

ESTUDO DE METODOLOGIAS PARA OBTENÇÃO DE DIENÓFILOS *N*-MALEIMIDAS PRECURSORES DE PROTÓTIPOS BIOATIVOS DE *N*-SUCCINIMIDAS POLICÍCLICAS

Gabriel C. de Oliveira¹, Hugo S. Bragueroli²; Luisa L. Marçal³.

^{1,3} Instituto Federal de Educação e Tecnologia do Rio de Janeiro, Campus Nilópolis

² Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Palavras-Chave: Imidas Cíclicas; fungicida; *Diels-Alder*

1. Introdução

Em 2020 uma pesquisa conduzida pelo Ibope sobre a Candidíase no Brasil revelou que 52% das mulheres já desenvolveram a doença ao menos uma vez¹. Essa estatística é considerada alta e o fungo causador dessa enfermidade passa a ser alvo de diversos estudos como os de síntese de novos fungicidas. A candidíase pode ser causada por diversas espécies de fungo do gênero *Candida*, mas é a *Candida albicans* a principal causadora da doença, sendo responsável de 44-70% dos casos². Este fungo existe normalmente na flora humana, mas por mudança de alguns fatores biológicos como aumento da umidade, estresse ou desequilíbrio da flora por uso de antibióticos, ele se prolifera e se torna patogênico, e pode apresentar risco à vida de pessoas que apresentam baixa imunidade, como os portadores de HIV, doenças autoimunes e pessoas que contém órgão transplantado³. A classe de moléculas imida cíclica é descrita na literatura com diversas propriedades farmacêuticas, tais como bactericida, inseticida e fungicida. É nesse contexto que se desenvolve o interesse de pesquisa desse trabalho, onde busca-se a síntese de produtos finais da classe das imidas cíclicas, a partir da hibridação molecular, que é um importante método para sínteses de novos fármacos, e visa-se a investigação do potencial fungicida dessas moléculas. Para isso, escolheu-se o uso de *N*-maleimidas como dienófilo em reações *Diels-Alder* para a obtenção de succinimidas policíclicas *N*-substituídas. Para obtenção de succinimidas, o estudo da literatura indica processos que envolvem reações de adição em uma maleimida *N*-substituída, chegando ao esqueleto padrão da succimida *N*-substituída⁴ ou cicloadição com a maleimida *N*-substituída que leva a succinimidas policíclicas *N*-substituídas⁵. Nesse último método citado, a reação de formação do produto final se dá através de uma reação *Diels-Alder*, onde ocorre basicamente uma troca de elétrons entre um dieno, que é uma substância onde a ligação dupla está conjugada com outra(s) dupla(s), e um dienófilo, que apresenta uma ligação dupla isolada⁶. Nesse trabalho propõe-se um estudo da síntese de *N*-maleimidas que serão usadas como dieno em reações de *Diels-Alder* frente a diferentes dienófilos: isoeugenol (vertente A de estudo, baseado em adaptações dos estudos de Normando, 2012) e ciclo-hexenona em meio APTS (vertente B de estudo, baseado nos estudos de Normando, 2012).

1.1 Aspectos estruturais da classe de moléculas de interesse nessa pesquisa

Imidas cíclicas são uma classe de moléculas que possuem um heteroátomo de nitrogênio ligado à duas alfa-carbonilas inseridas dentro de um mesmo ciclo, $-\text{CO}-\text{N}(\text{R})-\text{CO}-$, o R pode ser um átomo de hidrogênio ou uma cadeia carbônica. Apresentam uma série de subclasses com propriedades biológicas já reportadas na literatura, destacando-se

antimicrobiana, anti-convulsivante e anti-inflamatória. A **Figura 1** expõe algumas subclasses das imidas cíclicas, e destaca algumas succinimidas policíclicas bioativas obtidas por Bojarski, 2008.

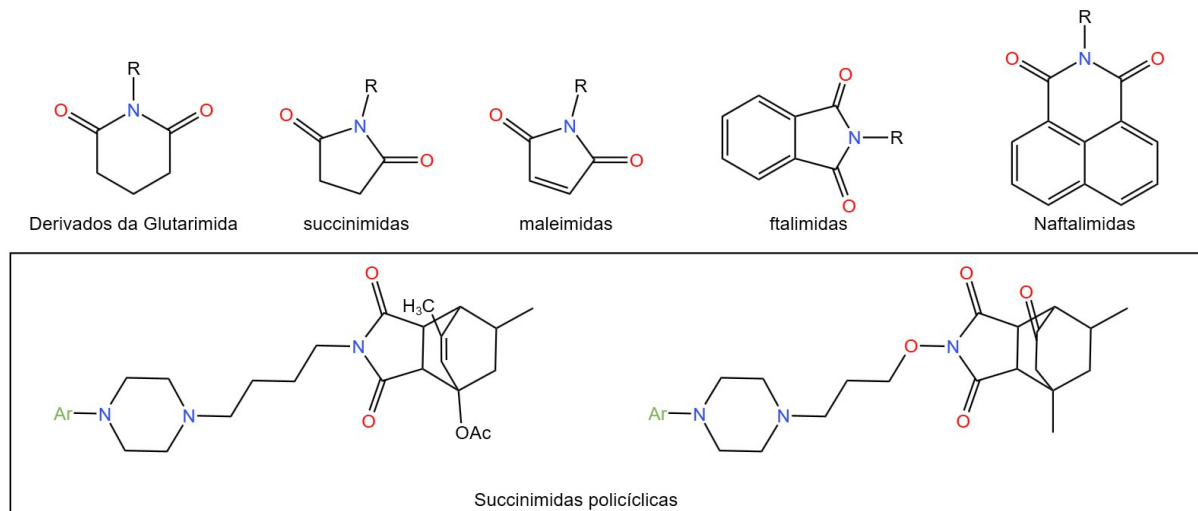
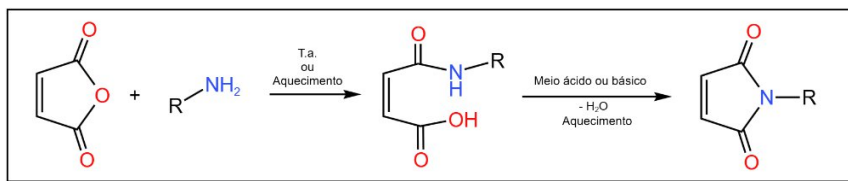


Figura 1. Representação visual de subclasses das imidas cíclicas com destaque para algumas succinimidas policíclicas. Autoria própria.

Material e Métodos

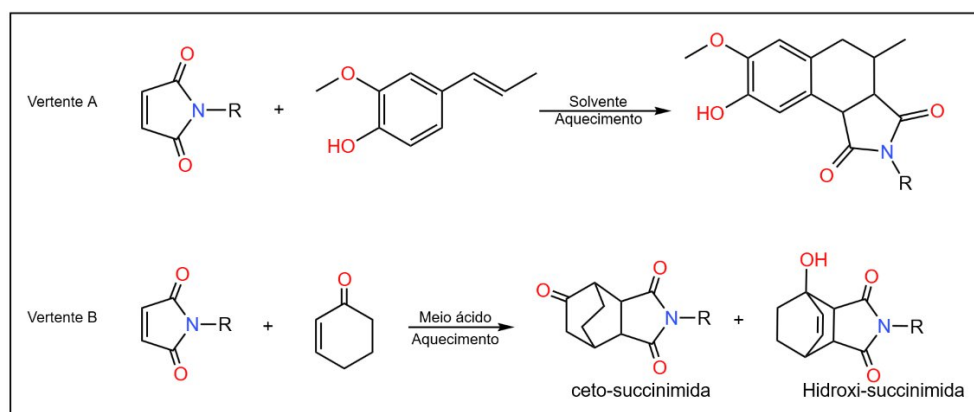
A linha de pesquisa desenvolvida nesse trabalho pode ser separada em duas etapas: a síntese de *N*-maleimidas precursoras e a síntese de succinimidas policíclicas *N*-substituídas via reação de *Diels-Alder*. Na primeira etapa desenvolveram-se estudos de metodologias para obtenção das maleimidas *N*-substituídas, a partir do acoplamento de anidrido maleico e aminas primárias (**Esquema 1**). Nessa reação observa-se a formação do intermediário ácido âmico, que pode ser isolado (ou não) dependendo da reação proposta, com a presença (ou não) de solvente.



Esquema 1. Formação das maleimidas *N*-substituídas nessa pesquisa.

Na segunda etapa, propõe-se o estudo de duas vertentes, cada utilizando a maleimida previamente sintetizada na primeira etapa, e um dieno específico: Isoeugenol (vertente A) e ciclo-hexenona/APTS (vertente B) (**Esquema 2**).

Para a obtenção do dieno da vertente A, o eugenol (extraído por hidrodestilação do cravo da Índia) passa por uma reação de isomerização em solução 3M KOH/Butan-1-ol, se transformando no isoeugenol, um sistema conjugado de ligações duplas. E para a vertente B, a ciclo-hexenona frente à meio ácido orgânico é transformada em duas substâncias enólicas de ligação dupla conjugada.

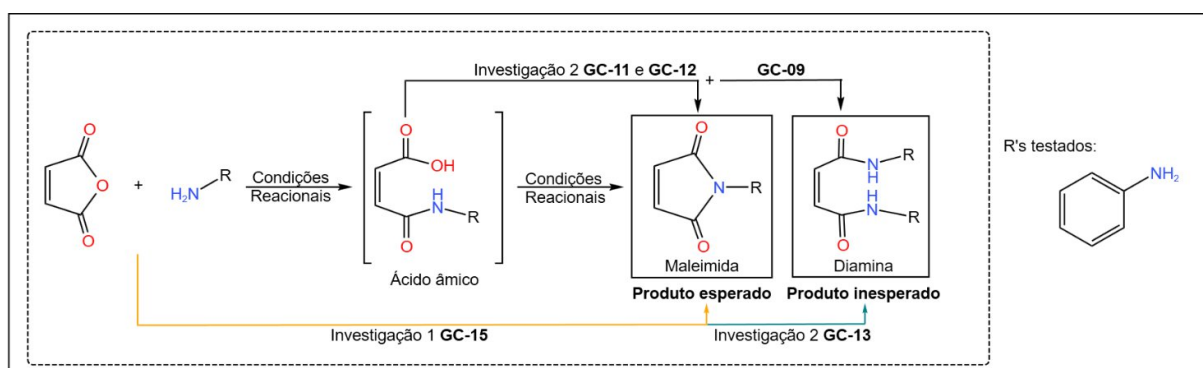


Esquema 2. Vertentes A e B, formação das succinimidas policíclicas *N*-substituídas propostas nessa pesquisa.

Todas as reações são acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD). Os produtos obtidos são purificados por cromatografia em coluna, analisados por Cromatografia Gasosa (CG) e os produtos finais caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (^1H RMN) e Carbono (^{13}C RMN). Propõe-se a realização de ensaios biológicos para avaliação fungicida frente ao fungo *Candida Albicans*, e avaliação herbicida, via bioensaios utilizando sementes de *Lactuca Sativa* (alface americana), tendo a fitotoxicidade avaliada pelo índice de velocidade de germinação (IVG)⁷.

Resultados e Discussão

Os resultados obtidos através da exploração metodológica da primeira etapa da síntese das maleimidias *N*-substituídas mostram que obteve-se sucesso para desenvolver uma rota funcional de formação das maleimidias. Para essa etapa do estudo explorou-se a diversificação das condições reacionais como temperatura, concentração, solventes, tempo reacional e catalizadores para otimização da metodologia de síntese, levando em consideração rendimento do produto de interesse, reação limpa, facilidade no isolamento e purificação dos produtos finais. Das 12 metodologias exploradas, chegou-se à 5 metodologias otimizadas, que geraram rendimentos na faixa de 30-60%.

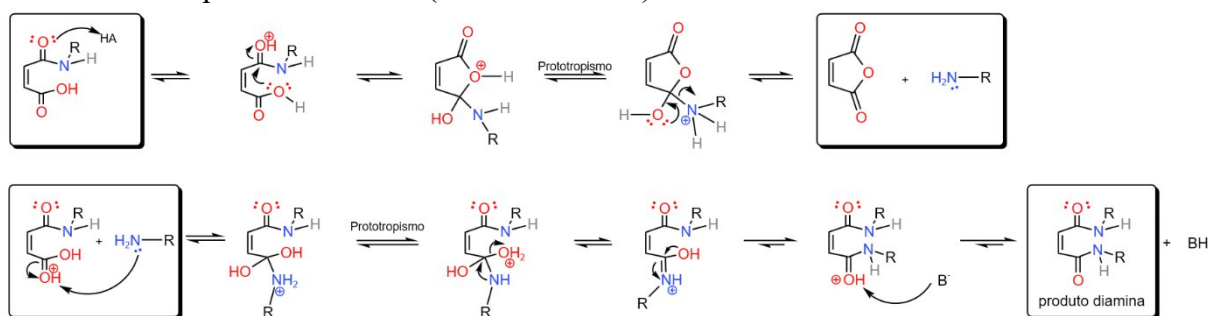


Código	mmol	Amina	Solvente	Volume	Aditivos	T(°c)	Tempo	Produto
GC-09	10	Anilina	AcOH	40 mL	N/A	116°C	5 horas	Maleimida + Diamina
GC-11	5	Anilina	Anidrido Ac.	20 mL	Acet. de sod.	116°C	3 horas	Maleimida
GC-12	5	Anilina	AcOH	20 mL	Anidrido Mal.	116°C	4 horas	Maleimida
GC-13	10:05	Anilina	AcOH	20 mL	N/A	50°C//116°C	1 hora//3 horas	Maleimida + Diamina
GC-15	10:05	Anilina	AcOH	5 mL / 15 mL	N/A	50°C//116°C	1 hora//3 horas	Maleimida

Tabela 1. Metodologias otimizadas de síntese da maleimida nessa pesquisa

Na **tabela 1**, estão representadas as cinco metodologias otimizadas. Foram realizadas investigações partindo de anidrido maleico e anilina como substratos (gerando o ácido âmico *in situ*), e partindo de ácido âmico isolado, obtido previamente por uma reação sem solvente (maceração) de anidrido maleico com anilina. As reações de código GC-11, GC-12 e GC-15 geraram como único produto a Maleimida de interesse. Já GC-09 e GC-13 conduziram a formação de uma mistura de produtos: maleimida e um produto inesperado, denominado diamina.

A diamina possivelmente ocorre devido a um segundo ataque nucleofílico da amina utilizada ao ácido âmico intermediário. Como as reações partem de ácido âmico isolado, acredita-se que quando o ácido âmico cicliza de volta para o anidrido maleico (por ser uma reação reversível) a amina que sai da estrutura reage com outro ácido âmico do meio gerando a diamina observada, como mostra o **Esquema 4**. Para resolver essa questão, reações com excesso de anidrido maleico foram realizadas, o que conduziu a resultados satisfatórios de isolamento de apenas maleimida (GC-12 e GC-15).



Esquema 3. Mecanismo proposto para formação da diamina observada nessa pesquisa

Propõe-se a ampliação das *N*-maleimidias obtidas, a partir do uso de diferentes aminas primárias, utilizando a metodologia otimizada desenvolvida. Mas em paralelo a isso, explorou-se as reações da etapa 2. Foram realizadas até o momento 4 reações exploratórias, duas da vertente A (com isoeugenol) e duas da vertente B (com ciclo-hexenona). Tais reações ainda se encontram em fase de otimização e análise, mas já se pode observar um comportamento promissor na condução dessa segunda etapa de investigação, em especial na vertente do uso de isoeugenol. Mas os resultados finais encontram-se em fase de finalização.

Conclusões

A investigação de novos protótipos bioativos para a linha fungicida se faz importante devido a série de doenças fúngicas existentes, e a maior resistência aos medicamentos utilizados com o tempo. Nesse contexto, essa pesquisa se faz importante e promissora, embora ainda se observe a necessidade de algumas finalizações e otimizações. Até o presente momento tem-se um estudo robusto da primeira etapa de investigação (um total de 10 reações testadas), onde foram desenvolvidas 5 metodologias conclusivas para obtenção do arcabouço maleimídico com bons rendimentos (30-60%). A identificação da formação da diamina no meio reacional nessa primeira etapa também é um interessante resultado que possibilitou a condução de melhorias na rota investigada e a possibilidade futura de inclusão da diamina nas reações da etapa 2, visando protótipos diversificados. Encaminha-se agora para o desenvolvimento do estudo de metodologias para obtenção das succinimidias policíclicas de interesse via vertente A e B e avaliação biológica dos protótipos finais obtidos.



Agradecimentos

Agradeço ao Instituto Federal do Rio de Janeiro pela estrutura e apoio financeiro à essa pesquisa, e à minha orientadora por acreditar em mim e sempre prestar suporte.

Referências

1. UOL. **Estudo: 52% das mulheres já tiveram candidíase ao menos uma vez.** Viva Bem, 14 set. **2020.** Disponível em: <https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao/2020/09/14/estudo-52-das-mulheres-ja-tiveram-candidiase-ao-menos-uma-vez.htm>. Acesso em: 20 ago. **2024.**
2. BRASIL. Ministério da Saúde. **Candidíase sistêmica: situação epidemiológica.** Saúde de A a Z, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/candidiase-sistematica/situacao-epidemiologica>. Acesso em: 20 ago. **2024.**
3. NATIONAL GEOGRAPHIC BRASIL. **Estes são os fungos mais perigosos para os humanos.** National Geographic, 17 fev. **2023.** Disponível em: <https://www.nationalgeographicbrasil.com/ciencia/2023/02/estes-sao-os-fungos-mais-perigosos-para-os-humanos>. Acesso em: 20 ago. 2024.
4. MELLO, Débora; TAVARES, Leila. **Análise sobre a incidência de candidíase.** *Brazilian Journal of Pharmaceutical Education*, v. 6, n. 2, p. 10-20, 2023. Disponível em: https://periodicos.ufes.br/bjpe/article/download/BJPEWEQ_06/pdf/38802. Acesso em: 20 ago. 2024.
5. CORRÊA, Rogério. **SÍNTESE DE COMPOSTOS IMÍDICOS CÍCLICOS DE INTERESSE BIOLÓGICO.** 1997. 120 p. *Dissertação (Mestrado em Química)* – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, **1997.** Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/77318/267497.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 20 ago. 2024.
6. SILVA, Patricia Q. **Reações Pericíclicas: Introdução e Reações de Cicloadição.** Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, **2019.** Disponível em: <https://patyqmc.paginas.ufsc.br/files/2019/07/Reac%CC%A7o%CC%83es-Perici%CC%81clicas-Introduc%CC%A7a%CC%83o-e-Reac%CC%A7o%CC%83es-de-Cicloadic%CC%A7a%CC%83o.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2024.
7. GUEDES, Roberta Sales, et al. **AValiação DO POTENCIAL FISIOLÓGICO DE SEMENTES DE *Amburana cearensis* (Allemão)** A.C. *Smith. Biosci. J., Vol. 29, No. 4, p. (859-866), 2013.* Disponível em: <https://seer.ufu.br/index.php/biosciencejournal/article/download/13994/12892/90483> . Acesso em: 30/07/2023.