

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
DEPARTAMENTO DE FARMACOCIÊNCIAS
CURSO DE QUÍMICA MEDICINAL**

Gielly Avila Terra

**SÍNTESE DE DERIVADOS INDOLIZÍNICOS VIA HIBRIDAÇÃO MOLECULAR
PARA OBTENÇÃO DE MOLÉCULAS COM POTENCIAL FARMACOLÓGICO**

**Porto Alegre
2025**

Gielly Avila Terra

**SÍNTESE DE DERIVADOS INDOLIZÍNICOS VIA HIBRIDAÇÃO MOLECULAR
PARA OBTENÇÃO DE MOLÉCULAS COM POTENCIAL FARMACOLÓGICO**

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação
apresentado ao Departamento de Farmacociências
da Universidade Federal de Ciências da Saúde de
Porto Alegre, como requisito parcial para
obtenção do grau de Bacharel em Química
Medicinal

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Maria Forain
Miolo Schneider

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Porto Alegre
2025

Catálogo na Publicação

Avila Terra, Gielly

SÍNTESE DE DERIVADOS INDOLIZÍNICOS VIA HIBRIDAÇÃO
MOLECULAR PARA OBTENÇÃO DE MOLÉCULAS COM POTENCIAL
FARMACOLÓGICO / Gielly Avila Terra. -- 2025.

86 p. : 30 cm.

Monografia (trabalho de conclusão de curso) --
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto
Alegre, Curso de Química Medicinal, 2025.

Orientador(a): Juliana Maria Forain Miolo Schneider ;
coorientador(a): Paulo Henrique Schneider .

1. câncer. 2. polifarmacologia. 3. hibridação
molecular. 4. indolizina. 5. êmese. I. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
DEPARTAMENTO DE FARMACOCIÊNCIAS
CURSO DE QUÍMICA MEDICINAL

GIELLY AVILA TERRA

**SÍNTESE DE DERIVADOS INDOLIZÍNICOS VIA HIBRIDAÇÃO MOLECULAR
PARA OBTENÇÃO DE MOLÉCULAS COM POTENCIAL FARMACOLÓGICO**

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação
apresentado ao Departamento de Farmacociências
da Universidade Federal de Ciências da Saúde de
Porto Alegre, como requisito parcial para
obtenção do grau de Bacharel em Química
Medicinal

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Maria Forain
Miolo Schneider

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Banca Examinadora:

Dr. João Cândido Pilar Mayer
(UFRGS)

Profa. Dra. Marla Narciso Godoi Biajoli
(UFCSPA)

Dedico à Gielly de 17 anos, que, mesmo com muito medo
e sem nenhuma certeza, teve coragem de mudar de estado
para cursar Química Medicinal.

*Estou orgulhosa de nós - fica tranquila, fizemos uma boa
escolha*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer à minha mãe, Josiane, que sob muito sol, me fez chegar até aqui na sombra. Ela sempre me aplaudiu tão alto que eu nem senti falta de quem não aplaudiu. Mesmo sem ter tido muitas oportunidades, todas que eu tive ela disse: “Vai, que eu dou um jeito”, mesmo sem nem saber como faria isso. Meu maior sonho é conseguir retribuir tudo que você fez por mim, essa conquista nunca foi e nunca será só minha.

Não tenho palavras para descrever o quanto sou grata à minha irmã, Thaylla, que sempre acreditou em mim quando nem eu acreditava. Sem dúvidas ela é minha maior apoiadora. Sempre que tem oportunidade, externaliza para os outros o quanto a irmã dela é inteligente e ainda vai dominar o mundo. Saiba que você é crucial para tudo que eu venha a alcançar nessa vida.

Ao meu namorado, Bruno, que está comigo desde antes de eu passar no vestibular e acompanhou toda essa trajetória de perto. Ele sempre me apoiou e esteve ao meu lado mesmo nos momentos em que eu só queria desistir de tudo. Obrigada pelo carinho e suporte, pela paciência durante minhas ausências, os surtos e as madrugadas de estudo. Foi muito importante para mim ter sua presença e incentivo ao longo dessa jornada, que a gente siga crescendo juntos.

Aos meus tios, Mariângela e Márcio, que generosamente me acolheram em sua casa nos primeiros anos da graduação. Ter recebido essa base e esse apoio inicial de vocês foi essencial para que eu pudesse me estabelecer em Porto Alegre e chegar até aqui. Muito obrigada por todo o carinho, cuidado e suporte ao longo dessa caminhada.

À minha avó, Anita, que sempre vibrou minhas conquistas como se fossem suas. Vovó, você sempre diz que quer estar viva para ver eu me formar, e como eu sempre te falei, vai estar viva para ver muito além disso. Obrigada por tanto!

Também não posso deixar de agradecer à minha psicóloga, Júlia, que me acompanha desde o final do terceiro semestre da graduação. Só nós duas sabemos o quanto nossos encontros significaram para que eu chegasse até aqui, não apenas por chegar, mas por chegar bem, em paz e orgulhosa do caminho que percorri. Obrigada por ter me ajudado a encontrar o sentido dessa jornada, graças a você eu descobri o que me move a continuar.

Agradeço de todo o meu coração à minha orientadora, Juliana. Desde a primeira vez que eu a vi, senti que era ela, algo que talvez nem a química consiga explicar. Apesar dos vários desencontros que a vida nos deu depois daquela primeira aula de Química Estrutural, aqui estamos nós – como eu sempre soube. Obrigada por ter estado sempre disponível, quase

em tempo integral, para tirar minhas dúvidas ao longo deste trabalho e me orientar da melhor forma possível. O resultado alcançado também é mérito seu, sinto que temos uma sintonia muito boa e que conseguimos despertar o melhor uma na outra. Sou igualmente grata por todos os conselhos que ultrapassaram a esfera acadêmica. Você sabe que minha admiração vai muito além da profissional incrível que você é, obrigada por ter ocupado o lugar de amiga em tantos momentos e por ter se tornado uma pessoa tão especial na minha vida.

Também sou imensamente grata ao meu coorientador, Paulo, que além de me acolher em seu laboratório, teve inúmeras contribuições valiosas neste projeto e sempre esteve disponível para tirar as minhas dúvidas com toda boa vontade, além das risadas e momentos de descontração. Obrigada por todo incentivo, cada “Você chegou a colocar aquela reação?”, “O que deu naquela outra reação?” ou “Acho que na próxima dá para fazer isso...” foi muito importante para mim e me motivou a continuar.

A todos os colegas e amigos que o LAMOCA me trouxe, obrigada por me receberem com tanta receptividade, foi muito significativo para mim. Em especial ao Matias, que me ensinou com paciência todo o básico experimental de um laboratório de síntese orgânica. Também sou especialmente grata ao Társis, ao Eduam e ao João, que de alguma forma ajudaram no desenvolvimento deste trabalho.

Aos colegas e amigos de graduação que passaram por essa experiência junto comigo e tornaram os dias mais leves, em especial à Mayara, Carolzinha, Júlia e Daniel. Ter dividido essa jornada com vocês foi gratificante.

A todos os professores e técnicos da UFCSPA que de alguma forma contribuíram para a minha formação. Obrigada por terem me apresentado a Química de uma forma tão bonita; mesmo com a minha resistência inicial, ela acabou me conquistando e hoje faz parte de quem sou. Em especial, à Profa. Simone, que foi capaz de enxergar em mim uma Química Orgânica que eu mesma ainda não via.

Ao meu professor de Física do Ensino Médio, João Paulo, que infelizmente não está mais entre nós, mas que foi fundamental para eu conseguir entrar em uma universidade Federal. Ele fazia mestrado na UFABC e sempre chegava empolgado com a realidade de uma faculdade pública, era inspirador. Quando eu comentava das minhas inseguranças acerca do vestibular e falava que eu não conseguiria, ele me dizia: “Vai menina, você consegue sim!”. Que bom que tive a chance de compartilhar contigo algumas das minhas experiências dos primeiros semestres e de ouvir: “Sempre tive certeza que você passaria na Federal” quando soube que eu tinha conseguido entrar na UFCSPA. Mesmo sabendo que você não vai ler isso, deixo registrada aqui a minha eterna gratidão.

RESUMO

O câncer é um dos principais problemas de saúde mundial, na última década houve um aumento de 20% na incidência e espera-se que para 2030 ocorram mais de 25 milhões de casos novos. Os quimioterápicos inevitavelmente atacam células saudáveis, o que é responsável pela alta toxicidade relacionada a esses compostos. Por defesa, o organismo libera estímulos para eliminá-los, ocasionando náuseas e vômitos. Isso faz com que os pacientes, além das substâncias quimioterápicas, precisem ser submetidos a mais doses de fármacos antieméticos para ser possível a conclusão do tratamento. Nesse contexto, a polifarmacologia surge como uma alternativa para amenizar esse problema, pois utilizando a técnica de hibridação molecular, é possível desenhar um composto bioativo que combata o tumor e também atenuar esse efeito adverso. Neste trabalho foram sintetizados derivados indolizínicos que foram utilizados para a obtenção de um composto com potencial atividade dual, via hibridação molecular. Metodologias de síntese de amidas a partir de ésteres e ácidos carboxílicos foram empregadas, como o uso de catalisadores metálicos e carbodiimidas como agentes de acoplamento. As moléculas obtidas foram caracterizadas por ressonância magnética nuclear (RMN) e a espectroscopia de infravermelho também foi aplicada em alguns casos. Por fim, também foram efetuados estudos *in silico* para prever aspectos físico-químicos e a afinidade do híbrido sintetizado com alvos biológicos envolvidos no câncer de mama e na fisiologia do vômito.

Palavras-chave: câncer; polifarmacologia; hibridação molecular; indolizina, êmese

ABSTRACT

Cancer is one of the major global health problems. Over the past decade, there has been a 20% increase in its incidence, and by 2030, more than 25 million new cases are expected to occur. Chemotherapeutic agents inevitably attack healthy cells, which accounts for the high toxicity associated with these compounds. As a defense mechanism, the body releases stimuli to eliminate them, leading to nausea and vomiting. Consequently, patients, besides receiving chemotherapeutic substances, must also undergo additional doses of antiemetic drugs to enable the completion of treatment. In this context, polypharmacology emerges as an alternative to mitigate this issue, since through the technique of molecular hybridization, it is possible to design a bioactive compound capable of both fighting the tumor and alleviating this adverse effect. In this work, indolizine derivatives were synthesized and employed to obtain a compound with potential dual activity via molecular hybridization. Amide synthesis methodologies from esters and carboxylic acids were employed, including the use of metallic catalysts and carbodiimides as coupling agents. The obtained molecules were characterized by nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy, and infrared spectroscopy was also applied in some cases. Finally, *in silico* studies were also carried out to predict physicochemical properties and the affinity of the synthesized hybrid with biological targets involved in breast cancer and in the physiology of vomiting.

Keywords: cancer; polypharmacology; molecular hybridization; indolizine, emesis

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 CÂNCER.....	12
1.1.1 Náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia (NVIQ).....	13
1.2 POLIFARMACOLOGIA.....	16
1.2.1 Hibridação molecular.....	20
1.3 O NÚCLEO INDOLIZINA.....	24
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	28
2.1 EFEITOS ANTICANCERÍGENOS DE DERIVADOS INDOLIZÍNICOS.....	28
2.2 SÍNTESE DE DERIVADOS INDOLIZÍNICOS.....	32
2.3 HIBRIDAÇÃO - SÍNTESE DE AMIDAS.....	34
2.3.1 Síntese de amidas a partir de aminas e ésteres.....	35
2.3.2 Síntese de amidas a partir de aminas e ácidos carboxílicos.....	37
3 JUSTIFICATIVA.....	43
4 OBJETIVOS.....	44
4.1 OBJETIVOS GERAIS.....	44
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	44
5 METODOLOGIA E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	45
5.1 SÍNTESE DE 3-BENZOILINDOLIZINA-1-CARBOXILATO DE ETILA.....	45
5.2 HIBRIDAÇÃO: SÍNTESE DE AMIDAS A PARTIR DE 3-BENZOILINDOLIZINA-1-CARBOXILATO DE ETILA.....	48
5.3 HIDRÓLISE DO ÉSTER DE 3-BENZOILINDOLIZINA-1-CARBOXILATO DE ETILA.....	49
5.4 HIBRIDAÇÃO: SÍNTESE DE AMIDAS A PARTIR DE ÁCIDO 3-BENZOILINDOLIZINA-1-CARBOXÍLICO.....	52
5.5 CARACTERIZAÇÃO DAS MOLÉCULAS OBTIDAS.....	59
5.5.1 Caracterização do 3-benzoilindolizina-1-carboxilato de etila (2).....	60
5.5.2 Caracterização do ácido 3-benzoilindolizina-1-carboxílico (10).....	63
5.5.3 Caracterização da metoclopramida.....	66
5.5.4 Caracterização do híbrido (4).....	68
5.6 PARTE EXPERIMENTAL.....	70
5.6.1 Síntese De 3-Benzoilindolizina-1-Carboxilato De Etila (2).....	70
5.6.2 Síntese Ácido 3-Benzoilindolizina-1-Carboxílico (10).....	71
5.6.3 Hibridação - Síntese Híbrido (4).....	71
5.6.4 Extração Metoclopramida.....	71
5.7 ESTUDOS IN SILICO.....	72
6 CONCLUSÕES.....	78
7 REFERÊNCIAS.....	80

1 INTRODUÇÃO

A expressão '*one drug, multiple targets*' define a polifarmacologia e tem atraído muitos olhares da comunidade acadêmica e da indústria farmacêutica. O efeito que um fármaco exerce depende da interação com seu sítio ativo dentro do organismo, isto é, a resultante de forças intermoleculares (interações hidrofóbicas, eletrostáticas e estéricas) entre a substância bioativa e receptores biológicos. Desta forma, a polifarmacologia propõe que se uma substância conseguir se ligar a mais de um alvo simultaneamente isso trará um efeito terapêutico mais amplo (Samman, 2024).

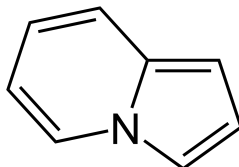
Este conceito contrasta com o paradigma tradicional de um fármaco-um alvo e está se apresentando como uma abordagem inovadora pois, também abre caminhos para a otimização de doses, permitindo a diminuição da quantidade de comprimidos a serem ingeridos, o que representa um benefício tanto para os próprios pacientes quanto para os cuidadores responsáveis pela administração dos medicamentos, especialmente em populações idosas (Samman, 2024).

A polifarmacologia também tem recebido uma atenção especial no estudo e tratamento de doenças neurodegenerativas e do câncer, pois diversas proteínas e vias estão envolvidas na iniciação e progressão dessas doenças (Pinheiro *et al.*, 2024; Samman, 2024). Além do mais, no caso do câncer, por exemplo, os quimioterápicos convencionais atacam células saudáveis, além das cancerígenas. Tal fato é responsável pela alta toxicidade relacionada a esses compostos, e por defesa, o organismo libera estímulos para eliminá-los, ocasionando náuseas e vômitos. Esse sintoma é tão persistente e debilitante no tratamento oncológico que é adotado protocolos envolvendo o uso de antieméticos para prevenção e controle das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ).

Portanto, neste contexto, além das substâncias quimioterápicas, os pacientes precisam ser submetidos a mais doses de fármacos antieméticos para ser possível a conclusão do tratamento, o que muitas vezes acaba os desencorajando. Nesse sentido, a polifarmacologia também pode ser utilizada para construir moléculas que além de combater o tumor, também atenuem esse efeito colateral. A principal estratégia para se obter compostos multialvos é por meio da hibridação, que é uma técnica de desenho molecular que reúne características estruturais de dois compostos bioativos em uma nova molécula que apresenta atividades duais (Barreiro; Fraga, 2015).

Considerando os conceitos acima, estudou-se o núcleo indolizina, cuja estrutura está presente na Figura 1, e pensou-se em utilizar a hibridação molecular para obter derivados indolizínicos com ação anticancerígena e antiemética, simultaneamente.

Figura 1: Estrutura da indolizina



Fonte: autoria própria, 2025

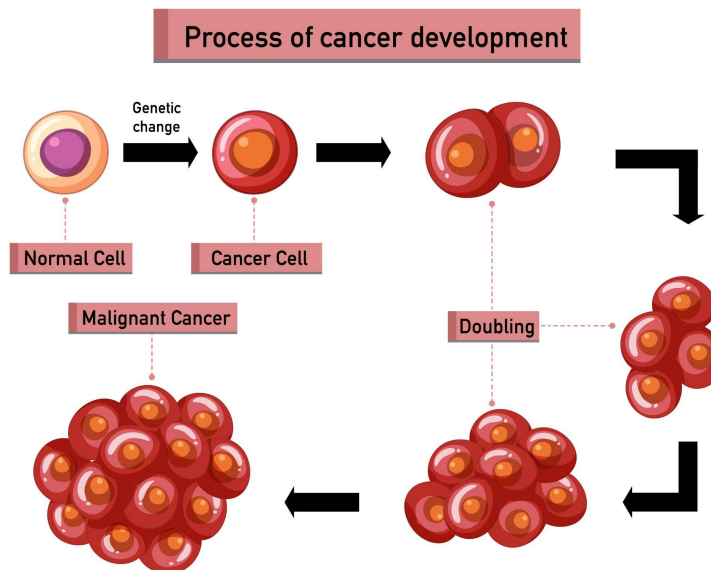
1.1 CÂNCER

O câncer é um dos principais problemas de saúde pública mundial, na última década houve um aumento de 20% na incidência e espera-se que para 2030 ocorram mais de 25 milhões de casos novos. Na maioria dos países, corresponde à primeira ou à segunda causa de morte prematura - antes dos 70 anos. As transições demográficas e epidemiológicas pelas quais o mundo tem passado, impactam no aumento da incidência desta doença, pois o envelhecimento, a mudança de comportamento e o ambiente têm afetado a mobilidade, a dieta e a exposição a poluentes ambientais dos indivíduos (Santos, 2023).

Em um estudo publicado em 2023 pela Revista Brasileira de Cancerologia foi relatado que, para o Brasil como um todo, as taxas de incidência de câncer apresentam um padrão de 169,6 casos por 100 mil habitantes. Esta taxa é considerada intermediária, pois a estimativa mundial aponta variações entre 104,6 e 335,3 casos por 100 mil habitantes. Em relação ao perfil epidemiológico, o câncer de mama e o de próstata são os mais frequentes em mulheres e homens, respectivamente, com exceção do câncer de pele não melanoma, que muitas vezes é excluídos dos estudos estatísticos relacionados ao câncer por ser o mais comum no mundo, mas que raramente leva à morte. Em seguida, observa-se uma prevalência decrescente dos cânceres de cólon e reto, pulmão, colo do útero, estômago e cavidade oral (Santos, 2023).

O câncer é caracterizado pelo crescimento descontrolado de células que originam um tumor, conforme ilustrado na Figura 2. Este tumor é causado, na maioria das vezes, pela ativação de oncogenes e/ou desativação de genes supressores de tumor, o que, por sua vez, gera a progressão descontrolada do ciclo celular e a inativação de mecanismos apoptóticos. Essas alterações genéticas podem ocorrer por diversos mecanismos, como mutações e desregulação de vias de sinalização celular, por exemplo (Sarkar, *et al.*, 2013).

Figura 2: Processo do desenvolvimento de carcinogênese



Fonte: Freepik, 2025.

O desenvolvimento de terapias contra o câncer é desafiador devido a heterogeneidade de vias biológicas envolvidas na progressão da patologia, além das variações existentes entre os pacientes. O modelo de desenvolvimento de fármacos quimioterápicos que está sendo adotado atualmente, envolve o direcionamento simultâneo de múltiplas características da doença (Sarkar, *et al.*, 2013).

1.1.1 Náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia (NVIQ)

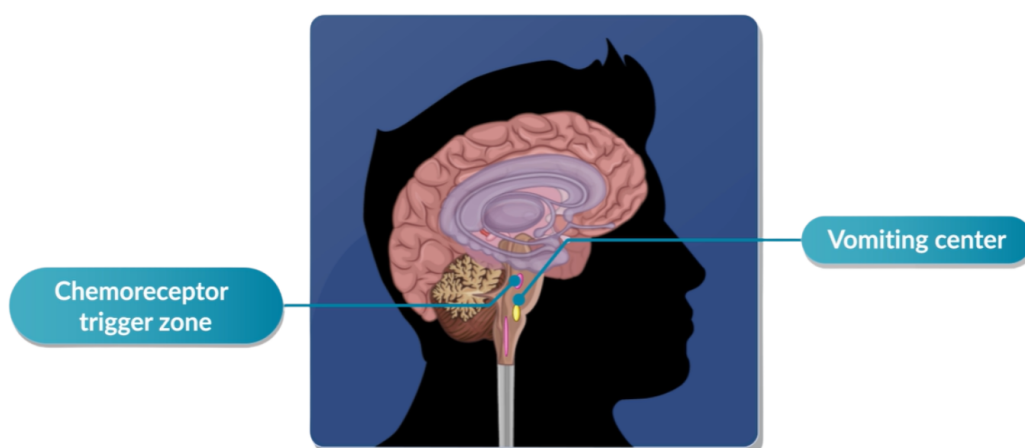
Náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia (NVIQ) impactam negativamente a qualidade de vida dos pacientes oncológicos, podendo até desencorajar a conclusão do tratamento. É fundamental que seja feito uma prevenção de NVIQ nas primeiras 24 h após a quimioterapia para reduzir a incidência deste efeito adverso nos dias subsequentes. Estudos também demonstraram que o controle de NVIQ no primeiro ciclo quimioterápico também afeta positivamente a ocorrência nos ciclos seguintes (Aapro, *et al.*, 2018).

Um estudo feito em 2015 por Palli, *et al.*, correlacionou diretamente o uso de antieméticos com a adesão da intervenção terapêutica. Existem diretrizes que guiam a prevenção das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) e estudos comprovam que o controle precoce da NVIQ é vital para o manejo deste efeito adverso ao longo de todo o tratamento (Aapro, *et al.*, 2018).

Entretanto, apesar dos avanços em terapias antieméticas, NVIQ ainda acomete cerca de 70-80% dos pacientes com câncer, o que pode indicar barreiras ao uso destas diretrizes pelos profissionais da saúde e/ou uma baixa adesão ao tratamento antiemético pelos pacientes em domicílio (Aapro, *et al.*, 2018; Isidoro, *et al.*, 2022).

Sabe-se que a principal causa deste efeito adverso é a ação direta dos quimioterápicos no sistema nervoso central. No bulbo encefálico existe uma região quimiorreceptora, conhecida como “zona de gatilho”, conforme ilustrado na Figura 3, que constata a presença de substâncias estranhas ao organismo e por proteção libera estímulos para eliminá-las. O estímulo aferente liberado, viaja até o centro do vômito na medula, a qual é responsável por desencadear o mecanismo da êmese através de estímulos eferentes. Além desta rota, a êmese também pode ser provocada pela estimulação direta do trato gastrointestinal (TGI) e por mecanismos de memória e aprendizado, que explicam casos de vômitos antecedentes à sessões de quimioterapia e também justificam por quê o controle no primeiro ciclo quimioterápico é importante para os ciclos seguintes (Rodrigues, *et al.*, 2021).

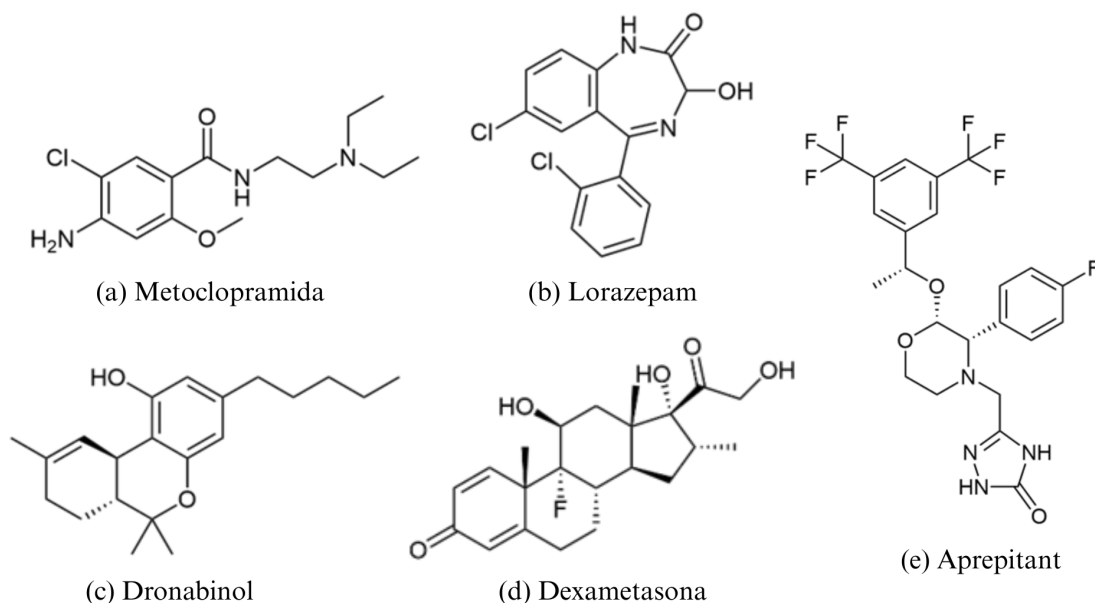
Figura 3: Localização da “zona de gatilho” no bulbo encefálico



Fonte: Jove, 2025.

Nota-se que existem inúmeros receptores ligados à êmese, tornando o seu controle completo uma tarefa difícil. Desta forma, o procedimento adotado envolve a combinação de mais de um antiemético, com diferentes mecanismos de ação. Os antieméticos utilizados na oncologia variam entre antagonistas dos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos (a), benzodiazepínicos (b), canabinóides (c), esteróides (d) e antagonistas de receptores NK1 (e), conforme Figura 4 (Pulido; Aleixo, 2004; Rodrigues, *et al.*, 2021).

Figura 4: Antieméticos utilizados na oncologia



Fonte: Pulido; Aleixo, 2004; Rodrigues, *et al.*, 2021.

Dentre os antagonistas dopaminérgicos, destaca-se a metoclopramida, cuja estrutura está ilustrada na Figura 4, e é responsável por bloquear a “zona de gatilho” evitando os estímulos eferentes que ocasionariam o vômito. Além disso, este fármaco induz a motilidade do TGI, permitindo o esvaziamento gástrico, evitando a estase (esvaziamento retardado do estômago) e dilatação gástrica, que seriam fatores responsáveis pela êmese. A metoclopramida também é capaz de reduzir a sensibilidade de nervos viscerais que conduzem impulsos do TGI até o centro do vômito (Rodrigues, *et al.*, 2021).

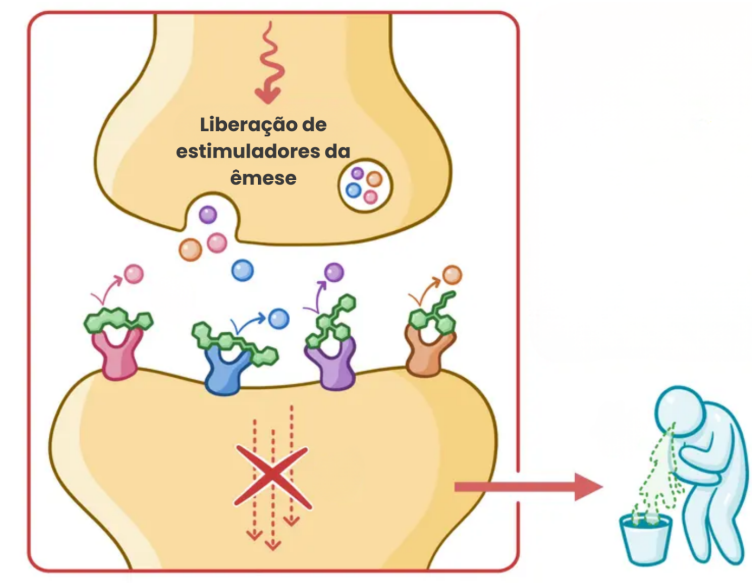
Alguns quimioterápicos estimulam a liberação da serotonina (5-HT), o que provoca o reflexo do vômito. Portanto bloqueadores de receptores de serotonina, como a ondansetrona, impedem a ligação da serotonina em seus sítios, evitando a êmese. O receptor de neurocinina 1 (NK1) está presente no centro do vômito e seu estímulo pode ocasionar náuseas e êmese, em vista disso, inibidores de receptores NK1, como aprepitant, também são considerados antieméticos eficazes (Rodrigues, *et al.*, 2021).

Compostos como benzodiazepínicos, canabinóides e esteróides, apesar de não terem seu uso e classificação primária como antieméticos, também possuem efeitos positivos no controle de NVIQ. Em relação ao benzodiazepínicos, sua ação é devido ao bloqueio atípico de receptores de dopamina e serotonina ocasionado pela olanzapina, por exemplo. Estudos demonstram que as evidências que indicam o uso de canabinóides para prevenção de NVIQ ainda são insuficientes, mas o dronabinol é permitido no Brasil para uso refratário, ou seja, quando as terapias convencionais forem ineficazes. Em relação aos esteróides, o mecanismo de ação ainda não foi bem definido, mas acredita-se que os corticóides interferem na produção

e atuação de prostaglandinas, que desempenham um papel na fisiopatologia do vômito (Rodrigues, *et al.*, 2021).

Desta maneira, a maioria dos antieméticos atuam como antagonistas de receptores, bloqueando a ação de estimuladores da êmese, como dopamina, serotonina e neurocinina 1 (NK1), conforme ilustrado na Figura 5.

Figura 5: Mecanismo de ação antieméticos



Fonte: adaptado de Constantini, 2025.

A escolha adequada antieméticos é responsável por garantir uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes que sofrem com náuseas e vômitos ocasionados por antineoplásicos. No mercado atual existem fármacos que apresentam segurança e eficácia comprovada e são indicados pela Associação Brasileira de Cuidados Paliativos e também pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) com o objetivo de aprimorar desfechos clínicos (Rodrigues, *et al.*, 2021).

1.2 POLIFARMACOLOGIA

Desde o princípio, o desenvolvimento de fármacos foi guiado pela busca de moléculas que apresentem alta especificidade pelos seus alvos. O objetivo da pesquisa convencional, ao se basear na mínima interação possível fora do sítio ativo, é minimizar os efeitos adversos. O processo de *drug discovery* focado em um único alvo foi muito beneficiado pelos avanços tecnológicos, principalmente com o advento da genômica e da biologia molecular, que

aprimoraram a identificação de alvos moleculares e possibilitaram uma maior afinidade entre os receptores e os fármacos, resultando em terapias mais específicas (Kabir; Muth, 2022; Bolognesi; Cavalli, 2016).

No entanto, nos últimos vinte anos, a descoberta de novos fármacos vem se tornando cada vez mais desafiadora e o principal motivo é a falta de eficácia das moléculas investigadas, ou suas toxicidades. Em contrapartida, estudos mais aprofundados foram feitos com alguns medicamentos bem-sucedidos e descobriu-se que estes modulavam mais de um alvo e que seus êxitos provavelmente estavam relacionados a isto (Kabir; Muth, 2022).

O anticancerígeno imatinibe é um exemplo notável, uma vez que, inicialmente foi projetado para inibir apenas a BCR-ABL, que é uma proteína anormal codificada pela fusão indevida dos genes BCR e ABL, que possui grande relevância para a leucemia mieloide crônica. Sua inibição ocasiona o rompimento da sinalização que gera a proliferação de células cancerosas. Porém, posteriormente descobriu-se que o imatinibe também inibe outras proteínas tirosina quinases como o kit do fator de crescimento de células-tronco/mastócitos (KIT) e o receptor beta do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRB). Essa inibição adicional aumentou seu escopo de uso quimioterápico, pois as proteínas KIT e PDGFRB desempenham papéis fundamentais nos tumores estromais gastrointestinais (GIST) e doenças mielodisplásicas/mieloproliferativas (MDS/MPD), respectivamente (Bolognesi; Cavalli, 2016; Antolin, *et al.*, 2017).

Importante citar que a conduta norteada pela alta especificidade é realmente muito eficaz para patologias que possuem um mecanismo bem estabelecido e descomplicado. Entretanto, para doenças multifatoriais e complexas, essa abordagem não está demonstrando ser muito efetiva. Doenças como câncer e distúrbios do sistema nervoso central (SNC) possuem numerosas vias envolvidas no progresso da enfermidade e portanto, diversas proteínas podem se tornar alvos para compostos bioativos, que podem atuar de forma múltipla por efeitos aditivos ou por sinergismo (Kabir; Muth, 2022).

A resistência adquirida é outro obstáculo atual no tratamento do câncer. As células tumorais evoluem com o tempo e desenvolvem fatores de resistência através de mutações e do efluxo do medicamento ocasionado por êmeses, por exemplo. Normalmente, esses mecanismos de resistência são mais evidentes quando um único alvo foi modulado, alterando diretamente a eficácia do fármaco. Em moléculas multi-alvos, mesmo que surjam esses mecanismos, existem outras vias que podem continuar garantindo a eficácia do medicamento.

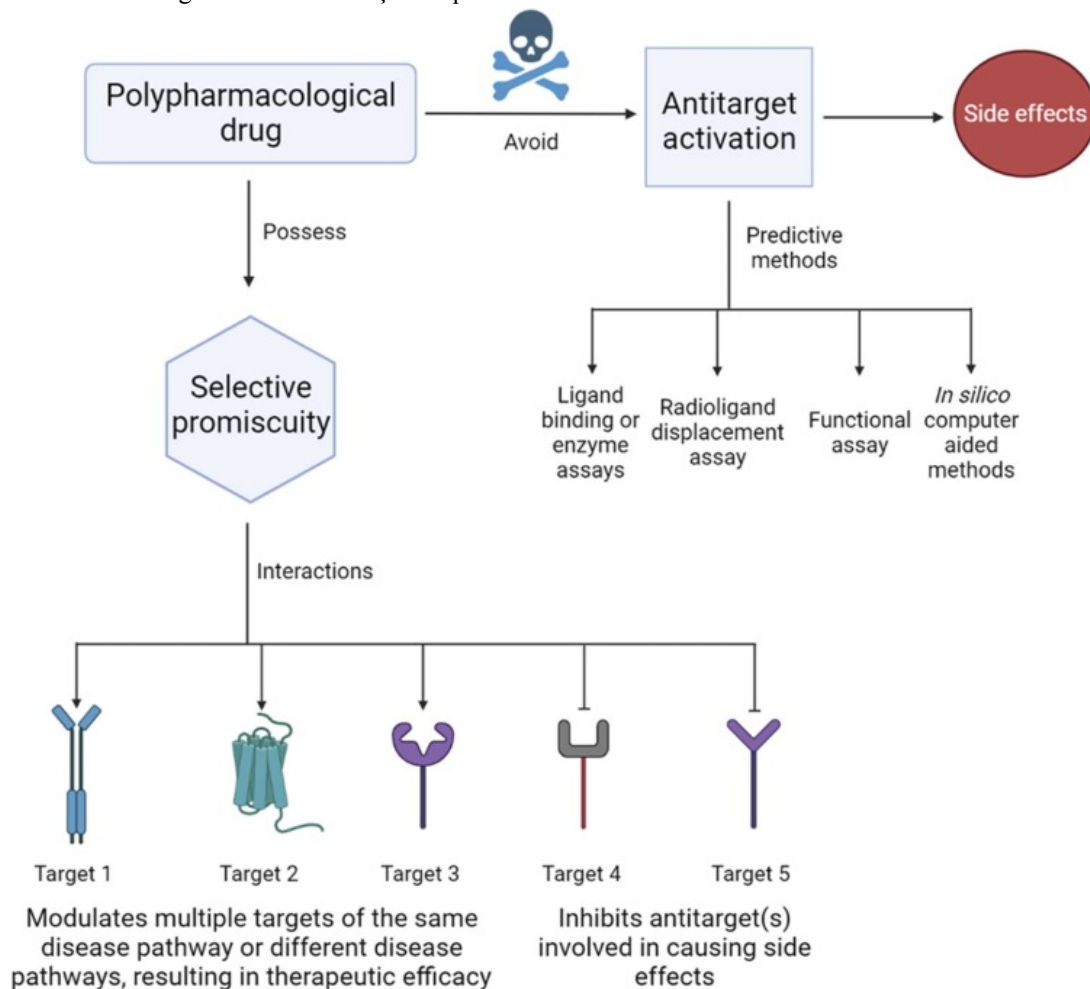
Portanto, a polifarmacologia pode superar ou retardar a resistência adquirida a medicamentos (Kabir; Muth, 2022).

Além disso, a polifarmacologia também pode ser empregada com o intuito de atingir alvos distintos, porém funcionalmente integrados, abrangendo tanto aqueles envolvidos na patologia primária quanto os relacionados aos efeitos adversos decorrentes do tratamento. Por exemplo, no contexto do câncer, em que a quimioterapia frequentemente induz êmese, é possível projetar compostos que atuem de forma dual, combatendo o tumor e, ao mesmo tempo, mitigando o sintoma causado pelo próprio tratamento.

A priori, faria sentido pensar que apesar destes benefícios, estes medicamentos teriam mais efeitos adversos. Porém, o que acontece é que quando vários alvos são modulados por uma única molécula polifarmacológica, apenas o efeito terapêutico é sinergizado, e não os efeitos adversos. Este “sinergismo seletivo” se justifica pois vários alvos são exclusivos de células doentes e não estão presentes em células saudáveis (Kabir; Muth, 2022).

Para uma molécula ser considerada polifarmacológica é preciso que ela se ligue a múltiplas proteínas dentro das vias de uma doença. Essa capacidade foi nomeada como “promiscuidade”. Apesar do termo possuir uma conotação negativa, espera-se uma promiscuidade seletiva, que ocasione a mínima ligação possível em anti alvos, o que resultaria em efeitos adversos. Para isto, é feita uma triagem em bibliotecas de moléculas buscando ligações com anti alvos conhecidos, que já foram relacionados à segurança farmacológica, conforme demonstrado pela Figura 6 (Kabir; Muth, 2022).

Figura 6: Demonstração da promiscuidade seletiva de fármacos multialvos



Fonte: Kabir; Muth, 2022.

A identificação da promiscuidade de moléculas passou a ser um objeto de estudo de diversos pesquisadores e desde então, relacionou-se às propriedades físico-químicas. A lipofilicidade é uma forte preditora de promiscuidade, pois a maioria dos sítios de ligação à proteínas são hidrofóbicos. Logo, moléculas lipofílicas tendem a ter mais afinidade pelo alvo, e serem mais promíscuas (Kabir; Muth, 2022).

O estado iônico de uma molécula também possui uma importância notável na promiscuidade. Compostos que são ionizados em pH fisiológico não tendem a ser naturalmente promíscuos, pois existem requisitos angulares e de distância necessários para que ocorra ligações de hidrogênio e outras interações polares com os alvos. Ou seja, uma molécula ionizada precisa estar orientada corretamente para que seja promíscua. Entretanto, moléculas básicas ($pK_a > 6$) são protonadas em pH fisiológico, e esta carga positiva em um

centro básico é uma característica comum em diversos farmacóforos envolvidos em ligações em múltiplos alvos, conferindo-lhes uma promiscuidade relativa (Kabir; Muth, 2022).

Fatores como massa molecular, número de ligações rotativas e contagens de anéis também afetam a promiscuidade de substâncias, mas em menor escala. Existem ferramentas computacionais que auxiliam nesta análise, como *structure based drug designing* (SBDD), que estuda a estrutura tridimensional do complexo proteína-alvo, abrangendo métodos como *docking* molecular, modelagem de farmacóforo, análise e comparação de sítios de ligação. Procedimentos envolvendo *ligand based drug designing* também podem ser usados, esta abordagem se resume em definir requisitos estruturais para o alvo com base nas características estruturais do ligante conhecido (Kabir; Muth, 2022).

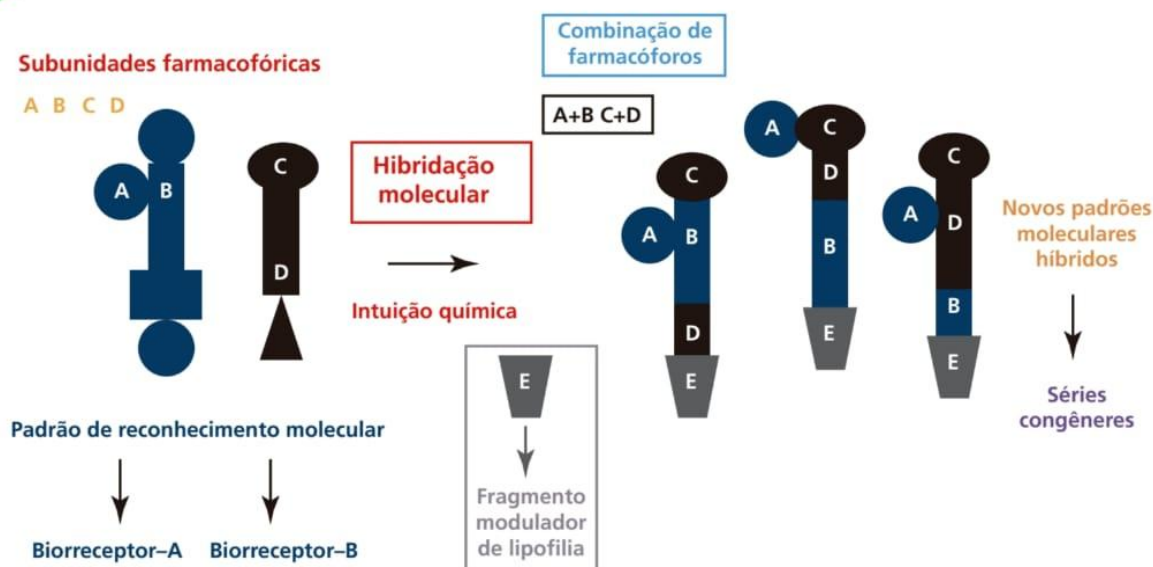
1.2.1 Hibridação molecular

O combate às doenças multifatoriais pode ser alcançado pela inclusão de numerosos medicamentos ao regime de tratamento ou pelo uso de um único medicamento polifarmacológico. Além de aumentar a adesão ao tratamento pela diminuição de doses a serem tomadas, a polifarmacologia também reduz a complexidade farmacocinética e interações medicamentosas (Kabir; Muth, 2022).

A hibridação é uma estratégia de desenho molecular utilizada na síntese de fármacos multialvos. Esta técnica reúne características estruturais de dois compostos bioativos distintos em uma nova substância que poderá apresentar mais de uma atividade. Quando os dois alvos selecionados pertencem à mesma janela bioquímica, como por exemplo a cascata do ácido araquidônico, pode-se denominar o composto estudado de protótipo de fármaco duplo, dual ou misto. Entretanto, quando os alvos pertencerem a rotas bioquímicas diferentes, mas estão relacionados a uma mesma fisiopatologia, denomina-se o composto de protótipo de fármaco simbiótico (Barreiro; Fraga, 2015).

O planejamento molecular deve-se considerar todos os fatores estruturais relacionados aos dois alvos, a fim de garantir afinidades relativas semelhantes. Na prática, o químico medicinal deve obter análogos inspirados nos ligantes naturais (fisiológicos) dos dois alvos em uma única arquitetura molecular, focando na preservação das contribuições farmacofóricas para reconhecimento dos dois biorreceptores, conforme Figura 7 (Barreiro; Fraga, 2015).

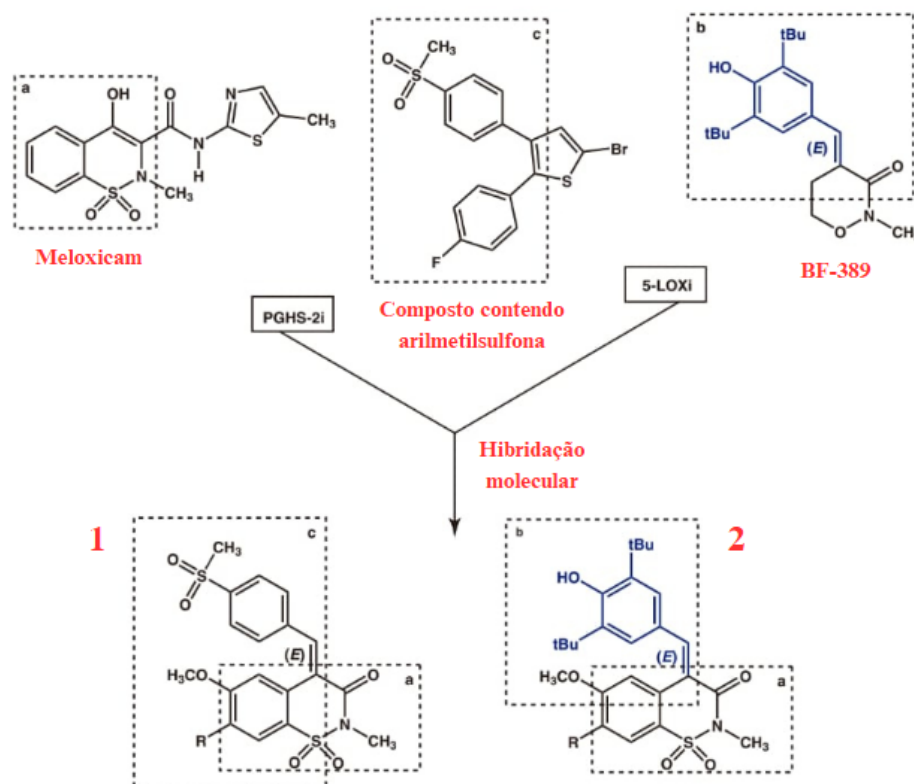
Figura 7: Aplicação da hibridação molecular para desenho de ligantes duplos ou simbióticos.



Fonte: Barreiro; Fraga, 2015.

Um exemplo de planejamento de protótipo a fármaco duplo é o desenho de inibidores duplos de 5-LOX e COX-2 (PGHS-20), ambas enzimas participam da cascata do ácido araquidônico e estão envolvidas em processos inflamatórios. A inibição da COX-2 impede o surgimento de efeitos gastroirritantes e a redução da resposta quimiotática é ocasionada pela inibição da 5-LOX. A Figura 8 demonstra como esta técnica foi empregada neste caso, o meloxicam (a) foi descrito como agente inibidor seletivo para COX-2, o derivado BF-389 (b) é inibidor da 5-LOX e o composto (c) possui a unidade arilmetilsulfona que está relacionado ao rofecoxibe (inibidor seletivo de COX-2). Desta maneira, foram desenhados dois híbridos, o primeiro (1) mantendo a subunidade benzotiazinônica (a) e incluindo a unidade arilmetilsulfona (c) e o segundo híbrido (2) contendo a subunidade benzotiazinônica (a) e incluindo a subunidade 2,4-di-terc-butilfenol (b) (Barreiro; Fraga, 2015).

Figura 8: Desenho de inibidores duplos da 5-LOX e COX-2.



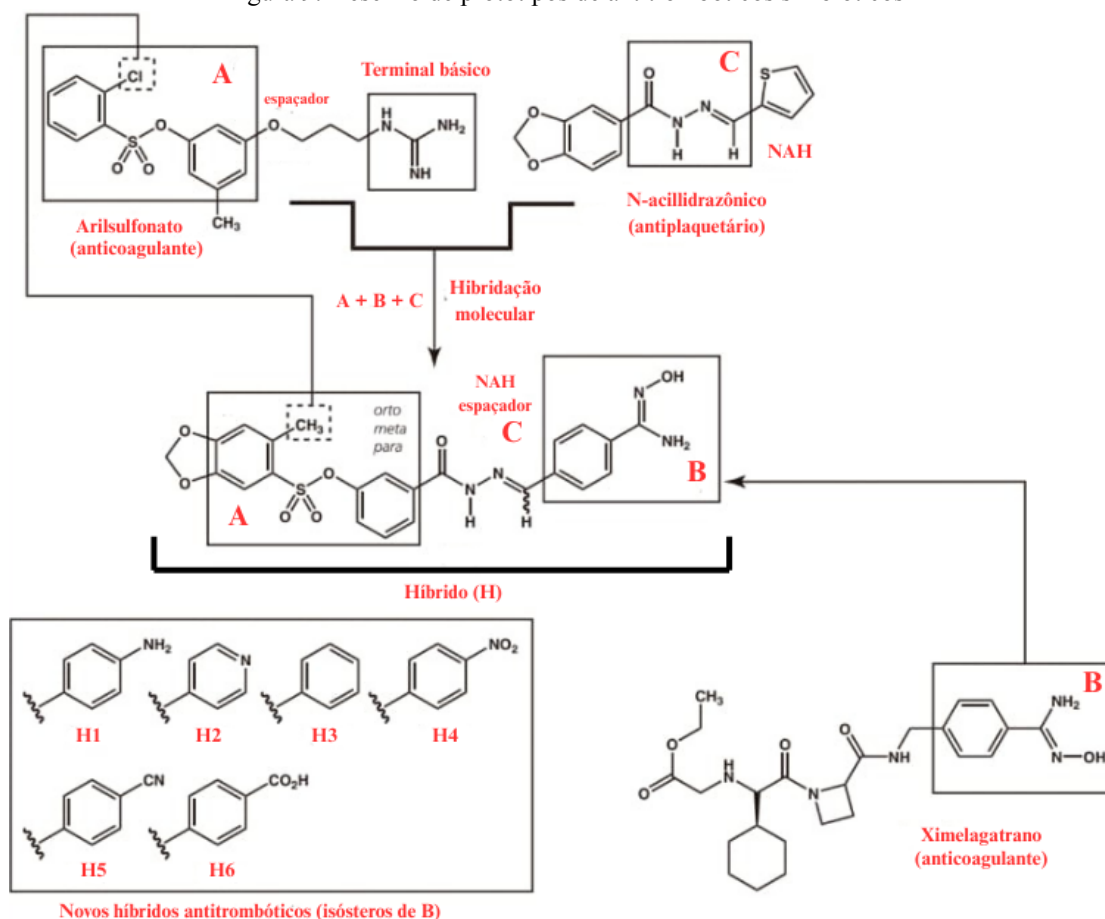
Fonte: adaptado de Barreiro; Fraga, 2015.

Focando-se em protótipos de fármacos simbióticos, tem-se o exemplo descrito pelo planejamento de candidatos a fármacos antitrombóticos simbióticos. Na clínica, geralmente utiliza-se fármacos com ação anticoagulante e antiplaquetária, a fim de se obter uma resposta antitrombótica mais eficiente. Esta prática chamou atenção de diversos grupos de pesquisa que passaram a buscar agentes simbióticos, que atuassem tanto em receptores associados a agregação plaquetária quanto em alvos ligados à cascata de coagulação sanguínea (Barreiro; Fraga, 2015).

Foi proposto por Lima e colaboradores (2008), a obtenção de novos compostos simbióticos desenhados como candidatos a fármacos antitrombóticos. Foi hibridado protótipos de ximelagatran e arilsulfonato, ambos inibidores de trombina, que é uma enzima essencial na coagulação sanguínea, com um protótipo N-acilidrazônico, que possui propriedades antiplaquetárias. A arquitetura molecular construída visou preservar as subunidades farmacofóricas responsáveis pelas atividades propostas, A, B e C, conforme Figura 9. Foi feita uma troca bioisostérica em A e em B, visando a otimização de propriedades farmacocinéticas. Em A, trocou-se o Cl por CH₃, isómeros monovalentes, e em B substituiu-se o grupamento N-hidroxi-benzamidina por diversas funcionalidades de pKa variável, originando seis híbridos diferentes (H1-H6). O espaçamento no entre a subunidade

A do arilsulfonato e o terminal básico também foi respeitado na arquitetura do híbrido, inserindo uma subunidade do protótipo antiplaquetário C como espaçador (Lima, *et al.*, 2008).

Figura 9: Desenho de protótipos de antitrombóticos simbióticos



Fonte: adaptado de Barreiro; Fraga, 2015

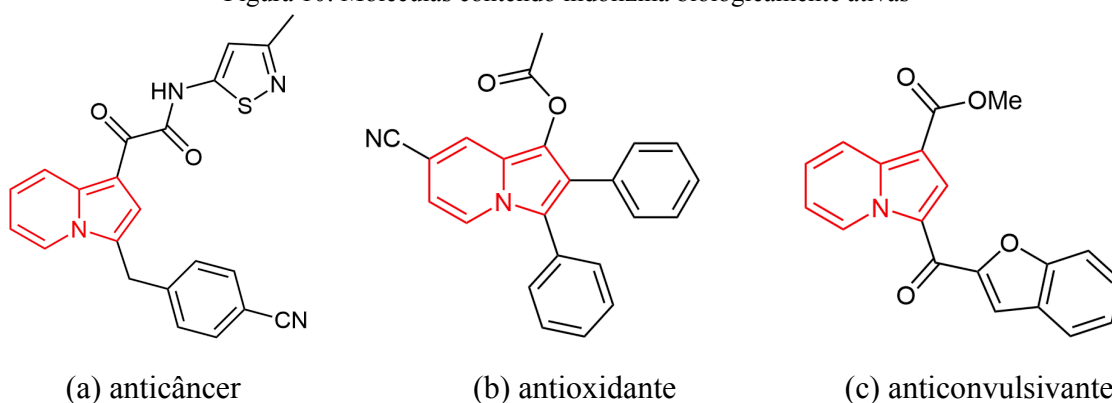
Propriedades físico-químicas e o ponto de ligação do ligante são cruciais para o sucesso de um híbrido. Em relação a liberação do fármaco e sua estabilidade *in vivo*, os híbridos podem ser classificados como cliváveis e não cliváveis. Os ligantes cliváveis são metabolicamente degradados, ou seja, são dependentes do ambiente fisiológico (pH, enzimas, concentração de metabólitos, dentre outros), que por sua vez pode estar associado à desintegração do híbrido, liberando suas entidades ativas individuais que atuam em seus alvos biológicos com ação independente. Estas substâncias são denominadas de “cofármacos” e caracterizam-se por dois compostos bioativos idênticos ou diferentes, combinados por meio de uma ligação clivável (Kumar; Herrmann; Tsogoeva, 2020).

Considerando os exemplos citados é possível concluir que a hibridação molecular é uma técnica muito atraente e eficaz de planejamento e desenho de novos protótipos candidatos a fármacos. Sendo útil na síntese de novas moléculas ou até mesmo na busca por novos alvos para medicamentos antigos que já tenham sua proteção patentária expirada, na abordagem denominada de *Selective Optimization of Sides Activities* (SOSA), que já antecipa sua biodisponibilidade, propriedades farmacocinéticas e ausência de provável toxicidade (Barreiro; Fraga, 2015).

1.3 O NÚCLEO INDOLIZINA

A indolizina é uma estrutura considerada privilegiada no desenvolvimento de fármacos. Alguns derivados de indolizinas são candidatos a fármacos e possuem potencial para ensaios clínicos, conforme Figura 10 (Dawood; Abbas, 2020). O composto (a) demonstrou ser efetivo contra linhas de células cancerígenas multirresistentes ao Taxol - fármaco anticancerígeno de referência - mais especificamente MES-SA/DX5 e HL60/TX1000, isoladas de sarcoma uterino e leucemia mieloide aguda, respectivamente (James, *et al.*, 2011). O composto (b) exibiu uma forte inibição da peroxidação lipídica, que causa danos às membranas celulares e o composto (c) teve sua atividade anticonvulsivante estudada em camundongos e foi selecionado como protótipo para o desenvolvimento de um novo anticonvulsivante pois provou ter atividade sem neurotoxicidade (Singh; Mmatli, 2011).

Figura 10: Moléculas contendo indolizina biologicamente ativas



Fonte: Singh; Mmatli, 2011.

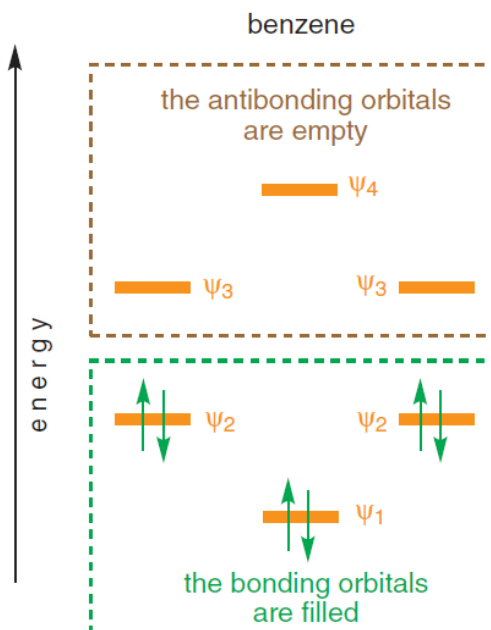
Este trabalho irá se concentrar em sua atividade anticancerígena, pois já foi demonstrado que o núcleo de indolizina possui atividade anticancerígena frente a linhas de células de câncer colorretal, de próstata, pâncreas, mamas, útero, fígado e leucemia,

comprovando sua importância oncoterapêutica, que foi a responsável por impulsionar o desenvolvimento de diversas metodologias sintéticas que levam à moléculas contendo este heterociclo (Silva, *et al.*, 2023; Lee, *et al.*, 2022; Boot, *et al.*, 2014; Nam, *et al.*, 2022).

O núcleo indolizina consiste em um anel heterocíclico fundido contendo nitrogênio conforme foi demonstrado na Figura 1. Uma característica de sua estrutura que é crucial para sua relevância química e biológica é sua aromaticidade. Interações intermoleculares envolvendo anéis aromáticos são essenciais para o entendimento do reconhecimento químico e biológico entre receptores e ligantes. Compostos aromáticos são sistemas cíclicos, totalmente conjugados e planares, que possuem extrema estabilidade devido à ocupação exclusiva de orbitais moleculares ligantes (Ward; Beswick, 2014; Meyer; Castellano; Diederich, 2003).

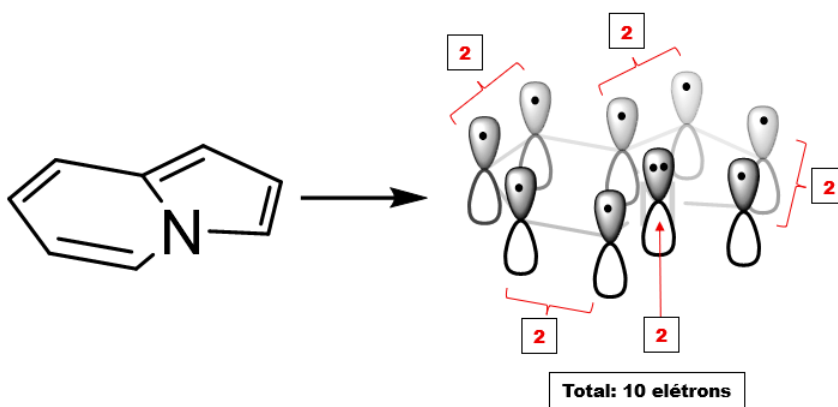
Sistemas aromáticos seguem a regra de Hückel, que se baseia na estrutura e estabilidade do benzeno para prever e compreender a estabilidade aromática de outros compostos. Conforme a Figura 11, é possível observar que o benzeno possui 6 elétrons π , que ocupam todos os orbitais moleculares ligantes, resultando em uma estrutura chamada de *closed shell*. Todos os compostos cíclicos, totalmente conjugados e planares possuirão um orbital de menor energia, seguido por uma pilha de pares degenerados de orbitais com energia crescente. O orbital de menor energia pode suportar 2 elétrons, enquanto cada camada de pares de orbitais degenerados podem acomodar 4 elétrons, portanto para formar a *closed shell* e serem considerados aromáticos, os compostos precisaram ter $4n+2$ elétrons π , em que “n” é um número inteiro que corresponde ao número de pares de orbitais degenerados (Clayden, Greeves; Warren, 2012).

Figura 11: diagrama de orbital molecular do benzeno



Fonte: Clayden; Greeves; Warren, 2012.

O núcleo indolizínico é composto por uma estrutura cíclica, planar e totalmente conjugada, possuindo um sistema de 10 elétrons π deslocalizados, conforme demonstrado na Figura 12. Sendo assim, segue a regra de Huckel ($4n + 2 = 10 / n = 2$) e todos os critérios estabelecidos para ser considerado uma estrutura aromática.

Figura 12: elétrons π deslocalizados no núcleo indolizina

Fonte: autoria própria, 2025.

A maioria dos medicamentos comercializados atualmente possuem ao menos um anel aromático, e isto deve-se às formas de interação destes compostos com os alvos biológicos. As interações areno-areno são primordiais nas estruturas de macromoléculas biológicas, como DNA e proteínas, e em sua ligação com pequenas moléculas - como fármacos. Em um estudo

pioneiro envolvendo proteínas feito em 1985 por Burley e Petsko, foi demonstrado que, em média 60% das cadeias laterais aromáticas de aminoácidos estão envolvidas em interações do tipo π - π (Meyer; Castellano; Diederich, 2003).

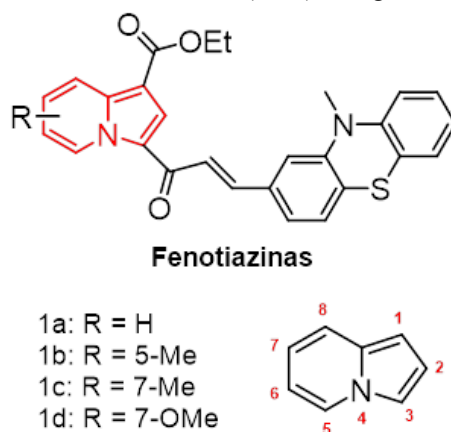
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 EFEITOS ANTICANCERÍGENOS DE DERIVADOS INDOLIZÍNICOS

As indolizinas possuem ampla importância farmacêutica, possuindo atividades antitumorais, anti-HIV-1, anti-inflamatórias, antimicrobianas, anti-oxidantes, anticonvulsivantes, antituberculosas, anti-esquizofrênicas, além da atividade inibitória enzimática. Dentro de cada uma destas atividades existe um universo de conhecimentos e descrições a respeito da interação entre os derivados de indolizina e os mais diversos receptores envolvidos em cada patologia. Portanto, este trabalho será focado em sua capacidade inibitória tumoral, que é a responsável pela sua ação anticancerígena (Vieira, *et al.*, 2020; Singh; Mmatli, 2011; Silva, *et al.*, 2023; Dawood; Abbas, 2020).

Dawood e Abbas (2020) demonstraram a relação entre estrutura-atividade (SAR) de alguns derivados de indolizina que apresentaram ação antitumoral em ensaios biológicos. As fenotiazinas obtiveram *in vitro* atividade inibitória contra a farnesiltransferase, enzima que possui papel fundamental no desenvolvimento e progressão de vários tipos de câncer. Dentre os derivados analisados, demonstrados na Figura 13, o composto 1a apresentou uma maior potência, com uma concentração inibitória média (IC_{50}) de 9 nM, muito semelhante à referência (FTI-276) que possui IC_{50} de 7 nM. Os estudos de SAR demonstraram que substituintes para-orientados como cloro ou bromo foram bem tolerados, mas que a presença de grupamentos volumosos na fração da indolizina foi responsável por uma redução na eficácia biológica (Dawood; Abbas, 2020).

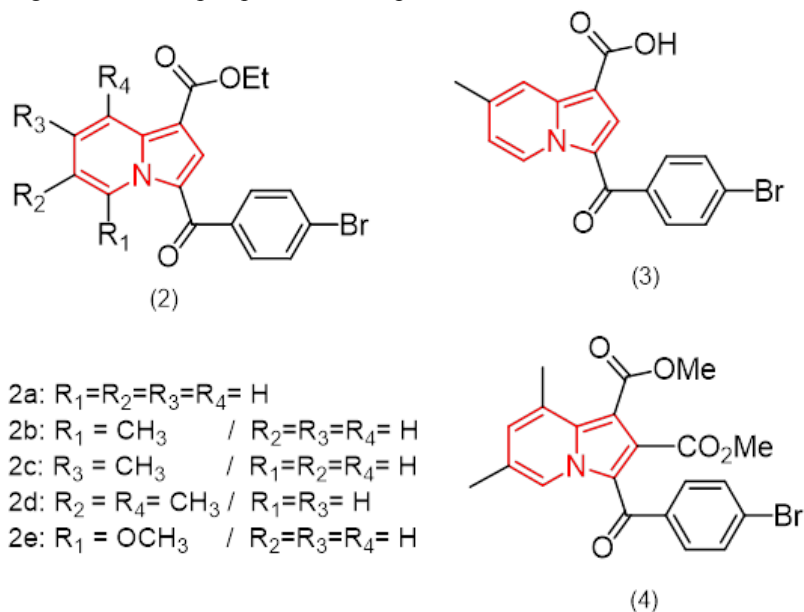
Figura 13: Relação entre estrutura-atividade (SAR) de alguns derivados da fenotiazinas



Fonte: Dawood e Abbas, 2020.

Diversos protótipos potenciais antiproliferativos derivados de indolizinas (Figura 14) foram testados contra 60 linhagens de células cancerígenas, estes estão demonstrados abaixo. Os ensaios biológicos revelam que todos os compostos apresentam atividade antitumoral boa e seletiva, especificamente o composto 2d que apresentou IC_{50} de 1,07 μ M e provou ser um composto *lead* no desenvolvimento de novas estruturas antitumorais (Dawood; Abbas, 2020).

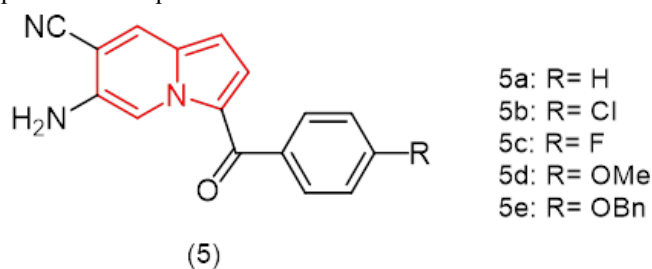
Figura 14: Protótipos potenciais antiproliferativos derivados de indolizinas



Fonte: Dawood e Abbas, 2020.

Nos protótipos substituídos por ciano e amino (5), conforme Figura 15, o composto 5d resultou em uma maior atividade inibitória frente a linha de células A549, derivadas de um tumor pulmonar de pneumócito tipo II. E a troca do grupo $-CN$ por $-CO_2Et$ foi responsável por uma diminuição considerável na atividade do composto, demonstrando que a eficácia do composto está relacionada à presença dos grupamentos ciano, amino e 4-metoxifenil (Dawood; Abbas, 2020).

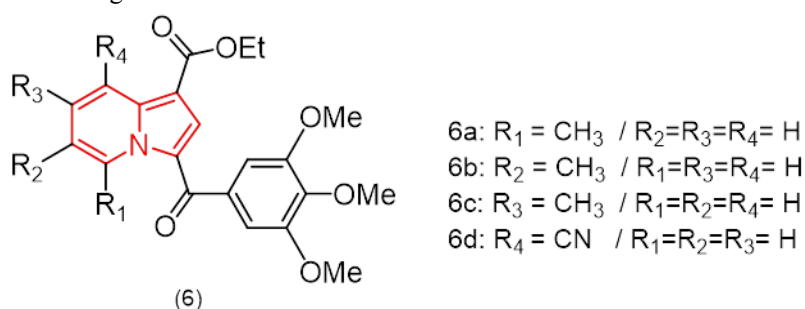
Figura 15: Protótipos potenciais antiproliferativos derivados de indolizinas substituídos por ciano e amino



Fonte: Dawood e Abbas, 2020.

Considerando outro grupo de derivados de indolizinas (6), demonstrado na Figura 16, que foram relacionados à seus efeitos citotóxicos, os protótipo 6a e 6d foram os mais ativos contra linhagens celulares de melanoma, MDA-MB-435, com inibição de crescimento médio (IG_{50}) de aproximadamente 30 nM. Além disso, a presença do éster na posição 1 do núcleo da indolizina, contribuiu para a alta atividade inibitória da polimerização da tubulina, que é uma proteína essencial na maquinaria celular, possuindo importância na divisão celular e na progressão do câncer. Entretanto, a presença de éster no carbono C2 da indolizina ocasionou uma redução drástica da atividade inibitória. O composto 6a teve um valor de IC_{50} de 8,02 μ M, enquanto o mesmo composto com mais um éster inserido na posição 2 teve um IC_{50} de 173,54 μ M. A presença da fração 3,4,5-trimetoxifenil também promoveu um aumento na eficácia frente a grupamentos como 4-metoxifenil ou 3,4-dimetoxifenil (Dawood; Abbas, 2020).

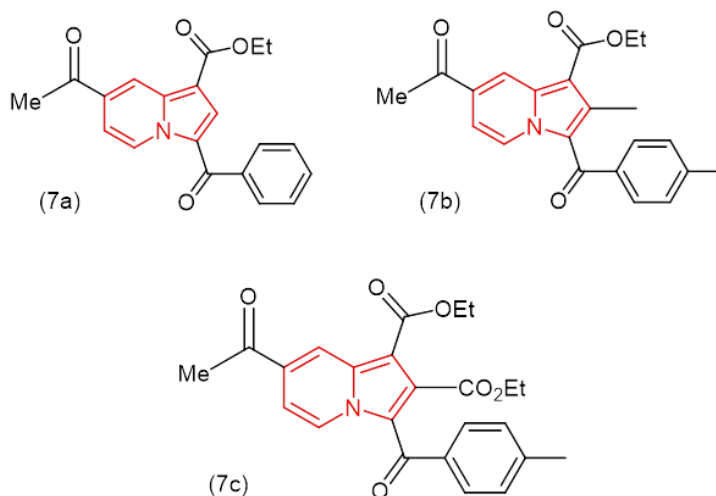
Figura 16: Derivados de indolizina com atividade citotóxica



Fonte: Dawood e Abbas, 2020.

Os compostos (7a), (7b) e (7c), demonstrados na Figura 17, exibiram atividade anticancerígena notável frente à células do tecido uterino, SiHa, com atividade mínima de crescimento celular de -63.1, -22.4 e -54,8%, respectivamente, em comparação com a referência de -74,1%, adriamicina (Dawood; Abbas, 2020).

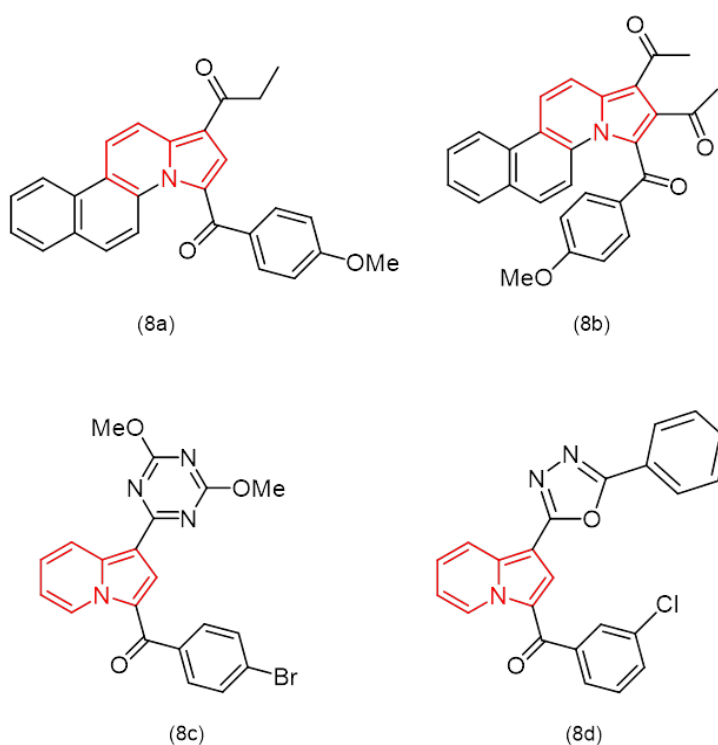
Figura 17: Derivados de indolizina com atividade citotóxica em células do tecido uterino (SiHa)



Fonte: Dawood e Abbas, 2020.

Os compostos apresentados na Figura 18 exibiram atividade anticancerígena frente a linhagens celulares do câncer de mama. Os compostos (8a) e (8b) inibiram cerca de 50% o crescimento das células MCF-7 e T-47D. A molécula (8c) teve um valor de IG_{50} de 920 nM contra as células MDA-MB-231/ATCC e o protótipo (8d) apresentou maior ação citotóxica em comparação com o medicamento tradicional, doxorrubicina, com IC_{50} de 20,64 μ M frente à linha de célula MCF-7/HTB-22 (Jadhav, *et al.*, 2024).

Figura 18: Derivados de indolizina com atividade citotóxica em células do câncer de mama



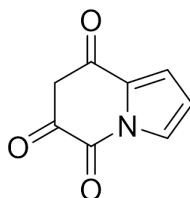
Fonte: Jadhav, *et al.*, 2024.

Os dados apresentados ratificam a atividade antitumoral característica de moléculas contendo indolizina e demonstram que, substituintes possuem um papel crucial na eficácia destes derivados, podendo ocupar posições variadas, exercendo influência sobre sua atividade biológica. Estudos relacionados a este heterociclo se consolidaram muito na última década e comprovaram sua eficácia frente à diversas linhagens celulares cancerígenas. Pesquisas indicam que os compostos contendo indolizinas operam através de mecanismos variados, podendo induzir apoptose, inibir a divisão celular e interromper vias de sinalização celular cruciais para a sobrevivência e proliferação das células cancerígenas (Jadhav, *et al.*, 2024).

2.2 SÍNTESIS DE DERIVADOS INDOLIZÍNICOS

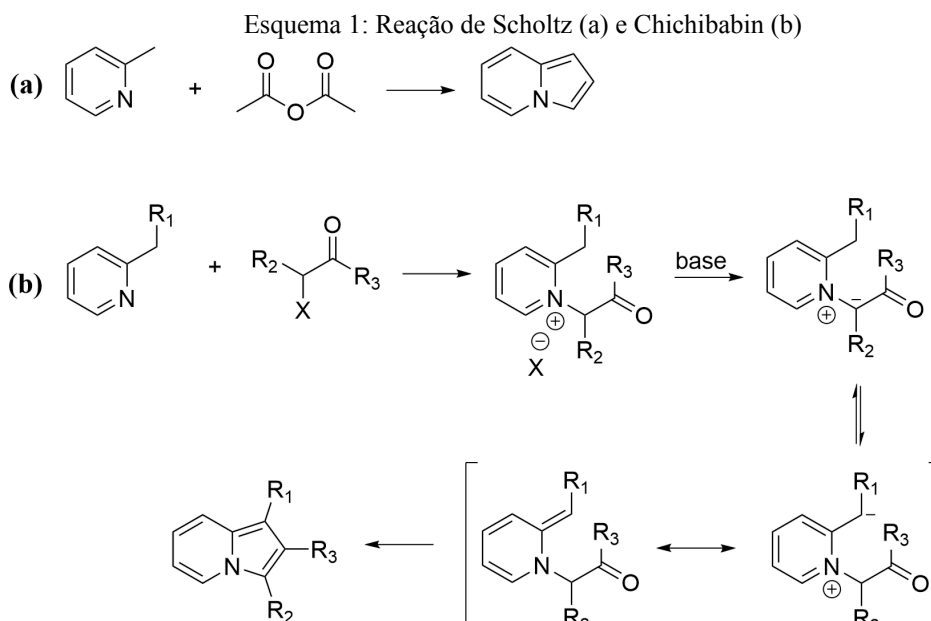
Em 1890 o químico italiano Angelo Angeli relatou a preparação do imino-anidrido (Figura 19) a partir do ácido pirroilpirúvico e sugeriu que sua base correspondente completamente insaturada deveria ser denominada de pirindol, porém nomes como indolizina, pirrodina e pirrocolina foram surgindo posteriormente (Borrows; Holland, 1948).

Figura 19: Imino-anidrido reportado por Angelo Angeli



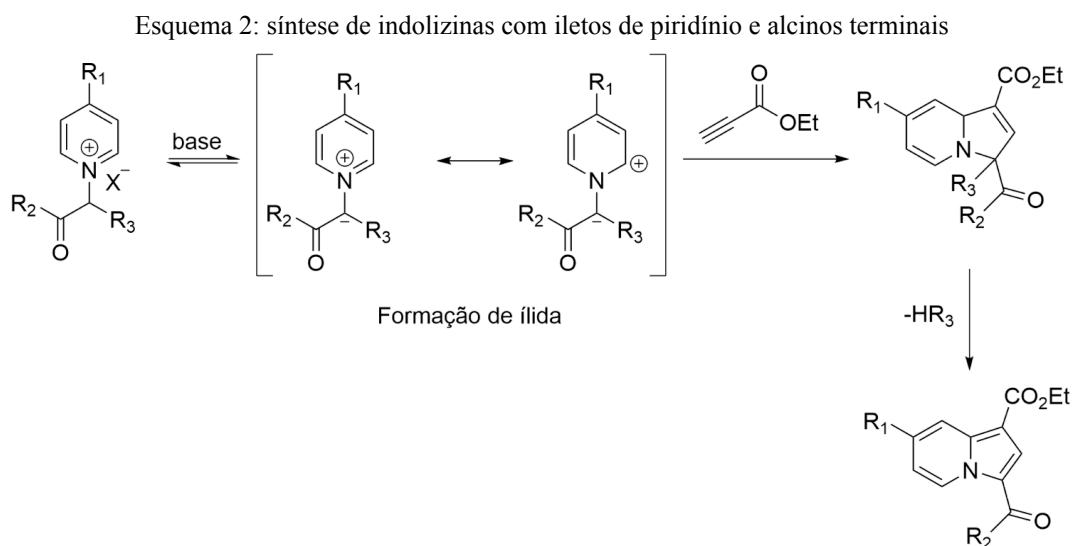
Fonte: autoria própria, 2025

Porém, foi só em 1912 que Matusik Scholtz sintetizou na Universidade de Greifswald na Alemanha pela primeira vez a estrutura citada por Angeli - a indolizina - a partir de 2-metilpiridina e anidrido acético, conforme o Esquema 1 (a). Já em 1927, Chichibabin desenvolveu uma abordagem geral para a síntese de indolizinas, que desde então é um dos métodos mais tradicionais utilizados, que consiste na condensação intermolecular de 2-alkilpiridinas com α -haloacetonas, originando um sal de piridínio quaternário que sofre uma ciclização intramolecular catalisada por base, conforme Esquema 1 (b) (Huang, *et al.*, 2024).



Fonte: Adaptado de Huang *et al.*, 2024; Kostik, *et al.*, 2001.

Em 2016 Bonte *et al.*, divulgaram a cicloadição 1,3- dipolar de sais de piridínio (íletos) com alcinos terminais originando indolizinas, conforme Esquema 2.

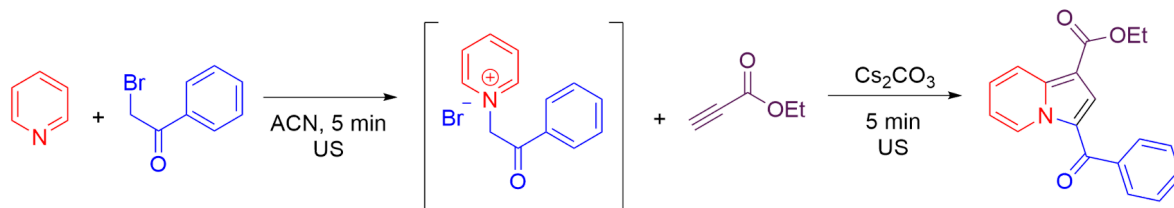


Fonte: Bonte, *et al.*, 2016.

Em 2024, Vieira *et al.* também sintetizaram indolizinas por meio da cicloadição 1,3-dipolar a partir de ylidas de piridínio e alcinos terminais, porém promovida por ultrassom. A sonicação da reação reduziu significativamente o tempo reacional para 10 minutos, considerando que no trabalho reportado por Bonte e *et al.*, as reações levavam em torno de 18 horas.

A reação promovida por ultrassom foi realizada em duas etapas, a primeira para sintetizar o sal de piridínio a partir da piridina com 2-bromoacetofenona e a segunda para reagir o sal formado com o alcino terminal utilizando carbonato de césio como base, conforme Esquema 3. A partir deste método, os autores obtiveram indolizinas substituídas com ésteres com rendimentos variando entre 21 e 99% (Vieira, *et al.*, 2024).

Esquema 3: Síntese de indolizinas por cicloadição 1,3-dipolar promovida por ultrassom



Fonte: adaptado de Vieira, *et al.*, 2024.

A aceleração da reação proporcionada pela irradiação ultrassônica se deve a formação, crescimento e colapso implosivo de bolhas em líquidos, originando microrreatores, além de contribuir para a dispersão de materiais em uma forma finamente dividida. Essas características fazem da sonoquímica um método verde privilegiado em síntese orgânica e será utilizado para a obtenção dos derivados indolizínicos iniciais deste trabalho (Vieira, *et al.*, 2020).

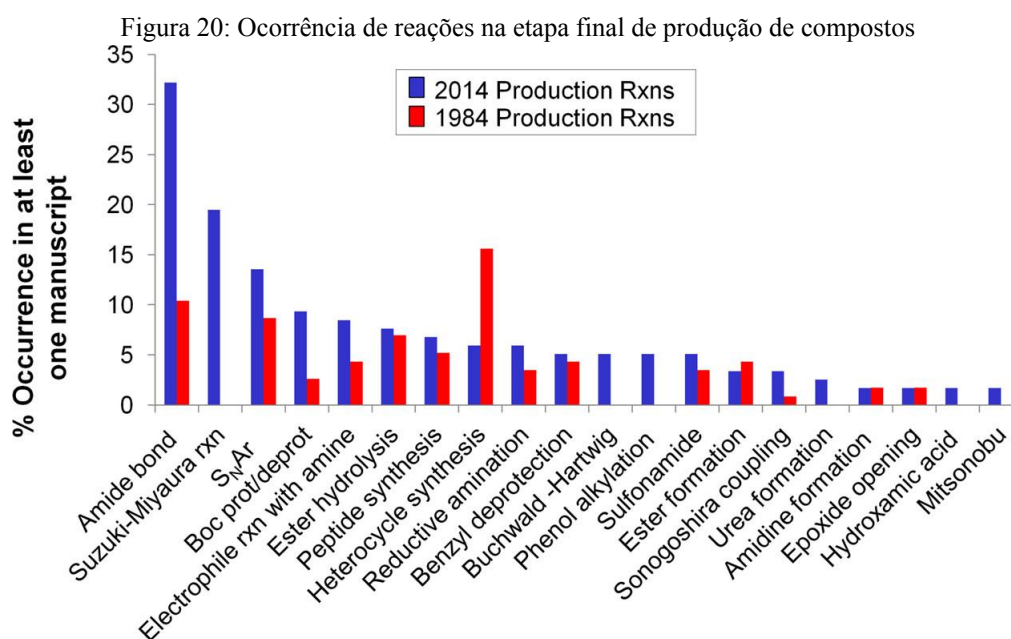
2.3 HIBRIDAÇÃO - SÍNTESE DE AMIDAS

A ligação amida tem recebido uma notável atenção na pesquisa acadêmica e na indústria farmacêutica devido a sua alta prevalência na natureza. No ambiente fisiológico, a formação de ligação amida é feita nos ribossomos, onde aminoácidos são unidos por ligações peptídicas, que são amidas, para originar complexas proteínas. Além do mais, a amida também está presente em peptídeos não codificados por ribossomos, em metabólitos essenciais e em vários produtos naturais. Em virtude da sua biocompatibilidade, a formação de amidas vem sendo uma das transformações químicas mais frequentes na síntese de ingredientes farmacêuticos ativos (IFA) (Pitzer; Steiner, 2016).

Em um levantamento feito em 2006 no departamento de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de Química de Processos de três empresas farmacêuticas líderes de mercado - GlaxoSmithKline, AstraZeneca e Pfizer - constatou-se que dentre as reações utilizadas para construção molecular, a acilação era a segunda classe mais frequente, perdendo apenas para

alquilação e arilação de heteroátomos. Dentre as acilações realizadas, a N-acilação - responsável por formar amidas - correspondia a 66%, enfatizando sua abundância em moléculas de fármacos (Carey, *et al.*, 2006).

Uma nova análise foi feita em 2015 por Brown e Bostrom, neste estudo os autores fizeram uma extração manual da literatura de artigos publicados no *Journal of Medicinal Chemistry* nos anos de 1984 e 2014. Considerando 114 artigos de 1984 e 118 artigos de 2014, foi averiguado que em 2014, a reação mais frequente na etapa final da produção de um composto foi a formação da ligação amida, conforme Figura 20 (Brown; Boström, 2015).



Fonte: Brown; Bostrom, 2015.

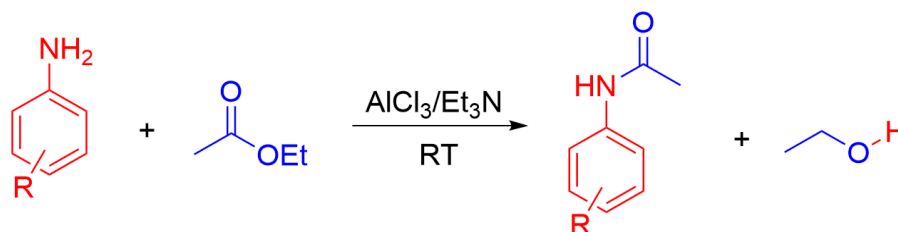
Neste trabalho será realizada a hibridação de derivados da indolizina com o antiemético vendido comercialmente metoclopramida, cujas estruturas estão na Figura 1 e 3, respectivamente. A hibridação das moléculas resultará em uma nova função orgânica, amida. A formação de amidas - amidação - ocorre a partir da reação entre uma amina e uma carbonila eletrofílica, comumente um éster ou ácido carboxílico.

2.3.1 Síntese de amidas a partir de aminas e ésteres

Existem inúmeras maneiras de formar ligações do tipo amida a partir de aminas e ésteres. Nos últimos anos, diversos protocolos de síntese mais limpos foram desenvolvidos, evitando o uso de reagentes tóxicos e corrosivos, como cloretos de acila ou anidridos ácidos.

O uso de catalisadores metálicos se tornou muito prevalente neste tipo de reação, Tong e *et al.* relataram em 2012 a N-acilação de arilaminas com ésteres utilizando um ácido de Lewis e uma base, cloreto de alumínio (AlCl_3) e trietilamina (Et_3N), respectivamente, conforme Esquema 4, obtendo bons rendimentos (53 - 96%) com condições brandas (Tong; *et al.*, 2012).

Esquema 4: N-acilação de arilaminas com ésteres utilizando $\text{AlCl}_3/\text{Et}_3\text{N}$



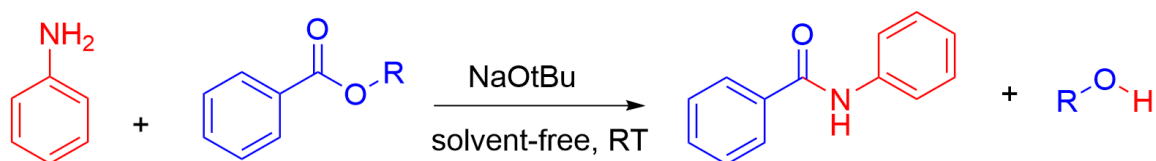
Fonte: Tong; *et al.*, 2012.

A reação que ocorre é uma adição seguida de eliminação, que começa com a adição do nitrogênio da amina no carbono eletrofílico da carbonila do éster, formando um intermediário tetraédrico que é convertido na amida quando a carbonila se regenera eliminando o grupo etóxi do éster. O alumínio atua como ativador de carbonila, desta maneira se complexa com o oxigênio aumentando a eletrofilicidade do carbono, diminuindo a energia de ativação necessária para que a adição ocorra, que é o passo determinante da reação (Tong; *et al.*, 2012).

Tong *et al.* também realizaram estudos computacionais baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT) para calcular os perfis energéticos da reação. Os resultados indicaram que a acilação, na ausência de catalisador metálico, apresenta uma barreira energética de 38,5 kcal/mol. Em contraste, quando o cloreto de alumínio é utilizado, a energia de ativação reduz-se significativamente para apenas 10,8 kcal/mol (Tong; *et al.*, 2012).

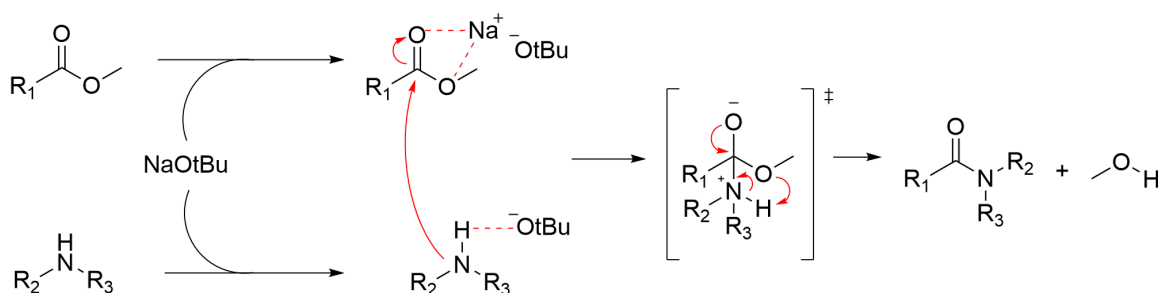
Em contrapartida, em 2021 Zhang *et al.* desenvolveram uma metodologia de amidação direta de ésteres com aminas utilizando apenas *tert*-butóxido de sódio (NaOt-Bu) em temperatura ambiente, conforme o Esquema 5. O procedimento desenvolvido pelos autores se adequa aos critérios da química verde e é considerado uma estratégia sustentável devido à ausência de metais de transição e solventes, além de apresentar um amplo escopo de substratos (Zhang; *et al.*, 2021).

Esquema 5: amidacão de ésteres com amina utilizando NaOt-Bu

Fonte: Zhang; *et al.*, 2021.

O mecanismo proposto pelos autores envolve a 1,3-quelação do éster com o cátion sódio do NaOtBu. Esta interação é responsável por ativar a carbonila, aumentando seu caráter eletrofílico e, conseqüentemente, torná-la mais suscetível ao ataque nucleofílico do nitrogênio da amina, conforme Esquema 6 (Zhang; *et al.*, 2021).

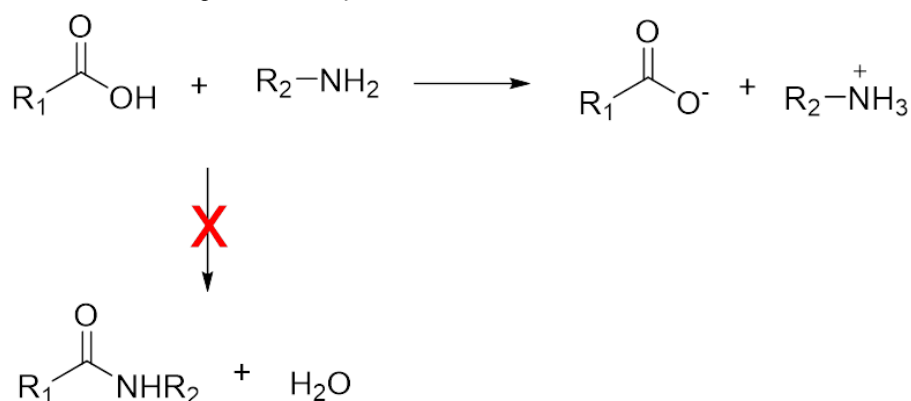
Esquema 6: Mecanismo de amidacão utilizando NaOtBu

Fonte: adaptado de Zhang e *et al.*, 2021

2.3.2 Síntese de amidas a partir de aminas e ácidos carboxílicos

Como já visto anteriormente, a formação de amidas ocorre por meio de uma substituição nucleofílica de carbonilas promovida por aminas. Portanto, pareceria lógico pensar que ácidos carboxílicos poderiam gerar amidas diretamente. Porém na prática, ao misturar uma amina (caráter básico) com ácidos carboxílicos o que prevalece é a reação ácido-base, e não a substituição nucleofílica, conforme apresentado no Esquema 7 (Clayden; Greeves; Warren, 2012).

Esquema 7: Reações com ácidos carboxílicos e aminas

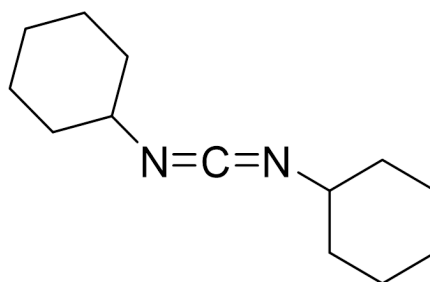


Fonte: adaptado de Clayden; Greeves; Warren, 2012.

Desta maneira, para realizar a síntese de amidas a partir de aminas e ácidos carboxílicos é necessário fazer uma pré-ativação do ácido carboxílico, exigindo o uso de recursos externos, como catalisadores, aditivos e agentes de acoplamento. O acoplamento envolve o ataque do grupo amino ao carbono carbonílico pré-ativado anteriormente. A ativação do ácido carboxílico é feita pela introdução de grupos retiradores de elétrons, formando um intermediário que pode ser transitório, ou seja, que reage imediatamente, ou uma molécula com estabilidade intermediária como haletos de acila, azidas ou anidridos, ou até mesmo uma molécula estável como um éster (El-Faham; Albericio, 2011).

A abordagem mais tradicional utilizada para formar amidas é com o uso de carbodiimidas, como a diciclohexilcarbodiimida (DCC), cuja estrutura está representada na Figura 21. As carbodiimidas se caracterizam por possuir um grupo funcional com fórmula $\text{R}'\text{N}=\text{C}=\text{NR}''$, cujos átomos de nitrogênio são fracamente básicos, o que possibilita a reação com o ácido carboxílico sem desprotoná-lo, originando a *O*-acilisoureira (1) (Esquema 9), intermediário ativo que reage com a amina para produzir a amida (El-Faham; Albericio, 2011).

Figura 21: Estrutura da diciclohexilcarbodiimida (DCC)

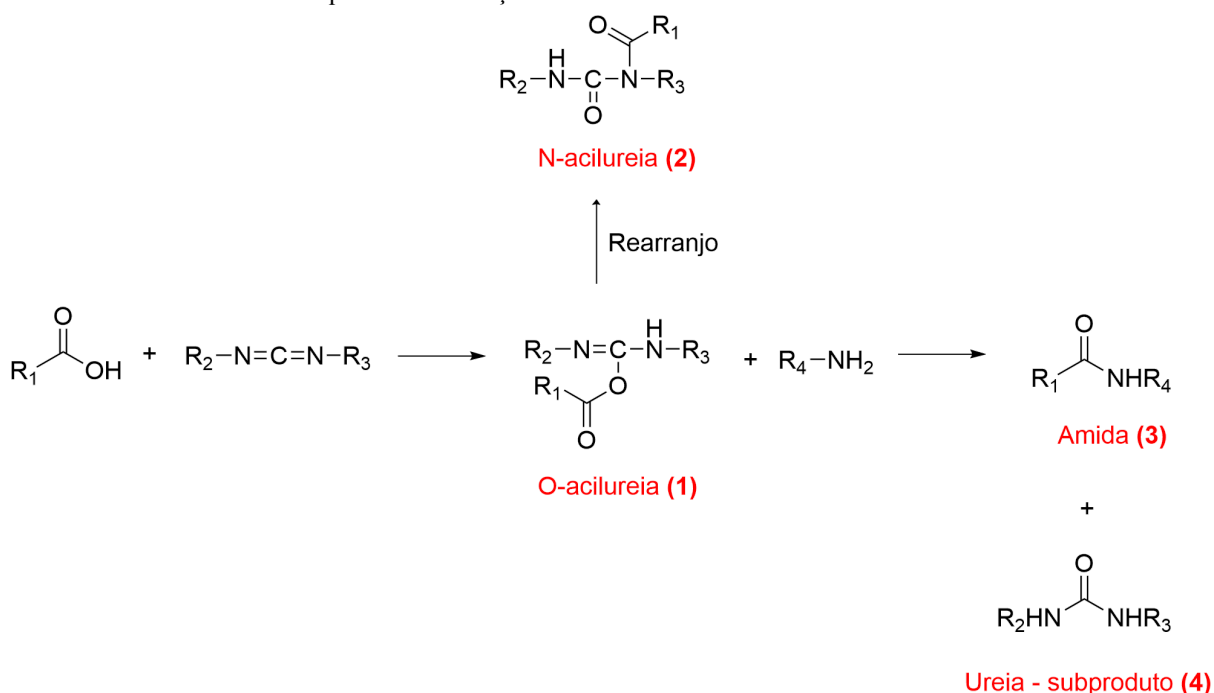


Fonte: autoria própria, 2025

Entretanto, devido a alta reatividade da *O*-acilisureia, além da formação da amida desejada (3) (Esquema 9), também ocorre rearranjo no intermediário, resultando na formação da *N*-acilureia (2) - que é uma forma inerte do ácido carboxílico inicial que não reage com aminas. Esta reação secundária ocorre de maneira muito rápida em dimetilformamida (DMF), consumindo todo ácido inicial e impedindo que a ligação peptídica se forme, mas é possível contornar isso utilizando diclorometano (DCM) como solvente, o qual desacelera a reação de rearranjo e favorece a formação da amida (El-Faham; Albericio, 2011).

Após a formação da amida, o DCC é convertido em *N,N'*-diciclohexilureia (DCU) (4) (Esquema 8), que é um subproduto inerente a todas reações com DCC. A DCU é insolúvel em praticamente todos os solventes orgânicos, o que torna sua remoção desafiadora, mesmo após passar por coluna cromatográfica. Desta forma, o DCC foi substituído por outras carbodiimidas, como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), diisopropilcarbodiimida (DIC) e *N*-ciclohexil-*N'*-isopropilcarbodiimida (CIC) (El-Faham; Albericio, 2011).

Esquema 8: Formação de amidas utilizando carbodiimidas

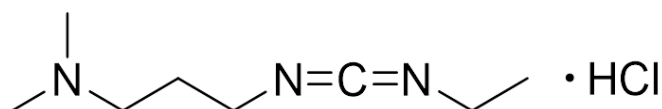


Fonte: adaptado de El-Faham; Albericio, 2011.

O uso do EDC é particularmente vantajoso pois, existe na forma comercial estável como um sal de cloridrato EDC·HCl (Figura 22), ou seja, tanto o reagente quanto a ureia

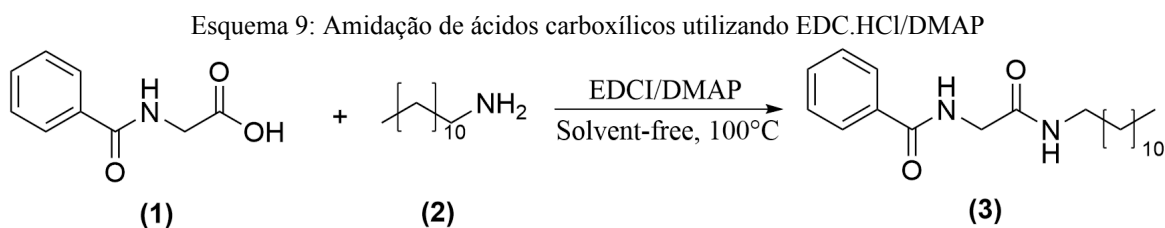
formada são solúveis em meio aquoso, e portanto podem ser removidos em uma extração líquido-líquido (El-Faham; Albericio, 2011).

Figura 22: Estrutura do EDC.HCl



Fonte: autoria própria, 2025

Em 2023, Traboni e *et al.* relataram a amidação de ácidos carboxílicos mediada por EDC.HCl utilizando quantidades catalíticas de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como aditivo nucleofílico. Neste estudo foi realizado a condensação entre *N*-benzoil-glicina (1) (Esquema 9) com dodecilamina (2), originando a diamida (3) com 83% de rendimento.



Fonte: adaptada de Traboni e *et al.*, 2023.

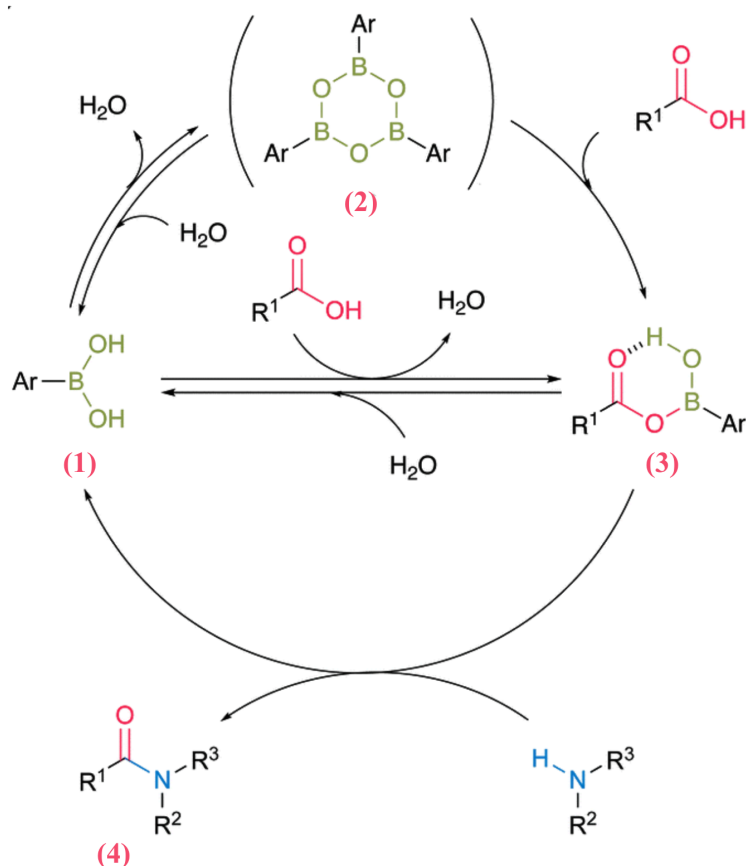
O uso de agentes de acoplamento para síntese de amidas é muito consolidado e efetivo, porém por precisar de quantidades estequiométricas desses reagentes, é uma metodologia com baixa eficiência atômica, originando subprodutos indesejáveis que se tornam resíduos. Em vista disso, recentemente começaram a surgir metodologias alternativas, como o uso de catalisadores de boro para amidação direta de ácidos carboxílicos (Koshizuka; Takahashi; Shimada, 2024).

O boro é um elemento químico considerado semimetal, que está situado no segundo período da família treze da tabela periódica com número atômico 5, ou seja, possui cinco elétrons que estão distribuídos da seguinte forma: $1s^2 2s^2 2p^1$. Por sua última camada eletrônica ser composta apenas por três elétrons, o boro é capaz de fazer 3 ligações sigma ficando apenas com seis elétrons de valência, sendo uma exceção à regra do octeto. Essas características fazem com que o boro sofra hibridização sp^2 e permaneça com um orbital “p” vazio, que o torna um receptor de elétrons (eletrófilo).

Além disso, compostos de boro que contenham uma ligação B-OH reagem reversivelmente com a hidroxilas por meio de uma reação de desidratação. Desta maneira é possível utilizar compostos de boro para se ligarem reversivelmente em hidroxilas de ácidos carboxílicos gerando uma ativação eletrofílica da carbonila e induzindo a formação de amidas (Koshizuka; Takahashi; Shimada, 2024).

O uso de catalisadores de boro para formação de amidas foi introduzido em 1996 por Yamamoto e *et al.* Neste estudo os autores relataram a primeira amidação catalítica utilizando ácidos arilborônicos como catalisadores e propuseram uma visão mecanística (Esquema 10). Inicialmente moléculas de ácidos arilborônicos (1) reagem entre si formando um trímero desidratado (2) que reage com o ácido carboxílico para formar o intermediário (aciloxi)boro (3) que é ativado pelo boro e por uma ligação de hidrogênio intramolecular. Ao interagir o intermediário (3) com uma amina, é produzida a amida correspondente (4), e água como subproduto (Koshizuka; Takahashi; Shimada, 2024).

Esquema 10: Mecanismo de amidação de ácidos carboxílicos utilizando catalisadores de boro



Fonte: adaptada de Koshizuka; Takahashi; Shimada, 2024.

Portanto, existem inúmeras formas de sintetizar amidas a partir de ésteres e ácidos carboxílicos, variando desde métodos mais tradicionais, como o uso de carbodiimidas, até abordagens mais recentes como, a catálise por boro. A escolha da metodologia mais adequada depende diretamente das particularidades de cada projeto, bem como das condições disponíveis para tal.

3 JUSTIFICATIVA

A polifarmacologia vem surgindo como uma abordagem muito atrativa no desenvolvimento de fármacos. Com o lema de “*one drug, multiple targets*” essa perspectiva propõe o desenvolvimento de compostos bioativos capazes de atuar em mais de um alvo molecular, resultando em atividades duais e, consequentemente, em efeitos terapêuticos mais amplos. Além dos benefícios farmacológicos, essa estratégia pode contribuir para a otimização das doses administradas, reduzindo, por exemplo, o número de comprimidos ingeridos - o que representa um benefício tanto para os próprios pacientes quanto para os cuidadores responsáveis pela administração de medicamentos.

Tal abordagem também tem recebido atenção crescente nas pesquisas voltadas ao tratamento de doenças multifatoriais, como o câncer, cuja patogênese envolve múltiplas vias biológicas. Além do mais, muitas substâncias quimioterápicas acabam ativando mecanismos biológicos que resultam em efeitos adversos intensos, como náuseas e vômitos. Nesse contexto, a polifarmacologia ainda pode surgir como uma alternativa capaz de atuar de forma integrada sobre diferentes alvos, podendo combater o tumor e, simultaneamente, aliviar sintomas decorrentes do próprio tratamento.

Uma das principais estratégias para o desenvolvimento de compostos polifarmacológicos é a hibridação, que é uma técnica de desenho molecular que reúne características estruturais de dois ou mais compostos bioativos em uma única entidade química. Sabe-se também que, compostos aromáticos e heterocíclicos estão presentes na maioria dos fármacos aprovados, portanto é evidente a importância de utilizar a hibridação molecular para sintetizar moléculas contendo essas características.

O núcleo indolizina consiste em um anel aromático heterocíclico contendo nitrogênio, e já demonstrou atividade anticancerígena *in vitro* frente a diferentes linhagens celulares, incluindo do câncer colorretal, de próstata, pâncreas, mamas, útero, fígado e leucemia. Nesse cenário, mostra-se promissor combinar essa estrutura a um fármaco antiemético por meio da hibridação molecular, visando obter derivados sintéticos capazes de atuar simultaneamente no combate às células cancerígenas e no alívio de náuseas e vômitos, que é um dos efeitos adversos mais persistentes e debilitantes da quimioterapia.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS GERAIS

Sintetizar moléculas contendo o núcleo da indolizina, hibridá-las com um antiémetico comercialmente conhecido e realizar estudos *in silico* de suas propriedades físico-químicas e afinidades com alvos biológicos conhecidos.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

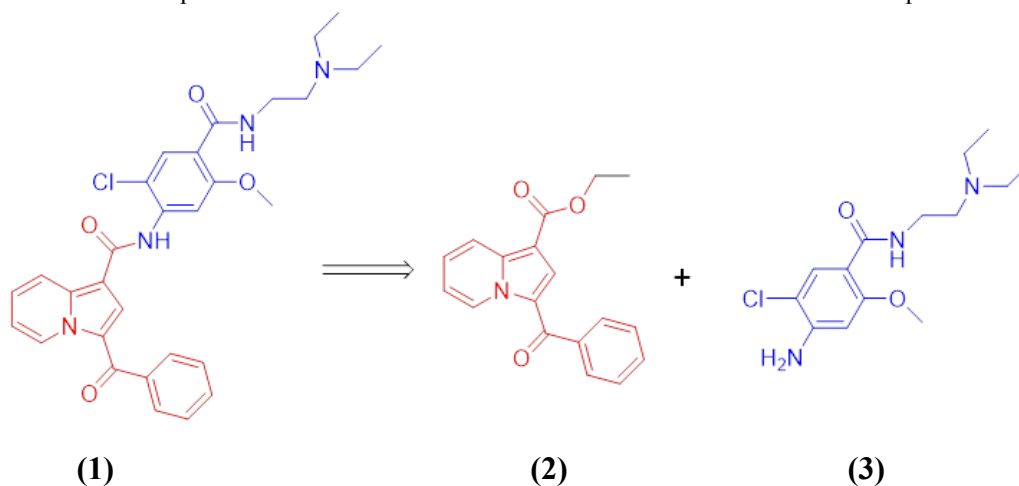
- I. Sintetizar moléculas contendo o núcleo da indolizina;
- II. Hibridar as moléculas sintetizadas com o antiemético comercialmente aprovado, metoclopramida;
- III. Utilizar técnicas espectrométricas para caracterizar as moléculas sintetizadas;
- IV. Realizar estudos *in silico* para predizer propriedades físico-químicas e investigar a afinidade do híbrido com alvos moleculares envolvidos no câncer de mama e na fisiologia do vômito.

5 METODOLOGIA E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Este trabalho teve como objetivo principal sintetizar, via hibridação molecular, a molécula (1), presente no Esquema 12, a partir de um derivado indolizínico e da molécula da metoclopramida, cuja estrutura está presente na Figura 4 e é o princípio ativo do antiemético conhecido popularmente como Plasil. Esse estudo foi desenvolvido em parceria com o Laboratório de Catálise Molecular (LAMOCA) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), o qual é chefiado pelo Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider, do qual o grupo de pesquisa foi responsável pelo desenvolvimento da metodologia de obtenção de derivados da indolizina do Esquema 3, presente no tópico 2.2, que serão as mesmas sintetizadas neste trabalho.

Os derivados indolizínicos desenvolvidos por Vieira *et al.*, originam moléculas funcionalizadas com éster (2) – Esquema 11 – e ao analisar a estrutura da metoclopramida (3) observou-se que esta apresenta uma porção amina, que é capaz de reagir com ésteres, formando amidas. Desta maneira, o híbrido (1) foi desenhado a partir da origem de uma ligação amida entre as moléculas (2) e (3).

Esquema 11: Retrossíntese do híbrido derivado da indolizina e metoclopramida

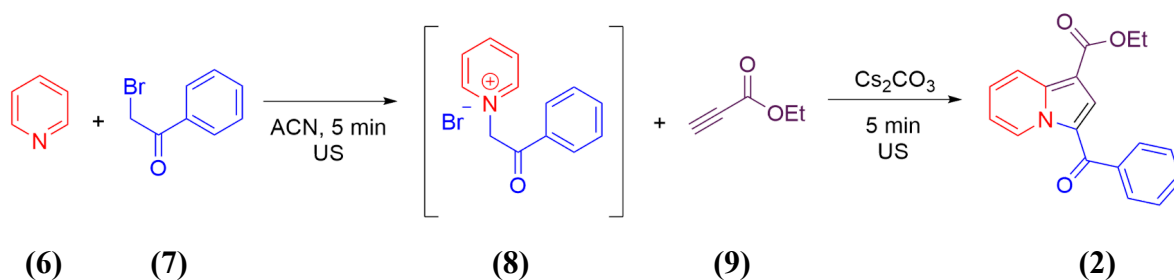


Fonte: autoria própria, 2025

5.1 SÍNTESE DE 3-BENZOILINDOLIZINA-1-CARBOXILATO DE ETILA

Conforme a proposta apresentada no Esquema 12, foi sintetizado o derivado indolizínico (2) a partir do método desenvolvido em 2024 por Vieira *et al.*

Esquema 12: síntese de derivados indolizínicos utilizando ultrassom

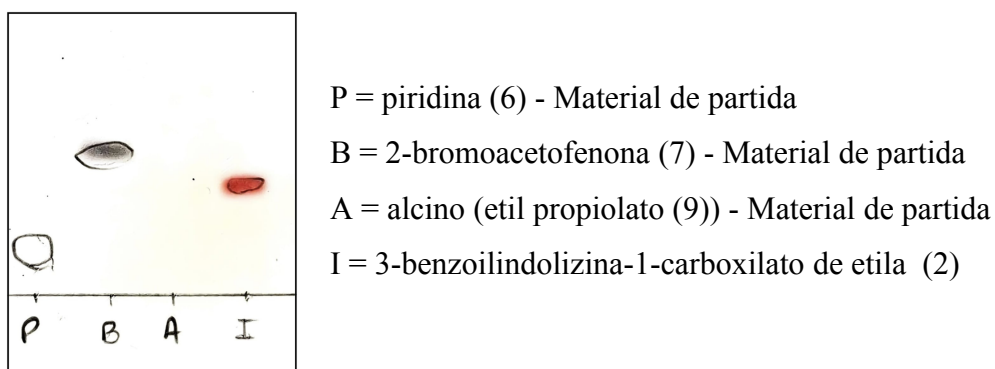


Fonte: adaptado de Vieira, *et al.*, 2024.

Esta metodologia envolve a cicloadição 1,3- dipolar de sais de piridínio com alcinos terminais. Como materiais de partida, foram utilizados a piridina (6), que reage com a 2-bromoacetofenona (7) originando um sal de piridínio (8). Com o auxílio de uma base (Cs_2CO_3), é originado uma ílida, a partir do sal de piridínio, que reage com o etil propiolato (9) obtendo-se o composto 3-benzoilindolizina-1-carboxilato de etila (2).

O conteúdo bruto da reação foi extraído com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) e acetato de etila (EtOAc), posteriormente a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4) e filtrada. Foi realizada uma purificação por coluna cromatográfica e o produto foi identificado qualitativamente por cromatografia de camada delgada (CCD), ilustrada na Figura 23, em 15% EtOAc /Hexano, com um fator de retenção (R_f) de 0,5.

Figura 23: CCD reação de obtenção do composto (2)



Fonte: autoria própria, 2025

O produto foi obtido como um sólido marrom, ilustrado na Figura 24, com um rendimento de 66 % e posteriormente foi caracterizado por ressonância magnética nuclear (RMN) e por espectrometria de infravermelho.

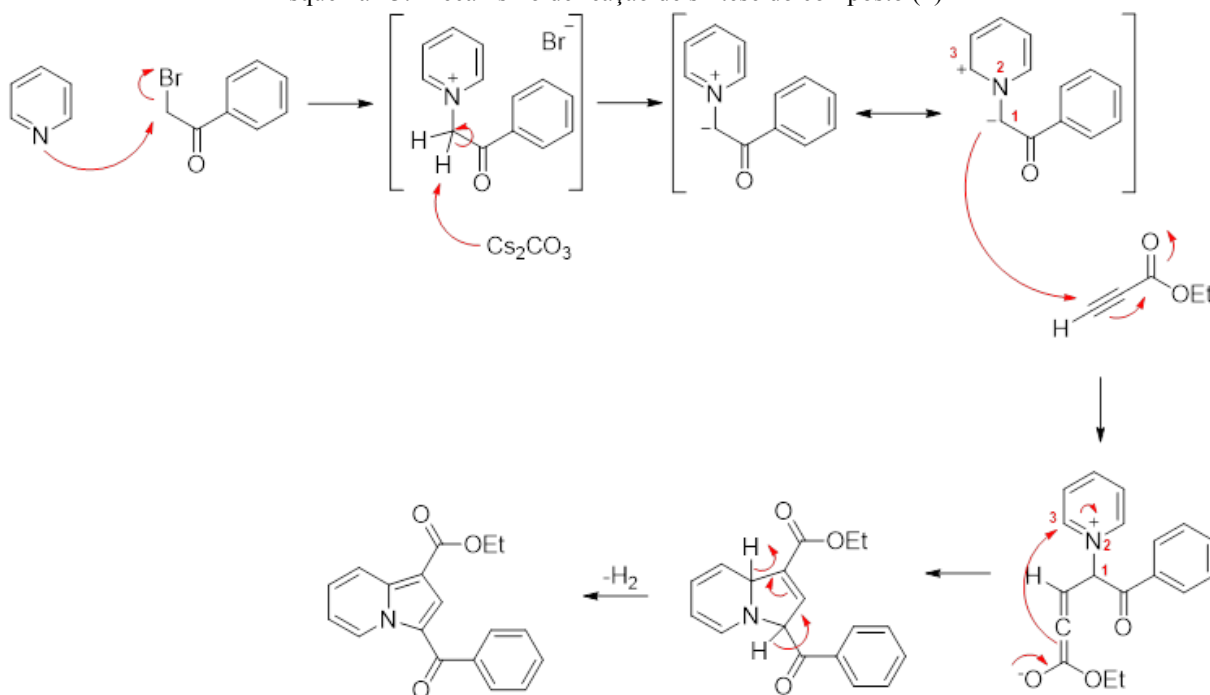
Figura 24: sólido da 3-benzoilindolizina-1-carboxilato de etila (2)



Fonte: autoria própria, 2025

O mecanismo de reacional está proposto no Esquema 13, e inicialmente ocorre pelo ataque nucleofílico do nitrogênio da piridina no carbono alfa da 2-bromoacetofenona por meio de uma reação de substituição nucleofílica do tipo S_N2 , originando o sal de piridínio. O carbonato de cério é responsável por desprotonar o sal de piridínio, originando uma ílida, que reage com o alcino terminal a partir de uma cicloadição 1,3-dipolar, originando o heterociclo fundido. Por fim, ocorre uma oxidação espontânea para gerar a 3-benzoilindolizina-1-carboxilato de etila (2).

Esquema 13: Mecanismo de reação de síntese do composto (2)

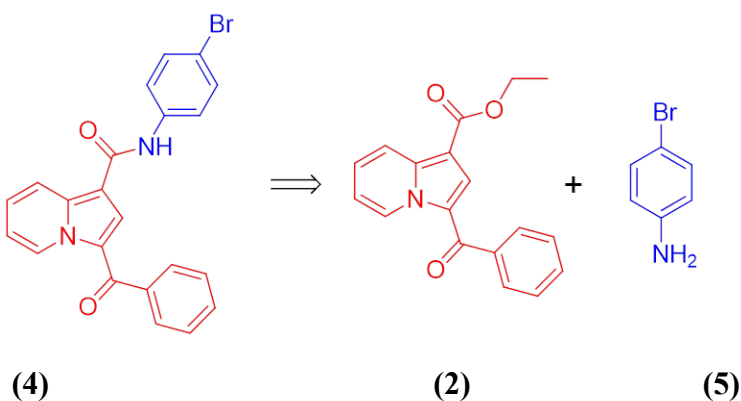


Fonte: adaptado de Vieira *et al.*, 2024; Bonte, *et al.*, 2016

5.2 HIBRIDAÇÃO: SÍNTESE DE AMIDAS A PARTIR DE 3-BENZOILINDOLIZINA-1-CARBOXILATO DE ETILA

Devido a complexidade da molécula da metoclopramida (3) e ao custo envolvido, o método de síntese foi otimizado utilizando a 4-bromoanilina (5) – uma anilina com reatividade semelhante à porção da metoclopramida que irá reagir para formar o híbrido (1), e para-substituída para simplificar a visualização dos sinais dos hidrogênios no RMN de ^1H – conforme Esquema 14.

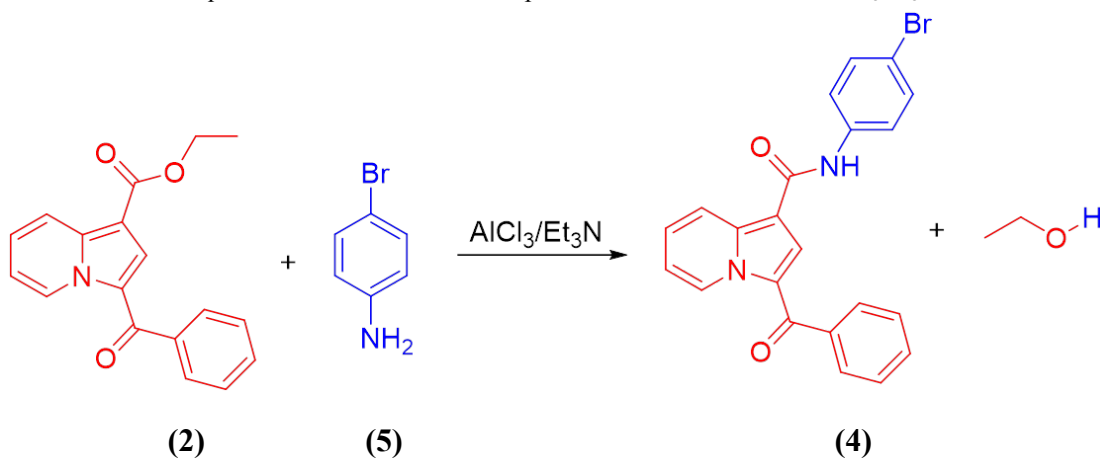
Esquema 14: Retrossíntese do híbrido com 4-bromoanilina para otimização do método



Fonte: autoria própria, 2025

Portanto, inicialmente este trabalho focou-se na obtenção do híbrido (4). Desta maneira, pensou-se na amidação direta entre ésteres e aminas, conforme Esquema 15.

Esquema 15: Síntese de amida a partir de éster e amina com $\text{AlCl}_3/\text{Et}_3\text{N}$



Fonte: autoria própria, 2025

O método escolhido inicialmente foi o descrito por Tong *et al.* (2012), que consiste na utilização de cloreto de alumínio (AlCl_3) como catalisador e trietilamina (Et_3N) como base, conforme o Esquema 15. Foram testadas diferentes condições reacionais, conforme Tabela 1, mas não foi detectado produto por cromatografia de camada delgada (CCD) em nenhum caso.

Tabela 1: Condições reacionais reação de amidação a partir de ésteres e aminas

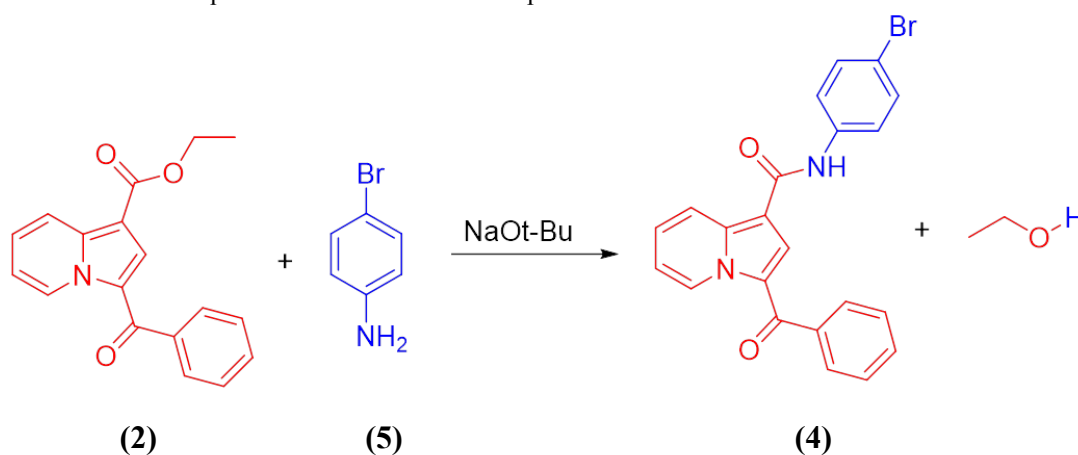
Entrada	Solvente	Atm	Tempo	Temperatura	Rendimento
1 ^a	ACN	Aberta	18 h	TA	Não detectado
2	ACN	Inerte	19 h	90°C	Não detectado
3	DMF	Inerte	24 h	90°C	Não detectado

Estequiometria: 1,0 equivalente (2), 1,2 equivalentes (5) 3,0 equivalentes (AlCl_3) e 2,2 equivalentes (Et_3N)

^a foi utilizado 2,0 equivalentes de AlCl_3

Logo, resolveu-se testar a metodologia proposta por Zhang *et al.* (2021), que utiliza o *tert*-butóxido de sódio (NaOt-Bu) como ativador da carbonila, conforme Esquema 16. Desta forma, utilizou-se 1,5 equivalentes de (2), 1,0 equivalente de (5) e 1,5 equivalentes de NaOt-Bu em tetraidrofurano (THF), em temperatura ambiente, atmosfera aberta, durante 18 h. No entanto, mesmo após esse período, não foi observado a formação do produto por CCD.

Esquema 16: Síntese de amida a partir de éster e amina com NaOt-Bu



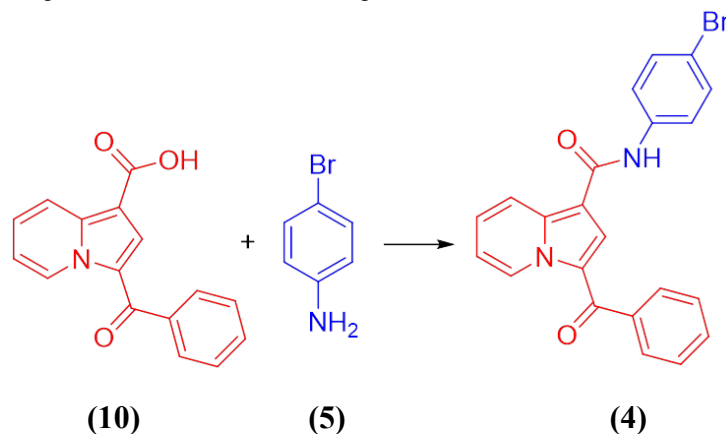
Fonte: autoria própria, 2025

5.3 HIDRÓLISE DO ÉSTER DE 3-BENZOILINDOLIZINA-1-CARBOXILATO DE ETILA

Com o objetivo de obter o híbrido (4) em mente, decidiu-se mudar a estratégia de síntese. Conforme mencionado no tópico 2.3, a formação de amidas também pode ocorrer por

meio da reação entre aminas e carbonilas de ácidos carboxílicos. Desse modo, decidiu-se hidrolisar o éster do composto (2) para formar amidas a partir do derivado indolizínico funcionalizado com ácido carboxílico (10), conforme Esquema 17.

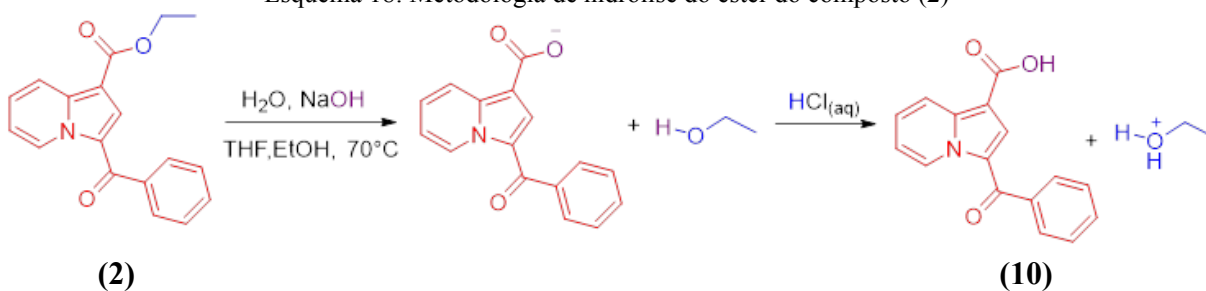
Esquema 17: Síntese de amida a partir de ácido carboxílico e amina



Fonte: autoria própria, 2025.

A conversão do éster ao respectivo ácido foi realizada com base no procedimento reportado por Steinmetz *et al.* (2012), incorporando adaptações metodológicas a este trabalho, conforme o Esquema 18.

Esquema 18: Metodologia de hidrólise do éster do composto (2)



Fonte: autoria própria, 2025

A obtenção de ácido 3-benzoilindolizina-1-carboxílico (10) foi realizada com 100% de rendimento, ou seja, foi possível converter todo material de partida (2) em ácido carboxílico (10). Após 22h de reação, o bruto foi neutralizado com uma solução de HCl 1 mol/L e o composto (10) precipitou no meio reacional e foi filtrado. O produto foi obtido como um sólido de cor bege, conforme Figura 25.

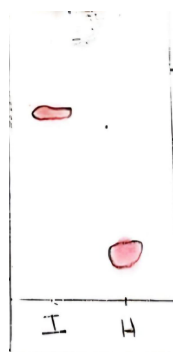
Figura 25: sólido de ácido 3-benzoilindolizina-1-carboxílico (10)



Fonte: autoria própria, 2025

O composto (10) foi identificado por cromatografia de camada delgada (CCD), conforme Figura 26, em 30% EtOAc/Hexano, com um fator de retenção (R_f) de 0,17. O composto (10) também foi caracterizado por ressonância magnética nuclear (RMN) e por espectrometria de infravermelho.

Figura 26: CCD reação de obtenção do composto (10)



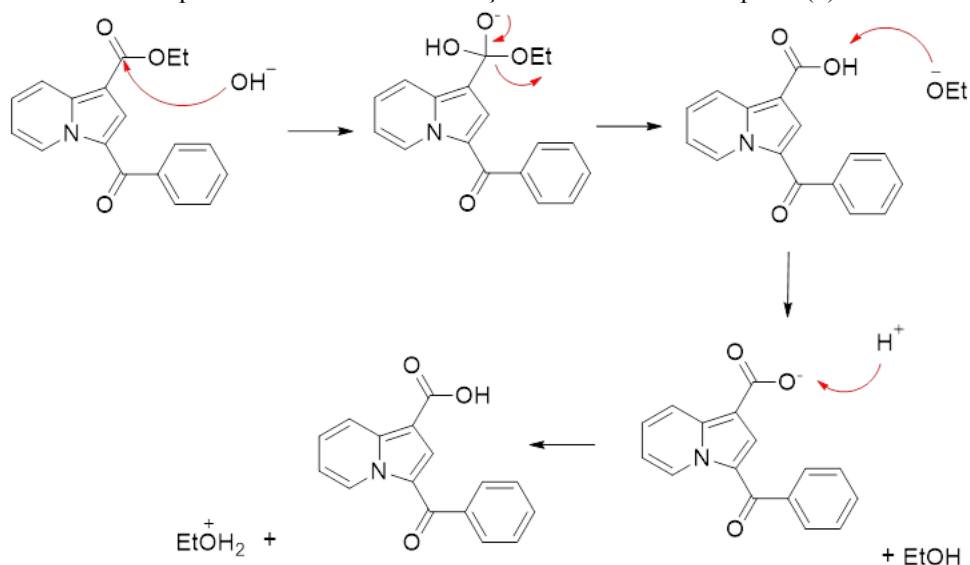
I = 3-benzoilindolizina-1-carboxilato de etila (2) - Material de partida

H = hidrólise (ácido 3-benzoilindolizina-1-carboxílico (10))

Fonte: autoria própria, 2025

O mecanismo reacional da hidrólise está apresentado no Esquema 19 e consiste no ataque do íon hidróxido no carbono carbonílico, a formação de um intermediário tetraédrico que é convertido em ácido carboxílico quando a carbonila se regenera eliminando o grupo etóxi do éster na forma de etanol. Porém, como é uma hidrólise em meio básico, o produto fica desprotonado e quando o meio é neutralizado com ácido, ele precipita.

Esquema 19: Mecanismo de reação de hidrólise do composto (2)



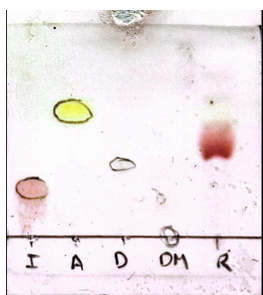
Fonte: autoria própria, 2025

5.4 HIBRIDIZAÇÃO: SÍNTESE DE AMIDAS A PARTIR DE ÁCIDO 3-BENZOILINDOLIZINA-1-CARBOXÍLICO

Com o ácido 3-benzoylindolizina-1-carboxílico (10) obtido, buscou-se novamente sintetizar o híbrido (4), conforme Esquema 17. Apesar de existirem métodos mais recentes e inovadores para obtenção de amidas a partir de ácidos carboxílicos e aminas, como os de catálise com boro, preferiu-se utilizar metodologias mais tradicionais, por serem mais consolidadas, devido ao tempo estipulado para desenvolvimento deste trabalho. Deste modo, se baseando na metodologia desenvolvida por Traboni *et al.* em 2023, foram utilizadas carbodiimidas como agentes de acoplamento e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador.

Inicialmente testou-se uma reação com a carbodiimida DCC, cuja estrutura está presente na Figura 21, em diclorometano (DCM) em temperatura ambiente e atmosfera inerte (entrada 1, Tabela 2). Após 16 horas, foi feita uma CCD da reação em 30% EtOAc/Hexano, representada na Figura 27, e foi observado a presença de um composto diferente dos materiais de partida, sugerindo a formação do produto.

Figura 27: CCD da entrada 1, Tabela 2

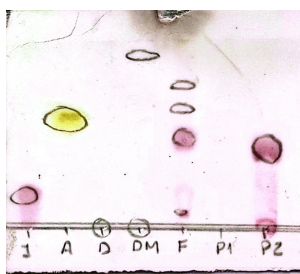


I = ácido 3-benzoilindolizina-1-carboxílico (10) - Material de partida
 A = 4-bromoanilina (5) - Material de partida
 D = DCC
 DM = DMAP
 R = Reação (bruto)

Fonte: autoria própria, 2025

A reação foi extraída com água e acetato de etila, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4) e filtrada. Para purificação, o produto bruto foi recristalizado em hexano/diclorometano, obtendo-se um sólido branco (precipitado 1 - P1) que não foi solúvel em nenhum solvente orgânico, indicando que este correspondia à uréia (DCU) que é formada como produto secundário neste tipo de reação. Porém, observou-se a precipitação adicional de sólido no filtrado, repetindo-se o procedimento de filtração. Por fim, foi feita outra CCD em 30% EtOAc/Hexano com os materiais de partida, o filtrado e os precipitados, conforme Figura 28.

Figura 28: CCD da entrada 1, Tabela 2 - após recristalização



I = ácido 3-benzoilindolizina-1-carboxílico (10) - Material de partida
 A = 4-bromoanilina (5) - Material de partida
 D = DCC
 DM = DMAP
 F = filtrado
 P1 = precipitado 1
 P2 = precipitado 2

Fonte: autoria própria, 2025

Considerando-se os resultados, filtrou-se novamente o filtrado resultante até que não houvesse mais precipitação de sólido. Com exceção do P1, todos os sólidos foram unidos e foram analisados por ressonância magnética nuclear (RMN). Porém, o resultado foi inconclusivo e as integrais do RMN ^1H não coincidiam com a quantidade de hidrogênios da molécula do híbrido (4).

Partiu-se então para uma nova tentativa substituindo o DCC por EDC, cuja estrutura está na Figura 22, visto que sua ureia resultante é solúvel em água e poderia ser retirada numa

extração líquido-líquido (entrada 2, Tabela 2). Entretanto, nesta reação não foi identificado produto por CCD. Pensou-se então que o motivo para tal, era a baixa solubilidade do composto (10) em diclorometano, portanto foi decidido trocar o solvente para tetraidrofurano (THF) e fazer a reação em aquecimento (entrada 3, Tabela 2). Porém, não foi detectado produto por CCD novamente.

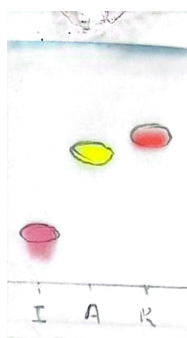
Foi verificada a disponibilidade do reagente EDC.HCl, utilizando-o para conduzir um novo teste da reação nas mesmas condições anteriores (entrada 4, Tabela 2). Após 15 horas de reação, foi observado a presença de um novo composto por CCD em 30% EtOAc/Hexano com $R_f = 0,62$. Desta forma, o bruto foi extraído e lavado várias vezes com água para eliminar toda uréia resultante, obtendo-se o sólido marrom presente na Figura 29.

Figura 29: sólido obtido reação da entrada 4, Tabela 2



Após isto, foi feita outra CCD em 30% EtOAc/Hexano (Figura 30) e decidiu-se fazer uma análise por RMN, que indicou a formação do produto, porém ainda não estava puro, pois foi observado a presença de ureia no espectro.

Figura 30: CCD da entrada 4, Tabela 2



I = ácido 3-benzoilindolizina-1-carboxílico (10) - Material de partida

A = 4-bromoanilina (5) - Material de partida

R = Reação (após extração)

Fonte: autoria própria, 2025

Com esses resultados, foi feita uma coluna cromatográfica utilizando acetato de etila/hexano como eluente para purificação do produto. O sólido amarelo obtido (Figura 31) foi analisado por RMN, permitindo a caracterização do híbrido (4).

Figura 31: sólido híbrido (4)



Fonte: autoria própria, 2025

Acredita-se que o reagente EDC poderia estar degradado, o que pode ter comprometido a reação, uma vez que, tanto o EDC quanto o EDC.HCl correspondem à mesma carbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. O mecanismo geral para a formação de amidas por este método está presente no Esquema 20, e consiste na ativação do ácido carboxílico pelo DMAP, permitindo que ele reaja com o EDC, formando um intermediário que sofre uma adição de outra molécula de DMAP, visto que este é mais nucleofílico que a amina, seguida de eliminação liberando a ureia como produto secundário. O segundo intermediário reativo resultante reage com amina, formando a amida equivalente e regenera o catalisador.

Esquema 20: mecanismo de síntese de amida a partir de carbodiimida

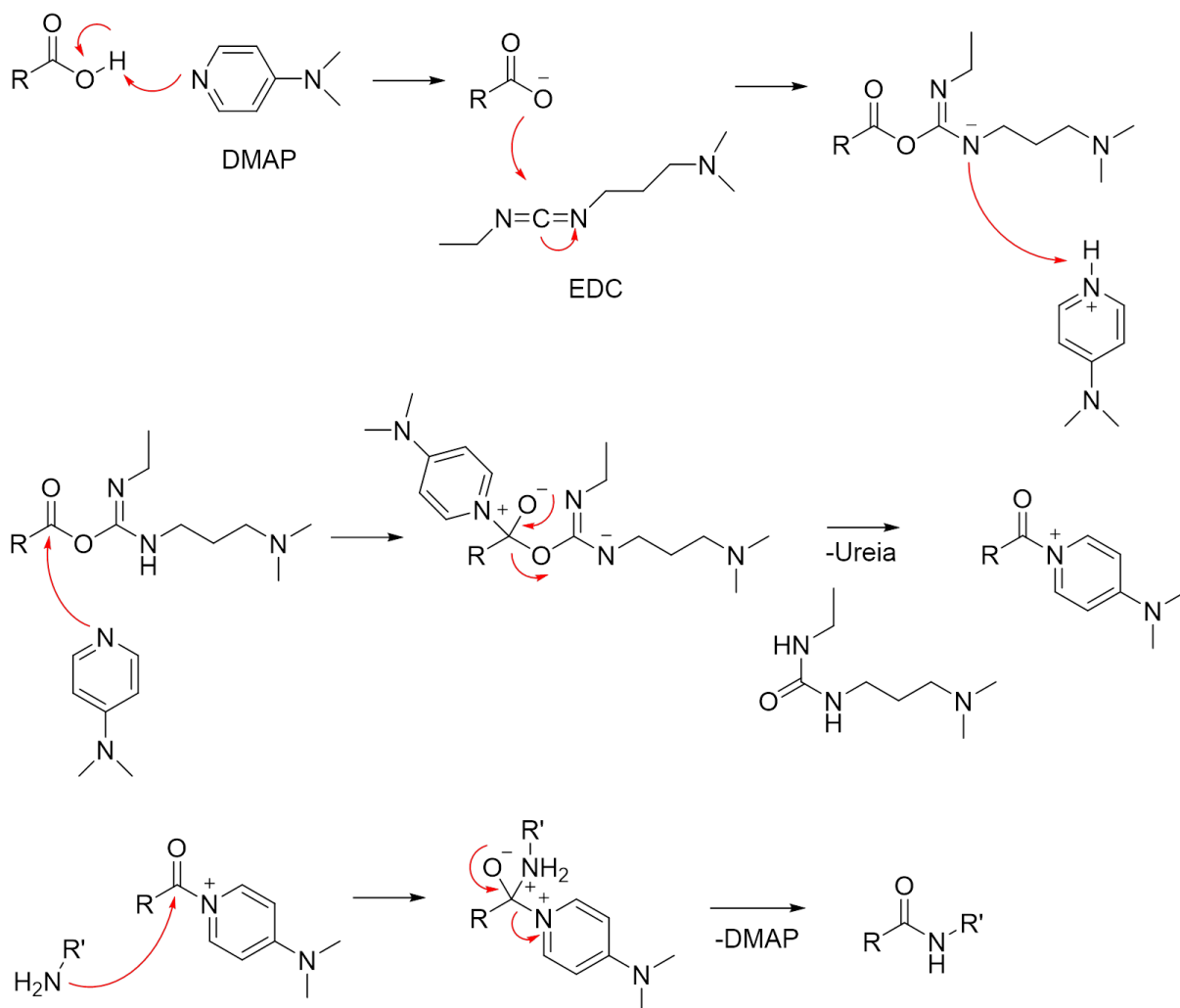


Tabela 2: Condições reacionais reação de amidação a partir de ácidos carboxílicos e aminas

Entrada	Reagente	Solvente	Atm	Tempo	Temperatura	Rendimento
1	DCC	DCM	Inerte	16 h	TA	Não identificado
2	EDC	DCM	Inerte	16 h	TA	Não detectado
3	EDC	THF	Inerte	15 h	70°C	Não detectado
4	EDC.HCl	THF	Inerte	15 h	70°C	39 %
5 ^a	EDC.HCl	THF	Inerte	22 h	70°C	Não identificado

6 ^a	EDC.HCl	THF	Inerte	18 h	70°C	Não identificado
7 ^a	EDC.HCl	THF	Inerte	18h30	70°C	Não identificado

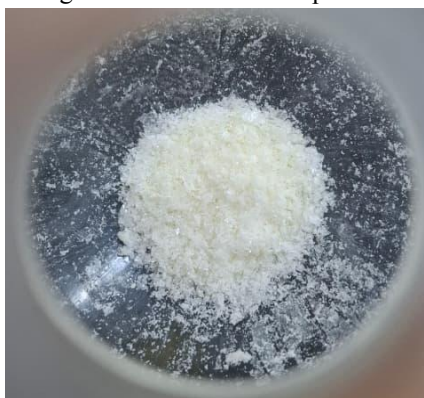
Estequiometria: 1,0 equivalente (10), 1,0 equivalentes (5) 1,2 equivalentes (carbodiimida) e quantidades catalíticas de DMAP

^a foi utilizado 1,0 equivalente de metoclopramida (3) no lugar da 4-bromoanilina (5)

Como foi possível sintetizar o híbrido (4) empregando EDC.HCl/DMAP em THF à 70 °C sob atmosfera inerte, as mesmas condições foram utilizadas para a síntese do híbrido (1), derivado da metoclopramida, que constitui o principal objetivo deste projeto (entrada 5, Tabela 2). Inicialmente, planejava-se adquirir a metoclopramida como substância ativa pura, no entanto devido ao prazo de entrega incompatível com o cronograma experimental, optou-se por realizar a extração do fármaco a partir de comprimidos de Plasil, obtidos em farmácias comerciais.

A metoclopramida está presente na forma de cloridrato no Plasil e foi extraída a partir do método relatado por Kahali e Khanam em 2018, que consiste em triturar o comprimido, solubilizar em água e adicionar NaOH 1 mol/L para formar a base de metoclopramida, em seguida filtra-se a mistura resultante e recristaliza-se o precipitado em acetona. Seguindo este método, obteve-se um rendimento de extração de 68 % e o sólido branco obtido (Figura 32) foi caracterizado por RMN, para confirmar a identidade da metoclopramida. O ponto de fusão foi determinado em 147–149 °C, valor compatível com o reportado na literatura para esse composto (PubChem).

Figura 32: sólido metoclopramida

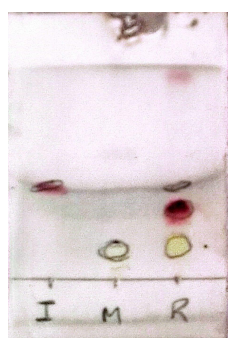


Fonte: autoria própria, 2025

A reação de formação de amida a partir do ácido 3-benzoilindolizina-1-carboxílico (10) com metoclopramida foi realizada em 22 horas e uma CCD do bruto reacional foi

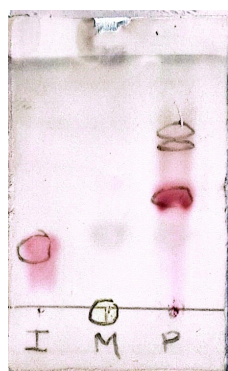
realizada (Figura 33) em 10% metanol/clorofórmio – tal eluente foi escolhido devido a alta polaridade da metoclopramida. Extraíu-se a reação com uma solução aquosa ácida para eliminar o restante de metoclopramida (material de partida), seguida de uma lavagem com solução aquosa básica para retirar o restante do ácido 3-benzoilindolizina-1-carboxílico (material de partida) e por fim, uma última lavagem com água para neutralizar a fase orgânica. Após isso, fez-se outra CCD e a mancha com $R_f = 0,38$ desapareceu. Pensou-se então que o produto poderia ser a mancha com $R_f = 0,96$ (Figura 33). Desta forma, foi realizada outra CCD em 30% EtOAc/Hexano (Figura 34), para comparar a polaridade do possível produto com o híbrido (4), obtido anteriormente – mesmo que a metoclopramida permanecesse na base.

Figura 33: CCD do bruto da reação da entrada 5, Tabela 2



I = ácido 3-benzoilindolizina-1-carboxílico (10) - Material de partida
M = metoclopramida - Material de partida
R = bruto reacional

Figura 34: CCD da reação entrada 5, Tabela 2 - após extração



I = ácido 3-benzoilindolizina-1-carboxílico (10) - Material de partida
M = metoclopramida - Material de partida
P = possível produto

Decidiu-se então, realizar uma purificação por meio de filtração isocrática em sílica, utilizando como eluente uma proporção de acetato de etila:hexano de 30:70. Após a filtração, foi obtido um sólido laranja (Figura 35), que foi analisado por RMN, entretanto o resultado foi inconclusivo e não foram observados os sinais referentes aos hidrogênios do produto – híbrido (1).

Figura 35: sólido obtido após filtração isocrática em sílica da reação da entrada 5, Tabela 2

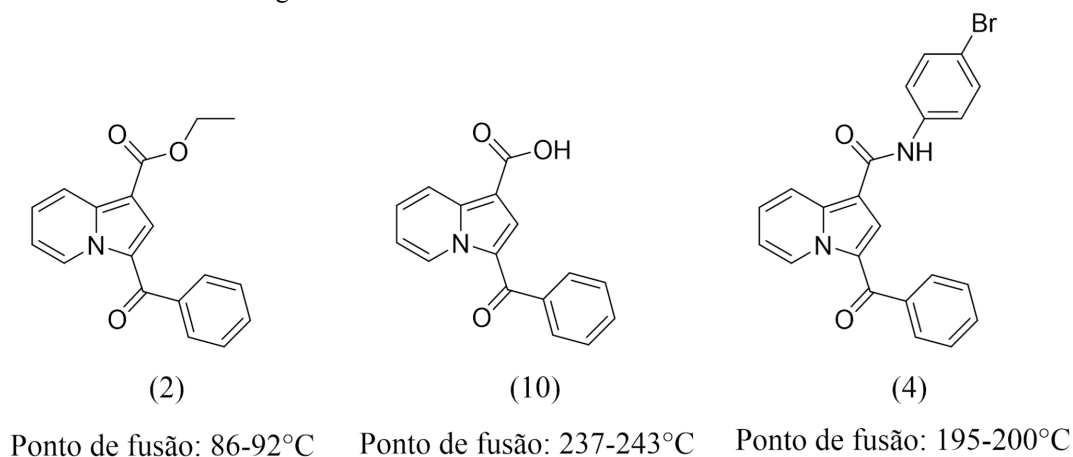


Logo, repetiu-se a reação nas mesmas condições reacionais, para realizar outras formas de isolamento do possível produto (entradas 6 e 7, Tabela 2). Na primeira tentativa, tentou-se uma recristalização, em etanol à quente, do produto a partir do bruto da reação. Realizou-se uma análise por RMN do sólido obtido, mas as integrais no espectro de ^1H não corresponderam ao produto. Por fim, repetiu-se novamente a reação (entrada 7, Tabela 2), que foi extraída com menos água (2x de 10 mL), devido a possibilidade de se perder o produto para a fase aquosa, considerando a sua alta polaridade. Foi realizado uma análise por RMN da fase orgânica resultante, para verificar se havia indícios da presença do produto, mesmo que impuro. No RMN de ^{13}C constatou-se a presença de sinais na região de amidas (160-180 ppm), observou-se a presença de três picos nesta região, que podem se relacionar aos carbonos carbonílicos da amida já existente na molécula da metoclopramida, à amida originada pela reação (produto) e à amida da ureia (subproduto).

Portanto, acredita-se que foi possível sintetizar o híbrido (1), mas seu isolamento e purificação permanece sendo um desafio, mostrando que este método ainda precisa ser otimizado, de modo que esses aspectos serão abordados como perspectivas futuras deste trabalho. Por outro lado, o híbrido (4) foi obtido e caracterizado com sucesso.

Por fim, foram medidos os pontos de fusão das moléculas que foram sintetizadas e isoladas com sucesso, conforme Figura 36. Os resultados confirmaram que as substâncias analisadas se tratavam de moléculas diferentes, confirmando que os materiais de partidas reagiram entre si, formando os produtos correspondentes.

Figura 36: Pontos de fusão das moléculas sintetizadas



Os pontos de fusão (PF) também estão condizentes com os tipos de forças intermoleculares presentes em cada molécula. A molécula contendo éster possui a menor temperatura, pois possui apenas aceptores de ligação de hidrogênio, diferente da molécula contendo ácido carboxílico (10) e amida (4). Além disso, o composto (2) possui maior liberdade conformacional na porção etílica do éster, o que dificulta o empacotamento cristalino, enfraquecendo a interação entre as moléculas.

A molécula com ácido carboxílico (10) apresenta o maior PF pois, além de possuir tanto grupos aceptores e doadores de ligação de hidrogênio, essas moléculas formam dímeros cíclicos muito estáveis a partir de ligações de hidrogênio entre duas moléculas idênticas, originando um ciclo de oito membros, que contribui para formar uma rede cristalina muito organizada com fortes interações intermoleculares. Esses fatores são responsáveis por aumentar a energia do sistema e consequentemente, a temperatura de fusão.

A deslocalização eletrônica inerente à função orgânica amida é responsável por conferir um caráter eletrostático mais pronunciado aos híbridos de ressonância desses compostos. Essa polarização, por consequência, aumenta a potência das interações intermoleculares e resulta em elevados valores de ponto de fusão. Entretanto, no composto (4) o par de elétrons livre do nitrogênio também está deslocalizado com a nuvem eletrônica π do anel aromático.

5.5 CARACTERIZAÇÃO DAS MOLÉCULAS OBTIDAS

A técnica de ressonância magnética nuclear (RMN) mede a energia absorvida ou emitida pelos núcleos atômicos quando estes estão submetidos a um campo magnético externo e são irradiados por energia na região de radiofrequência do espectro eletromagnético.

A promoção ou retorno do núcleo a estados energéticos diferentes é denominada de ressonância, que é detectada e gera um espectro. Logo, o espectro de RMN correlaciona a radiofrequência aplicada com a absorção ou emissão de energia pelos núcleos. A radiofrequência é na ordem de megahertz (MHz), por isso os deslocamentos químicos são dados em parte por milhão (ppm).

A ressonância experimentada pelos núcleos é influenciada de maneira distinta pelo ambiente químico em que eles se encontram. Assim, cada núcleo apresenta um deslocamento químico característico, gerando sinais diferentes no espectro e permitindo sua identificação.

Os núcleos que possuem número de massa e/ou número atômico ímpar apresentam spin nuclear diferente de zero, o qual está associado a um momento magnético, que produz interações magnéticas com o ambiente. Porém os núcleos das moléculas são envolvidas por elétrons que, sob a influência de um campo magnético externo, como ocorre na técnica de RMN, movem-se de forma a gerar seu próprio campo magnético, que age em oposição ao campo externo, o que ocasiona um efeito de blindagem nos núcleos, ou seja, altera a intensidade do campo externo que cada núcleo de fato experimenta (campo efetivo).

A região da direita de um espectro de RMN é denominada de campo alto, nesta região a frequência efetiva sentida pelos núcleos é menor devido à alta blindagem ocasionada pelo ambiente eletrônico. Já a região da esquerda é denominada de campo baixo e considerada desblindada, o que aumenta a frequência efetiva sentida pelos núcleos.

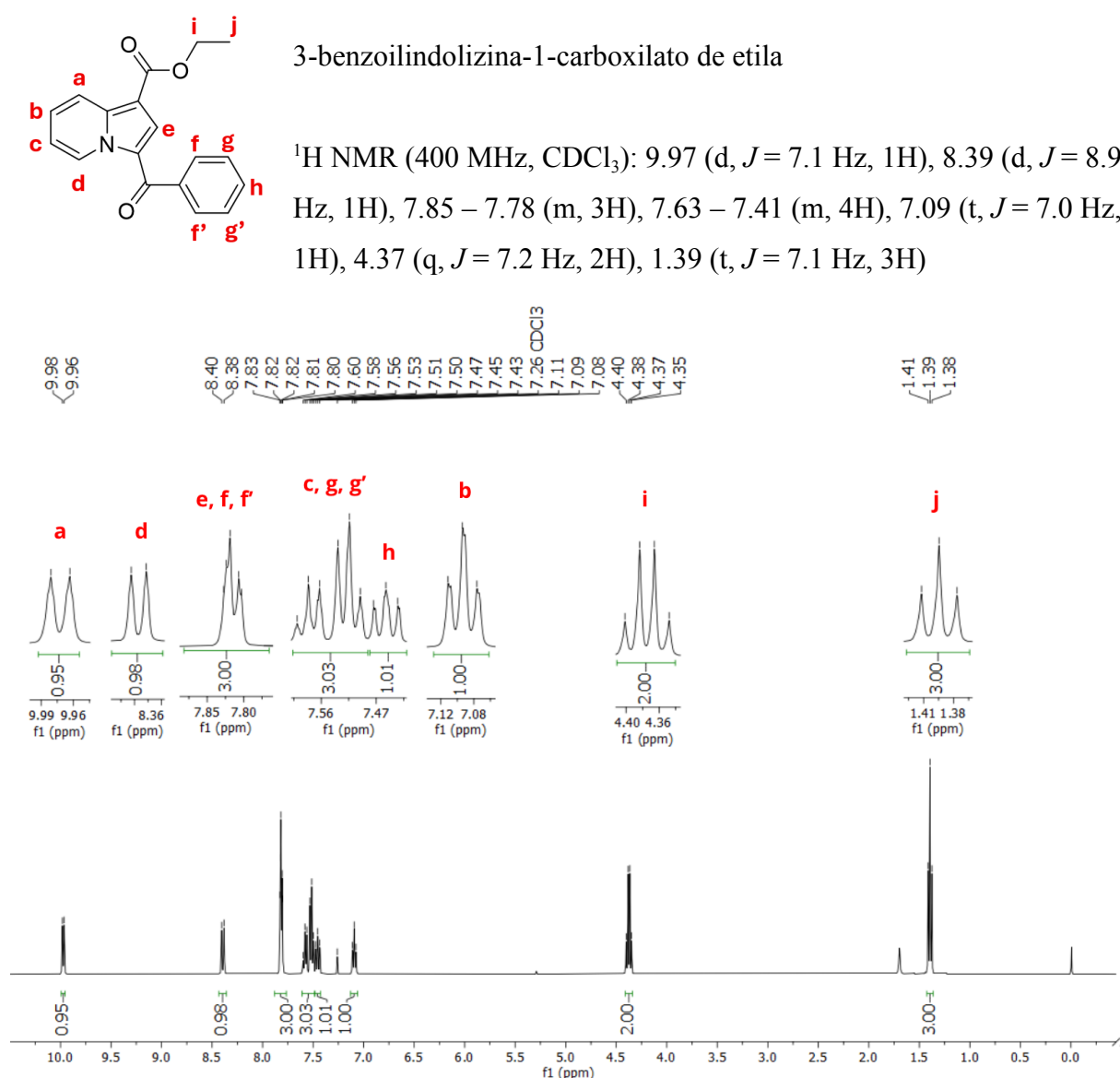
As análises de RMN foram obtidas em um espectrofotômetro Bruker 400 (Instituto de Química-UFRGS) operando em frequências de 400 MHz e 100 MHz. Os espectros foram calibrados pelo pico do padrão interno tetrametilsilano ($\delta = 0.00$ ppm) e pelo pico do solvente deuterado utilizado.

5.5.1 Caracterização do 3-benzoilindolizina-1-carboxilato de etila (2)

O composto (2), 3-benzoilindolizina-1-carboxilato de etila, foi caracterizado por RMN de ^1H e de ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H (Figura 37), o tripleto e o quarteto em 1,39 e 4,37 ppm se referem aos carbonos alifáticos do éster **j** e **i**, respectivamente. Ambos estão no campo alto do espectro, pois seu ambiente eletrônico blindava os núcleos, fazendo com que o campo efetivo seja menor. Os dois hidrogênios **i** estão um pouco mais desblindados devido ao efeito do átomo de oxigênio do éster, que atrai a densidade eletrônica para si, aumentando a intensidade do campo experimentado em **i**. Já os dubletos em 9,97 e 8,9 ppm se referem aos hidrogênios **a** e **d**, respectivamente. O hidrogênio **a** é o mais desblindado do espectro pois,

além de ser influenciado pelo efeito indutivo do nitrogênio, também sofre desblindagem ocasionada por efeito mesomérico da carbonila do éster. O singlete referente ao hidrogênio **e** está em 7,82 ppm, porém sofreu sobreposição com os sinais dos hidrogênios **f** e **f'**. O tripleto com integral relativa a 7,45 ppm é referente ao hidrogênio **h** e o tripleto em 7,09 ppm é relacionado ao hidrogênio **b**, pois este está mais afastado do nitrogênio e das carbonilas (que seriam responsáveis por desblindar o núcleo) e portanto possui um campo efetivo menor. Por fim, o multipletto em 7,55 ppm se refere aos hidrogênios **c**, **g** e **g'**.

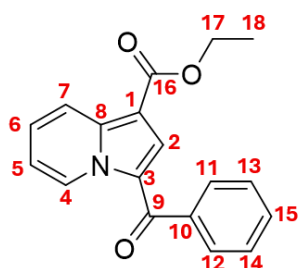
Figura 37: Espectro de RMN de ^1H do composto (2)



Da mesma forma, foram analisados os sinais do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 38) do composto (2). Os picos mais blindados em 60,24 e 14,67 ppm se referem aos carbonos alifáticos do éster, enquanto o carbono 9 é o mais desblindado, devido ao efeito do oxigênio

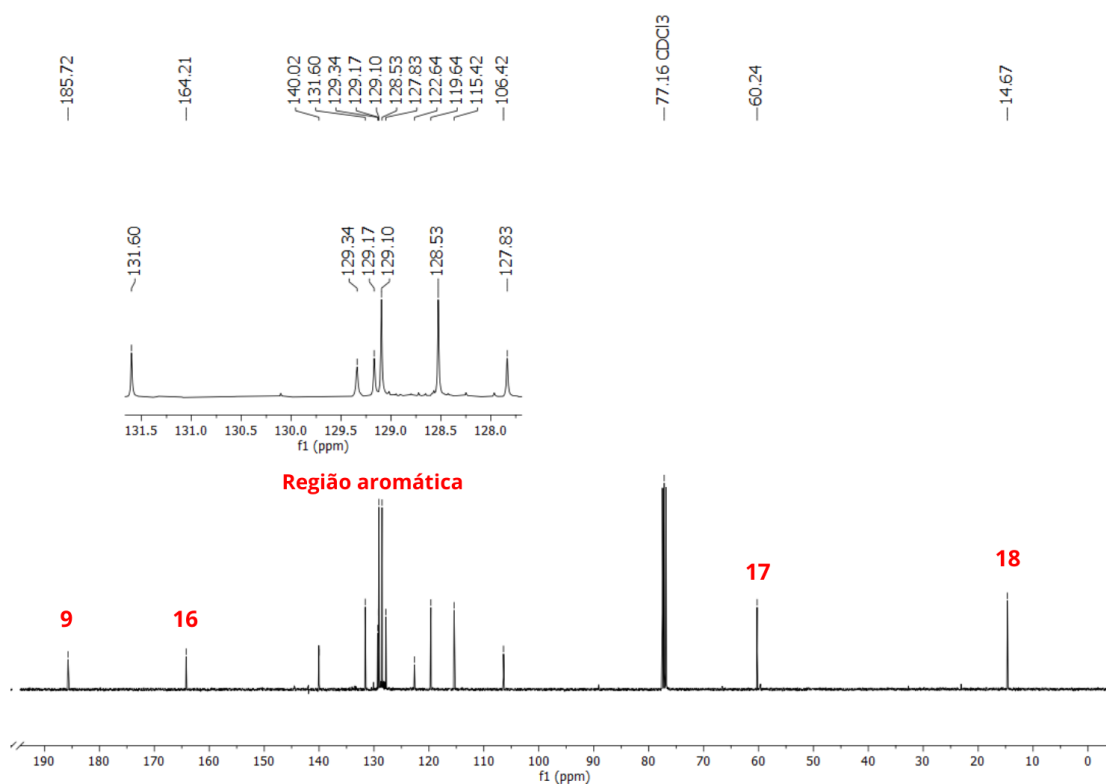
da carbonila, sendo seguido pelo carbono 16, que também é uma carbonila porém possui uma deslocalização eletrônica com o átomo de oxigênio do éster ocasionando um efeito de desblindagem menor.

Figura 38: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (2)



3-benzoilindolizina-1-carboxilato de etila

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 185.72, 164.21, 140.02, 131.60, 129.34, 129.17, 129.10, 128.53, 127.83, 122.64, 119.64, 115.42, 106.42, 60.24, 14.67.

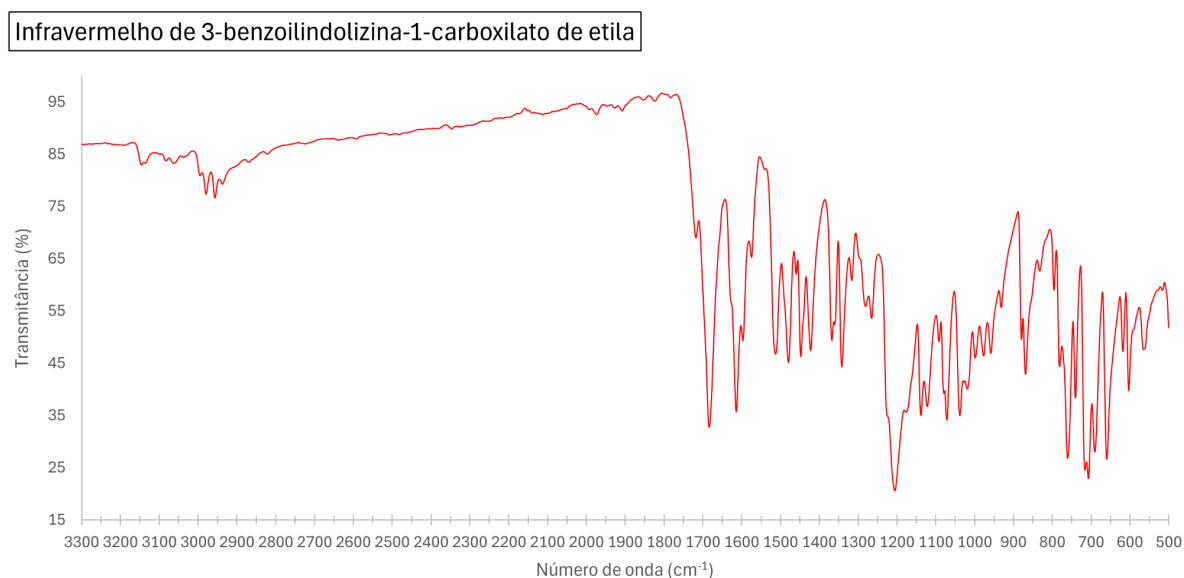


Importante ressaltar que essa molécula foi sintetizada a partir do método desenvolvido por Vieira *et al.* (2024) e ambos espectros, de ^1H e ^{13}C , estão de acordo com a referência utilizada. E como complemento foi realizada uma espectroscopia de infravermelho, que é uma técnica que detecta as vibrações assimétricas das ligações quando em contato com radiação na faixa de infravermelho do espectro eletromagnético. As frequências vibracionais são representadas pelo número de onda (cm^{-1}) em função da transmitância, que é a porcentagem

de radiação que atravessa a amostra sem ser absorvida. De maneira simplificada, utiliza-se o modelo do oscilador harmônico para descrever o movimento vibracional gerado, considerando átomos como esferas e ligações como molas. A constante da mola K se relaciona com a força da ligação e quanto maior o valor de K , maior a frequência vibracional.

No espectro de infravermelho da Figura 39, observa-se o estiramento C-H de carbono sp^3 em 2950 cm^{-1} referente aos carbonos alifáticos do éster; também é possível identificar as duas carbonilas da molécula a partir dos picos em 1680 e 1610 cm^{-1} , que se relacionam a carbonila do éster e da cetona, respectivamente. Importante destacar que, normalmente carbonilas de cetonas e ésteres apresentam frequências de 1715 e 1735 cm^{-1} , porém a molécula de 3-benzoilindolizina-1-carboxilato de etila apresenta um sistema totalmente conjugado e desta forma, doa densidade eletrônica para a carbonila através do efeito mesomérico. Por consequência, o híbrido de ressonância possui um maior caráter de ligação sigma. Esse fenômeno pode ser entendido como um enfraquecimento da ligação dupla da carbonila, ocasionando uma diminuição do valor de K e da frequência vibracional.

Figura 39: Espectro de infravermelho do composto (2)



5.5.2 Caracterização do ácido 3-benzoilindolizina-1-carboxílico (10)

Foi feita a caracterização do ácido 3-benzoilindolizina-1-carboxílico por RMN de ^1H e ^{13}C , conforme Figura 40 e 41. Os picos referentes a região aromática se mantiveram como na caracterização do composto (2), visto que a única diferença entre as moléculas é a função orgânica presente na posição 1 do anel heterocíclico. A síntese do composto (10) foi

comprovada pelo desaparecimento dos picos em 1,39 e 4,37 ppm no RMN ^1H e dos picos em 14,67 e 60,24 ppm no RMN ^{13}C , referentes aos hidrogênios e carbonos etílicos do éster do composto (2).

Observa-se que o hidrogênio do ácido carboxílico não foi detectado no espectro, isto pode ter ocorrido por este hidrogênio estar ligado diretamente em um heteroátomo, o que o torna mais reativo podendo sofrer trocas rápidas com o deutério do CDCl_3 , e dependendo do tempo que o núcleo de hidrogênio esteja de fato na molécula, nos diferentes estados energéticos, excitado e relaxado, este próton pode não ser detectado.

Figura 40: Espectro de RMN de ^1H do composto (10)

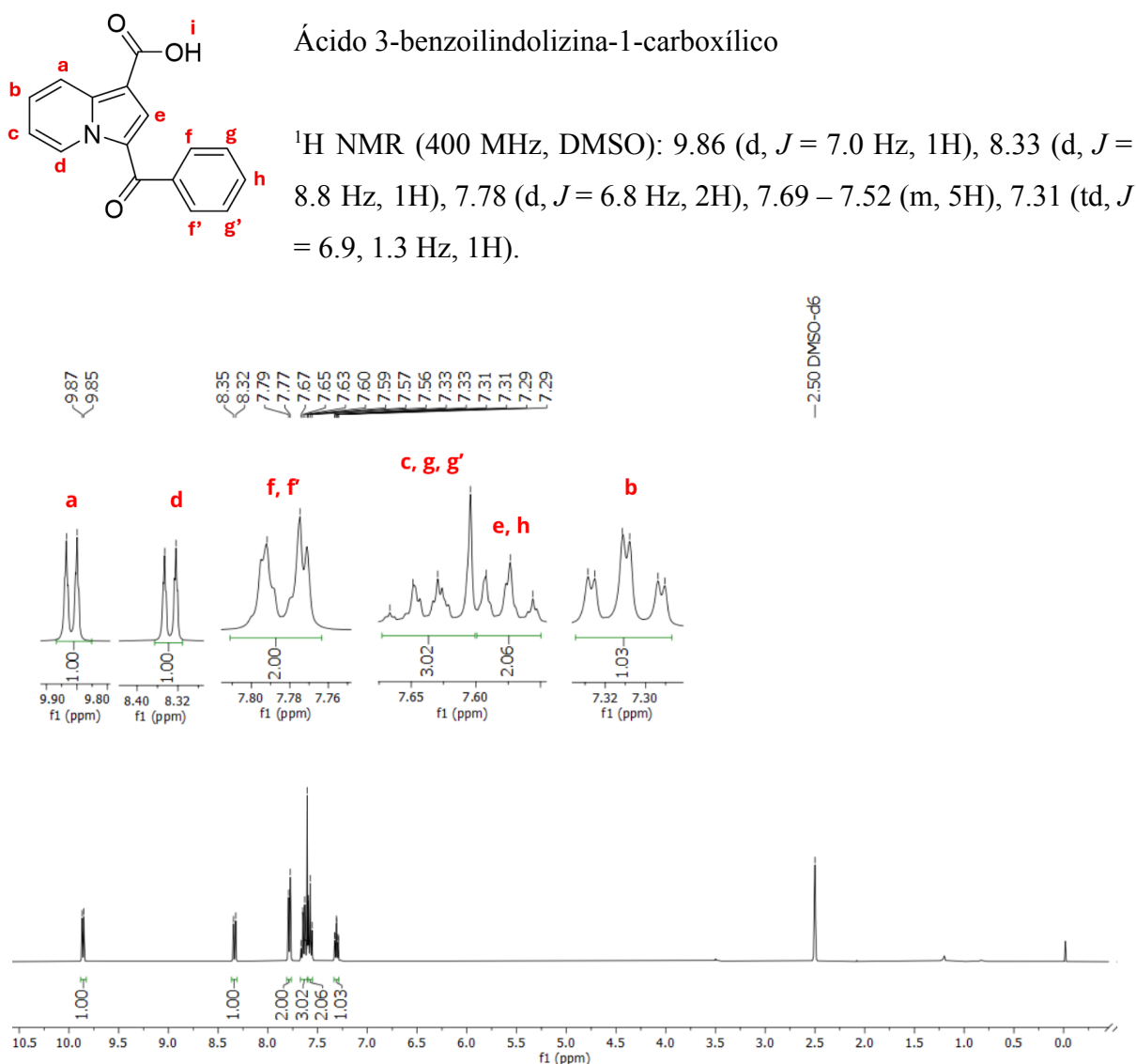
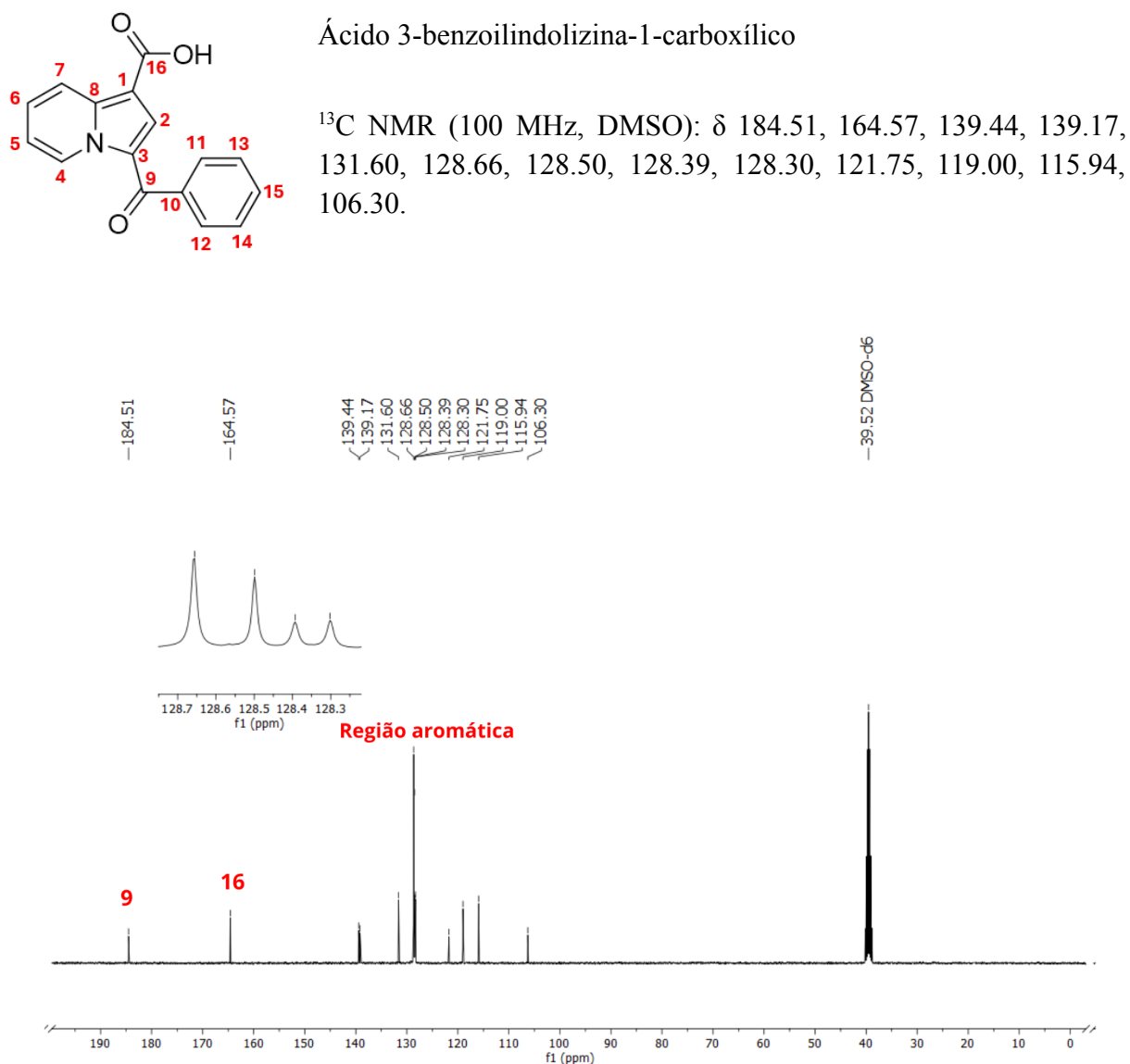
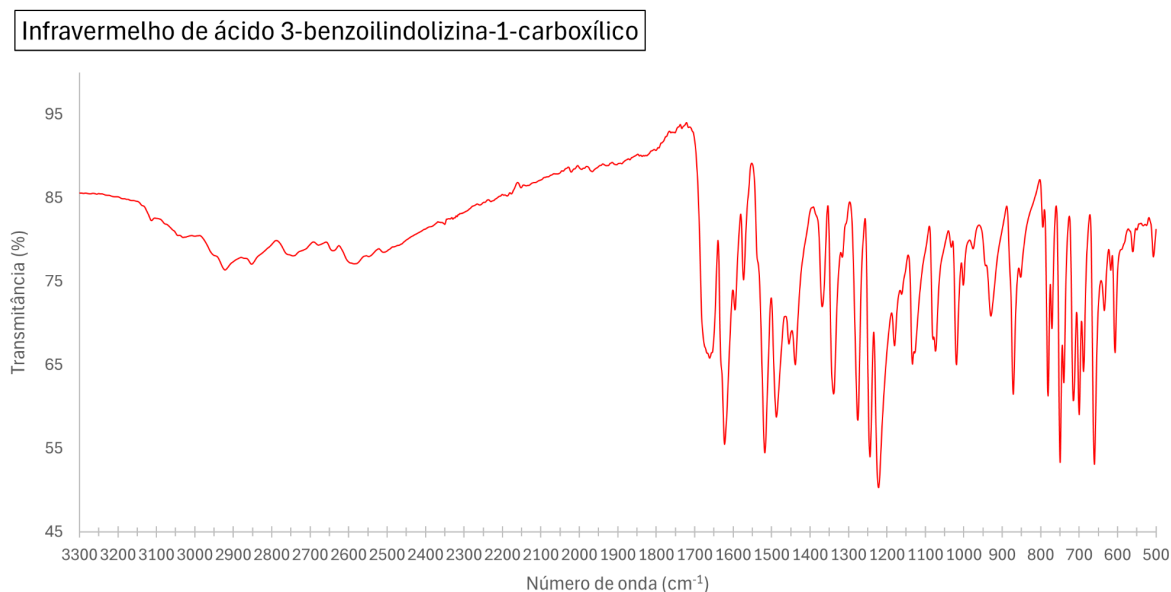


Figura 41: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (10)

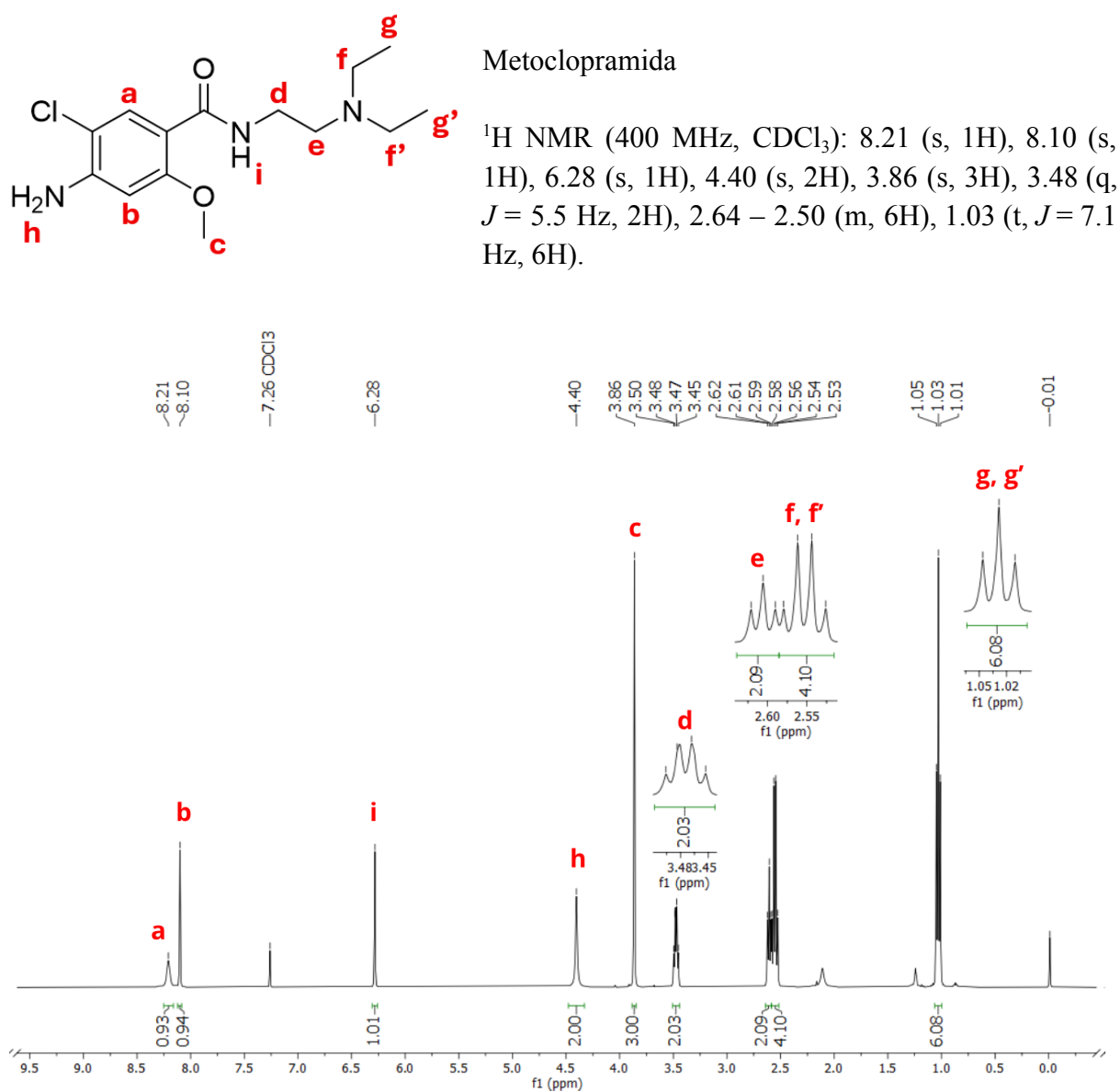
Também foi realizada uma espectrometria de infravermelho (Figura 42) para corroborar os resultados, onde é possível observar que se obteve uma banda alargada entre 3400 e 2400 cm^{-1} referente estiramento da ligação OH do ácido carboxílico e os picos carbonílicos se aproximaram, ou seja, houve um deslocamento do pico em 1680 cm^{-1} , relacionado a carbonila do éster, para 1660 cm^{-1} . Carbonilas de ácidos carboxílicos possuem uma frequência vibracional menor do que ésteres porque o hidrogênio da carboxila está participando de ligação de hidrogênio intermoleculares, estando mais afastado do oxigênio, o que permite-o a doar mais densidade eletrônica para a carbonila do que em ésteres, enfraquecendo mais a ligação $\text{C}=\text{O}$ e diminuindo a frequência observada.

Figura 42: Espectro de infravermelho do composto (10)



5.5.3 Caracterização da metoclopramida

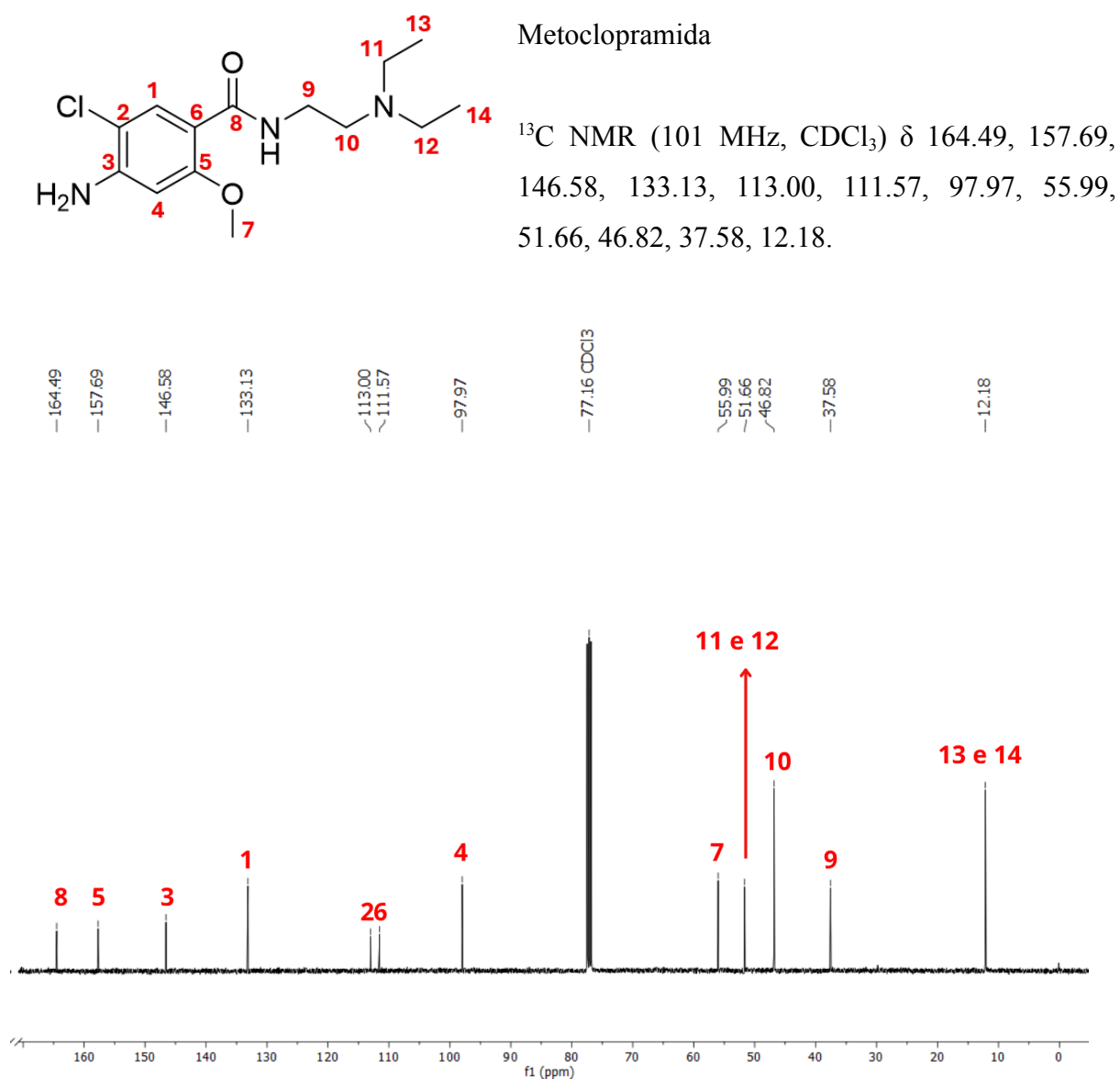
Como a metoclopramida foi extraída a partir de comprimidos de Plasil, fez-se a caracterização do sólido extraído para confirmar sua identidade. O composto foi analisado por RMN de ^1H e de ^{13}C . No espectro de ^1H RMN (Figura 43), os picos em 8,21 e 8,10 ppm se referem aos hidrogênios aromáticos **a** e **b**, o sinal de **a** está levemente em campo mais baixo pois os substituintes em orto, cloro e amida, são responsáveis por desblindar o próton por efeito indutivo e mesomérico, respectivamente. Os singletos em 6,28 e 4,40 ppm se referem aos hidrogênios da amida e da amina (**i** e **h**). O singlete em 3,86 ppm com integral referente a três hidrogênios se relaciona com os hidrogênios da metoxila. Esperaria-se que o sinal dos hidrogênios **d** se desdobrassem na forma de tripleto, porém estes podem ter sofrido um acoplamento com o hidrogênio da amida fazendo com que o sinal se desdobrasse na forma de um quarteto em 3,48 ppm, diferente dos hidrogênios **e**, que por sua vez, aparecerem na forma de tripleto em 2,60 ppm. Por fim, os sinais mais blindados do espectro se relacionam aos hidrogênio **f** e **g**, na forma de um quarteto em 2,56 ppm e um tripleto em 1,03 ppm, respectivamente.

Figura 43: Espectro de RMN de ^1H metoclopramida

No espectro de ^{13}C da metoclopramida (Figura 44), é possível observar sinais que se relacionam com as análises feitas no espectro de ^1H . O carbono em 164,49 ppm é referente a carbonila, pois ele é fortemente desblindado pelo oxigênio. O mesmo ocorre com os carbonos 2,3 e 5, que estão diretamente ligados a um heteroátomo. Assim como no espectro de ^1H , o carbono 1 sofre desblindagem por efeito mesomérico e indutivo, o que aumenta o campo efetivo experimentado e resulta em um deslocamento químico de 133,13 ppm. O sinal mais blindado associa-se com os carbono CH_3 das etilas, pois seu ambiente eletrônico é mais intenso, já os carbonos 7, 9, 10, 11 e 12 aparecem na região de carbonos alifáticos porém

estão ligados a heteroátomos que puxam a densidade eletrônica para si, e desblindam os carbonos, aumentando o campo efetivo.

Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C metoclopramida



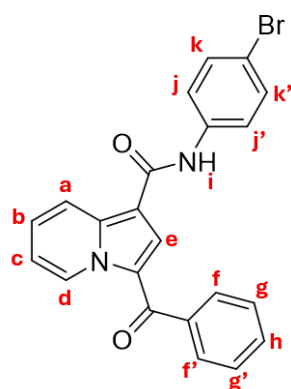
5.5.4 Caracterização do híbrido (4)

Foi possível caracterizar por RMN de ^1H e ^{13}C a molécula de 3-benzoil-N-(4-bromofenil)indolizina-1-carboxamida (híbrido (4)). Mesmo após a purificação por coluna cromatográfica, ainda permaneceram pequenos vestígios de ureia (subproduto) junto com o produto. Embora esses traços não tenham impedido a identificação da molécula, eles justificam a observação de 16 hidrogênios na região aromática, em vez dos 15

hidrogênios esperados para o produto puro. A ureia é uma diamida, e hidrogênios desse tipo de grupo funcional geralmente apresentam deslocamentos químicos entre 5,0 e 9,0 ppm.

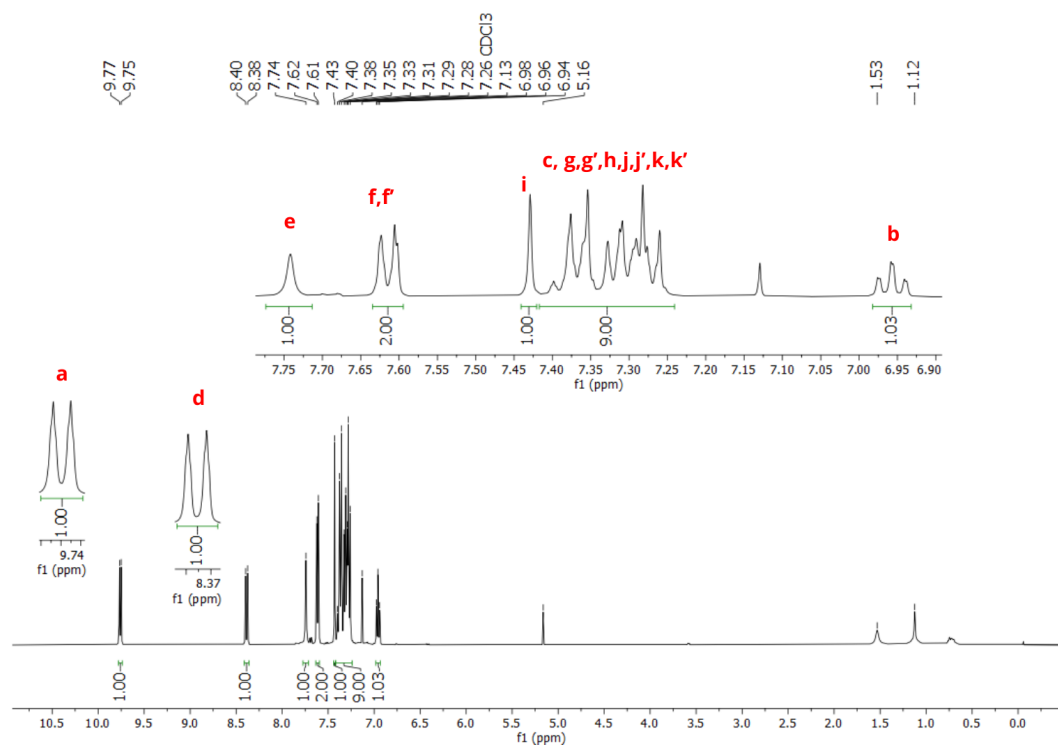
Conforme Figura 45, observa-se que os hidrogênios mais desblindados em 9,76 e 8,39 ppm se relacionam aos hidrogênios **a** e **d**, relativos a porção da indolizina do produto, seguido do singlete referente ao hidrogênio **e** em 7,74 ppm. O tripleto em 6,96 ppm se refere ao hidrogênio **b**, devido ao menor efeito de desblindagem ocasionado pelas carbonilas e nitrogênios. Já o multiplete entre 7,41-7,24 ppm representa 9 hidrogênios aromáticos, identificados na Figura 44.

Figura 45: Espectro de RMN de ^1H do híbrido (4)



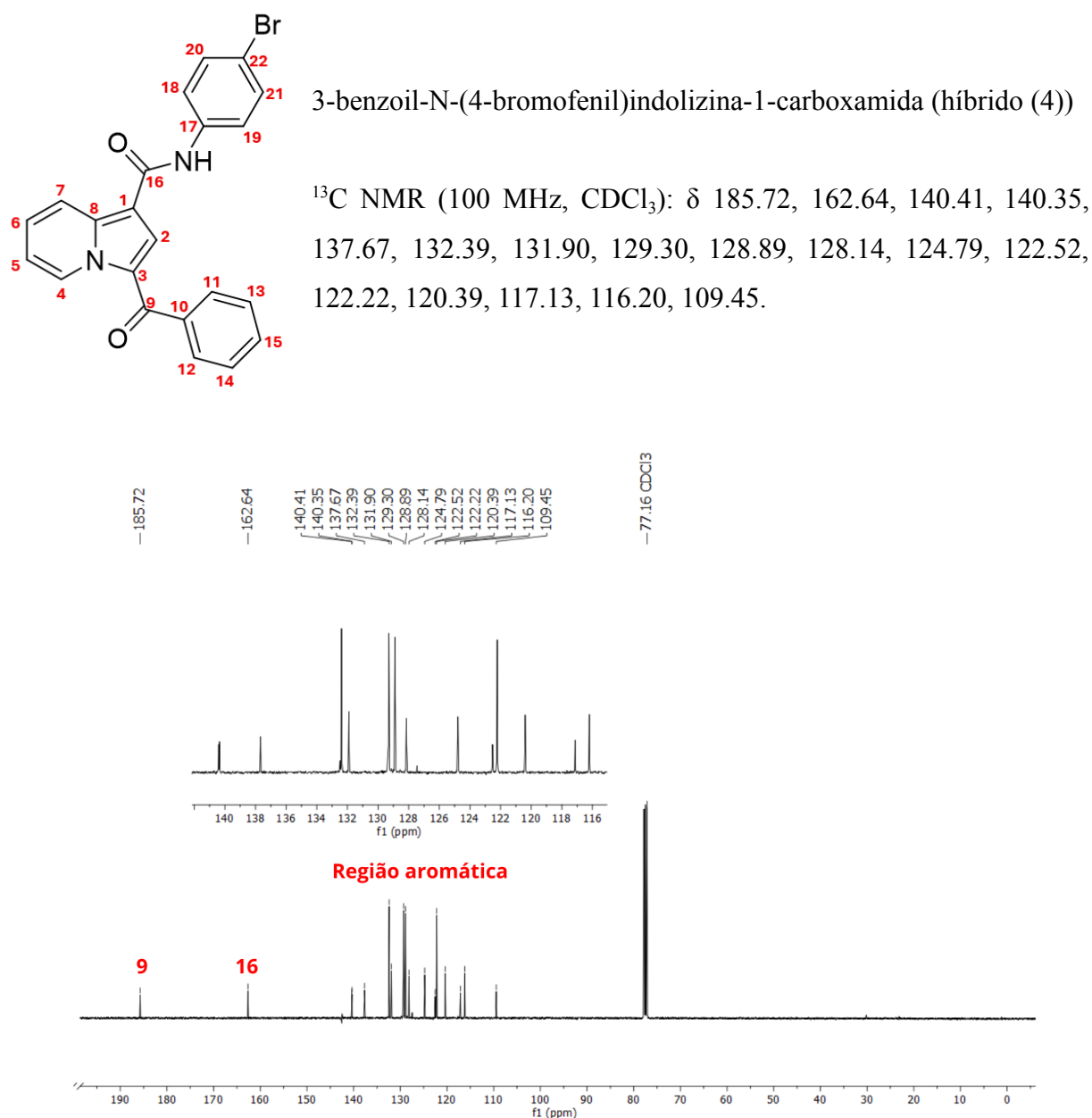
3-benzoyl-N-(4-bromofenil)indolizina-1-carboxamida (híbrido (4))

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 9H), 6.96 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H).



Os resultados do RMN de ^{13}C (Figura 46) corroboram estes resultados, com os picos em 185,72 e 162,64 ppm referentes aos carbonos carbonílicos da cetona (9) e da amida (16), respectivamente, e todos os outros sinais na região aromática do espectro – como é esperado.

Figura 46: Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido (4)



5.6 PARTE EXPERIMENTAL

5.6.1 Síntese De 3-Benzoilindolizina-1-Carboxilato De Etila (2)

Em uma vidraria apropriada para uso de ultrassom de ponteira, adicionou-se 3 mL de acetonitrila (para uma escala de 1 mmol), 2-bromoacetofenona e a piridina. A mistura foi submetida a 5 minutos de radiação ultrassônica em uma amplitude de 50%. Em seguida, adicionou-se o carbonato de cério e o etil propiolato, mantendo-se a irradiação por mais 5 minutos. O bruto foi extraído com acetato de etila e solução saturada de cloreto de sódio, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e filtrada. Realizou-se purificação por coluna cromatográfica utilizando acetato de etila:hexano como eluente. Produto obtido como um sólido marrom com rendimento de 66% e ponto de fusão de 86-92°C.

5.6.2 Síntese Ácido 3-Benzoilindolizina-1-Carboxílico (10)

Em um balão de fundo redondo, solubilizou-se o composto (2) em tetrahydrofurano (THF), adicionou-se 2 mL de etanol (para escala de 1 mmol), o mesmo volume de água destilada e NaOH 1 mol/L (1 mmol de NaOH para cada 0,3 mmol do composto (2)). O sistema foi aquecido à 60°C e mantido sob refluxo. Após 22 horas, o bruto foi neutralizado com HCl 1 mol/L (3 equivalentes para cada equivalente de NaOH), ocasionando a precipitação do produto que foi filtrado. O produto foi obtido como um sólido de cor bege com rendimento de 100% e ponto de fusão de 237-243°C.

5.6.3 Hibridação - Síntese Híbrido (4)

Em um tubo schlenk, sob atmosfera inerte, adicionou-se 15 mL de tetrahydrofurano seco (para escala de 1 mmol) juntamente com o composto (10), 4-bromoanilina, EDC.HCl e quantidades catalíticas de DMAP; o sistema foi aquecido à 70°C. Após 16 horas, o THF foi evaporado e o bruto foi extraído com acetato de etila e água destilada. O produto foi obtido como um sólido amarelo com rendimento de 39 % e ponto de fusão de 195-200°C.

5.6.4 Extração Metoclopramida

Os comprimidos de Plasil foram triturados em um gral com auxílio de pistilo e o pó resultante foi solubilizado em água. Sob constante agitação, adicionou-se NaOH 1 mol/L gota a gota (3 equivalentes de NaOH em relação a quantidade metoclopramida) e a mistura foi filtrada. Quando o precipitado estava seco, recristalizou-se em acetona para obter a

metoclopramida como um cristal branco com rendimento de 68 % e ponto de fusão de 147-149 °C.

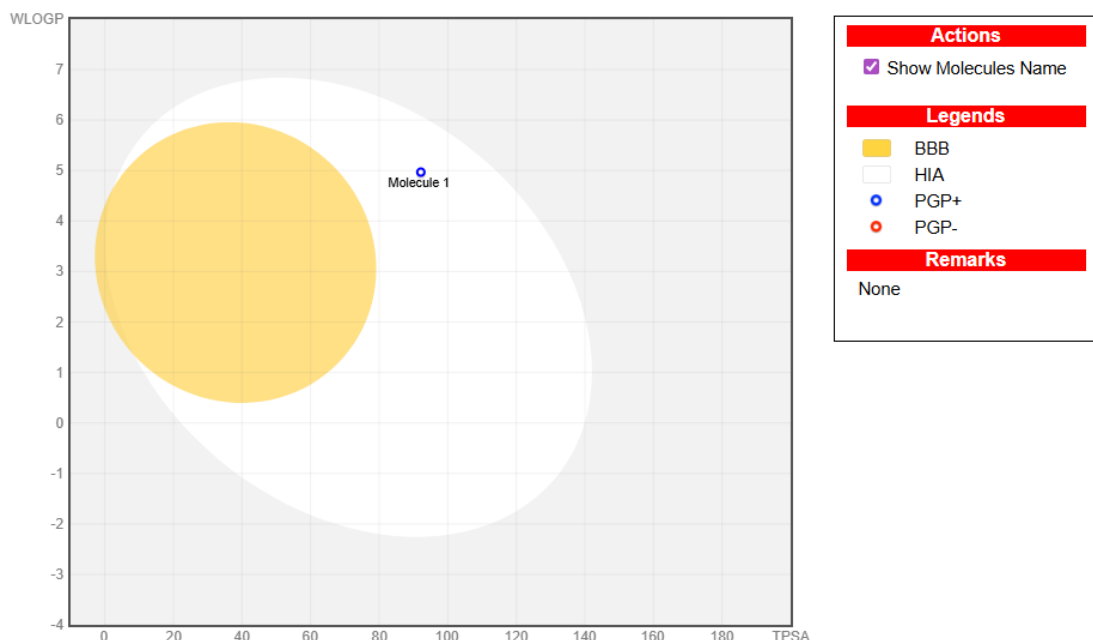
5.7 ESTUDOS *IN SILICO*

Foram realizados ensaios computacionais na plataforma SwissADME para prever algumas características físico-químicas da molécula projetada (híbrido (1)), que auxiliaram a definir se o composto possui *druglikeness*.

Os resultados indicaram que a molécula viola apenas um dos critérios da Regra dos Cinco de Lipinski — conjunto de diretrizes utilizado para prever o potencial de um composto apresentar boa biodisponibilidade oral. A única violação observada foi a massa molecular acima de 500 Da, uma vez que o híbrido apresenta 547,05 g/mol.

Uma das Regras de Lipinski está relacionada ao coeficiente de partição octanol/água ($\text{LogP}_{o/w}$), definido como o logaritmo da razão entre as concentrações de uma substância distribuída entre duas fases imiscíveis: n-octanol (fase orgânica) e água. Esse parâmetro reflete a lipofilicidade do composto e, segundo as diretrizes de Lipinski, deve apresentar valor inferior a 5,0 para favorecer boa absorção oral. No caso do híbrido, o LogP calculado foi de 4,45, permanecendo dentro do limite recomendado.

Com o gráfico *boiled-egg* obtido na simulação, presente na Figura 47, também é possível observar que o híbrido possui uma alta absorção gastrointestinal (HIA), o que é positivo para uma administração via oral. Entretanto, a molécula não atravessa a barreira hematoencefálica (BBB). Tal predição poderia conferir um aspecto negativo, pois muitos receptores antieméticos se situam no bulbo encefálico, contudo existem antieméticos aprovados que são eficientes mesmo sem atravessar a BBB, como a domperidona, que possui o mesmo mecanismo de ação da metoclopramida (em receptores dopaminérgicos) mas atua predominantemente no trato gastrointestinal e, justamente por não penetrar no SNC, apresenta menor incidência de efeitos adversos neurológicos, como distonia e tremores.

Figura 47: gráfico *boiled-egg* obtido no SwissADME

Portanto, o derivado indolizínico idealizado neste trabalho apresenta propriedades físico-químicas favoráveis e compatíveis com características de *druglikeness*, reforçando a relevância da continuidade dos estudos envolvendo essa molécula para o desenvolvimento de novos fármacos. Além disso, visando compreender seu potencial de interação com alvos biológicos, foram realizadas simulações computacionais capazes de fornecer informações sobre seu comportamento e suas possíveis interações no organismo.

Existem diversos alvos envolvidos no tratamento do câncer de mama, um exemplo é o próprio DNA e as enzimas envolvidas na sua replicação. A doxorrubicina é um exemplo de fármaco comumente utilizado neste tipo de câncer e atua diretamente no material genético das células cancerígenas. A enzima topoisomerase II é um dos seus alvos pois ela é responsável por mediar processos cruciais para o ciclo celular, interagindo diretamente com a fita dupla de DNA (Thorn, *et al.*, 2011).

Porém, os agentes quimioterápicos mais utilizados no tratamento do câncer de mama frequentemente provocam relevantes toxicidades, que por vezes, desencorajam a conclusão do tratamento. O medicamento 5-FU (5-fluorouracil), por exemplo, têm sido associado à alterações no trato gastrointestinal em mais de 80% das pacientes, impactando diretamente na qualidade de vida (Kameo, *et al.*, 2021).

A atividade citotóxica dos quimioterápicos é responsável por lesionar as células, ocasionando a liberação de substâncias que enviam sinais ao cérebro para eliminar esta “ameaça” por meio da êmese. Os agonistas dopaminérgicos são uma das classes de desses compostos e mimetizam a dopamina endógena em receptores do tipo D2 presentes na “zona de gatilho” do bulbo encefálico, conforme Figura 3 (Belkacemi; Darmani, 2020).

Neste sentido, considerando a topoisomerase II e o receptor de dopamina D2 como importantes proteínas envolvidas no câncer de mama e na cascata do vômito, adotou-se a estratégia de *structure based drug designing* (SBDD) e estudou-se a estrutura tridimensional do complexo proteína-ligante, destes alvos com o híbrido (1), a partir da técnica de *docking*.

A técnica de *docking* é empregada no Planejamento de Fármacos Auxiliado por Computadores (CADD, do inglês *Computer Assisted Drug Design*) e consiste na predição da melhor orientação, a chamada “pose”, do ligante na interação com o receptor. O *docking*, diferente da técnica de dinâmica molecular, simula um sistema estático entre a proteína-ligante para prever a melhor posição de encaixe, podendo gerar bons *insights* com rapidez e um custo computacional baixo (Barreiro; Fraga, 2015).

O *docking* realizado foi do tipo *blinding docking*, ou seja, as superfícies das proteínas foram investigadas pelo algoritmo do programa, em busca de possíveis sítios de ligação, considerando fatores como às forças intermoleculares (interações hidrofóbicas, eletrostáticas e estéricas) entre o ligante e os receptores.

O experimento foi realizado no CB-Dock 2, um servidor gratuito de acesso online, desenvolvido por uma equipe de pesquisadores liderada pelo Dr. Yang Cao, da Sichuan University, China, e seus colaboradores (Liu, Yang, 2022). O objetivo foi analisar a afinidade da molécula proposta neste trabalho, projetada por hibridação molecular, com os receptores envolvidos em sua potencial atividade dupla — tanto na patologia primária (câncer), quanto na mediação das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia.

O resultado do *docking* do híbrido (1) com a topoisomerase II está na Figura 48. Para a enzima, foi utilizada a estrutura do PDB com código 5GWK, que foi obtida por difração de raio-X e está complexada com o DNA – que foi retirado para a realização do experimento. Nota-se que a topoisomerase II possui dois monômeros iguais, portanto para fins de simplificação computacional, considerou-se apenas um deles.

Figura 48: Docking entre híbrido (1) com a topoisomerase II



Fonte: autoria própria (PyMOL), 2025

Destaca-se que o sítio de ligação predito, fica na região que o DNA estava complexado na estrutura do PDB utilizada, o que fornece evidências que o híbrido (1) impediria a atividade da topoisomerase II com o DNA, conforme demonstra a Figura 49.

Figura 49: Resultado do docking sobreposto à estrutura da proteína complexada com DNA (5GWK)

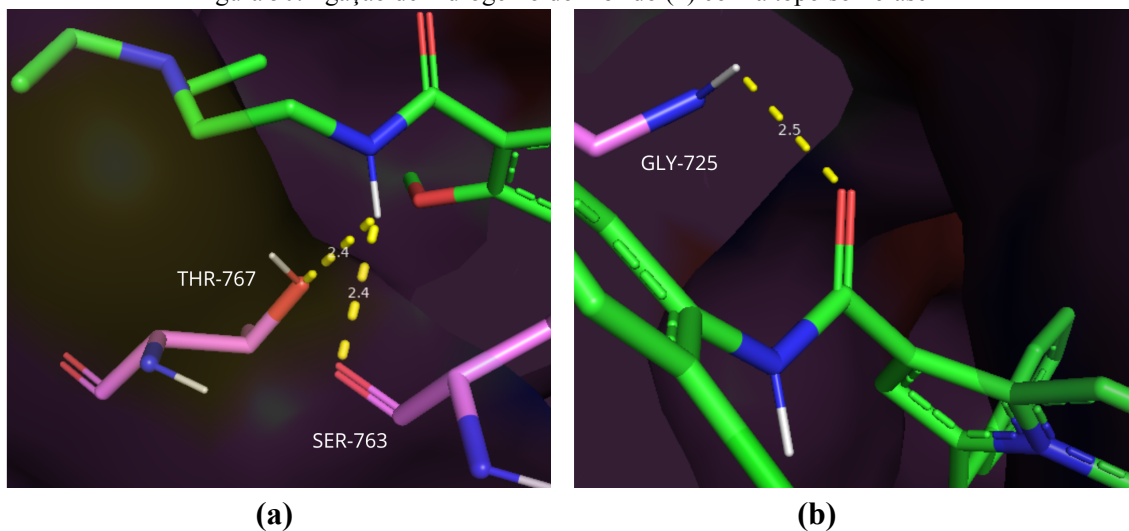


Fonte: autoria própria (PyMOL), 2025

No que diz respeito às interações com a proteína, conforme representado na Figura 50, o híbrido (1) forma ligações de hidrogênio com os resíduos THR-767 e SER-763, utilizando o

hidrogênio da ligação amida localizada na região correspondente à metoclopramida (a). A carbonila da ligação amida formada a partir da hibridação, também faz ligação de hidrogênio com o resíduo de aminoácido GLY-725 (b).

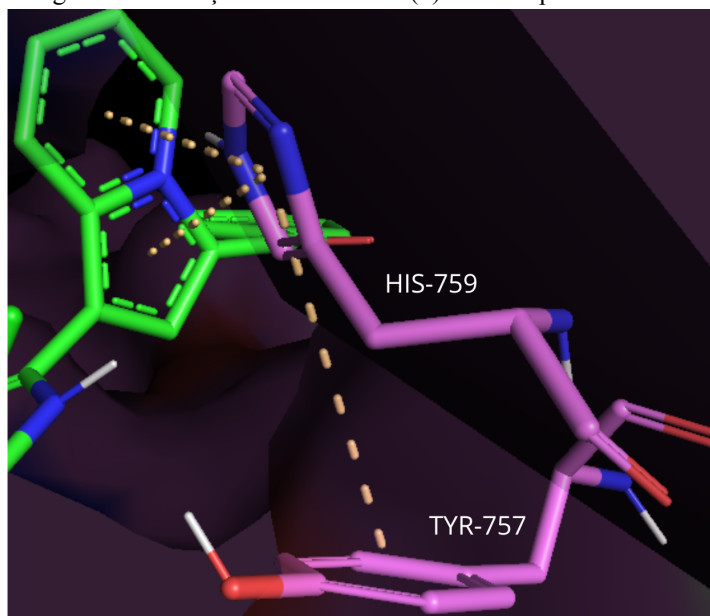
Figura 50: ligação de hidrogênio do híbrido (1) com a topoisomerase II



Fonte: autoria própria (PyMOL), 2025

O núcleo indolizínico do híbrido (1) faz interação π - π do tipo *T-shape* com o resíduo de aminoácido HIS-759, que faz uma interação complementar com o TYR-757, conforme Figura 51. Essa interação reforça a biocompatibilidade de compostos aromáticos, conforme apresentado no tópico 1.3.

Figura 51: interação π - π do híbrido (1) com a topoisomerase II



Fonte: autoria própria (PyMOL), 2025

Para o *docking* do híbrido (1) com o receptor de dopamina D2, utilizou-se a estrutura do PDB com código 6CM4. O resultado está presente na Figura 52 e observa-se que o melhor encaixe previsto é no interior do canal do receptor que fica situado na membrana celular e o ligante interage com a parte da cavidade que fica voltada ao meio externo da célula – local ao qual um possível fármaco teria acesso.

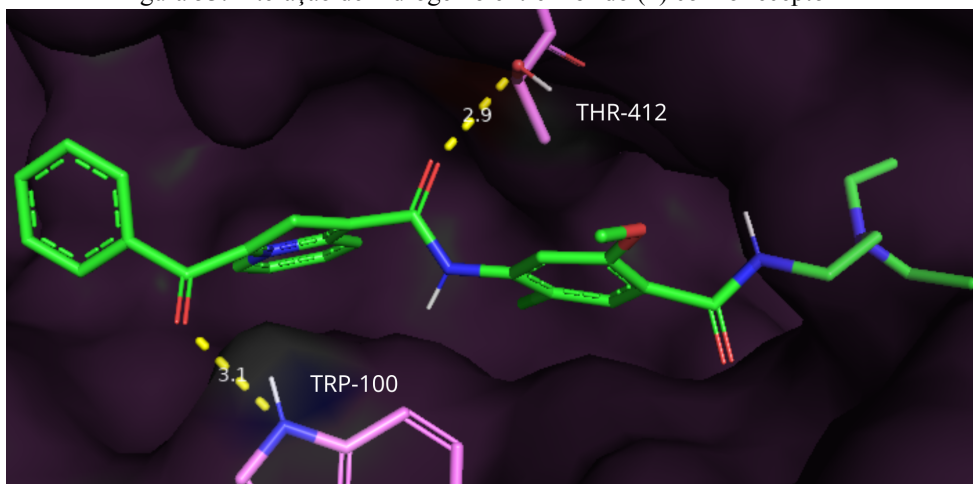
Figura 52: Docking entre híbrido (1) com o receptor D2



Fonte: autoria própria (PyMOL), 2025

O híbrido (1) faz ligação de hidrogênio com dois resíduos de aminoácidos no sítio ativo, o TRP-100 e THR-412, conforme apresentado na Figura 53. Ambas as interações acontecem entre o oxigênio carbonílico e hidrogênios polares. Importante ressaltar que uma dessas interações ocorrem na ligação originada com a hibridação proposta neste trabalho.

Figura 53: interação de hidrogênio entre híbrido (1) com o receptor D2



Fonte: autoria própria (PyMOL), 2025

A afinidade relativa prevista, ou seja, a energia livre de ligação, foi de -8.6 kcal/mol e -9.7 kcal/mol para o complexo híbrido(1)-topoisomerase II e híbrido(1)-receptor D2, respectivamente. Esses valores indicam que o processo é energeticamente favorável e espontâneo ($\Delta G < 0$) para ambos os alvos e que não há preferência de um receptor sob o outro, pois as afinidades são muito similares.

A molécula proposta neste trabalho possui uma afinidade ligeiramente maior pelo receptor da dopamina, esse resultado pode ser explicado pelos volumes das cavidades do sítio de ligação. Os volumes dos sítios são 5120 e 1354 Å³, para topoisomerase II e para o receptor D2, respectivamente. O fato da cavidade da topoisomerase II ser muito maior significa que, existe mais possibilidade de movimentação do ligante, podendo resultar em uma menor quantidade de contatos efetivos com os resíduos de aminoácidos. Diferente do receptor D2, que oferece um encaixe mais “ajustado” com menos liberdade conformacional para a molécula do ligante.

Portanto, os resultados obtidos são promissores e indicam que o híbrido projetado não apenas apresenta propriedades físico-químicas favoráveis, como também demonstra boa afinidade pelos alvos relacionados à sua potencial atividade dual. Além disso, a ausência de uma preferência marcante por um dos alvos sugere que a molécula tende a atuar de forma equilibrada em ambos, sem evidenciar seletividade excessiva por apenas um deles.

6 CONCLUSÕES

Com este trabalho foi possível reiterar a importância da polifarmacologia no contexto atual de desenvolvimento de fármacos. Essa estratégia foi utilizada para sintetizar moléculas com potencial atividade biológica que sejam capazes de atuar em mais de um alvo, possibilitando uma otimização das doses necessárias no tratamento dos pacientes. De forma mais específica, projetou-se um composto, via hibridação molecular, visando a interação com receptores envolvidos tanto no câncer quanto na resposta emética, com o propósito de desenvolver uma molécula capaz de atuar sobre a patologia primária (câncer) e também sobre um dos principais efeitos adversos do próprio tratamento, as náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia.

Inicialmente, sintetizou-se o derivado indolizidínico 3-benzoilindolizina-1-carboxilato de etila (2). Considerou-se então sua hibridação com um antiemético de uso clínico consolidado, a metoclopramida. O composto (2) foi obtido por meio de uma cicloadição 1,3-dipolar promovida por ultrassom, apresentando bom rendimento (66%).

Entretanto, a tentativa de hibridar essa molécula com 4-bromoanilina – empregada como modelo em substituição à metoclopramida para otimização do método – por meio de uma amidação direta entre aminas e ésteres não obteve sucesso, não sendo observada formação de produto. Assim, seguiu-se a estratégia alternativa de hidrolisar o éster de (2) para obtenção do correspondente ácido carboxílico, permitindo a posterior reação de acoplamento com a 4-bromoanilina mediada por carbodiimidas.

Foi realizada a hidrólise do éster com sucesso, originando o composto (10) com 100% de rendimento. Em seguida, procedeu-se à reação de hibridação entre o ácido carboxílico e a 4-bromoanilina utilizando EDC.HCl como agente de acoplamento, DMAP como catalisador e THF como solvente, a 70 °C sob atmosfera inerte. Embora tenham surgido inúmeros desafios relacionados à purificação, tais obstáculos foram superados, permitindo a obtenção do produto com rendimento de 39 %.

As mesmas condições reacionais foram aplicadas à síntese do derivado indolizínico hibridado com a metoclopramida. Foram obtidos indícios de formação do produto por CCD e RMN; no entanto, sua purificação e isolamento ainda representam um entrave. Assim, permanece necessária a otimização do método, especialmente quanto ao tempo reacional e às estratégias de purificação, aspectos que constituem perspectivas futuras deste projeto.

Todas as moléculas obtidas foram devidamente caracterizadas por RMN de ^1H e ^{13}C , e a técnica de infravermelho também foi utilizada em alguns casos, fornecendo dados adicionais que corroboraram os resultados.

Por fim, foram realizados estudos *in silico* de predição de aspectos físico-químicos da molécula estudada e foi realizado um *docking* com a topoisomerase II e com o receptor de dopamina D2, ambos alvos envolvidos no câncer de mama e na resposta emética biológica, respectivamente. Obteve-se resultados promissores, como boas propriedades *druglikeness* e afinidades relativas favoráveis entre o ligante e os receptores.

7 REFERÊNCIAS

AAPRO, M. *et al.* **Oncologist perspectives on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) management and outcomes: A quantitative market research-based survey.** Cancer Reports, v. 1, n. 4, p. e1127, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/cnr2.1127>> Acesso em 13 abr. 2025.

ANTOLIN, A. *et al.* **Polypharmacology in Precision Oncology: Current Applications and Future Prospects.** Current Pharmaceutical Design, v. 22, n. 46, p. 6935–6945, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.2174/1381612822666160923115828>> Acesso em 22 maio 2025.

BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos A M. Química medicinal. 3. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2015. E-book. p.20. ISBN 9788582711187. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788582711187/>. Acesso em: 13 abr. 2025.

BELKACEMI, Louiza; DARMANI, Nissar A. **Dopamine receptors in emesis: Molecular mechanisms and potential therapeutic function.** Pharmacological Research, v. 161, p. 105124, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105124>> Acesso em 06 nov. 2025

BOLOGNESI, M. L.; CAVALLI, A. **Multitarget Drug Discovery and Polypharmacology.** ChemMedChem, v. 11, n. 12, p. 1190–1192, 2016. Disponível em: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cmdc.201600161?getft_integrator=sciencedirect_contenthosting&src=getft&utm_source=sciencedirect_contenthosting> Acesso em 22 maio 2025.

BONTE, S. *et al.* **Investigation of the Pyridinium Ylide—Alkyne Cycloaddition as a Fluorogenic Coupling Reaction.** Molecules/Molecules online/Molecules annual, v. 21, n. 3, p. 332–332, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/molecules21030332>> Acesso em 08 out. 2025.

BOOT, A. *et al.* **Anticancer activity of novel pyrido[2,3-b]indolizine derivatives: the relevance of phenolic substituents.** Anticancer research, v. 34, n. 4, p. 1673–7, Abr. 2014. Disponível em: <<https://ar.iiarjournals.org/content/34/4/1673/tab-article-info>> Acesso em 13 abr. 2025.

BORROWS, E. T.; HOLLAND, D. O. **The Chemistry of the Pyrrocolines and the Octahydropyrrocolines.** Chemical Reviews, v. 42, n. 3, p. 611–643, 1948. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/cr60133a005>> Acesso em 08 out. 2025.

BROWN, Dean G.; BOSTRÖM, Jonas. **Analysis of Past and Present Synthetic Methodologies on Medicinal Chemistry: Where Have All the New Reactions Gone?** Journal of Medicinal Chemistry, v. 59, n. 10, p. 4443–4458, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01409>> Acesso em 10 out. 2025

BURLEY, S.; PETSKO, G. **Aromatic-aromatic interaction: a mechanism of protein structure stabilization.** Science, v. 229, n. 4708, p. 23–28, 5, 1985. Disponível em: <<https://doi.org/10.1126/science.3892686>> Acesso em 05 out. 2025.

CAREY, John S. *et al.* **Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules.** *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 4, n. 12, p. 2337, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1039/b602413k>> Acesso em 08 out. 2025.

CLAYDEN, Jonathan; GREEVES, Nick; WARREN, Stuart. **Organic Chemistry**. 2. ed. New York: Oxford University Press Inc., 2012.

CONSTANTINI, Lahav. **Antiemetics: What Are They, How Do They Work, What Are They Used For, and More.** Osmosis. 2025. Disponível em: <<https://www.osmosis.org/answers/antiemetics>> Acesso em 01 nov. 2025

DAWOOD, K. M.; ABBAS, A. A. **Inhibitory activities of indolizine derivatives: a patent review.** *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, v. 30, n. 9, p. 695–714, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/13543776.2020.1798402>> Acesso em 22 abr. 2025.

EL-FAHAM, Ayman; ALBERICIO, Fernando. **Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup.** *Chemical Reviews*, v. 111, n. 11, p. 6557–6602, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/cr100048w>> Acesso em 10 out. 2025.

FREEPIK. **Process of cancer development infographic [Ilustração vetorial]**. Disponível em: <https://www.freepik.com/free-vector/process-cancer-development-infographic_24081694.htm>. Acesso em: 29 out. 2025.

HUANG, J. *et al.* **Recent Advances in the Development of Indolizine Scaffolds: Synthetic Methodology and Mechanistic Insights.** *Chinese Journal of Chemistry*, v. 43, n. 3, p. 315–348, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/cjoc.202400798>> Acesso em 26 maio 2025.

ISIDORO, Geovanna. M. *et al.* **Escala para Avaliação de Náuseas e Vômitos Relacionados à Quimioterapia: Tradução e Adaptação Transcultural.** *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 68, n. 1, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n1.1423>> Acesso em 05 out. 2025.

JADHAV, M. *et al.* **Exploring the decadal evolution of indolizine scaffold for anticancer innovations: a comprehensive analysis.** *Medicinal Chemistry Research*, v. 33, n. 9, p. 1491–1510, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00044-024-03280-6>> Acesso em 26 maio 2025

JAMES, D. A. *et al.* **Indole- and indolizine-glyoxylamides displaying cytotoxicity against multidrug resistant cancer cell lines.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 18, n. 6, p. 1784–1787, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.02.029>> Acesso em 22 abr. 2025.

JOVE, Science Education. **Video: Pathophysiology of Vomiting.** Disponível em: <<https://app.jove.com/science-education/v/15394/pathophysiology-of-vomiting?trialstart=1§ion=3>>. Acesso em: 29 out. 2025.

KABIR, A.; MUTH, A. **Polypharmacology: The science of multi-targeting molecules.** Pharmacological Research, v. 176, p. 106055, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106055>> Acesso em 21 maio de 2025.

KAHALI, Nancy; KHANAM, Jasmina. **A Novel HPLC Method Validation Based on Analytical Techniques of Metoclopramide Benzamide Derivative (Metoclopramide Base) and its Determination from Solid Dispersion by Solvent Evaporation Method.** Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2018. Disponível em: <https://japsonline.com/abstract.php?article_id=2547&sts=2> Acesso em 14 maio 2025.

KAMEO, Simone. Y. *et al.* **Toxicidades Gastrointestinais em Mulheres durante Tratamento Quimioterápico do Câncer de Mama.** Revista Brasileira de Cancerologia, v. 67, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2021v67n3.1170>> Acesso em 06 nov. 2025

KOSHIZUKA, Masayoshi; TAKAHASHI, Naoya; SHIMADA, Naoyuki. Organoboron catalysis for direct amide/peptide bond formation. Chemical Communications, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1039/D4CC02994A>> Acesso em 12 out. 2025.

KOSTIK, Elena I.; ABIKO, Atsushi; OKU, Akira. **Chichibabin Indolizine Synthesis Revisited: Synthesis of Indolizinones by Solvolysis of 4-Alkoxycarbonyl-3-oxotetrahydroquinolizinium Ylides.** The Journal of Organic Chemistry, v. 66, n. 8, p. 2618–2623, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jo0011639>> Acesso em 08 out. 2025.

KUMAR, H.M.S; HERRMANN, L.; TSOGOEVA, S.B. **Structural hybridization as a facile approach to new drug candidates.** Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, v. 30, n. 23, p. 127514, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127514>> Acesso em 26 maio 2025

LEE, Y. *et al.* **Generation of a poly-functionalized indolizine scaffold and its anticancer activity in pancreatic cancer cells.** Bioorganic Chemistry, v. 126, p. 105877, Maio 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105877>> Acesso em 13 abr. 2025.

LIMA, L. M. *et al.* **Synthesis and anti-platelet activity of novel arylsulfonate-acylhydrazone derivatives, designed as antithrombotic candidates.** European Journal of Medicinal Chemistry, v. 43, n. 2, p. 348–356, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.03.032>> Acesso em: 25 maio de 2025

LIU, Yang; YANG, Xiaocong. **B-Dock2: improved protein-ligand blind docking by integrating cavity detection, docking and homologous template fitting.** Nucleic Acids Research, 2022. Disponível em: <<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/index.php>>

MEYER, Emmanuel A.; CASTELLANO, Ronald K.; DIEDERICH, François. **Interactions with Aromatic Rings in Chemical and Biological Recognition.** Angewandte Chemie International Edition, v. 42, n. 11, p. 1210–1250, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/anie.200390319>> Acesso em 05 out. 2025.

NAM, S. *et al.* **Synthesis and Biological Evaluation of a Fused Structure of Indolizine and Pyrrolo[1,2-c]pyrimidine: Identification of Its Potent Anticancer Activity against Liver Cancer Cells.** *Pharmaceuticals*, v. 15, n. 11, p. 1395, Nov. 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/ph15111395>> Acesso em 13 abr. 2025.

PALLI, Swetha R., *et al.* **The impact of 5-hydroxytryptamine-receptor antagonists on chemotherapy treatment adherence, treatment delay, and nausea and vomiting.** *Cancer Management and Research*, p. 175, jun. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.2147/CMAR.S71355>> Acesso em 04 set. 2025.

PINHEIRO, Pedro S.M, *et al.* **Molecular hybridization: a powerful tool for multitarget drug discovery.** *Expert Opinion on Drug Discovery*. Vol. 19(4), 451–470, Mar. 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/17460441.2024.2322990>> Acesso em 13 abr. 2025.

PITZER, Júlia; STEINER, Kerstin. **Amides in Nature and Biocatalysis.** *Journal of Biotechnology*, v. 235, p. 32–46, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2016.03.023>> Acesso em 08 out. 2025.

PUBCHEM. Metoclopramide. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metoclopramide#section=Boiling-Point>>. Acesso em: 28 out. 2025.

PULIDO, José Z.; ALEIXO, Sabrina B. **Antieméticos em Oncologia.** *ONCOLOGIA BASEADA EM PROVAS*. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, v. 1, n. 3, 2004. Disponível: <<https://www.sboc.org.br/sboc-site/revista-sboc/pdfs/4/artigo7.pdf>> Acesso em 22 abr. 2025.

RODRIGUES, L. C. *et al.* **Principais antieméticos utilizados no tratamento de pacientes oncológicos.** *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 3, p. 30845–30859, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.34117/bjdv7n3-691>> Acesso em 22 abr. 2025.

SAMMAN, Waad A. **An overview of polypharmacology: A multifaceted approach to drug development.** *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. Vol. 23 No. 7, Set. 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.4314/tjpr.v23i7.21>> Acesso em 13 abr. 2025.

SANTOS, Marceli de O., *et al.* **Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025.** *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 69, n. 1, 2023. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/download/3700/2644/26217>> Acesso em 29 out. 2025.

SARKAR, S. *et al.* **Cancer Development, Progression, and Therapy: An Epigenetic Overview.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 14, n. 10, p. 21087–21113, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms141021087>> Acesso em 29 out. 2025.

SILVA, Thiago S., *et al.* **Discovery of indolizine lactones as anticancer agents and their optimization through late-stage functionalization.** *RSC Advances*, v. 13, n. 29, p. 20264–20270, Jan. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1039/D3RA03395C>> Acesso em 13 abr. 2025.

SINGH, G. S.; MMATLI, E. E. **Recent progress in synthesis and bioactivity studies of indolizines.** European Journal of Medicinal Chemistry, v. 46, n. 11, p. 5237–5257, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.08.042>> Acesso em 22 abr. 2025.

STEINMETZ, H. *et al.* **Precursor-Directed Syntheses and Biological Evaluation of New Elansolid Derivatives.** ChemBioChem, v. 13, n. 12, p. 1813–1817, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/cbic.201200228>> Acesso em 22 set. 2025.

THORN, C. F. *et al.* **Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects.** Pharmacogenetics and Genomics, v. 21, n. 7, p. 440–446, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32833ffb56>> Acesso em 06 nov. 2025

TONG, X. *et al.* **Efficient amide formation from arylamines and esters promoted by AlCl₃/Et₃N: an experimental and computational investigation.** Research on Chemical Intermediates, v. 38, n. 8, p. 1961–1968, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11164-012-0517-x>> Acesso em 14 abr. 2025.

TRABONI, Serena; *et al.* **A comprehensive solvent-free approach for the esterification and amidation of carboxylic acids mediated by carbodiimides.** Tetrahedron, v. 133, p. 133291, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tet.2023.133291>> Acesso em 11 out. 2025.

VIEIRA, Marcelo M., *et al.* **Ultrasound-promoted regioselective synthesis of chalcogeno-indolizines by a stepwise 1,3-dipolar cycloaddition.** Ultrasonics - Sonochemistry. Vol. 68. Nov. 2020. DOI 10.1016/j.ultsonch.2020.105228. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2020.105228>> Acesso em 13 abr. 2025.

VIEIRA, Marcelo M. *et al.* **Experimental and theoretical insights on the photophysical properties of ester-substituted indolizines.** Journal of Molecular Structure, v. 1295, p. 136726, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136726>> Acesso em 13 abr. 2025

WARD, Simon E.; BESWICK, Paul. **What does the aromatic ring number mean for drug design?** Expert Opinion on Drug Discovery, v. 9, n. 9, p. 995–1003, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1517/17460441.2014.932346>> Acesso em 05 out. 2025.

ZHANG, Rui; *et al.* **A practical and sustainable protocol for direct amidation of unactivated esters under transition-metal-free and solvent-free conditions.** Green Chemistry, v. 23, n. 11, p. 3972–3982, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1039/D1GC00720C>> Acesso em 05 ago. 2025.