



ADRIENE SIMÕES PIRES

**ESTUDO DA VIABILIDADE DE COMPLEXAÇÃO DE
PIPERIDINA DENSAMENTE FUNCIONALIZADA E
XANTENO COM CICLODEXTRINA**

**LAVRAS - MG
2026**

ADRIENE SIMÕES PIRES

**ESTUDO DA VIABILIDADE DE COMPLEXAÇÃO DE PIPERIDINA
DENSAMENTE FUNCIONALIZADA E XANTENO COM CICLODEXTRINA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Agroquímica, área de concentração em Química/Bioquímica, para a obtenção do título de Mestra.

Orientadora

Prof. Dra. Luciana de Matos Alves Pinto

Coorientador

Prof. Dr. Sérgio Scherer Thomasi

**LAVRAS - MG
2026**

**Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração
de Ficha Catalográfica da Biblioteca Universitária da UFLA, com
dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Pires, Adriene S..

Estudo da viabilidade de complexação de piperidina densamente funcionalizada e
xanteno com ciclodextrina / Adriene S. Pires. - 2026.

101 p. : il.

Orientadora: Luciana M.A. Pinto

Coorientador: Sérgio S. Thomasi

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade Federal de Lavras, 2026.

Bibliografia.

1. Complexos de inclusão. 2. Piperidinas densamente funcionalizadas. 3.
Xantenos. 4. Síntese multicomponente. 5. Ciclodextrina. I. Pinto, Luciana M.A.. II.
Thomasi, Sérgio S.. III. Universidade Federal de Lavras. IV. Título.

ADRIENE SIMÕES PIRES

**ESTUDO DA VIABILIDADE DE COMPLEXAÇÃO DE PIPERIDINA
DENSAMENTE FUNCIONALIZADA E XANTENO COM CICLODEXTRINA**

**STUDY ON THE VIABILITY OF CYCLODEXTRIN COMPLEXATION WITH
DENSELY FUNCTIONALIZED PIPERIDINE AND XANTHENE**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Agroquímica, área de concentração em Química/Bioquímica, para a obtenção do título de Mestra.

APROVADA em 09 de fevereiro de 2026

Dra. Luciana de Matos Alves Pinto UFLA

Dra. Lígia Ribeiro UFRN

Dra. Bárbara Sayuri Bellete UFLA

Orientadora

Prof. Dra. Luciana de Matos Alves Pinto

Coorientador

Prof. Dr. Sérgio Scherer Thomasi

**LAVRAS - MG
2026**

In memoriam, às minhas amadas avós, Maria
Lúcia Simões Figueiredo e Dalva de Figueiredo
Pires, pelo incentivo e por serem luz em minha
vida.

Aos meus pilares, minha mãe, meu pai e meu
irmão, Rosiléia, João Mário e Álvaro, por me
oferecerem amor incondicional, apoio irrestrito e
um exemplo de vida.

À minha madrinha, Sidnéia, por ser uma das
minhas maiores inspirações e por sempre me
impulsionar na busca dos meus sonhos.

À minha família de coração: meu sogro Olacil,
minha sogra Lúcia e, especialmente, ao meu
amor, Lucas.

E a Nossa Senhora Aparecida, minha Mãe
Divina, que me trouxe até aqui.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

A Deus e a Nossa Senhora Aparecida, minha mãe do céu: este sonho concretizado foi possível apenas pela fé, pelas bênçãos divinas e pela força emanada de muita oração.

In memoriam de minhas avós, Maria Lúcia Simões Figueiredo e Dalva de Figueiredo Pires. Embora a ausência física seja profundamente sentida, suas presenças e lições permanecem contínuas em meu coração e em minha alma. Sua proteção e orientação guiaram cada um dos meus passos, e sinto que, no plano espiritual, elas celebram com alegria esta grande vitória.

Aos meus pais e alicerces da minha vida, João Mário e Rosiléia: vocês são os melhores pais que Deus poderia me conceder. Minha gratidão é eterna por cada luta silenciosa e por cada sacrifício imensurável que pavimentaram o caminho da minha jornada educacional. Sou grata pelo amor incondicional que nunca vacilou, pelos ensinamentos de força e persistência que carrego comigo, e pelo esforço diário e incansável dedicado a testemunhar a minha felicidade. Tudo o que sou, e tudo o que alcancei, eu o devo a vocês.

Ao meu amado irmãozinho, Álvaro: sua chegada foi uma luz, trazendo alegria, ensinando-me sobre a beleza de dividir e a profundidade do amor fraterno. Testemunhar seu crescimento é uma das minhas maiores alegrias.

À minha madrinha, Sidnéia: meu farol em momentos de incerteza. Por ter acreditado no meu sonho e apostado no meu potencial. Você é um exemplo eterno de força, gentileza, amor e generosidade, e seu colo é sempre o meu porto seguro.

Aos meus tios, Gisele, Alcione, Auricélio, Alexandro e Mirele (*in memoriam*): Crescer com vocês foi um aprendizado sobre ser forte.

Aos meus tios-avôs queridos, Dalma, Dalva, Civa (*in memoriam*), Rosa e Eliezér: sou imensamente grata pelo acolhimento caloroso e por sempre me amarem e cuidarem de mim como uma neta. Seu apoio inestimável e a sua contribuição essencial à minha jornada acadêmica foram um porto seguro, tornando o desafio de morar longe de casa muito mais leve.

Aos meus queridos primos, Aline, Pedro, Geovana, Samara, Luíz, Samara e Gabrielle: vocês foram a base alegre de uma infância maravilhosa que me ajudou a moldar quem sou hoje. Um agradecimento repleto de carinho à minha priminha Cecília, fonte de incontáveis sorrisos nos últimos anos. E, em especial, à minha amada prima Aline: você sempre foi a irmã que eu quis e precisei. Crescer e viver ao seu lado foi um verdadeiro presente em minha vida.

Aos meus sogros, Olacil e Lúcia Helena: por me receberem como filha. Em momentos mais difíceis, suas palavras de acalento e seus abraços foram refúgio e conforto.

Ao meu namorado, Lucas: você é o meu maior presente, a âncora e o céu da minha vida. Agradeço não só por sua presença constante e seu carinho infinito, mas por ser o incentivador mais fervoroso dos meus sonhos. Com seu apoio incondicional a jornada da vida deixa de ser apenas uma caminhada, transformando-se em uma aventura mais leve. Meu amor por você torna tudo possível.

Aos meus professores e mestres: desde a Escola Municipal Fazenda do Ribeirão, à Escola Estadual Ângelo Ribeiro Miranda, aos cursinhos e a todo o corpo docente de química da UFLA. Agradeço a cada um que dedicou tempo e conhecimento à minha formação.

Em especial, à minha orientadora, Luciana: pela sua valiosa parceria e por ter compartilhado seu vasto conhecimento com tanta paciência e carinho, segurando a minha mão em cada etapa deste processo.

Ao meu coorientador, Sérgio: obrigada por cada ensinamento que me fez crescer e me apaixonar ainda mais pela química.

À Andressa, minha dupla de dois: pelo auxílio técnico, mas, acima de tudo, por ter sido uma amiga preciosa e um porto seguro ao longo de anos de academia. Obrigada por ser meu suporte, meu ombro amigo, meu braço direito e a melhor companhia de todas as horas.

À Karina: você foi um presente inesperado de Deus em minha vida. Onde eu menos esperava, encontrei uma amizade para toda a vida. Eu amo a leveza e a naturalidade com que nossa amizade floresceu, e amo saber que posso contar com sua companhia.

Aos amigos Gabriela e Emerson: meus companheiros de jornada desde os tempos de calouros. Obrigada pela lealdade que conforta, pelas risadas que curam a alma e pelo apoio inestimável que fez toda a diferença.

Ao Grupo de Estudos em Síntese Orgânica — André, Anna Beatriz, Bruna, Elias, Fabiana, Kamilla, Lais, Lucas, Luís, Marcela, Marcos, Mateus e Stefany: não consigo sequer mensurar o quanto cada um de vocês foi essencial e responsável por transformar a rotina do laboratório em algo mais leve e alegre. Meu muito obrigada por cada sorriso, por todos os abraços e por todas as experiências inesquecíveis que compartilhamos.

Ao Programa de Pós-graduação em Agroquímica, pela concessão de estrutura e materiais para a realização da pesquisa.

A CAPES, pelo essencial fomento concedido.

Ao CAPQ, pela realização dos testes cruciais.

E, por fim, meu profundo agradecimento a todos que, de alguma forma, tocaram minha vida e contribuíram para a concretização deste sonho.

Muito Obrigada!

“Quando se rega um sonho com fé,
Deus abençoa a colheita.”

Inês Seiberte

RESUMO

O processo de síntese multicomponente constitui uma metodologia altamente eficiente na construção de moléculas com estruturas variadas e diversas aplicações biológicas, alinhando-se aos preceitos da química verde ao reduzir a formação de resíduos, uma vez que é realizada em uma única etapa. A maior inspiração química para a construção de bioativos é a natureza; as moléculas de piperidina e xanteno são estruturas químicas inspiradas em metabólitos secundários de vegetais. Essas estruturas podem apresentar inúmeras atividades biológicas, como potencial anticancerígeno, antiviral, antifúngico, antidiabético e inseticida, entre outros. Em contrapartida, destacam-se as ciclodextrinas, que são oligossacarídeos formados por monômeros de glicose ligados por ligações glicosídicas do tipo α -1,4. A formação de complexos de inclusão se dá através do encapsulamento de moléculas apolares na cavidade também apolar da ciclodextrina, estabelecendo interações intermoleculares, como forças de London. O exterior da ciclodextrina, que possui caráter polar, interage com o meio, possibilitando a solubilização de bioativos antes insolúveis, como a piperidina funcionalizada e o xanteno. A formação de complexos também se destaca por oferecer proteção química ao bioativo contra fatores externos como pH e temperatura, garantindo a integridade estrutural. Assim, a proposta do presente trabalho foi estudar a viabilidade da formação de complexos de inclusão entre a β -ciclodextrina e duas classes orgânicas distintas: as piperidinas e os xantenos. Unindo ambas as estratégias, foi observado que a formação de complexos com xantenos ocorreu de modo satisfatório e promoveu a integralidade da molécula, com estequiometria ideal de 1:1. Já para as piperidinas, não foi observado resultado satisfatório, sendo levantada a hipótese de que a baixa solubilidade intrínseca da molécula interfere no equilíbrio químico entre as formas complexada e pura, ou que a β -ciclodextrina, por ter uma cavidade pequena, não comporta bem a molécula, o que sugere a necessidade de novas explorações. Dessa forma, a formação de complexos de inclusão pode viabilizar futuras aplicações de moléculas orgânicas no desenvolvimento de sistemas terapêuticos mais eficientes, com melhor desempenho farmacêutico e ampla aplicação dessas estruturas.

Palavras-Chave: complexos de inclusão; piperidinas densamente funcionalizadas; xantenos, síntese multicomponente; bioativos; ciclodextrina.

ABSTRACT

The multicomponent synthesis process is a highly efficient methodology for constructing molecules with varied structures and diverse biological applications. It also adheres to the principles of green chemistry, as it reduces waste generation since the reaction is performed in a single step. The greatest chemical inspiration for the design of bioactive molecules comes from nature; piperidine and xanthene scaffolds are chemical structures inspired by plant secondary metabolites. These chemical structures exhibit a wide spectrum of biological activities, including anticancer, antiviral, antifungal, antidiabetic, and insecticidal properties, among others. In a distinct field, cyclodextrins stand out. These are cyclic oligosaccharides formed by glucose monomers linked by α -1,4 glycosidic bonds. The formation of inclusion complexes occurs through the encapsulation of apolar molecules (like hydrophobic bioactive) within the structural apolar cavity, establishing weak intermolecular interactions as London forces. The polar and hydrophilic CD exterior allows the interaction of molecules with the aqueous medium. This enables the solubilization of previously insoluble bioactives, such as functionalized piperidines and xanthenes. Furthermore, complexation offers chemical protection to the bioactive against external factors like pH and temperature, ensuring the structural integrity of the compound. The objective of this work was to study the feasibility of forming inclusion complexes between β -cyclodextrin and two different organic molecules classes: piperidines and xanthenes. Combining these strategies, it was observed that the complex formation with xanthenes was satisfactory, promoting the integrity of the molecule with an established ideal stoichiometry of 1:1 effectively. However, satisfactory results were not observed for the piperidines. Two hypotheses were raised: either the molecule's low intrinsic solubility interferes with the chemical equilibrium between the complexed and free forms, hindering the visualization of the solubilization effects provided by the cyclodextrin, or the β -cyclodextrin's small cavity may not properly accommodate the molecule, opening ways for new explorations. Thus, the formation of inclusion complexes is seen as a viable approach for the future application of these organic molecules, enabling the development of more efficient therapeutic systems with improved pharmaceutical performance and broader applicability of these structures.

Keywords: inclusion complexes; densely functionalized piperidines; xanthenes; multicomponent synthesis; bioactives; cyclodextrin.

INDICADORES DE IMPACTO

O foco central deste estudo é criar uma maneira mais inteligente e eficiente de usar compostos com potencial farmacológico, superando alguns desafios, como baixa solubilidade em meios aquosos, degradação, oxidação *etc.* Para tal, utilizam-se dois ramos: a síntese multicomponente, que é um método de química eficiente, rápido e ecologicamente correto, com o uso de ciclodextrinas. As ciclodextrinas são agentes encapsulantes, ou seja, são capazes de formar complexos de inclusão com moléculas apolares, de modo que o bioativo se encontraria no interior da ciclodextrina, formando complexos que melhoram muito a qualidade desses compostos, especialmente sua capacidade de solubilização em meios polares e sua resistência à degradação ou oxidação. Essa estratégia de encapsulamento do composto bioativo resulta na criação de futuros medicamentos com melhor absorção e estabilidade, garantindo a distribuição eficaz do bioativo e sua biodisponibilidade. Assim, este trabalho acelera o processo de construção de novos fármacos de forma mais sustentável, gerando um impacto positivo tanto na saúde das pessoas quanto no meio ambiente.

IMPACT INDICATORS

The central focus of this study is to create a more intelligent and efficient way to use compounds with pharmacological potential, overcoming challenges such as poor aqueous solubility, degradation, and oxidation. To achieve this, two distinct fields are utilized: multicomponent synthesis (MCS), which is an efficient, fast, and environmentally friendly chemistry method, and the use of cyclodextrins (CDs). Cyclodextrins are encapsulating agents; they can form inclusion complexes with non-polar molecules, where the bioactive compound is found inside the cyclodextrin cavity. These complexes significantly improve the quality of these compounds, especially their ability to solubilize in polar media and their resistance to degradation or oxidation. This encapsulation strategy for the bioactive compound results in the creation of future medicines with improved absorption and stability, ensuring the effective distribution of the bioactive and its bioavailability. Thus, this work accelerates the process of constructing new drugs in a more sustainable manner, generating a positive impact on both human health and the environment.

LISTA DE ABREVIATURAS

β -CD	β -ciclodextrina
CD	Ciclodextrina
CI	Complexo de inclusão
DX	Xanteno (1,8 dioxo-octaidroxanteno)
DX/CD	Complexo de inclusão xanteno: ciclodextrina
PF	Piperidina densamente funcionalizada (metil 1,2,6-trifenil-4-fenilamino-1,2,5,6-tetraidropiridina-3-carboxilato)
PF/CD	Complexo de inclusão piperidina densamente funcionalizada: ciclodextrina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	Objetivo Geral	16
2.2	Objetivos Específicos.....	16
3	REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1	Propriedades Químicas e Aplicações das Ciclodextrinas	17
3.2	Piperidinas Funcionalizadas.....	20
3.2.1	Aspectos Químicos.....	20
3.2.4	Métodos de Síntese	21
3.2.3	Aplicações Biológicas	24
3.2.4	Mecanismo de Síntese Multicomponente de Piperidinas Densamente Funcionalizadas	25
3.3	Xantenos.....	27
3.3.1	Aspectos Químicos.....	27
3.3.2	Métodos de Síntese	28
3.3.3	Aplicações Biológicas	30
3.3.4	Mecanismo de Síntese Multicomponente de Xantenos	30
3.4	Metabólitos Secundários Como Precursores de Biomoléculas.....	31
3.4.1	Compostos Nitrogenados	32
3.4.2	Compostos Fenólicos	34
3.5	Complexos de Inclusão.....	35
3.5.1	Fundamentação	35
3.5.2	Complexos de Inclusão na Indústria Farmacêutica	36
3.5.3	Sistema de Liberação Controlada.....	44
3.5.3.1	Mecanismos de Liberação de Fármacos.....	40
3.5.3.2	Ciclodextrinas x Liberação Controlada	41
3.5.3.3	Regulamentação e Diretrizes Para Sistemas de Liberação Controlada	41
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	43
4.1	Síntese de Piperidina Densamente Funcionalizada	43
4.1.1	Síntese de Xanteno	43

4.2	Caracterização do Produto da Síntese.....	43
4.2.1	RMN	43
4.2.2	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier	44
4.2.3	Calorimetria Exploratória Diferencial.....	45
4.3	Estudos Termodinâmicos e Cinéticos das Moléculas Hóspedes.....	45
4.3.1	Cinética de Inclusão	45
4.3.2	Determinação da Estequiometria de Inclusão via Job Plot.....	46
4.3.3	Solubilidade de Fase: Isotermas.....	47
4.4	Obtenção dos Complexos de Inclusão	538
4.5	Caracterização dos Complexos de Inclusão.....	54
4.5.1	Espectroscopia de Infravermelho	49
4.5.2	Calorimetria Exploratória Diferencial	49
4.6	Ensaio de Dissolução <i>In Vitro</i>	50
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
5.1	Caracterização da Síntese de Piperidina Densamente Funcionalizada.....	51
5.1.1	RMN	51
5.1.2	Infravermelho	55
5.1.3	DSC.....	57
5.2	Caracterização da Síntese de Xanteno	58
5.2.1	RMN	58
5.2.2	Infravermelho	60
5.2.3	DSC.....	61
5.3	Estudos Termodinâmicos e Cinéticos das Moléculas Hóspedes.....	61
5.3.1	Cinética de Inclusão	62
5.3.2	Determinação da Estequiometria Via Job Plot	65
5.3.3	Isoterma de Solubilidade	66
5.4	Obtenção e Caracterização dos Complexos de Inclusão.....	69
5.4.1	Infravermelho	70
5.4.2	DSC.....	72
5.5	Ensaio de Dissolução <i>In Vitro</i>	74
6	CONCLUSÃO	78
	REFERENCIAS	79
	ANEXOS	90

1 INTRODUÇÃO

As piperidinas são compostos de grande relevância na área da bioquímica devido ao seu esqueleto heterocíclico composto por cinco átomos de carbono e um átomo de nitrogênio. Esta configuração estrutural confere a essas moléculas inúmeras aplicações biológicas, uma vez que o anel piperidínico é um componente essencial em inúmeros compostos bioativos, sendo encontrado em mais de 20 medicamentos comercializados atualmente. A morfina, por exemplo, é um fármaco utilizado no tratamento da dor aguda e crônica, que atua diretamente no sistema nervoso central inibindo a transmissão de sinais de dor e tem na sua estrutura a presença de um anel piperidínico. Sua versatilidade leva a inúmeros estudos envolvendo essa estrutura química (FROLOV, 2023; KATRITZKY et al., 2010).

De modo semelhante, os xantenos são compostos caracterizados por uma estrutura tricíclica, na qual um dos anéis contém um átomo de oxigênio. Essa classe de moléculas apresenta diversas atividades biológicas, incluindo atividade antimicrobiana, antiviral, antioxidante, anti-inflamatória, entre outras. Além de suas amplas aplicações farmacológicas, os xantenos também são utilizados como corantes na indústria alimentícia, em materiais industriais e como sondas químicas, facilitando a visualização de biomoléculas em diferentes contextos biológicos (MAIA et al., 2020; SILVA et al., 2022).

A modificação química de estruturas orgânicas, denominada funcionalização, se dá pela substituição de grupos funcionais específicos na estrutura da molécula obtendo-se estruturas diferentes com propriedades físico-químicas e biológicas variadas, resultando em fármacos com diferentes perfis de atividade terapêutica. Dentre as metodologias existentes para a síntese de estruturas funcionalizadas, destaca-se a metodologia multicomponente. Essa técnica permite a síntese de moléculas através de um método simples, onde diversos reagentes são adicionados juntos, para obter-se o produto de interesse. Esse procedimento é particularmente atraente por ser eficiente, de fácil execução e alinhado com os princípios da química verde (ISHWAR BHAT, 2020; LIU et al., 2020; WALKER et al., 2020).

Paralelamente ao desenvolvimento de moléculas orgânicas com propriedades biológicas, o uso de ciclodextrinas (CD) tem grande destaque em diversas áreas da ciência, sendo utilizada especialmente na formulação de sistemas de liberação sustentada de fármacos. As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos formados pela ligação α -1,4 entre unidades de glicose, que originam uma estrutura tridimensional em forma de tronco cônico. Seu arranjo tridimensional confere às CDs propriedades anfífilas, com uma cavidade interna apolar e uma

superfície externa polar, o que permite sua interação com moléculas hidrofóbicas formando-se assim os complexos de inclusão (CI). Os CI formados são protegidos da ação do meio externo como temperatura, pH, reações de oxirredução, entre outros. Ademais, a complexação de fármacos garante que a molécula ativa seja liberada de forma controlada no local de ação e no tempo adequado, melhorando a biodisponibilidade e eficácia terapêutica dos medicamentos (MARTIN e LIM, 2022; PAYAMIFAR, 2023).

Assim, a proposta é trabalhar com as moléculas de piperidina funcionalizada (PF) e de xanteno (DX) por meio da formação de CI com β -ciclodextrina com o objetivo de desenvolver um sistema de liberação sustentada para aplicações biológicas futuras. As ciclodextrinas do tipo beta serão utilizadas devido a sua comprovação como um excelente excipiente de bioativos. Espera-se que os CI tragam perspectivas para a síntese e utilização de novas moléculas bioativas, conferindo-lhes maior estabilidade e solubilidade, além de possibilitar a liberação de modo sustentado. Tais características visam evitar a reaplicação de múltiplas doses para atingir a concentração terapêutica, contribuindo para avanços tecnológicos na área farmacêutica e para uma melhor adesão dos pacientes ao tratamento.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Este trabalho teve como objetivo sintetizar a molécula de PF, bem como investigar a formação de complexos de inclusão entre β -ciclodextrina e as moléculas DX e PF, visando à melhoria da solubilidade das moléculas hóspedes em meio aquoso e à avaliação das alterações em suas propriedades físico-químicas decorrentes da formação do complexo de inclusão.

2.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar a molécula da classe das piperidinas densamente funcionalizadas (metil-1,2,6-trifenil-4-fenilamino-1,2,5,6-tetraidropiridina-3-carboxilato) por meio da síntese multicomponente;
- Realizar a caracterização da mesma através das técnicas de ressonância magnética nuclear (RMN), espectroscopia de infravermelho (IV) e calorimetria exploratória diferencial (DSC);
- Apresentar de forma sucinta a caracterização da molécula de xanteno (1,8-dioxo-octa-hidroxanteno), previamente sintetizada pelo nosso grupo de pesquisa;
- Avaliar os parâmetros termodinâmicos e cinéticos da interação entre as moléculas hóspedes e a β -ciclodextrina;
- Obter os complexos de inclusão por metodologias de liofilização e maceração;
- Caracterizar os complexos de inclusão obtidos por meio das técnicas de infravermelho e calorimetria exploratória diferencial;
- Avaliar a liberação sustentada do material encapsulado via teste de dissolução in vitro, a fim de verificar se o encapsulamento realmente melhorou aspectos de dissolução e solubilidade quando comparado a molécula pura.

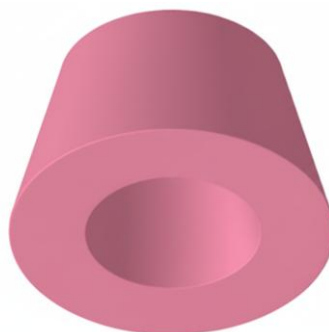
3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Propriedades Químicas e Aplicações das Ciclodextrinas

A história das ciclodextrinas na ciência começou há vários anos quando, no final do século XIX, o francês Antoine Villiers desenvolveu um estudo sobre os efeitos do microrganismo do tipo *Bacillus amylobacter* (*Clostridium butyricum*) na fermentação da fécula de batata. Os produtos obtidos dessa reação se apresentavam na forma de cristais e eram conhecidos como dextrinas, ou ciclodextrinas posteriormente. Decorridos cerca de 15 anos, um pesquisador chamado Franz Schardinger foi o pioneiro ao isolar o micro-organismo capaz de produzir a *ciclodextrina glicosil transferase*, que é a principal enzima que provoca a hidrólise do amido, promovendo a síntese das dextrinas. Ademais, Schardinger também foi responsável pela síntese e purificação de dois tipos diferentes de dextrinas, que foram por ele denominadas de α -dextrina e β -dextrina. Anos depois, no século XX, os pesquisadores Wollfram Saenger e József Szejtli foram imprescindíveis na difusão da utilização das ciclodextrinas em diversos âmbitos, uma vez que desvendaram a estrutura química da CD, bem como sua atuação como agente complexante (TANG et al., 2020; UTZERI et al., 2023).

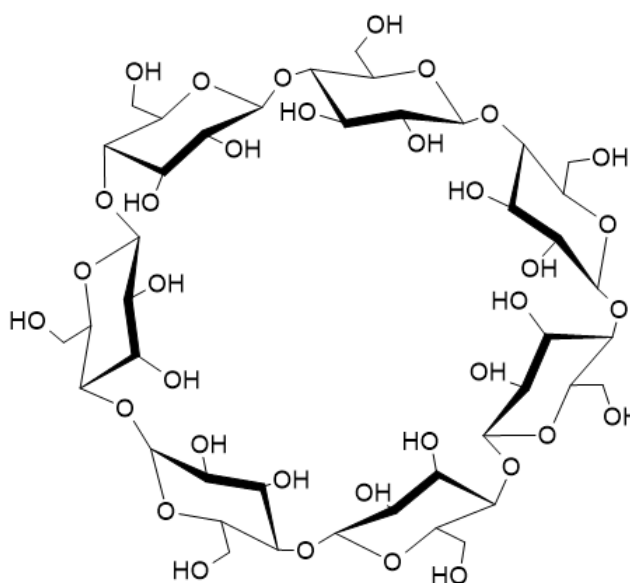
As ciclodextrinas podem ser definidas como oligossacarídeos cíclicos com um formato de um tronco cônico oco, ou seja, essa molécula possui uma abertura maior e uma menor (Figura 1). Sua estrutura é composta por moléculas de glicose unidas por ligações glicosídicas do tipo α -1,4. A ciclodextrina é uma molécula anfifílica, ou seja, tem caráter polar e apolar. Isso se deve à disposição dos monômeros que compõem sua estrutura, em seu interior estão distribuídas a porção apolar da molécula de glicose, garantindo um caráter hidrofóbico, enquanto sua face externa é preenchida em sua maioria por grupos hidroxila, capazes de formar ligações de hidrogênio com a água, garantindo assim, um caráter hidrofílico (Figura 2) (JACOB e NAIR, 2018; MARTIN e LIM, 2022; MATENCIO et al., 2020; UTZERI et al., 2023).

Figura 1 – Estrutura cônica da molécula de ciclodextrina.



Fonte: Adaptado de Osmani et al. (2018).

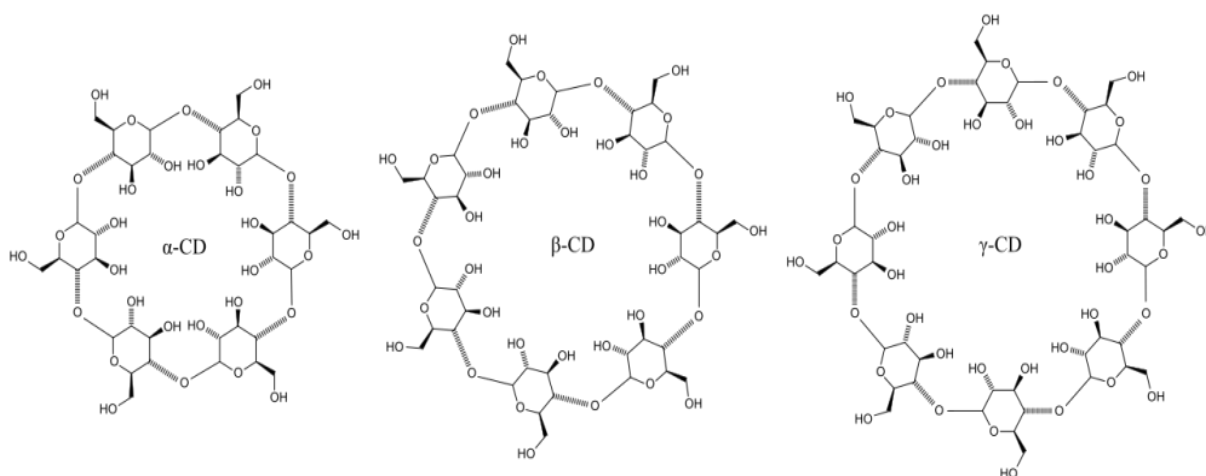
Figura 2 – Estrutura química da molécula de ciclodextrina.



Fonte: Da autora.

As moléculas de CDs mais comuns são as do tipo: α -, β - e γ - (Figura 3), sendo essas compostas por 6, 7 e 8 unidades de glicose, respectivamente, o que leva a uma diferença de massa molecular, tamanho da cavidade (0,57 nm, 0,78 nm e 0,95 nm) e solubilidade. Quanto a solubilidade, as CDs dos tipos α - e γ - são mais solúveis em meio aquoso do que as do tipo β -. Esse efeito se deve ao enrijecimento estrutural da β -CD, no qual os grupamentos hidroxílicos realizam interações do tipo ligações de hidrogênio intercadeia e, por isso, interagem menos com a água, sendo assim, menos hidrofílica. As CDs mais utilizadas, geralmente são as do tipo β - e γ -, por terem um diâmetro maior, acomodando melhor um maior número de substâncias químicas (CHEN et al., 2022; GONÇALVES et al., 2017; JACOB e NAIR, 2018; MARTIN e LIM, 2022; UTZERI et al., 2023).

Figura 3 – Estruturas químicas das ciclodextrinas do tipo α -, β - e γ -.



Fonte: Infoescola. Acesso em 12 de set. de 2024.

A característica anfifílica associada a molécula de CD permite que a mesma seja amplamente utilizada na formação de complexos de inclusão (Figura 4) com moléculas de caráter apolar. Apesar de haver relatos da formação de complexos com sais inorgânicos/orgânicos e moléculas neutras, a maior aplicabilidade e mais investigada, é a complexação com estruturas hidrofóbicas. No que diz respeito à termodinâmica, a formação dos complexos de inclusão é, geralmente, um processo espontâneo, ou seja, a energia livre de Gibbs envolvida nesse processo apresenta valor negativo. Essa espontaneidade deve-se ao equilíbrio estabelecido entre as variações entrópicas e entálpicas que ocorrem ao longo do processo de inclusão. Normalmente, observa-se um aumento da entropia do sistema, decorrente da saída das moléculas de água da cavidade da ciclodextrina, o que promove maior desorganização do sistema. Ao mesmo tempo, o sistema sai de um estado de maior energia, no qual a molécula de água, de natureza polar, encontra-se confinada na cavidade da CD, para um estado de menor energia, resultante da liberação dessas moléculas de água e da entrada da molécula hóspede, levando à diminuição da entalpia. Esse efeito compensatório entre entropia e entalpia é o principal responsável pela espontaneidade da maioria dos processos de inclusão (MARTIN e LIM, 2022; MATENCIO et al., 2020; UTZERI et al., 2023).

Figura 4 – Representação da formação de complexo de inclusão.



Fonte: Adaptado de Kfoury et al. (2018).

Os CI são de grande interesse para diversas áreas industriais, uma vez que estando a molécula hóspede em sua forma complexada, é observado o aumento significativo de sua solubilidade e estabilidade em meios aquosos, além de reduzir odores ou sabores desagradáveis, e até mesmo potenciais alergias tóxicas. A habilidade das CDs em formar CI desperta interesse em vários âmbitos de pesquisa, uma vez que essa é uma tecnologia com promissora aplicação na área (MARTIN e LIM, 2022; PAYAMIFAR, 2023).

3.2 Piperidinas Funcionalizadas

3.2.1 Aspectos Químicos

As piperidinas são uma das classes de moléculas com maior potencial biológico e de elevado interesse para a indústria farmacêutica. Seus derivados são observados em mais de 20 tipos de medicamentos existentes no mercado, como é o caso da paroxetina, um antidepressivo, e alguns medicamentos anti-histamínicos (FROLOV, 2023; WALKER et al., 2020).

A estrutura química da piperidina consiste em uma molécula heterocíclica não aromática, composta por cinco carbonos hibridizados em sp^3 e um átomo de nitrogênio central secundário (Figuras 5). O nitrogênio tem um par de elétrons livre, que garante à molécula de piperidina um caráter básico. Ademais, as piperidinas geralmente preferem aderir a conformação de cadeia, onde o hidrogênio do nitrogênio e os grupos alquila assumem conformações equatoriais, garantindo maior estabilidade para a molécula (FROLOV, 2023; KATRITZKY et al., 2010; NASEEM et al., 2024).

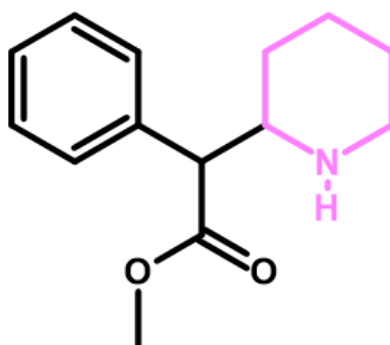
Figura 5 – Estrutura molecular das piperidinas.



Fonte: Da autora.

Sendo assim, as piperidinas são uma classe de moléculas de alto interesse devido ao seu esqueleto químico. A estratégia de substituição é extremamente comum. As piperidinas substituídas, ou piperidinas funcionalizadas (PF), têm grande relevância na descoberta de agentes farmacológicos. Um exemplo já conhecido e veiculado nas farmácias é o medicamento ritalina (metilfenidato) (Figura 6) usado para tratar transtornos de déficit de atenção e hiperatividade (LIU et al., 2020; WALKER et al., 2020).

Figura 6 – Molécula de metilfenidato, contendo um anel piperidínico.



Fonte: Da autora.

3.2.2 Métodos de Síntese

O método mais comum na construção de anéis heterocíclicos geralmente envolve a construção do anel ou parte do uso de piperidinas já modificadas. Contudo, essa última metodologia é de difícil implementação, uma vez que há poucos precursores de piperidinas em sua forma pura. Com isso, ao longo dos últimos anos, inúmeros pesquisadores têm desenvolvido

diversas metodologias para a obtenção de piperidinas e sua funcionalização. Essas metodologias e inovações foram discutidas por Frolov e seus colaboradores em seu artigo de revisão intitulado “*Piperidine Derivatives: Recent Advances in Synthesis and Pharmacological Applications*”, sendo algumas delas discutidas resumidamente a seguir (FROLOV, 2023; LIU et al., 2020).

- **Hidrogenação**

O processo de obtenção de piperidinas através das reações de hidrogenação consiste na conversão de piridinas na molécula de interesse. Esse processo necessita do auxílio de um catalisador, geralmente sendo utilizados catalizadores metálicos, como paládio, platina e níquel, exigindo condições extremas para que a reação seja eficiente. Nos últimos anos, vêm sendo introduzidos o uso de outros catalisadores, como cobalto, rutênio e irídio e esses têm demonstrado serem mais eficientes por ocorrerem em um meio reacional mais ameno (baixa pressão e temperatura moderada). O mecanismo dessa reação envolve a adição de um próton a estrutura da piridina, o que quebra sua estrutura saturada, formando as piperidinas. A escolha dos catalisadores influencia na substituição que irá ocorrer, bem como no rendimento do processo (FROLOV, 2023).

- **Ciclização Intramolecular**

Durante a ciclização intramolecular ocorre o fechamento de um ciclo dentro da própria molécula, sendo esse formado sem a adição de outra estrutura química para que o anel seja formado. A reação tem início com a ativação de certos grupos funcionais ou ligações presentes na molécula, sendo que esse processo ocorre por meio da adição no meio reacional de catalisadores ou agentes oxirredutores (FROLOV, 2023).

- **Ciclização Intramolecular Mediada por Radicais**

Nesse tipo de síntese também há a formação de anéis com uma única molécula. Contudo, o precursor dessa transformação é um radical. Um radical livre é uma espécie contendo um elétron desemparelhado, assim seu orbital está incompleto, sendo essa uma espécie extremamente reativa e instável. Métodos recentes utilizam das técnicas de eletrólise e catálise por cobre ativando ligações presentes na molécula inicial, o que resulta na formação de um radical que provoca a ciclização da molécula (LIU et al., 2020; PREVEDELLO e COMACHIO, 2021).

- **Ciclização Intermolecular**

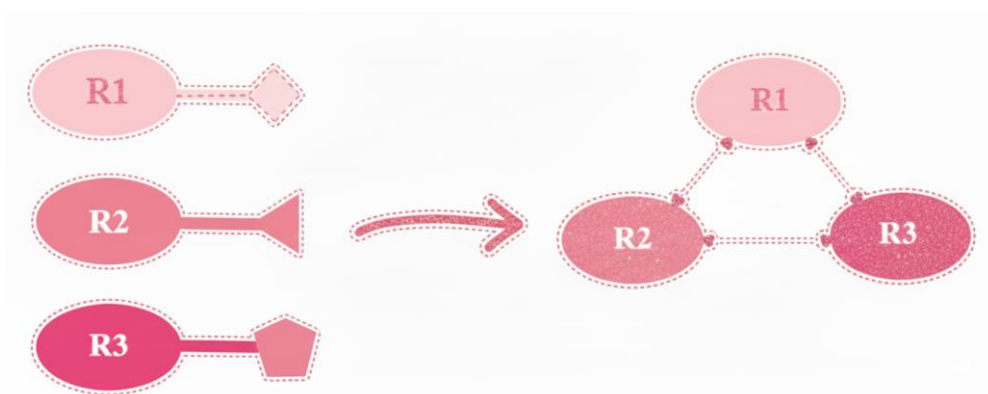
Essa reação consiste na formação da molécula de piperidina através de duas ou mais moléculas iniciais. Sendo essa subdividida em reações de dois componentes, ou

multicomponentes. Dentre essas, as reações multicomponentes mostram-se mais relevante para esse trabalho, pois será a metodologia de síntese adotada.

- **Reação de Dois Componentes**, como sugere o próprio nome, inicia-se com duas moléculas reagindo, onde são observadas a formação de ligações carbono-nitrogênio e carbono-carbono, para isso é comum reações do tipo aminação reductiva (FROLOV, 2023).

- **Reação Multicomponente**, são reações onde, em um único pote, três ou mais moléculas são adicionadas reagindo entre si para formar o composto de interesse que irá conter uma parte de cada reagente (Figura 7). A síntese do tipo multicomponente tem demonstrado ser de grande interesse para diversos pesquisadores, o que justifica o aumento de artigos publicados sobre esse tema ao longo dos anos (ARDAKANI et al., 2021; FROLOV, 2023).

Figura 7 – Representação gráfica da síntese multicomponente.



Fonte: Adaptado de Biesen (2021).

As sínteses multicomponentes são muito interessantes, pois são uma metodologia relativamente simples e capaz de obter moléculas de alta complexidade (ISHWAR BHAT, 2020).

Além do mais, essa é uma metodologia que atende os preceitos da Química Verde, sendo correlacionada aos seguintes preceitos descritos por Lenardão e seus colaboradores em seu trabalho de 2003:

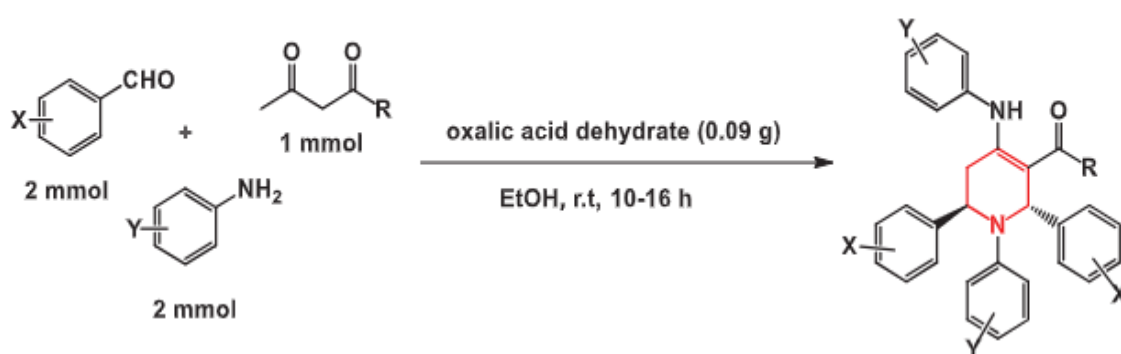
1. Prevenção de Resíduos: uma vez que as reações multicomponentes decorrem em menos etapas, minimizando a formação de subprodutos e resíduos;

2. Economia Atômica: grande parte dos materiais de partida são incorporados no produto, evitando desperdícios;

6. Eficiência Energética: essas, muitas das vezes, podem ocorrer a temperatura ambiente, como o caso da síntese proposta ao longo do presente trabalho.

Assim, demonstra-se a versatilidade e aplicabilidade dos mecanismos de síntese multicomponente. No presente trabalho foi desenvolvida uma metodologia parecida àquela desenvolvida por Maghsoodlou et al. (2018) em seu trabalho. Esse pesquisador utilizou como reagentes aldeídos aromáticos, anilinas e β -cetoésteres, o catalisador sendo ácido oxálico diidratado, e a reação sendo realizada em etanol à temperatura ambiente (Figura 8). Ao longo da dissertação, a metodologia adotada difere-se da representada abaixo pela utilização de outro catalisador, sendo esse o ácido acético.

Figura 8 – Esquema da reação multicomponente para obtenção de piperidinas altamente funcionalizadas. Sendo X e Y grupamentos funcionais diferentes, que ao serem adicionados, levam a estruturas com diversas propriedades e características químicas distintas.



Fonte: Ardakani et al. (2021).

3.2.3 Aplicações Biológicas

As moléculas derivadas de piperidinas são largamente utilizadas em diversos medicamentos, como anticancerígenos, tratamento para Alzheimer, antibióticos, analgésicos, antipsicóticos e antioxidantes (BHANUKIRAN et al., 2023; FROLOV, 2023).

• Tratamento Anticancerígeno

O câncer é caracterizado pelo crescimento desenfreado das células de algum órgão do corpo humano. As piperidinas são bastante encontradas em medicamentos para tratar essa doença, com efeito já comprovado por diversos autores e efeitos colaterais minimizados. As piperidinas e seus derivados são capazes de ativar vias metabólicas que ativam a apoptose (morte celular programada) em células cancerígenas, inibindo o crescimento da doença (ABDELSHAHEED, 2021; MITRA et al., 2022).

● **Tratamento Antiviral**

As piperidinas inibem a replicação de alguns vírus, tendo um elevado potencial como agente antiviral. Como apontado no trabalho de Kuznetsov et al, onde piperidinas substituídas por adamantano, foram sintetizadas e aplicadas em testes biológicos contra o vírus da influenza A, H1N1, tendo obtido bons resultados (ABDELSHAHEED, 2021; KUZNETSOV et al., 2017).

● **Atividade Antifúngica**

Alguns derivados de piperidina têm sido estudados para avaliar sua ação fungicida. Alguns desses são capazes de inibir a biossíntese de ergosterol, um componente essencial da membrana celular de fungos, e com isso há o comprometimento da integridade da membrana celular do fungo, o que leva a sua morte. Sendo assim, as piperidinas funcionalizadas também apresentam potencial como agroquímico (ABDELSHAHEED, 2021; ZHANG et al., 2023).

● **Atividades Analgésica**

O núcleo piperidínico está presente no principal analgésico conhecido no mundo, a morfina. As moléculas de piperidinas e seus derivados se ligam aos receptores opioides, que levam a respostas celulares, levando a diminuição da dor (NASSEM, 2024).

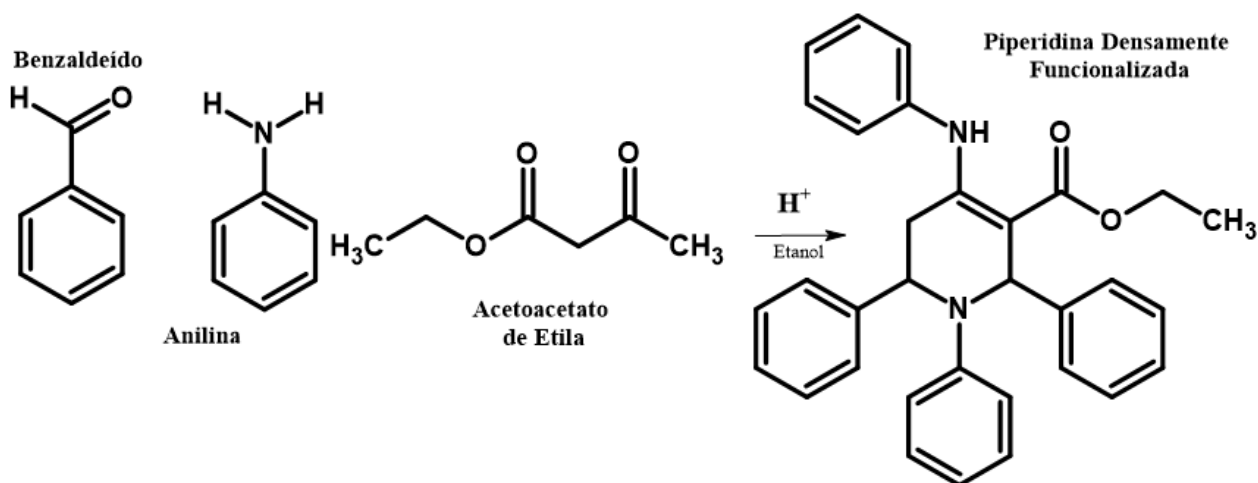
● **Atividade Anti-inflamatória**

Um estudo desenvolvido por Akthar, em 2020, demonstrou que os derivados de piperidina conhecidos como isonipecotamida têm potencial anti-inflamatório, sendo que o estudo levanta a hipótese de que seu mecanismo de ação se baseia na inibição das prostaglandinas, levando a diminuição do edema ou inchaço (AKTHAR et al., 2020).

3.2.4 Mecanismo de Síntese Multicomponente de Piperidinas Densamente Funcionalizadas

A síntese de piperidinas densamente funcionalizadas pode ser realizada por meio de diversas rotas sintéticas, destacando-se a síntese multicomponente. Segundo Lashkari e colaboradores (2013), essa metodologia consiste em uma estratégia de síntese simplificada e eficiente na qual todos os precursores são combinados em um único frasco reacional (*one-pot*). Nessa abordagem, o ácido acético desempenha duas funções, atuando simultaneamente como solvente e catalisador do processo. O mecanismo proposto em seguida, demonstra as etapas envolvidas na obtenção dessas piperidinas funcionalizadas (PF), sendo adaptado do modelo proposto por Sá (2020) (Figura 9) (LASHKARI et al., 2013).

Figura 9 – Representação geral da reação multicomponente para a síntese de piperidinas densamente funcionalizadas.

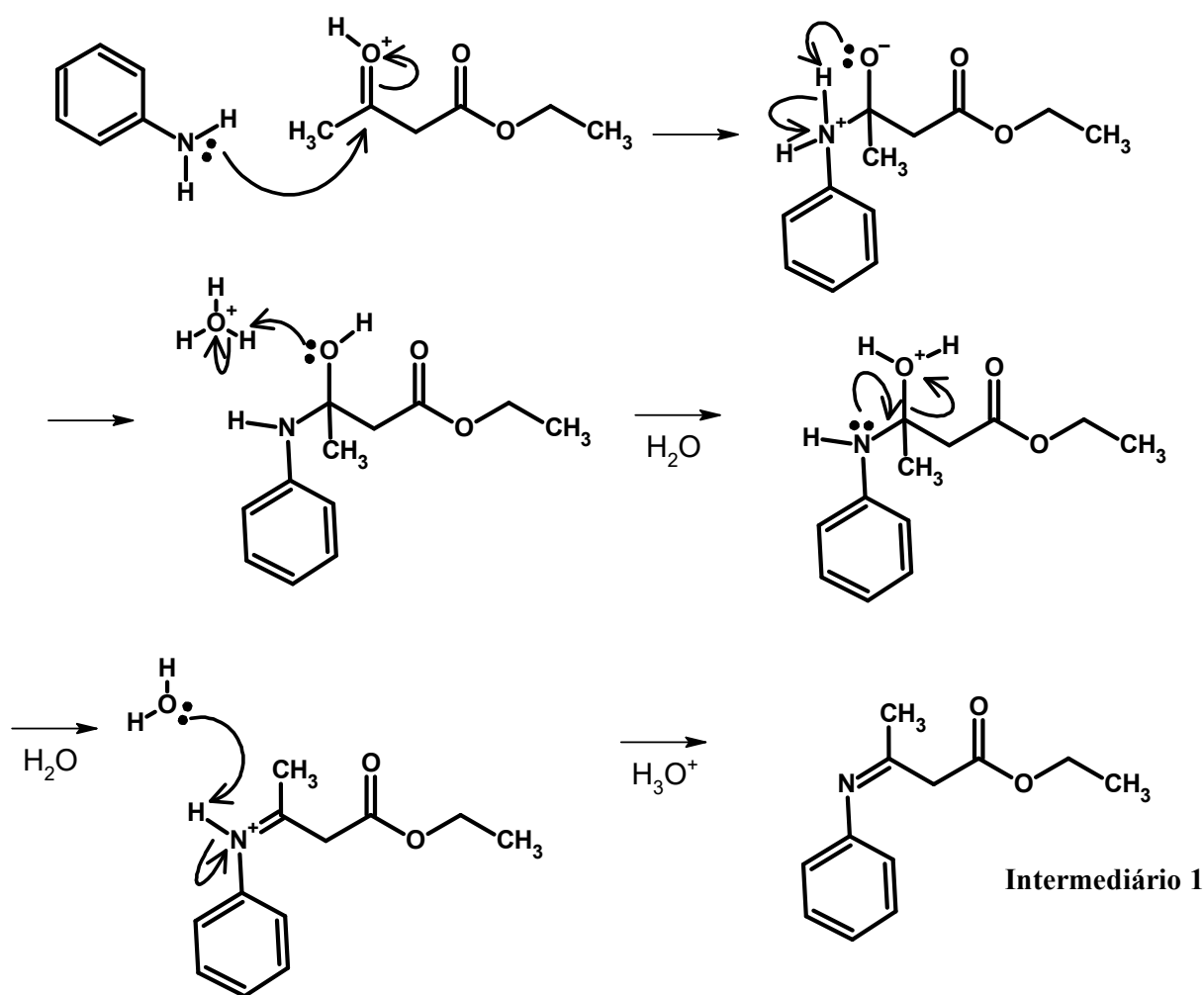


Fonte: Da autora.

A reação inicia-se entre a anilina e o acetoacetato de etila. A anilina, uma amina primária, possui um átomo de nitrogênio com um par de elétrons livres, permitindo que este atue como nucleófilo e ataque o carbono carbonílico do β -cetoéster. Nesse contexto, o carbono em posição α não é o mais reativo, pois está próximo a um oxigênio que doa densidade eletrônica por efeito indutivo, reduzindo sua eletrofilia. Por outro lado, o carbono carbonílico na posição β é mais eletrofílico, tornando-se o alvo preferencial do ataque nucleofílico (SMITH; MARCH, 2007, p. 1007).

Após o ataque, forma-se um intermediário onde o oxigênio do grupo carbonila inicialmente desprotona o nitrogênio. Em seguida, uma base genérica remove o segundo hidrogênio ligado ao nitrogênio, essa nova estrutura é mais estável devido à maior contribuição de estruturas de ressonância, o que estabiliza o produto **Intermediário 1** (Figura 10) (SMITH; MARCH, 2007, p. 396; CLAYDEN, 2012, p.125).

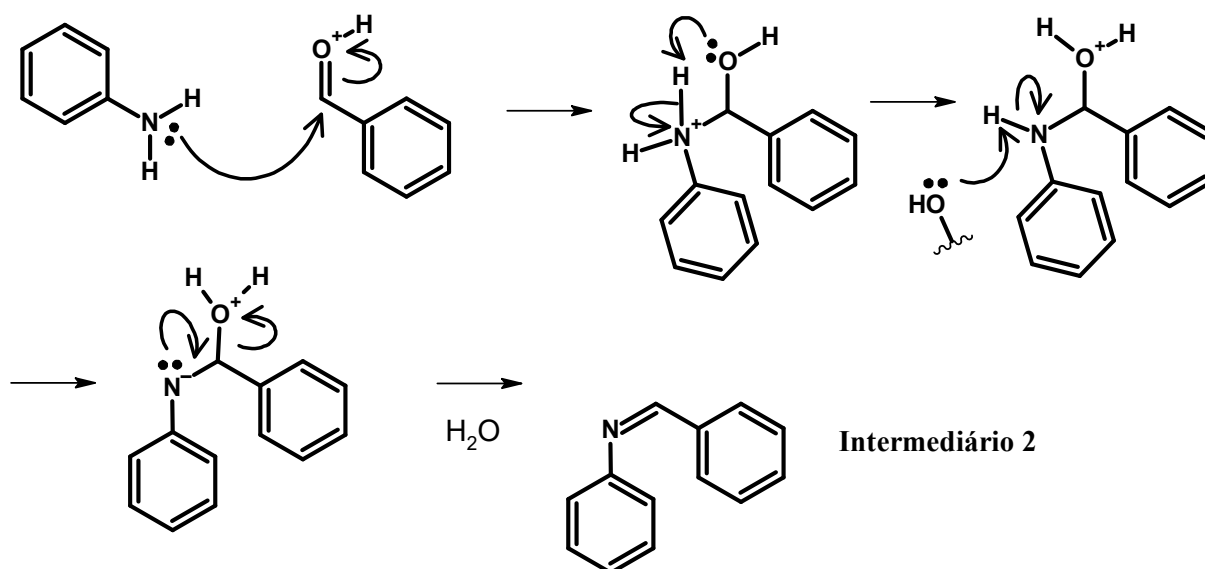
Figura 10 - Mecanismo da reação entre a amina primária e acetoacetato de etila



Fonte: Do autor, 2025.

Em um segundo momento, ocorre a reação entre uma molécula de anilina e benzaldeído. O nitrogênio da anilina utiliza seu par de elétrons livres, realizando um ataque nucleofílico ao carbono do grupo carbonila presente no benzaldeído. Esse ataque inicial é seguido pela eliminação de água, caracterizando uma reação de condensação, formando o **Intermediário 2** (Figura 11) (SMITH; MARCH, 2007, p. 396; CLAYDEN, 2012, p.125).

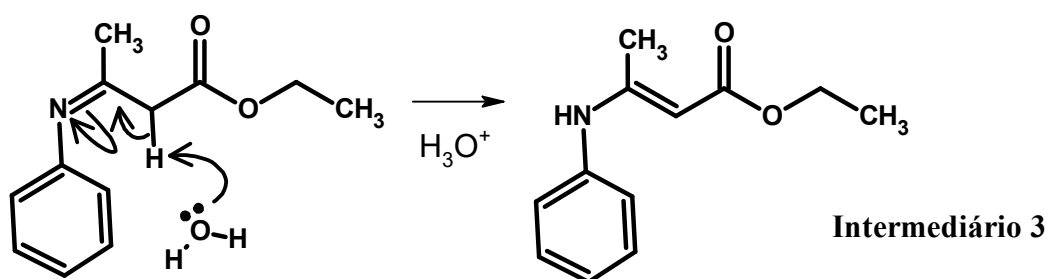
Figura 11 - Mecanismo da reação entre a amina primária e o β -cetoéster



Fonte: Do autor, 2025.

O intermediário 1 formado é uma imina, uma classe de moléculas que, na presença de uma base, sofre uma reação de isomerização para formar o isômero enamina. Este é mais estável em comparação à imina devido ao maior número de estruturas de ressonância contribuindo para sua estabilidade. Nesse caso, o etanol, utilizado como solvente no meio reacional, atua como base ao remover um próton da estrutura, levando a formação do **Intermediário 3** (Figura 12) (SMITH; MARCH, 2007, p. 104.).

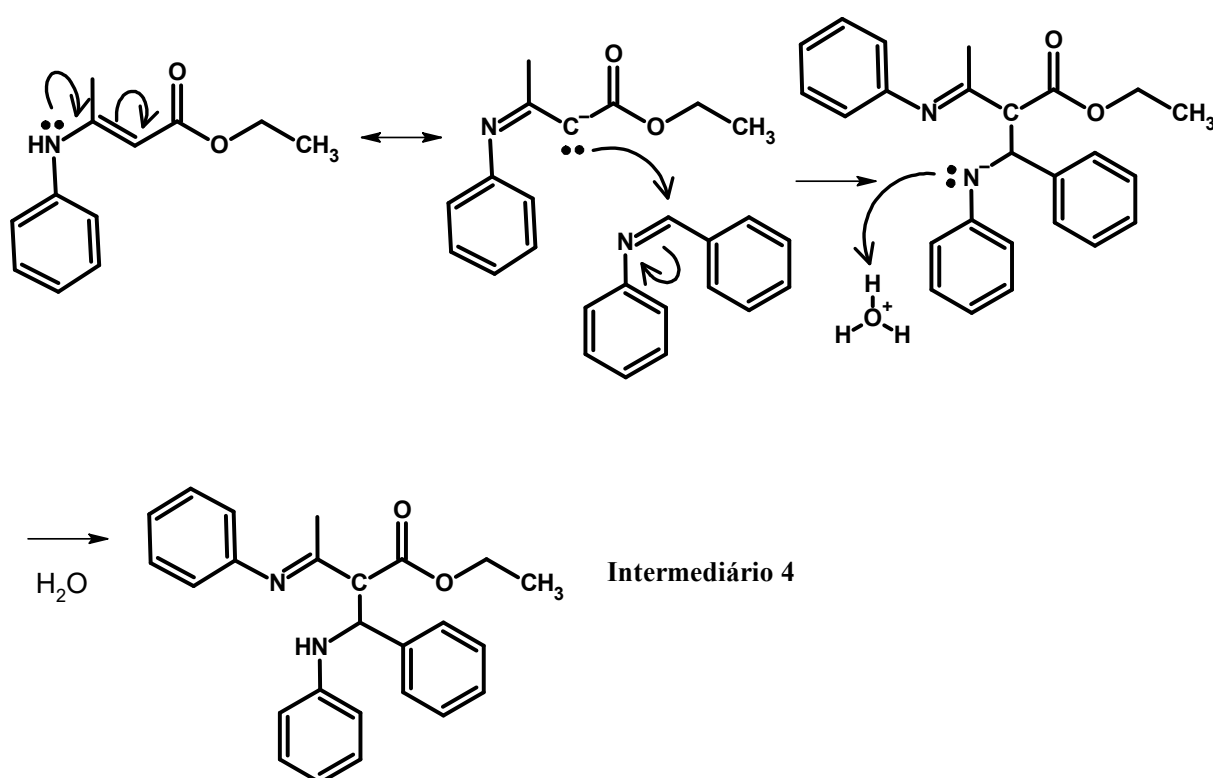
Figura 12 – Isomerização da imina em uma enamina



Fonte: Do autor, 2025.

Os intermediários 2 e 3 reagem entre si, promovendo a formação do **Intermediário 4** (Figura 13). O intermediário 2 apresenta estruturas de ressonância devido a possibilidade da deslocalização dos de pares de elétrons não ligantes do oxigênio, aumentando a densidade eletrônica do carbono α , tornando-o um excelente nucleófilo. O intermediário 3, por sua vez, apresenta um grupo com densidade positiva (carbono α), sendo esse o ponto ocorre o ataque do nucleófilo formando uma nova ligação carbono-carbono (CHESNUT, 2003).

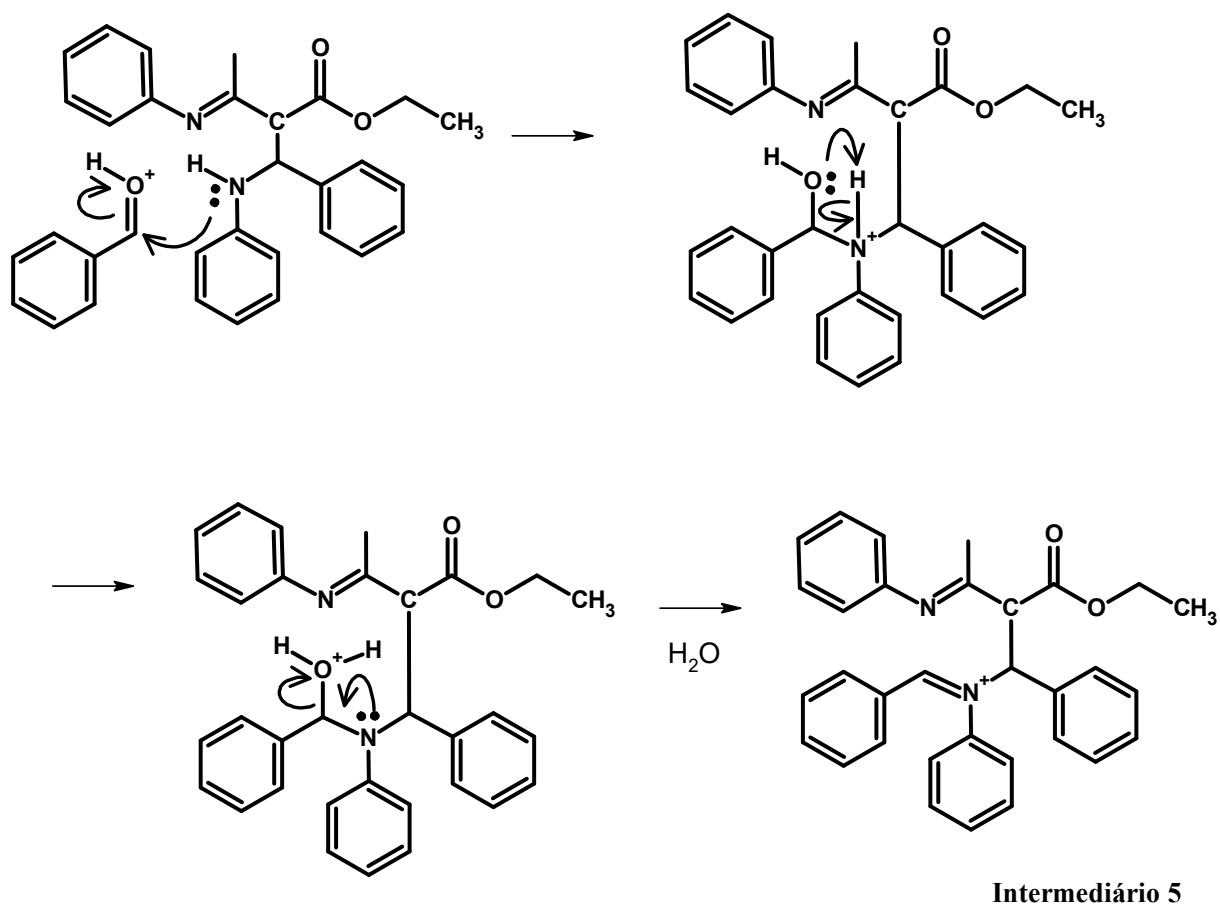
Figura 13 – Reação entre os intermediários 2 e 3



Fonte: Do autor, 2025.

O intermediário 4 possui dois nitrogênios com pares de elétrons livres, ambos potenciais nucleófilos para reações subsequentes. No entanto, o nitrogênio da amina primária tem seus elétrons mais disponíveis para nucleofilicidade, pois eles não participam de estruturas de ressonância, ao contrário do nitrogênio da imina. Além disso, o nitrogênio da amina sofre menor impedimento estérico, favorecendo sua reatividade em comparação com o da imina, com isso, esse promove um ataque nucleofílico sob o carbono carbonílico do benzaldeído, tendo-se assim a formação do **Intermediário 5** (Figura 14).

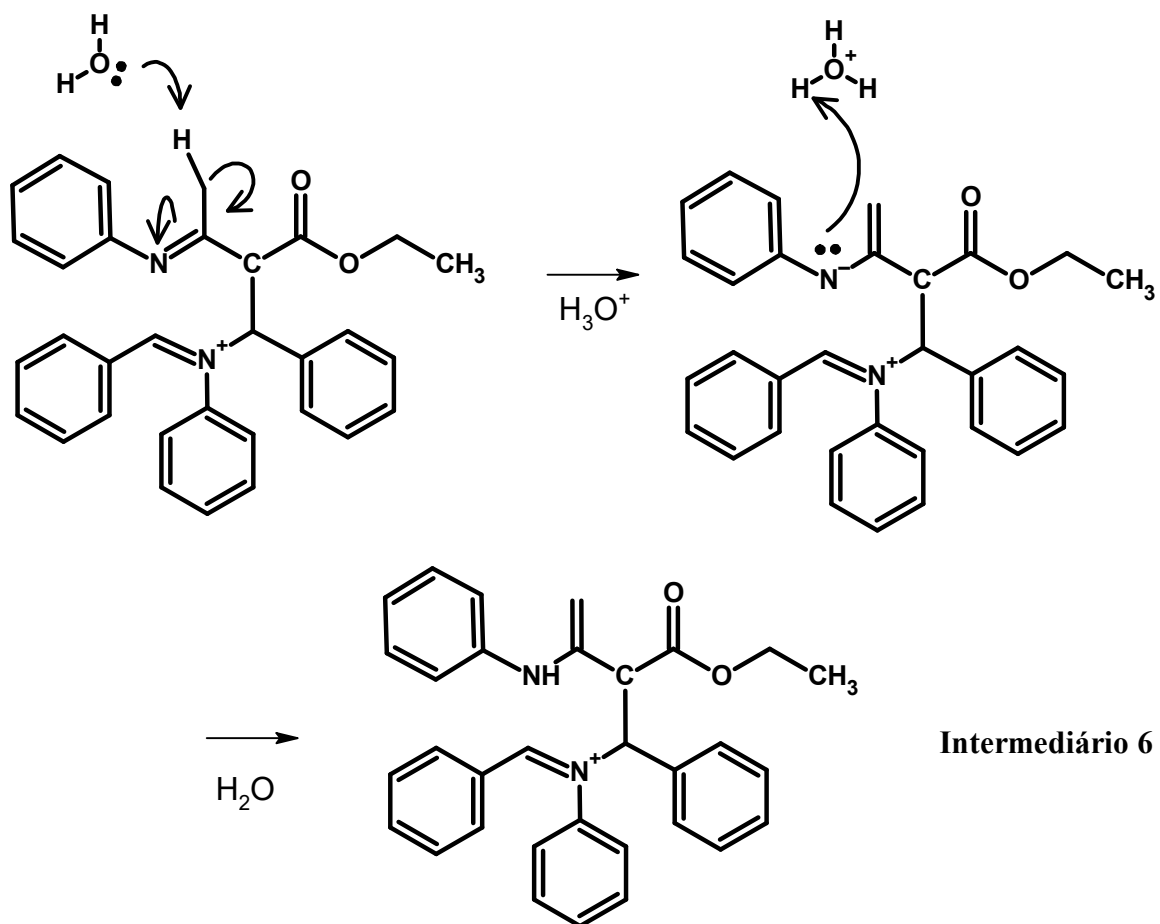
Figura 14 – Reação entre o intermediário 4 e uma molécula de benzaldeído



Fonte: Do autor, 2025.

O intermediário 5 sofre uma isomerização, de modo similar ao que se decorreu com o intermediário 1, onde uma imina, se torna uma enamina, formando o **Intermediário 6** (Figura 15) (SMITH; MARCH, 2007, p. 104.).

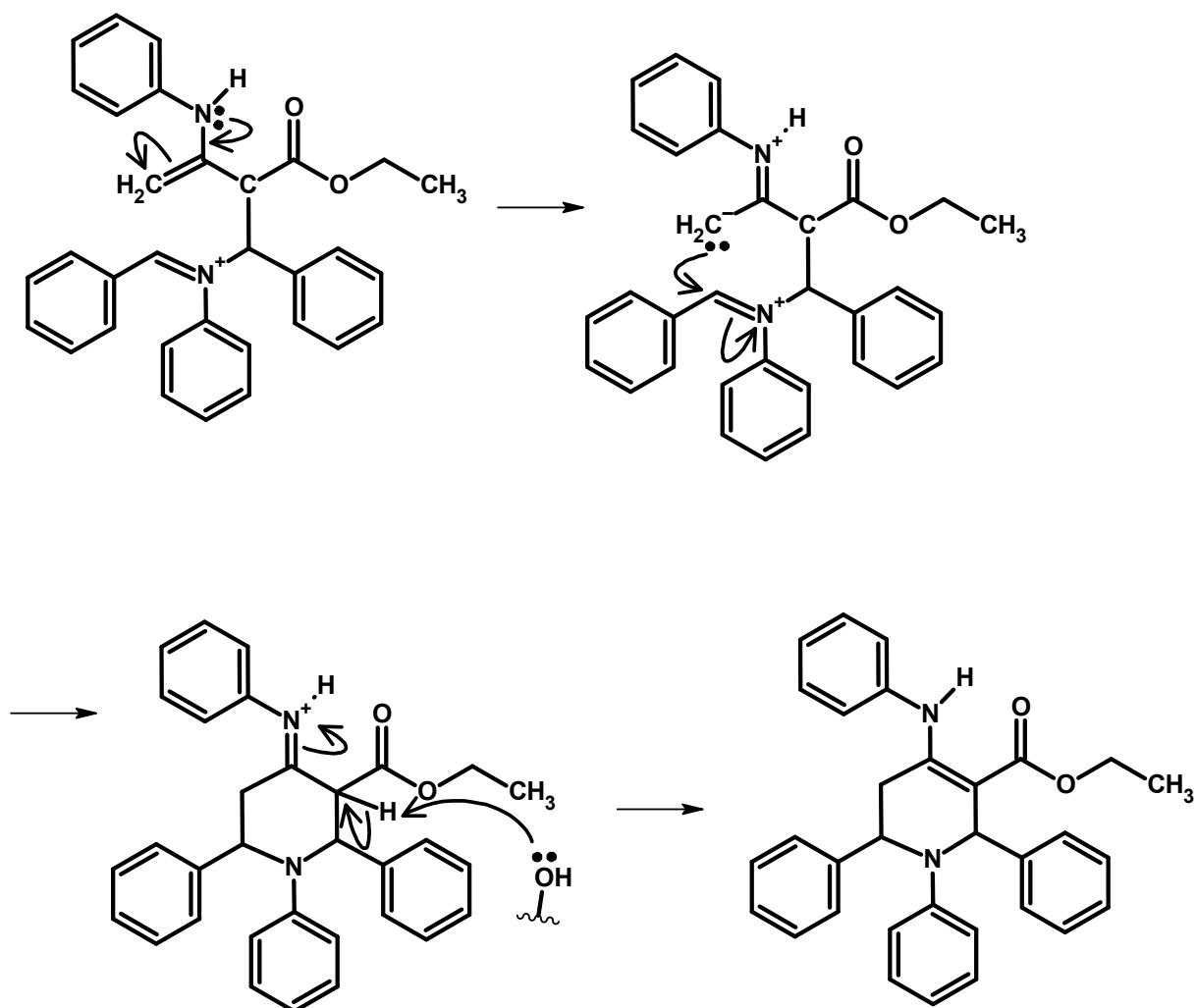
Figura 15 – Isomerização do intermediário 5



Fonte: Do autor, 2025.

Por fim, o intermediário 6 sofre uma reação intramolecular, resultando na ciclização do sistema. A estrutura cíclica formada é altamente estável, devido à conjugação eletrônica e à presença de diversas estruturas de ressonância, que são favorecidas pelos pares de elétrons livres dos átomos de oxigênio e nitrogênio na molécula final (Figura 16) (CLAYDEN, 2012, p.637).

Figura 16 – Processo de ciclicização do sistema e formação da piperidina densamente funcionalizada



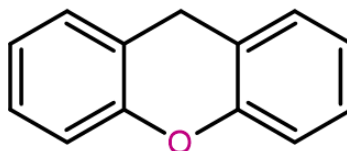
Fonte: Do autor, 2025.

3.3 Xantenos

3.3.1 Aspectos Químicos

Os xantenos constituem uma classe de compostos orgânicos caracterizados por uma estrutura tricíclica, composta por dois anéis benzênicos e um anel pirano, contendo um átomo de oxigênio (Figura 13). Embora estes sejam pouco comuns na natureza, algumas pesquisas demonstram que essas moléculas podem ser encontradas em certas espécies de plantas e fungos (MAIA et al., 2021; PARVEEN, 2022).

Figura 13 – Representação da estrutura química de um núcleo xantênico.



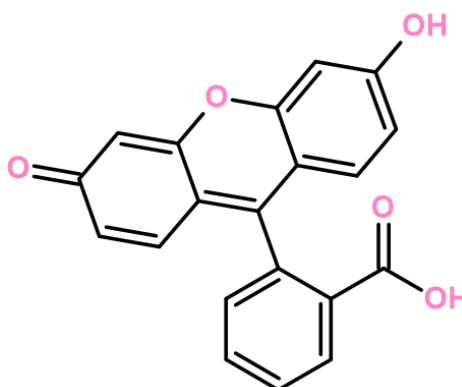
Fonte: Da autora.

A maior parte dos xantenos conhecidos e utilizados é sintetizada artificialmente. A síntese química permite modificar sua estrutura, gerando derivados com diversas aplicações biológicas, incluindo neuroproteção, atividade antibacteriana, além de sua utilização na produção de corantes fluorescentes. Essas características despertam grande interesse no desenvolvimento de métodos de síntese eficientes e na exploração das múltiplas aplicações dessas moléculas tão versáteis. Algumas destas metodologias serão discutidas de forma sucinta nos parágrafos subsequentes (MAIA et al., 2021; MAJHI, MANICKAM e CRAVOTTO, 2025; PARVEEN, 2022; TAVAKOL e FIROUZI, 2022).

3.3.2 Métodos de Síntese

A síntese de xantenos foi introduzida na comunidade química pelo pesquisador Bayer, em 1987. Na ocasião, ele sintetizou a molécula de fluoresceína (Figura 14), um corante conhecido por suas propriedades fluorescentes. A síntese dos xantenos e seus derivados podem seguir por várias rotas e mecanismos diferentes. Seja usando, por exemplo, β -naftóis, aldeídos, resorcinol, salicialdeídos e dimedona, sempre com o auxílio de um catalizador. Na literatura são encontrados relatos da utilização de diversos tipos de catalisadores, desde nanopartículas metálicas até alguns produtos naturais, como a casca de laranja, visando conseguir sintetizar de forma eficiente e ambientalmente favorável, inúmeras rotas sintéticas foram propostas nas últimas décadas, sendo alguns exemplos descritos a seguir (MAIA et al., 2021; TAVAKOL e FIROUZI, 2022).

Figura 14 – Molécula de fluoresceína.



Fonte: Da autora.

- **Condensação**

A condensação é uma das primeiras metodologias desenvolvidas para a síntese de derivados xantênicos. Nessa abordagem, moléculas como saligenina e resorcinol reagem na presença de ZnCl_2 como catalisador. O fechamento do ciclo promove a formação do núcleo xantênico, enquanto o catalisador atua como ácido de Lewis, facilitando a reação (MAIA et al., 2021; MAJHI, MANICKAM e CRAVOTTO, 2025).

- **Redução de Xantenodionas**

Outra estratégia para a obtenção de xantenos envolve a redução seletiva de xantenodionas resultando, por exemplo, em xanteno-1,8-diol. Nesta metodologia, utiliza-se borohidreto de sódio (NaBH_4) como agente redutor, que proporciona altos rendimentos e condições de reação suaves, destacando-se como uma rota eficiente e prática para a síntese de derivados funcionalizados de xantenos (SANGWAN et al., 2025).

- **Reação Multicomponente**

As reações multicomponentes (MCRs) atendem aos princípios da química verde, permitindo a síntese em uma única etapa de xantenos a partir de dicetonas cíclicas, aldeídos e naftóis na presença de catalisadores eficientes. Essa abordagem combina eficiência sintética com baixa geração de resíduos, favorecendo a obtenção de xantenos de maneira ambientalmente compatível (BOSICA, DE NITTIS e BORG, 2023).

3.3.3 Aplicações Biológicas

Os xantenos e seus derivados são citados em várias pesquisas visando sua aplicação como agente de atividade farmacêutica, sendo visto na literatura exemplos como atividade antibacteriana, antifúngica, anti-HIV etc. (RAJABI et al., 2019; SANGWAN et al., 2025).

Atividade Antiviral: Naidu et al., 2012, relatou a síntese de 14-aril-14H-dibenzo[a,j]xantenos por meio de uma reação de condensação, na qual os compostos foram testados contra o vírus do mosaico do tabaco (TMV), comumente encontrado em plantas, apresentando potencial como agentes antivirais para o controle desse tipo de microrganismo.

Atividade Anti-inflamatória/Analgésica: Derivados xantênicos foram obtidos utilizando ácido sulfâmico como catalisador e água como solvente, apresentando bons rendimentos e tempo de reação adequado. Ensaios farmacológicos demonstraram que essas estruturas possuem atividade anti-inflamatória e analgésica comparável a fármacos padrão, evidenciando seu elevado potencial como agentes farmacológicos (SANGWAN et al., 2025).

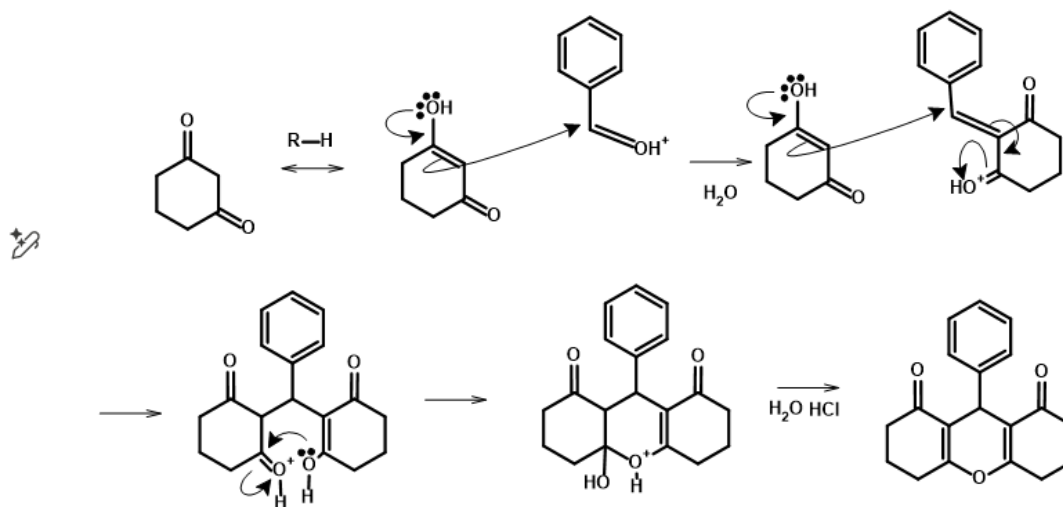
Atividade Antidiabética: derivados xantênicos contendo grupos nitro e ciano demonstraram potencial antidiabético, aumentado pela captação de glicose em células musculares e melhorando a tolerância a glicose, quando testado em camundongos, demonstrando sua atividade efetiva no tratamento da diabetes (GUNJEGAONKAR, FEGADE e KOLHE, 2018).

Atividade Inseticida: Moléculas derivadas de xantenos foram isoladas a partir de uma espécie de fungo, suas estruturas foram elucidadas e testadas contra larvas de pragas agrícolas e moscas, demonstrando potencial como agentes de controle de insetos (BAI et al., 2019).

3.3.4 Mecanismo de Síntese Multicomponente de Xantenos

Sínteses multicomponentes são altamente utilizadas devido ao seu elevado rendimento e fácil preparo, sendo assim, essa é uma boa rota de síntese dos xantenos e seus derivados. A seguir, segue uma representação simplificada de como ocorre essa reação com um catalizador genérico e tendo como reagentes 1,3-cicloexanodiona e benzaldeído (Figura 15).

Figura 15 – Mecanismo de síntese multicomponente da molécula de 1,8-dioxo-octaidroxanteno.



Fonte: Adaptado de Patil et al. (2017).

O catalisador se liga/coordena ao oxigênio carbonílico da 1,3-cicloexanodiona, favorecendo o ataque do par de elétrons da ligação π ao carbono com densidade positiva do benzaldeído. O intermediário sofre uma adição nucleofílica intramolecular, fechando o ciclo. Por fim, a desidratação deste intermediário leva a formação do derivado xantênico, o 1,8-octa-hidrooxanteno (HASHEMI, 2020; RAJABI et al., 2019).

3.4 Metabólitos Secundários Como Precursores de Biomoléculas

Os metabólitos são moléculas químicas relacionadas a evolução e a interação de espécies vegetais no meio ambiente, podendo estes serem classificados como metabólitos primários e metabólitos secundários, sendo que os primeiros se relacionam ao crescimento de plantas e o segundo são estruturas químicas intrínsecas a cada espécie de planta, importantes em questões de evolução e interação. Estes por sua vez, podem ser subdivididos em terpenos, compostos fenólicos e compostos nitrogenados. Nos vegetais, os metabólitos secundários contribuem para a proteção dos mesmos contra situações de estresse, uma vez que estes metabólitos interagem com determinados alvos em células e tecidos de organismos invasores, sendo também dispersos no ambiente, facilitando a comunicação com o meio. Já na indústria, essas estruturas podem atuar com diversas funcionalidades, como bioativos farmacológicos, corantes ou na aromatização de produtos. (HUTHER et al., 2024; PACHECO, 2020).

As plantas medicinais são um importante precursor de bioativos, isso se reflete em toda história, já que os vegetais eram os principais insumos utilizados no tratamento de diversas doenças. Assim, o isolamento e a caracterização dessas biomoléculas, beneficia a área farmacológica profundamente, seja através da produção de fármacos com ativos advindos de plantas, ou ainda através da modificação destas estruturas químicas, levando ao melhoramento da atividade biológica, bem como sua produção de modo sintético, evitando a extração direta da natureza (BHANUKIRAM, 2023; CERQUEIRA, GAZZINELLI e FONTOURA, 2020; HUTHER et al., 2024; PINHEIRO et al., 2022).

Outrossim, as inúmeras aplicabilidades biológicas dos derivados piperidínicos e xantênicos tem incentivado a busca por métodos de síntese eficientes para a obtenção destas estruturas, com o objetivo de se desenvolver novos bioativos com diversidade química estrutural e potencial farmacológico (CHEN et al., 2022).

3.4.1 Compostos Nitrogenados

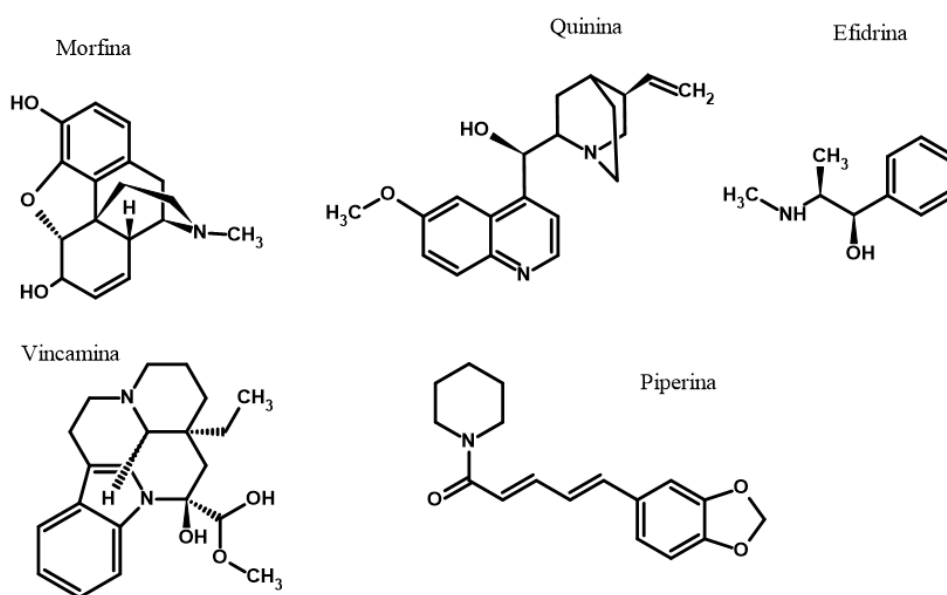
Os alcaloides incluem-se no grupo dos compostos nitrogenados, sendo amplamente identificados em diversos medicamentos, como é o caso da morfina, desenvolvida no ano de 1805, extraída da planta de espécie *Papaver somniferum*, popularmente conhecida como Papoula. A classe dos compostos nitrogenados pode atuar como bioativo no tratamento de doenças diversas, apresentando atividade hipotensora, cardiotônica, hormonal, ação antimalárica, antitumoral, antiparasitária, entre outros (Tabela 1 e Figura 16) (ELSA, 2005; PACHECO, 2020).

Tabela 1 – Relação entre alcaloides, vegetais de origem e sua atividade farmacológica.

Componente	Vegetal de Origem	Atividade Farmacológica
Morfina	<i>Papaver somniferum</i> (Papoula)	Analgesia
Quinina	<i>Remijia</i> sp.	Antimalárica/Antimicrobiana
Efedrina	<i>Ephedra</i> sp.	Antiasmática/ Anti-inflamatória
Vincamina	Vinca minor	Vasodilatadora
Piperina	<i>Piper longum</i> , <i>Piper officinarum</i> (Pimentas)	Anti-hiperglicêmica

Fonte: Adpatado de Elshafie et al. (2023).

Figura 16 – Estruturas químicas dos bioativos morfina, quinina, efedrina, vincamina e piperina.



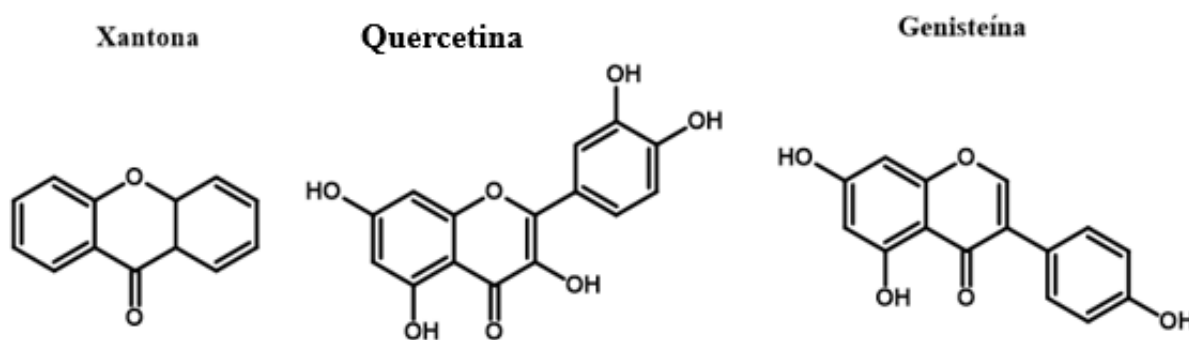
Fonte: Da autora.

3.4.2 Compostos Fenólicos

Os compostos fenólicos originam-se das rotas do ácido chiquímico e do ácido malônico. Sua estrutura química é caracterizada por um anel aromático ligado a uma ou mais hidroxilas, podendo ocorrer na forma de fenóis simples, ácidos benzoicos, ácidos cinâmicos, flavonoides, taninos, estilbenos e lignina. Esses metabólitos secundários desempenham papéis cruciais na sobrevivência e adaptação das plantas ao ambiente, atuando na proteção contra predadores, atividade antioxidante, regulação do crescimento, alelopatia e ainda na atração de polinizadores, o que favorece o ciclo de vida vegetal (CAVALCANTE, BORGES e SOUZA, 2024; DE VARGAS E BELLAVER, 2022).

Os compostos fenólicos têm despertado grande interesse científico devido às suas numerosas aplicações farmacológicas, destacando-se por suas atividades antioxidante e antimicrobiana. Entre os diversos compostos dessa classe, destacam-se as xantonas (Figura 17), caracterizadas por sua estrutura tricíclica, semelhante à da molécula de DX. Essas estruturas químicas apresentam diversas aplicações como agentes biologicamente ativos, podendo atuar como antitumorais, antidiabéticas e antimicrobianas (Tabela 2) (DE VARGAS E BELLAVER, 2022; REMALI, SAHIDIN e AIZAT, 2022).

Figura 17 – Representação da molécula de xantona, quercetina e gisteína.



Fonte: Da autora.

Tabela 2 – Relação entre Flavonoides, vegetais de origem e sua atividade farmacológica.

Componente	Vegetal de Origem	Atividade Farmacológica
Xantona	<i>Garcinia Mangostona</i> (Mangostão)	Antibacteriana, antitumoral, anti-inflamatória
Quercetina	<i>Allium Cepa</i> (Cebola)	Antioxidante, Anti-inflamatória, antiviral
Genisteína	<i>Glycine Max</i> (Soja)	Antiasmática/ Anti-inflamatória

Fonte: Da autora.

As estruturas dos metabólitos secundários têm servido como modelos estruturais valiosos na síntese orgânica, inspirando o desenvolvimento de compostos como os xantenos e as piperidinas, que apresentam ampla variedade de atividades farmacológicas (BONFILL et al., 2013; FROLOV, 2023; RESENDE et al., 2020).

3.5 Complexos de Inclusão

3.5.1 Fundamentação

A formação de complexos de inclusão tem sido amplamente explorada ao longo dos anos, pois essa técnica oferece diversos benefícios, como o aumento da solubilidade de compostos pouco solúveis, a melhora da estabilidade química, a proteção contra degradação e a liberação controlada de substâncias ativas, tornando-se uma ferramenta essencial em áreas como a farmacologia e a biotecnologia. O principal aspecto a ser avaliado quando pretende-se realizar a inclusão de uma molécula no interior da ciclodextrina, é a relação do tamanho da molécula hóspede em relação ao tamanho da cavidade da molécula hospedeira (NICOLETTI, et al., 2024).

O preparo de complexos de inclusão com CDs pode ser realizado por meio de diversas técnicas como a co-precipitação, malaxagem, uso de dióxido de carbono supercrítico, moagem, irradiação por micro-ondas, secagem por spray, entre outras metodologias. Durante a formação dos CI não há a ocorrência de uma reação química com quebra ou formação de ligações, mas o

que de fato ocorre é a estabilização da molécula hóspede no interior da CD por meio de interações químicas do tipo ligações de hidrogênios ou força de Van der Waals (CID-SAMAMED et al., 2022; TIAN, 2020).

O grau de estabilidade de um complexo de inclusão em meio aquoso é expresso pela sua constante de afinidade K_a , obtida através da relação descrita na equação

:

$$K_a = \frac{[CD/H]}{[CD] - [H]} \quad \text{Equação 1}$$

Nesta expressão, os termos $[H]$ e $[CD]$ representam, respectivamente, as concentrações molares da molécula hóspede e da ciclodextrina em suas formas livres, enquanto $[CD/H]$ corresponde a concentração do complexo de inclusão, de modo que quanto maior o valor de K_a , mais estável é o complexo formado (ZHOU, 2022).

Em meio aquoso, a cavidade das CDs está inundada de moléculas de água, um sistema não tão favorável, uma vez que, como discutido anteriormente, a face interna da CD é hidrofóbica. Contudo, quando moléculas hóspedes com caráter apolar são adicionadas ao sistema, essas assumem o lugar das moléculas de água no interior da CD, sendo uma situação energeticamente mais favorável. Termodinamicamente, uma das possíveis justificativas da formação de complexos de inclusão é a relação entre entalpia e entropia. Quando a molécula hóspede é acoplada no interior da CD, tem-se uma diminuição da entalpia devido a liberação de energia, entretanto, se observa um aumento da entropia do sistema, pois moléculas de água são liberadas para o meio. Desse modo, há uma compensação na energia do sistema, o que dificulta a previsibilidade da estabilidade termodinâmica do complexo a ser formado (SAKELLAROPOULOU et al., 2022; SCHÖNBECK, 2019).

3.5.2 Complexos de Inclusão na Indústria Farmacêutica

As ciclodextrinas são bastante utilizadas na indústria farmacêutica, tendo sido aplicadas e comercializadas pela primeira vez no ano de 1976, no Japão, atuando como agente complexante do medicamento Prostarmon (prostaglandina/ α -CD e prostaglandina/ β -CD). Aproximadamente 12 anos depois, o segundo medicamento complexado com moléculas de CDs foi comercializado na Itália na forma complexada piroxicam/ β -CD. Nos Estados Unidos, a comercialização de medicamentos complexados com CD foi um pouco mais tardia, tendo sido o primeiro fármaco comercializado dessa forma no ano de 1977, sendo o mesmo na forma de

itraconazol/hidroxipropil- β -CD e de nome comercial Sporanox (BHASKAR et al., 2019; PUSKÁS et al., 2023).

No cenário brasileiro, não há uma cronologia linear específica para o emprego da tecnologia de encapsulação, entretanto, é possível traçar a evolução desse processo por meio da análise de publicações científicas ao longo das décadas. Um dos marcos iniciais na literatura acadêmica nacional foi o trabalho de Drunkler, Fett e Luiz (1999). Em um artigo de revisão, os autores introduziram conceitos fundamentais como características, métodos de obtenção e aplicações industriais, evidenciando o potencial das ciclodextrinas. Com a virada para o século XXI, observou-se um crescimento nas publicações sobre o tema, refletindo o aumento do interesse científico e industrial. Em 2007, Cunha-Filho e Sá-Barreto detalharam metodologias específicas para a formação de complexos de inclusão. Paralelamente, em 2006, pesquisadores da Universidade Estadual Paulista (UNESP), como Silva, já desenvolviam trabalhos práticos visando a preparação de complexos entre ciclodextrinas e paracetamol. Essas pesquisas levaram a aplicação prática dessa tecnologia na indústria farmacêutica, como resultado, surgiram medicamentos como o Cicladol, anti-inflamatório cujo princípio ativo é o piroxicam-betaciclodextrina e o Bridion, relaxante muscular. Este último utiliza o sugamadex, uma ciclodextrina modificada que atua como agente terapêutico do fármaco (BRASIL,2021; BRASIL,2022).

Desde então, as CDs são bastante comuns em formulações farmacêuticas e citadas como excipientes de fármacos por diversos órgãos de regulação e vigilância. O interesse por essas moléculas se deve a sua capacidade de alterar alguns aspectos da molécula hóspede, como por exemplo, na administração e liberação sustentada do medicamento, seja por via oral, vaginal, retal, nasal, oftalmológica, pulmonar, dérmica ou transdérmica. Uma vez estando os CI formados, tem-se o aumento da integridade do fármaco, pois a CD tem a capacidade de proteger a molécula hóspede da ação de enzimas do corpo humano, além de aumentar sua solubilidade em meio aquoso, aumentar a permeabilidade do medicamento em determinadas membranas humanas, reduzir efeitos colaterais, melhorar a palatabilidade do fármaco, entre outros (AIASSA, 2021; NICOLETTI, 2024; PANDEY, 2021).

Atualmente, podem ser encontrados ao redor do mundo inúmeros medicamentos comercializados que estão na sua forma complexada com CD e seus derivados, conforme demonstra a tabela abaixo (Tabela 3) (LACHOWICZ et al., 2020).

Tabela 3 – Número de medicamentos utilizados na forma de complexos de inclusão com CDs do tipo α , β , γ e CD modificadas.

Tipo de CD	Número de Fármacos Registrados
α -CD	3
β -CD	111
γ -CD	8
CDs modificadas	70

Fonte: Adaptado de (Puskás et al., 2023).

Como observado na Tabela 3, a CD mais utilizado na complexação de fármacos é a do tipo β , mesmo essa sendo a CD com menor solubilidade em meio aquoso, devido a sua estrutura cristalina. Contudo, a β -CD possui um tamanho de cavidade que se adequa a maioria dos fármacos existentes, que têm massa molecular variando entre 200 e 800 g/mol, além claro, de sua produção ocorrer de maneira simples e devido ao seu valor comercial, que é inferior quando comparado as demais CDs naturais (HÃDÃRUGÃ, 2018; LACHOWICZ et al., 2020).

A utilização de CDs na indústria farmacêutica é bastante comum em diversos tipos de medicamentos em variados tipos de vias de administração. Aqueles com maior crescimento nos últimos anos são as formulações orais e oculares (RINCON-LÓPEZ, 2021).

● Administração de Medicamentos por Via Oral

A administração oral de medicamentos é a mais comum. Cerca de 90% dos medicamentos atuais são administrados pela via oral. Isso se deve a diversos fatores, como a praticidade de consumo e de produção. Entretanto, medicamentos administrados oralmente geralmente apresentam baixa solubilidade e dificuldade na permeação das membranas do corpo humano, diminuindo sua eficácia. A introdução da CD na forma de CI com as biomoléculas de interesse melhoraria a biodisponibilidade do bioativo, aumentando assim, sua atividade terapêutica. Vale ainda salientar que a formação de CI melhora a palatabilidade do medicamento, reduzindo o sabor amargo comumente advindo de medicamentos orais (ALQAHTANI et al., 2021; DHIMAN e BHATIA, 2020).

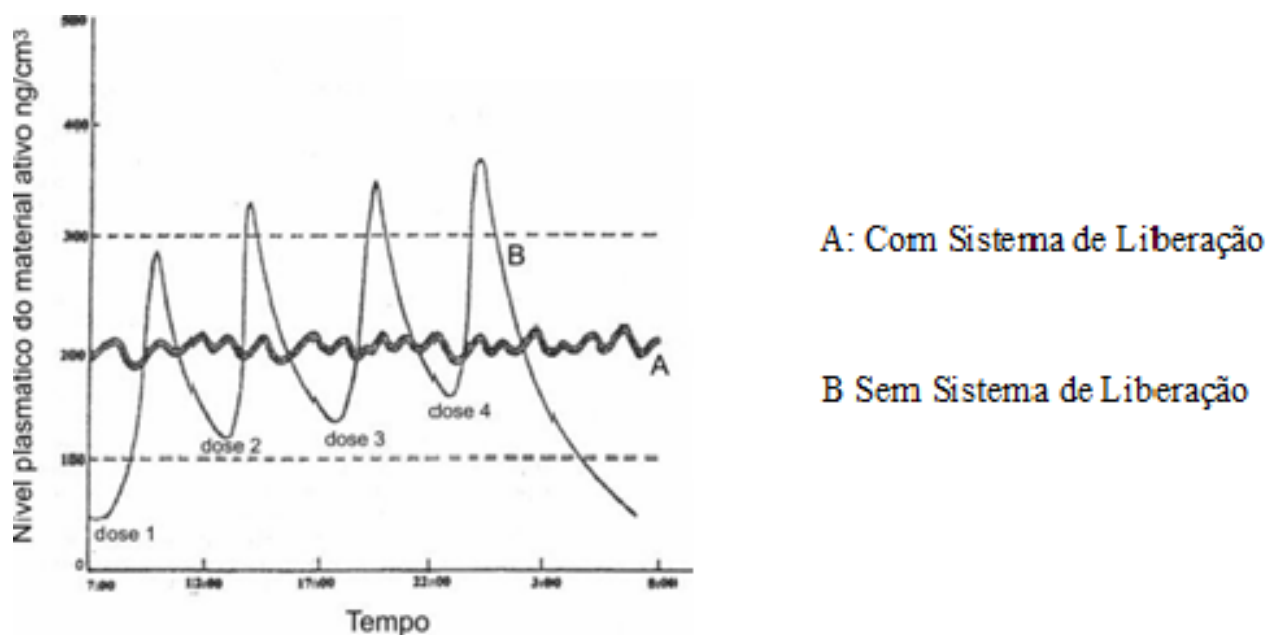
- **Administração de Medicamentos por Via Ocular**

Medicamentos administrados via ocular são comumente utilizados no tratamento de doenças oftalmológicas, como glaucoma ou alguns tipos de infecções. Usualmente, esses medicamentos são utilizados na forma de colírios. A biodisponibilidade de medicamentos administrados por essa via tem um baixo valor, cerca de 5%, o que se refere a fração do medicamento que se encontra disponível no local de ação, sendo essa limitação gerada principalmente devido às barreiras anatômicas dos olhos. A complexação dos ativos com a CD, aumenta a solubilidade do bioativo, fazendo com que uma maior quantidade de fármaco esteja em contato com a região ocular, levando ao aumento do efeito terapêutico. Além do mais, o medicamento complexado pode causar menor irritabilidade aos olhos do paciente (CASTRO-BALADO, 2020; DHIMAN e BHATIA, 2020).

3.5.3 Sistema de Liberação Controlada

Os medicamentos tradicionais, quando administrados, promovem um pico de concentração do fármaco no sangue que rapidamente decai, fazendo com que seja necessária a reaplicação de outras doses para que o tratamento seja eficaz (Figura 18). O sistema de liberação controlada (SLC), se trata da modificação de fármacos, a fim de que o mesmo seja transportado e liberado de forma controlada no organismo. O SLC é capaz de manter a concentração do princípio ativo por mais tempo e de forma constante, o que pode levar ao uso de menos administrações. Além do mais, nos medicamentos comuns tem-se um elevado pico de concentração do fármaco no plasma, o que pode muitas vezes ser tóxico, a depender do valor da concentração do mesmo (MELO e FONTES, 2023; HIRAYAMA e UEKAMA, 1999; PEREIRA et al., 2022).

Figura 18 – Representação da concentração do fármaco com (A) e sem (B) um sistema de liberação controlada.



Fonte: Adaptado de Grahan (1978).

Nas formulações de medicamentos com um sistema de liberação controlada, tem-se o uso de algum material ou molécula capaz de formar uma barreira física ao redor do fármaco protegendo-o dos efeitos da temperatura, pH, processos de oxirredução, enzimáticos, entre outros. Os SLC podem ser formados a partir da microencapsulação, revestimento, dissolução ou dispositivos osmóticos (HIRAYAMA e UERAKAMA, 1999; IACOVINO et al., 2013; PEREIRA, 2022).

3.5.3.1 Mecanismos de Liberação de Fármacos

A liberação controlada dos medicamentos é especialmente regida pela constante de associação (K_a) que indica a afinidade entre o agente complexante e a molécula hóspede. O processo de inclusão é um processo dinâmico, que ocorre rapidamente, na ordem de milissegundos, mesmo que os valores de K_a sejam elevados. O principal fator que impacta na dissociação do fármaco encapsulado é o efeito da diluição; uma vez no organismo, a CD pode interagir com moléculas apolares, como lipídios ou proteínas, fazendo com que o fármaco saia de sua forma complexada. Ademais, o pH deve ser considerado, uma vez que dependendo do meio pode-se alterar a forma ionizável do fármaco ou da CD, diminuindo as interações

intramoleculares, consequentemente, alterando o valor de K_a , promovendo a dissociação do agente bioativo (OLIVEIRA, 2009).

3.5.3.2 Ciclodextrinas x Liberação Sustentada

As ciclodextrinas são estruturas químicas importantes com potencial para atuar em sistemas de liberação controlada de fármacos, pois seu formato de tronco cônico permite a formação de complexos de inclusão com diversas moléculas, tanto em solução quanto em fase sólida. Como discutido anteriormente, a formação desses complexos pode alterar as propriedades físicas, químicas e biológicas da molécula hóspede, conferindo maior resistência à oxidação, remoção de odores, redução da volatilidade e aumento da solubilidade em sistemas polares (HIRAYAMA e UERAKAMA, 1999; PEREIRA et al., 2022).

Uma vez no organismo humano, as CDs podem ser degradadas por variações de pH, temperatura ou por clivagem enzimática, rompendo as interações entre a molécula hóspede e o hospedeiro, e promovendo a liberação do fármaco. Assim, as CDs se mostram promissoras em sistemas de liberação de fármacos, pois aumentam a solubilidade, protegem contra a degradação e favorecem a absorção do princípio ativo (ARIMA, UEKAMA, HIRAYAMA, 2006; PĂDURARU et al., 2022).

Apesar das inúmeras vantagens dos complexos de inclusão, a alta estabilidade da estrutura formada entre a CD e a molécula hóspede ainda representa um desafio. Diversas estratégias têm sido estudadas para contornar essa limitação, incluindo o controle de temperatura, pH e o uso de enzimas capazes de degradar as CDs em seus monômeros (moléculas de glicose) permitindo uma liberação gradual do fármaco. De forma comparativa, medicamentos convencionais não apresentam o mesmo nível de precisão e controle sobre a taxa e a duração da liberação. Já os sistemas complexados baseados em CDs oferecem maior versatilidade, podendo ser ajustados por fatores como pH, atividade enzimática e tipo de CD utilizada, otimizando o processo de liberação controlada (GRAHAM, 1978; TROTTA et al., 2022; ZHENG et al., 2020).

3.5.3.3 Regulamentação e Diretrizes Para Sistemas de Liberação Controlada

Os ativos em formas de liberação controlada, como os complexos de inclusão, diferem daqueles de liberação imediata, mesmo quando administrados pela mesma via. Para que esse sistema seja ideal, ele deve permitir a liberação do fármaco mantendo o efeito terapêutico desejado, mas alterando seu perfil farmacocinético. Nesse contexto, os sistemas de liberação prolongada se destacam, pois reduzem as flutuações na concentração plasmática do fármaco,

diminuem a frequência de administração das doses e podem reduzir a incidência de efeitos adversos associados às formulações convencionais (CHMP, 2014; EMA, 2014).

O desenvolvimento de fármacos em formas de liberação controlada deve seguir critérios rigorosos para aprovação, incluindo:

- Dados farmacêuticos e químicos da formulação;
- Estudos pré-clínicos;
- Estudos clínicos.

É necessária uma ampla gama de testes para avaliar o comportamento do fármaco complexado, como demonstrado a seguir:

- Medicamentos orais: nessa via, órgãos regulatórios exigem a avaliação da farmacocinética e do efeito da alimentação sobre a absorção do ativo (CHMP, 2014; EMA, 2014).

- Medicamentos transdérmicos (TDDS): a absorção ocorre pela pele, exigindo investigações sobre difusão do fármaco, absorção dependente do local de aplicação, variação na distribuição, dosagem, além de sensibilidade e irritação cutânea (CHMP, 2014; EMA, 2014).

- Medicamentos intramusculares/subcutâneos: devem ser avaliados aspectos como difusão do bioativo, absorção, flutuação na concentração plasmática e administração de doses únicas ou múltiplas (CHMP, 2014; EMA, 2014).

Quanto à eficácia e segurança clínica, estudos comparativos devem demonstrar que a forma de liberação controlada é equivalente ou superior à forma imediata, considerando intensidade e duração do efeito, além de ocorrência de efeitos adversos, comprovados por dados clínicos apropriados (CHMP, 2014; EMA, 2014).

No Brasil, os regulamentos relacionados a produtos de saúde são determinados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão responsável por todo o ciclo de criação e comercialização de medicamentos, atuando desde a etapa de aprimoramento de bioativos com potencial farmacológico. A RDC 749/2022 estabelece que os excipientes devem ser avaliados conforme sua finalidade e impacto biológico. As ciclodextrinas, ao formarem CI, afetam diretamente a solubilidade e a taxa de liberação do fármaco; por essa razão, o órgão exige que, ao desenvolver medicamentos com essa tecnologia, sejam levantadas evidências suficientes acerca do comportamento farmacocinético no organismo humano (BRASIL, 2022; BRASIL, 2024).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Síntese de Piperidina Densamente Funcionalizada

A síntese do derivado de piperidina (metil-1,2,6-trifenil-4-fenilamino-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxilato) foi realizada mediante a adaptação das metodologias descritas por Brahmachari (2012) e Khojastehnezhad (2017). O procedimento iniciou-se com a adição sequencial de 0,360 mL de anilina, 0,260 mL de acetoacetato de etila e 3 mL de ácido acético em um balão de fundo redondo, sendo a mistura agitada em uma placa de agitação por 20 minutos. Após esse período inicial, 0,400 mL de benzaldeído foi adicionado, e a reação prosseguiu por mais 100 minutos. O material foi então refrigerado por aproximadamente 12 horas para induzir a precipitação, sendo o sólido resultante isolado por filtração, lavado com solução de etanol e levado a um dessecador para a remoção completa do álcool. Por fim, observou-se a cristalização, resultando nos cristais puros do derivado de piperidina.

4.1.1 Síntese de Xanteno

O composto 1,8-dioxo-octa-hidroxanteno utilizado no presente trabalho foi sintetizado por Corrêa (2025), com base em metodologias previamente descritas na literatura. A síntese foi realizada por meio da condensação da 1,3-cicloexanodiona (0,897 g) com benzaldeído (0,45 mL), em meio etanólico (3,0 mL) e sob catálise ácida, promovida pela adição de HCl (0,2 mL) como catalisador.

A reação foi conduzida sob refluxo, em banho-maria, à temperatura de 80 °C, por aproximadamente 90 minutos. Adicionalmente, foram realizadas sínteses utilizando diferentes catalisadores, empregando-se ZnCl_2 (0,1090 g) e CoCl_2 (0,1903 g), mantendo-se as condições reacionais adotadas para o HCl, com o objetivo de avaliar o efeito dos catalisadores sobre o rendimento da reação.

Os produtos obtidos foram purificados por recristalização em etanol a quente, visando à remoção de impurezas.

4.2 Caracterização do Produto da Síntese

4.2.1 RMN

A técnica de ressonância magnética nuclear (RMN) é amplamente utilizada na validação e elucidação de estruturas químicas, sendo particularmente utilizada para caracterizar moléculas

orgânicas, especialmente por meio dos espectros de ^1H e ^{13}C (GUNAWAN e NANDYANTO, 2021).

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear baseia-se nas propriedades magnéticas de determinados núcleos atômicos. Esses núcleos apresentam spin nuclear, o que resulta na geração de um momento magnético. Quando submetido ao campo magnético externo intenso gerado pelo equipamento de RMN, esse momento magnético passa a interagir com o campo aplicado, originando diferentes orientações possíveis do spin nuclear. Cada uma dessas orientações corresponde a um nível de energia distinto. A diferença de energia entre esses níveis permite que, ao incidir uma frequência de rádio adequada sobre a amostra em estudo, o núcleo absorva essa energia e sofra uma transição entre os estados energéticos, resultando em um sinal detectável pelo equipamento. A energia necessária para essa transição é influenciada pelo ambiente químico do núcleo, possibilitando a elucidação da estrutura química de interesse. Entre os diferentes tipos de núcleos que podem ser analisados via RMN, os espectros de ^1H e ^{13}C são frequentemente utilizados na caracterização de moléculas orgânicas. Por meios destes pode-se observar o número de H e C da molécula, bem como, seu ambiente químico e prováveis ligações, auxiliando, assim, na caracterização do produto obtido (ARASU et al., 2019; GUNAWAN, 2021; HATZAKIS, 2019).

A piperidina obtida a partir da síntese multicomponente foi analisada por ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C . Para tal, cerca de 10 mg do produto foi dissolvido em clorofórmio deuterado, solvente amplamente utilizado em RMN devido à sua baixa interferência espectral. A solução obtida foi analisada em espectrômetro Bruker Advance III-14,1 Tesla da UFSCar, equipado com sonda criogênica operando a 25°C. Os espectros de ^1H e ^{13}C foram obtidos e processados com o auxílio do software ACD Labs, incluindo transformada de Fourier, correção de fase e remoção de ruídos, permitindo interpretar os sinais característicos da molécula e a confirmação estrutural dos compostos sintetizados.

4.2.2 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier

A espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) é uma técnica bastante utilizada para se caracterizar moléculas orgânicas, que se baseia nas transições vibracionais provenientes das ligações químicas quando essas interagem com a luz infravermelha (FINLAYSON et al., 2019).

A irradiação de luz infravermelha sobre a molécula faz com que ela absorva uma dada quantia de radiação na forma de energia, levando-a a um estado vibracional excitado, com mais alto nível de energia do que quando em seu estado fundamental. Cada molécula ou grupo

funcional absorve uma quantia específica de radiação, levando a produção de bandas particulares no seu espectro de FTIR, facilitando a elucidação da estrutura química. A posição e tamanho da banda observada no espectro pode ser afetada por diversos fatores, como o tipo de ligação, seja ela simples, dupla ou tripla, pelas interações intermoleculares, além da concentração ou distribuição daquele grupo, ao longo da estrutura (BÉC, 2020; WANG, 2021).

Os espectros de infravermelho das amostras de piperidina sintetizadas foram obtidos utilizando um espectrômetro Shimadzu IRAffinity-1, pertencente ao Centro de Análises e Prospecção Química (CAPQ) da Universidade Federal de Lavras (UFLA). A análise foi realizada na região espectral de 4000 a 400 cm^{-1} , abrangendo as principais bandas de absorção associadas a diferentes grupos funcionais.

As amostras foram preparadas através de pastilhas com KBr, preparadas na proporção de 1:100 (amostra: KBr). A mistura foi homogeneizada e compactada formando uma pastilha translúcida que permite a passagem da radiação infravermelha, garantindo uma análise das características vibracionais das moléculas da amostra.

Os espectros obtidos foram posteriormente processados e analisados para identificar as bandas de absorção características, permitindo a identificação dos grupos funcionais, o que facilita a compreensão da estrutura das amostras analisadas.

4.2.3 Calorimetria Exploratória Diferencial

A técnica de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) é uma técnica comumente empregada na caracterização de propriedades térmicas de um dado composto químico, além de contribuir para inferir a pureza de materiais sintetizados. Para a construção das curvas de DSC, o experimento foi conduzido no equipamento da Shimadzu DTA- AH, pertencente ao CAPQ UFLA. Para tal, 0,003 g da amostra de piperidina sintetizada foi pesada em cadinhos de alumínio e levados a uma atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL/min) com taxa de aquecimento de 10 °C por minuto, em uma faixa de temperatura de 30-300 °C (AHMADI, et al., 2021; ALMOSELHY, 2020; GHANBARI et al., 2023; PINTO et al., 2021).

4.3 Estudos Termodinâmicos e Cinéticos das Moléculas Hóspedes

4.3.1 Cinética de Inclusão

A metodologia utilizada para a análise da cinética de complexação foi adaptada dos estudos de Grillo et al. (2008), Moraes et al. (2007) e Silva (2023). Para tal, uma alíquota de β -CD e da molécula hóspede foi misturada na razão molar de 1:1 em água, juntamente com uma

amostra de controle, preparada sem a presença do complexante. As concentrações, tanto da amostra controle quanto da solução contendo β -CD e hóspede, foram mantidas idênticas, a fim de avaliar a influência direta da ciclodextrina na solubilidade e no perfil cinético da molécula. Ambas as soluções foram mantidas sob agitação constante à temperatura controlada de $25 \pm 0,5$ °C, utilizando um banho termostático para garantir precisão térmica. Durante o experimento, pequenas alíquotas foram retiradas em intervalos de tempo predefinidos, sendo analisadas em um espectrofotômetro UV/Vis K37 Kasvi no comprimento de onda de máxima absorbância previamente determinado via varredura espectral para ambas as moléculas. A análise decorreu até que fosse observada invariabilidade na absorbância, indicando que o equilíbrio das soluções foi atingido. Inicialmente, as leituras devem ser feitas em tempos curtos e, posteriormente, espaçadas à medida que os valores de absorbância se aproximam do platô. O experimento foi realizado em triplicata para assegurar a reprodutibilidade e minimizar erros experimentais. As absorbâncias devem ser corrigidas em relação à absorbância inicial, e as curvas resultantes podem ser analisadas por meio de uma regressão linear dos dados: absorbância em função do tempo, $\ln$ (absorbância) em função do tempo e $1/\text{absorbância}$ em função do tempo (para ordens zero, primeira e segunda, respectivamente).

Assim, por meio do teste de cinética de complexação pode-se determinar a constante cinética de formação do complexo (k), que indica a taxa com que o complexo é formado, e o tempo necessário para atingir o equilíbrio, quando a formação do complexo se estabiliza.

4.3.2 Determinação da Estequiometria de Inclusão via Job Plot

A estequiometria do complexo de inclusão entre PF ou DX e β -CD pode ser determinada através da técnica de Job Plot, adaptada do estudo de Xu et al. (2023). Esta técnica envolve a variação de uma propriedade física em função da fração molar de um dos componentes, mantendo a concentração total constante. O gráfico resultante permite identificar a razão molar ideal entre os componentes do complexo, localizando a estequiometria ideal no ponto em que a propriedade medida atinge um valor máximo ou mínimo. Essa abordagem possibilita a determinação precisa da relação molar que caracteriza a formação do complexo, proporcionando informações essenciais para entender a interação entre os componentes e otimizar o processo de complexação (LYRA, 2010; TORRES et al., 2018).

Primeiramente, foram preparadas soluções de ciclodextrina (β -CD) e fármaco (PF ou DX) separadamente, em concentrações equimolares, utilizando água como solvente. Após a preparação, as soluções são misturadas, de forma que a concentração total final (CD + PF ou DX) seja mantida constante, com X representando o valor total que não varia.

Em seguida, serão preparadas diferentes razões molares (R) entre PF ou DX e β -CD, variando de 0 a X. O valor numérico de R poderá ser calculado pela seguinte equação:

$$R = \frac{n(PFouDX)}{n(PFouDX) + n(CD)} \quad \text{Equação 2}$$

Onde n é a quantidade de mols de PF ou DX e β -CD em solução.

Após o preparo das amostras, foi realizada a leitura no espectro UV-Visível, utilizando o comprimento de onda correspondente à absorbância máxima. Os dados obtidos foram registrados, e em seguida, utilizados para o cálculo da variação da absorbância (ΔA).

Com esses dados, pode-se construir o gráfico de Job Plot, onde a razão molar (R) será representada no eixo X e a variação de absorbância (ΔA) no eixo Y. O ponto em que a variação de absorbância atinge o valor máximo indica a estequiometria ideal para o complexo de inclusão. O valor de R correspondente a esse ponto de saturação revela a estequiometria ideal para a formação do complexo entre PF/CD e DX/CD.

4.3.3 Solubilidade de Fase: Isotermas

A metodologia a ser adotada foi adaptada do trabalho de Higuchi e Connors (1965) e Fernandes (2023). Quantidades fixas de PF e DX, superiores à sua solubilidade intrínseca foram adicionadas a 10 mL de água deionizada, com concentrações crescentes de β -CD, variando de 0 a 16 mM. As amostras foram então agitadas em um agitador termostático a 150 rpm por cerca de 24 horas, tempo esse definido através da técnica de cinética, previamente aplicada. A temperatura foi mantida controlada na faixa de $25 \pm 0,5$ °C. Decorrido esse tempo, as amostras foram centrifugadas a 1400 rpm, por cerca de 20 minutos, a fim de remover-se o excesso de molécula hóspede na forma sólida, em seguida as amostras foram filtradas usando um filtro de membrana de 0,45 μ m. Após realizar as diluições apropriadas, o conteúdo de PF ou DX foi mensurado espectrofotometricamente em seu comprimento de onda de maior absorção, sendo cada medição efetuada em triplicata. O diagrama de solubilidade de fase foi então construído traçando a curva da solubilidade de PF ou DX em relação às concentrações de CDs utilizadas. A constante de estabilidade (Ka) pode ser calculada pela seguinte fórmula:

$$Ka = \frac{\text{Inclinação}}{S_0 (1 - \text{Inclinação})} \quad \text{Equação 3}$$

Onde S_0 é a concentração da PF ou DX sem a presença de β -CD.

A constante de estabilidade é um valor numérico através do qual pode-se inferir a afinidade entre as moléculas hóspede e hospedeira, quanto maior o valor de Ka mais forte e estável é a interação entre as moléculas que compõem o complexo de inclusão, assim sendo possível avaliar os aspectos cinéticos dos sistemas de liberação controlada em estudo (BENKŐ e KIRÁLY, 2012).

Através dessa metodologia também pode-se determinar os parâmetros termodinâmicos envolvidos na complexação entre a β -ciclodextrina e as moléculas hóspedes. Para isso, tem-se a seguinte equação:

$$\Delta G^\circ = -2.303 RT \log \left(\frac{S_s}{S_0} \right) \quad \text{Equação 4}$$

Onde ΔG° é a energia livre de Gibbs padrão, S_0 e S_s são respectivamente a solubilidade das moléculas de piperidina e xanteno na ausência e presença da molécula de CD. Os valores obtidos experimentalmente podem indicar a espontaneidade do processo de complexação entre as moléculas escolhidas, possibilitando a previsão da estabilidade do complexo em estudo (PF/CD; DX/CD) (PINTO et al., 2021).

4.4 Obtenção dos Complexos de Inclusão

A complexação foi realizada pelo método de liofilização (LIO) sendo ainda preparado um segundo complexo pelo método de malaxagem (MX) e a mistura física (MF), para controle, conforme metodologia descrita por Pinto e colaboradores (2021). A liofilização é uma técnica que se destaca por facilitar a obtenção de CI com alto rendimento e com baixo estresse térmico. Durante o procedimento da técnica, o solvente utilizado é eliminado por meio de um congelamento prévio, sendo o material posteriormente seco em baixas pressões (CARVALHO e PINTO, 2017; CONZATI, 2017).

Quantidades específicas das moléculas de PF, DX e das CD em razões estequiométricas de 1:1 e 1:2 foram pesadas e separadas. Sendo as moléculas hóspedes solubilizadas em etanol e a CD em água, em volumes adequados para garantir-se a total solubilização dos materiais. Em seguida, as soluções foram combinadas em um Erlenmeyer e mantidas sob agitação por cerca de 48 horas. Embora o teste de cinética tenha demonstrado que o equilíbrio da complexação entre DX e CD, se dê em 24 horas, optou-se por prorrogar esse tempo, de forma a garantir que de fato o equilíbrio foi atingido. Posteriormente, as soluções foram levadas ao

evaporador rotativo (Fisatom Modelo 802), a aproximadamente $75\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ para a evaporação dos solventes.

O resíduo sólido obtido foi ressuspenso em água ultrapura e transferido para tubos Falcon de 50 mL. Os tubos contendo o material foram levados ao freezer, por cerca de 12 a 24 horas, para o congelamento do material. Uma vez congelados, foram levados ao liofilizador (Labconco Freezone 4.5), para que toda a solução fosse removida por sublimação, resultando em amostras sólidas dos complexos de inclusão. O material obtido foi macerado e acondicionados em frascos âmbar envoltos em papel alumínio, garantido a integridade do material.

Para os complexos obtidos por maceramento, as massas de DX e β -CD previamente pesadas, foram homogeneizadas com auxílio de um almofariz e pistilo, por cerca de 30 min na presença de pequena quantidade de etanol PA. Em seguida, o produto foi levado ao dessecador para armazenagem.

Por fim, o complexo obtido por mistura física, foi preparado de modo similar ao anterior, sendo este, sem a presença de solvente. O pó obtido foi armazenado conforme descrito anteriormente.

4.5 Caracterização dos Complexos de Inclusão

4.5.1 Espectroscopia de Infravermelho

As amostras dos complexos de inclusão preparadas devem ser lidas em espectrômetro Digilab Excalibur, modelo FTS 3000, na região de $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$. A validação da complexação pode ser dada por meio da análise das bandas observadas para os materiais puros (CD, DX e PF) e o material complexado, pelas diversas metodologias adotadas. Com esse fim foi utilizado um espectrômetro, resolução de 2 cm^{-1} e 32 varreduras. Para a obtenção dos espectros de absorção, sendo preparadas pastilhas de KBr na proporção de 1:100 (amostra:KBr). As análises foram conduzidas pelo CAPQ.

4.5.2 Calorimetria Exploratória Diferencial

As análises de DSC são valiosas no que se diz respeito a validação da formação de complexos de inclusão, uma vez que através dessa é possível avaliar as interações decorridas entre as moléculas hóspede e hospedeira através de alterações físico-química provenientes do efeito da complexação. Para tal os experimentos foram conduzidos em calorímetro de DSC da

Shimadzu DTA-AH, onde foi pesado cerca de 0,003 g da amostra em cadinhos de alumínio, estes foram levados a uma atmosfera dinâmica de nitrogênio (50mL/min) e taxa de aquecimento de 10°C por minuto, em uma faixa de temperatura de 30-300°C.

4.6 Ensaio de Dissolução *In Vitro*

A metodologia para o teste de dissolução foi adaptada do estudo de Pinto et al., 2021. Para tal, foram adicionadas amostras de DX e β -CD em tubos Falcon de 15 mL, em triplicata, sendo que as amostras deveriam ter as seguintes massas:

- 6,0 mg de DX;
- Equivalente a 6,0 mg de DX dos complexos de inclusão (LIO e MX).

Em seguida foram adicionados 10 mL de água mili-Q. As misturas foram homogeneizadas e colocadas em banho-maria a $37 \pm 0,5$ °C com agitação de 150 rpm para mimetizar as condições térmicas fisiológicas. A cada cinco minutos, retira-se uma alíquota de 1,5 mL de solução, que deve ser centrifugada e posteriormente filtrada (filtro de seringa de 0,45 μ m) por fim, analisa-se por espectrofotometria no comprimento de onda de máxima absorção. As amostras retiradas devem ser descartadas e substituídas por água ultrapura de igual volume. O procedimento é repetido por cerca de duas horas e meia, e um gráfico é gerado mostrando a relação entre o tempo e a porcentagem de bioativo (DX) dissolvida.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização da Síntese de Piperidina Densamente Funcionalizada

A molécula de PF foi sintetizada conforme a metodologia descrita anteriormente. Os rendimentos obtidos nos experimentos repetidos variaram entre 50% e 57%. Trabalhos reportam rendimentos entre 50% e 92% para a síntese de PF empregando catalisadores à base de paládio, sendo essa ampla variação atribuída à natureza dos grupos substituintes dos reagentes e às condições reacionais utilizadas (HOTEITE et al., 2024).

De acordo com Goswami et al. (2012), os elevados rendimentos na síntese de piperidinas funcionalizadas estão diretamente atrelados ao tempo de agitação, com recomendações de até 14 horas para a conversão completa. No presente experimento, o tempo utilizado pode indicar que a mistura não atingiu o equilíbrio dinâmico necessário para a formação total do produto. Ademais, o estudo demonstra que o uso de catalisadores doadores de prótons (ácidos de Brønsted) pode resultar em rendimentos inferiores se comparados aos ácidos de Lewis que são espécies que aceitam um par de elétrons sem que necessariamente haja a liberação de prótons, como observado para os ácidos de Brønsted. No meio reacional, o ácido acético atua protonando as carbonilas do acetoacetato e do benzaldeído, tornando o carbono carbonílico mais eletrofílico e facilitando o ataque nucleofílico da anilina. Entretanto, como a anilina também se comporta como uma base, seu par de elétrons livres pode ser protonado pelo ácido. Essa competição pela protonação desativa parte do nucleófilo em solução, o que pode justificar o rendimento observado.

Dessa forma, os resultados obtidos indicam que o método empregado é capaz de promover a formação da molécula de PF, ainda que apresente limitações relacionadas à eficiência do processo, as quais podem estar associadas à sensibilidade do sistema reacional às condições experimentais e à estrutura dos reagentes envolvidos (BRAHMACHARI, 2013).

5.1.1 RMN

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da molécula de PF estão representados nas Figuras 19 e 20, respectivamente, permitindo a análise dos deslocamentos químicos e a atribuição dos núcleos correspondentes a cada sinal observado.

A análise do espectro de RMN de ^1H apresentado na Figura 19 demonstra que o sinal mais desblindado do espectro encontra-se em δH 10,25 ppm (s, 1H, NH), cuja integração corresponde a um único próton da amina secundária. Em moléculas que apresentam esse

grupamento funcional, deslocamentos em regiões mais desblindadas são comumente associados à formação de ligações de hidrogênio. Neste caso, tal efeito pode ser atribuído à interação intramolecular entre o hidrogênio da amina e o oxigênio da carbonila do grupo éster. Essa interação promove a retirada de densidade eletrônica do próton, reduzindo sua blindagem e aumentando sua exposição ao campo magnético externo (HANSEN, 2021).

O espectro apresenta uma região com sinais sobrepostos entre δH 7,37 e 6,99 ppm (m, 15H), cuja integração corresponde aos quinze prótons aromáticos da molécula. A sobreposição desses sinais ocorre em função da similaridade dos ambientes eletrônicos desses núcleos. O deslocamento para frequências mais altas (desblindagem) pode ser explicado pela anisotropia diamagnética dos sistemas aromáticos, na qual a corrente de anel induzida pelos elétrons π reforça o campo magnético externo na região onde os prótons aromáticos estão localizados, conforme observado em estudos de síntese e caracterização de hidrocarbonetos aromáticos (PAVIA, 2010; YUANRONG; TAKAKI; JUPEI, 2025).

Ainda na região aromática, observa-se o sinal atribuído ao próton H6, na forma de um multipeto com integração total de 6 hidrogênios, sendo 5 destes hidrogênios aromáticos. Esse sinal encontra-se em uma região ligeiramente mais blindada, aparecendo na faixa de δH 6,53–6,54 ppm (m, 6H). Petrova (2018), em estudo envolvendo a molécula de 1,4-di-hidropiridina, que apresenta um núcleo central análogo ao da estrutura em estudo, descrevem que a carbonila do éster adota uma conformação orientada em direção ao próton H6. Essa disposição espacial pode influenciar o ambiente magnético local do próton H6, devido a efeitos anisotrópicos da carbonila, o que poderia justificar o deslocamento observado (PAVIA, 2010).

O próton H2 apresenta um singeto na região de δH 5,40–5,38 ppm (s, 1H, H-2). Esse próton encontra-se em uma região mais desblindada quando comparado aos demais hidrogênios do ciclo, uma vez que está diretamente ligado a um carbono adjacente ao átomo de nitrogênio, o qual, por sua maior eletronegatividade, retira densidade eletrônica e expõe o núcleo ao campo magnético aplicado externamente (ALI et, al. 2025).

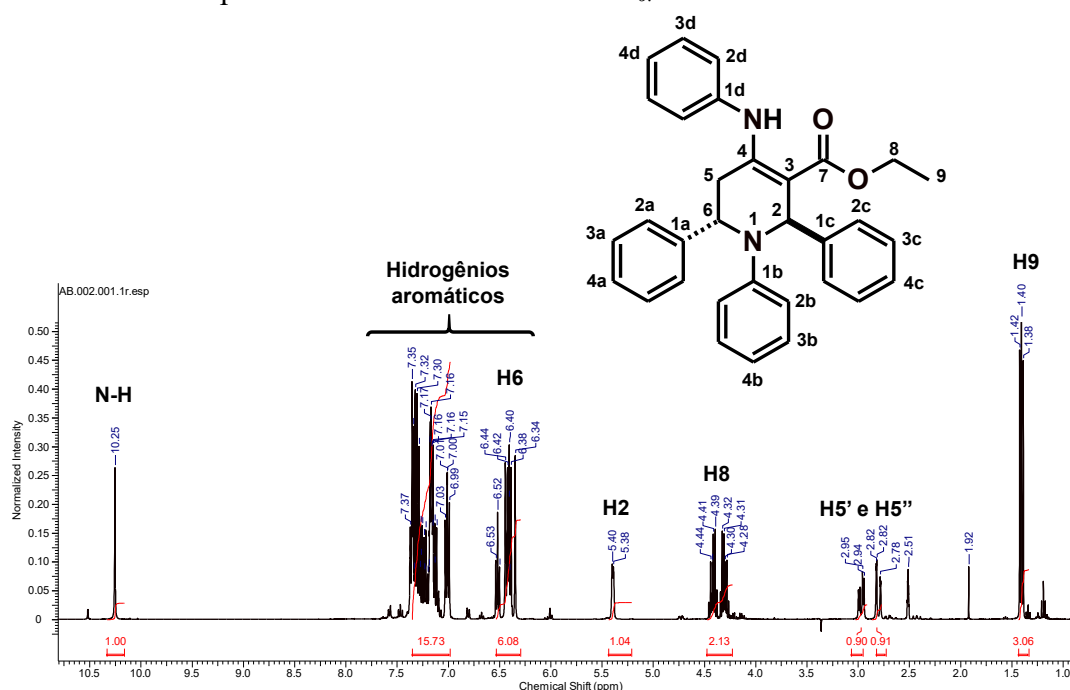
Em seguida, observa-se o sinal referente aos hidrogênios H8 na região de δH 4,44–4,26 ppm (dt, $J_{H8} = 6.5\text{Hz}, 2.0\text{Hz}, 2\text{H}$). Esses prótons estão ligados a um carbono adjacente ao oxigênio do grupo éster, elemento altamente eletronegativo que, ao retirar densidade eletrônica, promove a desblindagem dos núcleos. Além disso, os prótons H8 acoplam-se aos prótons do grupo metila vizinho, originando um padrão de duplo tripleto. Como ambos os hidrogênios se encontram no mesmo ambiente químico, seus sinais aparecem sobrepostos (LYU, 2024).

Posteriormente, observam-se os sinais atribuídos aos hidrogênios H5' em δH 2,95–2,94 ppm e H5'' em δH 2,82–2,78 ppm (dd, $J_{H5} = 12.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}, 2\text{H}$). Esses prótons apresentam

ambientes químicos distintos, uma vez que a molécula não é simétrica, o que resulta na observação de dois sinais separados no espectro de RMN de ^1H . Cada um desses prótons apresenta acoplamento geminal entre si e acoplamento vicinal com o próton H6, originando o padrão de duplo duplete (dd) observado. Esse comportamento está de acordo com dados reportados na literatura, como descrito por Wu et al. (2020). A diferença nos deslocamentos químicos é atribuída ao fato de um dos prótons estar mais próximo de grupos eletronegativos, sofrendo, portanto, maior efeito de desblindagem.

Por fim, o sinal mais blindado de todo o espectro é observado entre δH 1,42 e 1,36 ppm (t, $J_{\text{H9}}=6.6\text{Hz}$, 3H), na forma de um triplete, sendo atribuído aos prótons do grupo metila (H9), os quais acoplam com os dois hidrogênios vizinhos do grupo metileno (H8). De acordo com Pavia (2010), os prótons de grupos metila são, em geral, os mais blindados em um espectro de RMN de ^1H , uma vez que a elevada densidade eletrônica ao seu redor protege o núcleo do campo magnético externo.

Figura 19 – Espectro de RMN de ^1H do composto metil-1,2,6-trifenil-4(fenilamino)-1,2,5,6-tetraidropiridina-3-carboxilato. $\text{DMSO}-d_6$.



Fonte: Da autora.

A estrutura química sintetizada também foi analisada por meio do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 20), assim sendo possível identificar os diferentes ambientes químicos associados aos isótopos de carbono presentes na amostra.

O sinal mais desblindado do espectro de ^{13}C é observado em δC 167,69 ppm, região característica de carbonos carbonílicos (C7). O núcleo apresenta-se desblindado devido à eletronegatividade do oxigênio e à conjugação com a ligação π adjacente, que favorece a retirada de densidade eletrônica. Em seguida, observa-se o sinal atribuído ao C4. Por estar diretamente ligado ao nitrogênio, um átomo eletronegativo, esse núcleo experimenta uma forte desblindagem, deslocando seu sinal para a esquerda em δC 55,25 ppm (PATTERSONS, 2006).

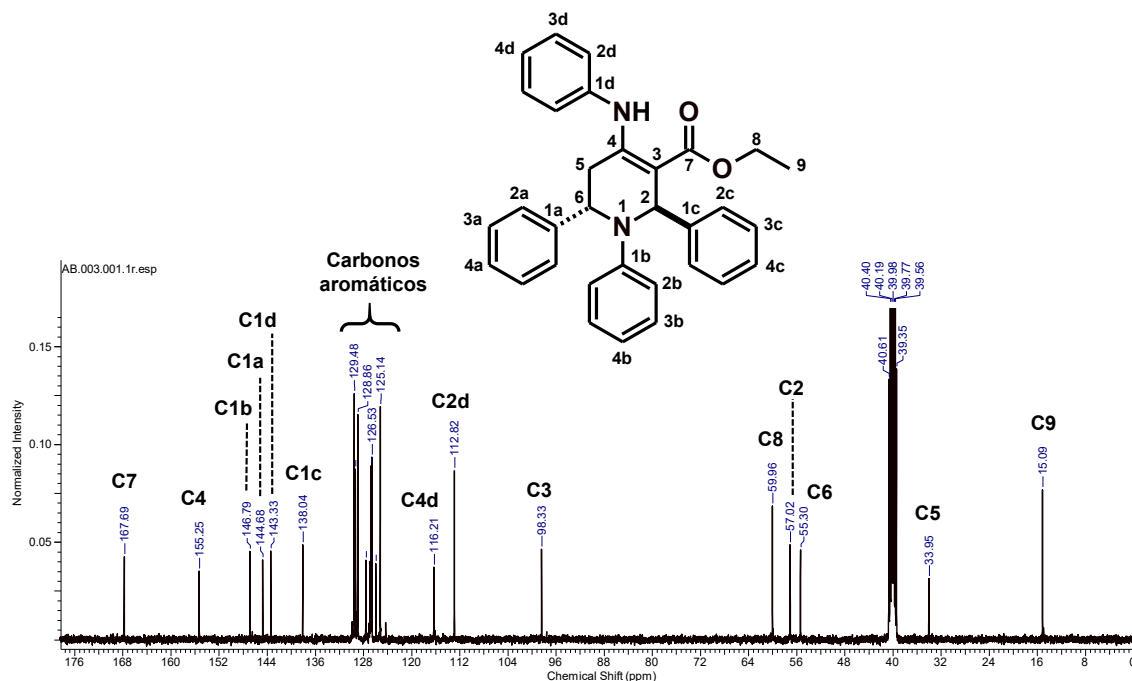
Na região entre δC 146,79 e 138,04 ppm, observam-se os sinais atribuídos aos carbonos aromáticos C1b, C1a, C1d e C1c. Esta faixa de deslocamento químico está em concordância com a literatura, que define a região de carbonos aromáticos tipicamente entre 110 e 160 ppm (MCKEE, 2023).

Analisando-se então individualmente cada sinal da região citada, tem-se inicialmente o carbono C1b (146,79 ppm), ligado diretamente ao nitrogênio central, encontra-se em uma região mais desblindada. O C1a (144,68 ppm) é influenciado pela proximidade da carbonila; enquanto o C1d (143,33 ppm), embora ligado ao nitrogênio do grupo NH, sofre menor interferência deste por o par eletrônico do nitrogênio estar envolvido em interações intramoleculares. O C1c (138,04 ppm) aparece logo em seguida em uma região ligeiramente mais blindada, por não sofrer influência direta de átomos retiradores de elétrons. Na região entre δC 125 e 129 ppm localizam-se os demais carbonos aromáticos, que possuem ambientes químicos semelhantes. Os carbonos C4d (116,21 ppm) e C2d (112,82 ppm) aparecem mais blindados, o que pode ser atribuído à ressonância do par de elétrons livre do nitrogênio do grupo NH com o anel aromático, aumentando a densidade eletrônica nas posições orto e para (PAVIA, 2010).

O sinal atribuído ao carbono C3 é observado em δC 98,33 ppm, indicando elevada blindagem para um carbono insaturado. Esse comportamento é atribuído à sua posição entre o nitrogênio e a carbonila, o que favorece a doação de densidade eletrônica por efeitos de ressonância (WU, 2020).

O C8 apresenta sinal em δC 59,96 ppm, deslocado para regiões mais desblindadas por estar diretamente ligado ao oxigênio do éster. Entre os centros assimétricos do anel, o C2 (δC 57,02 ppm) mostra-se mais desblindado que o C6 (δC 55,30 ppm) devido à maior proximidade com o grupo carbonila. Por fim, os carbonos C5 (δC 33,95 ppm) e C9 (δC 15,09 ppm) são os mais blindados da estrutura, por estarem afastados de grupos eletronegativos (LYU, 2024; PAVIA, 2010).

Figura 20 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto metil-1,2,6-trifenil-4(fenilamino)-1,2,5,6-tetraidropiridina-3-carboxilato. $\text{DMSO}-d_6$.



Fonte: Da autora.

5.1.2 Infravermelho

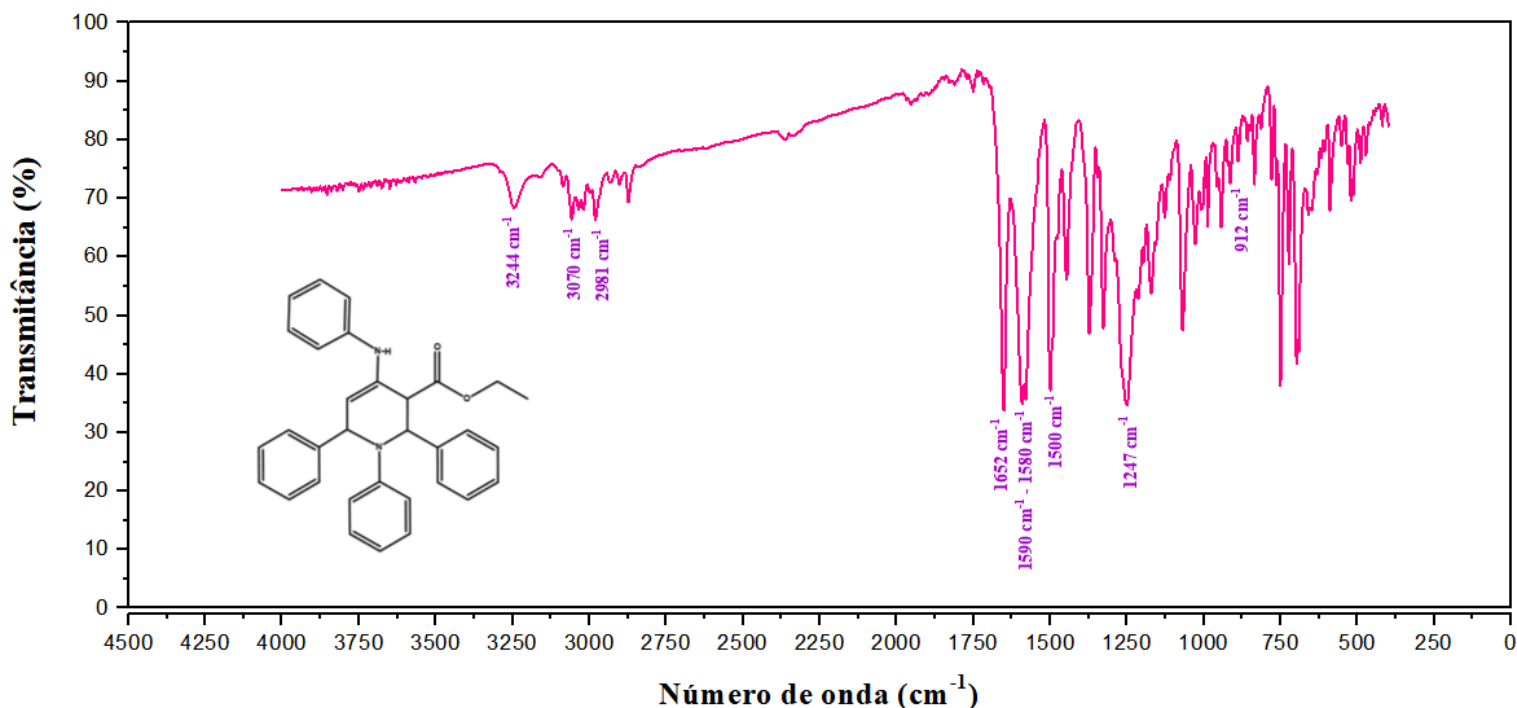
A técnica de FTIR foi aplicada para a identificação de grupos funcionais característicos da molécula de PF, o que contribuiu para a confirmação da síntese efetiva da molécula de etil-1,2,6-trifenil-4-(fenilamino) -1,2,5,6-tetraidropiridina-3-carboxilato. Analisando-se a Figura 21, observa-se um pico único e estreito em 3244 cm^{-1} , característico do estiramento N–H de aminas secundárias, o que confirma a presença do grupamento amino previsto na estrutura proposta. A banda em 3070 cm^{-1} é descrita na literatura como característica de vibrações de estiramento C–H de anéis aromáticos, o que condiz com os múltiplos anéis aromáticos da molécula. Já as bandas em 2981 cm^{-1} e 2870 cm^{-1} relacionam-se ao estiramento C–H de carbonos hibridizados em sp^3 típicos de grupamentos alquila.

Na região de 1652 cm^{-1} , observa-se o estiramento da carbonila (C=O) do éster. Conforme Pavia et al. (2010), embora a carbonila de ésteres apreça em regiões de maiores comprimentos de onda, a conjugação com o sistema de duplas ligações e anéis aromáticos desloca o sinal para a direita do espectro. Em seguida, observa-se um leve dubleto entre 1590

cm^{-1} e 1580 cm^{-1} , atribuído ao estiramento C=C aromático. A formação desse duplete decorre dos diferentes ambientes químicos dos anéis aromáticos na estrutura, o que gera frequências de vibração distintas e impossibilita a sobreposição perfeita dos sinais.

Na região de 1500 cm^{-1} , identifica-se uma banda de deformação angular (dobramento) do tipo N-H, característica de aminas secundárias. O estiramento da ligação C-O do éster, que ocorre tipicamente entre $1300\text{-}1000 \text{ cm}^{-1}$, foi observado em 1246 cm^{-1} , corroborando a presença deste grupo funcional. Por fim, as bandas entre 1640 e 900 cm^{-1} correspondem a estiramentos C-N e C-C do esqueleto molecular e do anel central. Outrossim, a ausência de sinais compatíveis a grupos funcionais presentes nas estruturas dos reagentes, como sinais de anilina ou aldeídos, sugere que a síntese se decorreu de modo eficiente, reforçando a formação do composto desejado (AROCKIA DOSS et al., 2015; BANUH et al., 2025; PAVIA et al., 2010).

Figura 21 – Espectro de infravermelho por transformada de Fourier da molécula de PF.



Fonte: Da autora.

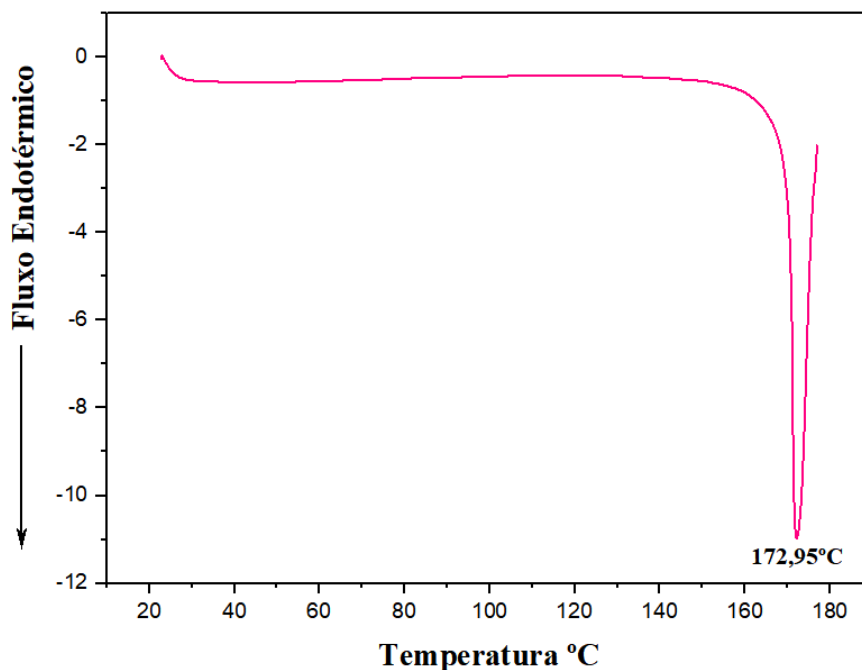
5.1.3 DSC

Para se determinar a pureza do material sintetizado, foi então empregada a técnica de calorimetria exploratória diferencial (DSC). O DSC não é uma técnica de elucidação estrutural, mas fornece informações relevantes sobre comportamento térmico, organização do sólido e indícios de pureza do material analisado. Esta técnica é frequentemente utilizada para avaliar a pureza de materiais sintetizados organicamente, uma vez que a presença de impurezas ou subprodutos pode provocar o alargamento da faixa de fusão do material, tornando esse efeito visível no perfil térmico (JONES, 2008).

A Figura 22 apresenta o perfil de DSC obtido para o material sintetizado, o qual exibe um pico endotérmico único em 172,95 °C, característico do processo de fusão da substância. A presença de um único evento endotérmico bem definido, sem alargamento significativo da faixa de fusão ou eventos secundários, sugere um material termicamente homogêneo. A estabilidade térmica é um aspecto relevante para a farmacologia de princípios ativos, uma vez que materiais com maior estabilidade são, em geral, menos suscetíveis à degradação, característica essencial para a garantia da segurança e da eficácia do bioativo (WESOLOWSKI, 2025).

Na literatura, foram encontrados trabalhos envolvendo moléculas de dionas derivadas de piridina-dicarboximidas, que apresentam anéis heterocíclicos estruturalmente relacionados ao núcleo presente na molécula de PF. Nesses estudos, a técnica de DSC revelou valores de temperatura de fusão em torno de 188,15 °C. Embora esse valor seja superior ao observado neste trabalho, a diferença de aproximadamente 15 °C pode estar associada a diferenças na organização do estado sólido, efeitos de empacotamento cristalino ou à ocorrência de polimorfismo, fenômenos frequentemente observados em compostos orgânicos estruturalmente semelhantes (KRZYŻAK et al., 2015; MATHKAR et al., 2009).

Figura 22 – Termogramas obtidos por DSC para a molécula de PF.

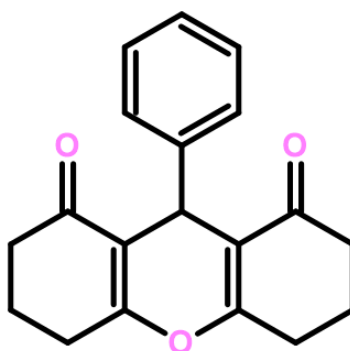


Fonte: Da autora.

5.2 Caracterização da Síntese de Xanteno

A caracterização da molécula DX (identificada como 1,8-octa-hidroxanteno-Figura 23) foi realizada previamente por uma aluna do Grupo de Pesquisa em Síntese Orgânica. Essa caracterização incluiu a avaliação dos resultados de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Infravermelho (IV) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), com o objetivo de confirmar a síntese da molécula. Tais resultados serão revistos de forma sucinta nos tópicos seguintes.

Figura 23 -Molécula de octa-hidroxanteno.

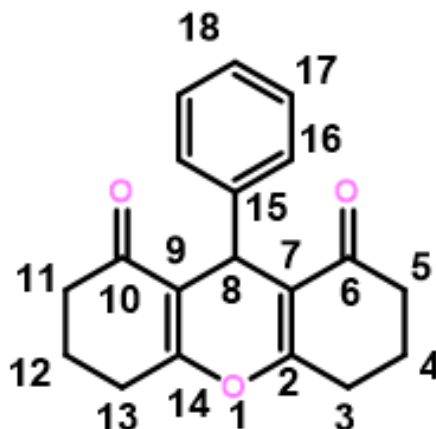


Fonte: Da autora.

5.2.1 RMN

A caracterização estrutural do produto de síntese foi realizada pela técnica de RMN para H^1 e C^{13} . Para melhor apreciação dos resultados, a estrutura foi numerada, facilitando a identificação das estruturas e seus respectivos sinais (Figura 24).

Figura 24 – Numeração das cadeias presentes na molécula de DX.



Fonte: Adaptado de Corrêa (2025).

Assim sendo, foram identificados os seguintes pontos principais para a análise de H^1 (vide tabela 4) (Anexo A).

Tabela 4 – Deslocamentos químicos obtidos através da análise de RMN- H^1 para a molécula de DX.

Faixa de deslocamento químico (ppm)	Identificação dos H	Características
1,88-1,98	H_4 e H_{12}	Gerado pelo acoplamento deles, aos hidrogênios ligados a C_3 , C_5 , C_{11} e C_{13}
2,24-2,29	H_5 e H_{11}	Equivalem aos hidrogênios ligados aos carbonos adjacentes á carbonila
2,51-2,60	H_3 e H_{13}	Esse deslocamento é influenciado pela eletronegatividade do heteroátomo de oxigênio
4,74	H_8	Corresponde a um singlete, que cai em uma região desblindada devido ao

		campo gerado pelo anel aromático
7,04-7,24	H ₁₆ , H ₁₇ , H ₁₈ , H ₁₉ , H ₂₀	Este mutlipleto equivale aos hidrogênios do anel aromático

Fonte: Adaptado de Corrêa (2025).

Ao analisar os espectros de C¹³, destaca-se (tabela 5) (Anexo B):

Tabela 5 – Deslocamentos químicos obtidos através da análise de RMN- C¹³ para a molécula de DX.

Faixa de deslocamento químico (ppm)	Identificação dos C	Características
116,92	C ₇ e C ₉	Esses sofrem efeito anisotrópico causado pela ligação dupla Esse cai em um deslocamento químico específico, já que não apresenta H ligados ao mesmo
144,48	C ₁₅ do anel aromático	
2,51-2,60	C do anel aromático	
163,38	C ₂ e C ₁₄	Esse sinal é localizado em uma região desblindada devido a sua ligação com um átomo eletronegativo, o oxigênio, bem como efeito anisotrópico da ligação dupla
196,56	C de cetona	Este C sente mais o efeito do campo magnético, uma vez que o mesmo sofre efeito anisotrópico e ainda está ligado a um átomo eletronegativo

Fonte: Adaptado de Corrêa (2025).

Dessa forma, através das análises dos espectros de RMN, com a identificação dos principais grupos funcionais, confirma-se que a estrutura do derivado xantêmico foi efetivamente obtida pela metodologia de síntese utilizada.

5.2.2 Infravermelho

No texto, a autora destaca que a análise de infravermelho, temo como objetivo principal, a identificação dos grupos funcionais existentes na molécula, sendo assim, a tabela (tabela 6) a seguir demonstra os picos principais destacados por Corrêa, 2025 (Anexo C).

Tabela 6 – Picos apresentados para a molécula de 1,8-octa-hidroxanteno.

Faixa (cm ⁻¹)	Grupo Funcional Associado	Característica
3060	Estiramento C-H (sp ²)	Duas bandas ligadas típicas de anel aromático
2498-2889	Estiramento C-H (sp ³)	Ligações de cicloexenos na estrutura
1650	Estiramento C=O	Grupo carbonílico de cetona α , β -insaturada
1618	Ligação C=C	Indica dupla ligação
1172-1130	C-O-C	Substituição oxigenada
958	Vibração do anel aromático monosubstituído	Confirma substituição no anel benzênico

Fonte: Adaptado de Côrrea (2025).

Em suma, a análise dos espectros de infravermelho, confirmou a presença dos grupos funcionais característicos da molécula de DX, confirmando assim, a consistência estrutural do produto obtido.

5.2.3 DSC

A técnica de calorimetria exploratória diferencial (DSC) foi utilizada para determinar o ponto de fusão da molécula DX. O trabalho experimental de Corrêa comparou os valores de

ponto de fusão obtidos para as moléculas sintetizadas com catalisadores distintos. Foram observados valores na faixa de 264 a 265 °C, os quais se mostraram compatíveis com a literatura, que reporta um valor de 264 °C para o ponto de fusão da molécula (Anexo D).

5.3 Estudos Termodinâmicos e Cinéticos das Moléculas Hóspedes

A encapsulação de moléculas traz diversos benefícios, além de alterar propriedades físicas, químicas e biológicas do encapsulado, aumentando sua resistência a oxidação e estabilidade térmica, sendo um caminho promissor para a elaboração de mecanismos farmacêuticos mais eficientes.

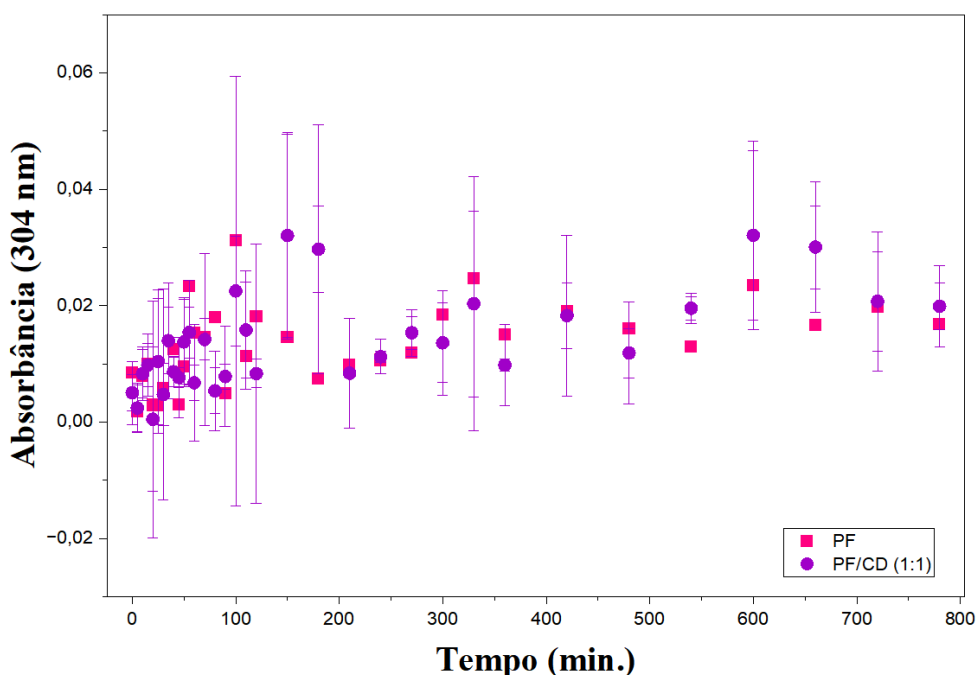
5.3.1 Cinética de Inclusão

Quando o complexo é formado, o ambiente químico da molécula hóspede é alterado, levando a alterações na absorção de luz da molécula convidada inserida no complexante, sendo esta alteração visível através da aplicação da técnica de UV-Vis, onde a amostra em solução é exposta a faixa de luz em um comprimento de onda específico, sendo assim avaliado os efeitos da encapsulação. As análises foram realizadas em um espectrofotômetro Uv-Vis, sendo os ensaios realizados em triplicata, com os resultados expressos nos gráficos como média e desvio padrão (AI et al., 2019; PINTO et al., 2021).

Em estudos cinéticos (Figura 24 e Figura 25), conforme o tempo passa, é esperado o aumento do valor de absorbância, até que se chegue ao equilíbrio químico. Esse aumento no valor de absorbância acontece, pois, uma vez encapsulada, a molécula hóspede que é extremamente apolar, interage menos com o solvente polar, a água, alterando assim a forma como essa molécula absorve a luz, pois há a formação de novas interações entre a molécula e a CD, podendo intensificar a transição eletrônica responsável pela absorção da radiação (AI et al., 2019; PINTO et al., 2021; YAN et al., 2022).

Os gráficos obtidos para a curva cinética entre DX/CD e PF/CD são demonstrados a seguir:

Figura 24 – Perfil da variação da absorbância obtida para PF/CD em estequiometria 1:1.



Fonte: Da autora.

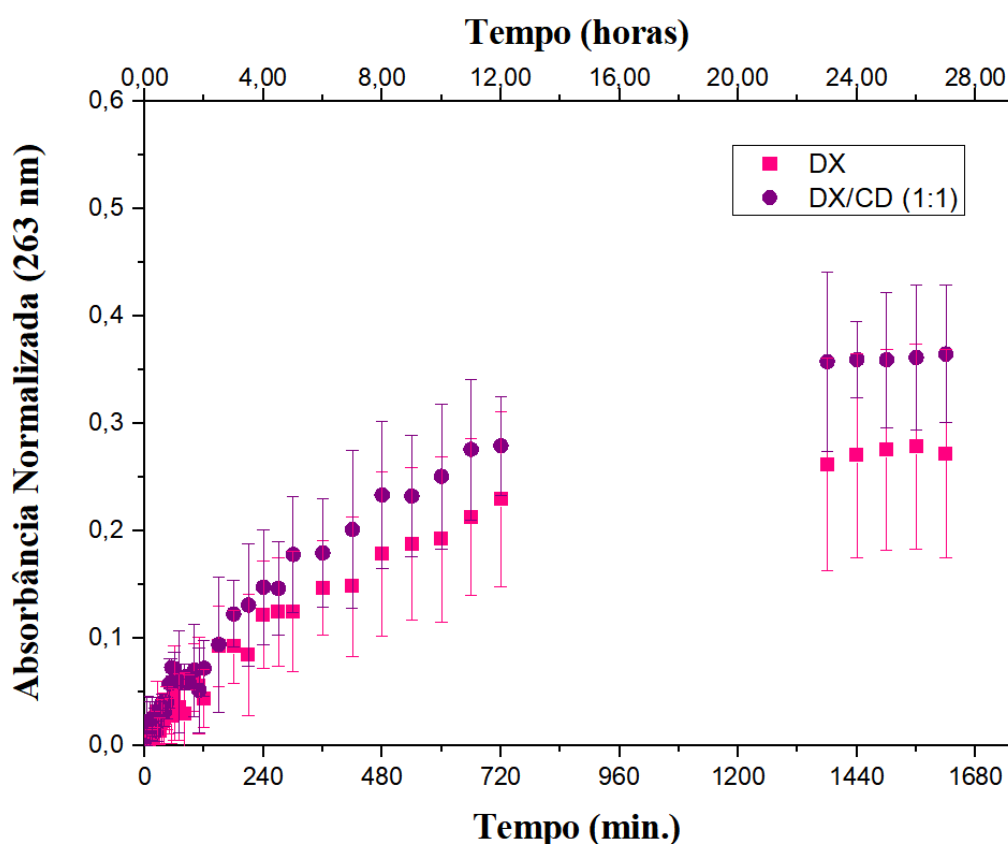
Para a molécula de PF, o gráfico (Figura 24) foi plotado em função da Absorbância *versus* Tempo. Para tal foi utilizado o comprimento de onda característico a molécula de PF (304 nm) previamente definido. Ao analisar-se o mesmo, vê-se que esse não seguiu nenhum padrão esperado quando se tratava da amostra em solução aquosa, o valor baixo de absorbância, variando entre 0,00047 até 0,03207, demonstra que muito pouco da molécula de PF estaria em sua forma encapsulada, e ainda, estes encontram-se em valores limítrofes do espectrofotômetro, podendo levar a erros experimentais. A literatura destaca que a teoria matemática por trás de análises utilizando espectrofotômetros UV-Vis, exige um valor de absorbância ótimo, onde a medição é mais precisa quando apresenta valores compreendidos entre 0,1 e 1,0, o que não é observado para a grande maioria dos resultados obtidos para a cinética de complexação da molécula de PF em solução aquosa, na presença de CD.

Dada a variabilidade dos resultados observada no experimento de curva cinética em solução aquosa pura, optou-se por repetir o experimento utilizando uma solução de água/etanol (50:50, v/v). A introdução do etanol reduziu a polaridade do solvente, o que facilitou a solubilização da molécula PF. Contudo, essa alteração resultou apenas em uma leve diferenciação na absorbância entre a PF livre e o complexo PF/CD, indicando que a

complexação não foi tão efetiva a ponto de mudar o ambiente químico da molécula hóspede, de modo a ser observado alterações no valor de absorbância. Segundo a literatura, embora a combinação de cossolventes com CD geralmente facilite a complexação de moléculas grandes e altamente apolares, o aumento da apolaridade do meio pode inibir a entrada da molécula hóspede na cavidade da CD. Isso ocorre porque essa mistura de solvente pode tornar-se mais favorável para a PF permanecer livre em solução do que ser complexada (CHARUMANEE et al., 2016; ZHU, CAO e LI, 2022).

A curva cinética referente à formação do complexo de inclusão entre a molécula DX e β -CD (Figura 25) atingiu o equilíbrio em aproximadamente 24 horas de análise (1.440 min). Os dados experimentais apresentaram valores baixos de desvio padrão, conforme indicado pelas barras de erro. A interpretação do gráfico evidencia uma variação na intensidade da absorbância, atribuída às mudanças físico-químicas decorrentes do processo de encapsulação. Em solução, as moléculas de DX e β -CD estabelecem um equilíbrio dinâmico entre as formas livres e complexadas. A formação do complexo de inclusão promove alterações no espectro de absorção UV-Vis, que podem ser observadas como deslocamento do comprimento de onda de máxima absorbância ou como aumento/diminuição dos valores de absorbância. Essas mudanças resultam das novas interações intermoleculares e da modificação do ambiente ao redor da molécula convidada, que passa de um meio polar, para a cavidade hidrofóbica da β -CD. O efeito observado neste estudo corresponde a um efeito hipercromático, caracterizado pelo aumento da absorbância, o que está diretamente relacionado à formação do complexo de inclusão. Esse comportamento é citado em relatos da literatura, incluindo os resultados apresentados por Pinto et al. (2021) para sistemas envolvendo β -CD e quinolinas, bem como achados anteriores descritos por Grillo et al. (2008).

Figura 25 – Perfil cinético obtido para DX/CD em estequiometria 1:1.



Fonte: Da autora.

Assim, buscando entender-se melhor o perfil cinético da formação do complexo de inclusão DX/CD, foram aplicados diferentes tratamentos matemáticos, como descrito posteriormente na metodologia, sendo observado que o mesmo demonstra um começo linearizado, seguido por um platô correspondente ao equilíbrio de complexação. O ajuste linear da região inicial resultou em um $R^2 = 0,96$, demonstrando que essa complexação segue a cinética de ordem zero. Assim, a formação do complexo ocorre de modo independente da concentração dos reagentes, sendo controlado por outros fatores como tempo ou reorganização estrutural.

A equação da reta obtida foi:

$$y = 0,004x + 0,0265$$

Equação 5

Sendo que o valor da constante cinética (k) é dado pelo coeficiente angular, tendo assim um valor numérico de $0,004 \text{ min}^{-1}$ ou $0,24 \text{ h}^{-1}$. Essa constante relaciona-se a velocidade com que o complexo é formado, de modo que, quanto maior o valor de k , mais rápida a complexação ocorre. Em trabalhos da literatura, como o de Rodrigues et al., (2011), foi obtido um valor de $k=0,183 \text{ h}^{-1}$, esse é relativo ao encapsulamento da molécula de praziquantel com metil- β -CD, sendo que o equilíbrio foi atingido em cerca de 8 horas.

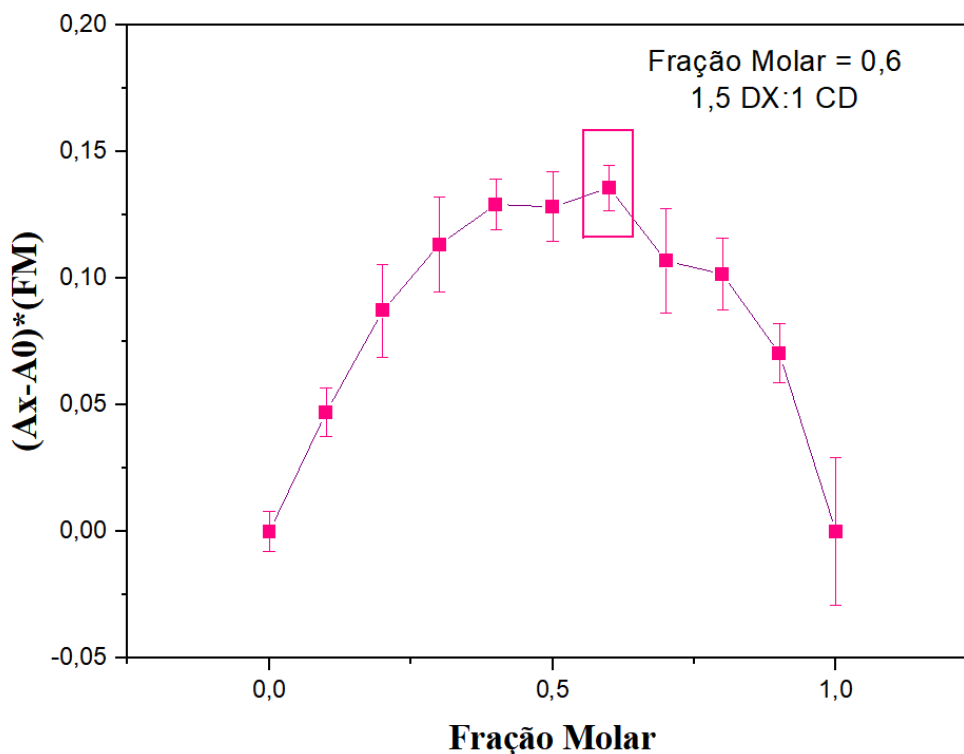
5.3.2 Determinação da Estequiometria Via Job Plot

A técnica de Job Plot é uma importante ferramenta utilizada para se descobrir a estequiometria de complexos formados por associação molecular em solução. Uma variante dessa técnica é a correlação linear entre a concentração do complexo com o valor de absorbância na região do UV-Vis, relativo ao comprimento de onda de absorbância máxima para a molécula hospedeira. Desse modo a técnica foi empregada para determinar a estequiometria ideal de formação dos complexos PF/CD e DX/CD (Figura 26) (OLASZ et al., 2024; RENNY et al., 2013).

Para o complexo PF/CD foi observada a flutuação dos dados de absorbância ao longo das medições o que comprometeu a confiabilidade dos resultados. Essa dispersão foi primariamente atribuída aos valores de absorbância extremamente baixos, uma vez que a molécula é extremamente insolúvel, mesmo em uma solução água/etanol (50/50 - v/v), não sendo possível visualizar a formação de um pico, indicando a estequiometria ideal da complexação. A confiabilidade dos resultados foi, portanto, limitada. Os valores de desvio padrão obtidos ficaram fora da região de confiança aceitável, o que impediu que o mesmo fosse considerado preciso e estatisticamente robusto (PERIASAMY et al., 2021; VANDERA et al., 2020).

Para o complexo DX/CD, a estequiometria de inclusão foi então determinada como sendo 1:1 (Figura 26). Este método baseia-se na variação da fração molar e mantendo a concentração total constante, esse resultado corrobora com trabalhos encontrados na literatura, onde a complexação de uma molécula contendo dois anéis aromáticos (DL-aminoglutetimida), também se obteve essa proporção de uma molécula de hospedeiro e uma molécula hóspede (OLASZ, PEINTLER e SCHUSZTER, 2024; RAY et al., 2022; SOARES, 2007).

Figura 26 - Gráfico de Job Plot obtido para o complexo de DX/CD.



Fonte: Da autora.

5.3.3 Isoterma de Solubilidade

A técnica de isoterma é um teste utilizado para avaliar a afinidade entre o agente complexante e o hospedeiro, onde o último é adicionado em soluções com várias concentrações de CD, e mede-se a absorbância da amostra, que é diretamente proporcional a quantidade de hospedeiro em solução.

A análise espectroscópica do sistema PF/CD revelou um desempenho insatisfatório, sendo observado um perfil diferente do esperado, comprometendo a confiabilidade do modelo. Com base nesses dados, inferimos que a formação de complexos de inclusão entre PF e β -CD se mostrou ineficiente nas condições experimentais empregadas. A ineficiência observada pode estar relacionada a um impedimento estérico ou a um encaixe ineficiente na cavidade da β -CD. Uma alternativa promissora seria a substituição da β -CD pela γ -CD, que possui um diâmetro de cavidade significativamente maior, podendo ser mais adequada para interagir efetivamente com PF dada a sua estrutura molecular volumosa. Essa alteração na geometria da cavidade tem o potencial de otimizar a complexação e aumentar a estabilidade do complexo, talvez melhorando os resultados obtidos e aumentando a eficiência no que se diz respeito ao aumento

da solubilidade da molécula de PF (FALGUERAS VALLBONA et al., 2025; MIKI et al., 2022; XU et al., 2023).

O diagrama de solubilidade de fases para a complexação entre a DX e a β -CD é apresentado na Figura 27. Nele observa-se que a solubilidade do bioativo aumenta em função da concentração de CD, seguindo os padrões clássicos citados na literatura:

Tipo A: ocorre quando o CI é solúvel em meio aquoso.

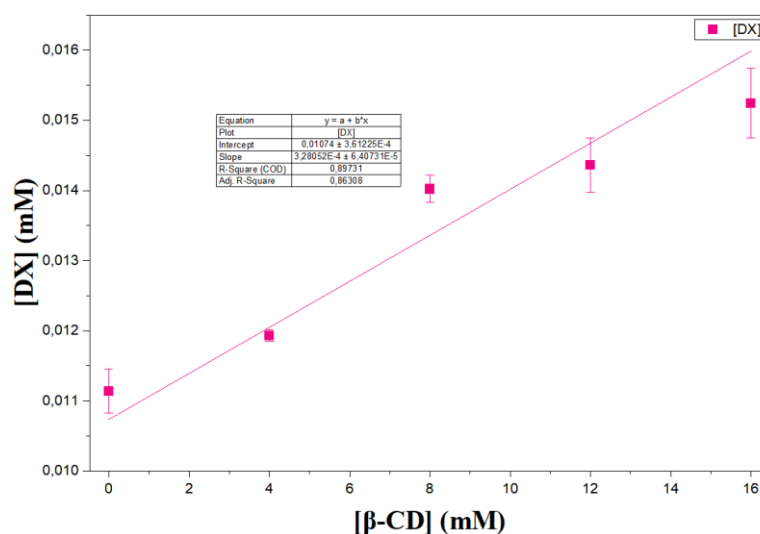
- A_P : desvio positivo da linearidade;
- A_L : diagrama linear;
- A_N : desvio negativo de linearidade.

Tipo B: ocorre quando o CI tem solubilidade limitada.

- B_S : o CI tem solubilidade limitada;
- B_I : o CI é insolúvel.

O perfil obtido na Figura 27 classifica-se como A_L , indicando que o complexo formado entre a DX e a β -CD possui elevada solubilidade em água. Nesse caso, a solubilidade da DX aumenta de forma diretamente proporcional à concentração de CD adicionada ao sistema. Este resultado corrobora os dados obtidos pela técnica de Job Plot, confirmando que a estequiometria de interação que melhor descreve este complexo de inclusão é a de 1:1 (SAOKHAM, et al., 2018).

Figura 27 - Isoterma de solubilidade obtida para DX/CD em solução aquosa.



Fonte: Da autora.

Os pontos experimentais foram submetidos a uma regressão linear, resultando em um ajuste com $R^2 = 0,897$. Este valor confirma a tendência linear do diagrama, cuja equação da reta é apresentada a seguir:

$$y = 0,01074 + 3,28052 \times 10^{-4}x \quad \text{Equação 6}$$

A constante de associação K_a pode ser dada por:

$$K_a = \frac{\text{slope}}{S_0(1 - \text{slope})} \quad \text{Equação 7}$$

Pelo gráfico tem-se os seguintes valores: $S_0 = 0,01074$ mM ou $1,074 \times 10^{-5}$ mol/L e $\text{Slope} = 3,28052 \times 10^{-4}$, assim substituindo tem-se:

$$K_a = \frac{3,28052 \times 10^{-4}}{1,074 \times 10^{-5} (1 - 3,28052 \times 10^{-4})}$$

Resolvendo-se a equação, tem-se K_a com valor de $30,55 \text{ M}^{-1}$.

Já a energia Livre de Gibbs, é dada por:

$$\Delta G^0 = -RT \ln K_a \quad \text{Equação 8}$$

Substituindo os valores da constante R ($8,314 \text{ J/mol}$), temperatura em Kelvin (298 K) e o valor de K_a ($30,55 \text{ M}^{-1}$), tem-se que:

$$\Delta G^0 = -8,47 \text{ KJ/mol} . \quad \text{Equação 9}$$

A constante de associação (K_a) é um parâmetro que define a afinidade do complexo de inclusão formado. Quanto maior o valor de K_a , mais estável é o complexo, sugerindo que a molécula hóspede tem alta afinidade pela cavidade da β -CD. Tem-se que o valor de K_a considerado ideal para o emprego de fármacos, compreende-se no intervalo entre 100 M^{-1} a 1000 M^{-1} . Valores abaixo dessa faixa demonstram complexos não tão estáveis, assim a molécula hóspede pode ser facilmente liberada, já valores acima são indicativos de complexos extremamente estáveis, o que dificulta a liberação do bioativo. O valor obtido para o complexo

DX/CD demonstra que este complexo não apresenta estabilidade para ser empregado como um fármaco, talvez sendo necessário os estudos com outros agentes complexantes, que poderiam aumentar o valor de k_a , de modo a adequar esse a faixa desejada (IMAM et al., 2023; XU et al., 2023).

A formação espontânea de complexos de inclusão, como o DX/CD, exige que a energia livre de Gibbs possua um valor negativo. A relação entre as entidades termodinâmicas é dada pela equação fundamental:

$$\Delta G^o = \Delta H^o - T\Delta S^o \quad \text{Equação 9}$$

Na maioria dos casos de formação de complexos de inclusão, observa-se o fenômeno da compensação entalpia-entropia. Neste processo, as mudanças de entalpia e entropia frequentemente trabalham em sentidos contrários, o que faz com que o valor final de ΔG^o se mantenha praticamente constante. Quando a molécula hóspede adentra a cavidade hidrofóbica da CD a água confinada que se encontrava em um estado desfavorável (altamente energético) é liberada para a solução. Essa liberação aumenta a desordem do sistema, aumentando assim, a entropia. De modo simultâneo, a formação de interações entre o hóspede e o hospedeiro libera calor. No entanto, a união das moléculas também diminui a liberdade de movimento do sistema, sendo um fator que tende a desfavorecer a entropia. A compensação ocorre quando a força de um fator favorável é equilibrada por uma mudança menos favorável no outro termo, garantindo que, apesar das variações energéticas, o valor negativo de ΔG^o seja mantido, confirmando a espontaneidade da formação do complexo (D'ARIA, PAGANO e GIANCOLA, 2021).

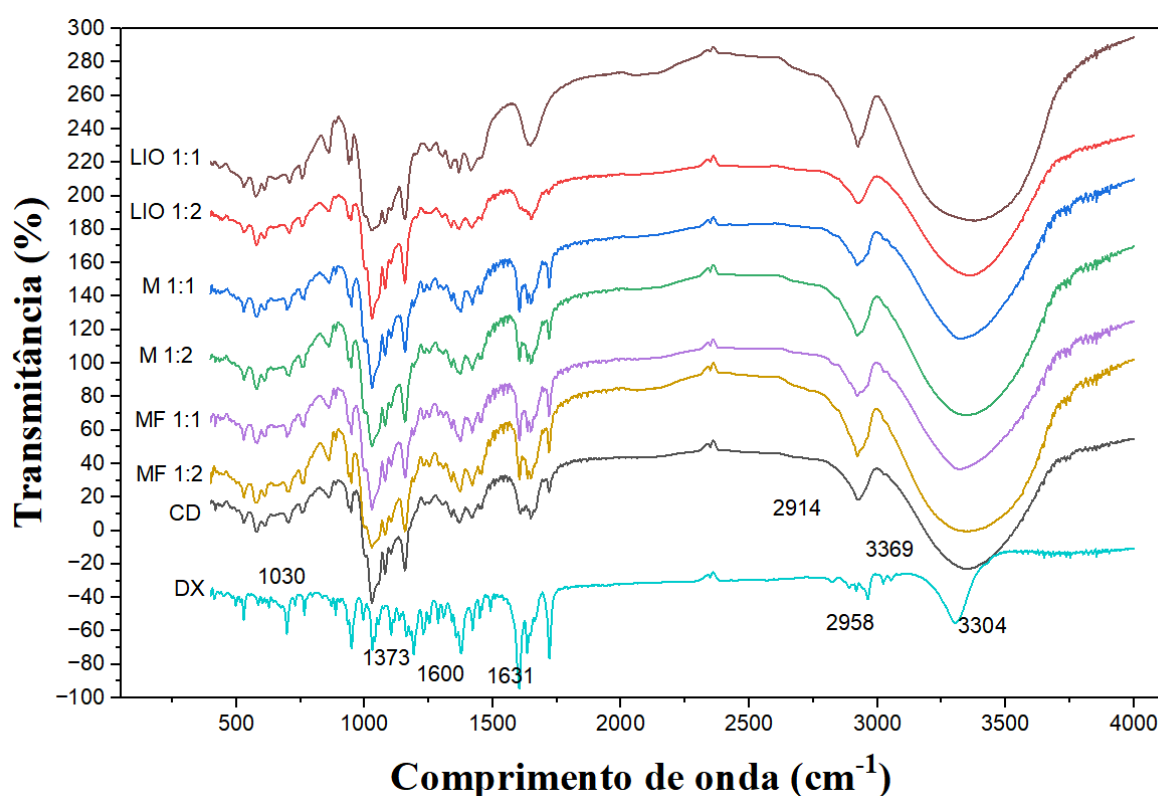
5.4 Obtenção e Caracterização dos Complexos de Inclusão

Visto que os estudos cinéticos aplicados ao complexo de inclusão PF/CD não apresentaram resultado satisfatório, os complexos de inclusão foram obtidos apenas para o sistema DX/CD, em estequiometrias e metodologias diferentes, sendo, posteriormente, estes analisados para avaliar se a complexação foi, de fato, efetiva.

5.4.1 Infravermelho

A análise por IV é uma técnica fundamental para verificar a eficiência da complexação. Ao submeter o material sólido, proveniente dos diferentes métodos de preparação, à análise de IV, é possível observar a interação entre o hóspede e o hospedeiro. A formação do complexo de inclusão altera o ambiente químico do fármaco encapsulado. Este processo é visível no espectro obtido através do deslocamento, alargamento, ou a diminuição de bandas de absorção específicas da molécula hóspede, comparado ao seu espectro original. Os espectros obtidos, tanto para a mistura física, quanto para os complexos preparados pelos métodos de liofilização e maceração, nas estequiometrias 1:1 e 1:2 serão apresentados a seguir (Figura 28) (AI et al., 2019 SILVA et al., 2020).

Figura 28 – Espectros de IV obtidos para a molécula de DX pura, β -CD e os complexos de inclusão DX/CD, nas proporções estequiométricas de 1:1 e 1:2, sendo estes obtidos pelas metodologias de liofilização, maceração e mistura física.



Fonte: Da autora.

A ocorrência do encapsulamento foi avaliada por meio da espectroscopia de IV. As principais bandas de absorção esperadas para os materiais puros CD e DX foram determinadas com base na correlação entre sinal e função orgânica descrita por de Silverstein et al. (2007)

(tabela 7). A análise subsequente visa identificar alterações nessas bandas, confirmando a formação do complexo de inclusão.

Tabela 7 – Principais bandas do espectro IV, observados para DX e CD puras.

Comprimento de Onda (cm^{-1})	Função Orgânica	Molécula Associada
1373	C-O-C	DX
1600	C=O	DX
1631	C=C	DX
2958	C-H	DX
3304	O-H	etanol/água
1030	C-O-C	CD
1650	O-H	água
2914	C-H	CD
3369	O-H	CD

Fonte: Da autora.

A análise dos perfis e dos números de onda nos espectros IV revela a presença de duas bandas de absorção que podem ser atribuídas a interferentes, sendo essas:

- **Banda em 3304 cm^{-1} :** Esta banda larga na região de estiramento OH é frequentemente associada à presença de resíduos de etanol utilizado no processo de complexação para LIO 1:1, LIO 1:2, M 1:1 e M 1:2 uma vez que o álcool forma fortes ligações de hidrogênio ou ainda de água residual que pode ter ficado ligado a face externa da CD.
- **Sinal em 1650 cm^{-1} :** Na curva obtida para a CD pura, observa-se um sinal correspondente à deformação angular de moléculas de água. Este sinal confirma que a CD está ligada a moléculas de água na sua porção externa, uma característica intrínseca devido a superfície polar da ciclodextrina.

Assim, observando-se agora as bandas associadas aos complexos de inclusão, é notável a região entre 1850 e 1600 associado a ligações do tipo π entre carbono e oxigênio, essa parte que diferencia essencialmente as moléculas de DX e CD. Comparando-se os espectros, nota-se que nos complexos LIO 1:1 e LIO 1:2 ocorre um alargamento aparente dessa banda. Esse perfil resulta da interação entre a carbonila presente em DX e grupos polares presentes na CD, ocorrendo por meio de interações intermoleculares do tipo ligação de Hidrogênio. Nos complexos obtidos por maceração e mistura física, esse alargamento foi menos perceptível, indicando que nessas metodologias a complexação não é tão efetiva, o que desfavorece a formação de interações intermoleculares fortes entre hóspede e hospedeiro (CRUPI et al., 2014; PYRAK et al., 2025; ROIK e BELYAKOVA, 2011; SILVA et al., 2020)

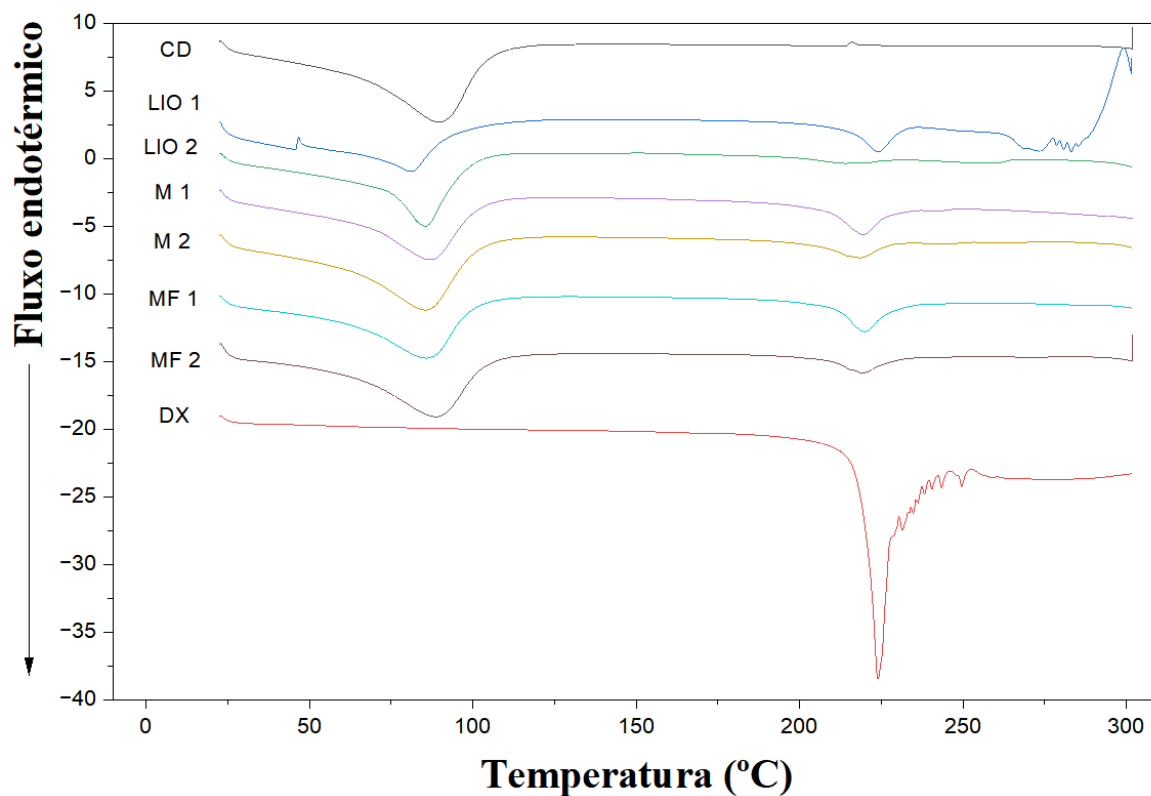
Outrossim, nos complexos obtidos por maceração e mistura física, vê-se a presença do sinal em 1631, relativos a ligações π Carbono-Carbono, enquanto naquele obtido por liofilização esse desaparece. A inserção da molécula na cavidade da CD muda o ambiente químico da mesma, o que pode ter reduzido a intensidade vibracional dos grupos funcionais da molécula (NAKHLA et al., 2025).

Os complexos obtidos demonstraram, assim, grande semelhança com o espectro da β -CD. Contudo, o alargamento da banda na região de 1850–1600 cm^{-1} , associado ao desaparecimento do pico em 1631 cm^{-1} nos processos de liofilização, indica que a complexação ocorreu de forma mais satisfatória nessa metodologia. Em trabalhos similares, esse comportamento é comumente observado, uma vez que a técnica de liofilização favorece a formação dos complexos de maneira mais eficiente, pois o solvente é congelado, inibindo a saída da molécula hóspede da cavidade da CD, sendo posteriormente removido por sublimação, o que resulta em complexos de inclusão mais cristalinos (AI et al., 2014; PINTO et al., 2021; SUN et al., 2022).

5.4.2 DSC

Durante as análises de DSC, para a validação da complexação efetiva, busca-se pelo desaparecimento de picos de fusão, intrínsecos a molécula de estudo. Analisando a figura 29, pode-se chegar à conclusão da existência dos complexos de inclusão.

Figura 29 – Curvas de DSC obtidas para a molécula de DX pura, BCD e os complexos de inclusão DX/CD, nas proporções estequiométricas de 1:1 e 1:2, sendo estes obtidos pelas metodologias de liofilização, maceração e mistura física.



Fonte: Da autora.

O DSC mede as mudanças de temperatura que estão associadas a algumas transições químicas. Para β -CD pura, tem-se um pico endotérmico na região de aproximadamente 90 °C, que pode ser atribuída a perda de molécula de água, que se encontrava encapsulada na cavidade da CD. Já para a molécula de DX pura, é observado um pico único correspondente a temperatura de fusão da molécula, sendo o mesmo por volta de 225 °C. Para os complexos de inclusão o pico associado a molécula de DX diminui consideravelmente em todas as amostras complexadas, em especial naquela realizada pelo método de liofilização 1:2, o que demonstra que essa foi a metodologia com melhor resultado na encapsulação. Esse efeito de diminuição do pico endotérmico, se decorre em razão da estabilização da molécula de DX ao ser encapsulada, esse processo leva a um maior gasto de energia para que a mesma atinja o seu ponto de fusão. Em consonância, o pico correspondente as moléculas de água, teve um deslocamento, o que indica que a molécula de água que se encontrava encapsulada, foi substituída pelas moléculas de DX, fazendo com que as mesmas evaporem em temperaturas

entre 85 e 80°C, diferentemente do comportamento observado para a molécula pura (PINTO et al., 2021; XU et al., 2023).

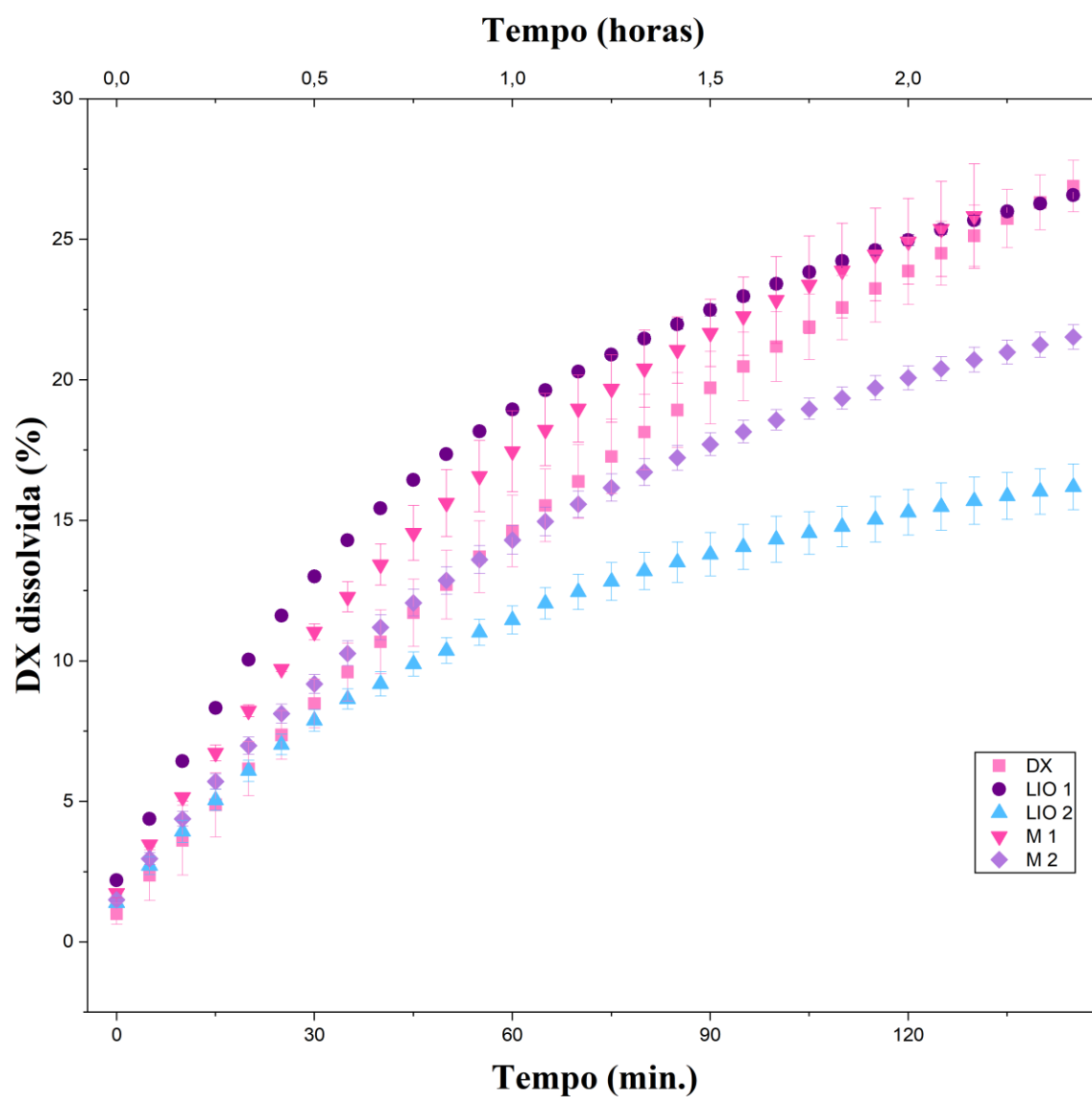
5.5 Ensaio de Dissolução *In Vitro*

A baixa solubilidade de muitos princípios bioativos é um desafio crítico, pois limita drasticamente sua biodisponibilidade no organismo. Se um fármaco não se dissolve eficientemente, o corpo não consegue absorver o ativo em concentrações terapêuticas adequadas. Neste contexto, as CDs destacam-se como carreadores eficientes. Elas são capazes de aumentar a solubilidade das moléculas farmacológicas através da formação de complexos de inclusão. Este processo não só aumenta a solubilidade intrínseca, mas também acelera significativamente a taxa em que o fármaco é dissolvido. O perfil de dissolução (como o observado na Figura 30) ilustra o impacto das CDs:

- É notável que os materiais complexados apresentam uma solubilização mais rápida em comparação com a molécula pura (não complexada).
- Especificamente, o complexo formado com as CDs na estequiometria de 1:1 (CD:DX) demonstra o maior poder de dissolução.

Este resultado experimental está em consonância com a previsão teórica obtida pela técnica de Job Plot, confirmando que a proporção de uma molécula de CD para uma molécula do fármaco (DX) é a mais eficiente para a formação do complexo estável e solúvel (RODRIGUES DE MELO et al., 2025; PERIASAMY et al., 2021; VANDERA et al., 2020).

Figura 30 – Perfil de dissolução para a molécula de DX livre e encapsulada.



Fonte: Da autora.

Agora, avaliando-se o desempenho de DX puro e dos complexos de inclusão, na tabela 8, tem-se a relação de porcentagem de liberação para um dado intervalo de tempo:

Tabela 8 – Relação entre quantidade de DX liberado (%) por período de tempo (min).

Amostra	Tempo (min)	Porcentagem Liberada
DX	30	8%
	60	14%
	120	23%
	150	27%
LIO 1	30	13%
	60	18%
	120	25%
	150	27%
LIO 2	30	7%
	60	11%
	120	15%
	150	16%
MX 1	30	11%
	60	17%
	120	25%
	150	26%
MX 2	30	9%
	60	14%
	120	20%
	150	21%

Fonte: Da autora.

Ao analisar o perfil de dissolução obtidos para os CI de DX com β -CD, vê-se que as formulações LIO 1 e M1 exibem uma solubilização drasticamente superior à molécula de DX pura, especialmente nas primeiras 2 horas (120 minutos) de estudo. Essa diferença inicial ressalta a eficácia da complexação em aumentar a hidrossolubilidade do fármaco. Embora as concentrações dissolvidas se equiparem perto dos 150 minutos, a principal vantagem do CI reside na sua cinética acelerada, pois atinge o equilíbrio de solubilidade de forma mais rápida que o fármaco puro. Esta taxa de dissolução mais rápida é um fator crucial em farmacologia, pois eleva a biodisponibilidade do ativo biológico e diminui o tempo necessário para o início da ação terapêutica (AI et al.,2014; ALOPAEUS et al.,2021; CONZATTI et al.,2017; KAVETSOU et al., 2023; NICOLAESCU et al., 2025).

6 CONCLUSÃO

Diante das análises realizadas e interpretações dos resultados, observou-se que a formação de CI envolvendo a BCD e o composto PF não ocorreu de maneira satisfatória, considerando-se como critério a ausência de evidências consistentes de complexação nas técnicas empregadas nos ensaios cinéticos e termodinâmicos. Este insucesso pode ser atribuído a dois fatores principais: a baixa solubilidade intrínseca do PF, que desfavorece o equilíbrio termodinâmico da complexação, e as características estruturais da molécula. Devido à sua elevada massa molar e à presença de múltiplos anéis, a molécula de PF pode apresentar um impedimento estérico ou ser incompatível com o tamanho da cavidade da CD. Uma alternativa promissora para superar esta limitação seria avaliar a formação de CIs com γ -CD, cuja cavidade maior pode interagir de forma mais eficiente com a molécula de interesse.

Em contraste, os resultados obtidos com os complexos de inclusão entre a DX e a BCD foram bastante satisfatórios, tendo como parâmetro a concordância entre os resultados obtidos por Job Plot, testes de dissolução e análises térmicas. Análises fundamentais como o Job Plot e os testes de Dissolução indicaram que a estequiometria ideal para o CI é 1:1. Além disso, a caracterização do complexo por técnicas como Espectroscopia de Infravermelho (IV) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), confirmou a formação efetiva do CI, com base na observação de alterações nos perfis espectrais e térmicos em relação aos componentes isolados.

Em suma, conclui-se que o desenvolvimento de complexos de inclusão com moléculas densamente funcionalizadas e de alta apolaridade, como o composto de PF, ainda requer estudos e otimizações adicionais. Por outro lado, a complexação do DX e β -CD demonstrou ser uma alternativa satisfatória para aumentar a solubilidade do material, considerando o incremento observado nos ensaios de dissolução, abrindo uma perspectiva promissora para seu emprego como futuro fármaco.

REFERÊNCIAS

- ABDELSHAHEED, M. M. *et al.* **Piperidine nucleus in the field of drug discovery.** Future Journal of Pharmaceutical Sciences, 7, p. 1-11, 2021.
- AHMADI KHOSHOOEI, M. *et al.* **A review on the application of differential scanning calorimetry (DSC) to petroleum products: Characterization and kinetic study.** Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 138, p. 3455-3484, 2019.
- AI, Lvyne *et al.* **Structure confirmation and thermal kinetics of the inclusion of: Cis-jasmone in beta-cyclodextrin.** RSC Advances, v. 9, n. 45, p. 26224–26229, 2019.
- AI, Fengwei; MA, Yingli; WANG, Jiayu; LI, Yanfeng. **Preparation, physicochemical characterization and in-vitro dissolution studies of diosmin–cyclodextrin inclusion complexes.** School of Pharmacy, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, 2014.
- AIASSA, V. *et al.* **Cyclodextrin multicomponent complexes: Pharmaceutical applications.** Pharmaceutics, 13, n. 7, p. 1099, 2021.
- AKHTAR, S. *et al.* **Anti-inflammatory Activity and SAR of some Phenacyl Halide Derivatives of Piperidine 4-Carboxamide on Rat Hind-paw with Carrageenan-induced Edema.** Hamdard Medicus, 63, n. 2, 2020.
- ALI, M. I. *et al.* **Intramolecular noncovalent C-bonding driven conformational preference in spiroisatin-based N-acyl hydrazones.** RSC Advances, v. 15, n. 1, p. 1152-1162, 2025.
- ALMOSELHY, R. I. **Applications of differential scanning calorimetry (DSC) in oils and fats research. a review.** American Research Journal of Agriculture, 2020.
- ALOPAEUS, J. F. *et al.* **Investigation of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complexation of two poorly soluble model drugs and their taste-sensation-effect of electrolytes, freeze-drying and incorporation into oral film formulations.** Journal of Drug Delivery Science and Technology, v. 61, p. 102245, 2021.
- ALQAHTANI, M. S. *et al.* **Advances in oral drug delivery.** Frontiers in pharmacology, 12, p. 618411, 2021.
- ARASU, N. *et al.* **Spectroscopic (FT-IR, Raman, ¹³C and ¹H NMR) investigation, molecular orbital calculation and thermal properties of novel piperidine derivative compound by quantum chemical calculation.** Materials Today: Proceedings, 8, p. 47-56, 2019.
- ARDAKANI, L. S. *et al.* **Multicomponent synthesis of highly functionalized piperidines.** Synthetic Communications, 51, n. 6, p. 856-879, 2021.
- AROCKIA DOSS, M. *et al.* **Synthesis, electronic structure investigation of 3-pentyl-2,6-di(furan-2-yl)piperidin-4-one by FT-IR, FT-Raman and UV-Visible spectral studies and**

ab initio/DFT calculations. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 151, p. 773–784, 2015.

BAI, Meng *et al.* **Four new insecticidal xanthene derivatives from the mangrove-derived fungus *Penicillium* sp. JY246.** *Marine Drugs*, v. 17, n. 12, 2019.

BANU H, Vajiha *et al.* **Synthesis, characterization, DFT, HOMO-LUMO, MEP analysis, and in-silico docking studies of piperidine derivatives.** *Journal of the Indian Chemical Society*, v. 102, n. 5, 2025.

BENKŐ, M.; KIRÁLY, Z. **Thermodynamics of inclusion complex formation of beta-cyclodextrin with a variety of surfactants differing in the nature of headgroup.** *The Journal of Chemical Thermodynamics*, v. 54, p. 211-216, 2012.

BHANUKIRAN, Kancharla *et al.* **Discovery of multitarget-directed ligands from piperidine alkaloid piperine as a cap group for the management of Alzheimer's disease.** *ACS Chemical Neuroscience*, v. 14, n. 15, p. 2743-2760, 2023.

BHASKAR, R. *et al.* **Cyclodextrin in drug delivery application: a review.** *Journal of Drug Discovery and Therapeutics*. ISSN, 2320, p. 4230, 2019.

BONFILL, Mercedes *et al.* **Production and genetic engineering of terpenoids production in plant cell and organ cultures.** In: *Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes*. Nat Chem Biol. Springer Berlin Heidelberg, 2013.

BOSICA, Giovanna; DE NITTIS, Riccardo; BORG, Ryan. **Solvent-Free, One-Pot, Multicomponent Synthesis of Xanthene Derivatives.** *Catalysts*, v. 13, n. 3, 2023.

BRAHMACHARI, Goutam; DAS, Suvankar. **Bismuth nitrate-catalyzed multicomponent reaction for efficient and one-pot synthesis of densely functionalized piperidine scaffolds at room temperature.** *Tetrahedron Letters*, v. 53, n. 12, p. 1479-1484, 2013.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira.** 6. ed. Brasília, DF: Anvisa, 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Perguntas e Respostas sobre Bioisenção:** RDC 749/2022, IN 182/2022, IN 183/2022. Edição 2. Brasília, DF: ANVISA, abr. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 749, de 5 de setembro de 2022.** Dispõe sobre os critérios para isenção de estudos de bioequivalência e para a substituição de estudos de biodisponibilidade relativa por testes de dissolução in vitro. Brasília, DF: ANVISA, 2022.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).** Bridion (Sugamadex): nova indicação. Brasília, DF: Anvisa, 25 out. 2021.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).** Consultas: Bulário Eletrônico - Cicladol (Registro 100580097). Brasília, DF: Anvisa, 2022.

CARVALHO, Lucas Bragança de; PINTO, Luciana de Matos Alves. **Formation of inclusion complexes and controlled release of atrazine using free or silica-anchored beta-cyclodextrin**. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocylic Chemistry*, 2012.

CASTELO, A. V. M. *et al.* **Yield and spectroscopic analysis (¹H, ¹³C NMR; IR) of essential oils from four plants of the Brazilian Savannah**. *Cerne*, 16, 2010.

CAVALCANTE, Marília de Almeida; BORGES, Wardsson Lustrino; SOUZA, Tiago Marcolino de. **Compostos fenólicos a partir de vegetais: uma revisão sobre os métodos de quantificação e avaliação das propriedades antioxidante e antimicrobiana**. *Peer Review*, v. 6, n. 10, p. 66–89, 2024.

CHARUMANEE, Suporn *et al.* **Effect of cyclodextrin types and co-solvent on solubility of a poorly water soluble drug**. *Scientia Pharmaceutica*, v. 84, n. 4, p. 694–704, 2016.

CHEN, S. *et al.* **Immobilization of beta-cyclodextrin glycosyltransferase on gelatin enhances beta-cyclodextrin production**. *Process Biochemistry*, 113, p. 216-223, 2022.

CID-SAMAMED, A. *et al.* **Cyclodextrins inclusion complex: Preparation methods, analytical techniques and food industry applications**. *Food Chemistry*, 384, p. 132467, 2022.

CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use. **Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms**, 2014.

CONZATTI, G. *et al.* **Alginate/ chitosan polyelectrolyte complexes: a comparative study of the influence of the drying step on physicochemical properties**. *Carbohydr Polym*, v. 172, 142-151, 2017.

CORRÊA, Marcela das Dores Machado Ferreira. **Uso de planejamento experimental na síntese de 1,8-dioxo-octaidroxanteno**. 2025. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Departamento de Química, Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2025.

CRUPI, Vincenza *et al.* **Direct evidence of gel-sol transition in cyclodextrin-based hydrogels as revealed by FTIR-ATR spectroscopy**. *Soft Matter*, v. 10, n. 13, p. 2320–2326, 2014.

D'ARIA, Federica; PAGANO, Bruno; GIANCOLA, Concetta. **Thermodynamic properties of hydroxypropyl- β -cyclodextrin/guest interaction: a survey of recent studies**. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocylic Chemistry*, 2021.

MELO, A. V.; FONTES, D. A. F. **Tecnologias aplicadas para prolongar a liberação de fármacos: uma revisão integrativa**. *Diversitas Journal*, 8, n. 2, p. 874–885-874–885, 2023.

DE VARGAS, Guilherme C.; HIAGO BELLAVER, Emyr. **Estudo da atividade antioxidante dos compostos fenólicos na medicina preventiva: revisão de literatura**. *Visão Acadêmica*, 2022.

DHIMAN, P.; BHATIA, M. **Pharmaceutical applications of cyclodextrins and their derivatives.** *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 98, n. 3, p. 171-186, 2020.

DRUNKLER, D. A., FETT, R., & LUIZ, M. T. B. (1999). **Polímeros de ciclodextrina: características, formação de complexos de inclusão e aplicações industriais.** *Boletim Do Centro De Pesquisa De Processamento De Alimentos*, 17(1) 1999.

DUARTE, Danilo Freire. **Uma breve história do ópio e dos opióides.** *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 55, p. 135-146, 2005.

ELSHAFIE, Hazem S. *et al.* **A comprehensive review on the biological, agricultural and pharmaceutical properties of secondary metabolites based-plant origin.** *International journal of molecular sciences*, v. 24, n. 4, p. 3266, 2023.

EMA – **European Medicines Agency.** *Guideline on quality of oral modified release products.* London: EMA, 2014. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-oral-modified-release-products_en.pdf. Acesso em: 26 de out. 2025.

FALGUERAS VALLBONA, Bruna *et al.* **Raw data and noise in spectrophotometry.** *Analytica Chimica Acta*, v. 1333, 2025.

FERNANDES, Débora da Silva Maculan. **Síntese multicomponente de hexaidroquinolinas e a formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas.** 2023. Tese (Doutorado em Agroquímica) – Departamento de Química, Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2023.

FINLAYSON, D. *et al.* **Is infrared spectroscopy ready for the clinic?** *Analytical chemistry*, 91, n. 19, p. 12117-12128, 2019.

FROLOV, N. A.; VERESHCHAGIN, A. N. **Piperidine derivatives: recent advances in synthesis and pharmacological applications.** *International Journal of Molecular Sciences*, 24, n. 3, p. 2937, 2023.

GHANBARI, Elmira *et al.* **Analysis of differential scanning calorimetry (DSC): determining the transition temperatures, and enthalpy and heat capacity changes in multicomponent systems by analytical model fitting.** *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 148, n. 22, p. 12393–12409, 2023.

GONÇALVES, Jacinto *et al.* **Estudo das propriedades físico-químicas das ciclodextrinas.** 2017.

GOSWAMI, S. V.; THORAT, P. B.; BHUSARE, S. R. **Highly functionalized piperidines: A simple, inexpensive and efficient one-pot synthesis of piperidine derivatives using phenylboronic acid as catalyst.** *Main Group Metal Chemistry*, v. 35, n. 5-6, p. 245-248, 2012.

GRAHAM, N. B. **Polymeric inserts and implants for the controlled release of drugs.** *British Polymer Journal*, v. 10, n. 4, p. 260-266, 1978.

GRILLO, R. *et al.* **Caracterização físico-química de complexo de inclusão entre hidroximetilnitrofurazona e hidroxipropil-beta-ciclodextrina.** Química Nova, v. 31, p. 290-295, 2008.

GUNAWAN, R.; NANDIYANTO, A. B. D. **How to read and interpret ^1H -NMR and ^{13}C -NMR spectrums.** Indonesian Journal of Science and Technology, 6, n. 2, p. 267-298, 2021.

GUNJEGAONKAR, M. B. *et al.* **Review on medicinal importance of xanthene derivatives.** International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry, 2018.

HANSEN, Poul Erik. **A spectroscopic overview of intramolecular hydrogen bonds of $\text{NH}\cdots\text{O}, \text{S}, \text{N}$ type.** Molecules, Basel, v. 26, n. 9, p. 2409, 2021.

HASHEMI, Mohammad Mahmoodi. *et al.* **One-pot sythesis of biolocaly importante xanthene derivatives using $[(\text{Et}_3\text{N})_2\text{SO}] [\text{HSO}_4]_2$ as a novel and green IL-based catalyst under solvent-free conditions.** Journal of Nanomecidione, 2020.

HATZAKIS, E. **Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy in food science: A comprehensive review.** Comprehensive reviews in food science and food safety, 18, n. 1, p. 189-220, 2019.

HIGUCHI, T.; CONNORS, K. A. **Phase-solubility techniques.** Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation, v. 4, p. 117-212, 1965.

HIRAYAMA, F.; UEKAMA, K. **Cyclodextrin-based controlled drug release system.** Advanced drug delivery reviews, 36, n. 1, p. 125-141, 1999.

HOTEITE, Larry *et al.* **A Pd-Catalyzed Annulation Strategy to Linearly Fused Functionalized N-Heterocycles.** Chemistry - A European Journal, v. 30, n. 21, 2024.

HÜTHER, Cristina Moll *et al.* **Aqui tem Química. Parte IX. Os Alcaloides das Florestas.** Revista Virtual de Química, v. 16, n. 2, 2024.

IACOVINO, R. *et al.* **Beta-Cyclodextrin inclusion complex to improve physicochemical properties of pipemidic acid: characterization and bioactivity evaluation.** International Journal of Molecular Sciences, v. 14, p. 13022-13041, 2013.

IMAM, Syed Sarim *et al.* **Formulation of Silymarin beta-Cyclodextrin-TPGS Inclusion Complex: Physicochemical Characterization, Molecular Docking, and Cell Viability Assessment against Breast Cancer Cell Lines.** ACS Omega, v. 7, n. 13, p. 11208–11216, 2023.

ISHWAR BHAT, S. **One-Pot Construction of Bis-Heterocycles through Isocyanide Based Multicomponent Reactions.** Chemistry Select, 5, n. 27, p. 8040-8061, 2020.

JACOB, S.; NAIR, A. B. **Cyclodextrin complexes: Perspective from drug delivery and formulation.** Drug development research, 79, n. 5, p. 201-217, 2018.

KATRITZKY, A. R. *et al.* **Handbook of heterocyclic chemistry.** 3. ed. Elsevier. ISBN 0080958443, 2010.

KAVETSOU, Eleni *et al.* **Formulation of Pharmaceutical Tablets Containing Beta-Cyclodextrin-4-Methyl-Umbelliferone (Hymecromone) Inclusion Complexes and Study of the Dissolution Kinetics.** *Micro*, v. 3, n. 4, p. 892–911, 2023.

KFOURY, M. *et al.* **Characterization of cyclodextrin/volatile inclusion complexes: a review.** *Molecules*, 23, n. 5, p. 1204, 2018.

KHOJASTEHNZHAD, Amir *et al.* **Synthesis of highly functionalized piperidines using polyphosphoric acid supported on silica-coated magnetic nanoparticles.** *Organic Preparations and Procedures International*, v. 49, n. 4, p. 338–345. DOI: 10.1080/00304948.2017.1342505, 2017.

KRZYZAK, Edward *et al.* **Synthesis and DSC study a new pyridinedicarboximide diones derivatives, obtained under various conditions.** *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 120, n. 1, p. 847–853, 2015.

KUHN, Stefan; DE JESUS, Rômulo Pereira; BORGES, Ricardo Moreira. **Nuclear magnetic resonance and artificial intelligence.** *Encyclopedia*, Basel, v. 4, n. 4, p. 1568–1580, 2024. DOI: 10.3390/encyclopedia4040102.

KUZNETSOV, N. Y. *et al.* **Stereoselective synthesis of novel adamantane derivatives with high potency against rimantadine-resistant influenza A virus strains.** *Organic & Biomolecular Chemistry*, 15, n. 15, p. 3152–3157, 2017.

LACHOWICZ, M. *et al.* **Characteristic of Cyclodextrins: Their role and use in the pharmaceutical technology.** *Current Drug Targets*, 21, n. 14, p. 1495–1510, 2020.

LASHKARI, M. *et al.* **Synthesis of highly functionalized piperidines via one-pot, five-component reactions in the presence of acetic acid solvent.** *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, v. 43, n. 5, p. 635–644, 2013.

LENARDÃO, Eder João *et al.* **"Green chemistry": os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa.** *Química Nova*, v. 26, p. 123–129, 2003.

LIMA NETO, José de Sousa *et al.* **Constituintes químicos dos frutos de *Copaifera langsdorffii*** Desf. *Química Nova*, v. 31, p. 1078–1080, 2008.

LIU, W. *et al.* **Functionalization of piperidine derivatives for the site-selective and stereoselective synthesis of positional analogues of methylphenidate.** *Chemistry–A European Journal*, 26, n. 19, p. 4236–4241, 2020.

MAIA, Miguel *et al.* **Xanthenes in Medicinal Chemistry – Synthetic strategies and biological activities.** *European Journal of Medicinal Chemistry Elsevier Masson s.r.l.*, 2021.

MAJHI, Sasadhar; MANICKAM, Sivakumar; CRAVOTTO, Giancarlo. **Ultrasound-assisted green synthesis of functionalised xanthene derivatives: Advancing sustainable sonochemical strategies.** *Ultrasonics Sonochemistry Elsevier B.V.*, 2025.

- MANOEL, J. W. *et al.* **Development and validation of a dissolution test for empagliflozin in film-coated tablets.** Drug Analytical Research, 5, n. 2, p. 11-16, 2021.
- MANSA, R.; ZOU, S. **Thermogravimetric analysis of microplastics: A mini review.** Environmental Advances, 5, p. 100117, 2021.
- MARTIN, L. E.; LIM, J. **Taste perception of cyclic oligosaccharides: Alpha, Beta, and Gamma cyclodextrins.** Chemical Senses, 47, p. bjac006, 2022.
- MATENCIO, A. *et al.* **Cyclic oligosaccharides as active drugs, an updated review.** Pharmaceuticals, 13, n. 10, p. 281, 2020.
- MATHKAR, S. *et al.* **The use of differential scanning calorimetry for the purity verification of pharmaceutical reference standards.** Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 49, n. 3, p. 627–631, 2009.
- MENDONÇA, Andressa Campos *et al.* **Red-fleshed pitaya peels (*Hylocereus polyrhizus*) as a biosorbent for removal of hormone 17-alpha-methyltestosterone in aqueous medium.** Journal of Porous Materials, v. 31, n. 3, p. 1-22, 2024.
- MIKI, Koji *et al.* **Amphiphilic Gamma-cyclodextrin-fullerene complexes with photodynamic activity.** Materials Advances, v. 3, n. 1, p. 312–317, 2022.
- MITRA, S. *et al.* **Anticancer applications and pharmacological properties of piperidine and piperine: a comprehensive review on molecular mechanisms and therapeutic perspectives.** Frontiers in Pharmacology, 12, p. 772418, 2022.
- MORAES, C. M. *et al.* **Preparação e caracterização físico-química de complexos de inclusão entre anestésicos locais e hidroxipropil-beta-ciclodextrina.** Química Nova, v. 30, p. 777-784, 2007.
- NAIDU, Kalla Reddi Mohan *et al.* **Design, synthesis and antiviral potential of 14-aryl/heteroaryl-14H- dibenzo[a,j]xanthenes using an efficient polymer-supported catalyst.** Molecules, v. 17, n. 6, p. 7543–7555, 2012.
- NAKHLA, David S. *et al.* **Cyclodextrin-Based Inclusion Complexes Improve the In Vitro Solubility and Pharmacokinetics of Ivacaftor Following Oral Administration in Mice.** AAPS PharmSciTech, v. 26, n. 5, 2025.
- NASEEM, H. *et al.* **Piperidine derivatives: Synthesis, pharmacological evaluation and insilico approach of novel potential analgesics in 4-amino methyl piperidine series.** Polycyclic Aromatic Compounds, 44, n. 6, p. 3699-3718, 2024.
- NICOLAESCU, Oana Elena *et al.* **Cyclodextrins: Enhancing Drug Delivery, Solubility and Bioavailability for Modern Therapeutics.** Pharmaceutics Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2025.
- NICOLETTI, C. D. *et al.* **Ciclodextrinas no Desenvolvimento de Fármacos: Estratégias de formação de complexos de inclusão.** Interciência, 2024.

OLASZ, Márk *et al.* **Determination of Reaction Stoichiometry by Applying Job's Method and Digital Image Processing for Precipitation Reactions.** Journal of Chemical Education, v. 101, n. 3, p. 1280–1285, 2024.

OLIVEIRA, Rita; SANTOS, Delfim; BARATA, Pedro. **Ciclodextrinas: formação de complexos e sua aplicação farmacêutica.** 2009.

OSMANI, R. A. *et al.* **Cyclodextrin nanosponges in drug delivery and nanotherapeutics.** Environmental Nanotechnology: Volume 1, p. 279-342, 2018.

PACHECO, Larissa; BORGES ALVES AMORIM, Víctor. **Metabólitos secundários de plantas.** Revista Agrotecnologia, v. 11, n. 1, 2020.

PADURARU, Dan Nicolae; NICULESCU, Adelina-Gabriela; BOLOCA, Alexandre *et al.* **An updated overview of cyclodextrin-based drug delivery systems for cancer therapy.** *Pharmaceutics*, v. 14, n. 8, p. 1748, 2022.

PANDEY, A. **Cyclodextrin-based nanoparticles for pharmaceutical applications: A review.** Environmental Chemistry Letters, 19, n. 6, p. 4297-4310, 2021.

PARVEEN, D.; PARLE, A. **A comprehensive review of xanthene and thioxanthene.** International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 13(7), 2550–2561, 2022.

PATIL, Manisha S. *et al.* **Rapid, efficient and solvent-free synthesis of (un)symmetrical xanthenes catalyzed by recyclable sulfated polyborate.** Tetrahedron Letters, v. 58, n. 29, p. 2859–2864, 2017.

PAVIA, Donald L.; LAMPMAN, Gary M.; KRIZ, George S.; VYVYAN, James R. **Introdução à espectroscopia.** Tradução da 4. ed. norte-americana. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PEREIRA, Diego Thalisson Dornelles *et al.* **Uma visão geral dos sistemas de liberação controlada de fármacos.** Journal of Exact Sciences, *ES*, v. 35, n. 1, p. 11-16, out./dez. 2022.

PERIASAMY, R. *et al.* **Host-guest inclusion complex of beta-cyclodextrin and 4,4'-(1,4-phenylenediisopropylidene) bisaniline: Spectral, structural and molecular modeling studies.** Journal of Molecular Structure, v. 1224, 2021.

PINHEIRO, Samira Bessa *et al.* **Análises fitoquímicas na identificação de metabólitos secundários para produção de fármaco natural a partir de *Cereus jamacaru* DC.** Revista Ceará Científico, v. 1, n. 1, p. 21-30, 2022.

PINTO, Luciana Matos Alves *et al.* **A single-step multicomponent synthesis of a quinoline derivative and the characterization of its cyclodextrin inclusion complex.** Journal of Molecular Structure, v. 1237, p. 130391, 2021.

PETROVA, M.; MUHAMADEJEV, R.; VIGANTE, B.; DUBURS, G.; LIEPINSH, E. **Intramolecular hydrogen bonds in 1,4-dihydropyridine derivatives.** Royal Society Open Science, Londres, v. 5, art. 180088, 2018.

PREVEDELLO, M. T.; COMACHIO, G. **Antioxidantes e sua relação com os radicais livres, e Doenças Crônicas Não Transmissíveis: uma revisão de literatura.** Brazilian Journal of Development, 7, n. 6, p. 55244-55285, 2021.

PUSKÁS, I. *et al.* **Recent list of cyclodextrin-containing drug products.** CycloLab Cyclodextrin Research Ltd., Budapest, Hungary. 2023.

PYRAK, Bartłomiej *et al.* **Exploring Cyclodextrin-Based Nanosponges as Drug Delivery Systems: Evaluation of Spectroscopic Methods for Examining Structure and Dynamics of Nanosponges.** International Journal of Molecular Sciences, v. 26, n. 19, p. 9342, 2025.

RAJABI, Fatemeh *et al.* **Solvent-free preparation of 1,8-dioxo-octahydroxanthenes employing iron oxide nanomaterials.** Materials, v. 12, n. 15, 2019.

RAY, Samapika *et al.* **Synthesis and Characterization of an Inclusion Complex of dl - Aminogluthethimide with beta-Cyclodextrin and Its Innovative Application in a Biological System: Computational and Experimental Investigations.** ACS Omega, v. 7, n. 13, p. 11208–11216, 2022.

REMALI, Juwairiah; SAHIDIN, Idin; AIZAT, Wan Mohd. **Xanthone Biosynthetic Pathway in Plants: A Review.** Frontiers in Plant Science Frontiers Media S.A., 2022.

RENNY, Joseph S. *et al.* **Method of continuous variations: Applications of job plots to the study of molecular associations in organometallic chemistry.** Angewandte Chemie - International Edition, 2013.

RESENDE, Diana I. S. P. *et al.* **Recent advances in the synthesis of xanthenes and azaxanthenes.** Organic Chemistry Frontiers, 2020.

RODRIGUES DE MELO, Karolynne *et al.* **Epiisopiloturin–Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin inclusion complexes: preparation, characterization, and application in neglected diseases.** Revista Amazonia Investiga, v. 14, n. 86, p. 215–225, 2025.

RODRIGUES, Stella Gomes *et al.* **Computational analysis and physico-chemical characterization of an inclusion compound between praziquantel and methyl- β -cyclodextrin for use as an alternative in the treatment of schistosomiasis.** *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, Dordrecht, v. 70, n. 1–2, p. 19–28, 2011.

ROIK, N. V; BELYAKOVA, L. A. IR. **Spectroscopy, X-Ray Diffraction and Thermal Analysis Studies of Solid beta-Cyclodextrin -para-aminobenzoic Acid " Inclusion Complex.** Physic and Chemistry of Solid State. v. 12, 2011.

SÁ BARRETO, Livia C. L.; CUNHA-FILHO, Marcílio S. S. **Ciclodextrina: Importante Excipiente Farmacêutico Funcional.** Latin American Journal of Pharmacy, v. 27, n. 4, p. 629-636, 2008.

SAKELLAROPOULOU, A. *et al.* **Melatonin/cyclodextrin inclusion complexes: a review.** Molecules, 27, n. 2, p. 445, 2022.

SANGWAN, Reetu *et al.* **A review on xanthene-1,8(2h)-dione based compounds** *International Journal of Creative Research Thoughts*. v.13,2025.

SAOKHAM, Phennapha; MUANKAEW, Chutimon; JANSOOK, Phatsawee; LOFTSSON, Thorsteinn. **Solubility of cyclodextrins and drug/cyclodextrin complexes**. *Molecules*, Basel, v. 23, n. 5, p. 1161, 2018.

SILVA, Aline de Fátima. **Síntese de derivados de benzo[c]acridinonas e desenvolvimento de complexos de inclusão com ciclodextrinas e seu potencial biológico**. 2023. 134 p.: il. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Lavras, 2023.

SILVA, Andreia F. R. *et al.* **Inclusion complex of resveratrol with gamma-cyclodextrin as a functional ingredient for lemon juices**. *Foods*, v. 10, n. 1, 2020.

SILVA, Carlos F. M. *et al.* **Evolution of Acridines and Xanthenes as a Core Structure for the Development of Antileishmanial Agents**. *Pharmaceuticals MDPI*, 2022.

SILVA JUNIOR, Nelson Pereira da. **Avaliação de processos para obtenção de comprimidos de Beta-Ciclodextrina-Paracetamol**. 2006. 77 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2006.

SOARES, L. A. **Determinação da estequiometria e constante de estabilidade do complexo de inclusão do 4-nerolidilcatecol de *Pothomorphe umbellata* (Piperaceae) em 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina**. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 2007.

SUN, Jianfei *et al.* **Effect of preparation methods on tosufloxacin tosylatehydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complex**. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 58, 2022.

TANG, W. *et al.* **A review on the recent development of cyclodextrin-based materials used in oilfield applications**. *Carbohydrate polymers*, 240, p. 116321, 2020.

TAVAKOL, Hossein; FIROUZI, Mahdieh. **Synthesis of 14H-dibenzoxanthenes in green media using Sn(II)/nano silica as an efficient catalyst**. *Frontiers in Chemistry*, v. 10, 2022.

TORRES, Liliane Henrique *et al.* **Characterization and cytotoxicity of a benzocaine inclusion complex**. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, v. 91, p. 9-15, 2018.

TROTTA, Francesco *et al.* **Citation: A Review of Cyclodextrin Encapsulation and Intelligent Response for the Release of Curcumin**. *Polymers*, 2022.

UEKAMA, K.; HIRAYAMA, F.; ARIMA, H. **Recent Aspect of Cyclodextrin-Based Drug Delivery System**. *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry*, 56, n. 1, p. 3-8, 2006.

UTZERI, G. *et al.* **Dextrinas a Nanoesponjas: um Caminho de Êxito Trilhado pelas Ciclodextrinas**. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Química*, 47, n. 170, p. 172-178, 2023.

VANDERA, Kalliopi Kelli A. *et al.* **Antibiotic-in-Cyclodextrin-in-Liposomes: Formulation Development and Interactions with Model Bacterial Membranes.** *Molecular Pharmaceutics*, v. 17, n. 7, p. 2354–2369, 2020.

VENCESLAU, Adneia *et al.* **Removal of Methylene Blue from an Aqueous Medium Using Atemoya Peel as a Low-cost Adsorbent. Water, Air, and Soil Pollution.** *Gale Academic One File*, v. 232, p. 1-9, 2021.

WALKER, M. M. *et al.* **Highly diastereoselective functionalization of piperidines by photoredox-catalyzed alpha-amino C–H arylation and epimerization.** *Journal of the American Chemical Society*, 142, n. 18, p. 8194-8202, 2020.

WANG, R.; WANG, Y. **Fourier transform infrared spectroscopy in oral cancer diagnosis.** *International journal of molecular sciences*, 22, n. 3, p. 1206, 2021.

WESOLOWSKI, M. **Methods of thermal analysis as fast and reliable tools for identification and quantification of active ingredients in commercially available drug products.** *Pharmaceutics*, v. 17, p. 1099, 2025.

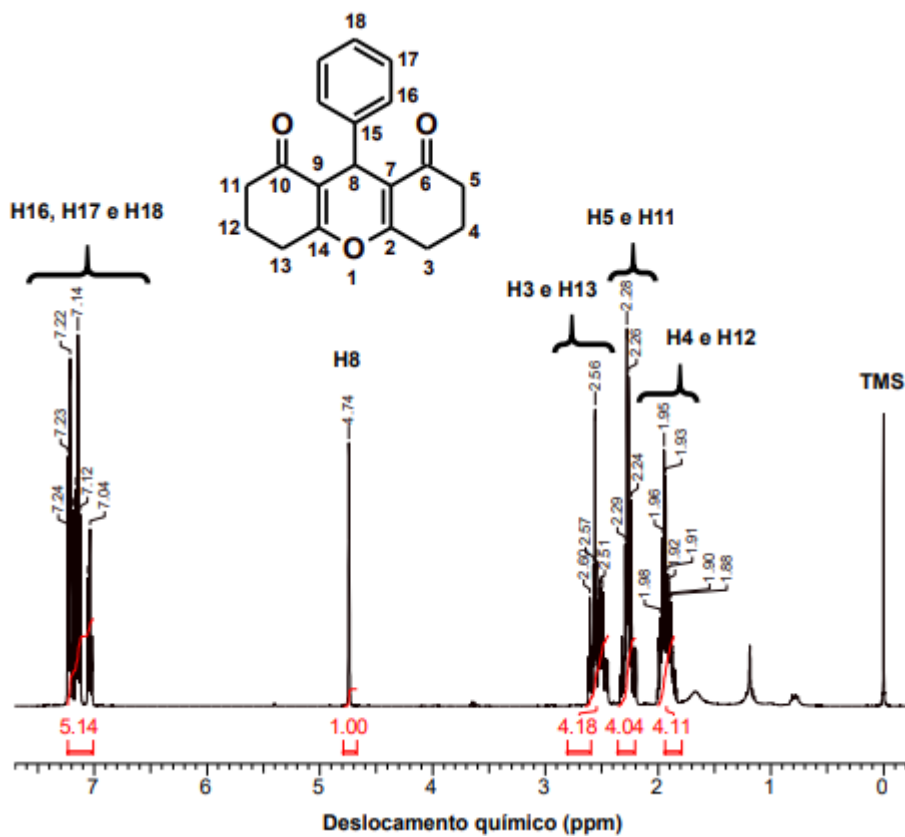
WU, L., Yan, S., Wang, W. *et al.* **Multicomponent reaction for the synthesis of highly functionalized piperidine scaffolds catalyzed by TMSI.** *Res Chem Intermed* 46, 4311–4322, 2020.

XU, P. W. *et al.* **Preparation, characterization, and physicochemical property of the inclusion complexes of Cannabisin A with beta-cyclodextrin and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin.** *Journal of Molecular Structure*, v. 1272, p. 134168, 2023.

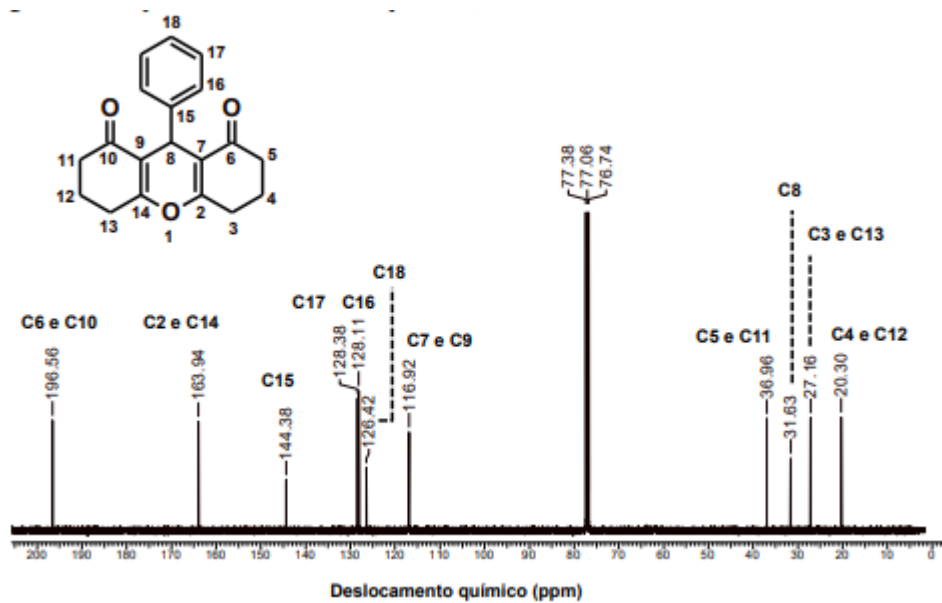
XU, Yaping *et al.* **Preparation, characterization, and biological activity of the inclusion complex of dihydroquercetin and beta-Cyclodextrin.** *AAPS Open*, v. 9, n. 1, 2023.

YUANRONG S.; TAKAKI K.; JUNPEI K. **Synthesis of aza-polycyclic aromatic hydrocarbons as organic optoelectronic materials via the Povarov reaction.** *Tetrahedron Letters*, Volume 17,155836, ISSN 0040-4039, 2025.

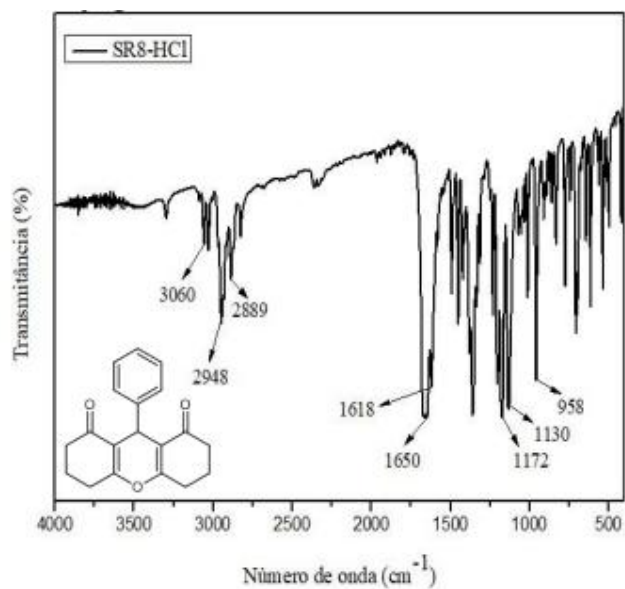
ZHANG, M. *et al.* **Synthesis, antibacterial and antifungal activity of myricetin derivatives containing piperidine and amide fragments.** *Pest Management Science*, 79, n. 12, p. 4795-4808, 2023.

ANEXO A – RMN de ^1H 

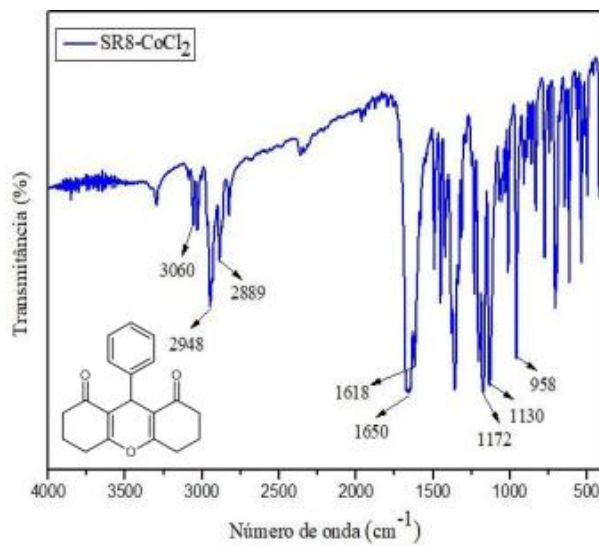
Fonte: Corrêa (2025)

ANEXO B – RMN de ^{13}C 

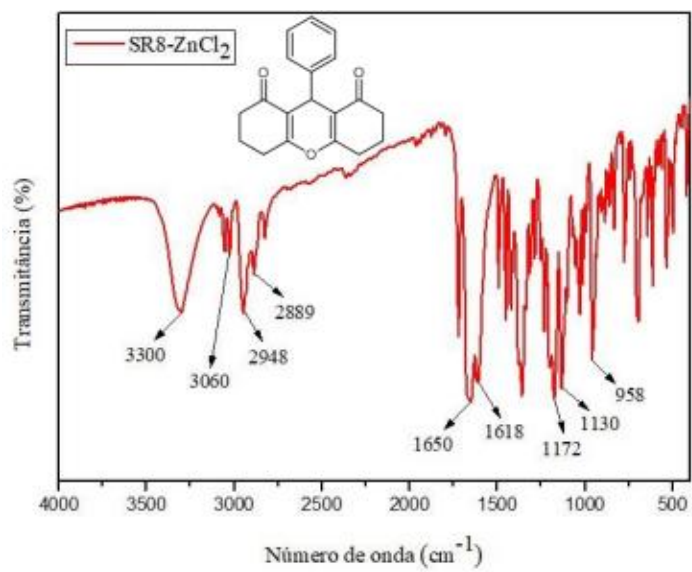
Fonte: Corrêa (2025)

ANEXO C – IV obtidos para catalisadores diferentes**HCl**

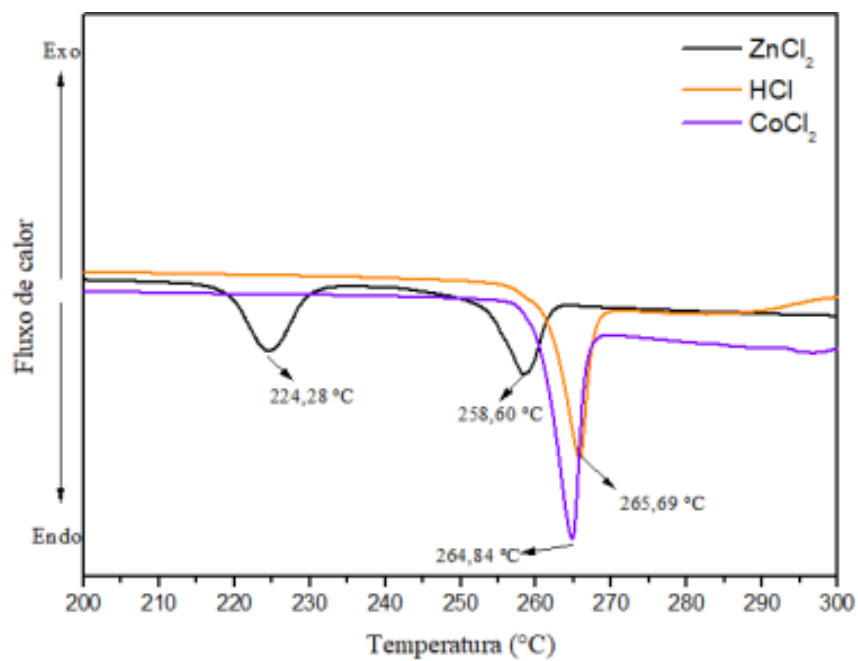
Fonte: Corrêa (2025)

 CoCl_2 

Fonte: Corrêa (2025)

C2: ZnCl₂

Fonte: Corrêa (2025)

ANEXO D – DSC obtidos para catalisadores diferentes

Fonte: Corrêa (2025)