



SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO PRELIMINAR DE PIPERIDINA FUNCIONALIZADA COM POTENCIAL PARA COMPLEXAÇÃO COM CICLODEXTRINA

Adriene S. Pires*¹ (PG), Andressa C. Mendonça¹ (PG), Sthefany A. De Souza ¹ (PG), Marcos Vinícios da Silva ¹(PQ), Fabiana Moreira de Carvalho ¹(PQ), Anna Beatriz de Souza Campos ¹(PQ), Sérgio S. Thomasi ¹(PQ), Luciana M. A. Pinto ¹(PQ)

¹ Universidade Federal de Lavras-MG

*adriene.pires2@estudante.ufla.br-Departamento de Química, Universidade Federal de Lavras, Lavras, MG, Brasil

RESUMO

RESUMO - As piperidinas são estruturas heterocíclicas amplamente presentes em fármacos devido à sua versatilidade química e biológica. Neste trabalho, propõe-se a síntese de piperidinas funcionalizadas por meio da metodologia multicomponente, reconhecida por sua simplicidade e alinhamento com a química verde. As moléculas obtidas serão complexadas com β -ciclodextrina visando à formação de complexos de inclusão (CI), estruturas capazes de proteger os fármacos do meio externo e promover liberação controlada. A combinação dessas abordagens busca desenvolver sistemas mais eficientes de liberação de fármacos, com melhor solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade.

Palavras-chave: Piperidinas; Funcionalização; Ciclodextrinas; Complexos de inclusão; Liberação controlada.

Introdução

As piperidinas são compostos de grande relevância na área farmacológica por possuírem ampla atividade biológica, estando presentes em mais de 20 medicamentos comercializados e sendo alvo de diversos estudos devido à sua versatilidade^{1,2}. O processo de funcionalização permite a introdução de diferentes grupos funcionais no anel, originando compostos com novas propriedades físico-químicas e biológicas. Nesse contexto, destaca-se a metodologia de síntese multicomponente, que permite a obtenção de moléculas complexas de forma prática^{3,4,5}. Em contrapartida, as ciclodextrinas (CDs) surgem como importantes excipientes para sistemas de liberação controlada de fármacos. Essas, formam complexos de inclusão (CI) com compostos hidrofóbicos, protegendo-os de fatores como pH e temperatura, e permitindo liberação controlada, maior estabilidade e melhor biodisponibilidade. Dessa forma, este trabalho propõe a síntese de piperidinas funcionalizadas por metodologia multicomponente e sua caracterização para posterior complexação com ciclodextrina. A união dessas estratégias visa o desenvolvimento de sistemas terapêuticos mais eficientes, com melhor desempenho farmacêutico e potencial aplicação biológica^{6,7}.

Experimental

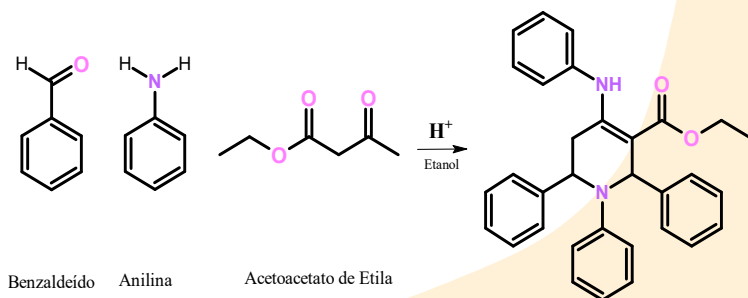
A síntese de piperidina funcionalizada foi realizada em um balão de fundo redondo de 50 mL, onde foram adicionados anilina (10 mmol), acetoacetato de etila (5 mmol) e nitrato de bismuto (0,5 mmol, 10% mol) em 20 mL de etanol, sendo a mistura agitada magneticamente por 20 minutos à temperatura ambiente.

Em seguida, adicionou-se benzaldeído (10 mmol) e a agitação foi mantida por aproximadamente 90 minutos. Ao final da reação, o precipitado formado foi filtrado e lavado com etanol. A caracterização foi realizada por espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) em pastilhas de KBr (1:100), na faixa de 4000 a 400 cm^{-1} , e por calorimetria diferencial de varredura (DSC), cujo perfil térmico foi obtido para avaliar o ponto de fusão e a pureza do composto. Em seguida, diferentes ciclodextrinas serão testadas com o objetivo de identificar a que apresenta melhor interação com a PF.

Resultados e Discussão

Síntese da molécula de metil 1,2,6-trifenil-4-(fenilamino)-1,2,5,6-tetraidropiridina-3-carboxilato

A síntese de PF ocorreu entre uma amina primária (anilina), um aldeído aromático (benzaldeído) e um β -cetóéster, em meio contendo um catalisador e solvente adequado, originando uma piperidina funcionalizada com alta estabilidade eletrônica devido à presença de heteroátomos e estruturas conjugadas⁸.



Piperidina Densamente Funcionalizada

Figura 1- Esquema de Reação da Síntese de PF



Caracterização

FTIR

O espectro FTIR da PF apresenta um pico estreito em 3244 cm^{-1} , característico do estiramento N–H de amins secundárias, indicando ausência de forte ligação de hidrogênio. Bandas duplas entre $3000\text{--}2900\text{ cm}^{-1}$ são atribuídas ao estiramento CH_3/CH_2 de grupos alquila. Na região de 1643 cm^{-1} , observa-se o estiramento da carbonila do éster, enquanto a banda em 1590 cm^{-1} está relacionada ao estiramento C=C aromático, com possível sobreposição espectral.
9,10,11

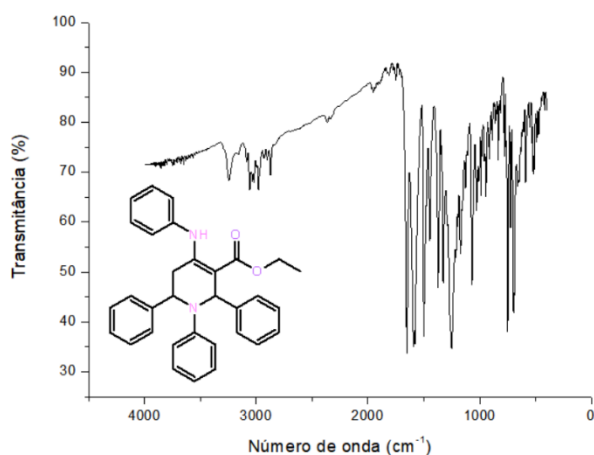


Figura 2- Espectro de FTIR para a PF

O gráfico de DSC apresenta um pico endotérmico único a $172,95\text{ °C}$, caracterizado como o ponto de fusão da substância. A determinação da pureza de compostos orgânicos por meio da técnica de DSC baseia-se no fato de que a presença de impurezas ou subprodutos no analito provoca o alargamento da faixa de fusão do material, tornando esse efeito visível no perfil térmico¹².

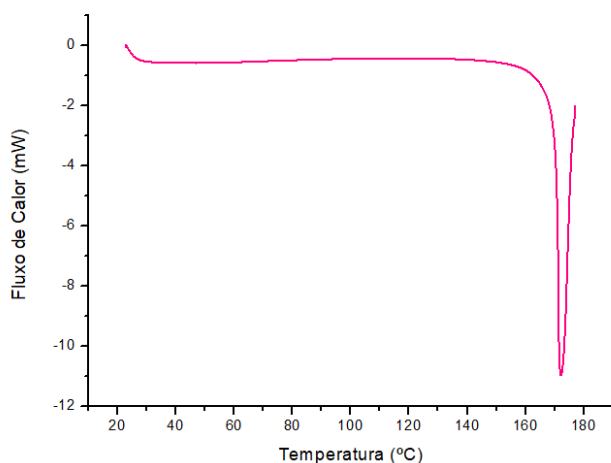


Figura 3- Curva de DSC para a PF

Conclusões

Conclui-se que a molécula de piperidina densamente funcionalizada foi de fato sintetizada, conforme confirmado pelas análises de FTIR e DSC. Esses resultados fornecem base para os ensaios de complexação com ciclodextrinas, visando à melhoria da solubilidade e à viabilização de sistemas de liberação controlada.

Agradecimentos

Agradeço à CAPES pelo suporte financeiro como bolsista, e ao Centro de Apoio à Pesquisa Química (CAPQ) pela infraestrutura e suporte técnico para a realização das análises.

Referências

1. N.A. Frolov; A.N. Vereshchagin, *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 2937.
2. A.R. Katritzky; C.A. Ramsden; J.A. Joule; V.V. Zhdankin, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 3rd ed.; Elsevier: Amsterdam, 2010.
3. M.M. Walker; B. Koronkiewicz; S. Chen; K. Houk et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 8194-8202.
4. W. Liu; T. Babl; A. Röther; O. Reiser et al., *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 4236-4241.
5. S. Ishwar Bhat, *Chem. Select* **2020**, 5, 8040-8061.
6. L.E. Martin; J. Lim, *Chem. Senses* **2022**, 47, bjac006.
7. S. Payamifar; M. Abdouss; A.P. Marjani, *Arab. J. Chem.* **2024**, 105967.
8. J. Clayden; N. Greeves; S. Warren; P. Wothers, *Química Orgânica*, tradução da 1ª ed. inglesa; Bookman: Porto Alegre, 2012.
9. E.S. Dragan; R.C. Ciobanu; A. Dimitriu, *ACS Omega* **2021**, 6, 23467-23477.
10. Z. Dega-Szafran et al., *Vib. Spectrosc.* **2017**, 92, 194-199.
11. T.C.C.F. Paiva, *Espectroscopia no Infravermelho: Fundamentos e Aplicações*; Livraria da Física: São Paulo, 2002.
12. W.J. Sichina, *Thermal Analysis, Application Note* **2000**