doi:10.20396/revpibic262018172

XXVI Congresso de Iniciação Científica Unicamp
17 a 19 de outubro Campinas | Brasil

# Estudo da reação de retro Diels-Alder para uso em carreadores de fármacos.

**Arthur M. Prado*, Ronaldo A. Pilli, Ítalo O. Mazali.**

**Resumo**
O objetivo desse trabalho é o estudo da reversibilidade de reações orgânicas entre a goniotalamina e outros compostos orgânicos, por meio de aquecimento, a fim de utilizar os compostos sintetizados na funcionalização de nanopartículas de sílica e magnetita, como parte de um sistema de carreamento de fármacos. Para tal fim, foram testadas as reações de Diels-Alder e adição de Michael, sendo a segunda mais efetiva. Para caracterização dos compostos sintetizados e avaliação da reversibilidade das reações, foi utilizada a técnica de ressonância magnética nuclear.

***Palavras-chave:***
*Goniotalamina, Diels-Alder, Adição de Michael.*

## Introdução

A goniotalamina (GTN) é uma molécula de origem natural que apresenta importantes propriedades biológicas, como ação antimicrobiana, anti-inflamatória, além de ação antiproliferativa frente a algumas linhagens tumorais. O projeto em questão visa estudar a utilização da GTN em um sistema nanoestruturado (NP $Fe_3O_4$@$SiO_2$) de carreamento e liberação localizada de fármaco. Para isso deve ser possível ligar a molécula de GTN em outro composto orgânico que funcione como ponto de ancoragem para a nanopartícula de sílica porosa e sua reação deve ser reversível por meio de aquecimento, para proporcionar a liberação localizada do fármaco.
O objetivo do trabalho é, portanto, sintetizar os compostos orgânicos, caracterizá-los e avaliar a reversibilidade da reação frente ao aquecimento.

## Resultados e Discussão

Para dar início ao projeto, testou-se a reação de Diels-Alder, conhecida por ser uma reação reversível com o aquecimento. O dienófilo utilizado foi a molécula de GTN e como dieno, utilizou-se o furano e o ciclopentadieno, conhecidos como bons dienos, por serem eletrônicamente ricos. A figura 1 apresenta um esquema simplificado da reação.

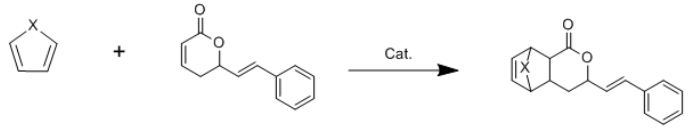


**Figura 1.** Esquema simplificado da reação de Diels-Alder (Furano, X=O e Ciclopentadieno, X=$CH_2$ ).

Testou-se dois métodos, o primeiro deles utilizando $InCl_3$ como catalisador e água como solvente[1,2] e, no segundo, foi utilizado um complexo de $AlCl_3$ e THF, sem solvente[3], ambos em temperatura ambiente. Foi testado ainda um outro método, com um complexo de alumínio como catalisador ($Tf_2CHAlMe_2$)[4]. Os adutos esperados, apesar de teoricamente plausíveis, não foram obtidos com sucesso no laboratório para nenhuma das metodologias abordadas.
Por esse motivo, optou-se por testar a reação de adição de Michael, que também se aplica a carbonilas α,β-insaturadas como a goniotalamina, sendo que há evidências de sua reversibilidade. Um esquema simplificado da reação de adição de Michael se encontra na figura 2.

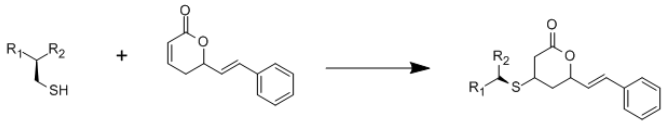


**Figura 2.** Esquema simplificado da reação de adição de Michael entre um tiol e a goniotalamina.

Optou-se pela utilização de derivados da cisteína para a adição à molécula de GTN, uma vez que o grupo aminoácido representa um bom ponto de ancoragem para a nanopartícula de sílica. Partiu-se então da acetilação do éster metílico da L-cisteína[5], a fim de facilitar sua posterior adição à molécula de GTN. A reação se mostrou eficiente, pela análise do espectro de RMN$^1$H, com rendimento de 57%. A reação entre a GTN e o éster metílico da N-acetil-L-cisteína (AcCysOMe), foi realizada em uma mistura de água e acetona à temperatura ambiente, utilizando trietilamina como catalisador[6]. O produto obtido foi purificado por cromatografia flash e o rendimento foi de 84%.
Empregou-se a técnica de RMN para caracterização do produto e para um estudo da reversibilidade da reação, por meio da mesma técnica a temperatura variável. Foram feitos espectros para o produto na faixa de 30-60 °C, faixa de valores ótimos para a utilização do composto na funcionalização da nanopartícula, uma vez que sua temperatura dentro do organismo não pode ser muito elevada. A análise dos espectros, no entanto, não revelou indícios de que a reação tenha se revertido.

## Conclusões

A partir de todo o trabalho desenvolvido, pode-se concluir que não foi possível obter o aduto de Diels-Alder como desejado na idealização do projeto. A reação de adição de Michael, por outro lado se mostrou mais efetiva na ligação entre a AcCysOMe e a molécula de GTN, porém os estudos da reversibilidade da reação se mostraram infrutíferos e o produto da reação permaneceu estável com o aumento da temperatura.

[1] Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Vaccaro, L.; Eur. J. Org. Chem., 2001, 439-455.
[2] Loh, T.; Pei, J.; Lin, M; Chem. Commun., 1996, 2315-2316.
[3] Fringuelli, F.; Girotti, R.; Pizzo, F.; Vaccaro, L.; Organic Letters, Vol. 8, No. 12, 2006.
[4] Yanai, H.; Takahashi, A.; Taguchi, T.; Organic Syntheses, Vol. 82, 34-42, 2005.
[5] Aroyan, C. E.; Miller, S. J.; J. Am. Chem. Soc., 129 (2), 256-257, 2007.
[6] Bickley, J. F.; Ciucci, A.; Evans, P., Roberts, S. M.; Ross, N.; Santoro, M. G.; Bioorg. Med. Chem., 12, 3221-3227, 2004.

(cc) BY-NC-ND