

FULERENO[C₆₀]: QUÍMICA E APLICAÇÕES

Leandro José dos Santos, Guilherme Pereira Rocha, Rosemeire Brondi Alves e Rossimiriam Pereira de Freitas*
Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901 Belo Horizonte - MG, Brasil

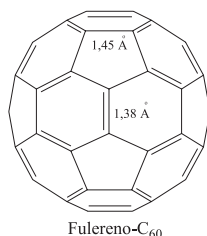
Recebido em 7/5/09; aceito em 22/9/09; publicado na web em 25/2/10

FULLERENE C₆₀: CHEMISTRY AND APPLICATIONS. Fullerene chemistry has become a very active research field in the two last decades, largely because of the exceptional properties of the C₆₀ molecule and the variety of fullerene derivatives that appear to be possible. In this review, a general analysis of fullerene C₆₀ reactivity is performed. The principal methods for the covalent modification of this fascinating carbon cage are presented. The prospects of using fullerene derivatives as medicinal drugs and photoactive materials in light converting devices are demonstrated.

Keywords: fullerene C₆₀; nanomaterials; carbon allotropes.

INTRODUÇÃO

Os fulerenos constituem uma classe de nanomoléculas esféricas estáveis formadas exclusivamente por átomos de carbono. Ao contrário das outras formas alotrópicas de carbono, como grafite, diamante e nanotubos, os fulerenos são uma forma molecular de carbono. Até hoje, oito fulerenos estáveis já foram isolados em quantidades significativas, sendo os mesmos denominados [60-I_h], [70-D_{5h}], [76-D₂], [78-D₃], [78-C_{2v}(I)], [78-C_{2v}(II)], [84-D₂(IV)] e [84-D_{2d}(II)] em função do número de carbonos que os formam, do grupo pontual de simetria da molécula e do número do possível regioisômero.¹ Dentre estes fulerenos, a molécula de simetria I_h formada por 60 átomos de carbono, o buckminsterfullereno, fulereno[C₆₀] ou simplesmente C₆₀, é, sem dúvida, o mais abundante e representativo. O C₆₀ tem a estrutura de um icosaedro truncado não regular de 32 faces (20 hexágonos e 12 pentágonos) com 30 ligações carbono-carbono situadas nos vértices das fusões entre pentágonos e hexágonos. As ligações entre os anéis de seis membros [6-6] têm características de ligações π e são mais curtas (1,38 Å) do que as ligações [6-5] entre os anéis de seis e cinco membros (1,45 Å) que são melhores descritas como ligações simples (Figura 1).



Fulereno-C₆₀

Figura 1. Estrutura do [60-I_h]fulereno, o mais representativo dos fulerenos

Este artigo de revisão teve o objetivo de sistematizar as principais informações relacionadas à reatividade singular desta forma de carbono e aos principais métodos até então desenvolvidos para a funcionalização química do fulereno[C₆₀] bem como exemplificar a grande e versátil gama de aplicações encontradas até hoje para esta nanomolécula e seus derivados quimicamente modificados.

HISTÓRICO, MÉTODOS DE OBTENÇÃO E PURIFICAÇÃO

Embora desde 1966 cálculos teóricos demonstrassem a possibilidade da existência de “gaiolas” estáveis formadas exclusivamente por átomos de carbono,² somente em 1985 um experimento realizado por Kroto *et al.* comprovou experimentalmente a existência de tais compostos.³ Nesse experimento, uma placa de grafite foi submetida a um laser pulsado de alta frequência e os agregados gerados no plasma foram analisados por espectrometria de massas. O experimento mostrou a formação de moléculas grandes constituídas exclusivamente por átomos de carbono, com fórmula C_n onde n= 30-190, sendo C₆₀ e C₇₀ os mais abundantes. Sob condições específicas para a formação destes agregados, o espectro de massas apresentou o pico do C₆₀ como principal. Esta molécula, excepcionalmente estável e simétrica, foi chamada pelos pesquisadores de *fullerene* em homenagem ao arquiteto americano B. Fuller, responsável pela invenção dos domos geodésicos, forma arquitetônica que segue o mesmo princípio de simetria e estabilidade. Sir H. W. Kroto, R. F. Curl e R. E. Smalley procuravam, neste experimento, mimetizar condições interestelares para comprovar a existência de grandes e excepcionais cadeias de carbono no espaço e não suspeitavam que, graças a sua descoberta, seriam agraciados com o Nobel de Química alguns anos mais tarde, em 1996.

A descoberta destas espécies moleculares de carbono excitou profundamente a comunidade científica. Entretanto, somente em 1990, R. Taylor, um especialista em cromatografia, foi capaz de obter pela primeira vez⁴ amostras puras de C₆₀ e C₇₀ em quantidades mínimas, mas suficiente para começar a exploração de suas propriedades químicas e espectroscópicas. No mesmo ano, o desenvolvimento por Krätschmer *et al.*⁵ de um método para a síntese de C₆₀ em quantidades “macroscópicas” representou uma etapa decisiva para a área que se tornou, nos últimos 20 anos, um tema maior da química contemporânea com reflexos importantes nas áreas de supercondutividade, biologia e ciência dos materiais.

O método desenvolvido por Krätschmer *et al.* consiste na aplicação de um arco voltaico entre tubos de grafite de alta pureza em uma atmosfera de hélio a uma pressão de 100-200 Torr. A temperatura necessária para a formação dos fulerenos é cerca de 2000 °C. O rendimento do fulereno[C₆₀] na fuligem produzida pelo processo é de cerca de 5%. Este método permite a obtenção de gramas de C₆₀ e produz, ainda, C₇₀ e fulerenos superiores (o total de fulerenos produzido é cerca de 10-15%). Obviamente, foi necessária a descoberta de métodos eficientes para a extração e purificação do C₆₀ e dos fulerenos superiores da fuligem formada, como mostrado na Figura 2.⁴

*e-mail: rossi@netuno.lcc.ufmg.br

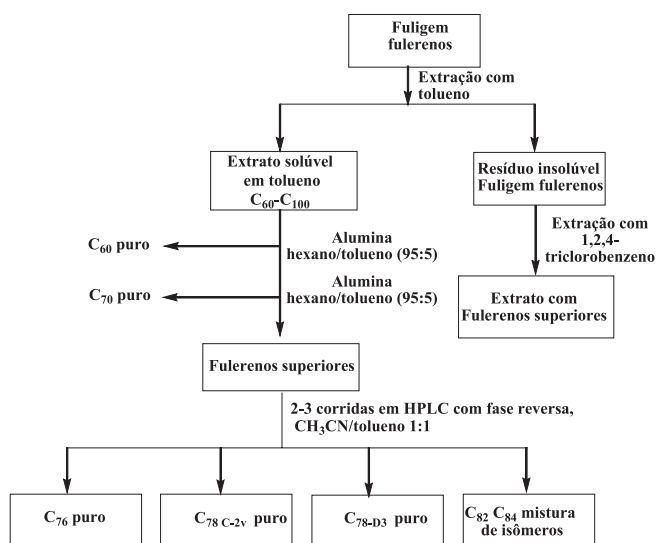


Figura 2. Protocolo para separação e purificação de fulerenos

Além do método de Krätschmer *et al.* para obtenção de fulerenos, outros métodos menos usuais são descritos na literatura, com destaque para aqueles representados pela combustão do benzeno em uma atmosfera deficiente de oxigênio⁶ e pela condensação de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos por desidrogenação ou desidro-halogenação.⁷

Propriedades físico-químicas

Desde a disponibilização macroscópica do C₆₀ pelo método de Krätschmer *et al.*, as propriedades físicas desta fascinante forma alotrópica de carbono têm sido intensamente investigadas. Entre as descobertas mais surpreendentes, sabe-se que a molécula de C₆₀, embora rica em elétrons, se comporta como uma espécie eletronegativa capaz de aceitar reversivelmente de um até seis elétrons, formando os ânions correspondentes.⁸ Isto foi comprovado por cálculos teóricos, sendo que o caráter eletrônico deficitário do C₆₀ foi atribuído aos orbitais moleculares LUMO não-ligantes, que estão num patamar de energia muito baixo. Outra propriedade interessante é que a molécula de C₆₀ pode se tornar supracondutora em espécies do tipo M₃C₆₀ (M=metal alcalino)⁹ além de possuir propriedades ópticas não lineares¹⁰ e um estado tripleto de longa duração.¹¹ Muitas das propriedades do C₆₀ estão relacionadas com sua elevada simetria, na qual os 60 átomos de carbono são equivalentes, resultando em um espectro de RMN de ¹³C com um único sinal em 142,68 ppm (Figura 3).² O espectro eletrônico de absorção do C₆₀ é caracterizado por várias absorções fortes entre 190 e 410 nm, bem como por algumas transições proibidas na parte visível do espectro, entre 410 e 620 nm, sendo essas últimas responsáveis pela cor púrpura intensa do C₆₀ em solução (Figura 3).²

Desde a sua descoberta, um dos principais problemas relacionados à molécula de C₆₀ é a sua baixa solubilidade em solventes usuais, sendo essencialmente insolúvel em solventes polares, como mostrado na Tabela 1.

A difícil manipulação da molécula de C₆₀ devido à sua baixa solubilidade foi, desde sua descoberta, um sério obstáculo para sua aplicação prática. Este obstáculo tem sido superado, nos últimos anos, seguindo duas vertentes principais de pesquisa: a modificação química da superfície da esfera de carbono para obtenção de fulerenos funcionalizados covalentemente¹³ e a complexação do C₆₀ ou derivados com moléculas como ciclodextrinas¹⁴ e calixarenos,¹⁵ dentre outras. A maioria dos trabalhos da literatura consiste na síntese de derivados covalentemente modificados, com o objetivo de se produzir novos

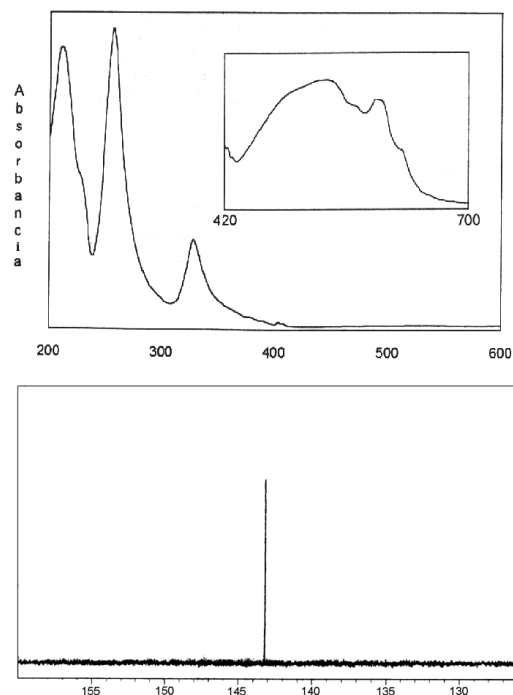


Figura 3. a) Espectro eletrônico de absorção do C₆₀ em hexano e b) espectro de RMN de ¹³C do C₆₀

Tabela 1. Solubilidade do C₆₀ em vários solventes¹²

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

* (mg mL⁻¹)

compostos com solubilidade adequada e/ou propriedades intrínsecas. Assim, nesta parte da revisão se enfatizarão os principais tipos de reação usados para a obtenção de fulerenos exoédricos modificados.

REATIVIDADE QUÍMICA DO C₆₀

A molécula de C₆₀ possui seis subunidades, denominadas piracelênicas, constituídas por dois pentágonos e dois hexágonos, sendo que é nesta parte da molécula que ocorrem as reações, geralmente na posição 1,2 (Figura 4). A maioria dos autores considera a molécula do C₆₀ como não sendo aromática e, por isso, não apresenta reatividade típica de arenos.¹⁶ A não aromaticidade dos anéis de seis membros é resultado do desvio substancial do ângulo de 120° esperado para os carbonos sp², que estão consideravelmente "piramidalizados",¹⁷ o que faz com que não possa existir uma superfície totalmente planar com possibilidade de circulação de elétrons. A tensão associada à piramidalização dos átomos é a razão da alta reatividade do C₆₀ quando comparado a outras formas de carbono, uma vez que ao reagirem, estes átomos passam a ser sp³. Como já citado, as ligações [6-6] duplas são mais curtas do que as ligações [6-5] simples na molécula. Na verdade os anéis de seis membros se parecem com o ciclo-hexatrieno com duplas localizadas e os anéis de cinco são topologicamente relacionados com o [5]-radialeno.

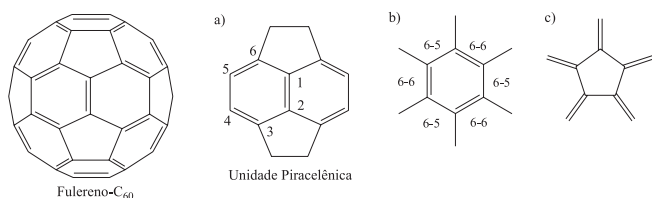
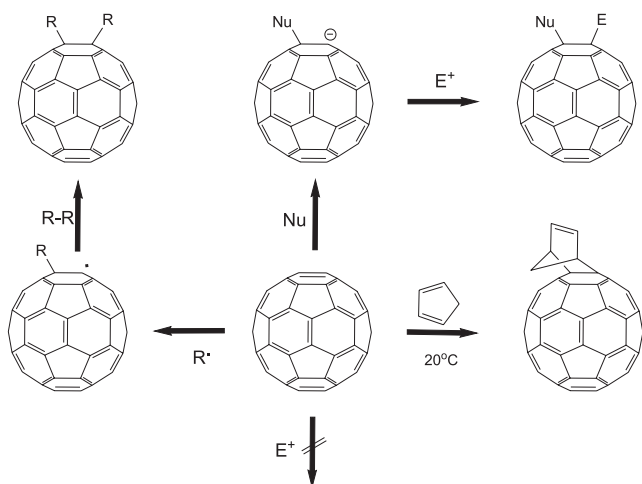


Figura 4. Fulereno [C₆₀] e seus fragmentos estruturais: a) unidade piracelênica; b) ciclo-hexatrieno e c) [5]-radialeno

A já citada habilidade do fulereno em aceitar elétrons faz com que a molécula se comporte quimicamente como uma olefina eletrodeficiente e praticamente toda a química de fulerenos é baseada nesta importante característica. Assim, o fulereno reage facilmente com nucleófilos em reações de adição, mas não sofre reações de adição eletrofílica típicas de alcenos simples (Esquema 1). Ainda, reações envolvendo espécies radiculares são comuns (Esquema 1). A molécula de C₆₀ pode sofrer ainda várias reações de cicloadição. A cicloadição [4+2] foi um dos primeiros tipos de reação descoberta para este material carbonoso (Esquema 1), mas vários outros tipos têm sido relatados até os dias atuais.²



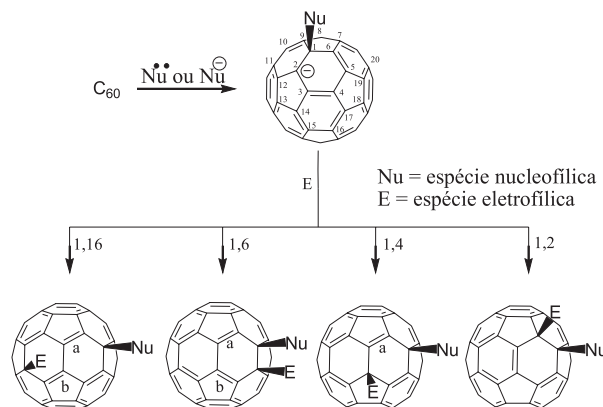
Esquema 1. Principais tipos de reações envolvendo o C₆₀

Além das reações de adição nucleofílica e radicalar e das cicloadições, hidrogenações, reduções, oxidações e obtenção de complexos com metais de transição são bastante usuais.¹⁸ Nesta parte da revisão serão enfatizadas as reações de adição nucleofílica e cicloadições mais utilizadas para funcionalização da molécula de C₆₀.

Reações de adição nucleofílica

O fulereno [C₆₀] reage com uma grande variedade de nucleófilos, incluindo carbânions, compostos fosforados, nitrogenados e oxigenados, dentre outros. Após o ataque inicial do nucleófilo é formado um intermediário Nu_nC₆₀ⁿ⁻ que pode ser estabilizado por: a) adição de eletrófilos E⁺, formando o produto genérico C₆₀E_nNu_n; b) adição de eletrófilos neutros; c) reação S_Ni ou reação de adição interna, fornecendo metanofulerenos e ciclo-hexenofulerenos ou, d) reação de oxidação para formação de C₆₀Nu₂. Por possuir um grande número de ligações duplas reativas, o C₆₀ possibilita a formação de diferentes produtos de adição. Apesar de vários isômeros serem possíveis na adição, são formados preferencialmente os de adição 1,2. A combinação de fatores estéricos dos grupos adicionados faz com que, em alguns casos, possam ser obtidos preferencialmente os produtos de adição 1,4 ou 1,6 e 1,16 (Esquema 2), mas o aparecimento de ligações

duplas endocíclicas no anel de cinco membros (a e b) nos isômeros 1,4; 1,6 e 1,16 faz com que estes sejam energeticamente desfavoráveis em relação ao isômero 1,2.^{2,17}

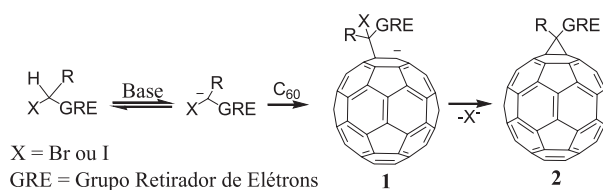


Esquema 2. Possíveis isômeros formados nas reações de adição ao C₆₀

As reações de adição são normalmente exotérmicas e favorecidas pela diminuição da tensão na molécula de C₆₀.¹³ Considerando a variedade de espécies nucleofílicas existentes, este é um método muito utilizado na funcionalização do C₆₀. A seguir, serão apresentados alguns exemplos importantes de adição nucleofílica ao C₆₀.

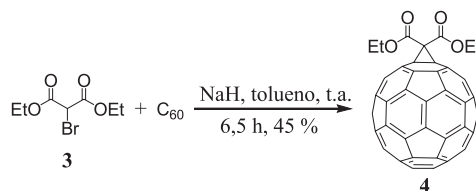
Ciclopropanação

Uma das metodologias mais utilizadas para a obtenção de fulerenos exoédricos, via adição nucleofílica, é a reação do C₆₀ com compostos contendo metileno ativo na presença de base (Esquema 3).¹⁷ Nesta reação o produto é formado seletivamente na posição 1,2 entre os anéis de seis membros.¹⁹ O mecanismo desta reação envolve a formação do carbânion **1**, promovida pela base, com posterior ataque ao carbono da dupla piracelênica seguido de uma S_Ni para formação do monoadduto **2**.^{19,20}



Esquema 3. Ciclopropanação do C₆₀

Este tipo de ciclopropanação do C₆₀, relatado pela primeira vez na década de 90, ficou conhecido como reação de Bingel.²¹ Este autor utilizou bromomalonato de dietila (**3**), NaH como base e tolueno como solvente, obtendo o monoadduto **4** com 45% de rendimento (Esquema 4).

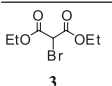
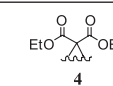
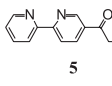
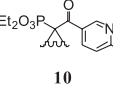
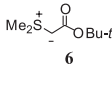
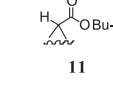
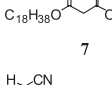
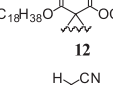
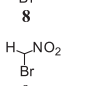
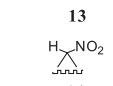
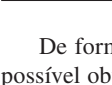
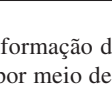


Esquema 4. Ciclopropanação descrita por Bingel (1993)

A metodologia de funcionalização do C₆₀ descrita por Bingel, em 1993, foi modificada ao longo dos anos pelo uso de diferentes

substratos contendo metileno ativo (ao invés de α -haloésteres),²²⁻²⁴ iodo molecular (ou CBr₄)²⁵ e o uso de outras bases como DBU,²⁶ LDA,²⁷ NEt₃ e piridina,²⁸ além de Na₂CO₃,²⁹ A Tabela 2 apresenta alguns exemplos de reação usando esta metodologia.

Tabela 2. Exemplos de reações de compostos contendo metileno ativo com o C₆₀

Reagente	Condições	Produto	Rdt. (%)	Ref.
 3	Na ₂ CO ₃ , HSVM, t.a., 30 min	 4	51	29
 5	DBU, I ₂ , tolueno, t.a., 2 h	 10	53	23
 6	Tolueno, t.a., 18 h	 11	53	24
 7	CBr ₄ , DBU, tolueno, t.a., 6 h	 12	65	25
 8	Tolueno, de -78 °C a t.a., LDA, 3 h	 13	15	27
 9	NEt ₃ , <i>o</i> -DCB, t.a., durante a noite	 14	19	28

De forma geral, nas reações para formação de monoaddutos, é possível obter ainda bis e tris-adutos por meio de reações sequenciais. O C₆₀ monofuncionalizado tem nove ligações duplas distintas entre os hexágonos, que podem reagir em uma segunda adição e formar até nove regioisômeros, conforme representado na Figura 5. Para compostos que possuem dois grupos idênticos a serem adicionados, o número de regioisômeros diminui para oito, sendo que neste caso os adutos nas posições equatoriais *e'* e *e''* serão idênticos. Para a formação de tris-adutos são esperados um total de 46 regioisômeros.^{13,30}

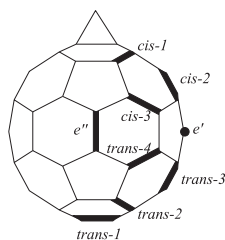
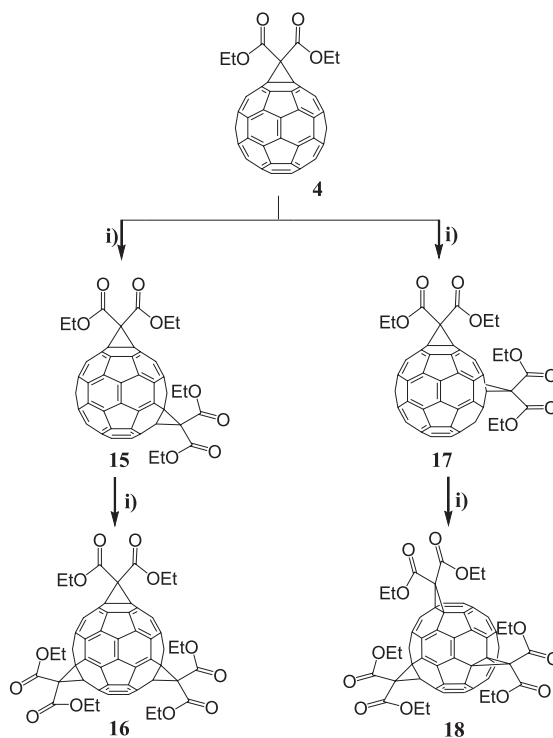


Figura 5. Notações usuais para os possíveis bis-adutos do C₆₀

Bis e tris-adutos foram isolados pela primeira vez em 1994 por Hirsh *et al.* (Esquema 5).²⁰ Os bis-adutos foram sintetizados a partir do monoadduto **4** usando o protocolo de Bingel, sendo isolados por HPLC sete dos oito regioisômeros possíveis. O isômero *cis-1* não foi detectado, possivelmente devido a fatores estéricos. A partir dos regioisômeros **15** e **17**, foram obtidos ainda os tris-adutos **16** e **18** (Esquema 5).



Condição: i) bromomalonato de dietila, NaH, tolueno, t.a.

Esquema 5. Formação de bis e tris-adutos

Uma metodologia eficiente para a preparação regioseletiva de múltiplos adutos do C₆₀ foi introduzida por Diederich *et al.*, em 1994, e baseia-se na direta funcionalização do C₆₀ por compostos que possuem dois ou mais grupos reativos na mesma molécula. Esta seletividade está diretamente relacionada com o espaçamento entre os grupos reativos da molécula que vai reagir com o C₆₀ (Figura 6).³⁰⁻³²

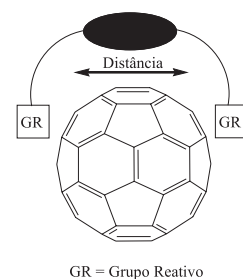
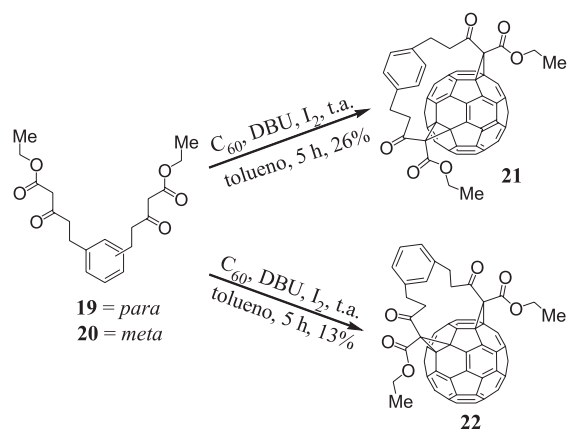
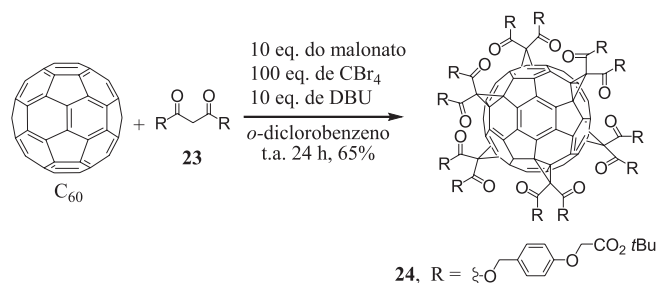


Figura 6. Dependência do espaçamento entre os GR com a regioseletividade

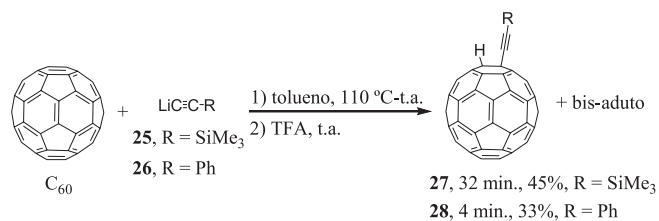
Utilizando esta metodologia Nierengarten *et al.* descreveram a obtenção regioseletiva de bis-adutos a partir da reação de bis/ β -cetoésteres com o C₆₀, utilizando-se I₂, DBU como base e tolueno como solvente (Esquema 6).³³ A bis-funcionalização foi altamente regioseletiva, obtendo-se apenas um dos possíveis isômeros, em cada caso.

Além de bis³⁴ e tris-adutos³⁵ podem ser obtidos múltiplos adutos do C₆₀ como, por exemplo, hexaquis adutos. Embora seja considerado um desafio, diversos grupos de pesquisa têm obtido êxito na síntese desses derivados.³⁶ Por exemplo, recentemente, Li *et al.* relataram um método eficiente para a obtenção de hexaquis adutos do C₆₀ com bons rendimentos.³⁷ Neste método são utilizados um grande excesso de CBr₄ (100 eq.), DBU (10 eq.), o malonato **23** (10 eq.) e *o*-diclorobenzeno como solvente, conforme apresentado no Esquema 7.

Esquema 6. Bis-funcionalização regioselectiva do C_{60} Esquema 7. Hexaquis-aduto do C_{60}

Adição de organometálicos

Uma das primeiras reações envolvendo o C_{60} e organometálicos foi relatada em 1994 por Komatsu *et al.*³⁸ Os compostos organolítios **25** e **26** (Esquema 8) foram adicionados ao C_{60} fornecendo, após elaboração com TFA, os monoadutos correspondentes **27** e **28** com 45 e 33% de rendimento, respectivamente. A obtenção destes monoadutos foi altamente dependente das condições de reação como, por exemplo, eficiência da agitação, ausência de oxigênio e umidade na mistura de reação.

Esquema 8. Funcionalização do C_{60} com organolítio

Além da adição de organolítio,^{39,40} também são relatadas a adição ao C_{60} de compostos organomagnésio^{41,42} e organozinco⁴³ para a formação do correspondente ânion RC_{60}^- como intermediário da reação, que pode ser protonado ou alquilado.⁴⁴ Estas adições podem ser realizadas pela geração *in situ* do organometálico^{45,46} ou diretamente pela adição de um reagente organometálico comercial. A Tabela 3 apresenta alguns exemplos destas adições ao C_{60} .

Além destes organometálicos, também são relatados exemplos de múltiplas adições de compostos organocobre ao C_{60} ,⁴⁷ sendo que uma discussão detalhada destas reações e de sua seletividade pode ser encontrada na revisão escrita por Matsuo e Nakamura.⁴⁴

Adição de outros nucleófilos

Outros nucleófilos também têm sido adicionados ao C_{60} , sendo que

Tabela 3. Exemplos de adições de organometálicos ao C_{60}

Reagente	Condições	R	Rdt. (%)	Ref.
29 Li^+	THF, t.a., < 5 min	35	41	40
30 $Me_3Si-MgCl$	THF, t.a., 5 h	36	73	41
31 $MeO-C_6H_4-MgBr$	<i>o</i> -DCB, DMSO, 25 °C, 15 min	37	53	42
32 $Ph-ZnBr$	DMF, 35 °C, 30 min*	38	9	43
33	<i>o</i> -DCB, t.a., 30 min*	39	52	45
34	THF, t.a., 1 h *	40	42	46

* reagentes organometálicos preparados *in situ*

Tabela 4. Adição de outros nucleófilos ao C_{60}

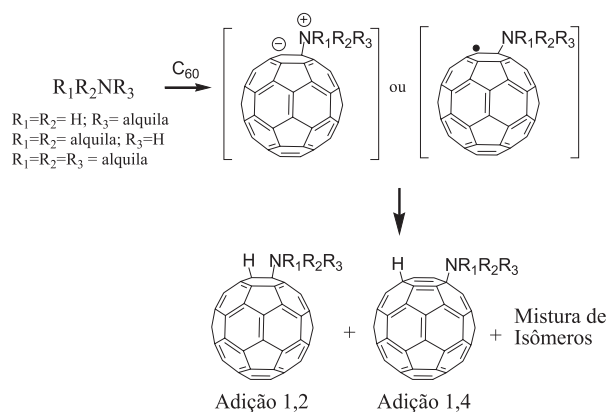
Reagente	Condições	Produto	Rdt. (%)	Ref.
41 NaCN	<i>o</i> -DCB, DMF, t.a. 3 min; brometo 4- <i>t</i> -butilbenzila 70 °C, 15 min	47	11	48
42 MeOH	Titulação espectrofotométrica com Bu_4NOH em PhCN e atm. de Ar a t.a.	48	-	49
43 NaOH(aq)	Bu_4NOH , benzeno, t.a., 10 h	49	89-92	51
44 $PO(n-Bu)_3$	Refluxo de tolueno, 2 h	50	16	52
45 , M = Si 46 , M = Ge	Tolueno, -78 °C, atm Ar, 30 min; EtOH, de -78 °C para t.a.	51 , M = Si 52 , M = Ge	78 76	53

dentre eles podem ser citados o cianeto,⁴⁸ hidróxidos e alcóxidos,⁴⁹⁻⁵¹ nucleófilos fosforados,⁵² silf-lítios e germanolítios⁵³ (Tabela 4).

Adição de aminas

Uma das primeiras reações investigadas de adição ao C_{60} foi a que envolvia aminas alifáticas.⁵⁴ Embora nestas reações os produtos de adição 1,2 e 1,4 sejam formados majoritariamente, normalmente

são obtidas misturas complexas de isômeros, o que faz com que a adição de amins primárias diretamente ao C₆₀ seja pouco explorada como método de funcionalização. Entretanto, alguns trabalhos com amins secundárias e terciárias têm se destacado nos últimos anos.⁵⁴ Evidências experimentais sugerem que o mecanismo envolvido nestas adições passa por um intermediário aniônico ou radicalar e o favorecimento de um processo sobre o outro depende do derivado aminado utilizado e das condições de reação (Esquema 9).⁵⁵



Esquema 9. Adição de amins alifáticas ao C₆₀

Além das amins, outras adições ao C₆₀ ocorrem provavelmente via mecanismo radicalar⁵⁶ levando à formação de polímeros e outros materiais com importância tecnológica.²

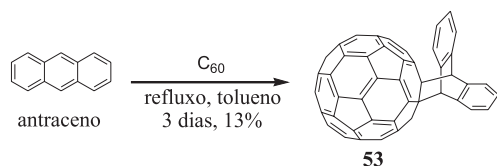
Reações de cicloadição

O C₆₀ participa de diversas reações de cicloadições, incluindo reações do tipo [2+1], [2+2], [3+2], [4+2], [6+2] e [8+2].⁵⁷ Dentre estas, as que merecem maior atenção são as cicloadições [3+2] com 1,3-dipolos e a cicloadição [4+2] com dienos. Nestas cicloadições, além de monoadutos também podem ser formados adutos múltiplos por meio de reações sequenciais ou seletivamente pelo uso de espaçadores, da mesma forma que nas reações de ciclopropanações citadas anteriormente. Uma abordagem mais detalhada da formação destes múltiplos adutos pode ser encontrada em alguns artigos de revisão.^{17,31,58,59}

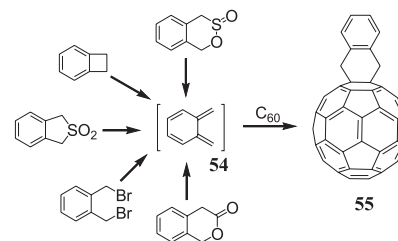
Cicloadição [4+2]

A cicloadição [4+2] envolve a reação regioselectiva de dienos com a ligação central [6,6] da unidade piracelênica do C₆₀, sendo a reação extremamente dependente da reatividade do dieno.² Uma das primeiras cicloadições [4+2] ao C₆₀ foi descrita por Schlueter *et al.*⁶⁰ Nesta reação foi usado o antraceno como dieno e a reação permaneceu sob refluxo de tolueno durante 3 dias. O monoaduto **53** (Esquema 10), termicamente instável, foi obtido com 13% de rendimento. Para otimizar esta cicloadição, De la Cruz *et al.* utilizaram a irradiação por micro-ondas (IMO) obtendo após 15 min o monoaduto **53**, com 35% de rendimento.⁶¹

Os dienos utilizados nestas cicloadições variam desde os mais simples até os mais complexos e estas reações podem ser realizadas com diferentes fontes de energia. Dentre os dienos utilizados destacam-se os derivados do *o*-quinodimetano **54** (Esquema 11), gerados *in situ* por



Esquema 10. Primeira cicloadição [4+2] ao C₆₀



Esquema 11. Alguns métodos de obtenção de *o*-quinodimetano

diferentes métodos como, por exemplo, eliminação reductiva 1,4 a partir de derivados do α, α' -dibromo-*o*-xilenos, pela termólise de derivados do benzociclobutano, eliminação térmica de dióxido de enxofre a partir dos correspondentes sulfinatos cíclicos ou sulfonas e através da eliminação de dióxido de carbono a partir dos derivados de lactonas (Esquema 11).^{58,59}

A cicloadição [4+2] destaca-se como um dos métodos mais utilizados para a funcionalização do C₆₀. Alguns exemplos são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Cicloadição [4+2] ao C₆₀ usando diferentes dienos

Reagente	Condições	Produto	Rdt (%)	Ref.
	KI, éter 18-coroa-6, refluxo de tolueno, atm. de N ₂ em tubo selado, 2 h		36	62
	PhCl, 110 °C, 48 h		51	63
	Benzeno, <i>hν</i> , t.a., 6 h		15	64
	Benzeno, <i>hν</i> , t.a., 30 min		18	65
	Refluxo de 1,2,4-triclorobenzeno, 3 h		56	66
	Tolueno, 120 °C, 40 min		48	67

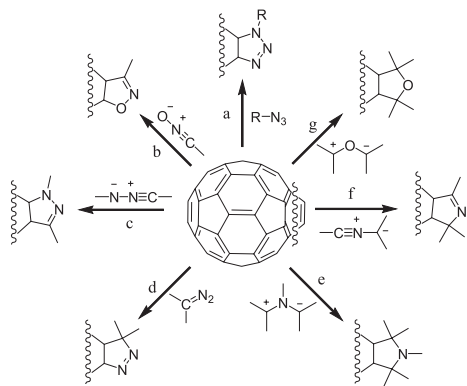
Cicloadição [3+2]

Nestas reações o C₆₀ se comporta como dipolarófilo reagindo com diversos 1,3-dipolos como, por exemplo, azidas (a), óxidos de nitrila (b), iminonitrilas (c), diazocompostos (d) e íldeos de azometina (e), de nitrila (f) e de carbonila (g) (Esquema 12).⁶⁸

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

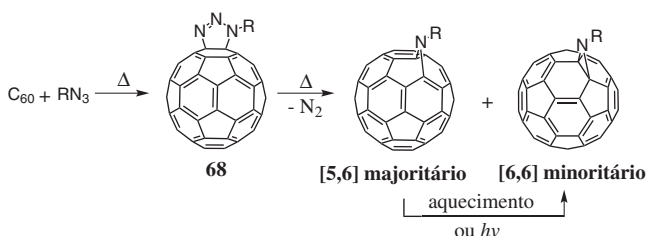
Adição de azidas

A reação de azidas orgânicas com a ligação dupla [6,6] da esfera



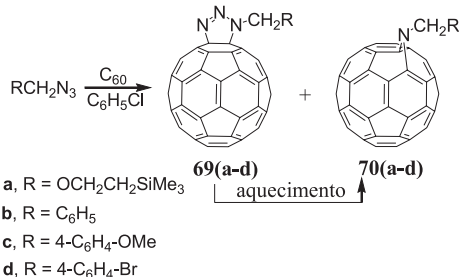
Esquema 12. 1,3-dipolos usados na cicloadição 1,3-dipolar ao C_{60}

do C_{60} leva à formação de triazolinas **68** (Esquema 13). Estes intermediários podem ser clivados termicamente ou fotoquimicamente para formar o aduto [5,6] (azafuleroide) e/ou o aduto [6,6] (aziridinofulereño), sendo o aduto [5,6] geralmente obtido de forma majoritária. O aduto [5,6] pode ainda ser convertido no aduto [6,6] por clivagem térmica ou fotoquímica (Esquema 13).^{2,69}



Esquema 13. Obtenção de azafuleroide e aziridinofulereño

O primeiro exemplo de cicloadição de azidas orgânicas ao C_{60} foi descrito por Prato *et al.* em 1993.⁷⁰ Nestas reações foram usadas quantidades equimolares de silil ou benzil azidas que reagiram com o C_{60} , sob refluxo de clorobenzeno, para formar os derivados triazolônicos **69(a-d)** e os azafuleroídeos **70(a-d)**, conforme apresentado no Esquema 14. Os derivados triazolônicos **69(a-d)** apresentaram-se estáveis à temperatura ambiente, entretanto foram facilmente convertidos nos respectivos azafuleroídeos **70(a-d)**, após refluxo com clorobenzeno ou pelo aquecimento do sólido a 180 °C.



Esquema 14. Primeira cicloadição de azidas orgânicas ao C_{60}

A partir desta primeira reação e apesar dos baixos rendimentos alcançados, a adição de azidas orgânicas ao C_{60} tem possibilitado a síntese de monoaddutos estruturalmente diversificados, derivados de carboidratos,⁷¹ do tetratriafulvaleno,⁷² de heterociclos,⁷³ de dendrímeros⁷⁴ além de bis e tris-adutos.⁷⁵ Como pode ser observado na Tabela 6, além do aquecimento convencional, diferentes fontes de energia também são utilizadas para a obtenção destes derivados

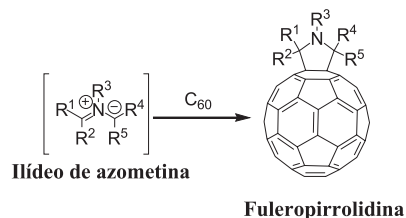
como, por exemplo, irradiações na região do UV, das micro-ondas e do ultrassom.

Tabela 6. Cicloadição [3+2] ao C_{60} usando azidas orgânicas como 1,3-dipolos

R	Condições	Rdt (%) Produto		Ref.
		[5,6]	[6,6]	
	Refluxo PhCl, atm. N_2 , 24 h	36	-	76
	Refluxo de tolueno, 48 h	-	12	77
	Refluxo PhCl, atm. N_2 , 10 h	28	-	78
	IMO (700 W), 20 min	21	-	79
	<i>o</i> -DCB, 180 °C, 4 h	-	20	80
	Ultrassom, benzeno, t.a., 2 dias	6	-	81

Adição de ilídeos de azometina

Ilídeo de azometina é um 1,3-dipolo que também reage seletivamente nas ligações [6,6] do C_{60} , formando fuleropirrolidinas com bons rendimentos (Esquema 15).² Trata-se de uma das reações mais usadas para funcionalização da esfera do C_{60} .

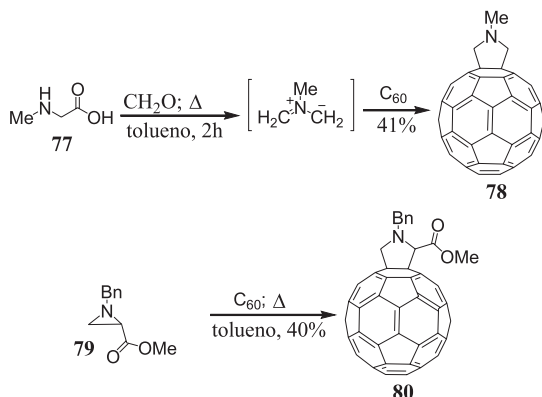


Esquema 15. Cicloadição de ilídeo de azometina ao C_{60}

Os ilídeos de azometina podem ser obtidos, dentre outros métodos, pela condensação de α -aminoésteres ou α -aminoácidos com compostos carbonílicos,⁸² pela tautomerização de iminas contendo metileno ativo⁸³ e, também, pela clivagem de aziridinas.⁸⁴ Geralmente estes ilídeos são gerados *in situ* no meio da reação utilizando o aquecimento convencional,⁸⁵ irradiação por micro-ondas,⁸⁶ luz⁸⁷ ou irradiação ultrassônica.⁸⁸

Prato *et al.* descreveram pela primeira vez, na década de 90, a cicloadição de ilídeos de azometina ao C_{60} , sendo estes ilídeos gerados por dois métodos⁸⁹ (Esquema 16). O primeiro método foi pela reação da *N*-metilglicina (**77**) com o formaldeído e subsequente cicloadição com o C_{60} . Esta reação foi realizada sob refluxo de tolueno fornecendo após 2 h a *N*-metilfuleropirrolidina (**78**) com 41% de rendimento (82% considerando C_{60} recuperado). O outro método envolveu a de-

composição térmica da aziridina **79** e subsequente cicloadição com o C₆₀, obtendo-se a fuleropirrolidina **80** com 40% de rendimento (73% considerando o C₆₀ recuperado).



Esquema 16. Primeiro relato da cicloadição de ilídeos de azometina ao C₆₀

Dentre os compostos que são adicionados ao C₆₀ por este método podem ser citados: porfirinas,⁹⁰ ferroceno,⁹¹ carboídratos,^{92,93} anilina e seus derivados,⁹⁴ oligômeros,⁹⁵ calixarenos,⁹⁶ aminoácidos,⁹⁷ dentre outros,^{98,99} Tabela 7.

Além do método clássico, outros métodos não usuais para formação de fuleropirrolidinas por cicloadição 1,3-dipolar também podem ser encontrados na literatura.^{88,102}

APLICAÇÕES DO FULERENO[C₆₀] E DERIVADOS QUIMICAMENTE MODIFICADOS

Quando os fulerenos foram descobertos há mais de duas décadas, existia uma grande excitação sobre as possíveis aplicações práticas para este novo material molecular. A despeito das especulações iniciais, nos dias atuais os pesquisadores estão muito mais seguros sobre a potencialidade e as limitações deste material. Nesta parte da revisão serão abordados os mais promissores campos de aplicação para os fulerenos funcionalizados, com ênfase no seu uso nas áreas de ciências de materiais e biológica. O objetivo não é fazer uma revisão exaustiva, mas mostrar alguns dos mais ilustrativos exemplos em cada caso.

Aplicação em ciência de materiais

Derivados de C₆₀ como limitadores ópticos

A limitação óptica é um fenômeno não linear no qual a absorção de um material aumenta e a transmissão diminui à medida que a intensidade da radiação incidente aumenta. Materiais ou dispositivos com essas características são chamados de limitadores ópticos e são potencialmente úteis para proteger sensores ópticos (incluindo o olho humano) dos perigosos raios lasers, por exemplo. Durante os últimos anos, têm sido investidos esforços na procura de materiais orgânicos com este comportamento uma vez que estes materiais são, em geral, fáceis de serem manipulados e integrados nos dispositivos ópticos. O C₆₀ tem sido extensamente investigado para aplicação em limitação óptica, pois uma das primeiras descobertas na área foi a de que a transmissão por soluções de fulerenos diminui com o aumento da intensidade da luz incidente.¹⁰ Para pulsos mais curtos (ps) a ação é atribuída ao fenômeno de absorção saturada reversa (RSA), enquanto para que pulsos maiores efeitos térmicos parecem estar envolvidos.

Embora soluções de fulerenos funcionem como limitadores ópticos, o uso de dispositivos sólidos é largamente preferido no

Tabela 7. Cicloadição 1,3-dipolar de ilídeos de azometina ao C₆₀

Reagentes	Condições	Produto	Rdt (%)	Ref.
	Glicina, <i>o</i> -DCB, IMO, 2 h		37	61
	Tolueno/metanol, <i>hν</i> , 30 min		70*	87
	<i>N</i> -Metilglicina, refluxo de tolueno, 1 h		14	93
	<i>N</i> -Metilglicina, refluxo tolueno, 10 h		45	94
	<i>N</i> -Metilglicina, refluxo de tolueno, 16 h		47	96
	Refluxo de <i>o</i> -DCB, 2,5 h		30	100
	NH ₃ (25%), PhCl, 50-60 °C, 48 h		16	101

*Rendimento considerando C₆₀ recuperado

caso de aplicações práticas para este material. O primeiro problema encontrado pelos pesquisadores da área é que filmes cristalinos de C₆₀ não apresentavam as mesmas propriedades de limitação óptica (provavelmente devido a interações com moléculas de C₆₀ vizinhas na fase sólida), sendo ineficiente contra pulsos maiores que dezenas de ps. Assim, os primeiros estudos visaram a síntese de derivados de C₆₀ solúveis, que pudessem ser incorporados em matrizes sólidas, como vidros ou compostos vidro-polímeros pelo processo sol-gel. O composto **95** (Figura 7), solúvel em água e, portanto, compatível com o processo sol-gel, foi sintetizado e incorporado de forma eficiente em um material produzido por este processo. A transmissão da amostra a 532 nm mostrou que, com o aumento da energia do pulso do laser incidente, a transmissão diminuiu, o que demonstra que as propriedades de limitação após inclusão na matriz sólida foram mantidas.¹⁰³

Vidros sol-gel estáveis também têm sido preparados a partir de derivados de fulerenos modificados com cadeias solubilizantes contendo grupos siloxanos.¹⁰⁴ As propriedades ópticas limitantes destes derivados têm sido investigadas em solução e em vidros sol-gel. Por irradiação a 652 nm os compostos **96-99** deram melhores resultados que o C₆₀ (Figura 8).

No campo da limitação óptica, a combinação de ftalocianinas e fulerenos tem sido explorada por diferentes pesquisadores que procuram um efeito sinérgico, visto que ambos separadamente já apresentam esta propriedade. O comportamento óptico de **100** (Figura 9) foi investigado em solução e em uma dispersão nanoparticulada usando

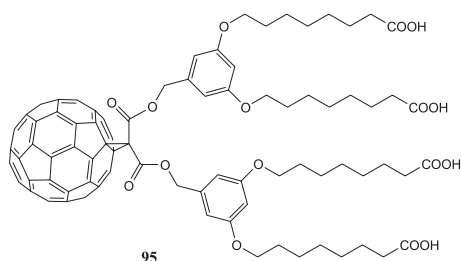


Figura 7. Transmissão versus densidade de energia a 532 nm de uma amostra sol-gel contendo o composto **95**

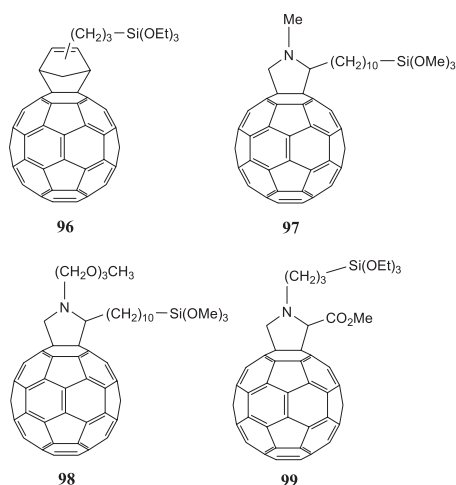


Figura 8. Derivados de fulereno contendo grupos siloxanos

pulsos laser de nanossegundos a 532 nm.¹⁰⁵ O melhor resultado foi da amostra constituída por nanopartículas, justificada pelos autores pela formação de agregados especialmente ordenados.

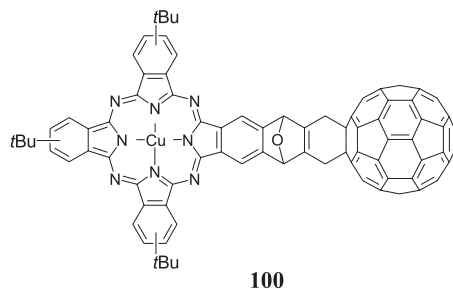


Figura 9. Exemplo de combinação de ftalocianina e fulereno para dispositivo de limitação óptica

Vários outros exemplos de aplicação de derivados fullerênicos em óptica não linear podem ser encontrados na literatura destacando-se a síntese de C_{60} -tetraiafulvalenos,¹⁰⁶ de fulerodendrimeros¹⁰⁷ e de C_{60} -oligo-*p*-fenilenoetilenos,¹⁰⁸ dentre outros.

Derivados de C_{60} para aplicações fotovoltaicas

A interação do C_{60} com luz tem atraído os pesquisadores na exploração de aplicações relacionadas às propriedades fotofísicas, fotoquímicas e de transferência de carga fotoinduzida de derivados de C_{60} . Tudo começou após a observação feita por Sariciftci,¹⁰⁹ em 1992, de que ocorria uma ultrarrápida transferência fotoinduzida de elétrons de polímeros π -conjugados para o C_{60} e que esta transferência criava um estado de separação de cargas de longa duração. Após esta descoberta, programas intensivos de pesquisa em todo o mundo têm focado na síntese de derivados de C_{60} que possam ser usados como

aceptores de elétrons em células orgânicas solares. O desenvolvimento destes dispositivos é estimulado pelas vantagens inerentes relacionadas aos materiais orgânicos, como o seu baixo peso, o seu relativo baixo custo e a possibilidade de construir grandes superfícies ativas devido à sua fácil processabilidade.

Tipicamente, uma célula orgânica solar é constituída de no mínimo quatro camadas distintas,¹¹⁰ sem contar o substrato, o qual pode ser vidro ou um polímero transparente e flexível (Figura 10). Sobre o substrato está depositado o anodo. Óxido de índio e estanho (ITO) é o material anódico mais popular devido à sua transparência e porque vidros cobertos com ITO já são disponíveis comercialmente. O catodo é frequentemente alumínio, mas cálcio, magnésio e ouro também são usados. Inserido entre os dois eletrodos está a chamada “camada fotoativa” responsável pela absorção de luz, geração e dissociação dos éxcitons e difusão das cargas. Quando esta camada é constituída por uma *p*-camada semicondutora doadora (D) de elétrons e uma *n*-camada semicondutora acceptora (A) dá-se a ela o nome de heterojunção *p-n*. Sob iluminação, ocorre a transferência de elétrons do doador para o acceptor e a geração de éxcitons, seguida pela separação de cargas e transporte dos carreadores aos eletrodos, o que induz a produção de uma fotocorrente. Nos dias de hoje, um dos aceptores mais usados na heterojunção de células fotovoltaicas são derivados de C_{60} , sendo consenso entre os pesquisadores que estes compostos são os mais importantes candidatos para a expansão das células orgânicas solares como fonte renovável de energia elétrica.

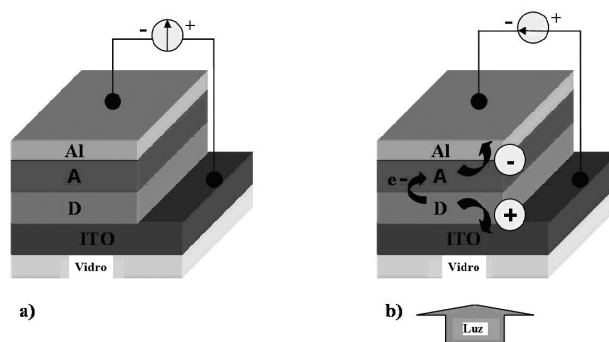


Figura 10. Representação esquemática de uma heterojunção doador-acceptor: a) estrutura de uma célula solar; b) sob iluminação, ocorre transferência de elétrons do doador para o acceptor; geração de éxcitons, separação de cargas e transporte dos carreadores aos eletrodos com produção de fotocorrente

A primeira heterojunção constituída de um polímero conjugado e de C_{60} foi relatada em 1993.¹¹¹ Neste trabalho, o dispositivo ITO/MEH-PPV C_{60} /Au (ou Al) foi fabricado por sublimação do fulereno em uma camada de MEH-PPV [poli[2-metoxi-5-(2'-etil-hexiloxi)-1,4-fenilenovinileno] finamente depositada em um vidro coberto com ITO. Esta célula solar mostrou uma eficiência de conversão de potência (PCE) de 0,04%.

O maior problema associado com tais heterojunções do tipo bi-camadas é que a interação efetiva entre doador e acceptor ocorre somente na interface de contato e é limitada pelo comprimento de difusão do éxciton (próxima a 20 nm). Para superar este problema, dispositivos onde pudesse ocorrer uma rede interpenetrante entre os semicondutores foram propostos. Yu *et al.*¹¹² desenvolveram o conceito de *bulk-heterojunction* (heterojunção dispersa) onde ocorre uma mistura de doador e acceptor para formação de uma rede interpenetrante entre os dois, ocorrendo uma interação efetiva em todo o volume do dispositivo. O maior problema nos primeiros dispositivos deste tipo que usavam o C_{60} é que o mesmo apresentava uma grande tendência em se agregar e se cristalizar. Por esta razão, esforços foram voltados para a constru-

ção de heterojunções dispersas formadas por polímeros conjugados e derivados solúveis, como o derivado fullerênico 1-(3-metoxicarbonil)propil-1-fenil-[6,6]metanofulereo ([60]PCBM) **101** (Figura 11). Este composto, inicialmente sintetizado por Wudl *et al.*, mas já disponível comercialmente, é solúvel em solventes orgânicos, o que facilita a construção da rede interpenetrante. O primeiro exemplo de mistura entre MEH-PPV e [60]PCBM **101** exibiu uma PCE de 2,9%.¹¹³

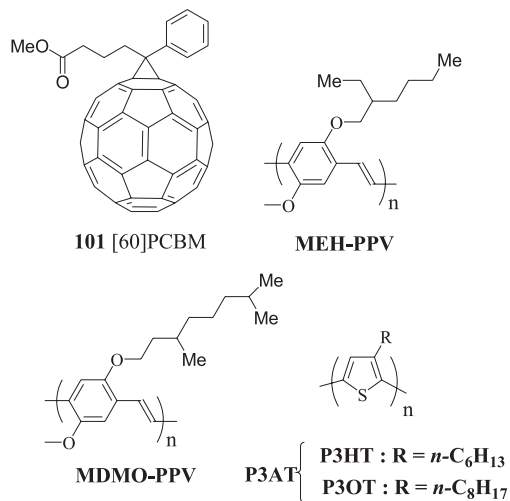


Figura 11. Estrutura do [60]PCBM e de polímeros conjugados usados na preparação de células orgânicas solares

Desde esta descoberta, inúmeros grupos de pesquisa têm trabalhado no desenvolvimento de derivados de fulerenos com potencial aplicação na construção de pilhas fotovoltaicas. Dispositivos constituídos de poli[2-metoxi-5-(3,7-dimetiloxiloxi)-*p*-fenilenovinileno (MDMO-PPV) e [60]PCBM obtiveram um PCE de 3%.¹¹⁴ Uma eficiência de conversão de potência de 5% foi conseguida recentemente por alguns grupos em células orgânicas do tipo “heterojunção dispersa” constituídas de [P3HT = poli(3-hexiltiofeno)] (P3HT) e [60]PCBM.¹¹⁵ Um trabalho recente envolvendo a síntese de 37 derivados de C₆₀ inéditos análogos do PCBM mostrou que a solubilidade do derivado fullerênico influencia diretamente na eficiência do dispositivo solar.¹¹⁶

Apesar do avanço, para usos comerciais a eficiência e estabilidade deste tipo de célula têm que ser ainda melhoradas. Em paralelo ao desenvolvimento de heterojunções dispersas formadas por polímeros/fulerenos, uma outra linha de pesquisa investe na síntese de macromoléculas do tipo fullereno ligado covalentemente a cadeias de polímeros para a preparação de células solares do tipo *all-polymer* (toda polimérica). O composto **102** (Figura 12), no qual uma parte oligofenilenovinileno (OPV) foi quimicamente ligada à esfera do C₆₀, foi o primeiro exemplo de uma heterojunção molecular especificamente planejada para conversão fotovoltaica. Os dispositivos ITO/OPV-C₆₀ **102**/Al e ITO/OPV-C₆₀ **103**/Al alcançaram baixos valores de PCE de 0,01 e 0,03%, respectivamente (Figura 12).¹¹⁷ Vários outros trabalhos seguindo esta linha de pesquisa têm sido desenvolvidos desde então.¹¹⁸

Derivados de C₆₀ para outras aplicações em ciências de materiais

Além das aplicações acima citadas, o uso das propriedades eletroceptoras do C₆₀ tem sido intensamente investigado por vários grupos na construção de dispositivos fotoeletroquímicos.¹¹⁹ Nestes estudos destacam-se os trabalhos envolvendo derivados fullerênicos modificados com um ou vários núcleos porfirínicos ligados covalentemente à superfície da esfera.¹¹⁹

Outra área que tem sido explorada mais recentemente é o uso de hexa adutos de C₆₀ na obtenção de cristais líquidos, devido à estrutura

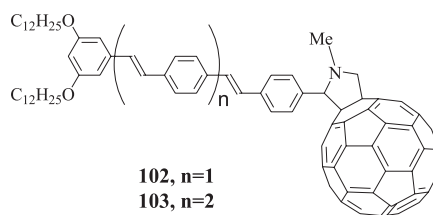


Figura 12. Fuleroirrolidinas OPV-C₆₀: exemplo de heterojunção molecular para conversão fotovoltaica

altamente organizada destes derivados e sua capacidade de formar arquiteturas bem controladas em escalas nano e mesoscópica.¹²⁰

Aplicações biológicas para derivados do fulereno[C₆₀]

Os primeiros estudos sobre as atividades biológicas de fulerenos tiveram início há 15 anos com os trabalhos de Tokuyama *et al.*¹²¹ e Friedman *et al.*¹²² que sintetizaram, respectivamente, os derivados carboxílicos **104** e **105** (Figura 13), solúveis em água. Esses compostos mostraram-se efetivos na clivagem fotoinduzida do DNA e inibição enzimática, apresentando ainda citotoxicidade durante os testes.¹²³

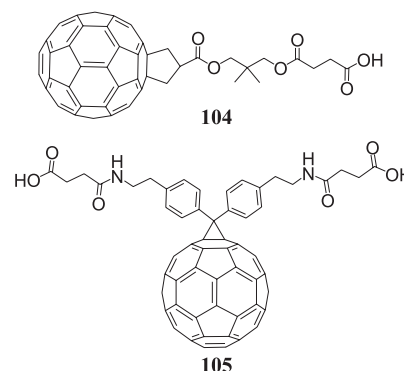


Figura 13. Derivados carboxílicos utilizados na clivagem fotoinduzida do DNA

Desde então, vários grupos de pesquisa têm investigado propriedades biológicas de fulerenos e derivados, tais como, uso em terapia fotodinâmica, atividade neuroprotetora, atividade antimicrobiana, antiviral e outras interações com vários alvos biológicos.

USO EM TERAPIA FOTODINÂMICA

A terapia fotodinâmica (TFD) é um processo que necessita da presença de luz para excitar uma espécie capaz de absorver essa energia, a qual é designada fotossensibilizadora. O fullereno apresenta esta propriedade, e quando fotoexcitado, passa do estado fundamental singleto (¹C₆₀) para o estado excitado tripleto (³C₆₀), cuja energia pode ser transferida para outras espécies como, por exemplo, para o oxigênio (Figura 14). O oxigênio no estado fundamental tripleto ³O₂ é, então, excitado para o estado singleto ¹O₂, uma espécie muito reativa e citotóxica, que pode reagir com outras espécies do meio ou gerar espécies reativas de oxigênio (EROs), também citotóxicas.

As espécies reativas de oxigênio podem ser utilizadas, por exemplo, na ruptura do DNA. O primeiro estudo de fotoclivagem do DNA, com o composto **104** (Figura 13), como descrito anteriormente, foi realizado por Tokuyama *et al.*¹²¹ Outros estudos com derivados fullerênicos, visando a aplicação na TFD, foram realizados.^{119, 124-130} Observa-se claramente que o ponto central destes trabalhos é a busca por compostos mais hidrossolúveis. Neste contexto, podemos destacar os derivados fullerênicos contendo sacarídeos sintetizados por Mikata *et al.*¹³⁰ (Figura 15).

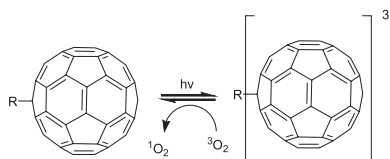


Figura 14. Formação de 1O_2 a partir do C_{60} na terapia fotodinâmica

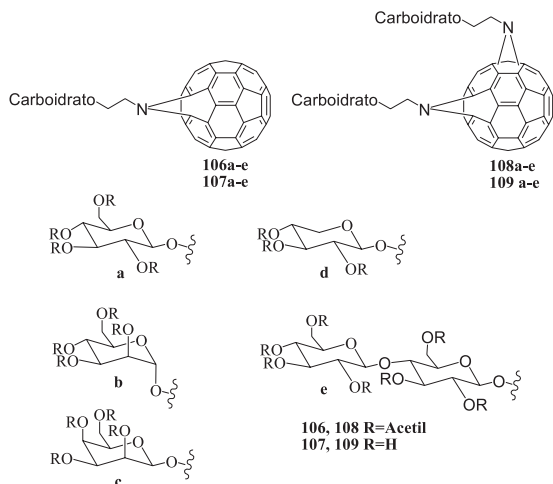


Figura 15. Derivados contendo mono e dissacarídeos capazes de clivar o DNA por fotoirradiação

Além deste estudo, podemos citar ainda os trabalhos de Ros *et al.*¹²⁵ para aumentar a solubilidade dos fulerenos com o uso de tensoativos, como ciclodextrinas e polivinilpirrolidona (PVP). Estes autores observaram que o derivado de fulereno misturado com a PVP teve sua atividade reduzida devido à competitividade da ligação do DNA com o PVP, enquanto que o derivado de fulereno associado com a γ -ciclodextrina teve um aumento de sua atividade. Uma possível alternativa, pesquisada por Yamakoshi e Iwamoto¹²⁸ para aumentar a hidrossolubilidade e manter a atividade com a PVP foi a incorporação deste composto covalentemente ao fulereno. O uso de um polímero não iônico, como o PVP, na terapia fotodinâmica é promissor, uma vez que testes demonstraram que esta classe de compostos não apresenta toxicidade.

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E NEUROPROTETORA

A formação de radicais livres no meio biológico como superóxidos (O_2^-) e radicais hidroxila ($\cdot OH$) pode danificar estruturas celulares como lipídeos, proteínas, DNA, macromoléculas e causar desordens neurodegenerativas como Parkinson, Alzheimer e Lou Gehrig.¹²⁶ Assim, o uso de substâncias que possam capturar radicais livres pode diminuir ou, até mesmo, eliminar a morte de células neurais. Como o fulereno é um excelente aceptor de elétrons no seu estado fundamental, possui uma grande habilidade em capturar radicais livres gerados no meio biológico.¹¹⁹ Dugan *et al.*¹³¹ iniciaram estudos envolvendo fuleróis (ou fulerenóis), derivados hidroxilados do C_{60} que representam uma nova classe de agentes neuroprotetores. Os fuleróis têm solubilidade satisfatória, capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e demonstraram surpreendente atividade antioxidante por reduzir a apoptose em culturas de neurônios. Esses mesmos autores investigaram ainda os carboxifulerenos **110** e **111** e obtiveram resultados satisfatórios na proteção contra neurodegeneração nos estudos *in vitro* (Figura 16).^{132,133}

Além dos fuleróis e dos carboxifulerenos, derivados catiônicos foram investigados para a atividade antioxidante. Bosi *et al.* sintetizaram

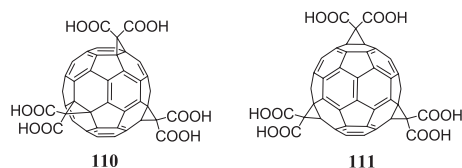


Figura 16. Regioisômeros do ácido tris-malônico utilizados como neuroprotetores

o derivado catiônico e anfifílico **112** (Figura 17), hidrossolúvel, para investigar a propriedade de capturar radicais livres. Este composto foi testado para prevenir a morte neuronal induzida por glutamato em um teste *in vitro*. Contudo, essa substância demonstrou ser altamente tóxica, induzindo a morte celular.

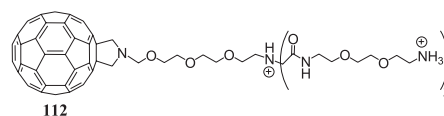


Figura 17. Derivado catiônico hidrossolúvel

Recentemente, foi lançada uma patente que descreve a incorporação covalente de um derivado do aminoadamantil na superfície do fulereno para o tratamento do mal de Parkinson.¹³³ Derivados do aminoadamantil são eficientes para tratar a fadiga associada à esclerose múltipla, doença de Parkinson e Alzheimer. Assim, derivados híbridos de fulerenos com aminoadamantil constituem potenciais agentes terapêuticos para o tratamento dessas doenças.

Hu *et al.*¹³⁴ estudaram o derivado fullerênico **113** contendo cinco resíduos de cistina como possível protetor contra o estresse oxidativo e apoptose (Figura 18). Esta associação oferece vantagens, pois o fulereno é uma "esponja" de radicais, e a cistina tem alta hidrossolubilidade, biocompatibilidade e mantém altos níveis de glutatona, um composto que protege as células do estresse oxidativo e de várias toxinas. O resultado final observado foi uma redução apoptótica das células PC12 na presença do peróxido de hidrogênio, sem evidência de toxicidade.

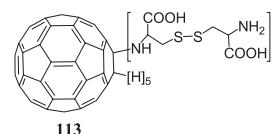


Figura 18. Híbrido de cistina e C_{60}

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

A atividade antimicrobiana de fulerenopirrolidinas foi demonstrada pela primeira vez por Ros e Prato.¹³⁵ Na tentativa de associar as propriedades farmacológicas da nicotina e do fulereno em apenas uma molécula sintetizou-se inicialmente a fuleronicotina **114** (Figura 19). Contudo, a insolubilidade desse híbrido em solventes polares gerou a necessidade de produzir novos compostos hidrossolúveis. Os derivados fullerênicos **115(a-c)** foram obtidos e se revelaram mais solúveis em solventes polares, o que possibilitou a realização dos primeiros testes biológicos. Estes compostos apresentaram atividade bactericida para alguns micro-organismos.

Outra importante classe de fulerenos com atividade antimicrobiana é aquela representada por derivados catiônicos. Por exemplo, Mashino *et al.*¹³⁶ estudaram a atividade dos regioisômeros do sais de C_{60} -bis(*N,N*-dimetilpirrolídio) **116-118**, **119(a-c)** (Figura 20) contra bactérias. Os compostos **116**, **117** e **118** apresentaram atividade excelente e semelhante à da vancomicina.

Além destes pesquisadores, outros grupos têm se interessado

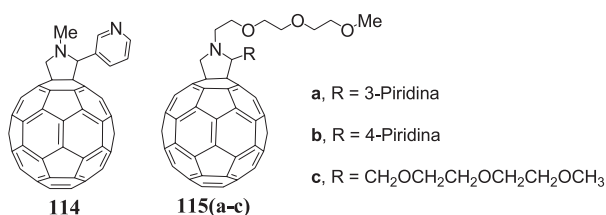


Figura 19. Primeiros derivados fullerênicos com atividade antimicrobiana

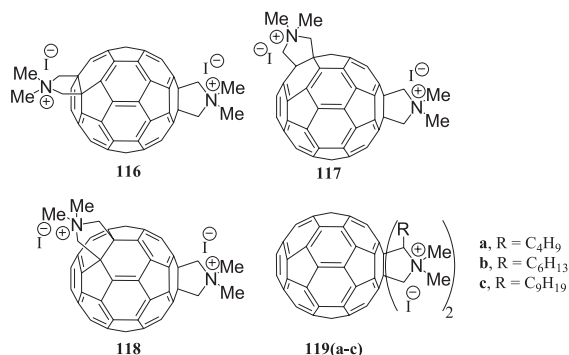


Figura 20. Isômeros do C₆₀-bis (iodeto de N,N-dimetilpirrolidínio) com atividade biológica

pela busca de derivados fullerênicos catiônicos com atividade antimicrobiana.¹³⁷

ATIVIDADE ANTIRETROVIRAL

Os primeiros estudos com fulerenos para atividade antiretroviral foram feitos por Schinazi *et al.*¹³⁸ com o derivado fullerênico hidrossolúvel **104** (Figura 13). Este composto mostrou uma atividade seletiva e moderada contra o Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1, (HIV-1) e teve efeito em células infectadas crônica e agudamente. Friedman *et al.*¹²² também realizaram estudos pioneiros com modelagem molecular envolvendo derivados fullerênicos e proteínas virais. Nestes estudos, determinou-se que a complexação do fullereno com a enzima protease (HIVP) gera uma ação inibitória desta enzima. Os efeitos inibitórios são causados por interações de van der Waals da estrutura esférica do fullereno e da cavidade catalítica da protease, enzima viral com função fundamental para a sobrevivência do vírus.^{17,124,139} Estes estudos de atividade antiviral estimularam outros pesquisadores na área.

Bosi *et al.*¹²⁶ sintetizaram os compostos fullerênicos **120** e **121** (Figura 21) contendo grupos amino e observaram que a energia de complexação entre a enzima protease e os compostos tiveram resultados promissores. Toniolo *et al.*¹⁴⁰ também obtiveram o derivado **122** (Figura 21) com capacidade de quimiotaxia e inibição da HIVP.

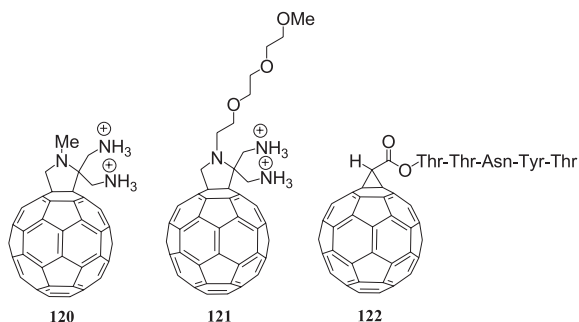


Figura 21. Compostos com atividade antiviral

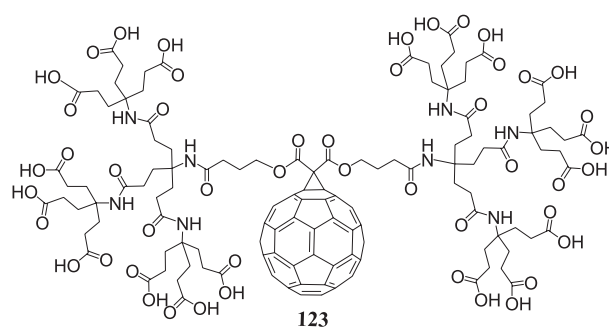


Figura 22. Promissor candidato para a terapia da AIDS

Brettreich e Hirsch¹⁴¹ sintetizaram o dendrímero **123**, um composto altamente hidrossolúvel e com atividade antiprotease, promissor candidato para a terapia da AIDS. A síntese e o uso deste composto foram patenteados e encontra-se em testes clínicos (Figura 22).¹³⁹

Além destas aplicações biológicas citadas, outras importantes são descritas na literatura para derivados fullerênicos, tais como terapia da osteoporose, produção de anticorpos monoclonais antifulereno, preparação de agentes de contraste e marcadores radiológicos.¹²⁶

CONCLUSÕES

Os fulerenos, e em particular a molécula de C₆₀, são atualmente um campo de pesquisa bem estabelecido em muitas áreas da química. Muito já se sabe sobre o potencial e as limitações desta classe de nanocompostos. Este artigo procurou mostrar a reatividade ímpar da molécula de C₆₀, bem como ilustrar alguns dos mais promissores campos de aplicação para os seus derivados quimicamente modificados.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq e FAPEMIG pelo apoio financeiro concedido para execução de projetos na área de modificação química de fulerenos.

REFERÊNCIAS

- Powell, H. W.; Cozzi, F.; Moss, G. P.; Thilgen, C.; Hwu, J. R.; Yerin, A.; *Pure Appl. Chem.* **2002**, 74, 629.
- Hirsch, A.; Brettreich, M.; *Fullerenes Chemistry and Reactions*, 1st ed., Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
- Kroto, H. W.; Heath, J. R.; O'Brien, S. C.; Curl, R. F.; Smalley, R. E.; *Nature* **1985**, 318, 162.
- Taylor, R.; Hare, J. P.; Abdul-Sada, A. K.; Kroto, H. W.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1423.
- Krätschmer, W.; Lamb, L. D.; Fostiropoulos, K.; Huffman, D. R.; *Nature* **1990**, 347, 354.
- Howard, J. B.; McKinnon, J. T.; Johnson, M. E.; Marakarovskiy, Y.; Lafleur, Y.; *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 6657.
- Scott, L. T.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 4995.
- Echegoyen, L.; Echegoyen, L. E.; *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 593.
- Holczer, K.; Klein, O.; Huang, S.-M.; Kaner, R. B.; Fu, K.-J.; Whetten, R. L.; Diederich, F.; *Science* **1991**, 252, 1154.
- Tutt, L. W.; Krost, A.; *Nature* **1992**, 356, 225.
- Arbogast, J. W.; Darmany, A. P.; Foote, C. S.; Rubin, Y.; Diederich, F. N.; Alvarez, M. M.; Anz, S. J.; Whetten, R. L.; *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 11.
- Ruoff, R. S.; Tse, D. S.; Malhotra, R.; Lorents, D. C.; *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 3379.
- Diederich, F.; Thilgen, C.; *Science* **1996**, 271, 317.

14. Yang, J.; Wang, Y.; Rassat, A.; Zhang, Y.; Sinay, P.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 12163.
15. Kunsagi-Mate, S.; Szabo, K.; Bitter, I.; Nagy, G.; Kollar, L.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1390.
16. Diederich, F.; *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 395.
17. Troshin, P. A.; Lyubovskaya, R. N.; *Russ. Chem. Rev.* **2008**, *77*, 305.
18. Taylor, R.; *C. R. Chimie* **2006**, *9*, 982.
19. Hirsch, A.; *J. Phys. Chem. Solids* **1997**, *58*, 1729.
20. Diederich, F.; Isaacs, L.; Philp, D.; *Chem. Soc. Rev.* **1994**, 243.
21. Bingel, C.; *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1957.
22. Urbani, M.; Nierengarten, J. F.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8111.
23. Brunet, E.; Alonso, M.; Quintana, M. C.; Juanes, O.; Rodríguez-Ubis, J. C.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3739.
24. Tada, T.; Ishida, Y.; Saigo, K.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1633.
25. Camps, X.; Hirsch, A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1595.
26. Enes, R. F.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S.; Agamey, A. E.; McGarvey, D. J.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11873.
27. Benito, A. M.; Darwish, A. D.; Kroto, H. W.; Meidine, M. F.; Taylor, R.; Walton, D. R. M.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1085.
28. Keshavarz-K, M.; Knight, B.; Haddon, R. C.; Wudl, F.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5149.
29. Wang, G. W.; Zhang, T. H.; Li, Y. J.; Lu, P.; Zhan, H.; Liu, Y. C.; Murata, Y.; Komatsu, K.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4407.
30. Chronakis, N.; Hirsch, A.; *C. R. Chimie* **2006**, *9*, 862.
31. Thilgen, C.; Diederich, F.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5049.
32. Thilgen, C.; Diederich, F.; *C. R. Chimie* **2006**, *9*, 868.
33. Nierengarten, J. F.; Felder, D.; Nicoud, J. F.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2747.
34. Ishida, Y.; Ito, H.; Mori, D.; Saigo, K.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 109.
35. Chronakis, N.; Hirsch, A.; *Chem Commun.* **2005**, 3709.
36. Hirsch, A.; Lamparth, I.; Grösser, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9385; Iehl, J.; Freitas, R. P.; Delavaux-Nicot, B.; Nierengarten, J. F.; *Chem. Commun.* **2008**, 2450.
37. Li, H.; Haque, S. A.; Kitaygorodskiy, A.; Meziani, M. J.; Torres-Castillo, M.; Sun, Y. P.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5641.
38. Komatsu, K.; Murata, Y.; Takimoto, N.; Mori, S.; Sugita, N.; Wan, T. S. M.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6101.
39. Champeil, E.; Crean, C.; Larraya, C.; Pescitelli, G.; Proni, G.; Ghosez, L.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10319.
40. Murata, Y.; Komatsu, K.; Wan, T. S. M.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7061.
41. Nagashima, H.; Terasaki, H.; Kimura, E.; Nakajima, K.; Itoh, K.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1246.
42. Matsuo, Y.; Iwashita, A.; Abe, Y.; Li, C. Z.; Matsuo, K.; Hashiguchi, M.; Nakamura, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15429.
43. Wang, Z.; Meier, M. S.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3043.
44. Matsuo, Y.; Nakamura, E.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3016.
45. Murata, Y.; Ito, M.; Komatsu, K.; *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 2009.
46. Shirai, Y.; Zhao, Y.; Cheng, L.; Tour, J. M.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2129.
47. Matsuo, Y.; Muramatsu, A.; Tahara, K.; Koide, M.; Nakamura, E.; *Org. Synth.* **2006**, *83*, 80.
48. Keshavarz-K, M.; Knight, B.; Srdanov, G.; Wudl, F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11371.
49. Fukuzumi, S.; Nakanishi, I.; Maruta, J.; Yorise, T.; Suenobu, T.; Itoh, S.; Arakawa, R.; Kadish, K. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6673.
50. A Ives, G. C.; Ladeira, L. O.; Righi, A.; Krambrock, K.; Calado, H. D.; Gil, R. P. F.; Pinheiro, M. V. B.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 1186.
51. Li, J.; Takeuchi, A.; Ozawa, M.; Li, X.; Saigo, K.; Kitazawa, K.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1784.
52. Wu, S. H.; Sun, W. Q.; Zhang, D. W.; Shu, L. H.; Wu, H. M.; Xu, J. F.; Lao, X. F.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9233.
53. Kusukawa, T.; Ando, W.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 1315; Kusukawa, T.; Ando, W.; *J. Organomet. Chem.* **1998**, *561*, 109.
54. Hirsch, A.; Li, Q.; Wudl, F.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 1309.
55. Miller, G. P.; *C. R. Chimie* **2006**, *9*, 952.
56. Wang, G. W.; Li, F. B.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 794; Wang, G. W.; Yang, H. T.; Miao, C. B.; Xu, Y.; Liu, F.; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2595.
57. Briggs, J. B.; Miller, G. P.; *C. R. Chimie* **2006**, *9*, 916.
58. Hudhomme, P.; *C. R. Chimie* **2006**, *9*, 881.
59. Yurovskaya, M. A.; Trushkov, I. V.; *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2002**, *51*, 367.
60. Schlueter, J. A.; Seaman, J. M.; Taha, S.; Cohen, H.; Lykke, K. R.; Wang, H. H.; Williams, J. M.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 972.
61. De la Cruz, P.; De la Hoz, A.; Langa, F.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2599.
62. Ohno, M.; Koide, N.; Sato, H.; Eguchi, S.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9075.
63. Ishida, H.; Komori, K.; Itoh, K.; Ohno, M.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9839.
64. O-Kawa, K.; Nakamura, Y.; Nishimura, J.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3103.
65. Mikami, K.; Matsumoto, S.; Okubo, Y.; Fujitsuka, M.; Ito, O.; Suenobu, T.; Fukuzumi, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2236.
66. Enes, R. F.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 423.
67. Yang, H. T.; Wang, G. W.; Xu, Y.; Huang, J. C.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4129.
68. Irngartinger, H.; Escher, T.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10753; Langa, F.; Oswald, F.; *C. R. Chimie* **2006**, *9*, 1058; Giacalone, F.; Segura, J. L.; Martín, N.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3529; Wang, G. W.; Yang, H. T.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4635; Wang, G. W.; Yang, H. T.; Wu, P.; Miao, C. B.; Xu, Y.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4346.
69. Cases, M.; Duran, M.; Mestres, J.; Martín, N.; Solà, M.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 433.
70. Prato, M.; Li, Q. C.; Wudl, F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1148.
71. Kato, H.; Yashiro, A.; Mizuno, A.; Nishida, Y.; Kobayashi, K.; Shinohara, H.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2935.
72. González, S.; Martín, N.; Swartz, A.; Guldi, D. M.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 557.
73. Xiao, S.; Li, Y.; Fang, H.; Li, H.; Liu, H.; Shi, Z.; Jiang, L.; Zhu, D.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3063.
74. Hawker, C. J.; Wooley, K. L.; Fréchet, J. M. J.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 925.
75. Romanova, I. P.; Yusupova, G. G.; Balandina, A. A.; Latypov, Sh. K.; Yakhvarov, D. G.; Nifant'ev, N. E.; Yashunskii, D. V.; Sinyashin, O. G.; *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2007**, *56*, 1495.
76. Hawker, C. J.; Saville, P. M.; White, J. W.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3503.
77. Jagerovic, N.; Elguero, J.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6733.
78. Yashiro, A.; Nishida, Y.; Ohno, M.; Eguchi, S.; Kobayashi, K.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9031.
79. Wu, R.; Lu, X.; Zhang, Y.; Zhang, J.; Xiong, W.; Zhu, S.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10694.
80. Romanova, I. P.; Yusupova, G. G.; Fattakhov, S. G.; Nafikova, A. A.; Kovalenko, V. I.; Yanilkin, V. V.; Kataev, V. E.; Azancheev, N. M.; Reznik, V. S.; Sinyashin, O. G.; *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2001**, *50*, 445.
81. Yoon, S.; Hwang, S. H.; Ko, W. B.; *Current Applied Physics* **2008**, *8*, 774.
82. Narutaki, M.; Takimiya, K.; Otsubo, T.; Harima, Y.; Zhang, H.; Araki, Y.; Ito, O.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1761.
83. Gan, L.; Zhou, D.; Luo, C.; Tan, H.; Huang, C.; Lü, M.; Pan, J.; Wu, Y.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1954.
84. Bianco, A.; Gasparrini, F.; Maggini, M.; Misiti, D.; Polese, A.; Prato, M.; Scorrano, G.; Toniolo, C.; Villani, C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7550.
85. Escalonilla, M. J. G.; Langa, F.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3656.
86. Langa, F.; De la Cruz, P.; Espíldora, E.; García, J. J.; Pérez, M. C.; De la Hoz, A.; *Carbon* **2000**, *38*, 1641.

87. Gan, L.; Jiang, J.; Zhang, W.; Su, Y.; Shi, Y.; Huang, C.; Pan, J.; Lü, M.; Wu, Y.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4240.
88. Zhang, X.; Gan, L.; Huang, S.; Shi, Y.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5800.
89. Maggini, M.; Scorrano, G.; Prato, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9798.
90. Shiga, T.; Motohiro, T.; *Thin Solid Films* **2008**, *516*, 1204.
91. Kanato, H.; Takimiya, K.; Otsubo, T.; Aso, Y.; Nakamura, T.; Araki, Y.; Ito, O.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7183.
92. Jordão, C. I. C.; Farinha, A. S. F.; Enes, R. F.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Ramos, C. I. V.; Santana-Marques, M. G.; Paz, F. A. A.; Ramirez, J. M. T.; De la Torre, M. D. L.; Nogueiras, M.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4427.
93. Dondoni, A.; Marra, A.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1649.
94. Thomas, K. G.; Biju, V.; Guldi, D. M.; Kamat, P. V.; George, M. V.; *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 10755.
95. Gu, T.; Nierengarten, J. F.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3175.
96. Gu, T.; Bourgoigne, C.; Nierengarten, J. F.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7249.
97. Watanabe, L. A.; Bhuiyan, P. I.; Jose, B.; Kato, T.; Nishino, N.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7137.
98. Diaz, M. C.; Herranz, M. A.; Illescas, B. M.; Martín, N.; Goldbert, N.; Bryce, M. R.; Luo, C.; Swartz, A.; Anderson, G.; Guldi, D. M.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7711; Rotas, G.; Tagmatarchis, N.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 398.
99. Kharisov, B. I.; Kharissova, O. V.; Gomez, M. J.; Mendez, U. O.; *Ind. Eng. Chem. Res.* **2009**, *48*, 545.
100. Bianco, A.; Maggini, M.; Scorrano, G.; Toniolo, C.; Marconi, G.; Villani, C.; Prato, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4072.
101. Komori, A.; Kubota, M.; Ishida, T.; Niwa, H.; Nogami, T.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4031.
102. Wang, G. W.; Li, J. X.; Li, Y. J.; Liu, Y. C.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 680.
103. Felder, D.; Guillon, D.; Lévy, R.; Mathis, A.; Nicoud, J.-F.; Nierengarten, J.-F.; Rehspringer, J.-L.; Schell, J.; *J. Mater. Chem.* **2000**, *10*, 887.
104. Brusatin, G.; Signorini, R.; *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 1964.
105. Tian, Z.; He, C.; Liu, C.; Yang, W.; Yao, J.; Nie, Y.; Gong, Q.; Liu, Y.; *Mater. Chem. Phys.* **2005**, *94*, 444.
106. Kreher, D.; Cariou, M.; Liu, S.-G.; Levillain, E.; Veciana, J.; Rovira, C.; Gorgues, A.; Hudhomme, P.; *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 2137.
107. Rio, Y.; Accorsi, G.; Nierengarten, H.; Rehspringer, J.-L.; Hönerlage, B.; Kopitkovas, G.; Chugreev, A.; van Dorsselaer, A.; Armaroli, N.; Nierengarten, J.-F.; *New J. Chem.* **2002**, *26*, 1146.
108. Zhao, Y.; Shirai, Y.; Slepko, A. D.; Cheng, L.; Alemany, L. B.; Sasaki, T.; Hegmann, F. A.; Tour, J. M.; *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3643.
109. Sariciftci, N. S.; Smilowitz, L.; Heeger, A. J.; Wudl, F.; *Science* **1992**, *258*, 1474.
110. Benati, T. L.; Venkataraman, D.; *Photosynth. Res.* **2006**, *87*, 73.
111. Sariciftci, N. S.; Braun, D.; Zhang, C.; Srdanov, V. I.; Heeger, A. J.; Stucky, G.; Wudl, F.; *Appl. Phys. Lett.* **1993**, *62*, 585.
112. Yu, G.; Gao, J.; Hummelen, J. C.; Wudl, F.; Heeger, A. J.; *Science* **1995**, *270*, 1789.
113. Brabec, C. J.; Sariciftci, J. C.; Hummelen, J. C.; *Adv. Funct. Mater.* **2001**, *11*, 15.
114. Shaheen, E.; Brabec, C. J.; Sariciftci, N. S.; Pradinger, F.; Fromherz, J. C.; Hummelen, J. C.; *Appl. Phys. Lett.* **2001**, *78*, 841.
115. Ma, W.; Yang, C.; Gong, X.; Lee, K.; Heeger, A. J.; *Adv. Funct. Mater.* **2005**, *15*, 1617.
116. Troshin, P. A.; Hoppe, H.; Renz, J.; Egginger, M.; Mayorova, J. Y.; Goryachev, A. E.; Peregodov, A. S.; Lyubovskaya, R. N.; Gobsch, G.; Sariciftci, N. S.; Razumov, V. F.; *Adv. Funct. Mater.* **2009**, *19*, 779.
117. Nierengarten, J.-F.; Eckert, J.-F.; Nicoud, J.-F.; Ouali, L.; Krasnokov, V.; Hadziioannou, G.; *Chem. Commun.* **1999**, 617.
118. Segura, J. L.; Martin, N.; Guldi, D. M.; *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 31.
119. Imahori, H.; Umeyama, T. Em *Fullerenes Principles and Applications*; Langa, F.; Nierengarten, J.-F., eds.; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2008, cap. 9.
120. Felder-Flesch, D.; Rupnicki, L.; Bourgoigne, C.; Donnio, B.; Guillon, D.; *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 304; Campidelli, S.; Brandmuller, T.; Hirsch, A.; Saez, I. M.; Goodby, J. W.; Deschenaux, R.; *Chem. Commun.* **2006**, 4282; Mamlouk, H.; Heinrich, B.; Bourgoigne, C.; Donnio, B.; Guillon, D.; Felder-Flesch, D.; *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 2199.
121. Tokuyama, H.; Yamago, S.; Nakamura, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7918.
122. Friedman, S. H.; Camp D. L. D.; Sijbesma, R. P.; Srdanov, G.; Wudl, F.; Kenyon, G. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6506.
123. Nakamura, E.; Isobe, H.; *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 807.
124. Jensen, A. W.; Wilson, S. R.; Schuster, D. I.; *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 767.
125. Ros, D. T.; Spalluto, G.; Boutorine, A. S.; Bensasson, R. V.; Prato, M.; *Curr. Pharm. Des.* **2001**, *7*, 1781.
126. Bosi, S.; Ros, T. D.; Spalluto, G.; Prato, M.; *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 913.
127. Ikeda, A.; Doi, Y.; Hashizume, M.; Kikuchi, J. I.; Konishi, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4140.
128. Iwamoto, Y.; Yamakoshi, Y.; *Chem. Commun.* **2006**, 4805.
129. Santos, L. J.; Alves, R. B.; Freitas, R. P.; Nierengarten, J.-F.; Magalhães, L. E. F.; Krambrock, K.; Pinheiro, M. V. B.; *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2008**, *200*, 277.
130. Mikata, Y.; Takagi, S.; Tanahashi, M.; Ishii, S.; Obata, M.; Miyamoto, Y.; Wakita, K.; Nishisaka, T.; Hirano, T.; Ito, T.; Hoshino, M.; Ohtsuki, C.; Tanihara, M.; Yano, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3289.
131. Dugan, L. L.; Gabrielsen, J. K.; Yu, S. P.; Lin, T.-S.; Choi, D. W.; *Neurobiology of Disease* **1996**, *3*, 129.
132. Rade, I.; Natasa, R.; Biljana, G.; Aleksandar, D.; Borut, S.; *African Journal of Biotechnology* **2008**, *7*, 135; Hu, Z.; Guan, W.; Wang, W.; Huang, L.; Tang, X.; Xu, H.; Zhu, Z.; Xie, X.; Xing, H.; *Carbon* **2008**, *49*, 99.
133. Gozin, M.; Weiner, H.L.; Monsonogo, A.; Bar-Shir, A.; Engel, Y.; Frenkel, D.; *PCT Int. Appl. WO 2006/077597* **2006** (CA 145:P195662).
134. Hu, Z.; Guan, W.; Wang, W.; Huang, L.; Xing, H.; Zhu, Z.; *Chem.-Biol. Interact.* **2007**, *167*, 135.
135. Ros, D. T.; Prato, M.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9070.
136. Mashino, T.; Nishikawa, D.; Takahashi, K.; Usui, N.; Yamori, T.; Seki, M.; Endo, T.; Mochizuki, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 4395.
137. Mashino, T.; Usui, N.; Okuda, K.; Hirota, T.; Mochizuki, M.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1433; Mashino, T.; Nishikawa, D.; Takahashi, K.; Usui, N.; Yamori, T.; Seki, M.; Endo, T.; Mochizuki, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4395; Tegos, G. P.; Demidova, T. N.; Lopez, A. D.; Lee, H.; Wharton, T.; Gali, H.; Hamblin, M. R.; *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 1127; Tang, Y. J.; Ashcroft, J. M.; Chen, D.; Min, G.; Kim, C.-H.; Murkhejee, B.; Larabell, C.; Keasling, J. D.; Chen, F. F.; *Nanoletters* **2007**, 754.
138. Schinazi, R. F.; Sijbesma, R.; Srdanov, G.; Hill, C. L.; Wudl, F.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 1707.
139. Osawa, E.; *Perspectives of Fullerenes in Nanotechnology*, Kluwer Academic Publishers: New York, 2002.
140. Toniolo, C.; Bianco, A.; Maggini, M.; Scorrano, G.; Prato, M.; Marastoni, M.; Tomatis, R.; Spisani, S.; Palú, G.; Blair, E. D.; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4558.
141. Brettreich, M.; Hirsch, A.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2731.