



Simpósio Integrado das Ciências Farmacêuticas

AVANÇOS QUE CONECTAM CIÊNCIA, CUIDADO E TECNOLOGIA

SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS FURÂNICOS E TIOFÊNICOS DE ISOXAZOLINA AZA-BICÍCLICA POTENCIALMENTE BIOATIVOS

Pedro Henrique Pereira Palmeira¹; Cesar Augusto Costa Forti¹; Jackson Roberto da Silva¹; Iuri Barbosa de Moraes¹; Ryan de Lima Silva¹; Antônio Rodolfo de Faria¹

¹Universidade Federal de Pernambuco, UFPE; Laboratório de Síntese Orgânica Aplicada a Fármacos, LASOF; Recife/PE;

Email do autor principal: pedro.palmeira@ufpe.br

INTRODUÇÃO: A Doença de Chagas é uma enfermidade tropical negligenciada, com elevada incidência na América Latina, incluindo o Brasil. O tratamento disponível baseia-se majoritariamente no benznidazol, fármaco de eficácia restrita à fase aguda, pouco efetivo na fase crônica e associado a toxicidade significativa, além do surgimento de cepas resistentes de *Trypanosoma cruzi*. Paralelamente, infecções fúngicas por cepas resistentes de *Candida* representam desafio crescente na clínica. O Laboratório de Síntese Orgânica Aplicada a Fármacos (LASOF-UFPE) desenvolve uma plataforma molecular baseada no núcleo isoxazolina aza-bicíclico pirrolidínico, cujos derivados já demonstraram atividade antichagásica e antifúngica relevantes, inclusive sinergismo com fluconazol. Diante desse cenário, propõe-se a expansão dessa biblioteca molecular através da síntese de híbridos furânicos e tiofênicos.

OBJETIVOS: Sintetizar novos derivados híbridos isoxazolina/furano e isoxazolina/tiofeno, a partir de hidrazidas isoxazolínicas pirrolidínicas, como candidatos a agentes antichagásicos e antifúngicos. **MATERIAL E MÉTODOS:** A rota sintética foi iniciada pela obtenção da enamida endocíclica a partir da pirrolidina, seguida de cicloadição 1,3-dipolar para formação do cicloaduto isoxazolínic. O cicloaduto foi convertido em hidrazida isoxazolínic pirrolidínica por reação com hidrazina. A hidrazida obtida foi condensada com 2-tiofenocarboxaldeído e 5-nitro-2-furfuraldeído, originando as hidrazonas isoxazolina-p-metil/tiofeno e isoxazolina-p-cloro/furano, respectivamente. A hidrazona p-metil/tiofeno, que não cristalizou, está sendo purificada por cromatografia. Já a hidrazona p-cloro/furano foi purificada por lavagens sucessivas, centrifugação e secagem sob alto vácuo. A caracterização estrutural por RMN, IV, EM e análise elementar será realizada na sequência do projeto. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A enamida bruta (2,5012 g), após purificação cromatográfica, forneceu 515 mg de produto puro. O cicloaduto p-metil foi obtido com rendimento de 38,5%, e sua conversão em hidrazida apresentou rendimento de 88,2% (135,8 mg). Destes, 58,2 mg foram empregados na condensação com 2-tiofenocarboxaldeído, gerando a hidrazona p-metil/tiofeno com rendimento bruto de 53,5% (41,3 mg), ainda em purificação. A condensação da hidrazida p-cloro com 5-nitro-2-furfuraldeído resultou na hidrazona p-cloro/furano, com rendimento de 60,1% (43,2 mg), já cristalizada e purificada. Os rendimentos obtidos são condizentes com os relatados em rotas sintéticas similares do grupo LASOF-UFPE para híbridos acil-hidrazônicos, reforçando a robustez da metodologia. A hidrazona p-cloro/furano





representa contribuição relevante à biblioteca molecular do grupo, já que híbridos aza-bicíclicos de isoxazolina demonstraram sinergismo com fluconazol frente a *Candida albicans* resistente, sugerindo perfil biológico promissor para o novo derivado. **CONCLUSÃO:** Os resultados demonstram a viabilidade da síntese dos híbridos propostos, com destaque para a purificação bem-sucedida da hidrazona p-cloro/furano. A finalização da purificação do derivado tiofênico e a caracterização estrutural completa por RMN, IV, EM e análise elementar permitirão a avaliação das atividades antichagásica e antifúngica dessa nova série, consolidando sua contribuição para o desenvolvimento de agentes terapêuticos frente a cepas resistentes.

PALAVRAS-CHAVE: Hidrazida. Antichagásico. Isoxazolina.

ÁREA TEMÁTICA: Ciências Químicas a Análises Farmacêuticas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

DE ALBUQUERQUE, I. K. P.; DE SANTANA, D. L.; DOS SANTOS, F. A. G.; NEVES COUTINHO, F.; DE ALMEIDA, V. M.; DE FARIA, A. R.; CERQUEIRA MACÊDO, D. P.; PEREIRA NEVES, R. Novel aza-bicyclic 2-isoxazoline acylhydrazone hybrids and their synergistic potential with fluconazole against a drug-resistant *Candida albicans* strain. **Brazilian Journal of Microbiology**, 2024.

MOTA, F. V. N. et al. Evaluation of anti-inflammatory activity and molecular docking study of new aza-bicyclic isoxazoline acylhydrazone derivatives. **MedChemComm**, v. 10, p. 1916-1925, 2019.

ÁLVAREZ, G. et al. Multi-anti-parasitic activity of arylidene ketones and thiazolidene hydrazines against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* spp. **Molecules**, v. 22, p. 709, 2017.

DE ALMEIDA, V. M.; SANTOS, R. J.; GÓES, A. J. S.; LIMA, J. G.; CORREIA, C. R. D.; DE FARIA, A. R. **Tetrahedron Letters**, v. 50, p. 684-687, 2009.

REIS, S. L. G. B.; DE ALMEIDA, V. M.; DE ALMEIDA, G. C.; BOAVIAGEM, K. M.; MENDES, C. C. B.; GÓES, A. J. S.; MAGALHÃES, L. R.; DA SILVA, T. G.; DE FARIA, A. R. **Química Nova**, v. 34, p. 76, 2011.

