

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

Guilherme Rocha Pereira

**Síntese de Novos Derivados Fulerênicos Explorando
a “reação Click” e de um Derivado C₆₀-Catiônico Polar**

Belo Horizonte
2011

UFMG-ICEx/DQ .855^a

T. 364^a

Guilherme Rocha Pereira

**Síntese de Novos Derivados Fulerênicos Explorando
a “reação Click” e de um Derivado C₆₀-Catiônico Polar**

**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

2011

P436s Pereira, Guilherme Rocha
2011 Síntese de novos derivados fullerênicos explorando a
T "reação click" e de um derivado C₆₀-Catiônico polar. /
 Guilherme Rocha Pereira. 2011.

178 f. : il.

Orientadora: Rossimiriam Pereira de Freitas
Co-orientadora: Rosemeire Brondi Alves

Doutorado(Tese) - Universidade Federal de Minas
Gerais. Departamento de Química.
Bibliografia p. 172-178

1.Química orgânica - Teses 2.Fullerenos - Teses
3.Reação click - Teses 4.Fullereno-glicoconjugado -
Teses I.Freitas, Rossimiriam Pereira, Orientadora.
II.Alves, Rosemeire Brondi, Co-orientadora III.
Título.

CDU 043



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - ICEx
31270-901 - BELO HORIZONTE - MG
TEL.: 031 - 3499-5732
FAX: 031 - 3499-5700
E-MAIL: pgquimic@zeus.qui.ufmg.br



"Síntese de Novos Derivados Fullerênicos Explorando a Reação "Click" e de um
Derivado C₆₀-catiônico Polar "

Guilherme Rocha Pereira

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Profa. Rossimiriam Pereira de Freitas - Orientadora
UFMG

Profa. Rosemeire Brondi Alves - Co-Orientadora
UFMG

Prof. Marcelo Henrique dos Santos
UNIFAL

Prof. Róbson Ricardo Teixeira
UFV

Profa. Renata Barbosa de Oliveira
UFMG

Profa. Henriete da Silva Vieira
UFMG

Belo Horizonte, 04 de março de 2011.

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

Agradeço especialmente aos meus pais, José Roosevelt Pereira e Míriam Célia Rocha Pereira por toda dedicação, amor e compreensão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e aos meus guias... e a todos aqueles que me ajudaram a completar esse sonho.

Às minhas orientadoras Rossi e Rose pela oportunidade de trabalhar neste projeto, e pelo empenho durante este trabalho. Por toda a ajuda, durante a interpretação dos resultados, para corrigir e terminar este trabalho num prazo tão curto, para me auxiliar nos artigos e principalmente pelo apoio durante o dia a dia.

Aos meus familiares por me ajudarem durante todo o tempo de estudante. À minha madrinha, minhas avós e meus tios Armando e Dalva uma grande gratidão por estarem sempre do meu lado, principalmente nos momentos difíceis. Ao Sr. Oswaldo e Sr. Mauro e Maria do Socorro por todo o suporte. À Maria que sempre manteve meu quarto limpo apesar de toda a bagunça.

Aos meus professores de faculdade, que ajudaram na minha formação profissional. Aos meus chefes Young J. Shin, Rob Jones e Graeme Sample e meu orientador de mestrado Yoshira Kobayashi por ter me ajudado na formação profissional. Aos meus colegas de escola, e os meus colegas de Arena Pharmaceuticals, Inc. especialmente Imelda, Yifeng, Jane, James e Mitchell. Ao meu amigo Fabio Santos por toda a ajuda e amizade nos anos no exterior.

Ao meu amigo Leandro por toda a ajuda, e aos meus colegas de laboratório, Luiza, Fernando, Thiago, Diego, Flaviane, Inácio, Gustavo e todos os demais. Aos professores da pré-banca Dorila, Lucenir e Adão e ao Jarbas e Rodinei pela ajuda.

Aos funcionários do Departamento de Química, incluindo Ricardo, Ivana, as secretárias Paulete, Lílian e Kátia, a bibliotecária Sônia, ao Sr. Romário e Vladimir.

A todos, que de alguma forma compartilharam esta conquista.

SUMÁRIO

| | |
|--|------------|
| SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS | i, ii, iii |
| RESUMO | iv |
| ABSTRACT | v |
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| <i>1.1. Fullerenos: alótropos moleculares do carbono</i> | 1 |
| <i>1.2. Descoberta acidental dos fullerenos</i> | 2 |
| <i>1.3. Produção de fullerenos</i> | 3 |
| <i>1.4. Separação e isolamento</i> | 5 |
| <i>1.5. Propriedades e estrutura</i> | 6 |
| <i>1.6. Solubilidade do fullereno C₆₀ em diversos solventes</i> | 8 |
| <i>1.7. Reatividade química</i> | 9 |
| <i>1.8. Aplicações de fullerenos</i> | 16 |
| <i>1.8.1. Aplicações de fullerenos na terapia fotodinâmica (TFD)</i> | 17 |
| <i>1.8.2. Fullerenos como antioxidantes e agentes neuroprotetores</i> | 19 |
| <i>1.8.3. Atividade Antimicrobiana</i> | 21 |
| <i>1.8.4. Atividade Antiviral</i> | 24 |
| <i>1.8.5. Células Fotovoltaicas</i> | 27 |
| 2. PROPOSTA DE TRABALHO | 30 |
| <i>2. Proposta de trabalho</i> | 30 |
| 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 35 |
| <i>3.1. Síntese de derivados catiônicos de C₆₀</i> | 35 |
| <i>3.1.1. Síntese do 12-bromododecan-1-ol (2)</i> | 35 |
| <i>3.1.2. Síntese do 12-azidodecan-1-ol (3)</i> | 35 |
| <i>3.1.3. Síntese do 12-aminodecan-1-ol (4)</i> | 36 |
| <i>3.1.4. Síntese do terc-butil-1-hidroxi-12-dodecilcarbamato (5)</i> | 36 |
| <i>3.1.5. Síntese do metanossulfonato de 12-(terc-butoxicarbonilamino)dodecila (6)</i> | 37 |
| <i>3.1.6. Síntese do terc-butil 12,12'-(5-(hidroximetil)-1,3-fenileno)bis(oxi)bis(dodecano-12,1-diil)dicarbamato (8)</i> | 37 |
| <i>3.1.7. Síntese do 1,3-Bis[(carboxiacetoxi)metil]benzeno (11)</i> | 38 |

| | |
|---|----|
| 3.1.8. Síntese do 1,3-Bis{[(3,5-di-12- <i>tert</i> -butil-carbamil- <i>n</i> -dodecilfenilmetil-1-oxicarbonil)acetoxi]metil}benzeno (12) | 39 |
| 3.1.9. Síntese do derivado fulerênico catiônico de primeira geração 3',3''-dicarboxilato de bis {[3,5-bis(12- <i>tert</i> -butil-carbamil- <i>n</i> -dodeciloxi)fenil]metil}-4'',15''-dioxo-3',3''-metanoximetanol[1,3]benzenometanoximetano)-3'H,3''H-diciclopropa[1,9:3,15][5,6]fulereno-C ₆₀ -I _h (13) | 41 |
| 3.1.10. Síntese do sal do derivado fulerênico 14 | 42 |
| 3.2. Uso da “reação Click” na obtenção de derivados fulereno-glicoconjugados | 43 |
| 3.2.1. Preparação do carboidrato contendo azida 29 | 47 |
| 3.2.1.1. Síntese da 1,2:3,4-Di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo (33) | 47 |
| 3.2.1.2. Síntese da 6-Desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo (34) | 48 |
| 3.2.1.3. Síntese da 6-Azido-6-desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo (29) | 49 |
| 3.2.2. Preparação de fulerenos do tipo mono-adutos contendo grupos alcinos (fulerenos “bloco-construtores”) para “reação Click”. | 49 |
| 3.2.2.1. Síntese do malonato 26 contendo um grupo alcino (malonato de metil pent-4-inila) | 49 |
| 3.2.2.2. Síntese do malonato 25 contendo dois grupos alcino (malonato de dipent-4-inila) | 50 |
| 3.2.2.3. Síntese do derivado fulerênico monoaduto (1'',2''-Metano[60]fulereno-61''-carboxilato de metila-61''-carboxilato de pent-4-in-ila) (28) | 50 |
| 3.2.2.4. Síntese convergente do derivado fulerênico monoaduto 30 | 51 |
| 3.2.2.4.1. Síntese do malonato de metil 3-{1'-[6''-(1,2:3,4-Di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosil)]-1H-1,2,3-triazol-4-il-propila} (35) | 52 |
| 3.2.2.4.2. Síntese do derivado fulerênico monoaduto 1'',2''-Metano[60]fulereno-61''-carboxilato de metila-61''-carboxilato de 3-{1-[6-(1,2:3,4-Di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosil)]-1H-1,2,3-triazol-4-N}-propila (30) | 52 |
| 3.2.2.5. Síntese do derivado fulerênico monoaduto 31 por rota alternativa | 53 |
| 3.2.2.5.1. Síntese do malonato de di-3-{1-[6-(1,2:3,4-Di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosil)]-1H-1,2,3-triazol-4-N}-propila (36) | 53 |

| | |
|---|----|
| 3.2.2.5.2. Síntese do derivado fullerênico monoaduto 1", 2"-Metano[60]fulereno-61"-61"-dicarboxilato de bis-3-{1-[6-(1,2:3,4-Di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosil)]-1H-1,2,3-triazol-4-N}-propila (31) | 54 |
| 3.2.2.6. Formação de um novo derivado fullerênico 42 com maior solubilidade em solventes orgânicos para ser usado na "reação Click". | 54 |
| 3.2.2.6.1. Síntese do éter de cadeia alifática longa 38 | 55 |
| 3.2.2.6.2. Síntese do ácido 39 | 56 |
| 3.2.2.6.3. Formação do malonato 40 funcionalizado com dois ésteres distintos | 56 |
| 3.2.2.6.4. Síntese do derivado fullerênico a partir do malonato funcionalizado com os ésteres distintos | 56 |
| 3.2.2.6.5. Tentativa de síntese de 42 pela "reação Click" entre 41 e o azido-açúcar 29 | 57 |
| 3.2.2.6.6. Síntese do malonato de 3,5-dibutoxibenzil 3-{1-[6-(1,2:3,4-Di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosil)]-1H-1,2,3-triazol-4-ila} (43) | 57 |
| 3.2.3. Preparação de fulerenos do tipo bis-adutos contendo dois grupos alcinos (fulereno "bloco-construtor") 45 | 58 |
| 3.2.3.1. Síntese do intermediário di-ácido 11 | 58 |
| 3.2.3.2. Esterificação de 11 para formação do composto 44 contendo dois grupos malonatos ligados pelo espaçador 1,3-benzenodimetanol | 59 |
| 3.2.3.3. Síntese do derivado fullerênico bis-aduto contendo dois alcinos terminais 45 | 59 |
| 3.2.3.4. Cicloadição entre a azida 29 e o fulereno bis-aduto 45 contendo dois alcinos terminais para formar o derivado fullerênico glicoconjugado 46 | 60 |
| 3.2.3.5. "Reação Click" para obtenção de fulereno-glicoconjugados: cicloadição de vários açúcares contendo azida com o derivado fullerênico 45 | 61 |
| 4. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS | 64 |
| 4.1. 12-Bromododecan-1-ol (2) | 64 |
| 4.2. 12-Azidododecan-1-ol (3) | 65 |
| 4.3. 12-Aminododecan-1-ol (4) | 66 |
| 4.4. Terc-butil-1-hidroxi-12-dodecilcarbamato (5) | 69 |
| 4.5. 1-Metanossulfonato de terc-butil-12-dodecilcarbamato (6) | 71 |
| 4.6. 3,5-Di-terc-butil-12-carbamil-n-dodecilfenilmetanol (8) | 73 |

| | |
|---|-----|
| 4.7.1,3-Bis{[(3,5-di-12-terc-butil-carbamil-n-dodecilfenilmetil-1-oxicarbonil) acetoxi]metil}benzeno (12) | 76 |
| 4.8. Derivado fulerênico 13 | 78 |
| 4.9. Derivado fulerênico 14 | 81 |
| 4.10. 1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-α-D-galactopiranosídeo (33) | 85 |
| 4.11. Desoxi-6 -iodo-1,2:3,4-di-O-isopropilideno-α-D-galactopiranosídeo (34) | 85 |
| 4.12. 6-Azido-6-desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilideno-α-D-galactopiranosídeo (29) | 86 |
| 4.13. Caracterização do malonato de metil-pent-4-inila (26) | 86 |
| 4.14. Malonato de dipent-4-inila (25) | 89 |
| 4.15. (1'',2''-Metano[60]-61'' carboxilato de metila-61''-carboxilato de pent-4-inila) (28) | 91 |
| 4.16. Éter 38 | 94 |
| 4.17. Ácido 39 | 96 |
| 4.18. Malonato 40 | 97 |
| 4.19. Derivados fulerênicos 41 e comparação com 28 | 99 |
| 4.20. Malonato de metil 3-{1'-[6''-(1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-α-D-galactopiranosil)]-1H-1,2,3-triazol-4}propila (35) | 101 |
| 4.21. Malonatos 36 e 43 | 104 |
| 4.22. Metanofulerenos 30 e 31 | 107 |
| 4.23. 1,3-Bis[(carboxiacetoxi)metil]benzeno (11) | 112 |
| 4.24. 1,3-Bis{[(4-pentin-1-oxicarbonil) acetoxi]metil}benzeno (44) | 112 |
| 4.25. Bismalonato 57 | 115 |
| 4.26. Malonatos 58, 59, 60, 61 e 62 | 115 |
| 4.27. Derivado fulerênico 45 | 120 |
| 4.28. Derivado fulerênico 46 | 121 |
| 4.29. Bis-adutos fulerênicos triazólicos 52, 53, 54, 55 e 56 | 122 |
| 5. MATERIAIS E MÉTODOS | 127 |
| 5.1. Purificação e secagem dos solventes, materiais e reagentes | 128 |
| 5.1.1. Secagem de solventes | 128 |

| | |
|---|-----|
| 5.1.2. Secagem de vidraria | 129 |
| 5.1.3. Reveladores | 129 |
| 5.2. Sínteses - PARTE I | 130 |
| <i>SÍNTESE DO DERIVADO FULERÊNICO CATIÔNICO E SEUS INTERMEDIÁRIOS</i> | 130 |
| 5.2.1. Síntese do 12-bromododecan-1-ol | |
| 5.2.2. Síntese do 12-azidododecan-1-ol | 131 |
| 5.2.3. Síntese do 12-aminododecan-1-ol | 132 |
| 5.2.4. Síntese do <i>terc</i> -butil-1-hidroxi-12-dodecilcarbamato | 133 |
| 5.2.5. Síntese do metanossulfonato de 12-(<i>terc</i> -butoxicarbonilamino)dodecila | 134 |
| 5.2.6. Síntese do 3,5-di- <i>terc</i> -butil-12-carbamil- <i>n</i> -dodecilfenilmetanol | 135 |
| 5.2.7. 1,3-Bis{[(3,5-di-12- <i>terc</i> -butil-carbamil- <i>n</i> -dodecilfenilmetil-1-oxicarbonil)acetoxi]metil}benzeno | 136 |
| 5.2.8. 1,2:7,21-Bis(metano)[60]fulereno-61,61,62,62-tetracarboxilato de di-4-[3,5-di-12- <i>terc</i> -butil-carbamil- <i>n</i> -dodecilfenil-1-metil-1-1-endo,endo-(<i>m</i> -fenilenedimetila)] | 137 |
| 5.2.9. Derivado fulerênico catiônico 14 | 138 |
| 5.3. Sínteses - PARTE II | 139 |
| <i>SÍNTESE DE DERIVADOS FULERÊNICOS MONOADUTOS</i> | |
| 5.3.1. Síntese do 1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo a partir da D-galactose | 139 |
| 5.3.2. Síntese do desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo | 140 |
| 5.3.3. Síntese do 6-azido-6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo | 141 |
| 5.3.4. Síntese do malonato de metil-pent-4-inila | 142 |
| 5.3.5. Síntese do malonato de metil-3-{1'-[6''-(1,2:3,4-Di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-galactopiranosil)]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-propila (35) | 143 |
| 5.3.6. Síntese do malonato de dipent-4-inila | 144 |
| 5.3.7. Síntese do malonato de di 3-{1'-[6-(1,2: 3,4-Di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-galactopiranosil)]-1H-1,2,3-triazol-4-ila} | 145 |
| 5.3.8. Síntese do 3,5-dibutoxifenilmetanol | 146 |
| 5.3.9. Síntese do ácido 2-((3,5-dibutoxibenziloxi)carbonil)-acético | 147 |

| | |
|--|-----|
| 5.3.10. Síntese do malonato de (3',5'-dibutoxibenzil)pent-4-inila | 148 |
| 5.3.11. Síntese do malonato de 3,5-dibutoxibenzil 3-{1-[6-(1,2:3,4-Di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosil)]-1H-1,2,3-triazol-4-ila} | 149 |
| 5.3.12. Procedimento geral de funcionalização do C ₆₀ por meio da reação de Bingel | 150 |
| 5.3.12.1 Síntese do 1'', 2''-metano[60]-61'' metanoato-61''-carboxilato de pent-4-inila (28) | 150 |
| 5.3.12.2. Síntese do monoaduto 1'',2''-metano[60]fulereno-61-metanoato-61''-carboxilato de 3-{1-[6-(1,2:3,4-Di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosil)]-1H-1,2,3-triazol-4-N}-propila (30) | 151 |
| 5.3.12.3. 1'', 2''-metano[60]fulereno-61''-61''-dicarboxilato de bis-3-{1-[6-(1,2:3,4-Di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosil)]-1H-1,2,3-triazol-4}-propila (31) | 152 |
| 5.3.12.4. Síntese do 1'',2''-metano[60]fulereno-61''-carboxilato-3,5-dibutoxibenzil-61''-carboxilato de pent-4-inila (41) | 153 |
| 5.4. Sínteses - PARTE III | 154 |
| <i>SÍNTESE DE DERIVADOS FULERÊNICOS BISADUTOS TRIAZÓLICOS</i> | |
| 5.4.1. Síntese do 1,3-Bis[(carboxiacetoxi)metil]benzeno | 154 |
| 5.4.2. Síntese do 1,3-Bis{[(4-pentin-1-oxicarbonil)acetoxi]metil}benzeno (44) | 155 |
| 5.4.3. 1,2:7,21-Bis(metano)[60]fulereno-61,61,62,62-tetracarboxilato de di-4-pentin-1-endo,endo-(<i>m</i> -fenilenedimetila) (45) | 156 |
| 5.4.4. Procedimento geral da cicloadição Catalisada por Cobre usando Alcino e Azida (CuAAC ou Click) | 157 |
| 5.4.4.1. Síntese do 1,3-Bis{[(1-(6-(1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosil)-1H-1,2,3-triazol-4-propil-1-oxicarbonil)acetoxi]metil}benzeno (57) | 158 |
| 5.4.4.2. Síntese do 1,3-Bis{[(1-(6-(2,3,4,6-acetil- α -D-glicopiranosil)-1H-1,2,3-triazol-4-propil-1-oxicarbonil)acetoxi]metil}benzeno | 158 |
| 5.4.4.3. Síntese do 1,3- Bis{[(1-(6-(1-metoxi-2,3,4-benzoil- α -D-glicopiranosil)-1H-1,2,3-triazol-4-propil-1-oxicarbonil)acetoxi]metil}benzeno(59) | 159 |
| 5.4.4.4. Síntese do malonato 60 | 160 |
| 5.4.4.5. Síntese do malonato 61 | 160 |
| 5.4.4.6. Síntese do malonato 62 | 161 |
| 5.4.5. Procedimentos gerais da cicloadição catalisada por cobre usando fulero alcino e azida (CuAAC ou Click) | 162 |

| | |
|---|-----|
| 5.4.5.1. Síntese do derivado Fulerênico 46 | 163 |
| 5.4.5.2. Síntese do derivado Fulerênico 52 | 164 |
| 5.4.5.3. Síntese do derivado Fulerênico 53 | 165 |
| 5.4.5.4. Síntese do derivado Fulerênico 54 | 166 |
| 5.4.5.5. Síntese do derivado Fulerênico 55 | 167 |
| 5.4.5.6. Síntese do derivado Fulerênico 56 | 168 |
| 6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS | 169 |
| <i>6. Conclusões e perspectivas</i> | 169 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 172 |
| ANEXOS | |
| Anexo I <i>Espectros</i> | |
| Anexo II <i>Produção Científica</i> | |

| | |
|------------------|--|
| arom. | aromático |
| atm | atmosfera |
| AZT | 3-azido-3-desoxi-timidina |
| Bn | benzila |
| Boc | <i>tert</i> -butil-carbamato |
| °C | graus Celsius |
| CAM | molibdato cérico amoniacal (<i>Ceric Ammonium Molybdate</i>) |
| CCD | cromatografia em camada delgada |
| CCS | cromatografia em coluna de sílica |
| CE ₅₀ | concentração efetiva 50 |
| cm ⁻¹ | centímetros recíprocos |
| COSY | espectroscopia de correlação (<i>CORrelation SpectroscopY</i>) |
| CS ₂ | dissulfeto de carbono |
| CuCAA | cicloadição catalisada por cobre entre alcino e azida (<i>Copper-Catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition</i>) |
| d | duplete |
| DBU | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno |
| DCM | diclorometano |
| DCC | diciclo-hexilcarbodiimida |
| DEPT | intensificação sem distorção por transferência de polarização (<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>) |
| DHU | diciclo-hexiluréia |
| DMAP | <i>N,N'</i> -4-dimetilaminopiridina |
| DMF | <i>N,N'</i> -dimetilformamida |
| DMSO | dimetilssulfóxido |
| DNA | ácido desoxirribonucléico (<i>DeoxyriboNucleic Acid</i>) |
| e' e e'' | notações usuais para os bis-adutos na posição equatorial do C ₆₀ |
| ESI | ionização por eletrospray (<i>ElectroSpray Ionization</i>) |
| ECP | eficiência de conversão de potência |
| EROs | espécies reativas de oxigênio |
| Et | etila |
| FM | fórmula molecular |
| GR | grupo reativo |
| HIV | vírus da imunodeficiência humana (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>) |
| HIVP | protease do vírus da imunodeficiência humana (<i>Immunodeficiency Virus Protease</i>) |
| HMBC | correlação heteronuclear via múltiplas ligações (<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>) |
| HOMO | orbital molecular ocupado de mais alta energia (<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>) |
| HSQC | coerência heteronuclear de simples quanta (<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>) |

| | | |
|------------------------|--|----|
| Hz | hertz | |
| IUPAC | <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> | ii |
| ITO | óxido de estanho e índio (<i>Indium Tin Oxide</i>) | |
| IV | infravermelho | |
| <i>J</i> | constante de acoplamento escalar | |
| LUMO | orbital molecular desocupado de mais baixa energia (<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>) | |
| m | múltiplo | |
| Me | metila | |
| ME | massa exata | |
| MEH-PPV | poli[2-metoxi-5-(2'-etil-hexiloxi)-1,4-fenilenovinileno] | |
| [60]PCBM | [6,6] –fenil C ₆₀ butirato de metila (<i>[6,6]-Phenyl C₆₀ Butyric Acid Methyl Ester</i>) | |
| MHz | megahertz | |
| mL | mililitro | |
| min. | minuto | |
| MM | massa molar | |
| mmol | milimol | |
| MsCl | cloreto de mesila | |
| NBS | <i>N</i> -bromo-succinimida | |
| N ₂ | nitrogênio | |
| OAc | acetil | |
| OBz | benzoil | |
| OMe | metoxi | |
| p. | página | |
| P3HT | poli(3-hexiltiofeno) | |
| PBMC | célula mononuclear periférica sanguínea (<i>Peripheral Blood Mononuclear Cell</i>) | |
| PC12 | células feocromocitoma (<i>Pheochromocytoma Cells</i>) | |
| PF | ponto de fusão | |
| Ph | fenil (<i>Phenyl</i>) | |
| PhO ₂ C | benzoato | |
| Ph ₃ P | trifenilfosfina | |
| ppm | partes por milhão | |
| qn | quinteto | |
| Rdt. | rendimento | |
| RMN de ¹³ C | ressonância magnética nuclear de carbono treze | |
| RMN de ¹ H | ressonância magnética nuclear de hidrogênio | |
| RPE | ressonância paramagnética eletrônica | |
| RPI | regra do pentágono isolado | |
| s | simpleto | |
| sl | simpleto largo | |
| t | triplete | |

| | |
|----------|------------------------|
| t.a. | temperatura ambiente |
| TFA | ácido trifluoroacético |
| TEA | triethylamina |
| TFD | terapia fotodinâmica |
| THF | tetra-hidrofurano |
| TMS | tetrametilsilano |
| Δ | aquecimento |
| δ | deslocamento químico |
| ν | número de onda |

O novo alótropo do carbono, o fulereno C_{60} , desde sua descoberta tem gerado grande interesse na comunidade científica devido às suas propriedades únicas e seu crescente potencial de aplicação nas áreas de materiais e biológica. Contudo, a sua baixa solubilidade em solventes orgânicos e a sua tendência de formar agregados limitam suas aplicações. Para minimizar essas propriedades, a derivatização do fulereno C_{60} introduzindo compostos orgânicos em sua superfície tem sido amplamente utilizada por vários grupos de pesquisa. Esse trabalho consistiu na formação de derivados fullerênicos explorando a ciclopropanação de Bingel. Dentre os novos derivados fullerênicos obtidos, doze foram inéditos e um deles, sintetizado em onze etapas, é um sal catiônico com solubilidade em solventes polares.

A síntese de fulereno-glicoconjugados a partir da conhecida “reação Click” foi explorada neste trabalho. Na “reação Click”, uma molécula contendo uma função azida e outra contendo uma função alcino são unidas pela formação de um 1,2,3-triazol. Assim, alguns derivados monoalados fullerênicos contendo a função alcino foram sintetizados com o objetivo de formar um “bloco construtor”, que mais tarde serviria de material de partida para reagir com outras moléculas contendo a função azida. Esses derivados fullerênicos monoalados inéditos foram sintetizados, mas provavelmente devido à sua baixa solubilidade, não reagiram com os compostos orgânicos contendo a função azida. Em seguida, um derivado fullerênico bisalado foi sintetizado para formar o “bloco construtor”. Esse derivado fullerênico revelou-se um bom substrato para a “reação Click” e, ao reagir com vários carboidratos contendo azidas, levou à formação de seis fulereno-glicoconjugados inéditos.

The new carbon allotrope, the fullerene C₆₀, since its discovery has generated great interest of the scientific community due to its unique properties and growing potential in the fields of materials and biology. However, the low solubility in organic solvents and its tendency to generate aggregates limited fullerene applications. To minimize these properties, derivatization of fullerene C₆₀ with organic compounds on its surface has being widely used by many research groups. This work was based on the synthesis of fullerene derivates exploiting Bingel's cyclopropanation. Among the new synthesized fullerene derivatives, twelve were new, and one of these, made by eleven steps, is a cationic salt with solubility in polar solvents.

Synthesis of functionalized glycoconjugated-fullerenes by using the known "Click reaction" was explored in this work. Through this reaction, one molecule containing the azide function and other with alkyne functionality could be united to form the 1,2,3-triazol. This way, some monoadduct fullerene derivatives with the alkyne functionality were made to generate a "building block". Later, these compounds would be used as starting material to react with other molecules containing the azide functionality. These new monoadduct fullerenes created to be a "building block" did not react by the "Click reaction", probably due to their low solubility in organic solvents. After this, another bisadduct fullerene derivative was synthesized to form a new "building block" and overcome this issue. This compound turned out to be a good substrate to the "Click reaction", and after reacted with several carbohydrates containing azide functionality, six new fullero-glycoconjugates were made.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Fulerenos: alótropos moleculares do carbono

Para os químicos da área de síntese orgânica que tem interesse em criar novos materiais, o carbono elementar como material de partida sempre despertou pouco interesse. Essa situação mudou drasticamente quando a família dos alótropos do carbono constituída das formas clássicas de grafite e diamante foi enriquecida com os fulerenos. Além do grafite e do diamante, os fulerenos são formas alotrópicas do carbono e possuem estruturas esféricas com solubilidade em alguns solventes, um importante requisito para a manipulação química. Fulerenos são constituídos por hexágonos e pentágonos fundidos. O menor fulereno estável, o buckminsterfulereno C_{60} (Figura 1), é também o mais abundante obtido por métodos preparativos usuais. O nome buckminsterfulereno foi uma homenagem ao arquiteto norte-americano Richard Buckminster Fuller que introduziu o conceito de “domo geodésico”, que também tem uma estrutura esférica rígida. O buckminsterfulereno tem o formato de uma bola de futebol. O próximo homólogo é o C_{70} seguido de fulerenos com mais carbonos como C_{74} , C_{76} , C_{80} , C_{82} , C_{84} dentre outros. A estrutura de um fulereno segue o teorema de Euler, o qual prediz que para o fechamento de uma rede esférica de n hexágonos, 12 pentágonos são necessários, com exceção do $n=1$ (HIRSCH & BRETTREICH, 2004).

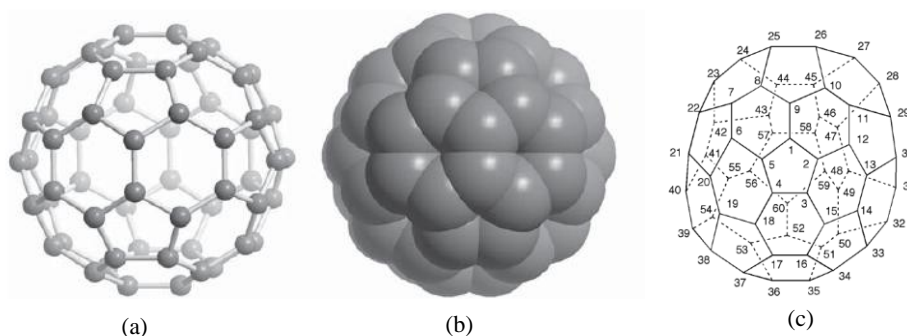


Figura 1-Representação esquemática do C_{60} : (a) modelo de bola (b) modelo preenchido e (c) numeração sistemática do fulereno.

O método IUPAC convencional para nomear o buckminsterfulereno é extenso e complicado para o uso cotidiano: hentriacontaciclo [29,29.0.0.^{2,14}0^{3,12}.0^{4,59}.0^{6,58}.0^{7,55}.0^{9,21}.0^{13,18}.0^{15,30}.0^{16,28}.0^{17,25}.0^{19,24}.0^{22,52}.0^{23,50}.0^{26,49}.0^{27,47}.0^{29,45}.0^{32,44}.0^{33,60}.0^{34,57}.0^{35,43}.0^{36,56}.0^{37,41}.0^{38,54}.0^{39,51}.0^{40,48}.0^{42,46}]hexaconta-1,3,5(10),6,8,11,13(18),14,16,19,21,23,25,27,29(45),30,32,(44)33,35(43)36,38(54),39(5

1)40(48),41,46,49,52,55,57,59-triaconta-eno. Embora tenha se reconhecido que essa nomenclatura de anéis (hidrocarbonetos policíclicos com pontes) já existente pudesse ser usada para essas estruturas, os nomes resultantes seriam extremamente longos e inconvenientes para o uso cotidiano. Assim, um artigo de nomenclatura para os fulerenos $C_{60}-I_h$ e o $C_{70}-D_{5h(6)}$ foi publicado em 2002 (IUPAC Recommendations 2002). Neste artigo estão descritas recomendações para nomear e numerar os dois fulerenos mais comuns. Também descreve recomendações para fulerenos de estruturas do tipo gaiola-aberta, heterofulerenos, derivados formados por substituição e hidrofulerenos. De acordo com a recomendação, o icosaedro buckminsterfulereno C_{60} seria apenas denominado $(C_{60}-I_h)[5,6]$ e o seu análogo superior de $(C_{70}-D_{5h})$ [5,6]. Dentro do parêntese, o prefixo numérico indica o número de carbonos e o símbolo da simetria de grupo e os números em colchetes indicam o tamanho dos anéis no fulereno. Na maioria dos casos, uma maior simplificação como fulereno [60] e fulereno [70] ou apenas C_{60} e C_{70} é comumente empregada, pois não há outros isômeros estáveis desses fulerenos.

1.2. Descoberta acidental dos fulerenos

Na década de 70, Harold Kroto, um químico inglês da Universidade de Sussex, em Brighton, Inglaterra, se interessou pelo estudo mecânico quântico e pela síntese de certas cadeias carbônicas moleculares denominadas poliinas ($\cdots C \equiv C - C \equiv C \cdots$), cuja existência no espaço interestelar era fortemente suspeitada por ele. Os avanços na prospecção de moléculas no espaço por meio da radioastronomia na época permitiram a Kroto confirmar a existência desse tipo de molécula no espaço, por meio da detecção de várias poliinas como HC_5N ($H-C \equiv C - C \equiv CC \equiv N$), HC_7N , HC_9N e $HC_{11}N$ (ROCHA-FILHO, 1996). Esta descoberta estimulou Kroto a tentar reproduzir em laboratório as condições interestelares de síntese dessas moléculas e, possivelmente, determinar quais delas eram responsáveis por diversos espectros não identificados na luz proveniente do espaço. Por intermédio de seu amigo Robert Curl, Kroto foi informado que um cientista na Universidade de Rice, em Houston, Texas, EUA, conhecido como Richard Smalley, tinha desenvolvido uma técnica poderosa em que um laser vaporizava (a temperaturas superiores a dez mil graus Celsius) átomos de um material refratário (como por exemplo, um metal) em um jato pulsado de hélio, no qual os átomos se agregavam novamente formando aglomerados, que, após resfriamento por uma expansão supersônica, eram arranjados num feixe e detectados por espectrometria de massas.

Smalley foi informado por Curl sobre o interesse de Kroto em realizar uma simulação da química estelar do carbono, usando esta nova técnica. Dessa forma, iniciou-se um trabalho de colaboração entre os três pesquisadores com experimentos de vaporização do carbono (na forma de grafite). As primeiras moléculas de poliinas, já estudadas por Kroto, foram as primeiras a serem detectadas nos trabalhos. Entretanto, em todos os experimentos, uma molécula com massa correspondente a 60 átomos de carbono era sempre detectada. Os pesquisadores se perguntavam qual seria a estrutura molecular que dava tanta estabilidade a esta molécula. A princípio eles pensaram que a forma mais provável seria a de planos de átomos de carbono dispostos em vértices de hexágonos, como é o caso do grafite, de cuja vaporização a molécula fora obtida. Mas então Kroto, um apreciador do arquiteto Richard Buckminster Fuller, idealizador dos domos geodésicos, propôs uma estrutura circular similar. Assim, os cientistas nomearam esta molécula contendo 60 átomos de carbono, o C_{60} , de “buckminsterfulereno”, e em 1985 enviaram um artigo para a *Nature* (KROTO *et al.*, 1985) que foi publicado no dia 14 de novembro do mesmo ano. Como consequência deste trabalho, o inglês Harold W. Kroto, de Sussex e os americanos Robert F. Curl e Richard E. Smalley da Universidade de Rice, receberam o prêmio Nobel de Química de 1996 (ROCHA-FILHO, 1996).

Assim, no final da década de 80, as evidências da existência dos fulerenos eram bastante fortes. Todavia, a técnica empregada na sua descoberta por vaporização de grafite com um laser num jato pulsado de hélio apenas produzia quantidades pequenas de fulereno, impossibilitando o seu isolamento e caracterização.

1.3. Produção de fulerenos

Um avanço significativo na pesquisa de fulerenos foi a sua produção em quantidades mensuráveis, trabalho este realizado não por químicos, mas por físicos americanos e alemães. Donald R. Huffman, da Universidade do Arizona, em Tucson (EUA) e Wolfgang Krätschmer, do Instituto Max Planck de Física Nuclear, em Heidelberg (Alemanha) também se interessavam por poeira interestelar, principalmente composta por carbono. Esses cientistas procuravam modelar o carbono por vaporização no maior número de modos possíveis e os resultados eram analisados por medidas espectroscópicas. Em 1983, vaporizaram grafite pelo aquecimento resistivo em uma atmosfera de hélio e notaram que, a uma dada pressão de hélio (cerca de 1/7 de

Introdução

atmosfera) o pó resultante do experimento apresentava um espectro peculiar na região do ultravioleta, contendo duas bandas distintas que na época não puderam ser explicadas. Após lerem o artigo da *Nature*, Huffman e Krätschmer decidiram, em 1989, repetir o experimento de 1983 e medir a absorção da amostra na região do IV. Os resultados teóricos calculados para o C_{60} coincidiram com os resultados obtidos experimentalmente por eles. A obtenção de quatro picos definidos podia ser atribuída ao suposto fulereno, pois os cálculos teóricos previam que dentre os 174 modos de vibração do C_{60} , somente 46 seriam distintos e quatro apareceriam na região do infravermelho (ROCHA-FILHO, 1996).

A confirmação foi obtida em 1990, quando Krätschmer e colaboradores solubilizaram a amostra obtida em benzeno, e assim obtiveram a primeira solução de fulereno de cor avermelhada e, após evaporação do solvente, obtiveram pequenos cristais. Krätschmer informou Huffman dos seus resultados, que foram novamente reproduzidos no laboratório no Arizona obtendo-se cristais que eram facilmente solubilizados. A análise deste material permitiu a verificação da identidade da molécula por métodos de espectrometria e cristalografia (HIRSCH & BRETTREICH, 2004). Com isso, os fulerenos passaram a ser produzidos em uma escala mensurável e essa produção proporcionou um grande número de pesquisas. Essa técnica ficou conhecida como “geração de fulereno por vaporização do grafite” e proporciona uma mistura variável de fulerenos, constituída em grande parte pelo C_{60} (aproximadamente 75%), além de outros fulerenos superiores sendo 23% do C_{70} . Uma modificação do método de “geração de fulereno por vaporização do grafite” foi a “síntese de fulereno por arco voltaico”, desenvolvida por Smalley (SMALLEY, 1992), diferindo-se em poucos aspectos, mas com um rendimento de fulereno C_{60} aproximadamente igual. Outros métodos menos usuais são descritos na literatura, com destaque para aqueles representados 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). As técnicas de produção através da síntese total, apesar do baixo rendimento, fornecem algumas vantagens como a possível formação de heterofulerenos (HIRSCH & BRETTREICH, 2004).

1.4. Separação e isolamento

O produto bruto obtido da vaporização do grafite é uma fuligem contendo fulerenos solúveis, fulerenos de cadeias gigantes, nanotubos e amorfos do carbono. O primeiro isolamento do fulereno C₆₀ foi feito através de simples sublimação desta fuligem com aquecimento por bico de Bunsen. Entretanto, esse método resulta em um grande estresse térmico do fulereno, podendo ocorrer decomposição parcial.

O método mais comum para o isolamento de fulerenos contidos em fuligem é por extração com solventes orgânicos. De modo geral, o tolueno é o solvente mais usado porque fornece solubilidade suficiente e é menos tóxico que o benzeno e o dissulfeto de carbono. A fuligem pode ser extraída por extração à quente seguida de filtração ou por extração usando um aparelho tipo Soxhlet. O rendimento de fulerenos chega a 26% na extração por Soxhlet, e períodos mais prolongados de extração aumentam o rendimento final. Alternativamente ao tolueno, hexano e heptano também podem ser utilizados neste método. A solução de tolueno extraída apresenta uma cor avermelhada e marrom avermelhada e contém, além dos fulerenos C₆₀ e C₇₀, fulerenos superiores como C₇₆, C₇₈, C₉₀ e C₉₆. O isolamento final de fulereno C₆₀ pode ser feito utilizando cromatografia em coluna de alumina como fase estacionária, eluída com tolueno ou tolueno-hexano (5:95) (Figura 2, p.6).

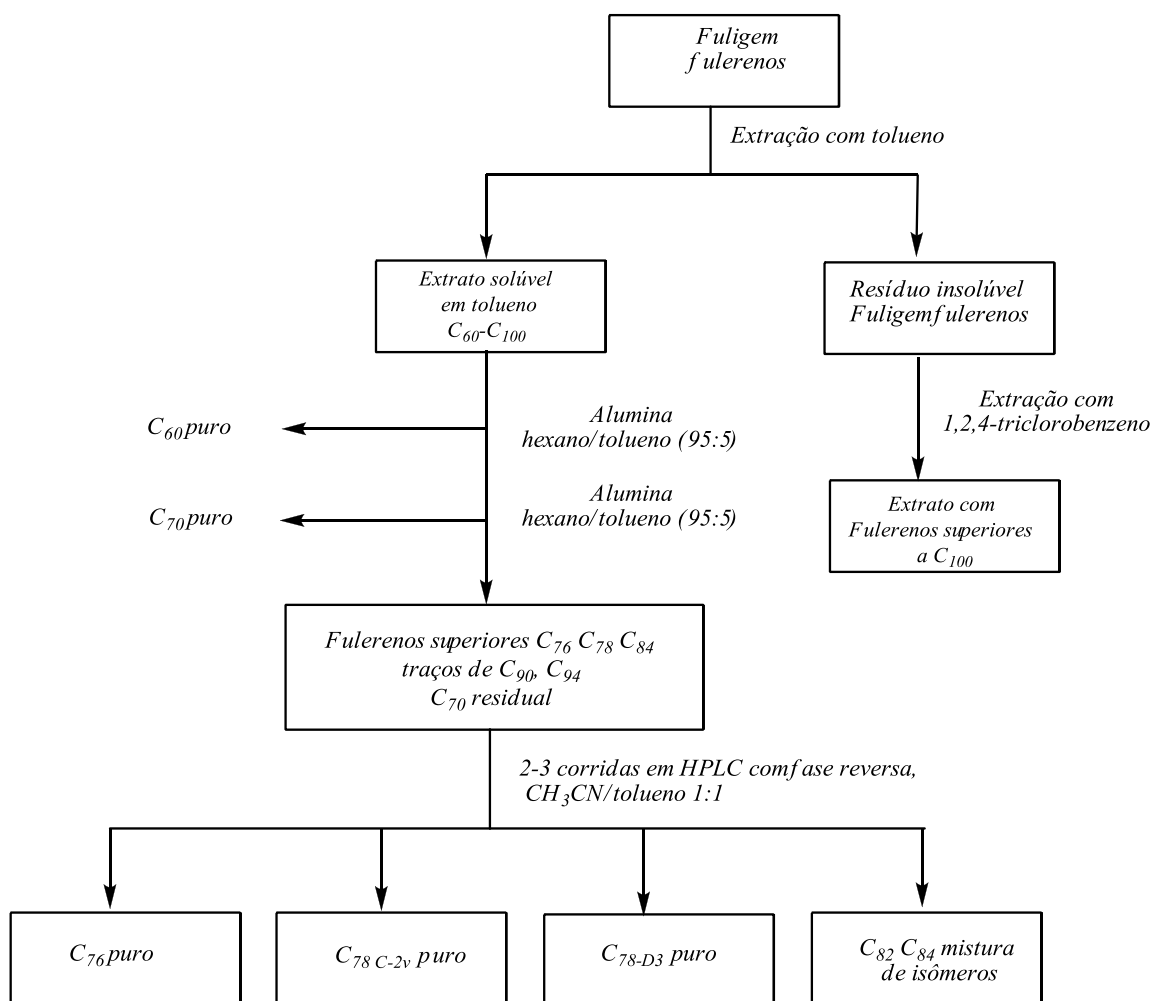


Figura 2- Separação de Fullerenos (HIRSCH & BRETTREICH, 2004).

1.5. Propriedades e estrutura

O fullereno C₆₀ é formado por seis unidades piracelênicas, unidades estas constituídas de dois pentágonos e dois hexágonos (Figura 3, p. 7). Duas características da estrutura do C₆₀ são especialmente significativas: a) todos os doze pentágonos são isolados por hexágonos; b) as ligações nas junções dos dois hexágonos (ligações [6,6]) são menores (1,38 Å) que as ligações nas junções de um pentágono com um hexágono (ligações [5,6] de 1,45 Å).

Os pentágonos que formam os fullerenos são necessários para introduzir a curvatura ao sistema, uma vez que uma rede constituída apenas por hexágonos seria planar. O C₆₀-Ih é o único isômero fullerênico contendo 60 carbonos e é o menor fullereno possível de ser

formado obedecendo a regra do pentágono isolado (RPI). Esta regra prediz que estruturas fullerênicas com todos os pentágonos isolados por hexágonos são mais estáveis que estruturas contendo pentágonos adjacentes. A desestabilização causada por pentágonos adjacentes pode ser entendida por: a) formação de sistemas do tipo pentaleno contendo oito elétrons π , o que leva à desestabilização por ressonância; b) aumento da energia de tensão, decorrente do desvio do ângulo das ligações. A formação de estruturas que seguem a regra do pentágono isolado é acompanhada de um aumento na esfericidade das moléculas. O formato esférico final distribui a tensão tão igualmente quanto possível e minimiza a contribuição anisotrópica para a energia de tensão.

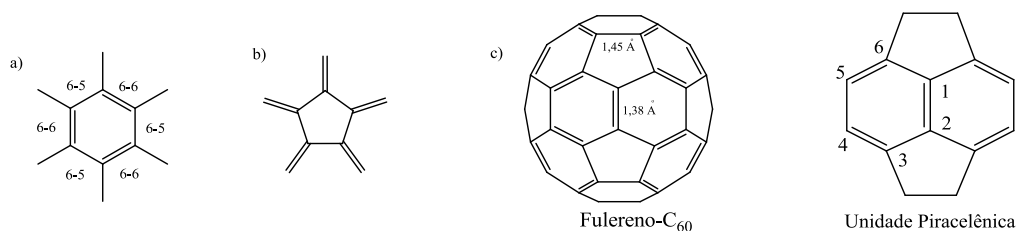


Figura 3- a) ciclo-hexatrieno b) [5]-radialeno c) fullereno C₆₀ com uma unidade piracelênica.

A alternância do comprimento das ligações no fullereno C₆₀ mostra que a estrutura de Kekulé de menor energia tem ligações duplas localizadas nas junções [6,6] dos hexágonos e não existem ligações duplas nos anéis pentagonais. Assim, cada hexágono exibe um caráter de ciclo-hexatrieno e cada pentágono, um caráter de radialeno (Figura 3). Existem várias discussões teóricas em relação à deslocalização de elétrons e à aromaticidade dos fullerenos. Para a aromatização dos ciclo-hexatrienos, uma deslocalização eletrônica deveria aumentar o caráter de ligação dupla nos anéis pentagonais, resultando em um aumento tensional da molécula final (TAYLOR, 2006).

Para a formação da estrutura final do fullereno, é necessário um desvio expressivo dos ângulos de ligação, que teoricamente deveriam ser de 120° uma vez que estas estruturas apresentam apenas carbonos com hibridização sp^2 . Esta alteração angular impossibilita a circulação de elétrons devido a uma falta de planaridade. Conseqüentemente, a alta reatividade dos fullerenos pode ser associada a uma diminuição tensional quando uma nova estrutura é formada com carbonos passando a ter uma hibridização sp^3 .

Por estudos eletroquímicos do fulereno C_{60} , foi demonstrado que esta molécula sofre reduções em múltiplas etapas pela adição de um elétron sugerindo uma estrutura com caráter eletrofílico. Foi previsto por cálculos teóricos um orbital molecular não ocupado (LUMO) tridegenerado de baixa energia para o C_{60} , capaz de receber até seis elétrons durante reduções ou conversões químicas (DIEDERICH & THILGEN, 1996).

1.6. Solubilidade do fulereno C_{60} em diversos solventes

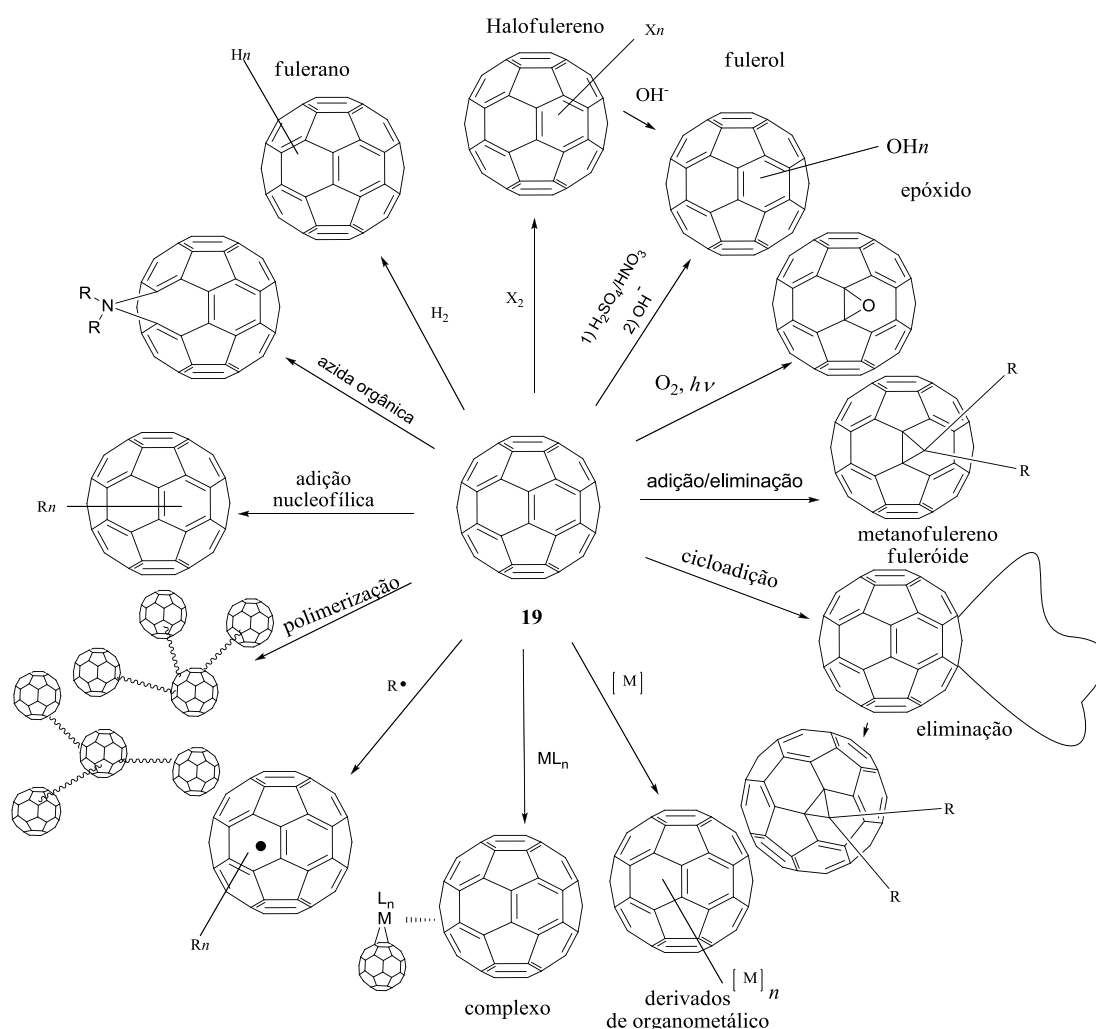
Os estudos eletroquímicos e os cálculos teóricos tiveram grande relevância no desenvolvimento da química covalente dos fulerenos. Estudos relacionados com a solubilidade do C_{60} também tiveram grande importância uma vez que este composto, de estrutura rígida e geometria bem definida, diferia-se de vários solutos conhecidos. A solubilidade dessa molécula esferoidal rígida depende principalmente da superfície disponível para interação com o solvente e do volume molecular criado na cavidade do solvente. O C_{60} é essencialmente insolúvel em solventes polares ou que fazem ligações de hidrogênio, incluindo acetona, THF, acetonitrila, metanol e etanol (Tabela 1). É pouco solúvel em solventes como alcanos (pentano, hexano e decano) e sua solubilidade aumenta com o número de carbonos, mas tem solubilidade apreciável em solventes aromáticos. Grupos doadores de densidade eletrônica como metila e metoxila no anel aromático do solvente aumentam a solubilidade do C_{60} . Assim, a solubilidade aumenta do benzeno para o tolueno e deste para o xileno. Substituintes no benzeno como cloro e bromo também aumentam a solubilidade do C_{60} . Dentre os solventes não aromáticos, o dissulfeto de carbono apresenta a mais alta solubilidade (RUOFF *et al.*, 1993).

Tabela 1- Solubilidade do C_{60} em diversos solventes

| Solvente | solubilidade (mg mL ⁻¹) | Solvente | solubilidade (mg mL ⁻¹) |
|---------------|-------------------------------------|------------------|-------------------------------------|
| 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- | 27 |
| Diclorometano | 0,260 | 1-Cloronaftaleno | 51 |

1.7. Reatividade química

As características eletrofílicas do fulereno C_{60} e sua solubilidade em determinados solventes orgânicos permitem a modificação covalente de sua superfície. A química do fulereno C_{60} pode ser associada com a de olefinas eletrodeficientes, ou seja, ele reage facilmente com nucleófilos em reações de adição, mas não sofre reações de adição eletrofílica típicas de alcenos simples. Outras reações comumente realizadas são reações radiculares, cicloadições, reduções e oxidações (SANTOS, 2010). No Esquema 1 está mostrado de forma geral as principais reações que o fulereno C_{60} pode sofrer.



Esquema 1- Reações gerais com o C_{60} (adaptado de TAYLOR & WALTON 1993).

Como pode ser visto no Esquema 1, a modificação química do C_{60} pode originar uma grande variedade de estruturas fullerênicas. Nesta parte do trabalho daremos ênfase à

teoria associada à formação de metanofulerenos, uma vez que todos os derivados obtidos no presente trabalho pertencem a esta classe.

Os métodos de síntese utilizados para a obtenção de metanofulerenos podem ser divididos em três categorias. A rota mais popular para a síntese de metanofulerenos é a adição térmica de diazo compostos ao C_{60} . A adição de carbenos livres e a adição proveniente do mecanismo de adição seguido de eliminação também geram metanofulerenos (DIEDERICH *et al.*, 1994).

A formação dos metanofulerenos está relacionada com a estrutura da esfera de carbono. Como citado anteriormente, o 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 (Figura 4). Como resultado da presença desses anéis de cinco e seis membros podem se formar metanofulerenos entre as junções de dois anéis de seis membros (estruturas essas nomeadas de [6,6]) e entre as junções dos anéis de cinco e seis membros (nomeadas de estruturas [6,5]). Como enfatizado anteriormente a estrutura eletrônica do fulereno é tal que as ligações das junções [6,6] têm um caráter de ligação dupla, enquanto que as ligações das junções [6,5] têm um caráter de ligação simples. Essa alternância de ligações observadas no C_{60} governa a sua reatividade e a possível formação de metanofulerenos distintos.

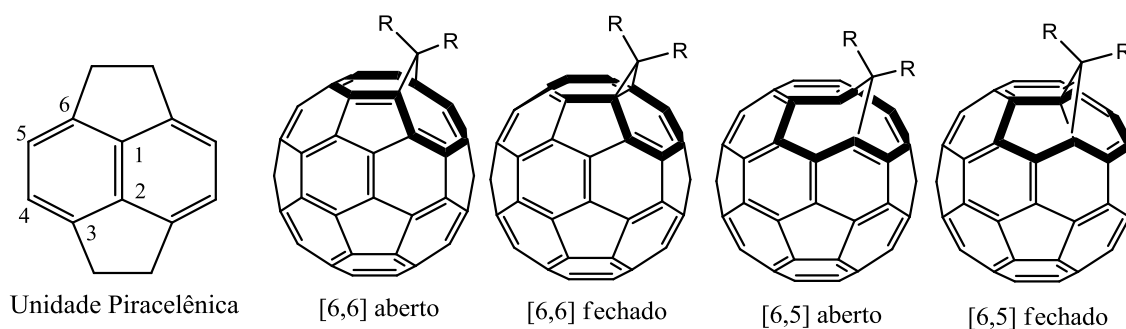
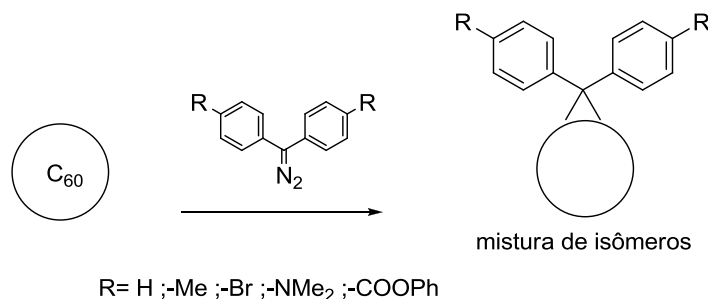


Figura 4- A unidade piracelênica e os quatro possíveis isômeros de metanofulerenos.

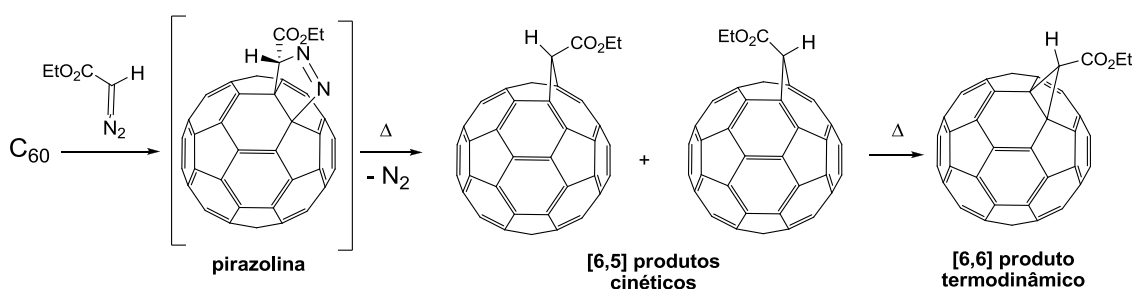
A adição de diazo compostos no fulereno foi primeiramente descrita por Almarsson e colaboradores no ano de 1991 (SUZUKI *et al.*, 1991). Estes pesquisadores reagiram C_{60} com difenildiazometano em tolueno à temperatura ambiente formando o anel [6,6] aduto (Esquema 2). Trabalhos posteriores demonstraram que essa reação tolerava a

presença de substituintes localizados nos anéis fenílicos, resultando em um método geral para produzir derivados fullerênicos funcionalizados (DIEDERICH *et al.*, 1994).



Esquema 2- Adição de diazocompostos no fullereno C_{60} (DIEDERICH *et al.*, 1994).

Mono e difenildiazometanos funcionalizados com vários substituintes e até mesmo o diazometano foram introduzidos por essa reação térmica. Esses trabalhos deram início a um debate importante com relação às estruturas formadas dos metanofulerenos. O grupo de Almarsson propôs que o difenildiazometano reagia inicialmente por uma adição [1,3] dipolar, e o intermediário, não isolado, eliminava N_2 . Quando a adição do diazometano foi feita em benzeno à temperatura ambiente, um composto termicamente instável, foi isolado. Esse composto, identificado como uma pirazolina confirmou a formação do intermediário previsto pela adição dipolar. Termólise deste composto e a conseqüente perda de N_2 levaram à formação do produto final. Contudo, todos os metanofulerenos produzidos continham um anel de junção [6,6] e não um anel de junção [6,5].

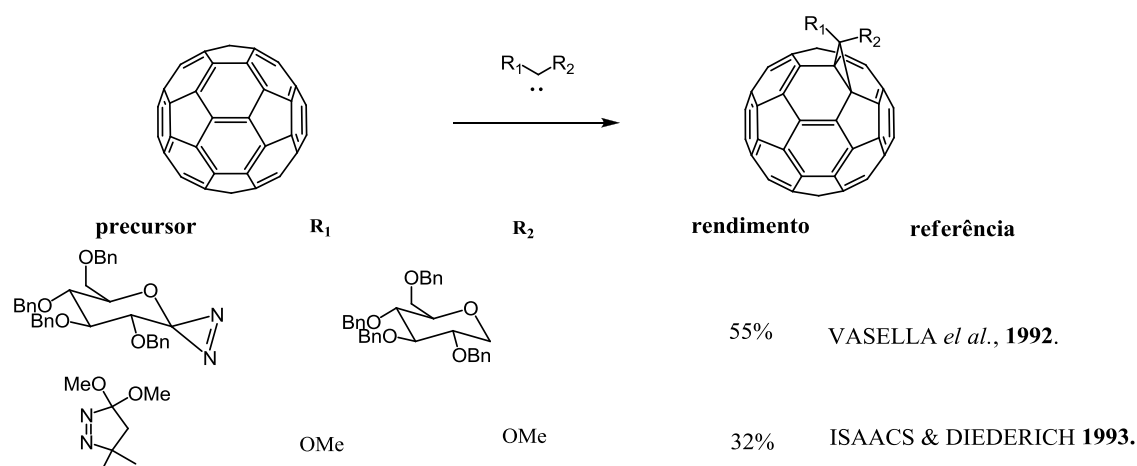


Esquema 3- Adição de diazoacetato de alquila no fullereno C_{60} com formação de isômeros (DIEDERICH *et al.*, 1994).

Outros estudos dos produtos termodinâmicos e cinéticos determinaram que as estruturas formadas na junção de anel [6,6] eram mais estáveis do que as outras formadas na junção [6,5]. O fato de que os produtos cinéticos [6,5] não eram isolados após

prolongado tempo de reação pode ser explicado pelo deslocamento do equilíbrio térmico da mistura de isômeros levando à formação do metanofulerenos termodinamicamente estável (Esquema 3, p.11).

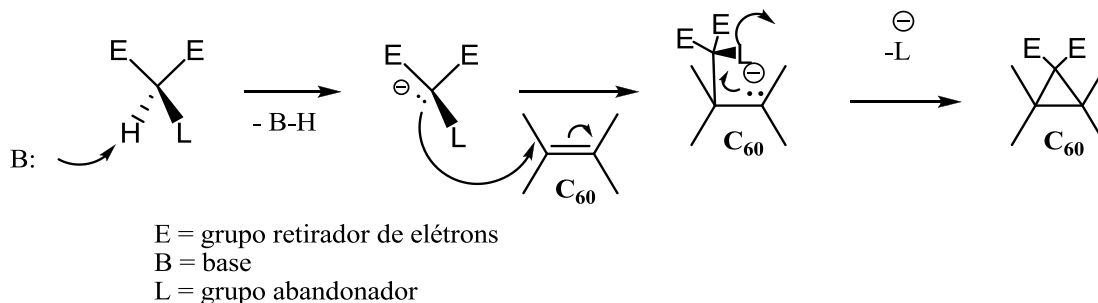
A adição de carbenos é mais simples do que a dos compostos diazo, pois carbenos são adicionados exclusivamente na junção de anel [6,6] em apenas uma etapa. Qualquer método capaz de gerar carbenos pode ser aplicado para a síntese de metanofulerenos (DIEDERICH *et al.*, 1994). No Esquema 4 estão mostrados dois exemplos de adição de carbenos: o primeiro a partir de uma azirina formando um metanofulerenos contendo um carboidrato e o segundo a partir da termólise de uma oxadiazadianona formando um metanofulerenos com dois grupos metoxila. Outros métodos como a pirólise de α -halocarboxilatos, a termólise de acetais derivados de ciclopropenonas e a termólise de sais de lítio de tosil-hidrazonas também formam metanofulerenos a partir de carbenos (DIEDERICH *et al.*, 1994).



Esquema 4- Formação do metanofulerenos por reação com carbenos.

O terceiro método de síntese de metanofulerenos é aquele que envolve o mecanismo de adição e eliminação, método este que foi largamente utilizado no trabalho aqui apresentado. Um método clássico que segue este mecanismo é aquele inicialmente descrito por Bingel em 1993 (BINGEL, 1993), apresentado no Esquema 5 (adaptado DIEDERICH *et al.*, 1994). Um composto contendo um carbono halogenado entre dois grupos retiradores de elétrons é colocado na presença de base para formação de um

carbânion. Adição deste carbânion a uma dupla piracelênica fornece um C_{60} -carbânion que ataca o carbono contendo o grupo abandonador, formando um anel ciclopropânico.



Esquema 5- Proposta de mecanismo para formação de metanofulereño por adição e eliminação (adaptado DIEDERICH *et al.*, 1994).

O primeiro exemplo de produção de metanofulereño (Figura 5) por adição/eliminação foi realizado por Bingel usando o fulereño C_{70} ao invés do C_{60} (BINGEL, 1993).

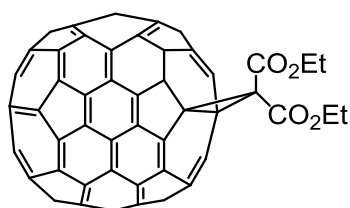


Figura 5- Primeiro metanofulereño C_{70} [6,6] fechado produzido por Bingel.

Nesta reação, Bingel primeiramente usou o α -bromodietilmalonato e hidreto de sódio como reagentes, mas uma modificação deste protocolo foi a adição do α -halocarbânion e DBU (1,8 diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-ano) em tolueno à temperatura ambiente, para obter o produto [6,6] com um rendimento de 60% (DIEDERICH *et al.*, 1994). Em seguida, vários exemplos de metanofulerenos com o fulereño C_{60} foram produzidos desta forma demonstrando a versatilidade da reação. Uma modificação inovadora foi a formação do α -halocarbânion *in situ* utilizando-se o iodo ou tetrabrometo de carbono como fonte de halogênio (NIERENGARTEN *et al.*, 1998). Assim, no início da reação, o metileno ativo de um malonato seria desprotonado pela base, formaria um carbânion ou enolato, que em seguida reagiria com o iodo ou tetrabrometo de carbono para formar um α -halomalonato que, ao ser atacado novamente pela base formaria um carbânion. Em seguida, esse enolato ou carbânion reagiria como um nucleófilo na dupla do fulereño (uma molécula com deficiência eletrônica) resultando em um novo carbânion.

Este carbânion levaria a uma substituição nucleofílica alifática resultando na saída do halogênio, e conseqüente formação intramolecular de um anel ciclopropânico (Esquema 5, p. 13). Diz-se frequentemente que este produto fullerênico da reação de Bingel se chama monoaduto. Nas reações para formação desses monoadutos, podem ainda ser formados bis e tris-adutos, por meio de reações sequenciais (HIRSCH & BRETTREICH; 2004).

O C_{60} monofuncionalizado tem nove ligações duplas distintas entre os hexágonos que podem reagir em uma segunda adição e formar até nove regioisômeros, cuja nomenclatura é representada na Figura 6. Para a formação de tris-adutos é esperado um total de 46 regioisômeros (CHRONAKIS & HIRSCH, 2006) e (THILGEN & DIEDERICH, 2006-A).

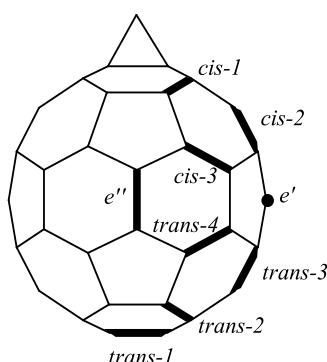


Figura 6- Notações usuais para os possíveis bis-adutos do C_{60} .

Bis e tris-adutos foram isolados pela primeira vez em 1994 por Hirsh e colaboradores mas sua purificação é extremamente trabalhosa e pouco usual do ponto de vista prático. Assim, metodologias eficientes para a preparação regioseletiva de múltiplos-adutos do C_{60} foram desenvolvidas. Diederich e colaboradores relataram em 1994 a direta funcionalização do C_{60} com compostos que possuem dois ou mais grupos reativos na mesma molécula. A regioseletividade da ciclopronação fica assim diretamente relacionada com o espaçamento entre os grupos reativos (GR) da molécula que vai reagir com o C_{60} (Figura 7) (CHRONAKIS & HIRSCH, 2006-B) e (THILGEN & DIEDERICH, 2006).

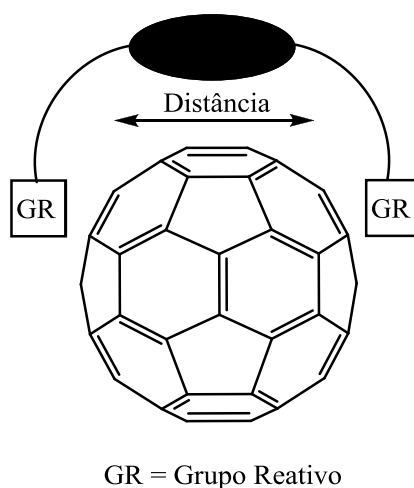
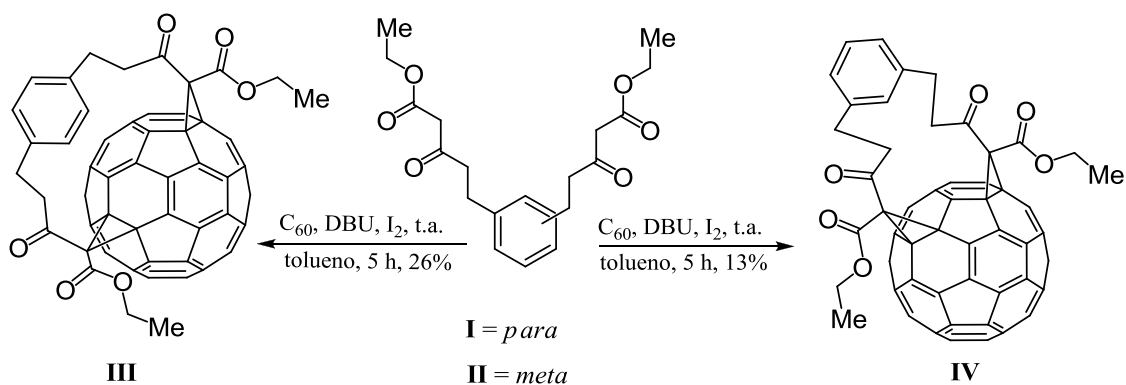


Figura 7- Dependência do espaçamento entre os GR com a regioseletividade.

Por exemplo, Nierengarten e colaboradores utilizando esta estratégia de grupos espaçadores, descreveram a obtenção regioseletiva de bis-adutos de fulerenos a partir da reação de bis/ β -cetoésteres com o C_{60} , utilizando-se I_2 , DBU como base e tolueno como solvente (Esquema 6) (NIERENGARTEN *et al.*; 1998). A bis-funcionalização foi altamente regioseletiva obtendo-se apenas um dos possíveis isômeros, em cada caso.



Esquema 6- Bis-funcionalização regioseletiva do C_{60} .

No trabalho aqui apresentado a reação de Bingel será bastante explorada, incluindo na formação regioseletiva de bis-adutos.

1.8. Aplicações de fulerenos

A molécula de C_{60} é difícil de manipular pois forma agregados e, como já citado, é insolúvel ou muito pouco solúvel em solventes usuais, o que constitui um sério obstáculo para sua aplicação prática. Entretanto, derivados mais solúveis quimicamente modificados do C_{60} ou complexos supramoleculares com o mesmo têm encontrado várias aplicações tanto em biologia quanto na área de materiais e estes estudos tem atraído um número grande de pesquisadores em todo o mundo nos últimos vinte anos.

Os primeiros estudos relacionados a possíveis atividades biológicas de fulerenos tiveram início há quinze anos. Entre estes estudos, pode-se destacar o trabalho de Nakamura e Isobe, que obtiveram os derivados carboxílicos **V** e **VI**, (Figura 8) solúveis em água. Esses compostos mostraram-se efetivos na clivagem fotoinduzida do DNA e na inibição enzimática da HIV protease, entretanto apresentaram citotoxicidade durante os testes (NAKAMURA & ISOBE, 2003).

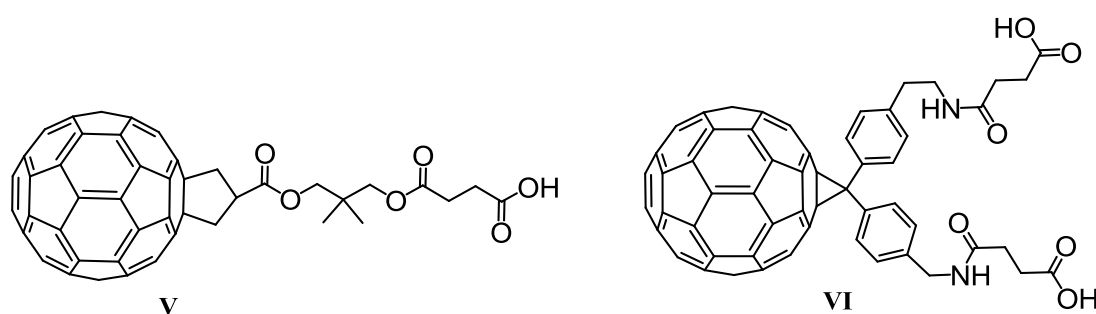


Figura 8- Ácidos mono e dicarboxílicos com atividade biológica.

Desde então, vários grupos têm investigado algumas potenciais aplicações farmacológicas de fulerenos modificados, tais como: uso em terapia fotodinâmica, uso como agente neuroprotetor, antimicrobiano ou antiviral, dentre outras. Também foi constatado que os fulerenos modificados apresentavam potencial aplicação em ciências de materiais tais como no desenvolvimento de células fotoelétricas. A seguir abordaremos algumas dessas aplicações.

1.8.1 Aplicações de fulerenos na terapia fotodinâmica (TFD)

A terapia fotodinâmica (TFD) é um fenômeno que necessita da presença de luz para excitar uma espécie capaz de absorver essa energia, a qual é designada fotossensibilizadora. O fulereno apresenta essa propriedade e quando fotoexcitado ele passa do estado fundamental singlete ($^1C_{60}$) para o estado excitado tripleto ($^3C_{60}$) e em seguida, essa energia é transferida para outras espécies como, por exemplo, o oxigênio (Figura 9). O oxigênio no estado fundamental tripleto é, então, excitado pela espécie fotossensibilizadora para o estado singlete, altamente reativo e citotóxico, que poderá reagir com outras espécies do meio ou gerar espécies reativas de oxigênio (EROs) que são também citotóxicas.

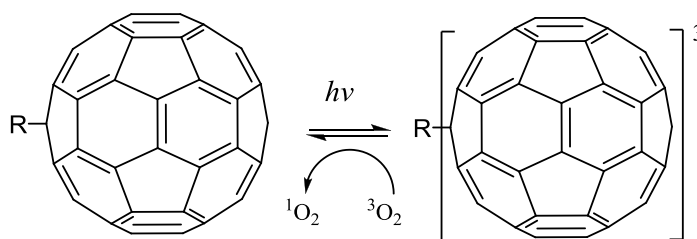


Figura 9- Formação de 1O_2 a partir do C_{60} na terapia fotodinâmica.

Essas espécies reativas de oxigênio (geradas por fotoirradiação) podem ser utilizadas, por exemplo, na ruptura do DNA. O primeiro estudo de fotoclivagem do DNA, para derivados de fulereno, foi realizado por Tokuyama e colaboradores (TOKUYAMA *et al.*, 1993). Entre os derivados estudados, o composto **V** apresentou indícios para a fotoclivagem do DNA na presença de luz.

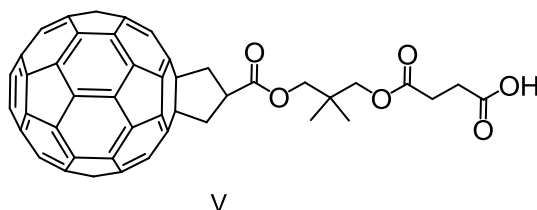
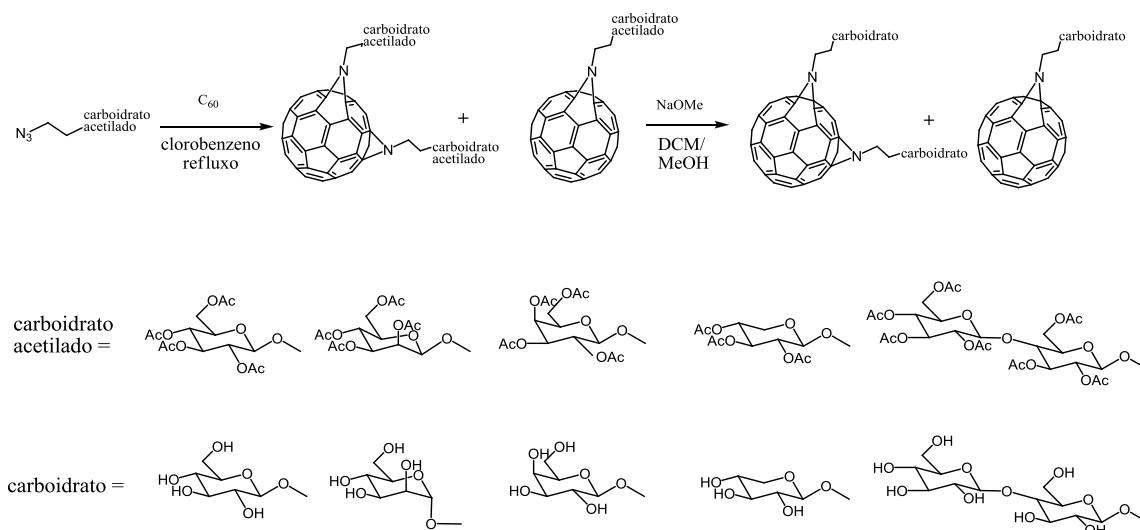


Figura 10- Derivado de fulereno usado no estudo de fotoclivagem do DNA.

Há duas propostas para explicar o mecanismo pelo qual ocorre a fotoclivagem do DNA, que acontece principalmente nos sítios da guanina (JENSEN *et al.*, 1996) (AN *et al.*, 1996). Na primeira, a fotossensibilização do tipo I, ocorre a transferência direta de

energia do fulereno no estado tripleto para as bases do oligonucleotídeo. Na segunda proposta, fotossensibilização do tipo II, ocorre a geração do oxigênio singleto, como espécie citotóxica, a qual reagirá com outras estruturas citoplasmáticas e com o próprio ácido nucléico levando à morte celular. An e colaboradores (1996) sugeriram um mecanismo envolvendo fotossensibilização tipo I para derivados fulerênicos hidrossolúveis, que após serem excitados para o estado tripleto causariam danos ao DNA por transferência de um elétron aos sítios de guanosina, seguido de uma degradação hidrolítica nestes pontos específicos. Apesar desses derivados produzirem oxigênio singleto em laboratório (fotossensibilização do tipo II), isso não ocorre *in vivo* devido à alta aproximação do C₆₀ com a cadeia do DNA, e a elevada concentração local da base guanina, rica em elétrons, inibe a formação de oxigênio singleto. Na fotossensibilização do tipo II, o oxigênio singleto age por cicloadição [2+2] e [2+4] na guanina, e essas modificações aumentam a instabilidade da ligação fosfato diéster resultando em uma possível hidrólise alcalina do DNA (BOSI *et al.*, 2003).

O desenvolvimento da TFD com derivados do C₆₀ exige a obtenção de compostos mais hidrossolúveis (Esquema 7). Por exemplo, Mikata e colaboradores (2003) sintetizaram fulerenos com grupos sacarídeos (mono e dissacarídeos) não somente visando uma maior solubilidade, mas também uma melhor interação dos mesmos com a superfície das células baseado no fato de que vários processos celulares envolvem carboidratos (ZHENG *et al.*, 2001).



Esquema 7- Derivados contendo mono e dissacarídeos capazes de clivar o DNA pela fotoirradiação.

1.8.2 Fulerenos como antioxidantes e agentes neuroprotetores

A formação de radicais livres no meio biológico como superóxidos ($O_2^{\cdot-}$) e radicais hidroxila ($\cdot OH$) pode danificar estruturas celulares como lipídeos, proteínas, DNA, macromoléculas e causar desordens neurodegenerativas como Parkinson, Alzheimer e Esclerose Lateral Amiotrófica (doença de Lou Gehrig). O excesso de excitação dos receptores do ácido glutâmico pode também produzir radicais de oxigênio e óxido nítrico sendo isso uma das possíveis causas dessas doenças (BOSI *et al.*, 2003). Assim, o uso de substâncias que possam capturar radicais livres pode diminuir, ou até mesmo eliminar, a morte de células neurais. Sabe-se que o fulereno é um excelente acceptor de elétrons no seu estado fundamental, podendo reter até seis elétrons por molécula em solução. Essa propriedade confere ao fulereno uma grande habilidade em capturar radicais livres gerados no meio biológico que podem possivelmente danificar estruturas celulares (LANGA & NIERENGARTEN, 2007).

Dugan e colaboradores iniciaram estudos envolvendo derivados fullerênicos, conhecidos como fulleróis ou fulerenóis, constituindo esta uma nova classe de agentes neuroprotetores (DUGAN *et al.*, 1996). Esses fulerenos poli-hidroxilados [$C_{60}(OH)_n$] demonstraram a capacidade de capturar radicais oxigenados reduzindo a toxicidade dessas espécies em tecidos neuronais (BOSI *et al.*, 2003). Os fulleróis têm solubilidade satisfatória, capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e demonstraram surpreendente atividade antioxidante, reduzindo a apoptose em culturas de neurônios. Dugan e colaboradores investigaram ainda os carboxifulerenos **VII** e **VIII** (Figura 11, p.20), com simetria C_3 e D_3 (DUGAN *et al.*, 1997). Estes isômeros apresentaram resultados satisfatórios na proteção contra neurodegeneração nos estudos *in vitro*, contudo Lin e colaboradores (LIN *et al.*, 2002) observaram efeitos adversos do uso terapêutico do carboxifulerenos em organismos vivos. Dentre esses efeitos adversos, pode-se citar a neurotoxicidade e a morte dos camundongos devido às altas doses do carboxifulerenos necessárias, limitando o uso desses compostos.

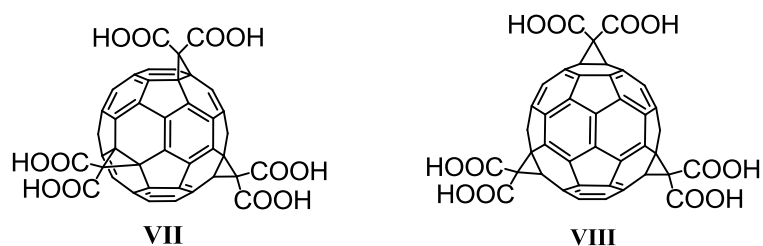


Figura 11- Regioisômeros do ácido tris-malônico com simetria C_3 e D_3 .

Além dos fulleróis e dos carboxifulerenos, derivados catiônicos foram investigados quanto à sua atividade antioxidante. Bosi e colaboradores (2003) sintetizaram o derivado catiônico **IX** (Figura 12), hidrossolúvel, para investigar a propriedade de absorção de radicais livres. Esse composto catiônico e anfifílico foi testado para prevenir a morte neuronal induzida por glutamato em um teste *in vitro*.

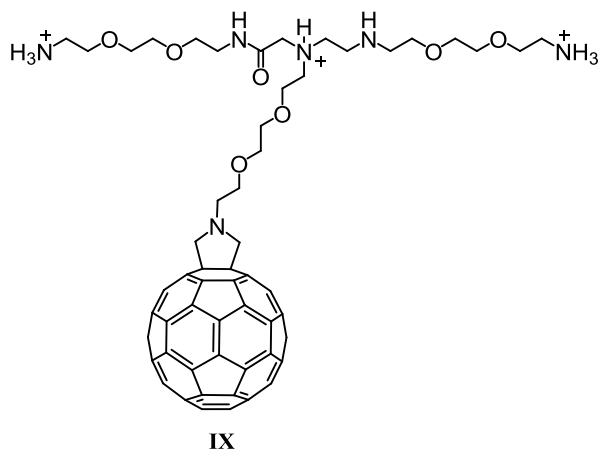


Figura 12- Derivado catiônico com potencial atividade antioxidante.

Contudo, essa substância demonstrou ser altamente tóxica induzindo a morte celular. Esta substância interage com a membrana celular, também de caráter anfifílico, e pode rompê-la, sendo esta possivelmente a causa da alta toxicidade desse derivado. Hu e colaboradores (HU *et al.*, 2008) investigaram um composto fullerênico contendo cinco “cadeias” derivadas de cistina como possível protetor contra o estresse oxidativo e apoptose (Figura 13, p.21).

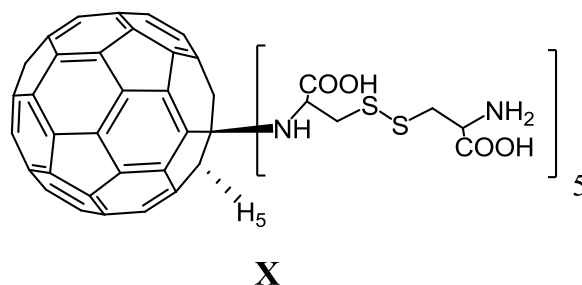


Figura 13- Derivado de cistina C_{60} .

Esta associação oferece vantagens para ambos compostos, pois o fulereno é uma “esponja” de radicais, e a cistina tem alta hidrossolubilidade, biocompatibilidade e é responsável pela manutenção de altos níveis de glutathiona, um composto que protege as células do estresse oxidativo e de várias toxinas. Este híbrido formado resulta em um composto anfifílico, que possivelmente pode ultrapassar a barreira cerebral. O resultado final observado foi uma redução da apoptose da linhagem de células feocromocitoma (PC12) na presença do peróxido de hidrogênio por 24 horas pela ação neutralizadora das EROs, sem evidência de toxicidade associada ao uso desse derivado.

1.8.3 Atividade Antimicrobiana

A atividade antimicrobiana de fulerenopirrolidinas foi demonstrada pela primeira vez por Ros e Prato (ROS & PRATO, 1996). Na tentativa de associar as propriedades farmacológicas da nicotina e do fulereno em apenas uma molécula sintetizou-se a fuleronicotina **XI** (Figura 14, p.22). Contudo, a insolubilidade desse híbrido em solventes polares gerou a necessidade de produzir novos compostos mais hidrossolúveis. Os derivados fulerênicos **XII-XIV** foram obtidos e se revelaram mais solúveis em solventes polares, o que possibilitou a realização dos primeiros testes biológicos. Estes compostos apresentaram atividade germicida para alguns microorganismos (inibição parcial na concentração de 26 $\mu\text{g/mL}$ e inibição total numa concentração 10 vezes maior) como *Candida albicans*, *Bacillus subtilis*; *Escherichia coli* e para uma bactéria isolada clinicamente, *Mycobacterium avium*, um patógeno resistente à maioria dos fármacos antimicrobianos (Figura 14, p.22).

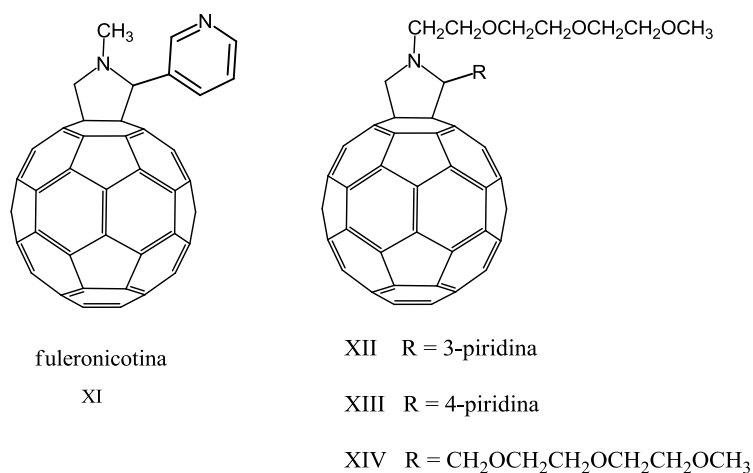


Figura 14- Primeiros derivados fullerênicos com atividade antimicrobiana.

Pellarini e colaboradores (PELLARINI *et al.*, 2001) sintetizaram um derivado fullerênico contendo um aminoácido, buscando o aumento da solubilidade em água e da interação na superfície celular. O peptídeo final **XVII** (Figura 15), bastante hidrossolúvel, demonstrou atividade contra duas espécies de bactérias, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*.

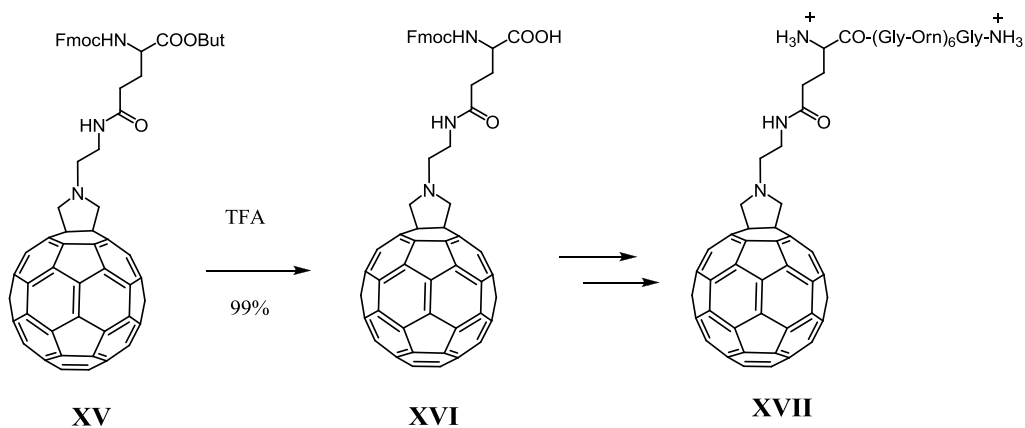


Figura 15- Fulero-peptídeo com atividade antimicrobiana.

Pantorotto e colaboradores (PANTAROTTO *et al.*, 2002) continuaram os estudos envolvendo fulereno-peptídeos. Os fuleropeptídeos sintetizados por esse grupo apresentaram uma alta atividade específica contra bactérias *Gram* positivas. Assim, os fulereno-peptídeos se tornam moléculas promissoras para uma possível descoberta de um novo agente antibacteriano.

tiveram um efeito inibitório no crescimento e no consumo de substrato de ambos os organismos. As espécies neutras, como o C_{60} e o C_{60} -OH, em baixas concentrações, não tiveram atividade bacteriostática para *E. coli* e *S. oneidensis*, mas em altas concentrações, estas espécies neutras demonstraram uma atividade inibitória inferior ao fulereno catiônico (C_{60} - NH_3^+) para apenas o microrganismo *S. oneidensis*. O fulereno aniônico (C_{60} - COO^-) não apresentou atividade para ambos os microrganismos. Os resultados apresentados favorecem a hipótese de que os fulerenos têm sua ação antimicrobiana baseada no estresse gerado por uma interação na membrana bacteriana.

1.8.4 Atividade Antiviral

Os primeiros estudos para atividade antiviral foram feitos por Schinazi e colaboradores (SCHINAZI *et al.*, 1993) com o derivado hidrossolúvel **XXIV** (Figura 17). Para estudos de inibição de replicação do retrovírus, era desejável que o composto fullerênico apresentasse grupos funcionais aniônicos, como por exemplo, funções ácidos carboxílicos passíveis de desprotonação. Este composto mostrou uma atividade seletiva e moderada contra o Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (HIV-1). O composto teve efeito em células infectadas crônica e agudamente. As células mononucleares periféricas sanguíneas (PBMC), infectadas com HIV-1, foram tratadas com o composto **XXIV** o qual apresentou uma atividade antiviral na Concentração Efetiva (CE_{50}) de 7,5 μ M e efeito não citotóxico até 100 μ M.

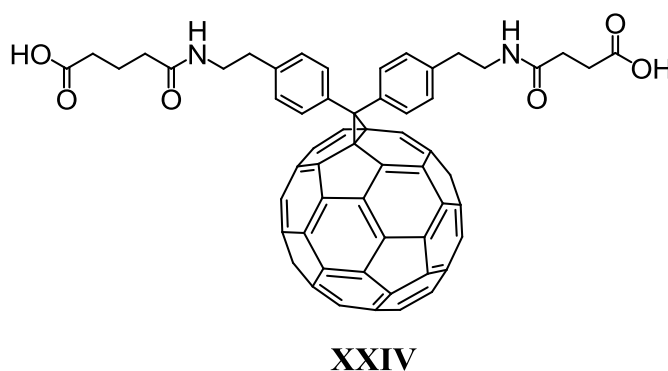


Figura 17- Derivado fullerênico com atividade antiviral.

Friedman e colaboradores (FRIEDMAN *et al.*, 1993) realizaram estudos pioneiros com modelagem molecular envolvendo derivados do C_{60} e proteínas virais. Nestes estudos, determinou-se que a complexação do fulereno com a enzima protease (HIVP) inibiria a

mesma. Propôs-se que a molécula de fulereno teria aproximadamente o mesmo raio do cilindro que compõe o sítio ativo da HIVP e, esta cavidade sendo hidrofóbica, teria uma grande interação com os derivados de C₆₀. Dessa forma, efeitos inibitórios são causados por interações de Van der Waals da estrutura esférica do C₆₀ com a cavidade catalítica da protease. Esta enzima tem uma função fundamental para a sobrevivência do vírus. Logo após a replicação, a protease cliva uma poliproteína responsável pela ativação de outras enzimas virais, tais como transcriptase reversa (RT), RNase, integrase e a própria protease. O ciclo viral do HIV-1 depende destas enzimas e sem ativação destas, o vírus não consegue infectar novas células de CD4 (BOSI *et al.*, 2003).

A Zidovudina ou AZT (3-azido-3'-desoxitimidina) é um fármaco utilizado como antiviral (no tratamento da AIDS) e age inibindo a transcriptase reversa. O AZT tem atividade em células infectadas agudamente, contudo este fármaco difere-se do composto **XXIV**, pois não tem atividade em células cronicamente infectadas. A atividade antiviral do composto **XXIV** difere-se também do AZT, pois sua ação é devida à inibição da HIVP. O uso simultâneo de derivados fullerênicos e AZT pode ser uma alternativa interessante para o tratamento da AIDS, pois a rápida mutação do vírus HIV gera resistência nos fármacos comumente usados (JENSEN *et al.*, 1996).

Jensen e colaboradores (JENSEN *et al.*, 1996) sintetizaram onze derivados fullerênicos e testaram as suas atividades antivirais em células mononucleares periféricas sanguíneas infectadas com o HIV1. Os três compostos com maior atividade **XXV** à **XXVII** (Figura 18) tiveram a concentração efetiva (CE₅₀) de 0,88, 2,2 e 2,9µM respectivamente.

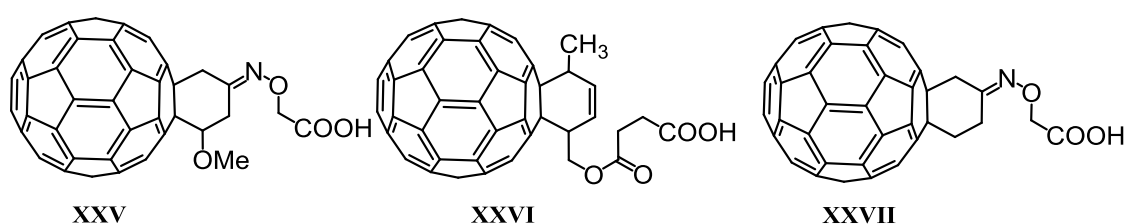


Figura 18- Derivados fullerênicos com importante atividade antiviral.

Friedman e colaboradores (FRIEDMAN *et al.*, 1998) avaliaram a possibilidade de sintetizar derivados fullerênicos com uma maior interação eletrostática na cavidade hidrofóbica do HIVP. Outros estudos realizados por Zhu (ZHU & SCHUSTER, 2003)

confirmaram uma correlação existente entre a atividade de um composto e a quantidade da área capaz de dessolvatar (ou retirar moléculas de água na cavidade enzimática). Esse fenômeno de dessolvatação resulta em um aumento da interação hidrofóbica da enzima e da molécula ligante. Os compostos **XXVIII** e **XXIX**, utilizados no novo trabalho de Friedman (FRIEDMAN *et al.*, 1998), resultaram em uma maior interação hidrofóbica no sítio ativo do HIVP, quando comparados com o composto **XXIV** (Figura 17, p.24). Contudo, esses compostos são muito apolares para se tornarem fármacos e outras modificações estruturais seriam necessárias para torná-los mais biocompatíveis.

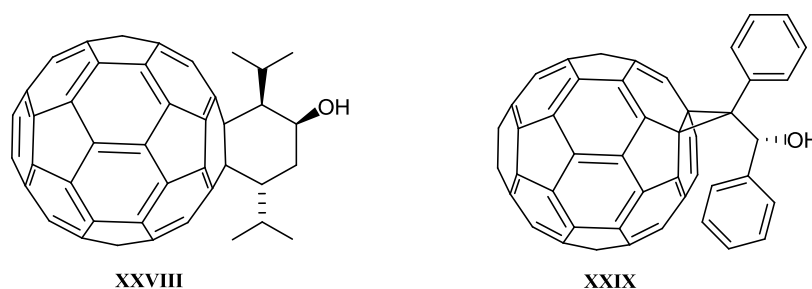


Figura 19- Derivados fullerênicos que atuam na protease do HIV.

Bosi e colaboradores (BOSI *et al.*, 2003) sintetizaram os compostos **XXX** e **XXXI** (Figura 20) contendo grupo grupos amônio e tiveram resultados promissores. Os grupos amônio propiciaram uma interação eletrostática com resíduos de aspartatos (Asp) presentes no sítio catalítico da enzima HIVP.

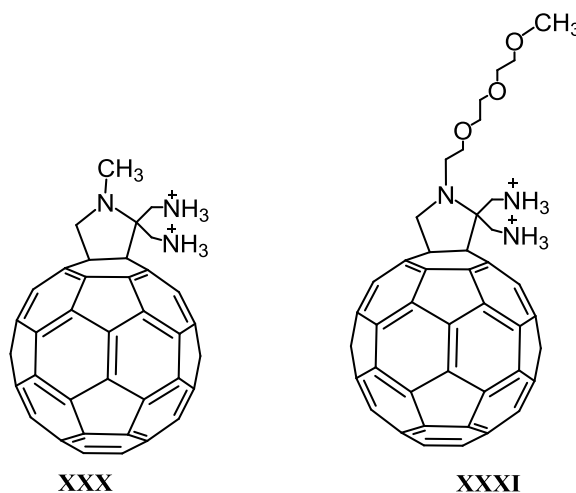
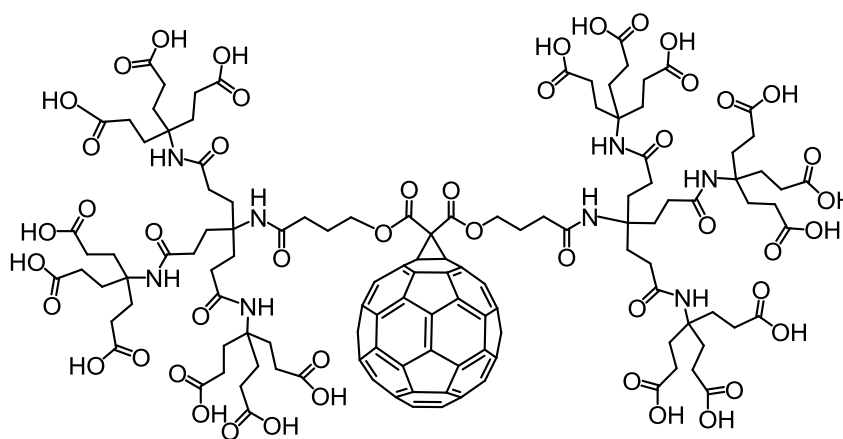


Figura 20- Derivados fullerênicos contendo grupos amônio e que atuam na HIVP.

Brettreich e Hirsch (BRETTREICH & HIRSCH, 1998) sintetizaram o dendrímero hidrossolúvel **XXXII** que é um candidato promissor para a terapia da AIDS (Figura 21,

p.27). A síntese e o uso deste derivado fullerênico foi patenteado nos Estados Unidos (OSAWA, 2002) e este derivado fullerênico encontra-se em testes clínicos.

Apesar de alguns inibidores da protease serem usados clinicamente, o problema de resistência é comum devido à mutabilidade do vírus necessitando o investimento em novos fármacos.



XXXII

Figura 21- Dendrímero fullerênico hidrossolúvel e candidato promissor no tratamento da AIDS (OSAWA, 2002).

Outras aplicações biológicas para os fullerenos são descritas na literatura tais como terapia da osteoporose, formação de agentes de contraste e marcadores radiológicos, dentre outras (BOSI *et al.*, 2003).

1.8.5 Células Fotovoltaicas

Além da área biológica, existe um grande interesse na área de materiais para o desenvolvimento de nanodispositivos usando o C₆₀ como matéria-prima. O maior interesse é na área de fabricação de células orgânicas solares, dispositivo no qual energia solar é convertida em corrente elétrica.

Uma célula orgânica solar é constituída de quatro partes distintas, além de um suporte ou substrato que pode ser de vidro ou polímero transparente (Figura 22, p.28). Na superfície deste substrato é depositado o anodo, constituído de óxido de índio e estanho (“Indium Tin Oxide”-ITO), um material transparente. O catodo é geralmente constituído de alumínio, podendo também ser de cálcio, magnésio ou ouro. Entre os eletrodos esta inserida a “camada fotoativa”, responsável pela absorção de luz, geração de éxcitons e

difusão de cargas. Essa camada pode ser constituída por duas subcamadas, uma p-semicondutora doadora (D) e uma n-semicondutora aceptora (A) e é conhecida como heterojunção p-n. Com absorção de luz, ocorre a transferência de elétrons do doador (D) para o acceptor (A) levando à geração de éxcitons e transmissão de uma corrente elétrica entre os eletrodos resultando em uma fotocorrente (SANTOS *et al.*, 2010).

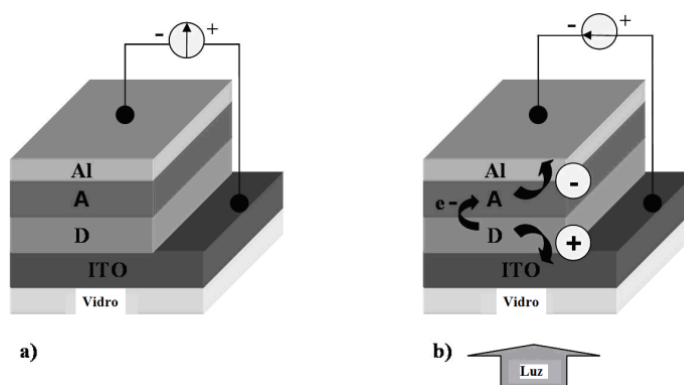


Figura 22- Estrutura típica de uma célula orgânica solar e produção de fotocorrente.

Saraciftci e colaboradores (1992) observaram que quando o C_{60} estava associado a um polímero π -conjugado e que este conjunto era colocado na presença de luz, ocorria uma ultra-rápida transferência de elétrons do polímero para o C_{60} e que esta transferência criava um estado de separação de cargas de longa duração (SARICIFTCI *et al.*, 1992), situação ideal em uma célula orgânica solar. Após esta descoberta, programas intensivos em todo o mundo têm focado na síntese de derivados de C_{60} que possam ser usados como aceptores de elétrons em células solares. O desenvolvimento destes dispositivos é estimulado pelas vantagens inerentes relacionadas aos materiais orgânicos, como o seu baixo peso, o seu relativo baixo custo e a possibilidade de construir grandes superfícies ativas devido à sua fácil processabilidade.

O primeiro relato da utilização do C_{60} nesta área remonta a 1993, em que se utilizou uma mistura de polímero (denominado MEH-PPV [poli[2-metoxi-5-(2'-etil-hexiloxi)-1,4-fenilenovinileno]) e C_{60} (SARICIFTCI *et al.*, 1993). A eficiência de conversão de potencia (ECP) foi de apenas 0,04%. O problema com esse tipo de heterojunção é que a interação efetiva entre doador (D) e acceptor (A) ocorre na interface de contato entre as bi-camadas. Assim, novos dispositivos foram desenvolvidos para otimizar essa interação, sendo que uma rede interpenetrante entre os semicondutores foi proposta. Yu e colaboradores (YU *et al.*, 1995) desenvolveram a “heterojunção dispersa” onde

ocorreria uma mistura entre o doador e aceptor para formação de uma rede interpenetrante entre esses, resultando numa interação mais efetiva em todo o volume do dispositivo. Os primeiros dispositivos de heterojunção dispersa eram construídos utilizando apenas o C_{60} não funcionalizado. A baixa solubilidade do mesmo em solventes orgânicos e sua tendência a cristalizar durante a formação do filme limitou o seu uso em misturas de concentrações altas. A solução para esse problema foi o uso de derivados como o [60]PCBM (do inglês “[6,6]-Phenyl C_{60} butyric acid methyl ester”), um derivado fullerênico solúvel sintetizado pelo grupo para a produção de uma célula constituída por derivado de fulereno e polímero: MEH-PPV [60]PCBM (Figura 23).

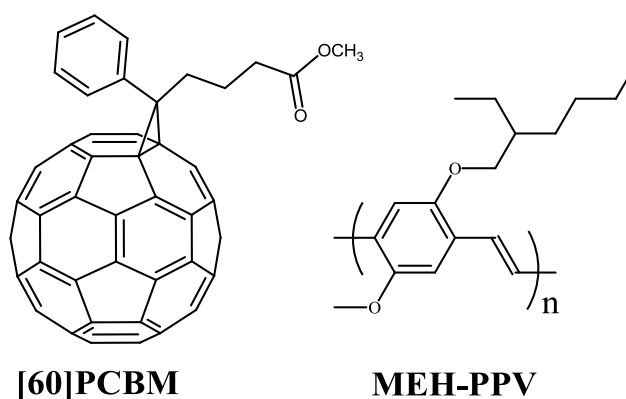
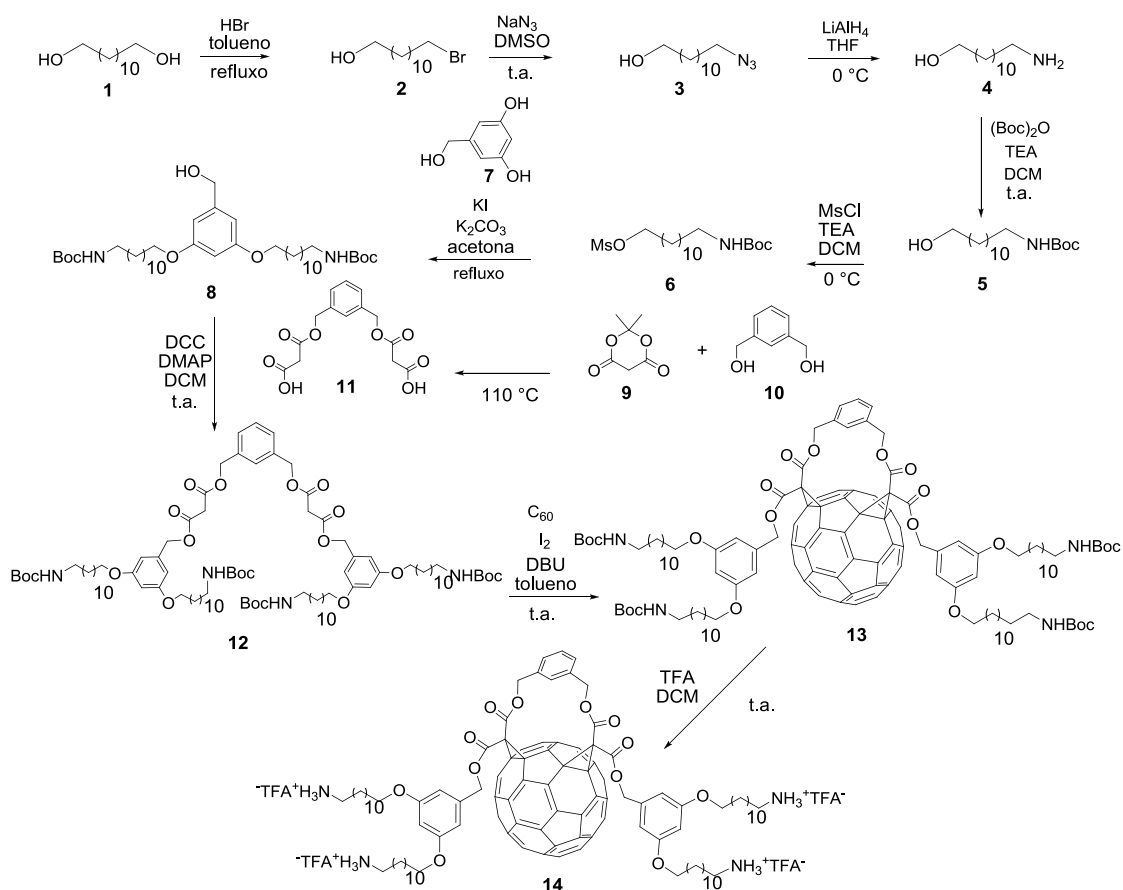


Figura 23- Estrutura do [60]PCBM e do polímero conjugado usados na preparação de células orgânicas solares.

Esse dispositivo exibiu um resultado promissor de ECP de 2,9%. Uma ECP de 5% foi conseguida recentemente em células de "heterojunção dispersa" constituídas de [P3HT = poli(3-hexiltiofeno)] (P3HT) e [60]PCBM (MA *et al.*, 2005). Um trabalho recente envolvendo a síntese de 37 derivados de C_{60} inéditos mostrou que a solubilidade do derivado influencia diretamente na eficiência do dispositivo solar (TROSHIN *et al.*; 2009). Apesar do avanço, para usos comerciais a eficiência e estabilidade deste tipo de célula têm que ser melhoradas, de onde o interesse de grupos de todo mundo nesta promissora área de desenvolvimento de fontes renováveis de energia.

2. PROPOSTA DE TRABALHO

Considerando a grande importância dos fulerenos na química orgânica contemporânea, este trabalho teve como objetivo inicial a síntese de derivados dendriméricos inéditos e hidrossolúveis de C_{60} que poderiam absorver luz no visível e assim, gerar oxigênio singlete para destruir células de microorganismos ou tumorais. O potencial de aplicação em ciência de materiais dos derivados inéditos obtidos também seria avaliado. O projeto original deste trabalho propunha a síntese do derivado dendrimérico de primeira geração **14** (Esquema 8), a partir do dodecano-1,12-diol comercial **1**. A síntese deste composto teve como objetivo aumentar as cadeias alifáticas do composto final para diminuir a formação de agregados em solução. Essas cadeias alifáticas teriam a presença de amins nas extremidades das ramificações com a finalidade de proporcionar uma solubilidade em solventes polares e torná-lo biocompatível. A obtenção deste derivado seria realizada em quantidade suficiente para efetuar testes físicos e biológicos.

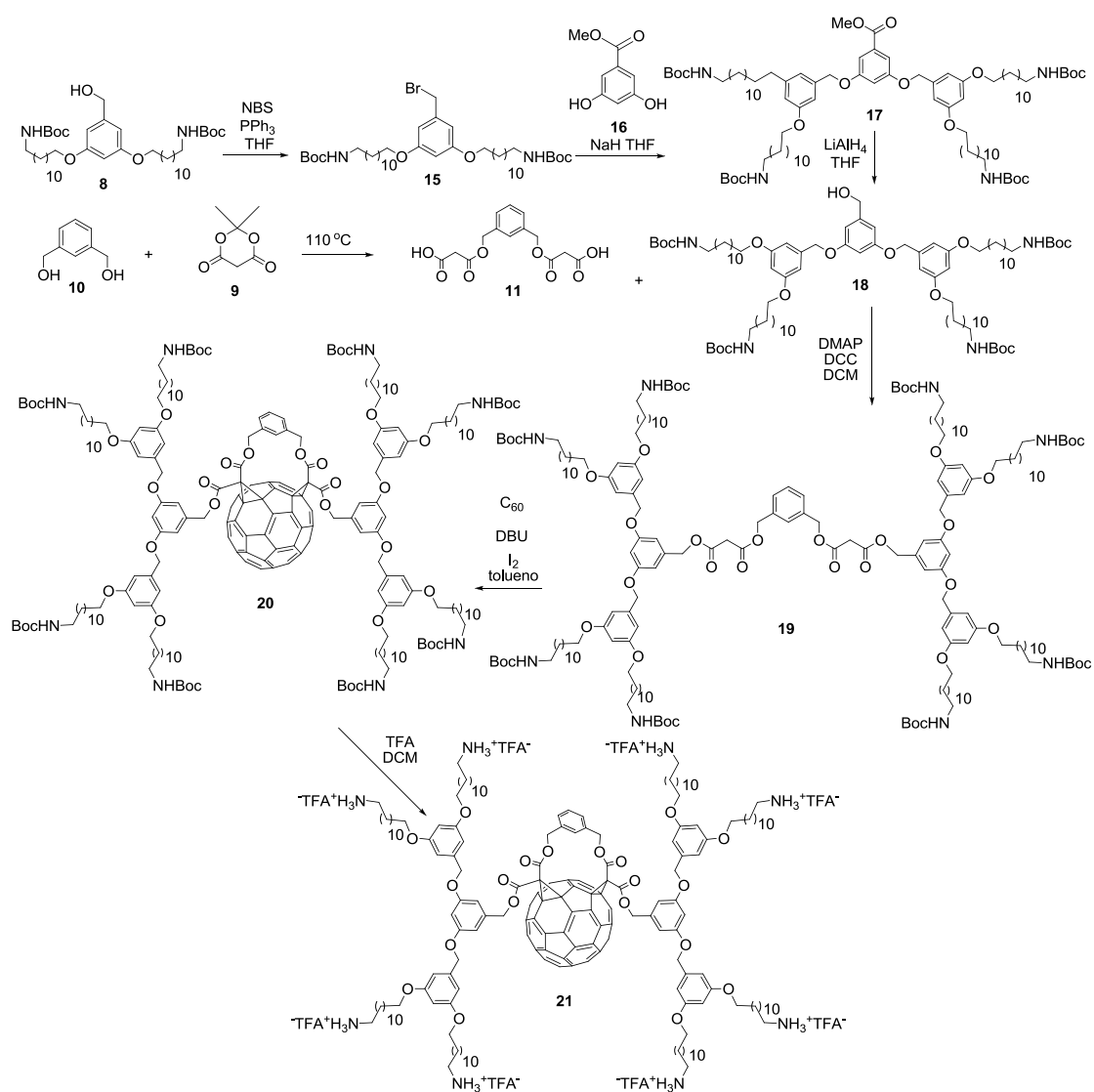


Esquema 8- Proposta para obtenção do derivado fullerênico de cadeia alifática prolongada.

Na rota de síntese (Esquema 8, p.30) utilizam-se reações clássicas da química orgânica. O tratamento do diol comercial **1** com ácido bromídrico levaria à formação do derivado halogenado **2** que seria usado como substrato para uma reação de substituição nucleofílica clássica por tratamento com azida de sódio como nucleófilo dando o composto **3**. Em seguida, o aminoálcool **4** seria obtido pela redução do grupo azida do intermediário **3** usando o hidreto de lítio e alumínio como reagente. O grupo amino do derivado **4** seria protegido usando di-*tert*-butil dicarbonato formando o composto **5**. A conversão do grupo álcool em sulfonato de mesila forneceria o composto **6** que poderia sofrer uma substituição nucleofílica nesta posição. O composto comercial álcool 3,5 di-hidroxibenzílico poderia ser alquilado nas posições fenólicas com o uso do composto **6** para produzir o álcool benzílico **8**. Este, por sua vez, seria esterificado com o diácido **11** na presença de DCC e DMAP, o que forneceria o bis-malonato **12** ramificado com a cadeia prolongada contendo quatro grupos amino protegidos. O diácido **11** poderia ser por sua vez facilmente obtido pelo tratamento do diálcool comercial **10** com o reagente conhecido como “ácido de Meldrum” **9**. A etapa-chave da sequência consistirá na funcionalização do C₆₀. O tratamento do bis-malonato **12** com diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno e iodo, levaria à formação, *in situ*, do carbânion derivado do α -iodomalonato que reagiria com C₆₀ formando o bis-metanofulereño correspondente **13**. A desproteção dos grupos carbamato usando ácido trifluoroacético levaria ao produto final **14**, provavelmente um composto extremamente solúvel em água.

O fulereño dendrimérico de segunda geração **20** (Esquema 9, p.32) seria obtido a partir do intermediário comum **8**, sintetizado na primeira rota de síntese, caso o derivado dendrimérico de primeira geração apresentasse hidrossolubilidade. A formação de dendrímeros de gerações distintas possibilitaria a comparação dos mesmos em relação às propriedades físicas e biológicas no trabalho final. A rota seria iniciada pela conversão do álcool **8** no derivado bromado **15** usando NBS e PPh₃. A alquilação do éster difenólico **16** com o haleto **15** seria efetuada em THF utilizando hidreto de sódio como base. Em seguida, o composto **17** teria sua função éster reduzida a função álcool pelo uso de hidreto de lítio e alumínio em THF fornecendo o composto **18**. As três etapas seguintes usariam da mesma metodologia utilizada para a formação do derivado dendrimérico de primeira geração. O malonato **19** se formaria a partir da reação do álcool **18** como o diácido **11** seguida da ciclopronação de Bingel, que consistiria no

tratamento do malonato **19** com base e iodo para formação de um iodocarbânion que reagiria com o C_{60} . O produto da reação de Bingel **20** reagiria com ácido trifluoroacético formando o derivado dendrimérico de segunda geração **21**.

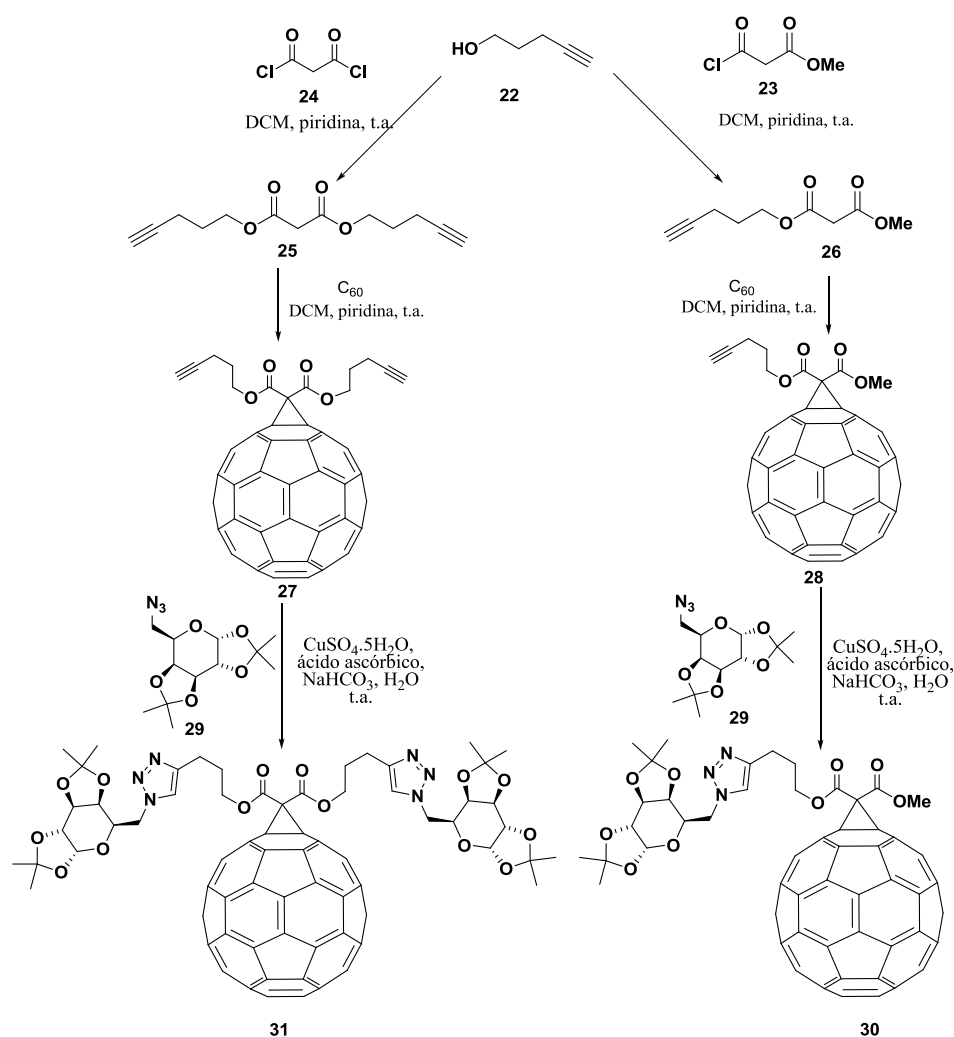


Esquema 9- Proposta de obtenção do derivado fullerênico de segunda geração.

A síntese de todos estes compostos permitiria, além da obtenção de substâncias inéditas, uma análise da influência das interações π dos grupos aromáticos com a superfície da molécula de C_{60} o que pode diminuir consideravelmente o problema de agregação em solução tão característico de vários derivados quimicamente modificados de fulerenos.

Paralelamente ao desenvolvimento do projeto inicial, foi proposta também a realização de um estudo para se avaliar o uso da cicloadição catalisada por cobre entre uma azida e um alcino (CuAAC) ou “reação Click”, para se obter fulerenos quimicamente

modificados com carboidratos. De acordo com este estudo, derivados fullerênicos triazólicos dos tipos **30** e **31** (Esquema 10) seriam sintetizados, através de uma rota convergente, usando a “reação Click” na última etapa de síntese. Assim, o potencial uso da “reação Click” para unir uma porção carboidrato contendo um grupo azida a um fulereno contendo o grupo alcino passou a ser um objetivo importante deste trabalho.

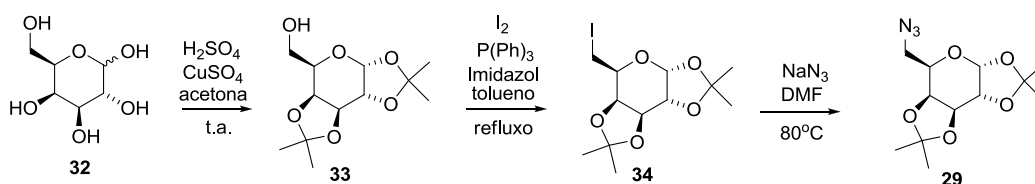


Esquema 10- Proposta para a obtenção dos derivados fullerênicos triazólicos usando a “reação Click”.

Os fulerenos alcinos dos tipos **27** e **28** poderiam ser sintetizados por duas rotas alternativas mostradas no Esquema 10. Na primeira etapa, os cloretos de ácido comerciais **23** e **24** reagiriam com o pentinol comercial **22**, em THF, na presença de piridina, para formar os respectivos malonatos **26** e **25**. Os dois malonatos formados seriam introduzidos no fulereno, por meio da reação Bingel para gerar os derivados fullerênicos contendo grupos alcinos. Na etapa final deste trabalho a azida **29** reagiria

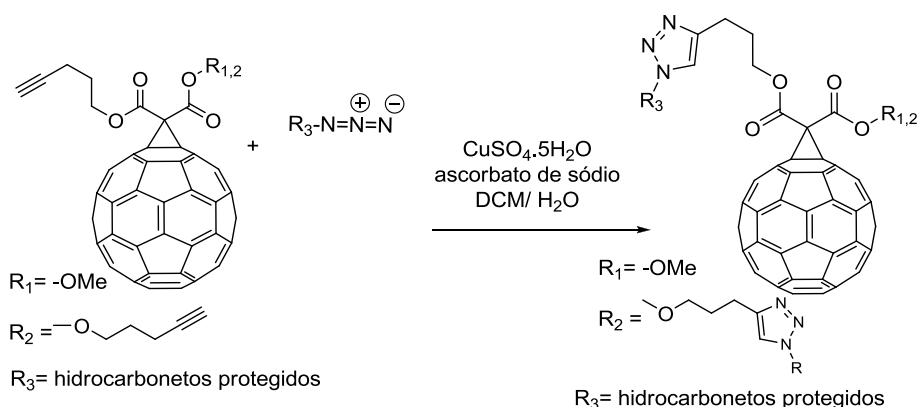
com os derivados fullerênicos **27** e **28** para produzir os triazóis **31** e **30** respectivamente, com o uso da cicloadição catalisada por cobre.

A síntese do carboidrato **29**, contendo uma função azida, poderia ser iniciada a partir do açúcar comercial *D*-galactose **32**, que seria posteriormente tratado com acetona em meio ácido gerando o diacetal **33** (Esquema 11). Em seguida, este composto seria convertido em um haleto após reagir com iodo, trifetilfosfina e imidazol fornecendo assim o composto **34**. A última etapa desta sequência seria a substituição nucleofílica do haleto usando azida de sódio para se obter o composto **29**.



Esquema 11- Proposta para a síntese da azida **29** a partir da α -D-galactopiranosose.

Derivados fullerênicos contendo carboidratos protegidos demonstram crescente interesse para estudos biológicos. Considerando a experiência do grupo em química de açúcares, o êxito na obtenção destes produtos utilizando a cicloadição poderia resultar no desenvolvimento de uma metodologia utilizando outros carboidratos para funcionalizar derivados fullerênicos com alcino (Esquema 12).



Esquema 12– Esquema geral simplificado utilizando a “reação Click” para obter derivados fullerênicos com hidrocarbonetos protegidos.

Desta forma, o uso de variados tipos de carboidratos contendo diferentes grupos protetores seria explorado para se obter os derivados fullerênicos triazólicos. Os produtos finais poderiam ser submetidos a testes fotofísicos e biológicos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

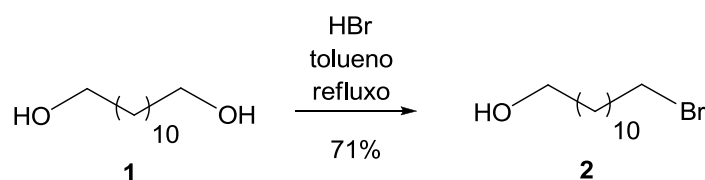
Esta seção será dividida em duas partes. Na primeira parte serão abordados os resultados obtidos para a síntese de derivados catiônicos do fulereno C₆₀. Na segunda parte serão descritos os resultados do estudo para o uso da “reação Click” na obtenção de derivados do tipo fulereno-glicoconjugados.

3.1. Síntese de derivados catiônicos de C₆₀

De acordo com o esquema de síntese mostrado na proposta de trabalho (Esquema 8, p.30) a obtenção do derivado dendrimérico de primeira geração **14** seria feita em nove etapas a partir do dodecano-1,12-diol (**1**).

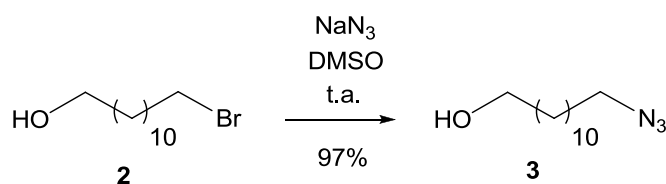
3.1.1. Síntese do 12-bromododecan-1-ol (**2**)

A primeira etapa da síntese consistiu na preparação do intermediário **2** conforme a reação apresentada abaixo. Este foi sintetizado pela monobromação do dodecano-1,12-diol comercial usando HBr em tolueno sob refluxo, de acordo com procedimento descrito por Viana (2008). A retirada de água do meio reagente (com o uso do aparelho Dean-Stark acoplado ao condensador) foi realizada para deslocar o equilíbrio da reação para a formação do produto.

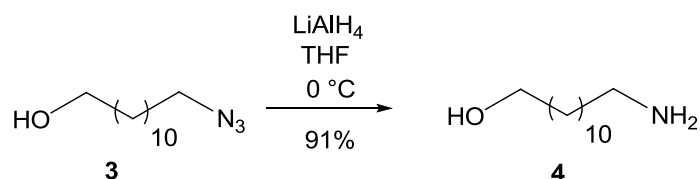


3.1.2. Síntese do 12-azidododecan-1-ol (**3**)

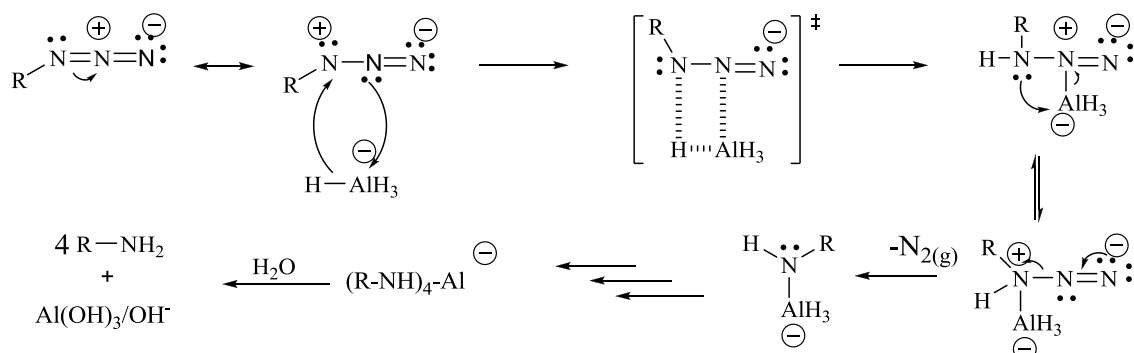
A segunda etapa consistiu em uma reação de substituição nucleofílica do haleto **2** usando azida de sódio em DMSO à temperatura ambiente. O método clássico foi otimizado por Viana (2008), que obteve o produto de substituição desejado com ótimo rendimento. Na otimização, uma solução de 0,5 mol. L⁻¹ de azida de sódio em DMSO (previamente preparada por agitação da azida no solvente durante 24 horas a temperatura ambiente) foi usada, ao invés da adição dos reagentes azida de sódio e 12-bromododecan-1-ol em DMSO. Nestas condições, o produto final é obtido com um ótimo rendimento (97%).



3.1.3. Síntese do 12-aminodecan-1-ol (4)



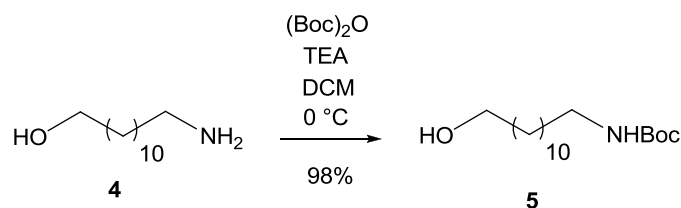
A terceira etapa consistiu na redução do azido álcool **4** com hidreto de lítio e alumínio, em uma reação clássica na química orgânica. O mecanismo para a reação é apresentado no Esquema 13 (BINATTI, 2005).



Esquema 13- Proposta de mecanismo para a redução da azida com LiAlH_4 para gerar o grupo amino.

3.1.4. Síntese do *tert*-butil-1-hidroxi-12-dodecilcarbamato (5)

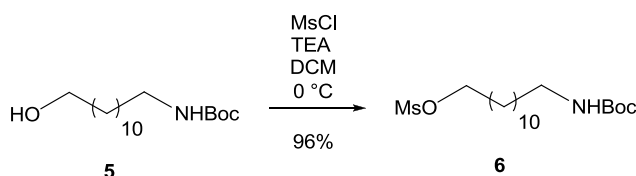
A próxima etapa da sequência consistiu na proteção do grupo amino. A proteção do aminoálcool **4** usando o dicarbonato de *tert*-butila na presença de trietilamina como catalisador seguiu o procedimento descrito por Nguyen e colaboradores (2006). Assim, a amina primária foi convertida no *tert*-butil carbamato **5** com rendimento de 98% sem a necessidade de purificação. A reação envolve sucessiva eliminação de CO_2 e álcool *tert*-butilíco resultando na formação do *N*-Boc correspondente e regeneração da trietilamina.



A escolha do dicarbonato de *tert*-butila foi baseada na grande estabilidade deste grupo nas etapas de substituição nucleofílica e na fácil desproteção deste grupo na última etapa, com o uso do ácido trifluoroacético. Como a próxima etapa nesta rota de síntese consistiria na mesilação do álcool primário, a proteção da amina foi necessária evitando o ataque nucleofílico da amina desprotegida ao composto mesilado.

3.1.5. Síntese do metanossulfonato de 12-(*tert*-butoxicarbonilamino)dodecila (6)

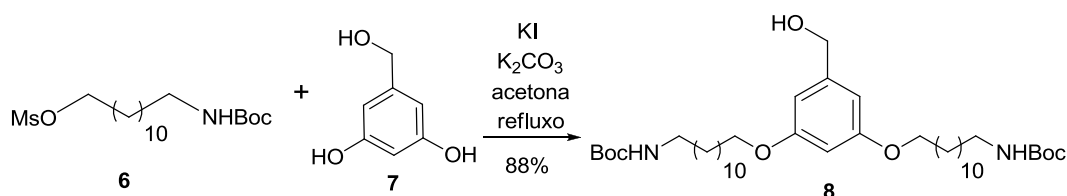
A mesilação do álcool primário **5** foi baseada no trabalho de Pouilhès e colaboradores (2008). A preocupação neste procedimento foi a possível desproteção do grupo *N*-Boc devido à formação de HCl *in situ*. Assim, trietilamina foi adicionada no início da reação, garantindo um meio reagente básico e conseqüentemente, evitando a desproteção do grupo carbamato que apenas ocorre em meio ácido. O composto mesilado **6** foi obtido com rendimento de 96%.



3.1.6. Síntese do *tert*-butil-12,12'-(5-(hidroximetil)-1,3-fenileno)bis(oxi)bis(dodecano-12,1-diil)dicarbamato (8)

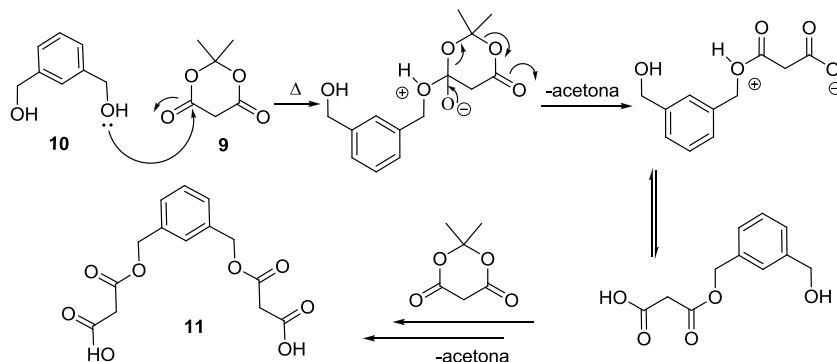
De acordo com o Esquema 8 (p.30), a próxima etapa consistiu na alquilação de um difenol comercial, o álcool 3,5-di-hidroxibenzílico **7**, usando como substrato eletrofílico o composto **6**. O uso de uma base fraca como carbonato de potássio propiciou apenas a desprotonação das hidroxilas mais ácidas do álcool 3,5-di-hidroxibenzílico **7**. A alquilação dos grupos fenólicos ocorreu seletivamente sem que a hidroxila benzílica reagisse. Enquanto Pouilhès e colaboradores (2008) e Felder e colaboradores (2002) fizeram uma reação análoga em duas etapas (o derivado mesilado foi convertido no iodeto orgânico correspondente para só então ser usado como eletrófilo), neste trabalho

a alquilação foi feita em apenas uma etapa. Assim, o composto **8** foi produzido a partir da reação do composto comercial **7** e do intermediário **6** com rendimento de 88%, com adição de KI ao meio. Foi necessário usar o KI uma vez que a reação não gerou o produto esperado na ausência deste sal. Essa ativação, conhecida como “reação de Finkelstein” (KURTI & CZAKÓ, 2005) consiste na substituição de grupos abandonadores para favorecer a reação visto que o iodeto é um bom grupo nucleófilo e um bom grupo abandonador. Como o iodeto é mais solúvel em acetona que o íon mesilato, uma reação de substituição nucleofílica bimolecular do iodeto no carbono ligado a este grupo mesila, leva à formação de um novo intermediário. Em seguida, o novo haleto formado contém um melhor grupo abandonador que o material de partida (formado pelo grupo mesila) e por isso reage com o fenolato para formar o produto.



3.1.7. Síntese do 1,3-Bis[(carboxiacetoxi)metil]benzeno (**11**)

Como pode ser visto no Esquema 8 (p.30), a próxima etapa seria a esterificação do diácido **11** com o álcool **8** obtido anteriormente. A síntese do diácido **11** consistiu na reação do 1,3-benzenodimetanol comercial **10** com o composto conhecido como ácido de Meldrum **9**, sem o uso de solvente (IEHL *et al.*, 2008). Na reação forma-se acetona, facilmente removida por evaporação sob pressão reduzida, após o término da reação.



Esquema 14- Mecanismo da formação do composto **11** pela reação de duas moléculas do ácido de Meldrum com uma molécula do 1,3-benzenodimetanol.

O 1,3-benzenodimetanol **10** tem a função de conectar as duas funções malonato, representados na molécula **12**, que se ligarão no fulereno pela dupla reação de Bingel. Assim, este composto funciona como um espaçador levando a uma separação espacial entre os dois sítios ativos que se ligarão ao fulereno, conduzindo a um derivado fullerênico com alta regioseletividade. Nierengarten e colaboradores (1997) realizaram um trabalho pesquisando vários tipos de espaçadores, e concluíram que o fulereno bis substituído, formado a partir do 1,3-benzenodimetanol, é representado pelo isômero Cis-2, C_{5s} .

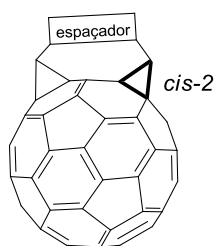
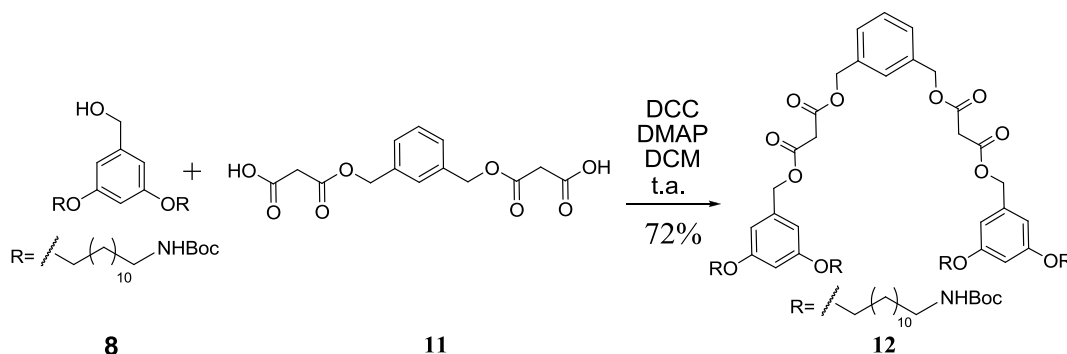


Figura 24- Notação das posições para bis-adutos do C_{60} .

3.1.8. Síntese do 1,3-Bis{[(3,5-di-12-*terc*-butil-carbamil-*n*-dodecilfenilmetil-1-oxicarbonil)acetoxi]metil}benzeno (**12**)

A reação de esterificação do diácido **11** com o álcool **8** foi baseada no trabalho de Iehl e colaboradores (2008). Esta reação, também conhecida como esterificação de Steglich (NEISES & STEGLICH, 1978), usa o DCC (diciclo-hexilcarbodiimida) e o DMAP (*N*, *N*-dimetilaminopiridina) como reagentes.

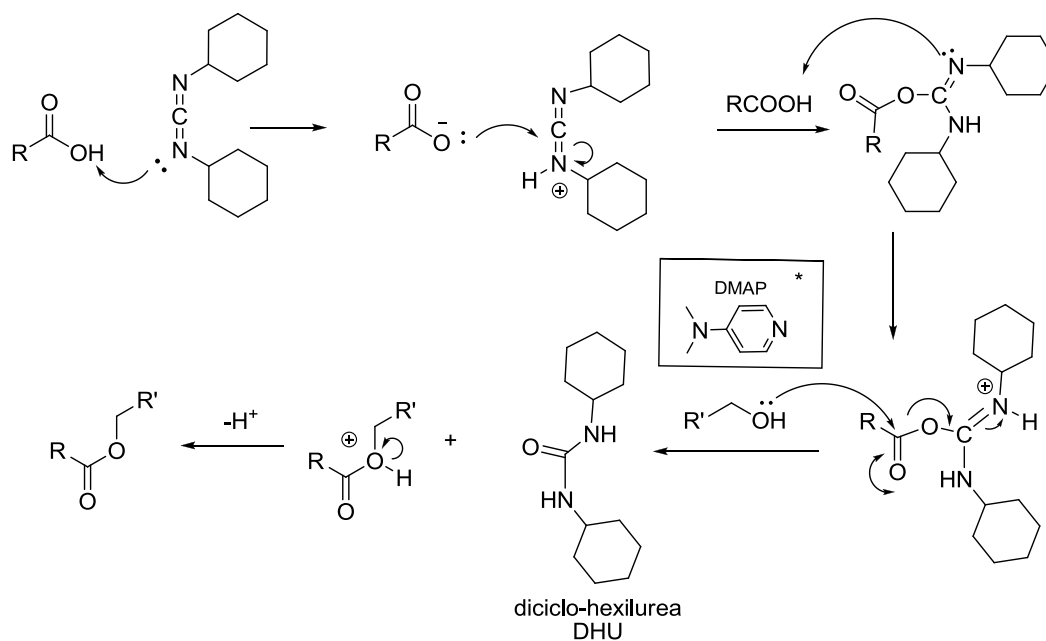


A proposta de mecanismo inicia-se com a reação do ácido carboxílico com o DCC gerando um intermediário do tipo *O*-acilissouréia com reatividade semelhante a um anidrido de ácido (Esquema 15, p.40). Em seguida, o álcool realiza um ataque

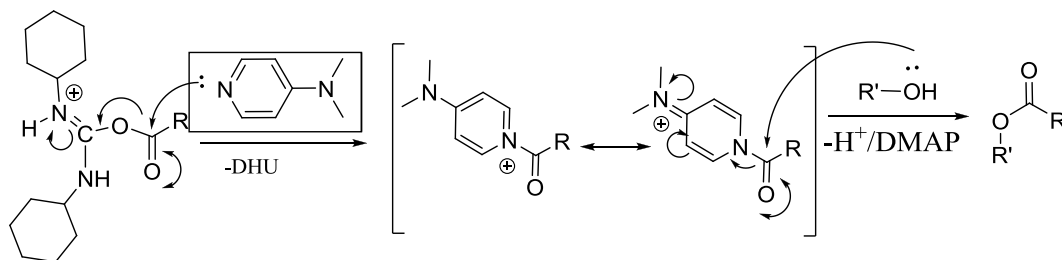
nucleofílico neste intermediário. O resultado deste ataque leva à formação de uma diciclo-hexiluréia e do éster desejado.

Na prática, os alcoóis não são grupos nucleofílicos fortes e o uso de DMAP, um melhor nucleófilo, catalisa a etapa final (Esquema 15). O DMAP reage primeiramente com a *O*-acilisouréia formando uma amida ou um éster ativado, que em seguida reage com o álcool correspondente gerando o éster (NEISES & STEGLICH, 1978).

O DMAP pode ser facilmente removido durante a elaboração da reação com o uso de uma solução ácida. A remoção de parte da diciclo-hexiluréia pode ser efetuada com uma filtração uma vez que este composto é um sólido parcialmente insolúvel no solvente da reação.



**rota catalisada por DMAP*



Esquema 15- Mecanismo da esterificação usando DCC e formação do éster ativado usando DMAP (NEISES & STEGLICH, 1978).

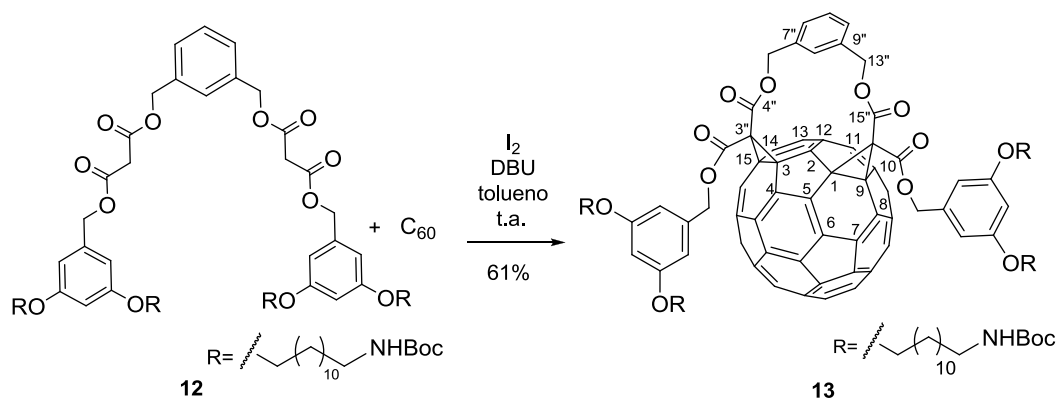
Contudo, a purificação final do composto por cromatografia é sempre necessária. Essa cromatografia remove traços de diciclo-hexiluréia e materiais de partida que não reagiram no decorrer da reação. O produto **12** foi obtido com rendimento de 72%.

3.1.9. Síntese do derivado fullerênico catiônico de primeira geração 3',3"-dicarboxilato de bis{[3,5-bis(12-*terc*-butil-carbamil-*n*-dodeciloxi)fenil]metil} 4'',15''-dioxo-3',3''-metanoximetanol[1,3]benzenometanoximetano)-3'H,3''H-diciclopropana[1,9:3,15][5,6]fulereno-C₆₀-I_h (13**)**

A síntese do derivado fullerênico de primeira geração **13** foi realizada seguindo-se o procedimento descrito por Freitas e colaboradores (FREITAS *et al.*, 2008). Como citado na introdução deste trabalho, a reação para formação de um ciclopropano na superfície do fulereno a partir de um malonato (ou bis-malonato) é conhecida como ciclopropanação de Bingel. Como já descrito (Esquema 5, p.13), a reação inicia-se com adição de uma base no meio para retirar o próton ácido do malonato e gerar um carbânion ou um enolato. Este intermediário contendo o metileno ativo reage primeiramente com o iodo para produzir um α -haloéster *in situ*. Em seguida, a base retira o segundo próton do α -haloéster que faz um ataque nucleofílico na ligação dupla do fulereno. Esse ataque gera um novo carbânion no fulereno, que por sua vez, reage com o α -haloéster com a consequente saída do grupo abandonador, e a formação de um anel do tipo ciclopropano.

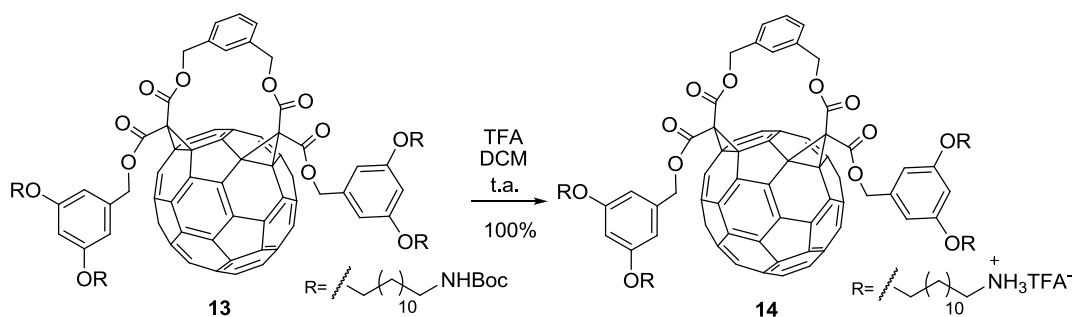
Uma característica da reação de Bingel é o rendimento relativamente baixo devido à possibilidade de reação de mais de uma molécula de malonato com apenas uma molécula de fulereno, formando os chamados “poli-adutos”. Utiliza-se um grande volume de solvente para favorecer a formação do monoaduto. Apesar desta diluição, de uma agitação vigorosa da reação e da adição lenta de base, derivados fullerênicos polissubstituídos são formados. A característica básica de todos estes subprodutos é uma maior polaridade quando comparados com o monoaduto. Uma vez que alguns destes subprodutos são isômeros de posição, o isolamento se torna muito difícil. O resultado final é que esses subprodutos consomem grande parte do malonato, e assim,

parte do fulereno que não reagiu pode ser recuperado no final da reação. A reação de Bingel do bis-malonato **12** com o C₆₀, conduziu ao composto desejado **13**, que foi obtido com o rendimento de 61% após purificação.



3.1.10. Síntese do sal do derivado fullerênico **14**

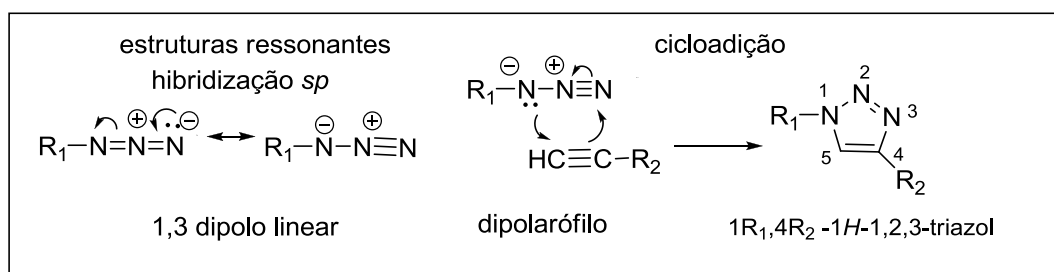
A última etapa da sequência de síntese proposta seria a desproteção dos quatro grupos carbamatos utilizando-se excesso de ácido trifluoroacético (TFA), com consequente formação de um sal orgânico. Após a reação, DCM e o excesso de TFA foram removidos a vácuo e o produto apresentou características diferentes do material de partida. Este produto não era viscoso como o material de partida e não foi solúvel em DCM. Como esperado, o produto apresentou um caráter polar sendo solúvel em metanol e DMSO, não sendo, entretanto hidrossolúvel. O que se pode propor é que, o fato do composto **14** conter uma grande porção lipofílica, como quatro longas cadeias alifáticas com a porção aromática e o fulereno, contribuiu para a insolubilidade do mesmo em água. Devido a essa insolubilidade em água, e considerando que o objetivo inicial do trabalho era a obtenção de compostos dendriméricos hidrossolúveis, a síntese dos compostos fullerênicos de segunda geração não foi realizada (Esquema 9, p.32).



3.2. Uso da “reação Click” na obtenção de derivados fullereno-glicoconjugados

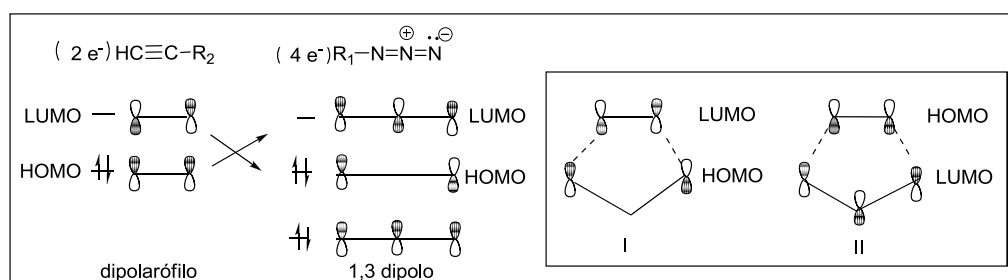
De acordo com o esquema de síntese mostrado na proposta de trabalho (Esquema 10, p.33), a obtenção de derivados fullerênicos triazólicos do tipo **30** e **31** poderia ser feita usando a “reação Click” entre um carboidrato contendo um grupo funcional azida e um fullereno modificado quimicamente contendo insaturações triplas como **27** ou **28**.

O 1,2,3-triazol é um heterociclo de origem exclusivamente sintética, não ocorrendo na natureza (KATRINSKI & RESS, 1984). O método clássico para sua síntese consiste em uma reação de cicloadição, na qual uma molécula de azida reage com uma molécula de alcino. Durante essa reação, duas ligações σ são formadas a partir de ligações π .



Esquema 16- Estruturas ressonantes do dipolo e a formação do 1,2,3-triazol pela reação de cicloadição entre um dipolo e um dipolarófilo.

Esta cicloadição é denominada 1,3-dipolar porque envolve um dipolo, no caso uma azida, e um dipolarófilo, no caso um alcino (Esquema 16). Essa é também uma reação concertada, ou seja, sem a formação de intermediários. A formação do heterociclo pode ser explicada pela interação dos orbitais de fronteira entre o dipolo e do dipolarófilo. Esta interação prevê dois possíveis produtos formados a partir da interação do Orbital Molecular Desocupado de mais Baixa Energia (LUMO) e o Orbital Molecular Ocupado de mais Alta Energia (HOMO). A interação I (Esquema 17, p.44) é resultado de uma interação do HOMO do dipolo e LUMO do dipolarófilo e a interação II resulta da interação do LUMO do dipolo com o HOMO do dipolarófilo. A interação que irá prevalecer será aquela que tiver a menor energia do sistema, contudo, quando as energias das interações I e II estiverem próximas, as duas poderão formar produtos distintos.



Esquema 17- Representação esquemática dos orbitais de fronteira e duas possíveis cicloadições pela interação HOMO-LUMO dos dois reagentes.

Esta discussão da cicloadição aplica-se para a primeira versão térmica não catalisada descrita por Michael e posteriormente investigada por Huisgen (MELDAL & TORNØE, 2008) para a formação de triazóis a partir de azidas e alcinos, também conhecida como cicloadição 1,3 de Huisgen. Em uma versão mais recente desta reação, investigada por Meldal (TORNØE *et al.*, 2002) e paralelamente por Sharpless (ROSTOVTSEV *et al.*; 2002) introduziu-se o cobre (I) como “catalisador” e a reação ficou conhecida como “reação Click” ou CuAAC (do inglês “Copper-catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition”).

A coordenação inicial do cobre com o alcino reduz consideravelmente a energia de ativação do estado de transição quando comparado com a reação não catalisada. Os elétrons π da tripla se coordenam inicialmente com o metal, e esta coordenação diminui o pKa do próton acetilênico que é em seguida abstraído, ocorrendo a formação exotérmica do complexo metal-ligante (cobre-alcino) (Esquema 18, p.46). Este complexo coordena-se com a azida e se rearranja para um complexo de seis membros, que posteriormente forma o 1,2,3-triazol ligado ao cobre. A liberação do heterociclo ocorre por protonação do complexo cobre(I)-ligante ou reação com outros eletrófilos no meio.

Ao contrário do título dado para essa reação, em que se usa o cobre apenas como catalisador, acredita-se que a reação seja de segunda ordem e dependente das concentrações de alcino e cobre (I) (MELDAL & TORNØE, 2008). Provavelmente, mais de uma molécula do metal esteja diretamente envolvida no estado de transição da reação. Um estudo com várias estruturas cristalográficas formadas por complexação entre cobre e alcinos auxiliou na proposição mecanística para a reação (Figura 25, p.45).

Neste estudo ficou comprovado que os elétrons π interagem de forma significativa com o metal, resultando em uma considerável carga positiva no segundo carbono do alcino (C-C-Cu), e que várias dessas estruturas (C-C-Cu) apresentam um ângulo de ligação entre 130° e 140° . Apenas poucas estruturas coordenam com o cobre (I) em um ângulo de 180° , provavelmente induzidas por simetria e forças cristalinas. Azidas se coordenam com o cobre de duas maneiras distintas: na primeira e mais comum, a coordenação se dá no nitrogênio terminal da azida com um ângulo de 180° e na segunda, e alternativa, a coordenação é auxiliada por um ligante, por exemplo o 1,2-pirazol, e essa coordenação se faz com um ângulo de 120° (N-N-Cu) (MELDAL & TORNØE, 2008).

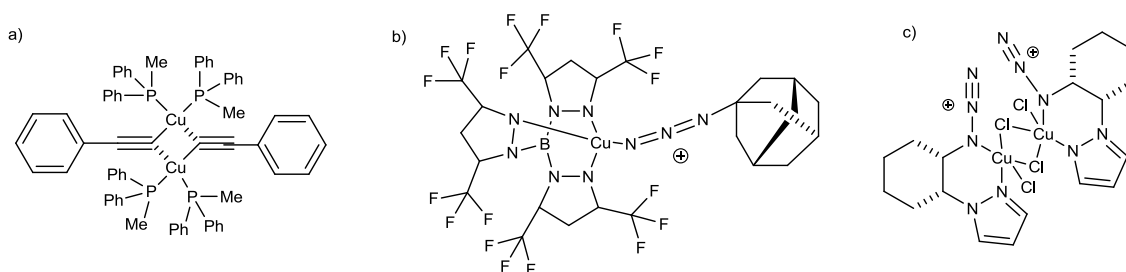
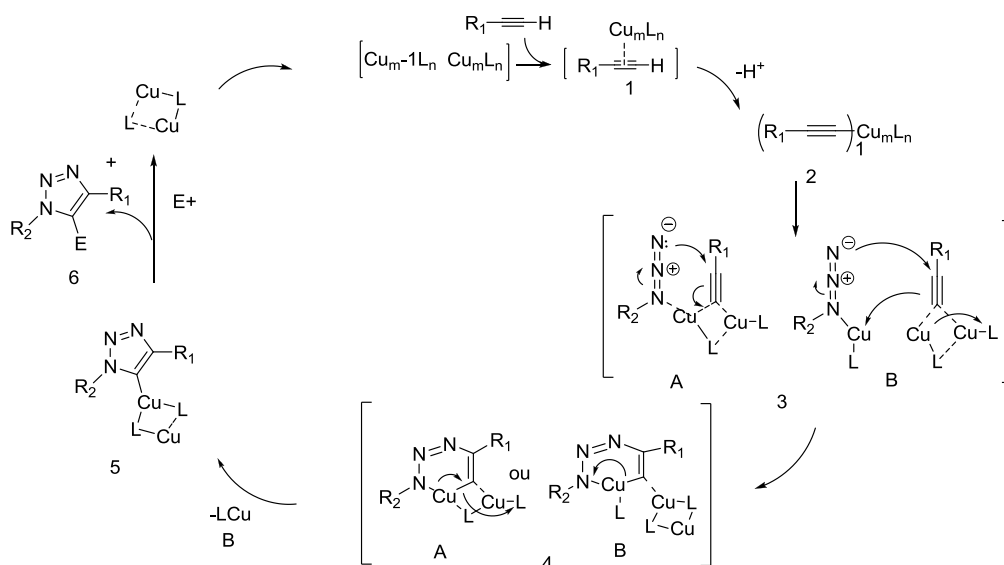


Figura 25- a) Coordenação bivalente com acetileno terminal (ângulo de $130\text{-}140^\circ$), b) coordenação com azida com um nitrogênio terminal, c) coordenação com azida envolvendo uma assistência anquimérica com o 1,2- pirazol.

Considerando a complexidade das interações dos ligantes com o cobre (I), principalmente com o alcino, fica claro a dificuldade de se determinar uma proposta mecanística conclusiva para a reação CuAAC. Um mecanismo plausível é apresentado a seguir, considerando os aspectos discutidos acima (Esquema 18, p.46).

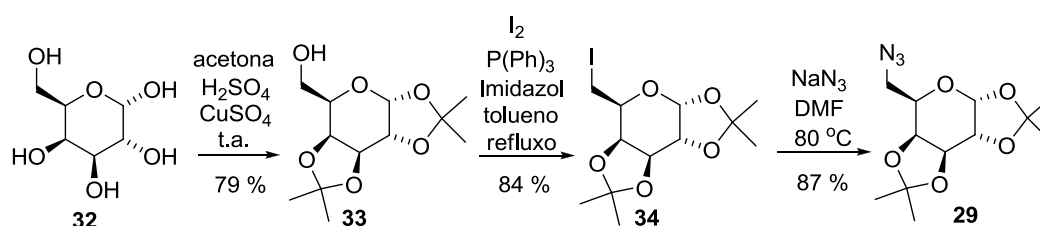


Esquema 18- Proposta de mecanismo para CuAAC com intermediários A e B.

Outro aspecto importante da “reação Click” é a fonte de Cu(I), pois uma grande variedade de condições pode ser explorada. A condição mais comum, e aplicada neste trabalho, é o uso do sulfato de cobre II e de um agente redutor. Outras fontes diretas de cobre (I) como o iodeto de cobre (CuI) ou o brometo de cobre (CuBr), frequentemente empregadas para polimerizações, ou o cobre (0) como fios ou pó, são também utilizadas. A grande diferença entre o uso de sulfato de cobre II com um agente redutor e o uso de sais de cobre (I) é que o sulfato de cobre II, nestas condições, gera o Cu(I) *in situ* e este interage prontamente com os outros reagentes em solução enquanto que os sais de cobre (I) demandam o uso de uma base ou temperaturas elevadas para formar o complexo cobre-alcino. Essa diferença pode ser explicada pelo fato de que as espécies de cobre (I) encontram-se geralmente em aglomerados e demandam uma certa concentração do ânion acetileto antes da formação do complexo. O uso de ultrassom pode auxiliar na quebra desses aglomerados de cobre (I) mesmo na ausência de base. Contudo, é importante ressaltar que a solubilidade de cobre (I) em alguns solventes orgânicos pode favorecer algumas reações, quando comparado com o sulfato de cobre II. Desta forma, algumas “reações Click” apenas levaram a formação do produto quando o meio era anidro, e os reagentes utilizados eram o Cu (I) junto ao solvente orgânico. (BERTRAND & GESSON, 2007). No caso deste trabalho, como se usou uma mistura de DCM e água, a elaboração e purificação dos produtos foram facilitadas com o sulfato de cobre II.

3.2.1. Preparação do carboidrato contendo azida **29**

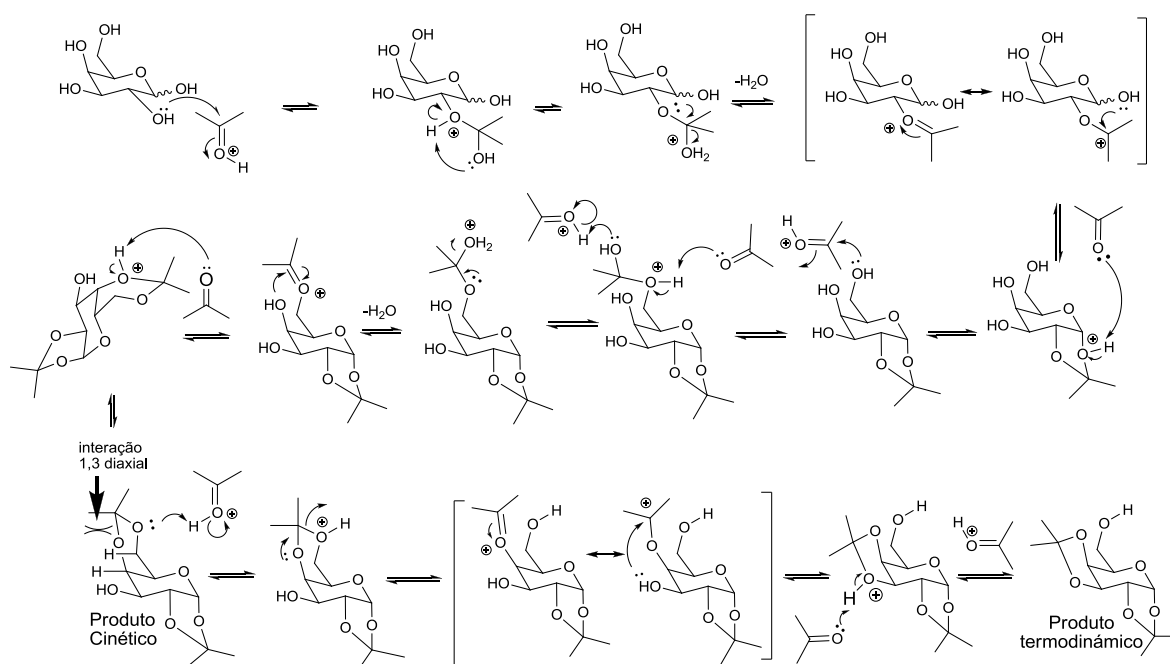
A *D*-galactose foi o carboidrato escolhido para ser funcionalizado com o grupo azida e posteriormente usado na cicloadição catalisada por cobre. A escolha deste carboidrato foi baseada na facilidade de se realizar reações para introdução do grupo azida e na possível desproteção dos acetais após a formação dos glicofulerenos. Assim, o composto **29** foi obtido em três etapas a partir da *D*-galactose **32** segundo mostrado abaixo (Esquema 19).



Esquema 19- Obtenção da azida 29 a partir da D-galactose.

3.2.1.1. Síntese da 1,2:3,4-Di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo (**33**)

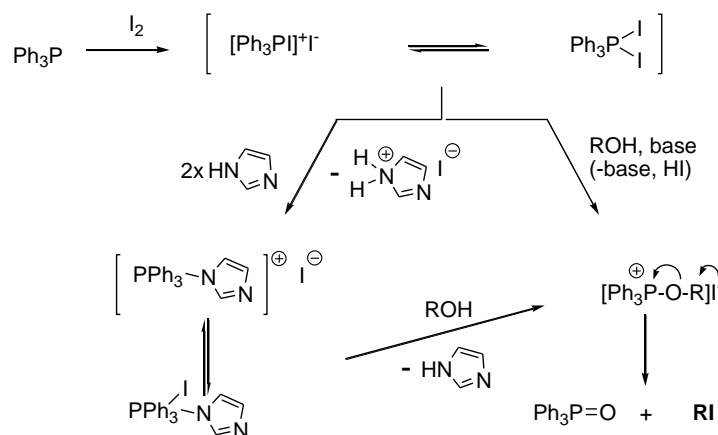
A primeira etapa de síntese consistiu na proteção das hidroxilas da *D*-galactose **32** para formação do diacetal **33**. A posição das hidroxilas dos carbonos C-1 / C-2 e C-3 / C-4 “no mesmo lado” permite a formação de dois acetais isopropilidênicos. A proposta de mecanismo para a proteção deste carboidrato é mostrada no Esquema 20 (p.48). É importante ressaltar que todas as etapas na formação do acetal são reversíveis, e o uso de um agente desidratante como o sulfato de cobre anidro permite o deslocamento do equilíbrio para o lado dos produtos. Dois produtos podem ser obtidos nesta reação, o produto cinético e o produto termodinâmico. A formação do produto cinético consiste na proteção das hidroxilas dos carbonos C-1, C-2 e C-4 e C-6. Contudo, a interação repulsiva 1,3 diaxial entre o grupo metila do grupo isopropilidênico na posição axial e os hidrogênios nos carbonos 4 e 6 faz com que este produto seja menos estável do que o produto termodinâmico. O produto termodinâmico, por sua vez, tem as hidroxilas C-1, C-2 e C-3 e C-4 protegidas formando dois grupos acetais isopropilidênicos e a hidroxila primária em C-6 fica livre para funcionalização.



Esquema 20- Proposta de mecanismo para a formação do diacetal **33**.

3.2.1.2. Síntese da 6-Desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo (**34**)

A próxima etapa consistiu na conversão do álcool **33** no haleto **34**. O objetivo da síntese do haleto foi transformar a hidroxila no carbono C-6 em um bom grupo abandonador. A reação, conhecida como reação de Garegg-Samuelson, (MUNDY *et al.*, 2005) consiste no uso de trifetilfosfina, iodo molecular e imidazol em tolueno. O mecanismo proposto para esta transformação está representado no Esquema 21 (GAREGG *et al.*, 1987).



Esquema 21- Proposta de mecanismo para a reação de Garegg-Samuelson.

A reação inicia-se com o ataque nucleofílico do imidazol ao iodo molecular, formando o íon iodeto e um intermediário catiônico contendo uma ligação N-I. Em seguida, o iodeto reage como base formando HI *in situ* e o imidazol permanece com um dos seus nitrogênios ligados ao iodo. A trifenilfosfina reage com este composto, fazendo um ataque nucleofílico no iodo, formando um composto catiônico $I-Ph_3^+$ e o ânion do imidazol. Este ânion reage então com a hidroxila do carboidrato, numa reação do tipo ácido-base regenerando o imidazol e formando o alcóxido, que em seguida reage com a espécie $I-Ph_3^+$ formando um intermediário que se decompõe em óxido de trifenilfosfina e no produto iodado de interesse. Durante a elaboração da reação, pode-se remover o imidazol usando HCl 0,1N. O óxido de trifenilfosfina foi removido durante a cromatografia, uma vez que este composto é mais polar que o produto halogenado.

3.2.1.3. Síntese da 6-azido-6-desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo (29)

A obtenção da azida orgânica **29** foi feita a partir da substituição nucleofílica do composto **34** usando-se azida de sódio em DMF com aquecimento (ZALIZ & VARELA, 2001). A evolução da reação foi facilmente acompanhada por CCD e uma vez que todo o material de partida foi consumido, uma filtração em sílica foi usada para remover impurezas que ficaram retidas na linha de base. O produto teve que ser estocado à baixa temperatura, uma vez que se decompôs à temperatura ambiente.

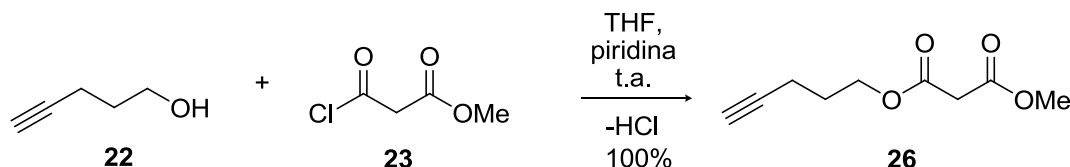
3.2.2. Preparação de fulerenos do tipo mono-adutos contendo grupos alcinos (fulerenos “bloco-construtores”) para “reação Click”.

Seguindo a proposta de trabalho (Esquema 10, p.33), a síntese convergente planejada para formação de glicoconjugados de fulerenos envolvia como precursores dois fulerenos funcionalizados com grupos alcinos, um derivado com um grupo alcino (monoaduto **28**) e outro com dois grupos alcinos (monoaduto **27**).

3.2.2.1. Síntese do malonato **26 contendo um grupo alcino (malonato de metil pent-4-inila)**

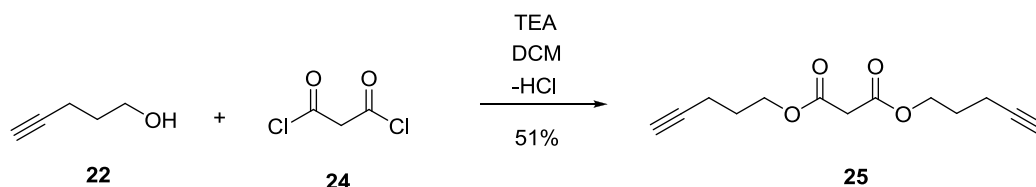
O éster **26** foi sintetizado a partir da reação do cloreto de ácido **23** com o álcool **22**. Ambos os materiais de partida são disponíveis comercialmente, e a reação foi realizada

em THF com piridina. Para uma fácil purificação do produto, usou-se um pequeno excesso do cloreto de ácido para consumir todo o álcool. O excesso de cloreto de ácido foi removido durante a elaboração, uma vez que o mesmo reagiu com água formando um ácido carboxílico, que por sua vez, pode ser removido com o uso de uma solução aquosa de bicarbonato de sódio.



3.2.2.2. Síntese do malonato 25 contendo dois grupos alcino (malonato de dipent-4-inila)

A formação do malonato de dipent-4-inila consistiu na reação de duas moléculas do álcool **22** (pentin-4-ol) com uma molécula do dicloreto de malonila comercial **24**. A reação foi realizada em diclorometano usando TEA como base e o produto **25** foi obtido com 51% de rendimento.

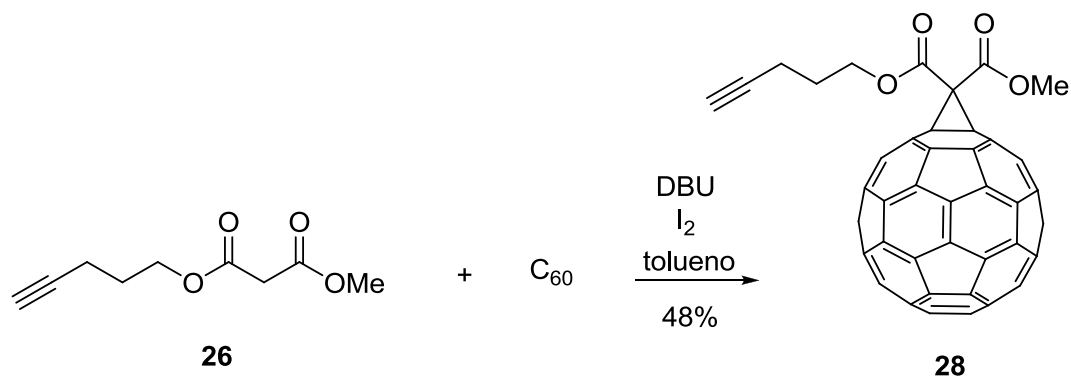


3.2.2.3. Síntese do derivado fullerênico monoadduto (1'',2''-Metano[60]fulereno-61''-carboxilato de metila-61''-carboxilato de pent-4-in-ila) (28)*

A metodologia de obtenção de **28** da reação do malonato de metil pent-4-inila **26** com o fulereno C₆₀ também envolveu a reação de Bingel, já discutida em detalhes no item 3.1.8. Contudo, uma reação seguindo essa metodologia padrão, que envolve excesso de iodo e base, levou à formação de um produto diferente do esperado.

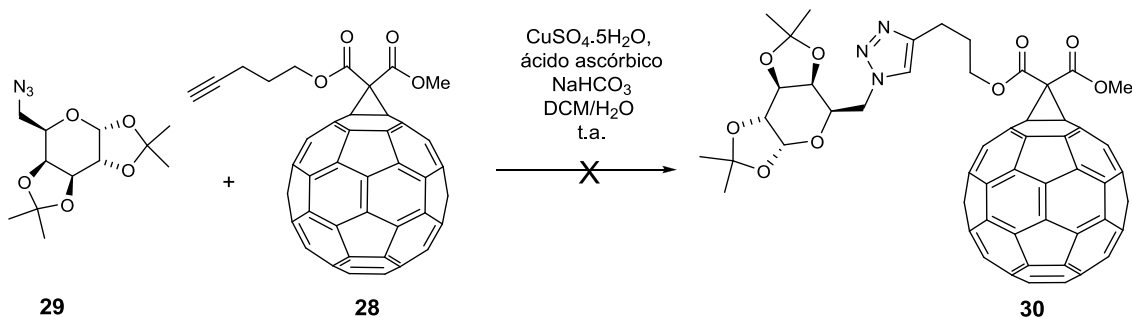
**Diferenças na nomenclatura podem ser encontradas na literatura para o derivado fullerênico 28: 3',3'-dicarboxilato-[1,9][5,6]fulereno-C₆₀-I_h-3'H-ciclopropano-pent-4-inil-1-metila), contudo, a reação de Bingel leva apenas à formação do isômero na posição [6,6] fechado, e seria redundante apresentar uma nomenclatura especificando as ligações do ciclopropano no fulereno (FELDER et al., 2002).*

Assim, foi necessário fazer uma alteração na quantidade de iodo molecular para evitar uma possível halogenação da tripla ligação. O composto **28** foi obtido com 48% de rendimento após purificação em CCS.



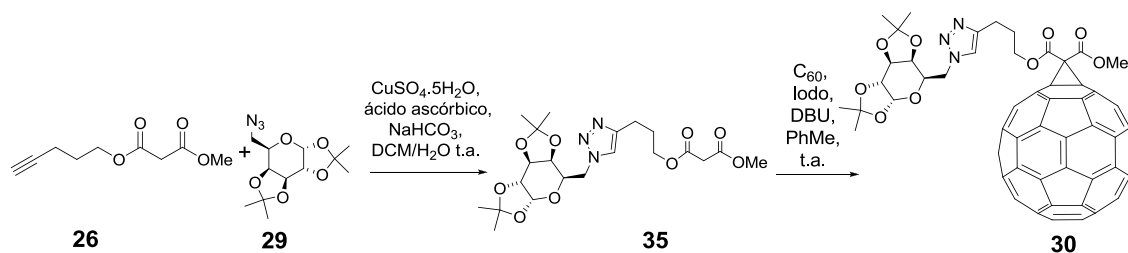
3.2.2.4. Síntese convergente do derivado fullerênico monoadduto **30**

Como citado anteriormente, a “reação Click” tem sido explorada por vários grupos de pesquisa uma vez que esta consiste em um procedimento simples envolvendo uma azida orgânica e um alcino, além de sulfato de cobre e ascorbato de sódio em concentrações catalíticas. Na proposta inicial, a cicloadição catalisada por cobre produziria o derivado de fulereno **30** contendo um carboidrato devido à formação de um heterociclo triazólico estável. Entretanto, a reação de cicloadição catalisada por cobre usando o fulereno-alcino **28** e o carboidrato funcionalizado com o grupo azida foi tentada sem êxito. Para a reação usou-se como solvente uma mistura de diclorometano e água, e os reagentes sulfato de cobre e ascorbato de sódio, e esta foi mantida sob agitação por 48 horas. Após este tempo, apenas os materiais de partida foram detectados por CCD.



Propôs-se que a possível causa para o insucesso da reação fosse a relativa baixa solubilidade do monoadduto **28** no meio reagente. Assim, para se obter o composto **30**,

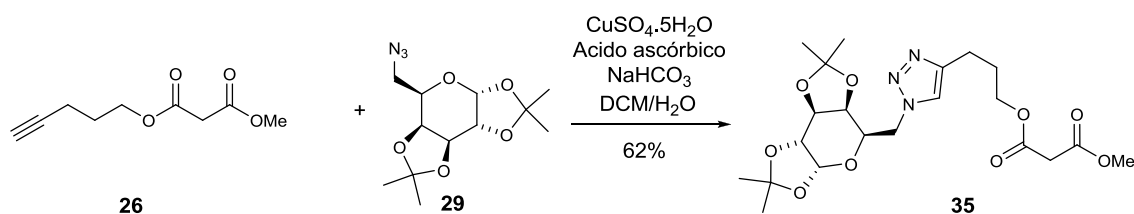
uma alternativa proposta seria a realização da “reação Click” com o malonato **26**, onde primeiramente formar-se-ia o malonato **35**, já funcionalizado com o carboidrato, e em seguida, ligar-se-ia este malonato covalentemente ao fulereno através da reação de Bingel, como mostrado no Esquema 22.



Esquema 22- Modificação na proposta para obtenção do composto **30**.

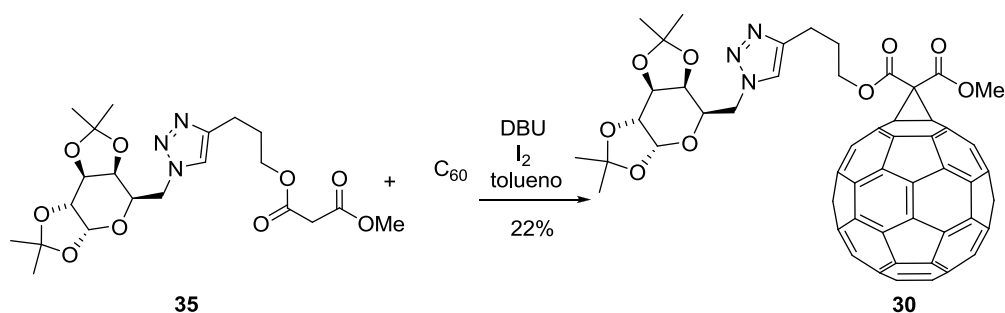
3.2.2.4.1. Síntese do malonato de metil 3-{1'-[6''-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropilideno- α -*D*-galactopiranosil)]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-propila (**35**)

Para a síntese de **35** a partir de **26** e do azido açúcar **29**, usou-se uma quantidade catalítica de sulfato de cobre e ascorbato de sódio (gerado *in situ*) e diclorometano e água como solventes. O produto da reação, mais polar, foi facilmente detectado por CCD. No final da reação, apenas o produto da reação foi detectado por CCD indicando que todos os materiais de partida foram consumidos. O rendimento de 62% pode ser explicado por perda durante a etapa de purificação.



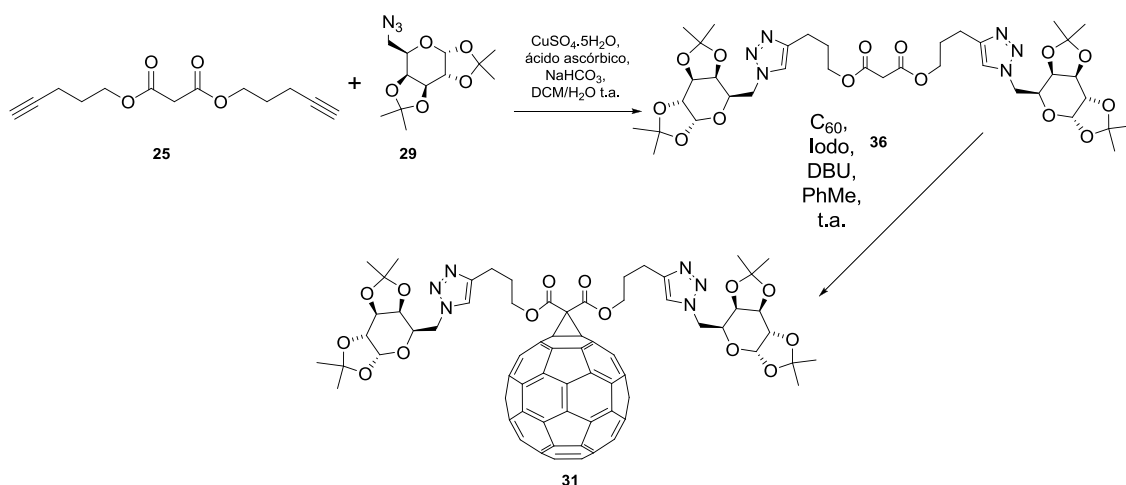
3.2.2.4.2. Síntese do derivado fullerênico monoadduto 1'',2''-Metano[60]fulereno-61''-carboxilato de metila-61''-carboxilato de 3-{1-[6-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropilideno- α -*D*-galactopiranosil)]-1*H*-1,2,3-triazol-4-*N*}-propila (**30**)

De posse do malonato **35** funcionalizado com o carboidrato, a reação de Bingel foi realizada baseando-se nos trabalhos de Nierengarten e colaboradores (1997). O produto **30** foi isolado com rendimento de 22% que é um rendimento esperado para esta reação.



3.2.2.5. Síntese do derivado fullerênico **31** por rota alternativa

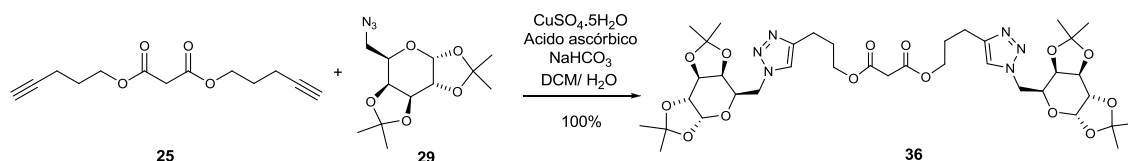
Considerando que a “reação Click” a partir do fullereno alcino **28** não funcionou (item 3.2.2.4, p.51), foi proposta uma nova rota de síntese para a obtenção do derivado monoaduto **31** diferente do que havia sido planejado na rota de síntese inicial (Esquema 10, p.33). Nesta nova rota o malonato **25** contendo duas ligações triplas reagiria primeiro com o carboidrato azidado **29** e só depois este malonato seria ligado covalentemente ao fullereno através da reação de Bingel, como mostrado no Esquema 23.



*Esquema 23- Modificação na proposta para obtenção do composto **31***

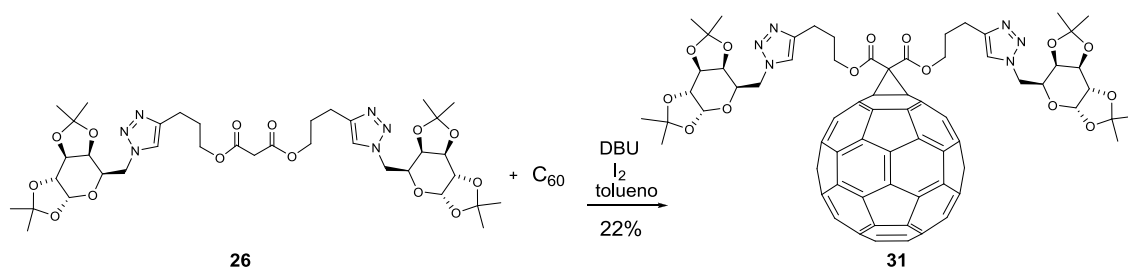
3.2.2.5.1. Síntese do malonato de di-3-{1-[6-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosil)]-1*H*-1,2,3 triazol-4-*N*}-propila (**36**)

Na síntese de **36** a partir de **25** e do azido açúcar **29**, usou-se também as condições da “reação Click”. No final da reação, apenas o produto desejado foi detectado por CCD indicando que todos os materiais de partida foram consumidos. A reação teve rendimento quantitativo.



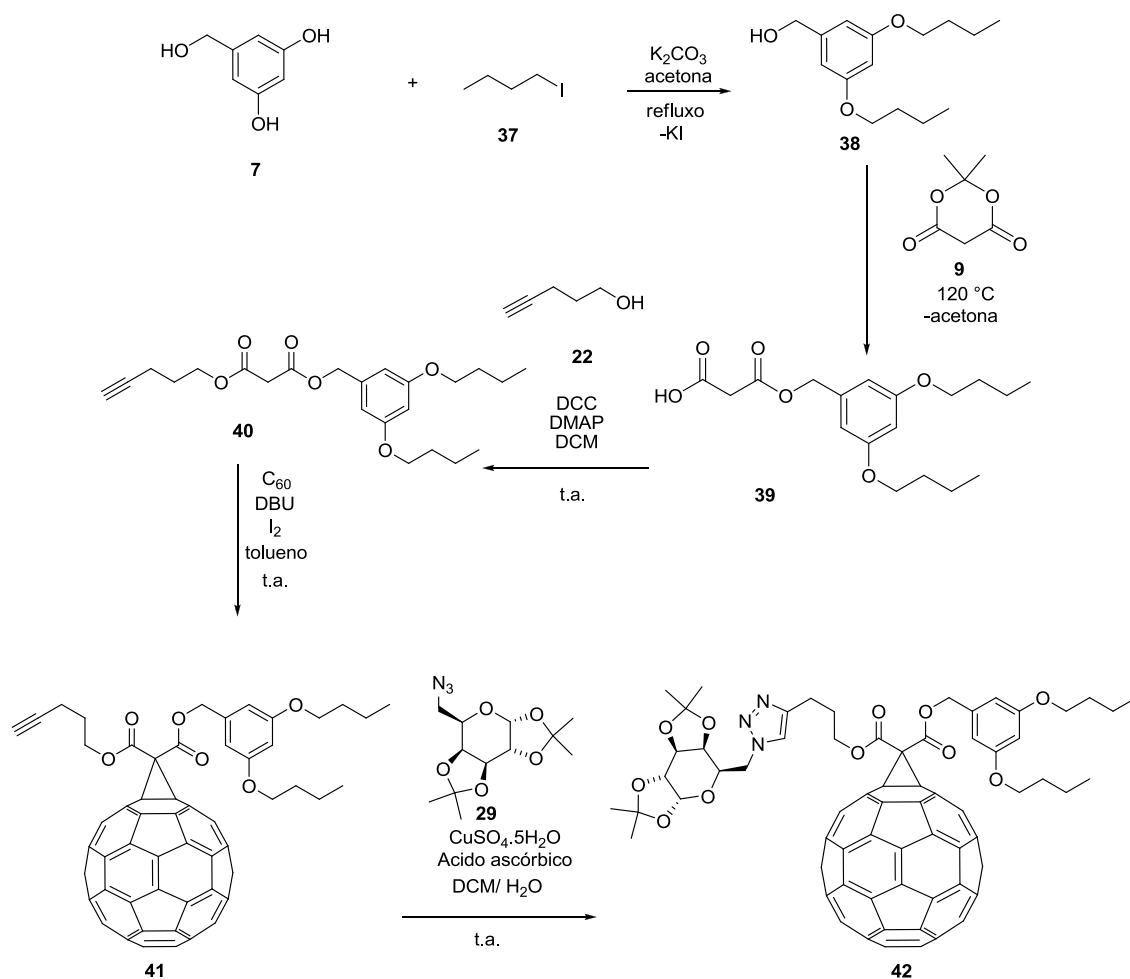
3.2.2.5.2. Síntese do derivado fullerênico monoadoado 1'', 2''-Metano[60]fulereno-61''-61''-dicarboxilato de bis-3-{1-[6-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosil)]-1*H*-1,2,3-triazol-4-*N*}-propila (31)

A reação de Bingel foi novamente utilizada para gerar o fullereno monoadoado **31** (NIERENGARTEN *et al.*;1997). O produto **31** foi isolado com o rendimento de 22%.



3.2.2.6. Formação de um novo derivado fullerênico 42 com maior solubilidade em solventes orgânicos para ser usado na “reação Click”

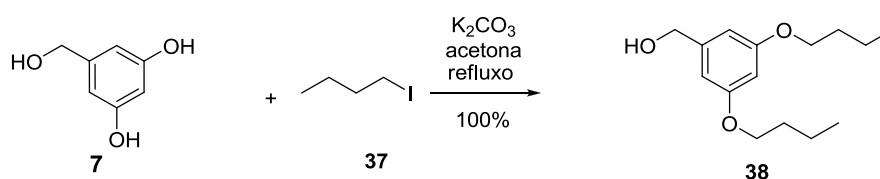
Como citado anteriormente, uma possível hipótese para justificar a falha na “reação Click” com o fullereno **28** (p.51) foi a baixa solubilidade do mesmo nos solventes usados. Apesar deste derivado fullerênico ser solúvel em diclorometano, acredita-se que a reação não ocorreu porque não houve uma interação efetiva entre os reagentes no meio reacional. Por esse motivo, foi proposta a síntese de derivados fullereno-alcino contendo modificações estruturais que facilitassem esta interação. Por exemplo, pensou-se que um derivado contendo uma cadeia alifática longa (Esquema 24, p.55) como o composto **42**, seria mais solúvel nos solventes usuais. A síntese do derivado **42** consistiria em quatro etapas partindo-se do álcool 3,5-di-hidroxibenzílico comercial (**7**). A introdução de cadeias alifáticas neste composto para formar o intermediário **41** provavelmente mudaria as propriedades físico-químicas do fullereno funcionalizado final.



Esquema 24- Rota de síntese proposta para o derivado fullerênico de cadeia alifática prolongada.

3.2.2.6.1. Síntese do éter de cadeia alifática longa 38

A preparação do 3,5-di-butoxifenilmetanol (**38**) foi baseada no trabalho de FELDER e colaboradores (2002) e consistiu da reação do composto comercial álcool 3,5-dihidroxibenzílico (**7**) com 1-iodobutano. A eterificação seletiva das hidroxilas fenólicas foi possível com o uso de uma base fraca. Como as hidroxilas da função fenol ($pK_a \sim 10$) são mais ácidas que a hidroxila da função álcool ($pK_a \sim 15$), o uso do carbonato de potássio como base, apenas gerou o fenolato correspondente, que posteriormente reagiu com o haleto. A evolução da reação foi acompanhada por CCD uma vez que os compostos mono e di-alkilados eram facilmente visualizados durante a reação. A reação foi elaborada assim que o produto monoalkilado, mais polar que o dialquilado, foi totalmente consumido. A reação teve rendimento quantitativo.

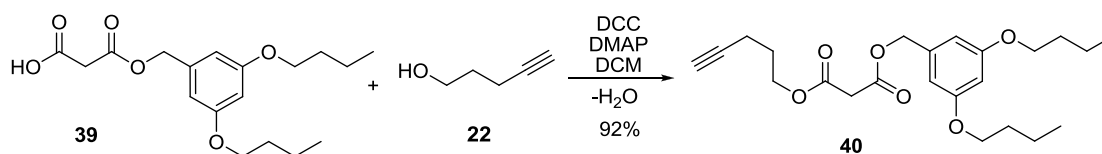


3.2.2.6.2. Síntese do ácido **39**

A reação do álcool primário **38** com o ácido de Meldrum a 120 °C sem solvente para formação do intermediário **39**, consistiu no mesmo procedimento discutido no Esquema 14 (p.38). O produto **39** foi obtido com 98% de rendimento.

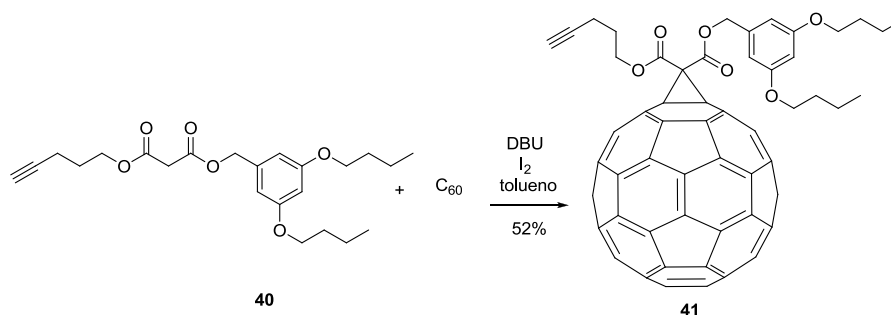
3.2.2.6.3. Formação do malonato **40** funcionalizado com dois ésteres distintos

A reação de Steglich para formação de ésteres usando o DCC e o DMAP foi previamente discutida neste trabalho na seção 3.1.9 (p.39). O éster **40** foi formado pela reação do pentin-4-ol com o ácido **39**. Usaram-se quantidades equimolares dos dois reagentes, pequeno excesso de DCC e quantidade catalítica de DMAP. Um longo período de reação e a dificuldade de remoção da DHU (diciclohexil-hexiluréia) são características comuns desta reação. Existem outras carbodiimidas comerciais de fácil purificação, contudo, o DCC era o único reagente disponível.



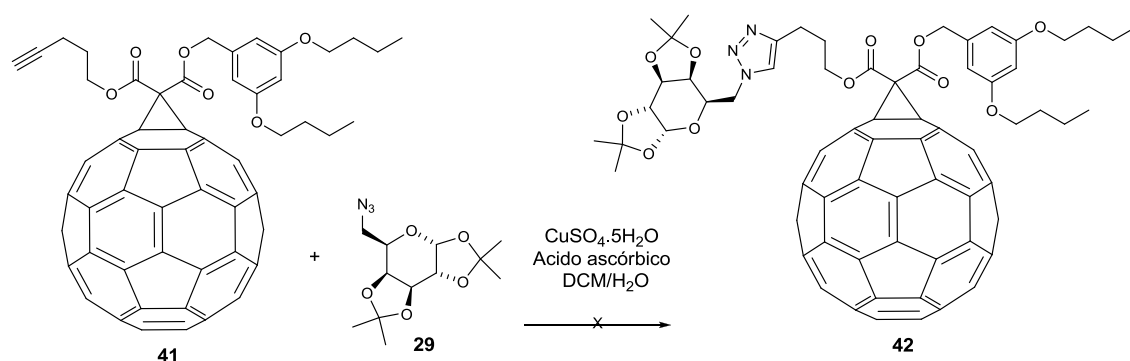
3.2.2.6.4. Síntese do derivado fullerênico a partir do malonato funcionalizado com os ésteres distintos

De posse do malonato **40**, a reação de Bingel foi realizada como descrita na seção 3.1.9 (p.41). Obteve-se o fulereno **41** com rendimento satisfatório de 52%.



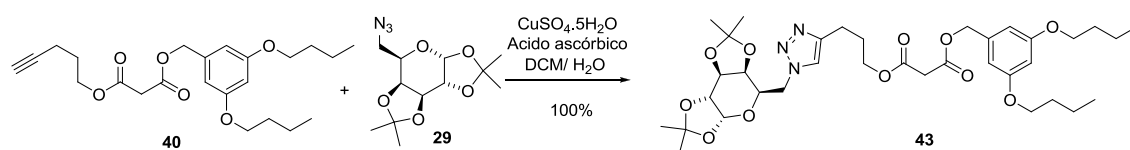
3.2.2.6.5. Tentativa de síntese de 42 pela “reação Click” entre 41 e o azido-açúcar 29

Como citado anteriormente, a preparação do derivado fullerênico **41**, a partir do malonato funcionalizado **40**, procurou minimizar os problemas de solubilidade durante a reação de cicloadição. Assim, este composto continha cadeias alifáticas prolongadas para aumentar sua solubilidade em solventes orgânicos como o DCM. Entretanto, a reação realizada usando a mesma metodologia descrita na seção 3.2.2.4 (p.51) também fracassou. Após um prolongado período de reação (quatro dias), a azida **29** começou a se decompor e vários sub-produtos começaram a ser formados e assim a reação foi interrompida. Com esse resultado, ficou constatado que a cicloadição em compostos fullerênicos do tipo monoaddutos contendo a função alcino seria extremamente difícil. É provável que, sendo o tempo de reação muito longo, reações de cicloadição entre a azida e o próprio fulereno comecem a acontecer (DIEDERICH *et al.*, 1994).



3.2.2.6.6. Síntese do malonato de 3,5-dibutoxibenzil 3-{1-[6-(1,2,3,4-Di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosil)]-1H-1,2,3-triazol-4-ila} (43)

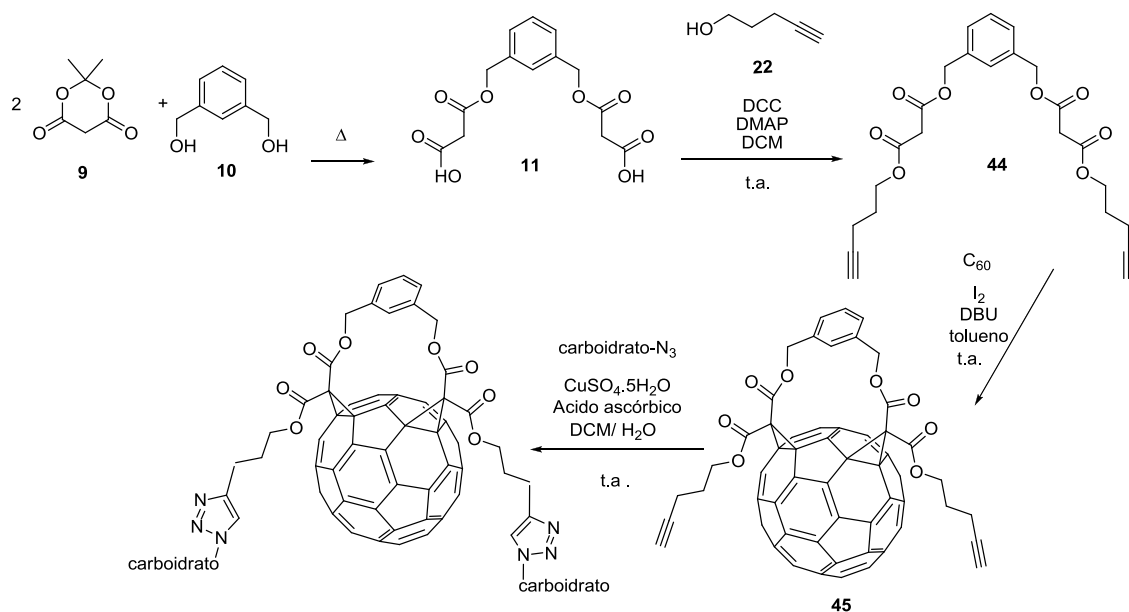
A reação de cicloadição foi então realizada com o malonato **40** para fins comparativos. Uma vez que o produto da reação entre o malonato **40** com o carboidrato azida se formou com rendimento quantitativo, ficou constatado que a cicloadição em fulerenos monoaddutos derivatizados não era propícia.



Este resultado deu origem a uma nova fase deste projeto, em que se propôs a síntese de derivados do tipo fulereno-glicoconjugados a partir de um derivado fulerênico bis-aduto contendo alcinos e um carboidrato funcionalizado com a função azida. A escolha de um bis-aduto é para melhorar a solubilidade do derivado fulerênico no meio reagente (tornando a “reação Click” mais rápida) e diminuir a reatividade do fulereno frente a uma possível reação de cicloadição direta com a azida orgânica (FREITAS *et al.*, 2008).

3.2.3. Preparação de fulerenos do tipo bis-adutos contendo dois grupos alcinos (fulereno “bloco-construtor”) 45

O derivado fulerênico bis-aduto **45** seria obtido como mostrado no Esquema 25, partindo-se do 1,3-benzenodimetanol **10** e de dois mol do ácido de Meldrum **9**, para gerar o diácido **11**. Este reagiria com o pentin-4-ol para formar o intermediário **44** provido de dois grupos alcino terminais. A última etapa seria a reação do bis-aduto **45** contendo os alcinos com o açúcar contendo a azida formando um fulereno-carboidrato.



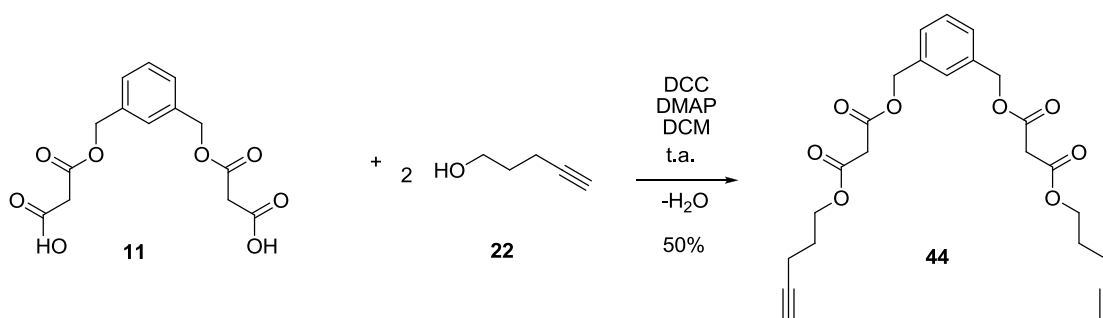
Esquema 25- Rota de síntese proposta para obtenção do derivado fulerênico bis-aduto com carboidrato.

3.2.3.1. Síntese do intermediário di-ácido 11

A síntese do intermediário **11** e a sua função de espaçador já foram previamente discutidas no item 3.1.7 (p. 38) durante a síntese do derivado fulerênico **14**.

3.2.3.2. Esterificação de 11 para formação do composto 44 contendo dois grupos malonatos ligados pelo espaçador 1,3-benzenodimetanol

A partir do composto **11** usou-se novamente a reação de Steglich para funcionalizar este intermediário. O composto **11** reagiu com 2,4 equivalentes de pentin-4-ol, 2,3 equivalentes de DCC e quantidade catalítica de DMAP para produzir o composto **44** (FREITAS *et al.*, 2008). Usou-se um pequeno excesso de pentin-4-ol para favorecer o consumo do intermediário monoesterificado. Contudo, houve dificuldade no monitoramento da reação porque o produto **44** e o pentin-4-ol tinham o fator de retenção similares no sistema eluente utilizado para CCD.

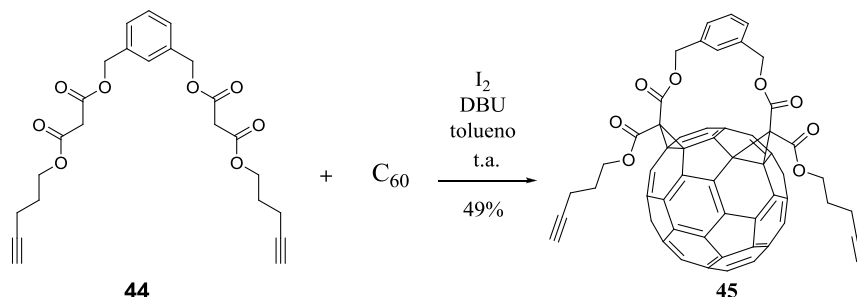


O excesso de materiais de partida como DCC e pentin-4-ol também dificultam o isolamento do produto. Outro aspecto desfavorável no uso em excesso de DCC foi a sua remoção, pois o DCC não se revela bem com os sistemas reveladores utilizados. Assim, após o isolamento do produto, constatou-se que uma pequena quantidade remanescente de DCC estava presente. Logo, o produto teve de ser novamente purificado, resultando num rendimento de 50%.

3.2.3.3. Síntese do derivado fullerênico bis-aduto contendo duas triplas terminais 45

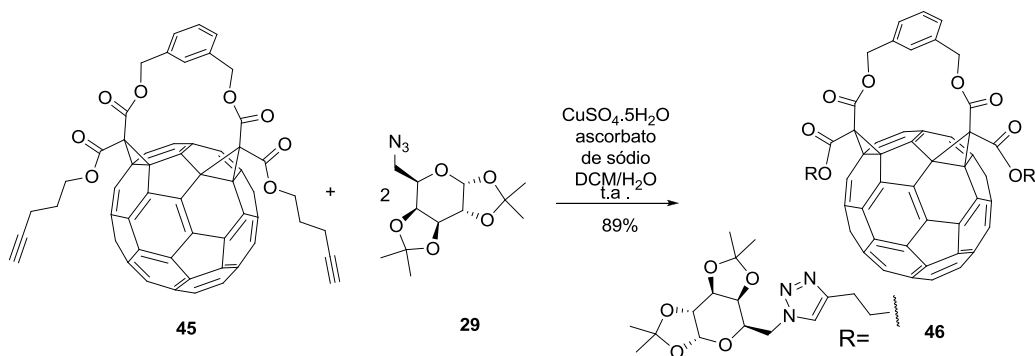
A síntese do composto **45** foi previamente realizada por FREITAS e colaboradores (2008) o que facilitou sua obtenção neste trabalho. Para a reação foram utilizados um equivalente de fulereno, um equivalente de malonato, dois equivalentes de iodo e 4,6 equivalentes de DBU. Após 5 horas de reação, esta foi filtrada para remover sólidos como, por exemplo, o sal de DBU, e a solução resultante foi diretamente transferida para uma coluna contendo sílica. Deixou-se todo o solvente passar pela coluna, aproximadamente 400 mL de tolueno, e mudou-se o eluente da coluna para DCM. Esse procedimento garantiu a recuperação de fulereno que não reagiu (eluído primeiramente

com tolueno) e também facilitou o isolamento do produto eluído em DCM, pois este solvente é de fácil remoção.



3.2.3.4. Cicloadição entre a azida **29** e o fulereno bis-aduto **45** contendo dois alcinos terminais para formar o derivado fullerênico glicoconjugado **46**

De posse do intermediário **45**, a cicloadição catalisada por cobre foi feita para unir este composto ao carboidrato **29** contendo a função azida para formar um triazol. Após 24 horas de reação, constatou-se por CCD que um produto majoritário havia se formado. A elaboração desta reação foi simples uma vez que o derivado fullerênico final manteve-se na fase orgânica. Assim, apenas adicionou-se mais DCM, e a fase orgânica foi separada contendo o produto final. O sulfato de cobre e o ascorbato de sódio usados como reagentes permaneceram na solução aquosa. A etapa de purificação por cromatografia demonstrou-se extremamente simples, uma vez que o produto final não se deslocava da linha de base usando-se o eluente DCM. Assim, pequenas impurezas, que eram menos polares, puderam ser removidas com a eluição de DCM. Outro fator que facilitou a purificação por cromatografia foi a visualização do derivado fullerênico final, sem o uso de reveladores, que era visto como uma faixa negra na sílica da coluna.



3.2.3.5. “Reação Click” para obtenção de fulereno-glicoconjugados: cicloadição de vários açúcares contendo azida com o derivado fulerênico **45**

Os resultados desta etapa deram início a uma nova fase do trabalho em que o derivado fulerênico bis-aduto contendo dois alcinos terminais **45** seria unido a vários açúcares contendo a função azida com o uso da cicloadição catalisada por cobre. Assim, para provar a versatilidade desta cicloadição, uma variedade de açúcares foi usada. Esses açúcares se diferenciavam em vários aspectos incluindo o tipo de carboidrato (glicose, galactose, arabinose e lactose), a posição da azida no carboidrato e o tipo de grupo protetor usado para proteger as hidroxilas (grupos acetila, benzoíla e acetal isopropilidênico). Apesar de vários grupos protetores terem sido usados, não se pretendia remover posteriormente todos estes grupos, uma vez que em alguns casos as condições necessárias para remoção dos mesmos provavelmente não deixaria intactos os grupos ésteres do malonato. A intenção era apenas estabelecer uma nova metodologia para a introdução de carboidratos na superfície do fulereno. Para aplicação biológica, pode-se supor que os glicofulerenos poderiam atuar em meio biológicos como “pro-fármacos”, uma vez que lipases poderiam hidrolisar seletivamente os ésteres dos respectivos açúcares. Na Figura 26 está apresentado todos os azido açúcares disponíveis no laboratório e que foram usados nesta parte do trabalho.

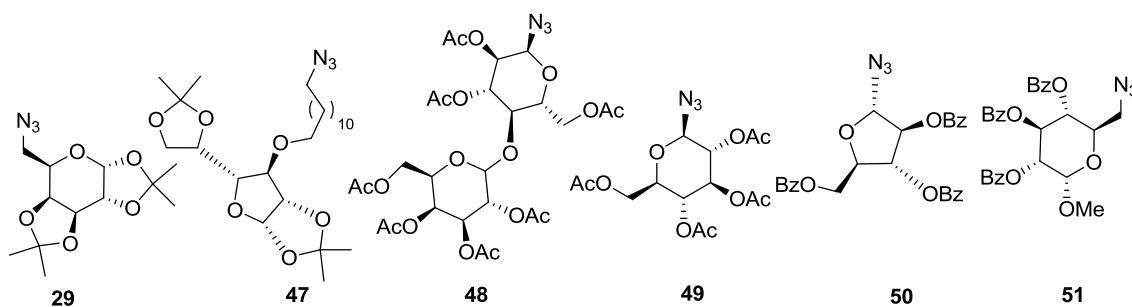
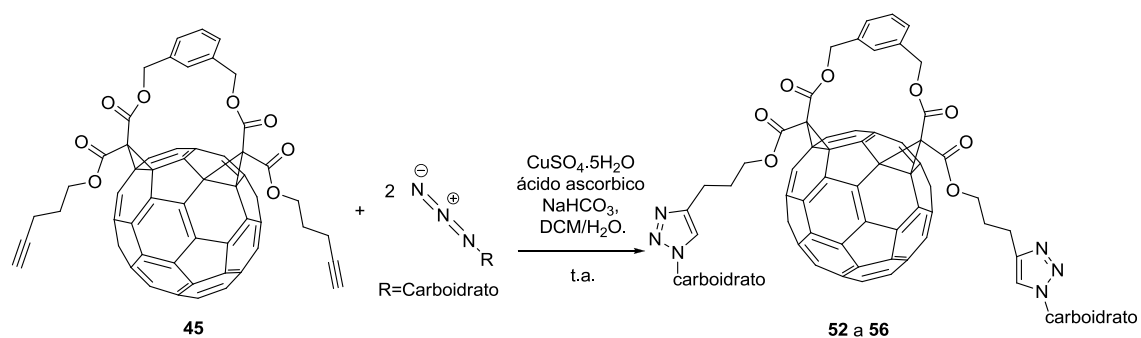


Figura 26- Açúcares funcionalizados com grupo azida usados na síntese dos bis-malonatos triazólicos e seus respectivos fulerenos glicoconjugados.

Em seguida, todos os azidoaçúcares foram acoplados com o fulereno bis-aduto **45** (Esquema 26) para produzir os fulereno-glicoconjugados triazólicos **52** a **56**.



Esquema 26- Síntese dos glicofulerenos triazólicos a partir das azidas dos azidoaçúcares.

Na Figura 27 estão apresentados a estrutura e os rendimentos dos produtos formados na cicloadição com o fulereno alcino **45** e as respectivas azidas utilizadas.

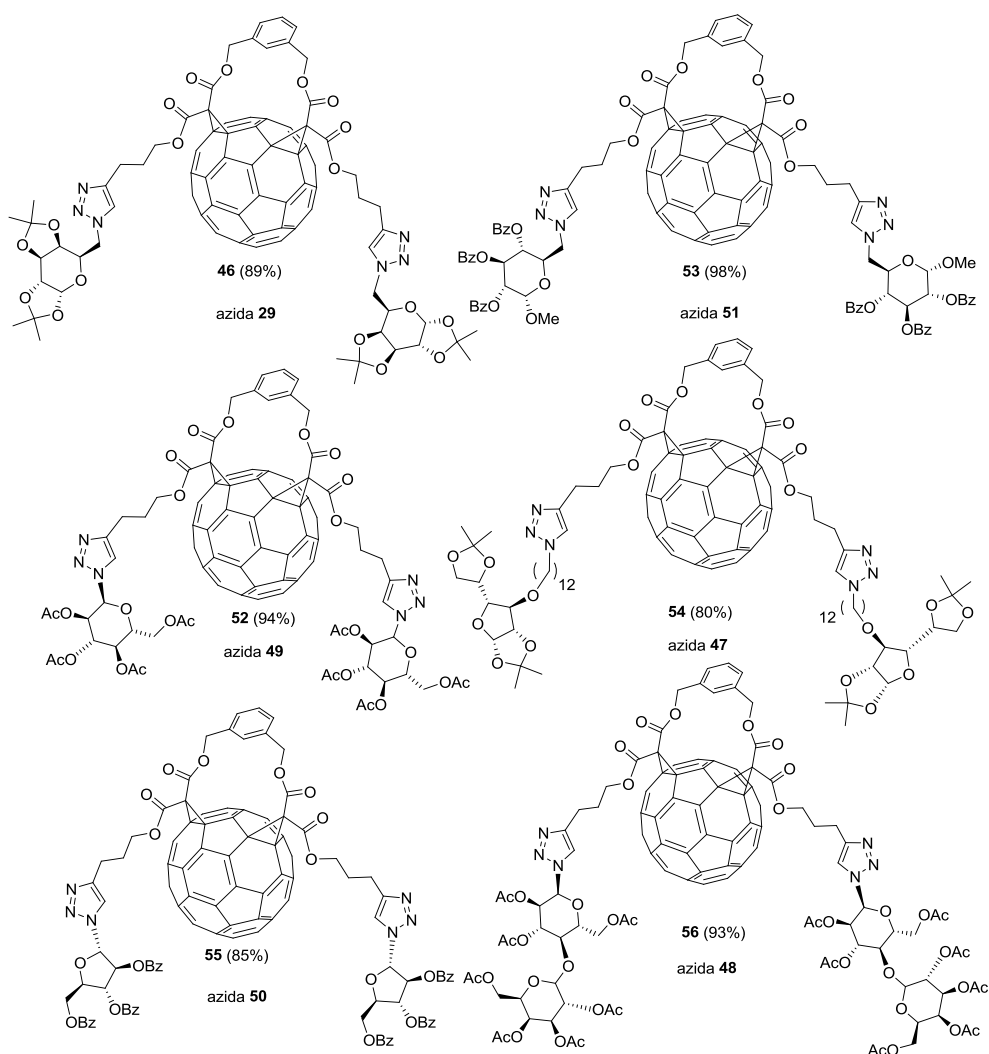
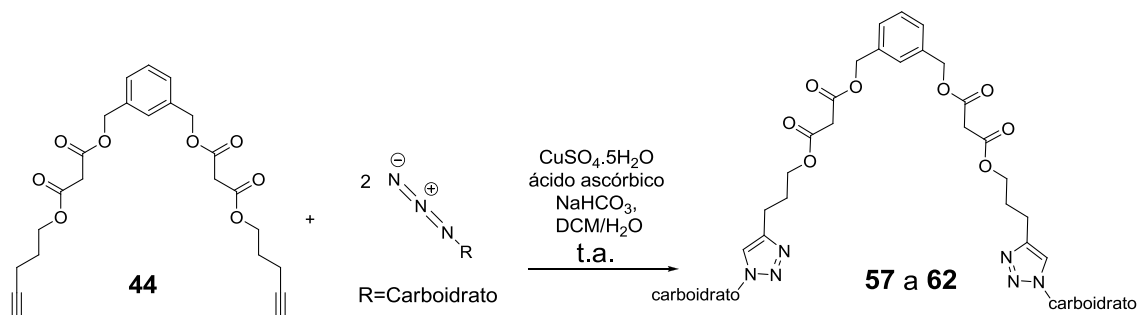


Figura 27- Glicofulerenos triazólicos finais e suas respectivas azidas.

Para auxiliar na caracterização dos adutos fulereno-glicoconjugados **46** e **52** a **56**, os malonatos **57** a **62** (Esquema 27) foram preparados por “reação Click” entre o dialcino **44** e os respectivos açúcares funcionalizados com azida **29** e **47** a **51** (Esquema 26, p.62).



Esquema 27- Síntese dos bismalonatos triazólicos a partir das azidas, **29** e **47** a **51**.

Os malonatos **57-62** (Figura 28) foram completamente caracterizados pelas técnicas espectroscópicas usuais e apresentam espectros similares aos fulerenos glicoconjugados, mas com muito melhor definição do que os espectros desses últimos.

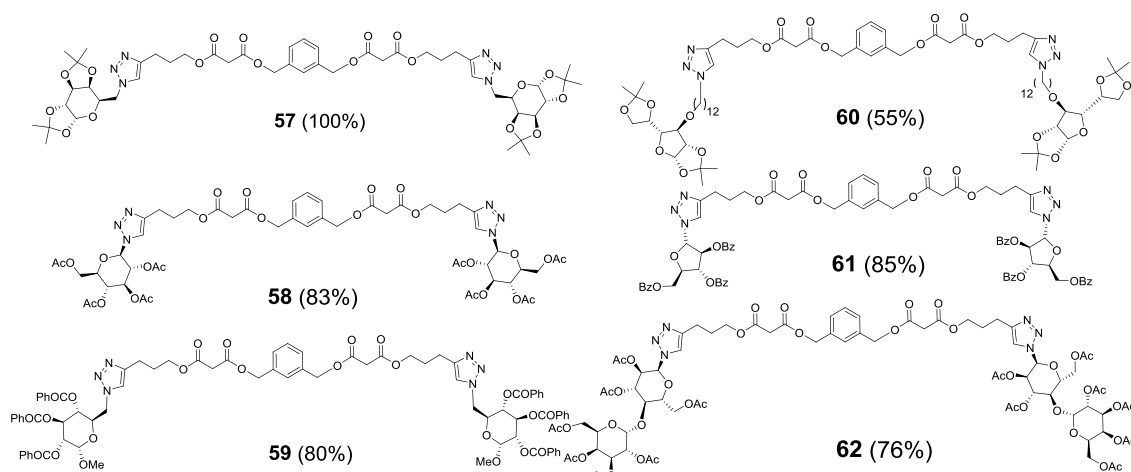


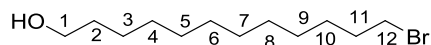
Figura 28- Bis-malonatos triazólicos usados na caracterização dos fulerenos correspondentes.

Caracterização dos compostos sintetizados

4. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS*

Nesta primeira parte serão caracterizados os produtos da rota de síntese que consistiu na obtenção do derivado dendrimérico de primeira geração a partir do dodecano-1,12-diol (Esquema 8, p.30).

4.1. 12-Bromododecan-1-ol (2)



2

O álcool monobromado, previamente sintetizado no trabalho de Viana (VIANA, 2008), foi obtido como um líquido amarelo viscoso. No espectro no IV (Figura 29, p.65) foram observadas, dentre outras absorções, uma banda larga do estiramento característico de O-H em 3372 cm^{-1} , duas bandas fortes de estiramento C-H de alifático em 2917 cm^{-1} e 2849 cm^{-1} . Absorções fracas de compostos contendo halogênios, no caso C-Br são observadas na faixa de $650\text{-}480\text{ cm}^{-1}$. Como o espectrômetro utilizado abrange absorção na faixa entre $4000\text{-}650\text{ cm}^{-1}$, essa banda não pode ser caracterizada neste espectro. Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e seus dados encontram-se no anexo I (Figuras 83 e 84, anexo I) e os seus dados foram comparados diretamente com aqueles disponíveis na literatura (VIANA, 2008), conforme Tabelas 2 e 3 (p.65).

Tabela 2- Dados encontrados e descritos de RMN de ^1H , em CDCl_3 , para o composto 2

| Hidrogênio | Multiplicidade | δ Encontrado (200 MHz) | $J(\text{Hz})$ | δ Literatura (200 MHz) | J |
|--------------|----------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|
| H-1 | t | 3,57 | $J_{1,2}=6,6$ | 3,63 | $J_{1,2}=6,5$ |
| H-2 | m | 1,52-1,55 | - | 1,50-1,62 | - |
| H-3 até H-10 | m | 1,24-1,48 | - | 1,20-1,45 | - |
| H-11 | pseudo qn | 1,81 | - | 1,85 | - |
| H-12 | t | 3,36 | $J_{11,12}=6,8$ | 3,11 | $J_{11,12}=6,8$ |
| -OH | sl | 2,17 | - | 2,17 | - |

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

Caracterização dos compostos sintetizados

Tabela 3- Dados encontrados e descritos de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 , para o composto 2

| Carbono | δ Encontrado (50 MHz) | δ Literatura (50 MHz) |
|--------------|-----------------------------------|--|
| C-1 | 62,97 | 62,94 |
| C-2 e C-11 | 32,84; 32,94 | 32,71; 32,77 |
| C-3 até C-10 | 25,57; 28,28; 28,87; 29,55; 29,64 | 25,68; 28,11; 28,69; 29,36; 29,45; 29,51 |
| C-12 | 34,14 | 34,00 |

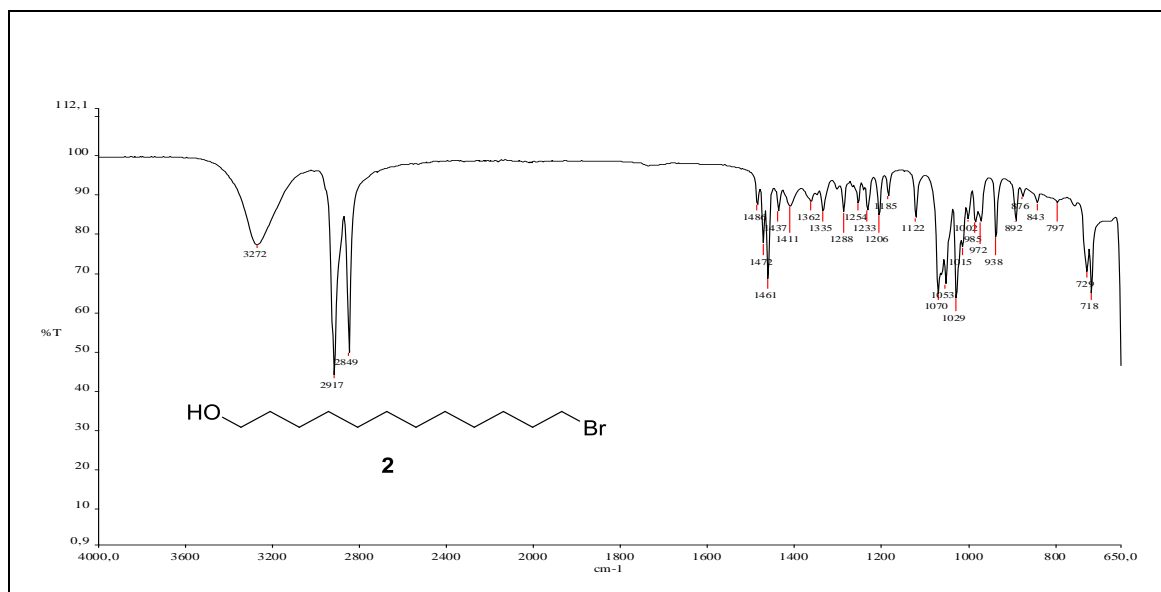
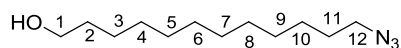


Figura 29- Espectro na região do infravermelho de 2.

4.2. 12-Azidododecan-1-ol (3)



3

Este composto foi obtido como um líquido incolor. A sua identificação também foi feita por comparação direta com os dados descritos por Viana (VIANA, 2008). Cabe ressaltar que no espectro na região do IV (Figura 30, p.66), pode-se observar a banda em 2092 cm^{-1} referente ao estiramento assimétrico de $-\text{N}=\text{N}=\text{N}$ (BARBOSA, 2007; SILVERSTEIN *et al.*, 1991). No espectro de RMN de ^{13}C se observa a desblindagem do grupo CH_2 ligado ao grupo azida para δ 51,61. Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e seus dados encontram-se no anexo I (Figuras 85 e 86, anexo I) e os seus dados foram comparados diretamente com aqueles disponíveis na literatura (VIANA, 2008) conforme Tabelas 4 e 5 (p.66).

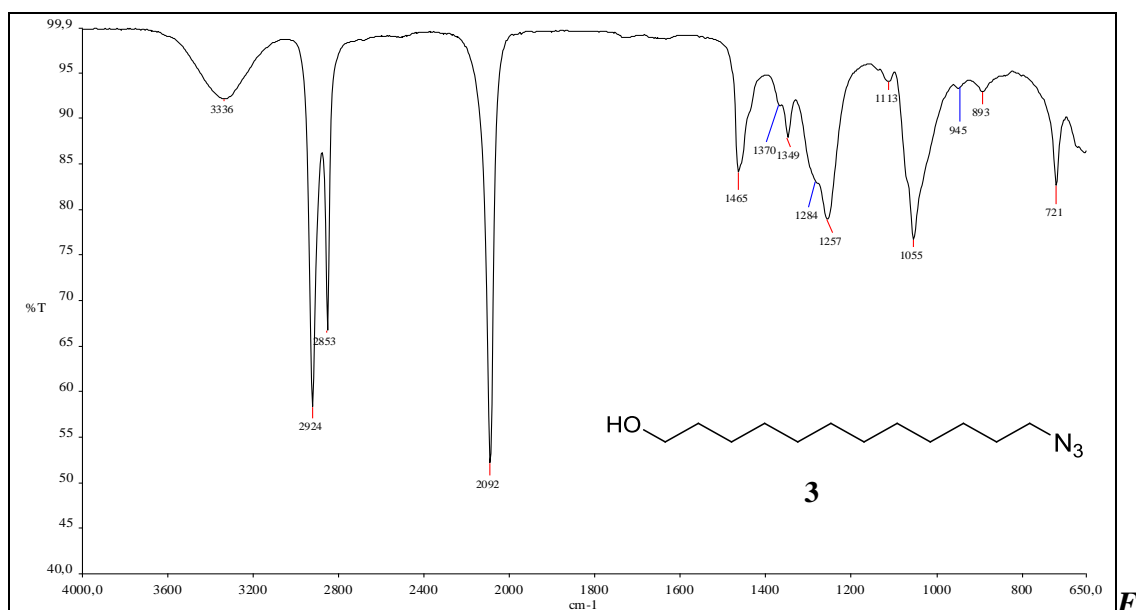
Caracterização dos compostos sintetizados

Tabela 4- Dados encontrados e descritos de RMN ^1H , em CDCl_3 , para o composto **3**

| Hidrogênio | Multiplicidade | δ Encontrado (200 MHz) | $J(\text{Hz})$ | Multiplicidade | δ Literatura (200 MHz) | $J(\text{Hz})$ |
|--------------|----------------|-------------------------------|-----------------|----------------|-------------------------------|-----------------|
| H-1 | t | 3,55 | $J_{1,2}=6,6$ | t | 3,63 | $J_{1,2}=6,6$ |
| H-2 | m | 1,52-1,55 | - | pseudo qn | 1,56 | - |
| H-3 até H-10 | sl | 1,21 | - | sl | 1,20-1,40 | - |
| H-11 | m | 1,52-1,55 | - | pseudo qn | 1,56 | - |
| H-12 | t | 3,19 | $J_{11,12}=6,8$ | t | 3,25 | $J_{11,12}=6,9$ |
| -OH | sl | 1,87 | - | - | - | - |

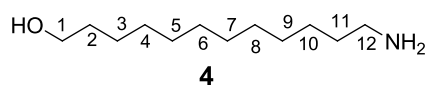
Tabela 5- Dados encontrados e descritos de RMN de ^{13}C , em CDCl_3 para o composto **3**

| Carbono | δ Encontrado (50 MHz) | δ Literatura (50 MHz) |
|--------------|------------------------------|--|
| C-1 | 62,07 | 62,94 |
| C-2 | 32,86 | 32,70 |
| C-3 | 25,86 | 25,67 |
| C-4 até C-11 | 26,83; 28,96; 29,27; 29,64 | 26,64; 28,76; 29,07; 29,35; 29,45; 29,51 |
| C-12 | 51,61 | 51,42 |



igura 30- Espectro na região do infravermelho de **3**.

4.3. 12-Aminododecan-1-ol (**4**)



A redução do grupo azido para o grupo amino forneceu um sólido branco com temperatura de fusão na faixa entre 75-76 °C. Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do

Caracterização dos compostos sintetizados

material de partida (Figuras 85 e 86, anexo I) e do produto (Figuras 31 e 32) são bastante similares em relação à maioria dos sinais, pois os sinais dos grupos CH₂ dos compostos alifáticos de cadeia longa apresentam-se na faixa de δ 1,0 a 2,0 e de δ 20 a 35 para os sinais de hidrogênio e carbono, respectivamente. Com relação aos sinais referentes aos dois grupos metilênicos ligados diretamente a elementos eletronegativos, estes se apresentam mais desblindados com relação aos demais grupos. Assim, o sinal de H-1 (t, 2H, $J_{1,2} = 6,6$ Hz), está em δ 3,61 e o sinal C-1 em δ 62,86. O sinal de C-12, ligado ao nitrogênio, variou de δ 51,60, no material de partida, para δ 42,33. O simpleto largo em δ 2,68, de acordo com a literatura (SILVERSTEIN *et al.*, 1991), foi atribuído ao hidrogênio H-12.

No espectro de absorção da amina primária na região do infravermelho (Figura 33, p. 68) observam-se duas bandas, de intensidade média a fraca, em 3328 cm⁻¹ e 3283 cm⁻¹ respectivas aos estiramentos assimétrico e simétrico da ligação N-H do grupo NH₂ (BARBOSA, 2007). Além destas, observam-se também uma banda larga em 3064 cm⁻¹ correspondente ao estiramento da ligação -O-H, seguido de duas bandas relativas aos estiramentos de CH₂ cm⁻¹ em 2918 cm⁻¹ e 2850 cm⁻¹ de estiramentos assimétricos e simétricos, respectivamente (SILVERSTEIN *et al.*, 1991).

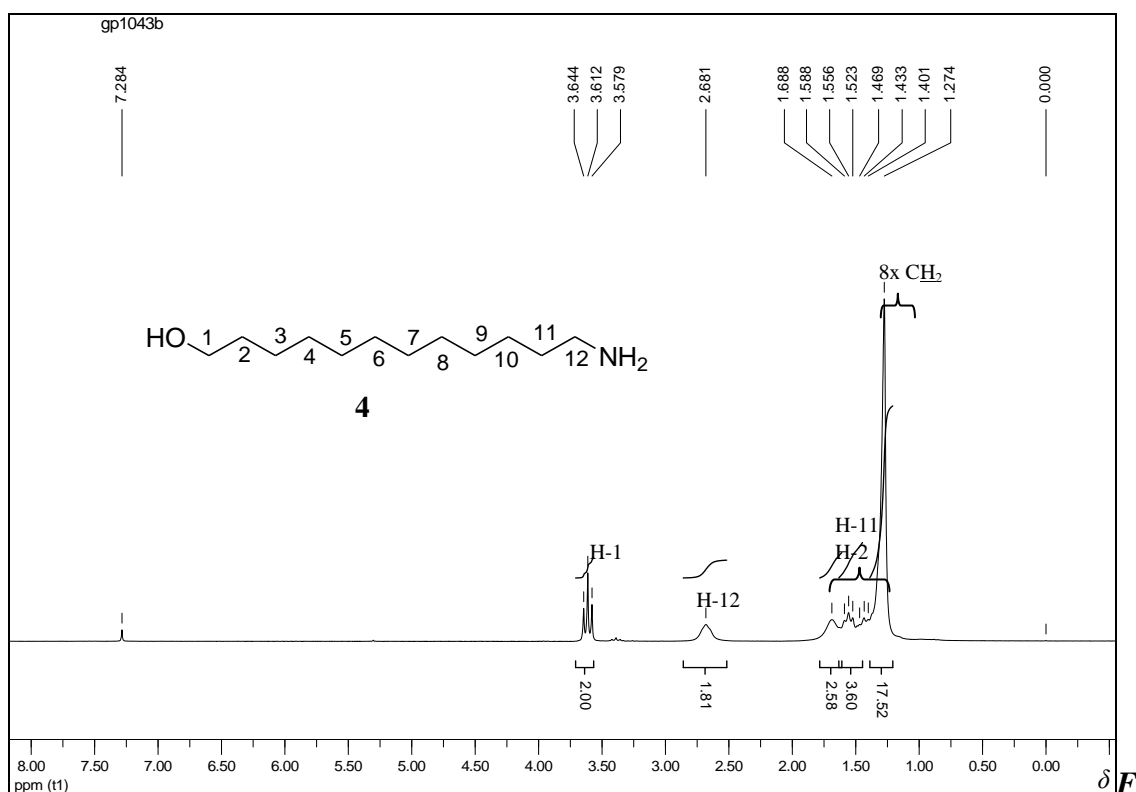


Figura 31- Espectro de RMN de ¹H de **4** (200 MHz, CDCl₃).

Caracterização dos compostos sintetizados

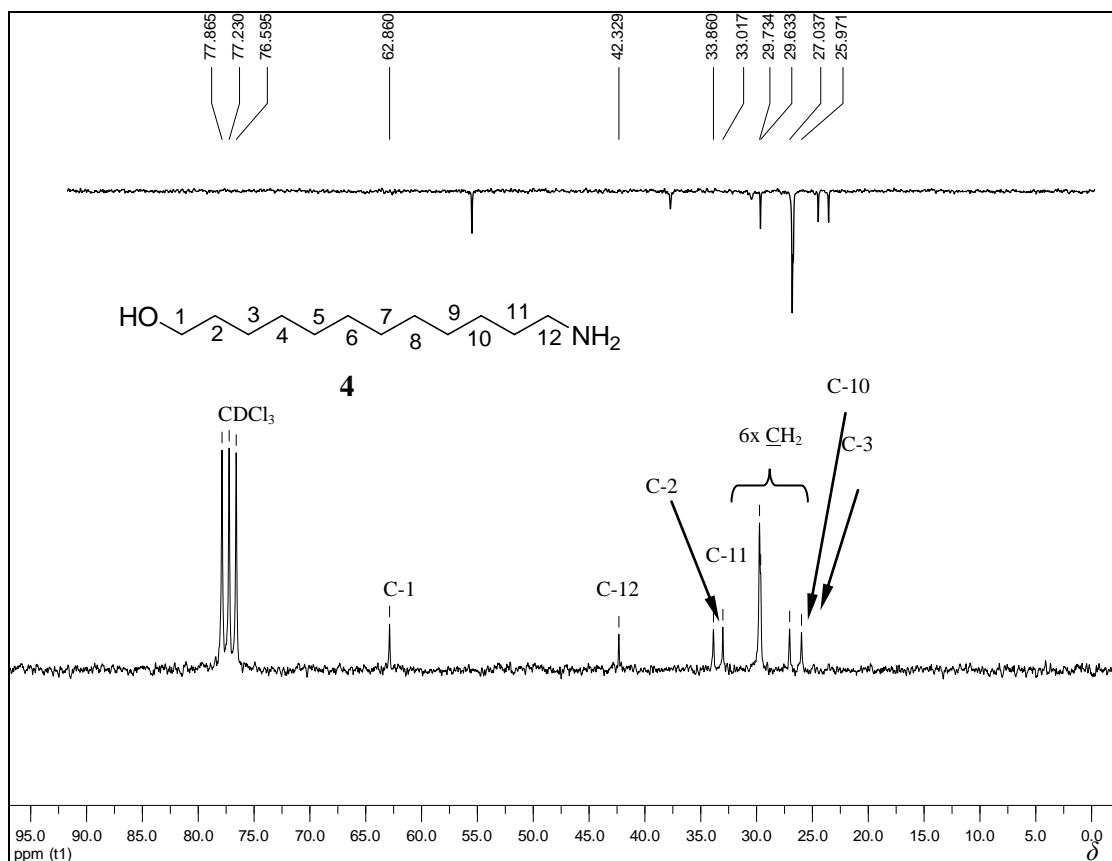


Figura 32- Espectro de RMN de ^{13}C com seção expandida do subespectro DEPT 135 de **4** (50 MHz, CDCl_3).

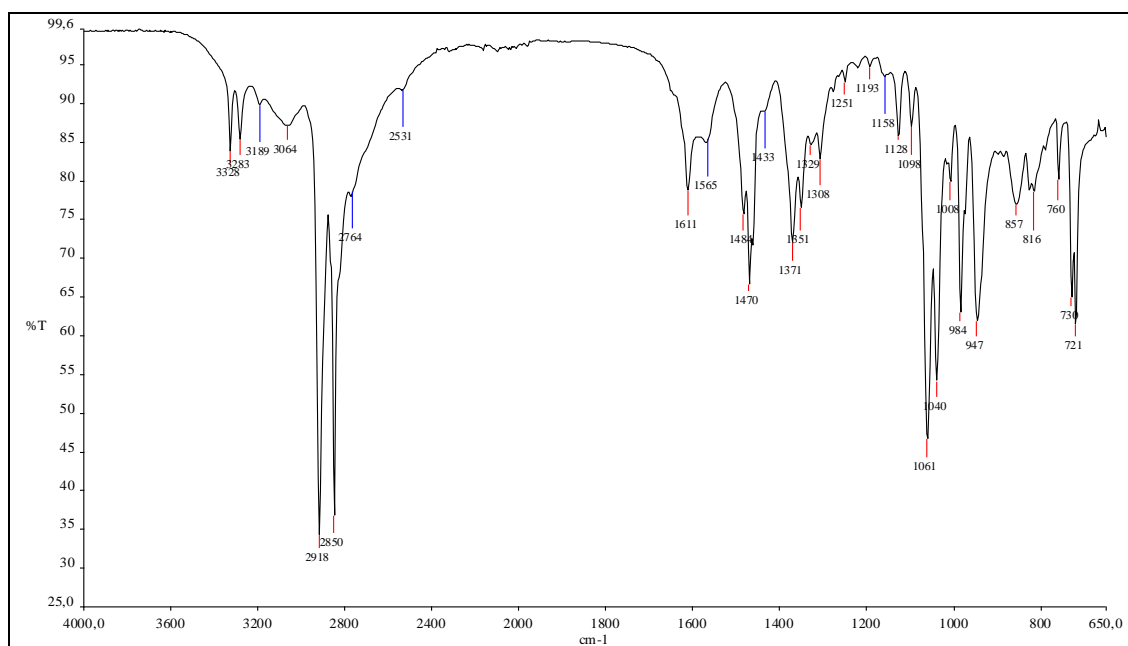
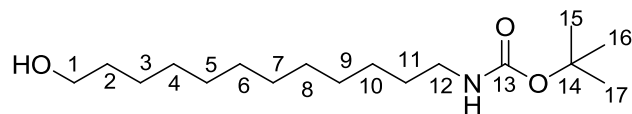


Figura 33- Espectro na região do infravermelho de **4**.

4.4. *Terc*-butil-1-hidroxi-12-dodecilcarbamato (5)

5

A proteção do grupo amino formando o carbamato *terc*-butila forneceu o composto **5** como um sólido branco com temperatura de fusão entre 69-72,8 °C. A presença deste novo grupo protetor (*N*-Boc) pode ser confirmado no espectro de RMN de ^1H pelo aparecimento de um simpleto em δ 1,27 (Figura 34, p.70) referente aos três grupos metila. No espectro de ^{13}C e no subespectro DEPT 135 (Figura 35, p.70) pode-se observar um sinal em δ 28,62 referente aos três grupos metila. Os demais sinais, no espectro de ^{13}C , do grupo protetor *N*-Boc foram devidos ao C-14 em δ 79,27 e ao carbono carbonílico do grupo carbamato em δ 156,24. A análise do espectro na região do IV (Figura 36, p.71) levou à atribuição de uma banda fraca e larga em 3420 cm^{-1} referente ao estiramento do grupo $-\text{OH}$. Uma banda de intensidade média em 3366 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento assimétrico de $-\text{N-H}$. A banda da carbonila da função carbamato foi observada em 1685 cm^{-1} e a banda referente ao estiramento N-C foi observada em 1469 cm^{-1} .

Caracterização dos compostos sintetizados

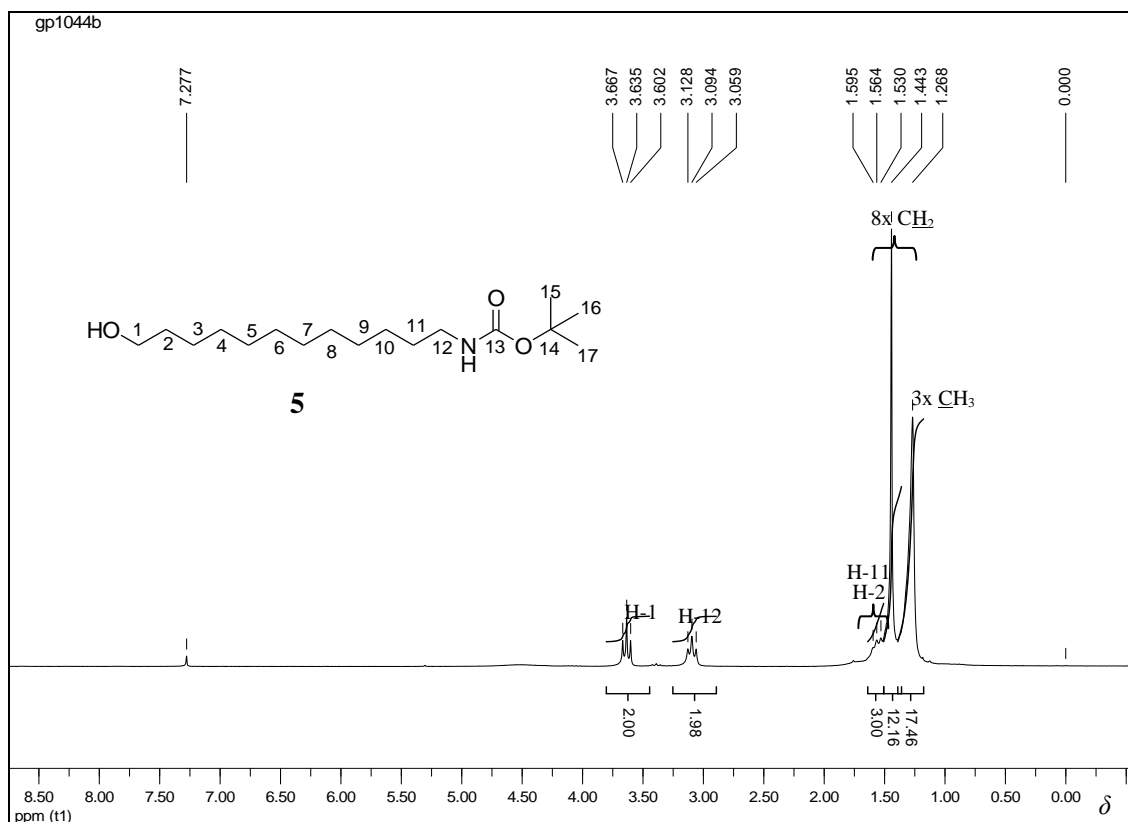


Figura 34- Espectro de RMN de ^1H de **5** (200 MHz, CDCl_3).

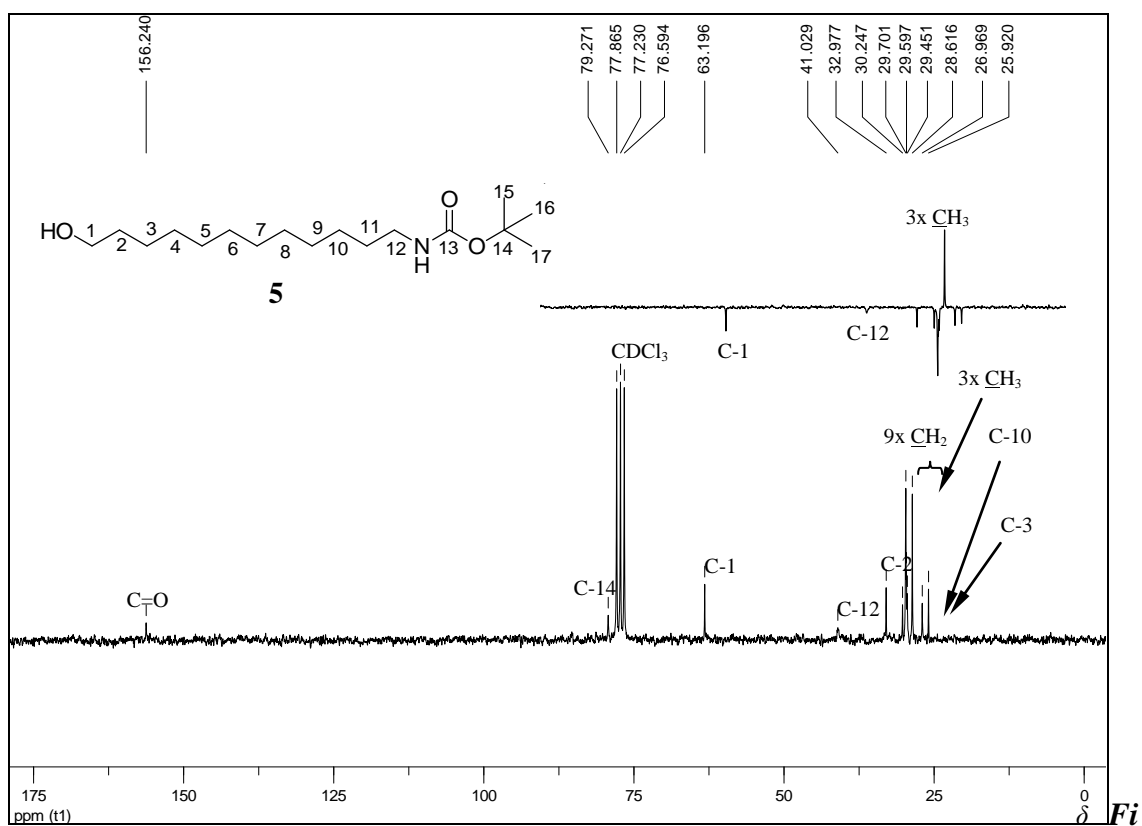


Figura 35- Espectro de RMN de ^{13}C com seção expandida do subspectro DEPT 135 de **5** (50 MHz, CDCl_3).

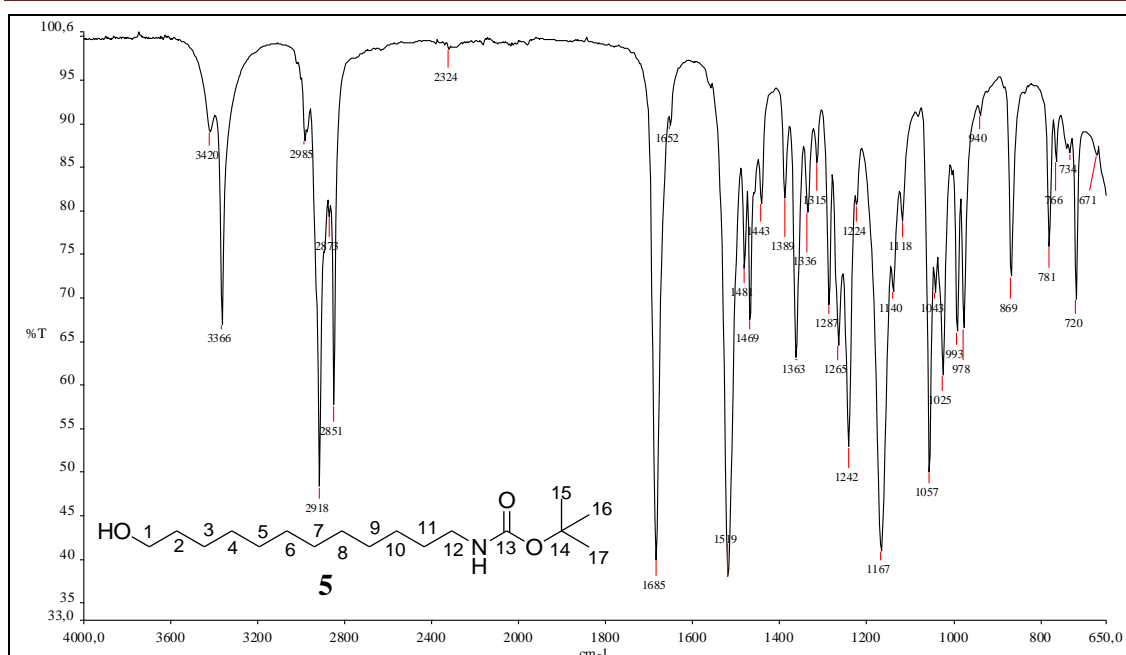
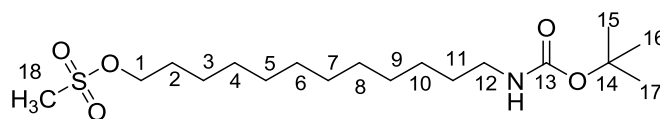


Figura 36- Espectro na região do infravermelho de 5.

4.5. 1-Metanossulfonato de *tert*-butil-12-dodecilcarbamato (6)



6

O produto formado apresentou-se como um sólido amarelo claro com temperatura de fusão na faixa de 54 a 57 °C. A mesilação da hidroxila pode ser evidenciada no espectro de RMN de ^1H pelo aparecimento do simpleto referente ao novo grupo metila em δ 2,93 (Figura 37, p.72). Pode-se observar uma desblindagem de H-1 de δ 3,64, no material de partida, para δ 4,18. Os demais sinais apresentaram deslocamentos químicos semelhantes aos sinais atribuídos ao material de partida. Com relação ao espectro de RMN de ^{13}C (Figura 38, p.72), o sinal da metila do grupo metanossulfonato é observado em δ 37,42 confirmado pelo aparecimento de um novo sinal no DEPT 135. O grupo sulfonato $\text{R-SO}_2\text{-OR}$ pode ser evidenciado no espectro na região do IV (Figura 39, p.73) devido aos estiramentos assimétrico e simétrico dos grupos -SO_2 em 1358 cm^{-1} e 1167 cm^{-1} , respectivamente (BARBOSA, 2007). A presença do grupo carbamato pode ser confirmada pela banda em 1686 cm^{-1} referente ao estiramento de C=O e da banda em 3373 cm^{-1} referente ao estiramento de N-H .

Caracterização dos compostos sintetizados

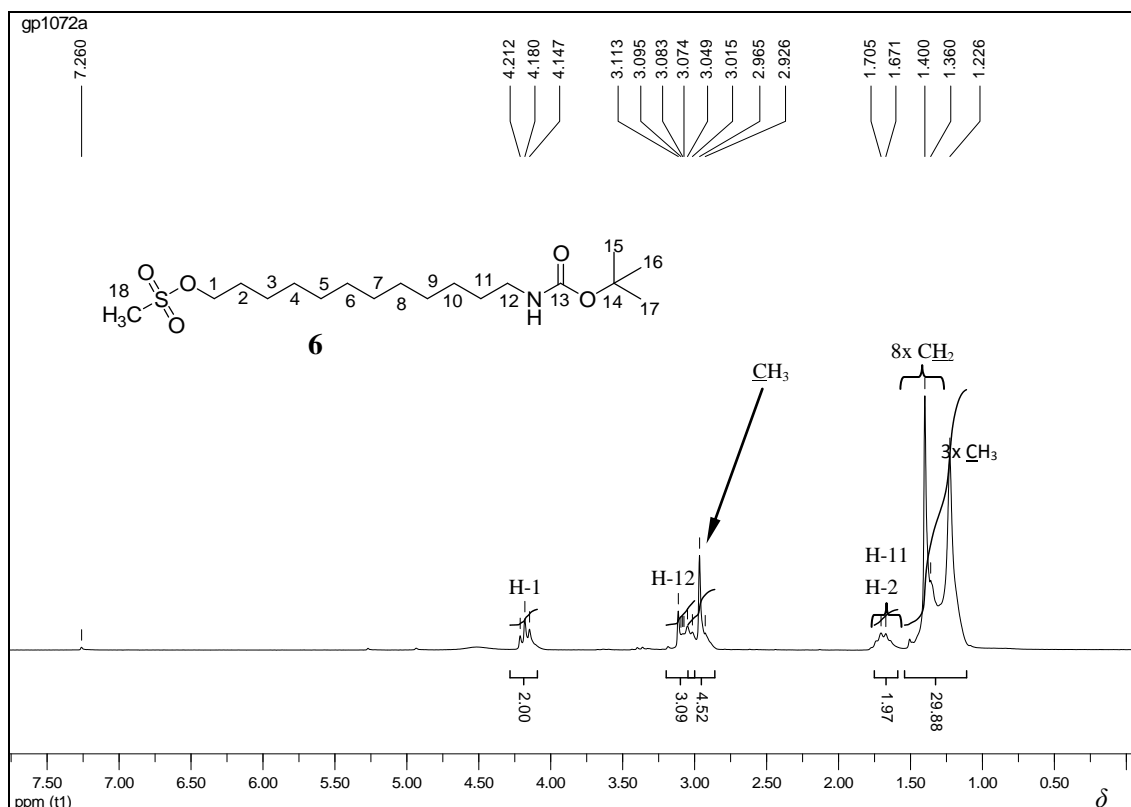


Figura 37- Espectro de RMN de ^1H de **6** (200 MHz, CDCl_3).

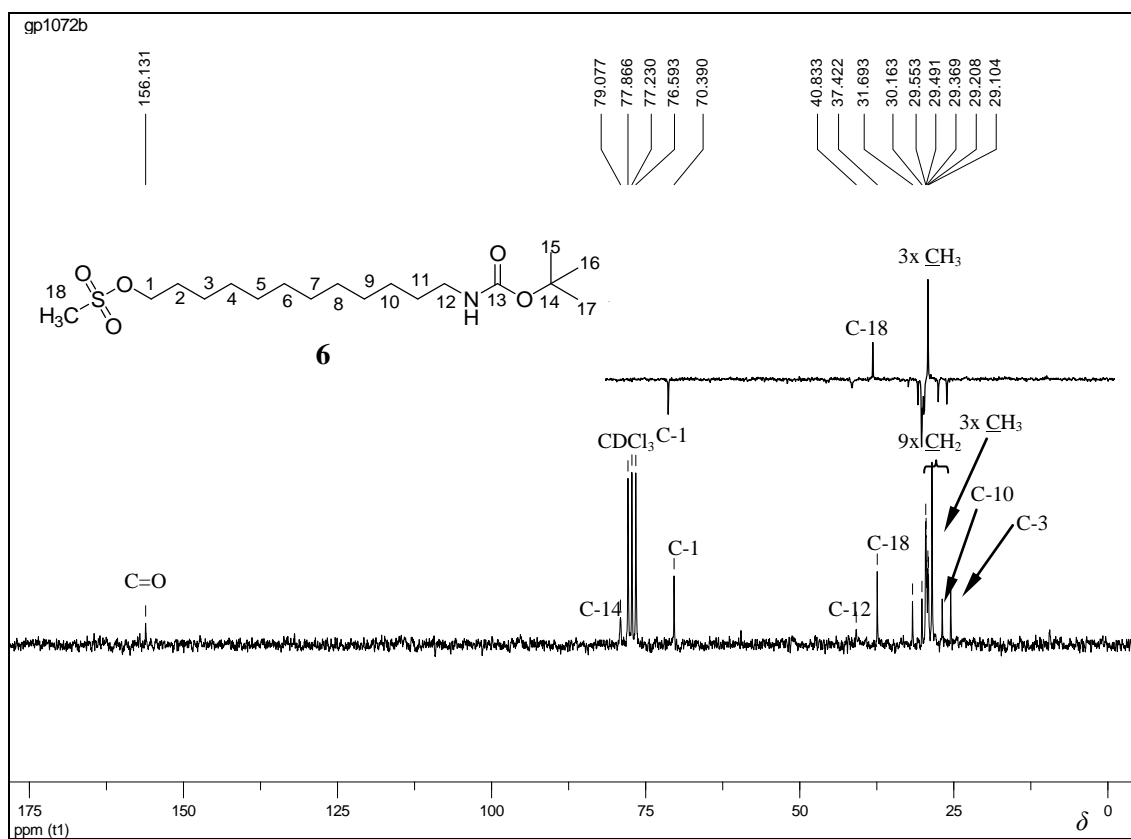


Figura 38- Espectro de RMN de ^{13}C com seção expandida do subspectro DEPT 135 de **6** (50 MHz, CDCl_3).

Caracterização dos compostos sintetizados

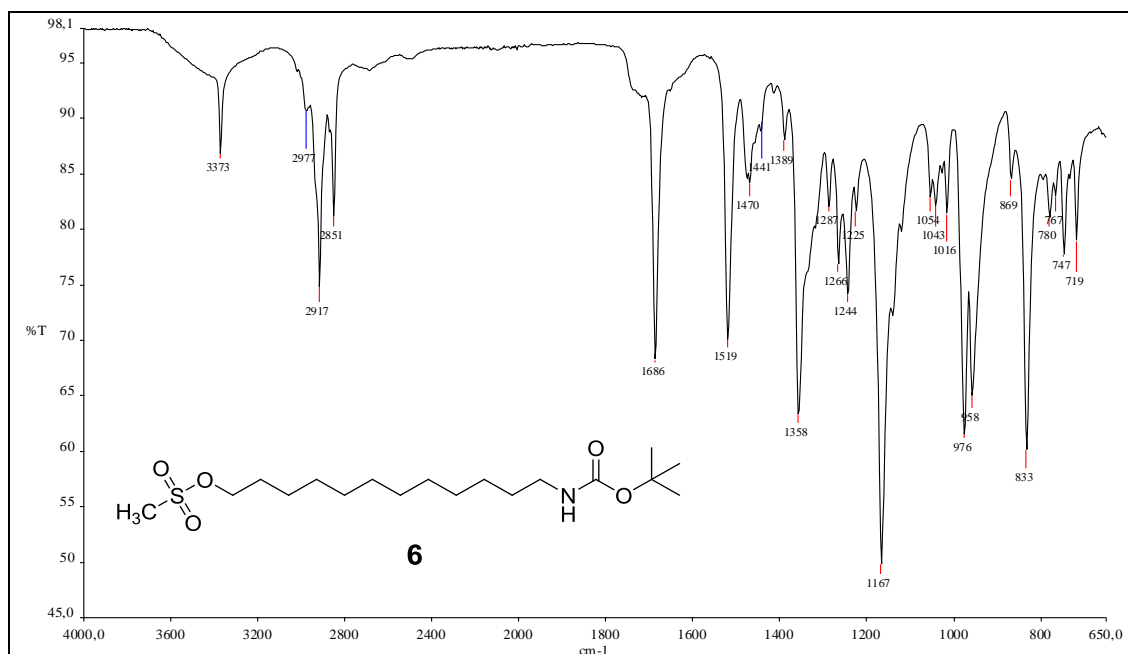
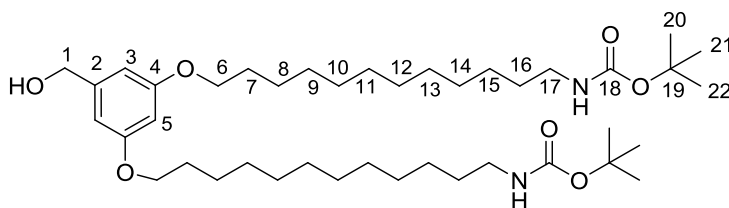


Figura 39- Espectro na região do infravermelho de 6.

4.6. 3,5-Di-*tert*-butil-12-carbamil-*n*-dodecilfenilmetanol (8)



8

O produto formado da alquilação dos dois grupos fenólicos do composto **41** pode ser confirmado no espectro de RMN de ^1H (Figura 40, p.74), na região dos hidrogênios aromáticos, por dois sinais referentes a H-3, em δ 6,47 e H-5 em δ 6,33. O simpleto em δ 1,25 referente aos seis grupos metilas é atribuído aos dois grupos *tert*-butilas dos carbamatos, contudo a integração para estes grupos não corresponde a apenas 18 hidrogênios porque, provavelmente, o sinal de água contida no solvente deuterado também aparece nesta mesma região do espectro. Pode-se atribuir para os dois N-H dos grupos carbamatos um simpleto largo em δ 4,60. O sinal de H-1 referente ao grupo CH_2 benzílico foi observado em δ 4,57. No mesmo espectro de RMN de ^1H , os grupos metilênicos H-6 (um tripleto em δ 3,89) e H-17 (um multipeto em δ 3,05) diretamente ligados aos heteroátomos de oxigênio e nitrogênio, respectivamente, sofrem uma desblindagem fazendo com que estes se diferenciem dos demais grupos metilênicos das

Caracterização dos compostos sintetizados

duas cadeias alifáticas na faixa de δ 1,41 a δ 1,76. Os sinais do espectro de RMN de ^{13}C do composto **8** (Figura 41, p.75) foram atribuídos como auxílio do subspectro DEPT 135 e, desta forma, pode-se concluir que o sinal em δ 28,83 está relacionado com os seis grupos metila dos grupos *terc*-butila. Para a confirmação do carbamato foram atribuídos os sinais em δ 79,09 para o C-19 e em δ 156,18 para as duas carbonilas. A presença do anel aromático pode ser confirmado pela presença dos sinais dos carbonos C-5(δ 100,50), C-3(δ 105,07), C-2(δ 143,61) e C-4 (δ 160,51). O carbono benzílico C-1 tem um sinal em δ 65,17, e, novamente, os sinais relativos à cadeia alifática estão numa faixa entre δ 25 a 30, com exceção dos carbonos C-17 e C-6, que estão mais desblindados em δ 40,73 e 68,09, respectivamente. Pode-se encontrar no espectro na região do IV (Figura 42, p. 75) as principais bandas para as funções constituintes do composto **8**, dentre elas, 3508 cm^{-1} para o estiramento da ligação $-\text{O}-\text{H}$, seguido do estiramento assimétrico de $\text{N}-\text{H}$ em 3373 cm^{-1} . Os estiramentos de carbonila do carbamato em 1686 cm^{-1} e o estiramento de $\text{N}-\text{C}$ em 1469 cm^{-1} confirmam a presença do grupo carbamato.

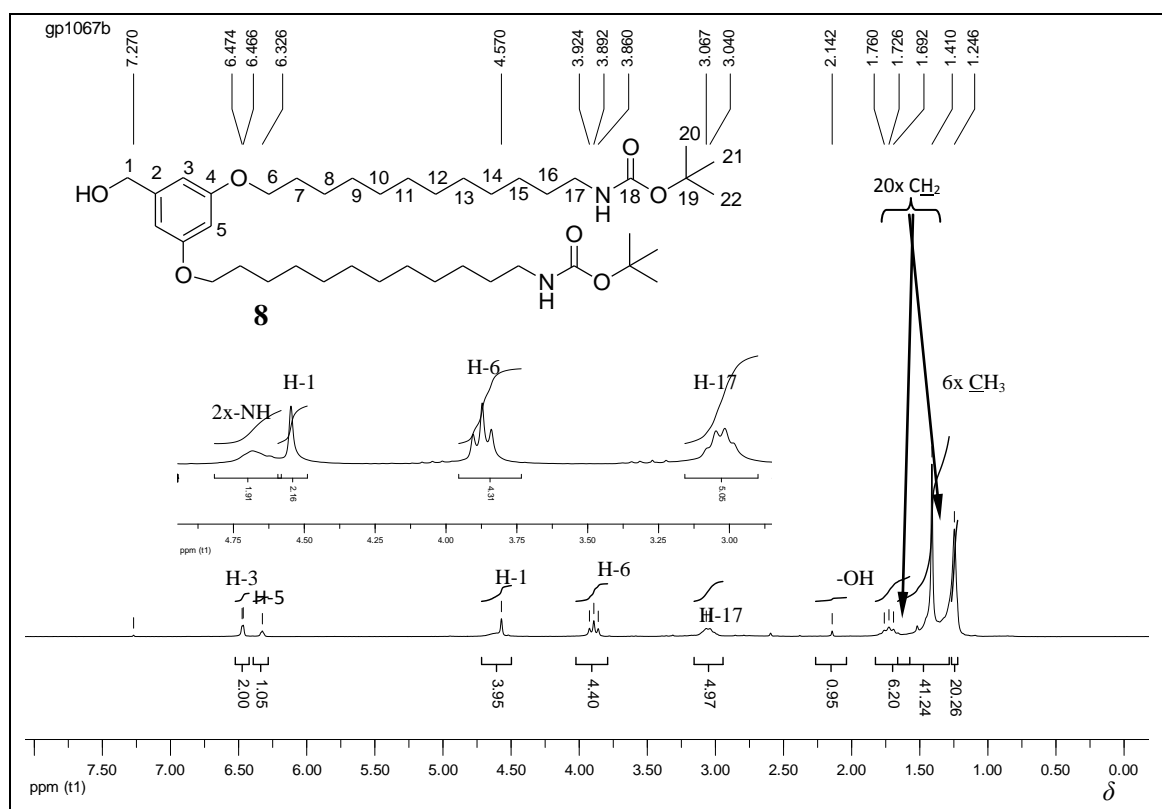


Figura 40- Espectro de RMN de ^1H de **8** (200 MHz, CDCl_3).

Caracterização dos compostos sintetizados

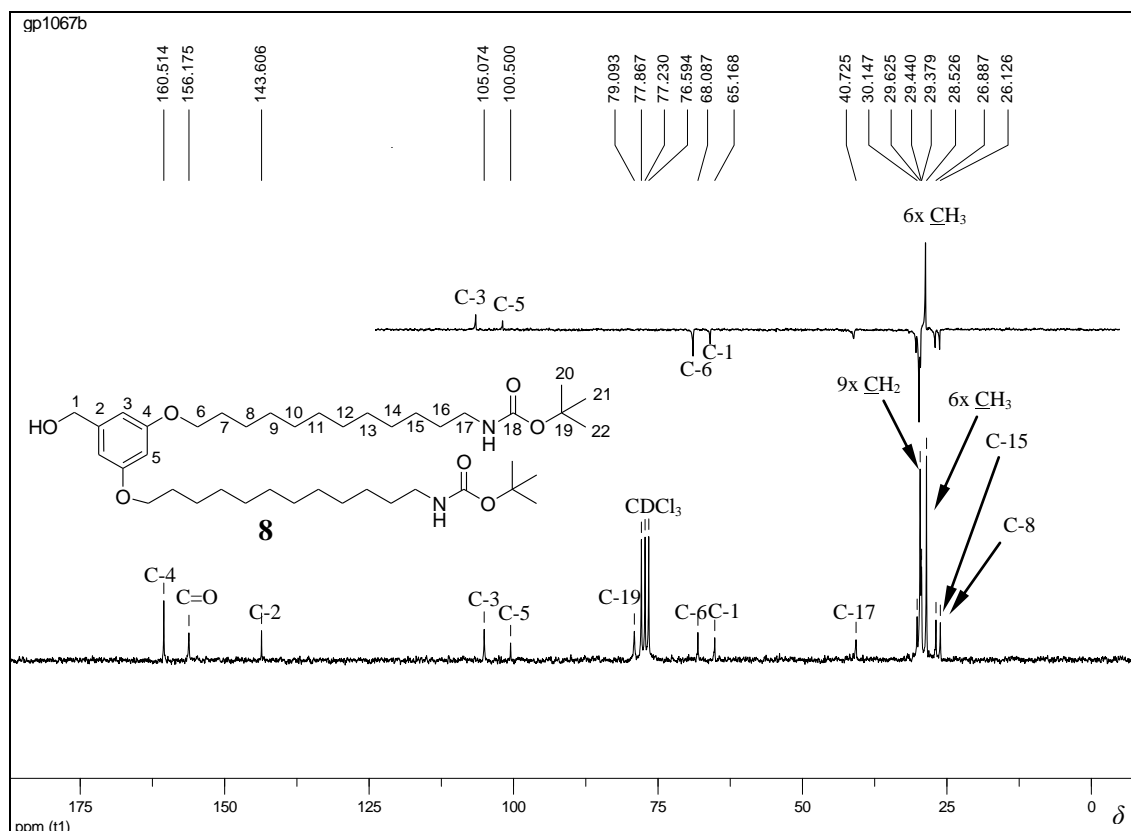


Figura 41- Espectro de RMN de ^{13}C com seção expandida do subspectro DEPT 135 de **8** (50 MHz, CDCl_3).

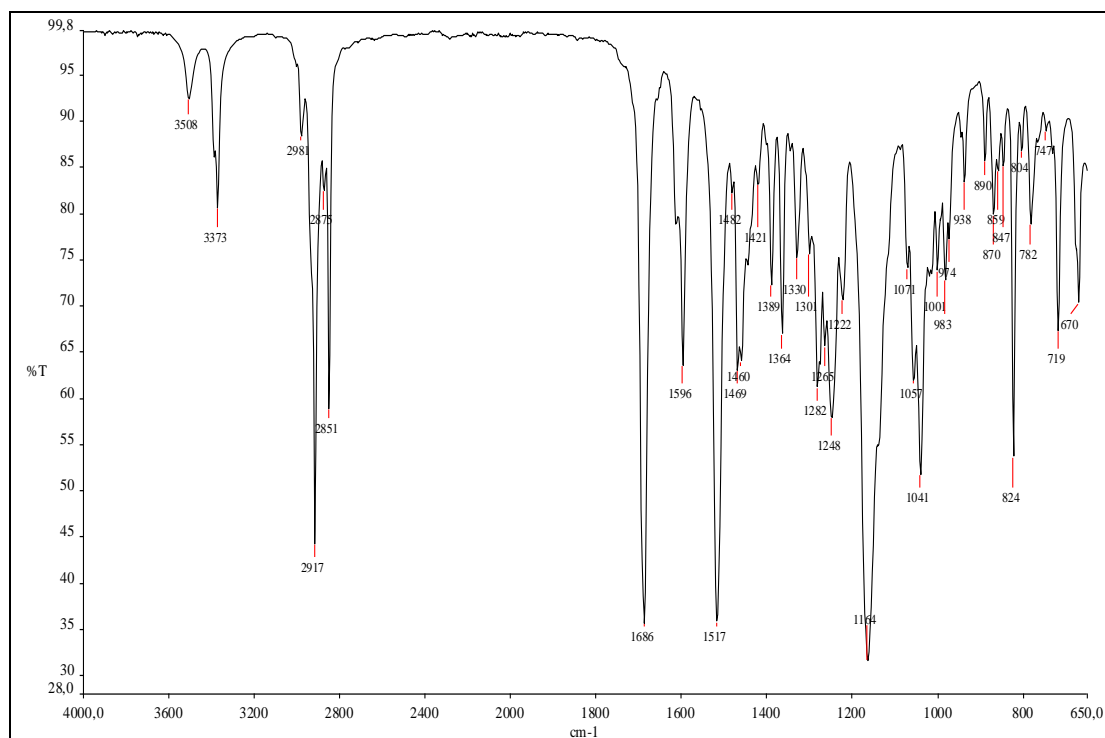
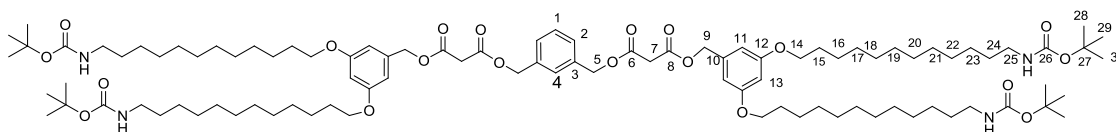


Figura 42- Espectro na região do infravermelho de **8**.

4.7.1,3-Bis{[(3,5-di-12-*terc*-butil-carbamil-*n*-dodecilfenilmetil-1-oxicarbonil)acetoxi]metil}benzeno (12)



12

Analisando o espectro de RMN de ^1H (Figura 43, p.77) puderam ser atribuídos todos os sinais dos hidrogênios do composto **12**. Na região de hidrogênios aromáticos, as ressonâncias de H-1, H-2, e H-4 estão superpostas em um simpleto largo em δ 7,28, seguido dos sinais de H-11 e H-13 em 6,44 e 6,38 referentes ao segundo anel aromático. Em seguida, pode-se observar um simpleto largo em δ 4,61 referente aos hidrogênios ligados no nitrogênio. O simpleto em δ 3,46 foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-7. Um tripleto em δ 3,89 foi atribuído aos hidrogênios dos grupos metilênicos H-14 e um simpleto largo em δ 3,07 foi atribuído ao H-7. Como enfatizado anteriormente, os demais sinais de CH_2 e CH_3 aparecem na faixa entre δ 1,00 e 2,00. O sinal, no espectro de RMN de ^{13}C , (Figura 44, p. 77) em δ 166,26 foi atribuído às carbonilas pertencentes à função éster, e os sinais das carbonilas que constituem o carbamato estão em δ 156,10. Pode-se observar que todos os sinais de carbonos referentes aos anéis aromáticos estão em uma faixa entre δ 101 a 160. Dentre os sinais mais importantes de carbono, o de C-7 em δ 40,74 deve ser destacado devido à sua importância na próxima etapa de síntese. Uma ligação carbono-carbono será feita nos metilenos ativados, resultando na ligação do fulereno a este derivado. Assim esse carbono, denominado C-61”, será importante para evidenciar a formação do derivado fullerênico. No espectro na região do IV (Figura 45, p.78) do composto **12**, dentre outras absorções, foram observadas uma banda larga em 3362 cm^{-1} atribuída ao estiramento N-H do carbamato, seguida de duas bandas referentes aos estiramentos CH_2 em 2924 cm^{-1} e 2853 cm^{-1} assimétrico e simétrico, respectivamente. As bandas referentes ao estiramento C=O das funções éster e carbamato coincidiram numa faixa próxima, resultando em uma banda larga em 1697 cm^{-1} com dois ombros em 1754 cm^{-1} e 1735 cm^{-1} . A presença do anel aromático pode ser confirmada pelo estiramento de C=C no anel em 1597 cm^{-1} , 1513 cm^{-1} e 1454 cm^{-1} (SILVERSTEIN *et al.*, 1991) e pelas bandas em 1062 cm^{-1} e 997 cm^{-1} de deformação C-H no plano (SILVERSTEIN *et al.*, 1991).

Caracterização dos compostos sintetizados

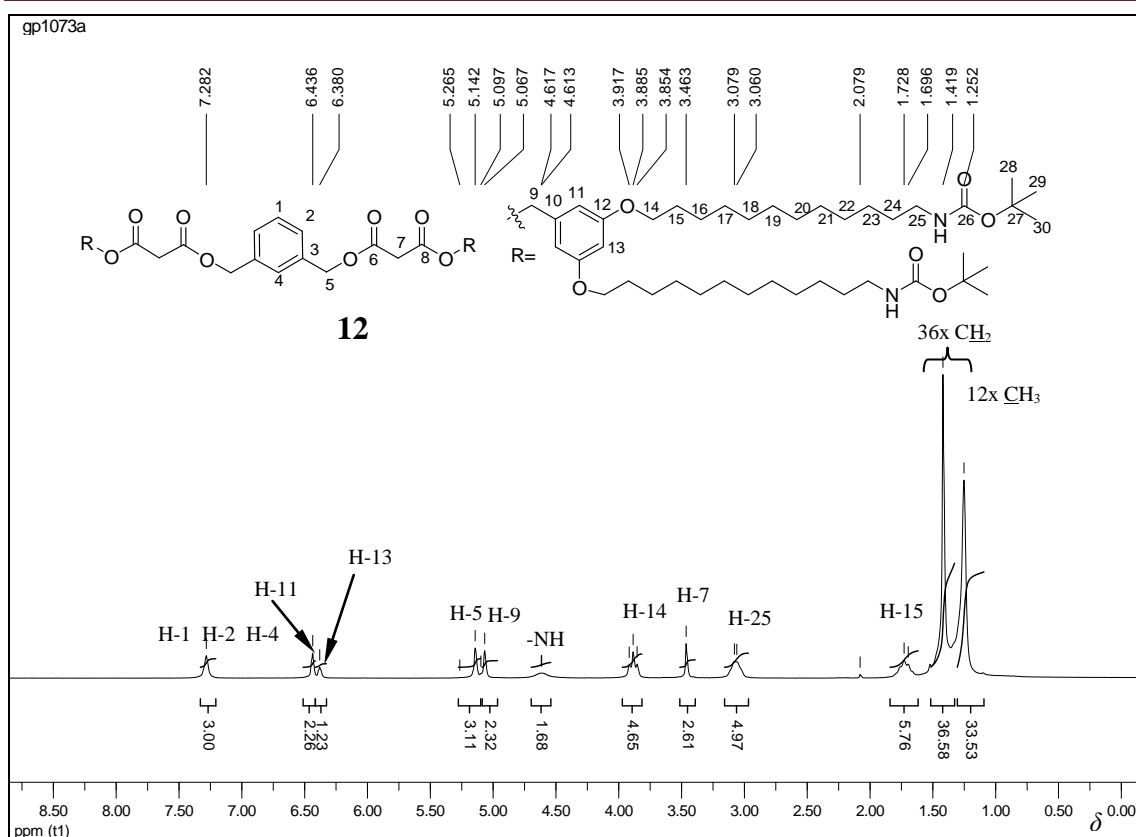


Figura 43- Espectro de RMN de ^1H de **12** (200 MHz, CDCl_3).

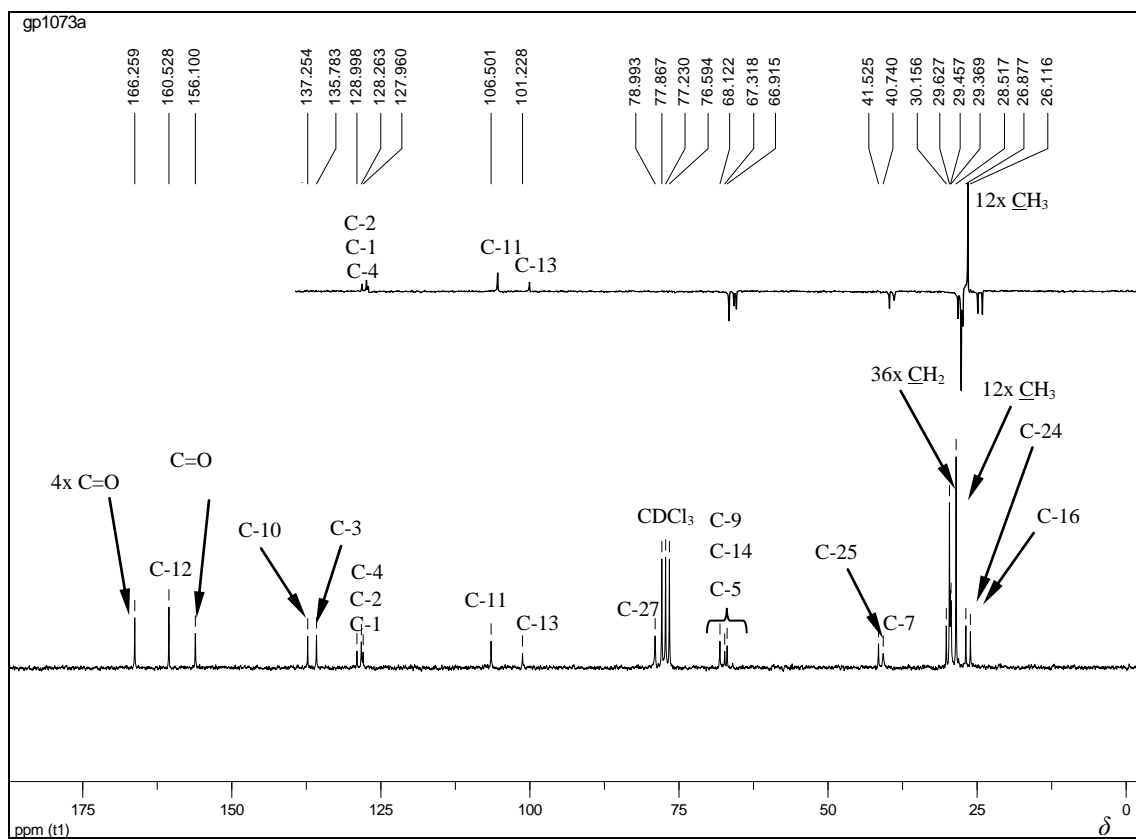


Figura 44- Espectro de RMN de ^{13}C com seção expandida do subespectro DEPT 135 de **12** (50 MHz, CDCl_3).

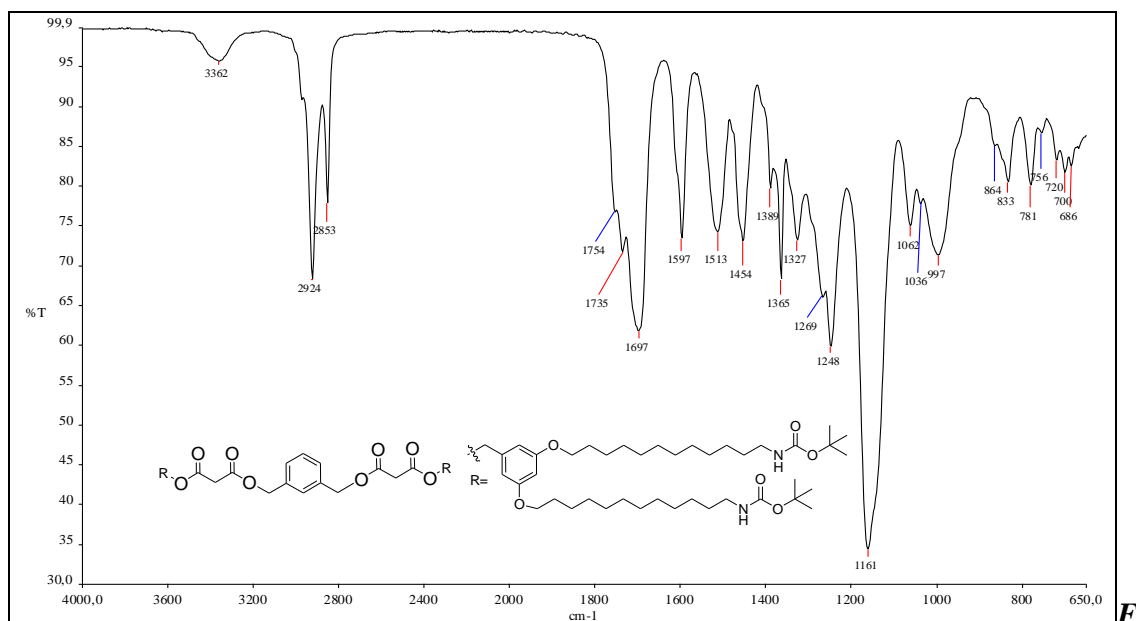
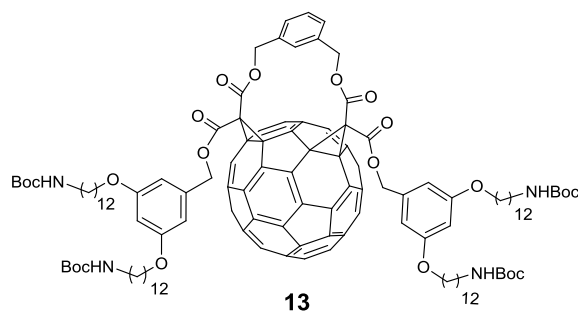


figura 45- Espectro na região do infravermelho de **12**.

4.8. Derivado fullerênico **13**



Este foi o primeiro metanofulereño bisaduto formado durante este trabalho e será feita uma descrição dos aspectos mais importantes para a caracterização deste composto. Zhang e colaboradores (2003) relataram 32 sinais de carbono relacionados com a introdução do fullereno, dentre estes, dois sinais de carbono sp^3 se destacam dos demais para a formação do ciclopropano em δ 49,11 e 67,35, e os 30 demais sinais de carbono sp^2 entre δ 134 e 146, estão relacionados com os 58 carbonos formadores da estrutura circular. A posição relativa dos dois ciclopropanos formando o derivado bismetanofulereño foi determinada com base na simetria molecular (C_s) deduzida por espectros de RMN de 1H e de ^{13}C (ZHANG *et al.*, 2003). A análise comparativa dos espectros de RMN de 1H do bismalonato **12** (Figura 43, p.77) e o produto formado **13** (Figura 46, p.79), confirma o desaparecimento do sinal de hidrogênio em δ 3,46 devido à formação dos dois ciclopropanos. Todos os demais sinais de hidrogênio observados no

Caracterização dos compostos sintetizados

malonato **12** também foram atribuídos no espectro de RMN de ^1H do composto **13**. Nos espectros de RMN de ^{13}C (Figura 47, p.80) e DEPT 135 (Figura 48, p.80), além do surgimento dos sinais referentes ao fulereno, não se observa a presença do sinal de carbono C-7 em δ 40,74. Todos os demais sinais de carbono atribuídos para o bismalonato **12** também foram constatados no espectro do produto final. No espectro no IV (Figura 49, p.81), todas as bandas presentes no espectro do bismalonato também foram observadas no metanofulerenos bisaduto.

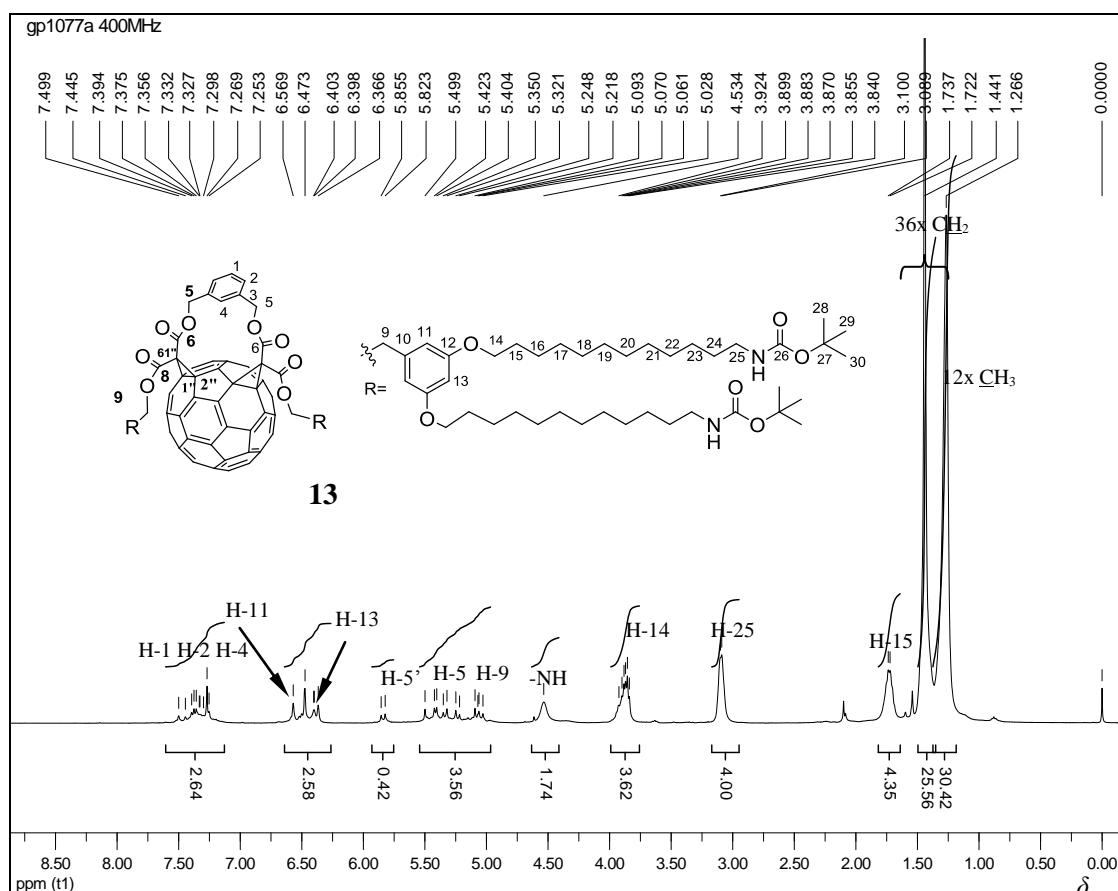


Figura 46- Espectro de RMN de ^1H de **13** (400 MHz, CDCl_3).

Caracterização dos compostos sintetizados

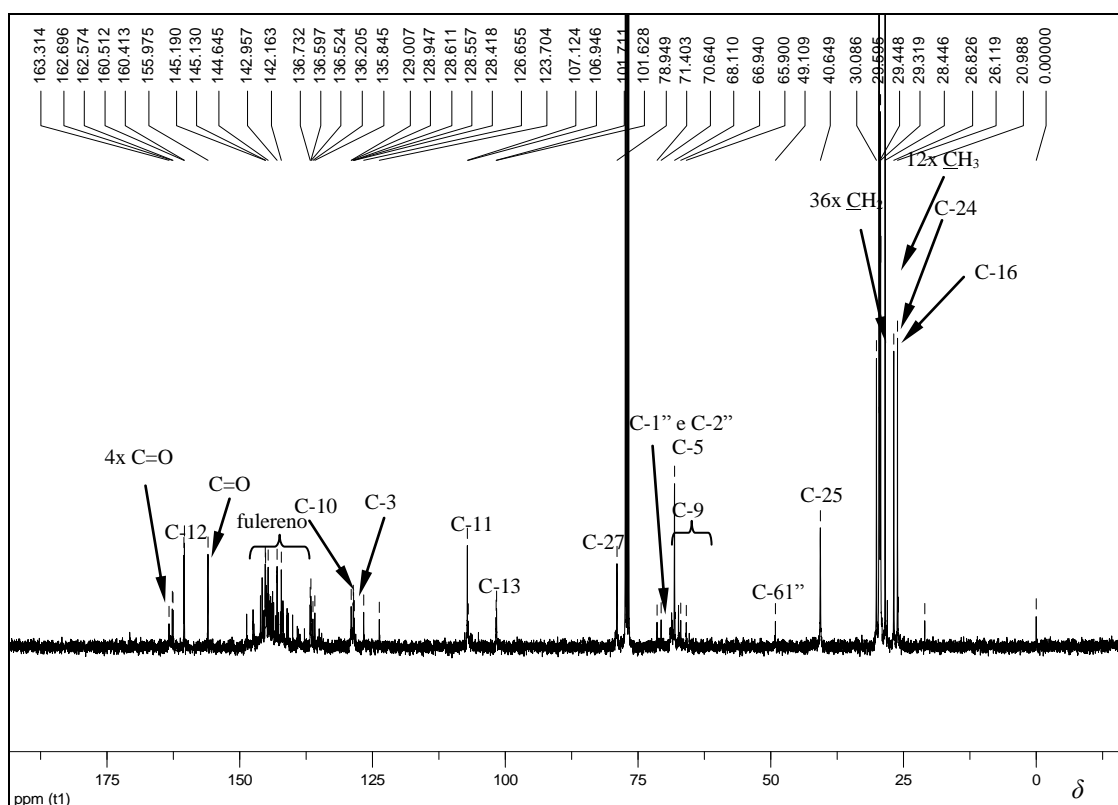


Figura 47- Espectro de RMN de ^{13}C de **13** (100 MHz, CDCl_3).

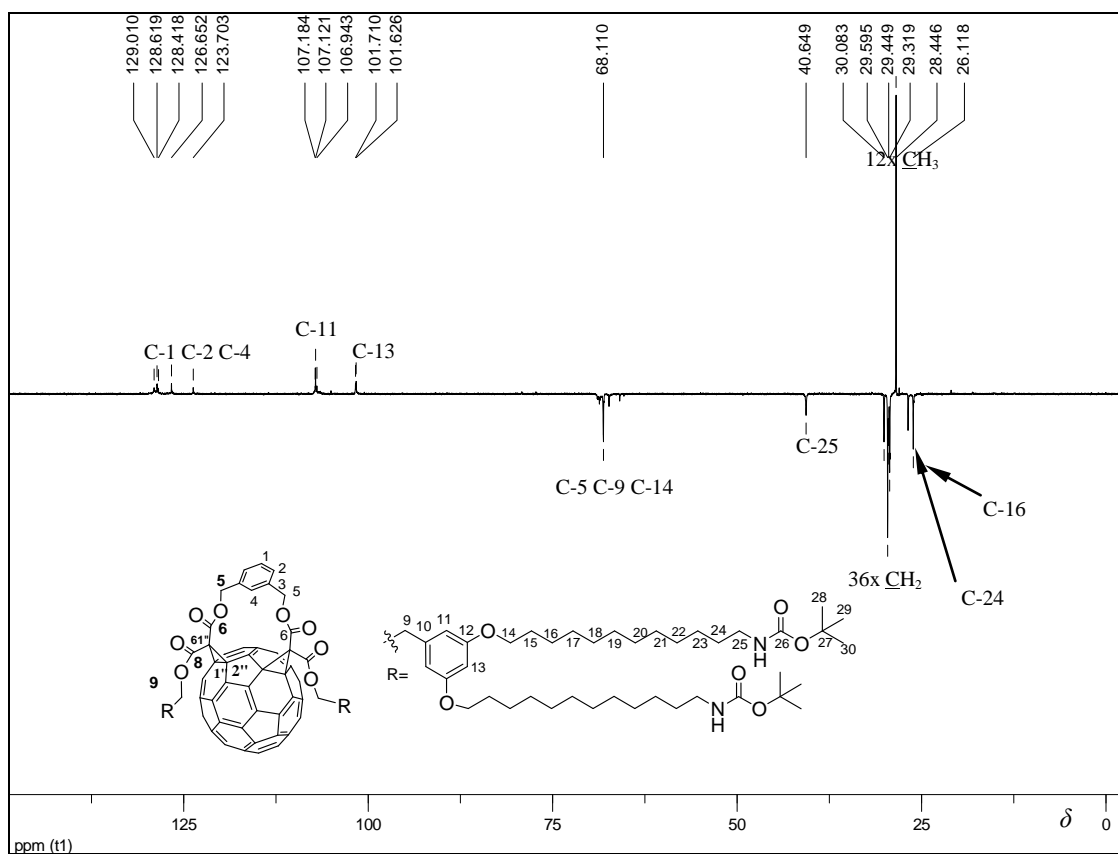


Figura 48- Subspectrum DEPT 135 de **13** (100 MHz, CDCl_3).

Caracterização dos compostos sintetizados

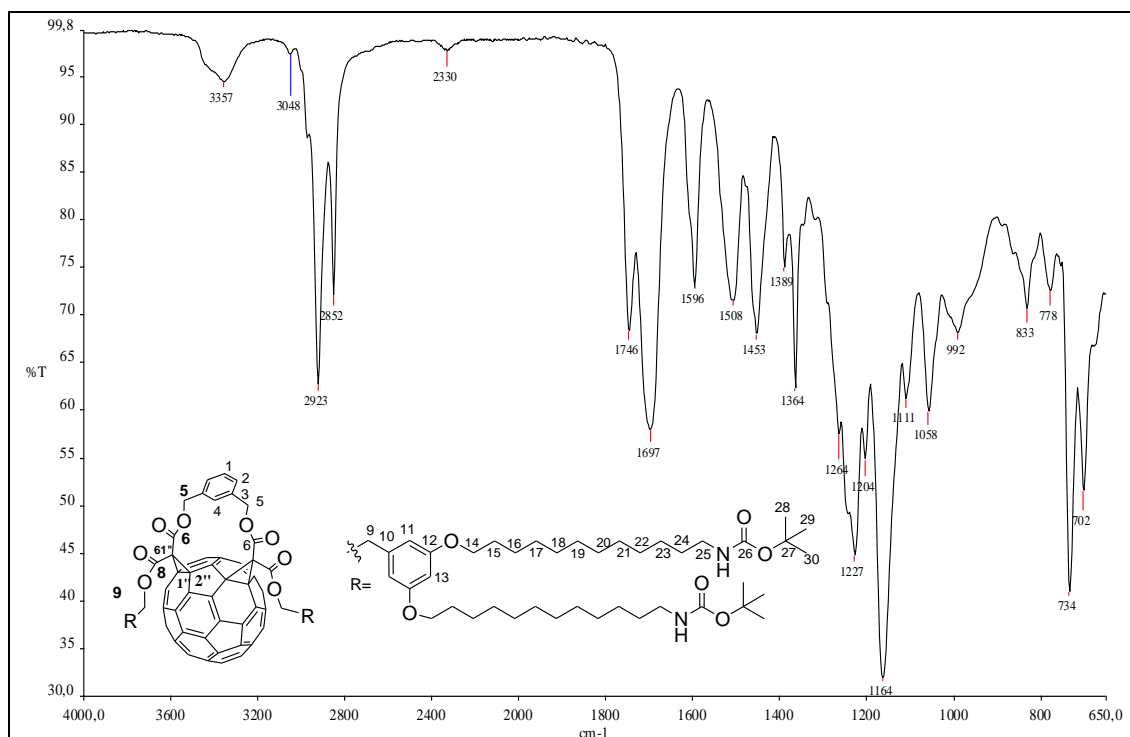
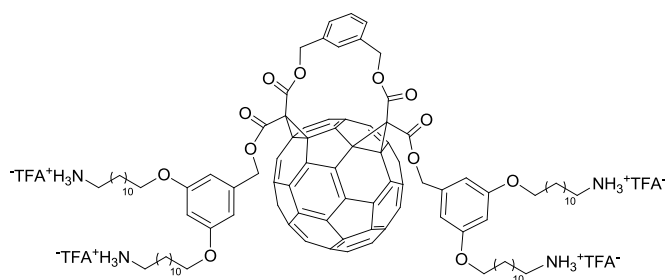


Figura 49- Espectro na região do infravermelho de **13**.

4.9. Derivado fullerênico **14**



14

No espectro de RMN de ^1H obtido de **14** (Figura 50, p.82), comparativamente ao de **13** (Figura 46, p.79), não se observa o simpleto em δ 1,27 devido à remoção do grupo carbamato em meio ácido. Os demais sinais, apesar de se apresentarem como simpletos largos, mantiveram-se na mesma faixa de deslocamento químico do material de partida. No espectro de RMN de ^{13}C , comparativamente ao de **13** (Figura 47, p.80), os sinais de carbono dos grupos metila, em δ 29,31, o sinal do carbono terciário C-27 em δ 78,95 e os sinais da carbonila de carbamato em δ 155,98, desapareceram indicando a remoção do grupo carbamato na molécula final (Figura 51, p.83). No espectro no IV (Figura 53, p.84) do composto **14** observa-se uma banda larga em 3386 cm^{-1} atribuída a estiramento

Caracterização dos compostos sintetizados

do grupo $^{-}\text{NH}_3$. A banda referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ de carbamato desapareceu, observando-se as bandas referentes respectivamente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ de éster em 1747 cm^{-1} e de carboxilato em 1675 cm^{-1} . As principais bandas das funções do composto **14** já foram descritas no metanofulereno bisaduto **13** e no seu respectivo malonato **12**. No espectro de massas EM-ESI (+) de **14** (Figura 54, p.84) foi possível observar os picos devido aos isotopólogos $\text{M}+1$, tetra, tri e diprotonados: $[\text{M}+1+4\text{H}]^{4+}$ com m/z 501,9, $[\text{M}+1+3\text{H}]^{3+}$ (pico base) com m/z 669,0 e $[\text{M}+1+2\text{H}]^{2+}$ com m/z 1003,0, compatíveis com a substância **14**.

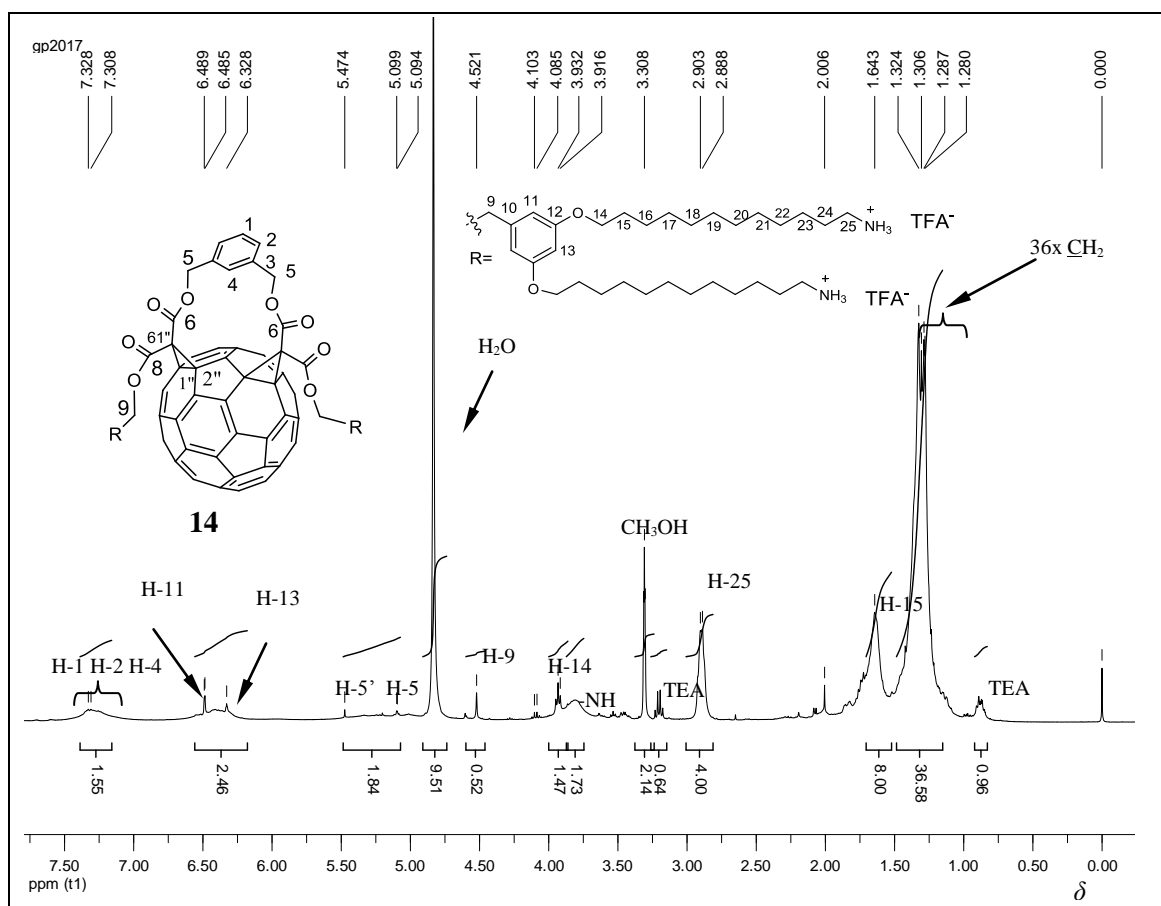


Figura 50- Espectro de RMN de ^1H de **14** (400 MHz, CD_3OD).

Caracterização dos compostos sintetizados

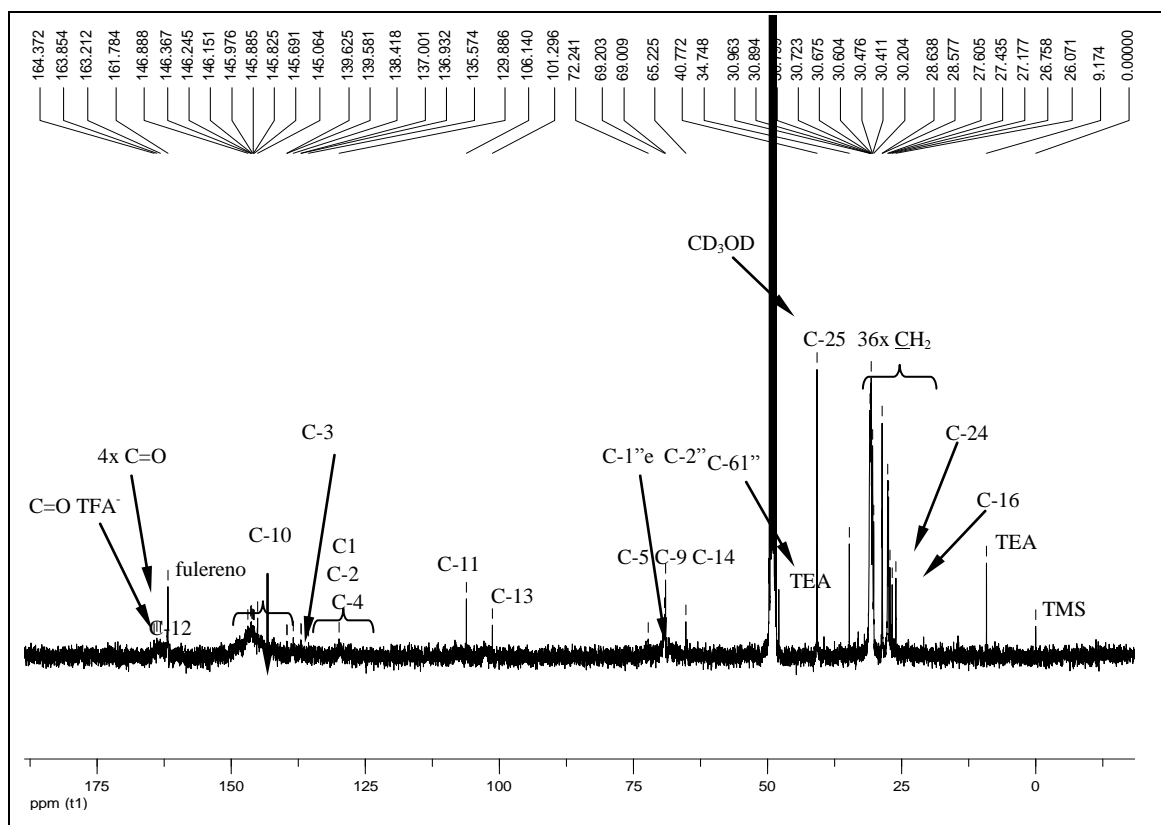


Figura 51- Espectro de RMN de ^{13}C de 14 (100 MHz, CD_3OD).

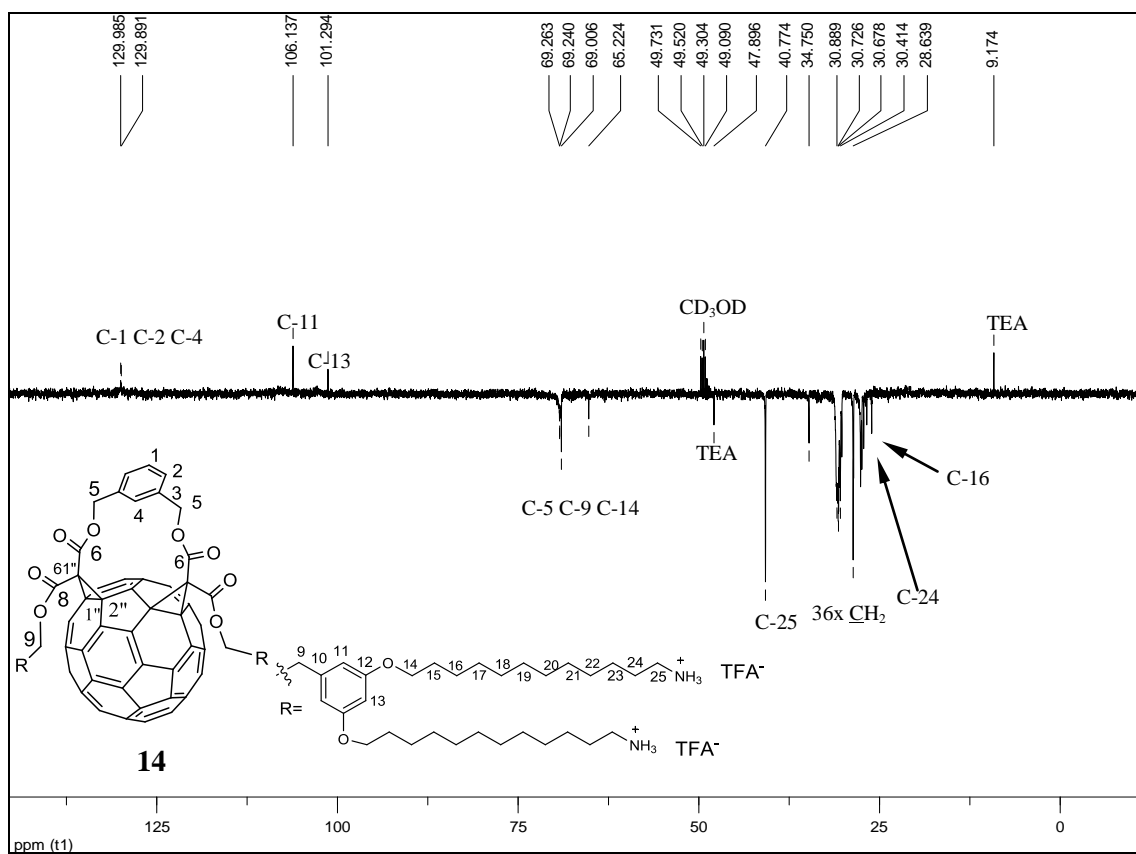


Figura 52- Subespectro DEPT 135 de 14 (100 MHz, CD_3OD).

Caracterização dos compostos sintetizados

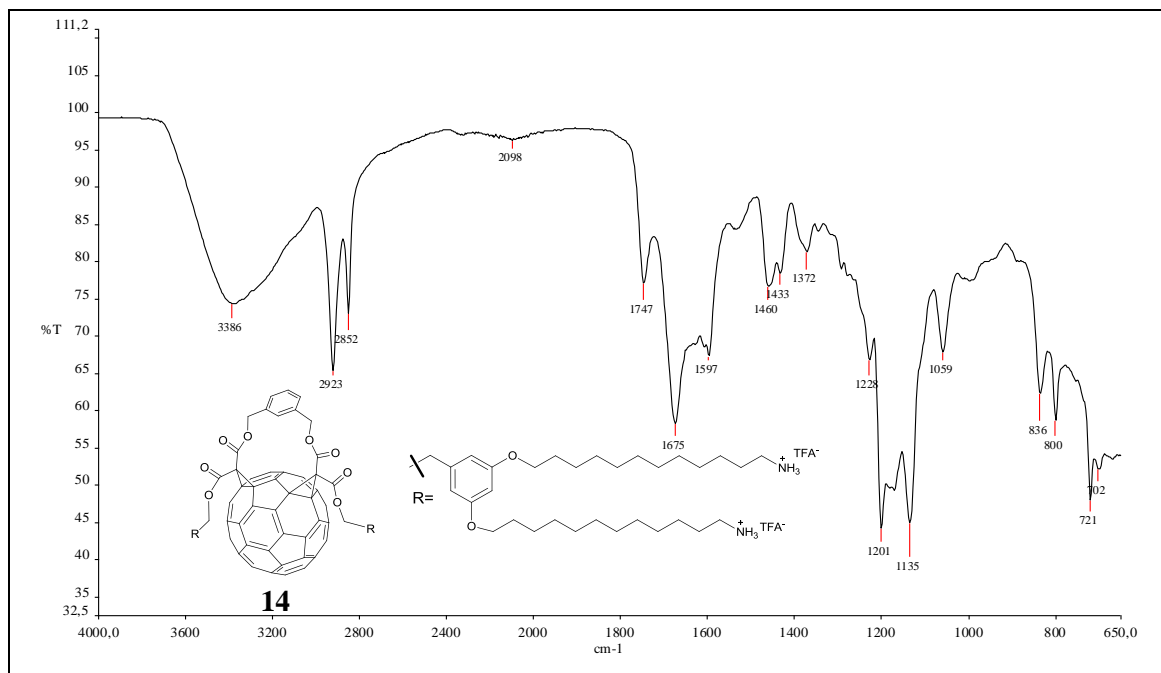


Figura 53- Espectro na região do infravermelho de **14**.

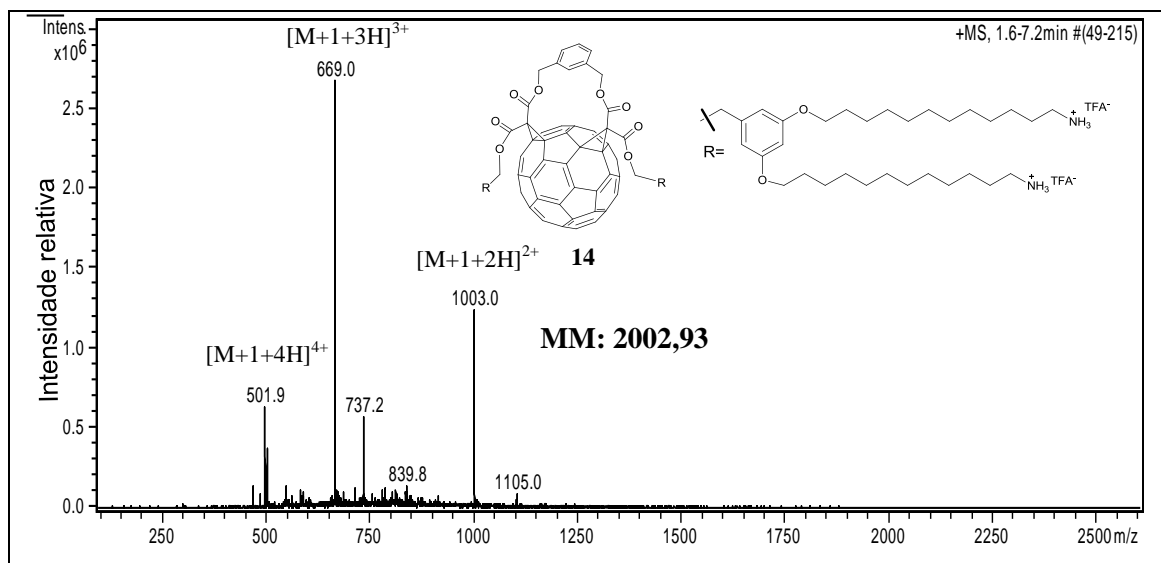
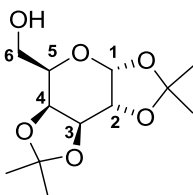


Figura 54: Espectro EM-ESI positivo de **14**.

Nesta parte serão caracterizados os compostos referentes à síntese de derivados fullerênicos triazólicos (Esquema 10, p.33) usando a “reação Click” para unir um carboidrato funcionalizado com uma função azida e um fullereno contendo um grupo alcino.

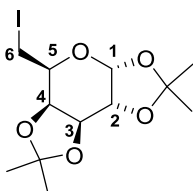
4.10. 1,2:3,4-Di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo (33)



33

O diacetal **33** foi caracterizado pela análise de seus espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e do espectro na região do IV (Figuras 89, 90 e 91, anexo I). No espectro de RMN de ^1H foram observados os simpletos referentes aos hidrogênios dos grupos metila em δ 1,54, 1,46 e 1,34. Os sinais dos carbonos metílicos em δ 26,18, 26,10, 25,10 e 24,47 e os dois sinais dos carbonos isopropilidênicos em δ 109,64 e 108,88 foram observados no espectro de RMN de ^{13}C . Os demais sinais referentes ao anel piranosídico foram devidamente atribuídos. Com a análise do espectro no IV, atribuiu-se a banda larga referente ao estiramento da ligação $-\text{OH}$ em 3489 cm^{-1} e as bandas de estiramento de ligações C-H alifáticas em 2986 cm^{-1} e 2937 cm^{-1} . As bandas em 1210 , 1166 , 1143 , 1065 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento C-O de acetal (PAVIA *et al.*, 2010).

4.11. 6-Desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo (34)



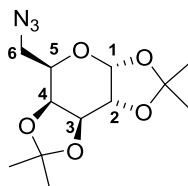
34

O produto iodado forneceu um sólido amarelo com ponto de fusão na faixa de $68\text{--}70\text{ }^\circ\text{C}$ próximo do valor descrito na literatura ($72\text{ }^\circ\text{C}$; GAREGG, 1984). A formação do haleto pode ser confirmada por uma análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 93, anexo I) em que o sinal de carbono C-6 sofreu um deslocamento significativo de δ 62,45, no material de partida, para δ 2,51 devido à presença do iodo ligado a este carbono. A ausência do sinal de hidrogênio $-\text{OH}$ no espectro de RMN de ^1H do material de partida (em δ 1,88), o deslocamento químico do multipletto referente aos hidrogênios H-6 e H-6' (em δ 3,16-3,36) e o desaparecimento da banda referente a hidroxila no espectro no

Caracterização dos compostos sintetizados

IV do composto **33** são outras evidências para constatar a formação do produto esperado. Como citado no item 4.1 compostos contendo halogênios, têm uma banda fraca entre 600-200 cm^{-1} referente ao estiramento C-I (BARBOSA, 2007), o que está fora da faixa do espectrômetro de IV utilizado. Os espectros na região de IV (Figura 94), RMN de ^1H (Figura 92) e de ^{13}C (Figura 93) estão apresentados no anexo I.

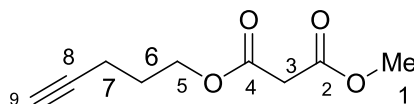
4.12. 6-Azido-6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo (**29**)



29

A azida foi obtida como um líquido viscoso de coloração alaranjada. O espectro na região do IV (Figura 98, anexo I) apresenta uma banda intensa referente ao estiramento N=N de azida em 2100 cm^{-1} . Todos os hidrogênios piranosídicos foram devidamente designados no espectro RMN de ^1H (Figura 95, anexo I), e no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 96, anexo I), o carbono C-6 apresentou um deslocamento característico em δ 50,81 devido à presença do grupo azida.

4.13. Malonato de metil-pent-4-inila (**26**)



26

A obtenção do éster **26** pode ser confirmada por uma análise dos espectros de RMN de ^1H (Figura 55, p.87), de ^{13}C (Figura 56, p.88) e do espectro no IV (Figura 57, p.88). No espectro de RMN de ^1H foram determinados todos os sinais referentes aos hidrogênios H-1, H-3, H-5, H-6, H-7 e H-9. Os sinais dos hidrogênios H-C \equiv em δ 2,00 e H-5 (triplete em δ 4,27), H-6 (multiplete em δ 1,88) e H-7 (duplete triplo em δ 2,30) confirmam a formação do éster a partir do 1-pentanol. O simpleto referente ao H-3 do malonato (-COCH $_2$ CO-) em δ 3,40 e o simpleto em δ 3,76 referentes ao grupo metila (H-1) também foram observados no espectro. No espectro de RMN de ^{13}C a presença do

Caracterização dos compostos sintetizados

grupo malonato pode ser constatada pelos dois sinais de carbonila em δ 166,49 e δ 167,01, além dos demais sinais referentes aos outros carbonos. No espectro no IV, uma banda de intensidade média em 3286 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento $\text{H-C}\equiv$ e uma banda de baixa intensidade em 2118 cm^{-1} para o estiramento $\text{C}\equiv\text{C}$. A banda em 1729 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ das duas carbonilas da função malonato.

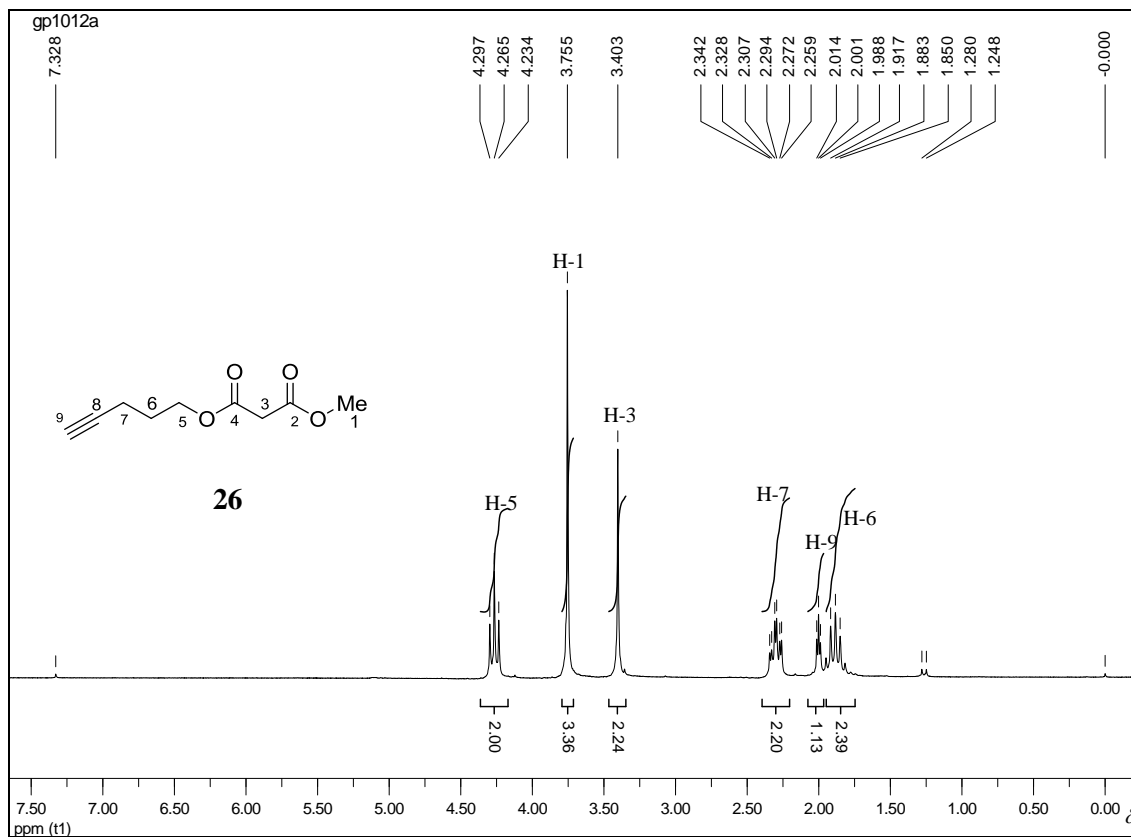


Figura 55- Espectro de RMN de ^1H de **26** (200 MHz, CDCl_3).

Caracterização dos compostos sintetizados

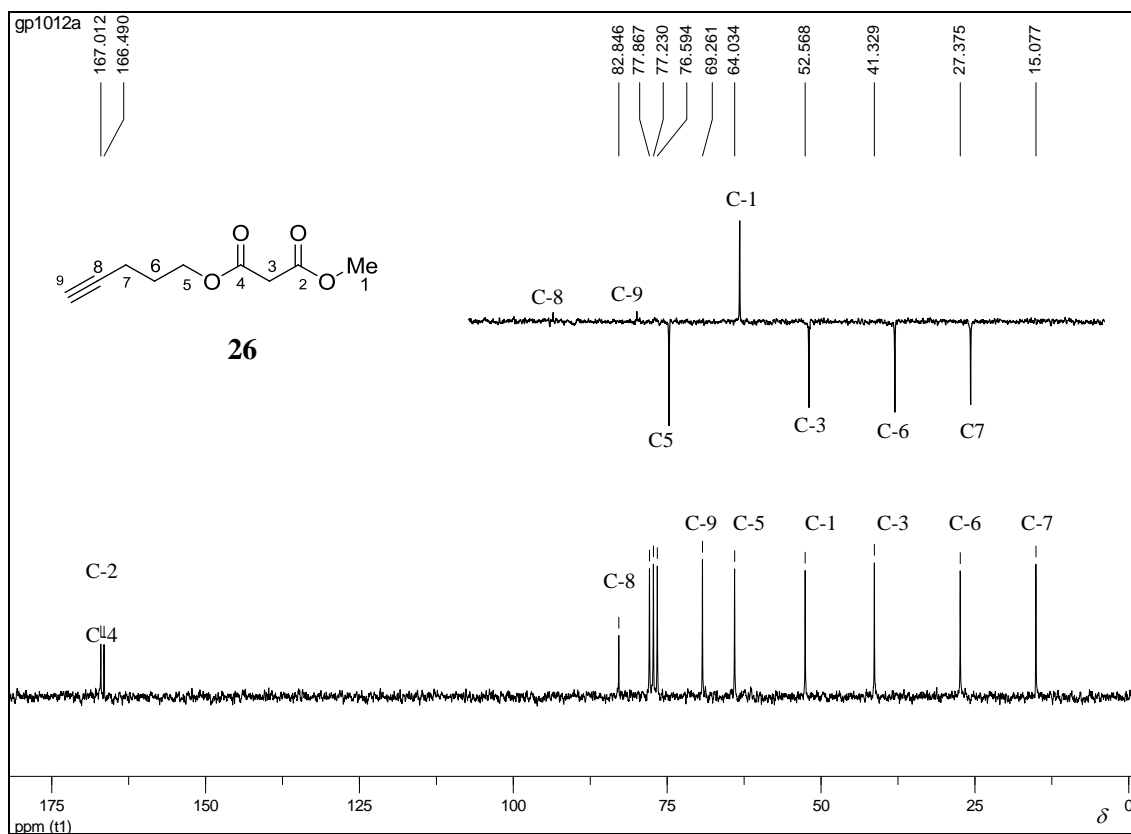


Figura 56- Espectro de RMN de ^{13}C de **26** com seção expandida do subespectro DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3).

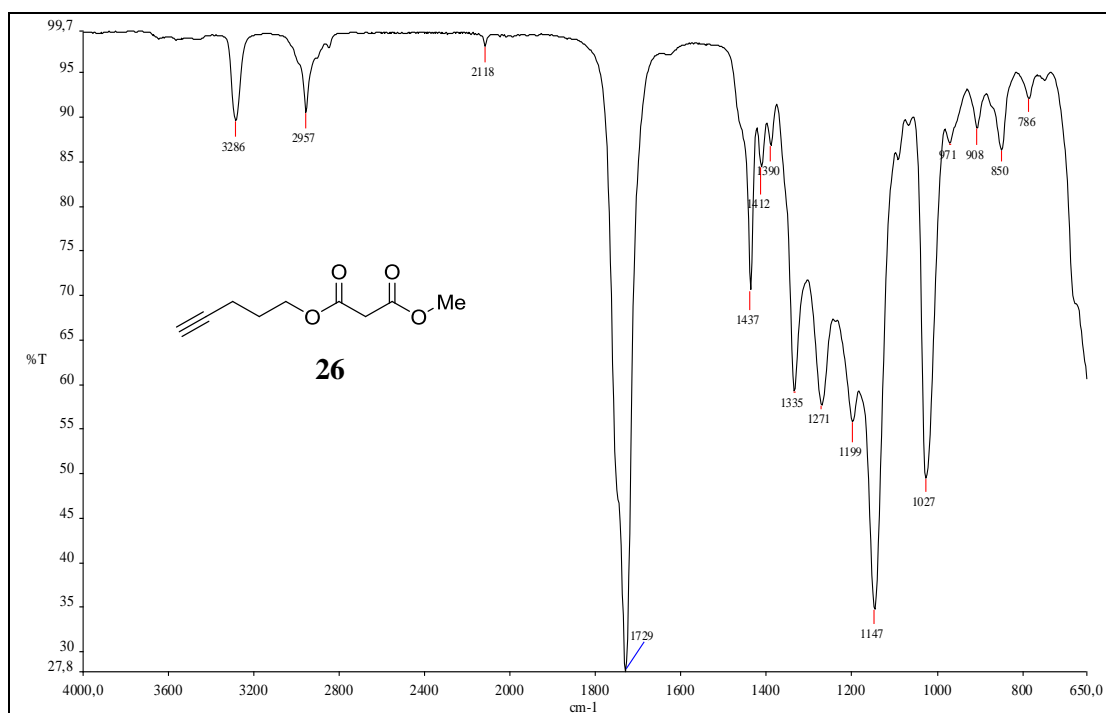
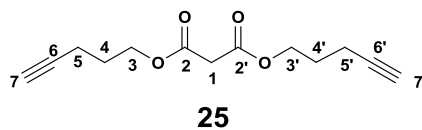


Figura 57- Espectro no infravermelho de **26**.

4.14. Malonato de dipent-4-inila (25)



No espectro de RMN de ^1H (Figura 58) observam-se apenas cinco sinais devido ao plano de simetria do malonato **25**. Como o 1-pentanol foi o material de partida para a formação do malonato, todos os sinais referentes à introdução desta molécula foram confirmados. O simpleto referente ao H-1 do malonato em δ 3,40 também foi observado no espectro de RMN de ^1H . No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 59, p.90) observou-se um sinal de C=O em δ 166,58 e mais seis sinais referentes aos demais carbonos deste composto. No espectro no IV (Figura 60, p.90) pode-se encontrar uma banda de média intensidade em 3290 cm^{-1} devido ao estiramento H-C \equiv e uma banda de baixa intensidade em 2118 cm^{-1} para o estiramento C \equiv C. A banda de maior intensidade em 1728 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento das duas carbonilas da função malonato. As bandas do estiramento C-CO-C em 1258 cm^{-1} e O-C-C em 1147 cm^{-1} de éster também foram atribuídas (BARBOSA, 2007).

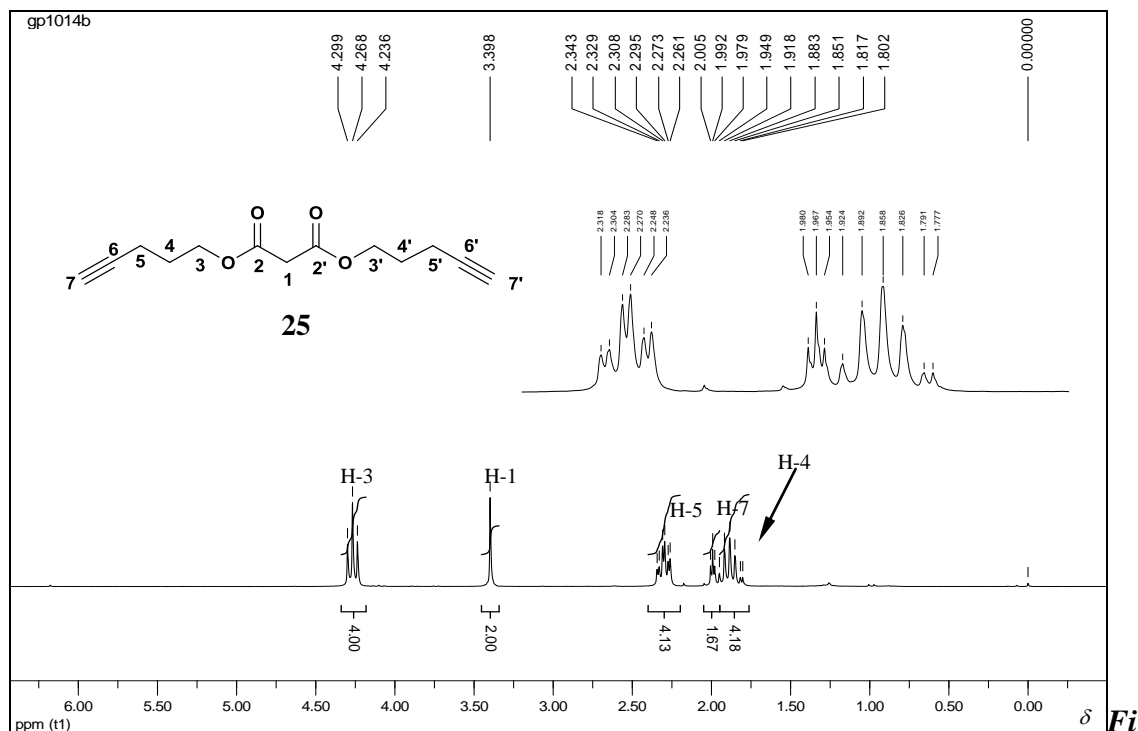


Figura 58- Espectro de RMN de ^1H de **25** (200 MHz, CDCl_3).

Caracterização dos compostos sintetizados

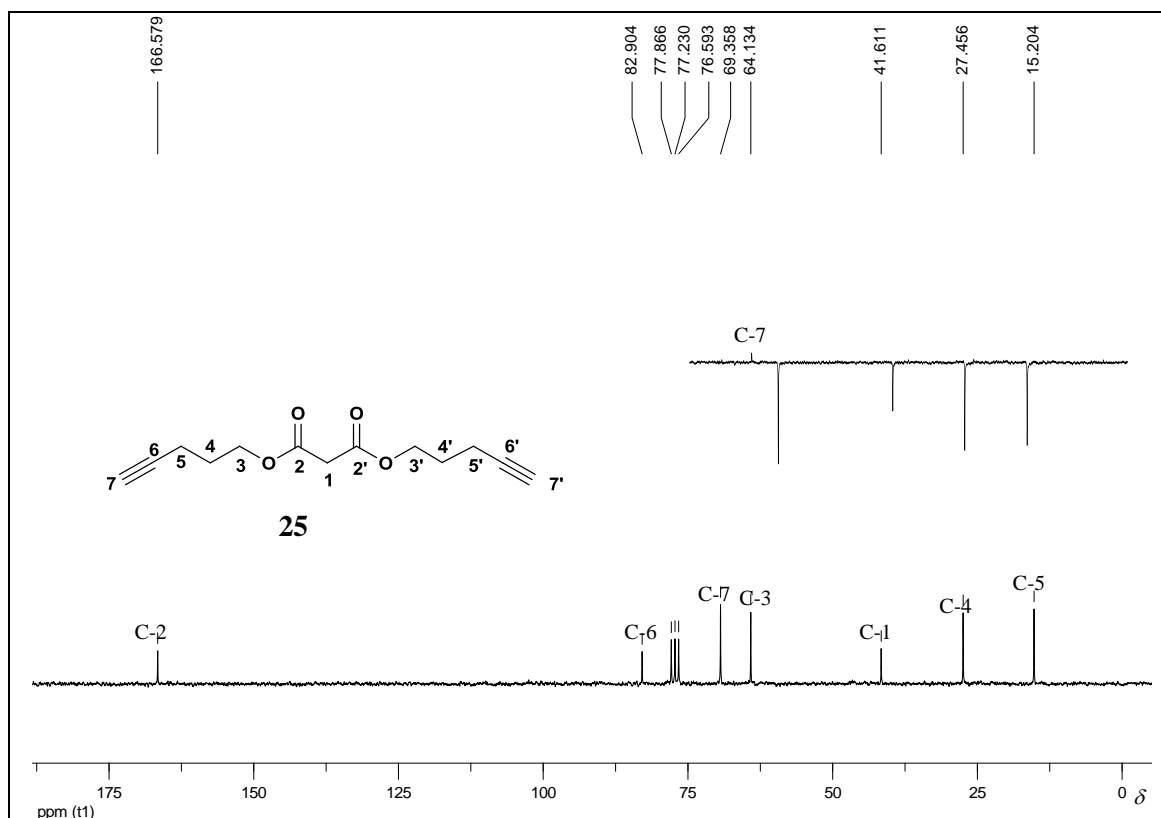


Figura 59- Espectro de RMN de ^{13}C com seção expandida do subespectro DEPT 135 de **25** (50 MHz, CDCl_3).

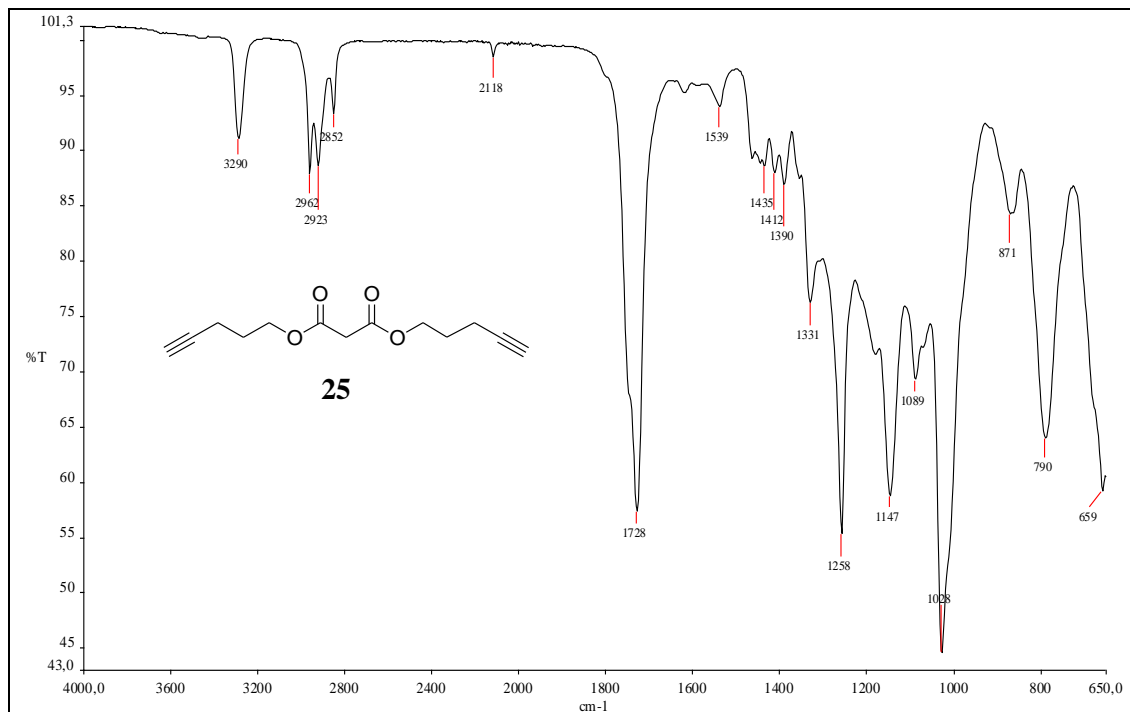
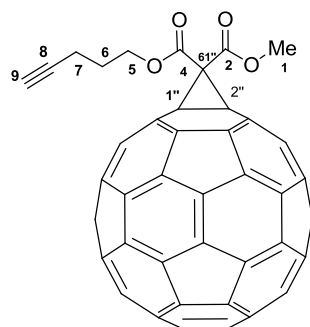


Figura 60- Espectro na região do infravermelho de **25**.

4.15. (1'',2''-Metano[60]-61''carboxilato de metila-61''-carboxilato de pent-4-inila)
(28)



28

O espectro de RMN de ^1H (Figura 61, p.92) de **28** é bastante similar ao espectro do material de partida **26** (Figura 55, p.87). Observa-se um desblindamento de todos os hidrogênios do composto **28** quando comparado com o espectro de RMN de ^1H do malonato **26**. O principal indício da formação do produto é o desaparecimento do sinal do metileno ativo devido à formação do ciclopropano que une o malonato ao fulereno. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 62, p.92) observaram-se 18 novos sinais relacionados ao esqueleto do fulereno, sendo 16 destes entre δ 136 e 150, e os dois sinais mais importantes, um em δ 52,00 e o outro em δ 71,53 referentes aos dois carbonos sp^3 do fulereno (DIEDERICH *et al.*, 1994). No espectro no IV (Figura 64, p.93), assim como no do malonato **26**, observou-se uma banda de intensidade média em 3299 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento $\text{H-C}\equiv$ e uma banda de baixa intensidade em 2328 cm^{-1} para o estiramento $\text{C}\equiv\text{C}$. A banda em 1743 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ das duas carbonilas da função malonato. O derivado **28** também foi submetido à análise por espectrometria de massas ESI, porém não foi observada a espécie protonada (Figura 114, anexo I).

Caracterização dos compostos sintetizados

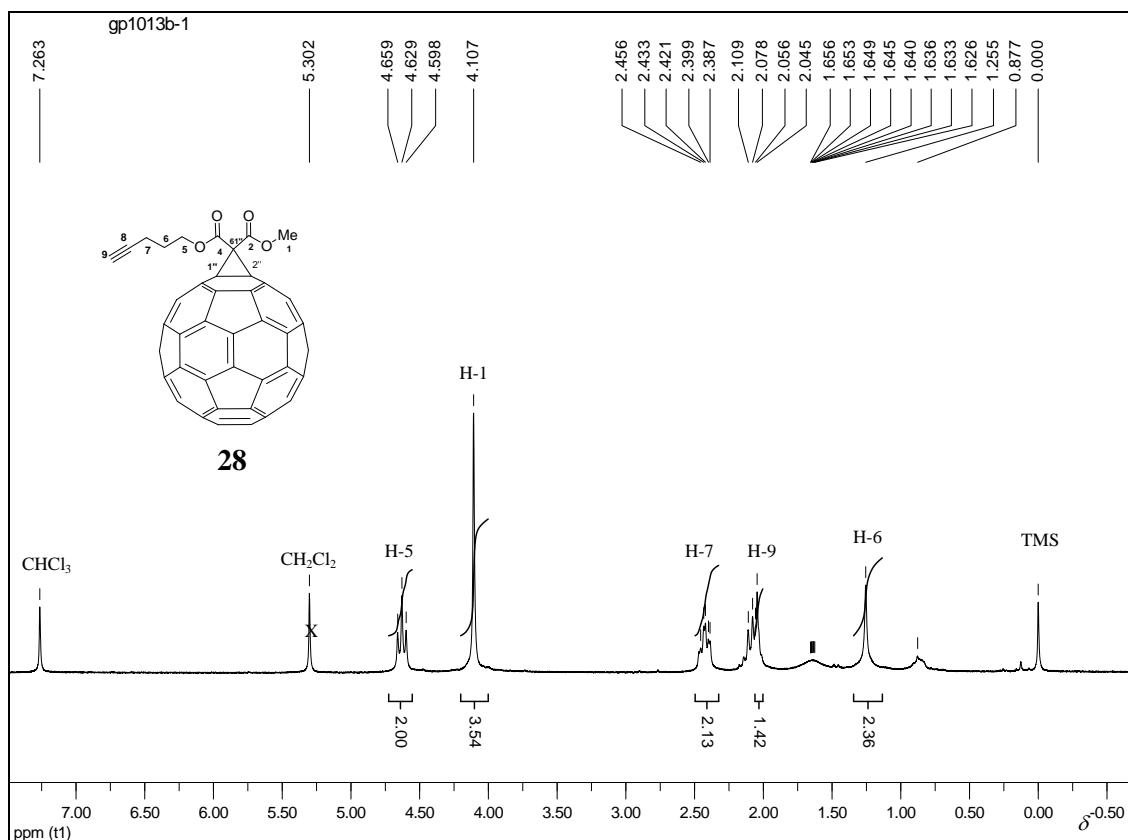


Figura 61- Espectro de RMN de ^1H de **28** (200 MHz, CDCl_3).

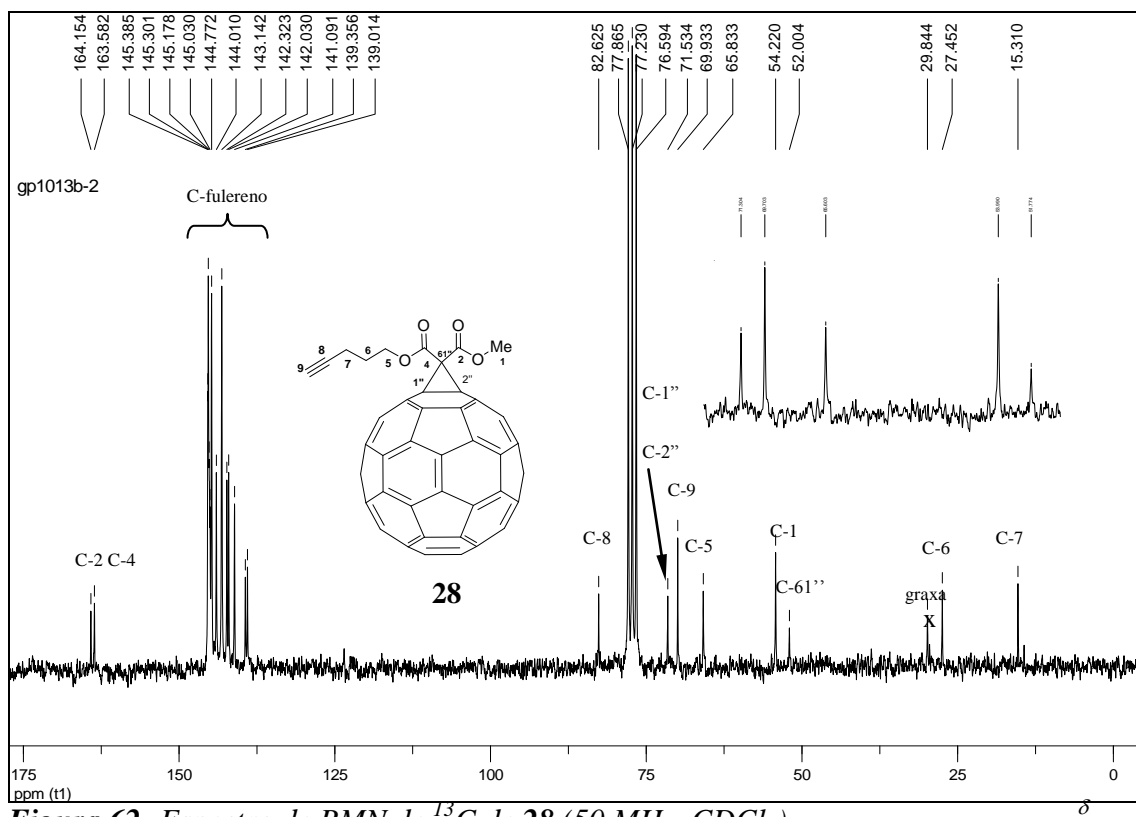


Figura 62- Espectro de RMN de ^{13}C de **28** (50 MHz, CDCl_3).

Caracterização dos compostos sintetizados

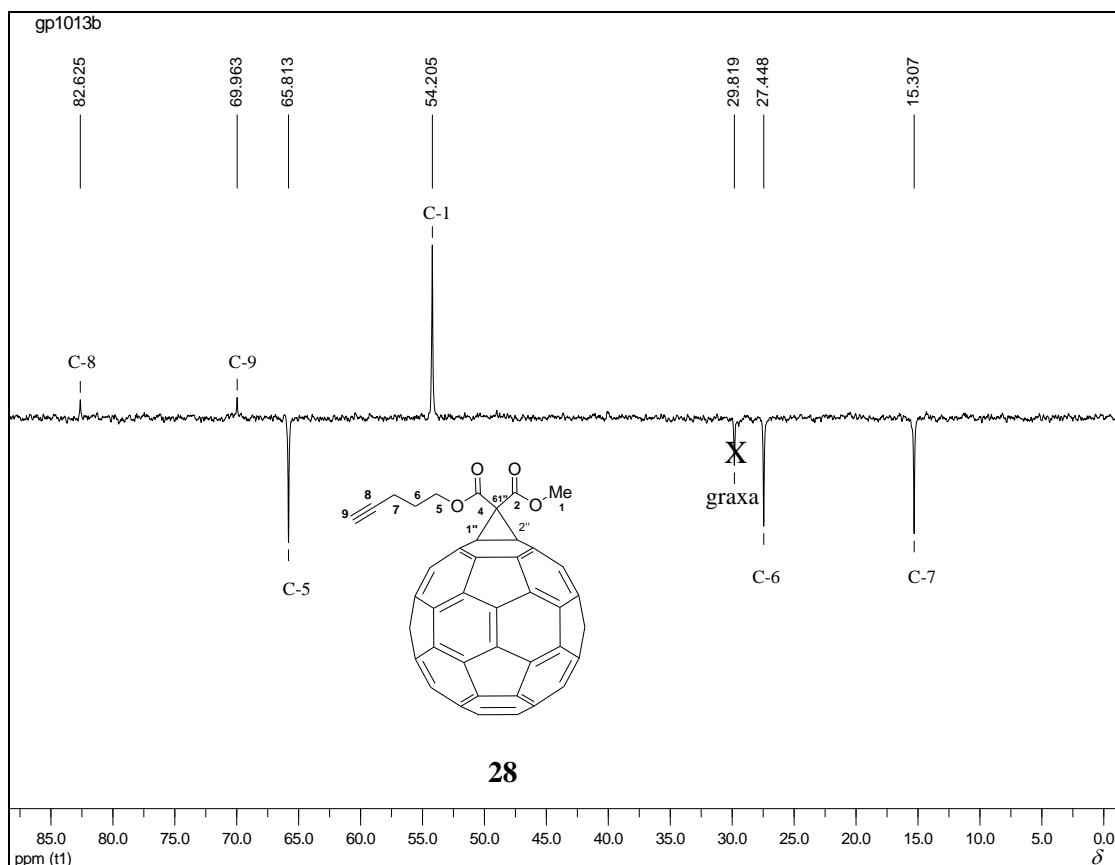


Figura 63- Subespectro de DEPT 135 de **28** (200 MHz, $CDCl_3$).

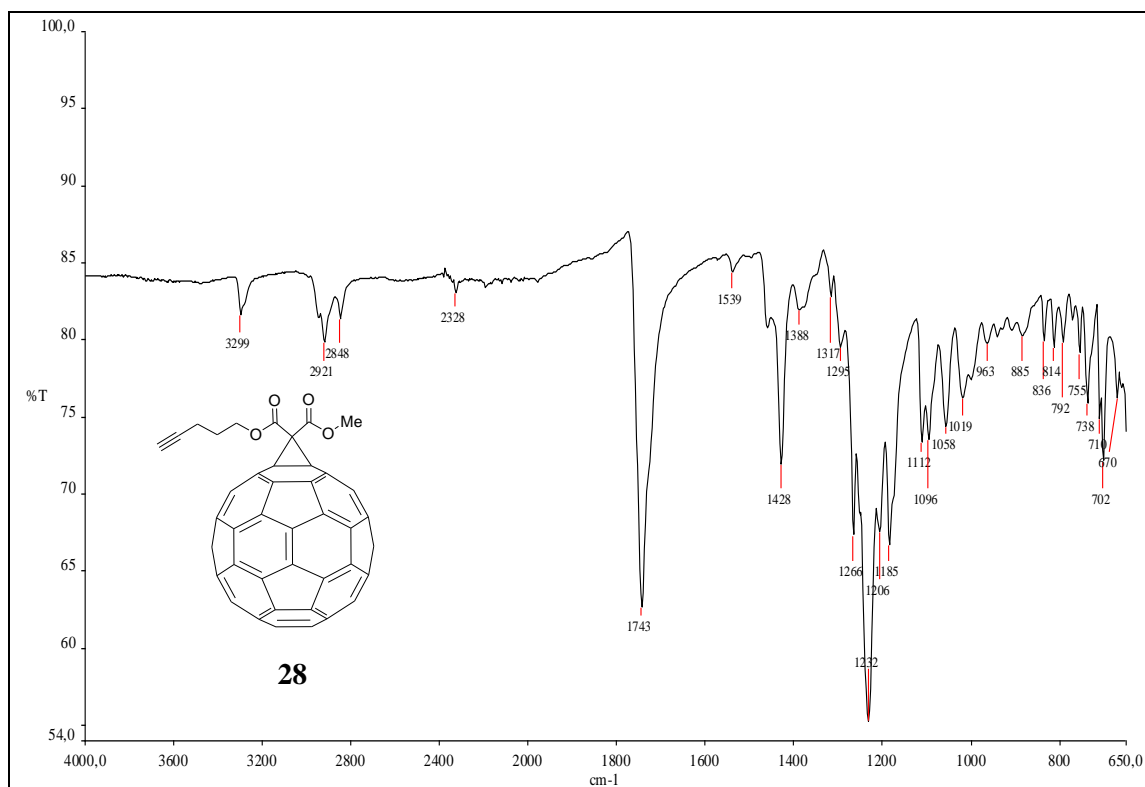
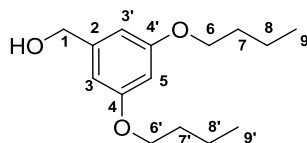


Figura 64- Espectro na região do infravermelho de **28**.

4.16. Éter 38



38

No espectro de RMN de ^1H (Figura 65, p. 95) deste composto, os sinais referentes aos hidrogênios das cadeias alifáticas são observados como dois tripletos em δ 3,90 e 0,96 relativos a H-6 e H-9, além dos multipletos devido à H-7 e H-8 nas faixas entre δ 1,66-1,76 e δ 1,40-1,48, respectivamente. Os dois sinais dos hidrogênios do anel aromático H-5 e H-3, aparecem em δ 6,35 e δ 6,46, respectivamente e o sinal do hidrogênio ligado diretamente ao oxigênio é observado em δ 2,71. O sinal de H-1 em δ 4,54 é referente aos dois hidrogênios do grupo CH_2 benzílico. No espectro de RNM de ^{13}C (Figura 66, p.95), observaram-se nove sinais de carbono, uma vez que o composto **38** é uma molécula simétrica e os carbonos C-6 a C-9 das cadeias alifáticas introduzidas geram apenas quatro sinais. Os sinais de carbono do anel aromático C-2 (δ 143,41), C-3 (δ 105,12), C-4 (δ 160,53), e C-5 (δ 100,55) foram devidamente identificados, além do sinal do carbono metilênico C-1 em δ 65,23. As principais bandas observadas no espectro no IV (Figura 67, p.96) para o composto **38** são a banda larga referente ao estiramento da ligação $-\text{OH}$ em 3360 cm^{-1} e as bandas de estiramento $\text{C}=\text{C}$ em 1595 cm^{-1} e 1451 cm^{-1} (SILVERSTEIN *et al.*, 1991).

Caracterização dos compostos sintetizados

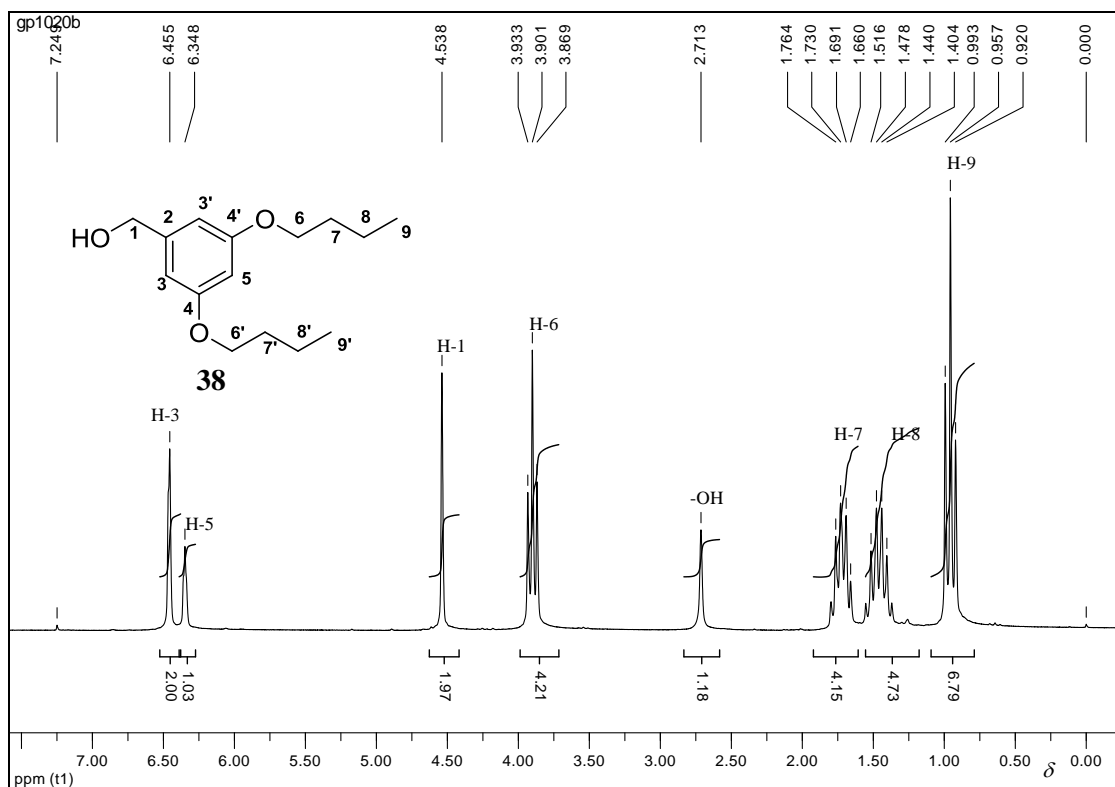


Figura 65- Espectro de RMN de ^1H de **38** (200 MHz, CDCl_3).

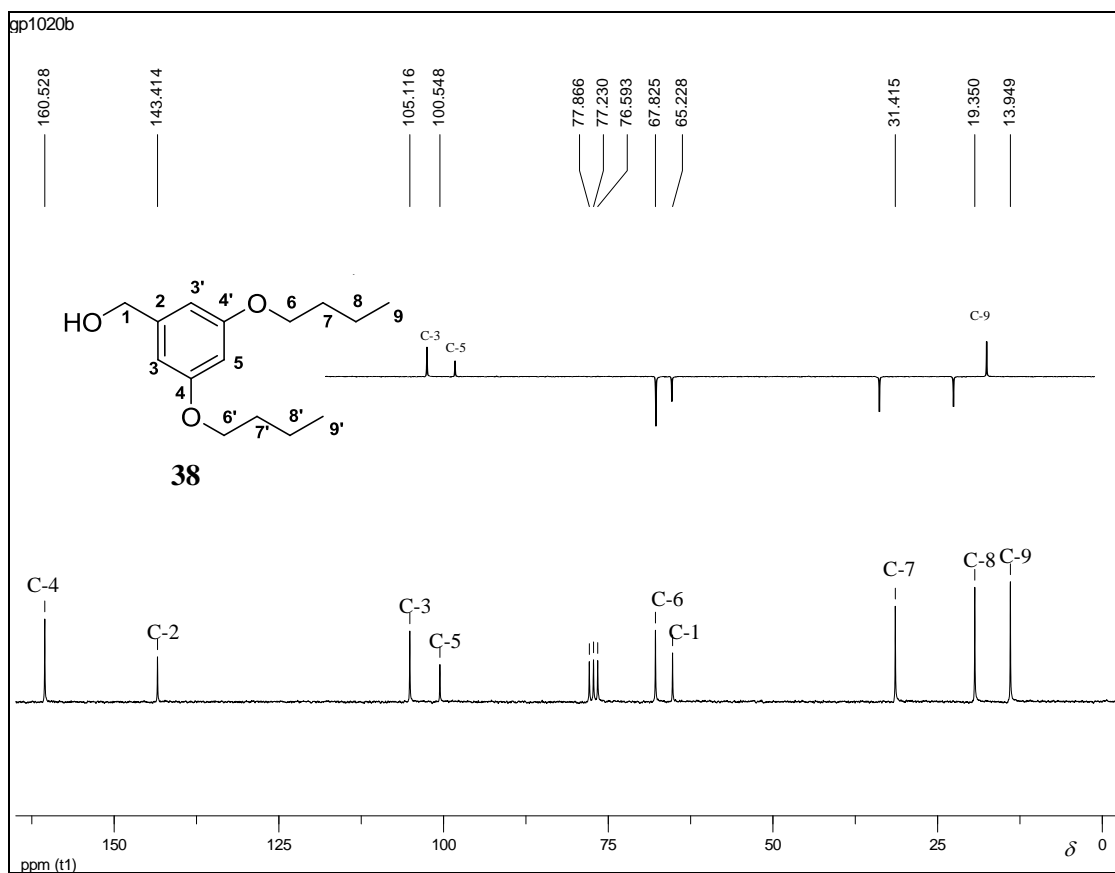


Figura 66- Espectro de RMN de ^{13}C de **38** com seção expandida do subspectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3).

Caracterização dos compostos sintetizados

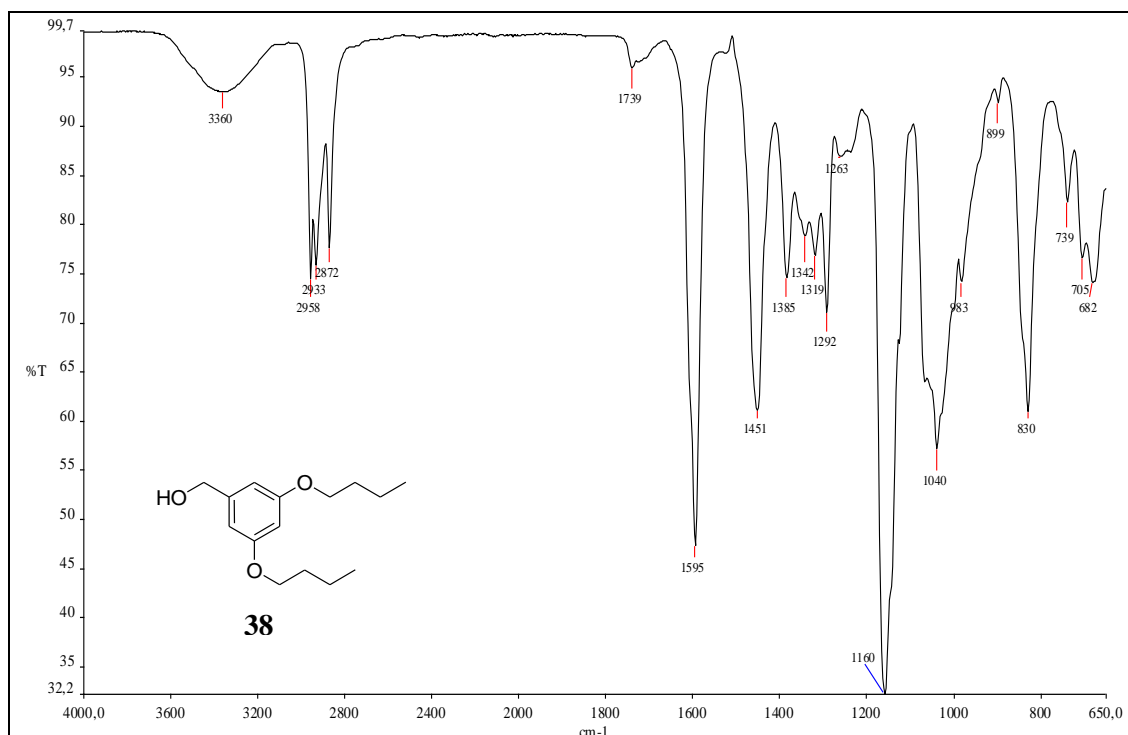
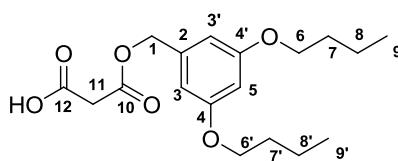


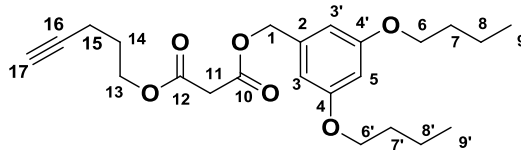
Figura 67- Espectro na região do infravermelho de 38.

4.17. Ácido 39



39

As principais modificações observadas no espectro de RMN de ^1H (Figura 105, anexo I) desse produto em relação ao material de partida foram a presença de um sinal de COOH em δ 10,26, o desblindamento do simpleto referente ao hidrogênio H-1 para δ 5,10 e um novo simpleto atribuído ao metileno H-11 em δ 3,48. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 106, anexo I), foram atribuídos dois sinais em δ 171,64 e δ 166,51 referentes às duas carbonilas, além do sinal de carbono em δ 41,01 referente ao C-11. No espectro na região do IV (Figura 108, anexo I), o aparecimento das bandas de carbonila referentes à função éster e ácido carboxílico em 1730 cm^{-1} e 1717 cm^{-1} foi a principal mudança observada com relação ao espectro do material de partida (Figura 67).

4.18. Malonato **40****40**

Comparando-se os espectros de RMN de ^1H (Figura 68) e RMN de ^{13}C (Figura 69, p.98) de **40** com os espectros do material de partida **39** (Figura 105 e 106, anexo I) observaram-se quatro novos sinais de hidrogênio e cinco sinais de carbono. No espectro de RMN de ^1H (Figura 68), o tripleto em δ 4,24 foi atribuído aos hidrogênios H-13 que estão diretamente ligados a carbono ligado a oxigênio, seguido do tripleto duplo de H-15 em δ 2,23, o tripleto em δ 1,97 foi atribuído ao H-17, e o multipletto atribuído a H-14 entre δ 1,75 e 1,80. Os cinco novos sinais de carbono foram os de C-17 em δ 69,23, C-16 em δ 82,80, C-15 em δ 15,01, C-14 em δ 27,33 e C-13 em δ 63,96. A principal modificação encontrada no espectro no IV (Figura 70, p.98) comparado ao de **39** (Figura 108, anexo I) foi o aparecimento das bandas em 3292 cm^{-1} atribuídas ao estiramento de $\text{H-C}\equiv$ e em 2119 cm^{-1} referente ao estiramento de $\text{C}\equiv\text{C}$, além da ausência da banda referente à carbonila de ácido em 1715 cm^{-1} .

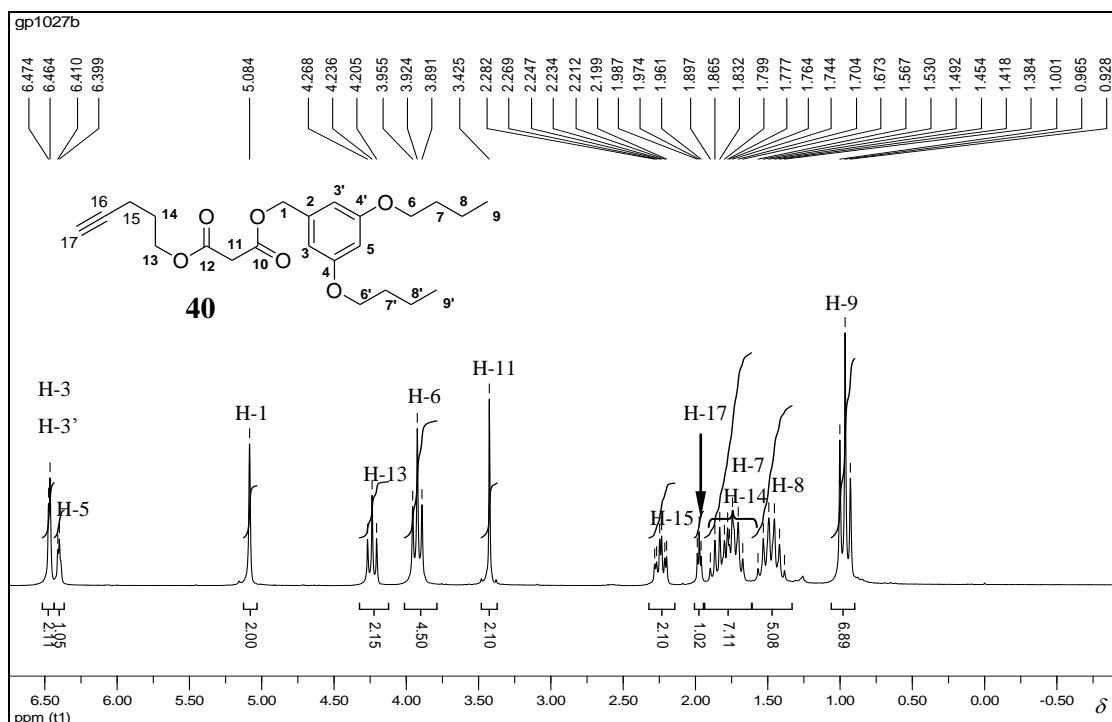


Figura 68- Espectro de RMN de ^1H de **40** (200 MHz, CDCl_3).

Caracterização dos compostos sintetizados

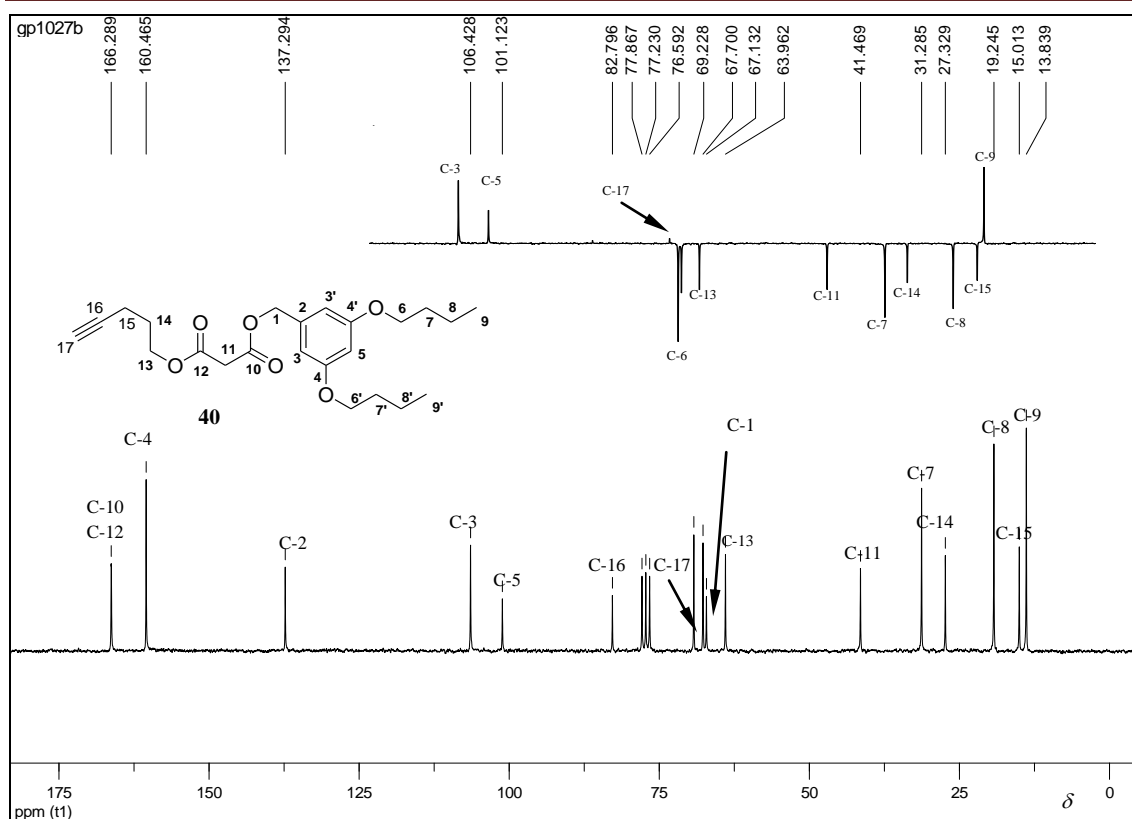


Figura 69- Espectro de RMN de ^{13}C de **40** com seção expandida do subespectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3).

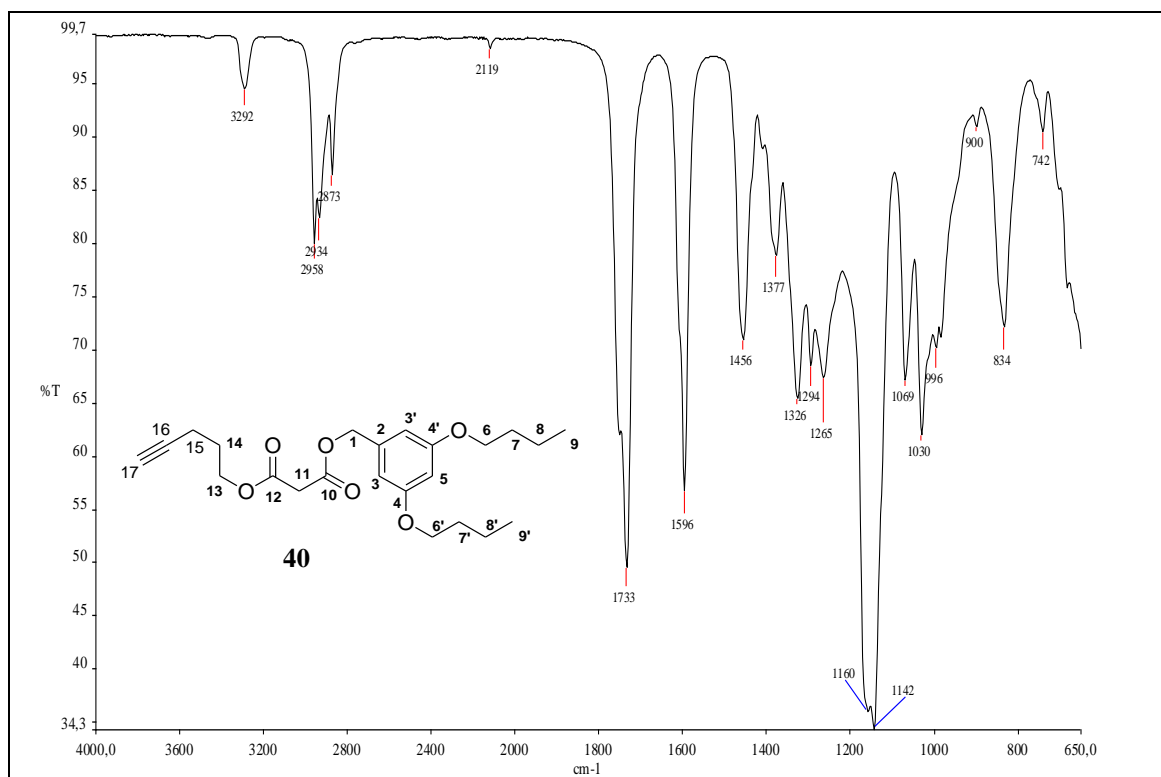
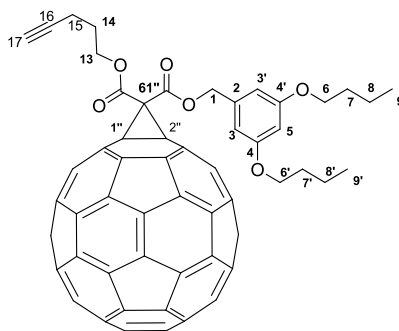
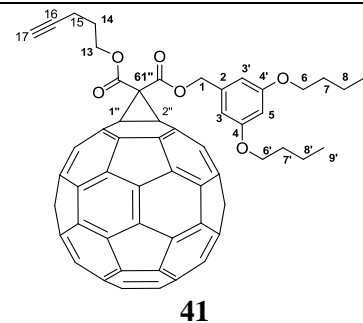
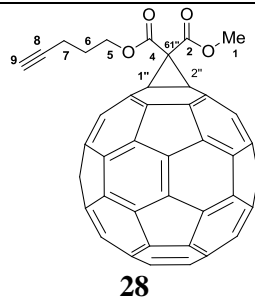


Figura 70- Espectro na região do infravermelho de **40**.

4.19. Derivado fullerênico **41** e comparação com **28****41**

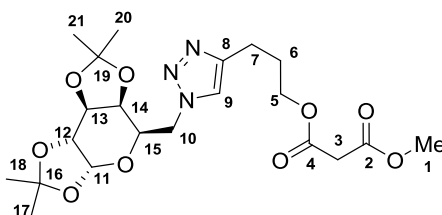
O espectro de RMN de ^1H do monoadocto **41** (Figura 122, anexo I) é bastante similar ao espectro do material de partida **40** (Figura 68, p.97). A formação do ciclopropano foi evidenciada pela ausência do simpleto em δ 3,43 observado no espectro de RMN de ^1H de **40**. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 123, anexo I) a presença do fulereno pode ser constatada por 18 sinais, 16 entre δ 125 e 145, além de dois sinais importantes, um em δ 52,06 e o outro em δ 71,6 referentes aos dois carbonos sp^3 do fulereno (DIEDERICH *et al.*, 1994). Os dados de RMN de ^{13}C do composto **41** foram comparados com os do fulereno **28** e estão listados na Tabela 6 (p.100). No espectro no IV (Figura 124, anexo I), a formação do composto **41** foi sugerida pela presença de uma banda em 3302 cm^{-1} atribuída ao estiramento de $\text{H-C}\equiv$ e, uma banda em 2329 cm^{-1} para o estiramento de $\text{C}\equiv\text{C}$. A banda de maior intensidade em 1743 cm^{-1} foi atribuída às duas carbonilas da função malonato (BARBOSA, 2007), e observam-se ainda às bandas referentes ao estiramento de $\text{C}=\text{C}$ do anel aromático em 1595 cm^{-1} e 1459 cm^{-1} (SILVERSTEIN *et al.*, 1991), e os estiramentos de C-O de éter assimétrico em 1265 cm^{-1} e simétrico em 1058 cm^{-1} (PAVIA *et al.*, 2010). O derivado **41** também foi submetido à análise por espectrometria de massas ESI, porém não foi observada a espécie protonada (Figura 125, anexo I).

Tabela 6- Dados de RMN de ^{13}C para os compostos **28** e **41** (50 MHz, CDCl_3)

| Posição | δ (ppm) | Posição | δ (ppm) |
|-----------------------------|--|-----------------------------|--|
| 61'' | 52,00 | 61'' | 52,06 |
| 1'' e 2'' | 71,53 | 1'' e 2'' | 71,60 |
| carbonos sp^2 do fulereno | 139,01; 139,36; 141,09; 142,03; 142,32; 143,14; 144,01; 144,77; 145,03; 145,18; 145,30; 145,39 | carbonos sp^2 do fulereno | 139,43; 141,02; 141,08; 142,02; 142,32; 143,13; 143,99; 144,65; 144,79; 145,01; 145,29 |
| 5 | 65,83 | 13 | 65,92 |
| 6 | 27,45 | 14 | 27,40 |
| 7 | 15,31 | 15 | 15,29 |
| 8 | 82,63 | 16 | 82,68 |
| 9 | 69,93 | 17 | 69,07 |
| 2 ou 4 | 163,58 | 2 ou 4 | 163,53 |
| 2 ou 4 | 164,15 | 2 ou 4 | 163,53 |
| 1 | 54,22 | - | - |
| - | - | 1 | 67,95 |
| - | - | 2,3,4,5 | 125,45; 107,32; 160,67; 101,80 respect. |
| - | - | 6,7,8,9 | 69,07; 31,46; 19,46; 14,11 respect. |

Caracterização dos compostos sintetizados

4.20. Malonato de metil 3-{1'-[6''-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosil)]-1*H*-1,2,3-triazol-4}propila (35)



35

No espectro de RMN de ^1H (Figura 71, p.102) de **35**, o simpleto em δ 7,52 foi atribuído ao hidrogênio triazólico aromático H-9. Em seguida, o sinal em δ 5,52 foi atribuído ao hidrogênio anomérico H-11. Os demais sinais de hidrogênio pertencentes ao carboidrato estão em uma faixa entre δ 4,00 e 5,00. Os simpletos referentes ao grupo metoxila H-1 em δ 3,76 e H-3 do metileno em δ 3,40 foram devidamente atribuídos. O tripleto referente a H-7 (δ 2,81) e o multipletto referente a H-6 (na faixa de δ 2,02 a 2,09) confirmaram a presença do malonato. A atribuição dos demais sinais de hidrogênio foi feita usando o mapa de contornos COSY (Figura 73, p.103) no qual inicialmente determinou-se o sinal de hidrogênio anomérico H-11 e sequencialmente, por correlação, os demais sinais puderam ser atribuídos. Os dados de RMN de ^1H deste composto estão apresentados na Tabela 7 (p.105). Uma vez que todos os sinais de hidrogênio foram atribuídos, o mapa de contornos HSQC (Figura 74, p. 103) foi usado para determinar os sinais de carbono. Os dados de RMN de ^{13}C deste composto estão apresentados na Tabela 8 (p.106). Dois isômeros dissustituídos poderiam ser formados para o triazol 1*H*-1,2,3 dissustituído: o 1,4-dissustituído e o 1,5-dissustituído. No entanto, como a “reação Click” é regioespecífica, obteve-se apenas o 1*H*-1,2,3-triazol-1,4-dissustituído. Isso foi comprovado no mapa de contornos HMBC (Figura 75, p.104) no qual foram observadas as constantes 3J de H-10/C-9 e H-7/C-9 apenas para este isômero. No espectro no IV (Figura 101, anexo I), uma banda de baixa intensidade referente ao estiramento de N=N em 1641 cm^{-1} confirmou a presença do anel triazólico. O malonato **35** sendo um composto quiral inédito teve o seu poder rotatório específico determinado em diclorometano como sendo de -40,8.

Caracterização dos compostos sintetizados

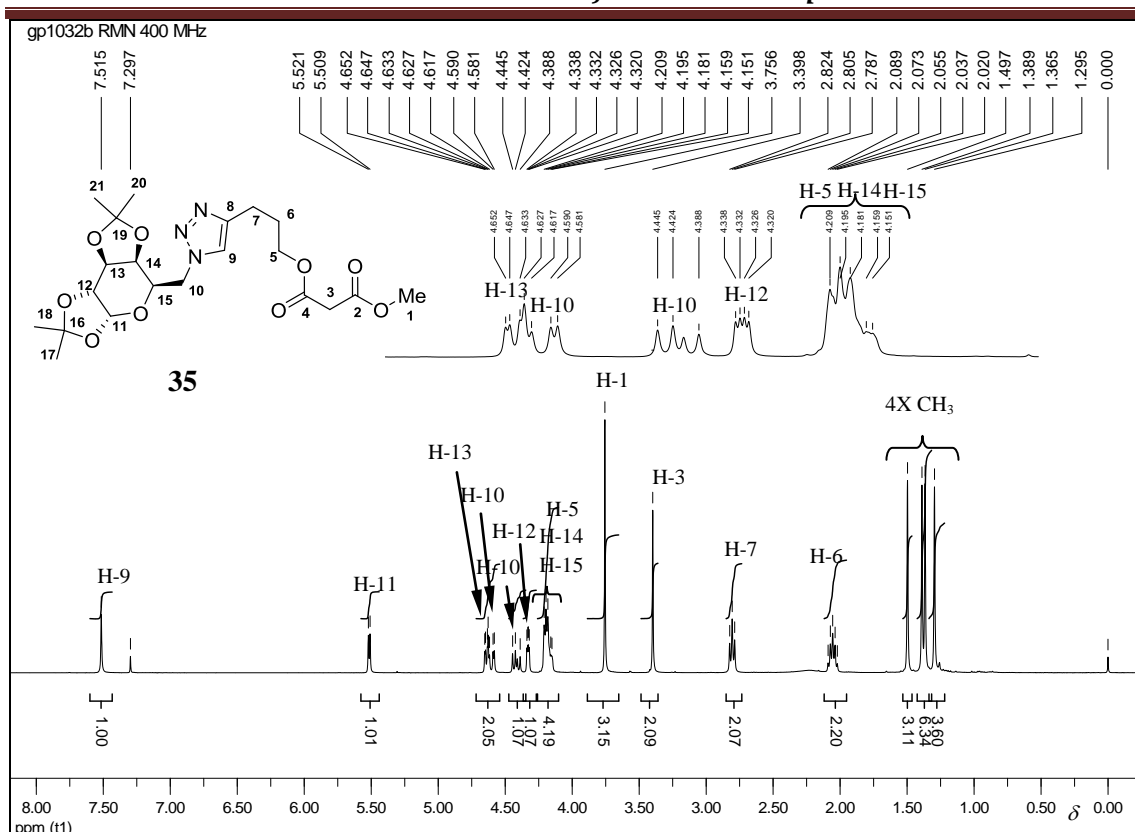


Figura 71- Espectro de RMN de ^1H de **35** (400 MHz, CDCl_3).

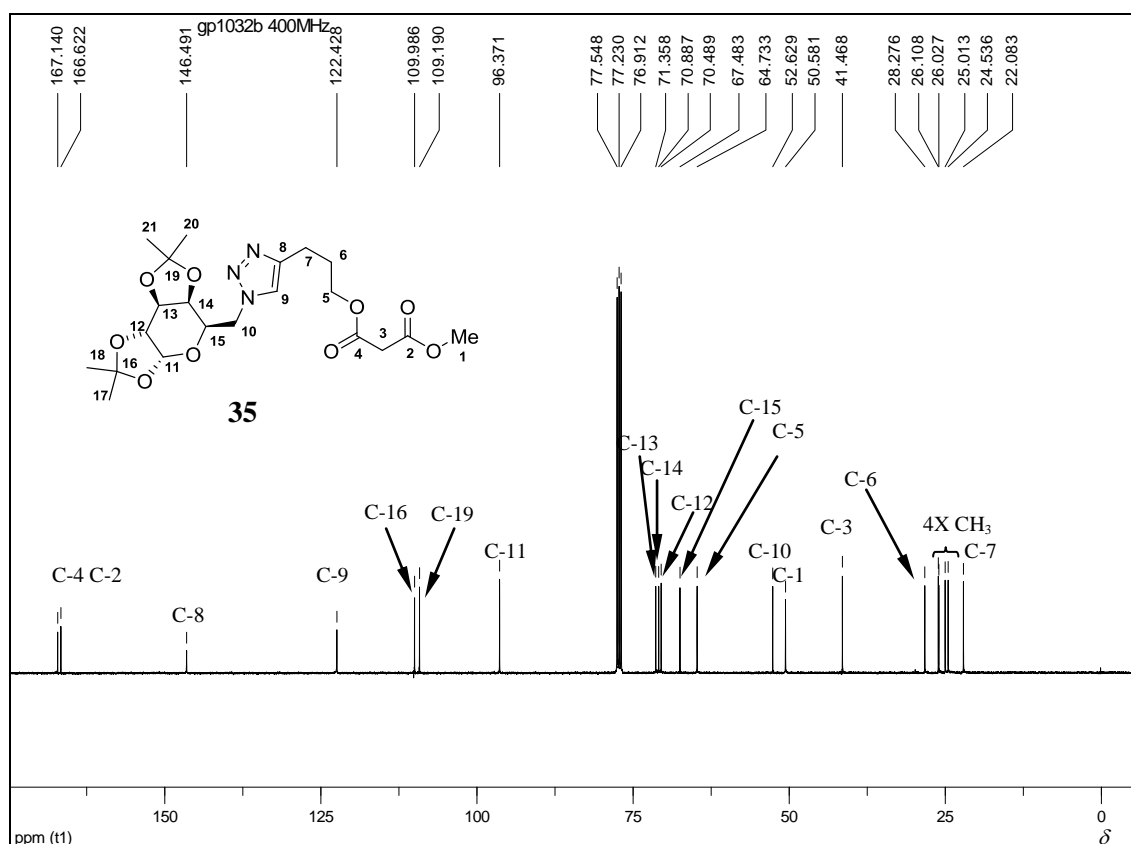
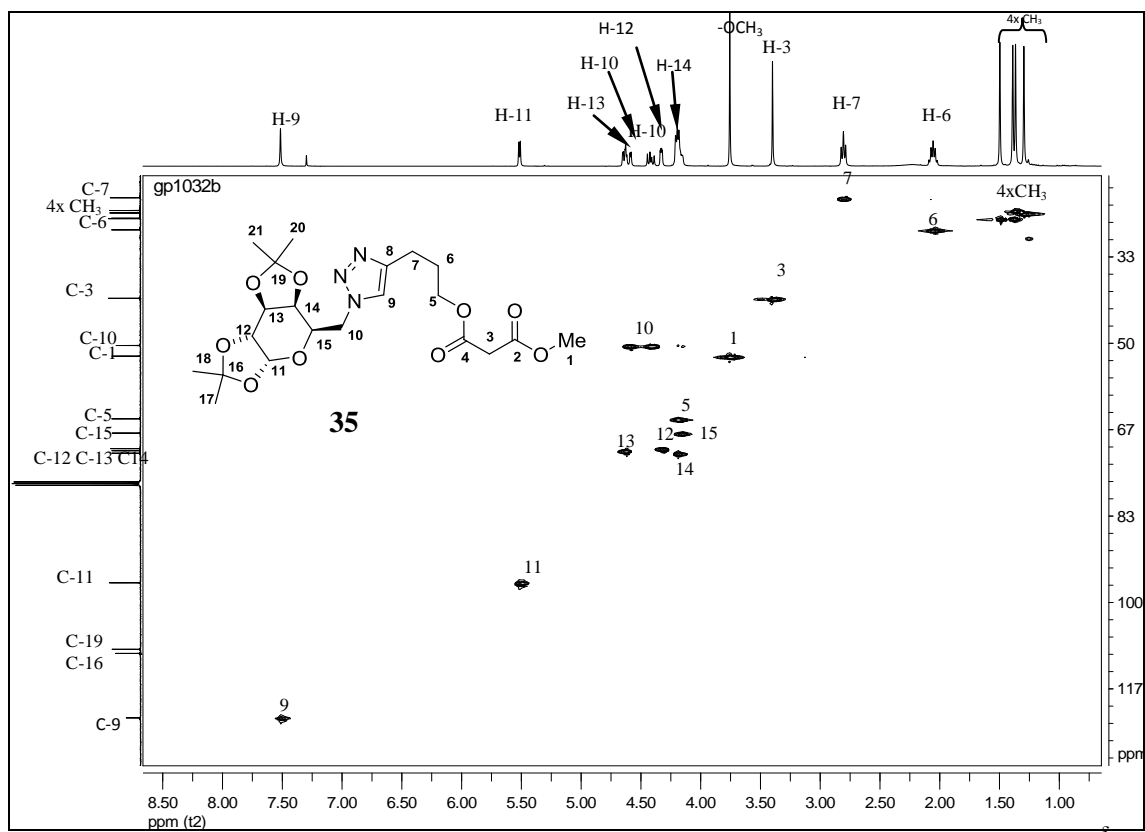
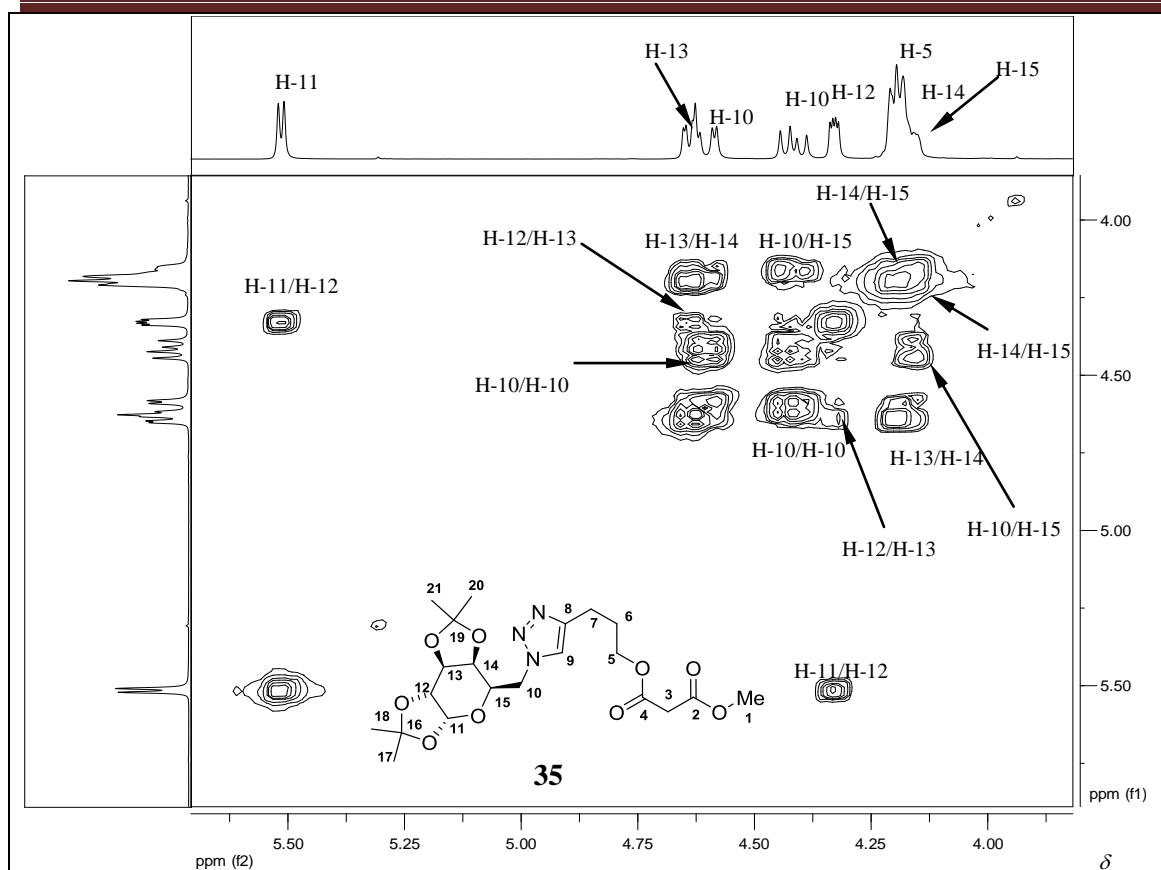


Figura 72- Espectro de RMN de ^{13}C de **35** (100 MHz, CDCl_3).

Caracterização dos compostos sintetizados



Caracterização dos compostos sintetizados

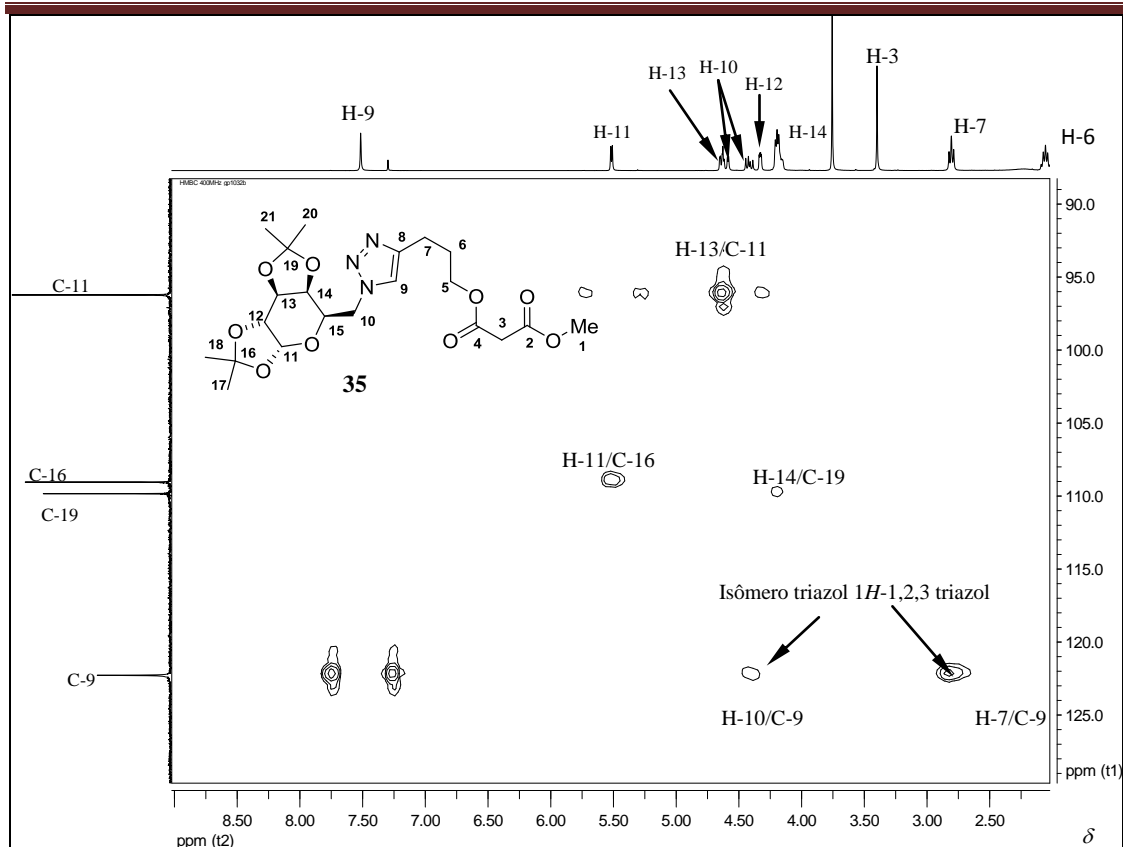
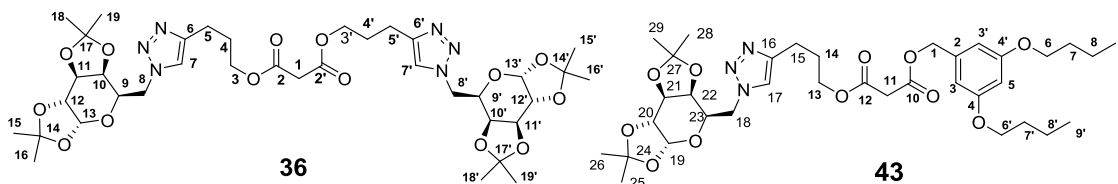


Figura 75- Expansão mapa de contornos heteronuclear HMBC 35 (400 MHz, $CDCl_3$).

4.21. Malonatos 36 e 43

Os demais malonatos triazólicos formados (**36** e **43**) foram caracterizados de maneira semelhante ao malonato **39**. Devido à similaridade entre os espectros de RMN de 1H e RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135, os respectivos dados dos compostos **36** e **43** foram descritos nas Tabelas 7 e Tabela 8 (p.105 e p.106) e os respectivos espectros estão em anexo (Figuras 102 a 104 e Figuras 109 a 113, anexo D).



Caracterização dos compostos sintetizados

Tabela 7- Dados de RMN de ^1H de **35** (400 MHz), **36** (200 MHz) e **43** (200 MHz) em CDCl_3

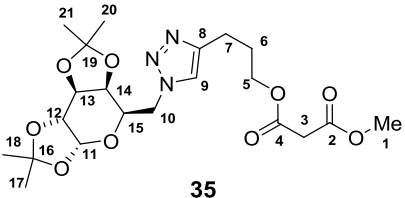
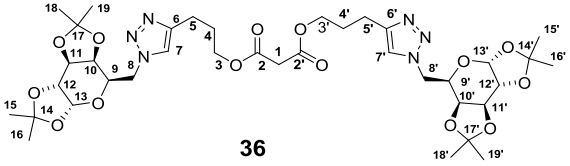
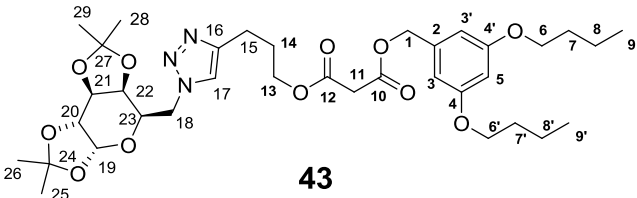
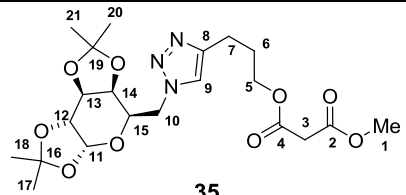
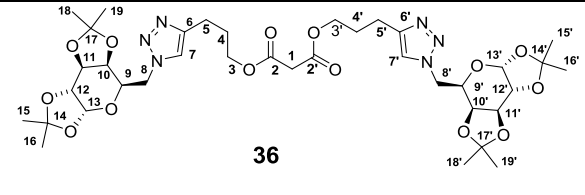
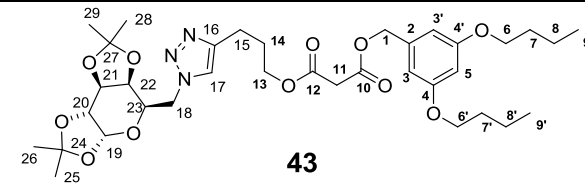
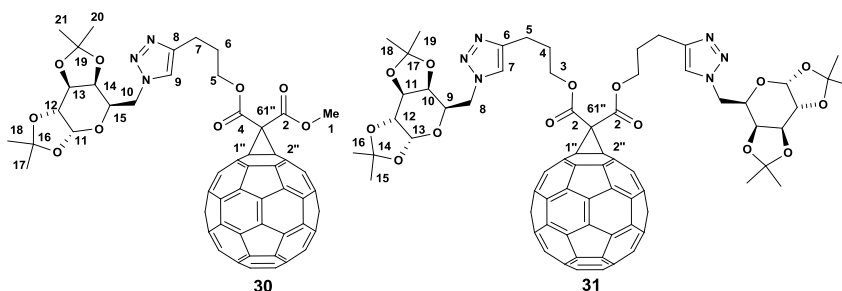
|  35 | | | |  36 | | | |  43 | | | |
|--|--------------------------|-----------|------------------------------------|---|------------------------|----|------------------------------------|--|----------------|---|-----------------|
| Posição | δ (ppm) | M | J (Hz) | Posição | δ (ppm) | M | J (Hz) | Posição | δ (ppm) | M | J (Hz) |
| 1 | 3,76 | s | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 5,10 | s | - |
| - | - | - | - | - | - | - | - | 3 e 3' | 6,48 | s | - |
| - | - | - | - | - | - | - | - | 5 | 6,41 | s | - |
| - | - | - | - | - | - | - | - | 6 e 6' | 3,93 | t | $J_{6,7}=6,4$ |
| - | - | - | - | - | - | - | - | 7 e 7' | 1,71-1,78 | m | - |
| - | - | - | - | - | - | - | - | 8 e 8' | 1,39-1,50 | m | - |
| - | - | - | - | - | - | - | - | 9 e 9' | 0,97 | t | $J_{8,9}=7,4$ |
| 3 | 3,40 | s | - | 1 | 3,41 | s | - | 11 | 3,45 | s | - |
| 5 | 4,16-4,32 | m | - | 3 | 4,14-4,31 | m | - | 13 | 4,15-4,22 | m | - |
| 6 | 2,06 | Pseudo qn | - | 4 | 2,02-2,06 | m | - | 14 | 2,01-2,07 | m | - |
| 7 | 2,81 | t | $J_{6,7}=7,6$ | 5 | 2,81 | t | $J_{4,5}=7,2$ | 15 | 2,79 | t | $J_{14,15}=7,2$ |
| 9 | 7,52 | s | - | 7 | 7,55 | s | - | 17 | 7,50 | s | - |
| 11 | 5,52 | d | $J_{11,12}=4,8$ | 13 | 5,51 | d | $J_{12,13}=4,8$ | 19 | 5,51 | d | $J_{19,20}=5,0$ |
| 12 | 4,32 | dd | $J_{11,12}=4,8$ $J_{12,13}=2,4$ | 12 | 4,42 | dd | $J_{11,12}=2,4$ $J_{12,13}=4,8$ | 20 | 4,32-4,34 | m | - |
| 13 | 4,58-4,65 | m | - | 11 | 4,57-4,67 | m | - | 21 | 4,50-4,65 | m | - |
| 14 | 4,16-4,32 | m | - | 10 | 4,14-4,31 | m | - | 22 | 4,15-4,22 | m | - |
| 15 | 4,16-4,32 | m | - | 9 | 4,14-4,31 | m | - | 23 | 4,15-4,22 | m | - |
| 10 ou 10' | 4,42-4,44 | m | - | 8 ou 8' | 4,41-4,48 | m | - | 18 ou 18' | 4,34-4,48 | m | - |
| 10 ou 10' | 4,58-4,65 | m | - | 8 ou 8' | 4,57-4,67 | m | - | 18 ou 18' | 4,50-4,65 | m | - |
| 17, 18, 20, 21 | 1,30; 1,37 1,39; 1,50 | s | - | 15,16, 18,19 | 1,29; 1,37; 1,39; 1,49 | s | - | 25, 26, 28, 29 | 1,28-1,50 | m | - |

Tabela 8- Dados de RMN de ^{13}C de 35 (100 MHz), 36 (50 MHz) e 43 (50 MHz) em CDCl_3

|  35 | |  36 | |  43 | |
|---|----------------------------|--|----------------------------|---|---|
| Posição | δ (ppm) | Posição | δ (ppm) | Posição | δ (ppm) |
| 1 | 52,63 | - | - | - | - |
| 2 e 4 | 166,62; 167,14 | 2 | 166,63 | 10 e 12 | 166,55 |
| - | - | - | - | 1 | 67,34 |
| - | - | - | - | 2, 3, 4, 5 | 101,30 (C-5); 106,60 (C-3); 137,38 (C-2); 160,61 (C-4) |
| - | - | - | - | 6 | 67,44 |
| - | - | - | - | 7 | 31,29 |
| - | - | - | - | 8 | 19,37 |
| - | - | - | - | 9 | 13,98 |
| 3 | 41,47 | 1 | 41,56 | 11 | 41,65 |
| 5 | 64,73 | 3 | 64,62 | 13 | 64,71 |
| 6 | 28,27 | 4 | 28,19 | 14 | 28,19 |
| 7 | 22,08 | 5 | 21,97 | 15 | 22,00 |
| 8 e 9 | 146,49 (C-8); 122,49 (C-9) | 6 e 7 | 146,29 (C-6); 122,45 (C-7) | 16 e 17 | 146,36 (C-16); 122,57 (C-17) |
| 11 | 96,37 | 13 | 96,26 | 19 | 96,36 |
| 12 | 70,49 | 12 | 70,77 | 20 | 70,46 |
| 13 | 70,89 | 11 | 71,23 | 21 | 70,88 |
| 14 | 71,36 | 10 | 70,37 | 22 | 71,36 |
| 15 | 67,48 | 9 | 67,35 | 23 | 67,87 |
| 10 | 50,58 | 8 | 50,55 | 18 | 50,63 |
| 17, 18, 20, 21 | 24,54; 25,01; 26,03; 26,11 | 15, 16, 18, 19 | 24,45; 24,93; 25,95; 26,02 | 25, 26, 28, 29 | 24,53; 25,00; 26,04; 26,11 |
| 16, 19 | 109,19 e 109,99 | 14 e 17 | 109,09; 109,88 | 24, 27 | 109,19; 109,98 |

4.22. Metanofulerenos **30** e **31**

Os malonatos **35** (p. 101) e **36** (p.104) foram usados como material de partida para a funcionalização do fulereno C₆₀. Desta forma os fulerenos **30** e **31** (Esquema 10, p. 33) foram caracterizados por comparação com os espectros de seus respectivos malonatos.



Neste trabalho, o composto **30**, um sólido preto, foi o primeiro metanofulereño monoadduto funcionalizado com um carboidrato. Em uma análise rápida no espectro de RMN de ¹H (Figura 76, p.108) percebe-se a ausência do sinal do metileno ativo H-3, apenas presente no espectro de RMN de ¹H do malonato **35** (Figura 71, p.102) usado como material de partida, devido à formação do ciclopropano, que une este malonato ao fulereno. Todos os demais sinais visualizados no espectro do malonato **35** (p. 102) também são observados no espectro do composto **30**. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 77, p.108) constataram-se 18 novos sinais referentes ao fulereno, 16 entre δ 136 e 150, e os dois sinais restantes, um em δ 50,49 e o outro em δ 71,52 para os dois carbonos *sp*³ do fulereno (DIEDERICH *et al.*, 1994). No espectro no IV de **30** (Figura 79, p. 109), a banda de maior intensidade foi atribuída para o estiramento de carbonila em 1742 cm⁻¹. No espectro de massas EM-ESI positivo de **31** (Figuras 120 e 121, anexo I) foi possível observar o pico base da espécie protonada [M+H]⁺ em *m/z* 1525,50003 e os picos das espécies protonadas devido à perda de uma molécula de acetona [M-acetona+H]⁺ de *m/z* 1467,50003 e de duas moléculas de acetona [M-2acetonas+H]⁺ em *m/z* 1409,50003. Na expansão deste espectro (figura 121, anexo I) permite-se ainda observar os picos de alguns isotopólogos como [M+1+H]⁺ em *m/z* 1526,36357 e [M+2+H]⁺ em *m/z* 1527,36853. Na expansão do espectro de massas EM-ESI positivo de **30** (Figuras 115 e 116, anexo I) foi possível observar o pico da espécie protonada [M+H]⁺ em *m/z* 1188,19674 e os isotopólogos [M+1+H]⁺ em *m/z* 1189,20079 como o pico base, [M+2+H]⁺ em *m/z* 1190,20669 e [M+3+H]⁺ em *m/z* 1191,21064 e o pico da espécie protonada devido à perda de uma molécula de acetona [M-acetona+H]⁺ de *m/z* 1131,1964. No espectro no IV de **31** (Figura 119, anexo I), a banda de maior

Caracterização dos compostos sintetizados

intensidade foi atribuída ao estiramento de carbonila em 1741 cm^{-1} . Uma banda de menor intensidade próxima da banda de carbonila, referente ao estiramento $\text{N}=\text{N}$ em $\sim 1637\text{ cm}^{-1}$ sugeriu a presença do anel triazólico. Devido à grande similaridade dos compostos **30** e **31**, uma descrição detalhada do monoaduto **31** não será apresentada neste item. Fez-se uma tabela comparativa para os principais sinais de RMN de ^1H (Tabela 9, p.110) e de ^{13}C (Tabela 10, p.111) dos dois compostos. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (Figura 117, Figura 118) e IV (Figura 119) usados na caracterização do composto **31** estão apresentados no anexo I.

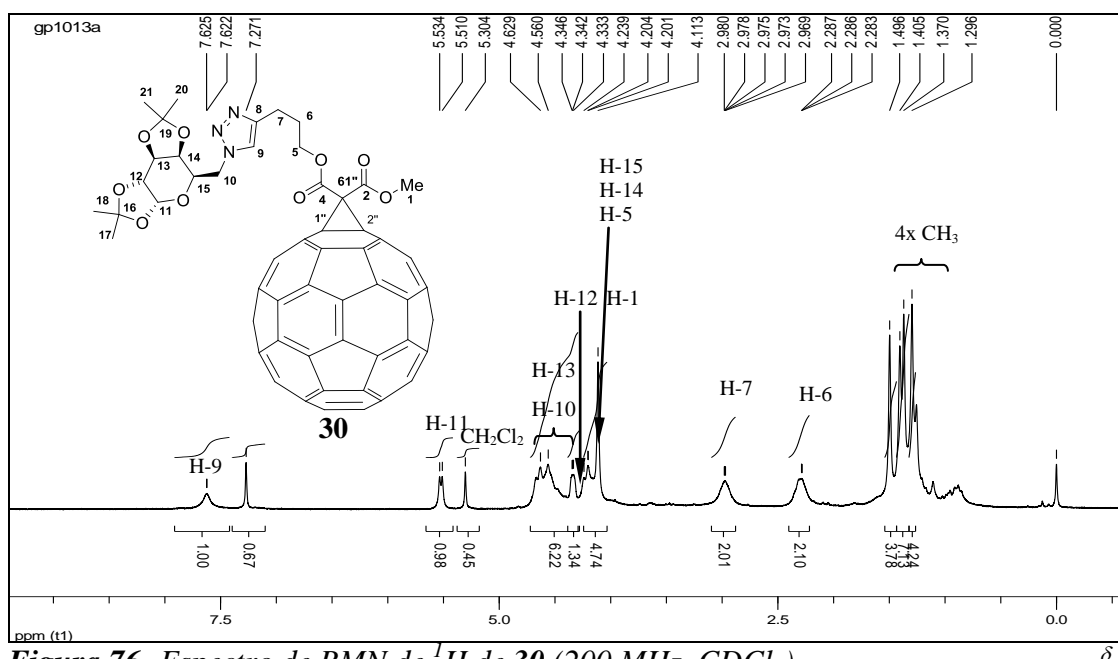


Figura 76- Espectro de RMN de ^1H de **30** (200 MHz, CDCl_3).

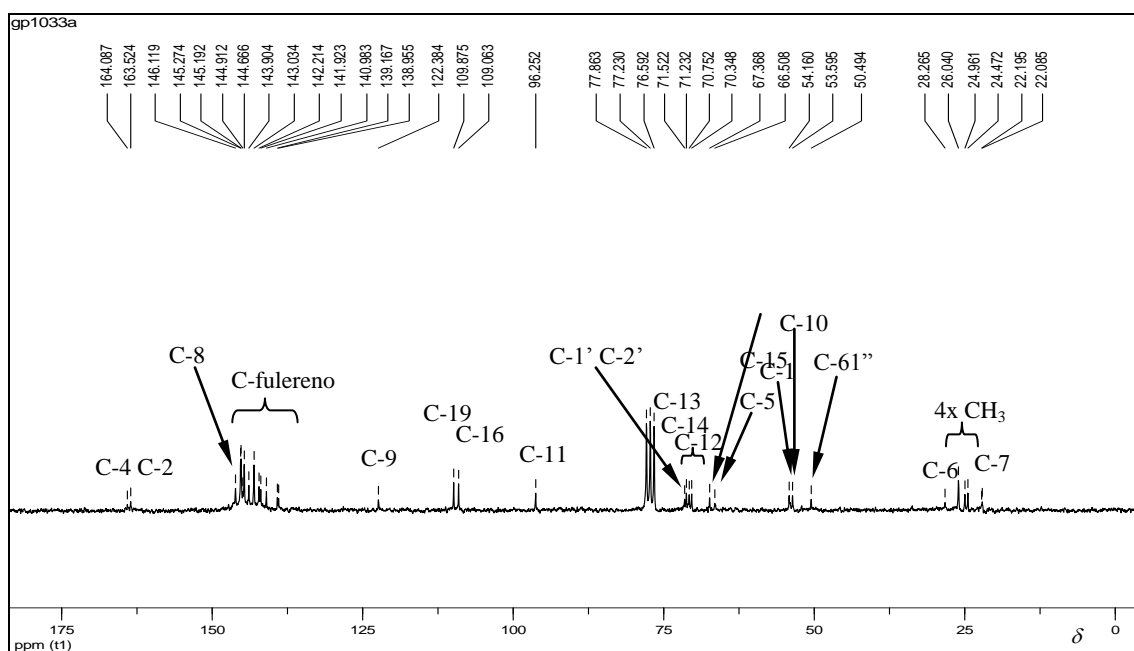


Figura 77- Espectro de RMN de ^{13}C de **30** (50 MHz, CDCl_3).

Caracterização dos compostos sintetizados

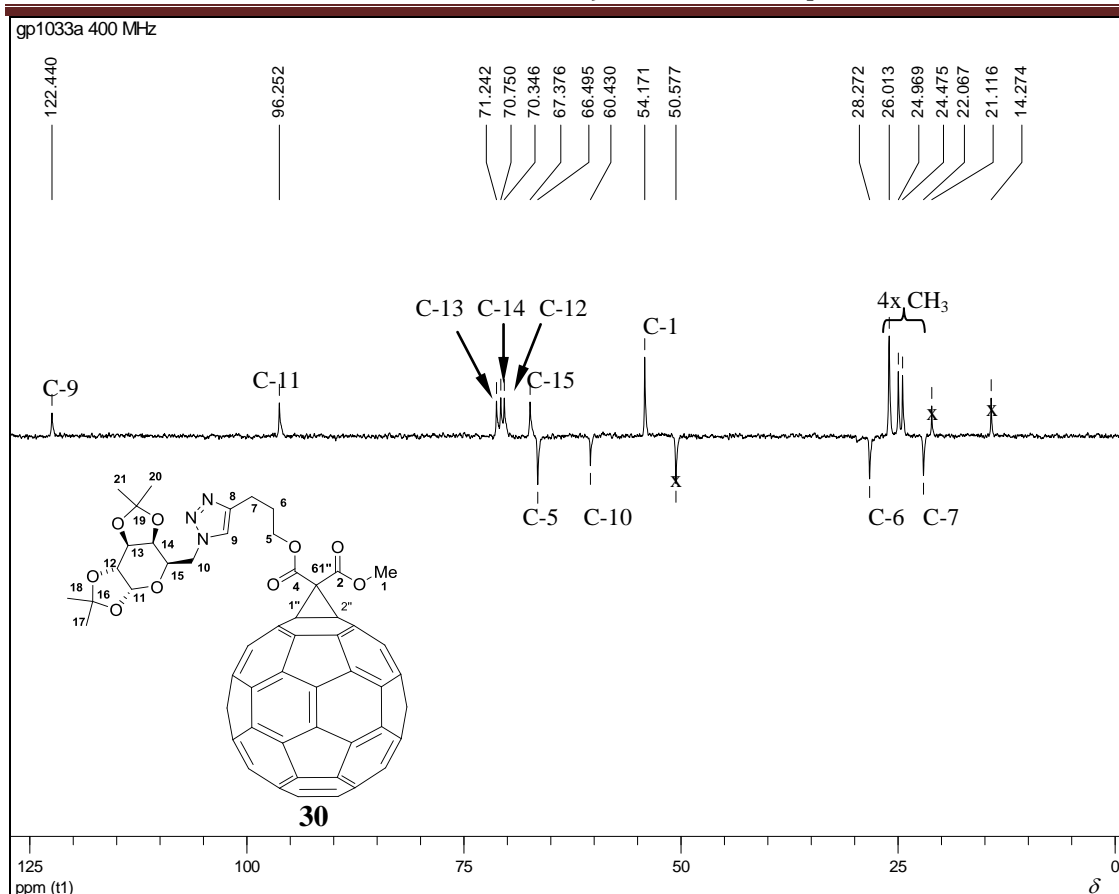


Figura 78- Espectro DEPT 135 de **30** (50 MHz, CDCl₃).

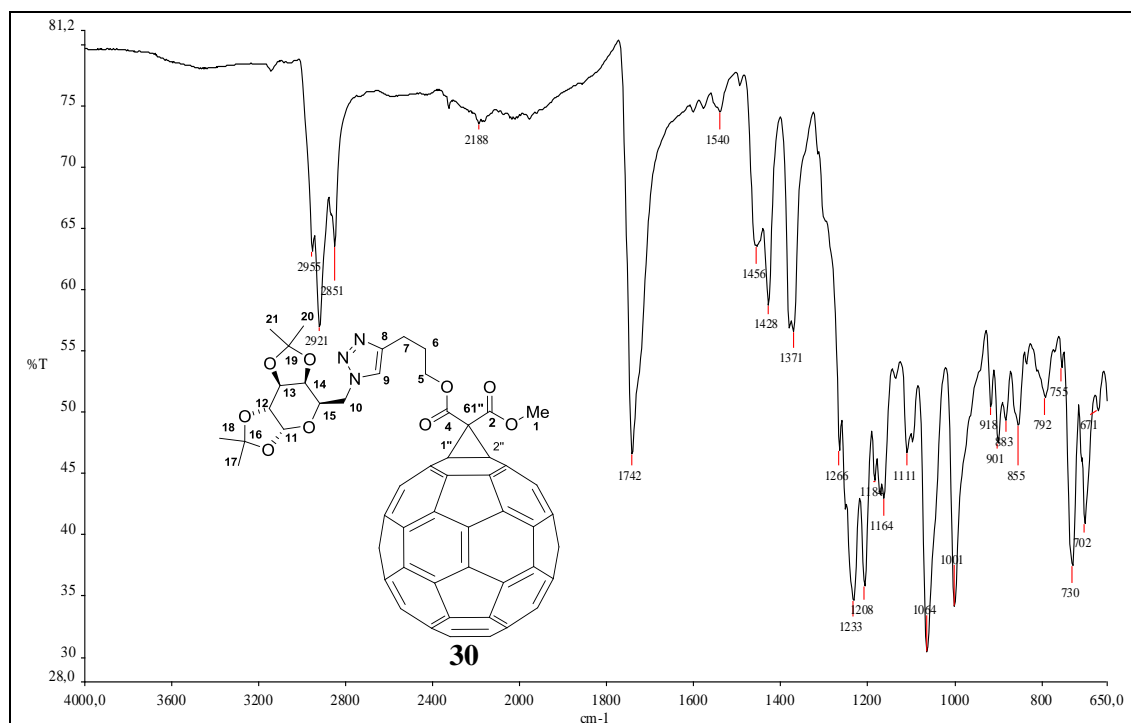
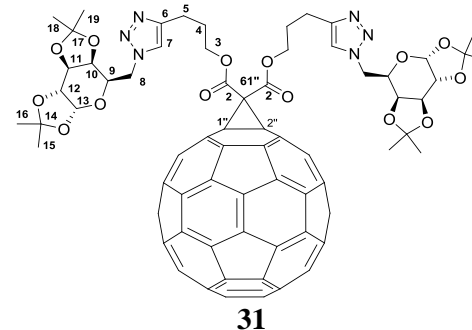
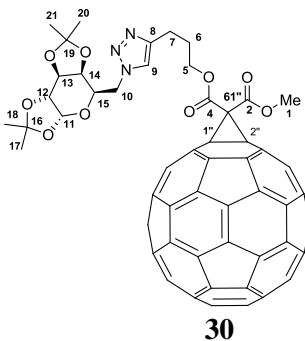
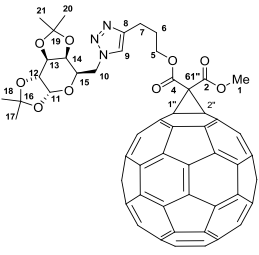
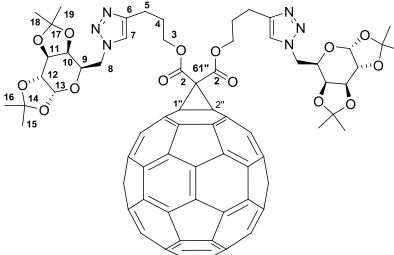


Figura 79- Espectro na região do infravermelho de **30**.

Tabela 9- Dados de RMN de ^1H de **30** (200 MHz) e **31** (400 MHz) em CDCl_3 

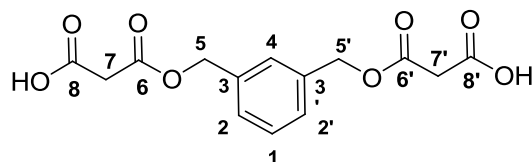
| Posição | δ (ppm) | M | J (Hz) | Posição | δ (ppm) | M | J (Hz) |
|----------------|------------------------|----|-------------------|----------------|------------------------|---|-------------------|
| 1 | 4,11 | s | - | - | - | - | - |
| 5 | 4,12-4,32 | m | - | 3 | 4,18-4,22 | m | - |
| 6 | 2,28-2,30 | m | - | 4 | 2,26-2,29 | m | - |
| 7 | 2,96-2,98 | m | - | 5 | 2,93 | t | $J_{4,5} = 6,8$ |
| 9 | 7,62 | sl | - | 7 | 7,58 | s | - |
| 11 | 5,42 | d | $J_{11,12} = 4,8$ | 13 | 5,51 | d | $J_{12,13} = 4,8$ |
| 12 | 4,33-4,34 | m | - | 12 | 4,32-4,33 | m | - |
| 13 | 4,35-4,58 | m | - | 11 | 4,55-4,67 | m | - |
| 14 | 4,16-4,32 | m | - | 10 | 4,18-4,22 | m | - |
| 15 | 4,16-4,32 | m | - | 9 | 4,18-4,22 | m | - |
| 10 ou 10' | 4,35-4,58 | m | - | 8 ou 8' | 4,34-4,54 | m | - |
| 10 ou 10' | 4,35-4,58 | m | - | 8 ou 8' | 4,55-4,67 | m | - |
| 17, 18, 20, 21 | 1,30; 1,37; 1,40; 1,50 | s | - | 15, 16, 18, 19 | 1,29; 1,36; 1,40; 1,49 | s | - |

Tabela 10- Dados de RMN de ^{13}C de **30** (50 MHz) e **31** em (100 MHz) em CDCl_3

|  30 | |  31 | |
|--|---|--|---|
| Posição | δ (ppm) | Posição | δ (ppm) |
| 61'' | 50,49 | 61'' | 52,23 |
| 1'' e 2'' | 71,52 | 1'' e 2'' | 70,57 |
| carbonos sp^2 do fulereno | 140,98; 141,92; 142,22; 143,03; 143,90; 144,67; 144,91; 145,19; 145,27 | carbonos sp^2 do fulereno | 138,98; 140,96; 141,86; 142,17; 142,97; 142,99; 143,05; 143,86; 144,62; 144,87; 145,13; 145,16; 145,24 |
| 1 (-OMe) | 54,17 | - | - |
| 5 | 66,51 | 3 | 66,54 |
| 6 | 28,27 | 4 | 28,22 |
| 7 | 22,09 | 5 | 22,01 |
| 8 | 146,11 | 6 | 145,88 |
| 9 | 122,38 | 7 | 122,52 |
| 2 ou 4 | 164,09 | 2 ou 2' | 163,54 |
| 2 ou 4 | 163,52 | 2 ou 2' | 163,54 |
| 11 | 96,25 | 13 | 96,21 |
| 12 | 70,35 | 12 | 70,73 |
| 13 | 71,23 | 11 | 71,19 |
| 14 | 70,75 | 10 | 70,31 |
| 15 | 67,37 | 9 | 67,29 |
| 10 | 53,59 | 8 | 50,62 |
| 17, 18, 20, 21 | 22,09; 24,47; 24,96; 26,04 | 15, 16, 18, 19 | 24,40; 24,86; 25,86; 26,94 |
| 16, 19 | 109,06; 109,88 | 14,17 | 109,03; 110,85 |

Nesta parte serão caracterizados os compostos da terceira parte do trabalho que consistiu na síntese de derivados fullerênicos bis-adutos triazólicos funcionalizados com diferentes carboidratos (Esquema 25, p.58).

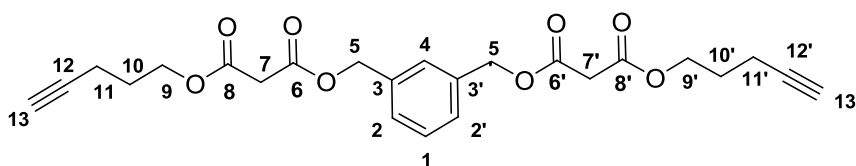
4.23. 1,3-Bis[(carboxiacetoxi)metil]benzeno (11)



11

O intermediário diácido **11** foi obtido como um líquido viscoso. Como este composto tem uma estrutura simples e simétrica, os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C apresentaram poucos sinais. No espectro de RMN de ^1H (Figura 126, anexo I) destacam-se o sinal referente aos hidrogênios COOH em δ 9,64 e o simpleto largo atribuído aos quatro hidrogênios aromáticos entre δ 7,30-7,34. Os demais sinais foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-5 e H-7 em δ 5,19 e δ 3,48, respectivamente. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 127, anexo I), os sinais dos carbonos das carbonilas das funções de ácido carboxílico e éster foram observados em δ 171,60 e δ 166,61. No espectro no IV (Figura 128, anexo I) foram observadas uma banda larga em 1712 cm^{-1} referente às carbonilas e outra devido ao estiramento da ligação $-\text{OH}$ de ácido carboxílico gerando uma banda larga em 3483 cm^{-1} .

4.24. 1,3-Bis[[(4-pentin-1-oxicarbonil) acetoxi]metil]benzeno (44)



44

A esterificação do composto **11** usando o 4-pentanol conduziu ao dimalonato **44** como um líquido incolor viscoso (Esquema 25, p.58). Uma comparação entre os espectros de RMN de ^1H dos compostos **11** (Figura 126, anexo I) e **44** (p.113) mostrou neste último o aparecimento de quatro novos sinais referentes à esterificação, além da ausência do sinal de hidrogênio da função ácido carboxílico. A formação do produto pode também

Caracterização dos compostos sintetizados

ser evidenciada pelo aparecimento de quatro sinais no espectro DEPT 135 (Figura 81, p.114) referentes a três grupos CH₂ e um grupo CH (C-11 em δ 15,20, C-10 em δ 27,48, C-9 em δ 64,21 e C-13 em δ 69,38). No espectro de RMN de ¹³C, (Figura 81, p. 114), o sinal de carbono não hidrogenado C-12 (-C≡C-H) foi observado em δ 82,96. No espectro no IV (Figura 82, p.114), uma banda de intensidade média em 3288 cm⁻¹ foi atribuída ao estiramento de H-C≡ e uma banda em 2118 cm⁻¹ para o estiramento de C≡C. Uma banda de maior intensidade em 1727 cm⁻¹ foi atribuída à duas carbonilas da função malonato (BARBOSA, 2007).

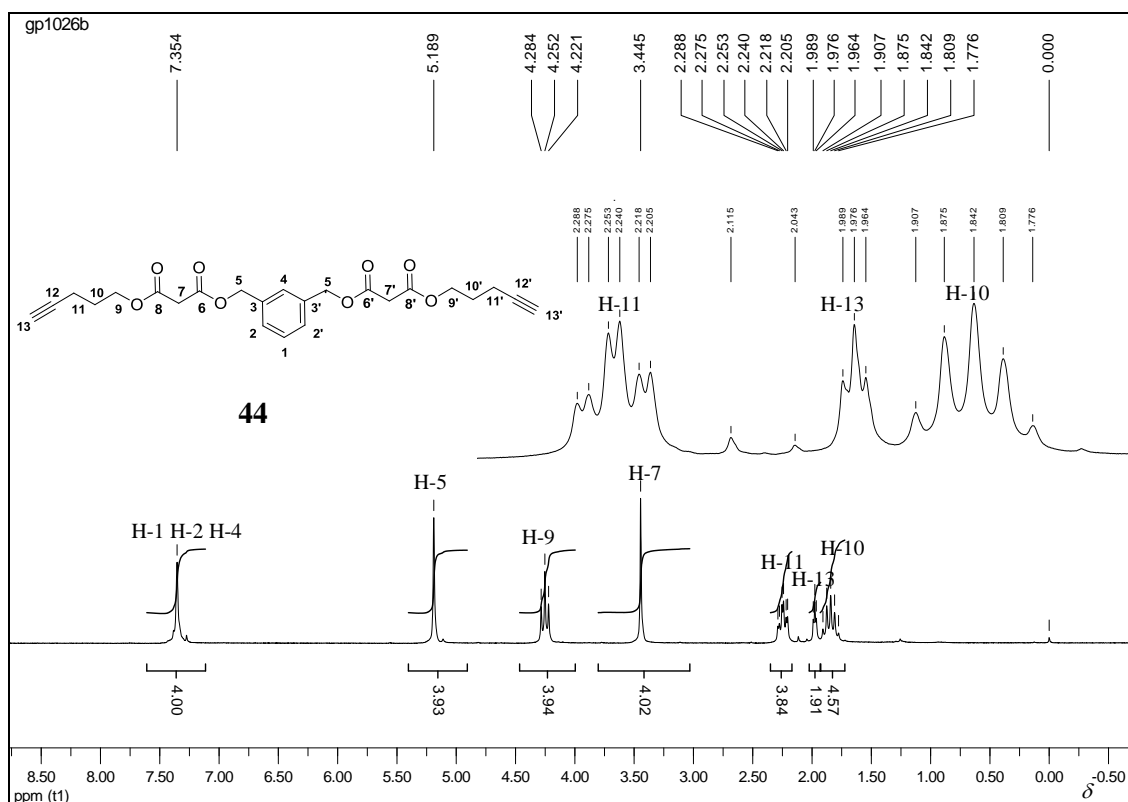


Figura 80- Espectro de RMN de ¹H de **44** (200 MHz, CDCl₃).

Caracterização dos compostos sintetizados

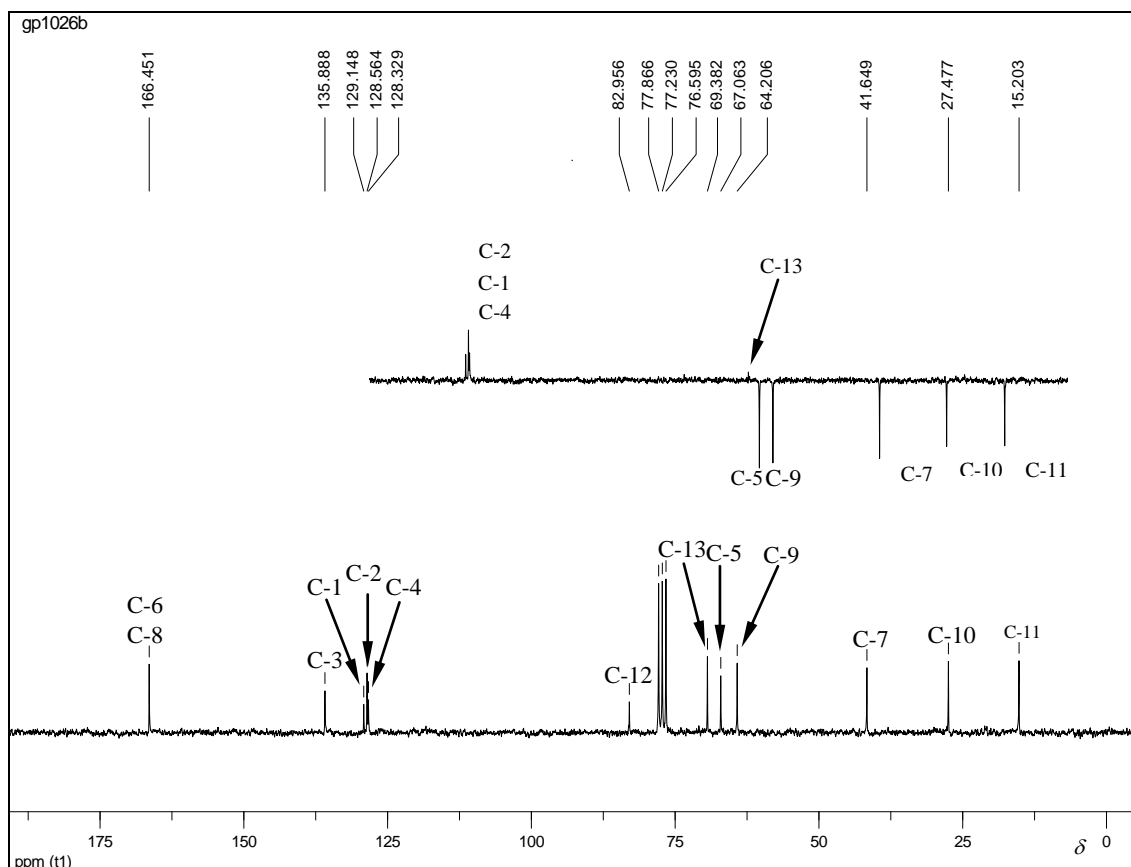


Figura 81- Espectro de RMN de ^{13}C com seção expandida do subespectro DEPT 135 de **44** (50 MHz, CDCl_3).

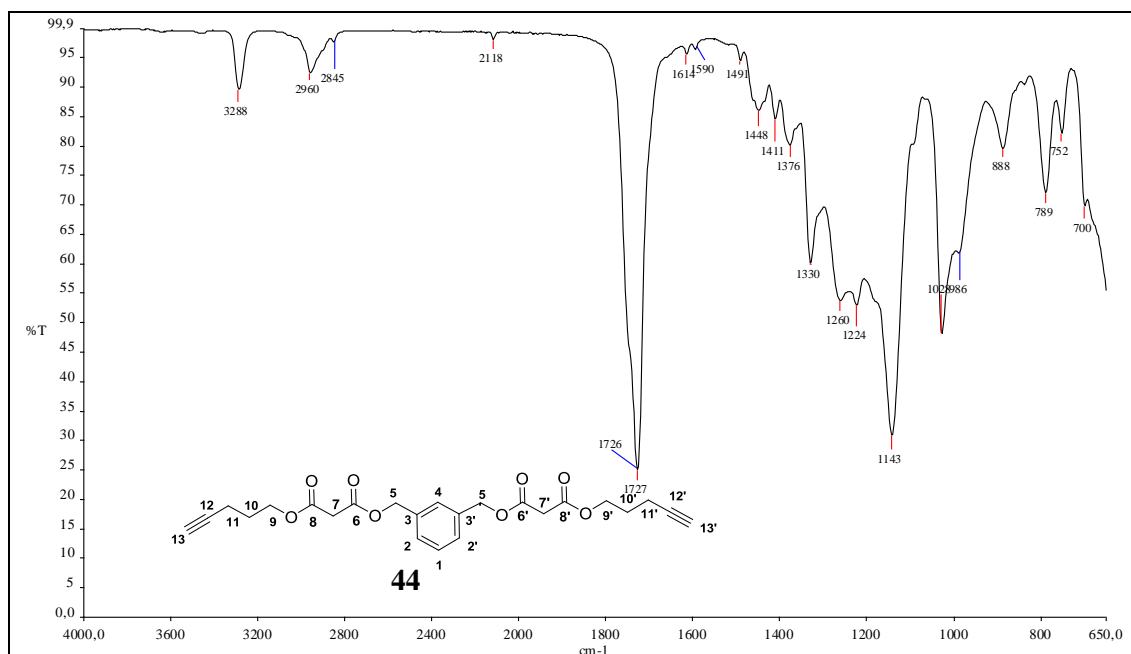
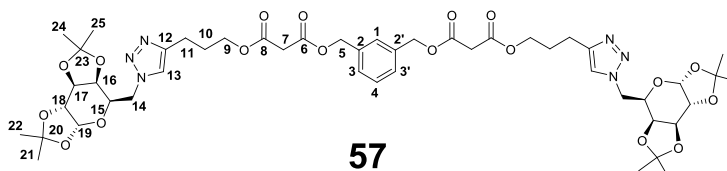


Figura 82- Espectro na região do infravermelho de **44**.

4.25. Bismalonato 57

A síntese dos bismalonatos triazólicos funcionalizados com os carboidratos foi feita para auxiliar a caracterização dos seus respectivos fulerenos contendo os mesmos grupos. Dessa forma, o primeiro bismalonato triazólico obtido foi o composto **57**, gerado a partir da azida **29** e o alcino **44**.



No espectro de RMN de ^1H (Figura 129, anexo I), o simpleto em δ 7,49 foi atribuído ao hidrogênio triazólico aromático H-13. O multiplete entre δ 7,32 e 7,38 na região de hidrogênios aromáticos foi atribuído aos hidrogênios H-1, H-2 e H-4. Em seguida, o sinal em δ 5,51 foi atribuído ao hidrogênio anomérico H-19. A elucidação dos demais foi feita usando o mapa de contornos homonuclear COSY, onde inicialmente determinou-se o sinal de hidrogênio anomérico H-19, e na sequência, (Figura 131, anexo I), os demais puderam ser identificados. Os dados de RMN de ^1H encontram-se relatados na Tabela 11 (p.116). Uma vez que todos os sinais de hidrogênio foram atribuídos, o mapa de contornos HSQC (Figura 132, anexo I) foi usado para determinar os carbonos hidrogenados. Os sinais dos carbonos não hidrogenados foram atribuídos de acordo com a literatura (SILVERSTEIN *et al.*, 1991). No HSQC, o sinal pertencente ao anel triazólico C-13, foi identificado em δ 122,35. O C-12, de acordo com a literatura (KATRINSKI & RESS, 1984), foi identificado em δ 146,27. O sinal em δ 166,38 foi atribuído às duas carbonilas e o sinal em δ 96,15 ao C-19. No espectro no IV (Figura 133, anexo I) uma banda em 1552 cm^{-1} referente ao estiramento N=N sugeriu a presença do anel triazólico e a banda em 1731 cm^{-1} foi atribuída às carbonilas do malonato.

4.26. Malonatos 58, 59, 60, 61 e 62

Os malonatos **58**, **59**, **60**, **61** e **62** foram caracterizados de forma semelhante ao composto **57**. Dessa forma, os dados dos principais sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C foram apresentados para todos estes compostos nas Tabelas 11 a 14 (p.116 a 119). Os respectivos espectros usados para obtenção dessas Tabelas encontram-se no anexo I (Figuras 134 a 161).

Tabela 11- Dados de RMN de ^1H de 57, 58 e 59 (400 MHz, CDCl_3)

| 57 | | | | 58 | | | | 59 | | | |
|-------------------|---------------------------|-----------|----------------------------------|-------------------|---------------------------|----|----------------------------------|---------------|-------------------------|-----------|---------------------------------|
| Posição | δ (ppm) | M | J (Hz) | Posição | δ (ppm) | M | J (Hz) | Posição | δ (ppm) | M | J (Hz) |
| 1 | 7,32-7,38 | m | - | 1 | 7,33-7,36 | m | - | 1 | 7,49-7,51 | m | - |
| 2, 2' | 7,32-7,38 | m | - | 2, 2' | 7,33-7,36 | m | - | 2, 2' | 7,49-7,51 | m | - |
| 4 | 7,32-7,38 | m | - | 4 | 7,33-7,36 | m | - | 4 | 7,49-7,51 | m | - |
| 5 | 5,18 | s | - | 5 | 5,11 | s | - | 5 | 5,17 | s | - |
| 7 | 3,44 | s | - | 7 | 3,45 | s | - | 7 | 3,44 | s | - |
| 9 | 4,18 | t | $J_{9,10}=7,6$ | 9 | 4,14-4,20 | m | - | 9 | 4,16 | t | $J_{9,10}=6,4$ |
| 10 | 2,03 | Pseudo qn | $J_{9,10}=7,6; J_{10,11}=7,2$ | 10 | 2,07-2,08 | m | - | 10 | 2,01 | pseudo qn | $J_{9,10}=6,4; J_{10,11}=7,6$ |
| 11 | 2,77 | t | $J_{10,11}=7,2$ | 11 | 2,78 | t | $J_{10,11}=7,2$ | 11 | 2,77 | t | $J_{10,11}=7,6$ |
| 13 | 7,50 | s | - | 13 | 7,58 | s | - | 13 | 7,51 | s | - |
| 14 | 4,60 | dd | $J_{14,14'}=14,4; J_{14,15}=4,0$ | 19' | 4,30 | dd | $J_{18,19}=4,8; J_{19,19'}=12,4$ | 14 | 4,45-4,49 | m | - |
| 14' | 4,41 | dd | $J_{14,14'}=14,4; J_{14,15}=8,4$ | 19 | 4,14-4,20 | m | - | 14' | 4,67-4,70 | m | - |
| 15 | 4,15-4,20 | m | - | 18 | 3,99-4,03 | m | - | 15 | 4,45-4,49 | m | - |
| 16 | 4,15-4,20 | m | - | 17 | 5,22-5,27 | m | - | 16 | 5,40-5,44 | m | - |
| 17 | 4,55 | dd | $J_{16,17}=2,4; J_{17,18}=7,6$ | 16 | 5,41-5,43 | m | - | 17 | 6,16 | t | $J_{16,17}=J_{17,18}=10,4$ |
| 18 | 4,46 | dd | $J_{18,19}=4,8; J_{17,18}=7,6$ | 15 | 5,41-5,43 | m | - | 18 | 5,26 | dd | $J_{16,17}=10,4; J_{18,19}=3,6$ |
| 19 | 5,51 | d | $J_{18,19}=4,8$ | 14 | 5,84-5,87 | m | - | 19 | 5,23 | m | - |
| 21; 22; 24; 25 | 1,29; 1,36; 1,38; 1,50 | s | - | 20; 21; 22; 23 | 1,87; 2,03; 2,07; 2,08 | s | - | 21; 22; 23 | 7,24-7,40; 7,83-7,97 | m | - |
| | - | - | - | | - | - | - | 20 | 3,16 | s | (2x-OCH ₃) |

Tabela 12- Dados de RMN de ^1H de **60**, **61** e **62** (400 MHz, CDCl_3)

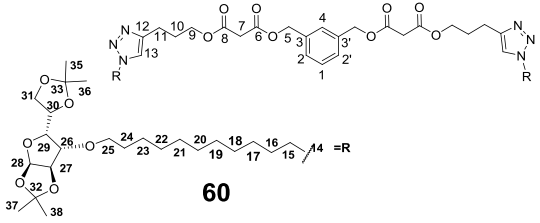
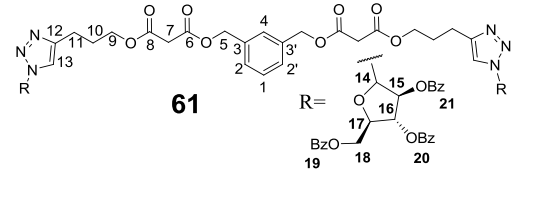
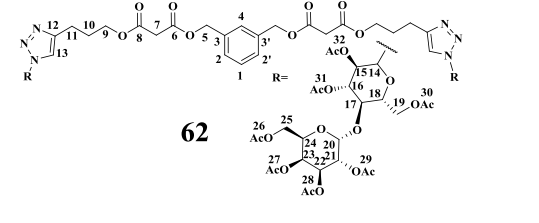
|  | | | |  | | | |  | | | |
|---|----------------|----|-------------------------------------|--|---|---|---------------------------|---|---|----|----------------------------------|
| Posição | δ (ppm) | M | J (Hz) | Posição | δ (ppm) | M | J (Hz) | Posição | δ (ppm) | M | J (Hz) |
| 1 | 7,30-7,36 | m | - | 1 | 7,27-7,29 | m | - | 1 | 7,34-7,37 | m | - |
| 2, 2' | 7,30-7,36 | m | - | 2, 2' | 7,27-7,29 | m | - | 2, 2' | 7,34-7,37 | m | - |
| 4 | 7,30-7,36 | sl | - | 4 | 7,27-7,29 | m | - | 4 | 7,34-7,37 | m | - |
| 5 | 5,18 | s | - | 5 | 5,16 | s | - | 5 | 5,19 | s | - |
| 7 | 3,45 | s | - | 7 | 3,43 | s | - | 7 | 3,45 | s | - |
| 13 | 7,30-7,36 | m | - | 13 | 7,58 | s | - | 13 | 7,51 | sl | - |
| 9 | 4,19 | t | $J_{9,10}=6,2$ | 9 | 4,10-4,16 | m | - | 9 | 4,10-4,18 | m | - |
| 10 | 1,96-2,10 | m | - | 10 | 1,98-2,03 | m | - | 10 | 1,98-2,05 | m | - |
| 11 | 2,75-2,79 | m | - | 11 | 2,72-2,80 | t | $J_{10,11}=7,2$ | 11 | 2,74-2,77 | m | - |
| 16 a 23 | 1,35-1,49 | m | - | - | - | - | - | 25' | 4,10-4,18 | m | - |
| 15 | 1,86-1,90 | - | - | - | - | - | - | 25 | 4,10-4,18 | m | - |
| 25 | 3,47-3,62 | m | - | - | - | - | - | 24 | 5,37-5,41 | m | - |
| - | - | - | - | - | - | - | - | 23 | 5,37-5,41 | m | - |
| 30 | 4,07 | dd | - | - | - | - | - | 22 | 4,99 | dd | $J_{22,23}=3,6$ $J_{21,22}=10,4$ |
| 31 | 3,98 | dd | $J_{31,31'}=6,4$; $J_{30,31}=8,4$ | - | - | - | - | 21 | 5,14 | dd | $J_{21,20}=7,6$ $J_{21,22}=10,4$ |
| 31' | 4,67-4,70 | - | $J_{31,31'}=6,4$; $J_{30,31}=14,8$ | - | - | - | - | 19' | 4,48-4,57 | m | - |
| 14 | 4,42-4,63 | m | - | 18' | 4,44-4,47 | m | - | 19 | 4,10-4,18 | m | - |
| - | - | - | - | 18 | 4,20-4,26 | m | - | 18 | 3,91-3,97 | m | - |
| 28 | 5,87 | d | $J_{27,28}=3,6$ | 17 | 5,81-5,86 | m | - | 17 | 3,91-3,97 | m | - |
| 27 | 4,52 | d | $J_{27,28}=3,6$ | 16 | 6,25 | t | $J_{15,16}=J_{16,17}=9,6$ | 16 | 3,91-3,97 | m | - |
| 26 | 4,46 | d | $J_{26,29}=2,8$ | 15 | 5,81-5,86 | m | - | 15 | 5,37-5,41 | m | - |
| - | - | - | - | - | - | - | - | 20 | 4,56 | d | $J_{20,21}=7,6$ |
| 29 | 4,13 | dd | $J_{26,29}=2,8$; $J_{29,30}=7,6$ | 14 | 6,14 | d | $J_{14,15}=9,2$ | 14 | 5,82 | d | $J_{14,15}=8,0$ |
| 35 a 38 | 1,26-1,31 | m | - | 19,20; 21; | 7,49-7,53; 7,61-7,62; 7,79-7,86; 8,13-8,53 | m | - | 26 a 32 | 1,86; 1,98; 2,06; 2,07; 2,08; 2,10; 2,17; 2,76 | m | - |

Tabela 13- Dados de RMN de ^{13}C de 44, 45 e 46 (100 MHz, CDCl_3)

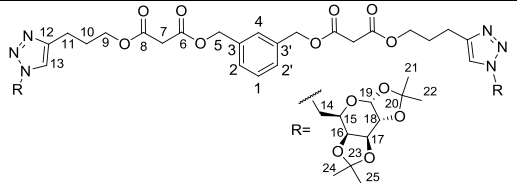
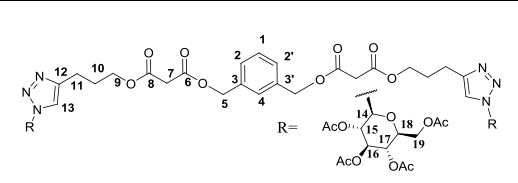
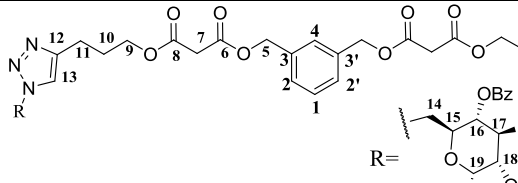
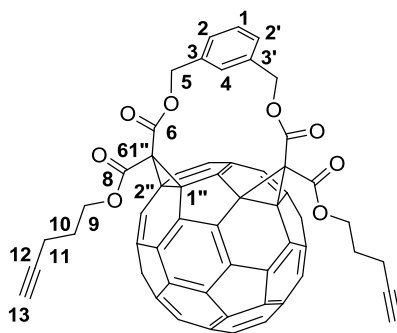
|  57 | |  58 | |  59 | |
|---|----------------------------|--|-----------------------------------|---|---|
| Posição | δ (ppm) | Posição | δ (ppm) | Posição | δ (ppm) |
| 1 | 128,13 | 1 | 128,22 | 1 | 128,19 |
| 2 e 2' | 128,36 | 2 e 2' | 128,44 | 2 e 2' | 128,47 |
| 3 | 135,78 | 3 | 135,86 | 3 | 135,78 |
| 4 | 128,99 | 4 | 129,05 | 4 | 128,62 |
| 5 | 66,87 | 5 | 66,96 | 5 | 67,02 |
| 7 | 41,50 | 7 | 41,55 | 7 | 41,64 |
| 6 e 8 | 166,38; 166,37 | 6 e 8 | 166,48 | 6 e 8 | 166,54 |
| 9 | 64,66 | 9 | 64,52 | 9 | 64,64 |
| 10 | 28,14 | 10 | 27,91 | 10 | 28,28 |
| 11 | 21,93 | 11 | 21,92 | 11 | 21,96 |
| 12 | 146,28 | 12 | 147,52 | 12 | 146,50 |
| 13 | 122,35 | 13 | 119,52 | 13 | 123,07 |
| 19 | 96,25 | 14 | 85,72 | 19 | 97,10 |
| 18 | 71,23 | 18 | 72,76 | 18 | 72,02 |
| 17 | 70,77 | 17 | 75,11 | 17 | 70,20 |
| 16 | 70,36 | 16 | 67,84 | 16 | 70,86 |
| 15 | 67,35 | 15 | 70,34 | 15 | 68,58 |
| 14 | 50,50 | 19 | 61,68 | 14 | 51,15 |
| 20 e 23 | 109,87; 109,07 | OCOCH ₃ | 169,03; 169,50; 169,99; 170,59 | OCOBz | 128,19; 129,04; 129,14; 129,22; 130,09; 130,15; 133,36; 133,65; 133,94 |
| 8x CH ₃ | 24,41; 24,89; 25,91; 26,00 | 8x OCOCH ₃ | 20,21; 20,62; 20,77; 20,97 | OCOBz | 165,64; 165,69; 165,79 |
| | | | | OCH ₃ | 55,71 |

Tabela 14- Dados de RMN de ^{13}C de 60, 61 e 62 (400 MHz, CDCl_3)

| 60 | | 61 | | 62 | |
|----------------|--|---------------------|--|--------------------|--|
| Posição | δ (ppm) | Posição | δ (ppm) | Posição | δ (ppm) |
| 1 | 128,06 | 1 | 128,23 | 1 | 128,26 |
| 2 e 2' | 128,32 | 2 e 2' | 128,29 | 2 e 2' | 128,48 |
| 3 | 135,78 | 3 | 135,84 | 3 | 135,89 |
| 4 | 128,97 | 4 | 129,05 | 4 | 129,10 |
| 5 | 66,20 | 5 | 64,52 | 5 | 66,76 |
| 7 | 41,50 | 7 | 41,58 | 7 | 41,60 |
| 6 e 8 | 166,39 | 6 e 8 | 166,44 | 6 e 8 | 166,48 |
| 9 | 67,21 | 9 | 64,47 | 9 | 64,56 |
| 10 | 28,14 | 10 | 29,78 | 10 | 27,96 |
| 11 | 21,87 | 11 | 21,99 | 11 | 21,99 |
| 14 | 50,31 | - | - | 25 | 66,77 |
| 15 | 30,32 | - | - | 24 | 70,96 |
| 24 | 29,74 | - | - | 23 | 69,21 |
| 25 | 70,71 | - | - | 22 | 72,75 |
| 16 a 23 | 26,07; 26,54; 29,03; 29,41; 29,52; 29,55 | - | - | 21 | 70,65 |
| 12 | 146,50 | 12 | 147,51 | 12 | 147,42 |
| 13 | 120,89 | 13 | 119,71 | 13 | 119,57 |
| 29 | 81,22 | 14 | 86,88 | 20 | 101,21 |
| - | - | - | - | 14 | 85,61 |
| 26 | 82,13 | 15 | 69,07 | 15 | 71,05 |
| 27 | 82,57 | 16 | 69,14 | 16 | 72,75 |
| 28 | 105,29 | 17 | 71,71 | 17 | 76,05 |
| 30 | 72,58 | 18 | 66,95 | 18 | 75,80 |
| 31 | 67,56 | 19 | 133,63 | 19 | 60,67 |
| 32; 33 | 108,86 e 111,71 | 19; 20; 21 OCOPh | 128,44; 128,55; 128,72; 12,84; 129,40; 129,83; 129,86; 129,98; 133,63; 133,74; 133,79 | OCOCH ₃ | 20,31; 20,61; 20,74; 20,77; 20,83; 20,91; 20,99 |
| 35; 36; 37; 38 | 25,43; 26,27; 26,77; 26,86 | 19; 20; 21 OCOPh | 165,10; 159,51; 159,71 | OCOCH ₃ | 166,50; 169,18; 169,30; 169,58; 170,15; 170,22; 170,34; 170,46 |

4.27. Derivado fullerênico 45



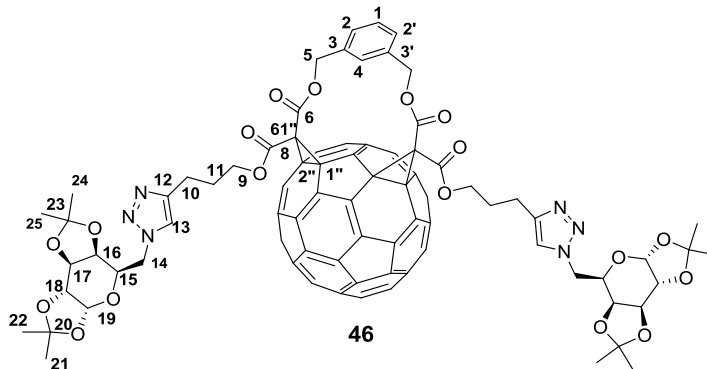
45

O composto **45** foi previamente sintetizado no trabalho de Iehl (2008) e seus dados de RMN de ^1H e de ^{13}C estão disponíveis na literatura. Como descrito no item 4.8 (p.78) Zhang e colaboradores (2003) relatam 32 novos sinais de carbono referentes ao fullereno (Figura 163, anexo I). Dentre estes, dois sinais de carbono sp^3 do ciclopropano em δ 49,34 e 70,76, e os 30 sinais restantes encontram-se entre δ 134 e 149. Uma comparação entre os espectros de RMN de ^1H do material de partida **44** (Figura 80, p.113) e do produto **45** (Figura 162, anexo I) levou à constatação do desaparecimento do sinal de hidrogênio metilênico ativo devido à formação dos dois ciclopropanos. O sinal de hidrogênio H-5, que era um simpleto no espectro do material de partida, se desdobrou em dois dupletos em δ 5,17 e 5,90, provavelmente, devido à restrição conformacional do produto formado, o que resultou em um ambiente químico diferente para os dois hidrogênios. Essa mesma restrição conformacional levou ao desdobramento de outros sinais como os sinais dos hidrogênios aromáticos H-1, H-2 e H-4, que era um simpleto largo no material de partida e se desdobrou em multipletos no composto **45**. O sinal de hidrogênio H-9 também teve um desdobramento observado no produto final. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 163, anexo I), além do aparecimento dos novos sinais relacionados com o fullereno, não se observa o sinal de C-7 (Figura 81, p.114) em δ 41,65 (observado no material de partida), dando lugar ao sinal de 61'' em δ 49,46. No espectro de massas EM-ESI positivo de **45** (Figura 165, anexo I), observa-se o pico da espécie protonada $[\text{M-pentanol}+\text{H}]^+$ de massa m/z 1075,1116. Na ampliação do espectro de massas EM-ESI positivo de **45** (Figura 166, anexo I) foi possível observar o pico da espécie protonada $[\text{M}+\text{H}]^+$ de m/z 1159,1380 e observa-se também os picos dos isotopólogos $[\text{M}+1+\text{H}]^+$ de m/z 1160,1417, $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ de m/z 1161,1449 e $[\text{M}+3+\text{H}]^+$ de m/z 1162,1479. Não há grandes variações entre os espectros na região do IV do material de partida (Figura 82, p.114) e produto (Figura 164, anexo I), uma vez que a

Caracterização dos compostos sintetizados

maioria dos grupos funcionais foi mantida, e a banda atribuída ao estiramento de C=C de alcenos em 1654 cm^{-1} (devido à introdução do fulereno) não foi intensa.

4.28. Derivado fullerênico 46



A caracterização do derivado metanofullerênico **46** foi auxiliada pela caracterização do seu respectivo bismalonato **57**. Comparando os espectros de RMN de ^1H dessas duas substâncias (Figura 167, anexo I) verifica-se que houve o desaparecimento do sinal em δ 3,45 no produto **46** devido à formação dos dois ciclopropanos (fazendo uma ligação C-C entre o malonato e o fulereno). Verifica-se ainda que ocorreu um desdobramento dos sinais dos hidrogênios H-5 devido à restrição rotacional da molécula, resultando em um ambiente químico diferente para os hidrogênios CH_2 (H-5 e H-5'). Além disso, houve um desdobramento do sinal dos hidrogênios aromáticos, que pode ser justificado pela mesma restrição rotacional. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 168, anexo I), o aparecimento de 32 novos sinais referentes ao anel do fulereno foi observado relativamente ao espectro de **57** (Figura 130, anexo I). Os sinais na faixa de δ 136 e 148 foram atribuídos aos 58 carbonos formadores da estrutura do fulereno e os dois sinais de carbono sp^3 em δ 49,52 e 67,25 foram atribuídos aos carbonos do ciclopropano (C-61'', C-1'' e C-2''), respectivamente. Uma comparação com os espectros de RMN de ^1H (Figura 162, anexo I) e de RMN de ^{13}C (Figura 163, anexo I) do metanofulereño **45** utilizado como material de partida, comprovou a ausência de todos os sinais referentes ao grupo alcino. No espectro de massas ESI positivo de **46** (Figura 172 e 173, anexo I) foi possível observar o pico base da espécie protonada do isotópologo $[\text{M}+1+\text{H}]^+$ de m/z 1730,4 seguido do pico da espécie protonada $[\text{M}+\text{Na}]^+$ de m/z 1848,9. Na ampliação do espectro também se observou o pico da espécie protonada $[\text{M}+\text{H}]^+$ de m/z 1729,4 e os picos de algumas espécies protonadas tais como dos isotópologos $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ de m/z 1731,4 e $[\text{M}+3+\text{H}]^+$ de m/z 1732,4. Uma descrição detalhada não será realizada para esta molécula porque uma caracterização detalhada já foi apresentada para o respectivo bismalonato **57** (item 4.25- p. 115).

4.29. Bis-adutos fullerênicos triazólicos 52, 53, 54, 55 e 56

Os bis-adutos fullerênicos triazólicos **52**, **53**, **54**, **55** e **56** foram caracterizados de forma semelhante ao composto **46**. Dessa forma, os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C encontram-se nas Tabelas 15 a 18 (p. 123 até 126). Os respectivos espectros usados na construção dessas Tabelas (Figuras 177 a 198) encontram-se no item anexo 1.

Tabela 15- Dados de RMN de ^1H de **46**, **52** e **53** (400 MHz, CDCl_3)

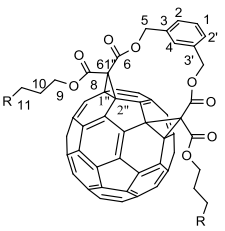
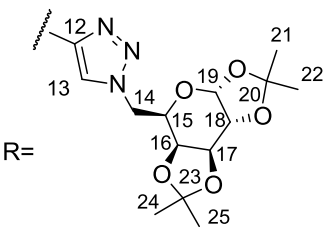
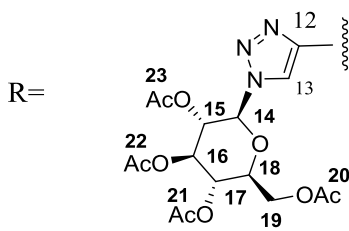
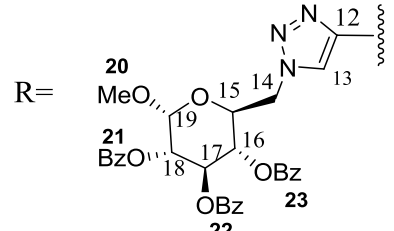
|  | | | |  | | | |  | | | |  | | | |
|--|---------------------------|---|-----------------|---|------------------------|---|----------|---|-------------------------|---|---------------------------|---|--|--|--|
| Posição | δ (ppm) | M | J (Hz) | Posição | δ (ppm) | M | J (Hz) | Posição | δ (ppm) | M | J (Hz) | | | | |
| 1 | 7,32-7,50 | m | - | 1 | 7,16-7,40 | m | - | 1 | 7,50-7,51 | m | - | | | | |
| 2, 2' | 7,32-7,50 | m | - | 2, 2' | 7,16-7,40 | m | - | 2, 2' | 7,50-7,51 | m | - | | | | |
| 4 | 7,32-7,50 | m | - | 4 | 7,16-7,40 | m | - | 4 | 7,50-7,51 | m | - | | | | |
| 5 | 5,21 | d | $J_{5,5'}=12,8$ | 5 | 5,22-5,25 | m | - | 5 | 5,67-4,70 | m | - | | | | |
| 5' | 5,89 | d | $J_{5,5'}=12,8$ | 5' | 5,83-5,91 | m | - | 5' | 5,89 | d | $J_{5,5'}=12,8$ | | | | |
| 9 | 4,18-4,20 | m | - | 9 | 4,42-4,43 | m | - | 9 | 4,60-4,75 | m | - | | | | |
| 10 | 2,12-2,16 | m | - | 10 | 2,10-2,16 | m | - | 10 | 2,12-2,13 | m | - | | | | |
| 11 | 2,84 | t | $J_{10,11}=7,2$ | 11 | 2,80-2,88 | m | - | 11 | 2,80-2,83 | m | - | | | | |
| 13 | 7,54 | s | - | 13 | 7,55 | s | - | 13 | 7,50-7,51 | m | - | | | | |
| 14 | 4,31-4,37 | m | - | 19' | 4,28-4,35 | m | - | 14 | 4,31-4,57 | m | - | | | | |
| 14' | 4,45-4,64 | m | - | 19 | 4,14-4,17 | m | - | 14' | 4,31-4,57 | m | - | | | | |
| 15 | 4,15-4,21 | m | - | 18 | 3,99-4,01 | m | - | 15 | 4,31-4,57 | m | - | | | | |
| 16 | 4,15-4,21 | m | - | 17 | 5,22-5,25 | m | - | 16 | 5,38-5,47 | m | - | | | | |
| 17 | 4,45-4,64 | m | - | 16 | 5,40-4,42 | m | - | 17 | 6,15 | t | $J_{16,17}=J_{17,18}=9,2$ | | | | |
| 18 | 4,31-4,37 | m | - | 15 | 5,40-4,42 | m | - | 18 | 5,67-4,70 | m | - | | | | |
| 19 | 5,88 | d | $J_{18,19}=6,8$ | 14 | 5,83-5,91 | m | - | 19 | 5,67-4,70 | m | - | | | | |
| 21; 22; 24; 25 | 1,27; 1,36; 1,38; 1,49 | s | -- | 20; 21; 22; 23 | 1,26; 1,86; 1,88; 2,02 | s | - | 21; 22; 23 | 7,26-7,41; 7,83-7,96 | m | - | | | | |
| | - | - | - | | - | - | - | 20 | 2,83 | s | - | | | | |

Tabela 16- Dados de RMN de ^1H de 54, 55 e 56 (400 MHz, CDCl_3)

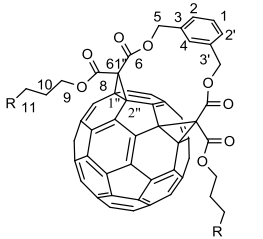
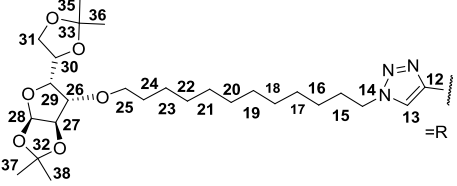
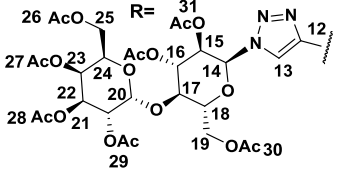
|  | | | |  | | | |  | | | |
|--|----------------|----|---------------------------------|---|---|---|-----------------------------|---|----------------|----|-------------------|
| Posição | δ (ppm) | M | J (Hz) | Posição | δ (ppm) | M | J (Hz) | Posição | δ (ppm) | M | J (Hz) |
| 1 | 7,27-7,84 | m | - | 1 | 7,26-7,30 | m | - | 1 | 7,32-7,40 | m | - |
| 2, 2' | 7,27-7,84 | m | - | 2, 2' | 7,26-7,30 | m | - | 2, 2' | 7,32-7,40 | m | - |
| 4 | 7,27-7,84 | sl | - | 4 | 7,26-7,30 | m | - | 4 | 7,32-7,40 | m | - |
| 5 | 5,18 | d | $J_{5,5'}=12,8$ | 5 | 5,16 | d | $J_{5,5'}=12,8$ | 5 | 5,23 | d | $J_{5,5'}=14,0$ |
| 5' | 5,86-5,89 | m | - | 5' | 5,77-5,83 | m | - | 5' | 5,89 | d | $J_{5,5'}=14,0$ |
| 13 | 7,27-7,54 | m | - | 13 | 7,44-7,31 | s | - | 13 | 7,49 e 7,51 | sl | - |
| 9 | 4,28-4,43 | m | - | 9 | 4,17-4,20 | m | - | 9 | 4,11-4,14 | m | - |
| 10 | 2,13-2,16 | m | - | 10 | 2,08-2,18 | m | - | 10 | 1,26-2,17 | m | - |
| 11 | 2,75-2,79 | m | - | 11 | 2,80-2,85 | m | - | 11 | 2,82-2,84 | m | - |
| 24 | 1,53-1,56 | m | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 16 a 23 | 1,42- 1,49 | m | - | - | - | - | - | 25' | 4,11-4,14 | m | - |
| 15 | 1,85-1,87 | m | - | - | - | - | - | 25 | 4,11-4,14 | m | - |
| 25 | 3,49-3,51 | m | - | - | - | - | - | 24 | 5,37-5,41 | m | - |
| 25' | 3,58-3,60 | m | - | - | - | - | - | 23 | 5,37-5,41 | m | - |
| 14 | 4,28-4,43 | m | - | - | - | - | - | 22 | 4,97-5,00 | m | - |
| 30 | 4,28-4,43 | m | - | - | - | - | - | 21 | 5,08-5,14 | m | - |
| 31 | 3,97-3,98 | m | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 31' | 4,04-4,05 | m | - | - | - | - | - | 19' | 4,30-4,37 | d | $J_{19',20}=12,0$ |
| 26 | 4,28-4,43 | m | - | 18' | 5,15 | t | $J_{17,18}=J_{18,18'}=11,6$ | 19 | 4,11-4,14 | m | - |
| - | - | - | - | 18 | 4,32-4,37 | m | - | 18 | 3,93-3,94 | m | - |
| 28 | 5,87 | d | $J_{27,28}=3,2$ | 17 | 5,77-5,83 | m | - | 17 | 4,11-4,14 | m | - |
| 27 | 4,52 | d | $J_{27,28}=3,2$ | 16 | 6,18-6,21 | m | - | 16 | 3,93-3,94 | m | - |
| 26 | 3,83-3,84 | m | - | 15 | 5,77-5,83 | m | - | 15 | 5,37-5,41 | m | - |
| - | - | - | - | - | - | - | - | 20 | 4,47-4,55 | m | - |
| 29 | 4,12 | dd | $J_{26,29}=2,4$ $J_{29,30}=7,2$ | 14 | 6,08 | d | $J_{14,15}=9,2$ | 14 | 5,79 | d | $J_{14,15}=8,8$ |
| 35; 36; 37; 38 | 1,25-1,31 | m | - | 19, 20; 21 | 7,26-7,30; 7,44-7,51; 7,61-7,62; 7,62-8,11 | m | 26; 27; 28; 29; 30; 31 | 25 | 1,26-2,17 | m | - |

Tabela 17- Dados de RMN de ^{13}C de **46**, **52** e **53** (100 MHz, CDCl_3)

| Posição | δ (ppm) | Posição | δ (ppm) | Posição | δ (ppm) |
|------------------|----------------------------|---------------------|--------------------------------|----------------|--|
| 1 | 124,14 | 1 | 124,12 | 1 | 128,41 |
| 2 e 2' | 127,04 | 2 e 2' | 126,93 | 2 e 2' | 128,53 |
| 3 e 3' | 136,87 | 3 e 3' | 136,73 | 3 e 3' | 135,93 |
| 4 | 128,89 | 4 | 128,79 | 4 | 128,65 |
| 5 | 67,52 | 5 | 67,84 | 5 | 67,12 |
| 61'' | 49,52 | 61'' | 49,40 | 61'' | 49,45 |
| 1'' e 2'' | 67,25 | 1'' e 2'' | 70,76 | 1'' e 2'' | 67,62 |
| Sinais de 58C | 136,11-148,91 | sinais de 58C | 124,12-148,76 | sinais de 58C | 136,27-148,73 |
| 6 e 8 | 162,96; 163,14 | 6 e 8 | 163,04 | 6 e 8 | 163,04 |
| 9 | 64,41 | 9 | 67,62 | 9 | 66,25 |
| 10 | 28,37 | 10 | 28,02 | 10 | 28,25 |
| 11 | 22,12 | 11 | 21,95 | 11 | 22,03 |
| 12 | 145,28 | 12 | 147,27 | 12 | 146,22 |
| 13 | 122,58 | 13 | 119,57 | 13 | 126,91 |
| 19 | 96,41 | 14 | 61,70 | 19 | 97,00 |
| 18 | 71,41 | 15 | 72,69 | 18 | 70,14 |
| 17 | 70,94 | 16 | 70,39 | 17 | 70,78 |
| 16 | 70,53 | 17 | 75,13 | 16 | 70,91 |
| 15 | 67,72 | 18 | 72,78 | 15 | 68,47 |
| 14 | 50,74 | 19 | 85,75 | 14 | 51,04 |
| 20 e 23 | 109,23; 110,06 | OCOCH_3 | 168,94; 169,44; 169,96; 170,56 | OCOPh | 128,93; 129,10; 129,72; 130,04; 130,30; 133,58; 133,88 |
| $8x \text{CH}_3$ | 24,61; 25,08; 26,13; 26,20 | $8x \text{OCOCH}_3$ | 20,24; 20,62; 20,78 | OCOPh | 165,74 |
| | | | | 55,64 | OCH_3 |

Tabela 18- Dados de RMN de ^{13}C 54, 55 e 56 (100 MHz, CDCl_3)

| 54 | | 55 | | 56 | |
|-----------------------------------|---|---------------|--|--------------------|----------------------------|
| Posição | δ (ppm) | Posição | δ (ppm) | Posição | δ (ppm) |
| 1 | 123,99 | 1 | 128,44 | 1 | 123,98 |
| 2 e 2' | 126,88 | 2 e 2' | 128,49 | 2 e 2' | 126,87 |
| 3 e 3' | 135,87 | 3 e 3' | 135,92 | 3 e 3' | 134,69 |
| 4 | 128,73 | 4 | 128,54 | 4 | 128,71 |
| 5 | 66,20 | 5 | 67,52 | 5 | 66,62 |
| 61'' | 49,41 | 61'' | 49,40 | 61'' | 41,54 |
| 1'' e 2'' | 67,07 | 1'' e 2'' | 70,71 | 1'' e 2'' | 67,02 |
| Sinais de 58C | 134,71-147,38 | Sinais de 58C | 133,18-146,12 | sinais de 58C | 135,86-148,64 |
| 6 e 8 | 166,84; 166,97 | 6 e 8 | 165,41; 165,62 | 6 e 8 | 162,29; 162,73 |
| 9 | 67,21 | 9 | 60,52 | 9 | 65,99 |
| 10 | 28,17 | 10 | 27,93 | 10 | 27,91 |
| 11 | 21,87 | 11 | 21,87 | 11 | 21,93 |
| 14 | 50,38 | - | - | 25 | 61,85 |
| 15 | 30,32 | - | - | 24 | 70,96 |
| 24 | 29,76 | - | - | 23 | 67,53 |
| 25 | 70,71 | - | - | 22 | 70,90 |
| 16 a 23 | 26,07; 26,54; 29,03; 29,41; 29,52; 29,55 | - | - | 21 | 69,03 |
| 12 | 146,13 | 12 | 147,53 | 12 | 147,50 |
| 13 | 120,98 | 13 | 124,00 | 13 | 119,54 |
| 19 | 96,15 | 14 | 86,83 | 20 | 101,11 |
| 29 | 81,22 | - | - | 14 | 85,45 |
| 26 | 82,13 | 18 | 67,54 | 15 | 70,67 |
| 27 | 82,57 | 17 | 71,48 | 16 | 70,82 |
| 28 | 105,29 | 16 | 69,14 | 17 | 75,76 |
| 30 | 72,58 | 15 | 68,96 | 18 | 72,50 |
| 31 | 67,56 | - | - | 19 | 60,84 |
| 32; 33 | 108,85 e 111,71 | OCOPh | 128,57; 128,64; 128,80; 129,24; 129,77; 129,90 | OCOCH ₃ | 20,27; 20,59; 20,73; 20,87 |
| 35; 36; 37; 38 (CH ₃) | 25,44; 26,09; 26,29; 26,46; 26,56; 26,78; 26,87; 29,05; 29,58 | OCOPh | 162,75; 162,96; 164,97 | OCOCH ₃ | 169,07; 170,10; 170,30 |

5. MATERIAIS E MÉTODOS

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

O poder rotatório específico foi obtido pelo polarímetro Perkin-Elmer 341 (Departamento de Química, UFMG).

Os espectros na região do IV foram registrados no aparelho *Perkin-Elmer Spectrum One SP-IR Spectrometer* acoplado ao acessório de reflectância difusa (Departamento de Produtos Farmacêuticos, UFMG). Para as atribuições do infravermelho utilizaram-se como referência Silverstein e colaboradores (1991) e Barbosa (2007).

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

Os espectros de massas de baixa resolução ESI-MS foram obtidos nos seguintes aparelhos: (1) aparelho LTQ FT ULTRA (ThermoScientific-7T-Germany) com sistema TriVersa NanoMate (Advion, USA), e realizados 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); (2) espectrômetro de massas de baixa resolução ESI-MS/MS *Esquire 3000 Plus Bruker Daltonics*, analisador ion trap, fonte de íons electrospray, com os seguintes parâmetros voltagem Capilar 4000V e Skimmer 40V. Os espectros de massas de alta resolução ESI-MS foram obtidos no aparelho Micro TOF-Bruker com analisador TOF, fonte de íons electrospray voltagens Capilar 4000V e Skimmer 40V (Central Analítica no Instituto de Química, USP).

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

Em cada experimento estão descritos os sistemas eluotrópicos e de revelação utilizados.

5.1. Purificação e secagem dos solventes, materiais e reagentes (CHAI & ARMAREGO, 2003).

5.1.1. Secagem de solventes

- **Acetona Anidra**

A acetona foi secada com sulfato de cálcio anidro e em seguida filtrada. 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 seis horas, quando então esta foi destilada e o solvente foi recolhido em um balão contendo peneira molecular do tipo A4.

- **Diclorometano**

O diclorometano foi secado com sulfato de cálcio anidro por 12 horas e em seguida filtrado e estocado em um balão contendo peneira molecular do tipo A4.

- **Dimetilssulfóxido**

O DMSO foi secado com sulfato de cálcio anidro por 12 horas, filtrado e destilado utilizando pressão reduzida na presença de hidreto de cálcio. O solvente foi recolhido em um balão contendo peneira molecular do tipo A4.

- **Piridina anidra**

Adicionaram-se pastilhas de hidróxido de potássio à piridina e deixou-se à temperatura ambiente durante duas semanas. Após este tempo, a mistura foi filtrada e o solvente filtrado foi destilado sob pressão reduzida. O destilado foi recolhido em um balão contendo peneira molecular do tipo A5.

- **Tetra-hidrofurano**

Tetra-hidrofurano foi tratado com hidreto de cálcio, destilado e, em seguida, mantido sob refluxo na presença de sódio metálico e benzofenona até o aparecimento de uma solução de coloração azul. No momento de uso destilou-se a quantidade necessária.

- **Tolueno**

O tolueno foi tratado com hidreto de cálcio destilado e, em seguida, mantido sob refluxo na presença de sódio metálico e benzofenona até o aparecimento de uma solução de coloração azul. O solvente foi destilado e recolhido em um balão contendo peneira molecular do tipo A4.

- **Sulfato de Cobre**

O sulfato de cobre foi secado antes do uso por aquecimento em estufa a 250 °C por 4 horas .

- **Peneira Molecular A4**

A peneira molecular A4 foi ativada numa mufla à 350 °C por 3 horas e posteriormente resfriada e mantida em um dessecador com CaCl₂.

- **Peneira Molecular A5**

A peneira molecular A5 foi ativada numa mufla à 350 °C por 3 horas e posteriormente resfriada e mantida em um dessecador com CaCl₂.

5.1.2. Secagem de vidraria

As seringas, agulhas e vidrarias utilizadas nas reações anidras eram lavadas previamente várias vezes com água e acetona, secadas em estufa a 100 °C por 4 horas e resfriadas em dessecador com CaCl₂.

5.1.3. Reveladores

- **Iodo sublimado**

Vapor de iodo. A cromatoplaça era colocada em uma cuba contendo iodo (eficiente para a maioria dos compostos).

- **Solução de ácido sulfúrico**

Uma solução de ácido sulfúrico 10% em etanol foi previamente preparada. Para revelação borrifou-se esta solução e aqueceram-se as placas em uma estufa a 100 °C (eficiente para carboidratos).

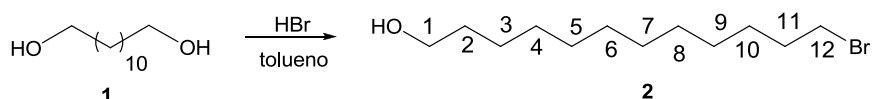
- **Solução ácida de CAM (Molibdato Cérico Amoniacal ou revelador de Hanessian)**

Pesaram-se 5,00 g de sulfato cérico e 25,00 g de molibdato de amônio em um erlenmeyer, adicionaram-se, sob agitação, 50 mL de ácido sulfúrico concentrado seguido de 450 mL de água destilada. A solução final foi agitada por 1 hora e estocada na ausência de luz. Para revelação borrifou-se esta solução e aqueceram-se as placas em uma estufa a 100 °C (eficiente para maioria dos compostos).

5.2. Sínteses - PARTE I

SÍNTESE DO DERIVADO FULERÊNICO CATIÔNICO E SEUS INTERMEDIÁRIOS

5.2.1. Síntese do 12-bromododecan-1-ol (VIANA, 2008).



Em um balão contendo uma suspensão do dodecano-1,12-diol (4,0 g, 19,76 mmol) em 10 mL de tolueno, conectado a um sistema extrator de água (Dean Stark) e a um condensador, foi acrescentado ácido bromídrico (1,76 g, 21,75 mmol). A mistura foi refluxada por 18 horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/ hexano 20/80; revelador: iodo). A suspensão resultante foi resfriada, filtrada usando um filtro de papel, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado utilizando uma coluna “flash” (eluente: acetato de etila/ hexano 0/100, 10/90, 20/80) fornecendo o produto **2** como um líquido amarelo viscoso (3,40 g, 71%).

FM: C₁₂H₂₅BrO

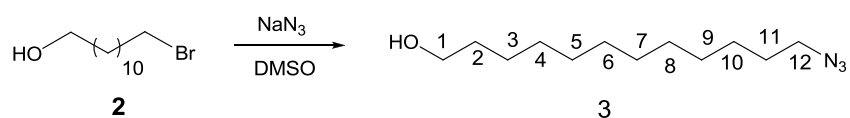
ME: 264,11 g.mol⁻¹

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 83 , anexo I): 1,24-1,48 (m, 16H, H-3 a H-10); 1,52-1,55 (m, 2H, H-2); 1,81 (pseudo qn, 2H, H-11); 2,17 (s, -OH); 3,36 (t, 2H, $J_{11,12} = 6,8$ Hz, H-12); 3,57 (t, 2H, $J_{1,2} = 6,6$ Hz, H-1).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 84 , anexo I): 25,87; 28,28; 28,87; 29,55; 29,64 (8x CH_2 , C-3 a C-10); 32,84; 32,94 (C-2 e C-11); 34,14 (C-12); 62,97 (C-1).

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 29, p.65): 3272 (ν O-H); 2917 (ν_{as} C-H alifático); 2849 (ν_{s} C-H alifático); 1461 (δ C-H alifático); 1070 (ν C-O).

5.2.2. Síntese do 12-azidododecan-1-ol (VIANA, 2008).



Uma solução $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$ de azida de sódio em DMSO foi previamente preparada agitando-se vigorosamente a azida de sódio em DMSO durante 24 horas à temperatura ambiente. Em um balão contendo o 12-bromo-dodecan-1-ol (1,50 g, 6,09 mmol), adicionaram-se 12,45 mL (6,22 mmol) da solução estoque de azida de sódio. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas. A reação foi finalizada acrescentando-se água à solução. A reação foi elaborada adicionando-se éter etílico (3 vezes) e água. As fases orgânicas foram reunidas e a solução orgânica resultante foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio, secada com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida, fornecendo o produto **3** como um líquido viscoso incolor (1,34 g, 97%).

O produto foi utilizado na etapa seguinte sem purificação, pois a análise dos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C demonstrou elevado grau de pureza.

FM: $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$

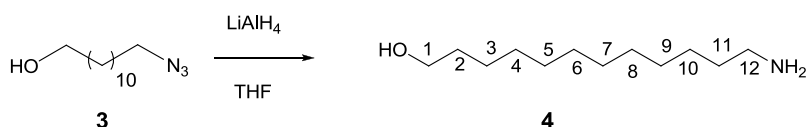
ME: $227,20 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 85 , anexo I): 1,21 (sl, 16H, H-3 a H-10); 1,52-1,55 (m, 4H, H-2, H-11); 1,87 (s, -OH); 3,19 (t, 2H, $J_{11,12} = 6,8$ Hz, H-12); 3,55 (t, 2H, $J_{1,2} = 6,6$ Hz, H-1).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 86 , anexo I): 25,88 (C-3); 26,83; 28,95; 29,27; 29,64 (8x CH_2 , C-4 a C-11); 32,89 (C-2); 51,61 (C-12); 63,07 (C-1).

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 30, p.66): 3336 (ν O-H); 2924 (ν_{as} C-H alifático); 2092 (ν_{as} $-\text{N}_3$); 1465 (δ C-H alifático); 1349 (ν_{s} $-\text{N}_3$); 1055 (ν C-O álcool).

5.2.3. Síntese do 12-aminododecan-1-ol (VIANA, 2008).



Em um balão tritubulado, equipado nas saídas com entrada para nitrogênio, saída para nujol e septo de borracha, foram adicionados hidreto de lítio e alumínio (1,00 g, 26,48 mmol) e 30 mL de THF anidro sob nitrogênio. A suspensão resultante foi resfriada em banho de gelo e, em seguida, adicionaram-se, lentamente, com uso de seringa, 20 mL de uma solução de 12-azidododecan-1-ol (3,01 g, 13,24 mmol) u em THF. A mistura foi mantida a 0 °C por 1 hora e à temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi finalizada acrescentando-se lentamente 80 mL de uma solução saturada de sal de Rochelle. A mistura foi agitada por 12 horas até que a mesma se tornasse límpida. Realizou-se em seguida a sua extração com DCM (três vezes com volume total de 150 mL). A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida fornecendo o produto **4** como um sólido branco (2,41 g, 91%). O produto foi utilizado na etapa seguinte sem purificação, pois a análise dos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C demonstrou elevado grau de pureza.

FM: $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{NO}$

PF: 75 a 76 °C

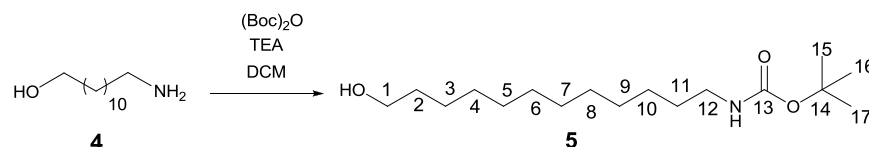
ME: 201,21 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 31, p.67): 1,27-1,40 (m, 16H, H-3 a H-10); 1,43-1,68 (m, 4H, H-2, H-11); 2,68 (m, 2H, H-12); 3,57 (t, 2H, $J_{1,2} = 6,6$ Hz, H-1).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 32, p.68): 25,97 (C-3); 27,05 (C-10); 29,63; 29,74 (6x CH_2 , C-4 a C-9); 33,03; 33,93 (C-2 e C-11); 42,34 (C-12); 62,89 (C-1).

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 33, p.68): 3328 (ν_{as} N-H); 3283 (ν_{s} N-H); 3064 (ν O-H); 2918 (ν_{as} C-H alifático) 2850(ν_{s} C-H alifático); 1470 (δ_{s} CH_2 alifático).

5.2.4. Síntese do *tert*-butil-1-hidroxi-12-dodecilcarbamato (adaptado NGUYEN *et al.*, 2006).



Em um balão de fundo redondo, o aminoálcool **4** (225 mg, 1,12 mmol) foi dissolvido em 25 mL de DCM e 1 mL de metanol, sob nitrogênio. Em seguida, trietilamina foi adicionada (200 μL , 146 mg, 1,45 mmol) à temperatura ambiente, seguida de uma solução de dicarbamato de di-*t*-butila (432 μL , 316 mg, 3,12 mmol) em 10 mL de DCM e a mistura resultante foi agitada por 4 horas. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: acetato de etila/ hexano 50/50; revelador: CAM). Ao término da reação, adicionaram-se 80 mL de DCM, a fase orgânica foi lavada com água, em seguida com uma solução 0,1 mol.L⁻¹ de HCl e, finalmente, com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Em seguida, a fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 , filtrada e a solução foi concentrada sob pressão reduzida fornecendo o produto **5** como um sólido branco (170 mg, 98 %).

FM: $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{NO}_3$

PF: 67 a 72 °C

ME: 301,26 g.mol⁻¹

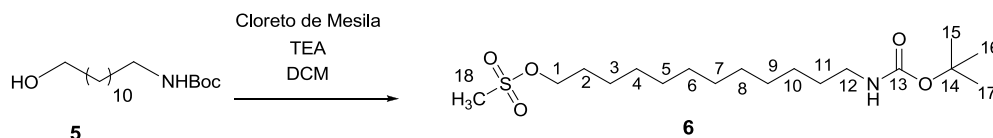
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 34, p.70): 1,27 (sl, 9H, H-15, H-16, H-17); 1,44-1,60 (m, 20H, H-2 a H-11); 3,09 (t, 2H, $J_{11,12} = 6,8$ Hz, H-12); 3,64 (t, 2H, $J_{1,2} = 6,4$ Hz, H-1).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 35, p.70): 25,92 (C-3); 26,97 (C-10); 28,62 (C-15 a C-17); 29,45; 29,60; 29,70; 30,25 (5x CH_2 , C-5 a C-9, C-11); 32,98 (C-2); 41,03 (C-12); 63,20 (C-1); 79,27 (C-14); 156,24 (C=O carbamato).

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3420 (ν O-H) (Figura 36, p.71): 3366 (ν_{as} N-H); 2918 (ν_{as} C-H); 2873 (ν_{s} C-H alifático); 1685 (ν C=O carbamato); 1469 (ν C-N); 1057 (δ C-O).

5.2.5. Síntese do metanossulfonato de 12-(*tert*-butoxicarbonilamino)dodecila

(adaptado VIANA, 2008).



Em um balão de fundo redondo equipado na saída com um septo de borracha sob nitrogênio, o composto **5** (2,82 g, 9,35 mmol) foi dissolvido em 100 mL em DCM e, em seguida, adicionou-se trietilamina (5,19 mL, 3,79 g, 37,41 mmol) à temperatura ambiente. A solução resultante foi resfriada à 0 °C, em banho de gelo, sob nitrogênio, e adicionou-se, lentamente, cloreto de mesila (1,44 mL, 2,14 g, 18,71 mol) nesta mesma temperatura. A solução resultante foi agitada a 0 °C por 1 hora e por 2 horas à temperatura ambiente. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: acetato de etila/hexano 30/70; revelador: CAM). Ao término da reação, a solução foi vertida em gelo picado e em seguida extraída com DCM (3 vezes com 200 mL); a fase orgânica foi lavada com água e secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo obtido foi filtrado em coluna utilizando uma camada de sílica (eluente: DCM) e forneceu o produto **6** como sólido amarelo claro (3,40 g, 96%).

FM: C₁₈H₃₇NO₅S

PF: 54 a 57 °C

ME: 379,24 g.mol⁻¹

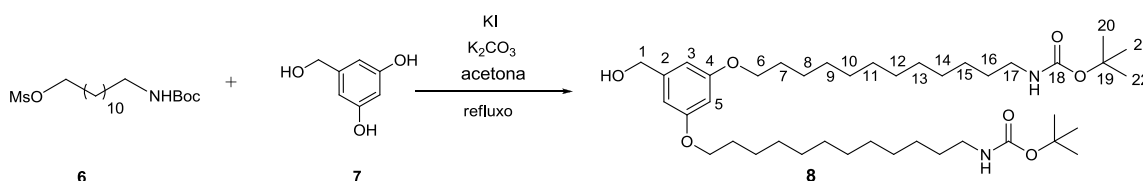
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 37, p.72): 1,23 (s, 9H, H-15, H-16, H-17); 1,36-1,40 (m, 16H, H-3 a H-10); 1,67-1,71 (m, 4H, H-2, H-11); 2,93 (s, 3H, -SO₃CH₃); 3,02-3,11 (m, 2H, H-12); 4,18 (t, 2H, *J*_{1,2} = 6,4 Hz, H-1).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm): (Figura 38, p.72): 25,50 (C-3); 26,88 (C-10); 28,53 (*tert*-butil, C-15 a C-17); 29,10; 29,21; 29,37 (5x CH₂, C-4 a C-9, C-11); 31,69 (C-2); 37,42 (C-18); 40,83 (C-12); 70,39 (C-14); 79,08 (C-1); 156,13 (C=O carbamato).

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 39, p.73): 3373 (ν N-H); 2917 (ν_{as} C-H); 2851 (ν_s C-H alifático); 1686 (ν C=O carbamato); 1470, 1358 (ν_{as} sulfonato ou éster sulfônico); 1470 (ν C-N); 1167 (ν_s sulfonato ou éster sulfônico); 1016 (δ C-O).

5.2.6. Síntese do 3,5-di-*terc*-butil-12-carbamil-*n*-dodecilfenilmetanol

(adaptado de FELDER *et al.*, 2002).



À solução de álcool 3,5-di-hidroxibenzílico **7** (123,0 mg, 0,88 mmol) em 150 mL de acetona anidra, foram respectivamente adicionados KI (583 mg, 3,51mmol), composto **6** (1,00 g, 2,63 mmol) e K_2CO_3 (485 mg, 3,57 mmol) e a suspensão resultante foi refluxada por 168 horas. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/hexano 50/50 reveladores: iodo e CAM). Ao término da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida. Adicionaram-se 80 mL de acetato de etila ao resíduo obtido e a fase orgânica foi lavada em água. Em seguida, a fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 . Após remoção do solvente, sob pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado utilizando uma coluna “flash” (eluente: acetato de etila/ hexano 10/ 90 à 40/60), fornecendo o produto **8** como um sólido branco (550 mg, 88 %).

FM: $C_{41}H_{74}N_2O_7$

PF: 56 a 58 °C

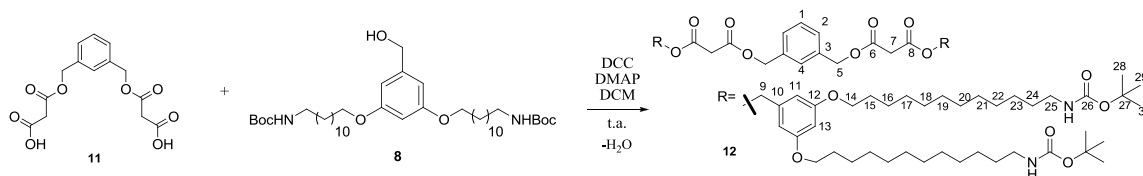
ME: 706,55 $g \cdot mol^{-1}$

RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (Figura 40, p.74): 1,25 (s, 18H, H-20 a H-22); 1,41-1,76 (m, 40H, H-7 a H-16); 2,14 (s, -OH); 3,04-3,06 (m, 4H, H-17); 3,89 (t, 4H, $J_{6,7} = 6,3$ Hz, H-6); 4,57 (s, 2H, H-1); 6,33 (sl, 1H, H-5); 6,48 (sl, 2H, H-3).

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (Figura 41, p.75): 26,13 (C-8); 26,89 (C-15); 28,83 (C-20 a C-22); 29,34; 29,44; 29,63; 30,15 (C-7 a C-14 e C-16); 40,73 (C-17); 65,17 (C-1); 68,09 (C-6); 79,09 (C-19); 100,50 (C-5); 105,07 (C-3); 143,61 (C-2); 156,18 (C=O); 160,51 (C-4).

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 42, p.75): 3508 (ν O-H); 2981 (ν_{as} CH_3 alifático); 2917 (ν_{as} CH_2 alifático); 1686 (ν C=O carbamato); 1517 (δ_{as} CH_2); 1364 (δ_s CH_3); 1248, 1041 (ν_s C-O éter).

5.2.7. 1,3-Bis{[(3,5-di-12-*terc*-butil-carbamil-*n*-dodecilfenilmetil-1-oxicarbonil)acetoxi]metil}benzeno (IEHL *et al.*, 2008).



Em um balão de fundo redondo equipado na saída com um tubo com nujol, o composto **11** (205 mg, 0,66 mmol) e o composto **8** (935 mg, 1,32 mmol) foram solubilizados em 80 mL de DCM. Em seguida, diciclocarbodiimida (272 mg, 1,32 mmol) e dimetilaminopiridina (120 mg, 1,32 mmol) foram adicionados, e a reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por sete dias. Ao término da reação verificado por CCD (eluente: acetato de etila/hexano 30/70 reveladores: iodo e CAM) adicionaram-se 300 mL de DCM, a fase orgânica foi lavada com uma solução 0,1 mol.l⁻¹ de HCl, e uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Em seguida, a fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cromatografado em uma coluna de sílica (eluente: acetato de etila/ hexano 0/100 a 30/70) conduzindo a um líquido incolor viscoso como produto **12** (800 mg, 72%).

FM: C₉₆H₁₅₈N₄O₂₀

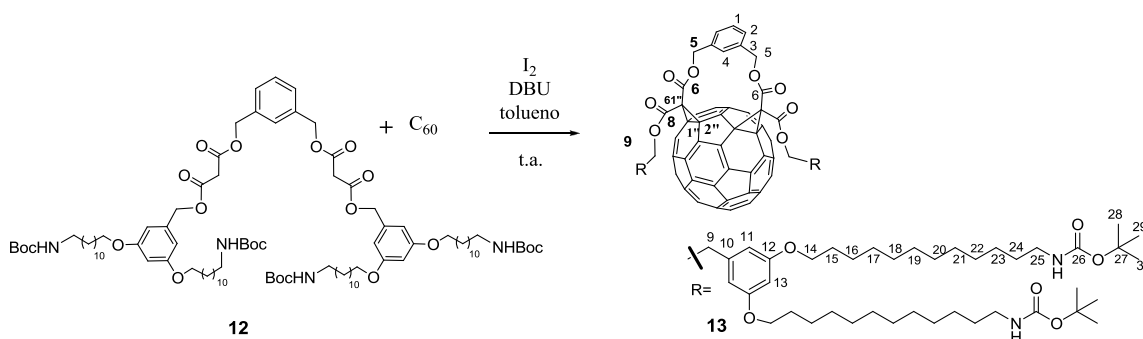
ME: 1687,15 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 43, p.77): 1,25 (s, 36H, H-28 a H-30); 1,41-1,45 (m, 36H, H-16 a H-24); 1,70-1,73 (m, 4H, H-15); 3,06-3,07 (m, 4H, H-25); 3,46 (s, 2H, H-7); 6,33 (t, 8H, , $J_{14,15} = 6,4$ Hz H-14); 6,48 (-NH, 4H); 5,07 (sl, 4H, H-9); 5,14 (sl, 4H, H-5); 6,38 (sl, 2H, H-13); 6,44 (sl, 4H, H-11); 7,28 (sl, 4H, H-1, H-2, H-4).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 44, p.77): 26,12 (C-16); 26,88 (C-24); 28,52 (C-28 a C-30); 29,34; 29,46; 29,63; 30,15 (C-15, C17 a C-23); 40,74 (C-7); 41,53 (C-25); 66,92; 67,32; 68,12 (C-5, C-9, C-14); 78,99 (C-27); 101,23 (C-13); 106,50 (C-11); 127,96; 128,63; 129,00 (C-1, C-2, C-4); 135,78 (C-3); 137,25 (C-10); 156,10 (C=O, carbamato); 160,53 (C-12); 166,26 (C=O, éster).

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 45, p.78): 3362 (ν N-H); 2924 (ν_{as} CH_3 alifático); 2853 (ν_{as} CH_2 alifático); 1754, 1735 (ν C=O éster); 1697 (ν C=O carbamato); 1454 (δ_{as} CH_3 alifático); 1365 (δ_{s} CH_3 alifático); 1062 (ν_{s} C-O éter); 997 (ν_{as} C-O éter).

5.2.8. 1,2:7,21-Bis(metano)[60]fulereno-61,61,62,62-tetracarboxilato de di-4-[3,5-di-12-*tert*-butil-carbamil-*n*-dodecilfenil-1-metil-1-1-endo,endo-(*m*-fenilenedimetila)] (FREITAS *et al.*, 2008).



Uma solução de C_{60} (122 mg, 0,169 mmol) em 400 mL de tolueno foi agitada sob N_2 à temperatura ambiente por 3 horas. Na sequência, adicionou-se o malonato **12** (285 mg, 0,169 mmol), seguido do I_2 (86 mg, 0,338 mmol), e a solução resultante foi agitada por mais 10 minutos. Em seguida, adicionou-se DBU (63 μL , 0,442 mmol) e a mistura foi mantida sob agitação por 4 horas. Então, a solução foi vertida diretamente em uma coluna de sílica que foi posteriormente eluída com uma mistura MeOH/DCM 0/100 a 5/95). A eliminação do solvente sob pressão reduzida forneceu o produto **13** (250 mg, 37 %) como um sólido preto.

FM: $\text{C}_{156}\text{H}_{154}\text{N}_4\text{O}_{20}$

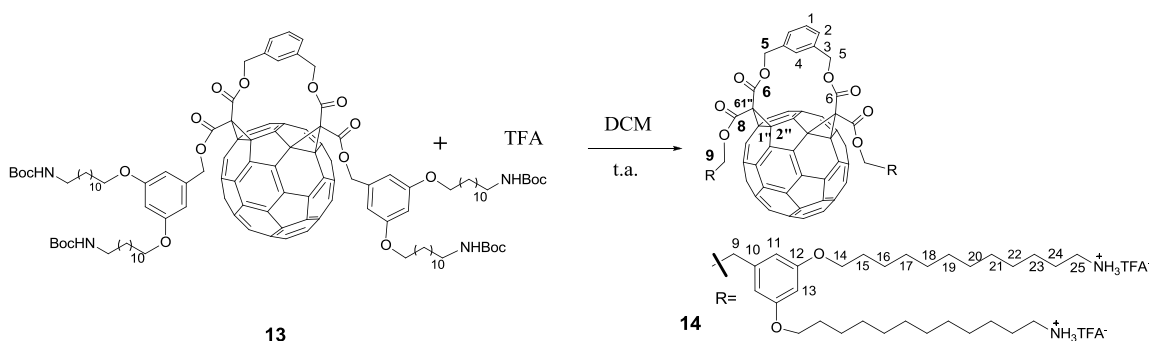
ME: 2403,12 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 46, p.79): 1,27 (s, 36H, H-28 a H-30); 1,44-1,46 (m, 36H, H-16 a H-24); 1,72-1,74 (m, 4H, H-15); 3,09-3,10 (m, 4H, H-25); 3,84-3,92 (m, 8H, H-14); 4,53 (-NH, 4H); 5,03-5,50 (m, 6H, H-9, H-5 ou H-5'); 5,82-5,86 (m, 2H, H-5 ou H-5'); 6,36-6,40 (m, 2H, H-13); 6,47-6,57 (m, 4H, H-11); 7,25-7,50 (m, 4H, H-1, H-2, H-4).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 47, p.80): 26,12 (C-16); 26,83 (C-24); 28,45 (C-28 a C-30); 29,32; 29,44; 29,60; 30,09 (C-15, C17 a C-23); 40,65 (C-25); 49,11 (C-61''); 65,90; 66,94; 67,36 (C-5, C-9, C-14); 67,35 (C-1'' e C-2''); 78,95 (C-27); 101,63 (C-13); 107,12 (C-11); 123,70; 126,66; 128,42 (C-1, C-2, C-4); 135,85 (C-3); 136,73 (C-10); 137,80; 138,65; 138,88; 139,00; 139,15; 139,24; 140,03; 140,83; 140,88; 141,07; 141,16; 141,79; 141,86; 142,16; 142,33; 142,76; 142,96; 143,18; 143,60; 143,81; 143,99; 144,18; 144,35; 144,45; 144,54; 144,65; 144,86; 144,99; 145,01; 145,13; 145,19; 145,36; 145,61; 145,77; 146,09 (58C, C fulereno); 155,98 (C=O, carbamato); 160,41; 160,51 (C-12); 166,41; 166,51; 162,57; 163,31 (C=O, éster).

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 49, p.81): 3357(ν N-H); 2923 (ν_{as} CH_3 alifático); 2852 (ν_{as} CH_2 alifático); 1746 (ν C=O éster); 1697 (ν C=O carbamato); 1453 (δ_{as} CH_3 alifático); 1364 (δ_{s} CH_3 alifático); 1058 (ν_{s} C-O éter); 992 (ν_{as} C-O éter).

5.2.9. Derivado fullerênico catiônico **14** (WATANABE *et al.*, 2004).



A uma solução de fulereno **13** (250 mg, 0,104 mmol) em 80 mL de DCM foi adicionado, lentamente, TFA (2 mL) e a solução resultante foi agitada por mais 12 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o sal orgânico **14** (250 mg, 100%) como um sólido preto.

FM: C₁₄₄H₁₂₆F₁₂N₄O₂₀ (sal)

FM: C₁₃₆H₁₂₂N₄O₁₂ (base livre)

EM: (ESI⁺) (Figura 54, p.84): calculado [M+H]⁺: 2002,9054; isotopólogos obtidos m/z : 1003,0 [M+1+2H]²⁺, m/z : 669,0 [M+1+3H]³⁺; m/z : 501,9 [M+1+4H]⁴⁺

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 50, p.82): 1,00-1,32 (m, 36H, H-16 a H-24); 1,62-1,65 (m, 8H, H-15); 2,88-2,90 (m, 8H, H-25); 3,80 (sl,-NH, 4H); 3,92 (t, 8H, $J_{14,15} = 6,4$ Hz, H-14); 5,52 (s, 4H, H-9); 5,09-5,10 (m, 2H, H-5 ou H-5'); 5,46-5,47 (m, 2H, H-5 ou H-5'); 6,31-6,33 (m, 2H, H-13); 6,47-6,48 (m, 4H, H-11); 7,31-7,33 (m, 4H, H-1, H-2, H-4).

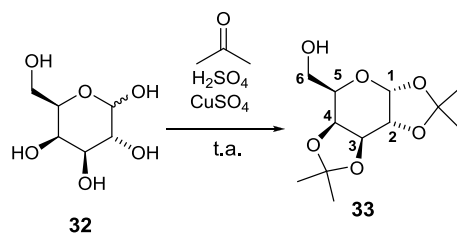
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 51, p.83): 26,07 (C-16); 27,18 (C-24); 27,44; 27,61; 28,58; 28,64 (C-15, C17 a C-23); 40,77 (C-25); 49,30 (C-61''); 65,23; 69,00; 69,22 (C-5, C-9, C-14); 72,24 (C-1'' e C-2''); 101,30 (C-13); 106,14 (C-11); 129,89; 135,57; 136,93 (C-1, C-2, C-4); 137,45 (C-3); 138,42 (C-10); 138,42; 139,58; 139,63; 140,81; 141,30; 141,78; 141,85; 142,82; 142,33; 143,17; 145,06; 145,69; 145,75; 145,82; 145,88; 145,98; 146,15; 146,25; 146,37; 146,48; 146,89 (58C, C fullereno); 161,78 (C-12); 161,78; 163,21; 163,86; 164,37 (C=O, éster).

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 53, p.84): 3386 (ν N-H); 3386 (ν N-H); 2923 (ν_{as} CH_3 alifático); 2852 (ν_{as} CH_2 alifático); 1747 (ν C=O éster); 1675 (ν C=O ácido); 1460 (δ CH_2 alifático); 1059 (ν_s C-O éter); 836 (ν_{as} C-O éter).

5.3. Sínteses - PARTE II

SÍNTESE DOS DERIVADOS FULLERÊNICOS MONOADUTOS.

5.3.1. Síntese do 1,2:3,4-Di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo a partir da D-galactose (KLIER, 2002) e (BANKS *et al.*, 1993)



Em um balão de fundo redondo equipado na saída com um tubo contendo nujol foram adicionados D-galactose (5,22 g, 28,99 mmol), 200 mL de acetona anidra e sulfato cúprico anidro (12,08 g, 48,12 mmol). Em seguida adicionou-se lentamente 1,0 mL de ácido sulfúrico concentrado usando-se uma seringa. A mistura foi mantida sob agitação magnética, em condições anidras, durante dois dias. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/ hexano 50/50 revelador: H_2SO_4 em

metanol 10%). Após seu término, a reação foi filtrada a vácuo numa pequena camada de sílica com o uso do funil de Buchner, e a solução resultante foi neutralizada com bicarbonato de sódio até pH 7. Em seguida a solução foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. A remoção do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto **33** (5,95g, 79%) como um líquido viscoso marrom. O produto foi utilizado na etapa seguinte sem purificação, pois a análise dos espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C demonstrou elevado grau de pureza.

FM: C₁₂H₂₀O₆

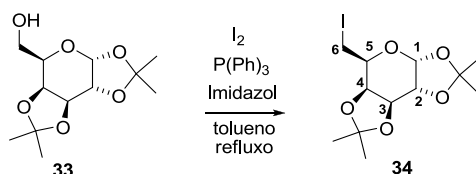
ME: 260,13 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 89, anexo I): 1,34 (s, 6H, 2 CH₃); 1,46 (s, 3H, CH₃); 1,54 (s, 3H, CH₃); 1,88 (s, OH); 3,71-3,88 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'); 4,26 - 4,36 (m, 2H, 4-H, H-2); 4,61 (dd, *J*_{2,3} = 2,4 Hz, *J*_{3,4} = 8,0 Hz, 1H, H-3); 5,57 (d, *J*_{1,2} = 5,2 Hz, 1H, H-1).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 90, anexo I): 24,47; 25,10; 26,10; 26,19 (4 CH₃); 62,45 (C-6); 68,32 (C-5); 70,73 (C-4); 70,91 (C-2); 71,74 (C-3); 96,47 (C-1); 108,88 e 109,64 (2x C isopropilidênicos).

IV (ν̄, cm⁻¹) (Figura 91, anexo I): 3489 (ν O-H); 2986 e 2937 (ν_{as} C-H alifático); 1210, 1166, 1143, 1065 (ν C-O acetal).

5.3.2. Síntese do desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo (MEREYALA & GADDAM, 1994).



O composto **33** (5,00 g, 19,23 mmol) foi solubilizado em 100 mL de tolueno. Em seguida, foram adicionados respectivamente trifetilfosfina (7,56 g, 28,25 mmol), imidazol (3,92 g, 57,69 mmol) e iodo sólido (7,33 g, 28,25 mmol) e a mistura resultante foi refluxada por 1 hora. A evolução da reação foi monitorada por CCD (eluente: acetato de etila/ hexano 50/50; reveladores: H₂SO₄ em metanol 10% e iodo). Após o término da reação, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, e em seguida adicionaram-se 100

mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água destilada (3 vezes), uma solução aquosa de 5% tiosulfato de sódio, secada sob Na₂SO₄ e filtrada. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: acetato de etila/ hexano 10/90), fornecendo o composto **34** (6,0g, 84%) como um sólido amarelo claro.

FM: C₁₂H₁₉ O₅I

ME: 370,03 g.mol⁻¹

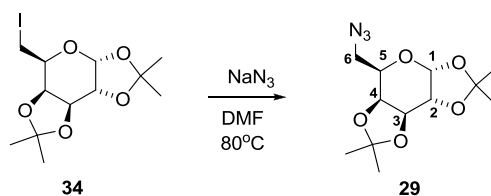
FF: 69-71 °C (literatura: 72 °C; GAREGG, 1984)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 92, anexo I): 1,33 (s, 3H, CH₃); 1,35 (s, 3H, CH₃); 1,45 (s, 3H, CH₃); 1,54 (s, 3H, CH₃); 3,16 – 3,36 (m, 2H, H-6 e H-6'); 3,91 (dt, 1H, J_{4,5} = 1,6 Hz, J_{5,6} = J_{5,6'} = 7,0 Hz, H-5); 4,30 (dd, 1H, J_{1,2} = 5,0 Hz, J_{2,3} = 2,4 Hz, H-2), 4,30 (dd, 1H, J_{4,5} = 1,6 Hz, J_{3,4} = 7,8 Hz, H-4); 4,61 (dd, J_{2,3} = 2,4 Hz, J_{3,4} = 7,8 Hz, 1H, H-3), 5,54 (d, J_{1,2} = 5,0 Hz, 1H, H-1).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 93, anexo I): 2,51 (C-6); 24,60; 25,04; 26,12; 26,18 (4 CH₃); 69,09 (C-5); 70,70 (C-2), 71,25 (C-4); 71,72 (C-3); 96,84 (C-1); 109,00; 109,66 (2x C isopropilidênicos).

IV (ν̄, cm⁻¹) (Figura 94, anexo I): 2989 e 2936 (ν_{as} C-H alifático); 1381 (δ_s C-H alifático CH₃); 1210, 1164, 1101, 1080, 1020 (ν C-O acetal).

5.3.3. Síntese do 6-Azido-6-desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilideno-α-D-galactopiranosídeo (KLIER, 2002).



Em um balão de fundo redondo foram adicionados **34** (1,00 g, 2,70 mmol), azida de sódio (1,75 g, 27,01 mmol), peneira molecular A4 e 4 mL de DMF anidro. A mistura foi mantida sob agitação magnética e aquecimento durante dois dias. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/ hexano 10/90; reveladores: H₂SO₄ em metanol 10% e iodo). Após o término da reação, a mesma foi extraída com acetato de

etila, lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio e água. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e a solução foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: DCM), fornecendo o composto **29** (0,67 g, 87%) como um líquido viscoso alaranjado.

FM: C₁₂H₁₉N₃O₅

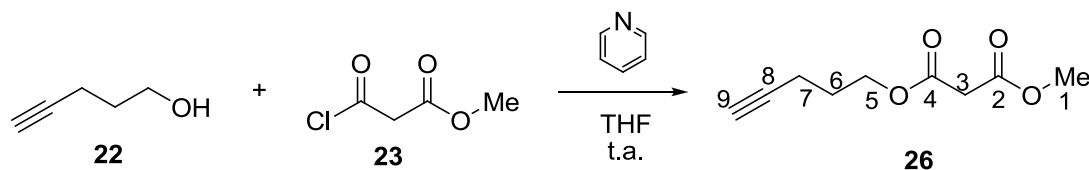
ME: 285,13 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 95, anexo I): 1,34 (s, 6H, 2 CH₃); 1,46 (s, 3H, CH₃); 1,55 (s, 3H, CH₃); 3,35 (dd, 1H, *J*_{5,6} ou *J*_{5,6'} = 5,4 Hz, *J*_{6,6} = 12,6 Hz, H-6 ou H-6'); 3,46 (dd, 1H, *J*_{5,6} = 5,4 Hz ou *J*_{5,6'}, *J*_{6,6'} = 12,6 Hz, H-6 ou H-6'); 3,95 - 3,89 (m, 1H, H-5); 4,19 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 5,6 Hz, *J*_{4,5} = 1,8 Hz, H-4); 4,34 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 2,4 Hz, *J*_{2,1} = 5,0 Hz, H-2); 4,63 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 2,4 Hz, *J*_{3,4} = 5,6 Hz, H-3); 5,54 (d, 1H, *J*_{1,2} = 5,0 Hz, H-1).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 96, anexo I): 24,56; 25,02; 26,08; 26,16 (4 CH₃); 50,81 (C-6); 67,15 (C-5); 70,53 (C-4); 70,94 (C-2); 71,31 (C-3); 96,49 (C-1); 108,95 e 109,76 (2x C isopropilidênicos).

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 98, anexo I): 2988 e 2936 (ν_{as} C-H alifático); 2100 (ν_{as} N=N=N); 1382 (δ_s CH₃ alifático); 1209 (δ_{as} CH₃ alifático); 1209, 1165, 1142, 1107, 1065 (ν C-O acetal).

5.3.4. Síntese do malonato de metil-pent-4-inila (SANTOS, 2010).



Em um balão de fundo redondo, 4-pentanol **22** (93 μL, 84 mg, 1,00 mmol) foi dissolvido em 25 mL em THF anidro sob nitrogênio. Em seguida, o acetato de 3-cloro-3-oxopropanoato de metila **23** (112 μL, 143 mg, 1,05 mmol) foi adicionado lentamente à temperatura ambiente, seguido de piridina (98 μL, 95 mg, 1,20 mmol) e a mistura resultante foi agitada por 3 horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/ hexano 10/90; revelador: iodo). Ao término da reação,

adicionaram-se 40 mL de acetato de etila, a fase orgânica foi lavada com água, em seguida com uma solução 0,1 mol.L⁻¹ de HCl, e finalmente com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Em seguida, a fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ e filtrada. A remoção do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto **26** (184 mg, rendimento quantitativo) como um líquido incolor. O produto foi utilizado na etapa seguinte sem purificação, pois a análise dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C demonstrou elevado grau de pureza.

FM: C₉H₁₂O₄

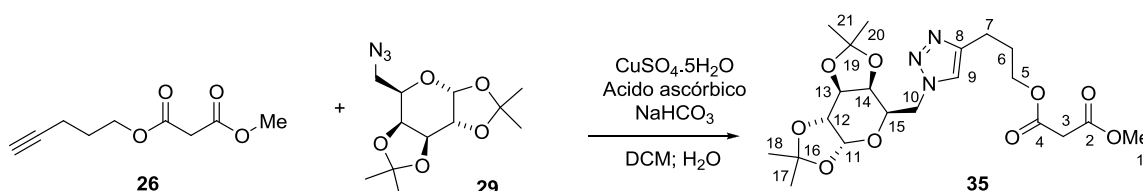
ME: 184,07 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 55, p.87): 1,88 (pseudo qn, 2H, H-6); 2,00 (t, 1H, *J*_{7,9} = 2,6 Hz, H-9); 2,30 (dt, 2H, *J*_{6,7} = 7,0 Hz, *J*_{7,9} = 2,6 Hz, H-7); 3,40 (s, 2H, H-3); 3,76 (s, 3H, H-1); 4,27 (t, 2H, *J*_{5,6} = 6,4 Hz, H-5).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 56, p.88): 15,08 (C-7); 27,38 (C-6); 41,33 (C-3); 52,57 (C-1); 64,03 (C5); 69,26 (C-9); 82,84 (C-8); 166,49; 167,01 (2 C=O).

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 57, p.88): 3286 (ν ≡C-H alcino), 2957 (ν_{as} C-H alifático); 2118 (ν C≡C); 1729 (ν C=O éster); 1271 (δ ≡CH); 1199, 1147 (ν C-O éster).

5.3.5. Síntese do malonato de metil-3-{1'-[6''-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosil)]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}-propila (**35**) (FREITAS *et al.*, 2008).



Em um balão de fundo redondo equipado na saída com tubo contendo nujol, o malonato **26** (285,3 mg, 1,00 mmol) e a azida orgânica **29** (184,19 mg, 1,00 mmol), dissolvidos em 3 mL de DCM, foram misturados com CuSO₄·5H₂O (3,0 mg, 0,01 mmol) e 3 mL de uma solução de ascorbato de sódio previamente preparada a partir de ácido ascórbico (5,28 mg, 0,03 mmol) e bicarbonato de sódio (2,52 mg, 0,03 mmol). Em seguida foram adicionados 2 mL de água. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 12 horas. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/ hexano 30/70; reveladores:

H₂SO₄ em metanol 10% e iodo). A reação foi elaborada adicionando-se DCM e água. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e a solução foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado utilizando uma coluna “flash” (eluente: acetato de etila/ hexano 30/70, 50/50, 100/0) fornecendo o produto **35** como um líquido incolor (293 mg, 62%).

FM: C₂₁H₃₁N₃O₉

ME: 469,20 g.mol⁻¹

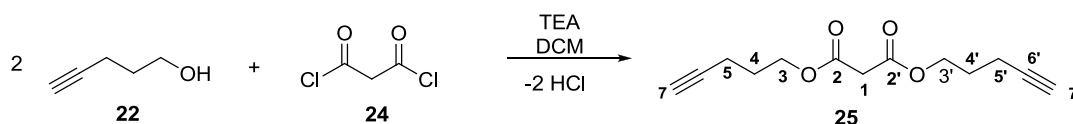
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 71, p.102): Os dados encontram-se na Tabela 7, p.88.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 72, p.102): Os dados encontram-se na Tabela 8, p.89.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 101, anexo I): 2988 e 2937 (ν_{as} C-H alifático); 1742 e 1732 (ν C=O); 1641 (ν N=N); 1458 (δ_s CH₂); 1209, 1163, 1145, 1009, 1062 (ν C-O acetal).

[α]_D²⁰ -40,8 (c 0,515 g/100 mL, DCM).

5.3.6. Síntese do malonato de dipent-4-inila (adaptado de SANTOS, 2010).



Em um balão de fundo redondo, 4-pentanol **22** (288 μL, 236 mg, 3,12 mmol) foi dissolvido em 25 mL em DCM sob nitrogênio. Em seguida, dicloreto de malonila **24** (152 μL, 219 mg, 1,56 mmol) foi adicionado lentamente à temperatura ambiente, seguido de trietilamina (432 μL, 316 mg, 3,12 mmol) e a mistura resultante foi agitada por 2 horas. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: acetato de etila/ hexano 20/80; revelador: iodo). Ao término da reação, adicionaram-se 100 mL de DCM, a fase orgânica foi lavada com água, uma solução 0,1mol.L⁻¹ de HCl e uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Em seguida, a fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e a solução foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado utilizando uma coluna de sílica (eluente: acetato de etila/ hexano 50/50, 70/30, 100/0), fornecendo o produto **25** como um líquido marrom viscoso (170 mg, 51%).

FM: C₁₃H₁₆O₄

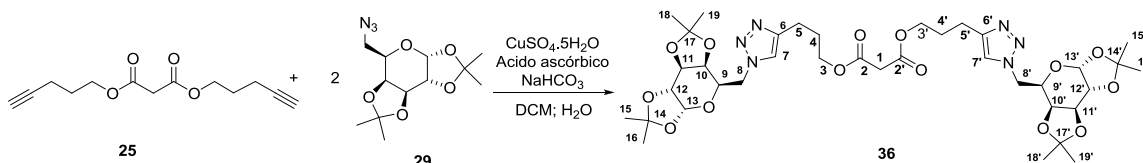
ME: 236,10 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 58, p.89): 1,80-1,98 (m, 4H, H-4 e H-4'); 1,99 (t, 2H, *J*_{5,7} = 2,6 Hz, H-7 e H-7'); 2,30 (dt, 4H, *J*_{5,4} = *J*_{5,4'} = 6,8 Hz, *J*_{5,7} = 2,6 Hz, H-5 e H-5'); 3,40 (s, 2H, H-1); 4,27 (t, *J*_{3,4} = 6,2 Hz, 2H, H-3 e H-3').

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 59, p.90): 15,20 (C-5 e C-5'); 27,46 (C-4 e C-4'); 41,61 (C-1); 64,13 (C-3 e C-3'); 69,36 (C-7 e C-7'); 82,90 (C-6 e C-6'); 166,58 (2 C=O).

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 60, p.90): 3290 (ν C-H alcino); 2962 (ν_{as} CH₃ alifático); 2923 (ν_{as} CH₂ alifático); 2118 (ν C≡C); 1728 (ν C=O éster); 1258 (δ≡CH); 1147, 1028 (ν C-O éster).

5.3.7. Síntese do malonato de di 3-{1-[6-(1,2: 3,4-Di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosil)]-1*H*-1,2,3-triazol-4-ila} (FREITAS *et al.*, 2008).



Em um balão de fundo redondo, o malonato **25** (80,0 mg, 0,34 mmol) e a azida orgânica **29** (194 mg, 0,68 mmol) foram dissolvidos em 5 mL de DCM. Em seguida, adicionaram-se CuSO₄.5H₂O (9 mg, 0,04 mmol) e uma solução de 5 mL ascorbato de sódio, previamente preparada a partir de ácido ascórbico (18,0 mg, 0,10 mmol) e bicarbonato de sódio (9,0 mg, 0,10 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética por 12 horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/ hexano 20/80; reveladores: H₂SO₄ em metanol 10% e iodo). A reação foi elaborada adicionando-se DCM e água. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado utilizando uma coluna “flash” (eluente: acetato de etila/ hexano 50/50, 100/0), fornecendo o produto **36** como um líquido incolor (274 mg, 100%).

FM: C₃₇H₅₄N₆O₁₄

ME: 806,37 g.mol⁻¹

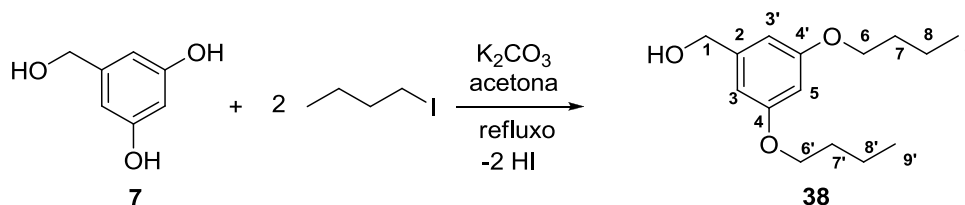
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 102, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 7, p.105.

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 103, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 8, p.106.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 104, anexo I): 2987 e 2936 (ν_{as} C-H alifático); 1731 (ν C=O éster); 1650 (ν N=N); 1457 (δ CH_2); 1383 (δ CH_3); 1210, 1164, 1109, 1065 (ν C-O acetal).

$[\alpha]_D^{20}$ -39,8 (*c* 0,500 g/100 mL, DCM).

5.3.8. Síntese do 3,5-dibutoxifenilmetanol (Adaptado de FELDER *et al.*, 2002).



A uma solução do álcool 3,5-di-hidroxibenzílico (**7**) (50,0 mg, 0,36 mmol) em 50 mL de acetona anidra, foram adicionados 1-iodo-butano (126 μL , 1,11 mmol) e K_2CO_3 (494 mg, 3,57 mmol) e a mistura resultante foi refluxada por 48 horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/hexano 50/50; revelador: iodo). Ao término da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida. Adicionaram-se 80 mL de acetato de etila ao resíduo obtido e a fase orgânica foi lavada com água. Em seguida, a fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 e filtrada. Após remoção do solvente, sob pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado utilizando uma coluna flash (eluente: acetato de etila/ hexano 30/70 a 50/50) fornecendo o produto **38** como um líquido viscoso amarelado (91 mg, rendimento quantitativo).

FM: $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$

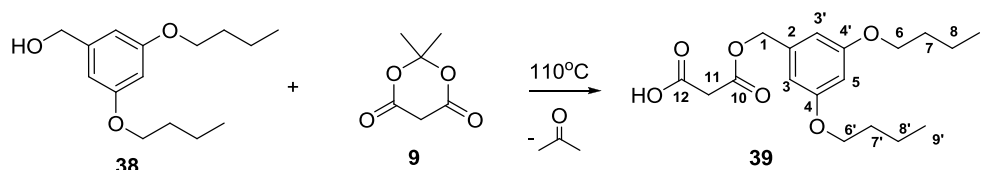
ME: 252,17 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (Figura 65, p.95): 0,96 (t, 6H, $J_{8,9} = 7,3$ Hz, H-9); 1,41-1,52 (m, 4H, H-8); 1,66-1,76 (m, 4H, H-7); 2,71 (s, -OH); 3,90 (t, 4H, $J_{6,7} = 6,5$ Hz, H-6); 4,54 (s, 2H, H-1); 6,354 (s, 1H, H-5); 6,46 (s, 2H, H-3).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (Figura 66, p.95): 13,95 (C-9); 19,35 (C-8); 31,42 (C-7); 65,23 (C-1); 67,83 (C-6); 100,55 (C-5); 105,12 (C-3); 143,41 (C-2); 160,53 (C-4).

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 67, p.96): 3360 (ν O-H); 2958 (ν_{as} CH_3 alifático); 2933 (ν_{as} CH_2 alifático); 1595 (ν C=C); 1451 (δ CH_2 alifático); 1385 (δ CH_3 alifático); 1263 (ν_{as} C-O éter arílico); 1160 (δ O-H, álcool primário); 1040 (ν_{s} C-O éter arílico).

5.3.9. Síntese do ácido 2-((3',5'-dibutoxibenziloxi)carbonil)-acético (FELDER *et al.*, 2002).



O composto 3,5 dibutoxifenilmetanol (**38**) (80,0 mg, 0,32 mmol) e o ácido de Meldrum **9** (46,0 mg, 0,32 mmol) foram aquecidos à 110 °C por 2 horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/hexano 50/50 revelador: iodo). Ao término da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida, fornecendo um líquido viscoso de cor amarela (105,0 mg, 98%). O produto foi utilizado na etapa seguinte sem purificação, pois a análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C demonstrou elevado grau de pureza.

FM: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_6$

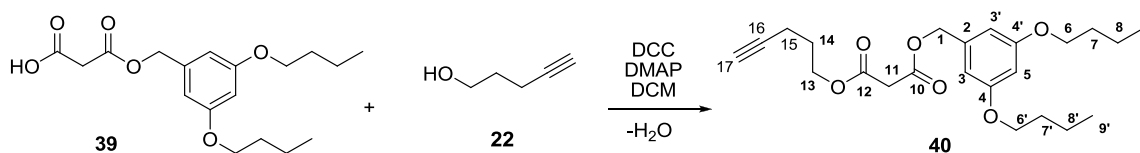
ME: 338,17 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (Figura 105, anexo I): 0,96 (t, 6H, $J_{8,9} = 7,5$ Hz, H-9) 1,45 (sexteto, 4H, $J_{8,9} = 7,5$ Hz, H-8); 1,74 (pseudo qn, 4H, H-7); 3,48 (s, 2H, H-11); 3,92 (t, 4H, $J_{6,7} = 6,4$ Hz, H-6); 5,10 (s, 2H, H-1); 6,41 (s, 1H, H-5); 6,47 (s, 2H, H-3), 10,26 (s, -COOH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (Figura 106, anexo I): 13,89 (C-9); 19,29 (C-8); 31,31 (C-7); 41,01 (C-11); 67,52 (C-1); 67,83 (C-6); 101,38 (C-5); 106,50 (C-3); 137,12 (C-2); 160,50 (C-4), 166,51 (C-10), 171,64 (C-12).

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 108, anexo I): 3300-2800 (ν COO-H); 2958 (ν_{as} CH_3 alifático); 2935 (ν_{as} CH_2 alifático); 1720 (δ_{s} C=O éster); 1717 (δ_{s} C=O ácido carboxílico); 1454 (δ_{as} CH_3 alifático); 1379 (δ_{s} CH_3 alifático); 1294 (ν C-O ácido); 1155, (ν C-O éster); 1069 (ν C-O éter arílico).

5.3.10. Síntese do malonato de (3',5'-dibutoxibenzil)pent-4-inila (FELDER *et al.*, 2002).



4-Pentanol (21 μ L, 0,24 mmol) **22** e ácido 2-((3',5'-dibutoxibenzil)oxi)acético **39** (80,0 mg, 0,24 mmol) em DCM foram misturados com diciclo-hexilcarbodiimida (58,5 mg, 0,28 mmol) seguido da adição de *N,N*-dimetilaminopiridina (10,0 mg, 0,01 mmol). A reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 48 horas e acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/hexano 20/80; reveladores: CAM e iodo). Ao término da reação, adicionaram-se 50 mL de acetato de etila à solução e esta foi lavada com solução de HCl 0,1 mol.L⁻¹, água e finalmente com solução saturada de bicarbonato de sódio. Em seguida, a fase orgânica foi secada com Na₂SO₄. Após remoção do solvente, sob pressão reduzida, adicionaram-se 3 mL de acetato de etila, um precipitado branco se formou, e este foi removido por filtração. A solução resultante foi concentrada, gerando um líquido viscoso, que foi purificado por coluna “flash” (eluente: acetato de etila/ hexano 20/80 a 50/50) fornecendo um líquido incolor (88 mg, 92%).

FM: C₂₃H₃₂O₆

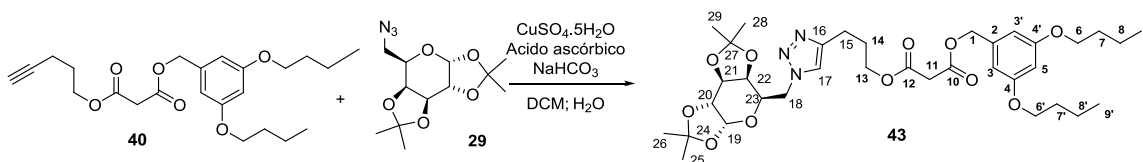
ME: 404,22 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (Figura 68, p.97): 0,97 (t, 6H, $J_{8,9} = 7,2$ Hz, H-9); 1,38-1,57 (m, 4H, H-8); 1,67-1,89 (m, 6H, H-14, H-7); 1,97 (t, 1H, $J_{15,17} = 2,6$ Hz, H-17); 2,24 (dt, 2H, $J_{14,15} = 7,0$ Hz, $J_{15,17} = 2,6$ Hz, H-15); 3,42 (s, 2H, H-11); 3,92 (t, 4H, $J_{6,7} = 6,2$ Hz, H-6); 4,24 (t, 2H, $J_{6,7} = 6,2$ Hz, H-13); 5,01 (s, 2H, H-1); 6,40 (s, 1H, H-5); 6,46 (s, 2H, H-3).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (Figura 69, p.98): 13,84 (C-9); 15,01 (C-15); 19,25 (C-8); 27,33 (C-14); 31,29 (C-7); 41,46 (C-11); 63,96 (C-13); 67,13 (C-1); 67,70 (C-6); 69,23 (C-17), 82,80 (C-16), 101,12 (C-5), 106,43 (C-3), 137,29 (C-2), 160,47 (C-4), 166,29 (C-10 e C-12).

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 70, p.98): 3292 ($\nu \equiv \text{CH}$); 2958 ($\nu_{\text{as}} \text{CH}_3$ alifático); 2934 ($\nu_{\text{as}} \text{CH}_2$ alifático); 2119 ($\nu \text{C} \equiv \text{C}$); 1733 ($\delta_{\text{s}} \text{C}=\text{O}$ éster); 1456 ($\delta_{\text{as}} \text{CH}_3$ alifático); 1142, 1069 ($\nu_{\text{s}} \text{C}-\text{O}$ éster); 1265, 1030 ($\nu_{\text{as}} \text{C}-\text{O}$ éter arílico).

5.3.11. Síntese do malonato de 3,5-dibutoxibenzil 3-{1-[6-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosil)]-1*H*-1,2,3-triazol-4-ila} (FREITAS *et al.*, 2008).



Em um balão de fundo redondo, o malonato **40** (90,0 mg, 0,22 mmol) e a azida orgânica **29** (63,3 mg, 0,22 mmol) foram dissolvidos em 3 mL de DCM. Em seguida, foram misturados com $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (3,0 mg, 0,02 mmol) e uma solução aquosa de 3 mL ascorbato de sódio, previamente preparada a partir de ácido ascórbico (11,7 mg, 0,07 mmol) e bicarbonato de sódio (5,6 mg, 0,07 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética por 12 horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/ hexano 20/80; reveladores: H_2SO_4 em metanol 10% e iodo). A reação foi elaborada por extração com DCM e água. A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 , filtrada e a solução foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado utilizando uma coluna “flash” (eluente: acetato de etila/ hexano 30/70, 40/60, 50/50), fornecendo o produto **43** como um líquido incolor (153 mg, rendimento quantitativo).

FM: $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_{11}$

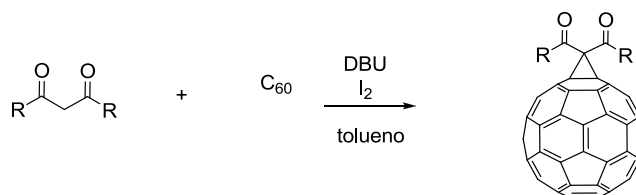
ME: 689,35 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 109, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 7, p.105.

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 110, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 8, p. 106.

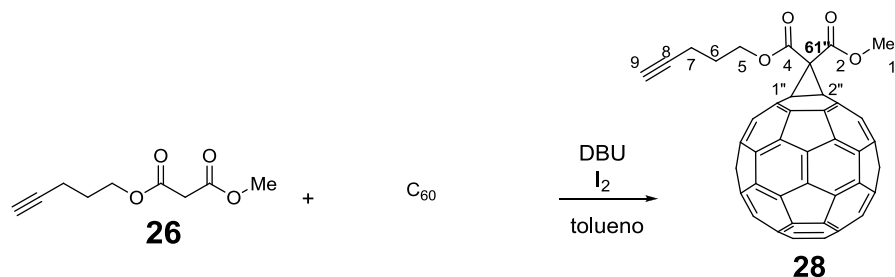
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 113, anexo I): 2958 (ν_{as} CH_3 alifático); 2934 (ν_{as} CH_2 alifático); 1733 (ν $\text{C}=\text{O}$ éster); 1676 (ν $\text{N}=\text{N}$); 1456 (δ_{as} CH_2 alifático); 1382 (δ_{as} CH_2 alifático); 1327 (ν_{s} $\text{C}-\text{O}$ éster); 1254, 1067 (ν_{as} $\text{C}-\text{O}$ éter) 1210, 1163, 1111, 1002 (ν $\text{C}-\text{O}$ acetal).
 $[\alpha]_{20}^{\text{D}} -30,0$ (c 0,515 g/100 mL DCM).

5.3.12. Procedimento geral de funcionalização do C_{60} por meio da reação de Bingel (IEHL *et al.*, 2008).



À uma solução de C_{60} (200 mg, 0,28 mmol), previamente preparada por agitação constante do fulereno em 200 mL de tolueno por 5 horas, foi adicionado iodo sólido (105,6 mg, 0,42 mmol) à temperatura ambiente sob N_2 . A solução foi deixada sob agitação magnética por 10 minutos, adicionando-se então, separadamente, o malonato **26** ou **35** ou **36** ou **40** (0,28 mmol) dissolvido em tolueno, seguido por adição de DBU (0,70 mmol). A solução foi mantida sob agitação por 5 horas. A mistura foi posteriormente filtrada usando um papel de filtro, o solvente foi removido sob baixa pressão (com o banho-maria do rotaevaporador não excedendo 55°C) e o resíduo resultante foi purificado por uma coluna de sílica e eluído com uma mistura de tolueno/acetato de etila. O fulereno que não reagiu é recuperado como primeira fração seguido do produto da reação. O produto obtido foi posteriormente repurificado por uma nova coluna de sílica eluída com uma mistura de DCM/metanol.

5.3.12.1. Síntese do 1'', 2''-Metano[60]-61''-metanoato-61''-carboxilato de pent-4-inoila (**28**)



Foi necessário uma modificação do procedimento geral devido à presença do grupo alcino, o qual é reativo ao excesso de base e iodo. Foram usados 200 mg de C₆₀ (0,28 mmol), 85,0 mg de iodo sólido (0,28 mmol), 51,1 mg de malonato (0,28 mmol) e 85 mg de DBU (84 µl, 0,56 mmol).

Rendimento: 121 mg, (48%)

Rendimento considerando C₆₀ recuperado: 60%

Eluentes das colunas: tolueno e acetato de etila/ tolueno (5/95, 10/95, 20/80)

FM: C₆₉H₁₀O₄

EM: (ESI⁺) (Figura 114, anexo D): calculado [M+H]⁺: 903,06; não se observou o pico da espécie protonada *m/z* no espectro.

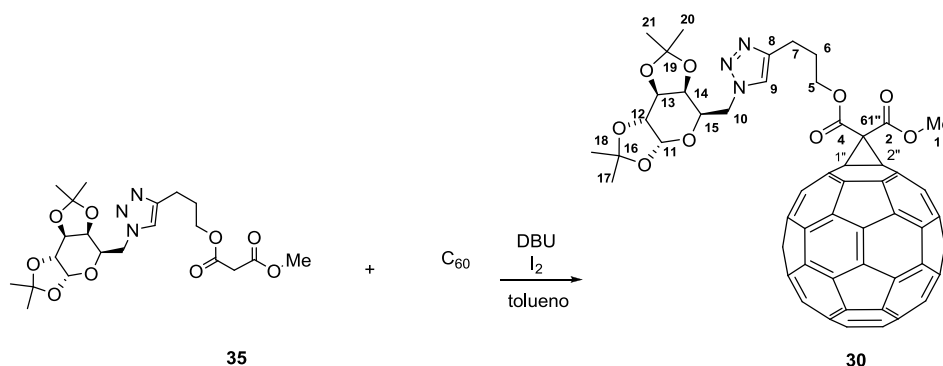
Aspecto físico: sólido marrom escuro

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 61, p.92): 1,26 (sl, 2H, H-6); 2,05–2,11 (m, 1H, H-9); 2,42 (dt, 2H, *J*_{7,9} = 2,4 Hz, *J*_{7,6} = 6,8 Hz, H-7); 4,11 (s, 3H, H-1); 4,63 (t, 2H, *J*_{5,6} = 6,0 Hz H-5) (Figura 40, p.75).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 62, p.92): Os dados encontram-se na Tabela 6, p.100.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 64, p.93): 3299 (ν H-C≡); 2921 (ν_{as} C-H alifático); 2328 (ν C≡C); 1743 (ν C=O); 1388 (ν C-O); 1266 (δ ≡C-H).

5.3.12.2. Síntese do monoaduto 1'',2''-Metano[60]fulereno-61-metanoato-61''-carboxilato de 3-{1-[6-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosil)]-1*H*-1,2,3-triazol-4}-propila (30)



Eluentes das colunas: acetato de etila/ tolueno (5/95, 10/95, 20/80) e DCM/MeOH (99/1, 98/2, 95/5)

Rendimento: 22 % (73 mg)

Rendimento considerando C₆₀ recuperado: 29%

FM: C₈₁H₂₉N₃O₉

EM: (ESI⁺) (Figuras 115 e 116, anexo I): calculado [M+H]⁺: 1188,1904; obtido *m/z*: 1188,1967 [M+H]⁺

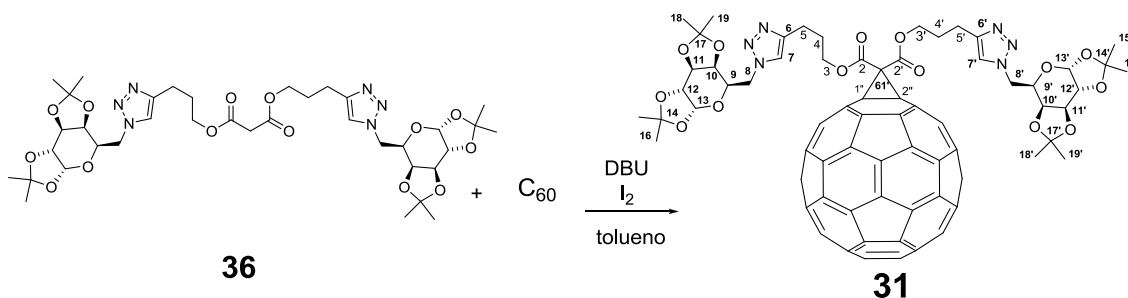
Aspecto físico: sólido preto

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 76, p.108): Os dados encontram-se na Tabela 9, p.110.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 77, p.108): Os dados encontram-se na Tabela 10, p.111.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 79, p.109): 2955, 2921, 2851 (ν C-H alifático); 1742 (ν C=O); 1208, 1164, 1111, 1064 (ν C-O acetal).

5.3.12.3. 1'', 2''-Metano[60]fulereno-61''-61''-dicarboxilato de bis-3-{1-[6-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosil)]-1*H*-1,2,3-triazol-4-*N*}-propila (31)



Eluentes das colunas: acetato de etila/tolueno (5/95, 20/80, 50/50) e DCM/MeOH (99/1, 98/2, 95/5)

Rendimento: 22 % (94 mg)

Rendimento considerando C₆₀ recuperado: (26%)

FM: C₉₇H₅₂N₆O₁₄

EM: (ESI⁺) (Figuras 120 e 121, anexo I): calculado [M+H]⁺ : 1525,3542; obtido *m/z*: 1525,36288 [M+H]⁺

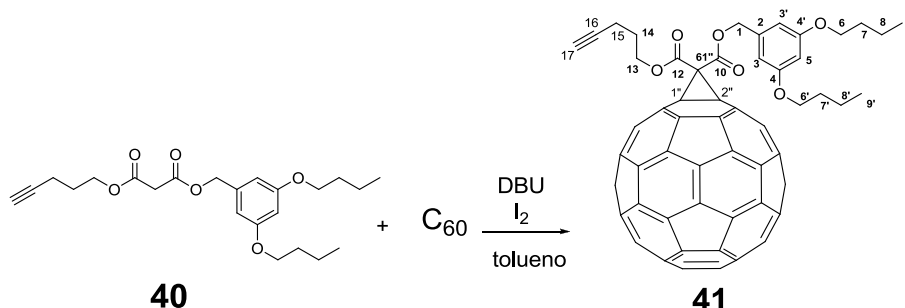
Aspecto físico: sólido preto

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 117, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 9, p.110.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 118, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 10, p.111.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 119, anexo I): 2983 e 2919 (ν_{as} C-H alifático); 1741 (ν C=O éster); 1637 (ν N=N); 1381 (δ_s CH₃ alifático); 1252 (ν C-O éster); 1208 (δ_{as} C-H alifático CH₃).

5.3.12.4. Síntese do 1'',2''-Metano[60]fulereno-61''-carboxilato-3,5-dibutoxibenzil-61''-carboxilato de pent-4-inila (41)



Eluente das colunas: tolueno

Rendimento: 52 % (145 mg)

FM: C₈₃H₃₀O₆

EM: (ESI⁺) (Figura 125, anexo I): calculado [M+H]⁺: 1123,2042; não se observou a espécie protonada *m/z* no espectro.

Aspecto físico: sólido preto

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 122, anexo I): 0,96 (t, 6H, J_{8,9} = 7,2 Hz, H-9); 1,24-1,35 (m, 4H, H-8); 1,54-1,68 (m, 6H, H-14, H-7); 2,01(t, 1H, J_{15,17} = 2,8 Hz, H-17); 2,34-2,36 (m, 2H, H-15); 3,93 (t, 4H, J_{6,7} = 6,4 Hz, H-6); 4,58 (t, 2H, J_{13,14} = 6,4 Hz, H-13); 5,44 (s, 2H, H-1); 6,42-6,43 (t, 1H, J_{3,5} = 11,0 Hz, H-5); 6,59-6,61 (d, 2H, J_{3,5} = 11,0 Hz, H-3).

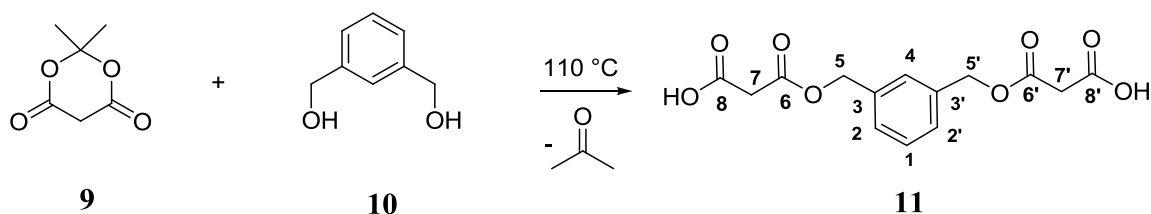
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 123, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 6, p.100.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 124, anexo I): 3302 ($\nu \equiv \text{CH}$); 2954 ($\nu_{\text{as}} \text{CH}_3$ alifático); 2923 ($\nu_{\text{as}} \text{CH}_2$ alifático); 2192 ($\nu \text{C} \equiv \text{C}$); 1743 ($\delta_s \text{C}=\text{O}$ éster); 1459 (δCH_2 alifático); 1428 (δCH_2 alifático); 1169, 1112 ($\nu_s \text{C}-\text{O}$ éster); 1265, 1058 ($\nu \text{C}-\text{O}$ éter).

5.4. Sínteses - PARTE III

SÍNTESE DE DERIVADOS FULLERÊNICOS BISADUTOS TRIAZÓLICOS.

5.4.1. Síntese do 1,3-bis[(carboxiacetoxi)metil]benzeno (IEHL *et al.*, 2008).



Em um balão de 5 mL foram misturados o ácido de Meldrum (**9**) (1,00 g, 6,94 mmol) e 1,3-benzenodimetanol (**10**) (0,48 g, 3,47 mmol), e estes foram aquecidos à 110 °C durante 6 horas. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida fornecendo um líquido viscoso incolor como produto final (2,15 g, 100%).

FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_8$

ME: 310,07 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspecto físico: líquido viscoso incolor.

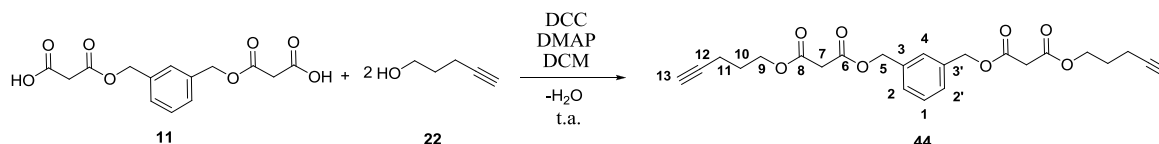
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 126, anexo I): 3,48 (s, 4H, H-7); 5,19 (s, 4H, H-5); 7,30-7,34 (m, 4H, H-1, H-2, H-4), 9,64 (s, -OH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 127, anexo I): 41,18 (C-7); 67,17 (C-5); 127,64 (C-1); 127,93 (C-2); 128,14 (C-4); 135,73 (C-3); 166,61 (C-6); 171,60 (C-8).

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 128, anexo I): 3483 ($\nu \text{O}-\text{H}$); 1712 ($\nu \text{C}=\text{O}$); 1320 ($\nu \text{C}-\text{O}$ ácido); 1147 ($\nu \text{C}-\text{O}$ éster); 885, 786, 699 ($\delta \text{C}-\text{H}$ aromático 1,3 dissustituído).

5.4.2. Síntese do 1,3-bis[[4-pentin-1-oxicarbonil)acetoxi]metil]benzeno (44)

(FREITAS *et al.*, 2008).



Em um balão de fundo redondo equipado com uma saída para um tubo contendo nujol o composto **11** (350 mg, 1,00 mmol) e o 4-pentanol **22** (200 mg, 2,37 mmol) foram solubilizados em 15 mL de DCM. Em seguida, diciclo-hexilcarbodiimida (465 mg, 2,26 mmol) e *N,N*-dimetilaminopiridina (49 mg, 0,39 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada por 48 horas. Ao término da reação, adicionaram-se 50 mL de DCM e a fase orgânica foi lavada com uma solução 0,1 mol.L⁻¹ de HCl, em seguida com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cromatografado em uma coluna de sílica (eluente acetato de etila/ hexano 0/100 a 30/70) para dar um líquido viscoso incolor como produto (250 mg, 50%).

FM: C₂₄H₂₆O₈

MM: 442,16 g.mol⁻¹

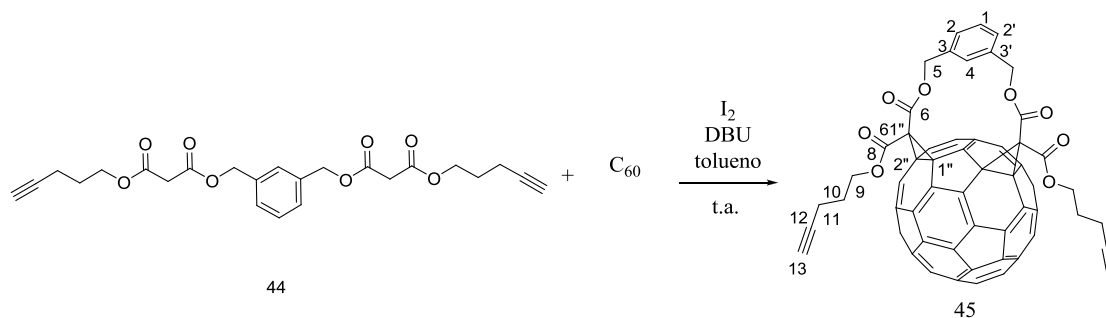
Aspecto físico: líquido viscoso incolor.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 80, p.113): 1,78-1,91 (pseudo qn, 4H, H-10); 2,04 (t, 2H, *J*_{11,13} = 2,6 Hz, H-13); 2,25 (dt, 4H, *J*_{11,13} = 2,6 Hz, *J*_{10,11} = 7,00 Hz, H-11); 3,44 (s, 4H, H-7); 4,25 (t, 4H, *J*_{9,10} = 7,0 Hz, H-9); 5,14 (s, 4H, H-5); 7,34-7,36 (m, 4H, H-1, H-2, H-4).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 81, p.114): 15,20 (C-11); 27,48 (C-10); 41,65 (C-7); 64,21 (C-9); 67,06 (C-5); 69,38 (C-13); 82,96 (C-12); 128,33 (C-4); 128,56 (C-2); 129,15 (C-1); 135,89 (C-3); 166,45 (C-6 e C-8).

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 82, p.114): 3288 (ν C-H alcino); 2960 (ν_{as} CH₃ alifático); 2845 (ν_{as} CH₂ alifático); 2118 (ν C≡C); 1727 (ν C=O éster); 1224 (δ ≡CH); 1143, 1028 (ν C-O éster).

5.4.3. Síntese do 1,2:7,21-bis(metano)[60]fulereno-61,61,62,62-tetracarboxilato de di-4-pentin-1-endo,endo-(*m*-fenilenedimetila) (**45**) (IEHL *et al.*, 2008).



Uma solução de C₆₀ (200 mg, 0,28 mmol) em 400 mL de tolueno foi agitada sob N₂ à temperatura ambiente por 3 horas, em seguida adicionou-se o malonato **44** (123 mg, 0,28 mmol) dissolvido em tolueno e o I₂ (141mg, 0,56 mmol), e a solução resultante foi agitada por mais 10 minutos. Em seguida, adicionou-se DBU (0,16mL, 1,05 mmol) e a mistura foi mantida sob agitação por 4 horas. A solução foi transferida diretamente para uma coluna contendo uma camada de sílica que foi primeiramente eluída com o próprio tolueno da reação (nesta etapa recuperando-se o fulereno C₆₀ que não reagiu). Após eluição de todo o C₆₀, adicionou-se DCM, no qual o produto foi eluído. Em seguida, o DCM foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cromatografado em uma coluna de sílica (eluente: hexano/DCM 1:1). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto **45** (157 mg, 49%) como um sólido avermelhado escuro.

Rendimento: 49% (157 mg).

FM: C₈₄H₂₂O₈

Aspecto físico: sólido avermelhado escuro.

EM: (ESI⁺) (Figuras 165 e 166, anexo I): calculado [M+H]⁺: 1159,13147; obtido *m/z*: 1559,13804 [M+H]⁺

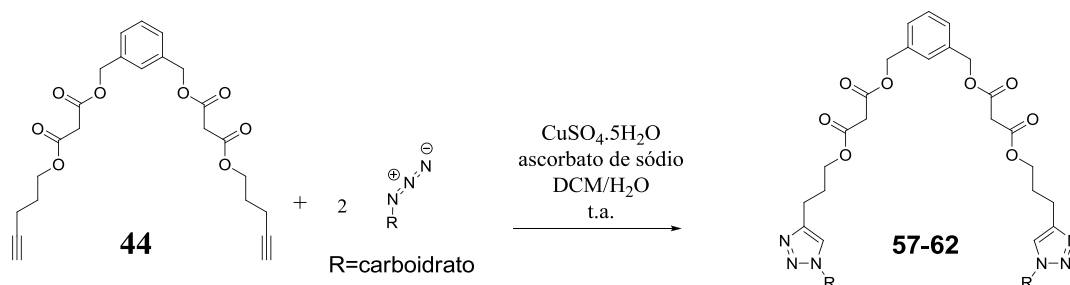
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 162, anexo I): 1,94-2,00 (m, 6H, H-10, H-13); 2,33-2,34 (m, 4H, H-11); 4,40-4,45 (m, 2H, H-9 ou H-9'); 4,49-4,55 (m, 2H, H-9 ou H-9'); 5,18 (d, *J*_{5,5'} = 12,8 Hz, 2H, H-5 ou H-5'); 5,90 (d, *J*_{5,5'} = 12,8 Hz, 2H, H-5 ou H-5'); 7,26-7,38 (m, 4H, H-1, H-2, H-4).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 163, anexo I): 15,28 (C-11); 27,41 (C-10); 49,34 (C-61''), 65,71 (C-9); 67,66 (C-5); 69,85 (C-13); 70,87 (C-1'' e C-2''); 82,66

(C-12); 124,13 (C-4); 127,00 (C-2); 128,94 (C-1); 134,84 (C-3); 136,11; 136,53; 136,85; 138,02; 140,24; 141,31; 141,58; 142,57; 142,12; 143,57; 143,86; 144,05; 144,26; 144,45; 144,54; 144,60; 144,88; 144,28; 145,47; 145,65; 145,92; 145,98; 146,04; 146,26; 146,35; 147,79; 148,87; (58C- C fulereno); 162,93;163,13 (C=O).

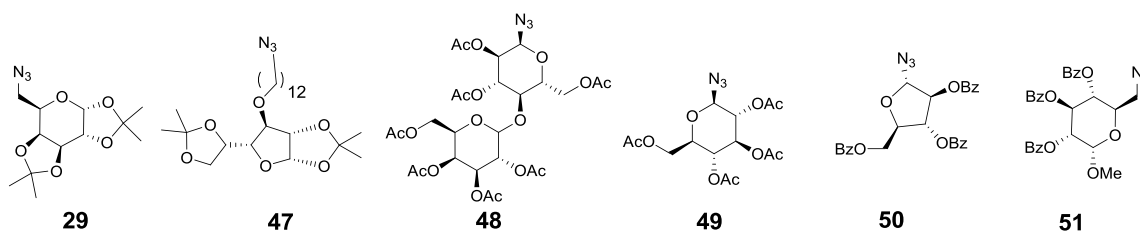
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 164, anexo I): 3298 (ν C-H alcino); 2957 (ν_{as} CH_3 alifático); 2926 (ν_{as} CH_2 alifático); 2119(ν $\text{C}\equiv\text{C}$); 1741 (ν C=O éster); 1226 (δ $\equiv\text{CH}$); 1057 (ν C-O éster).

5.4.4. Procedimento geral para a Cicloadição Catalisada por Cobre usando Alcino e Azida (CuAAC ou Click) (IEHL *et al.*, 2008).

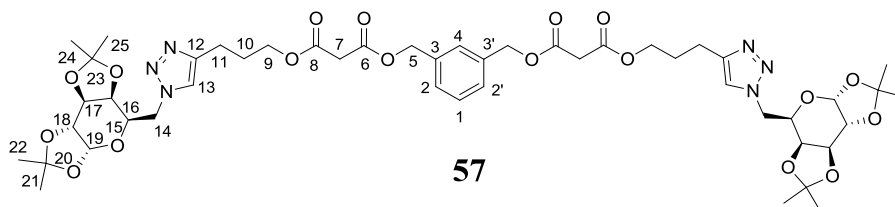


Em um balão de fundo redondo foram adicionados as azidas **29** ou **47** ou **48** ou **49** ou **50** ou **51** (0,06 mmol) e o alcino **44** (0,17 mmol), seguido de 2 mL de DCM, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (2 mg, 0,01) e de uma solução aquosa de ascorbato de sódio (2 mL), recentemente preparada a partir do ácido ascórbico (3 mg, 0,017 mmol) e do bicarbonato de sódio (3 mg, 0,017 mmol). A mistura resultante foi agitada por 24 horas à temperatura ambiente. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 70/30; reveladores: H_2SO_4 em metanol 10% e iodo). A fase orgânica foi diluída em DCM, lavada com água, secada com Na_2SO_4 e filtrada. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 70/30, 60/40, 50/50, 20/80 e 0/100) fornecendo o produto da reação.

Azidoaçúcares



5.4.4.1. 1,3- Bis{[(1-(6-desoxi-(1,2:3,4-Di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosil)-1H-1,2,3- triazol-4-propil-1-oxicarbonil)acetoxi]metil}benzeno (57)



Rendimento: 100 % (171 mg)

Obs: Foram usados o triplo de todos os reagentes da quantidade descrita no procedimento geral.

FM: C₄₈H₆₄N₆O₁₈

ME: 1012,43 g.mol⁻¹

Aspecto físico: líquido viscoso incolor

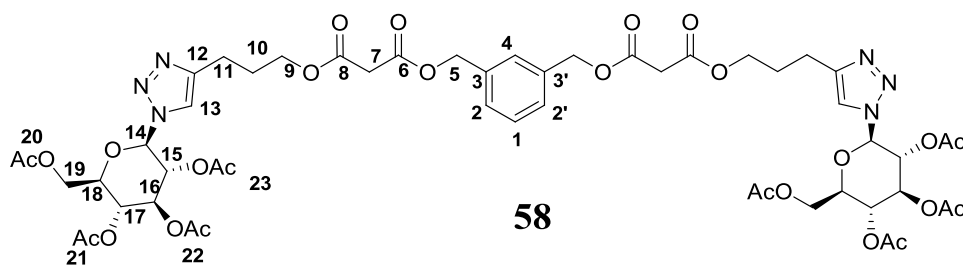
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 129, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 11, p.116.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 130, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 13, p.118.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 133, anexo D): 3057 (C-H aromático); 2988 (ν_{as} CH₃ alifático); 2937 (ν_{as} CH₂ alifático); 1731 (ν C=O éster); 1255 (ν C-O éster); 885, 794, 700 (δ C-H aromático 1,3 dissustituído)

$[\alpha]_D^{20}$ -72,3 (0,510 g/100 mL, DCM).

5.4.4.2. Síntese do 1,3- bis{[(1-(6-desoxi-2,3,4,6-acetil- α -D-glicopiranosil)-1H-1,2,3- triazol-4-propil-1- oxicarbonil)acetoxi]metil}benzeno (58)



Rendimento: 83% (56 mg).

FM: C₅₂H₆₄N₆O₂₆

ME: 1188,39 g.mol⁻¹

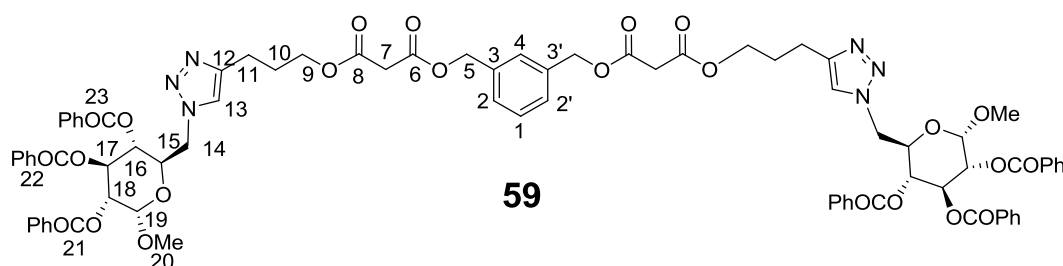
Aspecto físico: líquido viscoso incolor

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 134, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 11, p.116.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 135, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 13, p.118.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 138, anexo I): 3144 (C-H aromático); 2957 (ν_{as} CH₃ alifático); 2955 (ν_{as} CH₂ alifático); 1742 (ν C=O éster); 1210 (ν C-O éster); 833, 793, 729 (δ C-H aromático 1,3 dissustituído)

5.4.4.3. Síntese do 1,3- bis{[(1-(6-desoxi-(1-metoxi-2,3,4-benzoil-α-D-glicopiranosil)-1H-1,2,3-triazol-4-propil-1-oxicarbonil)acetoxi]metil}benzeno (59)



Rendimento: 80% (67 mg).

FM: C₈₀H₇₄N₆O₂₄

ME: 1502,48 g.mol⁻¹

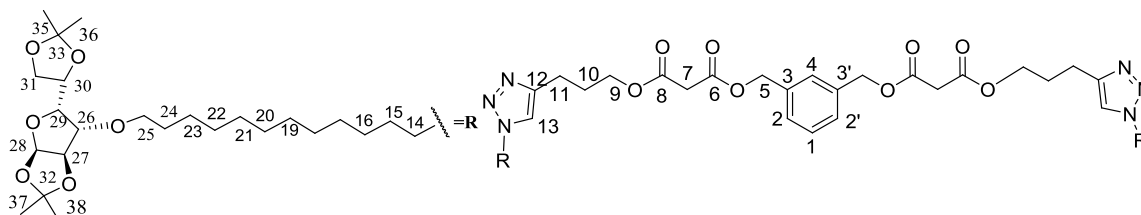
Aspecto físico: líquido viscoso incolor

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 139, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 11, p. 116.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 140, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 13, p.118.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 144, anexo I): 3078 (C-H aromático); 2954 (ν_{as} CH_3 alifático); 2849 (ν_{as} CH_2 alifático); 1721 (ν C=O éster); 1254 (ν C-O éster); 855, 753, 706 (δ C-H aromático 1,3 dissubstituído)

5.4.4.4. Síntese do malonato 60



60

Rendimento: 55% (43 mg).

FM: $\text{C}_{72}\text{H}_{112}\text{N}_6\text{O}_{20}$

ME: $1380,79 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspecto físico: líquido viscoso incolor

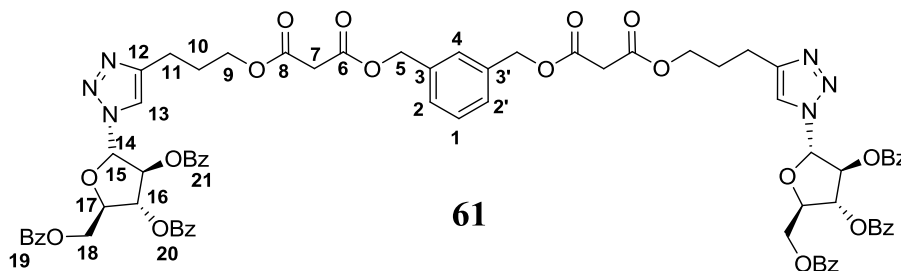
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 145, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 12, p.117.

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 146, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 14, p.119.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 150, anexo I): 3129 (C-H aromático); 2927 (ν_{as} CH_3 alifático); 2855 (ν_{as} CH_2 alifático); 1732 (ν C=O éster); 1212 (ν C-O éster); 1016 (ν C-O etér); 886, 790, 702 (δ C-H aromático 1,3 dissubstituído)

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} -11,6$ (c 0,505 g/100 mL, DCM).

5.4.4.5. Síntese do malonato 61



61

Rendimento: 85% (68 mg).

FM: C₇₆H₆₈N₆O₂₂

ME: 1416,44 g.mol⁻¹

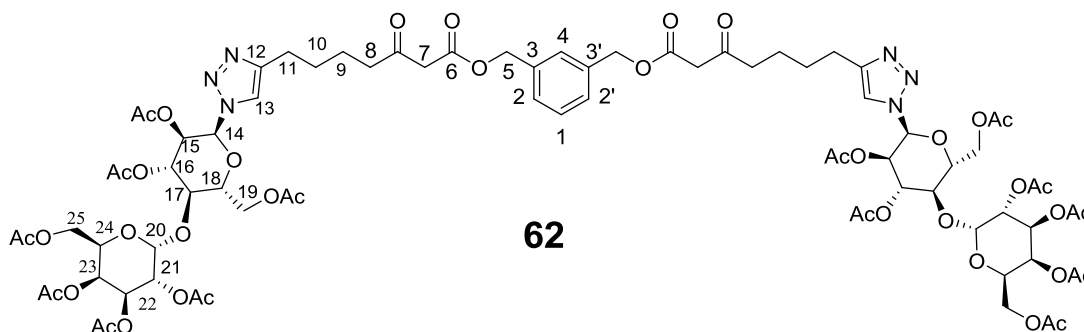
Aspecto físico: sólido bege claro

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 151, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 12, p.117.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 152, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 14, p.119.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 156, anexo I): 3069 (C-H aromático); 2960 (ν_{as} CH₃ alifático); 2955 (ν_s CH₂ alifático); 1725 (ν C=O éster); 1254 (ν C-O éster); 907, 802, 704 (δ C-H aromático 1,3 dissustituído).

5.4.4.6. Síntese do malonato 62



Rendimento: 76% (75 mg)

FM: C₇₆H₉₆N₆O₄₂

ME: 1764,56 g.mol⁻¹

Aspecto físico: líquido incolor

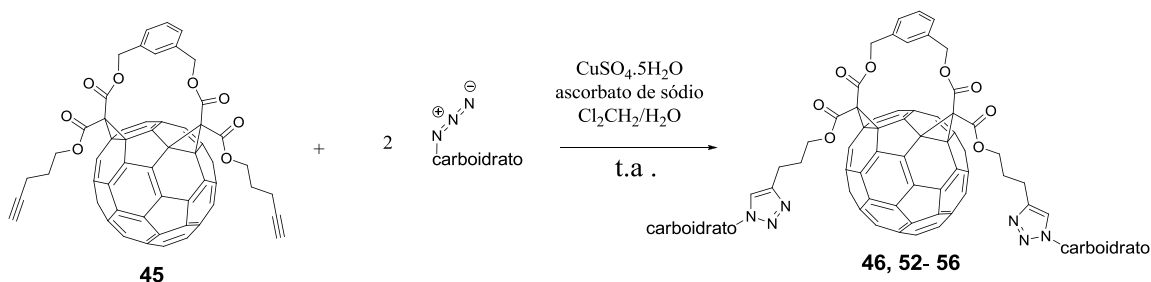
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 157, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 12, p.117.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 158, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 14, p.119.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 161, anexo I): 3149 (C-H aromático); 2957 (ν_{as} CH_3 alifático); 1741 (ν C=O éster); 1212 (ν C-O éster); 911, 794, 728 (δ C-H aromático 1,3 dissustituído).

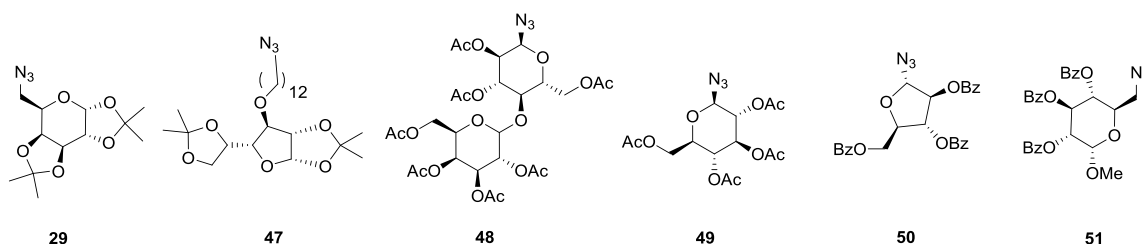
5.4.5. Procedimento geral da Cicloadição Catalisada por Cobre usando fulereno

Alcino e Azida (CuAAC ou Click) (IEHL *et al.*, 2008).

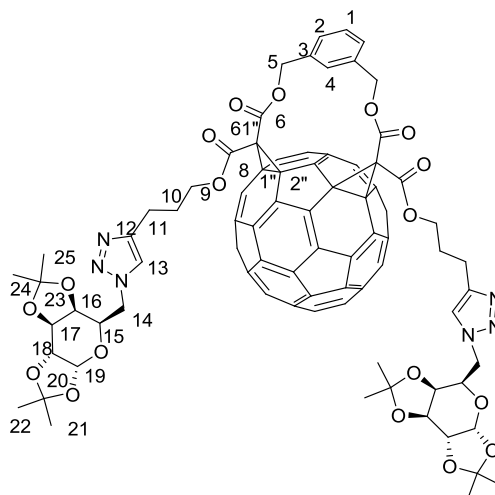


Em um balão de fundo redondo, foram adicionados as azidas **29** ou **47** ou **48** ou **49** ou **50** ou **51** (0,043 mmol) e o alcino (**45**) (0,17 mmol), seguido de 2 mL de DCM, CuSO₄·5H₂O (1 mg, 0,004) e de uma solução aquosa de ascorbato de sódio (2 mL), recentemente preparada a partir do ácido ascórbico (2 mg, 0,013 mmol) e do bicarbonato de sódio (2 mg, 0,013 mmol). A mistura resultante foi agitada por 24 horas à temperatura ambiente. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 70/30; reveladores: H₂SO₄ em metanol 10% e iodo). A fase orgânica foi diluída em DCM, lavada com água, secada com Na₂SO₄ e filtrada. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: DCM/metanol 100/0, 99/1, 98/2 e 95/5) fornecendo o produto da reação.

Azidoaçúcares



5.4.5.1. Síntese do Derivado Fulerênico 46

**46**

Rendimento: 66 mg, (89%).

FM: C₁₀₈H₆₀N₆O₁₈

Aspecto físico: sólido preto.

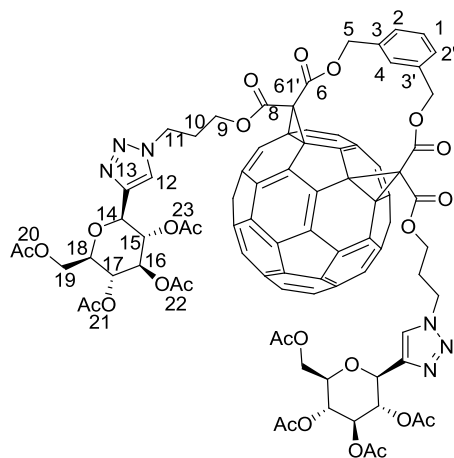
EM: (ESI⁺) (Figuras 172 e 173, anexo I): calculado [M+H]⁺: 1729,3964; obtido *m/z*: 1729,4 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 167, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 15, p.123.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 168, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 17, p.125.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 171, anexo I): 3054 (ν C-H aromático); 2984 (ν_{as} CH₃ alifático); 1745 (ν C=O éster); 1246 (ν C-O éster).

5.4.5.2. Síntese do Derivado 52



52

Rendimento: 77 mg, (94%).

FM: C₁₁₂H₆₀N₆O₂₆

Aspecto físico: sólido preto

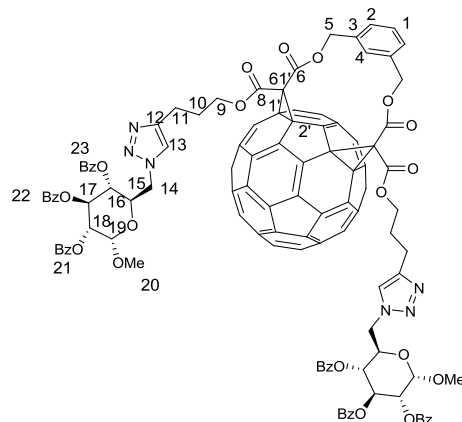
EM: (ESI⁺) (Figura 178, anexo I): calculado [M+H]⁺: 1905,3557; obtido isotopólogo *m/z*: 1906,3 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 174, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 15, p.123.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 175, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 17, p.125.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 177, anexo I): 3144 (C-H aromático); 2955 (v_{as} CH₃ alifático); 2945 (v_{as} CH₂ alifático); 1744 (v C=O éster); 1220 (v C-O éster); 890, 791, 703 (δ C-H aromático 1,3 dissustituído).

5.4.5.3. Síntese do Derivado 53



53

Rendimento: 94 mg, (98%).

FM: C₁₄₀H₇₂N₆O₂₄

ME: 2220,4598 g.mol⁻¹

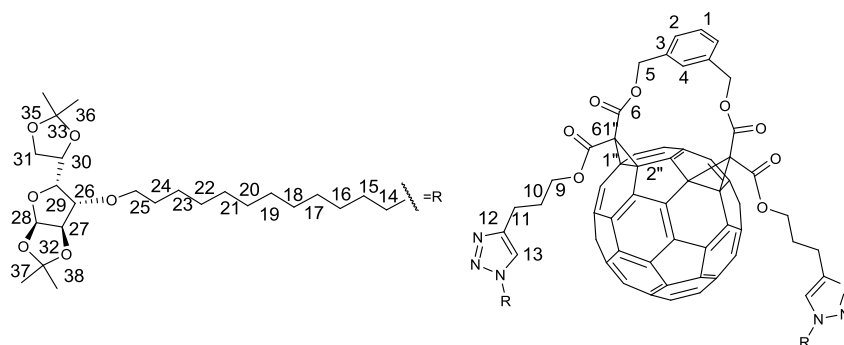
Aspecto físico: sólido vermelho escuro/ preto

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 179, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 15, p.123.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 180, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 17, p.125.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 182, anexo I): 3063 (C-H aromático); 2953 (ν_{as} CH₃ alifático); 2840 (ν_{as} CH₂ alifático); 1729 (ν C=O éster); 1278 (ν C-O éster); 915, 801, 708 (δ C-H aromático 1,3 dissustituído).

5.4.5.4. Síntese do Derivado 54



54

Rendimento: 72 mg, (80%).

FM: C₁₃₂H₁₀₈N₆O₂₀

ME: 2096,76 g.mol⁻¹

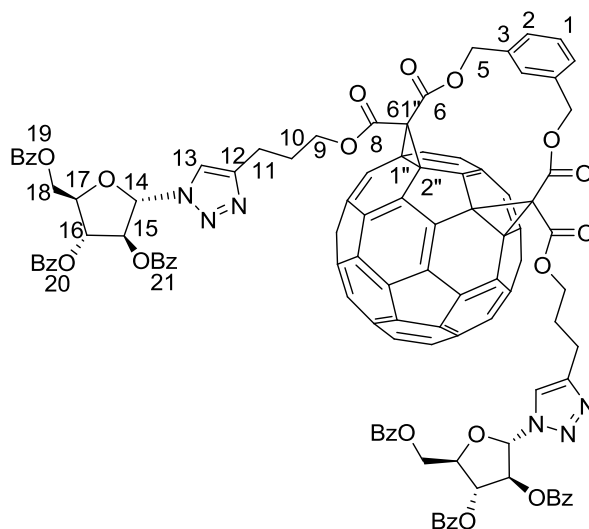
Aspecto físico: sólido vermelho preto

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 183, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 16, p.124.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 184, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 18, p.126.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 187, anexo I): 3139 (C-H aromático); 2925 (v_{as} CH₃ alifático); 2853 (v_{as} CH₂ alifático); 1745 (ν C=O éster); 1229 (ν C-O éster); 1016 (ν C-O etér); 885, 790, 701 (δ C-H aromático 1,3 dissustituído).

5.4.5.5. Síntese do Derivado 55



55

Rendimento: 78 mg, (85%).

FM: C₁₃₆H₆₄N₆O₂₂

Aspecto físico: sólido preto.

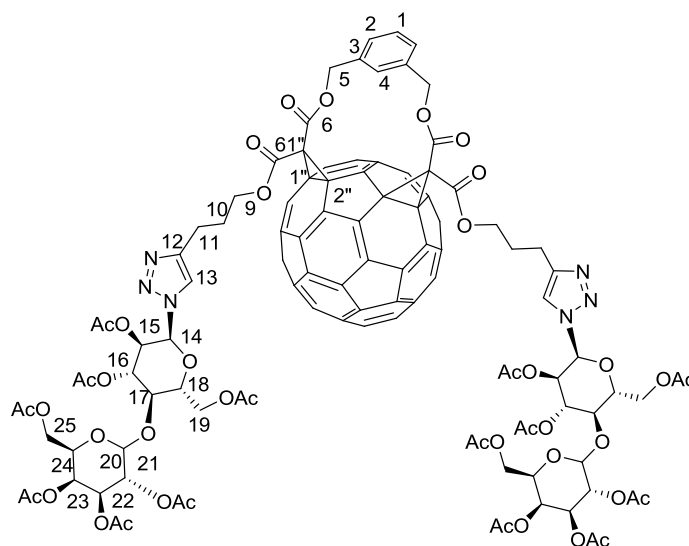
EM: (ESI⁺) (Figura 193, anexo I): calculado [M+H]⁺: 2133,4074; obtido *m/z* 2133,3 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 188, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 16, p.124.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 189, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 18, p.126.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 194, anexo I): 3059 (C-H aromático); 2965 (ν_{as} CH₃ alifático); 1726 (ν C=O éster); 1246 (ν C-O éster); 907, 801, 705 (δ C-H aromático 1,3 dissustituído).

5.4.5.6. Síntese do Derivado 56



56

Rendimento: 106 mg, (93%).

FM: C₁₃₆H₉₂N₆O₄₂

ME: 2480,52 g.mol⁻¹

Aspecto físico: sólido preto.

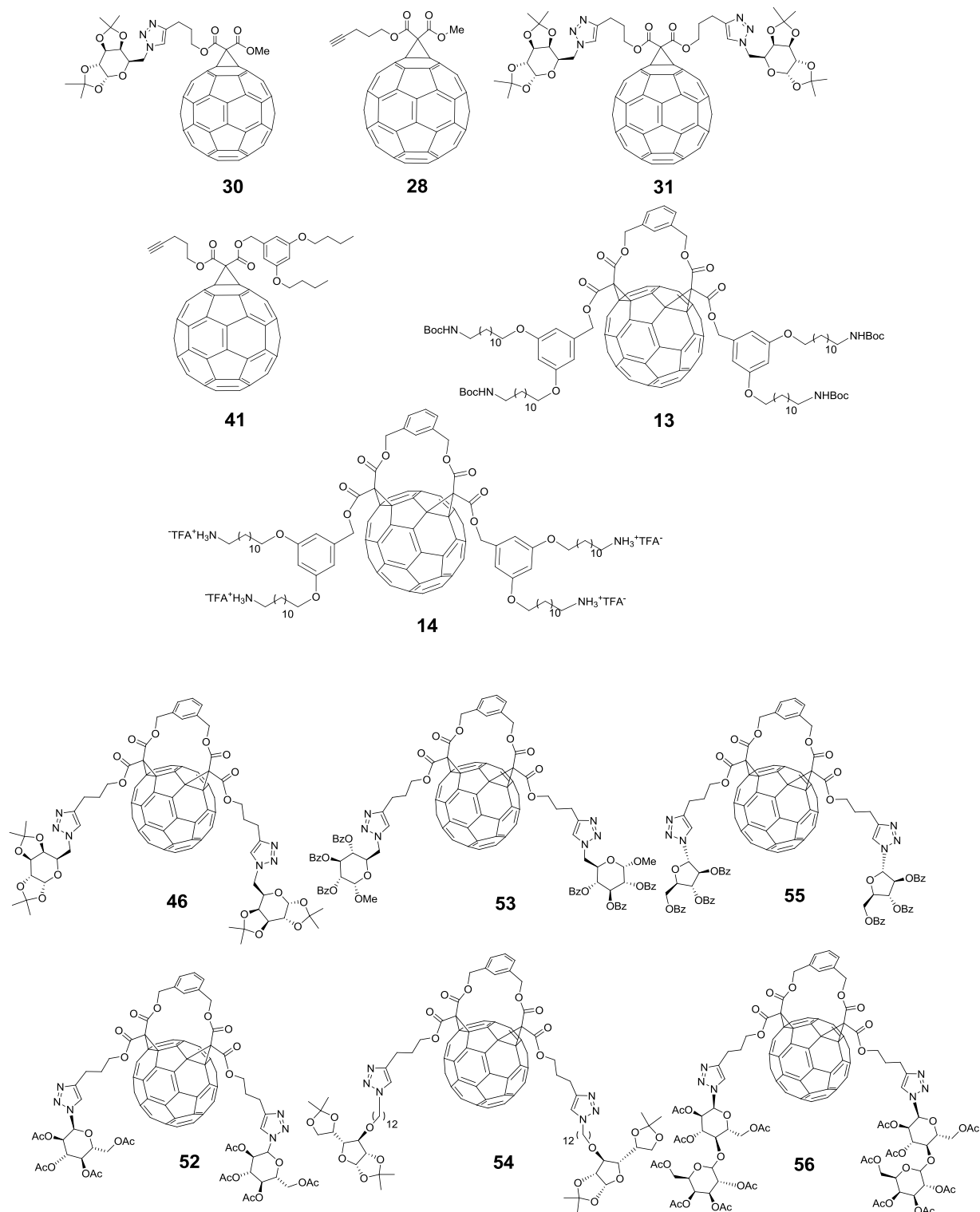
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 195, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 16, p.124.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (Figura 196, anexo I): Os dados encontram-se na Tabela 18, p.126.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 198, anexo I): 3060 (C-H aromático); 2957 (v_{as} CH₃ alifático); 1743 (v C=O éster); 1213 (v C-O éster); 899, 793, 701 (δ C-H aromático 1,3 dissubstituído).

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste trabalho foram obtidos 12 derivados inéditos do fulereno- C_{60} que são mostrados abaixo:



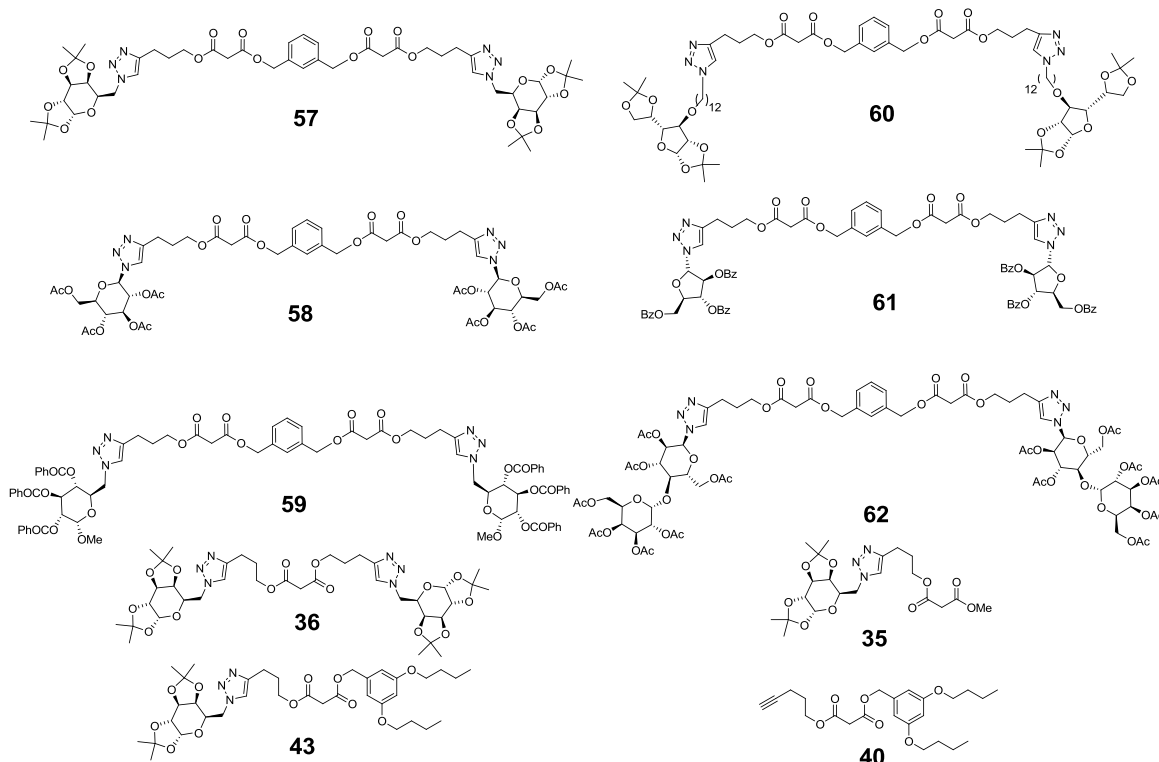
Os derivados fulereno-carboidratos **46** e **52** ao **56** foram obtidos *via* “reação Click” a partir de um mesmo bis-aduto contendo duas ligações triplas. Trata-se de uma nova metodologia geral

para o acoplamento covalente de carboidratos à superfície desta esfera de carbono. Considerando o alto potencial biológico de fulereno glicoconjugados (carboidratos estão particularmente envolvidos em fenômenos de transporte, reconhecimento e adesão celular), o desenvolvimento de metodologias eficazes para sua obtenção é muito importante.

O uso da “reação Click” como última etapa para funcionalizar o fulereno apresenta como principal vantagem o alto rendimento da mesma quando comparado com a reação de Bingel para introduzir malonatos altamente funcionalizados. A metodologia é bem geral e a introdução de outras biomoléculas usando a mesma estratégia pode ser planejada.

O estudo realizado neste trabalho mostra que a velocidade da “reação Click” para obtenção de derivados fullerênicos contendo carboidratos depende da solubilidade e da reatividade do aduto, não ocorrendo para monoadutos e ocorrendo com bons rendimentos (80 a 98%) para bis-adutos.

Além dos derivados fullerênicos foram ainda obtidas 27 substâncias, sendo 13 inéditas. Dentre estas, destacam-se os malonatos inéditos também obtidos *via* “reação Click” mostrados abaixo:



Todas as substâncias obtidas neste trabalho foram completamente caracterizadas por técnicas espectrométricas usuais.

A rota de síntese para a obtenção de derivados catiônicos mostrou-se viável. A síntese do composto **14** final catiônico de primeira geração foi realizada obtendo-se um derivado polar, contudo o mesmo não foi solúvel em água, desencorajando a síntese de novos compostos fullerênicos contendo a mesma cadeia alifática.

Este trabalho produziu compostos fullerênicos monoalados e bisalados de estruturas variadas, sendo que o composto **14** foi o mais polar.

Os derivados fullerênicos sintetizados serão ainda submetidos a testes para avaliação de sua potencial aplicação em terapia fotodinâmica para a destruição de células microbianas (fungos) e como potenciais aceptores de elétrons em células orgânicas solares. Além disso, alguns dos intermediários malonatos sintetizados também estão sendo submetidos a testes de atividade inibitória de fotossíntese.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AN, Y.-Z.; CHEN, C.-H. B.; ANDERSON, J. L.; SIGMAN, D. S.; FOOTE, C. S.; RUBIN, Y. Sequence-specific modification of guanosine in DNA by a C₆₀-linked deoxyoligonucleotide: evidence for a non-singlet oxygen mechanism. *Tetrahedron*. v. 52, p. 5179-5189, **1996**.

BARBOSA, L. C. A. *Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos*. 1ª ed. Editora UFV, 189 p.; **2007**.

BANKS, R. M.; BLAKE, A. J.; CADOGAN, J. I. G.; DAWSON, I. M.; GAUR, S.; GOSNEY, I.; GOULD, R. O.; GRANT, K. J.; HODGOSON, P. K. G. (5R)-7, 8: 9, 10-Di-*O*-isopropylidene-2,6,-dioxo-4-azaspiro[4,5]decan-3-one: a new chiral spirooxazolidin-2-one derived from *D*-(+)-galactose for use in asymmetric transformations. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* p. 1146-1148, **1993**.

BERTRAND, P.; GESSON, J. P. Click chemistry with *o*-dimethylpropargylcarbamate for preparation of pH-sensitive function groups. A case study. *J. Org. Chem.*, v. 72, p. 3596-3599, **2007**.

BRETTREICH, M.; HIRSCH, A. A highly water-soluble dendro[60]fullerene. *Tetrahedron Lett.* v. 39, p. 2731-2734, **1998**.

BINATTI, I. *Síntese de macrolactona derivada de D-galactose e tentativas de síntese radicalar* 2005. 274 f. Tese (Doutorado em ciências –Química)- Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, **2005**.

BINGEL, C. Cyclopropanierung von fullerenen. *Chem. Ber.* v. 126, p. 1957-1959, **1993**.

BOSI, S.; ROS, D. T.; SPALLUTO, G.; PRATO, M. Fullerene derivatives: an attractive tool for biological applications. *Eur. J. Med. Chem.* v. 38, p. 913-923, **2003**.

ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. *Purification of laboratory chemicals*. 5ª ed. Editora Elsevier Science, 609 p.; **2003**.

CHRONAKIS, N.; HIRSCH, A.; Macrocyclic malonates. A new family of tethers for the regio- and diastereoselective functionalization of [60]fullerene. *C. R. Chimie*, v. 9 (7-8), p. 862-867, **2006**.

DIEDERICH, F.; THILGEN, C. Covalent fullerene chemistry. *Science* v. 271, p. 317-323, **1996**.

DIEDERICH, F.; ISAACS, L.; PHILP, D. Syntheses, structures, and properties of methanofullerenes. *Chem. Soc. Rev.*, p. 243-255, **1994**.

DUGAN, L. L.; TURETSKY, D. M.; DU, C.; LOBNER, D.; WHEELER, M.; ALMILI, C. R.; SHEN, C. K.-F.; LUH, T.-Y.; CHOI, D. W.; LIN, T.-S. Carboxyfullerene as neuroprotective agents. *Neurobiology*, v. 94, p. 9334-9339, **1997**.

FELDER, D.; NAVA, M. G.; CARREÓN, M. D. P.; ECKERT, J. F.; LUCCISANO, M.; SCHALL, C.; MASSON, P.; GALLANI, J. L.; HEINRICH, B.; GUILLON, D.; NIERENGARTEN, J. F. Synthesis of amphiphilic fullerene derivatives and their incorporation in Langmuir and Langmuir-Blodgett films. *Helv. Chim. Acta*, p. 288-319, **2002**.

FREITAS, R. P.; IEHL, J.; NICOT-DELAVALAUX, 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**.

FRIEDMAN, S. H.; DECAMP, D. L.; SIJBESMA, R. P.; SRDANOV, G.; WUDL, F.; KENYON, G. L. Inhibition of the HIV-1 protease by fullerene derivatives: model building studies and experimental verification. *J. Am. Chem. Soc.* v. 115, p. 6506-6509, **1993**.

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. *J. Med. Chem.* v. 41, p. 2424-2429, **1998**.

GAREGG, P. J. Some aspects of regio-, stereo-, and chemoselective reactions in carbohydrate chemistry. *Pure Appl. Chem.* v. 56, n.7, p. 845-858, **1984**.

GAREGG, P. J.; REGBERG, T.; STAWINSKI, J.; STRÖMBERG, R. A phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopic study of the conversion of hydroxyl groups into iodo groups in carbohydrates using the iodine-triphenylphosphine-imidazole reagent. *J. Chem. Soc. Perrin Trans. II*, p. 271-273, **1987**.

HIRSCH, A.; BRETTREICH, M. *Fullerenes chemistry and reactions*. 1ª ed. Editora Wiley VCH, 423 p.; **2004**.

HIRSCH, A.; LAMARTH, I.; KARFUKEL, H. R. Fullerene chemistry in three dimensions: isolation of seven regioisomeric bisadducts and chiral trisadducts of C₆₀ and di(ethoxycarbonyl)methylene. *Angew. Chem., Int. Ed.* v. 33, n. 4, p. 437-438, **1994**.

HOWARD, J. B.; MCKINNON, J. T.; JOHNSON, M. E.; MARAKAROVSKY, Y.; LAFLEUR, Y.; Production of C₆₀ and C₇₀ in benzene-oxygen flames. *J. Phys. Chem.* v. 96, p. 6657-6662, **1992**.

- HU, Z.; GUAN, W.; WANG, W.; HUANG, L.; TANG, X.; XU, H.; ZHU, Z.; XIE, X.; XING, H. Synthesis of amphiphilic amino acid C₆₀ derivatives and their protective effect on hydrogen peroxide-induced apoptosis in rat pheochromocytoma cells. *Carbon* v. 46, p. 90-109, **2008**.
- IEHL, J.; FREITAS, R. P.; NIERENGARTEN, J. F. Click chemistry with fullerene derivatives. *Tetrahedron Lett.* v. 49, p. 4063-4066, **2008**.
- IUPAC report: Nomenclature for the C₆₀-I_h and C₇₀-D_{5h(6)} fullerene (IUPAC Recommendations 2002). *Pure Appl. Chem.* v. 74, n.4, p. 629 -695, **2002**.
- ISAACS, L.; DIEDERICH, F. Structure and chemistry of metanofullerene: a versatile route into N-[(methanofullerene)carbonyl]-substituted amino acids. *Helv. Chim. Acta* p. 2455-2464, **1993**.
- JENSEN, A. W.; WILSON, S. R.; SCHUSTER, D. I. Biological applications of fullerenes. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 134, p. 767-779, **1996**.
- KATRINSKI, A. R.; RESS, C.W. *In comprehensive heterocyclic chemistry: the structure, reactions, synthesis and uses of heterocyclic compound*. Editora Pergamon Ltd. New York, v.5, p.669-732, **1984**.
- KROTO, H. W.; HEATH, J. R.; O'CONNOR, S. C.; CURL, R. F.; SMALLEY, R. S. C₆₀: Buckminsterfullerene. *Nature* v. 318, p. 162-163, **1985**.
- KLIER, A. H. *Síntese de heterociclos a partir de carboidratos*. 2001.181f. Tese (Doutorado em ciências – Química)- Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, **2002**.
- KURTI, L.; CZAKÓ B. *Strategic applications of named reactions in organic synthesis* . 1ª ed. Editora Elsevier Science, 758 p.; **2005**.
- LANGA, F.; NIERENGARTEN, J.-F. *Fullerenes Principles and Applications*. 1ª ed. Editora RSC Publishing, 398 p.; **2007**.
- LIN, A. M.-Y.; FANG, S.-F.; LIN, S.-Z.; CHOU, C.-K.; LUH, T.-Y.; HO, L.-T. Local carboxyfullerene protects cortical infarction in rat brain. *Neurosci. Res.* p. 317-321, **2002**.
- MA, W.; YANG, C.; GONG, X.; LEE, K.; HEEGER, A. J. Thermally stable, efficient polymer solar cells with nanoscale control of the interpenetrating network morphology. *Adv. Funct. Mater.*, v.15, p.1617-1622, **2005**.

(A) MASHINO, T.; NISHIKAWA, D.; TAKAHASHI, K.; USUI, M.; YAMORI, T.; SEKI, M.; ENDO, T.; MOCHIZUKI, M. Antibacterial and antiproliferative activity of cationic fullerene derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 13, p. 4395-4397, **2003**.

(B) MASHINO, T.; USUI, N.; OKUDA, K.; HIROTA, T.; MOCHIZUKI, M. Respiratory chain inhibition by fullerene derivatives and respiratory chain system. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 11, p. 1433-1438, **2003**.

MELDAL, M.; TORNØE, C. W. Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Chem. Rev.* v. 108, p. 2952-3015, **2008**.

MEREYALA, H. B.; GADDAM B. R. Synthesis of conduritols A (+)-C and (-)-C from *D*-galactose. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* p. 2187-2190, **1994**.

MIKATA, Y.; TAKAGI, S.; TANAHASHI, M.; ISHII, S.; OBATA, M.; MIYAMOTO, Y.; YUICHI, M.; WAKITA, K.; NISHISAKA, T.; HIRANO, T.; ITO, T.; HOSHINO, M.; OHTSUKI, C.; TANIHARA, M.; YANO, S. Detection of 1270 nm emission from singlet oxygen and photocytotoxic property of sugar-pendant [60] fullerenes. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 13, p. 3289-3292, **2003**.

MUNDY B. P.; ELLERD, M. G.; JR. FAVALORO, F. G.; *Name reactions and reagents in organic synthesis*. 2^a ed. Editora Wiley Interscience, 882 p.; **2005**.

NEISES, B.; STEGLICH, W. Simple method for the esterification of carboxylic acids. *Angew. Chem., Int. Ed.* v. 17, p. 522-524. **1978**.

NAKAMURA, E.; ISOBE, H. Simple functionalized fullerenes in water. The first 10 years of their chemistry, biology, and nanoscience. *Acc. Chem. Res.*, v. 36, p. 807-815, **2003**.

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 dendrimer derivatives. *Helv. Chim. Acta*, v. 80, p. 1077-1083, **1997**.

NIERENGARTEN, J.-F.; FELDER, D.; NICOUD, J. F. Regioselective bisaddition to C₆₀ with bis(β-keto esters). *Tetrahedron Lett.*, v. 39, n.18, p. 2747-2750, **1998**.

NGUYEN, C.; RUDA, G. F.; SCHIPANI, A.; KASINATHAN, G.; LEAL, I.; BUENDIA, A. M.; KAISER, M.; BRUN, R.; PÉREZ, L. M. R.; SAHLBERG, B. L.; JAHANSSON, G.; PACANOWSKA, D. G.; GILBERT, I. H. Acyclic nucleoside analogues of *Plasmodium falciparum* dUTPase. *J. Med. Chem.* v. 49, n.14, p. 4183-4195, **2006**.

OSAWA, E.; *Perspectives of fullerenes nanotechnology*. 1^a ed. Editora Kluwer Academic Publishers, New York, 375 p.; **2002**.

PANTAROTTO, D.; BIANCO, A.; PELLARINE, F.; TOSSI, A.; GIANGASPERO, A.; ZELEZETSKY, I.; BRIAND, J.-P.; PRATO, M. Solid-phase synthesis of fullerene-peptides. *J. Am. Chem. Soc.* v. 124, p. 12543-12549, **2002**.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. *Introdução à espectroscopia*. 4^a ed. Editora Cengage Learning, 700 p.; **2010**.

PELLARINI, F.; PANTAROTTO, D.; ROS, D. T.; GIANGASPERO, A.; TOSSI, A.; PRATO, M. A novel [60]fullerene amino acid for use in solid-phase peptide synthesis. *J. Org. Chem.* v. 3, p. 1845-1848, **2001**.

POUILHÈS, A.; AMADO, A. F.; VIDAD, A.; LANGLOIS, Y.; KOUKLOVSKY, C. Enantioselective total synthesis of pyrinodemin A. *J. Org. Biomol. Chem.* v. 6, p. 1502-1510, **2008**.

ROSTOVTESV, V.V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V.V.; SHARPLESS, B. K. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed "regioselective" ligation of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem., Int. Ed.* v. 41, p. 2596, **2002**.

ROCHA-FILHO, R. C. Os fulerenos e sua espantosa geometria molecular. *Qui. Nova na Escola*, N^o 4, Novembro **1996**.

ROS, T. D.; PRATO, M. Easy Access to water-soluble fullerene derivatives via 1,3-dipolar cycloadditions of azomethine ylides to C₆₀. *J. Org. Chem.*, v. 61, p. 9070-9072, **1996**.

RUOFF, R. S.; TSE, D. S.; MALHOTRA, R.; LORENTS, D. S. Solubility of C₆₀ in a variety of solvents. *J. Phys. Chem.* v. 97, p. 3379-3382, **1993**.

SARICIFTCI, N. S.; BRAUN, D.; ZHANG, C.; SRDANOV, V. I.; HEEGER, A. J.; STUCKY, G.; WUDL, F. Semiconductin polymer-buckminsterfullerene heterojunctions: diodes, photodiodes, and photovoltaic cells. *Appl. Phys. Lett.* 25862, p. 585-587, **1992**.

SARICIFTCI, N. S.; SMILOWITZ, L.; HEEGER, A. J.; WUDL, F. Photoinduced Electron Transfer to Buckminsterfullerene. *Nature* v. 258, p. 1474-1476, **1993**.

SANTOS, L. J.; ROCHA, P. G.; ALVES, R. B.; FREITAS, R. P. Fulereño[C₆₀]: Química e aplicações. *Quim. Nova* v. 33, p. 680-693, **2010**.

SANTOS, L. J. *Síntese de Derivados do Fulereo-C₆₀*. 2010. 217 f. Tese (Doutorado em ciências – Química)- Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, **2010**.

SCHINAZI, R. F.; SIJBESMA, R.; SRDANOV, G.; HILL, C. L.; WUDL, F. Synthesis and virucidal activity of water-soluble configurationally stable, derivatized C₆₀ fullerene. *Antimicrob. Agents Chemother.* v. 37, n.8, p. 1707-1710, **1993**.

SCOTT, L.T.; Methods for chemical synthesis of fullerenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* v. 43, n.38, p. 4994-5007, **2004**.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. *Spectrometric identification of organic compounds*. 5^a ed. Editora New York: John Wiley & Sons, 419 p.; **1991**.

SMALLEY, R. S. Self-assembly of the fullerenes. *Acc. Chem. Res.*, v. 25, p. 98-105, **1992**.

SUZUKI, T.; LI, Q.; KHEMANI, K. C.; WUDL, F.; ALMARSSON, Ö. Systematic inflation of buckminsterfullerene C₆₀: synthesis of diphenyl fulleroids C₆₁ to C₆₆. *Science*, v. 254, p. 1186-1188, **1991**.

TANG, Y. J.; ASHCROFT, J. M.; CHENG D.; MIN, G.; KIM, C.-H.; MURKHEJEE, B.; LARABELI, C.; KEASLING, J. D.; CHEN, F. F. Charge-associated effects of fullerene derivatives on microbial structural integrity and central metabolism. *Nano Lett.* v. 7, p. 754-760, **2007**.

TAYLOR, R.; WALTON, D. R. M. The chemistry of fullerene. *Nature* v. 363, p. 685-693, **1993**.

TAYLOR, R. Addition reactions of fullerenes. *C. R. Chimie* v. 9, p. 982-1000, **2006**.

TEGOS, G. P.; DEMIDOVA, T. N. ; LOPES-A, D.; LEE, H.; WHARTON, T.; GALI, H.; HAMBLIN, M. R. Cationic fullerenes are effective and selective antimicrobial photosensitizers. *Chem. & Bio.* v. 12, p.1127-1135, **2005**.

(A) THILGEN, C.; DIEDERICH, F.; Structural aspects of fullerene chemistry - a journey through fullerene chirality. *Chem. Rev.*, v. 106, n.12, p. 5049-5135, **2006**.

(B) THILGEN, C.; DIEDERICH, F.; Tether-directed remote functionalization of fullerenes C₆₀ and C₇₀. *C. R. Chimie*, v. 9, p. 868-880, **2006**.

TOKUYAMA, H.; YAMAGO, S.; NAKAMURA, E. Photoinduced biochemical activity of fullerene carboxylic acid. *J. Am. Chem. Soc.* v. 115, p. 7818-7919, **1993**.

TORNØE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J. Org. Chem.*, v. 67, n.9, p. 3057-5064, **2002**.

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. *Adv. Funct. Mater.*, v.19, 779-788, **2009**.

VASELLA, A.; UHLMANN, P.; WALDRAFF, C. A. A.; DIEDERICH, F.; THILGEN, C. Fullerene sugars: preparation of enantiomerically pure, spiro-linked C-glycosides of C₆₀. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, v. 31, p. 1388-1390, **1992**.

VIANA, G. H. R. *Estudos para a síntese da viscosamina, de análogos oxigenados e de novos sais de piridínio quirais usando a reação de Zincke*. 2008. 162 f. Tese (Doutorado em ciências –Química)- Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, **2008**.

WATANABE, L. A.; BHUIYAN, M. P. I.; JOSE, B.; KATO, T.; NISHINO, N. Synthesis of novel amino acids and their multifullerene peptides. *Tetrahedron Lett.* v. 45, p. 7137-7140, **2004**.

YU, G.; HUMMELEN, J. C.; WUDL, F.; HEEGER, A. J. Polymer photovoltaic cells: enhanced efficiencies via a network of internal donor-acceptor heterojunctions. *Science* v. 270, p. 1789-1791, **1995**.

ZALIZ, C. L. R.; VARELA, O. Synthesis of 6-amino-6-deoxy-2,3,4,5-tetra-*o*-methyl-D-galactonic acid, a key precursor of a stereoregular polyamide. *J. Carbohydr. Chem.*, v. 20, n.7-8, p. 689-701, **2001**.

ZHANG, S.; RIO, Y.; CARDINALI, F.; BOURGOGNE, C.; GALLANI, J.-L.; NIERENGARTEN, J.-F. Amphiphilic diblock dendrimers with a fullerene core. *J. Org. Chem.*, v. 68, p. 9787-9797, **2003**.

ZHENG, G.; GRAHAM, A.; SHIBATA, M.; MISSERT, J. R.; OSERROFF, A. R.; DOUGHERTY, T. J.; PANDEY, R. K. Synthesis of β -galactose-conjugated chlorins derived by enyne metathesis as galectin-specific photosensitizers for photodynamic therapy. *J. Org. Chem.*, v. 66, p. 8709-8716, **2001**.

ZHU, Z.; SCHUSTER, D. I. Molecular dynamics study of the connection between flap closing and binding of fullerene-based inhibitors of the HIV-1 protease. *Biochem.*, v. 42, p. 1326-1333, **2003**.

Anexo I

Espectros de Substâncias Sintetizadas

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

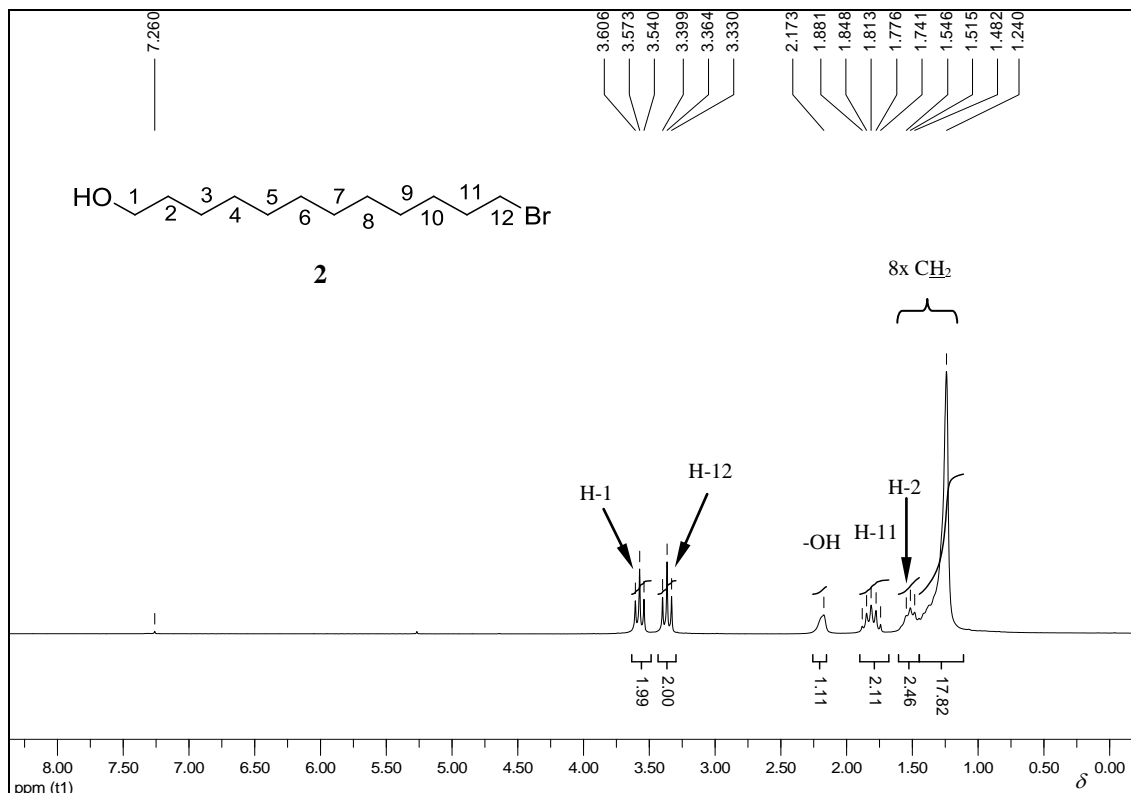


Figura 83- Espectro de RMN de ¹H de 2 (200 MHz, CDCl₃).

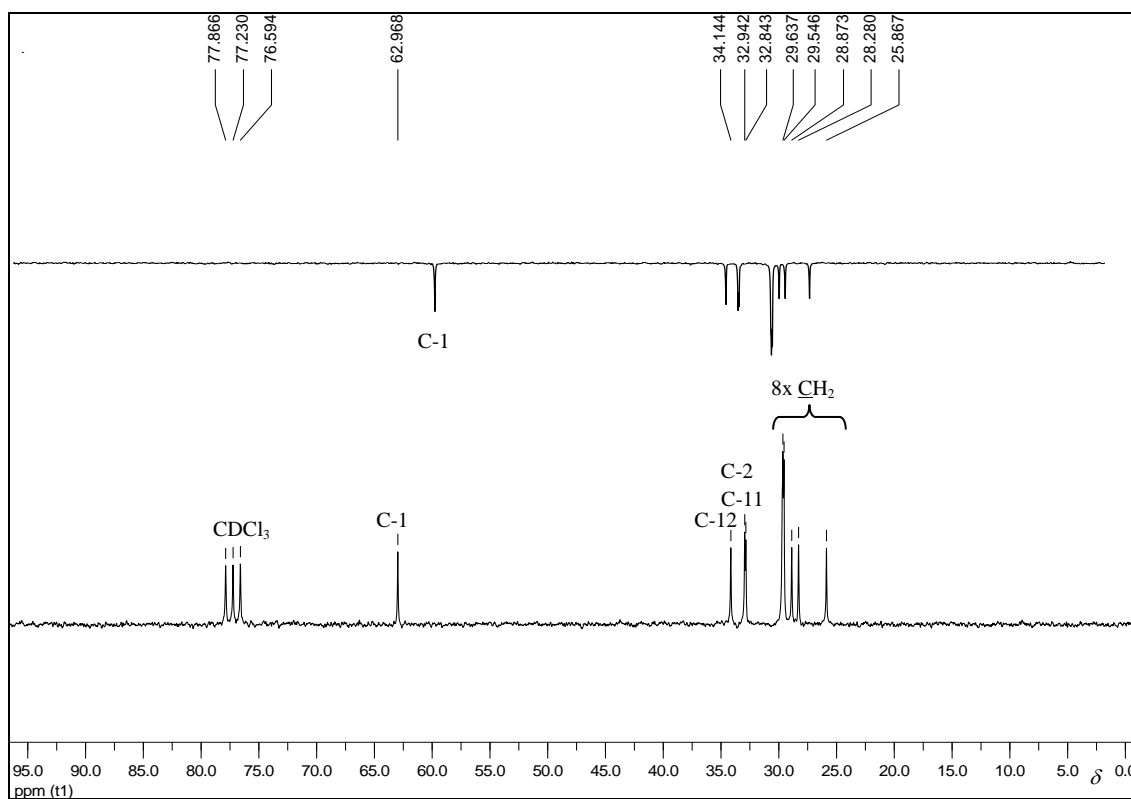


Figura 84- Espectro de RMN de ¹³C com seção expandida do subspectro DEPT 135 de 2 (50 MHz, CDCl₃).

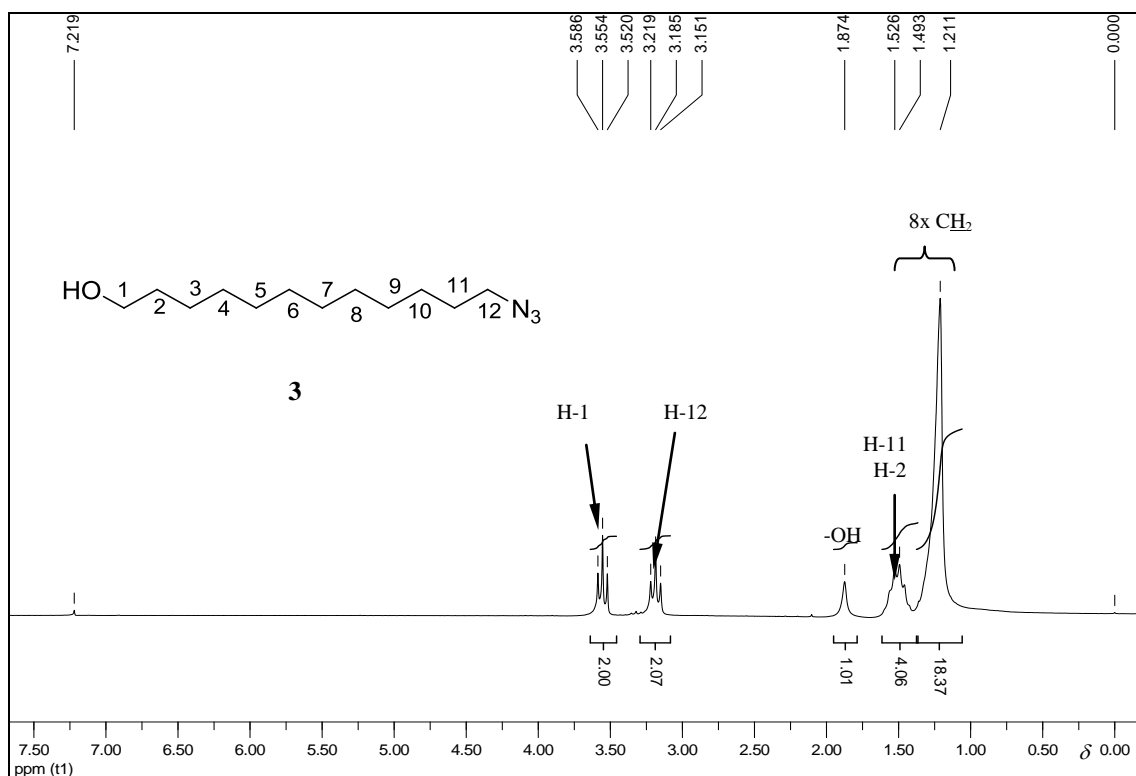


Figura 85- Espectro de RMN de ¹H de **3** (200 MHz, CDCl₃).

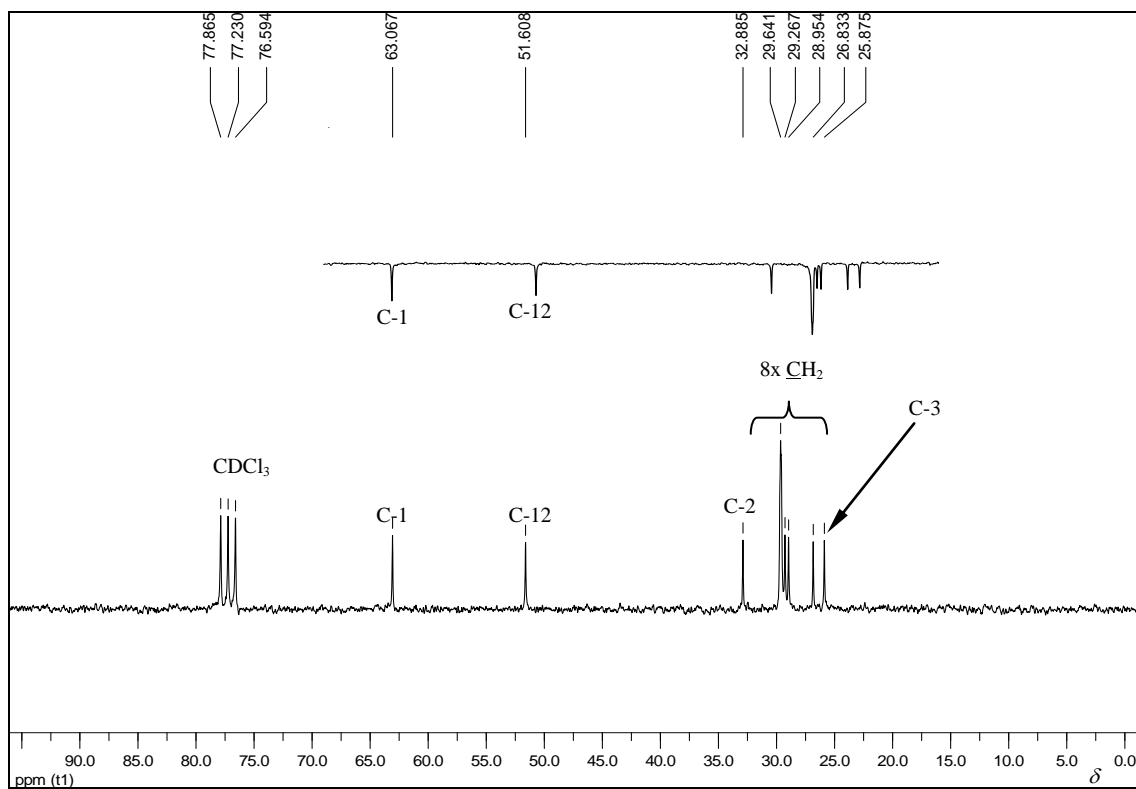


Figura 86- Espectro de RMN de ¹³C com seção expandida do subspectro DEPT 35 de **3** (50 MHz, CDCl₃).

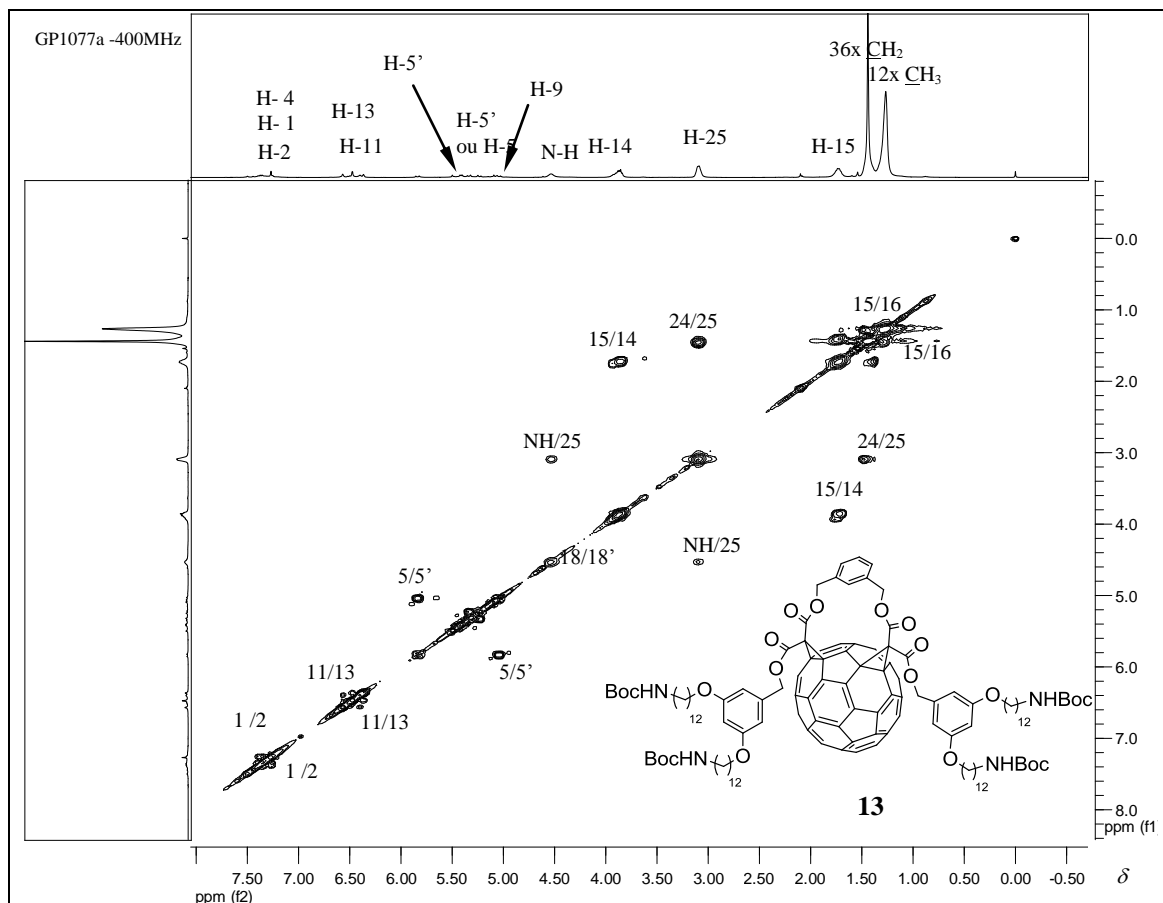


Figura 87- Expansão do mapa de contornos COSY de **13** (400MHz, CDCl₃).

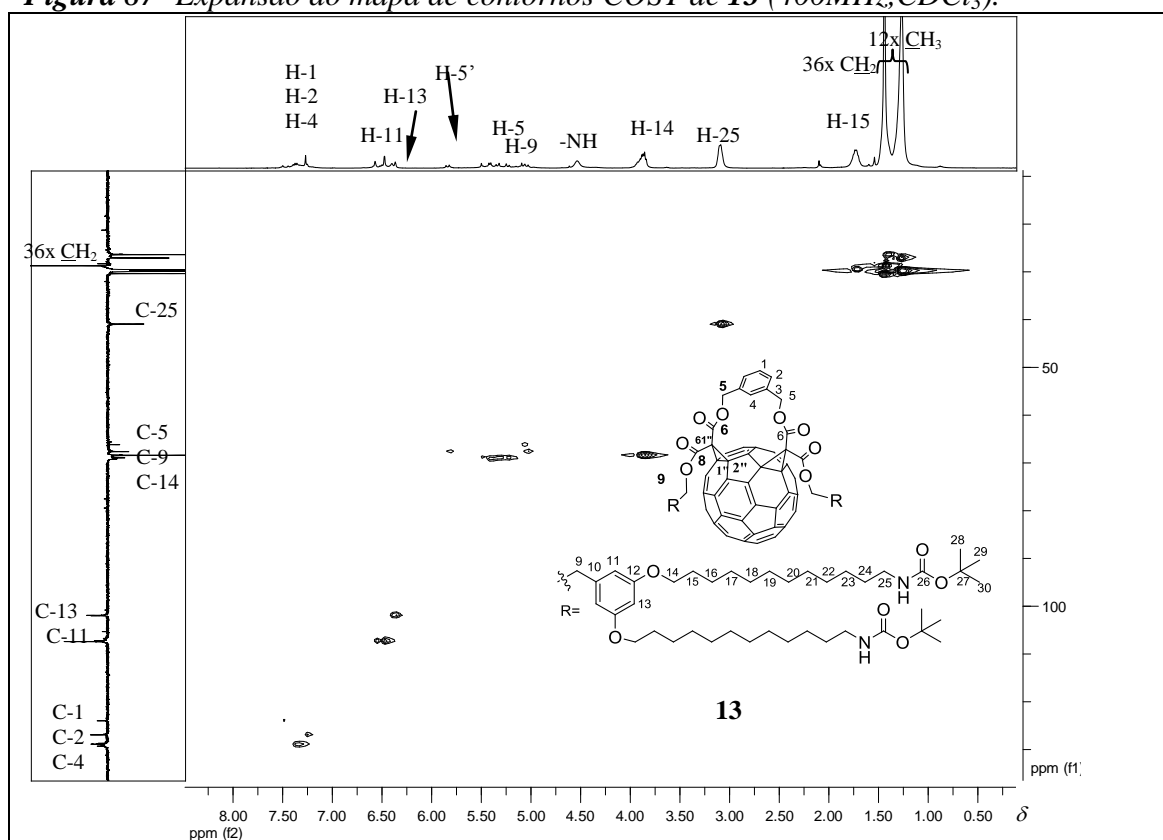


Figura 88- Expansão do mapa de contornos do HSQC de **13** (400MHz, CDCl₃).

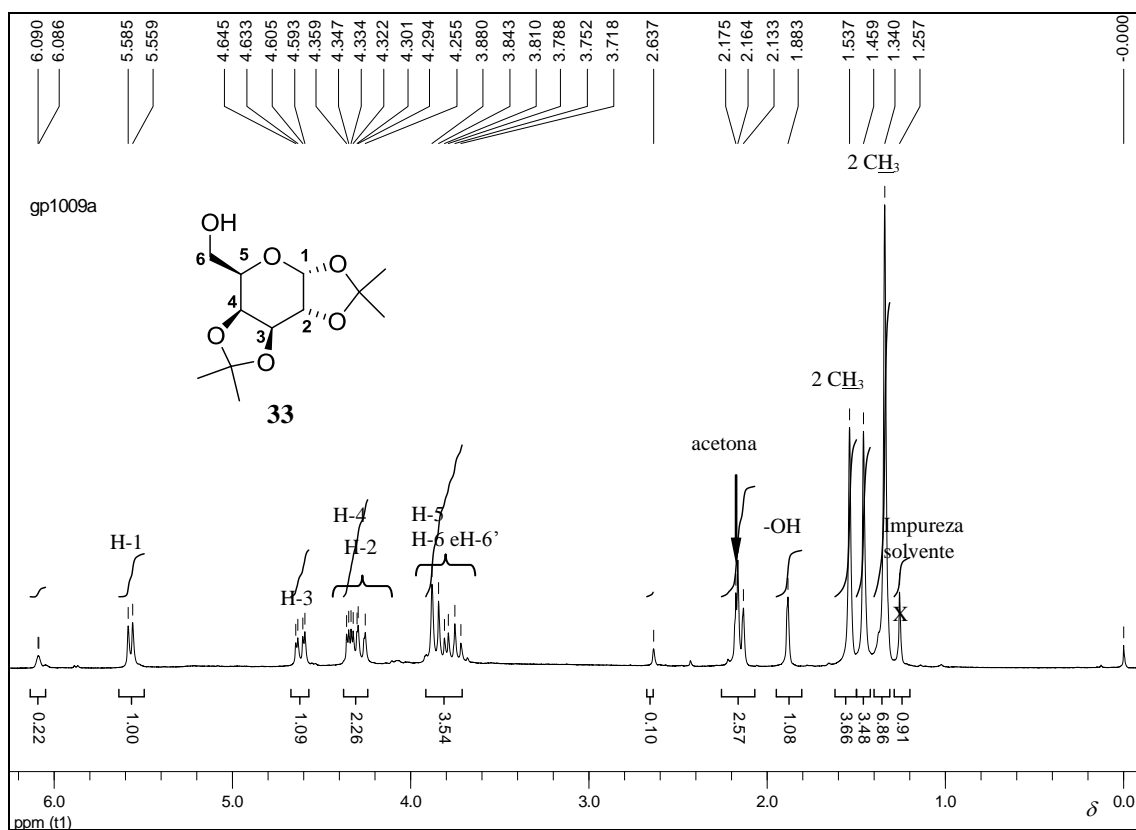


Figura 89- Espectro de RMN de ^1H de **33** (200 MHz, CDCl_3).

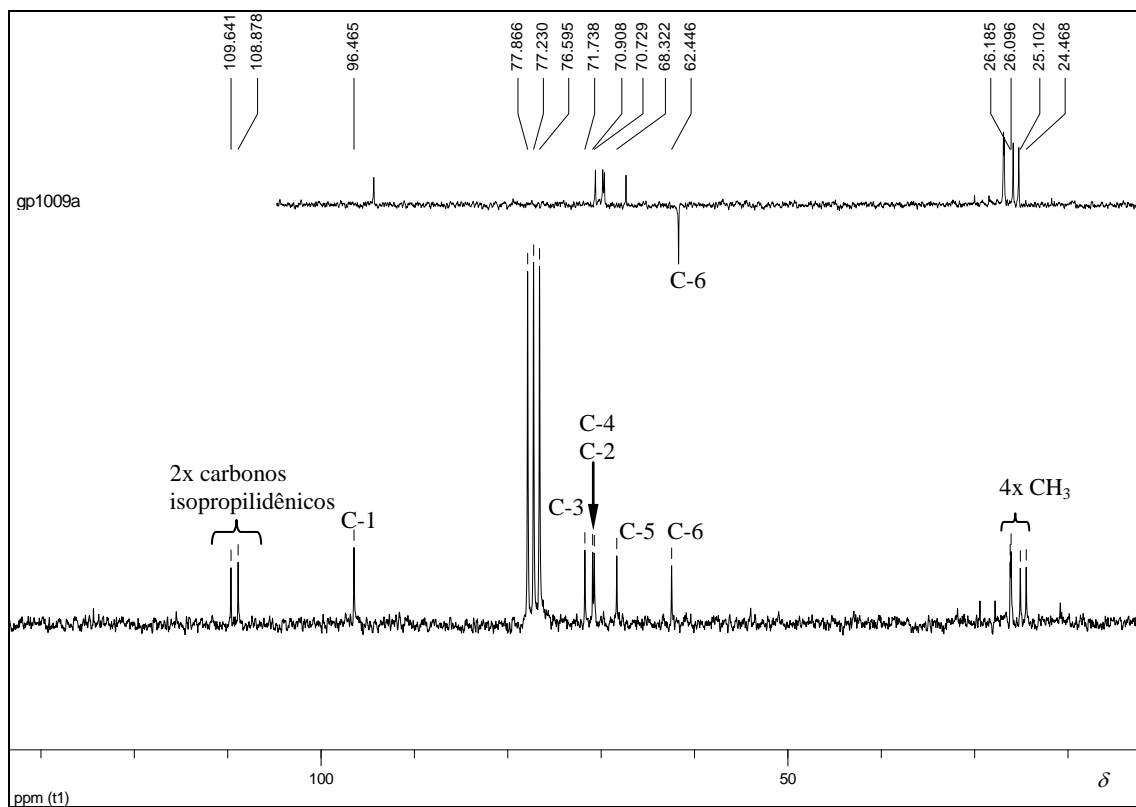


Figura 90- Espectro de RMN de ^{13}C de **33** com seção expandida do subspectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3).

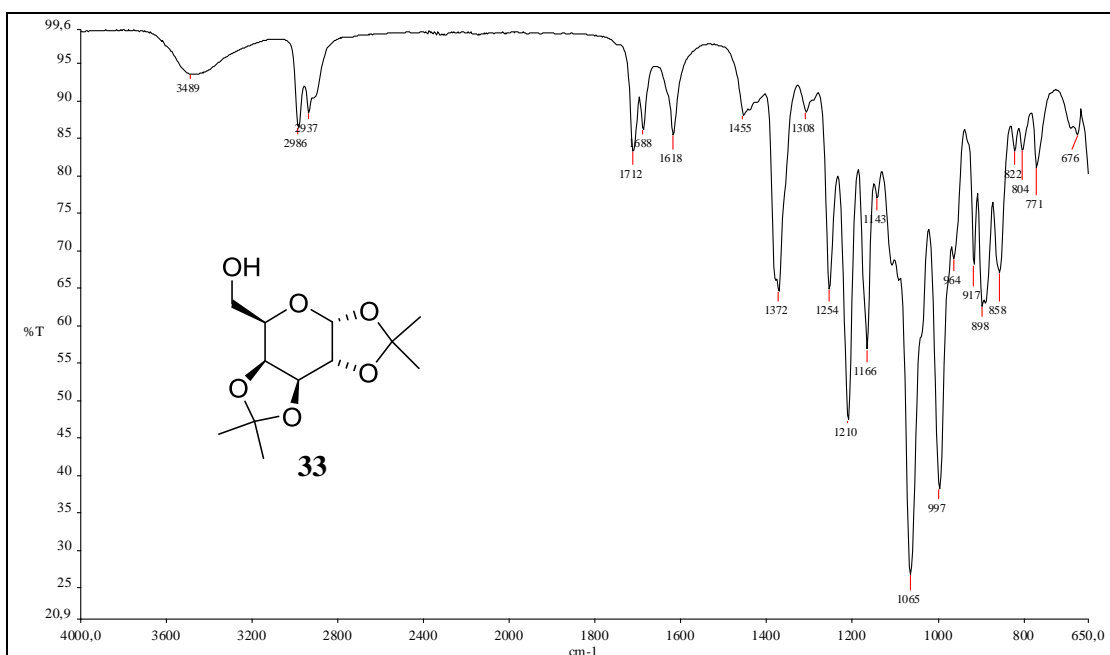


Figura 91- Espectro na região do infravermelho de **33**.

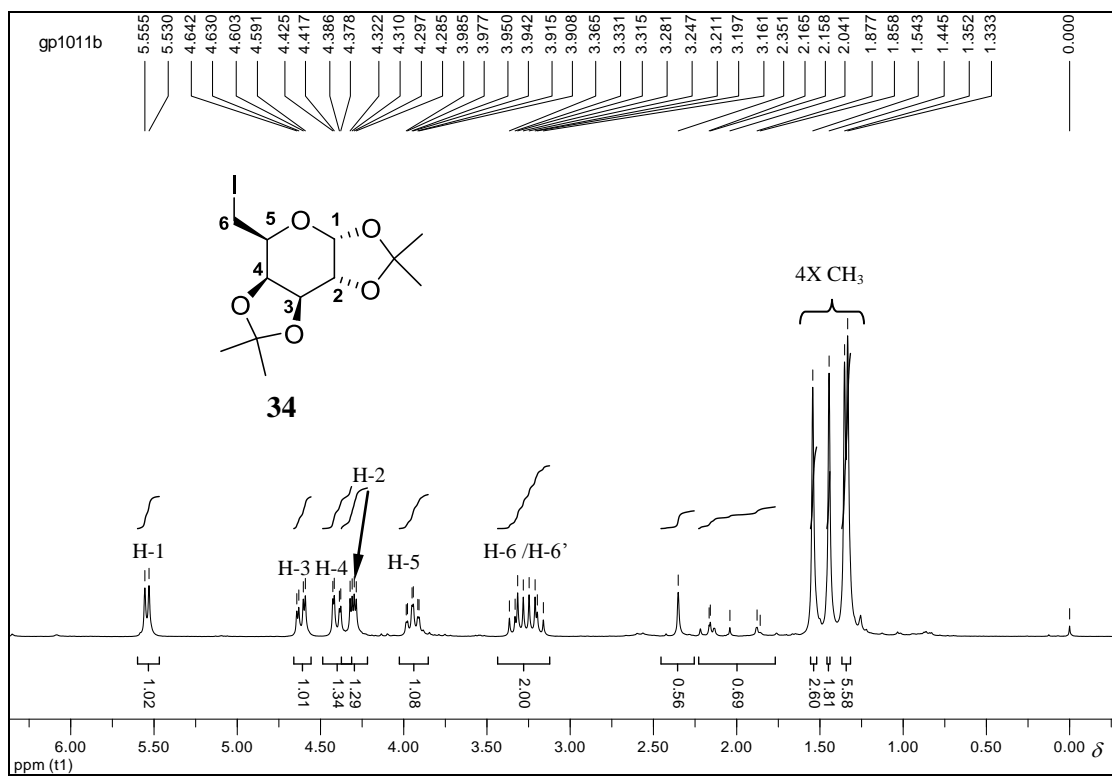


Figura 92- Espectro de RMN de ^1H de **34** (200 MHz, CDCl_3).

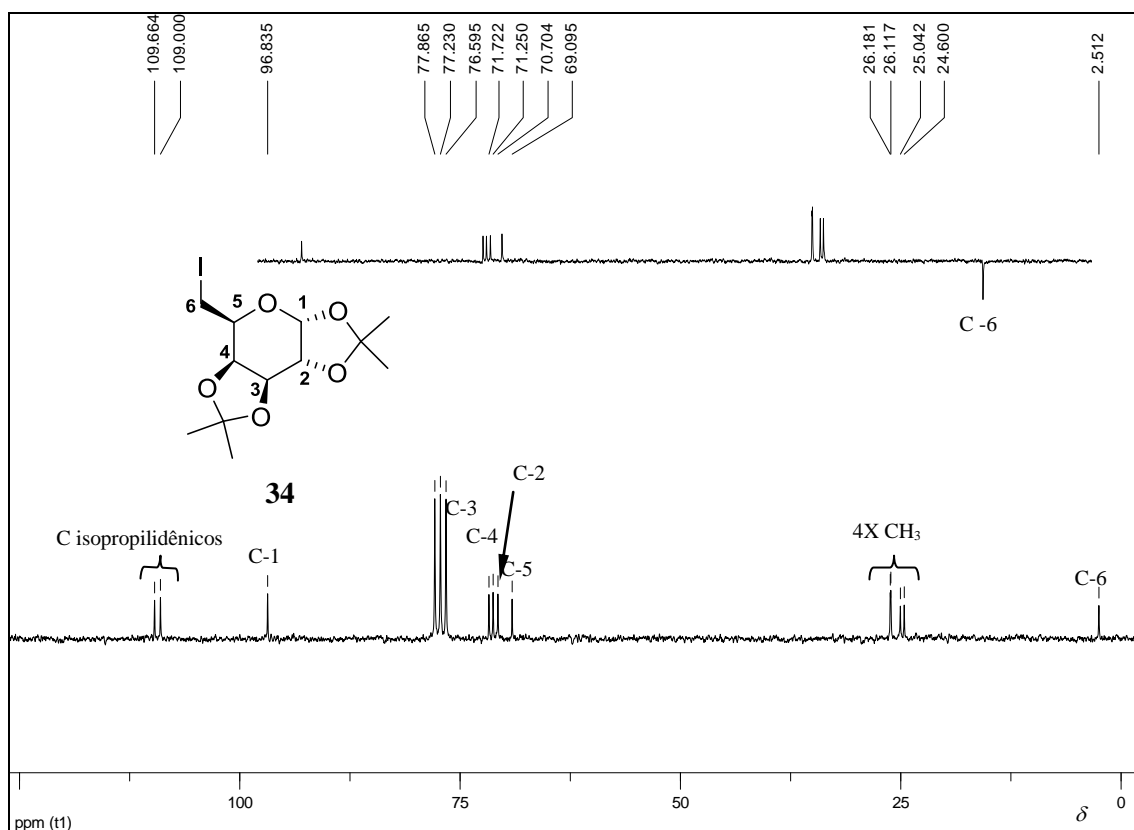


Figura 93- Espectro de RMN de ^{13}C de **34** com seção expandida do subespectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3).

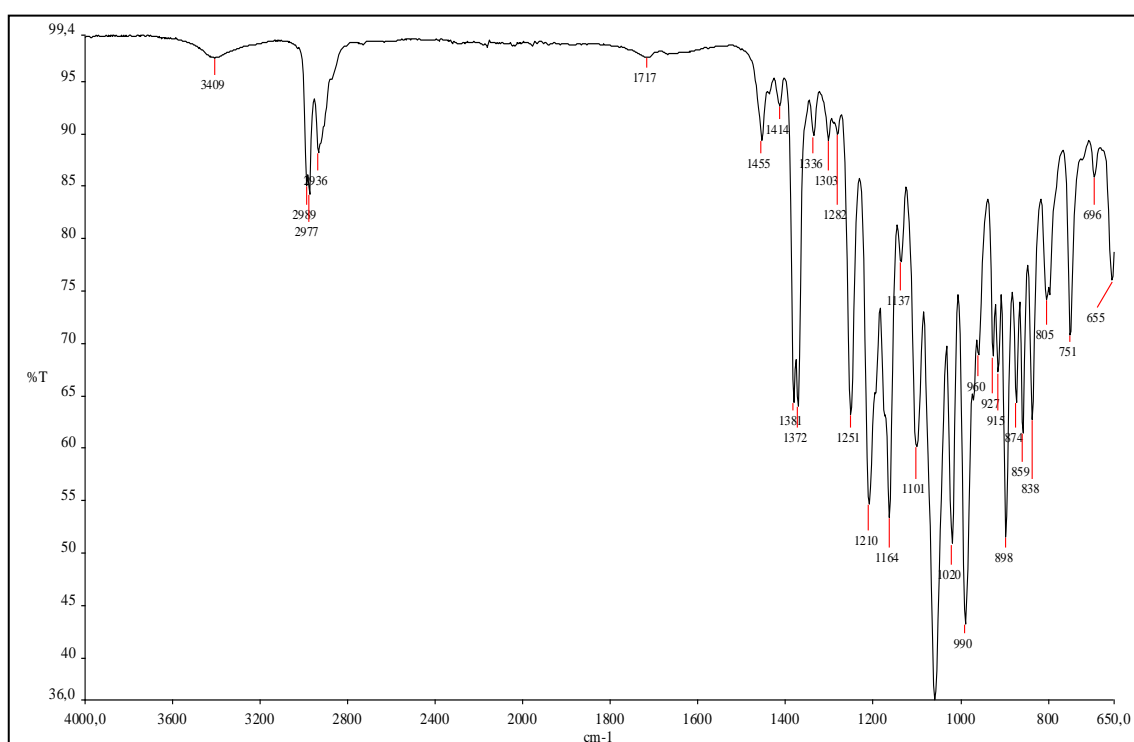


Figura 94- Espectro de na região do infravermelho de **34**.

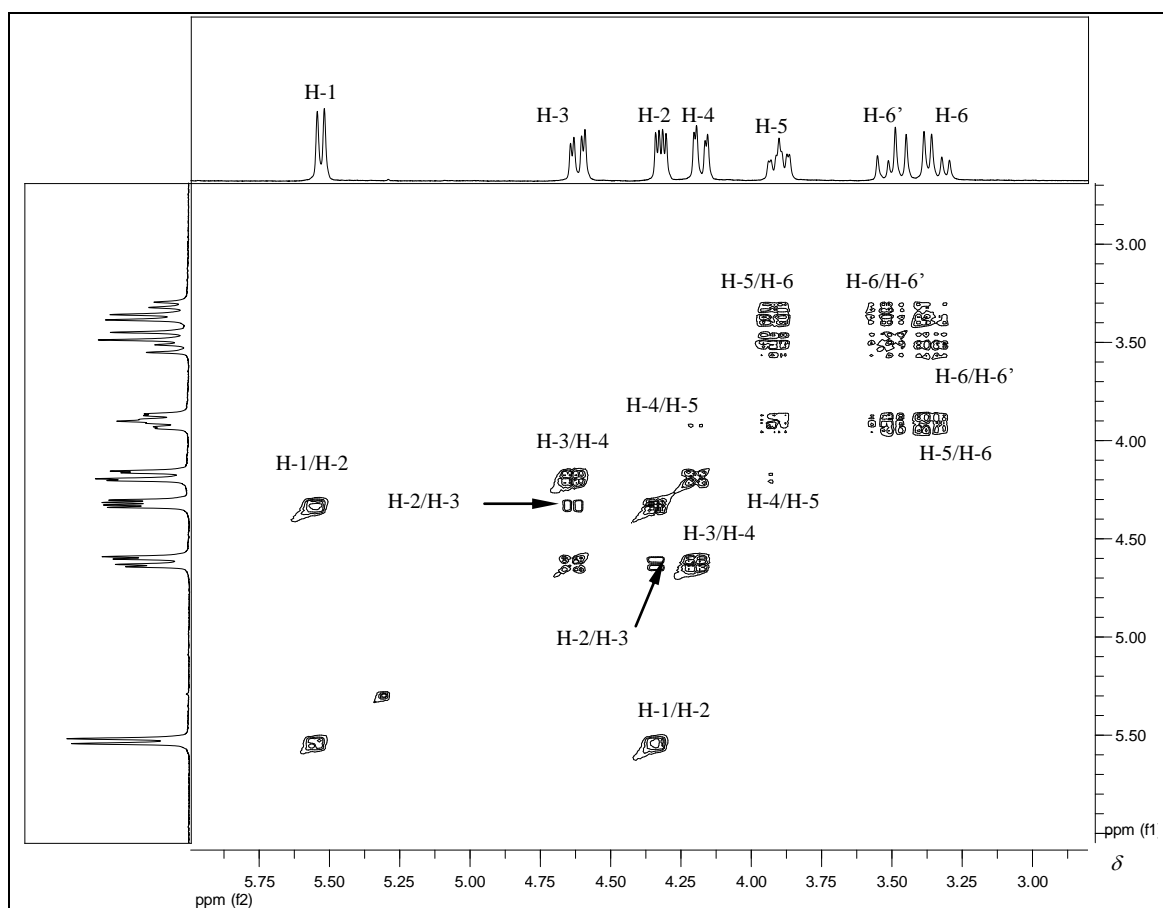


Figura 97- Expansão do mapa de contornos COSY de **29** (200 MHz, $CDCl_3$).

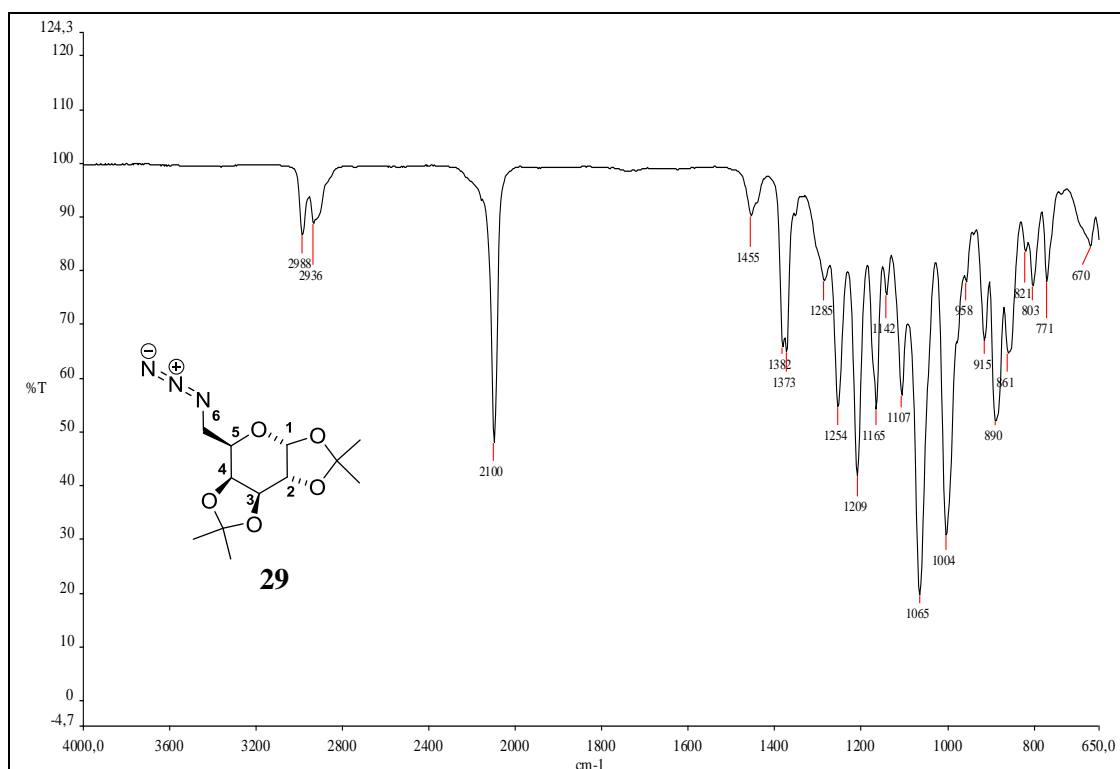


Figura 98- Espectro na região do infravermelho de **29**.

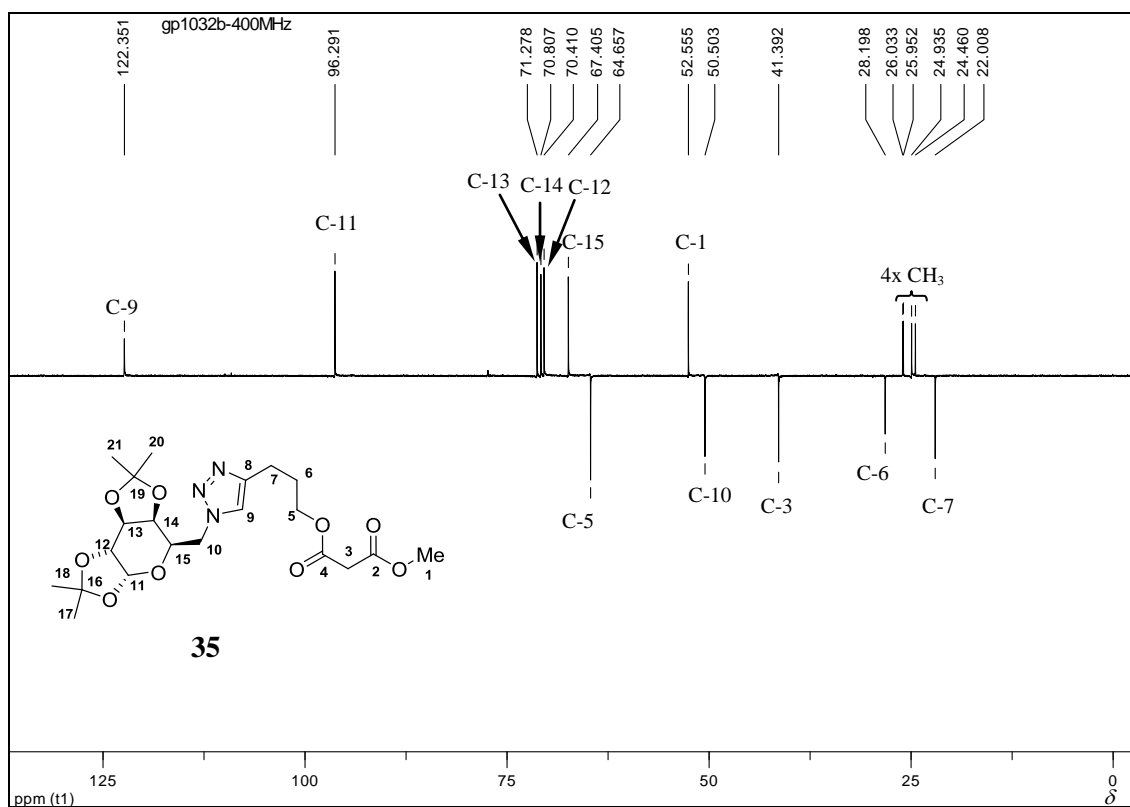


Figura 99- Subespectro de DEPT 135 de 35 (100 MHz, CDCl₃).

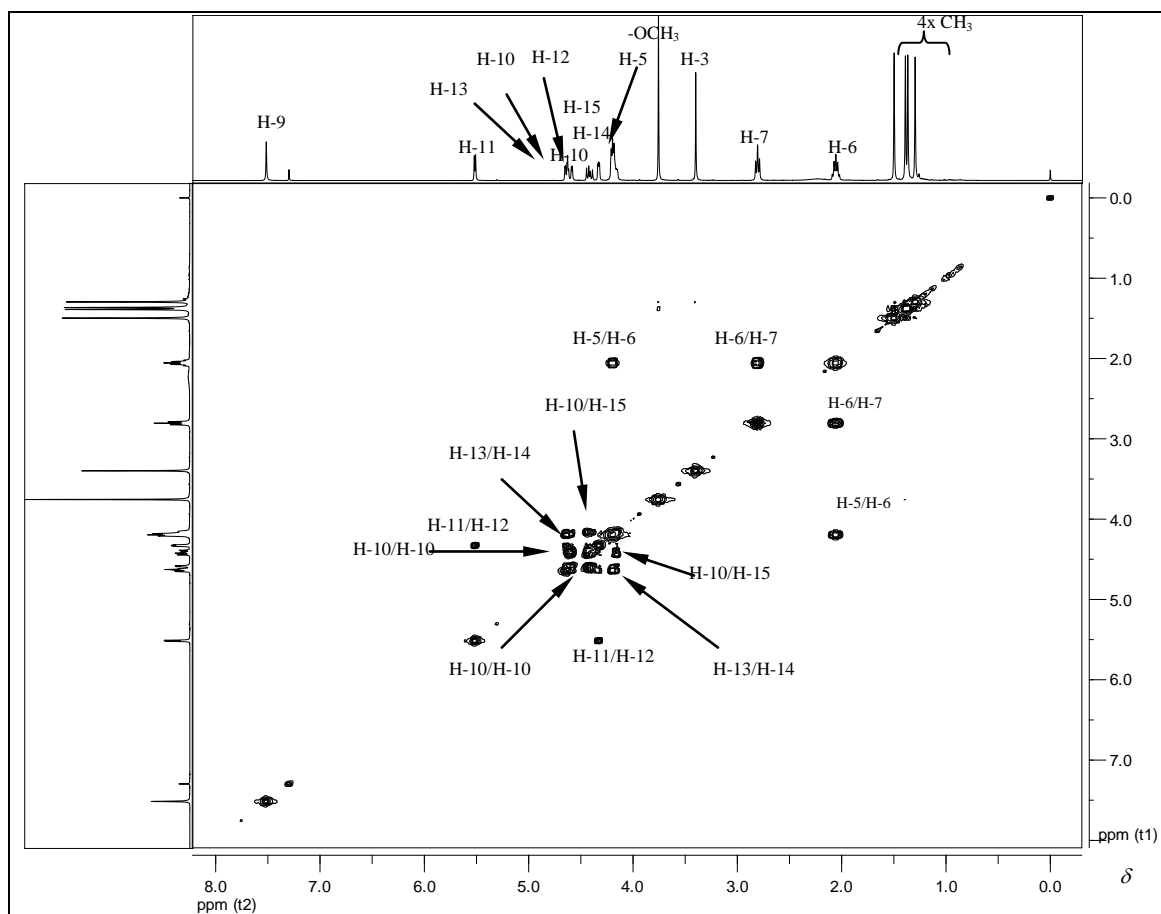


Figura 100- Mapa de contornos COSY de 35 (400 MHz, CDCl₃).

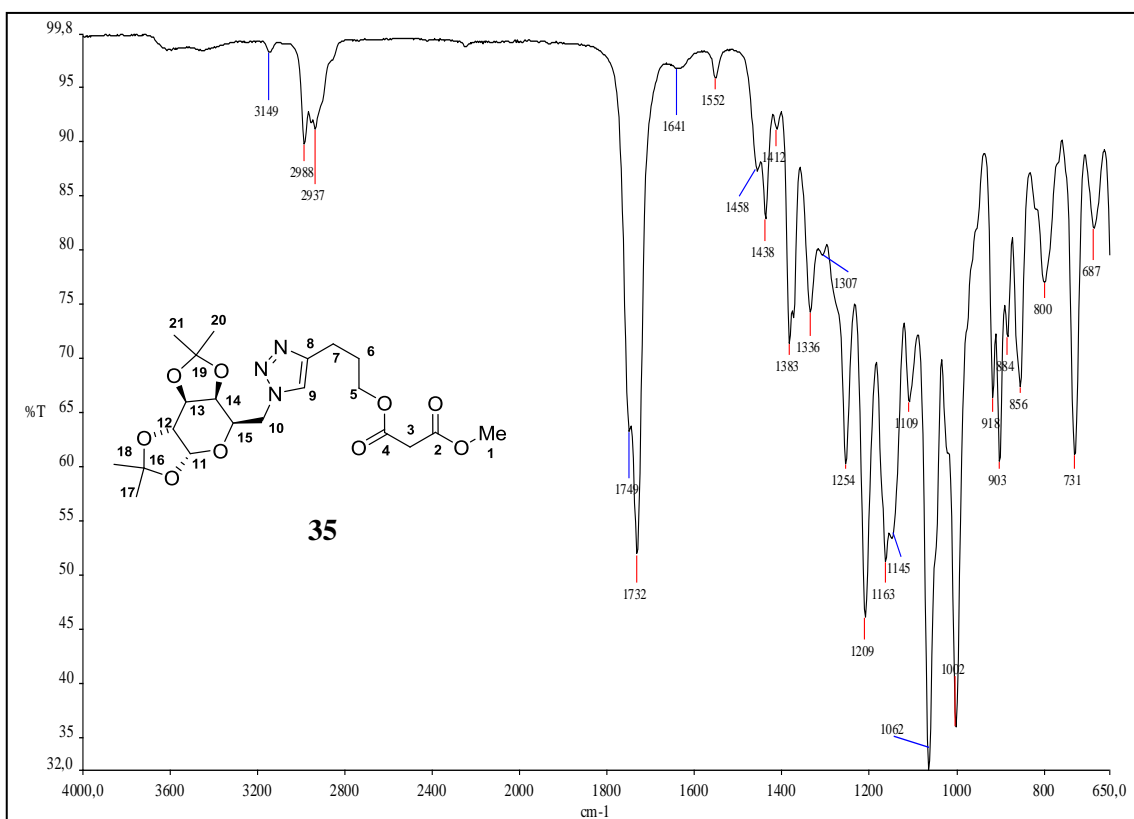


Figura 101- Espectro na região de infravermelho de 35.

Nas moléculas simétricas, em que se dá o mesmo deslocamento químico para sinais iguais, ($\delta H_z = \delta H_z'$ e $\delta C_z = \delta C_z'$), apenas um dos sinais é representado (Facilitando à visualização nos espectros).

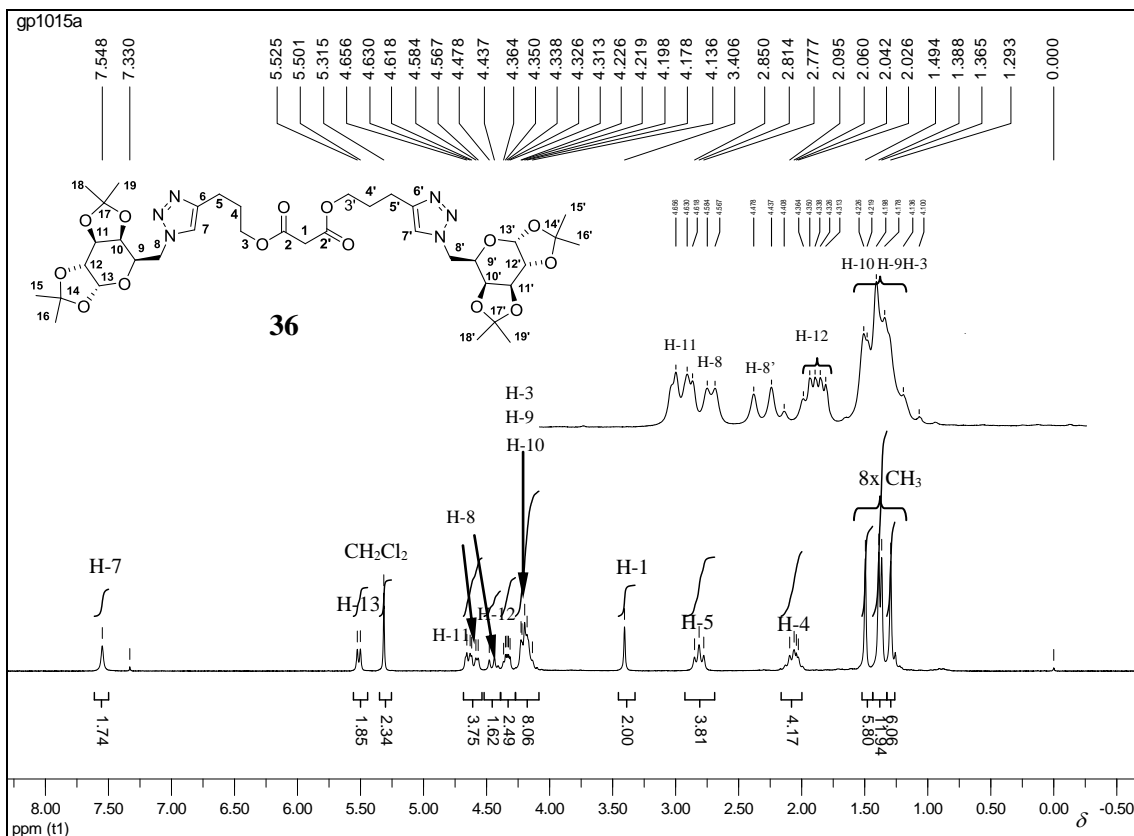


Figura 102- Espectro de RMN de 1H de 36 (200 MHz, $CDCl_3$).

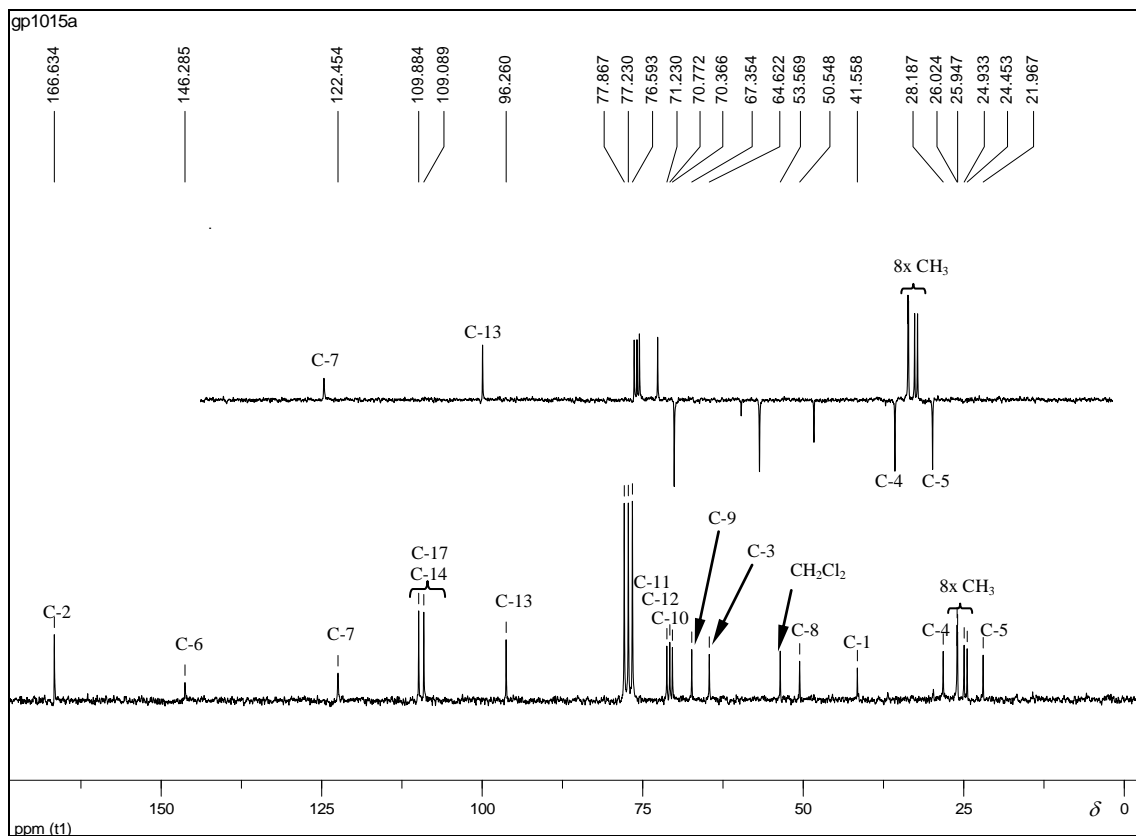


Figura 103- Espectro de RMN de ^{13}C de **36** com seção expandida do subspectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3).

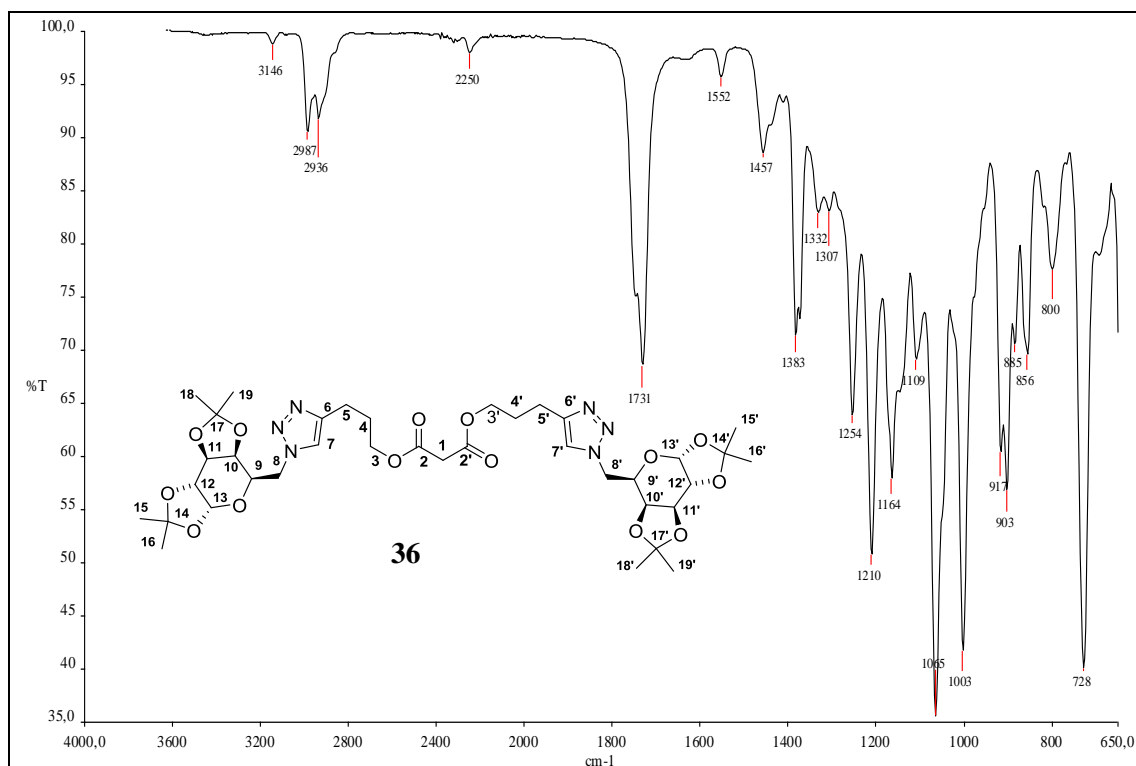


Figura 104- Espectro na região do infravermelho de **36**.

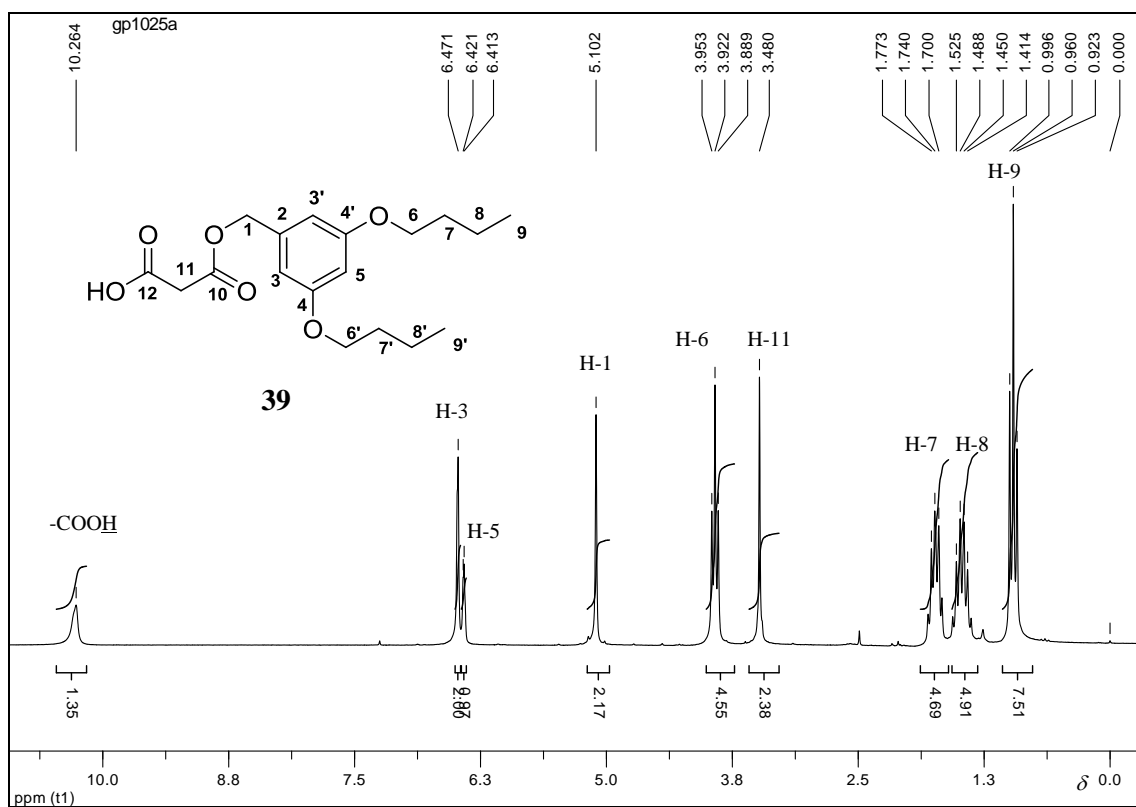


Figura 105- Espectro de RMN de ^1H de **39** (200 MHz, CDCl_3).

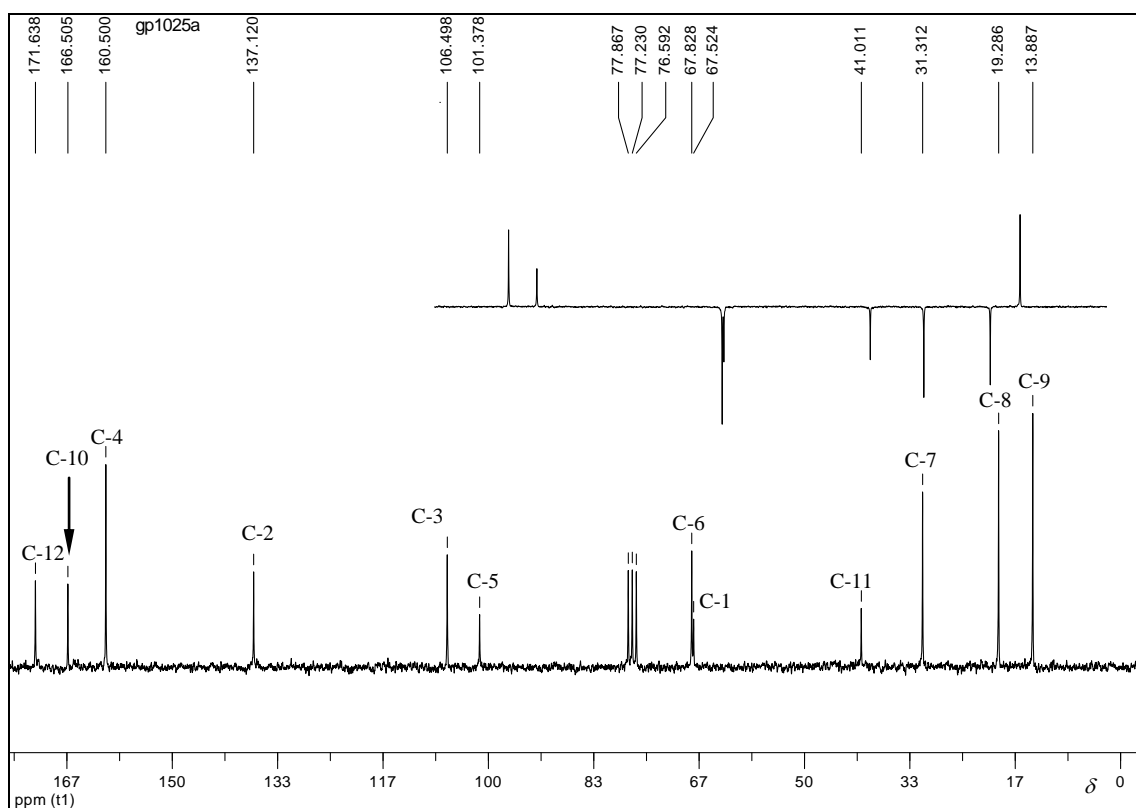


Figura 106- Espectro de RMN de ^{13}C de **39** com seção expandida do subspectro de DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3).

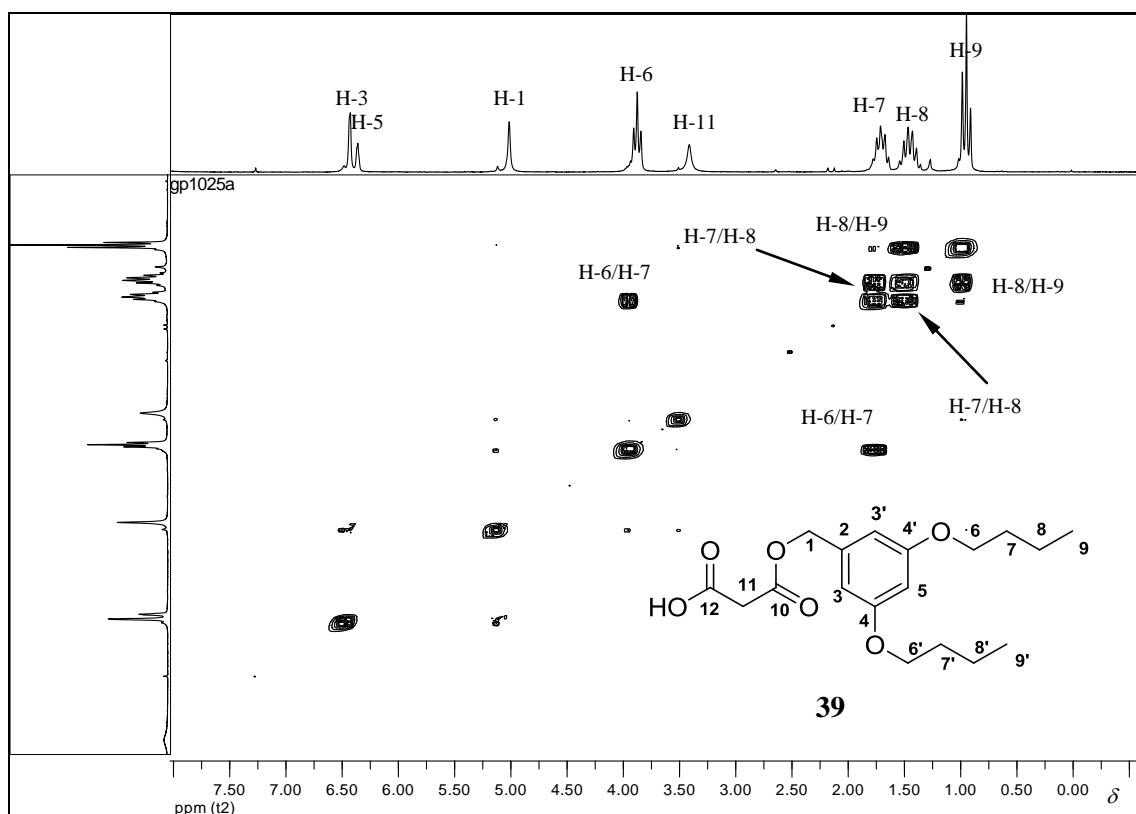


Figura 107- Mapa de contornos COSY de 39 (200 MHz, $CDCl_3$).

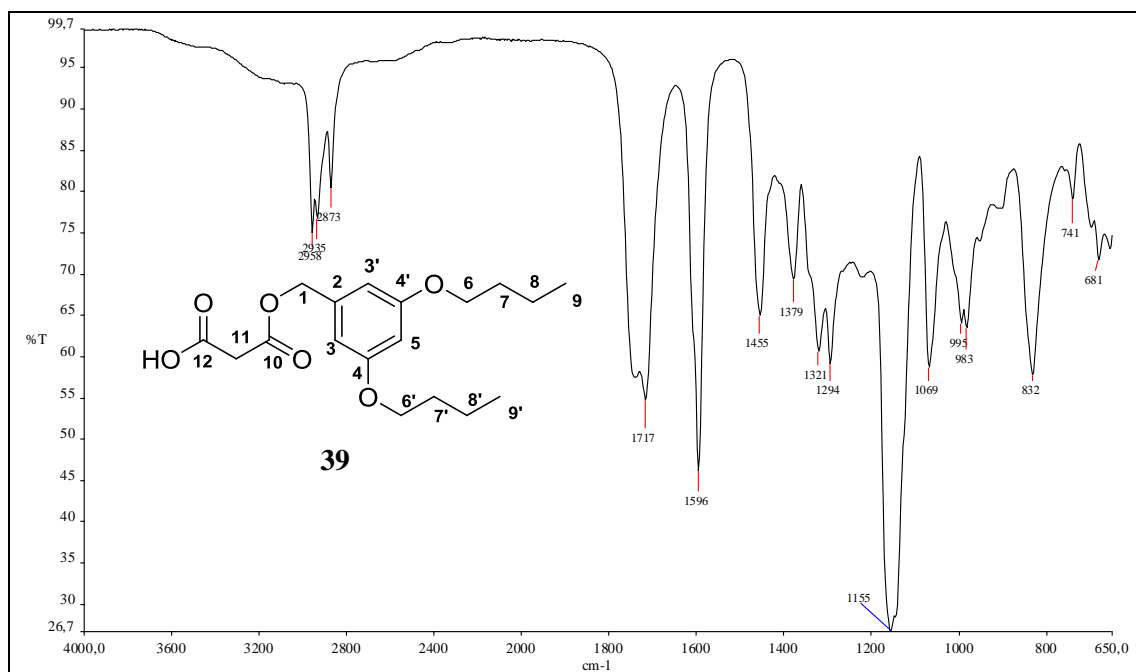


Figura 108- Espectro de na região do infravermelho de 39.

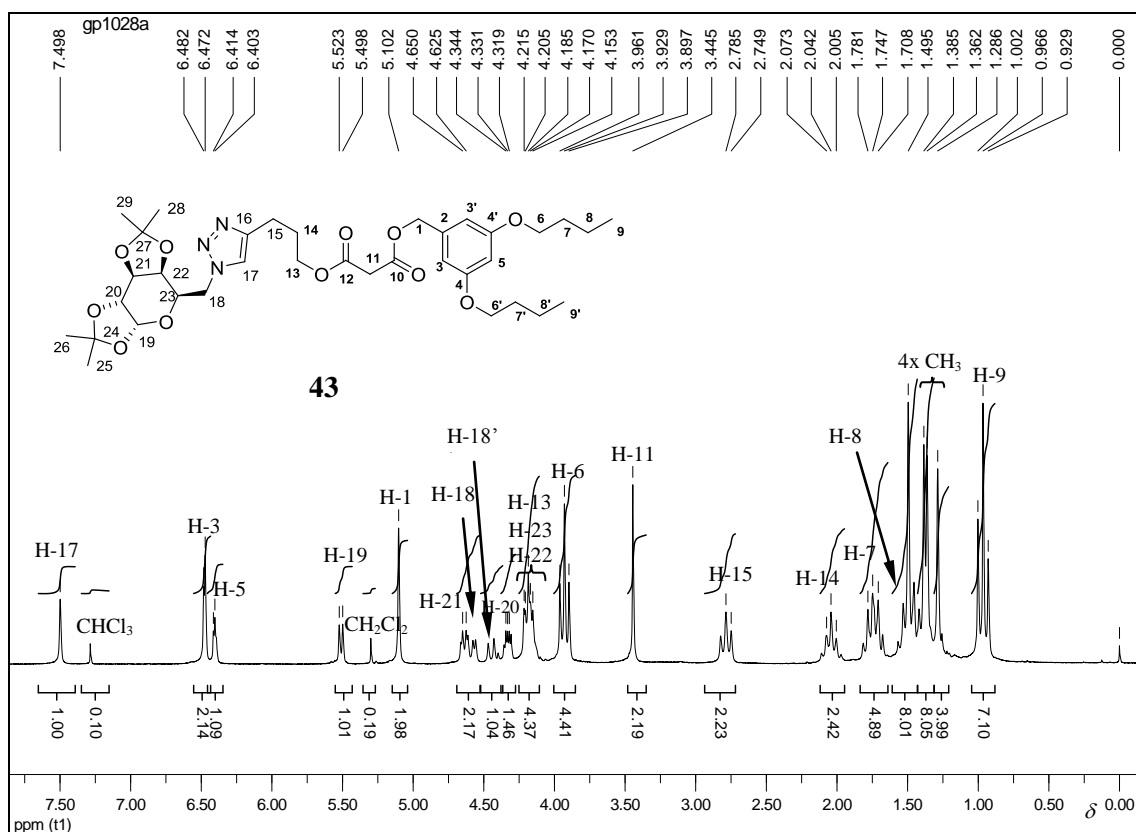


Figura 109- Espectro de RMN de ¹H de **43** (200 MHz, CDCl₃).

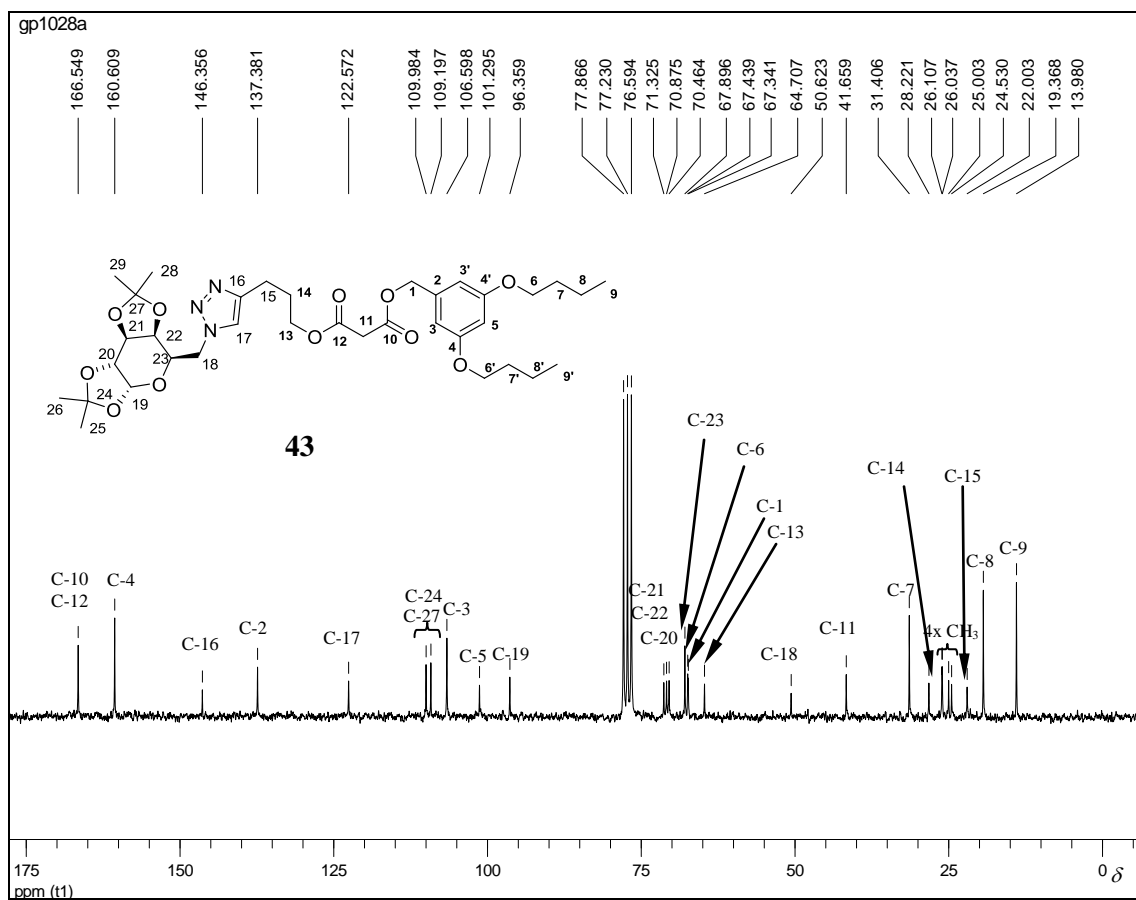


Figura 110- Espectro de RMN de ¹³C de **43** (50 MHz, CDCl₃).

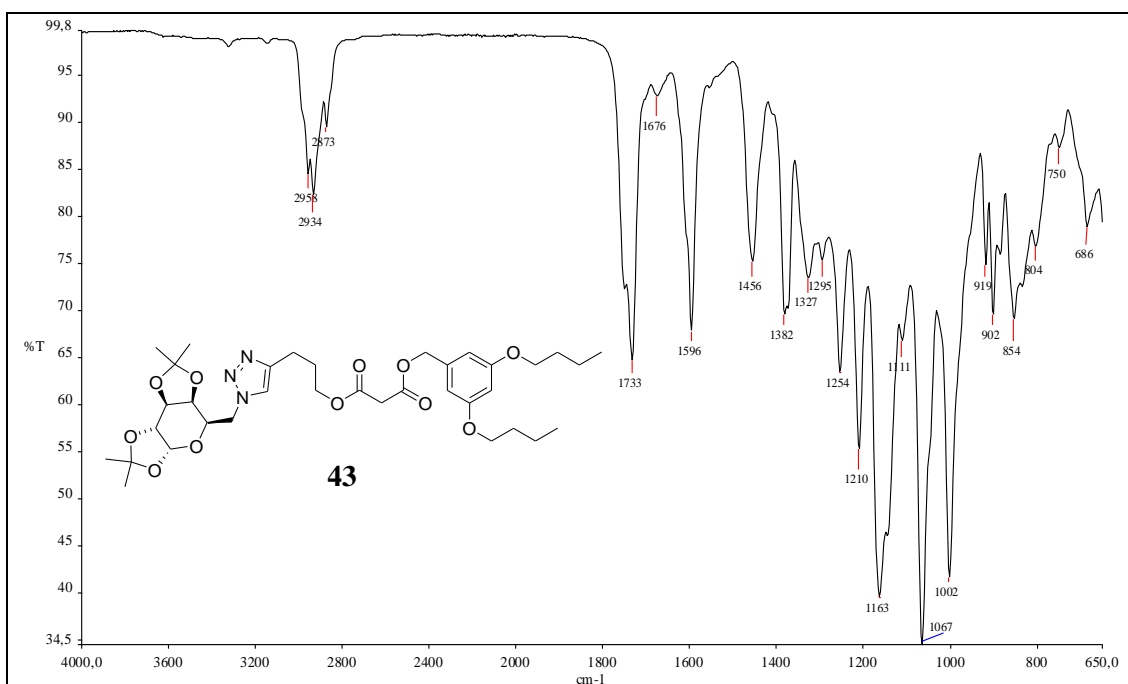


Figura 113- Espectro na região de infravermelho de **43**.

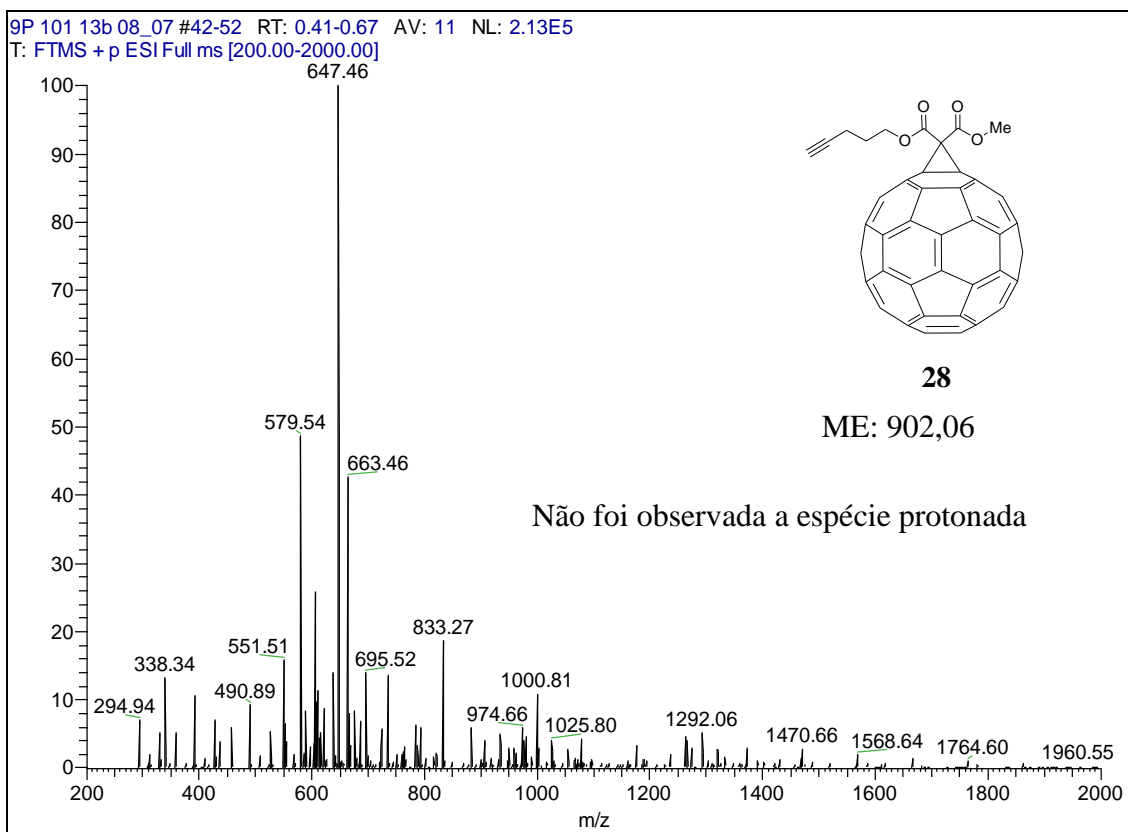


Figura 114- Espectro de Massas (ESI) de **28**.

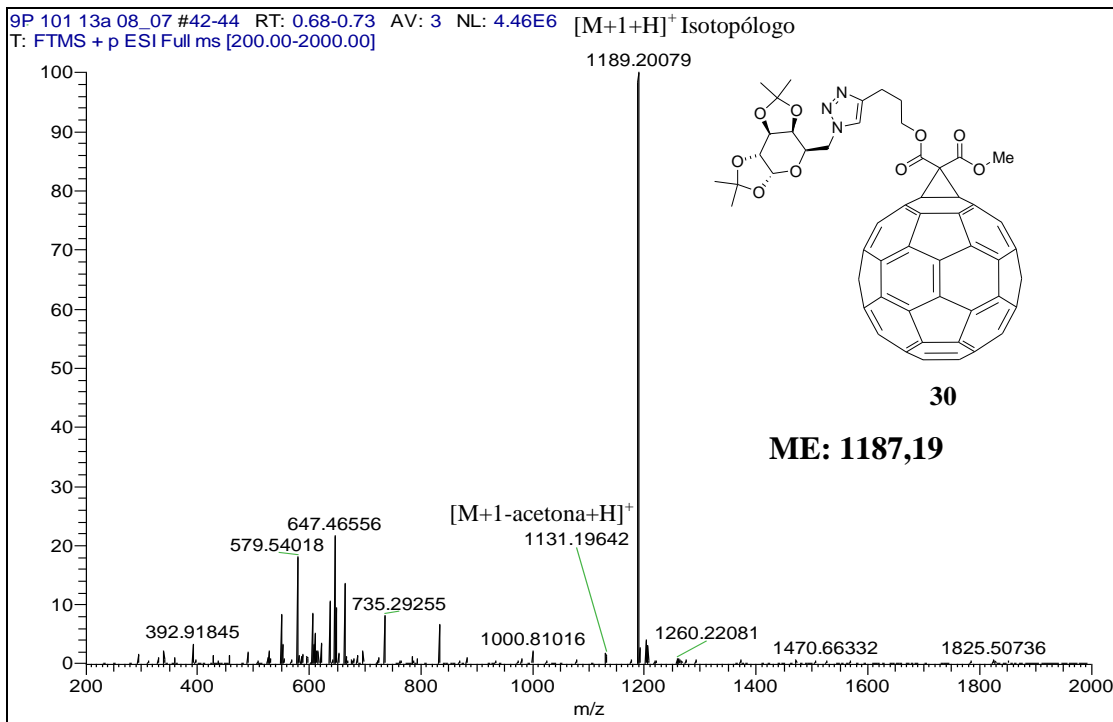


Figura 115- Espectro de Massas (ESI) de 30.

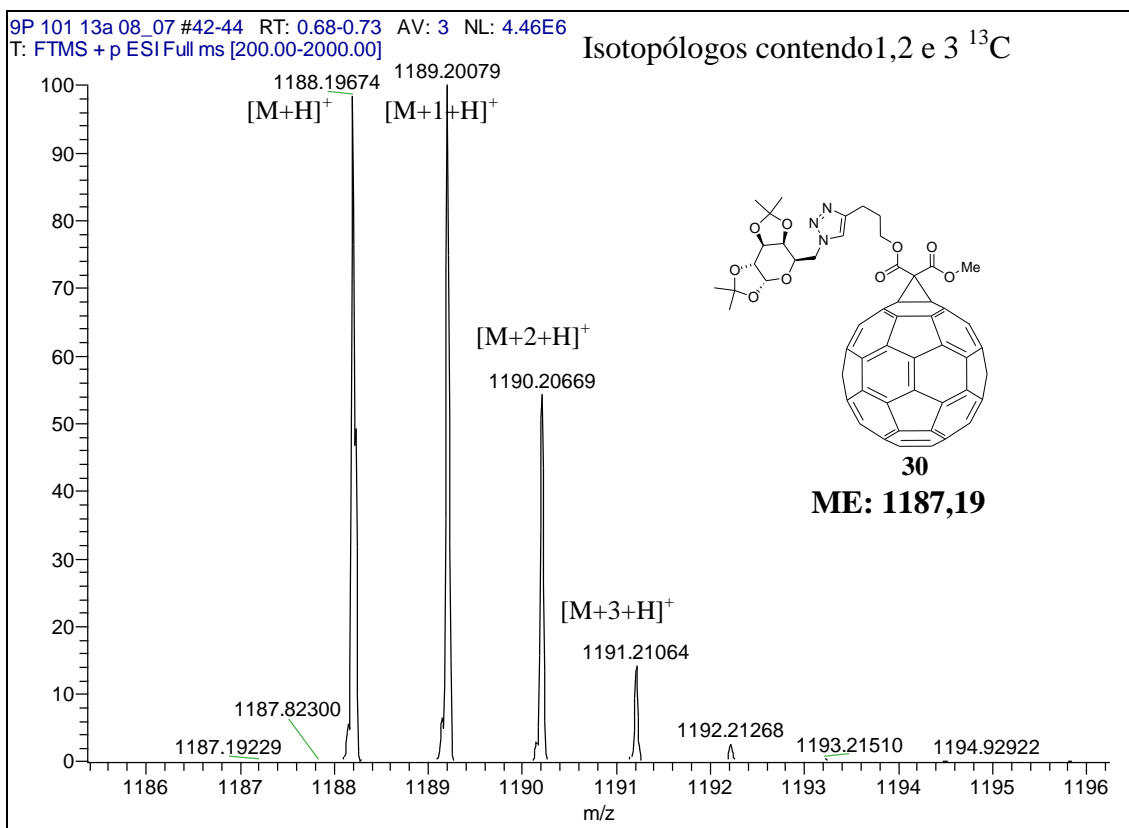


Figura 116- Expansão da região do espectro de Massas (ESI) de 30.

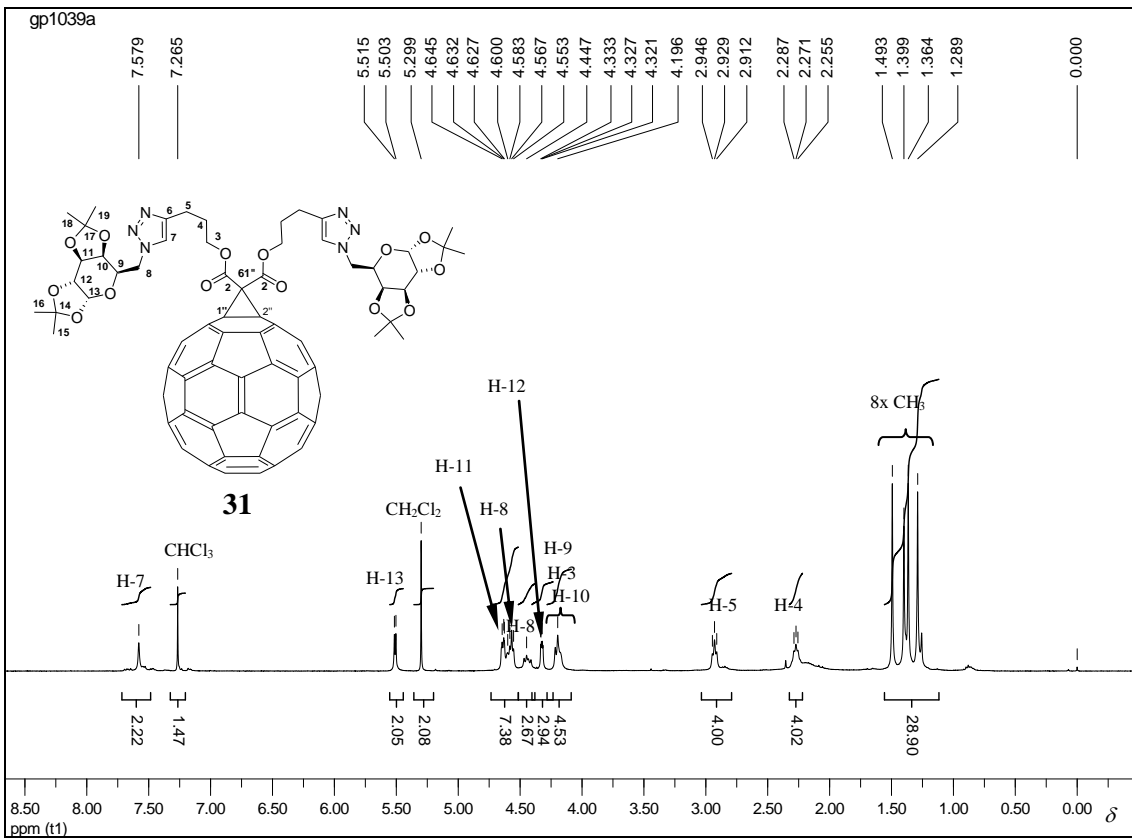


Figura 117- Espectro de RMN de ^1H de **31** (400 MHz, CDCl_3).

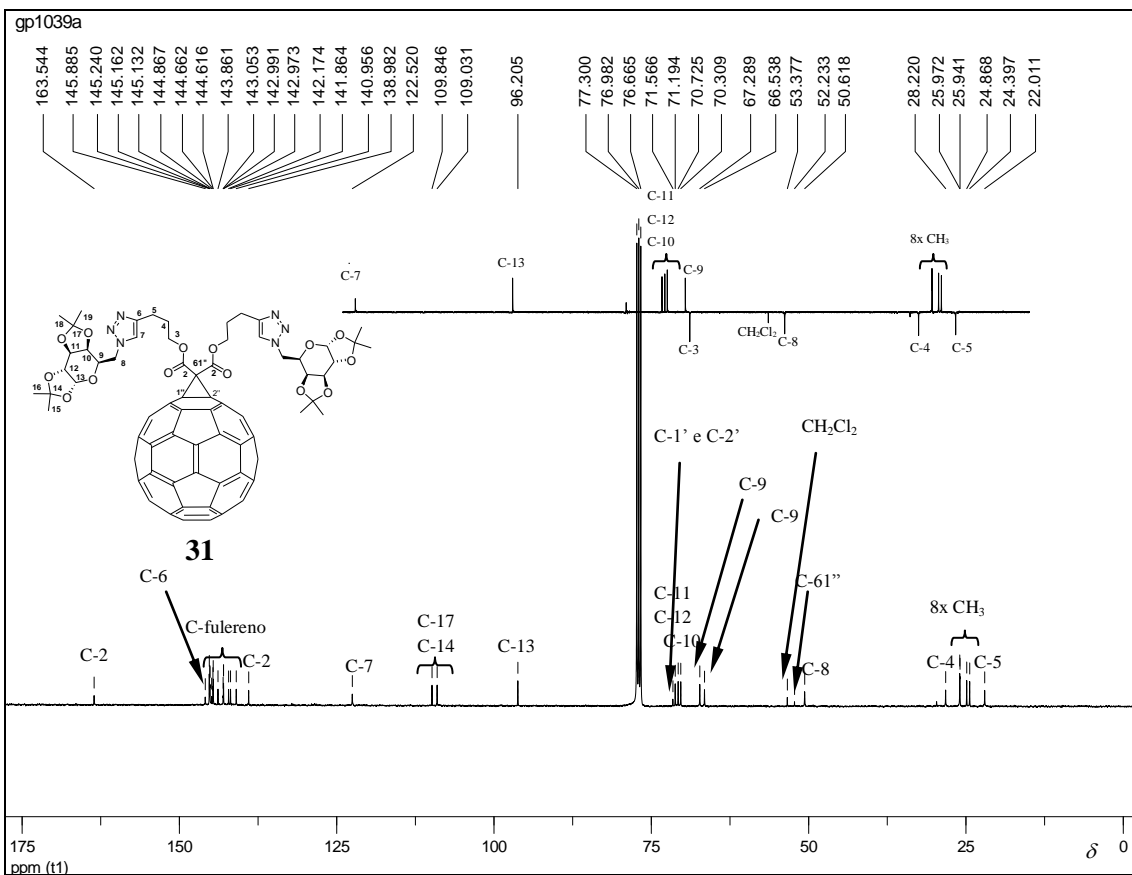


Figura 118- Espectro de RMN de ^{13}C com seção expandida do subspectro DEPT 135 de **31** (50 MHz, CDCl_3).

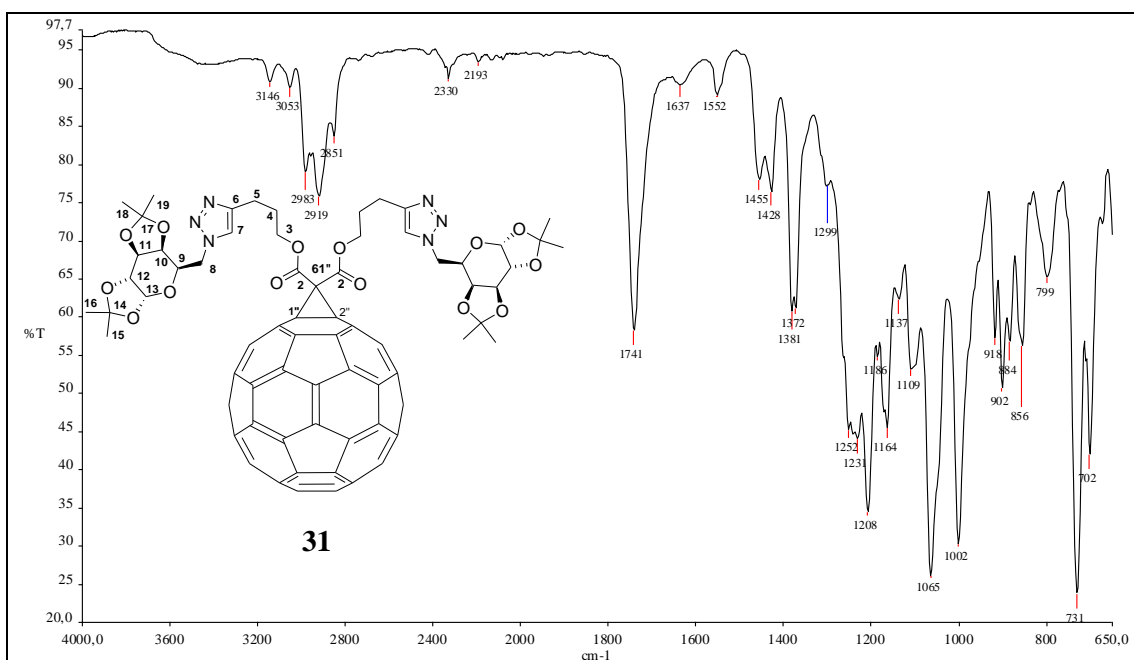


Figura 119- Espectro de na região do infravermelho de **31**.

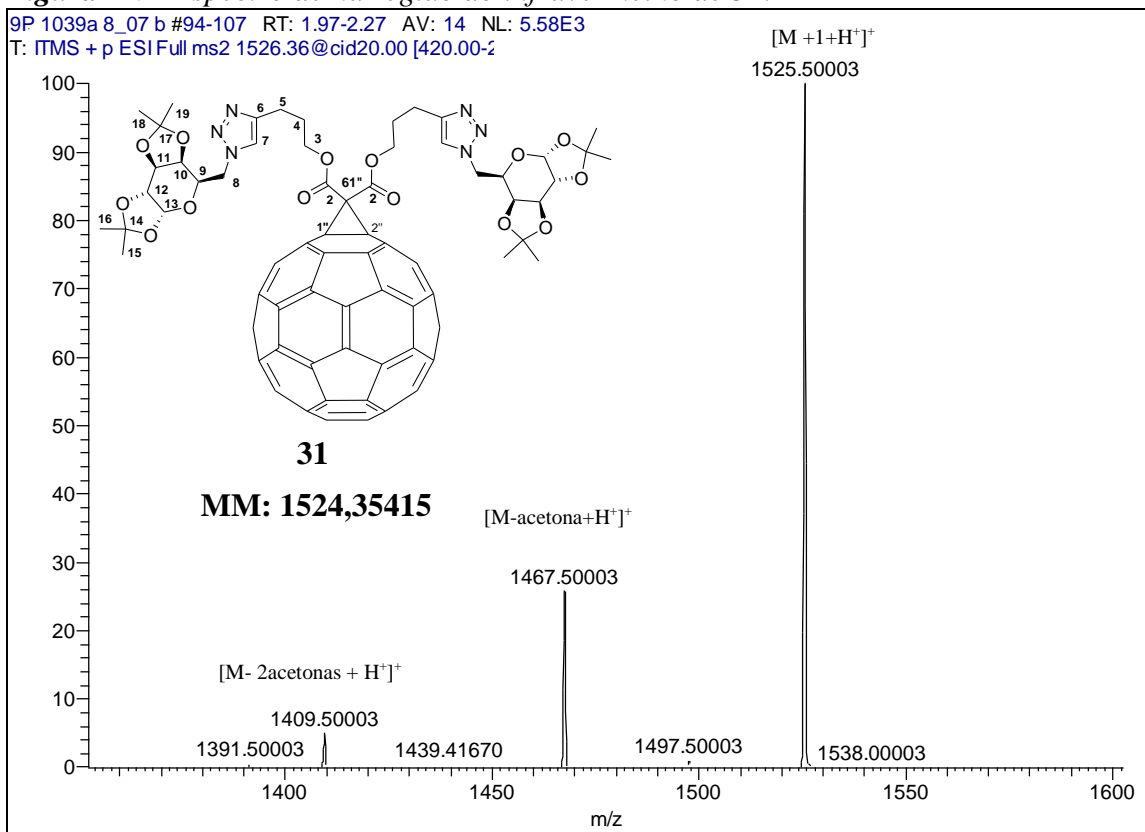


Figura 120- Espectro de Massas (ESI) de **31**.

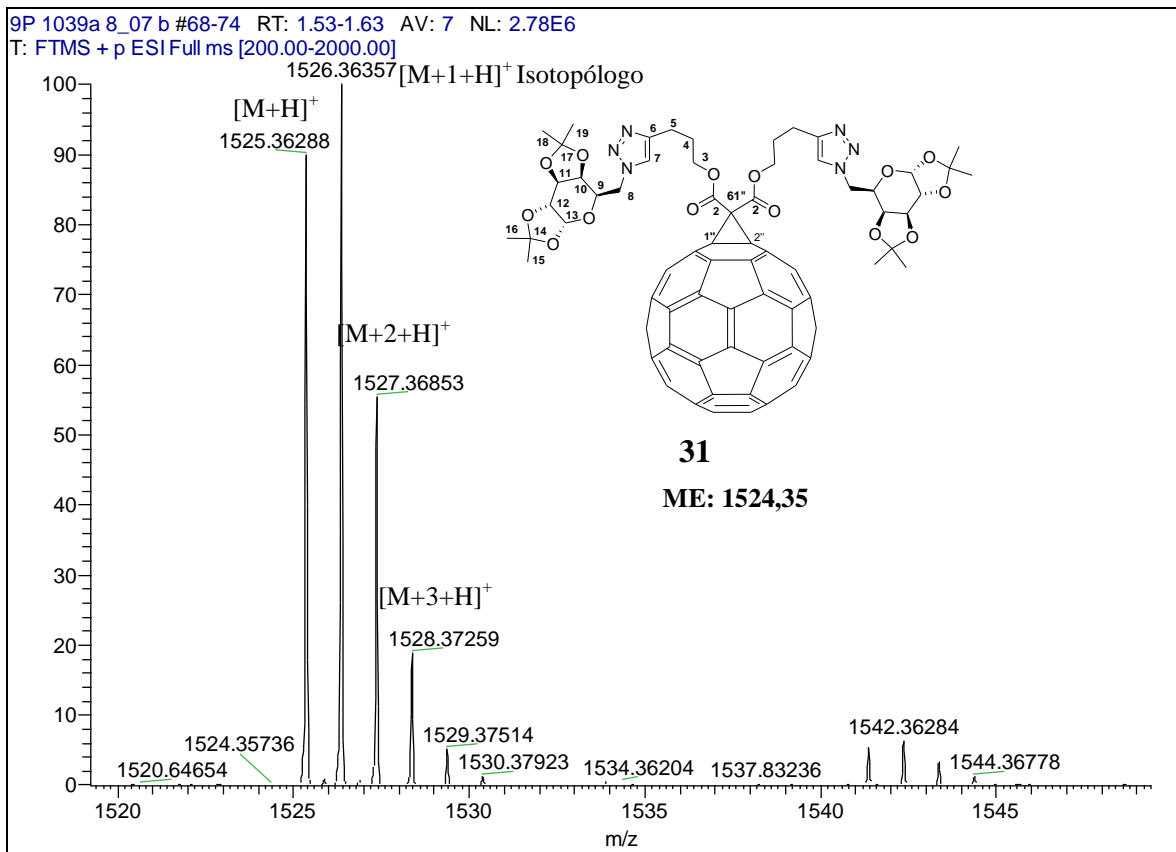


Figura 121- Ampliação do espectro de Massas (ESI) de 31.

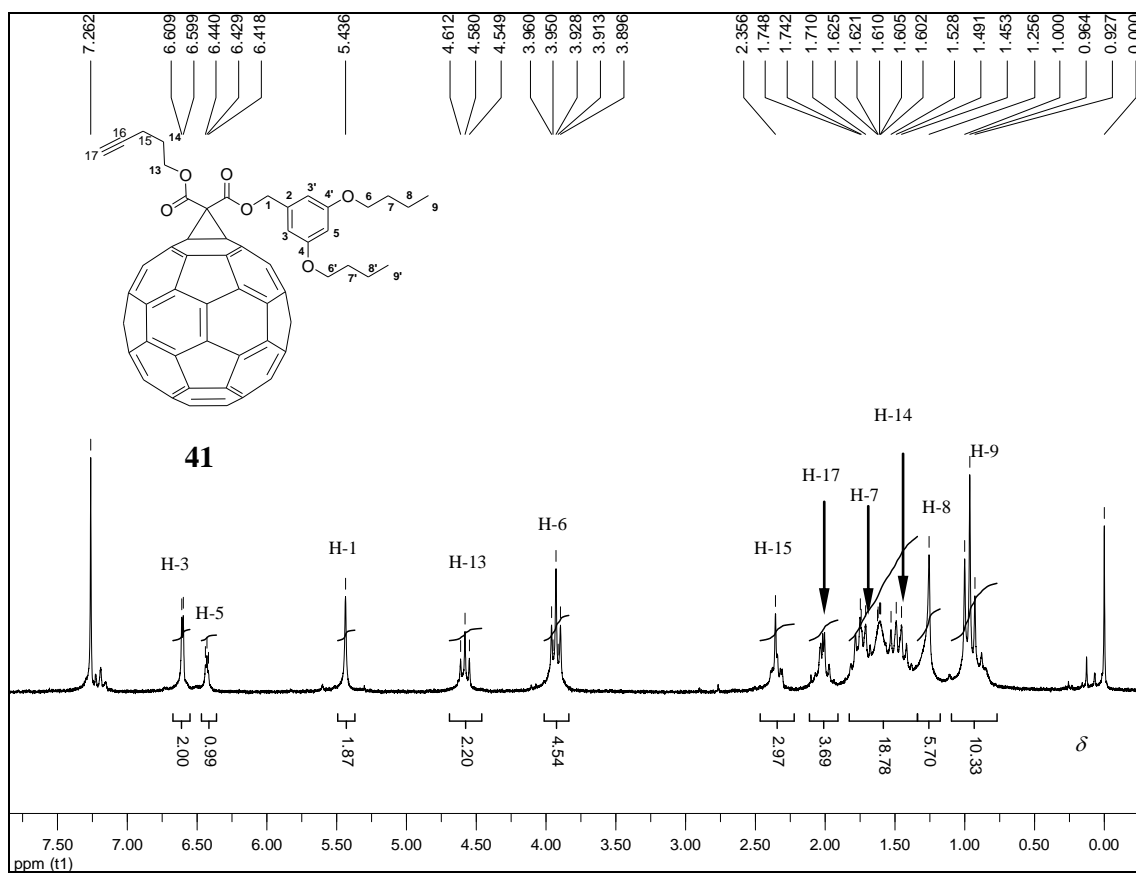


Figura 122- Espectro de RMN de ¹H de 41 (200 MHz, CDCl₃).

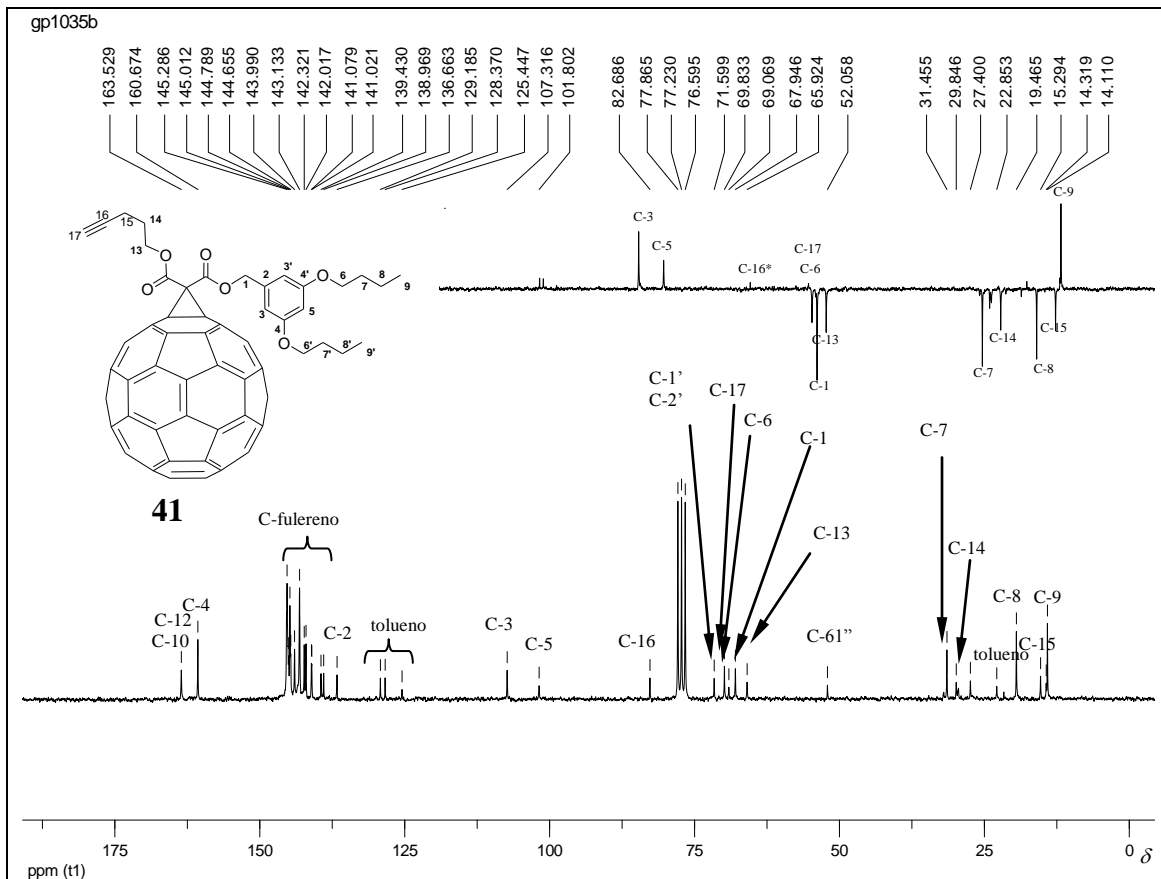


Figura 123- Espectro de RMN de ^{13}C com seção expandida do subespectro DEPT 135 de **41** (50 MHz, CDCl_3).

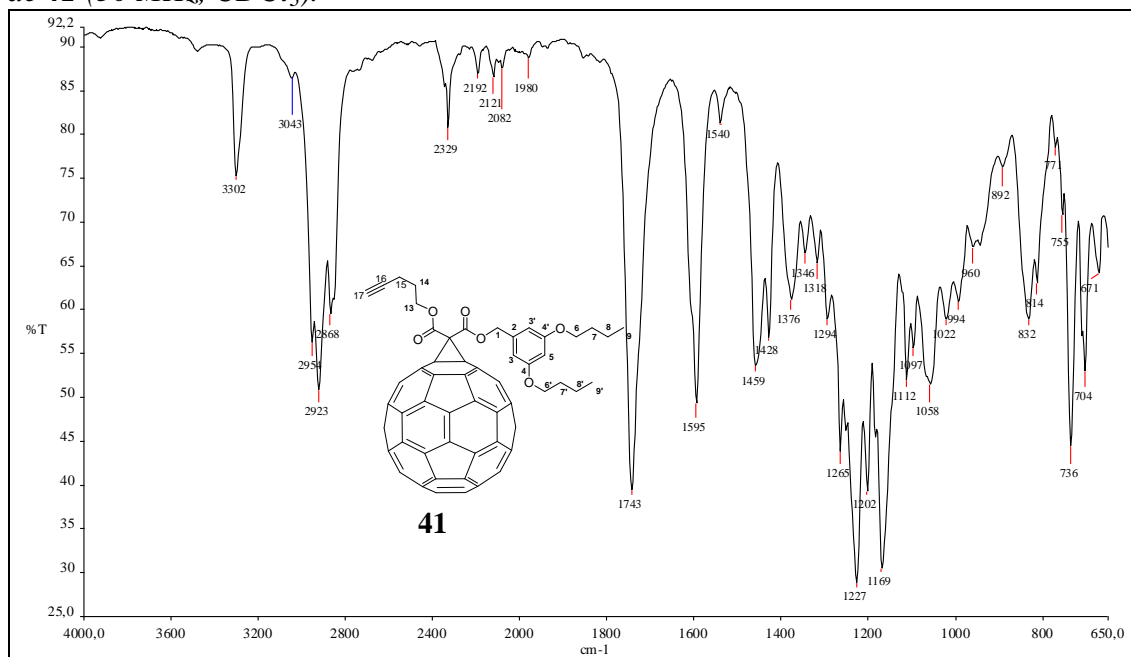


Figura 124- Espectro de na região do infravermelho de **41**.

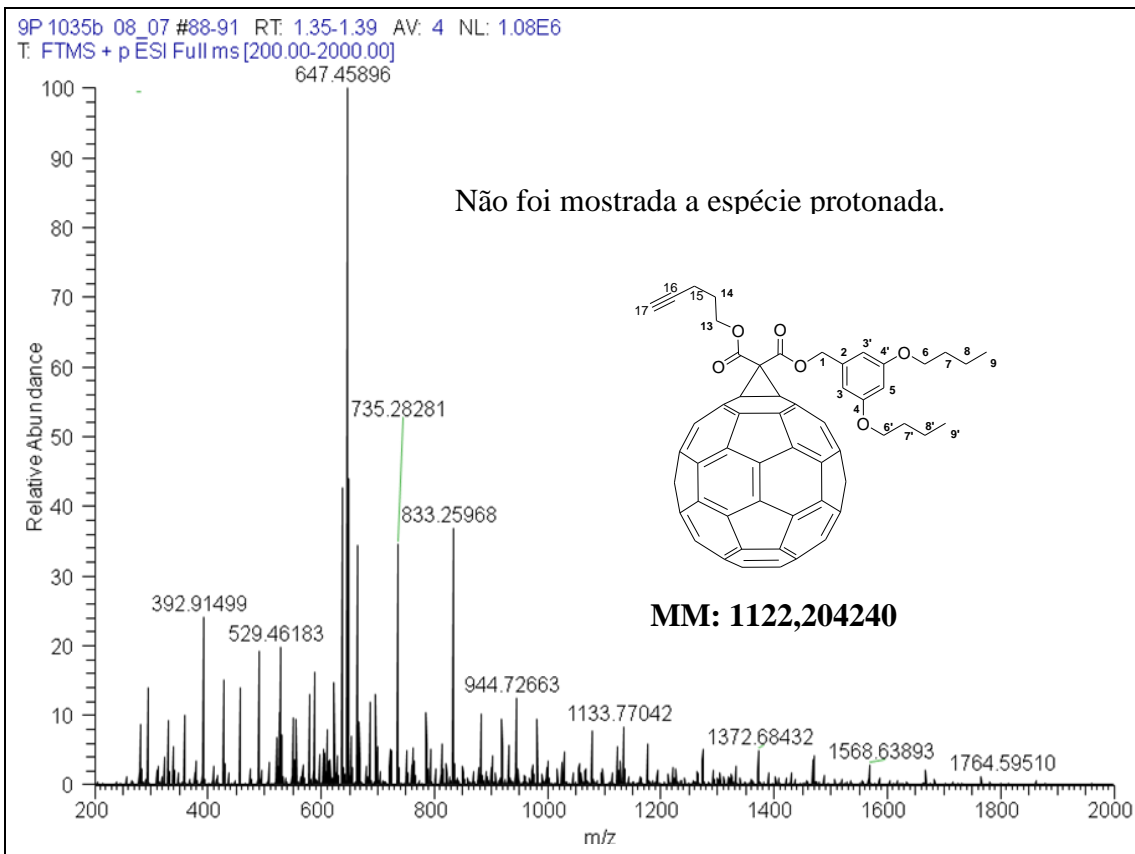


Figura 125- Espectro de Massas (ESI) de 41.

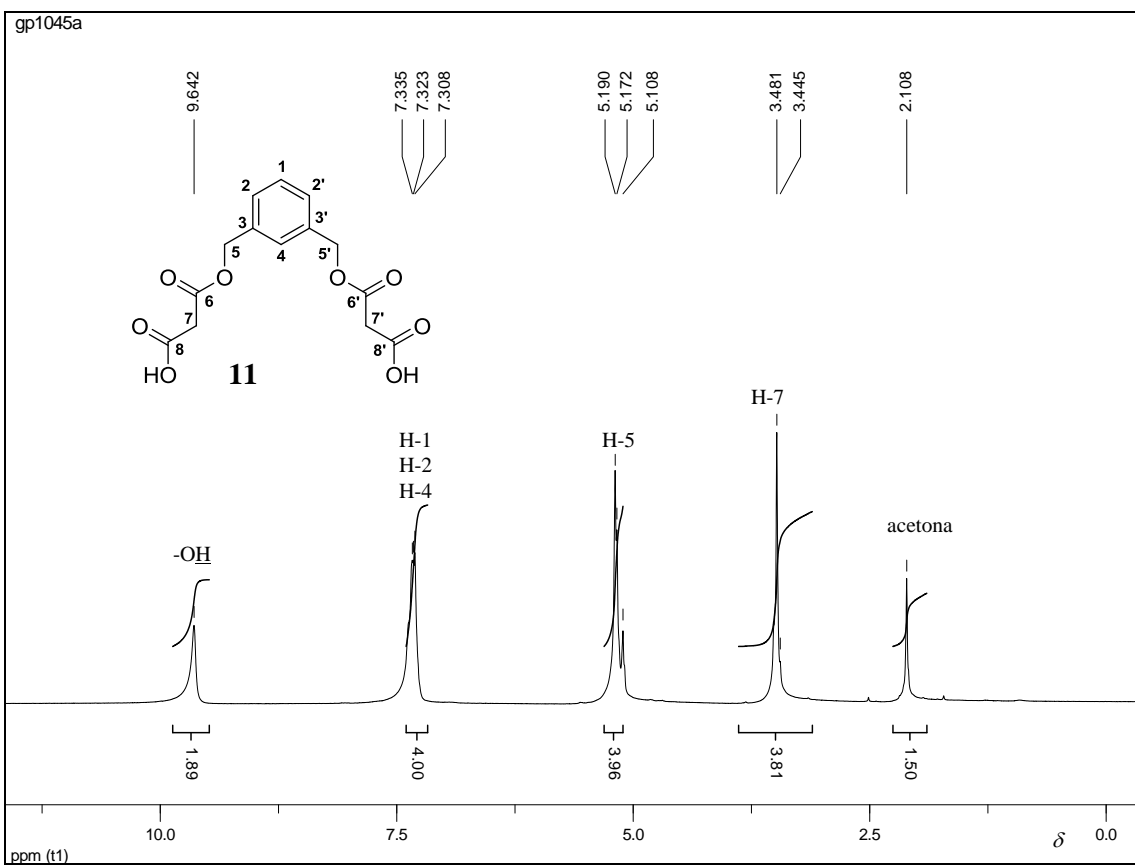


Figura 126- Espectro de RMN de ^1H de 11 (200 MHz, CDCl_3).

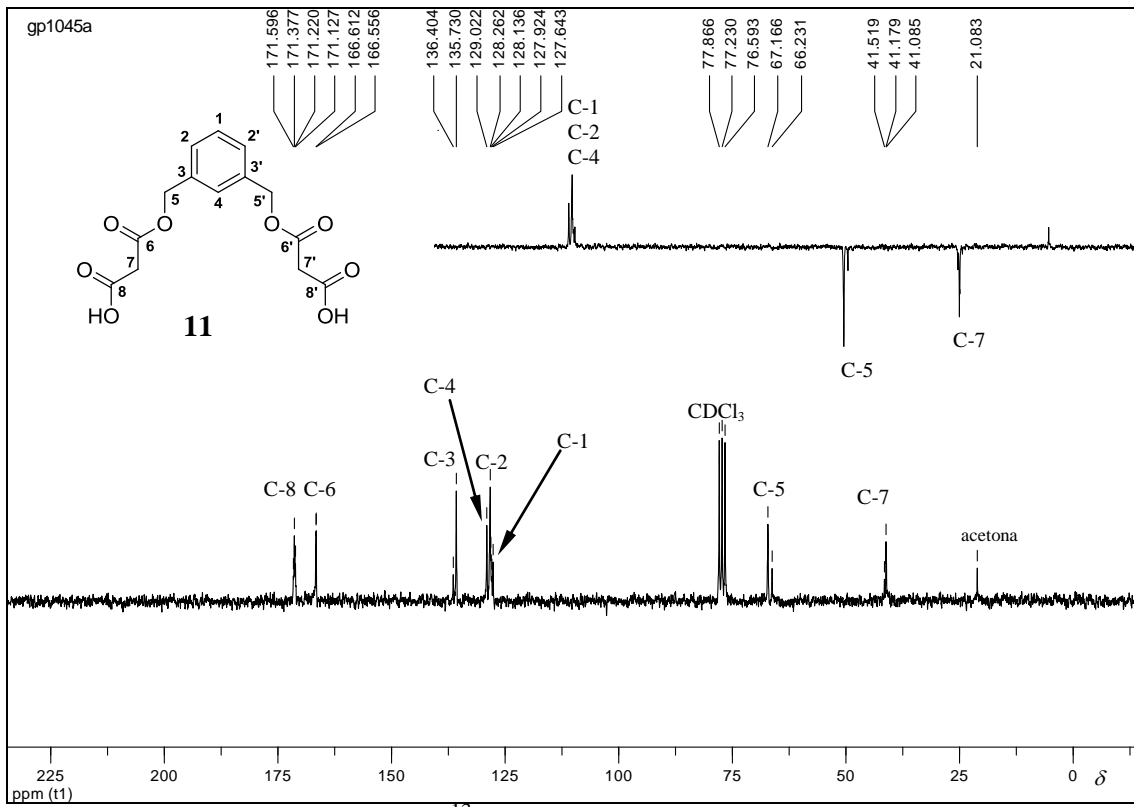


Figura 127- Espectro de RMN de ^{13}C com seção expandida do subespectro DEPT 135 de **11** (50 MHz, CDCl_3).

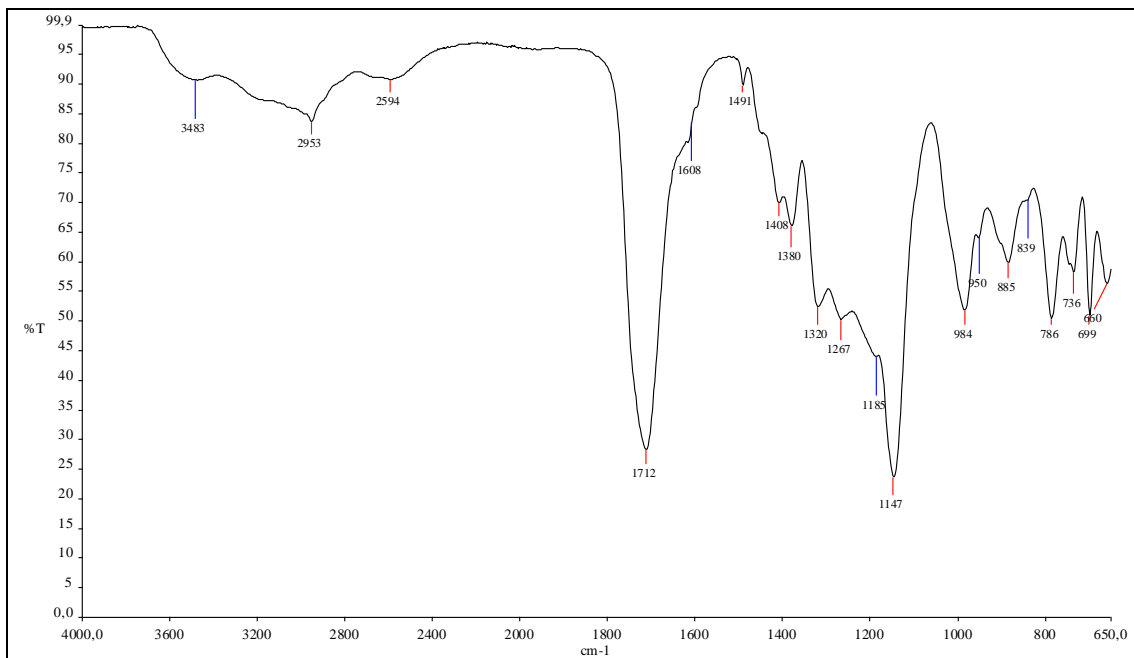


Figura 128- Espectro na região do infravermelho de **11**

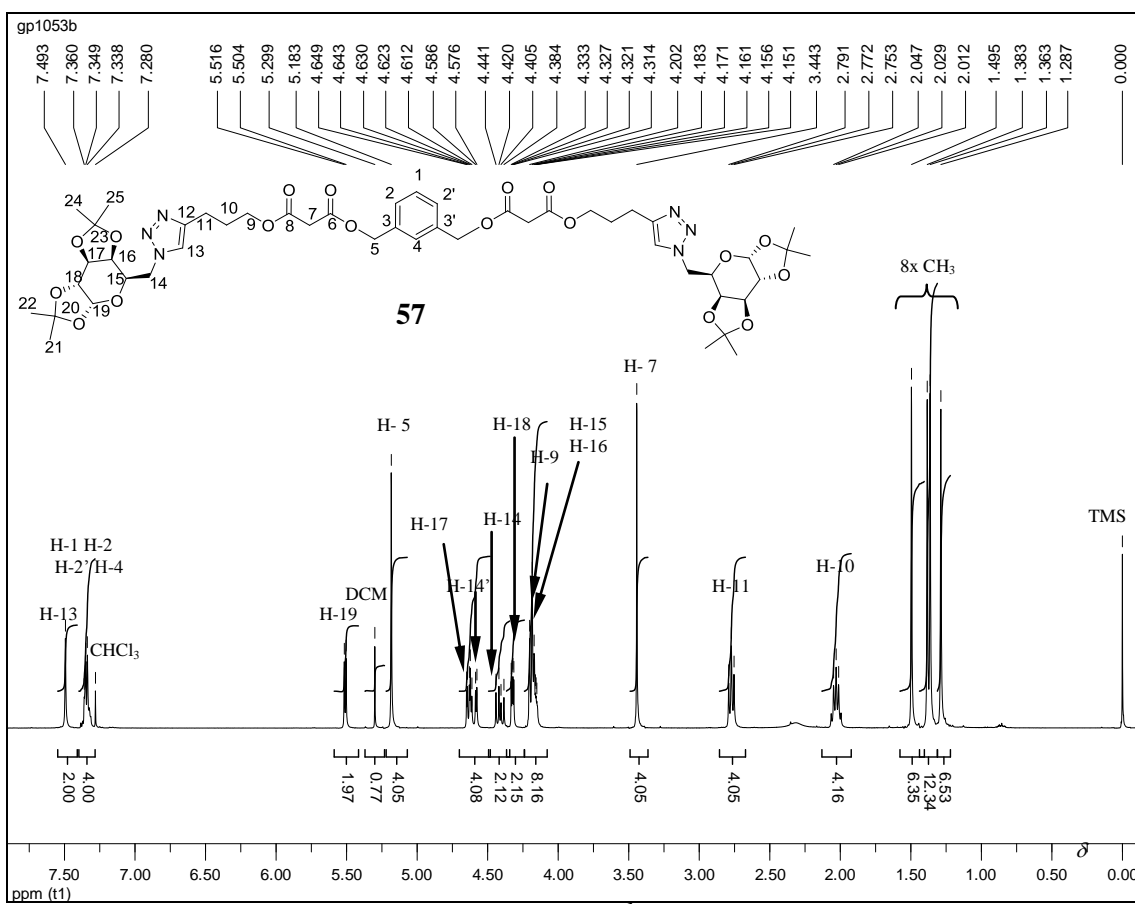


Figura 129- Espectro de RMN de ^1H de **57** (400 MHz, CDCl_3).

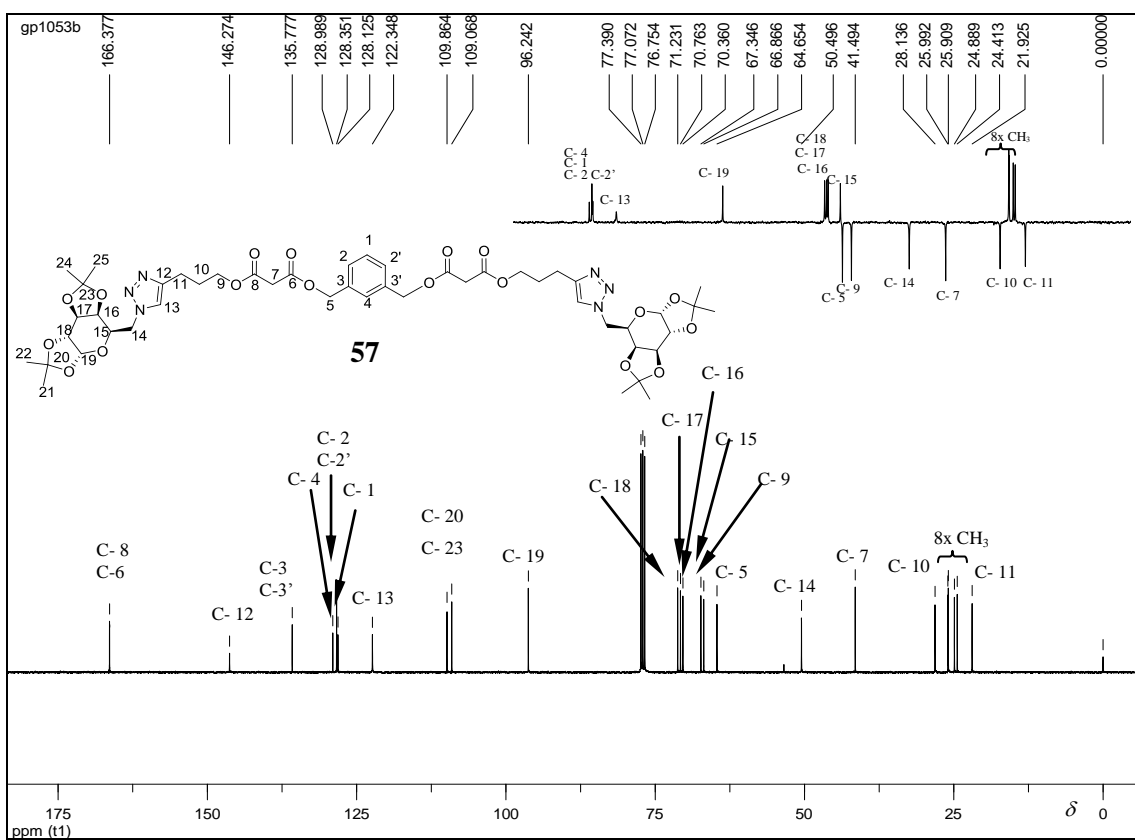


Figura 130- Espectro de RMN de ^{13}C com seção expandida do subespectro DEPT 135 de **57** (100 MHz, CDCl_3).

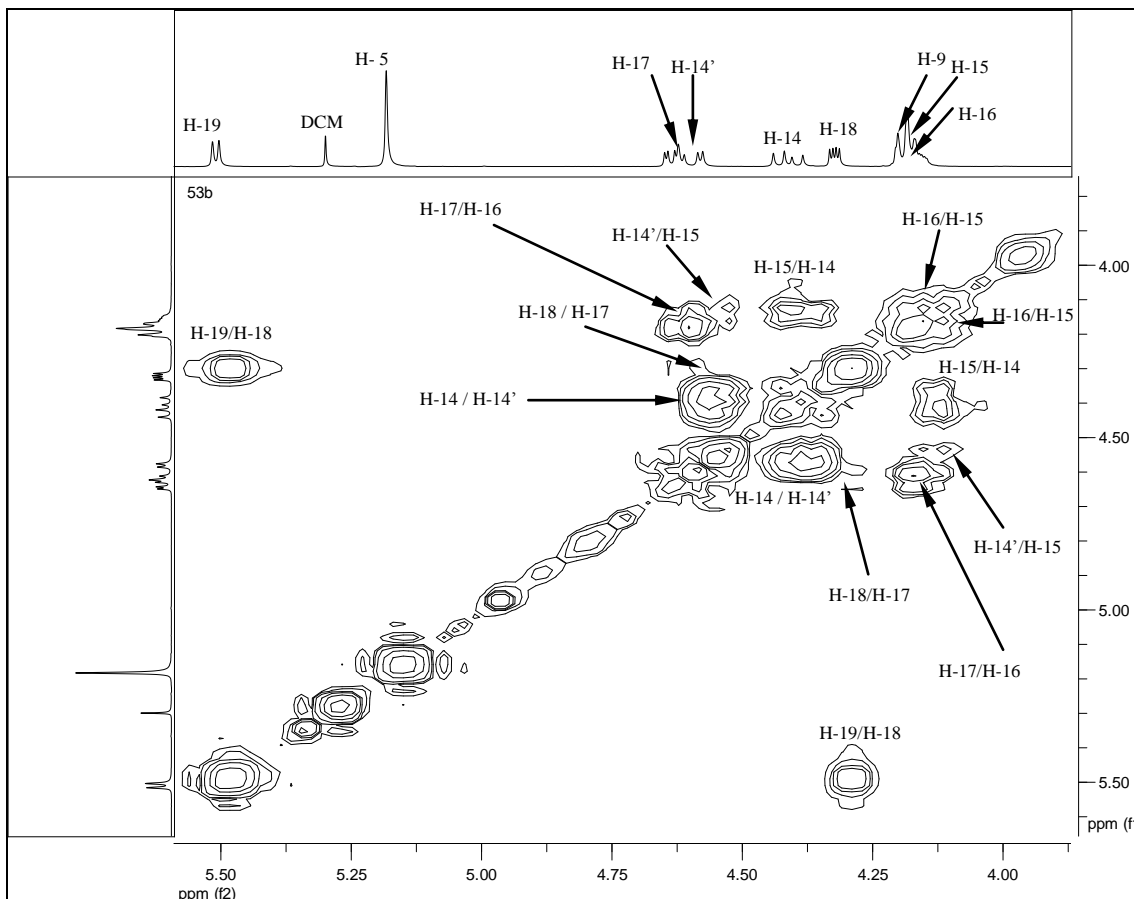


Figura 131- Expansão do mapa de contornos COSY de 57 (400 MHz, CDCl₃).

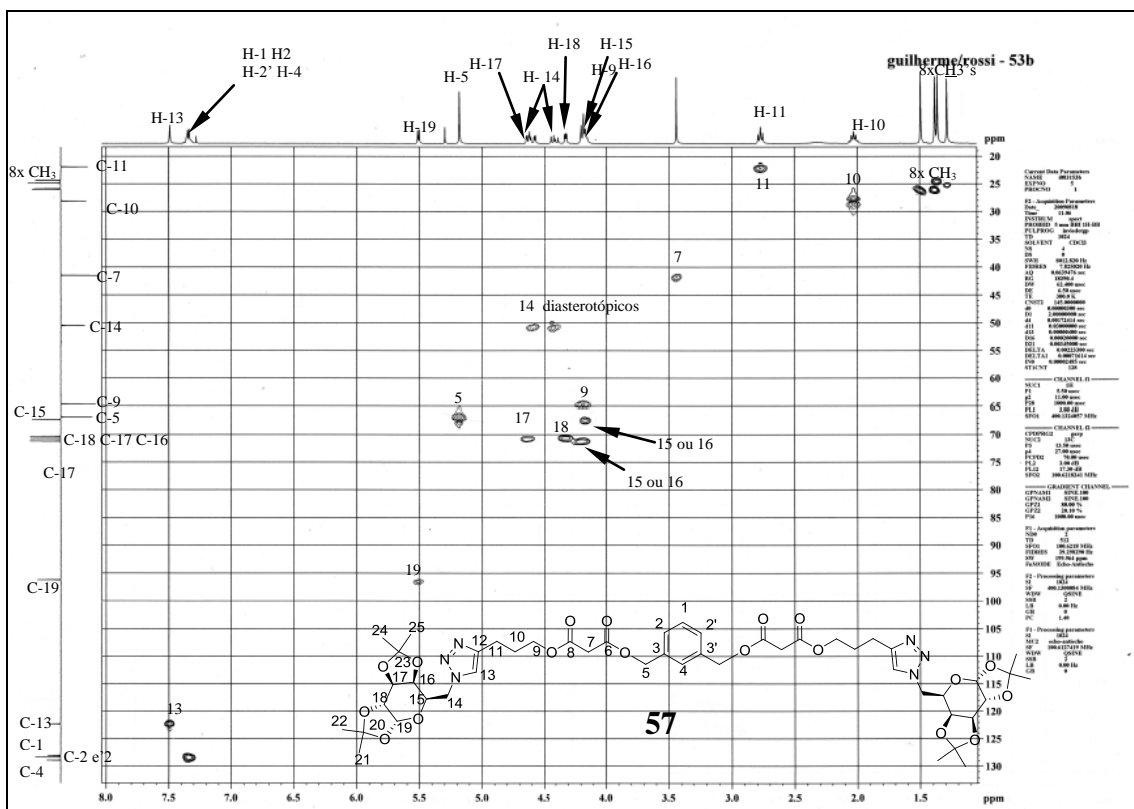


Figura 132- Mapa de contornos HSQC de 57 (400 MHz, CDCl₃).

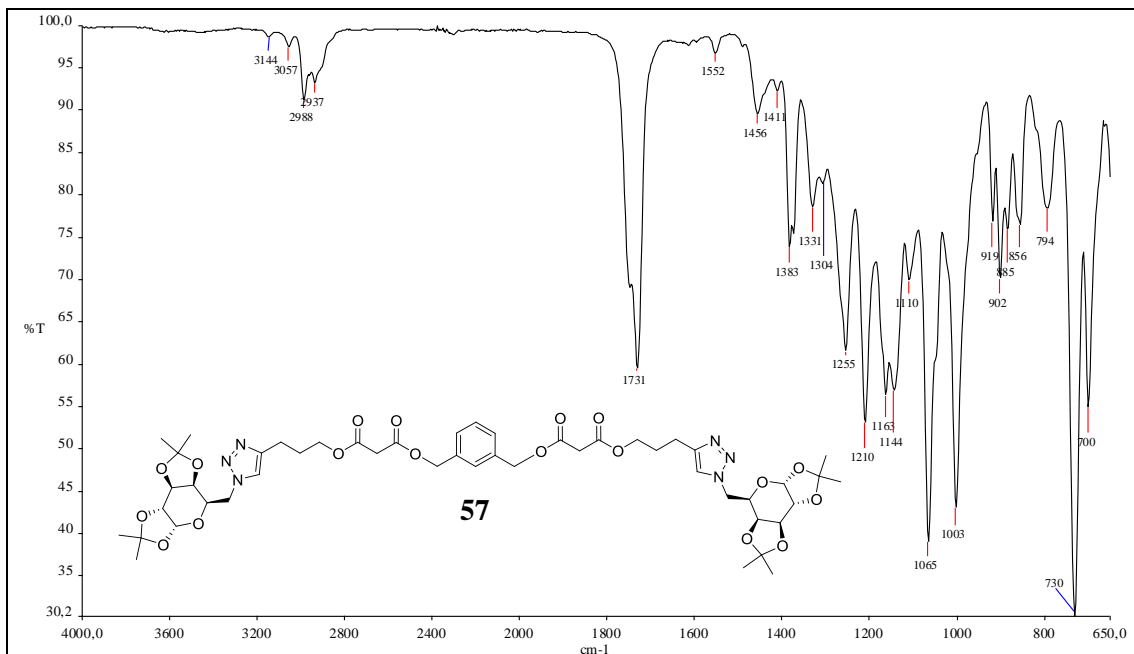


Figura 133- Espectro na região do infravermelho de 57.

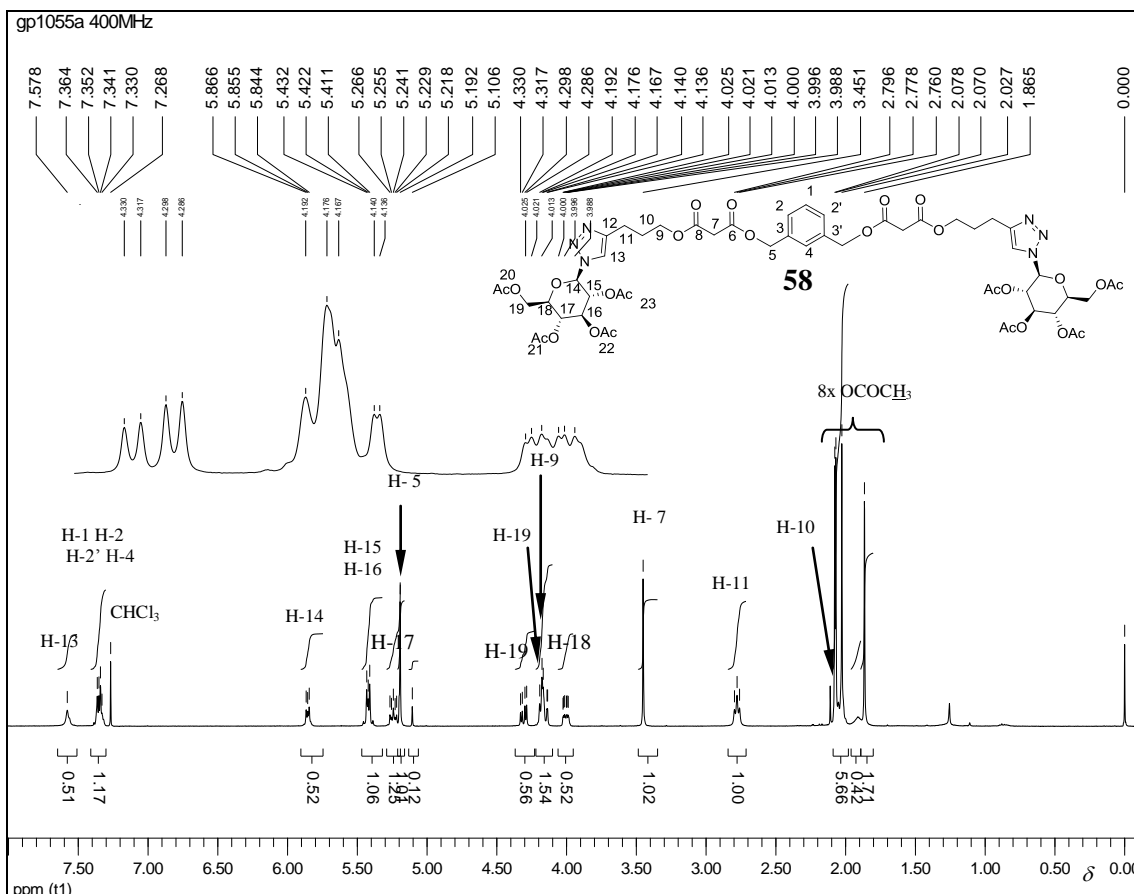


Figura 134- Espectro de RMN de ^1H de 58 (400 MHz, CDCl_3).

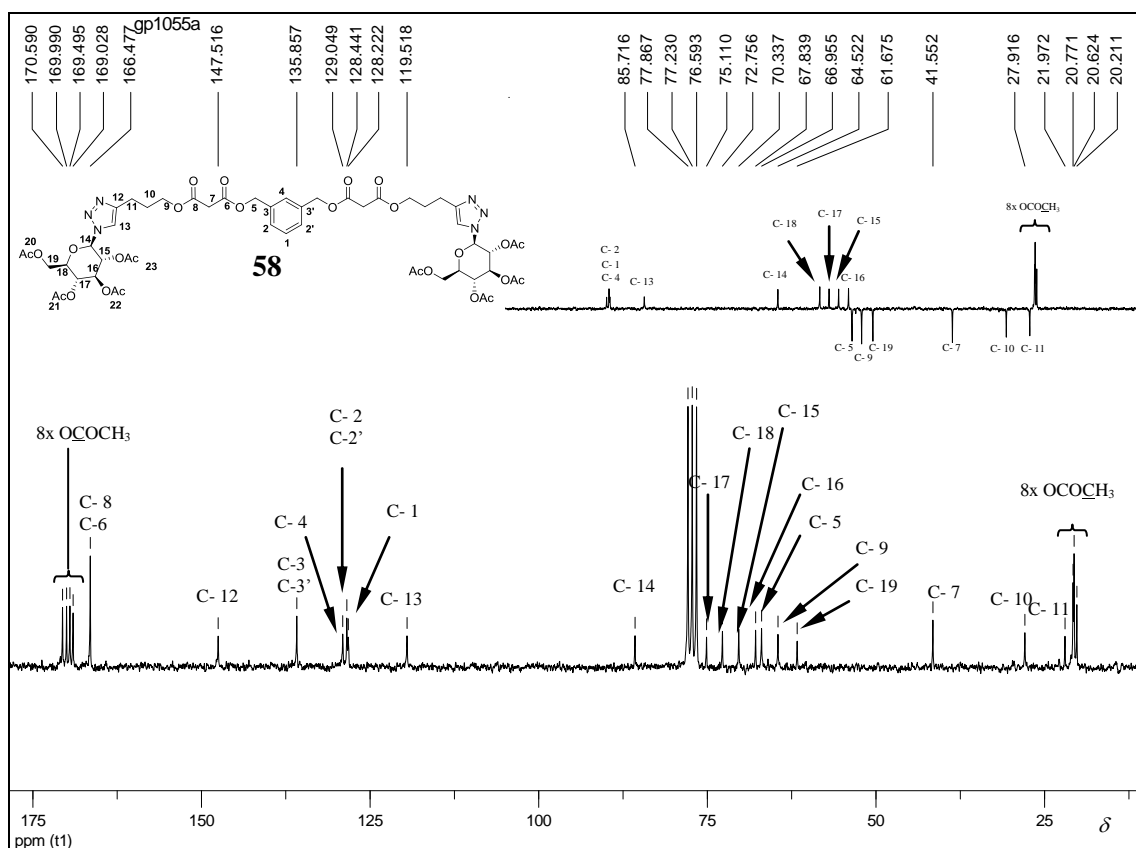


Figura 135- Espectro de RMN de ^{13}C com seção expandida do subspectro DEPT 135 de 58 (50 MHz, CDCl_3).

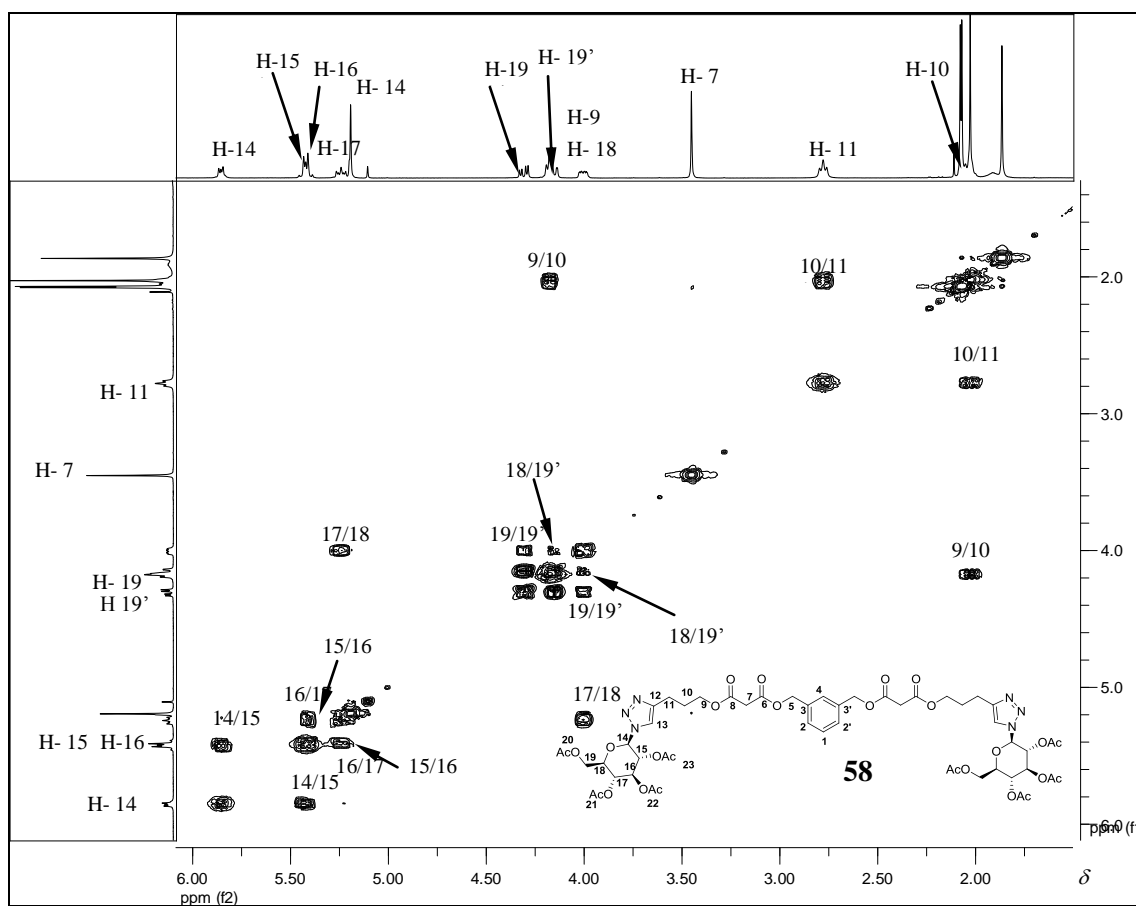


Figura 136- Expansão do mapa de contornos COSY de 58 (400 MHz, CDCl_3).

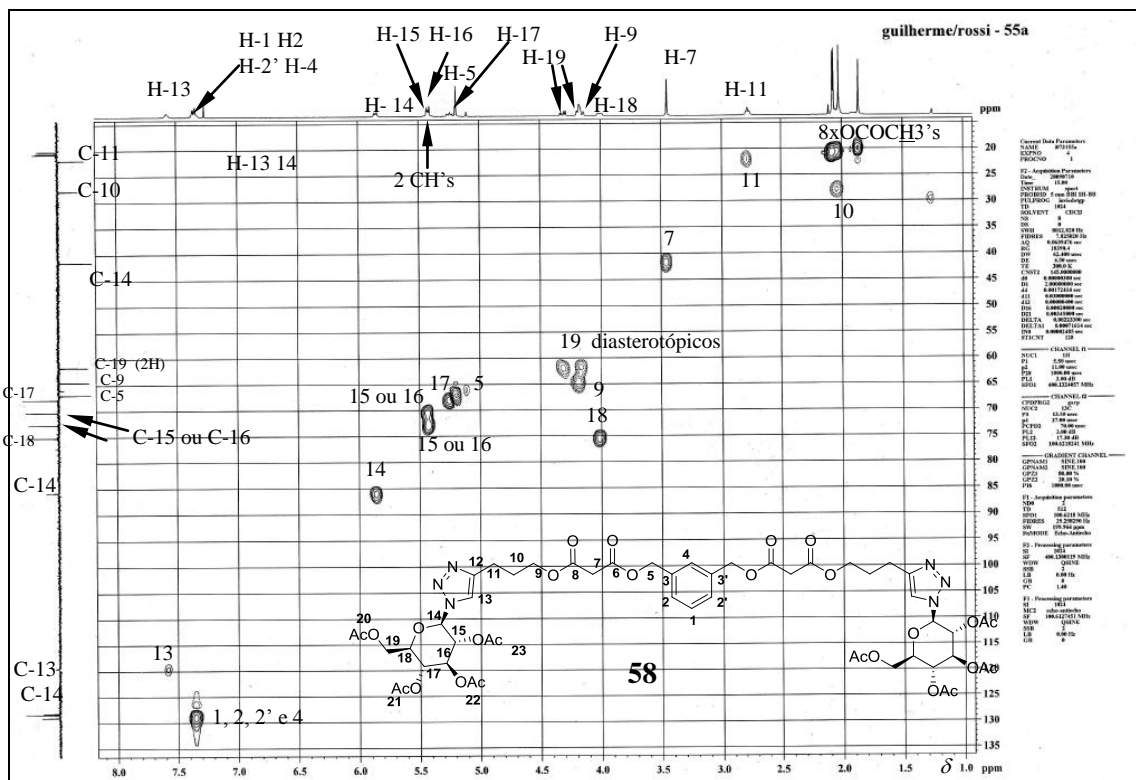


Figura 137- Mapa de contornos HSQC de 58 (400 MHz, CDCl_3).

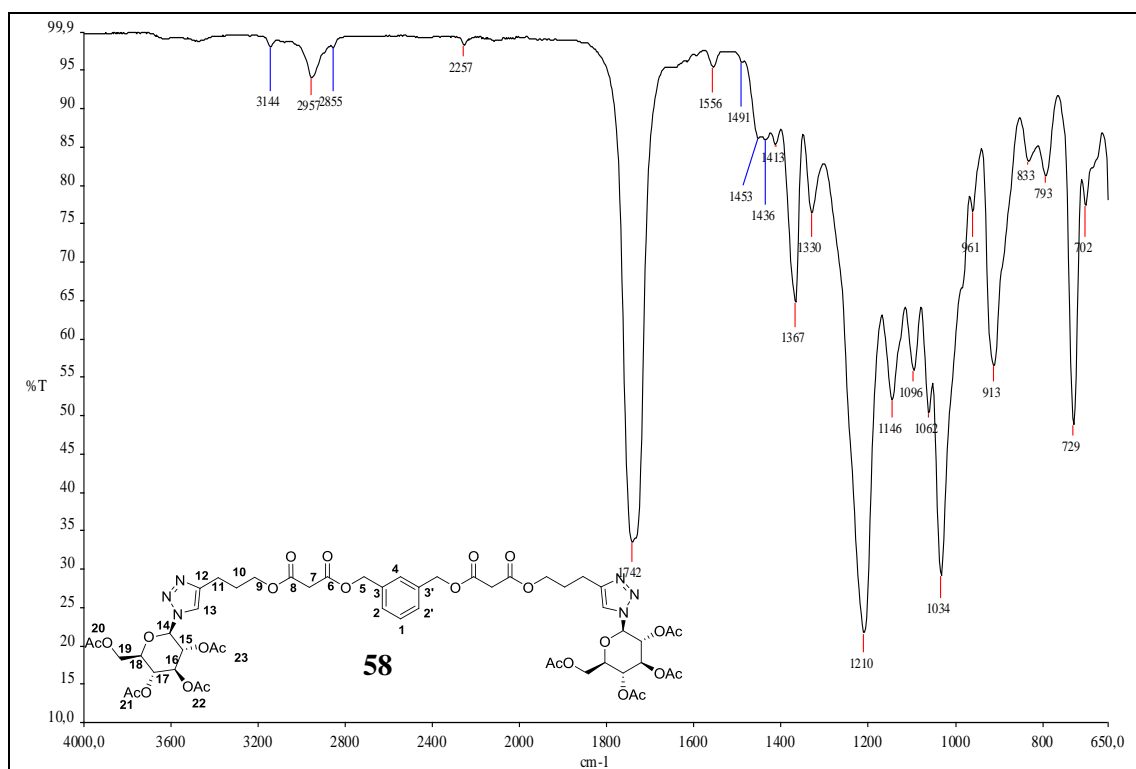


Figura 138- Espectro na região do infravermelho de 58.

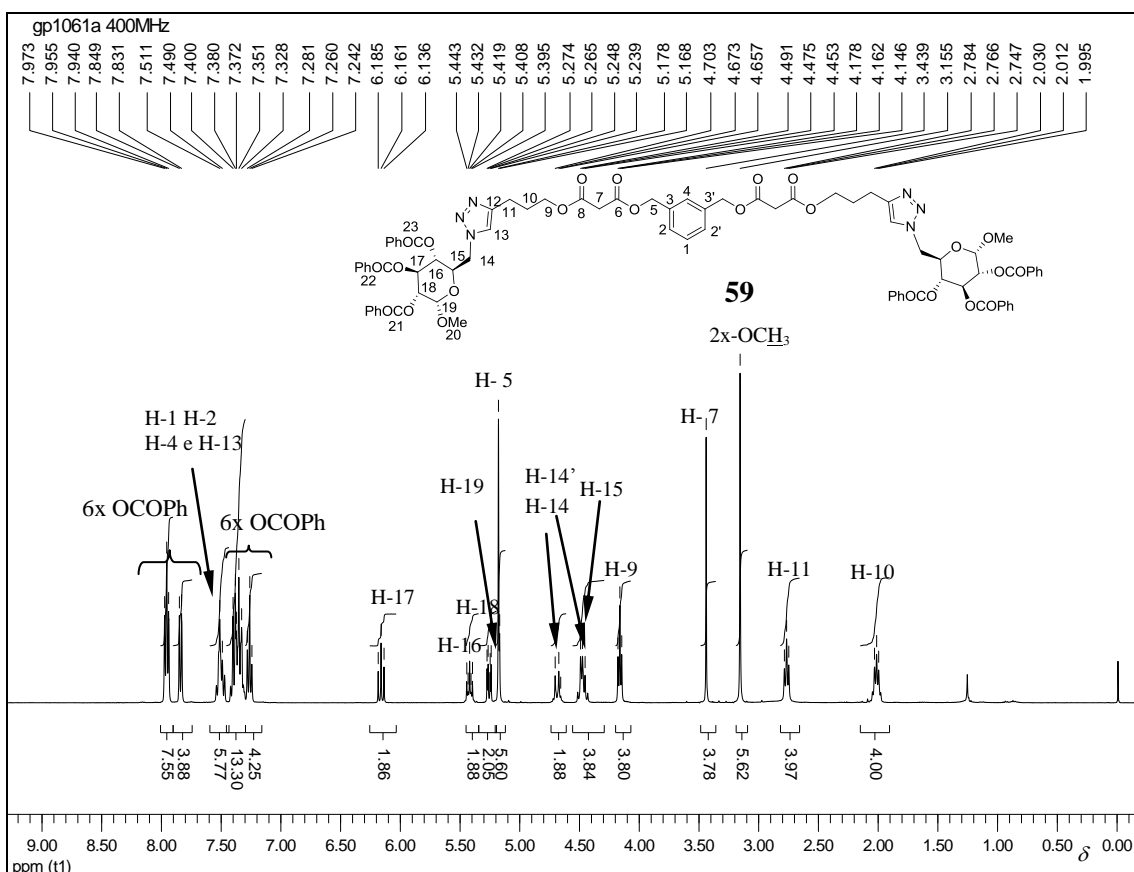


Figura 139- Espectro de RMN de ¹H de **59** (400 MHz, CDCl₃).

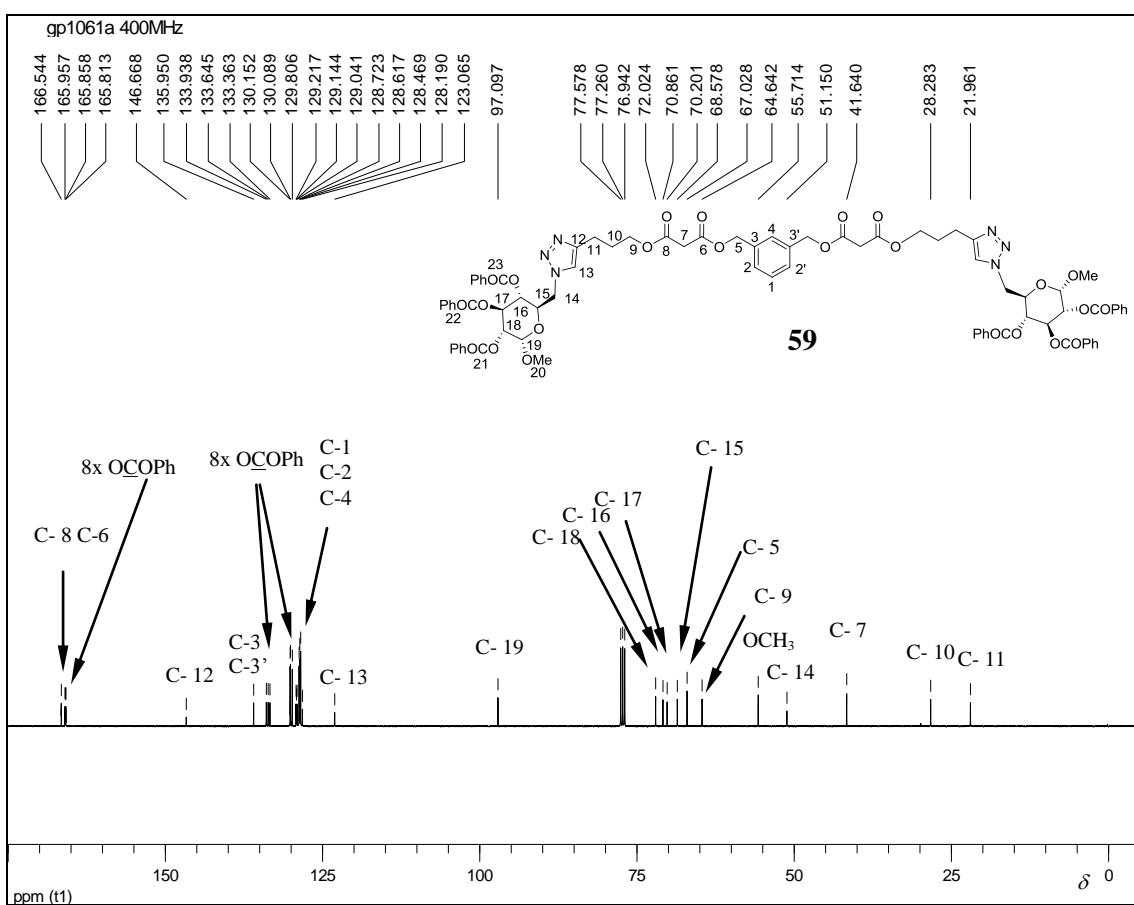


Figura 140- Espectro de RMN de ¹³C de **59** (100 MHz, CDCl₃).

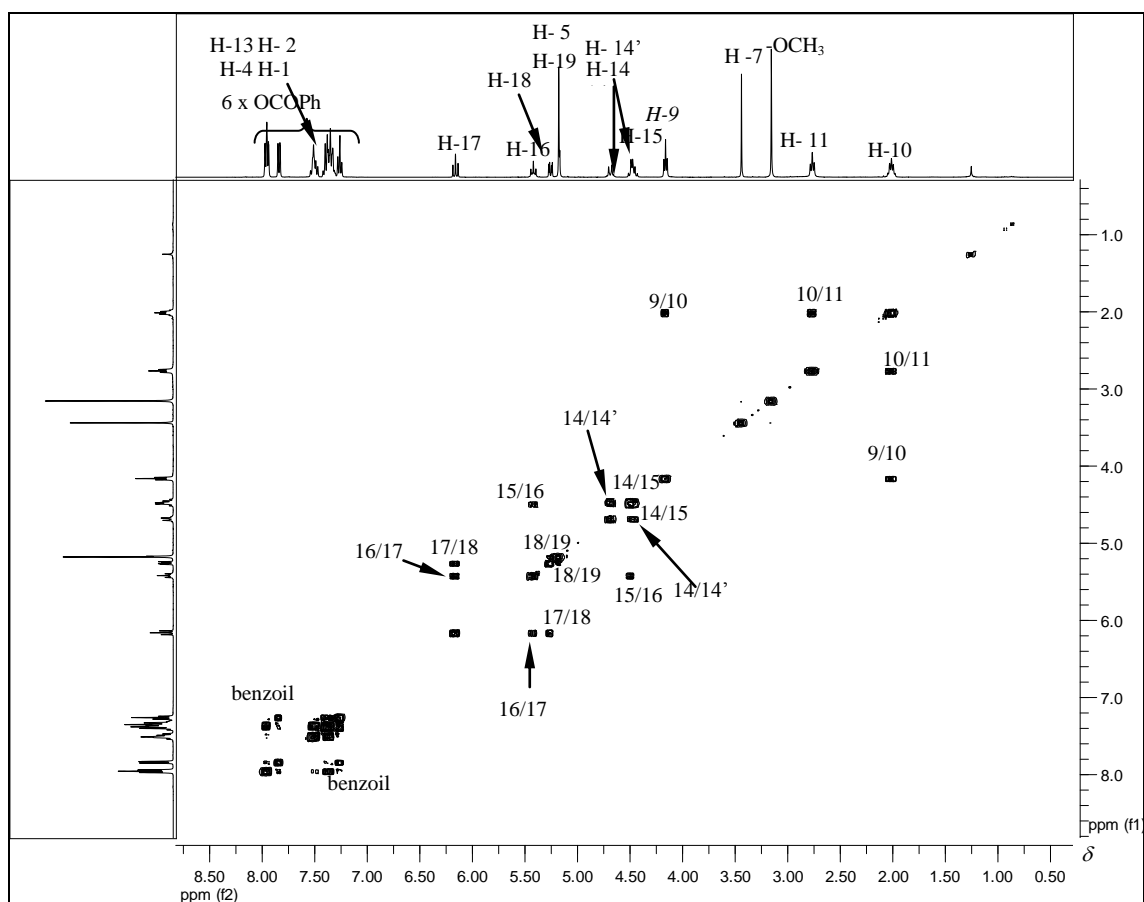


Figura 143- Mapa de contornos do COSY de **59** (400 MHz, $CDCl_3$).

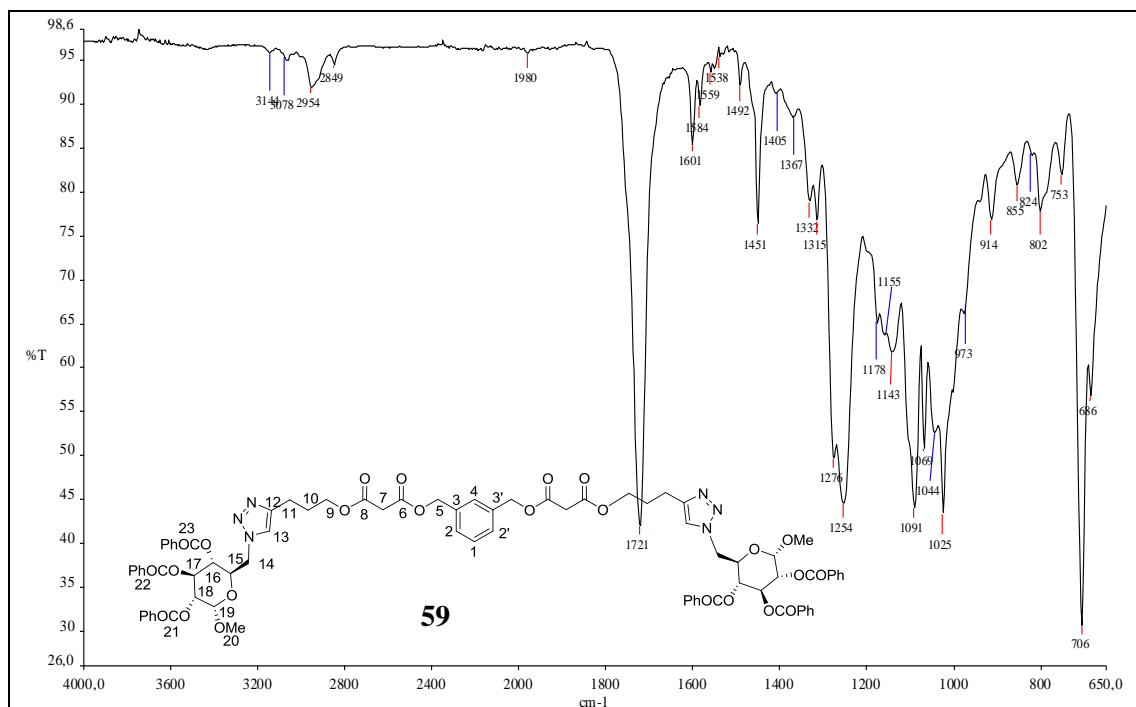


Figura 144- Espectro na região do infravermelho de **59**.

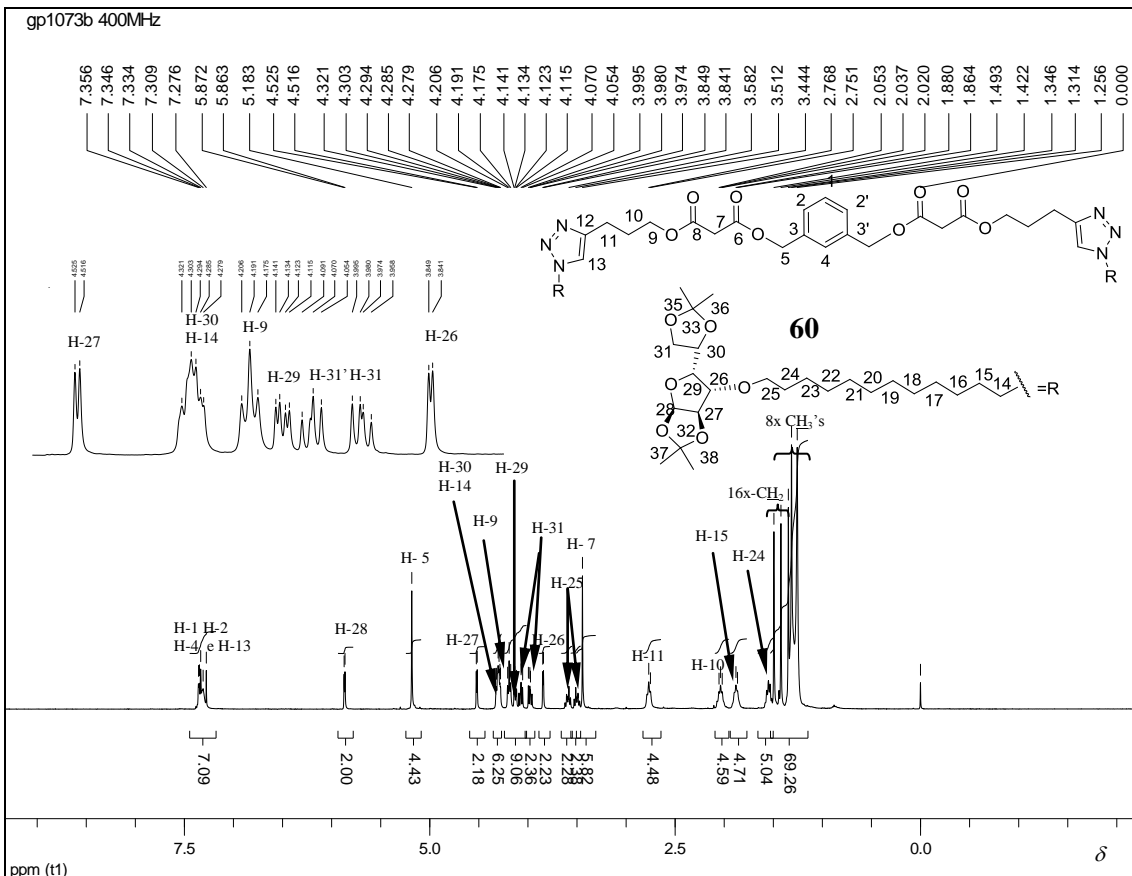


Figura 145- Espectro de RMN de ^1H de **60** (400 MHz, CDCl_3).

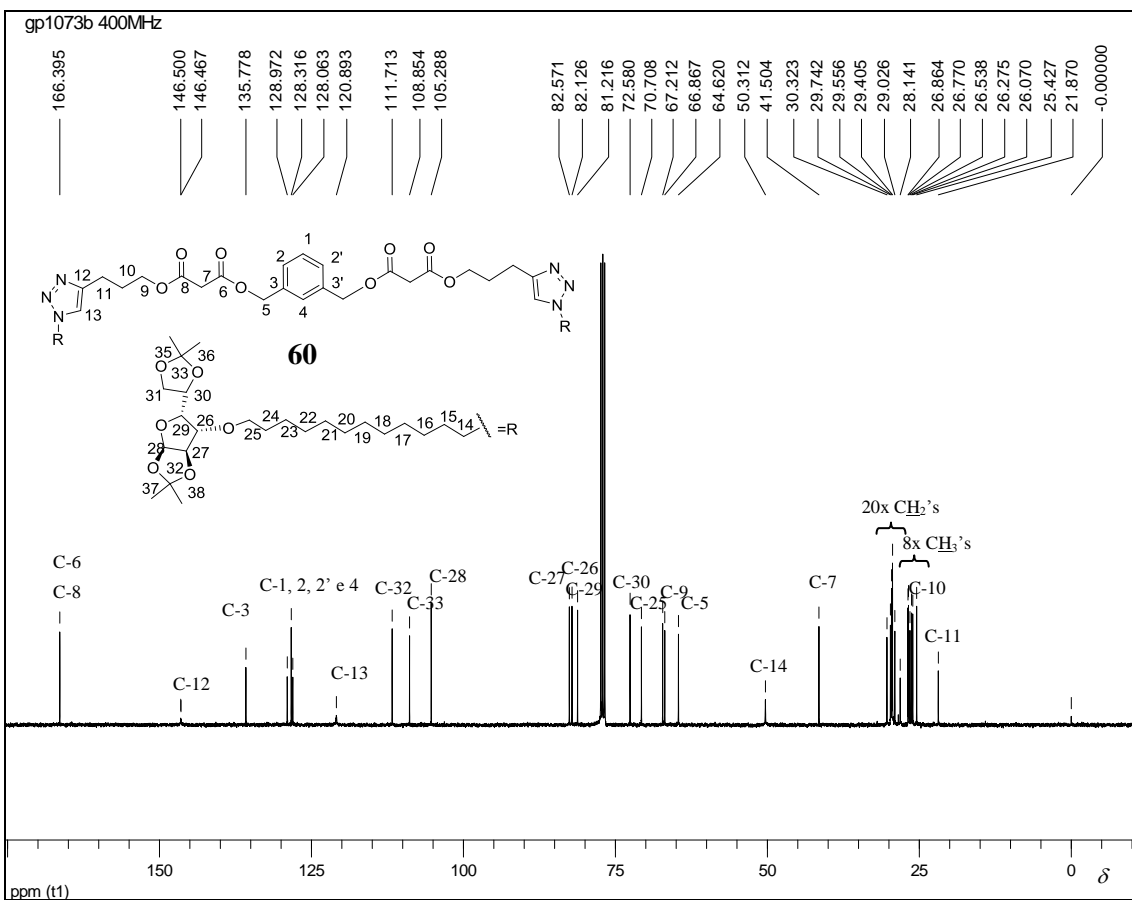


Figura 146- Espectro de RMN de ^{13}C de **60** (100 MHz, CDCl_3).

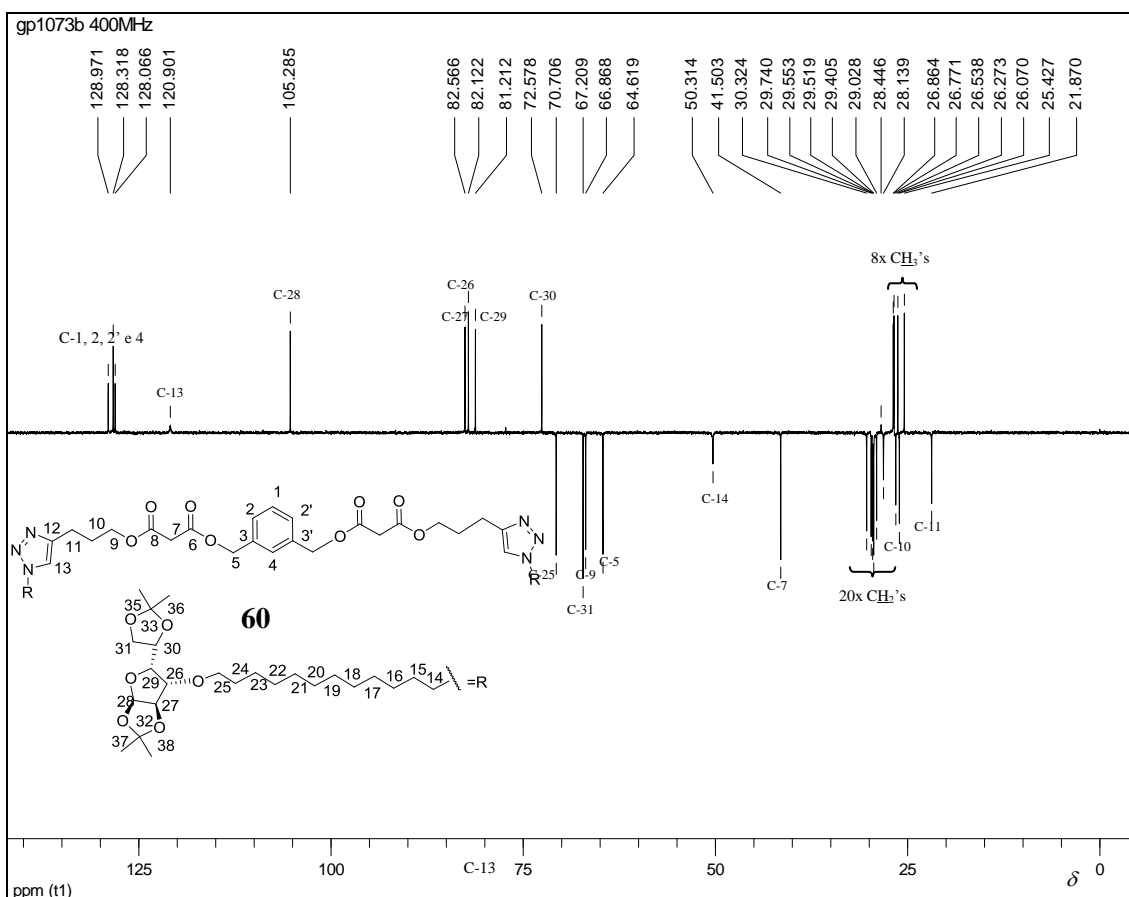


Figura 147- Espectro de RMN de DEPT 135 de **60** (100 MHz, CDCl₃).

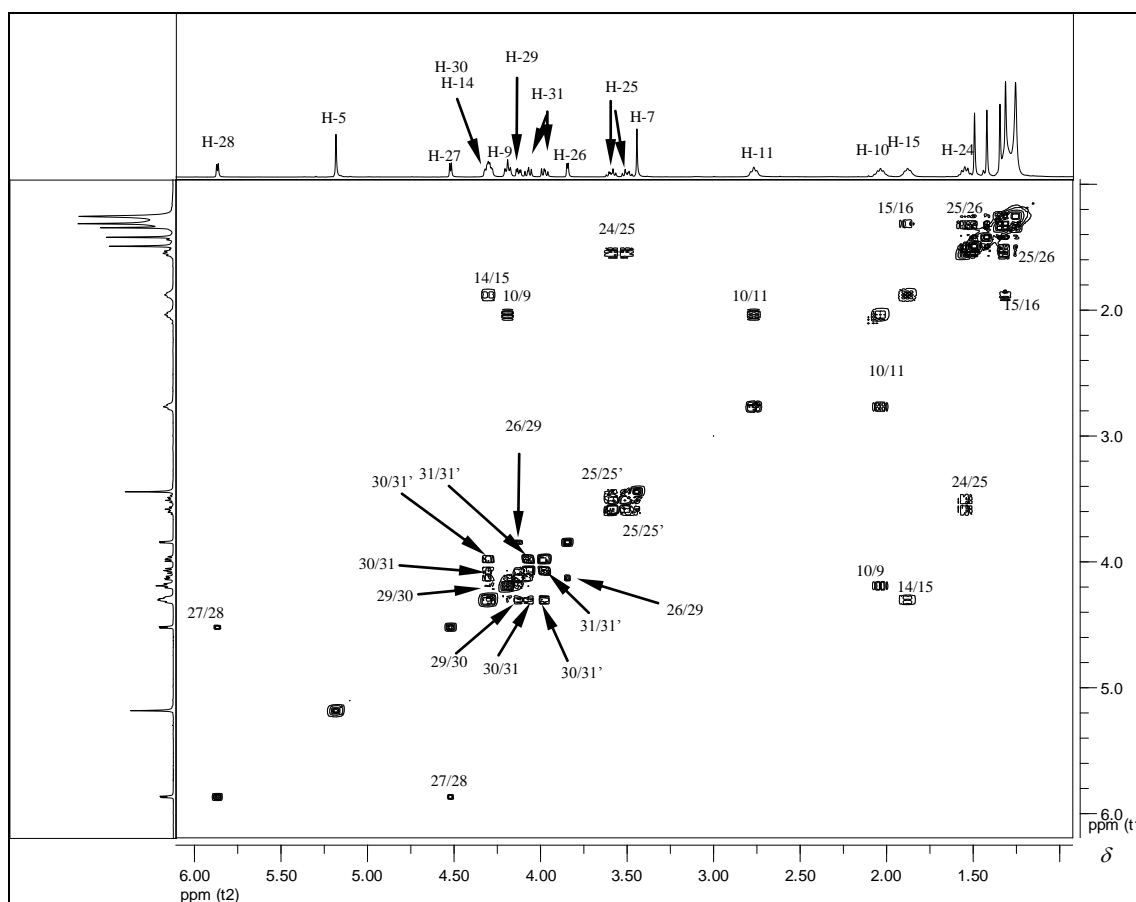


Figura 148- Expansão do mapa de contornos do COSY de **60** (400 MHz, CDCl₃).

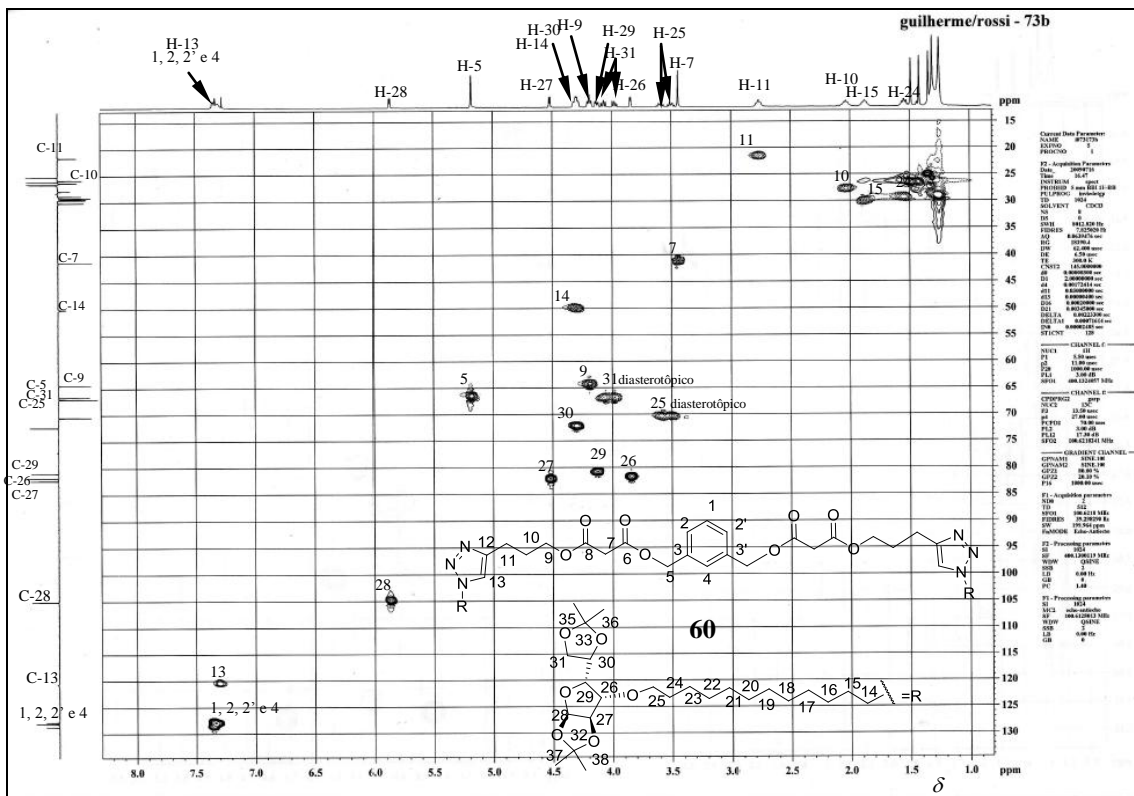


Figura 149- Expansão do mapa de contornos do HSQC de **60** (400MHz, CDCl₃).

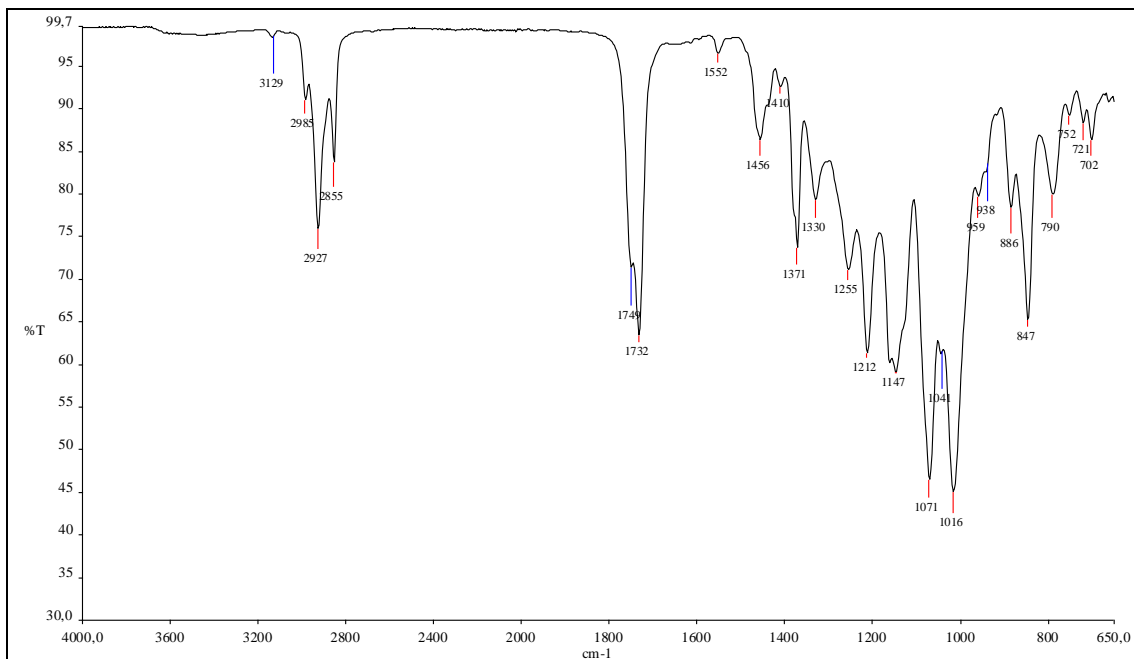


Figura 150- Espectro na região do infravermelho de **60**.

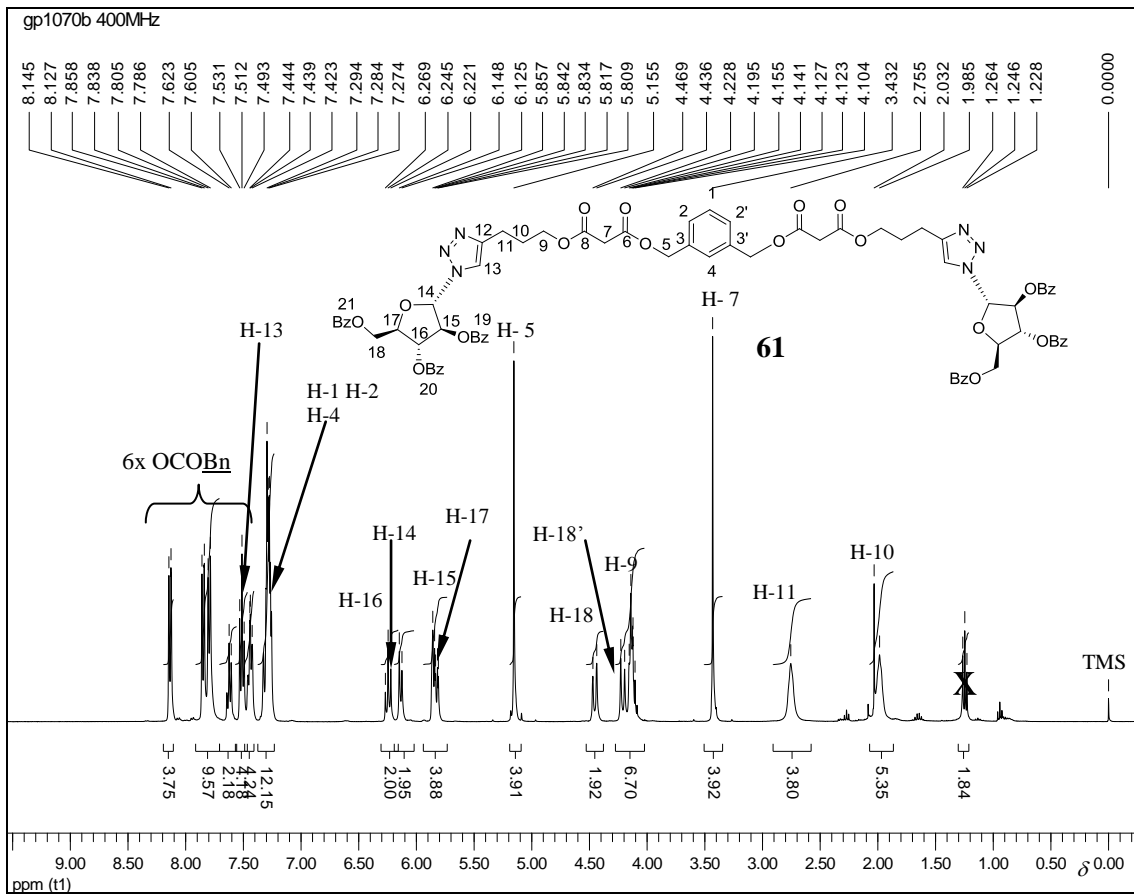


Figura 151- Espectro de RMN de ^1H de **61** (400 MHz, CDCl_3).

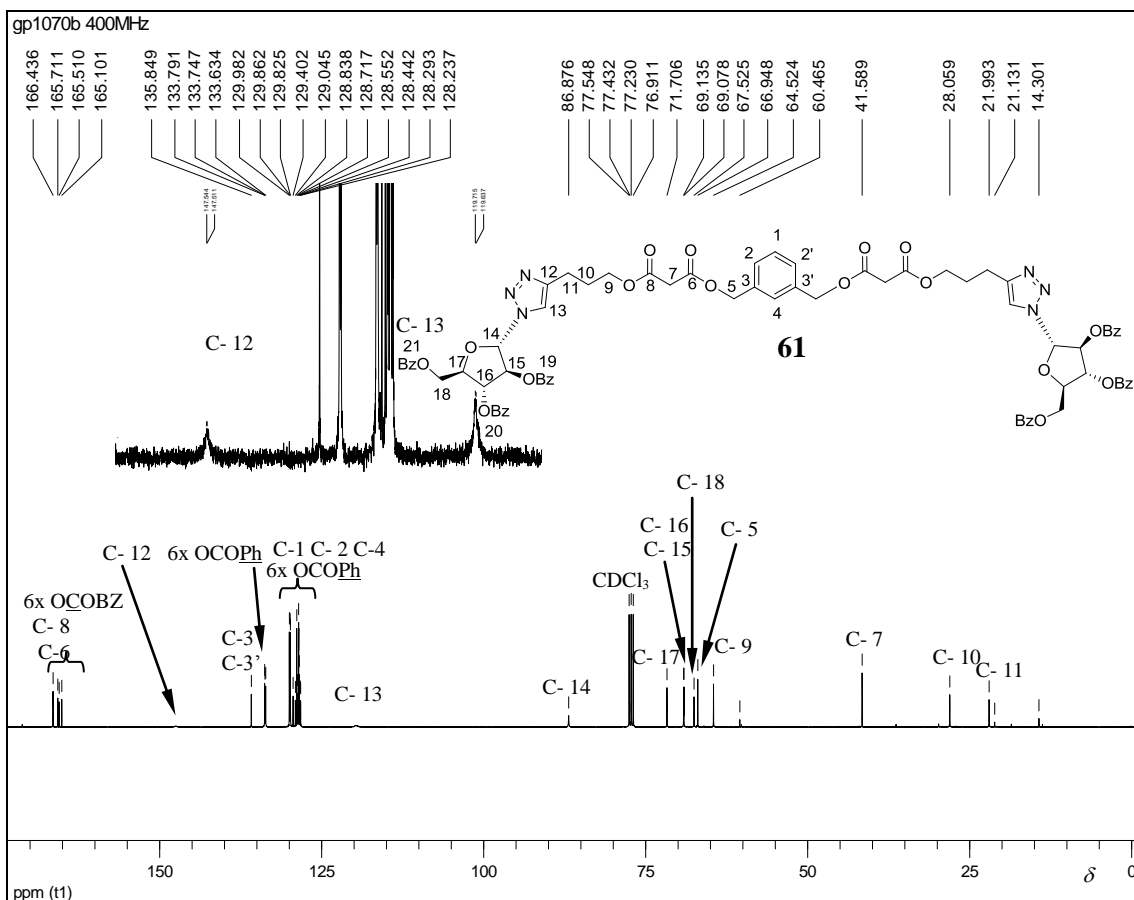


Figura 152- Espectro de RMN de ^{13}C de **61** (100 MHz, CDCl_3).

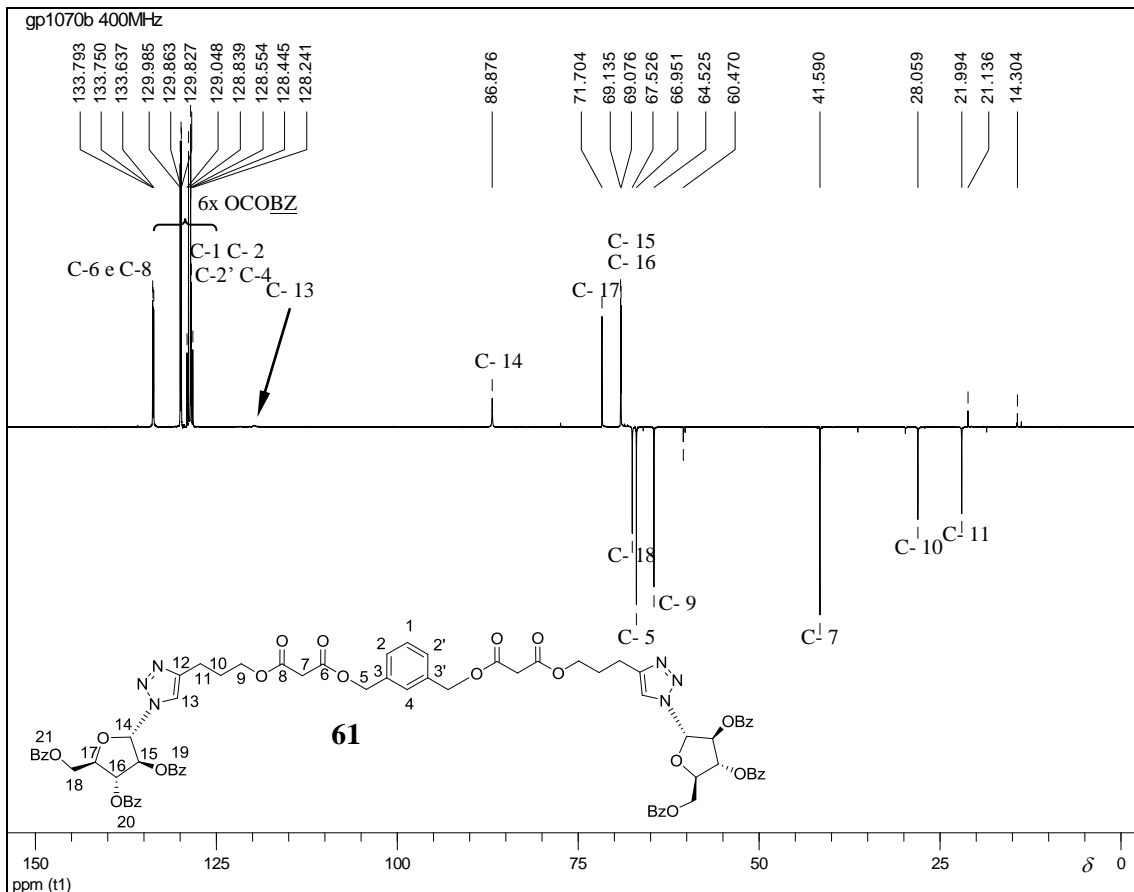


Figura 153- Espectro de RMN de DEPT 135 de **55** (100 MHz, $CDCl_3$).

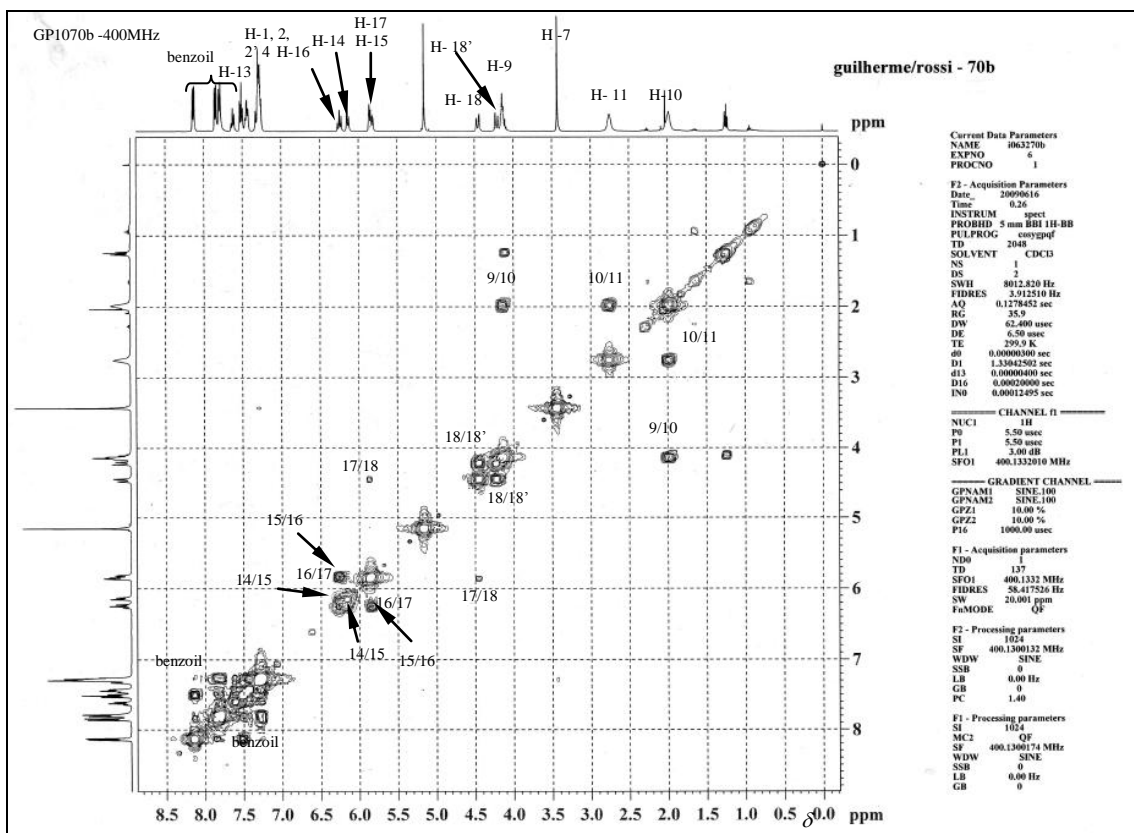


Figura 154- Expansão do mapa de contornos COSY de **61** (400 MHz, $CDCl_3$).

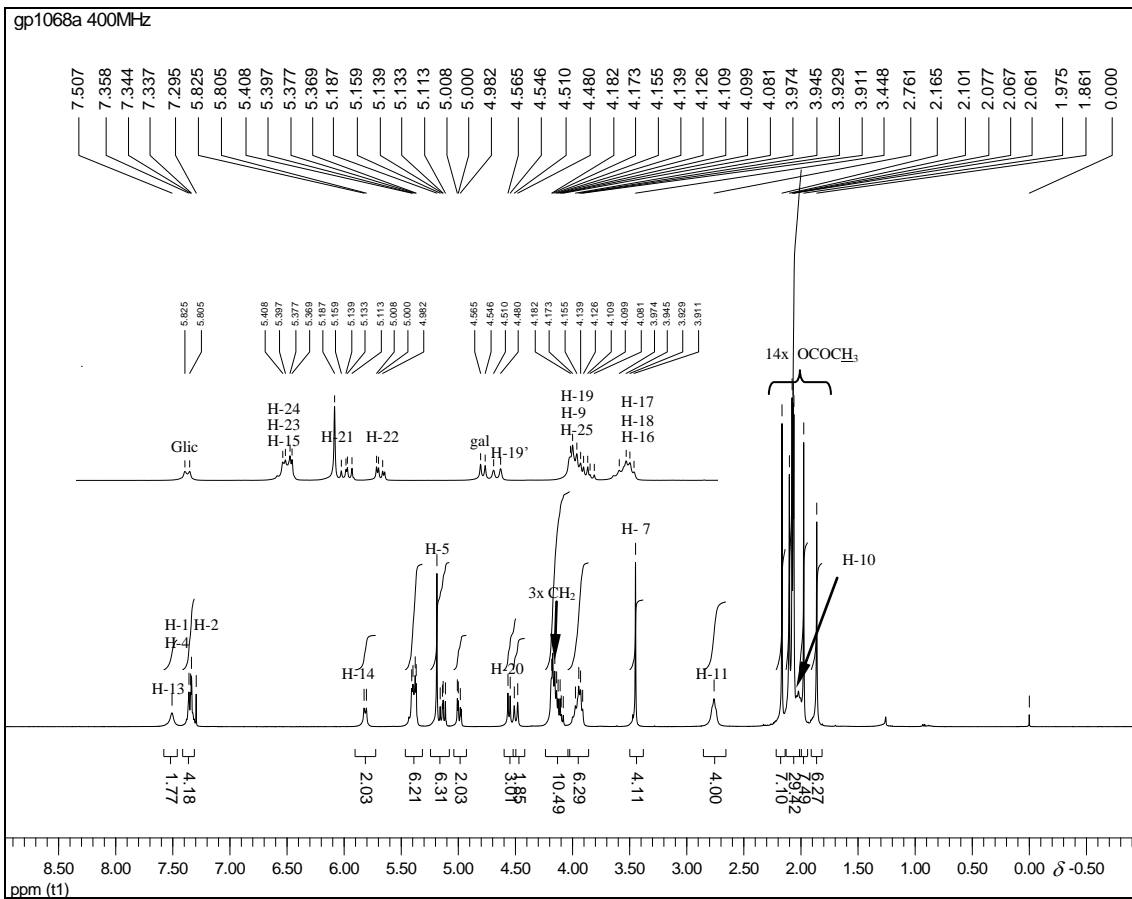


Figura 157- Espectro de RMN de ¹H de **62** (400 MHz, CDCl₃).

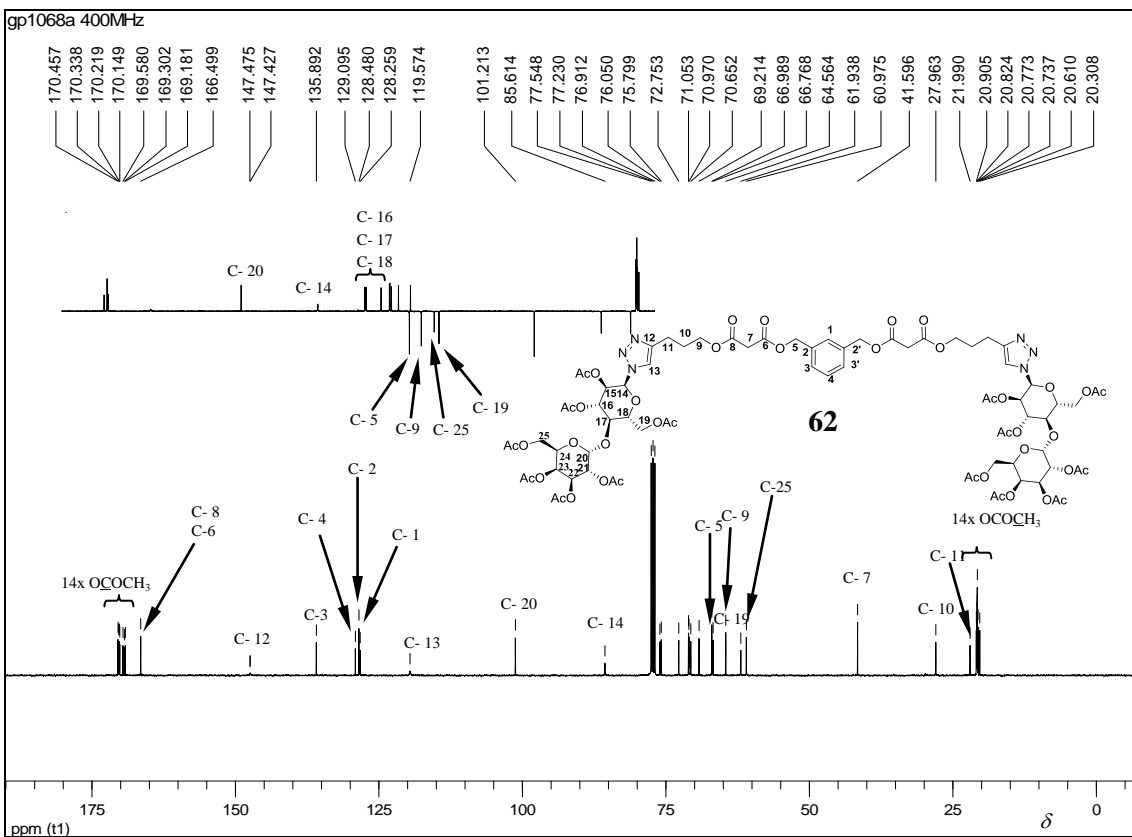


Figura 158- Espectro de RMN de ¹³C com seção expandida do subspectro DEPT 135 de **62** (50 MHz, CDCl₃).

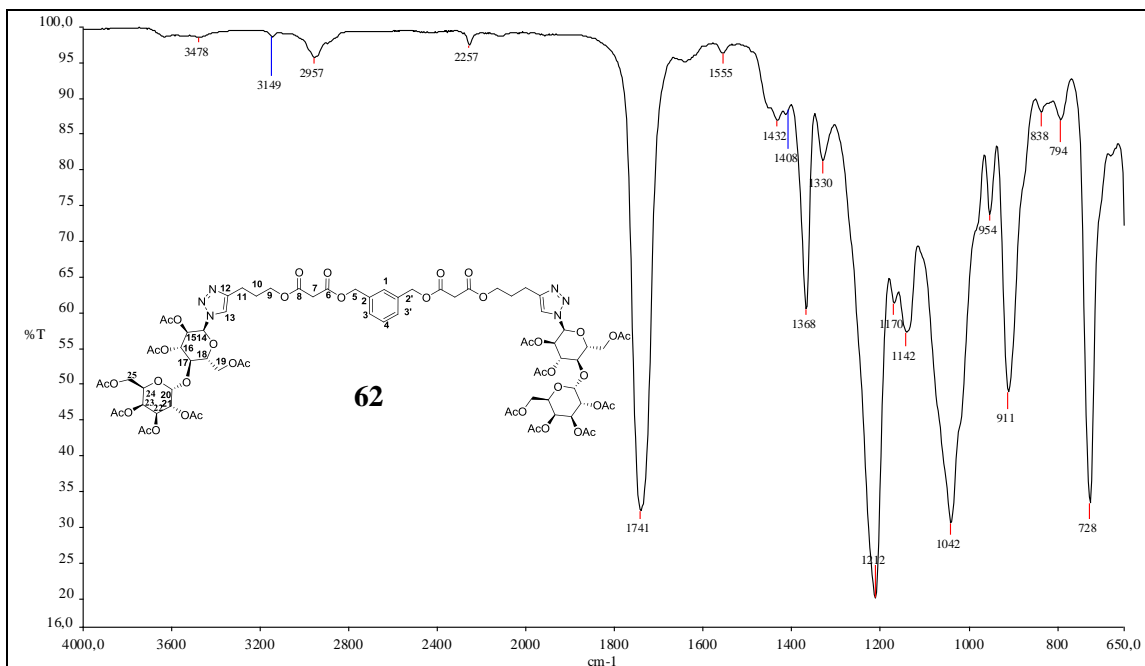


Figura 161- Espectro na região do infravermelho de **62**.

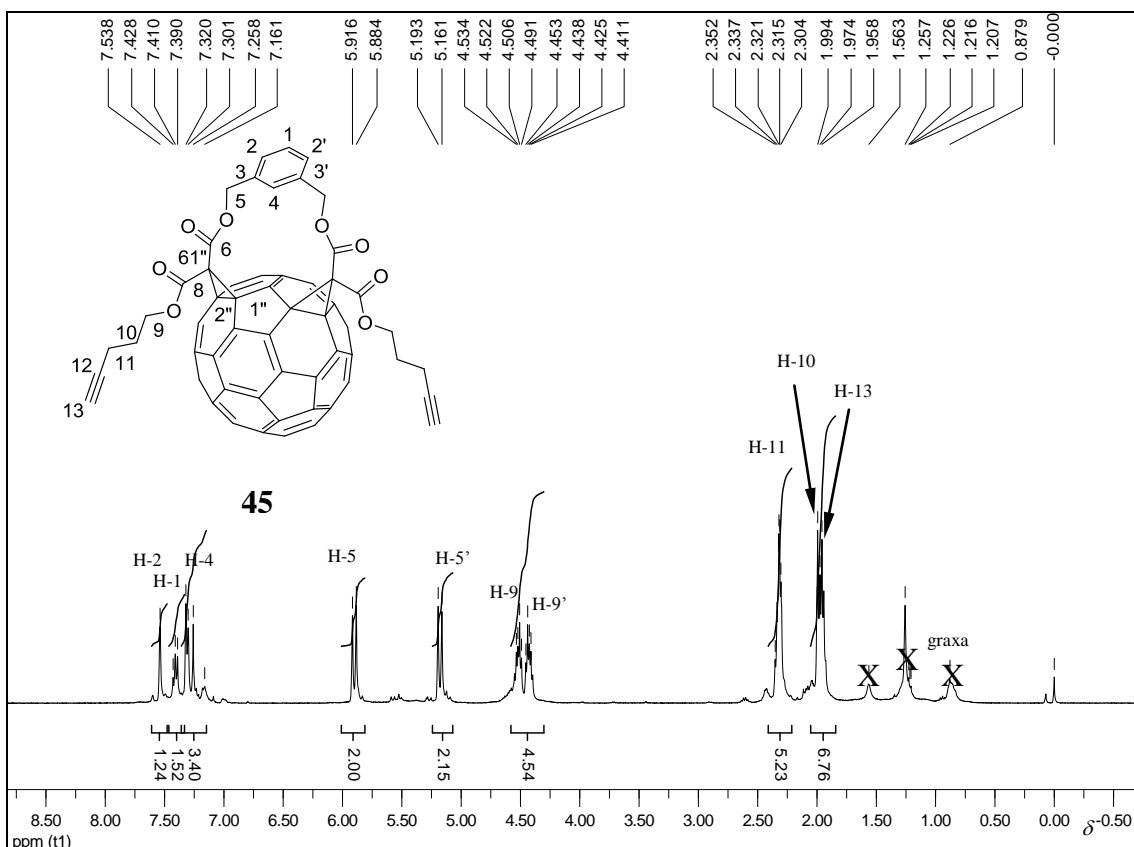


Figura 162- Espectro de RMN de ^1H de **45** (400 MHz, CDCl_3).

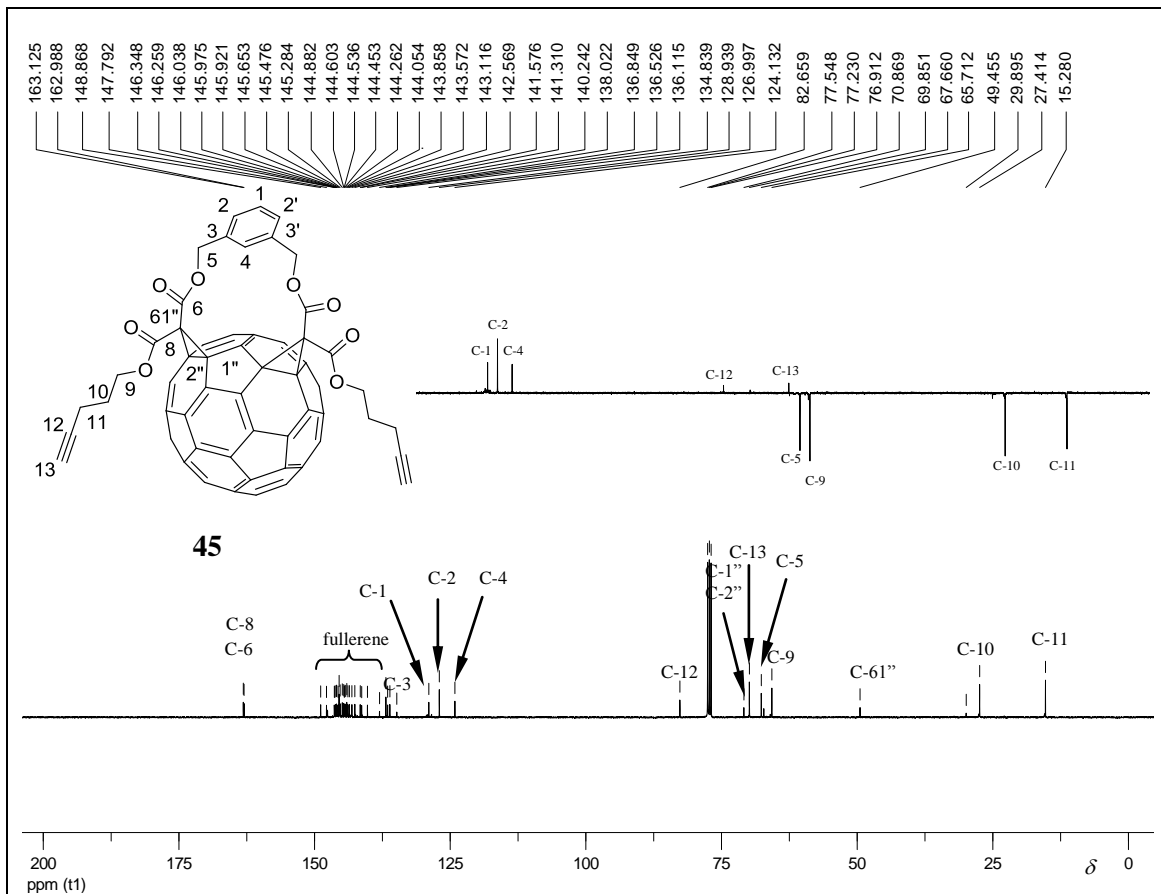


Figura 163- Espectro de RMN de ^{13}C com seção expandida do subspectro DEPT 135 de **45** (100 MHz, CDCl_3).

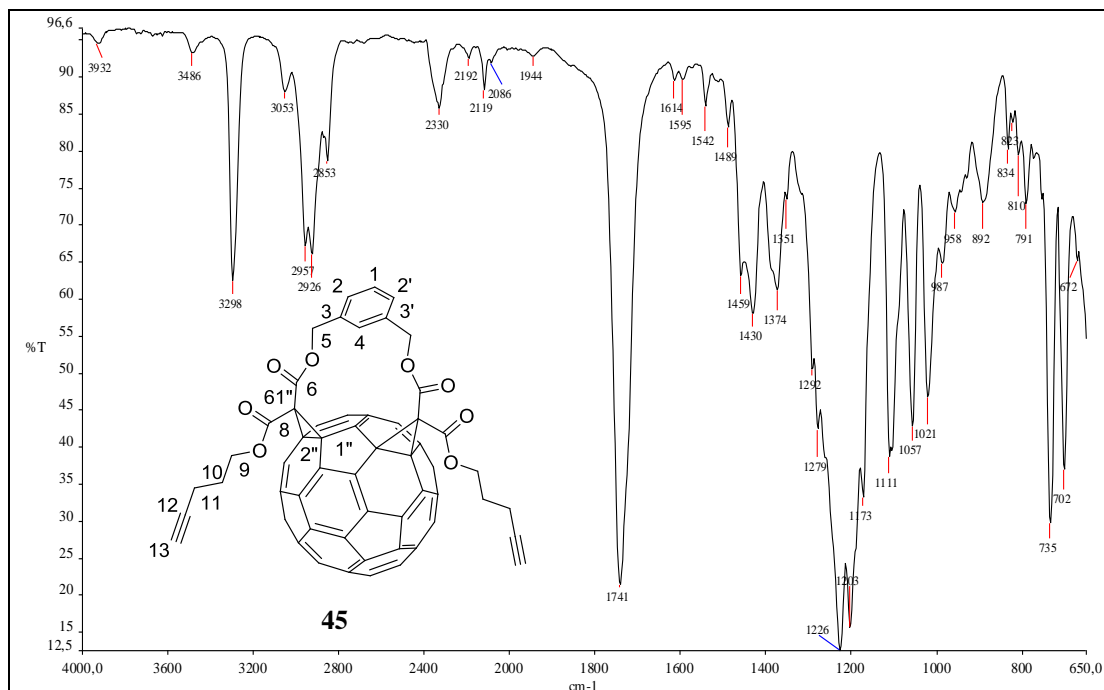


Figura 164- Espectro na região do infravermelho de **45**.

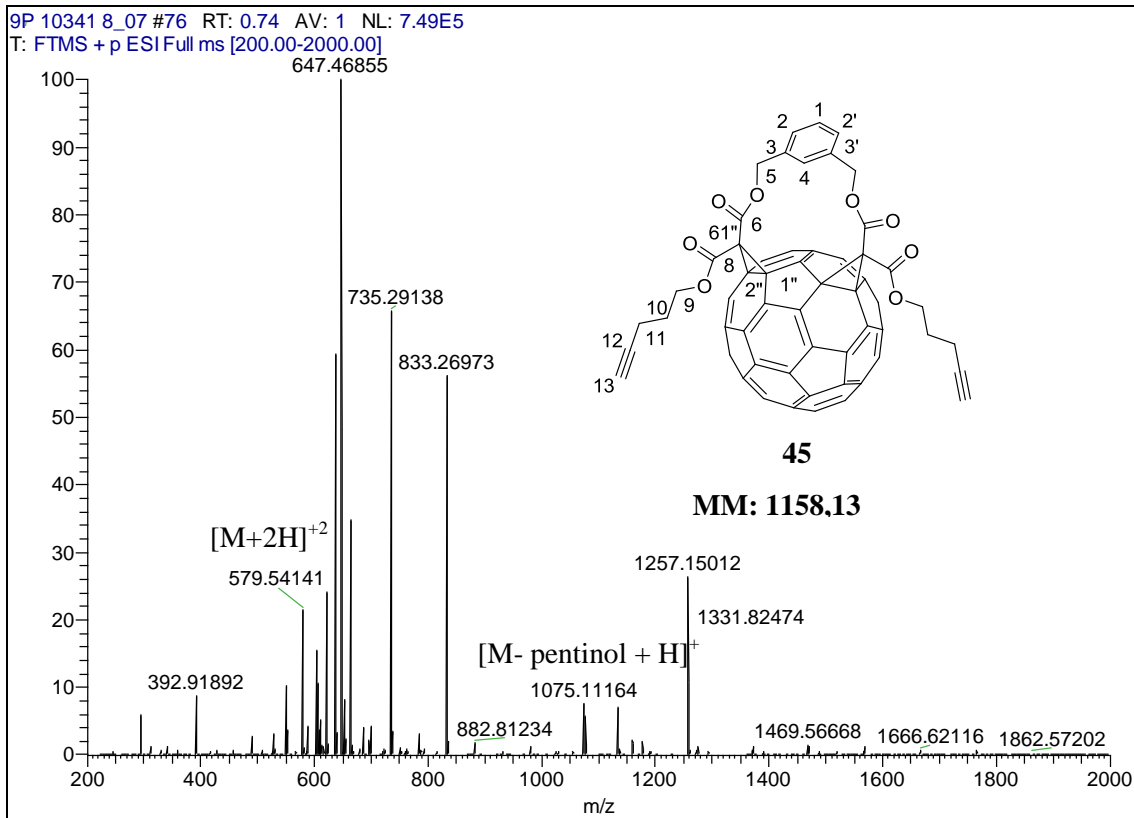


Figura 165- Espectro de Massas (ESI) de 45.

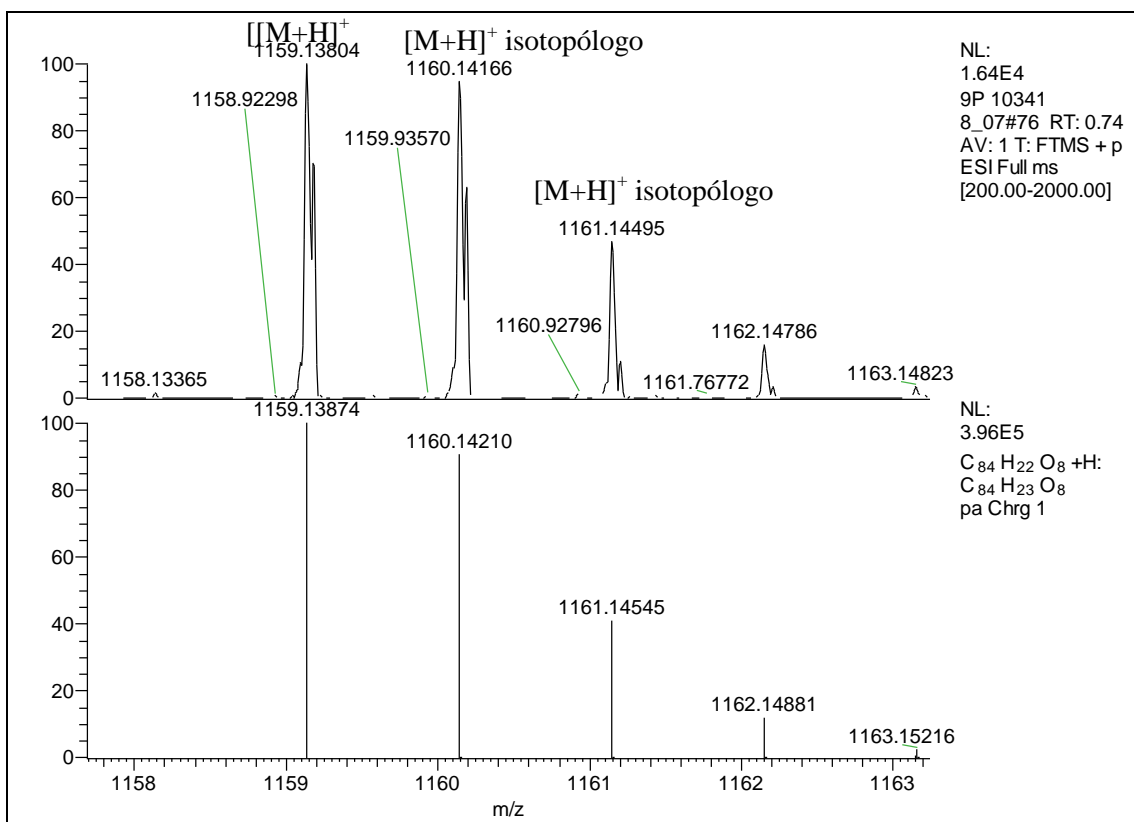


Figura 166- Expansão do espectro de Massas (ESI) de 45.

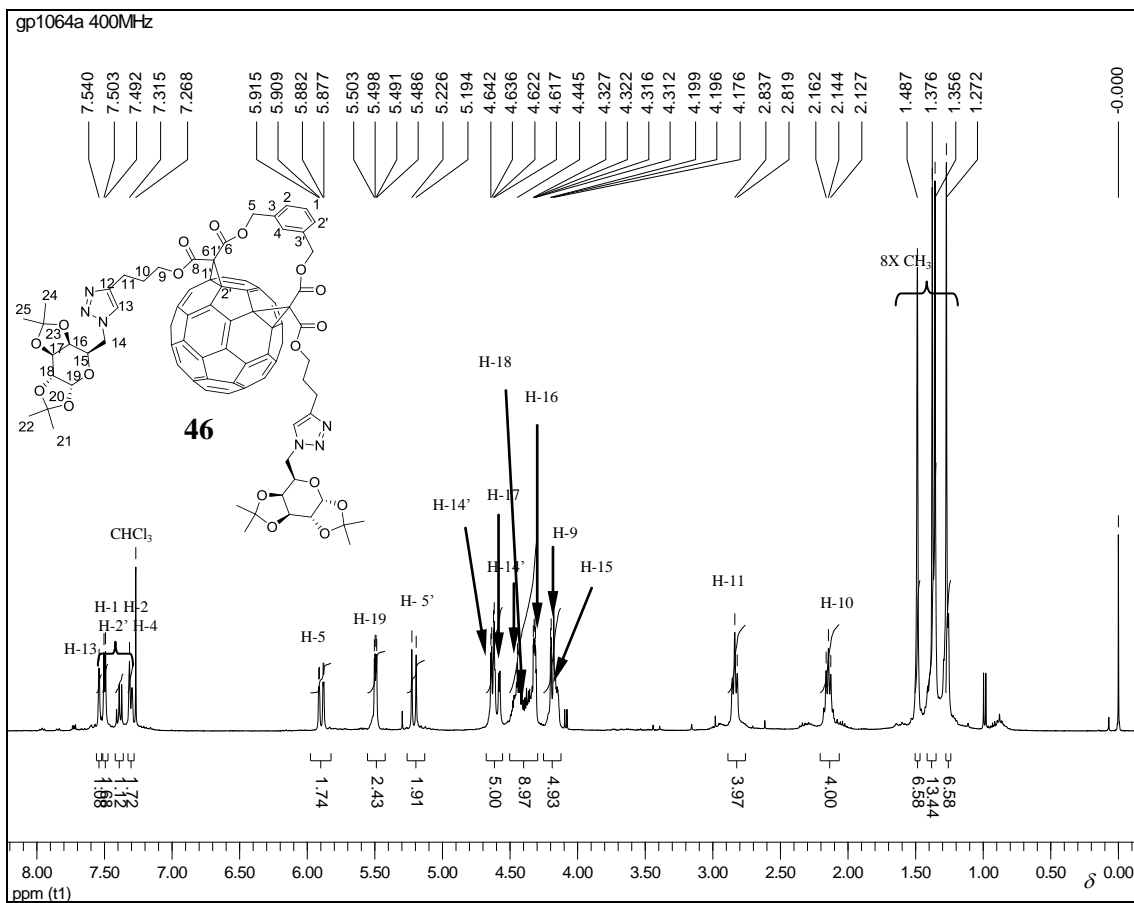


Figura 167- Espectro de RMN de ^1H de **46** (400 MHz, CDCl_3).

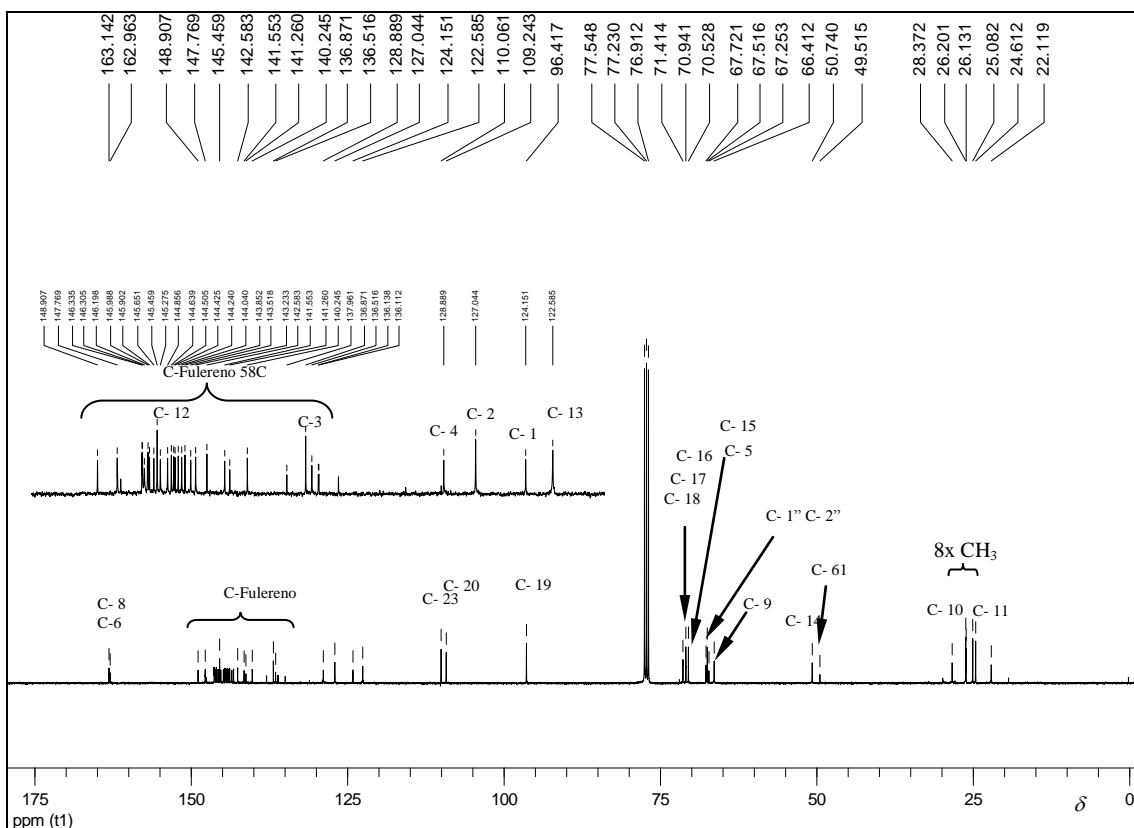


Figura 168- Espectro de RMN de ^{13}C de **46** (100MHz, CDCl_3).

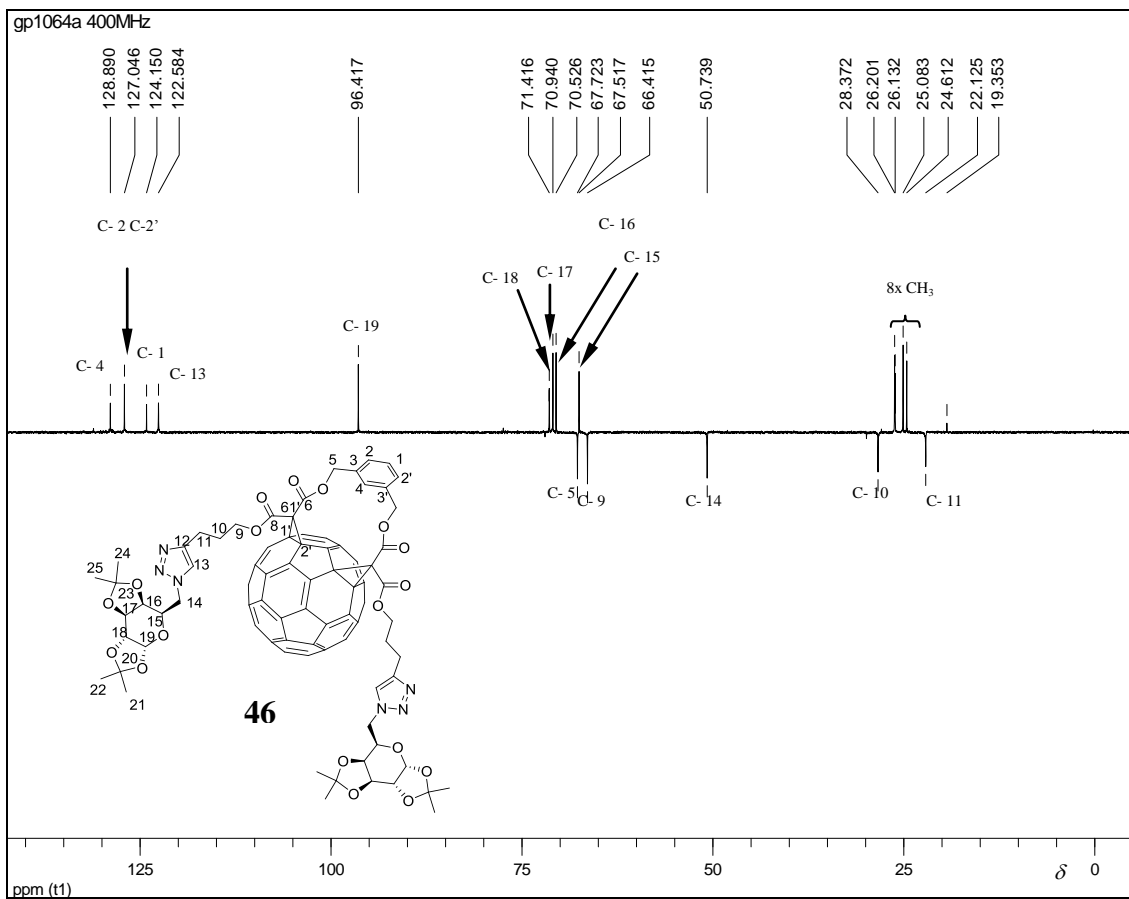


Figura 169- Espectro de RMN de DEPT 135 de **46** (100 MHz, CDCl₃).

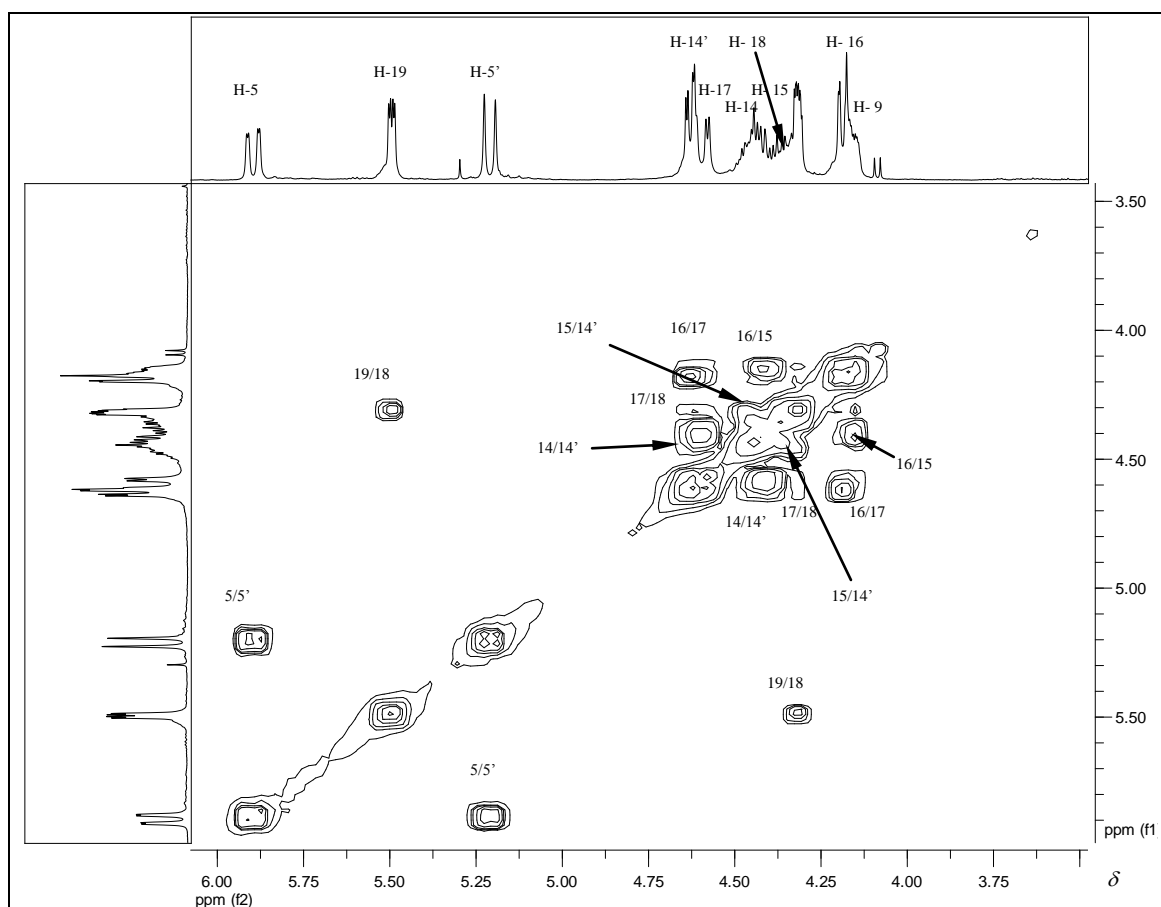


Figura 170- Expansão do mapa de contornos COSY de **46** (400 MHz, CDCl₃).

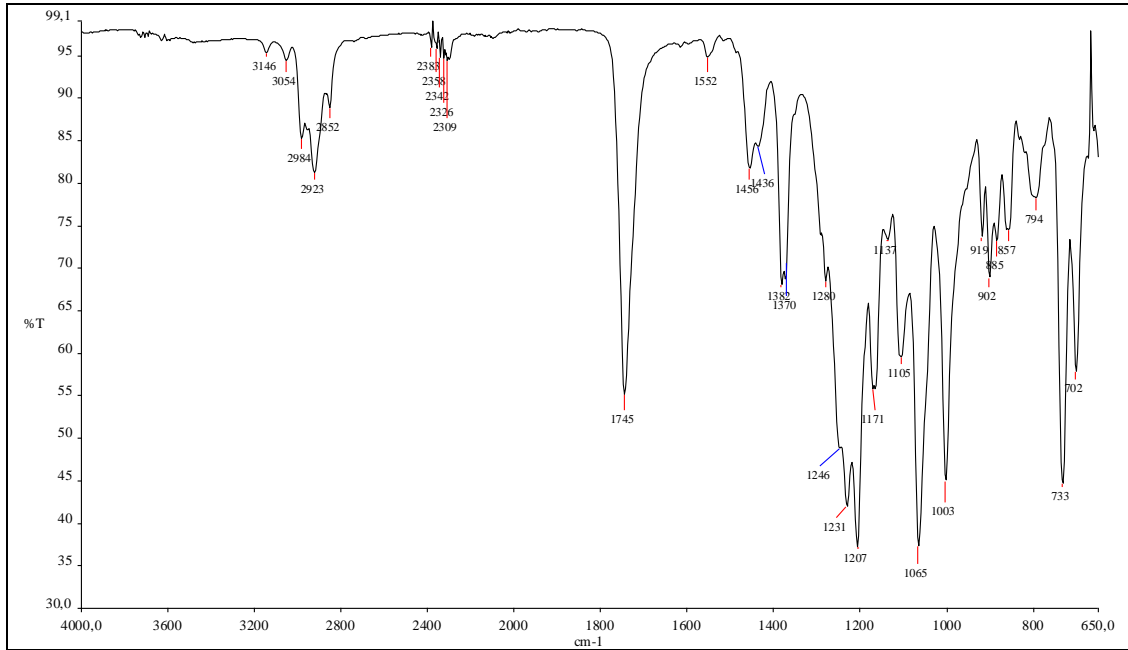


Figura 171- Espectro na região do infravermelho de **46**.

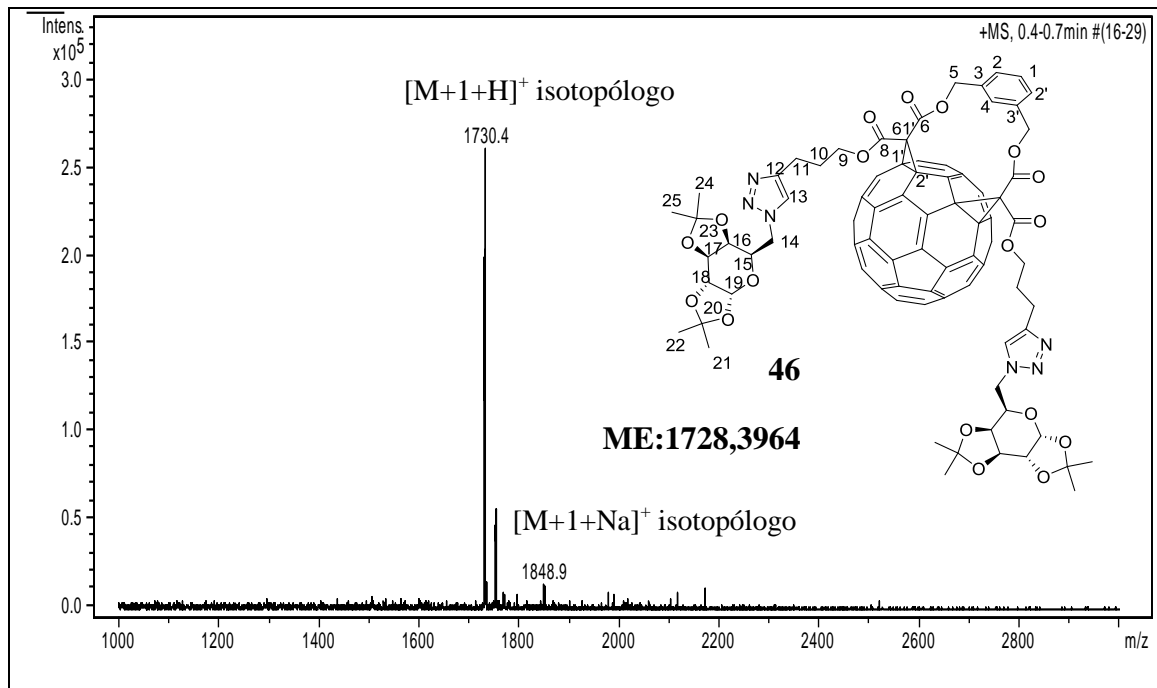


Figura 172- Espectro de Massas (ESI) de **46**.

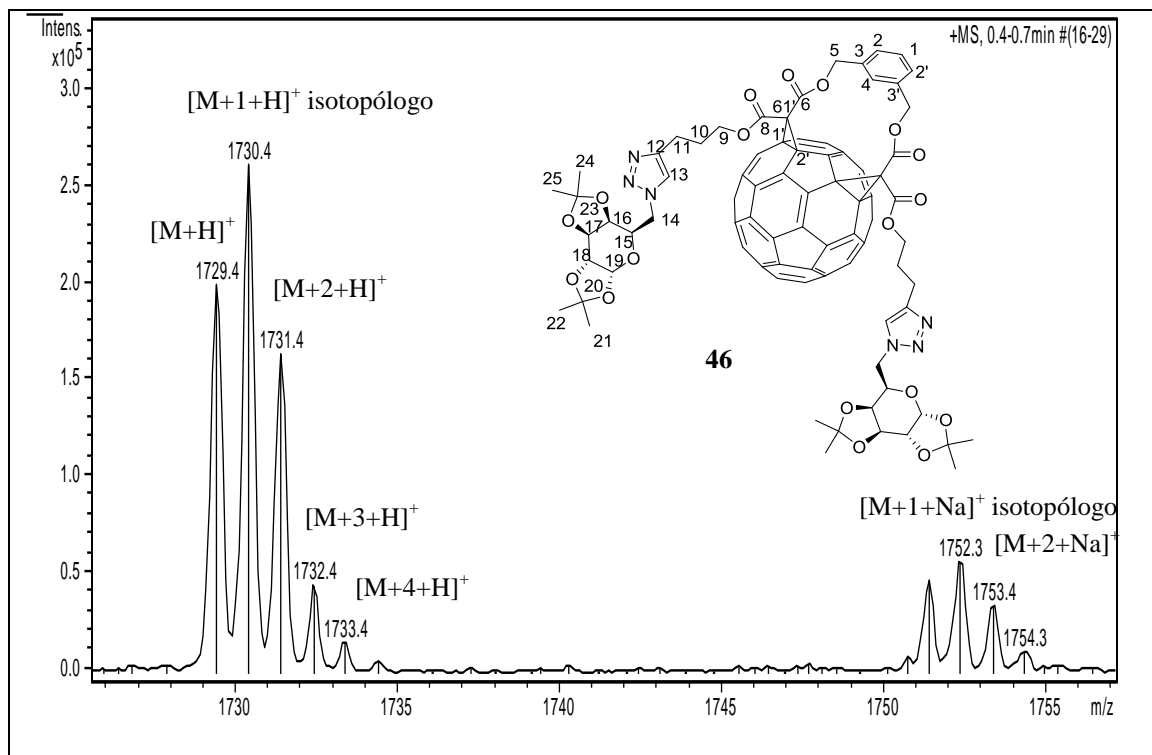


Figura 173- Expansão do espectro de Massas (ESI) de **46**.

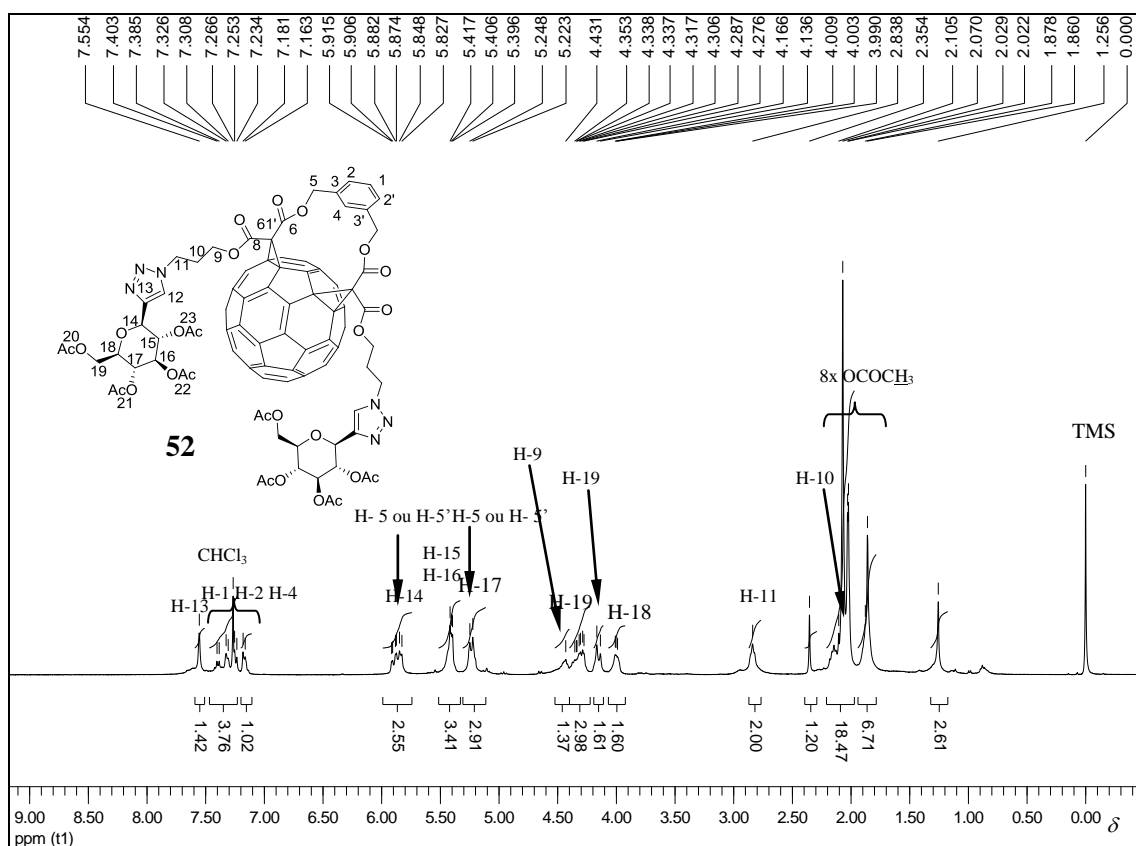


Figura 174- Espectro de RMN de 1H de **52** (400 MHz, CDCl₃).

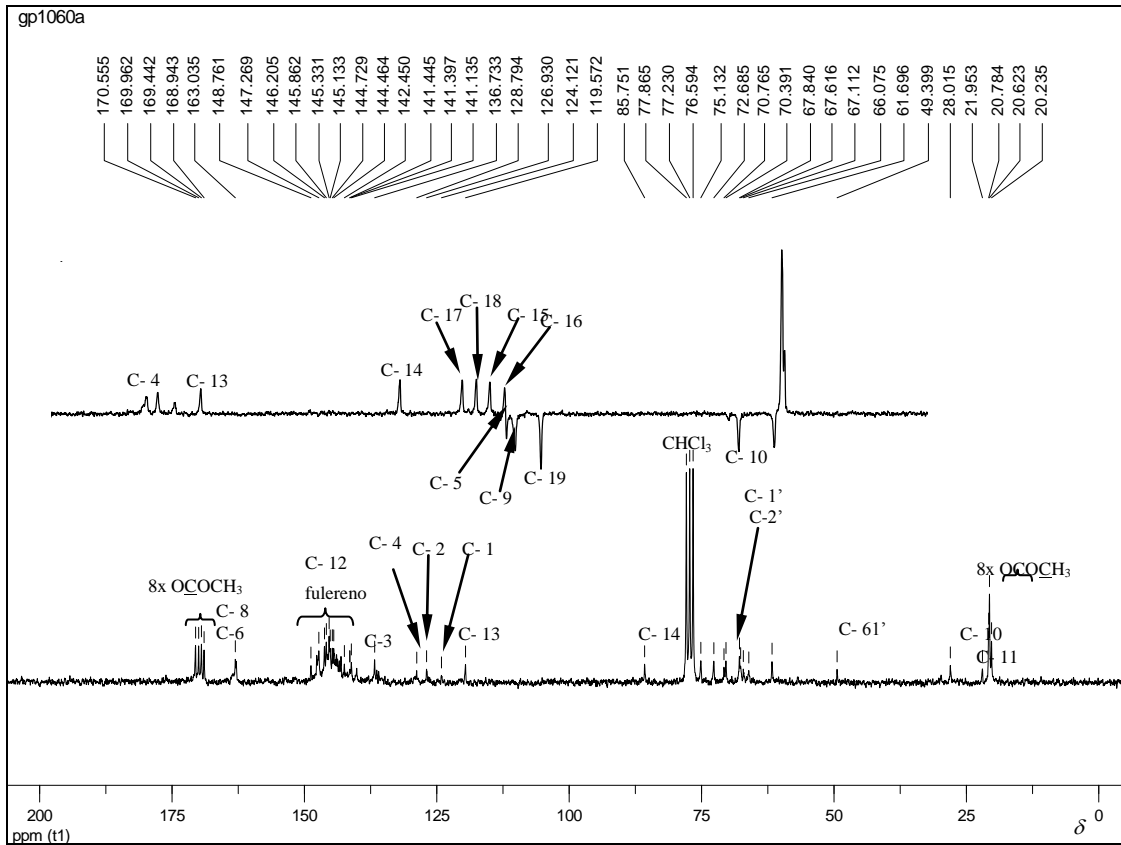


Figura 175- Espectro de RMN de ^{13}C com seção expandida do subespectro DEPT 135 de 52 (50 MHz, CDCl_3).

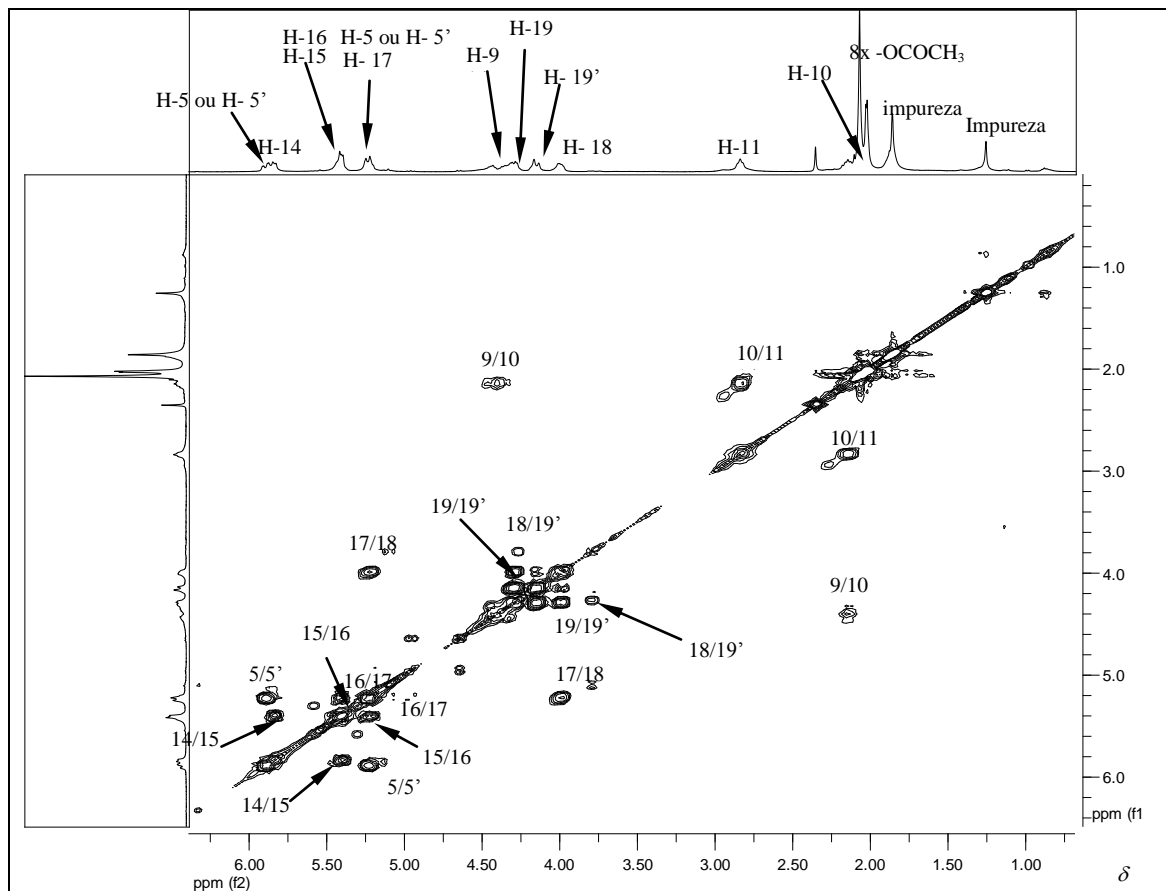


Figura 176- Expansão do mapa de contornos COSY de 52 (400 MHz, CDCl_3).

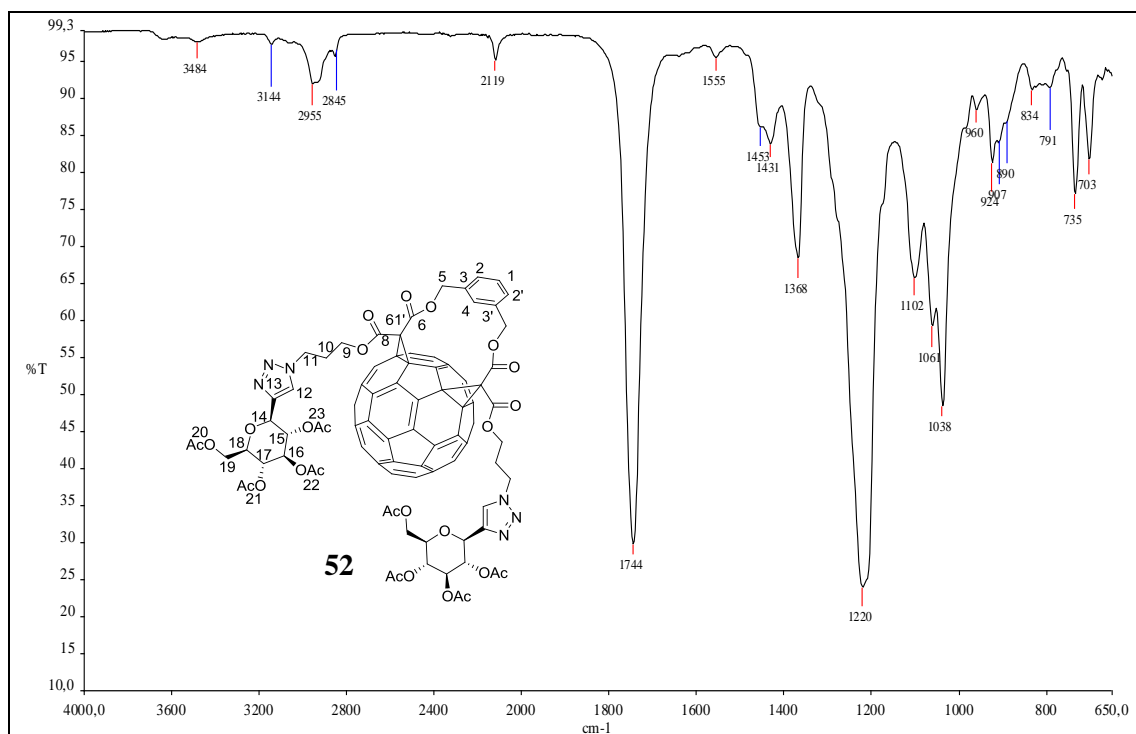


Figura 177- Espectro na região do infravermelho de 52.

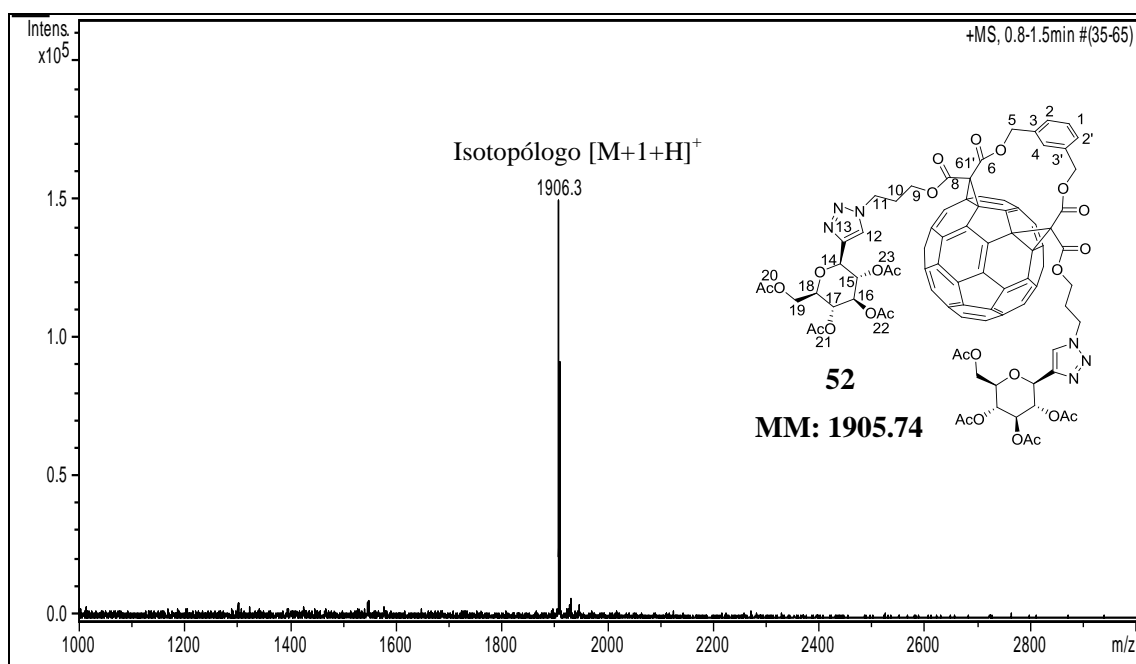


Figura 178- Espectro de Massas (ESI) de 52.

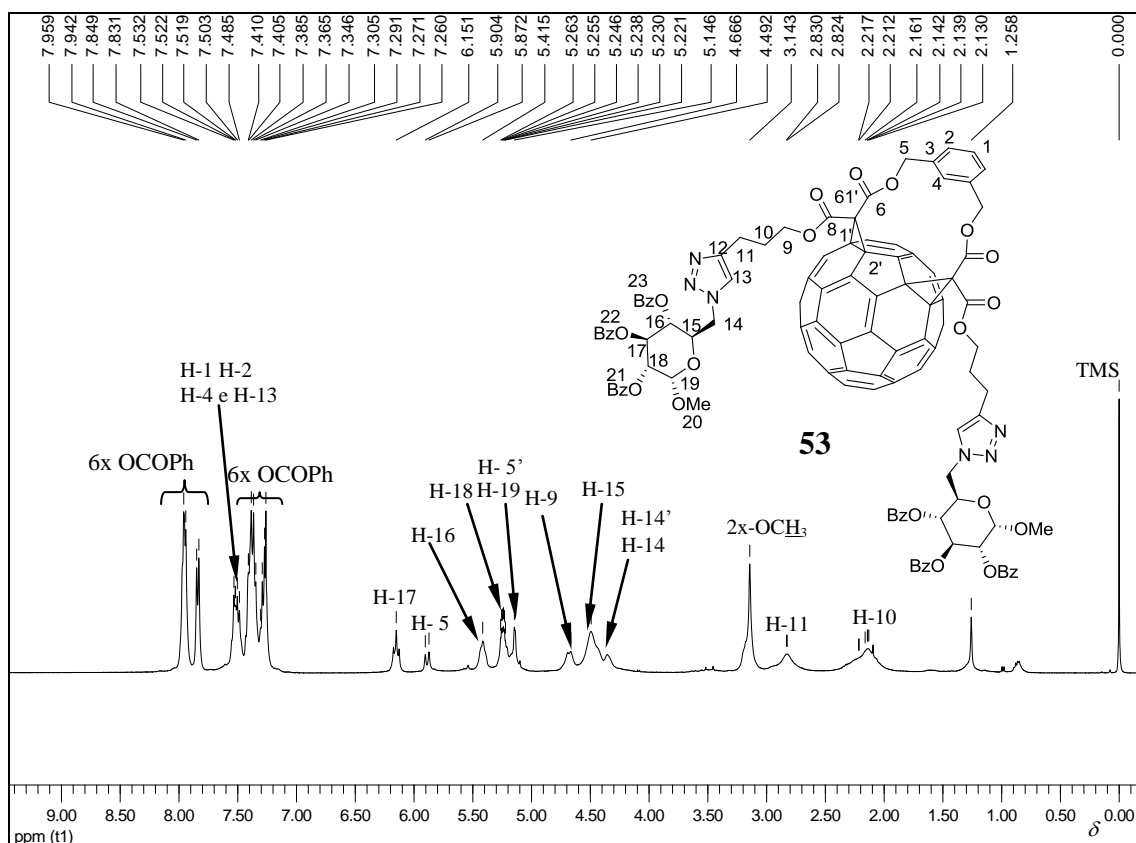


Figura 179- Espectro de RMN de ¹H de **53** (400 MHz, CDCl₃).

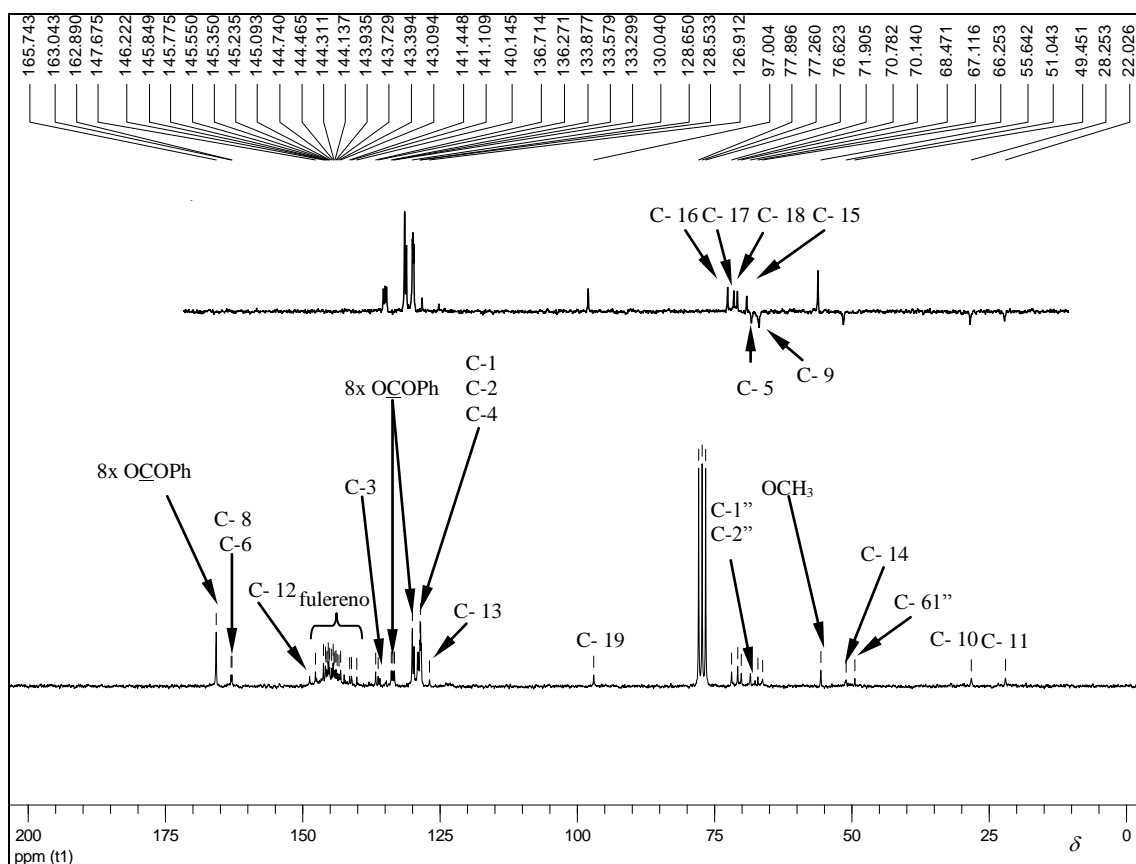


Figura 180- Espectro de RMN de ¹³C com seção expandida do subspectro DEPT 135 de **53** (50 MHz, CDCl₃).

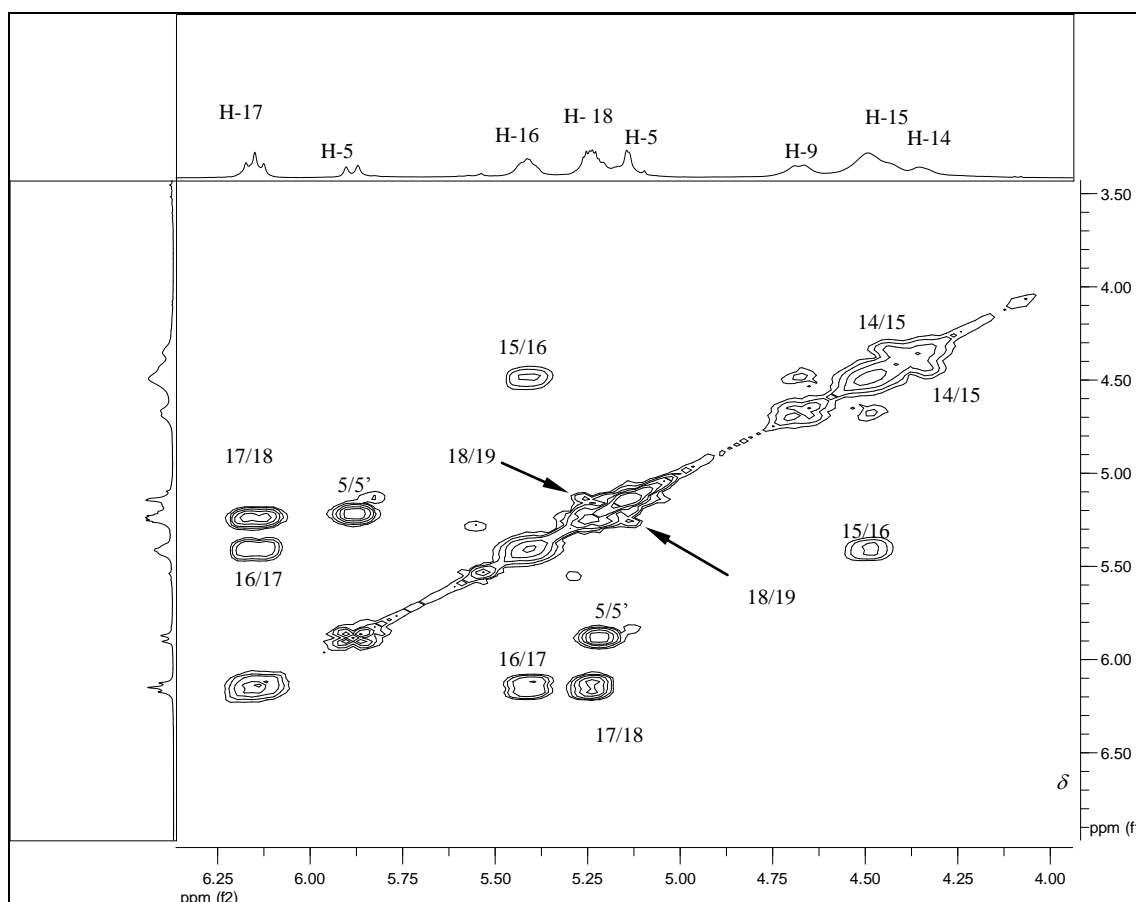


Figura 181- Expansão do mapa de contornos COSY de **53** (400MHz, $CDCl_3$).

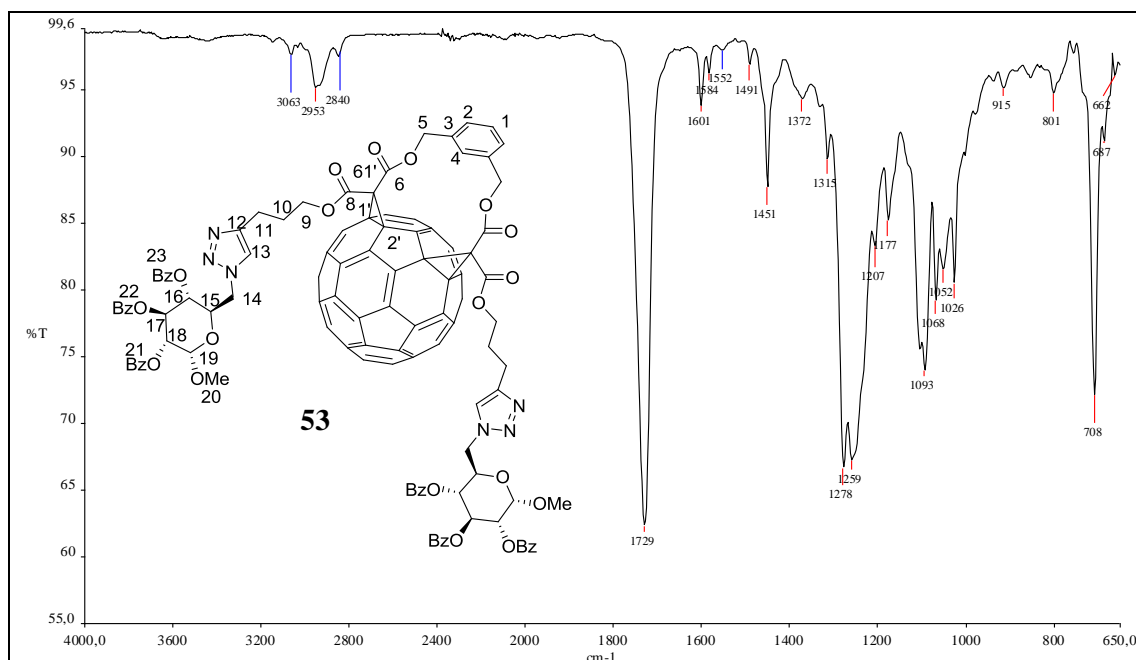


Figura 182- Espectro na região do infravermelho de **53**.

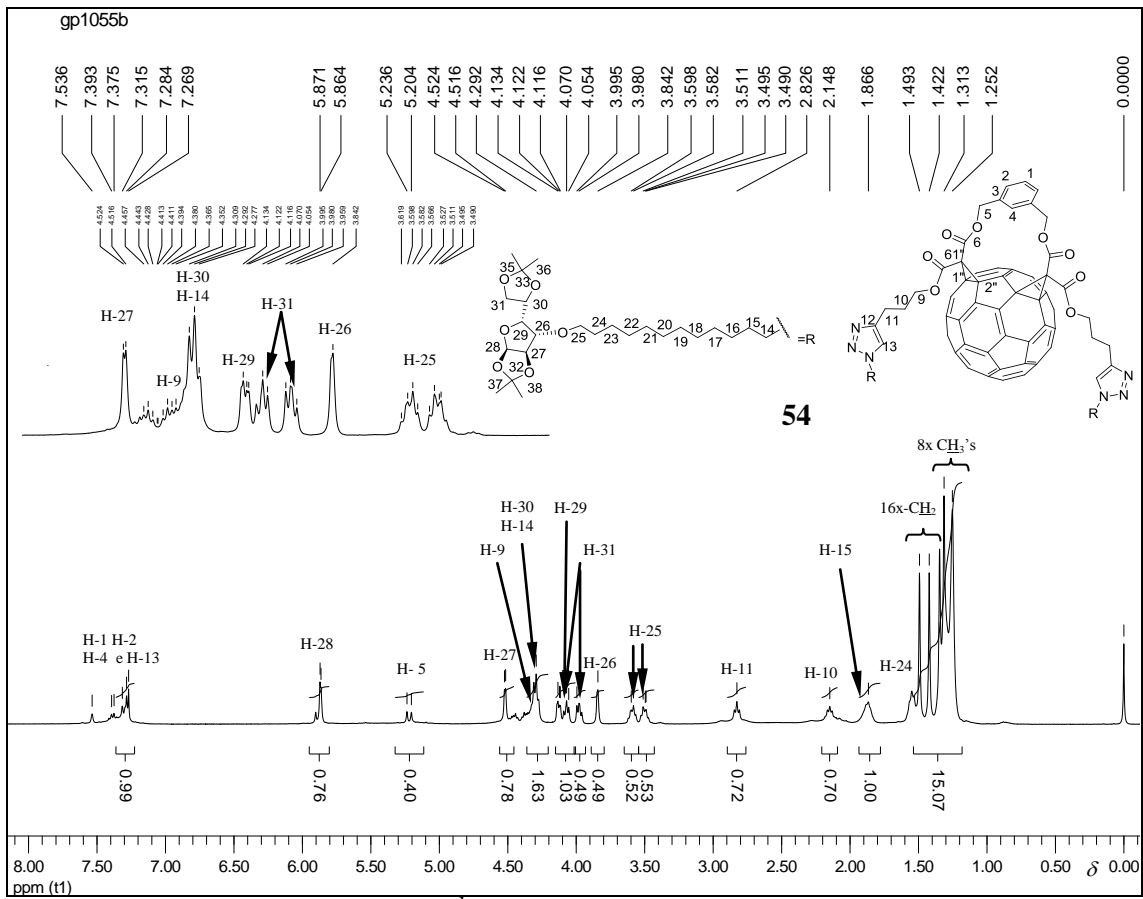


Figura 183- Espectro de RMN de ¹H de **54** (400 MHz, CDCl₃).

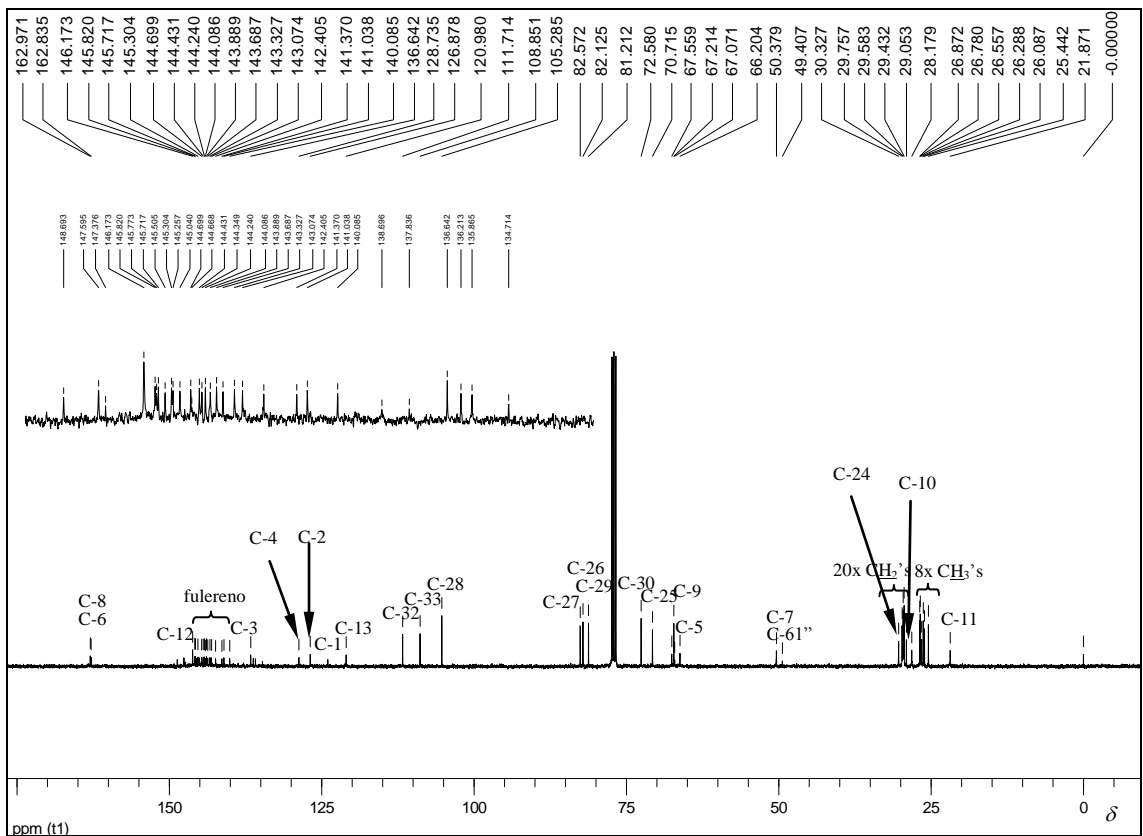


Figura 184- Espectro de RMN de ¹³C de **54** (100 MHz, CDCl₃).

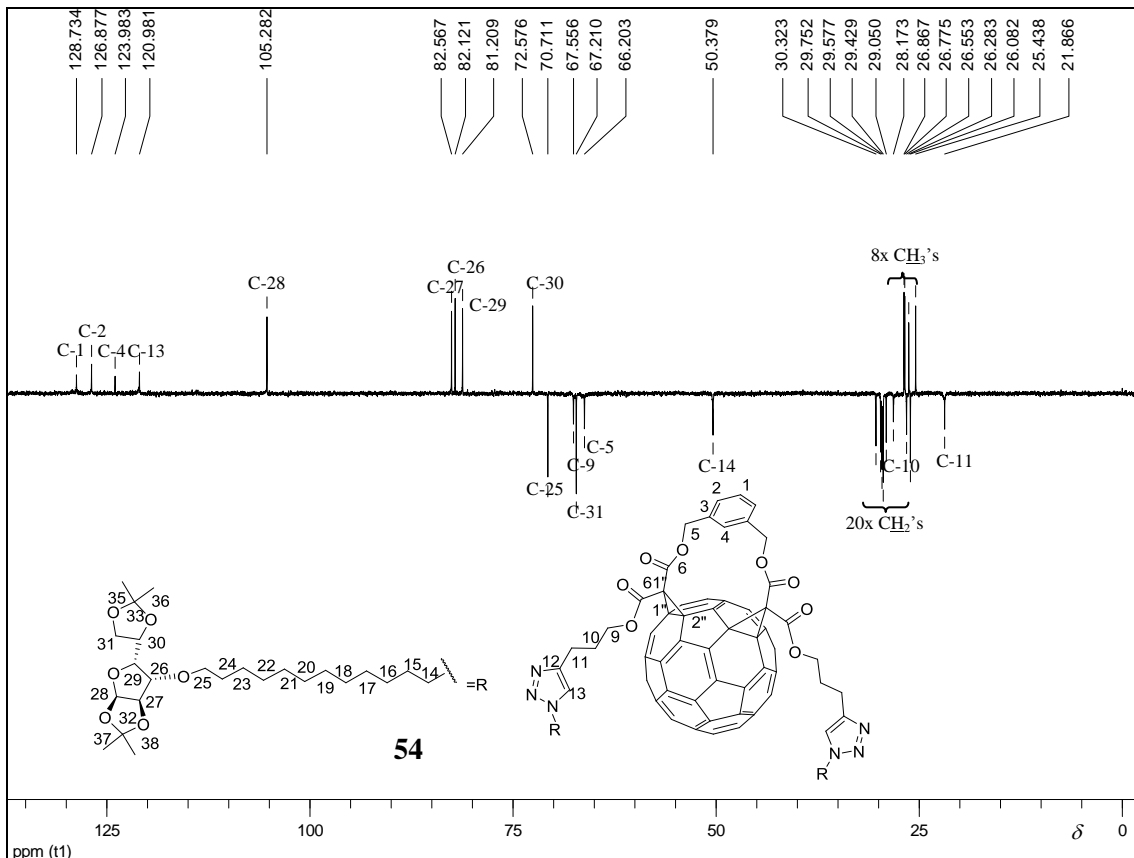


Figura 185- Espectro de RMN de DEPT 135 de 54 (100 MHz, CDCl₃).

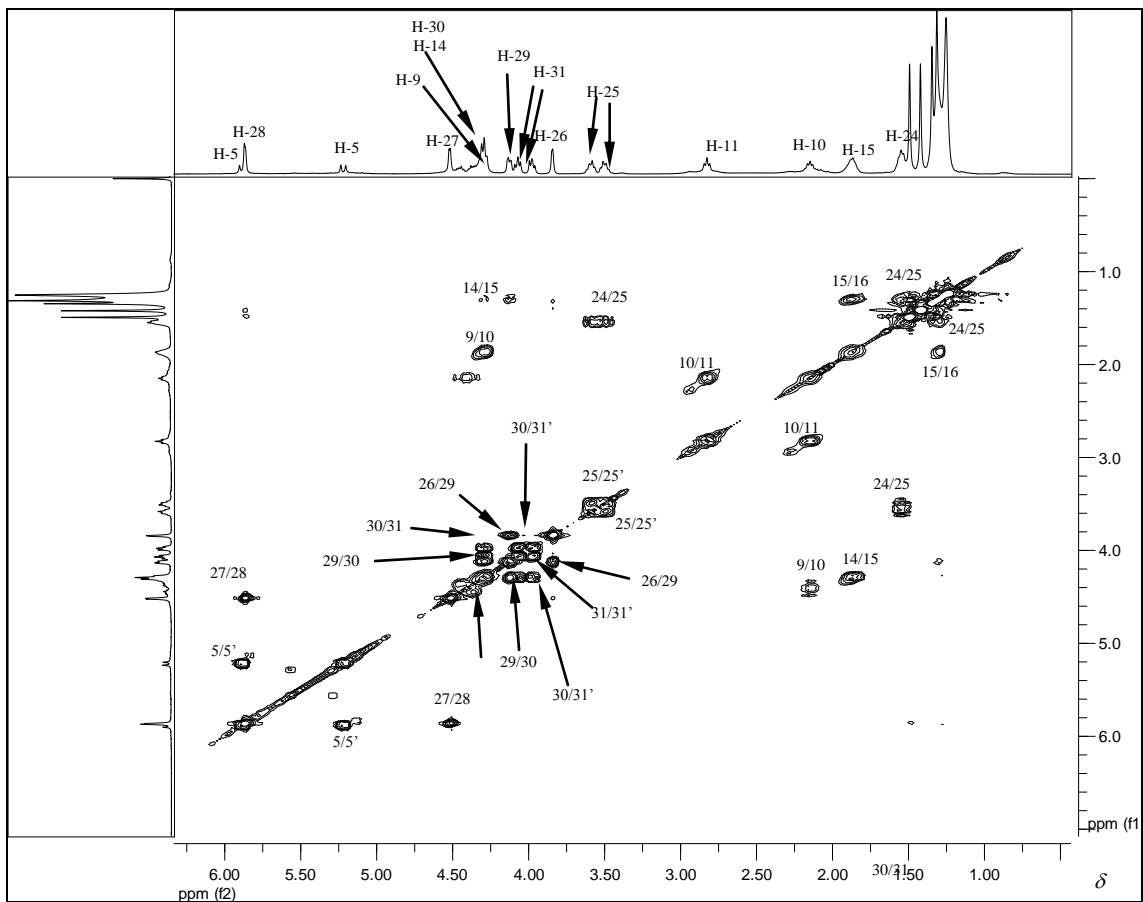


Figura 186- Expansão do mapa de contornos do COSY de 54 (400MHz, CDCl₃).

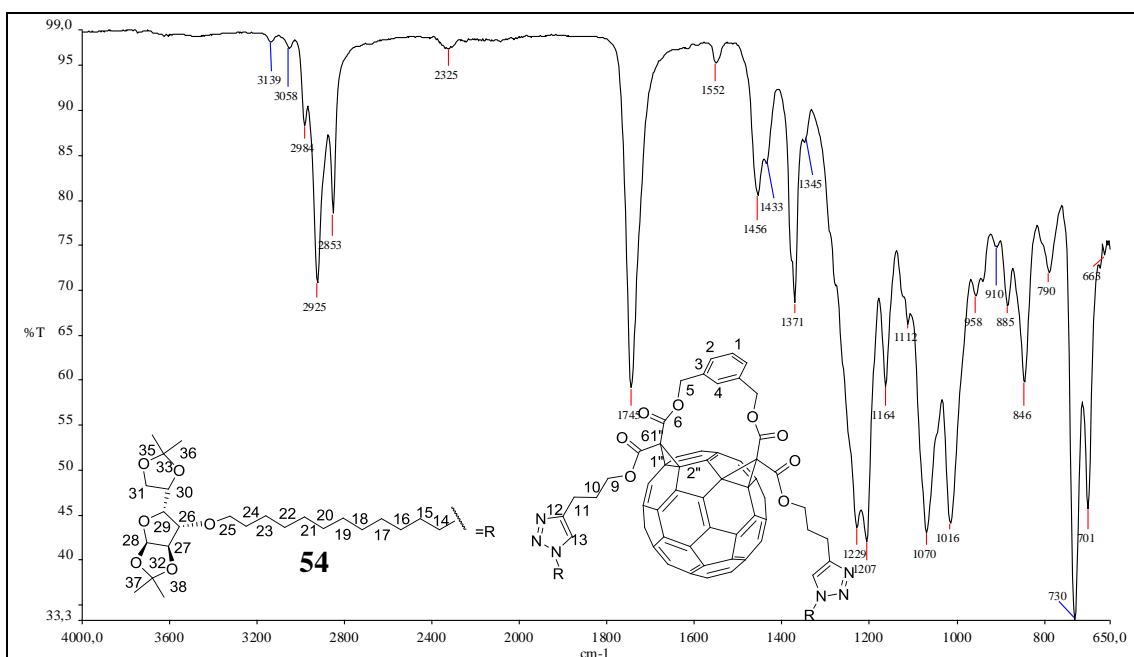


Figura 187- Espectro na região do infravermelho de 54.

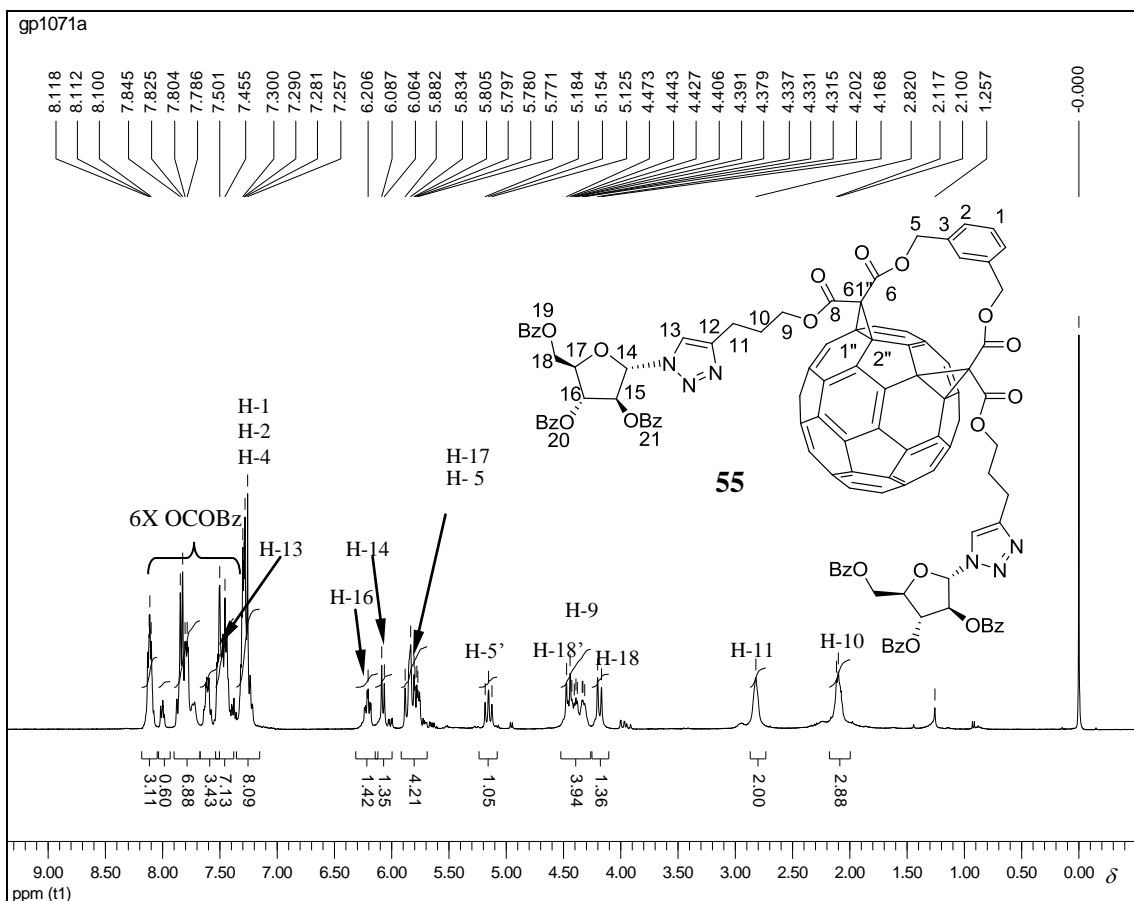


Figura 188- Espectro de RMN de ¹H de 55 (400 MHz, CDCl₃).

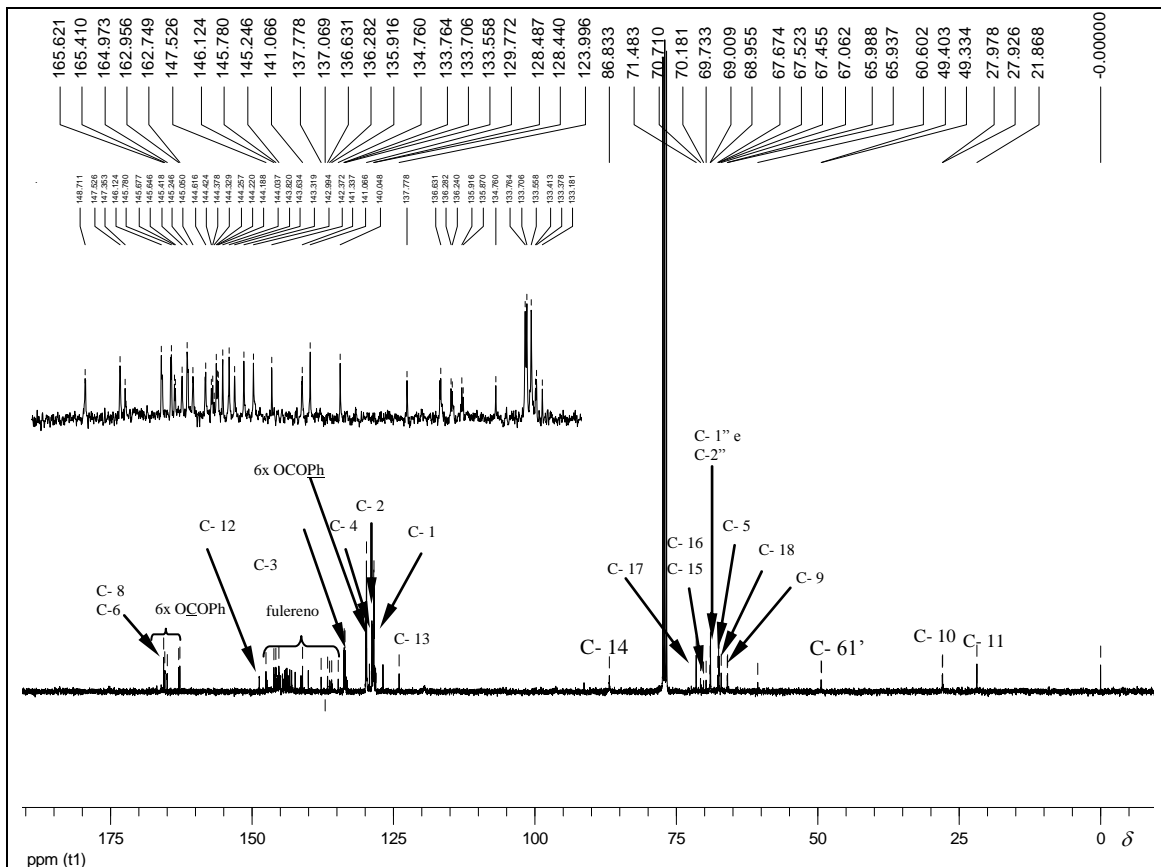


Figura 189- Espectro de RMN de C^{13} de 55 (100 MHz, $CDCl_3$).

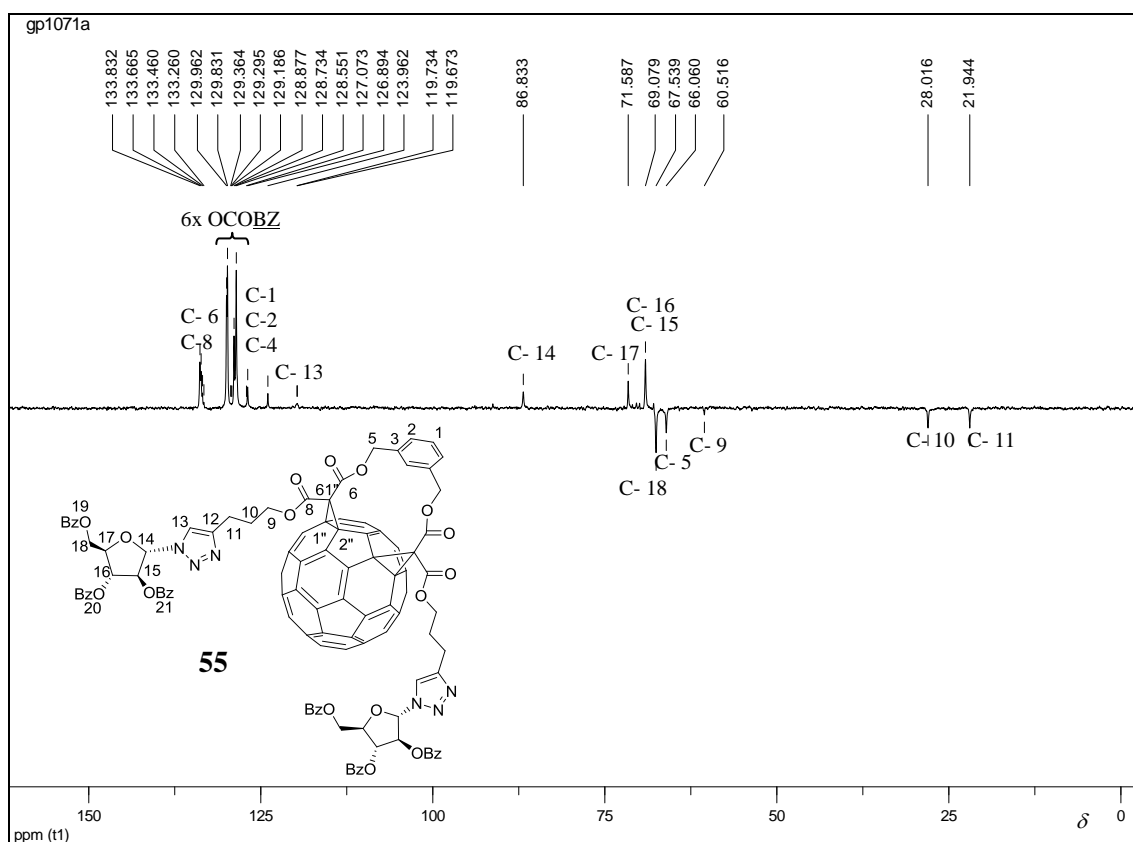


Figura 190- Espectro de RMN de DEPT 135 de 55 (100 MHz, $CDCl_3$).

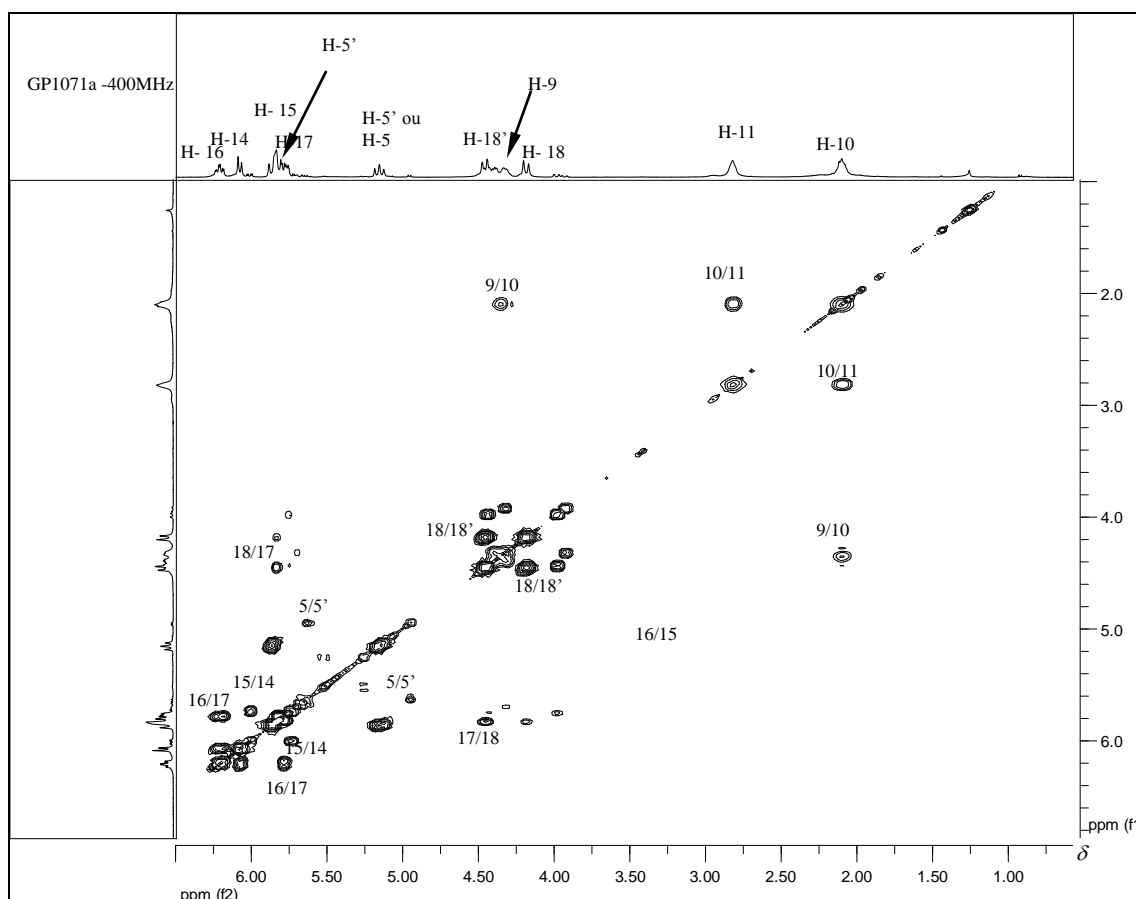


Figura 191- Expansão do mapa de contornos COSY de 55 (400MHz, $CDCl_3$).

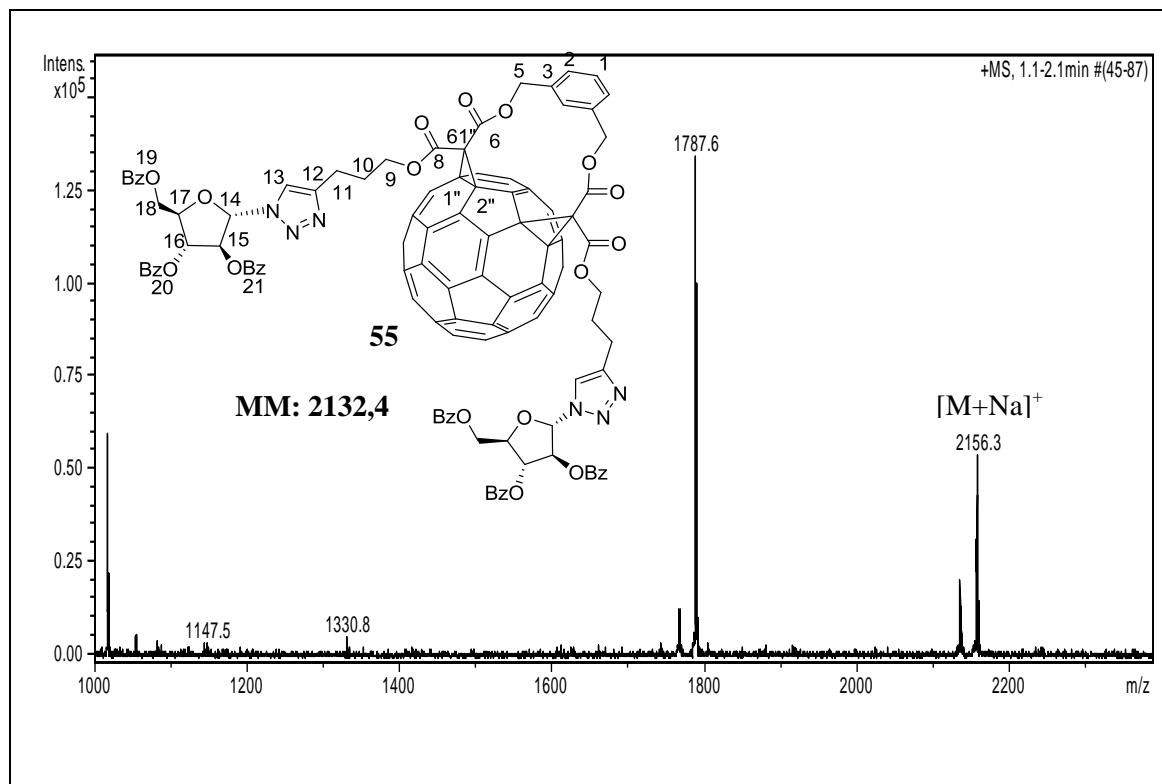


Figura 192- Espectro de Massas (ESI) de 55.

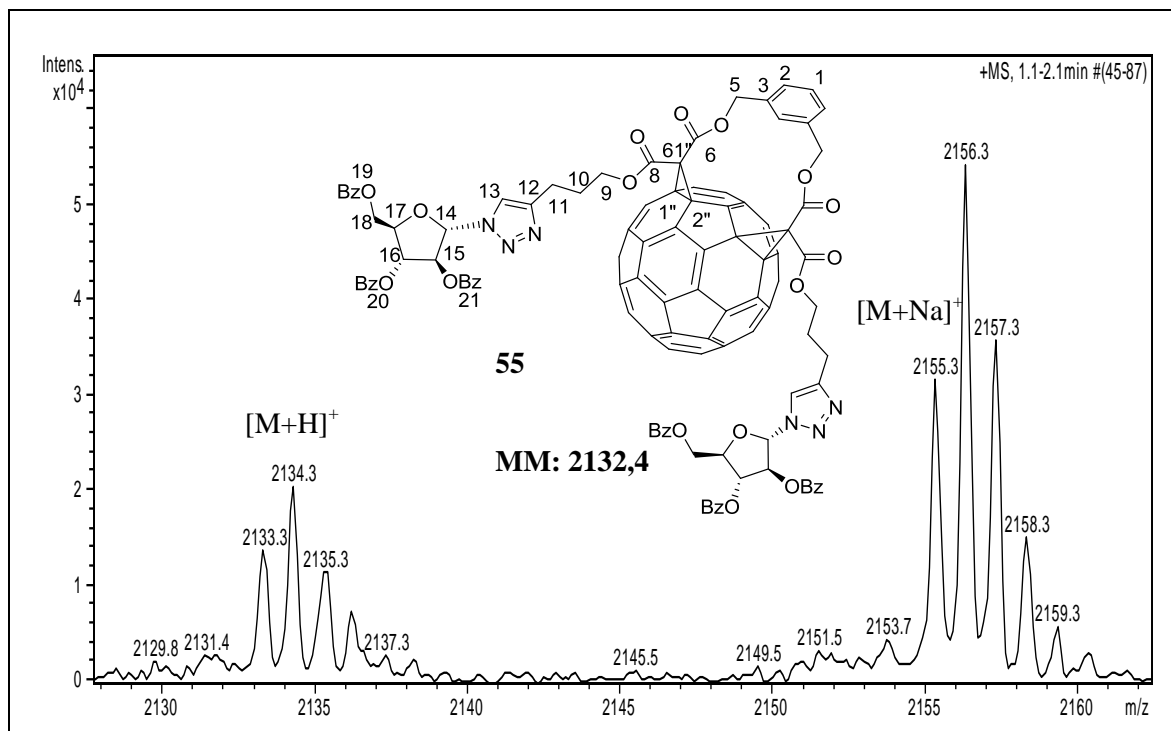


Figura 193- Expansão do espectro de Massas (ESI) de 55.

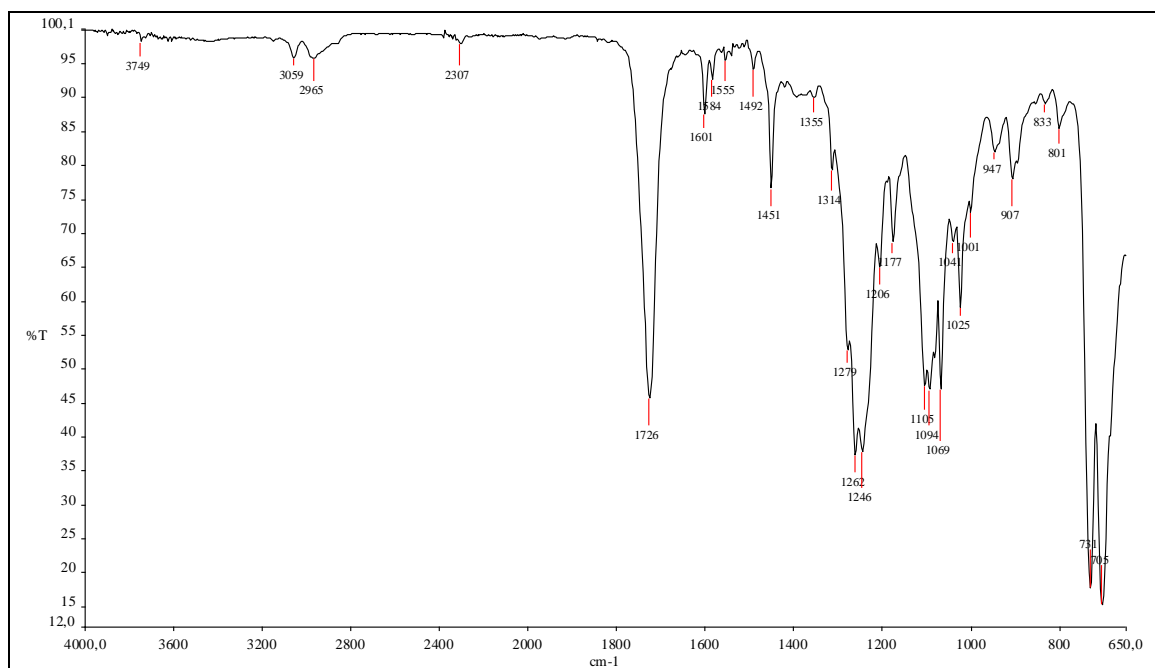


Figura 194- Espectro na região do infravermelho de 55.

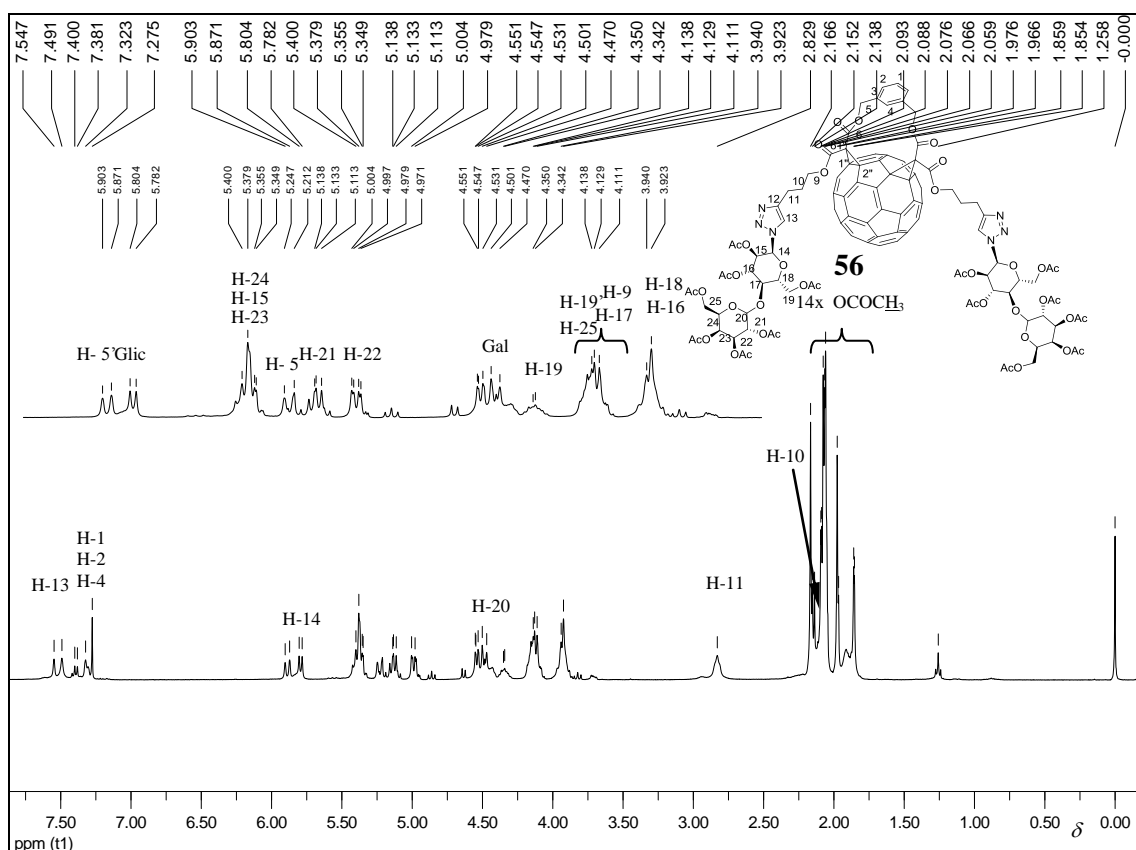


Figura 195- Espectro de RMN de ¹H de 56 (400 MHz, CDCl₃).

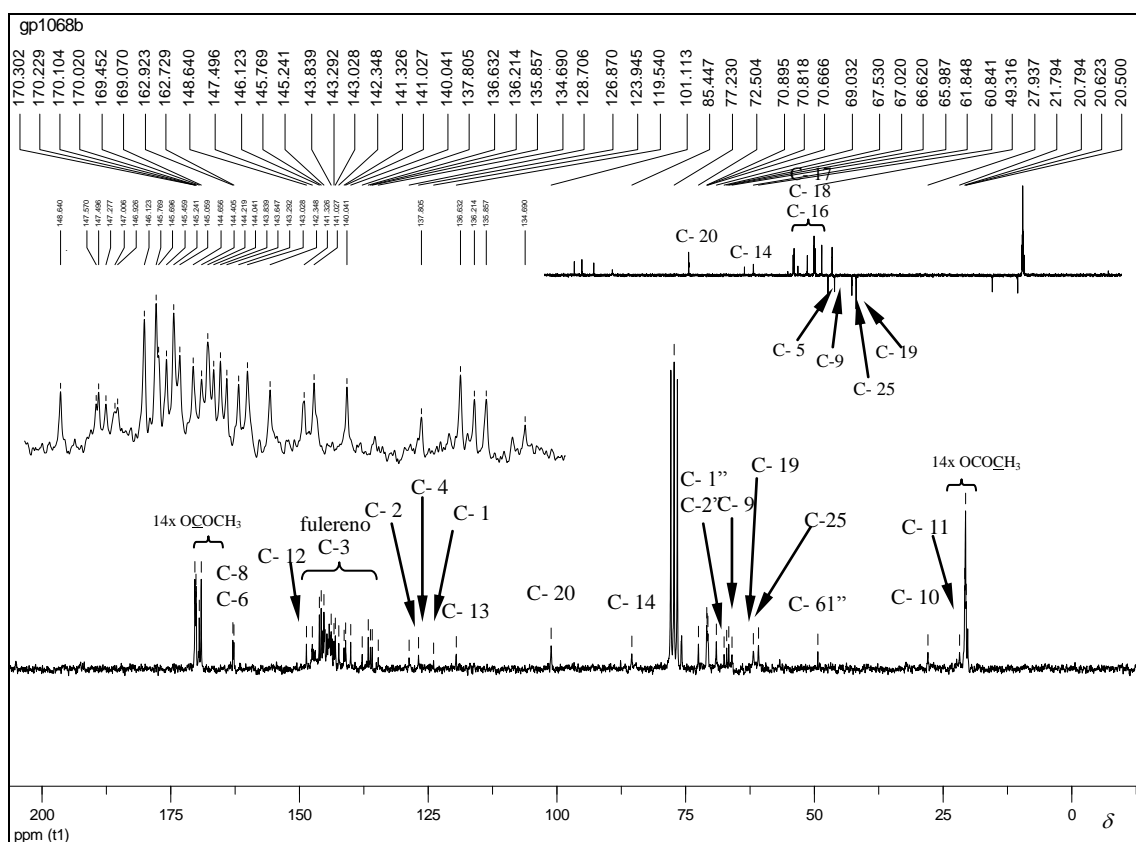


Figura 196- Espectro de RMN de ¹³C com seção expandida do subespectro DEPT 135 de 56 (50 MHz, CDCl₃).

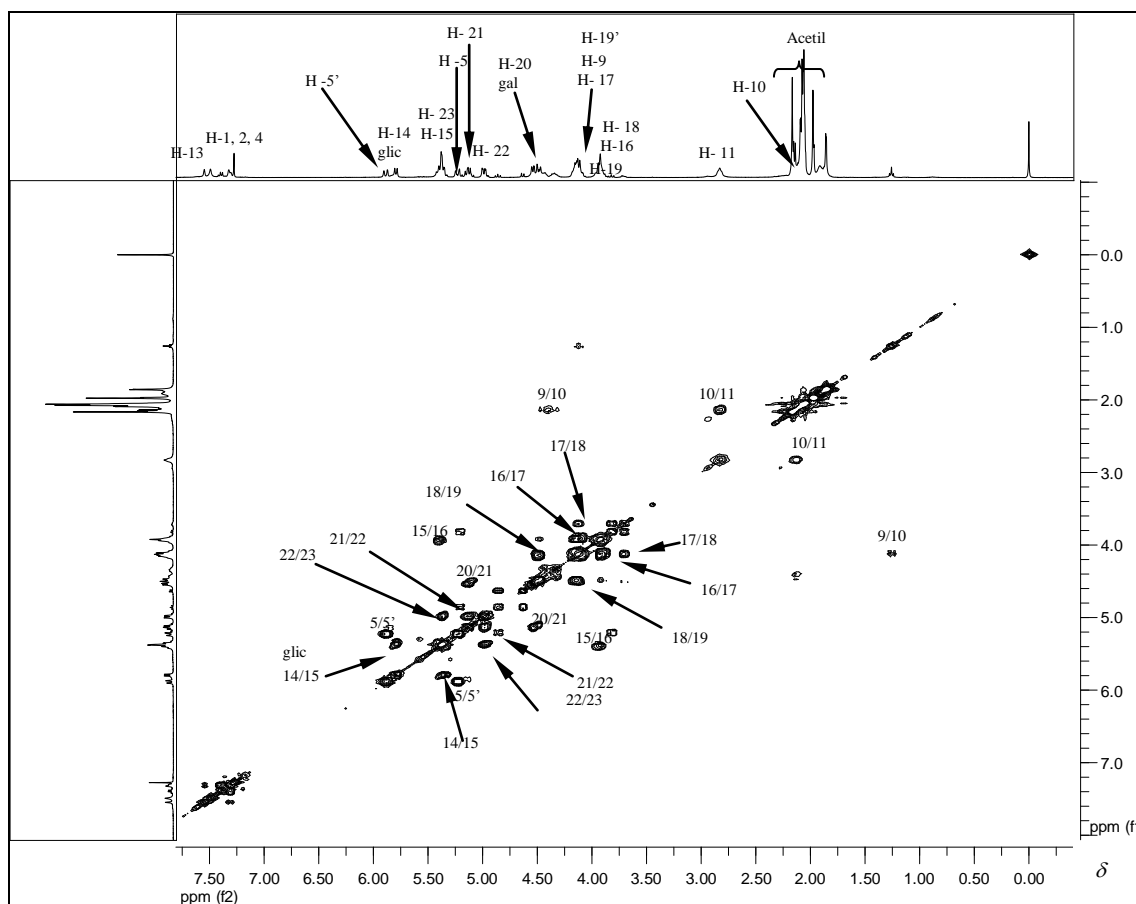


Figura 197- Expansão do mapa de contornos COSY de **56** (400 MHz, CDCl₃).

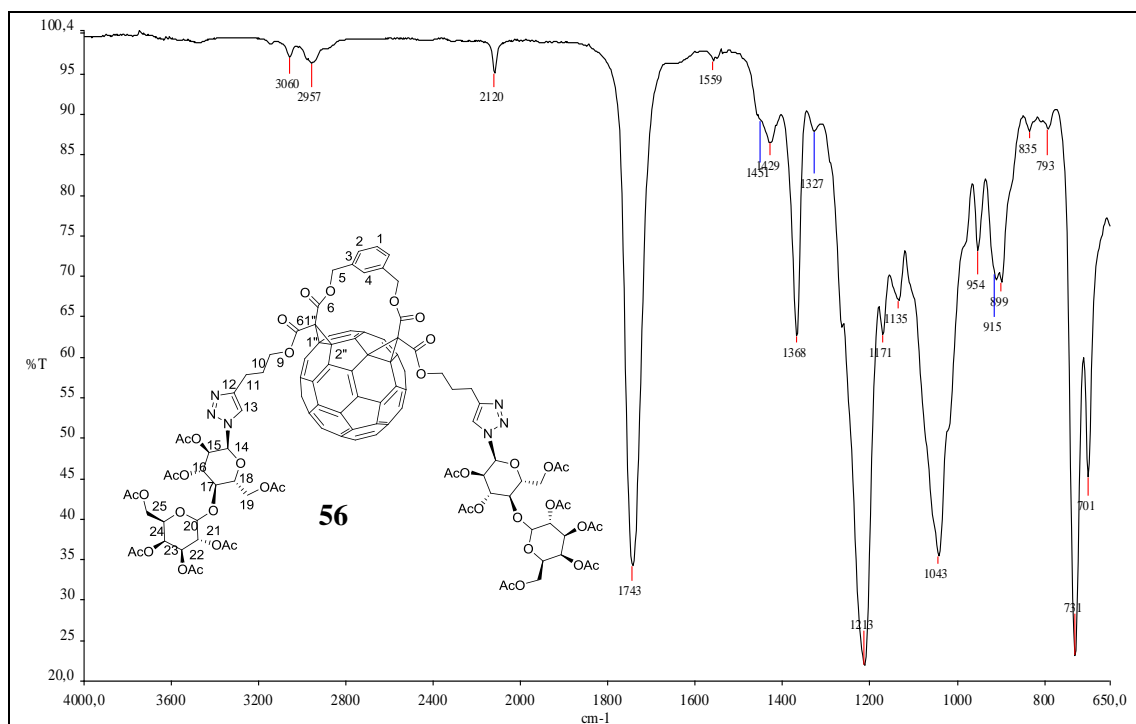


Figura 198- Espectro na região do infravermelho de **56**.

Anexo II

- **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. Santos, Guilherme P. Rocha, Rosemeire B. Alves, Rossimiriam P. de Freitas. **Fulereo C₆₀: química e aplicações.** *Química Nova*, **2010**, 33, 680.

- Guilherme Rocha Pereira. **Copper(II) Sulfate.** *Synlett*, **2010**, 7, 1771.

- **Trabalhos apresentados em congresso sob a modalidade de painel**

- 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química
"Modificação química do C₆₀: Obtenção de fulerenos glicoconjugados."

- 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química
"Síntese de malonatos triazólicos via reação click: aplicação à síntese de fulerenos com potencial aplicação biológica."