



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO COMO FOTOSSENSIBILIZADORES DE
NOVOS TRIAZOIL-FULERENOS FUNCIONALIZADOS COM AZT E
CALCOGENO DERIVADOS DE AZT**

Bruno Brisólla Ravello

SANTA MARIA, RS, BRASIL

2014

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO COMO FOTOSSENSIBILIZADORES DE
NOVOS TRIAZOIL-FULERENOS FUNCIONALIZADOS COM AZT E
CALCOGENO DERIVADOS DE AZT**

Por

Bruno Brisólla Ravanello

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (RS) como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química**.

Orientador: Prof. Dr. Oscar E. D. Rodrigues

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2014

Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química

A comissão examinadora, abaixo assinada,
aprova a dissertação de mestrado

**Síntese e avaliação em terapia fotodinâmica de novos triazol-fulerenos
funcionalizados com azt e calcogeno derivados de azt**

Elaborada por
Bruno Brisólla Ravello

Como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química

Comissão examinadora:



Prof. Dr. Oscar E. D. Rodrigues - UFSM



Profª. Drª Ionara Irion Dalcol - UFSM



Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke - UFRGS

Santa Maria – RS, Agosto de 2014

“Tudo que o mundo precisa são bons exemplos, não opiniões.”

- Paulo Coelho -

Aos meus pais Angela e Odilo por todo o amor, carinho, apoio e incentivo para que eu pudesse realizar os meus sonhos e nunca me deixarem desistir.

Aos meus irmãos Rafael, Ricardo e minha cunhada Tatiana pelos momentos de descontração, carinho e ajuda.

*“As pessoas não se precisam, elas se completam...
não por serem metades, mas por serem inteiras,
dispostas a dividir objetivos comuns, alegrias e vida.”*

- Mario Quintana –

*À minha namorada Nalin de Seixas Borges por todo o amor, amizade,
companheirismo e por sempre me incentivar quando mais necessitei.
Os anos que estivemos juntos tem sido os melhores de minha vida e
cada jornada a seu lado é maravilhosa.*

“Um caminho de mil quilômetros começa com o primeiro passo.”

- Lao Tzu –

Ao professor Oscar E. D. Rodrigues por ajudar nos meus primeiros passos na química, pela confiança, pelos ensinamentos passados desde a graduação, pelo exemplo de orientador e pessoa e principalmente pela amizade.

AGRADECIMENTOS

A todas as pessoas que de alguma forma participaram da realização deste trabalho.

Aos antigos colegas do labselen: Bruna, Augusto, Carol, Fernanda, Otávio, Camila, Cris, Ricardo, Devender, Willian, Renata.

Aos atuais colegas: Josimar, Letiére, Greice, Diego, Elisiane, Andre, Gisele, Patrícia F., Rafael, Lucas, Juliano, Taiana, Mariele, Andrielli, Joelma, Natália, João, Natham, Patrícia B., Thaynoara, Marina, Willian, obrigado pela amizade e apoio nas horas necessárias.

Ao Vini pela ajuda no desenvolvimento do trabalho, pela paciência para tirar dúvidas, pelos espectros e pela disposição sempre que necessário.

Aos colegas dos laboratórios vizinhos, principalmente o pessoal do lab do Prof Gilson, Prof. Claudio e NPPN.

Aos amigos em geral na química: Paulo, Adriano Nunez, Lucas, Funai, Nino, Flote, Galina, Cássio, Adriano Camargo, Fábio.

Ao Prof. Luciano Dornelles pela coorientação, pelo convívio e pela ajuda sempre que necessário.

Ao Prof. Diogo S. Lüdtke por ter aceitado participar da minha banca de defesa de mestrado, e por suas contribuições para melhora deste trabalho.

À Prof.^a Ionara Irion Dalcol por ter aceitado participar da minha banca de defesa de mestrado e de qualificação. Obrigado pelas contribuições para melhora deste trabalho e pela convivência e ajuda durante todo o período do mestrado.

Ao Prof. Oscar E. D. Rodrigues pela orientação, amizade, ensinamentos passados e incentivo durante esses anos.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSM.

Aos funcionários Ademir e Valéria pelo trabalho eficiente frente à coordenação do PPGQ.

As agencias financiadoras FAPERGS, CNPq e CAPES pelas bolsas e auxílios concedidos.

*“Além da mente humana e como um impulso livre, cria-se a ciência.
Esta se renova, assim como as gerações, frente a uma atividade que constitui
o melhor jogo do homo ludens: a ciência é, no mais estrito
e melhor dos sentidos, uma gloriosa diversão.”*

- Jacques Barzun -

RESUMO

Titulo: Síntese e avaliação como fotossensibilizadores de novos triazoil-fulerenos funcionalizados com AZT e com calcogenos derivados de AZT

Autor: Bruno Brisólla Ravanello

Orientador: Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

O presente trabalho apresenta a síntese de uma nova classe de fulerenos funcionalizados, derivados do AZT e de calcogenos derivados de AZT. A estratégia sintética adotada permitiu a obtenção dos compostos desejados em poucas etapas reacionais de maneira convergente, com rendimentos que variaram entre 22 e 43%. Também realizou-se o estudo de algumas condições reacionais, tais como tempo, temperatura, catalisadores e solventes, visando uma otimização abrangente para a etapa chave da rota proposta.

Avaliaram-se os compostos obtidos como fotossensibilizadores para possível uso em terapia fotodinâmica, através da análise de geração de oxigênio singlete dos fulerenos funcionalizados sintetizados. Para este teste, usou-se o reagente DPBF (1,3-Difenil-isobenzofurano) como captador de oxigênio singlete e mediu-se o decaimento da absorbância do DPBF no comprimento de onda de 418 nm. Neste contexto, os fulerenos obtidos apresentaram uma potencial capacidade de geração de oxigênio singlete, demonstrando a possibilidade de emprego destes compostos como fotossensibilizadores.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Dissertação de mestrado

ABSTRACT

Title: Synthesis and evaluation as photosensitizer of new triazol-fullerenes functionalized with AZT and chalcogen derivatives of AZT

Author: Bruno Brisólla Ravanello

Academic Advisor: Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

Herein we report the synthesis of a new class of AZT-functionalized fullerenes. The synthetic strategic furnished the desired products in few reactional steps, in a convergent manner, in yields ranging from 22 to 43 %.

Studies of reaction conditions were also performed. Time, temperature, catalyst adding and solvents, involved in the main step of the synthesis were optimized.

The target molecules were evaluated as photosensitizers for use in photodynamic therapy. The generation of singlet oxigen were confirmed using the singlet oxigen scavenger DPBF (1,3-diphenylisobenzofuran). Analysing the decay of the absorbance of DPBF at 418 nm, it was possible to measure the generation of singlet oxygen ($^1\text{O}_2$). In this context, the respective compounds showed a potential ability of $^1\text{O}_2$ generation, demonstrating a prominent application of these molecules as photosensitizer.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Master dissertation in chemistry

LISTA DE TABELAS

Tabela-1	Solubilidade do fulereno C60 em solventes usuais.	35
Tabela-2	Otimização da metodologia utilizada para as reações tipo <i>Click</i> .	39
Tabela-3	Otimização do solvente utilizado para as reações tipo <i>Click</i> .	40
Tabela-4	Otimização do tempo reacional para as reações tipo <i>Click</i> .	40
Tabela-5	Rendimentos dos compostos 10a-o .	41
Tabela-6	Dados espectrais dos compostos 10a-o .	57
Tabela-7	Dados de HRMS para alguns compostos sintetizados.	62

LISTA DE FIGURAS

Figura-1	Estrutura do fulereno C ₆₀ .	1
Figura-2	Fulereno C ₆₀ (a) , C ₇₀ (b) , C ₇₈ (c) , C ₈₄ (d) .	6
Figura-3	a) Ângulos de ligação no fulereno C ₆₀ ; b,c) posição das duplas ligações na estrutura.	8
Figura-4	Orbitais moleculares de fronteira para o fulereno C ₆₀ .	9
Figura-5	Principais classes de produtos derivados do fulereno.	11
Figura-6	Esquema para a reação de ciclopropanação de Bingel.	13
Figura-7	Nucleosídeos com atividade antitumoral.	14
Figura-8	Estrutura do nucleosídeo sintético – AZT.	15
Figura-9	Derivados de AZT sintetizados por Souza e colaboradores.	16
Figura-10	Aminoácidos que contém calcogênios em sua estrutura	17
Figura-11	Avaliação antioxidante do Ebselen, (PhSe) ₂ , (PhTe) ₂ . (a) Geração de espécies reativas de ácido tiobarbitúrico (TBARS) espontânea. (b) Geração de TBARS induzida por ácido quinolínico. (c) Geração de TBARS induzida por nitroprussiato de sódio.	18
Figura-12	Compostos sintetizados e testados para atividade antioxidante por Souza e colaboradores.	19

Figura-13	Inibição da peroxidação lipídica por derivados do AZT.	19
Figura-14	Atividade <i>GPx-like</i> dos derivados do AZT (todos compostos foram testado na concentração de 500 μ M).	20
Figura-15	Mecanismos de ação de um fotossensibilizador (FS) onde X corresponde a um possível substrato.	22
Figura-16	Estrutura da porfirina, base para as outras moléculas de sua classe.	24
Figura-17	Fotossensibilizadores de diferentes gerações.	25
Figura-18	IC ₅₀ de derivados de fulereno para células HeLa na presença e ausência de luz.	26
Figura-19	Geração de oxigênio singlete do Photofrin (1) e das Nanoesferas de fulereno (2) . Ao lado, estrutura das nanoesferas (3) .	27
Figura-20	Inibição do vírus <i>Rhabdoviridae</i> em diferentes concentrações do derivado fulereno.	28
Figura-21	Inibição do vírus <i>Rhabdoviridae</i> na concentração de 100 μ m em um meio contendo oxigênio (controle) e em meio sem oxigênio.	28
Figura-22	Superfície de Connolly das azidas 9d e 9b .	44
Figura-23	Espectro de RMN ¹ H do composto 3c	48
Figura-24	Espectro de RMN ¹³ C do composto 3c .	49
Figura-25	Espectro de RMN ¹ H do composto 5c .	50

Figura-26	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5c .	51
Figura-27	Espectro de 2D-HETCOR do composto 5c .	52
Figura-28	Espectro de RMN ^1H do composto 6 .	53
Figura-29	Espectro de RMN ^{13}C do composto 6	54
Figura-30	Espectro de RMN ^1H do composto 10c .	56
Figura-31	Espectro de RMN ^{13}C do composto 10c .	57
Figura-32	a) solução do composto 10a em DMSO, b) solução do composto 10a +solução DPBF em DMSO, c) cubeta de quartzo contendo solução (b) antes da irradiação e depois da irradiação.	65
Figura-33	Decomposição do DPBF após vários tempos de irradiação com laser, para o composto 10a em DMSO.	66
Figura-34	Decomposição do DPBF após vários tempos de irradiação com laser, para os compostos 10d, 10g, 10j e 10m em DMSO.	67

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SIMBOLOS

δ	Deslocamento Quimico
λ	Comprimento de Onda
μM	Micromolar
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius
AZT	Zidovudina
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl_3	Clorofórmio Deuterado
d	Dupleto
DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido [1,2-a] azepino
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPBF	Isobenzofurano de 1,3 difenila (1,3-diphenylisobenzofuran)
DMSO-d_6	Dimetilsulfóxido Deuterado
HETCOR	Heteronuclear Correlation (Correlação heteronuclear)
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamento
m	Multiplete
mg	Miligrama

mL	Mililitro
mM	Milimolar
mmol	Milimol
PDT	Terapia fotodinâmica (Photodynamic Therapy)
pKa	Constante de Acidez
ppm	Parte por milhão
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono-13
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
Introdução	1
Objetivos	3
Objetivos gerais.....	3
Objetivos específicos.....	3
1. REVISÃO DA LITERATURA	5
1.1 Fulerenos.....	6
1.1.1 Fulereo C ₆₀	7
1.1.2 Propriedades físico-químicas dos fulerenos.....	8
1.1.3 Reatividade do fulereo.....	10
1.1.4 Reação de ciclopropanação de Bingel.	13
1.2 Nucleosídeos	14
1.2.1 3'-azido-2',3'-dideoximidina – AZT.....	15
1.3 Calcogênios	16
1.3.1 Atividade antioxidante de compostos organocalcogênios.....	17
1.4 Terapia fotodinâmica	20
1.4.1 Mecanismo de ação em PDT.....	21
1.4.2 Oxigênio singlete e sua relação com o mecanismo de morte celular.....	23
1.4.3 Fotossensibilizadores.....	24
2. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	30
2.1 Análise Retrossintética	31
2.2 Obtenção dos Malonatos de <i>bis</i>-alquinila 3a-c	33
2.3 Obtenção dos fulereo malonatos de <i>bis</i>-alquinila 5a-c	34
2.3.1 Mecanismo para a formação dos fulereo malonatos de <i>bis</i> -alquinila 5a-c.....	35
2.4 Obtenção do mesilato do AZT	37
2.5 Obtenção dos calcogênos derivado do AZT	38
2.6 Obtenção dos AZT triazol fulereo malonatos 10a-o	39
2.6.1 Mecanismo de formação dos anéis 1,2,3-triazólicos via reação <i>Click</i>	45

2.7 Discussão dos espectros de hidrogênio e carbono-13.....	47
2.8 Análise da Geração de Oxigênio Singlete pela Medida da Constante da velocidade de foto-decomposição do DPBF (kDPBF).....	64
3. CONCLUSÃO.....	69
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	71
4.1 Materiais e Métodos.....	72
4.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	72
4.1.2 Cromatografia em Coluna (CC).....	72
4.1.3 Cromatografia em Camada Delgada (CCD).....	72
4.1.4 Reagentes e solventes.....	73
4.1.5 Espectrometria de massas de alta resolução	73
4.1.6 Espectrofotômetro	73
4.1.7 Laser para avaliação dos compostos como fotossensibilizadores	74
4.2 Procedimentos Experimentais.....	74
4.2.1 Procedimento para a síntese dos calcogenetos derivados do AZT.....	74
4.2.2 Procedimento para a síntese dos malonatos 3a-c	75
4.2.3 Procedimento para a síntese dos fulereno malonatos de <i>bis</i> -alquinila 5a-c	76
4.2.4 Procedimento para a síntese dos 1,2,3-triazóis por meio de cicloadição 1,3-dipolar.....	78
4.2.5 Procedimento para análise da geração de oxigênio singlete.....	87
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88
6. ESPECTROS SELECIONADOS.....	105

Introdução e Objetivos

Introdução

Em 1974, Tanigushi publicou o primeiro artigo científico a incluir a palavra nanotecnologia em seu título.¹ A partir deste momento, um novo e fascinante campo de pesquisa se abriu, e cada vez mais pesquisadores focaram seus estudos nesta área. Em 1985 Kroto e colaboradores descobriram uma nova estrutura alotrópica de carbono a qual chamaram de fulereno.² Esta estrutura consiste em uma esfera contendo sessenta átomos de carbono, que devido ao seu tamanho é pertencente à classe dos nanomateriais (posteriormente outros fulerenos de variados números de átomos foram descobertos e sintetizados). Por se tratar de uma estrutura extremamente pequena, ela é regida pelas leis da física quântica, um ramo de pesquisa da física responsável por entender os fenômenos em nanoescala, onde os átomos e moléculas se comportam de maneira completamente diferente do que em larga escala (física clássica). A principal diferença da física quântica para a física clássica, é a dualidade onda-partícula e a quantização da energia, e com isso novas forças, efeitos, propriedades e possibilidades se abrem quando trabalhamos com nanomateriais, e muitas destas propriedades encontram aplicações extremamente importantes e úteis no nosso dia a dia.³⁻⁸

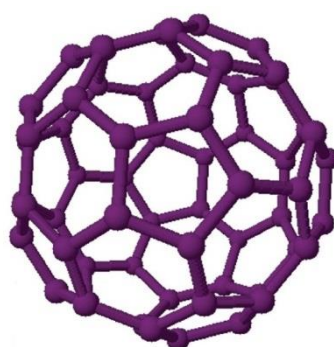


Figura 1: Estrutura do fulereno C₆₀.

Uma das principais dificuldades quando se trabalha com o fulereno é a sua baixa solubilidade em solventes usuais, especialmente solventes polares.⁹ Na química orgânica, a manipulação dessas nanoestruturas busca principalmente o

aumento da solubilidade dos fulerenos em solventes compatíveis com testes biológicos e a introdução de novas funcionalidades que agreguem propriedades físicas, eletrônicas e medicinais.

Uma de suas aplicações na química medicinal é seu uso como fotossensibilizador em terapia fotodinâmica (PDT). Relatos na literatura demonstram a capacidade do fulereno gerar espécies reativas de oxigênio, tais como oxigênio singlete, radicais superóxidos e radicais hidroxilas. Quando irradiado com luz em comprimentos de onda específicos, o fulereno gera estas espécies, que por sua vez, podem ser usadas para causar a morte de células nocivas, de maneira segura e controlada.¹⁰⁻¹³

Outra classe de compostos bastante interessante do ponto de vista medicinal são os calcogênios. Compostos contendo átomos de calcogênios em sua estrutura estão envolvidos em diversas transformações biológicas, além de serem apontados como importantes agentes na prevenção de câncer e doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Parkinson e Alzheimer.¹⁴⁻¹⁸

Em um estudo recente realizado por nosso grupo de pesquisa, foi possível relatar a atividade antitumoral e antioxidante de compostos derivados da 3'-azido-2',3'-dideoximidina (AZT) contendo calcogênios em sua estrutura, tornando estes compostos possíveis candidatos a fármacos.¹⁹

Com base no que foi descrito anteriormente, uma estrutura contendo as subunidades fulereno e calcogênio-AZTs, tem a possibilidade de gerar um composto onde podem ser liberadas espécies oxidantes pela irradiação de luz (para uso em PDT), assim como um composto que terá uma ação anti-oxidante enquanto a irradiação não ocorrer, protegendo assim as células saudáveis e diminuindo os possíveis efeitos colaterais de um possível tratamento.

Objetivos

Objetivos gerais

Levando em conta as propriedades descritas anteriormente destas duas unidades (fulerenos e calcogênio derivados do AZT), e contemplando a possibilidade da junção de dois compostos com distintos potenciais medicinais, tem-se como objetivo deste trabalho realizar a síntese de fulereno AZT-derivados, com a intenção de melhorar sua solubilidade frente a solventes orgânicos, bem como sua avaliação como fotossensibilizador para terapia fotodinâmica.

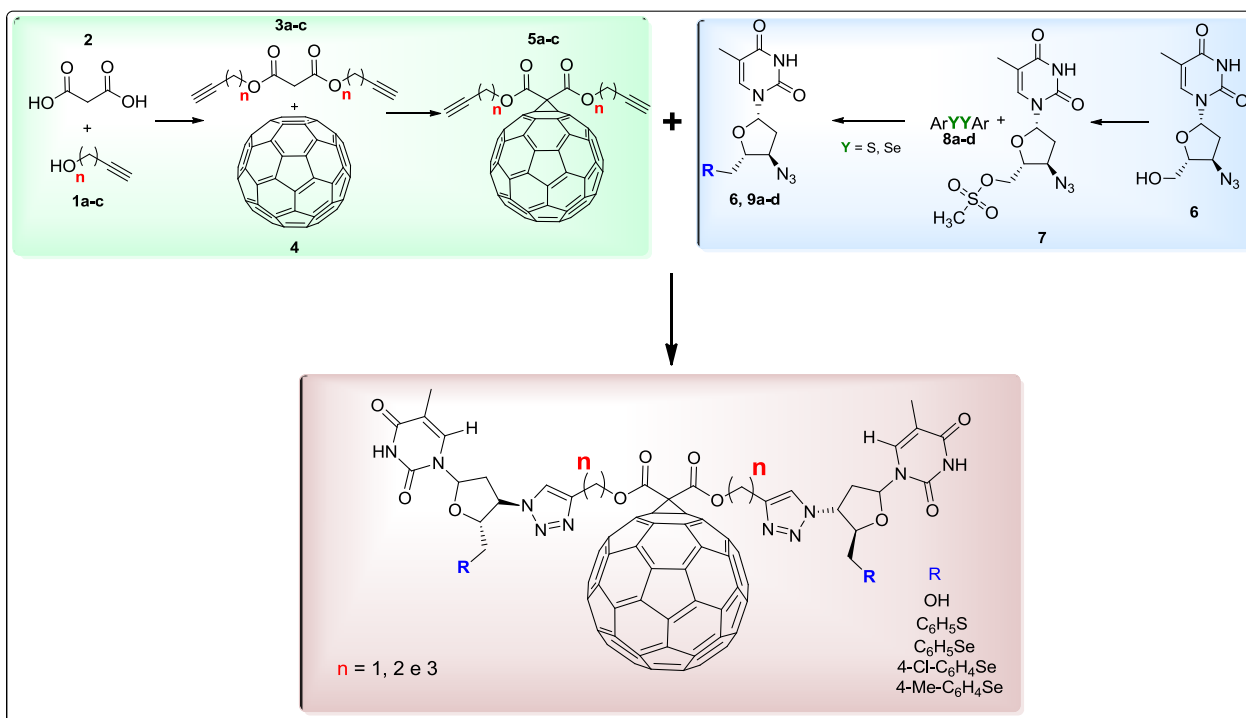
Objetivos específicos.

-Realizar a funcionalização do fulereno C₆₀ com malonatos de *bis*-alquinila mediante reações de *Bingel* (Esquema 1).

-Realizar a reação *Click* de cicloadição de *Huisgen's* [3 + 2] envolvendo os derivados AZT e o fulereno malonato de *bis*-alquinila, para obter anéis 1,2,3-triazóis como ponte entre o fulereno e o derivado AZT.

-Otimizar o protocolo reacional para a cicloadição de *Huisgen's*.

-Realizar a análise de geração de oxigênio singleto dos compostos sintetizados para seu possível uso como fotossensibilizadores em terapia fotodinâmica.



Esquema 1: Rota sintética proposta para a formação das moléculas alvo deste trabalho.

Capítulo 1

Revisão da Literatura

1.1 Fullerenos

Os fullerenos são um grupo de nanomoléculas esferoidais constituídas apenas por átomos de carbono, sendo considerados como a terceira forma alotrópica mais estável deste elemento. O teorema de Euler fala que para se fechar uma esfera de n hexágonos, 12 pentágonos são necessários e por isso a definição de um fullereno é: uma esfera, apenas de carbono, com uma estrutura constituída de 12 pentágonos que são cercados de n hexágonos.²⁰

O menor fullereno estável (e também o mais abundante) é o C_{60} , e sua estabilidade pode ser explicada por ele ser o menor fullereno que obedece a regra do pentágono isolado (IPR).²¹ A IPR estabelece que, estruturas onde os anéis de cinco membros são completamente cercados por anéis de seis membros são mais estáveis devido a tensão angular e a efeitos eletrônicos (outros fullerenos que seguem essa regra são C_{70} , C_{78} e C_{84}) (Figura 2).²⁰

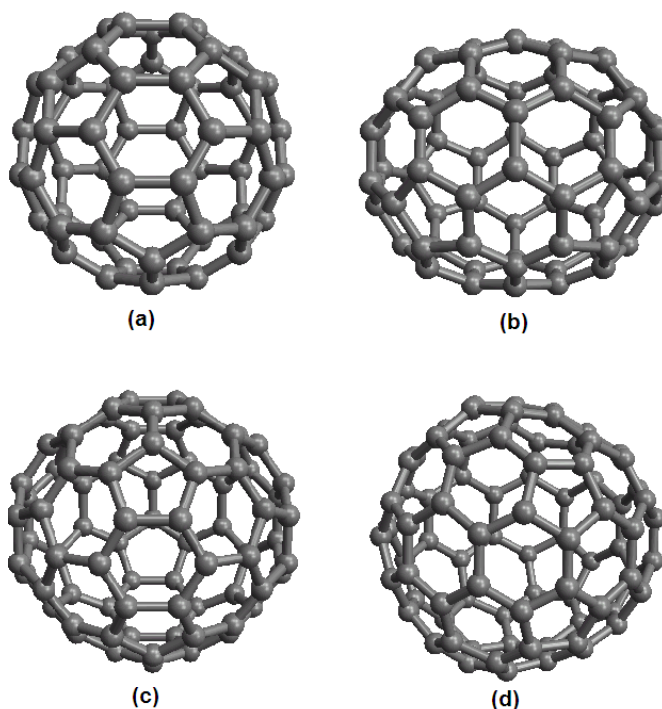


Figura 2: (a) Fullereno C_{60} (a), C_{70} (b), C_{78} (c), C_{84} (d).

1.1.1 Fulereo C₆₀

Constituído de 12 pentágonos e 20 hexágonos (com uma simetria I_h), o fulereo C₆₀ é o representante mais conhecido de sua classe. Após sua descoberta em 1985 por Kroto e colaboradores,² vários métodos para sua produção em macro escala foram descritos na literatura, o que alavancou o interesse de pesquisadores nesta estrutura. O primeiro método surgiu em 1990, desenvolvido por Krätschmer e Huffman, que consistia no uso de arcos voltaicos produzidos entre tubos de grafite sobre atmosfera de hélio e pressão elevada.²² A partir deste momento, outros métodos surgiram, tais como, aquecimento indutivo de grafite,²³ o uso de geradores solares,²⁴ combustão e pirólise do naftaleno,^{25,26} tornando o fulereo amplamente disponível.

Devido a curvatura da sua superfície, os orbitais dos átomos de carbono do fulereo não são paralelos, levando a adição de uma energia tensional de 10.2 kcal mol⁻¹ que é igualmente distribuída a todos os 60 átomos da estrutura.²⁷⁻²⁹ Também devido a sua curvatura, o caráter p dos orbitais híbridos sp^x do fulereo aumentam de sp² (para sistemas aromáticos planares) para sp^{2,278}.³⁰ Com isso, os orbitais simétricos π possuem um significativo caráter s, e graças a baixa sobreposição desses orbitais (devido a curvatura da estrutura), a reatividade do sistema π é drasticamente alterada se comparada a sistemas planares conjugados do mesmo tamanho, fazendo com que o fulereo C₆₀ tenha uma afinidade por elétrons e reaja geralmente com uma grande variedade de nucleófilos.³¹

Considerações teóricas a respeito das duplas ligações do sistema levaram a um princípio onde o número de duplas ligações nos pentágonos é minimizado devido a efeitos eletrônicos e energéticos. Considerando estes fatos, apenas uma das possíveis estruturas de ressonância é predominante para o C₆₀. Nessa estrutura, as ligações duplas estão localizadas nas junções de dois hexágonos [6,6] (com tamanho de 1.38 Å) e as ligações simples nas junções de um pentágono e um hexágono [5,6] (com tamanho de 1.45 Å) (Figura 3).³²

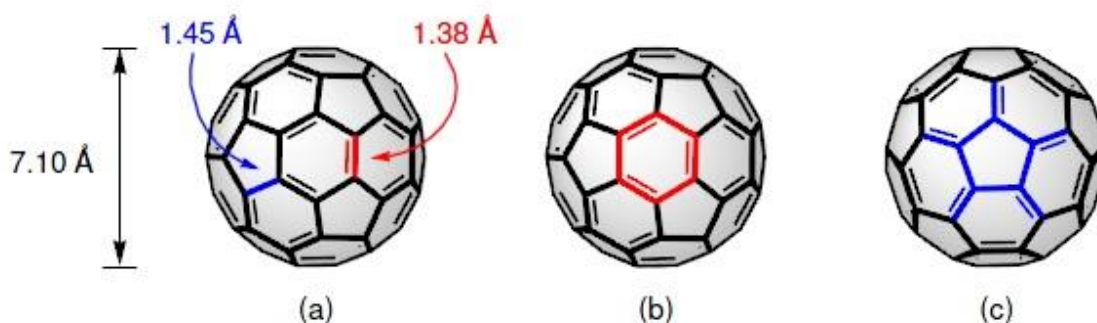


Figura 3: a) Ângulos de ligação no fullereno C_{60} ; b,c) posição das duplas ligações na estrutura.

Por análise de RMN, o diâmetro do C_{60} corresponde a 7.10 Å, enquanto que o raio de Van Der Waals foi estimado em 10.34 Å.³³ Análises cristalográficas,³⁴ experimentos de difração eletrônica³⁵ e difração de nêutrons³⁶ confirmam esses valores. Como resultado de sua estrutura de ligações alternadas e de sua alta afinidade eletrônica, o fullereno C_{60} não deve ser considerado um composto aromático de fato, mas sim uma poli-olefina deficiente em elétrons. As características únicas dessa estrutura afetam fortemente suas propriedades físicas e sua reatividade química, tornando-os uma classe única de moléculas.

1.1.2 Propriedades físico-químicas dos fulerenos

Pouco tempo depois do acesso ao fullereno em grandes quantidades, as primeiras transformações química foram realizadas explorando o seu potencial Redox. Como era esperado, devido às características estruturais anteriormente mencionadas, o fullereno C_{60} se mostrou bastante eletronegativo e com a habilidade de sofrer varias etapas de redução reversíveis. Isto foi demonstrado por Echegoyen e colaboradores em 1992, onde os autores realizaram reduções reversíveis em condições otimizadas e obtiveram o hexa-ânion C_{60}^{6-} .^{6,37} Por outro lado, a oxidação para o monocátion C_{60}^+ só pode ser obtida em condições drásticas.^{38,39} Se observarmos o diagrama de orbital molecular de Hückel (Figura 4) podemos explicar essas observações. Cálculos teóricos demonstraram que os orbitais moleculares não ocupados mais baixos (LUMO, LUMO+1), com simetria t_{1u} e t_{1g} ,

respectivamente, são hibridizados e possuem uma baixa energia, confirmando assim a alta afinidade do fulereno por elétrons.^{40,41}

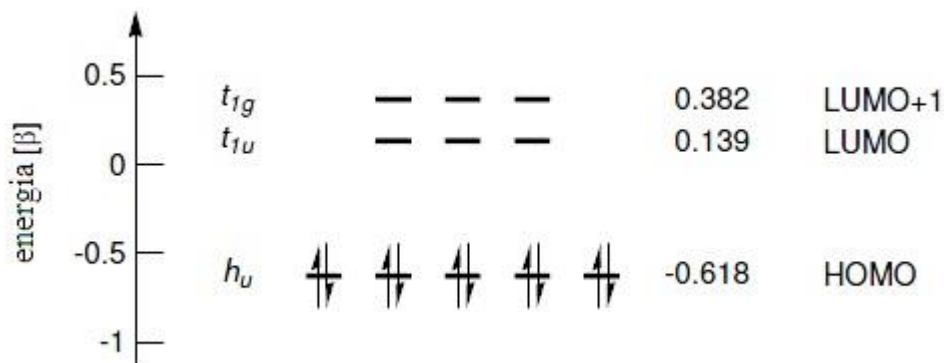


Figura 4: Orbitais moleculares de fronteira para o fulereno C_{60} .

Uma propriedade importante do fulereno é sua pronunciada afinidade por radicais (também devido ao seu LUMO de baixa energia). Após a adição de uma grande variedade de radicais, produtos estáveis com características diamagnéticas ou paramagnéticas podem ser observados.³¹ Os fulerenos também possuem energia de reorganização muito baixa, em razão de sua estrutura extremamente rígida.⁴² Outra característica interessante, é que a molécula de C_{60} pode tornar-se supracondutora em espécies do tipo M_3C_{60} (M = metal alcalino),³ além de possuir propriedades ópticas não lineares,⁴ e um estado tripleto de longa duração.⁵ Levando em conta estes fatos, além do fulereno poder participar de vários processos redox reversíveis,^{43,44} o C_{60} torna-se atrativo para potenciais aplicações nos ramos da química, biomedicina, farmacologia e engenharia.

A solubilidade dos fulereno tem sido o maior obstáculo para seu uso em diferentes aplicações. O fulereno C_{60} é insolúvel, ou muito pouco solúvel na maioria dos solventes orgânicos, especialmente nos solventes mais polares. Além disso, o C_{60} também se agrega facilmente, o que o torna ainda menos solúvel.⁹ Para tentar superar este obstáculo, o fulereno C_{60} pode ser derivatizado, buscando assim melhorar suas propriedades físicas e químicas.

1.1.3 Reatividade do fulereno

De acordo com as propriedades físicas e estruturais mencionadas anteriormente, a reatividade do fulereno é guiada por cinco princípios gerais:³¹

- A estrutura esférica do fulereno causa o não-paralelismo dos átomos de carbono e conseqüentemente introduz uma energia tensional significativa, a qual é igualmente distribuída pela superfície. Reações de adição levando a átomos com hibridização sp^3 reduzem a energia tensional e são termodinamicamente favorecidas.

- Devido ao caráter s parcial dos orbitais π e a resultante repulsão do par de elétrons da camada de valência, o fulereno tem uma afinidade eletrônica considerável, sendo facilmente capaz de realizar reduções ou sofrer ataques nucleofílicos.

- O preenchimento incompleto dos orbitais π na molécula neutra de C_{60} leva a uma distorção sem desfazer a simetria I_h . Isto causa variações no tamanho de ligação e uma preferência de localização das ligações duplas nos centros [6,6] (ligação entre dois hexágonos da estrutura). Com isso, o C_{60} deve ser considerado uma olefina deficiente em elétrons.

- Devido a sua rígida estrutura e ao não paralelismo dos átomos de carbono, a superfície interna côncava é bastante inerte e pode ser capaz de encapsular espécies reativas para tornar possível sua investigação.

- A regioseletividade das adições é governada pela estrutura do orbital molecular e com isso, energeticamente desfavoráveis ligações duplas [5,6] são preteridas e as reações de adição ocorrem principalmente nos sítios [6,6].

Os fulerenos já foram empregados em uma grande diversidade de transformações químicas, levando a um enorme número de derivados de fulereno estruturalmente modificados. Geralmente pode-se dividir essas reações em cinco classes principais (Figura 5):

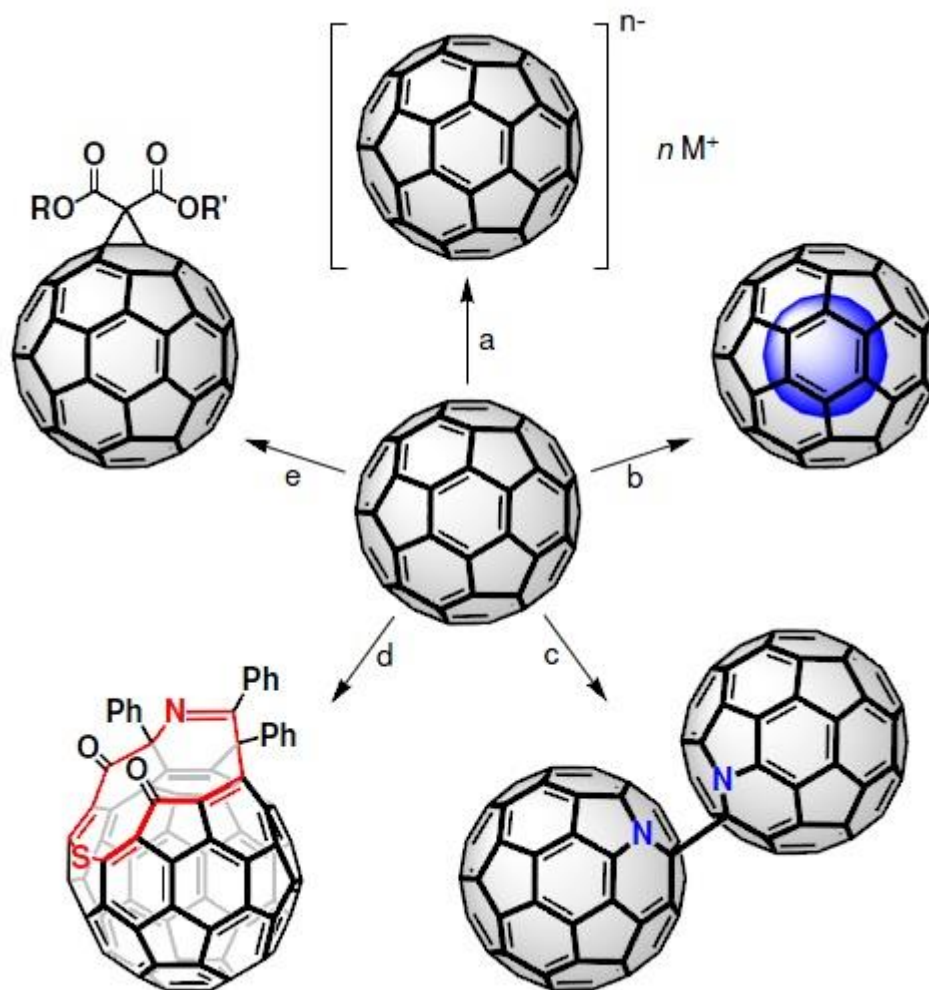


Figura 5: Principais classes de produtos derivados do fulereno.

a) Formação de sais metálicos de fulereno através de reação com metais alcalinos,⁴⁵ alcalinos terrosos,⁴⁶ mercúrio⁴⁷ ou moléculas orgânicas doadoras.⁴⁸ Vale ressaltar que alguns desses compostos (por exemplo K_3C_{60}) possuem propriedades supercondutoras.^{45,49}

b) Formação de fulerenos endo-funcionalizados através de encapsulação de pequenas moléculas como por exemplo complexos de inclusão entre C_{60} e átomos de metais^{50,51} ou gases nobres.^{52,53}

c) Formação de heterofulerenos pela substituição de um ou mais átomos de carbono da estrutura por heteroátomos.⁵⁴ Na fase gasosa, clusters contendo variadas quantidades de Boro,⁵⁵ Nióbio⁵⁶ e Nitrogênio⁵⁷ puderam ser detectadas por espectrometria de massa, embora o único heterofulereo isolado e completamente caracterizado é o monoazofulereo $(C_{59}N)_2$ ^{58,59} e seus respectivos derivados funcionalizados.⁶⁰⁻⁶²

d) Formação de fulerenos modificados através de reações de abertura de anel.^{63,64} Neste tipo de reação, a estrutura básica do fulereo é aberta e funcionalizada, podendo-se preencher a cavidade vazia do fulereo e posteriormente fechar para formar fulerenos endo-funcionalizados.⁶⁵⁻⁶⁷

e) Formação de fulerenos exo-funcionalizados por reações de adição. Este tipo de transformação é a mais importante e a mais explorada por pesquisadores, realizando-se reações bem elaboradas com uma grande variedade de derivados sintetizados.⁶⁸⁻⁷¹ Dentre as mais variadas reações podemos destacar a ciclopropanação de Bingel como uma das principais técnicas de derivatização do fulereo.⁷²

1.1.4 Reação de ciclopropanação de Bingel

A ciclopropanação é uma metodologia amplamente utilizada na funcionalização de fulerenos, a mais conhecida é a ciclopropanação de Bingel-Hirsch. Descrita pela primeira vez na década de 90, esta reação envolve a adição nucleofílica ao C_{60} de um metileno ativo na presença de uma base (Figura 6).⁷²

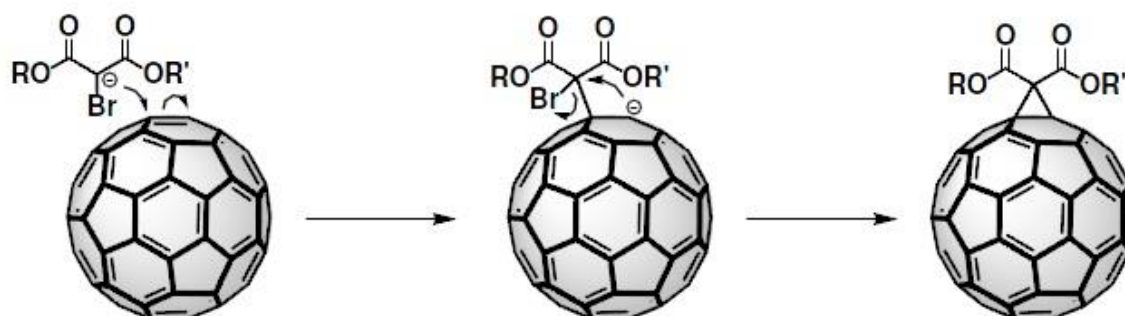


Figura 6: Esquema para a reação de ciclopropanação de Bingel.

Nesta reação o produto é formado seletivamente na posição 1,2 entre os anéis de seis membros. O mecanismo desta reação envolve a formação do enolato, com posterior ataque ao carbono da ligação dupla, seguido de uma reação de substituição para formar o monoado. ¹⁹ A metodologia descrita por Bingel foi modificada ao longo dos anos pelo uso de diferentes substratos contendo metileno ativo,⁷³ iodo molecular,⁷⁴ e outras bases como DBU,⁷⁵ LDA,⁷⁶ trietil amina e piridina.⁷⁷

1.2 Nucleosídeos

Nucleosídeos são heterociclos essenciais para a construção do DNA e RNA. Estruturalmente os nucleosídeos são glicosilaminas consistindo de uma base nitrogenada ligada a um açúcar. No organismo, eles podem ser fosforilados no interior da célula, produzindo nucleotídeos, e assim serem incorporados ao DNA e RNA.⁷⁸

Nos últimos anos, análogos nucleosídicos têm sido usados no tratamento de diversas enfermidades. Além disso, eles são considerados uma classe estabelecida clinicamente de agentes medicinais antivirais e anticancerígenos.⁷⁹ Alguns exemplos são a decitabina,⁸⁰ clofarabina,⁸¹ e 5-azacitidina,⁸² que foram recentemente aprovadas para o tratamento de síndromes mielodisplásicas e leucêmicas (Figura 7).

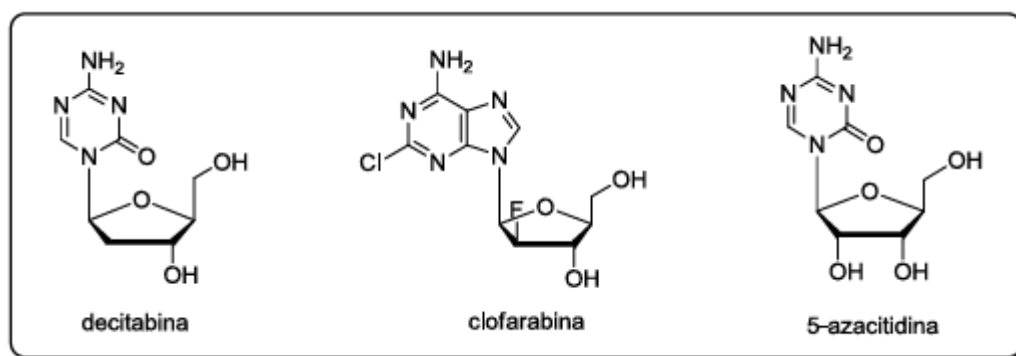


Figura 7: Nucleosídios com atividade antitumoral.

1.2.1 3'-azido-2',3'-dideoximidina – AZT

O 3'-azido-2',3'-dideoximidina, popularmente conhecido como AZT (Figura 8), é um nucleosídeo sintético inibidor da transcriptase reversa e o mais conhecido no mercado farmacêutico atualmente. Sua síntese foi realizada pela primeira vez em 1964 por Horwitz e colaboradores e foi apresentado inicialmente como uma droga anticancerígena. Devido ao seu baixo poder antitumoral, seus estudos iniciais foram deixados de lado, só sendo retomados no início da década de 70 quando sua

atividade antiviral foi descrita pela primeira vez, sendo posteriormente o primeiro composto a apresentar atividade anti-HIV.⁸³ Em 1986, o AZT foi aprovado pelo “Food and Drug Administration” (FDA), órgão de controle sobre produtos farmacêuticos e alimentícios, iniciando sua comercialização em 1987.

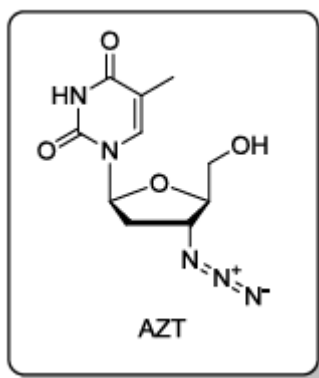


Figura 8: Estrutura do nucleosídeo sintético – AZT.

O AZT, assim como todos os inibidores da transcriptase reversa possui uma forma inicial inativa, que requer sucessivas fosforilações pelas quinases celulares para formar desoxinucleosídeos trifosfatos, análogos capazes de atuar no início do ciclo de replicação viral, inibindo sua replicação.⁸²

A importância dos nucleosídeos na terapia antitumoral tem aumentado nos últimos anos, devido principalmente a introdução de novas drogas nucleosídicas no mercado farmacêutico, e com isso, alterações na estrutura básica de nucleosídeos tem buscado potencializar sua atividade antitumoral.⁸⁴

Recentemente, um estudo de nosso grupo de pesquisa mostrou que a substituição da hidroxila presente na estrutura do AZT por calcogenetos pode potencializar a atividade antitumoral destes derivados, adicionando uma atividade anti-oxidante proveniente da fração dos calcogenetos (Figura 9).¹⁹

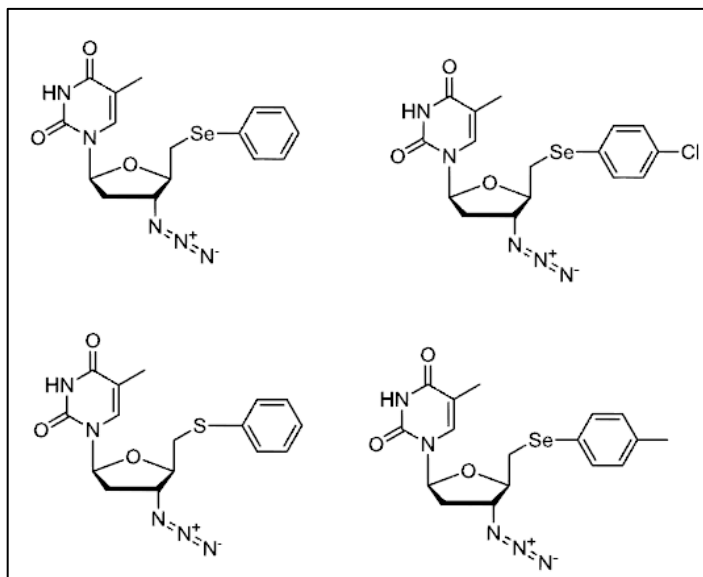


Figura 9: Derivados de AZT sintetizados por Souza e colaboradores.¹⁹

1.3 Calcogênios

Os calcogênios tem sido alvo de interesse para a química desde a década de 30, devido principalmente a descoberta de suas aplicações sintéticas^{85,86} e seu uso como importantes intermediários e reagentes em síntese.^{87,88,89} Posteriormente, suas propriedades farmacológicas foram evidenciadas, muito em razão da descoberta da presença do selênio no centro ativo de enzimas antioxidantes como a glutationa peroxidase (GPx),^{90,91} a tioredoxina redutase (TrxR),⁹² a 5'deiodinase,⁹³ e a selenoproteína P.⁹⁴

O elemento selênio está localizado abaixo do enxofre na tabela periódica e assim, embora apresentem algumas semelhanças, existem diferenças marcantes entre esses dois elementos com relação a suas propriedades químicas e bioquímicas. A abundância de selênio na crosta terrestre é de cerca de quatro ordens de magnitude menor do que a de enxofre. Em termos biológicos, enquanto o enxofre é encontrado no corpo humano em quantidades semelhantes aos de potássio (140 g em média para um adulto), o selênio é um oligoelemento presente em quantidades da ordem de miligramas. A importância biológica fundamental dos calcogênios nos sistemas redox torna-se ainda mais importante quando se trata da atividade redox em proteínas. A maioria das proteínas depende de cofatores

orgânicos ou inorgânicos para a atividade redox, enquanto que os aminoácidos contendo calcogênios (cisteína, metionina, selenocisteína, selenometionina) constituem proteínas com uma forte química redox, com base nas cadeias laterais dos aminoácidos (Figura 10).^{90,91}

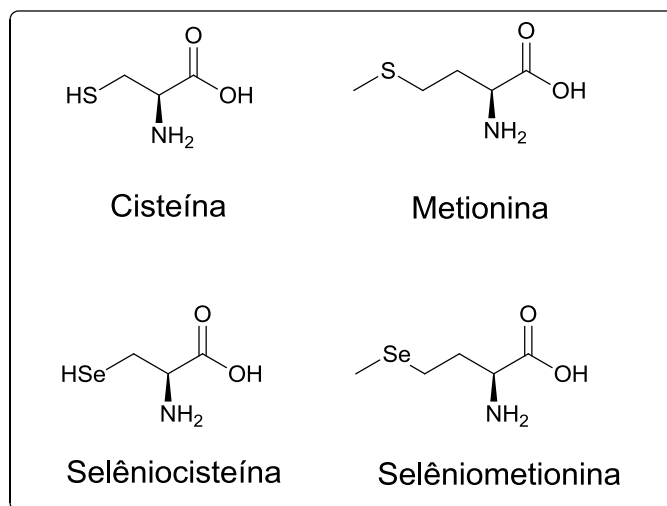


Figura 10: Aminoácidos que contém calcogênios em sua estrutura.

1.3.1 Atividade antioxidante de compostos organocalcogênios

Atualmente, a atividade antioxidante de compostos organocalcogênios é bem relatada. A geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) está diretamente relacionada ao dano celular e no DNA, sendo a causa principal de muitas doenças.^{95,96} Antioxidantes têm sido utilizados para prevenir ou reduzir os efeitos e danos causado por ROS na célula, e o selênio tem sido bastante estudado com relação a suas propriedades antioxidantes.^{97,98}

Em 2002, Rossato e colaboradores avaliaram as propriedades antioxidantes de calcogenetos frente à peroxidação lipídica no cérebro de ratos.⁹⁹ Alguns compostos testados foram Ebselen, disseleneto de difenila e ditelureto de difenila, onde os compostos avaliados apresentaram uma boa atividade antioxidante tanto *in vitro* quanto *in vivo* (Figura 11).

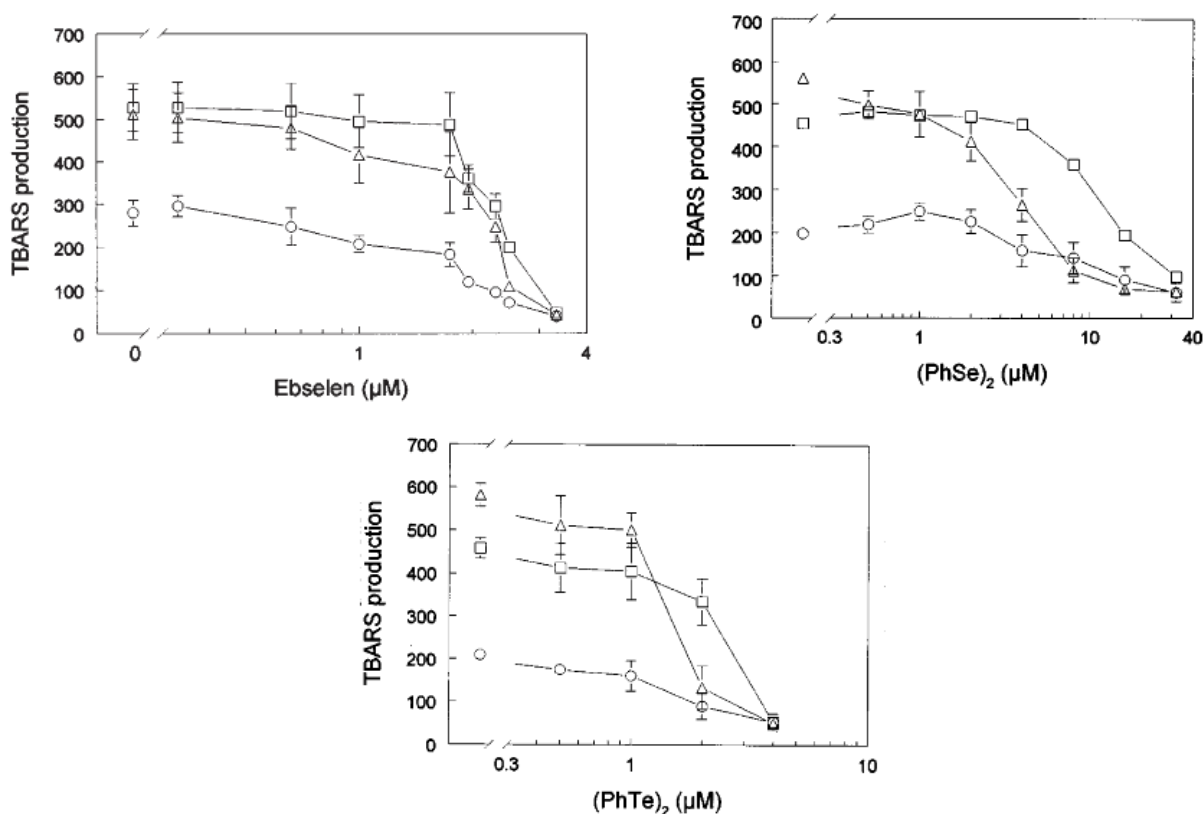


Figura 11: Avaliação antioxidante do Ebselen, $(\text{PhSe})_2$, $(\text{PhTe})_2$. (a) Geração de espécies reativas de ácido tiobarbitúrico (TBARS) espontânea. (b) Geração de TBARS induzida por ácido quinolínico. (c) Geração de TBARS induzida por nitroprussiato de sódio.

Um estudo realizado por Souza e colaboradores em 2014 está em processo de publicação e envolve a síntese de derivados do AZT, contendo calcogênios em sua estrutura. Como comentado anteriormente, esses compostos (Figura 12) exibiram uma boa atividade antitumoral *in vitro* e uma atividade antioxidante *in vitro*.¹⁹ Os autores avaliaram a capacidade dos compostos inibirem a ação de TBARS, e a consequente formação de dialdeído malônico, um produto final da peroxidação lipídica (Figura 13).

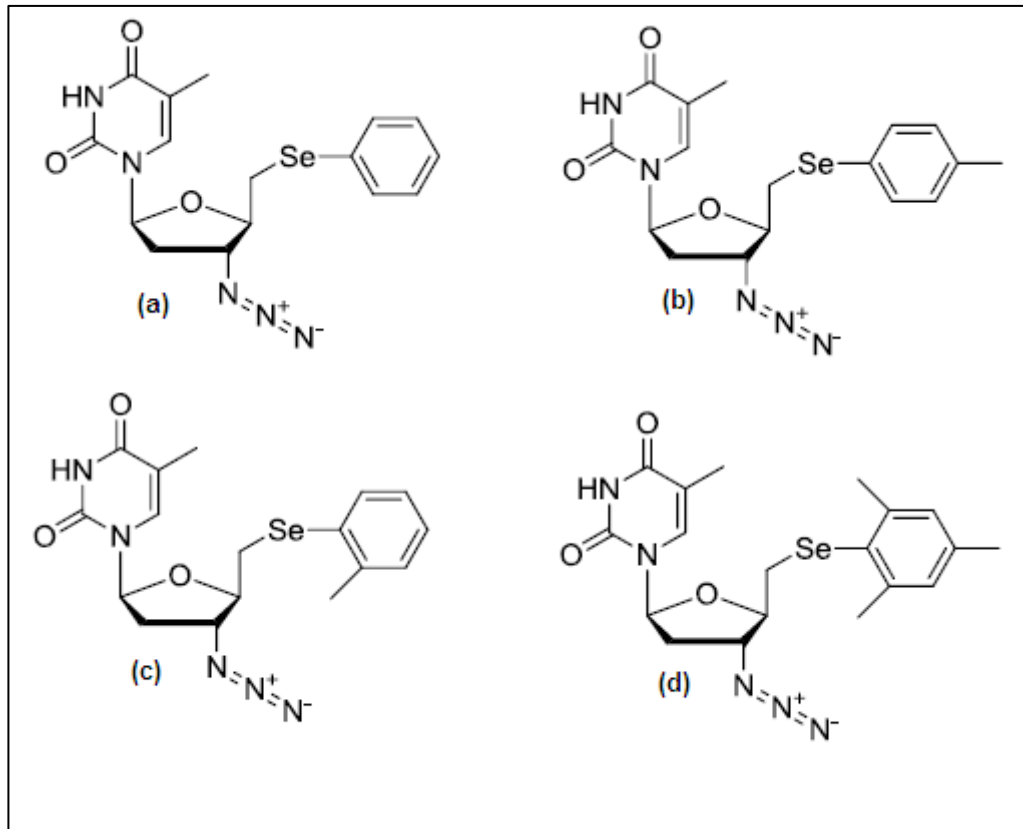


Figura 12: Compostos sintetizados e testados para atividade antioxidante por Souza e colaboradores.

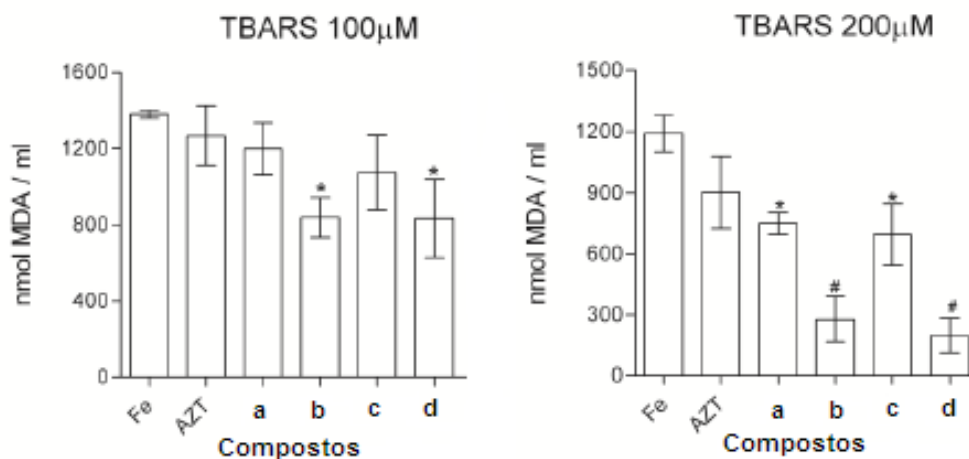


Figura 13: Inibição da peroxidação lipídica por derivados do AZT.¹⁹

Os autores também avaliaram a capacidade dos compostos sintetizados de mimetizarem a enzima glutathiona peroxidase (GPx) (Figura 14), seguindo o método de Tomoda e colaboradores utilizando benzenotiol como alternativa a glutathiona.¹⁰⁰

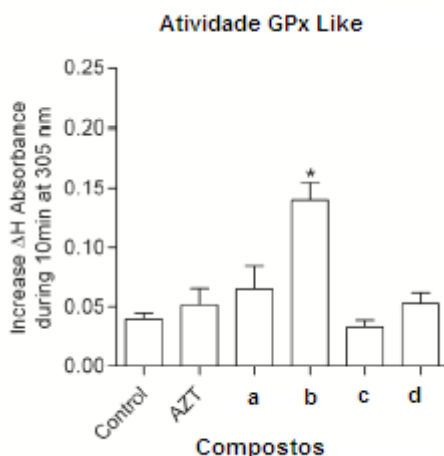


Figura 14: atividade *GPx-like* dos derivados do AZT (todos compostos foram testado na concentração de 500 μ M).¹⁹

1.4 Terapia fotodinâmica

O uso de luz para propósitos terapêuticos vem sendo usado a mais de 3.000 anos. As civilizações Egípcia, Chinesa e Indiana praticavam o uso da ação combinada de extratos de plantas naturais e luz solar para tentar curar doenças como vitiligo, psoríase, câncer de pele e psicose.¹⁰¹ O estudo moderno a respeito do uso de luz para o tratamento de doenças começou no fim do século 19, onde um físico dinamarquês chamado Niels Finsen tratou uma grande quantidade de pacientes com *Lupus vulgaris*, também conhecido como tuberculose cutânea, através da exposição a luz em comprimentos de onda na região de ultravioleta próximo.^{101,102} Em razão de seus estudos, N. Finsen recebeu o premio Nobel de medicina em 1903, e foi considerado o fundador da fototerapia moderna. O primeiro relato mostrando que compostos químicos irradiados com luz poderiam induzir a morte celular foi feito por Oscar Raab, um estudante de medicina em 1990.¹⁰³ Raab observou a morte em diferentes tempos do protozoário paramécio em uma solução de acridina (usada para produção de tintas) com concentração molar fixa.

Analisando mais profundamente, o estudante percebeu que o tempo requerido para matar o protozoário estava relacionado com a intensidade de luz no laboratório. Seguindo esta descoberta, ele mostrou que os protozoários em soluções contendo o fotossensibilizador (acridina) eram rapidamente mortos quando expostos aos raios de luz solar, enquanto que quando não havia fotossensibilizador (acridina) na solução, os protozoários sobreviviam por longos períodos de exposição a luz.

A aplicação de reações fotodinâmicas na medicina foi bastante explorada, mas foi apenas a partir de 1950, com a descoberta da habilidade de certos compostos tetrapirrólicos (porfirinas) se acumularem seletivamente em alguns tecidos, que esse campo de pesquisa realmente prosperou. Esse fato, junto com a habilidade fotossensibilizadora das porfirinas, levou o uso desses compostos para o tratamento de diversos tumores e outras doenças, caracterizando o que é conhecido hoje como terapia fotodinâmica (PDT).¹⁰⁴

1.4.1 Mecanismo de ação em PDT

A terapia fotodinâmica envolve a administração de um fotossensibilizador (FS) que requer uma fonte de luz em um comprimento de onda (λ) específico para produzir espécies de oxigênio reativas (ROS). No nível molecular, após uma molécula absorver luz e ir para um estado excitado de maior energia, ela libera essa energia e retorna ao seu estado fundamental através de diferentes caminhos que podem ser divididos em três grupos principais.¹⁰⁵

- Processos não radioativos: As espécies no estado excitado passam a outros estados eletrônicos ou vibracionais, liberando o excesso de energia na forma de calor.

- Processos radioativos: As espécies no estado excitado passam a outros estados eletrônicos de menor energia, liberando o excesso de energia como radiação eletromagnética (por exemplo, fluorescência e fosforescência).

- Outros processos de liberação de energia: As espécies no estado excitado podem sofrer reações fotoquímicas ou fotossensibilização.

Para a terapia fotodinâmica, o caminho seguido envolve o terceiro grupo citado, e a fotossensibilização de um substrato que pode ser uma molécula orgânica ou o oxigênio diretamente.

Através da irradiação de luz (energia), o fotossensibilizador é excitado de seu estado fundamental para um estado tripleto de alta energia. Posteriormente, o FS no estado tripleto excitado pode reagir de duas maneiras, pelo mecanismo do tipo I ou pelo mecanismo do tipo II, conforme mostra a figura 15.^{106,107}

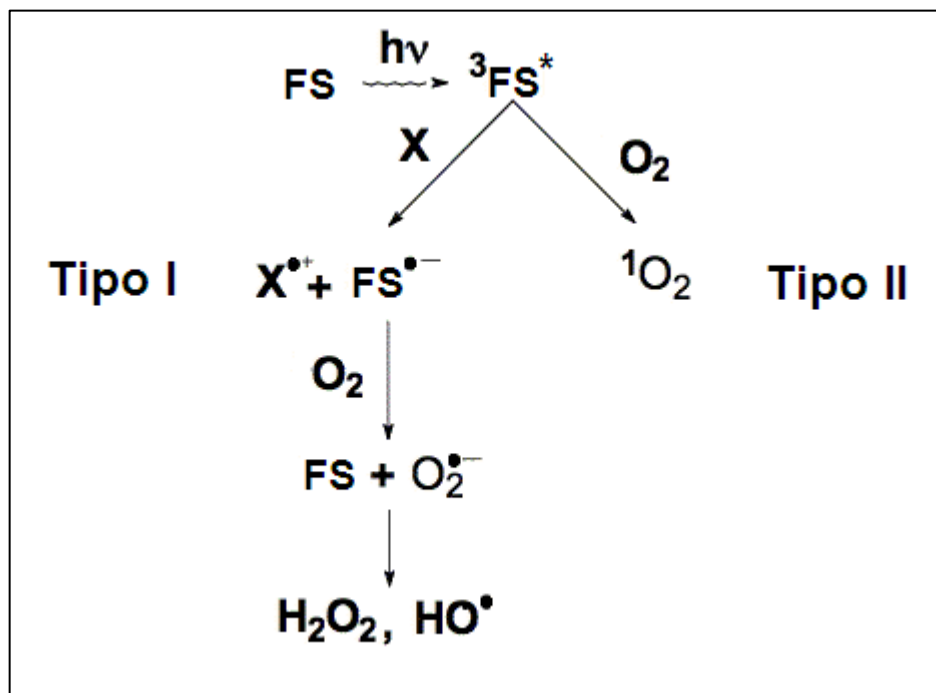


Figura 15: Mecanismos de ação de um fotossensibilizador (FS) onde X corresponde a um possível substrato.

No mecanismo do tipo I, uma transferência de elétrons ocorre entre o estado tripleto excitado e um substrato, que pode ser tanto outra molécula de fotossensibilizador ou uma substância presente no meio biológico. Tal reação gera radicais livres e íons radicalares, que são capazes de reagir com o oxigênio molecular, formando espécies de oxigênio reativas tais como ânions superóxidos ou radicais hidroxila. Esses radicais livres gerados causam o stress oxidativo nas células, levando a morte celular.^{108,109,110}

O mecanismo do tipo II envolve uma transferência de energia do estado tripleto do fotossensibilizador, que volta para o estado fundamental, excitando assim

o oxigênio molecular e gerando oxigênio singleto ($^1\text{O}_2$), que por sua vez causa o stress oxidativo na célula, levando a morte celular.^{102,111}

No geral, ambos os mecanismos ocorrem simultaneamente. A ocorrência maior de um mecanismo ou outro depende de alguns fatores como, o tipo de substrato, a concentração de oxigênio no meio e a distância entre o fotossensibilizador e o substrato. No meio biológico é aceita a teoria onde processos do tipo I contribuem para a morte celular fotoinduzida, porém, o processo predominante é do tipo II via geração de oxigênio singleto.¹⁰⁸

1.4.2 Oxigênio singleto e sua relação com o mecanismo de morte celular

O oxigênio singleto ($^1\text{O}_2$) é um membro da classe das espécies reativas de oxigênio, que inclui ainda radicais hidroxila, superóxidos, peróxido de hidrogênio, ácido hipocloroso, entre outros. Todas essas espécies são capazes de oxidar biomoléculas e promover a morte celular por necrose ou apoptose. Por estar em um estado excitado, o oxigênio singleto possui propriedades diferentes dos outros ROS. Enquanto grande parte dos ROS pode ser produzidos por processos fisiológicos e a interconversão entre eles é possível, o $^1\text{O}_2$ é gerado por fotossensibilização e não interconverte para outros ROS.

Uma das características mais importantes do oxigênio singleto com relação a seu uso em PDT é o seu curto tempo de meia-vida se comparado aos outros ROS. O $^1\text{O}_2$ pode existir apenas por curtos intervalos de tempo antes de retornar ao seu estado fundamental através da transferência de energia para o solvente em que se encontra. Calculando seu tempo de meia-vida para a água e considerando que a célula é predominantemente um meio aquoso, é possível estimar que a distância máxima que o oxigênio singleto pode difundir antes de retornar ao seu estado fundamental corresponde a 270 nm. Na escala dimensional das células (diâmetro médio de 10 a 30 μm) esta é uma distância bastante curta, o que faz com que o $^1\text{O}_2$ cause dano celular apenas nas regiões onde a irradiação de energia ocorreu, evitando assim que células saudáveis possam ser destruídas durante a terapia fotodinâmica.¹¹²⁻¹¹⁵

1.4.3 Fotossensibilizadores

O primeiro fotossensibilizador aprovado para o uso em PDT pela FDA foi o Photofrin[®] em 1993. Esse fotossensibilizador é pertencente à classe das porfirinas (Figura 16), um grupo de macrociclos tetrapirrólicos ligados por ligações metínicas. Esses macrociclos aromáticos possuem bandas de absorção em comprimentos de onda próximo da região visível e possuem uma grande estabilidade em seu estado tripleto excitado, fato que torna os derivados dessa estrutura ótimos fotossensibilizadores.^{102,116}

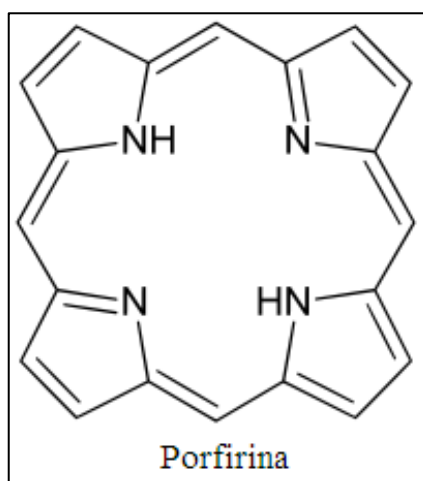


Figura 16: Estrutura da porfirina, base para as outras moléculas de sua classe.

Os fotossensibilizadores derivados da porfirina se dividem em três gerações:

- Fotossensibilizadores de 1^a geração: Foram as primeiras porfirinas usadas em PDT. O medicamento Photofrin[®] é considerado o primeiro dessa classe e, embora ainda seja um dos medicamentos mais usados para o tratamento de tumores, ele possui algumas desvantagens tais como: longo tempo de sensibilidade na pele, necessitando-se evitar a exposição a luz solar por várias semanas e uma absorção em um comprimento de onda relativamente baixo (600 nm) o que dificulta a penetração da luz no tecido celular.^{102,116}

- Fotossensibilizadores de 2^o geração: Possuem uma estrutura distinta dos de 1^a geração, tem maior seletividade por células tumorais e possui um menor tempo

de retenção no organismo. Além disso, esses FS absorvem a luz em comprimentos de onda maiores (675 nm – 800 nm), o que permite uma maior penetração de luz no tecido. Dois exemplos dessa classe são os medicamentos Foscan[®] e Visudyne[®].^{102,116}

- Fotossensibilizadores de 3^a geração: São fotossensibilizadores de 2^a geração com a capacidade de uma maior acumulação nos tecidos tumorais. Um exemplo desta classe é o medicamento Luzitins[®].^{102,116}

Na figura 17 é possível observar os fotossensibilizadores derivados da porfirina de diferentes gerações.

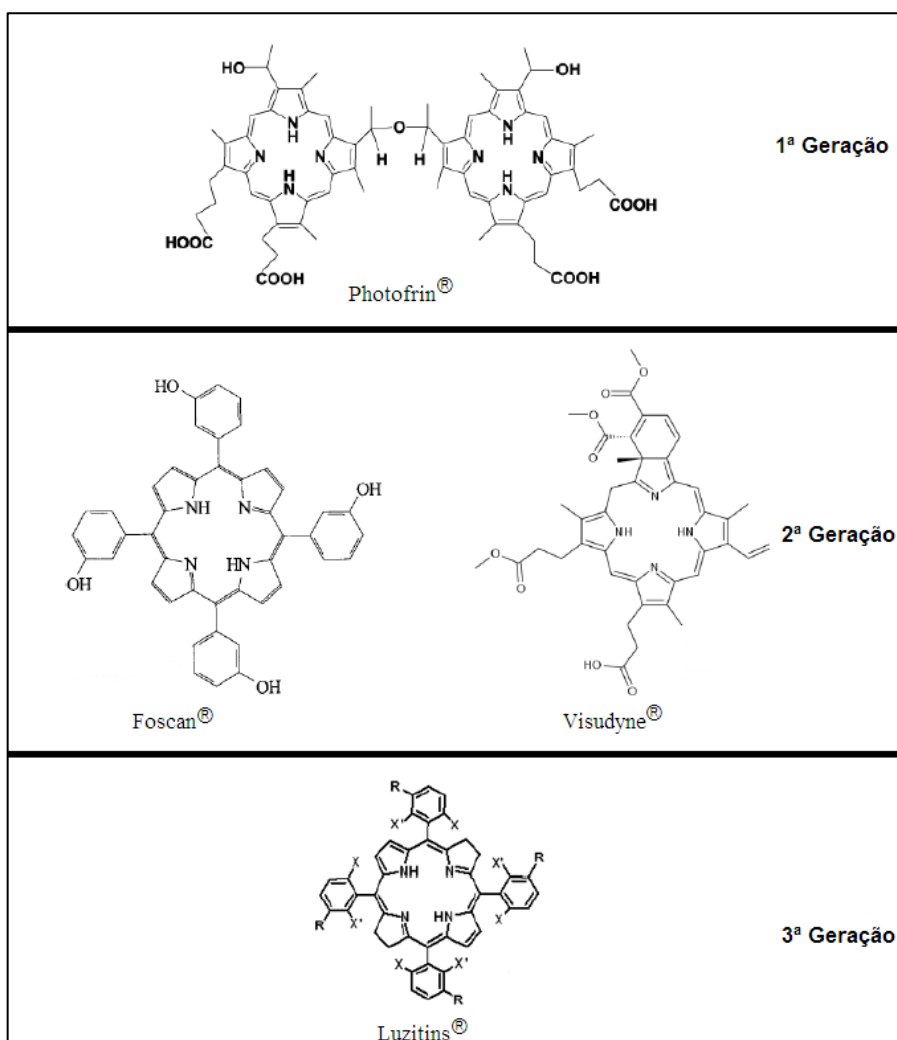
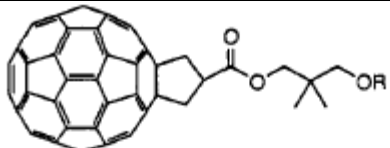


Figura 17: Fotossensibilizadores de diferentes gerações.

Como citado anteriormente, a maioria dos fotossensibilizadores disponíveis no mercado farmacêutico hoje são derivados das porfirinas, porém, outros tipos de fotossensibilizadores tem surgido.¹¹⁷

Nesse contexto, o fulereno vem sendo explorado pela sua capacidade de atuar como fotossensibilizador por vários grupos de pesquisa.^{118,119} O fulereno C₆₀ é particularmente atrativo para PDT pelo sua absorção em altos comprimentos de onda (entre 600 e 900 nm), por seu alto rendimento quântico (analisa a capacidade de gerar oxigênio singleto por quantidade de FS) e por sua baixa toxicidade na ausência de luz. Mesmo com essas vantagens, o desenvolvimento de seu uso como fotossensibilizador tem sido limitado por alguns obstáculos, sendo o principal deles a sua quase total insolubilidade em solventes polares, inviabilizando testes biológicos.^{9,120,121} Ainda assim, através da funcionalização dos fulerenos essa barreira tem sido superada e bons resultados em sua aplicação como fotossensibilizadores tem surgido.^{122,123,124}

Em 1993, Tokuyama e colaboradores demonstraram pela primeira vez a fototoxicidade de fulerenos em células cancerígenas. Os autores usaram fulerenos funcionalizados com ácidos carboxílicos a uma concentração de 6 µM e luz branca para inibir o crescimento de células HeLa cancerígenas (Figura 18).¹²⁵



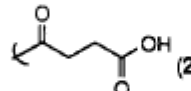
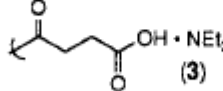
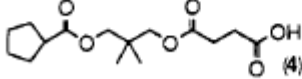
R	IC ₅₀ (µM)	
	dark	light
H (1)	>100	>100
 (2)	>100	6.3
 (3)	>100	6.6
 (4)	>100	>100
mitomycin C	0.06	0.06

Figura 18: IC₅₀ de derivados de fulereno para células HeLa na presença e ausência de luz.¹²

Derivados do fulereno altamente solúveis em água foram sintetizados por Yu e colaboradores em 2005 através do tratamento de fulereno puro em dimetoxietano com 1,4-butanossulfona, obtendo o produto na forma de nanoesferas. A detecção direta da geração de oxigênio singleto foi feita através da medida da luminescência a 1270 nm. O sinal de oxigênio singleto observado foi similar ao sinal de Photofrin na mesma concentração molar, demonstrando a alta capacidade de geração de $^1\text{O}_2$ do composto sintetizado (Figura 19).¹²⁶

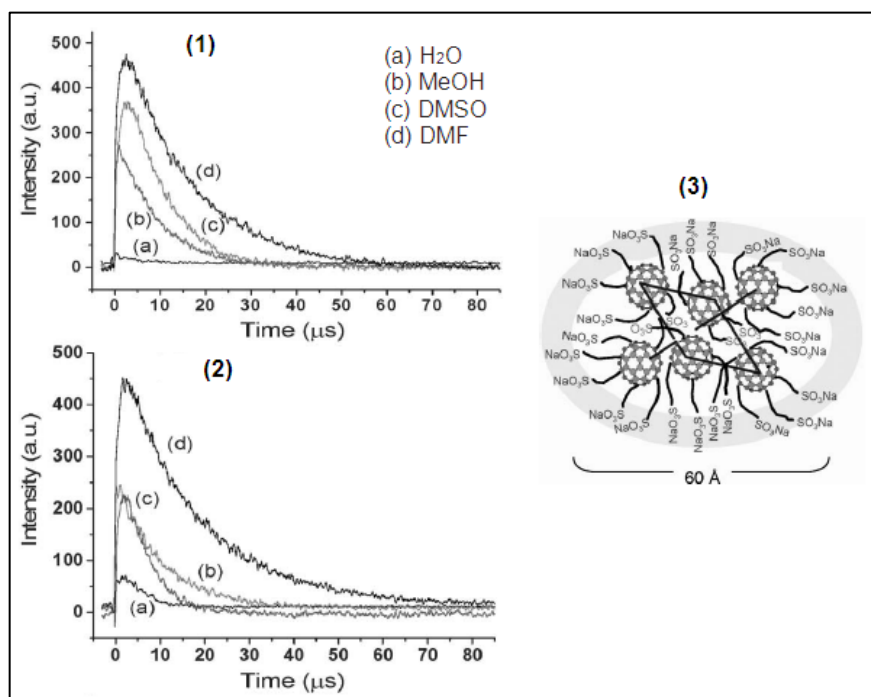


Figura 19: Geração de oxigênio singleto do Photofrin **(1)** e das Nanoesferas de fulereno **(2)**. Ao lado, estrutura das nanoesferas **(3)**.¹²⁶

Em 2003, Hirayama e colaboradores conjugaram metoxi-polietileno no fulereno e irradiaram com luz branca para inibir o crescimento do vírus *Rhabdoviridae* (VSV). Os autores conseguiram destruir mais de cinco logaritmos de unidades formadoras de placa de VSV (Figura 20). Para comprovar que ocorre uma fotoinibição dos vírus, os autores removeram o oxigênio do meio e perceberam que não havia mais inibição do VSV, mostrando que o oxigênio singlete exerce um papel fundamental na fotoinibição do VSV por derivados de fulereno solúveis em água (Figura 21).¹²⁷

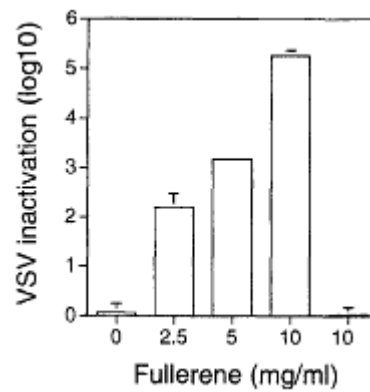


Figura 20: Inibição do vírus *Rhabdoviridae* em diferentes concentrações do derivado fulereno.¹²⁷

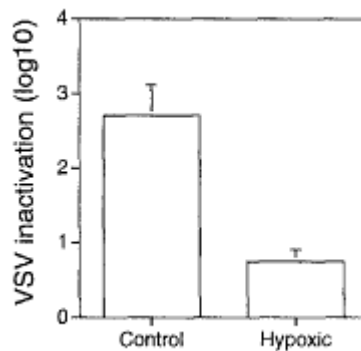


Figura 21: Inibição do vírus *Rhabdoviridae* na concentração de 100 μm em um meio contendo oxigênio (controle) e em meio sem oxigênio.¹²⁷

Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

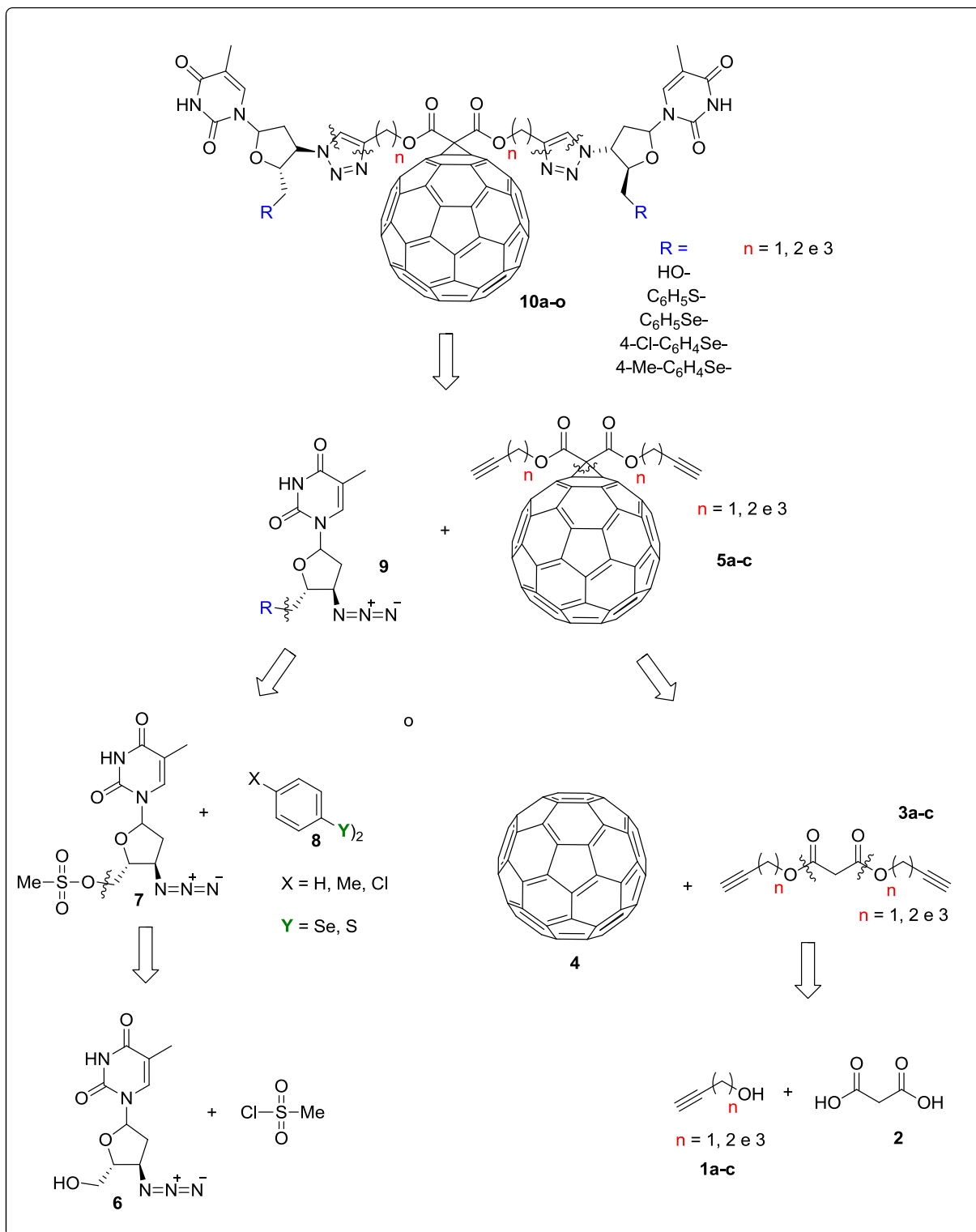
2. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização deste trabalho, desde a metodologia adotada até a obtenção e identificação dos produtos desejados.

2.1 Análise Retrossintética

A partir da definição das moléculas alvos deste trabalho, foi proposta uma análise retrossintética, conforme o Esquema 2. Pela análise das estruturas dos fulerenos **10a-o** pode-se propor uma fragmentação no triazol, que apresentaria como equivalentes sintéticos as azidas orgânicas dos derivados do AZT **9a-d** e os fulereno malonatos de *bis*-alquinila **5a-c**. A união dessas duas unidades poderia ser realizada através de reações *Click* previamente descritas na literatura.¹²⁸

A fragmentação entre a unidade derivada do ácido malônico e o fulereno levaria a formação do fulereno **4** e do malonato de *bis*-alquinila **3a-c** como equivalentes sintéticos, e a união dessas unidades pode ser realizada facilmente mediante reações de *Bingel*, como descrito anteriormente na literatura.¹²⁹ Por sua vez, os ésteres malonatos podem ser sintetizados através de reações clássicas de esterificação entre o ácido malônico **2** e os álcoois correspondentes **1a-c**. Finalmente, podemos propor uma fragmentação entre o átomo de calcogênio e o resíduo de AZT, obtendo como equivalentes sintéticos os dicalcogenetos de diarila **8** e o AZT mesilato **7**, que por sua vez, pode ser obtido através da reação de mesilação do AZT **6** com cloreto de mesila.

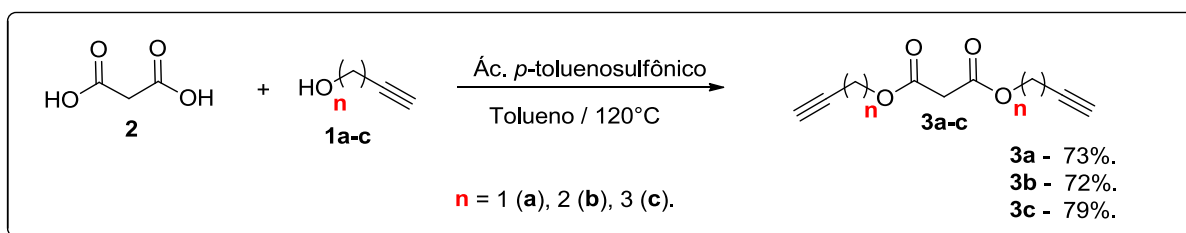


Esquema 2: Análise retróssintética das moléculas alvo.

2.2 Obtenção dos malonatos de *bis*-alquinila **3a-c**

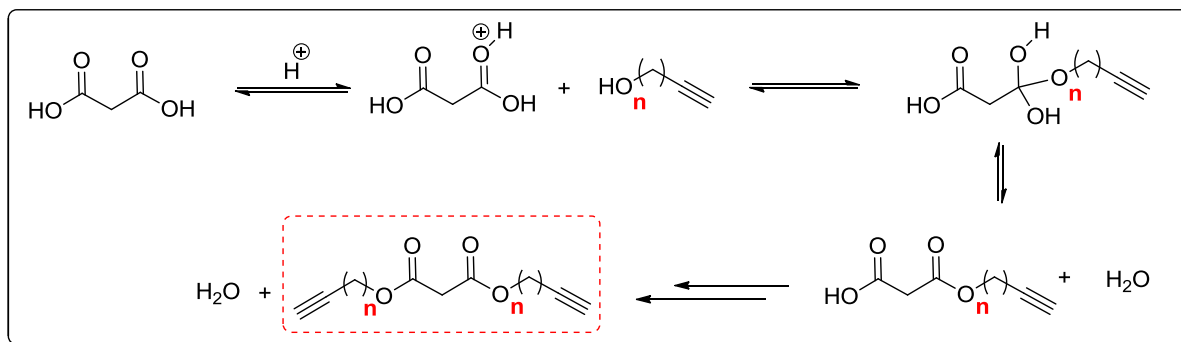
Com a definição da estratégia sintética a ser empregada, passou-se então para a síntese dos compostos desejados. Primeiramente, realizou-se a síntese dos malonatos de *bis*-alquinila **3a-c** a partir do ácido malônico e dos álcoois correspondentes. Munido de um sistema *Dean Stark* e atmosfera inerte de argônio, realizou-se a reação de esterificação, onde utilizou-se tolueno como solvente, ácido *p*-toluenossulfônico como catalisador, os álcoois **1a-c** e ácido malônico **2**.

Aqueceu-se o sistema por um período de 12h e após este tempo reacional purificou-se o produto, obtendo um óleo de coloração amarelada com rendimentos entre 72 e 79%, conforme o Esquema 3.



Esquema 3: Síntese dos compostos **3a-c**.

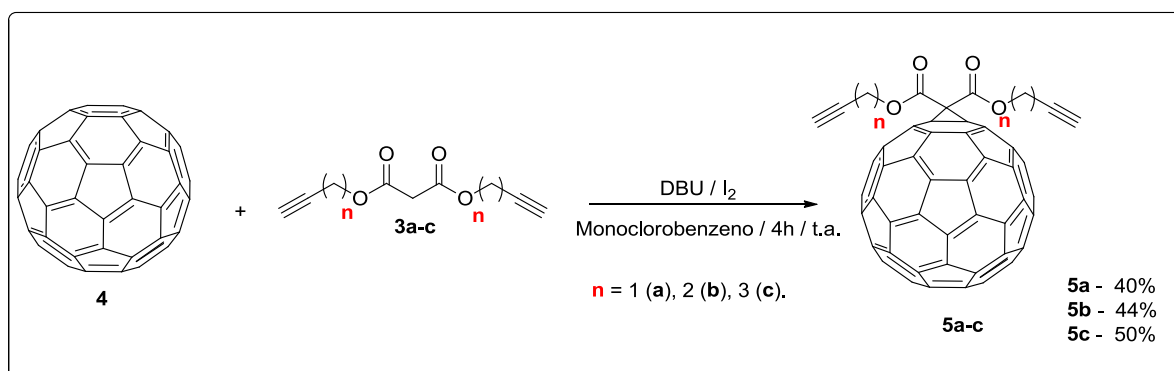
O sistema de *Dean Stark* é utilizado para remover a água formada durante a reação. Visto que esta é uma reação em equilíbrio, a remoção da água desloca o equilíbrio no sentido da formação dos produtos, aumentando assim a eficiência reacional e os rendimentos (Esquema 4). Portanto, a escolha do solvente é de extrema importância, é necessário um solvente que tenha um alto ponto de ebulição, uma baixa miscibilidade com a água e uma densidade menor do que a da água, facilitando a remoção da mesma no meio reacional.



Esquema 4: Equilíbrio da reação de esterificação catalisada por ácidos.

2.3 Obtenção dos fulereno malonatos de *bis*-alquinila 5a-c

Seguindo com o planejamento, realizou-se a síntese dos fulereno malonatos de *bis*-alquinila **5a-c**, através da reação de cicloadição dos compostos **3a-c** ao fulereno **4**. Usou-se monoclórobenceno como solvente, DBU como base e I₂, aonde após 4 horas de reação, evaporou-se o solvente e purificou-se o produto bruto, obtendo-se o produto final com rendimentos entre 40 e 50% conforme o Esquema 5.



Esquema 5: Síntese dos fulereno malonatos de *bis*-alquinila **5a-c**.

O monoclórobenceno é utilizado como solvente desta reação devido a baixa solubilidade do fulereno **4** em outros solventes mais usuais (Tabela 1). Relatos na literatura demonstram que solventes orgânicos aromáticos são os que melhor solubilizam o fulereno **4**, sendo o monoclórobenceno um solvente bastante viável

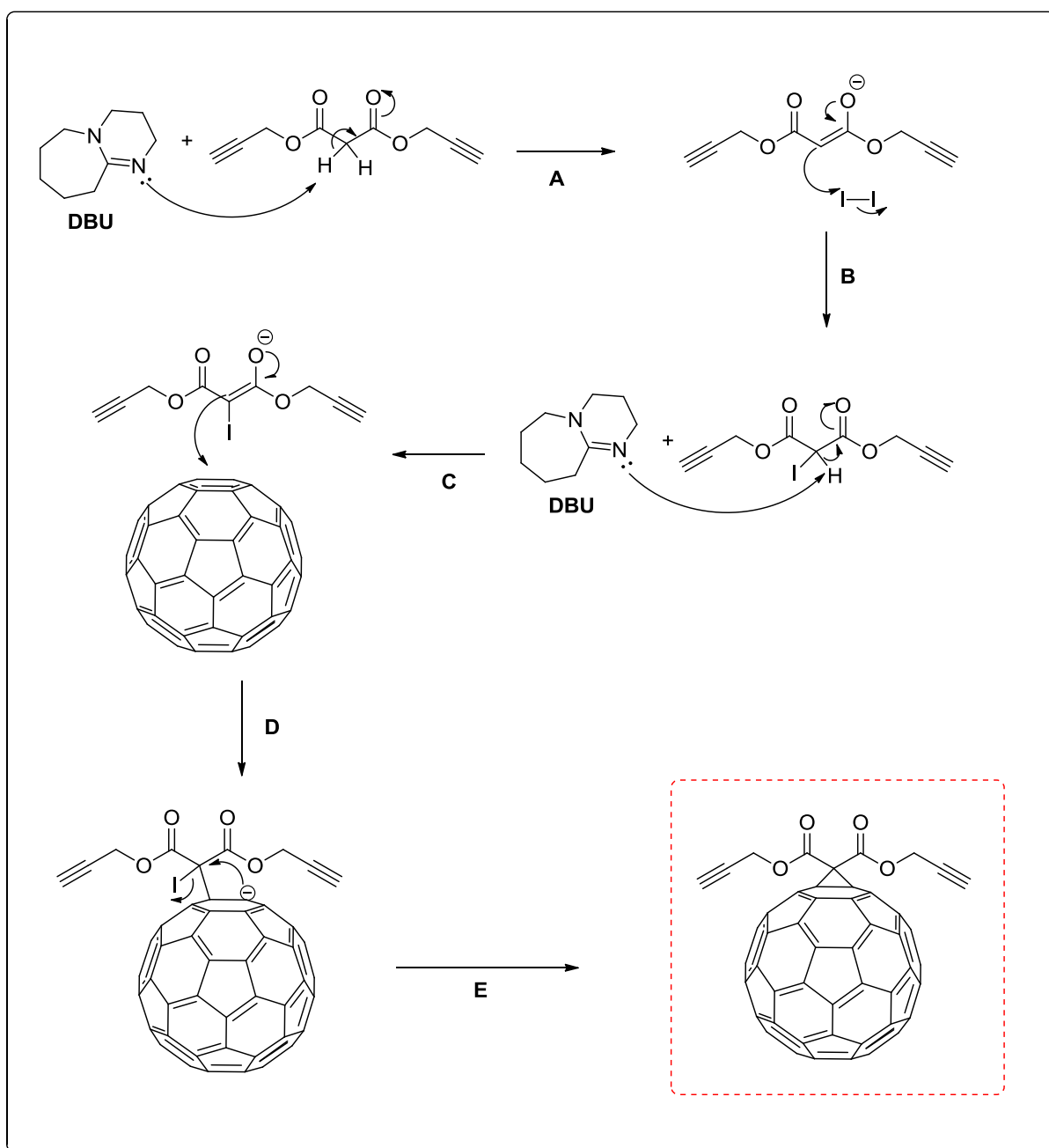
devido ao seu baixo ponto de ebulição (131 °C) comparado a outros solventes orgânicos aromáticos, podendo assim ser retirado do meio reacional após o término da reação fazendo-se o uso de um rota-evaporador que opera a pressão reduzida.⁷

Tabela 1: Solubilidade do fulereno C60 em solventes usuais.

Solvente	Solubilidade C60 (mg/mL)	Ponto de Ebulição (°C)
Hexano	0.043	68
Diclorometano	0.26	39,6
Clorofórmio	0.16	61,2
Etanol	0.001	78,36
THF	0.000	66
Benzeno	1.7	80,1
Tolueno	2.8	110,6
Tetralina	16	207
Monoclorobenzeno	7.0	131
1,2-diclorobenzeno	27	180,5
1,2,4-triclorobenzeno	8.5	214,4

2.3.1 Mecanismo para a formação dos fulereno malonatos de *bis*-alquinila **5a-c**

No esquema 6 está ilustrado o mecanismo proposto de formação dos fulereno malonatos de *bis*-alquinila **5a-c**. Primeiramente, um equivalente da base DBU remove um dos hidrogênios ácidos na posição alfa as carbonilas (**A**), gera-se um enolato que reage com uma molécula de iodo formando o malonato halogenado (**B**). Um segundo equivalente da base DBU retira o outro hidrogênio ácido (**C**), formando novamente um enolato, que por sua vez, reage com um dos carbonos insaturados do fulereno (**D**). Este ataque ocorre preferencialmente nos carbonos que unem os anéis de seis membros da estrutura devido, principalmente, a maior tensão angular que existe nestes anéis. Com isto, o carbono adjacente torna-se nucleofílico e ataca o malonato levando a formação do produto (**E**).¹⁹

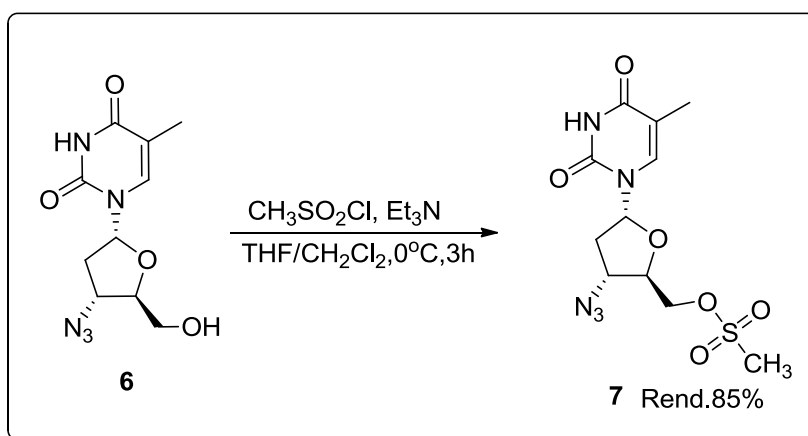


Esquema 6: Mecanismo reacional de cicloadição ao fulereno.

2.4 Obtenção do mesilato do AZT

Com os fulereno malonatos de *bis*-alquinila **5a-c** preparados, realizou-se a síntese dos derivados do AZT. Para isto, fez-se uma reação de mesilação do AZT para substituir o grupamento hidroxila por um mesila, que é um melhor grupamento de saída e por consequência, passível de sofrer reações de substituição por nucleófilos de enxofre e selênio.

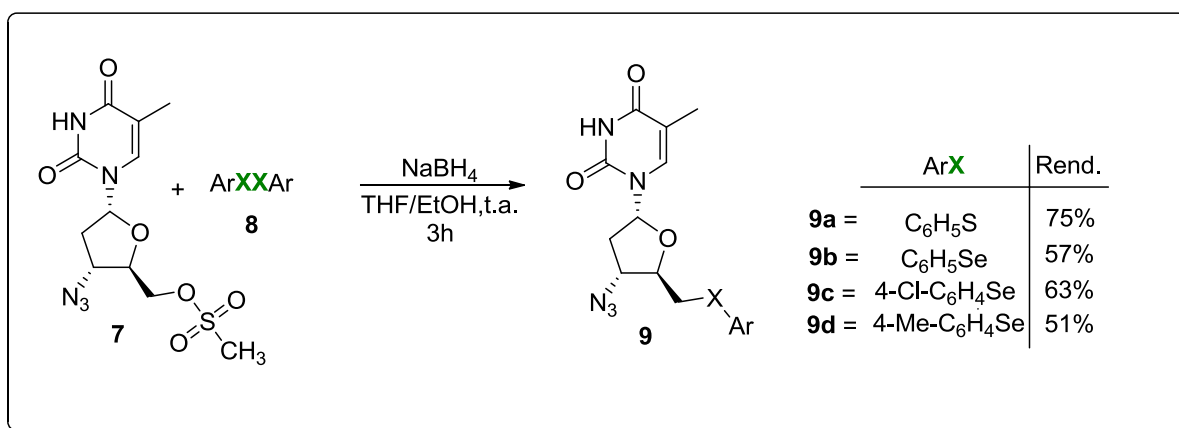
Em um sistema reacional sob atmosfera inerte de argônio dissolveu-se o AZT **6** em THF, resfriou-se o sistema, adicionou-se trietil amina e o cloreto de mesila dissolvido em THF. O sistema permaneceu sob agitação por 3h, onde posteriormente foi evaporado o solvente e recristalizado o produto, fornecendo o mesilato **7** na forma de um sólido branco, com rendimento de 85% conforme Esquema 7.



Esquema 7: Síntese do mesilato do AZT.

2.5 Obtenção dos calcogênio derivados do AZT

Com o derivado mesilato **7** preparado, partiu-se para as reações de substituição nucleofílica bimolecular, por diferentes espécies de calcogenetos de arila (enxofre e selênio), reações as quais já foram relatadas em um estudo anterior do nosso grupo de pesquisa.¹⁹ Em um sistema reacional sob atmosfera inerte, realizou-se a redução dos dicalcogenetos de diarila **8** usando como agente redutor o borohidreto de sódio (NaBH_4) em uma mistura de etanol e THF. Após, adicionou-se uma solução do mesilato **7** em THF e o sistema permaneceu sob agitação a temperatura ambiente (t.a.) por 3h. Após, evaporou-se o solvente e purificou-se o produto, fornecendo os derivados calcogênio AZT **9a-d** na forma de um sólido amarelado, em rendimentos que variaram entre 51 e 75%, conforme mostra o Esquema 8.



Esquema 8: Síntese dos derivados calcogênio AZT.

2.6 Obtenção dos AZT triazol fulereno malonatos 10a-o

Dando continuidade a síntese das moléculas alvo deste trabalho, partiu-se para a obtenção dos anéis 1,2,3-triazóis por meio de reações do tipo *Click* de cicloadição de Huisgen's entre o grupo azida dos derivados do AZT **6** ou **9a-d** e as duas triplas ligações dos derivados fulerenos **5a-c**. Primeiramente, buscou-se na literatura metodologias empregadas para a cicloadição destes dois grupos, sendo as principais testadas e otimizadas de acordo com os parâmetros de temperatura e solvente.^{128,130,131,132}

Para esta utilizou-se como padrão o fulereno malonato de *bis*-alquinila com $n = 1$ (**5a**) e o AZT não substituído (**6**). Primeiramente, fixou-se um tempo reacional de 24 horas e como solvente uma mistura 1:1 de THF e água. Das metodologias testadas para a obtenção dos 1,2,3-triazóis podemos observar que a metodologia efetiva foi utilizando acetato de cobre mono hidratado e ascorbato de sódio como catalisadores. Variou-se as quantidades dos mesmos e definiu-se como ideal a condição que emprega 5 mol % de acetato de cobre mono hidratado e 10 mol % de ascorbato de sódio (Tabela 2, Entrada 7).

Tabela 2: Otimização da metodologia utilizada para as reações de cicloadição.

Entrada	Condição reacional	Solvente	Tempo	Rend. (%)	Ref.
1	Cu ^o 5 mol %	THF / Água	24h	-	130
2	CuSO ₄ 1 mol % / Asc. de sódio 2 mol %	THF / Água	24h	-	131
3	CuSO ₄ 5 mol % / Asc. de sódio 10 mol %	THF / Água	24h	-	131
4	Cu ^o 10 mol % / Oxido de Cobre 5 mol %	THF / Água	24h	-	128
5	CuI 5 mol % / 2,6-lutidina 10 mol %	THF / Água	24h	-	128
6	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O 2 mol % / Asc. de sódio 5 mol %	THF / Água	24h	15%	132
7	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O 5 mol % / Asc. de sódio 10 mol %	THF / Água	24h	43%	132
8	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O 10 mol % / Asc. de sódio 20 mol %	THF / Água	24h	41%	132

Com isso, partiu-se para a variação dos solventes utilizados, sendo o ponto principal nesta etapa a solubilidade do fulereno malonato de *bis*-alquinila e dos sais que catalisam a reação. Após a realização da análise dos resultados obtidos com diferentes solventes, definiu-se que a mistura de solvente THF:água (1:1) (Entrada 2) seria a utilizada para o restante das reações (Tabela 3).

Tabela 3: Otimização do solvente utilizado para as reações de cicloadição.

Entrada	Condição reacional	Solvente	Tempo	Rend. (%)
1	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O 5 mol%/Asc. de sódio 10 mol%	THF	24h	25%
2	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O 5 mol%/Asc. de sódio 10 mol%	THF / Água	24h	43%
3	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O 5 mol%/Asc. de sódio 10 mol%	Diclorometano/Água	24h	12%
4	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O 5 mol%/Asc. de sódio 10 mol%	<i>terc</i> -Butanol	24h	7%
5	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O 5 mol%/Asc. de sódio 10 mol%	Metanol / Água	24h	20%
6	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O 5 mol%/Asc. de sódio 10 mol%	<i>terc</i> -Butanol / Água	24h	8%

Posteriormente, otimizou-se o tempo reacional e como pode ser observado na tabela 4, quando realizou-se a reação em 12 horas (Entrada 1) ocorreu um decréscimo no rendimento reacional. Por outro lado, quando o tempo reacional foi de 48 horas (Entrada 3) houve um pequeno acréscimo no rendimento da reação (2%), que não seria significativo o suficiente para justificar o aumento do tempo reacional de 24 para 48 horas (Tabela 4).

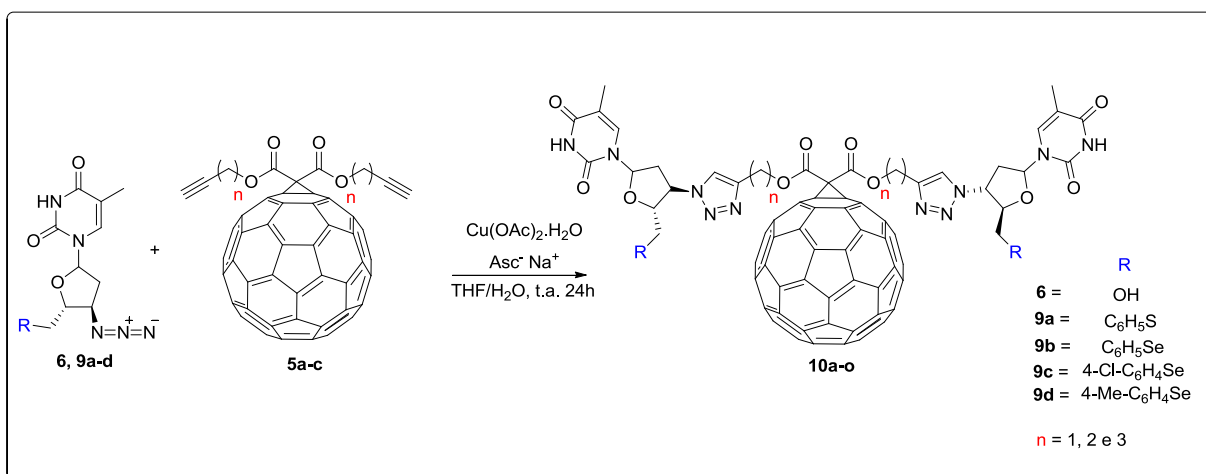
Tabela 4: Otimização do tempo reacional e temperatura para as reações de cicloadição.

Entrada	Condição reacional	Solvente	Tempo	Rend. (%)
1	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O 5 mol%/Asc. de sódio 10 mol%	THF / Água	12h	33%
2	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O 5 mol%/Asc. de sódio 10 mol%	THF / Água	24h	43%
3	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O 5 mol%/Asc. de sódio 10 mol%	THF / Água	48h	45%
4	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O 5 mol%/Asc. de sódio 10mol%*	THF / Água	24h	43%

*Reação realizada sob aquecimento convencional a 60 °C.

Também realizou-se uma variação na temperatura do sistema, onde se realizou a reação sob aquecimento a 60 °C porém, não se observou variação no rendimento obtido (Tabela 4, entrada 4).

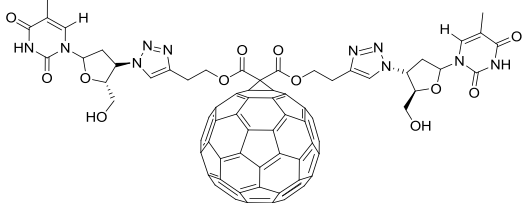
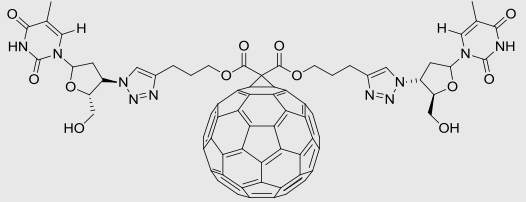
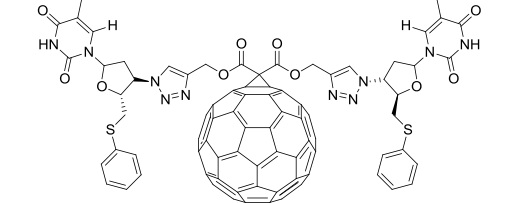
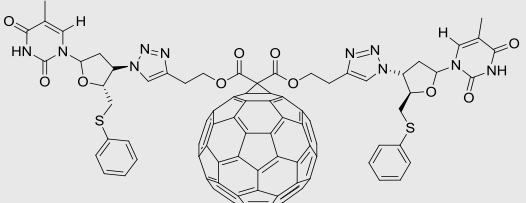
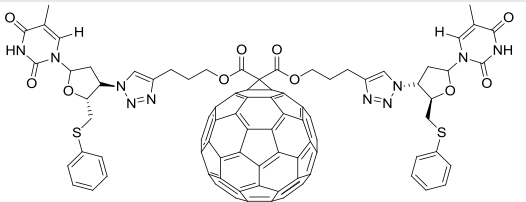
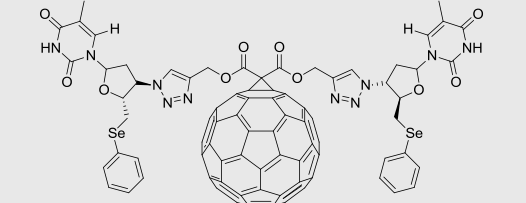
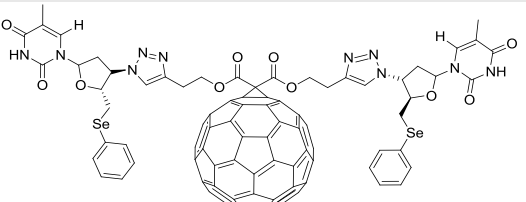
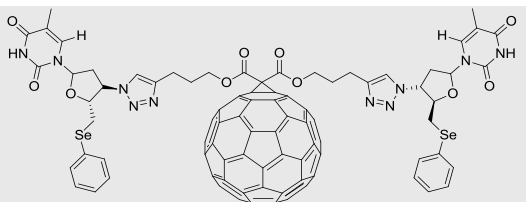
Com a reação de cicloadição otimizada e as condições reacionais definidas, realizou-se a síntese dos 1,2,3-triazóis (Esquema 9). Assim, dois equivalentes dos derivados calcogênio AZT **6** ou **9a-d** foram adicionados a um equivalente do fulereno malonato de *bis*-alquinila **5a-c** em uma mistura 1:1 de água e THF. Usou-se como catalisador 5 mol % de acetato de cobre mono hidratado [Cu(OAc)₂.H₂O] e 10 mol% de ascorbato de sódio, e as reações foram realizadas a t.a no tempo de 24h. Após purificação do produto bruto, obteve-se como produto final um sólido marrom escuro, com rendimentos que variaram entre 22 e 43 %.



Esquema 9: Síntese dos fulerenos – AZT

Tabela 5: Rendimentos dos compostos **10a-o**.

Entrada	Estrutura	Produto	Rend. (%)*
1		10a	43

2		10b	39
3		10c	38
4		10d	35
5		10e	33
6		10f	30
7		10g	41
8		10h	43
9		10i	36

10		10j	32
11		10k	30
12		10l	30
13		10m	27
14		10n	25
15		10o	22

* Rendimentos calculados em triplicata e após processos de purificação.

Analisando os resultados apresentados na Tabela 4 é possível constatar que ao compararmos a variação do número de carbonos n , presentes entre os grupos carbonila e acetileno dos fulereno malonatos de *bis*-alquinila **5a-c**, podemos perceber um decréscimo no rendimento reacional dos compostos **10a-o**, à medida que ocorre um aumento na cadeia carbônica. Uma possível explicação para tal fato

seria uma maior solubilidade dos fulereno malonatos com menor cadeia carbônica, levando assim a uma eficiência reacional ligeiramente superior.

Não é possível perceber, ao analisar a Tabela 4, um efeito eletrônico significativo relativo aos grupamentos R, o que é bastante razoável, visto que estes substituintes estão a quatro ligações de distância do grupo azida, tornando qualquer possível efeito nulo. Porém, é possível determinar uma relação quanto ao tamanho do grupamento R, pois percebe-se que quanto menor o volume do substituinte nos compostos **6** e **9a-d**, maior foram os rendimento reacionais, provavelmente devido a um impedimento estérico entre os substituintes mais volumosos dos reagentes **9a-d** e o fulereno **5** (que naturalmente já é impedido). Esta característica pode ser visualizada quando é plotada a superfície de Connolly das respectivas azidas, onde por exemplo, pode-se demonstrar a maior área superficial molecular para as azidas com grupamento 4-metil-selenofenil (**9d**) se comparadas com a menos impedida da série, com grupamento OH(**6**) (Figura 22).¹³³

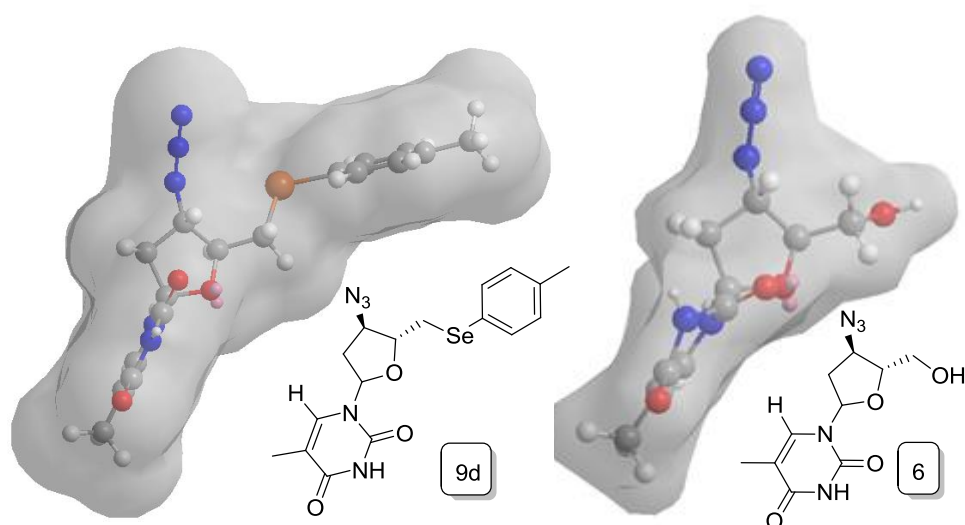
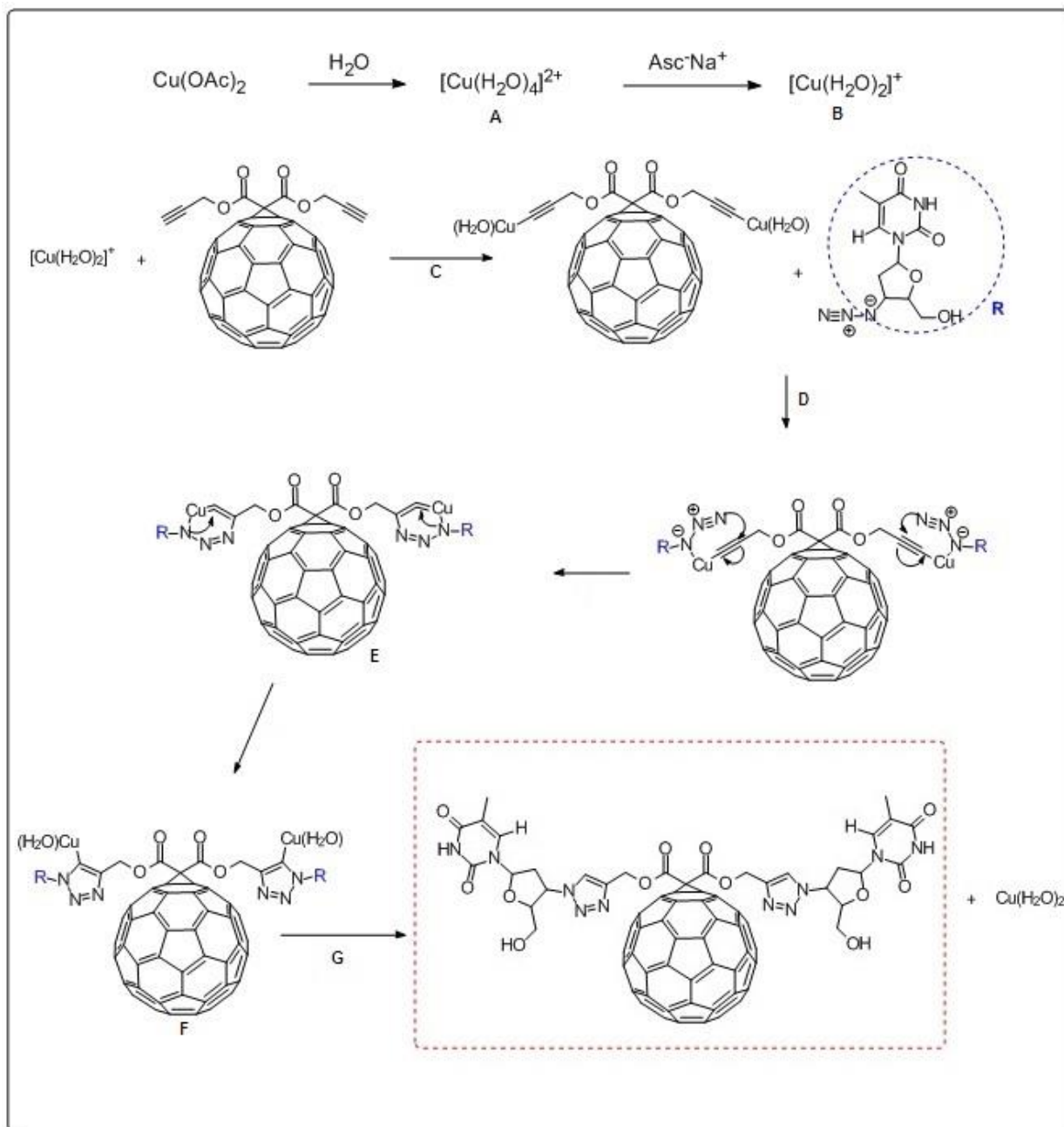


Figura 22: Superfície de Connolly das azidas **9d** e **6**.

2.6.1 Mecanismo de formação dos anéis 1,2,3-triazólicos via reação *Click*

No Esquema 10 encontra-se o mecanismo da reação de formação dos anéis 1,2,3-triazólicos via reação *Click*. Primeiramente o catalisador acetato de cobre (II) troca seus ligantes com o meio, ficando na forma ionizada com quatro moléculas de água como ligantes (**A**). Em seguida o ascorbato de sódio reduz o cobre (II) para cobre (I), a espécie ativa que catalisa a reação (**B**). Na próxima etapa ocorre uma coordenação entre o alcino terminal e o Cu (I), liberando um dos ligantes do metal e diminuindo o pKa para remoção do hidrogênio ácido, que pode ser realizada em meio aquoso (**C**). Posteriormente, a azida orgânica substitui um dos ligantes e se liga ao átomo de cobre via o nitrogênio próximo ao carbono (**D**) onde, em seguida o átomo de nitrogênio terminal ataca o carbono do acetileno, formando um anel de seis membros (**E**). Após, o átomo de nitrogênio ligado ao cobre ataca o carbono também ligado ao cobre, formando o anel 1,2,3-triazólico (**F**), que após a captura de um próton fornece o produto final e regenera o catalisador da reação (**G**).¹³⁴



Esquema 10: Mecanismo reacional para obtenção dos produtos *Click*.

2.7 Discussão dos espectros de RMN de hidrogênio e de carbono-13

Todos os compostos **10a-o** sintetizados são inéditos e foram caracterizados através de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono 13. A título de exemplo será discutido a atribuição dos sinais nos espectros de ressonância magnética nuclear para os compostos derivados do malonato de *bis*-alquinila **3c**.

A Figura 23 mostra o espectro de RMN ^1H do composto **3c**, em CDCl_3 a 400,13 MHz, onde se observa um tripleto ($J = 6,4$ Hz) em 4,22 ppm referente aos quatro hidrogênios H-3 e H-3' vizinhos ao átomo de oxigênio. O simpleto em 3,35 ppm é referente aos dois hidrogênios H-1 em posição alfa a carbonila. O duplete de tripletos ($J_1 = 7,0$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz) em 2,26 ppm é referente aos quatro hidrogênios H-5 e H-5', existe um acoplamento de curta distância com os hidrogênios H-4 e um acoplamento de longa distância com os hidrogênios H-7, justificando o desdobramento do sinal. No deslocamento de 1,96 ppm se encontra um tripleto ($J = 2,6$ Hz) referente aos dois hidrogênios H-7 e H-7' da tripla ligação e por ultimo, em 1,84 ppm observa-se um quinteto ($J = 6,6$ Hz) referente aos quatro hidrogênios H-4 e H-4'.

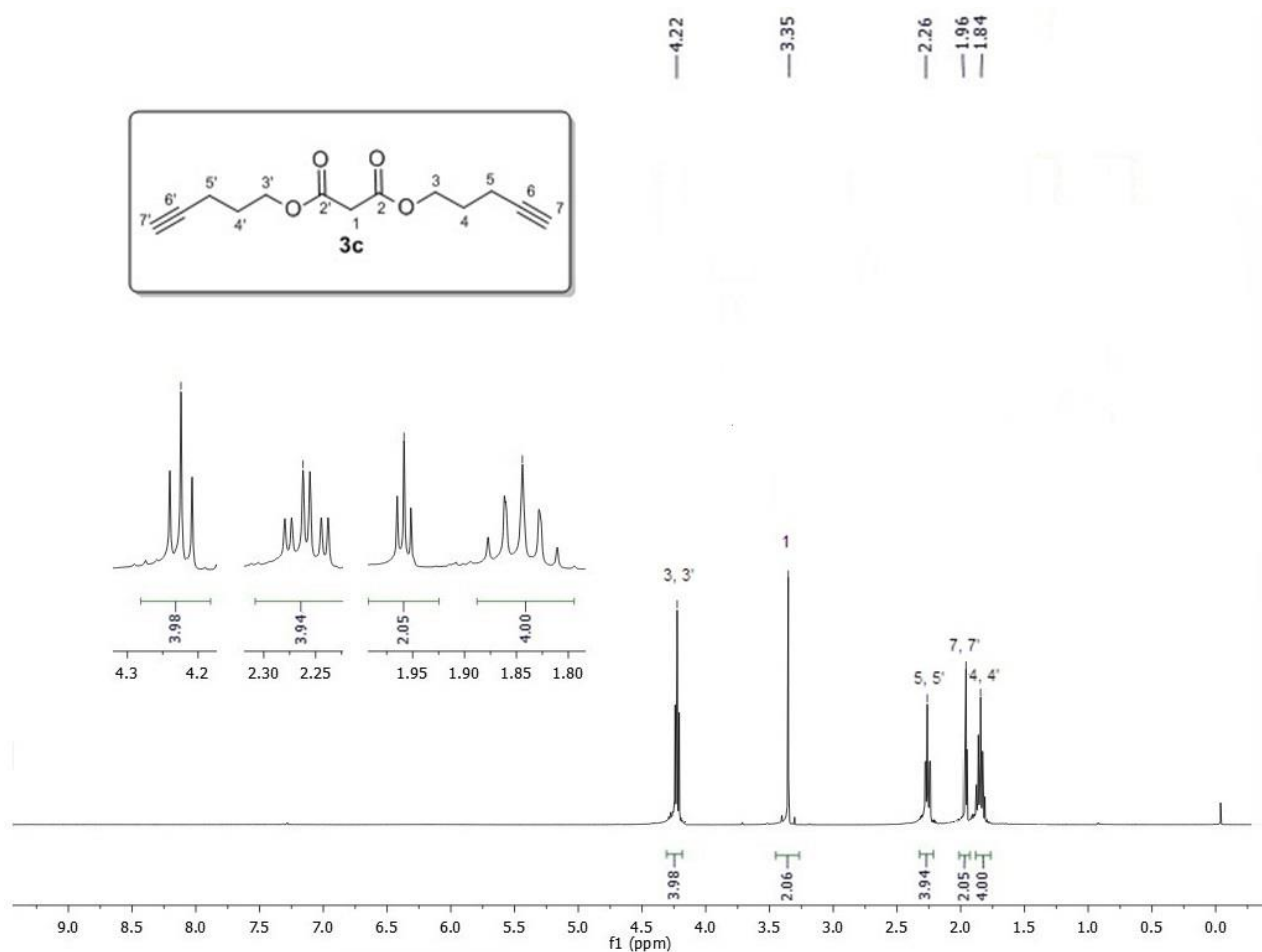


Figura 23: Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 a 400 MHz.

A Figura 24 mostra o espectro de RMN ^{13}C do composto **3c**, em CDCl_3 a 100,62 MHz, onde se observa a presença de um sinal em 166,32 ppm referente aos dois carbonos da carbonila (C-2 e C-2'). Nos deslocamentos de 82,71 e 69,18 ppm encontram-se os quatro carbonos da tripla ligação (C-6, C-6', C-7 e C-7', respectivamente). Em 63,93 ppm tem-se um sinal referente aos dois carbonos C-3 e C-3', já em 41,41 ppm é possível observar um sinal referente ao carbono C-1 alfa as carbonilas. Por ultimo, em 27,31 e 15,02 ppm aparecem os sinais dos quatro carbonos C-5; C-5'; C-4 e C-4', respectivamente.

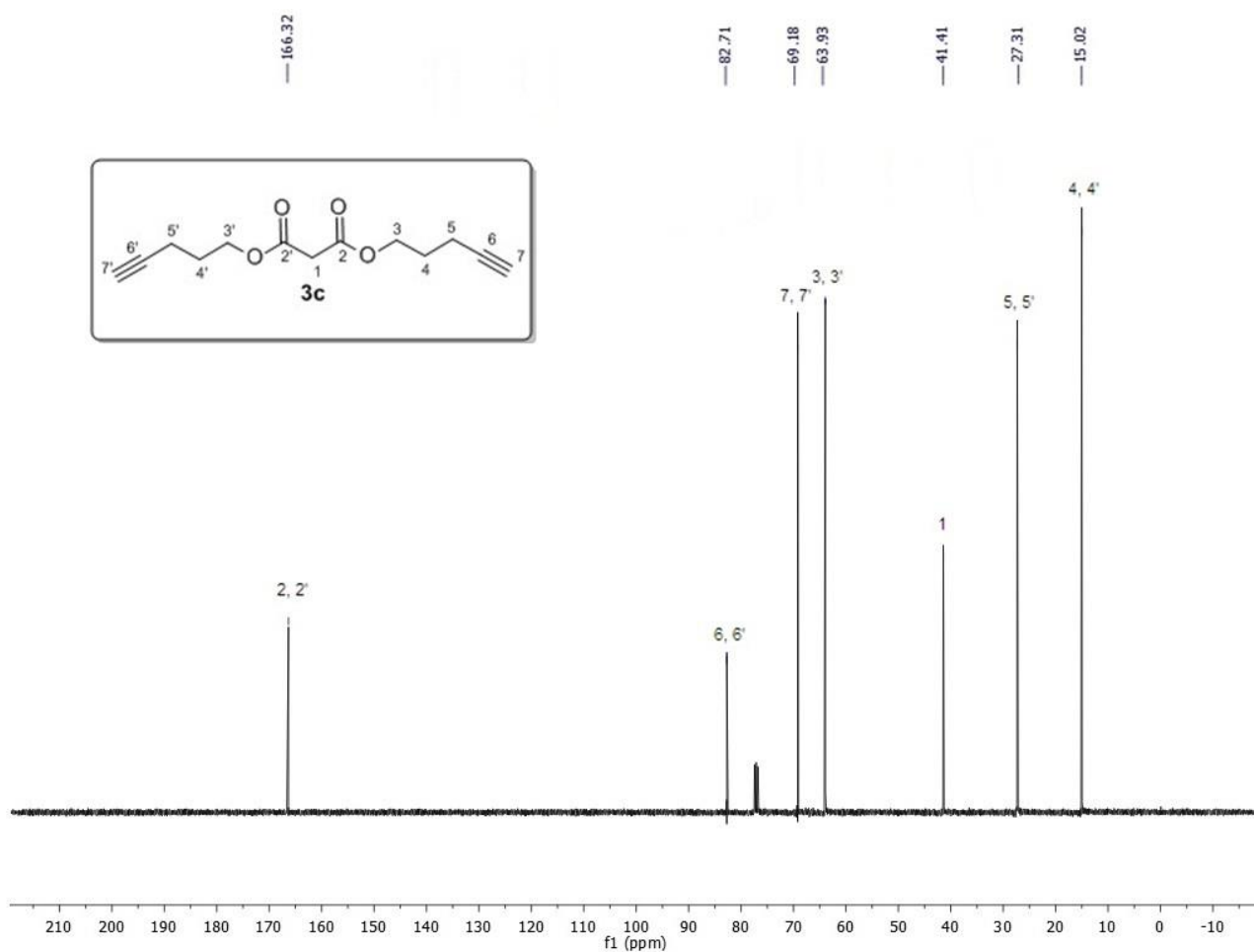


Figura 24: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em CDCl_3 a 100 MHz.

Na reação de cicloadição do composto **3c** e do fulereno **4**, obteve-se como produto o composto **5c**. Na Figura 25 encontra-se seu espectro de RMN ^1H , em CDCl_3 a 400,13 MHz, onde se observa a presença de um tripleto ($J = 6,4$ Hz) em 4,64 ppm referente aos quatro hidrogênios H-3 e H-3' vizinhos ao átomo de oxigênio e um duplete de tripletos ($J_1 = 7,0$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz) em 2,44 ppm referente aos quatro hidrogênios H-5 e H-5' vizinhos a tripla ligação. Também é possível observar um multiplete entre 2,15 e 2,05 ppm e um tripleto ($J = 2,7$ Hz) em 2,07 ppm referentes aos quatro hidrogênios H-4, H-4' e aos dois hidrogênios H-7, H-7', respectivamente.

É importante notar que o simpleto em 3,35 ppm que existia no espectro de RMN ^1H do composto **3c** desapareceu, mostrando que a reação entre o malonato **3c** e o fulereno **4** ocorreu.

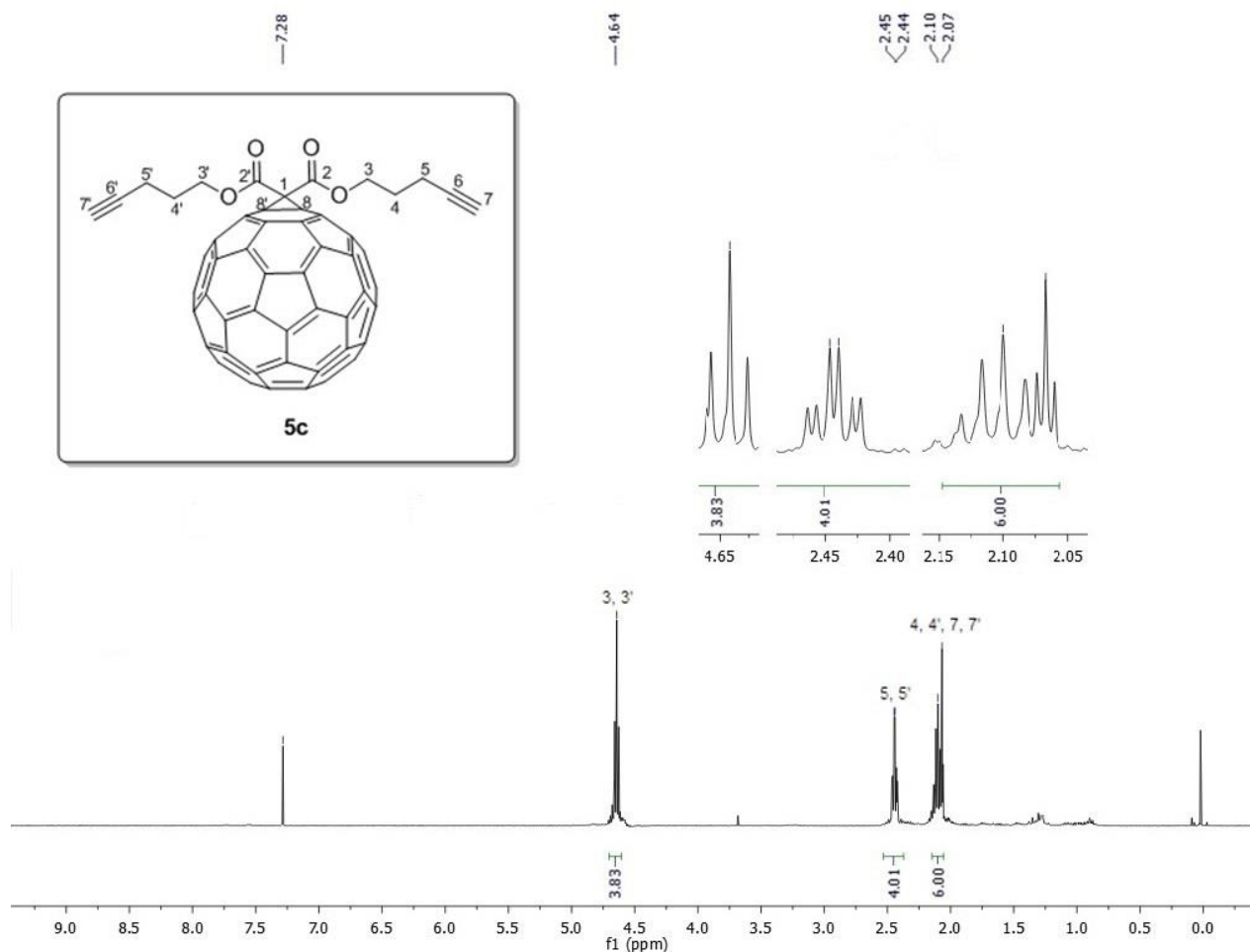


Figura 25: Espectro de RMN ^1H do composto **5c** em CDCl_3 a 400 MHz.

A Figura 26 mostra o espectro de RMN ^{13}C do composto **5c**, em CDCl_3 a 100,62 MHz, onde se observa a presença do sinal em 163,48 ppm referente aos carbonos C-2, C-2' da carbonila e dos sinais característicos dos carbonos do fulereno em 145,29; 145,21; 145,12; 145,11; 145,10; 144,92; 144,71; 144,64; 143,91; 143,10; 143,04; 143,01; 142,22; 141,92; 141,00; 139,07 ppm. O sinal em 82,48 ppm é referente aos carbonos C-6, C-6' da tripla ligação e o sinal em 71,49 ppm é referente aos dois carbonos com hibridização sp^3 do fulereno (C-8 e C-8'). Os carbono terminais da tripla ligação estão caracterizados pelo sinal em 69,81 ppm, já em 65,79 ppm observa-se um sinal referente aos carbonos C-3 e C-3' vizinhos ao átomo de carbono. Em 52,05 ppm tem-se um sinal referente ao carbono C-1 alfa as carbonilas e em 27,39 e 15,27 ppm se observa sinais referentes aos carbonos C-4; C-4'; C-5 e C-5', respectivamente.

Através da comparação deste espectro com o do composto **3c**, pode-se perceber algumas diferenças, embora a estrutura básica seja a mesma. É possível observar os sinais característicos do fulereno na região dos aromáticos e um sinal em 71,49 ppm (referente aos carbonos sp^3 do fulereno) que comprova a ocorrência da reação de cicloadição. A mudança de deslocamento do sinal referente ao carbono C-1 (de 41,41 ppm na Figura 2 para 52,05 ppm na Figura 4) também demonstra a obtenção do produto **5c**.

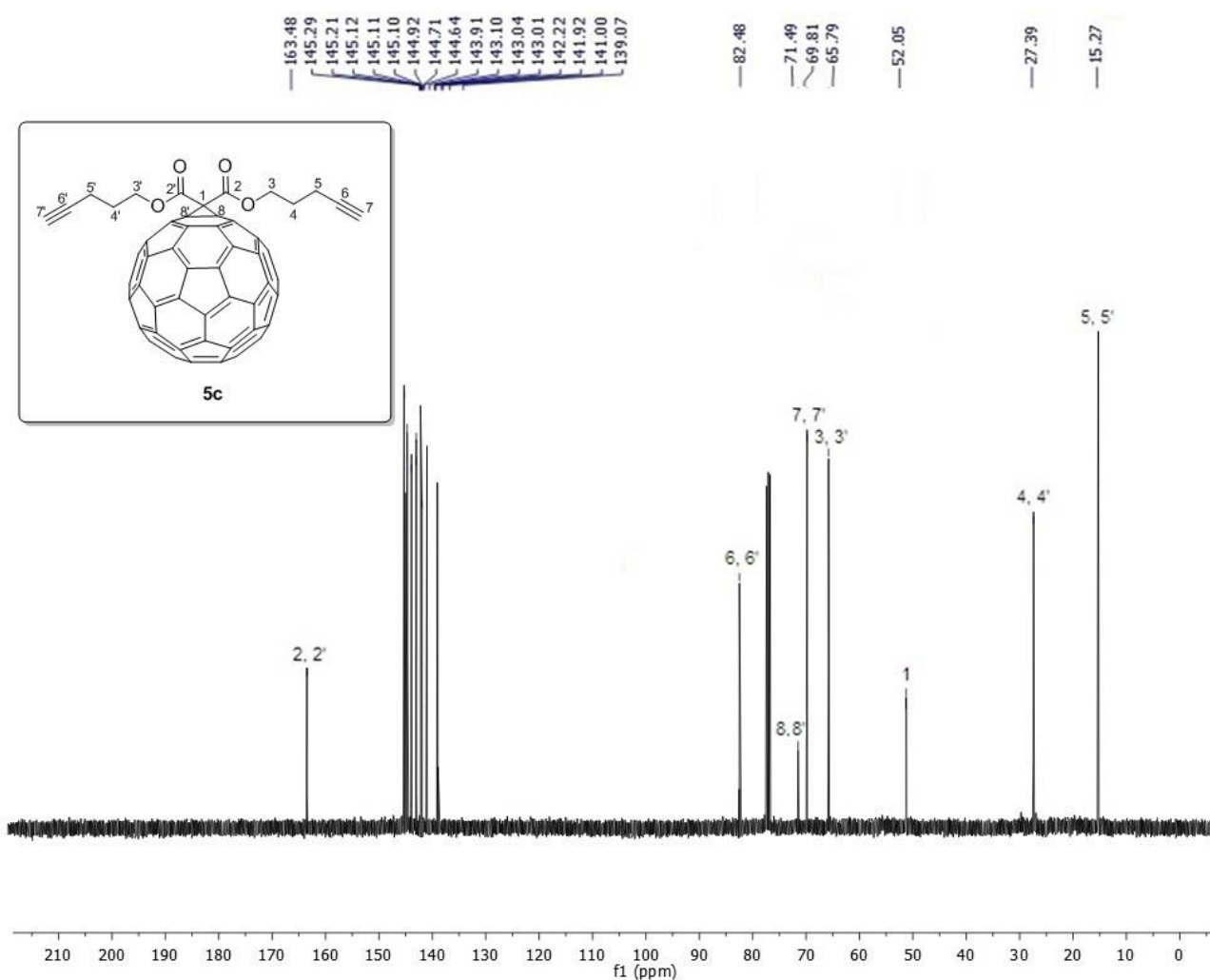


Figura 26: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5c** em $CDCl_3$ a 100 MHz.

A fim de confirmar a atribuição realizada nos espectros de carbono-13 do composto **5c**, o experimento em duas dimensões HETCOR (experimento de correlação heteronuclear) foi realizado (Figura 27). Pode-se observar uma

correlação entre os dois carbonos (C-7, C-7') localizados em 69,81 ppm e os dois hidrogênios (H-7, H-7') localizados em 2,07 ppm, assim como pode-se perceber uma correlação entre os dois carbonos (C-3, C-3') localizados em 65,79 ppm e os quatro hidrogênios (H-3, H-3') localizados em 4,64 ppm. Também se observa uma correlação entre os dois carbonos (C-4, C-4') e os quatro hidrogênios (H-4, H-4') localizados em 27,39 e 2,10 ppm, por ultimo é possível perceber uma correlação entre os dois carbonos (C-5, C-5') localizados em 15,27 ppm e os quatro hidrogênios (H-5, H-5') localizados em 2,44 ppm.

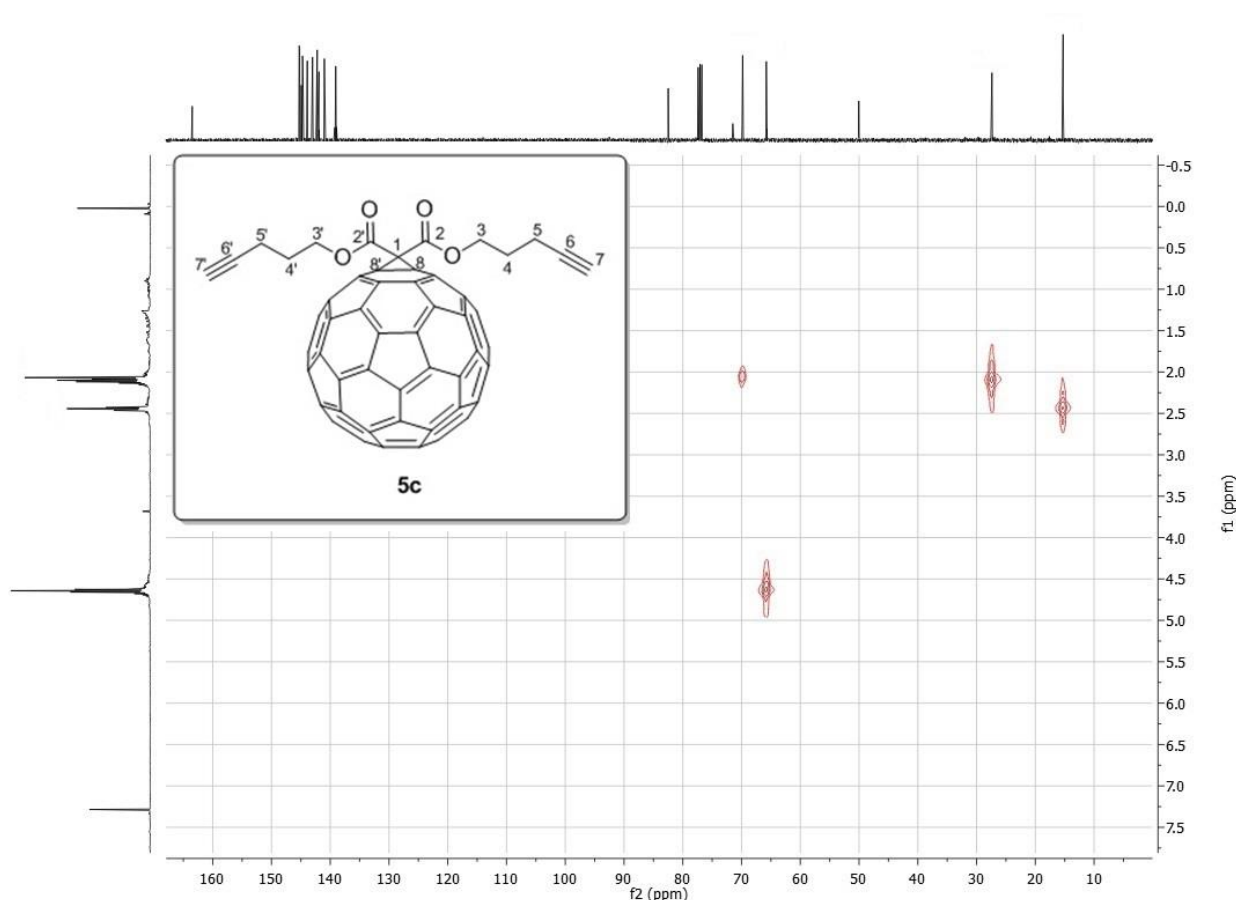


Figura 27: Espectro de 2D-HETCOR do composto **5c** em CDCl_3 .

A Figura 28 mostra o espectro de RMN ^1H do composto **6**, em CDCl_3 a 400,13 MHz, o qual foi adquirido junto ao Hospital Universitário de Santa Maria e purificado em coluna cromatográfica, onde se observa um simpleto em 9,22 ppm referente ao hidrogênio ligado diretamente ao átomo de nitrogênio e um simpleto em 7,42 ppm referente ao hidrogênio (H-9) da dupla ligação. No deslocamento de 6,09 ppm é possível observar um triplete ($J = 6,7$ Hz) referente ao hidrogênio H-3 e entre 4,45 e

4,38 ppm pode-se notar um multipletto correspondente ao hidrogênio H-1 vizinho ao grupamento azida. Pode-se observar um multipletto entre 4,05 e 3,95 ppm e um dupletto ($J = 6,2$ Hz) em 3,85 ppm referentes ao hidrogênio H-2 e aos dois hidrogênios H-15a e H-5b diasterotópicos. O hidrogênio ligado diretamente ao átomo de oxigênio aparece no deslocamento de 2,93 ppm e os dois hidrogênios diasterotópicos H-4a e H-4b podem ser visualizados no multipletto com deslocamento entre 2,60 e 2,35 ppm. Por ultimo temos um simpleto em 1,92 ppm referente aos três hidrogênios H-10 do grupo metila.

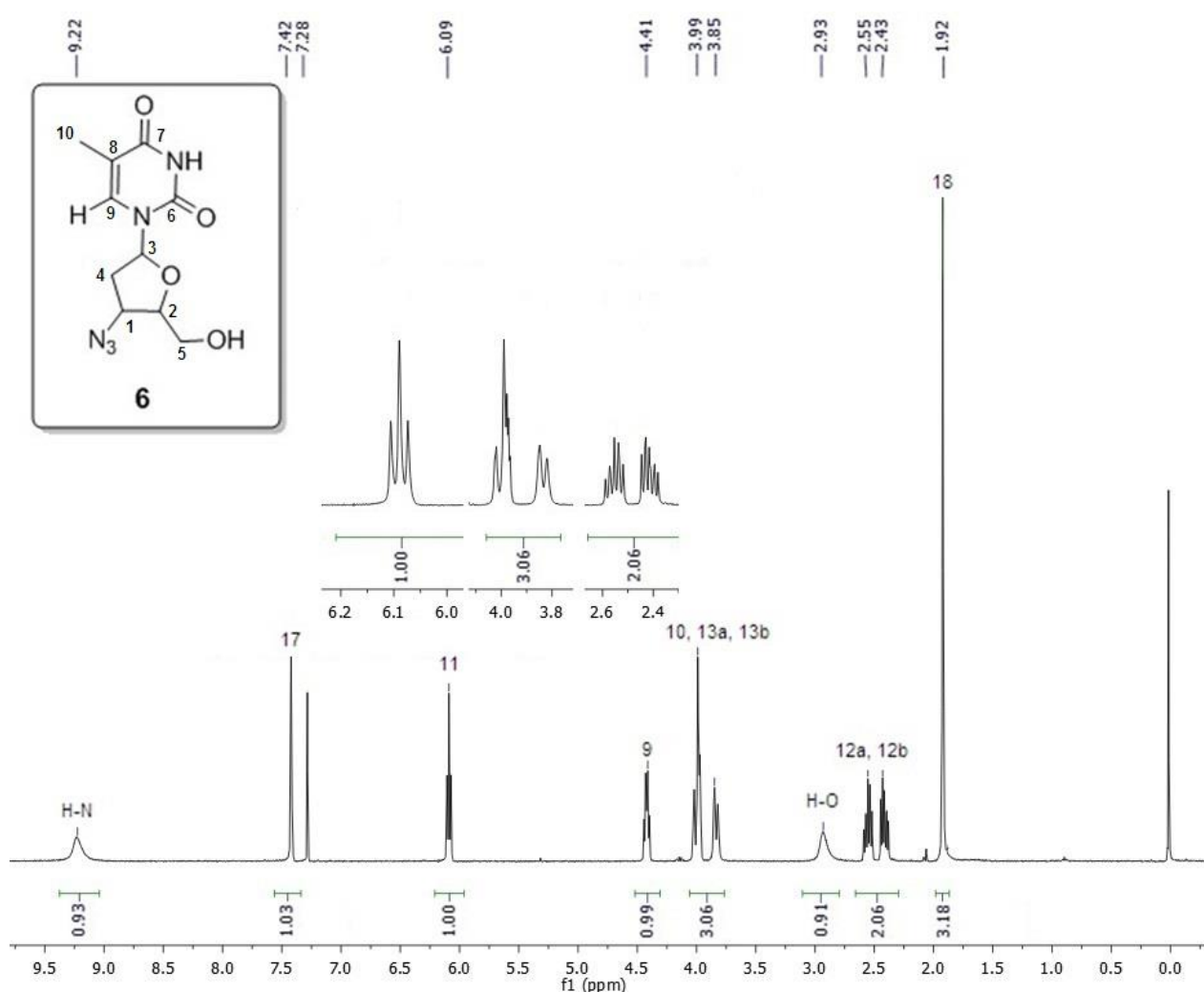


Figura 28: Espectro de RMN ^1H do composto **6** em CDCl_3 a 400 MHz.

A Figura 29 mostra o espectro de RMN ^{13}C do composto **6**, em CDCl_3 a 100,62 MHz, onde em 163,07 ppm se observa um sinal referente a carbonila C-7 e em 150,19 ppm outro sinal correspondente a carbonila C-6. No deslocamento de

136,73 ppm percebe-se um sinal referente ao carbono hidrogenado C-9 da dupla ligação enquanto em 111,29 ppm pode-se observar um sinal referente ao carbono C-8 não hidrogenado da mesma dupla ligação. No deslocamento de 86,73 e 84,52 ppm observa-se sinais referentes aos carbonos C-3 e C-2, respectivamente, e em 61,98 e 59,98 ppm percebe-se os sinais correspondentes aos carbonos C-1 e C-5, respectivamente. Por ultimo, no deslocamento de 37,26 ppm se observa um sinal referente ao carbono C-4 e em 12,50 ppm um sinal referente ao carbono C-10 da metila.

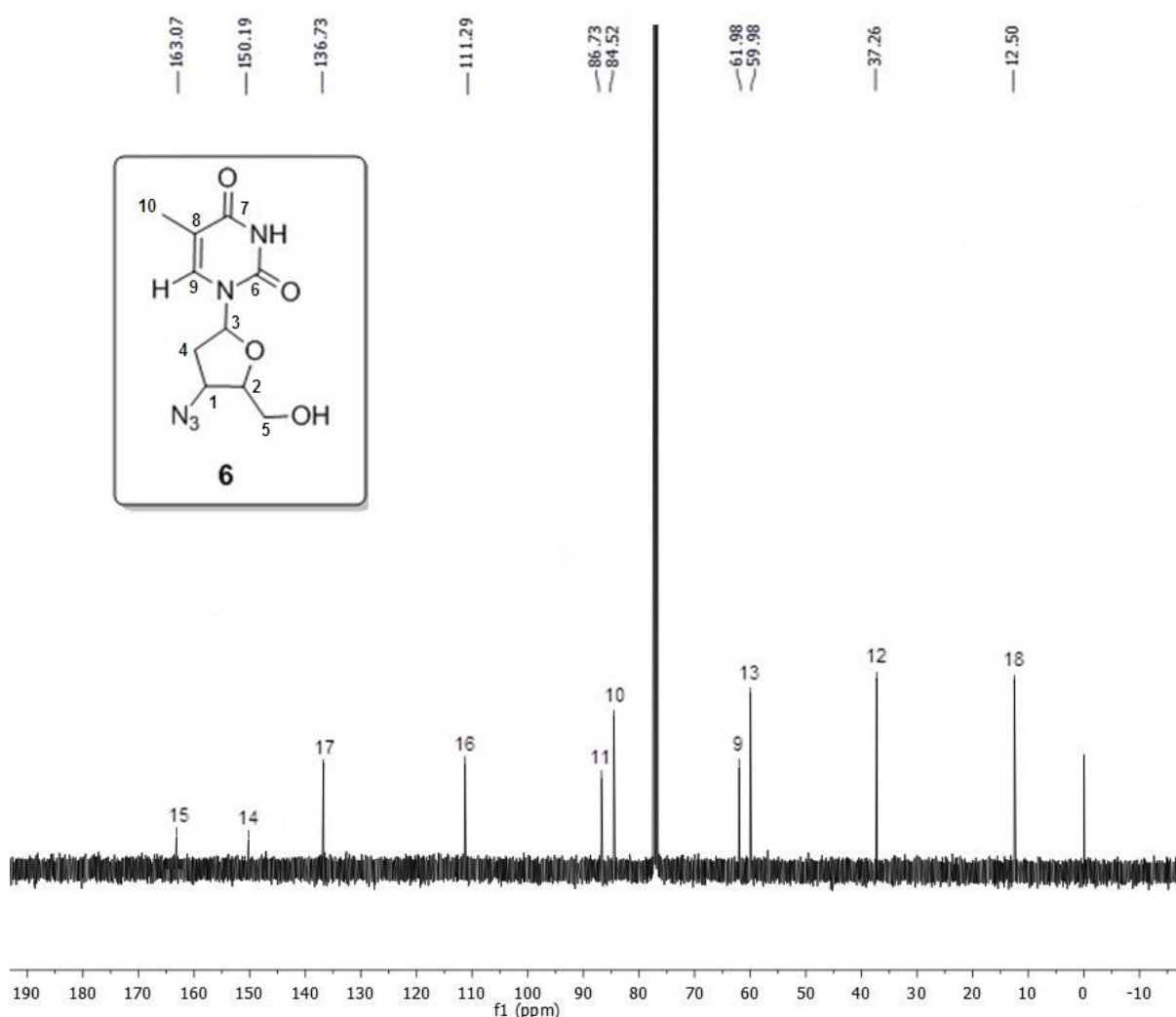


Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C do composto **6** em CDCl_3 a 100 MHz.

A Figura 30 mostra o espectro de RMN ^1H do composto **10c**, em DMSO-d_6 a 400,13 MHz, onde se observa um simpleto em 11,18 ppm referente aos dois hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio da estrutura do AZT. Em 8,06 e 7,78

ppm é possível visualizar dois simpletos referentes aos quatro hidrogênios (H-17, H-17', H-7 e H-7', respectivamente) das duplas ligações do composto **10c** e no deslocamento de 6,39 ppm observa-se um tripleto ($J = 6,8$ Hz) referente aos dois hidrogênios H-11 e H-11'. No deslocamento de 5,31 ppm percebe-se um multipletto referente aos dois hidrogênios H-9 e H-9'. Os quatro hidrogênios vizinhos ao átomo de oxigênio do éster (H-3 e H-3') estão representados no tripleto ($J = 6,2$ Hz) em 4,60 ppm e entre 4,27 e 4,20 ppm tem-se um multipletto referente aos dois hidrogênios H-10, H-10'. No deslocamento entre 3,77 e 3,58 ppm pode-se observar um multipletto referente aos quatro hidrogênios diastereotópicos H-13a, H-13b, H-13'a, H-13'b. Já em 2,85 ppm percebe-se a presença de um tripleto ($J = 7,1$ Hz) referente aos quatro hidrogênios H-5, H-5' vizinhos ao triazol e entre 2,80 e 2,60 ppm observa-se um multipletto referente aos quatro hidrogênios diastereotópicos H-12a, H-12b, H-12'a e H-12'b. O multipletto presente entre 2,23 e 2,15 ppm corresponde aos quatro hidrogênios H-4, H-4' da cadeia carbônica do éster. Por último, tem-se um simpleto em 1,82 ppm correspondente aos seis hidrogênios da metila da estrutura do AZT.

Pode-se destacar neste espectro o desaparecimento do sinal referente ao hidrogênio do alcino terminal existente no espectro do composto **5c** e o surgimento de um sinal em 8,06 ppm, referente aos hidrogênios da dupla ligação formada na reação *Click* entre o composto **5c** e o AZT **6**.

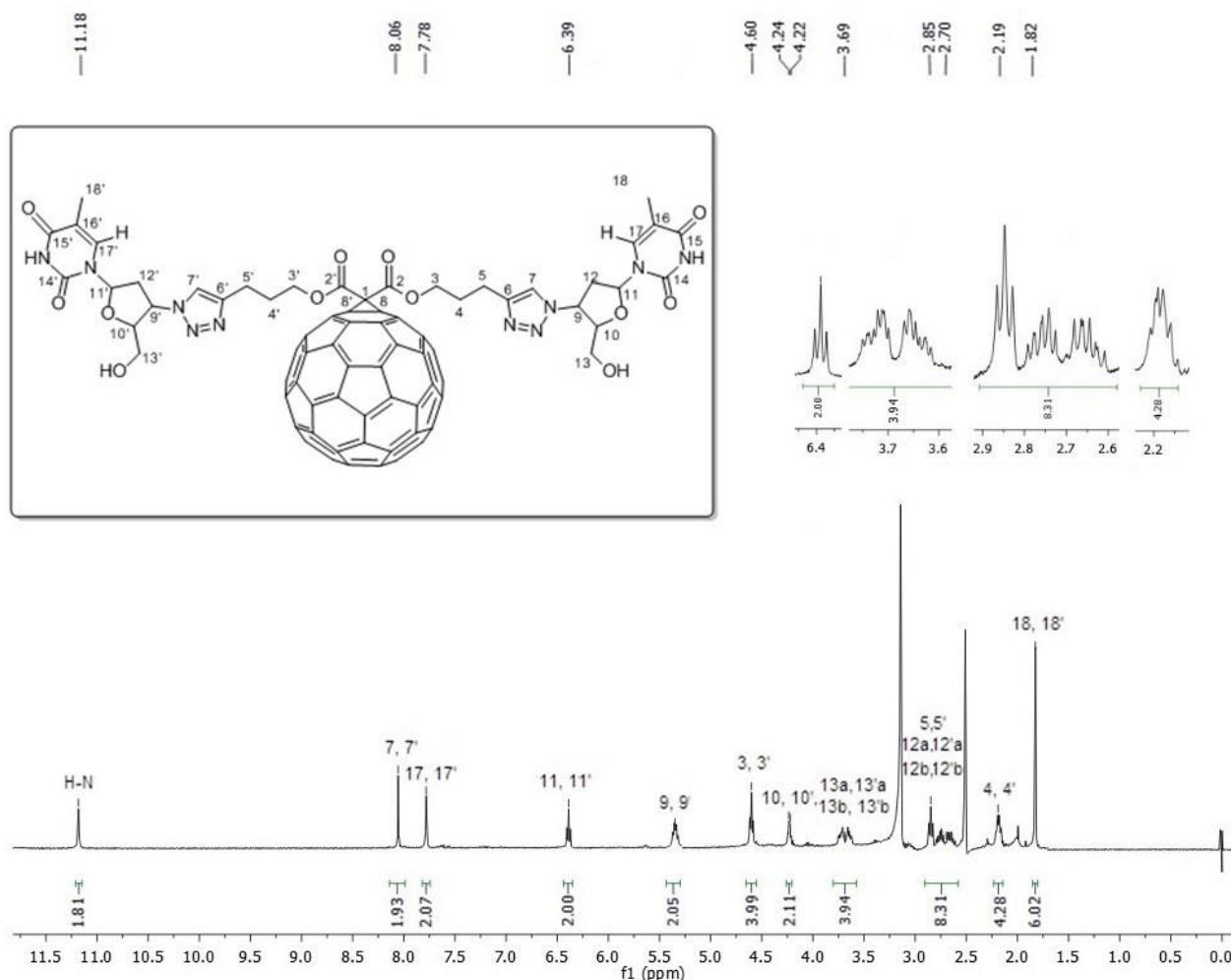


Figura 30: Espectro de RMN ^1H do composto **10c** em DMSO-d_6 a 400 MHz.

A Figura 31 mostra o espectro de RMN ^{13}C do composto **5c**, em DMSO-d_6 a 100,62 MHz, onde se observa a presença de sinais em 164,15 e 163,20 ppm referentes as quatro carbonilas C-2, C-2', C-15 e C-15', respectivamente. Também é possível observar um sinal em 150,87 ppm referente aos dois carbonos C-14, C-14' da carbonila e sinais característicos do fulereno em 146,51; 145,56; 145,20; 145,11; 145,09; 144,63; 144,51; 142,97; 142,16; 141,80; 140,93 e 138,87 ppm (O sinal em 143,81 ppm corresponde aos carbonos C-6 e C-6' da dupla ligação do triazol). No deslocamento de 136,65 ppm observa-se um sinal referente aos dois carbonos hidrogenados (C-17, C-17') da dupla ligação na estrutura do AZT, já em 122,08 ppm percebe-se a presença de um sinal referente aos dois carbonos C-7, C-7' do triazol. Em seguida, no deslocamento de 110,07 ppm se observa um sinal correspondente aos dois carbonos não hidrogenados (C-16, C-16') da dupla ligação na estrutura do

AZT. Em 84,98 e 84,45 ppm percebe-se dois sinais referentes aos carbonos C-11, C-11', C-10 e C-10' e em 71,95 ppm está localizado o sinal referente aos dois carbonos sp^3 da estrutura do fulereno (C-8 e C-8'). A seguir, em 67,30; 61,23; 59,51 ppm se observa os sinais referentes aos carbonos C-3, C-3', C-9, C-9', C-13 e C-13' e em 55,33 ppm pode-se ver o sinal correspondente ao carbono C-1 alfa as carbonilas. Por ultimo, em 37,60; 29,45; 28,12 e 12,68 ppm se observa os sinais referentes aos carbonos C-12, C-12', C-4, C-4', C-5, C-5', C-18 e C-18', respectivamente.

Podemos ressaltar neste espectro o desaparecimento dos sinais da tripla ligação (presentes no espectro do composto **5c**) e o surgimento de sinais na região de dupla ligação, comprovando assim a ocorrência da reação de cicloadição.

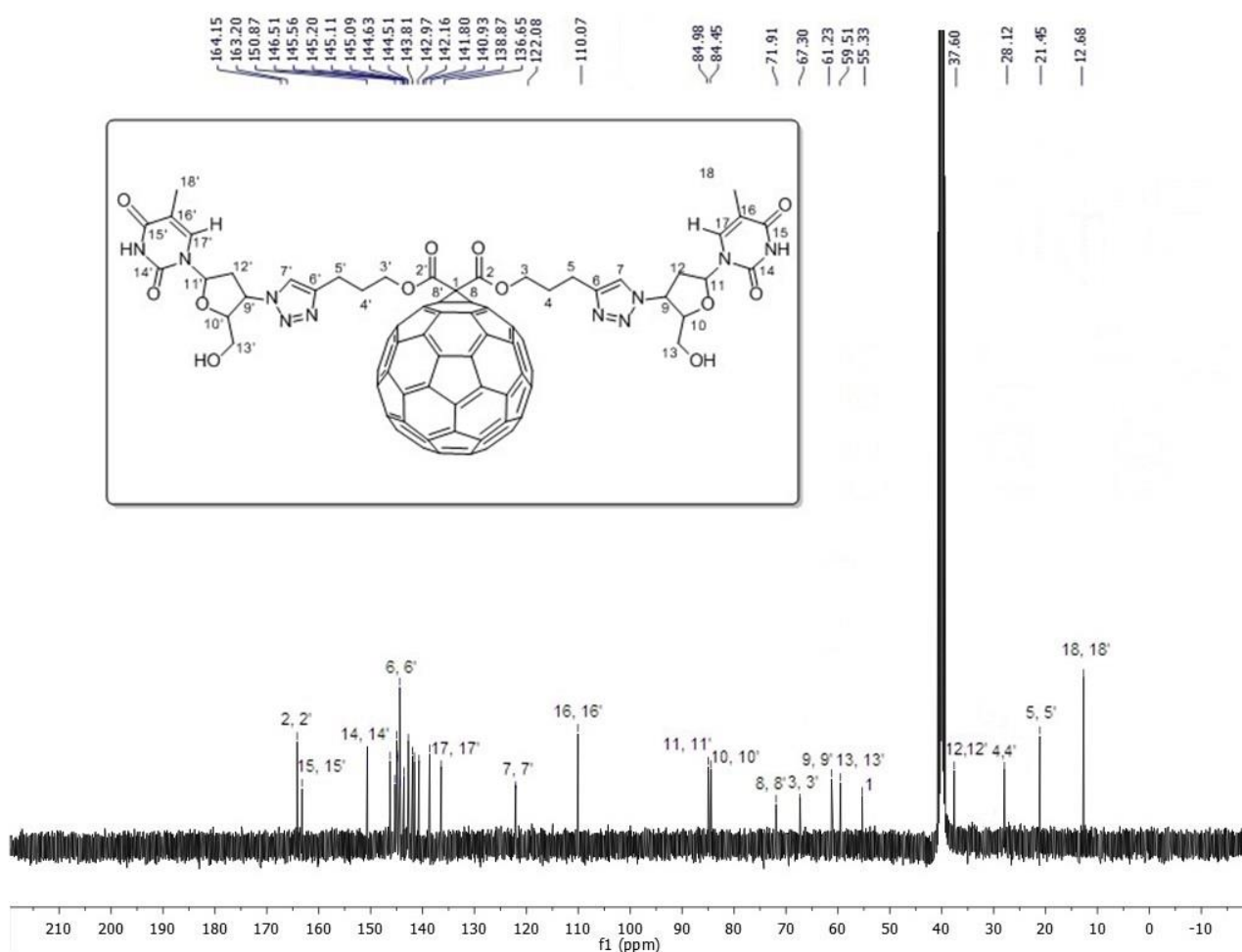
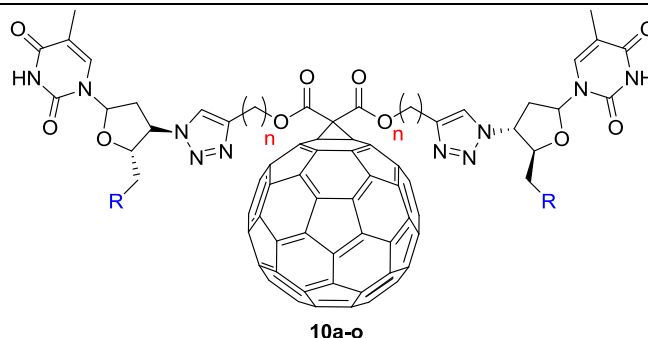


Figura 31: Espectro de RMN ^{13}C do composto **10c** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

Todos os demais compostos pertencentes à classe **10** foram identificados por RMN de hidrogênio e carbono 13, os dados espectrais encontram-se listados na Tabela 6.

Tabela 6: Dados espectrais dos compostos **10a-o**.



Entrada	Composto	Substituintes	RMN ¹ H, (DMSO-d ₆), 400 MHz δ (ppm) J(Hz)	RMN ¹³ C, (DMSO-d ₆), 100 MHz δ (ppm)
1	10a	R = OH n = 1	11,20 (s, 2H); 8,08 (s, 2H); 7,76 (s, 2H); 6,35 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 5,39 - 5,25 (m, 2H); 5,15 (s, 4H); 4,25 - 4,20 (m, 2H); 3,75 - 3,54 (m, 4H); 2,77 - 2,59 (m, 4H); 1,78 (s, 6H).	164,13; 163,22; 150,91; 146,50; 145,46; 145,17; 145,09; 145,01; 144,57; 144,48; 143,86; 142,94; 142,23; 141,96; 141,73; 140,99; 138,83; 136,62; 122,04; 110,02; 84,48; 83,12; 71,59; 61,30; 60,86; 59,43; 55,12; 36,91; 12,45.
2	10b	R = OH n = 2	11,21 (s, 2H); 8,06 (s, 2H); 7,75 (s, 2H); 6,41 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 5,35 - 5,23 (m, 2H); 4,81 (t, J = 6,3 Hz, 4H); 4,24 - 4,20 (m, 2H); 3,77 - 3,54 (m, 4H); 3,05 (t, J = 6,9 Hz, 4H); 2,85 - 2,63 (m, 4H); 1,79 (s, 6H).	164,21; 163,35; 150,58; 146,67; 145,72; 145,39; 145,12; 145,08; 144,61; 144,48; 143,90; 143,02; 142,13; 141,97; 141,79; 141,03; 138,78; 136,68; 123,01; 110,12; 84,37; 84,30; 71,66; 65,21; 61,28; 59,36; 55,70; 37,45; 24,92; 12,78.

3	10c	R = OH n = 3	11,18 (s, 2H); 8,06 (s, 2H); 7,78 (s, 2H); 6,39 (t, $J = 6,78$ Hz, 2H); 5,40 - 5,28 (m, 2H); 4,60 (t, $J = 6,21$ Hz, 4H); 4,27 - 4,20 (m, 2H); 3,77 - 3,58 (m, 4H); 2,85 (t, $J = 7,13$ Hz, 4H) 2,80 - 2,60 (m, 4H); 2,23 - 2,15 (m, 4H); 1,82 (s, 6H).	164,15; 163,20; 150,87; 146,51; 145,56; 145,20; 145,11; 145,09; 144,63; 144,51; 143,81; 142,97; 142,16; 141,92; 141,80; 141,00; 138,87; 136,65; 122,08; 110,07; 84,98; 84,45; 71,95; 67,30; 61,23; 59,51; 55,33; 37,60; 28,12; 21,10; 12,68.
4	10d	R = C ₆ H ₅ S- n = 1	11,28 (s, 2H); 8,04 (s, 2H); 7,56 (s, 2H); 7,26 - 7,13 (m, 10H); 6,39 (t, $J = 6,70$ Hz, 2H); 5,40 - 5,27 (m, 2H); 5,11 (s, 4H); 4,29 - 4,17 (m, 2H); 3,53 - 3,37 (m, 4H); 2,84 - 2,72 (m, 4H); 1,75 (s, 6H).	164,31; 163,58; 150,95; 146,70; 145,54; 145,10; 145,07; 145,00; 144,81; 144,59; 144,45; 143,73; 143,09; 142,88; 142,14; 141,68; 141,03; 138,92; 136,75; 134,79; 130,11; 129,49; 126,84; 122,04; 110,02; 84,43; 83,57; 71,29; 62,23; 61,37; 54,51; 37,18; 34,93; 12,74.
5	10e	R = C ₆ H ₅ S- n = 2	11,30 (s, 2H); 8,03 (s, 2H); 7,57 (s, 2H); 7,27 - 7,05 (m, 10H); 6,33 (t, $J = 6,74$ Hz, 2H); 5,44 - 5,26 (m, 2H); 4,99 - 4,78 (m, 4H); 4,35 - 4,21 (m, 2H); 3,51 - 3,30 (m, 4H); 3,10 - 2,94 (m, 4H); 2,76 - 2,65 (m, 4H); 1,76 (s, 6H).	164,32; 163,57; 150,64; 146,71; 145,62; 145,14; 145,08; 145,00; 144,81; 144,79; 144,36; 143,83; 143,01; 142,97; 142,15; 141,75; 141,03; 138,95; 136,74; 134,483 129,52; 129,37; 126,07; 122,05; 110,00; 84,63; 83,37; 71,23; 64,97; 62,20; 54,55; 36,49; 34,81; 24,97; 12,66.

				164,09; 163,26; 150,85; 11,34 (s, 2H); 8,06 (s, 2H); 7,59 (s, 2H); 7,29 – 7,08 (m, 10H); 6,37 (t, $J =$ 6,5 Hz, 2H); 5,38 (q, $J =$ 6,9 Hz, 2H); 4,63 - 4,52 (m, 4H); 4,32 - 4,20 (m, 2H); 3,50 - 3,32 (m, 4H); 2,87 – 2,62 (m, 8H); 2,20 – 2,06 (m, 4H); 1,78 (s, 6H).	146,67; 145,51; 145,13; 145,09; 145,02; 144,74; 144,60; 144,41; 143,78; 143,03; 142,91; 142,15; 141,73; 140,96; 138,88; 136,87; 134,98; 129,40; 129,33; 127,04; 121,79; 110,08; 84,40; 83,24; 70,91; 66,99; 62,05; 53,83; 36,75; 34,96; 27,42; 20,95; 12,56.
6	10f	$R = C_6H_5S-$ $n = 3$			
7	10g	$R = C_6H_5Se-$ $n = 1$	11,21 (s, 2H); 8,04 (s, 2H); 7,53 (s, 2H); 7,30 – 7,13 (m, 10H); 6,41 (t, $J =$ 6,6 Hz, 2H); 5,31 (q, $J =$ 7,0 Hz, 2H); 5,10 (s, 4H); 4,43 - 4,25 (m, 2H); 3,32 - 3,24 (m, 4H); 2,81 – 2,66 (m, 4H); 1,78 (s, 6H).	164,91; 163,87; 150,85; 147,04 146,67; 145,41; 145,16; 145,09; 145,02; 144,71; 144,49; 144,43; 143,81; 143,05; 142,83; 142,07; 141,76; 140,91; 138,87; 136,72; 132,07; 130,11; 129,32; 127,18; 122,21; 110,03; 84,52; 83,39; 70,96; 62,29; 60,93; 52,45; 36,88; 31,23; 12,41.	
8	10h	$R = C_6H_5Se-$ $n = 2$	11,20 (s, 2H); 7,99 (s, 2H); 7,54 (s, 2H); 7,44 – 7,31 (m, 4H); 7,25 – 7,17 (m, 6H); 6,32 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H); 5,45 – 5,24 (m, 2H); 4,86 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H); 4,39 - 4,25 (m, 2H); 3,29 - 3,23 (m, 4H); 3,05 – 2,82 (m, 4H); 2,79 – 2,67 (m, 4H); 1,77 (s, 6H)	164,19; 163,54; 150,87; 146,54; 145,39; 145,15; 145,06; 145,02; 144,84; 144,61; 144,36; 143,71; 143,05; 142,95; 142,05; 141,77; 140,94; 138,42; 136,82; 132,47; 129,89; 129,51; 127,11; 122,23; 110,27; 84,58; 83,34; 70,91; 65,04; 61,95; 54,19; 37,11; 31,59; 25,22; 12,48.	

9	10i	R = C ₆ H ₅ Se- n = 3	11,20 (s, 2H); 8,00 (s, 2H); 7,56 (s, 2H); 7,42 – 7,36 (m, 4H); 7,28 – 7,12 (m, 6H); 6,35 (t, <i>J</i> = 6,31 Hz, 2H); 5,33 (q, <i>J</i> = 7,05 Hz, 2H); 4,58 (t, <i>J</i> = 6,26 Hz, 4H); 4,40 - 4,30 (m, 2H); 3,38 - 3,27 (m, 4H); 2,87 – 2,71 (m, 8H); 2,20 – 2,08 (m, 4H); 1,79 (s, 6H).	164,10; 163,20; 150,83; 146,64; 145,45; 145,15; 145,10; 145,04; 144,70; 144,56; 144,44; 143,76; 143,02; 142,91; 142,10; 141,73; 140,88; 138,87; 136,90; 131,82; 130,10; 129,63; 127,24; 122,06; 110,45; 84,47; 83,01; 71,61; 67,49; 61,30; 53,98; 37,14; 31,56; 27,68; 21,02; 12,58.
10	10j	R = 4-Cl-C ₆ H ₄ Se- n = 1	11,22 (s, 2H); 8,03 (s, 2H); 7,56 (s, 2H); 7,38 (d, <i>J</i> = 4,39 Hz, 4H); 7,23 (d, <i>J</i> = 4,35 Hz, 4H); 6,32 (t, <i>J</i> = 6,73 Hz, 2H); 5,38 – 5,26 (m, 2H); 5,02 (s, 4H); 4,35 - 4,26 (m, 2H); 3,33 - 3,25 (m, 4H); 2,78 – 2,60 (m, 4H); 1,77 (s, 6H).	164,16; 162,99; 150,87; 146,54; 145,49; 145,19; 145,10; 145,05; 144,57; 144,44; 144,39; 143,83; 143,01; 142,92; 142,19; 141,80; 140,93; 138,87; 136,75; 133,37; 132,13; 129,90; 129,56; 122,08; 110,21; 84,72; 83,67; 71,33; 62,54; 61,30; 54,07; 36,59; 30,93; 12,48.
11	10k	R = 4-Cl-C ₆ H ₄ Se- n = 2	11,21 (s, 2H); 8,02 (s, 2H); 7,51 (s, 2H); 7,37 (d, <i>J</i> = 4,41 Hz, 4H); 7,23 (d, <i>J</i> = 4,49 Hz, 4H); 6,30 (t, <i>J</i> = 6,75 Hz, 2H); 5,35 – 5,22 (m, 2H); 4,87 (t, <i>J</i> = 6,58 Hz, 4H); 4,43 - 4,25 (m, 2H); 3,41 - 3,32 (m, 4H); 3,11 – 2,97 (m, 4H); 2,81 – 2,72 (m, 4H); 1,75 (s, 6H).	164,21; 163,54; 150,87; 146,60; 145,53; 145,17; 145,09; 145,05; 144,72; 144,50; 144,44; 143,83; 143,03; 142,97; 142,15; 141,77; 140,93; 138,89; 136,87; 133,81; 132,11; 129,35; 128,14; 122,18; 110,09; 84,43; 83,50; 70,94; 65,31; 62,47; 54,15; 36,24; 31,02; 24,96; 12,61.

12	10l	R = 4-Cl-C ₆ H ₄ Se- n = 3	11,21 (s, 2H); 8,02 (s, 2H); 7,53 (s, 2H); 7,40 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 4H); 7,26 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 4H); 6,34 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H); 5,33 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H); 4,59 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 4H); 4,41 - 4,29 (m, 2H); 3,40 - 3,29 (m, 4H); 2,94 - 2,70 (m, 8H); 2,22 - 2,12 (m, 4H); 1,79 (s, 6H).	164,07; 163,22; 150,82; 146,57; 145,55; 145,18; 145,10; 145,06; 144,61; 144,48; 144,47; 143,78; 143,02; 142,95; 142,13; 141,78; 140,91; 138,86; 136,88; 134,08; 132,53; 129,49; 128,97; 121,98; 110,43; 84,52; 82,91; 70,28; 67,23; 62,58; 54,00; 36,86; 31,54; 27,68; 21,14; 12,51.
13	10m	R = 4-Me-C ₆ H ₄ Se- n = 1	11,21 (s, 2H); 8,04 (s, 2H); 7,60 (s, 2H); 7,29 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 4H); 7,02 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 4H); 6,37 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H); 5,29 (q, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H); 5,11 (s, 4H); 4,26 - 4,20 (m, 2H); 3,30 - 3,23 (m, 4H); 2,78 - 2,63 (m, 4H); 2,23 (s, 6H); 1,80 (s, 6H).	164,31; 163,18; 150,88; 146,56; 145,47; 145,18; 145,09; 145,02; 144,80; 144,53; 144,41; 143,79; 142,98; 142,92; 142,15; 141,73; 140,93; 138,87; 136,64; 136,21; 131,89; 129,75; 125,87; 122,05; 110,28; 84,62; 83,21; 71,49; 61,78; 60,88; 54,23; 36,86; 31,02; 20,75; 12,63.
14	10n	R = 4-Me-C ₆ H ₄ Se- n = 2	11,21 (s, 2H); 8,02 (s, 2H); 7,61 (s, 2H); 7,26 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 4H); 7,06 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 4H); 6,35 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H); 5,30 (q, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H); 4,88 - 4,75 (m, 4H); 4,36 - 4,25 (m, 2H); 3,32 - 3,26 (m, 4H); 3,13 - 2,95 (m, 4H); 2,80 - 2,73 (m, 4H); 2,22 (s, 6H); 1,77 (s, 6H).	164,35; 163,29; 150,91; 146,50; 145,44; 145,16; 145,08; 145,02; 144,79; 144,52; 144,38; 143,85; 143,01; 142,96; 142,11; 141,72; 140,93; 138,78; 136,54; 136,09; 132,31; 129,67; 125,70; 122,011; 110,28; 84,71; 83,36; 70,81; 64,92; 62,74; 54,41; 36,55; 29,90; 24,93;

			20,50; 12,48.
15	10o	R = 4-Me-C ₆ H ₄ Se- n = 3	164,10; 163,20; 150,83; 146,53; 145,49; 145,17; 145,09; 145,04; 144,76; 144,59; 144,47; 143,77; 143,00; 142,93; 142,12; 141,77; 140,89; 138,87; 136,96; 136,60; 132,48; 130,35; 126,09; 122,00; 110,43; 84,50; 83,08; 71,84; 67,22; 62,61; 55,36; 36,82; 30,64; 28,81; 21,32; 12,56.

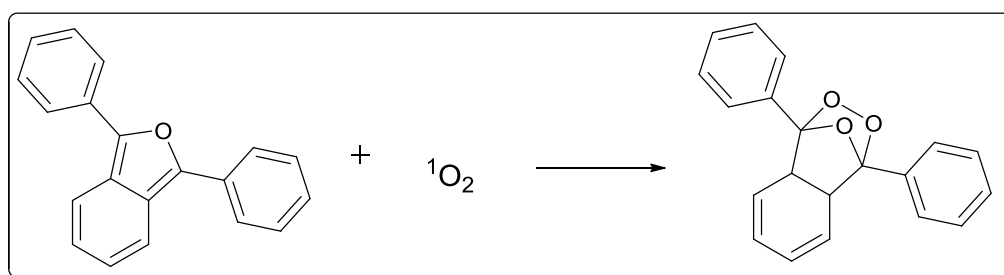
Para complementar a caracterização dos compostos sintetizados, realizou-se a análise de espectrometria de massa de alta resolução (HRMS) de alguns dos compostos sintetizados (a análise dos compostos restante está sendo realizada). Olhando os valores da tabela 7, é possível confirmar que ocorreu apenas a monofuncionalização do fulereno, em detrimento da formação de um sistema polifuncionalizado, o que era esperado devido às características da reação de *Bingel*.

Tabela 7: Dados de HRMS para alguns compostos sintetizados.

Composto	Formula Molecular	Calculado	Experimental
10a	[C ₈₉ H ₃₂ N ₁₀ O ₁₂ + Na]	1455,2093	1455,2101
10b	[C ₉₁ H ₃₆ N ₁₀ O ₁₂ + Na]	1483,2106	1483,2112
10d	[C ₁₀₁ H ₄₀ N ₁₀ O ₁₀ S ₂ + Na]	1639,2263	1639,2257
10f	[C ₁₀₅ H ₄₈ N ₁₀ O ₁₀ S ₂ + Na]	1695,2889	1695,2897
10g	[C ₁₀₁ H ₄₀ N ₁₀ O ₁₀ Se ₂ + Na]	1735,1152	1735,1140
10l	[C ₁₀₅ H ₄₆ Cl ₂ N ₁₀ O ₁₀ Se ₂ + Na]	1859,0998	1859,1011

2.8 Análise da Geração de Oxigênio Singlete pela Medida da Constante da velocidade de foto-decomposição do DPBF (kDPBF)

A detecção de oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) tem sido amplamente relatada por seu espectro emissão de luminescência em $\lambda = 1270 \text{ nm}$ e por um método indireto, utilizando uma sonda química de $^1\text{O}_2$. Neste estudo, utilizou-se o 1,3-difenil-isobenzofurano (DPBF) como método para detectar o rendimento quântico da geração de oxigênio singlete. O DPBF reage irreversivelmente com $^1\text{O}_2$, passando por uma fotodecomposição caracterizada por uma cicloadição que é detectada como uma diminuição na intensidade da banda de absorção do DPBF, por isso o DPBF foi usado como um reagente de captura de $^1\text{O}_2$ (Esquema 11).^{135,136}



Esquema 11: Reação de fotodecomposição do DPBF.

Para o experimento, 3mL de solução contendo $10,00 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ do composto a ser testado (**10a**, **10d**, **10g**, **10j** e **10m**) e $1,25 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ de DPBF em DMSO foram irradiados com o equipamento laser de diodo “TheraLase” (DMC equipamentos), que opera com comprimentos de onda de emissão de 660 nm (30 mW) e 810 nm (100 mW), localizados na faixa de luz visível, região do vermelho do espectro eletromagnético (valores que estão dentro da janela terapêutica).¹³⁷ As leituras foram feitas logo após cada irradiação (de $\lambda=660 \text{ nm}$) em intervalos de tempo de um minuto utilizando um UV-vis Bio espectrofotômetro Cary 50, empregando cubetas de quartzo de 1 cm. A absorbância da solução em 418 nm foi medida com o objetivo de determinar a constante de velocidade de fotodecomposição do DPBF. Para a correção da linha de base foi utilizado um branco constituído de DMSO para eliminar qualquer possível absorção proveniente do mesmo, experimentos realizados em $\lambda= 810 \text{ nm}$ não apresentaram variação na

absorbância da solução de DPBF, assim como o experimento realizado sem a incidência do feixe do laser. Na Figura 32 pode-se observar a mudança da coloração da solução após as irradiações, demonstrando assim o consumo do reagente DPBF.

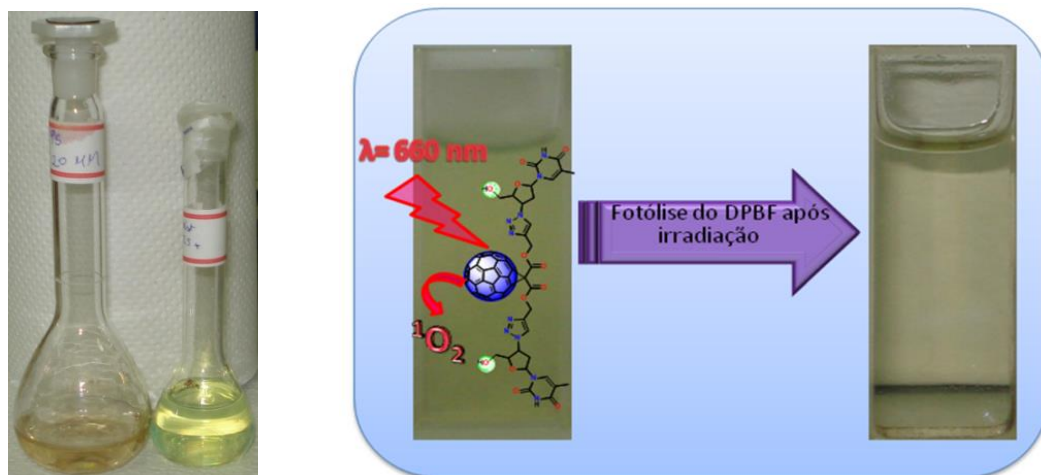


Figura 32: Na primeira imagem temos uma solução do composto **10a** em DMSO e uma solução do composto **10a** + DPBF em DMSO. Na segunda imagem temos uma cubeta de quartzo contendo solução **10a** + DPBF antes da irradiação e depois da irradiação, onde pode se observar a mudança da coloração da solução.

Na Figura 33 está demonstrado o espectro de absorvância obtido para geração $^1\text{O}_2$ pelo composto **10a**. Após as sucessivas irradiações no comprimento de onda de 660 nm (modo contínuo) com intervalo de tempo de um minuto, foi observada a completa fotodecomposição do DPBF após trinta minutos, comprovado pela diminuição na intensidade da banda de absorção do DPBF.

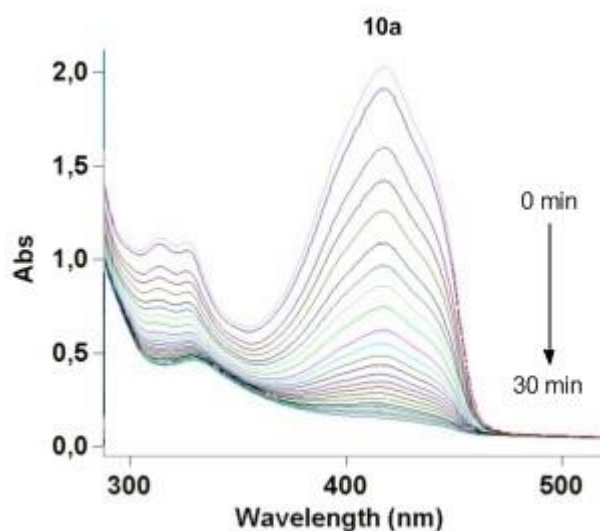


Figura 33: Decomposição do DPBF após vários tempos de irradiação com laser, para o composto **10a** em DMSO.

Na Figura 34 está demonstrado o espectro de absorvância obtido para geração $^1\text{O}_2$ pelos compostos **10d**, **10g**, **10j** e **10m**. Após as sucessivas irradiações no comprimento de onda de 660 nm (modo contínuo) com intervalo de tempo de um minuto, foi observada a completa fotodecomposição do DPBF após tempos que variaram de 15 a 35 minutos, comprovado pela diminuição na intensidade da banda de absorção do DPBF.

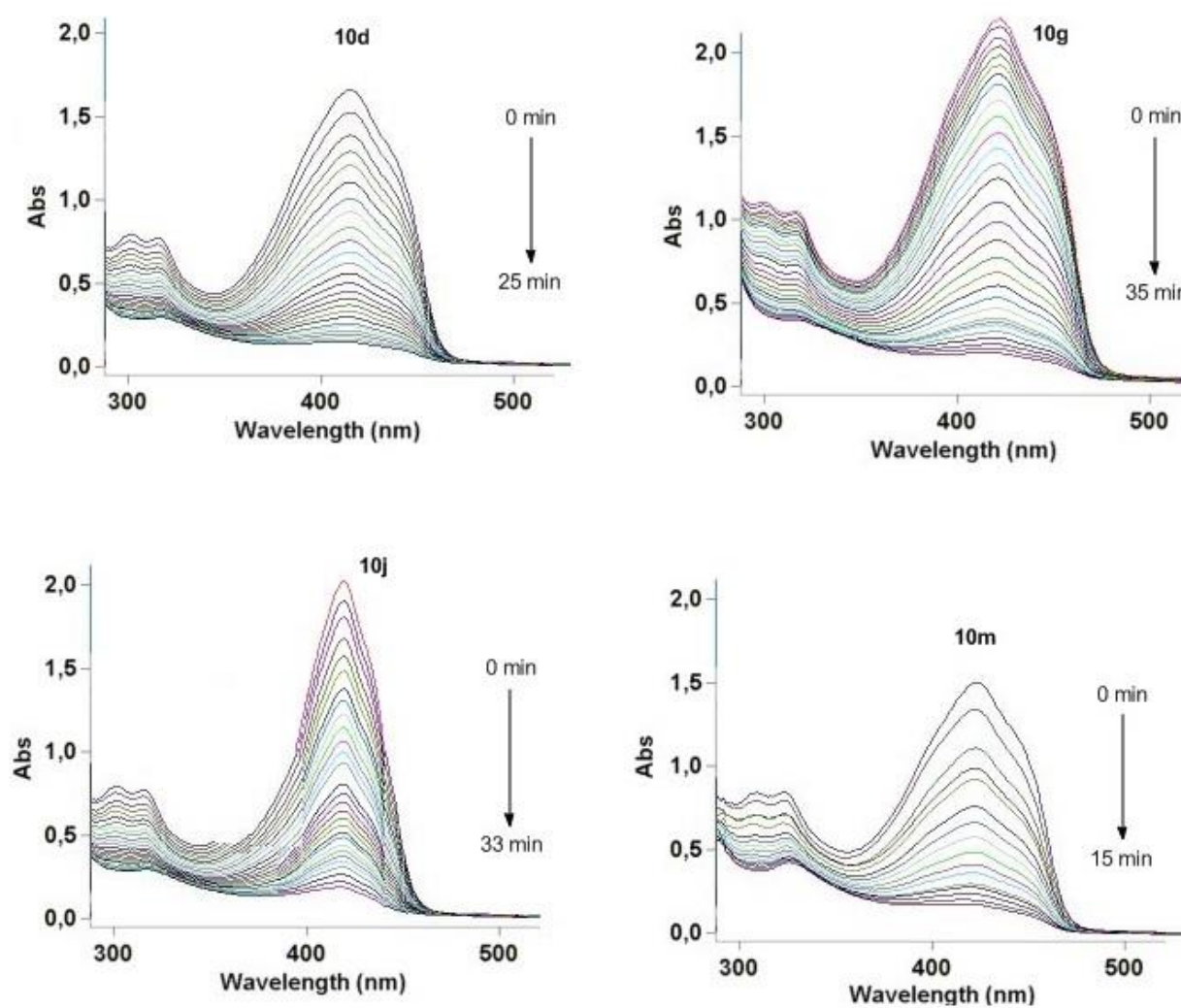


Figura 34: Decomposição do DPBF após vários tempos de irradiação com laser, para os compostos **10d**, **10g**, **10j** e **10m** em DMSO.

Como pode ser observado na figura, o composto **10m** apresentou os melhores resultados (decomposição mais rápida do DPBF), mostrando que o grupamento ativante pode estar levando a uma maior formação de oxigênio singleto que grupos neutros e desativantes. Adicionalmente, o átomo de enxofre também está levando a uma maior formação de $^1\text{O}_2$, o que pode estar relacionado com o maior poder antioxidante e captador de radicais do selênio. Também se destaca que, apesar da maioria dos derivados contendo selênio estarem sendo fotossensibilizadores menos efetivos, isto não indica que estes sistemas são menos eficientes. Caso a menor efetividade esteja relacionada ao sistema antioxidante, a combinação do poder de geração de oxigênio singleto por irradiação e o poder antioxidante do sistema quando não está sendo irradiado pode ser interessante visando um dano celular específico, e ao mesmo tempo uma quimioproteção de determinados locais.

Capítulo 3

Conclusão

3. CONCLUSÃO

Considerando os objetivos traçados para este trabalho e analisando os resultados obtidos, algumas considerações podem ser feitas frente aos estudos realizados:

-Pode-se realizar a síntese de uma nova classe de fulereno AZT triazóis a partir de uma metodologia que se mostrou simples e eficiente, utilizando reagentes de fácil acesso e manipulação, obtendo os produtos com rendimentos que variaram de 22 a 43%. Estes rendimentos podem ser considerados bons, se comparados a sínteses descritas na literatura envolvendo fulerenos.

-Atraves do uso de anéis 1,2,3-triazólicos como ponte entre o fulereno e o derivado de AZT, pode-se conjugar os materiais em uma etapa reacional simples e a partir de uma reação bastante utilizada e explorada na literatura. Além disso, a inclusão do triazol na estrutura do produto final proporcionou uma maior solubilidade do fulereno em solventes orgânicos mais polares, sendo este um dos objetivos deste trabalho.

-Os compostos **10a**, **10d**, **10g**, **10j** e **10m** foram testados como fotossensibilizadores para terapia fotodinâmica e a maioria apresentou resultados esperados de acordo com dados existentes na literatura referente a fulerenos, tendo a vantagem de serem compostos com uma boa solubilidade em solventes mais polares. O composto **10m** pode ser destacado devido ao baixo tempo necessário para a decomposição do DPBF, tornando-o um bom candidato para futuros testes envolvendo seu uso como fotossensibilizador.

Capítulo 4

Parte Experimental

4.1 Materiais e Métodos

4.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN 1D e 2D foram obtidos em espectrômetro Bruker DPX-400 no Departamento de Química-UFSM operando a 400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C , as amostras foram preparadas em tubos de 5 mm de diâmetro e os experimentos adquiridos a temperatura entre 300-323 K.

Os deslocamentos químicos δ foram medidos em ppm, em relação a um padrão interno de TMS (Me_4Si , $\delta = 0$ ppm) para espectros de hidrogênio, enquanto que nos espectros de ^{13}C o próprio solvente serviu como padrão (CDCl_3 ($\delta = 77,0$ ppm), ou DMSO-d_6 ($\delta = 39,5$ ppm).

Os espectros foram realizados conforme os parâmetros de aquisição fornecidos pelo aparelho e processados pelo *software* Top Spin 1.3 da Bruker.

4.1.2 Cromatografia em Coluna (CC)

A grande maioria das substâncias sintetizadas foi purificada por cromatografia em coluna (CC), para as quais foi utilizado sílica gel 230-400 mesh e sistemas de eluição por solventes puros ou em gradientes.

4.1.3 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

A técnica de cromatografia em camada delgada do tipo ascendente foi realizada em cromatoplasas comerciais de sílica gel 60 GF₂₅₄ e utilizada a título de acompanhamento das reações e avaliação do grau de pureza dos produtos.

A identificação dos componentes sucedeu-se através da irradiação por luz UV ($\lambda = 254$ e 365nm) e detecção direta com reagentes específicos como solução ácida de vanilina.

4.1.4 Reagentes e solventes

Todos os reagentes utilizados durante a síntese são da marca Sigma-Aldrich e foram utilizados diretamente ou quando necessário, tratados e purificados conforme descrito por Perrin e Armarego.¹³⁸

O AZT foi adquirido junto ao Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), na forma de cápsulas que após abertas foram submetidas a sucessivas extrações com acetato de etila, e posterior purificação por coluna cromatográfica para remoção de material excipiente.

4.1.5 Espectrometria de massas de alta resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos no espectrômetro de massas LTQ Orbitrapdiscovery (Thermo Fischer Scientific). Os experimentos foram realizados via infusão direta da amostra em metanol 50% / ácido fórmico 0,1% (fluxo de 10×10^{-6} L/min) no modo ion positivo, utilizando ionização por eletrospray (ESI).

4.1.6 Espectrofotômetro

Para a medida da absorvância do DPBF em diferentes comprimentos de onda foi utilizado o espectrofotômetro UV-Vis Varian Cary 50-Bio e cubetas de quartzo com caminho óptico de 1 cm.

4.1.7 Laser para avaliação dos compostos como fotossensibilizadores

Utilizou-se o sistema para laserterapia THERA LASE DMC com emissão na região do visível em comprimentos de onda entre 630 e 690 nm e potência de 30 mW para as irradiações das soluções contendo o fotossensibilizador e o DPBF.

4.2 Procedimentos Experimentais

4.2.1 Procedimento para a síntese dos calcogenetos derivados do AZT

Em um balão reacional de 100 mL de duas bocas, mantido sobre atmosfera inerte de argônio, previamente flambado e sob agitação, adicionou-se 1 mmol do AZT (0,267 g), 10 mL de Tetrahidrofurano (THF) e resfriou-se o sistema a reacional a 0 °C. Em seguida, adicionou-se 2 mmol de trietil amina (0,202 g) e gotejou-se a esta mistura uma solução de cloreto de mesila (1,1 mmol, 0,125 g) em diclorometano (5 mL). O sistema permaneceu sob forte agitação por um tempo reacional de 3h, após este período evaporou-se o solvente e o produto resultante foi cristalizado em acetato de etila e hexano.

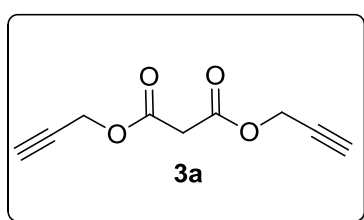
Com o derivado mesilato **7** recentemente preparado, partiu-se para as reações de substituição nucleofílica por espécies de calcogenetos de arila (selênio e enxofre). Em um balão reacional de 100 mL de duas bocas, mantido sobre atmosfera inerte de argônio, previamente flambado e sob agitação, adicionou-se 1 mmol do dicalcogeneto de diarila correspondente, 10 mL de THF, 6 mmol de borohidreto de sódio (0,226 g) e 6 mL de álcool etílico. Após 30 minutos, foi adicionado lentamente a esta mistura reacional uma solução de AZT-Mesilato (**7**) (1 mmol, 0,328 g) em THF (10 mL), o sistema permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 3h. Decorrido este período, evaporou-se o solvente e dissolveu-se o produto bruto em acetato de etila e, a esta solução, adicionou-se uma solução

saturada de NH_4Cl . Extraíu-se a fase aquosa três vezes com acetato de etila e as frações orgânicas foram reunidas, secas com MgSO_4 , filtradas e evaporadas, fornecendo o produto bruto reacional que foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e eluída com diclorometano:álcool etílico (95:5).

4.2.2 Procedimento para a síntese dos malonatos **3a-c**

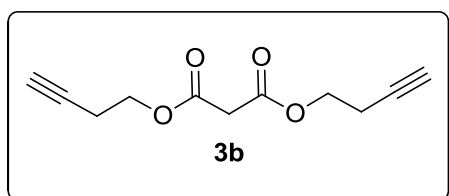
Em um balão reacional de 250 mL de duas bocas, mantido sobre atmosfera inerte de argônio, previamente flambado e equipado com um sistema de *Dean Stark*, adicionou-se 10 mmol do ácido malônico (1,04 g), 20 mmol do álcool acetilênico, 50 mL de tolueno e 10 mol% de ácido *p*-toluenosulfônico (1 mmol, 0,172 g). A mistura reacional foi mantida sobre refluxo e agitação por um período de 12 horas. Após, o solvente foi removido sobre pressão reduzida, fornecendo o produto bruto. Purificou-se o produto através de coluna cromatográfica utilizando sílica gel, eluída com hexano:acetato de etila (85:15).

Malonato de diprop-2-in-1-ila (**3a**)



RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 4,76 (d, $J = 1,5$ Hz, 4H); 3,47 (s, 4H); 2,49 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 165,11; 77,32; 75,55; 52,86; 40,63. Rendimento: 73 % .Óleo amarelo.

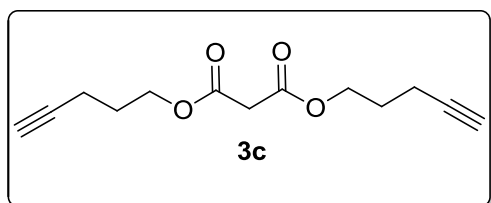
Malonato de dibut-3-in-1-ila (**3b**)



RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 4,76 (t, $J = 6,7$ Hz, 4H); 3,40(s, 2H); 2,79 (td, $J_1 = 7,0$ Hz, $J_2 = 1,61$ Hz, 4H); 2,06 (t, $J = 2,55$ Hz, 2H).RMN

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 166,80; 80,42; 70,13; 62,77; 41,93; 29,69.
Rendimento: 72 % .Óleo amarelo.

Malonato de dipent-4-in-1-ila (3c)

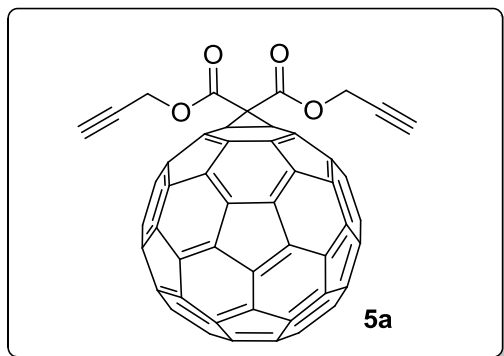


RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 4,22 (d, $J = 6,45$ Hz, 4H); 3,35 (s, 4H); 2,26 (td, $J_1 = 7,01$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 4H); 1,96 (t, $J = 2,6$ Hz, 2H); 1,84 (q, $J = 6,6$ Hz, 4H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 166,32; 82,71; 69,18; 63,93; 41,41; 27,31; 15,02. Rendimento: 79 % .Óleo amarelo.

4.2.3 Procedimento para a síntese dos fulereno malonatos de *bis*-alquinila **5a-c**

Para a síntese dos fulereno malonatos de *bis*-alquinila **5a-c** empregou-se a metodologia clássica de *Bingel*. Em um balão reacional de 250 mL e duas bocas, mantido sobre atmosfera inerte de argônio e previamente flambado, adicionou-se 0,1 mmol de fulereno (0,072 g), 60 mL de monoclorobenzeno e agitou-se o sistema até completa solubilização do fulereno. Após, adicionou-se 0,1 mmol do malonato correspondente dissolvido em monoclorobenzeno (2 mL), 0,15 mmol de iodo (0,019 g) e lentamente fez-se a adição de 0,2 mmol de DBU (0,030 g). A mistura reacional foi agitada por 4h e após este tempo, evaporou-se o solvente sobre pressão reduzida, fornecendo o produto bruto. A purificação foi feita através de uma coluna cromatográfica utilizando sílica gel e como eluente uma mistura hexano:diclorometano (70:30).

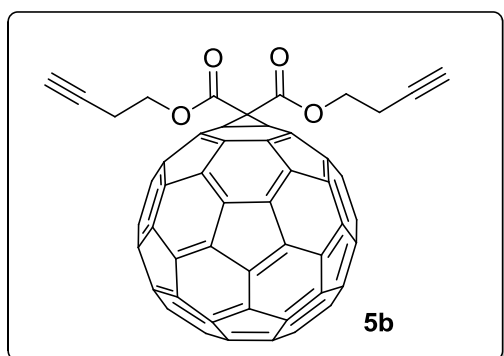
Fulereo malonato de diprop-2-in-1-ila (5a)



RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 5,09 (d, $J = 2,4$ Hz, 4H); 2,63 (t, $J = 2,4$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 162,0; 145,3; 145,2; 145,0; 145,0; 144,9; 144,7; 144,6; 143,8; 143,07; 143,02; 142,9; 142,2; 141,8; 140,9; 139,2, 76,7; 75,6; 53,4; 41,0. Rendimento: 40 %. Sólido amorfo marron

escuro.

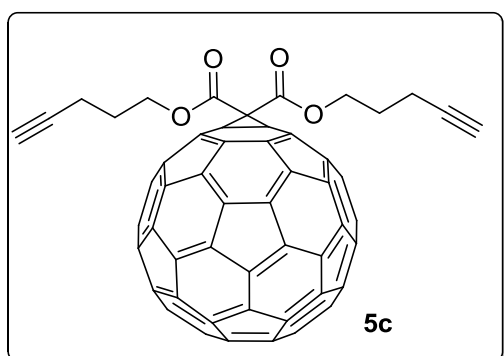
Fulereo malonato de dibut-3-in-1-ila (5b)



RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 4,61 (t, $J = 6,7$ Hz, 4H); 2,77 (td, $J_1 = 6,7$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 4H); 2,08 (t, $J = 2,5$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 163,18; 145,30; 145,21; 145,15; 145,07; 144,90; 144,71; 144,66; 144,65; 143,90; 143,10; 143,04; 143,01; 142,22; 141,91; 140,97;

139,12; 79,40; 71,34; 70,57; 64,80; 53,38; 19,03. Rendimento: 44 %. Sólido amorfo marron escuro.

Fulereo malonato de dipent-4-in-1-ila (5c)



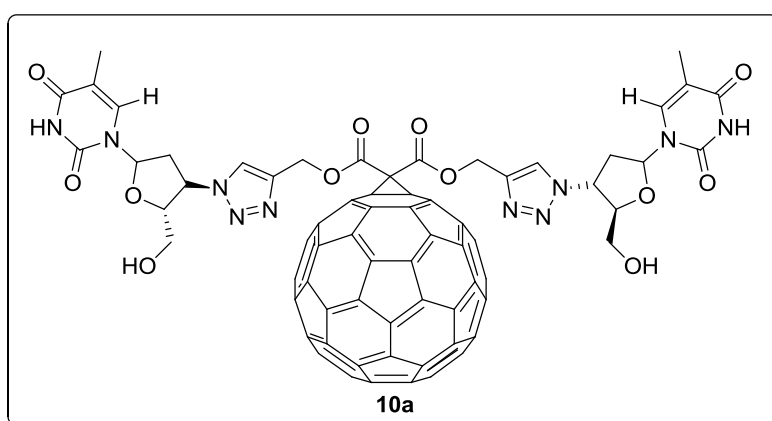
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 4,64 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H); 2,44 (td, $J_1 = 7,0$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 4H); 2,1 (m, 2H); 2,07 (t, $J = 2,7$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 163,48; 145,29; 145,21; 145,12; 145,11; 145,10; 144,92; 144,71; 144,64; 143,91; 143,10; 143,04; 143,01; 142,22; 141,92;

141,00; 139,07; 82,48; 71,49; 69,81; 65,79; 52,05; 27,39; 15,27. Rendimento: 50 %.
Sólido amorfo marron escuro.

4.2.4 Procedimento para a síntese dos 1,2,3-triazóis por meio de cicloadição 1,3-dipolar.

Em um tubo de ensaio contendo uma mistura do fulereno malonatos de *bis*-alquinila **5a-c** (0,5 mmol) e da azida **6** ou **9a-d** (1 mmol), dissolvida em uma mistura de 1 mL de água e tetrahidrofurano (THF), na proporção de 1:1, adicionou-se 5 mol % de acetato de cobre mono hidratado e 10 mol % de ascorbato de sódio. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 24 horas. Após esse período, adicionou-se 8 mL de água ao sistema e filtrou-se o produto em uma membrana de acetato de nitrocelulose. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e uma mistura diclorometano:metanol (70:30) como eluente, obtendo como produto os compostos **10a-o**.

Fulereno malonato de bis((1-timidina-1H-1,2,3-triazol-4-il)metila) (**10a**)

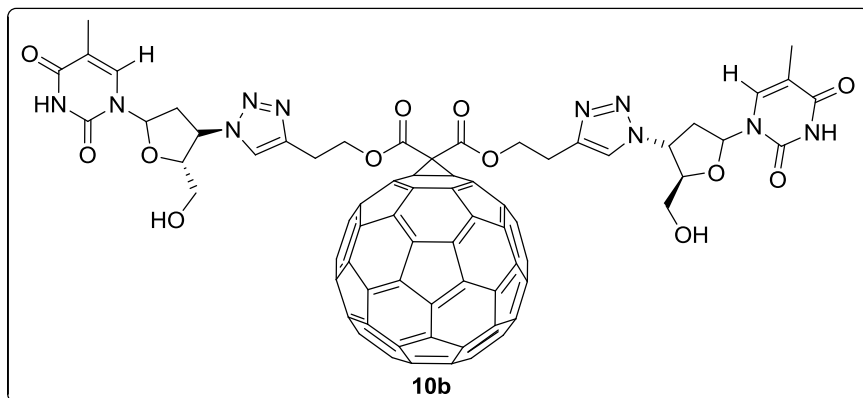


RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz),
 δ (ppm): 11,20 (s, 2H); 8,08
(s, 2H); 7,76 (s, 2H); 6,35
(t, $J = 6,71$ Hz, 2H); 5,39 -
5,25 (m, 2H); 5,15 (s, 4H);
4,25 - 4,20 (m, 2H); 3,75 -
3,54 (m, 4H); 2,77 - 2,59
(m, 4H); 1,78 (s, 6H). RMN

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 164,13; 163,22; 150,91; 146,50; 145,46; 145,17;
145,09; 145,01; 144,57; 144,48; 143,86; 142,94; 142,23; 141,96; 141,73; 140,99;
138,83; 136,62; 122,04; 110,02; 84,48; 83,12; 71,59; 61,30; 60,86; 59,43; 55,12;

36,91; 12,45. HRMS m/z calculado para $[C_{89}H_{32}N_{10}O_{12} + Na]$: 1455,2093; Experimental: 1455,2101. Rendimiento: 43 %. Sólido amorfo marron oscuro.

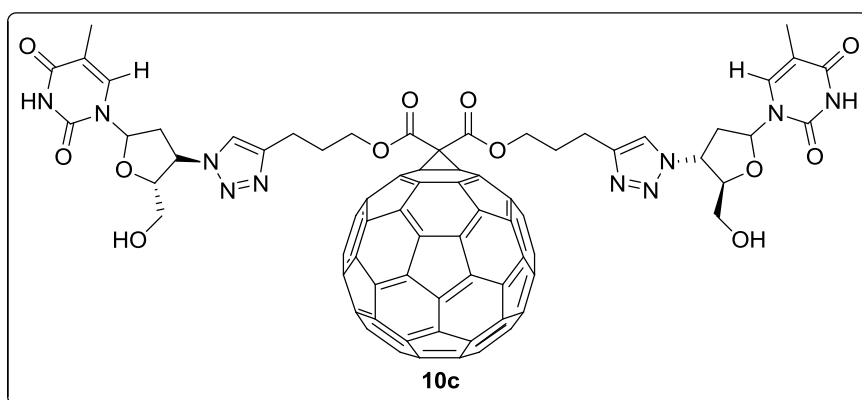
Fulereo malonato de bis(2-(1-timidina-1H-1,2,3-triazol-4-il)etila) (10b)



RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 11,21 (s, 2H); 8,06 (s, 2H); 7,75 (s, 2H); 6,41 (t, $J = 6,59$ Hz, 2H); 5,35 - 5,23 (m, 2H); 4,81 (t, $J = 6,33$ Hz, 4H); 4,24 - 4,20 (m, 2H); 3,77 -

3,54 (m, 4H); 3,05 (t, $J = 6,95$ Hz, 4H) 2,85 - 2,63 (m, 4H); 1,79 (s, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 164,21; 163,35; 150,58; 146,67; 145,72; 145,39; 145,12; 145,08; 144,61; 144,48; 143,90; 143,02; 142,13; 141,97; 141,79; 141,03; 138,78; 136,68; 123,01; 110,12; 84,37; 84,30; 71,66; 65,21; 61,28 59,36; 55,70; 37,45; 24,92; 12,78. HRMS m/z calculado para $[C_{91}H_{36}N_{10}O_{12} + Na]$: 1483,2106; Experimental: 1483,2112. Rendimiento: 39 %. Sólido amorfo marron oscuro.

Fulereo malonato de bis(3-(1-timidina-1H-1,2,3-triazol-4-il)propila) (10c)

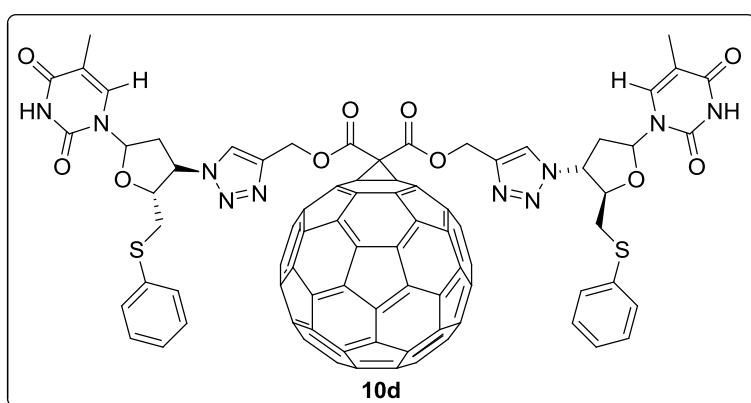


RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) :11,18 (s, 2H); 8,06 (s, 2H); 7,78 (s, 2H); 6,39 (t, $J = 6,78$ Hz, 2H); 5,40 - 5,28 (m, 2H); 4,60 (t, $J = 6,21$ Hz, 4H); 4,27 - 4,20

(m, 2H); 3,77 - 3,58 (m, 4H); 2,85 (t, $J = 7,13$ Hz, 4H) 2,80 - 2,60 (m, 4H); 2,23 -

2,15 (m, 4H); 1,82 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 164,15; 163,20; 150,87; 146,51; 145,56; 145,20; 145,11; 145,09; 144,63; 144,51; 143,81; 142,97; 142,16; 141,92; 141,80; 141,00; 138,87; 136,65; 122,08; 110,07; 84,98; 84,45; 71,95; 67,30; 61,23; 59,51; 55,33; 37,60; 28,12; 21,10; 12,68. Rendimento: 38 %. Sólido amorfo marron escuro.

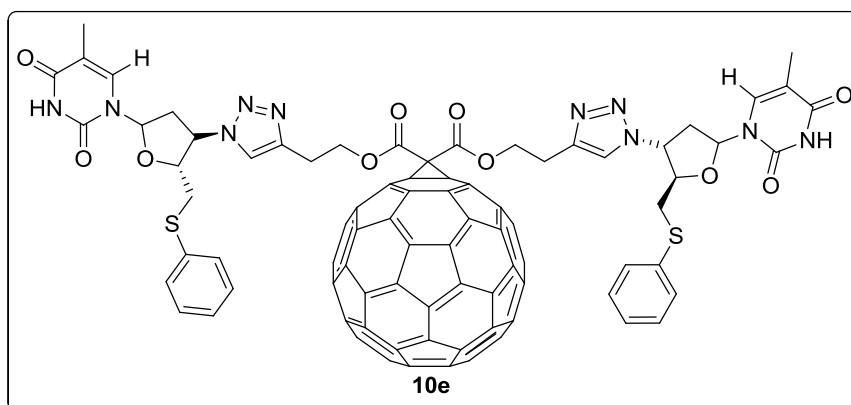
Fulereno malonato de bis((1-tiofeniltimidina-1H-1,2,3-triazol-4-il)metila) (10d)



RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 11,28 (s, 2H); 8,04 (s, 2H); 7,56 (s, 2H); 7,26 – 7,13 (m, 10H); 6,39 (t, $J = 6,70$ Hz, 2H); 5,40 – 5,27 (m, 2H); 5,11 (s, 4H); 4,29 - 4,17 (m, 2H); 3,53 - 3,37 (m, 4H); 2,84 – 2,72 (m, 4H); 1,75 (s, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 164,31; 163,58; 150,95; 146,70; 145,54; 145,10; 145,07; 145,00; 144,81; 144,59; 144,45; 143,73; 143,09; 142,88; 142,14; 141,68; 141,03; 138,92; 136,75; 134,79; 130,11; 129,49; 126,84; 122,04; 110,02; 84,43; 83,57; 71,29; 62,23; 61,37; 54,51; 37,18; 34,93; 12,74. HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{101}\text{H}_{40}\text{N}_{10}\text{O}_{10}\text{S}_2 + \text{Na}]$: 1639,2263; Experimental: 1639,2263. Rendimento: 35 %. Sólido amorfo marron escuro.

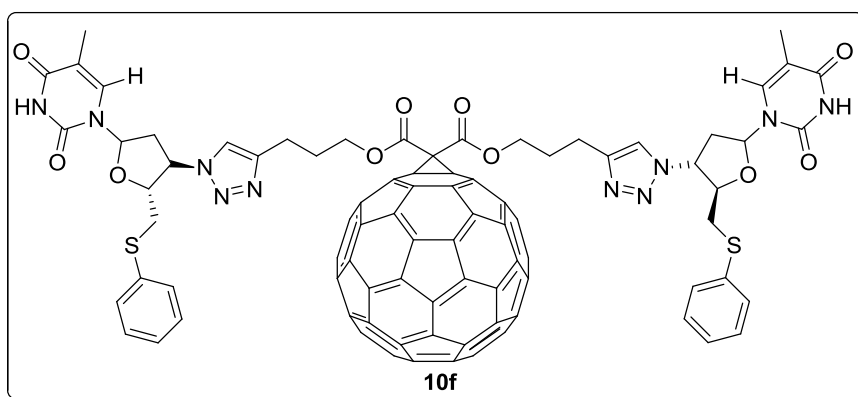
Fulereno malonato de bis(2-(1-tiofeniltimidina-1H-1,2,3-triazol-4-il)etila) (10e)



RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 11,30 (s, 2H); 8,03 (s, 2H); 7,57 (s, 2H); 7,27 – 7,05 (m, 10H); 6,33 (t, $J = 6,74$ Hz, 2H); 5,44

– 5,26 (m, 2H); 4,99 - 4,78 (m, 4H); 4,35 - 4,21 (m, 2H); 3,51 - 3,30 (m, 4H); 3,10 – 2,94 (m, 4H); 2,76– 2,65 (m, 4H); 1,76 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 164,32; 163,57; 150,64; 146,71; 145,62; 145,14; 145,08; 145,00; 144,81; 144,79; 144,36; 143,83; 143,01; 142,97; 142,15; 141,75; 141,03; 138,95; 136,74; 134,483 129,52; 129,37; 126,07; 122,05; 110,00; 84,63; 83,37; 71,23; 64,97; 62,20; 54,55; 36,49; 34,81; 24,97; 12,66. Rendimento: 33 %. Sólido amorfo marron escuro.

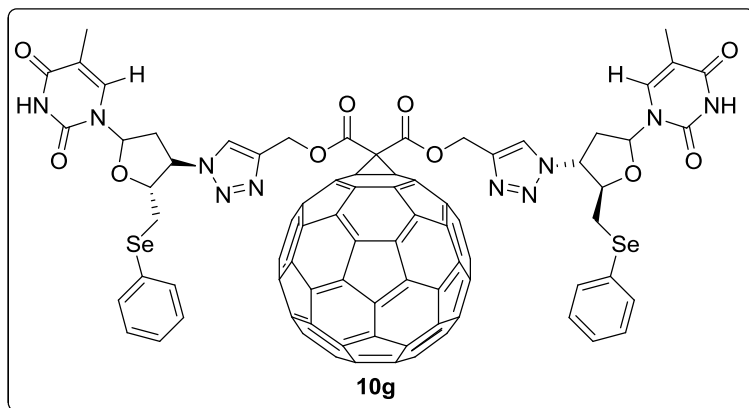
Fulereno malonato de bis(3-(1-tiofeniltimidina-1H-1,2,3-triazol-4-il)propila) (10f)



RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 11,34 (s, 2H); 8,06 (s, 2H); 7,59 (s, 2H); 7,29 – 7,08 (m, 10H); 6,37 (t, $J = 6,51$ Hz, 2H); 5,38 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H); 4,63 - 4,52 (m, 4H);

4,32 - 4,20 (m, 2H); 3,50 - 3,32 (m, 4H); 2,87 – 2,62 (m, 8H); 2,20 – 2,06 (m, 4H); 1,78 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 164,09; 163,26; 150,85; 146,67; 145,51; 145,13; 145,09; 145,02; 144,74; 144,60; 144,41; 143,78; 143,03; 142,91; 142,15; 141,73; 140,96; 138,88; 136,87; 134,98; 129,40; 129,33; 127,04; 121,79; 110,08; 84,40; 83,24; 70,91; 66,99; 62,05; 53,83; 36,75; 34,96; 27,42; 20,95; 12,56. HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{105}\text{H}_{48}\text{N}_{10}\text{O}_{10}\text{S}_2 + \text{Na}]$: 1695,2889; Experimental: 1695,2897. Rendimento: 30 %. Sólido amorfo marron escuro.

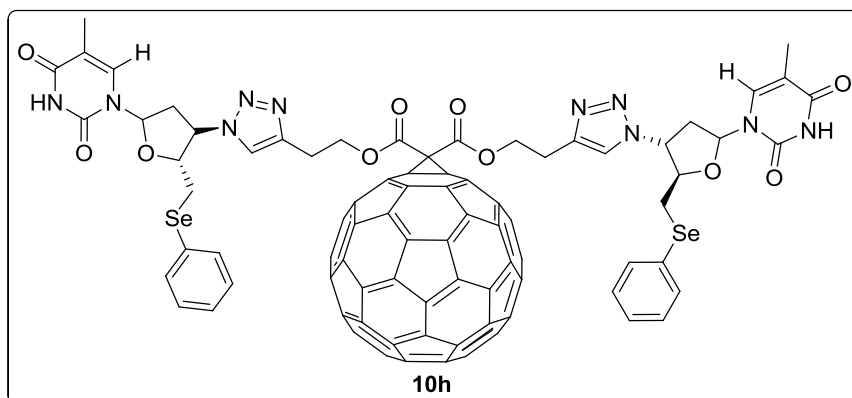
Fulereo malonato de bis((1-selenofeniltimidina-1H-1,2,3-triazol-4-il)metila) (10g)



RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 11,21 (s, 2H); 8,04 (s, 2H); 7,53 (s, 2H); 7,30 – 7,13 (m, 10H); 6,41 (t, $J = 6,63$ Hz, 2H); 5,31 (q, $J = 6,97$ Hz, 2H); 5,10 (s, 4H); 4,43 - 4,25 (m, 2H); 3,32 - 3,24 (m, 4H); 2,81 – 2,66 (m, 4H); 1,78 (s,

6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 164,91; 163,87; 150,85; 147,04 146,67; 145,41; 145,16; 145,09; 145,02; 144,71; 144,49; 144,43; 143,81; 143,05; 142,83; 142,07; 141,76; 140,91; 138,87; 136,72; 132,07; 130,11; 129,32; 127,18; 122,21; 110,03; 84,52; 83,39; 70,96; 62,29; 60,93; 52,45; 36,88; 31,23; 12,41. HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{101}\text{H}_{40}\text{N}_{10}\text{O}_{10}\text{Se}_2 + \text{Na}]$: 1735,1152; Experimental: 1735,1140. Rendimiento: 41 %. Sólido amorfo marron oscuro.

Fulereo malonato de bis(2-(1-selenofeniltimidina-1H-1,2,3-triazol-4-il)etila) (10h)



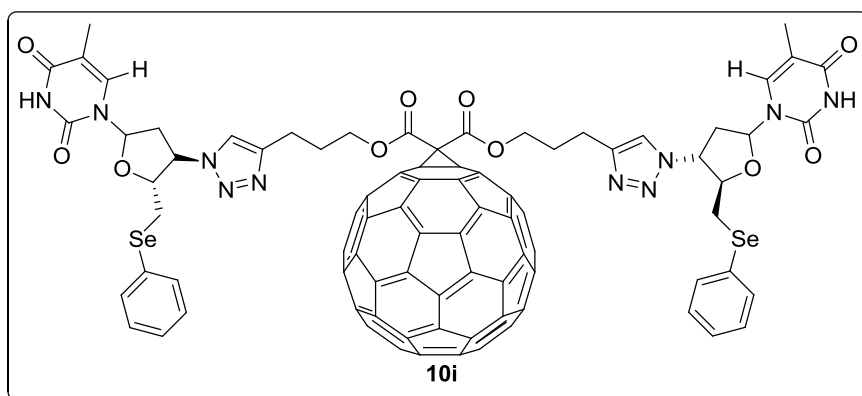
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 11,20 (s, 2H); 7,99 (s, 2H); 7,54 (s, 2H); 7,44 – 7,31 (m, 4H); 7,25 – 7,17 (m, 6H); 6,32 (t, $J = 6,74$ Hz, 2H); 5,45 – 5,24 (m, 2H); 4,86 (t, $J = 6,44$ Hz, 4H); 4,39

- 4,25 (m, 2H); 3,29 - 3,23 (m, 4H); 3,05 – 2,82 (m, 4H); 2,79 – 2,67 (m, 4H); 1,77 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 164,19; 163,54; 150,87; 146,54; 145,39; 145,15; 145,06; 145,02; 144,84; 144,61; 144,36; 143,71; 143,05; 142,95; 142,05;

141,77; 140,94; 138,42; 136,82; 132,47; 129,89; 129,51; 127,11; 122,23; 110,27; 84,58; 83,34; 70,91; 65,04; 61,95; 54,19; 37,11; 31,59; 25,22; 12,48. Rendimento: 43 %.

Sólido amorfo marron escuro.

Fulereo malonato de bis(3-(1-selenofeniltimidina-1H-1,2,3-triazol-4-il)propila) (10i)

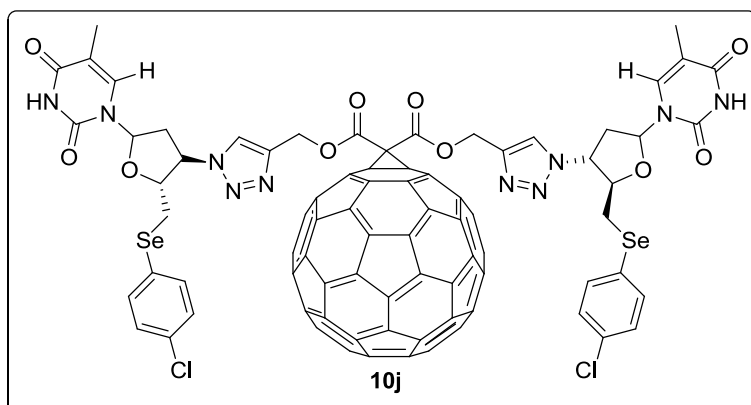


RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 11,20 (s, 2H); 8,00 (s, 2H); 7,56 (s, 2H); 7,42 – 7,36 (m, 4H); 7,28 – 7,12 (m, 6H); 6,35 (t, *J* = 6,31 Hz, 2H); 5,33 (q, *J* = 7,05 Hz,

2H); 4,58 (t, *J* = 6,26 Hz, 4H); 4,40 - 4,30 (m, 2H); 3,38 - 3,27 (m, 4H); 2,87 – 2,71 (m, 8H); 2,20 – 2,08 (m, 4H); 1,79 (s, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 164,10; 163,20; 150,83; 146,64; 145,45; 145,15; 145,10; 145,04; 144,70; 144,56; 144,44; 143,76; 143,02; 142,91; 142,10; 141,73; 140,88; 138,87; 136,90; 131,82; 130,10; 129,63; 127,24; 122,06; 110,45; 84,47; 83,01; 71,61; 67,49; 61,30; 53,98; 37,14; 31,56; 27,68; 21,02; 12,58. Rendimento: 36 %.

Sólido amorfo marron escuro.

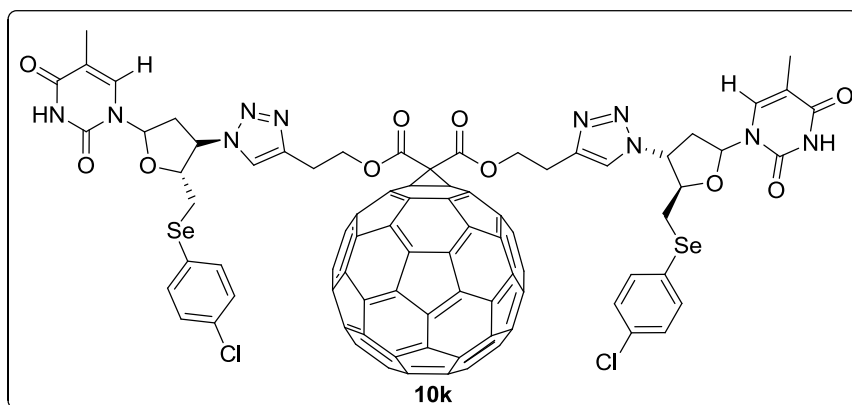
Fulereo malonato de bis((1-(4-cloro-selenofenil)timidina-1H-1,2,3-triazol-4-il)metila) (10j)



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,22 (s, 2H); 8,03 (s, 2H); 7,56 (s, 2H); 7,38 (d, *J* = 4,39 Hz, 4H); 7,23 (d, *J* = 4,35 Hz, 4H); 6,32 (t, *J* = 6,73 Hz, 2H); 5,38 – 5,26 (m,

2H); 5,02 (s, 4H); 4,35 - 4,26 (m, 2H); 3,33 - 3,25 (m, 4H); 2,78 - 2,60 (m, 4H); 1,77 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 164,16; 162,99; 150,87; 146,54; 145,49; 145,19; 145,10; 145,05; 144,57; 144,44; 144,39; 143,83; 143,01; 142,92; 142,19; 141,80; 140,93; 138,87; 136,75; 133,37; 132,13; 129,90; 129,56; 122,08; 110,21; 84,72; 83,67; 71,33; 62,54; 61,30; 54,07; 36,59; 30,93; 12,48. HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{105}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{N}_{10}\text{O}_{10}\text{Se}_2 + \text{Na}]$: 1859,0998; Experimental: 1859,1011. Rendimiento: 32 %. Sólido amorfo marron oscuro.

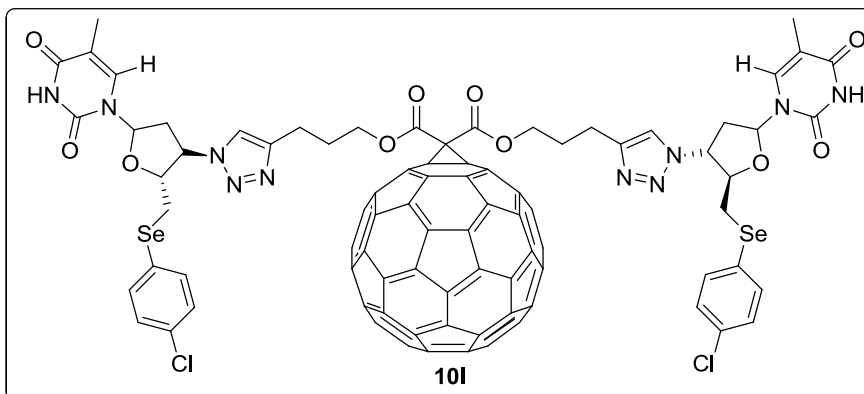
Fulereo malonato de bis(2-(1-(4-cloro-selenofenil)timidina-1H-1,2,3-triazol-4-il)etila) (10k)



RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 11,21 (s, 2H); 8,02 (s, 2H); 7,51 (s, 2H); 7,37 (d, $J = 4,41$ Hz, 4H); 7,23 (d, $J = 4,49$ Hz, 4H); 6,30 (t, $J = 6,75$ Hz, 2H); 5,35 - 5,22 (m,

2H); 4,87 (t, $J = 6,58$ Hz, 4H); 4,43 - 4,25 (m, 2H); 3,41 - 3,32 (m, 4H); 3,11 - 2,97 (m, 4H); 2,81 - 2,72 (m, 4H); 1,75 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 164,21; 163,54; 150,87; 146,60; 145,53; 145,17; 145,09; 145,05; 144,72; 144,50; 144,44; 143,83; 143,03; 142,97; 142,15; 141,77; 140,93; 138,89; 136,87; 133,81; 132,11; 129,35; 128,14; 122,18; 110,09; 84,43; 83,50; 70,94; 65,31; 62,47; 54,15; 36,24; 31,02; 24,96; 12,61. Rendimiento: 30 %. Sólido amorfo marron oscuro.

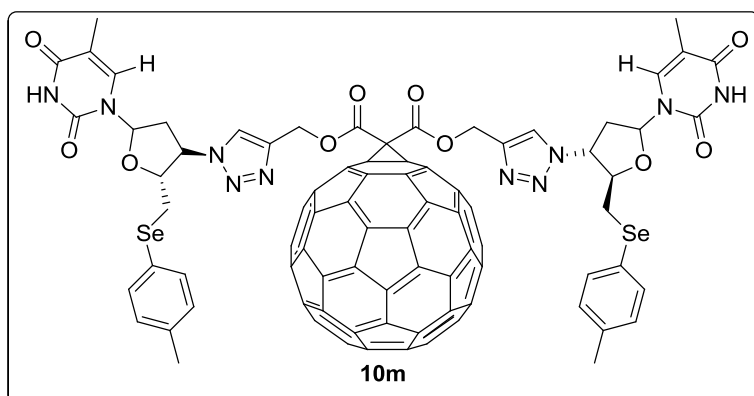
Fulereo malonato de bis(3-(1-(4-cloro-selenofenil)timidina-1H-1,2,3-triazol-4-il)propila) (10l)



RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 11,21 (s, 2H); 8,02 (s, 2H); 7,53 (s, 2H); 7,40 (d, $J = 4,30$ Hz, 4H); 7,26 (d, $J = 4,31$ Hz, 4H); 6,34 (t, $J = 6,35$ Hz, 2H); 5,33 (q, $J = 7,11$

Hz, 2H); 4,59 (t, $J = 6,20$ Hz, 4H); 4,41 - 4,29 (m, 2H); 3,40 - 3,29 (m, 4H); 2,94 - 2,70 (m, 8H); 2,22 - 2,12 (m, 4H); 1,79 (s, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 164,07; 163,22; 150,82; 146,57; 145,55; 145,18; 145,10; 145,06; 144,61; 144,48; 144,47; 143,78; 143,02; 142,95; 142,13; 141,78; 140,91; 138,86; 136,88; 134,08; 132,53; 129,49; 128,97; 121,98; 110,43; 84,52; 82,91; 70,28; 67,23; 62,58; 54,00; 36,86; 31,54; 27,68; 21,14; 12,51. Rendimento: 30 %. Sólido amorfo marron escuro.

Fulereo malonato de bis((1-(4-metil-selenofenil)timidina-1H-1,2,3-triazol-4-il)metila) (10m)

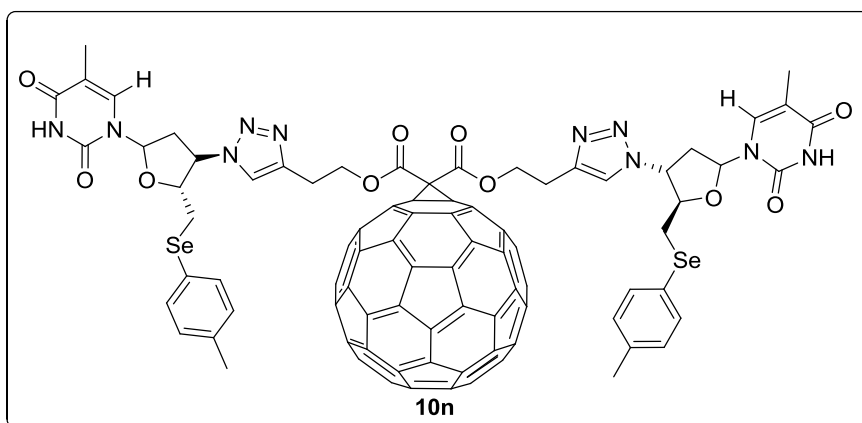


RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 11,21 (s, 2H); 8,04 (s, 2H); 7,60 (s, 2H); 7,29 (d, $J = 4,35$ Hz, 4H); 7,02 (d, $J = 4,40$ Hz, 4H); 6,37 (t, $J = 6,63$ Hz, 2H); 5,29 (q, $J = 6,67$ Hz, 2H); 5,11 (s, 4H); 4,26 - 4,20 (m, 2H); 3,30 -

3,23 (m, 4H); 2,78 - 2,63 (m, 4H); 2,23(s, 6H); 1,80 (s, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 164,31; 163,18; 150,88; 146,56; 145,47; 145,18; 145,09; 145,02; 144,80; 144,53; 144,41; 143,79; 142,98; 142,92; 142,15; 141,73; 140,93; 138,87;

136,64; 136,21; 131,89; 129,75; 125,87; 122,05; 110,28; 84,62; 83,21; 71,49; 61,78; 60,88; 54,23; 36,86; 31,02; 20,75; 12,63. Rendimento: 27 %. Sólido amorfo marron oscuro.

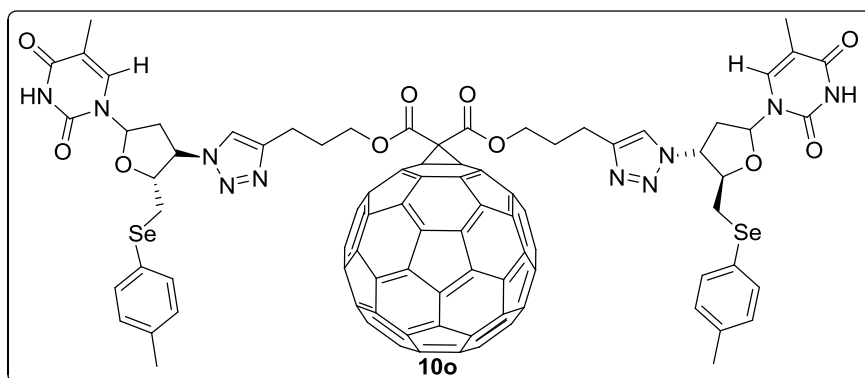
Fulereo malonato de bis(2-(1-(4-metil-selenofenil)timidina-1H-1,2,3-triazol-4-il)etila) (10n)



RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 11,21 (s, 2H); 8,02 (s, 2H); 7,61 (s, 2H); 7,26 (d, $J = 4,29$ Hz, 4H); 7,06 (d, $J = 4,33$ Hz, 4H); 6,35 (t, $J = 6,74$ Hz, 2H); 5,30 (q, $J = 6,72$ Hz, 2H); 4,88 – 4,75

(m, 4H); 4,36 - 4,25 (m, 2H); 3,32 - 3,26 (m, 4H); 3,13 – 2,95 (m, 4H); 2,80 – 2,73 (m, 4H); 2,22 (s, 6H); 1,77 (s, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 164,35; 163,29; 150,91; 146,50; 145,44; 145,16; 145,08; 145,02; 144,79; 144,52; 144,38; 143,85; 143,01; 142,96; 142,11; 141,72; 140,93; 138,78; 136,54; 136,09; 132,31; 129,67; 125,70; 122,011; 110,28; 84,71; 83,36; 70,81; 64,92; 62,74; 54,41; 36,55; 29,90; 24,93; 20,50; 12,48. Rendimento: 27 %. Sólido amorfo marron oscuro.

Fulereo malonato de bis(3-(1-(4-metil-selenofenil)timidina-1H-1,2,3-triazol-4-il)propila) (10o)



RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 11,21 (s, 2H); 8,00 (s, 2H); 7,56 (s, 2H); 7,28 (d, $J = 4,12$ Hz, 4H); 7,05 (d, $J =$

4,12 Hz, 4H); 6,36 (t, $J = 6,32$ Hz, 2H); 5,33 (q, $J = 6,71$ Hz, 2H); 4,60 (t, $J = 6,34$ Hz, 4H); 4,38 - 4,27 (m, 2H); 3,34 - 3,23 (m, 4H); 2,88 - 2,71 (m, 8H); 2,31 - 2,13 (m, 10H); 1,80 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 164,10; 163,20; 150,83; 146,53; 145,49; 145,17; 145,09; 145,04; 144,76; 144,59; 144,47; 143,77; 143,00; 142,93; 142,12; 141,77; 140,89; 138,87; 136,96; 136,60; 132,48; 130,35; 126,09; 122,00; 110,43; 84,50; 83,08; 71,84; 67,22; 62,61; 55,36; 36,82; 30,64; 28,81; 21,32; 12,56. Rendimento: 22 %. Sólido amorfo marron escuro.

4.2.5 Procedimento para análise da geração de oxigênio singlete

Em um balão volumétrico de 25 mL, preparou-se uma solução $20,00 \times 10^{-6}$ mol L^{-1} em DMSO dos compostos a serem testados (**10a**, **10d**, **10g**, **10j** e **10m**). Do mesmo modo, em um balão volumétrico de 25 mL preparou-se uma solução $2,5 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} de DPBF em DMSO.

Para o experimento, 1,5mL da solução do composto a ser avaliado e 1,5 mL da solução de DPBF (preparados anteriormente) foram adicionados em uma cubeta de quartzo de 1 cm de diâmetro e irradiou-se essa mistura com o equipamento laser de diodo "TheraLase", no comprimento de onda de emissão de 660 nm (30 mW) durante 1 min. Após cada irradiação, mediu-se a absorbância da solução em 418 nm utilizando um UV-vis Bio espectrofotômetro cary 50. Após o completo consumo do DPBF mediu-se o tempo total para a decomposição. Para a correção da linha de base foi utilizado um branco constituído de DMSO para eliminar qualquer possível absorção proveniente do mesmo. Experimentos realizados em $\lambda = 810$ nm não apresentaram variação na absorbância da solução de DPBF, assim como o experimento realizado sem a incidência do feixe do laser.

Capítulo 5

Referências Bibliográficas

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TANIGUCHI, N. “**On the Basic Concept of Nano-Technology**”. In *Proc. Intl. Conf. Prod. Eng. Tokyo, Part II*. Japan Society of Precision Engineering, Tokyo, 1974.
2. KROTO, H. W.; HEATH J. R.; O'BRIEN, S. C.; CURL, R. F.; SMALLEY, R. E. C₆₀: Buckminsterfullerene. **Nature**. 1985, 318, 162.
3. HOLCZER, K.; KELIN, O.; HUANG, S. M.; KANER, R. B.; FU, K. J.; WHETTEN R. L.; DIEDERICH, F. Alkali-fulleride superconductors: synthesis, composition, and diamagnetic shielding. **Science**. 1991, 252, 1154.
4. TUTT, L. W.; KROST, A. Optical limiting performance of C₆₀ and C₇₀ solutions. **Nature**. 1992, 356, 225.
5. ARBOGAST, J. W.; DARMANYAN, A. P.; FOOTE, C. S.; RUBIN, Y.; DIEDERICH, F. N.; ALVAREZ, M. M.; ANZ, S. J.; WHETTEN, R. L. Photophysical properties of sixty atom carbon molecule (C₆₀). **J. Phys. Chem.** 1991, 95, 11.
6. ENCHEGOYEN , L.; ENCHEGOYEN, L. E. Eletrochemistry of Fullerenes and Their Derivatives. **Acc. Chem. Res.** 1998, 31, 593.
7. DARWISH, A. D. Fullerenes. **Annu. Rep. Prog. Chem.** 2012, 108, 464.
8. KIRNER, S.; SEKITA, M.; GULDI, D. M. 25 Years of Fullerene Research in Electron Transfer Chemistry. **Adv. Mater.** 2014, 26, 1482.
9. RUOFF, R. S.; TSE, D. S.; MALIHOTRA, R.; LORENTS, D. C. Solubility of C₆₀ in a variety of solvents. **J. Phys. Chem.** 1993, 97, 3379.

10. DOLMANS, D. E.; FUKUMURA, D.; JAIN, R. K. Photodynamic therapy for cancer. **Nat. Rev.** 2003, 3, 380.
11. HAMBLIN, M. R.; HASAN, T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease?. **Photochem. Photobiol. Sci.** 2004, 3, 436.
12. O'RIORDAN, K.; AKILOV, O. E.; HASAN, T. The potential for photodynamic therapy in the treatment of localized infections. **Photodiagn. Photodyn. Ther.** 2005, 2, 247.
13. SILVA, J. N.; FILIPE, P.; MAZIERE, J. C.; FREITAS, J. P.; CINE DE CASTRO, J. P. Photodynamic therapies: Principles and present medical applications. **Bio-Med. Mater. Eng.** 2006, 16, S147.
14. FLOHE, L., PRYOR, W. A. **Free Radicals in Biology**. Academic Press: New York, 1982.
15. CHAUDIERE, J.; COURTIN, O.; LECLAIRE, J. Glutathion oxidase activity of selenocystamine: a mechanistic study. **Arch. Biochem. Biophys.** 1992, 296, 328.
16. BATTIN, E. E.; BRUMAGHIM, J. L. Antioxidant Activity of Sulfur and Selenium: A Review of Reactive Oxygen Species Scavenging, Glutathione Peroxidase, and Metal-Binding Antioxidant Mechanisms. **Cell. Biochem. Biophys.** 2009, 55, 1.
17. IWAOKA, M.; ARAI, K. From Sulfur to Selenium: A New Research Arena in Chemical Biology and Biological Chemistry. **Curr. Chem. Bio.** 2013, 7, 2.

18. HUSSAIN, R. A.; BADSHAH, A.; SHAN, A. Synthesis and biological applications of selenoureas. **Appl. Organometal. Chem.** 2014, 28, 61.
19. SOUZA, D. **Síntese e atividades antioxidante e antitumoral de 5' – arilselenoazidotimidina**. 2012. 179 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2012.
20. HIRSCH, A. Addition reactions of buckminsterfullerene (C₆₀). **Synthesis**. 1995, 8, 895.
21. SCHAMTZ, T. G.; SEITZ, W. A.; KLEIN, D. J.; HITE, G. E. sixty-carbon-atom cages. **Chem. Phys. Lett.** 1986, 130, 203.
22. KRÄTSCHMER, W.; LAMB, L. D.; FOSTIROPOULOS, K.; HUFFMAN, D.R. Solid C₆₀: a new form of carbon. **Nature**. 1990, 347, 354.
23. PETERS, G.; JANSEN, M. A new preparation of fullerene. **Angew. Chem.** 1992, 104, 240.
24. CHIBANTE, L. P. F.; THESS, A.; ALFORD, J. M.; DIENER, M. D.; SMALLEY, R. E. Formation of fullerenes in highly concentrated solar flux. **J. Phys. Chem.** 1993, 97, 8701.
25. HOWARD, J. B.; MCKINNON, J. T.; MAKAROVSKY, Y.; LAFLEUR, A.; JOHNSON, M. E. Fullerenes C₆₀ and C₇₀ in flames. **Nature**. 1991, 352, 139.
26. TAYLOR, R.; LANGLEY, G. J.; KROTO, H. W.; WALTON, D. R. M. Formation of C₆₀ by pyrolysis of naphthalene. **Nature**. 1993, 366, 728.

27. BECKHAUS, H. D.; RUECHARDT, C.; KAO, DIEDERICH, F.; FOOTE, C. S. Stability of buckminsterfullerene C₆₀: experimental determination of the heat of formation. **Angew. Chem.** 1992, 104, 69.
28. HADDON, R. C. Chemistry of the fullerenes: the manifestation of strain in a class of continuous aromatic molecules. **Science** 1993, 261, 1545.
29. SCHMALZ, T. G.; KLEIN, D. J. Fullerene structures. **Buckminsterfullerenes** 1993, 83.101.
30. SOLA, M.; MESTRES, J.; DURAN, M. Molecular size and pyramidalization: Two Keys for understanding the reactivity of fullerenes. **J. Phys. Chem.** 1995, 99, 10752.
31. HIRSCH, A.; BRETTREICH, M. **Fullerenes - Chemistry and Reactions**. Wiley-VCH Verlag, Weinheim 2005.
32. TAYLOR, R. A valence bond approach to explaining fullerene stabilities. **Tetrahedron Lett.** 1991, 32, 3731.
33. YANNONI, C. S.; BERNIER, P. P.; BETHUNE, D. S.; MEIJER, G.; SALEM, J. R. NMR determination of the bond lengths in C₆₀. **J. Am. Chem. Soc.** 1991, 113, 3190.
34. LIU, S.; LU, Y. J.; KAPPES, M. M.; IBERS, J. A. The structures of the C₆₀ molecule: x-ray Crystal structure determination of a twin at 110 K. **Science** 1991, 254, 408.
35. HEDBERG, K.; HEDBERG, L.; BETHUNE, D. S.; BROWN, C. A.; DORN, H. C.; JOHNSON, R. D.; DE VRIES, M. Bond lengths in free molecules of buckminsterfullerene, C₆₀, from gas-phase electron diffraction. **Science** 1991, 254, 410.

36. DAVID, W. I. F.; IBBERSON, R. M.; MATTHEWMAN, J.C.; PRASSIDES, K.; DENNIS, T. J.; HARE, J. P.; KROTO, H. W.; TAYLOR, R.; WALTON, D. R. M. Crystal structure and bonding of ordered carbon cluster C₆₀. **Nature** 1991, 353, 147.
37. XIE, Q.; PEREZ-CORDERO, E.; ECHEGOYEN, L. Electrochemical detection of C₆₀⁶⁻ and C₇₀⁶⁻: Enhanced stability of fullerides in solution. **J. Am. Chem. Soc.** 1992, 114, 3978.
38. XIE, Q.; ARIAS, F.; ECHEGOYEN, L. Electrochemically-reversible, single-electron oxidation of C₆₀ and C₇₀. **J. Am. Chem. Soc.** 1993, 115, 9818.
39. REED, C. A.; BOLSKAR, R. D. Discrete fulleride anions and fullerenium cations. **Chem. Rev.** 2000, 100, 1075.
40. HADDON, R. C.; BRUS, L. E.; RAGHAVACHARI, K. Electronic structure and bonding in icosahedral carbon cluster (C₆₀). **Chem. Phys. Lett.** 1986, 125, 459.
41. BUEHL, M.; HIRSCH, A. Spherical aromaticity of fullerenes. **Chem. Rev.** 2001, 101, 1153.
42. IMAHORI, H.; HAGIWARA, K.; AKIYAMA, T.; AOKI, M.; TANIGUCHI, S.; OKADA, Y.; SHIRAKAWA, M.; SAKATA, Y. The small reorganization energy of C₆₀ in electron transfer. **Chem. Phys. Lett.** 1996, 263, 545.
43. KRUSIC, P. J.; WASSERMAN, E.; KEIZER, P. N.; MORTON, J. R.; PRESTON, K. F. Radical reactions of C₆₀. **Science** 1991, 254, 1183.
44. MCEWEN, C. N.; MCKAY, R. G.; LARSEN, B. S. C₆₀ as a radical sponge. **J. Am. Chem. Soc.** 1992, 114, 4412.

45. HOLCZER, K.; KLEIN, O.; HUANG, S. M.; KANER, R. B.; FU, K. J.; WHETTEN, R. L.; DIEDERICH, F.; Alkali-fulleride superconductors: synthesis, composition, and diamagnetic shielding. *Science* 1991, 252, 1154.
46. KORTAN, A. R.; KOPYLOV, N.; GLARUM, S.; GYORGY, E. M.; RAMIREZ, A. P.; FLEMING, R. M.; THIEL, F. A.; HADDON, R. C. Superconductivity at 8.4 K in calcium-doped fullerene (C₆₀). *Nature* 1992, 355, 529.
47. BOULAS, P.; SUBRAMANIAN, R.; KUTNER, E.; JONES, M. T.; KADISH, K. M. J. Facile preparation of the fullerene (C₆₀) monoanion in aprotic solvents. **Electrochem. Soc.** 1993, 140, L130.
48. STEPHENS, P. W.; COX, D.; LAUHER, J. W.; MIHALY, L.; WILEY, J. B.; ALLEMAND, P. M.; HIRSCH, A.; HOLCZER, K. Lattice structure of the fullerene ferromagnet TDAE-C₆₀. **Nature** 1992, 355, 331.
49. HEBARD, A. F.; ROSSEINSKY, M. J.; HADDON, R. C.; MURPHY, D. W.; GLARUM, S. H.; PALSTRA, T. T. M.; RAMIREZ, A. P.; KORTAN, A. R. Superconductivity at 18 K in potassium doped fullerene (C₆₀). **Nature** 1991, 350, 600.
50. HEATH, J. R.; O'BRIEN, S. C.; ZHANG, Q.; LIU, Y.; CURL, R. F.; TITTEL, F. K.; SMALLEY, R. E. Lanthanum complexes of spheroidal carbon shells. **J. Am. Chem. Soc.** 1985, 107, 7779.
51. LIU, S.; SUN, S. Recent progress in the studies of endohedral metallofullerenes. **J. Organomet. Chem.** 2000, 599, 74.
52. SAUNDERS, M.; JIMENEZ-VAZQUEZ, H. A.; CROSS, R. J.; MROCKZKOWSKI, S.; GROSS, M. L.; GIBLIN, D. E.; POREDA, R.

Incorporation of helium, neon, argon, krypton, and xenon into fullerenes using high pressure. **J. Am. Chem. Soc.** 1994, 116, 2193.

53. SAUNDERS, M.; CROSS, R. J.; JIMENEZ-VAZQUEZ, H. A.; SHIMSHI, R.; KHONG, A. Noble gas atoms inside fullerenes. **Science** 1996, 271, 1693.

54. VOSTROWSKY, O.; HIRSCH, A. Heterofullerenes **Chem. Rev.** 2006, 106, 5191.

55. GUO, T.; JIN, C.; SMALLEY, R. E. Doping bucky: formation and properties of boron-doped buckminsterfullerene. **J. Phys. Chem.** 1991, 95, 4948.

56. CLEMMER, D. E.; HUNTER, J. M.; SHELIIMOV, K. B.; JARROLD, M. F. Physical and chemical evidence for metallofullerenes with metal atoms as part of the cage. **Nature** 1994, 372, 248.

57. PRADEEP, T.; VIJAYAKRISHNAN, V.; SANTRA, A. K.; RAO, C. N. R. Interaction of nitrogen with fullerenes: nitrogen derivatives of C₆₀ and C₇₀. **J. Phys. Chem.** 1991, 95, 10564.

58. HUMMELEN, J. C.; KNIGHT, B.; PAVLOVICH, J.; GONZALEZ, R.; WUDL, F. Isolation of the heterofullerene C₅₉N as its dimer (C₅₉)₂. **Science** 1995, 269, 1554.

59. NUBER, B.; HIRSCH, A. A new route to nitrogen heterofullerenes and the first synthesis of (C₆₉N)₂. **Chem. Commun.** 1996, 12, 1421.

60. HAUKE, F.; HIRSCH, A. Mannich functionalization of C₅₉N. **Chem. Commun.** 1999, 21, 2199.

61. HAUKE, F.; HIRSCH, A. C₅₉N⁺: A key intermediate in azaheterofullerene chemistry. **Tetrahedron** 2001, 57, 3697.
62. KIM, K. C.; HAUKE, F.; HIRSCH, A.; BOYD, P. D. W.; CARTER, E.; ARMSTRONG, R. S.; LAY, P. A.; REED, C. A. Synthesis of the C₅₉⁺ carbocation, a monomeric azafullerene isoelectronic to C₆₀. **J. Am. Chem. Soc.** 2003, 125, 4024.
63. RONCALI, J. Linear pi-conjugated systems derivatized with C₆₀-fullerene as molecular heterojunctions for organic photovoltaics. **Chem. Soc. Rev.** 2005, 34, 483.
64. NIERENGARTEN, J. F. Ring-opened fullerenes, an unprecedented class of ligands for supramolecular chemistry. **Angew. Chem.** 2001, 40, 2973.
65. MURATA, Y.; MURATA, M.; KOMATSU, K. Synthesis, structure, and properties of novel open-cage fullerenes having heteroatom(s) on the rim of the orifice. **Chem. Eur. J.** 2003, 9, 1600.
66. MURATA, Y.; MURATA, M.; KOMATSU, K. 100% encapsulation of a hydrogen molecule into an open-cage fullerene derivative and gas-phase generation of H₂C₆₀. **J. Am. Chem. Soc.** 2003, 125, 7152.
67. MURATA, Y.; MURATA, M.; KOMATSU, K. Synthesis and properties of endohedral C₆₀ encapsulating molecular hydrogen. **J. Am. Chem. Soc.** 2006, 128, 8024.
68. HIRSCH, A.; SOI, A.; KARFUNKEL, H. R. Titration of C₆₀: a synthesis of organofullerenes. **Angew. Chem.** 1992, 104, 808.
69. FAGAN, P. J.; KRUSIC, P. J.; EVANS, D. H.; LERKE, S. A.; JOHNSTON, E. Synthesis, chemistry and properties of a monoalkylated

buckminsterfullerene derivative, *tert* buC₆₀ anion. **J. Am. Chem. Soc.** 1992, 114, 9697.

70. HIRSCH, A.; LI, Q.; WUDL, F. Hydrogen migration on the surface of the fullerene C₆₀H₆(n(CH₂CH₂)₂₀)₆. **Angew. Chem.** 1991, 103, 1339.

71. NAIM, A.; SHEVLIN, P. B. Reversible addition of hydroxide to the fullerenes. **Tetrahedron Lett.** 1992, 33, 7097.

72. BINGEL, C. Cyclopropanation of fullerenes. **Chem. Ber.** 1993, 126, 1957.

73. URBANI, M.; NIERENGARTEN, J. F. Restricted rotation in tetrakis(para-substituted phenyl)porphyrin bearing four porphyrin-fullerene. **Tetrahedron Lett.** 2007, 48, 8111.

74. CAMPS, X.; HIRSCH, A. Efficient cyclopropanation of C₆₀ starting from malonates. **J. Am. Chem. Soc.**, 1997, 1, 1595.

75. ENES, R. F.; TOMÉ, A. C.; CAVALEIRO, J. A. S. Synthesis of [60]fullerene-based amino acid derivatives. **Tetrahedron.** 2005, 61, 1423.

76. BENITO, A. M.; DARWISH, A. D.; KROTO, H. W.; MEIDINE, M. F.; TAYLOR, R.; WALTON, D. R. M. Synthesis and characterisation of the methanofullerenes, C₆₀(CHCN) and C₆₀(CBr₂). **Tetrahedron Lett.** 1996, 37, 1085.

77. KESHAVARZ-K, M.; KNIGHT, B.; SRDANOV, G.; WUDL, F. Cyanodihydrofullerenes and dicyanodihydrofullerene: The first polar solid based on C₆₀. **J. Am. Chem. Soc.** 1995, 117, 11371.

78. CHU, C. K. **Recent advances in nucleosides: Chemistry and Chemotherapy.** Elsevier Science B. V. Amsterdam, 2002.

79. VORBRUGGEN, H. RUH-POHLENZ, C. **Handbook of Nucleoside Synthesis**. Wiley-Interscience, New York, 2001.
80. GORE, S. D.; JONES, C.; KIRKPATRICK, P. Decitabine, **Nat. Ver. Drug. Discovery**. 2006, 5, 891
81. BONATE, P. L.; ARTHAUD, L.; CANTRELL, W. R.; STEPHENSO, K. Discovery and development of clofarabine: a nucleoside analogue for treating cancer. **Nat. Ver. Drug Discovery**. 2006, 5, 855.
82. CLERCQ, E. D. Antiviral drugs in current clinical use. **J. Clin. Virol.** 2004, 30, 115.
83. WU, D.; JI, S.; ZHAO, Y. Design, synthesis, and antitumor activity of bile acid-polyamine-nucleoside conjugates. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 2007, 17, 2983
84. MACKEY, J. R.; BALDWIN, S. A.; YOUNG, J. D.; CASS, C. E. Nucleoside transport and its significance for anticancer drug resistance. **Drug. Resis. Updates**. 1998, 1, 310.
85. PETRAGNANI, N.; RODRIGUES, R.; COMASSETO, J. V. **Organomet chem.** 1974, 15, 114.
86. COMASSETO, J. V. Vinylic Selenides. **J. Org. Chem.** 1983, 253, 131.
87. PAULMIER, C. **Selenium reagentes and intermediates. Organic synthesis**. Oxford: Pergamon, 1986.
88. BRAGA, A. L.; SILVERIRA, C. C.; ZENI, G.; SEVERO, W. A. Synthesis of selenoacetals from enol ethers. **J. Chem. Res.** 1996, 5, 206.

89. BRAGA, A. L.; ZENI, G.; SILVEIRA, C. C.; ANDRADE L. H. Stereoconservative formation and reactivity of chalcogen-functionalized vinylolithium compounds from bromo-vinyl chalcogens. **Synlett**. 1997, 5, 595
90. ROTRUCK, J. T.; POPE, A. L.; GANTHER, H. E. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. **Science**. 1973, 179, 588.
91. NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chem. Ver.** 2004, 104, 6255.
92. HOLMGREN, A. Thioredoxin. **Annu. Rev. Biochem.** 1985, 54, 237.
93. BEHNE, D.; KYRIAKOPOULOS, A.; MEINHOLD, H. Identification of type 1 iodothyronine 5'-deiodinase as a selenozyme. **Biochem. Biophys. Res. Comm.** 1990, 173, 1143.
94. URSINI, F.; HEIM, S.; KIESS, M.; MAIORINA, M. Dual function of the seleno-protein PHGPx during sperm maturation. **Science**. 1990, 285, 1393.
95. HALLIWELL, B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: Therapeutic implications for antioxidant treatment. **Drugs. and Aging**. 2001, 18, 685.
96. STEINBERG, D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. **J. Bio. Chem.** 1997, 272, 20963.
97. HOLMGREN, A. Selenite in cancer therapy: A commentary on "Selenite induces apoptosis in sarcomatoid malignant mesothelioma cells through oxidative stress". **Free Rad. Bio. Med.** 2006, 41, 862.

98. SCHRAUZER, G. N. Nutritional selenium supplements: Product types, quality, and safety. **J. Am. Coll. Nut.** 2001, 20, 1.
99. ROSSATO, J. I.; KETZER, L. A.; CENTURIAO, F. B.; SILVA, S. J. N.; LÜDTKE, D. S.; ZENI, G.; BRAGA, A. L.; RUBIN, M. A.; ROCHA, J. B. T. Antioxidante properties of new chalcogenides against lipid peroxidation in rat brain. **Neurochem. Res.** 2002, 27, 297.
100. TOMODA, S.; IWAOKA, M. A model study on the effect of na amino group on the antioxidante activity of glutathione peroxidase. **J. Am. Chem. Soc.** 1994, 116, 2557.
101. SPIKES, J. D. Historical review: photodynamic action: from paramecium to photochemotherapy. **Photochem. Photobiol.** 1997, 65, 142.
102. BONNETT, R. **Chemical Aspects of Photodynamic Therapy.** Gordon and Breach Science Publishers, Singapore, 2000.
103. BLUM, H. F. **Photodynamic action and diseases caused by light.** New York: Hafner Publishing Company; 1964.
104. DOUGHERTY, T. J. An update on photodynamic therapy applications. **J. Clin. Laser. Med. & Surg.** 2002, 20, 3.
105. OCHSNER, M. . Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours. **J. Photochem. Photobiol.** 1997, 39, 1.
106. PLAETZER, K.; KIESSLICH, T.; VERWAGEN, T.; KRAMMER, B. The modes of cell death induced by PDT: an overview. **Med. Laser. Appl.** 2003, 18, 7.

107. SCHMIDT-ERFURTH, U.; HASAN, T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with Verteporfin for the treatment of age-Related macular degeneration. **Survey of Ophthalmology**. 2000, 45(3), 195.
108. SHARMAN, W. M.; ALLEN, C. M.; LIER, J. E. Photodynamic therapeutics: basic principles and clinical applications. **Drug Discovery Today**. 1999, 4(11), 507.
109. GUEDES, R. C.; ERIKSSON, L. A. Theoretical study of hypericin. **J. Photochem. and Photobiol**. 2005, 172, 293.
110. CHEN, H.; YU, C.; LIN, H.; YANG, H.; KUO, R.; KUO, Y.; CHIANG, C. (2010). Successful treatment of an early invasive oral squamous cell carcinoma with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy. *J. of Dent. Science*. 2010, 5(1), 36.
111. FERNANDEZ, J. M.; BILGIN, M. D.; GROSSWEINER, L. L. Singlet oxygen generation by photodynamic agents. **J. Photochem. and Photobiol**. 1997, 37, 131.
112. WILKINSON, F.; HELMAN, W. P.; ROSS, A. B. Rate constants for the decay and reactions of the lowest electronically excited singlet state of molecular oxygen in solution. An expanded and revised compilation. **J. Phys. Chem. Ref. Data**. 1995, 24, 663.
113. MOAN, J. On the diffusion length of singlet oxygen in cells and tissues. **J. Photochem. Photobiol**. 1990, 6, 343.
114. REDMOND, R. W.; KOCHEVAR, I. E. Spatially resolved cellular responses to singlet oxygen. **Photochem. Photobiol**. 2006, 82, 1178.

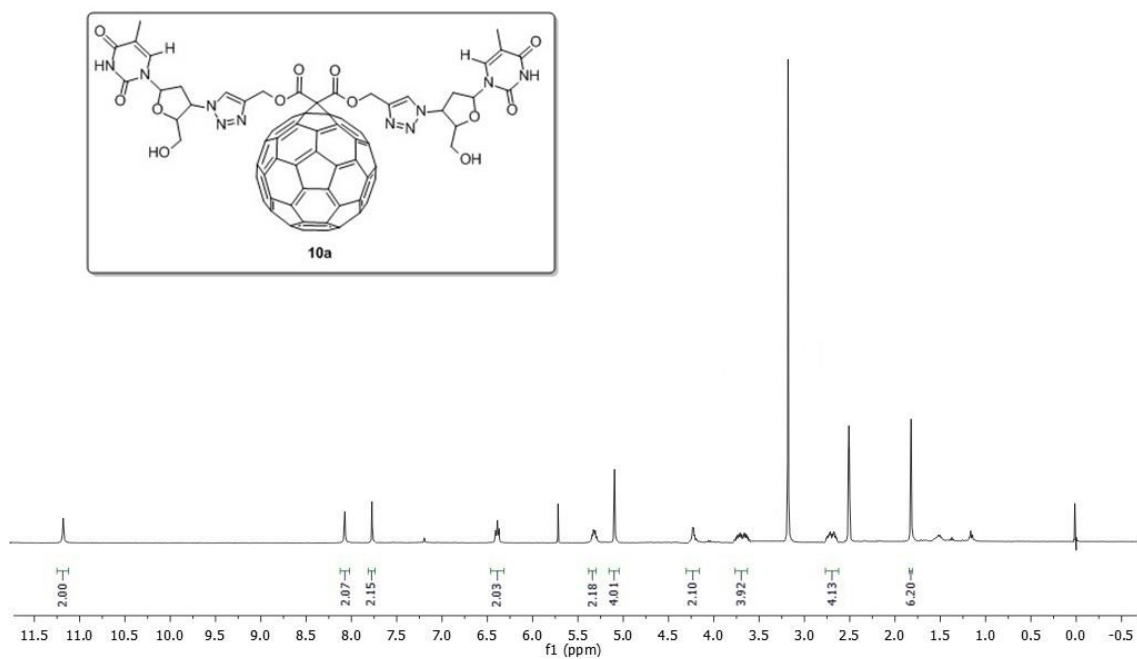
115. BRECKENRIDGE, D. G.; GERMAIN, M.; MATHAI, J. P.; NGUYEN, M.; SHORE, G. C. Regulation of apoptosis by endoplasmic reticulum pathways. **Oncogene**. 2003, 22, 8608.
116. DEROSA, M. C.; CRUTCHLEY, R. J. Photosensitized singlet oxygen and its applications. **Coord. Chem. Rev.** 2002, 233, 351.
117. AGOSTINIS, P.; VANTIEGHEM, A.; MERLEVEDE W.; DE WITTE, P. A. Hypericin in cancer treatment: more light on the way, **Int. J. Biochem. Cell Biol.** 2002, 34, 221.
118. DETTY, M. R.; GIBSON, S. L.; WAGNER, S. J.; Current clinical and preclinical photosensitizers for use in photodynamic therapy, **J. Med. Chem.** 2004, 47, 3897
119. YAMAKOSHI, Y.; UMEZAWA, N.; RYU, A.; ARAKANE, K. Active oxygen species generated from photoexcited fullerene as potential medicines. **J. Am. Chem. Soc.** 2003, 125, 12803.
120. ARBOGAST, J. W.; DARMANYAN, A. P.; FOOTE, C. S.; DIEDERICH, F. N.; WHETTEN, R. L.; RUBIN, Y.; ALVAREZ, M. M.; ANZ, S. J. Photophysical properties of sixty atom carbon molecule (C₆₀). **J. Phys. Chem.** 1991, 95, 11.
121. TSUCHIYA, T.; OGURI, I.; YAMAKOSHI, Y.; MIYATA, N. Novel harmful effects of [C₆₀]fullerene on mouse embryos in vitro and in vivo. **FEBS Lett.** 1996, 393, 139.
- 122 KAMAT, J. P.; DEVASAGAYAM, T. P.; PRIYADARSINI, K. I.; MOHAN H.; MITTAL, J. P.; Oxidative damage induced by the fullerene C₆₀ on photosensitization in rat liver microsomes, **Chem.-Biol. Interact.** 1998, 114, 145.

123. YANG, X. L.; HUANG, C.; QIAO, X. G.; YAO, L.; ZHAO, D. X.; TAN, X. Photo-induced lipid peroxidation of erythrocyte membranes by a bismethanophosphonate fullerene, **Toxicol. In Vitro**, 2007, 79, 158
124. KASERMANN, F.; KEMPF, C. Photodynamic inactivation of enveloped viruses by buckminsterfullerene, **Antiviral Res.**, 1997, 34, 65.
125. TOKUYAMA, H.; YAMAGO, S.; NAKAMURA, E. Photoinduced biochemical activity of fullerene carboxylic acid, **J. Am. Chem. Soc.** 1993, 115, 7918.
126. YU, C.; CANTEENWALA, T.; EL-KHOULY, M. E.; ARAKI, Y.; PRITZKER, K.; ITO, O.; WILSON B. C.; CHIANG, L. Y.; Efficiency of singlet oxygen production from self-assembled nanospheres of molecular micelle-like photosensitizers FC4S, **J. Mater. Chem.** 2005, 15, 1857.
127. HIRAYAMA, J.; ABE, H.; KAMO, N.; SHINBO, T.; OHNISHI-YAMADA, Y.; KUROSAWA, S.; IKEBUCHI, K.; SEKIGUCHI, S. Photoinactivation of vesicular stomatitis virus with fullerene conjugated with methoxy polyethylene glycol amine, **Biol. Pharm. Bull.** 1999, 22, 1106.
128. FREITAS, L. B.; RUELA, F. A.; PEREIRA, G. R.; ALVES, R. B.; FREITAS, R. P. A reação "Click" na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Quim. Nova**, 2011, 34, 1791.
129. TROSHIN, P. A.; LYUBOVSKAYA, R. N. Organic chemistry of fullerenes: the major reactions, types of fullerene derivatives and prospects for their practical use. **Russ. Chem. Rev.** 2008, 77, 305.
130. BOCK, V. D.; HIEMSTRA, H.; MAARSEVEEN, J. H. Cu^I-Catalyzed Alkyne-Azide "Click" Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective. **Eur. J. Org. Chem.** 2006, 51.

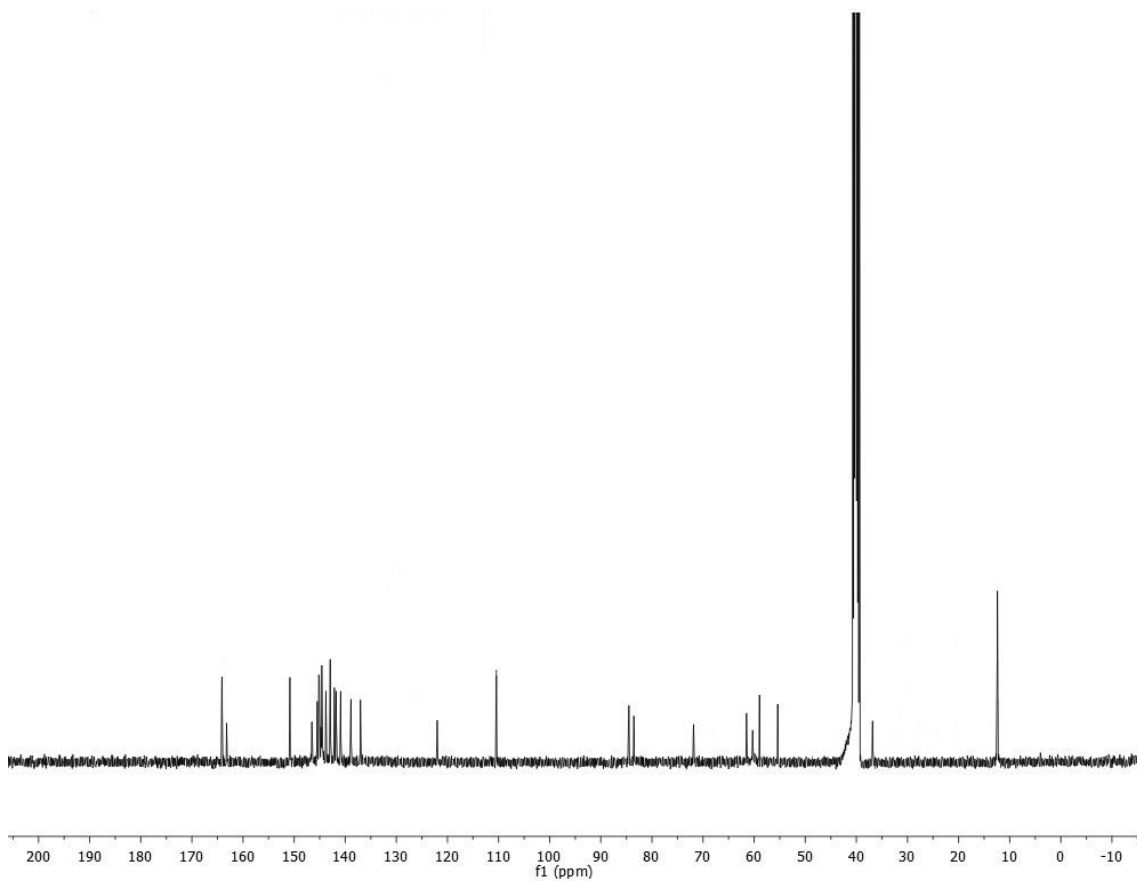
131. KALISIAK, J.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. Efficient Synthesis of 2-substituted- 1,2,3-triazoles. **Org. Lett.** 2008, 10, 3171.
132. INGALE, S. A.; SEELA, F. Stepwise click functionalization of DNA through a Bifunctional Azide with a chelating and a nonchelating Azido Group. **J. Org. Chem.** 2013, 78, 3394.
133. KIM, D.; WON, C.; BHAK, J. A proposal for the revision of molecular boundary typology. **J. Biomol. Struct. Dyn.** 2010, 28, 277.
134. SHARPLESS, K. B.; FOLKIN, V. V.; NOODLEMAN, L.; HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R.; ROSTOVTSEV. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DTF Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. **J. Am. Chem. Soc.** 2005, 127, 210
135. HOWARD, J. A.; MENDENHALL, G. D. Antioxidation and photooxidation of 1,3-diphenylisobenzofuran. Kinetic and product study. **Can. J. Chem.** 1975, 53, 2199.
136. FUJI, M.; USUI, M.; HAYASHI, S.; GROSS, E.; KOVALEV, D.; KUNZNER, N.; DIENER, J.; TIMOSHENKO, V. Y. Chemical reaction mediated by excited states of si-nanocrystals-singlet oxygen formation in solution. **J. Appl. Phys.** 2004, 95, 3689.
137. MOAN, J.; JUZENAS, P. **Photostability of Drugs and Drug Formulations**. 2nd edition. Ed. H.H.Tønnesen. CRC Press, Boca Raton, FL, 2004.
138. PERRIN. D. D.; ARMAREGO. W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**. Pergamon Press. New York. 3^a Edição. 1988.

Capítulo 6

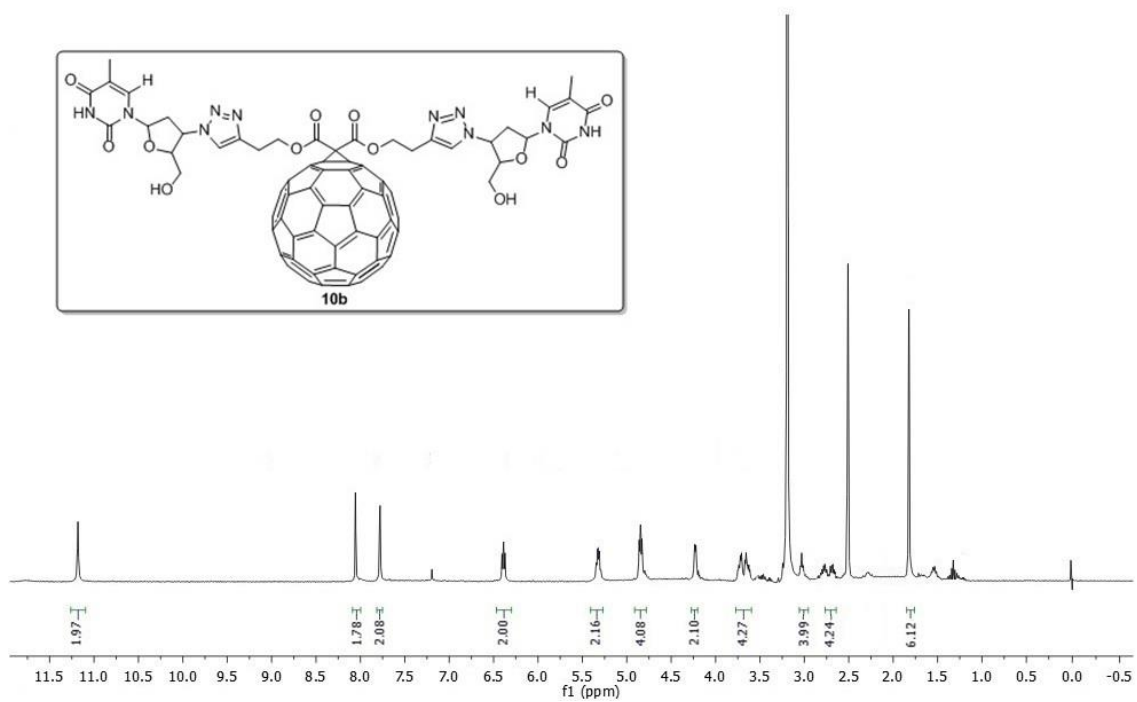
Espectros Seleccionados



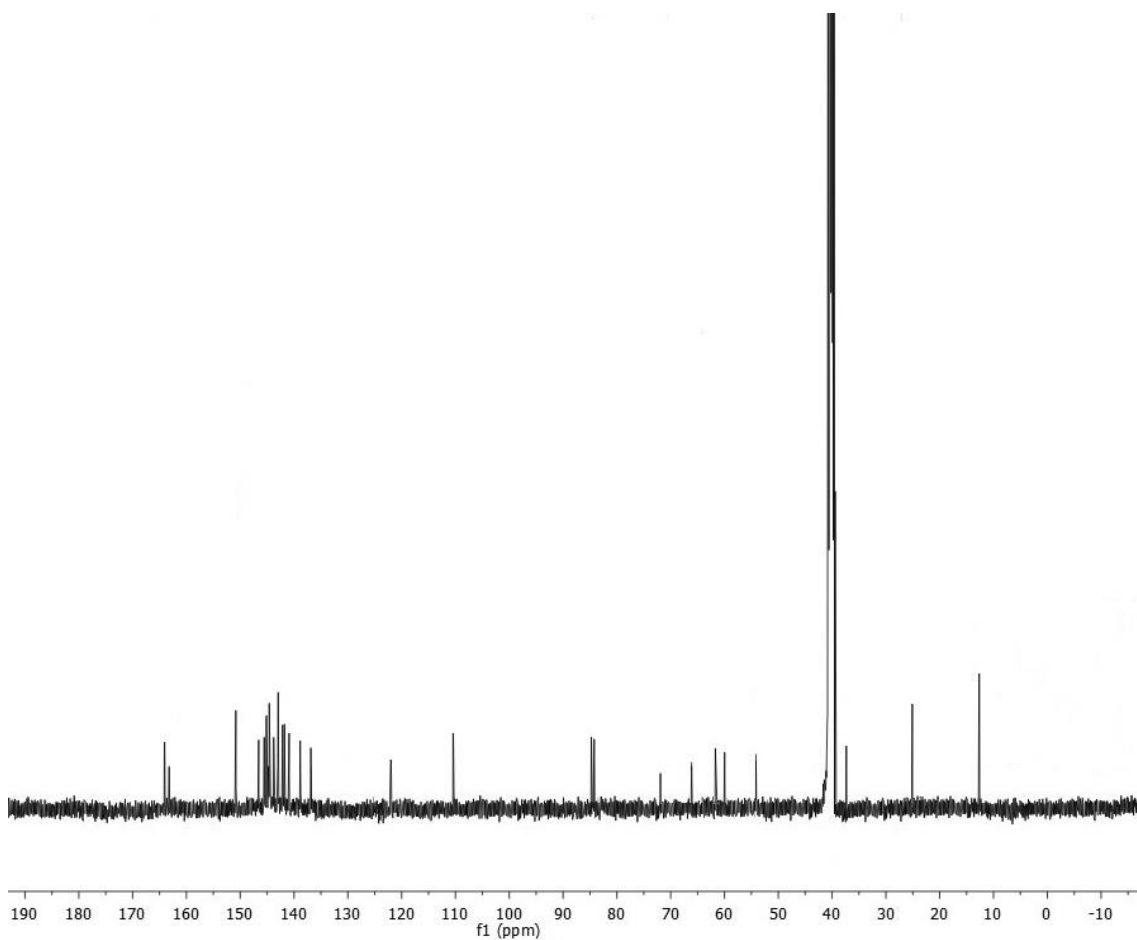
Espectro de RMN ^1H do composto **10a** em DMSO- d_6 a 400 MHz.



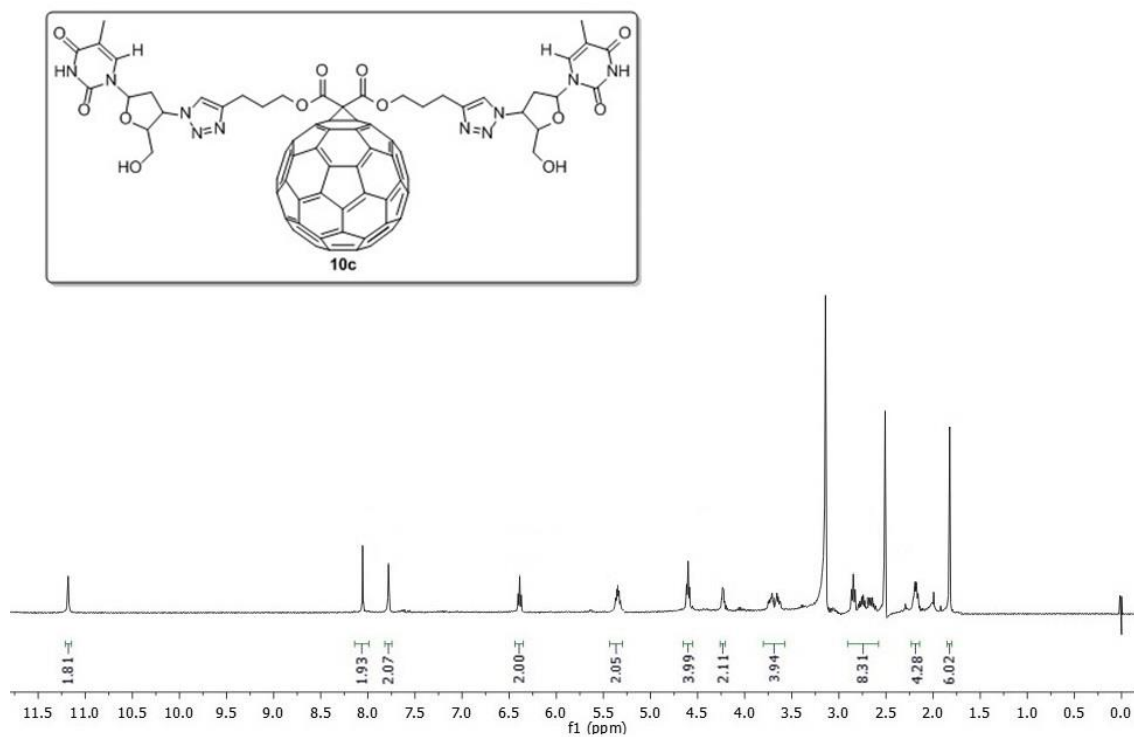
Espectro de RMN ^{13}C do composto **10a** em DMSO- d_6 a 100 MHz.



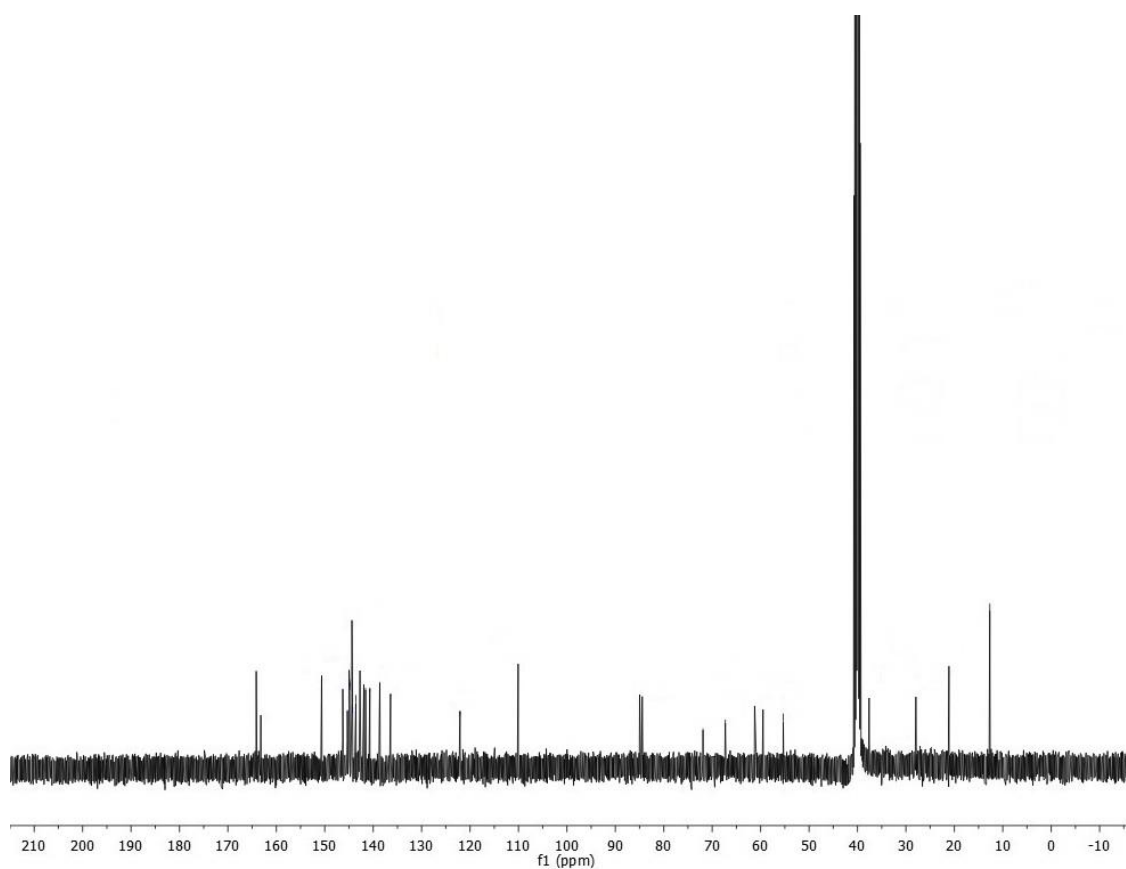
Espectro de RMN ^1H do composto **10b** em DMSO- d_6 a 400 MHz.



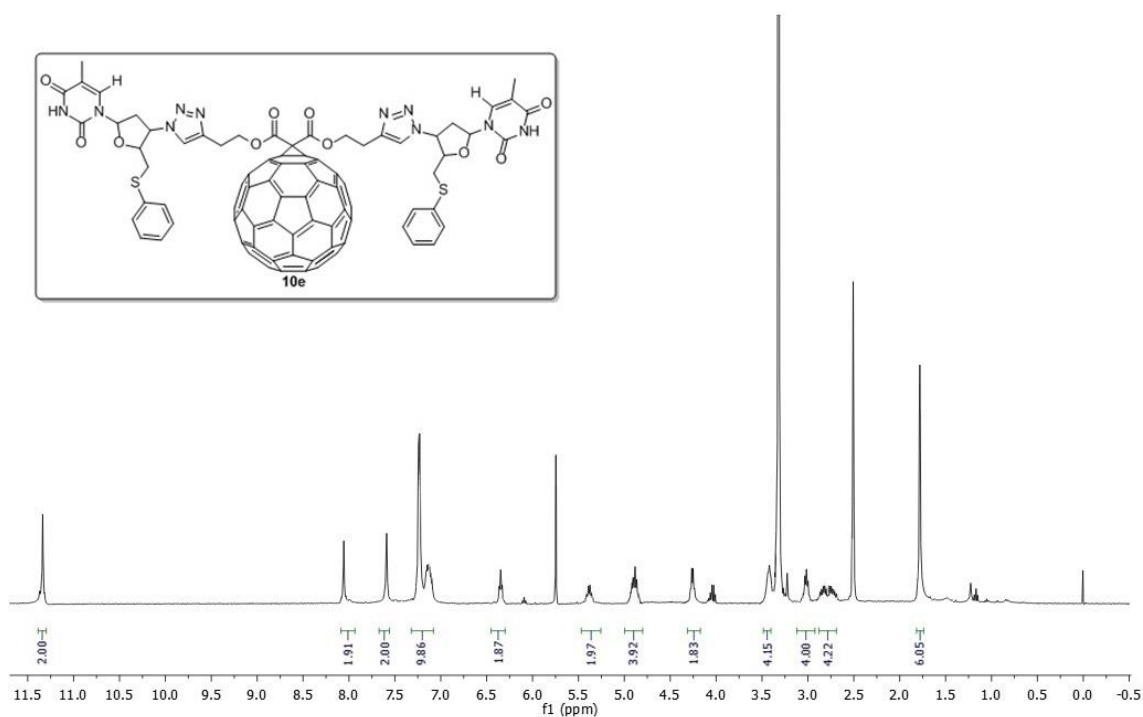
Espectro de RMN ^{13}C do composto **10b** em DMSO- d_6 a 100 MHz.



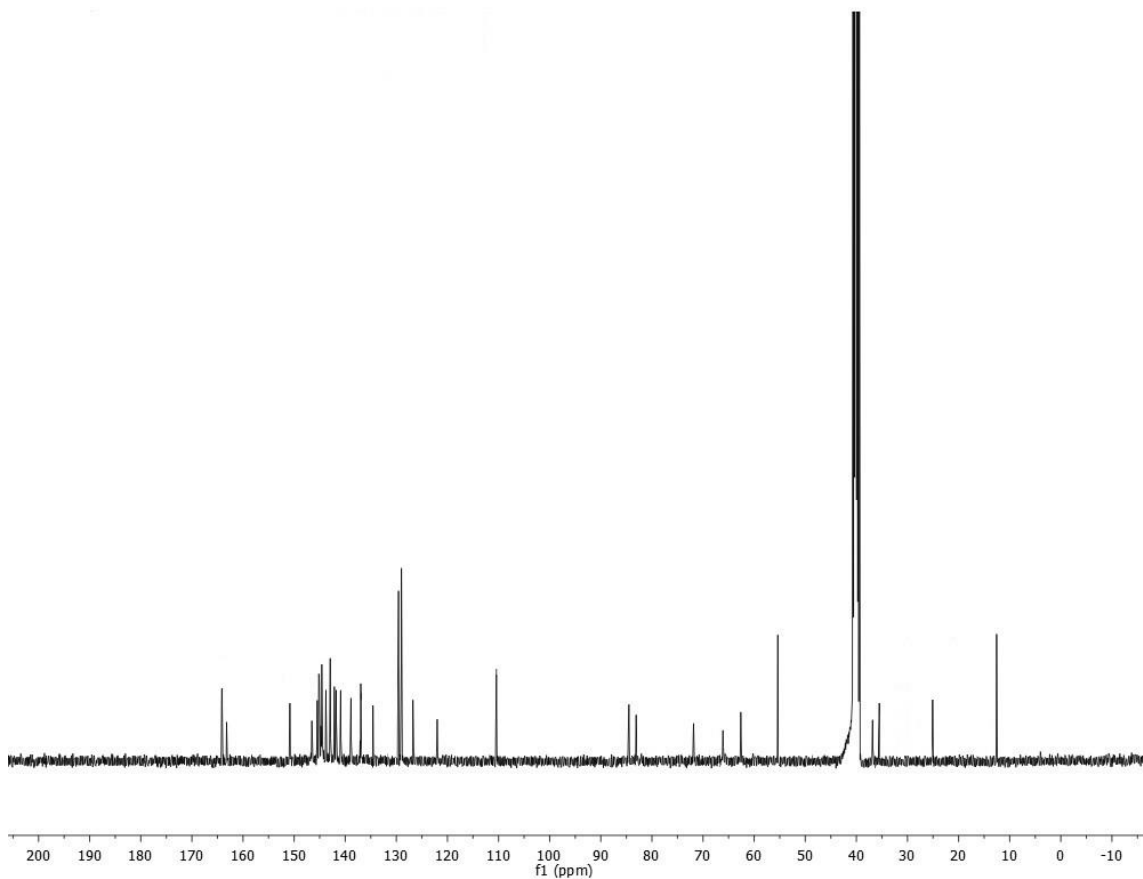
Espectro de RMN ^1H do composto **10c** em DMSO- d_6 a 400 MHz.



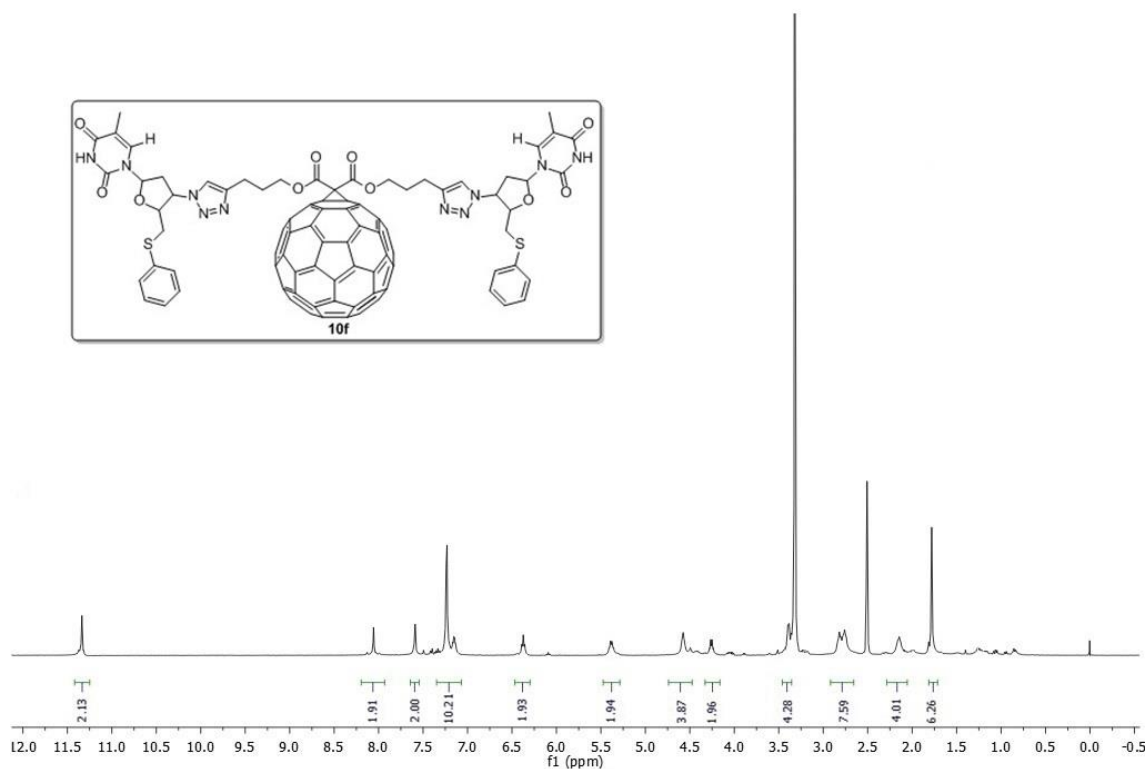
Espectro de RMN ^{13}C do composto **10c** em DMSO- d_6 a 100 MHz.



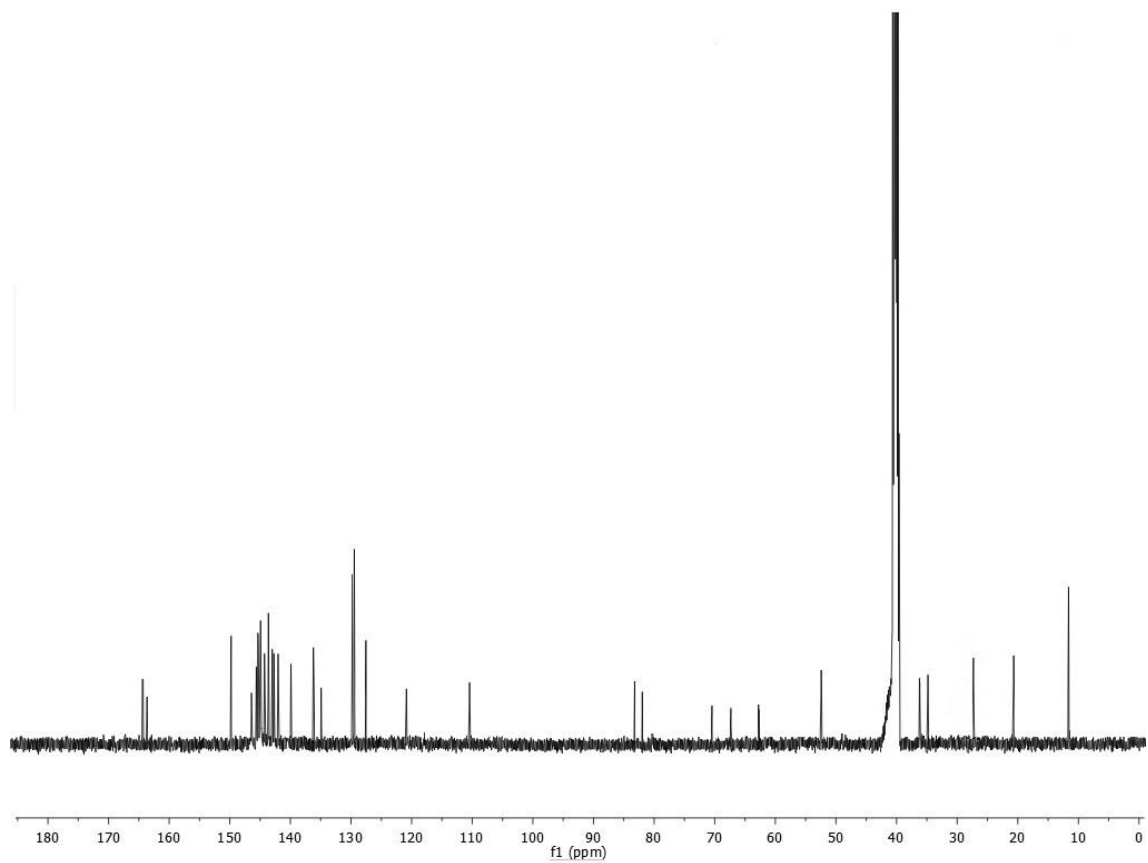
Espectro de RMN ¹H do composto **10e** em DMSO-d₆ a 400 MHz.



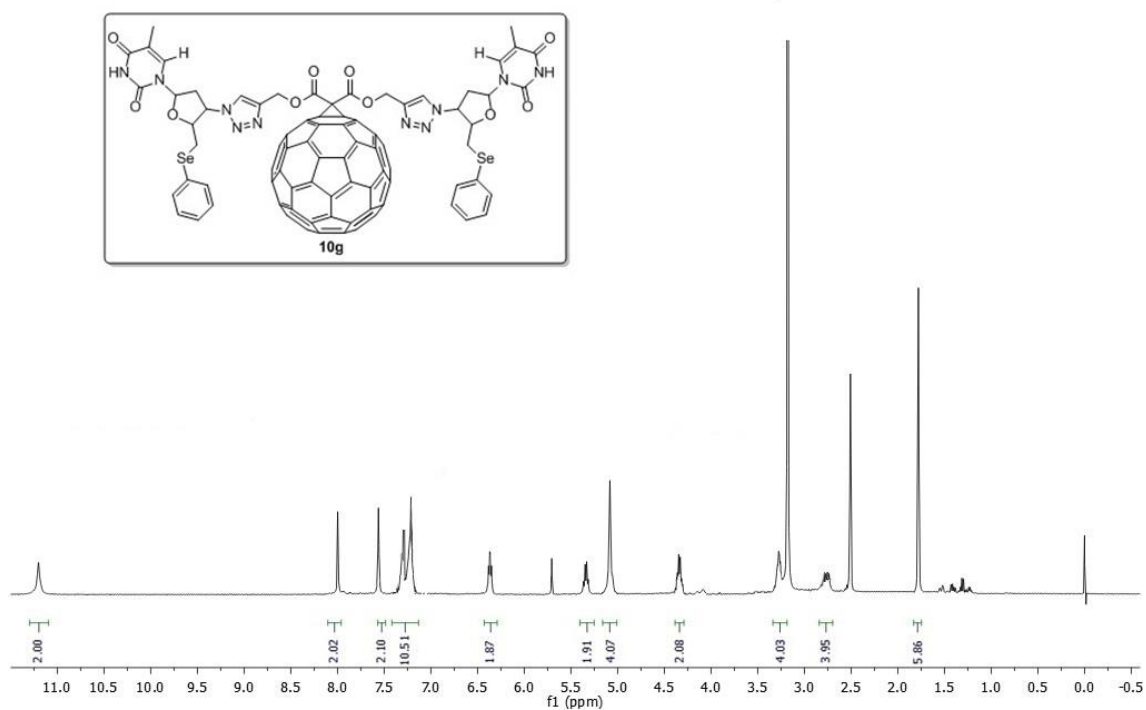
Espectro de RMN ¹³C do composto **10e** em DMSO-d₆ a 100 MHz.



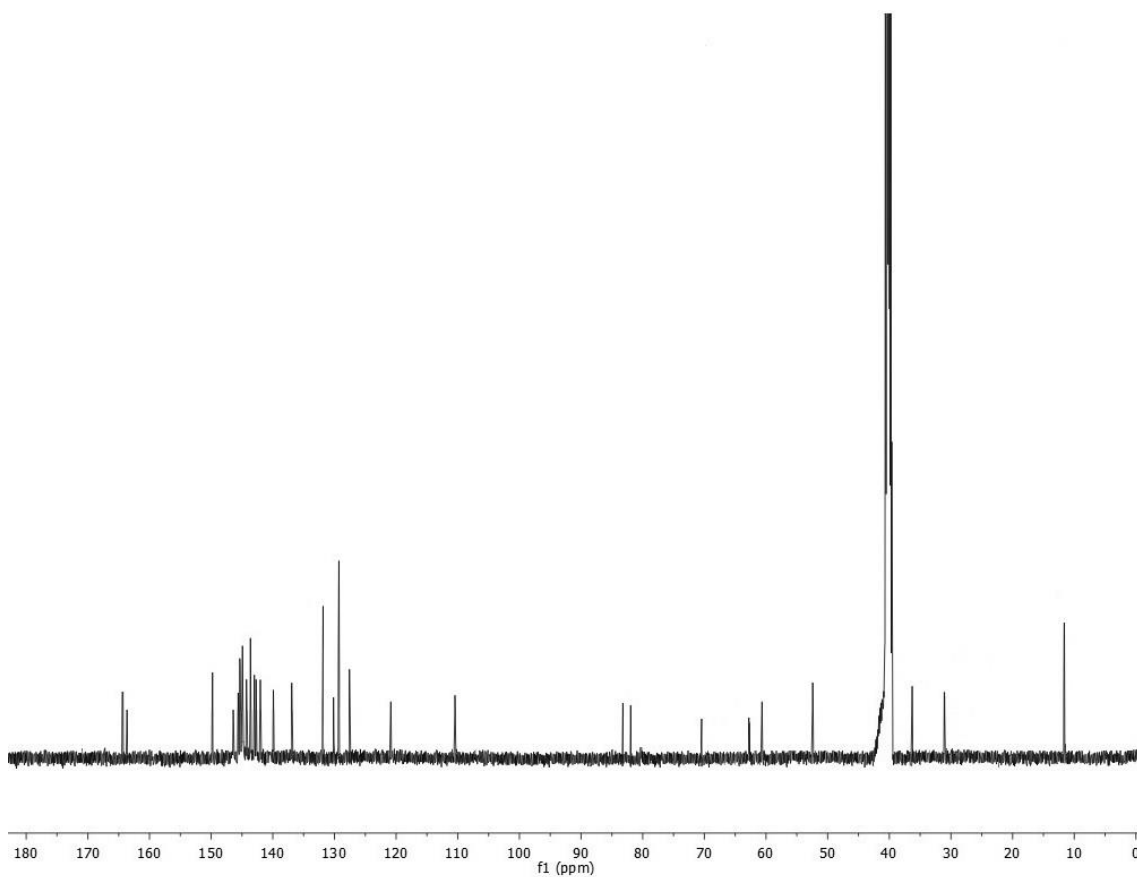
Espectro de RMN ¹H do composto **10f** em DMSO-d₆ a 400 MHz.



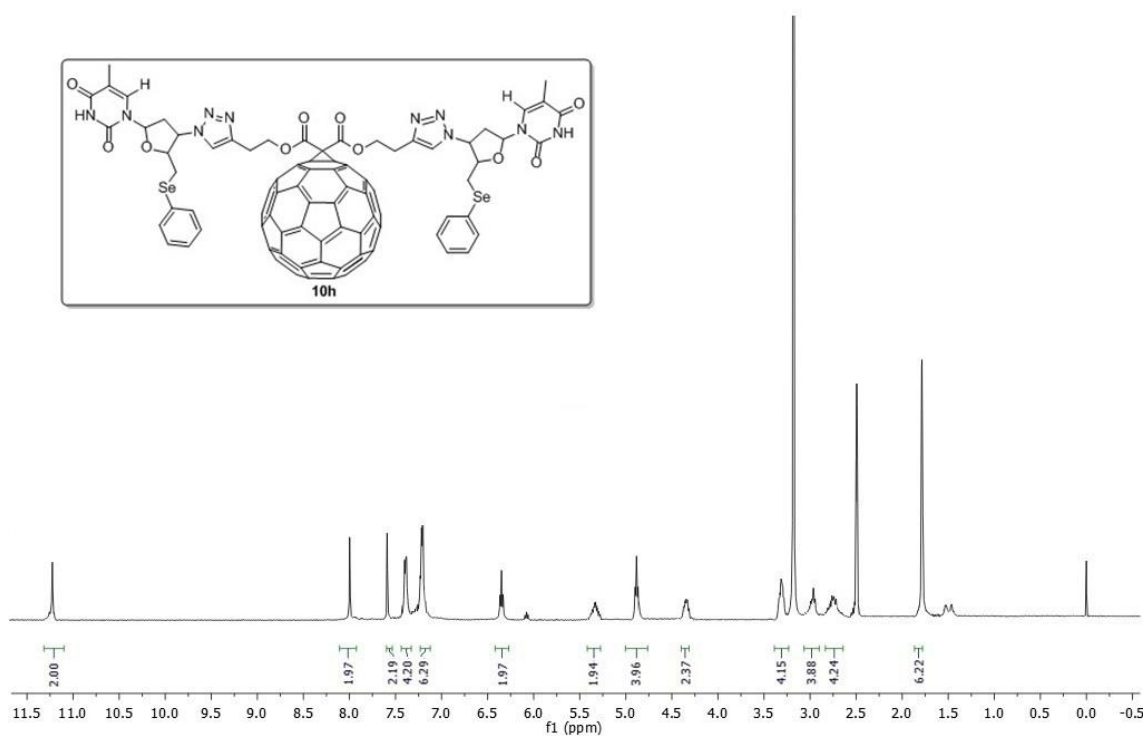
Espectro de RMN ¹³C do composto **10f** em DMSO-d₆ a 100 MHz.



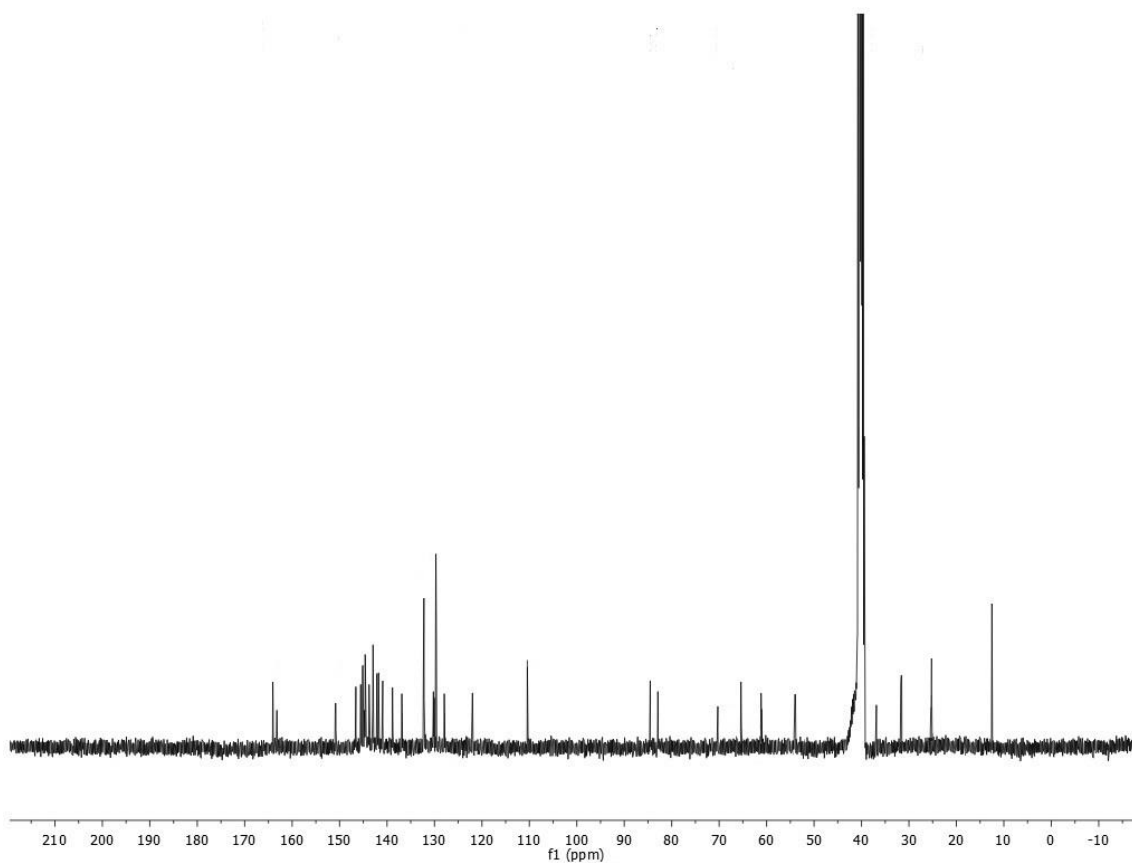
Espectro de RMN ¹H do composto **10g** em DMSO-d₆ a 400 MHz.



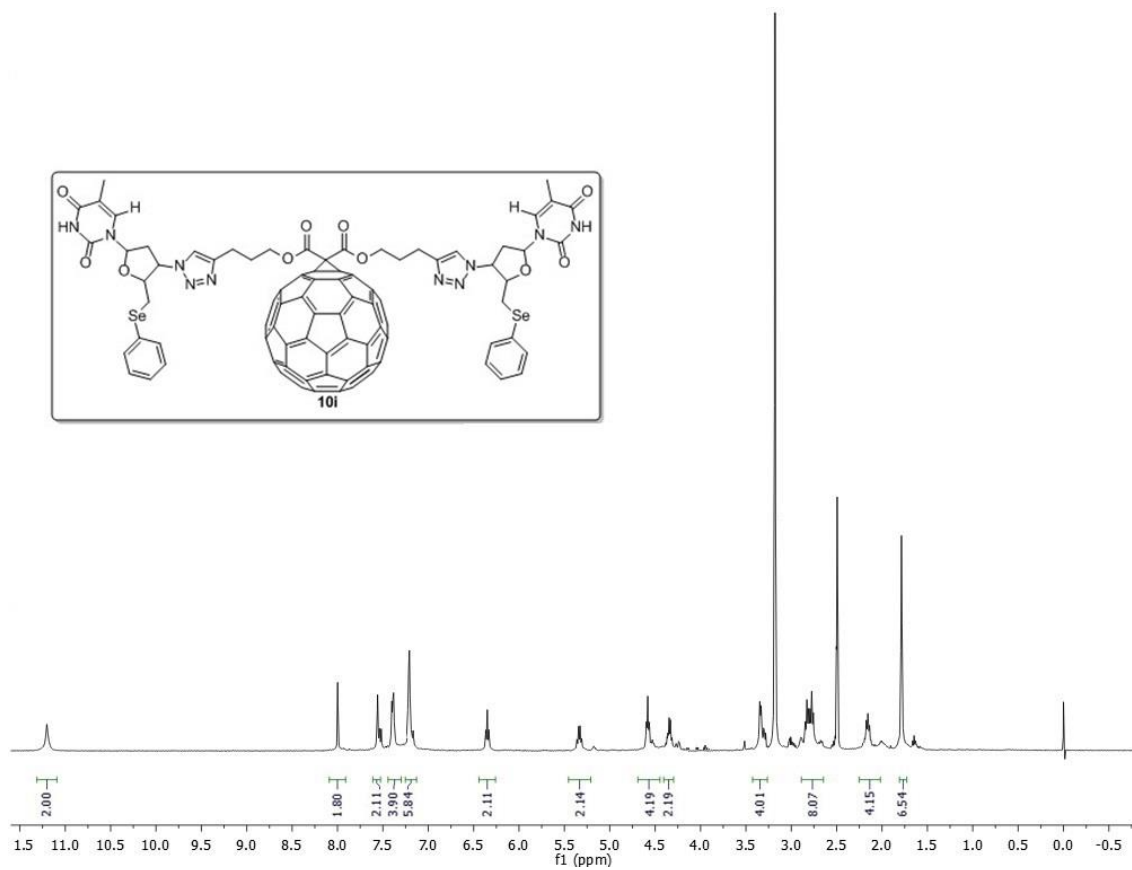
Espectro de RMN ¹³C do composto **10g** em DMSO-d₆ a 100 MHz.



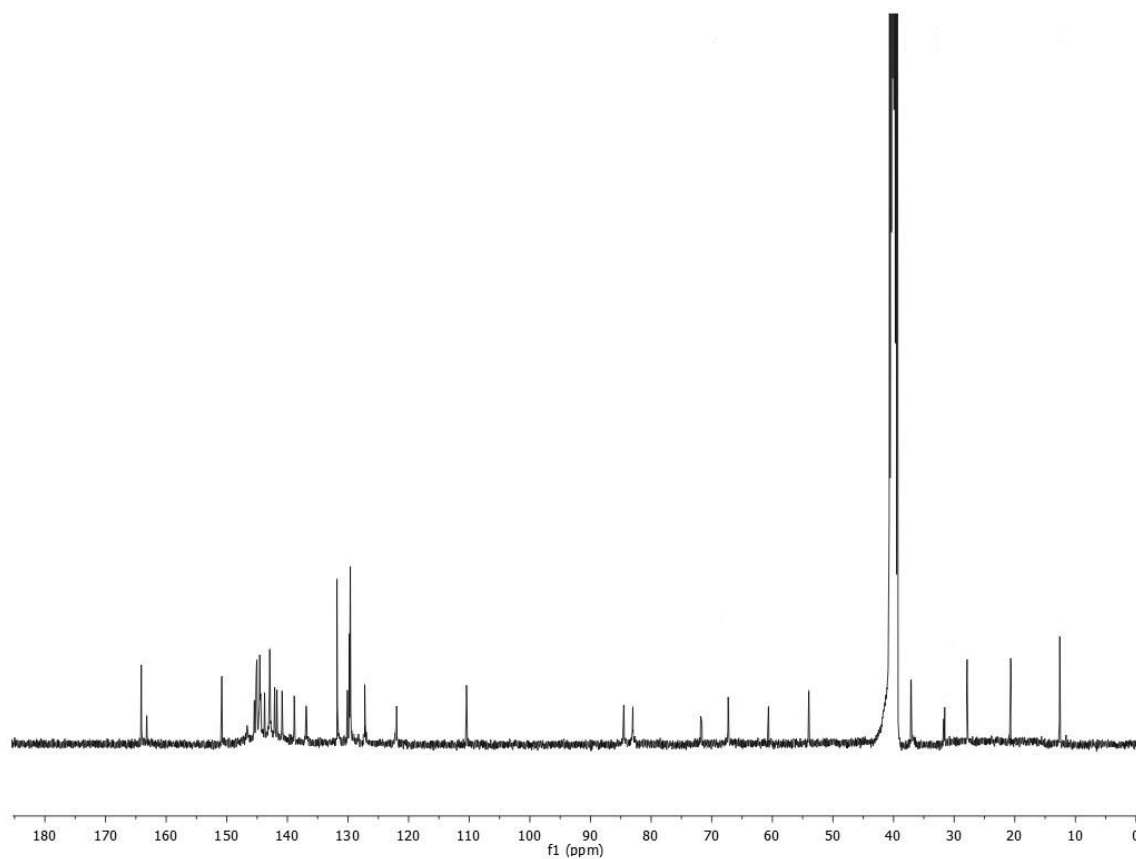
Espectro de RMN ¹H do composto **10h** em DMSO-d₆ a 400 MHz.



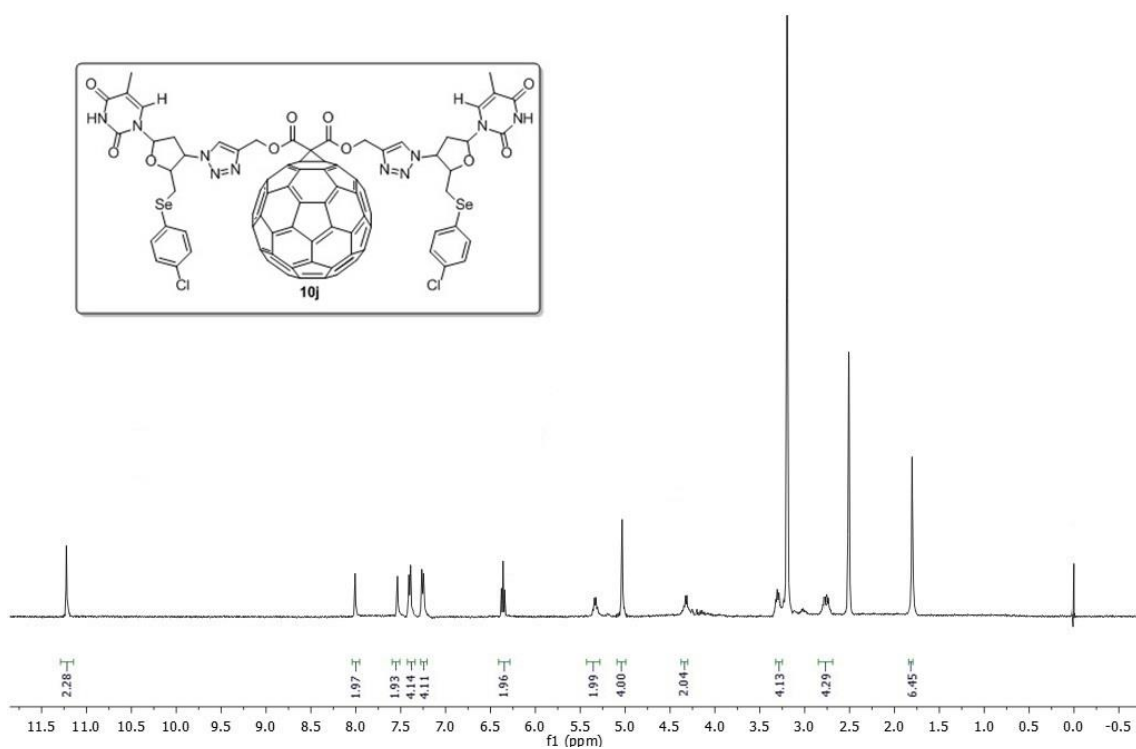
Espectro de RMN ¹³C do composto **10h** em DMSO-d₆ a 100 MHz.



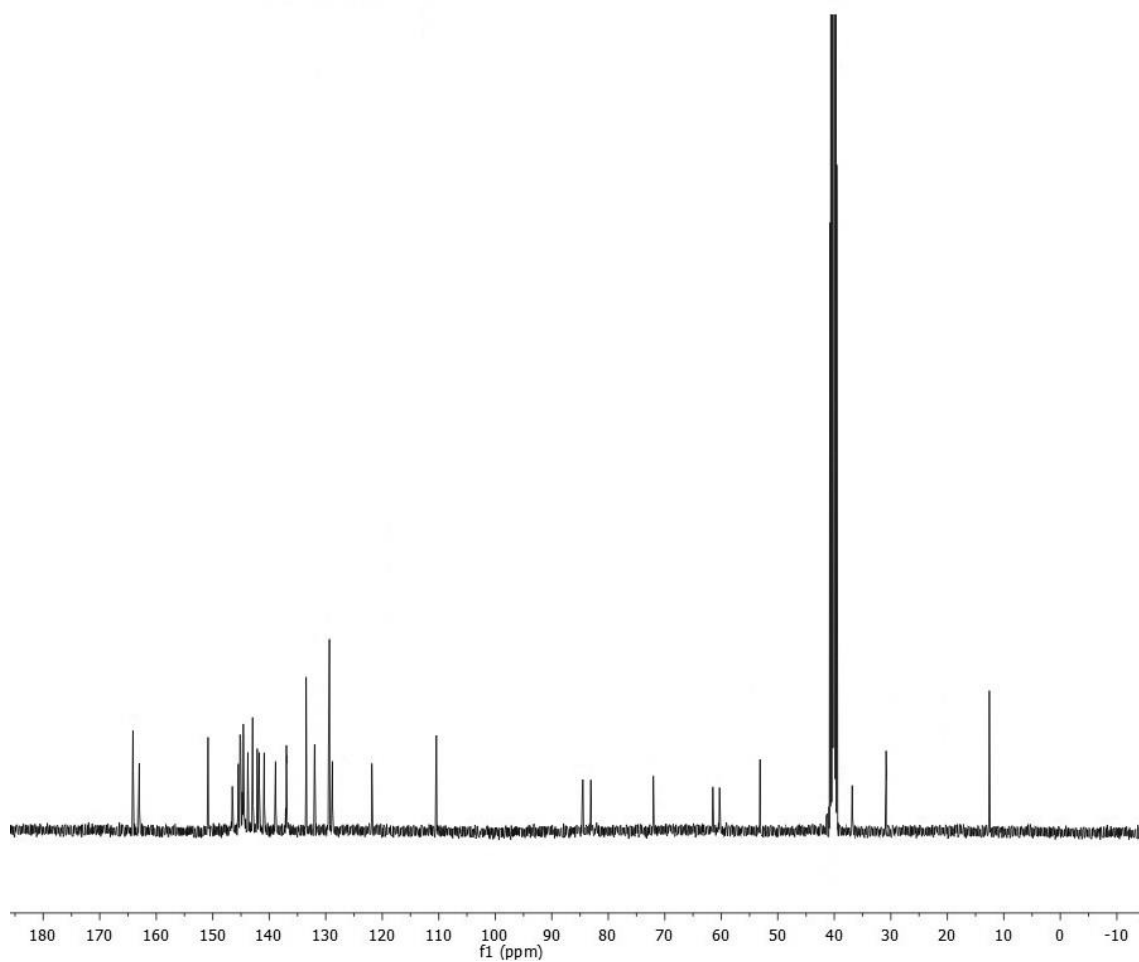
Espectro de RMN ^1H do composto **10i** em DMSO- d_6 a 400 MHz.



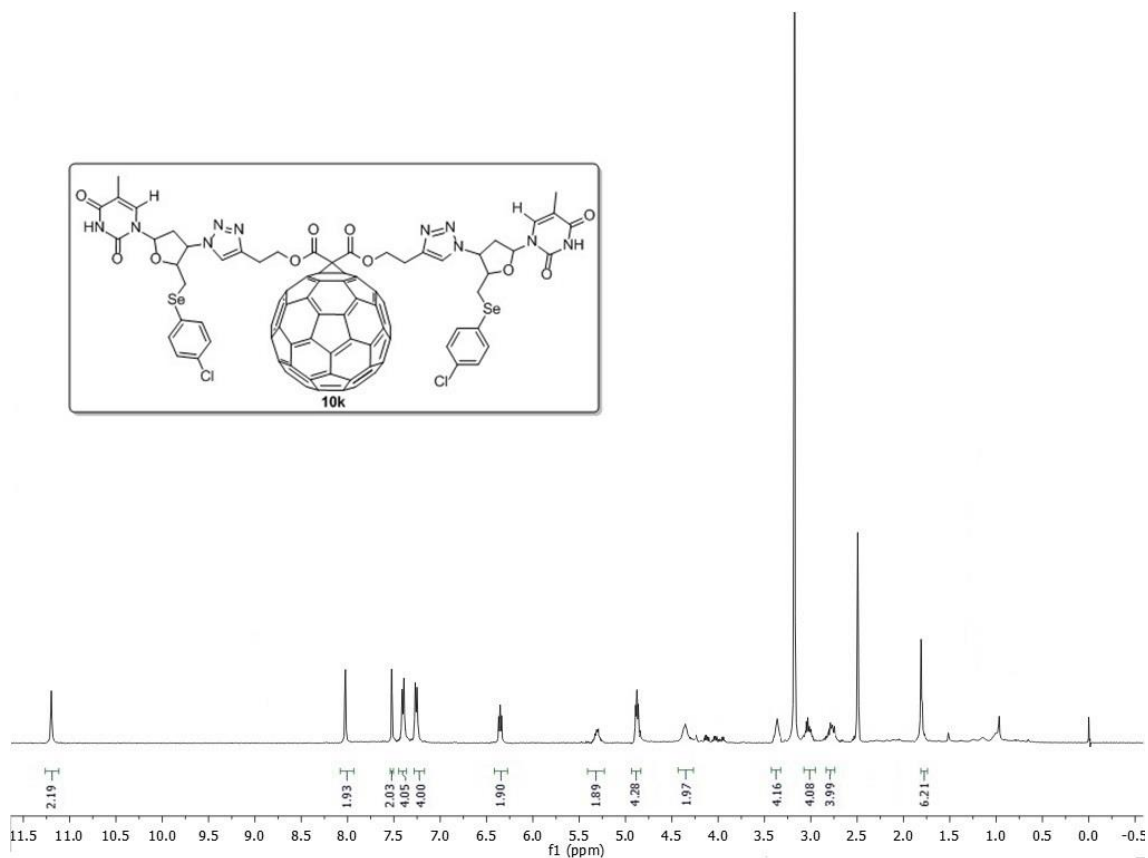
Espectro de RMN ^{13}C do composto **10i** em DMSO- d_6 a 100 MHz.



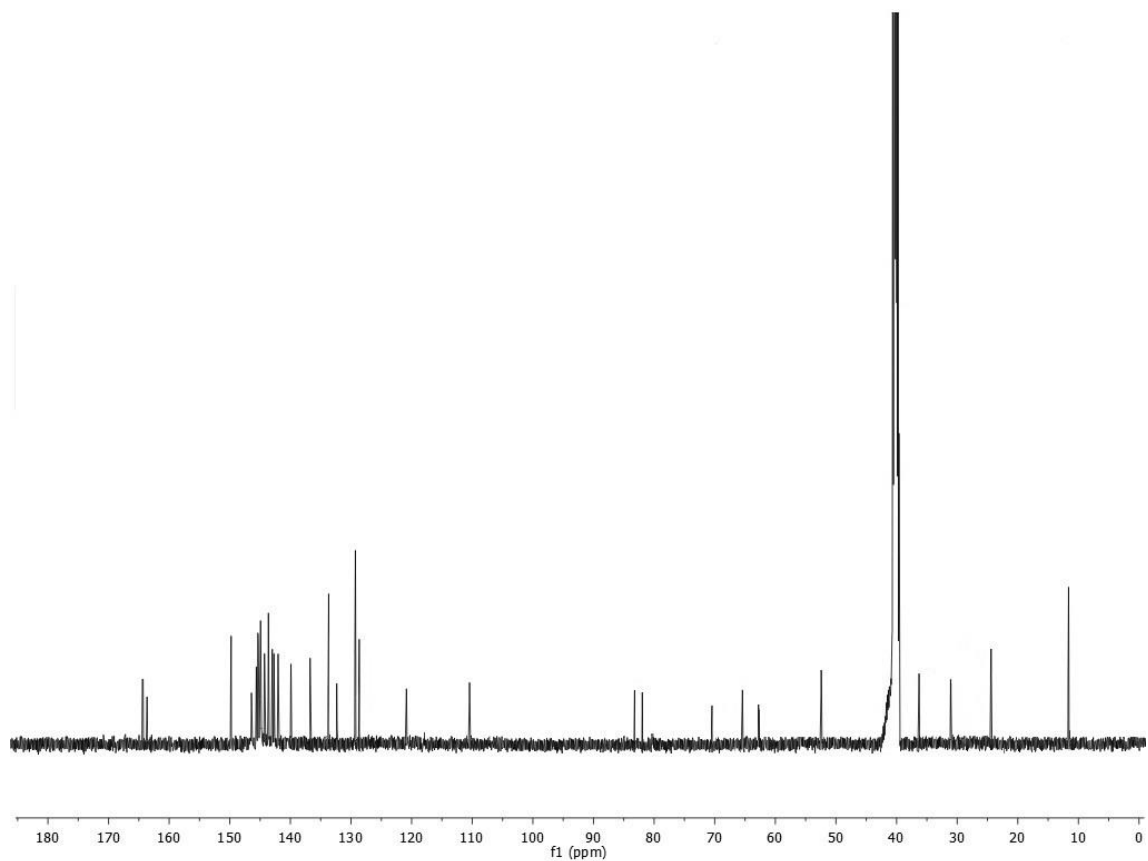
Espectro de RMN ^1H do composto **10j** em DMSO- d_6 a 400 MHz.



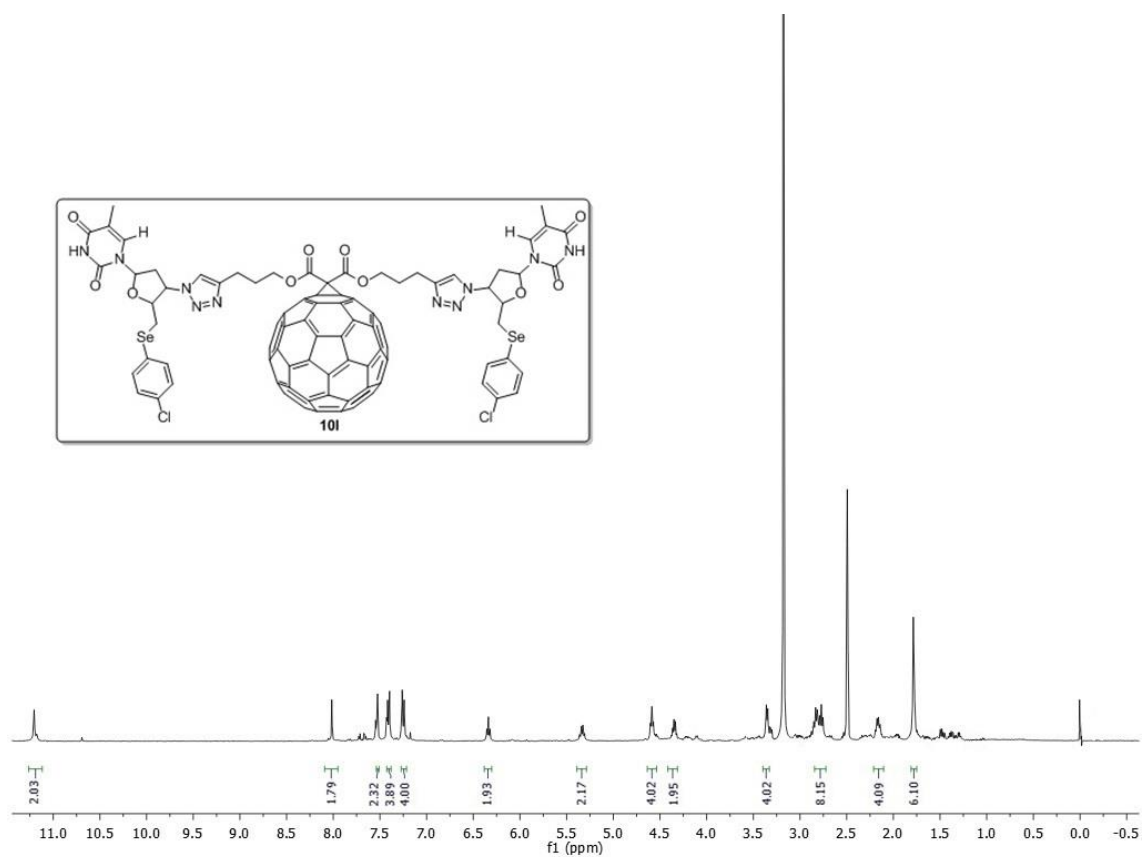
Espectro de RMN ^{13}C do composto **10j** em DMSO- d_6 a 100 MHz.



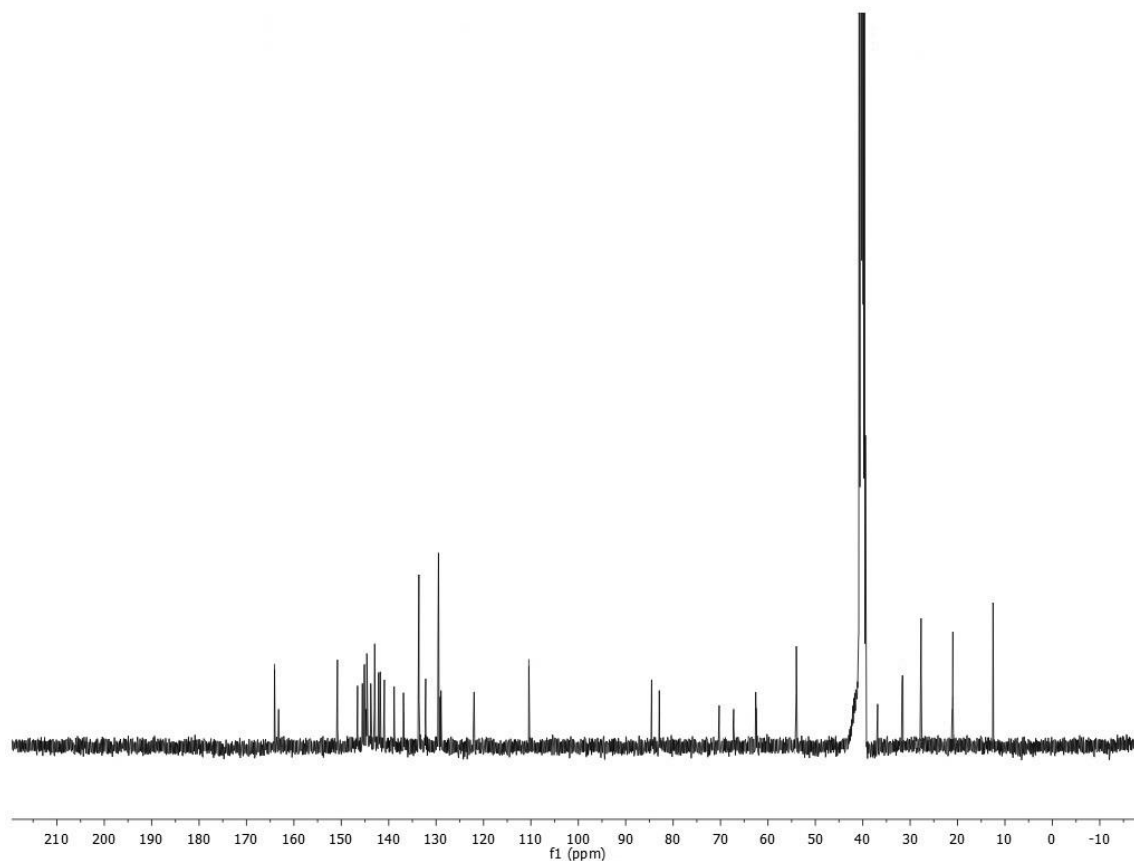
Espectro de RMN ^1H do composto **10k** em DMSO- d_6 a 400 MHz.



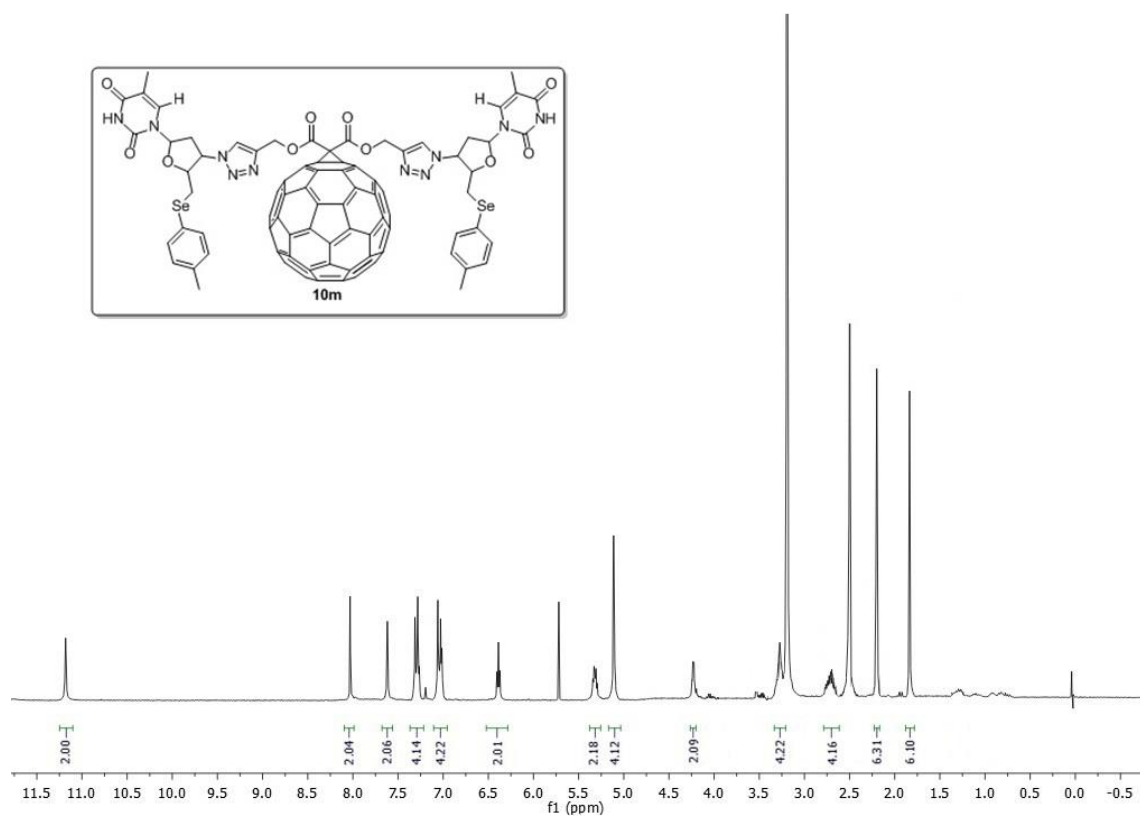
Espectro de RMN ^{13}C do composto **10k** em DMSO- d_6 a 100 MHz.



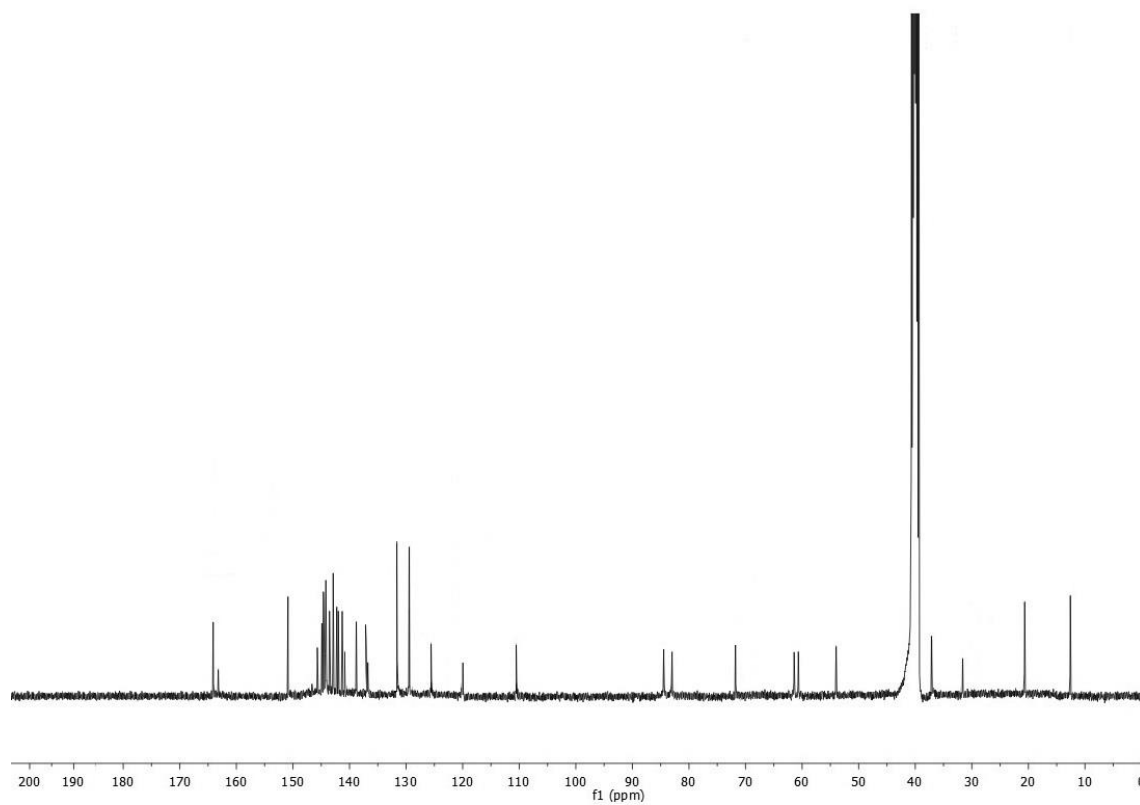
Espectro de RMN ^1H do composto **10I** em DMSO- d_6 a 400 MHz.



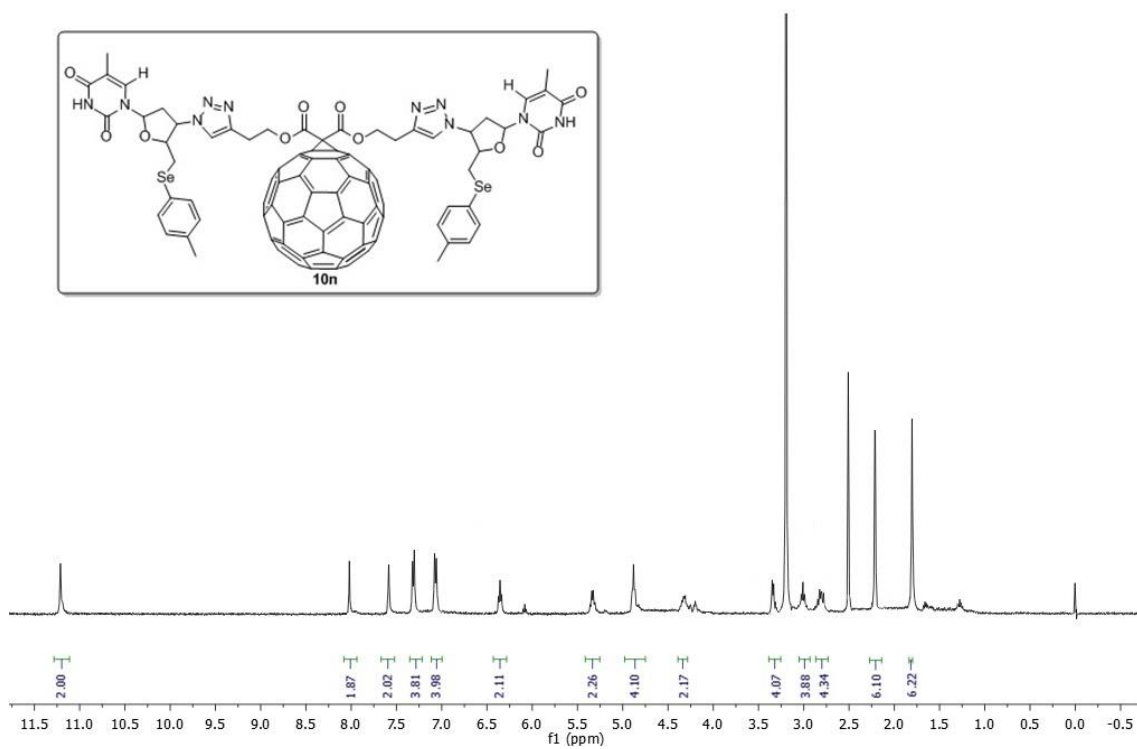
Espectro de RMN ^{13}C do composto **10I** em DMSO- d_6 a 100 MHz.



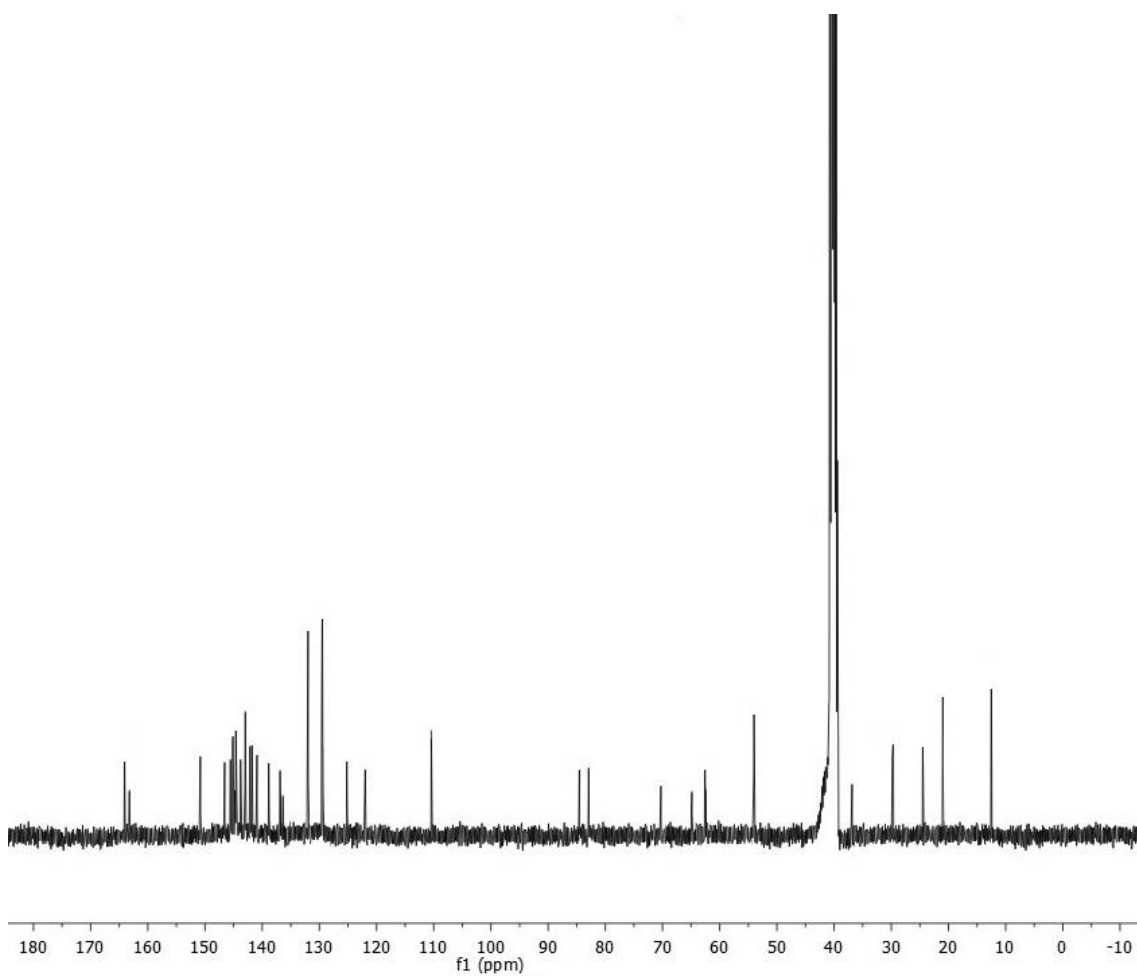
Espectro de RMN ^1H do composto **10m** em DMSO- d_6 a 400 MHz.



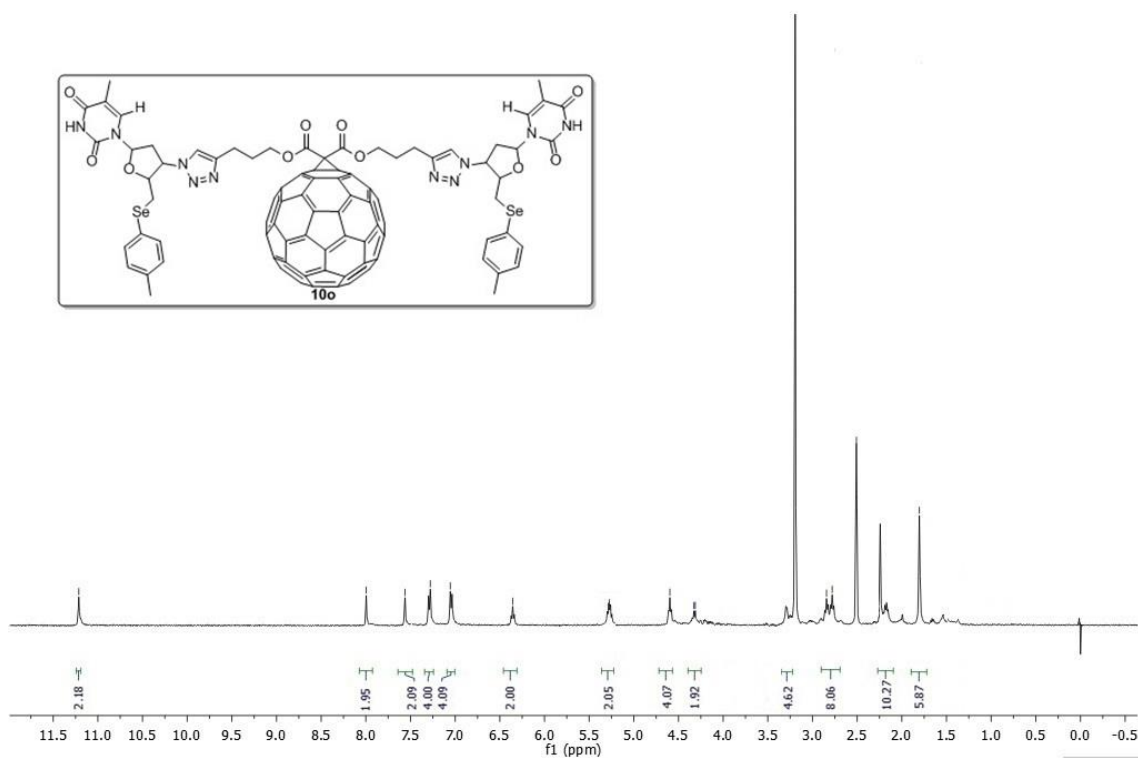
Espectro de RMN ^{13}C do composto **10m** em DMSO- d_6 a 100 MHz.



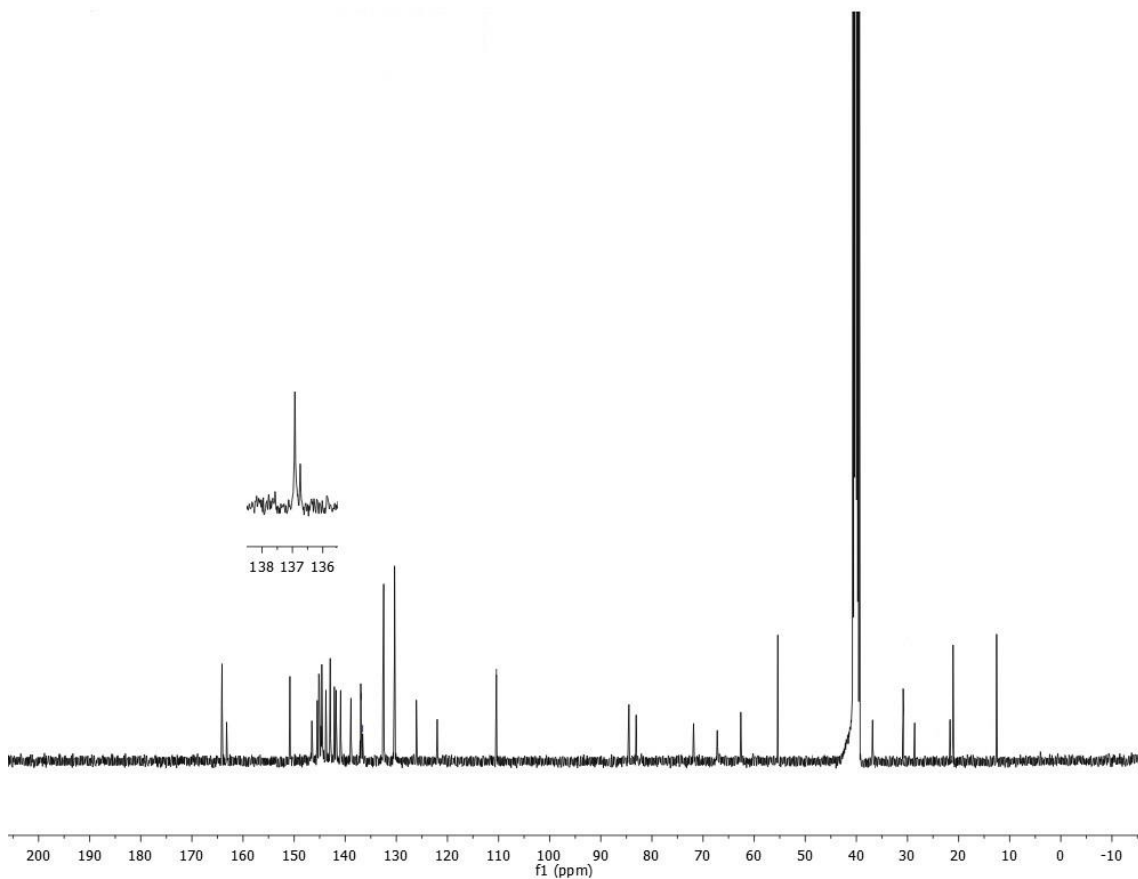
Espectro de RMN ¹H do composto **10n** em DMSO-d₆ a 400 MHz.



Espectro de RMN ¹³C do composto **10n** em DMSO-d₆ a 100 MHz.



Espectro de RMN ^1H do composto **10o** em DMSO- d_6 a 400 MHz.



Espectro de RMN ^{13}C do composto **10o** em DMSO- d_6 a 100 MHz.