

Síntese e caracterização de dendrímeros de poliamidoamina PAMAM

Syntheses and characterization of polyamidoamine dendrimers PAMAM

RESUMO

Os dendrímeros são macromoléculas sintéticas obtidas por crescimento em camadas e de forma repetitiva, a partir de um núcleo polifuncionalizado. O objetivo do trabalho consiste em sintetizar e caracterizar dendrímeros de poliamidoamina (PAMAM) para posterior funcionalização com oligossacarídeos. Para realizar a síntese do PAMAM adotou-se a estratégia do método divergente, isto é formação de gerações a partir do núcleo, sendo uma metodologia composta por duas etapas. Na primeira parte-se de uma amina como núcleo inicial reagindo com o acrilato de metila, formando dendrímeros de meia geração (0.5,1.5,2.5,3.5). A segunda etapa é uma reação com excesso de etilenodiamina, resultando em grupos amins no extremo da molécula, formando gerações inteiras (1,2,3,4). Foram obtidas meias gerações e gerações inteiras até a G4.0. As caracterizações dos dendrímeros foram realizadas a cada síntese por espectroscopia de infravermelho e RMN. Para avaliar os espectros de meia geração e geração inteira analisou-se cada espectro e os mesmos foram consistentes aos de trabalhos anteriores, mostrando a efetividade da síntese PAMAM. A próxima etapa do projeto é sintetizar os glicodendrímeros utilizando-se do PAMAM como base e ligando-se oligossacarídeos.

PALAVRAS-CHAVE: Polímeros. Nanotecnologia. Infravermelho.

Ana Júlia Rauber

anajuliarauber@hotmail.com

Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Toledo, Paraná, Brasil

Letícia Beatriz Silva Aranha

leticiabeatrizsnp@gmail.com

Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Toledo, Paraná, Brasil

Renata Menger

rnamenger@gmail.com

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Toledo, Paraná, Brasil

Renato Eising

renatoeising@utfpr.edu.br

Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Toledo, Paraná, Brasil

Recebido: 19 ago. 2019.

Aprovado: 01 out. 2019.

Direito autorial: Este trabalho está licenciado sob os termos da Licença Creative Commons-Atribuição 4.0 Internacional.



ABSTRACT

Dendrimers are synthetic macromolecules obtained by repeating layered growth, from a polyfunctionalized nucleus. This work aims to synthesize and characterize polyamidoamine dendrimers (PAMAM) for later functionalization with oligosaccharides. To perform the synthesis of PAMAM, the strategy of the divergent method was chosen, in other words, generation of generations from the core, being a methodology composed of two steps. The first step starts from an amine as initial nucleus reacting with the methyl acrylate, forming half-generation dendrimers (0.5,1.5,2.5,3.5). The second step is a reaction with excess ethylenediamine, resulting in amino groups at the end of the molecule, creating entire generations (1,2,3,4). Half and whole generations were obtained up to G4.0. Dendrimer characterizations were performed at each synthesis by infrared and NMR spectroscopy. To evaluate the half generation and full generation spectra, the peaks of each spectrum were analysed and consistent with those of previous works, showing the effectiveness of PAMAM synthesis. The next step of the project is to synthesize glycodendrimers using PAMAM as the base and linking up oligosaccharides.

KEYWORDS: Polimers. Nanotechnology. Infrared.

INTRODUÇÃO

Os dendrímeros compõem o grupo de materiais nanotecnológicos. São macromoléculas poliméricas sintéticas que apresentam estrutura bem definida, radialmente simétrica e altamente ramificada, obtidas por crescimento controlado, em camadas e de forma repetitiva, a partir de um núcleo polifuncionalizado. Estas macromoléculas são formadas por três partes principais: núcleo, camadas interiores ou ramificações e por fim um grupo reativo ou superfície reativa (Tomalia DA et al, 1985).

A síntese dos dendrímeros pode ser realizada por dois métodos: convergente e divergente. Na síntese convergente as moléculas convergem sentido “ao núcleo”, isto ocorre devido ao acoplamento das partes que formarão camadas mais externas da molécula. Através da ativação de pontos específicos destes grupos forma-se o centro(núcleo) do dendrímero. Entretanto, o método tem desvantagens tais quais rotas mais complexas, necessidade de ativação de pontos focais e baixo rendimento devido ao impedimento estérico (Klajnert B, Bryszewska B.,2001).

Na síntese divergente as moléculas crescem do centro para a periferia, cada ramificação para um sentido diferente. Nesta, o núcleo multifuncional reage com moléculas monoméricas contendo um ou dois grupos reativos, formando a primeira geração de dendrímeros. Os dendrímeros formados ao reagir com os monômeros promovem o crescimento do dendrímero. Contudo, o método pode apresentar reações incompletas e indesejadas, fazendo-se necessário trabalhar com reagentes em excesso, implicando em boas práticas de purificação (Matthews OA, Shipway AN, Stoddart JF, 1998).

Na chave de extensão dos dendrímeros podem ser acrescentados diversos grupos funcionais dentre eles os glicosídeos, formando glicodendrímeros. Estes por sua vez, apresentam atividade biológica e diversas aplicações na área das ciências. Além disso, podem atuar na estabilização de nanopartículas metálicas para reações catalíticas em reações redox e reações de formação de ligação carbono-carbono.

Os dendrímeros PAMAM são nanopartículas altamente ramificadas, com alta solubilidade e baixa toxicidade, obtidos a partir da síntese de dendrímeros com a mistura de alquilaminas terciárias como ponto de ramificação e amidas secundárias como ponto chave para extensão. O trabalho utilizou-se do método divergente publicado por Tomalia e colaboradores para sintetizar dendrímeros PAMAM até a quarta geração. O método é dividido em duas etapas: reação de Michael e amidação (Tomalia DA,et al, 1985).

MATERIAIS E MÉTODOS

Adotou-se a estratégia divergente dividida em duas etapas: reação de Michael e reação de amidação. O procedimento experimental para a primeira etapa e segunda etapa utilizou como base os trabalhos de Louie e colaboradores (Louie O, Massoudi A, Vahedi H, Asadi H, Sajjadifar S., 2012) e Hayati e colaboradores (Hayati B, Maleki A, Najafi F, Daraei H, Gharibi F, McKay G., 2016) respectivamente.

A primeira etapa foi responsável por formar dendrímeros de meia geração. Gotejou-se, por meia hora, etilenodiamina (EDA) (SIGMA ALDRICH, 99%) em

metanol (Vetec, 99,8%) a uma solução de acrilato de metila (SIGMA ALDRICH, 99%) em metanol, sob atmosfera de nitrogênio em banho de gelo, com temperatura próxima de zero. Posteriormente, a mistura foi mantida a temperatura ambiente com agitação por 24h. Utilizou-se o rotaevaporador para remover o excesso de solução de acrilato de metila.

A segunda etapa, responsável por formar gerações inteiras, foi realizada de modo semelhante a primeira, com leves modificações, sendo gotejada solução de etilenodiamina em metanol em uma solução de PAMAM meia geração, as demais condições tais quais temperatura, tempo de agitação e purificação permaneceram. Os métodos de síntese descritos foram utilizados para chegar até a G4.0.

Aplicou-se o teste de Rimini somente na primeira meia geração (G-0.5) obtida, de modo a garantir que a reação havia ocorrido. Dissolveu-se 3 gotas do PAMAM G0.5 em 1ml de acetona, em seguida adicionou-se 2 gotas de nitroprussiato de sódio 5%.

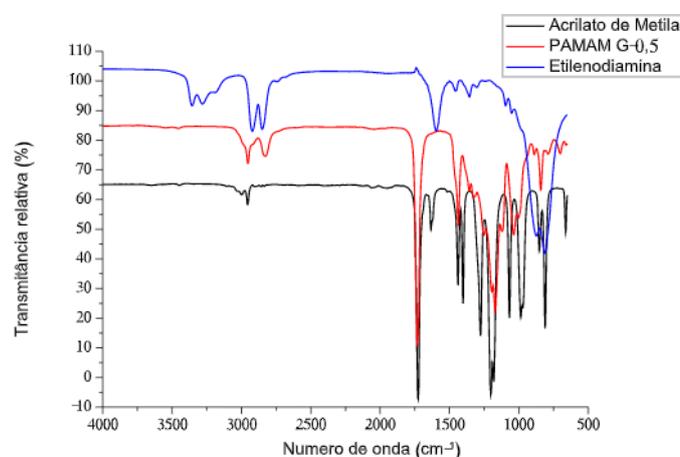
Caracterizou-se os produtos por espectroscopia de infravermelho (PerkinElmer, Spectrum 65) em modo ATR, tanto os de geração inteira como os de meia geração. Para G-0.5 obteve-se os espectros de ^{13}C e DEPT em espectrometro de RMN Varian AS-400. As amostras foram solubilizadas em CDCl_3 e as análises realizadas em temperatura ambiente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O teste de Rimini é utilizado para detectar a presença de amins primárias. Como o resultado para o teste foi negativo, pode-se confirmar que ocorreu reação da etilenodiamina (EDA) com a solução de metilacrilato .

Todas as etapas e produtos formados foram caracterizados por FTIR. A primeira etapa da síntese forma o dendrímero de meia geração, contendo grupos ésteres terminais. O dendrímero foi comparado com o acrilato de metila e etilenodiamina. Mostrado na Figura 1.

Figura 1: Espectro de FTIR dos reagentes (acrilato de metila e etilenodiamina) com a primeira síntese de meia geração (G-0.5).

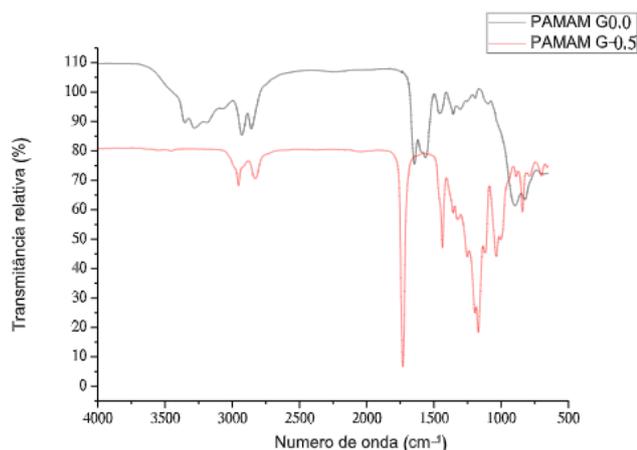


Fonte: Autores, 2019.

O espectro PAMAM (G-0.5) não apresenta bandas na região acima de ~ 3000 cm^{-1} diferentemente do espectro de etilenodiamina (EDA), que possuem as bandas de estiramento N-H nessa região. No espectro do acrilato de metila em 2949 cm^{-1} e 2841 cm^{-1} encontra-se o estiramento da ligação C-H, para carbonos com hibridização sp^2 , como a estrutura G-0.5 não tem essa hibridação o estiramento não apareceu em seu espectro. Outro aspecto indicador de que a síntese ocorreu é a ausência da banda de 1640 cm^{-1} no PAMAM, presente na EDA, correspondente ao dobramento da ligação N-H. Sendo possível, portanto, que as substituições foram efetivas para os 4 grupos terminais do dendrímero.

Na análise comparativa da primeira geração inteira do dendrímero, G0.0, com a primeira meia geração, G-0.5 (Figura 2), é possível identificar claramente as diferenças dos espectros sendo que o G0.0 apresenta bandas acima de 3000 cm^{-1} , estiramento N-H, indicando o grupamento amina primária ausentes no espectro de meia geração. Além disso, a banda característica do estiramento da ligação C=O em 1720 cm^{-1} que aparece no espectro do PAMAM G-0,5 encontra-se ausente no dendrímero de geração inteira.

Figura 2: Sobreposição dos espectros de FTIR dos dendrimeros de PAMAM G-0.5 e G0.0.



Fonte: Autores, 2019.

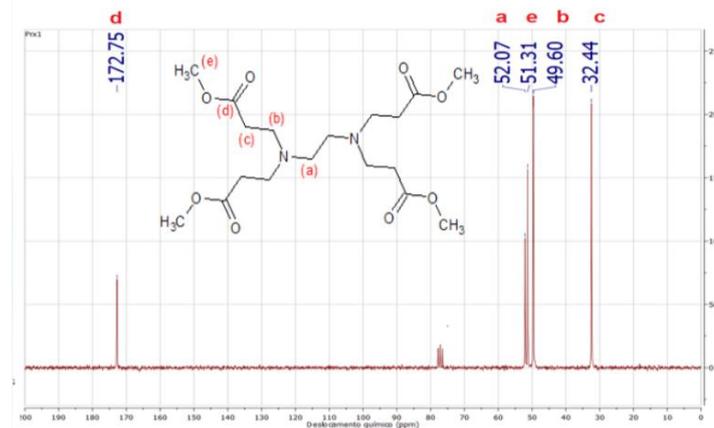
Nos espectros é possível identificar as diferenças sendo que o PAMAM G0 apresenta bandas acima de 3000 cm^{-1} , bandas de N-H, indicando o grupamento de amina primária, ausentes no espectro de meia geração. Ademais, a banda característica da ligação C=O em 1720 cm^{-1} que aparece no espectro do PAMAM G-0,5 está ausente no dendrímero de geração inteira.

Para obter até a quarta geração, foram realizadas mais 8 reações, partindo-se do último dendrímero sintetizado, colocado para reagir com etilenodiamina ou acrilato de metila, dependendo do tipo de geração desejado. Os espectros das demais reações apresentam similaridade com os da Figura 3.

No espectro de RMN de ^{13}C , Figura 3, para a G-0.5 observou-se 5 picos esperados para essa estrutura. O carbono (d) referente ao grupamento éster apresenta o maior deslocamento químico, em 172 ppm e o mesmo não apareceu no DEPT-135, Figura 4, por não haver ligação C-H. O único carbono com sinal positivo no DEPT-135 apresenta deslocamento químico em 51 ppm e foi atribuído ao carbono (e) da molécula, sendo o único CH_3 presente. Os picos com sinais

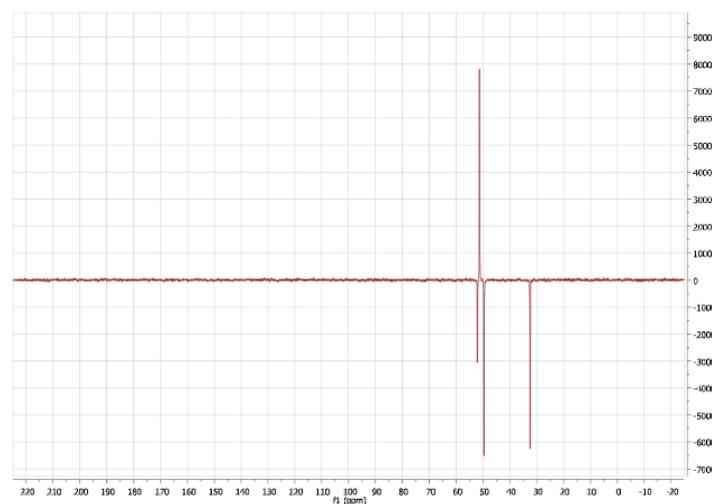
invertidos no DEPT referem-se aos carbonos CH₂ deste dendrímero. O menor deslocamento químico, em 32 ppm, foi atribuído ao carbono (c) e os deslocamentos em 49 ppm e 52 ppm para os carbonos (b) e (a) respectivamente.

Figura 3: Espectro de NMR de ¹³C do dendrímero G-0,5.



Fonte: Autores, 2019.

Figura 4: Espectro de carbono DEPT-135 do dendrímero G-0,5.



Fonte: Autores, 2019.

Os dendrímeros G2.0, G3.0 e G4.0 foram obtidos a partir das reações acima descritas e a síntese confirmada pela obtenção dos espectros de infravermelho (dados não mostrados). Sendo todos condizentes com a literatura.

CONCLUSÃO

Com base no exposto, conclui-se que os dendrímeros de PAMAM foram obtidos com sucesso. Para melhor caracterização dos mesmos pretende-se realizar as análises de RMN e espectrometria de massas para os dendrímeros G2.0, G3.0 e G4.0 de PAMAM. Em trabalhos futuros será feita a ligação dos dendrímeros G2.0, G3.0 e G4.0 com oligossacarídeos no grupo amina-reativo.

REFERÊNCIAS

Hayati B, Maleki A, Najafi F, Daraei H, Gharibi F, McKay G. Synthesis and characterization of PAMAM/CNT nanocomposite as a super-capacity adsorbent for heavy metal (Ni^{2+} , Zn^{2+} , As^{3+} , Co^{2+}) removal from wastewater. *Journal of Molecular Liquids*. 2016;224:1032-1040. Disponível em https://www.researchgate.net/publication/309197653_Synthesis_and_characterization_of_PAMAMCNT_nanocomposite_as_a_super-capacity_adsorbent_for_heavy_metal_Ni2_Zn2_As3_Co2_removal_from_waste_water. Acesso em 25 Agos. 2019.

Klajnert B, Bryszewska M. Review Dendrimers: properties and applications. *Acta biochimica polonica*. 2001;48(1):199-208. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11440170>. Acesso em 25 Agos. 2019.

Louie O, Massoudi A, Vahedi H, Asadi H, Sajjadifar S. The Modification of Poly amidoamine (PAMAM-G0. 5) by Cytosine. *Scientific Research*. 2012;5:103-105. Disponível em <https://pdfs.semanticscholar.org/391b/b0757583766304af6b0b239fc91ee7e7afe6.pdf>. Acesso em 25 Agos. 2019.

Matthews OA, Shipway AN, Stoddart JF. Dendrimer - Branching out from curiosities into new technologies. *Progress in polymer Science*. 1998;23(1):1-56. Disponível em <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/dendrimers-branching-out-from-curiosities-into-new-technologies>. Acesso em 25 Agos. 2019

Tomalia DA, Baker H, Dewald J, Hall M, Kallos G, Martin S, Roeck J, Ryder J, Smith P. A new class of polymers: Starburst-Dendritic Macromolecules. *Polymer Journal*. 1985;17(1):117-132. Disponível em <https://www.nature.com/articles/pj198510>. Acesso em 25 Agos. 2019.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Universidade Tecnológica Federal do Paraná, que forneceu espaço e infraestrutura para o desenvolvimento do trabalho. Aos órgãos de fomento Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq-Brasil) (404043/2016), Fundação Araucária-PR pelo fomento para o desenvolvimento do trabalho e ao LaCBio da UFSC pelas análise de RMN.