185c</p>	186c	5	39	43
<p>185e</p>	186e	5	38	50

R = 	186f	5	31	65
R = 	186g	5	40	70
R = 	198	5	36	77
R = 	199	5	42	52

De acordo com a rota de síntese proposta, **Esquema 38**, p. 48, a etapa seguinte consistiria na alquilação dos azóis para a obtenção de seus respectivos sais. Na primeira tentativa de obtenção dos sais azólicos partiu-se do derivado **186c** seguindo-se as condições descritas por Katritzky e colaboradores, **Esquema 46**, **Tabela 18**. Foi utilizado um pequeno excesso de sulfato de dimetila (2,2 equivalentes), tolueno como solvente e a mistura de reação permaneceu sob agitação magnética a t.a. por 24 h (KATRITZKY *et al.*, 2005). Durante este período não foi observado por CCD (eluente 10% MeOH em CH₂Cl₂) evolução da reação e sendo assim, optou-se por interromper a mesma e recuperar todo o material de partida **186c**.



Esquema 46: Primeira tentativa de obtenção do sal de tetrazol **200**.

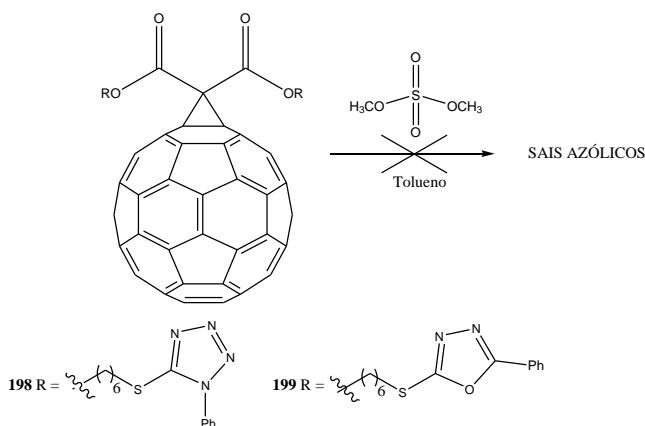
A modificação de alguns parâmetros de reação tais como quantidade de sulfato de dimetila, tempo de reação e temperatura (reações de 1 a 5, **Tabela 18**), foi possível observar por CCD a formação de um produto mais polar que o material de partida na quinta tentativa, **Tabela 18**. Com isso, a reação foi elaborada e obtido um sólido vermelho escuro com 69 %

de rendimento. Este sólido não foi solúvel em água, conforme o esperado, sendo parcialmente solúvel em dimetilssulfóxido.

Tabela 18: Condições de reação usadas para a obtenção de **200**

Reação	Sulfato de dimetila (equiv.)	Temperatura (° C)	Tempo (h)	Conclusão
1	2,2	t.a.	72	186c recuperado
2	2,2	80	72	186c recuperado
3	2,2	110	72	186c recuperado
4	4,4	110	72	CCD = mistura de produtos
5	4,4	110	96	200

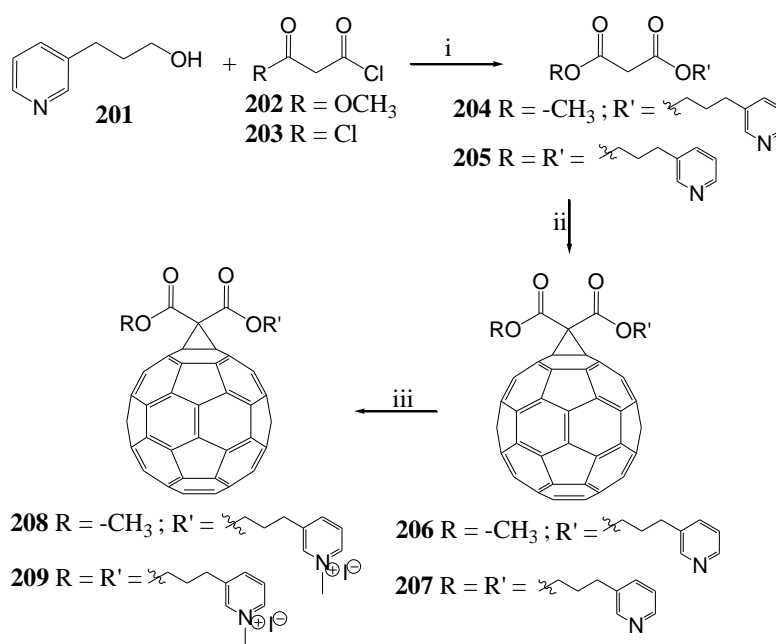
A partir dos derivados **198** e **199** tentaram-se obter seus respectivos sais, **Esquema 47**, p. 58, seguindo a mesma condição descrita na reação cinco da **Tabela 18**, p. 57, porém os produtos desejados não foram detectados por RMN de ^1H e espectrometria de massas.



Esquema 47: Tentativa de obtenção dos sais azólicos a partir de **198** e **199**.

Considerando que não foram obtidos derivados hidrossolúveis do fulereno, seja pela modificação com carboidratos ou com tetrazóis, e que um dos objetivos do trabalho é realizar testes biológicos com os derivados fullerênicos, foi proposta uma nova rota de síntese para a

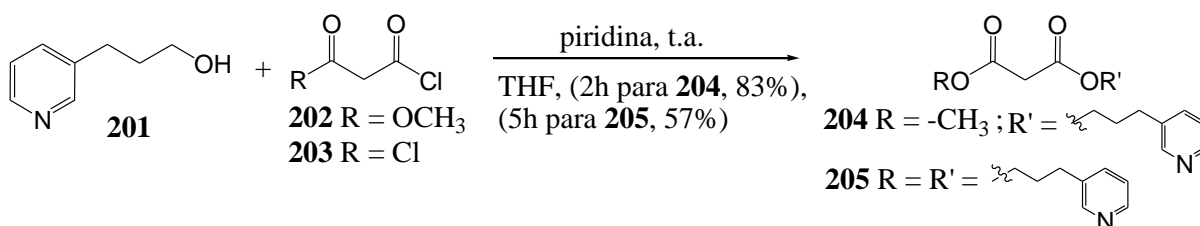
obtenção de sais de piridínio derivados do C₆₀. A motivação para a obtenção destes compostos foi pela diversidade de aplicações biológicas relatadas para diversos sais derivados do C₆₀ (DILLARD *et al.*, 1996; BOSI *et al.*, 2000; TEGOS *et al.*, 2005). Nesta nova rota de síntese seriam obtidos, em apenas três etapas, os sais de piridínio inéditos **208** e **209** a partir do 3-piridinopropanol comercial **201**, **Esquema 48**.



Condições: i) piridina, THF, t.a.; ii) C₆₀, I₂, DBU, tolueno, t.a.; iii) MeI, tolueno, Δ

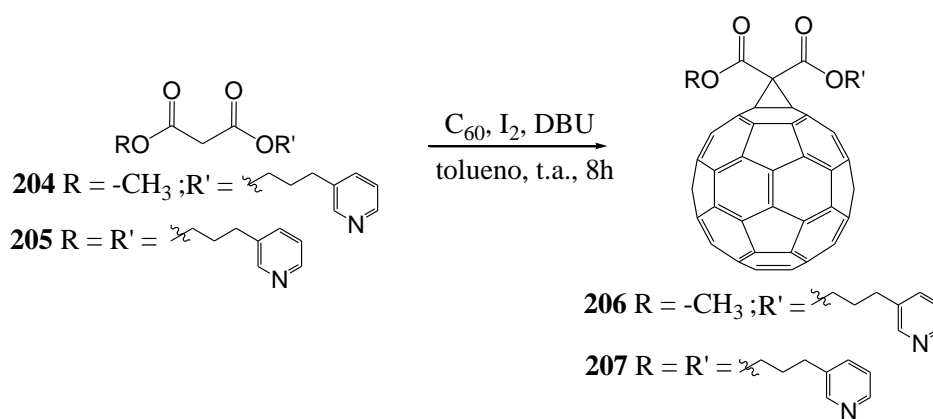
Esquema 48: Rota de síntese para a obtenção dos sais de piridínio **208** e **209**.

Na primeira etapa, seguindo a metodologia descrita por González e Martín (2003), foram obtidos os compostos **204** ou **205** a partir da esterificação do 3-piridinopropanol **201** com os cloretos de ácido **202** ou com o **203**, **Esquema 49**.



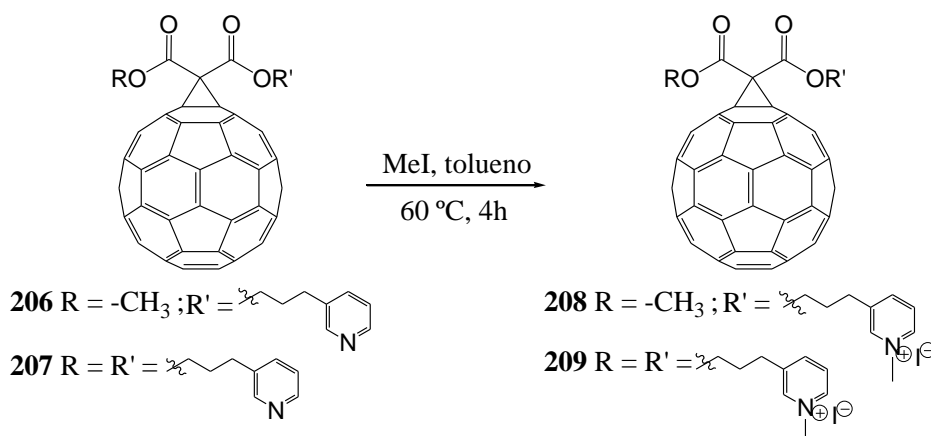
Esquema 49: Obtenção dos compostos 204 e 205.

Após a obtenção dos derivados **204** e **205** foram realizadas as reações de ciclopropanações com o C_{60} seguindo o método descrito por Nierengarten e colaboradores (1997), discutido anteriormente na obtenção dos fulerenos modificados com carboidratos e tetrazóis. Os monoaddutos **206** e **207** foram obtidos, após purificação, com 52% e 40% de rendimentos, respectivamente, **Esquema 50**.



Esquema 50: Obtenção dos derivados fullerênicos 206 e 207.

Os sais de piridínio **208** e **209** derivados do C_{60} , foram sintetizados seguindo-se o procedimento descrito por Tat e colaboradores (2004), **Esquema 51**, p. 60. Esse procedimento consistiu no aquecimento a 60 °C dos compostos **206** ou **207** com iodeto de metila em tolueno durante quatro horas. Ao término da reação o tolueno foi destilado sob pressão reduzida fornecendo um sólido marrom que foi lavado com tolueno e acetona. Os compostos **208** e **209** foram obtidos, após secá-los sob pressão reduzida, com 60% e 65% de rendimentos, respectivamente.



Esquema 51: Obtenção dos sais de piridínio derivados do C₆₀ **208** e **209**.

A **Tabela 19** apresenta a solubilidade relativa destes sais de piridínio em solventes polares.

Tabela 19: Comparação das solubilidades de **208** e **209** com o C₆₀ em solventes polares (medida a t.a.)

Composto	H ₂ O	DMSO	DMF
C ₆₀	(-)	(-)	(-)
208	(-)	(+)	parcial
209	~ 0,5 mg/mL	(+)	(+)

(+) = solúvel; (-) = insolúvel

Considerando a solubilidade destes sais de piridínio em solventes polares e que são relatados alguns análogos com atividades biológicas, serão realizados, posteriormente, testes de atividade antibacteriana e antifúngica destes compostos, dentre outras.

Os compostos **206** e **207** além de serem os precursores para a obtenção dos sais de piridínio **208** e **209**, foram utilizados também como ligantes na construção de dois novos sistemas supramoleculares **210** e **211** contendo a 5,10,15,20-tetrafenilporfirina de zinco(II), **Figura 20**, p. 61. Conforme apresentado na introdução no **item 1.5**, p. 28, a complexação de derivados do C₆₀ com metaloporfirinas, destaca-se por ser uma estratégia muito adotada principalmente para a obtenção de sistemas supramoleculares que são fundamentais na construção de fotocélulas. Com isso, visando construir novos sistemas supramoleculares, paralelamente à obtenção dos sais de piridínio **208** e **209**, foi realizado um estudo de

complexação espectrofotométrica entre os compostos **206** ou **207** com a zincoporfirina. Este trabalho foi realizado em conjunto com a doutoranda Dayse C. da Silva sob supervisão da Prof. Ynara M. Idemori do Departamento de Química/UFMG. As análises dos resultados obtidos neste trabalho foram realizadas pela doutoranda Dayse C. da Silva e serão apresentadas em sua tese.

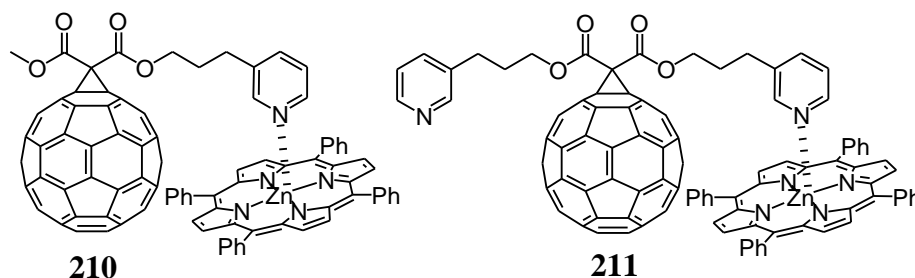


Figura 20: Estruturas dos sistemas supramoleculares **210** e **211** obtidos pela complexação entre zincoporfirina e os ligantes piridínicos **206** e **207**.

Todos os compostos aqui apresentados foram identificados por meio dos seus dados físico-químicos e espectros de RMN uni e bidimensionais, que se encontram relatados no **Capítulo 4**.

3.2 Estudos fotofísicos por ressonância paramagnética eletrônica dos fulerenos modificados com tetrazóis e oxadiazol

Considerando que são relatadas várias propriedades fotofísicas e fotoquímicas de fulerenos funcionalizados (ARBOGAST *et al.*, 1991; ZHANG *et al.*, 1996; VILENO *et al.*, 2004; PICKERING & WIESNER, 2005; TEGOS *et al.*, 2005; BJELAKOVIC *et al.*, 2007; BADIREDDY *et al.*, 2007), e que a avaliação destas propriedades é um dos objetivos deste trabalho, foi feito um estudo por ressonância paramagnética eletrônica (RPE) dos derivados do C₆₀ contendo tetrazóis **186a,c,e,f,g**, **198** e oxadiazol **199**, e os resultados são discutidos a seguir.

O estudo por RPE destes derivados do fulereno, foi realizado no laboratório de Ressonância Paramagnética Eletrônica do Departamento de Física/UFMG. O experimento de

RPE, assim como a análise dos resultados obtidos, foram realizados com auxílio do aluno de iniciação científica Lucas Magalhães, pela mestrandia Ana S. P. Gonçalves e supervisionado pelos professores Maurício B. Pinheiro e Klaus Krambrock, do mesmo Departamento.

Como foi discutido anteriormente, fulerenos funcionalizados têm recebido considerável atenção devido às suas propriedades fotofísicas e fotoquímicas (NIERENGARTEN, 2004a), sendo estas exploradas em diversas áreas (JENSEN *et al.*, 1996; SATOH & TAKAYANAGI *et al.*, 2006). Uma aplicação potencial dos fulerenos e seus derivados, conforme discutido no **item 1.2**, p. 3, da introdução deste trabalho, está relacionada à sua fácil fotoexcitação pela luz, gerando espécies reativas de oxigênio conhecidas por serem altamente citotóxicas (NAKANISHI *et al.*, 2002).

As EROs, geradas pela fotoexcitação, são espécies com um tempo de vida muito curto e geralmente não são detectadas de forma direta pelo espectrômetro de RPE. Dessa forma, estas espécies radiculares são detectadas indiretamente, pelos denominados *spin traps* (uma armadilha de spin) que são moléculas capazes de gerar nitróxidos estáveis (adutos formados na reação do radical com o *spin trap*). Estes adutos formados é que são realmente detectados pelo espectrômetro de RPE. Os *spin traps* são usados na detecção e identificação de espécies radiculares e dentre os mais utilizados estão o DMPO (5,5'-dimetil-pirrolina-N-óxido) (**212**), o TMP-OH (2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol) (**213**) e o PBN (α -fenil-N-t-butilnitrona) (**214**), **Figura 21** (KAROUI & TORDO, 2004; VILENO *et al.*, 2004; ZHANG *et al.*, 1996).

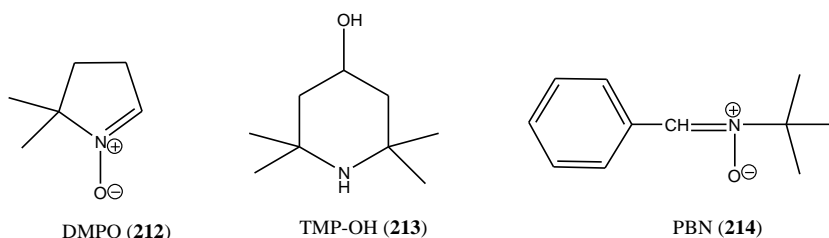


Figura 21 – Estruturas dos *spin traps*.

3.2.1 Estudos fotofísicos por RPE do composto **186a**

Com o objetivo de se estudar as propriedades fotofísicas dos fulerenos funcionalizados com os heterociclos, iniciamos estes estudos com o tiotetrazol **186a**, sintetizado anteriormente, **Figura 22**. Para isso utilizou-se a técnica de *spin-trapping* por RPE, usando irradiação com laser de comprimento de onda de 375 nm e como *spin trap* o PBN (*spin trap* sensível para radicais superóxido).

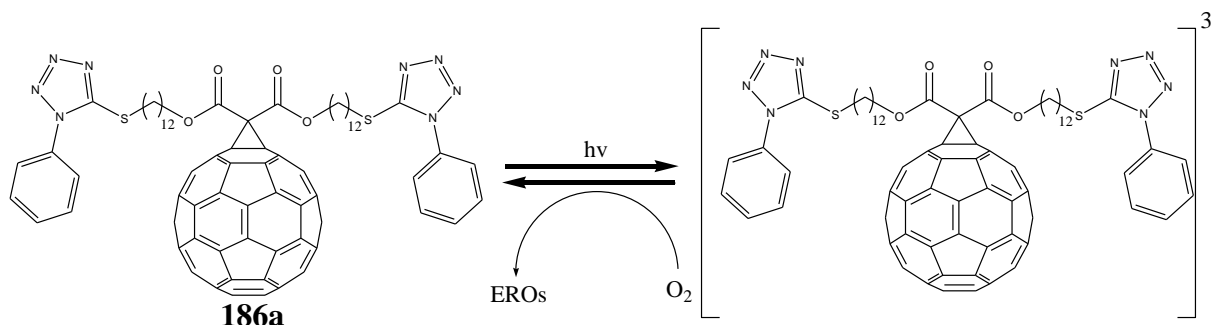


Figura 22: Estudo das propriedades fotofísicas de **186a** por RPE.

Um dos principais fatores a ser considerado, quando é realizado o estudo das propriedades fotofísicas ou fotoquímicas de um novo fotossensibilizador, é o tipo de mecanismo envolvido na produção das espécies reativas de oxigênio, se do tipo I (produção de $O_2^{\bullet-}$ ou $\bullet OH$) ou do tipo II (produção de 1O_2), conforme descrito anteriormente no **item 1.2**, p. 3.

O que tem sido feito para elucidar esta questão é a utilização de compostos que consomem ou inibem as diferentes espécies reativas de oxigênio, como por exemplo: superóxido dismutase (SOD) (consome $O_2^{\bullet-}$ gerado); catalase (inibidor de H_2O_2); β -caroteno (inibidor de 1O_2); manitol (consome $\bullet OH$ gerado); azida de sódio (inibidor de 1O_2) (KONOVALOVA *et al.*, 2004; HAMANO *et al.*, 1997; ALI *et al.*, 2004; KAMAT *et al.*, 2000).

Neste trabalho a solução do fulereno funcionalizado **186a**/PBN foi irradiada em presença de SOD (inibidor de radicais superóxido) e também na presença de β -caroteno (inibidor de 1O_2) para que um mecanismo de geração de EROs pudesse ser proposto.

Quando a solução de PBN/composto **186a** (o preparo da solução encontra-se descrito no **Capítulo 5**) foi irradiada com laser (16 mW) foi observado um espectro de RPE composto de um tripleto hiperfino característico de ^{14}N , devido ao grupo nitrona do spin-aduto de PBN gerado, **Figura 23**.

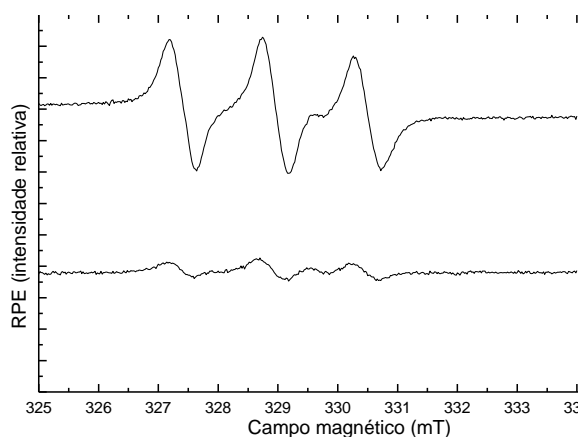


Figura 23: Espectro de RPE da solução PBN/composto **186a**: a) 150 s de iluminação; b) 2 h e 36 min. de iluminação. Os parâmetros de RPE foram: 9,38 GHz, potência das micro-ondas de 2 mW e temperatura ambiente.

Antes de se iniciar a iluminação com laser foi observado um sinal muito fraco, provavelmente devido ao preparo da solução sob luz do laboratório. Desta forma, este sinal não foi levado em conta, sendo subtraído do espectro de RPE gerado pela iluminação com laser. Foram subtraídos também do espectro do PBN/composto **186a** os sinais de RPE induzidos por laser da solução controle de PBN, uma vez que pode ocorrer uma lenta degradação deste *spin trap* sob luz UVA. Observou-se, a partir do espectro de RPE, que a intensidade dos sinais dos spin-adutos de PBN aumentaram consideravelmente com a iluminação, ocorrendo saturação após 2 h e 36 min. Esta saturação, deve-se provavelmente, ao fato da concentração de oxigênio disponível na solução ter sido o primeiro fator limitante no processo de geração das espécies reativas de oxigênio.

Os resultados apresentados na **Figura 23**, p. 63, sugerem que espécies reativas de oxigênio estão sendo produzidas na solução, sob iluminação com laser. Este fato pode ser evidenciado pelo aumento da intensidade dos sinais dos spin-adutos de PBN com o aumento do tempo de iluminação.

A evolução da concentração absoluta dos spin-adutos de PBN gerados com o tempo foi calculada após calibração da intensidade dos sinais de RPE do PBN/composto **186a** com 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxila (TEMPO), **Figura 24**. As barras de erros representam erros comuns na estimativa da intensidade. A concentração dos spin-adutos de PBN aumenta exponencialmente e satura após 2 h de iluminação. Os dados foram ajustados em uma curva exponencial de equação $N = N_s [1 - \exp(-\alpha t)]$. A concentração de saturação foi de $N_s = (3,6 \pm 0,5) \times 10^{15}$ spins/mL, com uma constante de taxa de $\alpha = (4,9 \pm 0,5) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

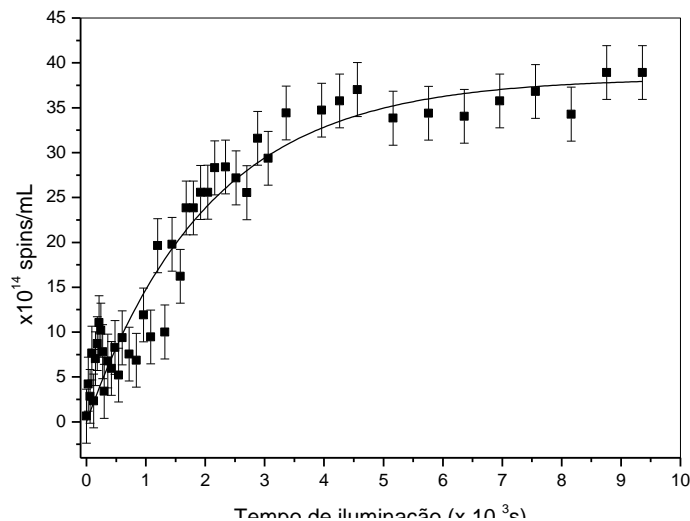


Figura 24: Evolução da concentração dos spin-adutos de PBN, formados pelo composto **186a**, com o tempo. A concentração absoluta de spin foi calculada por meio da intensidade do tripleto gerado no RPE e comparada com a curva de calibração feita com TEMPOL nas mesmas condições experimentais (a calibração foi feita de acordo com técnica descrita por Barr e colaboradores).

Quando a solução de PBN/composto **186a** foi irradiada com laser (16 mW) na presença de SOD observou-se uma diminuição da intensidade dos sinais para curtos e longos tempos de irradiação, **Figura 25**.

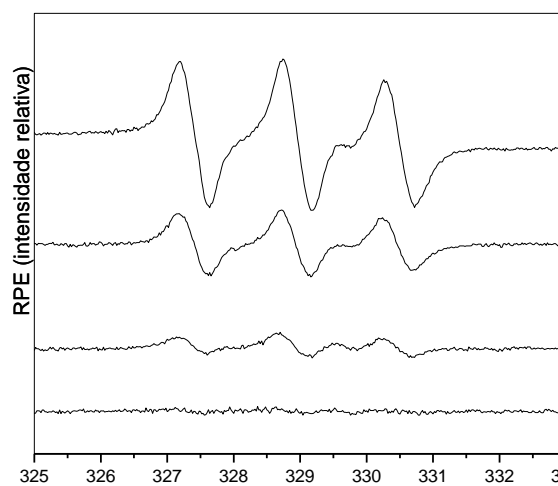


Figura 25: Espectro de RPE da solução PBN/composto **186a**: a) 150 s de iluminação em presença de SOD; b) mesmo tempo que a) mas sem SOD; c) 2 h e 36 min. de iluminação com SOD; d) mesmo tempo que c) mas sem SOD. Os parâmetros de RPE foram: 9,38 GHz, potência das micro-ondas de 2 mW e temperatura ambiente.

Para um tempo de iluminação de 150 s, a supressão foi praticamente completa dos sinais, devido à presença de SOD. Esta supressão foi de aproximadamente 60% para um maior tempo de iluminação (2 h e 36 min.).

Por meio dos resultados experimentais apresentados anteriormente foi observado que o fulereno funcionalizado com tiotetrazol **186a**, sob iluminação UVA, está catalisando a produção de EROs. O aparecimento do tripleto hiperfino característico é uma evidência que as EROs produzidas estão sendo “capturadas” pela molécula de PBN, formando seus respectivos spin-adutos. A evolução do espectro de RPE sob iluminação, mostra que este processo é relativamente lento, com constante de taxa de $\alpha = (4,9 \pm 0,5) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

Desta forma, pode-se sugerir que não há outro registro transitório na escala de tempo do experimento e que a “captura” das EROs pelo PBN é a principal reação fotoquímica que está ocorrendo na solução do composto **186a**. A concentração de saturação de spin-adutos de PBN, calculado após ajuste da evolução do espectro de RPE com o tempo, é cerca de $(3,6 \pm 0,5) \times 10^{15}$ spins/mL para 100 μL da solução do composto **186a**, com concentração de 1 mmol.L^{-1} . Comparativamente, o número de spin-adutos de PBN produzidos em uma solução de C_{60} a 2 h e 36 min. de iluminação, nas mesmas condições experimentais, foi cerca de $(2,7 \pm 0,5) \times 10^{15}$ spins/mL para 100 μL da solução, **Figura 26**. A constante de taxa para formação dos spin-adutos de PBN na presença de C_{60} foi de $\alpha = (5,4 \pm 0,4) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

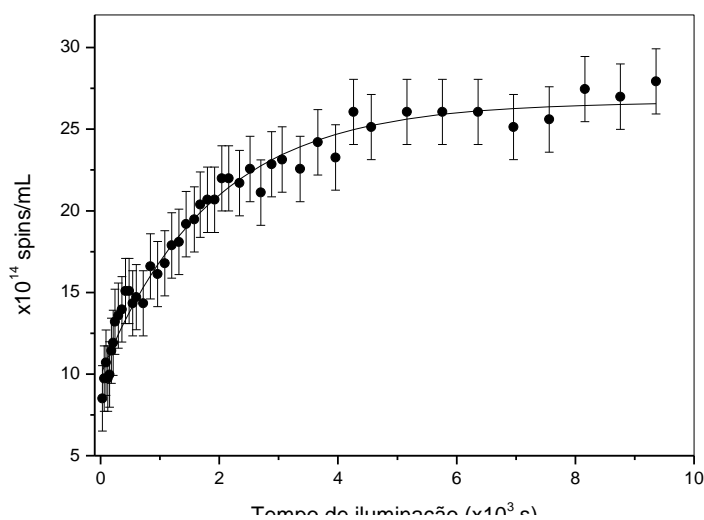


Figura 26: Evolução da concentração dos spin-adutos de PBN, formados pelo C_{60} , sob iluminação com laser (16 mW e 375 nm). As condições experimentais para estas medidas foram as mesmas utilizadas nas medidas da solução de PBN/composto **186a** (9,38 GHz, 2 mW potência das micro-ondas e temperatura ambiente). A concentração absoluta de spins também foi calculada por meio da calibração do espectrômetro de RPE com TEMPOL. O

triplete hiperfino do spin-aduto produzido no RPE pelo C₆₀ é o mesmo observado para o composto **186a**, ver **Tabela 20**.

Tabela 20. Comparação dos dados experimentais do C₆₀ e composto **186a**

Composto	Spins produzidos na saturação/mL	Constante de taxa α in s ⁻¹	EROs
186a	$(3,6 \pm 0,5) \times 10^{15}$	$(4,9 \pm 0,5) \times 10^{-4}$	O ₂ ^{•-}
C ₆₀	$(2,7 \pm 0,5) \times 10^{15}$	$(5,4 \pm 0,4) \times 10^{-4}$	¹ O ₂

A **Tabela 20** mostra os principais resultados obtidos do experimento em RPE do composto **186a** e do C₆₀ com PBN em tolueno. Quando comparados os tempos de evolução nas curvas do composto **186a** e C₆₀ (**Figura 24**, p. 64 e **Figura 26**, p. 66) pode-se observar que ambos tiveram uma saturação em longos tempos de irradiação, sendo mais rápido para o C₆₀. As concentrações dos spin-adutos produzidos foram similares, sendo que o fulereno inédito funcionalizado com tiotetrazol **186a** produziu 25% mais spin-adutos do que o C₆₀ puro. Enquanto no composto **186a**, os experimentos com SOD demonstraram uma supressão na formação dos adutos de PBN, indicando que radicais superóxidos estavam sendo formados pela fotoexcitação. Neste caso a produção de O₂^{•-} pode estar ocorrendo por duas formas: a) diretamente pelo mecanismo tipo I ou b) por um processo de conversão de ¹O₂, gerado na solução, em O₂^{•-} pela captura de um elétron, conforme descrito na literatura quando se trata do C₆₀ funcionalizado com grupos capazes de doar elétrons (PETERS & RODGERS, 1980), **Figura 27**.

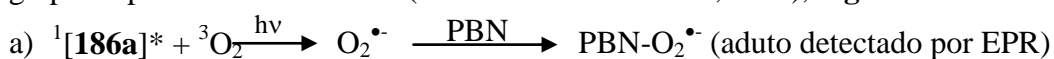


Figura 27: Processos que podem estar envolvidos na formação dos radicais superóxidos.

Para que pudesse ser confirmada a formação de oxigênio singlete (**Figura 27** processo b) e considerando que para o C₆₀ não funcionalizado já é bem relatado que esta é a espécie reativa de oxigênio formada em maior proporção (HAMANO *et al.*, 1997; ARBOGAST *et al.*, 1991), foi realizada a irradiação da solução do fulereno funcionalizado **186a**/PBN em presença de β -caroteno (inibidor de ¹O₂), nas mesmas condições descritas anteriormente para os experimentos com SOD.

A **Figura 28** representa o espectro dos spin-adutos de PBN gerados na solução de PBN/composto **186a**, na presença e ausência de β -caroteno, para dois diferentes tempos de iluminação.

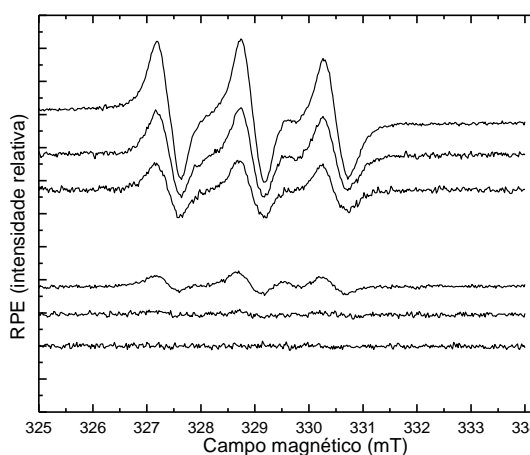
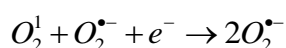


Figura 28: Espectro de RPE da solução PBN/composto **186a**: (a)-(c) após 2 h e 36 min. de iluminação; (d)-(f) após 150 s de iluminação; (b) e (e) na presença de β -caroteno $0,1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$; (c) e (f) na presença de β -caroteno $0,2 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$; (a) e (d) sem β -caroteno. Os parâmetros de RPE foram: 9,38 GHz, potência das micro-ondas de 2 mW e temperatura ambiente.

Da mesma forma que ocorreu no experimento realizado com SOD, observa-se para um tempo de iluminação de 150 s, uma supressão praticamente completa dos sinais, devido a presença de β -caroteno, **Figura 28**, p. 67, espectros (e) e (f). Após 2 h e 36 minutos de irradiação a supressão foi de 40% e 60% nas soluções com β -caroteno $0,1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$, espectro (b) **Figura 28**, p. 67, e $0,2 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$, espectro (c) **Figura 28**, p. 67, respectivamente. Pela supressão de $^1\text{O}_2$ pelo β -caroteno, pode-se concluir que o composto **186a** também produz $^1\text{O}_2$ após irradiação, e que o mesmo é reduzido em solução, **Figura 27b**, p. 67.

Os estudos da geração de EROs dos derivados do C_{60} **186c,e,f,g, 198** e **199** foram realizados de forma análoga ao descrito anteriormente para o derivado **186a** com os mesmos parâmetros de RPE. Nestes experimentos os dados foram ajustados em curvas sigmoidais (ARSLAN & LAURENZI, 2008) e apresentaram melhores ajustes quando comparados com os da curva exponencial simples do derivado **186a**. Estas curvas sigmoidais são características de reações autocatalíticas irreversíveis (ARSLAN & LAURENZI, 2008). Sendo assim, considerou-se nestes estudos que a reação autocatalítica estaria ocorrendo no processo (b) da **Figura 27**, p. 67.

Para este modelo assumimos que: i) o mecanismo tipo II é o principal no início da irradiação, produzindo maior quantidade de oxigênio singleto do que radicais superóxido; ii) a pequena quantidade de radicais superóxido produzida ao mesmo tempo, mas em menor quantidade pelo mecanismo tipo I, catalisa a redução do oxigênio singleto em radicais superóxido e conseqüentemente aumenta a concentração dos spin-adutos (PBN-O₂^{•-}) na solução; iii) quanto maior a concentração de radicais superóxido, mais rápida a redução do oxigênio singleto; iv) no final todo oxigênio singleto é convertido em radicais superóxido gerando o máximo dos spin-adutos (PBN-O₂^{•-}). A reação é dado por:



A equação da velocidade (assumindo que o mecanismo tipo II é o principal no início da irradiação):

$$\frac{\partial [O_2^{\bullet-}]}{\partial t} = K[O_2^1][O_2^{\bullet-}] = K[O_2^{\bullet-}](N - [O_2^{\bullet-}])$$

onde K é a constante de velocidade da reação e N é número total de EROs que são produzidas e conservadas em um sistema fechado:

$$N = [O_2^1] + [O_2^{\bullet-}] = [O_2^1]_0 + [O_2^{\bullet-}]_0$$

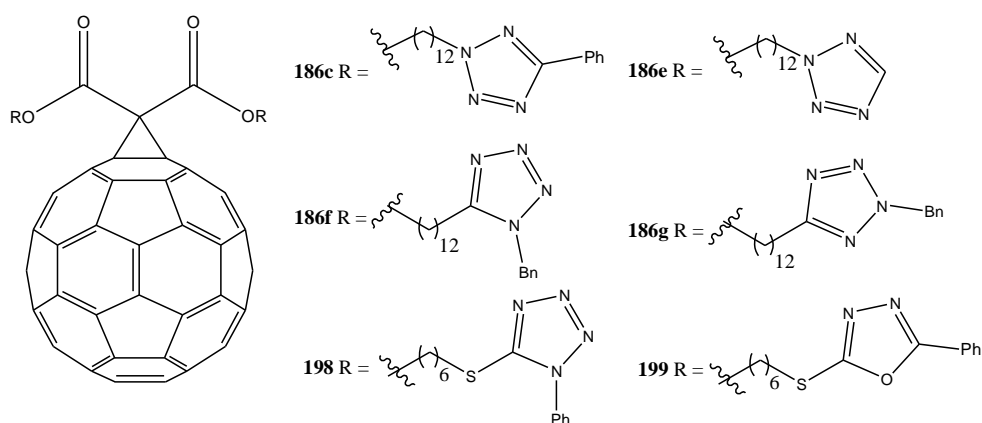
A evolução da concentração de radicais superóxidos com o tempo é dada pela solução da equação:

$$[O_2^{\bullet-}] = \frac{N}{1 + R_0 e^{-KNt}}$$

onde $R_0 = [^1O_2]_0 / [O_2^{\bullet-}]_0$ é a razão entre a quantidade de ¹O₂ e O₂^{•-} produzidas no início da irradiação.

As concentrações dos spin-adutos de PBN gerados nas soluções dos derivados **186c,e,f,g, 198 e 199** estão descritas na **Tabela 21**.

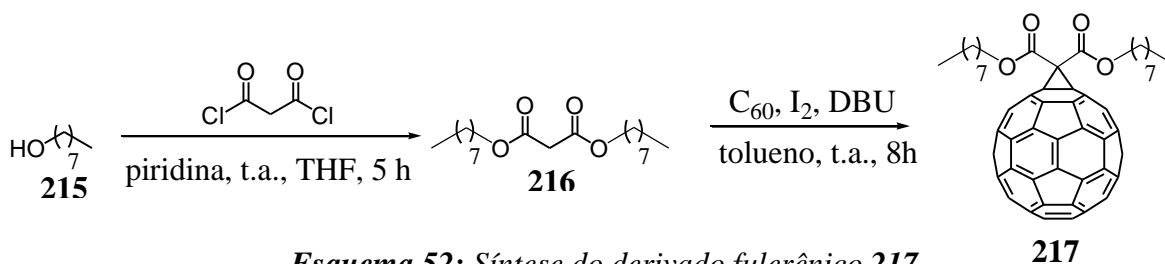
Tabela 21: Comparação dos dados de produção de EROs pelo C₆₀ e pelos compostos **186c,e,f,g, 198 e 199**



Composto	Total de EROs (N) (10^{16} spin adutos/mL)	Constante de velocidade (K) (10^2 mL/mol.s)	R_0
C_{60}	1,747±0,035	6,14±1,45	14,33±0,97
186c	1,091±0,025	8,82±0,75	15,3±1,3
186e	3,146±0,024	3,59±2,38	15,23±0,59
186f	4,234±0,061	3,48±4,68	23,0±2,7
186g	2,557±0,088	3,57±3,04	25,3±3,1
198	0,520±0,045	11,8±0,21	4,25±0,52
199	2,345±0,077	3,72±1,95	26,2±2,6

Pode ser observado pela **Tabela 21** que a quantidade total de EROs produzidas pela maioria dos derivados azólicos foram maiores em relação ao C_{60} não funcionalizado. Apesar desta variação não ter sido tão significativa, ela está na mesma ordem de grandeza do C_{60} . Dentre estes derivados destacaram-se **186e** e **186f** pela maior produção dos spin-adutos e pelo menor tempo de saturação, quando comparados com o C_{60} .

Visando comparar os resultados e verificar o quanto a presença dos anéis azólicos nos derivados **186c,e,f,g**, **198** e **199** influenciam na geração das EROs, foi sintetizado o fulereno **217** (**Esquema 52**), que não contém os anéis azólicos em sua cadeia lateral e, em seguida, foi realizado o estudo de suas propriedades fotofísicas.



A partir do 1-octanol (**215**) foi obtido o malonato **216** seguindo a metodologia descrita por González e Martín (2003) e, em seguida, utilizou-se o mesmo procedimento de ciclopropanação descrito por Nierengarten e colaboradores (1997), para a obtenção do derivado fullerênico **217** com 50 % de rendimento, após purificação. A concentração dos spin-adutos de PBN gerados na solução do derivado **217** foi de $2,1 \times 10^{16}$ spin-adutos/mL, valor este muito próximo dos obtidos para os derivados azólicos, **Tabela 21**, p. 69. Este resultado indicou que os anéis azólicos presentes nas estruturas dos derivados **186c,e,f,g**, **198** e **199** influenciam pouco na geração das EROs.

Embora tenha sido comprovado por meio dos resultados apresentados anteriormente que os derivados azólicos, após fotoexcitação, produzem grandes quantidades de EROs, não foi possível confirmar o mecanismo principal de produção destas espécies (mecanismo tipo I ou II).

Os derivados azólicos hidrofóbicos obtidos neste trabalho, são potenciais fotossensibilizadores, podendo ser utilizados para uso tópico em TFD. Além disto derivados anfifílicos podem ser obtidos pela complexação com resíduos hidrofílicos como por exemplo, ciclodextrinas (NAKANISHI *et al.*, 2002), calixarenos (KUNSÁGI-MATÉ *et al.*, 2004), lipossomos (WENZHU *et al.*, 1994; IKEDA *et al.*, 2008), polímeros (NAKAJIMA *et al.*, 1994; LIU *et al.*, 2007) etc.

3.3 Estudos eletroquímicos dos fullerenos modificados com tetrazóis

Como já foi mencionado na introdução, uma das mais importantes características do C_{60} é sua habilidade em aceitar elétrons, o que faz dele um excelente candidato na fabricação de dispositivos fotovoltaicos. Entretanto, devido a sua baixa solubilidade em solventes usuais, a aplicação direta na construção de fotocélulas fica limitada uma vez que ocorrem aglomeração e cristalização do C_{60} na camada fotoativa, diminuindo assim a eficiência de conversão de energia (TROSHIN *et al.*, 2009).

A primeira utilização do C₆₀ em células solares foi relatada em 1992 por Sariciftci e colaboradores. Esta célula foi constituída de um polímero conjugado e do C₆₀ formando uma bicamada fotoativa. Sariciftci utilizou o polímero MEH-PPV poli[2-metoxi-5-(2'-etil-hexiloxi)-1,4-fenilenovinileno] **218**, **Figura 29**, como espécie doadora de elétrons e o C₆₀ como espécie receptora. Esta célula solar mostrou uma baixa eficiência de conversão de potência de 0,04%. Considerando esta baixa eficiência e sabendo que a solubilidade do derivado fullerênico influencia diretamente na eficiência do dispositivo solar (TROSHIN *et al.*, 2009) uma das alternativas desenvolvidas nos últimos anos foi a síntese de derivados fullerênicos com boa solubilidade em solventes orgânicos, como o derivado fullerênico 1-(3-metoxycarbonil)propil-1-fenil-[6,6]metanofulereño ([60]PCBM) (**219**), **Figura 29**. A fotocélula construída com o polímero MEH-PPV **218** e com o [60]PCBM **219** exibiu uma eficiência de conversão de potência de 2,9% (BRABEC *et al.*, 2001). Recentemente diversos análogos do [60]PCBM foram sintetizados, dentre eles os compostos **220** e **221**, e também apresentaram boa solubilidade em solventes orgânicos, **Figura 29** (TROSHIN *et al.*, 2009).

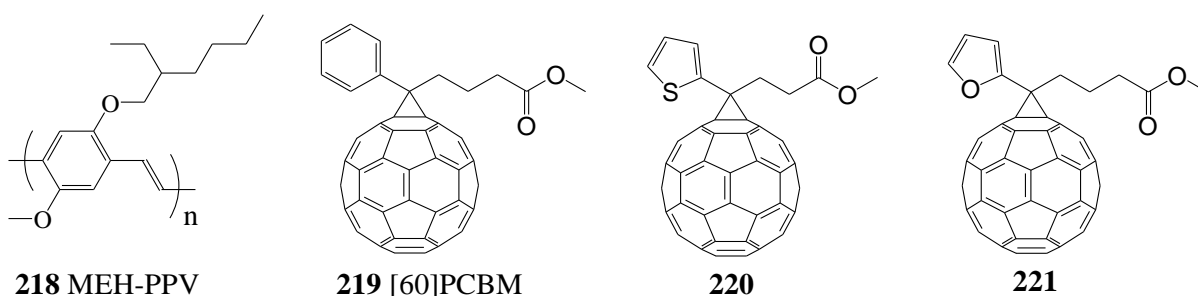


Figura 29: Derivados fullerênicos e polímero utilizados na construção de fotocélulas.

Considerando que os derivados azólicos **186c,e,f,g**, **198** e **199**, obtidos neste trabalho, apresentaram boa solubilidade em solventes orgânicos e visando uma possível aplicação destes compostos na construção de fotocélulas, optamos por estudar suas propriedades eletroquímicas com auxílio da voltametria cíclica (VC). Uma das principais aplicações da VC é o estudo da transferência de elétrons entre o eletrodo de trabalho e uma espécie eletroativa de forma qualitativa (ALVES, 2009).

Os voltamogramas dos derivados azólicos, foram obtidos pelo doutorando Marcos Roberto de Abreu Alves do Departamento de Química/UFMG sob orientação do professor Túlio Matencio, do mesmo Departamento.

Iniciamos o estudo por VC com o composto **186e**. A **Figura 30** mostra o seu perfil eletroquímico e seus potenciais de redução (E_{p_c}) e oxidação (E_{p_a}) a uma velocidade de varredura de 50mVs^{-1} . Neste voltamograma podem ser observados três picos de redução ($E_{p_{c1}}$, $E_{p_{c2}}$ e $E_{p_{c3}}$) e três picos de oxidação ($E_{p_{a1}}$, $E_{p_{a2}}$ e $E_{p_{a3}}$) quase reversíveis. Um pico

anódico irreversível (Ep_{a4}) em $-0,20$ V também foi observado, indicando uma instabilidade da espécie carregada com quatro elétrons, nas condições do experimento realizado (Da ROS *et al.*, 1998).

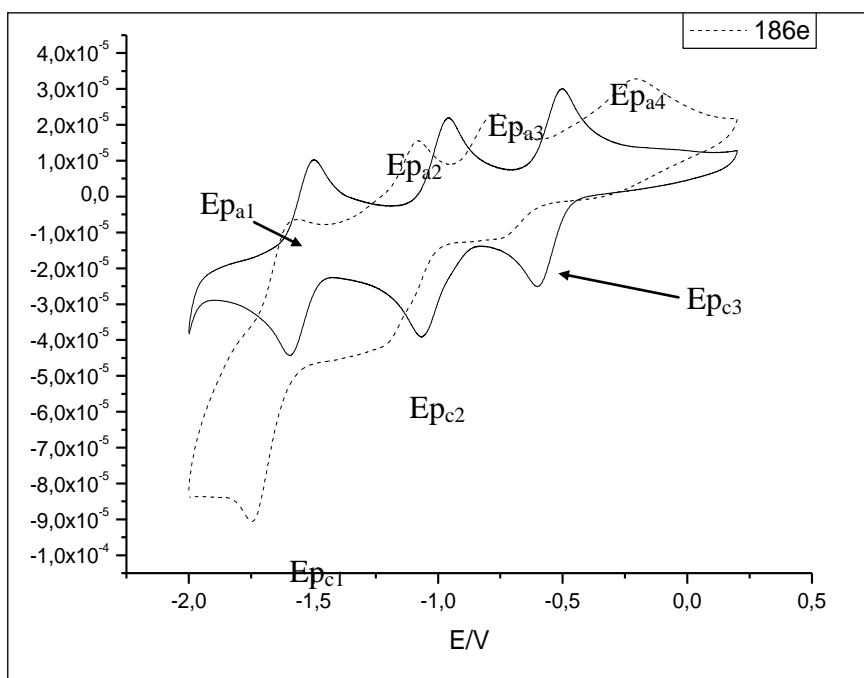


Figura 30: Voltamograma cíclico de **186e** obtido a $50\text{mV}\cdot\text{s}^{-1}$ usando Bu_4NBF_4 ($0,1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) como eletrólito e uma mistura de *o*-diclorobenzeno/DMF(1:1) como solvente.

Apesar do voltamograma de **186e** apresentar o mesmo padrão eletroquímico do C_{60} foi possível observar neste voltamograma um deslocamento catódico (deslocamento para valores de potencial mais negativos). Este deslocamento é característico para a maioria dos derivados do C_{60} , incluindo os funcionalizados por meio de ciclopropanação, como consequência da perda parcial da “conjugação” na esfera do C_{60} (DE FREITAS *et al.*, 2008). A funcionalização do C_{60} com a cadeia lateral contendo os anéis azólicos, não resultou em modificações significativas nas propriedades eletroquímicas de **186e** quando comparadas com o C_{60} , como pode ser observado na **Tabela 22**, p. 73.

Tabela 22: Dados eletroquímicos dos três potenciais redox, obtidos a $50\text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$, para o C_{60} e **186e**

Composto	Ep_{a1}/V	Ep_{a2}/V	Ep_{a3}/V	Ep_{c1}/V	Ep_{c2}/V	Ep_{c3}/V
C_{60}	-1,54	-1,00	-0,55	-1,59	-1,07	-0,60
186e	-1,60	-1,08	-0,77	-1,75	-1,22	-0,75

Ep_a – Potencial de pico anódico; Ep_c – Potencial de pico catódico.

Foram feitos também os voltamogramas dos derivados de fulerenos **186a,c,f,g, 198** e **199** os quais estão apresentados na **Figura 31**. Os valores dos potenciais redox destes derivados também se apresentaram muito próximos ao do C_{60} não funcionalizado. Os voltamogramas cíclicos dos derivados **186a,c,f,g, 198** e **199** foram similares ao do derivado **186e** (**Figura 30**, p. 72) e em todos foram observados os três picos anódicos e catódicos quase reversíveis e também o pico anódico irreversível em torno de -0,20 V.

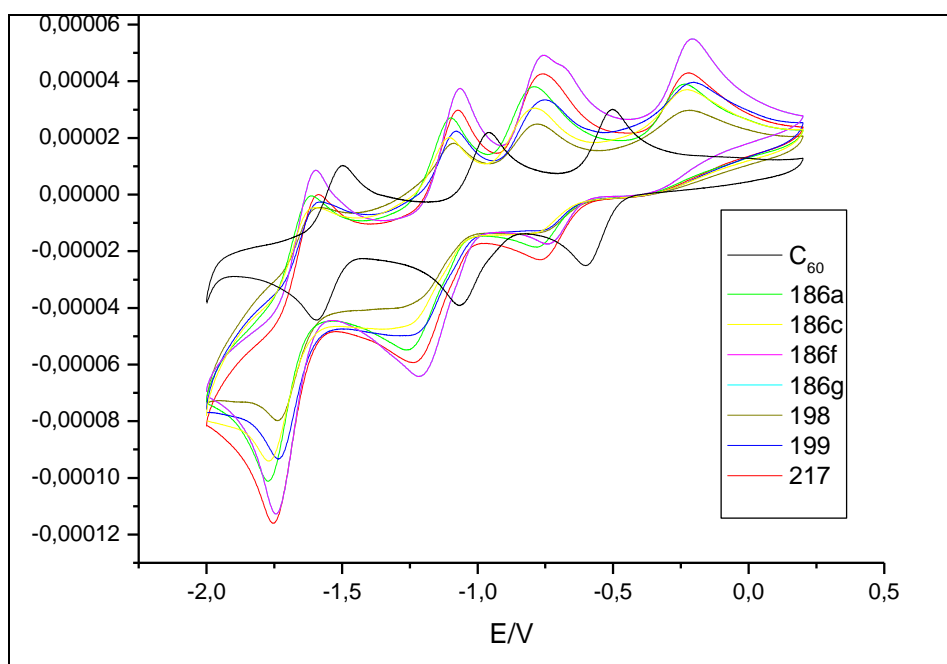
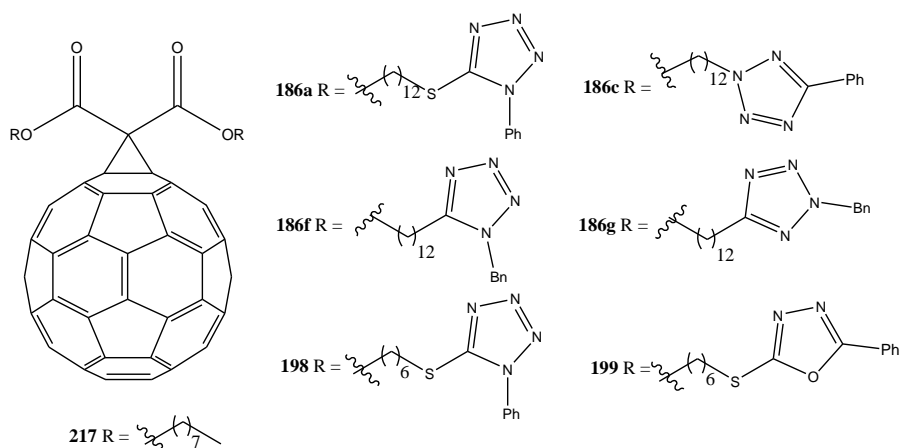


Figura 31: Voltamogramas cíclicos dos derivados **186a,c,f,g, 198** e **199** obtidos a $50\text{mV}\cdot\text{s}^{-1}$ usando Bu_4NBF_4 ($0,1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) como eletrólito e uma mistura de *o*-diclorobenzeno/DMF(1:1) como solvente.

Com o objetivo de comparação, foi feito o voltamograma do derivado **217**, **Figura 31**, que não contém os anéis azólicos na cadeia lateral, e foi observado o mesmo padrão observado nos voltamogramas dos derivados fullerênicos contendo estes anéis heterocíclicos. Isto sugere que os anéis azólicos não estão alterando significativamente as propriedades eletroquímicas da esfera do C_{60} . Na **Tabela 23** estão listados os valores dos potenciais redox para o C_{60} e os derivados **186a,c,f,g, 198, 199** e **217**.

Tabela 23: Dados eletroquímicos dos três potenciais redox, obtidos a $50\text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$, para o C_{60} e os derivados **186a,c,f,g, 198, 199** e **217**



Composto	Ep _{a1} /V	Ep _{a2} /V	Ep _{a3} /V	Ep _{c1} /V	Ep _{c2} /V	Ep _{c3} /V
C ₆₀	-1,54	-1,00	-0,55	-1,59	-1,07	-0,60
186a	-1,61	-1,09	-0,79	-1,77	-1,26	-0,77
186c	-1,61	-1,10	-0,79	-1,77	-1,26	-0,78
186f	-1,59	-1,06	-0,76	-1,75	-1,21	-0,73
186g	-1,50	-0,99	-0,65	-1,67	-1,16	-0,68
198	-1,59	-1,09	-0,79	-1,73	-1,25	-0,75
199	-1,59	-1,07	-0,75	-1,72	-1,24	-0,77
217	-1,59	-1,07	-0,76	-1,75	-1,23	-0,76

Ep_a – Potencial de pico anódico; Ep_c – Potencial de pico catódico.

Considerando a boa solubilidade destes derivados em clorobenzeno e o-diclorobenzeno, que são os solventes mais usados na construção de fotocélulas em escala de laboratório, e também que a propriedade aceptora de elétrons do núcleo de C₆₀ não foi afetada significativamente após funcionalização, podemos considerar que estes derivados são promissores candidatos para atuar como a espécie aceptora de elétrons em uma heterojunção dispersa de uma célula fotovoltaica. A construção de células solares destes derivados encontra-se em estudo.

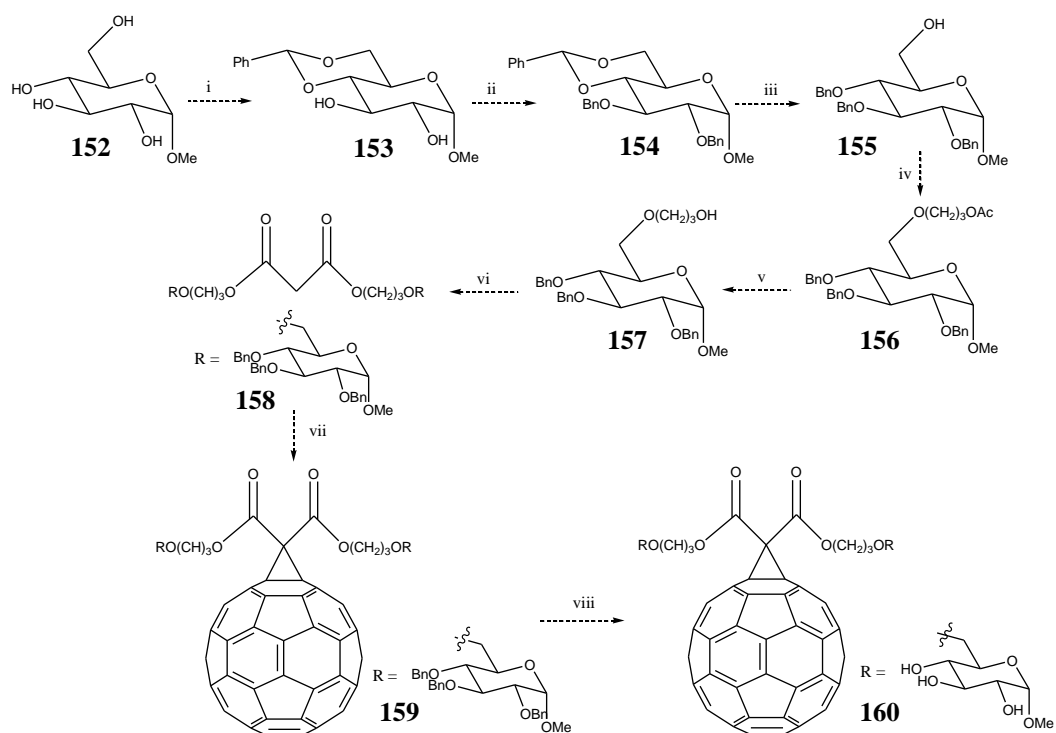
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Obtenção dos fulerenos funcionalizados

Como citado anteriormente, fulerenos funcionalizados são de grande importância na química atual, principalmente devido às propriedades físicas e atividades biológicas relatadas para

estes compostos. Dentre os derivados de fulereno, merecem destaque os funcionalizados com carboidratos (JORDÃO *et al.*, 2008; YOON *et al.*, 2007; ISOBE *et al.*, 2003; DONDONI & MARRA, 2002, YANG *et al.*, 2004; VASELLA *et al.*, 1992; ISHI-I *et al.*, 1999) por apresentarem diversas aplicações biológicas (KATO *et al.*, 2001; LIU *et al.*, 2005; TANIMOTO *et al.*, 2008; HORIE *et al.*, 2009). Uma das aplicações recentes destes derivados é na geração de espécies reativas de oxigênio sob irradiação de luz, exibindo desta forma fototoxicidade e sendo importantes em terapia fotodinâmica (MIKATA *et al.*, 2003 e 2004; ENES *et al.*, 2005b).

Considerando a importância de derivados de fulerenos funcionalizados com carboidratos, no projeto inicial de doutorado (**Anexo 2**) foi proposta a síntese do derivado inédito **160**, que seria obtido em oito etapas a partir do α -D-glicopiranosídeo de metila (**152**), **Esquema 24**.

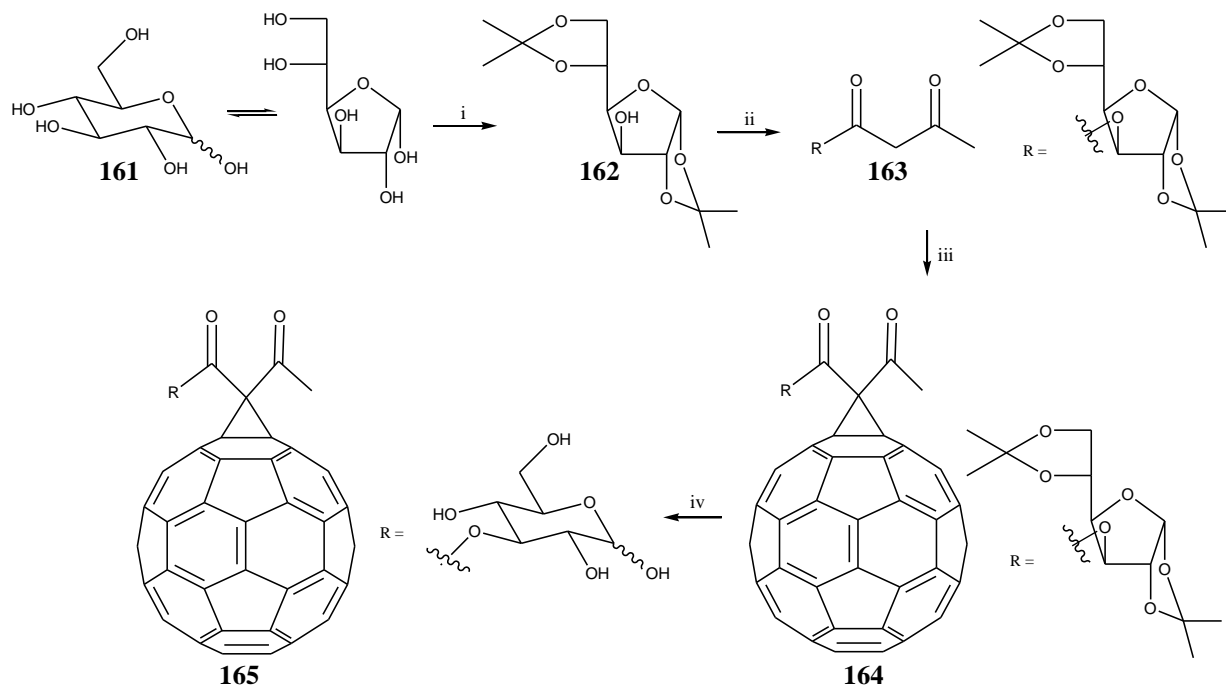


Condições: i) $ZnCl_2$, benzaldeído, t.a.; ii) $n-Bu_4NBr$, $NaOH_{(aq)}$, $BnBr$, CH_2Cl_2 , t.a.; iii) $AlCl_3$, $LiAlH_4$, CH_2Cl_2 , t.a.; iv) NaH , DMF , acetato de 3-bromo-propila, Δ ; v) $MeOH/H_3O^+$, t.a.; vi) Malonato de dietila, vermiculita, tolueno, IMO ; vii) C_{60} , DBU , I_2 , tolueno, t.a.; viii) $Pd(OH)_2/C$, ciclo-hexeno, etanol, Δ

Esquema 24: Proposta inicial de funcionalização do fulereno com carboidrato.

Nas reações envolvendo o C_{60} deve-se evitar a utilização de grupos protetores como o benzila, que são removidos por reagentes que podem agir como nucleófilos, uma vez que o C_{60} tem características de olefinas deficientes de elétrons (DONDONI & MARRA, 2002). Além disso, a hidrogenólise, um método comum para a remoção de grupos benzila, também não poderia ser usada pois fulerenos reagem sob condições de hidrogenação. Considerando

isto e o maior número de etapas na primeira rota de síntese, **Esquema 24**, p. 37, optou-se pelo desenvolvimento de uma outra rota a partir da D-glicose (**161**), que também levaria a um derivado glicosídico de fulereno, porém com menor número de etapas e com um grupo protetor mais adequado, **Esquema 25**.



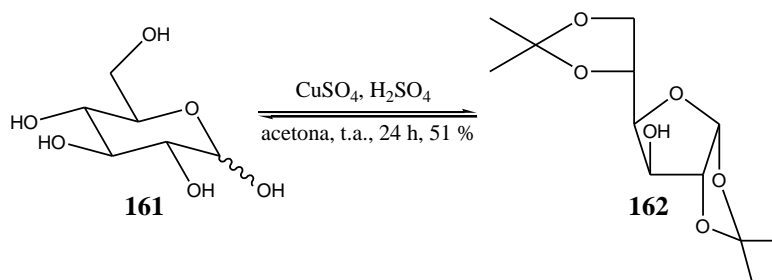
Condições: *i) CuSO₄, H₂SO₄, acetona, t.a.; ii) Acetoacetato de etila, vermiculita, tolueno, Δ; iii) C₆₀, DBU, I₂, tolueno, t.a.; iv) FeCl₃·6H₂O, CH₂Cl₂, t.a.*

Esquema 25- Segunda proposta para funcionalização do fulereno com carboidrato.

A primeira etapa desta rota consistiu na obtenção do 1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-glicofuranose (**162**), por meio da proteção das hidroxilas de C-1, C-2, C-5 e C-6 da D-glicofuranose na forma de acetal isopropilidênico, **Esquema 25**.

A conversão de carboidratos em acetais isopropilidênicos (ou acetonídeos) tem sido freqüentemente utilizada para a proteção de hidroxilas nestes compostos (RAWAL *et al.*, 2006). Optou-se pela proteção das hidroxilas da D-glicose (**161**) *via* acetal, pois este grupo protetor é estável tanto em meio neutro quanto básico aquoso e também por poder ser facilmente clivado, na última etapa da rota de síntese, em meio levemente ácido (BINKLEY, 1988; COLLINS & FERRIER, 1995). Com isso, utilizou-se a metodologia clássica de proteção das hidroxilas 1, 2, 5 e 6 da D-glicose, com ácido sulfúrico e acetona como

reagentes. O intermediário **162** foi obtido como um sólido branco com 51% de rendimento, após purificação, **Esquema 26**.



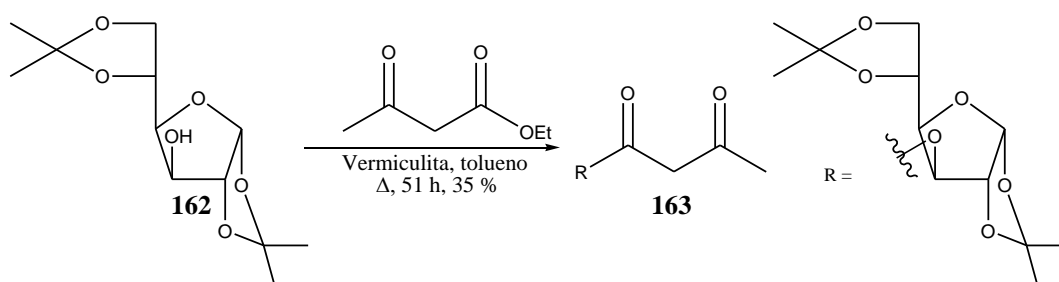
Esquema 26: Obtenção do acetal **162**.

Considerando a rota de síntese proposta no **Esquema 25**, p. 38, a etapa seguinte consistiria na obtenção do derivado **163** por meio de transesterificação do acetal **162** com acetoacetato de etila.

A transesterificação é um processo no qual um éster é obtido a partir de outro éster na presença de um catalisador, *via* um processo de equilíbrio (CLAYDEN *et al.*, 2001). Diversos catalisadores têm sido descritos na literatura, como por exemplo, o dimetilaminopiridina (GILBERT & KELLY, 1988), iodo (RAMALINGA *et al.*, 2002), argilas e outros sólidos inorgânicos (BOSE *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2002; PONDE *et al.*, 1998), dentre outros.

Para a obtenção de **163** optou-se pelo método descrito por Silva e colaboradores (2002). Neste método os autores utilizaram argilas (esmectita, atapulgita e vermiculita) como catalisadores e a mistura de reação permaneceu sob refluxo de tolueno por 48 horas.

Utilizando esta metodologia foi possível obter após 51 horas de reação o intermediário **163**, descrito por Silva e colaboradores (2002), como um óleo transparente com 35% de rendimento (50% considerando o material de partida recuperado), **Esquema 27**.



Esquema 27: Obtenção de 163 por transesterificação.

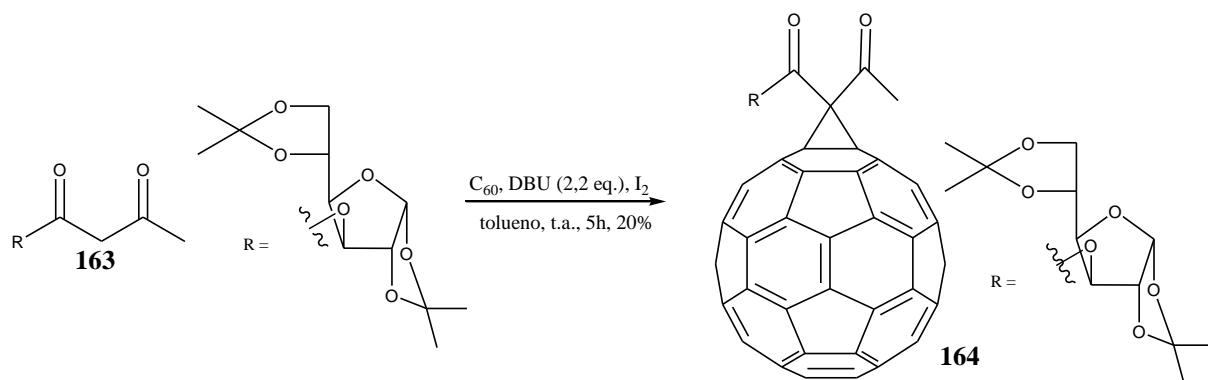
A vermiculita normalmente é composta por uma variedade de óxidos, principalmente óxidos de silício, magnésio e ferro (SILVA *et al.*, 2006), que agem como ácidos de Lewis, o que justifica o seu uso como catalisador na reação de transesterificação.

Uma vez obtido o intermediário **163**, a próxima etapa da rota de síntese proposta, **Esquema 25**, p. 38, consistiria na formação do derivado de fulereno **164** a partir do cetoéster **163**.

Na tentativa de obtenção de **164** utilizou-se, neste trabalho, o método descrito por Enes e colaboradores (2005b), o qual emprega DBU (3 eq.) como base, iodo molecular e tolueno como solvente, similar ao descrito por Bingel em 1993, porém utilizando-se DBU como base.

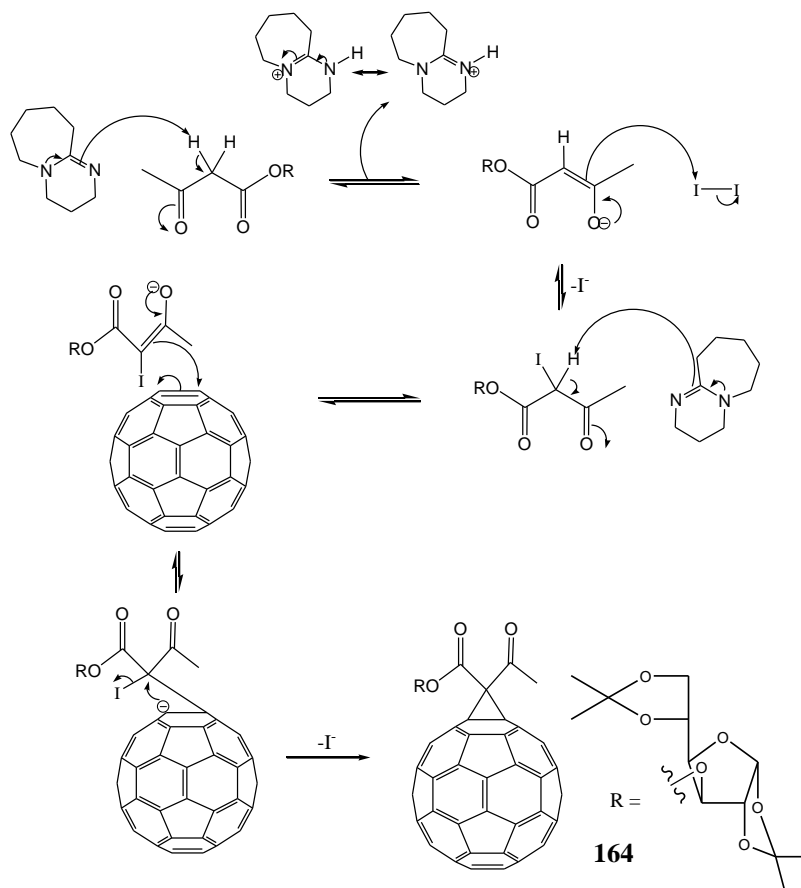
Na primeira tentativa de obtenção de **164**, **Esquema 25**, p. 38, foi utilizado C₆₀ sintetizado no Departamento de Física/UFMG. Após 8h a reação foi interrompida, a mistura foi filtrada em um funil com papel filtro, para retirar o sal de DBU e, em seguida, realizou-se uma extração com solução aquosa de tiosulfato de sódio. A fase orgânica foi seca e então destilada no evaporador rotatório (temperatura do banho aproximadamente 80 °C). O resíduo obtido foi analisado por CCD, o que evidenciou a formação de vários produtos e que parte do C₆₀ não tinha reagido, além do consumo do cetoéster **163**. Após purificação deste resíduo, 60% do C₆₀ foi recuperado. Analisando as frações provenientes da CCS, por meio de RMN de ¹H e de ¹³C, não foi detectado o produto desejado. Entretanto, verificou-se na fração metanólica a obtenção do acetal isopropilidênico **162**, caracterizando desta forma a hidrólise do cetoéster **163**. O derivado de fulereno **164** não foi obtido possivelmente por alguns fatores, como por exemplo: baixo grau de pureza do C₆₀ utilizado e hidrólise básica do cetoéster **163** auxiliada pela alta temperatura do banho do rotaevaporador.

Quando a reação foi realizada com C₆₀ comercial (99,5%), seguindo-se as condições descritas por Nierengarten e colaboradores (1997), controlando a temperatura do banho do rotaevaporador (50 °C) e sem realizar a extração com solução aquosa de tiosulfato de sódio, foi possível obter o monoaduto **164** com 20% de rendimento (49% considerando C₆₀ recuperado), **Esquema 28**, p. 41.



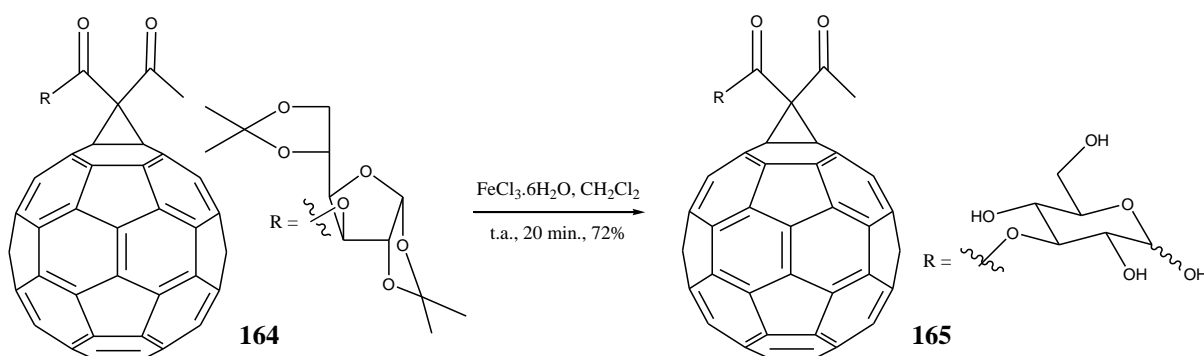
Esquema 28: Obtenção do fulereno funcionalizado com carboidrato **164**.

Como citado anteriormente, o mecanismo da ciclopropanação de Bingel envolve a formação do respectivo iodomalonato (ou bromomalonato, se for usado CBr_4 ao invés de I_2) e subsequente ciclopropanação promovida pela base conforme mostrado no **Esquema 29** (HIRSCH, 1997; DIEDERICH *et al.*, 1994).



Esquema 29 - Mecanismo proposto para formação do composto **164** adaptado de Diederich e colaboradores (1994).

Após a obtenção do composto **164**, a próxima etapa consistiu na desproteção do acetal isopropilidênico, **Esquema 30**, p. 42. Existem diversos métodos descritos na literatura para desproteção de acetais, dentre estes, os mais usuais são aqueles que utilizam como reagentes ácidos próticos em meio aquoso (DONDONI & MARRA, 2002, ENES *et al.*, 2005b). A desvantagem é que estes métodos envolvem ácidos muito fortes e as reações geralmente ocorrem sob aquecimento, por um longo período de tempo, o que pode diminuir a regioseletividade da reação. Métodos mais brandos de desproteção de acetais também são descritos, como por exemplo, os que utilizam ácidos de Lewis (SEN *et al.*, 1997), resinas (RAWAL *et al.*, 2006) e catalisadores heterogêneos (BHASKAR *et al.*, 2008). Sendo assim, para a obtenção do composto **165**, optou-se por um método brando e rápido, descrito por Sen e colaboradores, que utiliza um ácido de Lewis ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) como catalisador. Utilizando este método o composto **165** foi obtido, após 20 minutos de reação, com 72% de rendimento após purificação, **Esquema 30**.

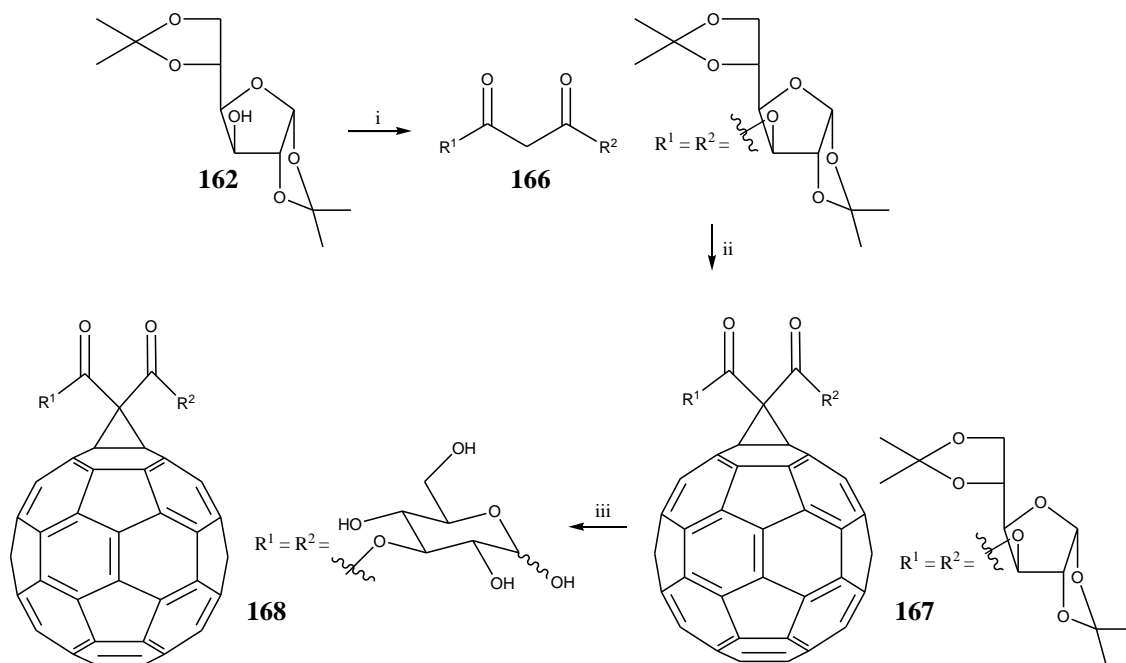


Esquema 30: Desproteção do acetal isopropilidênico de **164** para obtenção de **165**.

O derivado de carboidrato **165**, um sólido marrom, apresentou-se insolúvel em água e também nos seguintes solventes: metanol, etanol, dimetilssulfóxido, dimetilformamida, tetraidrofurano, diclorometano, clorofórmio, acetato de etila, acetona, acetonitrila, tolueno e hexano. Sendo assim, a formação deste composto foi sugerida apenas pela análise de seu espectro na região do infravermelho. O derivado **165** também foi submetido à análise por espectrometria de massas ESI, porém não foi possível obter seu espectro de massas possivelmente devido a insolubilidade do mesmo. Enes e colaboradores também relataram dificuldade na caracterização do C₆₀ funcionalizado com carboidrato desprotegido, devido a insolubilidade do produto em diversos solventes.

Devido a insolubilidade de **165**, não foram realizados os estudos fotofísicos e os ensaios biológicos propostos para este composto. Desta forma, visando obter um derivado fullerênico contendo carboidrato, foi feita uma nova proposta de síntese, **Esquema 31**, p. 43. Nesta nova proposta, partindo-se do acetal isopropilidênico **162**, seria sintetizado o composto **168** contendo duas unidades glicosídicas em sua estrutura, ao invés de apenas uma, o que

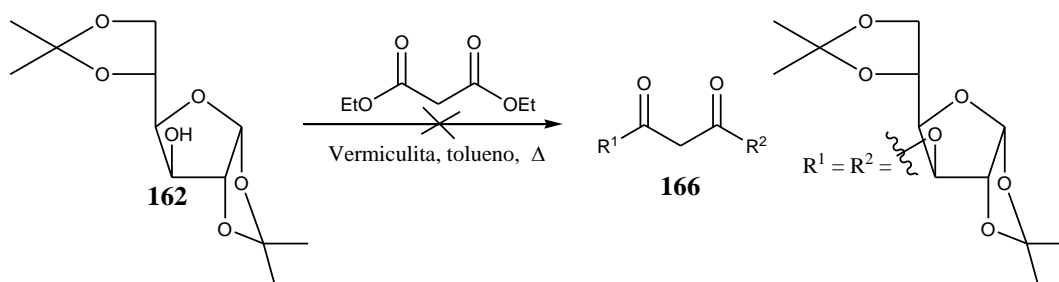
poderia, após desproteção do acetal isopropilidênico, fornecer um derivado fullerênico solúvel em solventes usuais, **Esquema 31**, p. 43.



Condições: *i) Malonato de dietila, vermiculita, tolueno, Δ ou IMO; ii) C_{60} , DBU, I_2 , tolueno, t.a.; iii) $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, CH_2Cl_2 , t.a.*

Esquema 31- Terceira proposta para funcionalização do fullereno com carboidrato.

A primeira etapa consistiria na obtenção do malonato simétrico **166** utilizando a metodologia descrita por Silva e colaboradores (2002). Considerando esta metodologia, foram realizadas algumas tentativas de transesterificação utilizando-se o acetal **162**, malonato de dietila e a vermiculita como catalisador, **Esquema 32**.



Esquema 32: Tentativa de obtenção de **166** utilizando aquecimento convencional.

Após algumas tentativas modificando-se alguns parâmetros, tais como: quantidade do catalisador, tempo de reação e temperatura (reações de 1 a 5 **Tabela 11**, p. 44), não foram observados por CCD novos produtos, sendo recuperado grande parte do material de partida.

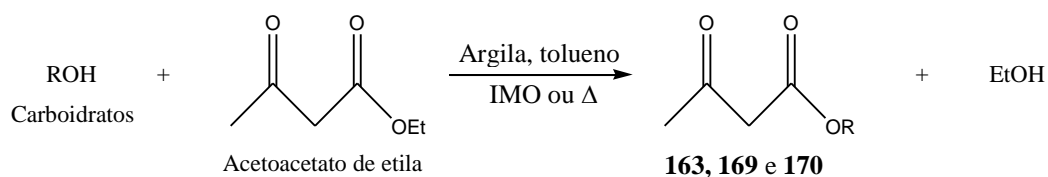
Tabela 11: Condições de reação usadas na tentativa de obtenção de **166**

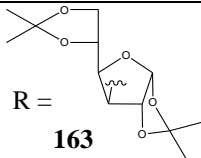
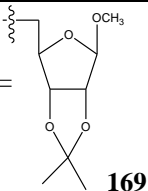
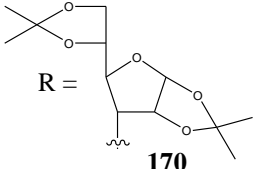
Reação*	% em massa de vermiculita	Aquecimento convencional	
	em relação a 162	Tempo (h)	Temperatura (° C)
1	20	50	120
2	20	50	140
3	20	92	140
4	40	92	140
5	40	168	140

* O solvente utilizado foi o tolueno em todas as reações.

Sabendo que normalmente as reações de transesterificação de alcoóis secundários e terciários requerem altas temperaturas (≥ 135 °C) e longos tempos de reação (> 24 horas) (RAMALINGA *et al.*, 2002; ZEHANI *et al.*, 1988; SILVA *et al.*, 2002), optou-se pelo método descrito por Silva e colaboradores (2006). Neste método os autores utilizaram irradiação por micro-ondas em um forno de micro-ondas doméstico, adaptado para síntese orgânica, como fonte de calor e argilas (esmectita, atapulgita e vermiculita) como catalisadores. Os produtos descritos (cetoésteres) foram obtidos em um menor tempo e em alguns casos com maiores rendimentos, quando comparados com os resultados obtidos pelo método convencional de aquecimento, conforme pode ser observado na **Tabela 12**.

Tabela 12: Alguns cetoésteres obtidos por Silva e colaboradores (2006)

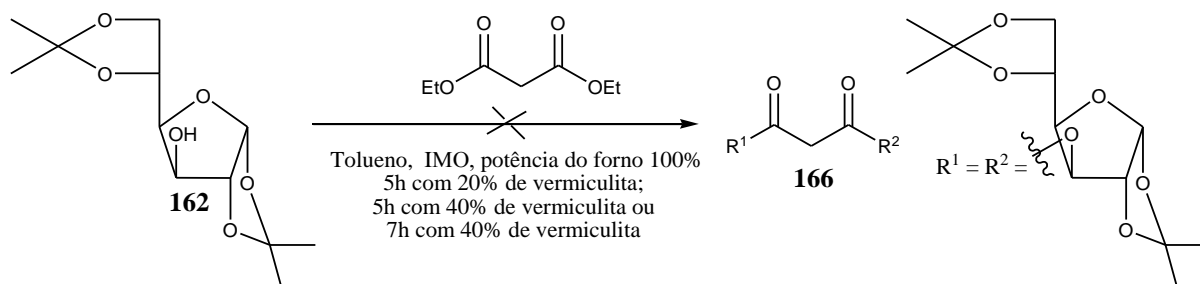


Produtos	Aquecimento convencional		Irradiação por micro-ondas	
	Tempo (h)	Rdt %*	Tempo (h)	Rdt %*
 R = 163		51(v)		43(v)
	48	50(a)	9	35(a)
		50(e)		52(e)
 R = 169		93(v)		93(v)
	48	93(a)	7	73(a)
		73(e)		70(e)
 R = 170		62(v)		63(v)
	48	96(a)	9	68(a)
		73(e)		62(e)

Argilas: (v) Vermiculita; (a) Atapulgita; (e) Esmectita;

* Rendimento considerando material de partida recuperado.

Utilizando esta metodologia também não foi possível obter o composto **166**, sendo recuperado, nas três tentativas, grande parte do material de partida, **Esquema 33**.

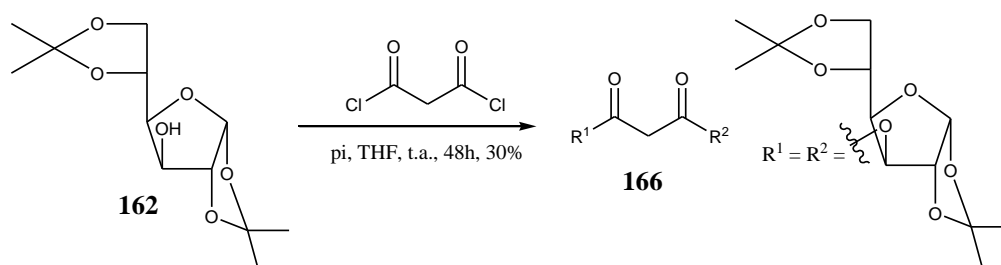


Esquema 33: Tentativas de obtenção de **166** utilizando irradiação por micro-ondas.

Tentou-se ainda obter o composto **166** utilizando-se o método descrito por Ramalinga e colaboradores (2002), o qual utiliza iodo molecular como catalisador da reação, no entanto, não se observou a formação de produto algum após 96 horas, com aquecimento convencional (a 120 °C), sendo recuperado apenas o material de partida.

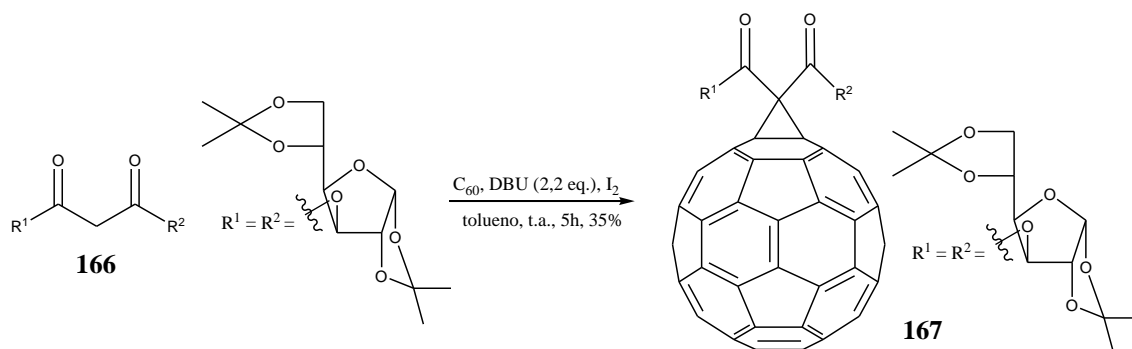
Considerando que foram infrutíferas as tentativas de síntese do malonato simétrico **166**, por meio de reação de transesterificação e visando dar seqüência ao trabalho, optou-se por obter o malonato **166** *via* reação de esterificação entre o dicloreto de malonila comercial e o composto **162**, uma vez que os cloretos de acila normalmente apresentam uma reatividade maior que os ésteres malônicos, **Esquema 34**, p. 46.

A esterificação de alcoóis com dicloreto de malonila tem sido muito empregada para obtenção de vários malonatos, que são de grande importância para a obtenção de fulerenos funcionalizados (GONZÁLEZ & MARTÍN, 2003; BRITES *et al.*, 2004; DE LA TORRE *et al.*, 2004; CHRONAKIS & HIRSCH, 2006; WILSON *et al.*, 2002; NIERENGARTEN *et al.*, 1997). A partir de **162** foi obtido o malonato **166** com 30% de rendimento (60% considerando o material de partida recuperado), seguindo a metodologia descrita por González e Martín (2003). Foi usado dicloreto de malonila, excesso do acetal **162** e piridina como base. O solvente utilizado foi THF anidro a fim de se evitar a reação do dicloreto de malonila com traços de água presente no solvente, **Esquema 34**.



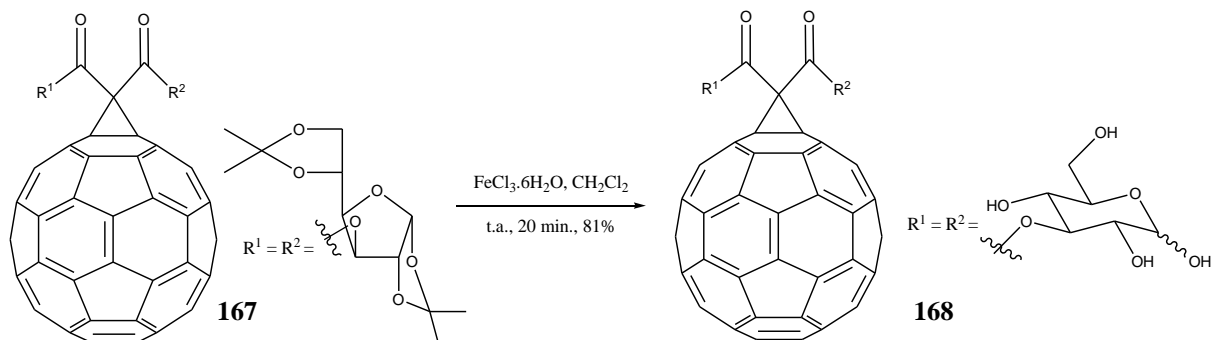
Esquema 34: Obtenção de **166** por esterificação com dicloreto de malonila.

Dando continuidade a nova rota de síntese, a etapa seguinte consistiu na reação de ciclopropanação do malonato **166** com o C₆₀, seguindo-se as condições descritas por Nierengarten e colaboradores (1997), **Esquema 35**. O monoadduto **167**, um sólido preto, foi obtido com 35% de rendimento (46% considerando o C₆₀ recuperado), **Esquema 35**.



Esquema 35: Obtenção do fulereno funcionalizado com carboidrato **167**.

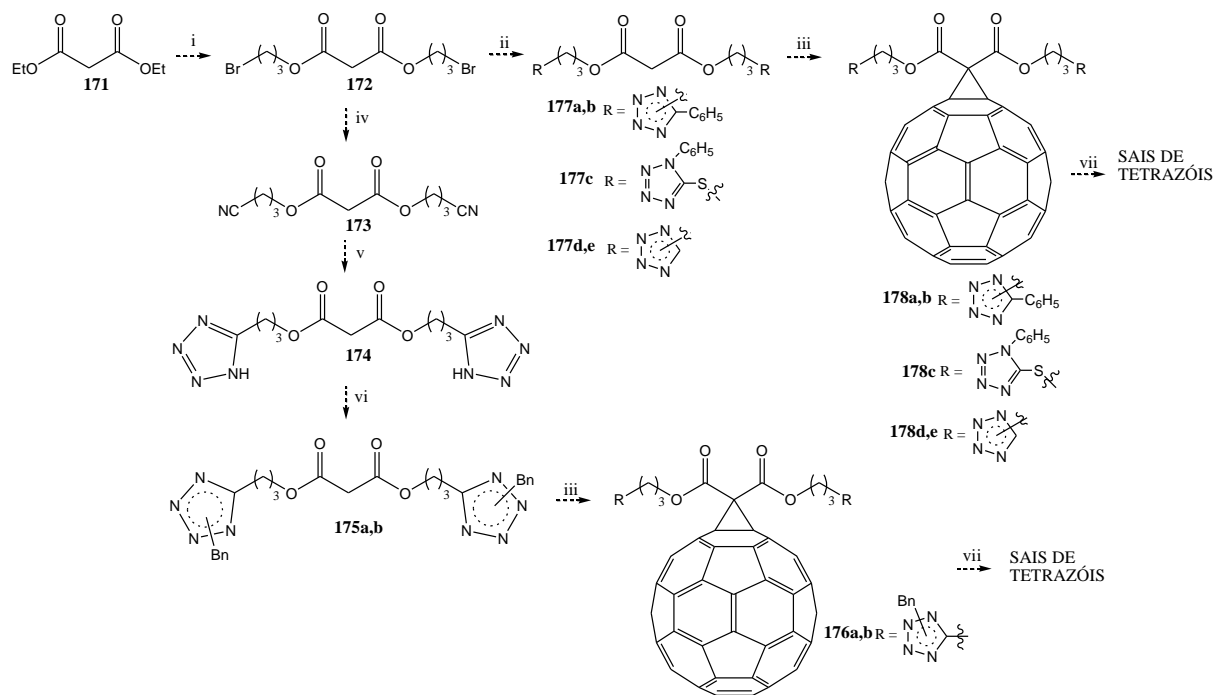
A próxima etapa desta rota consistiu na desproteção do acetal isopropilidênico, **Esquema 36**. Esta desproteção foi realizada com $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, mesma metodologia utilizada na desproteção dos acetais do composto **164**, descrito anteriormente.



Esquema 36: Desproteção do acetal isopropilidênico de **167** para obtenção de **168**.

O derivado de carboidrato **168**, da mesma forma que o composto **165** descrito anteriormente, apresentou-se insolúvel em água e nos seguintes solventes: metanol, etanol, dimetilssulfóxido, dimetilformamida, tetraidrofurano, diclorometano, clorofórmio, acetato de etila, acetona, acetonitrila, tolueno e hexano. Com isso, foi possível sugerir a formação de **168** apenas pela análise de seu espectro na região do infravermelho. Este composto também foi submetido a análise por espectrometria de massas ESI, porém o seu espectro não foi obtido, provavelmente devido a sua insolubilidade.

Dando continuidade ao projeto (**Anexo 2**), além de fulerenos funcionalizados com carboidratos, planejou-se também obter fulerenos funcionalizados com tetrazóis para que suas propriedades biológicas e fotofísicas pudessem ser avaliadas, **Esquema 37**.



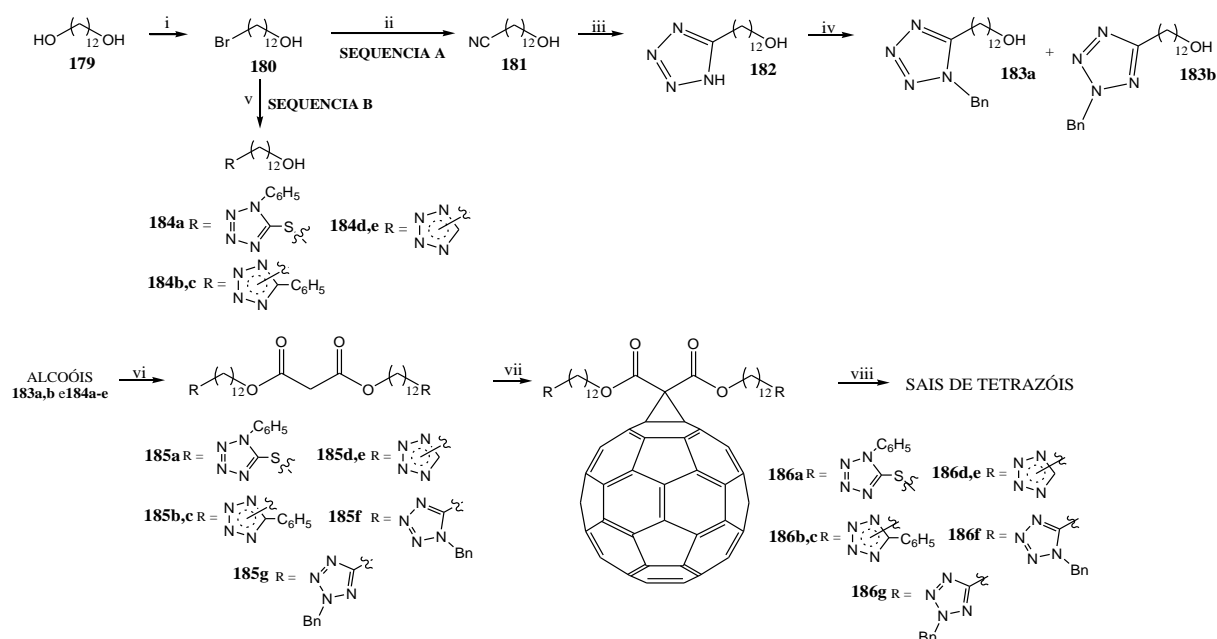
Condições: i) Malonato de dietila, 3-bromo-1-propanol, vermiculita, tolueno, Δ ou IMO; ii) tetrazóis comerciais, K_2CO_3 , acetona anidra, t.a.; iii) C_{60} , DBU, I_2 , tolueno, t.a.; iv) KCN, DMF, t.a.; v) NaN_3/NH_4Cl , DMF, refluxo; vi) brometo de benzila, K_2CO_3 , acetona anidra, t.a.; vii) sulfato de dimetila, tolueno, Δ .

Esquema 37 – Proposta inicial para a obtenção de fulerenos funcionalizados com tetrazóis.

Os tetrazóis são heterociclos aromáticos de cinco membros, constituídos de quatro átomos de nitrogênio e um átomo de carbono, sendo classificados como um núcleo 6π -azapirrólico. O interesse na síntese dos malonatos derivados de tetrazóis e posteriormente de fulerenos modificados com tetrazóis deve-se ao fato destes heterociclos serem metabolicamente estáveis (SINGH *et al.*, 1980) e já apresentarem várias atividades biológicas (HERR, 2002). Além disso, tetrazóis podem ser convertidos em seus correspondentes sais tetrazólicos, o que poderia levar à formação de derivados hidrossolúveis de fulerenos. Desta forma, associado com as propriedades dos fulerenos, poderiam ser obtidos compostos com diversas aplicações, além do fato de ser pouco explorada a funcionalização do C_{60} com tetrazóis (USPENSKAYA *et al.*, 2006). Dentre as possíveis aplicações destes novos derivados, podem ser citadas: utilização como fotossensibilizadores em terapia fotodinâmica, pelo fato do C_{60} já apresentar fotossensibilidade para a conversão de oxigênio tripleto em EROs e também na construção de células orgânicas solares por meio da associação destes derivados com polímeros conjugados formando as heterojunções do tipo bi-camadas.

Na proposta apresentada no **Esquema 37**, p. 47, o intermediário chave **172** seria obtido por meio da reação de transesterificação entre o 3-bromo-1-propanol e o malonato de dietila, utilizando-se vermiculita como catalisador conforme a metodologia descrita por Silva e

colaboradores (2002). Entretanto, como não se obteve sucesso nas reações de transesterificação do acetal derivado de carboidrato **162** com malonato de dietila, **Esquemas 32**, p. 43 e **33**, p. 45, utilizando esta mesma metodologia, e também pela disponibilidade de novos reagentes, optou-se por reações que não envolvessem transesterificação. Nesta nova proposta os malonatos derivados de tetrazóis seriam obtidos por meio de reações de esterificação dos alcoóis derivados de tetrazóis com dicloreto de malonila. Os alcoóis derivados de tetrazóis seriam obtidos por duas rotas de síntese, a partir do 1,12-dodecanodiol (**179**): na primeira seriam obtidos *via* reações de cicloadição 1,3-dipolar (sequência A) e na segunda sequência seriam obtidos por meio de reações de alquilações envolvendo tetrazóis comerciais (sequência B), **Esquema 38**.



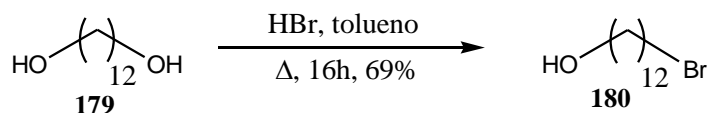
Condições: **i)** HBr, tolueno, Δ ; **ii)** KCN, éter 18-coroa-6, CH_3CN , Δ ; **iii)** NaN_3/NH_4Cl , DMF, Δ ; **iv)** BnBr, K_2CO_3 , acetona anidra, Δ ; **v)** tetrazóis comerciais, K_2CO_3 , acetona anidra, Δ ; **vi)** dicloreto de malonila, piridina anidra, THF anidro, t.a.; **vii)** C_{60} , DBU, I_2 , tolueno, t.a.; **viii)** sulfato de dimetila, tolueno, Δ .

Esquema 38 – Nova proposta de funcionalização do fulereno com tetrazóis.

De acordo com esta rota de síntese, na primeira etapa promover-se-ia a monobromação do diol **179**, **Esquema 38**, p. 48. A preparação do bromo-álcool **180** é necessária uma vez que a etapa subsequente consistiria na obtenção da nitrila **181** (sequencia A, **Esquema 38**) ou dos derivados tetrazólicos **184a-e** por meio de reações de substituição nucleofílica bimolecular utilizando tetrazóis comerciais como nucleófilos (sequencia B, **Esquema 38**) (SANTOS *et al.*, 2007).

A obtenção de alcoóis monobromados tem sido amplamente descrita na literatura. Em geral, estes compostos têm sido obtidos pela reação de um determinado diol com ácido bromídrico, utilizando um aparelho para remoção da água formada (sistema Dean-Stark) e um

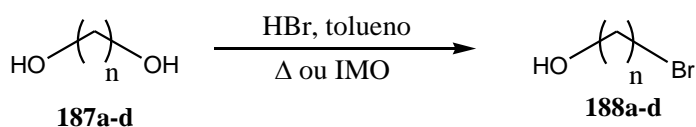
solvente pouco polar, como tolueno ou benzeno (KANG *et al.*, 1985; MAITY *et al.*, 1997; GRUBE *et al.*, 2006). Utilizando-se esta metodologia foi possível obter o composto **180**, após purificação, com rendimento de 69%, **Esquema 39**.



Esquema 39: Obtenção do composto **180** por aquecimento convencional.

Kad e colaboradores (2003) utilizaram IMO na síntese de uma variedade de alcoóis monobromados, sendo estes obtidos em um menor tempo e, em alguns casos, com maiores rendimentos, quando comparados com os resultados obtidos por Kang e colaboradores (1985) pelo método convencional de aquecimento, conforme **Tabela 13**.

Tabela 13: Comparação dos resultados obtidos por IMO e aquecimento convencional para a obtenção de bromo-álcoois



Produto	n	Aquecimento convencional (Kang <i>et al.</i> , 1985)		Irradiação por micro-ondas (Kad <i>et al.</i> , 2003)*	
		Tempo (h)	Rdt %	Tempo (min.)	Rdt %
188a	3	20	90	5	75
188b	6	18	60	5	75
188c	9	20	72	5	79
188d	10	30	80	5	80

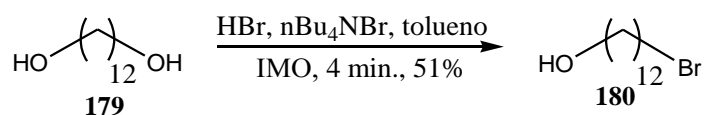
* Foi utilizado nBu₄NBr como transferidor de fase.

Estas reações foram realizadas em um béquer, coberto com vidro de relógio, e o mesmo foi colocado em um banho de água e irradiado em um forno de micro-ondas doméstico. Foram empregados ácido bromídrico (48%), brometo de tetrabutilamônio e um

determinado diol. As reações foram realizadas sem solvente orgânico e o brometo de tetrabutilamônio foi utilizado como transferidor de fase.

Algumas vantagens podem ser relatadas para esta metodologia, quando comparadas com o método convencional, como por exemplo: menor tempo de reação (5 min.), reação realizada sem solventes orgânicos tóxicos (benzeno ou tolueno), facilidade de elaboração da reação, além de ser um método de química verde.

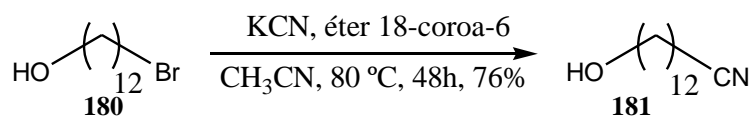
Sendo assim, também se utilizou neste trabalho a IMO na conversão do 1,12-dodecanodiol (**179**) no respectivo 12-bromododecan-1-ol (**180**). Irradiou-se por quatro minutos, em um forno de micro-ondas doméstico adaptado para síntese, uma mistura do diol **179**, ácido bromídrico 48% e brometo de tetrabutilamônio. O bromoálcool **180** foi obtido com 51% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica, **Esquema 40**.



Esquema 40: Obtenção do composto **180** por IMO.

O rendimento obtido por IMO foi menor (51%) quando comparado com o obtido pelo aquecimento convencional (69%), porém o tempo de reação por IMO foi consideravelmente menor, apenas quatro minutos contra 16 horas pelo aquecimento convencional. Após obtenção de **180** a próxima etapa envolveria a reação de substituição com cianeto de potássio (sequência A, **Esquema 38**, p. 48) ou reações de substituição com tetrazóis comerciais (sequência B, **Esquema 38**, p. 48).

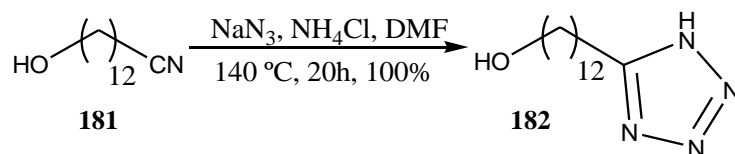
A obtenção da nitrila **181** iniciou-se pela sequência A, que consistiu do deslocamento do brometo pelo íon cianeto por reação de substituição nucleofílica bimolecular, de acordo com a metodologia relatada por Johnson II e Widlanki (2003), **Esquema 41**. A nitrila **181** foi obtida com 76% de rendimento após purificação da mistura de reação.



Esquema 41: Obtenção da nitrila **181**.

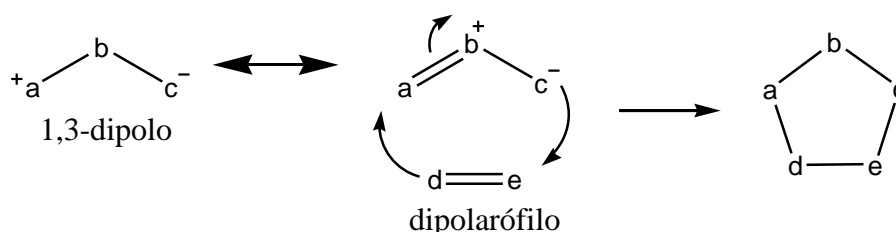
A etapa seguinte consistiu na reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a nitrila **181** e azida de sódio, na presença de cloreto de amônio, seguindo o procedimento descrito por Klier

e colaboradores (2000), **Esquema 42**. O tetrazol monossustituído **182** foi obtido com rendimento quantitativo, após purificação.



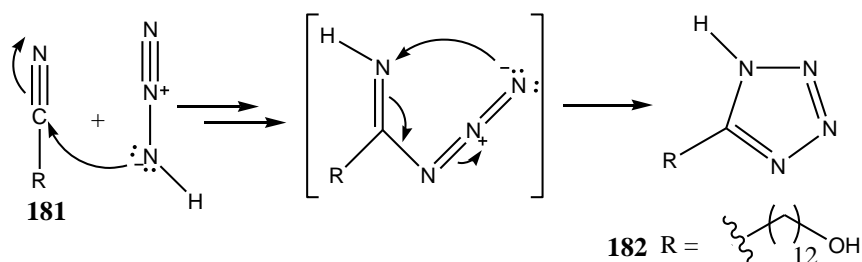
Esquema 42: Reação de cicloadição 1,3-dipolar para a obtenção de **182**.

O mecanismo proposto para esta reação ocorre de forma sincronizada, isto é, em uma única etapa, entre a nitrila **181**, denominada dipolarófilo, e o íon azida, denominado 1,3-dipolo, **Esquema 43** (HERR, 2002)



Esquema 43: Representação do mecanismo de cicloadição 1,3-dipolar.

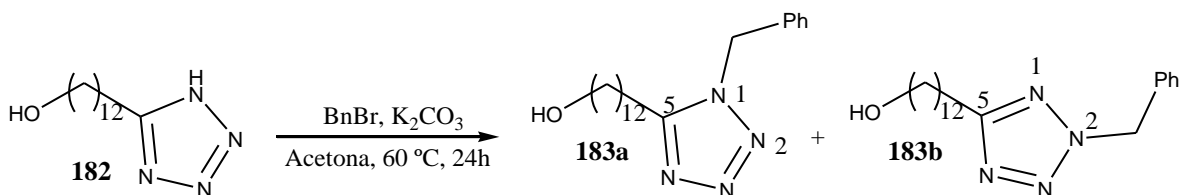
Apesar de o mecanismo sincronizado ser o mais aceito, não pode ser descartada a possibilidade de um mecanismo envolvendo mais de uma etapa, como representado no **Esquema 44** (BRIGAS, 2004; HERR 2002; KOLDOBSKII & OSTROVSKII, 1994).



Esquema 44: Proposta de cicloadição 1,3-dipolar em mais de uma etapa.

Dando sequência à rota de síntese, a próxima etapa consistiu na reação de *N*-alquilação do tetrazol **182**, **Esquema 38**, p. 48. A *N*-alquilação de **182** é necessária, para que o hidrogênio tetrazólico (*N*-H), fortemente ácido com pKa na ordem de 10^{-5} , não interfira nas reações subsequentes. A *N*-alquilação é um dos métodos mais utilizados na obtenção de tetrazóis mono e dissustituídos (KOLDOBSKII & OSTROVSKII, 1994), porém, em alguns casos a separação dos isômeros 1 e 2-sustituídos faz com que a *N*-alquilação de tetrazóis se

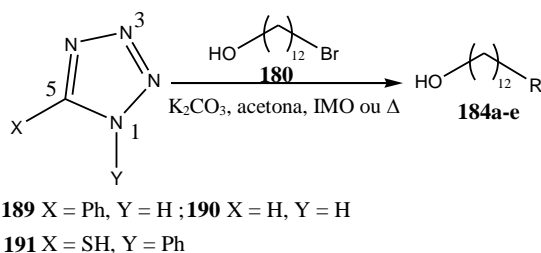
torne um método trabalhoso (KOLDOBSKII & OSTROVSKII, 1994). Seguindo o procedimento descrito por Santos e colaboradores (2007) promoveu-se a *N*-alquilação do tetrazol **182**, utilizando-se brometo de benzila comercial como agente alquilante e carbonato de potássio como base, **Esquema 45**. Nesta reação foram obtidos os dois isômeros *N*-1 (**183a**) e *N*-2 (**183b**) com 46% e 42% de rendimento, respectivamente. Estes derivados tetrazólicos foram utilizados nas reações de esterificação com dicloreto de malonila, que estão descritas nas páginas 54 e 55.



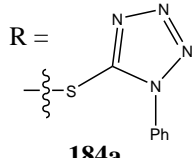
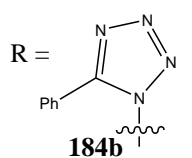
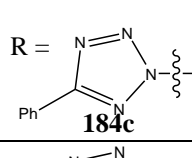
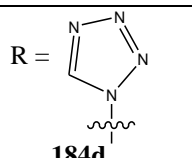
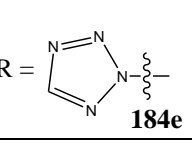
Esquema 45: *N*-alquilação do tetrazol **182** para a obtenção dos isômeros **183a** e **183b**.

A partir do composto **180**, seguiu-se o caminho B da rota de síntese, **Esquema 38**, p. 48, para que os demais derivados tetrazólicos propostos **184a-e** pudessem ser sintetizados. Seguindo o procedimento descrito por Santos e colaboradores (2007) promoveu-se a alquilação dos tetrazóis comerciais 5-fenil-1*H*-tetrazol (**189**), 1*H*-tetrazol (**190**) e 1-fenil-1*H*-5-tiotetrazol (**191**) utilizando-se o intermediário **180** como agente alquilante e carbonato de potássio como base. Estas reações de alquilações também foram realizadas por IMO utilizando-se carbonato de potássio e acetona como solvente (COURI *et al.*, 2007). Os resultados obtidos encontram-se descritos na **Tabela 14**.

Tabela 14: Obtenção dos tetrazóis alquilados **184a-e**



Reagentes	Produtos	Aquecimento convencional		Irradiação por micro-ondas	
		Tempo (h)	Rdt %	Tempo (min.)	Rdt %

191	 184a	24	94	5	99
189	 184b	24	10	100	6
189	 184c		90		27
190	 184d	24	38	40	38
190	 184e		57		60

Na alquilação do 5-fenil-1*H*-tetrazol (**189**), **Tabela 14** obtiveram-se o isômero 1,5-dissubstituído **184b** com 10% de rendimento e o isômero 2,5-dissubstituído **184c** com 90% de rendimento. Este resultado está de acordo com a literatura, uma vez que a formação de produtos alquilados na posição *N*-1 são favorecidos por grupos doadores de elétrons no carbono tetrazólico, enquanto grupos retiradores favorecem a alquilação na posição *N*-2 (BRIGAS, 2004; KOLDOBSKII & OSTROVSKII, 1994). A irradiação por micro-ondas forneceu os isômeros 1,5 (6%) e 2,5-dissubstituídos (27%) com menores rendimentos, quando comparados com o método convencional.

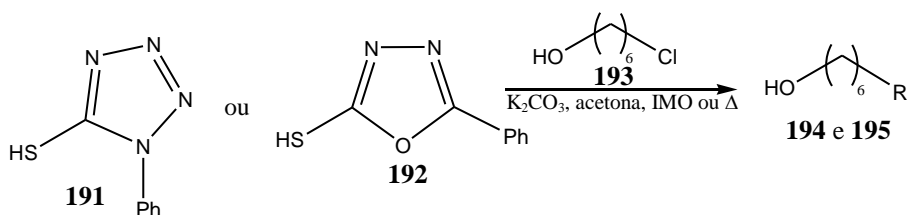
Na reação de alquilação do 1*H*-tetrazol (**190**), foram obtidos os regioisômeros inéditos **184d** e **184e** com 38% e 57% de rendimento, respectivamente. Neste caso os rendimentos dos produtos obtidos pelas duas formas de aquecimento (convencional e por micro-ondas) foram

similares, porém foi necessário um menor tempo de reação (diminuição de 97% no tempo de reação) pelo aquecimento por micro-ondas.

Obteve-se ainda, por meio de uma *S*-alquilação do 1-fenil-1*H*-5-tiotetrazol (**191**), o composto **184a** com 94% de rendimento, pelo método convencional de aquecimento, após 24h. O mesmo composto foi obtido com 99% de rendimento em apenas cinco minutos de reação pelo aquecimento por micro-ondas.

Realizou-se ainda a alquilação do 1-fenil-1*H*-5-tiotetrazol (**191**) e do 5-fenil-2-tio-oxadiazol (**192**) usando como agente alquilante o 6-cloro-hexan-1-ol comercial (**193**), seguindo-se os mesmos procedimentos descritos anteriormente. Os resultados são mostrados na **Tabela 15**.

Tabela 15: Obtenção dos azóis alquilados **194** e **195**



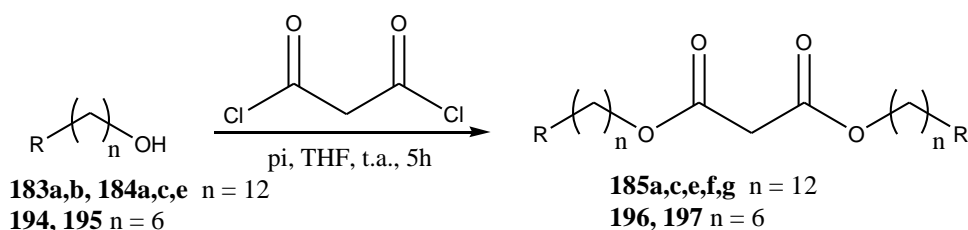
Reagente	Produtos	Aquecimento convencional		Irradiação por micro-ondas	
		Tempo (h)	Rdt %	Tempo (min.)	Rdt %
191	 194	48	90	20	77
192	 195	48	60	20	64

Pela análise dos resultados descritos anteriormente, pode-se concluir que a irradiação por micro-ondas mostrou-se vantajosa com relação ao tempo de reação, quando comparados com os resultados obtidos pelo aquecimento convencional.

Dando sequência a rota de síntese, a próxima etapa envolveu a obtenção dos malonatos, derivados dos tetrazóis e oxadiazol, por meio de reações de esterificação entre o dicloreto de malonila comercial e os respectivos alcoóis conforme apresentado no **Esquema 38**, p. 48.

A partir dos alcoóis **183a,b**, **184a,c,e**, **194** e **195** foram obtidos os respectivos malonatos seguindo a metodologia descrita por González e Martín (2003). Na **Tabela 16**, p. 55, estão apresentados os resultados da obtenção dos malonatos.

Tabela 16: Obtenção dos malonatos simétricos



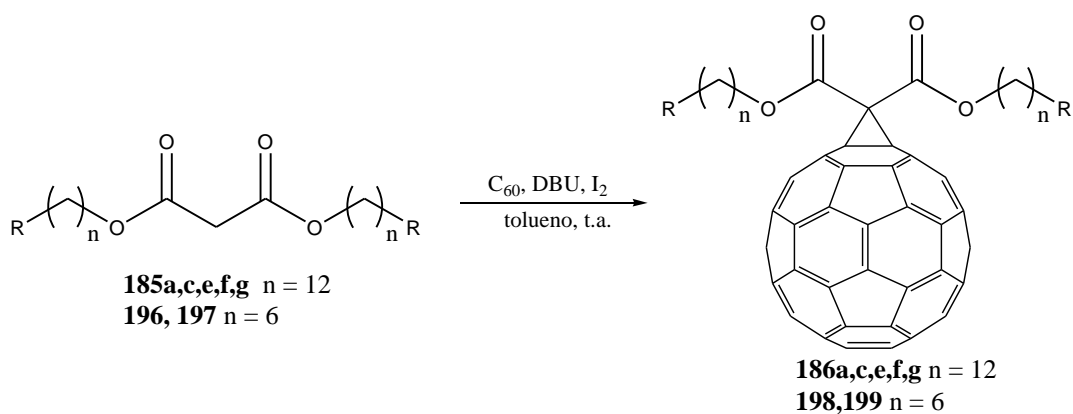
Reagentes	Produtos	Rdt %	Reagentes	Produtos	Rdt %
 184a	185a	70	 183b	185g	51
 184c	185c	55	 194	196	48
 184e	185e	35	 195	197	60
 183a	185f	50			

Optou-se por não realizar estas esterificações no forno de micro-ondas, uma vez que o dicloreto de malonila possui um ponto de ebulição relativamente baixo, o que acarretaria na evaporação deste material ou na sua decomposição.

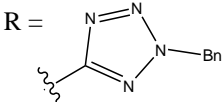
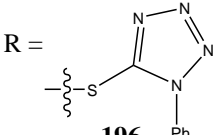
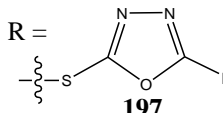
A próxima etapa de síntese consistiu na funcionalização do fulereno com os derivados de tetrazóis **185a,c,e,f,g**, **196** e com o oxadiazol **197** obtidos anteriormente, **Tabela 17**, p. 56.

Na síntese destes derivados seguiu-se o mesmo procedimento de ciclopropanação descrito por Nierengarten e colaboradores (1997), discutido anteriormente na obtenção dos fullerenos modificados com carboidratos **164** e **167**, **Esquemas 28** e **35**, p. 41 e 46, respectivamente. Utilizando-se DBU como base, iodo molecular e tolueno como solvente, foi possível obter os respectivos monoaddutos derivados de tetrazóis com rendimentos que variaram de 31 a 42%. Os resultados encontram-se descritos na **Tabela 17**, p. 56.

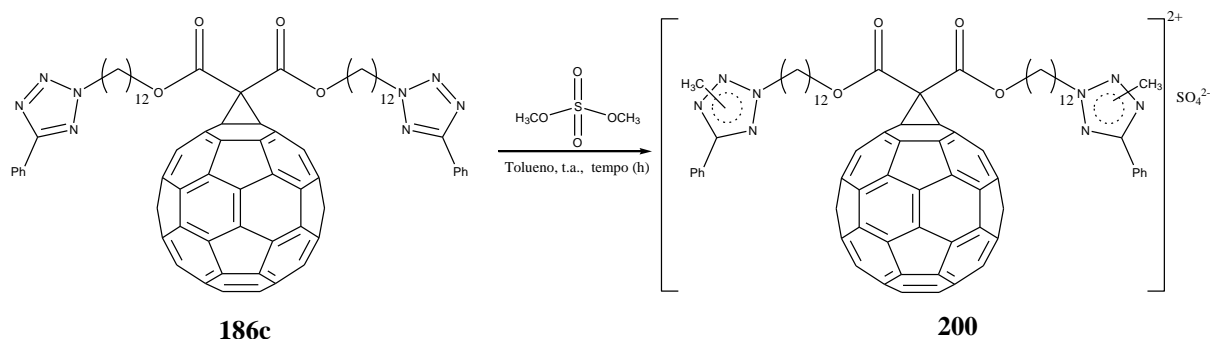
Tabela 17: Obtenção dos fullerenos funcionalizados



Reagentes	Produto	Tempo (h)	Rdt %	Rdt % considerando C ₆₀ recuperado
 185a	186a	8	38	55
 185c	186c	5	39	43
 185e	186e	5	38	50
 185f	186f	5	31	65

 185g	186g	5	40	70
 196	198	5	36	77
 197	199	5	42	52

De acordo com a rota de síntese proposta, **Esquema 38**, p. 48, a etapa seguinte consistiria na alquilação dos azóis para a obtenção de seus respectivos sais. Na primeira tentativa de obtenção dos sais azólicos partiu-se do derivado **186c** seguindo-se as condições descritas por Katritzky e colaboradores, **Esquema 46, Tabela 18**. Foi utilizado um pequeno excesso de sulfato de dimetila (2,2 equivalentes), tolueno como solvente e a mistura de reação permaneceu sob agitação magnética a t.a. por 24 h (KATRITZKY *et al.*, 2005). Durante este período não foi observado por CCD (eluente 10% MeOH em CH₂Cl₂) evolução da reação e sendo assim, optou-se por interromper a mesma e recuperar todo o material de partida **186c**.



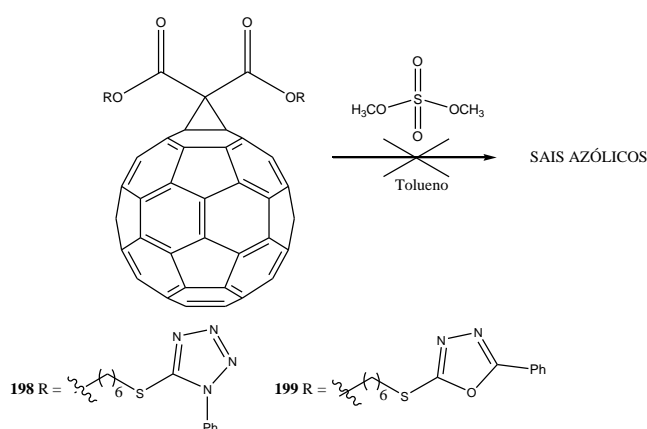
Esquema 46: Primeira tentativa de obtenção do sal de tetrazol **200**.

A modificação de alguns parâmetros de reação tais como quantidade de sulfato de dimetila, tempo de reação e temperatura (reações de 1 a 5, **Tabela 18**), foi possível observar por CCD a formação de um produto mais polar que o material de partida na quinta tentativa, **Tabela 18**. Com isso, a reação foi elaborada e obtido um sólido vermelho escuro com 69 % de rendimento. Este sólido não foi solúvel em água, conforme o esperado, sendo parcialmente solúvel em dimetilssulfóxido.

Tabela 18: Condições de reação usadas para a obtenção de **200**

Reação	Sulfato de dimetila (equiv.)	Temperatura (° C)	Tempo (h)	Conclusão
1	2,2	t.a.	72	186c recuperado
2	2,2	80	72	186c recuperado
3	2,2	110	72	186c recuperado
4	4,4	110	72	CCD = mistura de produtos
5	4,4	110	96	200

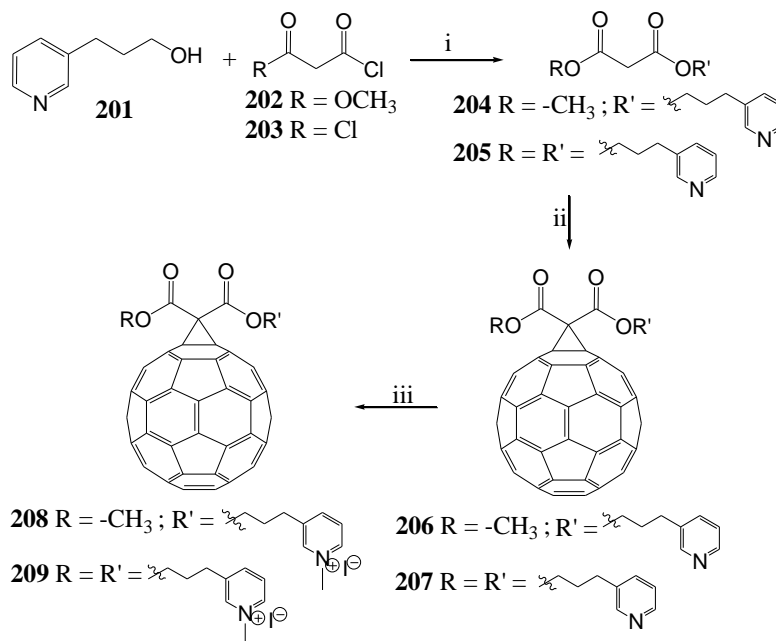
A partir dos derivados **198** e **199** tentaram-se obter seus respectivos sais, **Esquema 47**, p. 58, seguindo a mesma condição descrita na reação cinco da **Tabela 18**, p. 57, porém os produtos desejados não foram detectados por RMN de ^1H e espectrometria de massas.



Esquema 47: Tentativa de obtenção dos sais azólicos a partir de **198** e **199**.

Considerando que não foram obtidos derivados hidrossolúveis do fulereno, seja pela modificação com carboidratos ou com tetrazóis, e que um dos objetivos do trabalho é realizar testes biológicos com os derivados fullerênicos, foi proposta uma nova rota de síntese para a obtenção de sais de piridínio derivados do C_{60} . A motivação para a obtenção destes compostos foi pela diversidade de aplicações biológicas relacionadas para diversos sais derivados do C_{60}

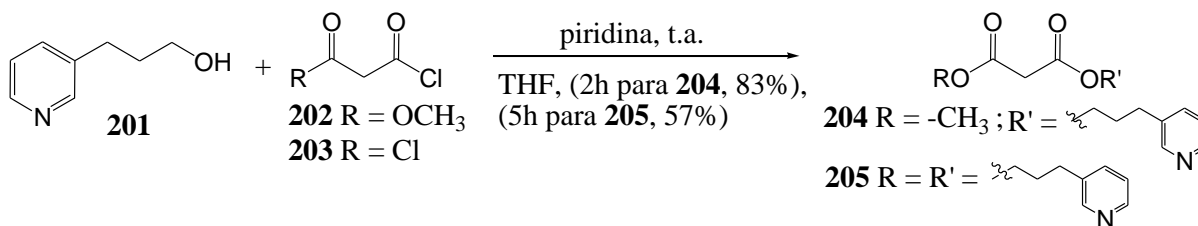
(DILLARD *et al.*, 1996; BOSI *et al.*, 2000; TEGOS *et al.*, 2005). Nesta nova rota de síntese seriam obtidos, em apenas três etapas, os sais de piridínio inéditos **208** e **209** a partir do 3-piridinopropanol comercial **201**, **Esquema 48**.



Condições: i) piridina, THF, t.a.; ii) C₆₀, I₂, DBU, tolueno, t.a.; iii) MeI, tolueno, Δ

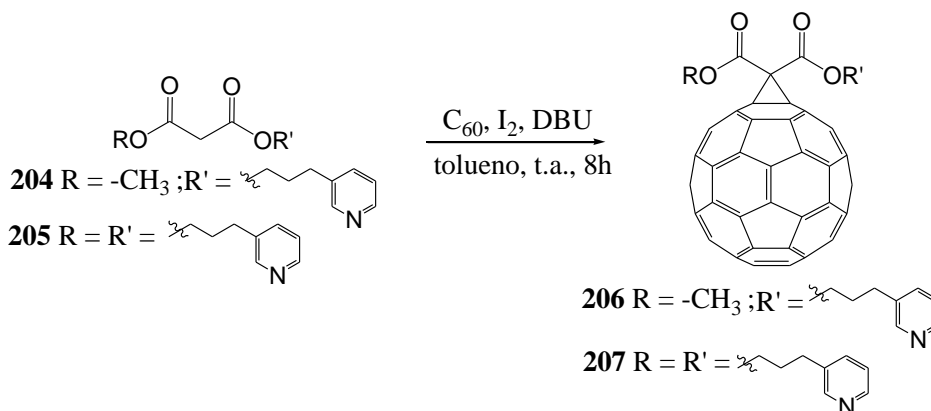
Esquema 48: Rota de síntese para a obtenção dos sais de piridínio **208** e **209**.

Na primeira etapa, seguindo a metodologia descrita por González e Martín (2003), foram obtidos os compostos **204** ou **205** a partir da esterificação do 3-piridinopropanol **201** com os cloretos de ácido **202** ou com o **203**, **Esquema 49**.



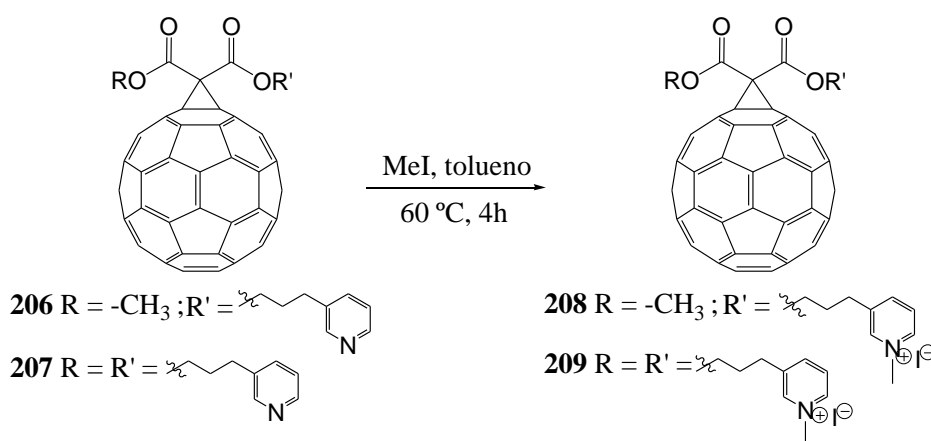
Esquema 49: Obtenção dos compostos **204** e **205**.

Após a obtenção dos derivados **204** e **205** foram realizadas as reações de ciclopropanações com o C_{60} seguindo o método descrito por Nierengarten e colaboradores (1997), discutido anteriormente na obtenção dos fulerenos modificados com carboidratos e tetrazóis. Os monoaddutos **206** e **207** foram obtidos, após purificação, com 52% e 40% de rendimentos, respectivamente, **Esquema 50**.



Esquema 50: Obtenção dos derivados fullerênicos **206** e **207**.

Os sais de piridínio **208** e **209** derivados do C_{60} , foram sintetizados seguindo-se o procedimento descrito por Tat e colaboradores (2004), **Esquema 51**, p. 60. Esse procedimento consistiu no aquecimento a 60 °C dos compostos **206** ou **207** com iodeto de metila em tolueno durante quatro horas. Ao término da reação o tolueno foi destilado sob pressão reduzida fornecendo um sólido marrom que foi lavado com tolueno e acetona. Os compostos **208** e **209** foram obtidos, após secá-los sob pressão reduzida, com 60% e 65% de rendimentos, respectivamente.



Esquema 51: Obtenção dos sais de piridínio derivados do C_{60} **208** e **209**.

A **Tabela 19** apresenta a solubilidade relativa destes sais de piridínio em solventes polares.

Tabela 19: Comparação das solubilidades de **208** e **209** com o C₆₀ em solventes polares (medida a t.a.)

Composto	H ₂ O	DMSO	DMF
C ₆₀	(-)	(-)	(-)
208	(-)	(+)	parcial
209	~ 0,5 mg/mL	(+)	(+)

(+) = solúvel; (-) = insolúvel

Considerando a solubilidade destes sais de piridínio em solventes polares e que são relatados alguns análogos com atividades biológicas, serão realizados, posteriormente, testes de atividade antibacteriana e antifúngica destes compostos, dentre outras.

Os compostos **206** e **207** além de serem os precursores para a obtenção dos sais de piridínio **208** e **209**, foram utilizados também como ligantes na construção de dois novos sistemas supramoleculares **210** e **211** contendo a 5,10,15,20-tetrafenilporfirina de zinco(II), **Figura 20**, p. 61. Conforme apresentado na introdução no **item 1.5**, p. 28, a complexação de derivados do C₆₀ com metaloporfirinas, destaca-se por ser uma estratégia muito adotada principalmente para a obtenção de sistemas supramoleculares que são fundamentais na construção de fotocélulas. Com isso, visando construir novos sistemas supramoleculares, paralelamente à obtenção dos sais de piridínio **208** e **209**, foi realizado um estudo de complexação espectrofotométrica entre os compostos **206** ou **207** com a zincoporfirina. Este trabalho foi realizado em conjunto com a doutoranda Dayse C. da Silva sob supervisão da Prof. Ynara M. Idemori do Departamento de Química/UFMG. As análises dos resultados obtidos neste trabalho foram realizadas pela doutoranda Dayse C. da Silva e serão apresentadas em sua tese.

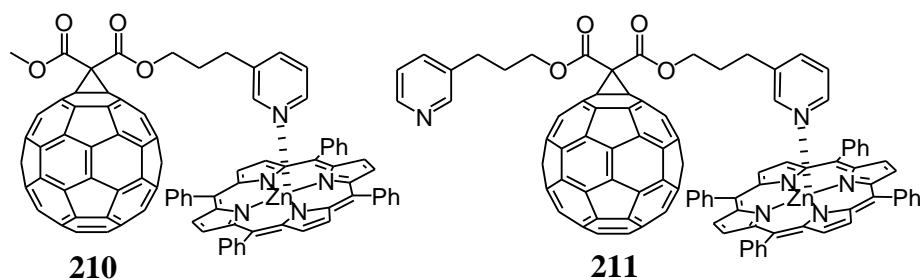


Figura 20: Estruturas dos sistemas supramoleculares **210** e **211** obtidos pela complexação entre zincoporfirina e os ligantes piridínicos **206** e **207**.

Todos os compostos aqui apresentados foram identificados por meio dos seus dados físico-químicos e espectros de RMN uni e bidimensionais, que se encontram relatados no **Capítulo 4**.

3.2 Estudos fotofísicos por ressonância paramagnética eletrônica dos fulerenos modificados com tetrazóis e oxadiazol

Considerando que são relatadas várias propriedades fotofísicas e fotoquímicas de fulerenos funcionalizados (ARBOGAST *et al.*, 1991; ZHANG *et al.*, 1996; VILENO *et al.*, 2004; PICKERING & WIESNER, 2005; TEGOS *et al.*, 2005; BJELAKOVIC *et al.*, 2007; BADIREDDY *et al.*, 2007), e que a avaliação destas propriedades é um dos objetivos deste trabalho, foi feito um estudo por ressonância paramagnética eletrônica (RPE) dos derivados do C₆₀ contendo tetrazóis **186a,c,e,f,g**, **198** e oxadiazol **199**, e os resultados são discutidos a seguir.

O estudo por RPE destes derivados do fulereno, foi realizado no laboratório de Ressonância Paramagnética Eletrônica do Departamento de Física/UFMG. O experimento de RPE, assim como a análise dos resultados obtidos, foram realizados com auxílio do aluno de iniciação científica Lucas Magalhães, pela mestrandia Ana S. P. Gonçalves e supervisionado pelos professores Maurício B. Pinheiro e Klaus Krambrock, do mesmo Departamento.

Como foi discutido anteriormente, fulerenos funcionalizados têm recebido considerável atenção devido às suas propriedades fotofísicas e fotoquímicas

(NIERENGARTEN, 2004a), sendo estas exploradas em diversas áreas (JENSEN *et al.*, 1996; SATOH & TAKAYANAGI *et al.*, 2006). Uma aplicação potencial dos fulerenos e seus derivados, conforme discutido no **item 1.2**, p. 3, da introdução deste trabalho, está relacionada à sua fácil fotoexcitação pela luz, gerando espécies reativas de oxigênio conhecidas por serem altamente citotóxicas (NAKANISHI *et al.*, 2002).

As EROs, geradas pela fotoexcitação, são espécies com um tempo de vida muito curto e geralmente não são detectadas de forma direta pelo espectrômetro de RPE. Dessa forma, estas espécies radiculares são detectadas indiretamente, pelos denominados *spin traps* (uma armadilha de spin) que são moléculas capazes de gerar nitróxidos estáveis (adutos formados na reação do radical com o *spin trap*). Estes adutos formados é que são realmente detectados pelo espectrômetro de RPE. Os *spin traps* são usados na detecção e identificação de espécies radiculares e dentre os mais utilizados estão o DMPO (5,5'-dimetil-pirrolina-N-óxido) (**212**), o TMP-OH (2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol) (**213**) e o PBN (α -fenil-*N*-t-butilnitrona) (**214**), **Figura 21** (KAROUI & TORDO, 2004; VILENO *et al.*, 2004; ZHANG *et al.*, 1996).

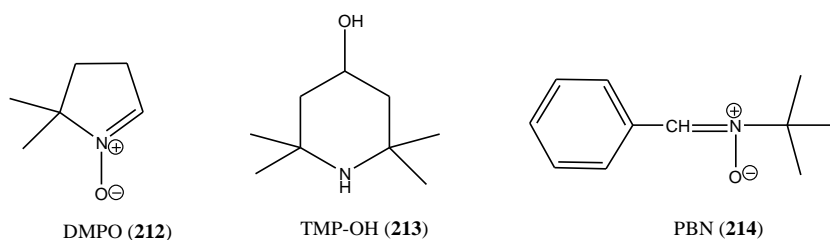


Figura 21 – Estruturas dos *spin traps*.

3.2.1 Estudos fotofísicos por RPE do composto 186a

Com o objetivo de se estudar as propriedades fotofísicas dos fulerenos funcionalizados com os heterociclos, iniciamos estes estudos com o tiotetrazol **186a**, sintetizado anteriormente, **Figura 22**. Para isso utilizou-se a técnica de *spin-trapping* por RPE, usando irradiação com laser de comprimento de onda de 375 nm e como *spin trap* o PBN (*spin trap* sensível para radicais superóxido).

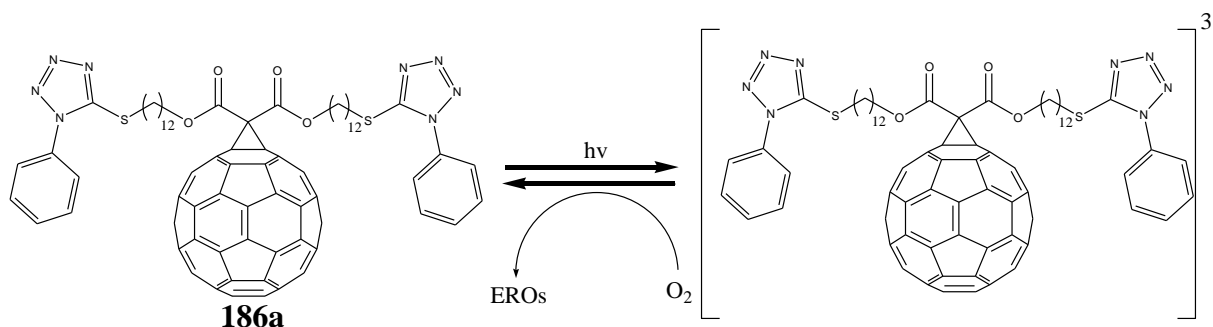


Figura 22: Estudo das propriedades fotofísicas de **186a** por RPE.

Um dos principais fatores a ser considerado, quando é realizado o estudo das propriedades fotofísicas ou fotoquímicas de um novo fotossensibilizador, é o tipo de mecanismo envolvido na produção das espécies reativas de oxigênio, se do tipo I (produção de $O_2^{\bullet-}$ ou $\bullet OH$) ou do tipo II (produção de 1O_2), conforme descrito anteriormente no **item 1.2**, p. 3.

O que tem sido feito para elucidar esta questão é a utilização de compostos que consomem ou inibem as diferentes espécies reativas de oxigênio, como por exemplo: superóxido dismutase (SOD) (consome $O_2^{\bullet-}$ gerado); catalase (inibidor de H_2O_2); β -caroteno (inibidor de 1O_2); manitol (consome $\bullet OH$ gerado); azida de sódio (inibidor de 1O_2) (KONOVALOVA *et al.*, 2004; HAMANO *et al.*, 1997; ALI *et al.*, 2004; KAMAT *et al.*, 2000).

Neste trabalho a solução do fulereno funcionalizado **186a**/PBN foi irradiada em presença de SOD (inibidor de radicais superóxido) e também na presença de β -caroteno (inibidor de 1O_2) para que um mecanismo de geração de EROs pudesse ser proposto.

Quando a solução de PBN/composto **186a** (o preparo da solução encontra-se descrito no **Capítulo 5**) foi irradiada com laser (16 mW) foi observado um espectro de RPE composto de um tripleto hiperfino característico de ^{14}N , devido ao grupo nitrona do spin-aduto de PBN gerado, **Figura 23**.

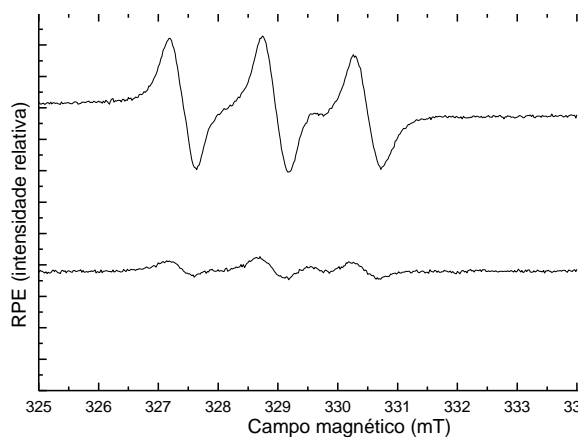


Figura 23: Espectro de RPE da solução PBN/composto **186a**: a) 150 s de iluminação; b) 2 h e 36 min. de iluminação. Os parâmetros de RPE foram: 9,38 GHz, potência das micro-ondas de 2 mW e temperatura ambiente.

Antes de se iniciar a iluminação com laser foi observado um sinal muito fraco, provavelmente devido ao preparo da solução sob luz do laboratório. Desta forma, este sinal

não foi levado em conta, sendo subtraído do espectro de RPE gerado pela iluminação com laser. Foram subtraídos também do espectro do PBN/composto **186a** os sinais de RPE induzidos por laser da solução controle de PBN, uma vez que pode ocorrer uma lenta degradação deste *spin trap* sob luz UVA. Observou-se, a partir do espectro de RPE, que a intensidade dos sinais dos spin-adutos de PBN aumentaram consideravelmente com a iluminação, ocorrendo saturação após 2 h e 36 min. Esta saturação, deve-se provavelmente, ao fato da concentração de oxigênio disponível na solução ter sido o primeiro fator limitante no processo de geração das espécies reativas de oxigênio.

Os resultados apresentados na **Figura 23**, p. 63, sugerem que espécies reativas de oxigênio estão sendo produzidas na solução, sob iluminação com laser. Este fato pode ser evidenciado pelo aumento da intensidade dos sinais dos spin-adutos de PBN com o aumento do tempo de iluminação.

A evolução da concentração absoluta dos spin-adutos de PBN gerados com o tempo foi calculada após calibração da intensidade dos sinais de RPE do PBN/composto **186a** com 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxila (TEMPOL), **Figura 24**. As barras de erros representam erros comuns na estimativa da intensidade. A concentração dos spin-adutos de PBN aumenta exponencialmente e satura após 2 h de iluminação. Os dados foram ajustados em uma curva exponencial de equação $N = N_s [1 - \exp(-\alpha t)]$. A concentração de saturação foi de $N_s = (3,6 \pm 0,5) \times 10^{15}$ spins/mL, com uma constante de taxa de $\alpha = (4,9 \pm 0,5) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

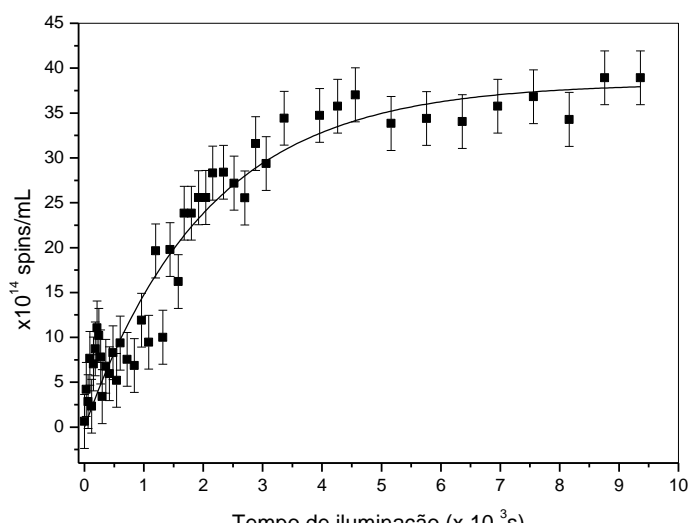


Figura 24: Evolução da concentração dos spin-adutos de PBN, formados pelo composto **186a**, com o tempo. A concentração absoluta de spin foi calculada por meio da intensidade do tripleto gerado no RPE e comparada com a curva de calibração feita com TEMPOL nas

mesmas condições experimentais (a calibração foi feita de acordo com técnica descrita por Barr e colaboradores).

Quando a solução de PBN/composto **186a** foi irradiada com laser (16 mW) na presença de SOD observou-se uma diminuição da intensidade dos sinais para curtos e longos tempos de irradiação, **Figura 25**.

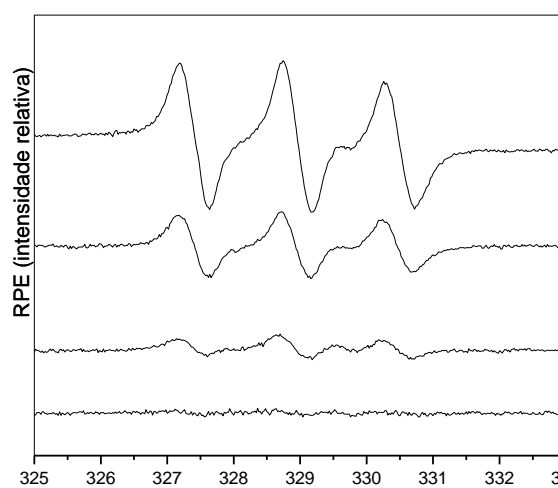


Figura 25: Espectro de RPE da solução PBN/composto **186a**: a) 150 s de iluminação em presença de SOD; b) mesmo tempo que a) mas sem SOD; c) 2 h e 36 min. de iluminação com SOD; d) mesmo tempo que c) mas sem SOD. Os parâmetros de RPE foram: 9,38 GHz, potência das micro-ondas de 2 mW e temperatura ambiente.

Para um tempo de iluminação de 150 s, a supressão foi praticamente completa dos sinais, devido à presença de SOD. Esta supressão foi de aproximadamente 60% para um maior tempo de iluminação (2 h e 36 min.).

Por meio dos resultados experimentais apresentados anteriormente foi observado que o fulereno funcionalizado com tiotetrazol **186a**, sob iluminação UVA, está catalisando a produção de EROs. O aparecimento do tripleto hiperfino característico é uma evidência que as EROs produzidas estão sendo “capturadas” pela molécula de PBN, formando seus respectivos spin-adutos. A evolução do espectro de RPE sob iluminação, mostra que este processo é relativamente lento, com constante de taxa de $\alpha = (4,9 \pm 0,5) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

Desta forma, pode-se sugerir que não há outro registro transitório na escala de tempo do experimento e que a “captura” das EROs pelo PBN é a principal reação fotoquímica que está ocorrendo na solução do composto **186a**. A concentração de saturação de spin-adutos de PBN, calculado após ajuste da evolução do espectro de RPE com o tempo, é cerca de $(3,6 \pm$

$0,5) \times 10^{15}$ spins/mL para 100 μL da solução do composto **186a**, com concentração de 1 mmol.L^{-1} . Comparativamente, o número de spin-adutos de PBN produzidos em uma solução de C_{60} a 2 h e 36 min. de iluminação, nas mesmas condições experimentais, foi cerca de $(2,7 \pm 0,5) \times 10^{15}$ spins/mL para 100 μL da solução, **Figura 26**. A constante de taxa para formação dos spin-adutos de PBN na presença de C_{60} foi de $\alpha = (5,4 \pm 0,4) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

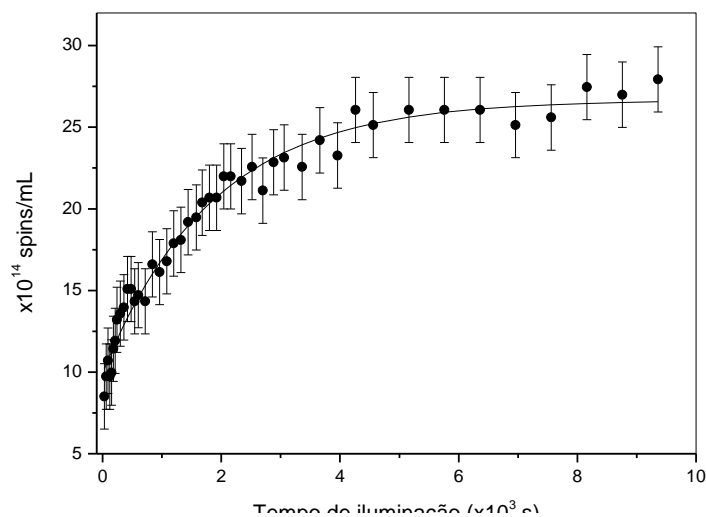


Figura 26: Evolução da concentração dos spin-adutos de PBN, formados pelo C_{60} , sob iluminação com laser (16 mW e 375 nm). As condições experimentais para estas medidas foram as mesmas utilizadas nas medidas da solução de PBN/composto **186a** (9,38 GHz, 2 mW potência das micro-ondas e temperatura ambiente). A concentração absoluta de spins também foi calculada por meio da calibração do espectrômetro de RPE com TEMPOL. O tripleto hiperfino do spin-aduto produzido no RPE pelo C_{60} é o mesmo observado para o composto **186a**, ver **Tabela 20**.

Tabela 20. Comparação dos dados experimentais do C_{60} e composto **186a**

Composto	Spins produzidos na saturação/mL	Constante de taxa α in s^{-1}	EROs
186a	$(3,6 \pm 0,5) \times 10^{15}$	$(4,9 \pm 0,5) \times 10^{-4}$	$\text{O}_2^{\bullet-}$
C_{60}	$(2,7 \pm 0,5) \times 10^{15}$	$(5,4 \pm 0,4) \times 10^{-4}$	$^1\text{O}_2$

A **Tabela 20** mostra os principais resultados obtidos do experimento em RPE do composto **186a** e do C_{60} com PBN em tolueno. Quando comparados os tempos de evolução nas curvas do composto **186a** e C_{60} (**Figura 24**, p. 64 e **Figura 26**, p. 66) pode-se observar que ambos

tiveram uma saturação em longos tempos de irradiação, sendo mais rápido para o C₆₀. As concentrações dos spin-adutos produzidos foram similares, sendo que o fulereno inédito funcionalizado com tiotetrazol **186a** produziu 25% mais spin-adutos do que o C₆₀ puro. Enquanto no composto **186a**, os experimentos com SOD demonstraram uma supressão na formação dos adutos de PBN, indicando que radicais superóxidos estavam sendo formados pela fotoexcitação. Neste caso a produção de O₂^{•-} pode estar ocorrendo por duas formas: a) diretamente pelo mecanismo tipo I ou b) por um processo de conversão de ¹O₂, gerado na solução, em O₂^{•-} pela captura de um elétron, conforme descrito na literatura quando se trata do C₆₀ funcionalizado com grupos capazes de doar elétrons (PETERS & RODGERS, 1980), **Figura 27**.

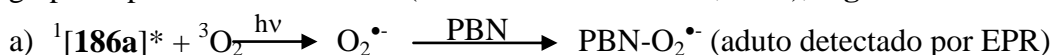


Figura 27: Processos que podem estar envolvidos na formação dos radicais superóxidos.

Para que pudesse ser confirmada a formação de oxigênio singlete (**Figura 27** processo b) e considerando que para o C₆₀ não funcionalizado já é bem relatado que esta é a espécie reativa de oxigênio formada em maior proporção (HAMANO *et al.*, 1997; ARBOGAST *et al.*, 1991), foi realizada a irradiação da solução do fulereno funcionalizado **186a**/PBN em presença de β-caroteno (inibidor de ¹O₂), nas mesmas condições descritas anteriormente para os experimentos com SOD.

A **Figura 28** representa o espectro dos spin-adutos de PBN gerados na solução de PBN/composto **186a**, na presença e ausência de β-caroteno, para dois diferentes tempos de iluminação.

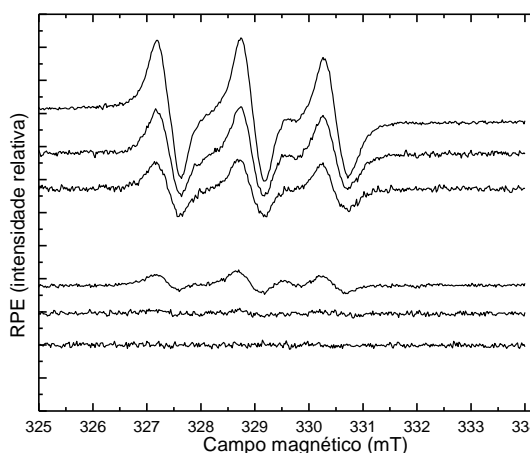


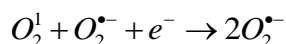
Figura 28: Espectro de RPE da solução PBN/composto **186a**: (a)-(c) após 2 h e 36 min. de iluminação; (d)-(f) após 150 s de iluminação; (b) e (e) na presença de β-caroteno 0,1x10⁻⁴

$^3\text{mol.L}^{-1}$; (c) e (f) na presença de β -caroteno $0,2 \times 10^{-3} \text{mol.L}^{-1}$; (a) e (d) sem β -caroteno. Os parâmetros de RPE foram: 9,38 GHz, potência das micro-ondas de 2 mW e temperatura ambiente.

Da mesma forma que ocorreu no experimento realizado com SOD, observa-se para um tempo de iluminação de 150 s, uma supressão praticamente completa dos sinais, devido a presença de β -caroteno, **Figura 28**, p. 67, espectros (e) e (f). Após 2 h e 36 minutos de irradiação a supressão foi de 40% e 60% nas soluções com β -caroteno $0,1 \times 10^{-3} \text{mol.L}^{-1}$, espectro (b) **Figura 28**, p. 67, e $0,2 \times 10^{-3} \text{mol.L}^{-1}$, espectro (c) **Figura 28**, p. 67, respectivamente. Pela supressão de $^1\text{O}_2$ pelo β -caroteno, pode-se concluir que o composto **186a** também produz $^1\text{O}_2$ após irradiação, e que o mesmo é reduzido em solução, **Figura 27b**, p. 67.

Os estudos da geração de EROs dos derivados do C_{60} **186c,e,f,g, 198 e 199** foram realizados de forma análoga ao descrito anteriormente para o derivado **186a** com os mesmos parâmetros de RPE. Nestes experimentos os dados foram ajustados em curvas sigmoidais (ARSLAN & LAURENZI, 2008) e apresentaram melhores ajustes quando comparados com os da curva exponencial simples do derivado **186a**. Estas curvas sigmoidais são características de reações autocatalíticas irreversíveis (ARSLAN & LAURENZI, 2008). Sendo assim, considerou-se nestes estudos que a reação autocatalítica estaria ocorrendo no processo (b) da **Figura 27**, p. 67.

Para este modelo assumimos que: i) o mecanismo tipo II é o principal no início da irradiação, produzindo maior quantidade de oxigênio singleto do que radicais superóxido; ii) a pequena quantidade de radicais superóxido produzida ao mesmo tempo, mas em menor quantidade pelo mecanismo tipo I, catalisa a redução do oxigênio singleto em radicais superóxido e conseqüentemente aumenta a concentração dos spin-adutos ($\text{PBN-O}_2^{\bullet-}$) na solução; iii) quanto maior a concentração de radicais superóxido, mais rápida a redução do oxigênio singleto; iv) no final todo oxigênio singleto é convertido em radicais superóxido gerando o máximo dos spin-adutos ($\text{PBN-O}_2^{\bullet-}$). A reação é dado por:



A equação da velocidade (assumindo que o mecanismo tipo II é o principal no início da irradiação):

$$\frac{\partial[\text{O}_2^{\bullet-}]}{\partial t} = K[\text{O}_2^1][\text{O}_2^{\bullet-}] = K[\text{O}_2^{\bullet-}](N - [\text{O}_2^{\bullet-}])$$

onde K é a constante de velocidade da reação e N é número total de EROs que são produzidas e conservadas em um sistema fechado:

$$N = [O_2^{\bullet-}] + [O_2^{\bullet-}] = [O_2^{\bullet-}]_0 + [O_2^{\bullet-}]_0$$

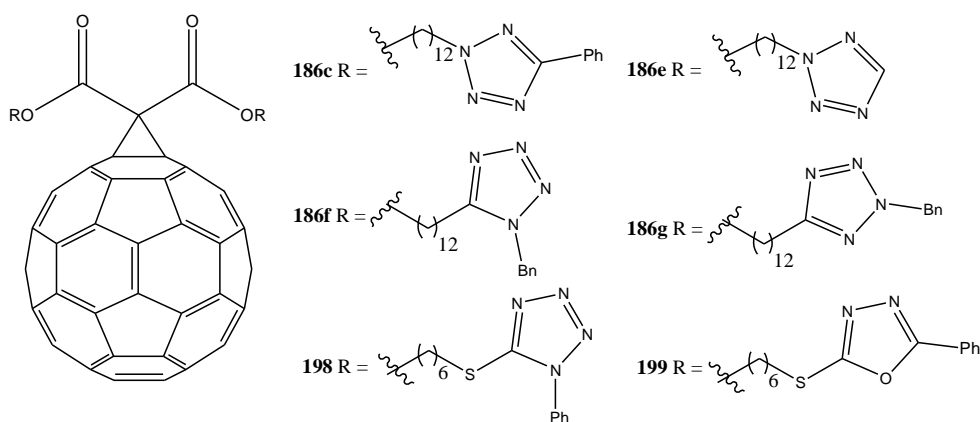
A evolução da concentração de radicais superóxidos com o tempo é dada pela solução da equação:

$$[O_2^{\bullet-}] = \frac{N}{1 + R_0 e^{-KNt}}$$

onde $R_0 = [^1O_2]_0 / [O_2^{\bullet-}]_0$ é a razão entre a quantidade de 1O_2 e $O_2^{\bullet-}$ produzidas no início da irradiação.

As concentrações dos spin-adutos de PBN gerados nas soluções dos derivados **186c,e,f,g**, **198** e **199** estão descritas na **Tabela 21**.

Tabela 21: Comparação dos dados de produção de EROs pelo C_{60} e pelos compostos **186c,e,f,g**, **198** e **199**

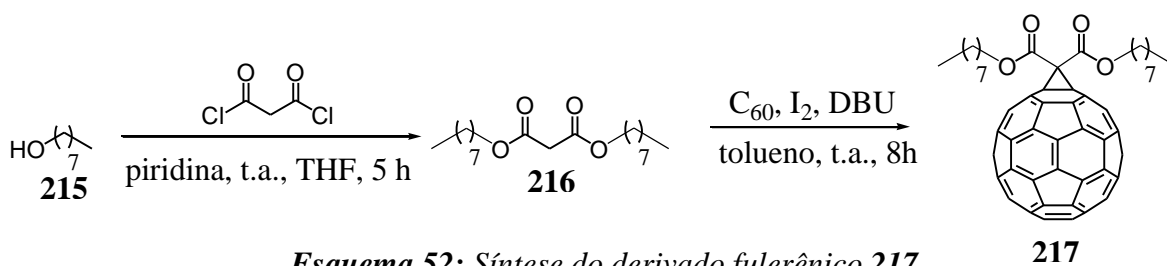


Composto	Total de EROs (N) (10^{16} spin adutos/mL)	Constante de velocidade (K) (10^2 mL/mol.s)	R_0
C_{60}	$1,747 \pm 0,035$	$6,14 \pm 1,45$	$14,33 \pm 0,97$
186c	$1,091 \pm 0,025$	$8,82 \pm 0,75$	$15,3 \pm 1,3$
186e	$3,146 \pm 0,024$	$3,59 \pm 2,38$	$15,23 \pm 0,59$
186f	$4,234 \pm 0,061$	$3,48 \pm 4,68$	$23,0 \pm 2,7$

186g	2,557±0,088	3,57±3,04	25,3±3,1
198	0,520±0,045	11,8±0,21	4,25±0,52
199	2,345±0,077	3,72±1,95	26,2±2,6

Pode ser observado pela **Tabela 21** que a quantidade total de EROs produzidas pela maioria dos derivados azólicos foram maiores em relação ao C₆₀ não funcionalizado. Apesar desta variação não ter sido tão significativa, ela está na mesma ordem de grandeza do C₆₀. Dentre estes derivados destacaram-se **186e** e **186f** pela maior produção dos spin-adutos e pelo menor tempo de saturação, quando comparados com o C₆₀.

Visando comparar os resultados e verificar o quanto a presença dos anéis azólicos nos derivados **186c,e,f,g**, **198** e **199** influenciam na geração das EROs, foi sintetizado o fulereno **217** (**Esquema 52**), que não contém os anéis azólicos em sua cadeia lateral e, em seguida, foi realizado o estudo de suas propriedades fotofísicas.



A partir do 1-octanol (**215**) foi obtido o malonato **216** seguindo a metodologia descrita por González e Martín (2003) e, em seguida, utilizou-se o mesmo procedimento de ciclopropanação descrito por Nierengarten e colaboradores (1997), para a obtenção do derivado fullerênico **217** com 50 % de rendimento, após purificação. A concentração dos spin-adutos de PBN gerados na solução do derivado **217** foi de $2,1 \times 10^{16}$ spin-adutos/mL, valor este muito próximo dos obtidos para os derivados azólicos, **Tabela 21**, p. 69. Este resultado indicou que os anéis azólicos presentes nas estruturas dos derivados **186c,e,f,g**, **198** e **199** influenciam pouco na geração das EROs.

Embora tenha sido comprovado por meio dos resultados apresentados anteriormente que os derivados azólicos, após fotoexcitação, produzem grandes quantidades de EROs, não foi possível confirmar o mecanismo principal de produção destas espécies (mecanismo tipo I ou II).

Os derivados azólicos hidrofóbicos obtidos neste trabalho, são potenciais fotossensibilizadores, podendo ser utilizados para uso tópico em TFD. Além disto derivados

anfílicos podem ser obtidos pela complexação com resíduos hidrofílicos como por exemplo, ciclodextrinas (NAKANISHI *et al.*, 2002), calixarenos (KUNSÁGI-MATÉ *et al.*, 2004), lipossomos (WENZHU *et al.*, 1994; IKEDA *et al.*, 2008), polímeros (NAKAJIMA *et al.*, 1994; LIU *et al.*, 2007) etc.

3.3 Estudos eletroquímicos dos fulerenos modificados com tetrazóis

Como já foi mencionado na introdução, uma das mais importantes características do C_{60} é sua habilidade em aceitar elétrons, o que faz dele um excelente candidato na fabricação de dispositivos fotovoltaicos. Entretanto, devido a sua baixa solubilidade em solventes usuais, a aplicação direta na construção de fotocélulas fica limitada uma vez que ocorrem aglomeração e cristalização do C_{60} na camada fotoativa, diminuindo assim a eficiência de conversão de energia (TROSHIN *et al.*, 2009).

A primeira utilização do C_{60} em células solares foi relatada em 1992 por Sariciftci e colaboradores. Esta célula foi constituída de um polímero conjugado e do C_{60} formando uma bicamada fotoativa. Sariciftci utilizou o polímero MEH-PPV poli[2-metoxi-5-(2'-etil-hexiloxi)-1,4-fenilenovinileno] **218**, **Figura 29**, como espécie doadora de elétrons e o C_{60} como espécie receptora. Esta célula solar mostrou uma baixa eficiência de conversão de potência de 0,04%. Considerando esta baixa eficiência e sabendo que a solubilidade do derivado fullerênico influencia diretamente na eficiência do dispositivo solar (TROSHIN *et al.*, 2009) uma das alternativas desenvolvidas nos últimos anos foi a síntese de derivados fullerênicos com boa solubilidade em solventes orgânicos, como o derivado fullerênico 1-(3-metoxicarbonil)propil-1-fenil-[6,6]metanofulereño ([60]PCBM) (**219**), **Figura 29**. A fotocélula construída com o polímero MEH-PPV **218** e com o [60]PCBM **219** exibiu uma eficiência de conversão de potência de 2,9% (BRABEC *et al.*, 2001). Recentemente diversos análogos do [60]PCBM foram sintetizados, dentre eles os compostos **220** e **221**, e também apresentaram boa solubilidade em solventes orgânicos, **Figura 29** (TROSHIN *et al.*, 2009).

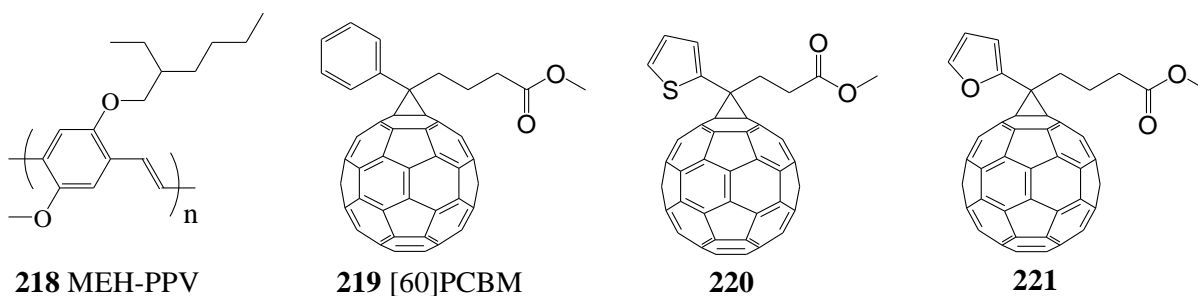


Figura 29: Derivados fullerênicos e polímero utilizados na construção de fotocélulas.

Considerando que os derivados azólicos **186c,e,f,g, 198 e 199**, obtidos neste trabalho, apresentaram boa solubilidade em solventes orgânicos e visando uma possível aplicação destes compostos na construção de fotocélulas, optamos por estudar suas propriedades eletroquímicas com auxílio da voltametria cíclica (VC). Uma das principais aplicações da VC é o estudo da transferência de elétrons entre o eletrodo de trabalho e uma espécie eletroativa de forma qualitativa (ALVES, 2009).

Os voltamogramas dos derivados azólicos, foram obtidos pelo doutorando Marcos Roberto de Abreu Alves do Departamento de Química/UFMG sob orientação do professor Túlio Matencio, do mesmo Departamento.

Iniciamos o estudo por VC com o composto **186e**. A **Figura 30** mostra o seu perfil eletroquímico e seus potenciais de redução (E_{pc}) e oxidação (E_{pa}) a uma velocidade de varredura de 50mVs^{-1} . Neste voltamograma podem ser observados três picos de redução (E_{pc1} , E_{pc2} e E_{pc3}) e três picos de oxidação (E_{pa1} , E_{pa2} e E_{pa3}) quase reversíveis. Um pico anódico irreversível (E_{pa4}) em $-0,20\text{ V}$ também foi observado, indicando uma instabilidade da espécie carregada com quatro elétrons, nas condições do experimento realizado (Da ROS *et al.*, 1998).

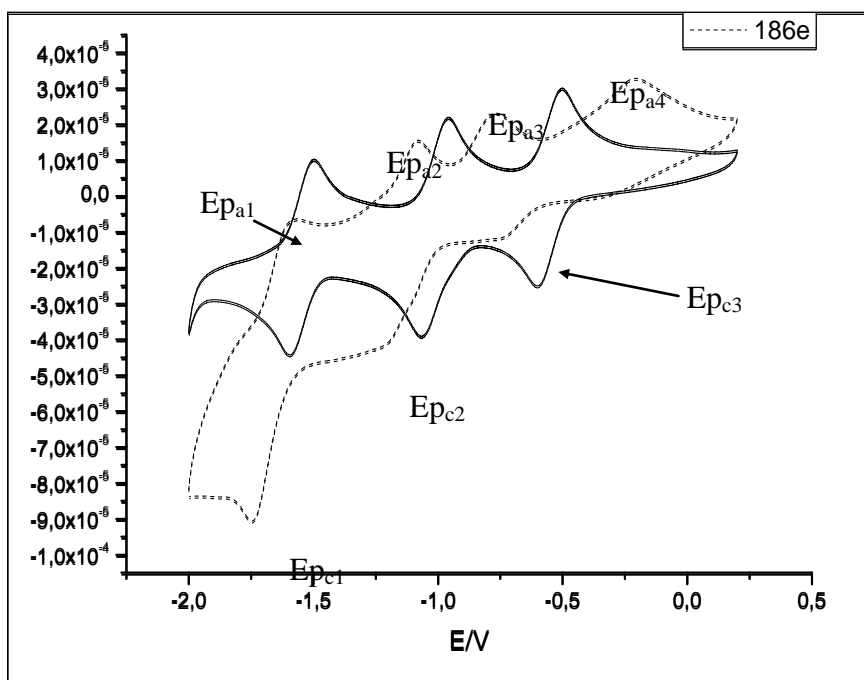


Figura 30: Voltamograma cíclico de **186e** obtido a $50\text{mV}\cdot\text{s}^{-1}$ usando Bu_4NBF_4 ($0,1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) como eletrólito e uma mistura de *o*-diclorobenzeno/DMF(1:1) como solvente.

Apesar do voltamograma de **186e** apresentar o mesmo padrão eletroquímico do C_{60} foi possível observar neste voltamograma um deslocamento catódico (deslocamento para valores

de potencial mais negativos). Este deslocamento é característico para a maioria dos derivados do C_{60} , incluindo os funcionalizados por meio de ciclopropanação, como consequência da perda parcial da “conjugação” na esfera do C_{60} (DE FREITAS *et al.*, 2008). A funcionalização do C_{60} com a cadeia lateral contendo os anéis azólicos, não resultou em modificações significativas nas propriedades eletroquímicas de **186e** quando comparadas com o C_{60} , como pode ser observado na **Tabela 22**, p. 73.

Tabela 22: Dados eletroquímicos dos três potenciais redox, obtidos a $50 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$, para o C_{60} e **186e**

Composto	$E_{p_{a1}}/\text{V}$	$E_{p_{a2}}/\text{V}$	$E_{p_{a3}}/\text{V}$	$E_{p_{c1}}/\text{V}$	$E_{p_{c2}}/\text{V}$	$E_{p_{c3}}/\text{V}$
C_{60}	-1,54	-1,00	-0,55	-1,59	-1,07	-0,60
186e	-1,60	-1,08	-0,77	-1,75	-1,22	-0,75

E_{p_a} – Potencial de pico anódico; E_{p_c} – Potencial de pico catódico.

Foram feitos também os voltamogramas dos derivados de fulerenos **186a,c,f,g, 198 e 199** os quais estão apresentados na **Figura 31**. Os valores dos potenciais redox destes derivados também se apresentaram muito próximos ao do C_{60} não funcionalizado. Os voltamogramas cíclicos dos derivados **186a,c,f,g, 198 e 199** foram similares ao do derivado **186e** (**Figura 30**, p. 72) e em todos foram observados os três picos anódicos e catódicos quase reversíveis e também o pico anódico irreversível em torno de $-0,20 \text{ V}$.

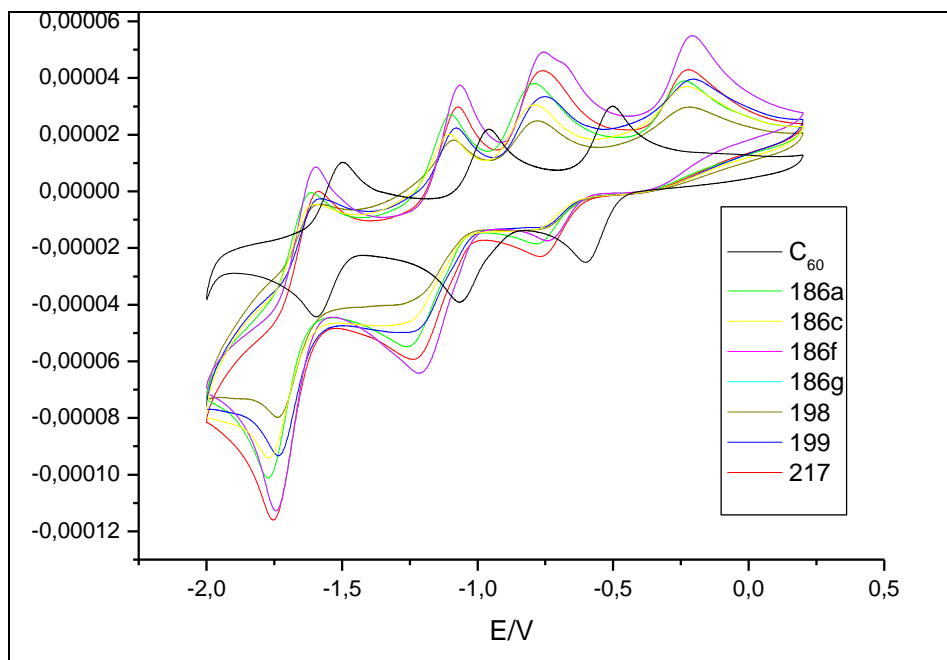
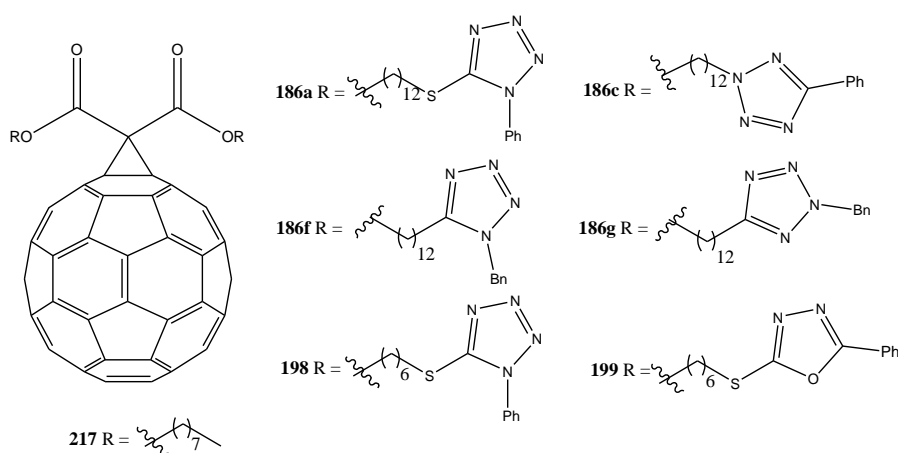


Figura 31: Voltamogramas cíclicos dos derivados **186a,c,f,g, 198 e 199** obtidos a $50 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ usando Bu_4NBF_4 ($0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) como eletrólito e uma mistura de *o*-diclorobenzeno/DMF(1:1) como solvente.

Com o objetivo de comparação, foi feito o voltamograma do derivado **217**, **Figura 31**, que não contém os anéis azólicos na cadeia lateral, e foi observado o mesmo padrão observado nos voltamogramas dos derivados fullerênicos contendo estes anéis heterocíclicos. Isto sugere que os anéis azólicos não estão alterando significativamente as propriedades eletroquímicas da esfera do C₆₀. Na **Tabela 23** estão listados os valores dos potenciais redox para o C₆₀ e os derivados **186a,c,f,g**, **198**, **199** e **217**.

Tabela 23: Dados eletroquímicos dos três potenciais redox, obtidos a 50 mV.s⁻¹, para o C₆₀ e os derivados **186a,c,f,g**, **198**, **199** e **217**



Composto	Ep _{a1} /V	Ep _{a2} /V	Ep _{a3} /V	Ep _{c1} /V	Ep _{c2} /V	Ep _{c3} /V
C ₆₀	-1,54	-1,00	-0,55	-1,59	-1,07	-0,60
186a	-1,61	-1,09	-0,79	-1,77	-1,26	-0,77
186c	-1,61	-1,10	-0,79	-1,77	-1,26	-0,78
186f	-1,59	-1,06	-0,76	-1,75	-1,21	-0,73
186g	-1,50	-0,99	-0,65	-1,67	-1,16	-0,68
198	-1,59	-1,09	-0,79	-1,73	-1,25	-0,75
199	-1,59	-1,07	-0,75	-1,72	-1,24	-0,77
217	-1,59	-1,07	-0,76	-1,75	-1,23	-0,76

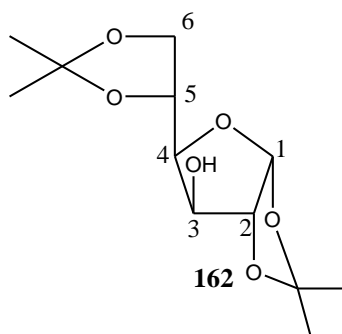
Ep_a – Potencial de pico anódico; Ep_c – Potencial de pico catódico.

Considerando a boa solubilidade destes derivados em clorobenzeno e o-diclorobenzeno, que são os solventes mais usados na construção de fotocélulas em escala de laboratório, e também que a propriedade aceptora de elétrons do núcleo de C₆₀ não foi afetada significativamente após funcionalização, podemos considerar que estes derivados são

promissores candidatos para atuar como a espécie aceptora de elétrons em uma heterojunção dispersa de uma célula fotovoltaica. A construção de células solares destes derivados encontra-se em estudo.

4 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

4.1 1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose (**162**)



O composto **162**, obtido pela proteção das hidroxilas 1, 2, 5 e 6, apresenta-se como um sólido branco com ponto de fusão entre 106,0-108,0 °C e na literatura encontrou-se descrito 108-109 °C (KISHORE *et al.*, 2005).

No espectro na região do infravermelho de **162** (**Figura 32**) observam-se bandas em 3425 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação O-H, e as bandas em 2984, 2051, 2535, 2903 e 2873 referentes ao estiramento da ligação C-H alifático, em 1373 referente a deformação da ligação C-H alifático, e em 1219, 1059, 1029, 1000 cm^{-1} referentes aos estiramentos da ligação C-O.

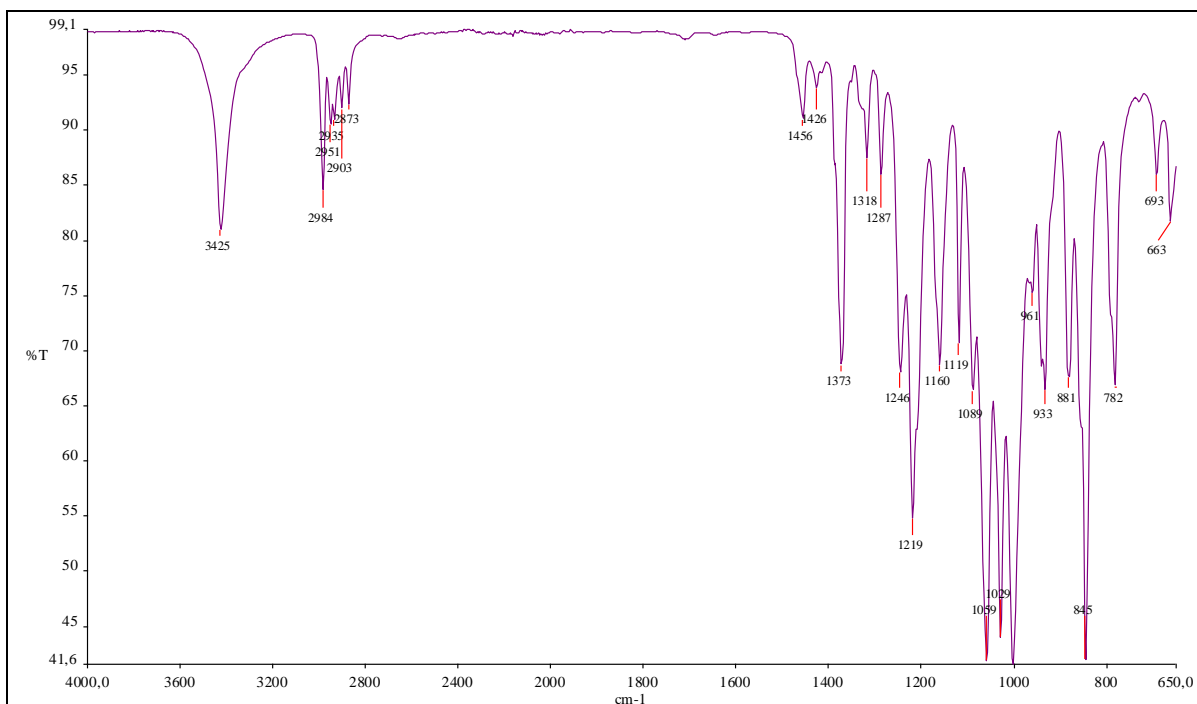


Figura 32: Espectro na região de IV de **162**.

A análise do espectro de RMN de ^1H , (**Figura 33**, p. 76), indicou a formação do acetal isopropilidênico pela presença de quatro simpletos na região entre δ 1,32 a 1,50, além de um sinal largo em δ 2,76 referente ao hidrogênio da hidroxila em C-3. O duplete em δ 5,94, com uma constante de acoplamento escalar de 3,6 Hz, característica de hidrogênio anomérico, foi atribuído ao H-1. Os demais sinais encontrados para **162** foram comparados com os dados descritos por Kishore e colaboradores (2005) e estão apresentados na **Tabela 24**.

Tabela 24: Comparação dos dados de RMN de ^1H de **162** com aqueles da literatura

Tipo de Hidrogênio	δ_{H} (ppm)	
	Kishore <i>et al.</i> (2005)*	Composto 162 *
H-1	5,94 (d)	5,94 (d)
OH	2,59 (sl)	2,76 (sl)
H_3C	1,38 (2s)	1,32 (s)
	1,42 (2s)	1,37 (s)
		1,45 (s)
		1,50 (s)

* solvente CDCl_3 (200 MHz).

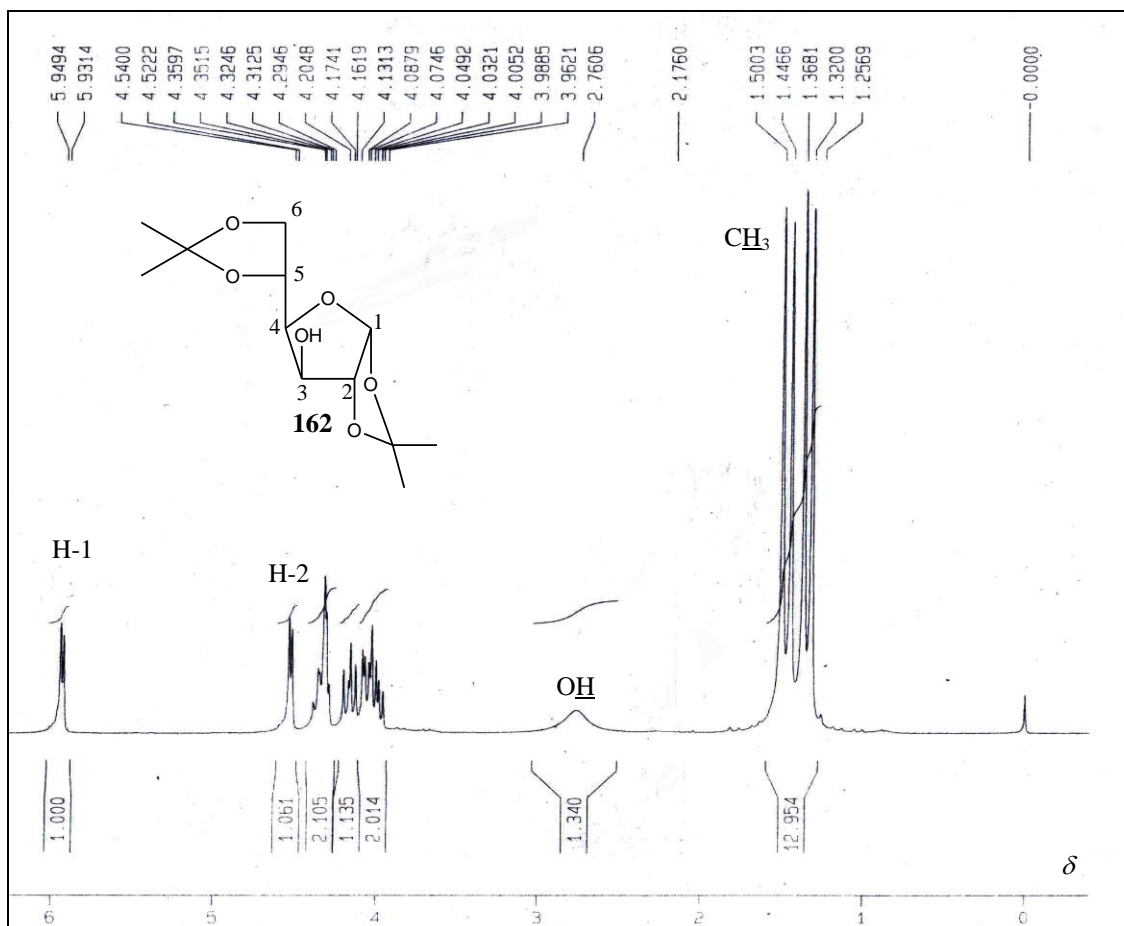


Figura 33: Espectro de RMN de ^1H de **162** (200 MHz, CDCl_3).

RMN do pelo subspectro DEPT 135 (**Figura 34**)
 obs₁ tais resultados dos carbonos isopropilidênicos em δ 25,34, 26,36, 26,95 e
 27,02, carbono anomérico (C-1) em δ 105,44, e C-6 em δ 67,82. Os demais sinais de
 carbonos foram atribuídos por comparação com os dados descritos por Lisboa (2006) e estão
 representados na **Tabela 25**.

Tabela 25: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C de **162** com aqueles da literatura

Tipo de Carbono	δ_{C} (ppm)	
	Lisboa (2006)*	Composto 162 *
C-1	105,5	105,44
C-2	85,3	85,29
C-3	75,2	75,24
C-4	81,4	81,35
C-5	73,6	73,51
C-6	67,8	67,82
$\underline{\text{C}}\text{CH}_3$	111,9, 109,8	112,01, 109,82

Figura x: Espectro de RMN de ^1H de **y** (200 MHz, DMSO).

<u>CH</u> ₃	25,3-27,0 (4C)	25,34, 26,36, 26,95, 27,02 (4C)
------------------------	----------------	------------------------------------

* solvente CDCl₃ (50 MHz).

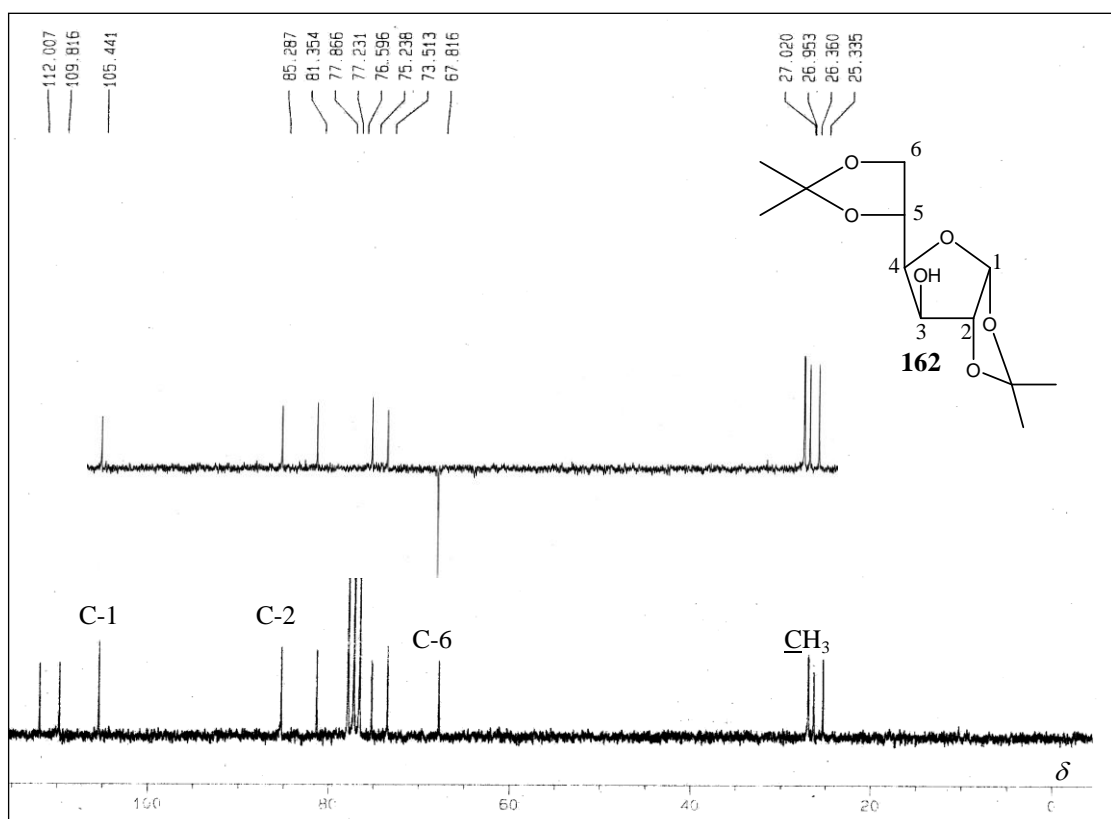
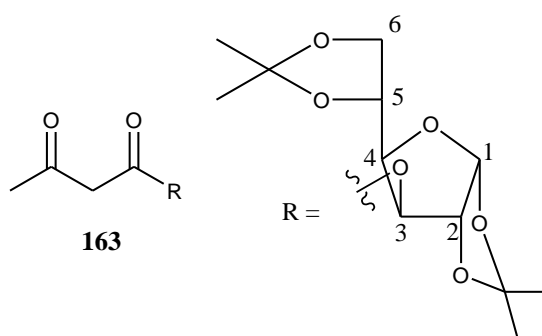


Figura 34: Espectro de RMN de ¹³C de **162** com seção expandida do subspectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl₃).



O composto **163**, obtido pela transesterificação do acetoacetato de etila com o derivado **162**, apresenta-se como um óleo transparente.

No espectro na região do infravermelho de **163** (Figura 35) não se observou a banda referente ao estiramento da ligação O-H em torno de 3425 cm⁻¹, presente no espectro de seu precursor **162**, o que sugere a ocorrência da transesterificação. Observa-se, entre outras bandas, a presença de duas bandas de estiramento de carbonilas, uma em 1751 cm⁻¹ (C=O

éster) e a outra em 1718 cm^{-1} (C=O cetona), estando de acordo com o descrito por Zehani e colaboradores (1988).

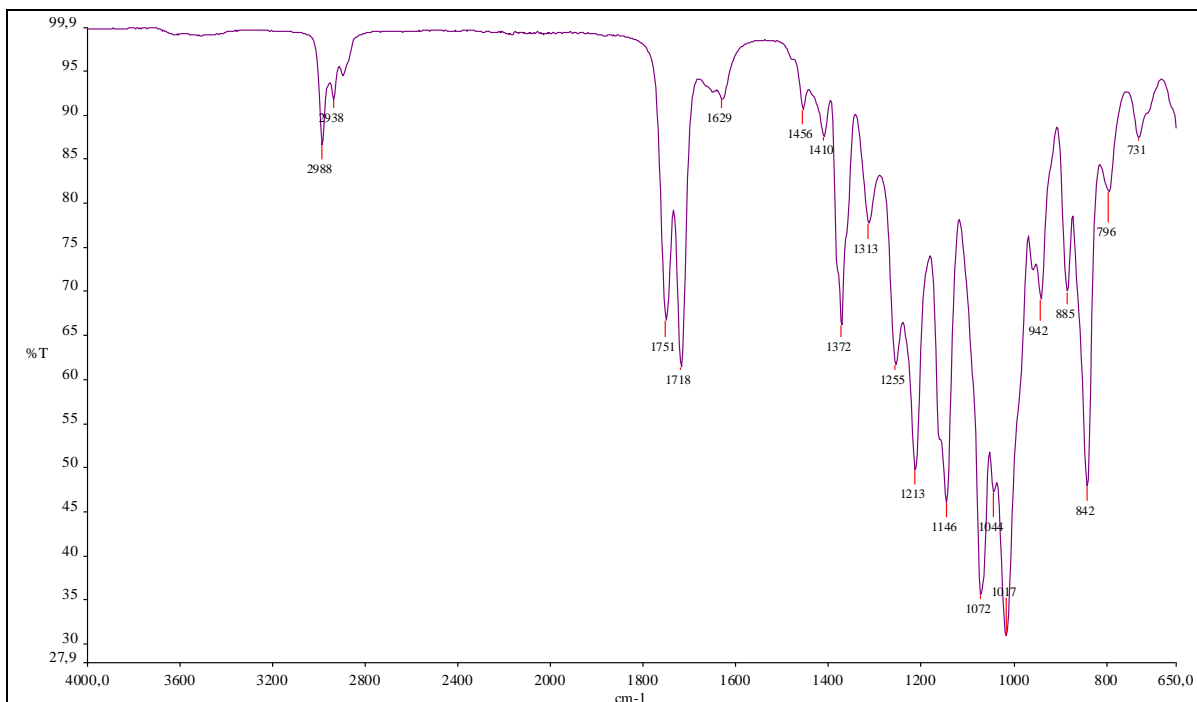


Figura 35: Espectro na região de IV de **163**.

No espectro de RMN de ^1H do intermediário **163** (**Figura 36**, p. 79) foram observados simplesos próximos ao sinal do TMS, referentes aos hidrogênios metílicos do acetal isopropilidênico na região entre δ 1,32 a 1,52, além do simpleso em δ 2,28 referente aos hidrogênios metílicos ligados a carbonila (CH_3CO). Foi observado também um simpleso em δ 3,51 referente aos hidrogênios alfa às carbonilas (COCH_2CO). Os demais sinais foram atribuídos de acordo com suas multiplicidades, constantes de acoplamento e comparação com os dados descritos por Zehani e colaboradores (1988) que estão apresentados na **Tabela 26**.

Tabela 26: Comparação dos dados de RMN de ^1H de **163** com aqueles da literatura

Tipo de Hidrogênio	δ_{H} (ppm)	
	Zehani <i>et al.</i> (1988)*	Composto 163 **
H-1	5,88 (d)	5,88 (d); $J_{1,2} = 3,6\text{ Hz}$
H-2	4,57 (d)	4,57 (d); $J_{2,1} = 3,6\text{ Hz}$
H-3	5,29 (m) ou 4,19 (m)	5,30 (sl)
H-4	5,29 (m) ou 4,19 (m)	4,02-4,19 (m)
H-5	4,19 (m)	4,02-4,19 (m)
H-6	4,05 (m)	4,02-4,19 (m)

COCH ₂ CO	3,53 (d)	3,51 (s)
COCH ₃	2,28 (s)	2,28 (s)
H ₃ C	1,31-1,51 (4s)	1,32, 1,41,1,52 (4s)

* CDCl₃ (350 MHz); ** CDCl₃ (200 MHz).

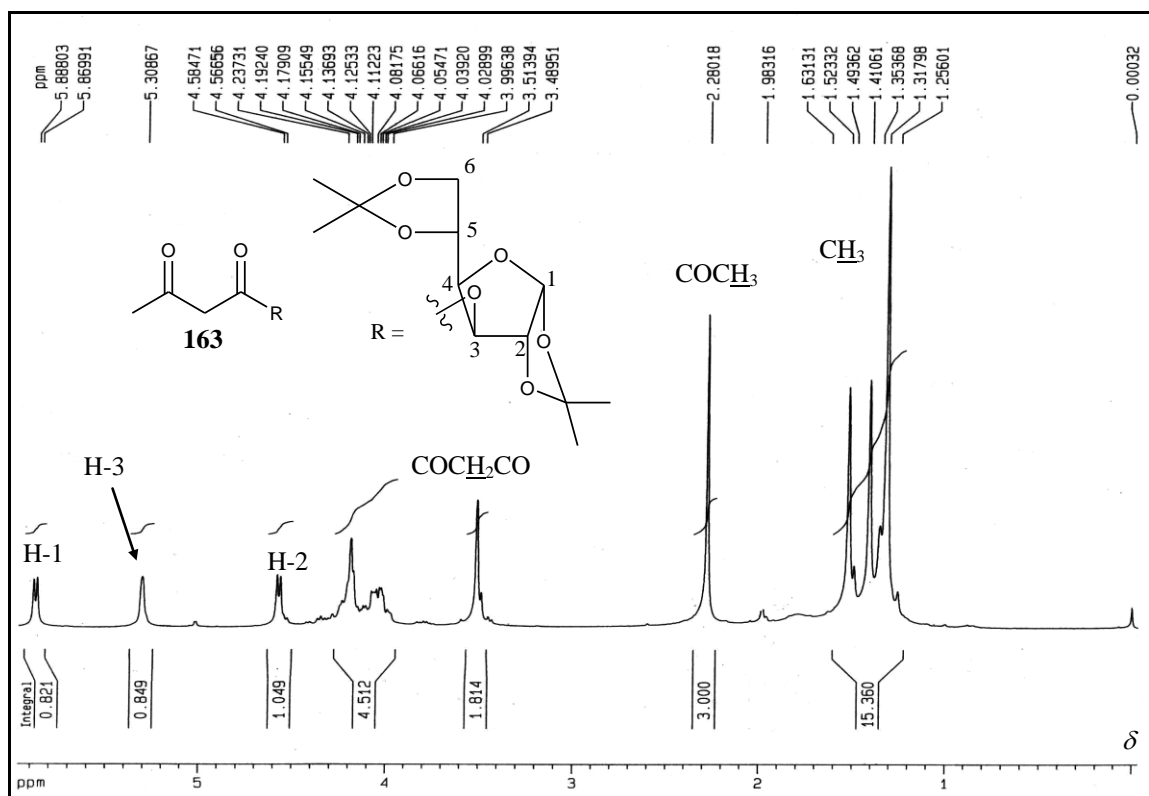


Figura 36: Espectro de RMN de ¹H de **163** (200 MHz, CDCl₃).

Por meio da análise do espectro de RMN de ¹³C (**Figura 37**, p. 81) auxiliado pelo subspectro DEPT 135 foram observados dois sinais em δ 200,13 e 165,99, referentes aos carbonos da carbonila de cetona (CH₃CO) e éster (COOR), respectivamente. Foi possível atribuir o sinal em δ 50,13 ao carbono alfa às carbonilas (COCH₂CO), e o sinal em δ 67,55 ao carbono C-6. Os demais sinais de carbonos foram atribuídos de acordo com os dados descritos por Zehani e colaboradores (1988) (**Tabela 27**).

Tabela 27: Comparação dos dados de RMN de ¹³C de **163** com aqueles da literatura

Tipo de Carbono	δ_c (ppm)	
	Zehani <i>et al.</i> (1988)*	Composto 163 **
C-1	105,0	105,28
C-2	83,1	83,34
C-3	76,8	77,13

C-4	79,6 ou 72,2	79,86 ou 72,45
C-5	79,6 ou 72,2	79,86 ou 72,45
C-6	67,2	67,55
COCH ₂ CO	49,8	50,13
CCH ₃	112,3, 109,3	112,58, 109,65
CH ₃	25,1-26,8 (4C)	25,38, 26,38 26,89, 27,05 (4C)
COCH ₃	30,1	30,32
COOR	165,8	165,99
COCH ₃	200,0	200,13

* CDCl₃ (20,3 MHz); ** CDCl₃ (50 MHz).

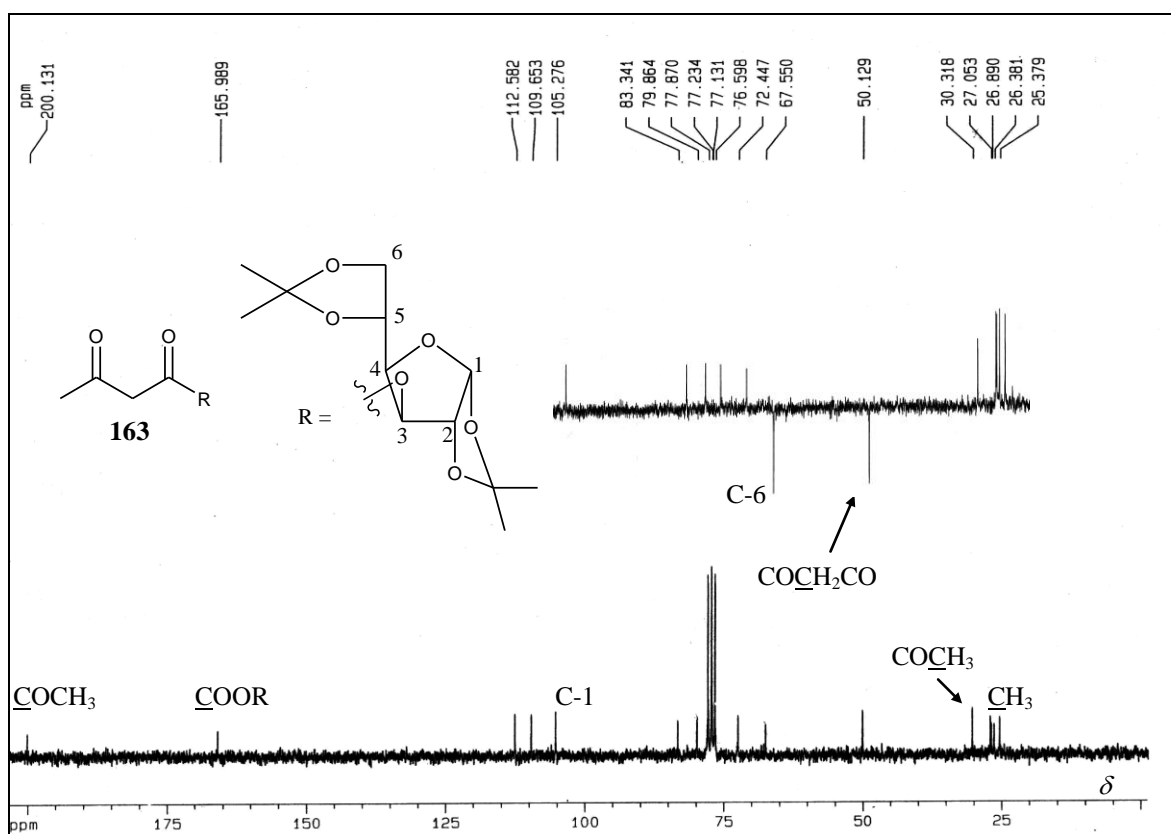
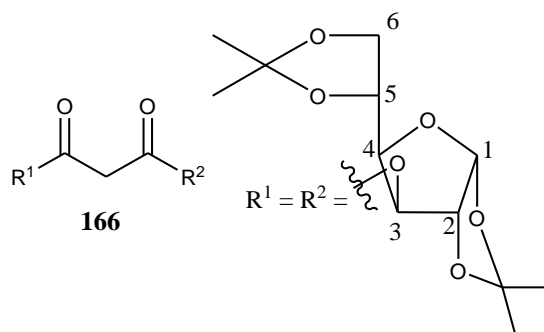


Figura 37: Espectro de RMN de ¹³C de **163** com seção expandida do subespectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl₃).

4.3 Malonato de bis(1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranos-3-ila) (**166**)



O malonato simétrico inédito **166**, obtido por esterificação com dicloreto de malonila, apresentou-se como um óleo transparente. No espectro na região do infravermelho de **166** (**Figura 38**, p. 82) observa-se, entre outras bandas, a presença de uma banda de estiramento característica de carbonila de éster em 1745 cm^{-1} . A banda intensa em torno de 3425 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação O-H, presente no espectro de seu precursor **41**, não foi observada, sendo mais um indício da formação do produto esterificado.

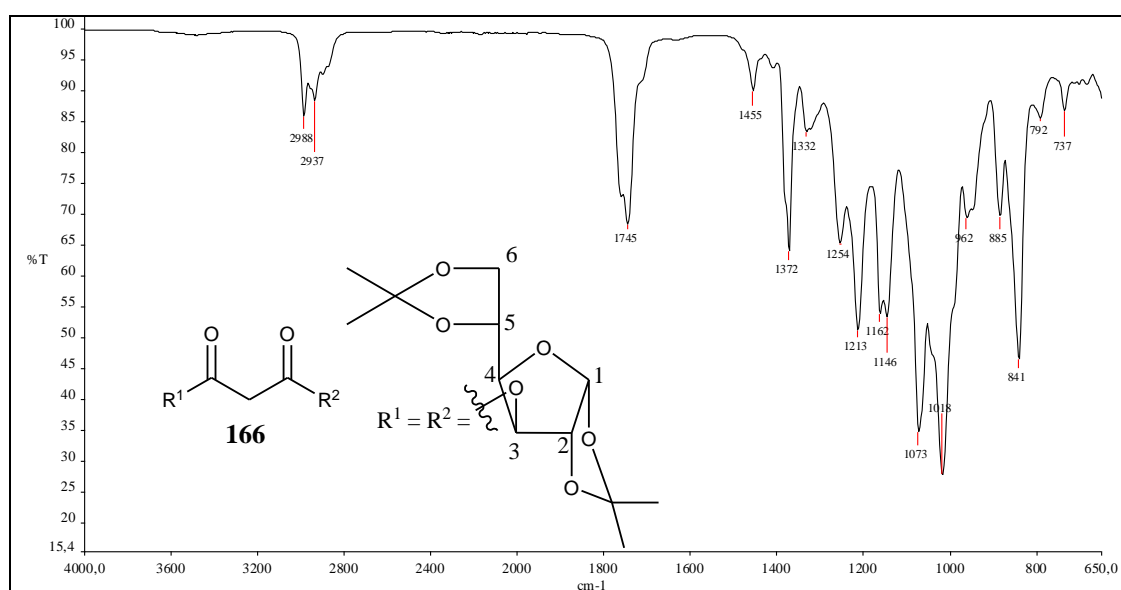


Figura 38: Espectro na região de IV de **166**.

Para a identificação de **166**, foram analisados seus espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C , auxiliados pelo subespectro DEPT 135.

Verificou-se que as principais modificações no espectro de RMN de ^1H de **166** (**Figura 39**) em relação ao espectro de seu precursor **162** (**Figura 33**, p. 76) foram a presença de um simpleto em δ 3,48, referente aos hidrogênios alfa às carbonilas (COCH_2CO) e um sinal largo em δ 5,29 referente ao sinal do hidrogênio H-3. A atribuição de todos os sinais de ressonância de hidrogênio encontra-se descrita na **Tabela 28**, p. 83).

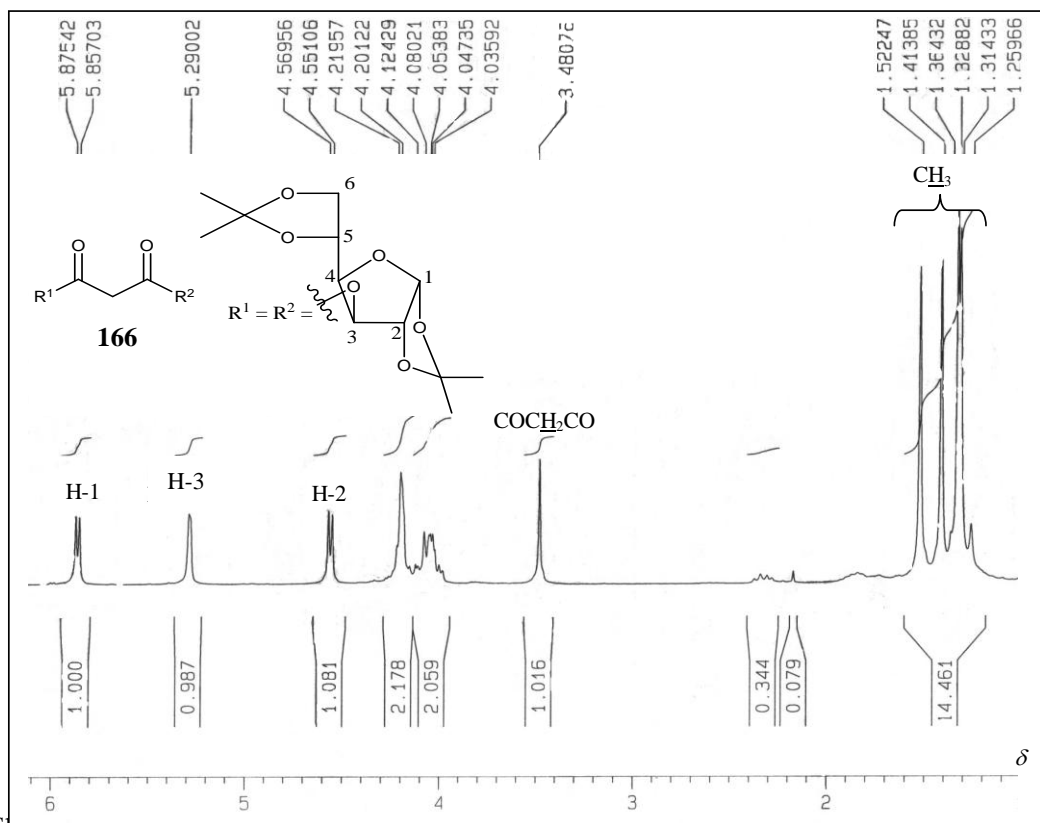


Figura 39: Espectro de RMN de ^1H de **166** (200 MHz, CDCl_3). O sinal em 3.48 ppm é referente a carbonila de éster, com seu subespectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) apresentado ao lado. Os demais sinais de carbono alfa às cart

indicando que a esterificação havia ocorrido. Os demais sinais de carbono encontram-se descritos na Tabela 28.

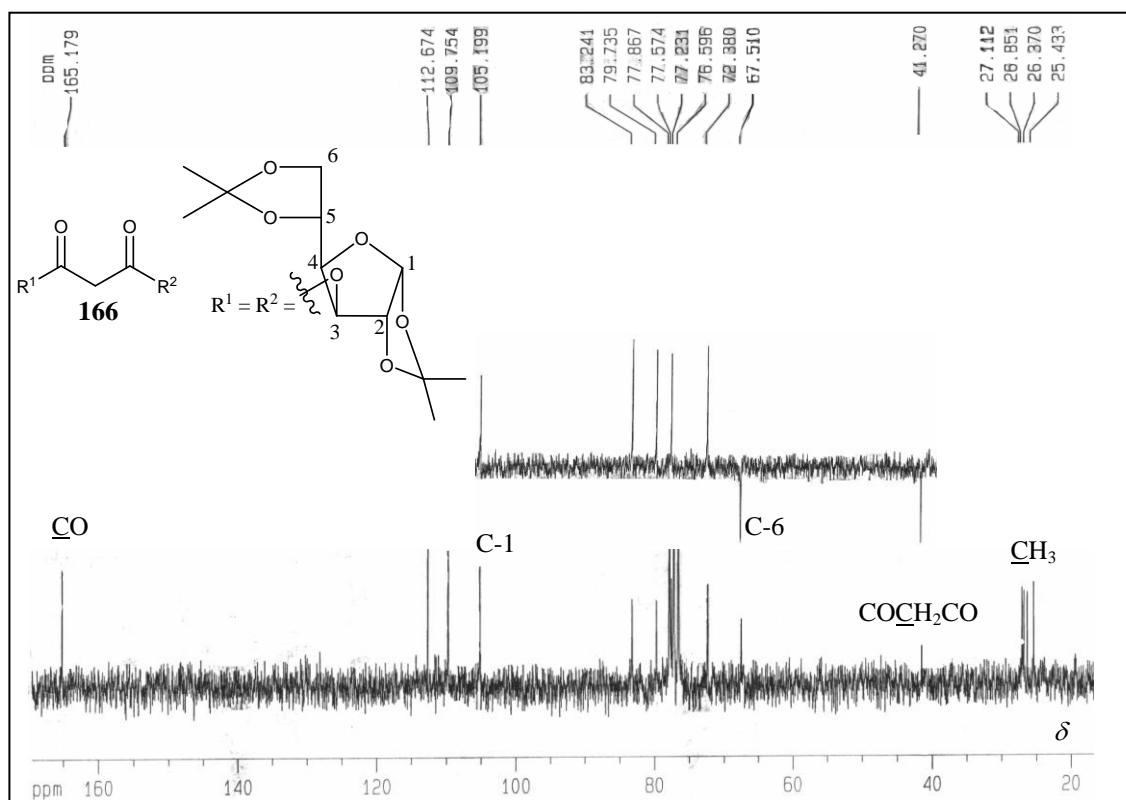


Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C de **166** com seção expandida do subespectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3).

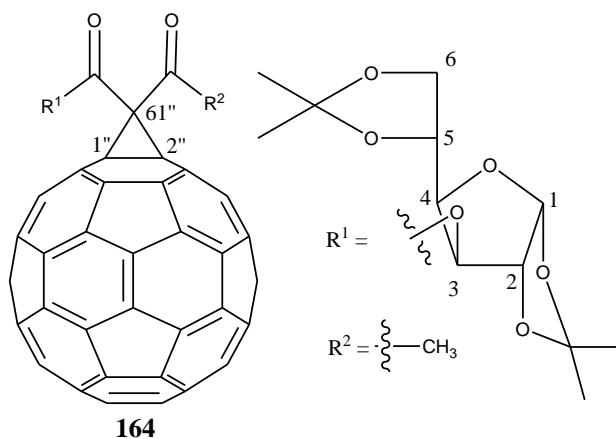
Tabela 28: Dados de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) e de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **166**

TIPO	HIDROGÊNIO				CARBONO	
	δ (ppm)	M	Q^{de}	J (Hz)	δ (ppm)	Q^{de}
1	5,87	d	2	3,7	105,20	2
2	4,56	d	2	3,7	83,24	2
3	5,29	sl	2	-	77,57	2
4	4,02-4,22	m	2	-	79,74 ou 72,38	2
5	4,02-4,22	m	2	-	79,74 ou 72,38	2
6	4,02-4,22	m	4	-	67,51	2
<u>CH</u> ₃	1,31	s	6	-	25,43	2

Conclusão da **Tabela 28.**

TIPO	HIDROGÊNIO				CARBONO	
	δ (ppm)	M	Q^{de}	J (Hz)	δ (ppm)	Q^{de}
	1,33	s	6	-	26,37	2
<u>CH</u> ₃	1,41	s	6	-	26,85	2
	1,52	s	6	-	27,11	2
<u>C</u> CH ₃	-	-	-	-	109,75	2
	-	-	-	-	112,67	2
CO <u>CH</u> ₂ CO	3,48	s	2	-	41,27	1
<u>C</u> O	-	-	-	-	165,18	2

4.4 *1'',2''-Metano[60]fulereno-61''-aceto-61''-carboxilato de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranos-3-ila (164)*



A reação de ciclopropanação do composto **163**, com C_{60} , conduziu ao derivado de fulereno inédito **164** como um sólido preto pastoso.

No espectro na região do infravermelho de **164** (**Figura 41**, p. 85) observa-se, entre outras bandas, a presença de duas bandas de estiramento de carbonilas uma em 1759 cm^{-1} (C=O éster) e outra em 1726 cm^{-1} (C=O cetona). Observaram-se também bandas em 1470 e 1428 cm^{-1} características de estiramento de ligação C=C do fulereno C_{60} (HARE *et al.*, 1991).

A principal modificação no espectro de RMN de ^1H de **164** (**Figura 42**, p. 85), quando comparado com o seu precursor **163** (**Figura 36**, p. 79), foi a ausência do simpleto em $\delta 3,51$ referente aos hidrogênios alfa às carbonilas (COCH_2CO), o que sugere a formação do aduto **164**. Os demais sinais de hidrogênio foram atribuídos de acordo com suas multiplicidades, constantes de acoplamento, pelas conectividades dos hidrogênios no mapa de contornos homonuclear COSY (**Figura 43**, p. 86) e comparação com o espectro de seu precursor **163** (**Figura 36**, p. 79) e encontram-se descritos na **Tabela 29**, p. 87.

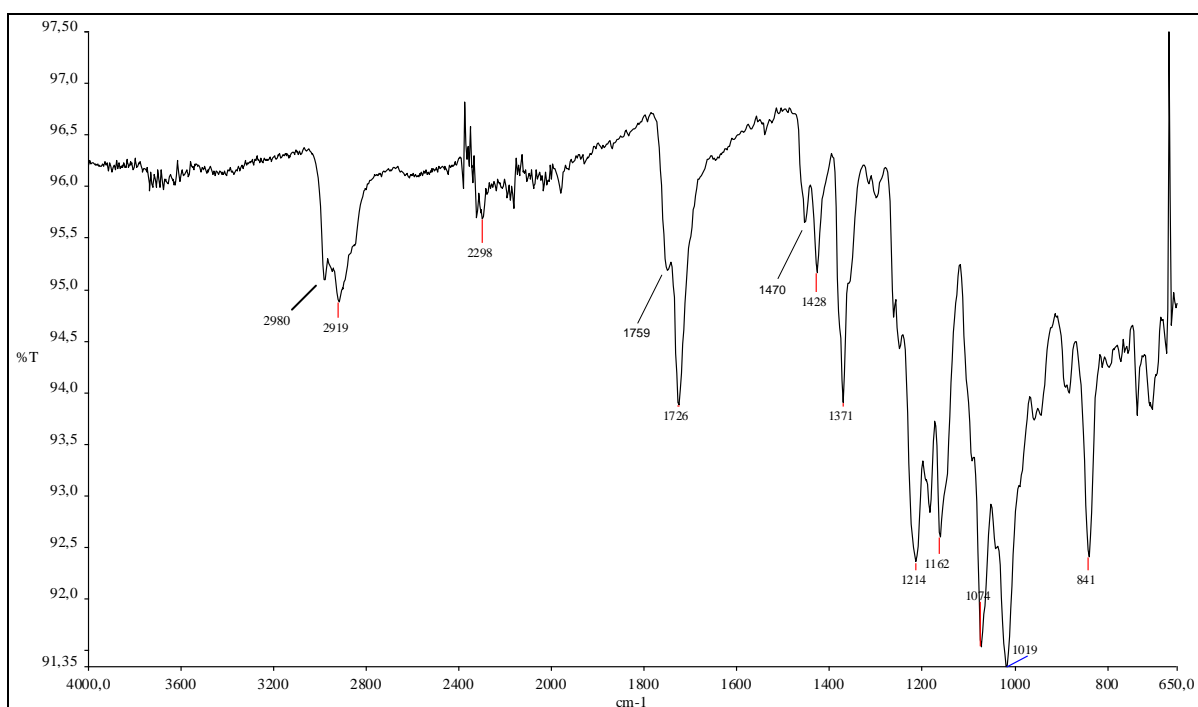


Figura 41: Espectro na região de IV de **164**.

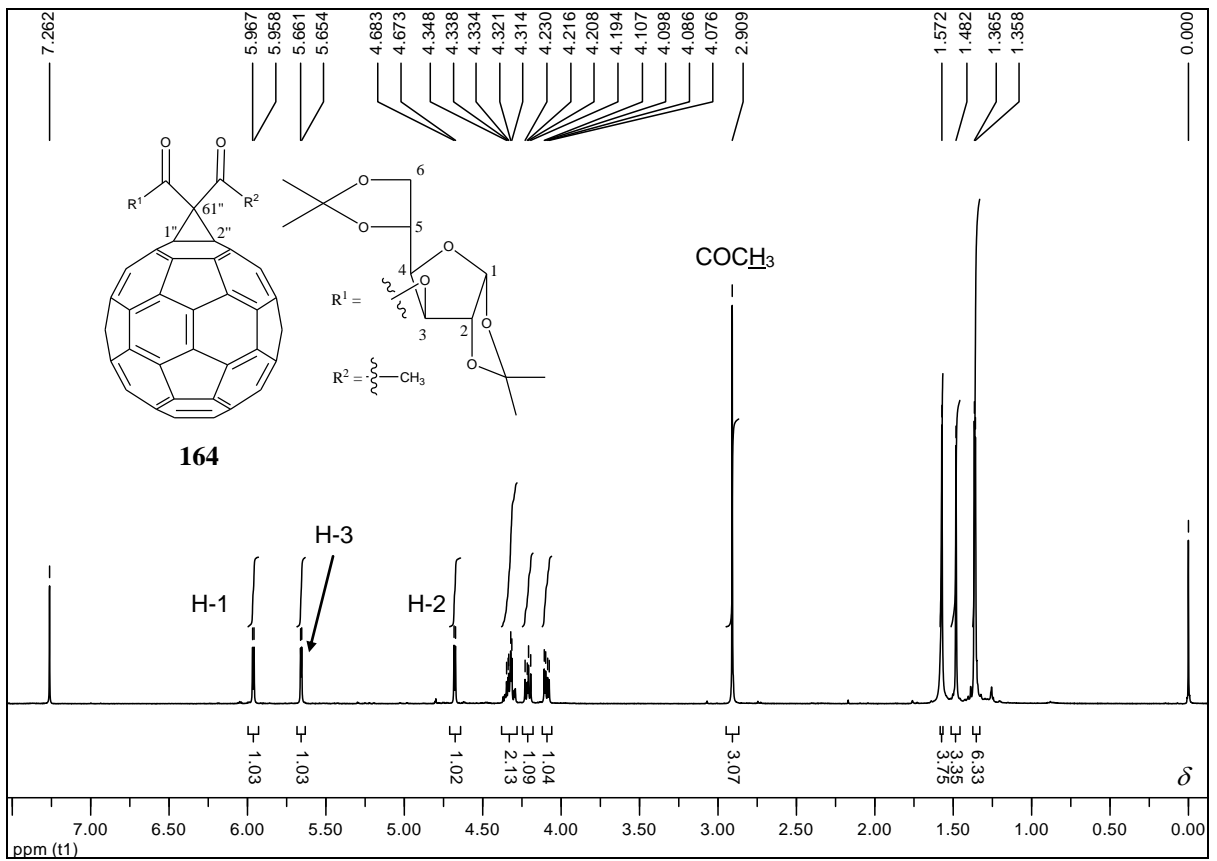


Figura 42: Espectro de RMN de ^1H de **164** (400 MHz, CDCl_3).

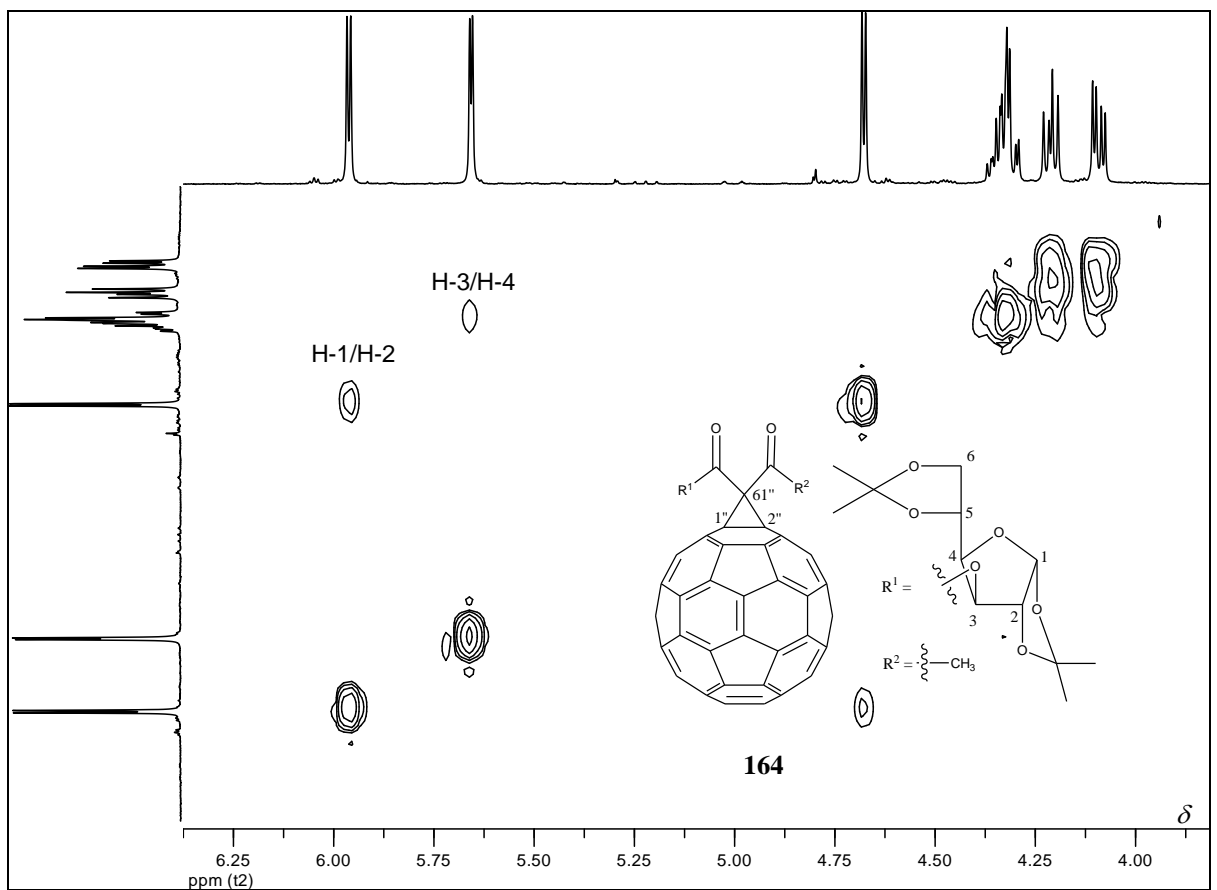


Figura 43: Mapa de contornos homonuclear COSY de **164** (400 MHz, CDCl₃).

No espectro de RMN de ¹³C de **164** (Figura 44, p. 87) e com o auxílio do subspectro DEPT 135 de **164**, não se observou o sinal referente ao carbono metilênico alfa às carbonilas (COCH₂CO) em δ 50,13, presente no espectro de seu precursor **163** (Figura 37, p. 81). Foi possível atribuir ao sinal em δ 59,20 ao carbono C-61'' e os sinais entre δ 138,35 a 145,57 foram atribuídos aos carbonos sp² do fulereno (ENES *et al.*, 2005b; PRATO, 1993; DIEDERICH *et al.*, 1994). Os sinais referentes aos carbonos sp³ do fulereno (C-1'' e C-2'') apresentaram-se em δ 72,36 e 72,47, devido ao ambiente químico diferente destes carbonos. Os sinais em δ 193,20 e 162,91 foram atribuídos aos carbonos da carbonila de cetona (COCH₃) e do éster (COOR), respectivamente. Os demais sinais de carbono foram atribuídos por comparação com o espectro de RMN de ¹³C do material de partida (Figura 37, p. 81) e encontram-se descritos na Tabela 29, p. 87.

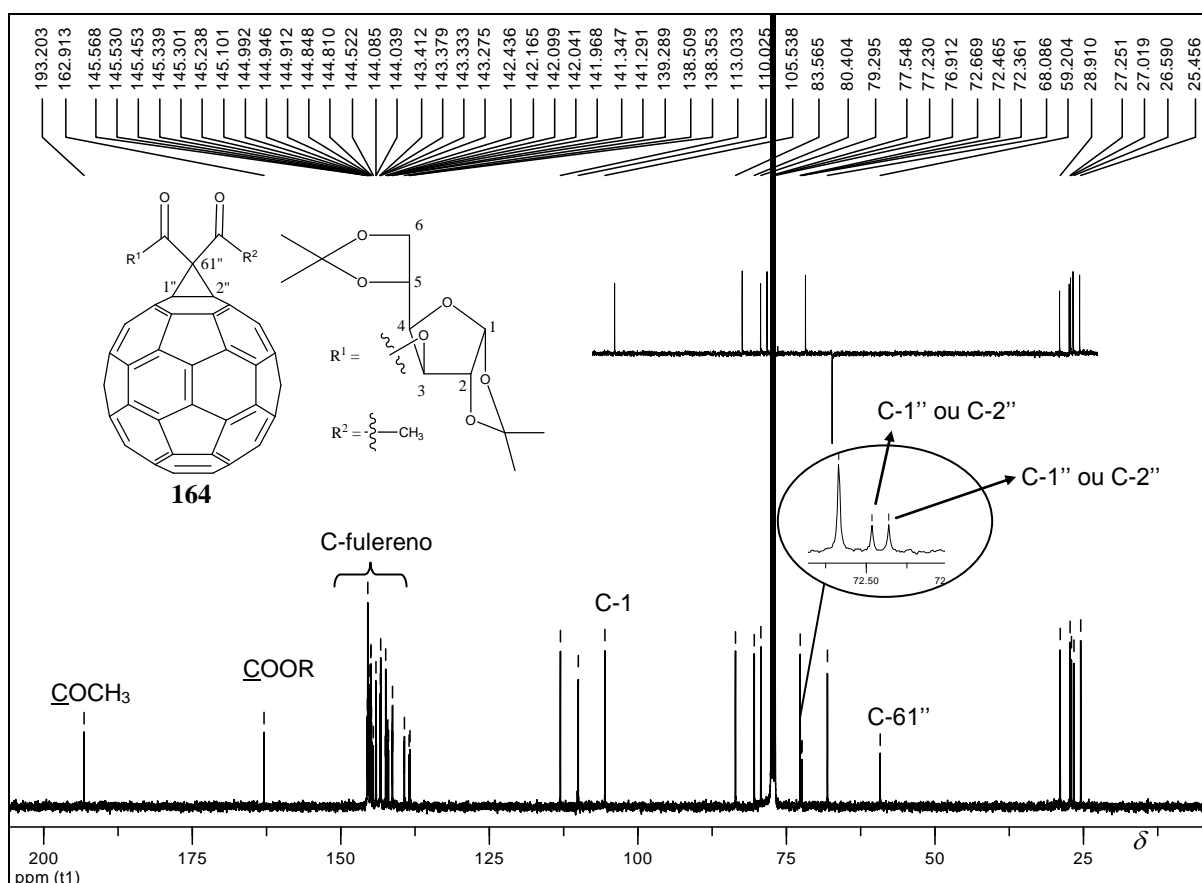


Figura 44: Espectro de RMN de ¹³C de **164** com seção expandida do subspectro DEPT 135 (100 MHz, CDCl₃).

Tabela 29: Dados de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) de **164**

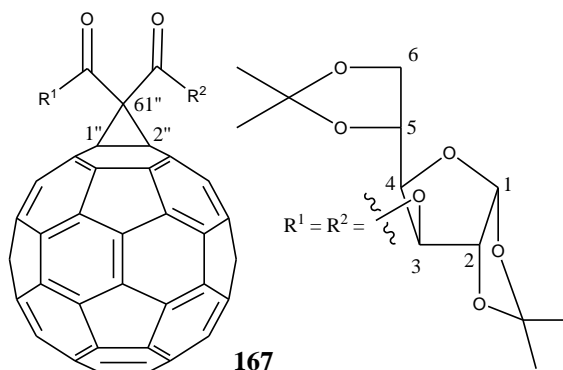
HIDROGÊNIO	CARBONO
------------	---------

TIPO	δ (ppm)	M	Q^{de}	J (Hz)	δ (ppm)	Q^{de}
1	5,96	d	1	4,0	105,54	1
2	4,68	d	1	4,0	83,57	1
3	5,66	d	1	2,8	79,30	1
4	4,31-4,35	m	1	-	72,67 ou 80,40	1
5	4,31-4,35	m	1	-	72,67 ou 80,40	1
6a	4,09	dd	1	3,6; 8,8	68,09	1
6b	4,21	dd	1	5,6; 8,8	68,09	1
<u>CH</u> ₃	1,36	s	3	-	25,46	1
	1,37	s	3	-	26,59	1
	1,48	s	3	-	27,02	1
	1,57	s	3	-	27,25	1

Conclusão **Tabela 29.**

HIDROGÊNIO					CARBONO	
TIPO	δ (ppm)	M	Q^{de}	J (Hz)	δ (ppm)	Q^{de}
CO <u>C</u> H ₃	2,91	s	3	-	28,91	1
<u>C</u> CH ₃	-	-	-	-	110,03	1
					113,03	1
<u>C</u> OOH	-	-	-	-	162,91	1
<u>C</u> OOCH ₃	-	-	-	-	193,20	1
1''	-	-	-	-	72,36 ou 72,47	1
2''	-	-	-	-	72,36 ou 72,47	1
61''	-	-	-	-	59,20	1
<u>C</u> -fulereno	-	-	-	-	138,35, 138,51, 139,29, 141,29, 141,34, 141,97, 142,04, 142,10, 142,17, 142,44, 143,28, 143,33, 143,38, 143,41, 144,04, 144,09, 144,52, 144,81, 144,85, 144,91, 144,95, 144,99, 145,10, 145,24, 145,30, 145,34, 145,45, 145,53, 145,57	58

4.5 1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis[1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranos-3-ila] (**167**)



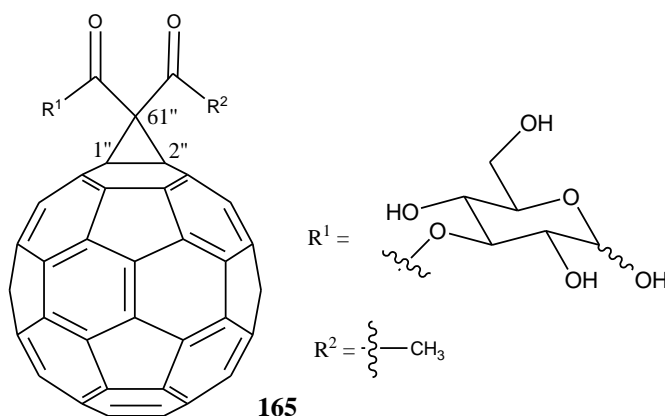
O derivado do C₆₀ **167**, também obtido por reação de ciclopropanação, foi caracterizado de forma análoga ao derivado de carboidrato **164** descrito anteriormente. Na **Tabela 30** estão representados os dados de RMN de ¹H e de ¹³C do derivado **167** e seus respectivos espectros de ressonância magnética de ¹H e ¹³C assim como seu espectro na região do infravermelho encontram-se no **Anexo 1 (Figuras 99-101)**.

Tabela 30: Dados de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) e de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) de **167**

TIPO	HIDROGÊNIO				CARBONO	
	δ (ppm)	M	Q ^{de}	J (Hz)	δ (ppm)	Q ^{de}
1	5,97	sl	2	-	105,17	2
2	4,83	sl	2	-	83,09	2
3	5,61	sl	2	-	77,57	2
4	4,11-4,31	m	2	-	72,12 ou 79,29	2
5	4,11-4,31	m	2	-	72,12 ou 79,29	2
6	4,11-4,31	m	4	-	67,53	2
<u>CH</u> ₃	1,31	s	6	-	25,56	2
	1,38	s	6	-	26,41	2
	1,44	s	6	-	26,79	2
	1,59	s	6	-	27,21	2
<u>C</u> CH ₃	-	-	-	-	109,97	2
	-	-	-	-	112,93	2
<u>COOR</u>	-	-	-	-	162,55	2
1''	-	-	-	-	71,08	1

2''	-	-	-	-	71,08	1
61''	-	-	-	-	55,63	1
<u>C</u> -fulereno	-	-	-	-	127,15, 127,81, 128,73, 129,14, 139,62, 141,21, 141,91, 142,04, 142,37, 143,22, 144,05, 144,51, 144,72, 144,90, 145,10, 145,43	58

4.6 1'',2''-Metano[60]fulereno-61''-aceto-61''-carboxilato de D-glicopiranos-3-ila (165)



O composto **165**, obtido pela desproteção dos acetais isopropilidênicos de **164** com $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, apresenta-se como um sólido marrom insolúvel em diversos solventes. Devido a esta insolubilidade foi possível sugerir a formação deste composto analisando apenas seu espectro na região do infravermelho.

As principais modificações observadas no espectro na região do infravermelho de **165** (**Figura 45**), quando comparado com o espectro de seu precursor **164** (**Figura 41**, p. 85) são: ausência das bandas em 1214 e 1162 cm^{-1} referentes ao estiramento da ligação C-O e presença de uma banda em 3366 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H, sendo um indício da formação do composto desprotegido **165**.

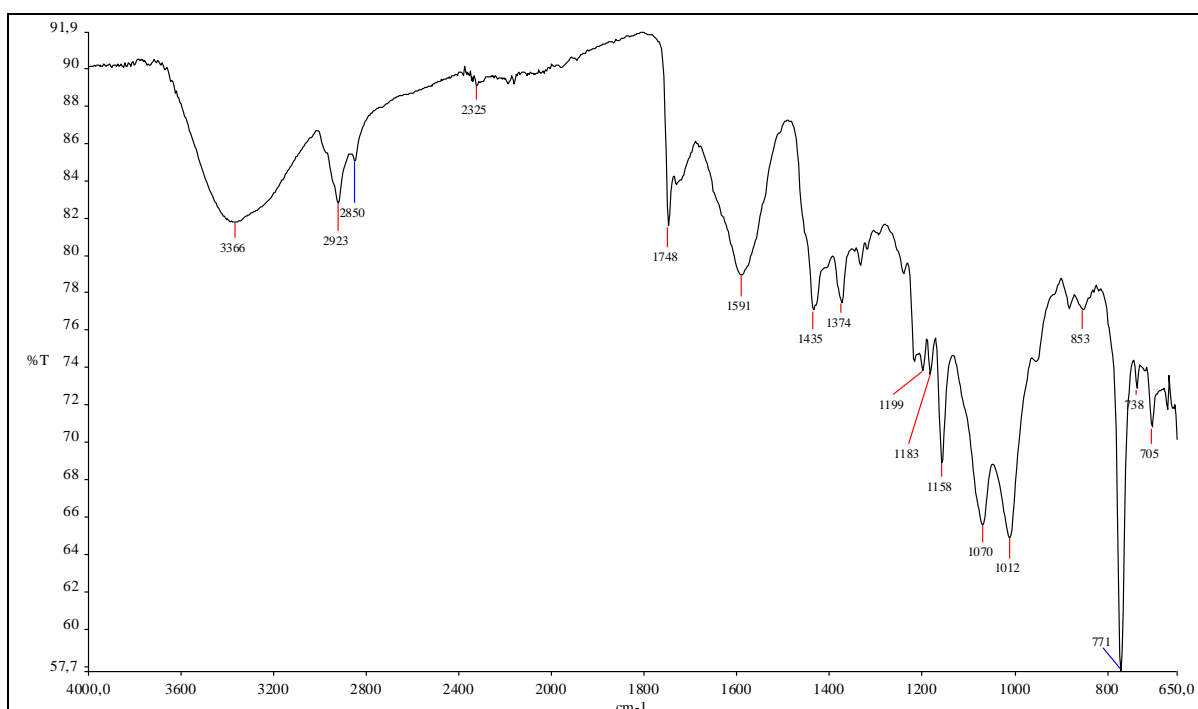
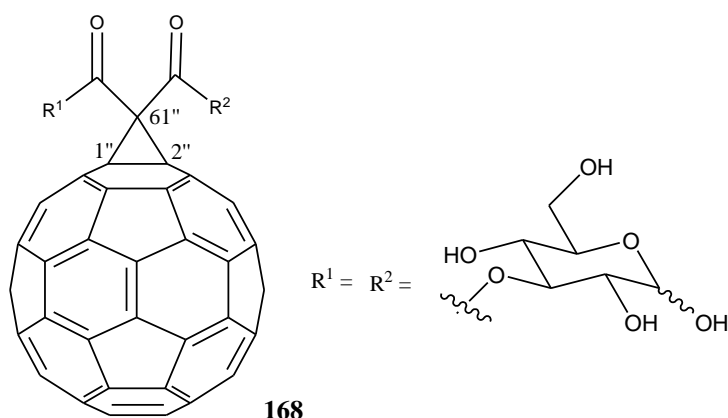


Figura 45: Espectro na região de IV de 165.

4.7 1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis(D-glicopiranos-3-ila) (168)



O composto **168**, obtido pela desproteção dos acetais isopropilidênicos de **167** com $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, apresenta-se como um sólido marrom e também foi insolúvel em diversos solventes. Sendo assim, da mesma forma que o derivado de carboidrato **165** apresentado anteriormente, foi possível sugerir a formação deste composto analisando apenas seu espectro na região do infravermelho.

Pela comparação dos espectros na região do infravermelho de **168** (Figura 46) com o de seu precursor **167** (Anexo 1) foi possível observar as seguintes modificações: ausência das bandas em 1214 e 1161 cm^{-1} referentes ao estiramento da ligação C-O e presença de uma banda em 3370 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H, o que sugere do composto desprotegido **168**.

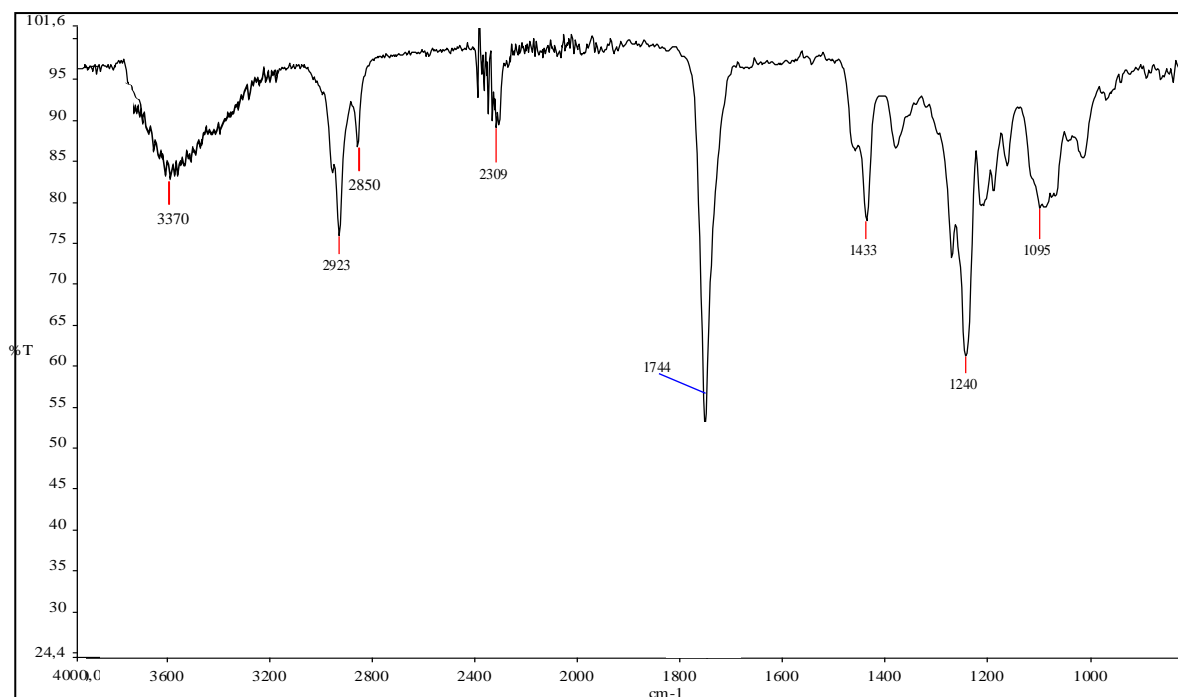
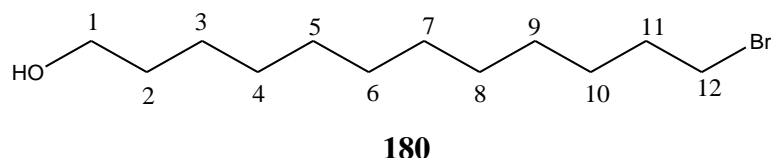


Figura 46: Espectro na região de IV de **168**.

4.8 12-bromododecan-1-ol (**180**)



Obteve-se o intermediário **180**, sólido pastoso amarelado, pela bromação seletiva do 1,12-dodecanodiol (**179**).

O intermediário **180** que já se encontra descrito por Kang e colaboradores (1985) e Grube e colaboradores (2006) foi identificado por comparação de seus dados dos espectros na região do infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C . Na **Tabela 31** estão representadas as principais bandas presentes no espectro na região do infravermelho de **180** (**Figura 47**) e aqueles relatados por Grube e colaboradores (2006).

Tabela 31: Comparação dos dados de infravermelho de **180** com aqueles da literatura

Ligações Químicas	$\bar{\nu}$ (cm $^{-1}$)	
	Grube <i>et al.</i> (2006)	Composto 180
O-H (est.)	3298	3281
C-H alif. (est.)	2918, 2849	2916, 2849

C-O (est.)	1072	1071
C-Br (est.)	729	729

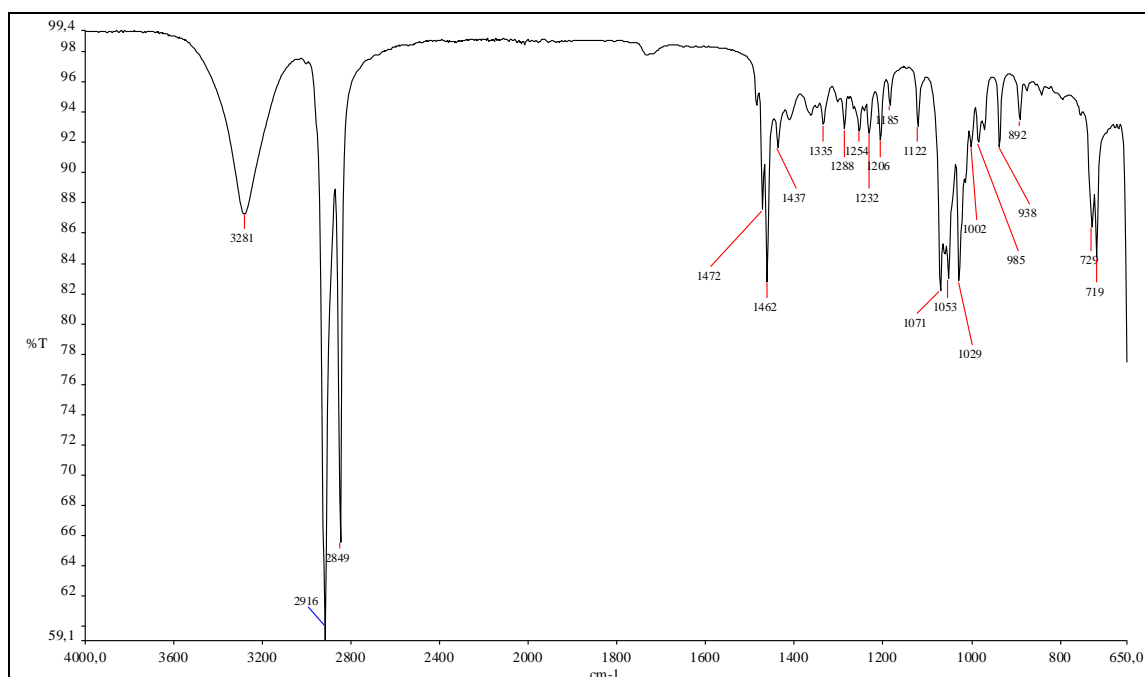


Figura 47: Espectro na região do IV de **180**.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H de **180** (Figura 48, p. 94), foi possível atribuir os seguintes sinais: dois tripletos em δ 3,41 ($J = 6,8$ Hz) e 3,63 ($J = 6,5$ Hz) referentes aos sinais dos hidrogênios H-12 e H-1, respectivamente. Esta diferença de deslocamento químico pode ser justificada pela desblindagem mais efetiva da hidroxila. Os demais sinais foram atribuídos por comparação com os dados descritos por Grube e colaboradores (2006) e estão representados na Tabela 32.

Tabela 32: Comparação dos dados de RMN de ^1H de **180** com aqueles da literatura

Tipo de Hidrogênio	δ_{H} (ppm); J (Hz)	
	Grube <i>et al.</i> (2006) *	Composto 180 **
H-1	3,52 (t, $J = 6,6$)	3,63 (t, $J_{1,2} = 6,5$)
H-2	1,80 (qn, $J = 7,0$)	1,85 (pseudo quinteto)
H-3 a H-10	1,22-1,48 (m)	1,20-1,45 (m)
H-11	1,22-1,48 (m)	1,50-1,62 (m)
H-12	3,36 (t, $J = 6,4$)	3,41 (t, $J_{12,11} = 6,8$)
<u>OH</u>	4,31 (t, $J = 6,6$)	-

* DMSO- d_6 (250 MHz); ** CDCl_3 (200 MHz)

Por intermédio do espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 49**, p. 94), foi possível atribuir aos sinais de ressonância em δ 34,00 e 62,94 aos carbonos C-12 e C-1, respectivamente (SILVERSTEIN *et al.*, 1991). Os demais sinais de carbono foram atribuídos considerando seus deslocamentos químicos e encontram-se descritos na **Tabela 33**.

Tabela 33: Dados de RMN de ^{13}C de **180** (50 MHz, CDCl_3)

Tipo de Carbono	δ_{C} (ppm)	Q^{de}	Tipo de Carbono	δ_{C} (ppm)	Q^{de}
1	62,94	1	11	32,71 ou 32,77	1
2	32,71 ou 32,77	1	12	34,00	1
3-10	25,68, 28,11, 28,69, 29,36, 29,45, 29,51	8			

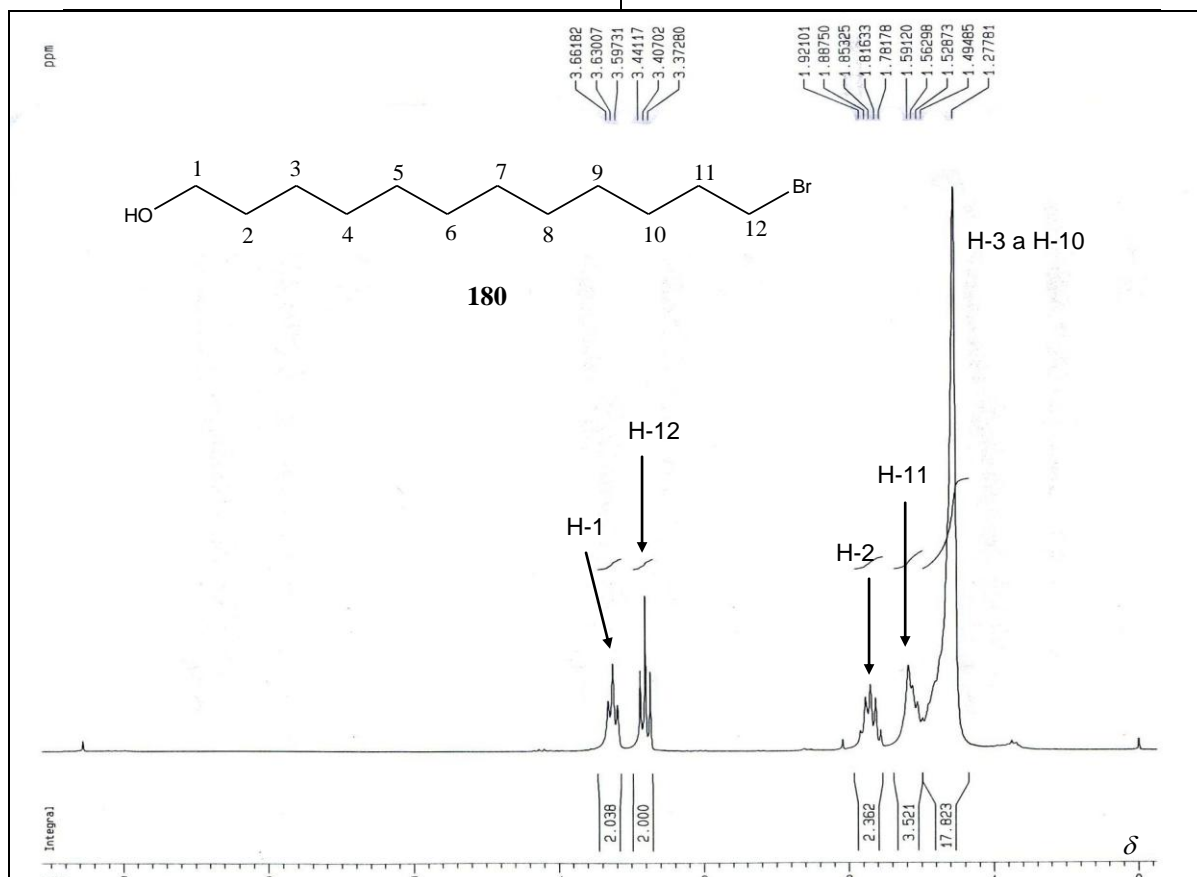
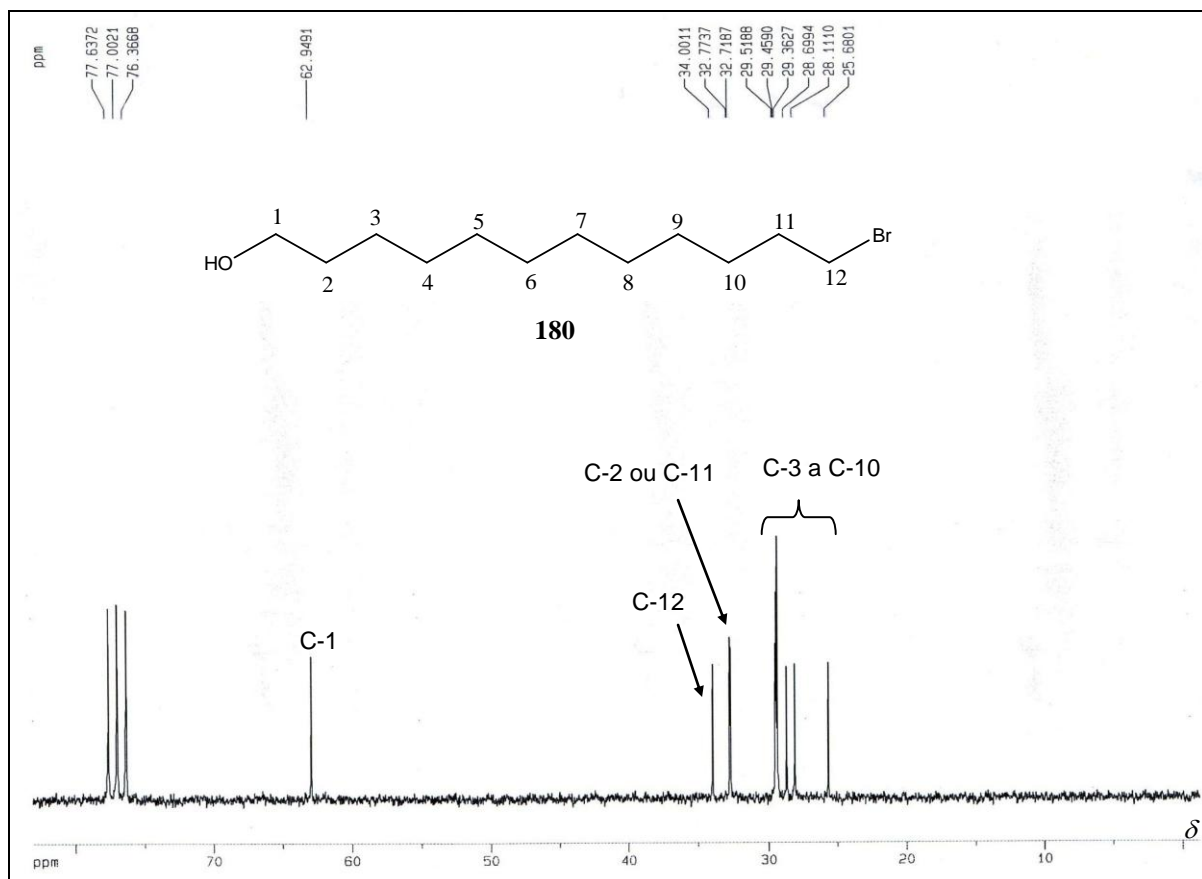
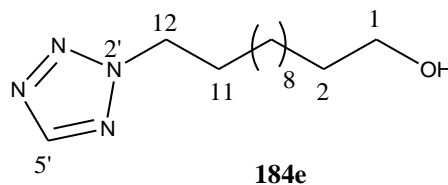


Figura 48: Espectro de RMN de ^1H de **180** (200 MHz, CDCl_3).



49 **12-(2'-H-tetrazol-2'-il)dodecan-1-ol (184e)**
 Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C de **180** (50 MHz, CDCl_3).



O tetrazol **184e**, obtido pela reação de *N*-alquilação do 1*H*-tetrazol com o composto **180**, apresenta-se como um sólido branco com ponto de fusão entre 60,0-60,4 °C. A caracterização deste tetrazol inédito foi feita pela análise dos espectros na região do infravermelho, de RMN de ^1H e de ^{13}C . Foram utilizados ainda os mapas de contornos COSY, HSQC e HMBC.

Entre as bandas do espectro na região do infravermelho de **184e** (Figura 50) destacam-se: aquela referente ao estiramento da ligação O-H em 3239 cm^{-1} , o estiramento da ligação C-H do anel tetrazólico em 3140 cm^{-1} e a de estiramento da ligação C-N em 1141 cm^{-1} .

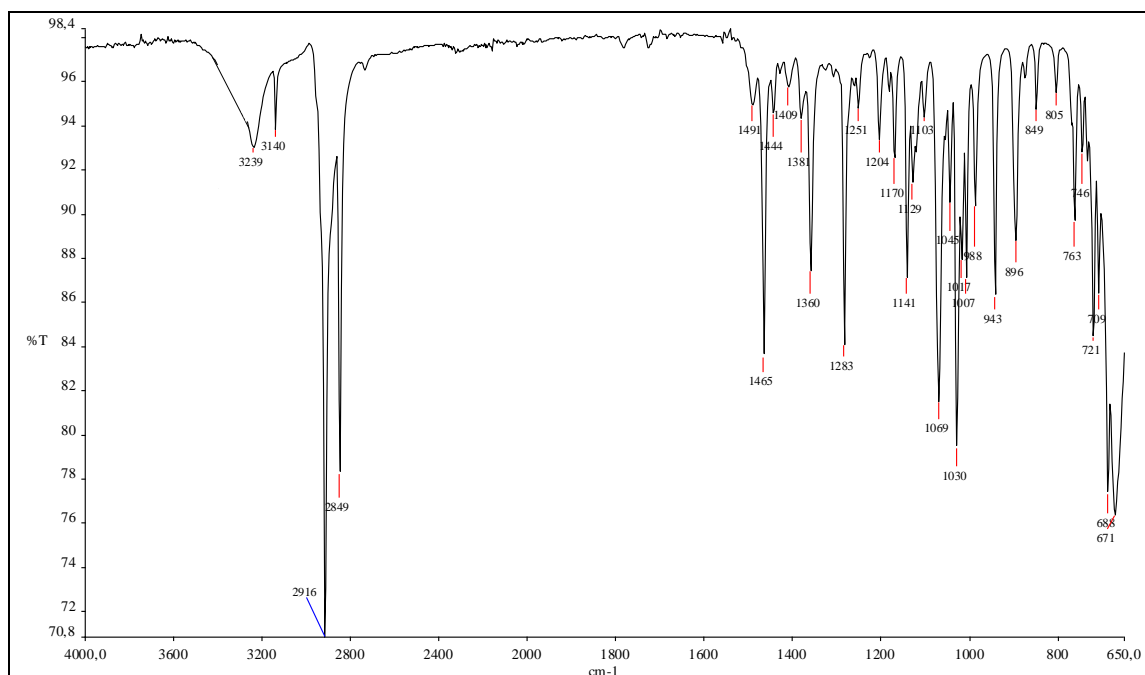


Figura 50: Espectro na região de IV de **184e**.

Por intermédio da análise do espectro de RMN de ^1H de **184e** (Figura 51, p. 96) foi possível atribuir ao simpleto em δ 8,50 ao hidrogênio H-5' do anel tetrazólico e considerando a anisotropia do anel tetrazólico, foi atribuído ao tripleto em δ 4,64 ($J = 7,2$ Hz) aos hidrogênios H-12 (BUTLER & McEVOY, 1978). O tripleto em δ 3,64 ($J = 6,5$ Hz) foi atribuído aos hidrogênios H-1. Foram observadas correlações de H-1 com o pseudo quinteto em δ 1,56 no COSY de **184e** (Figura 52, p. 96), sendo este, atribuído a H-2 e a correlação de H-12 com o pseudo quinteto em δ 2,01, atribuído a H-11. Na Tabela 35, p. 105 encontram-se descritos todos os sinais de hidrogênio para o composto **184e**.

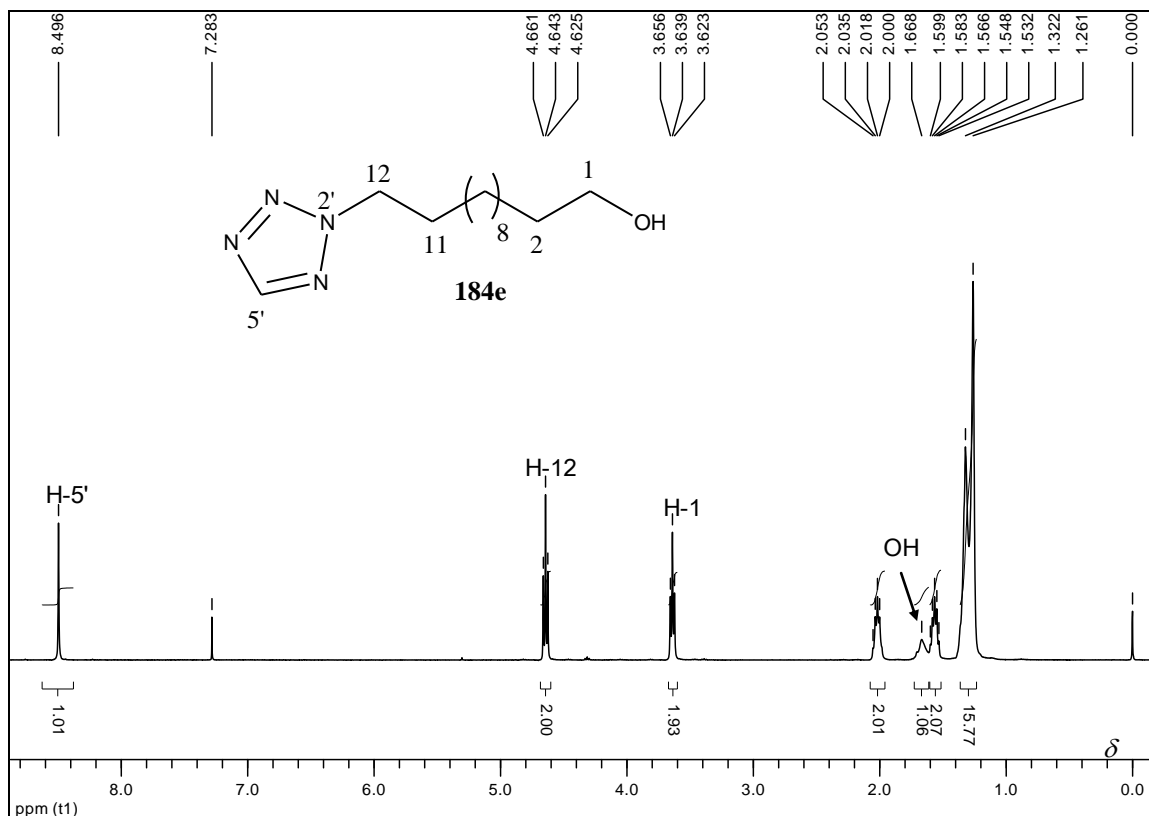


Figura 51: Espectro de RMN de ¹H de **184e** (400 MHz, CDCl₃).

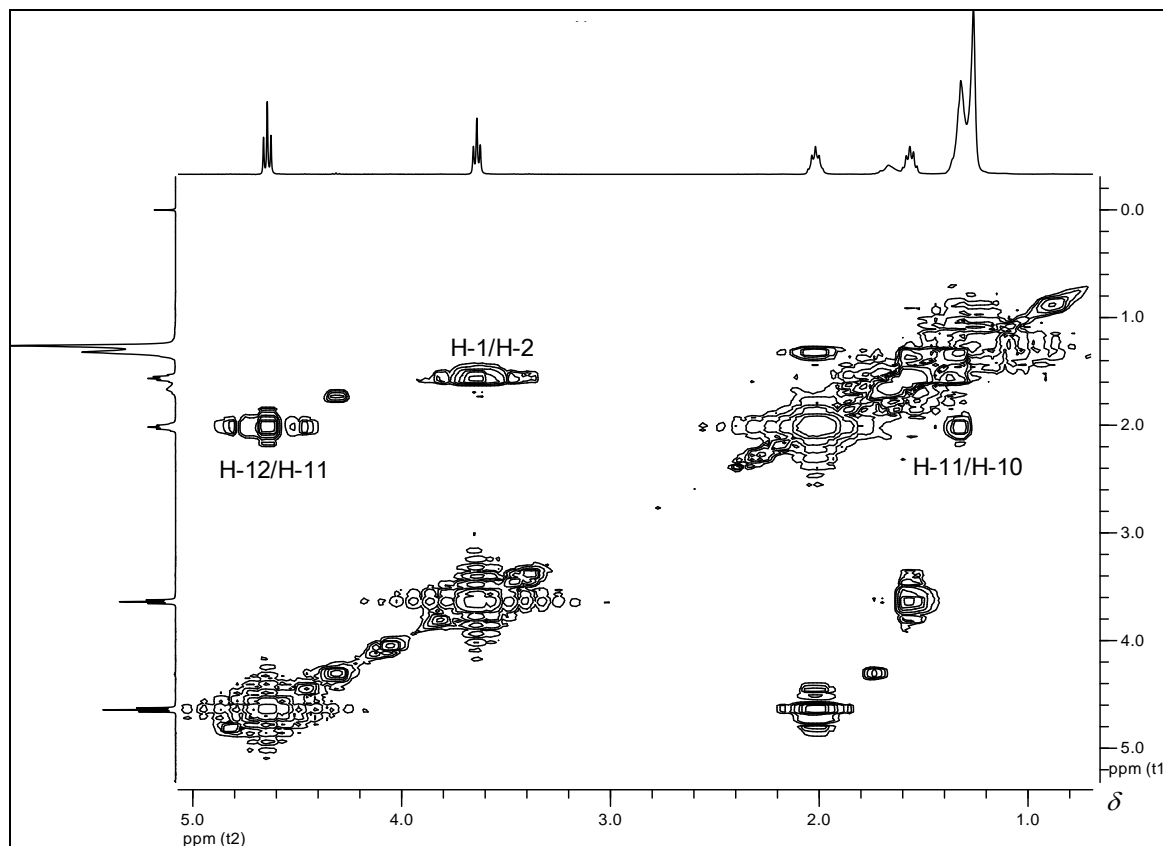


Figura 52: Mapa de contornos de RMN de ¹³C de **184e** (Figura 51). **184e** (400 MHz, CDCl₃) sinal de ressonância em δ 152,78 ao carbono tetrazólico (C-5'), sendo este, característico quando os

tetrazóis são substituídos na posição *N*-2 do anel tetrazólico (BUTLER & McEVOY, 1978). Por meio da análise do mapa de contornos heteronuclear HMBC de **184e** (Figura 55, p. 98) não se observa a correlação H-12/C-5', sendo mais um indício de que o produto obtido trata-se realmente do tetrazol alquilado na posição *N*-2. Os demais sinais de carbono foram atribuídos por meio de suas conectividades com os respectivos hidrogênios no mapa de contornos HSQC (Figura 54, p. 98). Dessa forma, o sinal em δ 63,02 refere-se ao carbono C-1, o sinal em δ 53,14 é referente ao C-12. Os demais sinais de carbono foram atribuídos de forma similar e encontram-se descritos na Tabela 36, p.106.

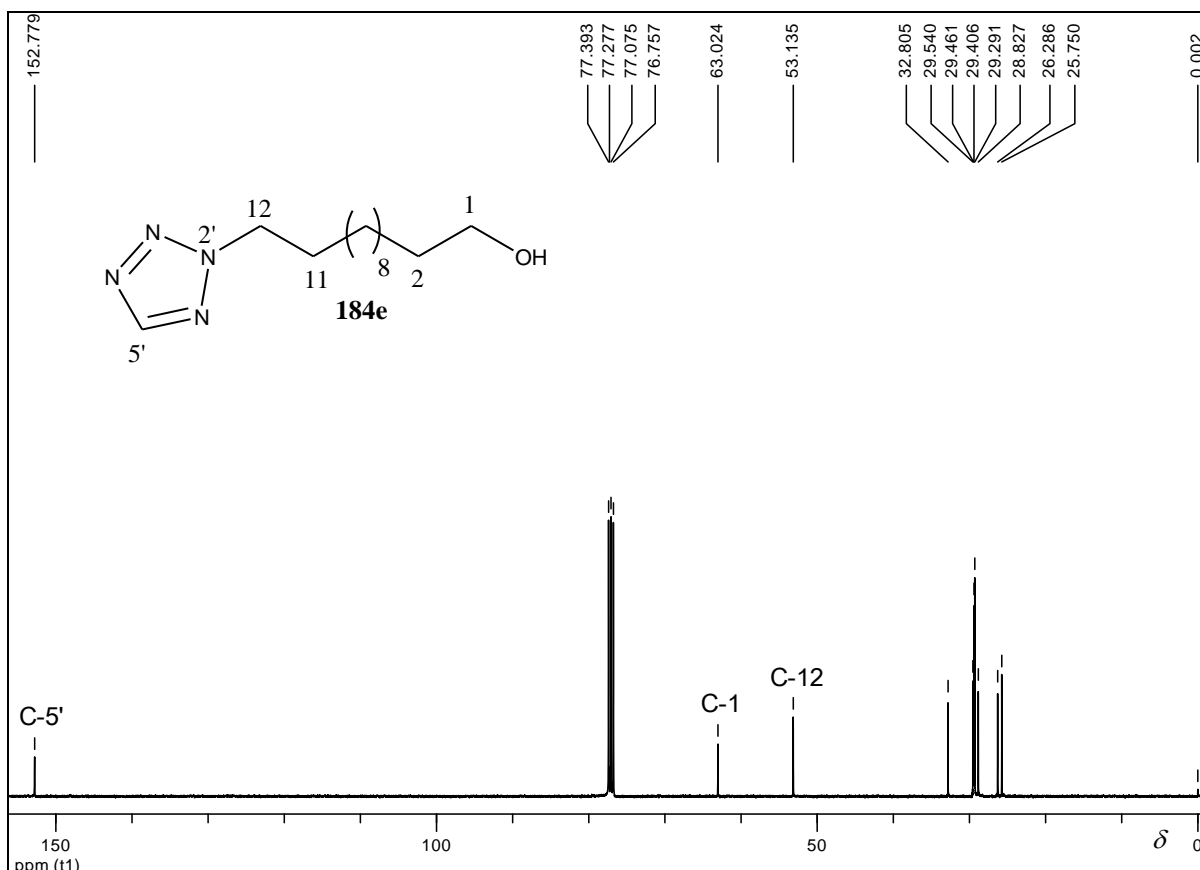


Figura 53: Espectro de RMN de ^{13}C de **184e** (100 MHz, CDCl₃).

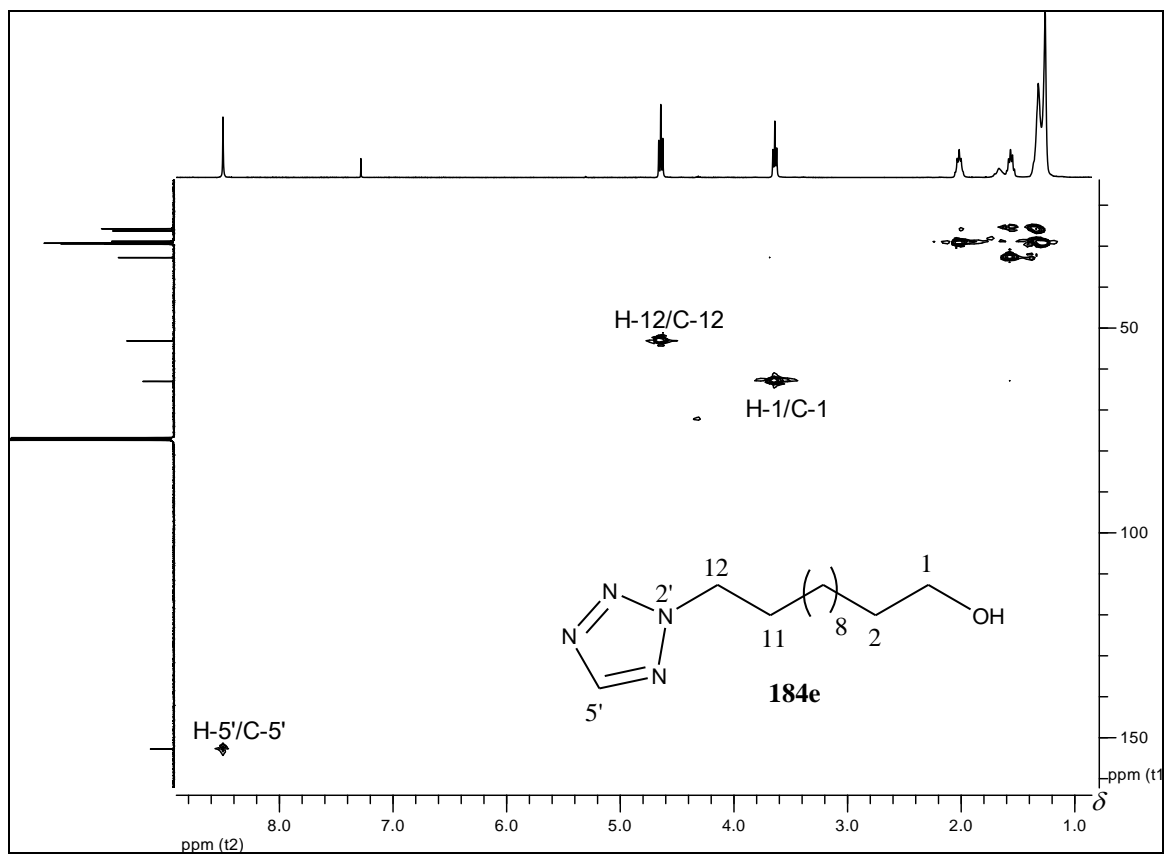


Figura 54: Mapa de contornos heteronuclear HSQC de **184e** (400 MHz, $CDCl_3$).

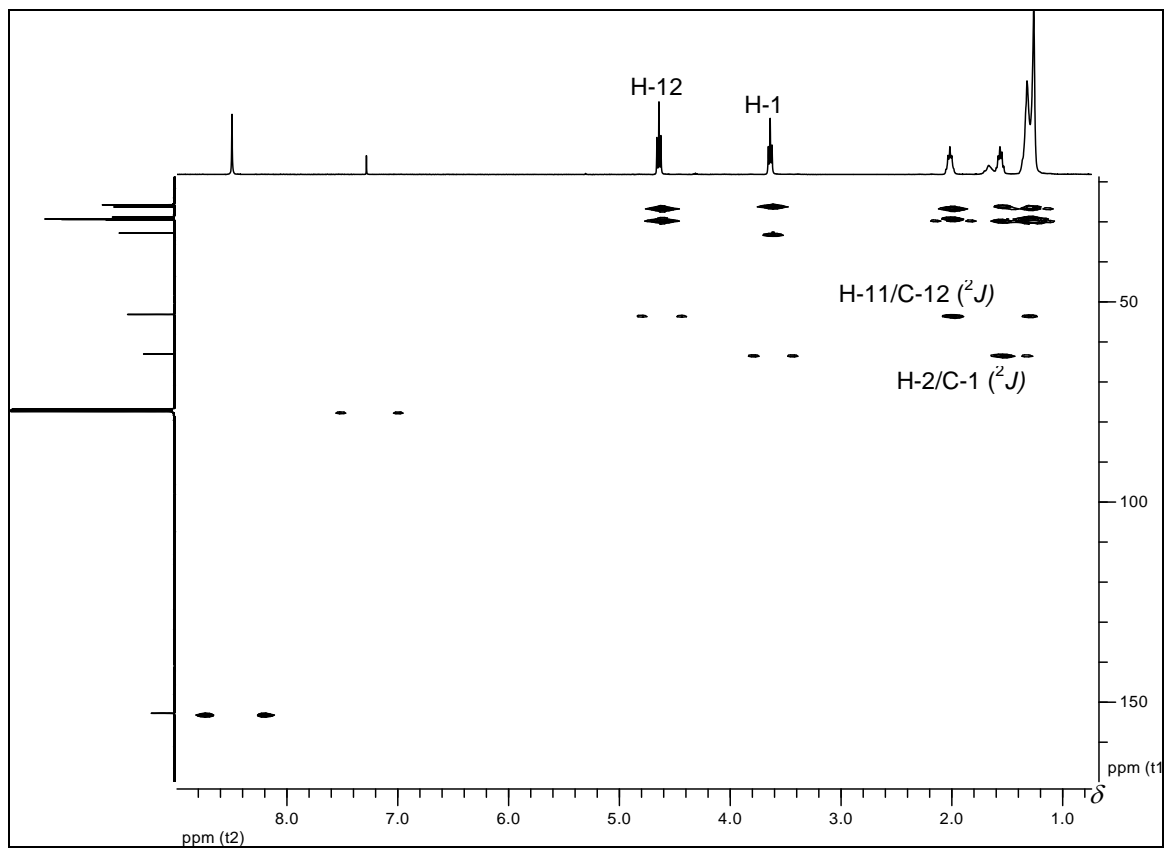
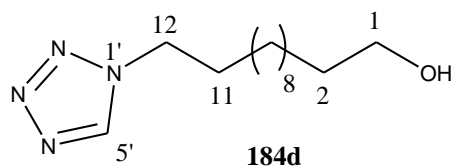


Figura 55: Mapa de contornos heteronuclear HMBC de **184e** (400 MHz, $CDCl_3$).

4.10 12-(1'H-tetrazol-1'-il)dodecan-1-ol (184d)



O tetrazol inédito **184d**, que também foi obtido na reação de *N*-alquilação do 1*H*-tetrazol com o composto **180**, apresenta-se como um sólido branco, com ponto de fusão entre 82,1-83,1 °C. Foram analisados os espectros na região do infravermelho, de RMN de ¹H, de ¹³C de forma análoga ao tetrazol descrito anteriormente. Foram utilizados ainda na identificação, o mapa de contornos homonuclear COSY, e os mapas de contornos heteronucleares HSQC e HMBC.

O espectro na região do infravermelho de **184d** (**Figura 56**) apresenta banda característica de estiramento da ligação O-H em 3385 cm⁻¹, banda de estiramento da ligação C-H do anel tetrazólico em 3130 cm⁻¹, estiramento da ligação C-N em 1171 cm⁻¹, dentre outras bandas.

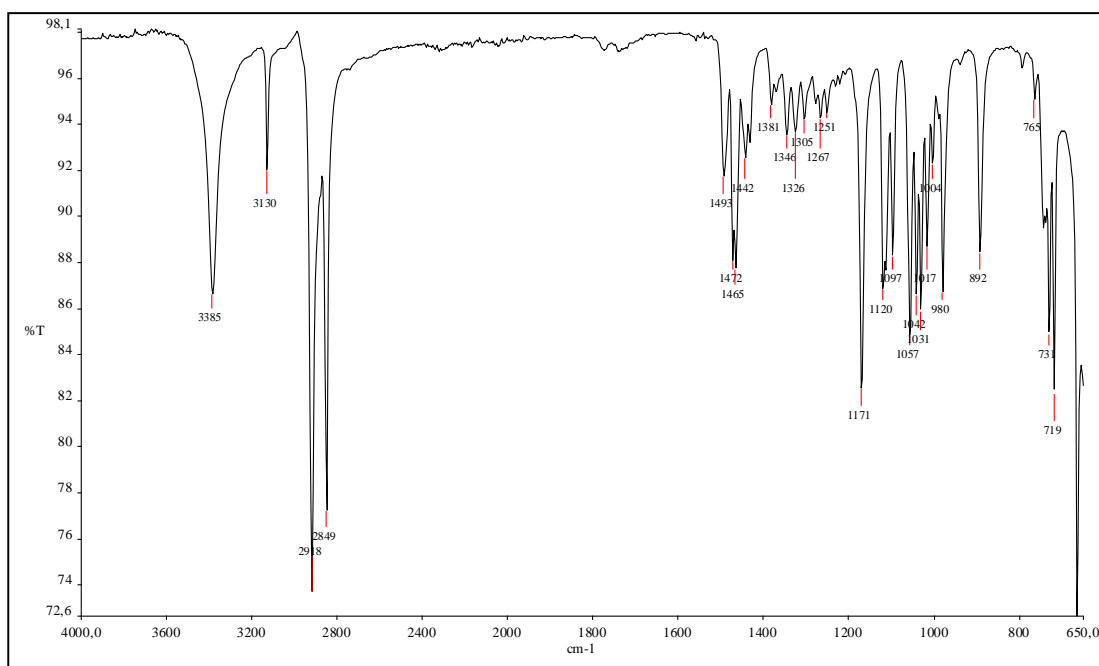


Figura 56: Espectro na região de IV de **184d**.

A comparação dos espectros de RMN de ¹H (**Figura 57**, p. 100) e de ¹³C de **184d** (**Figura 59**, p. 101), com os de **184e** (**Figura 51**, p. 96 e **Figura 53**, p. 97), revelou poucas diferenças.

Quanto ao espectro de RMN de ^{13}C de **184d** (Figura 59, p. 101) a principal modificação foi o deslocamento químico dos carbonos tetrazólicos (C-5'). O sinal de C-5' para o tetrazol **184d** apresenta-se mais próximo do TMS (δ 142,42) em relação ao tetrazol **184e** (δ 152,78), estando de acordo com a literatura (BUTLER & McEVOY, 1978). Butler e McEvoy descrevem que o deslocamento químico do carbono tetrazólico do isômero *N*-2 substituído encontra-se em torno de 10 ppm mais distante do TMS do que o do isômero *N*-1 substituído.

Obteve-se o mapa de contornos heteronuclear HMBC de **184d** (Figura 61, p. 102) para que pudesse ser observado a correlação H-12/C-5' (3J), confirmando dessa forma, a *N*-alquilação na posição 1 do tetrazol **184d**. É relatado que os sinais de hidrogênio e carbono do grupo alquila ligado ao *N*-1 do anel tetrazólico encontram-se mais protegidos do que aqueles do correspondente isômero em *N*-2, em torno de δ 0,15-0,35 para o hidrogênio e δ 2-6 para o carbono (BRIGAS, 2004). Isto foi observado, já que os sinais de H-12 e C-12 para o isômero **184e** (δ 4,64 do H-12 e 53,14 do C-12) apresentaram-se mais desblindados em relação ao isômero **184d** (δ 4,44 do H-12 e 48,44 do C-12).

As atribuições dos demais sinais de hidrogênios e carbonos do tetrazol **184d** encontram-se descritos nas Tabelas 35, p. 105 e 36, p. 106.

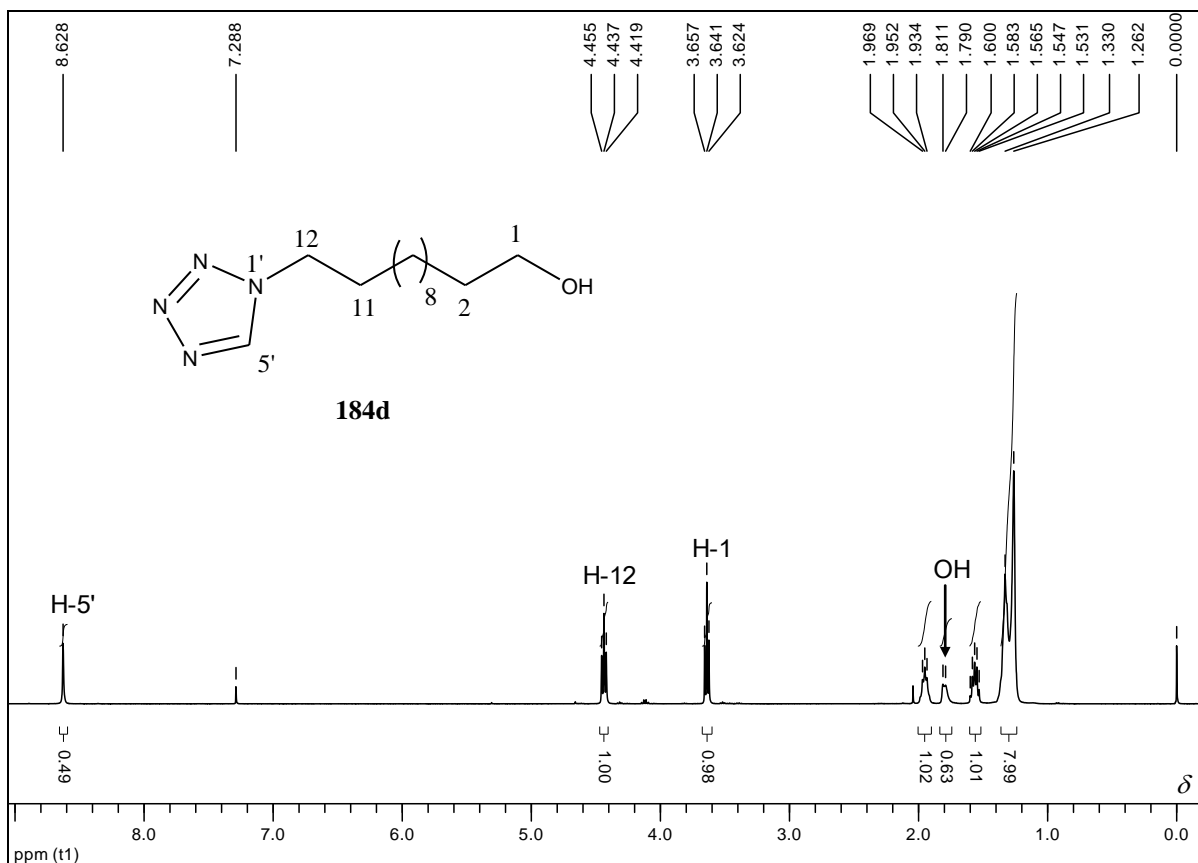


Figura 57: Espectro de RMN de ^1H de **184d** (400 MHz, CDCl_3).

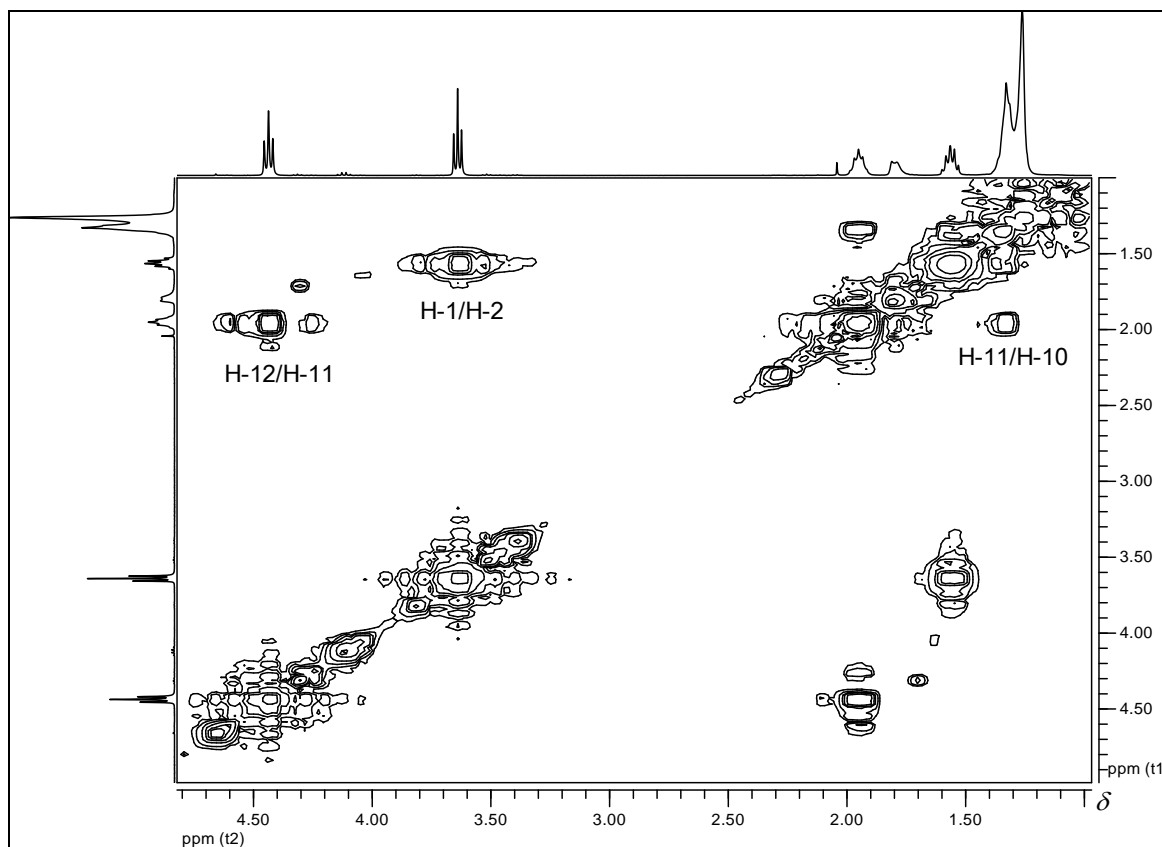


Figura 58: Mapa de contornos homonuclear COSY de **184d** (400 MHz, CDCl_3).

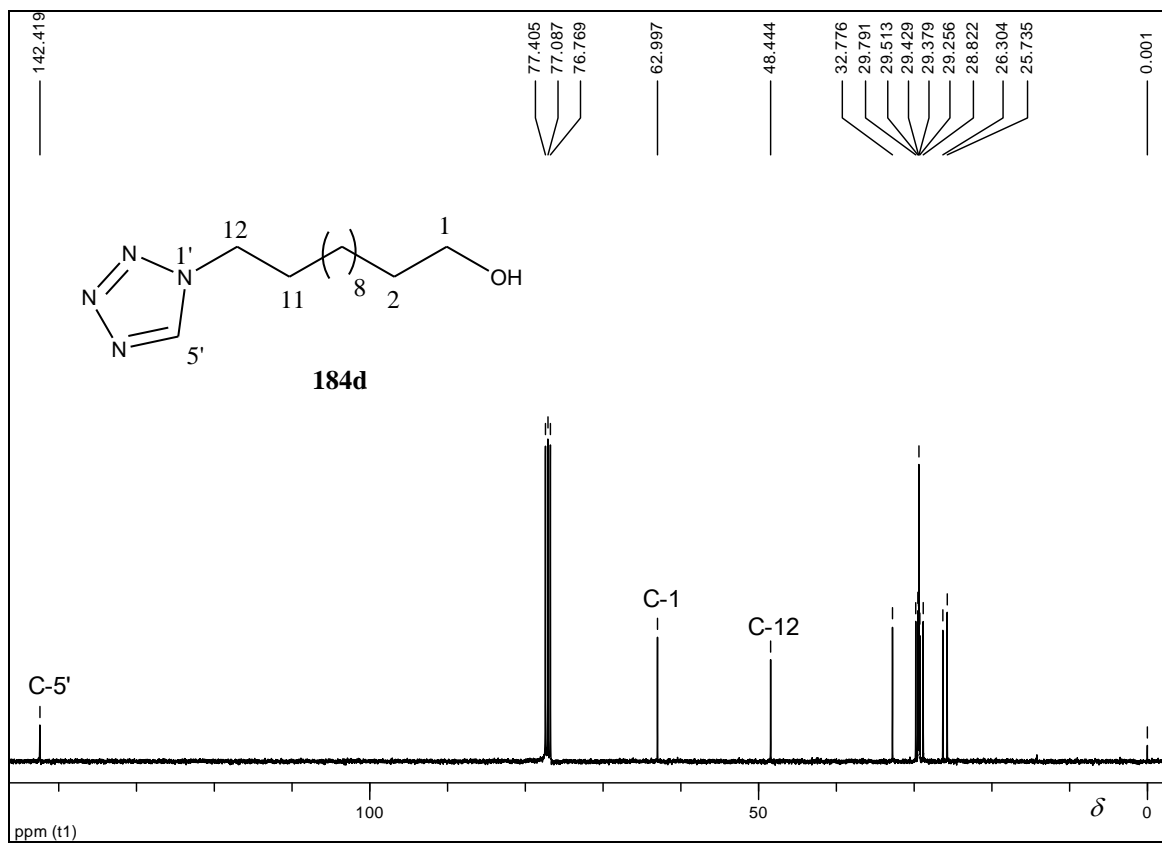


Figura 59: Espectro de RMN de ^{13}C de **184d** (100 MHz, CDCl_3).

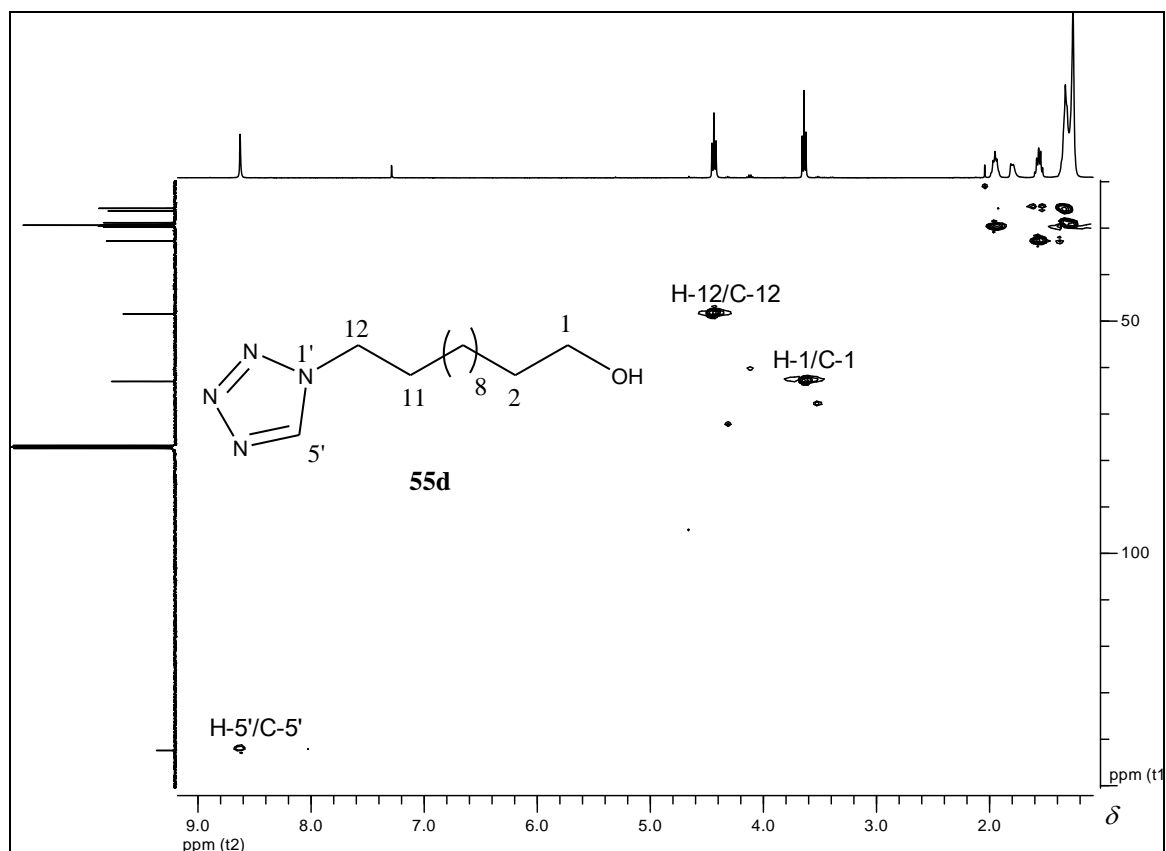


Figura 60: Mapa de contornos heteronuclear HSQC de **184d** (400 MHz, CDCl_3).

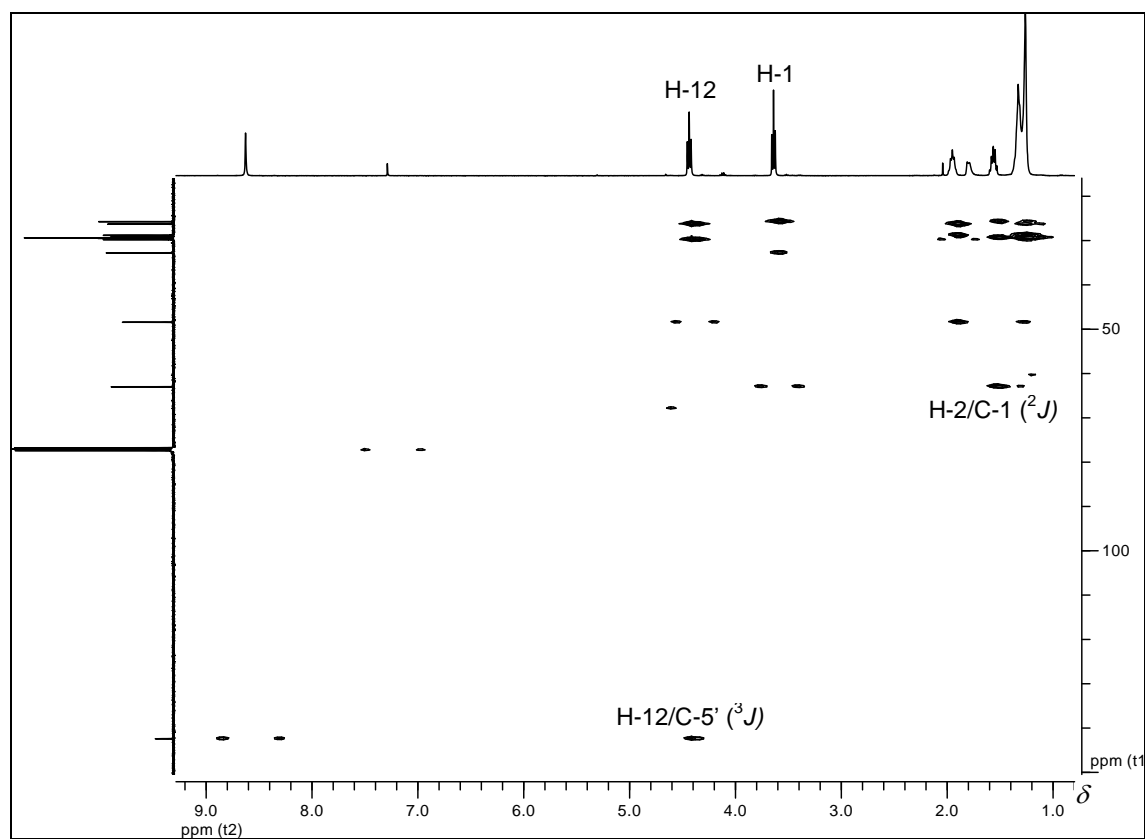
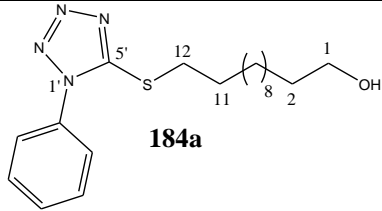
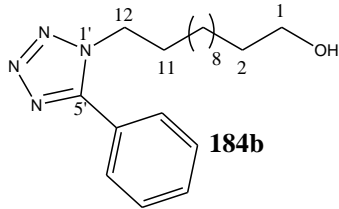
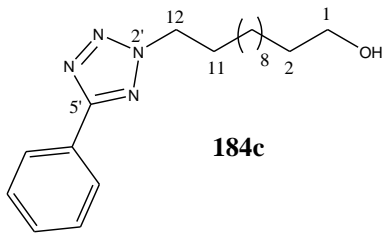
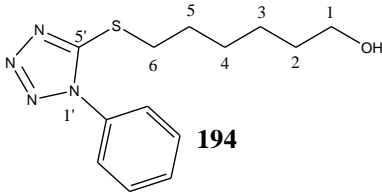
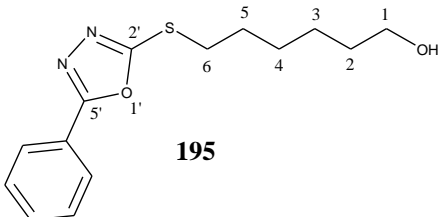


Figura 61: Mapa de contornos heteronuclear HMBC de **184d** (400 MHz, CDCl_3).

4.11 Caracterização dos tetrazóis **184a-c**, **194** e do oxadiazol **195**

Os derivados tetrazólicos (**184b** e **184c**) obtidos por *N*-alquilação e os derivados do tiotetrazol **184a**, **194** e tio-oxadiazol **195**, obtidos por *S*-alquilação, foram caracterizados de forma análoga aos tetrazóis descritos anteriormente (**184d** e **184e**) por seus espectros na região do infravermelho e de ressonância magnética uni e bidimensionais (**Anexo 1**). Na **Tabela 34** estão representados os dados físico-químicos das substâncias **184a-c**, **194** e **195**.

Tabela 34: Dados físico-químicos dos compostos **184a-c**, **194** e **195**

AZÓIS	ASPECTO FÍSICO	PONTO DE FUSÃO (°C)
 <p>184a</p>	sólido branco	62,9-64,0
 <p>184b</p>	sólido branco	52,0-52,8
 <p>184c</p>	sólido branco	54,7-55,1
 <p>194</p>	óleo transparente	-
 <p>195</p>	sólido branco	58,3-58,4

Foram observadas poucas diferenças nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos tetrazóis **184b** e **184c** (**Anexo 1**) quando comparados com os espectros dos tetrazóis **184d** e **184e**, descritos anteriormente. A comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos tetrazóis

184b e **184c** com aqueles dos tetrazóis **184d** e **184e** encontram-se descritos nas **Tabelas 35** e **36**, p. 105 e 106, respectivamente.

Como pode ser observado na **Tabela 35**, p. 105, as principais modificações, nos espectros de RMN de ^1H dos compostos **184b** e **184c**, foram: ausência do simpleto referente ao H-5' do anel tetrazólico e a presença de sinais de hidrogênios aromáticos.

Na **Tabela 36**, p. 106, que apresenta os dados de RMN de ^{13}C dos compostos **184b-e**, pode ser observado que as principais variações foram: deslocamento químico do C-5' do anel tetrazólico e a presença de sinais de carbonos aromáticos.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos derivados do tiotetrazol **184a** e **194** e tio-oxadiazol **195** (**Anexo 1**) também foram semelhantes aos espectros dos tetrazóis **184d** e **184e**, descritos anteriormente. Em seus espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram observados que os hidrogênios e carbonos adjacentes ao enxofre, encontram-se mais blindados em relação aos deslocamentos químicos dos átomos adjacentes ao nitrogênio nos tetrazóis *N*-alquilados **184d** e **184e**, conforme descrito nas **Tabelas 37** e **38**, p. 107 e 108, respectivamente.

Tabela 35. Dados de RMN de ^1H dos tetrazóis **184b-e**

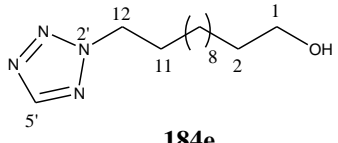
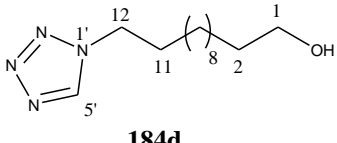
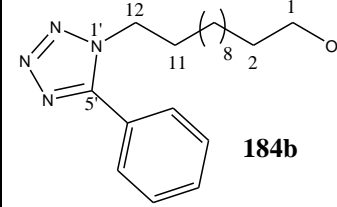
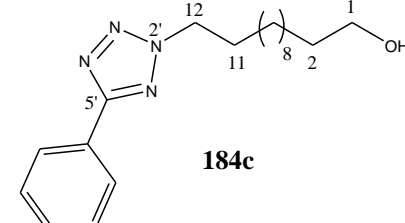
	 184e			 184d			 184b			 184c		
Hidrogênio	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
1	3,64	t	6,5	3,64	t	6,6	3,64	t	6,8	3,63	t	6,8
2	1,56	pseudo quinteto	-	1,56	pseudo quinteto	-	1,56	pseudo quinteto	-	1,56	pseudo quinteto	-
3 a 10	1,26-1,32	m	-	1,26- 1,33	m	-	1,22-1,26	m	-	1,26-1,35	m	-
11	2,01	pseudo quinteto	-	1,95	pseudo quinteto	-	1,92	pseudo quinteto	-	2,06	qn	6,8
12	4,64	t	7,2	4,44	t	7,2	4,41	t	7,2	4,64	t	6,8
<u>OH</u>	1,67	sl	-	1,80	d	8,2	1,69	sl	-	1,87	sl	-
5'	8,50	s	-	8,63	s	-	-	-	-	-	-	-
arom.	-	-	-	-	-	-	7,56-7,58 7,65-7,67	m m	- -	7,47-7,49 8,14-8,17	m m	- -

Tabela 36. Dados de RMN de ^{13}C dos tetrazóis **184b-e**

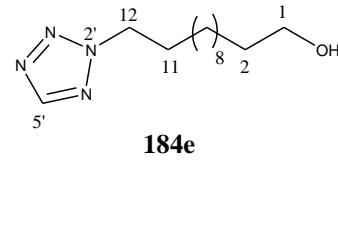
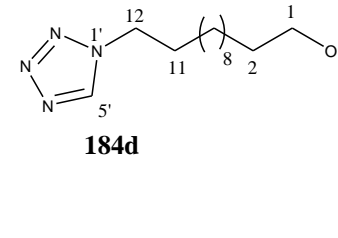
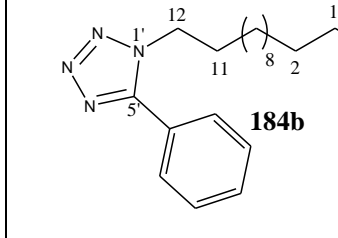
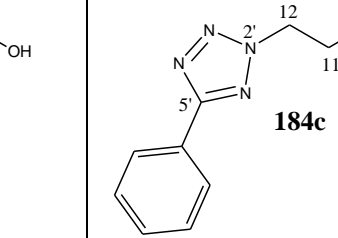
	 184e			 184d			 184b			 184c		
Carbono	δ (ppm)	Tipo	δ (ppm)	Tipo	δ (ppm)	Tipo	δ (ppm)	Tipo				
1	63,02	CH ₂	63,00	CH ₂	63,21	CH ₂	63,24	CH ₂				
2	32,81	CH ₂	32,78	CH ₂	32,96	CH ₂	32,99	CH ₂				
3 a 11	25,49, 26,29, 28,83, 29,02, 29,29, 29,41, 29,46, 29,54, 29,58	CH ₂	25,73, 26,30, 28,22, 29,26, 29,38, 29,43, 29,51, 29,79	CH ₂	25,91, 26,47, 28,98, 29,42, 29,56, 26,61, 29,70, 29,89	CH ₂	25,92, 26,53, 29,05, 29,49, 29,58, 29,65, 29,72	CH ₂				
12	53,14	CH ₂	48,44	CH ₂	48,26	CH ₂	53,41	CH ₂				
5'	152,78	CH	142,42	CH	154,47	C	165,21	C				
arom.	-	-	-	-	128,93, 129,47, 131,39	CH	127,01, 129,06, 130,41	CH				
<i>ipso</i>	-	-	-	-	124,39	C	127,76	C				

Tabela 37. Dados de RMN de ^1H de **184a**, **194** e **195**

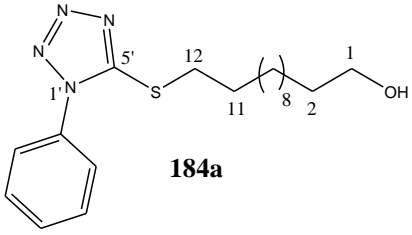
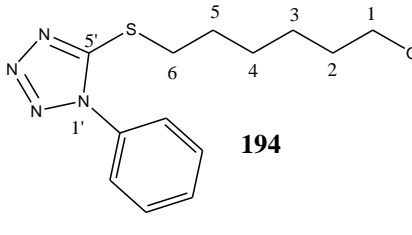
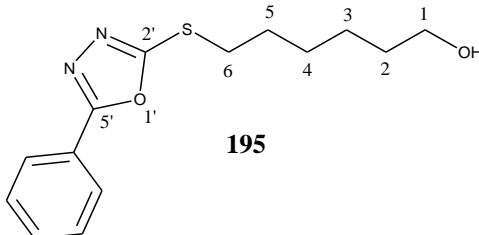
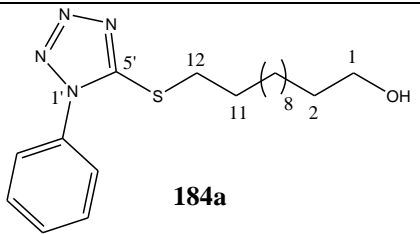
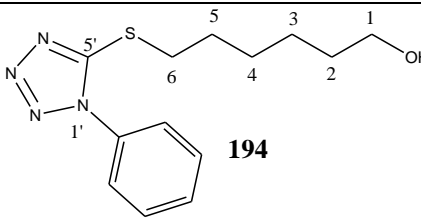
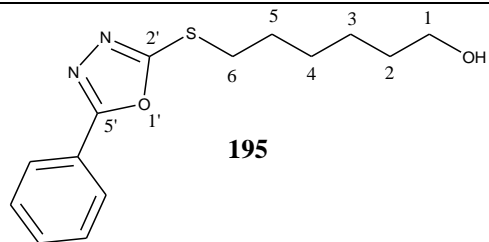
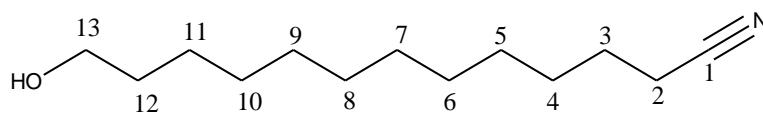
 184a				 194				 195			
Hidrogênio	δ (ppm)	M	J (Hz)	Hidrogênio	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)	
1	3,60	t	6,4	1	3,65	t	6,4	3,65	t	6,4	
2	1,45-1,60	m	-	2 a 4	1,41-1,61	m	-	1,42-1,63	m	-	
3 a 10	1,20-1,45	m	-	5	1,88	pseudo quinteto	-	1,87	pseudo quinteto	-	
11	1,79	pseudo quinteto	-	6	3,40	t	7,4	3,30	t	7,2	
12	3,36	t	7,0	-	-	-	-	-	-	-	
<u>OH</u>	2,07	sl	-	<u>OH</u>	2,00	sl	-	2,09	sl	-	
arom.	7,54-7,57	m	-	arom.	7,50-7,65	m	-	7,48-7,51 7,98-8,02	m m	-	

Tabela 38. Dados de RMN de ^{13}C de **184a**, **194** e **195**

 184a			 194			 195		
Carbono	δ (ppm)	Tipo	Carbono	δ (ppm)	Tipo	Carbono	δ (ppm)	Tipo
1	62,99	CH ₂	1	62,83	CH ₂	1	62,81	CH ₂
2 a 11	25,83, 28,69, 28,83, 29,08, 29,14, 29,50, 29,58, 29,64, 32,84	CH ₂	2 a 5	25,35, 28,54, 29,23, 32,62	CH ₂	2 a 6	25,33, 28,47, 29,37, 32,63	CH ₂
12	33,44	CH ₂	6	33,39	CH ₂	2'	164,74 ou 165,83	C
5'	154,64	C	5'	154,67	C	5'	164,74 ou 165,83	C
arom.	123,91, 129,86, 130,17	CH	arom.	124,03, 129,97, 130,29	CH	arom.	126,79, 129,19, 131,78	CH
<i>ipso</i>	133,80	C	<i>ipso</i>	133,87	C	<i>ipso</i>	123,79	C

4.12 13-hidroxidodecanonitrila (181)



181

A nitrila **181**, obtida pela substituição nucleofílica bimolecular do bromo do composto **180** pelo grupo ciano, apresenta-se como um óleo transparente. As principais modificações observadas no espectro na região do infravermelho de **181** (**Figura 62**), quando comparado com o espectro de seu precursor **180** (**Figura 47**, p. 92), são a ausência da banda em 729 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação C-Br, e a presença da banda característica de estiramento da ligação $\text{C}\equiv\text{N}$ em 2247 cm^{-1} .

No espectro de RMN de ^1H de **181** (**Figura 63**, p. 110) a principal mudança foi o deslocamento para mais próximo do TMS do sinal referente aos hidrogênios H-2. Este deslocamento é devido a blindagem provocada pelo grupo ciano. Este mesmo efeito foi observado no seu espectro de ^{13}C (**Figura 64**, p. 110) para o carbono C-2. Por intermédio do espectro de ^{13}C de **181** (**Figura 64**, p. 110), foi possível a atribuição do sinal de carbono em δ 119,82 ao grupo ciano ($\text{C}\equiv\text{N}$). Os demais sinais de hidrogênio e carbono foram atribuídos por comparação com os espectros de seu precursor **180** (**Figuras 48 e 49**, p. 94).

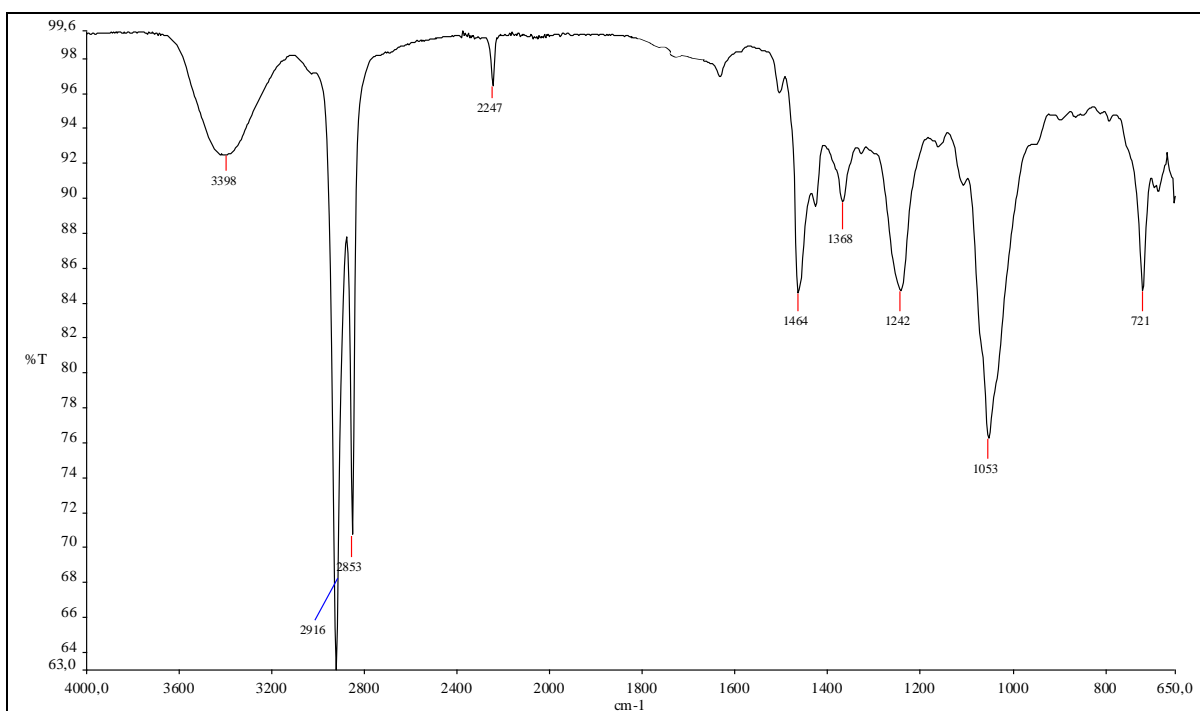


Figura 62: Espectro na região de IV de **181**.

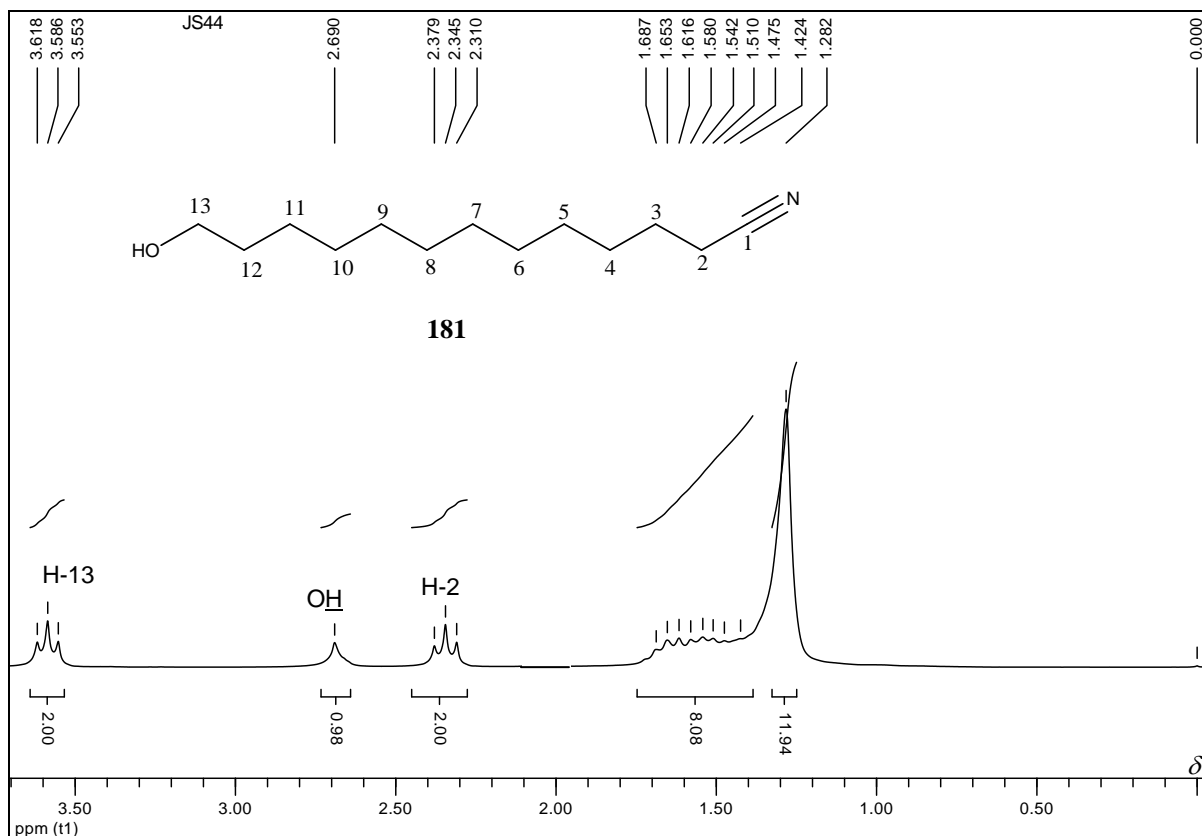


Figura 63: Espectro de RMN de ^1H de **181** (200 MHz, CDCl_3).

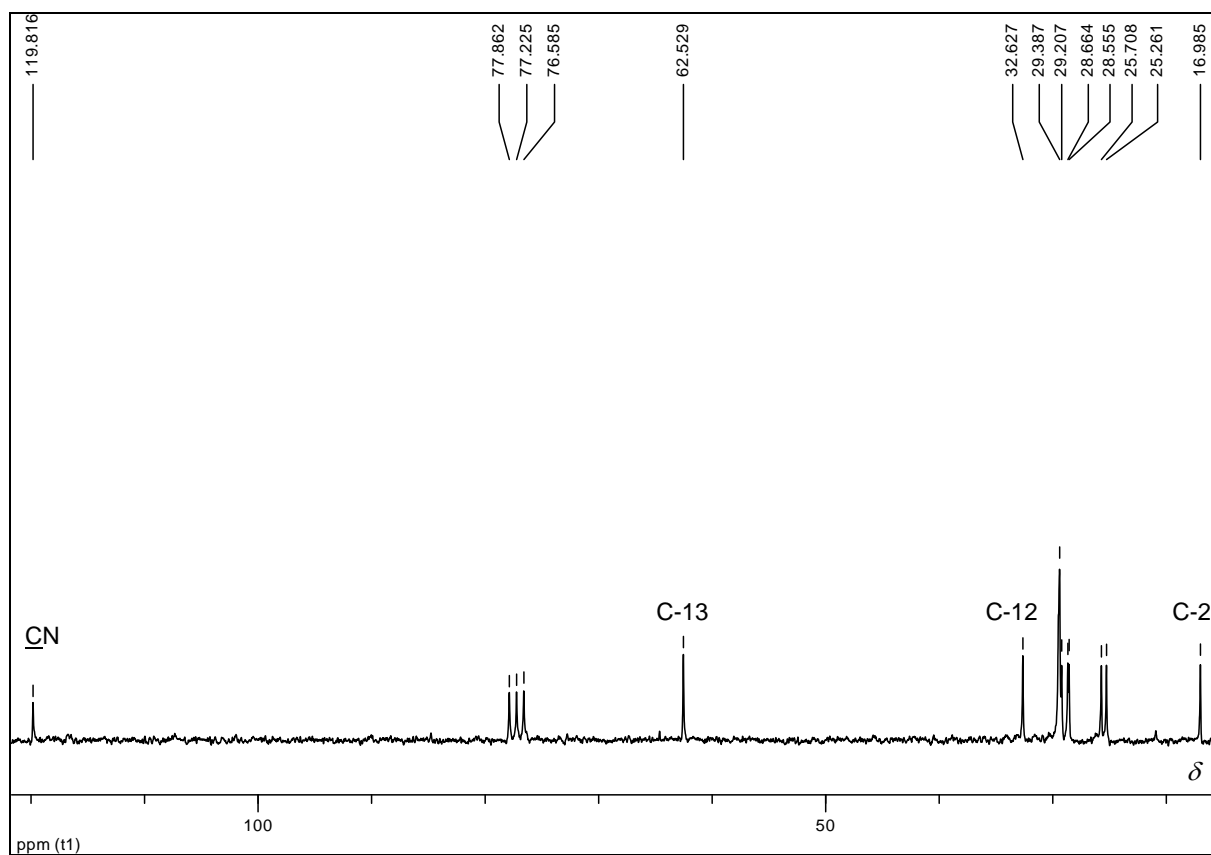
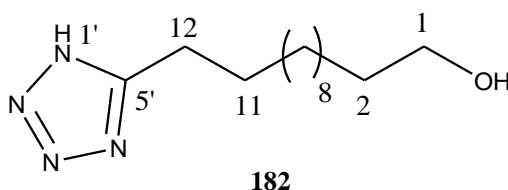


Figura 64: Espectro de RMN de ^{13}C de **181** (50 MHz, CDCl_3).

4.13 2-(1'H-tetrazol-5'-il)dodecan-1-ol (**182**)



O tetrazol **182**, obtido por cicloadição 1,3-dipolar, apresenta-se como um sólido branco com ponto de fusão entre 78,7-79,9 °C. A caracterização deste tetrazol foi feita pela análise dos espectros na região do infravermelho, de RMN de ^1H e de ^{13}C e por comparação com os espectros de seu precursor **181** (Figuras 63 e 64, p. 110).

No espectro no infravermelho de **182** (Figura 65), não foi observada a banda de absorção em 2247 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação $\text{C}\equiv\text{N}$, presente no espectro de **181** (Figura 62, p. 109), mas se pôde notar as bandas em 3220 cm^{-1} e 1694 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações N-H e $\text{C}=\text{N}$, respectivamente.

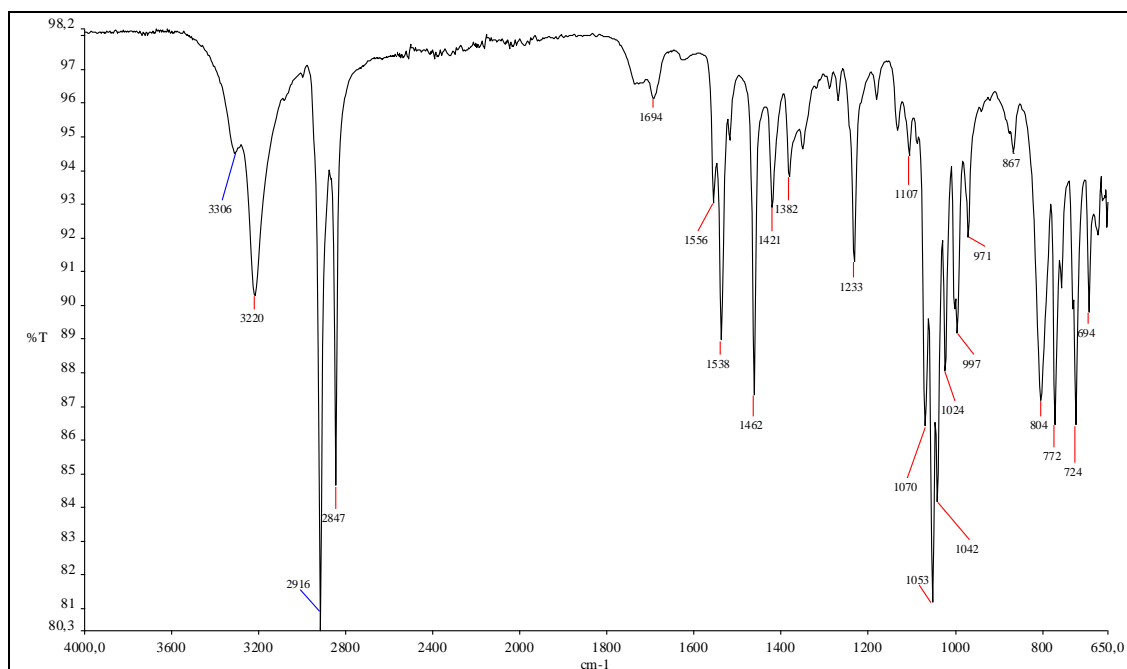


Figura 65: Espectro na região de IV de **182**.

A análise do espectro de RMN de ^1H de **182** (Figura 66, p. 112) permitiu a atribuição dos sinais de ressonância de H-1 em $\delta 3,33$ ($J = 6,2\text{ Hz}$) e de H-12 em $\delta 2,74$ ($J = 7,6\text{ Hz}$), além dos outros sinais referentes aos hidrogênios metilênicos. Pela análise do espectro de RMN de ^{13}C de **182** (Figura 67, p. 112) foi possível atribuir o sinal de ressonância do carbono tetrazólico (C-5') em $\delta 157,90$ (KLIER *et al.*, 2000). Os demais sinais de carbono foram determinados por comparação com o espectro do material de partida **181** (Figura 64, p. 110)

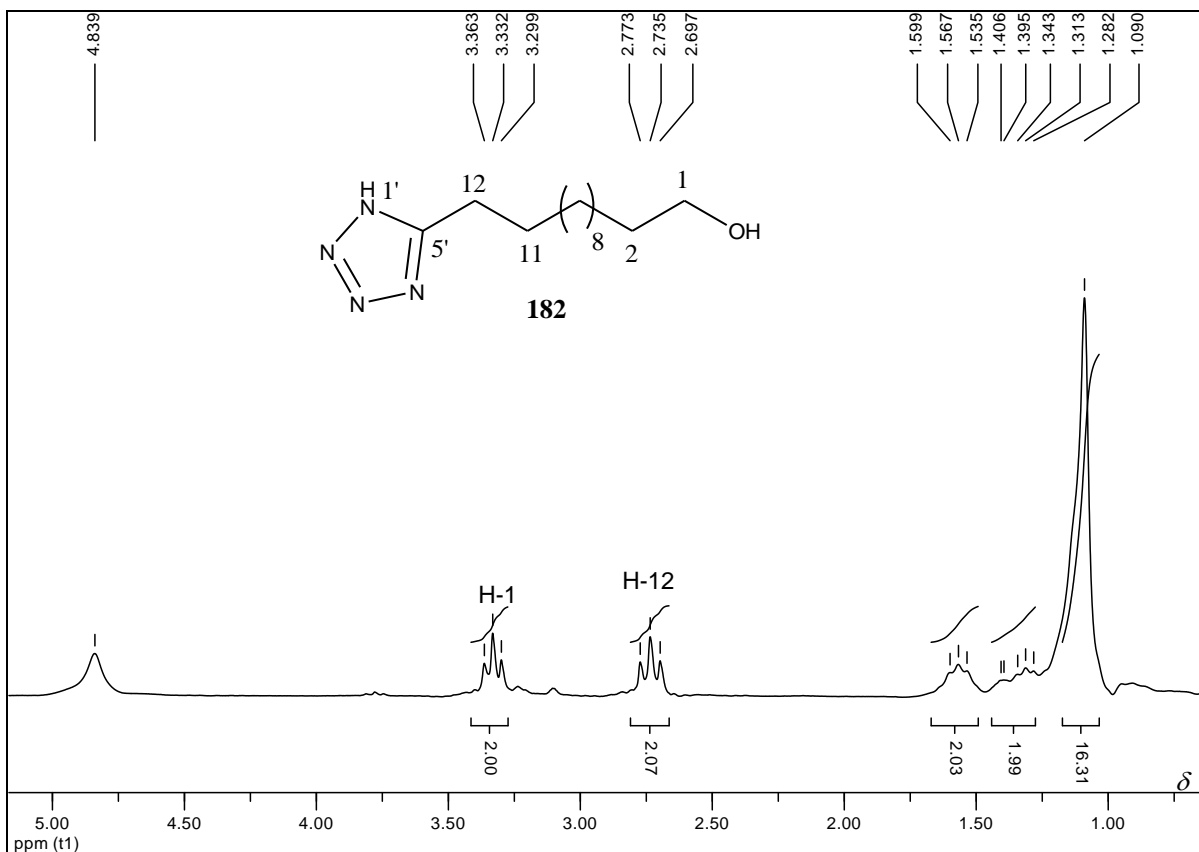


Figura 66: Espectro de RMN de ¹H de 182 (200 MHz, CD₃OD).

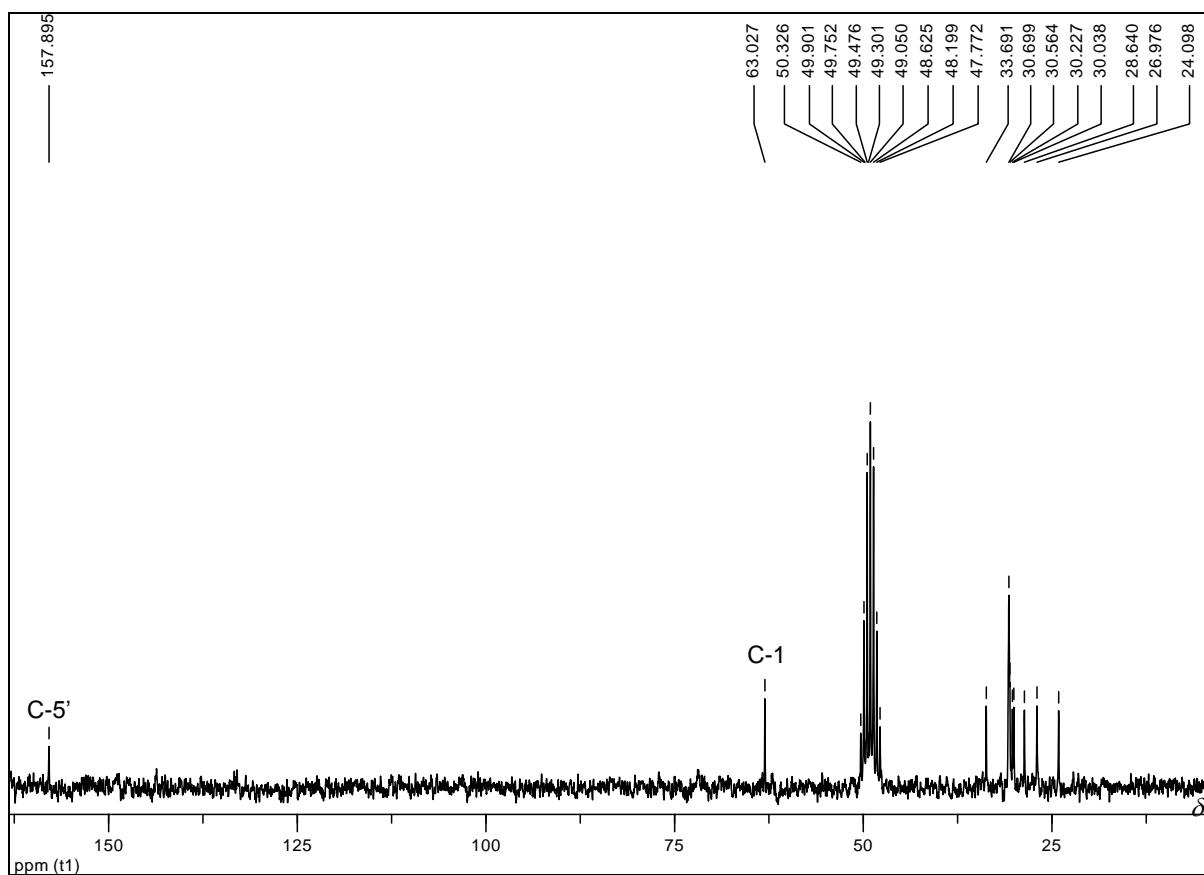
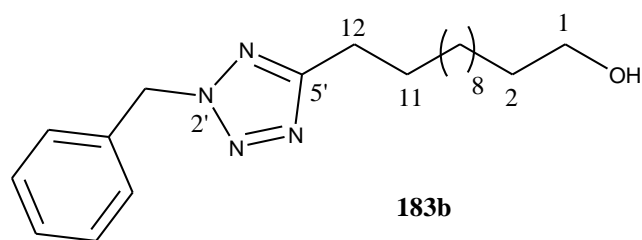


Figura 67: Espectro de RMN de ¹³C de 182 (50 MHz, CD₃OD).

4.14 12-(2'-benzil-2'H-tetrazol-5'-il)dodecan-1-ol (183b)



A reação de *N*-alquilação de **182** com brometo de benzila conduziu ao tetrazol **183b** que apresenta-se como um sólido branco com ponto de fusão entre 45,0-45,7 °C.

A comparação do espectro na região do infravermelho de **183b** (**Figura 68**) com o espectro do seu precursor **182** (**Figura 65**, p. 111) mostrou uma única diferença, a presença da banda em 3065 cm⁻¹ referente ao estiramento C-H aromático no espectro de **183b**.

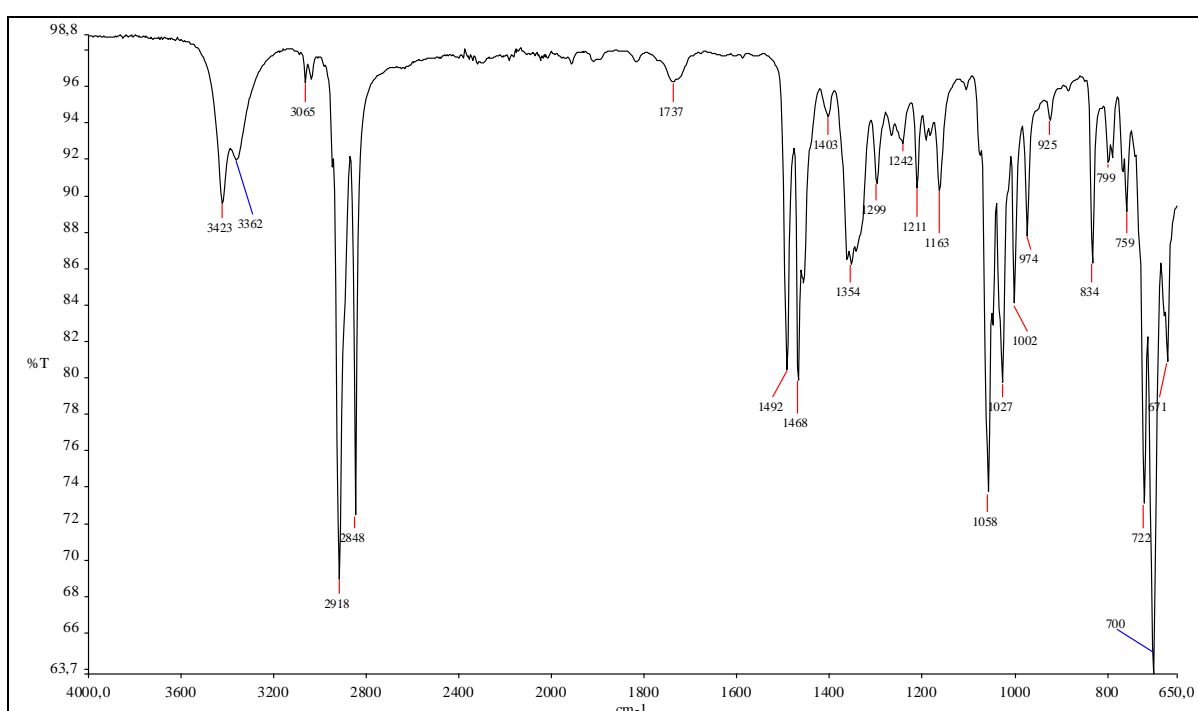


Figura 68: Espectro na região de IV de **183b**.

Poucas alterações foram observadas nos espectros de RMN de ¹H (**Figura 69**, p. 114) e de ¹³C (**Figura 70**, p. 114) de **183b** quando comparados com os espectros de seu precursor **182** (**Figuras 66 e 67**, p. 112). Foi observado a presença de um simpleto no espectro de RMN de ¹H de **183b** em δ 5,70 referente aos hidrogênios benzílicos e de um sinal largo em δ 7,35 referente aos hidrogênios aromáticos, sinais estes ausentes no espectro de RMN ¹H de seu precursor **182**. Já no espectro de RMN de ¹³C (**Figura 70**, p. 114) de **183b** as principais modificações foram: a presença do sinal em δ 56,60 referente ao carbono do grupo benzila e dos sinais na região entre δ 128,39-133,59 referentes aos carbonos do anel aromático.

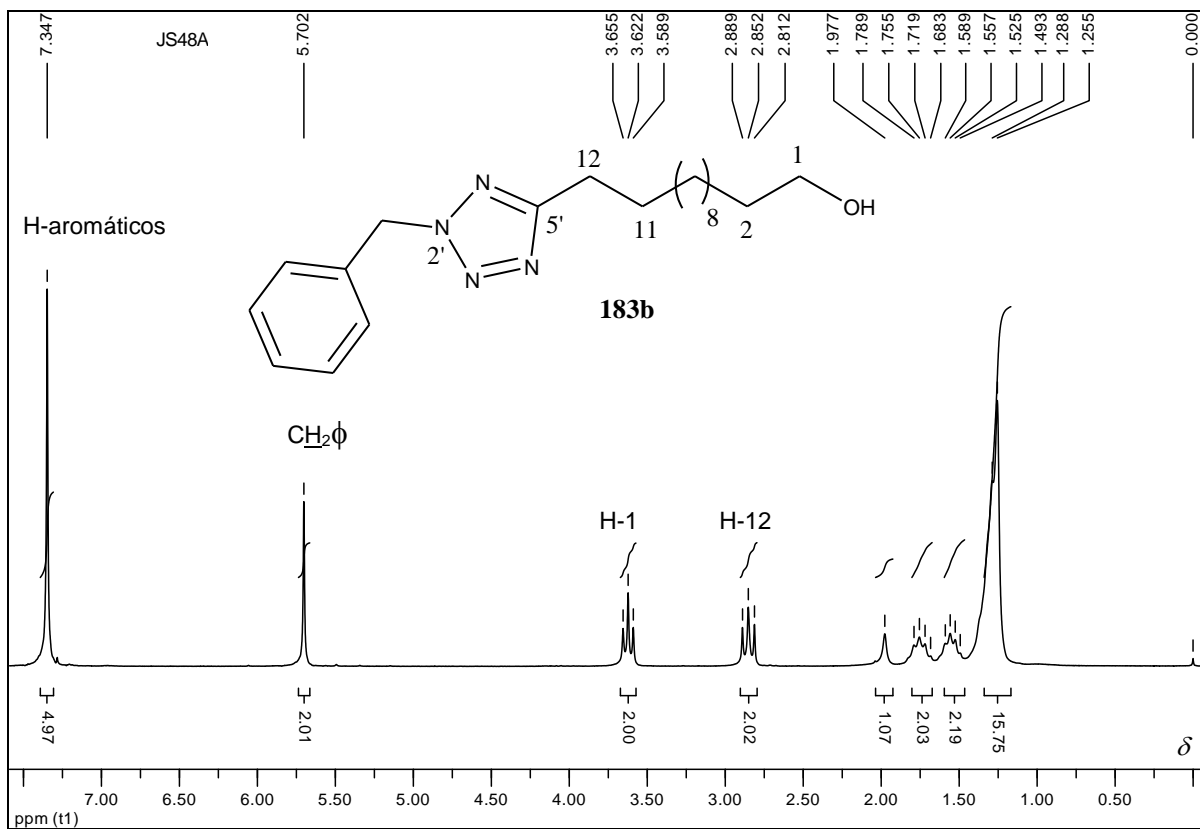


Figura 69: Espectro de RMN de ¹H de **183b** (200 MHz, CDCl₃).

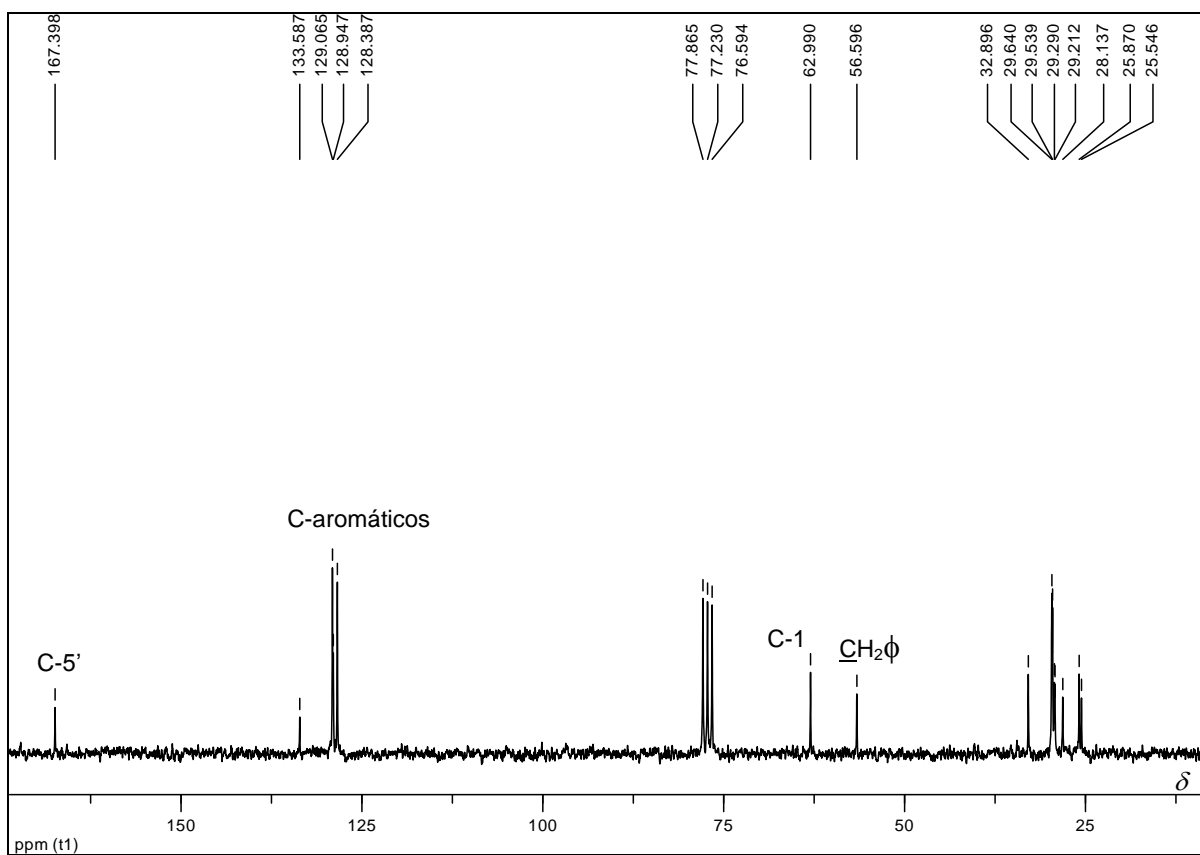
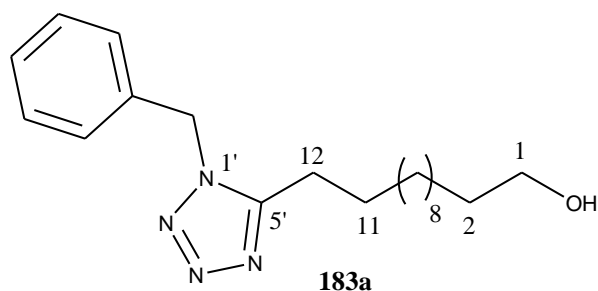


Figura 70: Espectro de RMN de ¹³C de **183b** (50 MHz, CDCl₃).

4.15 12-(1'-benzil-1'H-tetrazol-5'-il)dodecan-1-ol (183a)



O tetrazol **183a**, um sólido branco com ponto de fusão entre 81,4-82,7 °C, também foi obtido na reação de *N*-alquilação de **182** com brometo de benzila. Para este composto também foram realizadas as análises dos espectros na região do infravermelho (**Figura 71**), de RMN de ^1H (**Figura 72**, p. 116) e de ^{13}C (**Figura 73**, p. 116). Estas análises foram feitas por comparação com os espectros do tetrazol **183b**, descrito anteriormente, devido à similaridade estrutural dos mesmos. Na **Tabela 39**, p. 117, estão apresentados os dados espectrométricos para estes tetrazóis.

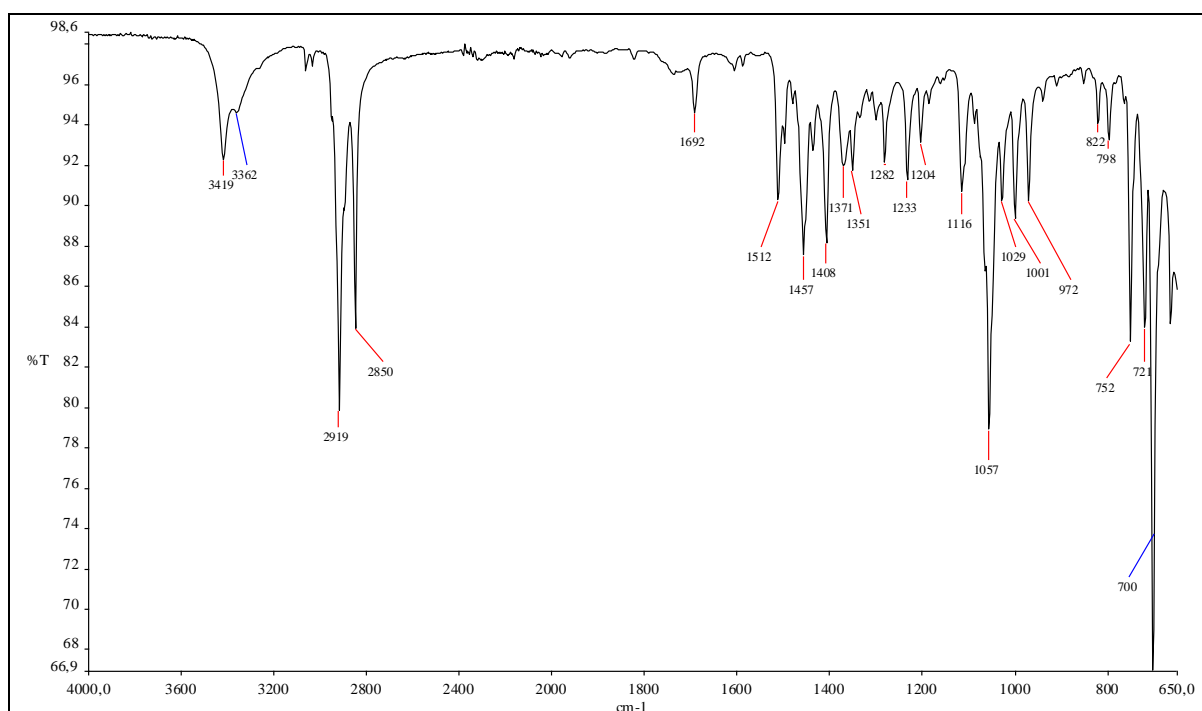


Figura 71: Espectro na região de IV de **183a**.

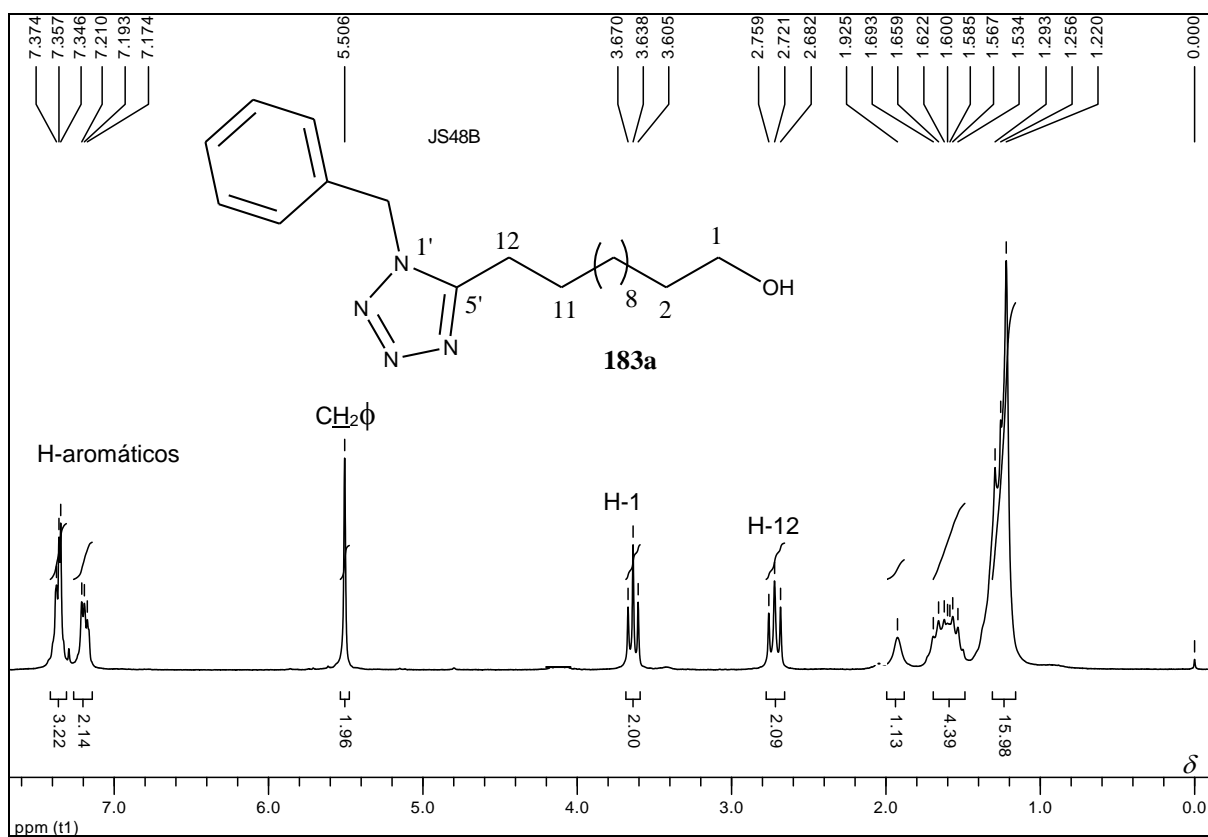


Figura 72: Espectro de RMN de ^1H de **183a** (200 MHz, CDCl_3).

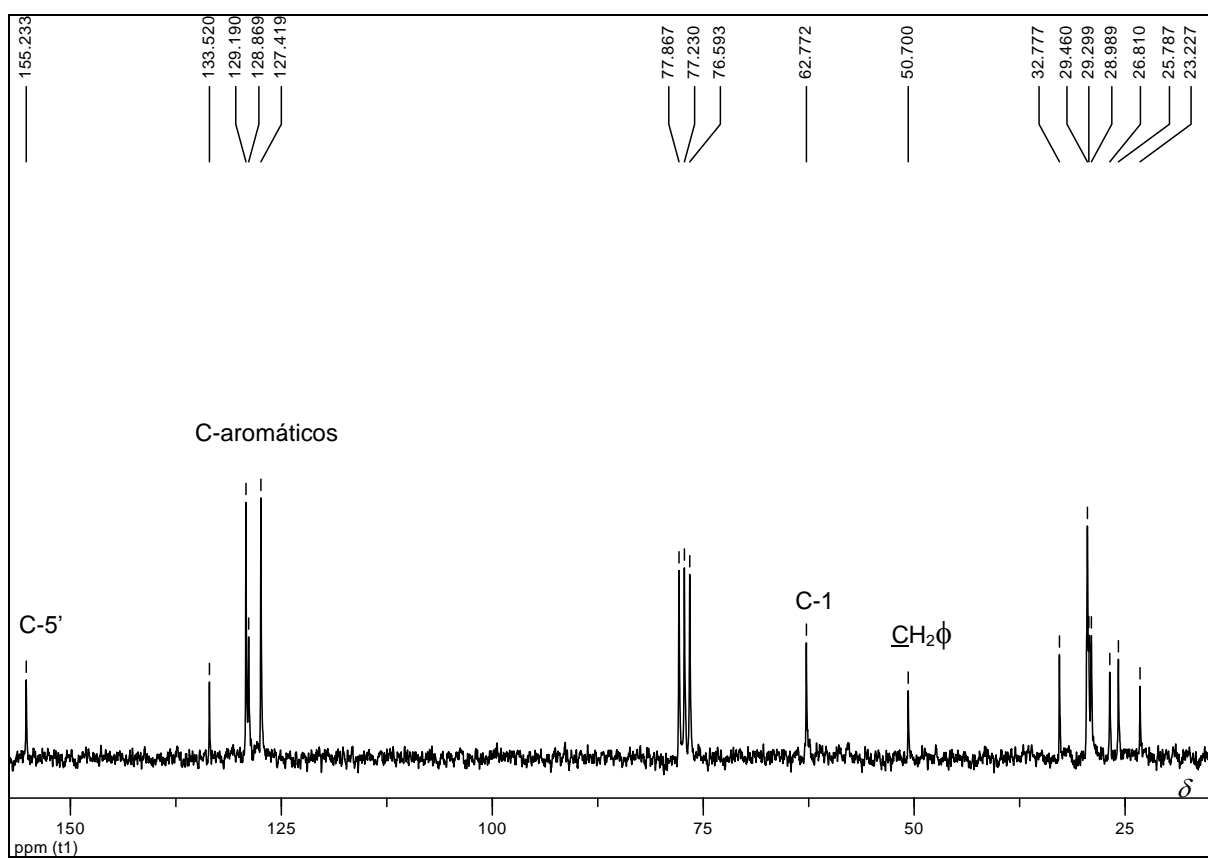


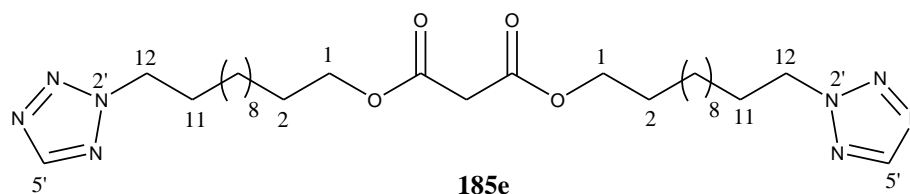
Figura 73: Espectro de RMN de ^{13}C de **183a** (50 MHz, CDCl_3).

Tabela 39: Comparação dos dados de RMN de ^1H e de ^{13}C dos tetrazóis **183a** e **183b**

Composto 183b*			Composto 183a*	
Tipo	δ_{H} (ppm)	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	δ_{C} (ppm)
1	3,62 (t); $J_{1,2} = 6,4$ Hz	62,99	3,64 (t); $J_{1,2} = 6,4$ Hz	62,77
2	1,56 (pseudo qn)	32,90	1,53-1,69 (m)	32,78
3 a 10	1,26-1,29 (m)	25,55, 25,87,	1,22-1,29 (m)	23,23, 25,79,
11	1,76 (pseudo qn)	28,14, 29,21,	1,53-1,69 (m)	26,81, 28,99,
12	2,85 (t); $J_{12,11} = 7,8$ Hz	29,29, 29,54, 29,64	2,72 (t); $J_{12,11} = 7,6$ Hz	29,30, 29,46
<u>OH</u>	1,98 (sl)	-	1,93 (sl)	-
ϕCH_2	5,70 (s)	56,60	5,51 (s)	50,70
arom.	7,35 (sl)	128,39, 128,95, 129,07	7,17-7,21 (m), 7,35-7,37 (m)	127,42, 128,87, 129,19
<i>ipso</i>	-	133,59	-	133,52
5'	-	167,40	-	155,23

* CDCl_3 (RMN de ^1H – 200 MHz; RMN de ^{13}C – 50 MHz)

4.16 Malonato de bis[12-(2H-tetrazol-2'-il)dodecila] (**185e**)



O malonato inédito **185e**, um sólido branco, apresenta faixa de fusão de 53,5-54,2 °C.

Na caracterização de **185e**, foram analisados seus espectros na região do infravermelho, de RMN de ^1H , de ^{13}C , assim como o subespectro DEPT 135.

As principais modificações observadas no espectro na região do infravermelho de **185e** (Figura 74), quando comparado com o de seu precursor **184e** (Figura 50, p. 95) foram a presença de bandas de estiramento das ligações C=O em 1740 cm^{-1} e 1719 cm^{-1} e a ausência de bandas de estiramento de O-H.

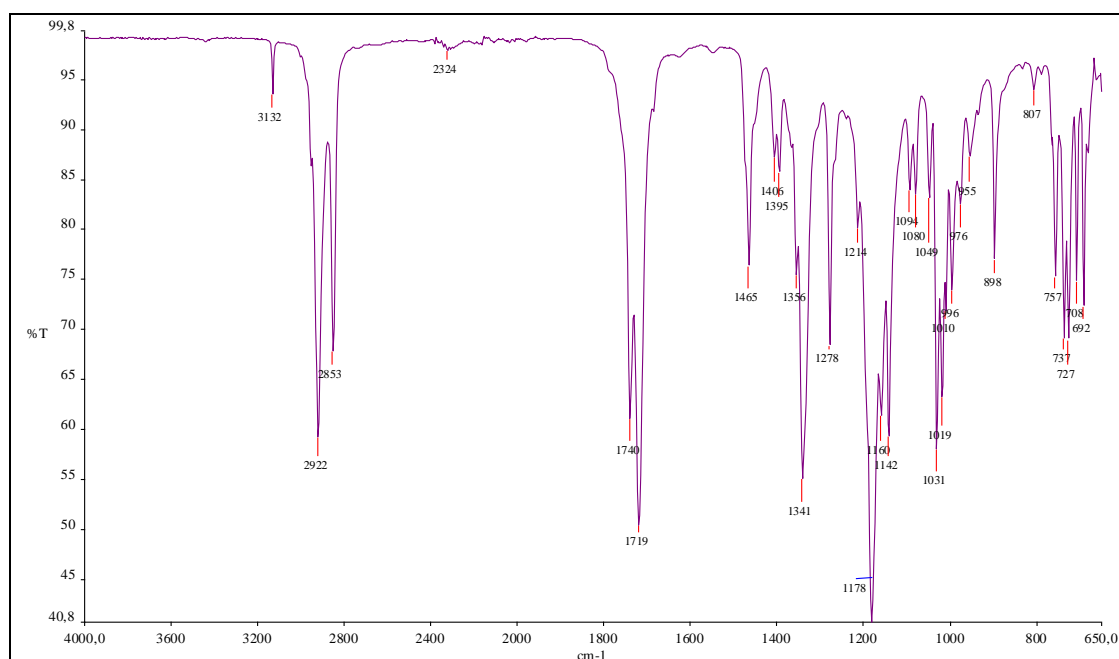


Figura 74: Espectro na região de IV de **185e**.

Foram observadas poucas mudanças nos espectros de RMN de ^1H (Figura 75, p. 119) e de ^{13}C de **185e** (Figura 76, p. 119) quando comparados com o de seu precursor **184e** (Figura 51 e 53, p. 96 e 97). No espectro de RMN de ^1H de **185e** foi observado um simpleto em δ 3,37 referente aos hidrogênios alfa às carbonilas (COCH_2CO), sinal este ausente no espectro de ^1H de seu precursor **184e**. No espectro de RMN de ^{13}C de **185e** (Figura 76, p. 119) foi observado um sinal de ressonância de carbono em δ 41,83, sinal este ausente no espectro de RMN de ^{13}C de **184e**, que foi atribuído ao carbono alfa às carbonilas

(COCH₂CO). Os demais sinais de ressonância de ¹H e ¹³C de **185e** foram atribuídos de forma análoga a de seu precursor **184e** e encontram-se descritos nas **Tabelas 41 e 42**, p. 122 e 123.

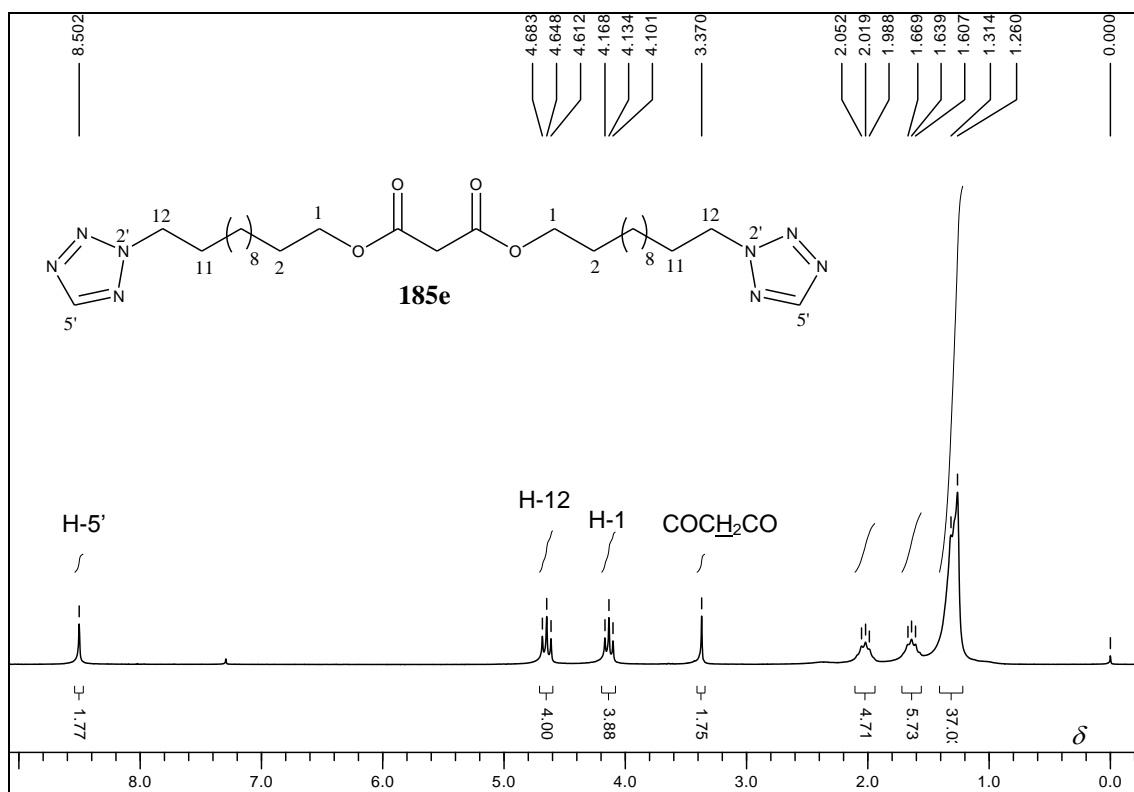


Figura 75: Espectro de RMN de ¹H de **185e** (200 MHz, CDCl₃).

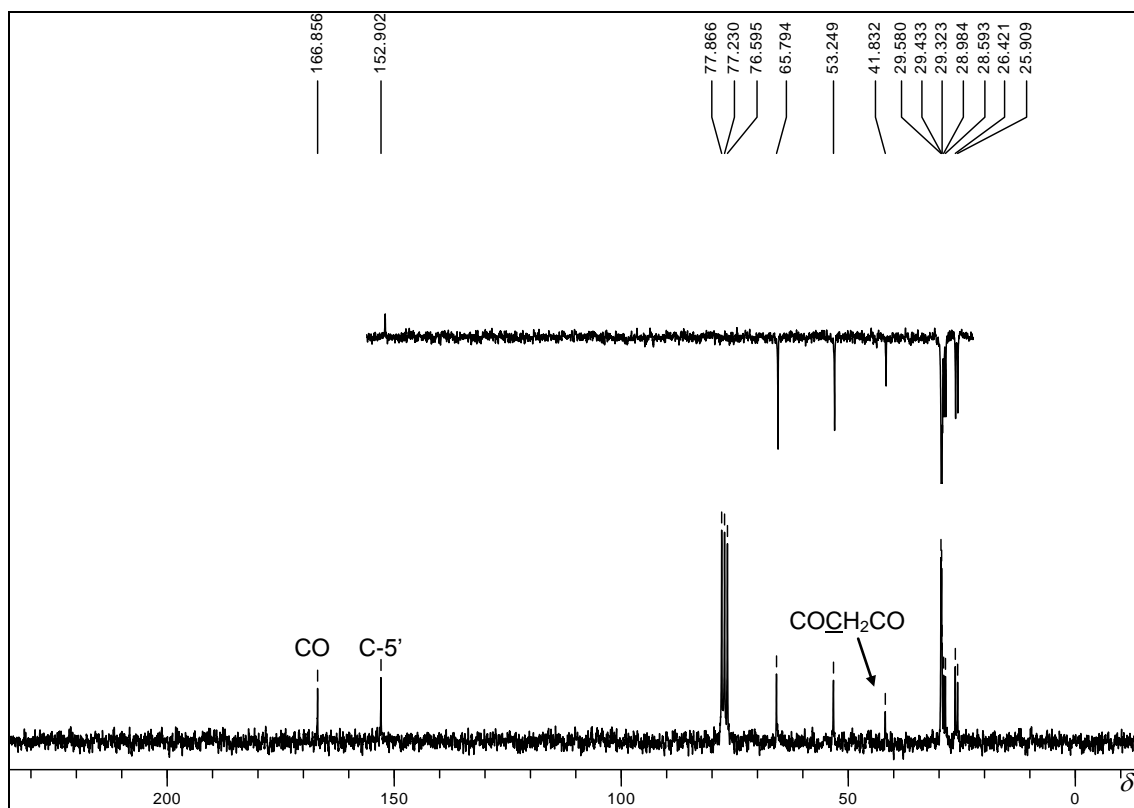
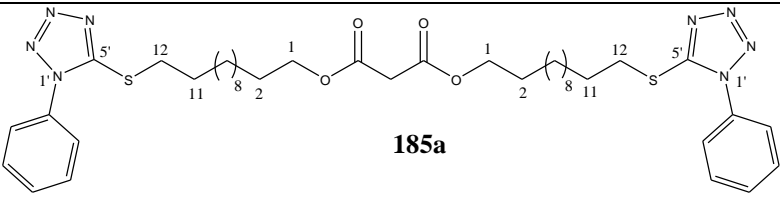
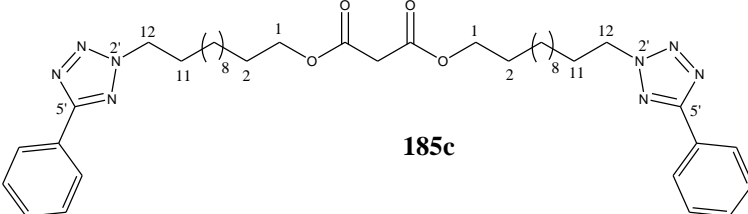
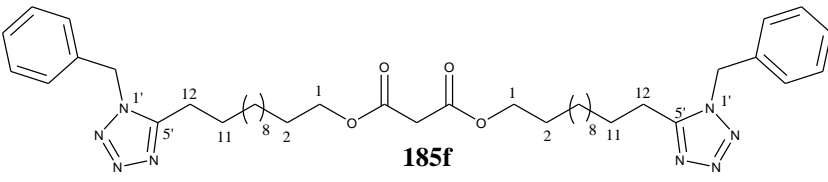
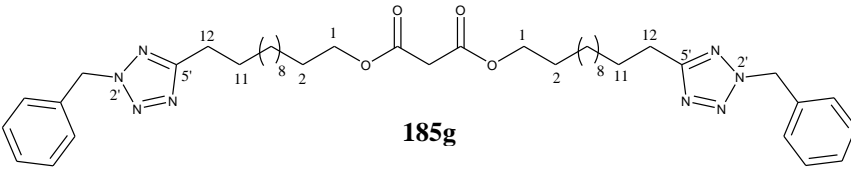
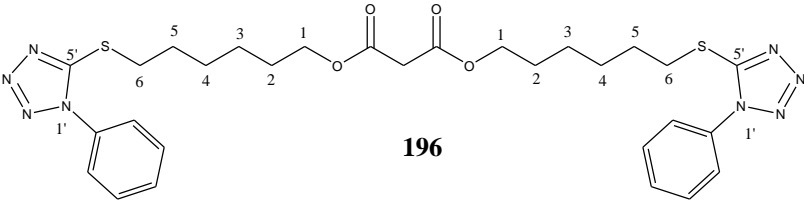


Figura 76: Espectro de RMN de ¹³C de **185e** com seção expandida do subspectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl₃).

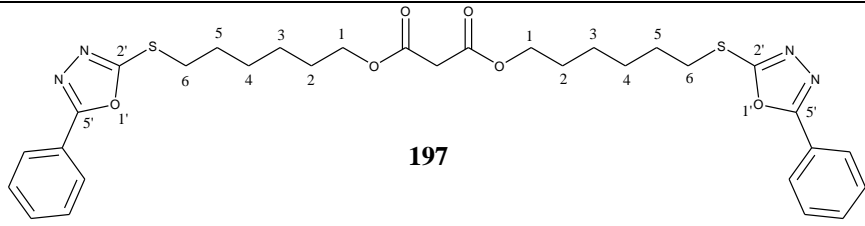
4.17 Caracterização dos malonatos 185a,c,f,g, 196 e 197

Os malonatos **185a,c,f,g, 196** e **197**, foram caracterizados por seus espectros na região do infravermelho e de ressonância magnética unidimensional (**Anexo 1**) de forma análoga ao derivado **185e** descrito anteriormente. Na **Tabela 40** estão representados os dados físico-químicos das substâncias **185a,c,f,g, 196** e **197**.

Tabela 40: Dados físico-químicos dos compostos **185a,c,f,g, 196** e **197**

MALONATOS	ASPECTO FÍSICO	PONTO DE FUSÃO (°C)
 <p>185a</p>	óleo transparente	-
 <p>185c</p>	sólido branco	50,8-52,0
 <p>185f</p>	sólido branco	97,1-97,5
 <p>185g</p>	óleo transparente	-
 <p>196</p>	óleo transparente	-

Conclusão **Tabela 40.**

MALONATO	ASPECTO FÍSICO	PONTO DE FUSÃO (°C)
 <p style="text-align: center;">197</p>	sólido branco	81,6-81,7

Foram observadas poucas diferenças nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos **185a,c,f,g**, **196** e **197** (**Anexo 1**), quando comparados aos espectros do malonato **185e**, descrito anteriormente, isto se deve a similaridade estrutural destes compostos. Desta forma, os dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos derivados **185a,c,f,g**, **196** e **197** foram analisados de forma análoga ao malonato **185e** e encontram-se descritos nas **Tabelas 41-46**, p. 122-127.

Considerando que foram utilizados diferentes azóis na obtenção dos malonatos, é esperada uma variação nos deslocamentos químicos dos átomos diretamente ligados ao heterociclo. Como pode ser observado nas **Tabelas 45** e **46**, p. 126 e 127, os sinais de hidrogênio e carbono adjacentes ao enxofre nos derivados de tiotetrazol **185a**, **196** e tiooxadiazol **197** encontram-se mais blindados em relação aos deslocamentos químicos dos átomos adjacentes ao nitrogênio nos demais malonatos.

Nas **Tabelas 42**, **44** e **46** (p. 123, 125 e 127), que estão descritos os dados de RMN de ^{13}C dos compostos obtidos, observa-se uma pequena variação no deslocamento químico do carbono alfa às carbonilas (COCH_2CO) entre δ 41,58 a 41,94 e também no deslocamento químico do C-5' do anel tetrazólico.

Tabela 41. Dados de RMN de ^1H dos malonatos **185c** e **185e**

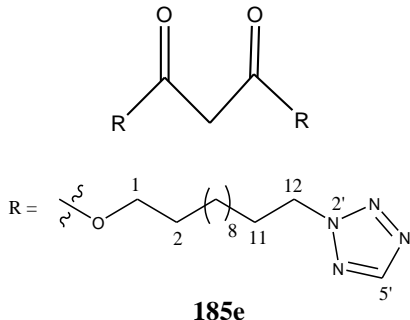
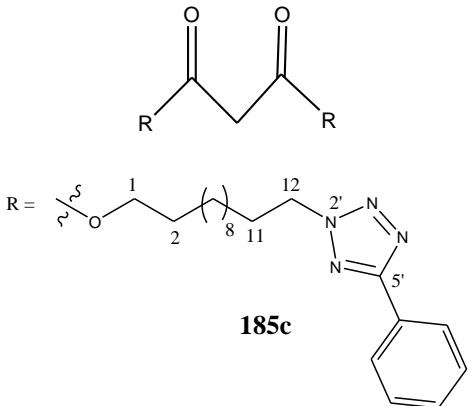
	 185e			 185c		
Hidrogênio	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
1	4,13	t	6,8	4,13	t	6,6
2	1,61-1,67	m	-	1,63	pseudo quinteto	-
3 a 10	1,26-1,40	m	-	1,20-1,40	m	-
11	1,99-2,05	m	-	2,06	pseudo quinteto	-
12	4,65	t	7,0	4,65	t	7,0
COCH_2CO	3,37	s	-	3,37	s	-
5'	8,50	s	-	-	-	-
arom.	-	-	-	7,47-7,52	m	-
				8,13-8,18	m	-

Tabela 42. Dados de RMN de ^{13}C dos tetrazóis **185c** e **185e**

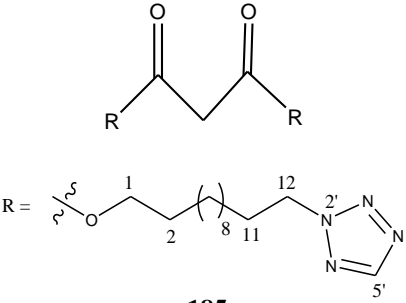
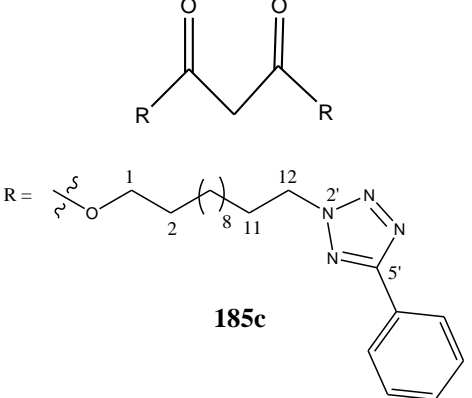
	 185e		 185c	
Carbono	δ(ppm)	Tipo	δ(ppm)	Tipo
1	65,79	CH ₂	65,86	CH ₂
2-11	25,91, 26,42, 28,59, 28,98, 29,32, 29,43, 29,58	CH ₂	25,97, 26,54, 28,65, 29,08, 29,38, 29,52, 29,57, 29,65	CH ₂
12	53,25	CH ₂	53,40	CH ₂
COCH ₂ CO	41,83	CH ₂	41,89	CH ₂
5'	152,90	CH	165,19	C
arom.	-	-	126,99, 129,06, 130,41	CH
<i>ipso</i>	-	-	127,75	C
CO	166,86	C	166,91	C

Tabela 43. Dados de RMN de ^1H dos malonatos **185f** e **185g**

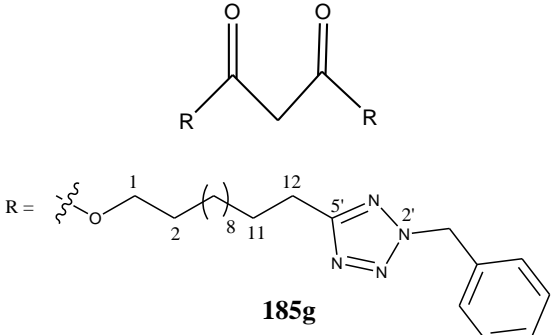
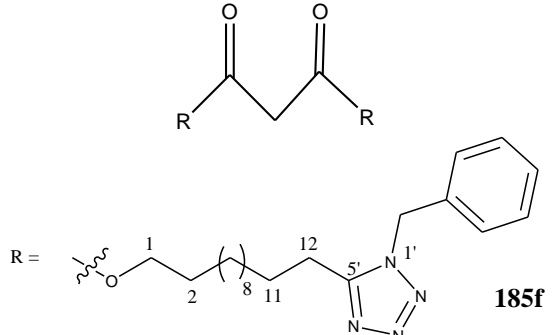
	 185g			 185f		
Hidrogênio	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
1	4,13	t	6,4	4,13	t	6,7
2	1,60-1,67	m	-	1,66	sl	-
3 a 10	1,25	sl	-	1,22-1,28	m	-
11	1,72-1,79	m	-	1,66	sl	-
12	2,85	t	7,8	2,72	t	7,7
COCH_2CO	3,37	s	-	3,37	s	-
ϕCH_2	5,70	s	-	5,50	s	-
arom.	7,35	sl	-	7,16-7,21 7,35-7,38	m m	- -

Tabela 44. Dados de RMN de ^{13}C dos tetrazóis **185f** e **185g**

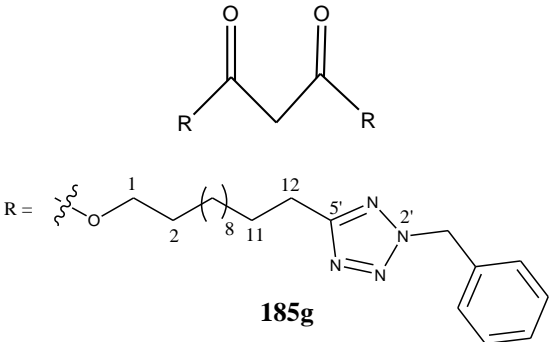
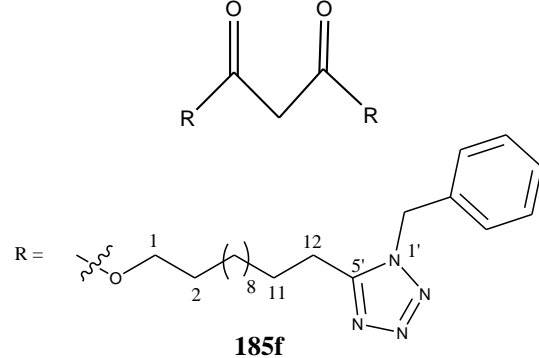
	 185g		 185f	
Carbono	δ (ppm)	Tipo	δ (ppm)	Tipo
1	65,81	CH ₂	65,87	CH ₂
2-12	25,59, 25,93, 28,18, 28,60, 29,26, 29,34, 29,67	CH ₂	23,49, 25,98, 27,03, 29,24, 29,39, 29,51, 29,68	CH ₂
COCH ₂ CO	41,84	CH ₂	41,89	CH ₂
ϕ CH ₂	56,62	CH ₂	50,92	CH ₂
5'	167,44	C	155,33	C
arom.	128,42, 128,97, 129,10	CH	127,60, 129,11, 129,42	CH
<i>ipso</i>	133,64	C	133,67	C
<u>C</u> O	166,85	C	166,93	C

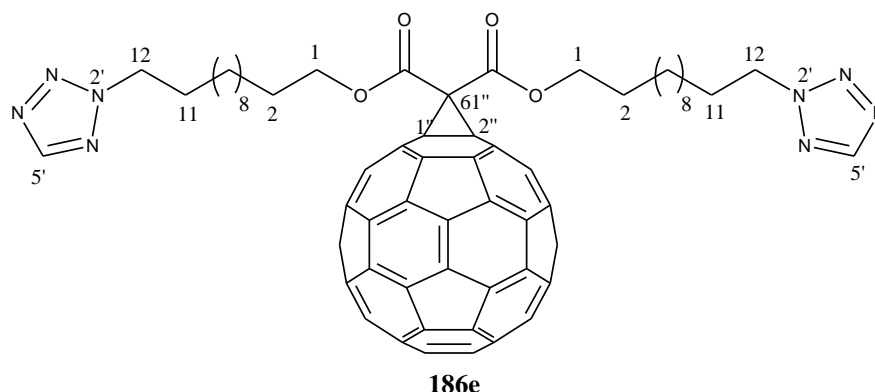
Tabela 45. Dados de RMN de ^1H de **185a**, **196** e **197**

Hidrogênio	δ (ppm)	M	J (Hz)	Hidrogênio	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
1	4,13	t	6,8	1	4,14	t	6,8	4,15	t	6,6
2	1,50-1,70	m	-	2	1,66	pseudo quinteto	-	1,64	pseudo quinteto	-
3 a 10	1,20-1,45	m	-	3 e 4	1,37-1,46	m	-	1,41-1,55	m	-
11	1,82	pseudo quinteto	-	5	1,83	pseudo quinteto	-	1,83	pseudo quinteto	-
12	3,39	t	7,4	6	3,39	t	7,6	3,30	t	7,2
COCH ₂ CO	3,37	s	-	COCH ₂ CO	3,36	s	-	3,38	s	-
arom.	7,54-7,65	m	-	arom.	7,52-7,58	m	-	7,48-7,51 7,98-8,02	m m	- -

Tabela 46. Dados de RMN de ^{13}C de 185a, 196 e 197

Carbano	δ (ppm)	Tipo	Carbano	δ (ppm)	Tipo	Carbano	δ (ppm)	Tipo
1	65,92	CH ₂	1	65,34	CH ₂	1	65,49	CH ₂
2 a 11	26,02, 28,69, 28,88, 29,28, 29,32, 29,43, 29,73	CH ₂	2 a 5	25,26, 28,16, 28,28, 29,00	CH ₂	2 a 5	25,43, 28,28, 28,44, 29,28	CH ₂
12	33,60	CH ₂	6	33,15	CH ₂	6	32,57	-
COCH ₂ CO	41,94	CH ₂	COCH ₂ CO	41,58	CH ₂	COCH ₂ CO	41,74	CH ₂
5'	154,77	C	5'	154,39	C	5'	164,60 ou 165,81	C
arom.	124,10, 130,00, 130,30	CH	arom.	123,85, 129,79, 129,97	CH	arom.	126,77, 129,17, 131,74	CH
<i>ipso</i>	134,00	C	<i>ipso</i>	133,73	C	<i>ipso</i>	123,81	C
<u>CO</u>	166,97	C	<u>CO</u>	166,64	C	<u>CO</u>	166,77	C
-	-	-	-	-	-	2'	164,60 ou 165,81	C

4.18 1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis[12-(2H-tetrazol-2'-il)dodecila] (186e)



A reação de ciclopropanação entre o malonato simétrico **185e** e o fulereno C_{60} , seguindo a metodologia descrita por Bingel (1993), conduziu ao derivado de fulereno inédito **186e**, como um sólido preto pastoso com 38 % de rendimento.

No espectro na região do infravermelho de **186e** (**Figura 77**) observa-se, entre outras bandas, a banda de estiramento de carbonila de éster em 1740 cm^{-1} . Observaram-se também bandas em $1541, 1461\text{ cm}^{-1}$ características de estiramento de ligação $C=C$ do fulereno C_{60} (HARE *et al.*, 1991).

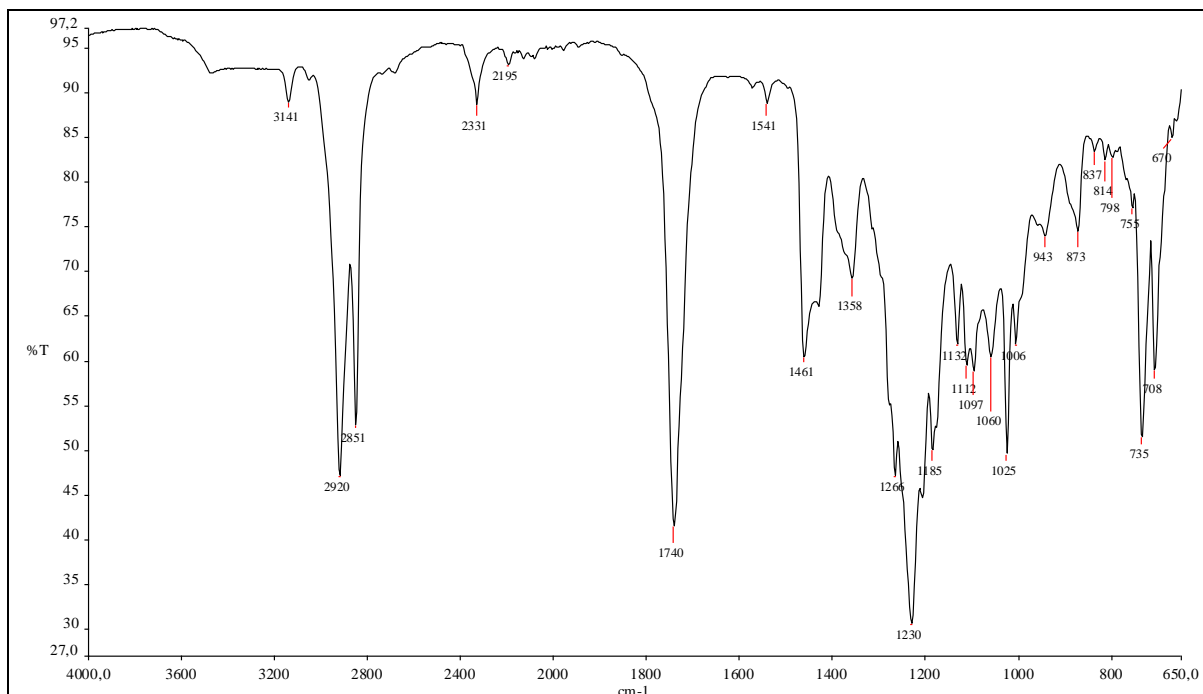


Figura 77: Espectro na região de IV de **186e**.

A principal modificação no espectro de RMN de ^1H de **186e** (**Figura 78**, p. 129), quando comparado com aquele de seu precursor **185e** (**Figura 75**, p. 119), foi a ausência do

simpleto em δ 3,37, referente aos hidrogênios alfa às carbonilas (COCH_2CO), sendo o primeiro indício da formação do fulereno funcionalizado **186e**.

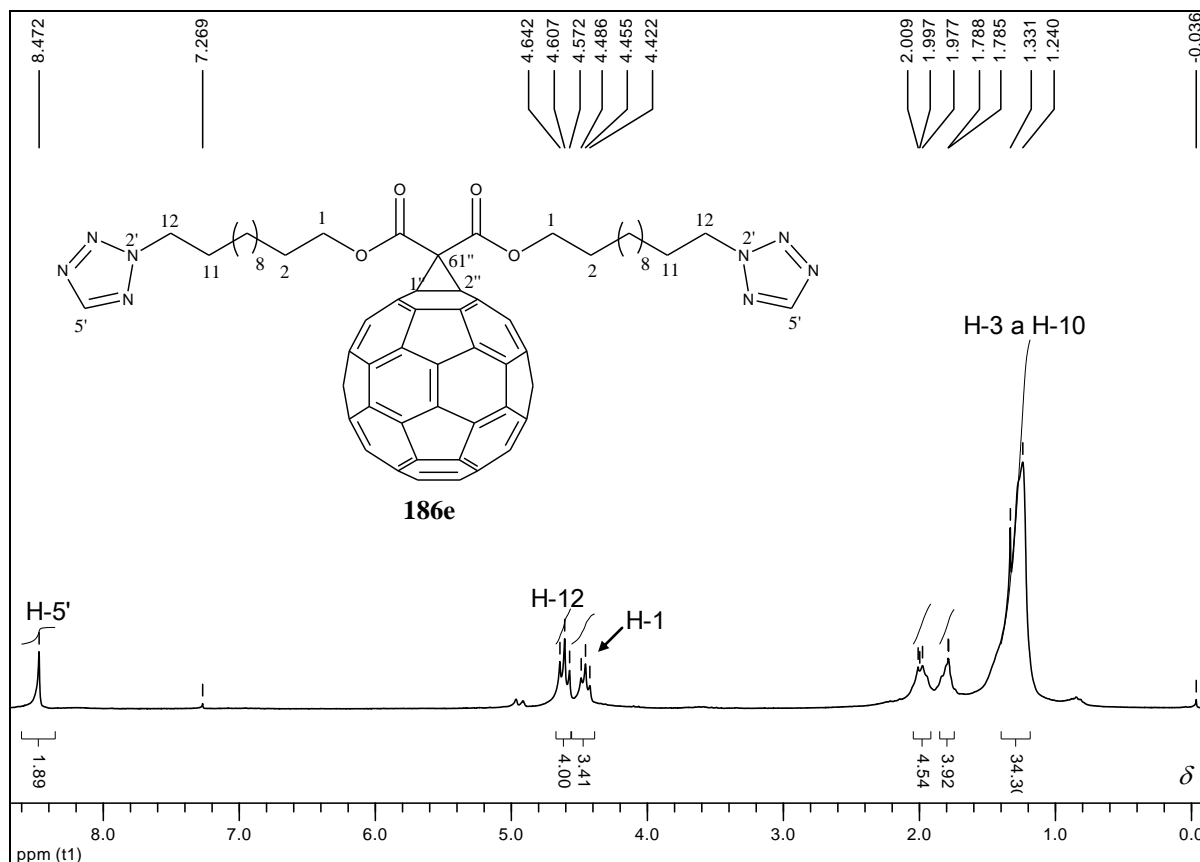


Figura 78: Espectro de RMN de ^1H de **186e** (200 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^{13}C de **186e** e com o auxílio do subespectro DEPT 135 (**Figura 79**, p. 130), as principais modificações observadas, quando comparadas com os espectros de seu precursor **185e** (**Figura 76**, p. 119), foram: ausência do sinal em δ 41,83 (COCH_2CO), presença de um sinal de ressonância de carbono pouco intenso em δ 52,47 que foi atribuído ao carbono C-61'', presença de um sinal em 71,71 referente aos carbonos sp^3 do fulereno C-1'' e C-2''. Observaram-se ainda os sinais característicos de carbonos sp^2 do fulereno entre δ 139,04 a 145,41, estando de acordo com o descrito na literatura para monoaddutos de C_{60} (ENES *et al.*, 2005b; PRATO, 1993; DIEDERICH *et al.*, 1994). Os demais sinais de carbono e hidrogênio foram atribuídos por comparação com os espectros de ^1H e de ^{13}C do material de partida **185e** e encontram-se descritos nas **Tabelas 48-53**, p. 135-140.

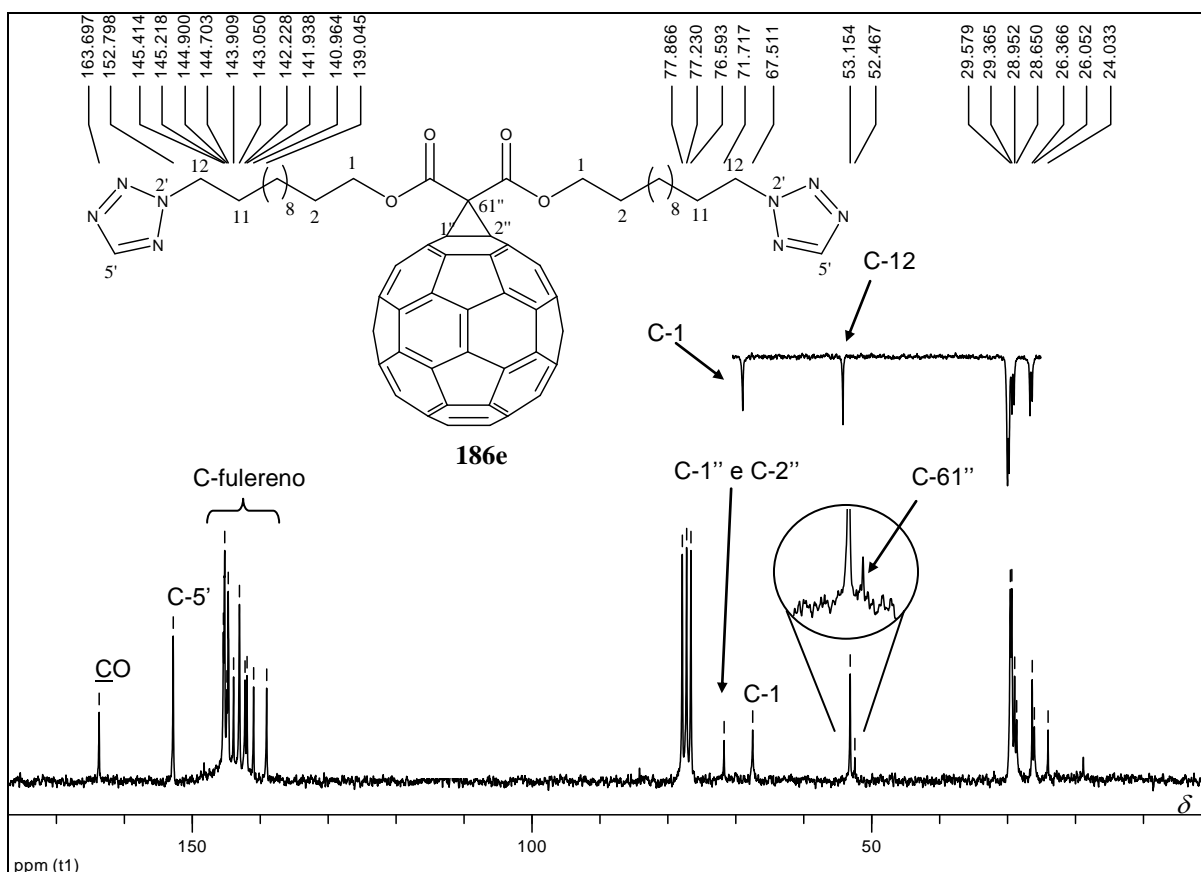


Figura 79: Espectro de RMN de ^{13}C de **186e** com seção expandida do subespectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3).

No espectro de massas ESI-MS positivo de **186e** (**Figura 80**) foi possível observar o sinal do pseudo íon molecular $(\text{M}+\text{H})^+$ em m/z 1295,40 como o mais abundante.

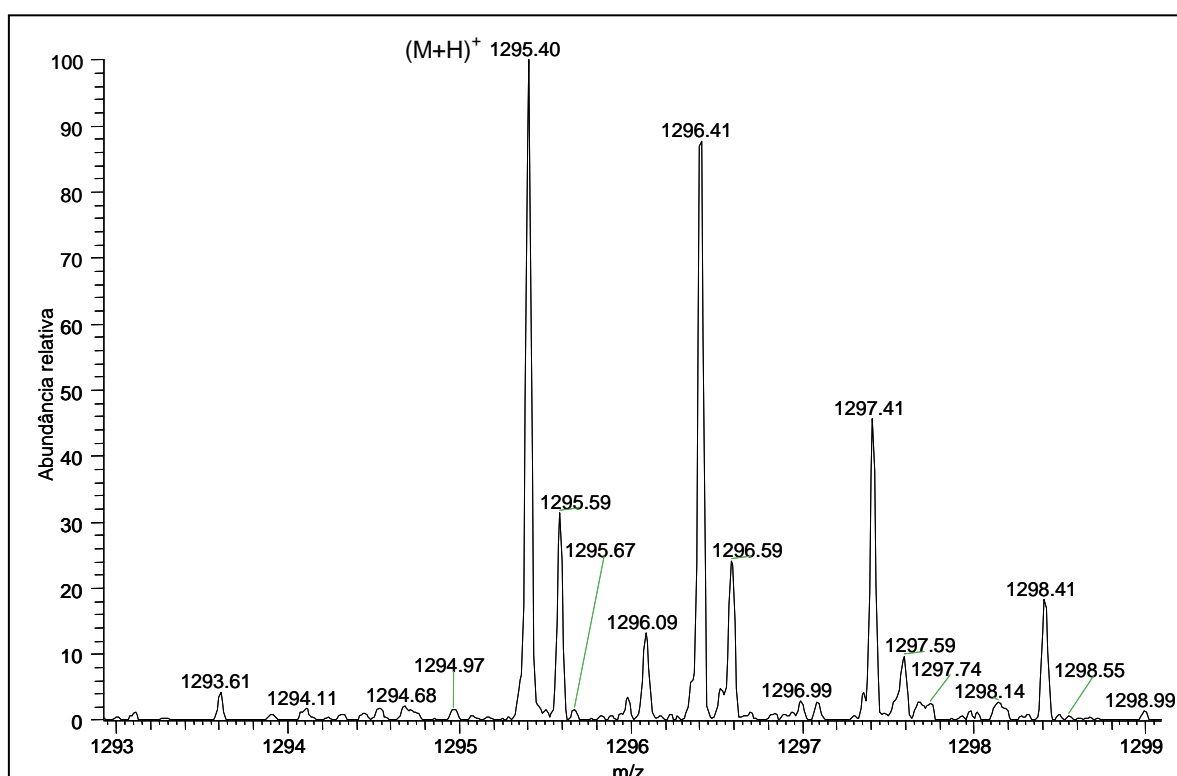
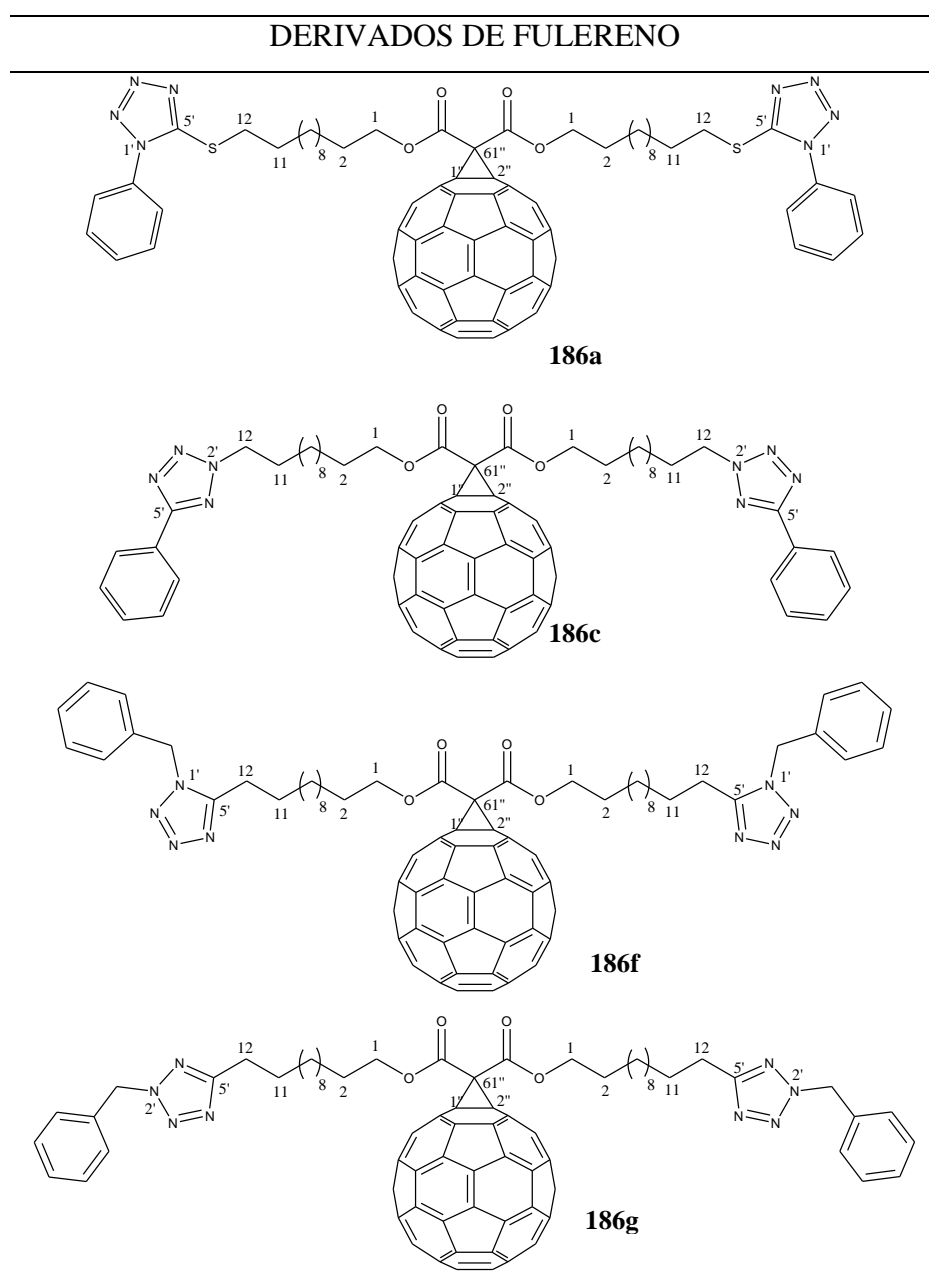


Figura 80: Espectro ESI-MS positivo de **186e**.

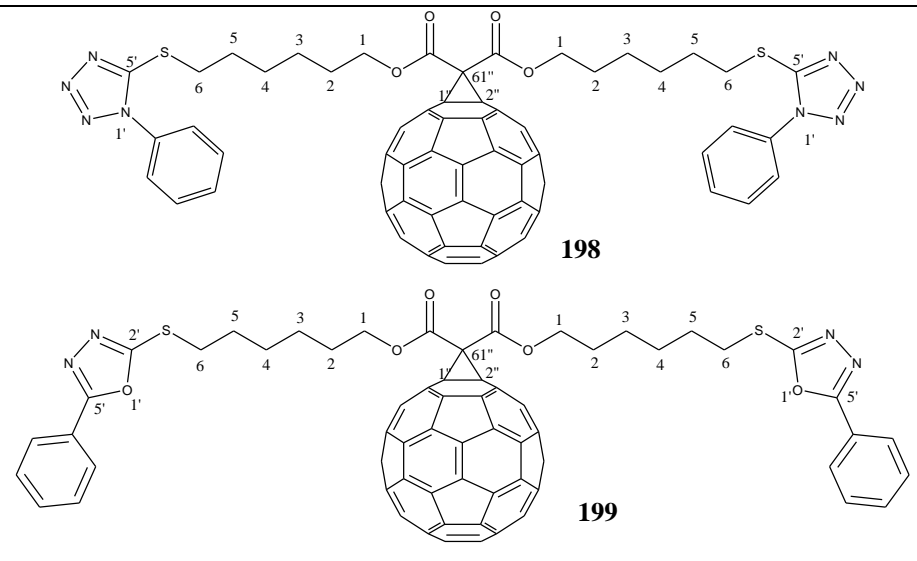
4.19 Caracterização dos derivados de fulerenos 186a,c,f,g, 198 e 199

Os derivados do fulereno C₆₀ (**186a,c,f,g, 198 e 199**) apresentaram-se como sólidos pretos pastosos e também foram obtidos por reação de ciclopropanação, sendo caracterizados de forma análoga ao derivado de fulereno **186e** descrito anteriormente. Foram analisados seus espectros na região do infravermelho e de ressonância magnética de ¹H, de ¹³C e expansão do subspectro DEPT (**Anexo 1**). Na **Tabela 47** estão representadas as estruturas dos derivados de fulereno obtidos.

Tabela 47: Derivados azólicos do C₆₀ **186a,c,f,g, 198 e 199**



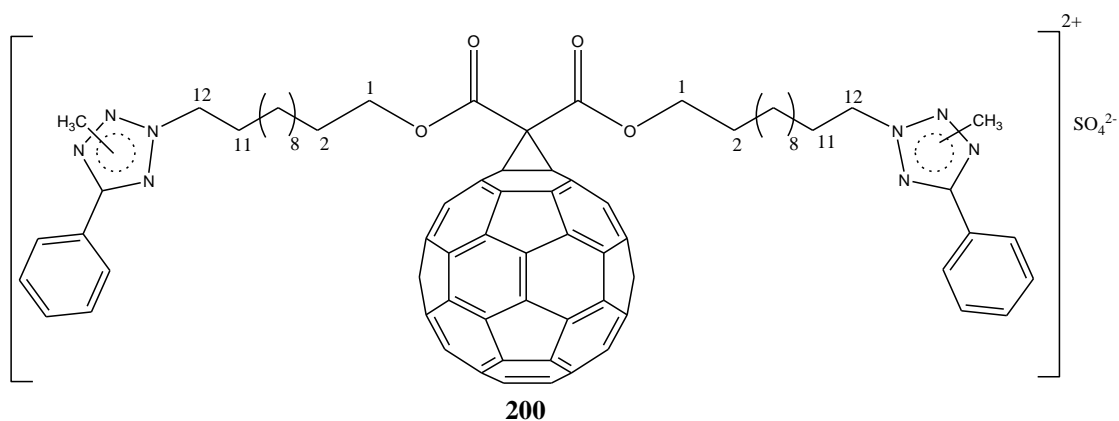
Conclusão Tabela 47.



Considerando a semelhança estrutural destes derivados, as atribuições de todos os sinais de hidrogênios e carbonos para os compostos **186a,c,f,g**, **198** e **199** foram feitas de forma similar ao derivado **186e**, descrito anteriormente e os dados de RMN destes compostos estão apresentados nas **Tabelas 48-53**, p. 135-140, e seus respectivos espectros de ressonância magnética de ^1H , de ^{13}C e expansão do subespectro DEPT 135 encontram-se no **Anexo 1**, assim como seus espectros na região do infravermelho.

Todos estes derivados de fulereno também foram caracterizados utilizando-se espectrometria de massas ESI-MS positivo (**Anexo 1**), sendo possível observar para cada derivado o pico do íon pseudo molecular $(\text{M}+\text{H})^+$.

4.20 Sal de tetrazol 200



O sal **200** foi obtido após a reação entre o composto **186c** e sulfato de dimetila. A formação de **200** foi sugerida pelo seu espectro de RMN de ^1H (**Figura 81**) e confirmada por espectrometria de massas ESI-MS positivo (**Figura 82**, p. 134), onde foi possível observar o sinal do pseudo íon molecular $(\text{M}+\text{H})^+$ em m/z 1573,2.

A principal modificação no espectro de RMN de ^1H de **200** (**Figura 81**), quando comparado com aquele de seu precursor **186c** (**Figura 146, Anexo 1**), foi a presença do simpleto em δ 4,42, referente aos hidrogênios metílicos ($\text{N}-\text{CH}_3$), sendo o principal indício da formação de **200**, os demais sinais de ^1H foram atribuídos por comparação com o espectro de ^1H do seu precursor **186c** (**Figura 146, Anexo 1**).

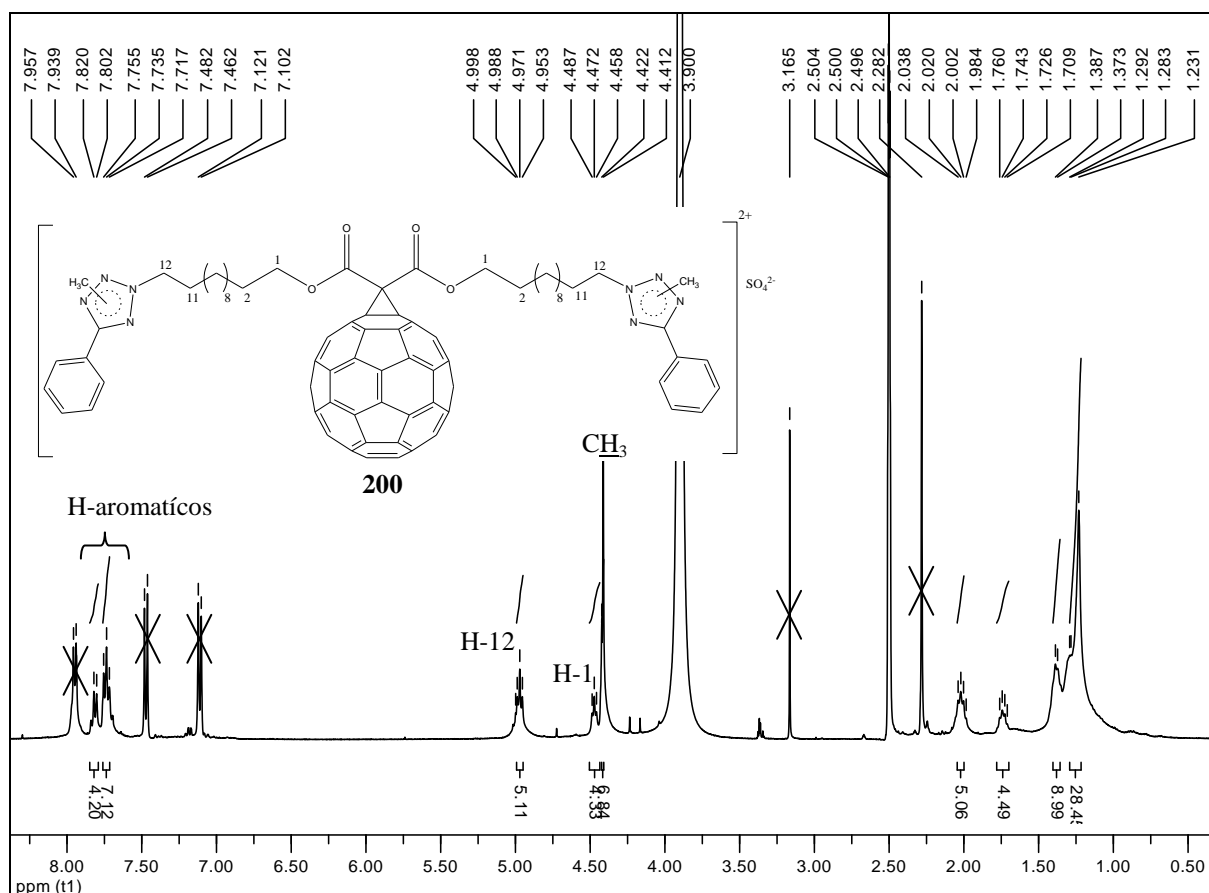


Figura 81: Espectro de RMN de ^1H de **200** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).

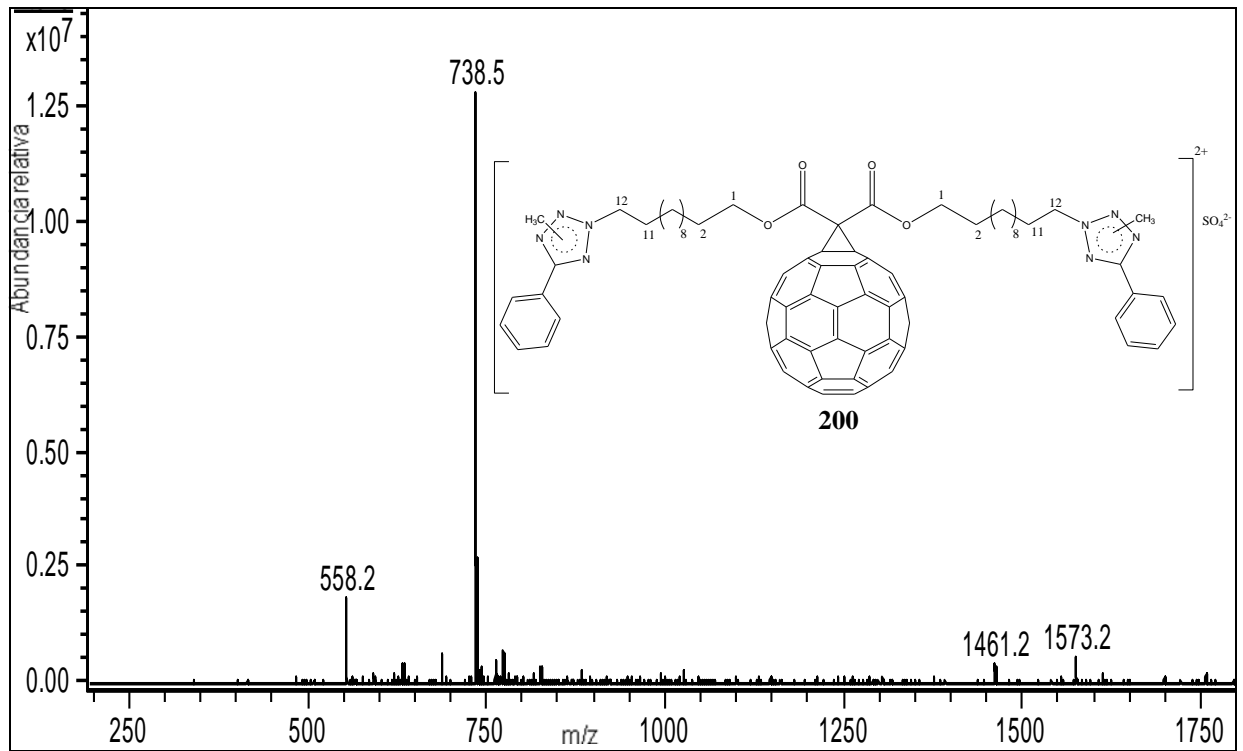


Figura 82: Espectro ESI-MS positivo de **200**.

Tabela 48. Dados de RMN de ^1H dos fulerenos **186c** e **186e**

	 186e			 186c		
Hidrogênio	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
1	4,46	t	6,2	4,48	t	6,6
2	1,78-1,79	m	-	1,79-1,83	m	-
3 a 10	1,24-1,33	m	-	1,26-1,32	m	-
11	1,98-2,01	m	-	2,02-2,08	m	-
12	4,61	t	7,0	4,64	t	7,0
5'	8,47	s	-	-	-	-
arom.	-	-	-	7,46-7,49 8,12-8,17	m m	- -

Tabela 49. Dados de RMN de ^{13}C dos fulerenos **186c** e **186e**

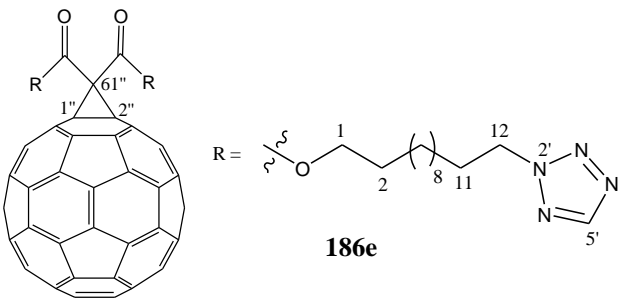
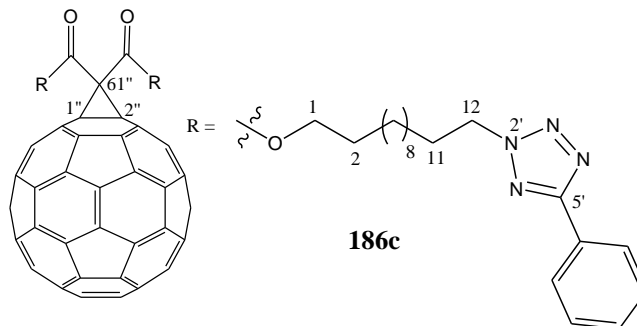
				
Carbono	δ(ppm)	Tipo	δ(ppm)	Tipo
1	67,51	CH ₂	67,51	CH ₂
2-11	24,03, 26,05, 26,37, 28,65, 28,95, 29,37, 29,58	CH ₂	26,05, 26,43, 28,64, 28,99, 29,44, 29,58	CH ₂
12	53,15	CH ₂	53,23	CH ₂
5'	152,80	CH	165,00	C
61''	52,47	C	53,23	C
1'' e 2''	71,72	C	71,71	C
fulereno	139,04, 140,96, 141,94, 142,23, 143,05, 143,91, 144,70, 144,90, 145,22, 145,41	C	139,03, 140,95, 141,91, 142,19, 143,01, 143,87, 144,66, 144,86, 145,19, 145,39	C
arom.	-	-	126,85, 128,92, 130,27	CH
<i>ipso</i>	-	-	127,58	C
<u>C</u> O	163,70	C	163,69	C

Tabela 50. Dados de RMN de ^1H dos fulerenos **186f** e **186g**

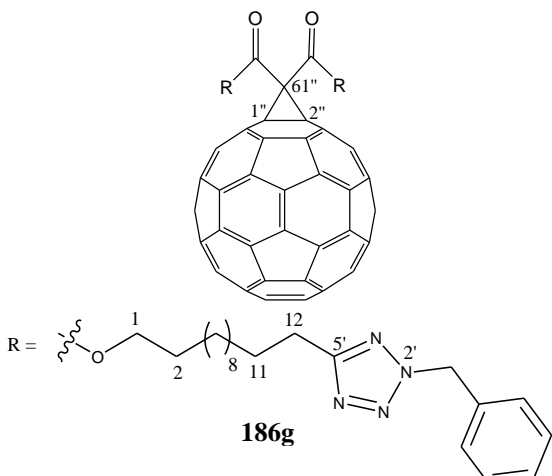
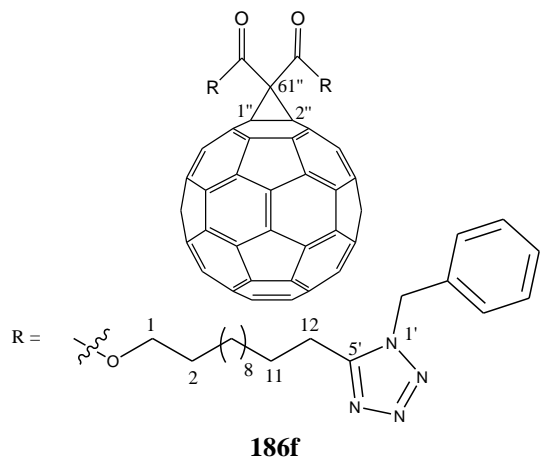
	 186g			 186f		
Hidrogênio	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
1	4,49	t	6,4	4,49	t	6,4
2	1,76-1,83	m	-	1,66	pseudo qn	-
3 a 10	1,26	sl	-	1,21-1,38	m	-
11	1,76-1,83	m	-	1,84	pseudo qn	-
12	2,85	t	8,0	2,72	t	7,8
ϕCH_2	5,70	s	-	5,50	s	-
arom.	7,35	sl	-	7,19-7,20 7,34-7,37	m m	- -

Tabela 51. Dados de RMN de ^{13}C de **186f** e **186g**

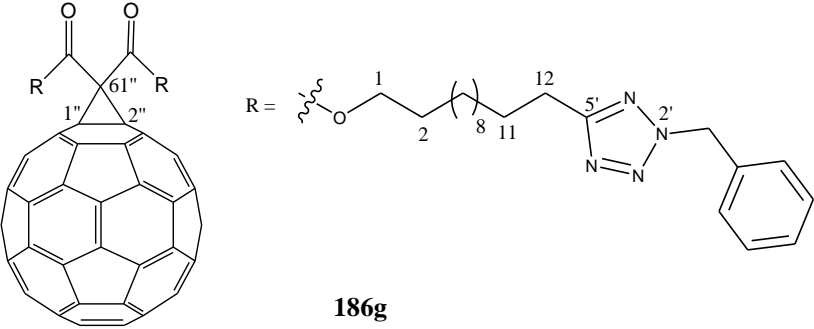
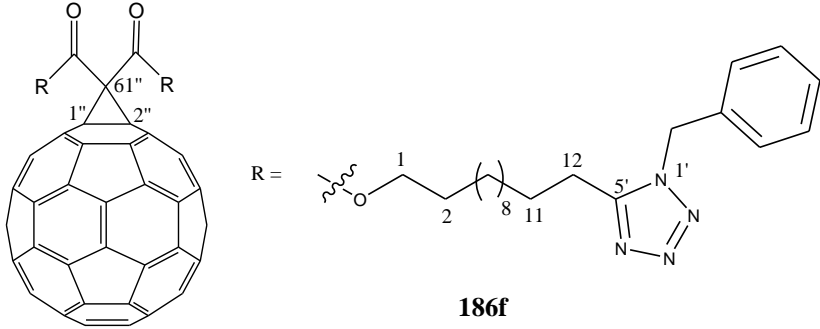
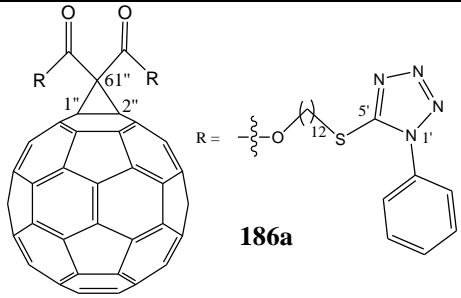
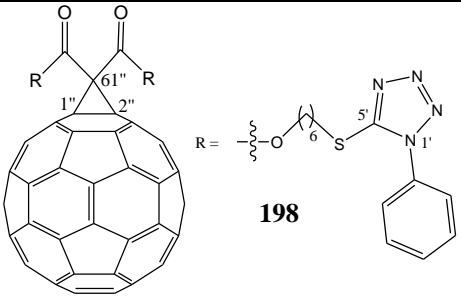
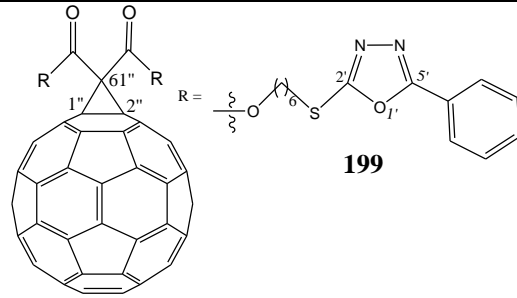
				
Carbono	δ (ppm)	Tipo	δ (ppm)	Tipo
1	67,59	CH ₂	67,54	CH ₂
2-12	25,60, 26,12, 28,18, 28,72, 29,29, 29,37, 29,61, 29,72	CH ₂	23,33, 26,06, 26,89, 28,66, 29,10, 29,18, 29,30, 29,43, 29,63	CH ₂
5'	167,38	C	155,18	C
61''	52,54	C	52,50	C
1'' e 2''	71,79	C	71,74	C
fulereno	139,11, 141,03, 142,00, 142,29, 143,09, 143,97, 144,70, 144,76, 144,96, 145,28, 145,48	C	139,03, 140,96, 141,93, 142,22, 143,03, 143,90, 144,63, 144,70, 144,89, 145,21, 145,43	C
ϕCH_2	56,59	CH ₂	50,75	CH ₂
arom.	128,40, 128,96, 129,09	CH	127,47, 128,94, 129,26	CH
<i>ipso</i>	133,60	C	133,55	C
<u>C</u> O	163,77	C	163,70	C

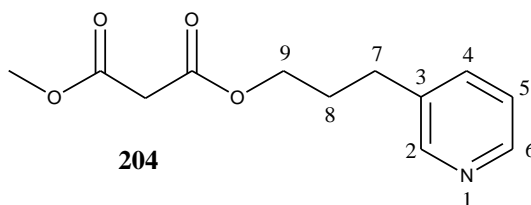
Tabela 52. Dados de RMN de ^1H de **186a**, **198** e **199**

Hidrogênio	δ (ppm)	M	J (Hz)	Hidrogênio	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
1	4,41	t	6,4	1	4,50	t	6,2	4,51	t	6,2
2	1,67-1,76	m	-	2	1,53-1,86	m	-	1,88	sl	-
3 a 10	1,20-1,34	m	-	3 e 4	1,53-1,86	m	-	1,55	sl	-
11	1,67-1,76	m	-	5	1,53-1,86	m	-	1,88	sl	-
12	3,30	t	7,2	6	3,39	t	7,2	3,30	t	7,0
arom.	7,40-7,60	m	-	arom.	7,57	m	-	7,49-7,51 7,99-8,02	m m	- -

Tabela 53. Dados de RMN de ^{13}C de 186a, 198 e 199

								
Carbono	δ (ppm)	Tipo	Carbono	δ (ppm)	Tipo	Carbono	δ (ppm)	Tipo
1	67,59	CH ₂	1	67,16	CH ₂	1	67,12	CH ₂
2 a 11	26,11, 28,71, 28,76, 28,80, 29,21, 29,31, 29,57, 2969	CH ₂	2 a 5	25,44, 28,15, 28,34, 29,00	CH ₂	2 a 5	25,46, 28,12, 28,39, 29,17	CH ₂
12	33,51	CH ₂	6	33,12	-	6	32,38	-
5'	154,60	C	5'	154,27	C	5'	164,31 ou 165,57	C
61''	52,58	C	61''	52,26	C	61''	52,22	C
1'' e 2''	71,80	C	1'' e 2''	71,53	C	1'' e 2''	71,50	C
fulereno	139,09, 141,02, 142,00, 142,28, 143,06, 143,10, 143,16, 143,96, 144,68, 144,76, 144,95, 145,28, 145,33, 145,50	C	fulereno	138,86, 140,83, 141,74, 142,06, 142,88, 143,75, 144,52, 144,74, 145,04, 145,12, 145,21	C	fulereno	138,86, 140,83, 141,74, 142,06, 142,86, 143,20, 143,28, 143,74, 144,52, 144,74, 145,04, 145,12, 145,65	C
arom.	123,89, 129,89, 130,17	CH	arom.	123,67, 129,78, 130,07	CH	arom.	126,57, 128,97, 131,56	CH
<i>ipso</i>	133,86	C	<i>ipso</i>	133,56	C	<i>ipso</i>	123,57	C
<u>CO</u>	163,76	C	<u>CO</u>	163,49	C	<u>CO</u>	163,52	C
=	-	-	-	-	-	2'	164,31 ou 165,57	C

4.21 Malonato de metil-3-(3-piridinil)propila (204)



O malonato inédito **204**, um óleo transparente, foi identificado por intermédio do espectro na região do infravermelho e espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C auxiliado pelo subespectro DEPT 135. No espectro no infravermelho (**Figura 83**) observou-se a banda característica de estiramento da ligação C=O em 1726 cm^{-1} dentre outras.

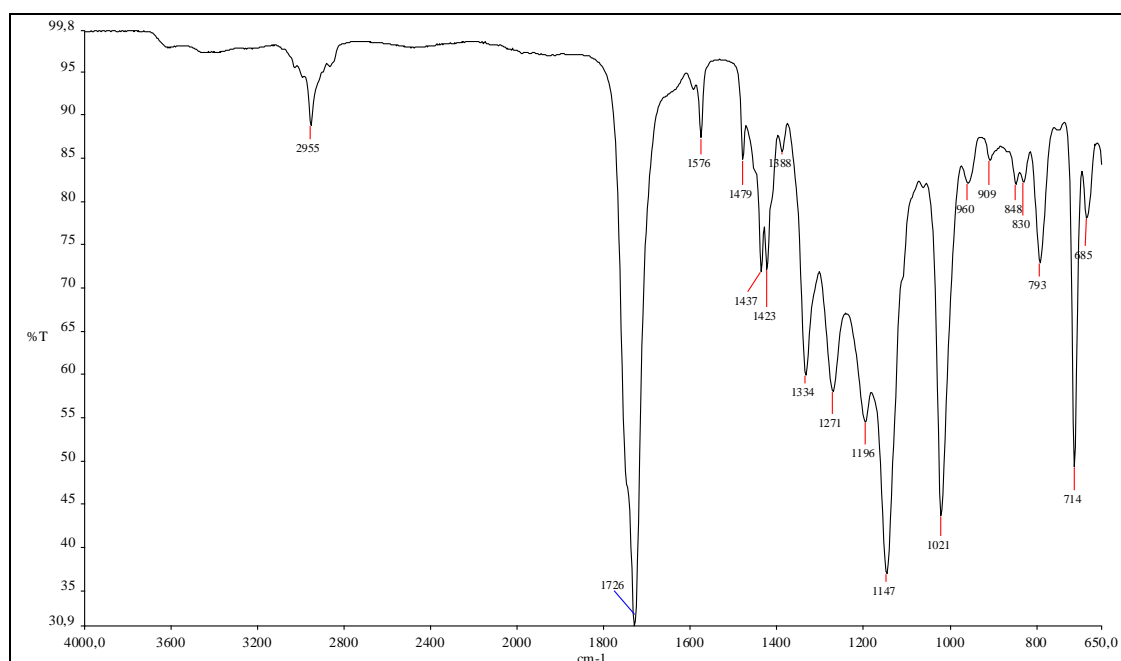


Figura 83: Espectro na região de IV de **204**.

No espectro de RMN de ^1H de **204** (**Figura 84**, p. 142) foi possível atribuir os sinais dos hidrogênios metilênicos H-8, H-7 e H-9 em δ 2,00, δ 2,71 e δ 4,19, respectivamente. Estes sinais foram atribuídos de acordo com suas multiplicidades e deslocamentos químicos. Observaram-se, também, um simpleto em δ 3,41, característico dos hidrogênios alfa às carbonilas (COCH_2CO) e um simpleto em δ 3,77 referente aos hidrogênios do grupo metoxila. Além disso, o multipletto entre δ 7,20-7,26 e o dupletto em δ 7,52 foram atribuídos aos hidrogênios H-4 e H-5 e o sinal largo em δ 8,46 atribuído aos hidrogênios H-2 e H-6.

Por meio da análise do espectro de RMN de ^{13}C de **204** (**Figura 85**, p. 142) a formação do derivado **204** foi confirmada pelo aparecimento dos seguintes sinais: em δ 41,44 característico do carbono alfa às carbonilas (COCH_2CO), dos sinais dos carbonos metilênicos em δ 29,31, δ 29,88 e δ 64,56 e dos sinais dos carbonos das carbonilas em δ 166,59 e δ 167,12.

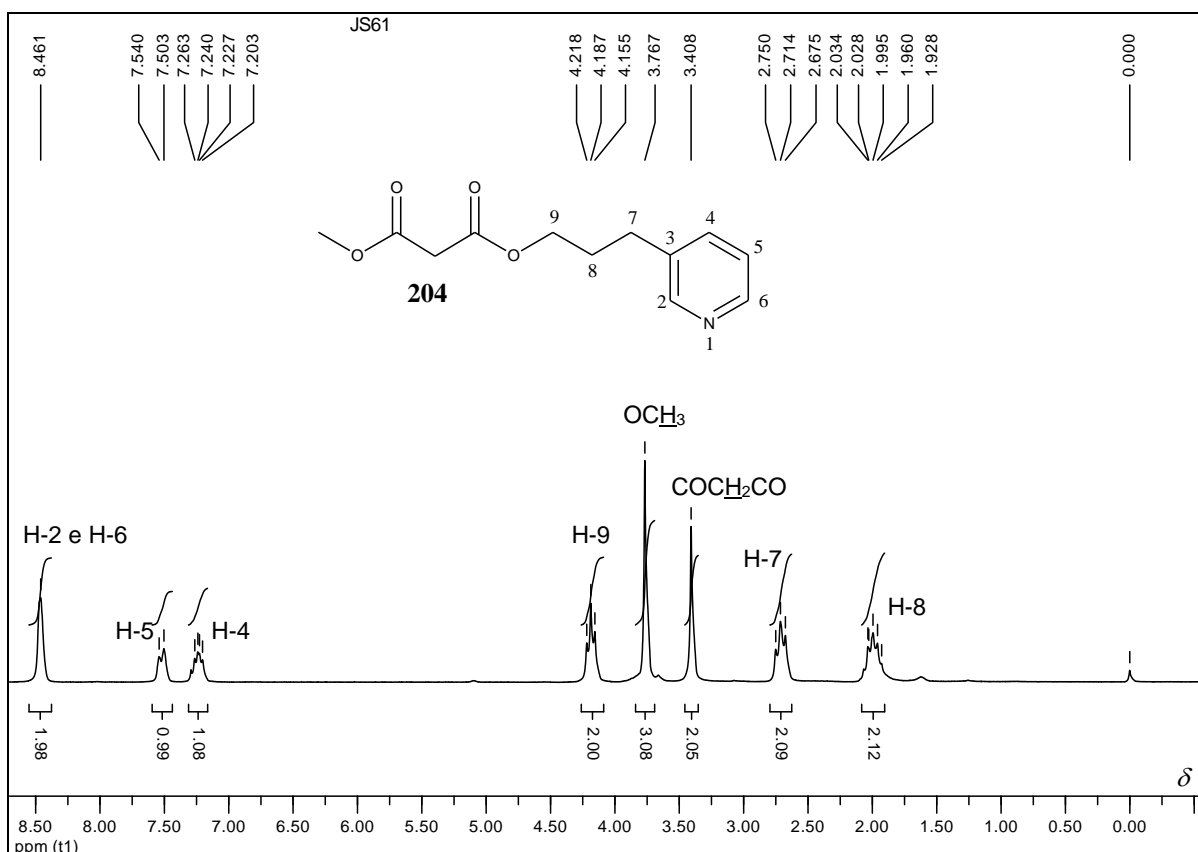


Figura 84: Espectro de RMN de ^1H de **204** (200 MHz, CDCl_3).

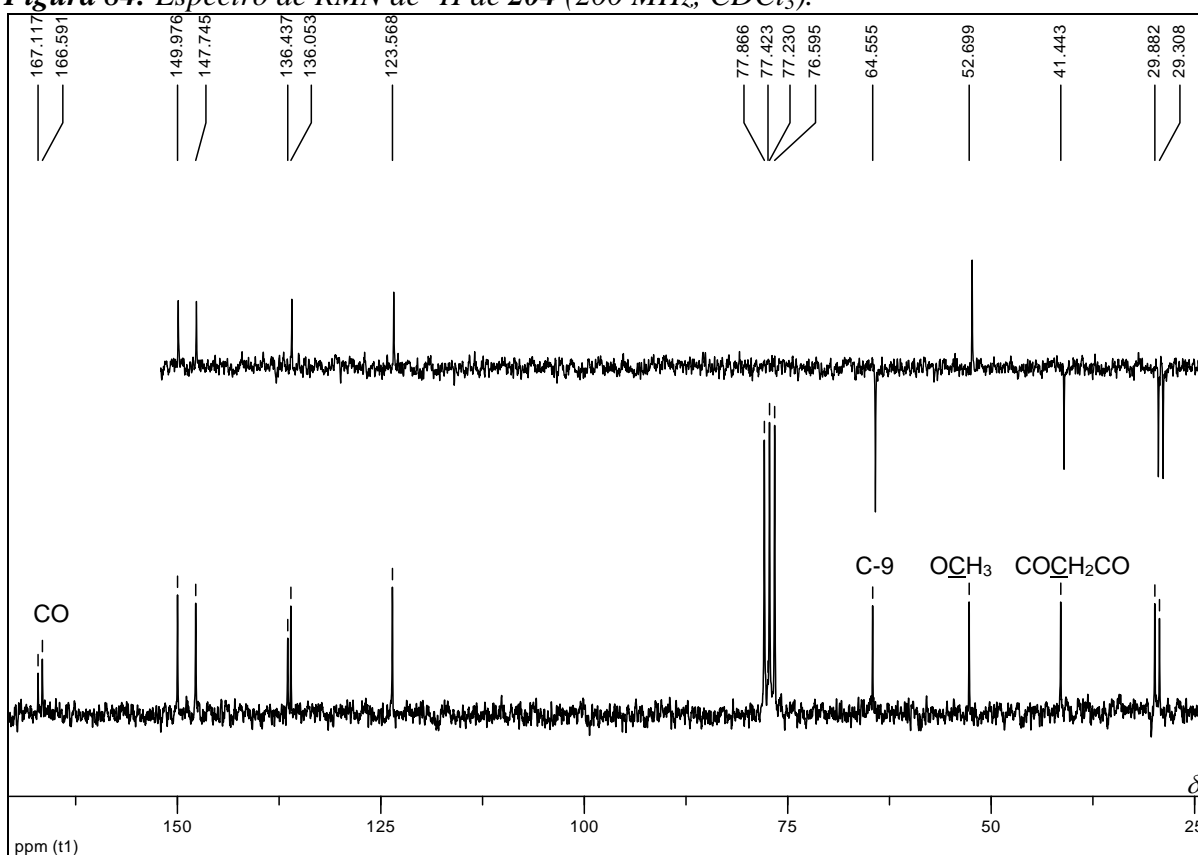
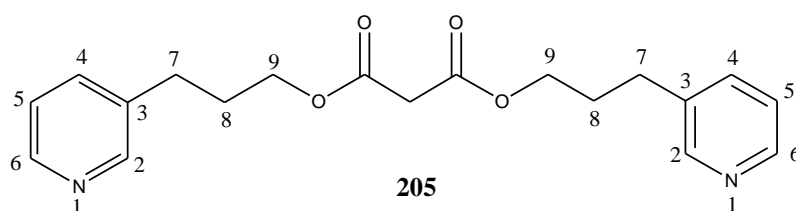


Figura 85: Espectro de RMN de ^{13}C de **204** com seção expandida do subspectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3).

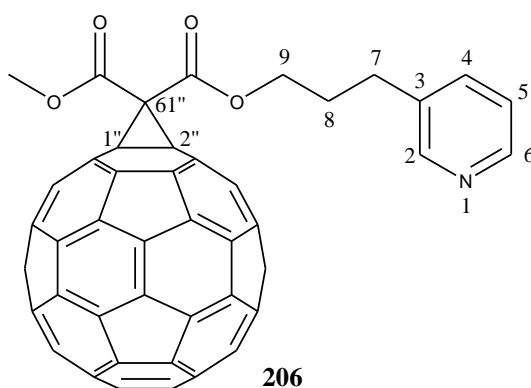
4.22 Malonato de bis[3-(3-piridinil)propila] (**205**)

O malonato **205**, um óleo transparente, foi caracterizado por seus espectros na região do infravermelho e de ressonância magnética unidimensionais de forma análoga ao derivado **204** descrito anteriormente. Na **Tabela 54** estão representados os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C do derivado **205** e seus respectivos espectros de ressonância magnética de ^1H e ^{13}C assim como seu espectro na região do infravermelho encontram-se no **Anexo 1 (Figuras 165-167)**.

Tabela 54: Dados de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) e de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **205**

TIPO	HIDROGÊNIO				CARBONO	
	δ (ppm)	M	Q^{de}	J (Hz)	δ (ppm)	Q^{de}
2	8,47	sl	2	-		
4	7,51	d	2	7,8	123,63, 136,07,	8
5	7,22-7,25	m	2	-	147,88, 150,06	
6	8,47	sl	2	-		
7	2,71	t	4	7,2	29,40 ou 29,96	2
8	2,00	pseudo qn	4	-	29,40 ou 29,96	2
9	4,20	t	4	6,4	64,69	2
3	-	-	-	-	136,42	2
COCH_2CO	3,40	s	2	-	41,66	1
COOR	-	-	-	-	166,70	2

4.23 1'',2''-Metano[60]fulereno-61''-metano-61''-carboxilato de 3-(3-piridinil)propila (206)



A partir do malonato **204** obteve-se, por meio da reação de ciclopropanação, o fulereno **206**, um sólido preto. Este composto foi devidamente caracterizado utilizando o espectro na região do infravermelho, os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C auxiliado pelo subspectro DEPT 135 e também por espectrometria de massas.

No espectro na região do infravermelho de **206** (**Figura 86**) foram observadas bandas de estiramento de ligação C-H aromático em 3022 cm^{-1} e 3002 cm^{-1} e uma banda em 1740 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O. Observaram-se também bandas em 1540 e 1428 cm^{-1} características de estiramento de ligação C=C do fulereno C_{60} (HARE *et al.*, 1991), bandas estas ausentes no espectro de infravermelho do material de partida **204** (**Figura 83**, p. 141).

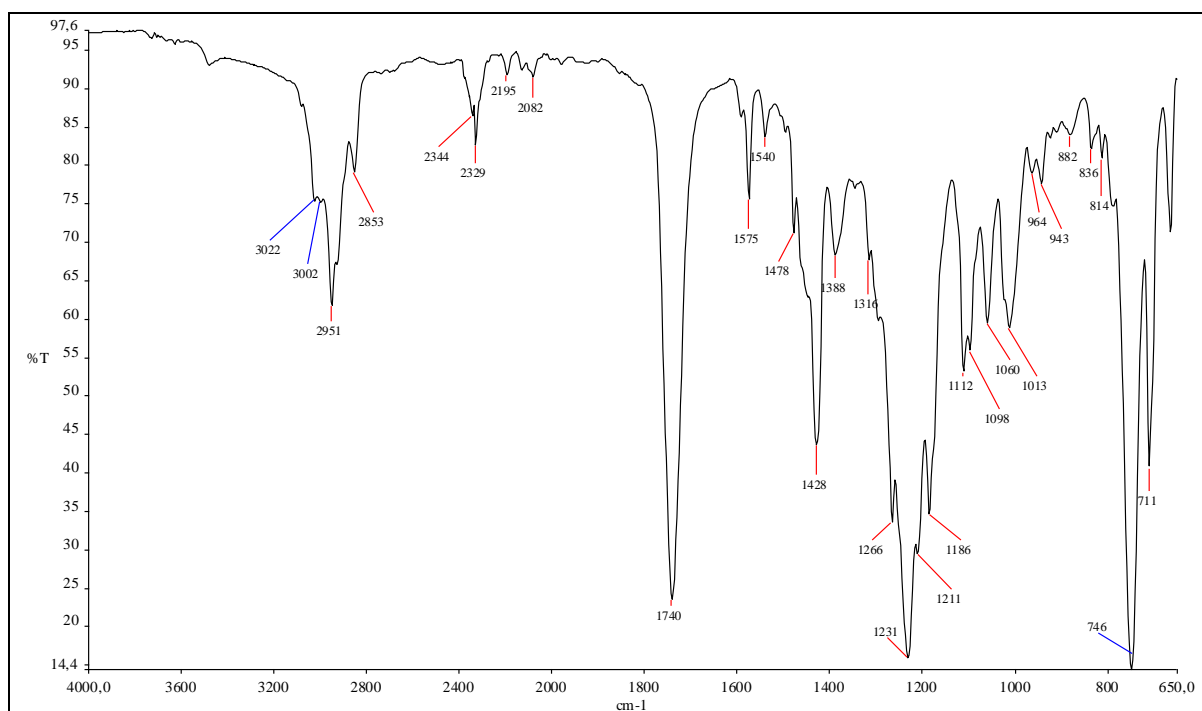


Figura 86: Espectro na região de IV de **206**.

A principal modificação no espectro de RMN de ^1H de **206** (Figura 87), quando comparado com o espectro do seu precursor **204** (Figura 84, p. 142), foi a ausência do simpleto em δ 3,41, referente aos hidrogênios alfa às carbonilas (COCH_2CO). Já no espectro de RMN de ^{13}C de **206** e com o auxílio do subespectro DEPT 135 (Figura 88, p. 146), as principais modificações observadas, quando comparadas com o espectro do seu precursor **204** (Figura 85, p. 142), foram: ausência do sinal em δ 41,44 (COCH_2CO), presença de um sinal em δ 52,03 que foi atribuído ao carbono C-61'', presença de um sinal em 71,51 referente aos carbonos sp^3 do fulereno C-1'' e C-2''. Além disso observaram-se ainda os sinais característicos de carbono sp^2 do fulereno entre δ 138,95 a 145,36 (ENES *et al.*, 2005b; PRATO, 1993; DIEDERICH *et al.*, 1994). Os demais sinais de carbono e hidrogênio foram atribuídos por comparação com os espectros de ^1H e de ^{13}C do material de partida **204** e encontram-se descritos nas Tabelas 55 e 56, p. 151 e 152.

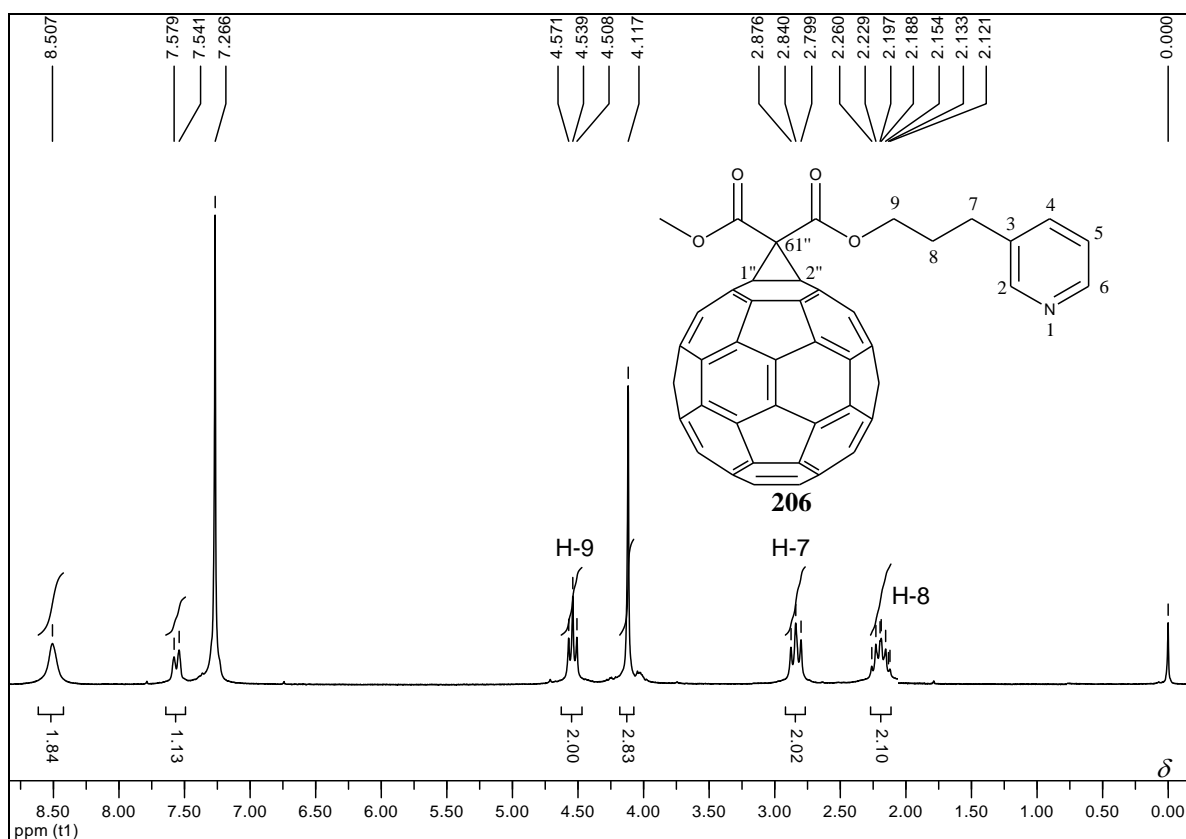


Figura 87: Espectro de RMN de ^1H de **206** (200 MHz, CDCl_3).

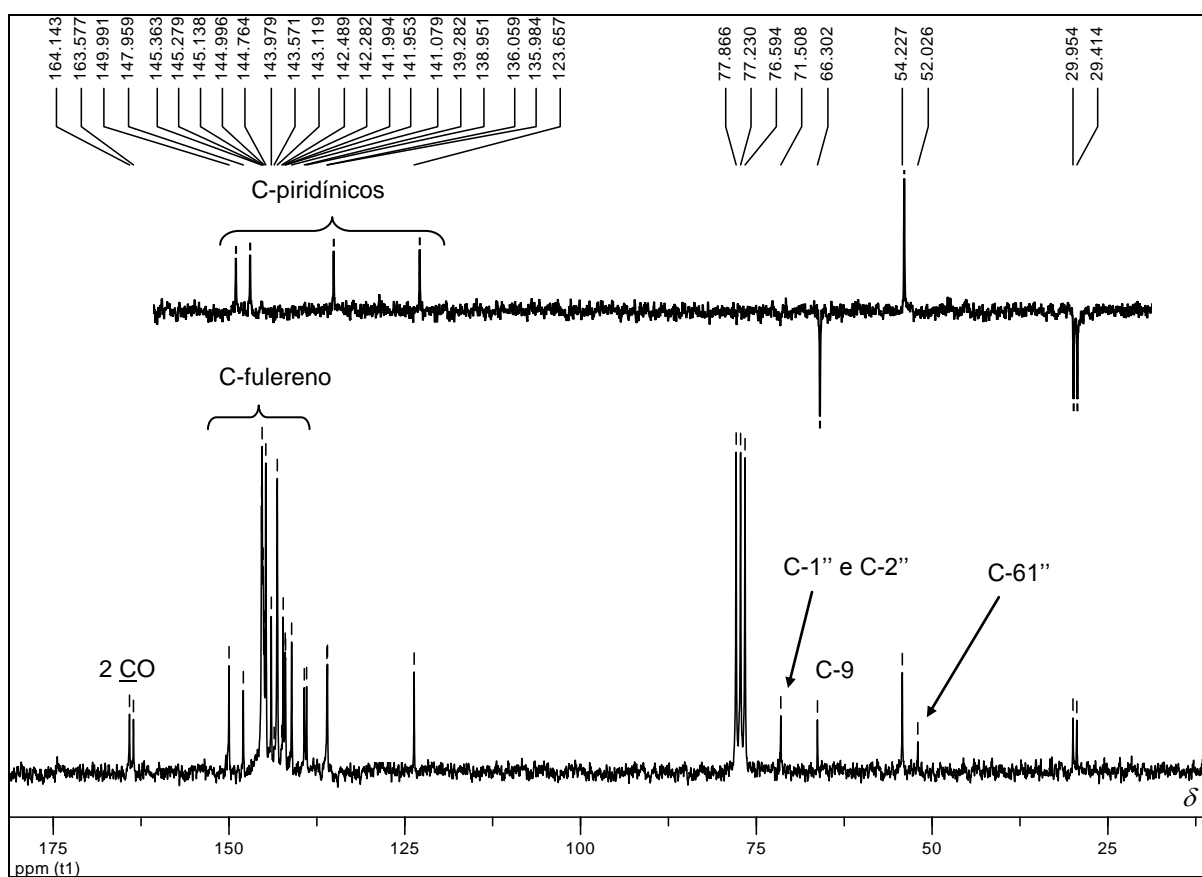


Figura 88: Espectro de RMN de ^{13}C de **206** com seção expandida do subspectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3).

No espectro de massas ESI positivo de **206** (**Figura 89**) foi possível observar o sinal do íon pseudo molecular $(\text{M}+\text{H})^+$ em m/z 956,09276 como o mais abundante.

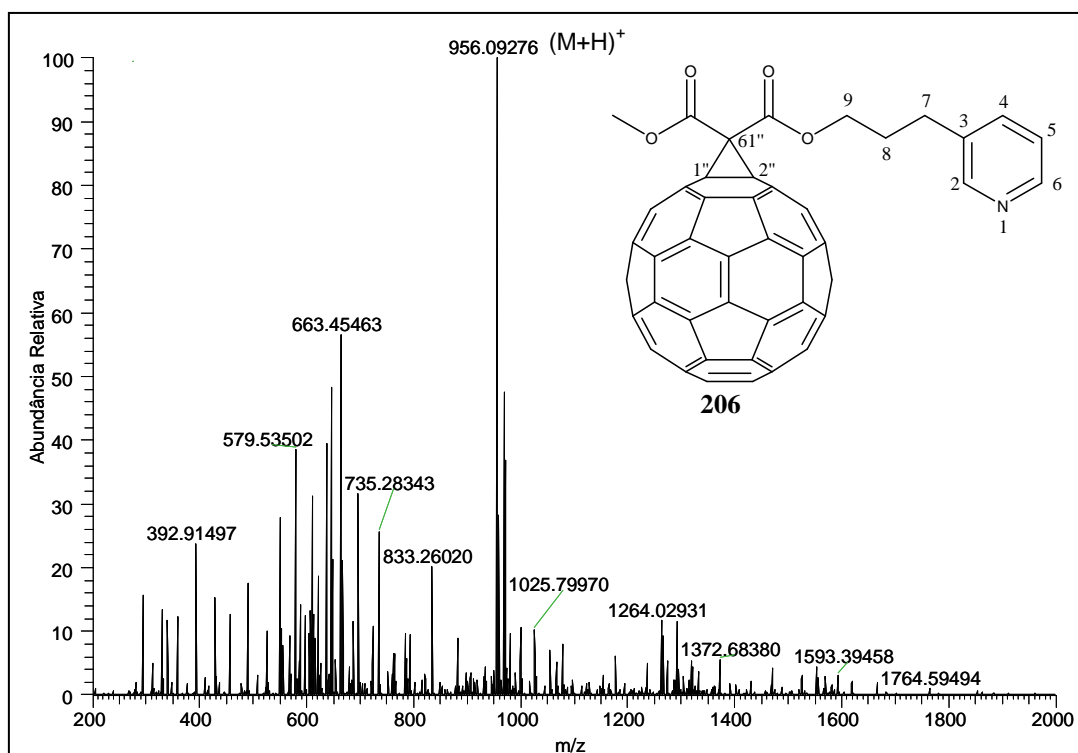
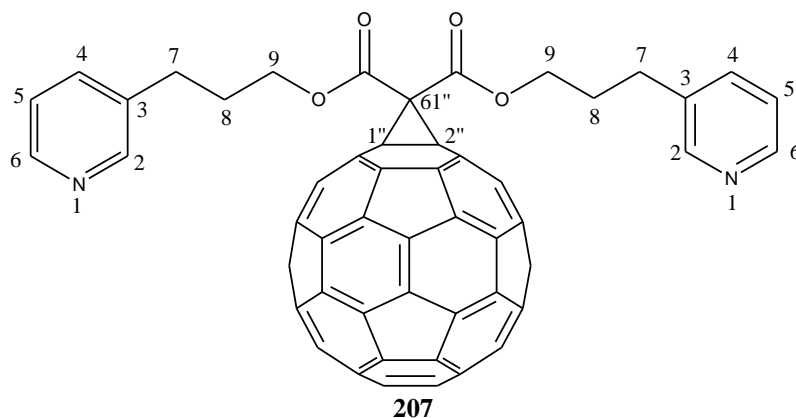


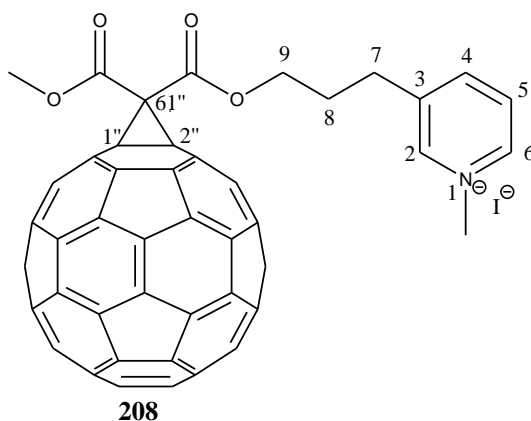
Figura 89: Espectro ESI(+)-MS positivo de **206**.

4.24 1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis[3-(3-piridinil)propila] (207)



Devido a semelhança estrutural deste derivado com o derivado **206** as atribuições de todos os seus sinais de hidrogênios e carbonos foram feitas de forma similar ao derivado **206**, e os dados de RMN deste composto estão apresentados nas **Tabelas 55 e 56**, p. 151 e 152, e seus respectivos espectros de ressonância magnética de ^1H , de ^{13}C e expansão do subespectro DEPT 135 encontram-se no **Anexo 1**, assim como seu espectro na região do infravermelho e seu espectro de massas ESI(+)-MS.

4.25 Sal de piridínio 208



O fulereno **208**, foi obtido pela reação de alquilação do derivado **206** com iodeto de metila. Este composto foi devidamente caracterizado utilizando o espectro na região do infravermelho e os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C auxiliado pelo subespectro DEPT 135.

No espectro na região do infravermelho de **208** (**Figura 90**, p. 148) foi observada a banda referente ao estiramento da ligação C=O em 1738 cm^{-1} . Observaram-se também bandas em 1505 e 1428 cm^{-1} características de estiramento de ligação C=C do fulereno C_{60} (HARE *et al.*, 1991).

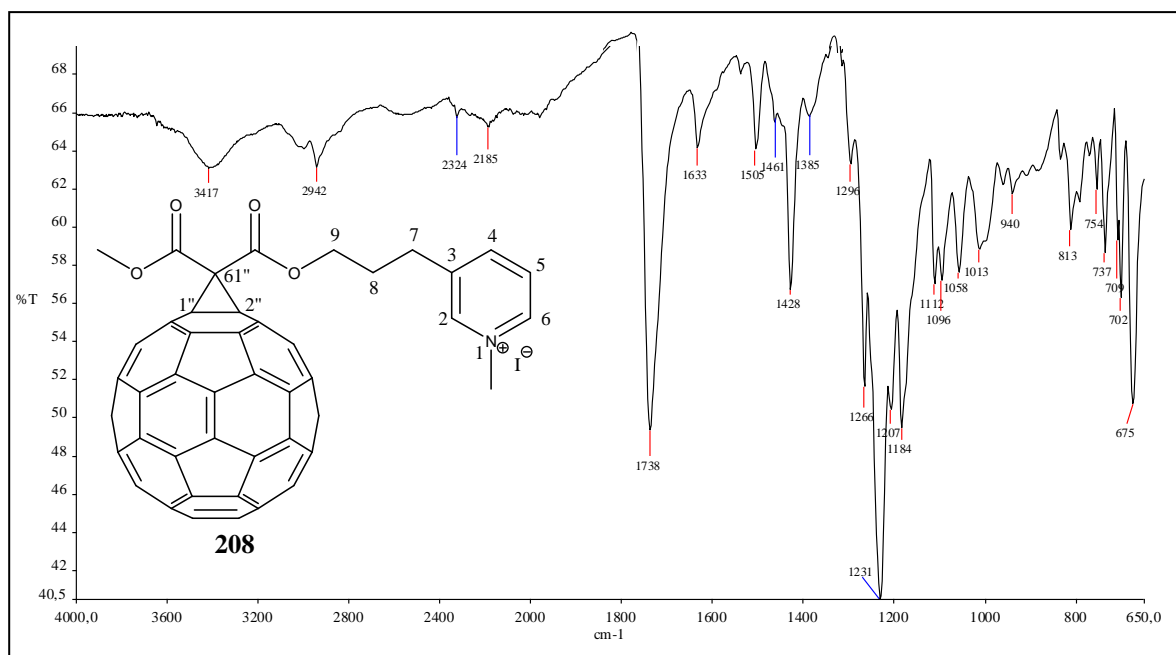


Figura 90: Espectro na região de IV de **208**.

A atribuição dos sinais de RMN de ^1H do composto **208** (**Figura 91**, p. 149) foi auxiliada pela comparação com o espectro de RMN de ^1H do material de partida **206** (**Figura 87**, p. 145), sendo que a principal diferença no espectro de RMN de ^1H de **208** foi a presença do simpleto em δ 4,07 que foi atribuído aos hidrogênios metílicos do grupo NCH_3 , sinal este ausente no espectro de RMN de ^1H do material de partida (**Figura 87**, p. 145). Os sinais referentes aos hidrogênios do núcleo piridínico do composto **208** apresentaram-se mais desblindados quando comparados com os mesmos sinais do núcleo piridínico no espectro do material de partida (**Figura 91**, p. 149). O sinal em δ 8,09 foi atribuído ao hidrogênio H-5, o duplete em δ 8,50 ($J = 8,0$) foi atribuído ao hidrogênio H-4 e os dois sinais mais desblindados: um duplete em δ 8,88 ($J = 4,8$) e um sinal largo em δ 9,00, ambos integrando para um hidrogênio, foram atribuídos aos hidrogênios H-6 e H-2, respectivamente. Os demais sinais de hidrogênio encontram-se descritos na **Tabela 57**, p. 153.

A atribuição dos sinais no espectro de RMN de ^{13}C de **208** (**Figura 92**, p. 149) também foi realizada por meio da comparação com o espectro de RMN de ^{13}C do material de partida **206** (**Figura 88**, p. 146) e auxiliada pelo subespectro DEPT 135. A principal modificação no espectro de RMN de ^{13}C de **208** foi a presença do sinal em δ 47,79 que foi atribuído ao carbono metílico do grupo NCH_3 , sinal este ausente no espectro de RMN de ^{13}C do material de partida **206** (**Figura 88**, p. 146). Os demais sinais de carbono encontram-se descritos na **Tabela 58** (p. 154).

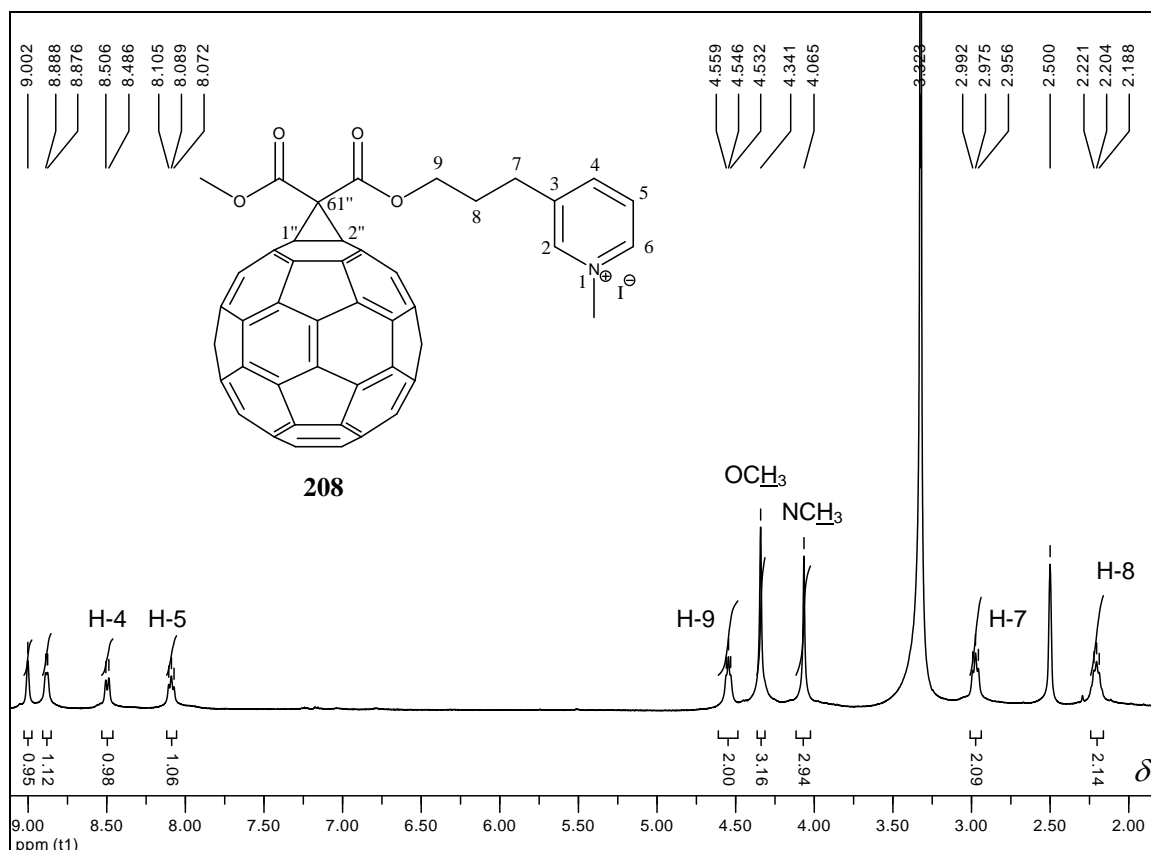


Figura 91: Espectro de RMN de ^1H de **208** (400 MHz, DMSO- d_6).

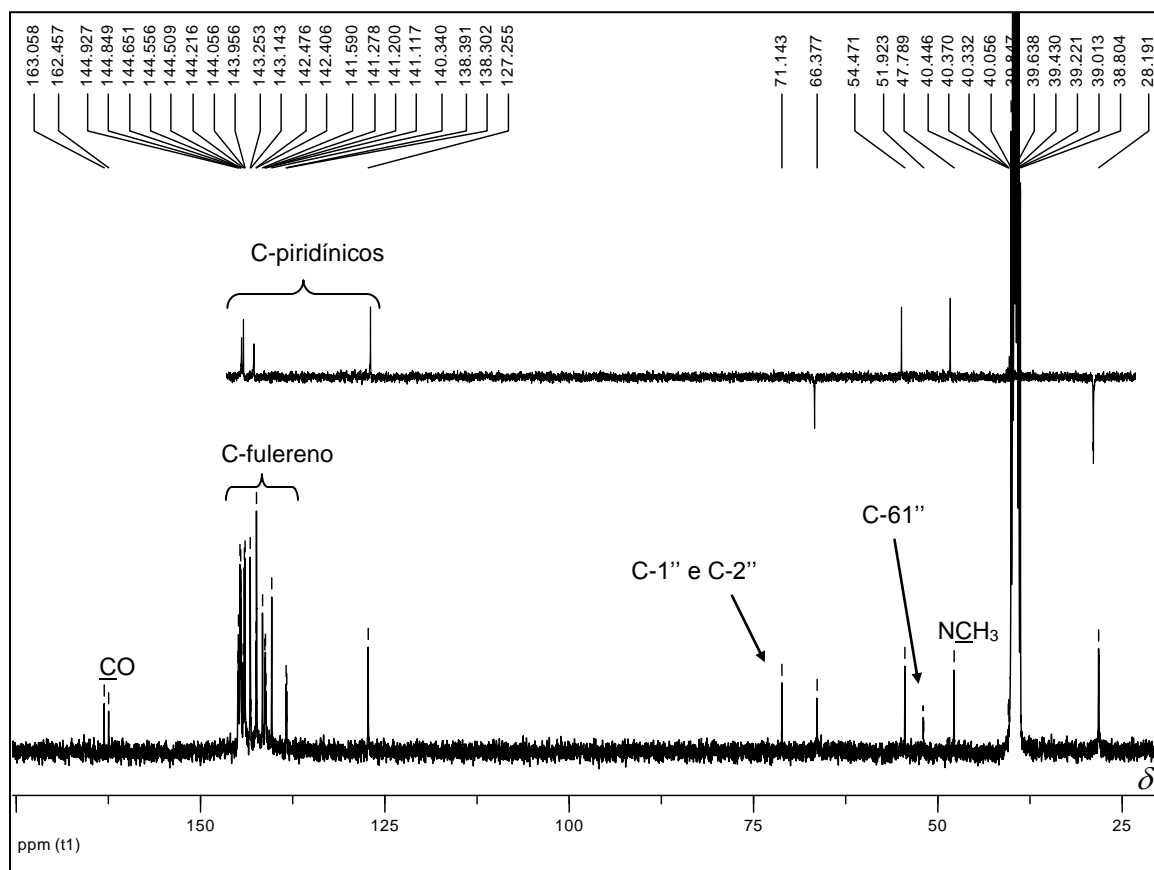
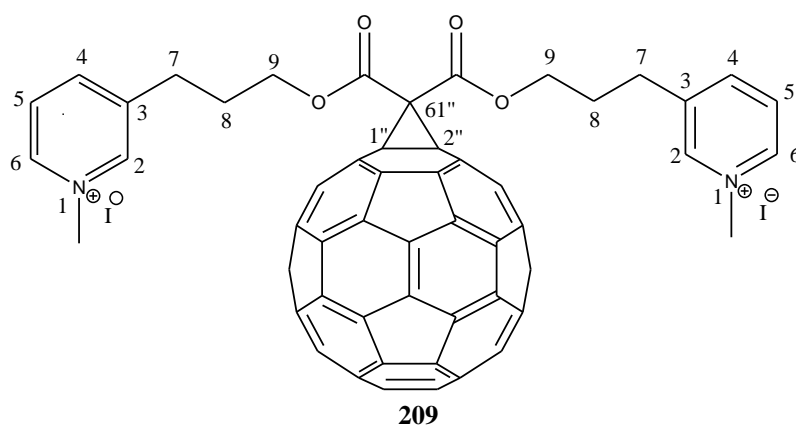


Figura 92: Espectro de RMN de ^{13}C de **208** com seção expandida do subspectro DEPT 135 (100 MHz, DMSO- d_6).

4.26 Sal de piridínio 209



O derivado **209** foi caracterizado de forma análoga ao composto **208**, descrito anteriormente, por meio dos espectros na região de infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C . Os dados de RMN deste composto estão apresentados nas **Tabelas 57 e 58**, p. 153 e 154, e seus respectivos espectros de ressonância magnética de ^1H , de ^{13}C e expansão do subespectro DEPT 135 encontram-se no **Anexo 1**, assim como seu espectro na região do infravermelho.

Tabela 55. Dados de RMN de ^1H dos fulerenos **206** e **207**

Hidrogênio	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
2 e 6	8,51	sl	-	8,49	sl	-
4	7,56	d	7,6	7,54	d	7,6
5	7,27	sl	-	7,22-7,28	m	-
7	2,84	t	7,2	2,82	t	7,2
8	2,20	pseudo qn	-	2,18	pseudo qn	-
9	4,54	t	6,4	4,55	t	6,2
OCH_3	4,12	s	-	-	-	-

Tabela 56. Dados de RMN de ^{13}C de 206 e 207

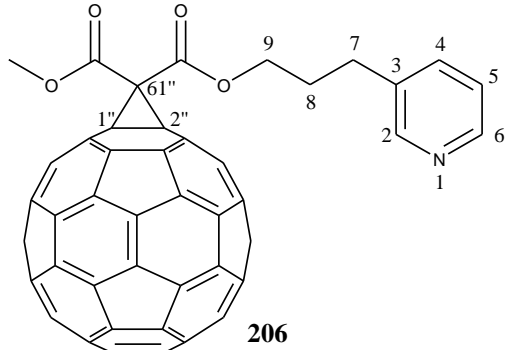
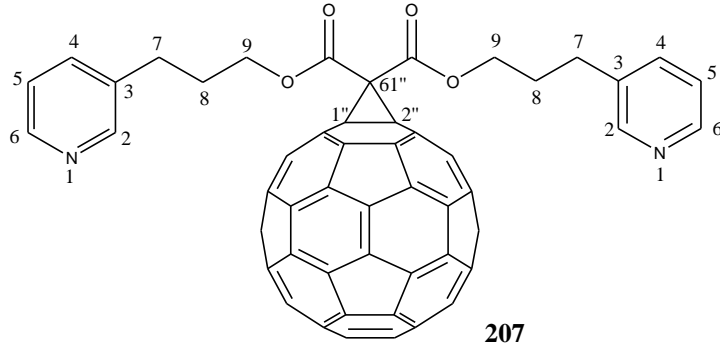
				
Carbono	δ(ppm)	Tipo	δ(ppm)	Tipo
2, 4, 5 e 6	123,66, 135,98, 147,96, 149,99	CH	123,77, 136,12, 147,85, 149,81	CH
3	136,06	C	139,10	C
7	29,41 ou 29,95	CH ₂	29,47 ou 30,00	CH ₂
8	29,41 ou 29,95	CH ₂	29,47 ou 30,00	CH ₂
9	66,30	CH ₂	66,44	CH ₂
OCH ₃	54,23	CH ₃	-	CH ₃
61''	52,03	C	52,21	C
1'' e 2''	71,51	C	71,58	C
fulereno	138,95, 139,28, 141,08, 141,26, 141,95, 142,49, 143,46, 144,40, 144,76, 145,00, 145,14, 145,28, 145,36	C	141,17, 141,99, 142,32, 143,18, 144,03, 144,71, 144,83, 145,05, 145,22, 145,35, 145,43	C
<u>C</u> O	163,58, 164,14	C	163,70	C

Tabela 57. Dados de RMN de ^1H dos fulerenos **208** e **209**

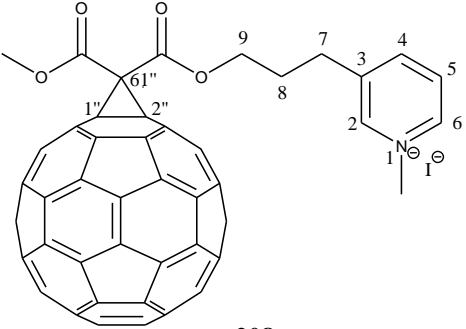
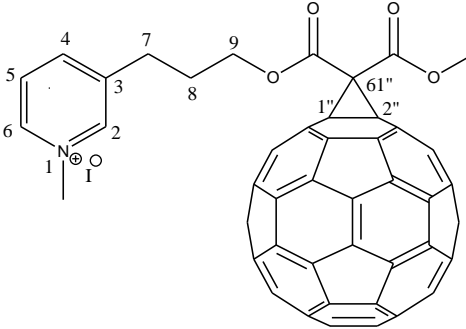
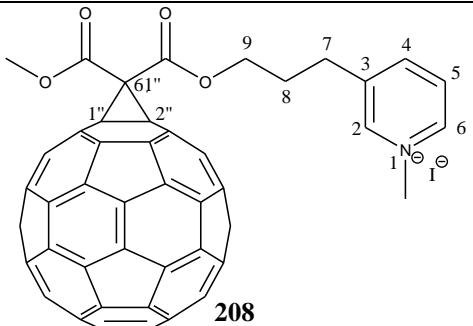
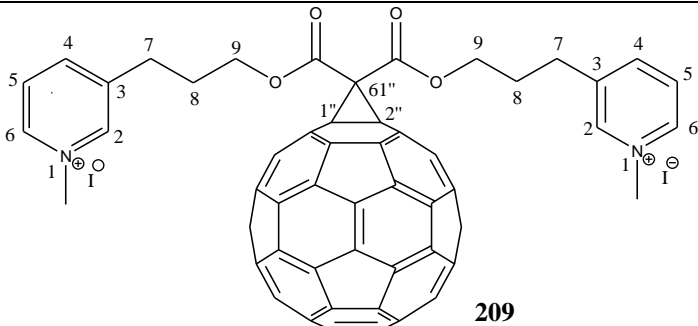
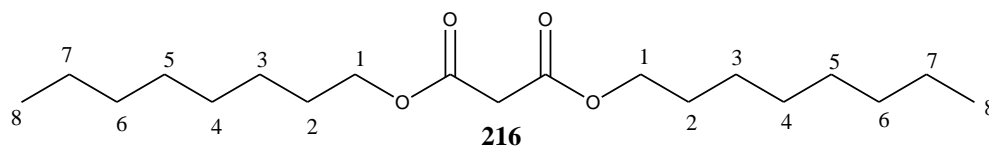
	 208				 209			
Hidrogênio	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)		
2	9,00	sl	4,8	9,00	sl	5,6		
4	8,50	d	8,0	8,48	d	8,0		
5	8,09	pseudo tripleto	-	8,08	pseudo tripleto	-		
6	8,88	d	-	8,87	d	-		
7	2,98	pseudo tripleto	-	2,98	pseudo tripleto	-		
8	2,20	pseudo qn	-	2,21	pseudo qn	-		
9	4,55	pseudo tripleto	-	4,57	t	6,4		
NCH_3	4,34	s	-	4,33	s	-		
OCH_3	4,07	s	-	-	-	-		

Tabela 58. Dados de RMN de ^{13}C de 208 e 209

				
Carbono	δ(ppm)	Tipo	δ(ppm)	Tipo
2, 4, 5 e 6	127,26, 143,25, 144,65, 144,93	CH	127,22, 143,19, 144,64, 144,89	CH
7 e 8	28,19	CH ₂	28,16	CH ₂
9	66,38	CH ₂	66,51	CH ₂
NCH ₃	47,79	CH ₃	47,80	CH ₃
OCH ₃	54,47	CH ₃	-	CH ₃
61''	51,92	C	52,03	C
1'' e 2''	71,14	C	71,15	C
C-fulereno com C-3 sobreposto	138,30, 138,39, 140,34, 141,12, 141,20, 141,28, 141,59, 142,41, 142,48, 143,14, 143,96, 144,06, 144,22, 144,51, 144,56, 144,85	C	138,28, 140,37, 141,05, 141,19, 141,56, 142,38, 142,42, 142,49, 143,24, 143,96, 144,05, 144,21, 144,48, 144,55, 144,85	C
CO	162,46, 163,06	C	162,56	C

4.27 Malonato de bis(octila) (216)



O malonato **216**, um óleo transparente, foi identificado por intermédio do espectro na região do infravermelho e espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C . No espectro no infravermelho (**Figura 93**) observou-se a banda característica de estiramento da ligação C=O em 1732 cm^{-1} dentre outras.

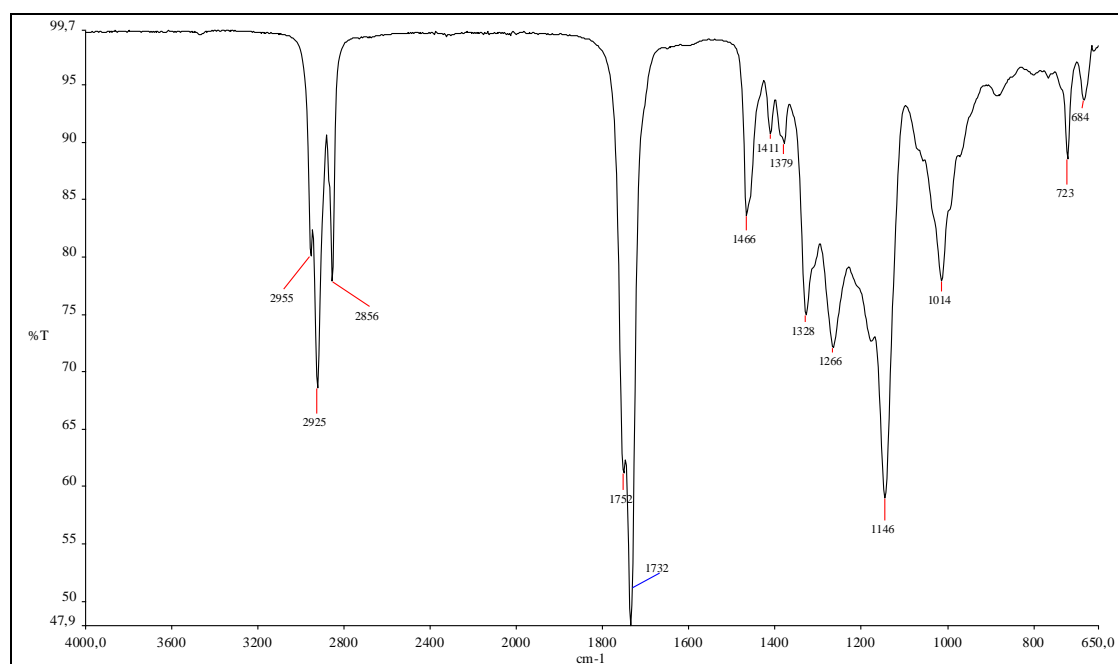


Figura 93: Espectro na região de IV de **216**.

No espectro de RMN de ^1H de **216** (**Figura 94**, p. 156) os sinais de ressonância foram atribuídos de acordo com suas multiplicidades, deslocamentos químicos e integrais. Foi possível atribuir os seguintes sinais de ressonância: um tripleto em δ 4,14 referente aos hidrogênios H-1; um simpleto em δ 3,37 característico dos hidrogênios alfa às carbonilas (COCH_2CO); um tripleto em δ 0,89 referente aos hidrogênios H-8. Além disso, o multipletto entre δ 1,58-1,68 foi atribuído aos hidrogênios H-2 e o multipletto entre δ 1,28-1,29 foi atribuído aos demais hidrogênios metilênicos H-3 a H-7.

Por meio da análise do espectro de RMN de ^{13}C de **216** (**Figura 95**, p. 156), a formação do derivado **216** foi confirmada pela presença do sinal de ressonância em δ 65,86 referente aos carbonos C-1, do sinal de ressonância em δ 41,90 referente ao carbono alfa às carbonilas (COCH_2CO) e do sinal em δ 166,89 atribuído aos carbonos das carbonilas.

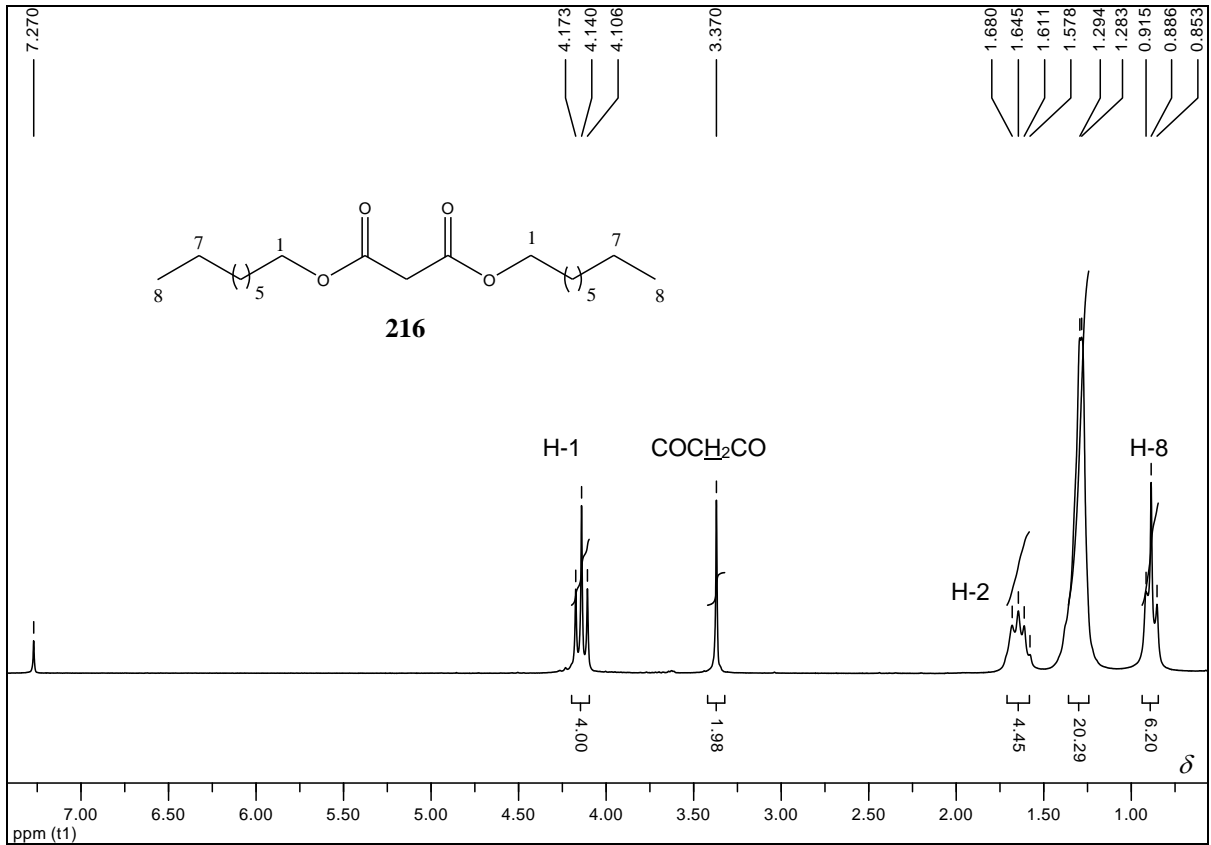


Figura 94: Espectro de RMN de ¹H de 216 (200 MHz, CDCl₃).

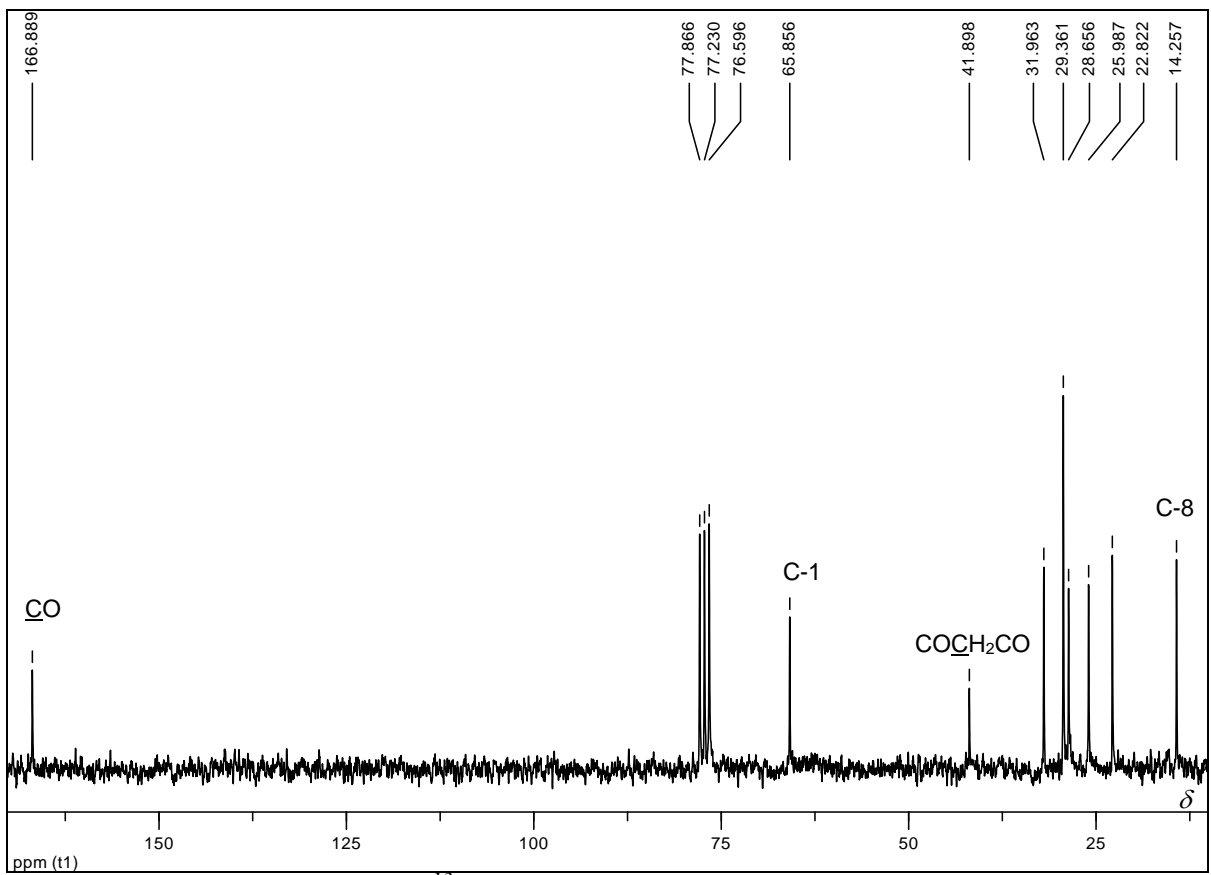
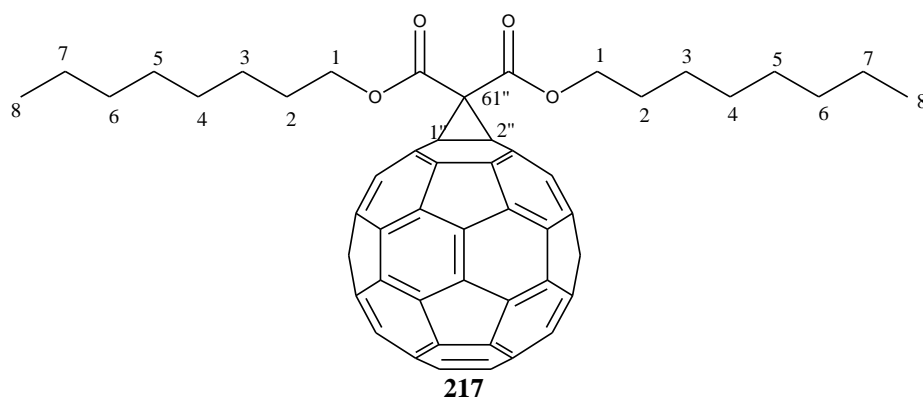


Figura 95: Espectro de RMN de ¹³C de 216 (50 MHz, CDCl₃).

4.28 1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis(octila) (217)



A partir do malonato **216** foi obtido o derivado de fulereno **217**, um sólido preto que foi caracterizado utilizando o espectro na região do infravermelho e espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C auxiliado pelo subspectro DEPT 135.

O espectro na região do infravermelho de **217** (**Figura 96**) apresentou-se muito similar ao espectro na região do infravermelho de seu precursor **216** (**Figura 93**, p. 155), sendo que a principal modificação foi a presença das bandas pouco intensas em 1539 cm^{-1} e 1427 cm^{-1} características de estiramento de ligação $\text{C}=\text{C}$ do fulereno C_{60} (HARE *et al.*, 1991), bandas estas ausentes no espectro de infravermelho do material de partida **216** (**Figura 93**, p. 155).

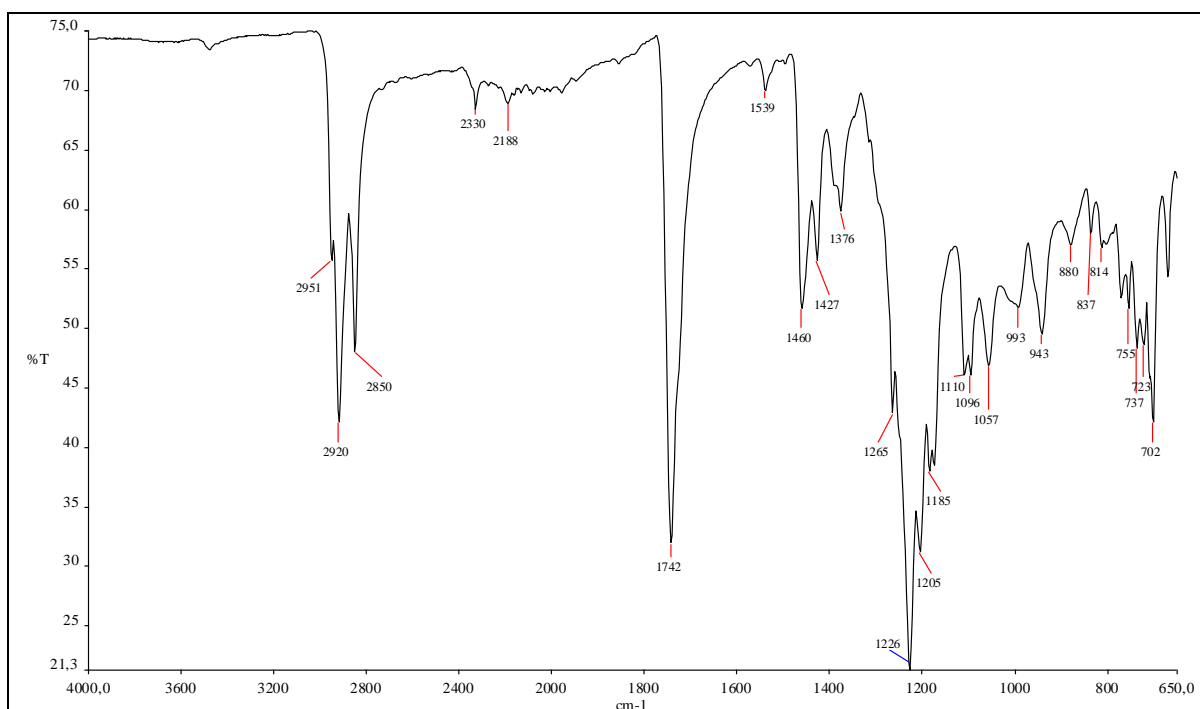


Figura 96: Espectro na região de IV de **217**.

Já no espectro de RMN de ^1H de **217** (**Figura 97**, p. 158), a principal modificação, quando comparado com o seu precursor **216** (**Figura 94**, p. 156), foi a ausência do simpleto em $\delta 3,37$, referente aos hidrogênios alfa às carbonilas (COCH_2CO). No espectro de RMN de

^{13}C de **217** (Figura 98, p. 159), as principais modificações observadas, quando comparadas com o espectro de seu precursor **216** (Figura 95, p. 156), foram: ausência do sinal em $\delta 41,90$ (COCH_2CO), presença de um sinal em $\delta 52,49$ atribuído ao carbono C-61'', presença de um sinal em $71,78$ referente aos carbonos sp^3 do fulereno C-1'' e C-2'' e dos sinais entre $\delta 139,13$ a $145,47$ característicos de carbonos sp^2 do fulereno (ENES *et al.*, 2005b; PRATO, 1993; DIEDERICH *et al.*, 1994). Os demais sinais de carbono e hidrogênio foram atribuídos por comparação com os espectros de ^1H e de ^{13}C do material de partida **216** e encontram-se descritos na Tabela 59, p. 159.

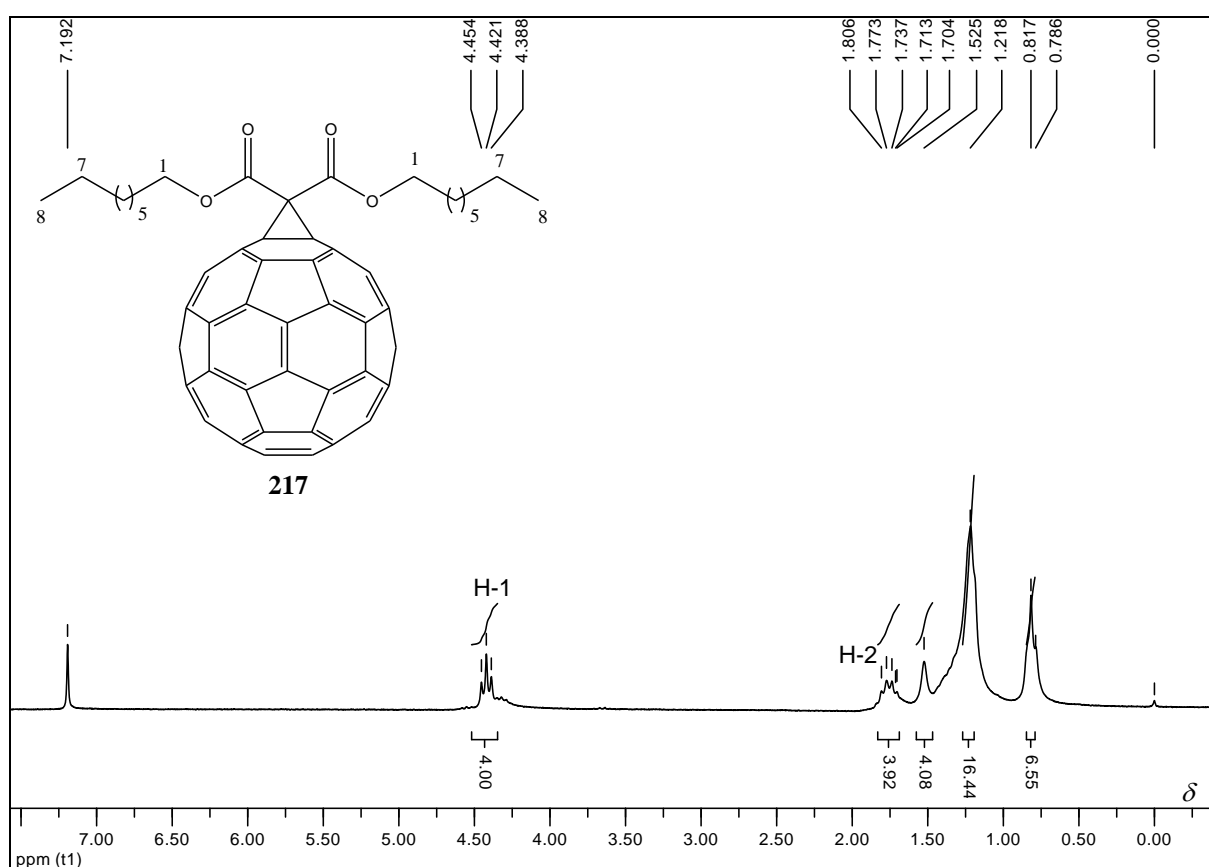


Figura 97: Espectro de RMN de ^1H de **217** (200 MHz, CDCl_3).

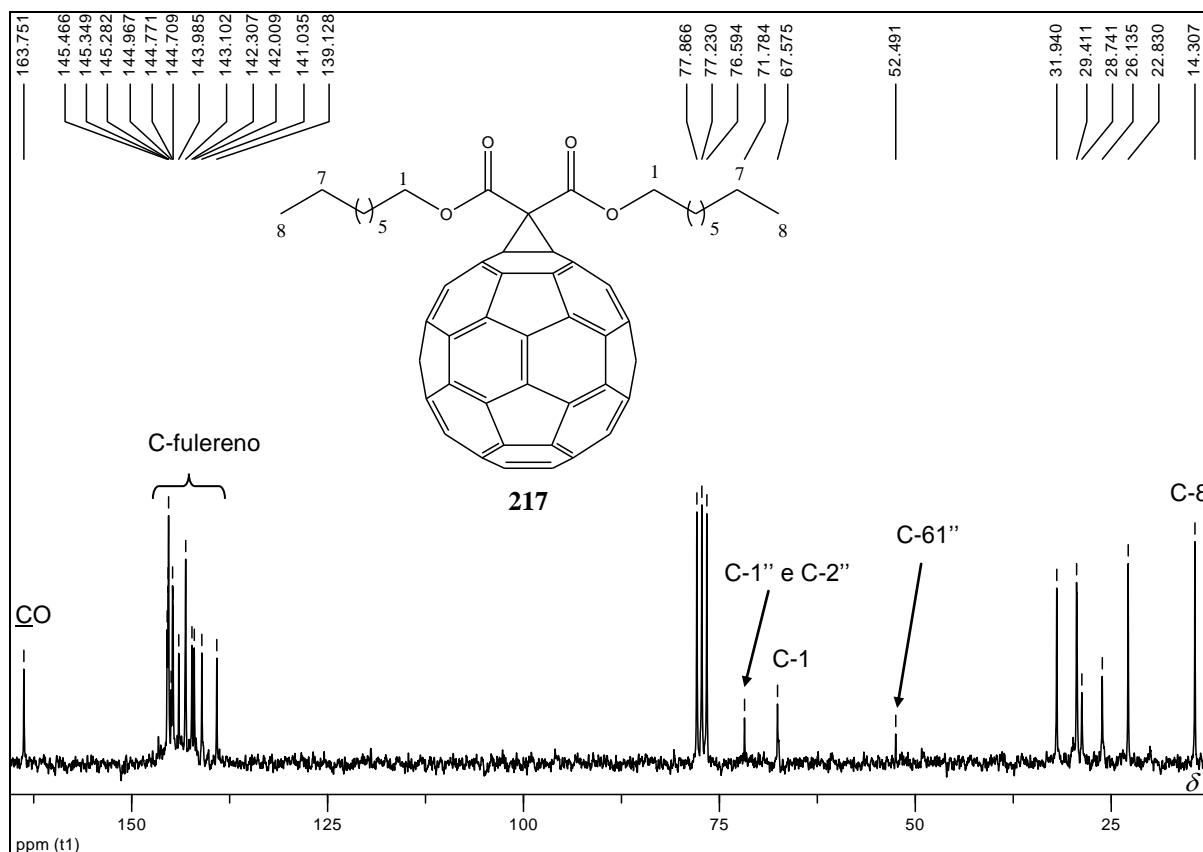


Figura 98: Espectro de RMN de ^{13}C de 217 (50 MHz, CDCl_3).

Tabela 59: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de 217

Tipo	HIDROGÊNIO				CARBONO	
	δ (ppm)	M	Q^{de}	J (Hz)	δ (ppm)	Q^{de}
1	4,42	t	4	6,6	67,58	2
2	1,70-1,81	m	4	-	31,94	2
3	1,53	sl	4	-	29,41	2
4-7	1,22	sl	16	-	22,83, 26,14, 28,74	8
8	0,79-0,82	m	6	-	14,31	2
61''	-	-	-	-	52,49	1
1'' e 2''	-	-	-	-	71,78	2
fulereno	-	-	-	-	139,13, 141,04, 142,01, 142,31, 143,10, 143,99, 144,71, 144,77, 144,97, 145,28, 145,35, 145,47	58
CO	-	-	-	-	163,75	2

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiais e métodos

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho *Mettler FP80HT Central Processor* acoplado ao aparelho *Mettler FP82HT Hot Stage* e ao microscópio *Olympus CH-2* e não foram corrigidos (Departamento de Química, UFMG).

Os espectros na região do IV foram registrados no aparelho Perkin-Elmer *Spectrum One SP-IR Spectrometer* (Departamento de Produtos Farmacêuticos, UFMG). Para a atribuição de bandas no infravermelho utilizaram-se como referência Silverstein e colaboradores (1991), Biemann (1989) e Hare e colaboradores (1991).

Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram registrados nos espectrômetros BRUKER *AVANCE DRX 400* e *DPX 200* (Departamento de Química, UFMG). Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano.

Para CCD foi utilizada sílica gel 60 G *Merck*, com espessura de 0,25 mm sobre placas de vidro e para cromatografia em coluna foram utilizadas sílica gel 60 *Merck* (tamanho de partícula 0,063-0,200 mm – 70-230 mesh ASTM).

Os espectros de massas ESI-MS foram realizados no aparelho LTQ FT ULTRA (ThermoScientific-7T-Germany) com sistema TriVersa NanoMate (Advion, USA), realizado por infusão em disco em modo positivo usando uma base de silicone acoplada com um microchip nanoelectrospray (Laboratório ThoMSON de Espectrometria de Massas, IQ-UNICAMP).

Os espectros de ressonância paramagnética eletrônica (RPE) foram registrados em um aparelho BRUKER (9,38 GHz) e como fonte de micro-ondas um Klystron de 500 mW (Varian) (Departamento de Física, UFMG). O campo magnético foi calibrado com padrão DPPH (1,1-difenil-2-picril-hidrazila).

As reações sob irradiação por micro-ondas foram realizadas usando um forno de micro-ondas doméstico adaptado para síntese (Panasonic Junior Smart NNS53BH) (SILVA *et al.*, 2006).

5.1.1 Purificação e secagem de solventes e reagentes (PERRIN *et al.*, 1980)

- **Acetona anidra**

Adicionou-se permanganato de potássio à acetona, sob refluxo, até que a mesma permanecesse com coloração violeta. Deixou-se a mistura sob refluxo por mais 6 horas, quando então esta foi destilada e o solvente foi recolhido em um balão contendo carbonato de potássio calcinado.

- **Dimetilformamida anidra**

Adicionaram-se pastilhas de hidróxido de potássio à dimetilformamida e deixou-se à temperatura ambiente por 24 horas sob agitação magnética. Filtrou-se a mistura e o solvente foi destilado utilizando pressão reduzida.

- **Piridina anidra**

Adicionaram-se pastilhas de hidróxido de potássio à piridina e deixou-se à temperatura ambiente e sob agitação magnética por 17 horas, em seguida, a mistura foi filtrada e o solvente destilado sob pressão reduzida.

- **Tetra-hidrofurano anidro**

O tetra-hidrofurano foi tratado com hidreto de cálcio, mantido sob refluxo durante 24 h, quando então foi destilado. Ao destilado adicionou-se sódio metálico e benzofenona e a solução permaneceu sob refluxo até o aparecimento de uma solução de coloração azul. No momento do uso destilou-se quantidade necessária.

- **Sulfato de cobre**

O sulfato de cobre foi secado antes do uso por aquecimento em forno de micro-ondas doméstico.

5.1.2 “Elaboração usual”

O termo “elaboração usual” quando foi utilizado significa que: as fases orgânicas foram reunidas, lavadas com água destilada e em seguida foram colocadas em

contato com sulfato de sódio anidro por cerca de 20 minutos, sendo filtrado e o solvente destilado em evaporador rotatório.

5.1.3 Descarte de cianeto de potássio

A destruição do excesso de cianeto de potássio usado na síntese 13-hidroxi-dodecanonitrila (**181**) foi feita segundo procedimento utilizado por Johnson II e Widlanki (2003). Assim, a fase aquosa separada após a extração foi tratada com hidróxido de sódio até pH = 12,0, quando então foi adicionado sulfato ferroso, com agitação, até que a solução ficasse esverdeada e pudesse ser desprezada. Após a purificação da nitrila obtida por CCS, passou-se pela coluna uma mistura de metanol : água 1/1 e o mesmo tratamento acima descrito foi realizado nesta mistura de eluentes.

5.1.4 Metodologia de Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE)

Para o estudo das propriedades fotofísicas dos derivados do C₆₀ **186a,c,e,f,g**, **198**, **199** e **217** foram preparadas e analisadas por RPE para cada derivado três soluções em tolueno (preparadas em balão volumétrico de 1 mL):

Solução 1: PBN (0,300 mol.L⁻¹) = solução controle.

Solução 2: derivado do C₆₀ (0,001 mol.L⁻¹)/PBN (0,300 mol.L⁻¹) = por meio desta solução foi possível observar a formação de espécies reativas de oxigênio com a iluminação, pelo aumento da intensidade dos sinais gerados pelo espectrômetro.

Solução 3: C₆₀ (0,001 mol.L⁻¹)/PBN (0,300 mol.L⁻¹) = esta solução foi utilizada para comparação da eficiência das espécies reativas de oxigênio, produzidas pela iluminação, do C₆₀ com a de seus derivados **186a,c,e,f,g**, **198**, **199** e **217**.

Além destas foram utilizadas outras três soluções no estudo inicial das propriedades fotofísicas do derivado do **186a**:

Solução 1: derivado **186a**(0,001 mol.L⁻¹)/PBN (0,300 mol.L⁻¹)/SOD (2,1 mg.mL⁻¹) = por intermédio desta solução foi possível confirmar a geração de radicais superóxido após irradiação.

Solução 2: derivado **186a**(0,001 mol.L⁻¹)/PBN (0,300 mol.L⁻¹)/β-caroteno (0,001mol.L⁻¹) = por intermédio desta solução foi possível confirmar a geração de oxigênio singleto após irradiação.

Solução 3: derivado **186a**(0,001 mol.L⁻¹)/PBN (0,300 mol.L⁻¹)/β-caroteno (0,002mol.L⁻¹).

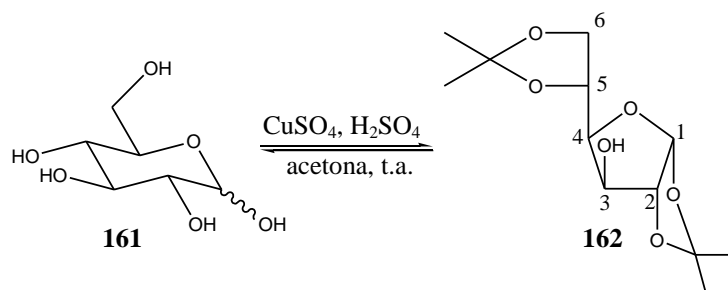
A iluminação na cavidade do espectrômetro, de cada uma das soluções (100 μL), foi realizada com luz UVA (LASER Power Technology) com comprimento de onda de 375 nm e 16 mW de potência. O laser foi direcionado para a cavidade aberta do tubo de RPE e as medidas foram feitas como função do tempo a temperatura ambiente. Após um determinado período de iluminação os espectros de RPE, das respectivas soluções, foram medidos até a saturação e analisados. Os resultados encontram-se descritos no **Capítulo 3**.

5.1.5 Metodologia usada para determinação dos potenciais redox dos derivados de fulerenos

Para a caracterização eletroquímica dos derivados de fulereno utilizou-se a voltametria cíclica (VC). Todas as análises foram realizadas em potenciostato/galvanostato da ECO Chemie, modelo PGSTAT 302, Autolab (Departamento de Química, UFMG). Nestes estudos eletroquímicos empregaram-se: 0,002 mol.L⁻¹ dos derivados de fulereno e 0,1 mol.L⁻¹ de BuNBF₄ em *o*-diclorobenzeno/*N,N*-dimetilformamida (1:1). Utilizou-se uma célula eletroquímica de três eletrodos: disco de carbono vítreo ($A = 2,8 \times 10^{-2} \text{ cm}^2$) como eletrodo de trabalho e um fio de platina como eletrodo auxiliar. Como eletrodo de referência, empregou-se Ag/AgNO₃. As medidas foram realizadas no escuro a temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio.

5.2 Sínteses

5.2.1 Obtenção de 1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-glicofuranose (**162**) (BURKART *et al.*, 2000)



Em um balão, contendo uma suspensão de D-glicose anidra (2,0 g, 11,1 mmol) e sulfato de cobre anidro (4,4 g, 27,8 mmol) em 45 mL de acetona anidra, adicionou-se lentamente 0,25 mL de ácido sulfúrico concentrado (0,46 g, 4,7 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente durante 24 horas. Filtrou-se a mistura de reação e o filtrado foi neutralizado com bicarbonato de sódio. Realizou-se uma nova filtração e o solvente foi eliminado sob pressão reduzida. O óleo amarelado obtido foi purificado por CCS (20 % v/v de acetato de etila em hexano) fornecendo 1,46 g do produto (51 % rendimento) como um sólido branco.

Aspecto físico: sólido branco

FM: C₁₂H₂₀O₆

MM: 260 g.mol⁻¹

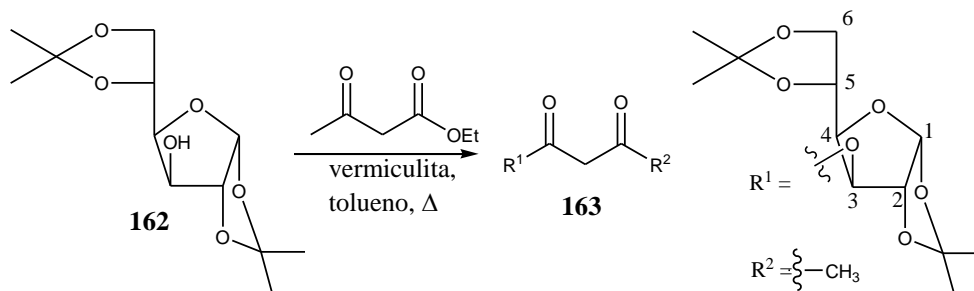
P.F.: 106,0-108,0 °C; literatura (KISHORE *et al.*, 2005): 108-109 °C

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 32**, p. 75): 3425 (O-H, est.), 2984, 2951, 2903, 2873 (C-H alif., est.), 1373 (C-H alif., def.), 1219, 1059, 1029, 1000 (C-O, est.).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 33**, p. 76): 1,32 (s, 3H, CH₃), 1,37 (s, 3H, CH₃), 1,45 (s, 3H, CH₃), 1,50 (s, 3H, CH₃), 2,76 (sl, 1H, OH), 3,96-4,20 (m, 3H, H-4, H-6a, H-6b), 4,29-4,39 (m, 2H, H-3, H-5), 4,53 (d, 1H, $J_{2,1} = 3,6$ Hz, H-2), 5,94 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,6$ Hz, H-1).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 34**, p. 77): Os dados encontram-se na **Tabela 25**, p. 77.

5.2.2 Obtenção do 3-O-(3-oxobutanoil)-1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose (163) (SILVA *et al.*, 2006)



Foram solubilizados, sob agitação magnética, em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo, 0,66 g (2,53 mmol) do diacetal **162** e 1,26 mL de acetoacetato de etila (1,30 g, 10,0 mmol) em 25 mL de tolueno. Adicionou-se em seguida, 0,13 g de vermiculita e a mistura foi mantida a 110 °C por 51 horas. Após este período filtrou-se a mistura de reação e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O óleo amarelado obtido foi purificado por CCS (10 % v/v de acetato de etila em hexano). Foi obtido 1,40 g do intermediário **163** com rendimento de 35 % (50 % considerando o material de partida recuperado).

Aspecto físico: óleo transparente

FM: C₁₆H₂₄O₈

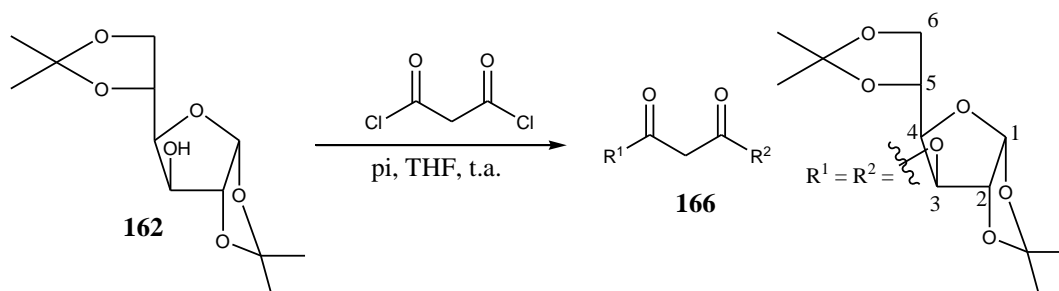
MM: 344 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 35**, p. 78): 2988, 2938, 2880 (C-H alif., est.), 1751 (C=O éster, est.), 1718 (C=O cetona, est.), 1372 (C-H alif., def.), 1213, 1146, 1072, 1017 (C-O, est.).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 36**, p. 79): Os dados encontram-se na **Tabela 26**, p. 79.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 37**, p. 81): Os dados encontram-se na **Tabela 27**, p. 80.

5.2.3 Obtenção do malonato de bis(1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranos-3-ila) (166) (GONZÁLEZ & MARTÍN, 2003)



Uma solução de dicloreto de malonila (140 μL , 1,42 mmol) em THF anidro (20 mL) foi adicionada lentamente a um balão de fundo redondo, mantido em banho de gelo, contendo uma solução do acetal **162** (1,10 g, 4,26 mmol) e piridina anidra (580 μL , 7,1 mmol) em 60 mL de THF sob atmosfera de nitrogênio. O banho de gelo foi removido e a mistura de reação permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente. Após 24 h de reação foi observado por CCD (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 7:3 v/v; reveladores: iodo e solução etanólica de H_2SO_4 15% v/v, seguido de aquecimento em estufa) que grande parte do material de partida não tinha sido consumido, sendo assim, adicionaram-se 100 μL de dicloreto de malonila (diluído em 10 mL de THF anidro) e a reação permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente por mais 24 h. Em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo obtido foi diluído com diclorometano e lavado com água e, seguiu-se o procedimento “elaboração usual” (item 5.1.2, p. 161). O resíduo foi purificado por CCS usando acetato de etila/hexano como eluente, com aumento gradativo e lento de acetato de etila. O intermediário **166** foi obtido com rendimento de 30 % (0,25 g) após eluição com 15% v/v de acetato de etila em hexano.

Aspecto físico: óleo transparente

FM: $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_{14}$

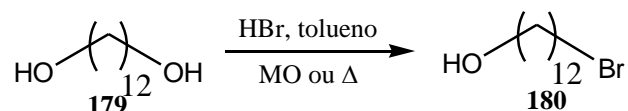
MM: 588 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (**Figura 38**, p. 82): 2988, 2937, 2880 (C-H alif., est.), 1745 (C=O éster, est.), 1372 (C-H alif., def.), 1213, 1073, 1018 (C-O, est.).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 39**, p. 82): Os dados encontram-se na **Tabela 28**, p. 83-84.

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 40**, p. 83): Os dados encontram-se na **Tabela 28**, p. 83-84.

5.2.4 Obtenção do 12-bromododecan-1-ol (**180**)



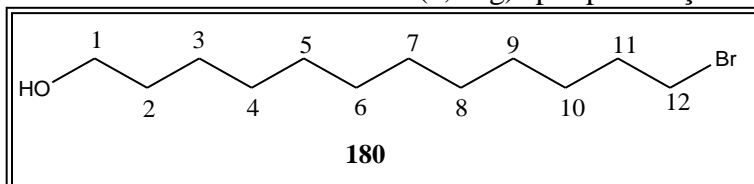
Aquecimento convencional (GRUBE *et al.*, 2006)

Em um balão contendo uma suspensão de 1,12-dodecanodiol **179** (1,5 g, 7,41 mmol) em 10 mL de tolueno, conectado a um sistema Dean-Stark e a um condensador, foi

acrescentado ácido bromídrico 48 % (0,4 mL, 8,15 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética e refluxo durante 16 horas. A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu um resíduo que foi cromatografado por CCS (20 % v/v de acetato de etila em hexano). Foi obtido 1,35 g do produto (69 % de rendimento) como um sólido pastoso amarelado.

Irradiação de micro-ondas (KAD *et al.*, 2003)

Uma mistura de 1,12-dodecanodiol (0,50 g, 2,47 mmol), ácido bromídrico 48 % (0,6 mL, 11,0 mmol) e brometo de tetrabutilamônio (0,16 g, 0,50 mmol) foi irradiada com micro-ondas por quatro minutos, em um forno de micro-ondas adaptado para síntese orgânica. O composto **54** foi obtido com rendimento de 51 % (0,33 g) após purificação em coluna cromatográfica.



Aspecto físico: sólido pastoso amarelado

FM: C₁₂H₂₅BrO

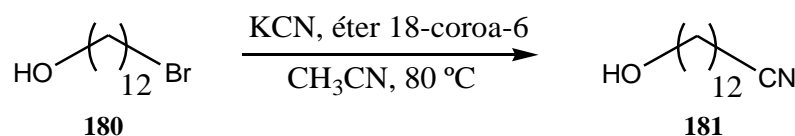
MM: 265 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 47**, p. 92): 3281 (O-H, est.), 2916, 2849 (C-H alif., est.), 1472, 1462 (C-H alif., def.), 1071, 1053 (C-O, est.), 729 (C-Br, est.).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 48**, p. 94): Os dados encontram-se na **Tabela 32**, p. 93.

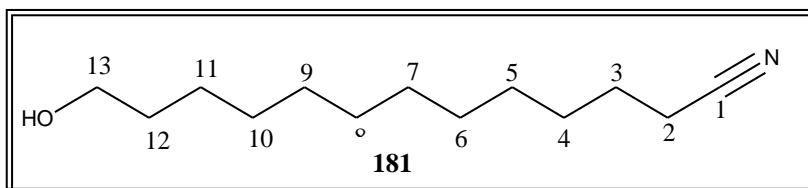
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 49**, p. 94): Os dados encontram-se na **Tabela 33**, p. 93.

5.2.5 Obtenção do 13-hidroxidodecanonitrila (**181**) (JOHNSON II & WIDLANKI, 2003)



Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo, com saída para uma solução alcalina de sulfato ferroso, solubilizaram-se 2,07 g (7,80 mmol) do intermediário **180** em 5 mL de acetonitrila. A esta solução acrescentaram-se 1,02 g (15,6 mmol) de cianeto de potássio e 0,21 g (0,78 mmol) de éter 18-coroa-6. Deixou-se a mistura sob agitação em

agitador magnético, a 80 °C. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/AcOEt, 1:1 v/v; reveladores: iodo e solução etanólica de H₂SO₄ 15% v/v, seguido de aquecimento em estufa). Após 48 horas o solvente foi eliminado sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi diluído com diclorometano. A fase orgânica foi extraída com quatro porções de 10 mL de água destilada, e seguiu-se o procedimento “elaboração usual” (item 5.1.2, p. 161). O resíduo foi então purificado em coluna de sílica gel (eluente: 15% v/v de acetato de etila em hexano) fornecendo 1,25 g de **181** (76 % de rendimento).



Aspecto físico: óleo transparente

FM: C₁₃H₂₅NO

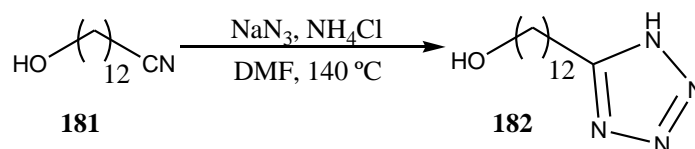
MM: 211 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 62**, p. 109): 3398 (O-H, est.), 2916, 2853 (C-H alif., est.), 2247 (C≡N, est.), 1464 (C-H alif., def.), 1053 (C-O, est.).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 63**, p. 110): 1,28-1,69 (m, 20H, H-3 a H-12), 2,34 (t, 2H, $J_{2,3} = 7,0$ Hz, H-2), 2,69 (sl, 1H, OH), 3,59 (t, 2H, $J_{13-12} = 6,6$ Hz, H-13).

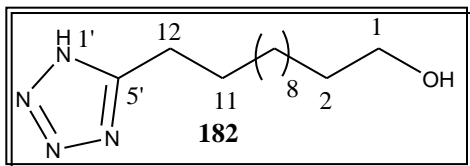
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 64**, p. 110): 16,99 (C-2), 25,26, 25,71, 28,56, 28,66, 29,21, 29,39 (9 CH₂, C-3 a C-11), 32,63 (C-12), 62,53 (C-13), 119,82 (C-1).

5.2.6 Obtenção do 12-(1'-H-tetrazol-5'-il)dodecan-1-ol (**182**) (KLIER *et al.*, 2000).



A uma solução da nitrila **181** (1,04 g, 4,93 mmol) em DMF anidra (20 mL) foram adicionados NaN₃ (3,80 g, 59,00 mmol) e NH₄Cl (3,20 g, 59,00 mmol). A mistura de reação permaneceu sob agitação magnética a 140 °C por 20 h e, em seguida, o DMF foi removido sob pressão reduzida. Uma solução de H₂SO₄ (3 mol.L⁻¹) foi adicionada ao resíduo obtido, até atingir pH = 1. Sendo assim, procedeu-se a extração com quatro porções de 30 mL de diclorometano e seguiu-se o procedimento “elaboração usual” (item 5.1.2, p. 161). O resíduo

obtido foi purificado por CCS (100 % de acetato de etila), obtendo-se quantitativamente o tetrazol **182**.



Aspecto físico: sólido branco

FM: C₁₃H₂₆N₄O

MM: 254 g.mol⁻¹

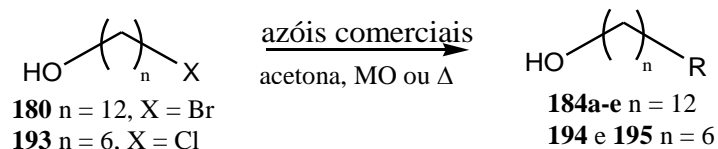
P.F.: 78,7-79,9 °C

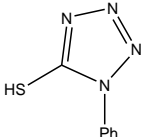
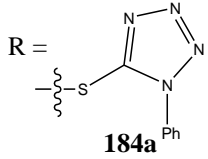
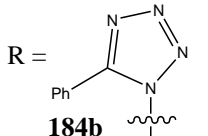
IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 65**, p. 111): 3306 (O-H, est.), 3220 (N-H, est.), 2916, 2847 (C-H alif., est.), 1694 (C=N, est.), 1462 (C-H alif., def.), 1070, 1053 (C-O, est.).

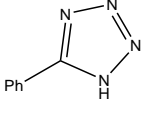
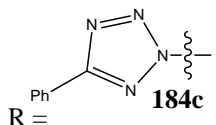
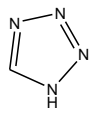
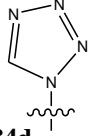
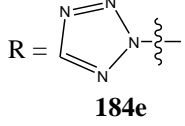
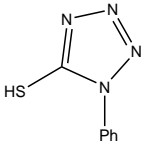
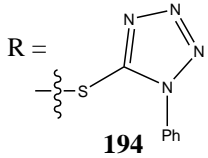
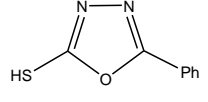
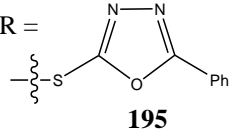
RMN de ¹H (200 MHz, CD₃OD), δ (ppm) (**Figura 66**, p. 112): 1,09 (sl, 16H, H-3 a H-10), 1,28-1,41 (m, 2H, H-2), 1,54-1,60 (m, 2H, H-11), 2,74 (t, 2H, $J_{12,11} = 7,6$ Hz, H-12), 3,33 (t, 2H, $J_{1,2} = 6,2$ Hz, H-1).

RMN de ¹³C (50 MHz, CD₃OD), δ (ppm) (**Figura 67**, p. 112): 24,10, 26,98, 28,64, 30,04, 30,23, 30,56, 30,70 (10 $\underline{\text{CH}}_2$, C-3 a C-12), 33,69 (C-2), 63,03 (C-1), 157,90 (C-5').

5.2.7 Procedimento geral de alquilação de oxadiazol e tetrazóis comerciais



Azóis comerciais	Produtos	Aquecimento convencional		Irradiação de micro-ondas	
		Tempo (h)	Rdt %	Tempo (min.)	Rdt %
 1-fenil-1H-5-tiotetrazol	 184a	24	94	5	99
	 184b		10		6

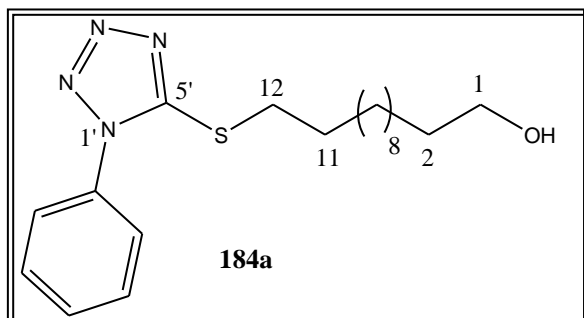
 5-fenil-1H-tetrazol	 184c R =	24	90	100	27
 1H-tetrazol	 184d R =	24	38	40	38
	 184e R =		57		60
 1-fenil-1H-5-tiotetrazol	 194 R =	48	90	20	77
 5-fenil-2-tio-oxadiazol	 195 R =	48	60	20	64

Aquecimento convencional (SANTOS *et al.*, 2007)

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados o respectivo azol (1,10 mmol), 10 mL de acetona anidra e 0,40 g (2,75 mmol) de carbonato de potássio. A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética e fluxo de nitrogênio, por 10 minutos. Solubilizou-se 1,70 mmol do 12-bromo-dodecan-1-ol (**180**) ou 6-cloro-hexan-1-ol (**193**) comercial em 2 mL de acetona anidra e, em seguida, esta solução foi adicionada lentamente na mistura de reação por meio de uma seringa. Deixou-se a mistura sob agitação à temperatura de 60 °C. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: Hexano/AcOEt 1:1 v/v; revelador: iodo) e após 24 horas foi feita a elaboração da mistura de reação. A acetona foi eliminada por destilação sob pressão reduzida e ao resíduo foram adicionados 30 mL de água destilada. Procedeu-se a extração com três porções de 10 mL de diclorometano e seguiu-se o procedimento “elaboração usual” (item 5.1.2, p. 161). O resíduo obtido foi purificado por CCS (20 % v/v de acetato de etila em hexano), obtendo-se o respectivo produto com rendimentos que variaram de 10 a 94 %.

Irradiação de micro-ondas (COURI *et al.*, 2007)

Seguiu-se o mesmo procedimento anterior, porém, a reação foi realizada em um forno de micro-ondas adaptado sem fluxo de nitrogênio. Após o término da reação seguiu-se a mesma elaboração descrita anteriormente. Os resíduos foram purificados obtendo-se os produtos com rendimentos que variaram de 6 a 99 %.

12-(1'-fenil-1'H-tetrazol-5'-ilsulfanil)dodecan-1-ol (184a)

Aspecto físico: sólido branco

FM: C₁₉H₃₀N₄OS

MM: 362 g.mol⁻¹

P.F.: 62,9-64,0 °C

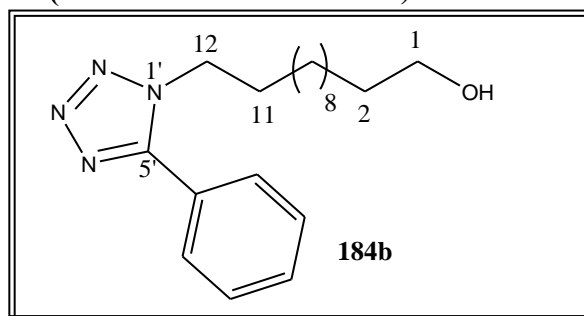
Rendimento: 94 % aquecimento convencional

99 % aquecimento por MO

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 102, Anexo 1**): 3373 (O-H, est.), 2915, 2847 (C-H alif., est.), 1731 (C=N, est.), 1594, 1495, 1457 (C=C arom., est.), 1388 (C-H alif., def.), 1073 (C-O, est.).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 103, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 37**, p. 107.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 104, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 38**, p. 108.

12-(5'-fenil-1'H-tetrazol-1'-il)dodecan-1-ol (184b)

Aspecto físico: sólido branco

FM: C₁₉H₃₀N₄O

MM: 330 g.mol⁻¹

P.F.: 52,0-52,8 °C

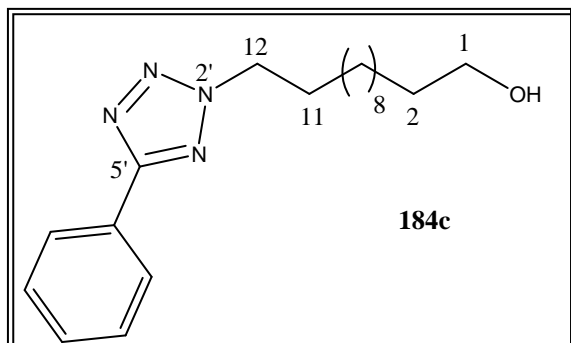
Rendimento: 10 % aquecimento convencional

6 % aquecimento por MO

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 105, Anexo 1**): 3362 (O-H, est.), 2921, 2849 (C-H alif., est.), 1606 (C=N, est.), 1531, 1469, 1401 (C=C arom., est.), 1350 (C-H alif., def.), 1117 (C-N, est.), 1055 (C-O, est.).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 106, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 35**, p. 105.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 107, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 36**, p. 106.

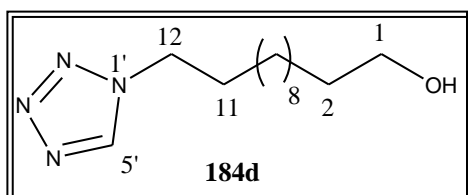
12-(5'-fenil-2'H-tetrazol-2'-il)dodecan-1-ol (184c)**Aspecto físico:** sólido branco**FM:** C₁₉H₃₀N₄O**MM:** 330 g.mol⁻¹**P.F.:** 54,7-55,1 °C**Rendimento:** 90 % aquecimento convencional

27 % aquecimento por MO

IV (ν , cm⁻¹) (**Figura 111, Anexo 1**): 3264 (O-H, est.), 2918, 2849 (C-H alif., est.), 1756, 1726 (C=N, est.), 1528, 1466, 1449 (C=C arom., est.), 1340 (C-H alif., def.), 1194 (C-N, est.), 1045 (C-O, est.).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 112, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 35**, p. 105.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 113, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 36**, p. 106.

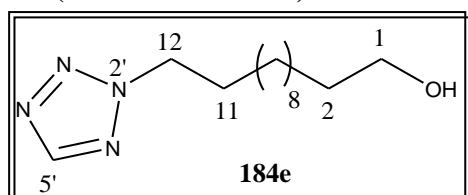
12-(1'H-tetrazol-1'-il)dodecan-1-ol (184d)**Aspecto físico:** sólido branco**FM:** C₁₃H₂₆N₄O**MM:** 254 g.mol⁻¹**P.F.:** 82,1-83,1 °C**Rendimento:** 38 % aquecimento convencional

38 % aquecimento por MO

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 56**, p. 99): 3385 (O-H, est.), 3130 (C-H tetrazol, est.), 2918, 2849 (C-H alif., est.), 1346 (C-H alif., def.), 1171 (C-N, est.), 1057 (C-O, est.).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 57**, p. 100): Os dados encontram-se na **Tabela 35**, p. 105.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 59**, p. 101): Os dados encontram-se na **Tabela 36**, p. 106.

12-(2'H-tetrazol-2'-il)dodecan-1-ol (184e)**Aspecto físico:** sólido branco**FM:** C₁₃H₂₆N₄O**MM:** 254 g.mol⁻¹**P.F.:** 60,0-60,4 °C**Rendimento:** 57 % aquecimento convencional

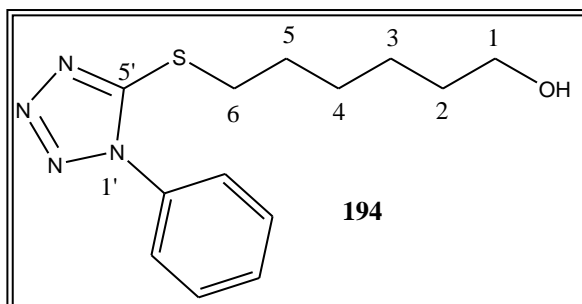
60 % aquecimento por MO

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (**Figura 50**, p. 95): 3239 (O-H, est.), 3140 (C-H tetrazol, est.), 2916, 2849 (C-H alif., est.), 1360 (C-H alif., def.), 1141 (C-N, est.), 1030 (C-O, est.).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 51**, p. 96): Os dados encontram-se na **Tabela 35**, p. 105.

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 53**, p. 97): Os dados encontram-se na **Tabela 36**, p. 106.

6-(1'-fenil-1'H-tetrazol-5'-ilsulfanil)hexan-1-ol (194)



Aspecto físico: óleo transparente

FM: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$

MM: $278 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

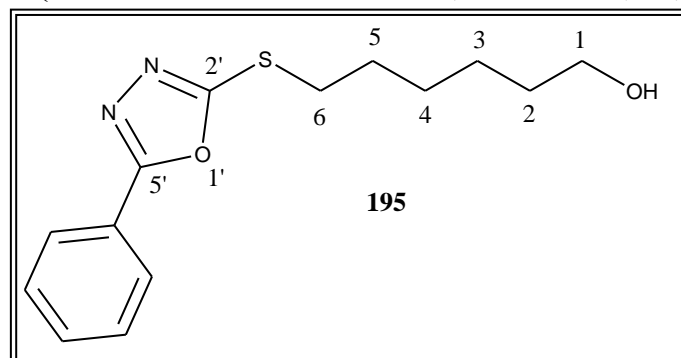
Rendimento: 90 % aquecimento convencional
77 % aquecimento por MO

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (**Figura 117, Anexo 1**): 3402 (O-H, est.), 2930, 2857 (C-H alif., est.), 1729 (C=N, est.), 1596, 1498, 1460 (C=C arom., est.), 1385 (C-H alif., def.), 1073 (C-O, est.).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 118, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 37**, p. 107.

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 119, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 38**, p. 108.

6-(5'-fenil-oxadiazol-2'-ilsulfanil)hexan-1-ol (195)



Aspecto físico: sólido branco

FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

MM: $278 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

P.F.: 58,3-58,4 °C

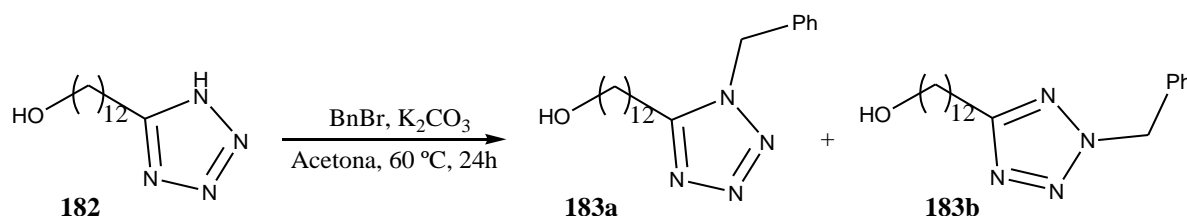
Rendimento: 20 % aquecimento convencional
64 % aquecimento por IMO

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (**Figura 120, Anexo 1**): 3071 (C-H arom., est.), 2918, 2848 (C-H alif., est.), 1755, 1725 (C=N, est.), 1529, 1466, 1449 (C=C arom., est.), 1340 (C-H alif., def.), 1195 (C-O, est.).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 121, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 37**, p. 107.

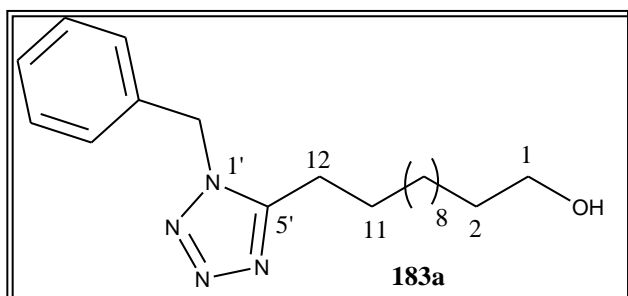
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 122, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 38**, p. 108.

5.2.8 Obtenção do 12-(1'-benzil-1'H-tetrazol-5'-il)dodecan-1-ol (**183a**) e 12-(2'-benzil-2'H-tetrazol-5'-il)dodecan-1-ol (**183b**) (SANTOS *et al.*, 2007)



Foi realizado o mesmo procedimento da alquilação do item **5.2.7**, utilizando aquecimento convencional. Após 24 h de reação a mistura foi elaborada e purificada em CCS (eluente hexano/acetato de etila com aumento gradual de acetato de etila), obtendo-se 46 % e 42 % de rendimento de **183a** e **183b**, respectivamente.

12-(1'-benzil-1'H-tetrazol-5'-il)dodecan-1-ol (**183a**)



Aspecto físico: sólido branco

FM: $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$

MM: $344,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

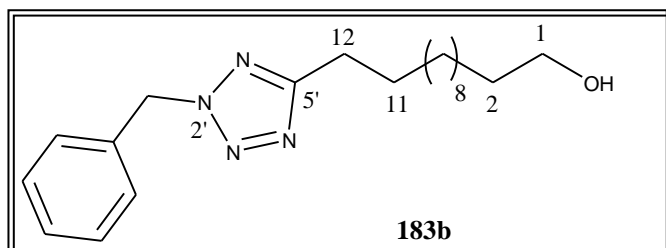
P.F.: $81,4\text{-}82,7 \text{ }^\circ\text{C}$

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (**Figura 71**, p. 115): 3419 (O-H, est.), 2919, 2850 (C-H alif., est.), 1692 (C=N, est.), 1512, 1457 (C=C, est.), 1116, 1057 (C-O, est.)

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 72**, p. 116): Os dados encontram-se na **Tabela 39**, p. 117.

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 73**, p. 116): Os dados encontram-se na **Tabela 39**, p. 117.

12-(2'-benzil-2'H-tetrazol-5'-il)dodecan-1-ol (**183b**)



Aspecto físico: sólido branco

FM: $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$

MM: $344,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

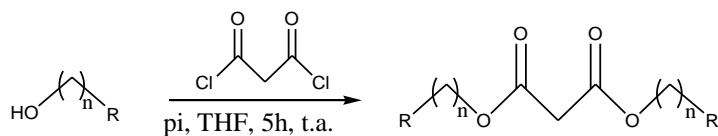
P.F.: $45,0\text{-}45,7 \text{ }^\circ\text{C}$

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (**Figura 68**, p. 113): 3423 (O-H, est.), 2918, 2848 (C-H alif., est.), 1737 (C=N, est.), 1492, 1468 (C=C, est.), 1163, 1058 (C-O, est.)

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 69**, p. 114): Os dados encontram-se na **Tabela 39**, p. 117.

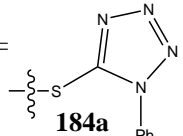
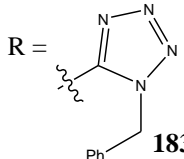
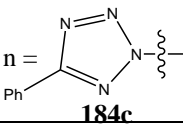
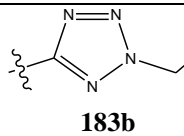
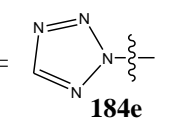
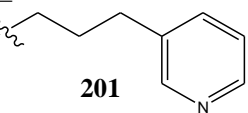
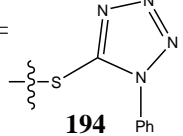
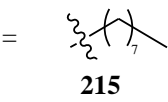
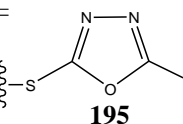
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 70**, p. 114): Os dados encontram-se na **Tabela 39**, p. 117.

5.2.9 Procedimento geral de esterificação (GONZÁLEZ & MARTÍN, 2003)



183a,b, 184a,c,e n = 12
194, 195 n = 6
201 e 215

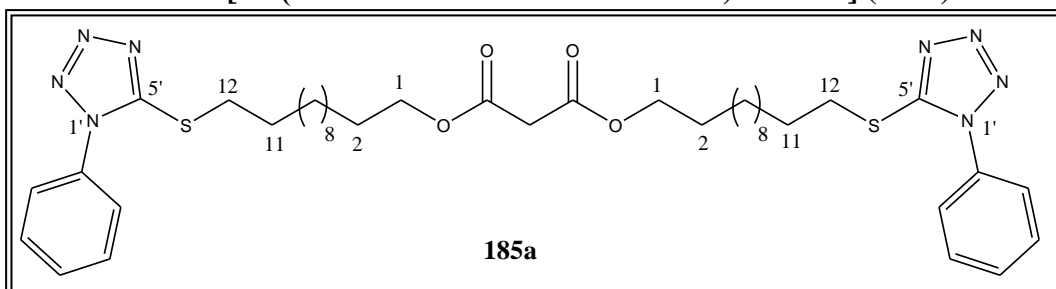
185a,c,e,f,g n = 12
196, 197 n = 6
205 e 216

Reagentes	Produtos	Rdt %	Reagentes	Produtos	Rdt %
R =  184a	185a	70	R =  183a	185f	50
54 n =  184c	185c	55	R =  183b	185g	51
R =  184e	185e	35	R =  201	205	57
R =  194	196	48	R =  215	216	74
R =  195	197	60			

Uma solução de dicloreto de malonila (80 μL , 0,82 mmol) em THF anidro (2 mL) foi adicionado lentamente em um balão de fundo redondo, mantido em banho de gelo, contendo

uma solução dos álcoois **183a,b**, **184a,c,e**, **194**, **195**, **201** ou **215** (1,74 mmol) e piridina anidra (141 μL , 1,74 mmol) em 15 mL de THF, sob atmosfera de nitrogênio. O banho de gelo foi removido e a mistura de reação permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente por cinco horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo diluído com diclorometano e lavado com água destilada e seguiu-se o procedimento “elaboração usual” (item 5.1.2, p. 161). O resíduo obtido foi purificado por CCS (15 % v/v de acetato de etila em hexano), obtendo-se o produto com rendimentos que variaram de 35 a 74 %.

Malonato de bis[12-(1'-fenil-1*H*-tetrazol-5'-ilsulfanil)dodecila] (**185a**)



Aspecto físico: óleo transparente

FM: $\text{C}_{41}\text{H}_{60}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$

MM: $792 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

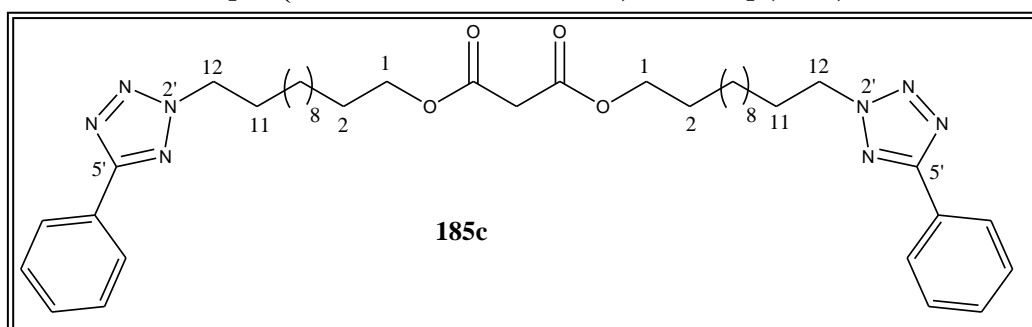
Rendimento: 70 %

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (**Figura 123, Anexo 1**): 2923, 2853 (C-H alif., est.), 1731 (C=O, est., sobrepondo banda de estiramento C=N), 1597, 1499, 1463 (C=C arom., est.), 1386 (C-H alif., def.), 1147 (C-O, est.).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 124, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 45**, p. 126.

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 125, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 46**, p. 127.

Malonato de bis[12-(5'-fenil-2*H*-tetrazol-2'-il)dodecila] (**185c**)



Aspecto físico: sólido branco

FM: C₄₁H₆₀N₈O₄

MM: 728 g.mol⁻¹

P.F.: 50,8-52,0 °C

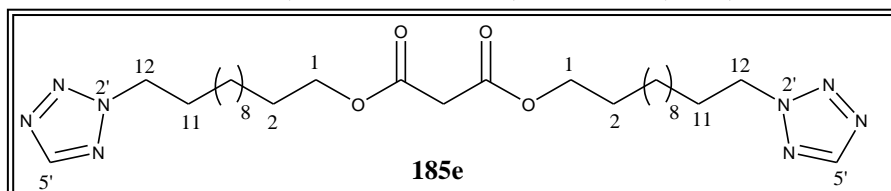
Rendimento: 55 %

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 126, Anexo 1**): 2918, 2848 (C-H alif., est.), 1725 (C=O, est., sobrepondo banda de estiramento C=N), 1529, 1466, 1449 (C=C arom., est.), 1340 (C-H alif., def.), 1196 (C-N, est.), 1044 (C-O, est.).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 127, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 41**, p. 122.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 128, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 42**, p. 123.

Malonato de bis[12-(2H-tetrazol-2'-il)dodecila] (185e)



Aspecto físico: sólido branco

FM: C₂₉H₅₂N₈O₄

MM: 576 g.mol⁻¹

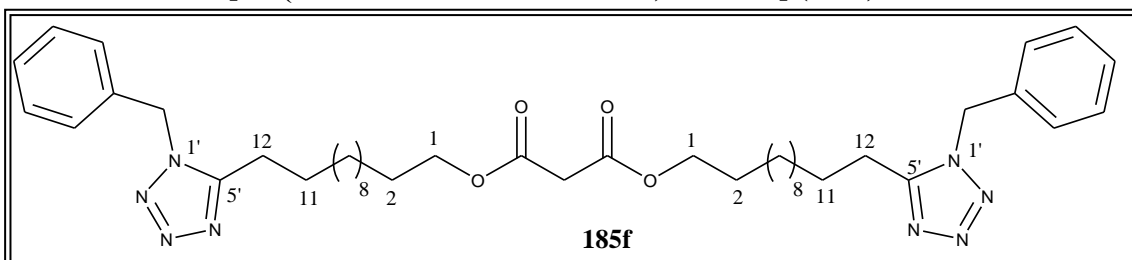
P.F.: 53,5-54,2 °C

Rendimento: 35 %

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 74**, p. 118): 3132 (C-H tetrazol, est.), 2922, 2853 (C-H alif., est.), 1740, 1719 (bandas de estiramento C=O), 1465, 1341 (C-H alif., def.), 1142 (C-N, est.), 1031 (C-O, est.).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 75**, p. 119): Os dados encontram-se na **Tabela 41**, p. 122.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 76**, p. 119): Os dados encontram-se na **Tabela 42**, p. 123.

Malonato de bis[12-(1'-benzil-1'H-tetrazol-5'-il)dodecila] (185f)

Aspecto físico: sólido branco

FM: C₄₃H₆₄N₈O₄

MM: 757 g.mol⁻¹

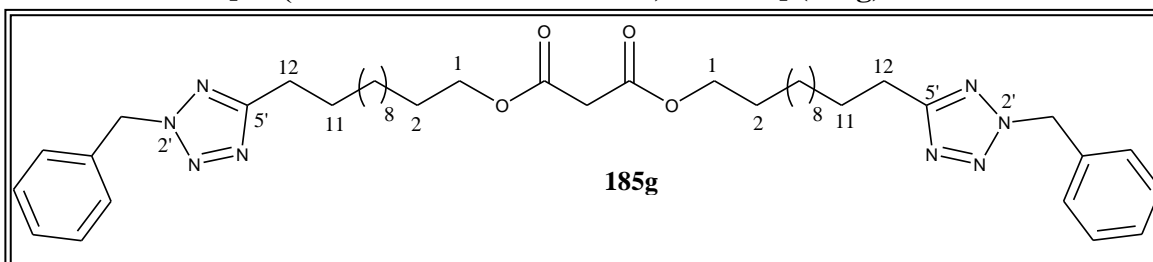
PF.: 97,1-97,5 °C

Rendimento: 50 %

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 129, Anexo 1**): 2918, 2850 (C-H alif., est.), 1758, 1725 (C=O, est., sobrepondo banda de estiramento C=N), 1512, 1457, 1408 (C=C arom., est.), 1342 (C-H alif., def.), 1149 (C-N, est.), 1114 (C-O, est.).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 130, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 43**, p. 124.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 131, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 44**, p. 125.

Malonato de bis[12-(2'-benzil-2'H-tetrazol-5'-il)dodecila] (185g)

Aspecto físico: óleo transparente

FM: C₄₃H₆₄N₈O₄

MM: 757 g.mol⁻¹

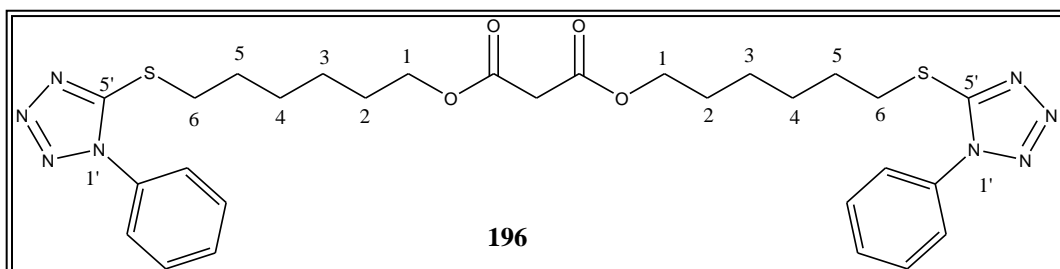
Rendimento: 51 %

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 132, Anexo 1**): 2924, 2853 (C-H alif., est.), 1732 (C=O, est., sobrepondo banda de estiramento C=N), 1496, 1456 (C=C arom., est.), 1330 (C-H alif., def.), 1146 (C-N, est.), 1076 (C-O, est.).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 133, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 43**, p. 124.

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 134, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 44**, p. 125.

Malonato de bis[6-(1'-fenil-1H-tetrazol-5'-ilsulfanil)hexanoila] (196)



Aspecto físico: óleo transparente

FM: $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$

MM: $624 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

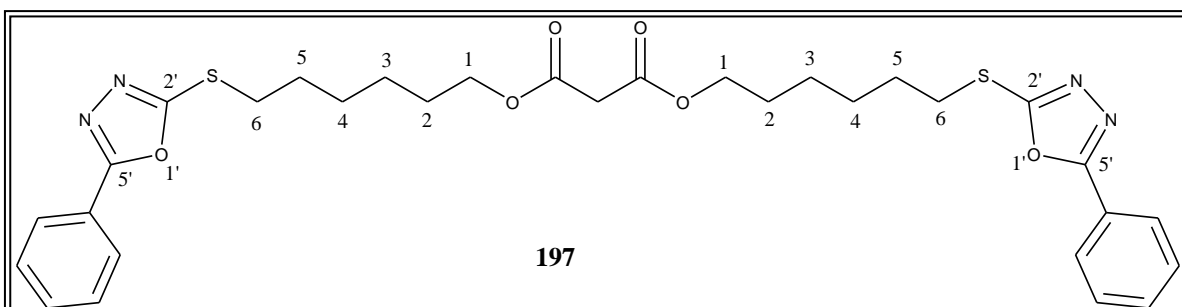
Rendimento: 48 %

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (**Figura 135, Anexo 1**): 2933, 2858 (C-H alif., est.), 1728 (C=O, est., sobrepondo banda de estiramento C=N), 1596, 1498, 1461 (C=C arom., est.), 1386 (C-H alif., def.), 1148 (C-O, est.).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 136, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 45**, p. 126.

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 137, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 46**, p. 127.

Malonato de bis[6-(5'-fenil-oxadiazol-2'-ilsulfanil)hexanoila] (197)



Aspecto físico: sólido branco

FM: $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$

MM: $624 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

P.F.: 81,6-81,7 °C

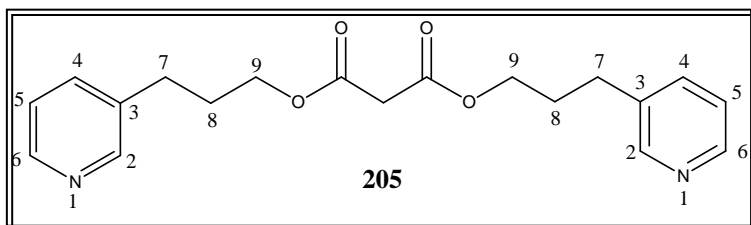
Rendimento: 60 %

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (**Figura 138, Anexo 1**): 3071 (C-H arom., est.), 2918, 2848 (C-H alif., est.), 1743, 1725 (C=O, est., sobrepondo banda de estiramento C=N), 1529, 1465, 1449 (C=C arom., est.), 1341 (C-H alif., def.), 1194 (C-O, est.).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 139, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 45**, p. 126.

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 140, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 46**, p. 127.

Malonato de bis[3-(3-piridinil)propila] (205)



Aspecto físico: óleo transparente

FM: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$

MM: $342,39 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

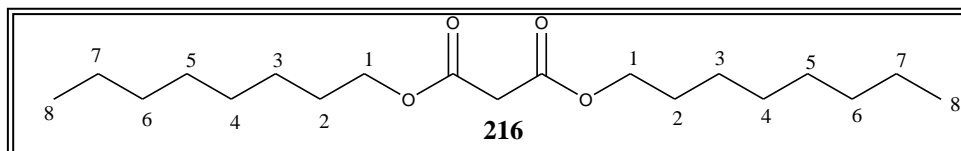
Rendimento: 57 %

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (**Figura 165, Anexo 1**): 3030 (C-H arom., est.), 2950, 2863 (C-H alif., est.), 1728 (C=O, est.), 1148, 1022 (C-O, est.)

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 166, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 54**, p. 143.

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 167, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 54**, p. 143.

Malonato de bis(octila) (216)



Aspecto físico: óleo transparente

FM: $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_4$

MM: $328,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

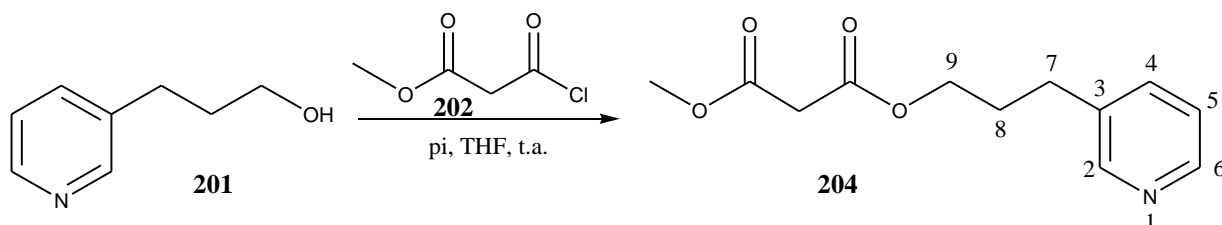
Rendimento: 74 %

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (**Figura 93**, p. 155): 2955, 2925, 2856 (C-H alif., est.), 1732 (C=O, est.), 1466, 1328, 1266 (C-H alif., def.), 1146, 1014 (C-O, est.)

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 94**, p. 156): 0,89 (t, 6H, $J_{8,7} = 6,6$ Hz, H-8), 1,28-1,29 (m, 20H, H-3 a H-7), 1,58-1,68 (m, 4H, H-2), 3,37 (s, 2H, COCH_2CO), 4,14 (t, 4H, $J_{1,2} = 6,6$ Hz, H-1).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 95**, p. 156): 14,26 (2 C-8), 22,82, 25,99, 28,66 (8 CH_2 , C-4 a C-7), 29,36 (2 C-3), 31,96 (2 C-2), 41,90 (COCH_2CO), 65,86 (2 C-1), 166,89 (CO).

5.2.10 Obtenção do malonato de metil-3-(3-piridinil)propila (**204**) (GONZÁLEZ & MARTÍN, 2003)



O malonato **204** foi sintetizado usando a mesma metodologia descrita para os malonatos anteriores (**item 5.2.9**, p. 175) com as seguintes proporções dos reagentes: cloreto de metil malonila **202** (100 μL , 0,95 mmol), 3-piridinopropanol **201** (0,16 g, 1,14 mmol), piridina (150 μL , 1,9 mmol) e THF anidro (10 mL). Este malonato foi obtido após duas horas de reação como um óleo transparente após purificação com rendimento de 83 % (0,19 g).

Aspecto físico: óleo transparente

FM: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$

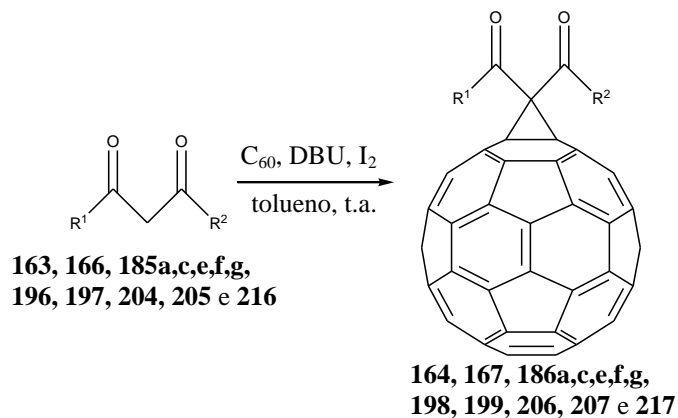
MM: 237,25 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (**Figura 83**, p. 141): 2955 (C-H alif., est.), 1726 (C=O, est.), 1147, 1021 (C-O, est.)

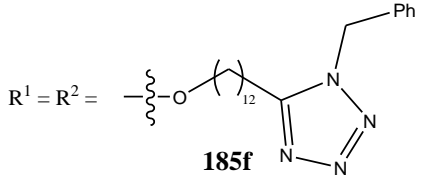
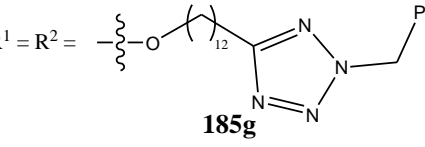
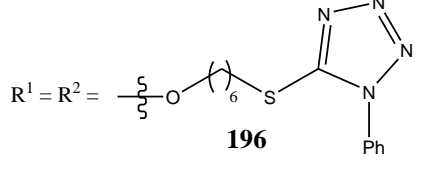
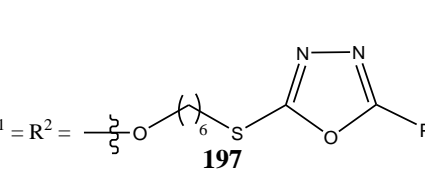
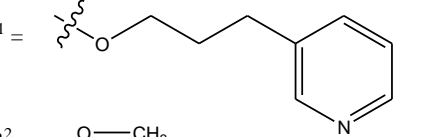
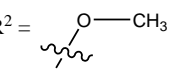
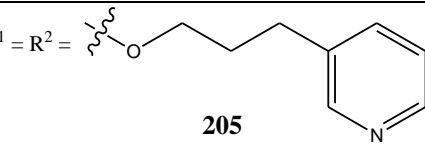
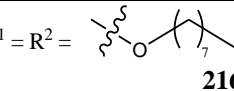
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 84**, p. 142): 2,00 (pseudo quinteto, 2H, H-8), 2,71 (t, 2H, $J_{3,2} = 7,2$ Hz, H-7), 3,41 (s, 2H, COCH_2CO), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 4,19 (t, 2H, $J_{1,2} = 6,4$ Hz, H-9), 7,20-7,26 (m, 1H, H-5), 7,52 (d, 1H, $J_{5,6} = 7,4$ Hz, H-4), 8,46 (sl, 2H, H-2 e H-6).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 85**, p. 142): 29,31, 29,88 (2 CH_2 , C-7 e C-8), 41,44 (COCH_2CO), 52,70 (OCH_3), 64,56 (C-9), 123,57, 136,05, 147,75, 149,98 (4 CH , C-2, C-4, C-5 e C-6), 136,44 (C-3), 166,59 ($\text{C}=\text{O}$), 167,12 ($\text{C}=\text{O}$).

5.2.11 Procedimento geral de funcionalização do C_{60} (NIERENGARTEN *et al.*, 1997)



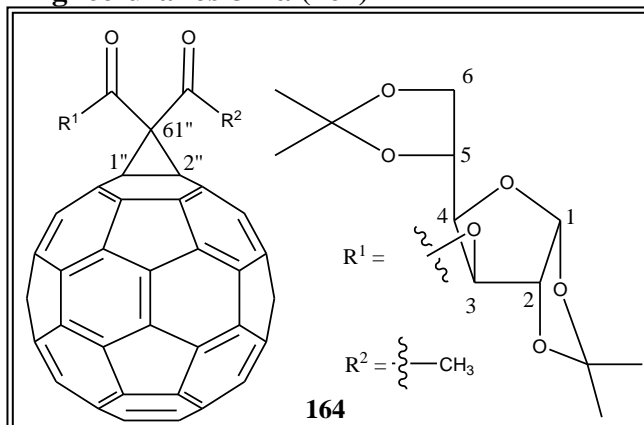
Reagente	Produto	Tempo (h)	Rdt %	Rdt % considerando C_{60} recuperado
<p style="text-align: center;">$\text{R}^1 =$ $\text{R}^2 = \text{CH}_3$</p> <p style="text-align: center;">163</p>	164	5	20	49
<p style="text-align: center;">$\text{R}^1 = \text{R}^2 =$</p> <p style="text-align: center;">166</p>	167	5	35	46
<p style="text-align: center;">$\text{R}^1 = \text{R}^2 =$</p> <p style="text-align: center;">185a</p>	186a	8	38	55
<p style="text-align: center;">$\text{R}^1 = \text{R}^2 =$</p> <p style="text-align: center;">185e</p>	186e	5	38	50

$R^1 = R^2 =$  185f	186f	5	31	65
$R^1 = R^2 =$  185g	186g	5	40	70
$R^1 = R^2 =$  196	198	5	36	77
$R^1 = R^2 =$  197	199	5	42	52
$R^1 =$  $R^2 =$  204	206	5	52	60
$R^1 = R^2 =$  205	207	5	40	57
$R^1 = R^2 =$  216	217	5	50	53

A uma solução de C_{60} (0,36 g, 0,50 mmol) em tolueno (360 mL) foram adicionados iodo (0,19 g, 0,75 mmol), o respectivo malonato (**163**, **166**, **185a,c,e,f,g**, **196**, **197**, **204**, **205** e **216**) (0,50 mmol) dissolvido em tolueno e DBU (170 μ L, 1,1 mmol). A mistura de reação permaneceu a temperatura ambiente sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio. Após um determinado tempo de reação (5 ou 8 h) foi feita uma filtração e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCS, eluindo inicialmente com tolueno (para remover o C_{60} que não reagiu) e, em seguida, eluição com 5% de AcOEt em tolueno. Os

fulerenos modificados **164**, **167**, **186a,c,e,f,g**, **198**, **199**, **206**, **207** e **217** foram obtidos com rendimentos que variaram de 20 a 52%.

1'',2''-Metano[60]fulereno-61''-aceto-61''-carboxilato de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranos-3-ila (164)



Aspecto físico: sólido preto

FM: C₇₆H₂₂O₈

MM: 1062 g.mol⁻¹

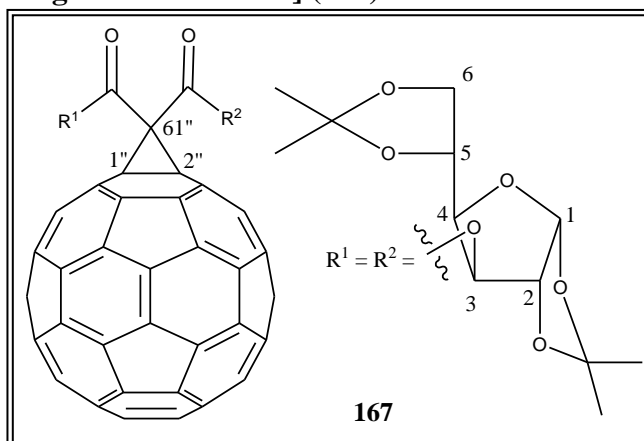
Rendimento: 20 % (49 % considerando C₆₀ recuperado)

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 41**, p. 85): 2980, 2919 (C-H alif., est.), 1759 (C=O éster, est.), 1726 (C=O cetona, est.), 1470, 1428 (C=C, est.), 1371 (C-H alif., def.), 1214, 1162, 1074, 1019 (C-O, est.).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 42**, p. 85): Os dados encontram-se na **Tabela 29**, p. 87.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 44**, p. 87): Os dados encontram-se na **Tabela 29**, p. 87.

1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis[1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranos-3-ila] (167)



Aspecto físico: sólido preto

FM: C₈₉H₄₄O₁₄

MM: 1336 g.mol⁻¹

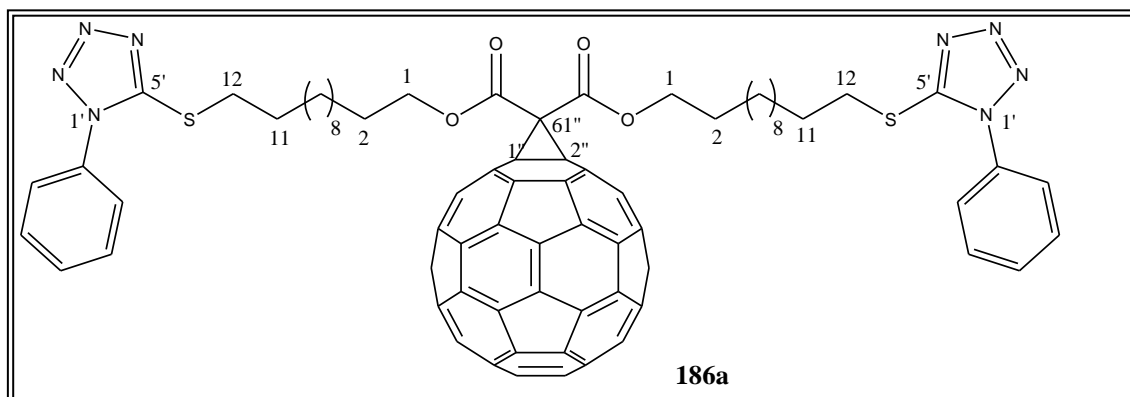
Rendimento: 35 % (46 % considerando C₆₀ recuperado)

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 99, Anexo 1**): 2986, 2936 (C-H alif., est.), 1744 (C=O éster, est.), 1455, 1429 (C=C, est.), 1372 (C-H alif., def.), 1214, 1161, 1074, 1019 (C-O, est.).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 100, Anexo 1**): Os dados encontram-se na Tabela 30, p. 89.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 101, Anexo 1**): Os dados encontram-se na Tabela 30, p. 89.

1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis[12-(1'-fenil-1H-tetrazol-5'-ilsulfanil)dodecila] (186a)



Aspecto físico: sólido preto pastoso

FM: C₁₀₁H₅₈N₈O₄S₂

MM: 1510 g.mol⁻¹

Rendimento: 38 % (55 % considerando C₆₀ recuperado)

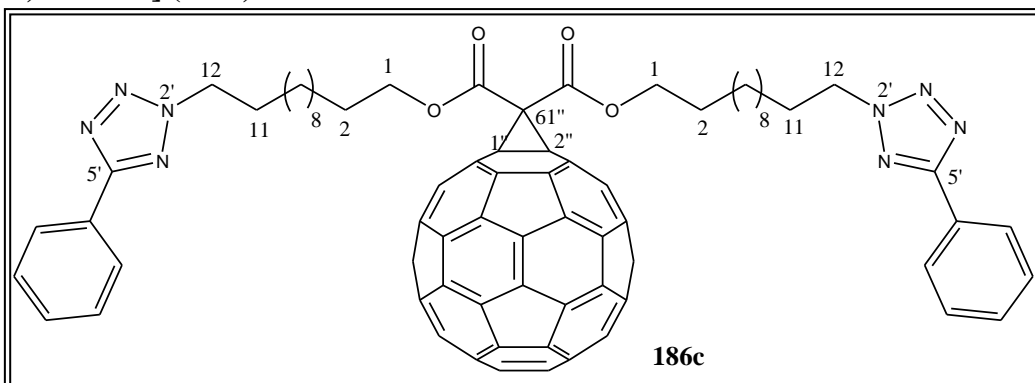
IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 141, Anexo 1**): 2920, 2850 (C-H alif., est.), 1740 (C=O, est., sobrepondo banda de estiramento C=N), 1596, 1498, 1461 (C=C, est.), 1383 (C-H alif., def.), 1185, 1230 (C-O, est.).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 142, Anexo 1**): Os dados encontram-se na Tabela 52, p. 139.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 143, Anexo 1**): Os dados encontram-se na Tabela 53, p. 140.

EM.: ESI(+)-MS (**Figura 144, Anexo 1**): calculado (M+H)⁺ 1511,40224; obtido (M+H)⁺: m/z 1511,40922

1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis[12-(5'-fenil-2H-tetrazol-2'-il)dodecila] (186c)



Aspecto físico: sólido preto pastoso

FM: C₁₀₁H₅₈N₈O₄

MM: 1446 g.mol⁻¹

Rendimento: 39 % (43 % considerando C₆₀ recuperado)

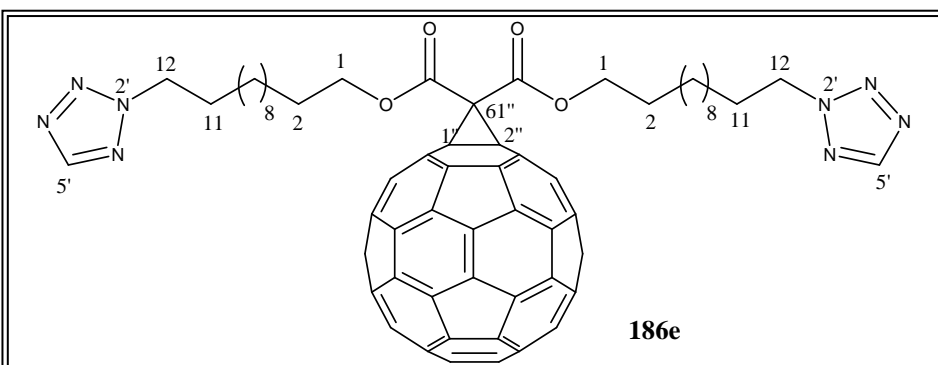
IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 145, Anexo 1**): 3070 (C-H arom., est.), 2921, 2850 (C-H alif., est.), 1741 (C=O, est., sobrepondo banda de estiramento C=N), 1528, 1463, 1448 (C=C, est.), 1353 (C-H alif., def.), 1230, 1043 (C-O, est.).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 146, Anexo 1**): Os dados encontram-se na Tabela 48, p. 135.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 147, Anexo 1**): Os dados encontram-se na Tabela 49, p. 136.

EM.: ESI(+)-MS (**Figura 148, Anexo 1**): calculado (M+H)⁺ 1447,47; obtido (M+H)⁺: m/z 1447,47

1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis[12-(2H-tetrazol-2'-il)dodecila] (186e)



Aspecto físico: sólido preto pastoso

FM: C₈₉H₅₀N₈O₄

MM: 1294 g.mol⁻¹

Rendimento: 38 % (50 % considerando C₆₀ recuperado)

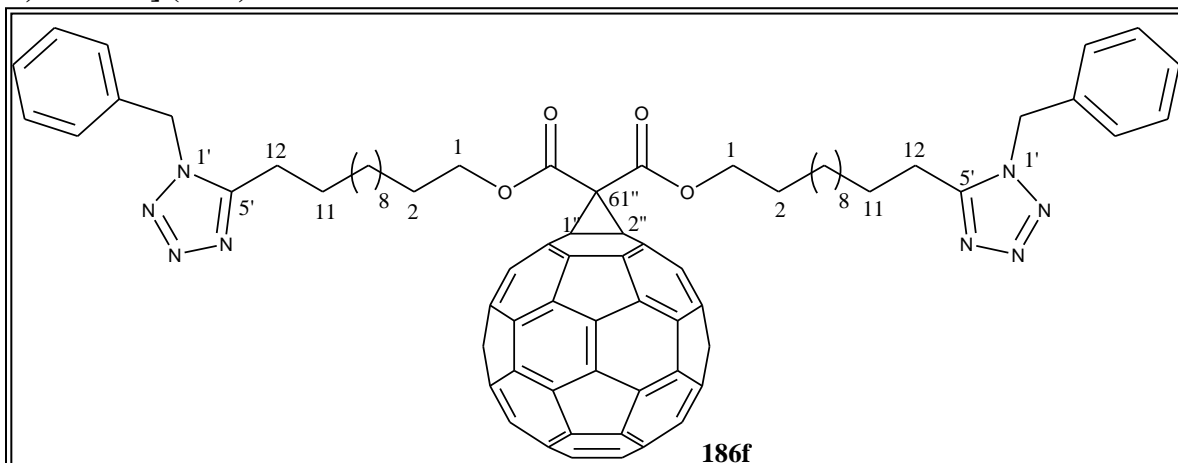
IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 77**, p. 128): 3141 (C-H tetrazol, est.), 2920, 2851 (C-H alif., est.), 1740 (C=O, est. sobrepondo banda de estiramento C=N), 1541, 1461 (C=C, est.), 1358 (C-H alif., def.), 1230, 1060 (C-O, est.).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 78**, p. 129): Os dados encontram-se na **Tabela 48**, p. 135.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 79**, p. 130): Os dados encontram-se na **Tabela 49**, p. 136.

EM.: ESI(+)-MS (**Figura 80**, p. 130): calculado (M+H)⁺ 1295,40; obtido (M+H)⁺: m/z 1295,40

1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis[12-(1'-benzil-1'H-tetrazol-5'-il)dodecila] (186f)



Aspecto físico: sólido preto pastoso

FM: C₁₀₃H₆₂N₈O₄

MM: 1475 g.mol⁻¹

Rendimento: 31 % (65 % considerando C₆₀ recuperado)

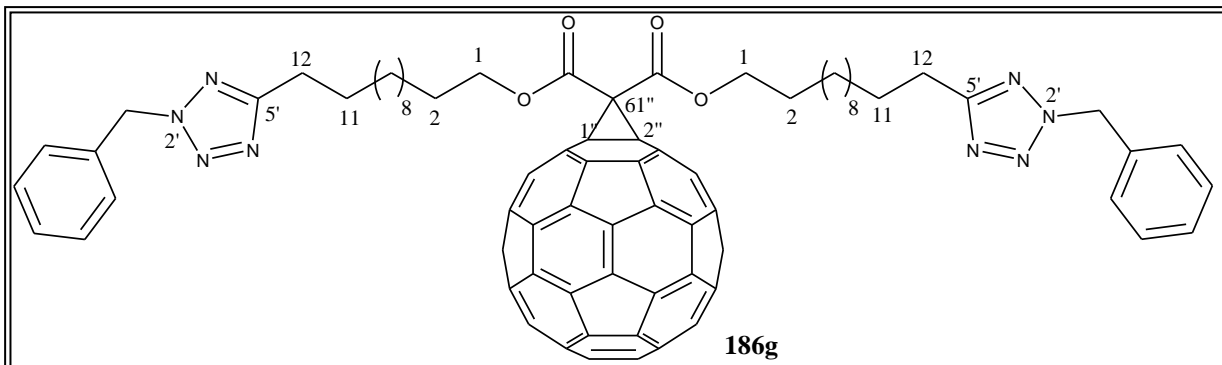
IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 149, Anexo 1**): 3014 (C-H arom., est.), 2925, 2854 (C-H alif., est.), 1740 (C=O, est., sobrepondo banda de estiramento C=N), 1518, 1497, 1456 (C=C, est.), 1214, 1113 (C-O, est.).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 150, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 50**, p. 137.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 151, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 51**, p. 138.

EMAR.: ESI(+)-MS (**Figura 152, Anexo 1**): calculado $(M+H)^+$ 1476,49668; obtido $(M+H)^+$: m/z 1476,49826

1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis[12-(2'-benzil-2'H-tetrazol-5'-il)dodecila] (186g)



Aspecto físico: sólido preto pastoso

FM: $C_{103}H_{62}N_8O_4$

MM: $1475 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendimento: 40 % (70 % considerando C_{60} recuperado)

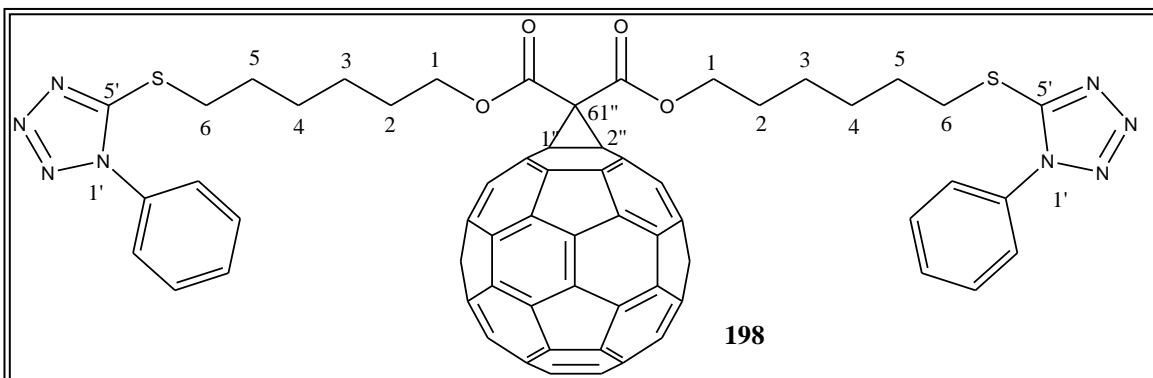
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (**Figura 153, Anexo 1**): 3033 (C-H arom., est.), 2921, 2850 (C-H alif., est.), 1741 (C=O, est., sobrepondo banda de estiramento C=N), 1495, 1456, 1428 (C=C, est.), 1230, 1205, 1112 (C-O, est.).

RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) (**Figura 154, Anexo 1**): Os dados encontram-se na Tabela 50, p. 137.

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) (**Figura 155, Anexo 1**): Os dados encontram-se na Tabela 51, p. 138.

EMAR.: ESI(+)-MS (**Figura 156, Anexo 1**): calculado $(M+H)^+$ 1476,49668; obtido $(M+H)^+$: m/z 1476,49909

1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis[6-(1'-fenil-1H-tetrazol-5'-ilsulfanil)hexanoíla] (198)



Aspecto físico: sólido preto pastoso

FM: C₈₉H₃₄N₈O₄S₂

MM: 1342 g.mol⁻¹

Rendimento: 36 % (77 % considerando C₆₀ recuperado)

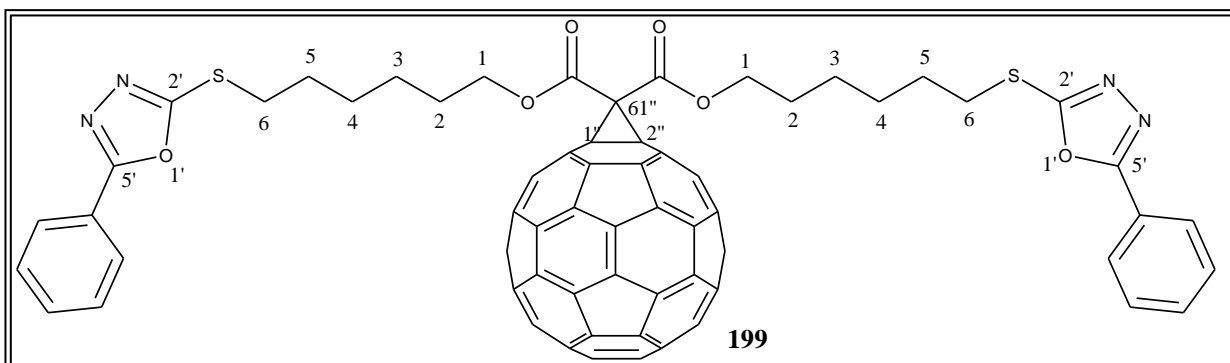
IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 157, Anexo 1**): 3060 (C-H arom., est.), 2928, 2855 (C-H alif., est.), 1740 (C=O, est., sobrepondo banda de estiramento C=N), 1595, 1497, 1459 (C=C, est.), 1383 (C-H alif., def.), 1228, 1148 (C-O, est.).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 158, Anexo 1**): Os dados encontram-se na Tabela 52, p. 139.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 159, Anexo 1**): Os dados encontram-se na Tabela 53, p. 140.

EMAR.: ESI(+)-MS (**Figura 160, Anexo 1**): calculado (M+H)⁺ 1343,22172; obtido (M+H)⁺: *m/z* 1343,22357

1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis[6-(5'-fenil-oxadiazol-2'-ilsulfanil)hexanoila] (199)



Aspecto físico: sólido preto pastoso

FM: C₉₁H₃₄N₄O₆S₂

MM: 1342 g.mol⁻¹

Rendimento: 42 % (52 % considerando C₆₀ recuperado)

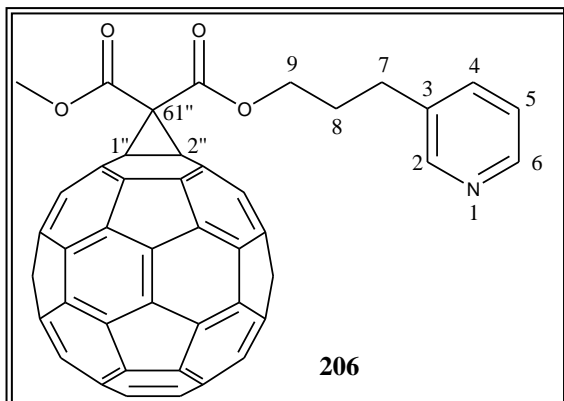
IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 161, Anexo 1**): 2920, 2852 (C-H alif., est.), 1740 (C=O, est., sobrepondo banda de estiramento C=N), 1558, 1467, 1426 (C=C, est.), 1243, 1187 (C-O, est.).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 162, Anexo 1**): Os dados encontram-se na Tabela 52, p. 139.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 163, Anexo 1**): Os dados encontram-se na Tabela 53, p. 140.

EMAR.: ESI(+)-MS (**Figura 164, Anexo 1**): calculado $(M+H)^+$ 1343,1993; obtido $(M+H)^+$: m/z 1343,2006

1'',2''-Metano[60]fulereno-61''-metanoato-61''-carboxilato de 3-(3-piridinil)propila (206)



Aspecto físico: sólido preto

FM: $C_{72}H_{13}NO_4$

MM: 955 g.mol^{-1}

Rendimento: 52 % (60 % considerando C_{60} recuperado)

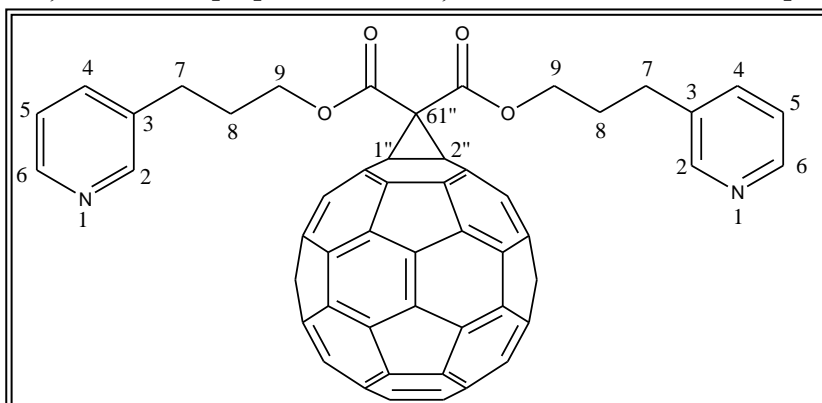
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (**Figura 86**, p. 144): 3022, 3002 (C-H arom., est.) 2951, 2853 (C-H alif., est.), 1540, 1428 (C=C, est.) 1740 (C=O, est.), 1231, 1186 (C-O, est.)

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 87**, p. 145): Os dados encontram-se na **Tabela 55**, p. 151.

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 88**, p. 146): Os dados encontram-se na **Tabela 56**, p. 152.

EMAR.: ESI(+)-MS (**Figura 89**, p. 146): calculado $(M+H)^+$ 956,08446; obtido $(M+H)^+$: m/z 956,09276

1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis[3-(3-piridinil)propila] (207)



Aspecto físico: sólido preto

FM: C₇₉H₂₀N₂O₄

MM: 1061 g.mol⁻¹

Rendimento: 40 % (57 % considerando C₆₀ recuperado)

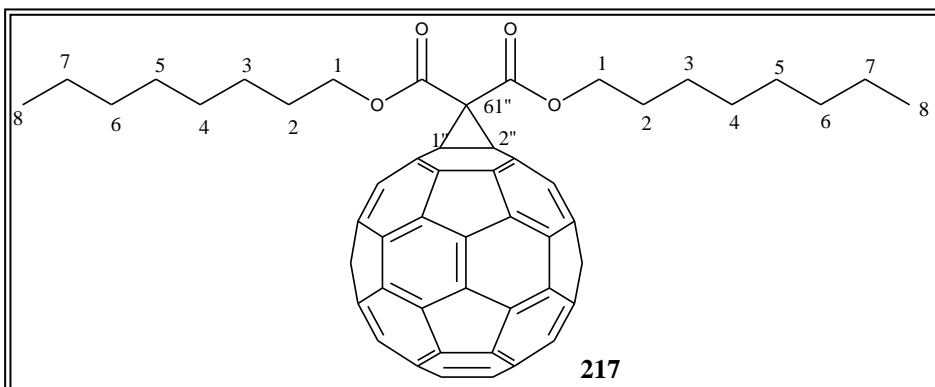
IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 168, Anexo 1**): 3027 (C-H arom., est.), 2957, 2921, 2860 (C-H alif., est.), 1726 (C=O, est.), 1148, 1022 (C-O, est.)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 169, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 55**, p. 151.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 170, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 56**, p. 152.

EMAR.: ESI(+)-MS (**Figura 171, Anexo 1**): calculado (M+H)⁺ 1061,14231; obtido (M+H)⁺: m/z 1061,15122

1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis(octila) (217)



Aspecto físico: sólido preto

FM: C₇₉H₃₄O₄

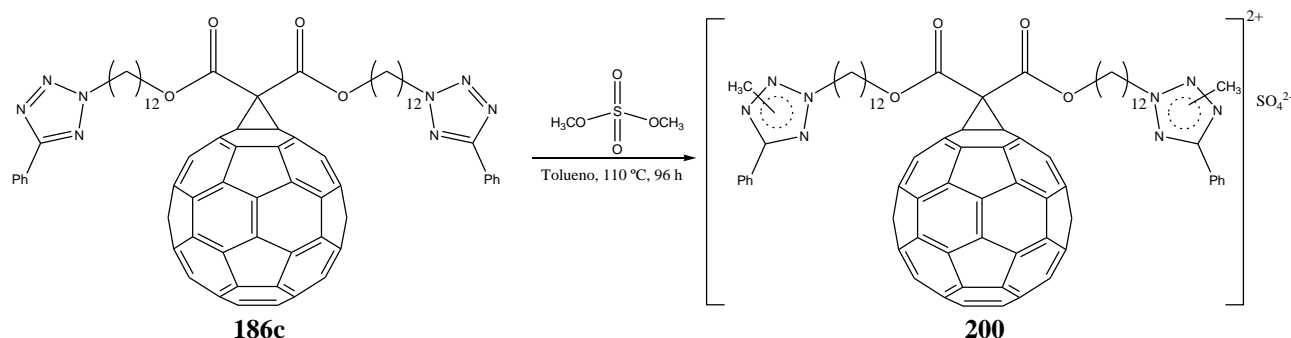
MM: 1046 g.mol⁻¹

Rendimento: 50 % (53 % considerando C₆₀ recuperado)

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 96**, p. 157): 2951, 2920, 2850 (C-H alif., est.), 1742 (C=O, est.), 1539, 1427 (C=C, est.), 1226, 1185 (C-O, est.)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 97**, p. 158): Os dados encontram-se na **Tabela 59**, p. 159.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 98**, p. 159): Os dados encontram-se na **Tabela 59**, p. 159.

5.2.12 Obtenção do sal de tetrazol **200** (KATRITZKY *et al.*, 2005)

Em um balão de fundo redondo, acoplado com um condensador de refluxo e com saída para um tubo de nujol foram adicionados o derivado **186c** (0,01 g, 0,0069 mmol), 1 mL de tolueno e por último sulfato de dimetila (3 μ L, 0,031 mmol) e a mistura ficou sob agitação magnética a 110 °C. Após 96 horas foi feita a elaboração da mistura de reação filtrando-se o sólido formado e, em seguida, o mesmo foi lavado várias vezes com diclorometano e por último com acetona. O sólido foi obtido com rendimento aproximado de 69 %.

Aspecto físico: sólido vermelho escuro

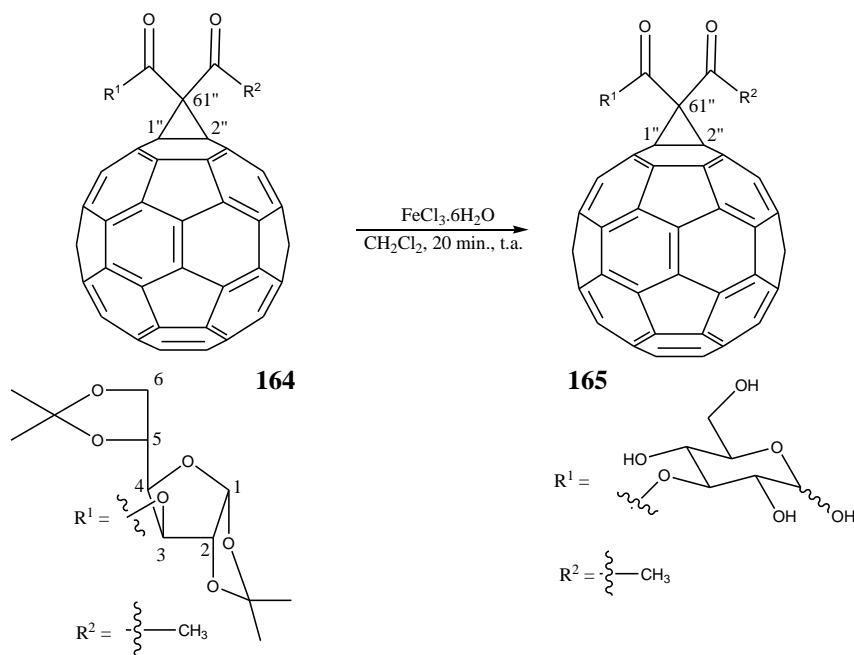
FM: C₁₀₃H₆₄N₈O₈S

MM: 1572,4 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO), δ (ppm) (**Figura 81**, p. 133): 1,23-1,38 (m, 32 H, H-3 a H-10), 1,71-1,76 (m, 4H, H-2), 1,98-2,04 (m, 4H, H-11), 4,42 (s, 6H, CH₃), 4,47 (t, 4H, $J_{1,2} = 6,0$ Hz, H-1), 4,97 (t, 4H, $J_{12,11} = 6,8$ Hz, H-12), 7,72-7,82 (m, 10H, H-arom.)

EM.: ESI(+)-MS (**Figura 82**, p. 134): calculado (M+H)⁺ 1573,4; obtido (M+H)⁺: m/z 1573,2.

5.2.13 Obtenção do 1'',2''-Metano[60]fulereno-61''-aceto-61''-carboxilato de D-glicopiranos-3-ila (**165**) (SEN *et al.*, 1997)



A uma solução de **164** (0,02 g, 0,019 mmol) em 5 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,018 g, 0,066 mmol) e a mistura ficou sob agitação magnética a temperatura ambiente por 20 minutos. Adicionou-se em seguida uma solução saturada de NaHCO_3 até $\text{pH} = 7$. A fase aquosa foi extraída com quatro porções de 30 mL de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (7:3). As fases orgânicas foram reunidas e o solvente foi eliminado sob pressão reduzida. O sólido marrom obtido foi lavado primeiramente com MeOH e, em seguida, com CHCl_3 e após secá-lo, sob pressão reduzida, foi obtido 0,013 g de **165** (72 % de rendimento).

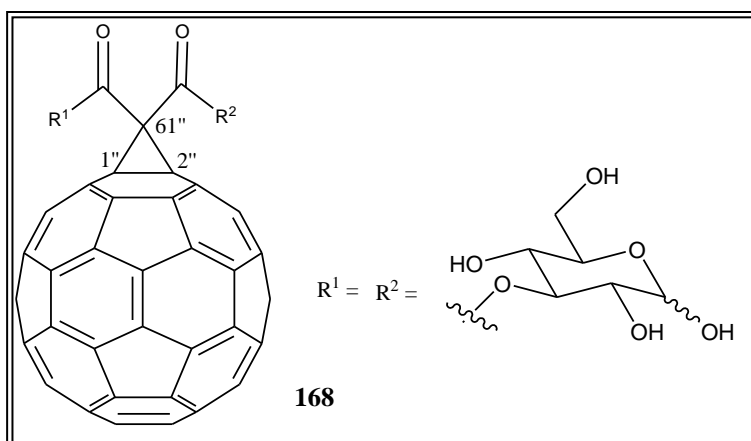
Aspecto físico: sólido marrom

FM: $\text{C}_{70}\text{H}_{14}\text{O}_8$

MM: $983 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (**Figura 45**, p. 90): 3366 (O-H, est.), 2923, 2850 (C-H alif., est.), 1748 (C=O, est.), 1070, 1012 (C-O, est.).

A partir de **167**, o derivado desprotegido **168** foi obtido utilizando a mesma metodologia descrita anteriormente, com as seguintes proporções dos reagentes: **167** (0,01 g, 0,0077 mmol) em 5 mL de CH_2Cl_2 e $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,014 g, 0,054 mmol).

1'',2''-Metano[60]fulereno-61'',61''-dicarboxilato de bis(D-glicopiranos-3-ila) (168)

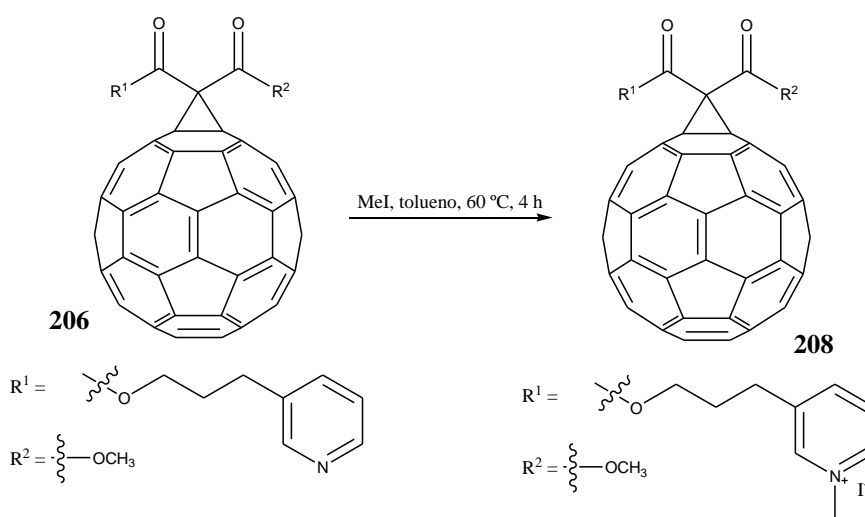
Aspecto físico: sólido marrom

FM: C₇₇H₂₈O₁₄

MM: 1176 g.mol⁻¹

Rendimento: 81 %

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 46**, p. 91): 3370 (O-H, est.), 2923, 2850 (C-H alif., est.), 1744 (C=O, est.), 1095 (C-O, est.).

5.2.14 Obtenção dos sais de piridínio 208 e 209 (TAT *et al.*, 2004)

A uma solução de **206** (0,025 g, 0,026 mmol) em 2 mL de tolueno foi adicionado 0,37 g (2,60 mmol) de iodeto de metila e a mistura de reação ficou sob agitação magnética, a 60 °C. Observou-se a formação de um precipitado na mistura de reação com o passar do tempo. Após quatro horas foi feita a elaboração da mistura de reação. O tolueno foi eliminado por destilação sob pressão reduzida e o sólido obtido foi lavado várias vezes com tolueno e por

último com acetona. Um sólido marrom foi obtido com 60 % de rendimento após secagem sob pressão reduzida.

Aspecto físico: sólido marrom

FM: C₇₃H₁₆INO₄

MM: 1098 g.mol⁻¹

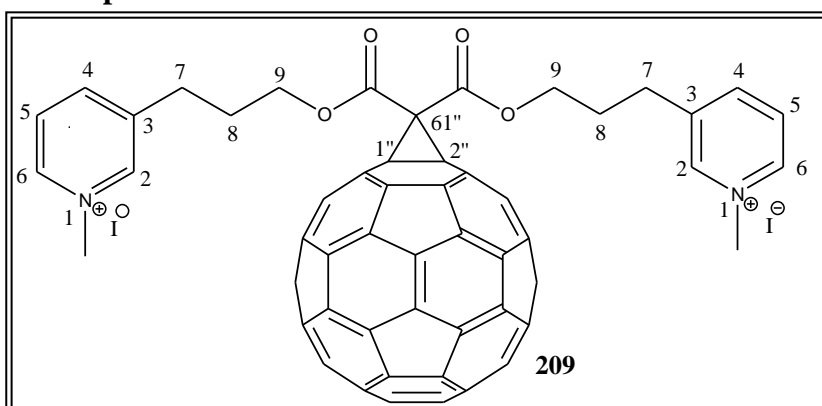
IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 90**, p. 148): 2942 (C-H alif., est.), 1738 (C=O, est.), 1231, 1184 (C-O, est.)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 91**, p. 149): Os dados encontram-se na **Tabela 57**, p. 153.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 92**, p. 149): Os dados encontram-se na **Tabela 58**, p. 154.

O sal **209** foi obtido utilizando-se a mesma metodologia descrita anteriormente, com as seguintes proporções dos reagentes: **207** (0,049 g, 0,047 mmol) em 4 mL de tolueno/CHCl₃ (3:1) e MeI (1,32 g, 9,30 mmol).

Sal de piridínio 209



Aspecto físico: sólido marrom

FM: C₈₁H₂₆I₂N₂O₄

MM: 1345 g.mol⁻¹

Rendimento: 65 %

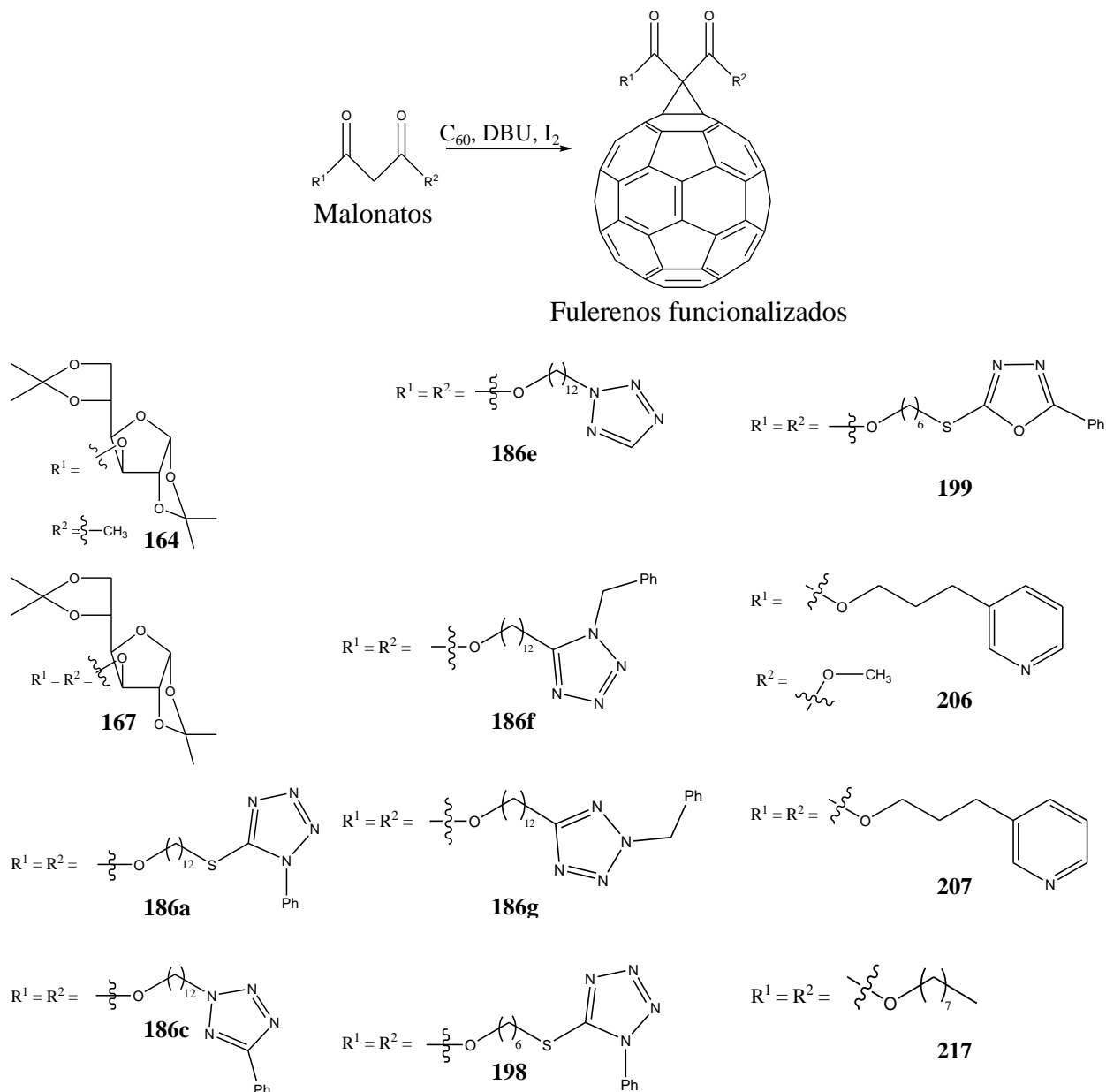
IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (**Figura 172, Anexo 1**): 3028 (C-H arom., est.), 2949 (C-H alif., est.), 1738 (C-O, est.), 1504, 1426 (C=C, est.), 1227 (C-O, est.)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) (**Figura 173, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 57**, p. 153.

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm) (**Figura 174, Anexo 1**): Os dados encontram-se na **Tabela 58**, p. 154.

6 CONCLUSÕES

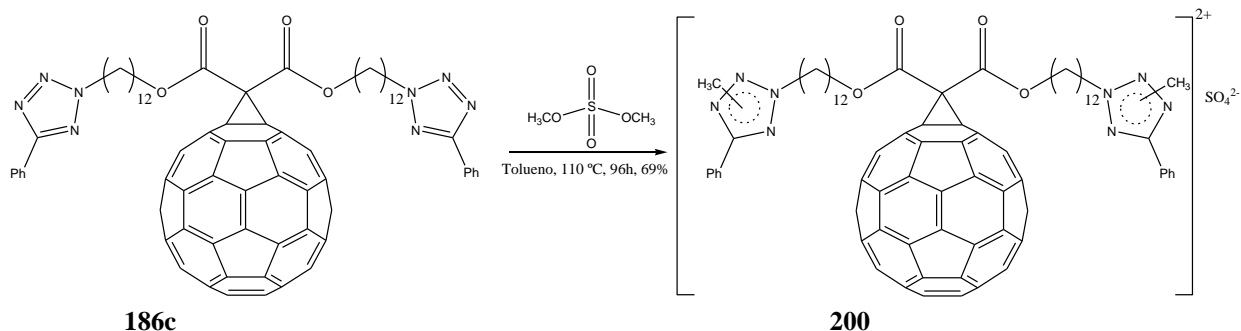
Neste trabalho foram sintetizadas 35 substâncias inéditas, sendo 17 derivadas do fulereno C_{60} . No **Esquema 53** estão apresentados 12 monoaddutos obtidos pela reação de ciclopropanação do C_{60} com malonatos derivados de azóis, carboidratos e piridinas.



Esquema 53: Fulerenos inéditos sintetizados.

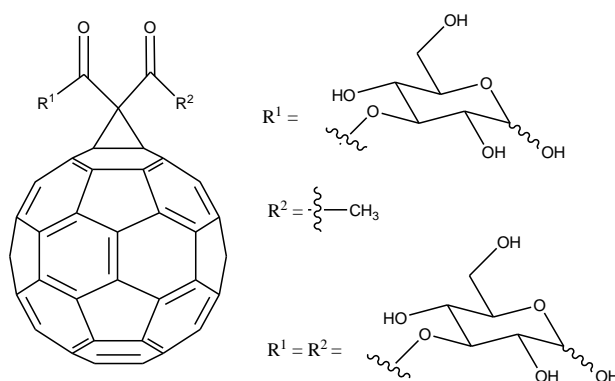
A partir do derivado fullerênico **186c** foi obtido seu respectivo sal **200** por meio da alquilação do anel tetrazólico com sulfato de dimetila, **Esquema 54**, p. 197 entretanto,

seguinto as mesmas condições de alquilação não foi possível sintetizar os sais a partir dos derivados **198** e **199**.



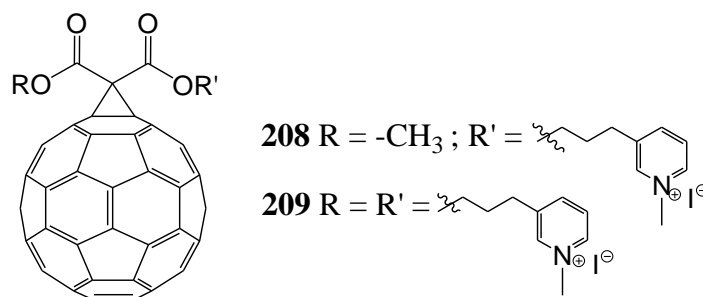
Esquema 54: Obtenção do sal de tetrazol **200**.

Os fulerenos funcionalizados com carboidratos desprotegidos foram obtidos em quatro etapas utilizando-se reações clássicas de proteção e desproteção, no entanto, não foi possível avaliar as propriedades físico-químicas destes derivados, devido à insolubilidade dos mesmos em diversos solventes, **Esquema 55**.



Esquema 55: Derivados de carboidratos desprotegidos.

Ainda visando a obtenção de derivados fullerênicos hidrossolúveis foi proposta uma rota de síntese para a obtenção de sais piridínicos. Nesta rota os sais **208** e **209** foram obtidos, em apenas três etapas e apresentaram boa solubilidade em DMSO e solubilidade parcial em água, **Esquema 56**, p. 198. Para estes derivados serão realizados, posteriormente, testes de atividade antibacteriana e antifúngica. Paralelamente a obtenção dos sais de piridínio **208** e **209**, foi realizado um estudo de complexação espectrofotométrica entre os compostos **206** ou **207** com a zincoporfirina.



Esquema 56: Sais piridínicos do C₆₀.

A maioria dos compostos sintetizados foram identificados por meio dos dados físico-químicos e espectros de RMN, que se encontram relatados no **Capítulo 4**.

Além da síntese foi realizado neste trabalho um estudo das propriedades fotofísicas dos fulerenos funcionalizados com azóis **186a,c,e,f,g**, **198** e **199** utilizando-se a técnica de *spin-trapping* sob fotoirradiação. Os resultados mostraram que espécies reativas de oxigênio são produzidas na solução irradiada com laser e que a quantidade total de EROs produzidas pelos derivados azólicos foram maiores do que o C₆₀ não funcionalizado.

As propriedades eletroquímicas dos derivados azólicos **186c,e,f,g**, **198** e **199** foram avaliadas por VC e os voltamogramas apresentaram o mesmo padrão eletroquímico do C₆₀. A funcionalização do C₆₀ com a cadeia lateral contendo os anéis azólicos não resultou em modificações significativas nas propriedades eletroquímicas dos derivados azólicos quando comparadas com o C₆₀.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKASAKA, T. & ANDO, W. Reaction of C₆₀ with silylene, the first fullerene silirane derivative. *Journal of American Chemical Society*, v. 115, p. 1605-1606, **1993**.
- ALEXANDRE, Simone Silva. Nanotubos e fulerenos de nitreto de boro: cálculos de primeiros princípios. Dissertação (Mestrado em Física) – Departamento de Física, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, **1999**.
- ALI, S. S.; HARDT, J. I.; QUICK, K. L.; KIM-HAN, J. S.; ERLANGER, B. F.; HUANG, T. T.; EPSTEIN, C. J.; DUGAN, L. L. A biologically effective fullerene (C₆₀) derivative with superoxide dismutase mimetic properties. *Free Radical Biology & Medicine*, v. 37, p. 1191-1202, **2004**.
- ALVES, G. C.; LADEIRA, L. O.; RIGHI, A.; KRAMBROCK, K.; CALADO, H. D.; GIL, R. P. F.; PINHEIRO, M. V. B. Synthesis of C₆₀(OH)₁₈₋₂₀ in aqueous alkaline solution under O₂-atmosphere. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 17, p. 1186-1190, **2006**.
- ALVES, Marcos Roberto de Abreu. Estudo físico-químico e eletroquímico de polímeros e copolímeros derivados do tiofeno beta-substituído. Dissertação (Mestrado em Química – Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, **2009**.
- ARBOGAST, J. W.; DARMANYAN, A. P.; FOOTE, C. S.; RUBIN, Y.; DIEDERICH, F. N.; ALVAREZ, M. M.; ANZ, S. J.; WHETTEN, R. L. Photophysical properties of C₆₀. *The Journal of Physical Chemistry*, v. 95, p. 11-12, **1991**.
- ARSLAN, E. & LAURENZI, I. Kinetics of autocatalysis in small systems. *The Journal of Chemical Physics*, p. 015101, **2008**.
- BADIREDDY, A. R.; HOTZE, E. M.; CHELLAM, S.; ALVAREZ, P.; WIESNER, M. R. Inactivation of bacteriophages via photosensitization of fullerol nanoparticles, *Environmental Science & Technology*, v. 41, p. 6627-6632, **2007**.
- BALL, G. E.; BURLEY, G. A.; CHAKER, L.; HAWKINS, B. C.; WILLIAMS, J. R.; KELLER, P. A.; PYNE, S. G. Structural reassignment of the mono- and bis-addition products from the addition reactions of N-(diphenylmethylene)glycinate esters to [60]fullerene under Bingel conditions. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 70, p. 8572-8574, **2005**.
- BARR, D.; JIANG, J.; WEBER, R. T. How to quantitate nitroxide spin adducts using TEMPOL. Experimental Techniques Note 3, Bruker Instruments, Inc., EPR Division, USA, <http://www.bruker-biospin.com/brukerepr/pdf/spinwuantitation.pdf>, accessed in 15. Jan. 2007.
- BENITO, A. M.; DARWISH, A. D.; KROTO, H. W.; MEIDINE, M. F.; TAYLOR, R.; WALTON, D. R. M. Synthesis and characterisation of the methanofullerenes, C₆₀(CHCN) and C₆₀(CBr₂). *Tetrahedron Letters*, v. 37, p. 1085-1086, **1996**.
- BHASKAR, P. M.; MATHISELVAM, M.; LOGANATHAN, D. Zeolite catalyzed selective deprotection of di- and tri-O-isopropylidene sugar acetals. *Carbohydrate Research*, v. 343, p. 1801-1807, **2008**.
- BIANCO, A.; GASPARRINI, F.; MAGGINI, M.; MISITI, D.; POLESE, A.; PRATO, M.; SCORRANO, G.; TONIOLO, C.; VILLANI, C. Molecular recognition by a silica-bound fullerene derivative. *Journal of American Chemical Society*, v. 119, p. 7550-7554, **1997**.

- BIANCO, A.; MAGGINI, M. ; SCORRANO, G. ; TONIOLO, C. ; MARCONI, G.; VILLANI, C.; PRATO, M. Synthesis, chiroptical properties, and configurational assignment of fulleroproline derivatives and peptides. *Journal of American Chemical Society*, v. 118, p. 4072-4080, **1996**.
- BIEMANN, K. *Tables of spectral data for structure determination of organic compounds.* 2^a ed., Springer-Verlag New York Berlin Heidelberg, **1989**.
- BINGEL, C. Cyclopropanierung von fullerenen. *Chemische Berichte*, v. 126, p. 1957-1959, **1993**.
- BINKLEY, R. W. *Modern carbohydrate chemistry.* New York: Marcell Dekker, 304 p., **1988**.
- BJELAKOVIC, M. S.; GODJEVAC, D. M.; MILIĆ, D. R. Synthesis and antioxidant properties of fullerene-steroidal covalent conjugates. *Carbon*, v. 45, p. 2260-2265, **2007**.
- BOSE, D. S.; SATYENDER, A.; Das RUDRA, A. P.; MEREYALA, H. B. A facile, catalytic and environmentally benign method for esterification of carboxylic acids and transesterification of carboxylic esters with nearly equimolar amounts of alcohols. *Synthesis*, n. 14, p. 2392-2396, **2006**.
- BOSI, S.; Da ROS, T.; CATELLANO, S.; BANFI, E.; PRATO, M. Antimycobacterial activity of ionic fullerene derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 10, p. 1043-1045, **2000**.
- BOSI, S.; Da ROS, T.; SPALLUTO, G.; PRATO, M. Fullerene derivatives: an attractive tool for biological applications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 38, p. 913-923, **2003**.
- BRABEC, C. J.; SARICIFTCI, J. C.; HUMMELEN, J. C. Plastic Solar Cells *Advanced Functional Materials*, v. 11, p. 15-26, **2001**.
- BRIGAS, A. F. Product class 30: Tetrazoles. *Science of Synthesis*, v. 13, p. 861-915, **2004**.
- BRIGGS, J. B. & MILLER, G. P. [\[60\]Fullerene-acene chemistry: a review](#). *Comptes Rendus Chimie*, v. 9, p. 916-927, **2006**. Jonathan B. Briggs, Glen P. Miller
- BRITES, M. J.; SANTOS, C.; NASCIMENTO, S.; GIGANTE, B.; SANTOS, M. N. B. Synthesis of [60]fullerene-coumarin polyads. *Tetrahedron Letters*, v. 45, p. 6927-6930, **2004**.
- 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 Letters*, v. 48, p. 3739-3743, **2007**.
- BUFFINGER, D. R. ; ZIEBARTH, R. P. ; STENGER, V. A.; RECCHIA, C.; PENNINGTON, C. H. Rapid and efficient synthesis of alkali metal-C₆₀ compounds in liquid ammonia. *Journal of American Chemical Society*, v. 115, n. 20, p. 9267-9270, **1993**.
- BURKART, M. D.; VICENT, P. S.; DÜFFELS, A. ; MURRAY, B. W. ; LEY, S. V. ; WONG, C. H. Chemo-enzymatic synthesis of fluorinated sugar nucleotide: useful mechanistic probes for glycosyltransferases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 8, p. 1937-1946, **2000**.
- BURLEY, G. A.; KELLER, P. A.; PYNE, S. G.; BALL, G. E. Synthesis of a 1,2-dihydro[60]fullerylglycine derivative by a novel cyclopropane ring opening of a methano[60]fullerene. *Chemical Communication*, p. 2539-2540, **1998**.
- BURLEY, G. A.; KELLER, P. A.; PYNE, S. G.; BALL, G. E. Synthesis and characterization of mono- and bis-methano[60]fullerenyl amino acid derivatives and their reductive ring-opening retro-Bingel reactions. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 67, p. 8316-8330, **2002**.
- BURLEY, G. A.; KELLER, P. A.; PYNE, S. G.; BALL, G. E. Unexpected regiochemistry of a tethered bismethano[60]fullerene. *Chemical Communication*, p. 1717-1718, **2000**.

- BUTLER, R. N. & McEVOY, T. M. A carbon-13 and proton nuclear magnetic resonance study of annular tautomerism and interannular conjugation em some substituted-5-aryl-tetrazoles. *Journal of the Chemical Society Perkin II*, p. 1087-1090, **1978**.
- CAMPIDELLI, S.; BRANDMULLER, T.; HIRSCH, A.; SAEZ, I. M.; GOODBY, J. W.; DESCHENAUX, R. An optically-active liquid-crystalline hexa-adduct of [60]fullerene which displays supramolecular helical organization. *Chemical Communication*, p. 4282-4284, **2006**.
- CAMPS, X. & HIRSCH, A. Efficient cyclopropanation of C₆₀ starting from malonates. *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions I*, p. 1595-1596, **1997**.
- CARON, C.; SUBRAMANIAN, R.; D'SOUZA, F.; KIM, J.; KUTNER, W.; JONES, M. T.; KADISH, K. M. Selective electrosynthesis of dimethylfullerene [(CH₃)₂C₆₀]: a novel method for the controlled functionalization of fullerenes. *Journal of American Chemical Society*, v. 115, p. 8505-8506, **1993**.
- CASES, M.; DURAN, M.; MESTRES, J.; MARTÍN, N.; SOLÀ, M. Mechanism of the addition reaction of alkyl azides to [60]fullerene and the subsequent N₂ extrusion to form monoimino-[60]fullerenes. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 66, p. 433-442, **2001**.
- CHAMPEIL, E.; CREAN, C.; LARRAYA, C.; PESCIPELLI, G.; PRONI, G.; GHOSEZ, L. Functionalization of C₆₀ via organometallic reagents. *Tetrahedron*, v. 64, p. 10319-10330, **2008**.
- CHEN, C. C.; KELTY, S. P.; LIEBER, C. M. (Rb_xK_{1-x})₃C₆₀ Superconductors: Formation of a Continuous Series of Solid Solutions. *Science*, v. 23, p. 886-888, **1991**.
- CHIANG, L. Y.; SWIRCZEWSKI, J. W.; HSU, C. S.; CHOWDHURY, S. K.; CAMERON, S.; CREEGAN, K. Multi-hydroxy additions onto C₆₀ fullerene molecules. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, p. 1791-1793, **1992**.
- CHRONAKIS, N. & HIRSCH, A. Macrocyclic malonates. A new family of tethers for region- and diastereoselective functionalization of [60]fullerene. *Comptes Rendus Chimie*, v. 9, p. 862-867, **2006**.
- CHRONAKIS, N. & HIRSCH, A. Regio- and stereoselective synthesis of enantiomerically pure [60]fullerene tris-adducts with an inherently chiral *e,e,e* addition pattern. *Chemical Communication*, p. 3709-3711, **2005**.
- CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARRENS, S.; WOTHERS, P. *Organic chemistry*. 2^a ed., Oxford University Press Inc., New York, 485 p., **2001**.
- COLLINS, P. M. & FERRIER, R. J. *Monosaccharides. Their chemistry and their roles in natural products*. New York: John Wiley & Sons Inc., 574 p., **1995**.
- COURI, M. R.; SANTOS, L. J.; LUDUVICO, I.; ALVES, R. B.; PRADO, M. A. F.; GIL, R. P. F. Microwave-assisted efficient preparation of novel carbohydrate tetrazole derivatives. *Carbohydrate Research*, v. 342, p. 1096-1100, **2007**.
- COUSSEAU, J.; ALLARD, E.; CHOPIN, S. Functionalization of [60]fullerene through the anionic route. *Comptes Rendus Chimie*, v. 9, p. 1051-1057, **2006**.
- D'SOUZA, F.; EL-KHOULY, M. E.; GADDE, S.; McCARTY, A. L.; KARR, P. A.; ZANDLER M. E.; ARAKI, Y.; ITO, O. Self-Assembled via Axial Coordination Magnesium Porphyrin-Imidazole Appended Fullerene Dyad: Spectroscopic, Electrochemical, Computational, and Photochemical Studies. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 109, p. 10107-10114, **2005**.

- D'SOUZA, F.; SMITH, P. M.; ROGERS, L.; ZANDLER, M. E.; ISLAM, D. M. S.; ARAKI, Y.; ITO, O. [Formation, Spectral, Electrochemical, and Photochemical Behavior of Zinc N-Confused Porphyrin Coordinated to Imidazole Functionalized Fullerene Dyads](#). *Inorganic Chemistry*, v. 45, p. 5057-5065, **2006**.
- Da ROS, T.; PRATO, M.; CARANO, M.; CERONI, P.; PAOLUCCI, F.; ROFFIA, S. Enhanced acceptor character in fullerene derivatives. Synthesis and electrochemical properties of fulleropyrrolidinium salts. *Journal of American Chemical Society*, v. 120, p. 11645-11648, **1998**.
- DARWISH, A. D. Fullerenes. *Annual Reports on the Progress of Chemistry Section A*, v. 103, p. 370-391, **2007**.
- DAVEY, S. N.; LEIGH, D. A.; MOODY, A. E.; TETLER, L. W.; WADE, F. A. C₆₀-azacrown ethers: the first monoaminated fullerene derivatives. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, p. 397-398, **1994**.
- DE FREITAS, R. P.; IEHL, J.; DELAUAUX-NICOT, B.; NIERENGARTEN, J. F. Synthesis of fullerene building blocks bearing alkyne or azide groups and their subsequent functionalization by the copper mediated Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition. *Tetrahedron*, v. 64, p. 11409-11419, **2008**.
- DE LA CRUZ, P.; DE LA HOZ, A.; LANGA, F.; ILLESCAS, B.; MARTIN, N. [Cycloadditions to \[60\]fullerene using microwave irradiation: A convenient and expeditious procedure](#). *Tetrahedron*, v. 53, p. 2599-2608, **1997**.
- De La TORRE, M. D.; RODRIGUES, A. G. P.; TOMÉ, A. C.; SILVA, A. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S. [60]Fullerene-flavonoid dyads. *Tetrahedron*, v. 60, p. 3581-3595, **2004**.
- DENISENKI, N. I.; TROYANOV, S. I.; POPOV, A. A.; KUVYCHKO, I. V.; ZEMVA, B.; KEMNITZ, E.; STRAUSS, S. H.; BOLTALINA, O. V. T_h-C₆₀F₂₄. *Journal of American Chemical Society*, v. 126, p. 1618-1619, **2004**.
- DIAS, G. H. M. Fulereño-60 e derivados platinofulereño-60. *Química Nova*, v. 18, n. 6, p. 592-596, **1995**.
- DIAZ, M. C.; HERRANZ, M. A.; ILLESCAS, B. M.; MARTÍN, N.; GOLDBERT, N.; BRYCE, M. R.; LUO, C.; SWARTZ, A.; ANDERSON, G.; GULDI, D. M. [Probing charge separation in structurally different C₆₀/exTTF ensembles](#). *The Journal of Organic Chemistry*, v. 68, p. 7711-7721, **2003**.
- DIEDERICH, F. & THILGEN, C. Covalent fullerene chemistry. *Science*, v. 271, p. 317-324, **1996**.
- DIEDERICH, F. N. Covalent fullerene chemistry. *Pure & Applied Chemistry*, v. 69, n. 3, p. 395-400, 69, 395, **1997**.
- DIEDERICH, F.; ISAACS, L.; PHILP, D. Syntheses, structures, and properties of methanofullerenes. *Chemical Society Reviews*, p. 243-255, **1994**.
- DILLARD, R. B.; CREEK, K. E.; SCRIVENS, W. A.; TOUR, J. M. Tissues sites of ¹⁴C-labeled C₆₀. *Bioorganic Chemistry*, p. 376-385, **1996**.
- DONDONI, A. & MARRA, A. Synthesis of [60]fulleropyrrolidine glycoconjugates using 1,3-dipolar cycloaddition with C-glycosyl azomethine ylides. *Tetrahedron Letters*, v. 43, p. 1649-1652, **2002**.
- DRESSELHAUS, M. S.; DRESSELHAUS, G.; EKLUND, P. C. *Science of fullerenes and carbon nanotubes*. Academic Press, 965 p., **1996**.

- DUBOIS, D. & KADISH, K. M. Electrochemical detection of fulleronium and highly reduced fulleride (C_{60}^{5-}) ions in solution. *Journal of American Chemical Society*, v. 113, p. 7773-7774, **1991**.
- EDA, Y.; ITOH, K.; ITO, Y. N.; KAWATO, T. [2,6-Bis\(porphyrin\)-substituted pyrazine: a new class of supramolecular synthon binding to a transition-metal ion and fullerene \(\$C_{60}\$ \)](#). *Tetrahedron*, v. 65, p. 282-288, **2009**.
- ENES, R. F.; TOMÉ, A. C.; CAVALEIRO, J. A. S. Synthesis of [60]fullerene-based α -amino acid derivatives. *Tetrahedron*, v. 61, p. 1423-1431, **2005a**.
- ENES, R. F.; TOMÉ, A. C.; CAVALEIRO, J. A. S.; AGAMEY, A. E.; MCGARVEY, D. J. Synthesis and solvent dependence of the photophysical properties of [60]fullerene-sugar conjugates. *Tetrahedron*, v. 61, p. 11873-11881, **2005b**.
- ESCALONILLA, M. J. G. & LANGA, F. Heck reaction on fullerene derivatives. *Tetrahedron Letters*, v. 49, p. 3656-3658, **2008**.
- ESTEVES, A. C. C.; TIMMONS, A. B.; TRINDADE, T. Nanocompósitos de matriz polimérica: estratégias de síntese de materiais híbridos. *Química Nova*, v. 27, n. 5, p. 798-806, **2004**.
- FELDER-FLESCH, D.; RUPNICKI, L.; BOURGOGNE, C.; DONNIO, B. GUILLON, D. [Liquid-crystalline cholesterol-based \[60\]fullerene hexaadducts](#). *Journal of Materials Chemistry*, v. 16, p. 304-309, **2006**.
- FORD, W.; NISHIOKA, T.; QIU, F.; D'SOUZA, F.; CHOI, J. P.; KUTNER, W.; NOWORYTA, K. Structure determination and electrochemistry of products from the radical reaction of C_{60} with azo(bisisobutyronitrile). *Journal of Organic Chemistry*, v. 64, p. 6257-6262, **1999**.
- FRIEDMAN, S. H.; GANAPATHI, P. S.; RUBIN, Y.; KENYON, G. L. Optimizing the binding of fullerene inhibitors of the HIV-1 protease through predicted increases in hydrophobic desolvation. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 41, n. 13, p. 2424-2429, **1998**.
- FUKUZUMI, S.; NAKANISHI, I.; MARUTA, J.; YORISUE, T.; SUENOBU, T.; ITOH, S.; ARAKAWA, R.; KADISH, K. M. Formation of radical anions in the reaction of *p*-benzoquinone and C_{60} with alkoxide ions. *Journal of American Chemical Society*, v. 120, p. 6673-6680, **1998**.
- GAN, L.; JIANG, J.; ZHANG, W.; SU, Y.; SHI, Y.; HUANG, C.; PAN, J.; LÜ, M.; WU, Y. Synthesis of Pyrrolidine Ring-Fused Fullerene Multicarboxylates by Photoreaction. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 63, p. 4240-4247, **1998**.
- GAN, L.; ZHOU, D.; LUO, C.; TAN, H.; HUANG, C.; LÜ, M.; PAN, J.; WU, Y. Synthesis of fullerene amino acid derivatives by direct interaction of amino acid ester with C_{60} . *The Journal of Organic Chemistry*, v. 61, p. 1954-1961, **1996**.
- GIACALONE, F.; SEGURA, J. L.; MARTÍN, N. Synthesis of 1,1'-binaphthyl-based enantiopure C_{60} dimers. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 67, p. 3529-3532, **2002**.
- GILBERT, J. C. & KELLY, T. A. Transesterification of 3-oxo esters with allylic alcohols. *Journal of Organic Chemistry*, v. 53, p. 449-450, **1988**.
- GONZÁLEZ, K.; WILSON, L. J.; WU, W.; NANCOLLAS, G. H. Synthesis and in Vitro characterization of a tissue-selective fullerene: vectoring $C_{60}(OH)_{16}$ AMBP to mineralized bone. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, v. 10, p. 1991-1997, **2002**.

- GONZÁLEZ, S. & MARTÍN, N. Synthesis and properties of Bingel-type methanofullerene- π -extended-TTF diads and triads. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 68, p. 779-791, **2003**.
- GONZÁLEZ, S.; MARTÍN, N.; SWARTZ, A.; GULDI, D. M. [Addition Reaction of Azido-exTTFs to C₆₀: Synthesis of fullerotriazoline and azafulleroid electroactive dyads](#). *Organic Letters*, v. 5, p. 557-560, **2003**.
- GREGAN, K. M.; ROBBINS, J. L.; ROBBINS, W. K.; MILLAR, J. M.; SHERWOOD, R. D.; TRINDALL, P. J.; COX, D. M. Synthesis and characterization of C₆₀O, the first fullerene epoxide. *Journal of American Chemical Society*, v. 114, p. 1103-1105, **1992**.
- GRUBE, A.; TIMM, C.; KÖCK, M. Synthesis and mass spectrometric analysis of cyclostelletamines H, I, K and L. *European Journal of Organic Chemistry*, v. 5, p. 1285-1295, **2006**.
- GU, T. & NIERENGARTEN, J. F. Synthesis of fullerene-oligophenyleneethynylene hybrids. *Tetrahedron Letters*, v. 42, p. 3175-3178, **2001**.
- GU, T.; BOURGOGNE, C.; NIERENGARTEN, J. F. Synthesis and conformational analysis of a calix[4]arene-fullerene conjugate. *Tetrahedron Letters*, v. 42, p. 7249-7252, **2001**.
- [GUBSKAYA, V. P.](#); [SIBGATULLINA, F. G.](#); [YANILKIN, V. V.](#); [MOROZOV, V. I.](#); [TOROPCHINA, A. V.](#); [ZVEREV, V. V.](#); [AZANCHEEV, N. M.](#); [NURETDINOV, I. A.](#) [Synthesis and structures of new C₆₀ fullerene derivatives containing carbonyl groups](#). *Russian Chemical Bulletin*, v. 54, n. 6, p. 1467-1472, **2005**.
- HAMADA, M.; HINO, T.; KINBARA, K.; SAIGO, K. Synthesis and transformation of a novel methano[60]fullerene having a formyl group. *Tetrahedron Letters*, v. 42, p. 5069-5071, **2001**.
- HAMANO, T.; OKUDA, K.; MASHINO, T.; HIROBE, M.; ARAKANE, K.; RYU, A.; MASHIKO, S.; NAGANO, T. Singlet oxygen production from fullerene derivatives: effect of sequential functionalization of the fullerene core. *Chemical Communication*, v. 1, p. 21-22, **1997**.
- HARE, J. P.; DENNIS, T. J.; KROTO, H. W.; TAYLOR, R.; ALLAF, A. W.; BALM, S.; WALTON, D. R. M. The IR spectra of fullerene-60 and -70. *Journal of Chemical Society, Chemical Communication*, p. 412-413, **1991**.
- HAWKER, C. J.; WOOLEY, K. L.; FRÉCHET, J. M. J. Dendritic fullerenes; a new approach to polymer modification of C₆₀. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, p. 925-926, **1994**.
- HERR, J. R. 5-substituted-1H-tetrazoles as carboxylic acid isosteres: medicinal chemistry and synthetic methods. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 10, p. 3379-3393, **2002**.
- HIRSCH, A. & BRETTREICH, M. *Fullerenes Chemistry and Reactions*, 1st ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2005**
- HIRSCH, A. Aspects of organic chemistry of fullerenes. *The Journal of Physics Chemistry Solids*, v. 58, n. 11, p. 1729-1740, **1997**.
- HIRSCH, A.; LAMPARTH, I.; GRÖSSER, T. [Regiochemistry of multiple additions to the fullerene core: synthesis of a T_h-symmetric hexakis adduct of C₆₀ with bis\(ethoxycarbonyl\)methylene](#). *Journal of American Chemical Society*, v. 116, p. 9385-9386, **1994**.
- HIRSCH, A.; LI, Q.; WUDL, F. Globe-trotting Hydrogens on the Surface of the Fullerene Compound C₆₀H₆(N(CH₂CH₂)₂O)₆. *Angewandte Chemie, International Edition English*, v. 30, p. 1309-1310, **1991**.

- HIRSH, A. *The Chemistry of Fullerenes*, Wiley: Weinheim, **2002**
- HOKE II, S. H.; MOLSTAD, J.; DILETTATO, D.; JAY, M. J.; CARLSON, D.; KAHR, B.; COOKS, R. G. Reaction of fullerenes and benzyne. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 57, p.5069-5071, **1992**.
- HORIE, M.; FUKUHARA, A.; SAITO, Y.; YOSHIDA, Y.; SATO, H.; OHI, H.; OBATA, M.; MIKATA, Y.; YANO, S.; NIKI, E. Antioxidant action of sugar-pendant C₆₀ fullerenes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 19, p. 5902-5904, **2009**.
- HOWARD, J. B.; MCKINNON, J. T.; JOHNSON, M. E.; MARAKAROVSKY, Y.; LAFLEUR, Y. Production of C₆₀ and C₇₀ fullerenes in benzene-oxygen flames. *The Journal of Physical Chemistry*, v. 96, p. 6657-6662, **1992**.
- HUDHOMME, P. [Diels–Alder cycloaddition as an efficient tool for linking \$\pi\$ -donors onto fullerene C₆₀](#). *Comptes Rendus Chimie*, v. 9, p. 881-891, **2006**.
- IEHL, J.; FREITAS, R. P.; NICOT, B. D.; NIERENGARTEN, J. F. Click chemistry for the preparation of functionalized [60]fullerene hexakis-adducts. *Chemical Communication*, p. 1-3, **2008**.
- IKEDA, A.; DOI, Y.; HASHIZUME, M.; KIKUCHI, J. I.; KONISHI, T. An extremely effective DNA photocleavage utilizing functionalized liposomes with a fullerene-enriched lipid bilayer. *Journal of American Chemical Society*, v. 129, n. 14, p. 4140-4141, **2007**.
- IKEDA, A.; SUE, T.; AKIYAMA, M.; FUJIOKA, K.; SHIGEMATSU, T.; DOI, Y. Preparation of highly photosensitizing liposomes with fullerene-doped lipid bilayer using dispersion-controllable molecular exchange reactions. *Organic Letters*, v. 10, n. 18, p. 4077-4080, **2008**.
- IMAHORI, H. & UMEYAMA, T. *Fullerenes Principles and Applications*; LANGA, F. & NIERENGARTEN, J. F., eds.; The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2008, cap 9.
- IRNGARTINGER, H.; ESCHER, T. [Strong electron acceptor properties of 3'\(pentafluorophenyl\)isoxazolo\[4',5':1,2\]\[60\]fullerene derivatives](#). *Tetrahedron*, v. 55, p. 10753-10760, **1999**.
- ISHIDA, H.; KOMORI, K.; ITOH, K.; OHNO, M. Diels–Alder reaction of [60]fullerene with cyclooctatetraene and electrophilic addition to the cycloadduct. *Tetrahedron Letters*, v. 41, p. 9839-9842, **2000**.
- ISHIDA, Y.; ITO, H.; MORI, D.; SAIGO, K. Regio/diastereo-controls of the Bingel-type biscyclopropanation of [60]fullerene by using bismalonates with a Tröger base analogue-derived tether. *Tetrahedron Letters*, v. 46, p. 109-112, **2005**.
- ISHI-I, T.; NAKASHIMA, K.; SHINKAI, S.; IKEDA, A. Saccharide libraries as potential templates for region- and chiroselective introduction of two functional groups into [60]fullerene. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 64, p. 984-990, **1999**.
- ISOBE, H.; MASHIMA, H.; YORIMITSU, H.; NAKAMURA, E. Synthesis of fullerene glycoconjugates through sulfide connection in aqueous media. *Organic Letters*, v. 5, n. 23, p. 4461-4463, **2003**.
- JAGEROVIC, N.; ELGUERO, J.; AUBAGNAC, J. L. [Reaction of 2-azidobenzothiazole and 1-azido-4-\(3',5'-dimethyl-1'-pyrazolyl\)tetrafluorobenzene with \[60\]fullerene and characterization of the adducts by fast-atom bombardment mass spectrometry](#). *Tetrahedron*, v. 52, p. 6733-6738, **1996**.

- JEHOULET, C.; BARD, A. J.; WUDL, F. Electrochemical reduction and oxidation of C₆₀ films. *Journal of American Chemical Society*, v. 113, p. 5456-5457, **1991**.
- JENSEN, A. W.; WILSON, S. R.; SCHUSTER, D. I. Biological applications of fullerenes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 4, n. 6, p. 767-779, **1996**.
- JOHNSON II, D. C. & WIDLANKI, T. S. Cerium (III) Chloride-mediated reactions of sulfonamide dianions. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 68, p. 5300-5309, **2003**.
- JORDÃO, C. I. C.; FARINHA, A. S. F.; ENES, R. F.; TOMÉ, A. C.; SILVA, A. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S. *et al.* Synthesis of [60]fullerene-glycopyranosylaminopyrimidin-4-one conjugates. *Tetrahedron*, v. 64, p. 4427-4437, **2008**.
- KAD, G. L.; KAUR, I.; BHANDARI, M.; SINGH, J.; KAUR, J. Functional group transformations of diols, cyclic ethers, and lactones using aqueous hydrobromic acid and phase transfer catalyst under microwave irradiation. *Organic Process Research & Development*, v. 7, p. 339-340, **2003**.
- KAMAT, J. P.; DEVASAGAYAM, T. P. A.; PRIYADARSINI, K. I.; MOHAN, H. Reactive oxygen species mediated membrane damage induced by fullerene derivatives and its possible biological implications. *Toxicology*, v. 155, p. 55-61, **2000**.
- KANATO, H.; TAKIMIYA, K.; OTSUBO, T.; ASO, Y.; NAKAMURA, T.; ARAKI, Y.; ITO, O. Synthesis and photophysical properties of ferrocene-oligothiophene-fullerene triads. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 69, p. 7183-7189, **2004**.
- KANG, S. K.; KIM, W. S.; MOON, B. H. An effective method for the preparation of ω-bromoalkanols from α,ω-diols. *Synthesis*, p. 1161-1161, **1985**.
- KAROUI, H. & TORDO, P. ESR-spin trapping in the presence of cyclodextrins, detection of PBN-superoxide spin adduct. *Tetrahedron Letters*, v. 45, p. 1043-1045, **2004**.
- KATO, H.; YASHIRO, A.; MIZUNO, A.; NISHIDA, Y.; KOBAYASHI, K.; SHINOHARA, H. Syntheses and biological evaluations of α-D-mannosyl [60]fullerenols. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 11, p. 2935-2939, **2001**.
- KATRITZKY, A. R.; SOMMEN, G. L.; GROMOVA, A. V.; WITEK, R. M.; STEEL, P. J.; DAMAVARAPU, R. Synthetic routes towards tetrazolium and triazolium dinitromethylides. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, v. 41, n. 1, p. 111-118, **2005**.
- KESHAVARZ-K, M.; KNIGHT, B.; HADDON, R. C.; WUDL, F. Linear free energy relation of methanofullerene C₆₁-substituents with cyclic voltammetry: Strong electron withdrawal anomaly. *Tetrahedron*, v. 52, p. 5149-5159, **1996**.
- KESHAVARZ-K, M.; KNIGHT, B.; SRDANOV, G.; WUDL, F. Cyanodihydrofullerenes and dicyanodihydrofullerene: The first polar solid based on C₆₀. *Journal of American Chemical Society*, v. 117, p. 11371-11372, **1995**.
- KHARISOV, B. I.; KHARISSOVA, O. V.; GOMEZ, M. J.; MENDEZ, U. O. Recent Advances in the Synthesis, Characterization, and Applications of Fulleropyrrolidines. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 48, p. 545-571, **2009**.
- KISHORE, N.; SINHA, N.; JAIN, S.; UPADHAYAYA, R. S.; CHANDRA, R.; ARORA, S. K. Synthesis of disubstituted- and deoxydisubstituted- derivatives of α-D-xylofuranose as anticancer agents. *Arkivoc*, p. 65-74, **2005**.

- KLIER, A. H.; ALVES, R. J.; PRADO, M. A. F.; FILHO, J. D. S.; D'ACCORSO, N. B. Synthesis of new five membered nitrogen containing heterocycles bearing D-galactose side chains. *Synthetic Communications*, v. 30, p. 4361-4374, **2000**.
- KO, W. B.; NAM, J. H.; HWANG, S. H. The oxidation of fullerene[C60] with various amine N-oxides under ultrasonic irradiation. *Ultrasonics*, v. 42, p. 611-615, **2004**.
- KOLDOBSKII, G. I & OSTROVSKII, V. A. Tetrazoles. *Russian Chemical Reviews*, v. 63, n. 10, p. 797-814, **1994**.
- KOMATSU, K.; MURATA, Y.; TAKIMOTO, N.; MORI, S.; SUGITA, N.; WAN, T. S. M. Synthesis and properties of the first acetylene derivatives of C₆₀. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 59, p. 6101-6102, **1994**.
- KOMORI, A.; KUBOTA, M.; ISHIDA, T.; NIWA, H.; NOGAMI, T. Unusual reactions of C₆₀ with aldehydes in the presence of aqueous ammonia. *Tetrahedron Letters*, v. 37, p. 4031-4034, **1996**.
- KONOVALOVA, T.A.; LAWRENCE, J.; KISPERT, L. D. Generation of superoxide anion and most likely singlet oxygen in irradiated TiO₂ nanoparticles modified by carotenoids. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, v. 162, p. 1-8, **2004**.
- KRÄTSCHMER, W.; LAMB, L. D.; FOSTIROPOULOS, K.; HUFFMAN, D. R. Solid C₆₀: a new form of carbon. *Nature*, v. 347, p. 354-358, **1990**
- KREHER, D.; CARIOU, M.; LIU, S.-G.; LEVILLAIN, E.; VECIANA, J.; ROVIRA, C.; GORGUES, A.; HUDHOMME, P. [Rigidified tetrathiafulvalene-\[60\]fullerene assemblies: towards the control of through-space orientation between both electroactive units](#) *Journal of Materials Chemistry*, v. 12, p. 2137-2159, **2002**.
- KROTO, H. W.; HEATH, J. R.; O'BRIEN, S. C.; CURL, R. F.; SMALLEY, R. E. C₆₀: Buckminsterfullerene. *Nature*, v. 318, p. 162-163, **1985**
- KUMAR, A. & MENON, S. K. Fullerene derivatized s-triazine analogues as antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 44, p. 2178-2183, **2009**.
- KUNSÁGI-MATÉ, S.; SZABO, K.; BITTER, I.; NAGY, G.; KOLLAR, L. Complex formation between water-soluble sulfonated calixarenes and C₆₀ fullerene. *Tetrahedron Letters*, v. 45, p. 1390, **2004**.
- KUSUKAWA, T. & ANDO, W. Reactions of Silyllithium with C₆₀: Isolation and X-ray Crystallographic Characterization of an Unusual Bissilylated-C₆₀ Adduct. *Angewandte Chemie, International Edition English*, v. 35, p. 1315-1317, **1996**.
- KUSUKAWA, T. & ANDO, W. [Substituents effects on the addition of silyllithium and germyllithium to C₆₀](#). *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 561, p. 109-120, **1998**.
- LANGA, F. & NIERENGARTEN, J. F. *Fullerenes: Principles and applications*. RCS Publishing, Nanoscience & Nanotechnology, **2007**.
- LANGA, F. & OSWALD, F. [Pyrazolino \[60\]fullerenes: synthesis and properties](#). *Comptes Rendus Chimie*, v. 9, p. 1058-1074, **2006**.
- LANGA, F.; DE LA CRUZ, P.; ESPÍLDORA, E.; GARCÍA, J. J.; PÉREZ, M. C.; DE LA HOZ, A. [Fullerene chemistry under microwave irradiation](#). *Carbon*, v. 38, p. 1641-1646, **2000**.

- LEIGH, D. A.; MOODY, A. E.; WADE, F. A.; KING, T. A.; WEST, D.; BAHRA, G. S. Second harmonic generation from Langmuir-Blodgett films of fullerene-aza-crown ethers and their potassium ion complexes. *Langmuir*, v. 11, p. 2334-2336, **1995**.
- LI, H.; HAQUE, S. A.; KITAYGORODSKIY, A.; MEZIANI, M. J.; CASTILLO, M. T.; SUN, Y. P. Alternatively modified Bingel reaction for efficient syntheses of C₆₀ hexakis-adducts. *Organic Letters*, v. 8, n. 24, p. 5641-5643, **2006**.
- LI, J.; TAKEUCHI, A.; OZAWA, M.; LI, X.; SAIGO, K.; KITAZAWA, K. C₆₀ fullerol formation catalysed by quaternary ammonium hydroxides. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, p. 1784-1785, **1993**.
- LI, L. S.; HU, Y.-J.; WU, Y.; WU, Y.-L.; YUE, J.; YANG, F. [Steroid-fullerene adducts from Diels–Alder reactions: characterization and the effect on the activity of Ca²⁺-ATPase](#). *Journal of the Chemical Society Perkin Trans I*, p. 617-621, **2001**.
- LIOU, K. F. & CHENG, C. H. Phosphine-mediated [2 + 2] cycloaddition of internal alk-2-ynoate and alk-2-ynone to [60]fullerene. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, p. 2473-2474, **1995**.
- LISBOA, Marilda Pereira. Síntese de análogos de 3-O-[(undec-10-em)-1-il]-D-glicose e investigação de sua atividade antiplasmodial. 2006. Relatório de atividades (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, **2006**.
- LITVINOV, A. L.; KONAREV, D. V.; YUDANOVA, E. I.; KAPLUNOV, M. G.; LYUBOVSKAYA, R. N. Selective reduction of fullerene C₆₀ by metals in neutral and alkaline media. Interaction of C₆₀ with KOH. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, v. 51, p. 2003-2007, **2002**.
- LITVINOVA, L. S.; GRIBANOV, A. V.; MOKEEV, M. V.; ZGNNIK, V. N. Physicochemical properties of water-soluble fullerene C₆₀-carbohydrate composites. *Russian Journal of Applied Chemistry*, v. 77, n. 3, p. 438-440, **2004**.
- LIU, J.; OHTA, SI.; SONODA, A.; YAMADA, M.; YAMAMOTO, M.; NITTA, N. Preparation of PEG-conjugated fullerene containing Gd³⁺ ions for photodynamic therapy. *Journal of Control Release*, v. 117, n. 1, p. 104-110, **2007**.
- LIU, Y.; ZHAO, Y. L.; CHEN, Y.; LIANG, P.; LI, L. A water-soluble β-cyclodextrin derivative possessing a fullerene tether as an efficient photodriven DNA-cleavage reagent. *Tetrahedron Letters*, v. 46, p. 2507-2511, **2005**.
- MAGGINI, M.; SCORRANO, G.; PRATO, M. [Addition of azomethine ylides to C₆₀: synthesis, characterization, and functionalization of fullerene pyrrolidines](#). *Journal of American Chemical Society*, v. 115, p. 9798-9799, **1993**.
- MAITY, D. K.; MOHAN, H.; CHATTOPADHYAY, S.; MITTAL, J. P. Reaction of hydroxyl radicals with 1-bromo-N-iodoalkanes in aqueous solution: 2C-3E bonded radical cations. *Radiation Physics and Chemistry*, v. 49, n. 1, p. 21-24, **1997**.
- MALHOTRA, R.; KUMAR, S.; SATYAM, A. Ozonolysis of [60]fullerene. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, p. 1339-1340, **1994**.

- MAMLOUK, H.; HEINRICH, B.; BOURGOGNE, C.; DONNIO, B.; GUILLON, D.; FELDER-FLESCH, D. [A nematic \[60\]fullerene supermolecule: when polyaddition leads to supramolecular self-organization at room temperature](#). *Journal of Materials Chemistry*, v. 17, p. 2199-2205, **2007**.
- MARCHESAN, S.; Da ROS, T.; SPALLUTO, G.; BALZARINI, J.; PRATO, M. Anti-HIV properties of cationic fullerene derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 15, p. 3615-3618, **2005**.
- MARCORIN, G. L.; Da ROS, T.; CATELLANO, S.; STEFANCICH, G.; BONIN, I.; MIERTUS, S.; PRATO, M. Design and Synthesis of novel [60]fullerene derivatives as potential HIV aspartic protease inhibitors. *Organic Letters*, v. 2, n. 25, p. 3955-3958, **2000**.
- MARCZAK, R.; SGOBBA, V.; KUTNER, W.; GADDE, S.; D'SOUZA, F.; GULDI, D. M. Langmuir–Blodgett Films of a Cationic Zinc Porphyrin–Imidazole-Functionalized Fullerene Dyad: Formation and Photoelectrochemical Studies. *Langmuir*, v. 23, p. 1917-1923, **2007**.
- MASHINO, T.; NISHIKAWA, D.; TAKAHASHI, K.; USUI, N.; YAMORI, T.; SEKI, M.; ENDO, T.; MOCHIZUKI, M. Antibacterial and antiproliferative activity of cationic fullerene derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 13, p. 4395-4397, **2003**.
- MATSUO, Y. & NAKAMURA, E. [Selective multiaddition of organocopper reagents to fullerenes](#). *Chemical Reviews*, v. 108, p. 3016-3028, **2008**.
- MATSUO, Y.; IWASHITA, A.; ABE, Y.; LI, C. Z.; MATSUO, K.; HASHIGUCHI, M.; NAKAMURA, E. [Regioselective synthesis of 1,4-di\(organo\)\[60\]fullerenes through DMF-assisted monoaddition of silylmethyl grignard reagents and subsequent alkylation reaction](#). *Journal of American Chemical Society*, v. 130, p. 15429-15436, **2008**.
- MATSUO, Y.; MURAMATSU, A.; TAHARA, K.; KOIDE, M.; NAKAMURA, E.; *Organic Synthesis*, v. 83, p. 80-, **2006**.
- MIKAMI, K.; MATSUMOTO, S.; OKUBO, Y.; FUJITSUKA, M.; ITO, O.; SUENOBU, T.; FUKUZUMI, S. Stepwise bond formation in photochemical and thermal Diels–Alder reactions of C₆₀ with Danishefsky's dienes. *Journal of American Chemical Society*, v. 122, p. 2236-2243, **2000**.
- MIKATA, Y.; KAKUCHI, T.; YANO, S. Fullerene derivative and composition comprising the same. *United States Patent Application Publication*, **2004**.
- MIKATA, Y.; TAKAGI, S.; TANAHASHI, M.; ISHII, S.; OBATA, M.; MIYAMOTO, Y. *et al.* Detection of 1270 nm emission from singlet oxygen and photocytotoxic property of sugar-pendant [60] fullerenes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 13, p. 3289-3292, **2003**.
- MILLER, G. P. Reactions between aliphatic amines and [60]fullerene: a review. *Comptes Rendus Chimie*, v. 9, p. 952-959, **2006**.
- MODIN, J.; JOHANSSON, H.; GRENNBERG, H. [New pyrazolino- and pyrrolidinof\[60\]fullerenes with transition-metal chelating pyridine substituents: synthesis and complexation to Ru\(II\)](#). *Organic Letters*, v. 7, p. 3977-3979, **2005**.
- MUKHERJEE, P.; RAY, A.; BAURI, A. K.; BHATTACHARYA, S. Spectroscopic and theoretical investigations on fullerene complexation by free-base and metalated “bisarylmonoporphyrin” hosts in toluene medium. *Journal of Molecular Liquids*, v. 148, p. 51-57, **2009**.

- MURATA, Y.; ITO, M.; KOMATSU, K. [Synthesis and properties of novel fullerene derivatives having dendrimer units and the fullerenyl anions generated therefrom](#). *Journal of Materials Chemistry*, v. 12, p. 2009-2020, 2002.
- MURTHY, C. N. & GECKELER, K. E. The water-soluble β -cyclodextrin-[60]fullerene complex. *Chemical Communication*, p. 1194-1195, **2001**.
- NAGASHIMA, H.; TERASAKI, H.; KIMURA, E.; NAKAJIMA, K.; ITOH, K. [Silylmethylations of C₆₀ with Grignard reagents: selective synthesis of HC₆₀CH₂SiMe₂Y and C₆₀\(CH₂SiMe₂Y\)₂ with selection of solvents](#). *The Journal of Organic Chemistry*, v. 59, p. 1246-1248, **1994**.
- NAKAJIMA, Y.; YAGAMI, T.; FUKUHARA, K.; SUEYOSHI, S.; MIYATA, N. [Solubilization of fullerenes into water with polyvinylpyrrolidone applicable to biological tests](#). *Journal of Chemical Society Chemical Communication*, v. 4, p. 517-518, **1994**.
- NAKAMURA, E.; TOKUYAMA, H.; YAMAGO, S.; SHIRAKI, T.; SUGIURA, Y. Photo-induced biochemical activity of fullerene carboxylic acid. *Journal of the American Society*, v. 115, p. 7918-7919, **1993**.
- NAKAMURA, Y.; TAKANO, N.; NISHIMURA, T.; YASHIMA, E.; SATO, M.; KUDO, T.; NISHIMURA, J. [First isolation and characterization of eight regioisomers for \[60\]fullerene-benzene bisadducts](#). *Organic Letters*, v. 3, p. 1193-1196, **2001**.
- NAKANISHI, I.; FUKUZUMI, S.; KONISHI, T.; OHKUBO, K.; FUJITSUKA, M.; ITO, O.; MIYATA, N. DNA cleavage via superoxide anion formed in photoinduced electron transfer from NADH to γ -cyclodextrin-bicapped C₆₀ in an oxygen-saturated aqueous solution. *Journal of Physical Chemistry B*, v. 106, p. 2372-2380, **2002**.
- NARUTAKI, M.; TAKIMIYA, K.; OTSUBO, T.; HARIMA, Y.; ZHANG, H.; ARAKI, Y.; ITO, O. [Synthesis and photophysical properties of two dual oligothiophene-fullerene linkage molecules as photoinduced long-distance charge separation systems](#). *The Journal of Organic Chemistry*, v. 71, p. 1761-1768, **2006**.
- NIERENGARTEN, J. F. & NICOUD, J. F. Cyclopropanation of C₆₀ with malonic acid mono-esters. *Tetrahedron Letters*, v. 38, n. 44, p. 7737-7740, **1997**.
- NIERENGARTEN, J. F. Chemical modification of C₆₀ for materials science applications. *New Journal of Chemistry*, v. 28, p. 1177-1191, **2004a**.
- NIERENGARTEN, J. F. Fullerene-(π -conjugated oligomer) dyads as active photovoltaic materials. *Solar Energy Materials & Solar Cells*, v. 83, p.187-199, **2004b**.
- NIERENGARTEN, J. F.; FELDER, D.; NICOUD, J. F. Regioselective bisaddition to C₆₀ with bis (β -keto esters). *Tetrahedron Letters*, v. 39, p. 2747-2750, **1998**.
- NIERENGARTEN, J. F.; HABICHER, T.; KESSINGER, R.; CARDULLO, F.; DIEDERICH, F. Macrocyclization on the fullerene core: direct regio- and diastereoselective multi-functionalization of [60]fullerene, and synthesis of fullerene-dendrimer derivatives. *Helvetica Chimica Acta*, v. 80, p. 2238-2276, **1997**.
- NIERENGARTEN, J. F.; NAVA, M. G.; ZHANG, S.; MASSON, P.; OSWALD, L.; BOURGOGNE, C.; RIO, Y.; ACCORSI, G.; ARMAROLI, N.; SETAYESH, S. Fullerene-containing macromolecules for materials science applications. *Carbon*, v. 42, p. 1077-1083, **2004c**.

- [NURETDINOV](#), I. A.; [GUBSKAYA](#), V. P.; [BEREZHAYA](#), L. S.; [IL'YASOV](#), A. V.; [AZANCHEEV](#), N. M. [Synthesis of phosphorylated methanofullerenes](#). *Russian Chemical Bulletin*, v. 49, p. 2048-2050, **2000**.
- OHNO, M.; KOIDE, N.; SATO, H.; EGUCHI, S. [Synthesis of heterocycle-linked \[60\]fullerene derivatives by heterocyclic o-quinodimethane Diels-Alder reaction and self-sensitized photooxygenation of the cycloadducts](#). *Tetrahedron*, v. 53, p. 9075-9086, **1997**.
- O-KAWA, K.; NAKAMURA, Y.; NISHIMURA, J. Facile modification of [60]fullerene by photochemically generated hydroxy-o-quinodimethane derivatives. *Tetrahedron Letters*, v. 41, p. 3103-3106, **2000**.
- OSAWA, E. *Perspectives of Fullerenes in Nanotechnology*, Kluwer Academic Publishers, New York, **2002**.
- OSTERODT, J.; VÖGTLE, F. C₆₁Br₂: a new synthesis of dibromomethanofullerene and mass spectrometric evidence of the carbon allotropes C₁₂₁ and C₁₂₂. *Chemical Communication*, p. 547-548, **1996**.
- PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. R. *Purification of laboratory chemicals*. 2^a ed., Oxford: Pergamon Press, **1980**.
- PETERS, G. & RODGERS, M. A. J. On the feasibility of electron transfer to singlet oxygen from mitochondrial components. *Biochemical Biophysics Research Communication*, v. 96, p. 770-776, **1980**.
- PEUMANS, P. & FORREST, S. R. Very-high-efficiency double-heterostructure copper phthalocyanine/C₆₀ photovoltaic cells. *Applied Physics Letters*, v. 79, n. 1, p. 126-128, **2001**.
- PICKERING, K. D. & WIESNER, M. R. Fullerol-sensitized production of reactive oxygen species in aqueous solution. *Environmental Science & Technology*, v. 39, p. 1359-1365, **2005**.
- PIMENOVA, A. S. ; KOZLOV, A. A.; GORYUNKOV, A. A.; MARKOV, V. Y.; KHAVREL, P. A.; AVDOSHENKO, S. M.; IOFFE, I. N.; SAKHAROV, S. G.; TROYANOV, S. I.; SIDOROV, L. N. Synthesis and characterization of difluoromethylene-homo[60]fullerene, C₆₀(CF₂). *Chemical Communication*, p. 374-376, **2007**.
- PONDE, D. E.; DESHPANDE, V. H.; BULBULE, V. J.; SUDALAI, A.; GAJARE, A. S. Selective catalytic transesterification, transthioesterification, and protection of carbonyl compounds over natural kaolinitic clay. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 63, p. 1058-1063, **1998**.
- PRATO, M. Energetic preference in 5,6 and 6,6 ring junction adducts of C₆₀; fullerenes and methanofullerenes. *Journal of American Chemical Society*, v. 115, p. 8479-8480, **1993**.
- PRATO, M.; LI, Q. C.; WUDL, F. [Addition of azides to fullerene C60: synthesis of azafulleroids](#). *Journal of American Chemical Society*, v. 115, p. 1148-1150, **1993**.
- RAMALINGA, K.; VIJAYALAKSHMI, P.; KAIMAL, T. N. B. A mild and efficient method for esterification and transesterification catalyzed by iodine. *Tetrahedron Letters*, v. 43, p. 879-882, **2002**.
- RAWAL, G. K.; RANI, S.; KUMAR, A.; VANKAR, Y. D. Nafion-H mediated selective deprotection of terminal isopropylidene acetals and trityl ethers. Application in the synthesis of a substituted piperidone. *Tetrahedron Letters*, v. 47, p. 9117-9120, **2006**.
- RIO, Y.; ACCORSI, G.; NIERENGARTEN, H.; REHSPRINGER, J.-L.; HÖNERLAGE, B.; KOPITKOVAS, G.; CHUGREEV, A.; VAN DORSSELAER, A.; ARMAROLI, N.;

- NIERENGARTEN, J. F. [Fullerodendrimers with peripheral triethyleneglycol chains: synthesis, mass spectrometric characterization, and photophysical properties](#). *New Journal of Chemistry*, v. 26, p. 1146-1154, **2002**.
- ROMANOVA, I. P.; YUSUPOVA, G. G.; BALANDINA, A. A.; LATYPOV, SH. K.; YAKHVAROV, D. G.; NIFANT'EV, N. E.; YASHUNSKII, D. V.; SINYASHIN, O. G. [Synthesis of the individual regioisomer of the bisadduct of fullerene C₆₀ with tert-butyl 11-azido-3,6,9-trioxaundecanoate](#). *Russian Chemical Bulletin*, v. 56, n. 8, p. 1495-1500, **2007**.
 - ROMANOVA, I. P.; YUSUPOVA, G. G.; FATTAKHOV, S. G.; NAFIKOVA, A. A.; KOVALENKO, V. I.; YANILKIN, V. V.; KATAEV, V. E.; AZANCHEEV, N. M.; REZNIK, V. S.; SINYASHIN, O. G. [The synthesis of N-isocyanurato-substituted aziridino\[1,2\]\[60\]fullerenes](#). *Russian Chemical Bulletin*, v. 50, n. 3, p. 445-452, **2001**.
 - ROMERO, José Gino Venegas. Síntese de fulerenos (C₆₀ e C₇₀) e nanotubos de carbono de parede simples por pirólise em plasma de hélio, e sua caracterização por espectroscopia IV, UV-vi, DRX, adsorção de gases, espectrometria Raman, MEV e MET. Tese (Doutorado em Física) – Departamento de Física, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, **2002**.
 - ROTAS, G. & TAGMATARCHIS, N. Regioselective triphenylamine-tether-directed synthesis of [60]fullerene bis-adducts. *Tetrahedron Letters*, v. 50, p. 398-401, **2009**.
 - RUOFF, R. S.; TSE, D. S.; MALHOTRA, R.; LORENTS, D. C. Solubility of fullerene (C₆₀) in a variety of solvents. *The Journal of Physical Chemistry*, v.97, p. 3379-3383, **1993**.
 - SANTOS, L. J.; LUDUVICO, I.; COURI, M. R.; ALVES, R. B.; PRADO, M. A. F.; GIL, R. P. F. Synthesis of new tetrazole derivatives of α,α -trehalose. *Synthetic Communications*, v. 37, p. 3059-3066, **2007**.
 - SARICIFTCI, N.S.; SMILOWITZ, L.; HEEGER A.J.; WUDL, F. Photoinduced Electron Transfer from a Conducting Polymer to Buckminsterfullerene. *Science*, v. 258, p. 1474-1476, **1992**.
 - SATOH, M. & TAKAYANAGI, I. Pharmacological studies on fullerene (C₆₀), a novel carbon allotrope, and its derivatives. *Journal of Pharmacological Sciences*, v. 100, p. 513-518, **2006**.
 - SCHINAZI, R.; SIJBESMA, R.; SRDANOV, G.; HILL, C. G.; WUDL, F. Synthesis and virucidal activity of a water soluble, configurationally stable, derivatized C₆₀ fullerenes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 37, n. 8, p. 1707-1710, **1993**.
 - SCHLUETER, J. A.; SEAMAN, J. M.; TAHA, S.; COHEN, H.; LYKKE, K. R.; WANG, H. H.; WILLIAMS, J. M. Synthesis, purification, and characterization of the 1:1 addition product of C₆₀ and anthracene. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, p. 972-974. **1993**.
 - SCHUSTER, D. I.; LI, K.; GULDI, D. M.; RAMEY, J. [Novel Porphyrin-Fullerene Assemblies: from Rotaxanes to Catenanes](#). *Organic Letters*, v. 6, p. 1919-1922, **2004**.
 - SCOTT, L.T. Methods for the chemical synthesis of fullerenes. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 43, p. 4995-5007, **2004**.
 - SEN, S. E.; ROACH, S. L.; BOGGS, J. K.; EWING, G. J.; MAGRATH, J. Ferric chloride hexahydrate: a mild hydrolytic agent for the deprotection of acetals. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 62, p. 6684-6686, **1997**.

- SHIGA, T.; MOTOHIRO, T. [Photosensitization of nanoporous TiO₂ film with porphyrin-linked fullerene](#). *Thin Solid Films*, v. 516, p. 1204-1208, **2008**.
- SHIRAI, Y.; ZHAO, Y.; CHENG, L.; TOUR, J. M. [Facile synthesis of multifullerene-OPE hybrids via in situ ethynylation](#). *Organic Letters*, v. 6, p. 2129-2132, **2004**.
- SILVA, F. C.; FERREIRA, V. F.; RIANELLI, R. S.; FERREIRA, W. C. Natural clays as efficient catalyst for transesterification of β -keto esters with carbohydrates derivatives. *Tetrahedron Letters*, v. 43, p. 1165-1168, **2002**.
- SILVA, F. C.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V. Adaptação de forno de microondas doméstico para realização de reações de transesterificação sob refluxo e catálise por argilas. *Química Nova*, v. 29, n. 2, p. 376-380, **2006**.
- SILVA, G. A. Neuroscience nanotechnology: progress, opportunities and challenges. *Nature Reviews*, v. 7, p. 65-74, **2006**.
- SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. *Spectrometric identification of organic compounds*. 5^a ed., New York: John Wiley & Sons, 419 p., **1991**.
- SINGH, H.; CHAWLA, A. S.; KAPOOR, V. K.; PAUL, D.; MALHOTRA, R. K. Medicinal chemistry of tetrazoles. In: Ellis, G. P; West, G. B. (Eds). *Progress in Medicinal Chemistry*. Holland: North-Holland Biomedical Press, v. 17, p. 151-176, **1980**.
- SITHARAMAN, B. S.; ASOKAN, S.; RUSAKOVA, I.; WONG, M. S.; WILSON, L. J. Nanoscale aggregation properties of neuroprotective carboxyfullerene (C₃) in aqueous solution. *Nano Letters*, v. 4, n. 9, p. 1759-1762, **2004**.
- SITHARAMAN, B.; ZAKHARIAN, T. Y.; SARAF, A.; MISRA, P.; ASHCROFT, J.; PAN, S.; PHAM, Q. P.; MIKOS, A. G.; WILSON, L. J.; ENGLER, D. A. [Water-Soluble Fullerene \(C₆₀\) Derivatives as Nonviral Gene-Delivery Vectors](#). *Molecular Pharmaceutics*, v. 5, p. 567-578, **2008**.
- SOMMER, T. & ROTH, P. High-Temperature oxidation of fullerene C₆₀ by oxygen atoms. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 101, p. 6238-6242, **1997**.
- STANKEVICH, I. V. & SOKOLOV, V. I. Advances in fullerene chemistry. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, v. 53, n. 9, p. 1824-1845, **2004**.
- SUN, D.; THAM, F. S.; REED, C. A.; CHAKER, L.; BOYD, P. D. W. [Supramolecular Fullerene-Porphyrin Chemistry. Fullerene Complexation by Metalated "Jaws Porphyrin" Hosts](#). *Journal of American Chemical Society*, v. 124, p. 6604-6612, **2002**.
- TADA, T.; ISHIDA, Y.; SAIGO, K. Synthesis and reactions of 2,2-[60]fullerenoalkanoyl chlorides. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 71, p. 1633-1639, **2006**.
- TANIMOTO, S.; SAKAI, S.; MATSUMURA, S.; TAKAHASHI, D.; TOSHIMA, K. [Target-selective photo-degradation of HIV-1 protease by a fullerene-sugar hybrid](#). *Chemical Communications*, p. 5767-5769, **2008**.
- TAT, F. T.; ZHOU, A. Z.; MACMAHON, S.; SONG, F.; RHEINGOLD, A. L.; ECHEGOYEN, L.; SCHUSTER, D. I.; WILSON, S. R. A new fullerene complexation ligand: N-pyridylfulleropyrrolidine. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 69, p. 4602-4606, **2004**.
- TAYLOR, R. Addition reactions of fullerenes. *Comptes Rendus Chimie*, v. 9, p. 982-1000, **2006**.
- TAYLOR, R. *The chemistry of fullerenes*, v. 4, World Scientific, London, **1995**.

- TAYLOR, R.; HARE, J. P.; ABDUL-SADA, A. K.; KROTO, H. W. Isolation, separation and characterisation of the fullerenes C₆₀ and C₇₀: the third form of carbon. *Journal of Chemical Society, Chemical Communication*, p. 1423-1425, **1990**
- TEGOS, G. P.; DEMIDOVA, T. N.; LOPEZ, D. A.; LEE, H.; WHARTON, T.; GALI, H.; HAMBLIN, M. R. Cationic fullerenes are effective and selective antimicrobial photosensitizers. *Chemistry & Biology*, v. 12, p. 1127-1135, **2005**.
- THILGEN, C. & DIEDERICH, F. [Structural aspects of fullerene chemistry a journey through fullerene chirality](#). *Chemical Reviews*, v. 106, p. 5049-5135, **2006a**.
- THILGEN, C. & DIEDERICH, F. [Tether-directed remote functionalization of fullerenes C₆₀ and C₇₀](#). *Comptes Rendus Chimie*, v. 9, p. 868-880, **2006b**.
- THOMAS, K. G.; BIJU, V.; GULDI, D. M.; KAMAT, P. V.; GEORGE, M. V. Orientation-dependent electron transfer processes in fullerene-aniline dyads. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 103, p. 10755-10763, **1999**.
- TIAN, Z.; HE, C.; LIU, C.; YANG, W.; YAO, J.; NIE, Y.; GONG, Q.; LIU, Y. [Optical limiting property of nanoparticles from a copper phthalocyanine-fullerene dyad](#). *Materials Chemistry and Physics*, v. 94, p. 444-448, **2005**.
- TRABOLSI, A.; URBANI, M.; DELGADO, J. L.; AJAMAA, F.; ELHABIRI, M.; SOLLADIÉ, N.; NIEREGARTEN, J. F.; GARY, A. M. A. Large photoactive supramolecular ensembles prepared from C₆₀-pyridine substrates and multi-Zn(II)-porphyrin receptors. *New Journal of Chemistry*, v. 32, p. 159-165, **2008**.
- TROSHIN, P. A. & LYUBOVSKAYA, R. N. Organic chemistry of fullerenes: the major reactions, types of fullerene derivatives and prospects for their practical use. *Russian Chemical Reviews*, v. 77, n. 4, p. 305-349, **2008**.
- TROSHIN, P. A.; HOPPE, H.; RENZ, J.; EGGINGER, M.; MAYOROVA, J. Y.; GORYACHEV, A. E.; PEREGUDOV, A. S.; LYUBOVSKAYA, R. N.; GOBSCH, G.; SARICIFTCI, N. S.; RAZUMOV, V. F. Material Solubility-Photovoltaic Performance Relationship in the Design of Novel Fullerene Derivatives for Bulk Heterojunction Solar Cells. *Advanced Functional Materials*, v. 19, p. 779-788, **2009**.
- TSAO, N.; LUH, T. Y.; CHOU, C. K.; CHANG, T. Y.; WU, J. J.; LIU, C. C.; LEI, .H. Y. In vitro action of carboxyfullerene. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 49, p. 641-649, **2002**.
- TUTT, L. W. & KROST, A. Optical limiting performance of C₆₀ and C₇₀ solutions. *Nature*, v. 356, p. 225-226, **1992**.
- URBANI, M. & NIERENGARTEN, J. F. Restricted rotation in tetrakis(*para*-substituted phenyl)porphyrin bearing four porphyrin-fullerene. *Tetrahedron Letters*, v. 48, p. 8111-8115, **2007**.
- USPENSKAYA, M. V.; SIROTINKIN, N. V.; GORSKII, V. A.; GOLOSHCHAPOV, Y. G. Composites of acrylate comonomers and fullerene. *Russian Journal of Applied Chemistry*, v. 79, n. 5, p. 858-860, **2006**.
- UYAR, Z.; SATAKE, A.; KOBUE, Y.; HIROTA, S. Stable supramolecular complex of porphyrin macroring with pyridyl and fullereryl ligands. *Tetrahedron Letters*, v. 49, p. 5484-5487, **2008**.

- VASELLA, A.; UHLMANN, P.; WALDRAFF, C. A. A.; DIEDERICH, F.; THILGEN, C. Fullerene sugars: preparation of enantiomerically pure, spiro-linked C-glycosides of C₆₀. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 31, n. 10, p. 1388-1390, **1992**.
- VILENO, B.; SIENKIEWICZ, A.; LEKKA, M.; KULIK, A. J.; FORRÓ, L. In vitro assay of singlet oxygen generation in the presence of water-soluble derivatives of C₆₀. *Carbon*, v. 42, p. 1195-1198, **2004**.
- WANG, G. W. & LI, F. B. Cu(II) acetate- and Mn(III) acetate-mediated radical reactions of [60]fullerene with ketonic compounds. *Organic and Biomolecular Chemistry*, v. 3, p. 794-797, **2005**.
- WANG, G. W.; LI, J. X.; LI, Y. J.; LIU, Y. C. Novel reactions of [60]fullerene with amino acid esters and carbon disulfide. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 71, p. 680-684, **2006c**.
- WANG, G. W.; YANG, H. T.; MIAO, C. B.; XU, Y.; LIU, F. Radical reactions of [60]fullerene with β-enamino carbonyl compounds mediated by manganese(III) acetate. *Organic and Biomolecular Chemistry*, v. 4, p. 2595-2599, **2006a**.
- WANG, G. W.; YANG, H. T.; WU, P.; MIAO, C. B.; XU, Y. Novel cycloaddition reaction of [60]fullerene with carbonyl ylides generated from epoxides. *Journal of Organic Chemistry*, v. 71, p. 4346-4348, **2006b**.
- WANG, G. W.; ZHANG, T. H.; LI, Y. J.; LU, P.; ZHAN, H.; LIU, Y. C.; MURATA, Y.; KOMATSU, K. Novel solvent-free reaction of C₆₀ with active methylene compounds in the presence of Na₂CO₃ under high-speed vibration milling. *Tetrahedron Letters*, v. 44, p. 4407-4409, **2003**.
- WANG, G.W. & YANG, H. T. Revisit to the reaction of [60]fullerene with nitrile ylides generated from imidoyl chlorides and triethylamine. *Tetrahedron Letters*, v. 48, p. 4635-4638, **2007**.
- WANG, S.; GAO, R.; ZHOU, F.; SELKE, M. Nanomaterials and singlet oxygen photosensitizers: potential applications in photodynamic therapy. *The Journal of Materials Chemistry*, v. 14, p. 487-493, **2004**.
- WANG, Z. & MEIER, M. S. Monoalkylation of C₆₀ and C₇₀ with Zn and active alkyl bromides. *Journal of Organic Chemistry*, v. 68, p. 3043-3048, **2003**.
- WATANABE, L. A.; BHUIYAN, P. I.; JOSE, B.; KATO, T.; NISHINO, N. Synthesis of novel fullerene amino acids and their multifullerene peptides. *Tetrahedron Letters*, v. 45, p. 7137-7140, **2004**.
- WENZHU, L.; KAIXIAN, Q.; WENDONG, H.; XINXIN, Z.; WANXI, C. Water soluble C₆₀-liposome and the biological effect of C₆₀ to human cervix cancer cells. *Chinese Physics Letters*, v. 11, n. 4, p. 207-210, **1994**.
- WHARTON, T. & WILSON, L. J. Toward fullerene-based X-ray contrast agents: design and synthesis of non-ionic, highly-iodinated derivatives of C₆₀. *Tetrahedron Letters*, v. 43, p. 561-564, **2002**.
- WILSON, S. R.; CAYETANO, V.; YURCHENKO, M. Advanced materials: fluorinated fullerenes and nanotubes. *Tetrahedron*, v. 58, p. 4041-4047, **2002**.
- WILSON, S. R.; KAPRINIDIS, N.; WU, Y.; SCHUSTER, D. I. A new reaction of fullerene: [2+2]-photocycloaddition of enones. *Journal of American Chemical Society*, v. 115, p. 8495-8496, **1993**.
- WU, R.; LU, X.; ZHANG, Y.; ZHANG, J.; XIONG, W.; ZHU, S. Addition reactions of fluoroalkanesulfonyl azides to [60] fullerene under thermal or microwave irradiation condition. *Tetrahedron*, v. 64, p. 10694-10698, **2008**.

- WU, S. H.; SUN, W. Q.; ZHANG, D. W.; SHU, L. H.; WU, H. M.; XU, J. F.; LAO, X. F. Reaction of [60]fullerene with trialkylphosphine oxide. *Tetrahedron Letters*, v. 39, p. 9233-9236, **1998**.
- XIAO, S.; LI, Y.; FANG, H.; LI, H.; LIU, H.; SHI, Z.; JIANG, L.; ZHU, D. [Synthesis and characterization of three novel \[60\]fullerene derivatives toward self-assembled nanoparticles through interaction of hydrogen bonding](#). *Organic Letters*, v. 4, p. 3063-3066, **2002**.
- XU, J. H.; LI, Y. L.; ZHENG, D. G.; YANG, J. K.; MAO, Z.; ZHU, D. B. An unexpected reaction: [2+1] cycloaddition of [60]fullerene with 4,4,5,5-tetramethylimidazolidine-2-thione and DL-valine. *Tetrahedron Letters*, v. 38, p. 6613-6616, **1997**.
- YANG, H. T.; WANG, G. W.; XU, Y.; HUANG, J. C. Heterocycloaddition of thermally generated 1,2-diaza-1,3-butadienes to [60]fullerene. *Tetrahedron Letters*, v. 47, p. 4129-4131, **2006**.
- YANG, J.; WANG, Y.; RASSAT, A.; ZHANG, Y.; SINAY, P. Synthesis of novel highly water-soluble 2:1 cyclodextrin/fullerene conjugates involving the secondary rim of β -cyclodextrin. *Tetrahedron*, v. 60, p. 12163-12168, **2004**.
- YASHIRO, A.; NISHIDA, Y.; OHNO, M.; EGUCHI, S.; KOBAYASHI, K. Fullerene glycoconjugates: A general synthetic approach via cycloaddition of per-O-acetyl glycosyl azides to [60]fullerene. *Tetrahedron Letters*, v. 39, p. 9031-9034, **1998**.
- YIN, J. J.; LAO, F.; FU, P. P.; WAMER, W. G.; ZHAO, Y.; WANG, P. C.; QIU, Y.; SUN, B.; XING, G.; DONG, J.; LIANG, X. J.; CHEN, C. [The scavenging of reactive oxygen species and the potential for cell protection by functionalized fullerene materials](#). *Biomaterials*, v. 30, p. 611-621, **2009**.
- YOON, S.; HWANG, S. H.; KO, W. B. [Cycloaddition of 2'-azidoethyl glycosides to fullerene\[C₆₀\] under ultrasonic irradiation](#). *Current Applied Physics*, v. 8, p. 774-777, **2008**, 8.
- YOON, S.; HWANG, S. H.; KO, W. B. Synthesis of glycosyls fullerene [C₇₀] under ultrasonic irradiation. *Colloids and Surfaces, A: Physicochemical and Engineering Aspects*, p. 304-307, **2007**.
- YUROVSKAYA, M. A. & TRUSHKOV, I. V. [Cycloaddition to buckminsterfullerene C₆₀: advancements and future prospects](#). *Russian Chemical Bulletin*, v. 51, n. 3, p. 367-443, **2002**.
- ZEHANI, S.; LLAURO, M. F.; GELBARD, G. Dihydropyridines chirales modèles de NADH: préparation d'esters de Hantzsch substitués par des monosaccharides. *Bulletin de la Société Chimique de France*, n. 1, p. 104-113, **1988**.
- ZHANG, X.; FAN, A.; FOOTE, C. S. [2+2] cycloaddition of fullerene with electron-rich alkenes and alkynes. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 61, p. 5456-5461, **1996**.
- ZHANG, X.; GAN, L.; HUANG, S.; SHI, Y. Iodo-controlled selective formation of pyrrolidino[60]fullerene and aziridino[60]fullerene from the reaction between C₆₀ and amino acid esters. *Journal of Organic Chemistry*, v. 69, p. 5800-5802, **2004**.
- ZHANG, X.; ROMERO, A.; FOOTE, C. S. Photochemical [2+2] cycloaddition of N,N-diethylpropynylamine to C₆₀. *Journal of American Chemical Society*, v. 115, p. 11024-11025, **1993**.
- ZHANG, Y. K.; JANZEN, E. G.; KOTAKE, Y. Stabilities and reactivities of buckminsterfullerene radicals, (tBuO)_nC₆₀, towards dioxygen, nitric oxide and spin trapping agents. *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 2*, p. 1191-1196, **1996**.

- ZHANG, Y.; LIU, W.; GAO, X.; ZHAO, Y.; ZHENG, M.; LI, F.; YE, D. The first synthesis of a water-soluble α -cyclodextrin/C₆₀ supramolecular complex using anionic C₆₀ as a building block. *Tetrahedron Letters*, v. 47, p. 8571-8574, **2006**.
- ZHAO, Y.; SHIRAI, Y.; SLEPKOV, A. D.; CHENG, L.; ALEMANY, L. B.; SASAKI, T.; HEGMANN F. A.; TOUR, J. M. Synthesis, Spectroscopic and Nonlinear Optical Properties of Multiple [60]Fullerene-Oligo(p-phenylene ethynylene) Hybrids. *Chemistry A European Journal*, v. 11, p. 3643-3658, **2005**.
- ZHDANKIN, V. V.; HANSON, K. J.; KOPOSOV, A. E.; BLOMQUIST, E.; TYKWINSKI, R. R. Functionalization of buckminsterfullerene by hypervalent iodine reagents. *Mendeleev Communication*, v. 11, p. 51-52, **2001**.

ANEXO 1: ESPECTROS

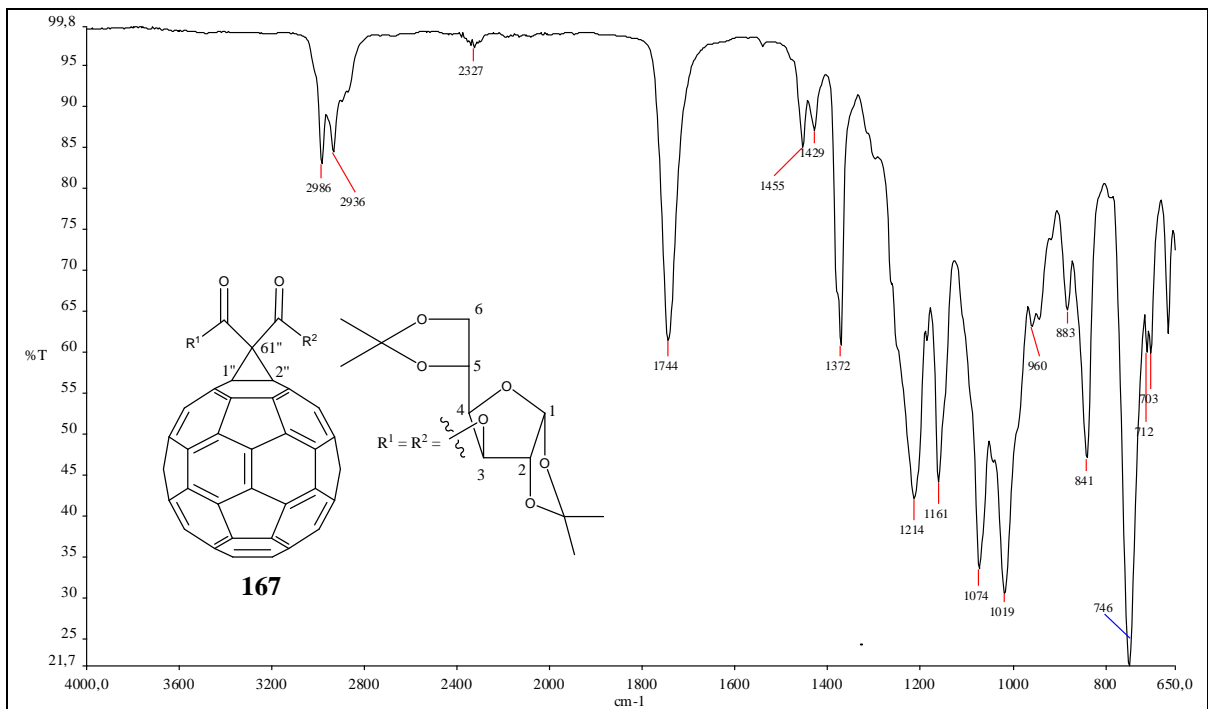


Figura 99: Espectro na região de IV de 167.

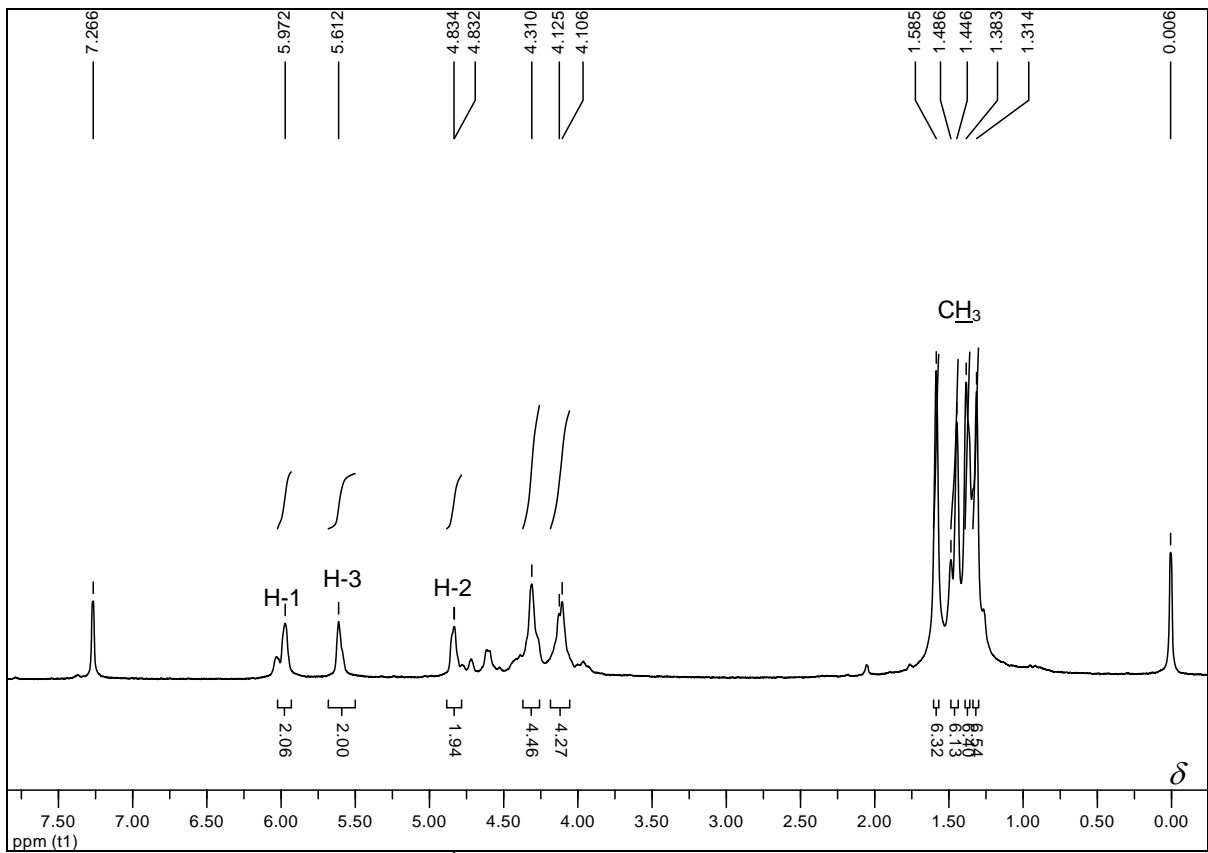


Figura 100: Espectro de RMN de ¹H de 167 (200 MHz, CDCl₃).

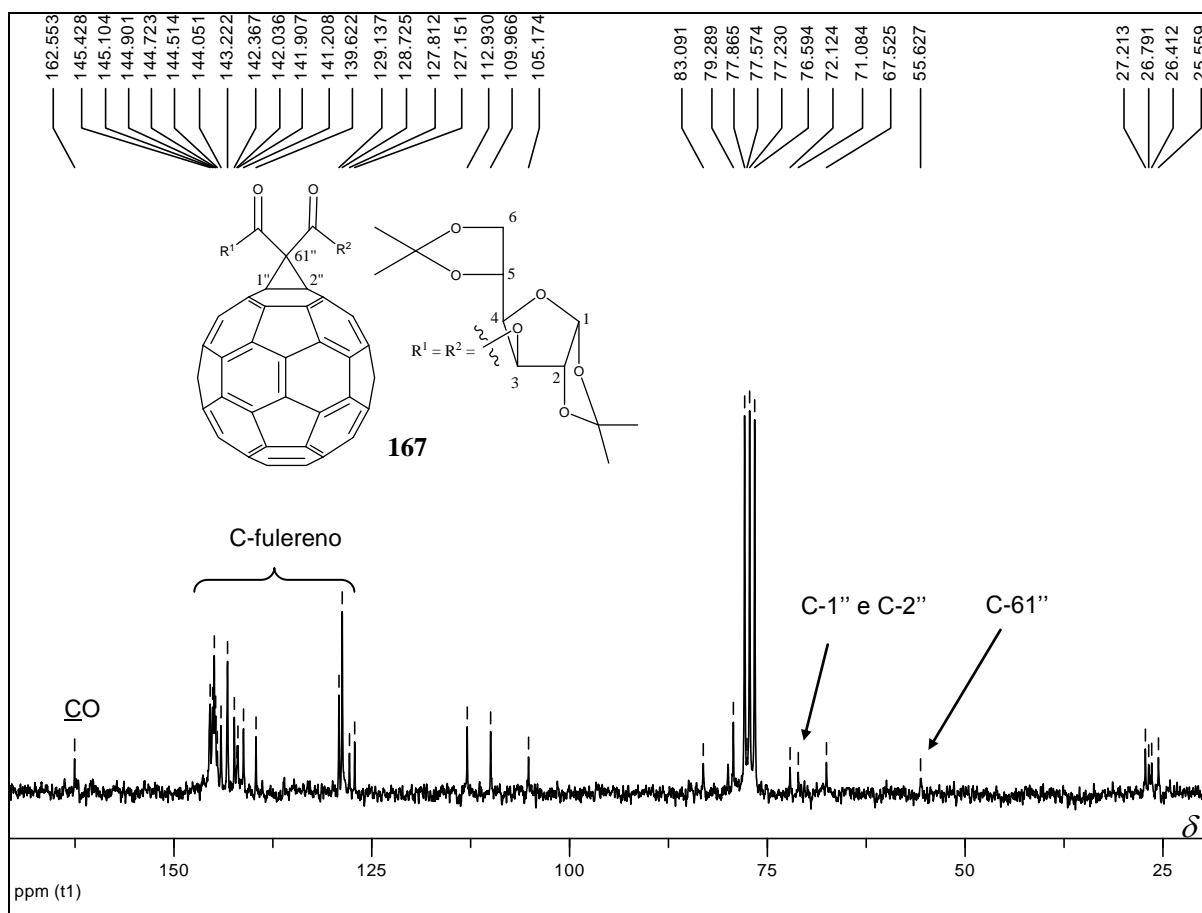


Figura 101: Espectro de RMN de ^{13}C de **167** (50 MHz, CDCl_3).

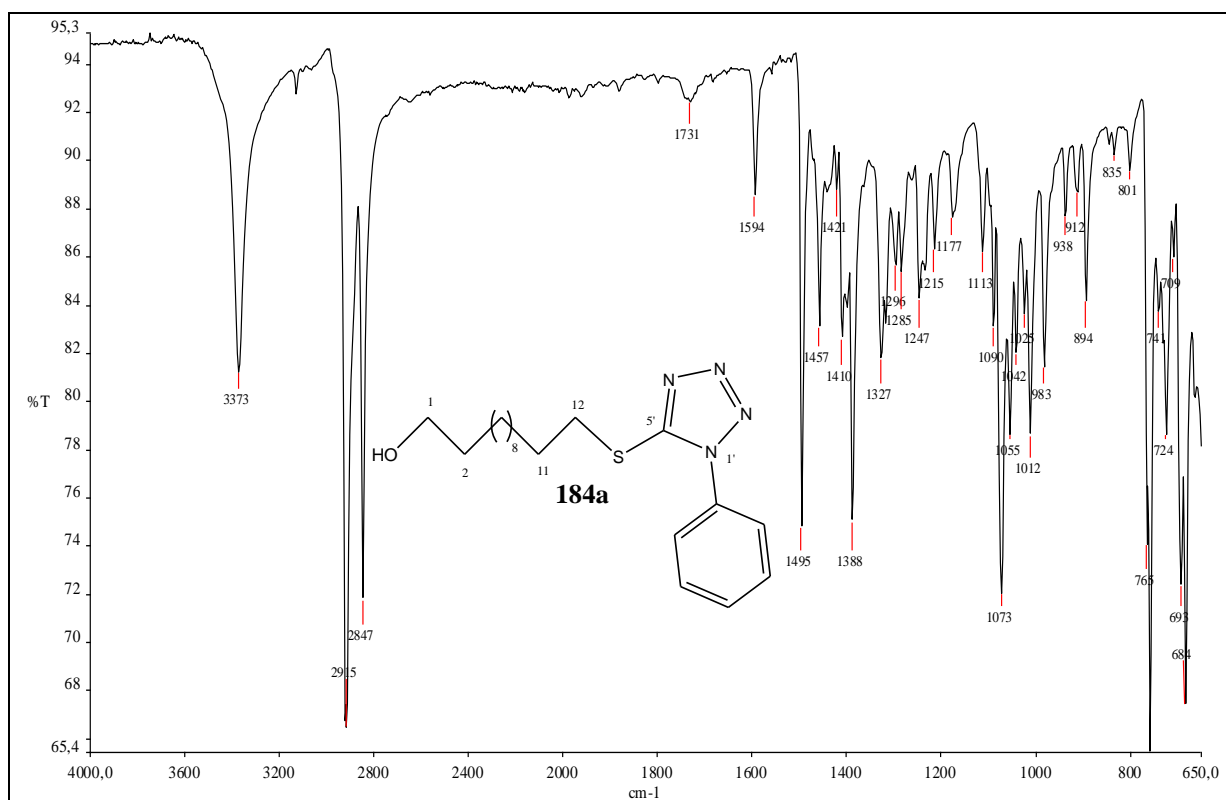


Figura 102: Espectro na região de IV de **184a**.

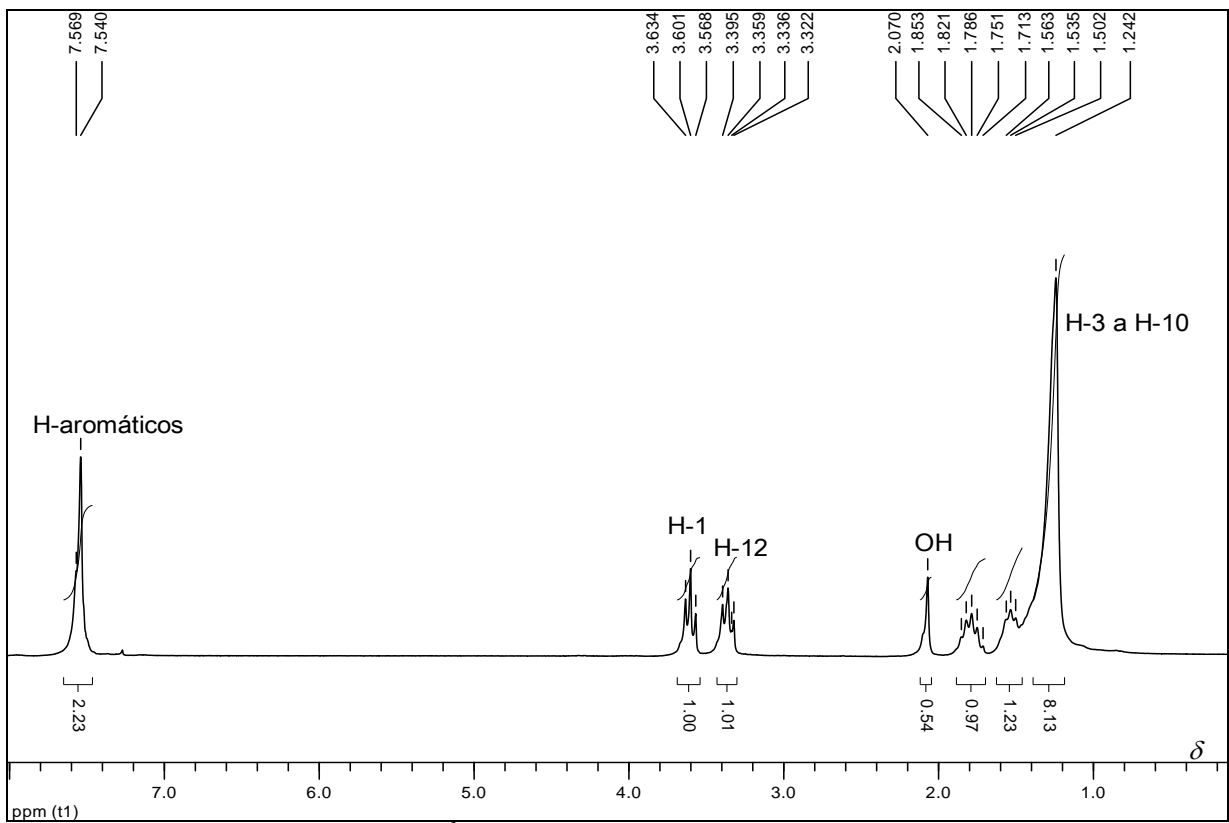


Figura 103: Espectro de RMN de ^1H de **184a** (200 MHz, CDCl_3).

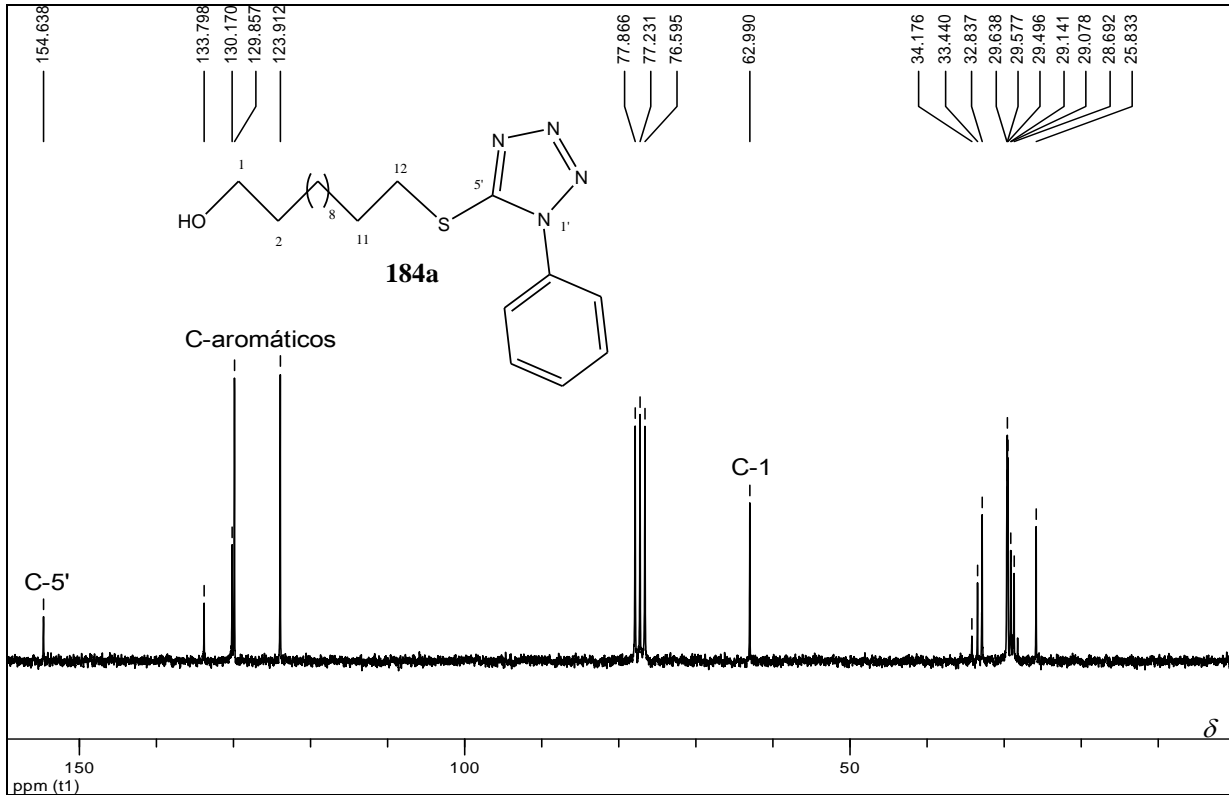


Figura 104: Espectro de RMN de ^{13}C de **184a** (50 MHz, CDCl_3).

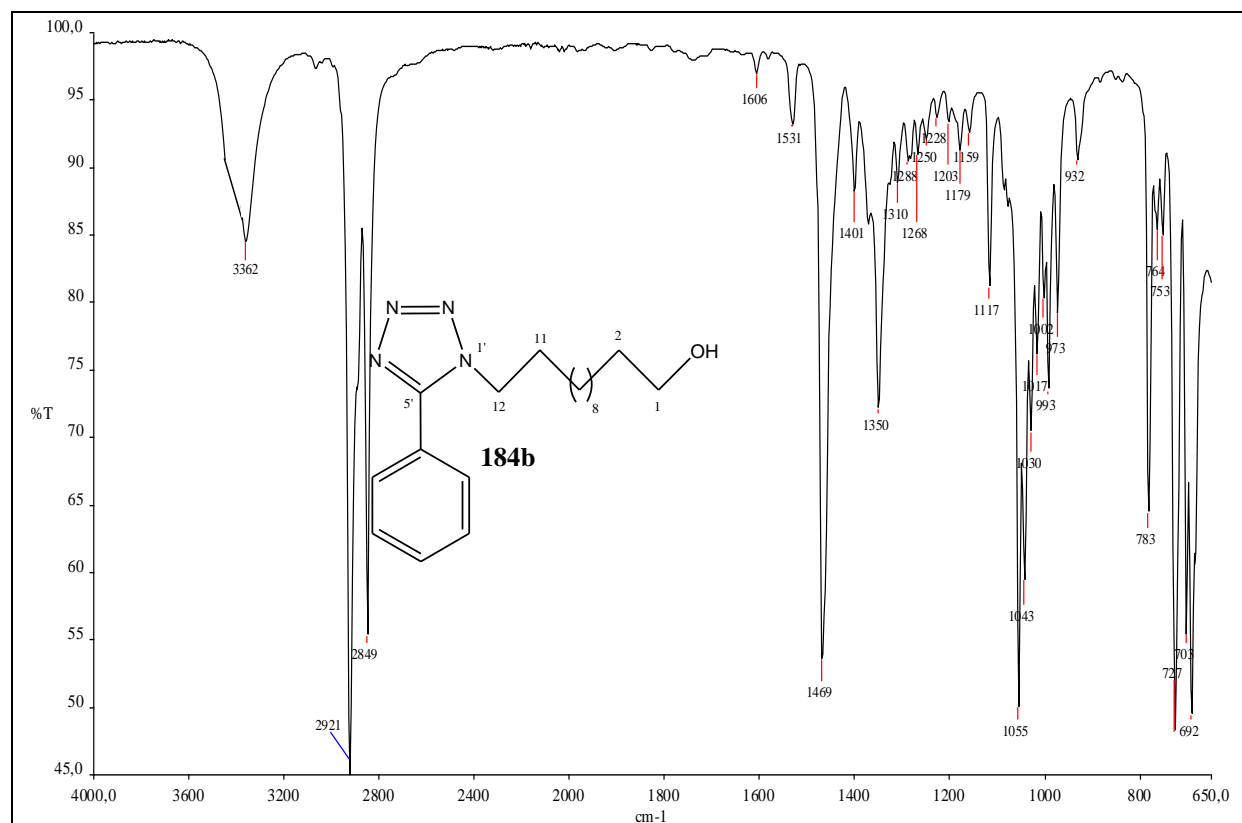


Figura 105: Espectro na região de IV de **184b**.

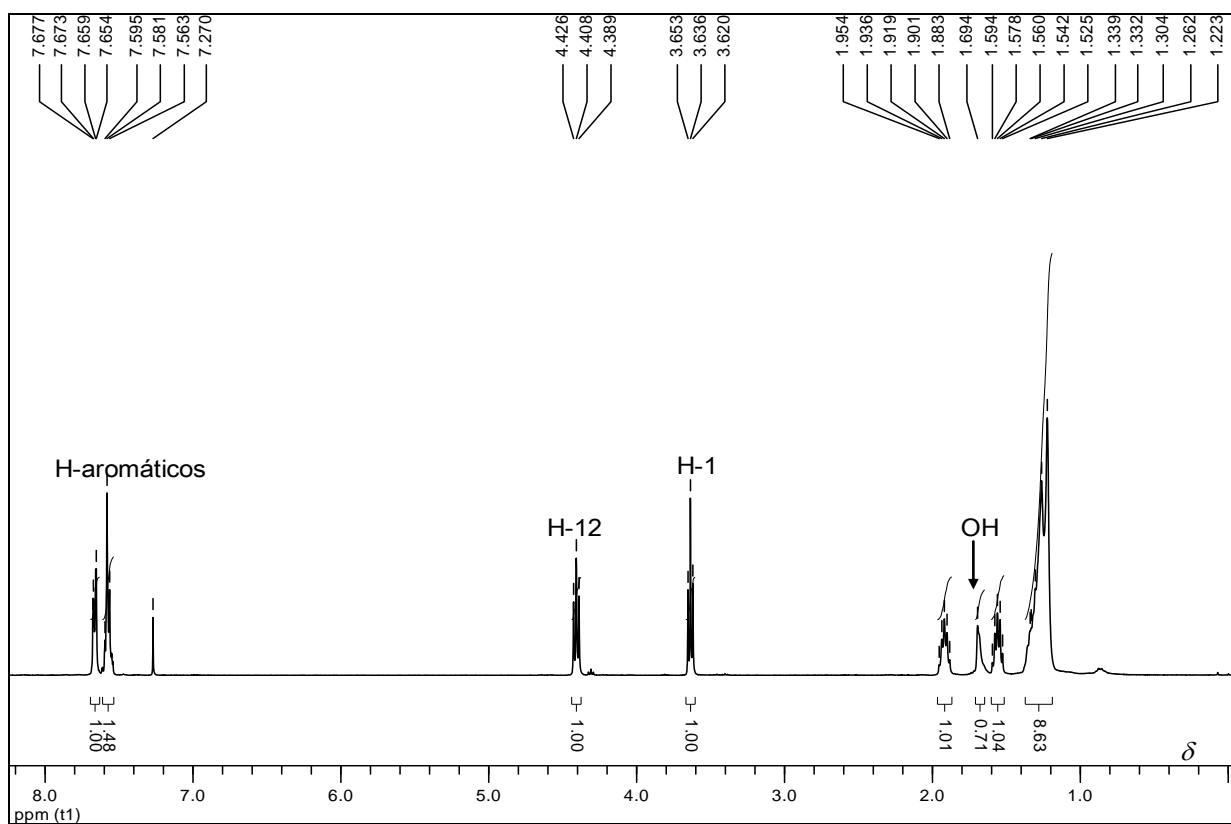


Figura 106: Espectro de RMN de ^1H de **184b** (400 MHz, CDCl_3).

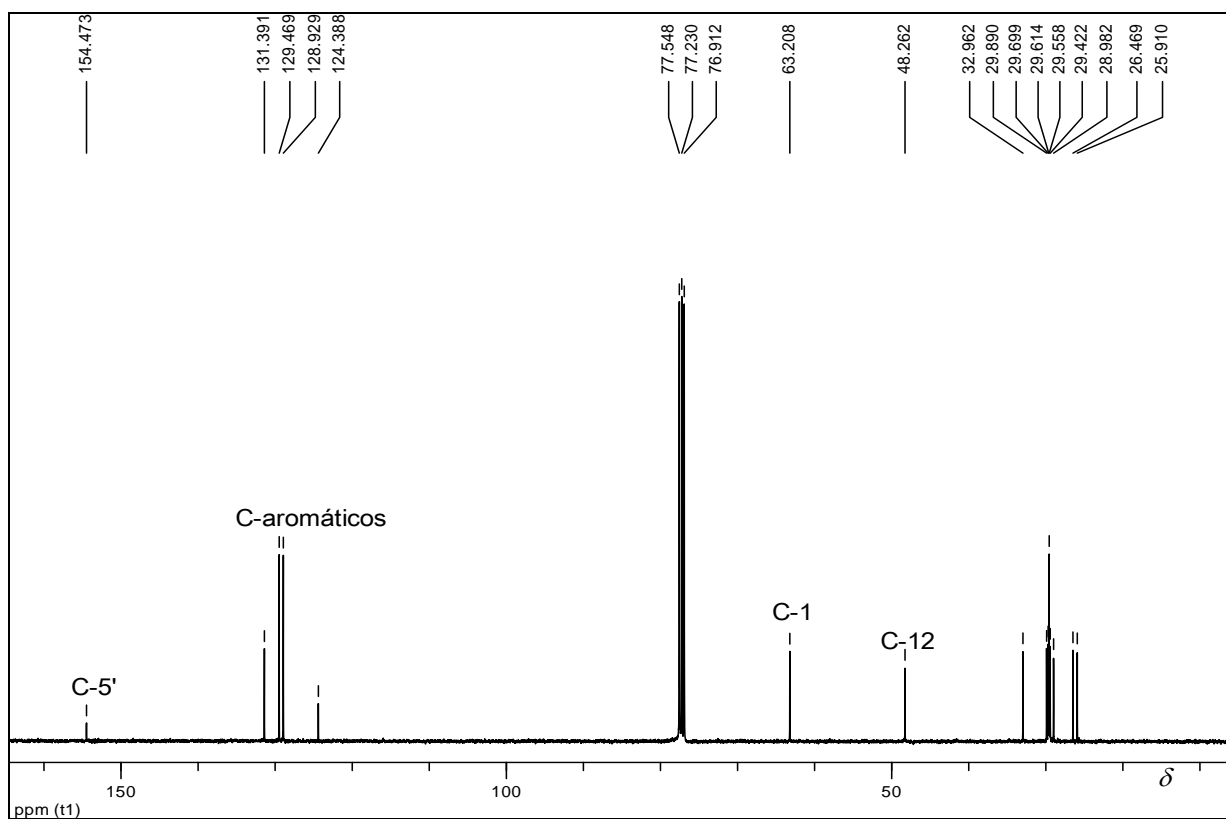


Figura 107: Espectro de RMN de ^{13}C de **184b** (100 MHz, CDCl_3).

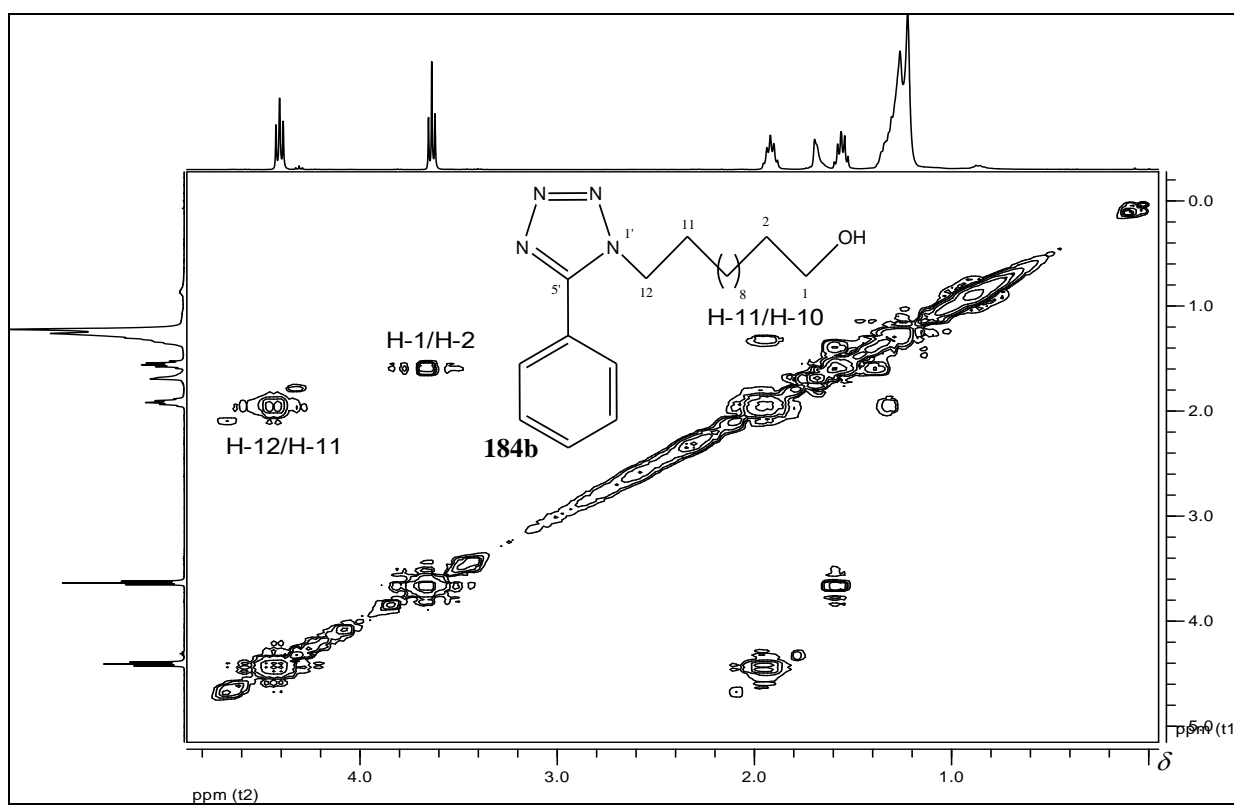


Figura 108: Mapa de contornos homonuclear COSY de **184b** (400 MHz, CDCl_3).

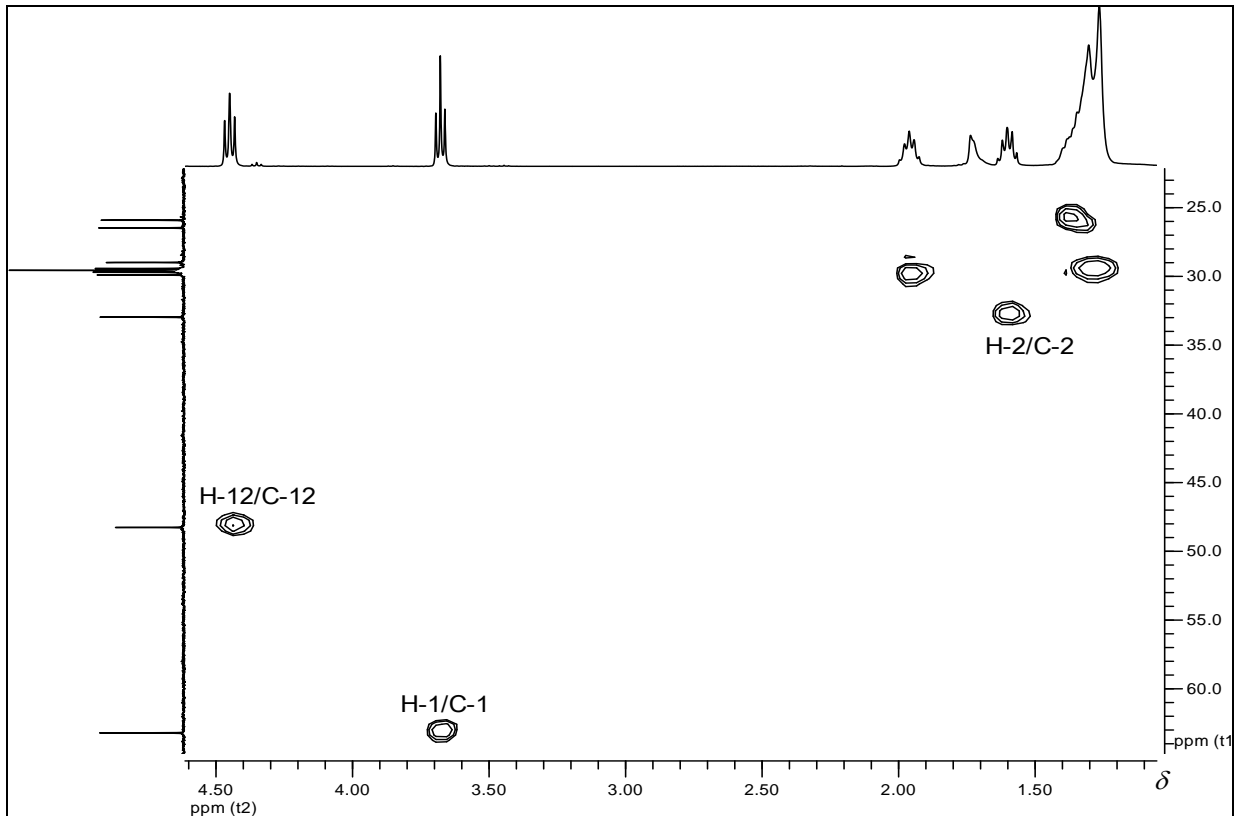


Figura 109: Mapa de contornos heteronuclear HSQC de **184b** (400 MHz, $CDCl_3$).

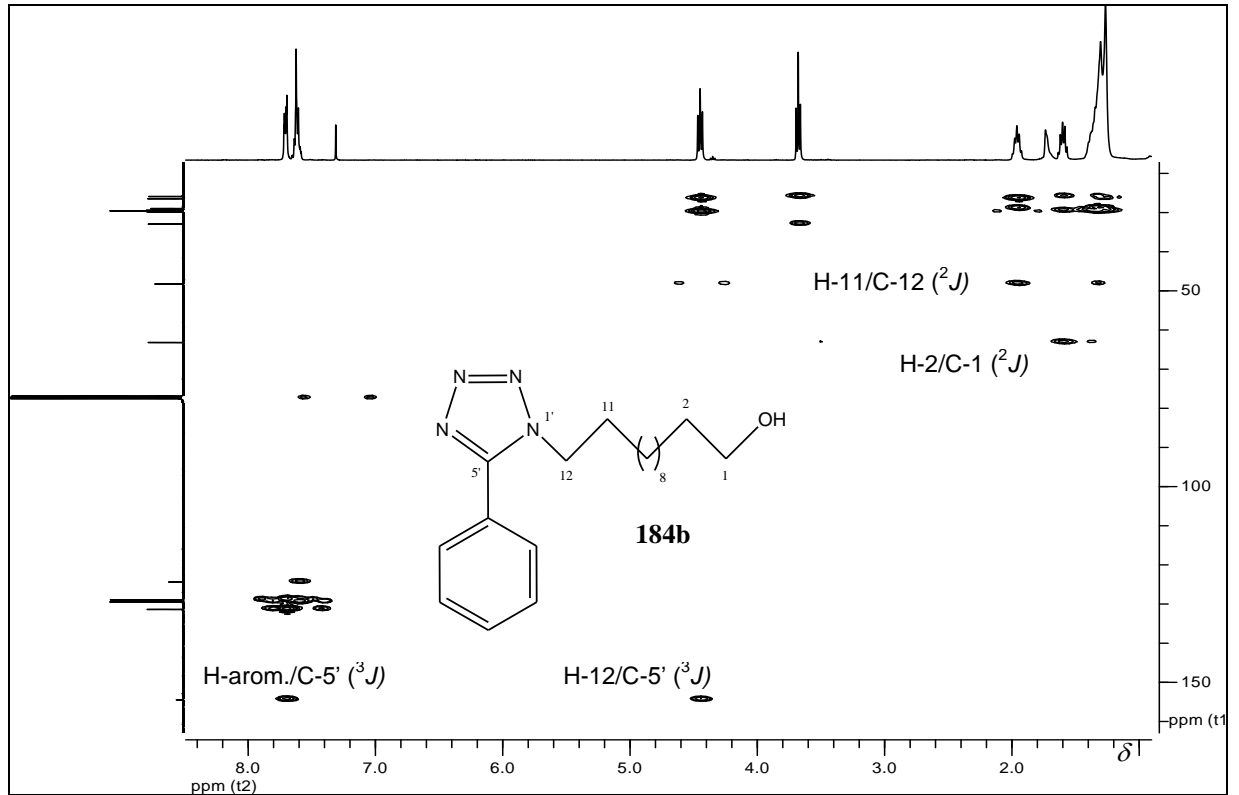


Figura 110: Mapa de contornos heteronuclear HMBC de **184b** (400 MHz, $CDCl_3$).

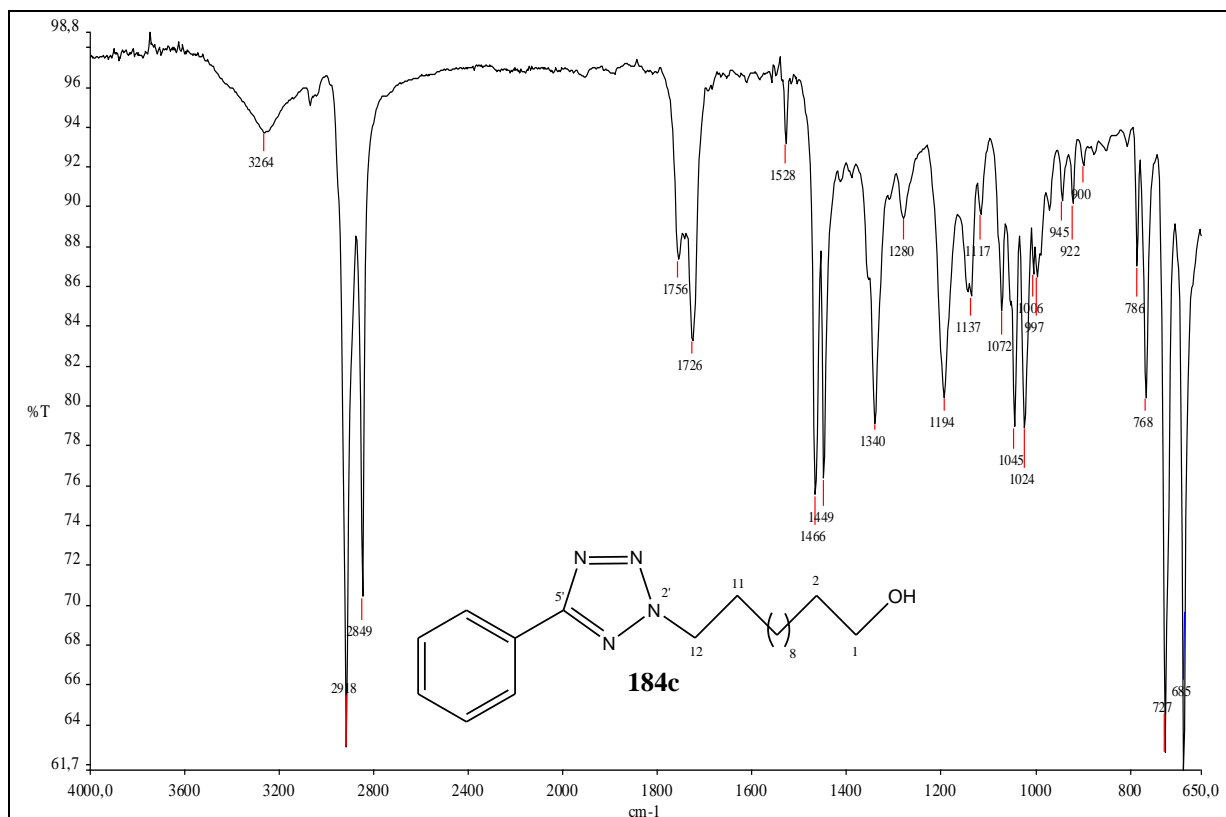


Figura 111: Espectro na região de IV de **184c**.

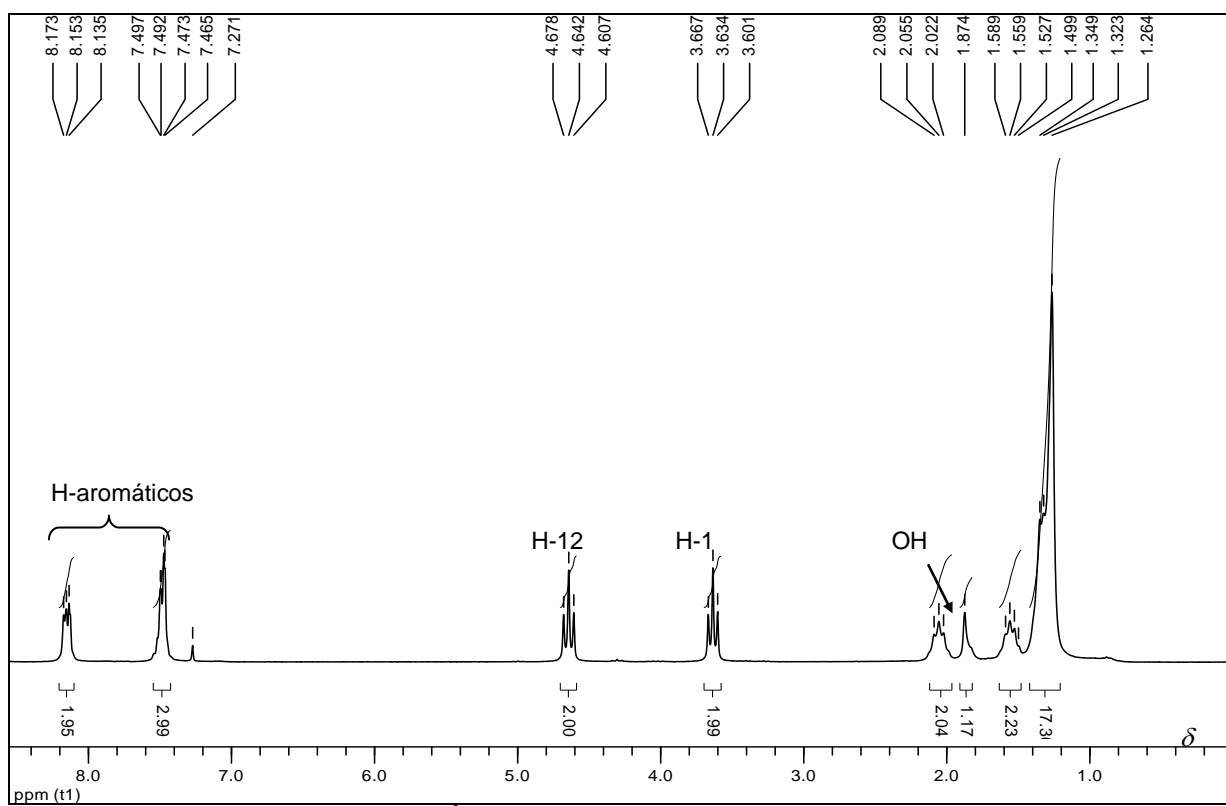


Figura 112: Espectro de RMN de ^1H de **184c** (400 MHz, CDCl_3).

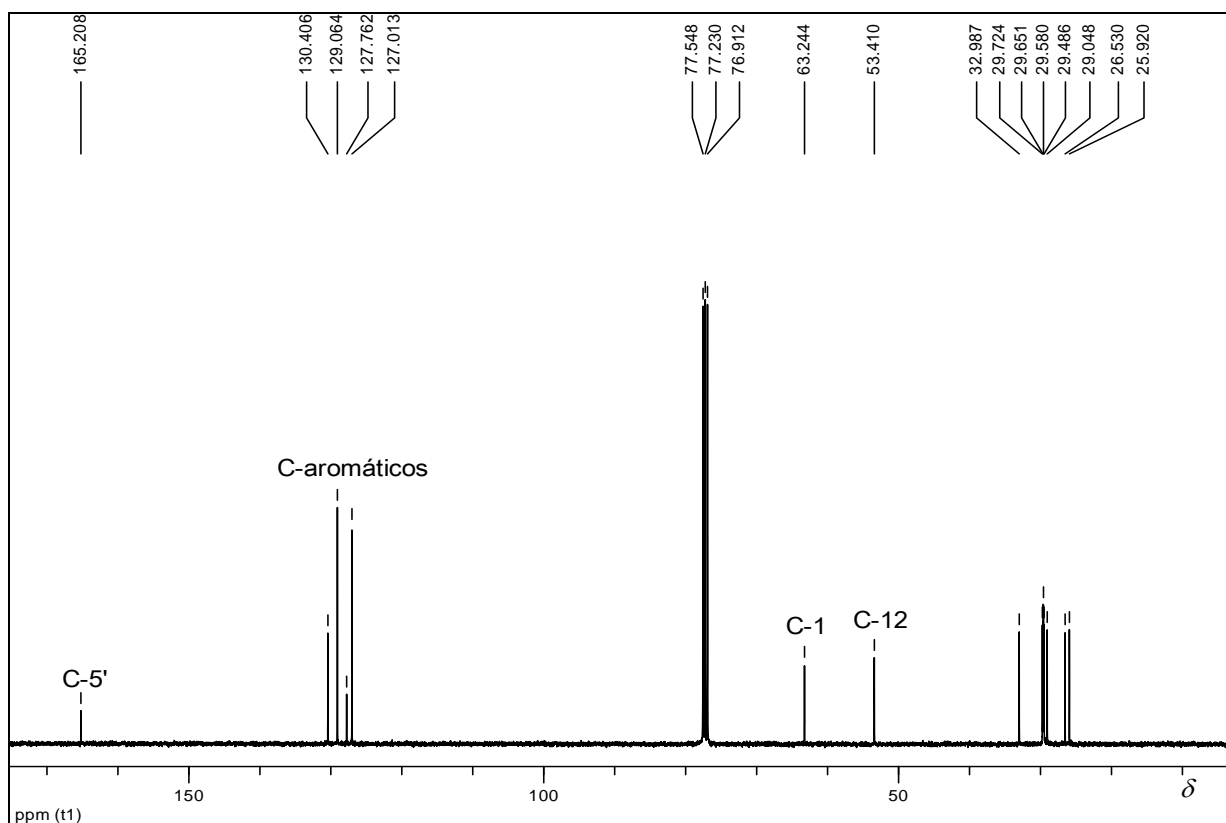


Figura 113: Espectro de RMN de ^{13}C de **184c** (100 MHz, CDCl_3).

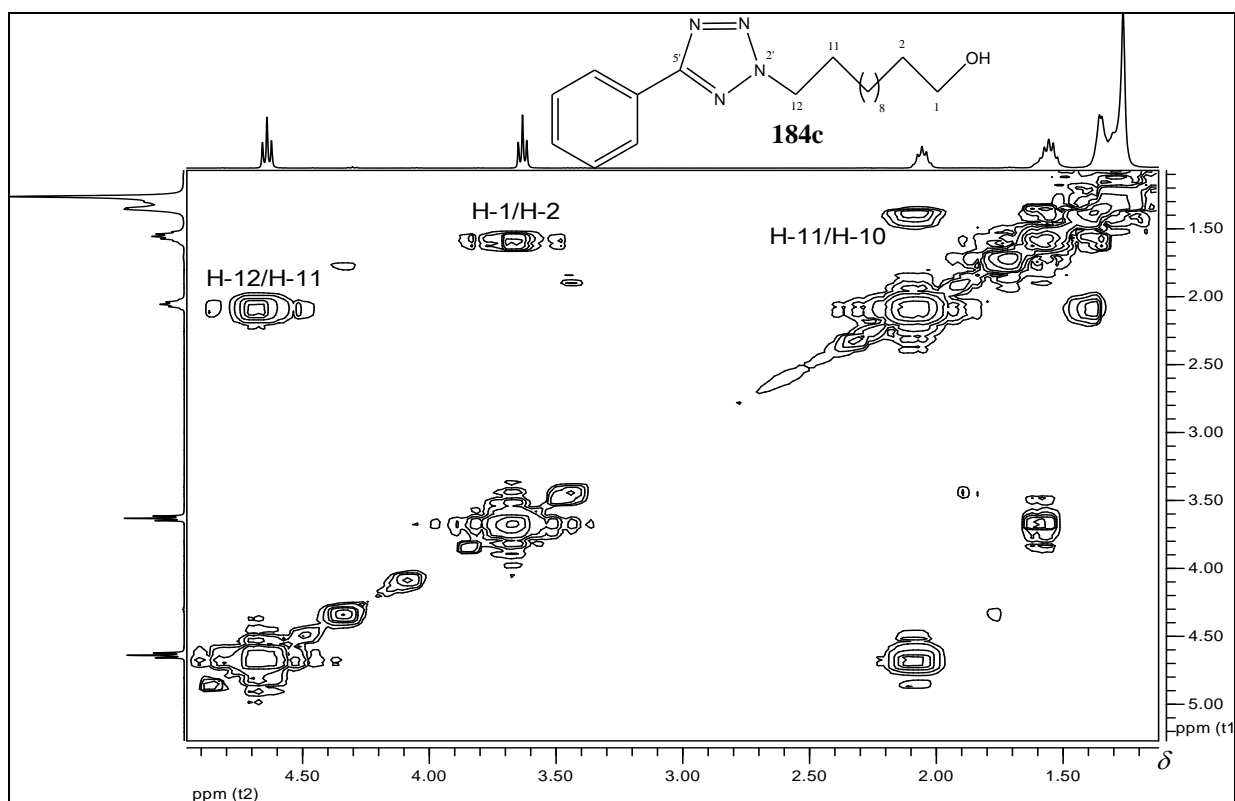


Figura 114: Mapa de contornos homonuclear COSY de **184c** (400 MHz, CDCl_3).

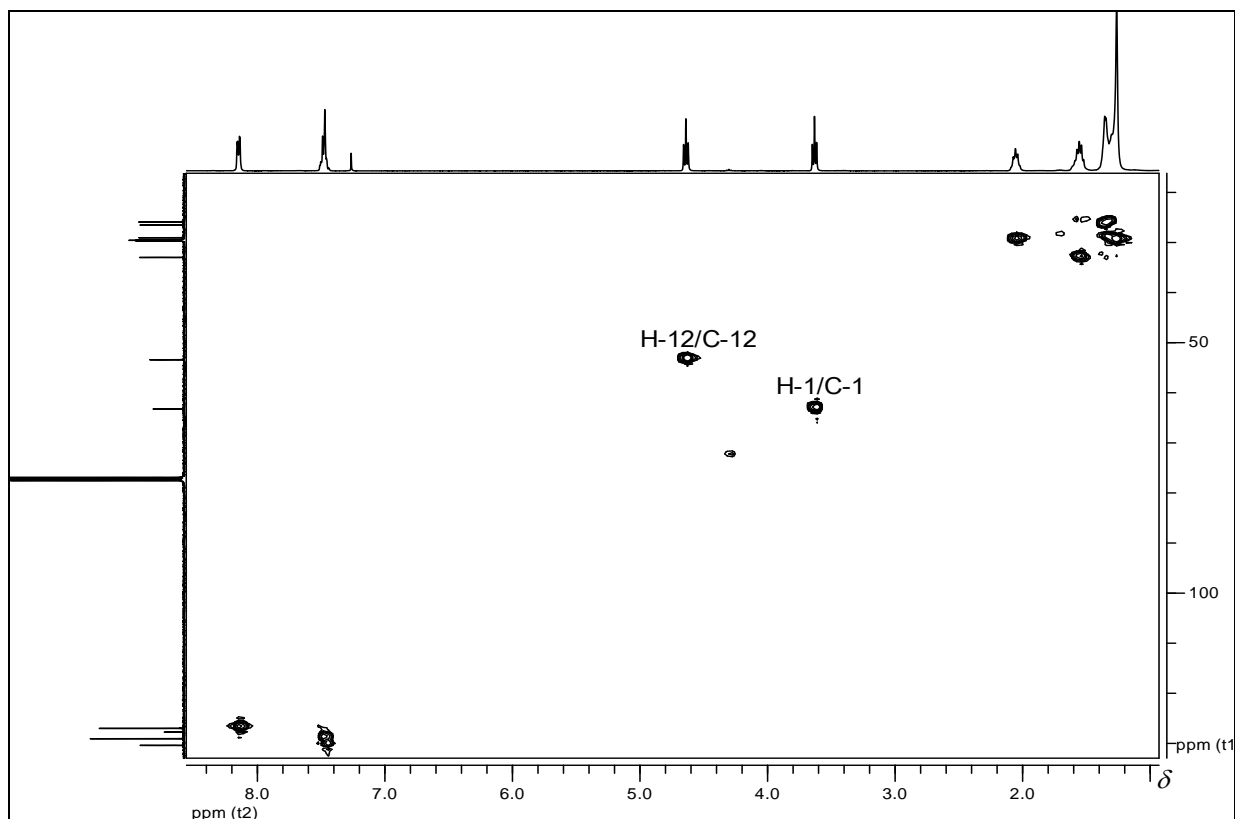


Figura 115: Mapa de contornos heteronuclear HSQC de **184c** (400 MHz, CDCl_3).

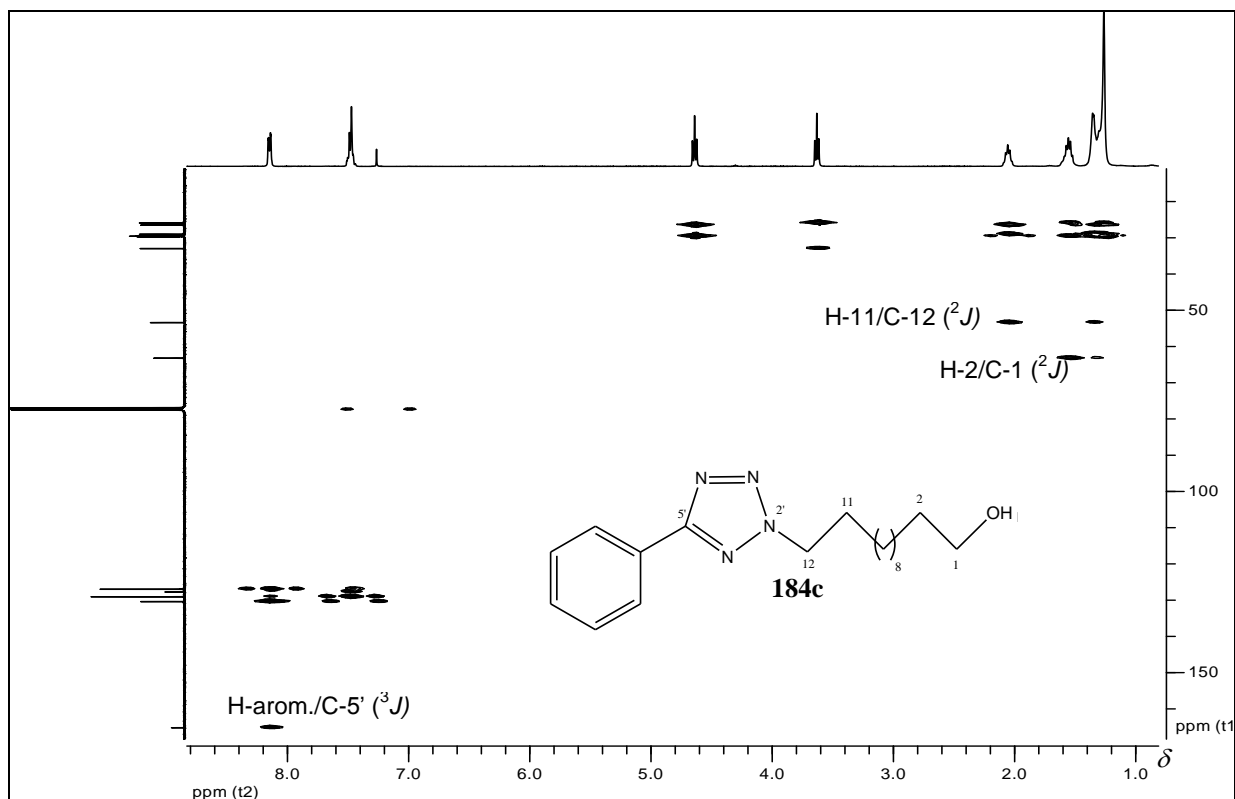


Figura 116: Mapa de contornos heteronuclear HMBC de **184c** (400 MHz, CDCl_3).

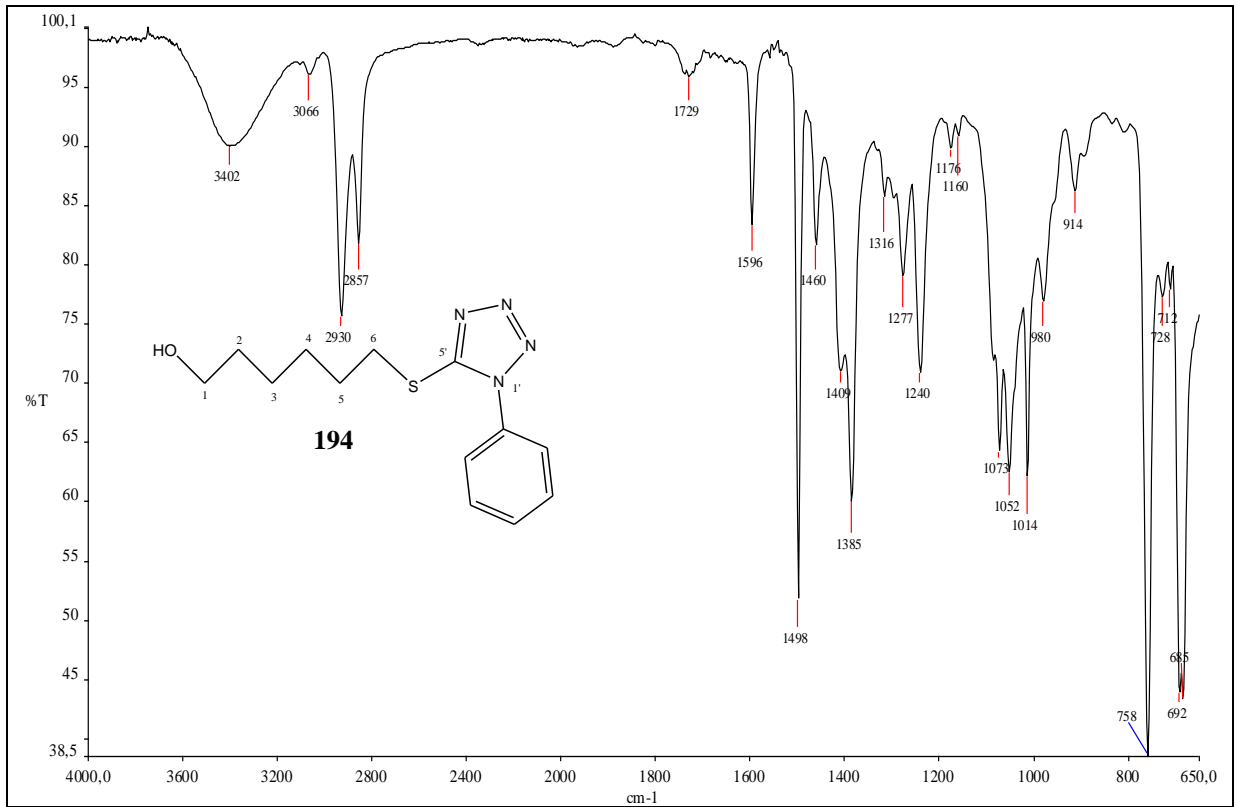


Figura 117: Espectro na região de IV de 194.

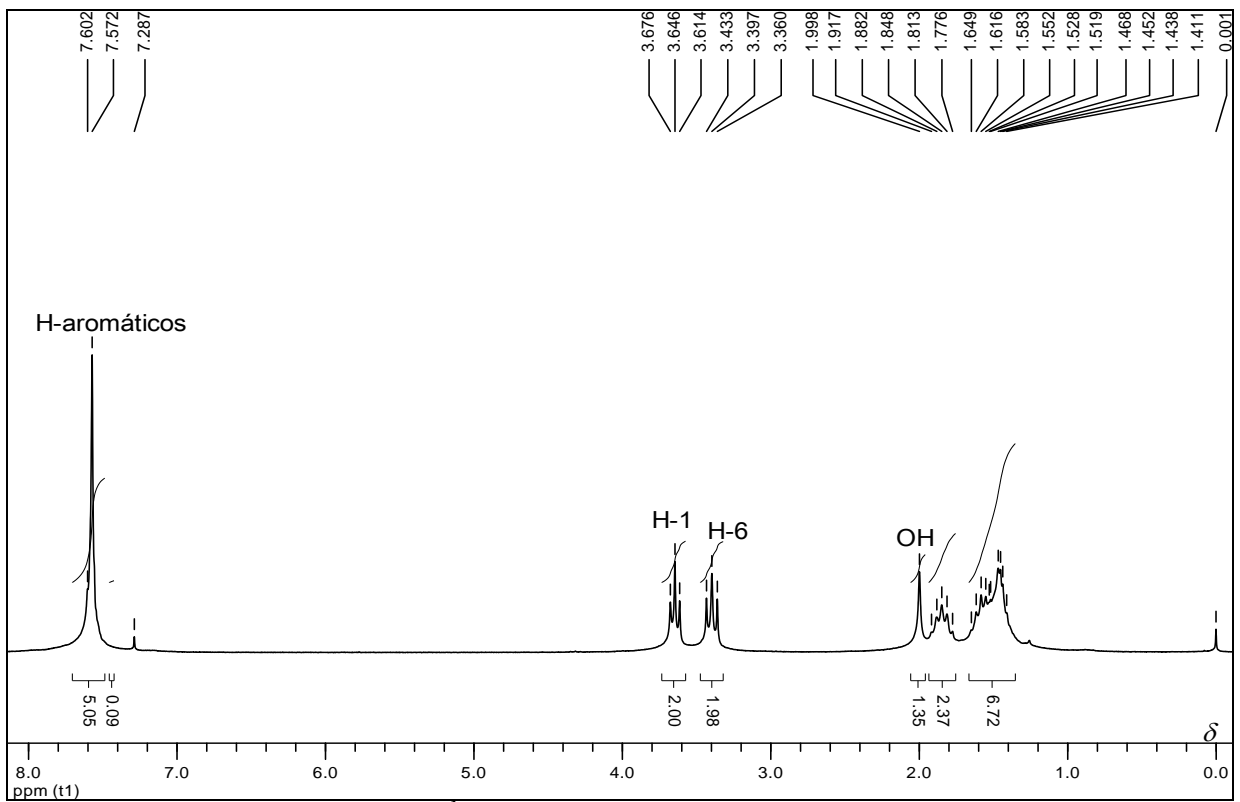


Figura 118: Espectro de RMN de ^1H de 194 (200 MHz, CDCl_3).

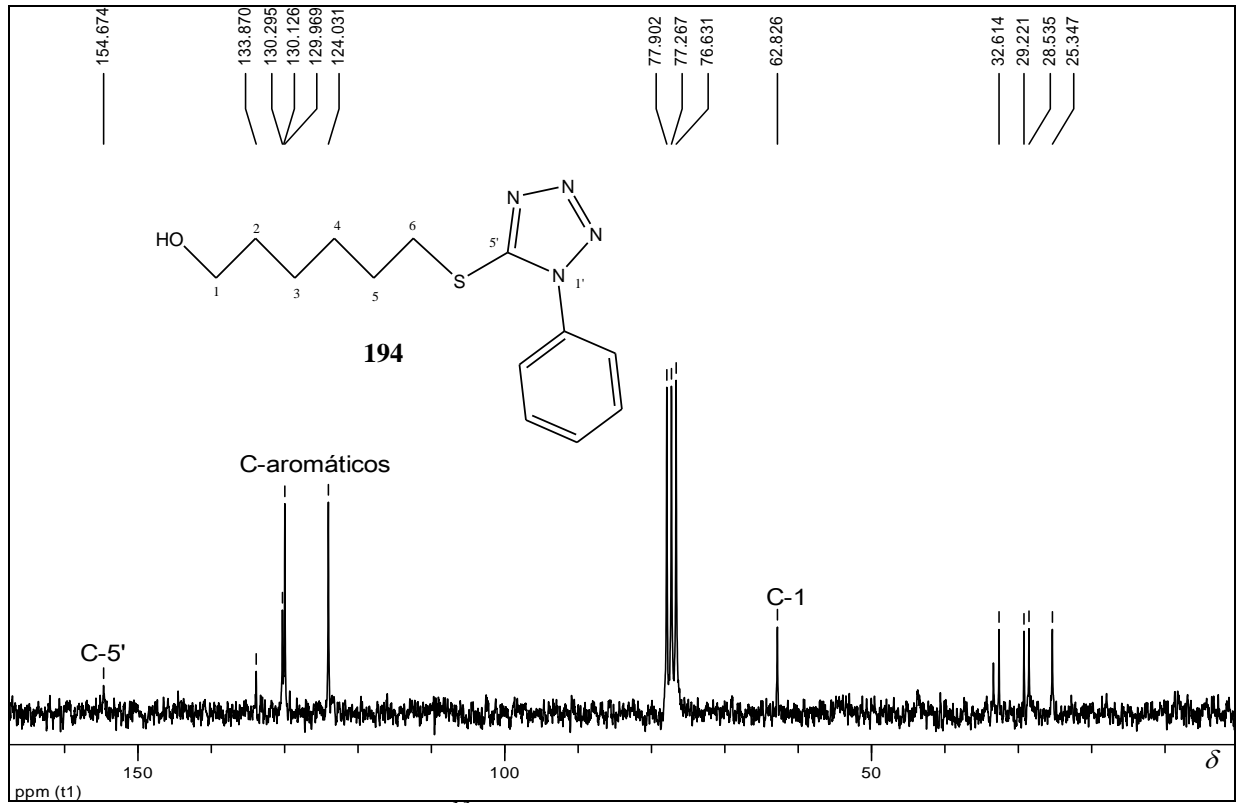


Figura 119: Espectro de RMN de ^{13}C de **194** (50 MHz, CDCl_3).

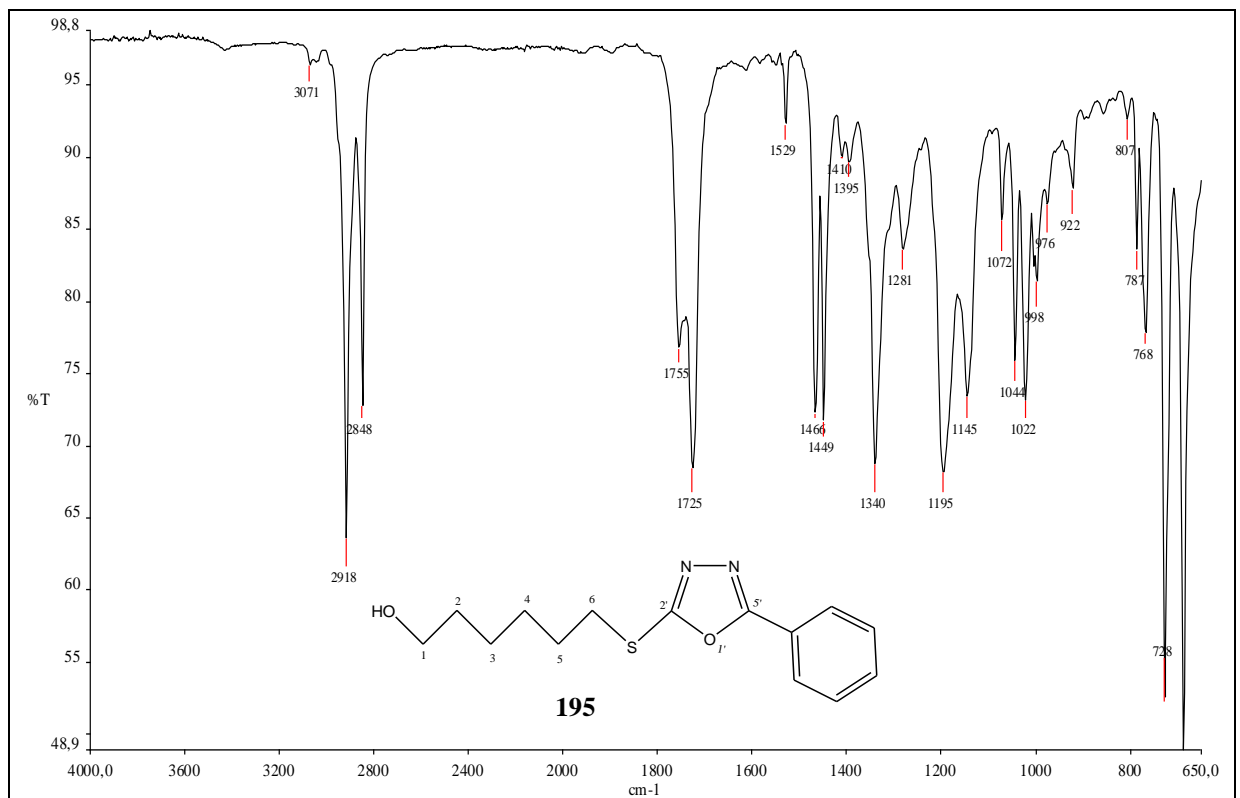


Figura 120: Espectro na região de IV de **195**.

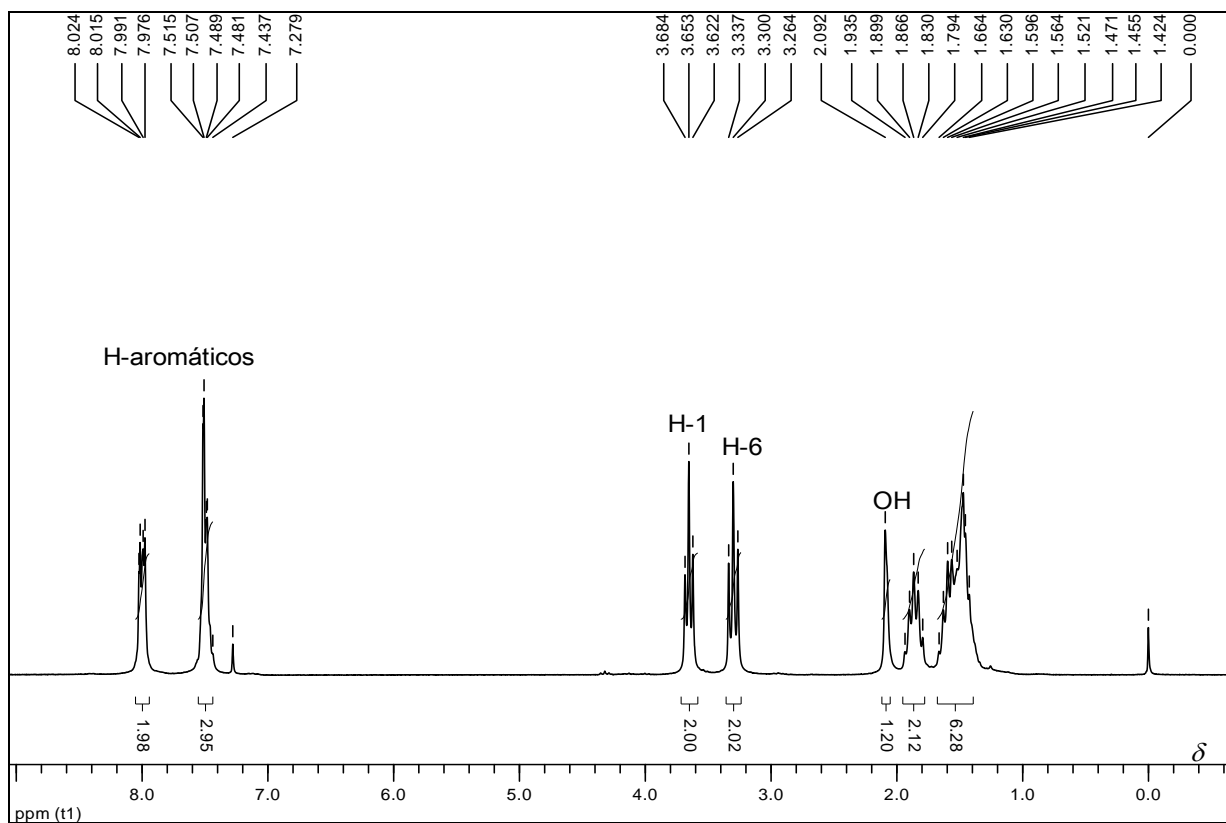


Figura 121: Espectro de RMN de ^1H de **195** (200 MHz, CDCl_3).

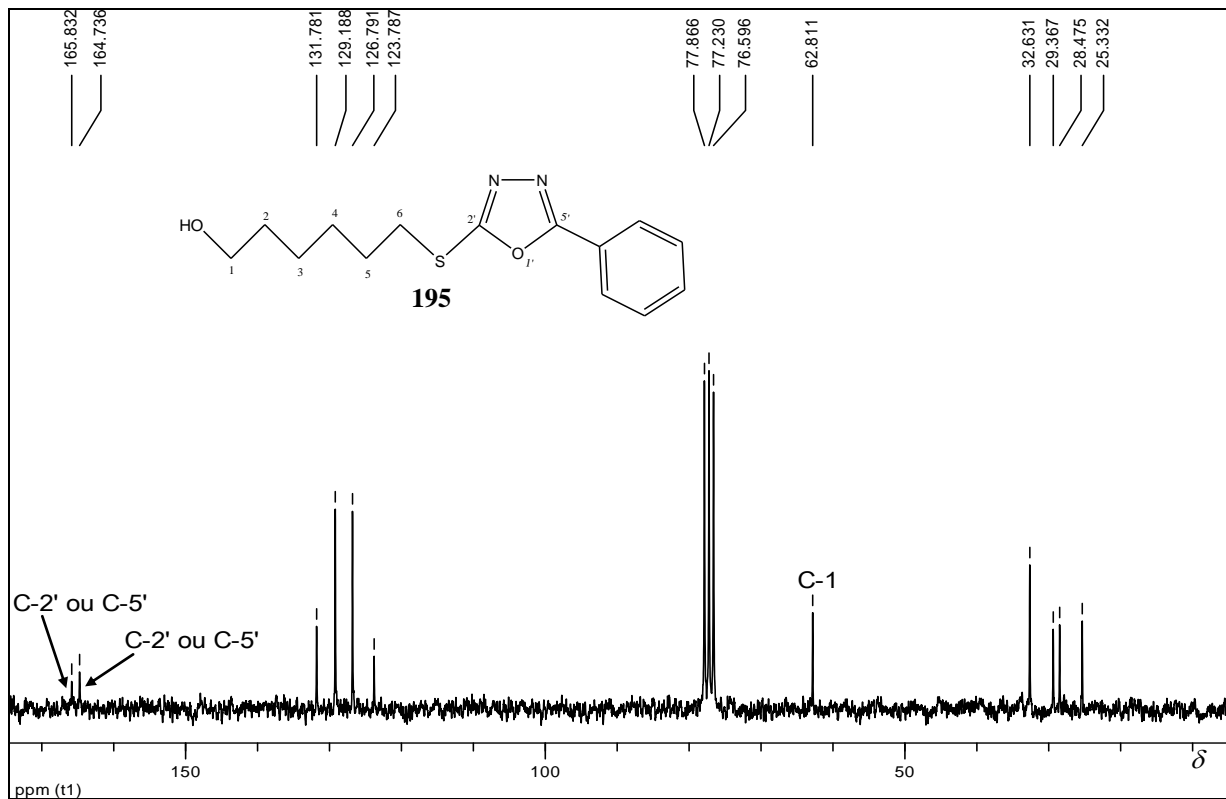


Figura 122: Espectro de RMN de ^{13}C de **195** (50 MHz, CDCl_3).

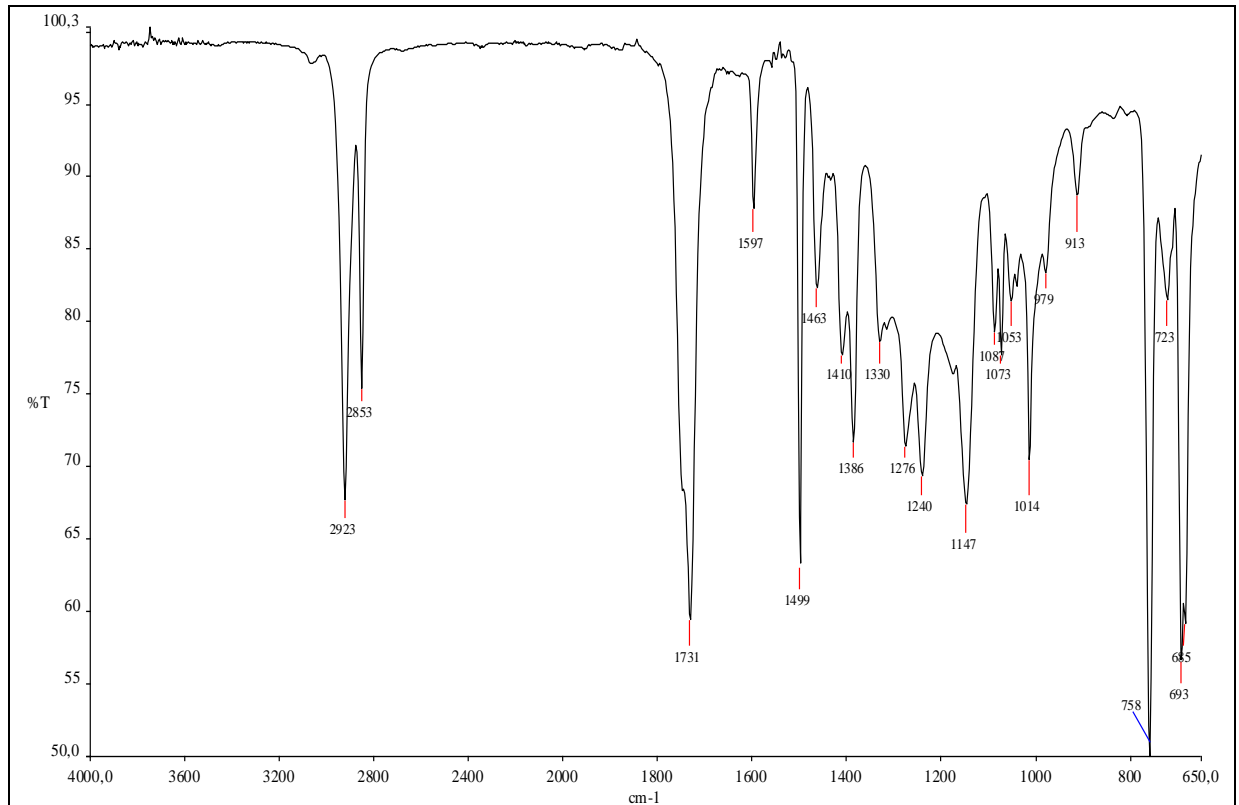


Figura 123: Espectro na região de IV de 185a.

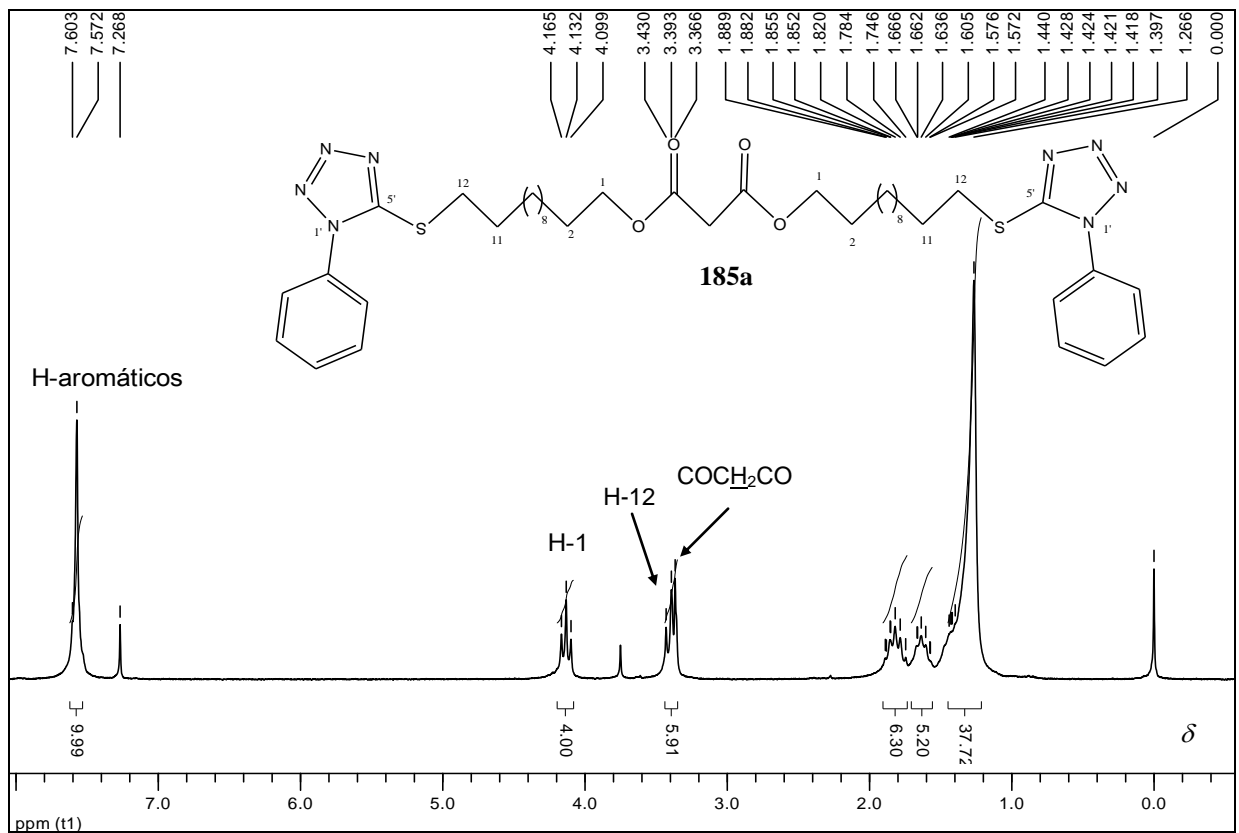


Figura 124: Espectro de RMN de ^1H de 185a (200 MHz, CDCl_3).

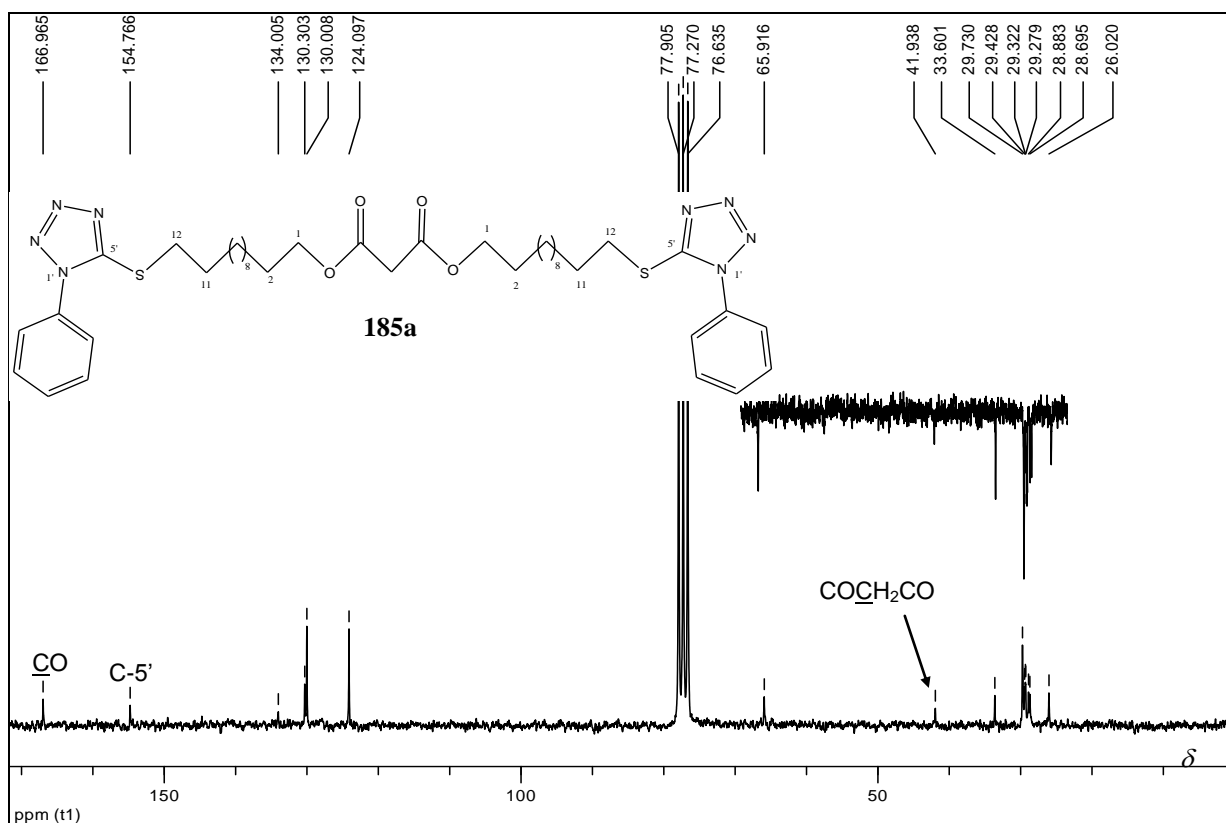


Figura 125: Espectro de RMN de ^{13}C de **185a** com seção expandida do subespectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3).

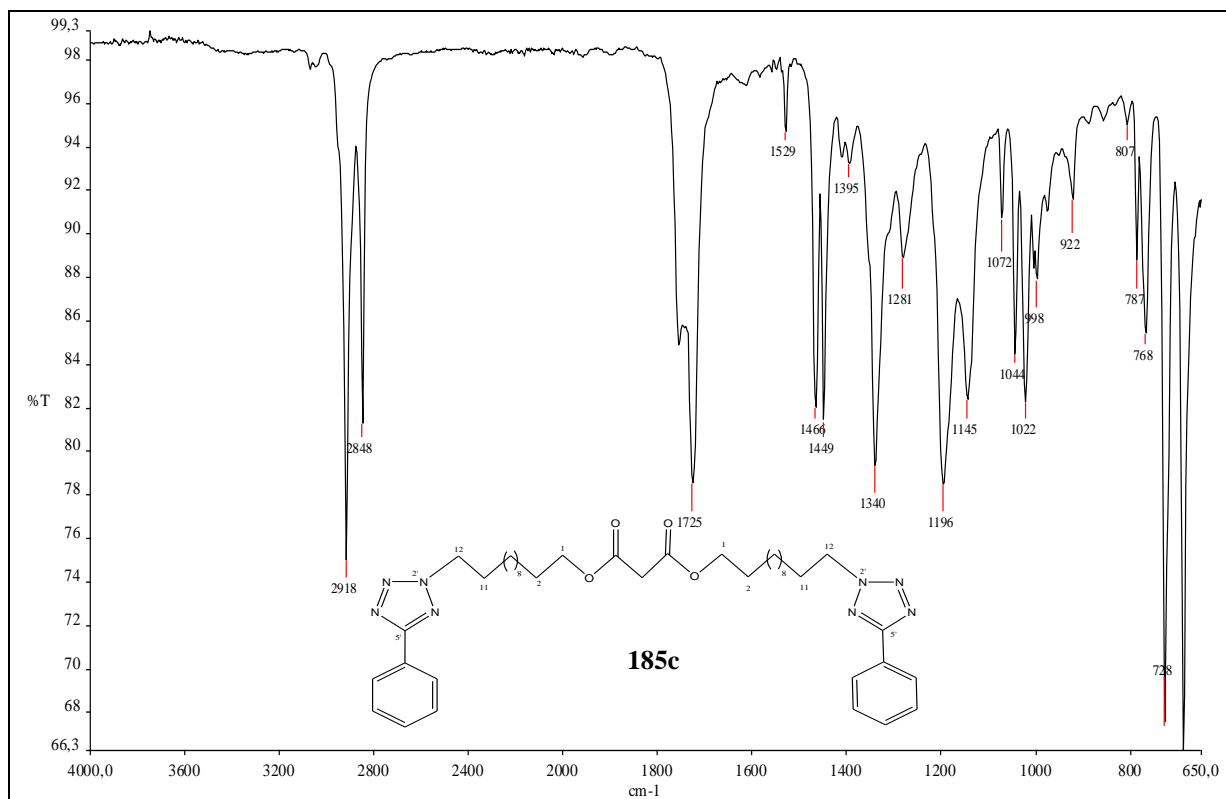


Figura 126: Espectro na região de IV de **185c**.

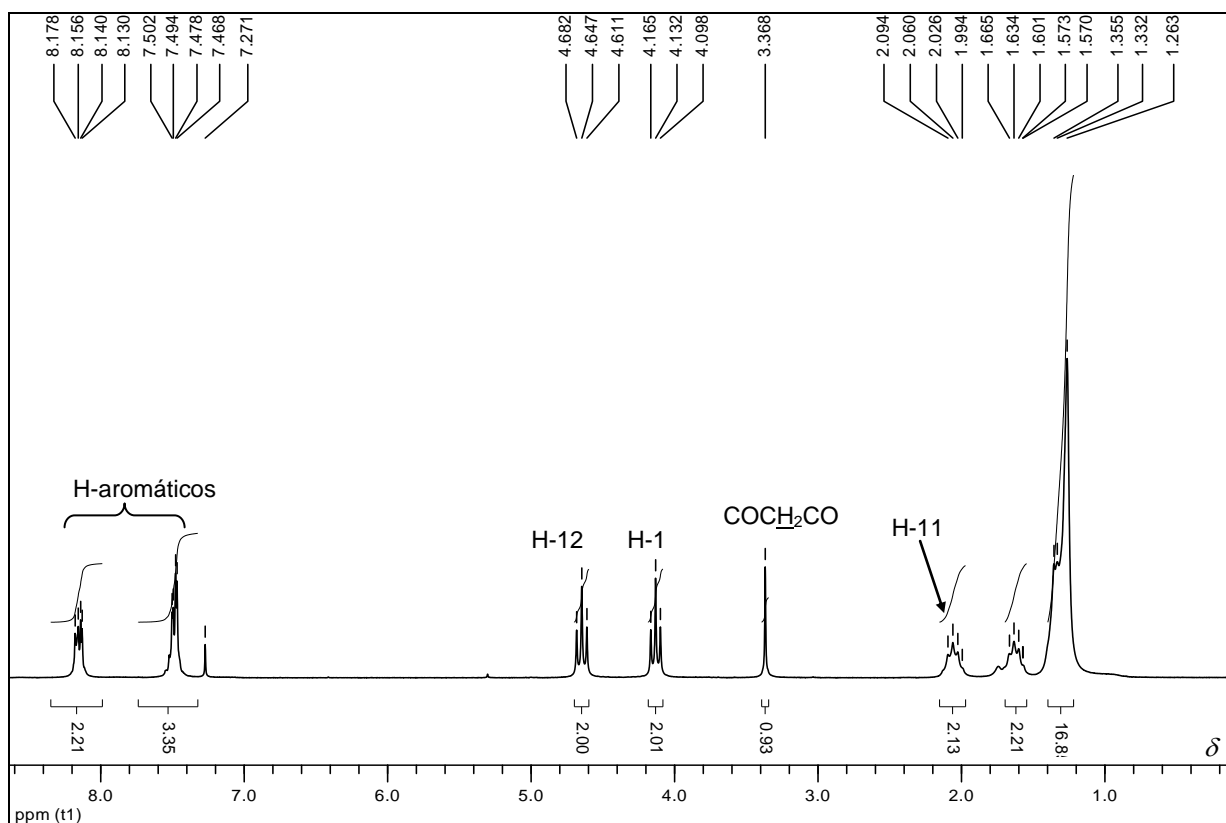


Figura 127: Espectro de RMN de ^1H de **185c** (200 MHz, CDCl_3).

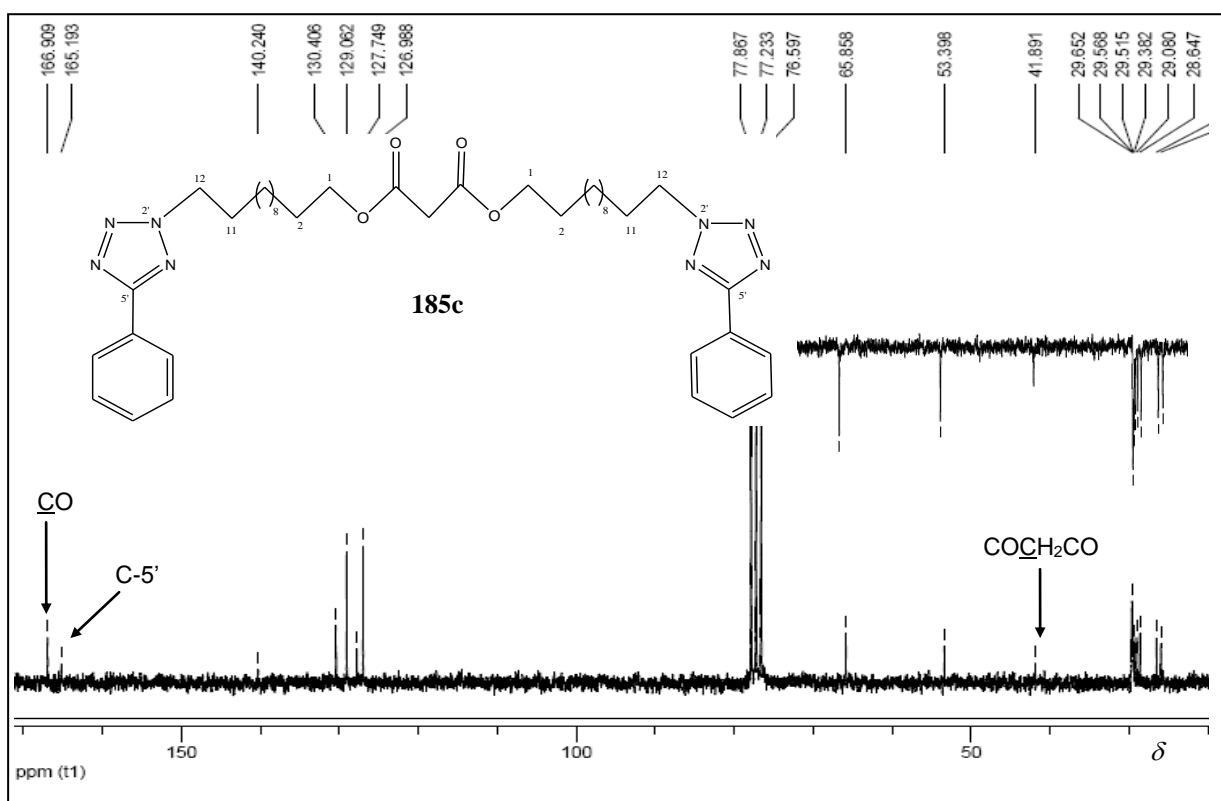


Figura 128: Espectro de RMN de ^{13}C de **185c** com seção expandida do subspectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3).

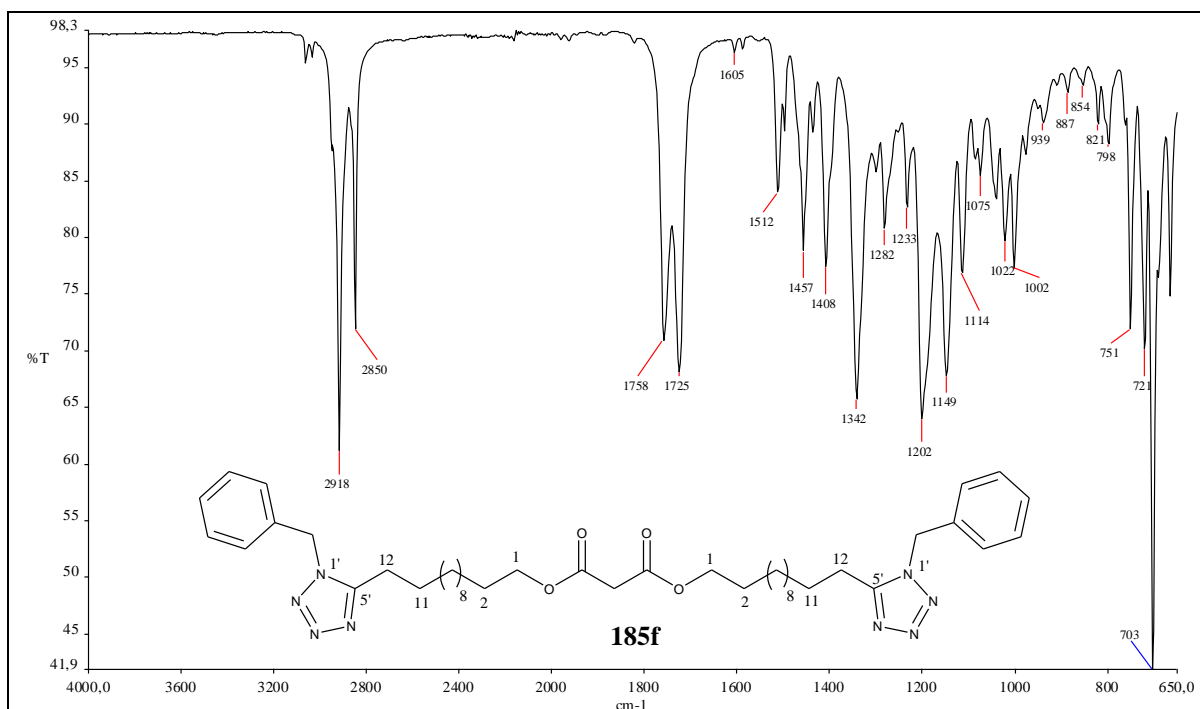


Figura 129: Espectro na região de IV de 185f.

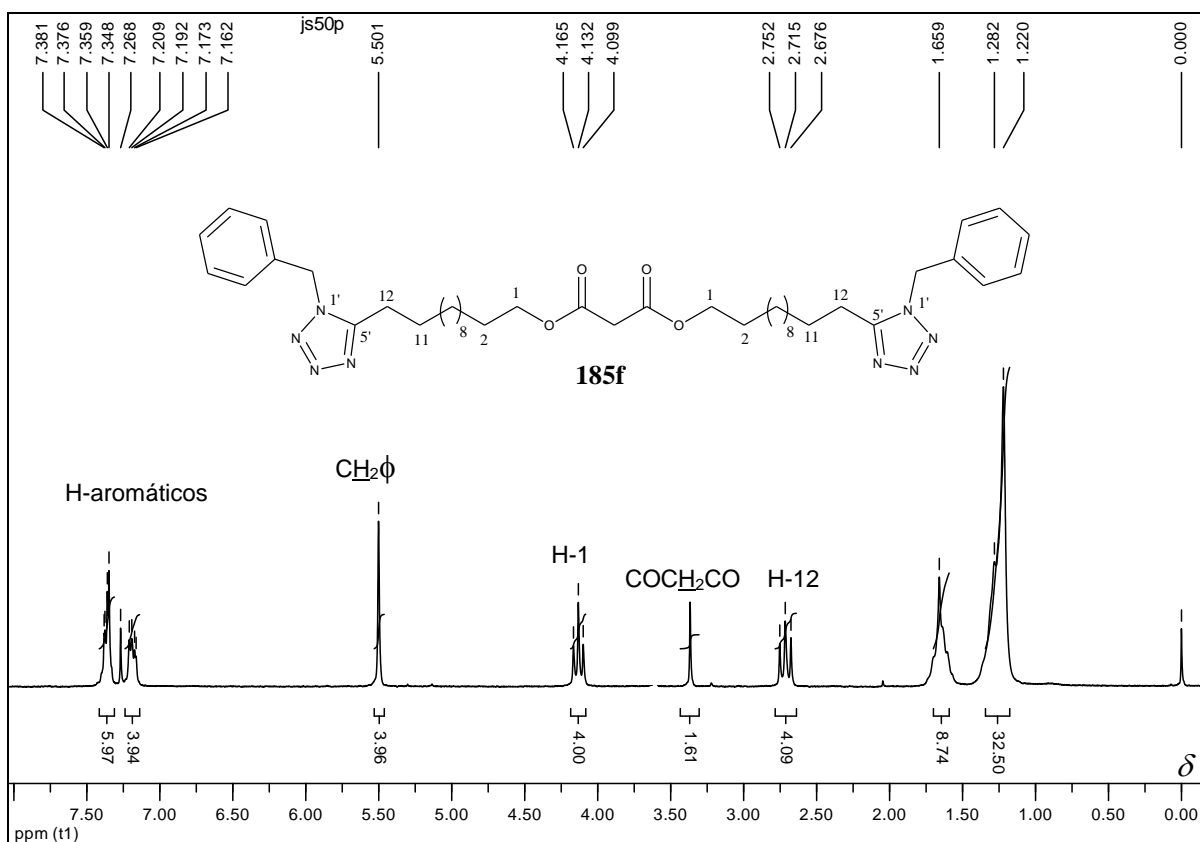


Figura 130: Espectro de RMN de ^1H de 185f (200 MHz, CDCl_3).

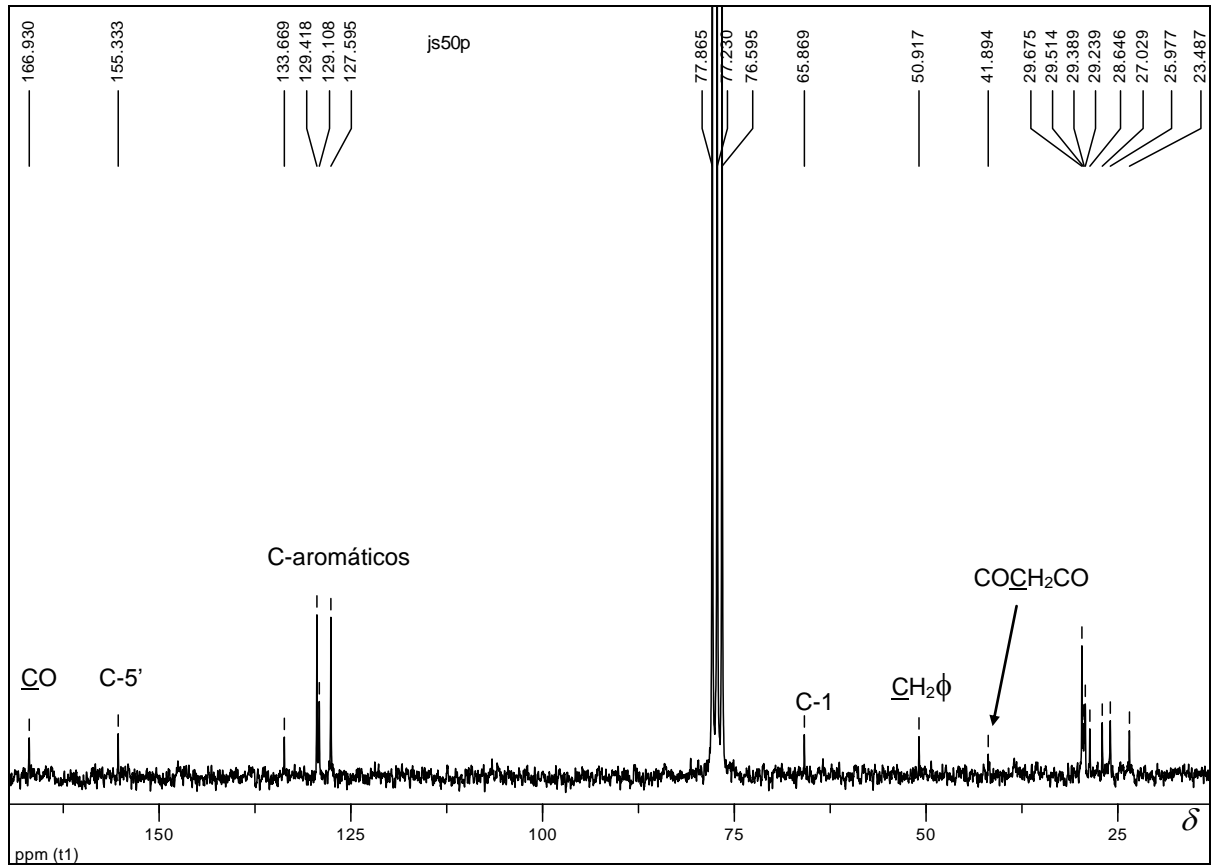


Figura 131: Espectro de RMN de ¹³C de 185f (50 MHz, CDCl₃).

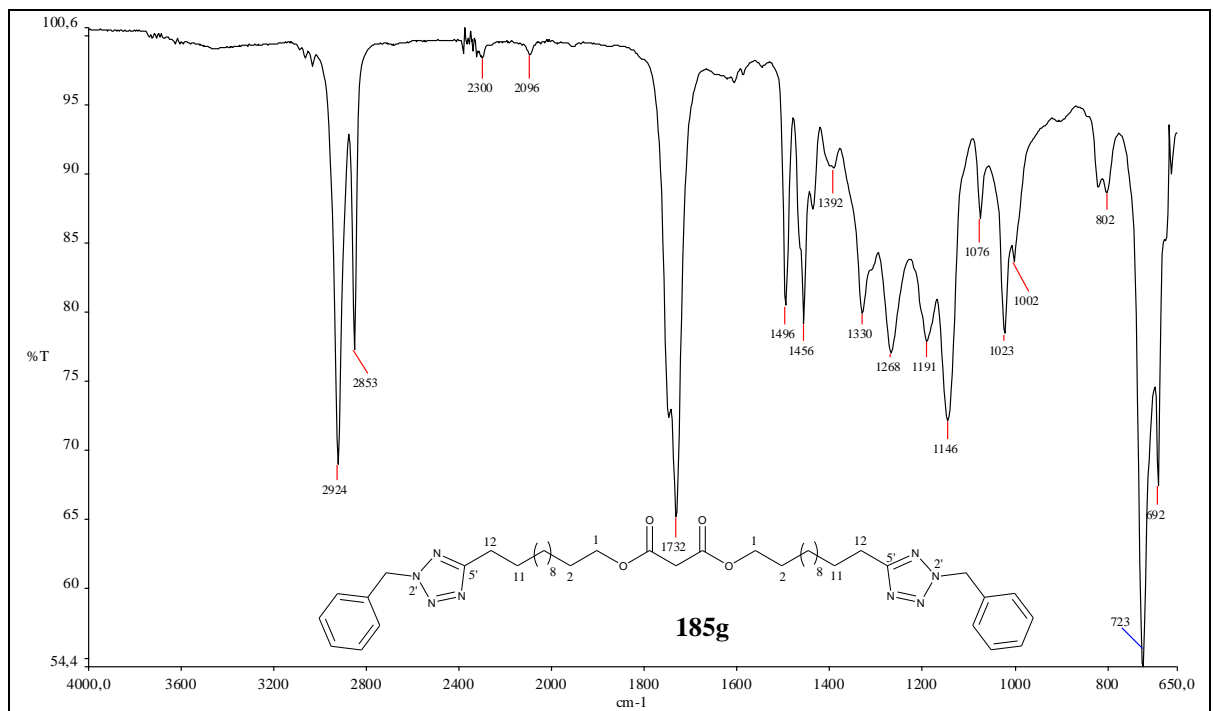


Figura 132: Espectro na região de IV de 185g.

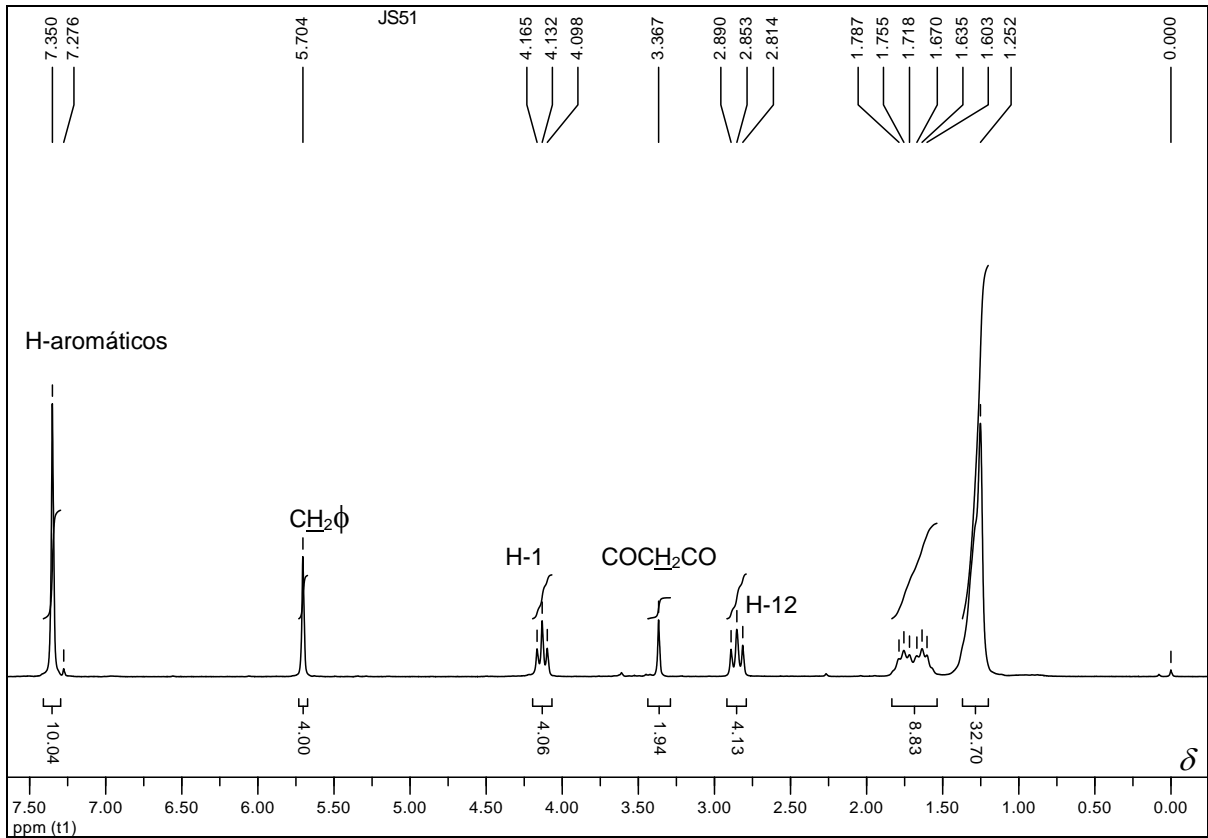


Figura 133: Espectro de RMN de ^1H de 185g (200 MHz, CDCl_3).

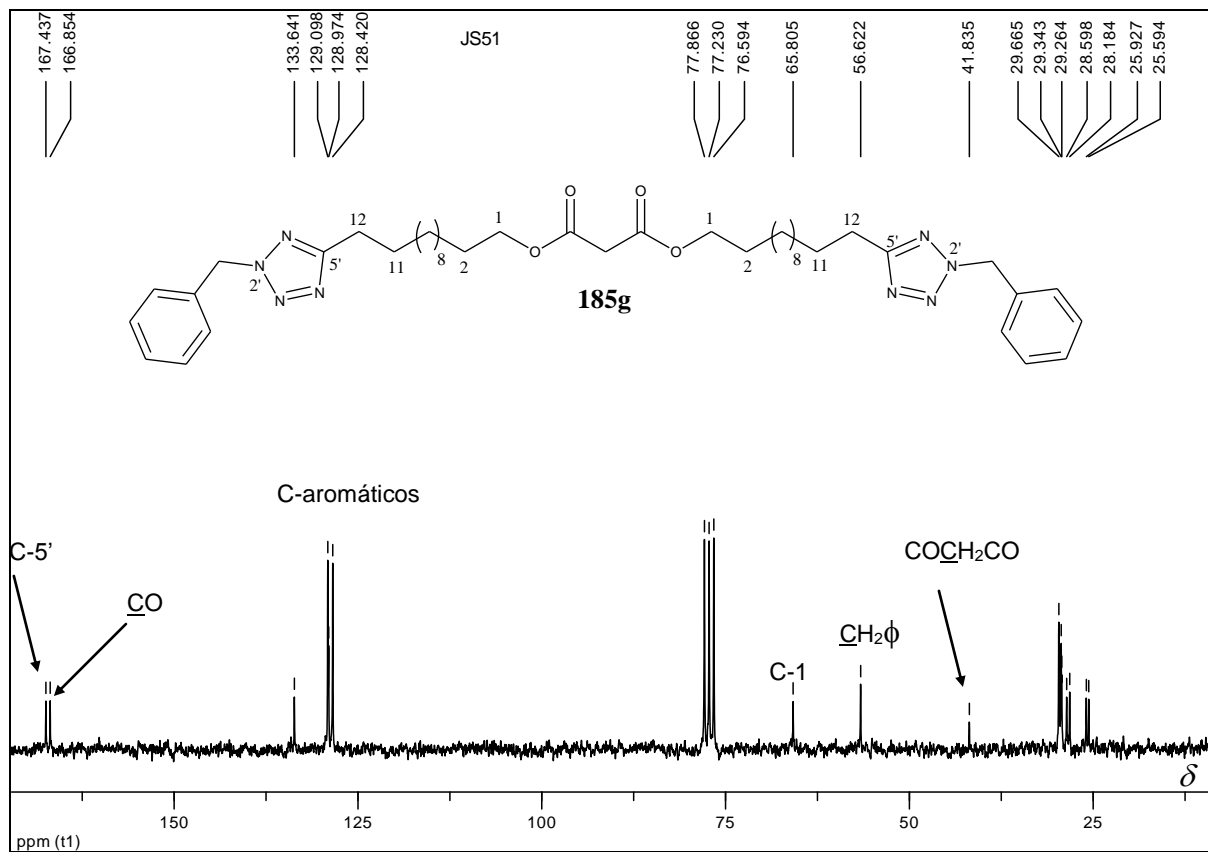


Figura 134: Espectro de RMN de ^{13}C de 185g (50 MHz, CDCl_3).

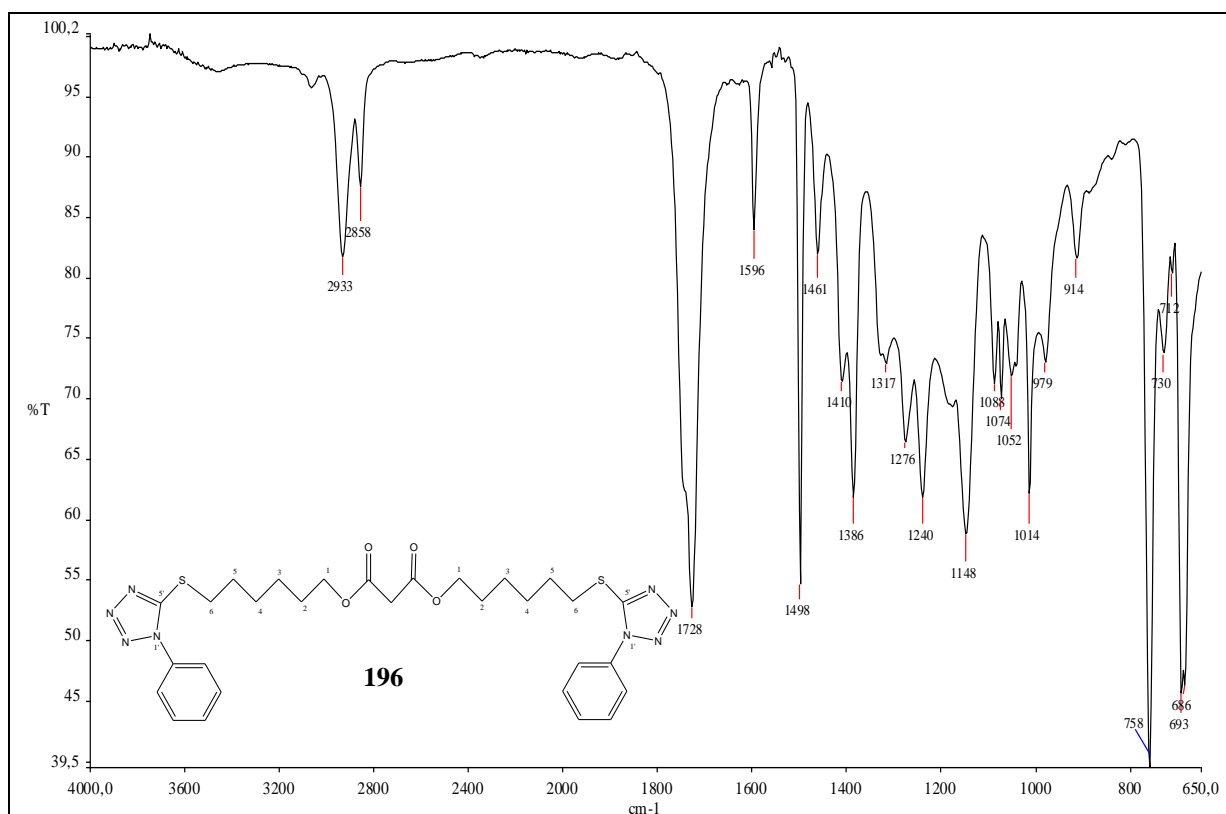


Figura 135: Espectro na região de IV de 196.

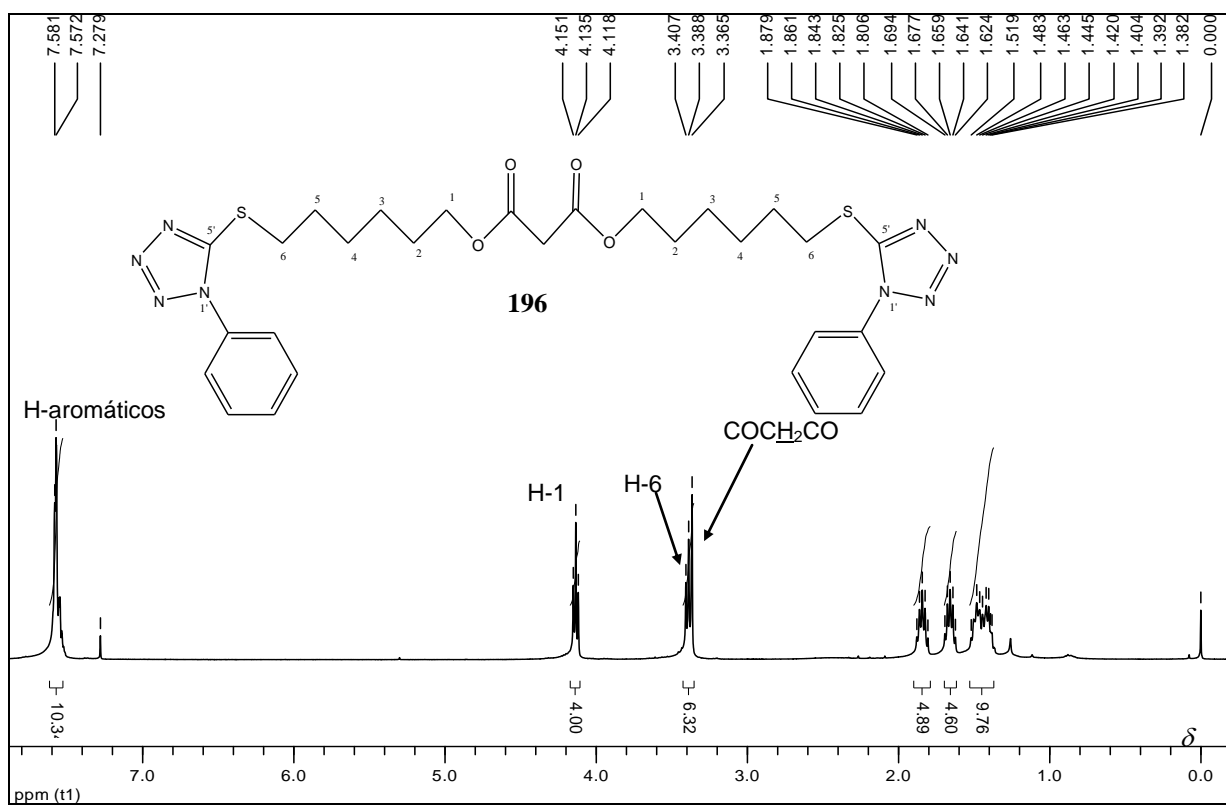


Figura 136: Espectro de RMN de ^1H de 196 (400 MHz, CDCl_3).

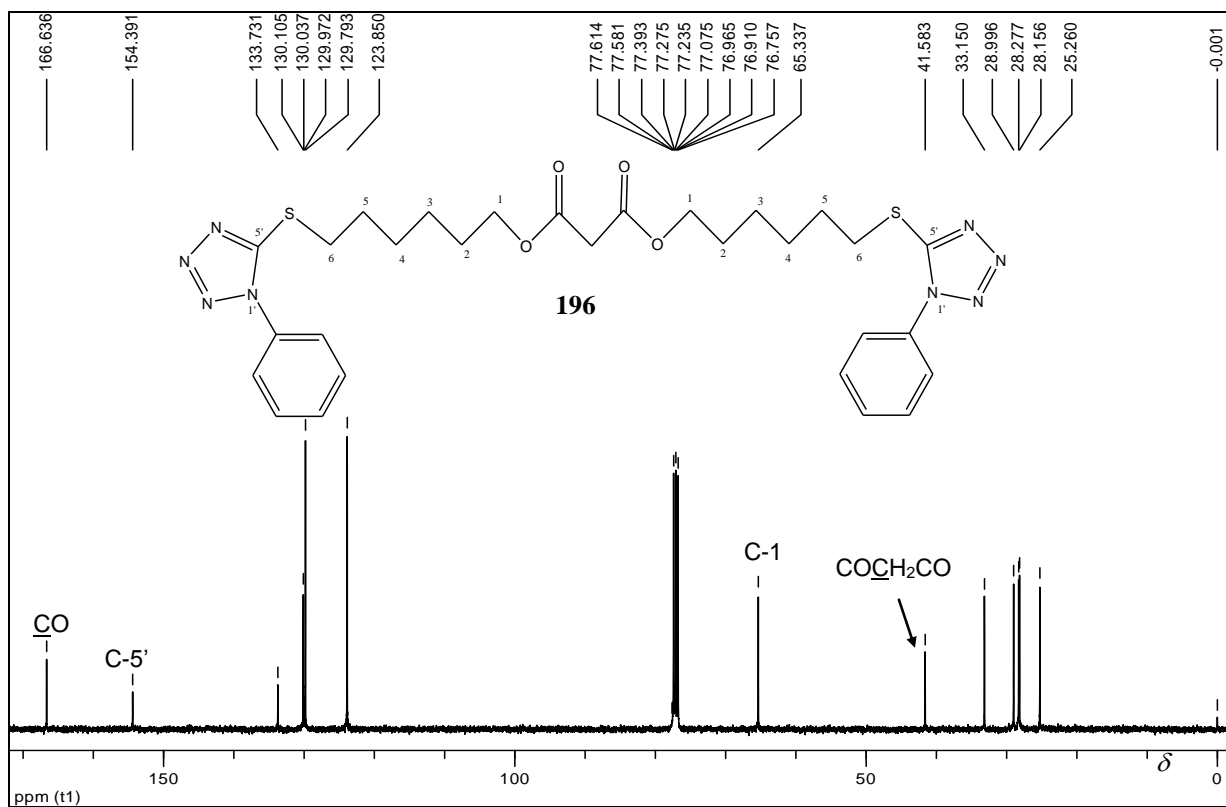


Figura 137: Espectro de RMN de ^{13}C de **196** (100 MHz, CDCl_3).

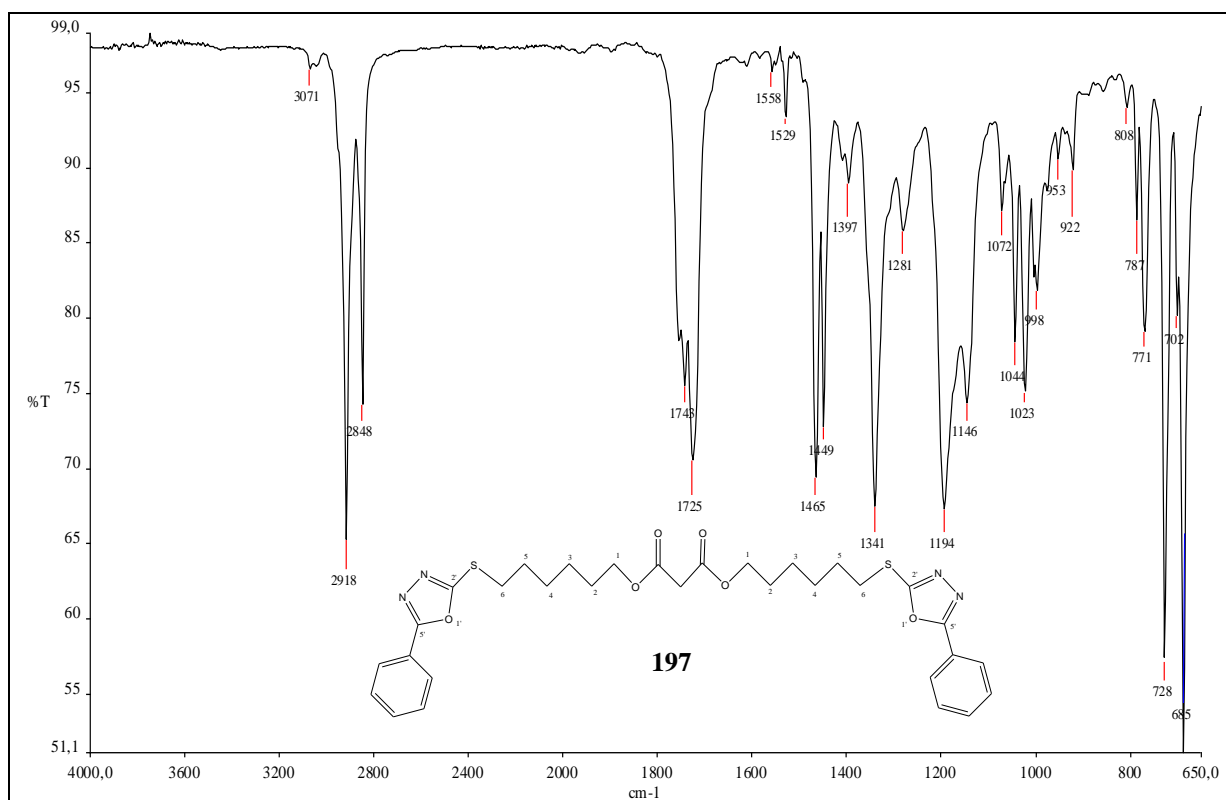


Figura 138: Espectro na região de IV de **197**.

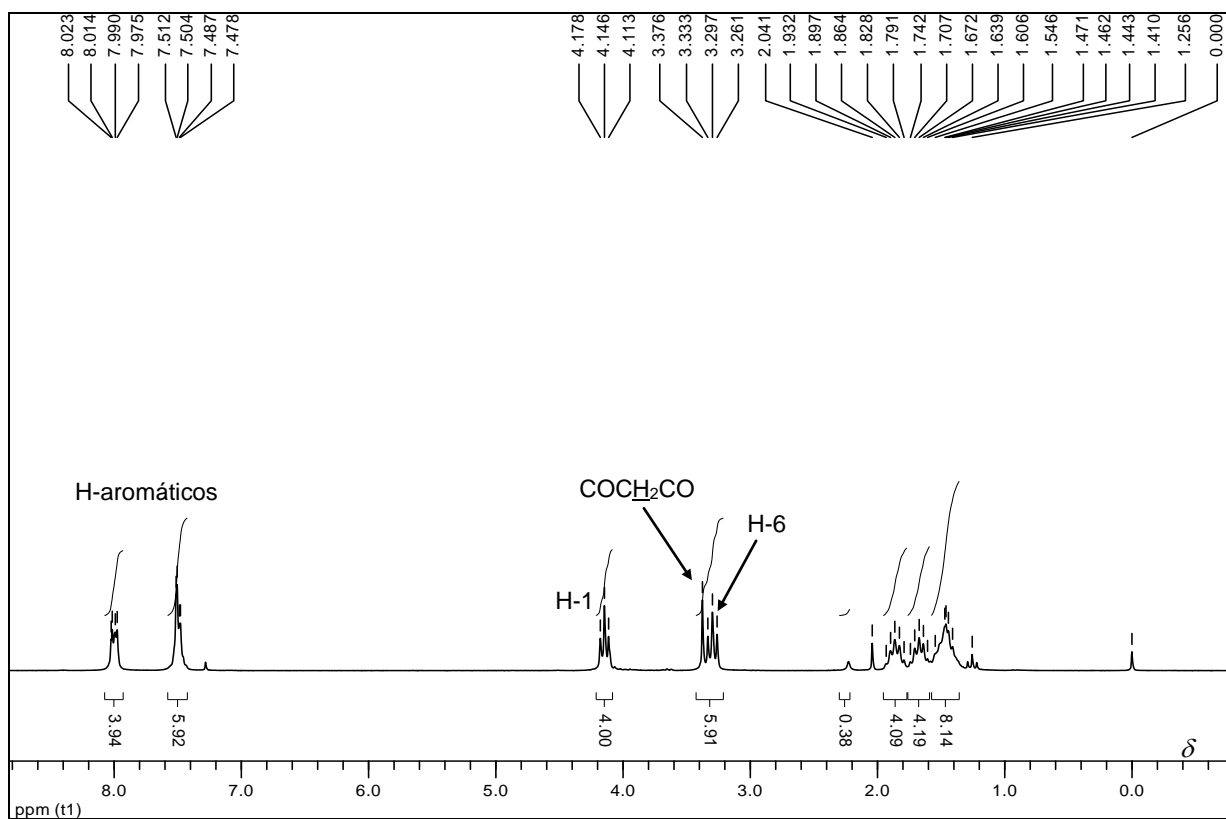


Figura 139: Espectro de RMN de ^1H de **197** (200 MHz, CDCl_3).

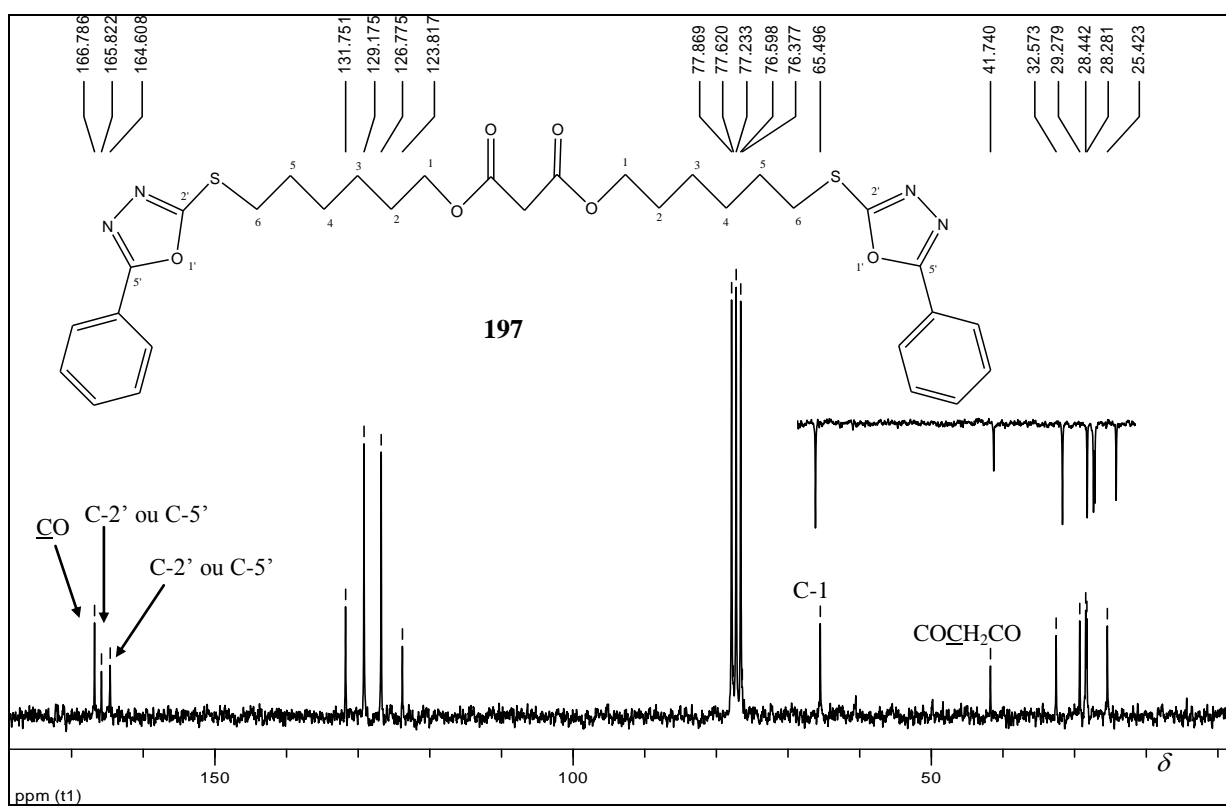


Figura 140: Espectro de RMN de ^{13}C de **197** com seção expandida do subespectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3).

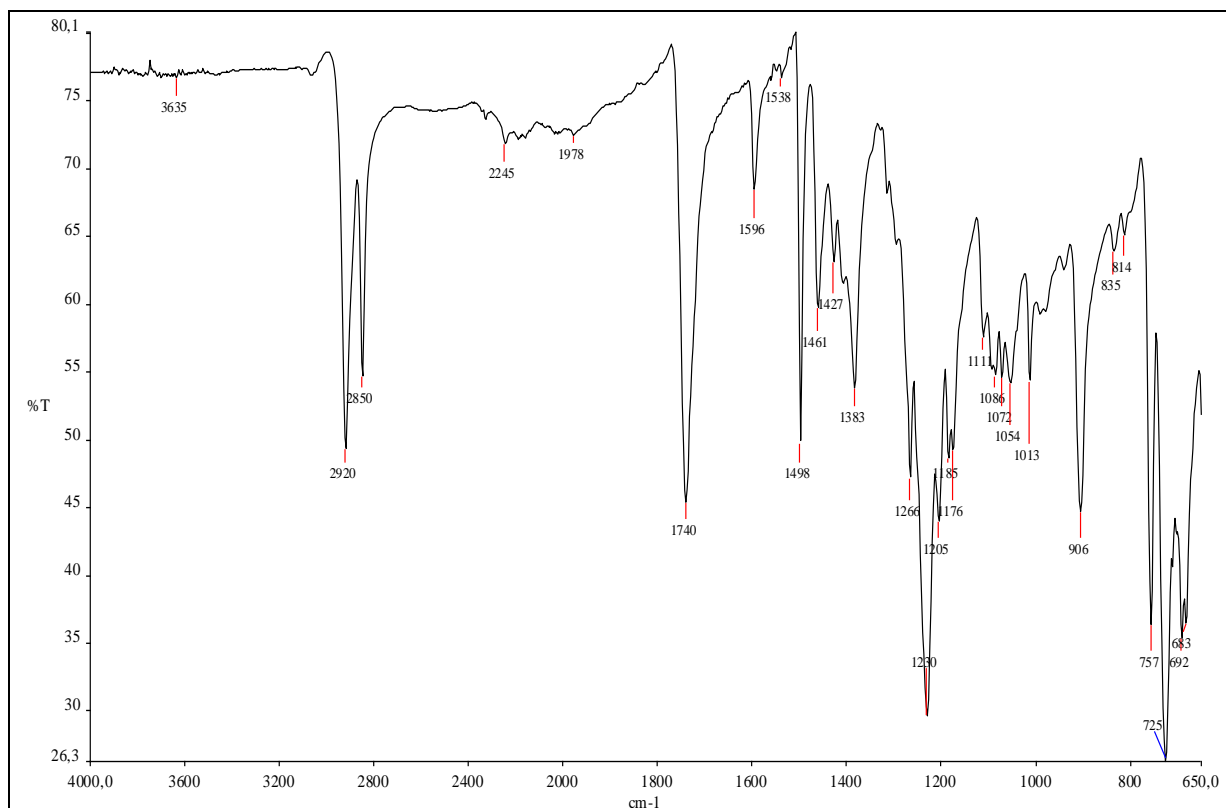


Figura 141: Espectro na região de IV de 186a.

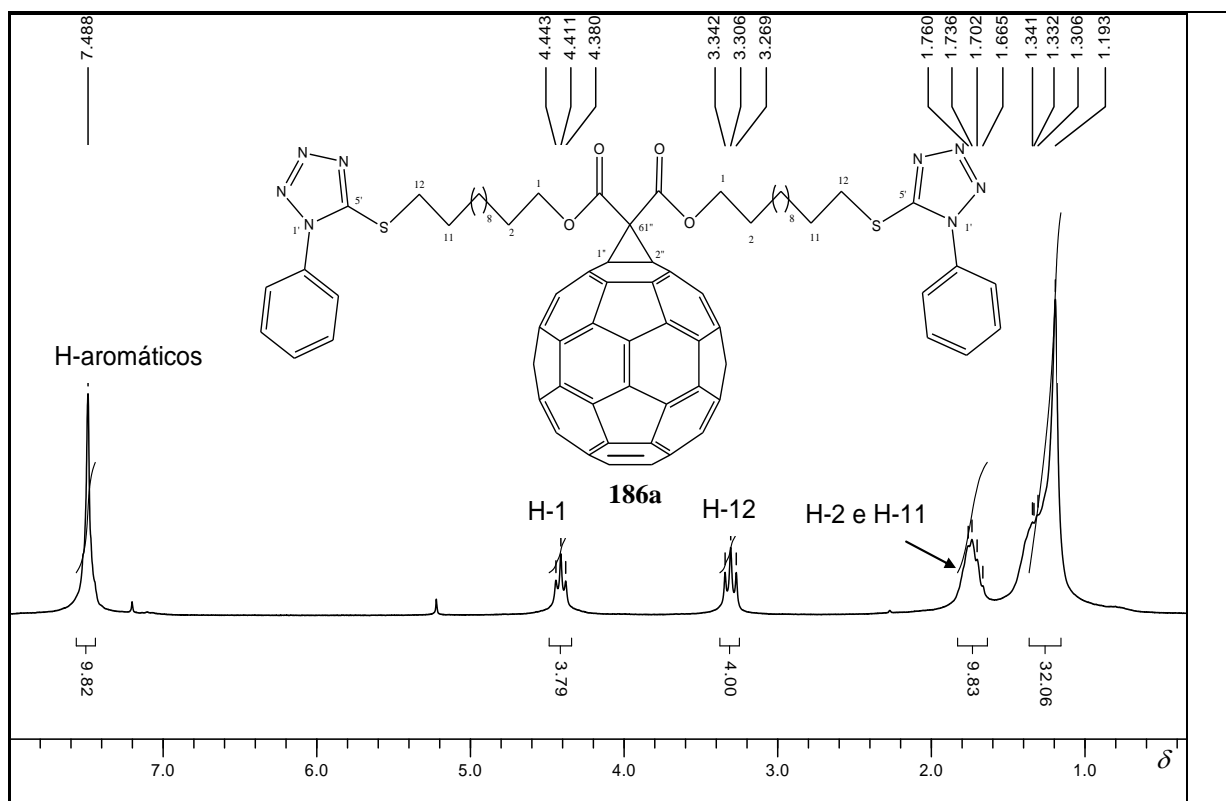


Figura 142: Espectro de RMN de ¹H de 186a (200 MHz, CDCl₃).

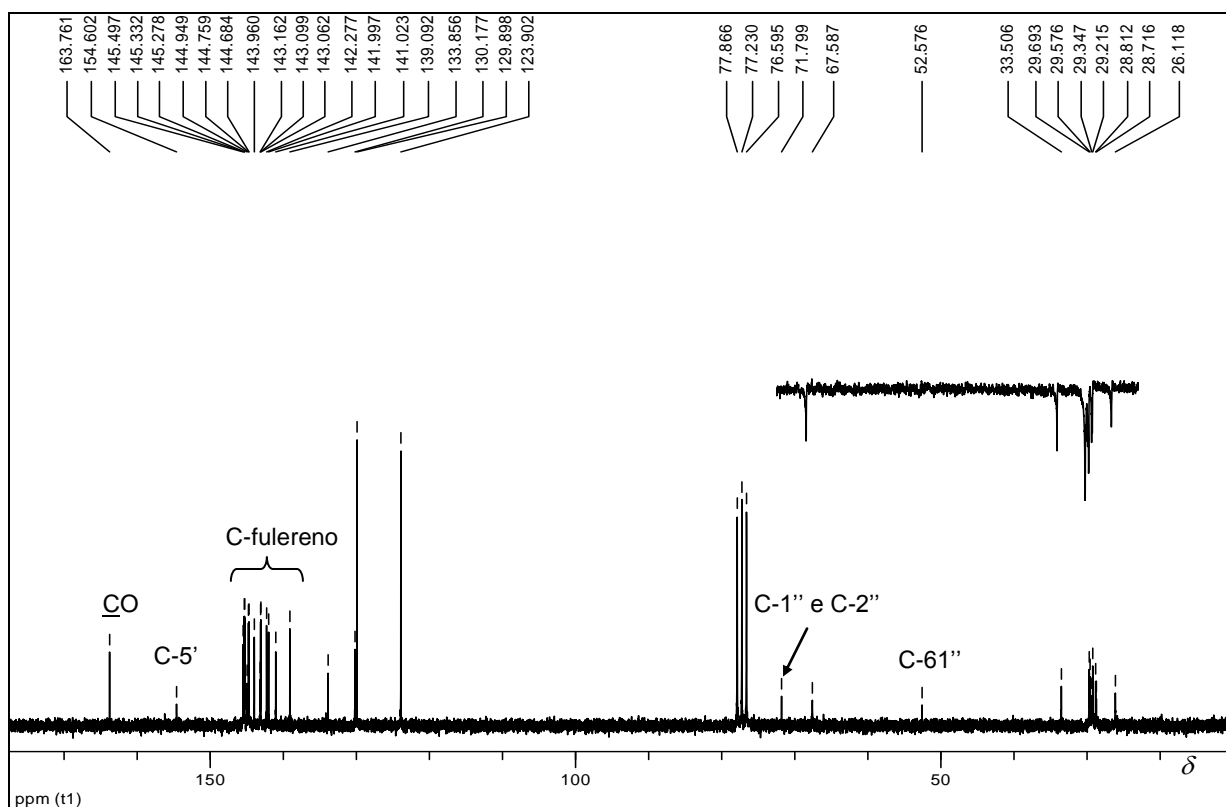


Figura 143: Espectro de RMN de ^{13}C de **186a** com seção expandida do subespectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3).

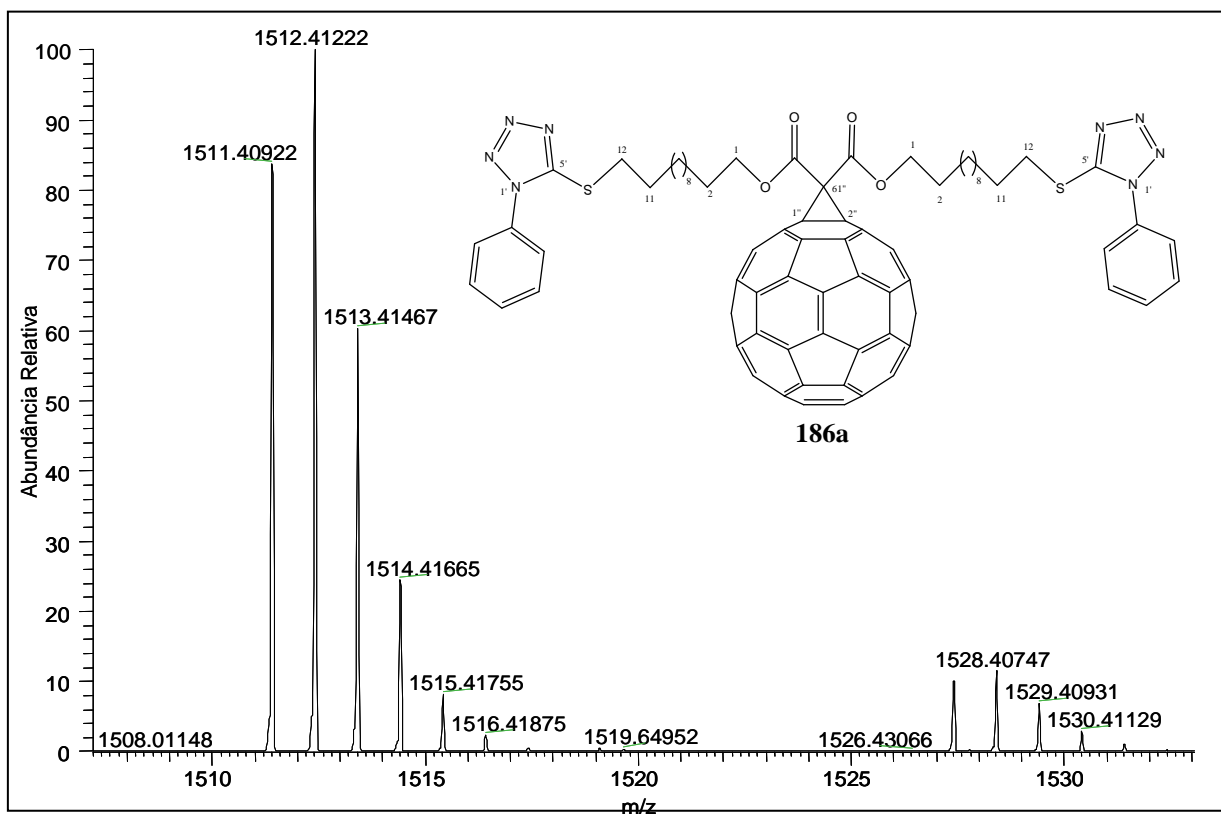


Figura 144: Espectro ESI-MS positivo de **186a**.

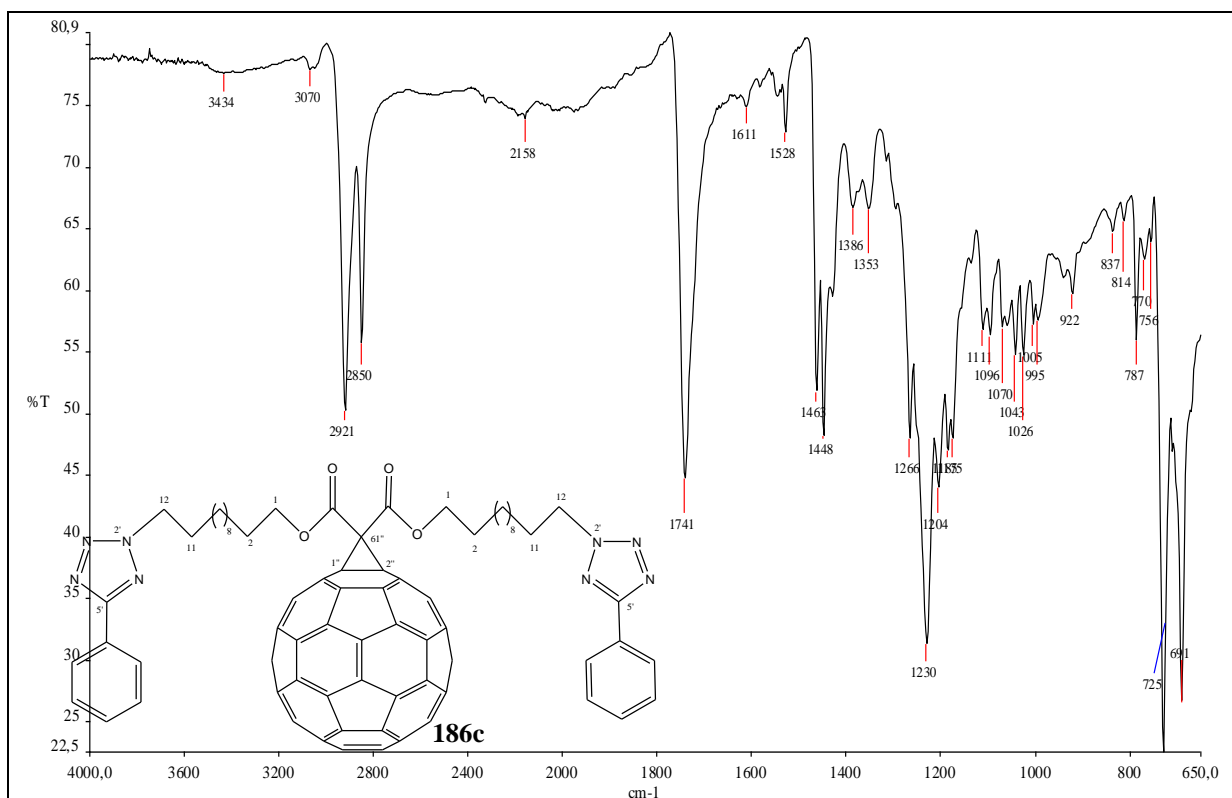


Figura 145: Espectro na região de IV de **186c**.

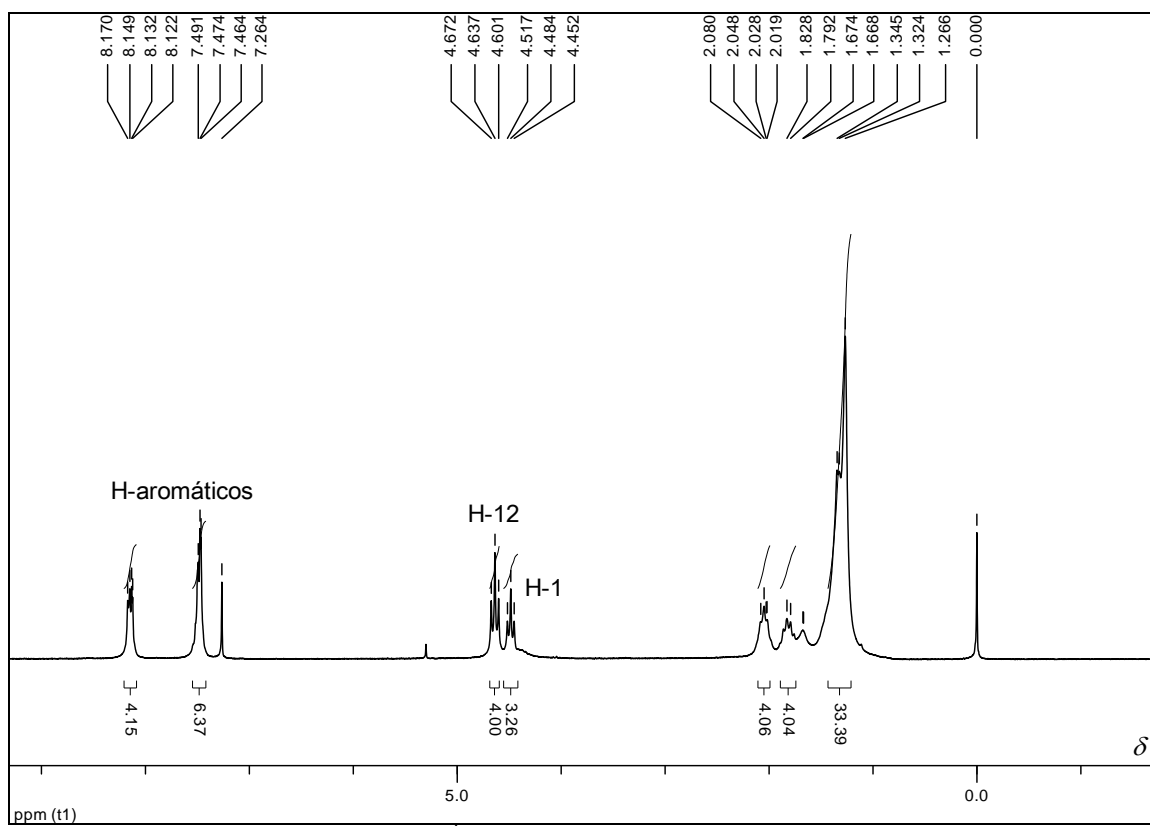


Figura 146: Espectro de RMN de ^1H de **186c** (200 MHz, CDCl_3).

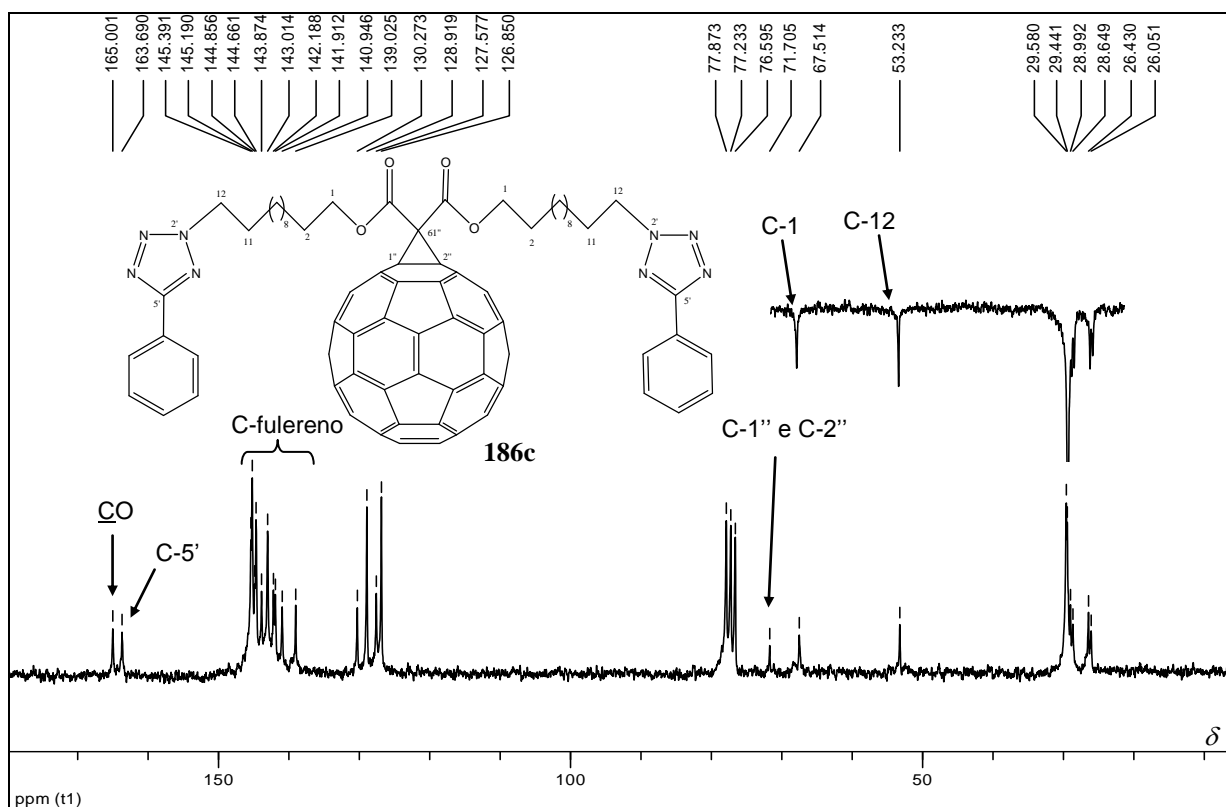


Figura 147: Espectro de RMN de ^{13}C de **186c** com seção expandida do subespectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3)

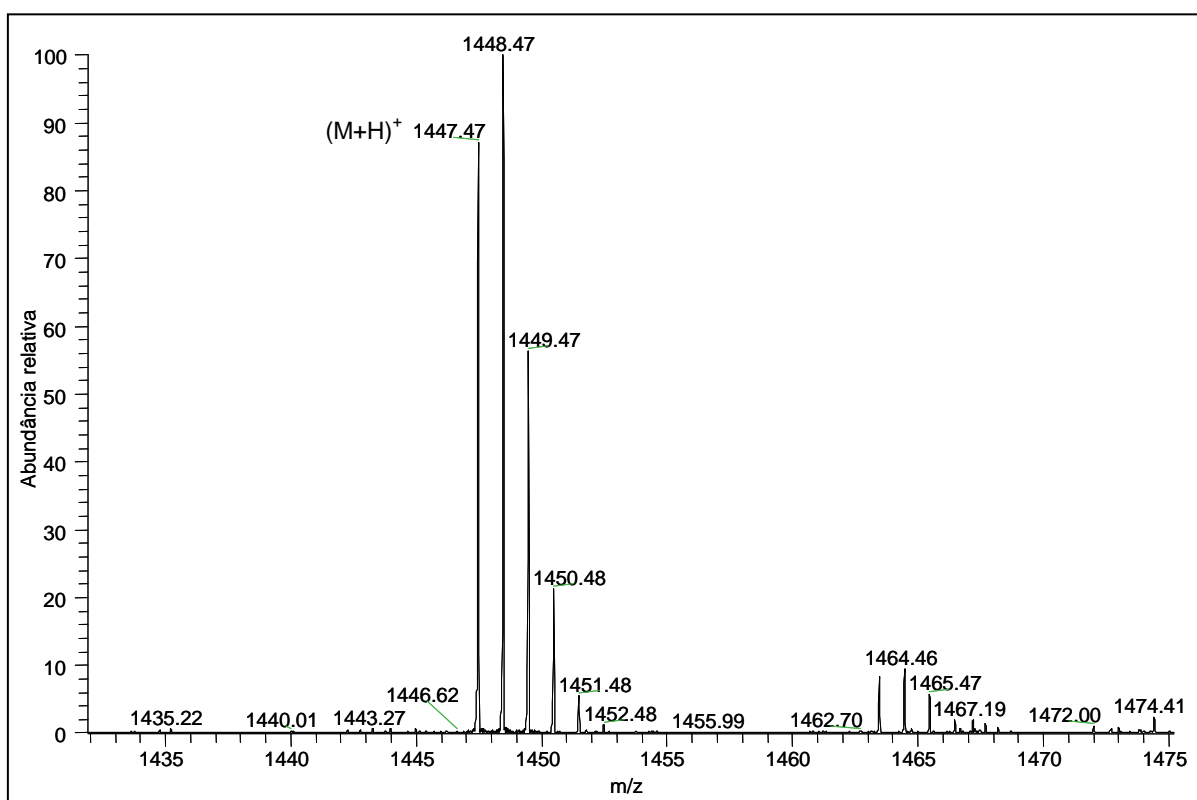


Figura 148: Espectro ESI-MS positivo de **186c**.

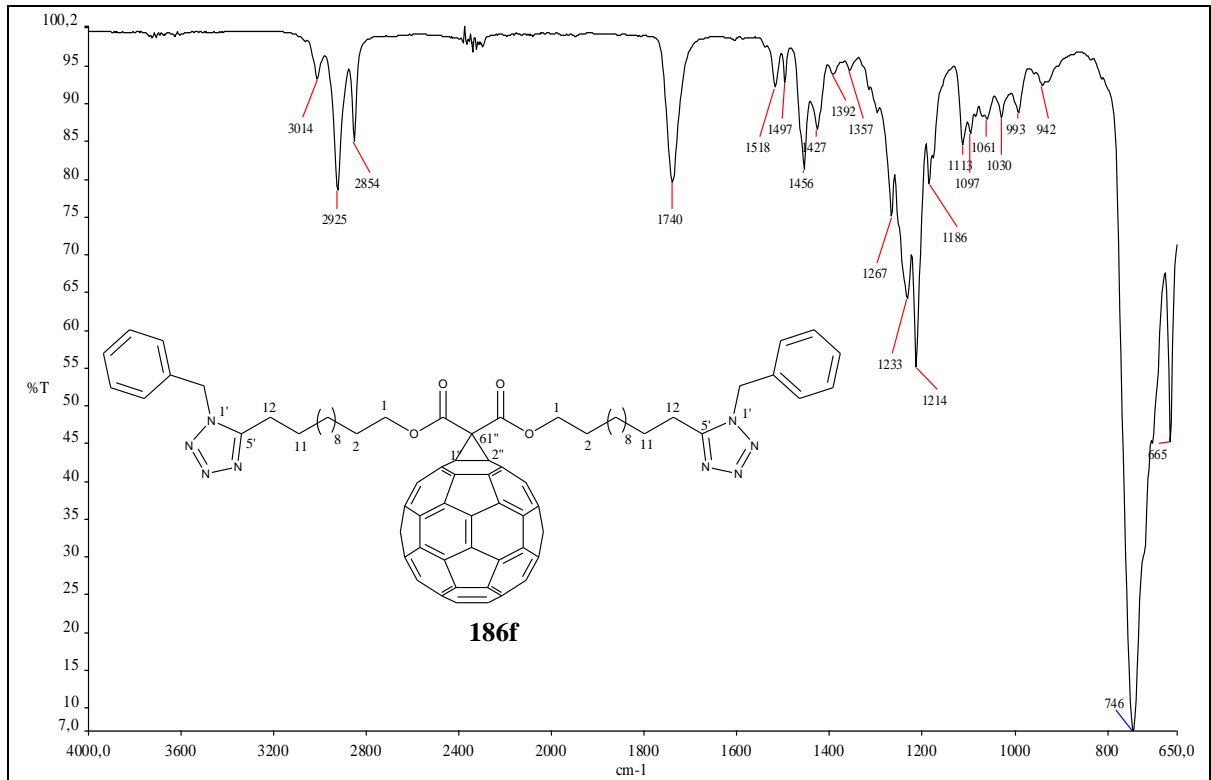


Figura 149: Espectro na região de IV de 186f.

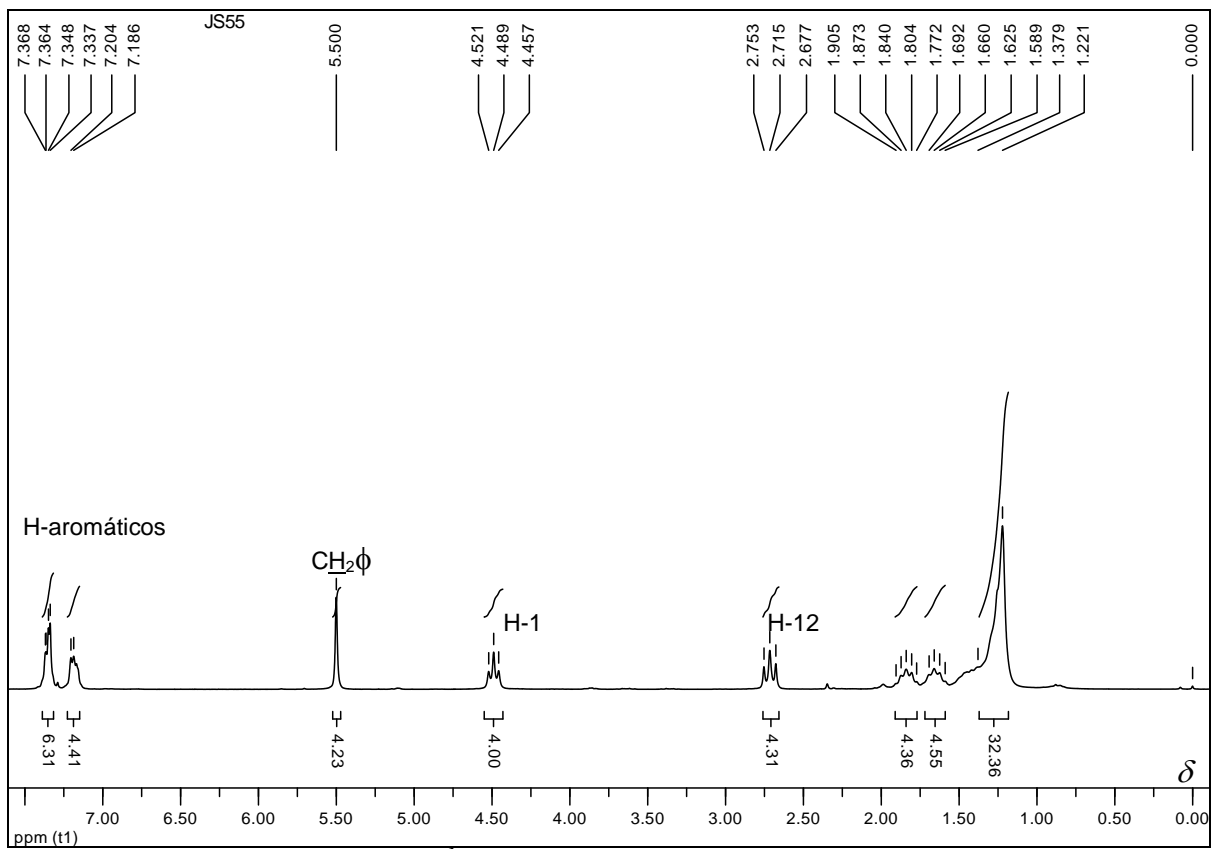


Figura 150: Espectro de RMN de ¹H de 186f (200 MHz, CDCl₃).

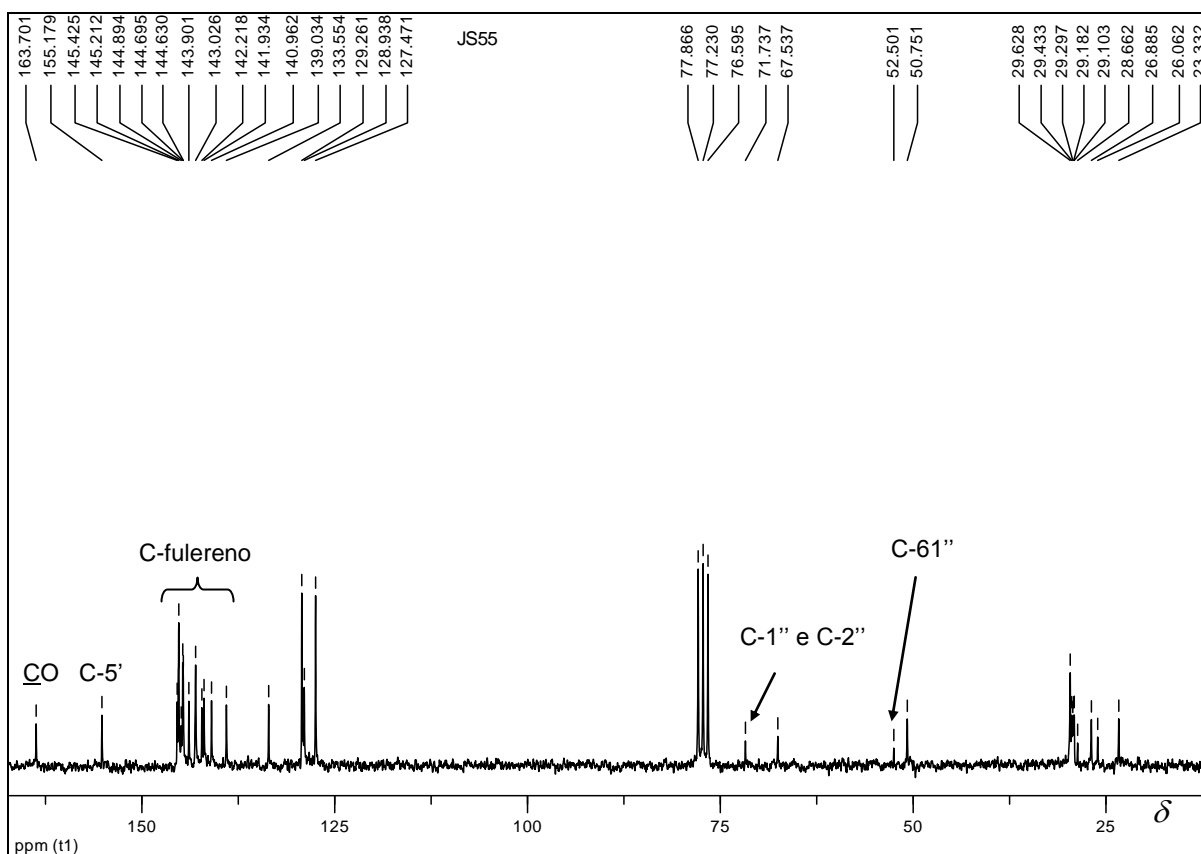


Figura 151: Espectro de RMN de ^{13}C de **186f** (50 MHz, CDCl_3)

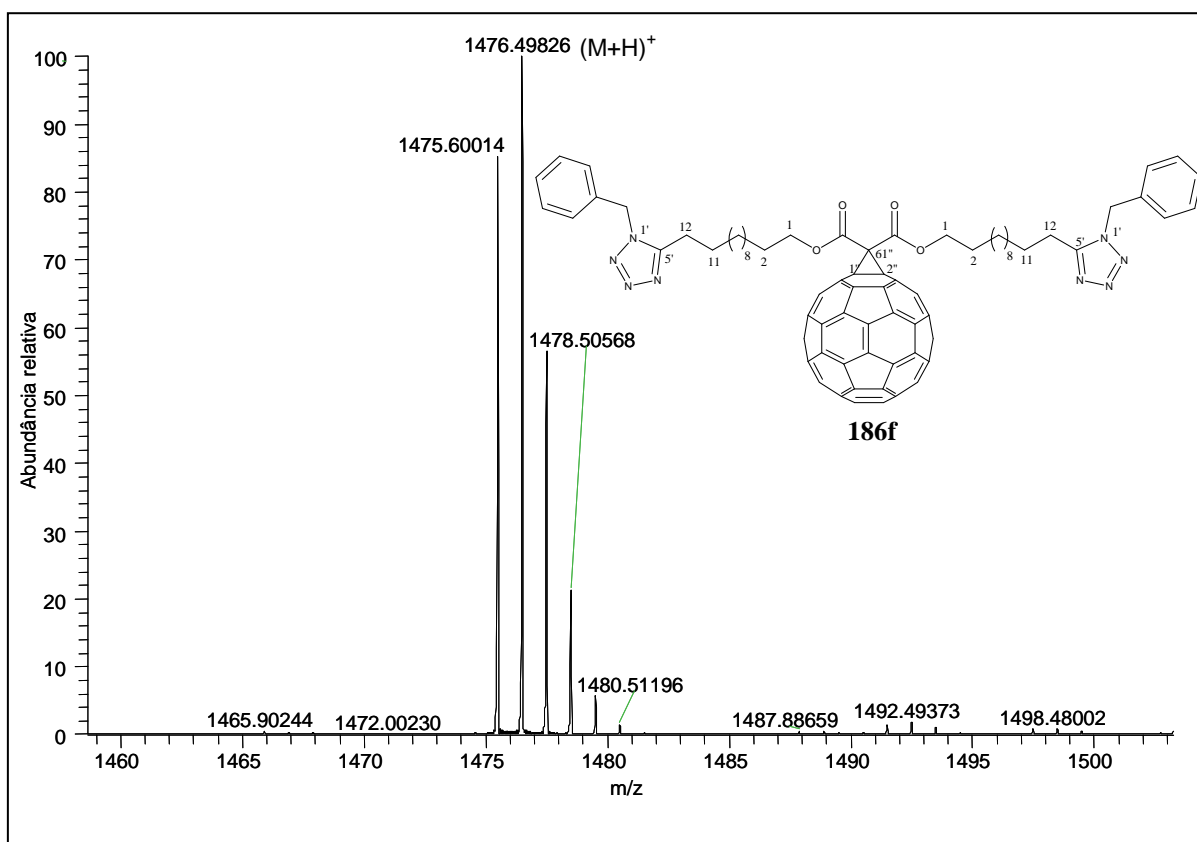


Figura 152: Espectro ESI-MS positivo de **186f**.

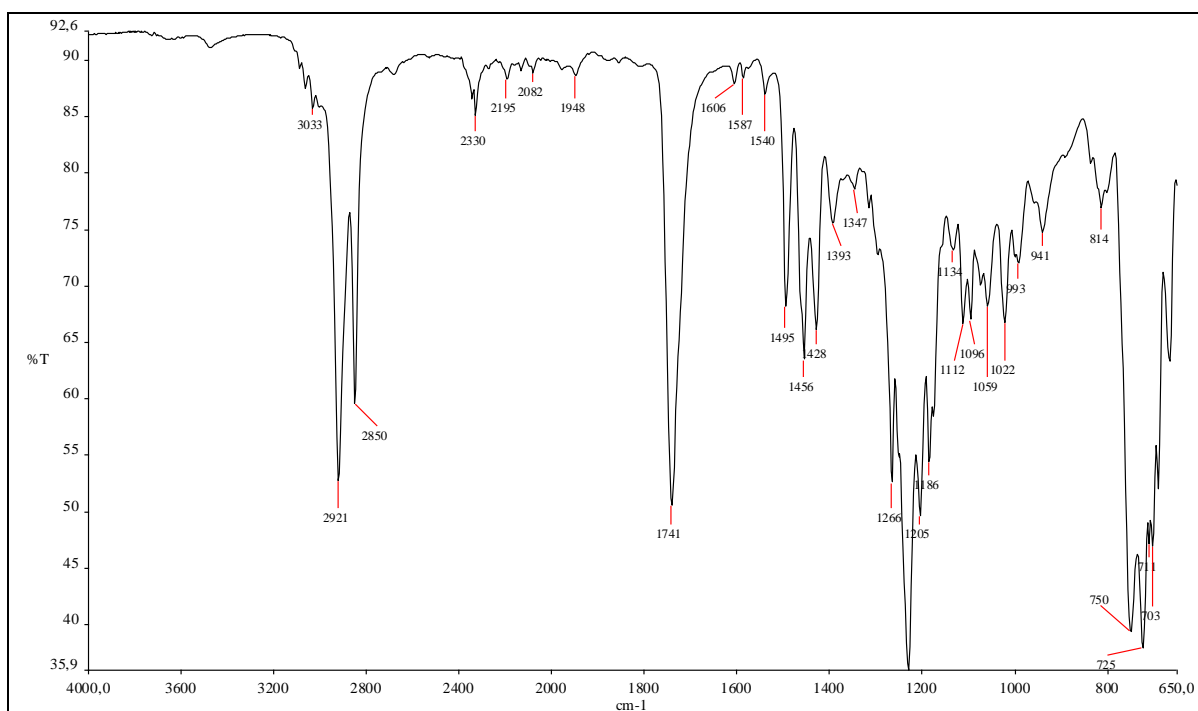


Figura 153: Espectro na região de IV de 186g.

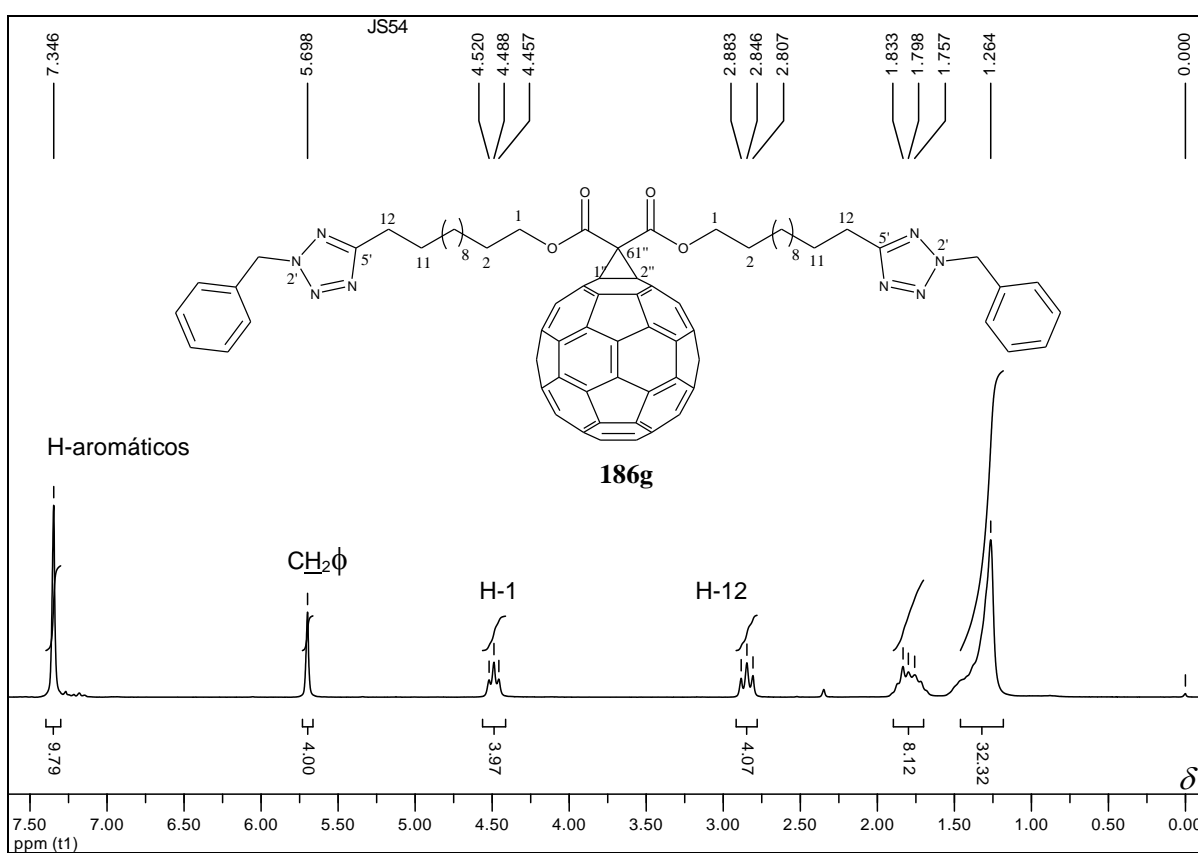


Figura 154: Espectro de RMN de ^1H de 186g (200 MHz, CDCl_3).

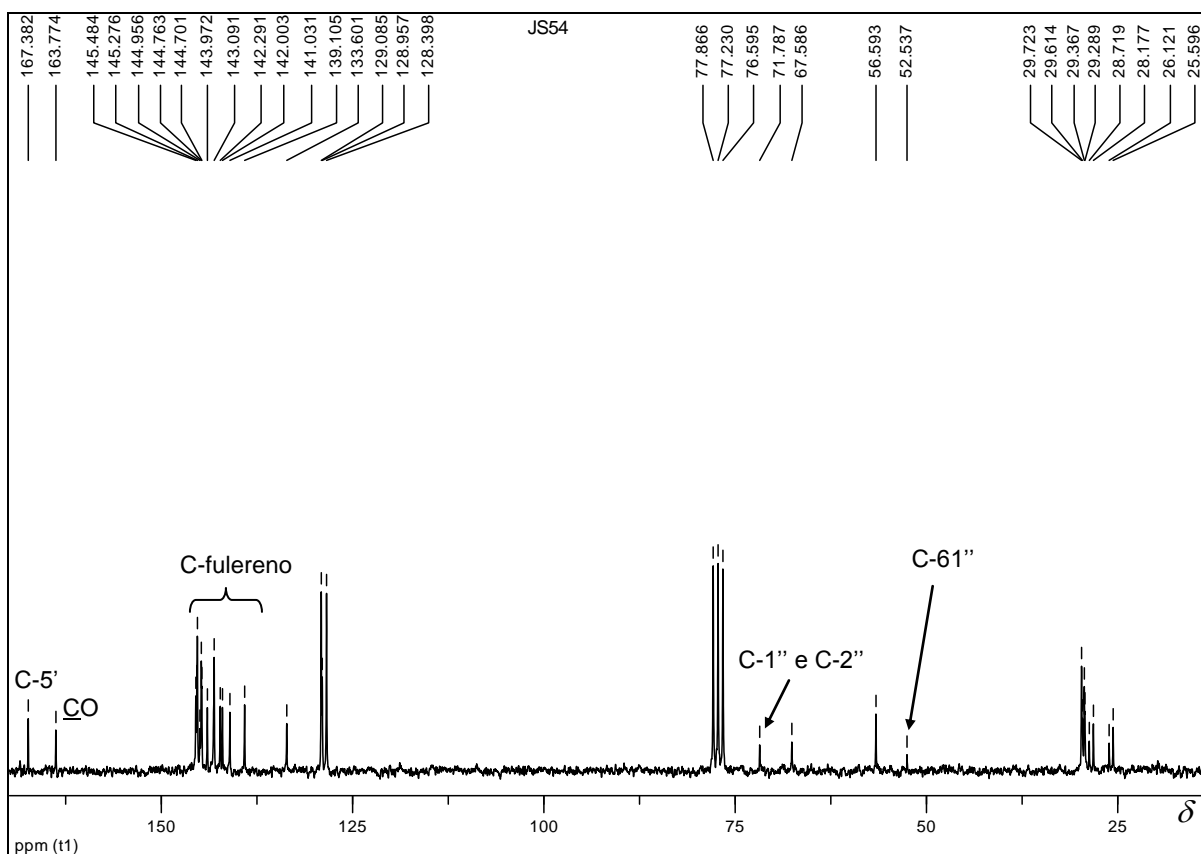


Figura 155: Espectro de RMN de ^{13}C de **186g** (50 MHz, CDCl_3).

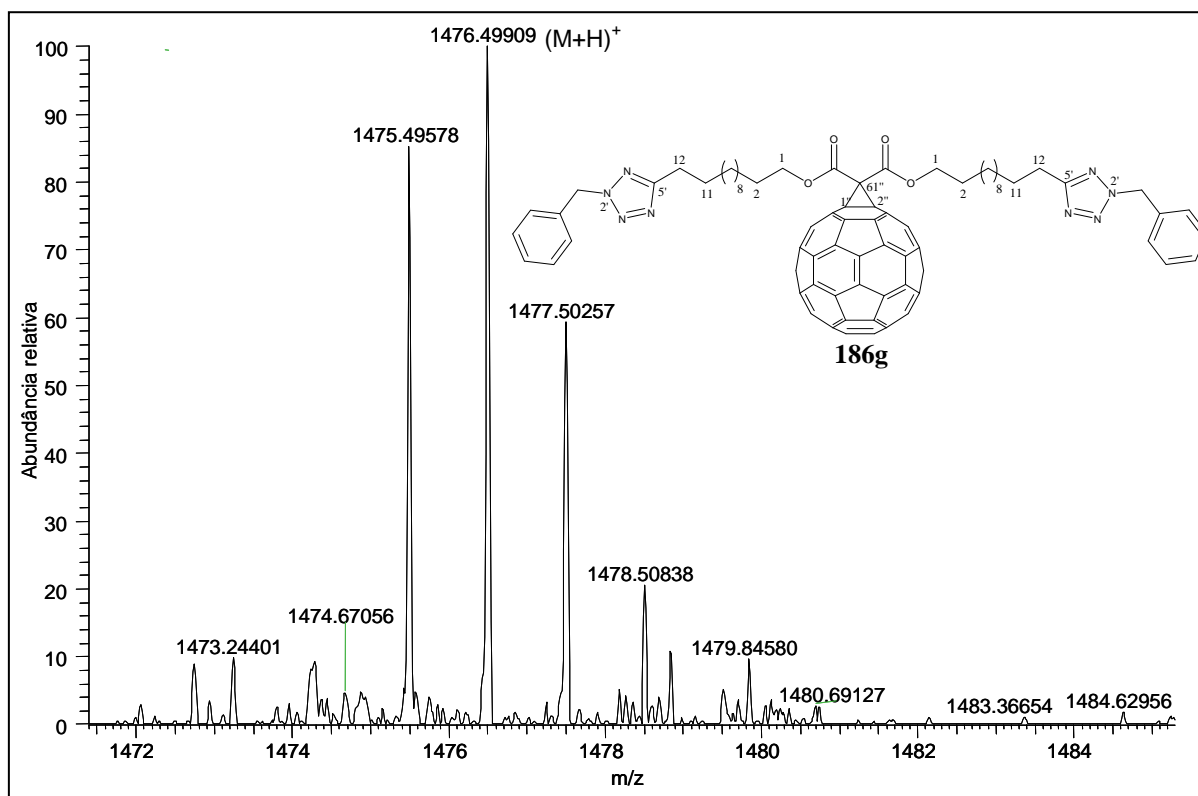


Figura 156: Espectro ESI-MS positivo de **186g**.

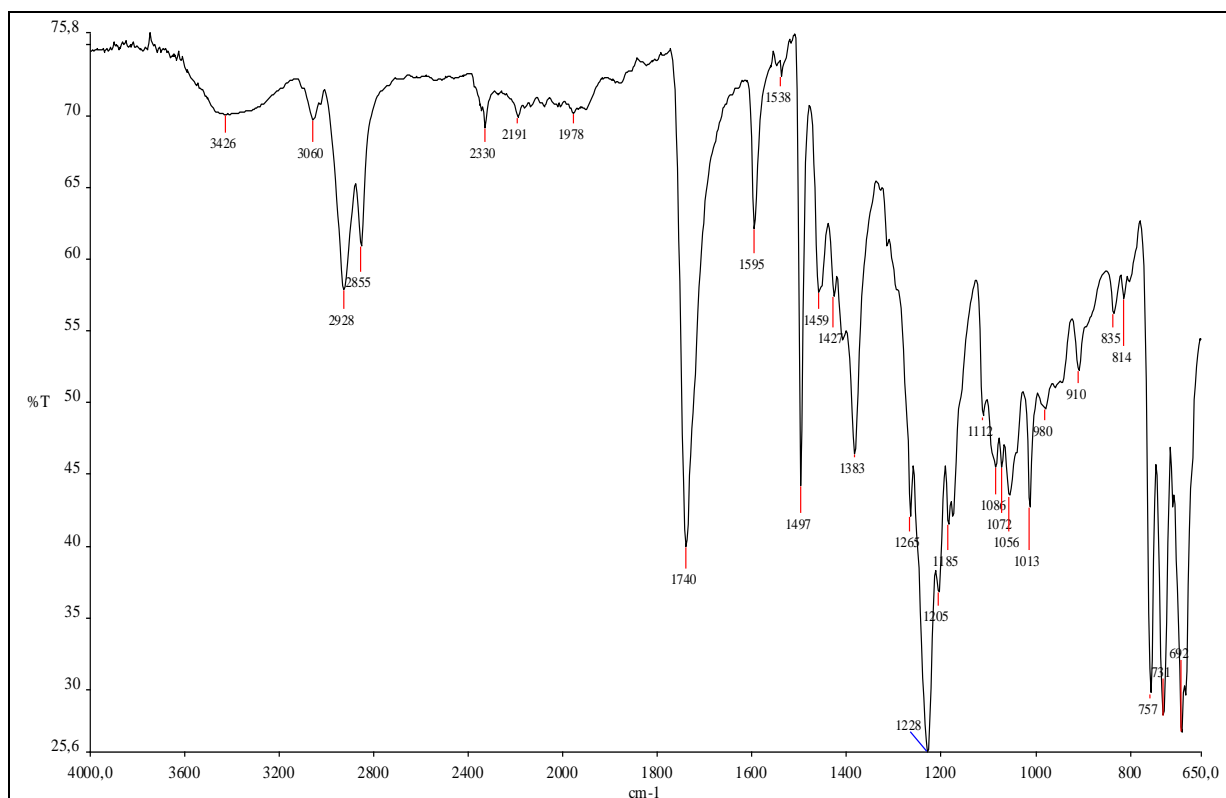


Figura 157: Espectro na região de IV de 198.

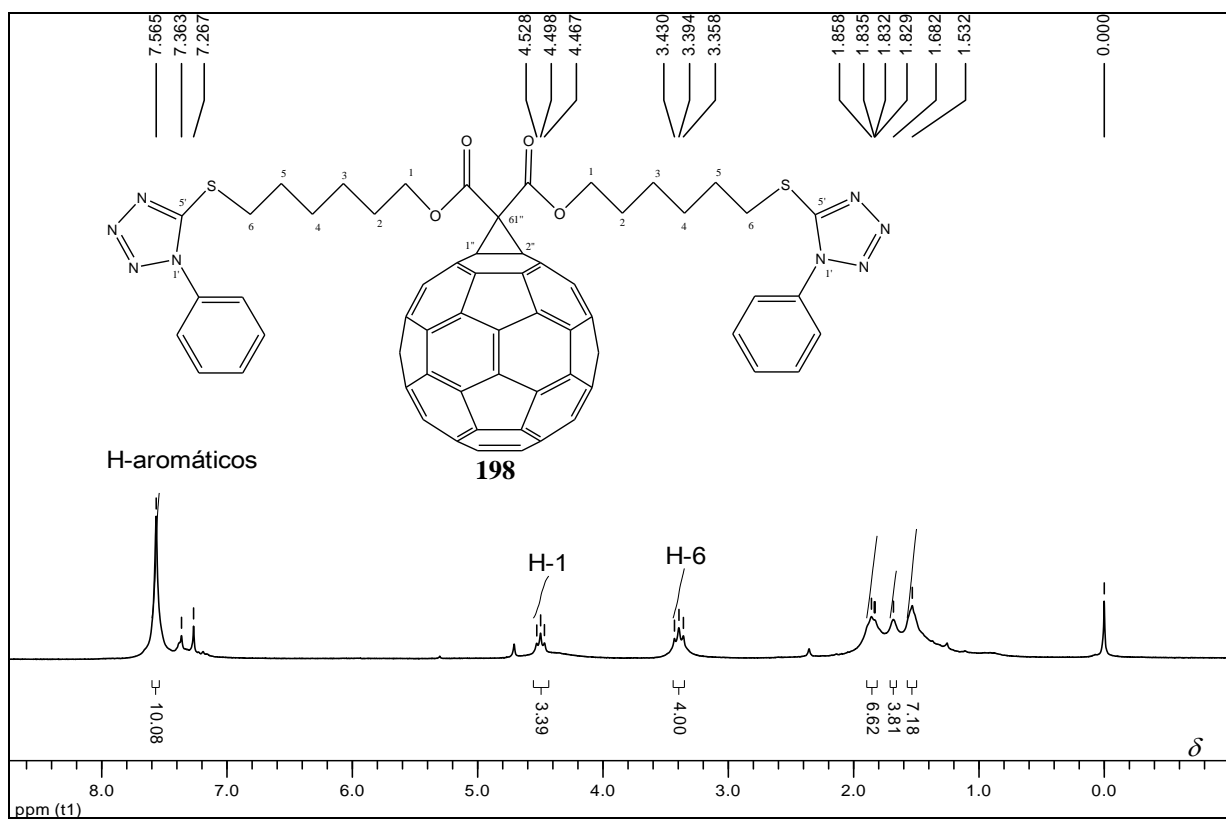


Figura 158: Espectro de RMN de ¹H de 198 (200 MHz, CDCl₃).

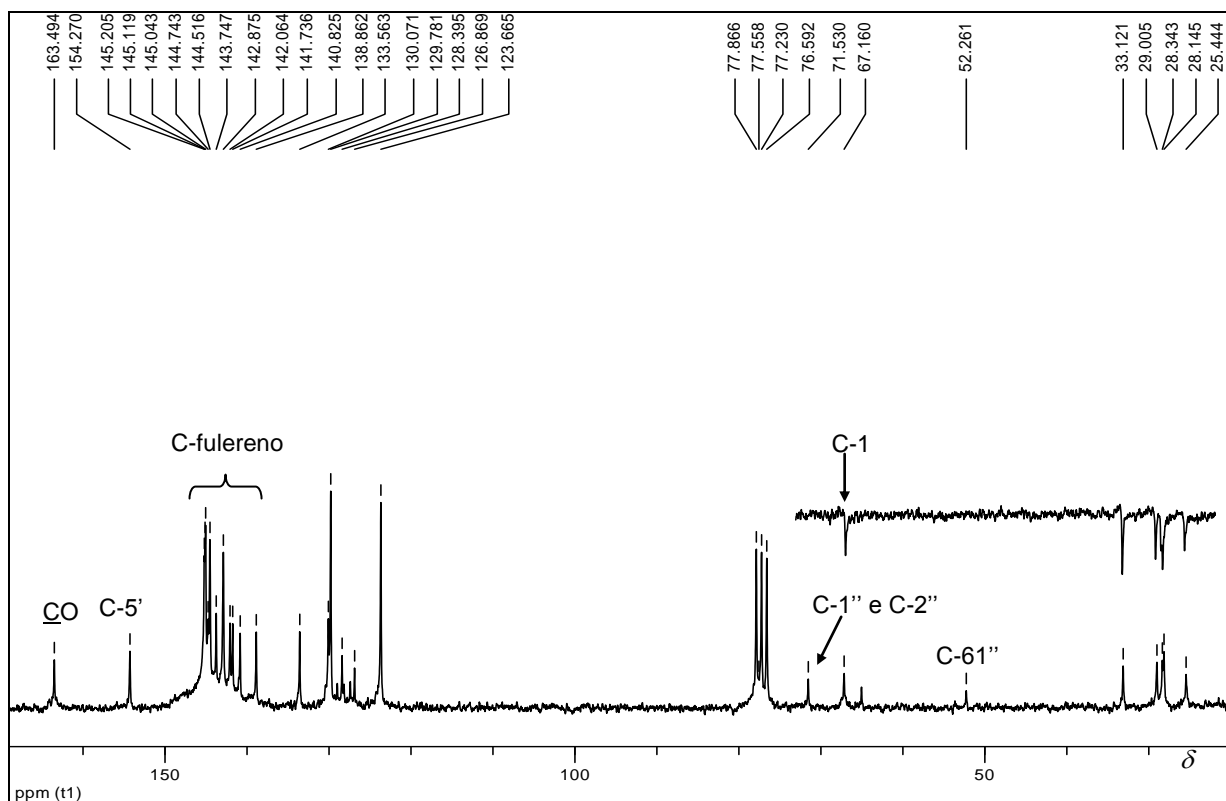


Figura 159: Espectro de RMN de ^{13}C de **198** com seção expandida do subspectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3).

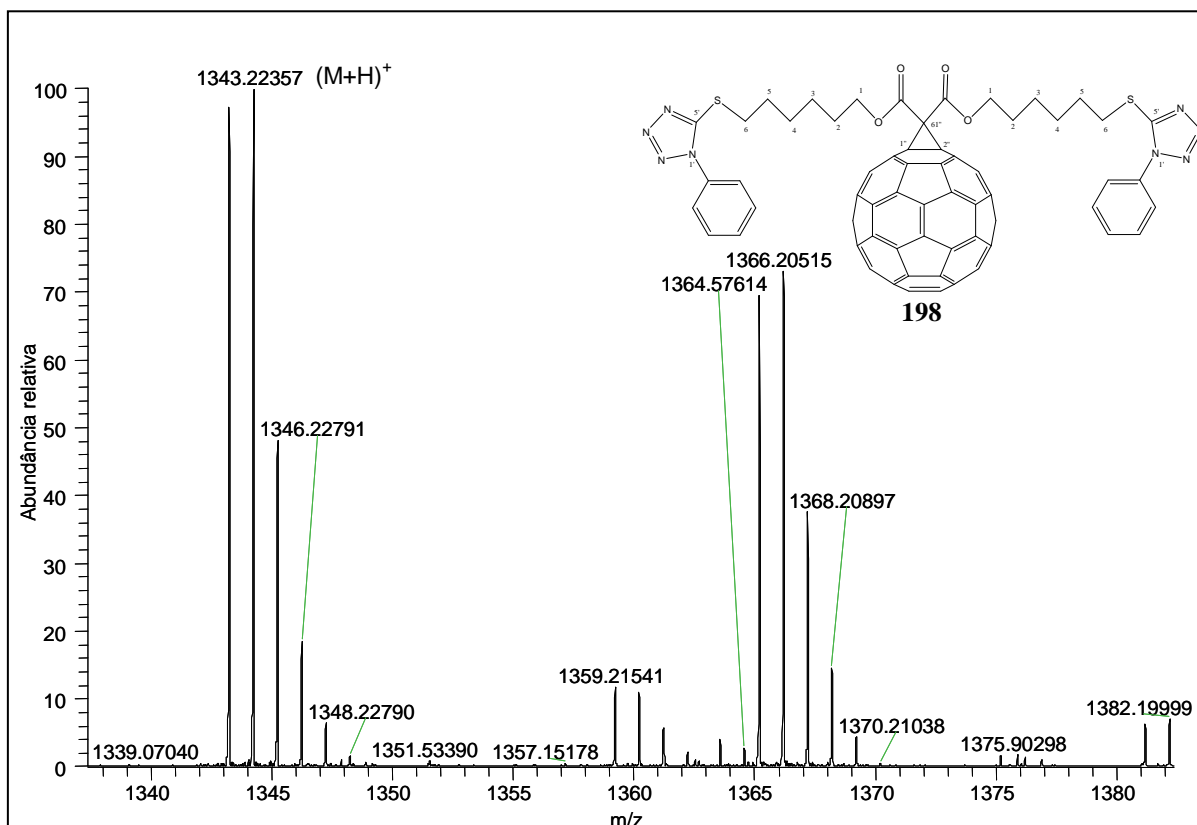


Figura 160: Espectro ESI-MS positivo de **198**.

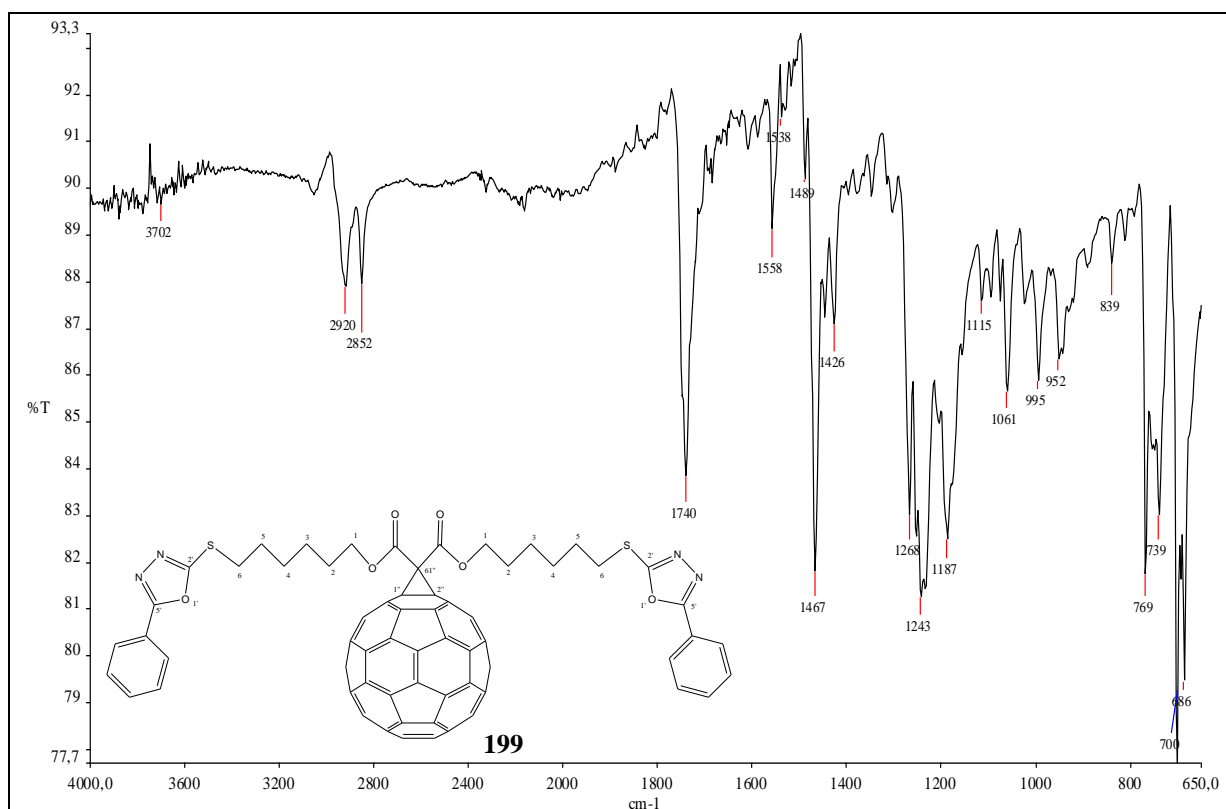


Figura 161: Espectro na região de IV de **199**.

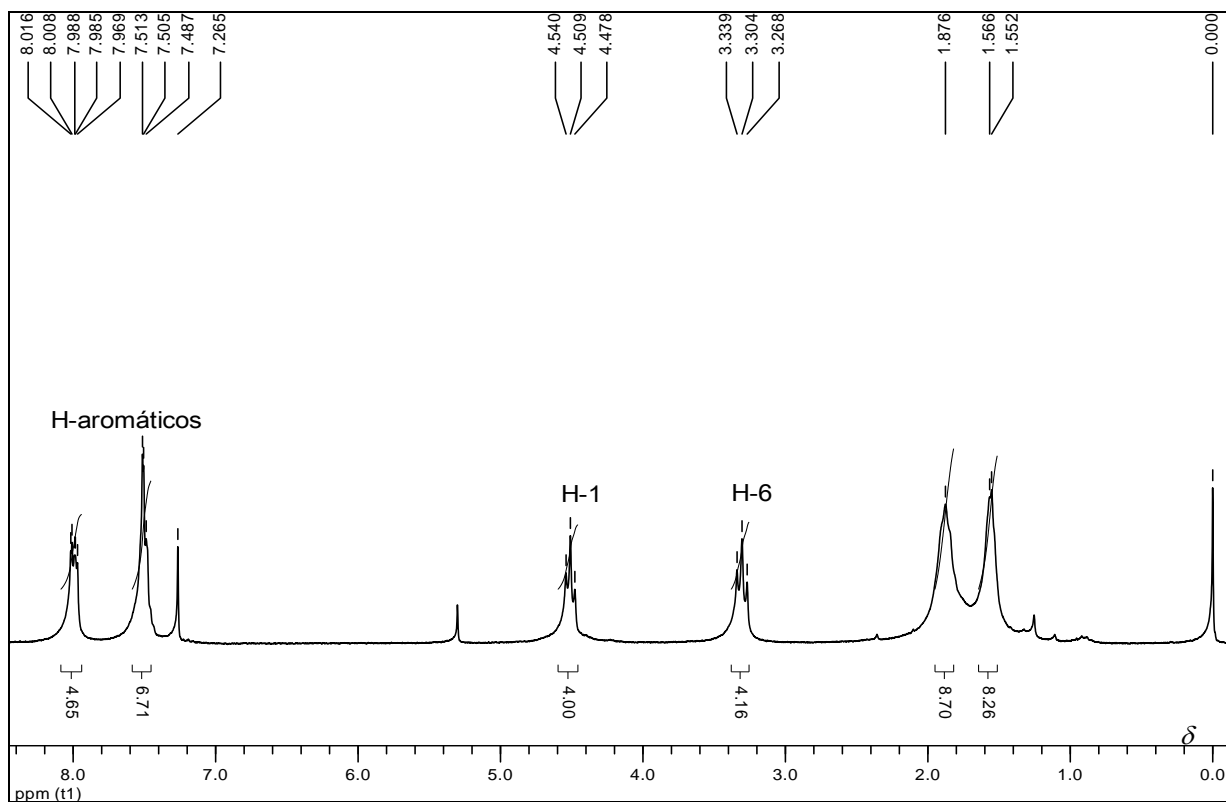


Figura 162: Espectro de RMN de ^1H de **199** (200 MHz, CDCl_3).

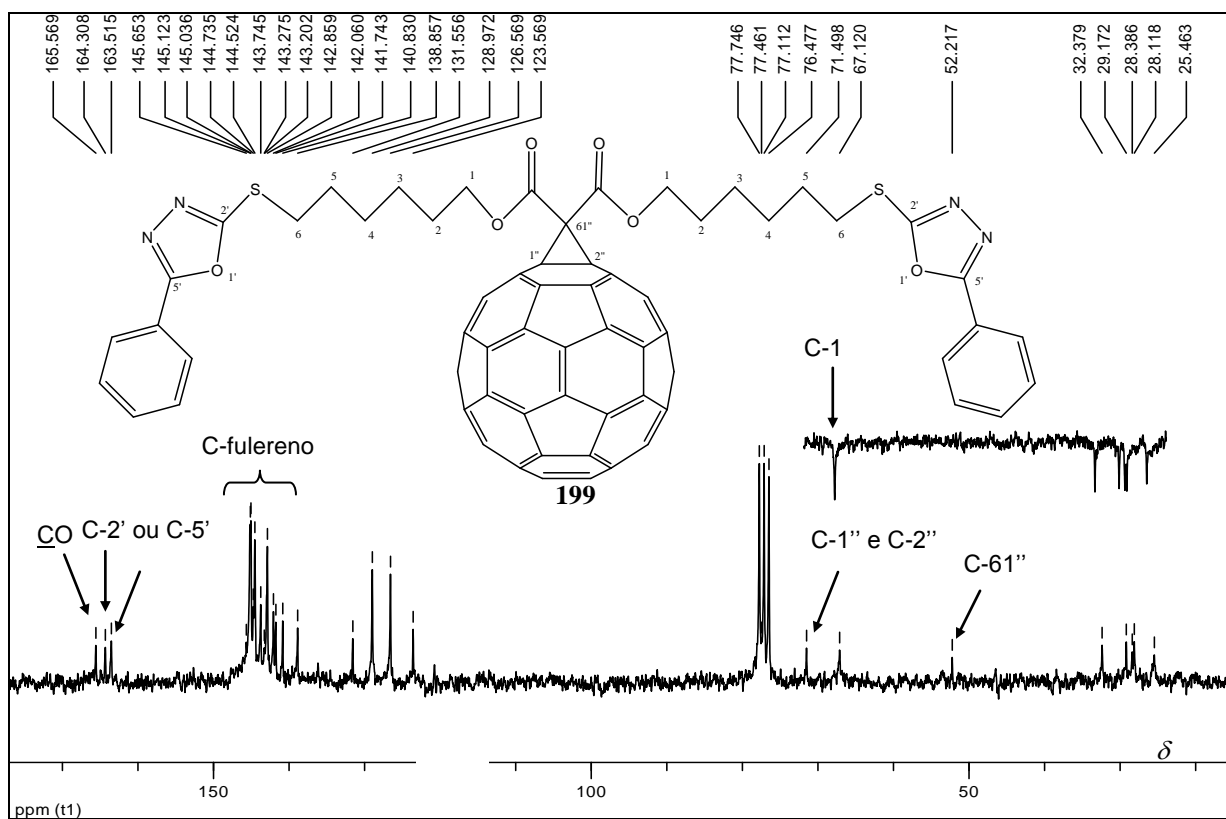


Figura 163: Espectro de RMN de ^{13}C de **199** com seção expandida do subespectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3).

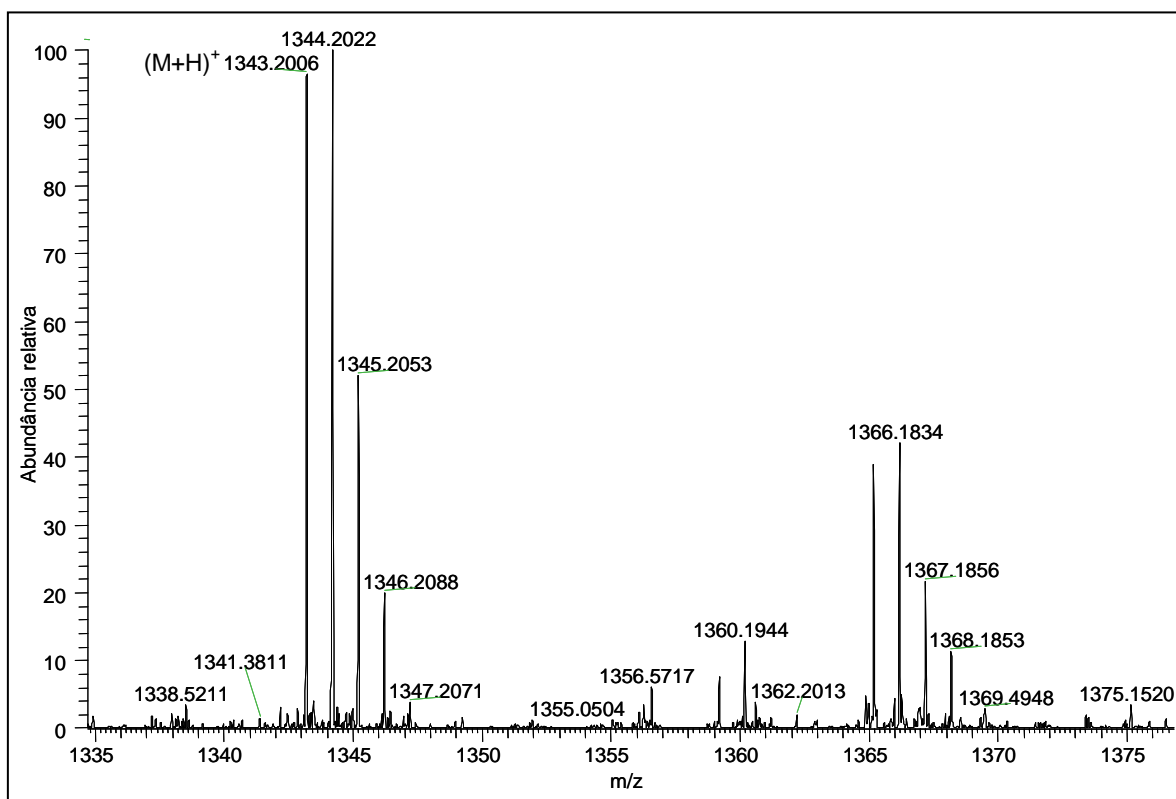


Figura 164: Espectro ESI-MS positivo de **199**.

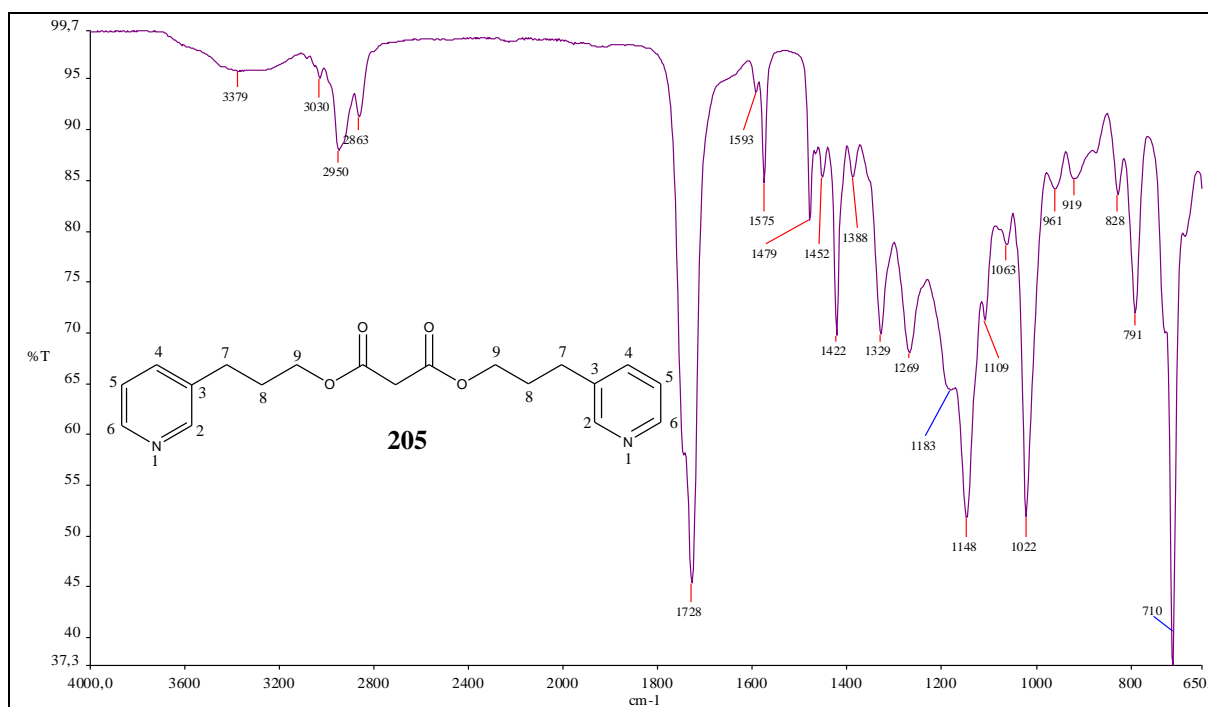


Figura 165: Espectro na região de IV de 205.

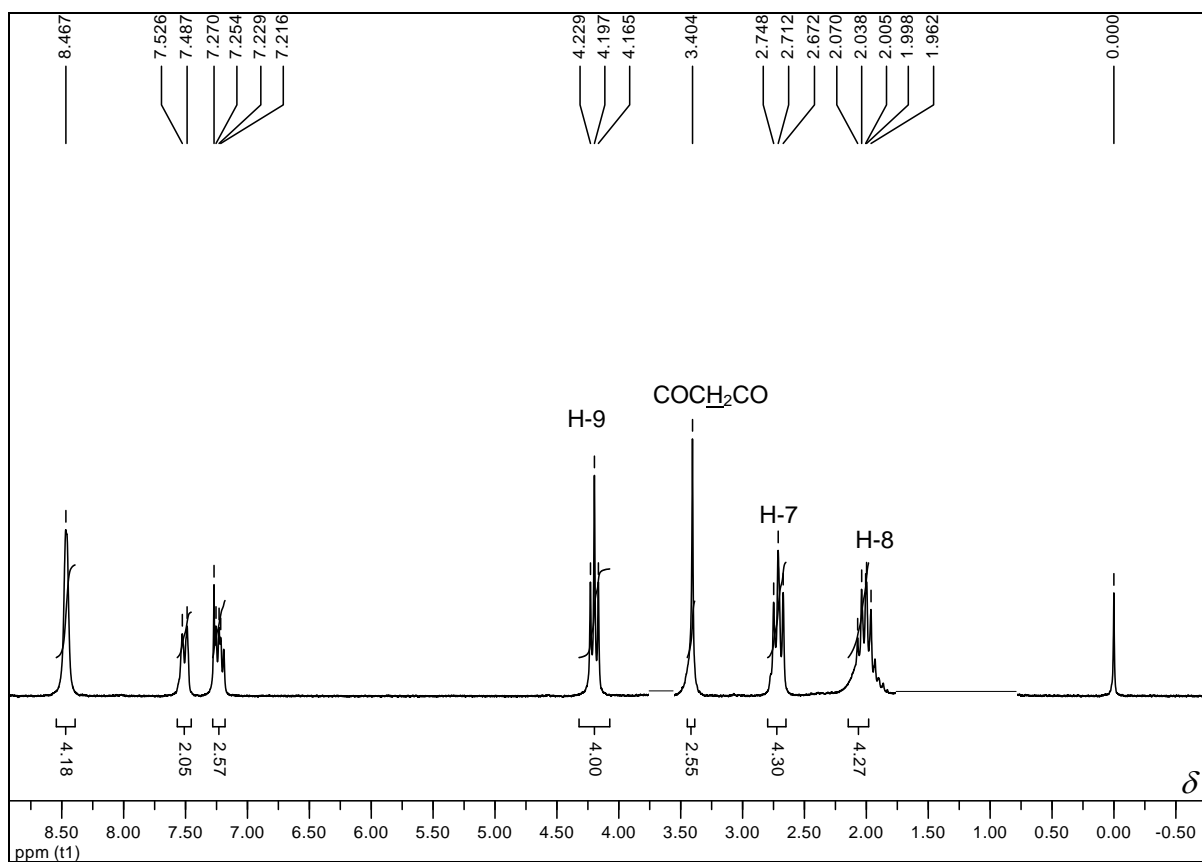


Figura 166: Espectro de RMN de ¹H de 205 (200 MHz, CDCl₃).

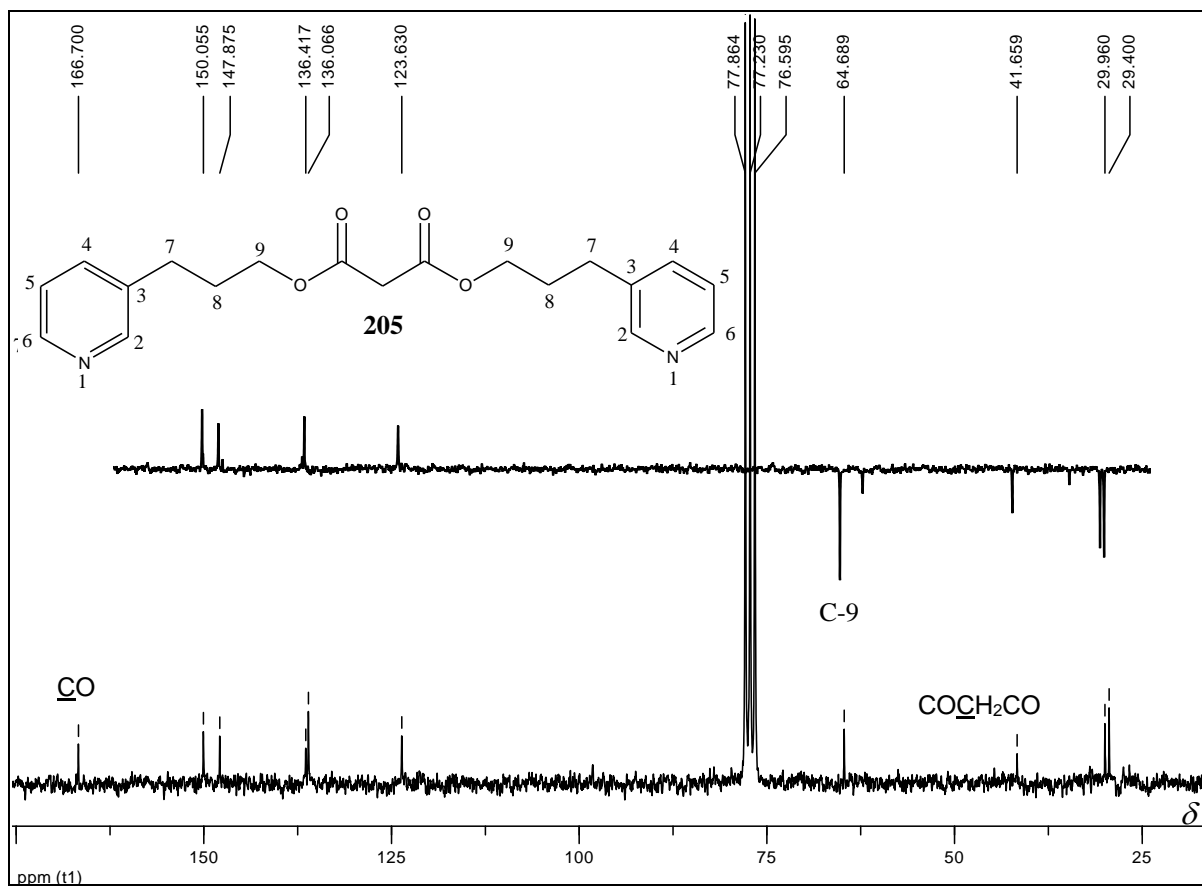


Figura 167: Espectro de RMN de ^{13}C de **205** (50 MHz, CDCl_3).

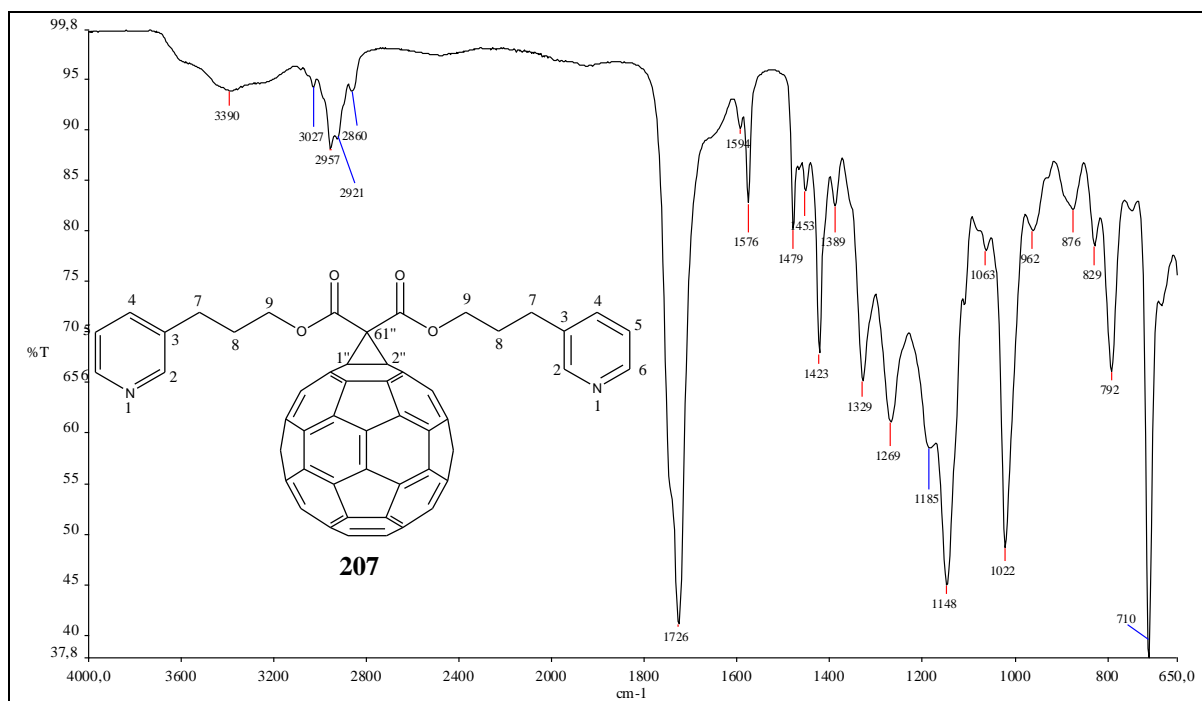


Figura 168: Espectro na região de IV de **207**.

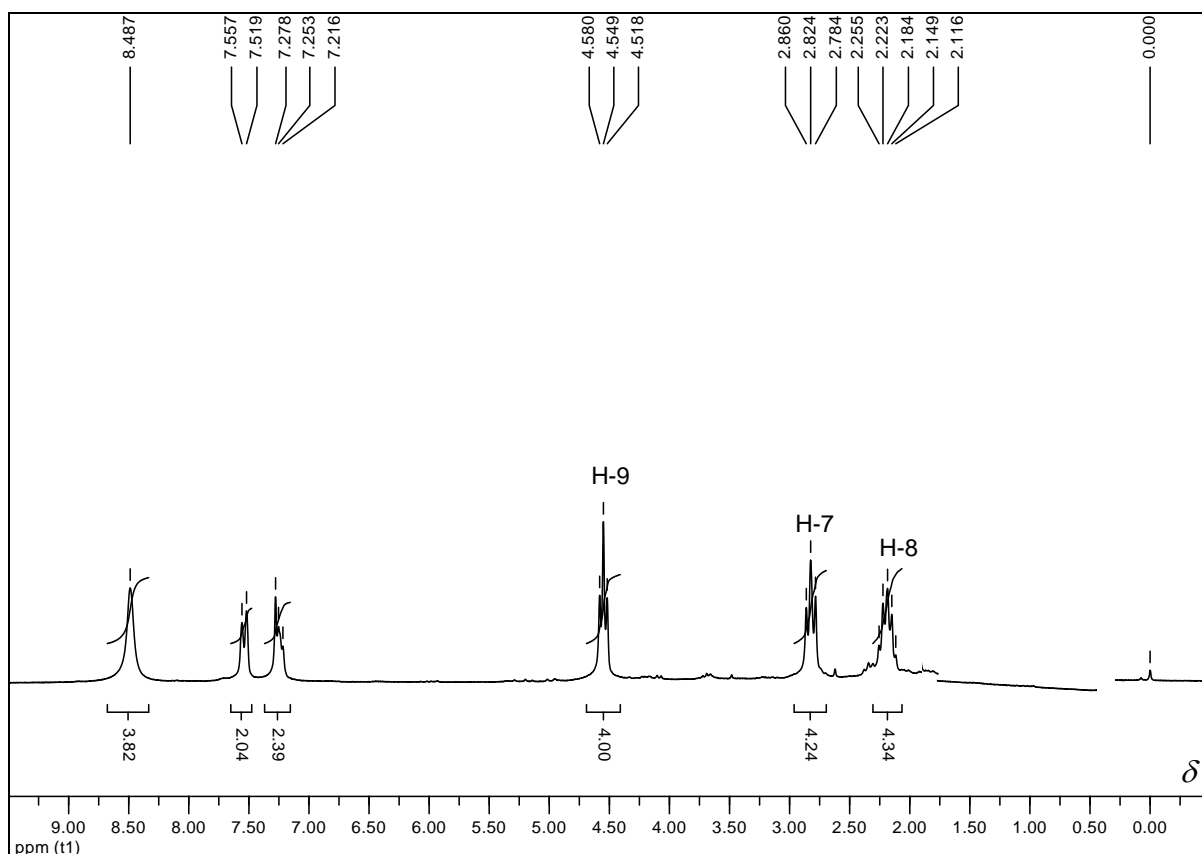


Figura 169: Espectro de RMN de ^1H de 207 (200 MHz, CDCl_3).

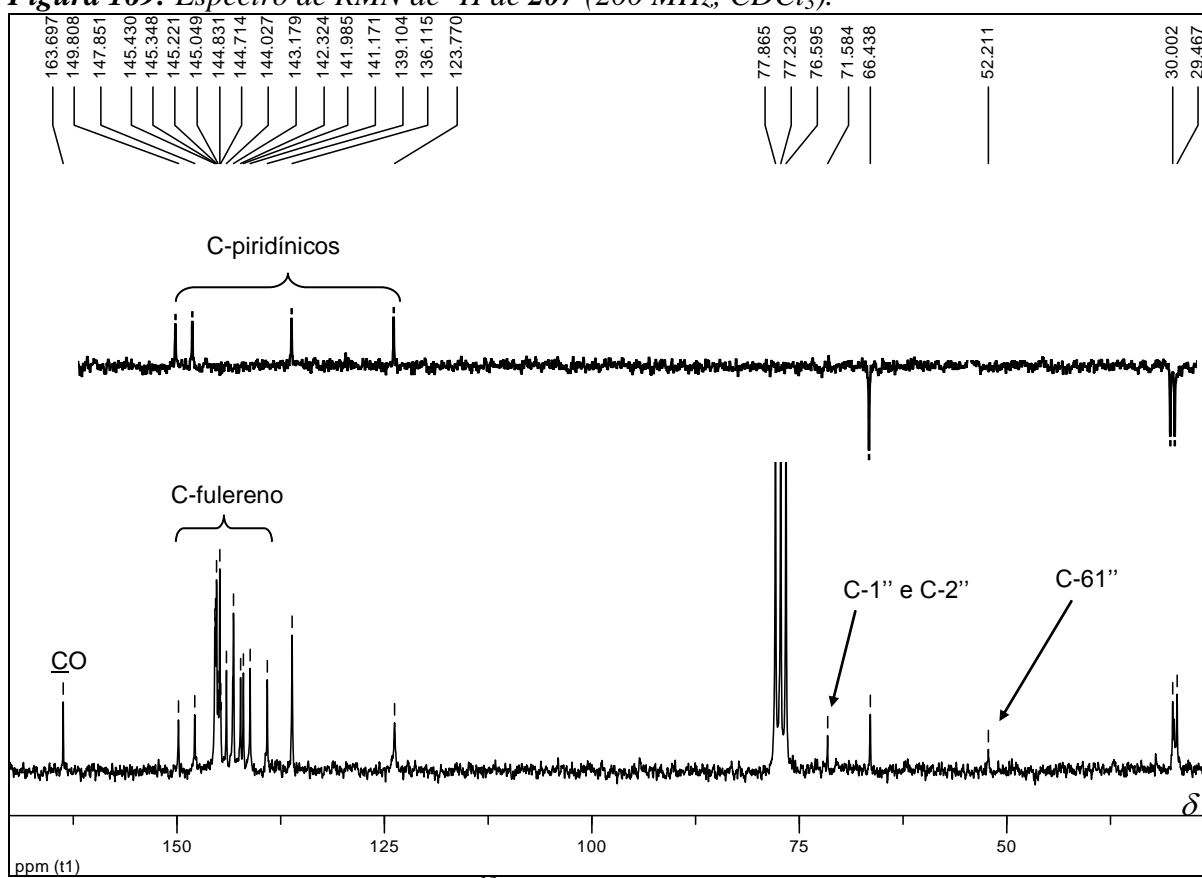


Figura 170: Espectro de RMN de ^{13}C de 207 com seção expandida do subspectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3).

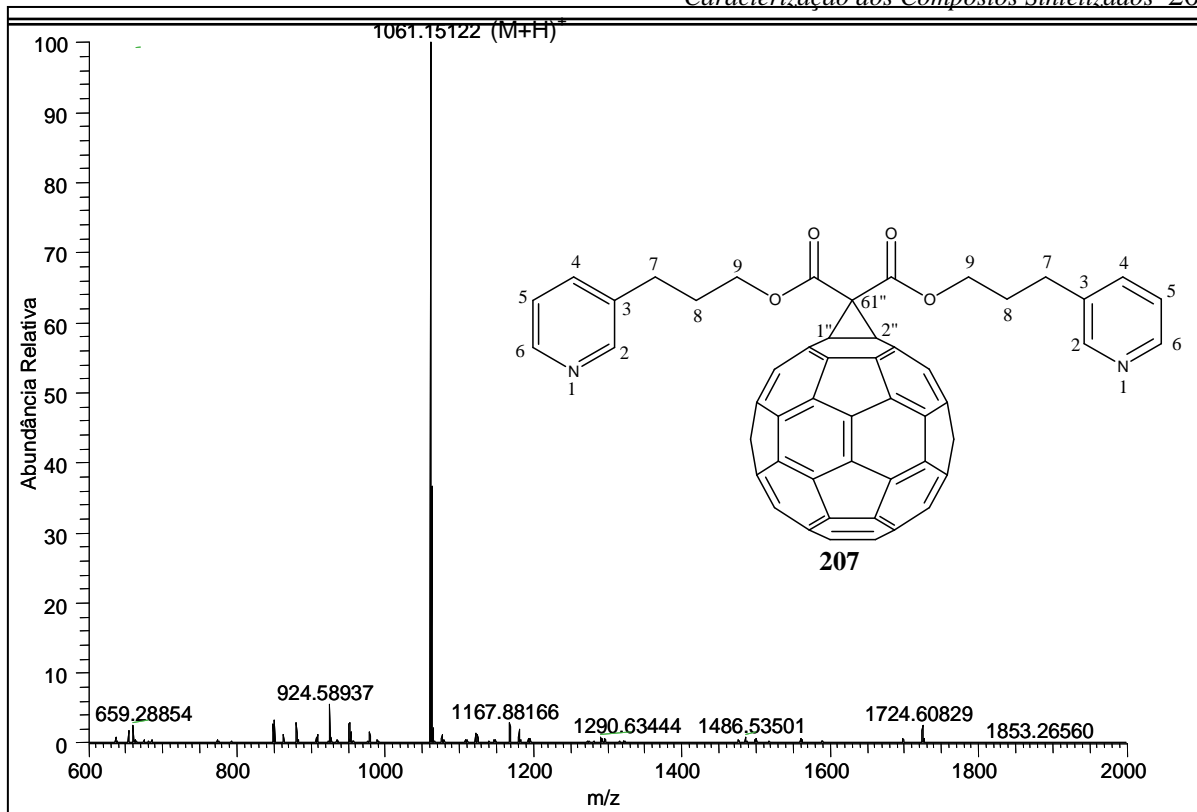


Figura 171: Espectro ESI-MS positivo de 207.

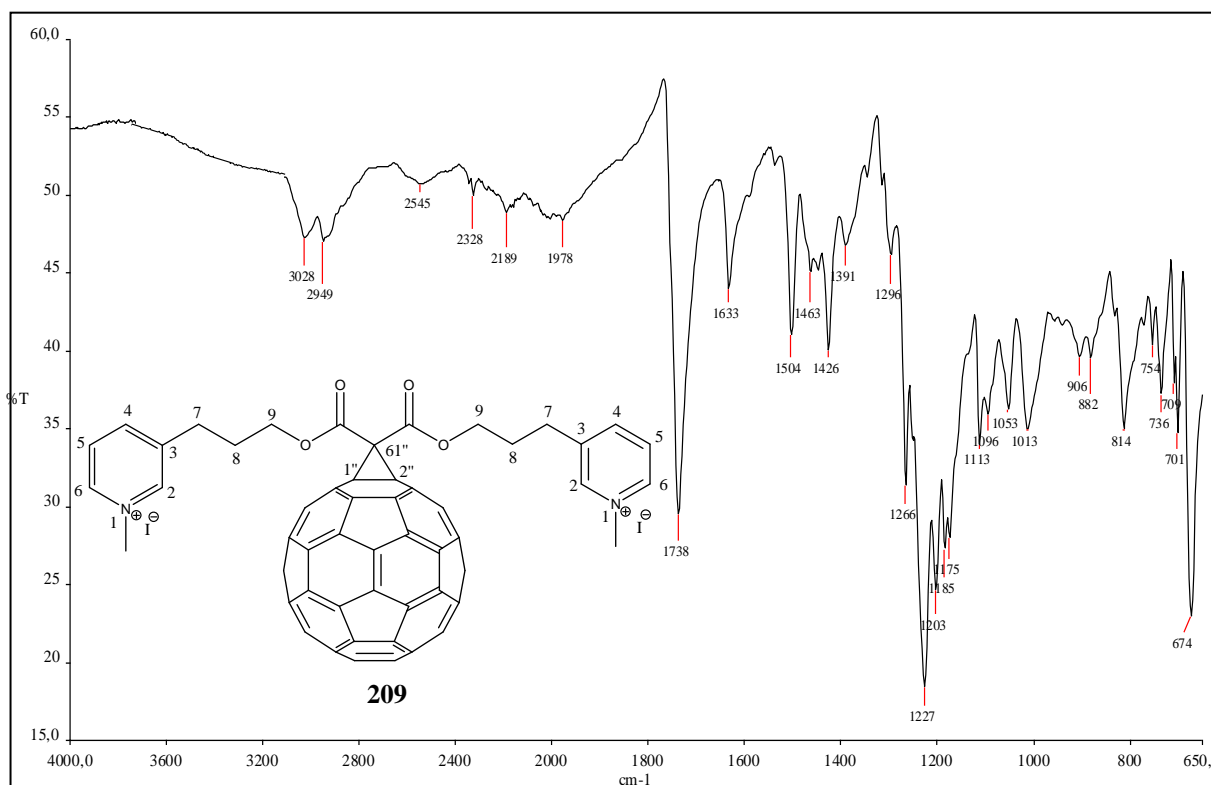


Figura 172: Espectro na região de IV de 209.

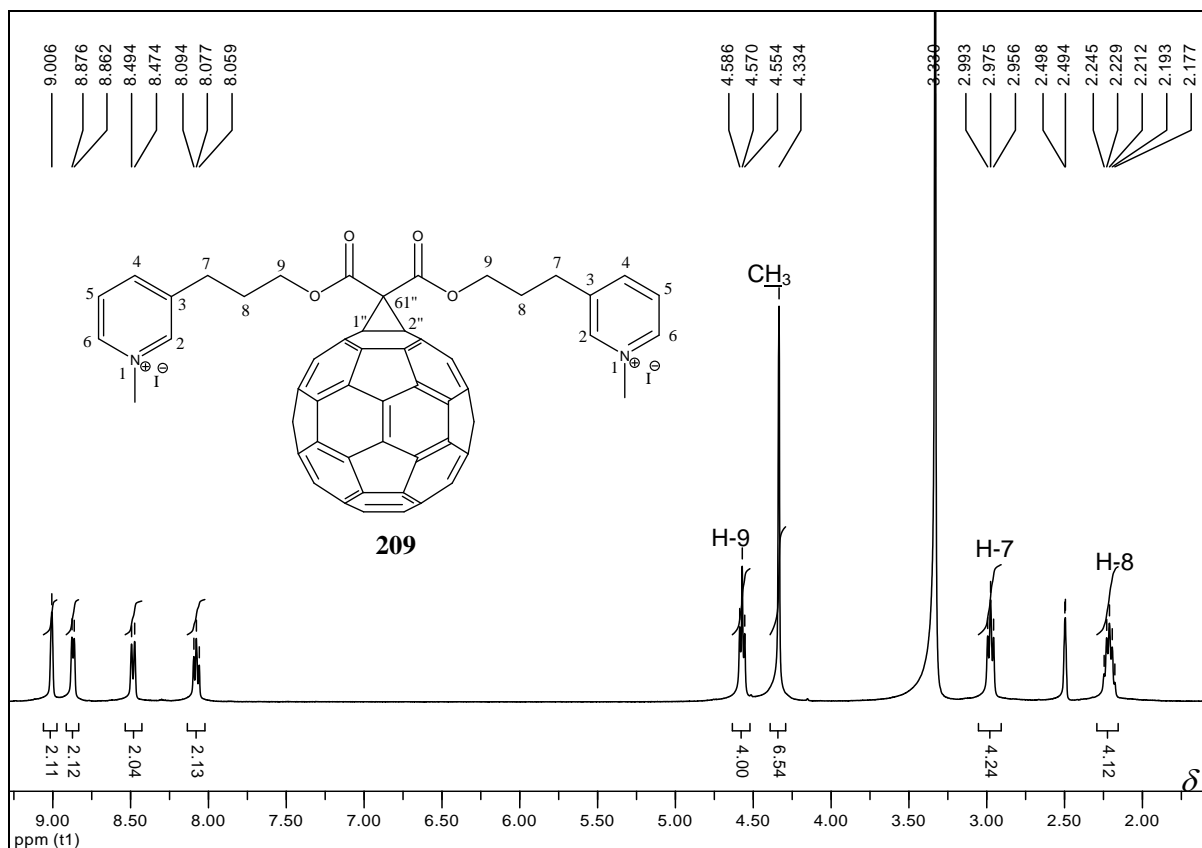


Figura 173: Espectro de RMN de ¹H de 209 (400 MHz, DMSO-d₆).

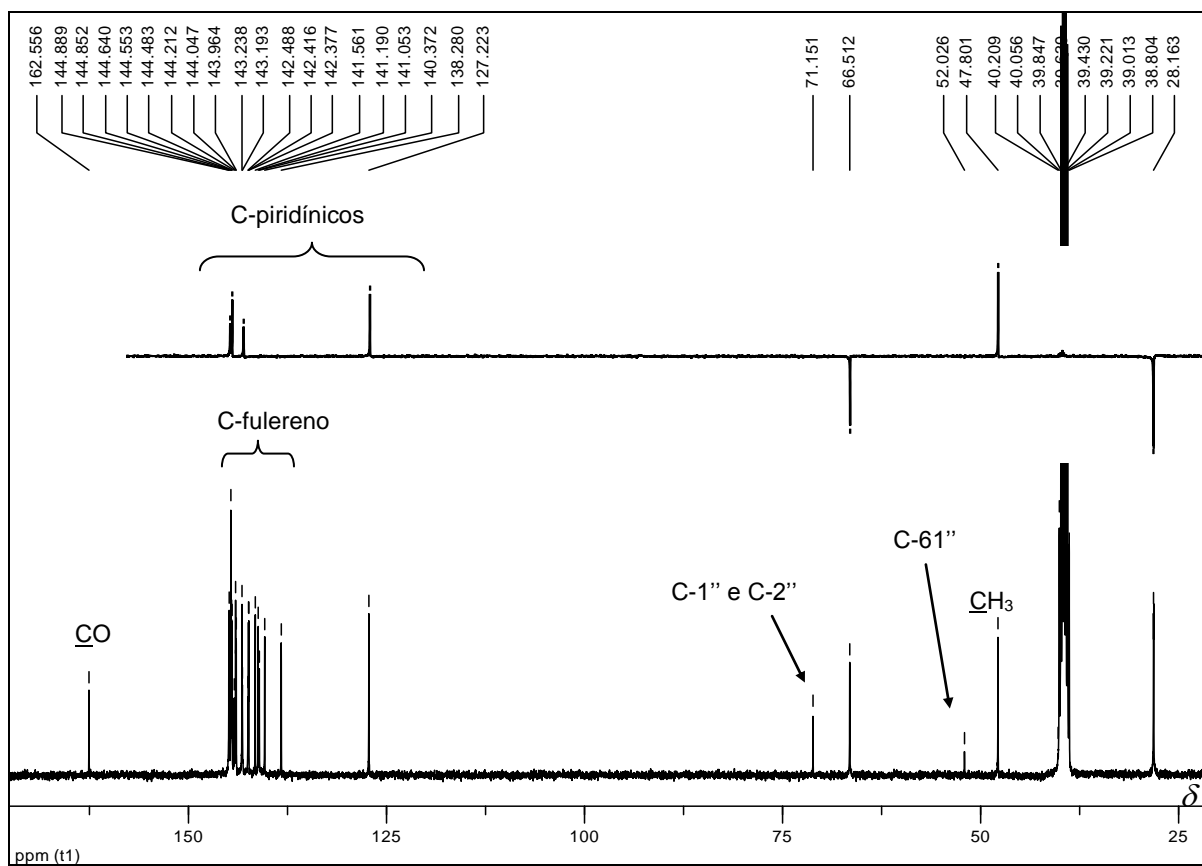


Figura 174: Espectro de RMN de ¹³C de 209 com seção expandida do subspectro DEPT 135 (100 MHz, DMSO-d₆).

ANEXO 2: PROJETO DE DOUTORADO



PLANO DE PESQUISA PARA TESE

TÍTULO DO PROJETO: **SÍNTESE DE DERIVADOS DE FULERENOS**

CANDIDATO: LEANDRO JOSÉ DOS SANTOS

ORIENTADORA: Prof^a ROSEMEIRE BRONDI ALVES

CO-ORIENTADORA: Prof^a ROSSIMIRIAM PEREIRA DE FREITAS GIL

ÁREA: QUÍMICA

SUB-ÁREA: QUÍMICA ORGÂNICA

LINHA DE PESQUISA: SÍNTESE ORGÂNICA

1) INTRODUÇÃO

Os fulerenos constituem uma classe de nanomoléculas estáveis esferoidais formadas exclusivamente por átomos de carbono que se arranjam organizadamente na forma de pentágonos e hexágonos. Embora tenham sido relatados pela primeira vez em 1985¹, somente em 1990 e graças aos trabalhos de Krätschmer e colaboradores², estes compostos tornaram-se disponíveis em escala macroscópica. Dentre os fulerenos, a molécula de C_{60} , um icosaedro de simetria I_h , conhecida como *Buckyball* C_{60} , é a mais representativa e apresenta a estrutura mostrada na **Figura 1**.



Figura 1- Esquema de uma molécula de C_{60} enfatizando o arranjo octaédrico das unidades piracelênicas. Uma unidade piracelênica contém dois pentágonos e dois hexágonos e uma dupla ligação (reativa) central.

Devido às propriedades únicas e originais da molécula de C_{60} , desde a sua disponibilização em escala macroscópica, inúmeros grupos de pesquisa têm se interessado no estudo químico³ e físico desta fascinante forma alotrópica de carbono.

A modificação química de fulerenos, por exemplo, tem se tornado, nos últimos anos, uma área que tem atraído a atenção de muitos grupos de pesquisa em todo o mundo. Estes compostos têm sido usados como materiais de partida para a obtenção de novos materiais⁴ com propriedades óticas não lineares ou supercondutoras e de novas substâncias com potencial aplicação biológica⁵⁻⁷. Dentre as principais propriedades biológicas atribuídas a derivados de fulerenos destacam-se, por exemplo, as atividades anti-HIV⁸, inibidora de enzimas⁹, antimicrobiana¹⁰ e antiapoptose¹¹. Além disso, alguns trabalhos indicam que derivados de fulerenos podem funcionar como eficientes agentes neuroprotetores sendo potenciais drogas para o tratamento de doenças neurodegenerativas como mal de Parkinson e Alzheimer¹²⁻¹³. Nestes distúrbios, os fulerenos poderiam atuar como “scavengers” de radicais livres e antioxidantes. Derivados de fulerenos têm ainda sido utilizados na fotoclivagem do DNA¹⁴, no tratamento de osteoporose¹⁵ e como agentes de contraste e radiotraçadores¹⁶.

A partir dos vários exemplos que surgem na literatura a cada dia, fica evidente que a potencialidade dos derivados de fulerenos está absolutamente longe de ser explorada e o desafio no uso destas fascinantes moléculas em biologia é extremamente importante e promissor. Uma idéia original e que tem sido ainda pouco explorada seria o uso dessas moléculas ou de seus derivados como fotossensibilizadores em terapia fotodinâmica (PDT, da sigla em inglês para Photodynamic Therapy)¹⁷.

Embora a PDT tenha sido originalmente descoberta há mais de 100 anos através do seu efeito para matar microorganismos¹⁸, ela tem sido principalmente utilizada em clínica médica em vários países no tratamento de tumores malignos superficiais. A terapia fotodinâmica envolve três componentes básicos: luz de comprimento de onda adequado, oxigênio molecular e uma substância não tóxica denominada fotossensibilizador. A técnica se baseia no fato de que, sob

irradiação apropriada, a molécula do fotossensibilizador pode absorver um fóton e sair do seu estado fundamental para o seu estado excitado singleto (**Figura 2**). Em seguida, o fotossensibilizador excitado pode perder energia por diferentes processos, um deles sendo o processo de cruzamento intersistema (CIS), no qual a molécula do fotossensibilizador passa ao estado excitado tripleto (também representado na **Figura 2**). Quando a molécula do fotossensibilizador no seu estado excitado tripleto encontra uma molécula de oxigênio, que tem seu estado fundamental também tripleto, ela transfere sua energia para esta molécula formando o estado excitado singleto do oxigênio. Este estado do oxigênio é altamente reativo e pode induzir várias reações em cadeia com componentes celulares como DNA, fosfolípidos de membrana, etc, o que pode resultar em morte celular, por exemplo, de células cancerosas ou microorganismos.

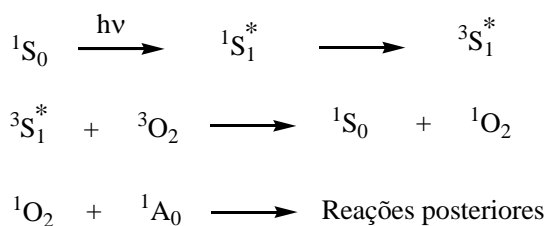


Figura 2 Esquema típico para reações envolvendo transferência de energia (reações do tipo II) entre fotossensibilizador (S), oxigênio e componentes celulares (A).

Como fulerenos podem absorver moderadamente em regiões do espectro visível⁵ e possuem um estado tripleto de longa duração, o seu uso como fotossensibilizador em terapia fotodinâmica tem interessado nos últimos anos alguns grupos de pesquisa¹⁹ (**Figura 3**).

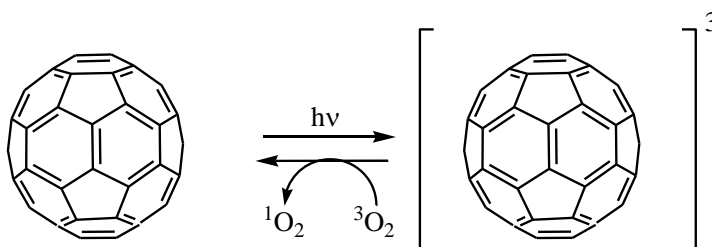


Figura 3 Formação do estado excitado tripleto de derivado fullerênico ${}^3C_{60}$ por fotoexcitação e geração de 1O_2 como resultado de sensibilização de 3O_2 por ${}^3C_{60}$.

Entretanto, uma das grandes dificuldades de se trabalhar com fulerenos como fotossensibilizadores em aplicações biológicas é a sua baixa solubilidade em água ou solventes biologicamente compatíveis²⁰⁻²¹. Assim, neste projeto propõe-se a síntese de derivados hidrossolúveis de fulerenos que possam ser usados em meio aquoso para gerar oxigênio singleto. O objetivo seria inicialmente utilizar este oxigênio reativo gerado para matar microorganismos como bactérias e fungos e/ou mesmo células tumorais. Os derivados hidrossolúveis propostos possuem vários sítios catiônicos que podem ser importantes para a atividade antimicrobiana. Na literatura²²⁻²³ é descrito que moléculas de fotossensibilizadores que contenham um ou mais sítios catiônicos atuam melhor como agentes antimicrobianos quando comparadas a moléculas neutras ou aniônicas. Aparentemente, a carga positiva permite que o fotossensibilizador se ligue a cargas negativas presentes na maioria das células microbianas, e, no caso de bactérias *gram*-negativas, as cargas

catiônicas aumentam a permeabilidade da membrana externa permitindo que o fotossensibilizador penetre em sítios intracelulares mais sensíveis. É importante ressaltar que a possibilidade de se usar PDT como tratamento para infecções localizadas devido à sua potencial atividade antimicrobiana tem sido ainda pouco investigada na literatura²⁴⁻²⁵ e, ao nosso conhecimento, apenas um relato sobre o uso de derivados fullerênicos catiônicos em fototerapia antimicrobiana foi descrito recentemente²⁶.

2) OBJETIVOS

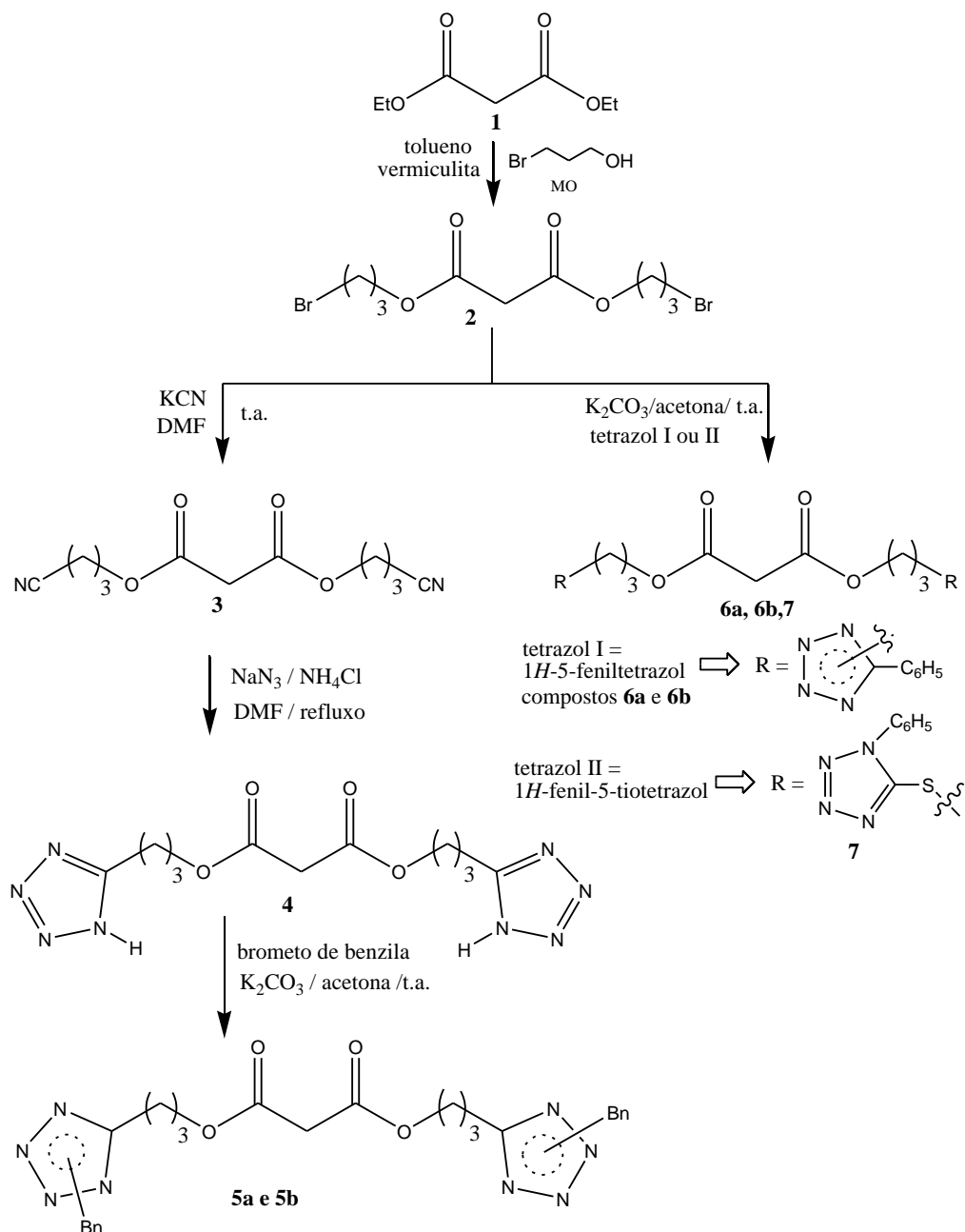
Considerando a grande importância dos fullerenos na química orgânica atual e a experiência adquirida no nosso grupo de pesquisa em carboidratos e tetrazóis, almejamos sintetizar derivados tetrazólicos e glicosídicos de fullerenos. Desta forma, este trabalho tem como objetivo a síntese de derivados inéditos e hidrossolúveis de fullerenos que poderiam absorver luz no visível e assim gerar oxigênio singleto para destruir células de microorganismos como bactérias e fungos ou ainda células tumorais. A síntese será efetuada por meio de algumas reações clássicas de química orgânica a partir de materiais de partida disponíveis comercialmente. É também objetivo deste trabalho a realização das reações sob irradiação com microondas em todas as etapas que for possível, isto é, principalmente naquelas etapas que envolverem aquecimento. Os compostos obtidos serão caracterizados por meio de técnicas espectrométricas como RMN (ressonância magnética nuclear), EM (espectrometria de massas, usando as técnicas ESI e MALDI-TOF) e UV-visível. As propriedades fotoquímicas dos novos compostos serão avaliadas por EPR (ressonância paramagnética eletrônica). Os testes envolvendo as possíveis aplicações biológicas dos novos compostos obtidos serão efetuados pelo grupo da Professora Dra. Elzíria Nunan, da Faculdade de Farmácia da UFMG.

3) METODOLOGIA

A obtenção dos derivados fullerênicos será dividida em duas partes: inicialmente serão sintetizados os derivados do malonato (**5a**, **5b**, **6a**, **6b**, **7** e **11**), conforme as rotas de síntese representadas nos **Esquemas 1 e 2** e em uma segunda parte será realizada a etapa de acoplamento destes derivados com o fullereno C₆₀ (**Esquema 3**).

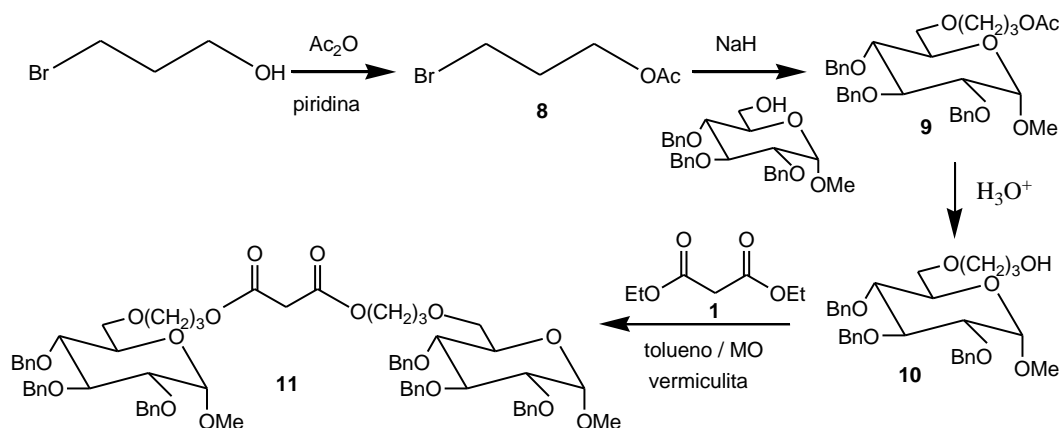
Conforme a seqüência representada no **Esquema 1**, primeiramente será realizada uma reação de transesterificação entre o malonato de dietila (**1**) e o 3-bromo-1-propanol, na presença de argila (a vermiculita) e tolueno sob irradiação de microondas²⁷, o que poderá conduzir ao derivado bromado **2**. Este, por sua vez, em uma reação de substituição nucleofílica bimolecular com cianeto de potássio em dimetilformamida poderá conduzir à nitrila **3**²⁸. Em seguida, o tetrazol **4** poderá ser obtido por reação da nitrila **3** com azida de sódio em presença de cloreto de amônio, usando-se dimetilformamida como solvente²⁹. Finalmente, a alquilação deste tetrazol (**4**) com brometo de benzila, na presença de carbonato de potássio, poderá conduzir aos tetrazóis dissustituídos 1,5 e 2,5 (**5a** e **5b**)³⁰. Além dos tetrazóis **5a** e **5b**, obtidos por meio de uma reação de cicloadição, pretende-se também obter os tetrazóis dissustituídos **6a**, **6b** e **7**. Estas substâncias poderão ser obtidas por intermédio de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular

entre o dibrometo **2** e o tetrazolato, que será obtido por reação entre o tetrazol comercial (1*H*-5-feniltetrazol ou 1*H*-fenil-5-tiotetrazol) e carbonato de potássio, conforme está representado no **Esquema 1**.



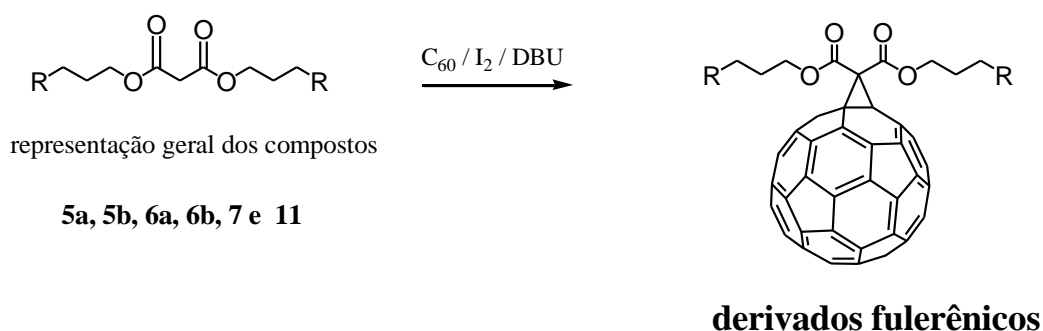
Esquema 1- Proposta de síntese dos tetrazóis **5a**, **5b**, **6a**, **6b** e **7**.

Além dos derivados tetrazólicos do malonato pretende-se também obter o derivado malonato **11** (**Esquema 2**). Este será obtido em quatro etapas a partir do 3-bromo-1-propanol por meio de reações clássicas de acetilação, substituição nucleofílica, hidrólise e transesterificação, conforme está representado no **Esquema 2**.



Esquema 2- Proposta de síntese do derivado malonato **11**.

Após a obtenção dos derivados do malonato **5a**, **5b**, **6a**, **6b**, **7** e **11**, será realizada a etapa de acoplamento destes com o fulereno C_{60} de acordo com a reação de Bingel³¹. Esta reação consiste de uma adição nucleofílica de um α -halocarbânion ao núcleo fullerênico (ótimo receptor de elétrons, o que o diferencia de compostos altamente insaturados clássicos) seguida de uma substituição nucleofílica intramolecular do fulereno ao carbono contendo o halogênio, o que leva à ciclopropanação do C_{60} . Assim, o tratamento de cada derivado malonato (**5a**, **5b**, **6a**, **6b**, **7** e **11**), separadamente, com a base DBU (diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno) e iodo, poderá conduzir à formação, *in situ*, do carbânion derivado do α -iodomalonato que poderá reagir com C_{60} (**Esquema 3**). Este tipo de reação é um dos principais métodos de formação de ligação covalente com fulerenos descrita na literatura³².



Esquema 3- Proposta de síntese dos derivados fullerênicos.

Os tetrazóis obtidos serão transformados nos seus sais correspondentes, por meio de uma reação clássica com sulfato de dimetila³³, o que fornecerá os derivados hidrossolúveis desejados. O derivado fullerênico obtido a partir do acoplamento com o malonato **11** terá os seus grupos benzila removidos³⁴, obtendo-se então outro tipo de derivado

fulerênico hidrossolúvel. Estudos de fototoxicidade frente a bactérias e fungos serão em seguida realizados para todos os derivados fulerênicos obtidos.

4) CRONOGRAMA FÍSICO DE EXECUÇÃO

	2006/ agosto	2007/1	2007/2	2008/1	2008/2	2009/1	2009/2	2010/ 1	2010/ agosto
1	X	X	X	X	X	X	X	X	
2	X	X							
3		X	X	X					
4				X					
5					X				
6				X	X				
7					X	X			
8						X			
9			X	X	X	X	X		
10							X		
11						X	X		
12							X	X	
13								X	X

Legenda:

1. Levantamento bibliográfico
2. Disciplinas e obtenção e caracterização do brometo **2**.
3. Obtenção e caracterização da nitrila **3** e dos tetrazóis **4**, **5a** e **5b**.
4. Exame de qualificação
5. Seminário Departamental
6. Obtenção e caracterização do derivado malonato **6a** e **6b**.
7. Obtenção e caracterização dos derivados malonatos **7** e **11**.
8. Obtenção e caracterização dos derivados fulerênicos.
9. Obtenção e caracterização dos sais dos derivados fulerênicos e desproteção do derivado glicosilado.
10. Redação de artigos
11. Apresentação de trabalhos em congresso
12. Envio das substâncias para os testes biológicos
13. Redação e defesa da tese

5) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Kroto, H. W., Heath, J. R., O'Brien, S. C., Curl, R. F., Smalley, R. E., *Nature*, **1985**, 318, 162-163.
- 2- Krätschmer, W., Lamb, L. D., Fostiropoulos, K., Huffman, D. R., *Nature*, **1990**, 347, 354-358.
- 3- Hirsch, A., *J. Phys. Chem. Solids.*, **1997**, 58, 1729-1740.
- 4- Nierengarten, J-F., Gutiérrez-Nava, M., Zhang, S., Masson, P., Oswald, L., Bourgoigne, C., Rio, Y., Accorsi, G., Armaroli, N., Setayesh, S., *Carbon*, **2004**, 42, 1077-1083.
- 5- Jensen, A. W., Wilson, S.R., Shuster, D. I., *Bioorg. Med. Chem.*, **1996**, v.4,n.6, 767-779
- 6- Da Ros, T., Prato, M.; *Chem. Commun.*, **1996**, 663-669.
- 7- Bosi, S., Da Ros, T., Spalluto, G., Prato, M., *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, 38, 913-923.
- 8- Sijbesma, R., Srdanov, G., Wudl, F., Castoro, J. A., Wilking, C., Friedman, S. H., DeCamp, D. L., Kenyon, G. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 6510-6512.
- 9- Tokuyama, H., Yamago, S., Nakamura, E., Shiraki, T., Sugura, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 7918-7919.
- 10- Da Ros, T., Prato, M., Novello, F., Maggini, M., Banfi, E., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 9070-9072.
- 11- Huang, Y. L., Sheng, C. K., Luh, T. Y., Yang, H. C., Hwang, K. C., Chou, C. K., *Eur. J. Biochem.*, **1998**, 254, 38-43.
- 12- Corona-Morales, A., Castell, A., Escobar, R., Drucker-Colin, R., Zhang, L., *J. Neurosc. Res.*, **2003**, 71, 121-126.
- 13- Wang, I., Tai, L., Lee, D., Kanakamma, P., Shen, C-F., Luh, T-H., Cheng, C., Hwang, K., *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 4614-4620.
- 14- Bernstein, R., Prat, F.; Foote, C. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 464-465.
- 15- Orme, M., Labroo, V., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, 4, 1375-1380.
- 16- Wharton, T., Wilson, L., *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 3545-3554.
- 17- Machado, A. E. H., *Química Nova*, **2000**, v.23, n.2, 237-243.
- 18- Moan, J., Peng, Q., *Anticancer Res.*, **2003**, 23, 3591-3600.
- 19- Rancan, F., Helmreich, M., Mölich, A., Jux, N., Hirsch, A., Röder, B., Witt, C., Böhm, F., *J. Photochem. Photobiol. B*, **2005**, 80, 1-7.
- 20- Yu, C., Canteenwala, T., Chiang, L. Y., Wilson, B., Pritzker, K., *Synthetic Metals.*, **2005**, 153, 37-40.
- 21- Vilenko, B., Sienkewicz, A., Lekka, M., Kulik, A., Forro, L., *Carbon*, **2004**, 42, 1195-1198.
- 22- Merchat, M., Bertolini, G., Giacomini, P., Villanueva, A., Jori, G., *J. Photochem. Photobiol. B*, **1996**, 32, 153-157.
- 23- Minnock, A., Vernon, D. I., Schofield, J., Griffiths, J., Parish, J. H., Brown, S. B., *J. Photochem. Photobiol. B*, **1996**, 32, 159-164.
- 24- Wainwright, M.; *J. Antimicrob. Chemother.*, **1998**, 42, 13-28.

- 25- Hablin, M. R., Hasan, T., *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2004**, 3, 436-450.
- 26- Tegos, G. P., Demidova, T. N., Arcila-Lopez, D., Lee, H., Wharton, T., Gali, H., Hamblin, M. R., *Chemistry & Biology*, **2005**, 12, 1127-1135
- 27- Silva, F. C., Ferreira, V. F., Souza, M. C. B. V., *Química Nova*, **2006**, 29, 2, 376-380.
- 28- Sugihara, J. M., Teerlink, W. J., MacLeod, R., Dorrence, S. M., Springer, C. H., *J. of Chem. Soc.*, **1963**, 28, 2079-2082.
- 29- D' Accorso, N. B., Thiel, M. E. *An. Quím.*, **1993**, 89, 2, 266-268.
- 30- Harfenist, M., Heuser, D. J., Joyner, C. T., Batchelor, J. F., White, H. L., *J. of Med. Chem.*, **1996**, 39, 1857-1863.
- 31 - Bingel, C., *Chem. Ber.*, **1993**, 126, 1957-1959.
- 32- Solladié, N., Walther, M. E., Herschbach, H., Leize, E., Dorsselaer, A., Duarte, T. M. F., Nierengarten, J-F., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 1979-1987.
- 33- Zhivich, A. B., Koldobskii, G. I., Ostrovskii, V. A., *Chem. of Het. Compounds*, **1990**, 12, 1587-1599.
- 34- Pearlman, W. N., *Tet. Letters*, **1967**, 17, 1663-1664.

6) PARTICIPAÇÃO DA CO-ORIENTADORA E DO COLABORADOR

- Co-orientadora
 - Professora Rossimíriam Pereira de Freitas Gil – Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da UFMG. Participou da elaboração do projeto junto com a orientadora e participará de todas as discussões referentes ao trabalho.
- Colaborador
 - Professor Maurício Veloso Brant Pinheiro – Departamento de Física do Instituto de Ciências Exatas da UFMG. Efetuará os estudos de EPR dos derivados fullerênicos obtidos e realizará os testes de fototoxicidade.

ANEXO 3: PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Artigos científicos publicados

- Guilherme P. Rocha, Leandro J. Santos, Inácio Luduvico, Rosemeire B. Alves, Rossimiriam P. de Freitas. **“Click” reaction as a promising tool for the synthesis of fullerene-sugar derivatives.** *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51*, 1022.
- Leandro J. dos Santos. **Malonyl Dichloride.** *Synlett*, **2009**, *7*, 1185.
- Leandro J. dos Santos, Rosemeire B. Alves, Rossimiriam P. Freitas, Jean F. Nierengarten, Lucas E. Magalhães, Klaus Krambrock, Maurício B. Pinheiro. **Production of reactive oxygen species by a new [60]fullerene derivative bearing a tetrazole unit and its possible biological applications.** *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, **2008**, *200*, 277.
- Inácio Luduvico, Leandro J. dos Santos, Mara R. C. Couri, Rosemeire B. Alves, Maria A. F. Prado, Rossimiriam P. Freitas Gil. **Synthesis of new heterocyclic derivatives of α,α -trehalose.** *Carbohydrate Research*, **2008**, *343*, 536.
- Mara R. C. Couri, Leandro J. dos Santos, Inácio Luduvico, Rosemeire B. Alves, Maria A. F. Prado, Rossimiriam P. Freitas Gil. **Microwave-assisted preparation of novel carbohydrate tetrazole derivatives.** *Carbohydrate Research*, **2007**, *342*, 1096.
- Leandro J. dos Santos, Mara R. C. Couri, Inácio Luduvico, Rosemeire B. Alves, Maria A. F. Prado, Rossimiriam P. Freitas Gil. **Synthesis of new tetrazoles derivatives of α,α -trehalose.** *Synthetic Communications*, **2007**, *37*, 3059.

Artigos científicos aceitos para publicação

- Leandro J. Santos, Guilherme P. Rocha, Rosemeire B. Alves, Rossimiriam P. de Freitas. **Fulereno C₆₀: química e aplicações.** *Química Nova*.

Artigos científicos submetidos para publicação

- Leandro J. Santos, Ana S. P. Gonçalves, Marcos N. Eberlin, Boniek G. Vaz, Rosemeire B. Alves, Rossimiriam P. de Freitas, Klaus Krambrock, Maurício B. Pinheiro. **Synthesis of [60]fullerene derivatives bearing five-membered heterocyclic wings and investigation of their photophysical kinetic properties.** *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*.
- Leandro J. Santos, Dayse C. da Silva, Júlio S. Rebouças, Marcos R. A. Alves, Ynara M. Idemori, Túlio Matencio, Rosemeire B. Alves, Rossimiriam P. de Freitas, Klaus Krambrock, Maurício B. Pinheiro. **Synthesis of new porphyrin-fullerene supramolecular assemblies: a spectroscopic and electrochemical investigation of their coordination equilibrium in solution.** *Inorganic Chemistry*.
- Ana L. de Quadros, Dayse C. da Silva, Fernando C. Silva, Frank P. Andrade, Helga G. Aleme, Juliana C. Tristão, Leandro J. Santos, Sheila R. Oliveira, Gilson F. Silva. **The knowledge of chemistry in secondary education: difficulties from the teacher's viewpoint.** *Science Education*.

- Ana L. de Quadros, Ângelo de Fátima, Dayse C. da Silva, Fernando C. Silva, Frank P. Andrade, Helga G. Aleme, Juliana C. Tristão, Leandro J. Santos, Sheila R. Oliveira, Gilson F. Silva, Ângelo. **Ambientes colaborativos e competitivos: o papel das Olimpíadas Científicas.** *Química Nova na Escola.*

Trabalhos apresentados em congresso sob a modalidade de painel

- 32^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química
“Obtenção de sais piridínicos inéditos derivados do fulereno-C60” (QO-124)

- 4th Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry.
“Potential application in photodynamic therapy (PDT) of a new [60]fullerene derivative bearing a tetrazole unit”

- XXII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, SBQ– MG.
“Síntese de um novo desoxiciano a partir do alfa-D-galactopiranosídeo de metila e tentativa de obtenção de seu análogo tetrazólico” (QO-25)

- XXII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, SBQ– MG.
“Obtenção de derivados tetrazólicos com potencial atividade biológica” (QO-27)

- XXII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, SBQ– MG.
“Síntese de derivados tetrazólicos a partir da D-glicose” (QO-28)

- 31^o Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química
“Síntese de heterociclos derivados do ácido malônico com potencial atividade biológica”

- XXXI Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada
“Processo de geração de radicais livres usando nanopartículas de TiO₂, fulerenos e derivados”

- XXI Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, SBQ– MG.
“Síntese de heterociclo derivado de malonato simétrico”

- XXI Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, SBQ– MG.
“Síntese de um novo desoxiciano derivado da trealose”

- 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis
“Synthesis of new heterocycle α,α -trehalose derivatives”

- 30^o Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química
“Síntese de tetrazóis a partir do brometo de tetra-*O*-acetil- α -D-glicopiranosila”

- XX Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, SBQ– MG.
“Síntese de heterociclos derivados de carboidratos ”

- XX Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, SBQ– MG.
“Síntese de derivados da trealose ”

- 29º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química
“Síntese de tetrazóis simétricos e assimétricos a partir da trealose”
- 29º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química
“Síntese de tetrazóis a partir do α -D-glicopiranosídeo de metila”
- 29º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química
“Síntese de novos derivados da *N*-glicosamina”
- XIX Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, SBQ– MG.
“Síntese de um novo desoxiciano derivado da trealose”
- XXVI Congresso Latinoamericano de Química – 27º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química
“Desproteção Seletiva em Nucleosídeos”

Trabalhos apresentados em congresso com comunicação oral

- XXI Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, SBQ– MG.
“Síntese de heterociclo derivado de malonato simétrico”

Supervisão em trabalho de conclusão de curso concluída

Trabalho de Conclusão de Curso

“Síntese de derivados tetrazólicos”

Aluno: Diego César Pelolungo - Curso: Química

Apresentado ao Departamento de Química/UFMG em 06/2008

Colaboração em dissertação

“Síntese de sais de Zincke derivados de fulerenos”

Mestrando: Diego César Pelolungo - Curso: Química/UFMG

Início: 08/2007