

SALOMÃO BENTO DE VASCONCELOS RODRIGUES

QUIMERAS MOLECULARES: SÍNTESE DE NOVAS MOLÉCULAS HÍBRIDAS

CONTENDO FULERENO C₆₀

Dissertação apresentada ao Departamento de
Química do Instituto de Ciências Exatas da
Universidade Federal de Minas Gerais,
como requisito parcial para obtenção do
grau de Mestre em Química – Química
Orgânica.

Belo Horizonte
2011

R696q Rodrigues, Salomão Bento de Vasconcelos
2011 Quimeras moleculares: síntese de novas moléculas
D híbridas contendo fulereno C₆₀./ Salomão Bento de
 Vasconcelos Rodrigues. 2011.
 Iv, 124f. : il.

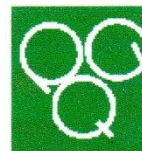
 Orientadora: Rossimiriam Pereira de Freitas.
 Co-Orientadora: Rosemeire Brondi Alves.
 Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de
 Minas Gerais. Departamento de Química.
 Bibliografia: f. 116-124.

 1. Química orgânica - Teses 2. Derivados fulerenicos-
 Teses 3. Prodrogas - 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 - 3409-5732
FAX: 031 - 3409-5711
E-MAIL: pgquimic@qui.ufmg.br



**"Quimeras Moleculares: Síntese de Novas Moléculas Híbridas Contendo
Fulereo C₆₀"**

Salomão Bento de Vasconcelos Rodrigues

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:


Profa. Rossimiriam Pereira de Freitas - Orientadora
UFMG


Profa. Henriete da Silva Vieira
UFMG


Profa. Jacqueline Aparecida Takahashi
UFMG

Belo Horizonte, 13 de maio 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.

O trabalho descrito nesta dissertação foi realizado com a colaboração da Professora Doutora Lucienir Pains Duarte (UFMG).

À minha orientadora **Rossimiriam**, minha mais profunda gratidão por ter me aceitado como seu aluno e ter me orientado sempre de forma presente e preocupada, mesmo dentre toda minha confusão e problemas durante este período. Minha gratidão por ter me ensinado a ser uma pessoa comprometida com minhas responsabilidades e correta com minhas ações, focada para meus objetivos, sem acomodações. Muito obrigado pela amizade.

À minha co-orientadora **Rosemeire**, agradeço por toda atenção, preocupação, conselhos e amizade. Agradeço a disposição, prontidão e energia em ajudar qualquer que fosse o problema e sempre cuidando de mim com aquele jeito de mãe, inclusive nas dicas para culinária. Muito obrigado por todo aprendizado.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter me guiado durante este processo e ter sempre me protegido e mostrado as melhores direções a seguir;

Aos meus pais, por sempre me apoiarem em minhas decisões e me darem o apoio que eu necessite para sustentá-las;

Ao Léo, por compartilhar os desafios e dificuldades junto comigo de maneira tão próxima e por me trazer ao laboratório seis e meia da manhã para marcar RMN;

À Janinha, por toda sua preocupação e carinho comigo durante todos estes anos;

À Bibi, pelo companheirismo e acompanhamento de perto de todos os momentos deste mestrado, assim como os açaís e os passinhos de dança no meio do DQ;

Ao Dani, pelo carinho e por todo aprendizado que me passou e foram tão vitais neste período;

À Nati, Lara e Vinícius, por momentos tão especiais e descontraídos;

À Lucienir, agradeço não apenas por ter ajudado na concepção deste trabalho, mas também por todo apoio como amiga e pessoa que me ensinou a fazer as primeiras colunas e purificações no laboratório. Muito obrigado pela convivência sempre agradável e pelos momentos de acolhimento;

Aos amigos de laboratório, Guilherme, Fernando, Flaviane, Mariana, Diego, Luíza, Keller, Felipe, Claiton e Tiago, pela convivência e ajuda nos diversos momentos de dificuldade;

Aos colegas do departamento, Fernando, Grazi, Vanessa e Gisele, pelo apoio e incentivo ao trabalho;

À Ivana e Ricardo, por serem tão prestativos ao me ajudarem nos experimentos de ressonância magnética nuclear;

À todos os funcionários do Departamento de Química que contribuíram para a concretização deste trabalho.

*“Gosto dos venenos mais lentos, das bebidas mais amargas, das drogas mais poderosas, das idéias mais insanas, dos pensamentos mais complexos, dos sentimentos mais fortes... tenho um apetite voraz e os delírios mais loucos. Você pode até me empurrar de um penhasco que eu vou dizer:
- E daí? Eu adoro voar!”*

Não me dêem fórmulas certas, por que eu não espero acertar sempre. Não me mostrem o que esperam de mim, por que vou seguir meu coração. Não me façam ser quem não sou. Não me convidem a ser igual, por que sinceramente sou diferente. Não sei amar pela metade. Não sei viver de mentira. Não sei voar de pés no chão. Sou sempre eu mesma, mas com certeza não serei a mesma pra sempre”

Clarice Lispector

“Não te mandei eu? Esforça-te, e tem bom ânimo. Não te pases, nem te espantes, porque o Senhor teu Deus é contigo por onde quer que andares.”

Josué 1:9

SUMÁRIO

SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	i
RESUMO	iii
ABSTRACT	iv
1 – INTRODUÇÃO	1
1.1 – A descoberta do fulereno C ₆₀	1
1.2 – A química do fulereno C ₆₀	4
1.2.1 – Reações de adição nucleofílica	6
1.2.2 – Reações de ciclopropanação	7
1.3 – Aplicações biológicas do C ₆₀ e derivados	10
1.3.1 – Atividade anti-HIV de derivados fulerênicos	13
1.4 – Importância do desenvolvimento de novas moléculas para química medicinal	17
1.5 – Estratégia de hibridação molecular e pró-drogas	18
1.6 – Quimeras moleculares: híbridos de C ₆₀	21
2 – PROPOSTA DE TRABALHO	23
3- DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	27
3.1 – Discussão da série de síntese dos híbridos Fulereno-AZT	27
3.2 – Discussão da série de síntese dos híbridos Fulereno-lupeol	38
3.3 – Discussão da série de síntese dos híbridos Fulereno-friedelinol	43
4 – CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS	46
4.1 - Malonato de mono <i>terc</i> -butila (33)	46
4.2 - Malonato de <i>terc</i> -butil lupan-20(29)-en-3 β -ila (42)	49

4.3 - 1'',2''-metano[60]fulereno-61''- <i>terc</i> -butilato-61''-carboxilato de lupan-20(29)-en-3 β -ila (43)	55
4.4 - Malonato de bis[lupan-20(29)em-3 β -ila] (22)	60
4.5 - 1'',2''-metano[60]fulereno-61''-dicarboxilato de bis [lupan-20(29)-em-3 β -ila] (23)	65
4.6 - Malonato de <i>terc</i> -butil friedelan-3 β -ila (46)	70
4.7 - 1'', 2''-metano[60]fulereno-61''- <i>terc</i> -butilato-61''-carboxilato de friedelan-3 β -ila (47)	75
4.8 - Malonato de <i>terc</i> -butil-3'-azido-3'-desoxi-timidinila (34)	80
4.9 - 3-metil-3'-azido-3'-desoxi-timidina (39)	85
4.10 - Malonato de metil 3-metil-3'-azido-3'-desoxi-timidinila (40)	90
4.11 - 1'', 2''-metano[60]fulereno-61''-metanoato-61''-carboxilato de 3-metil-3'-azido-3'-desoxi-timidinila (41)	95
5 – CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	98
6 – PARTE EXPERIMENTAL	100
6.1 - Métodos Gerais	100
6.1.1 - Purificação e secagem dos solventes e reagentes	100
6.1.2 - Obtenção dos materiais de partida	101
6.2 - Sínteses	102
6.2.1- Obtenção do malonato de mono <i>terc</i> -butila (33)	102
6.2.2 - Obtenção do malonato de <i>terc</i> -butil lupan-20(29)-en-3 β -ila (42)	103
6.2.3 - Obtenção do 1'',2''-metano[60]fulereno-61''- <i>terc</i> -butilato-61''-carboxilato de lupan-20(29)-en-3 β -ila (43)	104
6.2.4 - Obtenção do malonato de bis[lupan-20(29)em-3 β -ila] (22)	105
6.2.5 - Obtenção do 1'',2''-metano[60]fulereno-61''-dicarboxilato de bis[lupan-20(29)-em-3 β -ila] (23)	106
6.2.6 - Obtenção do malonato de <i>terc</i> -butil friedelan-3 β -ila (46)	108
6.2.7 - Obtenção do 1'', 2''-metano[60]fulereno-61''- <i>terc</i> -butilato-61''-carboxilato de friedelan-3 β -ila (47)	109

6.2.8 - Obtenção do malonato de <i>tert</i> -butil-3'-azido-3'-desoxi-timidinila (34)	110
6.2.9 - Obtenção do 3-metil-3'-azido-3'-desoxi-timidina (39)	111
6.2.10 - Obtenção do Malonato de metil 3-metil-3'-azido-3'- desoxi-timidinila (40)	112
6.2.11 - Obtenção do 1'', 2''-metano[60]fulereno-61''-metanoato-61'' -carboxilato de 3-metil-3'-azido-3'-desoxi-timidinila (41)	114
7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	116

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Gerais

AIDS	- <i>acquired immuno deficiency syndrome</i>
c	- concentração
CCD	- cromatografia em camada delgada
CCS	- cromatografia em coluna de sílica
col.	- colaboradores
DBU	- 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	- dicitlohexilcarbodiimida
def. ang.	- deformação angular
DIC	- <i>N',N'</i> -diisopropilcarbodiimida
DIU	- <i>N',N'</i> -diisopropiluréia
DMAP	- 4-dimetilaminopiridina
DMAPH ⁺	- 4-dimetilaminopiridina protonada
DMF	- dimetilformamida
DNA	- <i>deoxyribonucleic acid</i>
est.	- estiramento
Et ₃ N	- trietilamina
F. M.	- fórmula molecular
HIV	- <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HIVP	- <i>Human Immunodeficiency Virus Protease</i>
IV	- infravermelho
K _i	- constante de inibição
Me	- metila
mL	- mililitro
mm	- milímetro
mmol	- milimol
μg	- micro grama
μm	- micro molar
nm	- nano molar
p.	- página
Ph	- fenila
Py	- piridina

PyH ⁺	- piridina protonada
THF	- tetraidrofurano
ν	- número de onda
Δ	- aquecimento
°C	- graus Celsius

PARA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

δ	- deslocamento químico
d	- duplete
dd	- duplete duplo
DEPT	- <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
J	- constante de acoplamento escalar
m	- multiplete
MHz	- megahertz
RMN de ¹³ C	- Ressonância Magnética Nuclear de carbono treze
RMN de ¹ H	- Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
q	- quarteto
s	- simpleto
t	- tripleto
TMS	- tetrametilsilano

RESUMO

O fulereno C_{60} e seus derivados têm sido foco de muitas pesquisas nos últimos anos devido às suas propriedades físico-químicas particulares e suas potenciais aplicações biológicas. Dentre as principais aplicações na área de desenvolvimento de fármacos, seus derivados apresentaram atividades anti-HIV, neuroprotetora, antimicrobiana e contra doenças neurodegenerativas. Em razão de seu enorme potencial, novos híbridos moleculares têm sido sintetizados acoplando-se, à superfície do C_{60} , moléculas de igual potencial biológico para criação de novas pró-drogas.

Este trabalho descreve a síntese de novos híbridos moleculares nos quais moléculas provindas de plantas medicinais e um fármaco utilizado na clínica anti-HIV foram acoplados à superfície do C_{60} através da ciclopropanação de Bingel. Esta reação faz uso de compostos contendo de um grupo metileno ativo. Sendo assim, uma série de malonatos foram sintetizados a partir do lupeol, do friedelinol e do AZT.

Foram sintetizados, neste trabalho, onze substâncias, sendo nove inéditas e, destas, quatro híbridos fullerênicos inéditos. As substâncias serão avaliadas quanto ao seu potencial farmacológico e sua viabilidade enquanto pró-drogas.

ABSTRACT

The fullerene C₆₀ and its derivatives have been the focus of many researches in the past few years due its particular physical-chemical properties and its potencial biological application. Among the main applications in the drug-development área its derivatives have presented activities like anti-HIV, neuroprotective, antimicrobial, and activity against neurodegeneratives diseases. In reason of its enormous potencial, new molecular hybrids have been synthezides joining to the surface of the C₆₀, molecules with equal biological potencial to design new pro-drugs.

This work describes the synthesis of new molecular hybrids in which molecules originated from medicinal plants and a drug used in the anti-HIV therapy were linked to the surface of the C₆₀ through the Bingel's cyclopropanation. This reaction uses substances that possess na active methylene group. In this way a series of malonates were synthesized from lupeol, friedelinol and AZT.

Eleven molecules were synthesized, being nine new substances and, from these, four new fullerene hybrids. The substances will be evaluated due its pharmacological potencial and its viability as pro-drugs.

1- INTRODUÇÃO

1.1 – A descoberta do fulereno C_{60}

Os fulerenos são um grupo de nanomoléculas esferoidais constituídas apenas por átomos de carbono, sendo considerados como a terceira forma alotrópica mais estável deste elemento. Pela sua forma e simetria excepcionais, os fulerenos possuem diversas propriedades, que geram aplicações que vão desde a área de materiais até a área biológica. Os fulerenos foram, desde sua descoberta, alvos imediatos de vários estudos, o que os tornou tema de nove entre os dez artigos mais citados na área de Química em 1991, sendo que, em 1992, foi tema de todos os dez (ALDERSEY-WILLIAMS, 1995). No ano de 2010 foram publicados 3.413 artigos sobre fulerenos, o que leva a uma taxa de publicação de nove artigos por dia, demonstrando a importância do tema (pesquisa realizada no banco de dados Scifinder em março de 2011). Já existem, sobre o assunto, no ano de 2011, 734 artigos publicados (fim de março de 2011).

Entre a família dos fulerenos, aquele formado por 60 átomos, também chamado de C_{60} , é a espécie mais representativa do grupo, sendo também a mais estável (Figura 1.1).

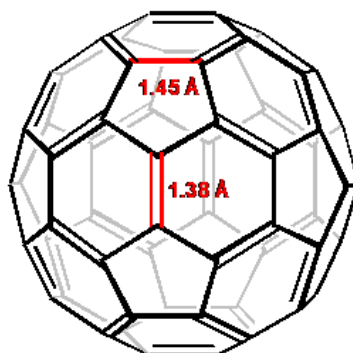


Figura 1.1: Representação esquemática do fulereno C_{60} .

Apesar de a descoberta dos fulerenos ter ocorrido apenas em 1985, já em 1966 cálculos teóricos mostravam a possibilidade de se existir gaiolas constituídas apenas por átomos de carbono. A descoberta dos fulerenos propriamente dita ocorreu de maneira

accidental (FREITAS *et al.*, 2010). Na metade da década de 70 o pesquisador inglês Harold Kroto, que sempre se interessou pela química orgânica interestelar, conduzia estudos sobre o comportamento mecânico-quântico de cadeias carbônicas moleculares conhecidas como poliinas, cuja estrutura é uma cadeia limitada de estrutura básica $\cdots\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}\cdots$. Para tanto cianopoliinas eram sintetizadas (por exemplo, a molécula HC_5N , de estrutura $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$) e suas frequências rotacionais determinadas através de microscopia na região do microondas. Esse tipo de estudo era similar aos estudos de astroquímica para detecção de moléculas no espaço, os quais demonstraram a existência de cianopoliinas provenientes de reações em cadeia próximas a estrelas gigantes vermelhas frias.

Com o intermédio do especialista em microscopia de microondas Robert Curl, Kroto tomou conhecimento da pesquisa do americano Richard Smalley sobre o desenvolvimento de uma técnica de vaporização a laser de materiais refratários. Nesta técnica um laser aquecia um material a temperaturas superiores a dez mil graus em um jato pulsado de hélio. Após resfriamento, os átomos do material aquecido se reagregavam formando aglomerados que eram detectados através de espectrometria de massas. Vendo nestes experimentos a oportunidade de reproduzir as reações estelares que tanto o interessavam, Kroto iniciou uma colaboração com Smalley para estudarem a vaporização de carbono grafite e analisar a formação de poliinas entre os aglomerados obtidos. Para a surpresa de todos, em praticamente todos os experimentos realizados era constatada a existência de uma molécula majoritária formada por 60 átomos de carbono e outra em menor extensão constituída por 70 átomos de carbono. Durante muito tempo refletindo quais seriam as estruturas destas moléculas, de estruturas planas a lineares, estes pesquisadores lançaram a proposta de uma estrutura esferoidal (ROCHA-FILHO, 1996).

A idéia de uma estrutura esferoidal foi proveniente da admiração de Kroto pelo arquiteto Richard Buckminster Fuller, famoso pelo seu trabalho com domos geodésicos que, apesar de serem formados por hexágonos, assumiam uma forma arredondada graças à presença de pentágonos. A partir disto as novas moléculas ficaram apelidadas de “fulerenos”. Acredita-se que esta classe de moléculas seja abundante nas proximidades de estrelas, porém o fulereno C_{60} também foi encontrado mais tarde no ambiente geológico de Shunga, uma pequena vila na região dos lagos de Karwelia na Rússia (BUSECK *et al.*, 1992).

Em 1990, o especialista em cromatografia Roger Taylor conseguiu isolar os fulerenos C_{60} e C_{70} em quantidades suficientes para realizar análises espectroscópicas (FREITAS *et al.*, 2010), o que confirmou a estrutura esferoidal de ambos. No mesmo ano também foi desenvolvido o primeiro método para a produção em quantidades “macroscópicas” de C_{60} e C_{70} por Krätschmer e Huffman, que consistia no uso de arcos voltaicos produzidos entre tubos de grafite sob atmosfera de hélio e pressão elevada (FREITAS *et al.*, 2010). A figura 1.2 mostra o esquema de um aparato mais recente para a produção de C_{60} desenvolvido por Caraman e colaboradores em 2008 (CARAMAN *et al.*, 2008). Apesar de o princípio básico ser o mesmo de Krätschmer e Huffman, os sistemas elétricos foram otimizados para garantir uma maior vaporização do tubo de grafite de forma que as proporções de fulerenos fossem aumentadas na fuligem produzida. Estes fulerenos são extraídos posteriormente da fuligem através de extrações com tolueno e outros solventes apolares.

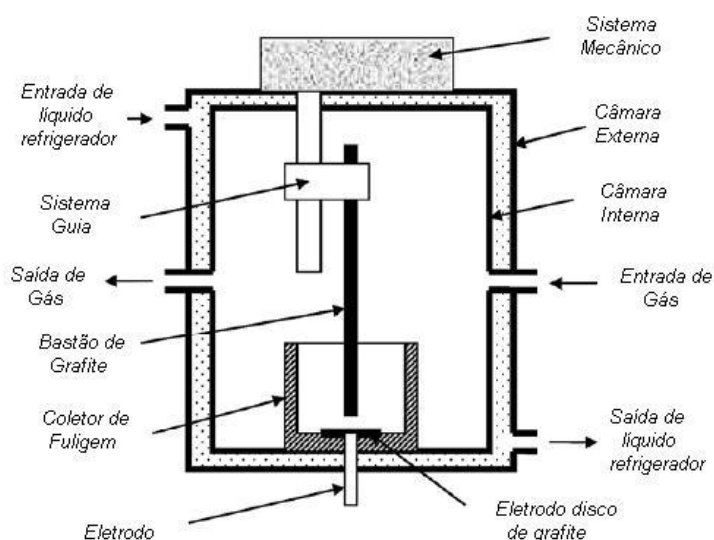


Figura 1.2: Aparato desenvolvido por Caraman e colaboradores para produção de fulerenos (CARAMAN *et al.*, 2008).

Após a produção de massa apreciável de fulereno C_{60} , modificações químicas puderam começar a ser estudadas e, em 1992, iniciou-se um intenso depósito de patentes sobre novos materiais e aplicações para esta molécula. Um banco de dados das patentes depositadas sobre fulerenos pode ser acessado através do site do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT), que mostrou, já em 1992, o uso de fulerenos para limitadores ópticos e tintas, estendendo-se posteriormente até a conversão de fulerenos em diamantes (1994), seu uso em combustíveis (1994) e como neuroprotetor (1998)

(OSAWA, 2002). Em 1996, Kroto, Curl e Smalley foram agraciados com o prêmio Nobel pela sua descoberta de 1985.

A figura 1.3 mostra a linha histórica com pontos importantes da pesquisa dos fulerenos até o prêmio Nobel por sua descoberta.

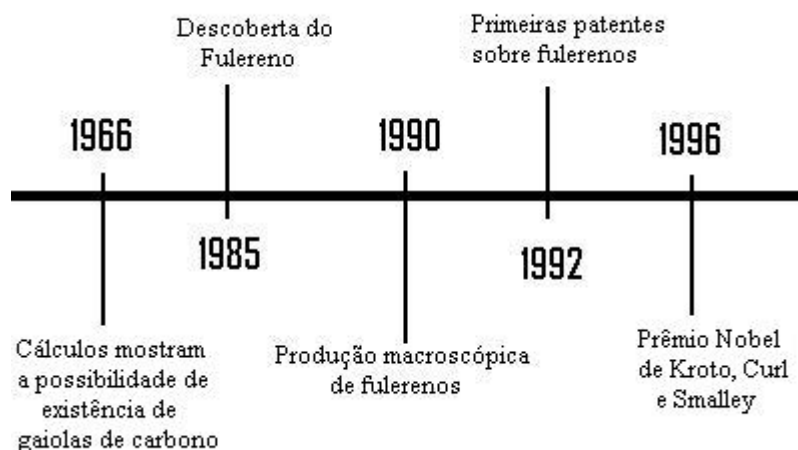


Figura 1.3: Linha histórica dos principais pontos no início da pesquisa dos fulerenos.

1.2 – A química do fulereno C_{60}

As propriedades excepcionais atribuídas ao fulereno C_{60} devem-se principalmente: à sua geometria tão particular, na qual todos os carbonos são equivalentes devido à simetria icosaédrica, o que gera apenas um sinal em δ 142,68 nos experimentos de RMN de ^{13}C ; à sua capacidade de aceitar reversivelmente até seis elétrons (graças a orbitais moleculares não-ligantes vazios), mesmo sendo uma molécula rica em elétrons; às suas absorções de radiação tão pronunciadas para um material carbonoso (devido à diferença de energia entre o HOMO e o LUMO de seis de seus orbitais moleculares), inclusive na região do visível entre 410 e 620 nm, o que confere, às suas soluções, uma coloração bem intensa. Apesar de todas estas propriedades interessantes, um dos principais desafios de se trabalhar com o C_{60} é sua baixa solubilidade, sendo ele apenas razoavelmente solúvel em solventes apolares aromáticos. Para contornar este problema modificações químicas são realizadas em sua superfície ou, então, são realizadas complexações com macromoléculas como ciclodextrinas e calixarenos (FREITAS *et al.*, 2010).

Tema de muita discussão na comunidade científica, atualmente é aceito que o fulereno C_{60} não seja uma molécula aromática, mesmo contendo anéis com duplas alternadas. Isto é respaldado pelo fato de seus carbonos não possuírem um ângulo de 120° , como carbonos usuais sp^2 , porém serem ligeiramente piramidalizados de forma que a molécula não contém superfícies planares, o que, por sua vez, impede a existência de correntes anelares. Experimentalmente esta teoria também é sustentada, uma vez que o fulereno não apresenta reações típicas de substâncias aromáticas, como adições eletrofílicas. Na realidade, esta molécula reage de forma análoga à olefinas deficientes de elétrons, sendo passível de ataques nucleofílicos, radicalares e até mesmo reações de cicloadições. De fato, acredita-se que a força motriz para a alta reatividade do C_{60} resida na tensão resultante de seus carbonos piramidalizados, que passa a ser aliviada após a transformação deles em carbonos sp^3 .

Para facilitar o entendimento de suas reações, entende-se o fulereno como um conjunto de seis unidades denominadas unidades piracelênicas, que é representada na figura 1.4. A maior parte das reações químicas envolvendo fulerenos ocorre nos carbonos 1 e 2 de cada unidade piracelênica.

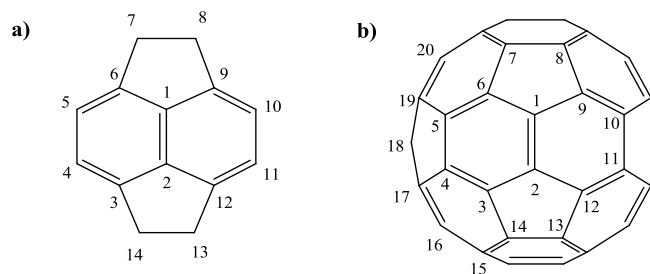
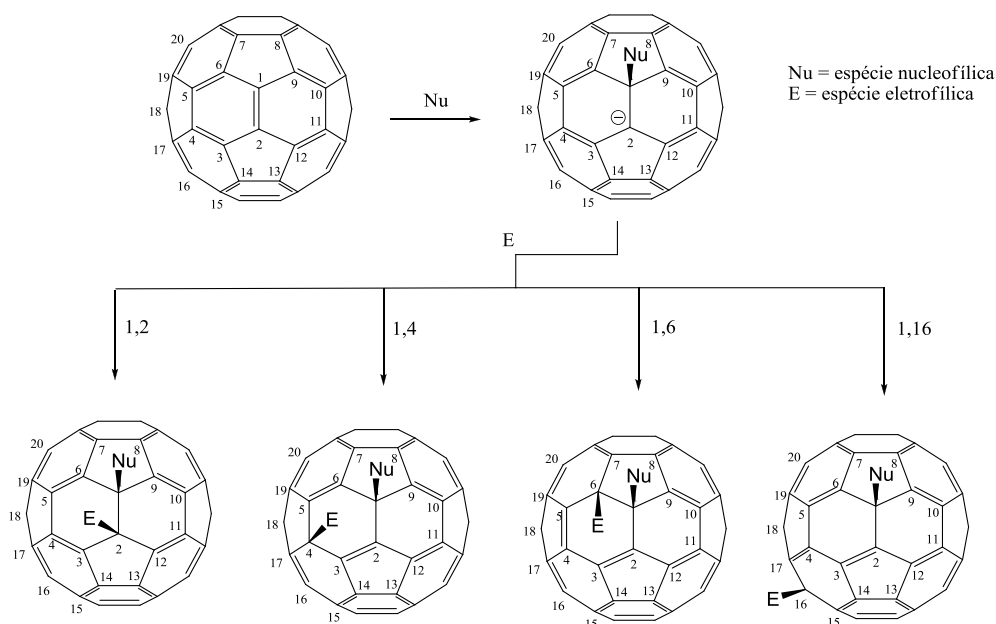


Figura 1.4: a) Unidade piracelênica do C_{60} , constituída por dois hexágonos e dois pentágonos; b) Fulereño C_{60} com unidade piracelênica e numeração em destaque.

Em seguida, serão apresentadas algumas reações típicas que são usadas para a modificação química da superfície desta esfera de carbono.

1.2.1 – Reações de adição nucleofílica

Pela existência de diversos tipos de nucleófilos como carbânions, compostos fosforados, nitrogenados, oxigenados, entre outros, a adição nucleofílica apresenta-se como um método muito utilizado na funcionalização do C_{60} (FREITAS *et al.*, 2010). Nestas reações, primeiramente ocorre o ataque do nucleófilo em uma das várias ligações duplas reativas do C_{60} , formando um intermediário carbânion. Este intermediário pode deslocar sua carga pela esfera do fulereno através de conjugação com as insaturações. Posteriormente o carbânion é estabilizado pela reação com um eletrófilo, o que, conseqüentemente, resulta na formação de diversos isômeros, como mostrado no esquema 1.1.

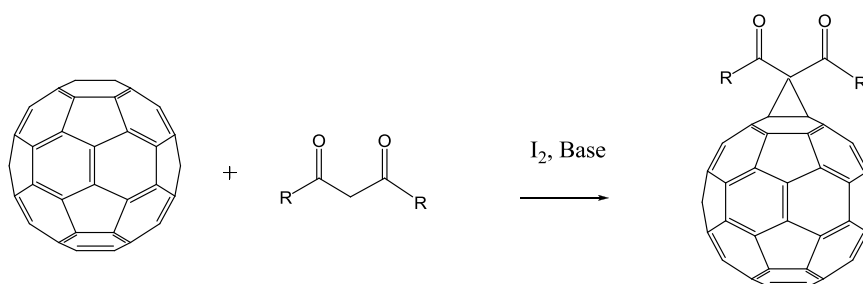


Esquema 1.1: Possíveis isômeros formados nas reações de adição ao C_{60} .

Os isômeros de adição 1,2 são formados preferencialmente pelo fato de este isômero não apresentar nenhuma dupla endocíclica ao pentágono. Os outros produtos são energeticamente desfavoráveis uma vez que apresentam tais duplas aumentando a tensão no anel de cinco membros. Contudo, com o uso de nucleófilos estericamente impedidos, isômeros 1,4; 1,6 e 1,16 podem ser obtidos (TROSHIN e LYUBOVSKAYA, 2008).

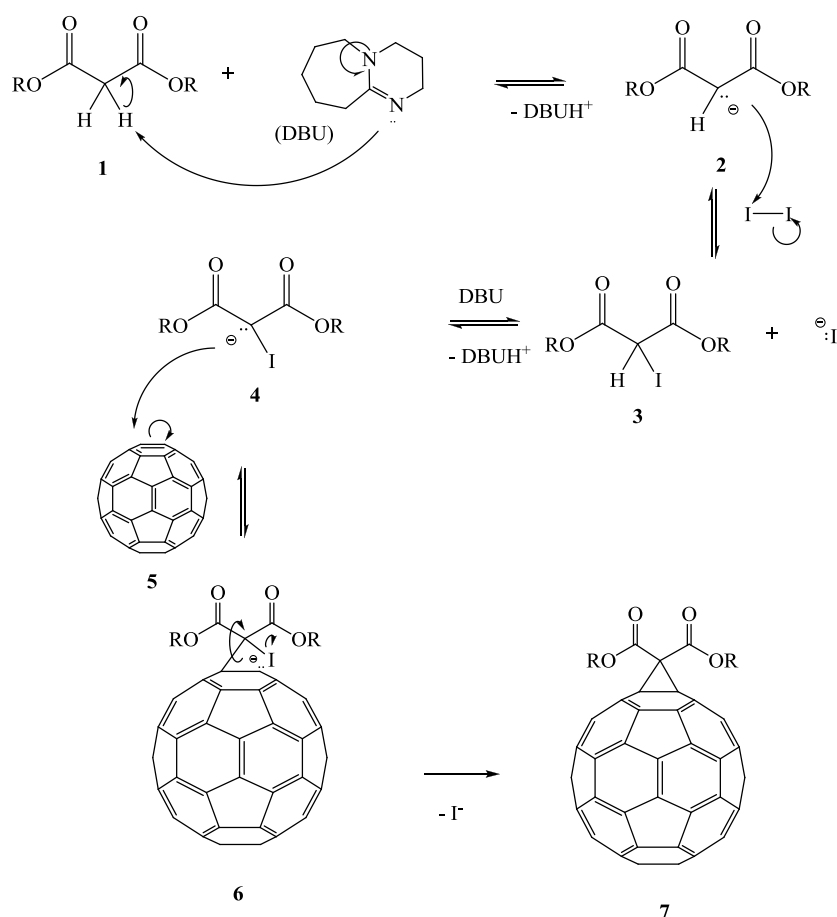
1.2.2 – Reações de ciclopropanação

A ciclopropanação é uma metodologia amplamente utilizada na funcionalização de fulerenos. Ela pode ocorrer, por exemplo, através da adição nucleofílica ao C_{60} de uma espécie que contenha um grupo metileno ativo na presença de uma base. Descrita pela primeira vez na década de 90, esta reação ficou conhecida como ciclopropanação de Bingel (Esquema 1.2) (FREITAS *et al.*, 2010).



Esquema 1.2: A reação de Bingel para formação de um monoadduto fullerênico.

Com o desenvolvimento da química de fulerenos, novos substratos contendo metileno ativo foram sendo testados, assim como o uso de diferentes bases e presença de iodo molecular ou tetrabrometo de carbono como fonte de halogênio. O esquema 1.3 mostra o mecanismo para esta reação utilizando-se um malonato como fonte de metileno ativo, DBU (diazobicycloundeceno) como base, e presença de iodo molecular em tolueno.

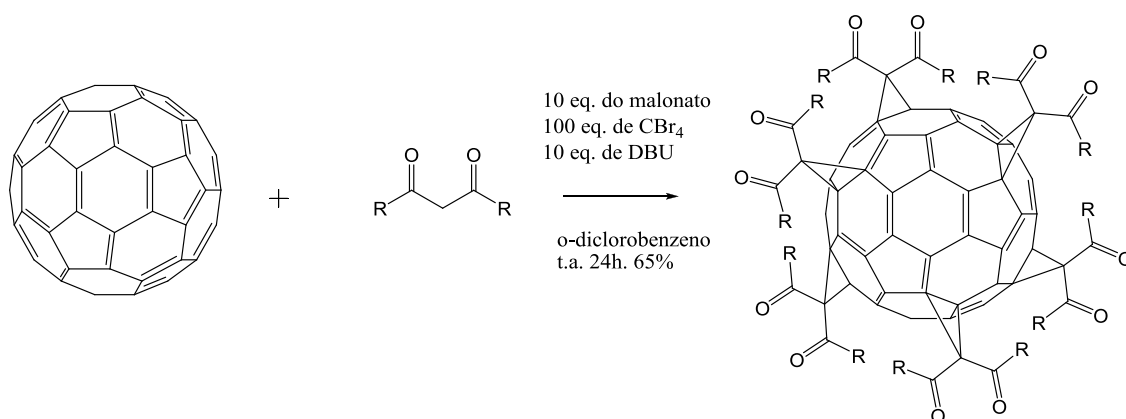


Esquema 1.3: Mecanismo da reação de Bingel, utilizando-se um malonato, DBU e iodo molecular.

Inicialmente o DBU abstrai o próton α carbonílico do metileno ativo no malonato **1**, gerando o carbânion **2**. Este carbânion ataca uma molécula de iodo molecular, liberando em solução o α -iodomalonato **3** e o íon iodeto, pouco nucleofílico, portanto com baixas chances de atacar o fulereno. O iodomalonato **3** tem seu outro próton α carbonílico abstraído, gerando o iodocarbânion **4**, que por sua vez, ataca o fulereno, resultando no intermediário **6**. Este intermediário realiza uma S_Ni deslocando o bom grupo abandonador iodeto e formando o ciclopropano na superfície do C_{60} . O fato de o DBU ser uma base altamente impedida garante que não ocorra seu ataque nucleofílico ao fulereno.

Uma vez funcionalizado, o C_{60} com uma molécula de malonato em sua superfície, também chamado de mono-aduto, pode ser novamente atacado por outro iodocarbânion, em outra unidade piracelênica, o que resultaria em um bis-aduto. De

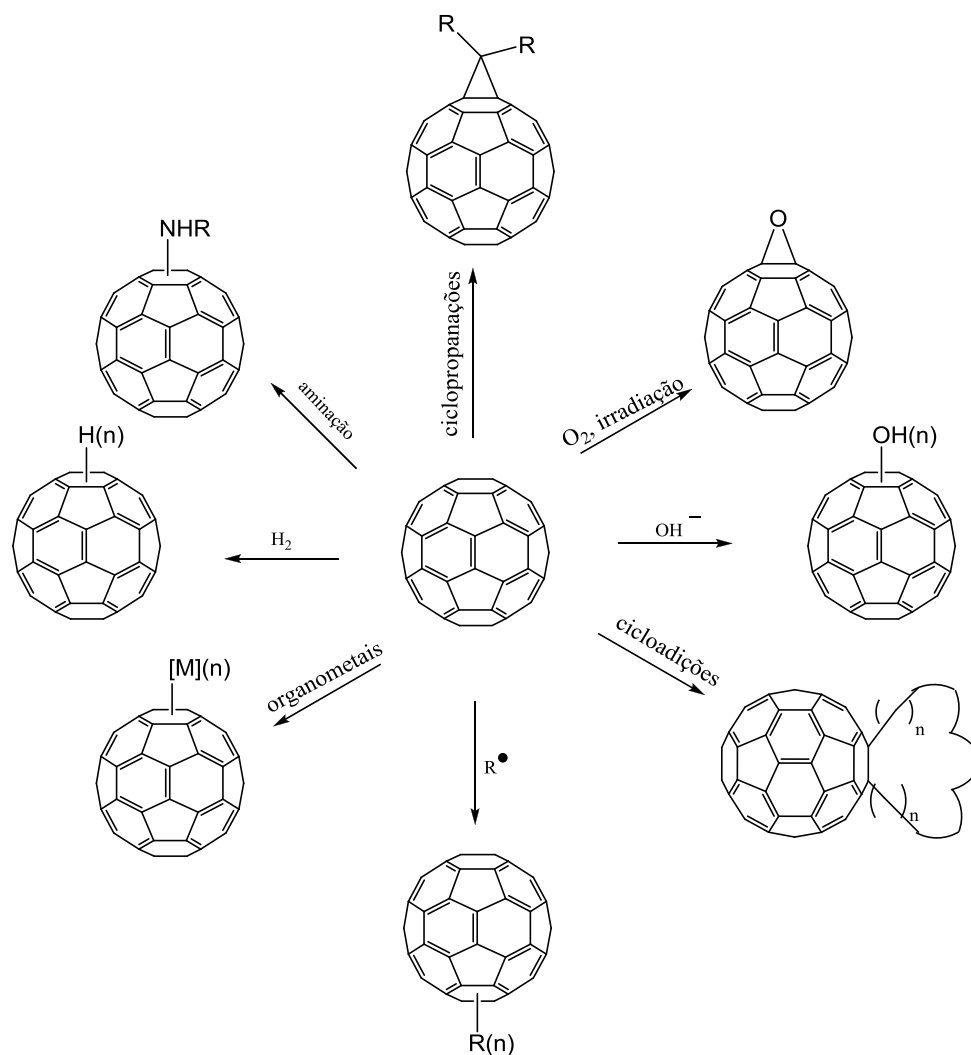
fato, é relatada na literatura a possibilidade de formação de até hexaquis-adutos (Esquema 1.4). Isto pode ser alcançado com o uso de grande excesso de malonato e base.



Esquema 1.4: Formação de hexaquis-adutos do C_{60} (FREITAS, 2010).

A formação de bis-adutos ou derivados mais substituídos leva a uma mistura de regioisômeros extremamente complexa de se elaborar e isolar os diversos produtos. Uma vez monofuncionalizado, o fulereno apresenta mais oito ligações duplas distintas entre os hexágonos, o que pode levar a formação de nove regioisômeros. Na formação de tris-adutos podem ser encontradas até 46 possibilidades de derivados (SANTOS, 2010).

Além das reações mostradas, existem várias outras que podem ser usadas para a funcionalização do fulereno C_{60} , incluindo cicloadições para formação de anéis de quatro, cinco e seis membros, além de reações radicalares, que podem ser encontradas nas revisões sobre o assunto na literatura (SANTOS, 2010), mas fogem do escopo desta introdução. O esquema 1.5 fornece uma idéia geral sobre as possibilidades de funcionalização desta esfera de carbono.



Esquema 1.5: Diferentes tipos de reações já realizadas com o C₆₀.

1.3 – Aplicações biológicas do C₆₀ e derivados

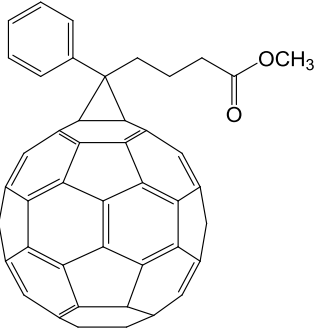
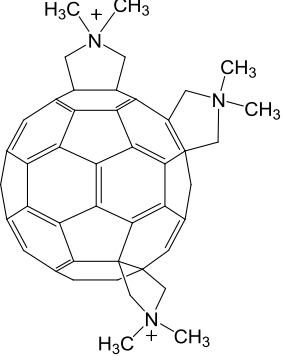
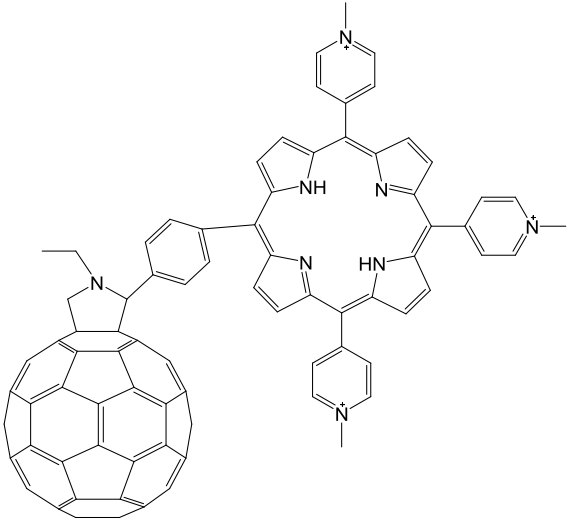
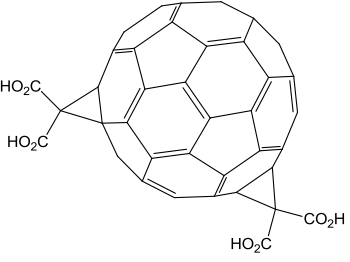
O fulereno C₆₀ trata-se de um “bloco construtor” ideal e promissor na criação de novas moléculas com aplicações biológicas. Isto é devido às suas propriedades únicas e originais, como por exemplo, um tamanho muito próximo de uma unidade nano-dimensional, uma topologia tridimensional de gaiola, hidrofobicidade, rica química redox e fotoquímica, alta capacidade de absorção de radiação eletromagnética, dentre outros efeitos eletrônicos (GREISCH e PAUW, 2007). A principal dificuldade para produzir derivados biologicamente ativos é a sua baixa solubilidade em solventes polares e a formação de agregados em soluções aquosas. Em contrapartida, sua lipofilicidade pode ser muito útil na interação com o sítio ativo de várias enzimas. Derivados biologicamente ativos de fulerenos devem ser construídos visando-se

maximizar as chances de baixa toxicidade, assim como adquirir vantagens em propriedades de distribuição, absorção, metabolismo e eliminação.

Uma importante propriedade do fulereno para aplicações biológicas é sua capacidade de ser fotoexcitado e formar facilmente estados tripleto de longa duração ($^3C_{60}$). Neste estado é possível realizar a conversão de oxigênio molecular (O_2) em oxigênio simpleto (1O_2), muito mais reativo que o oxigênio molecular, que pode danificar biomoléculas como o DNA. Isto pode ser muito atrativo para induzir clivagem no DNA destruindo células cancerosas, e para a terapia fotodinâmica, na qual luz de um comprimento de onda específico é absorvida por uma substância não-tóxica, também denominada fotossensibilizador, que pode atuar sobre o oxigênio resultando em espécies reativas que podem destruir células cancerosas (JENSEN *et al.*, 1996).

Estudos também mostram a capacidade do C_{60} de se intercalar em membranas plasmáticas, desestabilizando-as, o que se mostra muito atraente na busca de derivados antibacterianos. Sua capacidade de reagir com radicais livres o faz comportar como uma “esponja” de radical, o que pode ser utilizado em doenças que provocam a hiperprodução de espécies reativas de oxigênio (BOSI *et al.*, 2003). A capacidade de aprisionar metais dentro da gaiola de carbonos formando metalofulerenos também pode ser explorada, produzindo traçadores biológicos para serem utilizados em ressonância magnética e imagens de raios-X (BOSI *et al.*, 2003). A tabela 1.1 mostra alguns derivados fullerênicos e suas atividades biológicas, evidenciando o amplo espectro de aplicação destes derivados.

Tabela 1.1: Derivados fullerênicos e suas aplicações.

Composto	Função	Referência
	Combate de radicais livres	Kronholm <i>et al.</i> , 2010
	Antimicrobiana	Mizuno <i>et al.</i> , 2011
	Atua na fotoclivagem do DNA	Zhou <i>et al.</i> , 2011
	Inibição de apoptose celular	Li <i>et al.</i> , 2011

Alguns destes derivados já passaram por estudos farmacocinéticos (OSAWA, 2002). Estudos de metabolismo mostram que o C₆₀ não é oxidado por microsomas em fígado de ratos sob condições que oxidam hidrocarbonetos aromáticos polinucleares. Isto pode ser perigoso uma vez que pode levar a um acúmulo de fulereno no fígado e, apesar de ainda não existirem estudos mostrando efeitos danosos, pode ser um fator negativo para aplicações biomédicas. Contudo, biotransformações *in vivo* que não seguem a rota metabólica usual foram observadas, como a formação de produtos de cicloadição entre retinol e palmitato de retinila e o C₆₀ no fígado de ratos. Isto prova que o C₆₀ não fica intacto no fígado e também mostra que reações Diels-Alder podem ocorrer *in vivo* (MOUSSA *et al.*, 1998).

1.3.1 – Atividade anti-HIV de derivados fullerênicos

Estima-se que a AIDS já matou aproximadamente 28 milhões de pessoas em todo mundo e que atualmente mais de 36 milhões de pessoas estejam vivendo com o vírus HIV ou com AIDS. Não existe ainda uma cura para doença. Algumas das drogas usualmente utilizadas no tratamento da AIDS são o AZT, DDI e DDC (Figura 1.5) que, individualmente ou em combinação, prolonga a vida dos pacientes, mas não produz uma cura.

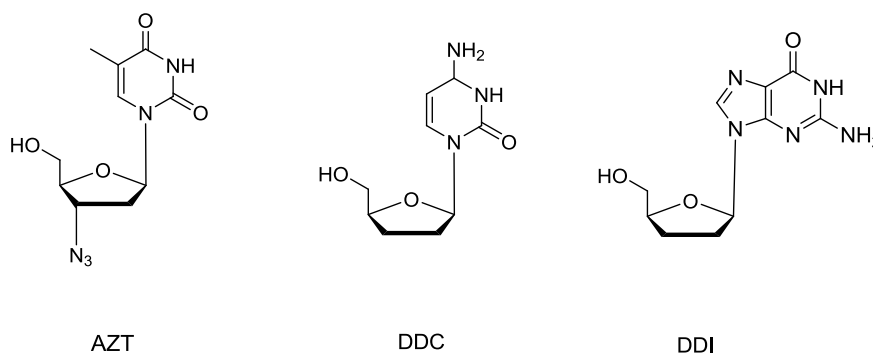


Figura 1.5: Drogas utilizadas na terapia contra a AIDS.

A maioria dos compostos conhecidos é tóxica e eles podem ser eliminados muito rapidamente, o que demanda a administração de doses elevadas dos fármacos. Os análogos nucleosídicos como o AZT ainda requerem uma fosforilação inicial para começar a expressar sua atividade (FRIEDMAN *et al.*, 2001). Por estes motivos, a busca de novas substâncias anti-HIV é extremamente pertinente.

Entre os principais alvos para o tratamento desta doença, está a busca de inibidores para a HIV protease (HIVP). A HIVP é uma enzima homodimérica pequena, contendo apenas 99 resíduos de aminoácidos, que possui a propriedade de clivar poliproteínas estruturais para o vírus. Esta atividade proteolítica é vital para a maturação do microorganismo, sendo assim um foco atrativo de intervenção terapêutica. Sua estrutura pode ser vista na figura 1.6 (p. 15), e pode ser descrita grosseiramente como um cilindro com uma das bases aberta, composto quase que exclusivamente por aminoácidos hidrofóbicos. A presença de apenas dois sítios catalíticos contendo ácido aspártico é a responsável pela catálise que promove o ataque da água nas ligações peptídicas do substrato (SCHUSTER e ZHU, 2003).

Frente a estas necessidades, não muito depois do fulereno C_{60} ter sido produzido em larga escala, o pesquisador Simon Friedman em 1991, durante a pesquisa de seu doutorado sobre planejamento racional de drogas, realizou alguns testes de modelos anti-HIV para derivados aminados de C_{60} e obteve resultados promissores (FRIEDMAN *et al.*, 1993). Desta forma iniciou-se uma colaboração com os pesquisadores Wudl e Schinazi para o planejamento de novos derivados fullerênicos que pudessem prospectar substâncias com atividade antiretroviral. Inicialmente verificou-se, através de modelos teóricos, a afinidade que um derivado desta ordem poderia ter com a HIVP para inibi-la. Surpreendentemente, o raio da molécula de C_{60} mostrou-se muito próximo da cavidade hidrofóbica da HIVP, o que faz com que seus derivados adentrem esta cavidade e inibam a enzima através de interações de Van der Waals. Constatou-se ainda que um derivado com simetria C_2 , a mesma presente na enzima HIVP (Figura 1.6, p. 15), e contendo grupos aniônicos em suas extremidades poderia ser ainda mais eficiente (FRIEDMAN *et al.*, 1993). Desta forma, um novo derivado fullerênico contendo grupos bifenilas foi sintetizado (estes grupos foram escolhidos devido à experiência anterior do grupo com a síntese desta classe de substâncias) (FRIEDMAN *et al.*, 1993) e suas propriedades antivirais testadas (SCHINAZI *et al.*, 1993; WUDL *et al.*, 1996).

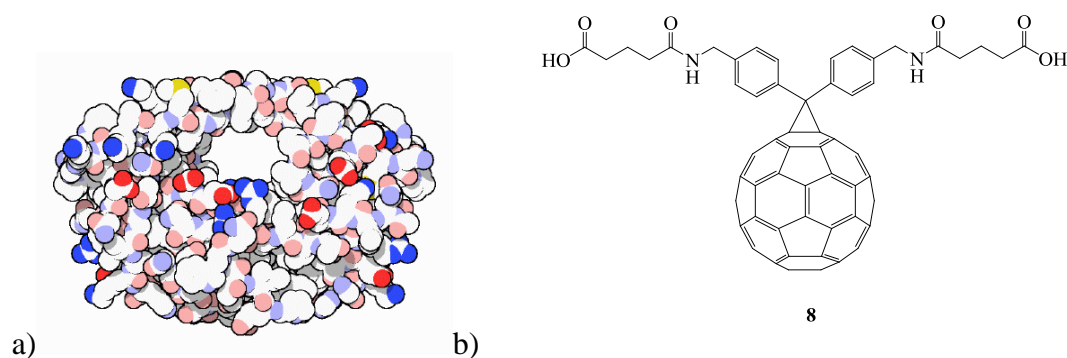


Figura 1.6: a) Visão frontal da HIVP. Pode-se notar sua simetria C₂ bem como sua cavidade, a qual possui dimensões similares às do C₆₀. b) Estrutura do derivado bis (monosuccinimida) de p,p'-bis(2-amino-etil)-difenila-C₆₀.

O derivado bis (monosuccinimida) de p,p'-bis(2-amino-etil)-difenila-C₆₀ (**8**) (Figura 1.6) mostrou um alto potencial para a terapia anti-HIV. A tabela 1.2 mostra a comparação entre suas atividades biológicas com a do AZT. O composto **8** apresentou atividade antiviral em concentrações razoáveis, chegando até mesmo a necessitar de uma concentração menor que de AZT para combater o vírus em células H9, e também mostrou-se pouco citotóxico, até mesmo menos que o AZT, sendo positivo para o uso em terapia clínica. Este composto também foi testado em ratos e não mostrou nenhuma toxicidade até a concentração de 15 mg/kg, apresentando também um tempo de meia vida de aproximadamente 6,8 horas (SCHUSTER *et al.*, 1996). Em 2001 este grupo de colaboradores depositou a primeira patente que descrevia a ação antiviral de derivados fulerênicos solúveis em água (FRIEDMAN *et al.*, 2001).

Tabela 1.2: Atividades do composto **8** e do AZT (SCHINAZI, 1993).

Composto	Atividade antiviral (EC ₅₀ [μM])*:			Citotoxicidade (IC ₅₀ [μM])*:			
	PBMC infectado com HIV _{LAI}	PBMC infectado com HIV _{ROD}	Células H9 infectadas com HIV	PBMC *	Células H9	Células Vero	Células CEM
8	7,3	5,5	10,8	> 100	> 100	> 100	> 100
AZT	0,004	0,003	> 100	> 100	60	23	13

* PBMC = Células periféricas sanguíneas mononucleares. EC₅₀ = Concentração da amostra que é capaz de suprimir em 50% a replicação do vírus HIV. IC₅₀ = Concentração da amostra que apresentou toxicidade para 50% das células testadas.

O derivado **8** também apresentou uma constante de inibição (K_i) maior em comparação com o Saquinavir, fármaco também utilizado contra AIDS (Figura 1.7) (SCHUSTER *et al.*, 2003). Também foi constatado que o fulereno C_{60} consegue dessolvatar uma área superficial de 298 Å no sítio ativo da HIVP, ao passo que **8** dessolvata uma área de 352 Å. Isto mostra que existe uma relação entre o nível de dessolvatação e o poder de inibição, sendo que quanto maior o poder inibitório, maior a dessolvatação da cavidade hidrofóbica da HIVP, o que faz com que o inibidor se acomode mais perfeitamente dentro do sítio da enzima.

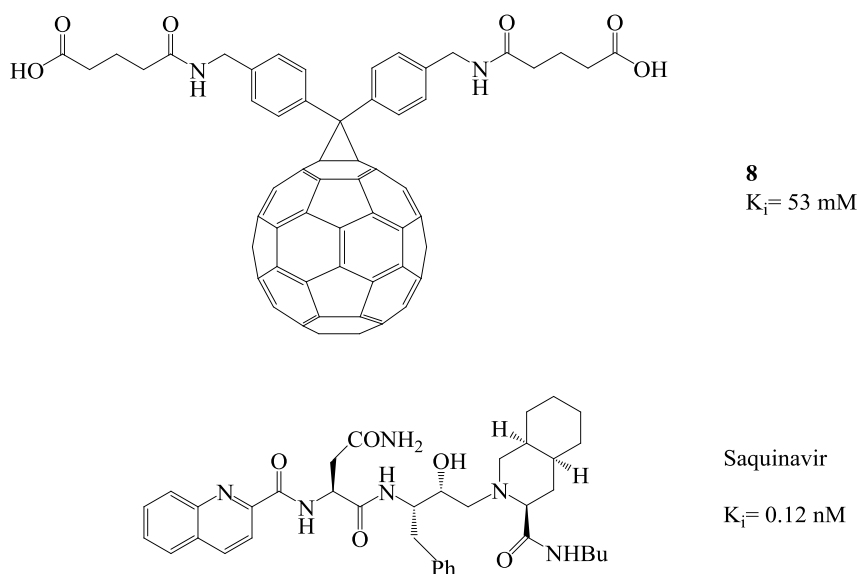


Figura 1.7: Constante de inibição (K_i) para **X** e Saquinavir.

Schinazi ainda desenvolveu uma segunda linha de derivados fulerênicos com atividade anti-HIV em colaboração com Schuster chegando à síntese de mais de 100 derivados fulerênicos com atividade considerável, porém estes derivados não se apresentaram muito solúveis em água o que inviabilizou a continuidade dos estudos (OSAWA, 2002; SCHUSTER *et al.*, 1996). Desde então vários grupos de pesquisa em todo mundo tentam sintetizar análogos que sejam mais solúveis e que possam ser utilizados na terapia antiviral. Por exemplo, Nakamura e Mashino sintetizaram híbridos de fulerenos com derivados da prolina (Figura 1.8) que se mostraram solúveis em água, em razão dos grupos carboxilatos, e mostraram uma IC_{50} consideravelmente menor que a nevirapina, um fármaco usado na terapia anti-AIDS (NAKAMURA e MASHINO, 2009). Ma e Liang também demonstraram que fulerenos funcionalizados com outros

aminoácidos inibem a transcriptase reversa do HIV, especialmente se contiverem grupos catiônicos ou aniônicos em sua estrutura (MA e LIANG, 2010).

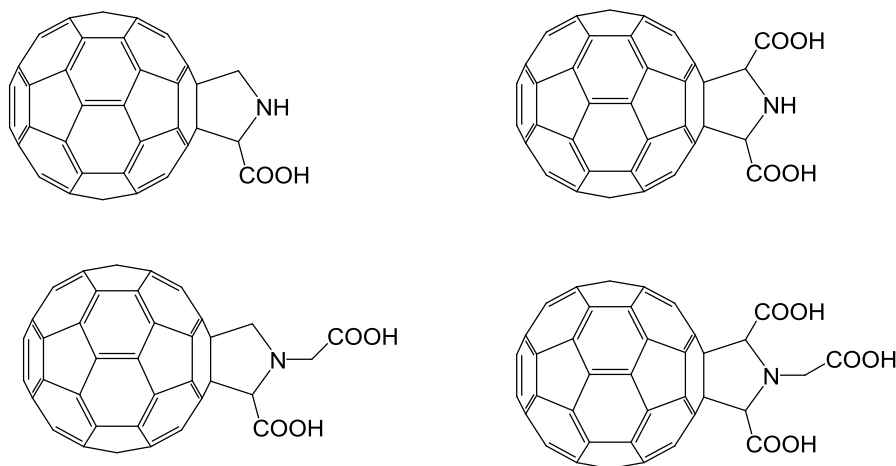


Figura 1.8: Híbridos de C₆₀ com a prolina, ativos contra HIV e solúveis em água.

1.4 – Importância do desenvolvimento de novas moléculas para química medicinal

Nos últimos anos a indústria farmacêutica tem investido maciçamente em pesquisa para desenvolvimento de novas drogas. Com os avanços da tecnologia um universo de possibilidades proporciona o maior estudo e rapidez da descoberta de fármacos. Tecnologias como química combinatória, robótica, ensaios celulares, miniaturização, ensaios genômicos, processos de screening farmacológico automatizados, avanços no campo da biologia molecular e biotecnologia apresentam-se como responsáveis por esse desenvolvimento (BARREIRO *et al.*, 2007; DREWS e RYSER, 1997). Entretanto, de forma contraditória, o custo para se introduzir uma nova substância no mercado aumentou espantosamente nos últimos anos, passando de 54 milhões de dólares em 1976 para 500 milhões de dólares em 1996 para 1,3 bilhões de dólares em 2006. Fatores que contribuem para este aumento são as exigências, cada vez mais severas, dos órgãos reguladores, o que reflete em gastos maiores com estudos clínicos. O impacto destas regulamentações é evidente ao se avaliar como o registro de fármacos decresce nos últimos anos, seja para o tratamento de novas patologias ou inovações terapêuticas para doenças já conhecidas. Somado a este cenário torna-se

agravante o fato do reaparecimento de doenças como tuberculose, hanseníase e varíola, além de doenças associadas a microorganismos resistentes como malária, e vírus incuráveis como o HIV. Assim constitui-se um grande desafio do desenvolvimento de novas drogas no cenário atual: desenvolvimento de novas ferramentas mais eficientes, seletivas e economicamente acessíveis e viáveis (BARREIRO *et al.*, 2007).

Bastos e colaboradores realizaram um levantamento sobre a química medicinal brasileira entre 1998 e 2008, avaliando as contribuições em termos de publicações em periódicos de peso por autores brasileiros (BASTOS *et al.*, 2009). Apesar de uma variação por ano e periódico, é clara uma tendência de crescimento pronunciado nesta área dentro da pesquisa química brasileira. Entretanto, em nosso país, dentre as doenças menos estudadas, as mais discriminadas se revelam ser as doenças virais, mesmo sendo de grande interesse, como a AIDS.

Neste cenário desafiador para o desenvolvimento de novos fármacos o Brasil emerge como um intenso produtor de conhecimento científico. Faz-se necessária, portanto, a utilização de pesquisas promissoras, como as pesquisas com fulerenos, para resolução de problemas negligenciados, como desenvolvimento de substâncias anti-HIV e antivirais.

1.5 – Estratégia de hibridação molecular e pró-drogas

O planejamento racional de moléculas a partir de um protótipo de fármaco pode ser feito a partir de vários métodos de modificação estrutural visando a geração de um composto com propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas otimizadas. Exemplos destes métodos são o método de “fragmentação” de substâncias bioativas (*Fragment-Based Drug Design*), o método de metabólitos ativos de drogas e o bioisosterismo. Uma estratégia também muito utilizada é a hibridação molecular. A hibridação molecular constitui-se da junção de grupos farmacofóricos de substâncias bioativas diferentes de forma a produzir uma substância híbrida (Figura 1.9, p. 19). Esta estratégia pode resultar em novas substâncias com seletividade diferente, diferentes modos de ação e reduzidos efeitos indesejados (BARREIRO *et al.*, 2007). Esta estratégia pode ainda ser acompanhada pelo conceito de pró-droga. Uma pró-droga é definida como uma substância que, ao ser metabolizada pelo organismo, gera outra substância responsável pela atividade biológica. Esta estratégia é comumente utilizada

para aumentar a solubilidade de um fármaco ligando-o a grupos polares que serão removidos *in vivo* liberando o fármaco original em seu local de atuação.

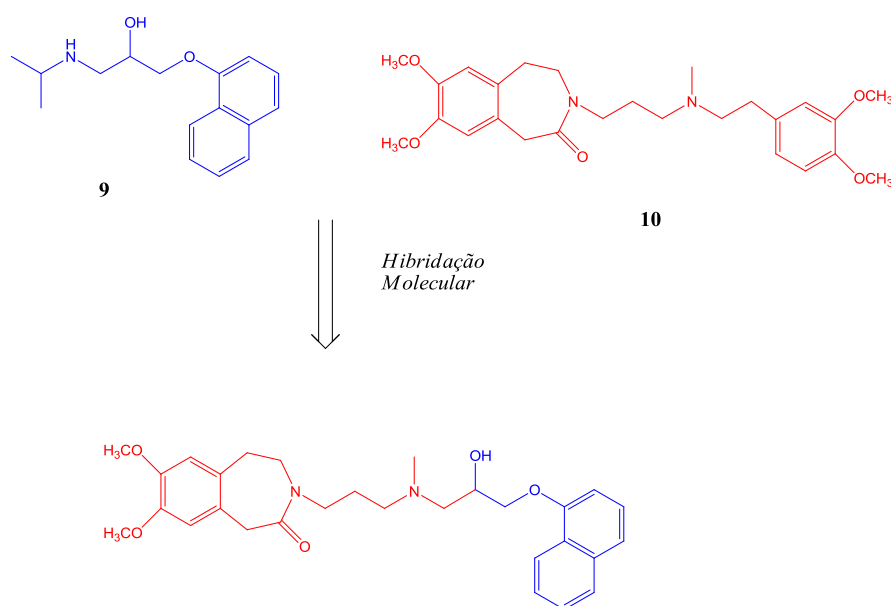


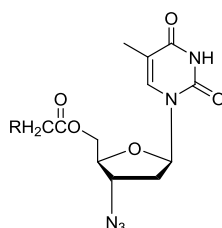
Figura 1.9: Exemplo de hidridação molecular: híbrido cardioativo planejados a partir do β -bloqueador propranolol (9) e do vasodilatador zatebradina (10).

Estas estratégias se mostram particularmente interessantes no tratamento da AIDS, já que portadores da doença possuem o sistema imunológico debilitado. Um híbrido poderia ser formado a partir da combinação de uma droga anti-HIV e outra antibacteriana, por exemplo, uma vez que pessoas com AIDS são muito suscetíveis a infecções bacterianas. Este híbrido poderia se comportar como uma pró-droga, liberando no organismo a substância que iria impedir a replicação viral e que também trataria de infecções bacterianas oportunistas. Para este propósito é muito empregada a síntese de ésteres, que podem ser hidrolisados por esterases plasmáticas. Desta forma encontram-se diversos relatos na literatura de 5'-O-ésteres de AZT (PARANG *et al.*, 2000).

Sriram e colaboradores desenvolveram uma pequena série de híbridos de AZT com fluoroquinolonas, substâncias antibacterianas que podem auxiliar no tratamento da tuberculose em pacientes aidéticos (Tabela 1.3, p. 20) (SRIRAM *et al.*, 2005). Os híbridos 12 e 13 apresentaram tanto atividade anti-HIV quanto antibacteriana. Possivelmente a atividade anti-HIV foi menor devido ao elevado tempo de meia vida

para hidrólise da pró-droga em função de efeitos estéricos. A substância **11** apresenta considerável atividade anti-HIV e o fato de possuir uma meia vida baixa comprova esta hipótese. Esta substância não apresentou atividade antibacteriana por não possuir nenhum grupo farmacofórico com esta propriedade.

Tabela 1.3: Propriedades biológicas para pró-drogas de AZT.



Composto	R	Atividade anti-HIV (EC ₅₀ μM)	Atividade antibacteriana (% de inibição)	Hidrólise <i>in vitro</i> t _{1/2} (min)
11		> 0,064	0	20
12		1,870	99	>240
13		0,523	99	240
AZT		0,009	0	-

Barreiro e colaboradores também apresentam exemplos de hibridações moleculares com produtos naturais, substâncias de muita importância no cenário da química orgânica brasileira (BARREIRO *et al.*, 2007). Cunico e colaboradores em seu levantamento sobre avanços na terapia viral mostram um éster derivado do ácido betulínico (Fig 1.10, p. 21), um triterpeno lupano, que atua como pró-droga na inibição da maturação do HIV (CUNICO *et al.*, 2008). Assim as estratégias de hibridação

molecular e pró-drogas apresentam uma combinação química riquíssima; pode-se pensar em híbridos de substâncias sintéticas e naturais, com atividades para patologias distintas ou para a mesma patologia, se ambas contiverem modo de ação distinto.

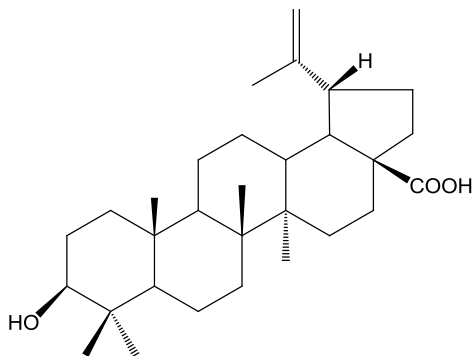


Figura 1.10: Estrutura do ácido betulínico.

1.6 – Quimeras moleculares: Híbridos de C₆₀

A estratégia de hibridação também foi aplicada por alguns poucos autores, ao fulereno C₆₀. A pesquisadora Margarita Suarez chegou a utilizar o termo “Quimeras Moleculares” para definir espécies químicas formadas por entidades moleculares diversas que geram substâncias de propriedades ampliadas ou até mesmo novas atividades (SUAREZ *et al.*, 2009). Desta forma moléculas de diferentes classes e com diferentes propriedades começaram a ser acopladas à superfície do fulereno, gerando novas pró-drogas. Assim encontram-se na literatura combinações de fulerenos com esteróides, diidropirinas, flavonóides, cromenos, peptídios e carboidratos (Fig. 1.10, p. 22) (TONIOLO *et al.*, 1994; TANIMOTO *et al.*, 2008; BJELAKOVIC *et al.*, 2007; TORRE *et al.*, 2004; SUAREZ *et al.*, 2009).

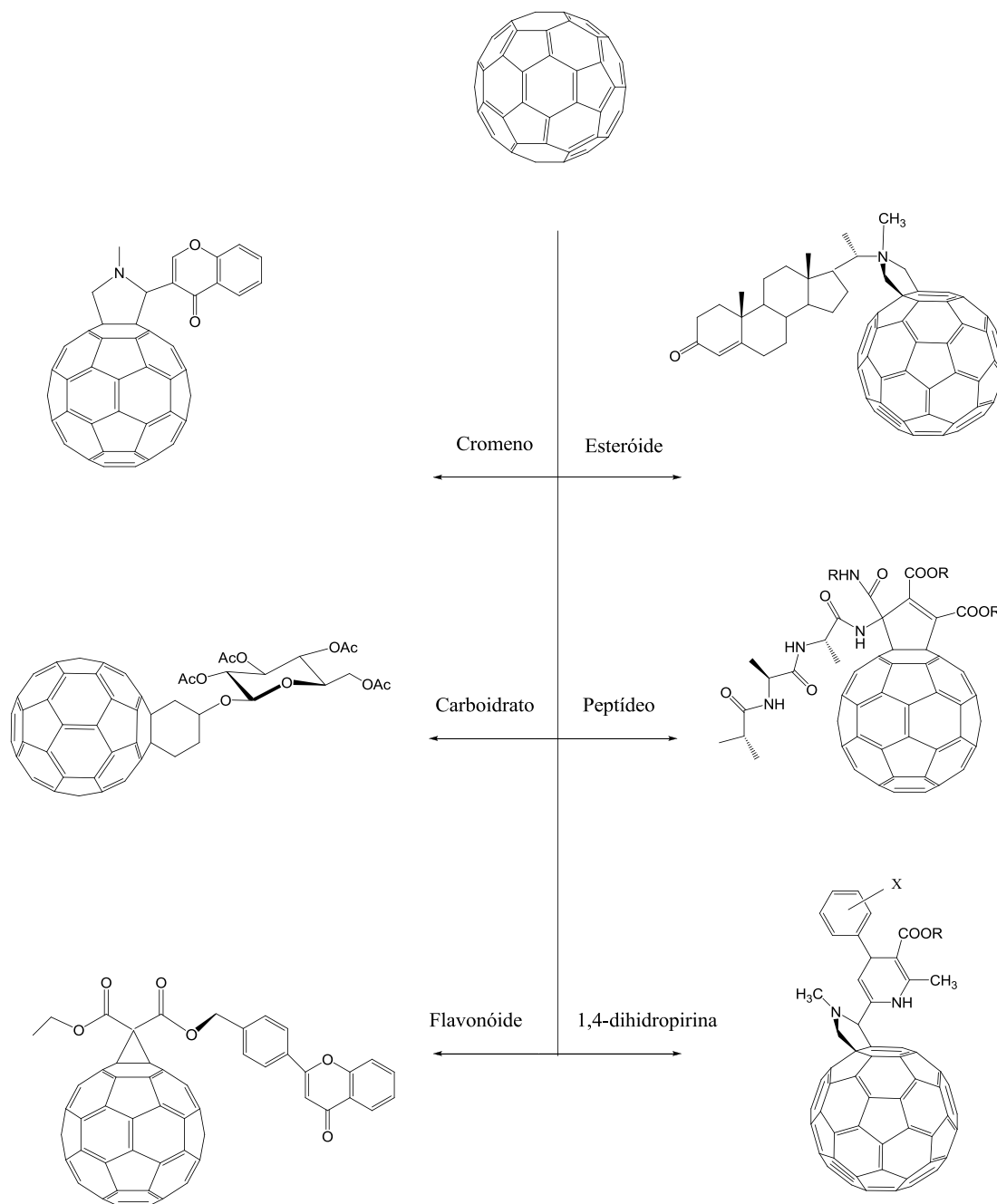


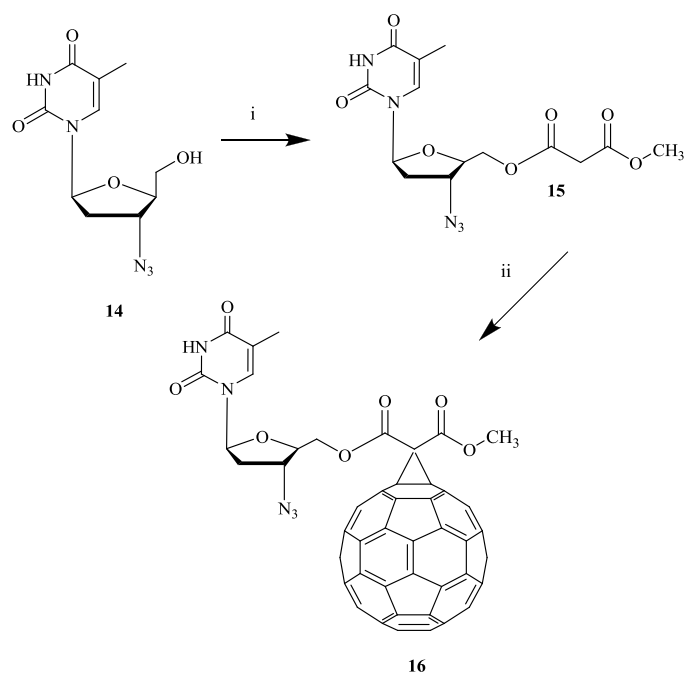
Figura 1.10: “Quimeras moleculares” baseadas em fulerenos.

Em resumo, frente à importância e dificuldades do desenvolvimento de novos fármacos, estratégias inovadoras como a hibridação molecular para produzir pró-drogas surgem como importante foco para pesquisa. Através desta estratégia é possível combinar moléculas com algum tipo de atividade juntamente com o fulereno C_{60} , uma molécula com características particulares e um enorme potencial biológico. Um foco interessante de combinação poderia ser pensado a partir das propriedades antivirais dos fulerenos.

2 – PROPOSTA DE TRABALHO

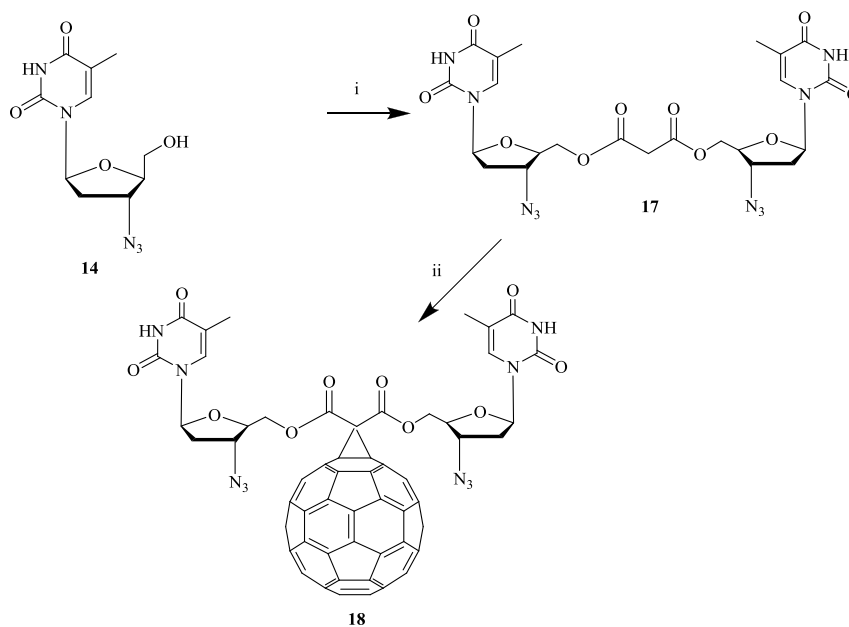
A partir do grande potencial dos fulerenos para o desenvolvimento de novos protótipos bioativos, este trabalho tem como objetivo a síntese de derivados inéditos do C₆₀, a partir de estratégias de hibridação molecular e planejamento racional, que sejam ativos contra retrovírus, como HIV, ou com potenciais atividades biológicas. Desta forma foi planejado o acoplamento ao C₆₀ de substâncias já utilizadas na clínica anti-retroviral, como o 3'-azido-2',3'-dideoximidina (AZT), e com potencial atividade biológica, como o lupan-20(20)-em-3β-ol (lupeol).

O AZT (**14**) é um inibidor nucleosídico da transcriptase reversa do HIV. Ao ser fosforilado por enzimas celulares o fármaco é incorporado ao DNA pela enzima viral transcriptase reversa, bloqueando assim a síntese de DNA viral e conseqüentemente a replicação do vírus (MURRAY *et al.*, 2006). Existe apenas um trabalho na literatura para a síntese de um derivado fullerênico acoplado ao AZT (UNGURENASU *et al.*, 2005). No trabalho em questão, o grupo azido do AZT foi utilizado para uma reação de cicloadição com o fulereno, formando um derivado do tipo aziridinofulereno. Entretanto, não foram encontrados na literatura exemplos de derivados obtidos através de ciclopropanações com malonatos. De fato, acoplar o AZT ao fulereno através de seu grupo azido pode levar a um derivado de reduzida atividade anti-retroviral, uma vez que este grupo é vital para a atividade do fármaco livre (FOYE *et al.*, 2008). Greisch e Pauw chamam a atenção para o fato de derivados de timina e timidina, assim como o próprio AZT, apresentarem propriedades adsorventes em superfícies de ouro e prata, o que poderia potencializar uma aplicação dos derivados fullerênicos para a área de materiais (GREISCH e PAUW, 2007), justamente o objetivo dos trabalhos de Ungurenasu e colaboradores. Visando preservar as propriedades biológicas do AZT foi planejada a síntese dos dois derivados fullerênicos inéditos **16** e **18** a partir de malonatos (Esquemas 2.1 e 2.2, p. 24), sendo um derivado do malonato assimétrico monossustituído **15** e outro derivado do malonato simétrico dissustituído **17**. A preparação de ambos malonatos seria realizada a partir de cloretos de ácido adquiridos comercialmente, e em etapa posterior estes produtos seriam acoplados ao C₆₀ através da ciclopropanação de Bingel. O AZT utilizado foi cedido pela indústria farmacêutica Cristália.



i) Cloreto de metil-malonila, DMF, piridina ii) C_{60} , I_2 , DBU, tolueno

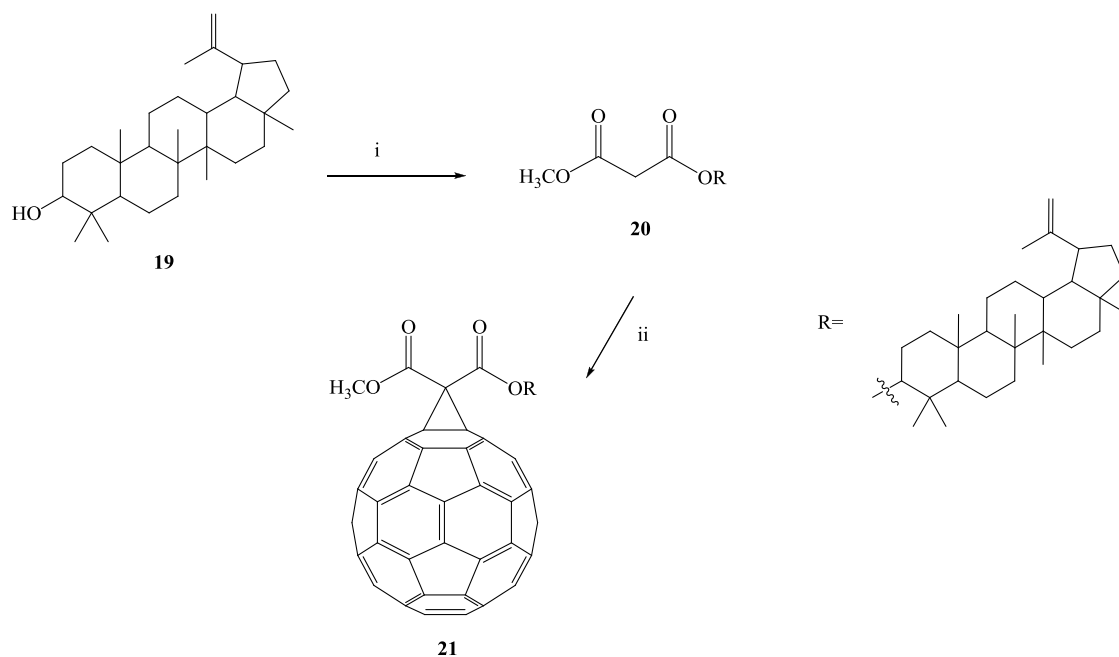
Esquema 2.1: Rota de síntese proposta para obtenção de derivado fullerênico inédito **16** monossustituído pelo AZT.



i) Dicloreto de malonila, DMF, piridina ii) C_{60} , I_2 , DBU, tolueno

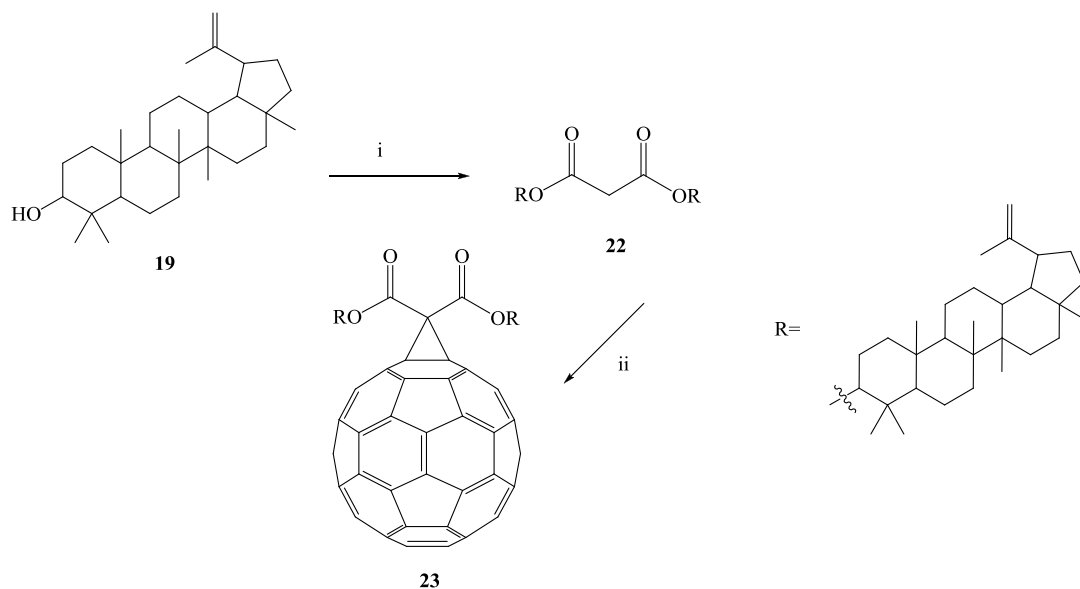
Esquema 2.2: Rota de síntese proposta para obtenção de derivado fullerênico inédito **18** dissustituído pelo AZT.

O lupeol (**19**) é um triterpeno pentacíclico de esqueleto lupano encontrado em frutas como manga, figo e morango, assim como em várias plantas medicinais (PRANAV *et al.*, 2008). Estudos na literatura mostram que trata-se de uma substância com um amplo espectro de atividades biológicas como contra o vírus *Herpes simplex* (HSV) (FLEKHTER *et al.*, 2004), citoprotetora (NAGARAJ *et al.*, 2000), anti-leucemia, anti-malária, antiinflamatória, anti-arítmica, e antimutagênica (PRANAV *et al.*, 2008). O lupeol também apresenta boa atividade anti-HIV, atuando como um inibidor de transcriptase reversa (AKIHISA, *et al.*, 2001), porém não apresenta atividade como inibidor de HIV-protease (WEI *et al.*, 2008). Devido ao seu potencial biológico foram planejadas as sínteses dos derivados fullerênicos **21** e **23** contendo uma e duas moléculas de lupeol, respectivamente, em sua superfície (Esquemas 2.3 e 2.4, p. 26). A preparação dos malonatos precursores **20** e **22** seria realizada utilizando-se, como materiais de partida, cloretos de ácido adquiridos comercialmente, e em etapa posterior estes produtos seriam acoplados ao C₆₀ através da ciclopropanação de Bingel. Cabe ressaltar que não existem, na literatura, relatos de híbridos de fulereno com triterpenos pentacíclicos, e que um híbrido com o lupeol seria extremamente interessante para testes anti-HIV, uma vez que o C₆₀ trata-se de um inibidor de protease e o lupeol um inibidor de transcriptase reversa. Esta combinação de dois modos de ação distintos em uma mesma molécula pode resultar em uma sinergia para a terapia antiviral.



i) Cloreto de metil- malonila, CH_2Cl_2 , piridina ii) C_{60} , I_2 , DBU, tolueno

Esquema 2.3: Rota de síntese proposta para obtenção do derivado fullerênico inédito **21** monossustituído pelo lupeol.



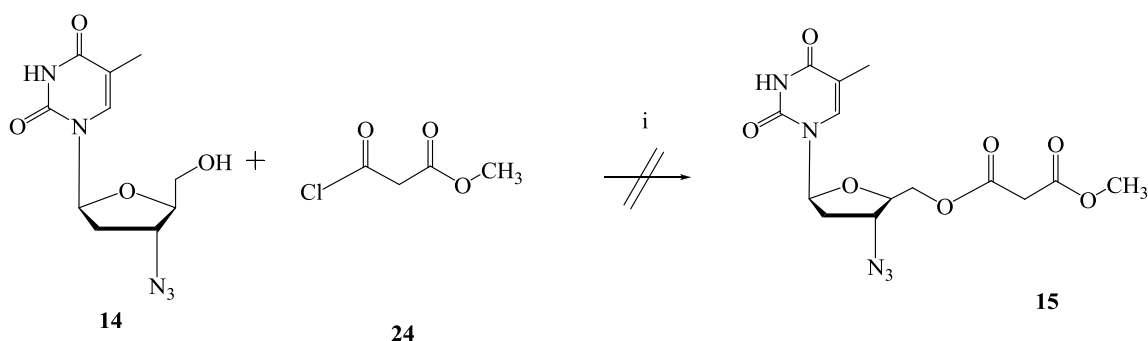
i) Dicloreto de malonila, CH_2Cl_2 , piridina ii) C_{60} , I_2 , DBU, tolueno

Esquema 2.4: Rota de síntese proposta para obtenção do derivado fullerênico inédito **23** dissustituído pelo lupeol.

3 – DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1 – Discussão da série de síntese dos híbridos Fulereo-AZT

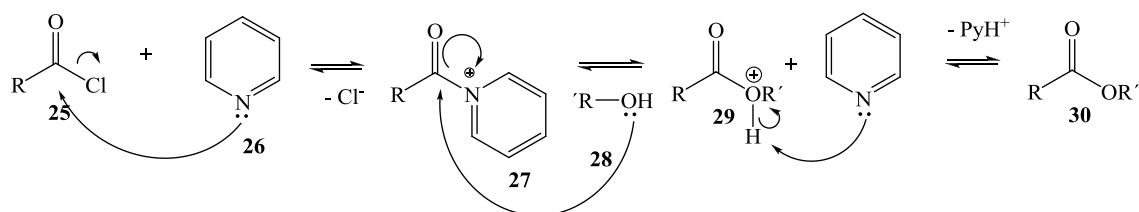
De acordo com o Esquema 2.1 da proposta de trabalho (p. 24), a primeira etapa da síntese consistiria na obtenção do malonato substituído por uma molécula de AZT (Esquema 3.1). Esta reação foi realizada em DMF seca, uma vez que o AZT se mostrou solúvel neste solvente, e na presença de piridina, segundo condições clássicas de acilação encontradas na literatura (PARANG *et al.*, 2000), à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD e, mesmo após 20 horas, observou-se que o material de partida não estava sendo consumido. Mesmo com adição de mais um equivalente e meio do cloreto de ácido **24** e mais cinco horas de reação, nenhuma mudança foi presenciada.



i) DMF, Piridina, 20 h.

Esquema 3.1: Tentativa de obtenção de um malonato funcionalizado com AZT (**15**).

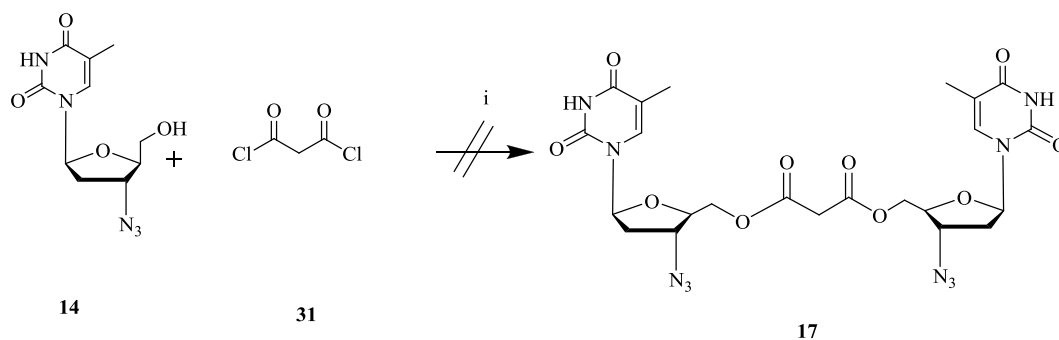
Nesta reação a piridina (**26**) desempenha um papel de catálise nucleofílica (Esquema 3.2, p. 28), atacando inicialmente o cloreto de malonila **25**, substituindo o cloreto, formando o íon piridínio **27** com melhores propriedades de grupo abandonador. Este íon é então atacado pelo álcool **28** resultando no éster desejado **30** através de uma substituição, regenerando-se a piridina.



Esquema 3.2: Mecanismo da reação de esterificação utilizando-se cloretos de ácido.

Na tentativa de se obter o composto **15**, realizou-se uma nova reação utilizando-se trietilamina (Et_3N) como base à temperatura ambiente. A reação não ocorreu e recuperou-se o material de partida. Também realizaram-se tentativas utilizando-se piridina como solvente, como propôs Parang (PARANG *et al.*, 2000), e utilizando-se diclorometano como solvente (apesar de o AZT ser insolúvel neste solvente) e piridina como base, à temperatura ambiente. Todas estas reações foram acompanhadas por CCD e não mostraram evolução em tempos variando de 20 a 30 horas de reação, sempre mostrando a presença bastante majoritária do material de partida, que permaneceu insolúvel durante toda a reação.

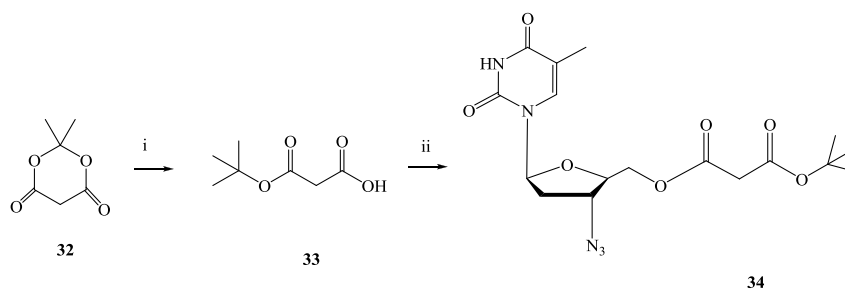
Uma tentativa utilizando-se o dicloreto de malonila comercial **31**, para sintetizar o malonato dissustituído com AZT **17**, também foi realizada (Esquema 3.3). A reação foi tentada tanto em DMF com quantidades estequiométricas de piridina quanto em diclorometano com quantidades estequiométricas de piridina. As duas reações foram acompanhadas por CCD durante um período de 20 horas, porém em ambas o material de partida não reagiu, mesmo com posterior adição de dicloreto de malonila e mais horas de reação.



i) DMF ou CH_2Cl_2 , piridina.

Esquema 3.3: Tentativa de obtenção do malonato de bis [3'-azido-3'-desoxi-timidinila] (**17**).

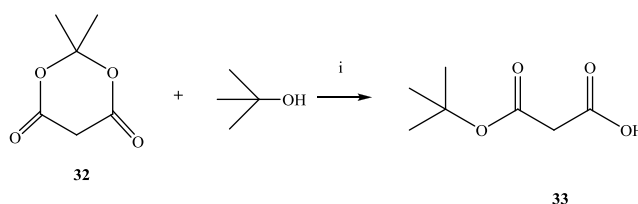
Pelos insucessos com as reações utilizando-se cloretos de malonila uma nova metodologia foi proposta (Esquema 3.4). Inicialmente um derivado ácido de malonato (**33**) seria sintetizado através da abertura do ácido de Meldrum (**32**). Este derivado então seria utilizado em uma reação de esterificação utilizando-se *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) como agente de acoplamento e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador.



i) tert-butanol, refluxo ii) DIC, DMAP, CH₂Cl₂

Esquema 3.4: Nova metodologia proposta para obtenção do derivado malonato **34**.

A primeira etapa desta nova metodologia consistiu na abertura do ácido de Meldrum comercial **32** pelo *tert*-butanol, que também era o solvente da reação, sob refluxo por 5 horas (Esquema 3.5). Após evaporação do solvente residual o derivado **33** foi obtido com elevada pureza e rendimento de 96%.

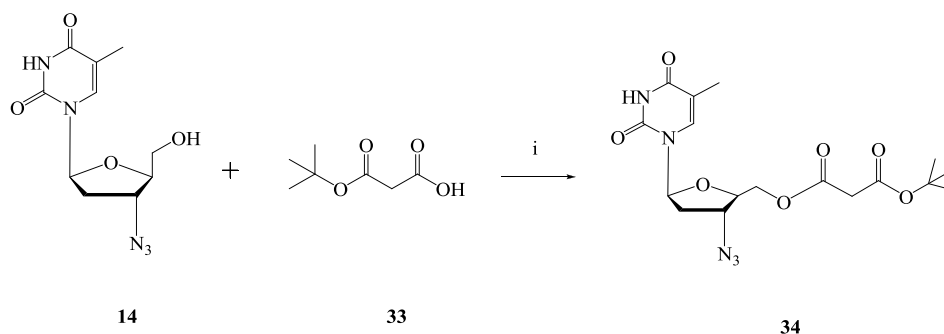


i) Refluxo, 5h, 96%.

Esquema 3.5: Obtenção do malonato de mono-*tert*-butila (**33**).

A segunda etapa consistiu na reação do derivado ácido **33** com o AZT utilizando-se DIC e DMAP em diclorometano (Esquema 3.6, p. 30). Após aproximadamente 4 horas observou-se, por CCD, o término da reação e o malonato de

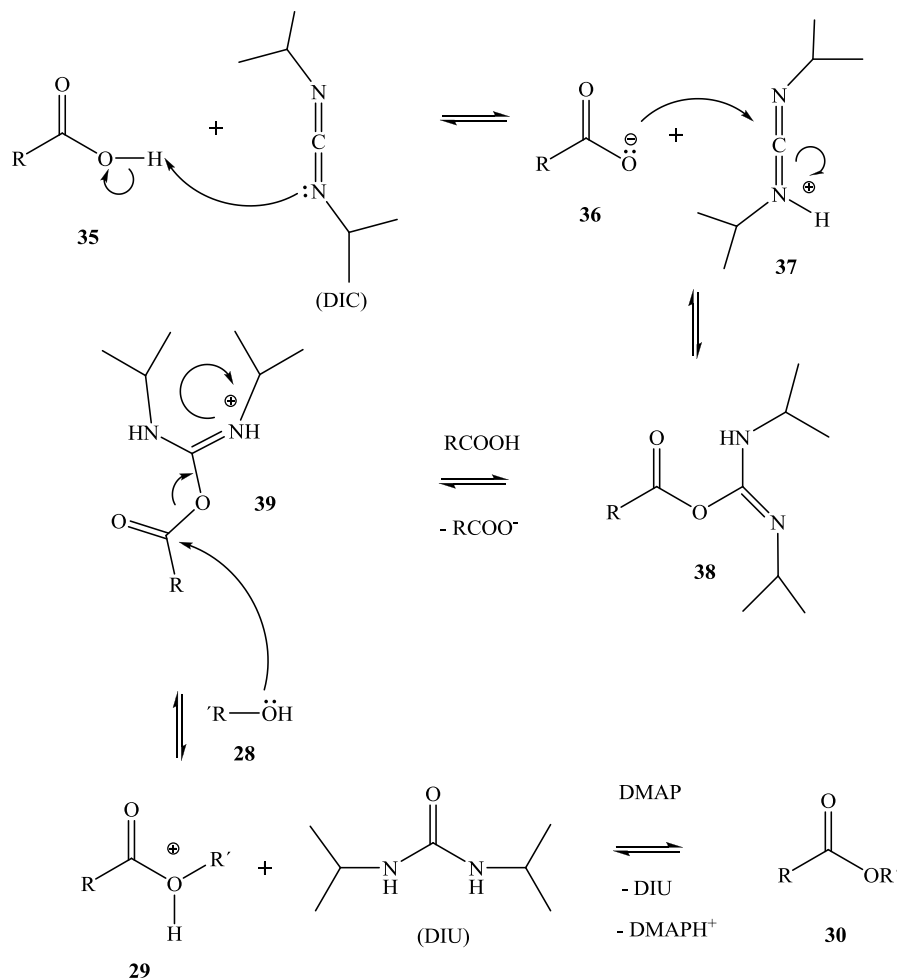
metil 3'-azido-3'-desoxi-timidinila (**34**) foi obtido com 71% de rendimento após purificação em coluna de sílica. Apesar de o AZT não ser solúvel em diclorometano, a medida que o produto se forma o equilíbrio da reação é deslocado, forçando a solubilização do mesmo.



i) DIC, DMAP, CH_2Cl_2 , 71%.

Esquema 3.6: Obtenção do malonato de metil 3'-azido-3'-desoxi-timidinila (**34**).

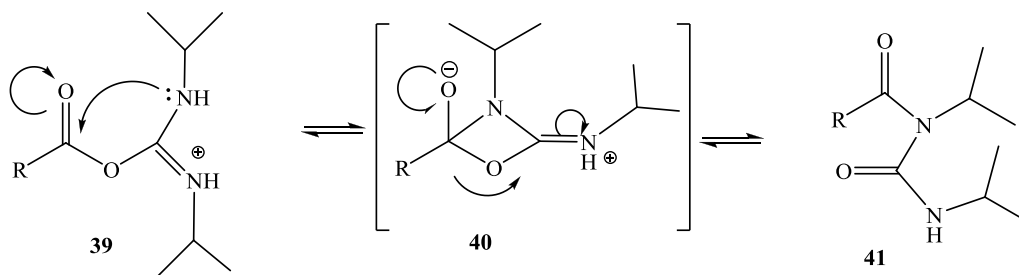
Esta reação, também conhecida como esterificação de Steglich (LAUE e PLAGENS, 2005), consiste basicamente no uso de um reagente de acoplamento, como DIC ou DCC (diciclohexilcarbodiimida), que torna o grupo hidroxila da função ácido carboxílico, um bom grupo abandonador, permitindo sua substituição (PILLI *et al.*, 2003). O mecanismo da reação está representado no Esquema 3.7 (p. 31). A primeira etapa desta reação consiste na protonação de um dos nitrogênios da DIC pelo ácido carboxílico **35**. A DIC, agora com um carbono extremamente eletrofílico, por estar entre dois nitrogênios sendo um positivamente carregado, é atacada pelo carboxilato (**36**) dando origem à O-acil-isouréia **38**. Este intermediário, após uma nova protonação, sofre então uma nova adição nucleofílica por parte do álcool presente na reação, conduzindo à eliminação da *N,N'*-diisopropiluréia (DIU) (**41**) (excelente grupo abandonador) e à formação do éster **30**. Um dos maiores problemas desta reação é a eliminação da DIU formada na reação, durante a purificação do produto desejado.



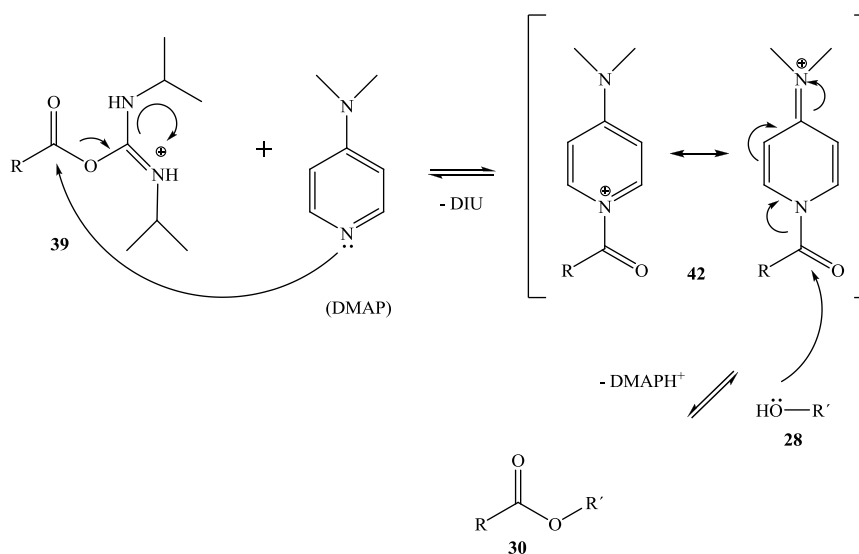
Esquema 3.7: Mecanismo da esterificação de Steglich.

Importante ressaltar que quando a esterificação é lenta existe a possibilidade de um rearranjo 1,3 do intermediário O-acil isouréia (**39**) resultando na *N*-acil-isouréia (**41**) impossibilitada de reagir com o álcool (Esquema 3.8, p. 32). Entretanto, o uso de DMAP impede esta reação paralela (Esquema 3.8, p. 32), pois esta base substitui o grupo O-acil uréia como grupo abandonador, formando a nova espécie acilante **42**. Esta nova espécie, que não é passível de rearranjo, será posteriormente atacada pelo álcool **28** conduzindo ao éster **30**.

a) Rearranjo da O-acil-isouréia para a N-acil-isouréia



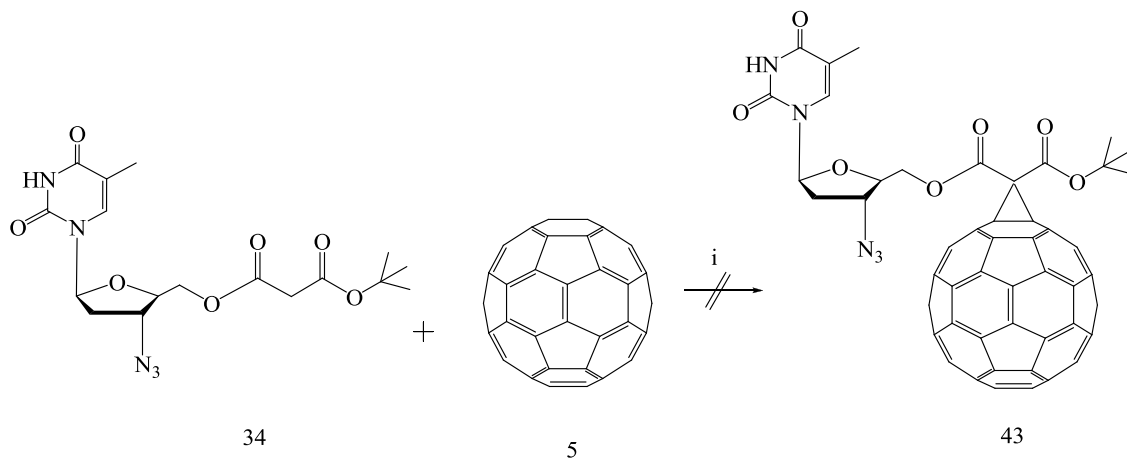
b) Participação da DMAP na esterificação



Esquema 3.8: a) Rearranjo da O-acil-isouréia para a N-acil-isouréia b) Participação da DMAP na esterificação.

Uma vez sintetizado o malonato **34** com uma molécula de AZT em sua estrutura a etapa seguinte foi a tentativa de acoplamento do mesmo ao fulereno através de uma ciclopropanação de Bingel. O esquema 3.9 (p. 33) representa esta reação. Uma observação importante a ser ressaltada é que o fulereno deve permanecer um período de aproximadamente quatro horas, em atmosfera de nitrogênio, sob agitação em tolueno para sua solubilização, antes de se acrescentar os demais reagentes. Na reação de Bingel clássica, para cada mg de fulereno é necessário 1 mL de tolueno. Esta reação foi acompanhada por CCD e, após quatro horas, resultou em uma mistura complexa, que foi fracionada em coluna de sílica. Contudo, o espectro de RMN de ¹H para as frações com um produto majoritário revelou a formação de produtos complexos que não

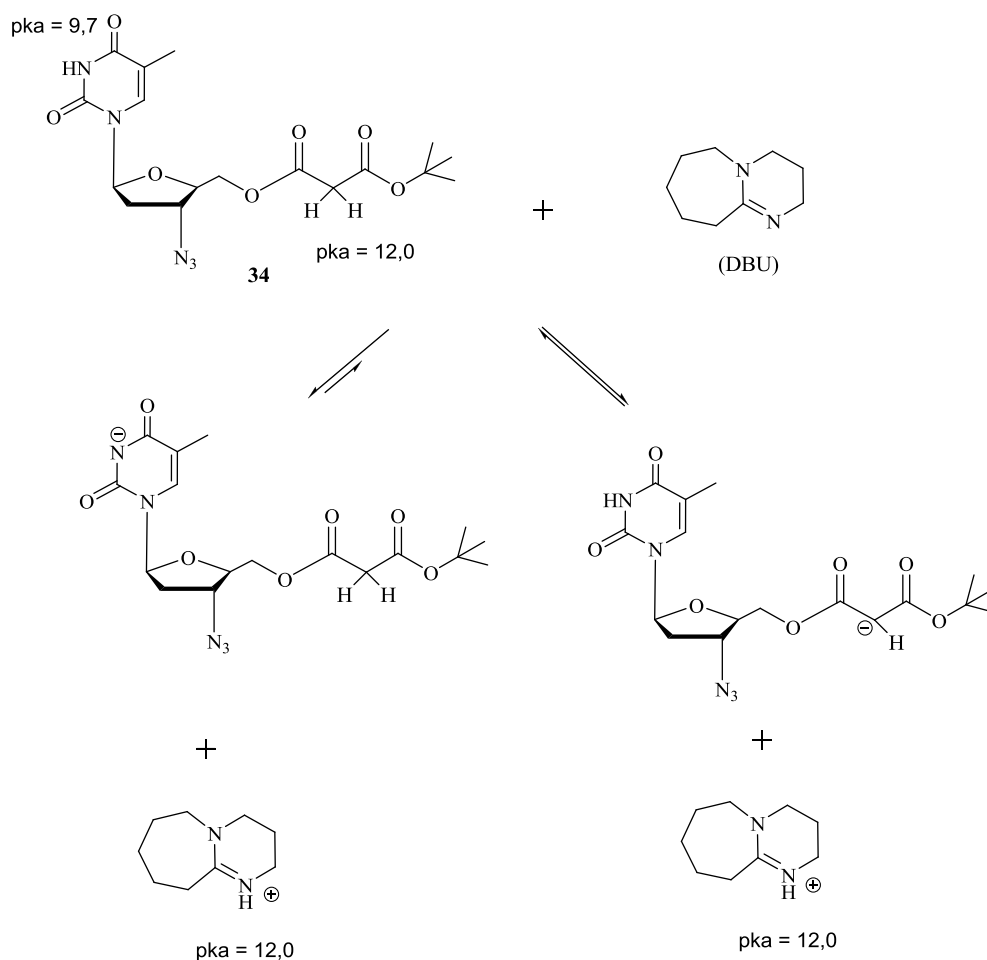
pueram ser identificados, porém pôde ser constatado que não possuíam o esqueleto do malonato **34**.



i) DBU, I₂, Tolueno, 4h.

Esquema 3.9: Tentativa de obtenção do derivado fulêrenico monossustituído com AZT (**43**).

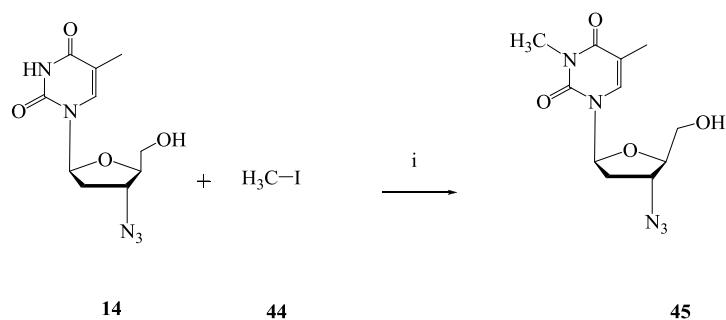
Propôs-se que uma possível explicação para o insucesso desta reação poderia advir do fato do hidrogênio imídico do AZT ($pK_a = 9,7$) (DUY *et al.*, 2009) ser mais ácido que o hidrogênio α carbonílico do grupo malonato ($pK_a \approx 12,0$) (Esquema 3.10, p. 34). Desta forma a base DBU poderia também reagir com o grupo imida, levando ao ânion correspondente que poderia reagir com o fulereno, formando produtos de adição. Entretanto, nenhum produto deste tipo foi isolado, o que seria muito interessante neste trabalho.



Esquema 3.10: Equilíbrios ácido-base da reação da DBU com o malonato **34**.

Para comprovar esta proposta planejou-se metilar o grupo imida do AZT de forma a sintetizar um composto sem hidrogênios fortemente ácidos que não fossem os do grupo malonato. O AZT metilado seria então esterificado de forma similar à demonstrada no Esquema 3.6 (p. 30). Apesar de estudos já mostrarem o fato de que metilar a posição *N*-3 do anel timidínico do AZT resulta na perda de sua atividade anti-HIV (KITADE *et al.*, 1992), esta rota foi proposta para confirmar a proposição para o insucesso da reação Bingel com o malonato **34**.

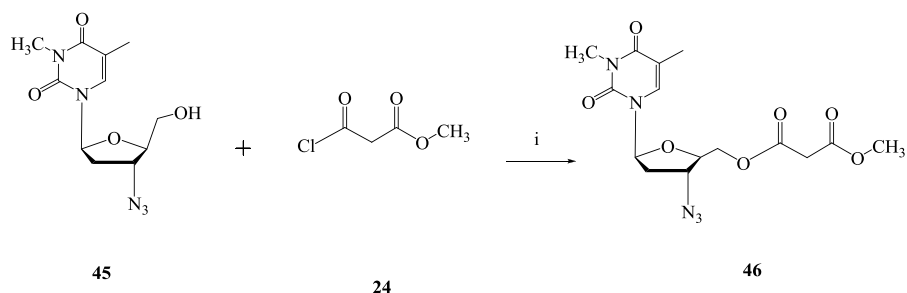
O esquema 3.11 (p. 35) representa a reação de metilação do AZT. O produto 3-metil-3'-azido-3'-desoxi-timidina (**45**) foi obtido facilmente com 94% de rendimento após purificação em coluna de sílica. Apesar de a hidroxila do AZT apresentar um caráter nucleofílico, a presença do ânion carbonato no reagente gera um nucleófilo mais forte ao abstrair o próton imídico, sendo assim o nitrogênio seletivamente metilado.



i) Acetona, K_2CO_3 , refluxo, 94%.

Esquema 3.11: Obtenção do 3-metil-3'-azido-3'-desoxi-timidina (**45**).

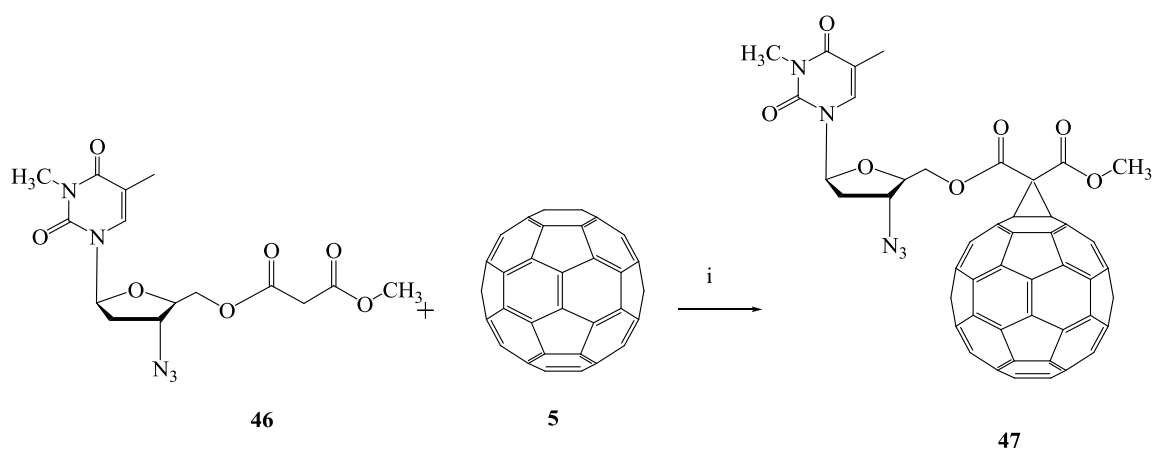
O fato de não existir mais o hidrogênio imídico resultou na perda de algumas ligações de hidrogênio possíveis na molécula, o que a fez ser mais solúvel em solventes como diclorometano. Considerando esta nova solubilidade e o fato da purificação da reação com DIC e DMAP ser trabalhosa, uma nova tentativa de esterificação foi realizada utilizando-se o cloreto de metilmalonila **24**. O esquema 3.12 descreve esta reação. Nesta tentativa submeteu-se o meio reacional a refluxo, como forma de ceder mais energia para o sistema reagir. A reação foi acompanhada por CCD e após aproximadamente 5 horas todo material de partida tinha sido consumido, sendo observada a presença de uma nova substância, que foi purificada por coluna de sílica e identificada como sendo o produto. O malonato de metil 3-metil-3'-azido-3'-desoxi-timidinila (**46**), foi obtido com um rendimento de 89%.



i) Piridina, CH_2Cl_2 , refluxo, 89%.

Esquema 3.12: Obtenção do malonato de metil 3-metil-3'-azido-3'-desoxi-timidinila (**46**).

Este novo malonato foi utilizado em uma nova reação de Bingel com o fulereno como descreve o esquema 3.13. A purificação do bruto obtido na reação foi muito trabalhosa, sendo necessárias três cromatografias seqüenciais em colunas de sílica, de forma que ao final destas obteve-se uma massa muito reduzida de um produto. O rendimento desta reação foi de 6%. As reações de Bingel costumam ter rendimentos baixos, na ordem de 20-30% para o monoadduto principal (FREITAS *et al.*, 2010). A principal indicação que uma reação com o fulereno ocorre é a mudança de coloração de sua solução, de roxo para avermelhado. Uma purificação usual de derivados de fulereno por cromatografia em coluna de sílica consiste em primeiro eluir-se o material bruto com tolueno para remover o resíduo de fulereno que não reagiu (coloração roxa), e posteriormente eluir-se com solventes mais polares para remover os produtos (coloração vermelhas e amareladas) (Figura 3.1, p. 37). Estas reações não foram repetidas devido à falta de AZT. O espectro de RMN de ^1H sugere que o composto obtido tenha sido **47**, entretanto em muito baixo rendimento.



i) DBU, I₂, tolueno, 4h, 6%.

Esquema 3.13: Obtenção do híbrido monossustituído fulereno– AZT (**47**).

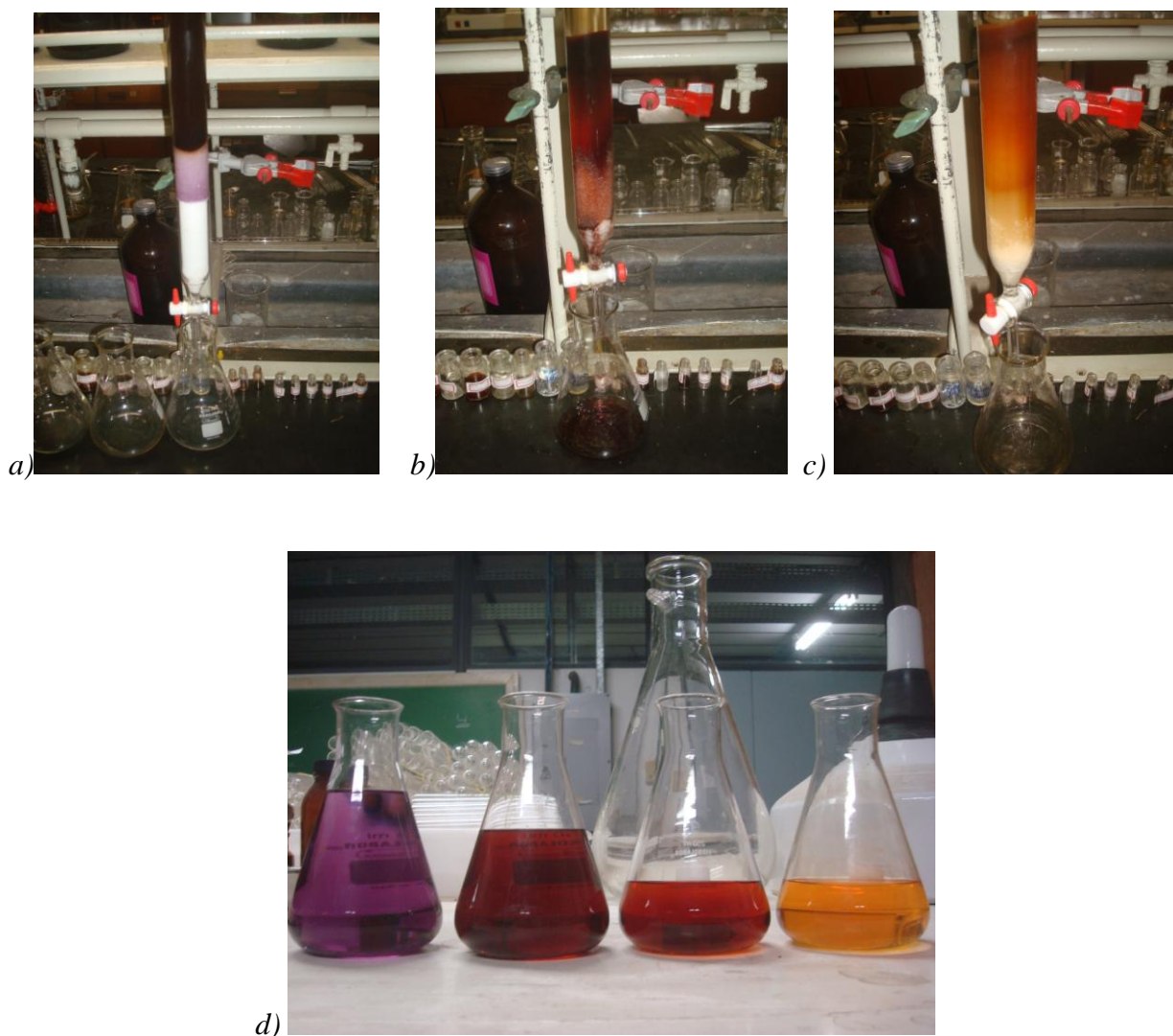
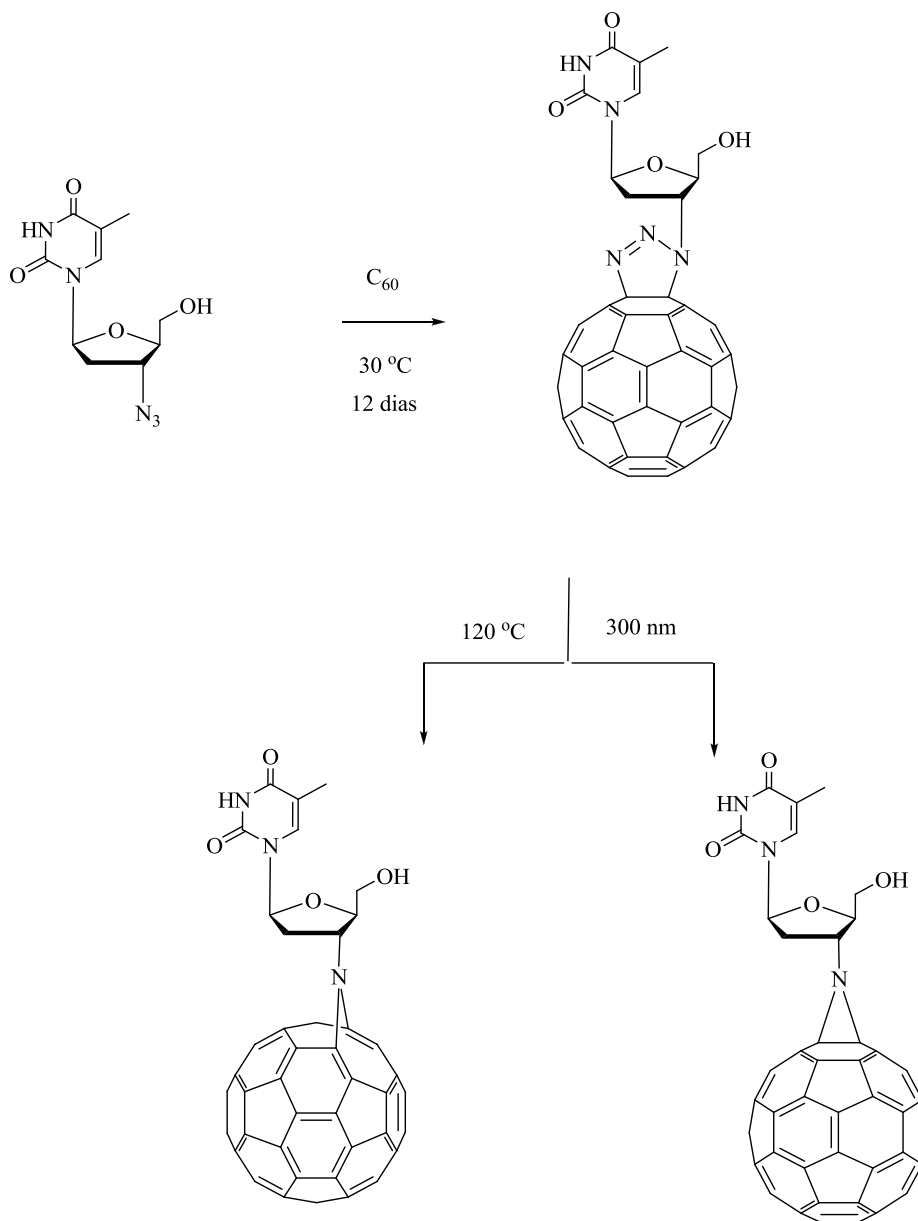


Figura 3.1: Frações da elaboração da reação Bingel com o malonato **46** a) Fração eluída com tolueno ; b) fração eluída com diclorometano; c) fração eluída com metanol; d) da esquerda para a direita, frações recolhidas com tolueno, diclorometano, acetona e metanol.

É provável que problemas de solubilidade e reações paralelas tenham dificultado a obtenção de monoaddutos de fulerenos com o AZT nas condições da reação de Bingel. A literatura descreve a possibilidade da ocorrência de reação de cicloadição entre o fulereno e o grupamento azido do AZT, em temperatura de 30°C (UNGURENASU *et al.*, 2005) (Esquema 3.14, p. 38). Entretanto, a literatura descreve esta reação como sendo muito lenta (12 dias). Sendo assim evitou-se durante este trabalho submeter os derivados fullerênicos a temperaturas elevadas e sempre armazená-los em temperaturas

muito baixas, para evitar este tipo de reações. Todos os derivados malonatos, assim como o possível derivado fullerênico, do AZT sintetizados neste trabalho são inéditos.

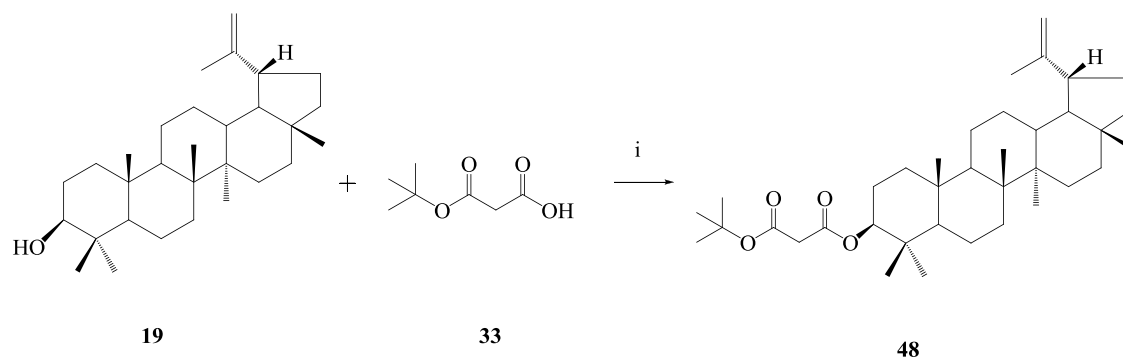


Esquema 3.14: Reação de cicloadição do AZT com o fulereno (UNGURENASU *et al.*, 2005).

3.2 – Discussão da série de síntese dos híbridos Fullereno-lupeol

De acordo com o Esquema 2.3 da proposta de trabalho (p. 26), a primeira etapa da síntese consistiria na obtenção do malonato contendo uma molécula de lupeol (**19**). Entretanto, diferentemente do proposto inicialmente, este derivado foi sintetizado

através de uma esterificação de Steglich (Esquema 3.15). Esta nova metodologia foi proposta pelo fato de as reações com cloreto de ácido apresentarem baixos rendimentos devido à facilidade com que têm de se hidrolisarem com a umidade do ar ou com a umidade contida em solventes. Consideraram-se também os trabalhos de Miranda que apresentavam esterificações de Steglich com o lupeol obtendo-se altíssimos rendimentos, quase quantitativos (MIRANDA, 2007). Assim, a reação mostrada no esquema 3.15 foi realizada e acompanhada por CCD. Após purificação em coluna de sílica, mesmo com a dificuldade de separar o produto obtido da DIU formada, obteve-se o malonato de *tert*-butil lupan-20(29)-en-3 β -ila (**48**) com um rendimento de 97%. Estas esterificações com DIC e DMAP costumam apresentar excelentes rendimentos nas reações com triterpenos pentacíclicos (MIRANDA, 2007).

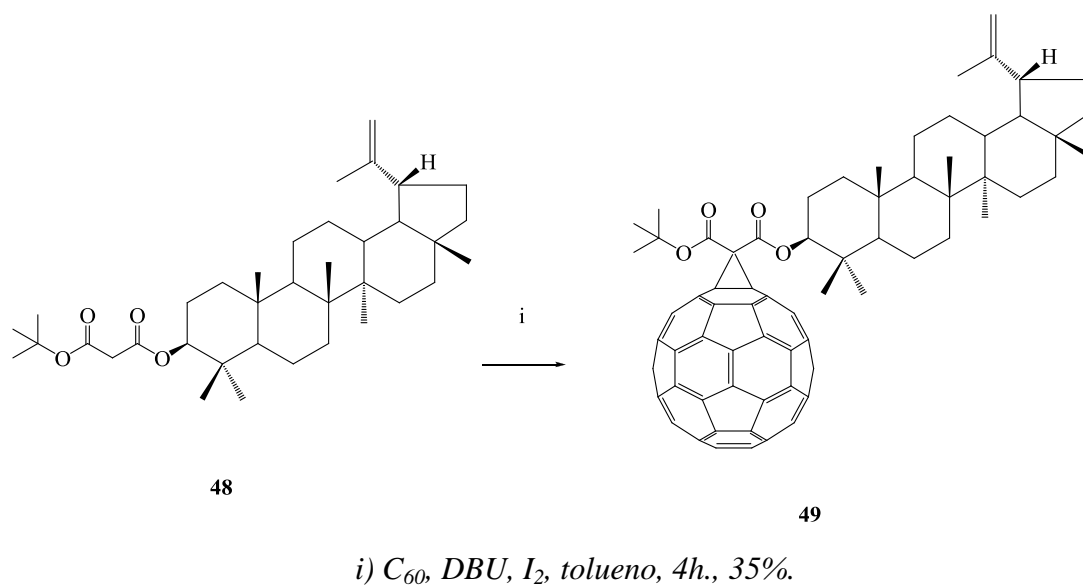


i) DIC, DMAP, CH₂Cl₂, 97%.

Esquema 3.15: Obtenção do malonato de *tert*-butil lupan-20(29)-en-3 β -ila (**42**).

A etapa seguinte consistiria no acoplamento do malonato **48** ao fulereno através da reação de Bingel (Esquema 3.16, p. 40). A reação ocorreu de forma a produzir o derivado desejado. Entretanto, a purificação mostrou-se desafiadora. O fato de o grupo triterpênico ser extremamente hidrofóbico tornou o monoadduto formado extremamente apolar, ficando este muito próximo ao C₆₀ em análises de CCD, mesmo utilizando-se eluentes diferentes. A elaboração usual para fulerenos (descrita para o derivado com AZT (p. 36) mostrou-se ineficaz, pois, ao eluir-se o material bruto com tolueno obtinha-se uma fração com coloração vermelha e contendo produto, ao invés de uma fração com coloração roxa contendo apenas fulereno residual. Um pequeno teste

foi realizado eluindo-se o material bruto em dissulfeto de carbono (CS_2), um solvente ocasionalmente utilizado para solubilização de derivados fullerênicos muito insolúveis. Este eluente mostrou-se capaz de separar o fulereno residual do produto, uma vez que, com sua eluição, uma fração de cor roxa pôde ser separada (figura 3.2, p. 41). Posteriormente o produto pôde ser obtido com um bom grau de pureza eluindo-se com diclorometano. Pelo fato de o CS_2 ser um solvente tóxico e muito caro optou-se em purificar o produto através de eluição com uma mistura de hexano e diclorometano na proporção de 1:1. Este sistema foi o que melhor proporcionara uma separação entre o C_{60} e o derivado **49**. As primeiras frações, entretanto, foram desconsideradas, pois, apesar de serem avermelhadas e conter produto, acredita-se que continham elevadas quantidades de fulereno. Após eluição de aproximadamente 150 mL de mistura considerou-se que o produto já estivesse em um grau de pureza mais aceitável. As frações consideradas como produto indicaram um rendimento de 35%.



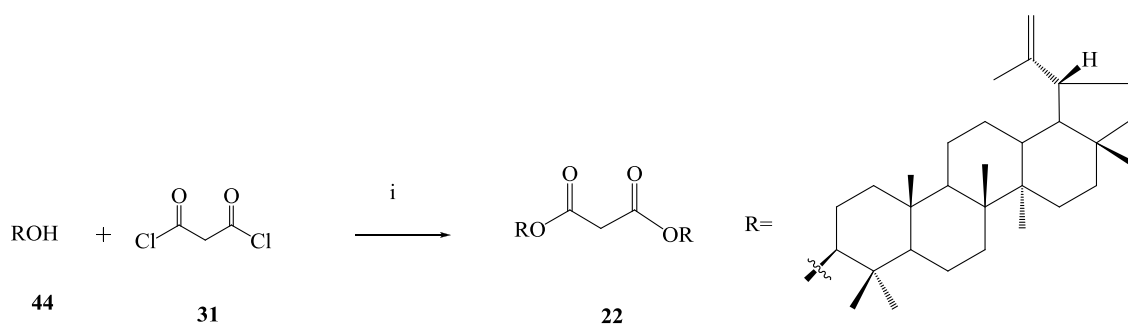
Esquema 3.16: Obtenção do híbrido monossustituído fullereno-lupeol (**49**).

O fulereno enquanto impureza é muito difícil de ser detectado. As análises por RMN não revelam nenhum sinal nos experimentos de ^1H e, nos experimentos de ^{13}C , seu sinal fica superposto com os sinais da parte fullerênica do derivado. Esta dificuldade foi presente em todos os derivados fulereno-triterpênicos neste trabalho, sendo a elaboração conduzida como descrito.



Figura 3.2: Purificação de **49** utilizando-se CS_2 .

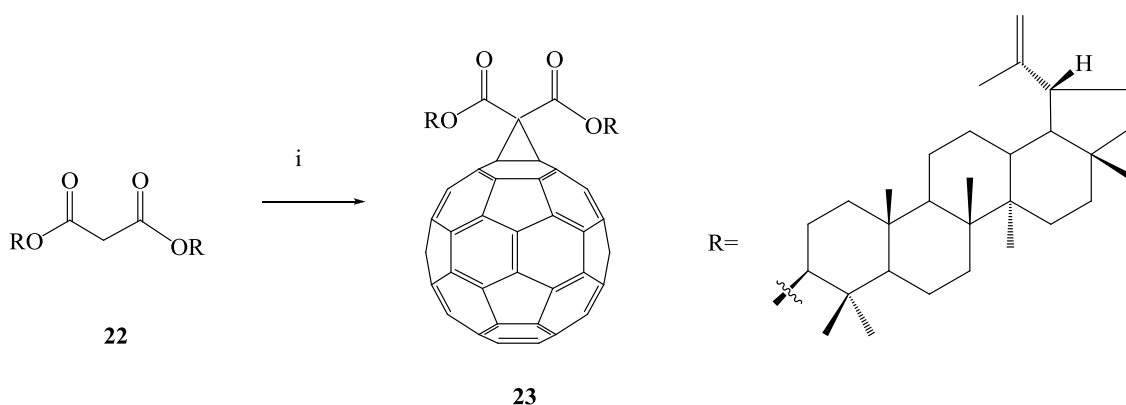
Em acordo com o esquema 2.4 (p. 26) da proposta inicial, a próxima etapa seria a obtenção do malonato dissustituído com lupeol **22**. A reação do lupeol com o dicloreto de malonila **31** foi realizada como proposto inicialmente e acompanhada por CCD. Apesar de extremamente lenta (a reação levou aproximadamente 80 horas para se completar), o malonato de bis[lupan-20(29)em-3 β -ila] (**22**) foi sintetizado e obtido com um rendimento de 33% após purificação por coluna de sílica.



i) CH_2Cl_2 , piridina, 33%.

Esquema 3.17: Obtenção do malonato de bis[lupan-20(29)em-3 β -ila] (**22**).

A partir do malonato **22** a reação Bingel foi realizada, como mostra o esquema 3.18. Após 4 horas de reação pôde-se verificar por CCD a formação de um produto majoritário. A purificação por cromatografia deste derivado foi mais desafiadora que a do derivado monossustituído, devido ao fato de agora, com dois grupos triterpênicos, o derivado final ser mais apolar. Acredita-se que nas primeiras frações, consideradas como mistura, a proporção de produto era mais elevada que nas primeiras frações da purificação do derivado monossustituído. Apesar disto, obteve-se o produto com 24% de rendimento. O fato de estes derivados terem se apresentado muito apolares pode inviabilizar ensaios biológicos em função de sua solubilidade. Contudo, o derivado **23** em particular mostrou uma grande capacidade de formar uma película nas vidrarias na qual sua solução era evaporada. Derivados fullerênicos que formam películas podem possuir propriedades interessantes para construção de pilhas solares, sendo esta uma possível perspectiva para os compostos sintetizados (TROSHIN *et al.*, 2009).

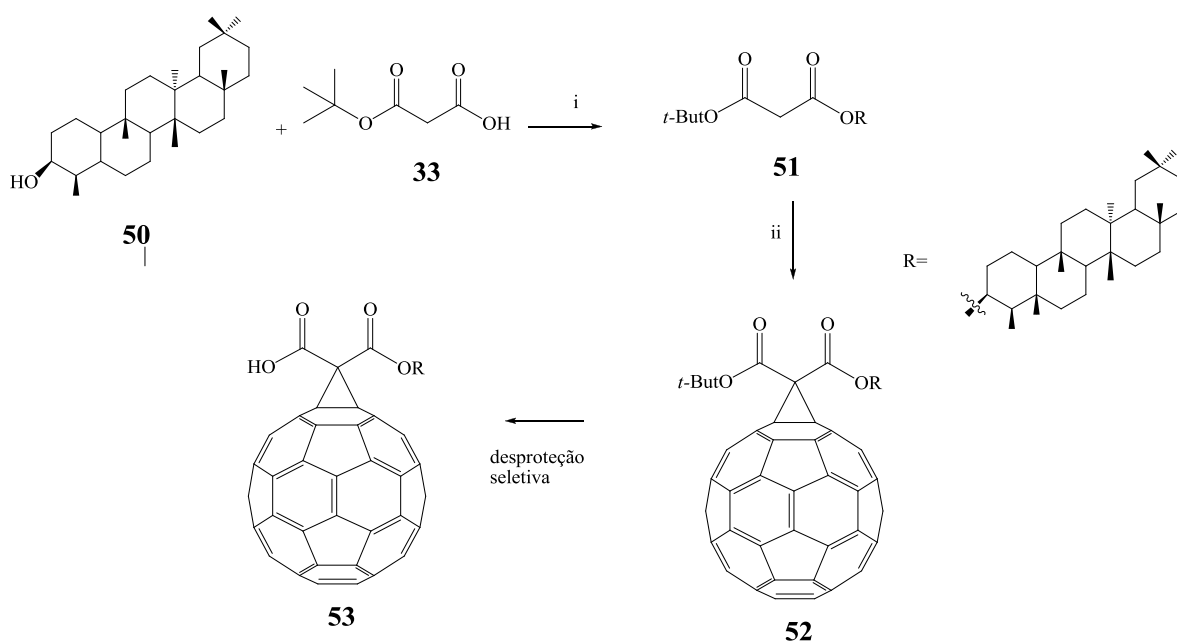


Esquema 3.18: Obtenção do híbrido dissustituído fullereno-lupeol (**23**).

3.3 – Discussão da série de síntese dos híbridos Fullereno-friedelinol

Pelo sucesso nas reações com triterpenos, uma nova série foi planejada utilizando-se o triterpeno pentacíclico de esqueleto friedelano, o friedelinol (**50**) (Esquema 3.19, p. 43). O β -friedelinol apresenta ação como inibidor de

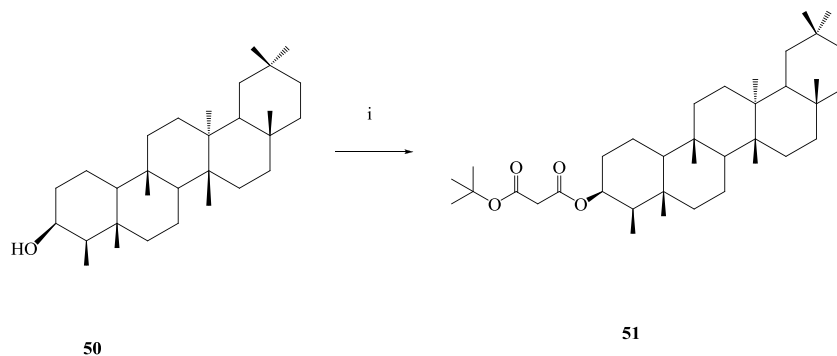
acetilcolinesterase, uma enzima que promove a hidrólise metabólica da acetilcolina. Esta sua capacidade de aumentar os níveis de acetilcolina o fazem uma molécula promissora contra doenças neurodegenerativas como Alzheimer (SILVA, 2010). Apenas o derivado monossustituído foi planejado, pois, devido à baixa polaridade demonstrada pelos derivados triterpênicos anteriores, pensou-se na possibilidade da realização de uma posterior desproteção seletiva do grupo *tert*-butila, para a obtenção de um derivado ácido mais polar (FELDER *et al.*, 2002).



i) DIC, DMAP, CH₂Cl₂ ii) C₆₀, DBU, I₂, tolueno

Esquema 3.19: Rota de síntese proposta para o derivado fullerênico monossustituído pelo friedelinol (52) e possível desproteção seletiva.

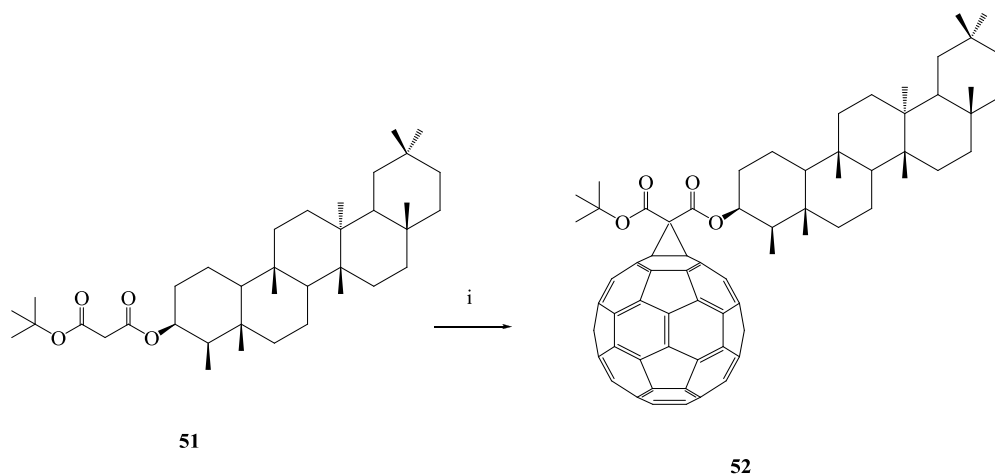
A primeira etapa desta rota consistiu na esterificação de Steglich com o friedelinol (Esquema 3.20, p. 44). Apesar de o friedelinol se mostrar parcialmente insolúvel em diclorometano, o malonato de *tert*-butil friedelan-3β-ila (51) foi obtido, nas condições clássicas para esta reação após 4 horas mediante acompanhamento por CCD. Obteve-se 95% de rendimento após purificação por coluna de sílica.



i) DIC, DMAP, (33), CH₂Cl₂, 95%.

Esquema 3.20: Obtenção do malonato de *tert*-butil friedelan-3 β -ila (**51**).

A próxima etapa da rota seria a utilização do malonato **51** para o acoplamento ao fulereno. O esquema 3.21 descreve esta reação que foi acompanhada por CCD e finalizada após 4 horas. O monoadduto **52** foi purificado por coluna de sílica de modo similar à purificação dos híbridos fulereno-lupeol, e obtido com 27% de rendimento.



i) C₆₀, DBU, I₂, tolueno, 27%.

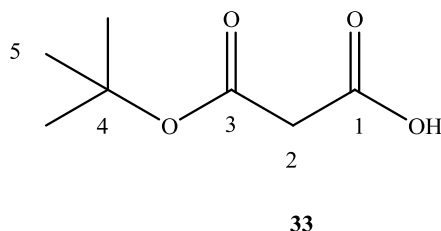
Esquema 3.21: Obtenção do híbrido monossustituído fulereno-friedelinol (**52**).

Estes resultados indicam que malonatos com grupos triterpênicos apresentam uma boa reatividade com o fulereno através da reação de ciclopropanação. Uma possível explicação para isto pode ser o fato de a estrutura dos compostos conter um baixo número de grupos funcionais reativos.

Todos os híbridos sintetizados podem ser avaliados quanto ao seu potencial como pró-drogas em ensaios que mensurem a meia-vida de sua hidrólise por esterases. Em sistemas *in vivo* estes derivados, que apresentam, apesar de discreta, uma solubilidade melhor que o C₆₀, podem ser distribuídos no organismo após serem hidrolisados, liberando as moléculas ativas. De fato, derivados muito solúveis de fulereno podem ter sua ação comprometida. Estudos farmacocinéticos mostram que derivados fullerênicos solúveis em água se ligam facilmente à proteínas plasmáticas, o que os torna obsoletos (WUDL *et al.*, 1996). Os malonatos sintetizados também podem ter seu potencial biológico avaliados, uma vez que também são derivados novos de moléculas com propriedades medicinais.

4 – CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

4.1 – Malonato de mono *terc*-butila (**33**)



O composto **33**, obtido pela abertura do ácido de Meldrum com *terc*-butanol, apresenta-se como um óleo incolor.

O espectro no infravermelho de **33** (Figura 4.1), apresenta bandas em 2979 cm^{-1} , referente ao estiramento do grupo C-H, em 1712 cm^{-1} , referente ao estiramento do grupo carbonila e em 1142 cm^{-1} , referente ao estiramento assimétrico da ligação C-O dos grupos ésteres (BARBOSA, 2007).

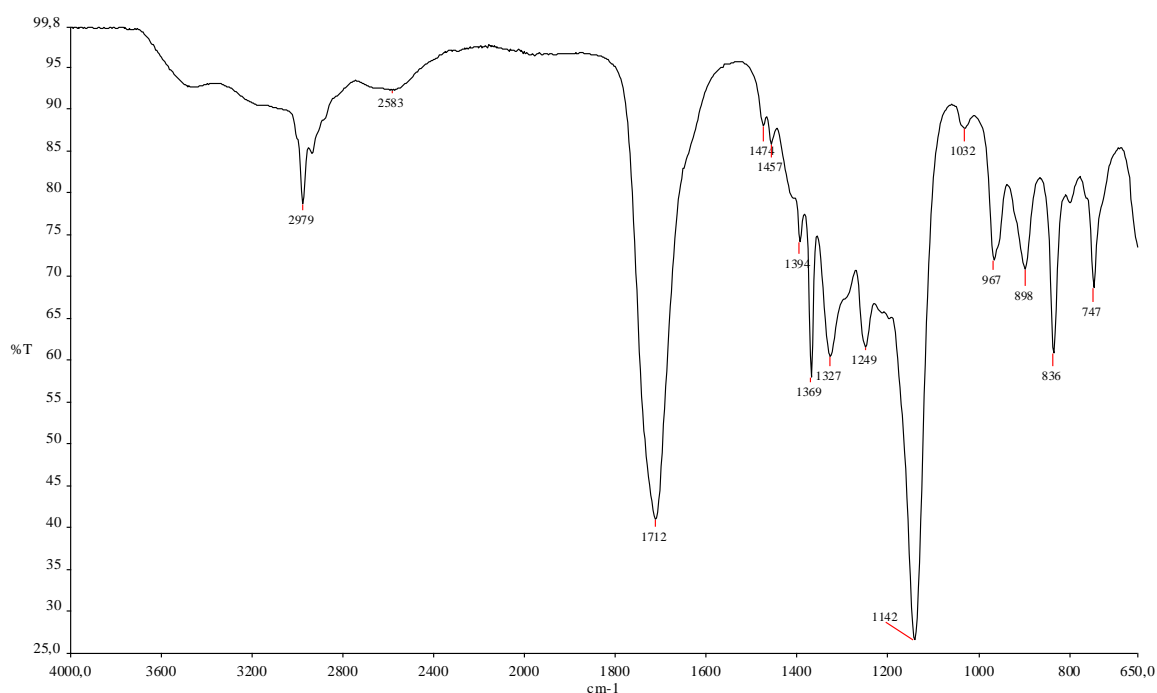
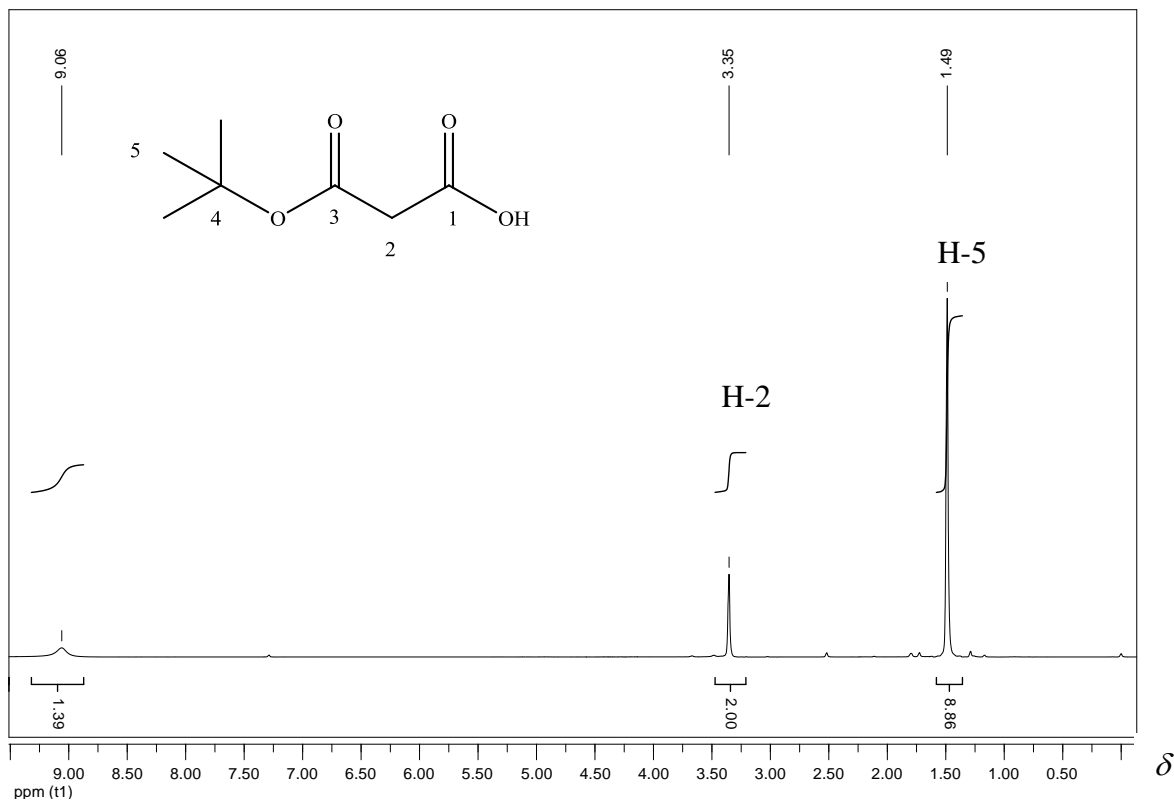


Figura 4.1: Espectro na região do IV de **33** (neat).

A análise do espectro de RMN de ^1H de **33** (Figura 4.2, p. 47) indicou a formação do malonato pela presença do simpleto em $\delta 3,36$ referente aos hidrogênios

metilênicos, além do simpleto em δ 1,49, integrando para nove hidrogênios, referente aos hidrogênios das metilas do grupo *terc*-butila. O sinal largo em δ 9,06 corresponde ao hidrogênio ácido do grupo carboxila.



No espectro de RMN de ^{13}C de **33**, cuja análise foi auxiliada pelo subespectro DEPT 135 (Figura 4.3, p. 48), observam-se os sinais em δ 27,73, referente aos carbonos metílicos do grupo *terc*-butila, e em δ 42,12, referente ao carbono metilênico C2 do grupo malonato. Os sinais estão de acordo com o descrito por Tararov e colaboradores (Tabela 4.1) para este composto (TARAROV e KOROSTYLEV, 2006).

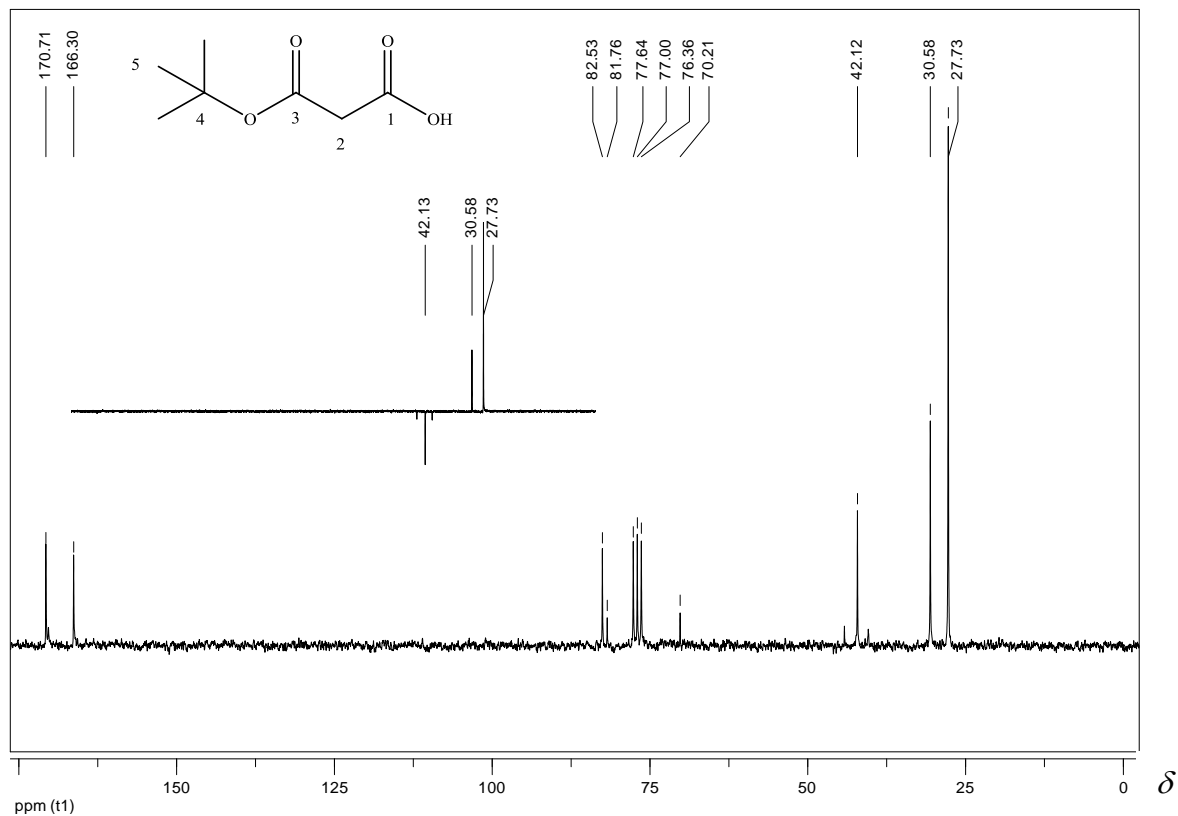
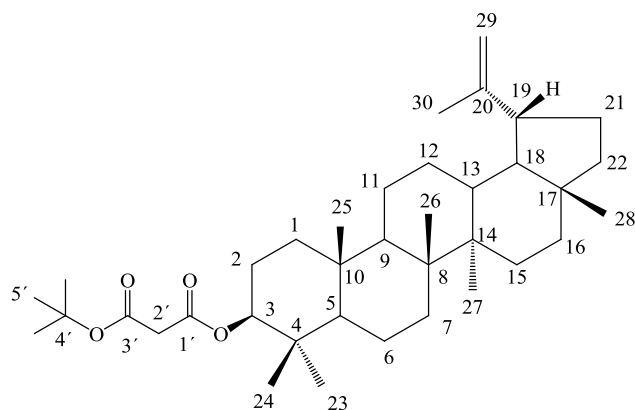


Figura 4.3: Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 de **33** (50 MHz, CDCl_3).

Tabela 4.1: Comparação dos deslocamentos químicos de carbono de **33** com os dados descritos por Tararov e Korostylev (2006)

C_n	Tararov e Korostylev	33
1	172,47	170,71
2	42,32	42,12
3	166,43	166,30
4	83,12	82,53
5	28,11	27,73

4.2 - Malonato de *terc*-butil lupan-20(29)-en-3 β -ila (48)

48

O composto **48**, obtido pela esterificação do lupeol com o malonato de mono *terc*-butila, apresenta-se como cristais brancos solúveis em clorofórmio, com temperatura de fusão entre 177,4 – 179,7 °C. O ponto de fusão encontra-se ligeiramente abaixo do ponto de fusão do lupeol, de 184,4 – 186,4 °C (MIRANDA, 2007), o que seria esperado uma vez que a hidroxila, agora esterificada, não realiza mais ligações de hidrogênio com outras moléculas. No espectro no infravermelho de **48** (Figura 4.4, p. 50), observam-se bandas em 2940 cm⁻¹, referente ao estiramento da ligação C-H alifática, em 1716 cm⁻¹ e 1741 cm⁻¹, referentes ao estiramento dos grupos carbonila, em 1251 cm⁻¹, referente ao estiramento da ligação C-O dos grupos ésteres, e em 1006 cm⁻¹ e 982 cm⁻¹, referentes à deformação angular fora do plano das ligações C-H do grupo alceno (BARBOSA, 2007). A ausência da banda larga em 3309 cm⁻¹, referente ao estiramento da ligação O-H, presente no lupeol (MIRANDA, 2007) evidencia que a esterificação foi bem sucedida. A presença de duas bandas referentes ao grupo carbonila se deve ao fato do malonato ser assimétrico.

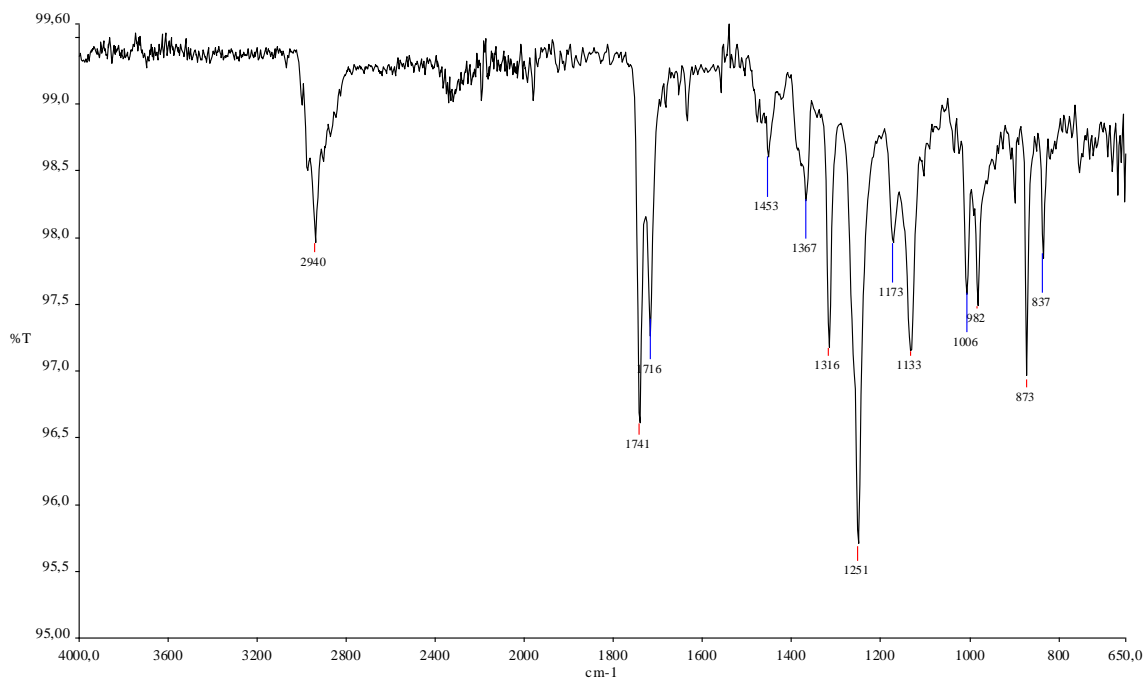


Figura 4.4: Espectro na região do IV de **48** (neat).

Os espectros de RMN de ^1H do material de partida (lupeol) e de **48** são apresentados nas figuras 4.5 e 4.6 (p. 51), respectivamente. O sinal referente a H-3 (δ 3,20 no material de partida) aparece mais afastado do TMS (δ 4,49) devido à desblindagem deste núcleo após a esterificação no carbono 3, se sobrepondo com o sinal dos hidrogênios olefínicos 29. A presença do simpleto em δ 3,27, referente aos hidrogênios metilênicos do grupo malonato, também confirma a esterificação bem como a presença de um simpleto em δ 1,46, referente aos hidrogênios do grupo *terc*-butila.

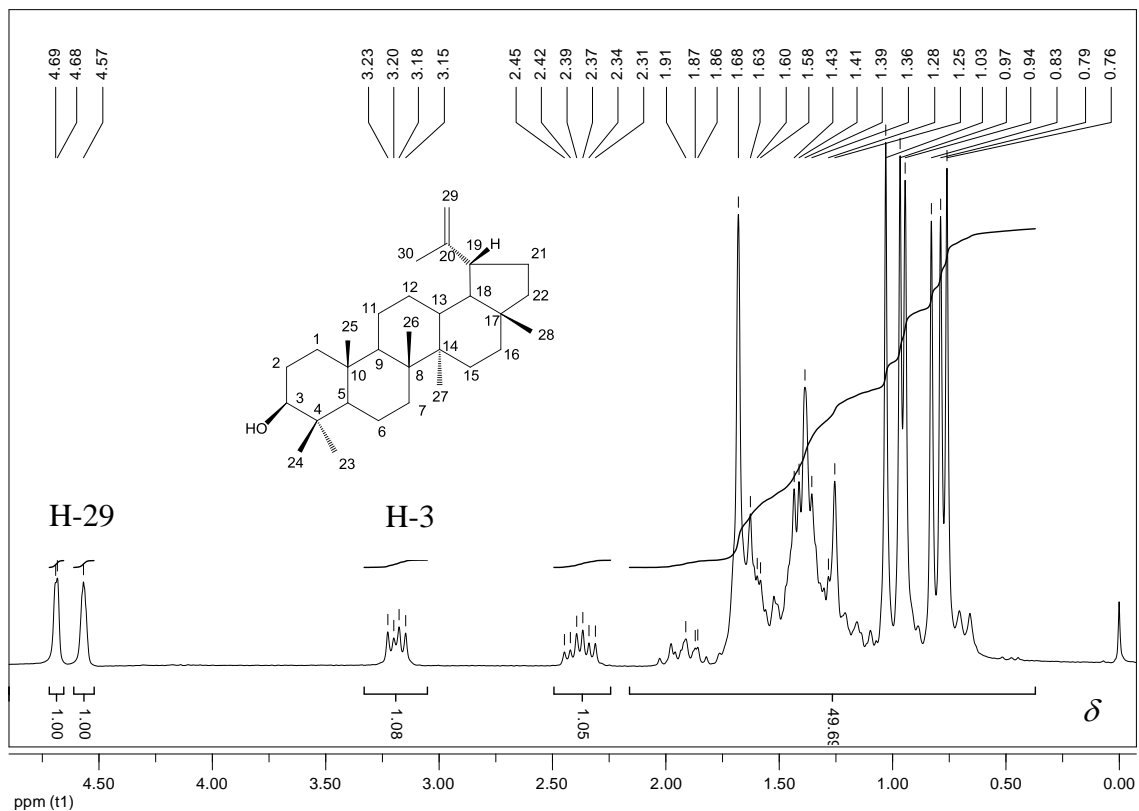


Figura 4.5: Espectro de RMN de ^1H do lupeol (200 MHz, CDCl_3).

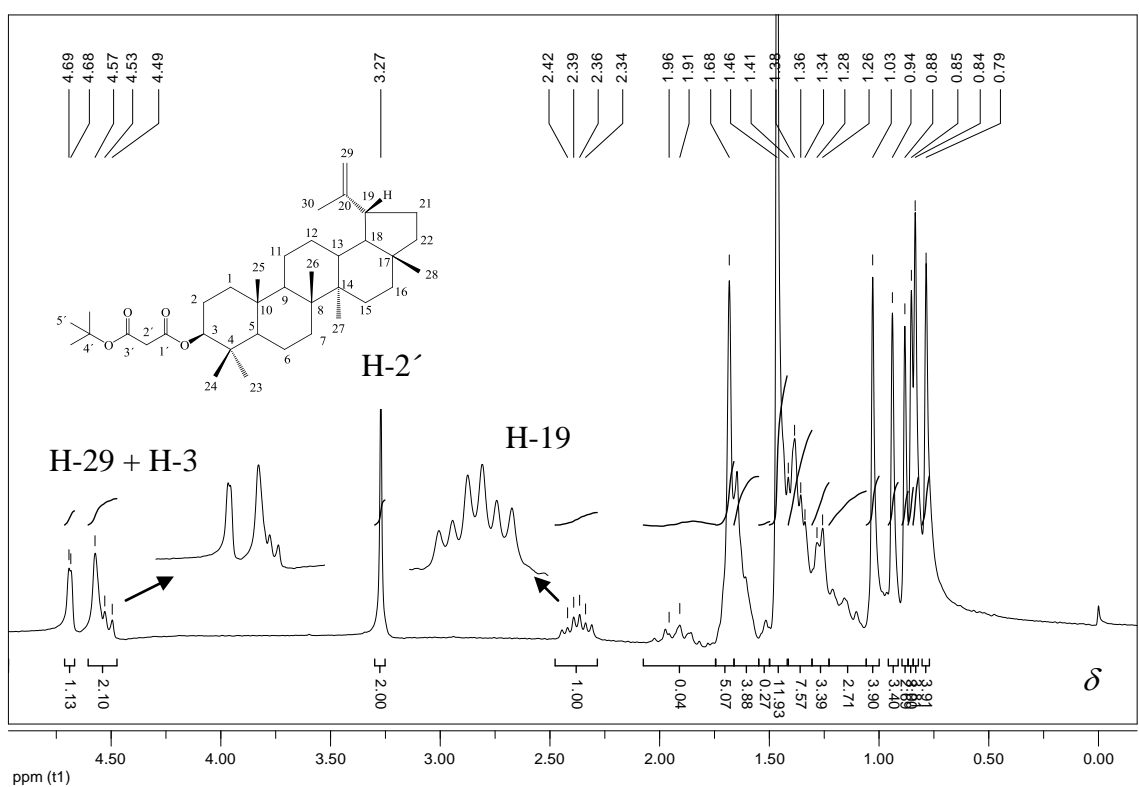


Figura 4.6: Espectro de RMN de ^1H de **48** (200 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C de **48** (Fig. 4.7) apresentou 35 sinais. Com o auxílio do subespectro DEPT-135 (Figura 4.8, p. 53) concluiu-se que dos 35 sinais, nove são referentes a carbonos não hidrogenados, 12 são referentes a carbonos metilênicos e 14 são referentes a carbonos metílicos e metínicos. Os sinais foram atribuídos por comparação com os sinais descritos na literatura para o material de partida e são apresentados na tabela 4.2 (p. 53). Podem-se notar os sinais dos carbonos olefínicos 20 e 29, característicos do esqueleto lupano, em δ 150,81 e δ 109,30 respectivamente. Os sinais dos carbonos carbonílicos 1' e 3' do grupo malonato encontram-se em δ 166,65 e δ 165,76. O carbono 3 apresenta sinal em δ 82,01, um pouco mais afastado do TMS do que seu deslocamento no material de partida (δ 79,01), o que era esperado e que comprova a esterificação. Os sinais dos carbonos 2 e 4 em δ 23,48 e δ 37,80 encontram-se mais próximos do TMS do que no material de partida (δ 27,44 e δ 38,86), possivelmente pelo efeito anisotrópico do grupo carbonila agora presente na molécula.

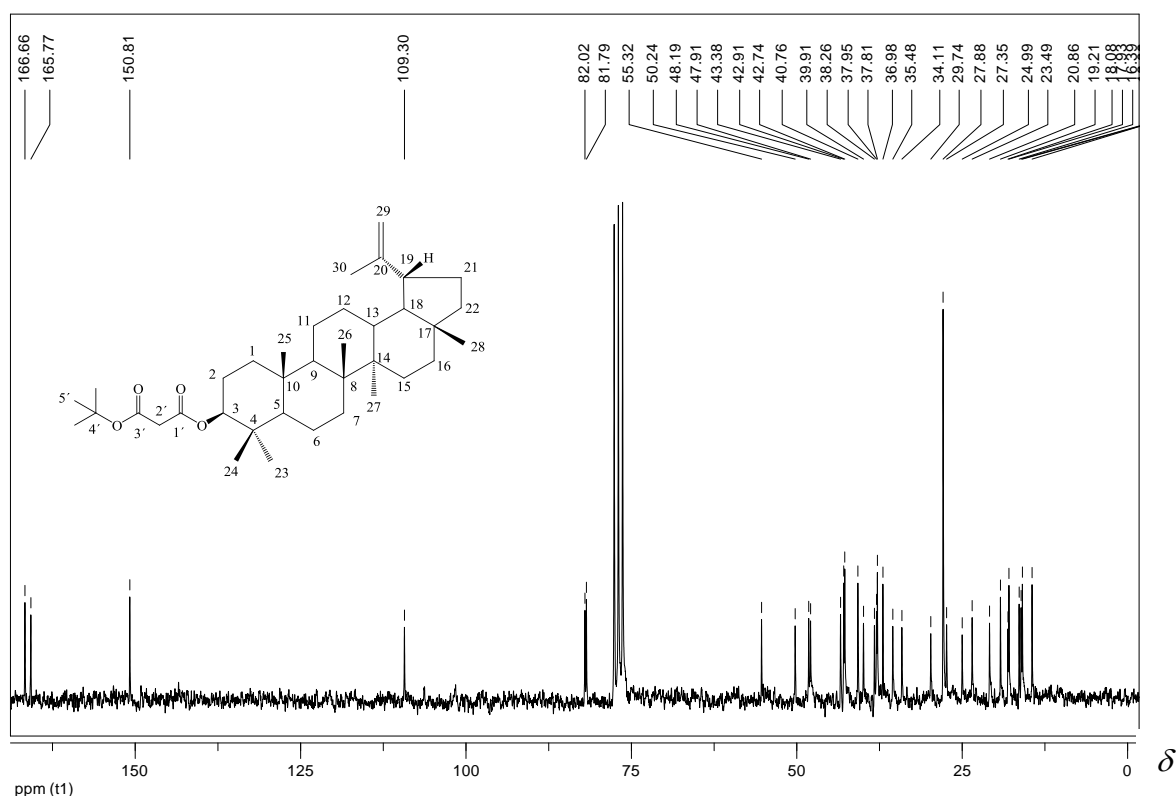


Figura 4.7: Espectro de RMN de ^{13}C de **48** (50 MHz, CDCl_3).

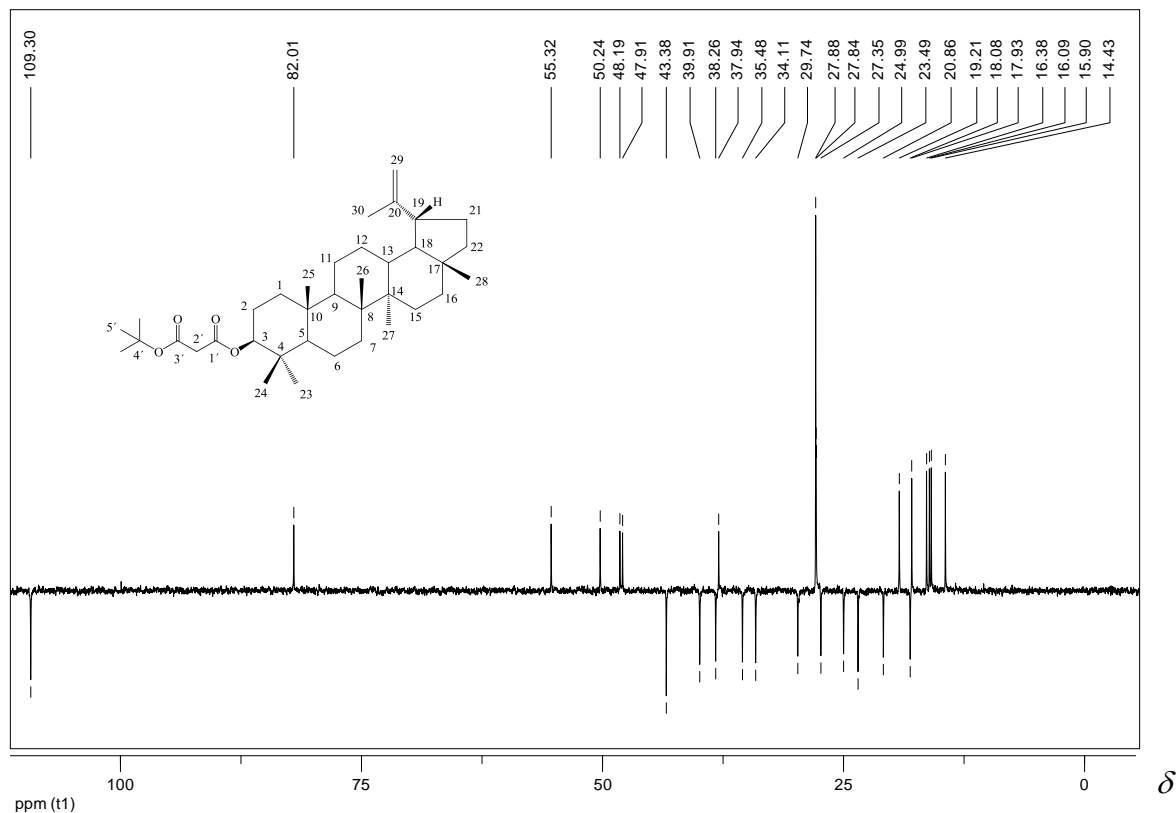


Figura 4.8: Subespectro DEPT-135 de **48** (50 MHz, CDCl_3).

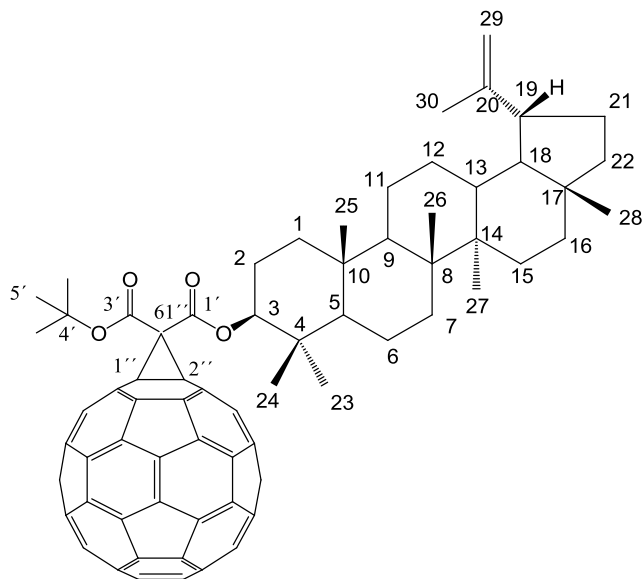
Tabela 4.2: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C do lupeol (MIRANDA, 2007) com aqueles encontrados para **48**

C_n	Lupeol	48	Atribuição pelo DEPT
1	38,71	38,25	CH_2
2	27,44	23,48	CH_2
3	79,01	82,01	CH
4	38,86	37,80	C
5	55,29	55,31	CH
6	18,32	18,08	CH_2
7	34,28	34,10	CH_2
8	40,83	40,76	C
9	50,43	50,23	CH
10	37,17	36,97	C
11	20,91	20,86	CH_2

12	25,14	24,99	CH ₂
13	38,05	37,94	CH
14	42,83	42,74	C
15	27,41	27,35	CH ₂
16	35,58	35,48	CH ₂
17	43,00	42,91	C
18	48,30	48,19*	CH
19	47,98	47,91*	CH
20	150,98	150,81	C
21	29,84	29,74	CH ₂
22	40,00	39,91	CH ₂
23	27,99	27,84	CH ₃
24	15,37	15,90	CH ₃
25	16,12	16,38	CH ₃
26	15,98	16,09	CH ₃
27	14,55	14,43	CH ₃
28	18,00	17,92	CH ₃
29	109,33	109,29	CH ₂
30	19,31	19,21	CH ₃
1'	-	166,65 ou 165,76	C
2'	-	43,38	CH ₂
3'	-	165,76 ou 166,65	C
4'	-	81,79	C
5'	-	27,88	CH ₃

* Os sinais podem estar trocados.

4.3 - 1'',2''-metano[60]fulereno-61''-terc-butilato-61''-carboxilato de lupan-20(29)-en-3 β -ila (49)



49

O composto **49**, obtido pela reação de Bingel entre o fulereno C₆₀ e o malonato **48**, apresenta-se como um sólido amarronzado solúvel em clorofórmio.

O espectro no infravermelho de **49** (Figura 4.9, p. 56) apresenta bandas em 2937 cm⁻¹, referente ao estiramento das ligações C-H alifáticas, em 1725 cm⁻¹, referentes ao estiramento dos grupos carbonila, em 1227 cm⁻¹, referente ao estiramento da ligação C-O dos grupos ésteres, e em 1007 cm⁻¹ e 982 cm⁻¹, referentes à deformação angular fora do plano das ligações C-H do grupo alceno. A presença de uma forte banda em 1453 cm⁻¹ se deve ao fato dos estiramentos das ligações C=C do fulereno C₆₀ também absorverem neste número de onda (HARE *et al*, 1991).

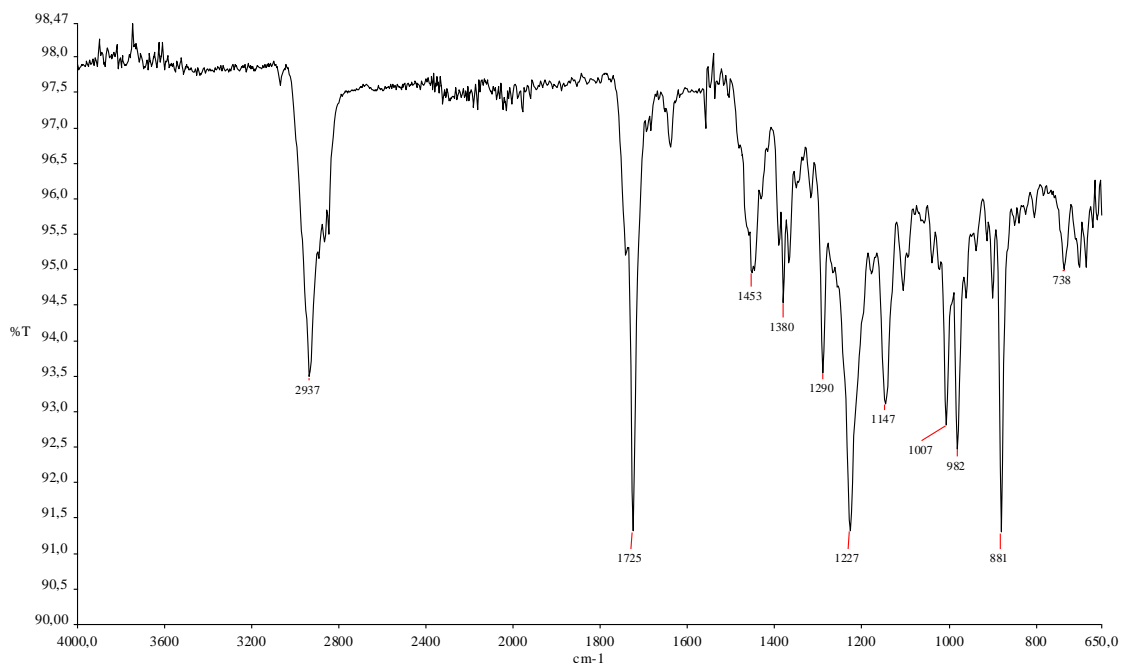


Figura 4.9: Espectro na região do IV de **49** (neat).

No espectro de RMN de ¹H de **49** (Figura 4.10, p. 57) nota-se a ausência do simpleto em δ 3,27, correspondente aos hidrogênios metilênicos do grupo malonato do material de partida **49** (Figura 4.6, p. 51), o que comprova o acoplamento ao fulereno. O sinal correspondente ao H-3 do esqueleto triterpênico aparece mais afastado do TMS, deixando de se superpor com os sinais dos hidrogênios olefinicos, apresentando-se em δ 4,90.

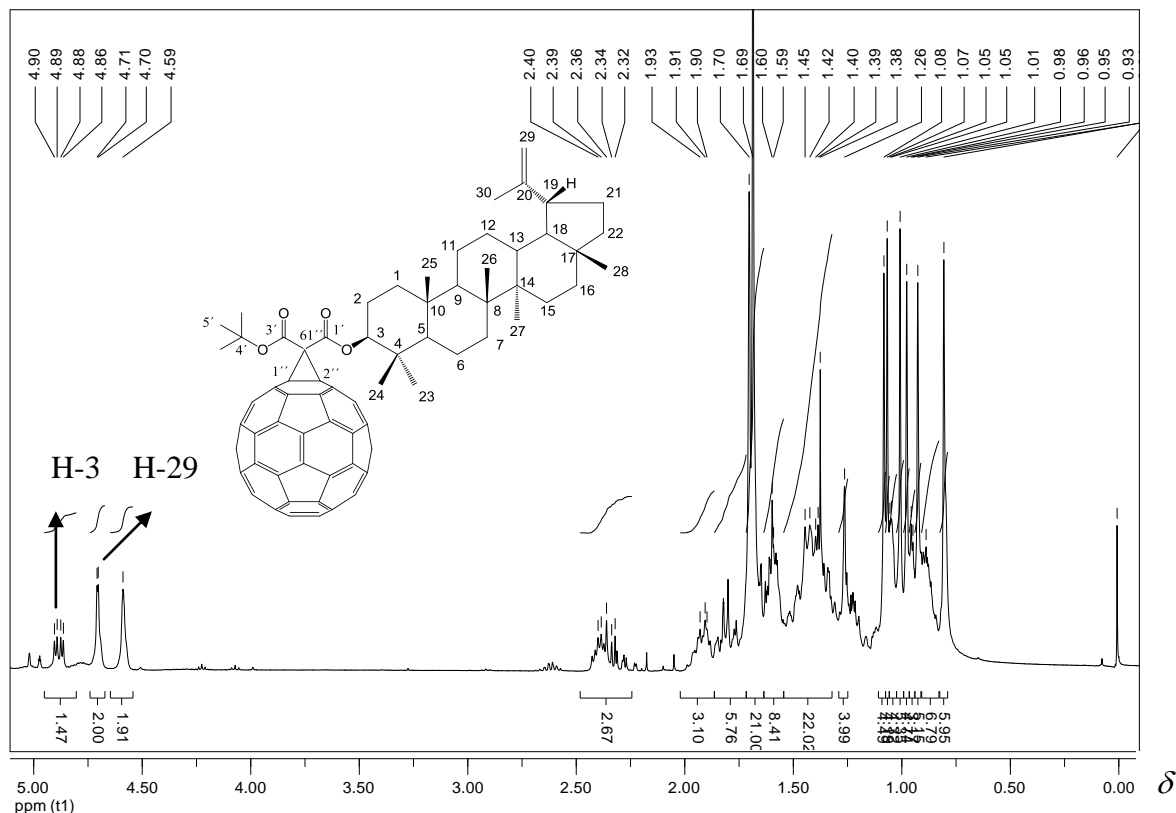


Figura 4.10: Espectro de RMN de ^1H de **49** (400 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^{13}C de **49** (Figura 4.11, p. 58), cuja análise foi auxiliada pelo subespectro DEPT 135 (Figura 4.12, p. 58), foram evidenciados sinais característicos tanto da parte lupânica do composto quanto da sua sub-estrutura fullerênica. A ausência do sinal em δ 43,38 (COCH_2CO presente no material de partida (Figura 4.7, p. 52)) e a presença de um sinal de ressonância pouco intenso em δ 55,63, referente ao carbono 61'', juntamente com os sinais característicos dos carbonos sp^2 de derivados fullerênicos monoaddutos (ENES *et al.*, 2005; PRATO, 1993) entre δ 145,20 – 138,98 comprovam que **48** foi acoplado com sucesso à superfície do C_{60} . O sinal em δ 72,18 refere-se aos carbonos sp^3 da parte fullerênica, C1'' e C2''. Os sinais referentes aos carbonos carbonílicos, δ 163,35 e 162,17, apresentaram-se ligeiramente mais próximos do TMS, indicando uma blindagem destes núcleos. Os demais sinais foram atribuídos por comparação e estão descritos na tabela 4.3 (p. 59).

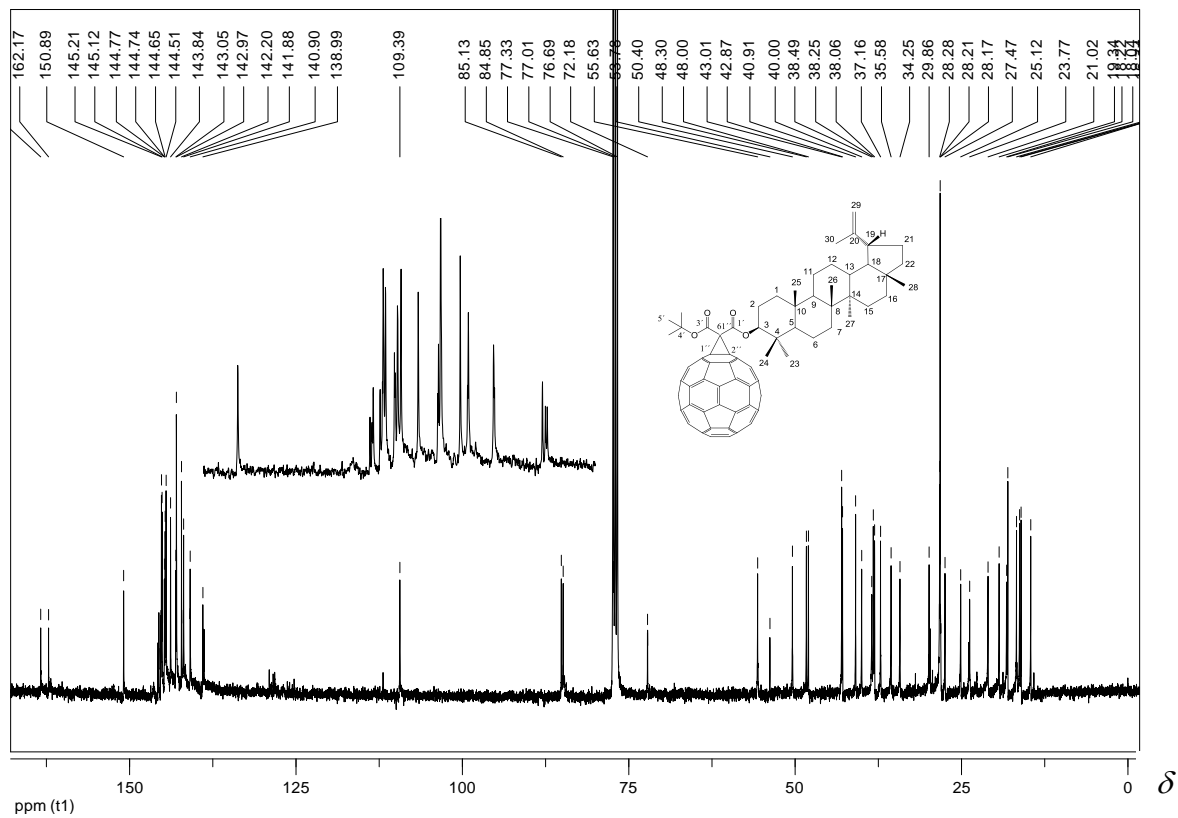


Figura 4.11: Espectro de RMN de ^{13}C de **49** (100 MHz, CDCl_3).

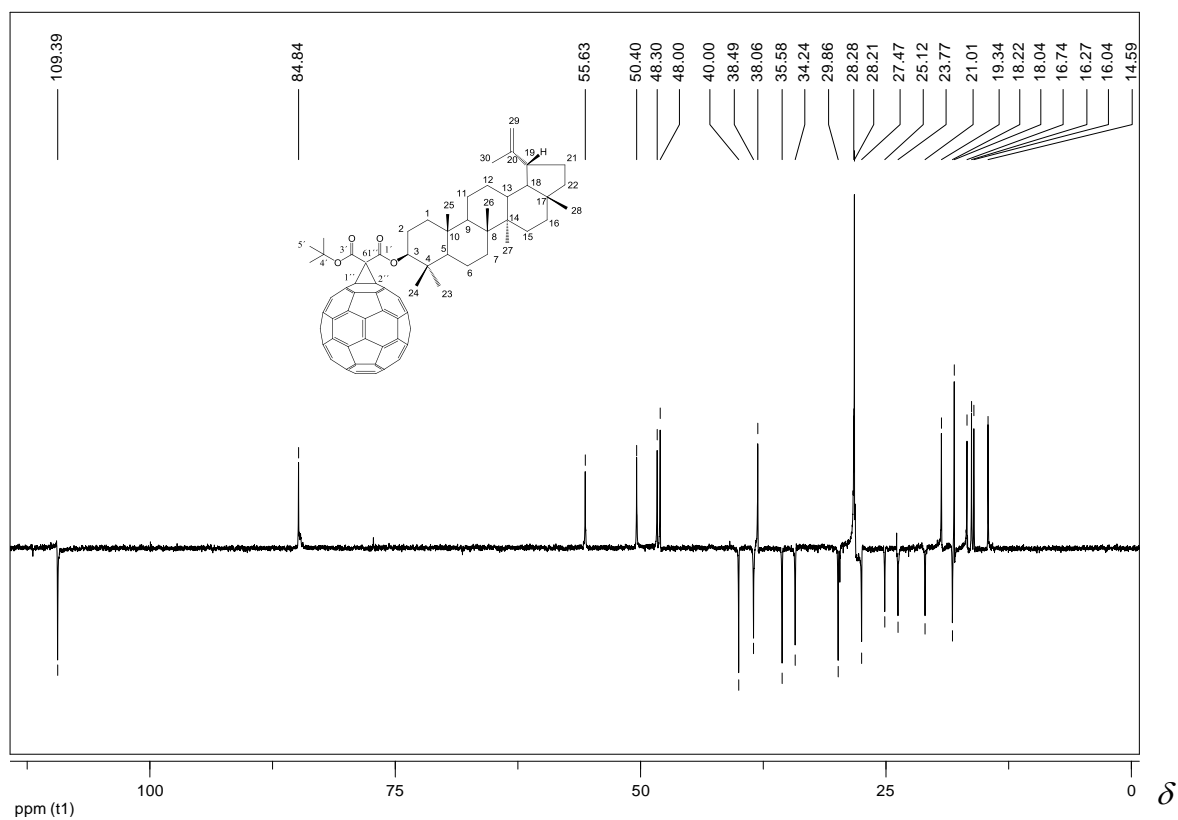


Figura 4.12: Subespectro DEPT-135 de **49** (100 MHz, CDCl_3).

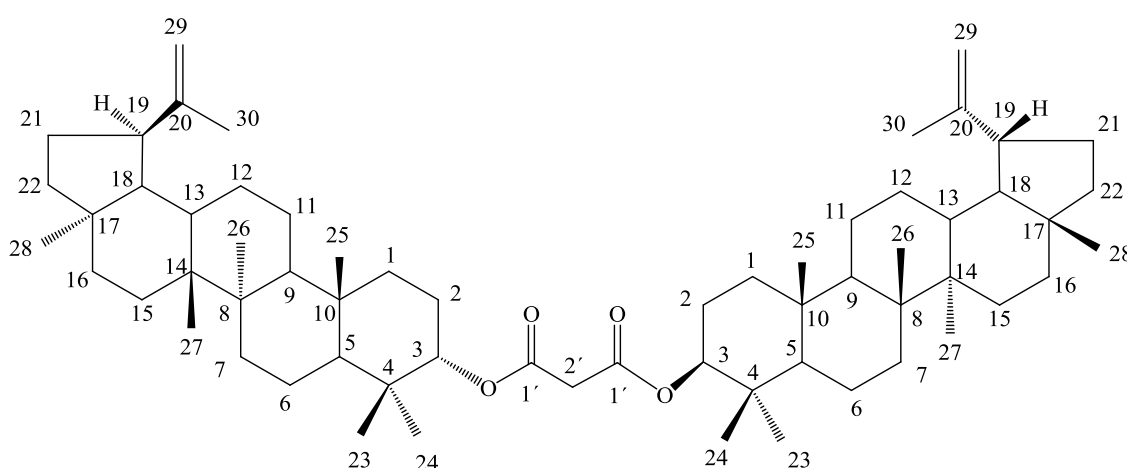
Tabela 4.3: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C do malonato **48** com aqueles encontrados para **49**

C_n	48	49	Atribuição pelo DEPT
1	38,25	38,49	CH ₂
2	23,48	23,77	CH ₂
3	82,01	84,84	CH
4	37,80	38,25	C
5	55,31	55,63	CH
6	18,08	18,22	CH ₂
7	34,10	34,25	CH ₂
8	40,76	40,91	C
9	50,23	50,40	CH
10	36,97	37,16	C
11	20,86	21,01	CH ₂
12	24,99	25,12	CH ₂
13	37,94	38,06	CH
14	42,74	42,87	C
15	27,35	27,47	CH ₂
16	35,48	35,58	CH ₂
17	42,91	43,01	C
18	48,28*	48,30*	CH
19	48,00*	48,00*	CH
20	150,81	150,89	C
21	29,74	29,86	CH ₂
22	39,91	40,00	CH ₂
23	27,84	28,28	CH ₃
24	15,89	16,04	CH ₃
25	16,38	16,74	CH ₃
26	16,09	16,27	CH ₃
27	14,43	14,59	CH ₃

28	17,92	18,04	CH ₃
29	109,29	109,39	CH ₂
30	19,21	19,34	CH ₃
1'	166,65	163,35 ou 162,17	C
2'/61''	43,47	53,63	CH ₂ /C
3'	165,76	162,17 ou 163,35	C
4'	81,79	85,13	C
5'	27,88	28,21	CH ₃
1'' e 2''	-	72,18	C

* Os sinais podem estar trocados.

4.4 - Malonato de bis[lupan-20(29)em-3β-ila] (22)



22

O composto **22**, obtido pela reação do lupeol com o dicloreto de malonila, apresenta-se como um sólido branco brilhante, solúvel em clorofórmio, que se cristaliza na forma de placas. O temperatura de fusão encontrado para o composto é de 295,3 – 298,4 °C, consideravelmente maior que o ponto de fusão do lupeol encontrado por Miranda (2007) (184,4 - 186,4 °C) devido ao grande aumento da massa molecular.

O espectro no infravermelho (Figura 4.13, p. 61) apresenta bandas intensas em 2937 cm⁻¹, referentes ao estiramento das ligações C-H alifáticas, em 1725 cm⁻¹,

referente ao estiramento das ligações C=O, em 1226 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação C-O de ésteres e em 1007 cm^{-1} e 982 cm^{-1} , referentes às deformações angulares fora do plano das ligações C-H do grupo alceno. O fato da banda em 1725 cm^{-1} ser bem definida indica que as carbonilas do malonato **22** são equivalentes, o que confirma a estrutura simétrica desta molécula.

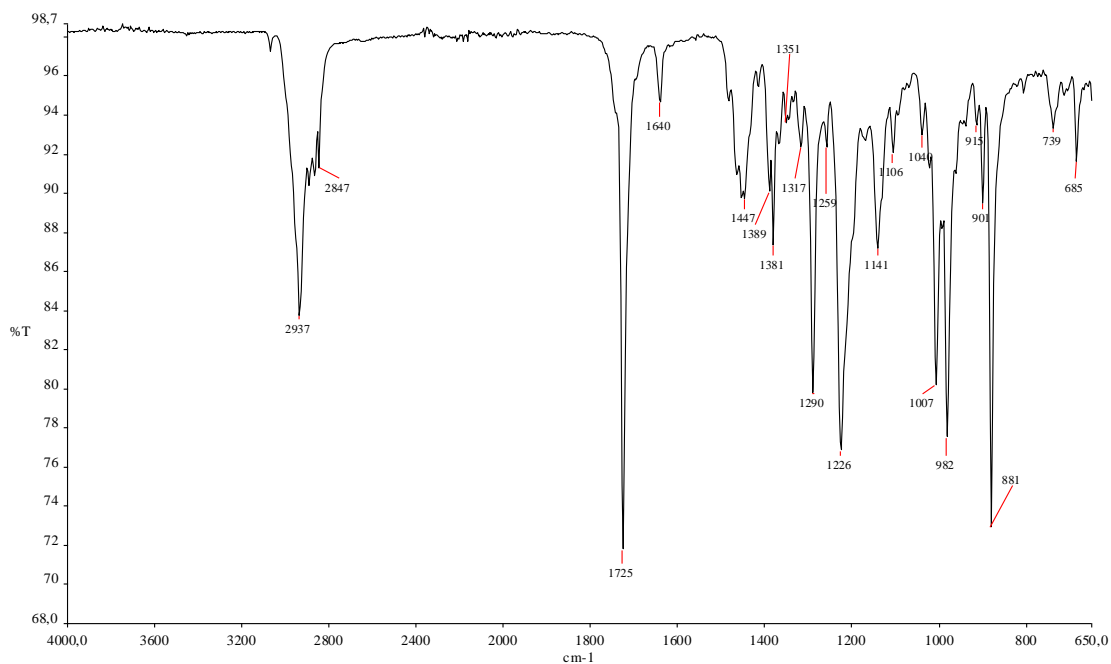


Figura 4.13: Espectro na região do IV de **22** (neat).

O espectro de RMN de ^1H de **22** é apresentado na figura 4.14 (p. 62). O sinal referente a H-3 (δ 3,20 no material de partida (Figura 4.5, p. 51)) aparece mais afastado do TMS (δ 4,49) devido à desblindagem deste núcleo após a esterificação no carbono 3 se sobrepondo com o sinal do hidrogênio olefínico 29, de maneira análoga ao malonato **47**. A presença do simpleto em δ 3,35, referente aos hidrogênios metilênicos do grupo malonato, também confirma a esterificação. Ao integrar este simpleto para dois hidrogênios é possível notar a presença de quatro hidrogênios olefínicos, de dois hidrogênios atribuídos como H-3 e de dois hidrogênios atribuídos como H-19. A partir disto confirma-se a proporção de duas moléculas de lupeol para uma molécula de malonato, comprovando tratar-se de um malonato simétrico.

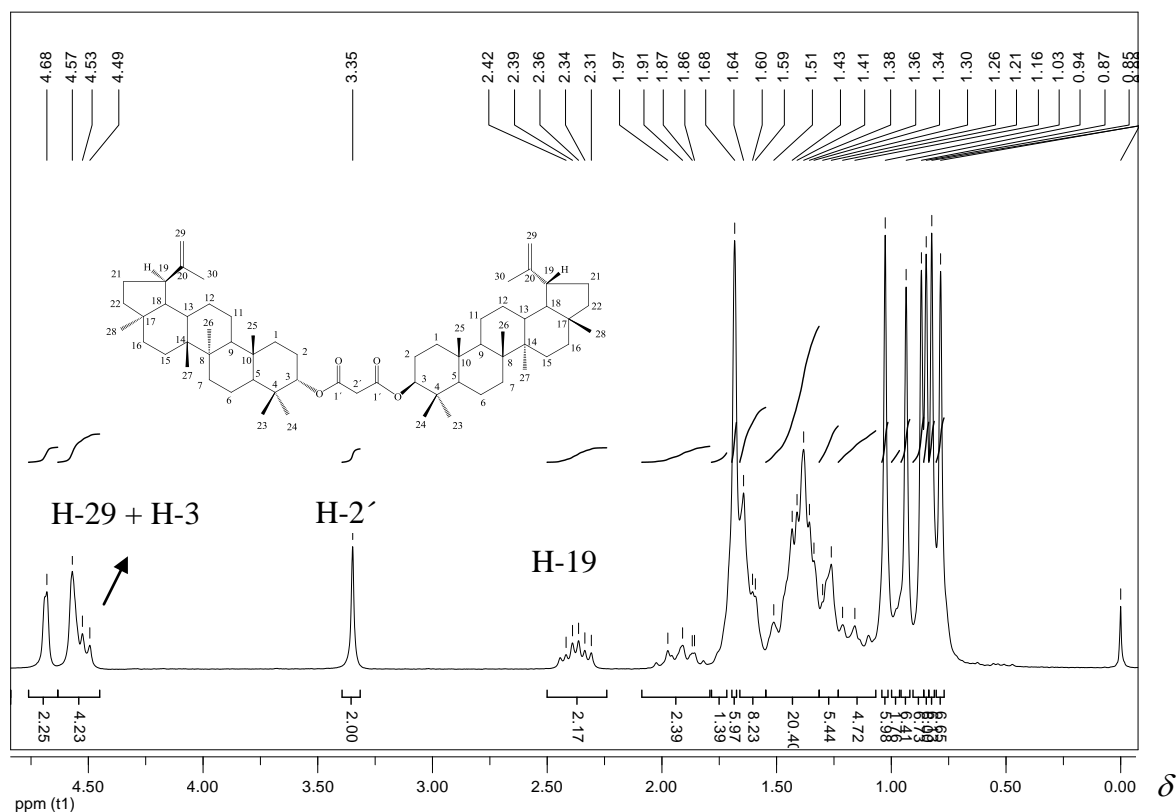


Figura 4.14: Espectro de RMN de ^1H de **22** (200 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C de **22** (Figura 4.15, p. 63) apresentou 32 sinais. Com o auxílio do subespectro DEPT-135 (Figura 4.16, p. 63) concluiu-se que dos 32 sinais, 7 são referentes a carbonos não hidrogenados, 12 são referentes a carbonos metilênicos e 13 são referentes a carbonos metílicos e metínicos. Os sinais foram atribuídos por comparação com os sinais do material de partida e são apresentados na tabela 4.4 (p. 64). Podem-se notar os sinais dos carbonos olefínicos 20 e 29, característicos do esqueleto lupano, em δ 150,89 e δ 109,32 respectivamente. Os sinais dos carbonos carbonílicos 1' e do carbono metilênico 2' do grupo malonato encontram-se em δ 166,52 e δ 42,28 respectivamente. O fato deste composto apresentar um único sinal atribuído a um carbono carbonílico comprova a natureza simétrica da molécula. O carbono 3 apresenta sinal em δ 82,30, um pouco mais afastado do TMS do que seu deslocamento no material de partida (δ 79,01), o que era esperado e que comprova a esterificação. Os sinais dos carbonos 2 e 4 em δ 23,53 e δ 37,99 encontram-se mais próximos do TMS do que no material de partida (δ 27,44 e δ 38,86), possivelmente pelo efeito anisotrópico do grupo carbonila agora presente na molécula.

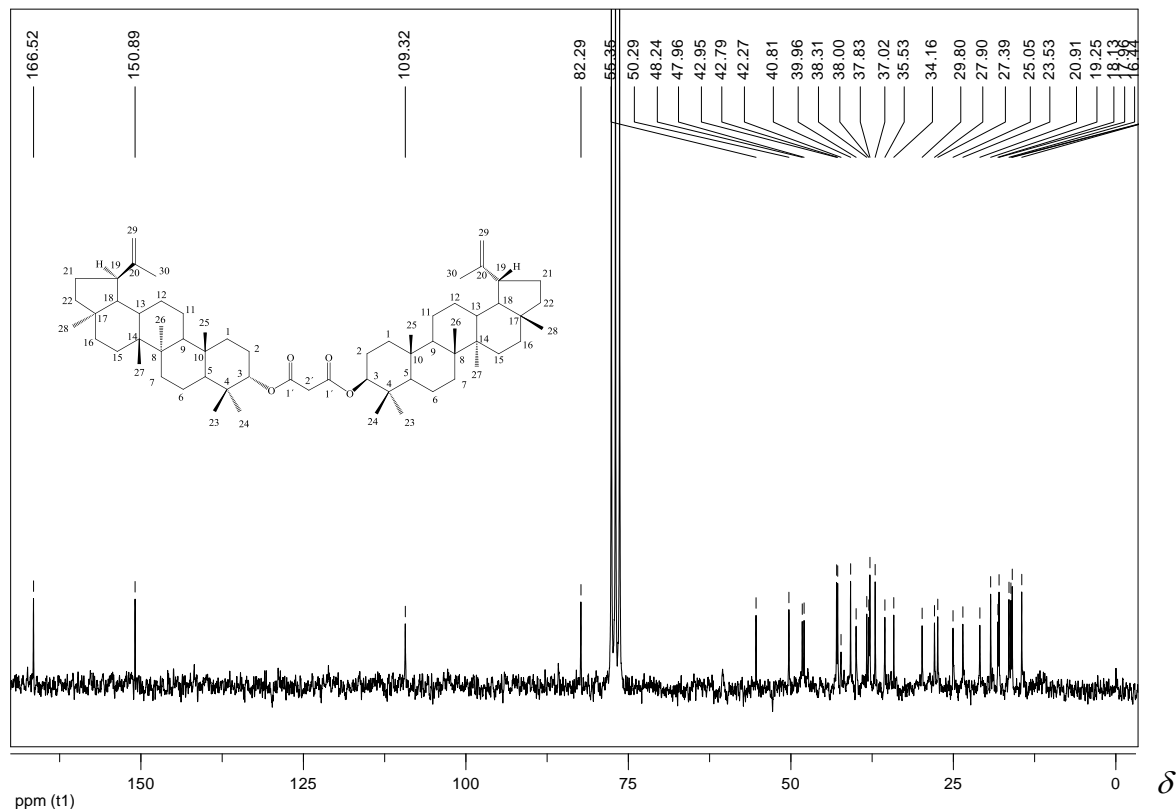


Figura 4.15: Espectro de RMN de ^{13}C de **22** (50 MHz, CDCl_3).

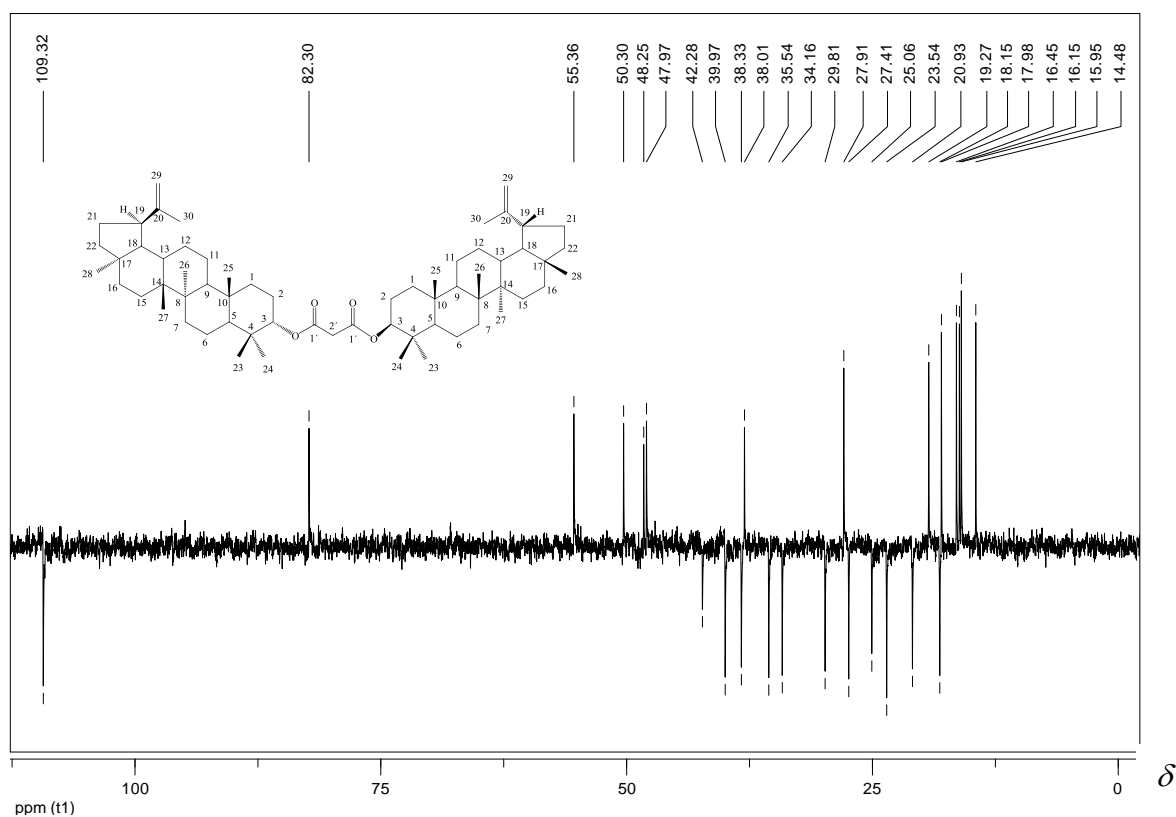


Figura 4.16: Subespectro DEPT-135 de **22** (50 MHz, CDCl_3).

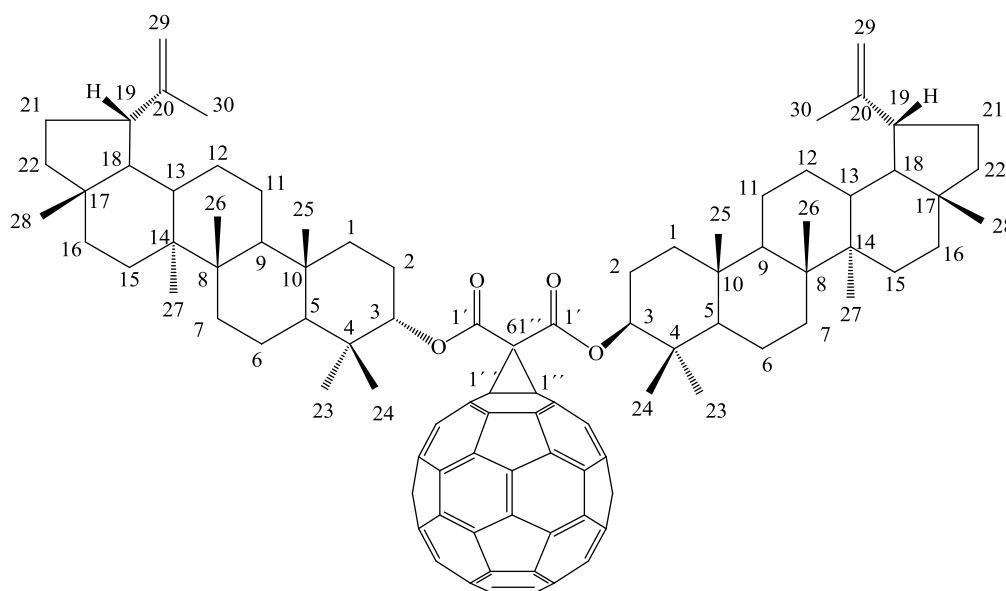
Tabela 4.4: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C do lupeol (MIRANDA, 2007) com aqueles encontrados para **22**

C_n	Lupeol	22	Atribuição pelo DEPT
1	38,71	38,33	CH ₂
2	27,44	23,53	CH ₂
3	79,01	82,30	CH
4	38,86	37,99	C
5	55,29	55,34	CH
6	18,32	18,15	CH ₂
7	34,28	34,16	CH ₂
8	40,83	40,81	C
9	50,43	50,28	CH
10	37,17	37,02	C
11	20,91	20,93	CH ₂
12	25,14	25,06	CH ₂
13	38,05	38,01	CH
14	42,83	42,79	C
15	27,41	27,41	CH ₂
16	35,58	35,54	CH ₂
17	43,00	42,95	C
18	48,30	48,25*	CH
19	47,98	47,97*	CH
20	150,98	150,89	C
21	29,84	29,81	CH ₂
22	40,00	39,97	CH ₂
23	27,99	27,91	CH ₃
24	15,37	15,95	CH ₃
25	16,12	16,45	CH ₃
26	15,98	16,15	CH ₃
27	14,55	14,48	CH ₃

28	18,00	17,98	CH ₃
29	109,33	109,32	CH ₂
30	19,31	19,27	CH ₃
1'	-	166,52	C
2'	-	42,27	CH ₂

* Os sinais podem estar trocados.

4.5 - 1'',2''-metano[60]fulereno-61''-dicarboxilato de bis[lupan-20(29)-em-3β-ila] (23)



23

O composto **23**, obtido pela reação de Bingel entre o fulereno C₆₀ e o malonato de bis[lupan-20(29)em-3β-ila (**22**), apresenta-se como um sólido amarronzado solúvel em clorofórmio.

O espectro no infravermelho de **23** (Figura 4.17, p. 66) apresenta bandas intensas em 2940 cm⁻¹, referentes ao estiramento das ligações C-H alifáticas, em 1743 cm⁻¹, referente ao estiramento das ligações C=O, em 1456 cm⁻¹, referente aos estiramentos das ligações C=C do fulereno C₆₀ (HARE *et al*, 1991), em 1226 cm⁻¹,

referente ao estiramento C-O de ésteres e em 1006 cm^{-1} e 961 cm^{-1} , referentes às deformações angulares fora do plano das ligações C-H do grupo alceno.

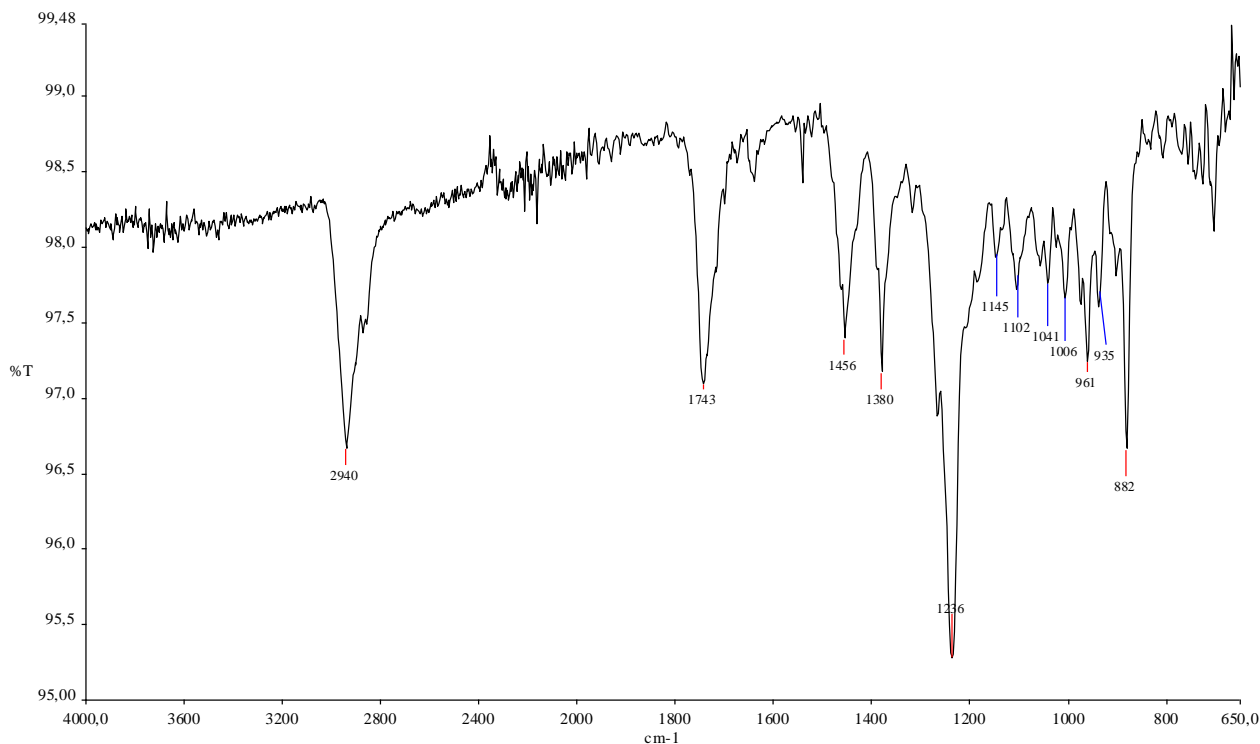


Figura 4.17: Espectro na região de IV de **23** (neat).

No espectro de RMN de ^1H de **23** (Figura 4.18, p. 67) nota-se a ausência do simpleto em $\delta 3,35$, correspondente aos hidrogênios metilênicos do grupo malonato do material de partida (Figura 4.14, p. 62), o que comprova o acoplamento ao fulereno. O sinal correspondente a H-3 do esqueleto triterpênico aparece mais afastado do TMS ($\delta 4,90$), deixando de se superpor com os sinais dos hidrogênios olefinicos, na forma de duplete duplo, devido ao acoplamento com os hidrogênios diastereotópicos H-2.

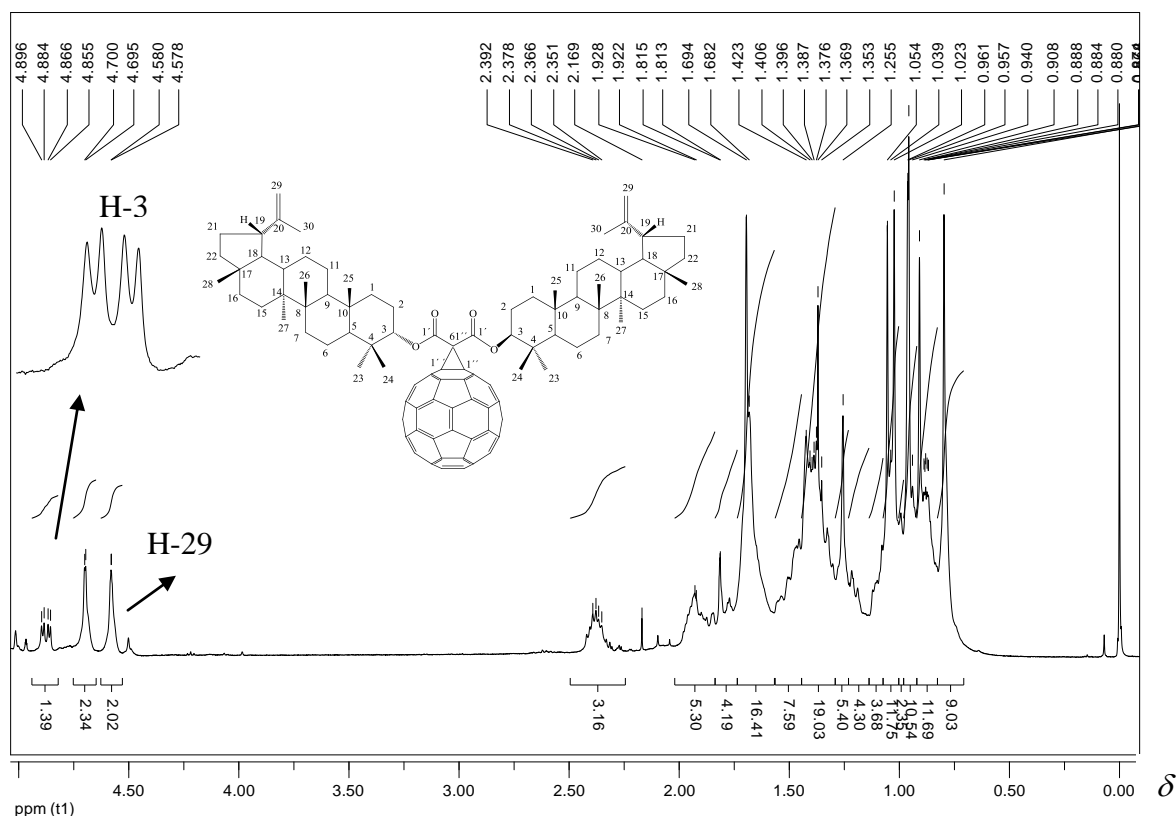


Figura 4.18: Espectro de RMN de ^1H de **23** (400 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^{13}C de **23** (Figura 4.19, p. 68), cuja análise foi auxiliada pelo subspectro DEPT 135 (Figura 4.20, p. 68), foram evidenciados sinais característicos tanto da parte lupânica do composto quanto da sua sub-estrutura fullerênica. A ausência do sinal em δ 42,27 (COCH_2CO presente no material de partida) e a presença de um sinal de ressonância pouco intenso em δ 53,52, referente ao carbono 61'', juntamente com os sinais característicos de carbonos sp^2 de derivados fullerênicos monoaddutos (ENES *et al.*, 2005; PRATO *et al.*, 1993) entre δ 145,20 – 138,98 comprovam que **22** foi acoplado com sucesso à superfície do C₆₀. O sinal em δ 72,14 refere-se aos carbonos sp^3 da parte fullerênica, C1'' e C2''. O sinal referente ao carbono carbonílico, δ 163,27, apresenta-se ligeiramente mais próximo do TMS, indicando uma blindagem deste núcleo. Os demais sinais foram atribuídos por comparação com o material de partida e estão descritos na tabela 4.5 (p. 69).

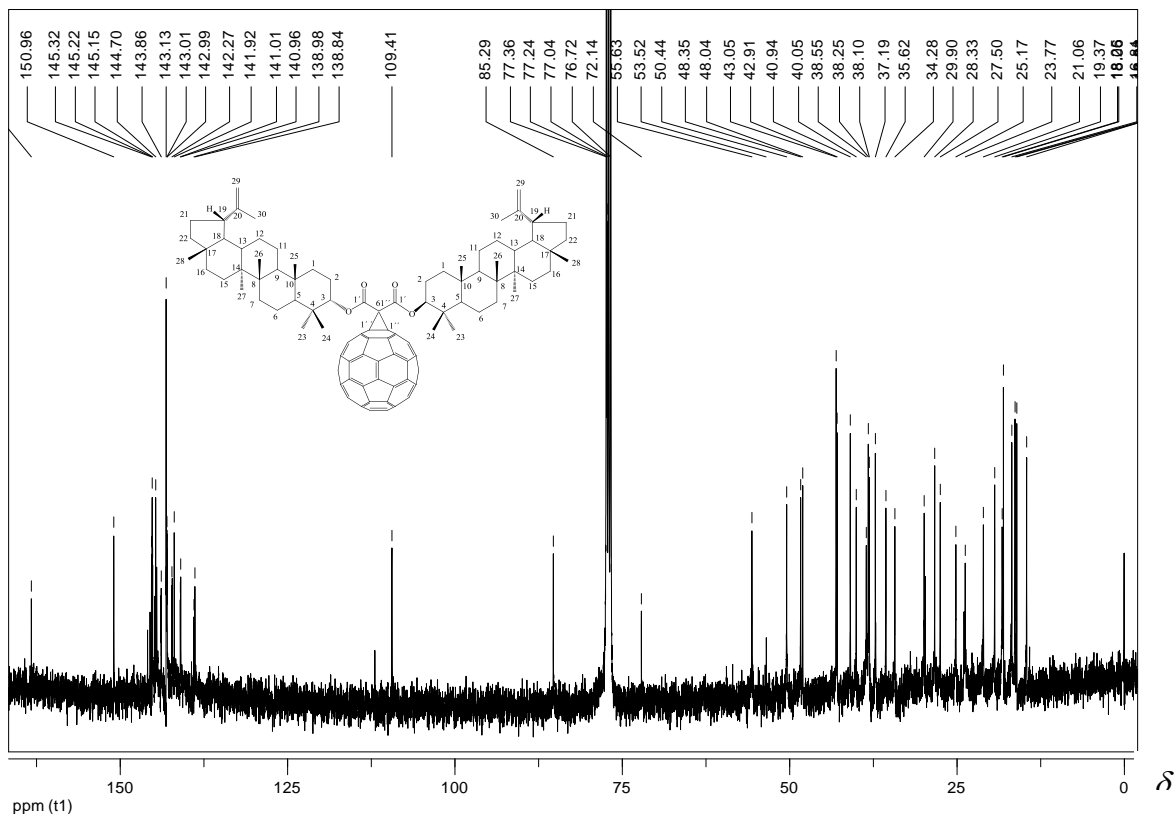


Figura 4.19: Espectro de RMN de ^{13}C de **23** (100 MHz, CDCl_3).

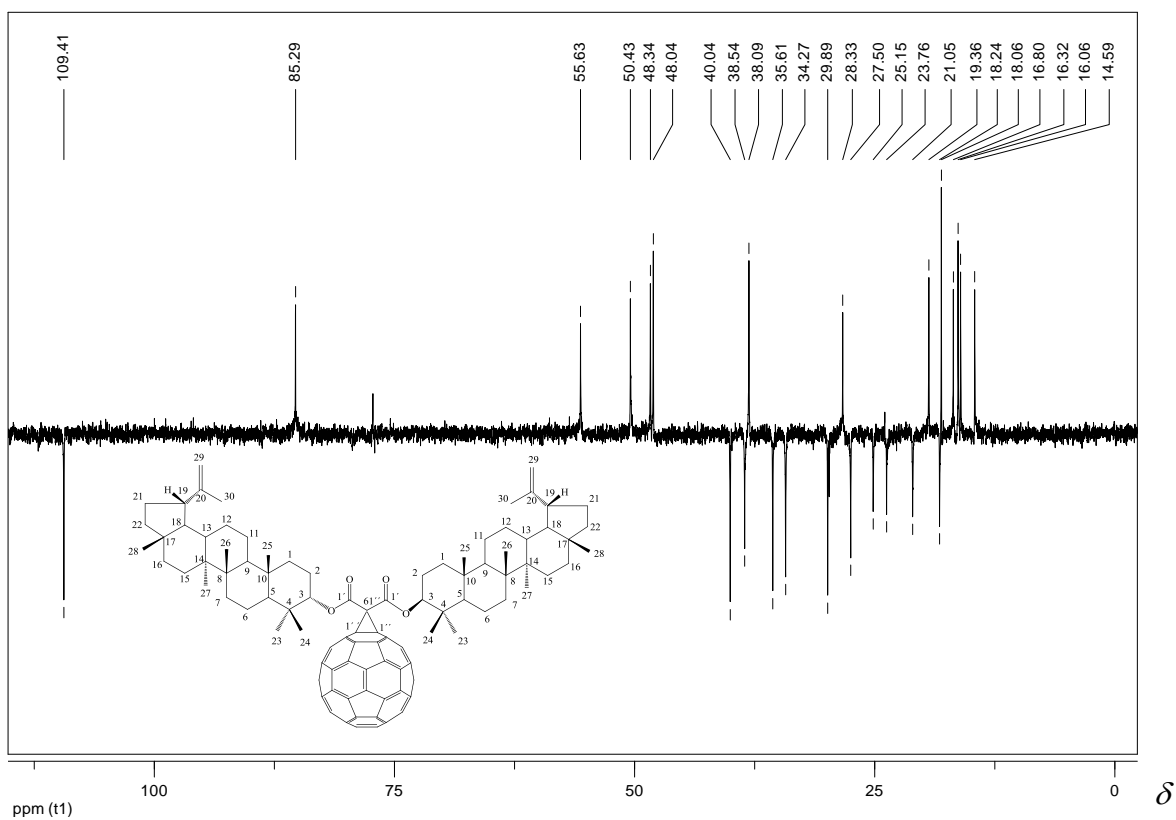


Figura 4.20: Subespectro DEPT-135 de **23** (100 MHz, CDCl_3).

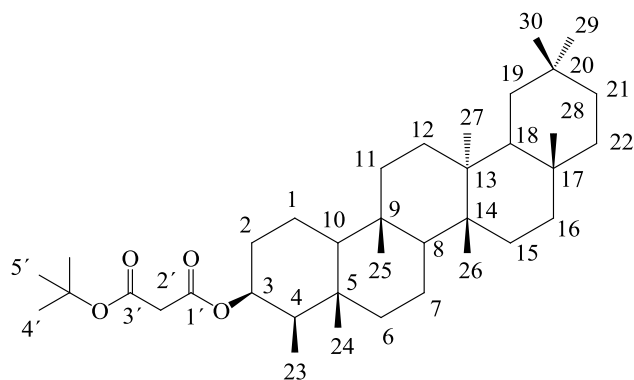
Tabela 4.5: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C do malonato **22** com aqueles encontrados para **23**

C_n	22	23	Atribuição pelo DEPT
1	38,33	38,55	CH_2
2	23,53	23,77	CH_2
3	82,30	85,29	CH
4	37,99	38,25	C
5	55,34	55,63	CH
6	18,15	18,24	CH_2
7	34,16	34,27	CH_2
8	40,81	40,94	C
9	50,28	50,44	CH
10	37,02	37,19	C
11	20,93	21,05	CH_2
12	25,06	25,15	CH_2
13	38,01	38,10	CH
14	42,79	42,91	C
15	27,41	27,50	CH_2
16	35,54	35,62	CH_2
17	42,95	43,05	C
18	48,25*	48,35*	CH
19	47,97*	48,04*	CH
20	150,89	150,96	C
21	29,81	29,90	CH_2
22	39,97	40,05	CH_2
23	27,91	28,33	CH_3
24	15,95	16,06	CH_3
25	16,45	16,80	CH_3
26	16,15	16,32	CH_3
27	14,48	14,59	CH_3

28	17,98	18,06	CH ₃
29	109,32	109,41	CH ₂
30	19,27	19,36	CH ₃
1'	166,52	163,27	C
2' ou 61''	42,28	53,52	CH ₂ /C
1''	-	72,14	C

* Os sinais podem estar trocados.

4.6 - Malonato de *terc*-butil friedelan-3 β -ila (51)



51

O composto **51**, obtido pela esterificação do β -friedelinol com o malonato de mono *terc*-butila, apresenta-se como um sólido branco solúvel em clorofórmio. A temperatura de fusão encontrado é de 221,4 – 223,1 °C, ligeiramente mais baixo que o ponto de fusão do β -friedelinol (280 – 283 °C) (OLIVEIRA, 2007), devido à esterificação do grupo hidroxila e a conseqüente perda das possíveis ligações de hidrogênio.

O espectro no infravermelho de **51** (Figura 4.21, p. 71) apresenta bandas em 2929 cm⁻¹, referentes ao estiramento da ligação de C-H alifática, em 1747 cm⁻¹ e 1730 cm⁻¹, referentes ao estiramento da ligação C=O, duplete 1388 cm⁻¹ e 1370 cm⁻¹, característico de estiramento da ligação C-H de grupos metilas geminados (SILVERSTEIN *et al.*, 1991), e em 1142 cm⁻¹, referente ao estiramento da ligação C-O

de ésteres. A ausência da banda larga em 3450 cm^{-1} , presente no β -friedelinol, mostra a inexistência da função hidroxila, comprovando que a esterificação foi realizada.

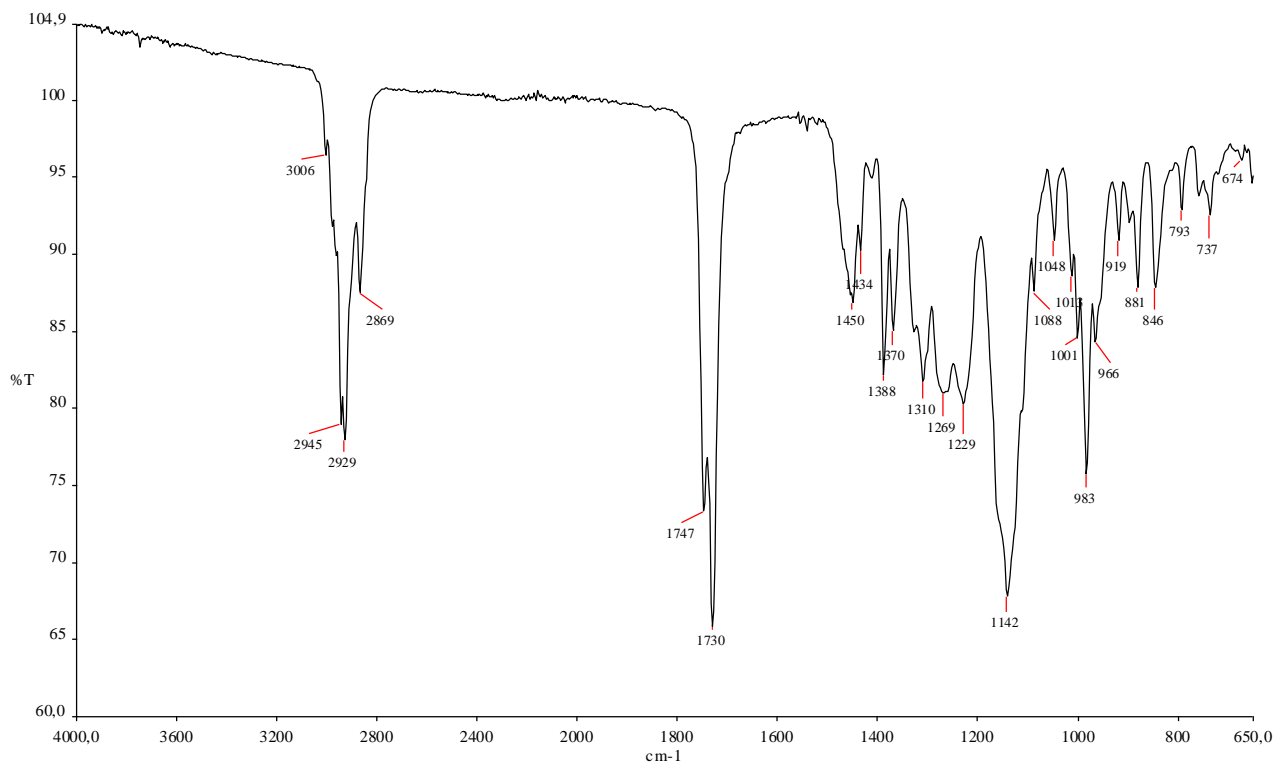


Figura 4.21: Espectro na região do IV de **51** (neat).

O espectro de RMN de ^1H de **51** é apresentado na figura 4.22 (p. 72). O sinal referente à H-3 aparece mais afastado do TMS (δ 4,96) devido à desblindagem deste núcleo após a esterificação no carbono 3. A presença do simpleto em δ 3,28, referente aos hidrogênios metilênicos do grupo malonato, também confirma a esterificação.

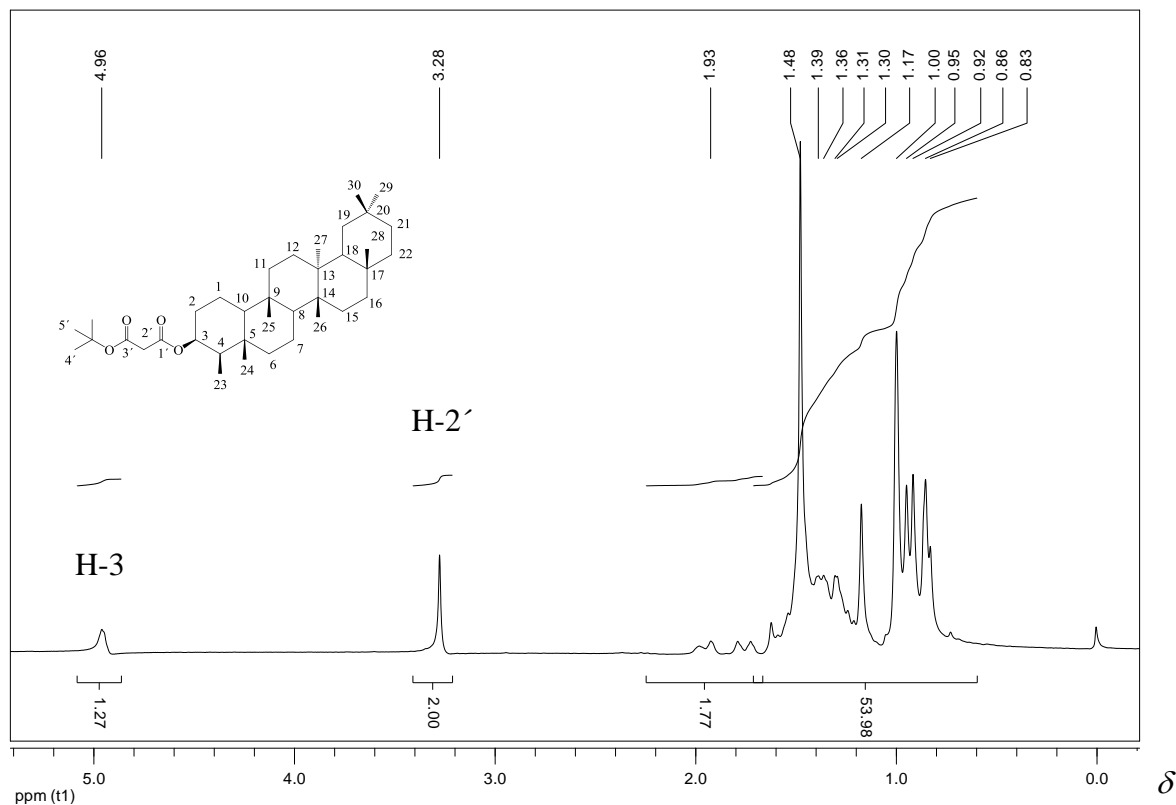


Figura 4.22: Espectro de RMN de ^1H de **51** (200 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C de **51** (Figura 4.22, p. 73) apresentou 35 sinais. Com o auxílio do subspectro DEPT-135 (Figura 4.23, p. 73) concluiu-se que dos 35 sinais, 9 são referentes a carbonos não hidrogenados, 12 são referentes a carbonos metilênicos e 14 são referentes a carbonos metínicos e metílicos. Os sinais foram atribuídos por comparação com os sinais do material de partida e são apresentados na tabela 4.6 (p. 75). Os sinais dos carbonos carbonílicos 1' e 3' do grupo malonato encontram-se em δ 166,57 e 165,77. O carbono 3 apresenta sinal em δ 75,82, um pouco mais afastado do que seu deslocamento no material de partida (δ 71,59), o que era esperado e que comprova a esterificação. Os sinais dos carbonos 2 e 4 em δ 31,91 e δ 47,96 encontram-se mais próximos do TMS do que no material de partida (δ 36,14 e δ 49,62), possivelmente pelo efeito anisotrópico do grupo carbonila agora presente na molécula.

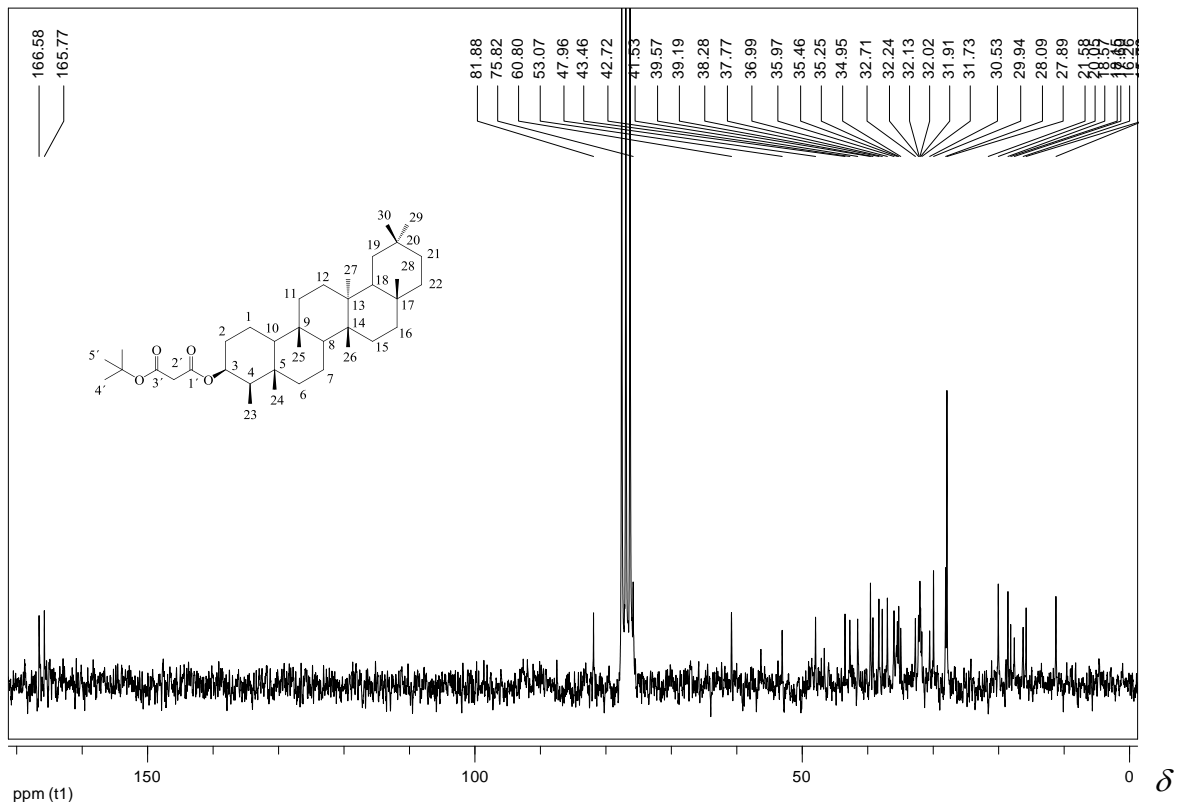


Figura 4.23: Espectro de RMN de ^{13}C de **51** (50 MHz, CDCl_3).

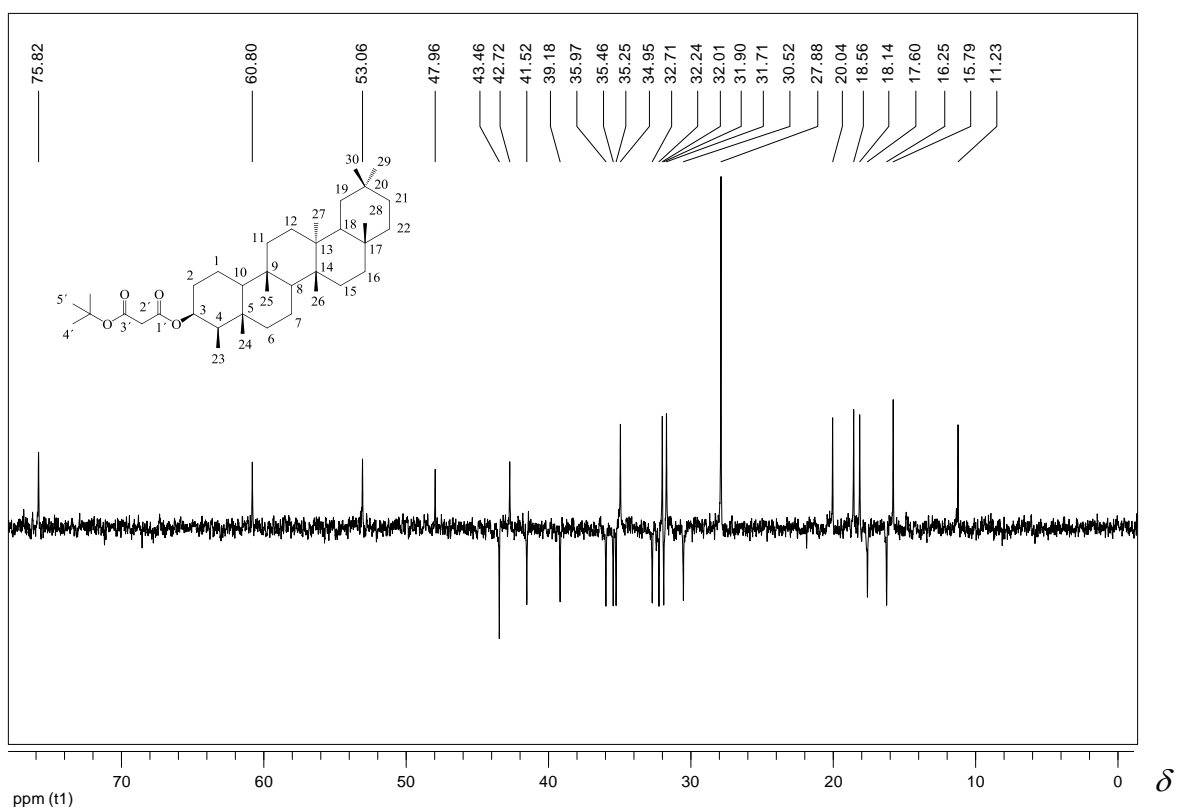


Figura 4.24: Subespectro DEPT-135 de **51** (50 MHz, CDCl_3).

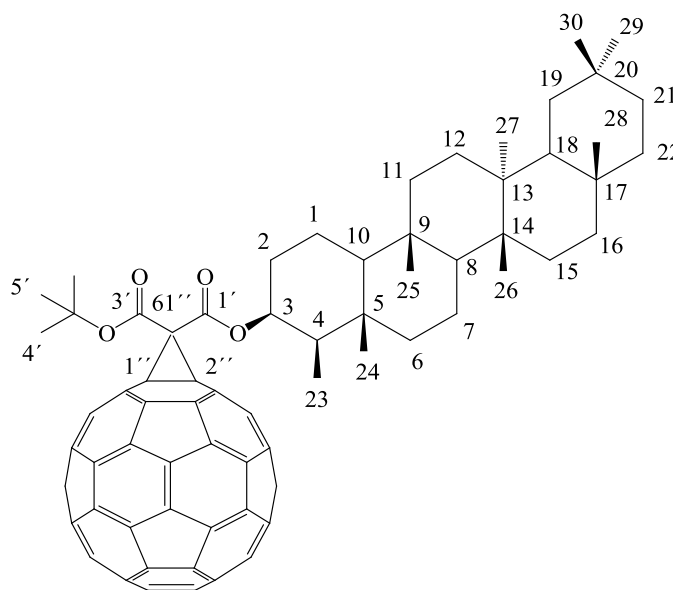
Tabela 4.6: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C do friedelinol (OLIVEIRA, 2007) com aqueles encontrados para **51**

C_n	Friedelinol	51	Atribuição pelo DEPT
1	16,16	16,25	CH ₂
2	36,14	31,91	CH ₂
3	71,59	75,82	CH
4	49,62	47,96	CH
5	38,09	37,77	C
6	41,99	41,52	CH ₂
7	17,69	17,59	CH ₂
8	53,27	53,06	CH
9	37,18	36,99	C
10	61,65	60,80	CH
11	35,66	35,46	CH ₂
12	30,69	30,53	CH ₂
13	38,38	38,28	C
14	39,69	39,57	C
15	32,34	32,23	CH ₂
16	35,90	35,97	CH ₂
17	30,02	29,94	C
18	42,88	42,72*	CH
19	35,36	35,25*	CH ₂
20	28,17	28,09	C
21	32,88	32,71	CH ₂
22	39,28	39,19	CH ₂
23	12,09	11,23	CH ₃
24	16,58	15,79	CH ₃
25	18,35	18,15	CH ₃
26	20,13	20,04	CH ₃
27	18,69	18,57	CH ₃

28	32,12	32,01	CH ₃
29	35,02	34,95	CH ₃
30	31,28	31,72	CH ₃
1'	-	166,58	C
2'	-	43,46	CH ₂
3'	-	165,77	C
4'	-	81,88	C
5'	-	27,89	CH ₃

* Os sinais podem estar trocados.

4.7 - 1'', 2''-metano[60]fulereno-61''-terc-butilato-61''-carboxilato de friedelan-3β-ila (52)



52

O composto **52**, obtido pela reação de Bingel entre o fulereno C₆₀ e o malonato **51**, apresenta-se como um sólido amarronzado solúvel em clorofórmio.

O espectro no infravermelho de **52** (Figura 4.25, p. 76) apresenta bandas em 2923 cm⁻¹, referente ao estiramento da ligação de C-H alifática, em 1741 cm⁻¹, referente ao estiramento da ligação C=O, em 1454 cm⁻¹, referente aos estiramentos das ligações C=C do fulereno C₆₀ (HARE *et al*, 1991), duplete em 1389 cm⁻¹ e 1368 cm⁻¹,

característico de estiramento da ligação C-H de grupos metilas geminados (SILVERSTEIN *et al.*, 1991), e em 1150 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação C-O de ésteres.

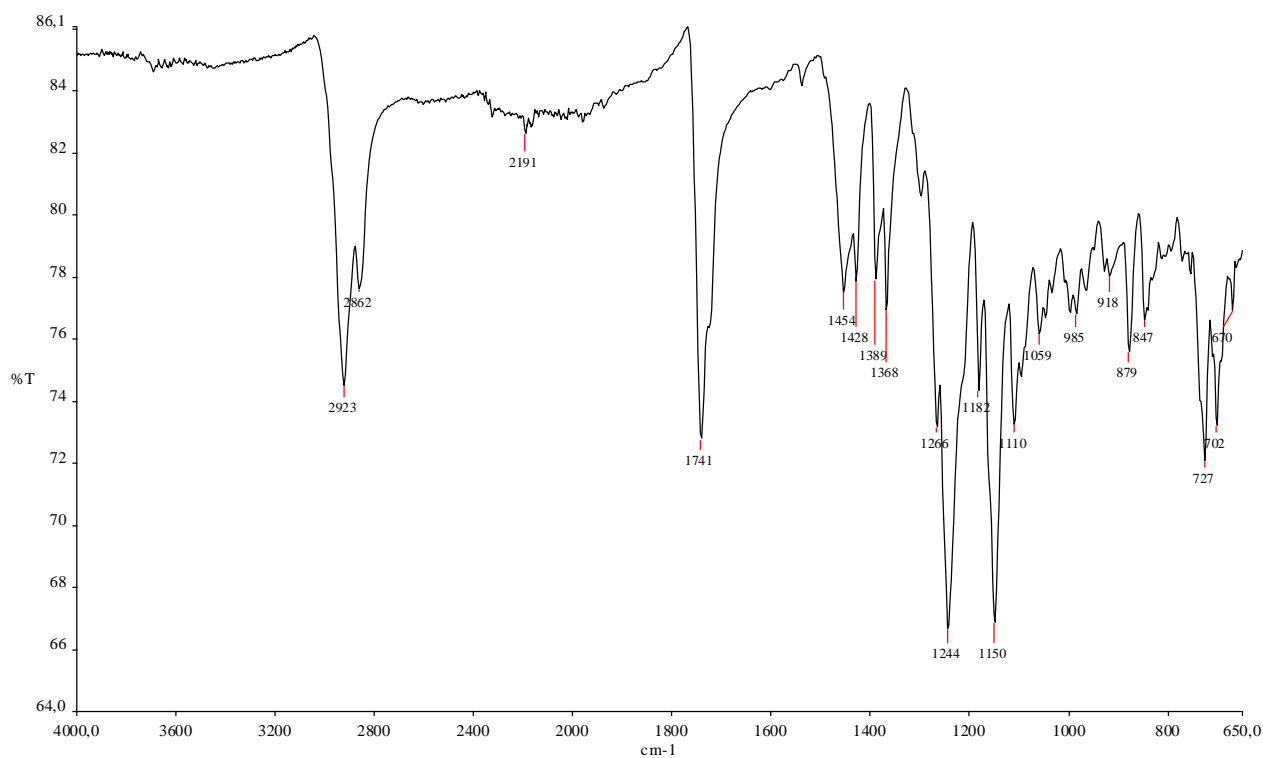


Figura 4.25: Espectro na região do IV de **52** (neat).

No espectro de RMN de ^1H de **52** (Figura 4.26, p. 77) nota-se a ausência do simpleto em δ 3,28, correspondente aos hidrogênios metilênicos do grupo malonato do material de partida **51** (Figura 4.22, p. 72), o que comprova o acoplamento ao fulereno. O sinal correspondente ao H-3 do esqueleto triterpênico aparece mais afastado do TMS (δ 5,26).

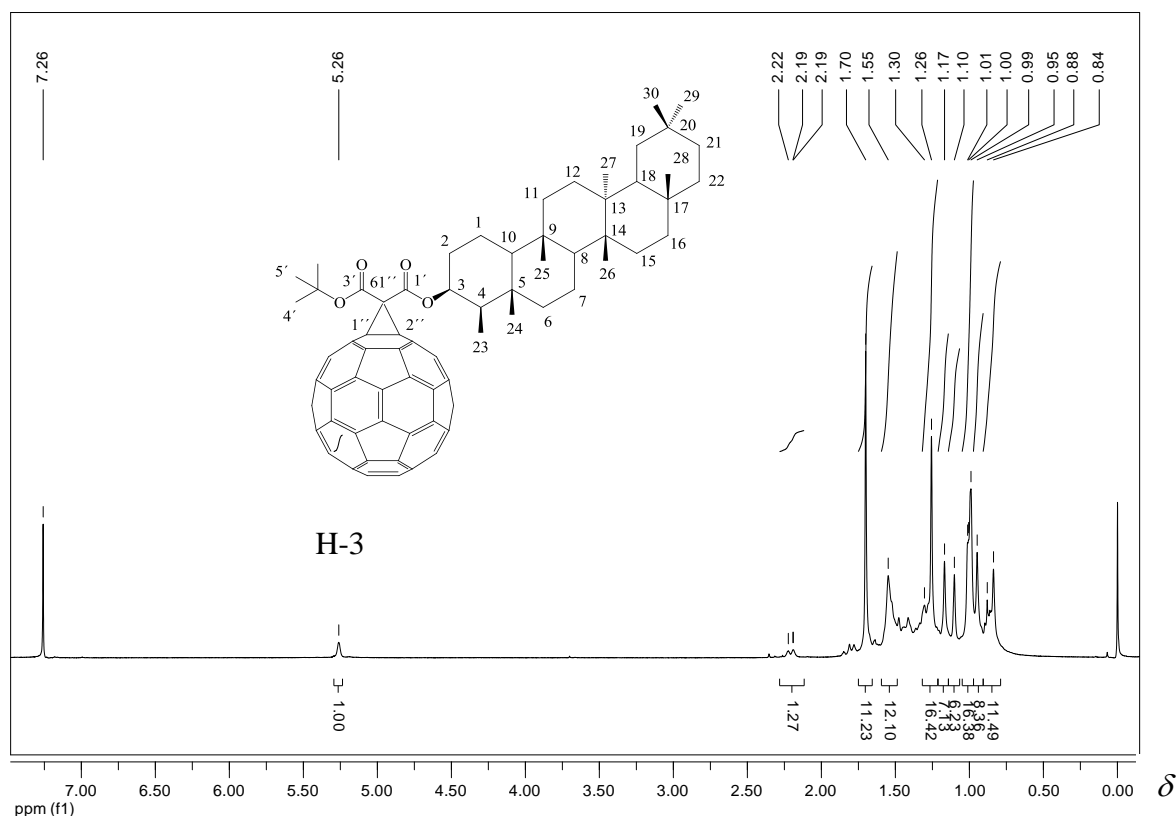


Figura 4.26: Espectro de RMN de ^1H de **52** (200 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^{13}C de **52** (Figura 4.27, p. 78), cuja análise foi auxiliada pelo subespectro DEPT 135 (Figura 4.28, p. 78), foram evidenciados sinais característicos tanto da parte lupânica do composto quanto da sua sub-estrutura fullerênica. A ausência do sinal em δ 43,46 (COCH_2CO presente no material de partida) e a presença de um sinal de ressonância pouco intenso em δ 52,94, referente ao carbono 61'', juntamente com os sinais característicos dos carbonos sp^2 de derivados fullerênicos monoaddutos (ENES *et al.*, 2005; PRATO *et al.*, 1993) entre δ 144,94 – 140,70 comprovam que **51** foi acoplado com sucesso à superfície do C_{60} . O sinal em δ 72,08 refere-se aos carbonos sp^3 da parte fullerênica, C1'' e C2''. Os sinais referentes aos carbonos carbonílicos, δ 162,62 e δ 161,96, apresentaram-se ligeiramente mais próximos do TMS, indicando uma blindagem destes núcleos. Os demais sinais foram atribuídos por comparação e estão descritos na tabela 4.7 (p. 79).

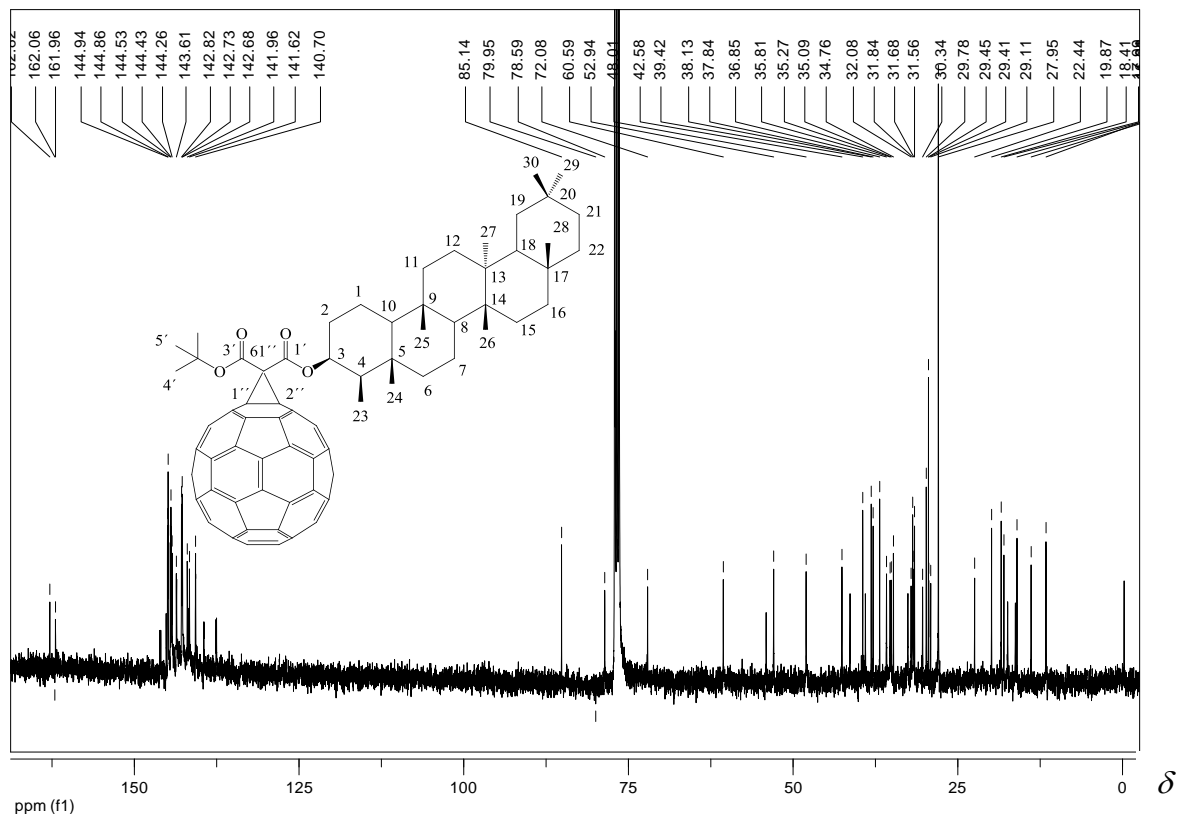


Figura 4.27: Espectro de RMN de ¹³C de **52** (50 MHz, CDCl₃).

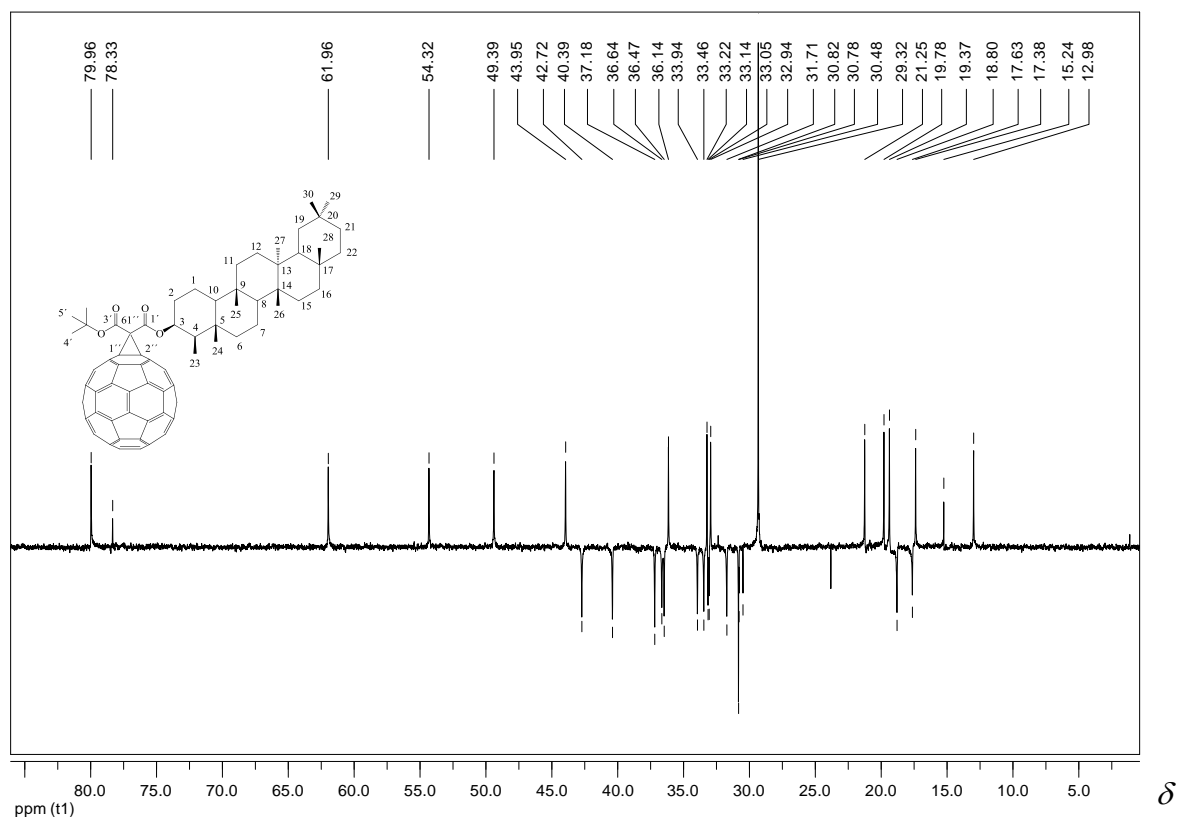


Figura 4.28: Subespectro DEPT-135 de **52** (100 MHz, CDCl₃).

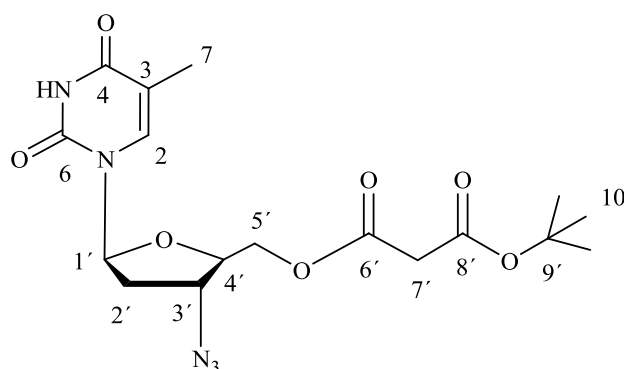
Tabela 4.7: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C do malonato **51** com aqueles encontrados para **52**

C_n	51	52	Atribuição pelo DEPT
1	16,25	18,80	CH_2
2	31,91	31,71	CH_2
3	75,82	79,96	CH
4	47,96	49,39	CH
5	37,77	37,84	C
6	41,52	42,72	CH_2
7	17,59	17,63	CH_2
8	53,06	54,32	CH
9	36,99	36,85	C
10	60,80	61,96	CH
11	35,46	36,64	CH_2
12	30,53	30,48	CH_2
13	38,28	38,13	C
14	39,57	39,42	C
15	32,23	33,05	CH_2
16	35,97	37,18	CH_2
17	29,94	29,78	C
18	42,72*	43,95	CH
19	35,25*	36,47	CH_2
20	28,09	29,11	C
21	32,71	33,14	CH_2
22	39,19	40,39	CH_2
23	11,23	12,98	CH_3
24	15,79	15,24	CH_3
25	18,15	17,38	CH_3
26	20,04	21,25	CH_3
27	18,57	19,78	CH_3

28	32,01	33,22	CH ₃
29	34,95	36,14	CH ₃
30	31,72	32,94	CH ₃
1'	166,57	162,62	C
2' ou 61''	43,46	52,94	CH ₂ /C
3'	165,77	161,96	C
4'	81,87	85,14	C
5'	27,88	29,32	CH ₃
1'' e 2''	-	72,08	C

* Os sinais podem estar trocados.

4.8 - Malonato de *tert*-butil-3'-azido-3'-desoxi-timidinila (34)



34

O composto **34**, obtido pela reação entre o AZT e o cloreto de metilmalonila, apresenta-se como um óleo amarelado.

O espectro no infravermelho de **34** (Figura 4.29, p. 81), apresenta bandas em 3041 cm⁻¹, referente ao estiramento da ligação C-H de alcenos, em 3180 cm⁻¹, referente ao estiramento da ligação N-H do grupo imida, em 2953 cm⁻¹ e 2927 cm⁻¹, referentes aos estiramentos das ligações C-H de grupos alifáticas, em 2102 cm⁻¹, referente ao estiramento do grupo azida, em 1732 cm⁻¹ e 1679 cm⁻¹, referentes ao estiramento da ligação C=O das carbonilas, em 1266 cm⁻¹, referente ao estiramento da ligação C-O de ésteres, e em 776 cm⁻¹, referente à deformação angular forma do plano da ligação C-H

de alquenos trissubstituídos. A ausência da banda em 3460 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação O-H presente no AZT (OLIVEIRA, 1991) (Figura 4.30), evidencia que a reação de esterificação ocorreu.

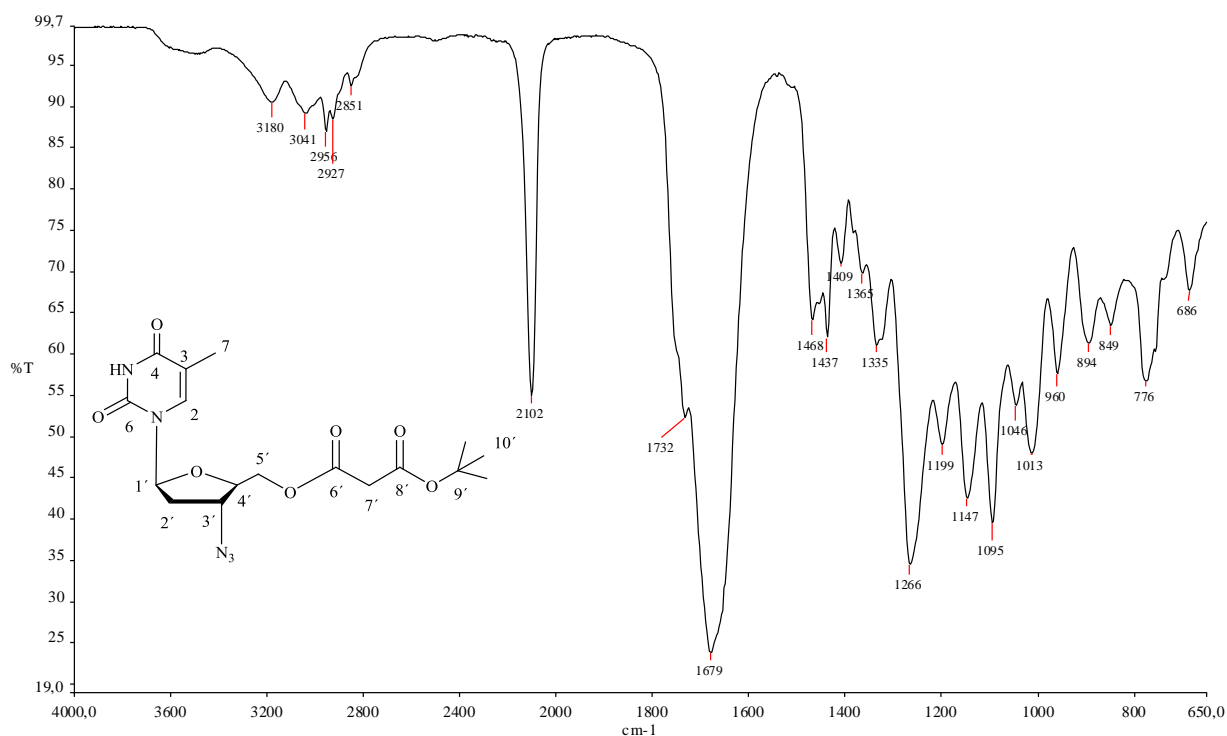


Figura 4.29: Espectro na região do IV de **34** (neat).

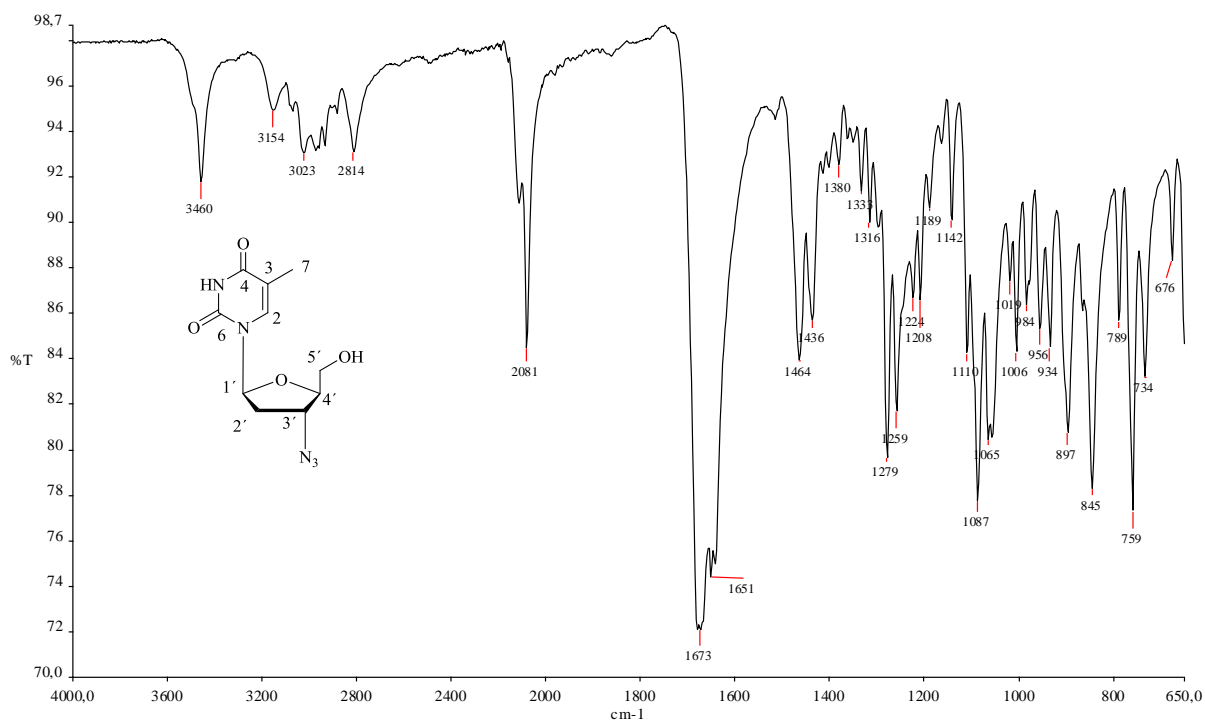


Figura 4.30: Espectro na região do IV do AZT (neat).

O espectro de RMN de ^1H de **34** é apresentado na figura 4.32 (p. 83). O sinal referente aos hidrogênios 5' (δ 3,92-3,88 no material de partida (Figura 4.31)) aparece mais afastado do TMS (δ 4,44-4,06) devido à desblindagem deste núcleo após a esterificação no carbono 5'. A presença do simpleto em δ 3,38, referente aos hidrogênios metilênicos do grupo malonato, e a presença do simpleto em δ 1,47 integrando para nove hidrogênios, referente ao grupo *tert*-butila, também confirmam a esterificação.

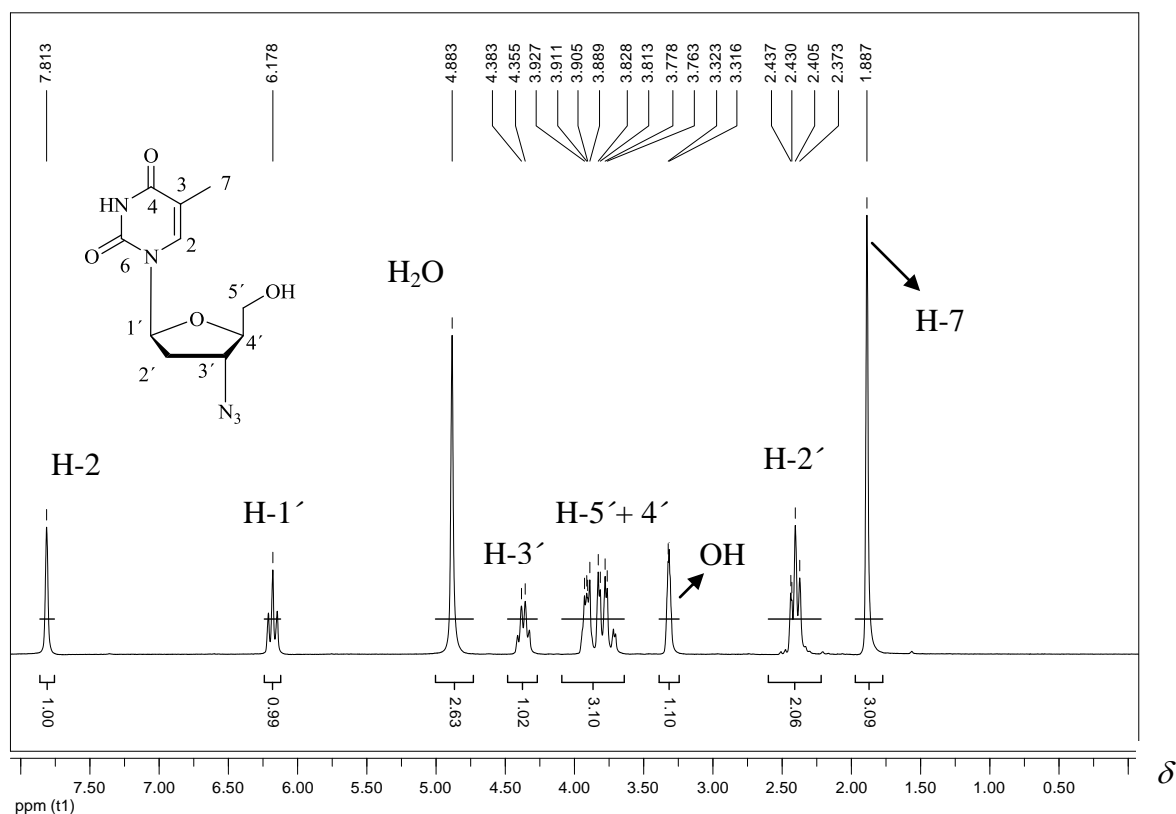


Figura 4.31: Espectro de RMN de ^1H do AZT (200 MHz, CD_3OD).

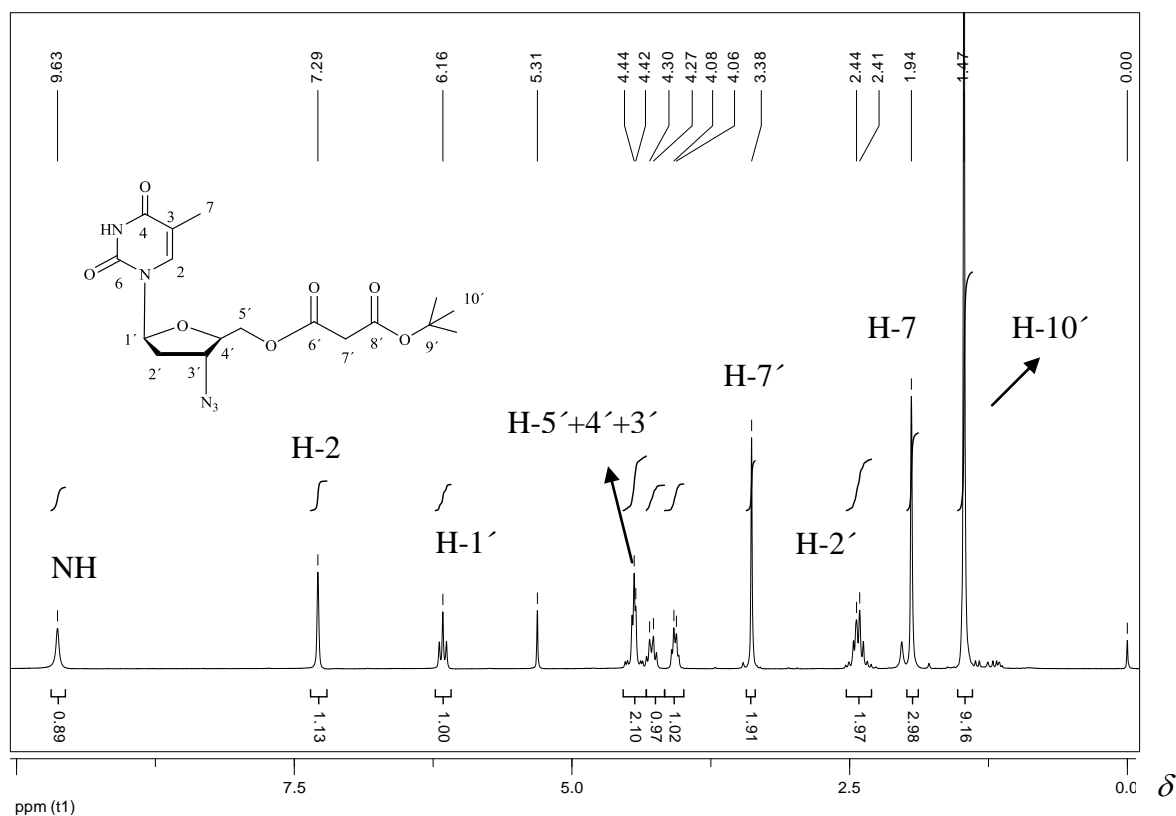


Figura 4.32: Espectro de RMN de ^1H de **34** (200 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C de **34** (Figura 4.33, p. 84) apresentou 15 sinais. Com o auxílio do subespectro DEPT-135 (Figura 4.34, p. 84) concluiu-se que dos 15 sinais, seis são referentes a carbonos não hidrogenados, três são referentes a carbonos metilênicos e seis são referentes a carbonos metílicos e metínicos. Os sinais foram atribuídos por comparação com os sinais do material de partida e são apresentados na tabela 4.8 (p. 85). O carbono 5' apresenta sinal em δ 42,53, um pouco mais próximo do TMS do que seu deslocamento no material de partida (δ 60,92) possivelmente devido a efeitos anisotrópicos do grupo carbonila na função malonato.

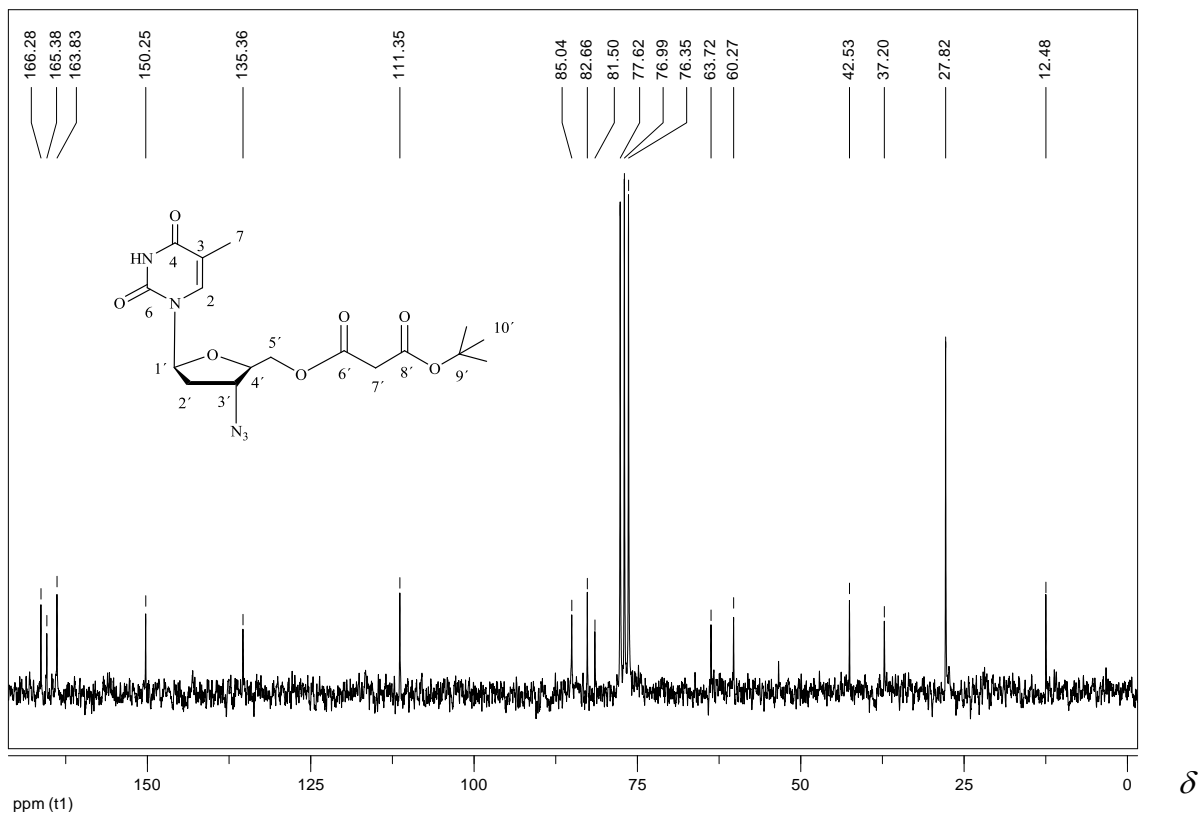


Figura 4.33: Espectro de RMN de ^{13}C de **34** (50 MHz, CDCl_3).

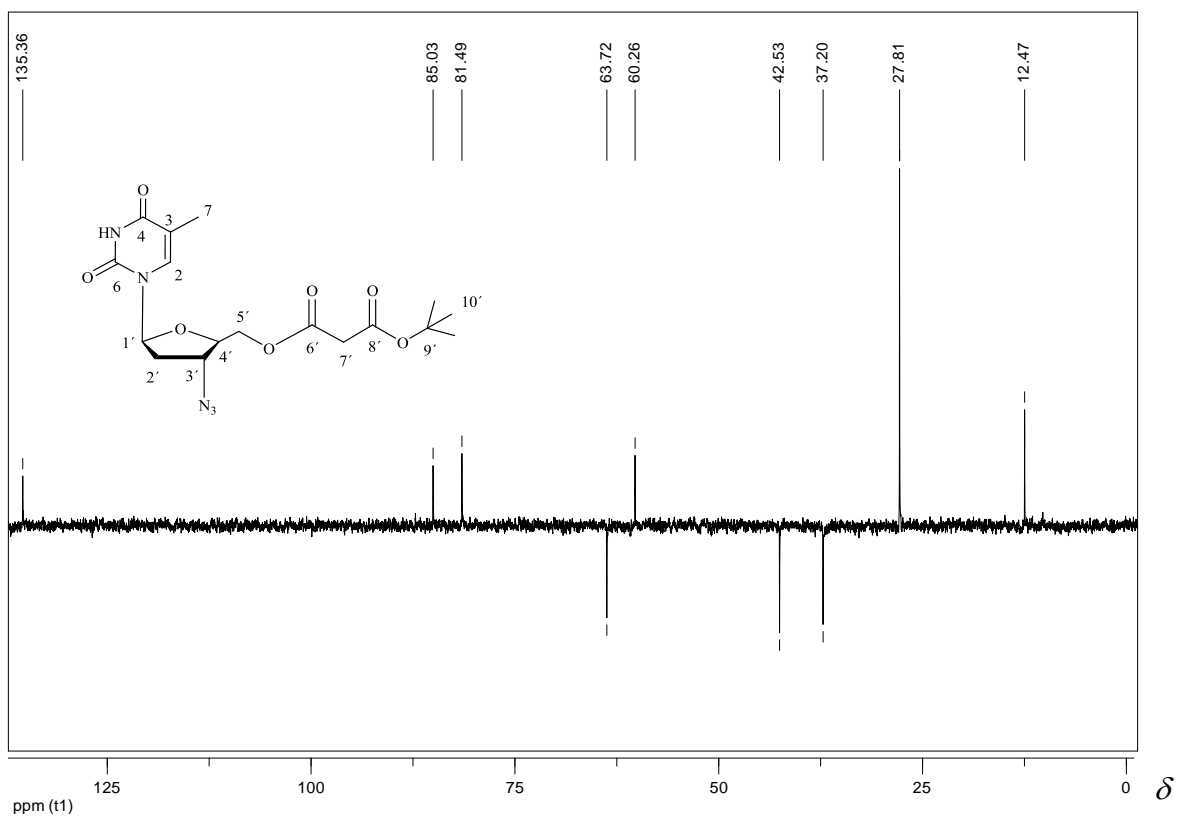
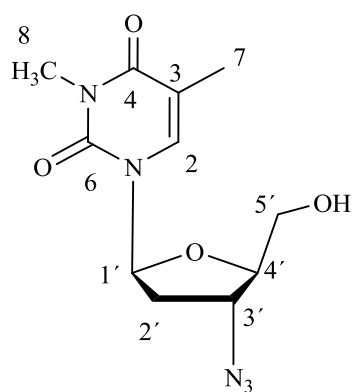


Figura 4.34: Subespectro DEPT-135 de **34** (50 MHz, CDCl_3).

Tabela 4.8: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C do AZT (OLIVEIRA, 1991) com aqueles encontrados para **34**

C_n	AZT	34	Atribuição pelo DEPT
2	136,05	135,36	CH
3	109,56	111,34	C
4	163,72	163,82	C
6	150,44	150,24	C
7	12,13	12,47	CH_3
1'	84,09	85,03	CH
2'	36,31	37,20	CH_2
3'	60,27	60,26	CH
4'	83,63	81,49	CH
5'	60,92	42,53	CH_2
6'	-	166,28 ou 164,37	C
7'	-	63,72	CH_2
8'	-	165,37 ou 166,28	C
9'	-	82,65	C
10'	-	27,81	CH_3

4.9 - 3-metil-3'-azido-3'-desoxi-timidina (45)



O composto **45**, obtido pela metilação do nitrogênio imídico do anel timidínico do AZT, apresenta-se como um óleo incolor.

O espectro no infravermelho de **45** (Figura 4.35), apresenta bandas em 3426 cm^{-1} , referente ao estiramento do grupo O-H, em 2098 cm^{-1} , referente ao estiramento das ligações duplas do grupo azida, em 1696 cm^{-1} , 1663 cm^{-1} e 1623 cm^{-1} , referentes ao estiramento da ligação C=O das carbonilas, em 1473 cm^{-1} , referente à deformação angular do grupo metila, em 1253 cm^{-1} e 1161 cm^{-1} , referentes ao estiramento das ligações C-O dos grupos ésteres, e em 765 cm^{-1} , referente à deformação angular fora do plano da ligação C-H de alcenos trissubstituídos (BARBOSA, 2007). A presença da banda em 3426 cm^{-1} mostra que a função hidroxila não foi afetada. A banda de absorção em 1473 cm^{-1} , atribuída à deformação angular do novo grupo metila encontra-se em uma frequência ligeiramente mais alta para este tipo de deformação devido ao efeito eletronegativo do nitrogênio.

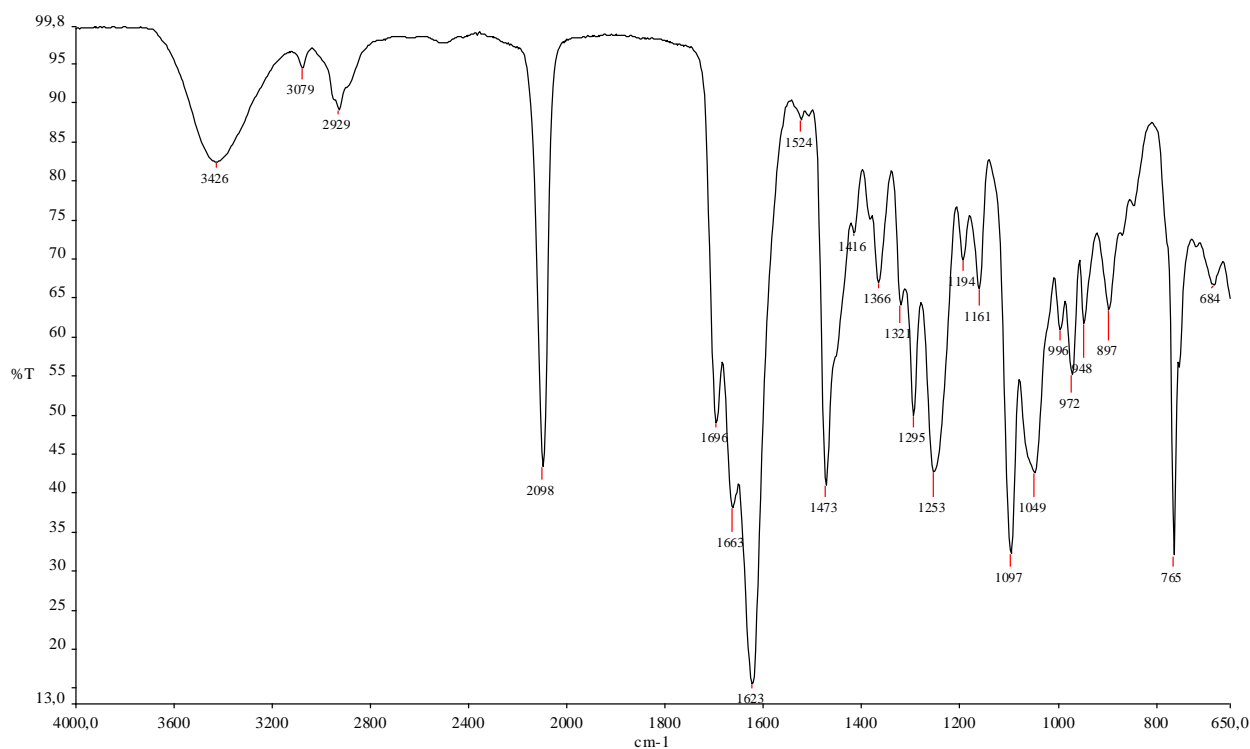


Figura 4.35: Espectro na região do IV de **45** (neat).

O espectro de RMN de ^1H de **45** é apresentado na figura 4.36 (p. 87). Em relação ao material de partida AZT (Figura 4.31, p. 82), o novo simpleto em $\delta 3,33$, integrando para três hidrogênios, comprova a presença de uma nova metila no esqueleto da

molécula. O sinal fraco e largo em δ 3,14 foi atribuído ao grupo OH, uma vez que o grupo NH costuma apresentar um sinal similar em moléculas deste esqueleto com deslocamento químico mais elevado. Isto foi comprovado ao realizar-se um novo experimento com gotas de D₂O (Figura 4.37, p. 88) e constatar que tal sinal desaparecia. O sinal do hidrogênio 2', centrado em δ 2,47, apresenta-se como um multipeto o que não ocorre no material de partida. O sinal em δ 7,46, integrando para 1 hidrogênio, foi atribuído ao H-2.

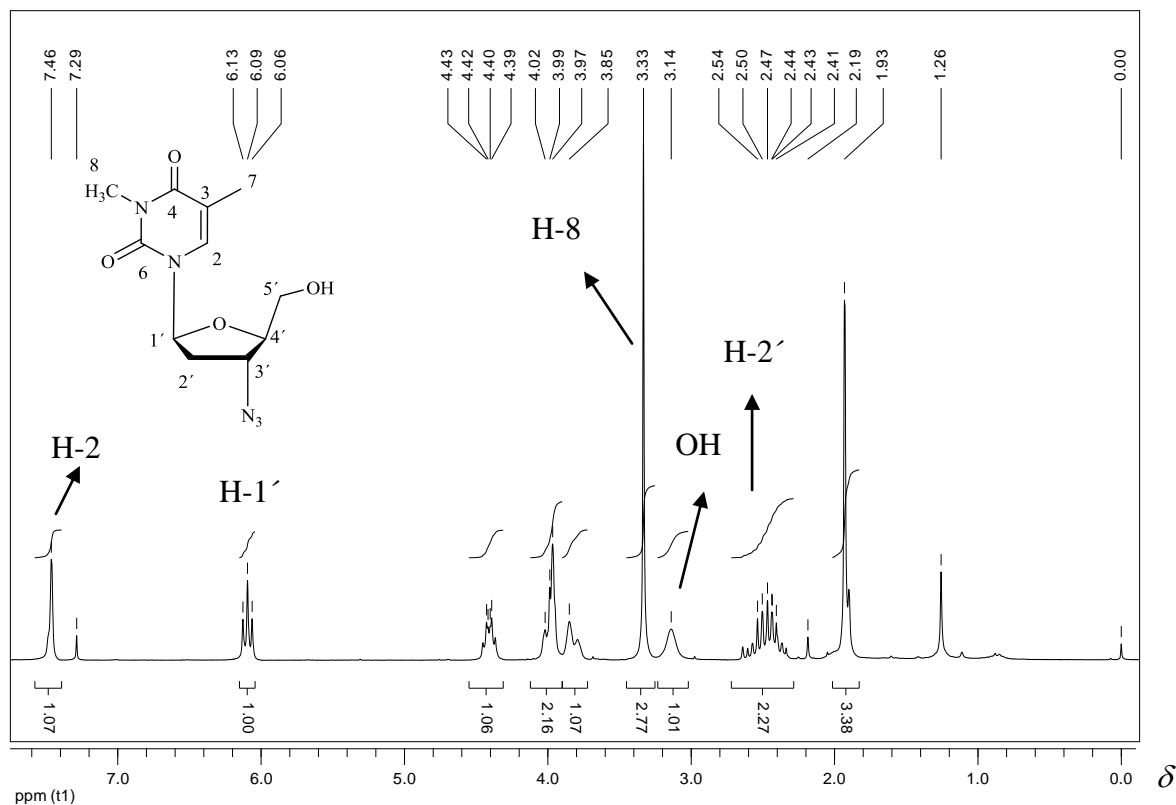


Figura 4.36: Espectro de RMN de ¹H de 45 (200 MHz, CDCl₃).

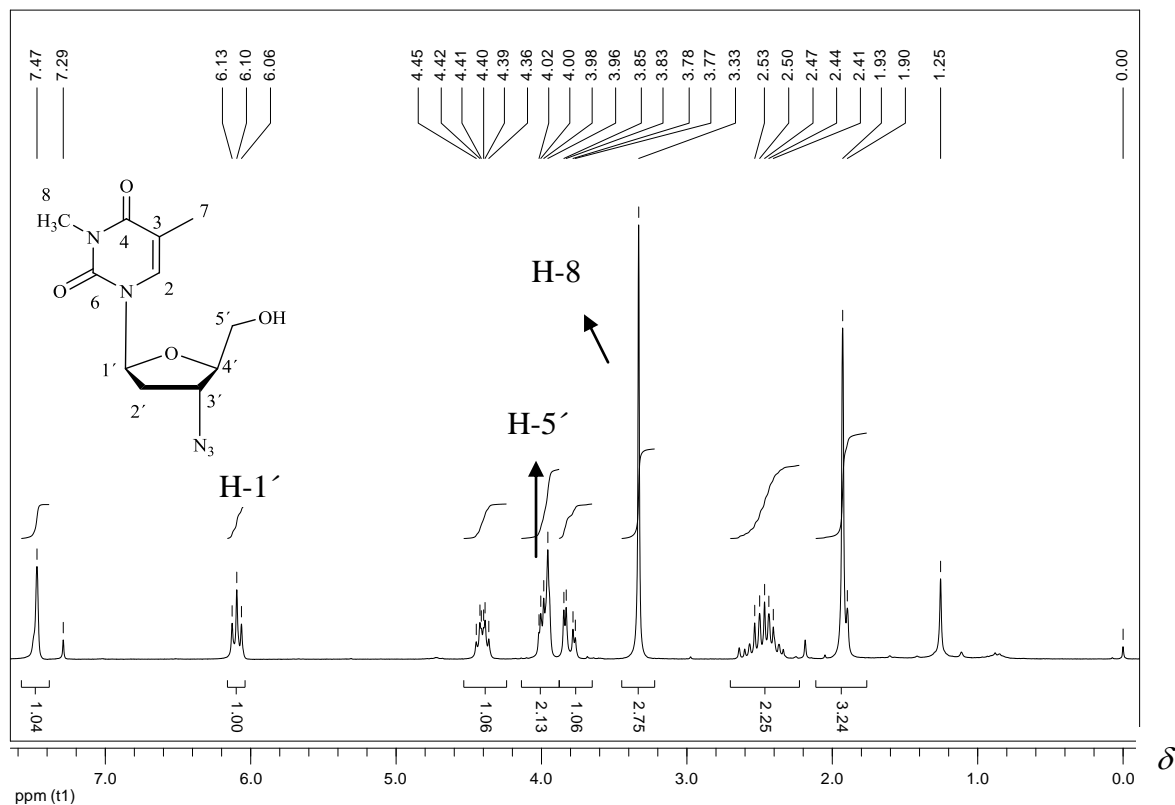


Figura 4.37: Espectro de RMN de ^1H de **45** com D_2O (200 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C de **45** (Figura 4.38, p. 89) apresentou 11 sinais. Com o auxílio do subspectro DEPT-135 (Figura 4.39, p. 89) concluiu-se que dos 11 sinais, 3 são referentes a carbonos não hidrogenados, 2 são referentes a carbonos metilênicos e 6 são referentes a carbonos metínicos e metílicos. Os sinais foram atribuídos por comparação com os sinais do material de partida AZT (OLIVEIRA, 1991) e são apresentados na tabela 4.9 (p. 90). A presença de um novo sinal em $\delta 27,79$ comprova a existência de uma nova metila. O fato de este sinal apresentar-se nesta região, típica para carbonos ligados a nitrogênios, comprova que a metilação foi realizada na função imida da molécula e não na função álcool. Caso o grupo álcool tivesse sido metilado seria possível observar um sinal de carbono para o grupo metoxila, típico em $\delta 50-60$, porém tal sinal não foi observado. Também seria esperado uma mudança no deslocamento químico do sinal do carbono 5', porém consta-se que este sinal não sofreu alteração significativa.

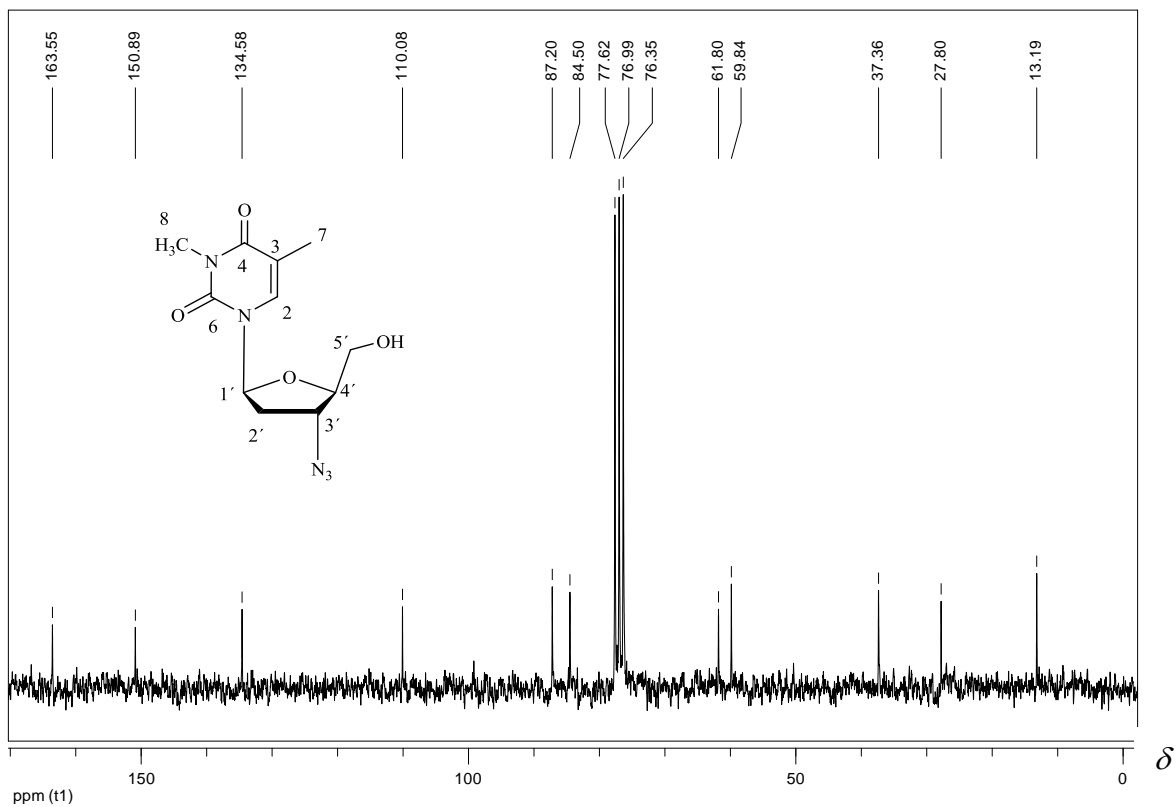


Figura 4.38: Espectro de RMN de ^{13}C de **45** (50 MHz, CDCl_3).

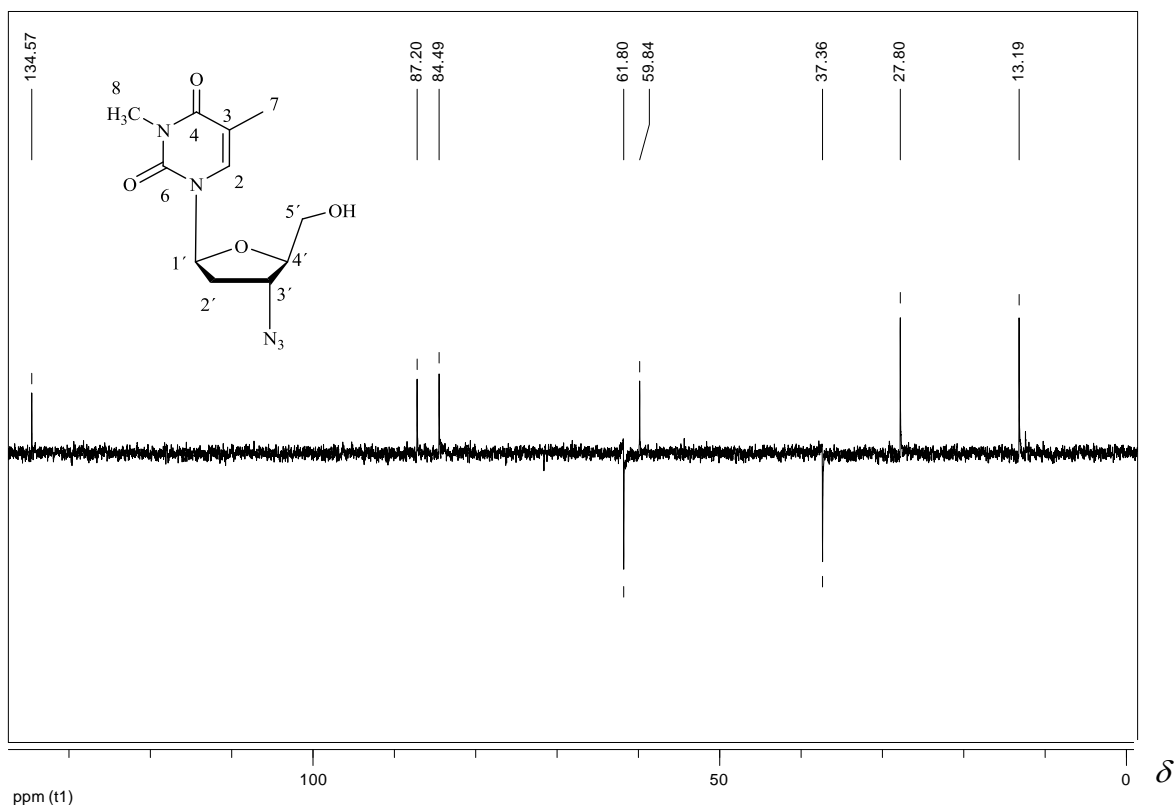
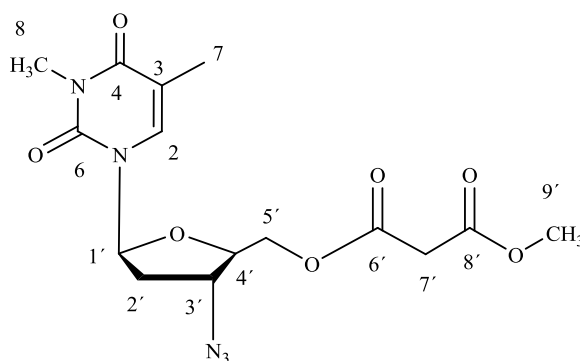


Figura 4.39: Subespectro DEPT-135 de **45** (50 MHz, CDCl_3).

Tabela 4.9: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C do AZT (OLIVEIRA, 1991) com aqueles encontrados para **45**

C_n	AZT	45	Atribuição pelo DEPT
2	136,05	134,58	CH
3	109,56	110,07	C
4	163,72	163,54	C
6	150,44	150,88	C
7	12,13	13,19	CH_3
8	-	27,79	CH_3
1'	84,09	87,19	CH
2'	36,31	37,35	CH_2
3'	60,27	59,83	CH
4'	83,63	84,49	CH
5'	60,92	61,80	CH_2

4.10 - Malonato de metil 3-metil-3'-azido-3'-desoxi-timidinila (**46**)



O composto **46**, obtido pela reação entre **45** e o cloreto de metilmalonila, apresenta-se como um óleo incolor.

O espectro no infravermelho de **46** (Figura 4.40, p. 91), apresenta bandas em 2956 cm^{-1} , referente ao estiramento das ligações C-H de grupos alifáticos, em 2103 cm^{-1} , referente ao estiramento das ligações duplas do grupo azida, 1734 cm^{-1} , 1701 cm^{-1} , 1667 cm^{-1} e 1635 cm^{-1} , referentes ao estiramento da ligação C=O das carbonilas, em

1473 cm^{-1} e 1438 cm^{-1} , referente à deformação angular dos grupos metila, em 1150 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação C-O de ésteres, e em 776 cm^{-1} , referente à deformação angular forma do plano da ligação C-H de alcenos trissubstituídos. A ausência da banda em 3350 cm^{-1} , referente ao grupo hidroxila presente no AZT, evidencia que a reação de esterificação ocorreu. Por se tratar de um malonato assimétrico e por contar com quatro grupos carbonilas as bandas em 1734 cm^{-1} , 1701 cm^{-1} , 1667 cm^{-1} e 1635 cm^{-1} puderem ser observadas. Também foi possível constatar o surgimento de uma nova banda de absorção em 1438 cm^{-1} , atribuída à deformação angular do grupo metila presente na metoxila do malonato, comprovando novamente a esterificação.

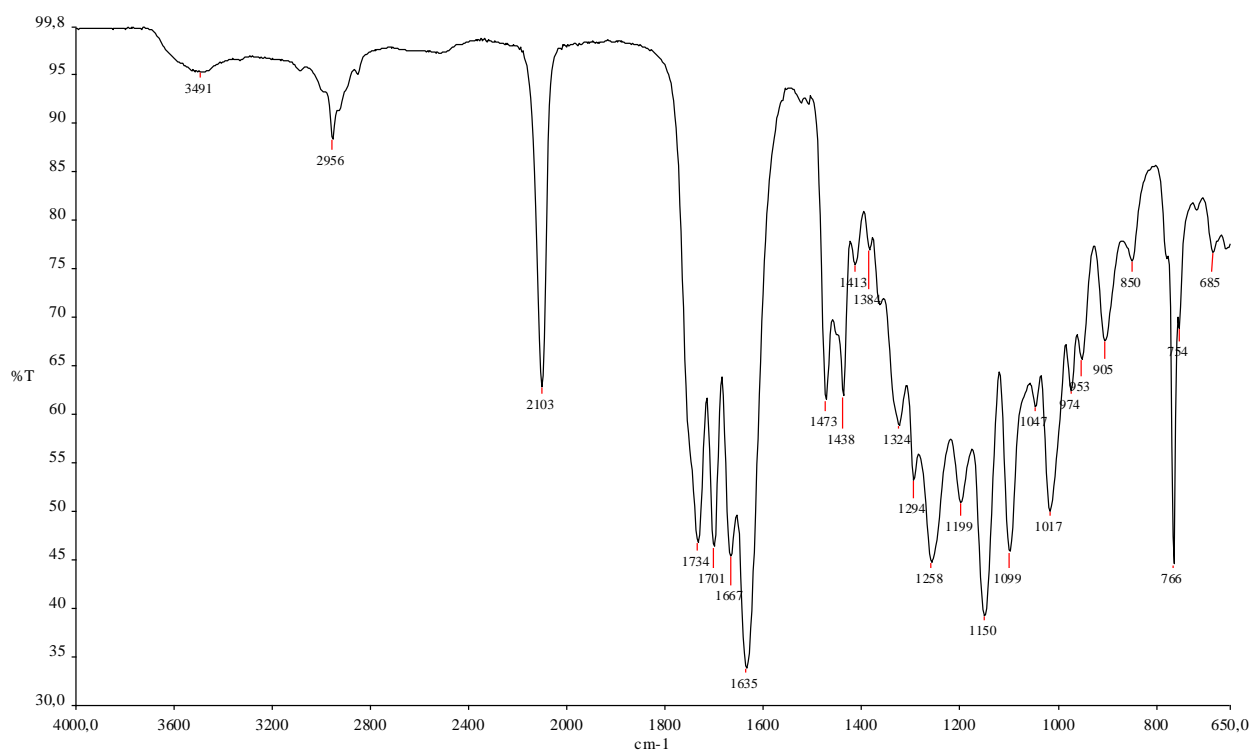


Figura 4.40: Espectro na região do IV de **46** (neat).

O espectro de RMN de ^1H de **46** é apresentado na figura 4.41 (p. 92). A presença do simpleto em δ 3,49, referente aos hidrogênios metilênicos do grupo malonato, e do simpleto em δ 3,75, referente aos hidrogênios do grupo metoxila, confirmam a esterificação. O sinal referente aos hidrogênios 5', centrados em δ 4,49, apresenta deslocamento químico mais elevado que no material de partida **45** (δ 4,02, Figura 4.37, p. 88), o que era esperado devido à desblindagem deste núcleo após a esterificação.

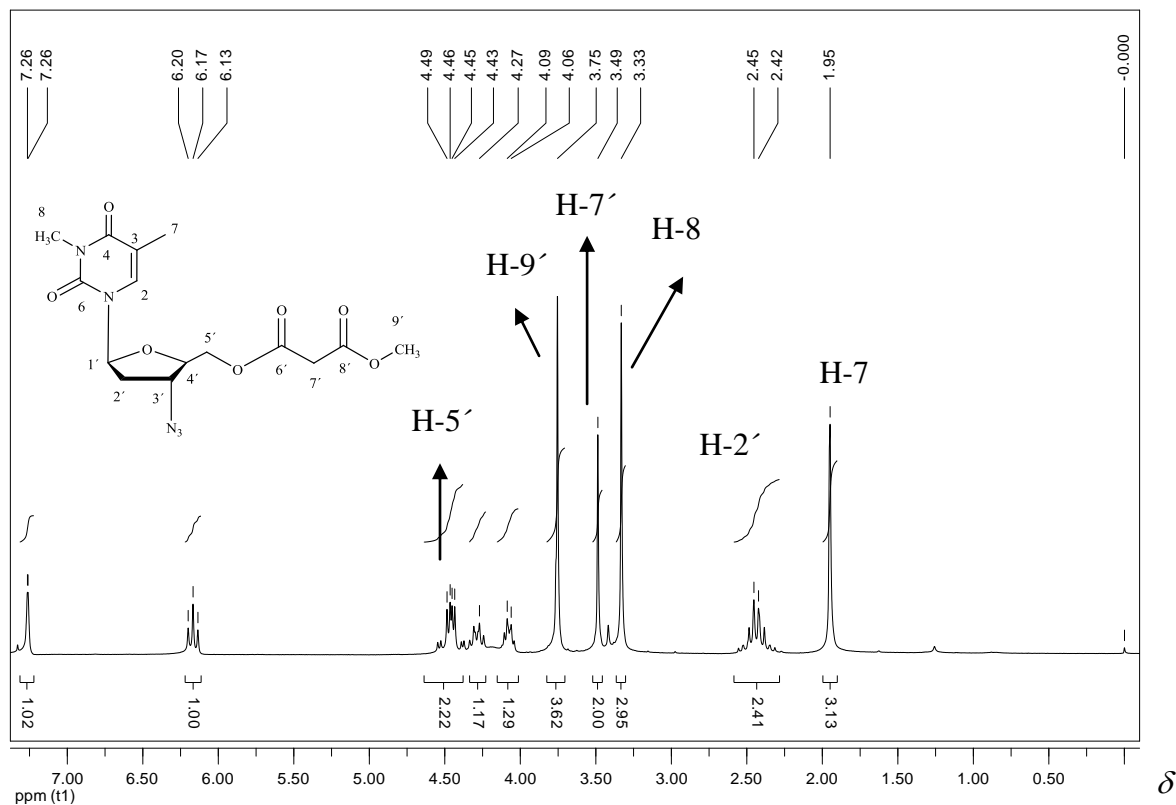


Figura 4.41: Espectro de RMN de ^1H de **46** (200 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C de **46** (Figura 4.42, p. 93) apresentou 15 sinais. Com o auxílio do subspectro DEPT-135 (Figura 4.43, p. 94) concluiu-se que dos 15 sinais, cinco são referentes a carbonos não hidrogenados, três são referentes a carbonos metilênicos e sete são referentes a carbonos metílicos e metínicos. Os sinais foram atribuídos por comparação com os sinais do material de partida e são apresentados na tabela 4.10 (p. 94). Os sinais em δ 63,79 e em δ 52,60, referentes ao carbono metilênico do grupo malonato e à metoxila, respectivamente, comprovam a esterificação. O deslocamento químico do carbono 5', δ 40,93, encontra-se mais próximo ao TMS, possivelmente devido a efeitos anisotrópicos do grupo carbonila.

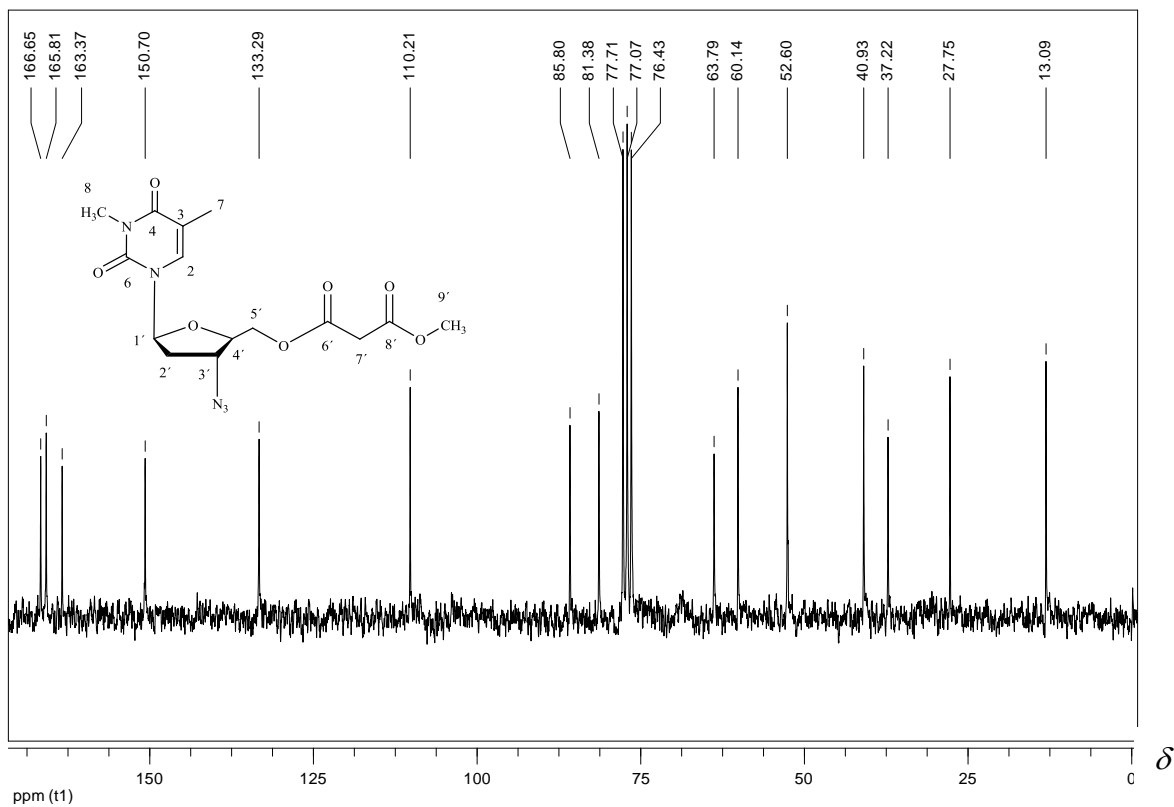


Figura 4.42: Espectro de RMN de ^{13}C de **46** (50 MHz, CDCl_3).

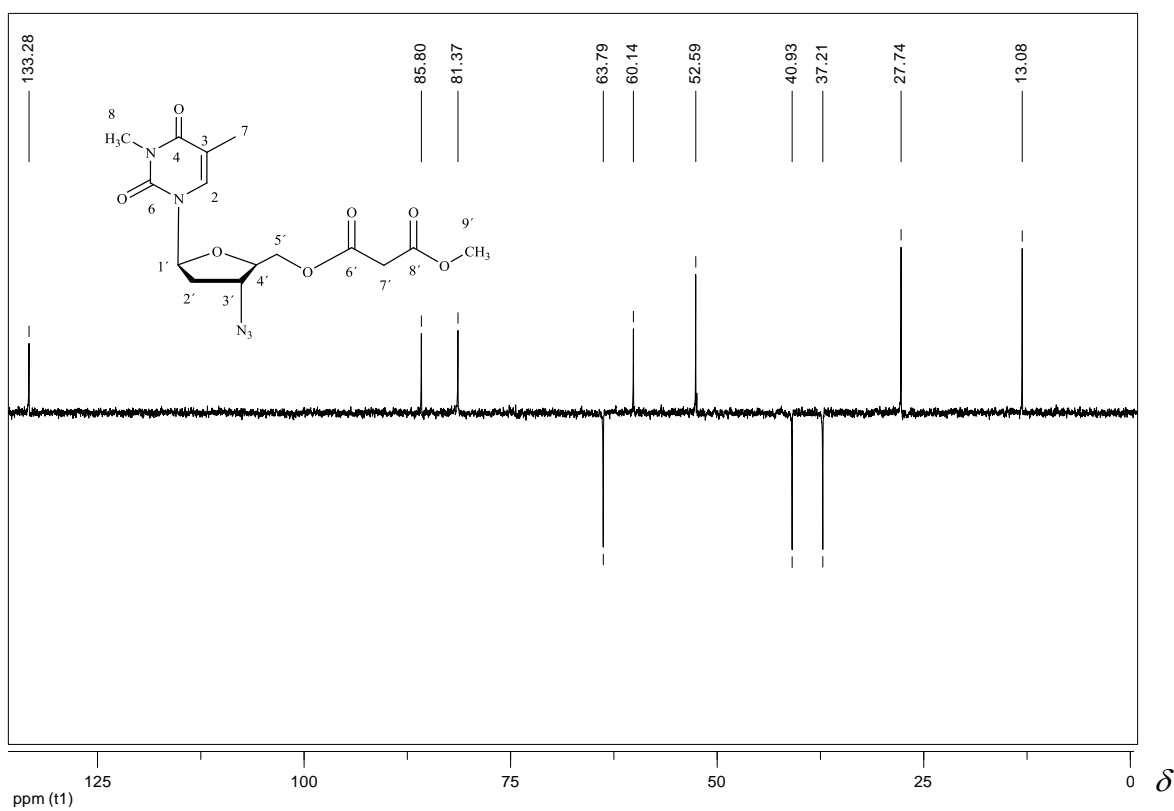
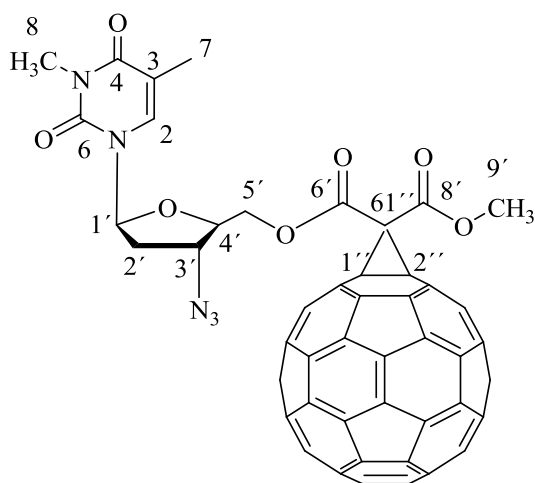


Figura 4.43: Subespectro DEPT-135 de **46** (50 MHz, CDCl_3).

Tabela 4.10: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C de **45** com aqueles encontrados para **46**

C_n	45	46	Atribuição pelo DEPT
2	134,58	133,29	CH
3	110,07	110,21	C
4	163,54	163,37	C
6	150,88	150,69	C
7	13,19	13,08	CH_3
8	27,79	27,75	CH_3
1'	87,19	85,80	CH
2'	37,35	37,21	CH_2
3'	59,83	60,14	CH
4'	84,49	81,37	CH
5'	61,80	40,93	CH_2
6'	-	165,30 ou 166,65	C
7'	-	63,79	CH_2
8'	-	166,65 ou 165,30	C
9'	-	52,60	CH_3

4.11 - 1'', 2''-metano[60]fulereno-61''-metanoato-61''-carboxilato de 3-metil-3'-azido-3'-desoxi-timidinila (47)



47

O composto **47**, obtido pela reação de Bingel entre o fulereno C_{60} e o malonato **46**, apresenta-se como um sólido amarronzado solúvel em clorofórmio.

O espectro no infravermelho de **47** (Figura 4.44, p. 96) apresenta bandas em 2921 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação de C-H alifática, em 2098 cm^{-1} , referente ao estiramento das ligações duplas do grupo azida, em 1746 cm^{-1} , 1704 cm^{-1} e 1643 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação C=O, em 1431 cm^{-1} , referente aos estiramentos das ligações C=C do fulereno C_{60} (HARE *et al*, 1991), e em 1230 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação C-O de ésteres.

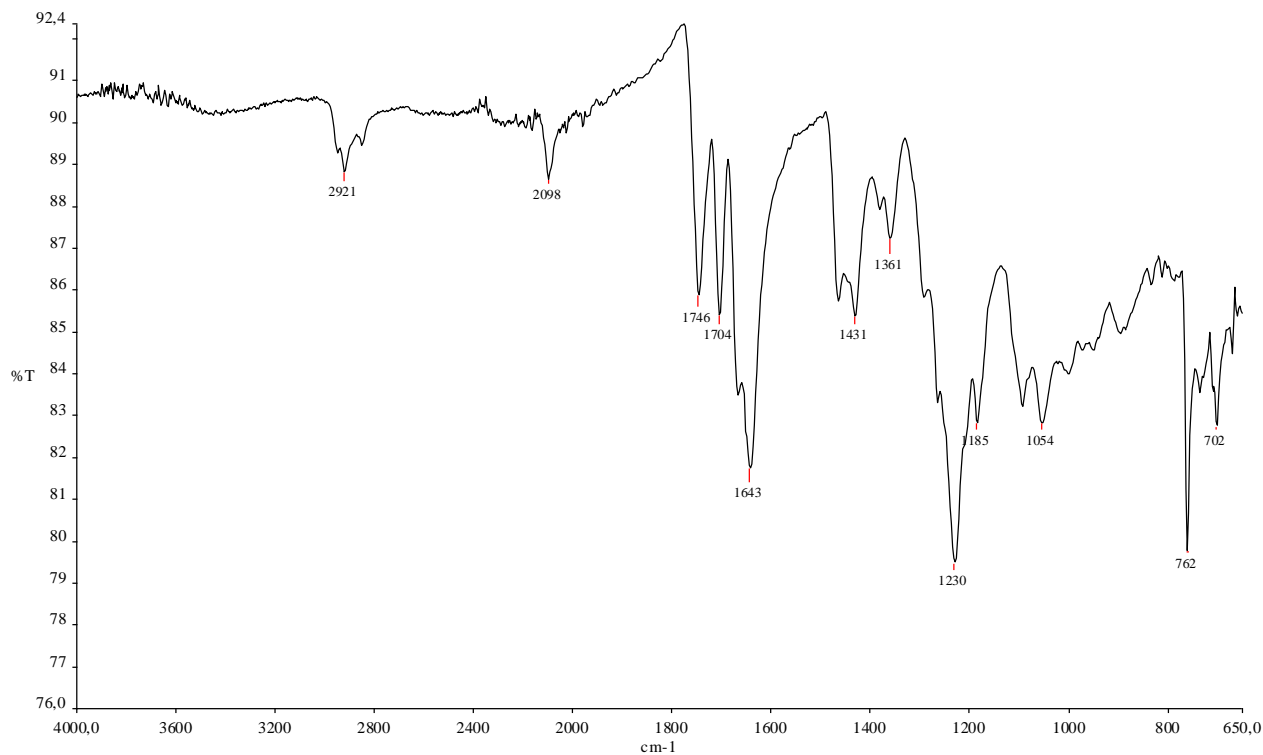


Figura 4.44: Espectro na região do IV de **47** (neat).

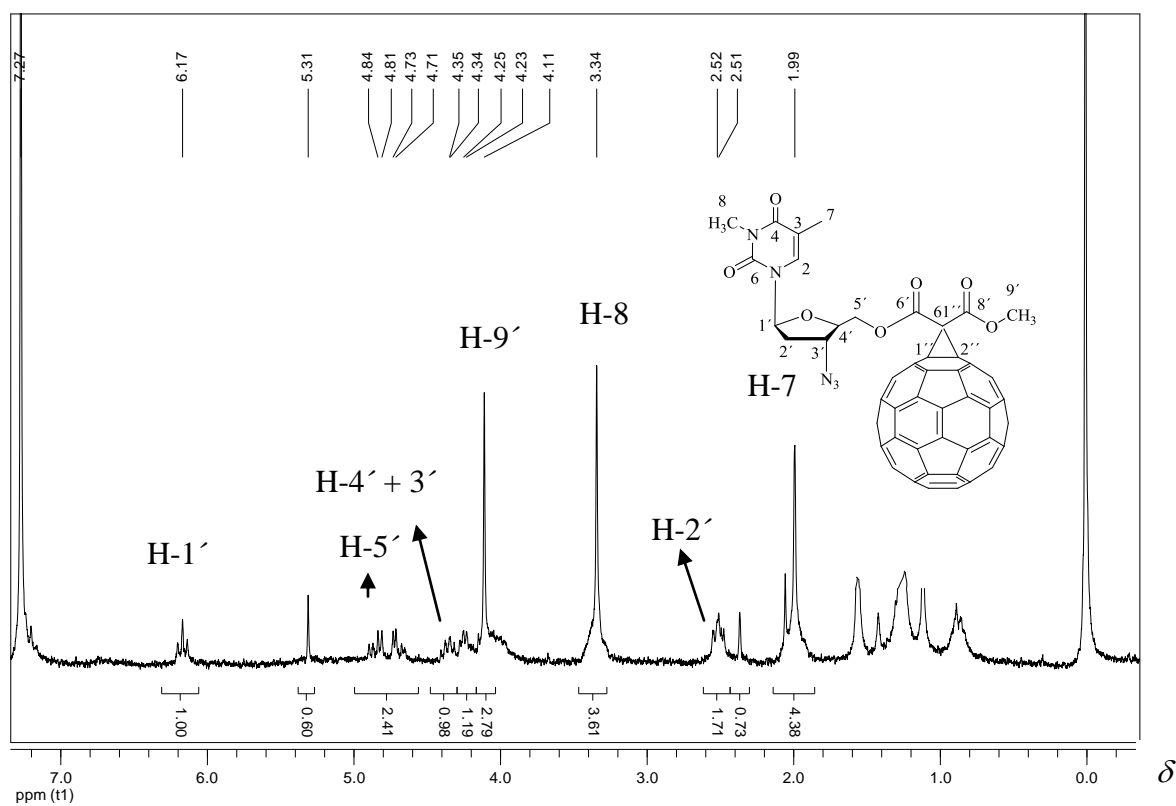


Figura 4.45: Espectro de RMN de ^1H de **47** (200 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^1H de **47** é apresentado na figura 4.45 (p. 96). A ausência do simpleto em δ 3,49, referente aos hidrogênios metilênicos do grupo malonato sugerem o acoplamento ao fulereno. O simpleto em δ 4,11, referente aos hidrogênios do grupo metoxila; o simpleto em δ 3,34 referente aos hidrogênios do grupo metila ligado ao nitrogênio imídico; o simpleto em δ 1,95 referentes aos hidrogênios da metila 7 e o multiplete entre δ 4,85 – 4,71, referentes aos hidrogênios metilênicos 5' também sugerem que o esqueleto do malonato **46** está presente na molécula.

5- CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste trabalho foram sintetizadas onze substâncias, sendo nove substâncias inéditas e destas, quatro derivados fullerênicos (Figura 5.1, p. 99). Dentre estes derivados, foram sintetizados três híbridos moleculares com triterpenos pentacíclicos, um derivado monossustituído com substituinte de esqueleto lupano, um derivado monossustituído com substituinte de esqueleto friedelano e um derivado dissustituído com substituintes de esqueleto lupano.

Os derivados fullerênicos com AZT, propostos inicialmente, não puderam ser obtidos devido às dificuldades encontradas em razão da interferência do grupo NH do anel da timidina. Para contornar esta dificuldade este grupo foi metilado, o que possibilitou a síntese de um malonato com uma molécula de AZT. Contudo, o derivado fullerênico associado a este malonato não pôde ser devidamente caracterizado, apresentando apenas indícios de que sua síntese foi bem sucedida.

Os derivados fullerênicos com triterpenos puderam ser obtidos com relativa facilidade *via* reação de Bingel, embora a purificação tenha sido muito trabalhosa. Uma explicação para a relativa facilidade da reação de ciclopropanação com esses derivados triterpênicos seria o baixo número de grupos funcionais presentes nos mesmos.

Todos derivados podem ser testados quanto ao seu potencial biológico, principalmente para atividades anti-retrovirais. Poderá ser analisada a influência do número de substituintes e sua simetria, bem como a natureza de seu esqueleto. Caso os testes não possam ser realizados em solventes clorados ainda poderá ser possível a desproteção do grupo *tert*-butila nos derivados monossustituídos, gerando novos derivados aniônicos com um grupo carboxilato, o que poderá aumentar sua solubilidade em solventes polares. O fato do derivado dissustituído se depositar na forma de um filme possibilita testes de ciclovoltametria para a área de materiais.

Além dos derivados fullerênicos, todos os ésteres malonatos também são caracterizados como pró-drogas, uma vez que podem ser hidrolisados *in vivo* liberando as substâncias ativas livres no organismo, portanto, podendo ser também submetidos à testes biológicos.

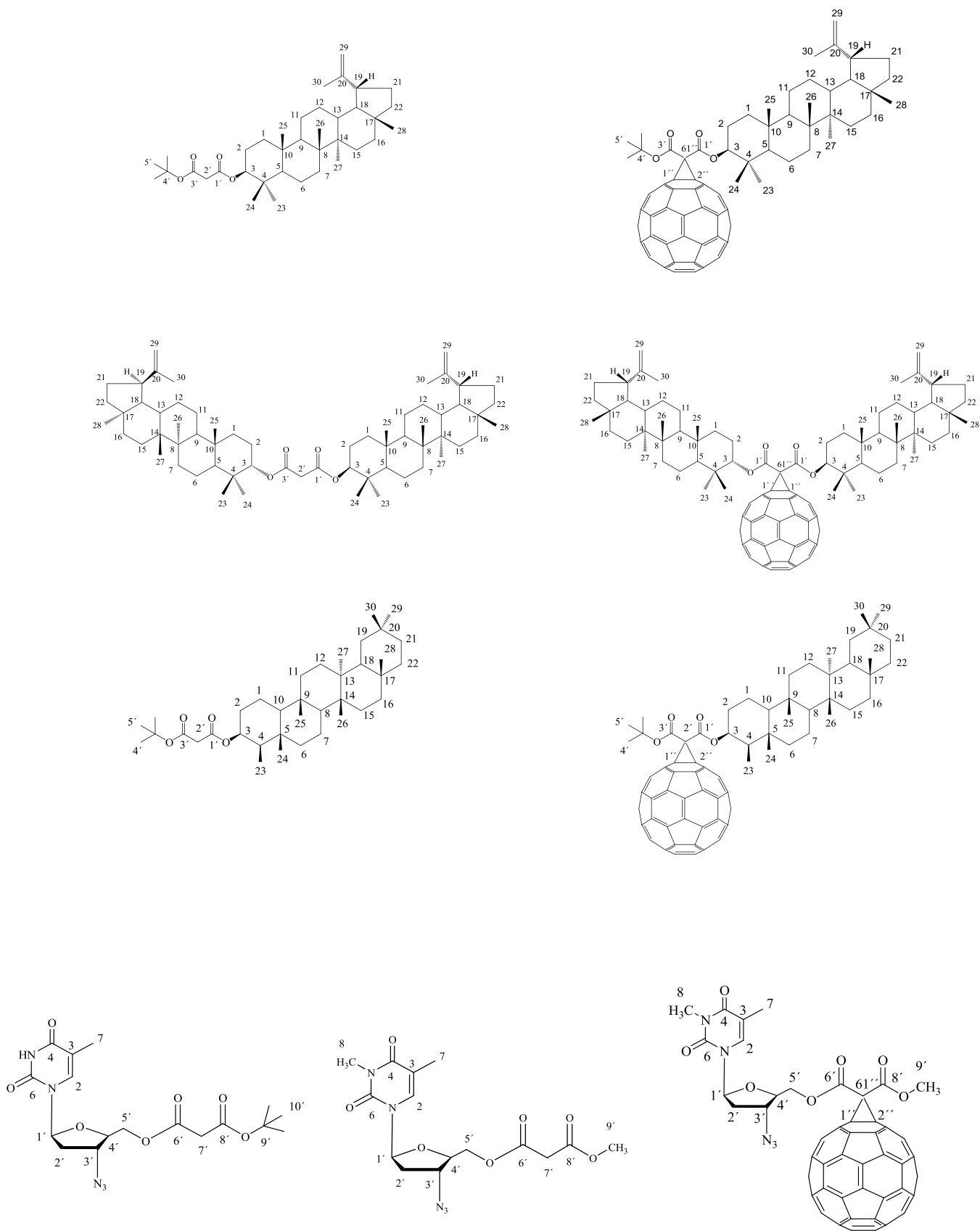


Figura 5.1: Derivados inéditos sintetizados no presente trabalho.

6 - PARTE EXPERIMENTAL

6.1 - Métodos Gerais

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho *Mettler FP80HT Central Processor* acoplado ao aparelho *Mettler FP82HT Hot Stage* e ao microscópio *Olympus CH-2* e não foram corrigidos (Departamento de Química, UFMG).

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

Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram registrados no espectrômetro *BRUKER AVANCE DPX/200* e 400 MHz (Departamento de Química, UFMG). Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano.

Para a CCD foi utilizada sílica gel 60 G *Merck* sobre lâmina de vidro. A espessura da camada de sílica foi de 0,25 mm. Utilizaram-se como reveladores: iodo (eficiente para a maioria dos compostos sintetizados) e solução etanólica de ácido sulfúrico. Esta última foi preparada de acordo com o procedimento descrito por (MERCK A.G., 1980) e consiste em uma solução contendo: 100 mL de etanol e 50 gotas de ácido sulfúrico (65% v/v). Para CCS foi utilizada sílica gel (0,063-0,200 mm/70-230 mesh ASTM) *Merck*.

Os poderes rotatórios específicos foram medidos em polarímetro *Perkin-Elmer 341* (589 nm) (Departamento de Química, UFMG).

6.1.1 Purificação e secagem dos solventes e reagentes

- **Diclorometano anidro**

Adicionaram-se, cuidadosamente, pequenas porções de hidreto de cálcio ao diclorometano. Deixou-se a mistura sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 12 horas. Em seguida, a mistura foi refluxada por 2 horas e finalmente o solvente foi destilado (PERRIN *et al.*, 1980).

- **Piridina anidra**

Adicionaram-se pastilhas de hidróxido de potássio à piridina e deixou-se à temperatura ambiente e sob agitação magnética por 17 horas. Em seguida, a mistura foi filtrada e o solvente destilado sob pressão reduzida (PERRIN *et al.*, 1980).

- **Tolueno anidro**

O tolueno foi pré-tratado com hidreto de cálcio e destilado. Em seguida, o solvente foi 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 quantidade necessária (PERRIN *et al.*, 1980).

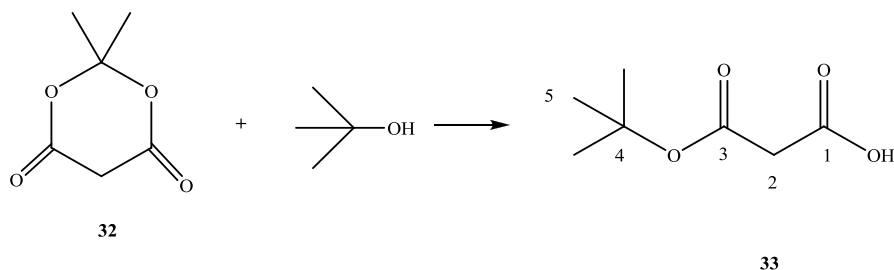
6.1.2 Obtenção dos materiais de partida

Os triterpenos pentacíclicos lupan-20(29)-en-3 β -ol (lupeol) e friedelan-3 β -ol (friedelinol) foram obtidos em colaboração com a professora Lucienir Pains Duarte. Ambas as substâncias foram provenientes do extrato hexânico e acetato etílico do tronco de *Maytenus salicifolia*.

A 3'-azido-3'-desoxi-timidina (AZT) foi obtida através de doação da empresa farmacêutica Cristália[®].

6.2 - Sínteses

6.2.1- Obtenção do malonato de mono *tert*-butila (33) (TARAROV e KOROSTYLEV, 2006)



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 1 g (6,94 mmol) do ácido de Meldrum (**32**) e 30 mL de *tert*-butanol. O balão foi acoplado a um condensador de refluxo com saída para tubo de nujol e a solução foi deixada sob agitação magnética e refluxo por 5 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: Hexano/Acetato de etila, 6:4 v/v; revelador: iodo) verificando-se a presença do produto pela formação de uma cauda característica de ácido carboxílico na placa. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida até formação de um resíduo oleoso (1.05 g) que mostrou-se ser o produto puro.

Rendimento: 96%

Aspecto físico: óleo transparente.

F.M.: C₇H₁₂O₄

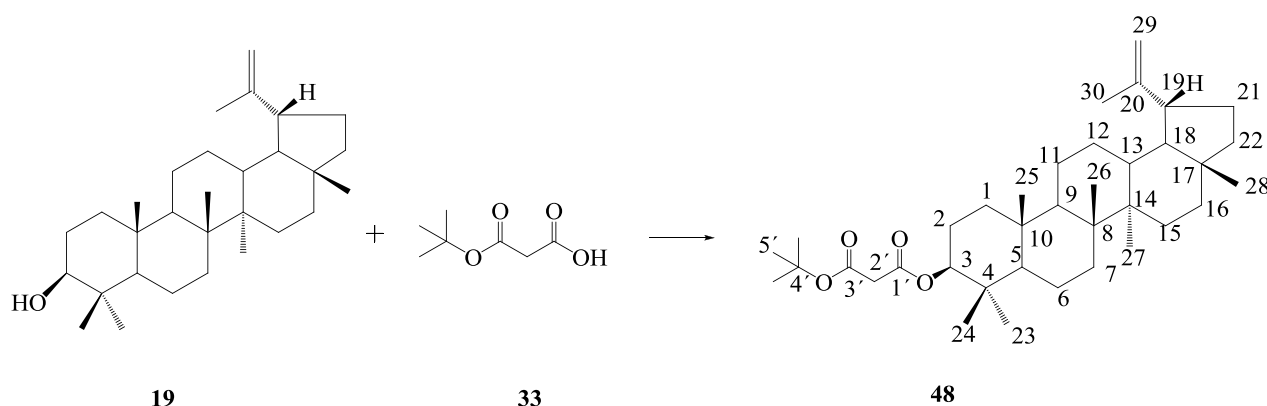
P.M.: 160 g/mol

I V (ν , cm⁻¹): 2979 (O-H, est.); 1712 (C=O, est.); 1142 (C-O, est.).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ : 9,06 (s, 1H, COOH); 3,36 (s, 2H, H-2); 1,49 (s, 9H, H-5).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ : Tabela 4.1, p. 48.

6.2.2 – Obtenção do malonato de *tert*-butil lupan-20(29)-en-3 β -ila (48)



Foram solubilizados, sob agitação magnética, em um balão de fundo redondo acoplado a uma saída de nujol, 74 mg (0,46 mmol) do ácido **33**, 100 mg (0,23 mmol) de lupeol e 42,7 mg (0,35 mmol) de DMAP em diclorometano. Após 30 minutos sob agitação magnética, foram adicionados à esta mistura, sob banho de gelo, 58 mg (0,46 mmol) de DIC. A mistura foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, e o desenvolvimento da reação foi seguido por CCD (eluente: Hexano/Acetato de etila, 8:2 v/v; revelador: iodo e solução etanólica de ácido sulfúrico, seguido de aquecimento em estufa). Após o fim da reação evaporou-se o solvente da mistura em evaporador rotatório obtendo-se cristais longos em formato de agulha e brancos. Os cristais obtidos foram purificados por CCS (20% de acetato de etila em hexano) conduzindo a 126 mg de **48**.

Rendimento: 97%.

Aspecto físico: cristais brancos

F.M.: C₃₇H₆₀O₄

P.M.: 568 g/mol

P.F.: 177,4-179,7 °C

[α]_D²⁵: + 25,2° (c= 0,60 em CH₂Cl₂)

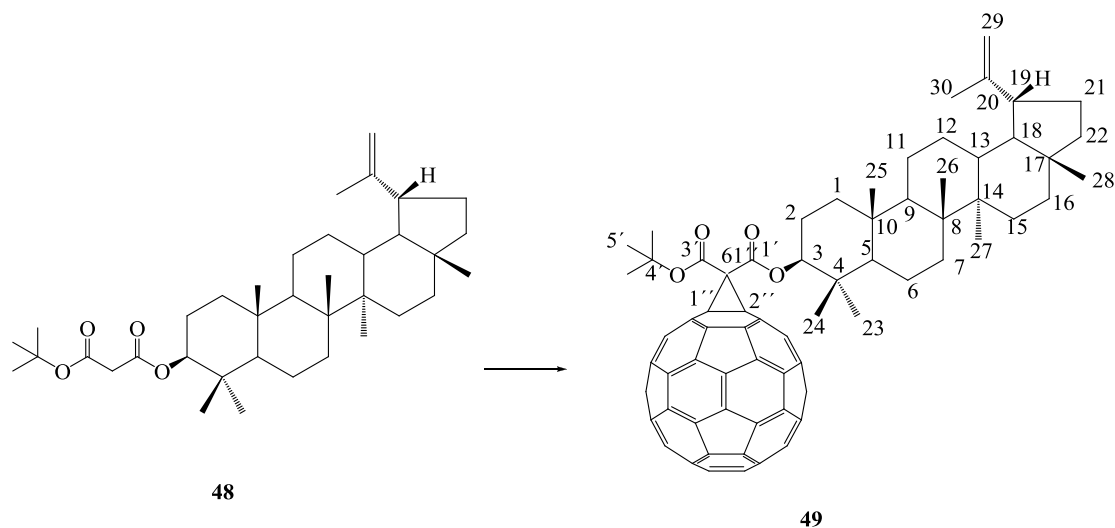
I V (ν , cm^{-1}): 2940 (C-H alif, est.); 1741, 1716 (C=O, est.); 1251 (C-O, def.); 1006, 982 ($\text{R}_2\text{C}=\text{CH}_2$, def. ang.).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ : 4,69 (m, 1H, H-29); 4,57-4,49 (m, 2H, H-29 e H-3); 3,27 (s, 2H, H-2'); 2,36 (td, 1H, $J_{19-21} = 10,0$ $J_{19-18} = 4,1$, H-19); 1,46 (s, 12H); 1,03 (s, 3H); 0,94 (s, 3H); 0,88 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 0,84 (s, 3H); 0,79 (s, 3H).

*Os outros hidrogênios desta molécula encontram-se sobrepostos na forma de multiplete na região entre 0,79 e 1,91..

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ : Tabela 4.2, p. 53.

6.2.3 – Obtenção do 1'',2''-metano[60]fulereno-61''-tertbutilato-61''-carboxilato de lupan-20(29)-en-3 β -ila (49) (NIERENGARTEN e NICOUD., 1997)



À uma solução de C_{60} (300 mg; 0,42 mmol) em tolueno anidro (300 mL) foram adicionados iodo (160 mg; 0,63 mmol), o malonato **48** (237 mg; 0,42 mmol) e DBU (160 mg; 1,05 mmol). A mistura de reação permaneceu a temperatura ambiente sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio. Após 4 horas de reação foi feita uma filtração a vácuo, utilizando um funil de Büchner preenchido com sílica, e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi pulverizado e purificado por CCS, eluindo-se inicialmente com uma mistura de hexano/diclorometano 1:1 e, em seguida com acetato de etila e metanol. Recuperou-se 191 mg de um sólido amarronzado que ao ser solubilizado e evaporado se apresentava na forma de um filme.

Rendimento: 35%.

Aspecto físico: sólido amarronzado.

F.M.: C₉₇H₅₈O₄

P.M.: 1286 g/mol

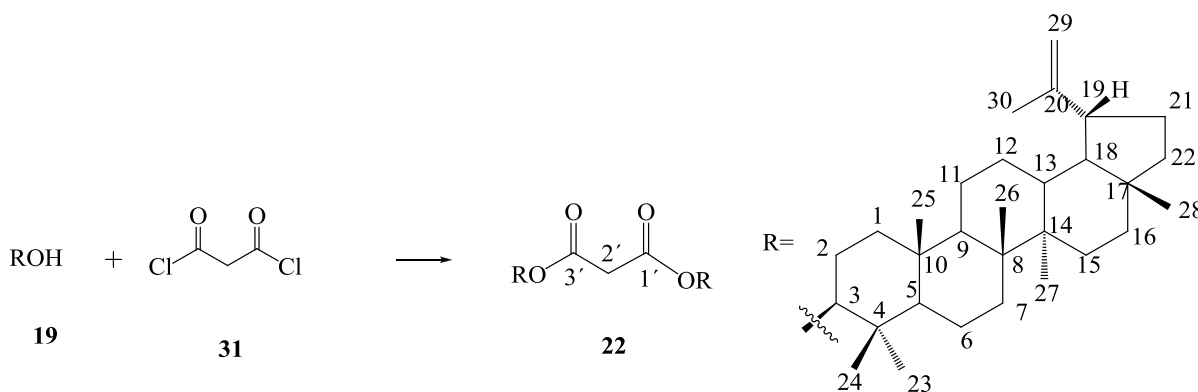
I V (ν , cm⁻¹): 2937 (C-H alif, est.); 1725 (C=O, est.); 1380, 1290 (CH₃, def. ang.); 1453 (C=C, est.); 1227 (C-O, est.); 1007, 982 (R₂C=CH₂, def. ang.).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ : 4,90 (m, 1H, H-3); 4,71 (m, 1H, H-29); 4,59 (m, 1H, H-29); 2,39 (m, 1H,H-19); 1,70 (s, 3H); 1,09 (s, 9H); 1,00 (s, 3H); 1,05 (s, 3H); 1,01 (s, 3H); 0,98 (s, 3H); 0,83 (s, 3H); 0,81 (s, 3H).

**Os outros hidrogênios desta molécula encontram-se sobrepostos na forma de multiplete na região entre 0,93 e 1,93.*

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ : Tabela 4.3, p. 59.

6.2.4 – Obtenção do malonato de bis[lupan-20(29)em-3 β -ila] (22)



Foram solubilizados, sob agitação magnética e atmosfera de N₂, em um balão de fundo redondo, 290 mg (0,70 mmol) de lupeol e 56 mg (0,70 mmol) de piridina anidra em diclorometano anidro. O balão foi colocado em banho de gelo e, após 15 minutos de agitação, foram adicionados, 50 mg (0,35 mmol) de dicloreto de malonila. O banho de gelo foi removido e a mistura foi mantida, sob agitação magnética, à temperatura ambiente, e o desenvolvimento da reação foi seguido por CCD (eluente:

Hexano/Acetato de etila, 8:2 v/v; revelador: iodo e solução etanólica de ácido sulfúrico, seguido de aquecimento em estufa). Após o fim da reação adicionou-se água destilada ao balão e separaram-se a fase aquosa e orgânica em um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com solução de HCl 0,1 mol/L (para remoção do excesso de piridina), posteriormente com solução de bicarbonato de sódio 0,1 mol/L e por fim com água destilada. Esta fase foi colocada em contato com sulfato de sódio anidro por cerca de 20 minutos, filtrada e finalmente, o solvente foi destilado em evaporador rotatório dando origem a um sólido branco. Este sólido foi purificado por CCS (Hexano/Acetato de Etila 8:2) conduzindo a 105 mg do malonato **22**.

Rendimento: 33%.

Aspecto físico: sólido branco em placas.

F.M.: C₆₃H₁₀₀O₄

P.M.: 920 g/mol

P.F.: 295,3-298,4 °C

[α]_D²⁵: + 28,0° (c= 0,50 em CH₂Cl₂)

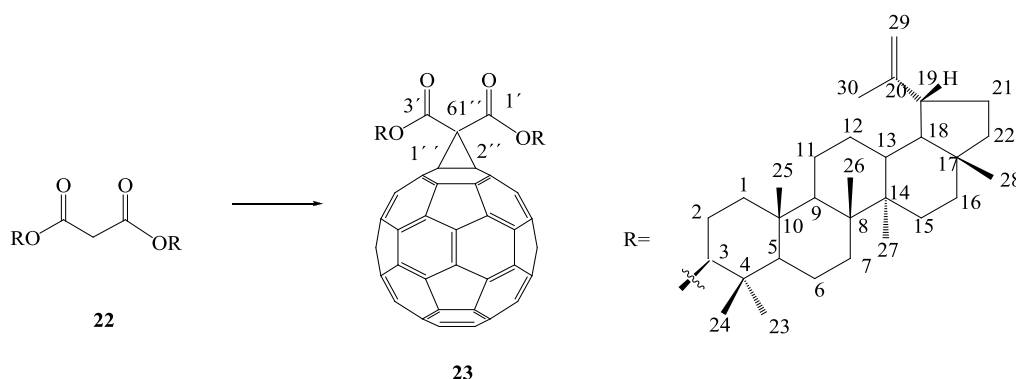
I V (ν, cm⁻¹): 2937 (C-H alif, est.); 1725 (C=O, est.); 1226 (C-O, est.); 1007, 982 (R₂C=CH₂, def. ang.).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ: 4,68 (m, 1H, H-29); 4,53-4,49 (m, 1H, H-29 e H-3); 3,35 (s, 2H, H-2'); 2,42 (td, 1H, *J*₁₉₋₂₁ = 10,0 *J*₁₉₋₁₈ = 4,1, H-19); 1,68 (s, 3H); 1,03 (s, 3H); 0,94 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 0,82 (s, 3H); 0,78 (s, 3H).

**Os outros hidrogênios desta molécula encontram-se sobrepostos na forma de multiplete na região entre 0,78 e 1,97.*

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ: Tabela 4.4, p. 64.

6.2.5 – Obtenção do 1'',2''-metano[60]fulereno-61''-dicarboxilato de bis[lupan-20(29)-em-3β-ila] (23)



A uma solução de C₆₀ (115 mg; 0,16 mmol) em tolueno anidro (150 mL) foram adicionados iodo (61 mg; 0,24 mmol), o malonato **22** (150 mg; 0,16 mmol) e DBU (61 mg; 0,40 mmol). A mistura de reação permaneceu a temperatura ambiente sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio. Após 4 horas de reação foi feita uma filtração a vácuo, utilizando-se um funil de Büchner com sílica, e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi pulverizado e purificado por CCS, eluindo-se inicialmente com uma mistura de hexano/diclorometano 1:1 e, em seguida, com acetato de etila e metanol. Recuperou-se 64 mg de um sólido amarronzado.

Rendimento: 24%

Aspecto físico: sólido amarronzado

F.M.: C₁₂₃H₉₈O₄

P.M.: 1638 g/mol

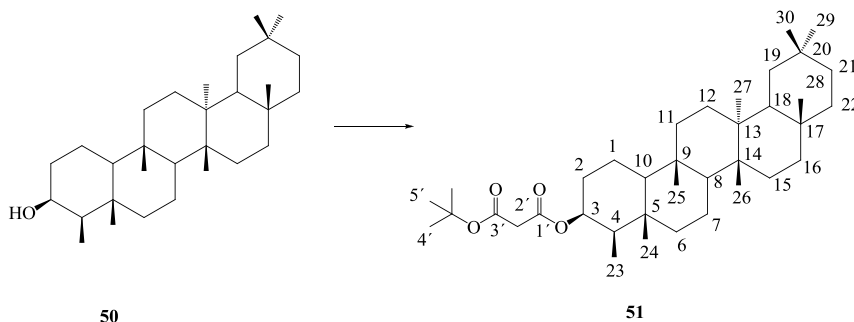
IV (ν , cm⁻¹): 2940 (C-H alif, est.); 1743 (C=O, est.); 1456 (C=C, est.); 1226 (C-O, est.); 1007, 982 (R₂C=CH₂, def. ang.).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ : 4,89 (m, 1H, H-3); 4,70 (m, 1H, H-29); 4,58 (m, 1H, H-29); 2,39 (m, 1H, H-19); 1,70 (s, 3H); 1,05 (s, 3H); 1,02 (s, 3H); 0,96 (s, 3H); 0,94 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,78 (s, 3H).

*Os outros hidrogênios desta molécula encontram-se sobrepostos na forma de multiplete na região entre 0,78 e 2,16.

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ : Tabela 4.5, p. 69.

6.2.6 – Obtenção do malonato de *tert*-butil friedelan-3 β -ila (51)



Foram solubilizados, sob agitação magnética, em um balão de fundo redondo acoplado a uma saída de nujol, 147 mg (0,92 mmol) do ácido **33**, 200 mg (0,46 mmol) de friedelinol e 84 mg (0,69 mmol) de DMAP em diclorometano. Após 30 minutos sob agitação magnética, foram adicionados, sob banho de gelo, 116 mg (0,92 mmol) de DIC. A mistura foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, e o desenvolvimento da reação foi seguido por CCD (eluente: Hexano/Acetato de etila, 9:1 v/v; revelador: iodo e solução etanólica de ácido sulfúrico, seguido de aquecimento em estufa). Após o fim da reação evaporou-se o solvente da mistura em evaporador rotatório obtendo-se cristais longos em formato de agulha e brancos. Os cristais obtidos foram purificados por CCS (10% de acetato de etila em hexano) conduzindo a um sólido branco que foi recristalizado em etanol. Obteve-se 249 mg de **51**.

Rendimento: 95 %

Aspecto físico: sólido branco

F.M.: $\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{O}_4$

P.M.: 570 g/mol

P.F.: 221,4 – 223,1 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: + 25,0 $^{\circ}$ (c= 0,55 em CH_2Cl_2)

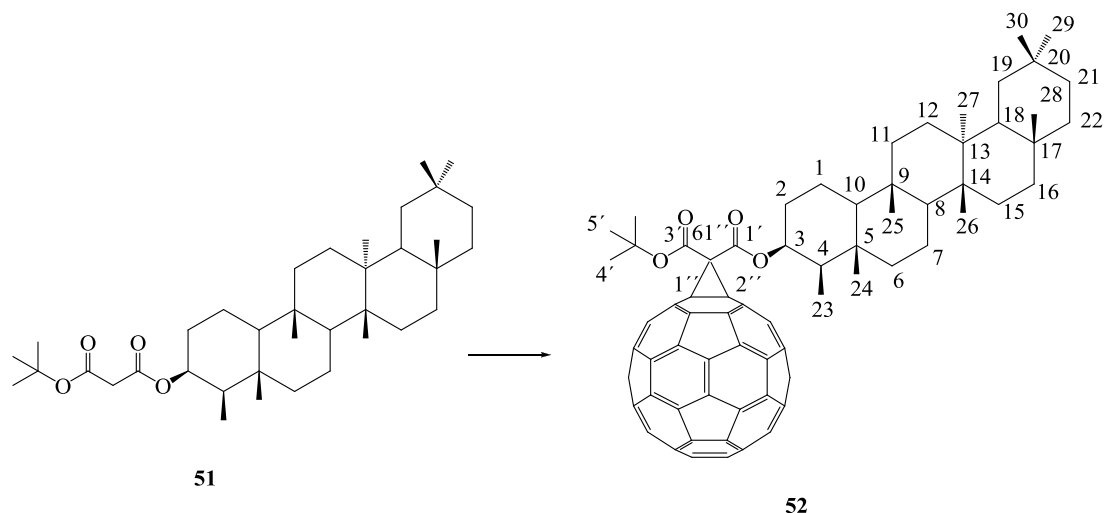
I V (ν , cm^{-1}): 2929 (C-H alif, est.); 1747, 1730 (C=O, est.); 1142 (C-O, est.).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ : 4,96 (m, 1H, H-3); 3,28 (s, 2H, H-2'); 1,48 (s, 12H); 1,17 (s, 3H); 1,00 (s, 6H); 0,95 (s, 3H); 0,92 (s, 3H); 0,86 (s, 3H); 0,83 (s, 3H).

*Os outros hidrogênios desta molécula encontram-se sobrepostos na forma de multipeto na região entre 0,83 a 1,93.

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ : Tabela 4.6, p. 74.

6.2.7 – Obtenção do 1'',2''-metano[60]fulereno-61''-tertbutilato-61''-carboxilato de friedelan-3 β -ila (52)



A uma solução de C_{60} (130 mg; 0,18 mmol) em tolueno anidro (150 mL) foram adicionados iodo (69 mg; 0,27 mmol), o malonato **51** (100 mg; 0,18 mmol) e DBU (69 mg; 0,45 mmol). A mistura de reação permaneceu a temperatura ambiente sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio. Após 4 horas de reação foi feita uma filtração a vácuo, utilizando-se um funil sinterizado contendo sílica, e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi pulverizado e purificado por CCS, eluindo-se inicialmente com uma mistura de hexano/diclorometano 1:1 e, em seguida, com acetato de etila e, por último, com metanol. Recuperou-se 63 mg de um sólido amarronzado.

Rendimento: 27 %

Aspecto físico: sólido amarronzado

F.M.: $\text{C}_{97}\text{H}_{60}\text{O}_4$

P.M.: 1288 g/mol

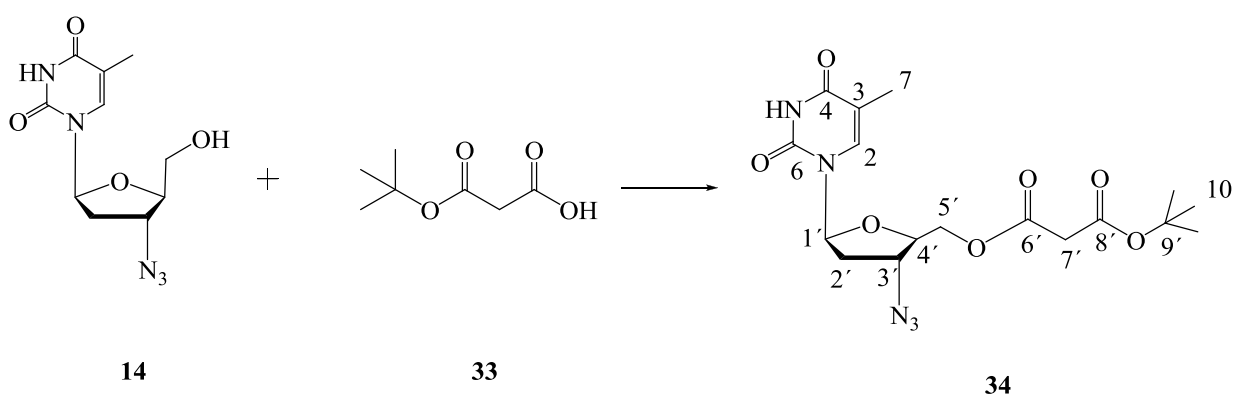
I V (ν, cm^{-1}): 2923 (O-H, est.); 1741 (C=O, est.); 1454 (C=C, est.); 1244 (C-O, est.).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ : 5,26 (m, 1H, H-3); 1,70 (s, 12H); 1,17 (s, 6H); 1,10 (s, 6H).

*Os outros hidrogênios desta molécula encontram-se sobrepostos na forma de multiplete na região entre 0,84 a 1,70.

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ : Tabela 4.7, p. 79.

6.2.8 – Obtenção do malonato de *tert*-butil-3'-azido-3'-desoxi-timidinila (34)



Foram dissolvidos, sob agitação magnética, em um balão de fundo redondo acoplado a uma saída de nujol, 240 mg (1,50 mmol) do ácido **33**, 200 mg (0,75 mmol) de AZT e 91 mg (0,75 mmol) de DMAP em diclorometano. Após 30 minutos sob agitação magnética, foram adicionados, sob banho de gelo, 189 mg (1,50 mmol) de DIC. A mistura foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, e o desenvolvimento da reação foi seguido por CCD (eluente: Hexano/Diclorometano, 1:1 v/v; revelador: iodo). Após o fim da reação evaporou-se o solvente da mistura em evaporador rotatório obtendo-se cristais brancos misturados com um resíduo oleoso amarelado. Esta mistura foi purificada por CCS (Hexano/diclorometano 1/1) conduzindo a um óleo amarelo. Obteve-se 218 mg de **34**.

Rendimento: 71 %

Aspecto físico: óleo amarelado

F.M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_7$

P.M.: 409 g/mol

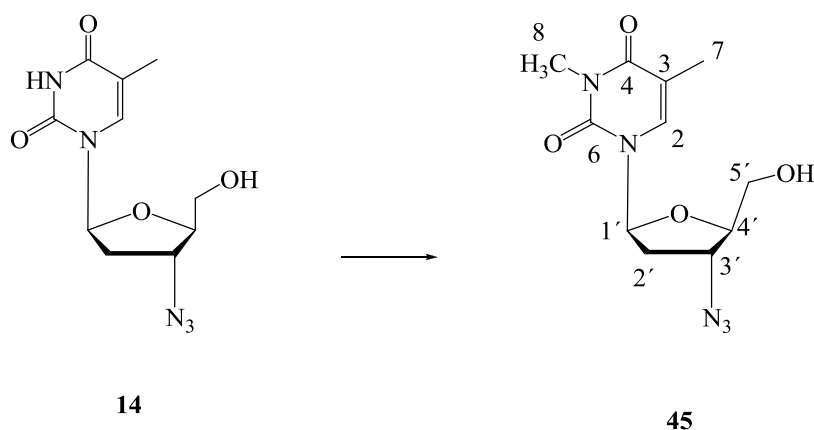
$[\alpha]_D^{25}$: + 26,0° (c= 0,75 em CH₂Cl₂)

I V (ν , cm⁻¹): 3180 (N-H imida, est.); 3041 (C-H alqueno, est.); 2953, 2927 (C-H alif., est.); 2101 (N=N azida, est.); 1732, 1679 (C=O, est.); 1266 (C-O, est.); 776 (R₂C=CHR, def.).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ : 9,63 (s, 1H, NH); 7,29 (s, 1H, H-2); 6,16 (t, 1H, $J_{1'-2'a} = J_{1'-2'b} = 8$, H-1'); 4,44-4,06 (m, 4H, H-3', H-5' e H-4'); 3,38 (s, 2H, H-7'); 2,44-2,41 (m, 2H, H-2'); 1,94 (s, 3H, H-7); 1,47 (s, 9H, H-10').

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ : Tabela 4.8, p. 85.

6.2.9 – Obtenção do 3-metil-3'-azido-3'-desoxi-timidina (45)



Foram dissolvidos, sob agitação magnética, em um balão de fundo redondo, 500 mg (1,88 mmol) de AZT e 285 mg (2,06 mmol) de carbonato de potássio em acetona. O balão foi acoplado a um condensador de bolas com terminação ligada a um tubo com cloreto de cálcio. Após 15 minutos foram adicionados 265 mg (1,88 mmol) de iodeto de metila. A mistura foi mantida sob agitação magnética e refluxo e o desenvolvimento da reação foi seguido por CCD (eluente: diclorometano/hexano, 7:3 v/v; revelador: iodo). Após o fim da reação adicionou-se água destilada ao balão e separaram-se a fase aquosa e orgânica em um funil de separação. A fase orgânica foi lavada três vezes com água destilada e posteriormente colocada em contato com sulfato de sódio anidro por cerca de 20 minutos, filtrada e finalmente o solvente foi destilado em evaporador rotatório

dando origem a um óleo incolor. Este óleo foi purificado por CCS (diclorometano/hexano 7:3) conduzindo a 497 mg de **45**.

Rendimento: 94 %

Aspecto físico: óleo incolor

F.M.: C₁₁H₁₅N₅O₄

P.M.: 281 g/mol

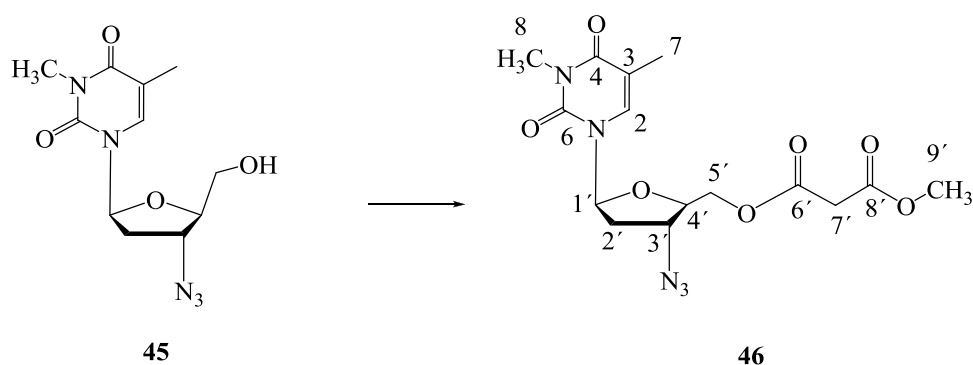
[α]_D²⁵: + 46,1° (c= 0,55 em CH₂Cl₂)

IV (ν , cm⁻¹): 3426 (O-H, est.); 2998 (N=N azida, est.); 1696, 1663 e 1623 (C=O, est.); 1473 (C-H₃, def.); 765 (R₂C=CHR, def.).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ : 7,46 (s, 1H, H-2); 6,09 (t, 1H, $J_{1-2a} = J_{1-2b} = 8$, H-1'); 4,43-4,39 (m, 1H, H-3'); 4,02-3,85 (m, 3H, H-5' e H-4'); 3,33 (s, 3H, H-8); 3,14 (s, 1H, OH); 2,54-2,41 (m, 2H, H-2'); 1,93 (s, 3H, H-7).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ : Tabela 4.9, p. 90.

6.2.10 – Obtenção do malonato de metil 3-metil-3'-azido-3'-desoxi-timidinila (**46**)



Foram dissolvidos, sob agitação magnética, em um balão de fundo redondo, 400 mg (1,42 mmol) de **45** e 112 mg (1,42 mmol) de piridina anidra em diclorometano

anidro. O balão foi acoplado a um condensador de bolas com terminação ligada a um tubo com cloreto de cálcio. Após 15 minutos foram adicionados 193 mg (1,42 mmol) de cloreto de metilmalonila. A mistura foi mantida sob agitação magnética e refluxo e o desenvolvimento da reação foi seguido por CCD (eluente: diclorometano/acetato de etila, 9:1 v/v; revelador: iodo). Após o fim da reação adicionou-se água destilada ao balão e separaram-se a fase aquosa e orgânica em um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com solução de HCl 0,1 mol/L (para remoção do excesso de piridina), posteriormente com solução de bicarbonato de sódio 0,1 mol/L e por fim com água destilada. Esta fase foi colocada em contato com sulfato de sódio anidro por cerca de 20 minutos, filtrada e, finalmente, o solvente foi destilado em evaporador rotatório dando origem a um óleo amarelado. Este óleo foi purificado por CCS (diclorometano/acetato de Etila 9:1) conduzindo a 438 mg do malonato **46**.

Rendimento: 89 %

Aspecto físico: óleo amarelo

F.M.: C₁₅H₁₉N₅O₇

P.M.: 381 g/mol

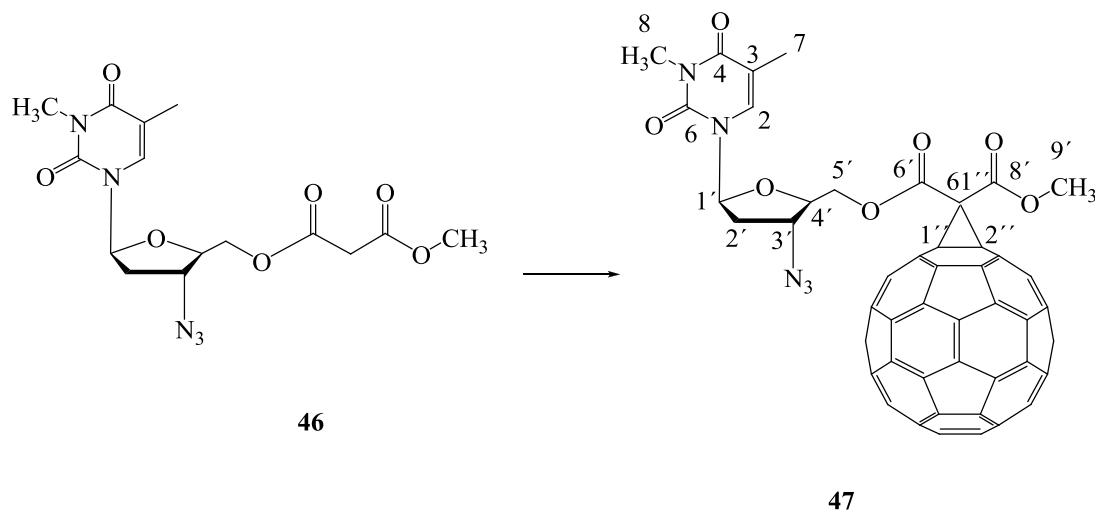
$[\alpha]_D^{25}$: + 48,0° (c= 0,30 em CH₂Cl₂)

I V (ν , cm⁻¹): 2956 (C-H alif., est.); 2103 (N=N azida, est.); 1734, 1701, 1667 e 1635 (C=O, est.); 1258 e 1150 (C-O, est.); 766 (R₂C=CHR, def.).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ : 7,26 (s, 1H, H-2); 6,17 (t, 1H, $J_{1'-2'a} = J_{1'-2'b} = 6$, H-1'); 4,49-4,43 (m, 1H, H-3'); 4,27-4,06 (m, 3H, H-5' e H-4'); 3,75 (s, 3H, H-9'); 3,49 (s, 2H, H-7'); 3,33 (s, 3H, H-8); 2,45-2,42 (m, 2H, H-2'), 1,95 (s, 3H, H-7).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ : Tabela 4.10, p. 94.

6.2.11 – Obtenção do 1'',2''-metano[60]fulereno-61''-metanoat-61''-carboxilato de 3-metil-3'-azido-3'-desoxi-timidinila (47)



A uma solução de C_{60} (187 mg; 0,26 mmol) em tolueno anidro (200 mL) foram adicionados iodo (99 mg; 0,39 mmol), o malonato **46** (100 mg; 0,26 mmol) e DBU (99 mg; 0,65 mmol). A mistura de reação permaneceu a temperatura ambiente sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio. Após 4 horas de reação foi feita uma filtração simples e o solvente foi removido sob pressão reduzida à 40° C. O resíduo obtido foi pulverizado e purificado por CCS, eluindo-se inicialmente com tolueno (para remover o C_{60} que não reagiu), posteriormente com diclorometano, seguido de acetona e, por último, metanol. A fração em diclorometano mostrou a presença de um produto principal e um produto secundário. Ela então foi evaporada sob pressão reduzida a 40° C e uma nova CCS foi realizada utilizando-se uma mistura de diclorometano/acetato de etila 9:1, obtendo-se 60 mg de uma mistura de um derivado fullerênico contaminado com hidrocarbonetos (“graxa”). Esta mistura foi submetida à uma nova CCS foi utilizando-se diclorometano/acetato de etila 9,5:0,5 e obteve-se 15 mg de **47**.

Rendimento: 6 %

Aspecto físico: sólido amarronzado

F.M.: $C_{75}H_{17}N_5O_7$

P.M.: 1099 g/mol

I V (ν , cm^{-1}): 2921 (C-H alif., est.); 2098 (N=N azida, est.); 1746, 1704, e 1643 (C=O, est.); 1431 (C=C, est.); 1230 (C-O, est.).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ : 7,27 (s, 1H, H-2); 6,17 (m, 1H, H-1'); 4,84-4,71 (m, 2H, H-5'); 4,35 (m, 1H, H-3'); 4,25 (s, 1H, H-4'); 4,11 (s, 3H, H-8'); 3,34 (s, 3H, H-8); 2,52-2,51 (m, 2H, H-2'); 1,99 (s, 3H, H-7).

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALDERSEY-WILLIAMS, H.; *The most beautiful molecule: an adventure in chemistry*. Londres: Aurum Press, 340 p., **1995**.

AKIHISA, T.; OGIHARA, J.; KATO, J.; YASUKAWA, K.; UKIYA, M.; YAMANOUCI, S.; OISHI, K.; Inhibitory effects of triterpenoids and sterols on human immunodeficiency vírus-1 reverse transcriptase. *Lipids*, vol. 36, n. 5, p. 507-512, **2001**.

BARBOSA, L.; *Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos*. Editora UFV. 189 p., **2007**.

BARREIRO, E.; VIEGAS-JUNIOR, C.; DANUELLO, A.; BOLZANI, V.; FRAGA, C.; Molecular Hybridization: An useful tool in the design of new drug prototypes. *Current Medicinal Chemistry*, vol. 14, p. 1829-1852, **2007**.

BASTOS, R.; SILVA, B.; PINTO, A.; A química medicinal brasileira de 1998 a 2008 nos periódicos *Journal of Medicinal Chemistry*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *Bioorganica and Medicinal Chemistry Letters* e *European Journal of Medicinal Chemistry*. *Revista Virtual de Química*, vol. 1, n. 1, p. 67-86, **2009**.

BOSI, S.; DA ROS, T.; CASTELLANO, S.; BANFI, E.; PRATO, M.; antimycobacterial activity of ionic fullerene derivatives. *Bioorganic Medicinal Chemistry*. vol. 10, p. 1043-1045, **2000**.

BOSI, S.; DA ROS, T.; SPALLUTO, G.; PRATO, M.; Fullerene derivatives: an attractive tool for biological applications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 38, p. 913-923, **2003**.

BJELAKOVIC, M.; GODJEVAC, D.; MILIC, D.; Synthesis and antioxidante properties of fullere-steroidal covalent conjugates. *Carbon*, vol. 45, p. 2260-2265, **2007**.

BUSECK, P. R.; TSIPURSKY, S. J.; HETTICH, R.; Fullerenes from the geological environment. *Science*, n. 257, p. 215-217, **1992**.

CARAMAN, M.; LAZAR, G.; STAMATE, M.; LAZAR, I.; Arc discharge instalation for fullerene production. *Romanian Journal of Physics*, vol. 53, n. 2, p. 273-278, **2008**.

CUNICO, W.; GOMES, C.; JUNIOR, W.; HIV-Recentes avanços na pesquisa de fármacos. *Química Nova*, vol. 38, n. 8, p. 2111-2117, **2008**.

DREWS, J.; RYSER, S.; The role of innovation on drug development. *Nature Biotechnology*, vol. 15, p. 1318-1319, **1997**.

DUY, V.; TOURNIER, I.; PICHON, V.; CHAPUIS, F.; PUY, Y.; PERIGAU, C.; Molecularly imprinted polymer for analysis of zidovudine and stavudine in human serum by liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of chromatography*, vol. 877, p. 1101-1108, **2009**.

ENES, R. F.; TOMÉ, A. C.; CAVALEIRO, J. A. S.; AGAMEY, A. E.; MCGARVEY, D. J. Synthesis and solvent dependence of the photophysical properties of [60]fullerene-sugar conjugates. *Tetrahedron*, vol. 61, p. 11873-11881, **2005**.

FELDER, D.; GUTIERREZ, M.; CARREON, M.; ECKERT, F.; LUCCISANO, M.; SCHALL, C.; MASSON, P.; GALLANI, J.; HEINRICH, B.; GUILLON, D.; Synthesis of amphiphilic fullerene derivatives and their incorporation in Langmuir and Langmuir-blodgett films. *Helvética Chimica Acta*. vol. 85, p. 288-311, **2002**.

FLEKHTER, Q.; BOREKO, E.; NIGMATULLINA, L.; PAVLOVA, N.; MEDVEDEVA, N.; NIKOLAEVA, S.; ASHAVINA, O.; SAVINOVA, O.; BALTINA, L.; GALIN, F.; TOLSTIKOV, G.; Synthesis and antiviral activity of lupane triterpenoids and their derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, vol. 38, n. 7, p. 355-358, **2004**.

FOYE, W.; WILLIAMS, D.; LEMKE, T.; *Principles of Medicinal Chemistry*. Lippincott Williams & Wilkins Publishers. 1378 p., **2008**.

FREITAS, R.; BRONDI, R.; SANTOS, L.; ROCHA, G.; Fulereo [C₆₀]: química e aplicações. *Química Nova*, vol. 33, n. 3, p. 680-693, **2010**.

FRIEDMAN, S.; WUDL, F.; SIJBESMA, R.; SRDANOV, G.; DINAË, L.; KENYON, G.; WILKINS, C.; CASTORO, J.; Synthesis of a fullerene derivative for the inhibition of HIV enzymes. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 115, p. 6510-6512, **1993**.

FRIEDMAN, S.; SCHINAZI, R.; WUDL, F.; DECAMP, D.; SIJBESMA, R.; KENYON, G.; Water soluble fullerenes with antiviral activity. *United States Patent 6204391*, **2001**.

GREISCH, J.; PAUW, E.; Mass spectrometric characterization of 3'-imino[60]fulleryl-3'-deoxythymidine by collision-induced dissociation. *Journal of Mass Spectrometry*, vol.42, p. 304-311, **2007**.

HARE, J. P.; DENNIS, T. J.; KROTO, H. W.; TAYLOR, R.; ALLAF, A. W.; BALM, S.; WALTON, D. R. M. The IR spectra of fullerene-60 and -70. *Journal of Chemical Society, Chemical Communication*, p. 412-413, **1991**.

ILLESCAS, B.; MARINEZ-GRAU, M.; TORRES, M.; FERNANDEZ, J.; MARTIN, N.; Synthesis of new C₆₀ derivatives containing biologically active 4-aryl-1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron letters*, vol. 43, p.4133-4136, **2002**.

JENSEN, A.; WILSON, S.; SCHUSTER, D.; Biological applications of fullerenes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 4, n. 6, p. 767-779, **1996**.

KITADE, Y.; SUZUKI, A.; HIROTA, K.; MAKI, Y.; NAKANE, H.; ONO, K.; BABA, M.; SHIGETA, S.; Synthesis and anti-human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) activity of 3-substituted derivatives of 3'-azido 3'-deoxythymidine (AZT), and inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by their 5'-triphosphates. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*. vol. 40, p. 920-924, **1992**.

KRONHOLM, D., HUMMELEN, J. Higher fullerenes useful as radical scavengers. *US Patent*, US 7.825.161, **2010**.

LAUE, T.; PLAGENS, A.; *Named Organic Reactions*. John Wiley & Sons Ltd, England, 310 p., **2005**.

LI, W., ZHAO, L., WEI, T., ZHAO, Y., CHEN, C., The inhibition of death receptor lysosome stabilization following internalization of carboxyfullerene nanoparticles. *Biomaterial*, vol. 32, n. 16, p. 4030-4041, **2011**.

LIDDELL, P.; SUMIDA, J.; MACPHERSON, A.; NOSS, L.; SEELY, G.; CLARK, K.; MOORE, A.; GUST, D.; Driving force and electronic coupling effects on photoinduced electron transfer in a fullerene-based molecular triad. *Photochemistry and Photobiology*, vol. 72, n. 5 p. 598-611, **2000**.

MA, H.; LIANG, X.; Fullerenes as unique nanopharmaceutical for disease treatment. *Science China*, vol. 53, n. 11, p. 2233-2240, **2010**.

MERCK, A. G. *Reactivos de coloración para cromatografía em capa fina em papel*. Darmstadt – Alemanha, 40 p., **1980**.

MIZUNO, K., ZHIYENTAYEV, T., HUANG, L., KHALIL, S., NASIM, F., Antimicrobial photodynamic therapy with functionalized fullerenes. *Journal of nanomedicine and nanotechnology*, vol. 2, n. 2, p. 1-8, **2011**.

MIRANDA, R. R. S.; Estudo fitoquímico e avaliação do potencial farmacológico de *Maytenus salicifolia* Reissek, Belo Horizonte, Departamento de Química, ICEX, UFMG, Tese de doutorado, 351p., **2007**.

MONTI, D.; MORETTI, L.; SALVIOLLI, S.; STRAFACE, E.; MALORNI, W.; PELLICARI, R.; SCHETTINI, G.; BISAGLIA, M.; PINCELLI, C.; FUMELLI, C.; BONAFE, M.; FRANCESCHI, C.; C₆₀ Carboxyfullerene exerts a protective activity against oxidative stress-induced apoptoses in human peripheral blood mononuclear

cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 277, n. 3, p. 711-717, **2000**.

MOUSSA, F.; ROUX, S.; PRESSAC, M.; GENIN, E.; HADCHOUEL, M.; TRIVIN, F.; RASSAT, A.; CEOLIN, R.; SZWARC, H.; *In vivo* reaction between [60] fullerene and vitamin A in mouse liver. *New Journal Chemistry*, p. 989-992, **1998**.

MURRAY, P.; ROSENTHAL, K.; PFALLER, M.; *Microbiologia Médica*. 5 ed. Elsevier, 992 p., **2006**.

NAGARAJ, M.; SUNITHA, S.; VARALAKSHMI, P.; Effect of lupeol, a pentacyclic triterpene, on the lipid peroxidation and antioxidant status in rat kidney after chronic cadmium exposure. *Journal of Applied Toxicology*, vol. 20, p. 413-417, **2000**.

NAKAMURA, S.; MASHINO, T.; Biological activities of water-soluble fullerene derivatives. *Fullerene Nanomaterials*. n. 159, p. 1-8, **2009**.

NIERENGARTEN, J. F.; NICOUD, J. F. Cyclopropanation of C₆₀ with malonic acid mono-esters. *Tetrahedron Letters*, vol. 38, n. 44, p. 7737-7740, **1997**.

OLIVEIRA, M. L. G.; Estudo fitoquímico de folhas de *Maytenus gonoclada* Martius (Celastraceae) e obtenção de derivados nitrogenados da friedelina, Belo Horizonte, Departamento de Química, ICEX, UFMG, Dissertação de mestrado, 168p., **2007**.

OLIVEIRA, M. C.; Síntese de análogos da timidina: 3'-azido-3'-desoxi-timidina e outros, Belo Horizonte, Departamento de Química, ICEX, UFMG, Dissertação de mestrado, 160p., **1991**.

OSAWA, E.; *Perspectives of fullerene nanotechnology*. 1 ed. Kluwer Academic Publishers. 361 p., **2002**.

PARANG, K.; WIEBE, L.; KNAUS, E.; Nover approaches for designing 5'-O-ester prodrugs of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (AZT). *Current Medicinal Chemistry*, vol. 7, p. 995-1039, **2000**.

PILLI, R.; COSTA, P.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, M.; *Substâncias carboniladas e derivados*. 1 ed.; Bookman, 411 p., **2003**.

PRANAV, K.; BHUI, K.; SHUKLA, Y.; Lupeol: connotations for chemoprevention. *Câncer Letters*. vol. 263, p. 1-13, **2008**.

PRATO, M. Energetic preference in 5,6 and 6,6 ring junction adducts of C₆₀; fullerenoids and methanofullerenes. *Journal of American Chemical Society*, vol. 115, p. 8479-8480, **1993**.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. R. *Purification of Laboratory chemicals*. 2 ed. Oxford: Pergamon Press, 213 p., **1980**.

ROCHA-FILHO, R.; Os fulerenos e sua espantosa geometria molecular. *Química Nova na escola*, n° 4, p. 7-11, **1996**.

SANTOS, L. J.; Síntese de derivados do fulereno C₆₀. Belo Horizonte, Departamento de Química, ICEX, UFMG, Tese de doutorado, 224p., **2010**.

SCHINAZI, R.; SIJBESMA, R.; SRDANOV, G.; WUDL, F.; HILL, C.; Synthesis and virucidal activity of a water-soluble configurationally stable derivatized C₆₀. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 37, n. 8, p. 1707-1710, **1993**.

SCHUSTER, D.; WILSON, S.; SCHINAZI, R.; Anti-human immunodeficiency virus activity and cytotoxicity of derivatized buckminsterfullerenes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 6, n. 11, p. 1253-1256, **1996**.

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

SILVA, F.C.; Estudo fitoquímico e da atividade biológica do extrato hexânico de galhos de *Maytenus gonoclada* (Celastraceae); Belo Horizonte, Departamento de Química, ICEX, UFMG, Dissertação de mestrado, 136p., **2010**.

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

SRIRAM, D.; SRICHAKRAVARTHY, N.; YOGESWARI, T.; Synthesis of zidovudine prodrugs with broad spectrum chemotherapeutic properties for the effective treatment of HIV/AIDS. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 59, p. 452-455, **2005**.

SUAREZ, M; CORO, J.; RODRIGUES, H.; RIVERA, D.; MOLERO, D; HERRANZ, A.; ALVARES, R.; FILIPPONE, S.; MARTIN, N.; Functional chimeras: New Bingel-Hirsch-Type Steroid-Fullerene Hybrids. *European Journal of Organic Chemistry*, p. 4810-4817, **2009**.

TANIMOTO, S.; SAKAI, S.; MATSUMURA, S.; TAKAHASHI, D.; TOSHIMA, K.; Target-selective photo-degradation of HIV-1 protease by a fullerene-sugar hybrid. *Chemical Communications*, p. 5767-5769, **2008**.

TARAROV, V.; KOROSTYLEV, A.; Facile preparation and purification of Mono *tert*-butyl malonate. *Synthetic Communications*, vol. 36, p. 187-191, **2006**.

TONIOLO, C.; BIANCO, A.; SCORRANO, G.; PRATO, M.; MARASTONI, M.; TOMATIS, R.; SPISANI, S.; PALU, G.; BLAIR, E.; A bioactive fullerene peptide. *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 37, p. 4558-4562, **1994**.

TORRE, M.; RODRIGUES, A.; TOME, A.; SILVA, A.; CAVALEIRO, J.; [60] Fullerene-flavonoid dyads. *Tetrahedron*, vol. 60, p. 3581-3592, **2004**.

TROSHIN, P.; LYUBOVSKAYA, R.; Organic chemistry of fullerenes: the major reactions, types of fullerene derivatives and prospects for practical use. *Russian Chemical Reviews*, vol. 77, n. 4, p. 323-331, **2008**.

TROSHIN, P.; HOPPE, H.; RENZA, J.; EGGINER, M.; MAYOROVA, J.; GORYACHEV, A.; LYUBOVSKAYA, R.; Material solubility-photovoltaic performance relationship in the design of novel fullerene derivatives for bulk heterojunction solar cells. *Advanced Functional Materials*, vol. 19, n. 5, p. 779-788, **2009**.

UNGURENASU, C.; PINTEALA, M.; SIMIONESCU, B.; Synthesis and characterization of nitrogen-bridged [C₆₀]fullerene/3'-deoxythymidine conjugates. *Synthesis*, n. 3, p. 361-363, **2005**.

WEI, Y.; MA, C.; CHEN, D.; HATTORI, M.; Anti-HIV-1 protease triterpenoids from *Stauntonia obovatifoliola* Hayata subsp. *Intermedia. Phytochemistry*, vol. 69, p. 1875-1879, **2008**.

WILLSON, T.; CHARIFSON, P.; BAXTER, A.; GEDDIE, N.; Synthesis and In vitro characterization of a tissue selective fullerene to mineralized bones. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, vol. 10, p. 1991-1997, **2002**.

WUDL, F.; SCHINAZI, R.; BOUDINOT, D.; RAJAGOPALAN, P.; Pharmacokinetics of a water-soluble fullerene in rats. *American Society for Microbiology*, vol. 40, n. 10, p. 2262-2265, **1996**.

ZHOU, X.; LIU, Q.; XU, W. FANG, X.; A water-soluble C₆₀-porphyrin compound for highly efficient DNA photochleavage. *Chemical communications*, vol 47, p. 2982-2984, **2011**.

