

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

Rafael Santos da Silva

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO FOTOFÍSICA DE COMPOSTOS
FULERENO[60]-GLICOCONJUGADOS**

Santa Maria, RS
2018

Rafael Santos da Silva

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO FOTOFÍSICA DE COMPOSTOS FULERENO[60]-
GLICOCONJUGADOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Doutor em Química**.

Orientador: Prof. Dr. Oscar E. Dorneles Rodrigues
Co-orientador: Prof. Dr. Luciano Dornelles

Santa Maria, RS
2018

da Silva, Rafael
Síntese e avaliação fotofísica de compostos fulereno[60]
glicoconjugados / Rafael da Silva.- 2018.
116 p.; 30 cm

Orientador: Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues
Coorientador: Luciano Dornelles
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2018

1. Fulerenos 2. Carboidratos 3. Fulerenos[60]
glicoconjugados 4. Fotofísica 5. Atividade fotodinâmica I.
Dorneles Rodrigues, Oscar Endrigo II. Dornelles, Luciano
III. Título.

Rafael Santos da Silva

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO FOTOFÍSICA DE COMPOSTOS FULERENO[60]-
GLICOCONJUGADOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Doutor em Química**.



Prof. Dr. Oscar E. Dorneles Rodrigues, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Luciano Dornelles, Dr. (UFSM)
(Co-orientador)



Ionara Irion Dalcol, Dr^a. (UFSM)



Bernardo Almeida Iglesias, Dr. (UFSM)



Helmoz Roseniaim Appelt, Dr. (UNIPAMPA)



Diego de Souza, Dr. (UFN)

**Santa Maria, RS
2018**

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho especialmente para meus pais. Vera e Francisco, por serem os pilares da minha criação, fonte inesgotável de amor e paciência e, por todo o esforço altruísta que fizeram por mim desde sempre, para que este sonho fosse possível. E também para Bruna, por estar ao meu lado durante tantos momentos, bons e ruins e, principalmente nos difíceis. A vocês todo o meu amor e carinho.

AGRADECIMENTOS

- Agradeço aos meus pais, novamente, por tudo o que representam em minha vida, por todo o amor carinho e compreensão e minha namorada mais incrível do mundo, por todo o amor e companheirismo sem limites.

- Ao meu orientador, Professor Oscar, por toda a paciência e confiança. Além de um grande profissional sempre, me guiando na direção correta, se mostrou também um grande amigo nesta caminhada, desde minha graduação até aqui.

- Aos grandes amigos que fazem parte da minha trajetória já há muito tempo, Luismar, Julliano e Diego, pela parceria, pelos conselhos e apoio.

- Ao meu Co-orientador científico, Professor Luciano, o qual também sempre teve bons conselhos, além de ter contribuído muito a este trabalho participando da qualificação e trazendo ótimas sugestões.

- À minha querida e genial aluna de iniciação científica Manuela, pela grande ajuda com os experimentos deste trabalho e de outros tabalhos.

- Ao professor Dr. Diogo Ludtke e sua Aluna de doutorado Ms. Luana Silva, pelo fornecimento incansável das azida, sem as quais este trabalho não seria possível.

- Ao professor Dr. Bernardo Iglesias, pela relevante ajuda neste trabalho através de seus complicados cálculos de rendimento quântico.

- Ao time LabSelen NanoBio, das antigas: Eduardo, Cabelo, Paulinho, Graciane, Ricardo, Salman, Devender, Kashif, Senthil, Cristiane, Josimar, Renata, Taiana, Bruna, Lucas, Elisiane, Bruno, Fernanda e aos demais que não foram citados, por todos os momentos compartilhados durante muitos anos.

- Ao time LabSelen NanoBio atual: Silvia, Letícia, João, Raquel, Patrícia, Joelma, Fabíola, Fábio e Mariele, por toda a amizade, coleguismo e apoio durante o doutorado.

- Aos mestres dos tempos de graduação, cujo conhecimento foi a base sobre a qual pude edificar a minha carreira como químico, passando pelo mestrado e pelo doutorado.

- À Universidade Federal de Santa Maria e ao Programa de pós-graduação em química, na pessoa do secretário da pós Ademir, por toda a ajuda com a burocracia, matrículas, disciplinas e por ser sempre solícito e atencioso.

À CAPES pelos 4 anos de apoio ininterrupto à minha pesquisa, através da concessão da bolsa. E pelo importante papel que cumpre no desenvolvimento da ciência de da educação no Brasil.

RESUMO

SÍNTESE E AVALIAÇÃO FOTOFÍSICA DE COMPOSTOS FULERENO[60]-GLICOCONJUGADOS

AUTOR: Rafael Santos da Silva
ORIENTADOR: Oscar E. Dorneles Rodrigues
CO-ORIENTADOR: Luciano Dornelles

Em meio ao surgimento de diversos tipos de terapias alternativas no tratamento de doenças, na medicina moderna podemos destacar a terapia fotodinâmica. Esta terapia se utiliza das propriedades absorptivas de moléculas fotoativas, chamadas fotossensibilizadores e, da própria luz, para o tratamento de doenças causadas por vírus, bactérias e até mesmo o câncer. Desta forma, tem-se como objetivo deste trabalho, a síntese de compostos fulereno[60]-glicoconjugados e a avaliação de suas propriedades fotofísicas para o emprego destes como potenciais fotossensibilizadores em terapia fotodinâmica. Desta maneira, 10 compostos derivados de Fulereo C₆₀, conjugados a diferentes resíduos de carboidratos, ligados através de porções 1,2,3-triazol-malonatos foram obtidos através de dois diferentes tipos de reações de cicloadição. Os bis(1-(glicosil)-5*H*-1,2,3-triazol-4-alquil)malonatos (**3aa-3ae**, e **3ba-3be**) foram obtidos através de uma cicloadição CuAAC 1,3-dipolar, entre os malonatos acetilênicos **2a** e **2b** e as glicosil azidas **1a** – **1e**. A incorporação dos bis(1-(glicosil)-5*H*-1,2,3-triazol-4-alquil)malonatos foram realizadas através de uma cicloadição do tipo Bingel-Hirsch com o fulereno C₆₀, empregando-se iodo (I₂), DBU como base, em monoclorobenzeno durante 4h à temperatura ambiente, levando aos fulereno[60]-glicoconjugados (**4aa-4ae** e **4ba-4be**). A capacidade de geração de oxigênio singlete dos compostos fulereno[60]-glicoconjugados foi avaliada por ensaios de fotodegradação do DPBF. Em que os rendimentos quânticos de geração de oxigênio singlete foram quantificados para os compostos sintetizados. Os resultados foram considerados satisfatórios quando comparados ao fulereno C₆₀ utilizado como padrão. Desta forma credenciando os compostos fulereno[60]-glicoconjugados como potenciais fotossensibilizadores, para uso em terapia fotodinâmica.

Palavras-chave: fulereno; carboidratos; glicofulerenos; fotofísica.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND PHOTOPHYSICAL EVALUATION OF C₆₀ GLICOCONJUGATED FULLERENES

AUTHOR: Rafael Santos da Silva
ADVISOR: Oscar E. Dorneles Rodrigues
COADVISOR: Luciano Dornelles

In the midst of a variety of alternative therapies in the treatment of several diseases, the photodynamic therapy appears as a versatile protocol. This therapy uses the absorptive properties of photoactive molecules, called photosensitizers and light itself, for the treatment some diseases caused by viruses, bacteria and even some type of tumors. The aim of this work is the synthesis of fullerene [60] - glycolonjugates compounds and the evaluation of their photophysical properties for the use as potential photosensitizers in photodynamic therapy. In this context, the synthesis of 10 C₆₀ Fullerene derived compounds, conjugated to different carbohydrate residues, linked through 1,2,3-triazoyl-malonate moieties were obtained through two different types of cycloaddition reactions. The bis (1-(glycosyl) -5H-1,2,3-triazol-4-alkynyl) malonates (**3aa-3ae** and **3ba-3be**) were obtained through a CuAAC 1,3-dipolar cycloaddition between the acetylenic malonates (**2a**, **2b**) and glycosyl azides (**1a-1e**). The incorporation of bis (1- (glycosyl) -5H-1,2,3-triazol-4-alkynyl) malonates was carried out through a Bingel-Hirsch type cycloaddition with C₆₀ fullerene, using iodine (I₂), DBU as base, in monochlorobenzene for 4 h at room temperature, leading to fullerene[60]-glycolonjugates (**4aa-4a** and **4ba-4b**). The singlet oxygen generation capacity of fullerene[60]-glycolonjugates compounds was evaluated by DPBF photodegradation assays. Then the quantum yields of singlet oxygen generation were quantified for the compounds. The results were considered satisfactory when compared to the pure C₆₀ fullerene used as standard. So, these results accredit the fullerene[60]-glycolonjugates synthesized as potential photosensitizers, for the use in photodynamic therapy.

Keywords: fullerene; carbohydrates; glycofullerenes; photophysics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Representação estrutural da molécula de fulereno C ₆₀	14
Figura 2 -	Representação estrutural do carboxifulereno (C ₃) solúvel em água.....	17
Figura 3 -	Representação estrutural dos fulerenos C ₆₀ tipo-prolina e niverapina.....	17
Figura 4 -	Representação estrutural de fulerenóis derivados do fulereno C ₆₀ .	19
Figura 5 -	Representação estrutural dos monossacarídeos, D-glicose, D-lactose, D-ribose e do polissacarídeo β-ciclodextrina.....	23
Figura 6 -	Representação estrutural dos açúcares presentes nos ácidos nucléicos.....	23
Figura 7 -	Representação estrutural dos antibióticos glicopeptídicos vancomicina e teicoplanina.....	24
Figura 8 -	Representação estrutural do zanamivir.....	25
Figura 9 -	Representação estrutural da endomorfina-1.....	25
Figura 10 -	Representação estrutural dos diferentes isômeros de triazol.....	27
Figura 11 -	Representação estrutural do fulereno C ₆₀ glicoconjugado a oligossacarídeos.....	31
Figura 12 -	Representação estrutural dos glicofulerenos globulares como potentes agentes anti-ebola.....	32
Figura 13 -	Representação estrutural do fulereno C ₆₀ glicoconjugado dendrítico.....	34
Figura 14 -	Representação estrutural do fotossensibilizador Luzitins.....	37
Figura 15 -	Representação estrutural dos aziridino-glicofulerenos como fotossensibilizadores.....	38
Figura 16 -	Representação estrutural do fulereno C ₆₀ polietilenoglicol-funcionalizado com fotossensibilizador em terapia fotodinâmica....	39
Figura 17 -	Representação estrutural dos fulerenos C ₆₀ funcionalizados com ácidos carboxílicos.....	39
Figura 18 -	Representação estrutural dos fulereno C ₆₀ catiônicos como fotossensibilizadores.....	40
Figura 19 -	Espectro de ressonância magnética de ¹ H 400 MHz em CDCl ₃ do composto 3ea	46
Figura 20 -	Espectro de ressonância magnética nuclear COSY ¹ H – ¹ H (400 MHz) em CDCl ₃ , do composto 3ea	47
Figura 21 -	Espectro de ressonância magnética nuclear COSY ¹ H – ¹ H (400 MHz) em CDCl ₃ , do composto 3ea	48
Figura 22 -	Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹³ C (100 MHz), em CDCl ₃ , do composto 3ea	49
Figura 23 -	Espectro de ressonância magnética nuclear HMQC ¹ H – ¹³ C em CDCl ₃ , do composto 3ea	50
Figura 24 -	Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹ H (400 MHz), em CDCl ₃ , do composto 4ea	55
Figura 25 -	Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹³ C (400 MHz), em CDCl ₃ , do composto 4ea	57
Figura 26 -	Comparativo entre os espectros de ressonância magnética nuclear dos compostos 3ea e 4ea	58
Figura 27 -	Absorbância do 1,3-difenilisobenzofurano na presença do composto 4ab em dimetilsulfóxido.....	62

Figura 28 – Representação da equação para o cálculo do rendimento quântico de geração de oxigênio singlete..... 62

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 -	Síntese e avaliação fotofísica dos compostos fulereno[60]-glicoconjugados.....	13
Esquema 2 -	Reação genérica de hidroalquilação/hidroarilação de fulereno C ₆₀	18
Esquema 3 -	Reação genérica de aminação do fulereno C ₆₀	19
Esquema 4 -	Proposta de mecanismo da reação de ciclopropanação de Bingel.....	20
Esquema 5 -	Síntese de fulereno[60]bis-aduto em forma de estrela com propriedades cromóforas.....	21
Esquema 6 -	Síntese de fulereno[60]malonato sem presença de solvente.....	22
Esquema 7 -	Reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen na síntese de 1,2,3-triazóis.....	27
Esquema 8 -	Mecanismo da reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, proposto por Rostovtsev et al. (2002).....	28
Esquema 9 -	Mecanismo da reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, proposto por Worrel; Malik e Fokin (2013).....	29
Esquema 10 -	Síntese de bis-triazoil-glicofulerenos via cicloadição “click”.....	30
Esquema 11 -	Síntese de [60]fulereno-bis-(α -D-manopiranosil)malonamida.....	33
Esquema 12 -	Mecanismos de ação de fotossensibilizador através do diagrama de Jablonski.....	36
Esquema 13 -	Representação da síntese dos compostos fulereno[60]-glicoconjugados.....	41
Esquema 14 -	Mecanismo de oxidação do 1,3-difenilisobenzofurano.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Otimização das condições de síntese dos bis(1-(glicosil)-5 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-alquil)malonatos (3aa-3ea ; 3ab-3eb).....	43
Tabela 2 -	Síntese dos bis((1-(glicosil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)alquil) malonatos (3aa-3ea ; 3ab-3eb).....	44
Tabela 3 -	Otimização das condições reacionais de ciclopropanação.....	51
Tabela 4 -	Síntese dos Fulerenos _{C₆₀} -bis(1-(glicosil)-5 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-alquil) malonatos (4aa-4ea ; 4ab-4eb).....	53
Tabela 5 -	Dados da análise de massas de alta resolução (HRMS-ESI).....	58
Tabela 6 -	Rendimento quântico de ¹ O ₂ e constantes de velocidade dos glicofulerenos conjugados 4aa-4ea e 4ab-4eb	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A – ampères
Å – angstrom
C₃ – carboxyfulereno
CBr₄ – tetrabrometo de carbono
CCD – cromatografia em camada delgada
CH₂Cl₂ – diclorometano
DBU – 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DMSO – dimetilsulfóxido
DNA – Ácido desoxirribonucleico
DPBF – 1,3-difenilisobenzofurano
EROS – espécies reativas de oxigênio
Et₃N – trietilamina
FS – fotossensibilizador
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
EMAR-ESI – Espectroscopia de massas de alta resolução com ionização por electrospray
IC₅₀ – Concentração Inibitória de 50 %
M/Z – Razão massa/carga
MVAV – moagem com vibração em alta velocidade
Na₂CO₃ – carbonato de sódio
NaHCO₃ – bicarbonato de sódio como base
NaH – hidreto de sódio
NaOMe – metóxido de sódio
PEG – polietilenoglicol
RMN – Ressonância magnética nuclear
RNA – Ácido ribonucleico
SN_i – substituição nucleofílica interna
TFD – terapia fotodinâmica
t-BuNH₄OH - hidróxido de tetrabutilamônio
THF- tetraidrofurano
UV-VIS – ultravioleta e visível
V – volts

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	OBJETIVO GERAL.....	13
1.1.1	Objetivos específicos	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1	FULERENO.....	14
2.2	CARBOIDRATOS.....	22
2.3	REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR DE HUSGEN.....	26
2.4	GLICOFULERENOS.....	29
2.5	TERAPIA FOTODINÂMICA.....	35
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
3.1	SÍNTESE DOS BIS(1-(GLICOSIL)-5H-1,2,3-TRIAZOIL-4-ALQUINIL) MALONATOS (3aa-3ea; 3ab-3eb).....	42
3.1.1	Otimização das condições reacionais	42
3.1.2	Espectros de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C do composto (3ea)	45
3.1.2.1	Espectros de ressonância magnética nuclear de ¹ H do composto 3ea.	45
3.1.2.2	Espectros de ressonância magnética nuclear ¹³ C e HMQC do composto 3ea.....	49
3.2	SÍNTESE DOS FULERENOC ₆₀ -BIS(1-(GLICOSIL)-5H-1,2,3- TRIAZOL-4-ALQUINIL)MALONATOS (4aa-4ea;4ab-4eb).....	51
3.2.1	Otimização das condições reacionais	51
3.2.2	Espectros de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C do composto 4ea	55
3.2.2.1	Espectros de ressonância magnética nuclear de ¹ H do composto 4ea.	55
3.2.2.2	Espectro de ressonância magnética nuclear ¹³ C do composto 4ea.....	55
3.3	DADOS DA ANÁLISE DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO.....	58
3.4	TESTES FOTOFÍSICOS DE GERAÇÃO DE OXIGÊNIO SINGLETE...	60
3.4.1	Ensaio de fotodegradação do 1,3-difenilisobenzofurano com os compostos (4aa-4ea; 4ab-4eb)	60
4	CONCLUSÕES	64
5	MATERIAIS E MÉTODOS	65
5.1	ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR....	65
5.2	ESPECTROSCOPIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO COM IONIZAÇÃO POR ELECTROSPRAY.....	65
5.3	ESPECTROFOTOMETRIA UV-Vis.....	65
5.4	REAGENTES E SOLVENTES	66
5.5	CROMATOGRAFIA EM COLUNA.....	66
5.6	CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA.....	66
5.7	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	66
5.7.1	Síntese dos triazolil-glicomalonatos (3aa-3ea; 3ab-3eb)	66
5.7.2	Síntese dos fulereno[60]-glicoconjugados (4aa-4ea; 4ab-4eb)	71
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	76
	APÊNDICE A – ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹ H E ¹³ C.....	82
	APÊNDICE B – GRÁFICOS DE ABSORBÂNCIA DO 1,3 DIFENILISOBENZOFURANO X COMPOSTOS.....	102
	APÊNDICE C – ESPECTROS DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO COM IONIZAÇÃO POR ELECTROSPRAY.....	107

1 INTRODUÇÃO

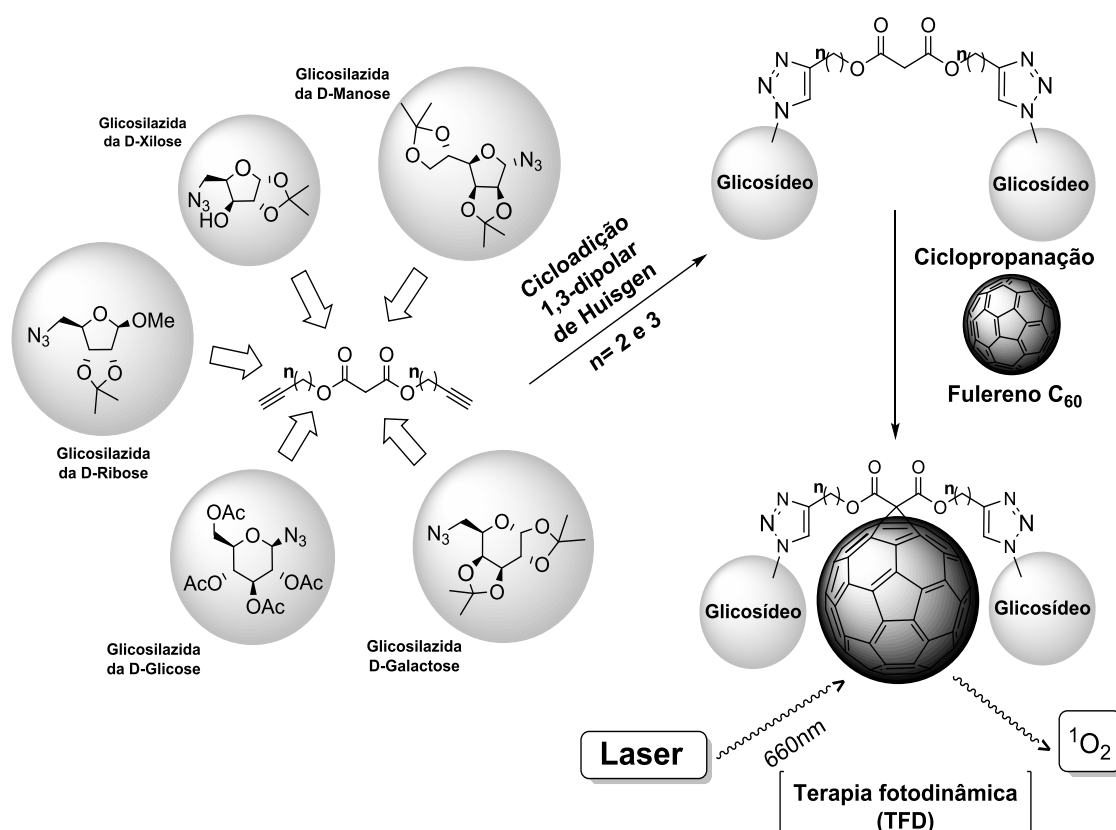
A nanotecnologia encontra-se presente em diversas áreas da ciência, dada a sua vasta aplicabilidade, seja no desenvolvimento de novos materiais (RAVI; VADUKUMPULLY, 2016), na informática (HAN et al., 2017) e até mesmo na indústria farmacêutica (LU et al., 2016) e na medicina (LIU et al., 2014). Neste contexto o fulereno C_{60} , é uma das mais difundidas nanoestruturas formadas apenas por átomos de carbono (MARTÍN; DA ROS; NIERENGARTEN, 2017), dadas suas intrigantes propriedades físico-químicas, onde podemos destacar as características fotofísicas (STASHEUSKI et al., 2014). Assim como as demais nanoestruturas de carbono como os nanotubos de carbono e os grafenos, os fulerenos tem uma limitação em relação a aplicações na área biológica, que ocorre devido à baixa solubilidade destas estruturas de carbono em meio fisiológico. Desta maneira, a introdução de grupos que possam modular esta propriedade e possibilitar uma maior compatibilidade destes sistemas em meios biológicos, consiste de um importante ramo da nanociência visando à aplicação destes promissores sistemas para terapias futuras. Os carboidratos, por outro lado, são moléculas primordiais a todas as formas de vida, estando envolvidas em diversos processos biológicos importantes (DASHTY, 2013). Nos mamíferos, os açúcares desenvolvem seu papel principal na produção de energia (JÉQUIER, 1994) estando também associados a outros tipos de processos biológicos, além de encontrarem-se presentes em biomoléculas de elevada importância como o ácido desoxirribonucleico (DNA) e o ácido ribonucleico (RNA) (COOPER et al., 2000). Além disso, sua interação com estruturas celulares presentes no organismo, através de receptores específicos (BRANDLEY; SCHNAAR, 1986), os tornam interessantes blocos construtores na síntese de fármacos, principalmente com a função de direcionar estas drogas aos seus locais de ação (AHMED; NARAIN, 2015). Sendo assim, o desenvolvimento de compostos envolvendo estas duas classes de substâncias em uma única molécula, pode levar ao desenvolvimento de uma nova série de substâncias com potenciais atividades biológicas. Neste contexto destaca-se a terapia fotodinâmica (TFD) (GIFT et al., 2018), a qual se utiliza das propriedades absorptivas de moléculas fotoativas, chamadas fotossensibilizadores (FS) e, da própria luz (HUANG, 2005), para o tratamento de doenças causadas por vírus (APOLIKHINA et al., 2011), bactérias (HAAG; STEIGER-RONAY; SCHMIDLIN, 2015) e até mesmo certos tipos de câncer

(AGOSTINIS et al., 2011; MORDON et al., 2012). Em geral esta técnica consiste na geração de espécies reativas de oxigênio, como por exemplo o oxigênio singlete, entre outras, pela excitação eletrônica de uma substância fotosensibilizadora, quando um determinado comprimento de onda é irradiado sobre a mesma. A espécie de oxigênio singlete gerada pode causar a destruição de células, bem como de vários tipos de patógenos (MROZ et al., 2011). Desta forma, a TFD torna-se uma alternativa promissora no tratamento de diversas disfunções. Tendo em vista as propriedades fotofísicas do fulereno e a versatilidade biológica dos carboidratos, a união destas duas classes de substâncias pode levar ao desenvolvimento de moléculas com propriedades fotosensibilizadoras e afinidade por estruturas biológicas.

1.1 OBJETIVO GERAL

A síntese de compostos nanoestruturados conjugados a carboidratos, com propriedades fotosensibilizadoras e o estudo fotofísico destes compostos para a possível aplicação dos mesmos como fotosensibilizadores em terapia fotodinâmica (Esquema1).

Esquema 1 – Síntese e avaliação fotofísica dos compostos fulereno[60]-glicoconjugados.



1.1.1 Objetivos específicos

- Sintetizar os fulereno[60]-glicoconjugados através de reações de cicloadição entre o fulereno C_{60} e os diferentes bis(1-(glicosil)-1,2,3-triazol-4-alquil)malonatos conjugados à galactose, xilose, manose, ribose e glicose, obtidos em etapa anterior.

- Realizar ensaios de fotodegradação do 1,3-difenilisobenzofurano (DPBF) na presença dos glicofulerenos sintetizados, utilizando-se a técnica de espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível (UV-VIS).

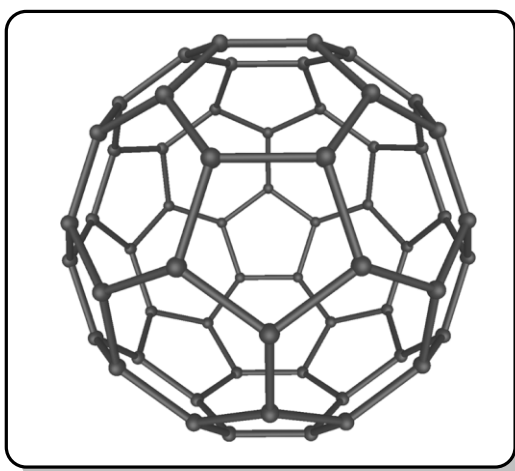
- Determinar o rendimento quântico de geração de oxigênio singlete (Φ_{Δ}) destes compostos em comparação ao fulereno C_{60} .

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FULERENO

O fulereno constitui uma classe de compostos de formato esférico constituídos apenas por átomos de carbono, sendo que sua forma contendo 60 carbonos, chamada de fulereno C_{60} (Figura 1), representa uma das mais abundantes destes alótropos. Estes foram descobertos por Kroto et al., (1985) experimentalmente, utilizando-se uma folha de grafeno a qual foi exposta a um laser pulsado de alta frequência, gerando aglomerados em sua superfície, os quais foram identificados como estruturas compostas essencialmente por átomos de carbono, possuindo uma fórmula C_n , das quais os fulerenos C_{60} e C_{70} encontravam-se presentes em maior quantidade, em reação às demais formas obtidas.

Figura 1 – Representação estrutural da molécula de fulereno C_{60} .



Krättschmer et al. (1990), reportou um método de obtenção dos fulerenos C_{60} e C_{70} puros em escala de gramas (g). Em sua metodologia, Krättschmer utilizou tubos de grafite de alta pureza, com um arco voltaico inserido, sob uma atmosfera de hélio em pressões de 100 – 200 torr, sendo necessária uma temperatura de aproximadamente 2000 °C, para obter 5 % de rendimento de fulereno C_{60} e outros 10 % de outras formas. Ao longo dos anos, muitas outras metodologias de obtenção de fulerenos foram desenvolvidas (MOJICA; ALONSO; MENDÉZ, 2013), dado o crescente interesse sobre estas estruturas. Mais recentemente, Kyesmen, Onoja e Amah (2016), utilizaram as duas principais técnicas baseadas em eletrodos, para a obtenção de fulerenos. A técnica de arco voltaico direto, onde uma corrente de 150 ampéres (A) é aplicada a dois eletrodos contendo uma haste de grafite, em um sistema fechado com atmosfera de hélio (He) a uma pressão de até 200 torr. E a técnica de aquecimento resistivo, na qual se aplica uma resistência elétrica ao eletrodo, neste caso, de 4,5, 7,5 e 11 V, respectivamente. Segundo os autores, quando usadas simultaneamente, a cada dois minutos de descarga de corrente no arco, quando aplicada uma resistência de 11 V, obteve-se o rendimento máximo de fulereno, o qual é extraído da fuligem de carbono gerada a partir da haste de grafite. Eles ainda compararam o uso das duas técnicas simultaneamente com o uso apenas do arco voltaico direto, mostrando que quando as duas técnicas são empregadas obtém-se 1,679 vezes mais massa do que usando apenas o arco voltaico.

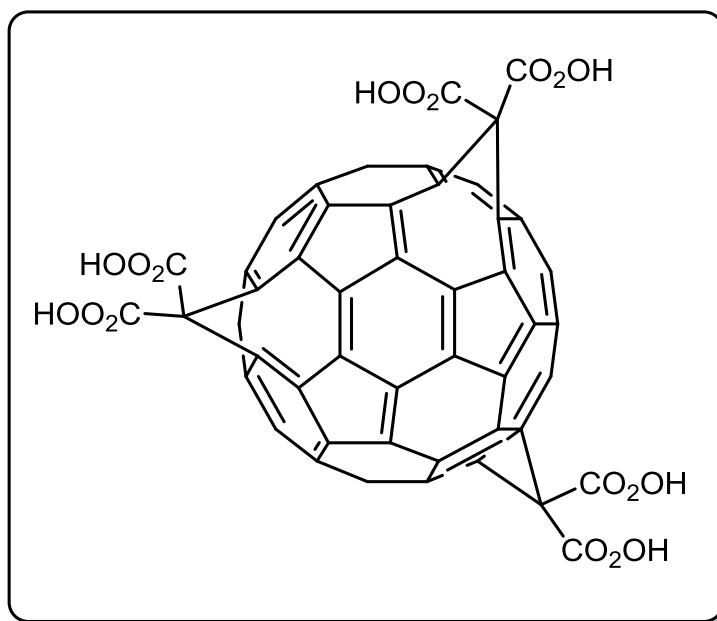
Desta forma, com a evolução dos processos de obtenção de fulerenos, a obtenção de derivados dessa nanoestrutura, foi ganhando uma alta notoriedade em diversos campos de aplicação (PAUTRAT, 2011). Na química, o fulereno C_{60} , rapidamente atraiu a atenção de diversos grupos de pesquisa em diferentes áreas, como por exemplo, na química de novos materiais (RAVI; VADUKUMPULLY, 2016), em síntese (YAN, Y. et al., 2015) e ainda na química medicinal (YAN, W. et al., 2015).

O fulereno C_{60} possui uma estrutura, constituída de 12 pentágonos e 20 hexágonos e uma simetria do tipo I_h , configurando um icosaedro truncado não regular de 32 faces, em arranjos onde os carbonos situam-se nos vértices das faces/anéis. Este arranjo é explicado pelo teorema de Euler o qual determina que para o fechamento de uma rede esférica composta por n hexágonos, 12 pentágonos são necessários, com exceção a $n = 1$. Os anéis pentagonais são então

responsáveis pela curvatura do sistema π e a consequente piramidalização dos átomos de carbono. Graças a este arranjo, o fulereno C_{60} é o menor e mais estável dos fulerenos (BÜHL; HIRSCH, 2001). Já as ligações entre os átomos de carbono têm diferentes tamanhos, enquanto as ligações entre os carbonos dos anéis de seis membros [6 – 6] medem 1,38 Å e tem caráter de ligação π , as ligações entre os carbonos pertencentes aos anéis de cinco e seis membros [5 – 6] medem 1,54 Å, possuindo e são descritas como ligações simples (KROTO; ALLAF; BALM, 1991; YADAV; KUMAR, 2008). Esta estrutura, diferentemente de compostos aromáticos comuns, cuja planaridade do sistema favorece a conjugação eletrônica dos elétrons em orbitais π paralelos, torna o fulereno C_{60} um composto não-aromático, pois a curvatura da sua forma esférica causa um desvio no ângulo padrão de 120° nos anéis de seis membros fazendo com que o sistema π tenha sua conjugação eletrônica prejudicada, havendo uma piramidalização dos carbonos sp^2 (SOLA; MESTRES; DURAN, 1995). Sendo assim a hibridização dos átomos de carbono no fulereno C_{60} , não é exatamente do tipo sp^2 , mas uma forma considerada $sp^{2,278}$ (HADDON et al., 1993).

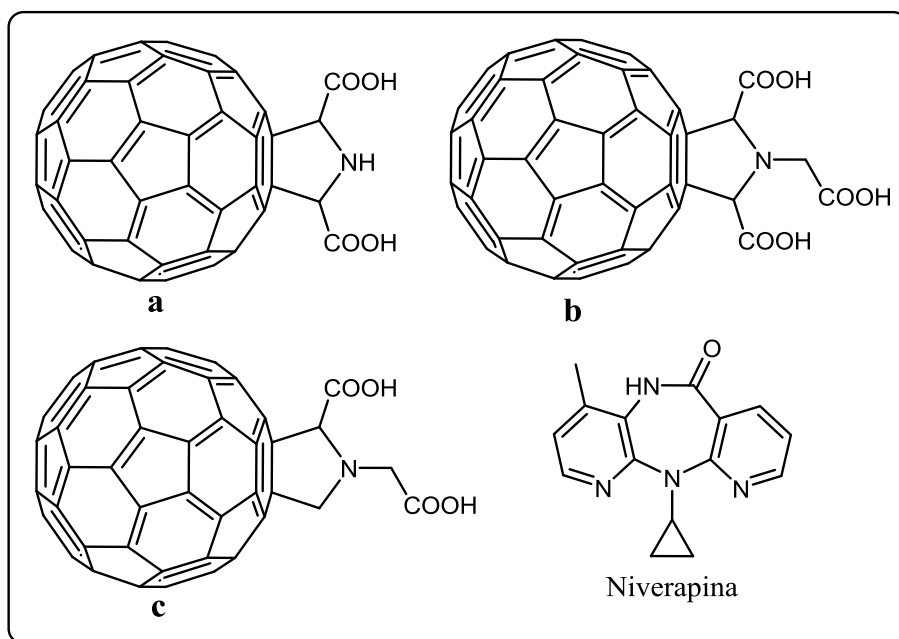
Dentre as propriedades físico-químicas do fulereno C_{60} , sua essencial insolubilidade em solventes polares (RUOFF et al., 1993) dificulta o seu uso em determinadas aplicações. É o caso da utilização de fulereno como moléculas biologicamente ativas, uma vez que são insolúveis no meio fisiológico, problema para o qual há uma série de estratégias relatadas na literatura, visando melhorar a solubilidade do C_{60} em solventes polares e até mesmo em água. Neste contexto, Dugan et al., (2014) relata o uso do carboxifulereno (C_3) (Figura 2), um trisaduto do fulereno C_{60} com o ácido malônico solúvel em água, como um possível agente terapêutico contra mal de Parkinson. O composto foi administrado em macacos, expostos a um agente causador de estresse oxidativo severo, induzindo os efeitos da doença neurodegenerativa. Após 2 meses de administração do composto, houve significativa melhora nos níveis de dopamina no cérebro dos macacos tratados, bem como nas funções motoras, dois principais indícios de sucesso no tratamento. Os autores associam esse efeito positivo, devido ao fulereno ter afinidade por radicais livres, sendo capaz de trapear estas espécies e impedir o avanço das lesões neurológicas causadas por estas substâncias.

Figura 2 – Representação estrutural do carboxifulereno (C₃) solúvel em água.



Compostos baseados em fulereno C₆₀, solúveis em água e com atividade inibitória de HIV1-protease foram descritos por Nakamura e Mashino (2009) (Figura 3). Quando comparados com a Nivirapina, um composto inibidor da HIV1-protease conhecido comercialmente como Viramune[®], os compostos apresentaram Concentração Inibitória de 50 % (IC₅₀) até cem vezes menores, onde se destacaram os compostos **a** e **b**.

Figura 3 – Representação estrutural dos fulerenos C₆₀ tipo-prolina e da niverapina.

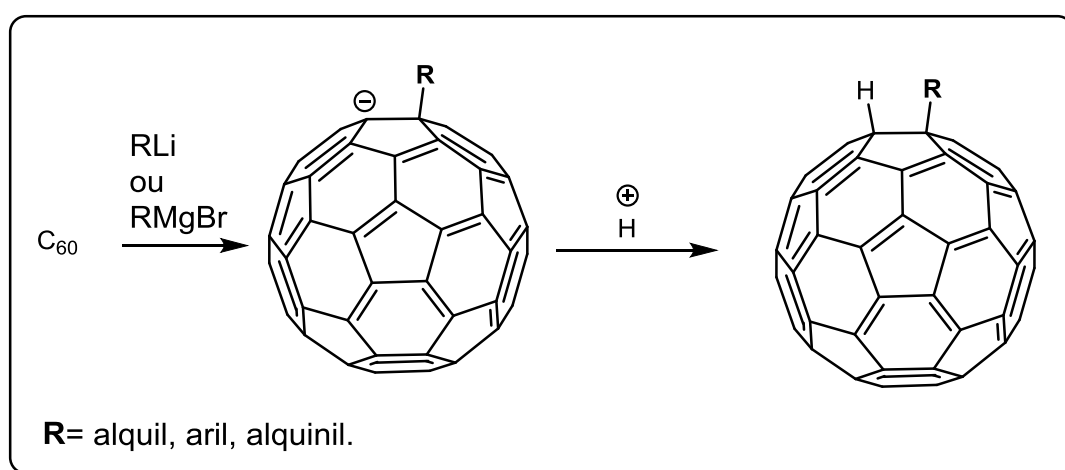


Os autores atribuem a eficiência do fulereno em bloquear o sítio ativo da enzima viral, devido estudos *in silico* já terem demonstrado como o grupamento volumoso do fulereno C₆₀ bloqueia o sítio ativo inibindo a HIV1-protease, através de interações hidrofóbicas.

Os aspectos estruturais do fulereno C₆₀, descritos anteriormente, refletem na reatividade desta substância, a qual possui um caráter deficiente em elétrons, podendo atuar como eletrófilo em uma série de reações descritas na literatura (OLAH et al., 1992). Este caráter se deve, principalmente, a piramidalização dos carbonos sp^2 e a alta energia tensional associada a esta forma (HIRSCH; BRETTREICH, 2005). Sendo assim cabe ressaltar que o C₆₀ pode ser empregado em uma série de transformações químicas são elas:

- Reação de hidroalquilação/ hidroarilação, via adição nucleofílica de espécies organometálicas do tipo [M]-alquil, [M]-aril ou [M]-alquinil (Esquema 2). Em geral, compostos organolítio e organomagnésio ocasionam uma reação bastante rápida de adição nucleofílica ao fulereno resultando na formação de um intermediário aniônico que, posteriormente, é protonado levando aos compostos hidrofulerenos, como descrito por Wudl et al., (1992).

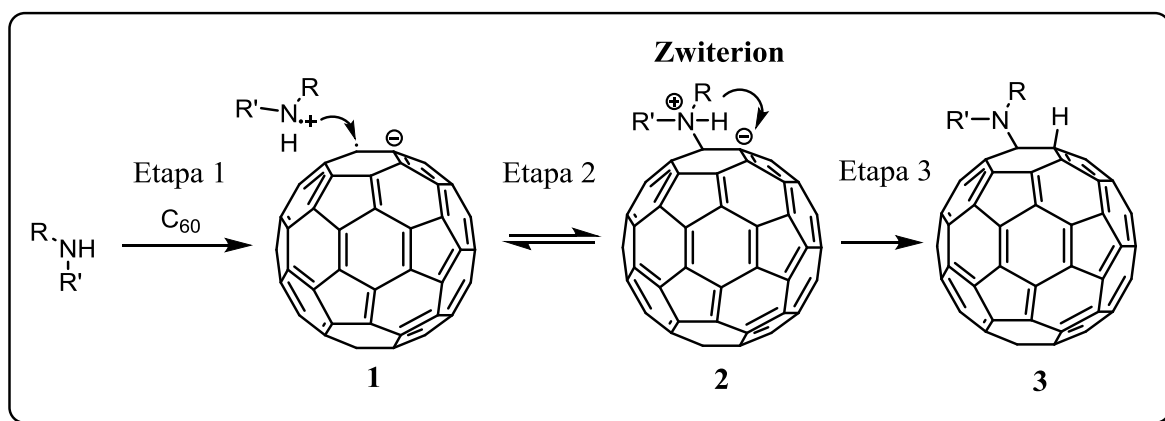
Esquema 2 – Reação genérica de hidroalquilação/hidroarilação de fulereno C₆₀.



- Reação aminação, acontece pela adição nucleofílica de aminas primárias ou secundárias de alta nucleofilicidade ao fulereno C₆₀ (Esquema 3). Primeiramente, ocorre o tratamento do C₆₀ na amina pura, em geral propilamina ou etilenodiamina, resultando em uma solução verde devido à presença do ânion radical complexo

derivado do fulereno gerado pela transferência de um elétron da amina para o fulereno (Etapa 1).

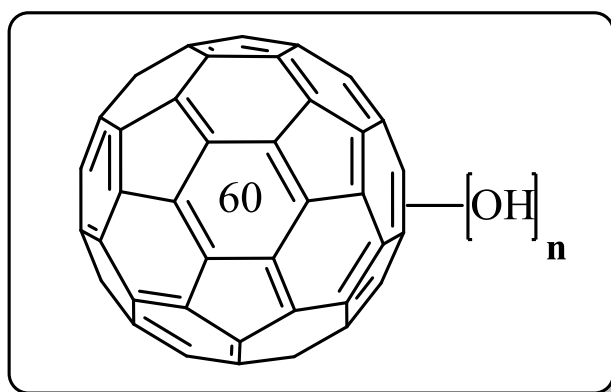
Esquema 3 – Reação genérica de aminação do fulereno C_{60} . R = substituinte.



Após a formação da espécie zwitteriônica **2**, pela combinação dos radicais amina e fulereno (Etapa 2) gerados na primeira etapa, acontece a transferência de um próton da amina para o C_{60} (Etapa 3), levando à fulerenoamina **3**. Um exemplo deste tipo de reação de aminação de fulereno é descrito por Skiebe et al., (1994).

- Hidroxilação/Alcoxidação de fulerenos, pode ser obtida pela adição nucleofílica de grupos hidroxila ou alcóxido ao fulereno. A metodologia que oferece maior controle sobre o grau de hidroxilação/alcoxidação do fulereno, consiste em reagir o C_{60} dissolvido em benzeno, com uma solução de NaOH, sob atmosfera ambiente e utilizando um catalisador de transferência de fase como o hidróxido de tetrabutilamônio ($t\text{-BuNH}_4\text{OH}$) (Li et al., 1993), levando assim a fulerenóis multifuncionalizados genericamente representado na Figura 4.

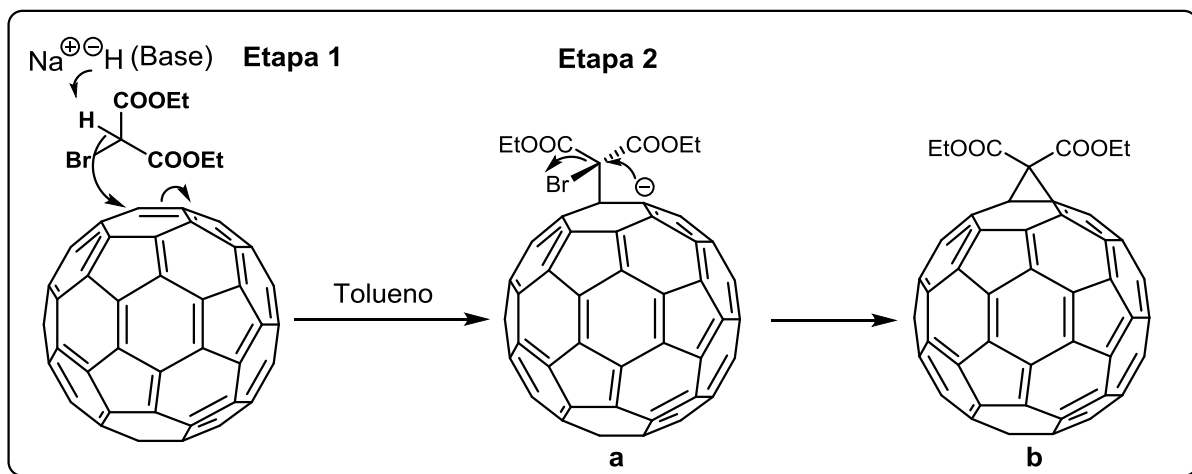
Figura 4 – Representação estrutural de fulerenóis derivados do fulereno C_{60} .



A formação destes fulerenóis pode ser ainda controlada pela variação de condições reacionais como estequiometria, temperatura e o tipo de agente oxidante utilizado (RINCÓN et al., 2003). Cabe ressaltar que os fulerenóis de massa alta possuem solubilidade em meio aquoso, o que traz uma grande vantagem em relação à aplicação destes compostos.

- Ciclopropanação de fulerenos é considerada uma das mais versáteis e utilizadas metodologias de obtenção de mono e/ou poliadutos de fulereno C_{60} . A reação de adição nucleofílica ao fulereno, seguida de uma reação de substituição nucleofílica intramolecular, leva à formação de um anel ciclopropano ligando o C_{60} ao aduto, foi proposta por Bingel (1993). Partindo-se do dietilbromomalonato, em tolueno e na presença de hidreto de sódio (NaH) como base, Bingel obteve o aduto fulereno[60]malonato de forma simples (Esquema 4), onde na etapa 1 a base remove o próton ácido do dibromomalonato, o qual ataca o fulereno deslocando o par de elétrons para o carbono do fulereno C_{60} , levando a formação do intermediário **a**. Na sequência ocorre uma substituição nucleofílica interna (SN_i) (Etapa 2), onde o carbânion fulerênico ataca o carbono α -bromodicarbonílico, expulsando o bromo e formando o monoaduto, fulereno[60]malonato **b**.

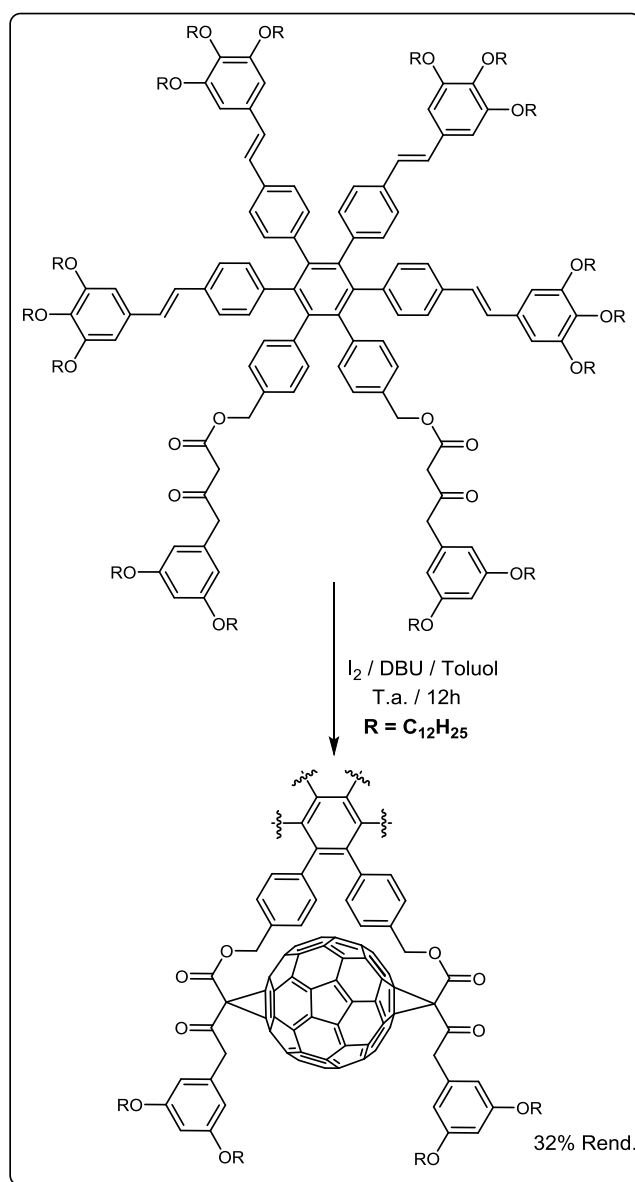
Esquema 4 – Proposta de mecanismo da reação de ciclopropanação de Bingel.



Esta metodologia proposta ainda na década de 90 desenvolveu-se ao longo dos anos propiciando a síntese de fulerenos mono e multifuncionalizados e levou à obtenção de uma ampla classe de derivados, com uma vasta e interessante variedade estrutural (RIALA; CHRONAKIS, 2013). Sendo assim, o uso de diferentes

fontes de metilenos ativos e bases na promoção destas reações têm sido extensivamente estudados e aprimorados (YAN, W. et al., 2015), bem como as reações de multifuncionalização de fulereno C_{60} , que levam à formação de estruturas supramoleculares bastante complexas (URBANI; NIERENGARTEN, 2007). Figueira-Duarte et al., (2006), reportaram a síntese de derivados de fulereno[60]bis-adutos em formato de estrela e avaliaram as propriedades do estado excitado de deste cromóforo. Em uma síntese utilizando as condições de ciclopropanação clássica, os autores reagiram o bis malonato com iodo (I_2) na presença de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) como base, gerando o α -

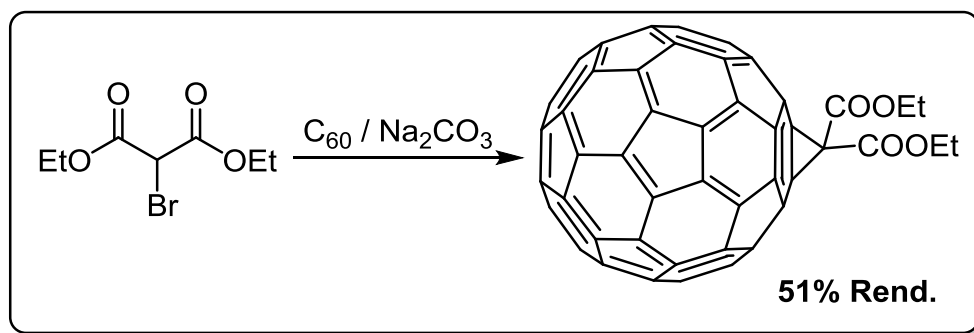
Esquema 5 – Síntese de fulereno[60]bis-aduto em forma de estrela com propriedades comóforas.



halomalonato *in situ*, o qual reage com o fullereno, levando à formação do produto em 32 % rendimento (Esquema 5). Após realizar experimentos de TFD, os autores constataram que houve uma estabilização do estado tripleto excitado, quando o fullereno está ligado ao bis-aduto, em comparação com outros compostos, onde não há a presença de um grande sistema π conjugado.

Muitas variações desta metodologia foram elaboradas nos anos que se seguiram, explorando diferentes fontes de halogênio, como o tetrabrometo de carbono (CBr_4) (CAMPS et al., 1997), assim como as bases, trietilamina (Et_3N) (KESHAVARZ et al., 1996) e carbonato de sódio (Na_2CO_3), reportada por Wang et al., (2003). Neste trabalho, os autores obtém o produto clássico de ciclopropanação, fulereno[60]malonato, utilizando-se Na_2CO_3 ao invés de DBU, em uma reação sem presença de solvente, através de uma técnica de moagem com vibração em alta velocidade (MVAV) (Esquema 6). Primeiramente os autores relatam ter usado DBU como base, empregando as mesmas condições sem solvente, através da técnica de MVAV, porém após 30 minutos, nenhum traço do produto foi observado. Quando carbonato de sódio foi utilizado, após transcorrido este tempo, o produto foi obtido em 51 % de rendimento. Os autores ainda utilizaram o bicarbonato de sódio como base (NaHCO_3), porém houve um pequeno decréscimo no rendimento (WANG et al., 2003).

Esquema 6 – Reação de síntese de fulereno[60]malonato sem presença de solvente.

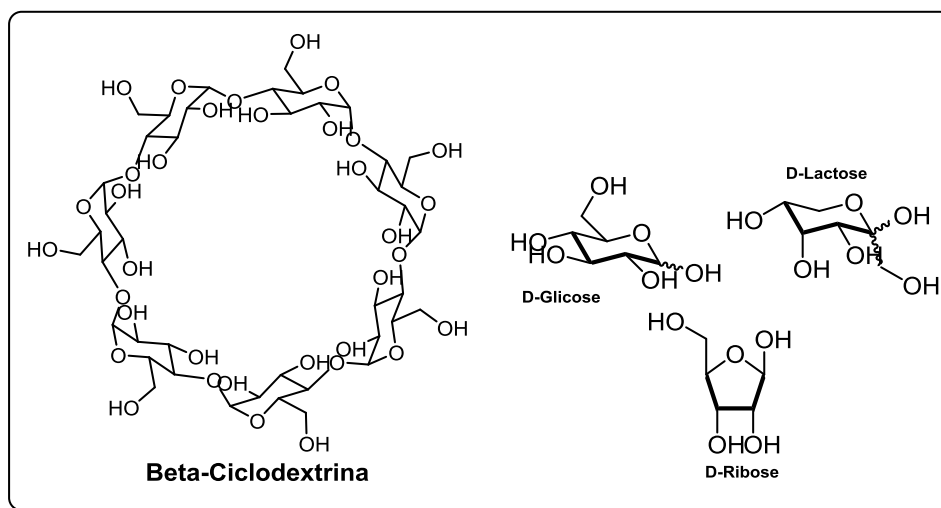


2.2 CARBOIDRATOS

Os carboidratos são moléculas estruturalmente simples, quando na forma de monossacarídeos, e mais complexas quando polimerizadas na forma de oligossacarídeos e, principalmente, como polissacarídeos (Figura 5) (TAYLOR,

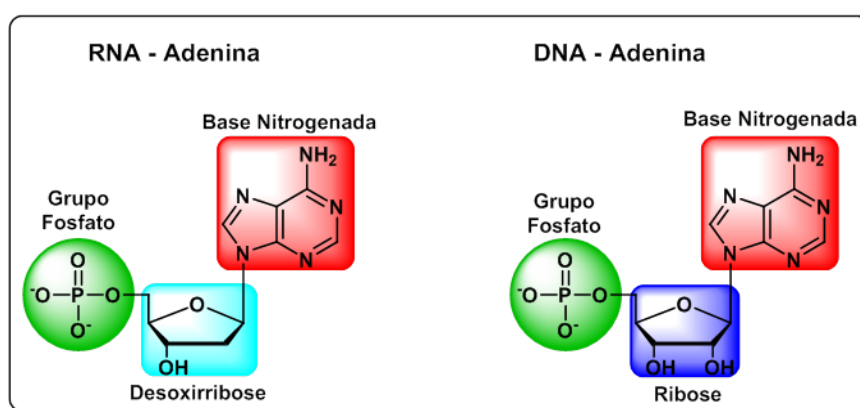
1998). Estes açúcares podem ser facilmente encontrados em sua forma enantiomericamente pura, tanto em uma grande quantidade de organismos vivos, quanto comercialmente, para fins de pesquisa.

Figura 5 – Representação estrutural dos monossacarídeos, D-glicose, D-lactose, D-ribose e do polissacarídeo β -ciclodextrina.



Os carboidratos estão presentes em inúmeras funções biológicas e/ou são partes de biomoléculas extremamente importantes, nos organismos vivos (DASHTY, 2013). A ribose é um bom exemplo, pois é parte constituinte da estrutura do RNA, cuja estrutura genérica esta representada na Figura 6 (COOPER et al., 2000).

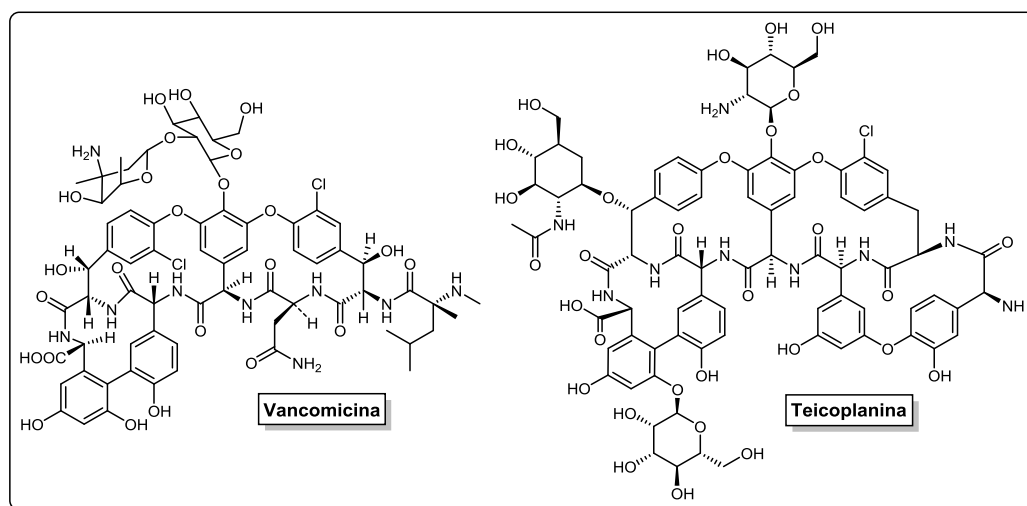
Figura 6 – Representação estrutural dos açúcares presentes nos ácidos nucleicos.



Os carboidratos também ocorrem no organismo na forma de peptídeos glicosilados ou glicopeptídeos, cujas cadeias laterais de alguns aminoácidos podem

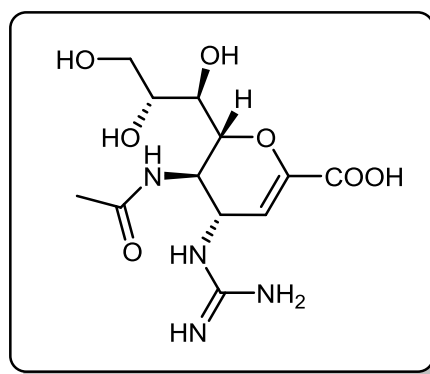
estar ligadas covalentemente aos açúcares (BIZOUARNE et al., 1993). Os glicopeptídeos são receptores nas superfícies das células e viabilizam as comunicações intercelulares (BRANDLEY; SCHNAAR, 1986) e respostas imunológicas (SHARON; LYS, 1995; NISHAT; ANDREANA, 2016). A vancomicina (Figura 7) é um exemplo de glicopeptídeo, utilizado como antibiótico, sendo eficaz contra estafilococos, enterococos, estreptococos, *Clostridium difficile* (bactéria causadora de colite pseudomembranosa), entre outras bactérias anaeróbias gram-positivas, como peptostreptococcus. Este composto age durante a formação da nova parede celular nos micro-organismos em reprodução ligando-se com as unidades N-acetilglicosamina e N-acetilmurâmico-peptídeo, as quais iriam compor o peptidoglicano da nova parede celular. Desta maneira, interrompem o processo de polimerização da parede celular. Desprovidas de parede celular, as bactérias sensíveis sofrem lise, devido à elevada pressão osmótica do seu meio interno. Seu efeito é, portanto, bactericida. A teicoplanina (Figura 7) é outro antibiótico que possui praticamente as mesmas atribuições da vancomicina (MURRAY; ARIAS; NANNINI, 2015).

Figura 7 – Representação estrutural dos antibióticos glicopeptídicos vancomicina e teicoplanina.

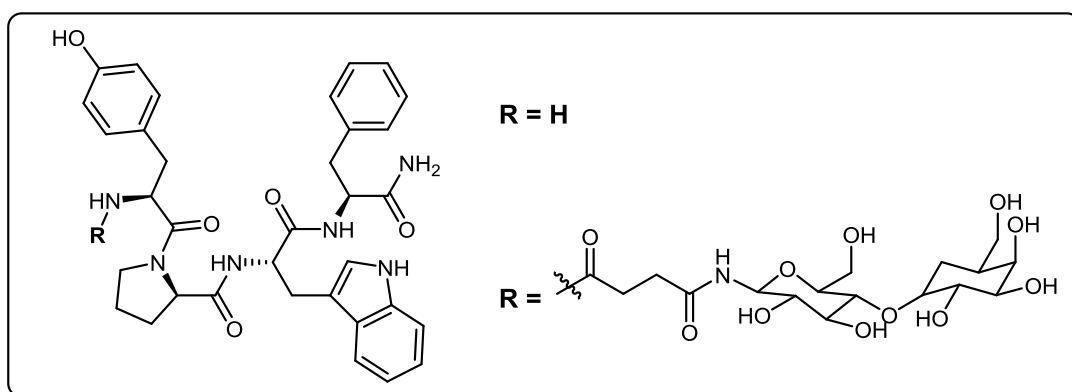


As inúmeras propriedades biológicas, além da presença em diversos processos bioquímicos, justifica o interesse na pesquisa de fármacos baseados em carboidratos (ZHANG; WANG, 2015), sendo muitos já comercializados como é o caso do zanamivir (Figura 8), um antiviral específico para o vírus *Influenza*.

Figura 8 – Representação estrutural do zanamivir®



A síntese de glicopeptídeos e/ou compostos glicoconjugados é uma alternativa excelente para alterar as propriedades físico-químicas de fármacos, de forma a aumentar a biodisponibilidade, a permeabilidade celular, estabilidade metabólica e a seletividade via ligação específica carboidrato-receptor (MORADI, et al., 2016). Peptídeos opióides como a endomorfina-1 (**1**) (Figura 9), são utilizados como analgésicos por via oral, porém sua absorção pelo organismo não é tão efetiva dadas suas propriedades físico-químicas. Devido a esta característica, Varamini et al., (2012), propuseram a glicoconjugação da endomorfina-1 com a galactose e avaliaram os efeitos do derivado glicoconjugado (**2**) (Figura 9).

Figura 9 – Representação estrutural da endomorfina-1. Analgésico peptido-opiídeo **1**; endomorfina glicoconjugada à galactose **2**.

O resultado, segundo os autores, foi o aumento significativo da permeabilidade celular e da estabilidade metabólica, o que produziu ótimos efeitos nos testes *in vivo*. O derivado glicoconjugado apresentou atividade antinociceptiva nos camundongos testados, quando administrado por via intravenosa bem como

pela via oral. Outra vantagem da glicoconjugação de carboidratos a fármacos é chamada *glicotargeting*, que em tradução literal, pode ser entendido como glicodirecionamento. Esta estratégia se vale de receptores específicos chamados lectinas presentes nas membranas celulares de determinados tecidos, e são expressos em diferentes tipos de células como, por exemplo, as células do fígado, tumores e rins. Sendo assim, agentes terapêuticos conjugados a carboidratos podem ser entregues diretamente nesses tecidos através da interação carboidrato-receptor (JAIN et al., 2012). O que acresce ainda mais em importância, a glicoconjugação de carboidratos a compostos cujo o objetivo é expressar uma atividade biológica.

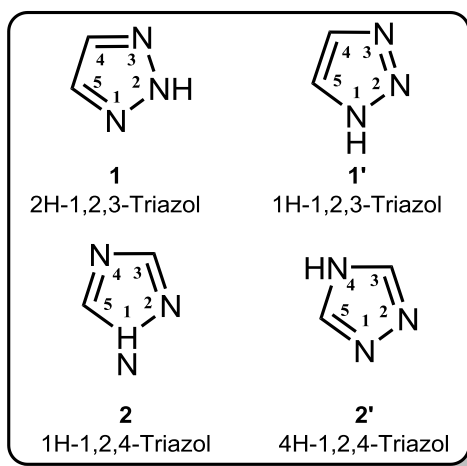
2.3 REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR DE HUISGEN

As reações de cicloadição são uma classe de reações pericíclicas de extrema importância em síntese orgânica, na qual dois sistemas π independentes se unem através de um processo sincronizado de movimento de elétrons formando um novo anel ou composto cíclico. Existem vários tipos de reações de cicloadição, sendo a mais conhecida, a reação de Diels-Alder, na qual um dieno (dieno 1,3-conjugado) e um alceno substituído (dienófilo), reagem por um mecanismo envolvendo a migração de 6 elétrons [4+2], levando a formação de um anel de seis membros (CAREY, 2000). Como objeto de interesse do presente trabalho, destacam-se as reações de cicloadição 1,3-dipolar [3+2], para a síntese dos bis(1-(glicosil)-5H-1,2,3-triazol-4-alquil)malonatos.

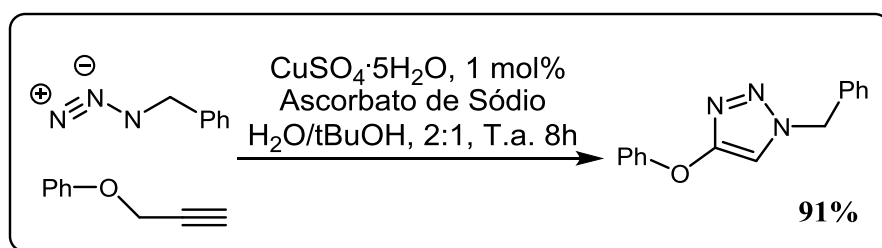
Os triazóis são compostos heterocíclicos aromáticos de cinco membros contendo três átomos de nitrogênio em sua estrutura e existem na forma de dois regioisômeros diferentes, o 1,2,3-triazol (**1**) e o 1,2,4-triazol (**2**). Ainda podem variar conforme os substituintes ligados ao anel triazólico, 1H-1,2,3-triazol (**1**) e o 2H-1,2,3-triazol (**1'**); 1H-1,2,4-triazol (**2**) e o 4H-1,2,4-triazol (**2'**) (Figura 10).

Para a obtenção regioselectiva dos 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituídos a reação de cicloadição azida-alcino catalisada por cobre 1,3-dipolar de Huisgen pode ser empregada, como demonstrado por Rostovtsev et al., (2002). Partindo-se de uma azida orgânica e um alcino terminal, na presença de um sal de cobre (II) como catalisador e ascorbato de sódio como agente redutor, é possível obter os 1,2,3-triazóis de forma simples e em excelente rendimento (Esquema 7).

Figura 10 – Representação estrutural dos diferentes isômeros de triazol.



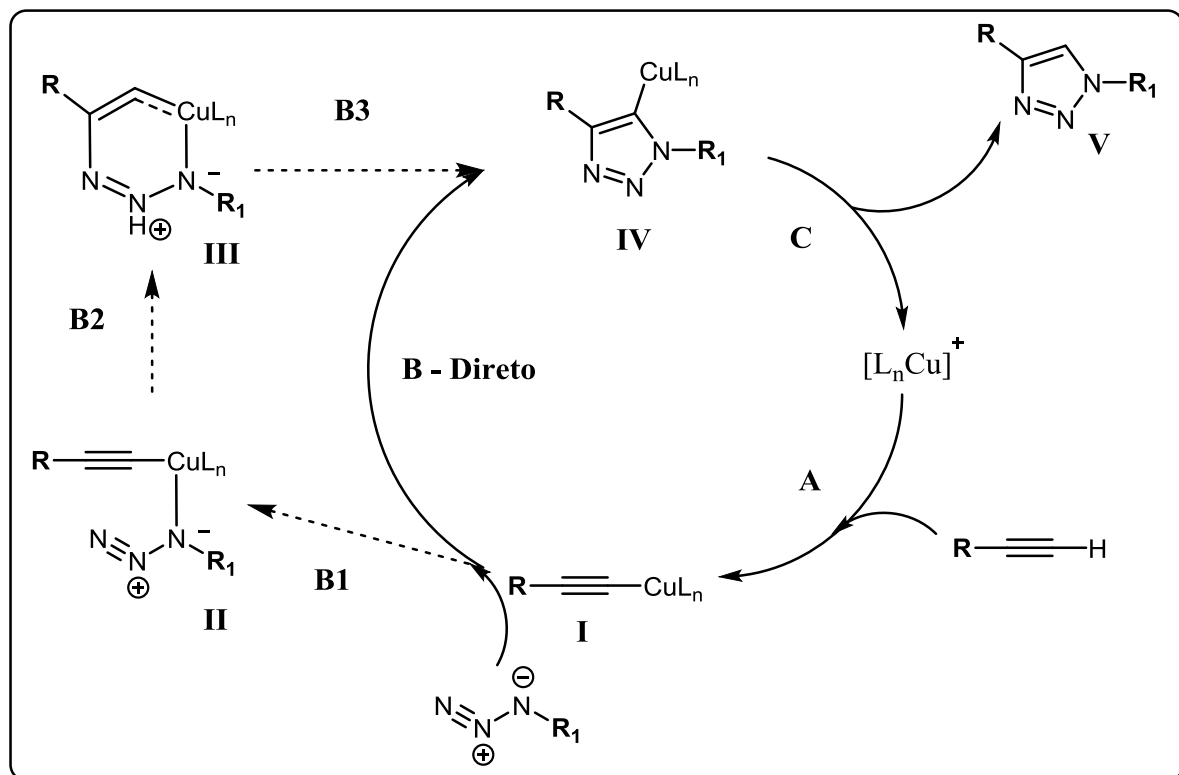
Esquema 7 – Reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen na síntese de 1,2,3-triazóis.



O mecanismo de cicloadição proposto no Esquema 8 envolve a formação do acetileno de cobre (I), após a quelação do átomo de cobre com o agente redutor e o alcino terminal (**intermediário I**). Segundo os autores, o caminho direto B via adição concertada [3+2] entre a azida orgânica e o acetileno de cobre, possui uma barreira energética de 12 a 15 Kcal mol^{-1} , considerando cálculos teóricos realizados. Desta forma, a reação se processa pela anelação $\text{B1} > \text{B2} > \text{B3}$, em vista da formação do anel de seis membros (**intermediário III**), o qual possui uma alta tensão angular no sistema $\pi \text{C}=\text{Cu}$, levando ao arranjo de cinco membros, mais estável (**intermediário IV**) e a posterior eliminação do cobre, resultando no composto **V**, 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído (ROSTOVTSEV et al., 2002).

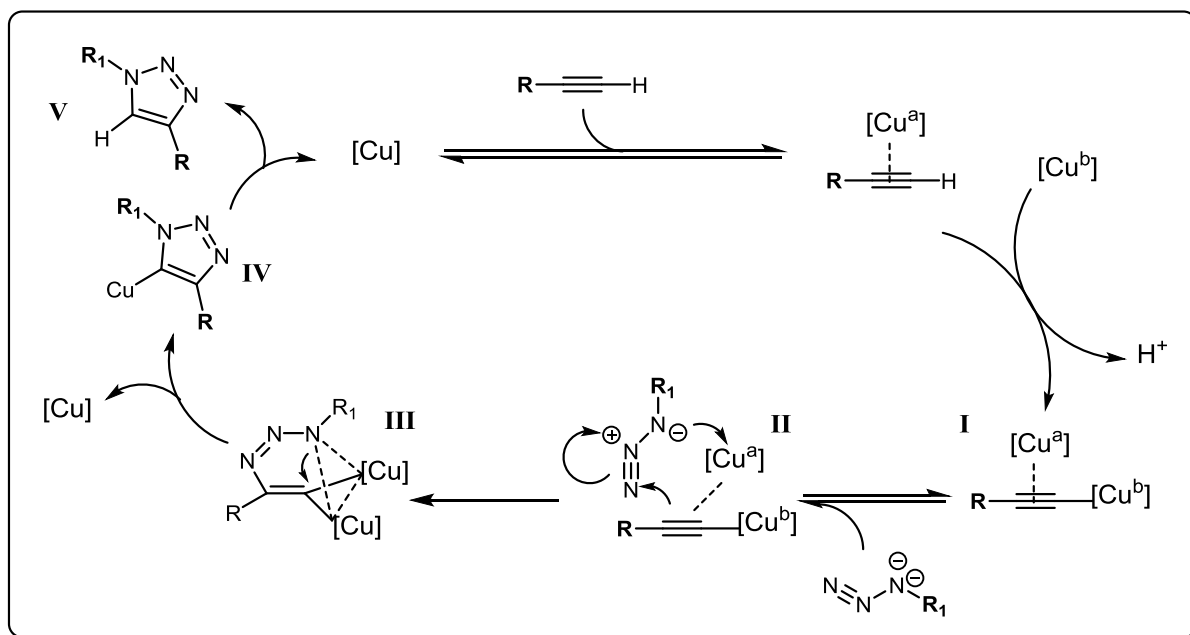
Reações de cicloadição para a obtenção de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos, utilizando uma espécie catalítica de cobre (I), sem a presença de um agente redutor, foram descritas por Worrell; Malik e Fokin (2013), na qual os autores buscaram elucidar o mecanismo envolvido neste tipo de transformação.

Esquema 8 – Mecanismo da reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, proposto por Rostovtsev et al. (2002).



Uma vez que os intermediários envolvidos são bastante reativos, os autores monitoraram o processo reacional através do uso de catalisadores de cobre contendo diferentes isótopos do cobre (Cu^{63} e Cu^{65}). Sendo que os estudos calorimétricos, acompanhados em tempo real mostraram que o complexo acetileno de cobre mono, não reagiu frente às azidas orgânicas utilizadas. A reação ocorreu apenas quando outro catalisador, ou seja, uma fonte exógena de cobre foi adicionado, permitindo a formação do complexo acetileno contendo dois átomos de cobre. O Esquema 9 apresenta o mecanismo proposto pelos autores a partir dos experimentos realizados. Nota-se que há a formação um acetileno bis-cuprado (I), o qual está em equilíbrio com o intermediário (II), seguindo o caminho reacional direto, observa-se a formação de um complexo pouco tensionado (III) entre o acetileno, a azida e dois átomos de cobre, o que favorece a primeira anelação, pela eliminação de um átomo de cobre, levando ao ciclo de cinco membros (IV), por fim acontece a regeneração do meio catalítico e o produto da reação de cicloadição foi obtido.

Esquema 9 - Mecanismo da reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, proposto por Worrel; Malik e Fokin (2013).



Há uma série de outras metodologias descritas na literatura, utilizando outras espécies de cobre, como catalisadores, assim como diferentes processos de síntese na obtenção regioseletiva desta classe de compostos, até mesmo sem o emprego da catálise organometálica (JALANI; KARAGÖZ; TSOGOEVA, 2017). Após esta breve revisão acerca dos aspectos sintéticos pertinentes a este trabalho, serão discutidas, a seguir a síntese, as propriedades físicas e químicas e as aplicações dos compostos glicoconjugados de fulereno.

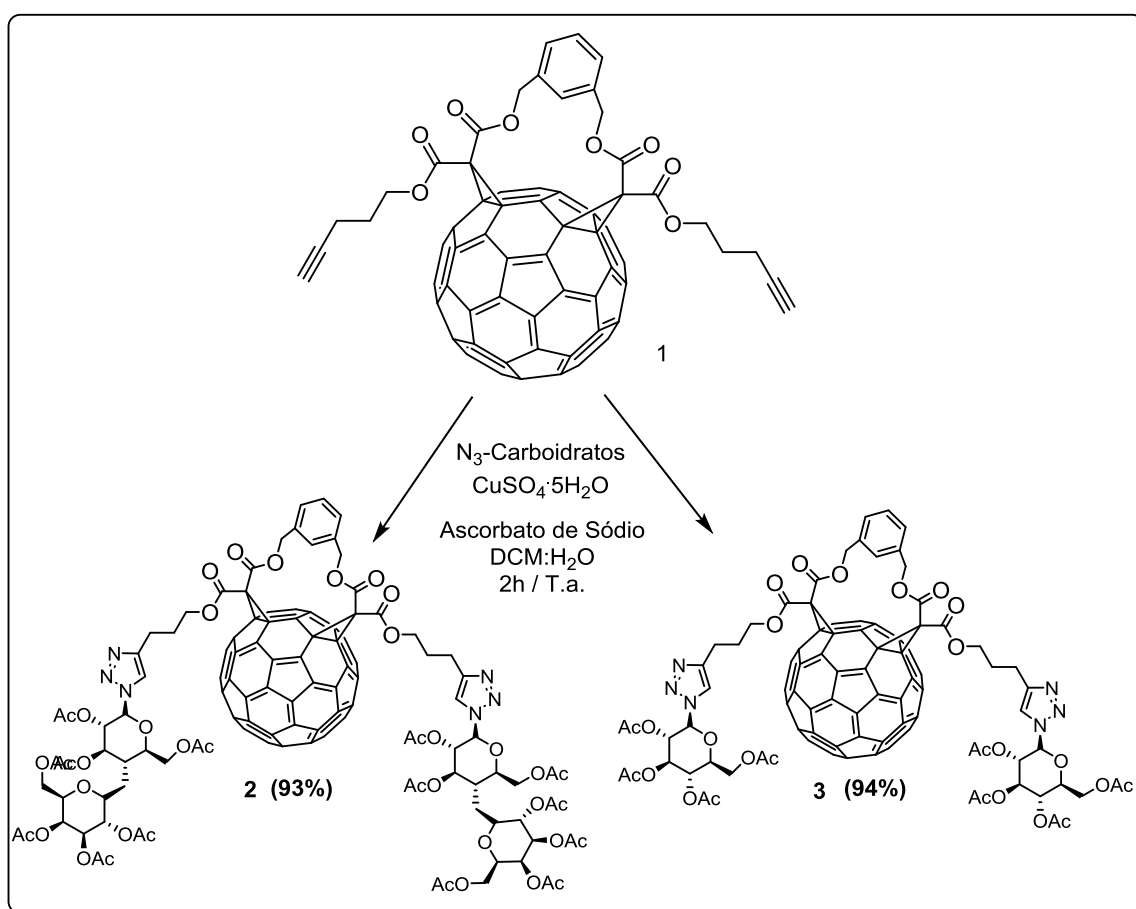
2.4 GLICOFULERENOS

Tendo em vista, tudo o que já foi discutido acerca do fulereno C₆₀, suas propriedades físico-químicas, reatividade e aplicações, bem como as importantes propriedades biológicas exibidas pelos carboidratos, torna-se ainda mais atrativa a busca por substâncias contendo porções carboidrato, conjugadas ao fulereno C₆₀. Logo a união de ambas as espécies em uma única estrutura, oferece uma série de possibilidades a serem exploradas (TANIMOTO et al., 2008; NIERENGARTEN; NIERENGARTEN, 2014). Fatores como o aumento da solubilidade do C₆₀ em solventes polares e, por conseguinte, em meio fisiológico a entrega direcionada de fármacos no qual os carboidratos são capazes de mediar e a baixa toxicidade destes

compostos, são algumas das várias características que estes glicofulerenos vem apresentando e, conseqüentemente, despertando o interesse na síntese desta classe (CECIONI et al., 2011).

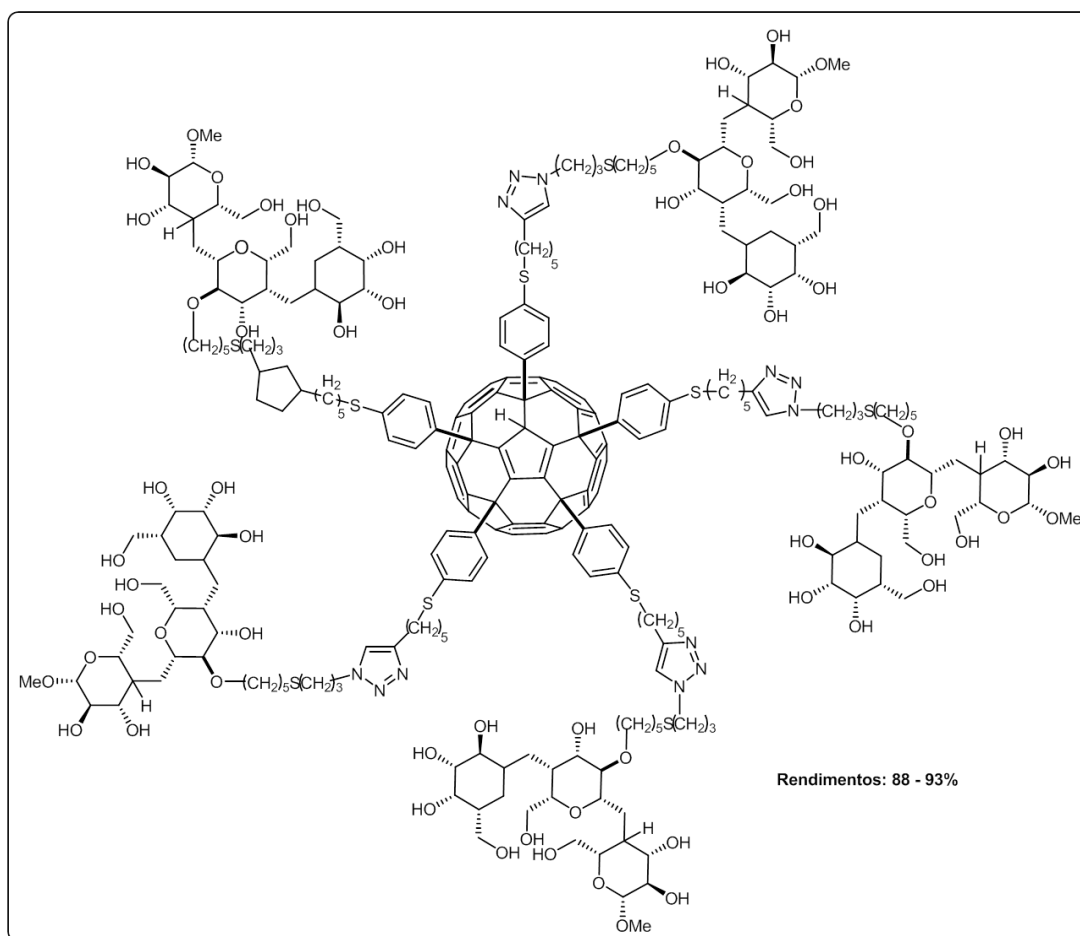
Com esta finalidade, Pereira et al. (2010) realizaram a reação via reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen do malonato acetilênico **1** com diferentes azido-açúcares protegidos, em uma mistura de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ por duas horas à temperatura ambiente, levando a obtenção dos bis-triazoil-glicofulerenos **2** e **3**, em ótimos rendimentos (Esquema 10).

Esquema 10 – Síntese de bis-triazoil-glicofulerenos via cicloadição “click”.



Compostos glicofulerenos conjugados pentafuncionalizados com oligossacarídeos, também podem ser obtidos através destas reações de cicloadição catalisadas por cobre. Isobe et al., (2003), reportaram a síntese do composto **4** (Figura 11) e análogos a partir da cicloadição de pentalquinil[C₆₀]fulerenos e azido-oligoaçúcares

Figura 11 – Representação estrutural do fulereno C₆₀ glicoconjugado a oligossacarídeos.

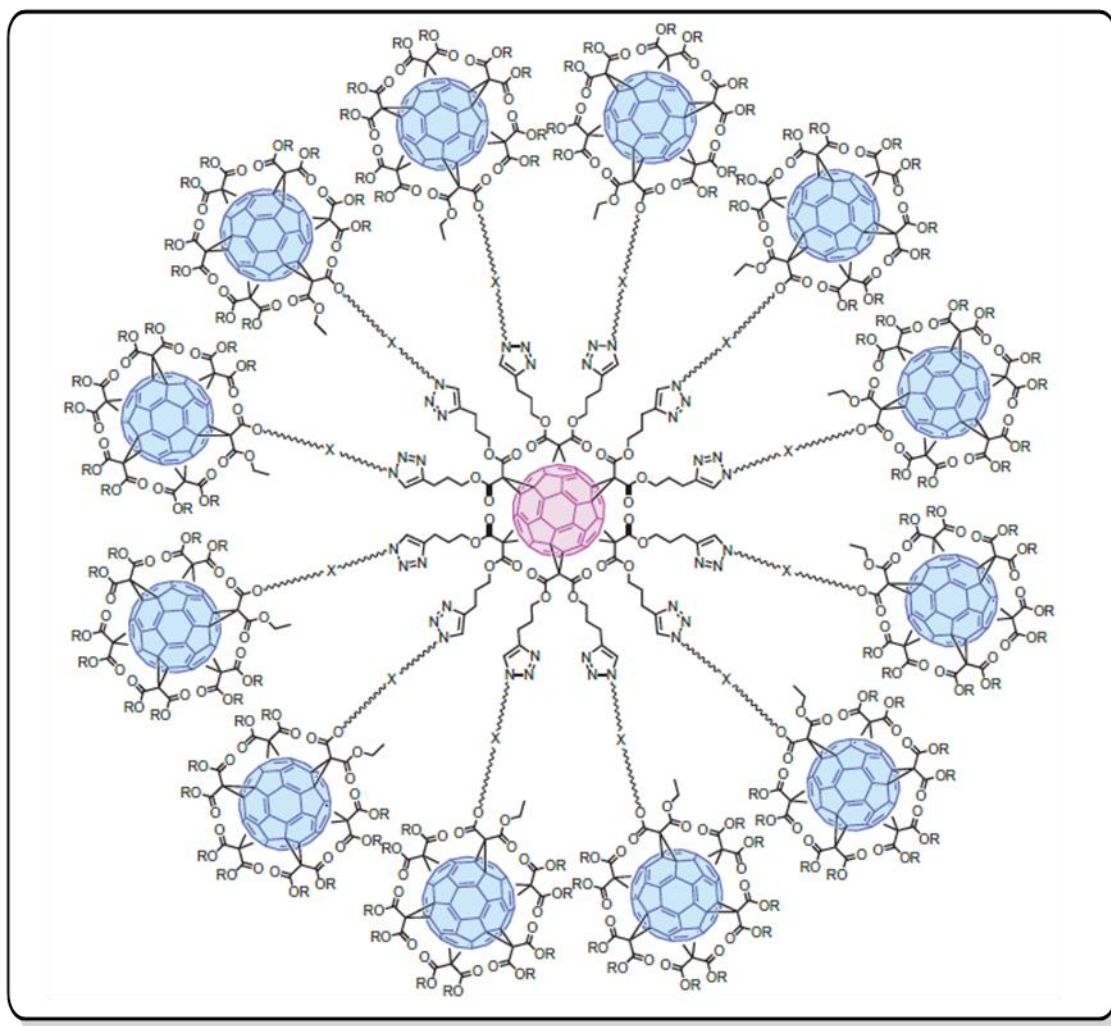


Os autores ainda relatam que os compostos obtidos apresentaram uma ótima solubilidade em meio aquoso, levando em consideração os problemas de solubilidade dos fulerenos. Desta maneira, observa-se que os grupamentos carboidratos, através de interações de hidrogênio, entre as moléculas de água e as inúmeras hidroxilas dos carboidratos, favorecem a solubilidade destes compostos neste solvente.

Sendo assim, valendo-se da versatilidade do fulereno C₆₀ em poder comportar múltiplas funcionalizações (YASHIRO et al., 1998) e da afinidade de açúcares na interação com receptores celulares específicos, Muñoz et al., (2016) reportaram a síntese de glicofulerenos globulares gigantes, como potentes inibidores em um modelo de infecção do vírus ebola (Figura 12). As macromoléculas foram sintetizadas a partir da reação de cicloadição do fulereno-malonatohexaquis, no núcleo central, contendo doze grupamentos acetileno ao todo com doze azidas de glicofulerenos hexaquis conjugados com o monossacarídeo glicose (R). O anel triazólico e o malonato são separados por longas cadeias alquílicas, de forma a

permitir que a estrutura tenha maleabilidade para adaptar-se a superfícies esféricas. Sendo assim, todos os esforços na obtenção deste padrão estrutural justificam-se por motivos simples; o vírus ebola utiliza-se de receptores lectina, presentes na superfície das membranas celulares para ligar-se às células e assim, poder dar continuidade ao seu processo de reprodução. Desta maneira, os autores relatam, que a grande área superficial das células cobertas por esses glicofulerenos globulares, contendo inúmeras unidades de glicose, conseguem bloquear estes receptores inibindo de forma eficaz a proliferação do vírus e suas consequências catastróficas ao organismo

Figura 12 – Representação estrutural dos glicofulerenos globulares como potentes agentes anti-ebola.

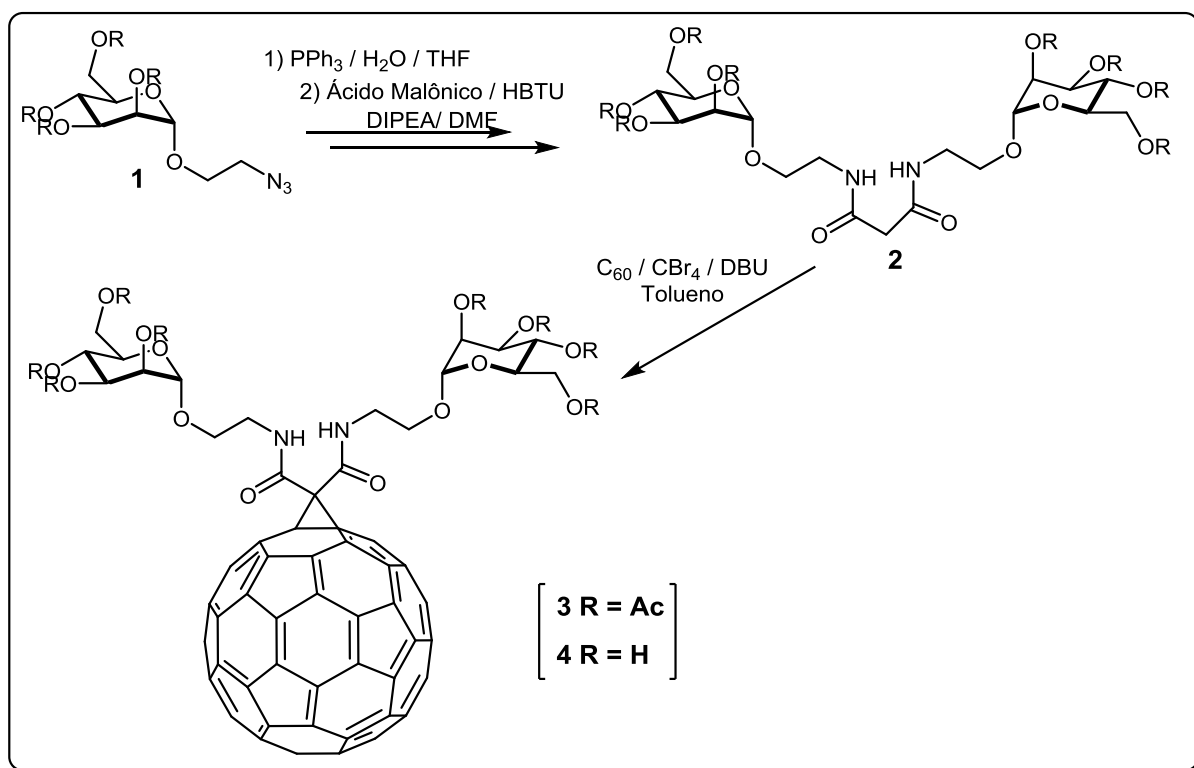


Além disso, nos modelos de infecção viral testados pelos autores, outros patógenos podem ser inibidos através da mesma estratégia de bloqueio de

receptores de glicoproteínas específicos, no desenvolvimento de potentes agentes antivirais.

Aglomerados supramoleculares de compostos fulereno C_{60} glicoconjugados foram descritos por Kato, Böttcher e Hirsch (2007). Primeiramente foi sintetizado o fulereno C_{60} bis-(α -D-manopiranosil)malonamida **3** (grupos hidroxilas protegido com grupamentos acetila) e **4** (grupos hidroxila livres) (Esquema 11), a partir do (α -D-manopiranosil)azida **1**, o qual sofreu uma redução de Staudinger para (α -D-manopiranosil)amina sendo então reagida com o ácido malônico em condições de acoplamento, levando a bis-(α -D-manopiranosil)malonamida **2**. Depois de uma reação clássica de ciclopropanação de Bingel com o fulereno C_{60} , foi obtido o composto fulereno C_{60} -bis-(α -D-manopiranosil)malonamida **3** em um rendimento de 6 % devido a ocorrência de polifuncionalização. O composto **4** foi obtido a partir de uma reação simples de desproteção utilizando-se metóxido de sódio (NaOMe) em uma mistura de diclorometano (CH_2Cl_2) e H_2O em rendimento quantitativo, segundo os autores.

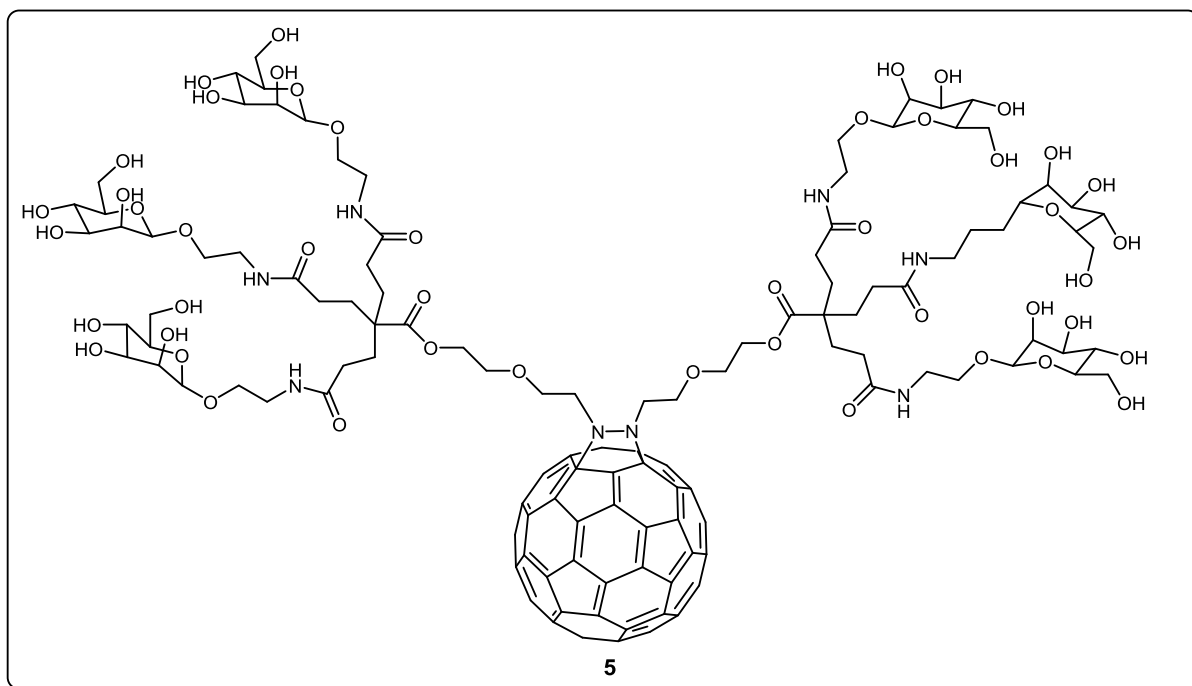
Esquema 11 – Síntese de [60]fulereno-bis-(α -D-manopiranosil)malonamida.



O composto **4** teve sua solubilidade em solventes polares levemente melhorada, porém ainda mostrando-se insolúvel em água, pois o fulereno tem uma

alta hidrofobicidade o que resulta na formação de aglomerados em solução. Sendo assim, os autores descreveram a síntese de uma unidade dendrítica a fim de explorar a hidrofobicidade do fulereno. Empregando uma rota de síntese muito semelhante a do composto **4**, chegando no dendrímero **5** (Figura 13), o qual mostrou-se completamente solúvel em água, apresentando um comportamento muito interessante, onde as porções fulereno orientaram-se para o centro de um aglomerado supramolecular formado pelos dendrímeros.

Figura 13 – Representação estrutural do fulereno C_{60} glicoconjugado dendrítico.



A combinação destas duas classes de compostos, conforme dito anteriormente, configura uma área de grande interesse para a química medicinal, visto que a pesquisa neste campo se volta para a síntese de moléculas bioativas cada vez mais eficazes contra uma série de doenças e disfunções às quais a humanidade encontra-se exposta. Sendo assim, discutiremos na sessão seguinte uma terapia alternativa no combate a vários problemas de saúde, a qual está intimamente ligada aos compostos descritos e estudados até o momento.

2.5 TERAPIA FOTODINÂMICA

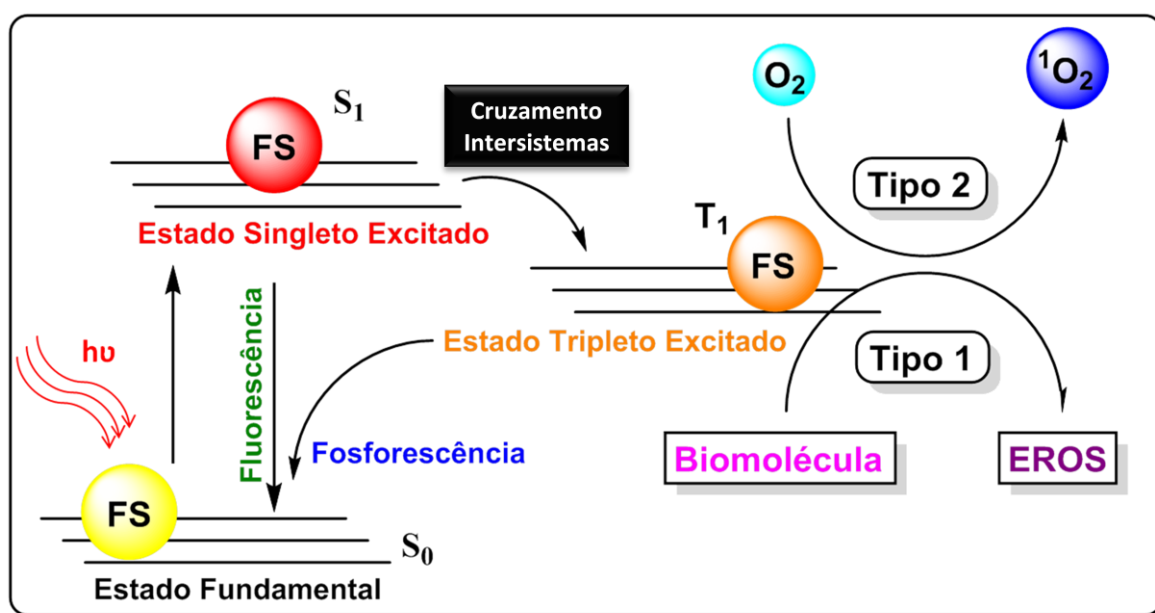
O desenvolvimento de terapias alternativas e inovadoras, para o tratamento das mais variadas doenças é um campo da ciência que encontra-se em grande avanço. Dentre elas destaca-se a TFD que tem sido amplamente estudada na área de química medicinal sendo, principalmente, empregada no tratamento de tumores, (ROBERTSON; EVANS; ABRAHAMSE, 2009; HUANG et al., 2014) e da fotobiologia (MAISCH et al., 2011)

A TFD baseia-se nos princípios físico-químicos da luz e a sua interação com as substâncias e os organismos vivos. Quando uma substância é exposta a um feixe de luz, esta absorve energia na forma de comprimentos de onda específicos. Essa energia pode retirar um elétron de seu estado fundamental, promovendo-o a um nível/subnível de mais alta energia, então diz-se que este elétron foi excitado. Porém como os elétrons são quantizados, ou seja, a eles só são permitidos níveis de energia específicos, segundo os princípios da mecânica quântica, após um elétron ser excitado por uma fonte de energia, ele tende a retornar ao seu estado fundamental, liberando esta energia, também na forma de um comprimento de onda. Este é o princípio básico pelo qual podemos detectar as cores das substâncias, quando luz incide sobre elas. A TFP se utiliza da energia liberada neste movimento eletrônico chamado salto quântico, para produzir espécies capazes de causar apoptose celular (morte celular) ou até mesmo a necrose de tecidos, bem como a morte de micro-organismos (WAINWRIGHT, 1998).

No caso da TFD (Esquema 12), primeiramente, é necessário que uma substância seja capaz de absorver um determinado comprimento de onda, passando por esse processo de excitação eletrônica. Esta substância é chamada de fotossensibilizador (FS). Quando esta substância é irradiada, de comprimento de onda específico, suas moléculas sofrem uma transição para um estado excitado, chamado singleto excitado (S_1). Na etapa de liberação da energia e retorno das moléculas ao estado fundamental, pode ocorrer uma transição direta do S_1 para o estado fundamental ou uma transição indireta, passando por um outro estado excitado, chamado estado tripleto excitado T_1^* este de mais baixa energia que o singleto. Quando a transição ocorre, como descrito no primeiro caso, passando por estado tripleto excitado T_1^* , dois mecanismos de ação podem ser desencadeados. No mecanismo do tipo I acontece a transferência de elétrons ou captação de átomos

de hidrogênio entre o fotosensibilizador no estado T_1^* e biomoléculas presentes no meio, o que leva a geração de radicais livres e íons radicais, os quais em contato com o oxigênio molecular levam a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS). Mais especificamente, este mecanismo ocorre quando o composto fotoativo no estado singleto S_1 (excitado) ou tripleto T_1^* excitado pode, via reação de oxidação e redução com diferentes biomoléculas, ser foto-reduzido a um ânion radical, que por transferência de um elétron à molécula de oxigênio, gera espécies reativas, tais como peróxidos (ROO^\cdot), ânions superóxidos ($O_2^\cdot^-$), radicais hidroxila (OH^\cdot) e peróxido de hidrogênio.

Esquema 12 – Mecanismos de ação de fotossensibilizador através do diagrama de Jablonski.

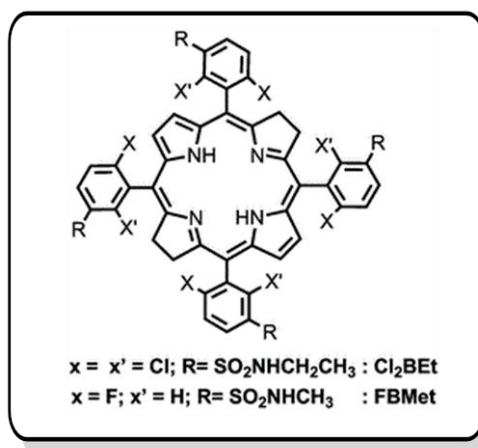


No mecanismo Tipo II ocorre a transferência de energia. O FS no estado tripleto, transfere energia para a molécula de oxigênio, cujo estado fundamental é tripleto (3O_2) gerando uma espécie de oxigênio altamente reativa, conhecido como oxigênio singleto (1O_2) (KONOPKA; GOLINSKI, 2007), que pode interagir com um grande número de substratos biológicos, induzindo danos a membrana e parede celular (RAAB, 1900; LI et al., 2016).

Neste contexto, os compostos orgânicos que atraem maior atenção dos pesquisadores para as reações fotodinâmicas aplicadas à medicina são as porfirinas, ftalocianinas e bacterioclorinas (KOU; DOU; YANG, 2017). A capacidade de fotoexcitação destas moléculas pela absorção de radiação, agindo como uma

substância FS, corroborou para alavancar o emprego da TFD no tratamento de certas doenças (SILVA et al., 2006). Um exemplo que decorre deste fato é o composto derivado de bacterioclorina, Luzitins®, o qual é comercializado como FS em TFP para o tratamento de tumores (Figura 14).

Figura 14 – Representação estrutural do fotossensibilizador Luzitins ®.

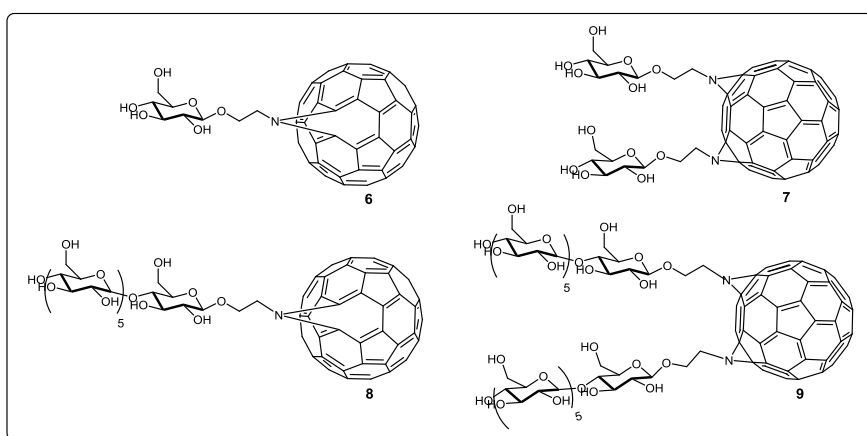


Quando se fala em FS, certas características são essenciais para que um composto possa ser utilizado como tal em TFD. Estas características também devem levadas em consideração no planejamento de uma síntese que vise à obtenção de uma molécula com propriedades FS, mas quesitos como toxicidade, biodisponibilidade, estabilidade metabólica e biosseletividade, não podem ser deixadas em segundo plano (ROLAND et al., 2007). Diferentemente das porfirinas que apresentam fluorescência, o fulereno C_{60} não a possui (OTAKE et al., 2010) podendo ser excitado utilizando-se diferentes comprimentos de onda do espectro da luz visível, tendo este aspecto sido extensivamente estudado (WASIELEWSKI et al., 1991). Após ser excitado por comprimento de onda específico, o fulereno C_{60} atinge o estado singleto excitado, o qual possui um tempo de meia vida muito curto, decaindo para o estado tripleto excitado (PALIT; SAPRE; MITTAL, 1992), o qual é responsável pela geração da espécie de $^1\text{O}_2$. Porém os fulerenos puros são altamente insolúveis em meio aquoso, formando agregados rapidamente, o que dificulta muito a sua fotoatividade. Ainda sim, existe uma série de reações de funcionalização do C_{60} que já foram discutidas, capazes de modificar sua estrutura pela adição de grupos hidrofílicos, fazendo com que sua aplicação como FS seja mais viável (BURLAKA et al., 2004). Desta forma, muitos estudos envolvendo a

síntese e a avaliação da atividade fotodinâmica de compostos glicofulerenos tem sido desenvolvidos. Pode-se aliar a afinidade dos açúcares por receptores celulares, fazendo com que os compostos possam interagir com seus alvos, juntamente com as propriedades fotofísicas do fulereno que lhe conferem potencial como FS (SHARMA; CHIANG; HAMBLIN, 2011).

Em 2010, Otake et al. (2010), utilizou os compostos glicofulerenos **6**, **7**, **8** e **9** (Figura 15), em terapia fotodinâmica, *in vitro* e *in vivo*, frente a diversas linhagens de células tumorais, onde observaram que os compostos exibiram relativa citotoxicidade contra as células tumorais, quando irradiadas com comprimento de onda específico de 400 nm, porém apresentaram toxicidade insignificante para células normais na ausência de luz.

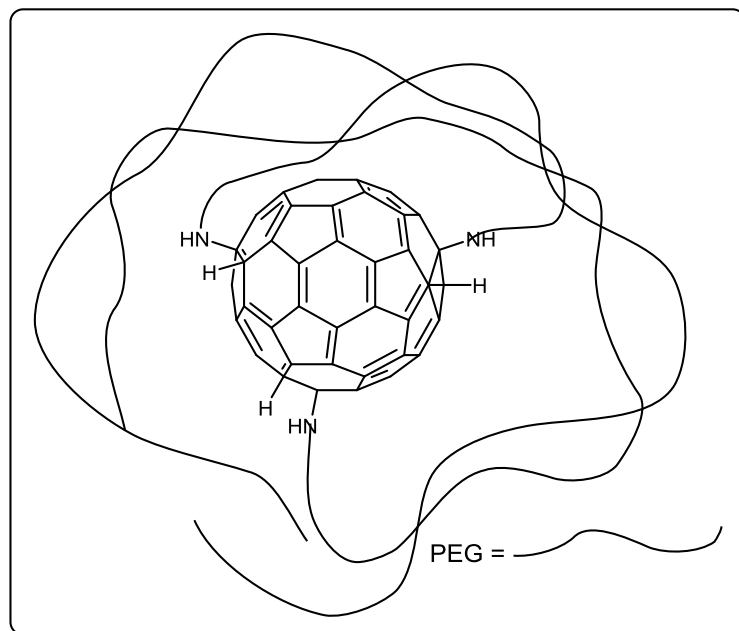
Figura 15 – Representação estrutural dos aziridino-glicofulerenos como fotossensibilizadores.



Na década de 90, o primeiro teste envolvendo derivados de fulereno solúveis em água, foram realizados *in vivo* (TABATA; MURAKAMI; IKADA, 1997). O fulereno C₆₀ funcionalizado com polietilenoglicol (PEG) (Figura 16) foi administrado intravenosamente em ratos com tumores subcutâneos nas costas. O composto PEG-C₆₀ conjugado, apresentou uma alta acumulação nos tecidos tumorais, em relação os tecidos saudáveis, além de uma retenção prolongada sobre as áreas afetadas pelos tumores. Por fim, foi excretado sem haver qualquer acúmulo em nenhum tecido. O aumento do volume da molécula além da solubilidade foi um fator decisivo para a boa acumulação do PEG-C₆₀, segundo os autores. Quando injetado via intravenosa novamente e após os ratos serem expostos a luz visível, observou-

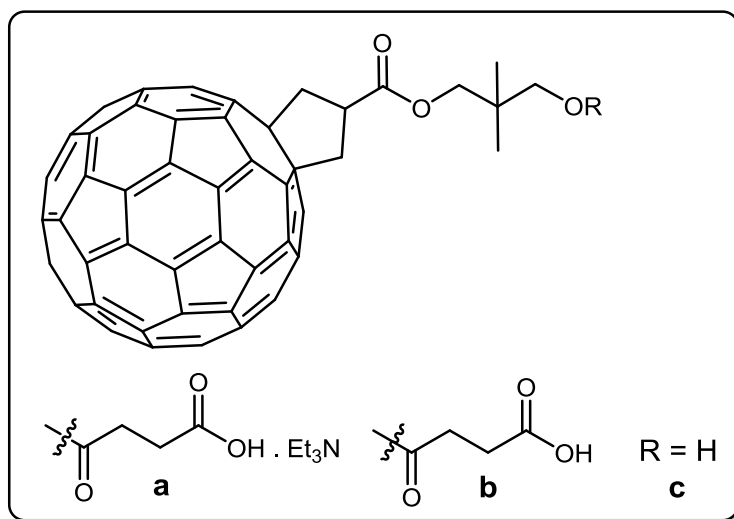
se supressão da massa tumoral, além disso, o PEG-C₆₀ mostrou-se mais que um FS comercial, o Photofrin[®].

Figura 16 – Representação estrutural do fulereno C₆₀ polietilenoglicol-funcionalizado com fotossensibilizador em terapia fotodinâmica.



Fulerenos funcionalizados com ácidos carboxílicos e boa solubilidade em meio fisiológico foram empregados como agentes fototóxicos contra células de carcinoma cervical humano (TOKUYAMA et al., 1993), (Figura 17).

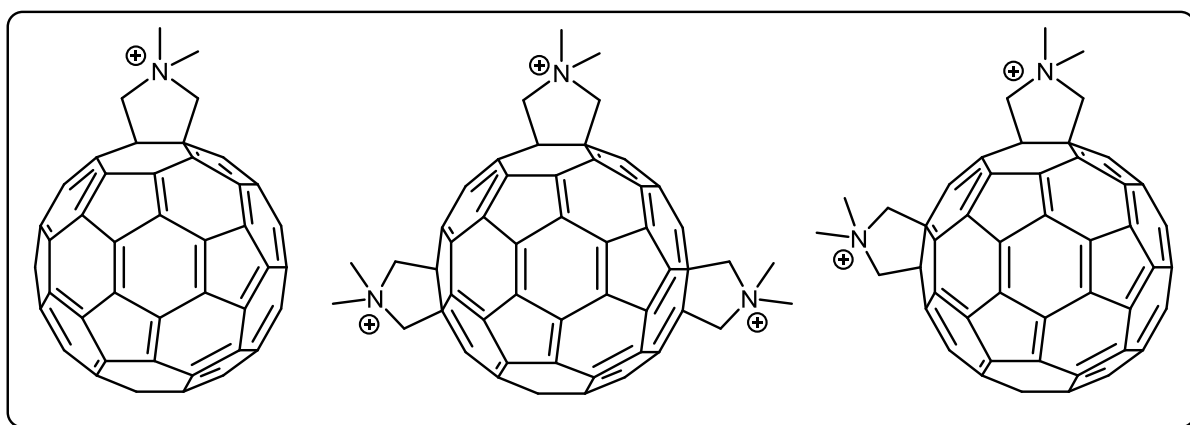
Figura 17 – Representação estrutural dos fulerenos C₆₀ funcionalizados com ácidos carboxílicos.



Todos os compostos **a**, **b** e **c**, na ausência de luz, não foram capazes de matar as células cancerígenas, porém quando irradiados com a luz visível, os compostos **a** e **b**, fulerenos funcionalizados, apresentaram ótimos valores de IC_{50} , enquanto que o hidrofulereno puro, **c** continuou sem apresentar valores significativos

.A funcionalização de fulerenos visando a formação de uma estrutura catiônica se mostra uma estratégia muito eficaz para a obtenção de compostos derivados de C_{60} solúveis em água. Derivados pirrolidínicos de fulereno C_{60} , foram sintetizados por Mroz et al., (2007) (Figura 18), os quais apresentaram uma excelente atividade fototóxica contra uma variedade de células cancerosas de camundongos, quando expostos à luz branca, mesmo em baixas concentrações (2 μ M).

Figura 18 – Representação estrutural dos fulereno C_{60} catiônicos como fotossensibilizadores.



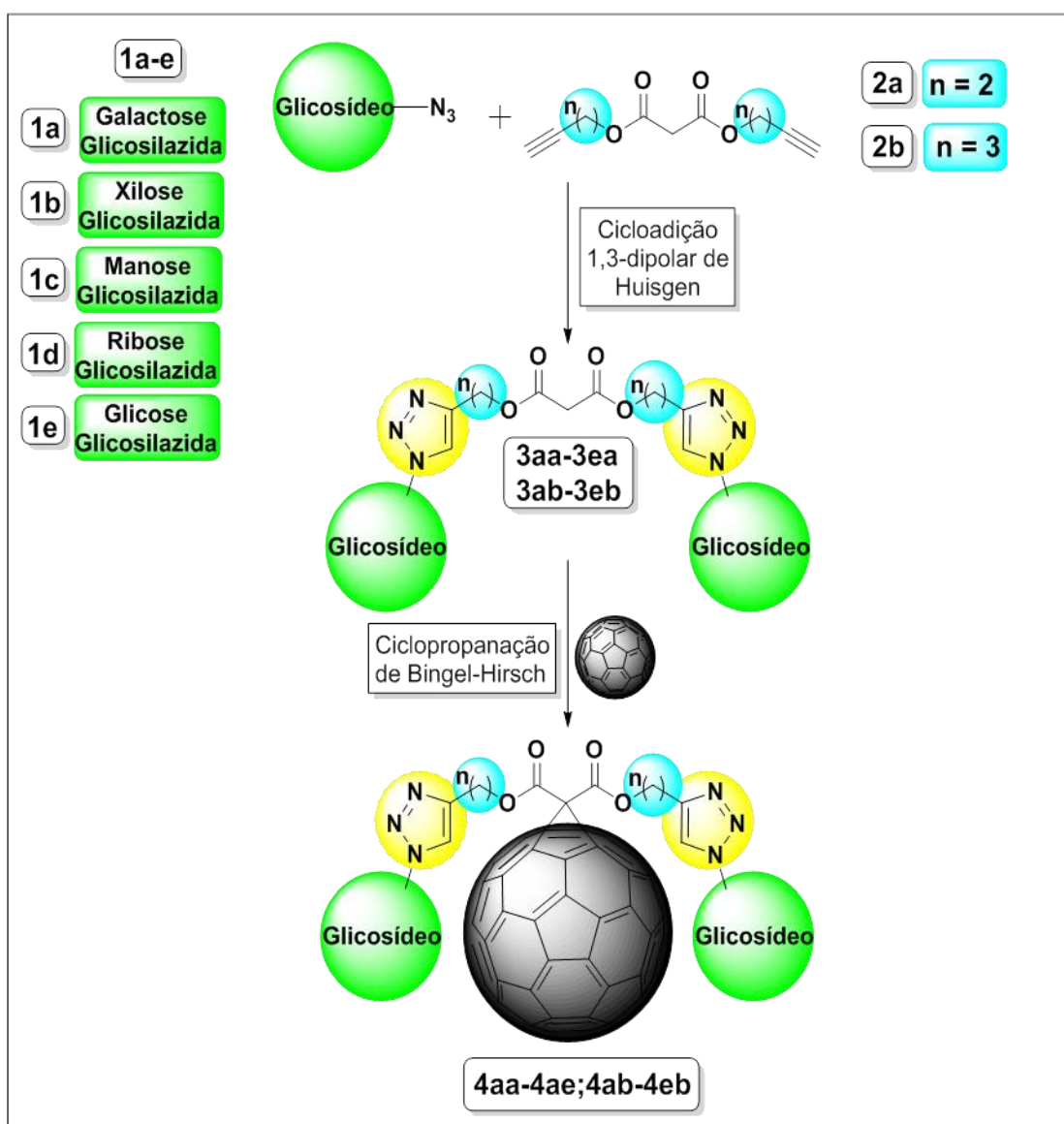
Sendo assim, associando-se as propriedades fotofísicas do fulereno C_{60} na geração de oxigênio singlete, os efeitos que os carboidratos produzem sobre a solubilidade destes compostos em meios biológicos viáveis e o direcionamento por mecanismos de interação com receptores celulares, justifica-se o interesse no desenvolvimento de compostos fulereno[60]-glicoconjugados, com potencial utilização como agentes FS em TFD.

2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na síntese dos Fulerenos C_{60} -bis(1-(glicosil)-5H-1,2,3-triazol-4-quinill)malonatos e seus

precursores sintéticos (Esquema 13). Partindo-se das respectivas glicosil-azidas (**1a-e**) e dos bis-alquinilmalonatos (**2a** $n=2$ e **2b** $n=3$) os bis(1-(glicosil)-5*H*-1,2,3-triazol-4-alquinil)malonatos (**3aa-3ea**; **3ab-3eb**) podem ser obtidos através de uma simples reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por uma espécie cobre (II) na presença de um agente redutor. Já os compostos fullereno C_{60} -bis(1-(glicosil)-5*H*-1,2,3-triazol-4-alquinil)malonatos (**4aa-4ea**; **4ab-4eb**), foram obtidos a partir de uma ciclopropanação de Bingel-Hirsch com o fullereno C_{60} .

Esquema 13 – Representação da síntese dos compostos fullereno[60]-glicoconjugados.



3.1 SÍNTESE DOS BIS(1-(GLICOSIL)-5H-1,2,3-TRIAZOIL-4-ALQUINIL) MALONATOS (**3aa-3ea**; **3ab-3eb**)

3.1.1 Otimização das condições reacionais

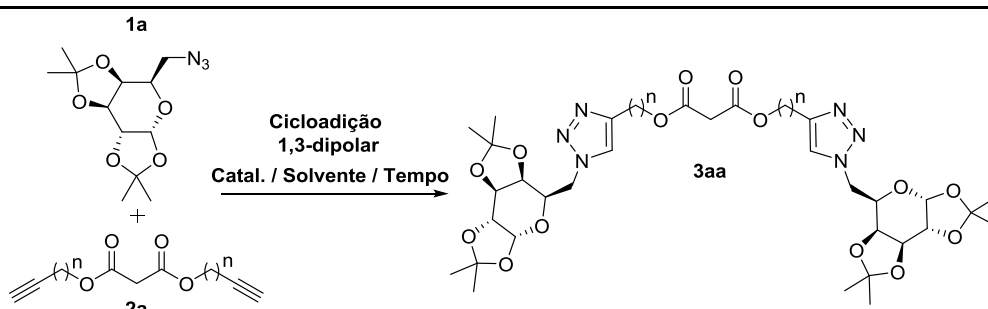
Inicialmente realizou-se o estudo de otimização das condições reacionais para a síntese dos bis(1-(glicosil)-5H-1,2,3-triazoil-4-alquinil)malonatos (**3aa-3ea**; **3ab-3eb**). Para isso, optou-se pelo composto **1a**, Tabela 1, como padrão para a otimização, devido a maior abundância do respectivo material de partida.

Primeiramente reagiu-se 0,5 mmol (0,142 g) da glicosilazida derivada da galactose **1a** com 0,25 mmol (0,059 g) do malonato acetilênico **2a**, em 3 mL de uma solução 2:1 de tetraidrofurano (THF)/H₂O, na presença de 5 mol% de acetato de cobre dihidratado (Cu(OAc)₂·2H₂O) e 10 mol% de ascorbato de sódio. Este atua como agente redutor, reduzindo o Cu²⁺ a Cu⁺, sendo esta a espécie catalítica da reação (ROSTOVTSEV et al 2002). A reação foi conduzida sob atmosfera e temperatura ambiente por um período de 24 h. Por fim, a mistura reacional foi filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia em coluna utilizando uma solução 90:10 de acetato de etila e hexano, levando a obtenção do composto **3aa** puro em 92 % de rendimento, Tabela 1 – Entrada 1.

Logo após foram variados alguns fatores como tempo reacional, solvente e o tipo de catalisador empregado nesta síntese. Quando o tempo reacional foi reduzido de 24 para 18 h, observou-se um pequeno decréscimo no rendimento, levando a formação do respectivo produto **3aa** em 86 % de rendimento (Tabela 1 – Entrada 3). Porém quando o tempo reacional foi reduzido para 12 h, observou-se um rendimento de apenas 68 % (Tabela 1 – Entrada 2) na formação do produto. Com o tempo determinado, partiu-se para a avaliação do uso de outras espécies de cobre como catalisador. Quando empregado o sulfato de cobre pentahidratado (CuSO₄·5H₂O) também na quantidade de 5 mol%, na presença de 10 mol% de ascorbato de sódio pode-se observar que apesar deste catalisador levar a formação do produto desejado, houve uma diminuição significativa no rendimento do composto **3aa** (Tabela 1 – Entrada 5). Em seguida variou-se o estado de oxidação do cobre, utilizando-se iodeto de cobre (CuI) como catalisador. Nesta reação substituiu-se o ascorbato de sódio, por carbonato de potássio (K₂CO₃), mantendo-se a quantidade

de 10 mol%. Assim, observou-se a formação apenas de traços do produto desejado, mesmo após 36 h de reação (Tabela 1 – Entrada 6). Adicionalmente, o sistema de solvente foi avaliado. Neste caso, a troca do sistema THF:H₂O (2:1) por *t*-BuOH:H₂O (1:1) teve como consequência uma diminuição da efetividade da reação. Isto poderia ser atribuído à baixa solubilidade da glicosilazida **1a** nesta mistura de solventes, levando a formação do produto com 62 % de rendimento (Tabela 1 – Entrada 2).

Tabela 1 - Otimização das condições de síntese dos bis(1-(glicosil)-5*H*-1,2,3-triazol-4-alquinil)malonatos (**3aa-3ea**; **3ab-3eb**).



Entrada	Solvente ^[a]	Na Asc. (mol%)	Tempo (h)	Catal.	Rend. (%) ^[b]
1	H ₂ O/THF	10	24	Cu(OAc) ₂ H ₂ O	92
2	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O	10	24	Cu(OAc) ₂ H ₂ O	62
3	H ₂ O/THF	10	18	Cu(OAc) ₂ H ₂ O	86
4	H ₂ O/THF	10	12	Cu(OAc) ₂ H ₂ O	68
5	H ₂ O/THF	10	24	CuSO ₄ ·5H ₂ O	70
6 ^[c]	H ₂ O/THF	-	36	CuI	Traços

Todas as reações foram conduzidas à temperatura ambiente, utilizando-se 0,5 mmol de **1a** e 0,25 mmol de **2a**, em 3 mL de solvente.

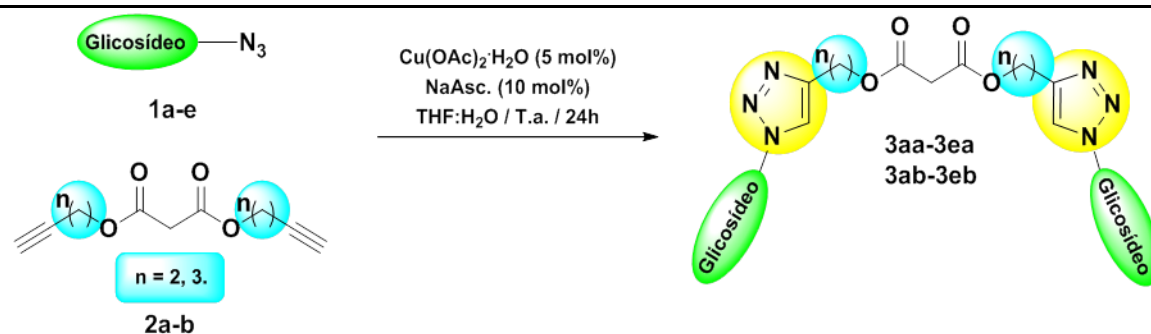
[a] H₂O/THF (2:1); *t*-BuOH/H₂O (1:1)

[b] Rendimentos calculados a partir dos produtos puros, obtidos através de coluna cromatográfica e confirmados por RMN de ¹³C e ¹H.

[c] 10 mol% de K₂CO₃.

Desta maneira, com base na otimização realizada, foram fixadas as condições da Tabela 1 - Entrada 1, como sendo ótimas para a síntese dos compostos de interesse.

Sendo assim, dispendo-se das condições reacionais adequadas procedeu-se a síntese de dez compostos bis(1-(glicosil)-5*H*-1,2,3-triazol-4-alquinil) malonatos (**3aa-3ea**; **3ab-3eb**), derivados das diferentes glicosilazidas. Os compostos de interesse foram sintetizados com rendimentos que variam de 69 à 96 % (Tabela 2, Entradas 1 - 5), sendo estes considerados de bons a excelentes.

Tabela 2 - Síntese dos bis((1-(glicosil)-5H-1,2,3-triazol-4-alkil) malonatos (**3aa-3ea**; **3ab-3eb**)

Entrada	Carboidrato	Composto	Rend.:
1	 1a	 (3aa ; n = 2) (3ab ; n = 3)	86% 92%
2	 1b	 (3ba ; n = 2) (3bb ; n = 3)	96% 90%
3	 1c	 (3ca ; n = 2) (3cb ; n = 3)	69% 70%
4	 1d	 (3da ; n = 2) (3db ; n = 3)	84% 82%
5	 1e	 (3ea ; n = 2) (3eb ; n = 3)	91% 88%

Rendimentos calculados a partir dos produtos puros, obtidos através de coluna cromatográfica e confirmados por RMN de ¹H e ¹³C.

Em uma visão geral, não houve uma variação muito significativa de rendimento, quando comparados os derivados de galactose (**3aa,3ab**), xilose (**3ba**,

3bb) e glicose (**3ea**, **3eb**) (Tabela 2 – Entradas 1, 2 e 5). Um leve decréscimo de rendimento é observado na obtenção dos derivados de ribose (**3da**, **3db**), sendo mais notável esta diminuição em relação aos compostos **3ca** e **3cb**, derivados da manose (Tabela 2, Entradas 3 e 4). Estruturalmente, não se nota uma razão aparente para tais variações no rendimento. Por fim, em relação aos diferentes valores de “n”, podendo ser igual a dois ou três carbonos, não se pode observar uma variação significativa de rendimento, conforme observado na tabela 2

3.1.2 Espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C do composto (**3ea**).

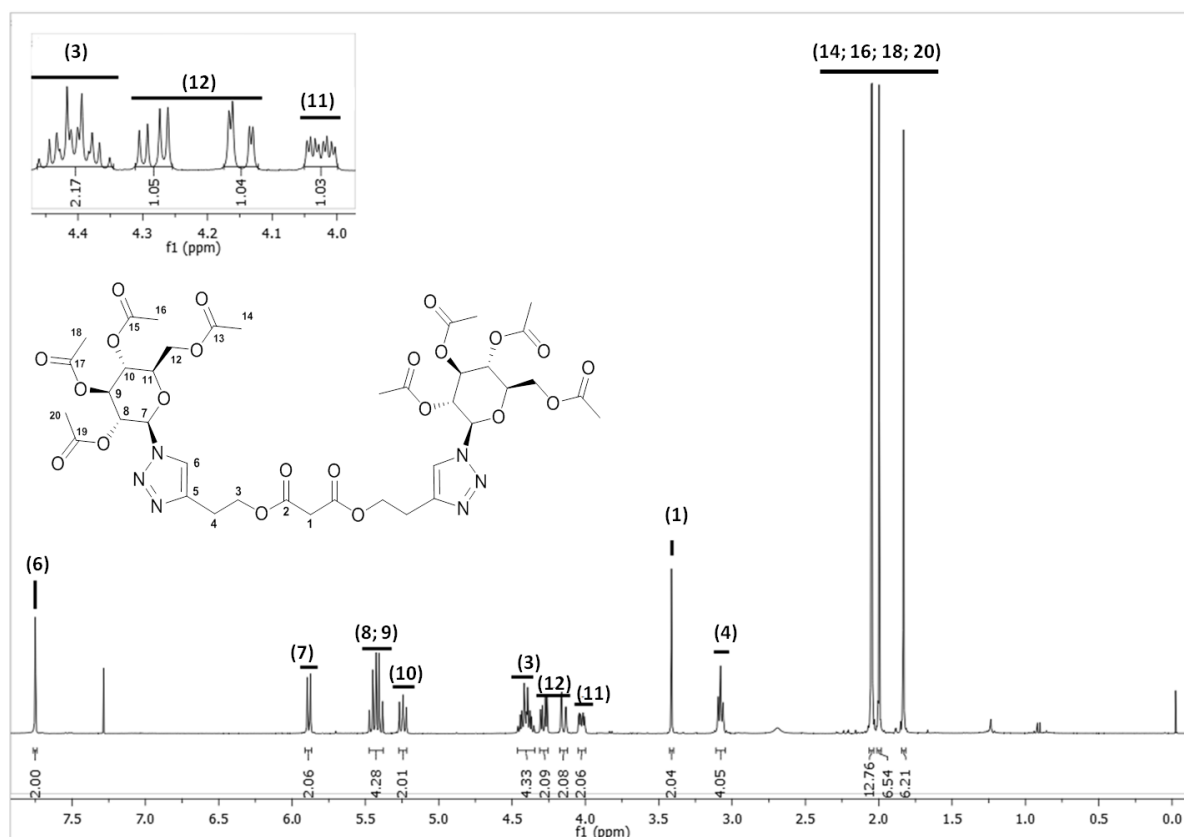
Nesta sessão serão apresentados e discutidos os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , bem como os espectros correlacionados em duas dimensões do composto **3ea**. Para melhor compreensão dos sinais de carbonos e hidrogênios, as posições contendo estes núcleos foram numeradas de forma sequencial na estrutura do composto, a qual encontra-se inserida nas figuras que representam os espectros do composto **3ea**.

3.1.2.1 Espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H do composto **3ea**.

A Figura 19 apresenta o espectro de RMN ^1H do composto **3ea**, no qual as posições referentes aos hidrogênios e carbonos da molécula foram numerados e assinalados na estrutura, para melhor compreensão. Nas posições **14**, **16**, **18** e **20**, podem ser observados os hidrogênios dos grupos metila (CH_3) como simpletos, respectivamente em 1,83 ppm, 1,99 ppm, 2,04 ppm e 2,05 ppm, com integral para 6 hidrogênios, pois trata-se de uma molécula simétrica. Apenas é necessário salientar a sobreposição dos simpletos das metilas, desta forma foram integradas sob a mesma área totalizando 12 prótons. Na sequência em 3,08 ppm, um tripleto ($J = 6,53$ Hz) com integral para 4 hidrogênios referente ao metileno (CH_2) da posição **4**. Em 3,41 ppm um simpleto com integral para 2 hidrogênios é observado, sendo este referente ao metileno (CH_2) alfa dicarbonílico (**1**). Em 4,02 ppm observa-se um duplete de dupletos de dupletos ($J_1 = 2,17$ Hz; $J_2 = 5,0$ Hz; $J_3 = 10,10$ Hz) com integral para 2 hidrogênios relativo à posição **11**. Um duplete de dupletos ($J_1 = 2,12$ Hz; $J_2 = 12,58$ Hz) em 4,15 ppm e outro duplete de dupletos ($J_1 = 5,02$ Hz; $J_2 = 12,60$

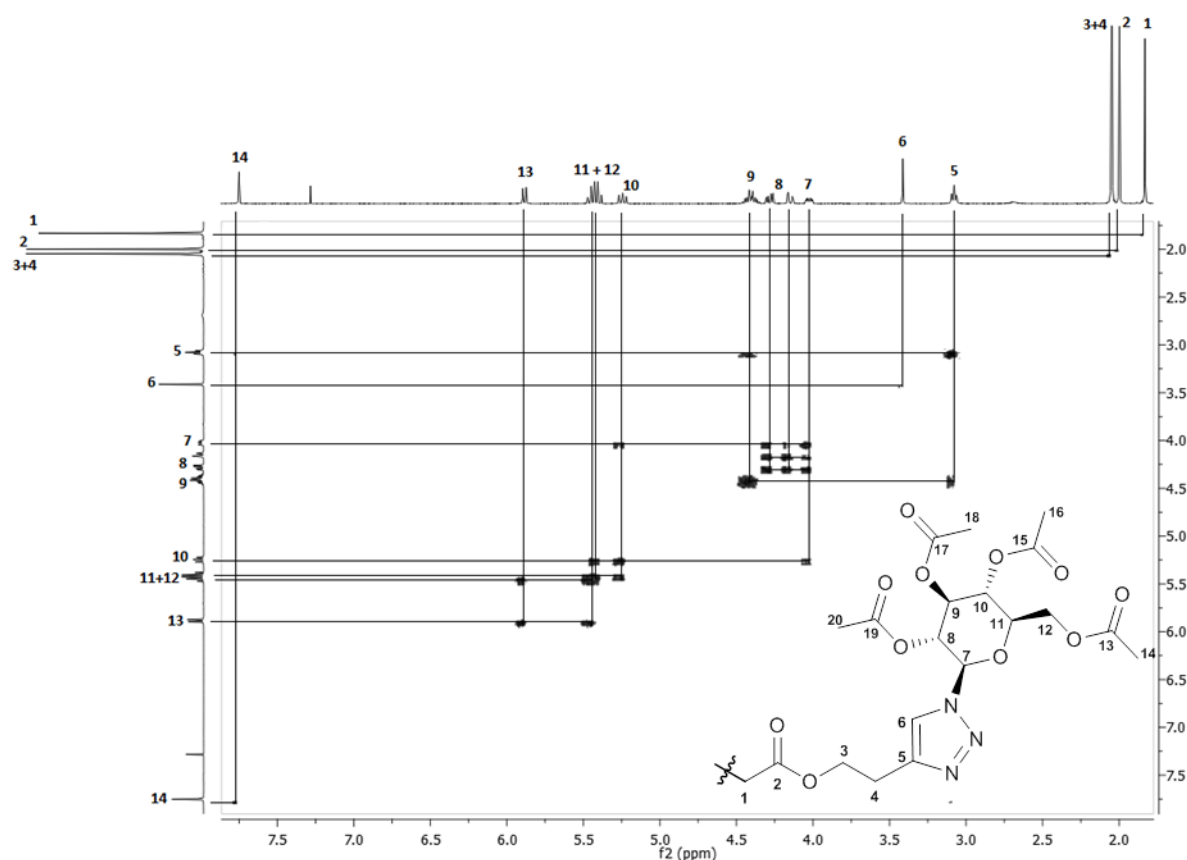
Hz) em 4,28 ppm, ambos com integral relativa a 2 hidrogênios, referem-se aos hidrogênios do grupo CH₂ da posição **12**. De 4,35 – 4,46 ppm observa-se um multipeto com integral para 4 hidrogênios, relativo ao metileno (CH₂) da posição **3**. Outro multipeto é observado na região de 5,22 – 5,27 ppm com integral relativa a 2 hidrogênios dos metinos (CH) da posição **10**. Na região de 5,38 – 5,47 ppm um multipeto referente a dois diferentes sinais de prótons sobrepostos, referente a os metinos (CH) das posições **8** e **9** com integral para 4 hidrogênios. Já em 5,89 ppm observa-se um dupeto ($J = 9,0$ Hz) com integral relativa a 2 hidrogênios, referentes aos grupos CH da posição **6**. Por fim, em 7,75 ppm encontra-se um simpleto com integral relativa a 2 hidrogênios, correspondendo aos prótons dos grupos (=CH) dos anéis triazólicos, posição **7**. A seguir será discutido o espectro correlacionado COSY ¹H-¹H, para facilitar a determinação da estrutura do composto **3ea** através da atribuição correta dos sinais.

Figura 19 – Espectro de ressonância magnética de ¹H 400 MHz em CDCl₃ do composto **3ea**



A Figura 20 apresenta o espectro de RMN de hidrogênio correlacionado (COSY $^1\text{H} - ^1\text{H}$), através do qual é possível determinar com exatidão os sinais dos prótons do composto **3ea**, a partir dos acoplamentos observados nos respectivos sistemas de spin, os quais aparecem destacados na Figura 21. Pode-se observar que as metilas (CH_3) do glicosídeo, posições **14**, **16**, **18** e **20**, bem como o hidrogênio do anel triazólico (**H-6**) e os prótons alfa dicarbonílico (**H-1**) não possuem nenhuma espécie de acoplamento H - H, com hidrogênios vizinhos, como esperado.

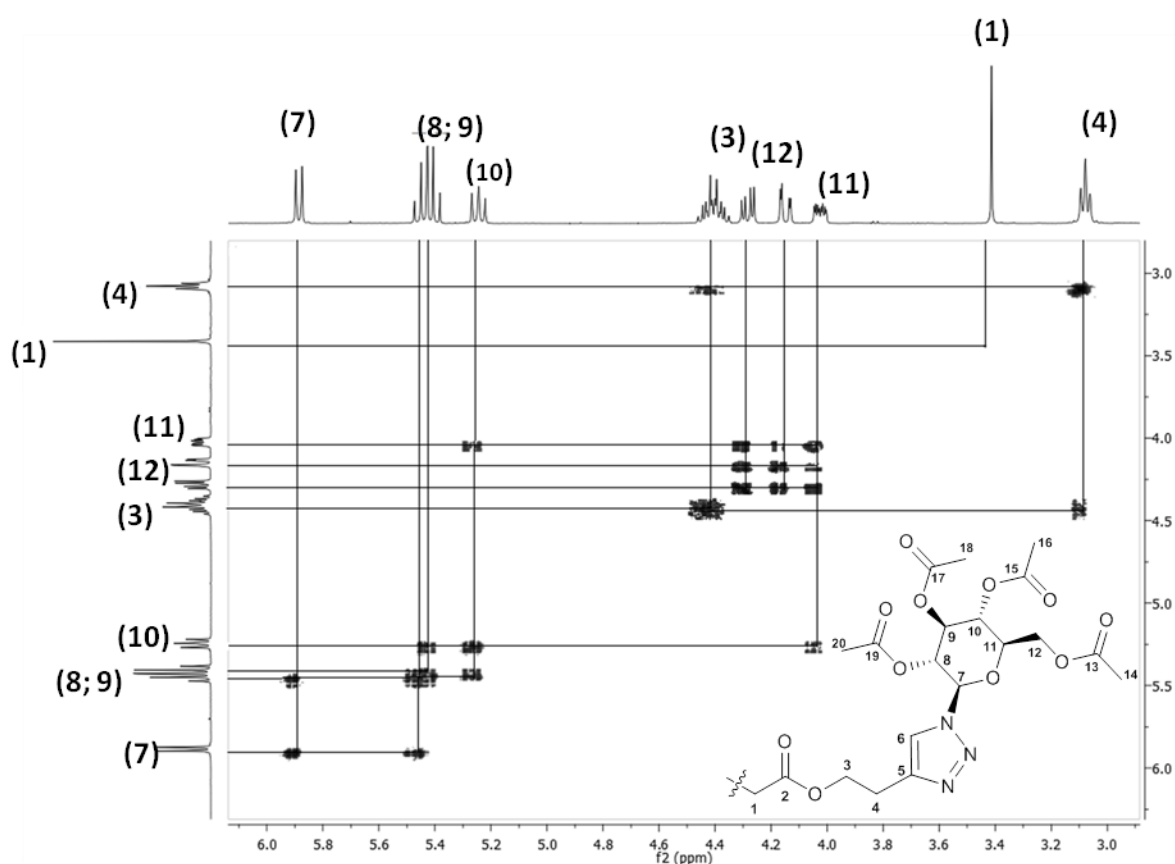
Figura 20 – Espectro de ressonância magnética nuclear COSY $^1\text{H} - ^1\text{H}$ (400 MHz) em CDCl_3 , do composto **3ea**.



Já os demais hidrogênios, como a própria estrutura sugere, possuem interações que geram sistemas de spin bastante complexos. Visando uma melhor visualização dos acoplamentos foi realizada um aumento na área dos sinais de interesse (Figura 21). Assim, podemos verificar o tripleto referente aos dois hidrogênios da posição **4** acoplando com o CH_2 da posição **3**, que por sua vez acopla apenas com **H-4**. Porém o sinal observado trata-se de um multipletto, como se os hidrogênios do CH_2 (**H-3**) possuísssem caráter diastereotópico. O hidrogênio **H-11** acopla com os hidrogênios diastereotópicos do CH_2 (**H-12**) e com o hidrogênio **H-10**,

sendo um duplete de duplete de dupletos. Da mesma forma os prótons da posição **12** acoplam com este levando a um duplete de duplete, uma vez que a posição **11** trata-se de um centro quiral. Já o acoplamento de **H-10**, com os hidrogênios **H-11** e **H-9**, pode ser observado na forma de um multipletto. Este sinal, deveria naturalmente tratar-se de um duplete de dupletos, porém a pequena diferença entre as constantes de acoplamento pode ocasionar a sobreposição dos sinais internos do duplete prejudicando a visualização da multiplicidade correta.

Figura 21 – Espectro de ressonância magnética nuclear COSY $^1\text{H} - ^1\text{H}$ (400 MHz) em CDCl_3 , do composto **3ea**. Sistemas de spins destacados.



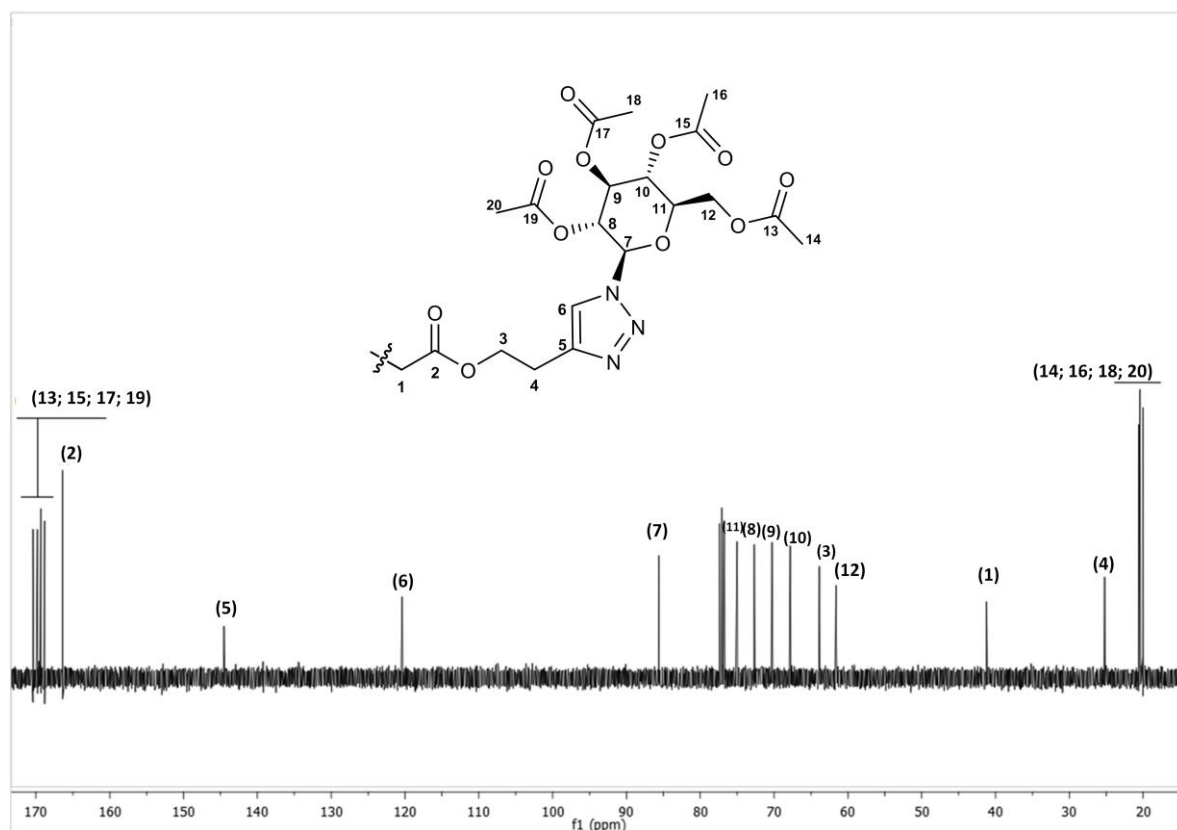
Também torna-se difícil a visualização do acoplamento entre os hidrogênios dos metinos (CH) **H-8** e **H-9**, visto que ambos os sinais aparecem sobrepostos. Ainda assim fica evidente a sobreposição dos sinais destes hidrogênios, quando observamos o sistema de spins do qual fazem parte, pois o hidrogênio **H-9** não deve acoplar com o hidrogênio do CH da posição **7**, logo o acoplamento que se observa, leva ao duplete do CH (**H-7**) com o hidrogênio da posição **8**. Discutir-se-á ainda na

sessão seguinte, os espectros de RMN ^{13}C para a determinação correta da estrutura do composto **3ea**.

3.1.2.2 Espectros de ressonância magnética nuclear de ^{13}C e HMQC do composto **3ea**

No espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3ea**, em CDCl_3 (Figura 22), pode-se observar nas regiões de 20,0 ppm, 20,4 ppm, 20,5 ppm e 20,6 ppm, os carbonos das metilas (CH_3) dos grupos acetila **14**, **16**, **18** e **20**, respectivamente. Em 25,4 ppm o carbono do metileno (CH_2) **C-4**.

Figura 22 – Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (100 MHz), em CDCl_3 , do composto **3ea**.

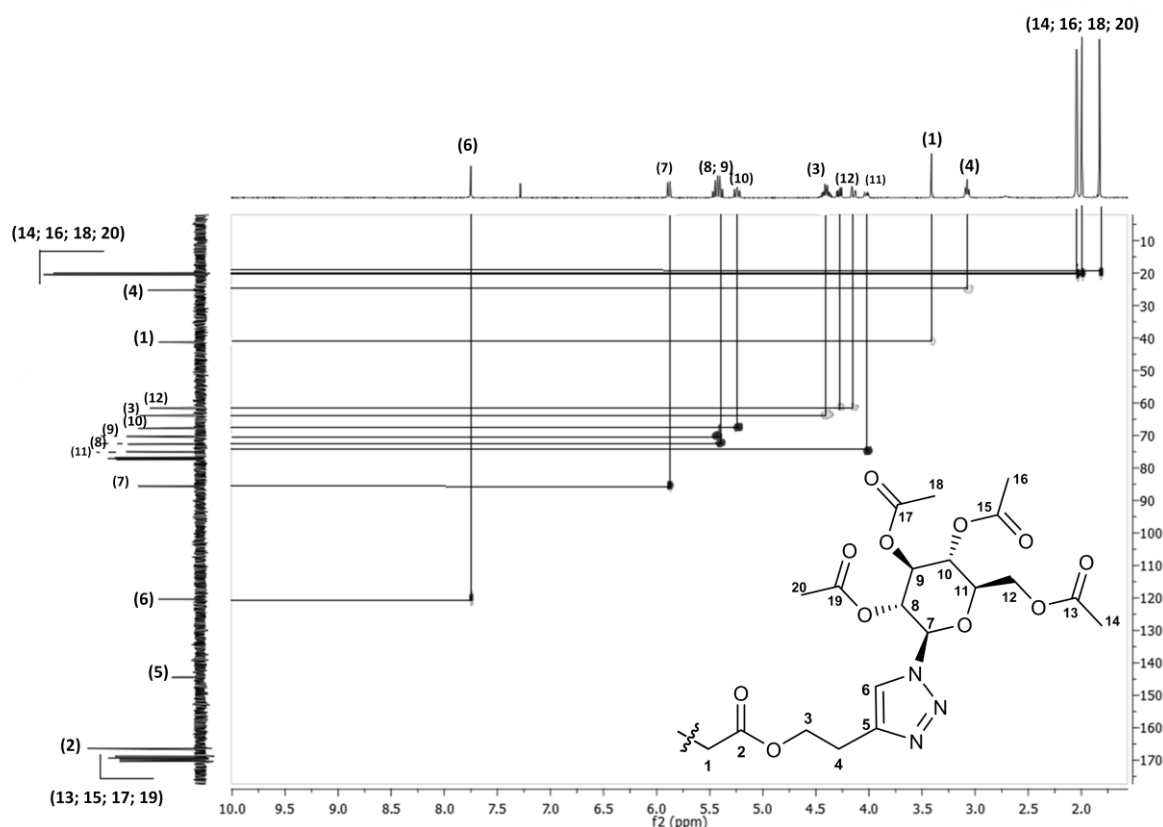


O carbono metilênico (CH_2) alfa dicarbonílico (**C-1**), pode ser observado em 41,2 ppm, assim como **C-12** e **C-3** em 61,6 ppm e 63,9 ppm, respectivamente. Os carbonos pertencentes ao anel do glicosídeo derivado da glicose, **C-10**, **C-9**, **C-8**, **C-11** e **C-7** são observados, respectivamente, em 67,8 ppm, 70,3 ppm, 72,7 ppm, 75,0

ppm e 85,6 ppm. Os dois carbonos (C=C) do anel do anel triazólico aparecem na região de 120,4 ppm (**C-6**) e 144,5 ppm (**C-5**). Em 166,4 ppm são detectados os carbonos **C-2** das carbonilas do malonato. Por fim os carbonos carbonílicos dos grupamentos acetila **C-13**, **C-15**, **C-17** e **C-19**, em 168,8 ppm, 169,3 ppm, 169,8 ppm e 170,4 ppm, respectivamente.

O espectro correlacionado de RMN HMQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ (400 MHz), em CDCl_3 , do composto **3ea**, é apresentado na Figura 23. Pode-se distinguir os carbonos não hidrogenados do anel triazólico **C-6** e os carbonos das carbonilas, do malonato **C-2** e, dos grupamentos acetila **C-13**, **C-15**, **C-17** e **C-19**. Os carbonos **C-14**, **C-16**, **C-18** e **C-20** que correspondem aos grupos metila dos grupos acetila, aparecem sobrepostos na região de 20 a 22 ppm, não sendo possível atribuí-los com exatidão aos respectivos hidrogênios.

Figura 23 – Espectro de ressonância magnética nuclear HMQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ em CDCl_3 , do composto **3ea**.



Na posição **12**, pode-se observar que ambos os dupletos de dupletos de **H-12**, correspondem ao mesmo carbono, no caso **C-12**, o que é muito importante para a determinação deste sinal. Assim como no caso das posições **8** e **9**, onde o multipletto

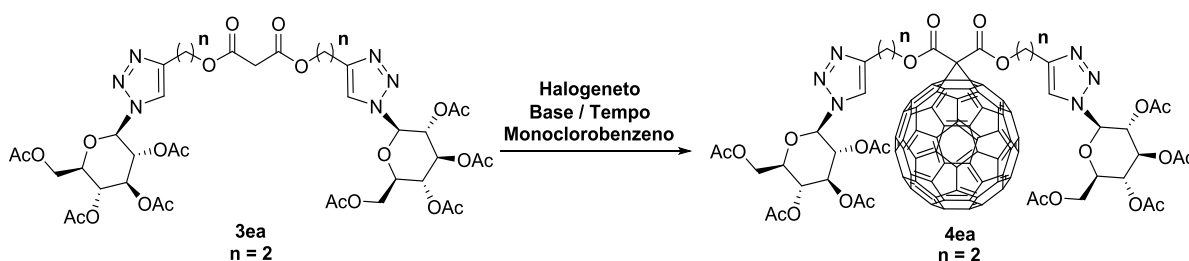
observado no espectro de RMN ^1H , refere-se a hidrogênios ligados a diferentes carbonos (**C-8** e **C-9**), sendo estes vizinhos e com deslocamento químico semelhante, o que facilita a sobreposição de sinais.

3.2 SÍNTESE DOS FULERENOC₆₀-BIS(1-(GLICOSIL)-5H-1,2,3-TRIAZOL-4-ALQUINIL)MALONATOS (**4aa-4ea;4ab-4eb**)

3.2.1 Otimização das condições reacionais

Os bis(1-(glicosil)-5H-1,2,3-triazol-4-alcinil) malonatos, foram obtidos através de uma reação de ciclização 1,3-dipolar, entre as glicosilazidas derivadas de diferentes carboidratos e os bis-acetilenomalonatos. Posteriormente, partiu-se para a preparação dos glicofulerenos de interesse, através de uma ciclopropanação, na qual foram variados aspectos como a base, a fonte de halogênio e o tempo reacional, buscando-se as condições ótimas para esta etapa (Tabela 3)

Tabela 3 – Otimização das condições reacionais de ciclopropanação



Entrada	Halogeneto	Base	Tempo	Rendimento ^a
1	I ₂	DBU	8h	34%
2	I ₂	DBU	4h	33%
3	CBr ₄	DBU	4h	12%
4	I ₂	Et ₃ N	4h	18%

^a Rendimento calculado para os produtos puros obtidos dos através de coluna cromatográfica e confirmados por RMN de ^1H e ^{13}C .

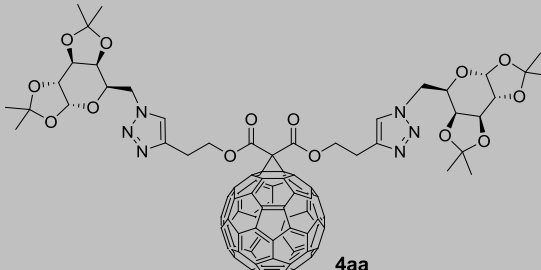
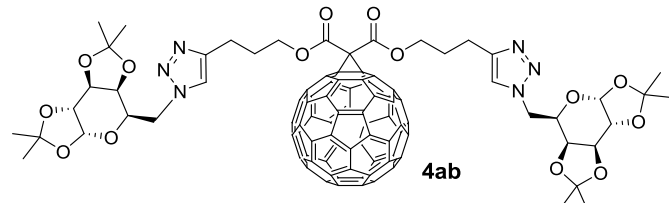
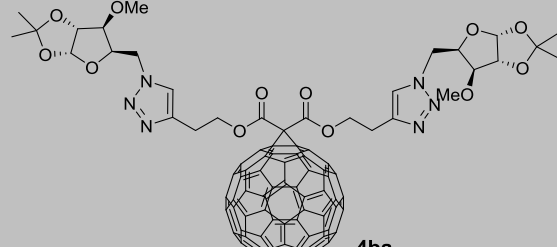
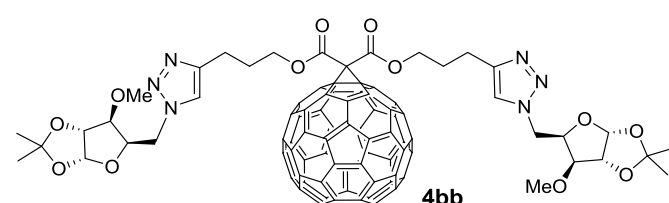
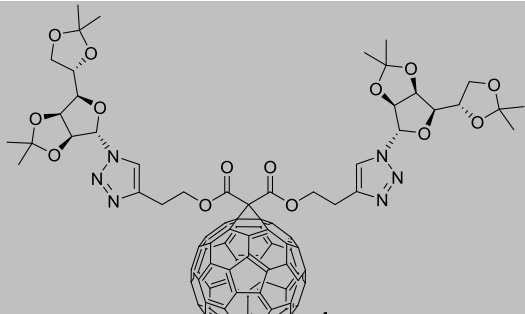
Como procedimento geral para a cicloadição dos bis-triazoilglicomalonatos com o fulereno C₆₀, as escalas reacionais foram mantidas em 0,25 mmol e monoclorobenzeno como solvente, devido a maior solubilidade dos bis-triazoilglicomalonatos. Desta forma, utilizando-se um sistema de atmosfera inerte e à temperatura ambiente foi adicionado 0,25 mmol (0,180 g) de fulereno C₆₀ em 100 mL de monoclorobenzeno. O sistema foi deixado sob agitação por aproximadamente 30 minutos para a total solubilização do fulereno C₆₀. Logo após, 0,25 mmol (0,319 g) do bis-triazoilglicomalonato **3ea**, foram adicionados ao meio reacional seguidos por 1,5 eq do respectivo halogeneto. Por fim, adicionou-se 2 eq de base, lentamente ao sistema reacional, deixando-se reagir a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por cromatografia em cama delgada (CCD).

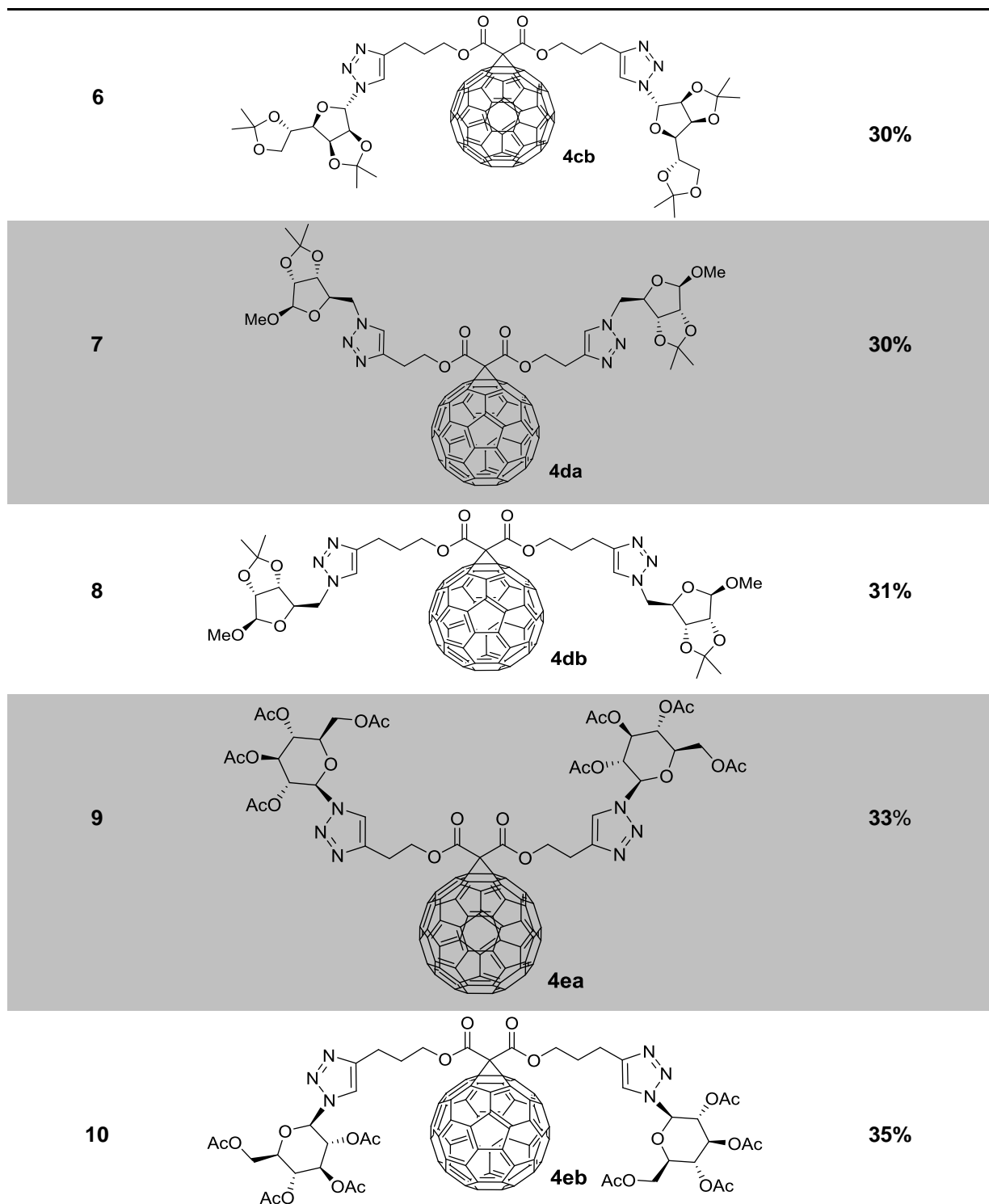
A obtenção do composto **4ea** se deu em um rendimento de 34 % quando I₂ foi utilizado como fonte de halogênio e DBU como base, durante 8 h (Tabela 3 – Entrada 1). Quando a mesma metodologia foi utilizada, porém deixando-se reagir por apenas 4 h, uma mudança insignificante de rendimento foi observada (Tabela 3 – Entrada 2). Visando estudar a influência da fonte de halogênio e do próprio halogênio, empregou-se o tetrabrometo de carbono (CBr₄), mantendo-se o DBU como base. Porém o produto foi obtido em apenas 12 % de rendimento (Tabela 3 – Entrada 3). Cabe destacar que pode ser observado por CCD a formação de vários subprodutos, o que não havia ocorrido de forma aparente, nas condições testadas anteriormente. Por fim a influência da base foi avaliada e desta maneira 2 eq de trietilamina (Et₃N), outra base empregada em algumas reações de ciclopropanação descritas na literatura, foi utilizada. Neste caso, o produto **4ea** foi obtido em apenas 18 % de rendimento (Tabela 3 – Entrada 4). Sendo assim, foram estabelecidas como as condições ideais para a síntese dos fulerenoC₆₀-bis(1-(glicosil)-5*H*-1,2,3-triazol-4-*alquil*) malonatos, I₂ como fonte de halogênio, DBU como base e um tempo de 4 h de reação.

A partir deste protocolo reacional, foram sintetizados dez exemplos de fulerenoC₆₀-bis((1-(glicosil)-1*H*-1,2,3-triazoil-4-il)*alquil*) malonatos protegidos, conforme descrito na Tabela 4. Novamente não puderam ser observadas diferenças significativas entre os rendimentos dos produtos de forma geral. Mesmo assim, os fulerenos glicoconjugados derivados da galactose **4aa** e **4ab**, foram obtidos com um

rendimento levemente superior em relação aos demais exemplos (Tabela 4 – entradas 1 e 2)

Tabela 4 - Síntese dos Fullereno C_{60} -bis(1-(glicosil)-5*H*-1,2,3-triazol-4-alquil) malonatos (**4aa-4ea**; **4ab-4eb**).

Entrada	Composto	Rend.
1	 4aa	41%
2	 4ab	43%
3	 4ba	35%
4	 4bb	35%
5	 4ca	27%



Rendimentos calculados a partir dos produtos puros, obtidos através de coluna cromatográfica e confirmados por RMN ^1H e ^{13}C e HRMS.

O menor rendimento foi obtido para o glicofulereño derivado da manose **4ca** (Tabela 4 – Entrada 5), de forma que os demais compostos tiveram rendimentos variando entre 30 e 35 % de rendimento, onde não foi observada influência quando

variados os “n” de cada exemplo. A seguir será discutido o espectro do composto **4ea** a título de esclarecimento sobre a estrutura dos compostos obtidos.

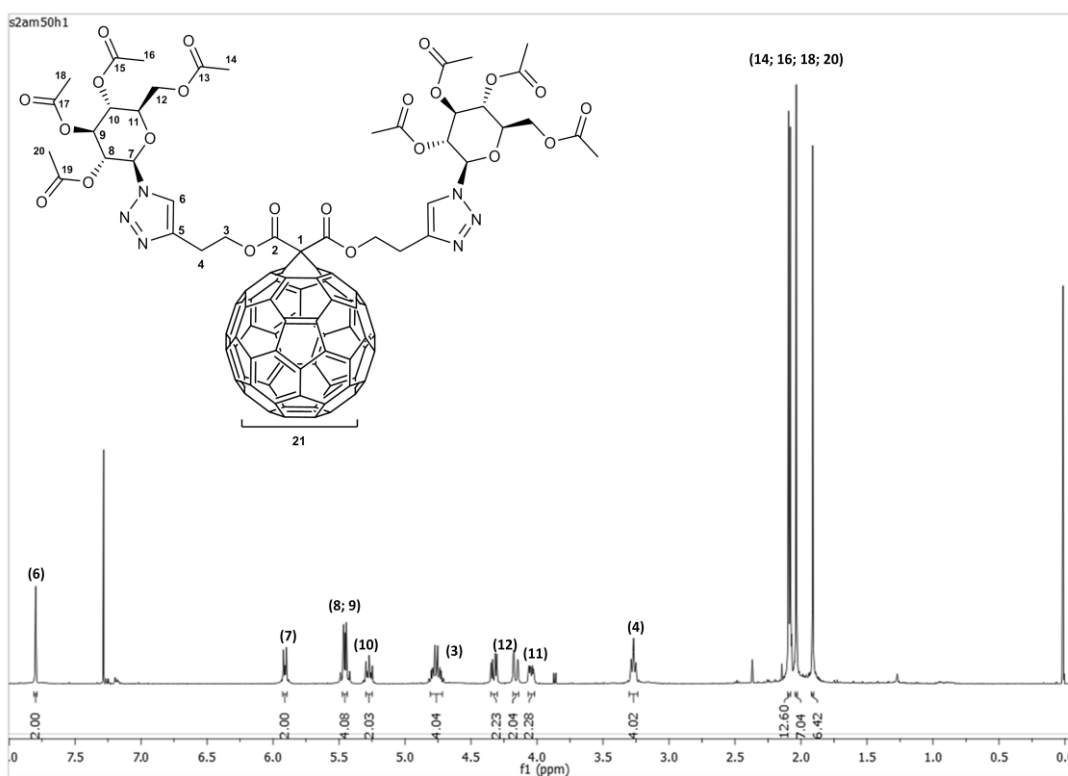
3.2.2 Espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C do composto **4ea**.

3.2.2.1 Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H do composto **4ea**.

A Figura 24 apresenta o espectro de RMN ^1H do composto **4ea**, no qual os sinais referentes aos hidrogênios da molécula foram numerados de acordo com a numeração adotada anteriormente, para melhor compreensão.

Nas posições **14**, **16**, **18** e **20**, podem ser observados os hidrogênios dos grupos metila (CH_3) como simpletos, respectivamente em 2,04 (s, 6H) e 1,91 (s, 6H); e outros dois simpletos sobrepostos em 2,15 ppm com integral para 12 hidrogênios, pois trata-se de um composto simétrico, como já dito anteriormente. Na sequência, em 3,27 ppm, observa-se um tripleto ($J_1 = 7,08$ Hz com integral para 4 hidrogênios referente ao metileno (CH_2) da posição **4**.

Figura 24 – Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (400 MHz), em CDCl_3 , do composto **4ea**.

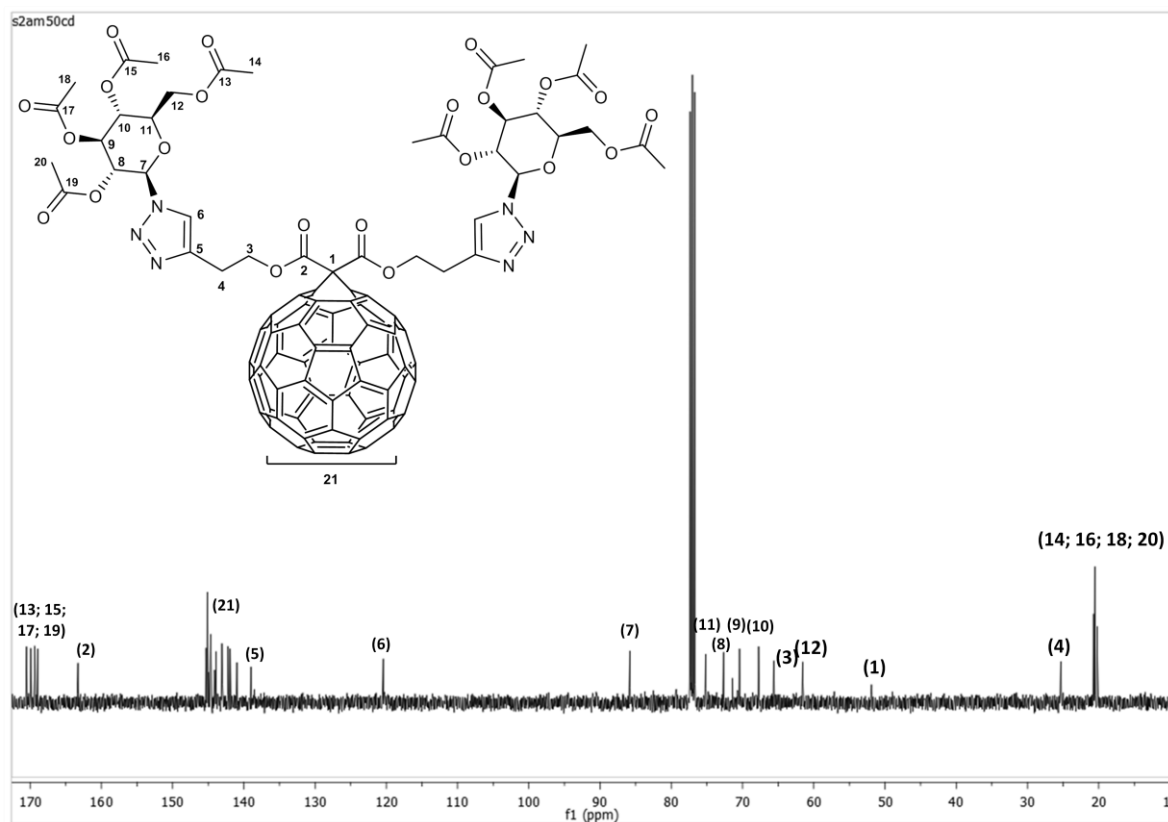


Como se pode observar, o simpleto referente ao hidrogênio alfa dicarbonílico da posição **1** presente no espectro representado na Figura 19, não mais existe devido à cicloadição realizada. Desta forma, em 4,04 ppm observa-se um duplete de dupletos de dupletos ($J_1= 2,17$ Hz, $J_2= 4,82$ Hz e $J_3= 10,19$ Hz) com integral para 2 hidrogênios, relativo à posição **11**. Um duplete de dupletos ($J_1= 2,07$ Hz e $J_2= 12,61$ Hz) em 4,16 ppm e outro duplete de dupletos ($J_1= 4,76$ Hz e $J_2= 12,65$ Hz) em 4,33 ppm, ambos com integral relativa a 2 hidrogênios, referem-se aos hidrogênios do grupo CH₂ da posição **12**. De 4,72 – 4,77 ppm observa-se um multiplete com integral para 4 hidrogênios, relativo ao metileno (CH₂) da posição **3**. Outro multiplete é observado na região de 5,25 – 5,3 ppm com integral relativa a 2 hidrogênios dos metinos (CH) da posição **10**. Na região de 5,42 – 5,5 ppm um multiplete referente a dois diferentes sinais de prótons sobrepostos, os metinos (CH) das posições **8** e **9** com integral para 4 hidrogênios. Já em 5,9 ppm observa-se um duplete ($J = 9,79$ Hz) com integral relativa a 2 hidrogênios, referentes aos grupos CH da posição **7**. Por fim, em 7,8 ppm encontra-se um simpleto com integral relativa a 2 hidrogênios, correspondendo aos prótons dos grupos (=CH) dos anéis triazólicos, posição **6**.

3.2.2.2 Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹³C do composto **4ea**.

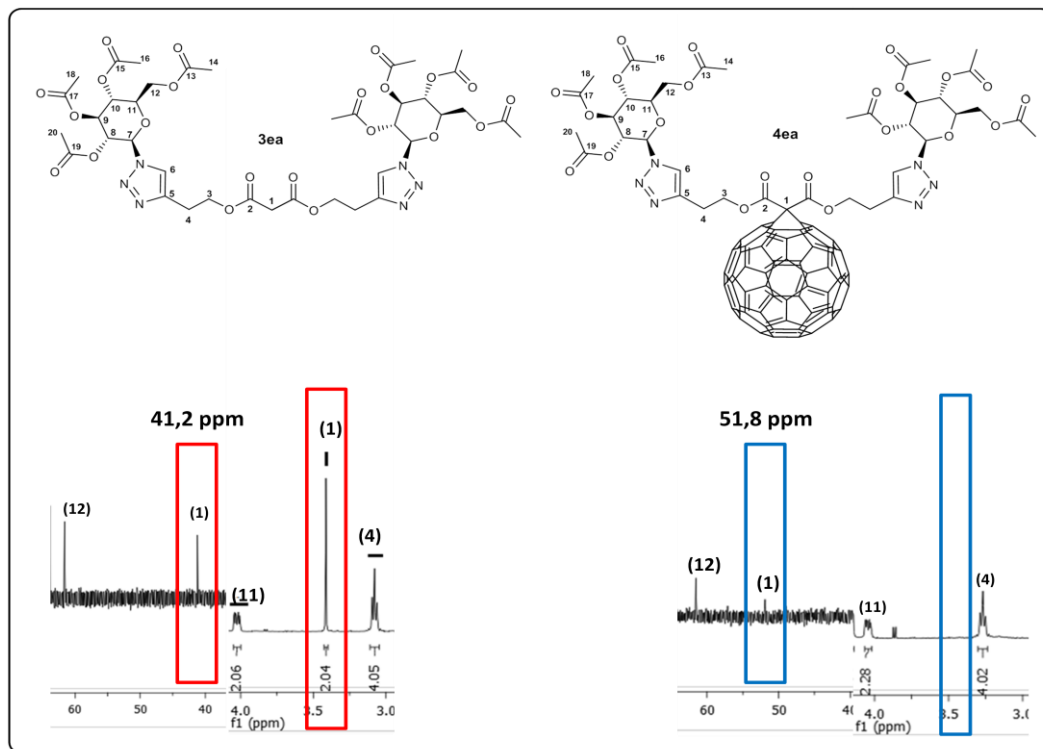
No espectro de RMN ¹³C (100 MHz) do composto **4ea**, em CDCl₃ (Figura 25), pode-se observar nas regiões de 20,2 ppm, 20,5 ppm, 20,6 ppm e 20,6 ppm, os carbonos das metilas (CH₃) dos grupos acetila **14**, **16**, **18** e **20**, respectivamente. Em 25,3 ppm o carbono do metileno (CH₂) **C-4**. O carbono metilênico (CH₂) alfa dicarbonílico (**C-1**), pode ser observado em 51,8 ppm, assim como **C-12** e **C-3** em 61,5 ppm e 65,6 ppm, respectivamente. Os carbonos pertencentes ao anel do glicosídeo derivado da glicose, **C-10**, **C-9**, **C-8**, **C-11** e **C-7** são observados, respectivamente, em 67,7 ppm, 70,4 ppm, 72,7 ppm, 75,2 ppm e 85,8 ppm. Os dois carbonos (C=C) do anel do anel triazólico aparecem na região de 120,4 ppm (**C-6**) e (**C-5**) 140,9 ppm, junto aos carbonos do fulereno. Os carbonos do fulereno posição **21** aparecem em 145,3 ppm, 145,2 ppm, 145,1 ppm, 144,9 ppm, 144,7 ppm, 144,6 ppm, 144,6 ppm, 143,9 ppm, 143,1 ppm, 143,0 ppm, 142,2 ppm, 141,9 ppm, 141,0 ppm. Em 163,2 ppm são detectados os carbonos **C-2** das carbonilas do malonato. Por fim os carbonos carbonílicos dos grupamentos acetil **C-13**, **C-15**, **C-17** e **C-19**, em 168,9 ppm, 169,3 ppm, 169,8 ppm e 170,5 ppm, respectivamente.

Figura 25 – Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (100 MHz), em CDCl_3 , do composto **4ea**.



A Figura 26 compara os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **3ea** e seu derivado de fulereno **4ea**. Pode-se observar que o sinal que caracteriza o hidrogênio α -dicarbonílico (**H-1**) do composto **3ea**, um simpleto em 3,41 ppm com integral para dois hidrogênios, desaparece desta região destacada do espectro de hidrogênio do composto **4ea**. Já o carbono (**C-1**) sofre uma alteração no deslocamento químico mais de 10 ppm, passando de 41,2 ppm no espectro do composto **3ea** para 51,8 ppm no espectro de carbono do composto **4ea**. O que evidencia a ocorrência da reação de cicloadição entre o glicotriazoilmalonato e o fulereno.

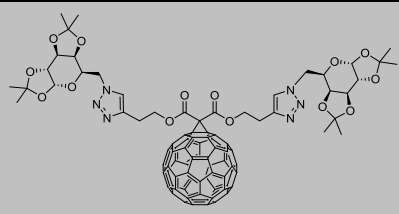
Figura 26 – Comparativo entre os espectros de ressonância magnética nuclear dos compostos **3ea** e **4ea**.

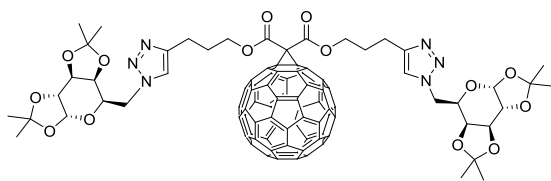


3.3 DADOS DA ANÁLISE DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO.

Na tabela 5 estão apresentados os dados obtidos pela análise de espectroscopia de massas de alta resolução com ionização por electrospray (EMAR-ESI), dos 10 compostos fulereno C_{60} -bis(1-(glicosil)-5*H*-1,2,3-triazol-4-quinil) malonatos sintetizados.

Tabela 5 – Dados da análise de espectroscopia de massas de alta resolução (EMAR-ESI).

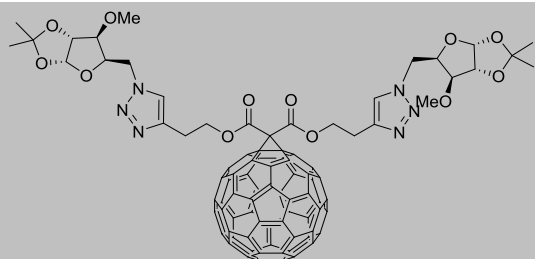
Composto	Fórmula / Massa calculada	Massa encontrada EMAR-ESI
 4aa	$C_{95}H_{48}N_6O_{14} [H]^+$ <i>m/z</i> : 1497,3307	$[M+H]^+$ 1497,3324



4ab

 $C_{97}H_{52}N_6O_{14} [H]^+$ $[M+H]^+$ $m/z: 1525,3620$

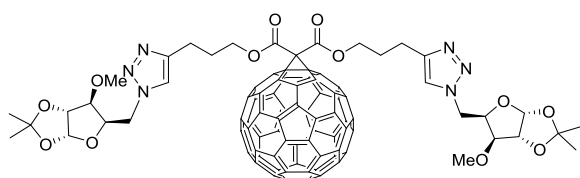
1525,3606



4ba

 $C_{89}H_{40}N_6O_{12} [H]^+$ $[M+H]^+$ $m/z: 1385,2782$

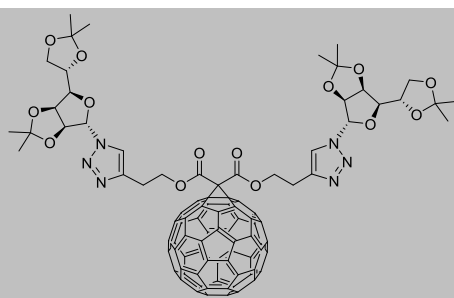
1385,2781



4bb

 $C_{91}H_{44}N_6O_{12} [H]^+$ $[M+H]^+$ $m/z: 1413,3095$

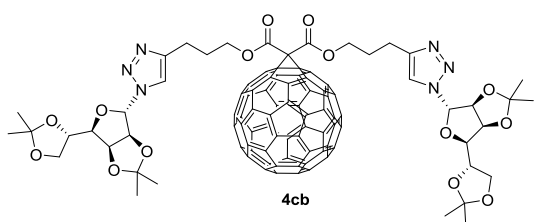
1413,3112



4ca

 $C_{95}H_{48}N_6O_{14} [H]^+$ $[M+2H]^+$ $m/z: 1498,3385$

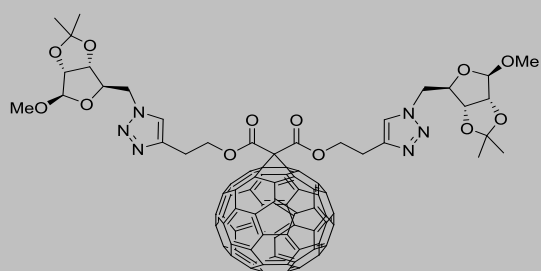
1498,3371



4cb

 $C_{97}H_{52}N_6O_{14} [H]^+$ $[M+2H]^+$ $m/z: 1525.3620$

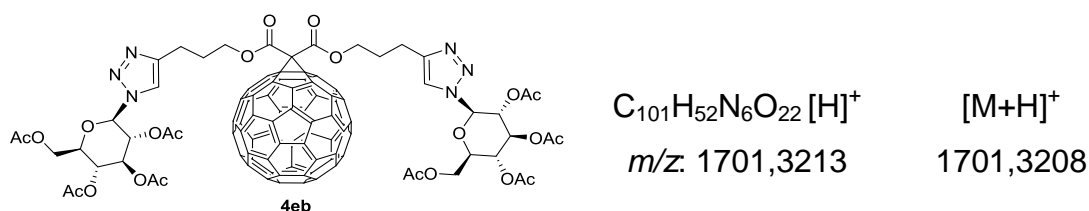
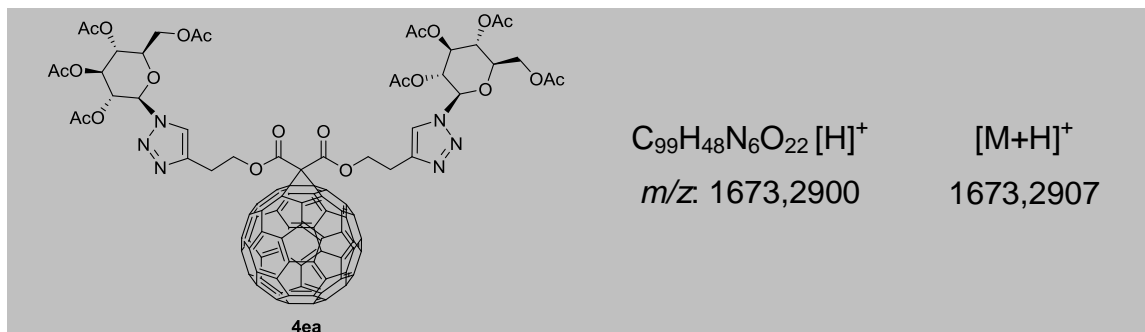
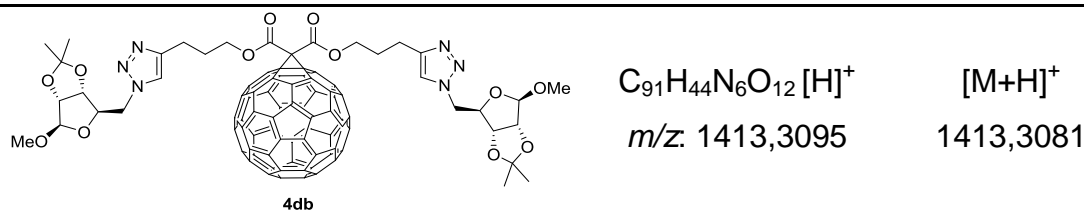
1525,3609



4da

 $C_{89}H_{40}N_6O_{12} [H]^+$ $[M+H]^+$ $m/z: 1385,2782$

1385,2826



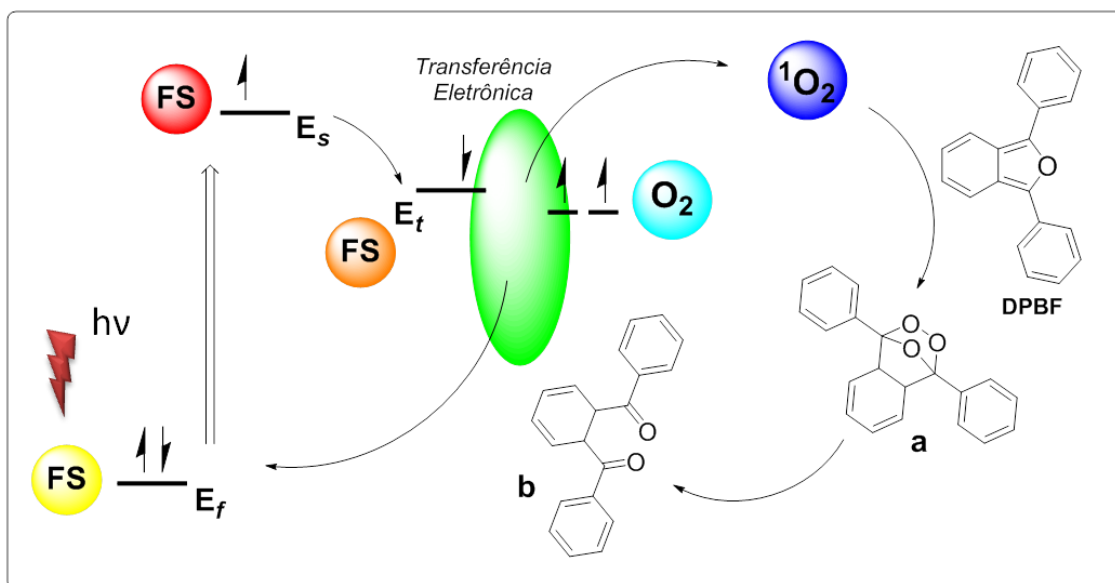
3.4. TESTES FOTOFÍSICOS DE GERAÇÃO DE OXIGÊNIO SINGLETE

3.4.1. Ensaio de fotodegradação do 1,3-difenilisobenzofurano com os compostos (4aa-4ea; 4ab-4eb).

Para a avaliação da geração de EROS dos compostos glicoconjugados de fulereno, na geração de oxigênio singlete (1O_2), foram realizados ensaios de fotodegradação do DPBF em solução de dimetilsulfóxido, (DMSO) na presença dos compostos (**4aa-4ea**; **4ab-4eb**).

O DPBF foi utilizado neste experimento, primeiramente por ser uma molécula altamente fluorescente, como também ser muito sensível frente a essa espécie reativa de oxigênio molecular, reagindo para formar o 1,3-dibenzoilbenzeno, o qual não apresenta fluorescência (Esquema 14). O oxigênio molecular do meio interage com o este estado do FS e por uma transferência o FS retorna ao seu estado fundamental enquanto a molécula de oxigênio é excitada ao estado singlete 1O_2 .

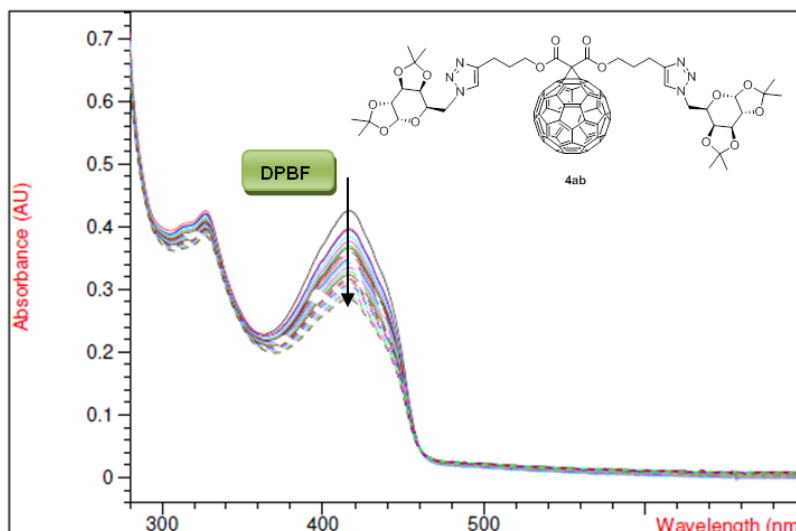
Esquema 14 – Mecanismo de oxidação do 1,3-difenilisobenzofurano.



Quando esta espécie é gerada em solução contendo do DPBF, este sofre oxidação rapidamente formando o intermediário (a), que logo leva ao produto 1,3-dibenzoilbenzeno (b) o qual não possui fluorescência e a solução perde a sua coloração verde característica (ZHANG et al., 2017) (Figura 30).

As soluções teste contendo o glicoconjugado de fulereno na concentração de 10 μM e o DPBF na concentração de 20 μM , foram irradiadas com laser diodo com comprimento de onda de 660 nm, por intervalos de 7 s a uma potência de 30 mW, por vinte ciclos. Posteriormente, com o auxílio de um espectrofotômetro UV-Vis, foi medido o decaimento da concentração do DPBF. Desta forma pode-se obter a curva de decaimento do DPBF para o cálculo do rendimento quântico, na geração de ¹O₂ por parte dos fulerenos glicoconjugados em comparação ao fulereno como padrão. A Figura 27 é um exemplo que ilustra a capacidade de geração de oxigênio singlete dos compostos sintetizados neste trabalho, pela diminuição da absorbância do DPBF em 415 nm, durante a irradiação da solução na presença do composto **4ab**.

Figura 27 – Absorbância do 1,3-difenilisobenzofurano na presença do composto **4ab** em dimetilsulfóxido.



A partir dos dados obtidos através dos experimentos de fotodegradação do DPBF com os compostos sintetizados e com o fulereno C_{60} puro, utilizado como padrão, foi possível calcular o rendimento quântico de geração de oxigênio singlete utilizando a equação descrita na Figura 28. Na qual $\Phi_{\Delta}^{\text{Padrão}}$ (rendimento quântico do padrão fulereno C_{60} em Clorobenzeno) = $I^{\text{Padrão}}/I = (1 - 10^{A_{\text{Padrão}}})/(1 - 10^A)$, para o qual foi obtido $\Phi_{\Delta}^{\text{Padrão}} = 0,076$, (Tabela 6 – Entrada 1). Onde $A_{\text{Padrão}}$ e A são os valores de absorbância obtidos pela fotodegradação do DPBF com o fulereno C_{60} (padrão) e os fulereno[60]-glicoconjugados.

Figura 28 – Representação da equação para o cálculo do rendimento quântico de geração de oxigênio singlete.

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^{\text{std}} \times k / k^{\text{std}} \times I^{\text{std}} / I \times \eta^2 / \eta_{\text{std}}^2$$

As constantes cinéticas de fotodegradação dos fulereno[60]-glicoconjugados e do fulereno C_{60} são representadas por k e $k^{\text{Padrão}}$ respectivamente, enquanto que η^2 representa o índice de refração do solvente DMSO (1,479), utilizado para solubilizar os compostos (**4aa-4ea**; **4ab-4eb**) e $\eta_{\text{Padrão}}^2$ representa o índice de

refração do solvente monoclorobenzeno (1,524), o qual foi empregado para a solubilização do padrão fulereno C₆₀, durante os testes de fotodegradação do DPBF.

A curva $\ln(A_0/A)$ versus o tempo de irradiação leva a uma reta com ($R = 0.9999$) cruzando a origem, o que indica uma cinética de primeira ordem. Desta forma os rendimentos quânticos e constantes de velocidade da foto-oxidação do podem ser vistas na tabela 6.

Tabela 6 - Rendimento quântico de ¹O₂ e constantes de velocidade de fotodegradação do 1,3-difenilisobenzofurano dos glicofulerenos conjugados **4aa-4ea** e **4ab-4eb** em 660nm

Entrada	Composto	Φ_{Δ}	k (s ⁻¹)
1	C ₆₀	0,076	1,32 x10 ⁻³
2	4aa	0,036	0,97x10 ⁻³
3	4ab	0,045	1,04x10 ⁻³
4	4ea	0,040	1,18 x10 ⁻³
5	4eb	0,037	0,86 x10 ⁻³
6	4ca	0,035	0,87 x10 ⁻³
7	4cb	0,034	0,77 x10 ⁻³
8	4da	0,039	1,33 x10 ⁻³
9	4db	0,043	1,13 x10 ⁻³
10	4ba	0,037	0,97 x10 ⁻³
11	4bb	0,036	1,06 x10 ⁻³

O fulereno C₆₀ foi utilizado como padrão para a comparação com seus derivados glicoconjugados (Tabela 6, Entrada 1). No entanto, clorobenzeno foi empregado na solução, dada a baixa solubilidade do fulereno em DMSO. Sendo este um dos motivos fundamentais para a sua funcionalização, o que já foi discutido anteriormente. O comprimento de onda de 660 nm foi selecionado para estes experimentos, visto que se trata de uma fonte de radiação de baixa energia e que não causa efeitos danosos à tecidos e células, estando dentro da janela terapêutica, considerando as doses de exposição a diferentes fontes de radiação. O rendimento quântico de geração de oxigênio singleto (¹O₂) do fulereno C₆₀ puro, em

comprimentos de onda de maior energia, como por exemplo 532 nm, chega muito próximo a $1 \sim 0,96$. Porém esta radiação de cor verde, se não em doses moderadas pode causar necrose em tecidos. Ainda, este tipo de radiação não possui uma boa penetração além da camada subcutânea, o que dificulta o seu emprego em determinadas aplicações. Por outro lado, o vermelho (660 nm), possui alto poder de penetração, além de permitir uma dose de exposição mais elevada, por ser menos energético, sendo preferível a sua aplicação em terapia fotodinâmica (STASHEUSKI et al., 2014).

Os compostos glicoconjugados de fulereno, além de solúveis em DMSO, nas concentrações estabelecidas para os ensaios de fotodegradação, apresentaram rendimentos quânticos bastante satisfatórios quando comparados ao padrão. O composto **4ab**, derivado da galactose, apresentou o melhor valor de rendimento quântico, com uma ligeira diferença para o derivado da ribose **4db** (Tabela 6, Entradas 2 e 8). Ainda assim os compostos que apresentaram os menores valores de rendimento quântico, quando comparados ao fulereno, (Tabela 6, Entradas **4**, **6**, **7**, **10** e **11**), não podem ser considerados tão discrepantes e, desta forma, também se mostram como promissores agentes foto-oxidantes para emprego em TFD. Cabe salientar que a solubilidade em DMSO, o qual pode ser utilizado em diversos ensaios biológicos é um ponto bastante importante a ser explorado, uma vez que os compostos, ainda que funcionalizados, são capazes de produzir eficientemente $^1\text{O}_2$.

4 CONCLUSÕES

Ao total foram sintetizados 10 exemplos de compostos Fulerenoc₆₀-bis((1-(glicosil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)alquil) malonatos (**4aa-4ea**; **4ab-4eb**), os quais foram obtidos em bons rendimentos através de uma metodologia bastante simples. Estes compostos foram estudados como possíveis fotossensibilizadores, em experimentos de fotodegradação de DPBF, para a determinação de sua eficiência como geradores de $^1\text{O}_2$ (oxigênio singlete). Os rendimentos quânticos obtidos para os compostos testados, foram bastante promissores, visto que a sua funcionalização, permitiu a solubilidade destes compostos em solventes como o DMSO, o qual pode ser utilizados em ensaios biológicos. Não houve uma discrepância muito grande entre os valores de rendimento quântico obtidos, sendo o composto **4ab** o mais representativo.

De posse destes resultados da fotodinâmica, tem-se em mente a utilização destes compostos em ensaios biológicos em terapia fotodinâmica, como agentes antibacterianos e antitumorais, visto que terapias alternativas neste âmbito são muito promissoras e os compostos possuem os requisitos necessários para os experimentos. Posteriormente, também podem ser realizados testes de toxicidade, a fim de verificar a viabilidade do uso dos mesmos como possíveis fármacos.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Os espectros de RMN foram realizados em um espectômetro Bruker DPX-400. Aparelho do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria. Espectros de ^1H obtidos em 400 MHz e os de ^{13}C em 100 MHz. Em relação às amostras estas foram preparadas em tubos de vidro de 5mm de diâmetro.

5.2 ESPECTROSCOPIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO COM IONIZAÇÃO POR ELECTROSPRAY

A análise foi feita num espectômetro de massa híbrido, LTQ OrbitrapTM XL (Thermo Fischer Scientific, Bremen, Alemanha) controlado por LTQ Tune Plus 2.5.5 e Xcalibur 2.1.0. A voltagem capilar da fonte de ionização por electrospray (ESI) foi ajustada para 3,1 kV. A temperatura capilar foi de 275°C. O gás da bainha foi ajustado em 6 (unidade arbitrária conforme fornecida pelas configurações do software). A tensão capilar utilizada foi de 9 V e a tensão da lente do tubo foi de 175 V.

5.3 ESPECTROFOTOMETRIA UV-Vis

O espectrofotômetro UV-Vis da marca Varian, tipo Cary 50-bio foi utilizado para detectar e quantificar a absorbância do DPBF, substância fotossensível utilizada como padrão para os testes de terapia fotodinâmica.

5.4 REAGENTES E SOLVENTES

A maior parte dos reagentes empregados, neste trabalho, foram adquiridos comercialmente junto à Sigma-aldrich. Fulereo C₆₀ com 99,5 % de pureza foi empregado na síntese dos compostos. Os solventes utilizados foram devidamente tratados e ou purificados para não haver interferência na eficiência das metodologias e nos rendimentos dos produtos obtidos.

5.5 CROMATOGRAFIA EM COLUNA

A maior parte dos produtos foi obtida em sua forma pura, através de cromatografia em coluna utilizando sílica gel 230 – 400 mesh como fase estacionária. Misturas de acetato de etila e n-hexano, previamente tratados, foram utilizadas como fase móvel, em proporções que variaram conforme as características de polaridade de cada produto.

5.6 CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA

Em algumas etapas do procedimento de síntese, foi empregada a CCD como forma de acompanhamento da evolução das reações, bem como observação da pureza de materiais de partida e/ou produtos obtidos, onde foram utilizadas cromatoplasacas de sílica 60 GF₂₅₄ obtidas comercialmente.

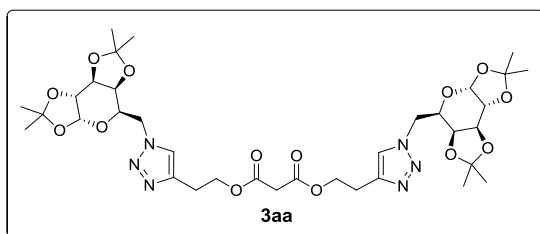
5.7 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.7.1 Síntese dos triazolil-glicomalonatos (3aa-3ea; 3ab-3eb)

Os compostos triazolil-glicomalonatos foram sintetizados a partir de uma metodologia padrão, através da reação de cicloadição-1,3-dipolar de Huisgen, entre as glicoazidas disponíveis e malonatos acetilênicos. Cabe ressaltar, que as glicoazidas empregadas na síntese dos compostos descritos neste trabalho, foram sintetizadas e fornecidas pelo grupo do professor Dr. Diogo Seibert Ludtke, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em parceria com nosso grupo de pesquisa da UFSM.

Em um tubo de ensaio sob atmosfera ambiente, adicionou-se 0,5 mmol da glicosilazida, seguido de 0,25 mmol do diéster acetilênico, sendo este o reagente limitante. Logo após, a mistura foi solubilizada em 3mL de uma solução 2:1 (v/v) de THF/H₂O e foi adicionado acetato de Cobre (II), dihidratado Cu(OAc)₂·2H₂O e 10 mol% de ascorbato de sódio. Logo após, deixou-se reagir em temperatura ambiente e sob agitação constante por 24h. A formação do produto foi acompanhada por CCD, utilizando-se uma solução de acetato de etila:hexano na proporção de 70:30, sendo possível verificar a formação do produto. Transcorrido o tempo reacional, adicionou-se uma pequena quantidade de diclorometano e a mistura reacional filtrada e logo após o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia em coluna, utilizando uma solução acetato de Etila e hexano como eluentes, em proporções que variaram de acordo com o produto a ser purificado. Por fim a mistura do eluente com o produto foi evaporada sob pressão reduzida e logo após os resíduos de solvente foram removidos sob vácuo, levando à obtenção dos compostos (**3aa-3ea**; **3ab-3eb**) em diferentes rendimentos. A seguir estão descritos os dados analíticos dos glicotriazoilmalonatos.

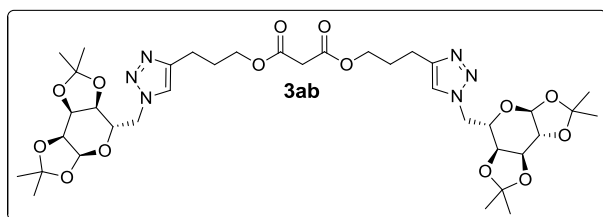
Composto **3aa**



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,57 (s, 1H); 5,49 (d, *J* = 4,93 Hz, 2H); 4,65 – 4,57 (m, 4H); 4,45 – 4,39 (m, 6H); 4,31 (dd, *J*₁ = 4,93 Hz e *J*₂ = 2,53 Hz, 2H) 4,21 – 4,15 (m, 4H); 3,38 (s, 2H); 3,08 (t, *J* = 6,67 Hz, 4H);

1,48 (s, 6H); 1,38 (s, 6H); 1,35 (s, 6H); 1,28 (s, 6H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 166,1; 143,2; 122,9; 109,9; 108,9; 96,3; 71,3; 70,9; 70,5; 67,3; 64,2; 50,6; 41,3; 25,9; 25,8; 25,3; 24,8; 24,4. Coluna em acetato de etila/hexano 85:15. Rendimento 92%. Óleo transparente viscoso.

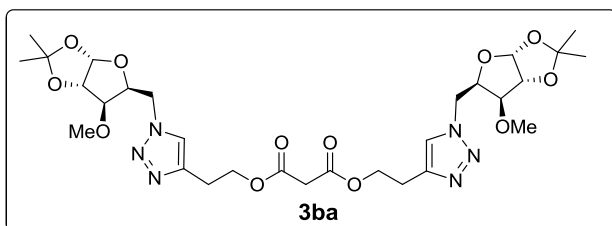
Composto **3ab**



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,51 (s, 2H); 5,49 (d, *J* = 4,95 Hz, 2H); 4,63 – 4,66 (m, 4H); 4,40 (dd, *J*₁ = 14,20 Hz e *J*₂ = 8,20 Hz, 2H); 4,31 (dd, *J*₁ =

4,95 Hz e $J_2 = 2,55$ Hz, 2H); 4,21 – 4,13 (m, 8H); 3,38 (s, 2H); 2,80 (t, $J = 7,5$ Hz, 4H) 2,05 (qt, $J = 6,98$ Hz, 4H); 1,48 (s, 6H); 1,37 (s, 6H); 1,35 (s, 6H); 1,28 (s, 6H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm):** 166,4; 146,2; 122,2; 109,8; 109,0; 96,3; 71,3; 70,9; 70,5; 67,3; 64,5; 50,4; 41,5; 28,2; 25,9; 25,8; 24,8; 24,4; 21,9. Coluna em acetato de etila/hexano 70:30. Rendimento 86%. Óleo transparente viscoso.

Composto **3ba**

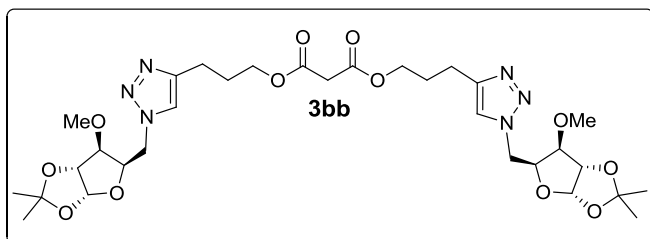


RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm):

7,54 (s, 2H); 5,93 (d, $J = 3,70$ Hz); 4,73 – 4,60 (m, 4H); 4,55 – 4,41 (m, 8H); 3,75 (d, $J = 3,08$ Hz, 2H); 3,44 (s, 6H); 3,37 (s, 2H); 3,08 (t, $J = 6,57$ Hz); 1,43

(s, 6H); 1,30 (s, 6H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm):** 166,2; 143,5; 123,0; 112,0; 105,2; 84,0; 81,4; 78,8; 64,1; 57,7; 49,0; 41,4; 26,7; 26,2; 25,2. Coluna em acetato de etila/hexano 90:10. Rendimento 90%. Óleo amarelo-pálido viscoso.

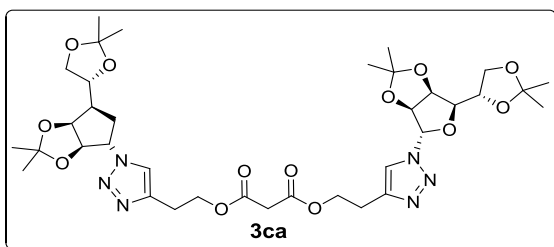
Composto **3bb**



RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ

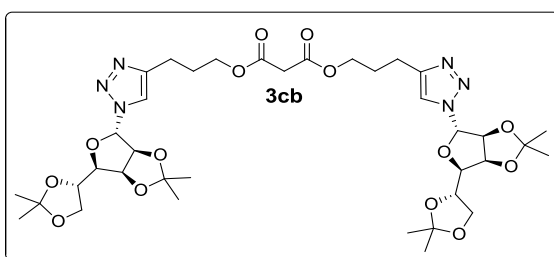
(ppm): 7,44 (s, 2H); 5,90 (d, $J = 3,78$ Hz, 2H); 4,66 (dd, $J_1 = 4,38$ Hz e $J_2 = 13,55$ Hz, 2H); 4,55 (d, $J = 3,80$ Hz, 2H); 4,53 – 4,49 (m, 2H);

4,44 (dd, $J_1 = 7,47$ Hz e $J_2 = 13,55$ Hz, 2H); 4,19 (t, $J = 6,40$ Hz, 4H); 3,72 (d, $J = 3,20$ Hz, 2H); 3,42 (s, 6H); 3,36 (s, 2H); 2,78 (dd, $J_1 = 6,74$ Hz e $J_2 = 8,13$ Hz, 4H); 2,09 – 2,02 (m, 4H); 1,41 (s, 6H); 1,29 (s, 6H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm):** 166,5; 146,5; 122,2; 112,0; 105,1; 84,0; 81,4; 78,8; 64,7; 57,7; 48,1; 41,5; 28,1; 26,7; 26,2; 21,9. Coluna em Acetato de Etila/Hexano 90:10. Rendimento 96%. Óleo amarelo-pálido viscoso.

Composto **3ca**

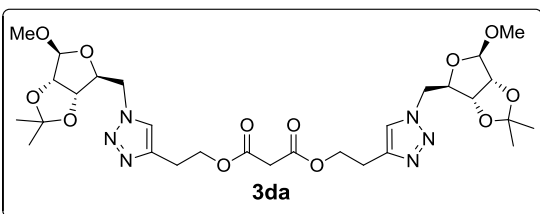
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):7,71 (s, 2H); 6,05 (d, *J* = 3,45 Hz, 2H); 4,90 (ddd, *J*₁ = 26,03 Hz, *J*₂ = 7,43 Hz e *J*₃ = 5,95 Hz, 4H); 4,50 – 4,45 (m, 2H); 4,12 (t, *J* = 6,90 Hz, 4H); 4,12 – 4,02 (m, 4H); 3,76 (dd, *J*₁ =

7,56 Hz e *J*₂ = 3,66 Hz, 2H); 3,35 (s, 2H); 3,07 (t, *J* = 6,85 Hz, 4H); 1,54 (s, 6H); 1,43 (s, 6H); 1,37 (s, 6H); 1,33 (s, 6H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):**166,2; 143,1; 122,4; 113,7; 109,5; 88,8; 79,7; 79,3; 79,2; 72,6; 66,8; 64,1; 41,3; 26,9; 25,5; 25,3; 25,1; 24,0. Coluna em acetato de etila/hexano 95:5. Rendimento 69%. Óleo transparente viscoso

Composto **3cb**

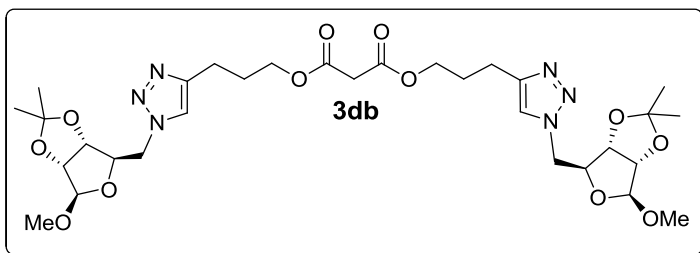
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):7,66 (s, 2H); 6,06 (d, *J* = 3,56 Hz, 2H); 4,90 (ddd, *J*₁ = 26,03 Hz, *J*₂ = 7,43 Hz e *J*₃ = 5,95 Hz, 4H); 4,51 – 4,46 (m, 2H); 4,21 (t, *J* = 6,41 Hz, 4H); 4,14 – 4,04 (m, 4H); 3,76 (dd, *J*₁ =

7,68 Hz e *J*₂ = 3,72 Hz, 2H); 3,37 (s, 2H); 2,82 (t, *J* = 7,39 Hz, 4H); 2,07 (qt, *J* = 6,98 Hz); 1,56 (s, 6H); 1,45 (s, 6H); 1,38 (s, 6H); 1,34 (s, 6H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):**166,5; 146,1; 121,7; 113,7; 109,5; 88,8; 79,7; 79,3; 72,6; 66,8; 64,6; 41,4; 28,1; 26,9; 25,5; 25,1; 24,0; 22,0. Coluna em acetato de etila/hexano 90:10. Rendimento 70%. Óleo transparente viscoso.

Composto **3da**

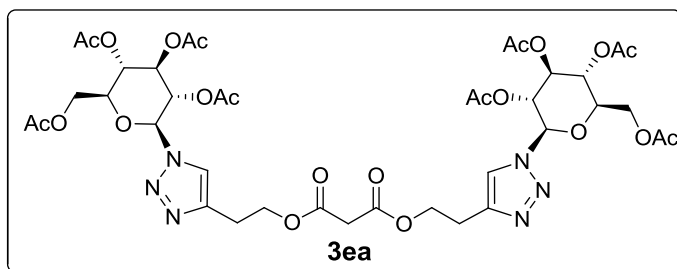
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,60 (s, 2H); 5,95 (d, *J* = 3,73 Hz); 4,75 – 4,62 (m, 4H); 4,55 – 4,41 (m, 8H); 3,78 (d, *J* = 3,12 Hz, 2H); 3,51 (s, 6H); 3,33 (s, 2H); 3,09 (t, *J*

= 6,55 Hz); 1,51 (s, 6H); 1,36 (s, 6H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 166,2; 143,5; 123,1; 112,0; 105,2; 84,1; 81,3; 78,7; 64,1; 57,7; 49,0; 41,4; 26,7; 26,2; 25,3. Coluna em acetato de etila/hexano 85:15. Rendimento 84%. Óleo amarelo-pálido viscoso.

Composto **3db**

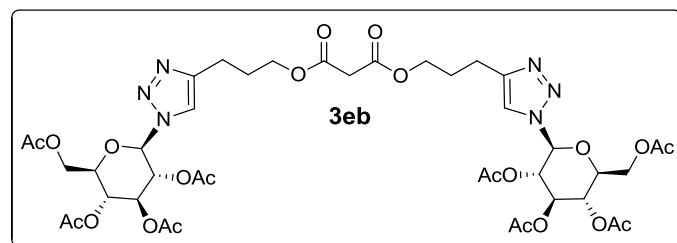
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,52 (s, 2H); 5,93 (d, *J* = 3,82 Hz, 2H); 4,68 (dd, *J*₁ = 4,38 Hz e *J*₂ = 13,54 Hz, 2H); 4,55 (d, *J* = 3,82 Hz, 2H); 4,55 – 4,49 (m,

2H); 4,41 (dd, *J*₁ = 7,41 Hz e *J*₂ = 13,55 Hz, 2H); 4,22 (t, *J* = 6,40 Hz, 4H); 3,74 (d, *J* = 3,19 Hz, 2H); 3,40 (s, 6H); 3,37 (s, 2H); 2,76 (dd, *J*₁ = 6,72 Hz e *J*₂ = 8,13 Hz, 4H); 2,12 – 2,03 (m, 4H); 1,52 (s, 6H); 1,38 (s, 6H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 166,5; 146,5; 122,2; 112,0; 105,1; 84,0; 81,4; 78,8; 64,7; 57,7; 48,1; 41,5; 28,1; 26,7; 26,2; 21,9. Coluna em Acetato de Etila/Hexano 90:10. Rendimento 82%. Óleo amarelo-pálido viscoso.

Composto **3ea**

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,75 (s, 2H); 5,89 (s, 2H); 5,47 – 5,38 (m, 4H); 4,28 (dd, *J*₁ = 5,02 Hz e *J*₂ = 12,6 Hz, 2H); 4,15 (dd, *J*₁ = 2,12 Hz e *J*₂ = 12,58 Hz,

2H); 4,02 (ddd, *J*₁ = 2,17 Hz, *J*₂ = 5,0 Hz e *J*₃ = 10,1 Hz, 1H) 3,41 (s, 2H); 3,08 (t, *J* = 6,53 Hz, 4H); 2,05 (s, 6H); 2,04 (s, 6H); 1,99 (s, 6H); 1,83 (s, 6H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 170,4; 169,8; 169,3; 168,8; 166,4; 144,5; 120,4; 85,6; 75,0; 72,7; 70,3; 67,8; 63,9; 61,6; 41,2; 25,4; 20,6; 20,5; 20,4; 20,0. Coluna em acetato de etila/hexano 80:20. Rendimento 91%. Óleo amarelo-pálido viscoso.

Composto **3eb**

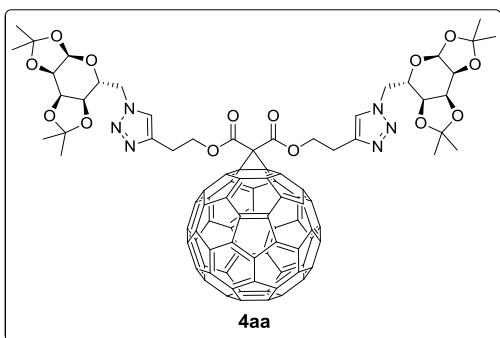
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,66 (s, 2H); 5,89 (d, *J* = 9,03 Hz, 2H); 5,47 – 5,38 (m, 4H); 5,29 – 5,23 (m, 3H); 4,29 (dd, *J*₁ = 12,61 Hz e *J*₂ = 5,01 Hz, 2H); 4,19

(t, *J* = 6,40 Hz, 4H); 4,14 (dd, *J*₁ = 12,57 Hz e *J*₂ = 2,18 Hz, 2H); 4,05 – 4,00 (m, 2H); 3,38 (s, 2H); 2,81 (t, *J* = 7,32 Hz, 4H); 2,11 – 2,05 (m, 10H); 2,04 (s, 6H); 2,01 (s, 6H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 170,4; 169,8; 169,3; 168,8; 166,4; 147,4;

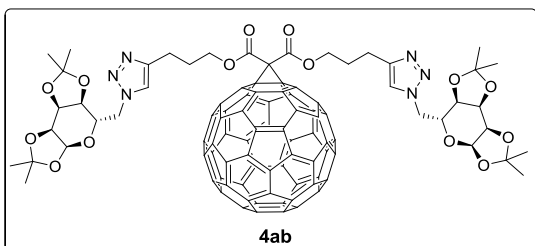
119,4; 85,6; 75,0; 72,7; 70,3; 67,9; 64,4; 61,6; 41,5; 27,9; 22,0; 20,5; 20,4; 20,4; 20,0. Coluna em acetato de etila/hexano 90:10. Rendimento 88%. Óleo amarelo-pálido viscoso.

5.7.2 Síntese dos fulereno[60]-glicoconjugados (4aa-4ea; 4ab-4eb)

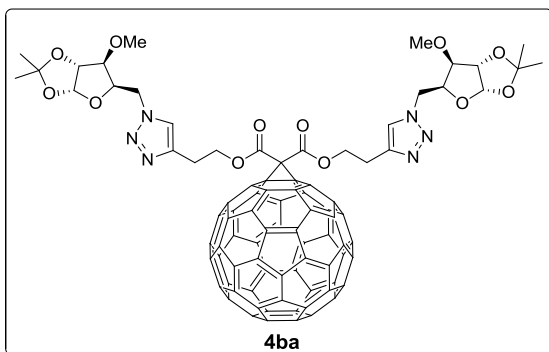
Os compostos glicofulerenos conjugados, foram obtidos através da reação de ciclopropanação, utilizando DBU como base e Iodo elementar como ativante. Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte de Argônio, adicionou-se o fulereno (0,3 mmol), seguido de 100 mL de monoclórobenceno. Deixou-se reagir sob agitação constante durante aproximadamente 30 minutos, até total solubilização do fulereno. Em seguida adicionou-se 1eq do triazoilglicomalonato (0,3 mmol) de interesse seguido de 1,5 eq de Iodo elementar (0,45 mmol). Por fim foram adicionados 2 eq de DBU (0,6 mmol) lentamente, deixando-se reagir por aproximadamente 4 h. Transcorrido o tempo reacional, foi adicionado sílica gel à mistura bruta da reação e a pastilha foi feita diretamente sob a mistura reacional. Todos os produtos foram purificados através de coluna cromatográfica, utilizando sílica gel como fase estacionária e a seguinte mistura de solventes: Primeiramente foi utilizada uma solução de Hexano:tolueno 50:50 (v/v), o que ocasionou a separação do fulereno não reagido. Diclorometano puro foi empregado para a separação do Iodo elementar, sendo que após a saída do resíduo de Iodo restante, foi adicionada uma solução de acetato de etila:tolueno, a partir da proporção de 50:50 (v/v) aumentando-se a proporção de acetato de etila gradualmente, até que o produto pode ser observado como um mancha marrom escuro que desce pela coluna. O solvente foi então removido no rota-evaporador e o tolueno restante foi removido sob vácuo e aquecimento de 60 °C, em banho de água. Todos os produtos sintetizados foram obtidos na forma de um sólido marrom escuro e foram devidamente identificados através de Ressonância magnética nuclear de ^1H e C^{13} e espectro de massa de alta resolução HRMS.

Composto **4aa**

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,62 (s, 2H); 5,49 (d, $J = 4,95$ Hz, 2H); 4,77 (t, $J = 6,80$ Hz, 4H); 4,64 – 4,55 (m, 4H); 4,43 – 4,38 (m, 2H); 4,30 (dd, $J_1 = 4,94$ Hz e $J_2 = 2,54$ Hz, 2H); 4,21 – 4,17 (m, 4H); 3,25 (t, $J = 6,85$ Hz, 4H); 1,47 (s, 6H); 1,41 (s, 6H); 1,35 (s, 6H); 1,28 (s, 6H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm):** 163,3; 145,3; 145,2; 145,2; 145,1; 144,9; 144,7; 144,6; 144,6; 143,9; 143,1; 143,0; 143,0; 142,9; 142,2; 141,9; 140,9; 139,0; 129,0; 128,2; 122,9; 109,9; 109,0; 96,3; 71,3; 70,9; 70,5; 67,3; 66,0; 50,6; 26,0; 26,0; 25,5; 24,9; 24,5. Coluna em Acetato de etila/tolueno 70:30. Rendimento 41%. Sólido amorfo marrom. **HRMS-ESI:** m/z calculado para $\text{C}_{95}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_{14}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1497,3307$. Encontrado (experimental) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1497,3324$.

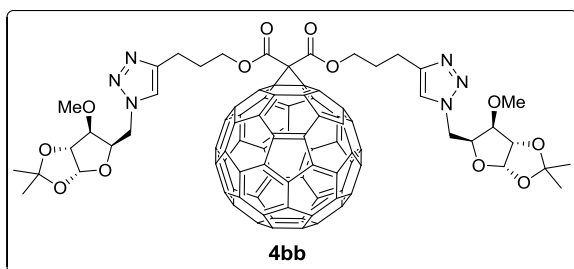
Composto **4ab**

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,60 (s, 2H); 5,52 (d, $J = 4,3$ Hz, 2H); 4,70 – 4,38 (m, 10H); 4,34 (d, $J = 3,60$ Hz, 2H); 4,30 – 4,10 (m, 4H); 2,97 (s, 3H); 2,40 – 2,22 (m, 6H); 1,50 (s, 6H); 1,47 – 1,36 (m, 12H); 1,31 (s, 6H); **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm):** 163,3; 145,3; 145,2; 145,2; 145,1; 144,9; 144,7; 144,6; 144,6; 143,9; 143,1; 143,0; 143,0; 142,9; 142,2; 141,9; 140,9; 139,0; 129,0; 128,2; 122,9; 109,9; 109,0; 96,3; 71,3; 70,9; 70,5; 67,3; 66,0; 50,6; 26,0; 26,0; 25,5; 24,9; 24,5. Coluna em Acetato de etila/tolueno 70:30. Rendimento 43%. Sólido amorfo marrom. **HRMS-ESI:** m/z calculado para $\text{C}_{97}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_{14}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1525,3620$. Encontrado (experimental) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1525,3606$.

Composto **4ba**

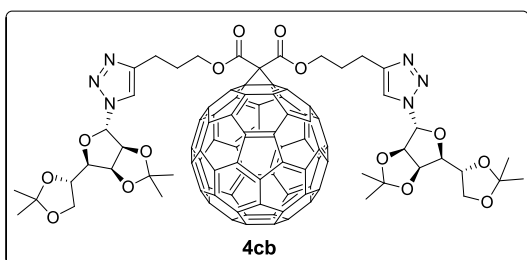
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,62 (s, 2H); 5,92 (d, $J = 3,77$ Hz, 2H); 4,79 (t, $J = 6,63$ Hz, 4H); 4,68 (dd, $J_1 = 13,80$ Hz e $J_2 = 4,23$ Hz, 2H); 4,61 (d, $J = 3,79$ Hz, 2H); 4,57 – 4,53 (m, 2H); 4,46 (dd, $J_1 = 13,80$ Hz e $J_2 = 7,70$ Hz, 2H); 3,77 (d, $J = 3,27$ Hz, 2H); 3,45 (s, 6H); 3,31 – 3,24 (m, 4H); 1,43 (s,

6H); 1,31 (s, 6H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm):** 163,3; 145,3; 145,2; 145,2; 145,1; 145,1; 145,1; 144,9; 144,7; 144,6; 144,6; 144,6; 143,9; 143,1; 143,0; 143,0; 142,2; 141,9; 141,0; 139,0; 123,1; 112,1; 105,2; 84,1; 81,4; 78,8; 71,5; 65,9; 57,8; 49,2; 26,8; 26,2; 25,4. Coluna em Acetato de etila/tolueno 70:30. Rendimento 35%. Sólido amorfo marrom. **HRMS-ESI:** m/z calculado para $\text{C}_{89}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1385,2782$. Encontrado (experimental) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1385,2781$

Composto **4bb**

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,63 (s, 1H); 5,03 (d, $J_1 = 3,60$ Hz, 4H); 4,73 (dd, $J_1 = 5,92$ Hz e $J_2 = 36,6$ Hz, 4H); 4,58 (m, 7H); 4,47 (td, $J_1 = 7,60$ Hz e $J_2 = 11,41$ Hz, 2H); 3,4 (s, 6H); 2,96 (t, $J_1 = 7,4$ Hz, 4H); 2,33 (m, 5H); 1,45 (s, 6H); 1,31 (s,

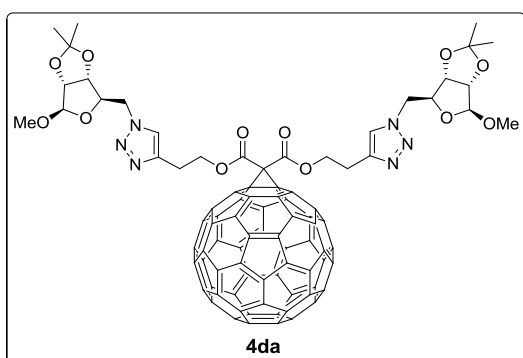
6H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm):** 163,5; 145,3; 145,2; 145,2; 145,1; 144,7; 144,6; 143,9; 142,2; 141,8; 141,0; 122,1; 112,9; 110,1; 85,2; 85,0; 81,8; 71,5; 66,5; 55,7; 53,4; 52,2; 28,1; 26,4; 25,0; 22,0. Coluna em Acetato de etila/tolueno 70:30. Rendimento 35%. Sólido amorfo marrom. **HRMS-ESI:** m/z calculado para $\text{C}_{91}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1413,3095$ Encontrado (experimental) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1413,3093$.

Composto **4cb**

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,71 (s, 2H); 6,08 (d, $J = 3,54$ Hz, 2H); 4,97 – 4,87 (m, 4H); 4,61 (t, $J = 6,42$ Hz, 4H); 4,53 – 4,48 (m, 2H); 4,15 – 4,06 (m, 4H); 3,77 (dd, $J_1 = 7,79$

Hz e $J_2 = 3,69$ Hz, 2H); 2,95 (t, $J = 7,47$ Hz, 4H); 2,30 (qt, $J = 6,96$ Hz, 4H); 1,59 (s, 6H); 1,47 (s, 6H); 1,41 (s, 6H); 1,36 (s, 6H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm):** 163,6; 145,9; 145,3; 145,3; 145,2; 145,2; 144,9; 144,7; 144,7; 143,9; 143,1; 143,1; 143,2; 142,2; 141,9; 141,0; 139,0; 121,8; 113,8; 109,6; 88,9; 79,7; 79,3; 79,3; 72,6; 71,6; 66,9; 66,6; 28,2; 27,0; 25,6; 25,2; 24,1; 22,1. Coluna em Acetato de etila/tolueno 70:30. Rendimento 30%. Sólido amorfo marrom. **HRMS-ESI:** m/z calculado para $\text{C}_{97}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_{14}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1525,3620$ Encontrado (experimental) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1525,3609$.

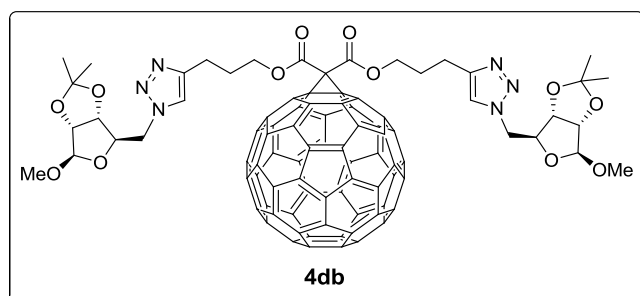
Composto 4da



RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,66 (s, 2H); 5,9 (d, $J = 3,77$ Hz, 2H); 4,78 (t, $J = 6,6$ Hz, 4H); 4,65 (dd, $J_1 = 13,81$ Hz e $J_2 = 4,22$ Hz, 2H); 4,61 (d, $J = 3,79$ Hz, 2H); 4,58 – 4,51 (m, 2H); 4,46 (dd, $J_1 = 13,82$ Hz e $J_2 = 7,7$ Hz, 2H); 3,75 (d, $J = 3,23$ Hz, 2H); 3,45 (s, 6H); 3,31 – 3,24 (m, 4H); 1,43 (s, 6H);

1,31 (s, 6H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm):** 163,3; 145,3; 145,2; 145,2; 145,1; 145,1; 145,1; 144,9; 144,7; 144,6; 144,6; 144,6; 143,9; 143,1; 143,0; 143,0; 142,2; 141,9; 140,9; 138,9; 123,1; 112,1; 105,2; 84,1; 81,4; 78,8; 71,5; 65,9; 57,8; 49,2; 26,8; 26,2; 25,4. Coluna em Acetato de etila/tolueno 70:30. Rendimento 30%. Sólido amorfo marrom. **HRMS-ESI:** m/z calculado para $\text{C}_{89}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1385,2782$. Encontrado (experimental) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1385,2826$.

Composto 4db

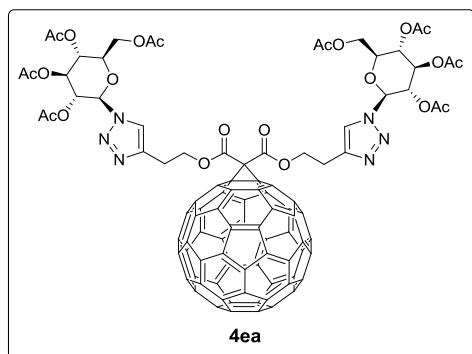


RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,67 (s, 1H); 5,03 (d, $J_1 = 3,60$ Hz, 4H); 4,74 (dd, $J_1 = 5,90$ Hz e $J_2 = 36,58$ Hz, 4H); 4,60 (m, 7H); 4,47 (td, $J_1 = 7,60$ Hz e $J_2 = 11,41$ Hz, 2H); 3,41 (s, 6H); 2,98 (t, $J_1 = 7,42$ Hz, 4H); 2,33

(m, 5H); 1,47 (s, 6H); 1,32 (s, 6H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm):** 163,6; 145,3; 145,2; 145,2; 145,1; 144,7; 144,7; 143,9; 142,2; 141,9; 141,0; 122,1; 113,0; 110,1; 85,2; 85,0; 81,8; 71,6; 66,5; 55,6; 53,4; 52,2; 28,1; 26,4; 25,0; 21,9. Coluna

em Acetato de etila/tolueno 70:30. Rendimento 33%. Sólido amorfo marrom. **HRMS-ESI:** m/z calculado para $C_{91}H_{44}N_6O_{12}$ $[M+H]^+ = 1413,3095$. Encontrado (experimental) $[M+H]^+ = 1413,3081$

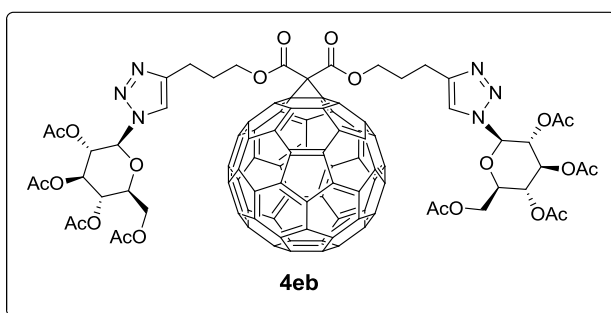
Composto 4ea



RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 7,80 (s, 2H); 5,90 (dd, $J_1 = 5,52$ Hz e $J_2 = 9,79$, 2H); 5,45 (dt, $J_1 = 5,02$ e $J_2 = 14,23$ Hz, 4H); 5,27 (m, 2H); 4,76 (m, 4H); 4,33 (dd, $J_1 = 4,76$ Hz e $J_2 = 12,65$ Hz, 2H); 4,16 (dd, $J_1 = 2,07$ Hz e $J_2 = 12,61$ Hz, 2H); 4,04 (ddd, $J_1 = 2,17$ Hz, $J_2 = 4,82$ Hz e $J_3 = 10,19$ Hz, 2H); 3,27 (t, $J_1 = 7,08$ Hz, 4H); 2,09 (s,

6H); 2,08 (s, 6H); 2,04 (s, 6H), 1,91 (s, 6H). **RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm):** 170,5; 169,8; 169,3; 168,9; 145,3; 145,2; 145,1; 144,9; 144,7; 144,6; 144,6; 143,9; 143,1; 143,0; 142,2; 141,9; 141,0; 140,9; 120,4; 85,8; 75,2; 72,7; 71,4; 70,4; 67,7; 65,6; 61,5; 51,8; 25,3; 20,7; 20,5; 20,2. Coluna em Acetato de etila/tolueno 70:30. Rendimento 35%. Sólido amorfo marrom. **HRMS-ESI:** m/z calculado para $C_{99}H_{48}N_6O_{22}$ $[M+H]^+ = 1673,2900$. Encontrado (experimental) $[M+H]^+ = 1673,2907$.

Composto 4eb



RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 7,83 (s, 2H); 5,89 (dd, $J_1 = 5,6$ Hz e $J_2 = 9,77$, 2H); 5,44 (dt, $J_1 = 5,0$ e $J_2 = 14,03$ Hz, 4H); 5,29 (m, 2H); 4,81 (m, 4H); 4,32 (dd, $J_1 = 4,73$ Hz e $J_2 = 12,65$ Hz, 2H); 4,15 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz e $J_2 = 12,65$

Hz, 2H); 4,1 (ddd, $J_1 = 2,15$ Hz, $J_2 = 4,80$ Hz e $J_3 = 10,23$ Hz, 2H); 3,27 (t, $J_1 = 7,08$ Hz, 4H); 2,5 (m, 4H); 2,1 (s, 6H); 2,08 (s, 6H); 2,05 (s, 6H), 1,93 (s, 6H). **RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm):** 170,5; 169,8; 169,3; 168,9; 145,3; 145,2; 145,1; 144,9; 144,7; 144,6; 144,6; 143,9; 143,1; 143,0; 142,2; 141,9; 140,9; 140,9; 120,4; 85,8; 75,2; 72,7; 71,4; 70,4; 67,7; 65,6; 61,5; 51,8; 30,4; 25,3; 20,7; 20,5; 20,2. Coluna em Acetato de etila/tolueno 70:30. Rendimento 43%. Sólido amorfo marrom. **HRMS-ESI:** m/z calculado para $C_{101}H_{52}N_6O_2$ $[M+H]^+ = 1701,3213$. Encontrado (experimental) $[M+H]^+ = 1701,3208$.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGOSTINIS, P. et al. **Photodynamic therapy of cancer: an update.** A Cancer Journal for Clinicians, v. 61, n. 4, p. 250-81, 2011.
- AHMED, M.; NARAIN, R. **Carbohydrate-based materials for targeted delivery of drugs and genes to the liver.** Nanomedicine, v. 10, n. 14, p. 2263-2288, 2015.
- APOLIKHINA, I. A. et al. **Antiviral and antimycotic effects of PDT with ALAsense.** Photodiagnosis Photodynamic Therapy, v. 8, n. 2, p. 170-171, 2011.
- BINGEL, C. **Cyclopropanierung von Fullerenen.** Chemische Berichte, v. 126, n. 8, p. 1957-1959, 1993.
- BIZOUARNE, N. et al. **Characterization of membrane sugar-specific receptors in cultured high endothelial cells from mouse peripheral lymph nodes.** Biology of the Cell, v. 79, n. 1, p. 27-35, 1993.
- BRANDLEY, B. K.; SCHNAAR, R. L. **Cell-surface carbohydrates in cell recognition and response.** Journal of Leukocyte Biology, v. 40, p. 97-111, 1986.
- BÜHL, M.; HIRSH, A. **Spherical Aromaticity of Fullerenes.** Chemical Reviews, v. 101, p. 1153-1183, 2001
- BURLAKA, A. P. et al. **Catalytic system of the reactive oxygen species on the C₆₀ fullerene basis.** Experimental Oncology, v. 26, p. 326-327, 2004.
- CAMPS, X.; HIRSCH, A. **Efficient cyclopropanation of C₆₀ starting from malonates.** Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions, v. 1, p. 1595-1596 1997.
- CAREY, F. A. **Organic chemistry.** 4 ed. United States of America: McGraw-Hill Higher Education, 2000.
- CECIONI, S. et al. **Synthesis of dodecavalent fullerene-based glycoclusters and evaluation of their binding properties towards a bacterial lectin.** Chemistry – a European Journal, v. 17, n. 11, p. 3252-3261, 2011.
- COOPER, G. M. **The cell: a molecular approach.** 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000.
- DASHTY, M. **A quick look at biochemistry: Carbohydrate metabolism.** Clinical Biochemistry, v. 46, p. 1339–1352, 2013.
- DUGAN, L. L. et al. **Carboxyfullerene neuroprotection postinjury in parkinsonian nonhuman primates.** ANNALS of Neurology, v. 76, n. 3, p. 393-402, 2014
- FIGUEIRA-DUARTE, T. M. et al. **Synthesis and excited state properties of a [60]fullerene derivative bearing a star-shaped multi-photon absorption chromophore.** Chemical Communications, v. 19, p. 2054–2056, 2006

GIFT, M. M. et al. **A review of nanoparticle photosensitizer drug delivery uptake systems for photodynamic treatment of lung cancer.** Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, v. 22, p. 147-154, 2018.

HAAG, P. A.; STEIGER-RONAY, V.; SCHMIDLIN, P. R. **The *in vitro* antimicrobial efficacy of PDT against periodontopathogenic bacteria.** International Journal of Molecular Sciences, v. 16, p. 27327–27338, 2015.

HADDON, R. C. et al. **The fullerenes: powerful carbon-based electron acceptors.** Philosophical Transactions of the Royal Society A, v. 343, n. 1667, p. 53-62, 1993.

HAN, S. et al. **High-speed logic integrated circuits with solution processed self-assembled carbon nanotubes.** Nature Nanotechnology, v. 12, p. 861-865, 2017.

HIRSCH, A.; BRETTREICH, M. **Fullerenes: Chemistry and Reactions.** Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2005.

HUANG, Z. **A review of progress in clinical photodynamic therapy.** Technology in Cancer Research and Treatment, v. 4, n. 3, p. 283-293, 2005.

HUANG, Y. et al. **Functionalized fullerenes in photodynamic therapy.** Journal of Biomedical Nanotechnology, v. 10, p. 1918–1936, 2014

ISOBE, H. et al. **Synthesis of fullerene glycoconjugates through sulfide connection in aqueous media.** Organic Letters, v. 5, n. 3, 4461-4463, 2003.

JAIN, K. et al. **A review of glycosylated carriers for drug delivery.** Biomaterials, v. 33, p. 4166-4186, 2012.

JALANI, H. B.; KARAGÖZ, A. C.; TSOGOEVA, S. B. **Synthesis of substituted 1,2,3-triazoles via metal-free click cycloaddition reactions and alternative cyclization methods.** Synthesis, v. 49, p. 29–41, 2017.

JÉQUIER, E. **Carbohydrates as a source of energy.** The American Journal of Clinical Nutrition, v. 59, p. 682-685, 1994.

KATO, H.; BÖTTCHER, C.; HIRSCH, A. **Sugar Balls: synthesis and supramolecular assembly of [60]fullerene glycoconjugates.** European Journal of Organic Chemistry, v. 16, p. 2659-2666, 2007.

KONOPKA, K.; GOSLINSKI, T. **Photodynamic therapy in dentistry.** Journal of Dental Research, v. 86, n. 8, p. 694-707, 2007.

KOU, J.; DOU, D.; YANG, L. **Porphyrim photosensitizers in photodynamic therapy and its applications.** Oncotarget, v. 8, n. 46, p. 81591-81603, 2017

KESHAVARZ-K, M. et al. **Linear free energy relation of methanofullerene C₆₁-substituents with cyclic voltammetry: strong electron withdrawal anomaly.** Tetrahedron, v. 52, n. 14, p. 5149-5159, 1996.

KRÄTSCHMER, W. et al. **Solid C₆₀**: a new form of carbon. *Nature*, v. 347, p. 354–358, 1990.

KROTO, H. W. et al. **C₆₀ -The Third Man**. *Nature*, v. 318, p. 162-163, 1985.

KROTO, H. W.; ALLAF, A. W.; BALM, S. P. **C₆₀: Buckminsterfullerene**. *Chemical Review*, v. 91, n. 6, p. 1213-1235, 1991.

KYESMEN, P. I.; ONOJA, A.; AMAH, A. N. **Fullerenes synthesis by combined resistive heating and arc discharge techniques**. *SpringerPlus*, v. 5, n. 1, p. 1323, 2016.

LI, J. et al. **C₆₀ fullerol formation catalysed by quaternary ammonium hydroxides**. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, v. 0, p. 1784-1785, 1993.

LI, B. et al. **Photosensitized singlet oxygen generation and detection: Recent advances and future perspectives in cancer photodynamic therapy**. *Journal of Biophotonics*, v. 9, p. 1314-1325, 2016.

LIU, Q. et al. **The applications of buckminsterfullerene C₆₀ and derivatives in orthopaedic research**. *Connect Tissue Research*, v. 55, n. 2, p. 71-79, 2014.

LU, H. et al. **Recent progress on nanostructures for drug delivery applications**. *Journal of Nanomaterials*, v. 2016, p. 1-12, 2016.

MAISCH, T. et al. **Photodynamic inactivation of multi-resistant bacteria (PIB): a new approach to treat superficial infections in the 21st century**. *Journal of the German Society of Dermatology*, v. 9, n. 5, p. 360-366, 2011.

MARTÍN, N.; DA ROS, T.; NIERENGARTEN, J. **Carbon nanostructures in biology and medicine**. *Journal of Materials Chemistry B*, v. 5, p. 6425-6427, 2017.

MOJICA, M.; ALONSO, J. A.; MÉNDEZ, F. **Synthesis of fullerenes**. *Journal of Physical Organic Chemistry*, v. 26, p. 526–539, 2013.

MORADI, S. V. et al. **Glycosylation, an effective synthetic strategy to improve the bioavailability of therapeutic peptides**. *Chemical Science*, v. 7, p. 2492-2500, 2016.

MORDON, S. et al. **Photodiagnosis and photodynamic therapy for ovarian cancer treatment**. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy*, v. 9, n. 1, p. 16-31, 2012.

MROZ, P. et al. **Functionalized fullerenes mediate photodynamic killing of cancer cells: Type I versus Type II photochemical mechanism**. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 43, p. 711-719, 2007.

MROZ, P. et al. **Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer**. *Cancers*, v. 3, p. 2516-2539, 2011.

MUNÓZ, A. et al. **Synthesis of giant globular multivalent glycofullerenes as potent inhibitors in a model of Ebola virus infection.** *Nature*, v. 8, p. 50-57, 2016.

MURRAY B. E.; ARIAS C. A.; NANNINI E. C. **Glycopeptides (Vancomycin and Teicoplanin), Streptogramins (Quinupristin-Dalfopristin), Lipopeptides (Daptomycin), and Lipoglycopeptides (Telavancin).** In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8^o ed. Philadelphia: Elsevier, p. 376- 400, 2015.

NAKAMURA, S.; MASHINO, T. **Biological activities of water-soluble fullerene derivatives.** *Journal of Physics: Conference Series*, v. 159, p. 1-8, 2009.

NIERENGARTEN, I.; NIERENGARTEN, J. **Fullerene sugar balls: a new class of biologically active fullerene derivatives.** *Chemistry an Asian Journal*, v. 9, n. 6, p. 1436-1444, 2014.

NISHAT, S.; ANDREANA, P. R. **Entirely carbohydrate-based vaccines: an emerging field for specific and selective immune responses.** *Vaccines*, v. 4, p. 1-16, 2016.

OLAH, G. A. et al. **Chemical reactivity and functionalization of C₆₀ and C₇₀ fullerenes.** *Carbon*, v. 30, n. 8, p. 1203-1211, 1992.

OTAKE, E. et al. Effect and mechanism of a new photodynamic therapy with glycoconjugated fullerene. **Photochemistry and Photobiology**, v. 86, p. 1356-1363, 2010.

PALIT, D.K.; SAPRE, A.V.; MITTAL, J. P. **Photophysical properties of the fullerenes, C₆₀ and C₇₀.** *Chemical Physics Letters*, v. 195, n. 1, p. 1-6, 1992.

PAUTRAT, J. **Nanosciences: Evolution or revolution?** *Comptes Rendus Physique*, v. 12, p. 605–613, 2011.

PEREIRA, G. R. et al. **'Click' chemistry as a tool for the facile synthesis of fullerene glycoconjugate derivatives.** *Tetrahedron Letters*, v. 51, p. 1022-1025, 2010.

RAAB, O. Z. **Über die wirkung fluoreszierender stoffe auf infusorien.** *Zeitschrift Biologie*, v. 39, p. 524-536, 1900.

RAVI, S.; VADUKUMPULLY, S. **Sustainable carbon nanomaterials: Recent advances and its applications in energy and environmental remediation.** *Journal of Environmental Chemical Engineering*, v. 4, p. 835–856, 2016.

RIALA, M.; CHRONAKIS, N. **Remote functionalization of C₆₀ with enantiomerically pure cyclo-[2]-Malonate tethers bearing C₁₂ and C₁₄ spacers: Synthetic access to bisadducts of C₆₀ with the inherently chiral trans-3 Addition pattern.** *The Journal of Organic Chemistry*, v. 78, n. 15, p. 7701-7713, 2013.

RINCÓN, M. E. et al. **Electrical and optical properties of fullereneol langmuir–blodgett films deposited on polyaniline substrates.** The Journal of Physical Chemistry B, v. 107, n. 17, p 4111–4117, 2003.

ROBERTSON, C. A.; EVANS, D. H.; ABRAHAMSE, E. H. **Photodynamic therapy (PDT): a short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT.** Journal of Photochemistry and Photobiology, v. 96, n. 1, p. 1-8, 2009.

ROLAND, C. L. et al. **ICAM-1 expression determines malignant potential of cancer.** Surgery, v. 141, p. 705-707, 2007.

ROSTOVTSEV, V. V. et al. **A stepwise huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes.** Angewandte Chemie International Edition, v. 41, n. 14, p. 2596-2599, 2002.

RUOFF, R. S. et al. **Solubility of C₆₀ in a variety of solvents.** The Journal of Physical Chemistry, v. 97, p. 3379-3383, 1993.

SHARMA, S. K.; CHIANG, L. Y.; HAMBLIN, M. R. **Photodynamic therapy with fullerenes *in vivo*: reality or a dream?** Nanomedicine, v. 6, n. 10, p. 1813–1825, 2011.

SHARON, N.; LYS, H. **Lectins-proteins with a sweet tooth: functions in cell recognition.** Essays Biochemistry, v. 30, p. 59-75, 1995.

SILVA, J. N. et al. **Photodynamic therapies: principles and present medical applications.** Bio-Medical Materials and Engineering, v. 16, p. 147-154, 2006.

SOLA, M.; MESTRES, J.; DURAN, M. **Molecular size and pyramidalization: Two keys for understanding the reactivity of fullerenes.** Journal of Physical Chemistry, v. 99, p. 10752-10758, 1995.

SKIEBE, A. et al. **[DBU] C₆₀ spin pairing in a fullerene salt.** Chemical Physics Letters, v. 220, p. 138-140, 1994.

STASHEUSKI, A. S. et al. **Photophysical properties and singlet oxygen generation efficiencies of water-soluble fullerene nanoparticles.** Photochemistry and Photobiology, v. 90, n. 5, p. 997-1003, 2014.

TABATA, Y.; MURAKAMI, Y.; IKADA, Y. **Photodynamic effect of polyethylene glycol–modified fullerene on tumor.** Japanese Journal of Cancer Research, v. 88, p. 1108-1116, 1997.

TANIMOTO, S. et al. **Target-selective photo-degradation of HIV-1 protease by a fullerene-sugar hybrid.** Chemical Communications, v. 30, n. 44, p. 5767-5769, 2008.

TAYLOR, C. M. **Glycopeptides and glycoproteins: Focus on the glycosidic linkage.** Tetraedron, v. 54, p. 11317-11362, 1998.

TOKUYAMA, H. et al. **Photoinduced biochemical activity of fullerene carboxylic acid.** *Journal of the American Chemical Society*, v. 115, p.7918-7919, 1993.

URBANI, M.; NIERENGARTEN, J. F. **Restricted rotation in a tetrakis (para-substituted phenyl) porphyrin bearing four porphyrin–fullerene substituents.** *Tetrahedron Letters*, v. 48, p. 8111-8115, 2007.

VARAMINI, P. et al. **Synthesis and biological evaluation of an orally active glycosylated endomorphin-1.** *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 55, p. 5859-5867, 2012.

WAINWRIGHT M. **Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT).** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 42, p. 13-28, 1998.

WANG, G. et al. **Novel solvent-free reaction of C₆₀ with active methylene compounds in the presence of Na₂CO₃ under high-speed vibration milling.** *Tetrahedron Letters*, v. 44, p. 4407–4409, 2003.

WASIELEWSKI, M. R. et al. **Triplet states of fullerenes C₆₀ and C₇₀: electron paramagnetic resonance spectra, photophysics, and electronic structures.** *Journal of the American Chemical Society*, v. 113, n. 7, p. 2774–2776, 1991.

WORRELL, B. T.; MALIK, J. A.; FOKIN, V. V. **Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions.** *Science*, v. 340, n. 6131, p. 457-60, 2013.

WUDL, F. et al. **Chapter 11: survey of chemical reactivity of C₆₀, electrophile and dieno—polarophile par excellence.** *Fullerenes*, p. 161–175, 1992.

YADAV, B. C.; KUMAR, R. **Structure, properties and applications of fullerenes.** *International Journal of Nanotechnology and Applications*, v. 2, n. 1, p. 15–24, 2008.

YAN, Y. et al. **Carbon nanotube catalysts: recent advances in synthesis, characterization and applications.** *Chemical Society Reviews*, v. 44, p. 3295-3346, 2015.

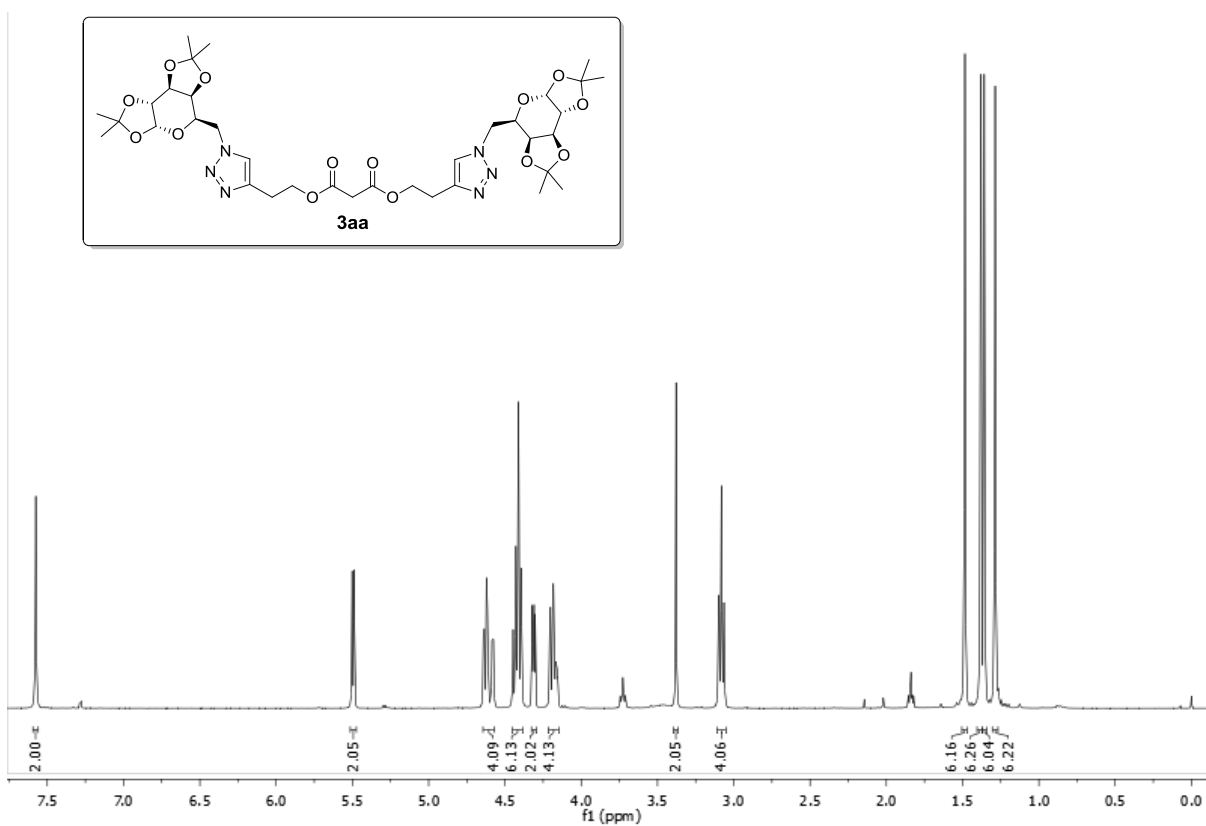
YAN, W. et al. **Synthesis of highly functionalized C₆₀ fullerene derivatives and their applications in material and life sciences.** *Organic and Biomolecular Chemistry*, v. 13, n. 1, p. 25-54, 2015.

YASHIRO, A. et al. **Fullerene glycoconjugates: A general synthetic approach via cycloaddition of per-O-acetyl glycosyl azides to [60]fullerene.** *Tetrahedron Letters*, v. 39, p. 9031-9034, 1998.

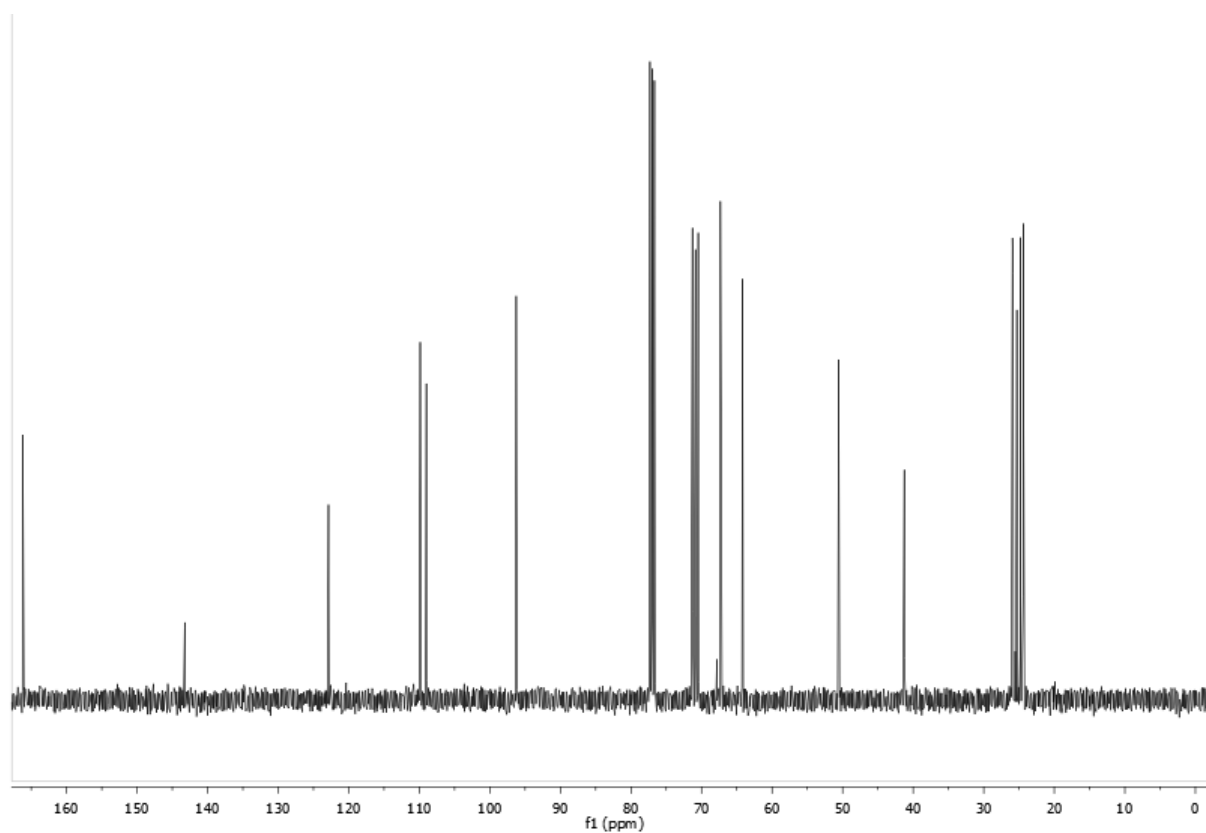
ZHANG, Y.; WANG, F. **Carbohydrate drugs: current status and development prospect.** *Drug Discoveries & Therapeutics*, v. 9, n. 2, p. 79-87, 2015.

ZHANG, J. et al. **Diphosphine-induced chiral propeller arrangement of gold nanoclusters for singlet oxygen photogeneration.** *Nano Research*, p. 1-12, 2017.

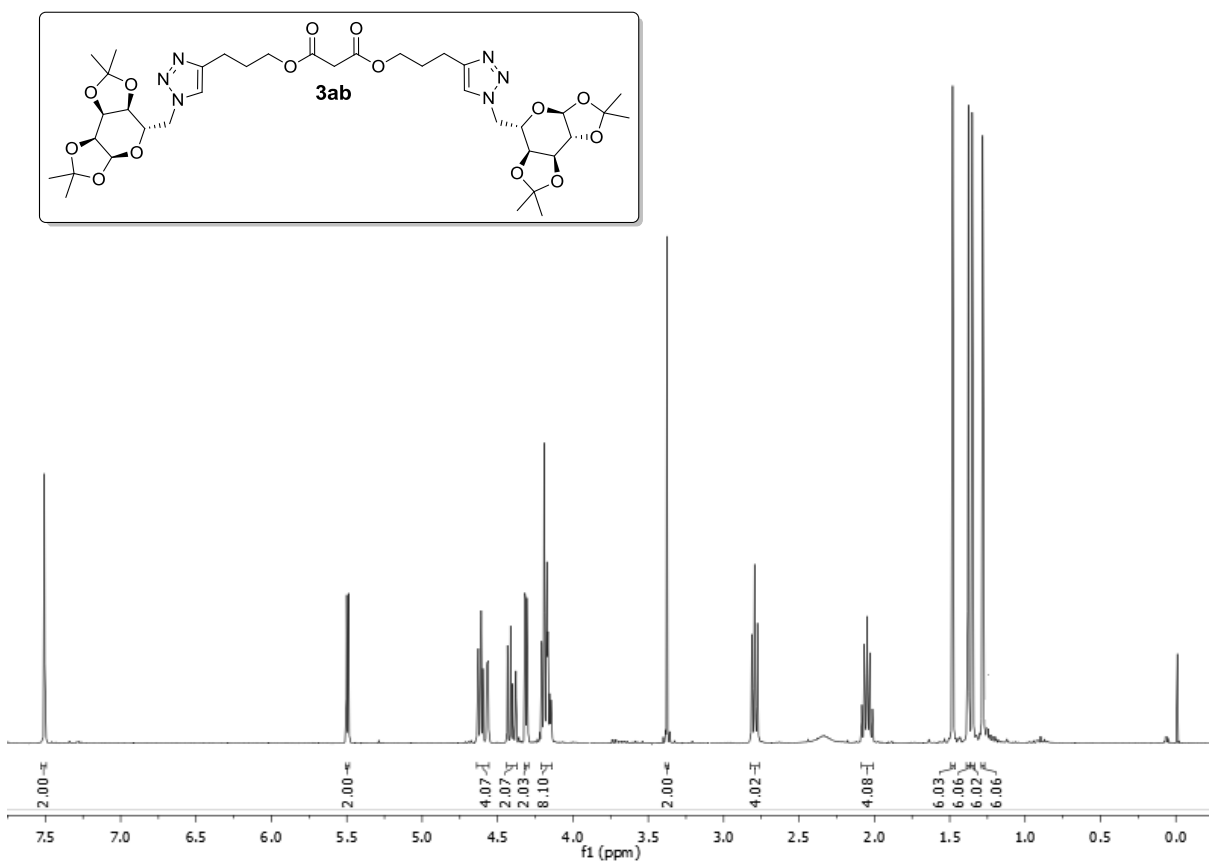
**APÊNDICE A – ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H
E ^{13}C**



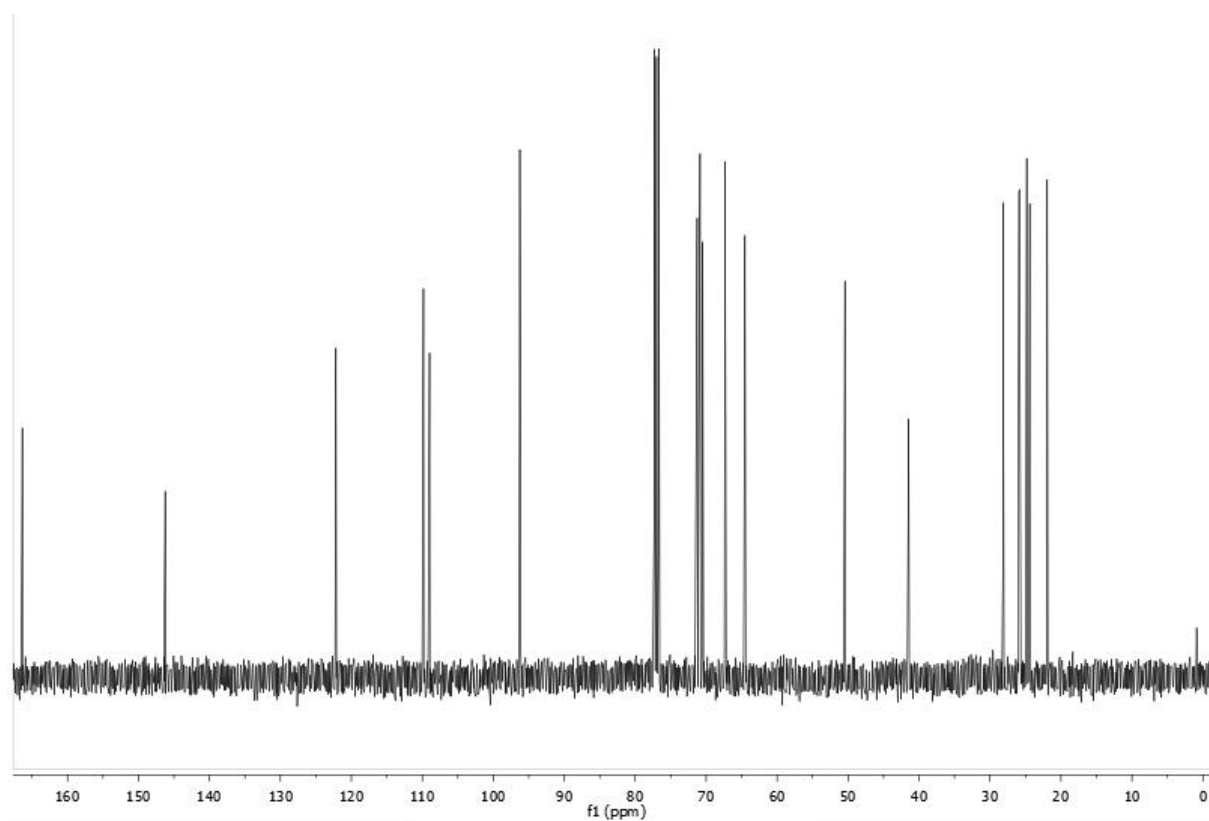
Espectro de RMN ¹H (400 MHz), em CDCl₃, do composto **3aa**.



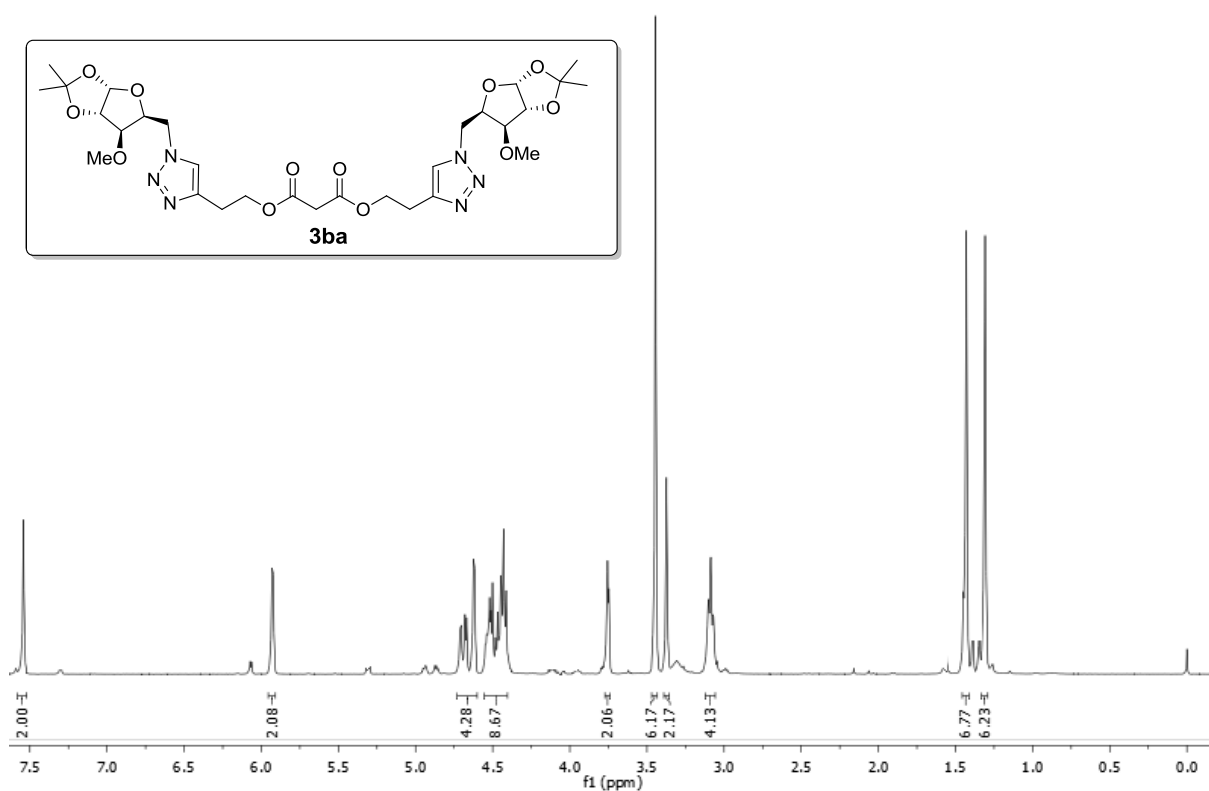
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz), em CDCl₃, do composto **3aa**.



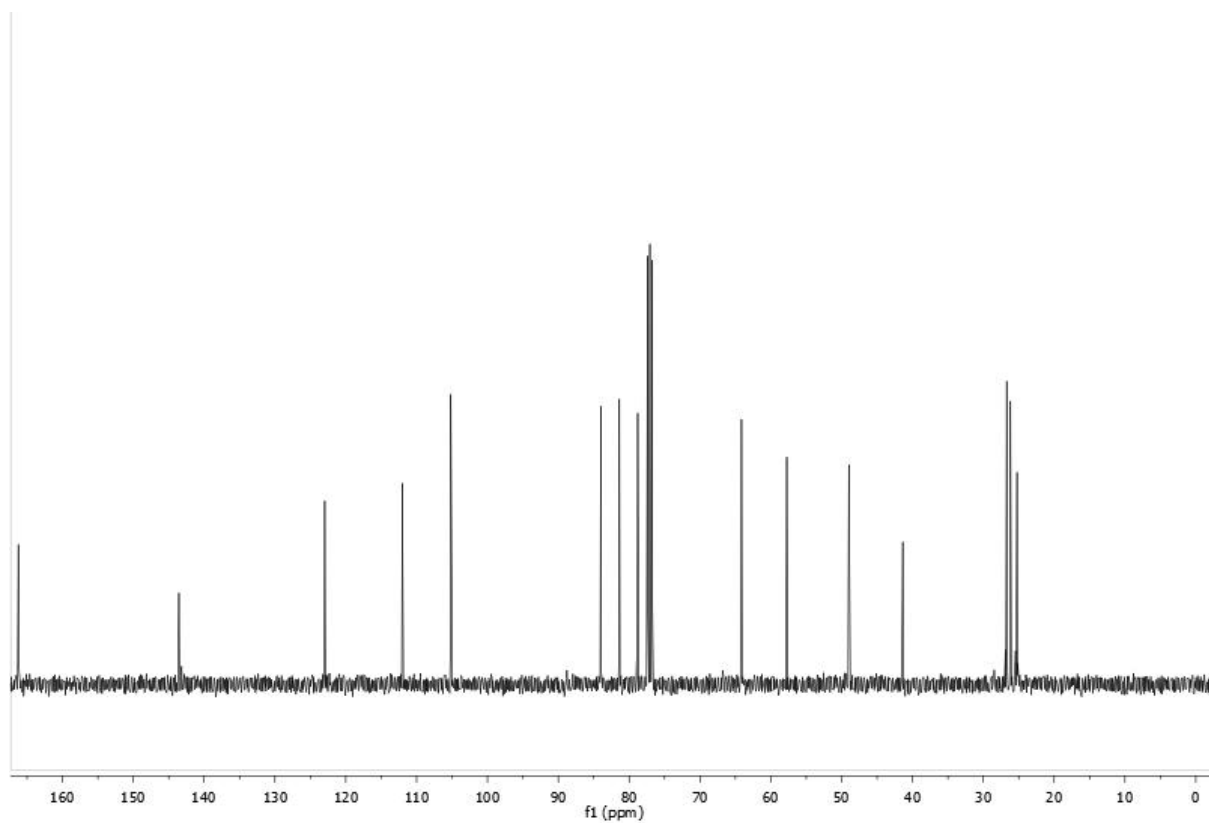
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **3ab**.



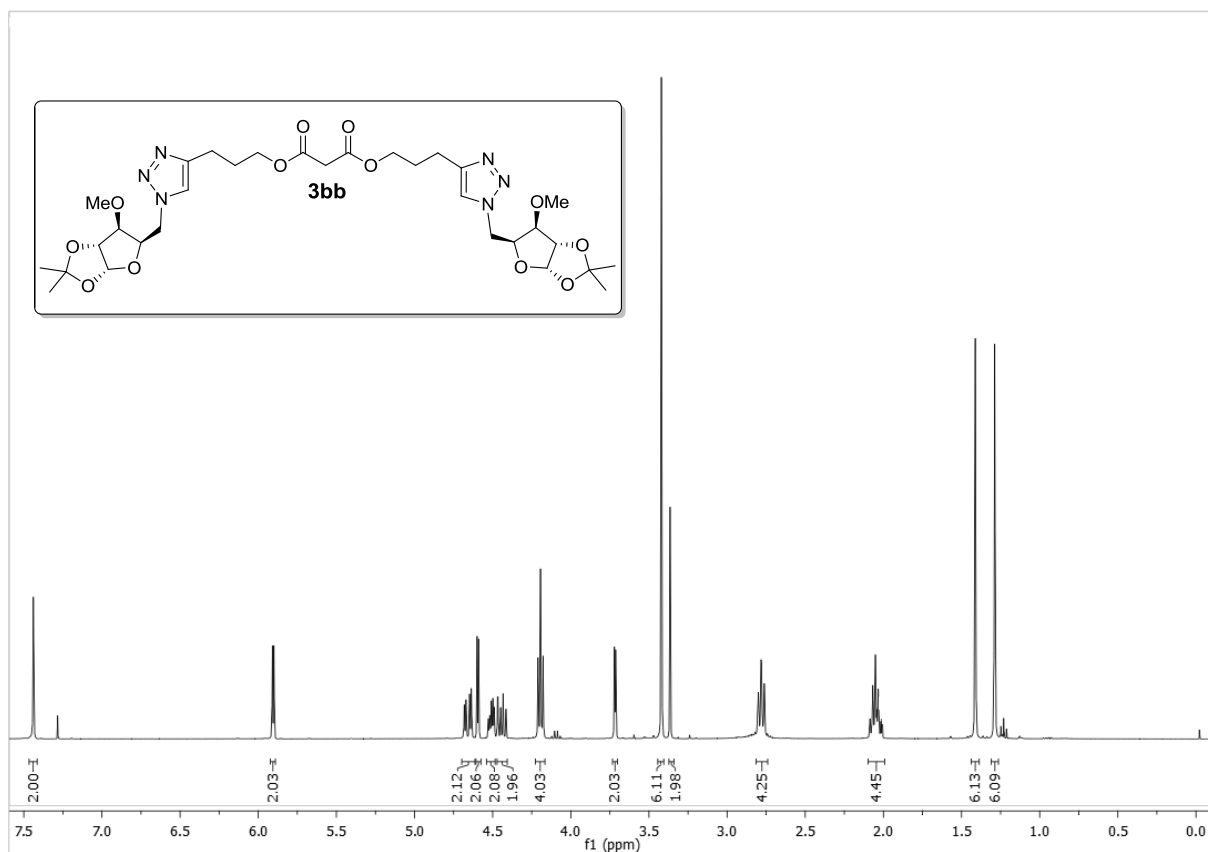
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz), em CDCl_3 , do composto **3ab**.



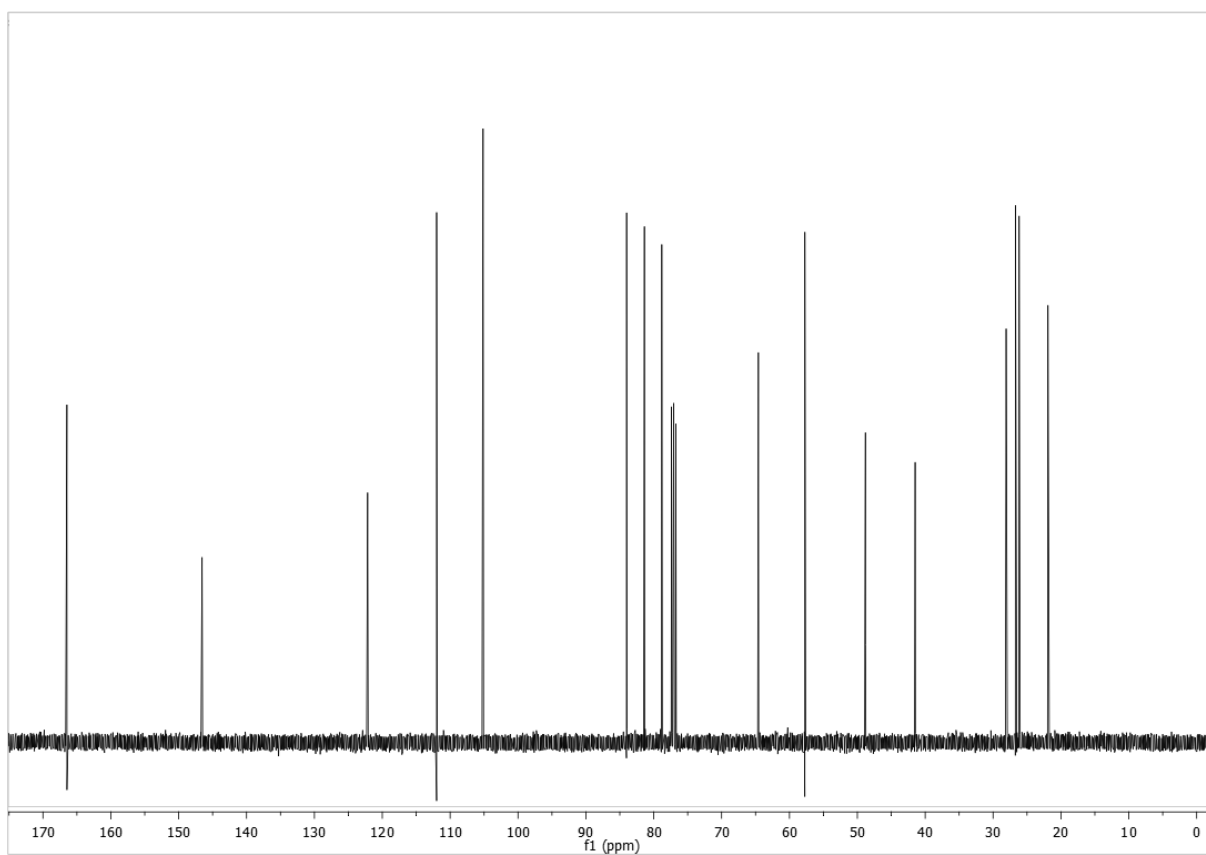
Espectro de RMN ¹H (400 MHz), em CDCl₃, do composto **3ba**.



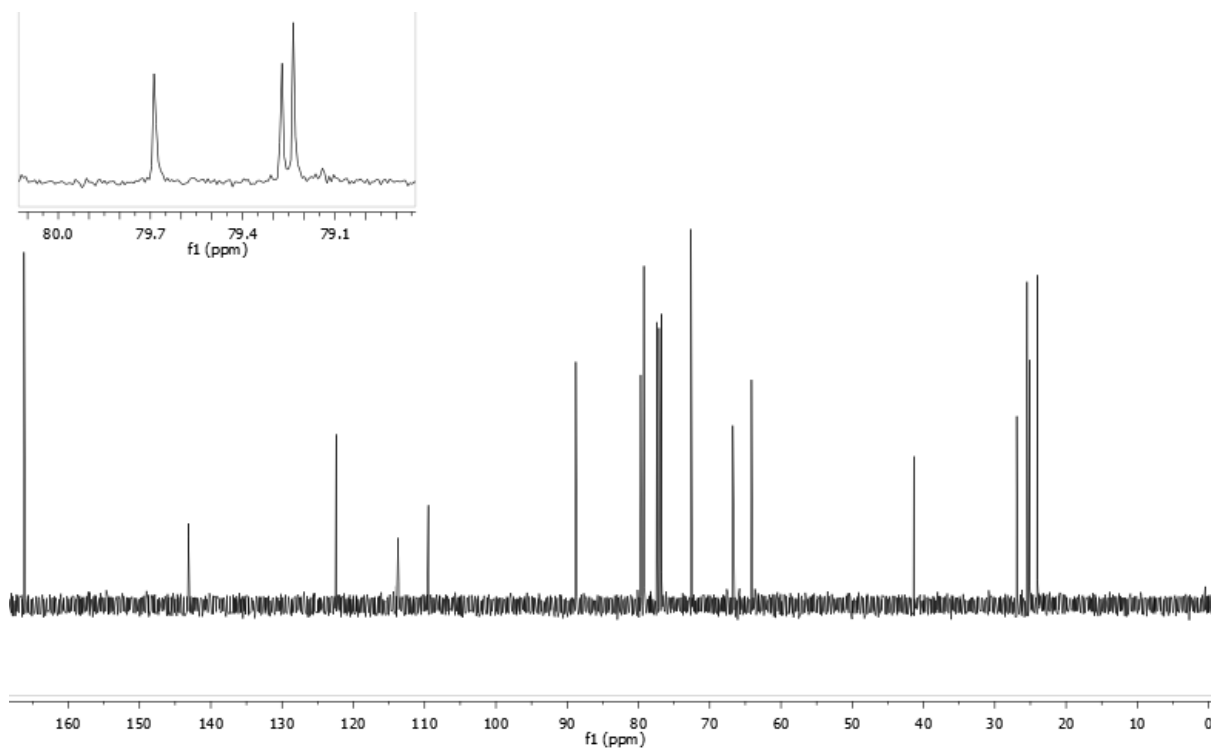
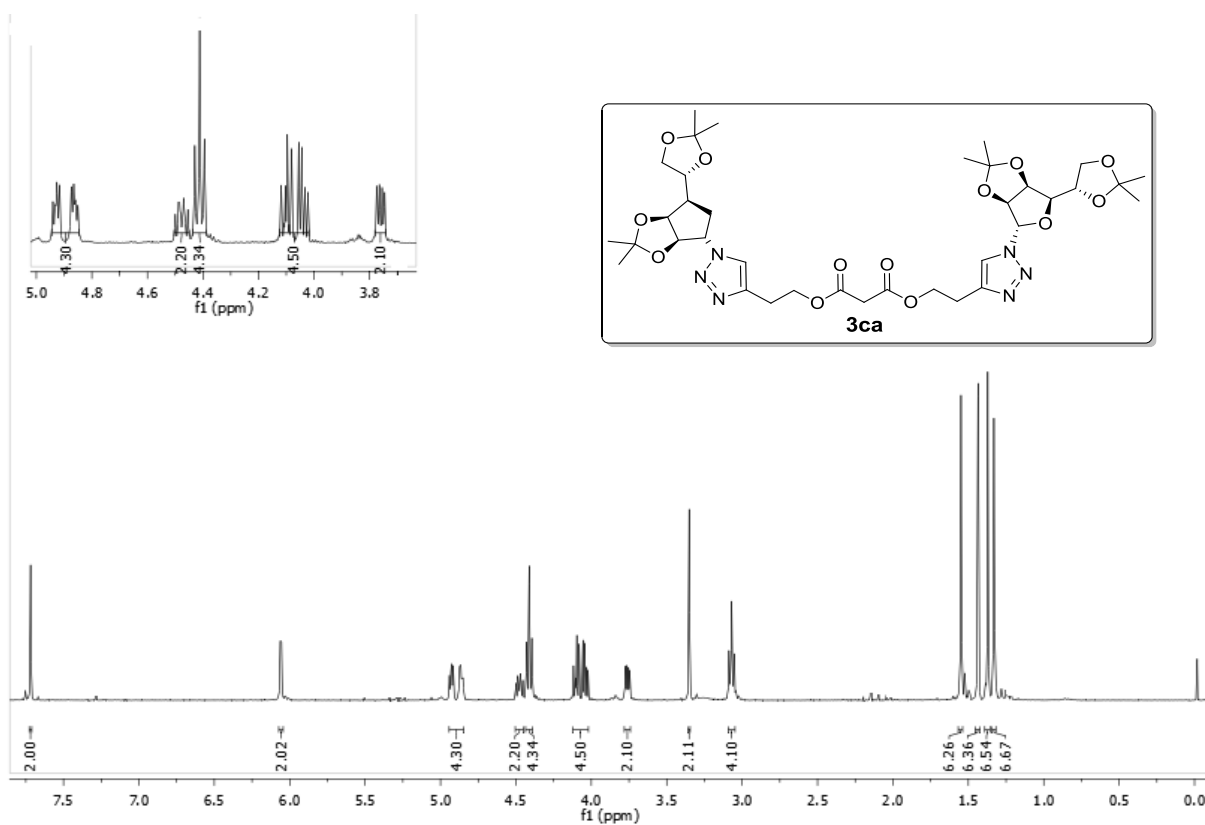
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz), em CDCl₃, do composto **3ba**

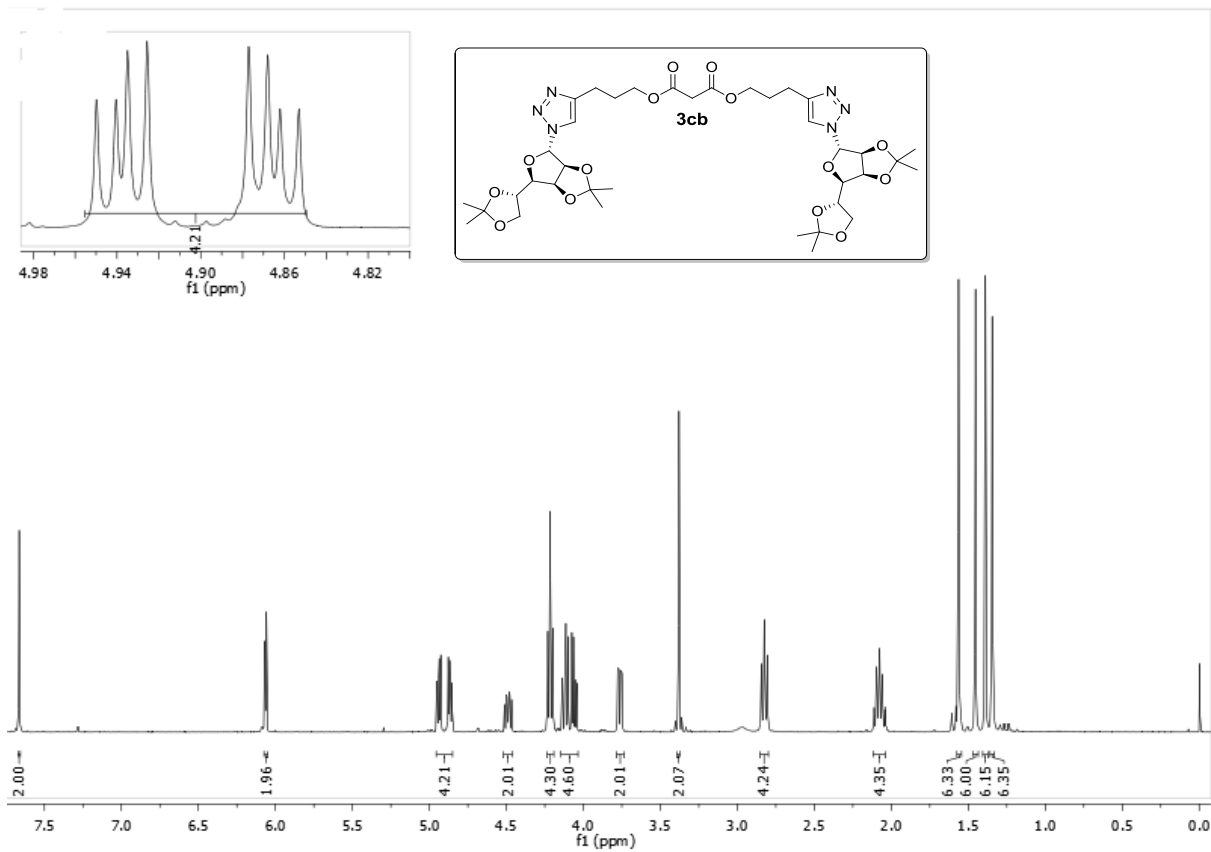


Espectro de RMN ¹H (400 MHz), em CDCl₃, do composto **3bb**.

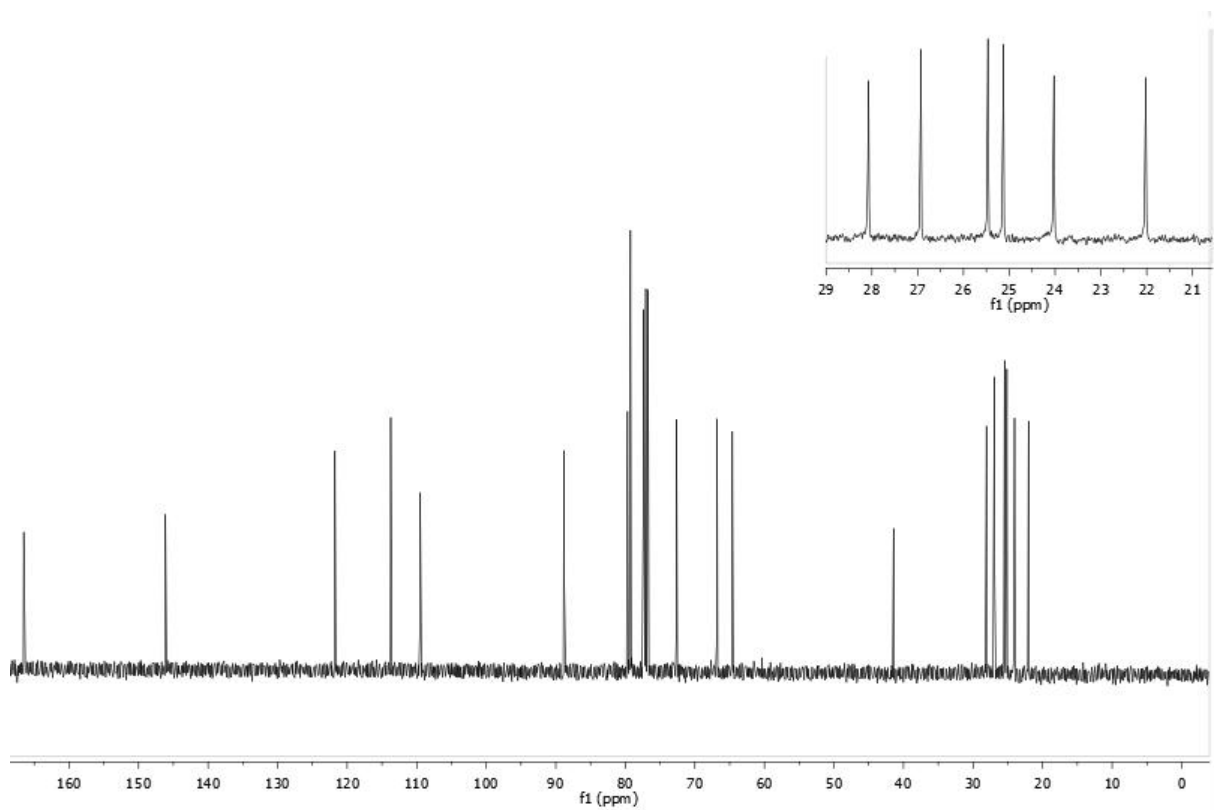


Espectro de RMN ¹³C (100 MHz), em CDCl₃, do composto **3bb**.

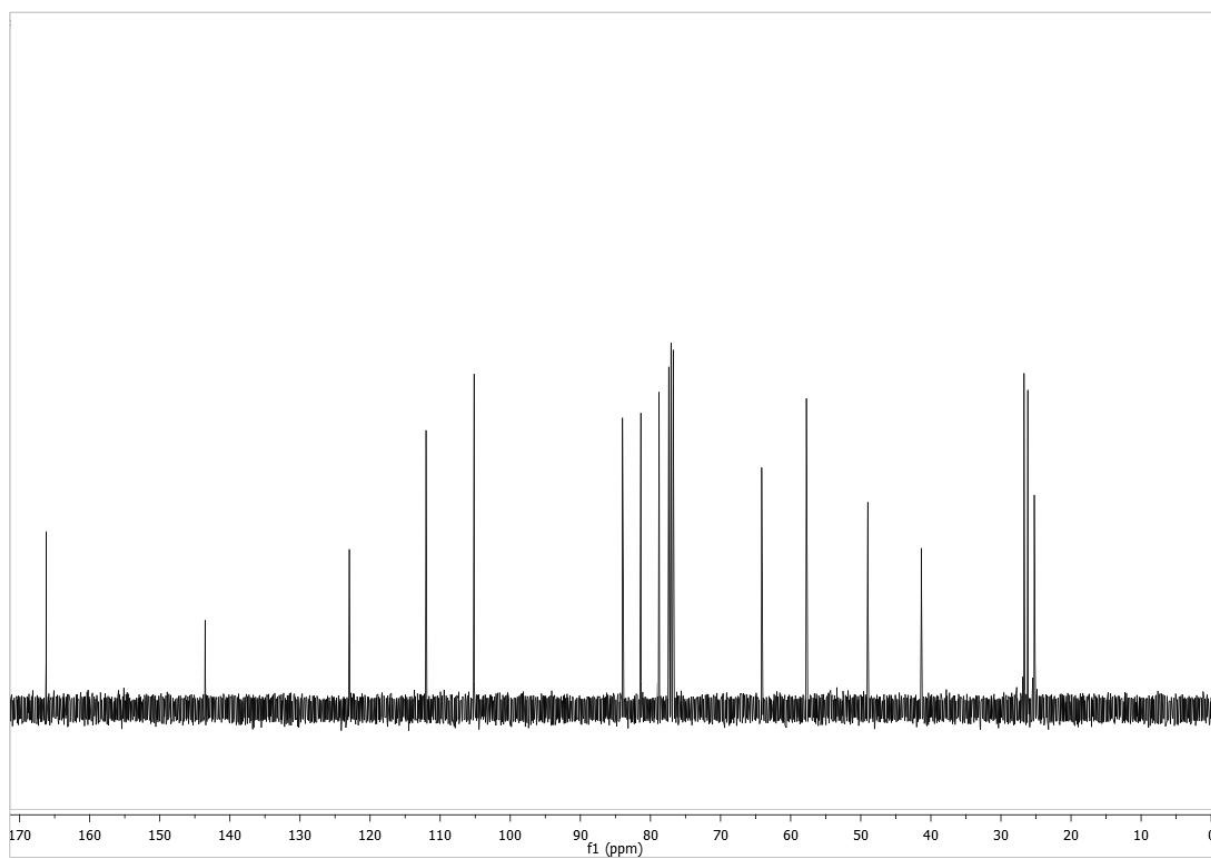
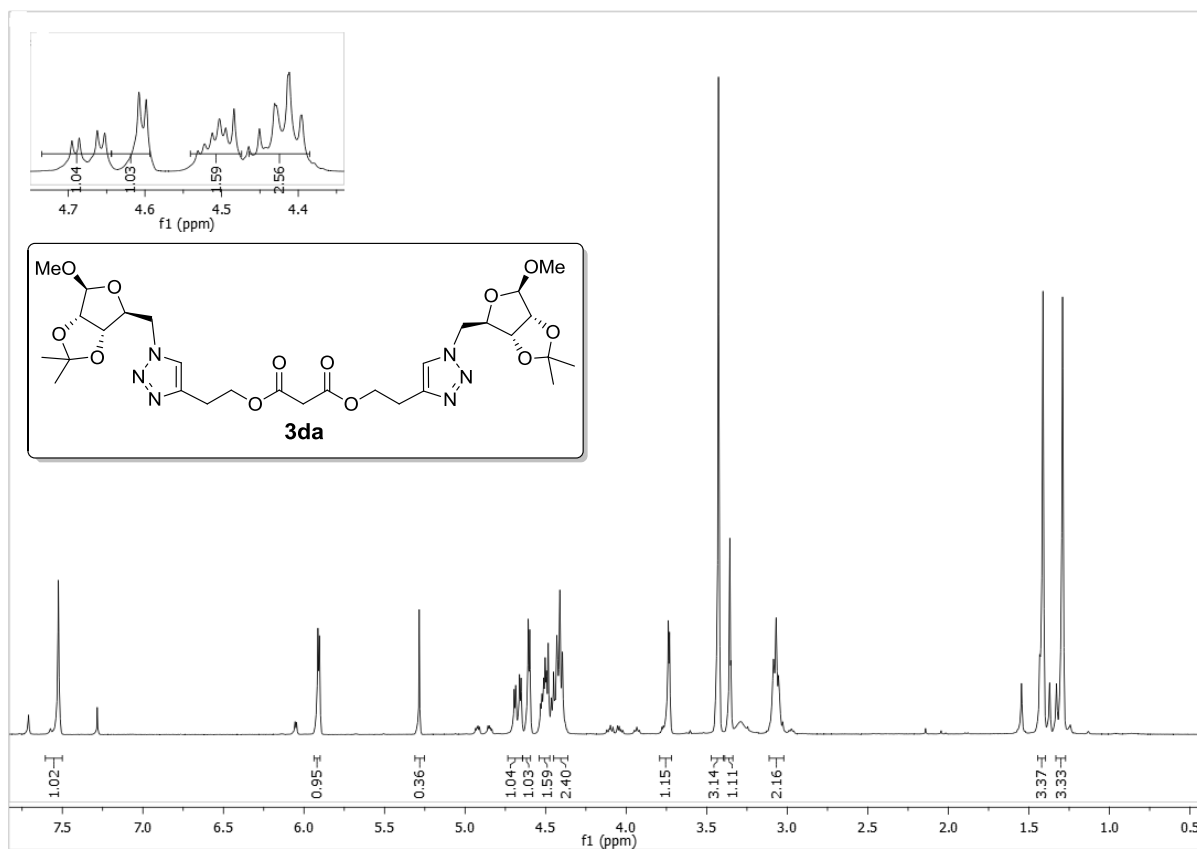




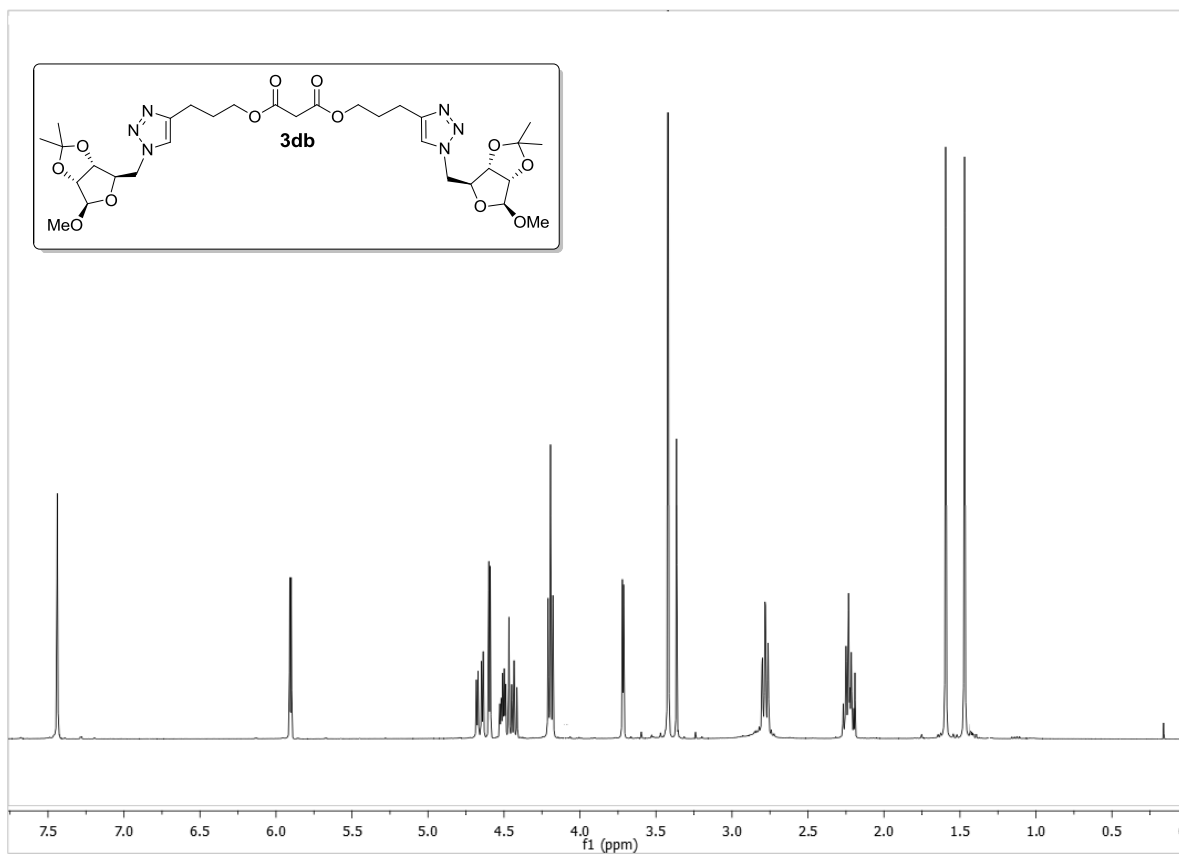
Espectro de RMN ^1H (400 MHz), em CDCl_3 , do composto **3cb**.



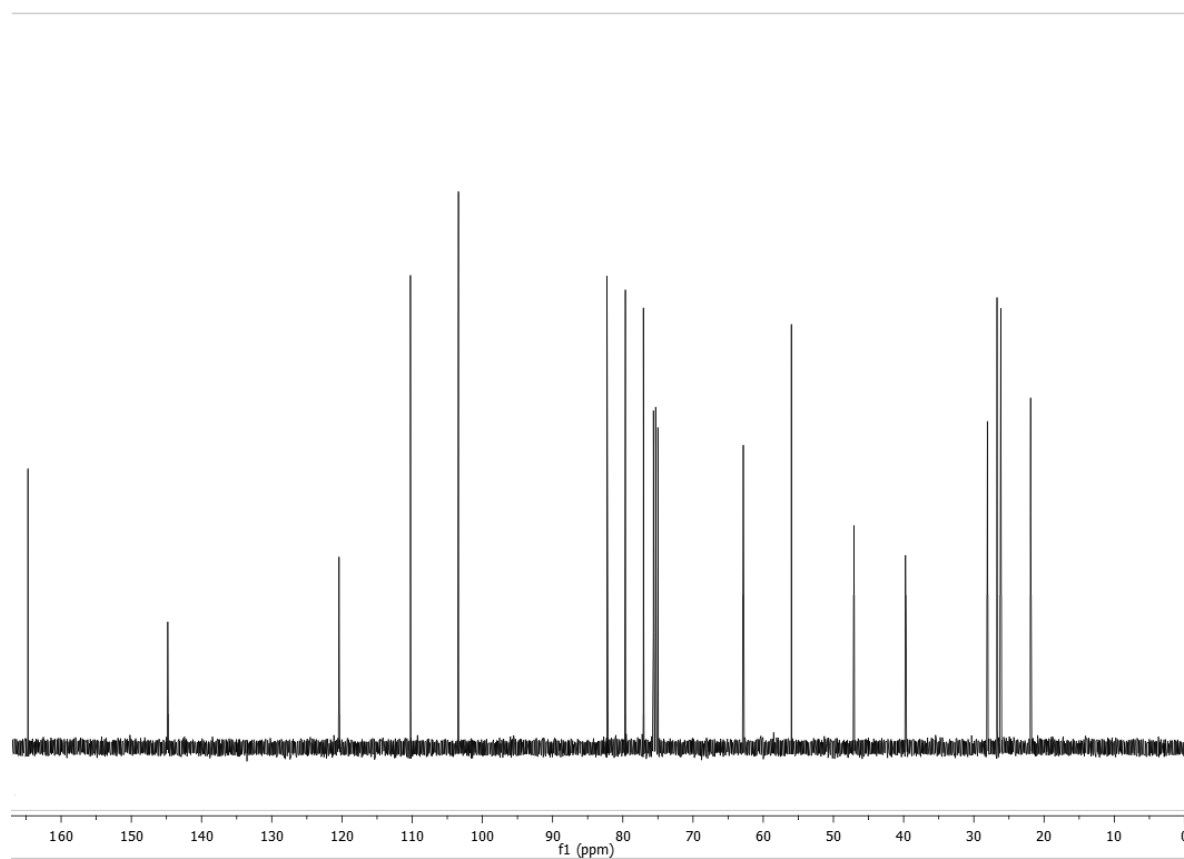
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz), em CDCl_3 , do composto **3cb**.



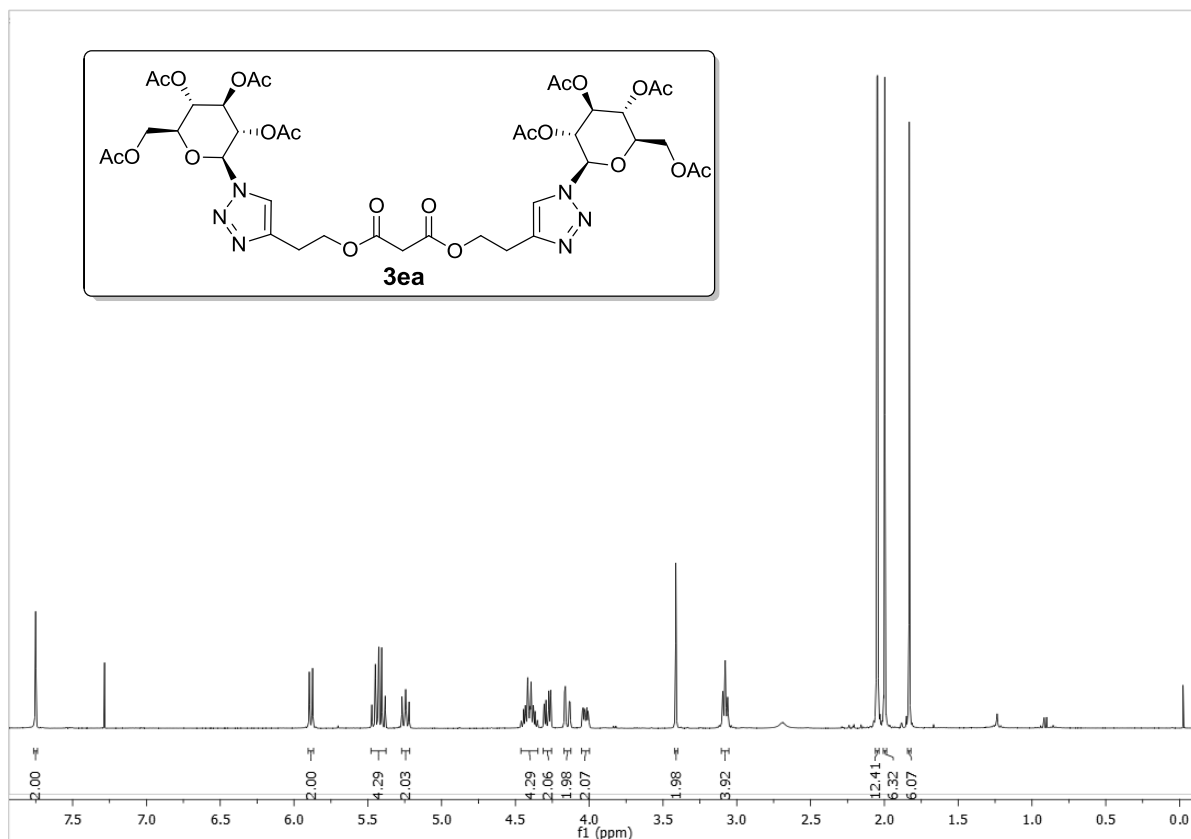
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz), em CDCl_3 , do composto **3da**.



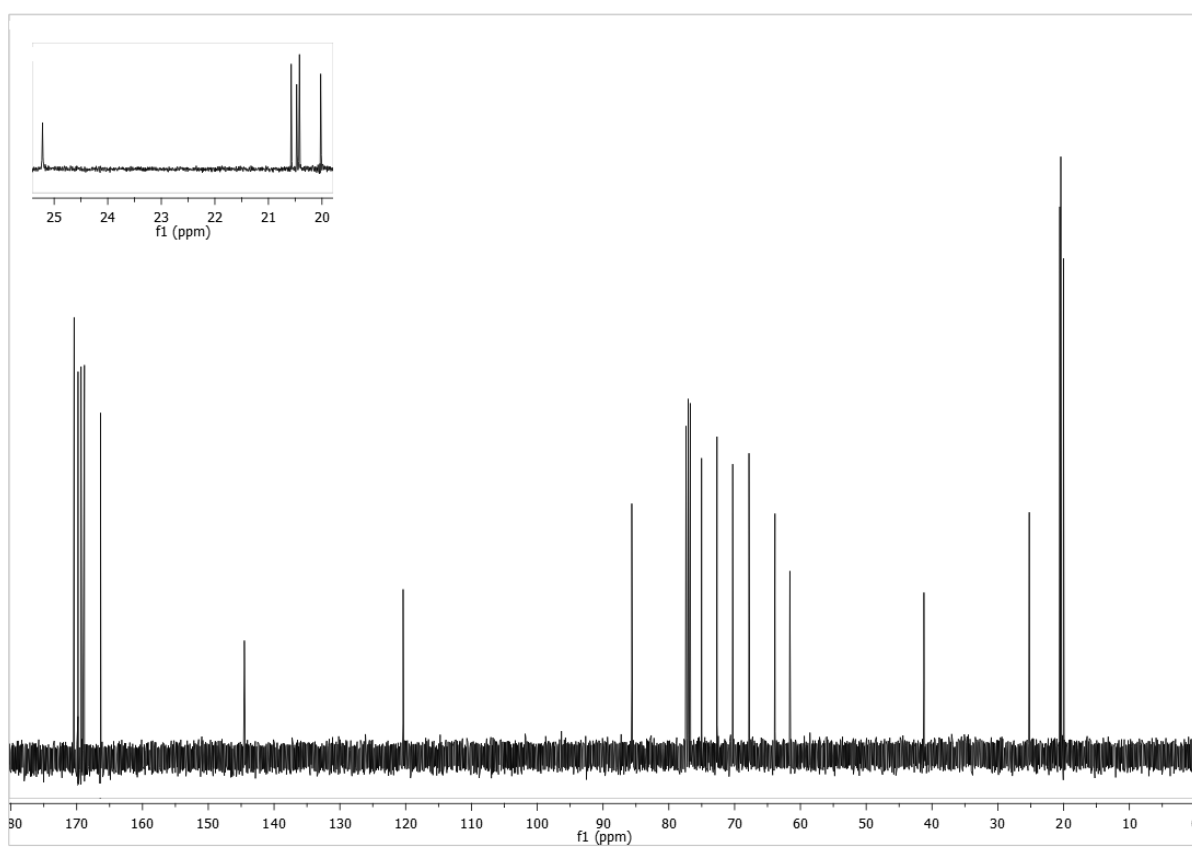
Espectro de RMN ¹H (400 MHz), em CDCl₃, do composto **3db**.



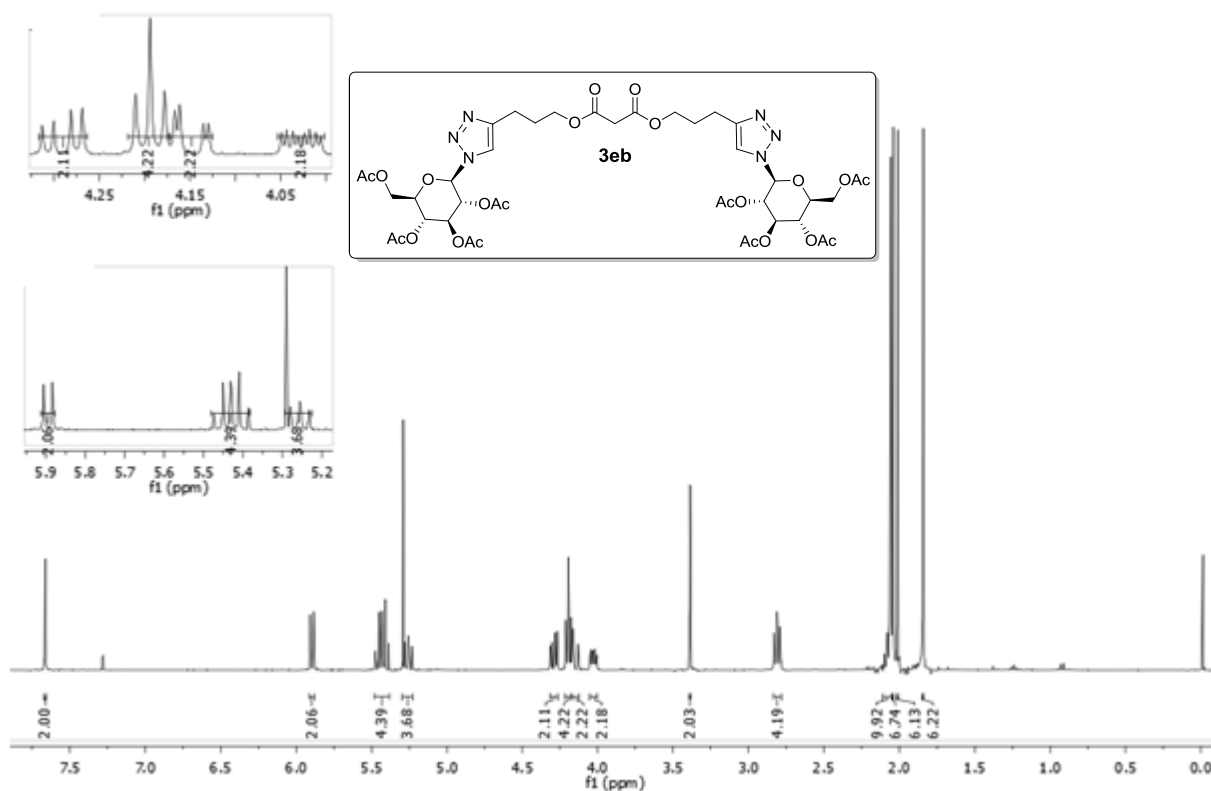
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz), em CDCl₃, do composto **3db**.



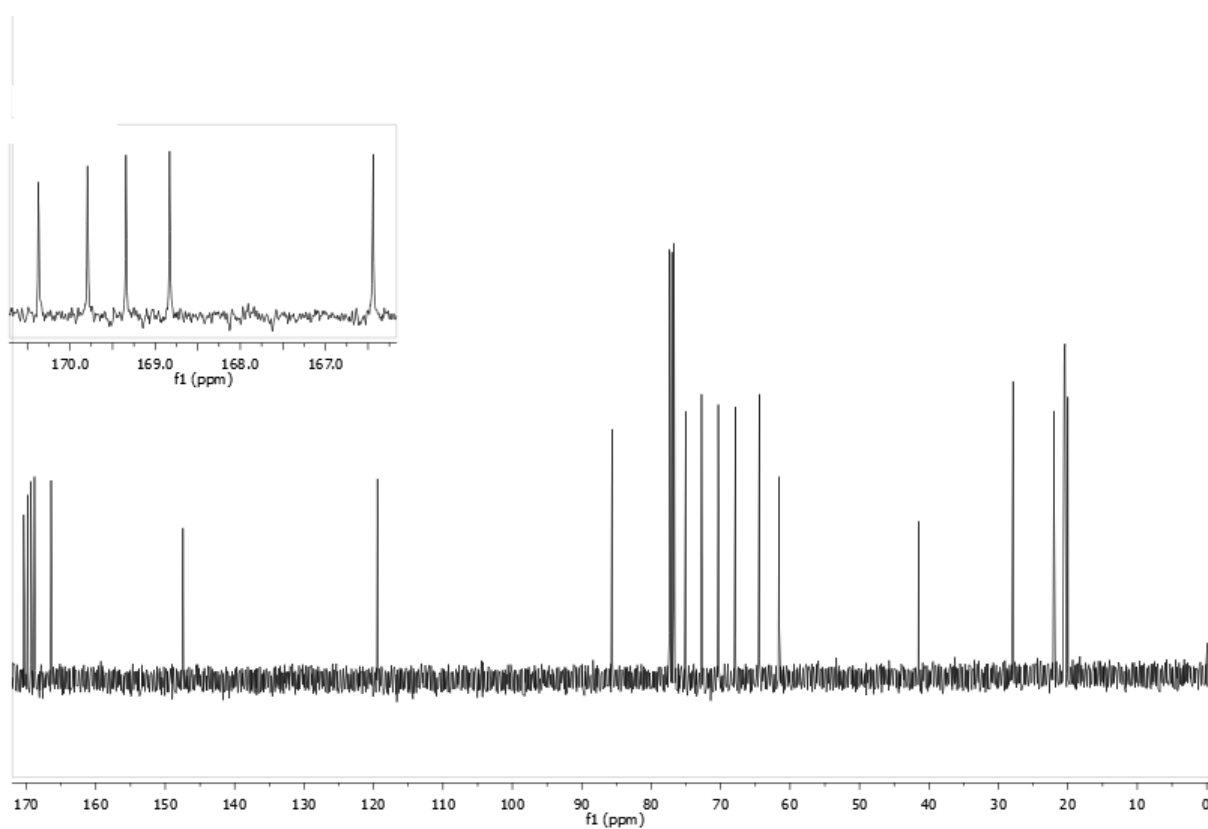
Espectro de RMN ^1H (400 MHz), em CDCl_3 , do composto **3ea**.



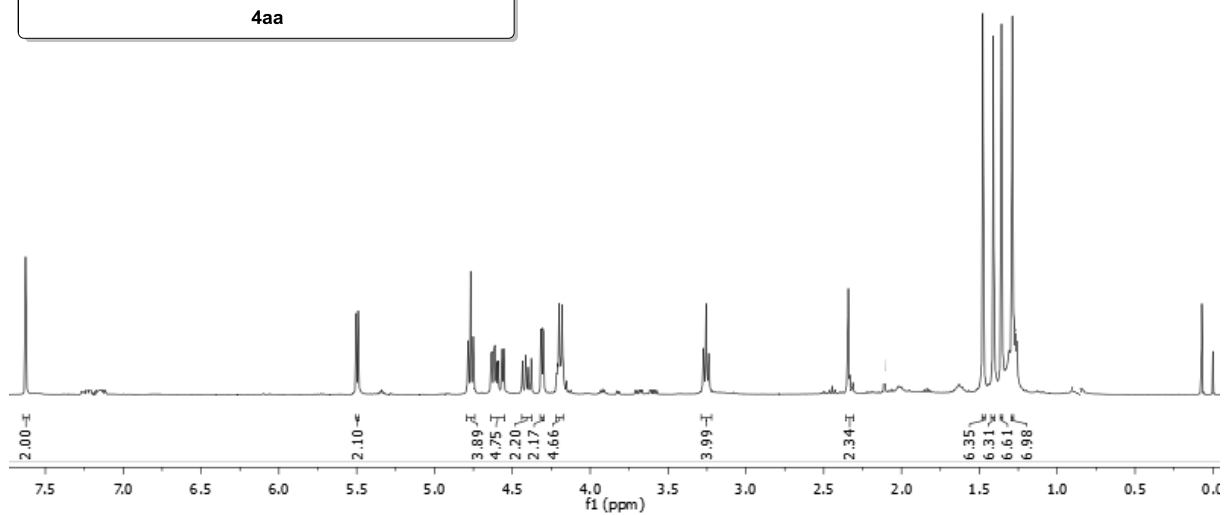
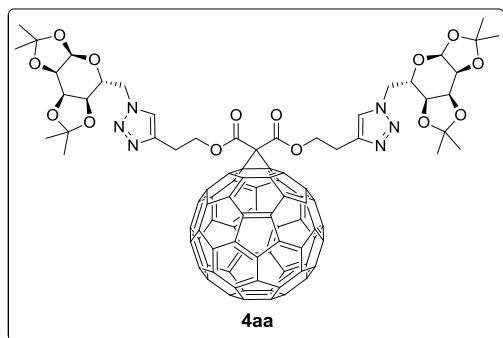
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz), em CDCl_3 , do composto **3ea**.



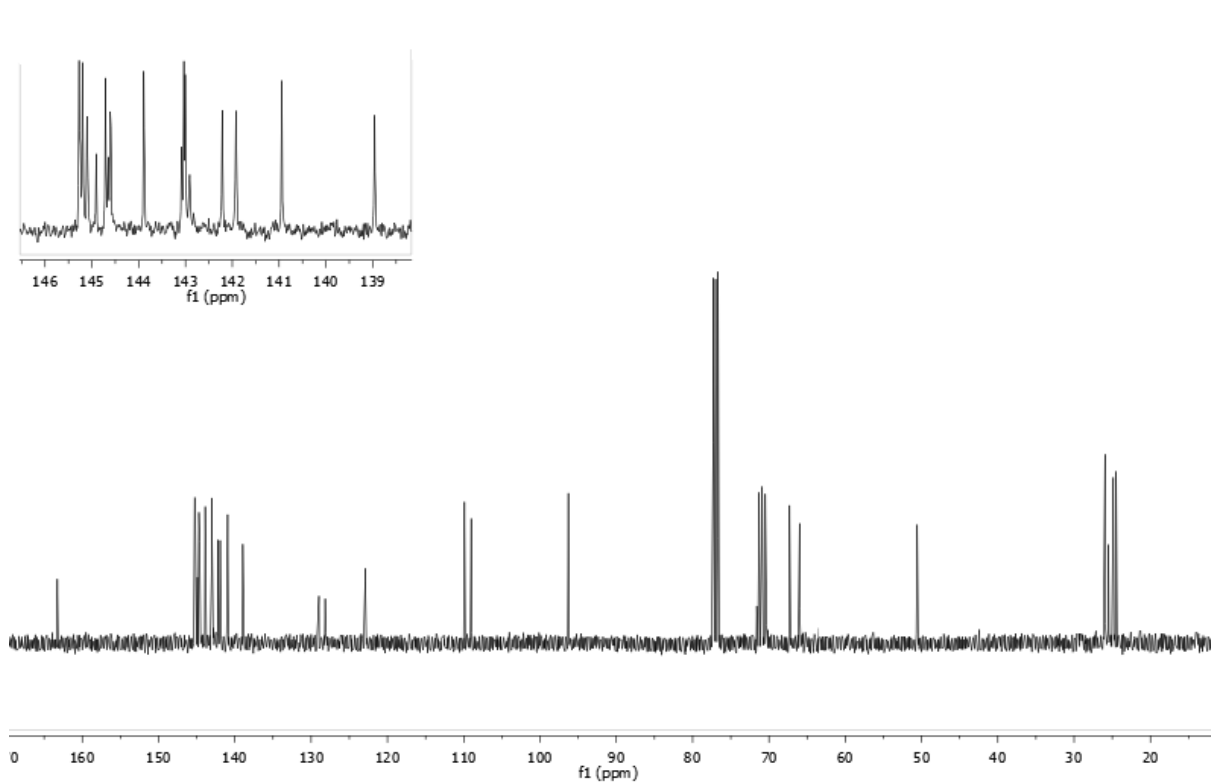
Espectro de RMN ¹H (400 MHz), em CDCl₃, do composto **3eb**.



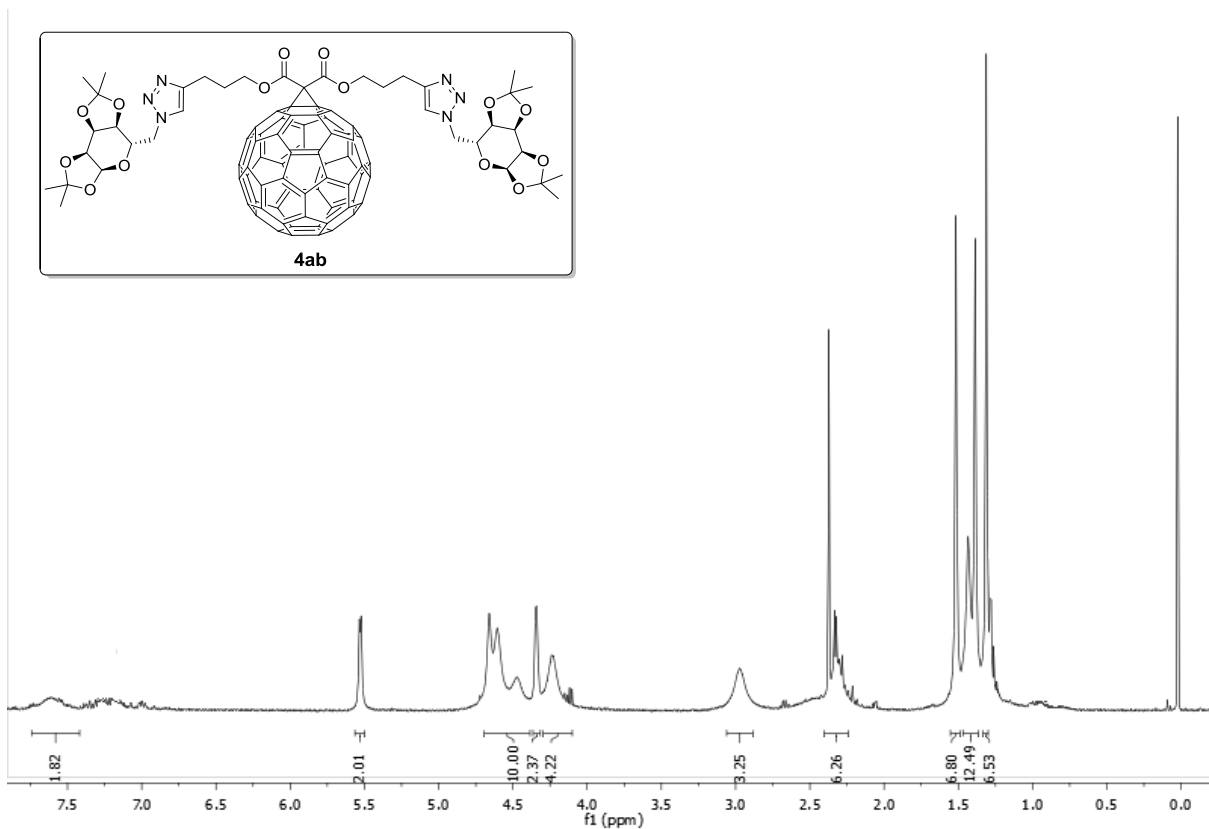
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz), em CDCl₃, do composto **3eb**.



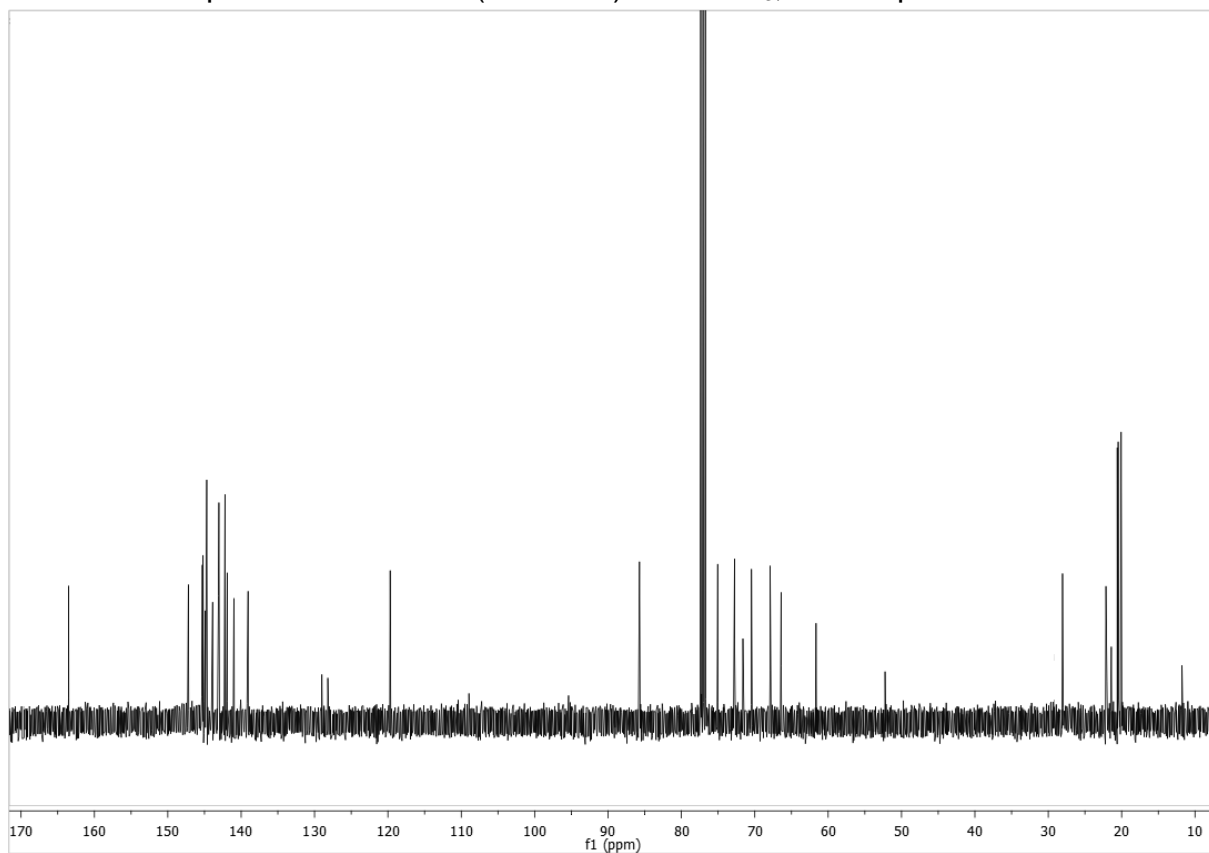
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) em CDCl₃, do composto **4aa**.



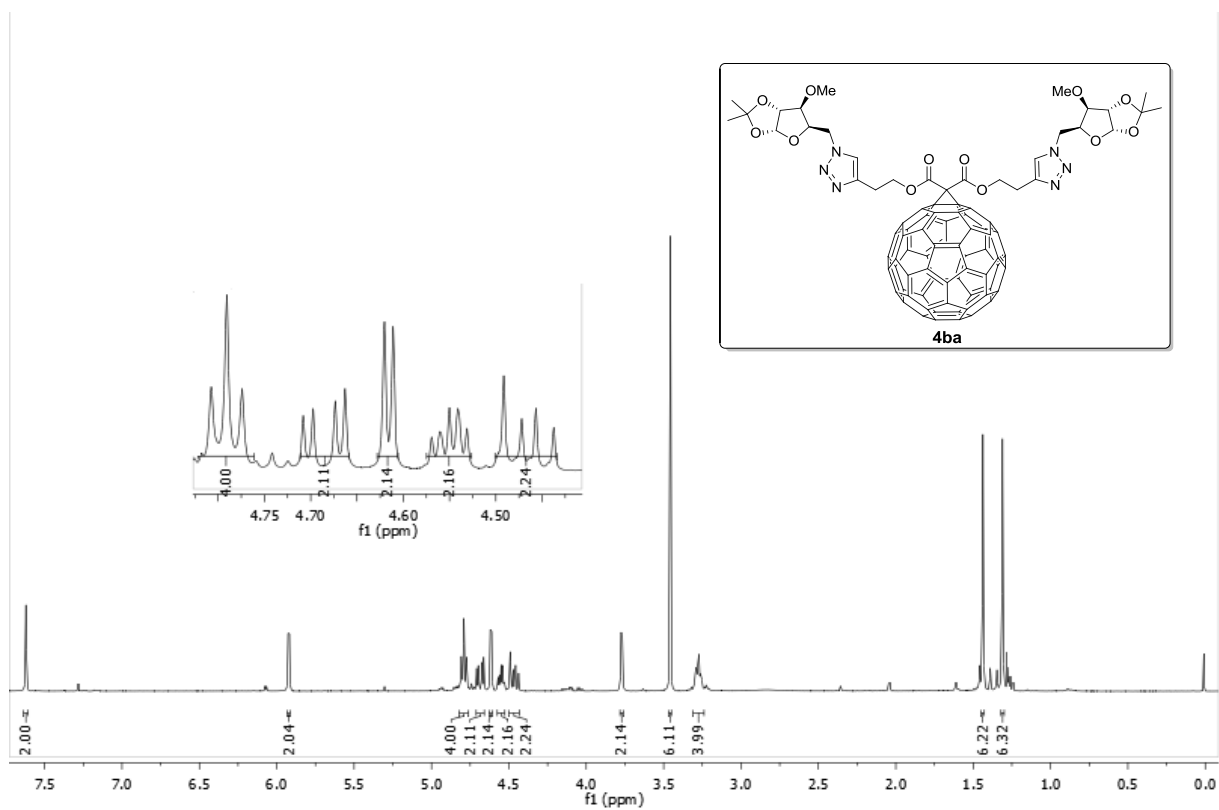
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) em CDCl₃, do composto **4aa**



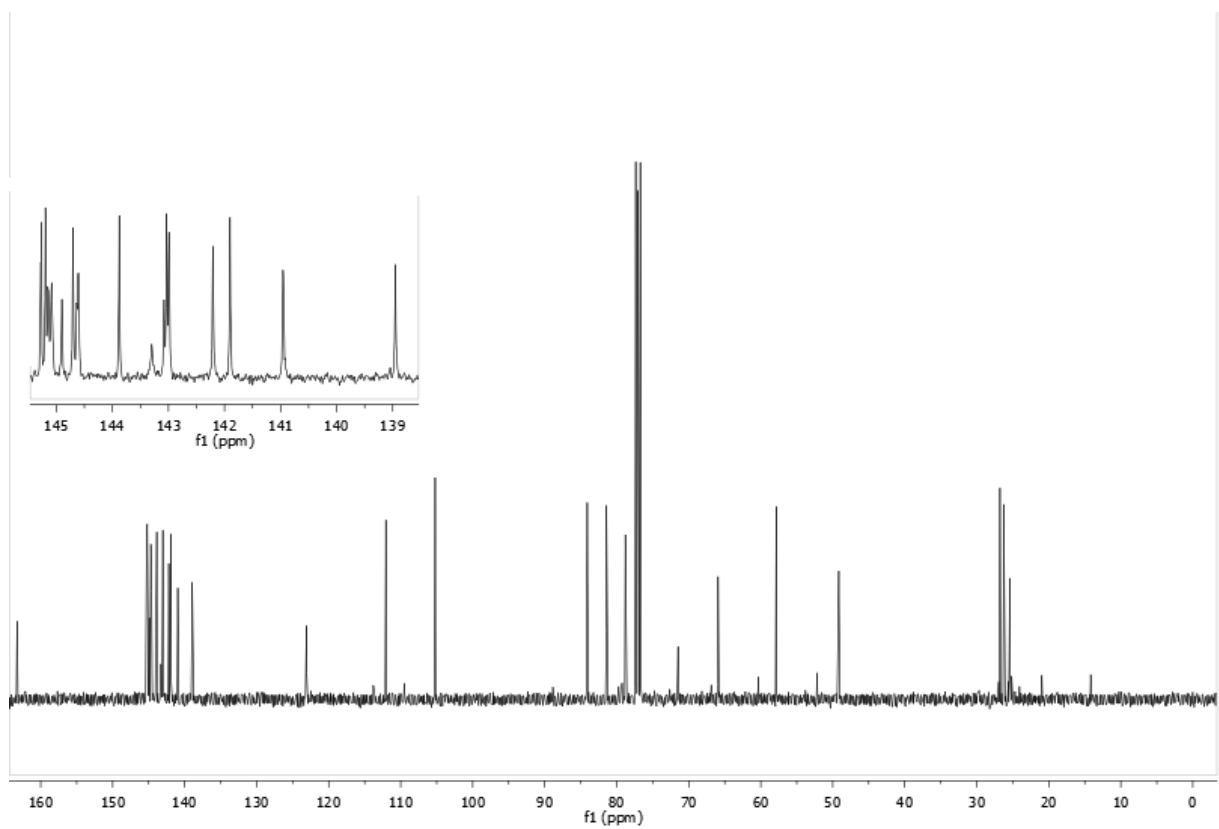
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) em CDCl_3 , do composto **4ab**.



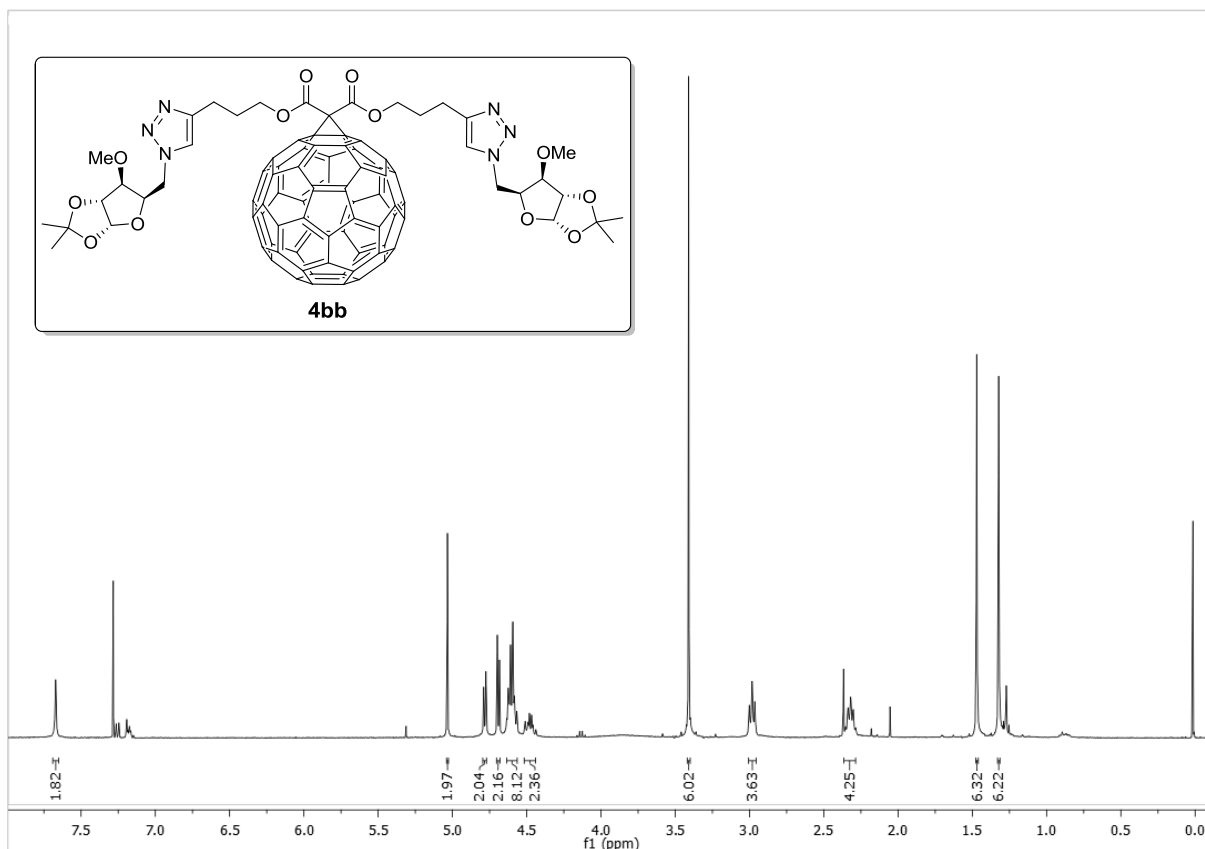
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz), em CDCl_3 , do composto **4ab**.



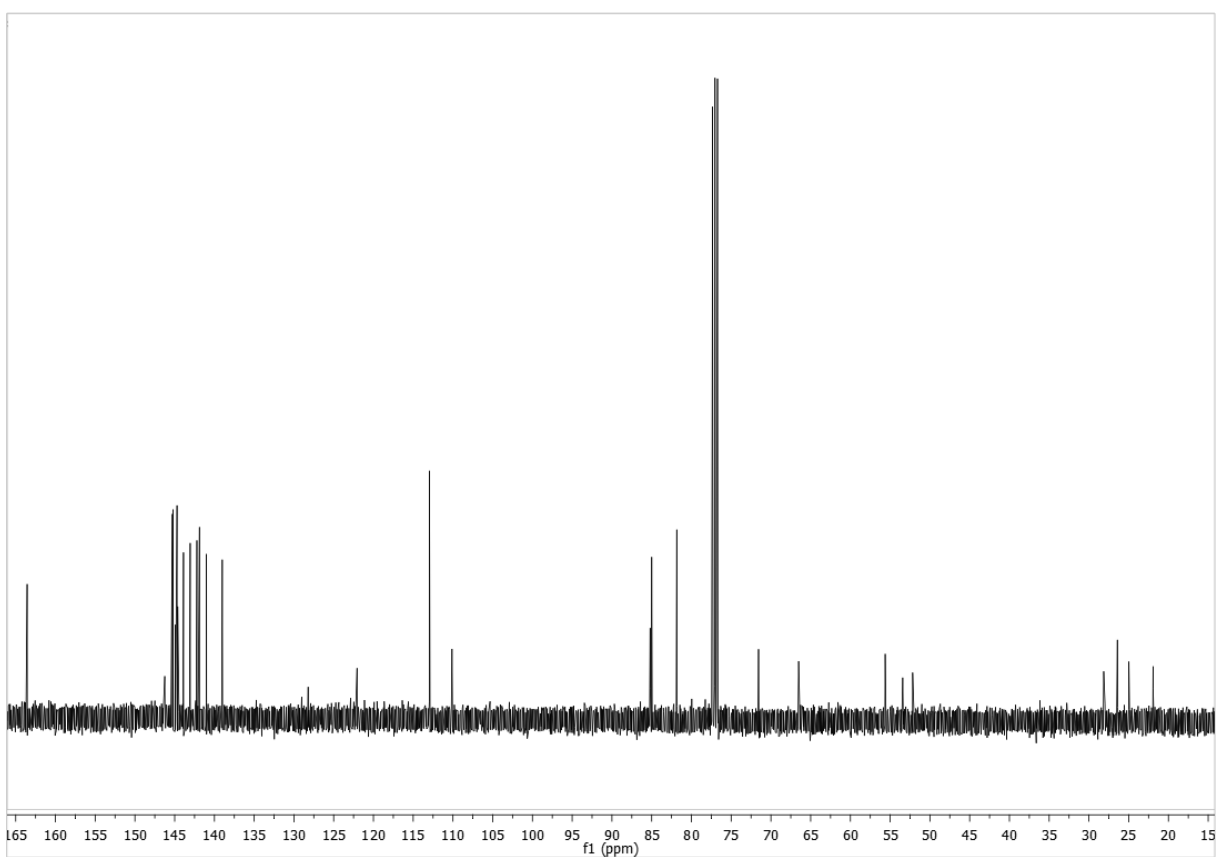
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) em CDCl_3 , do composto **4ba**.



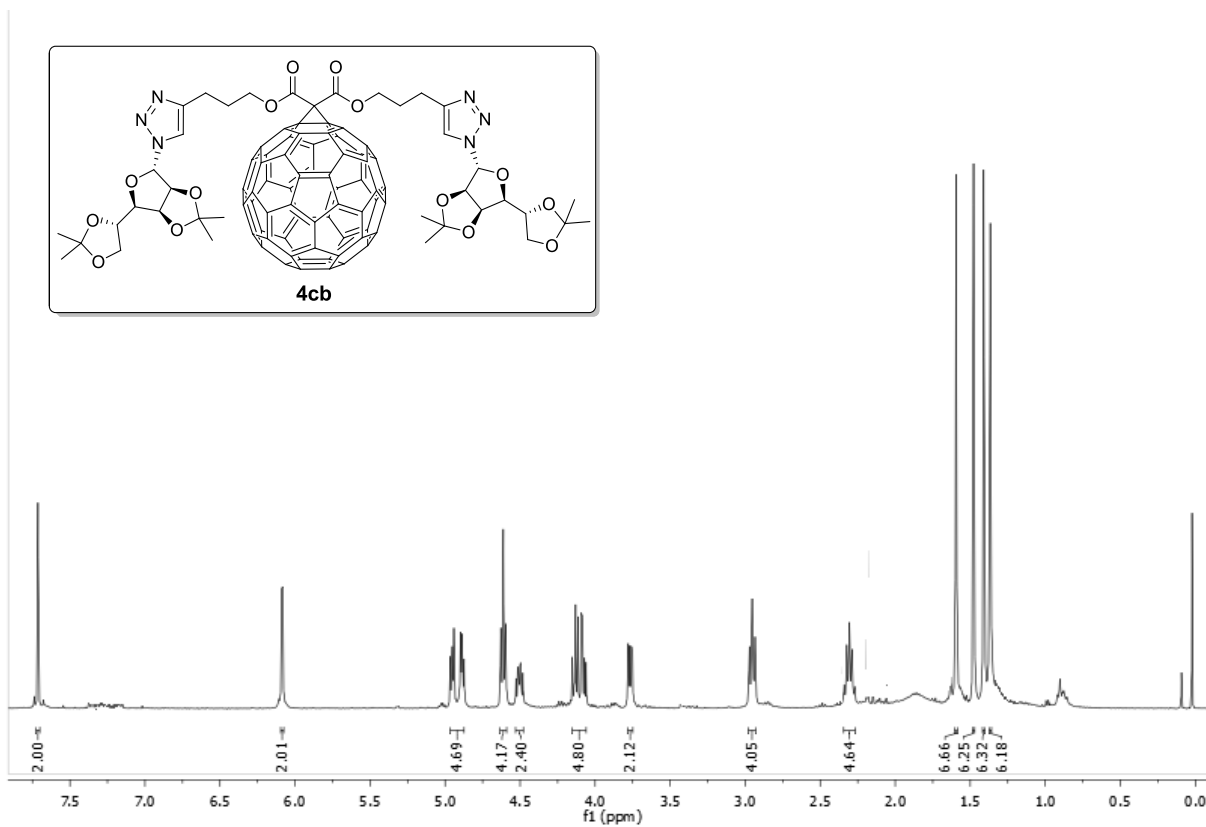
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 , do composto **4ba**.



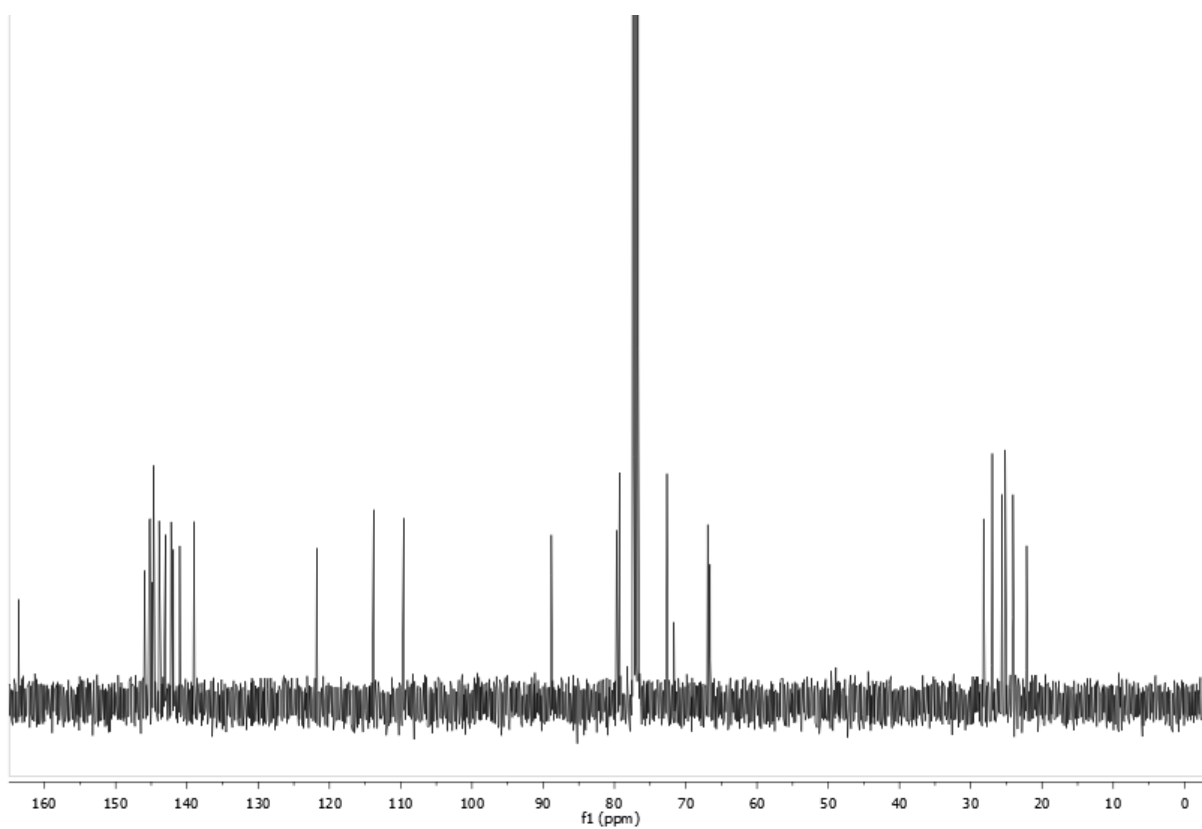
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) em CDCl₃, do composto **4bb**.



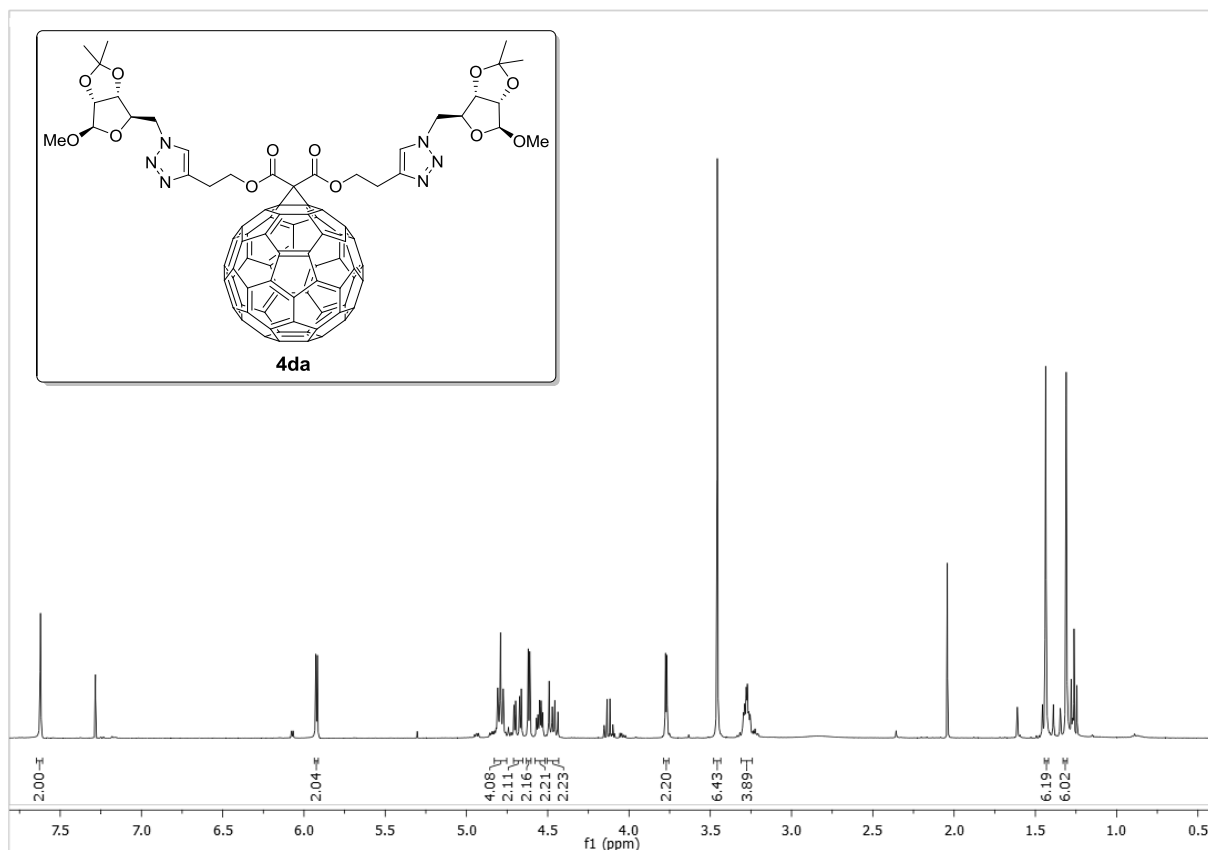
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl₃, do composto **4bb**.



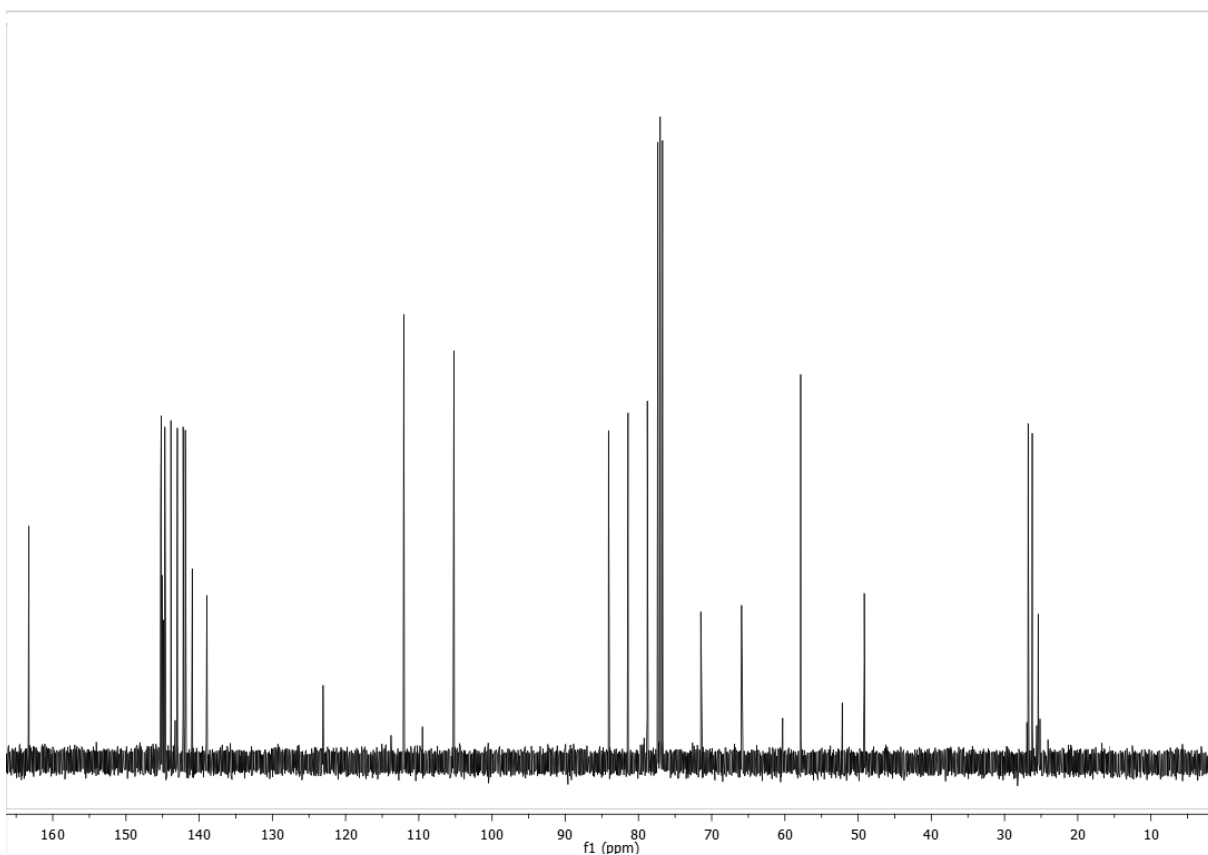
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) em CDCl_3 , do composto **4cb**.



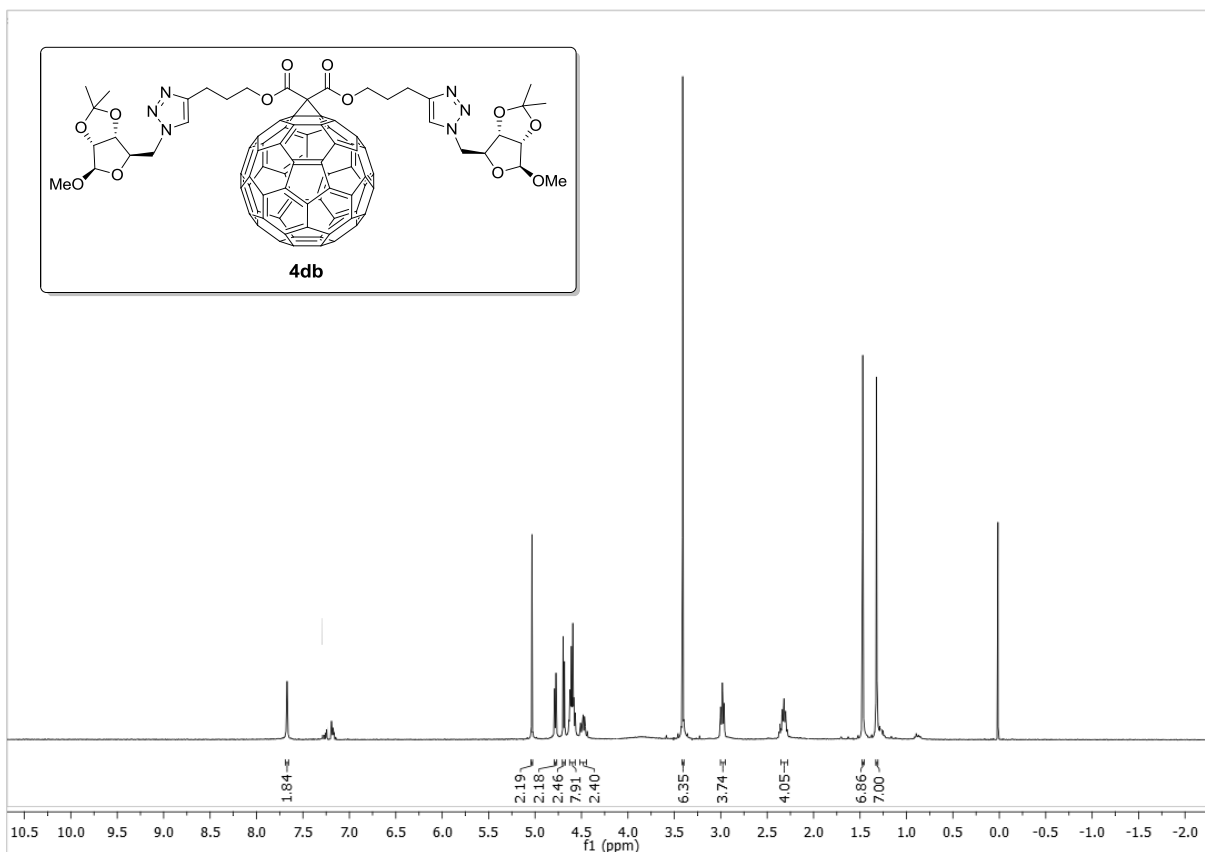
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 , do composto **4cb**.



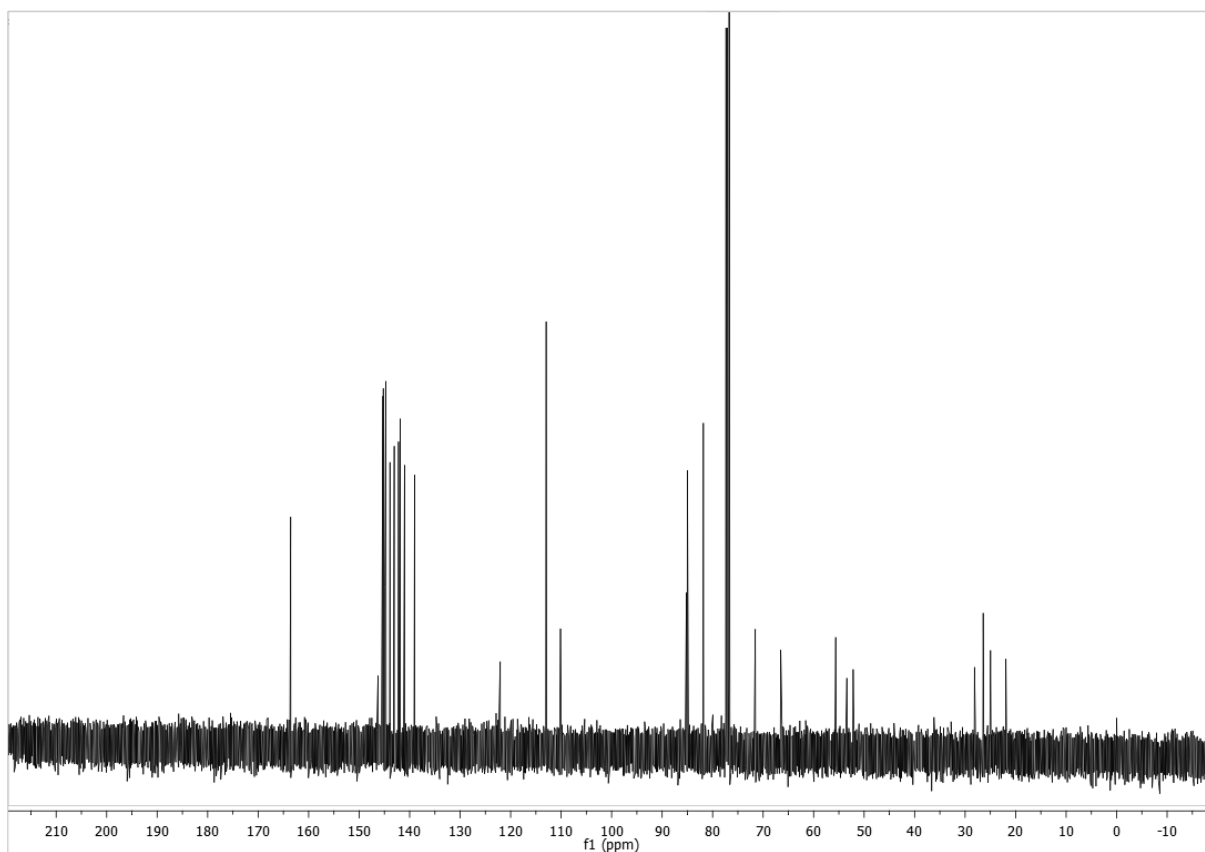
Espectro de RMN ¹H (400 MHz), em CDCl₃, do composto **4da**.



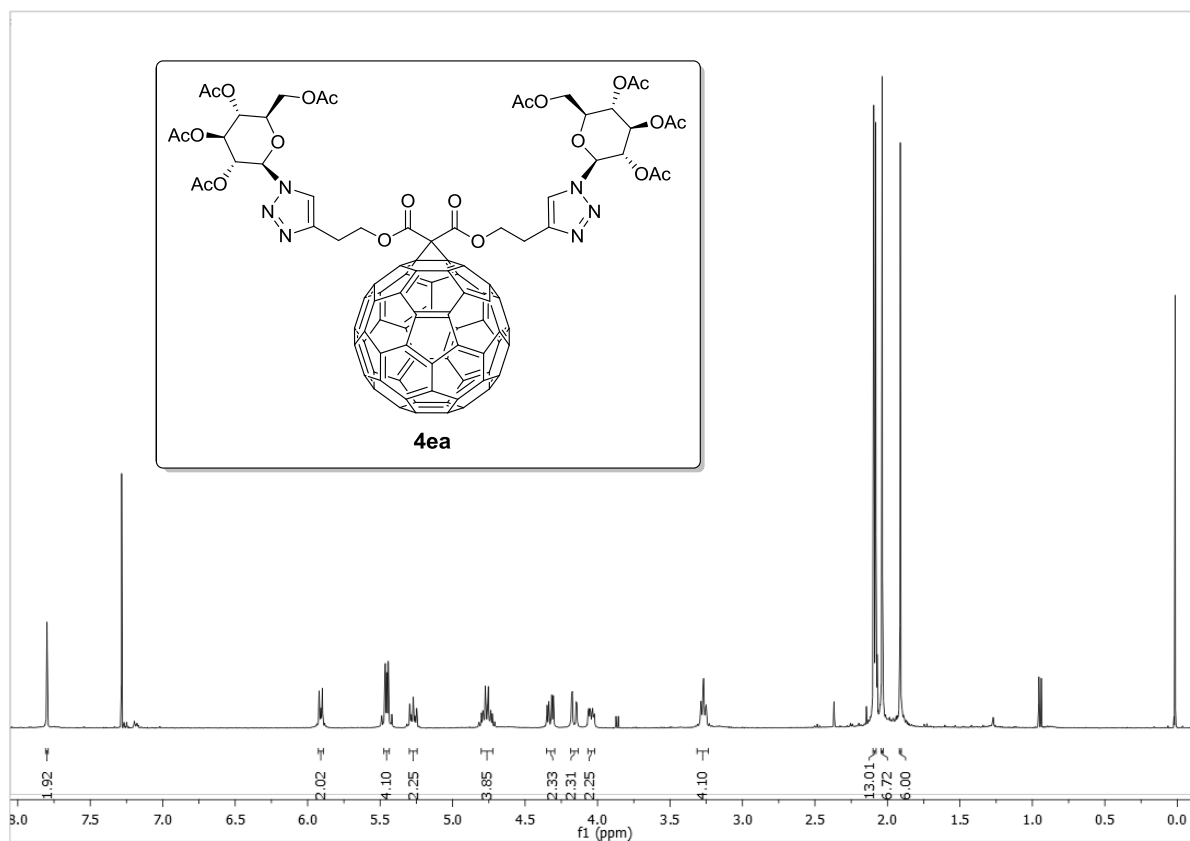
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) em CDCl₃, do composto **4da**.



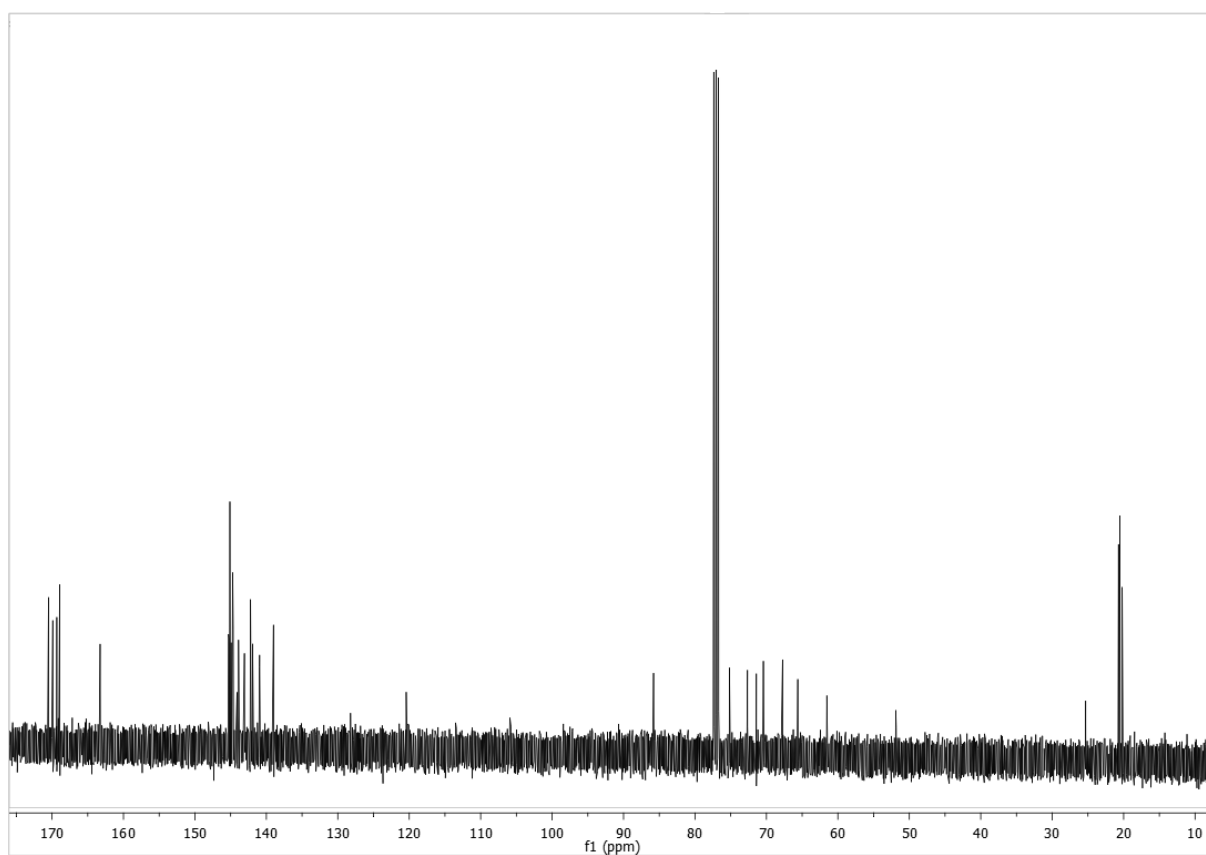
Espectro de RMN ^1H (400 MHz), em CDCl₃, do composto **4db**.



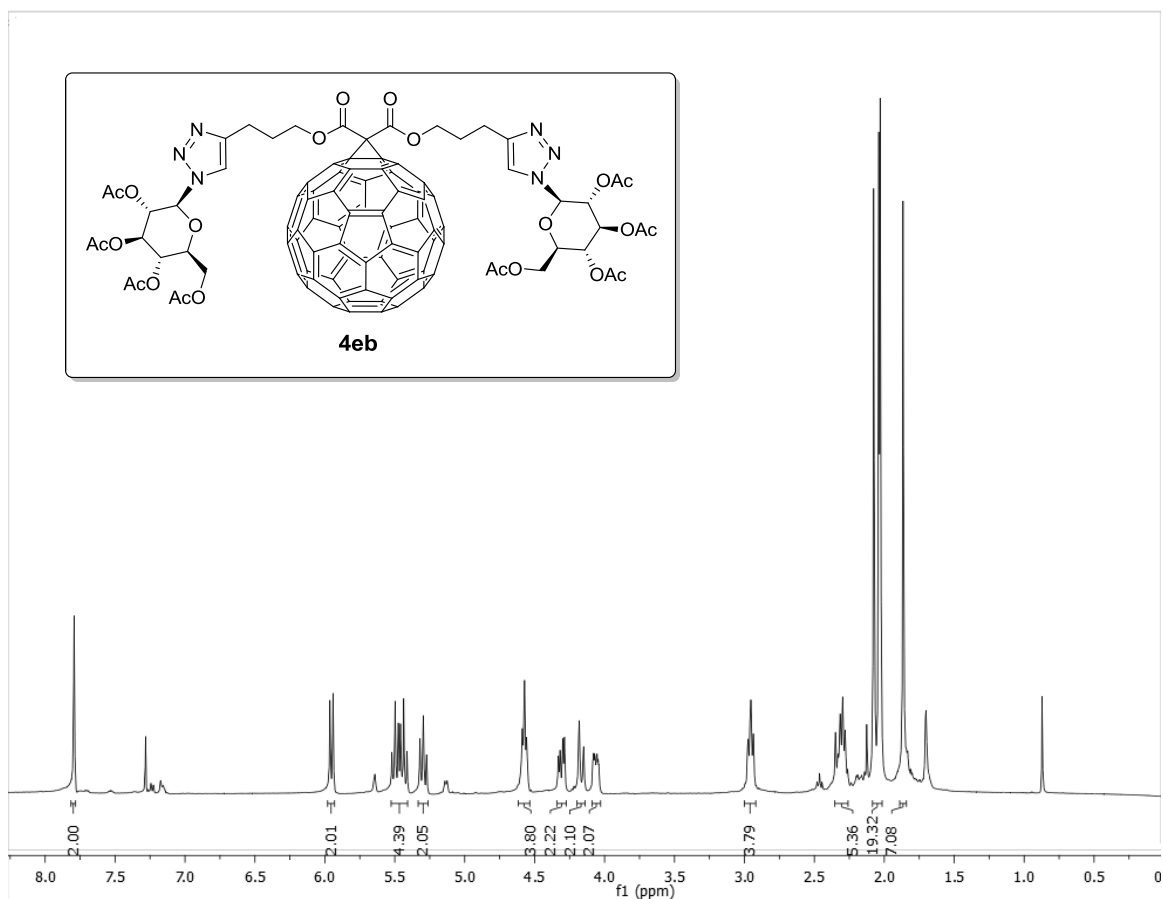
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl₃, do composto **4db**.



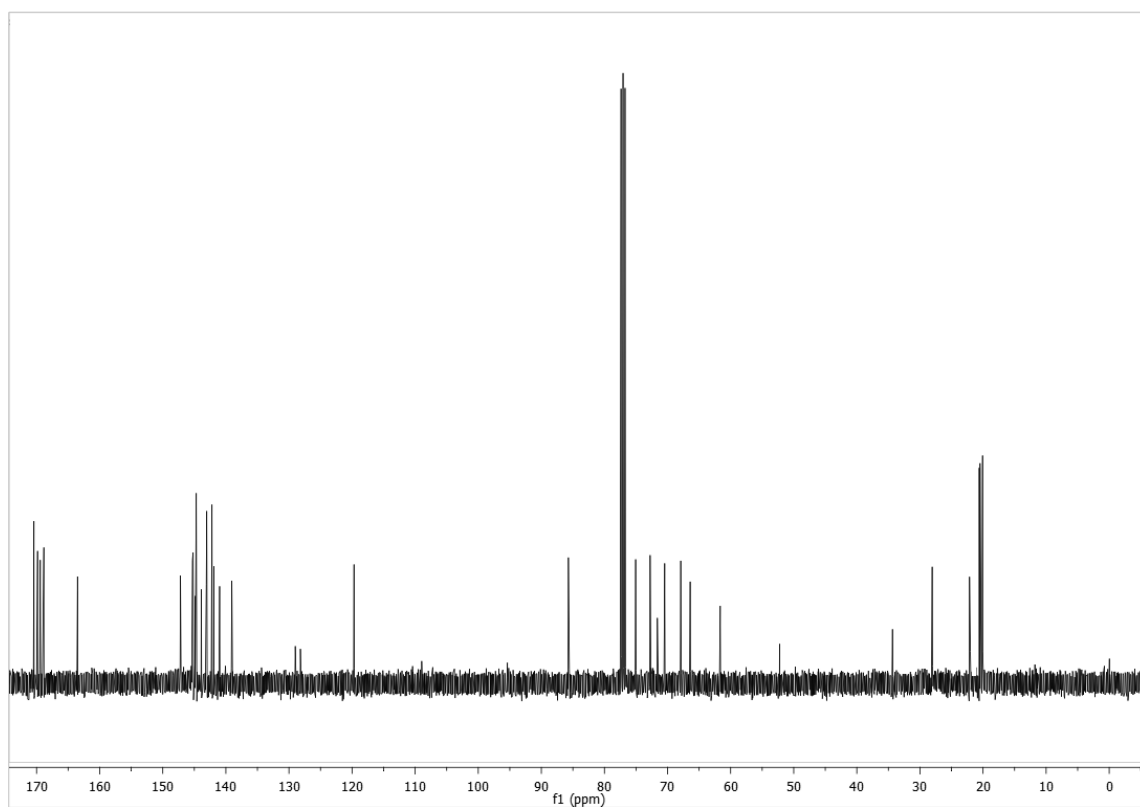
Espectro de RMN ¹H (400 MHz), em CDCl₃, do composto **4ea**.



Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) em CDCl₃, do composto **4ea**.

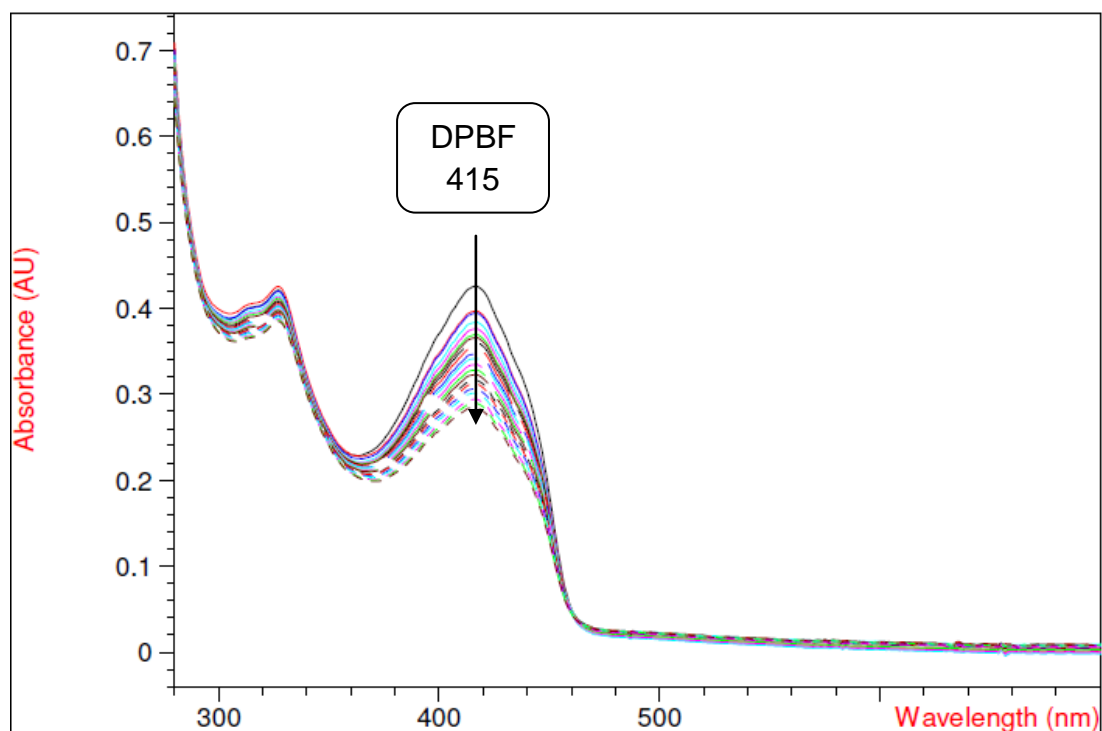


Espectro de RMN ^1H (400 MHz), em CDCl₃, do composto **4ea**.



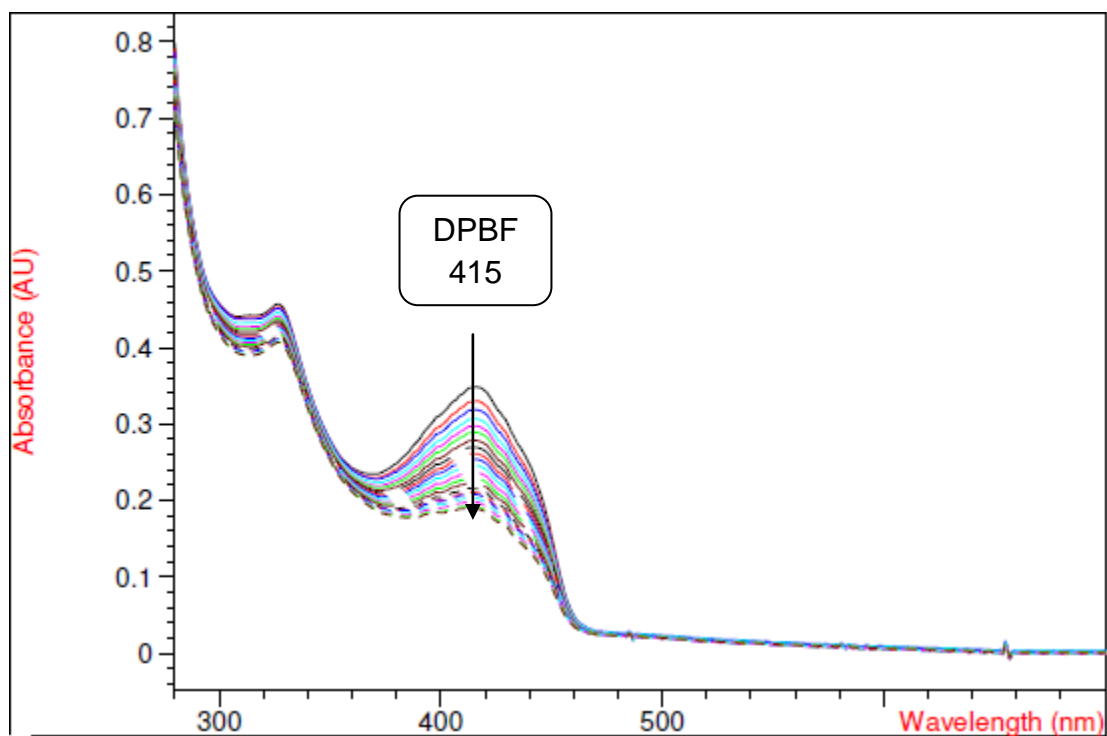
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl₃, do composto **4eb** Composto **4aa**

APÊNDICE B – GRÁFICOS DE ABSORBÂNCIA DO 1,3-DIFENILISOBENZOFURANO

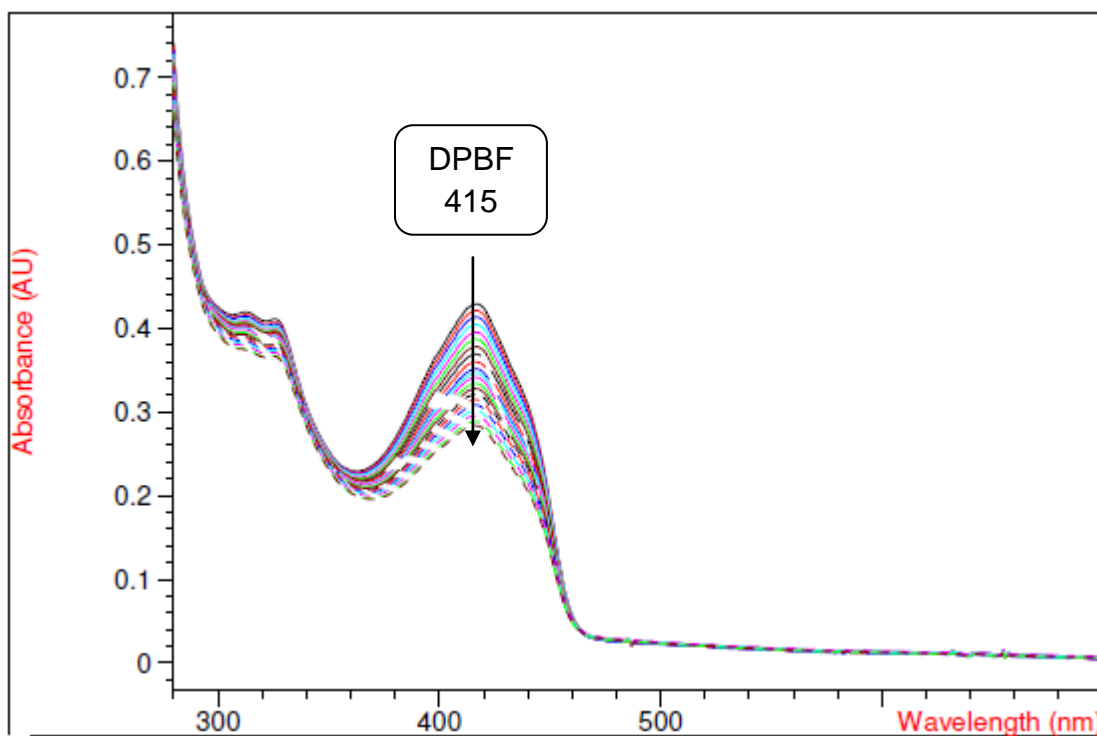
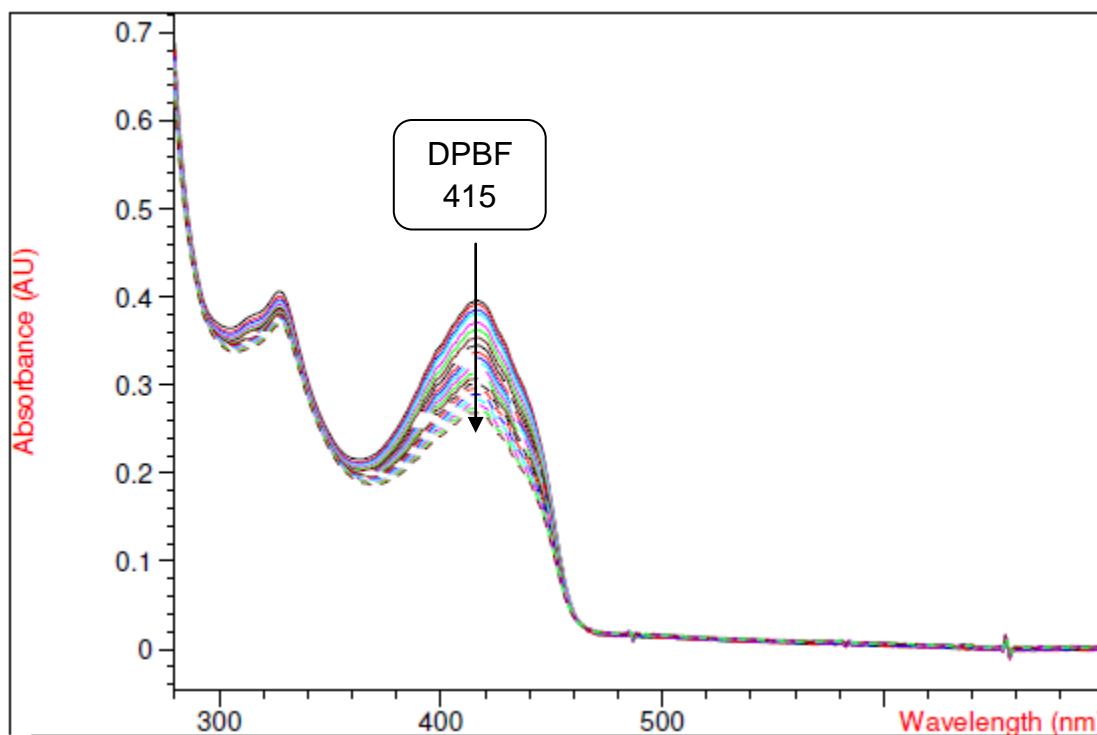


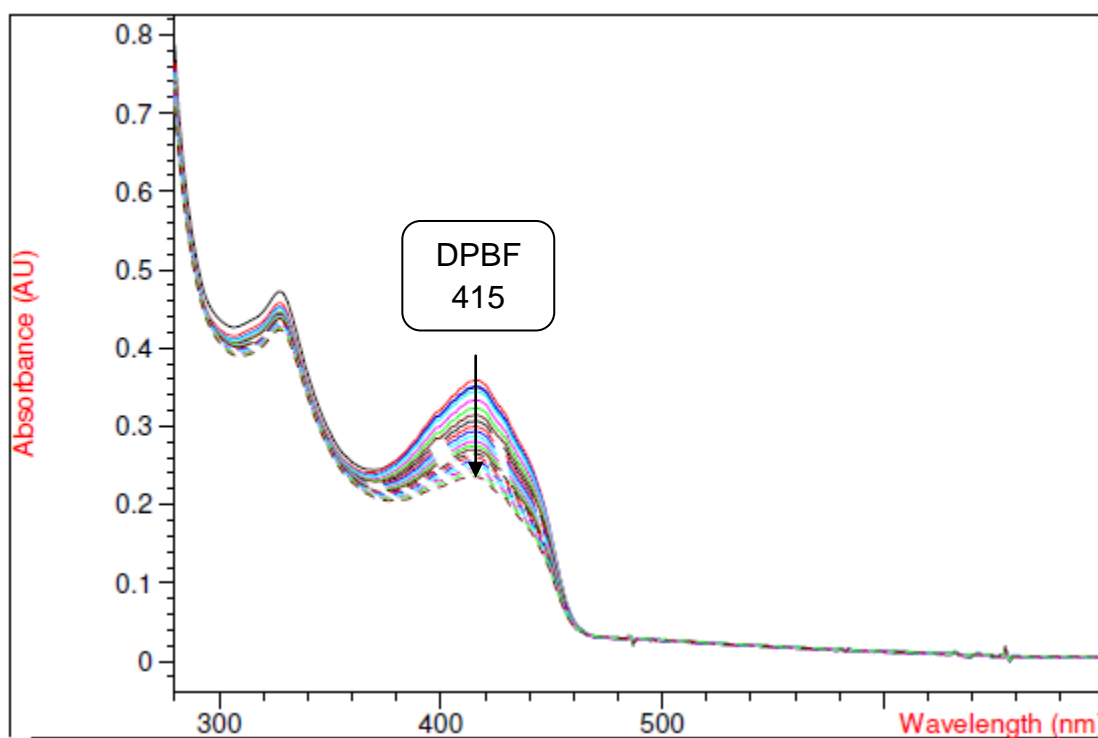
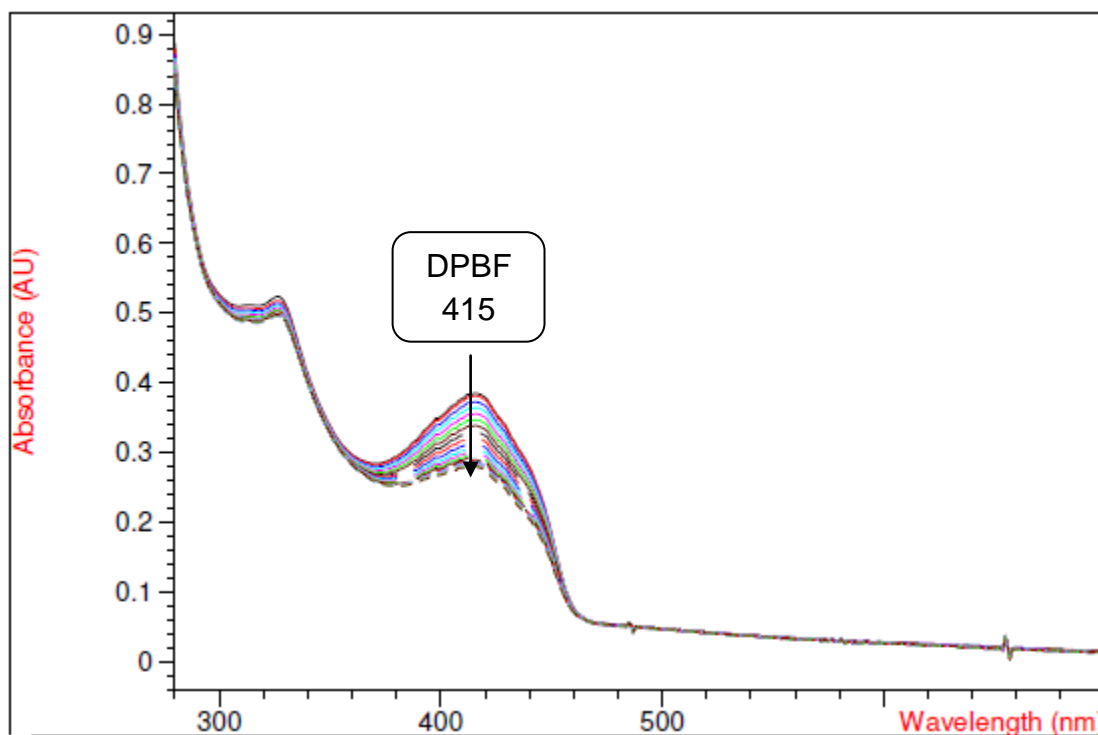
Espectro de fotodegradação do DPBF na presença do composto **4aa**

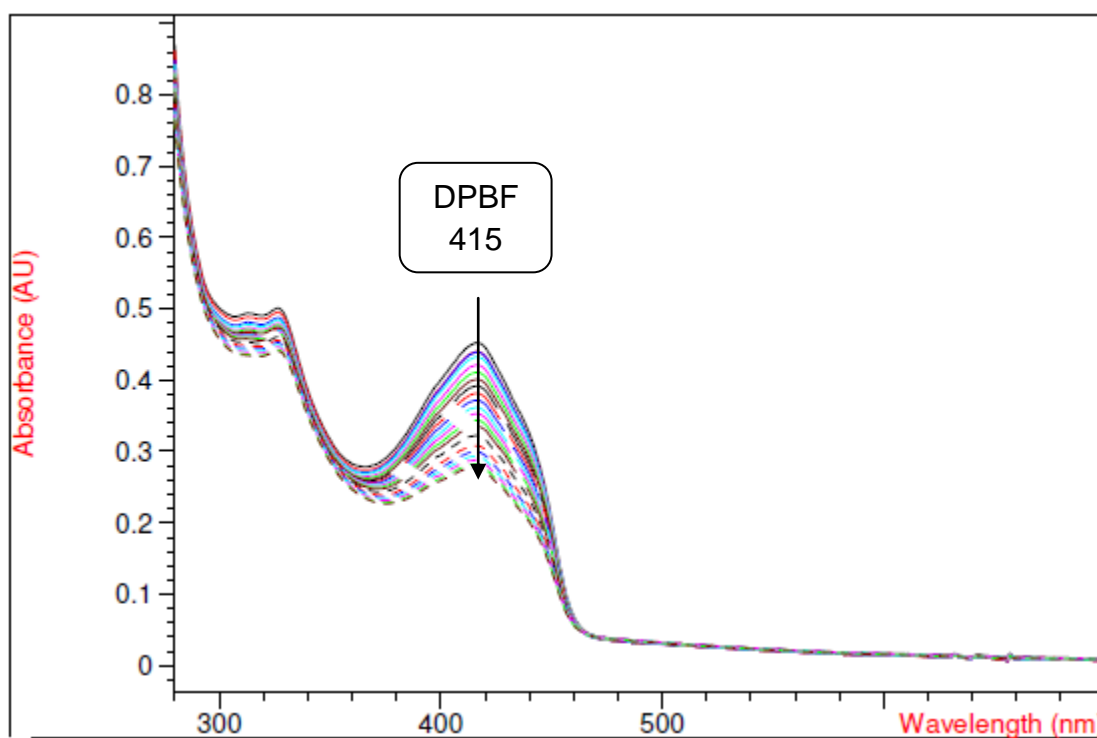
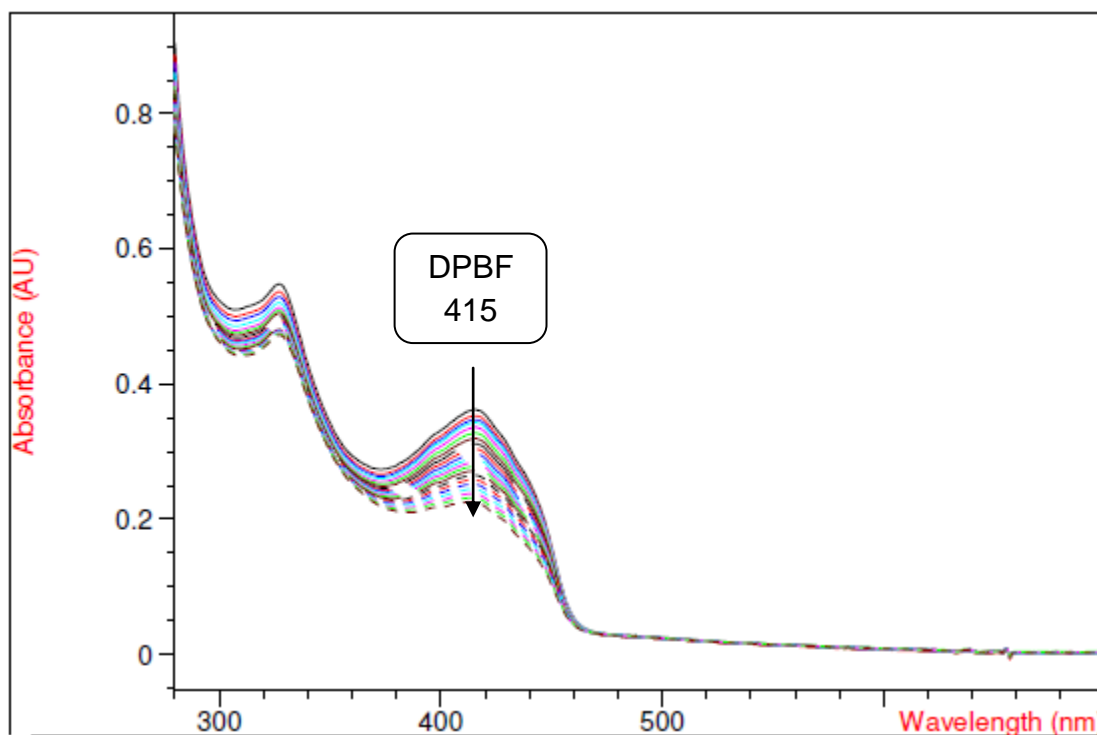
Composto **4ab**

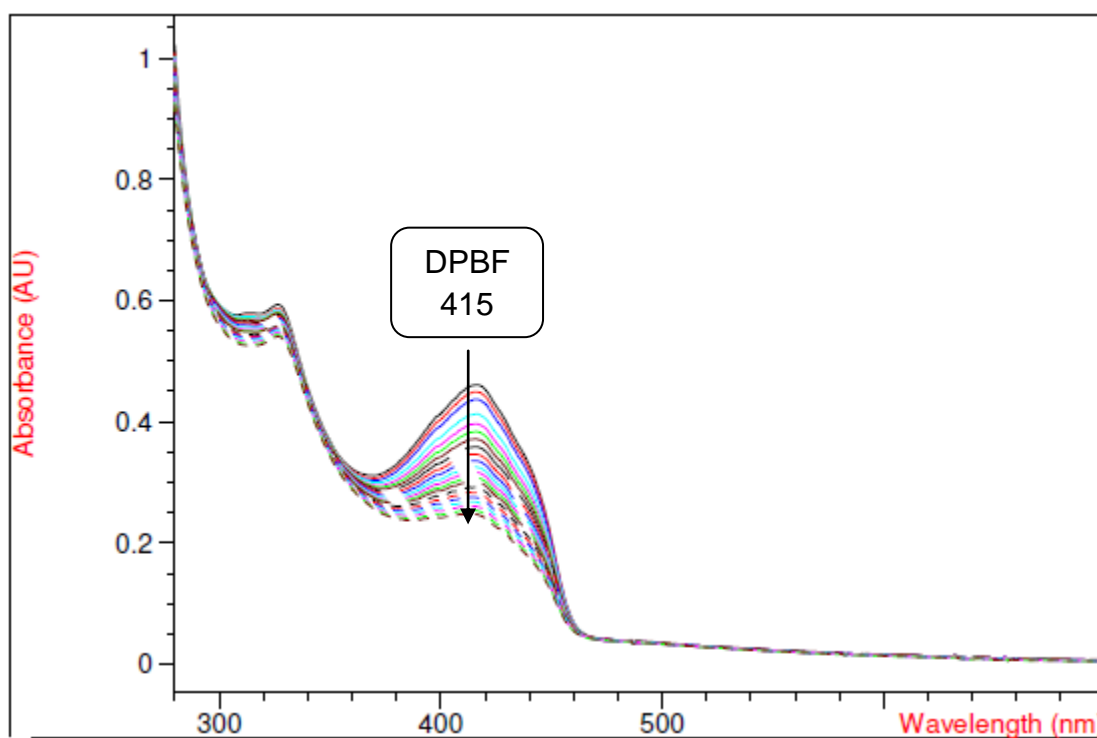
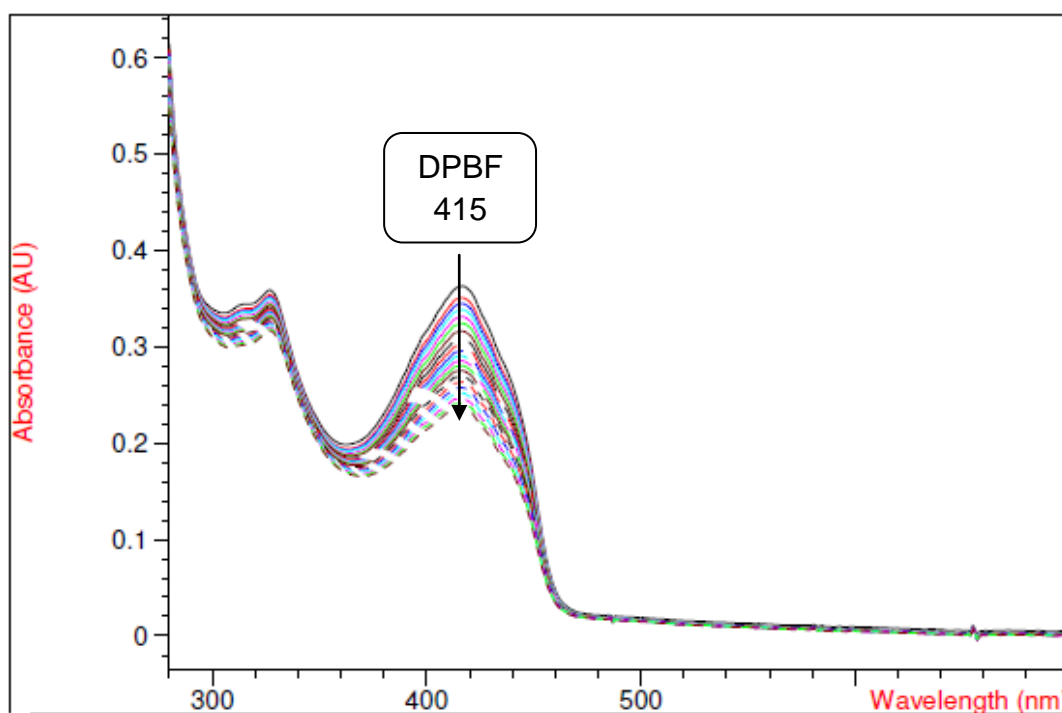


Espectro de fotodegradação do DPBF na presença do composto **4ab**

Composto **4ba**Espectro de fotodegradação do DPBF na presença do composto **4ba**Composto **4bb**Espectro de fotodegradação do DPBF na presença do composto **4bb**

Composto **4ca**Espectro de fotodegradação do DPBF na presença do composto **4ca**Composto **4cb**Espectro de fotodegradação do DPBF na presença do composto **4cb**

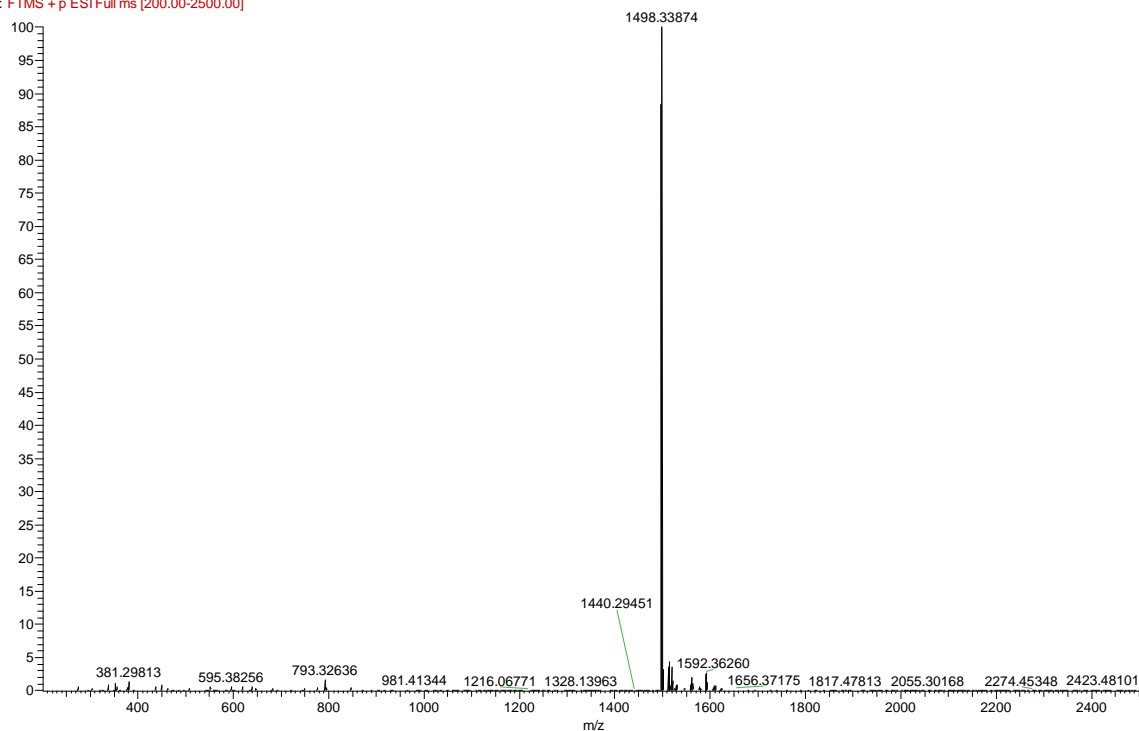
Composto **4da**Espectro de fotodegradação do DPBF na presença do composto **4da**Composto **4db**Espectro de fotodegradação do DPBF na presença do composto **4db**

Composto **4ea**Espectro de fotodegradação do DPBF na presença do composto **4ea**Composto **4eb**Espectro de fotodegradação do DPBF na presença do composto **4eb**.

APÊNDICE C – ESPECTROS DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO COM IONIZAÇÃO POR ELECTROSPRAY

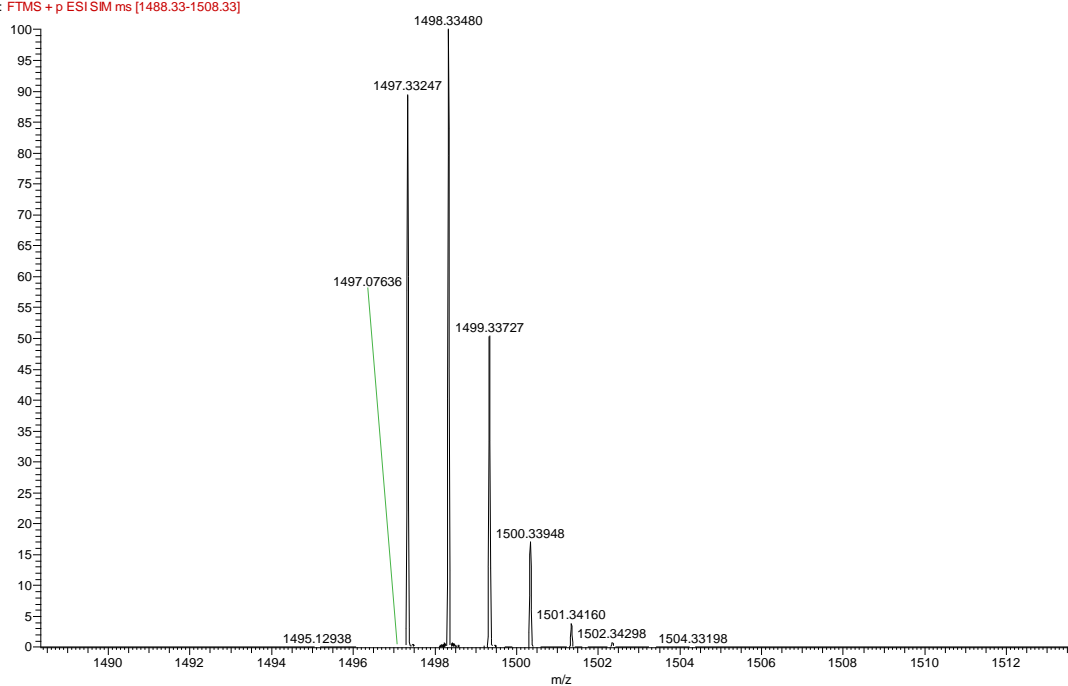
Composto 4aa

JC19 #92-96 RT: 1.51-1.57 AV: 5 NL: 2.02E7
F: FTMS + p ESI Full ms [200.00-2500.00]



Espectro de EMAR-ESI do composto 4aa.

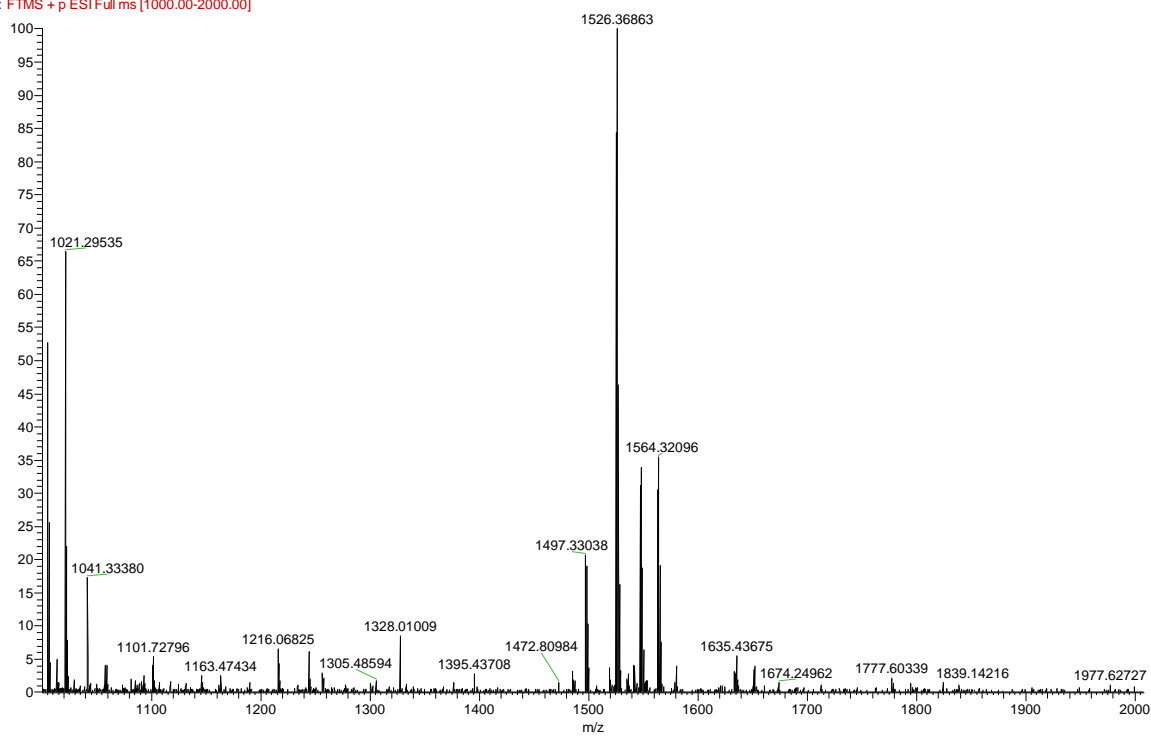
JC19 #30-38 RT: 0.47-0.58 AV: 9 NL: 1.16E7
F: FTMS + p ESISIM ms [1488.33-1508.33]



Espectro de EMAR-ESI do composto 4aa, expandido.

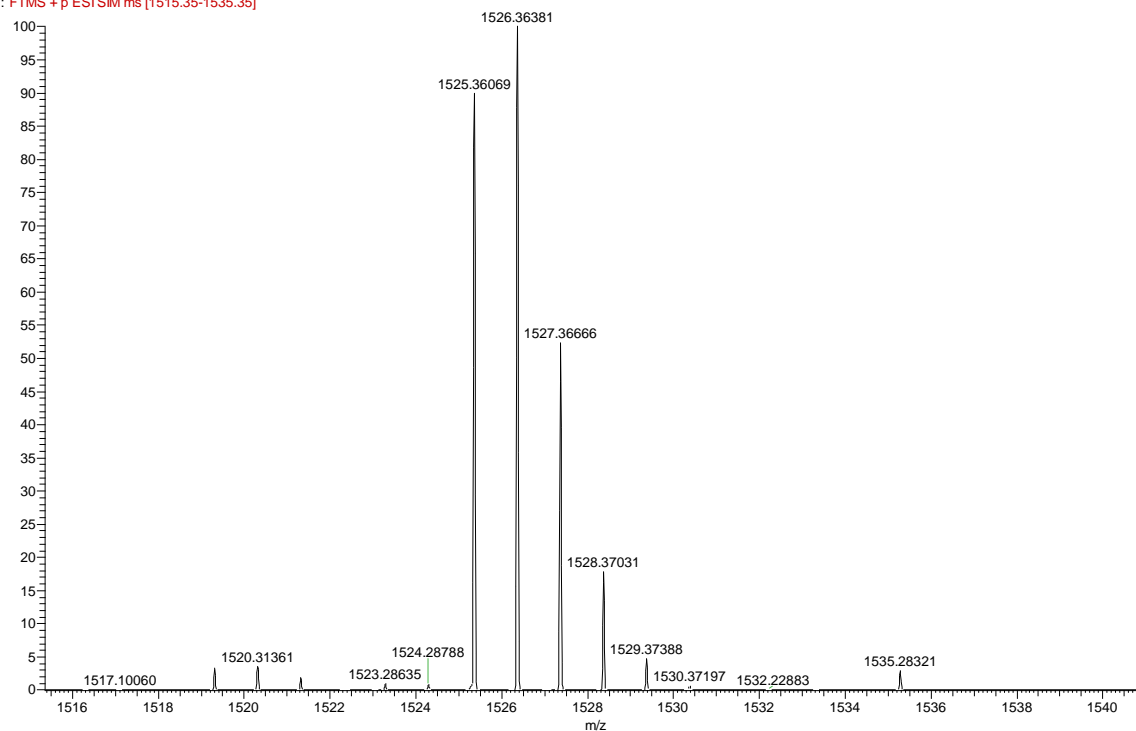
Composto 4ab

JC21a_JC18! #42-52 RT: 0.63-0.79 AV: 11 NL: 6.19E4
F: FTMS + p ESI Full ms [1000.00-2000.00]



Espectro de EMAR-ESI do composto **4ab**.

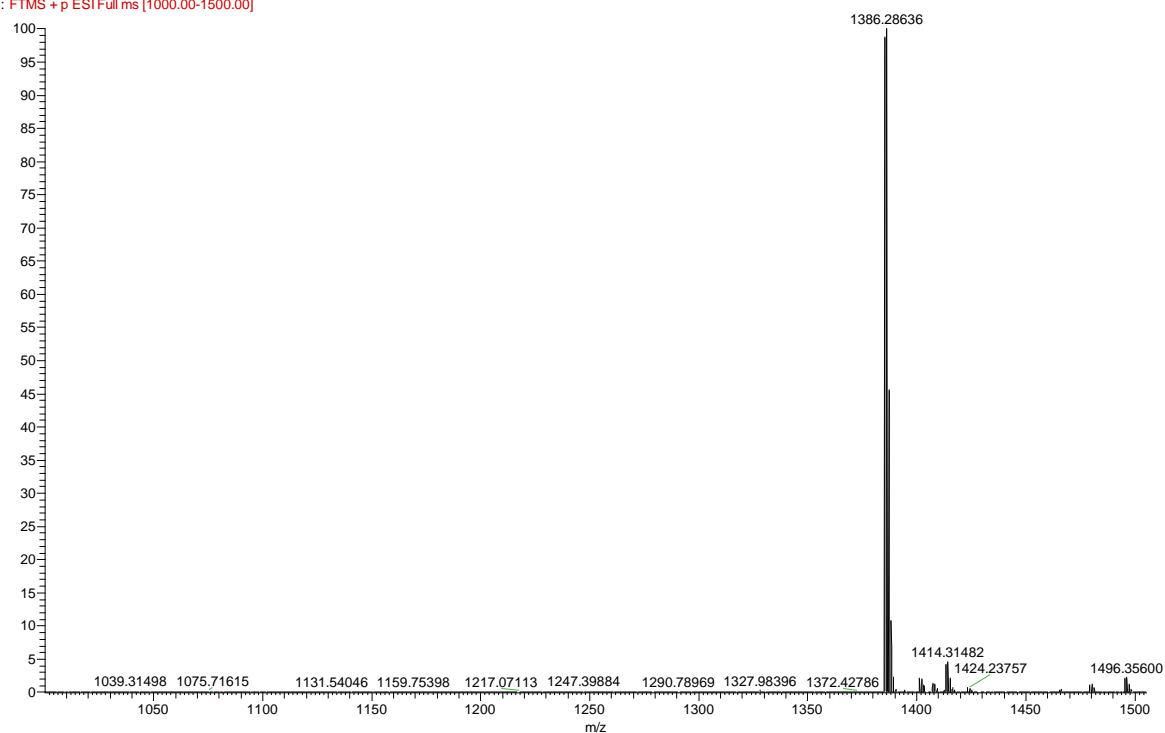
JC21a_JC18! #20-29 RT: 0.29-0.43 AV: 10 NL: 2.62E5
F: FTMS + p ESI SIM ms [1515.35-1535.35]



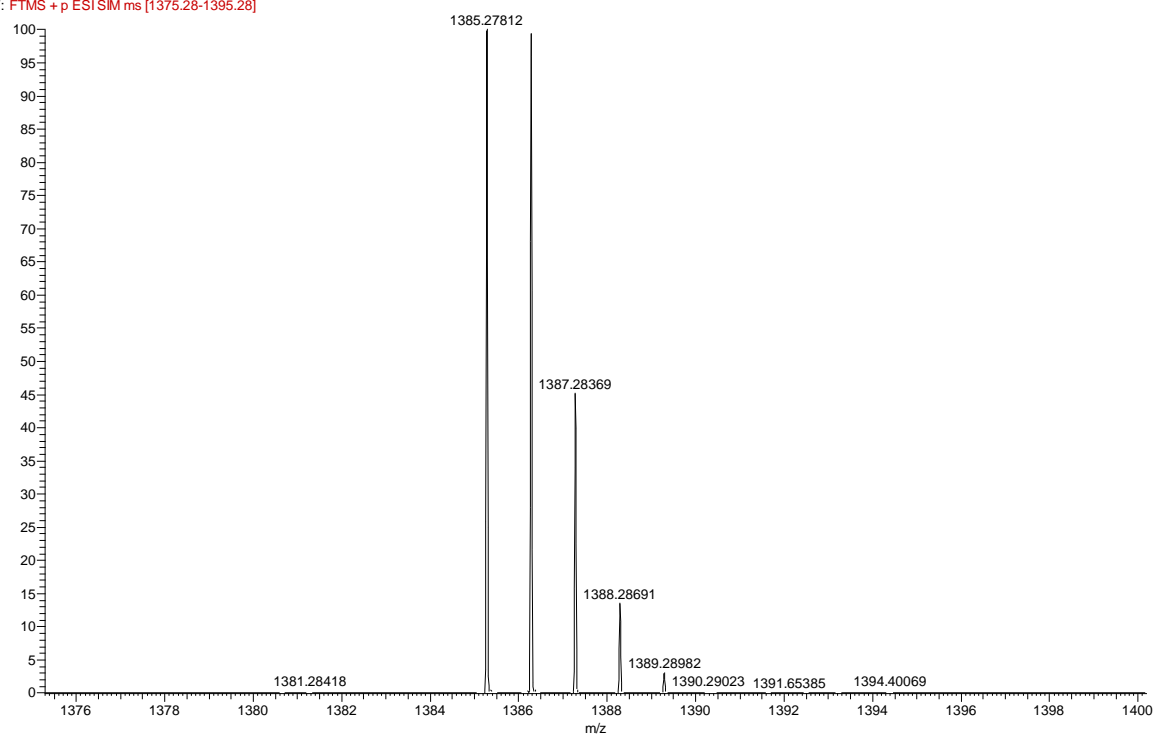
Espectro de EMAR-ESI do composto **4ab**, expandido.

Composto **4ba**

JC28 #31-37 RT: 0.47-0.57 AV: 7 NL: 1.18E6
F: FTMS + p ESI Full ms [1000.00-1500.00]

Espectro de EMAR-ESI do composto **4ba**.

JC28 #24-30 RT: 0.36-0.46 AV: 7 NL: 6.68E5
F: FTMS + p ESI SIM ms [1375.28-1395.28]

Espectro de EMAR-ESI do composto **4ba**, expandido.

Composto 4bb

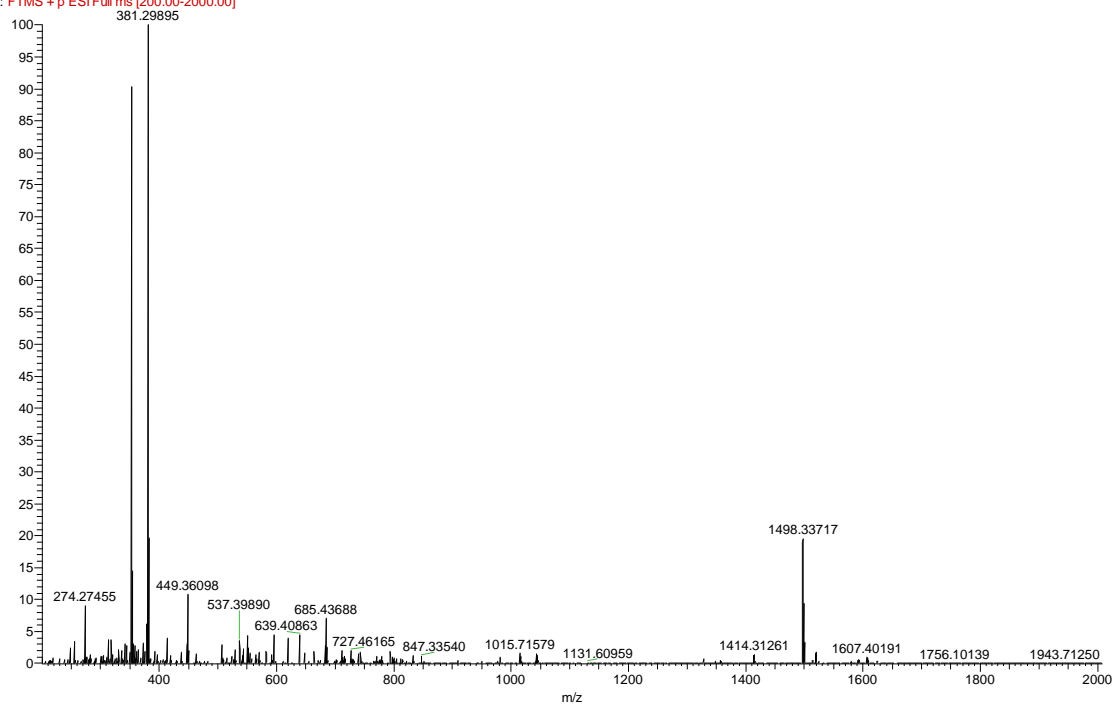
JC27_171026165612 #18 RT: 0.26 AV: 1 NL: 1.14E6
F: FTMS + p ESI Full ms [200.00-2000.00]



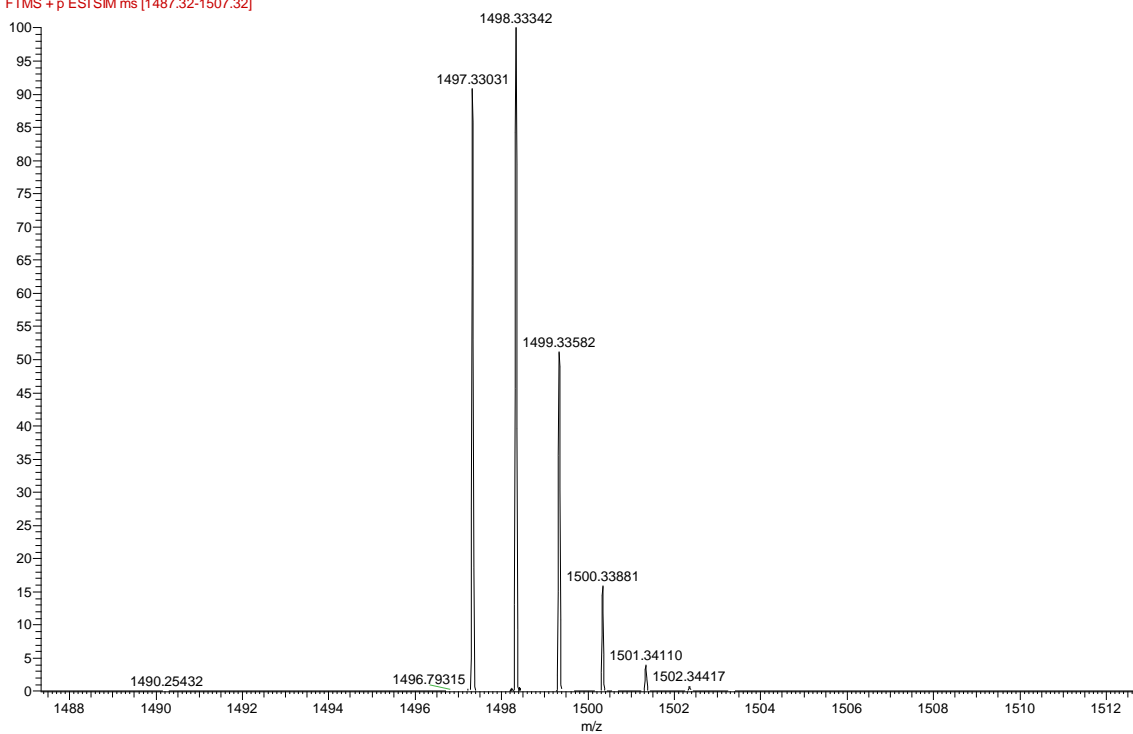
Espectro de EMAR-ESI do composto **4bb**.

Composto **4ca**

JC25 #64-71 RT: 1.06-1.12 AV: 5 NL: 1.22E6
F: FTMS + p ESI Full ms [200.00-2000.00]

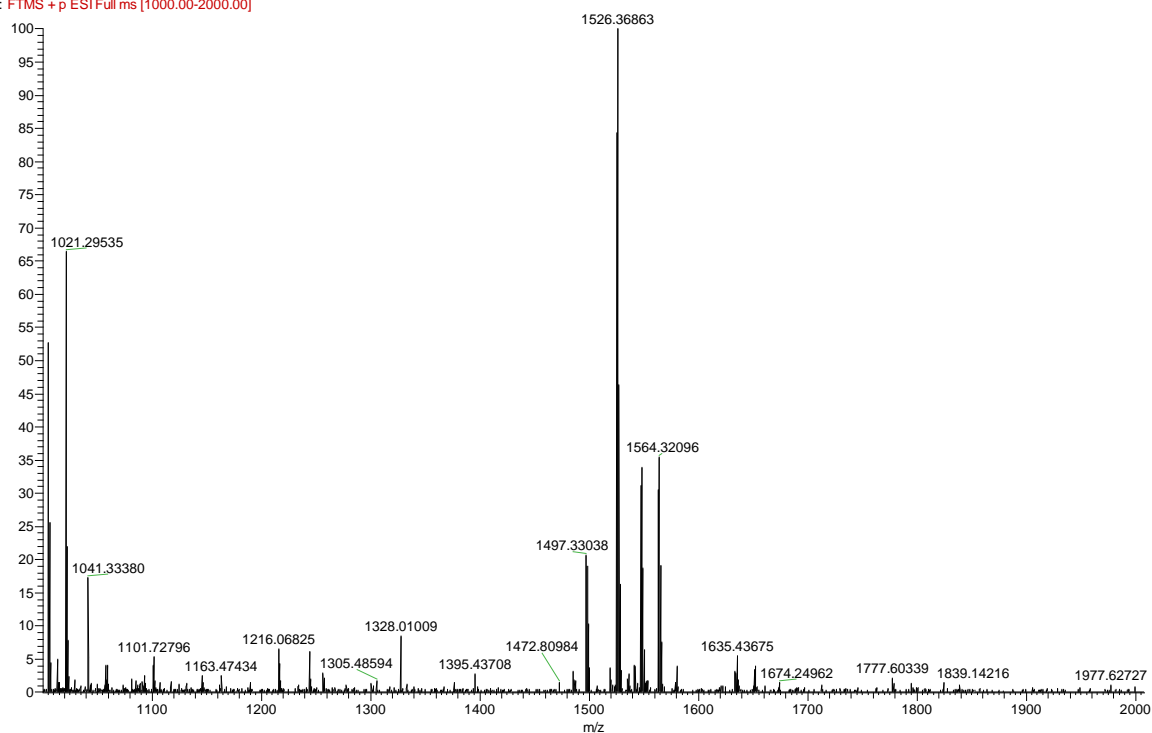
Espectro de EMAR-ESI do composto **4ca**.

JC25 #28-49 RT: 0.41-0.73 AV: 22 NL: 5.02E5
F: FTMS + p ESI SIM ms [1487.32-1507.32]

Espectro de EMAR-ESI do composto **4ca**, expandido.

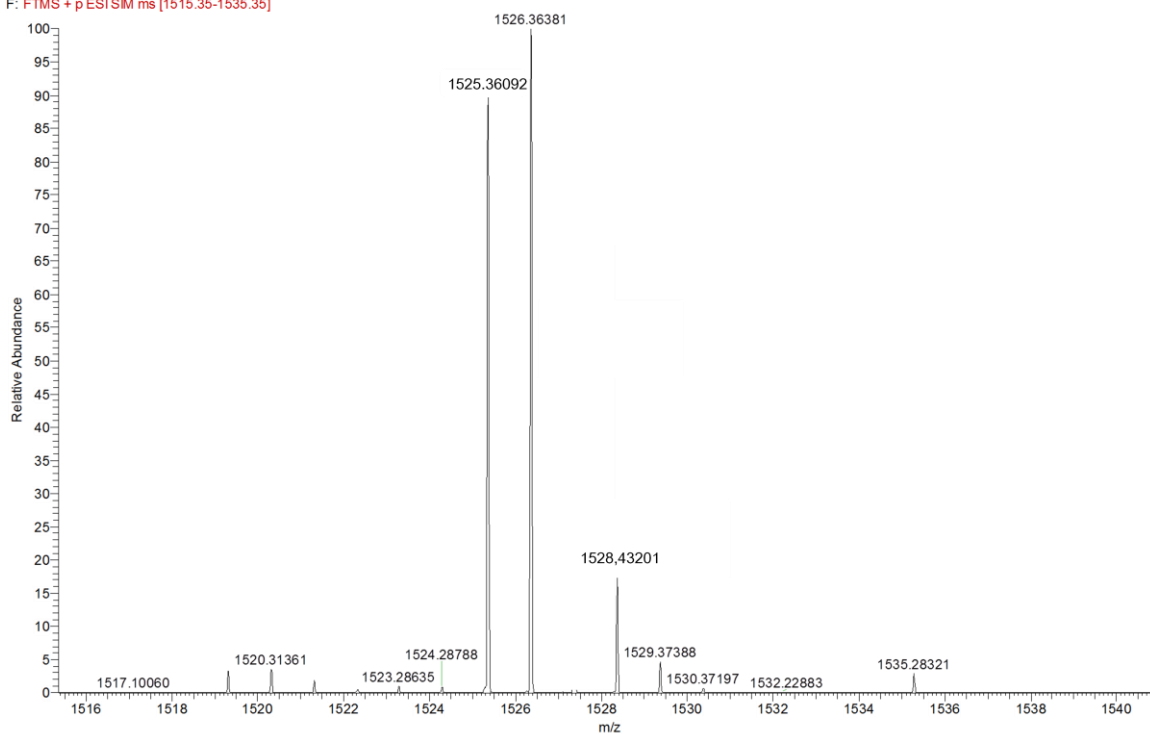
Composto 4cb

JC21a_JC18! #42-52 RT: 0.63-0.79 AV: 11 NL: 6.19E4
F: FTMS + p ESI Full ms [1000.00-2000.00]



Espectro de EMAR-ESI do composto **4cb**.

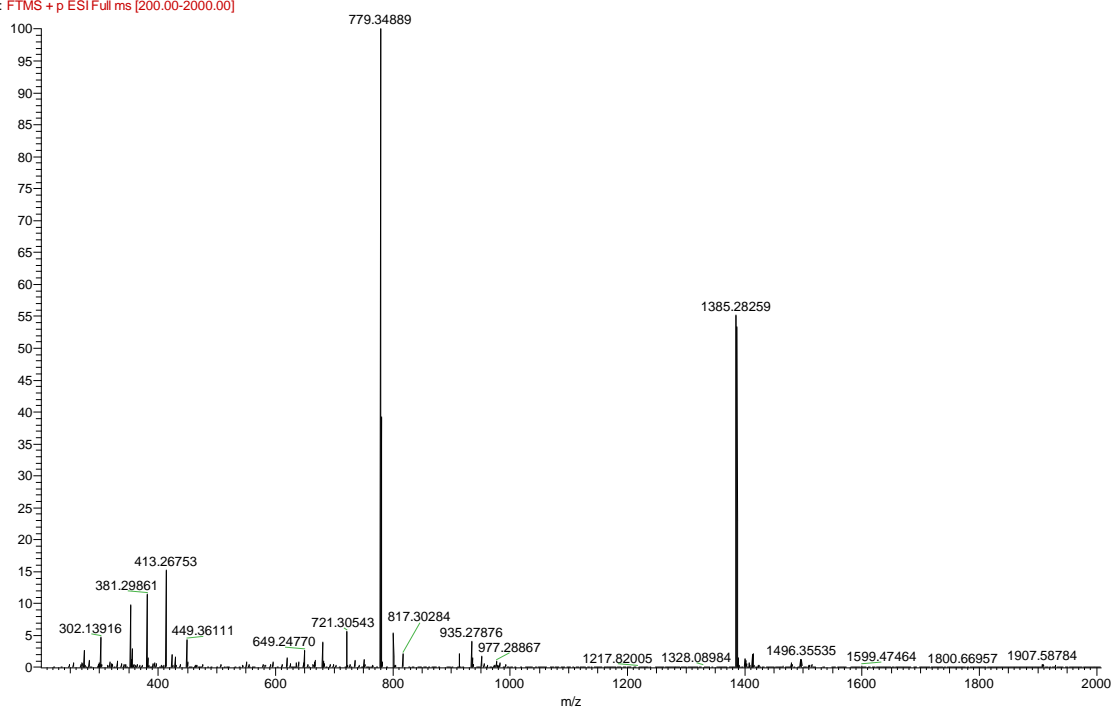
JC21a_JC18! #20-29 RT: 0.29-0.43 AV: 10 NL: 2.62E5
F: FTMS + p ESI SIM ms [1515.35-1535.35]



Espectro de EMAR-ESI do composto **4cb**, expandido.

Composto 4da

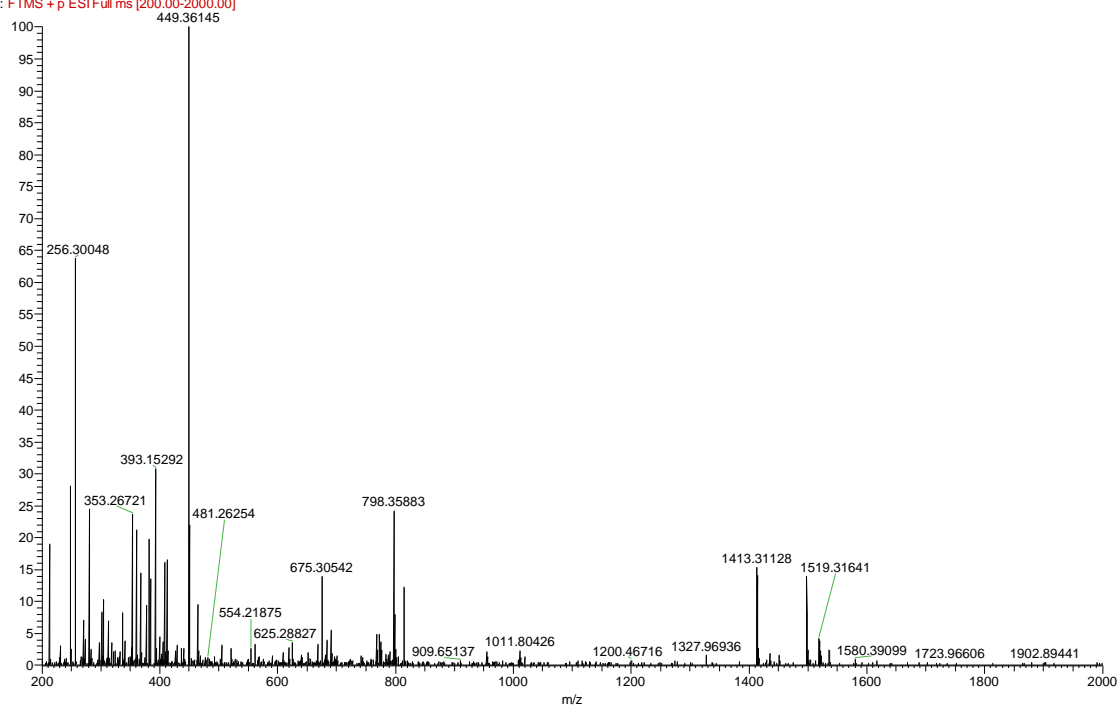
JC28 #51-55 RT: 0.86-0.93 AV: 5 NL: 1.79E6
F: FTMS + p ESI Full ms [200.00-2000.00]



Espectro de EMAR-ESI do composto 4da.

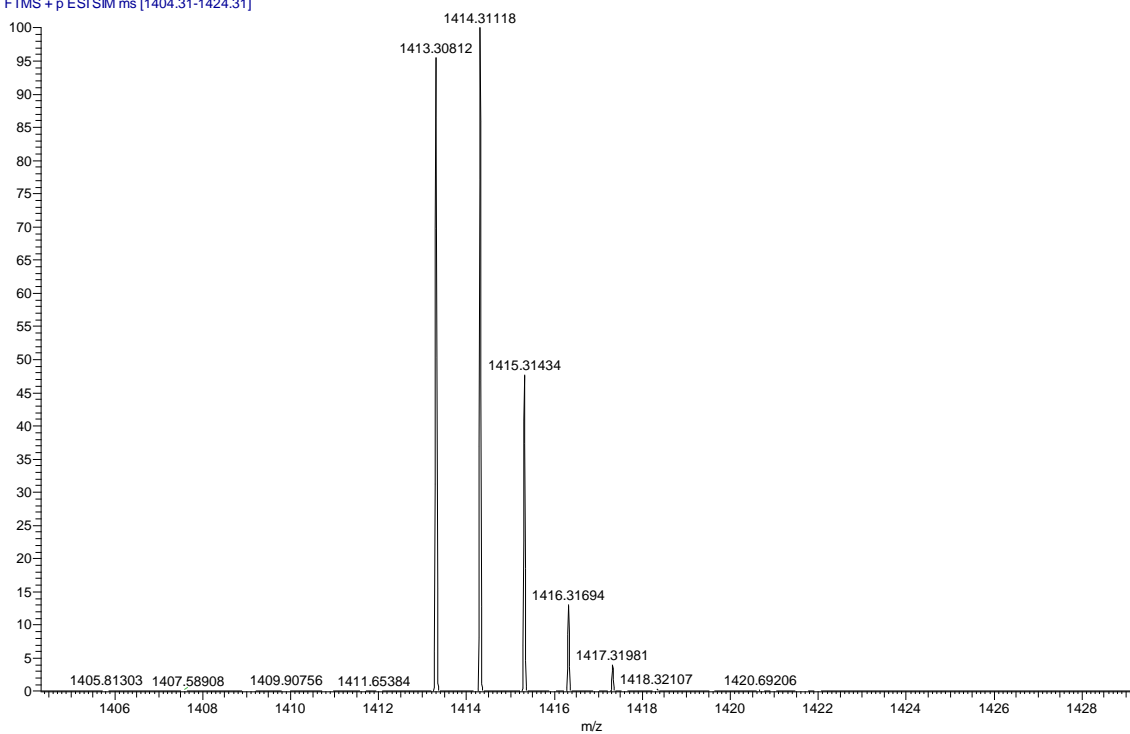
Composto 4db

JC27_171026165612 #18 RT: 0.26 AV: 1 NL: 1.14E6
F: FTMS + p ESI Full ms [200.00-2000.00]



Espectro de EMAR-ESI do composto **4db**.

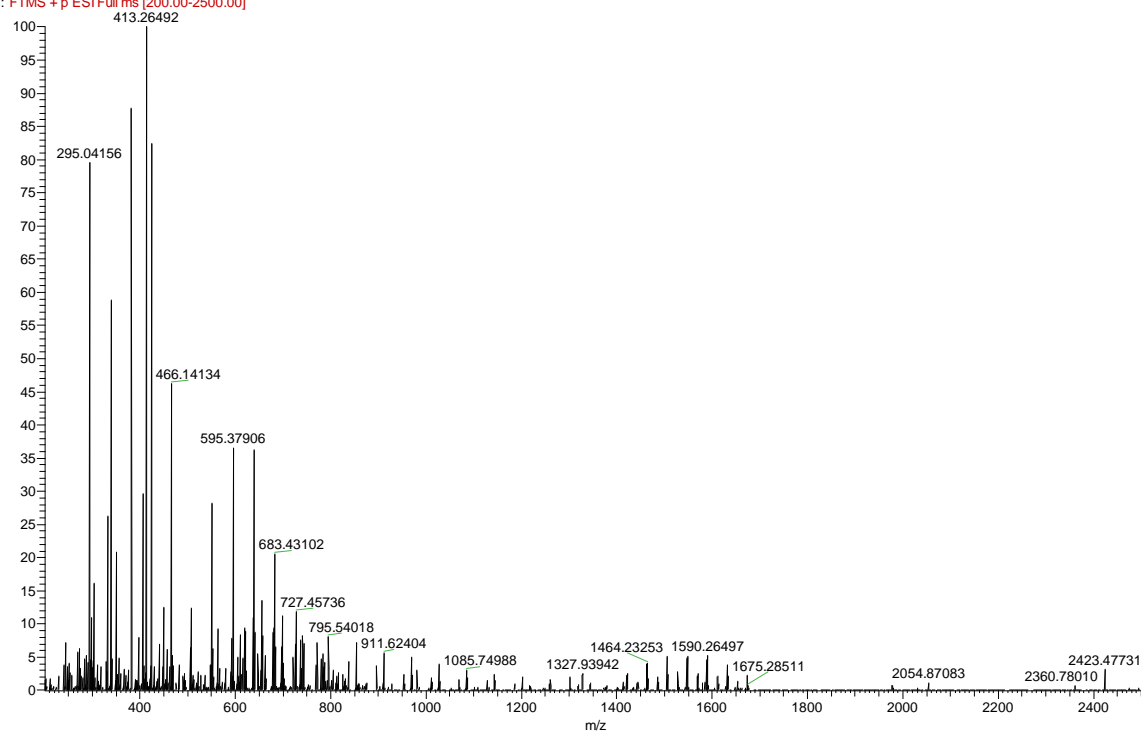
JC27_171026165612 #34-43 RT: 0.50-0.61 AV: 8 NL: 3.28E5
T: FTMS + p ESI SIM ms [1404.31-1424.31]



Espectro de EMAR-ESI do composto **4db**, expandido.

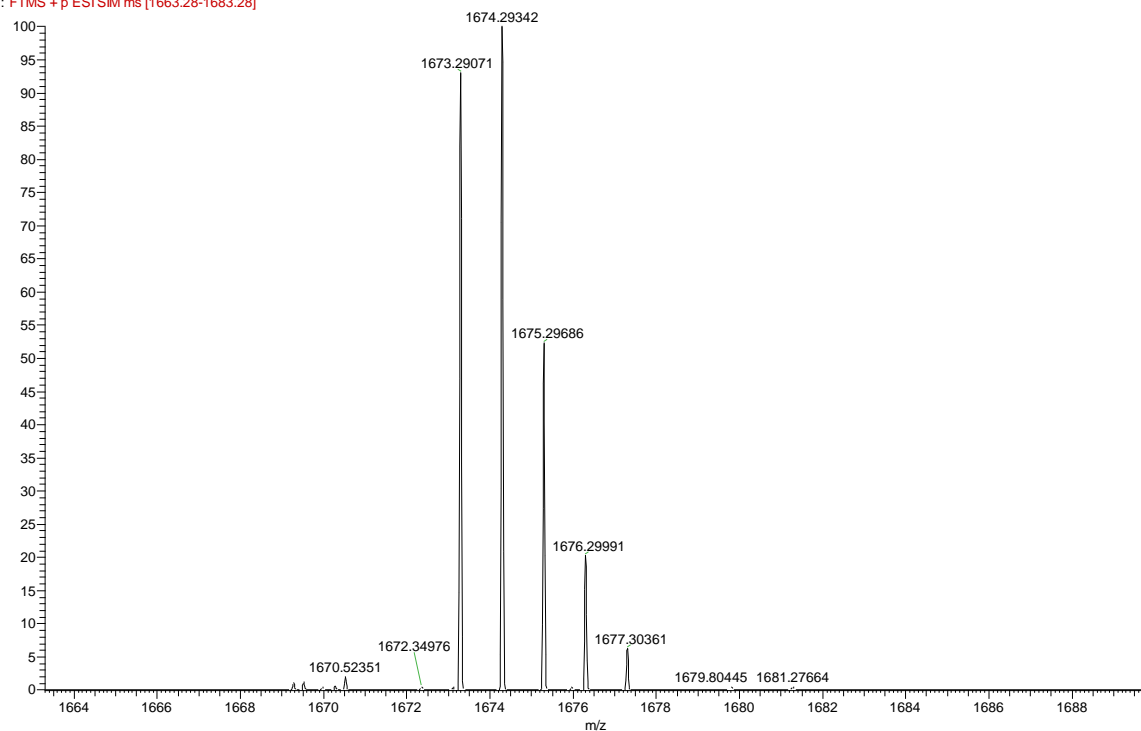
Composto 4ea

JC46 #16-21 RT: 0.49-0.56 AV: 6 NL: 7.30E5
F: FTMS + p ESI Full ms [200.00-2500.00]



Espectro de EMAR-ESI do composto 4ea.

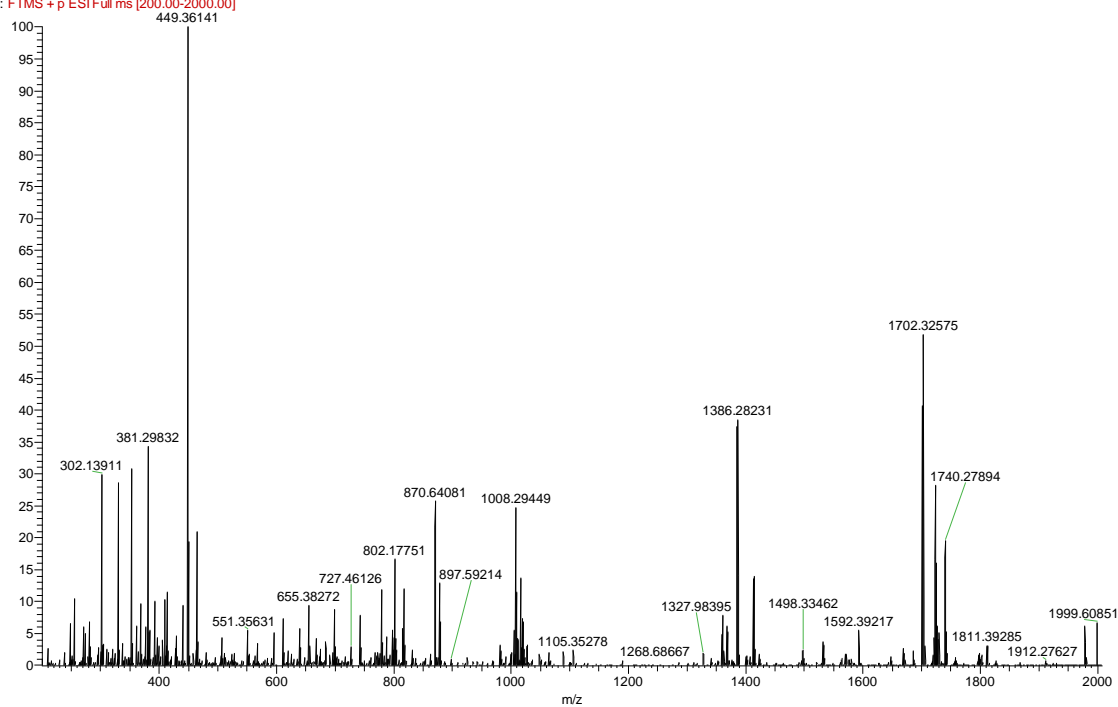
JC31 #36-38 RT: 0.56-0.59 AV: 3 NL: 1.98E5
F: FTMS + p ESI SIM ms [1663.28-1683.28]



Espectro de EMAR-ESI do composto 4ea, expandido.

Composto **4eb**

JC30_B #4-10 RT: 0.05-0.14 AV: 7 NL: 6.50E5
F: FTMS + p ESI Full ms [200.00-2000.00]

Espectro de HRMS do composto **4eb**.