



Simpósio Integrado das Ciências Farmacêuticas

AVANÇOS QUE CONECTAM CIÊNCIA, CUIDADO E TECNOLOGIA

SÍNTESE, PLANEJAMENTO E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE NOVOS HÍBRIDOS BIOATIVOS DERIVADOS DO NÚCLEO 4-TOLUIL-ISOXAZOLINA AZA-BICÍCLICO.

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: As doenças negligenciadas compreendem enfermidades infecciosas e parasitárias que acometem principalmente populações vulneráveis e de baixa renda. Entre elas destaca-se a Doença de Chagas, de elevada incidência na América Latina, incluindo o Brasil. O benznidazol constitui a principal opção terapêutica disponível; entretanto, apresenta eficácia limitada à fase aguda da doença, baixa efetividade na fase crônica e está associado ao surgimento de cepas resistentes de *Trypanosoma cruzi*. Paralelamente, infecções fúngicas causadas por cepas resistentes de *Candida* spp. representam um importante desafio clínico, comprometendo o sucesso terapêutico. O Laboratório de Síntese Orgânica Aplicada a Fármacos (LASOF-UFPE) desenvolve uma consolidada linha de pesquisa baseada no núcleo isoxazolina aza-bicíclico pirrolidínico, cujos derivados têm demonstrado promissoras atividades antichagásica e antifúngica. Nesse contexto, o planejamento e a síntese de uma nova série de híbridos, utilizando esse núcleo como plataforma estrutural, buscam potencializar a atividade frente a *T. cruzi* e a cepas fúngicas resistentes. **OBJETIVOS:** Planejar, sintetizar e caracterizar novos híbridos isoxazolina aza-bicíclicos obtidos a partir de hidrazidas 4-toluil-isoxazolínicas pirrolidínicas, visando à obtenção de candidatos a agentes antichagásicos e antifúngicos. **MATERIAL E MÉTODOS:** A rota sintética foi iniciada pela obtenção da enamida 4-toluil-2-pirrolina por oxidação da pirrolidina, seguida de reação de cicloadição 1,3-dipolar para formação do cicloaduto isoxazolínico. Posteriormente, o cicloaduto foi convertido em hidrazida isoxazolínica pirrolidínica por reação com hidrazina. A hidrazida obtida foi condensada com 4-nitrobenzaldeído, originando o correspondente híbrido hidrazona-isoxazolina. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna, centrifugação e secagem sob vácuo. Em etapa posterior do projeto, será realizada a caracterização estrutural por espectroscopia de RMN, IV, EM e análise elementar. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A purificação cromatográfica da enamida bruta (2.501,2 mg), utilizando sistema acetato de etila/hexano (30%), forneceu 515 mg de produto puro, empregados na síntese de 316,8 mg do cicloaduto isoxazolínico (38,5% de rendimento). Deste total, 161,5 mg foram convertidos em hidrazida 4-toluil-isoxazolina, sendo 70,5 mg utilizados na reação de condensação com 4-nitrobenzaldeído, que resultou na obtenção de 66 mg do híbrido 4-nitrofenil-hidrazona/4-toluil-isoxazolina, com rendimento de 70,58%. Os resultados obtidos demonstram a viabilidade da rota





sintética proposta e rendimentos satisfatórios tanto nas etapas intermediárias quanto na obtenção do híbrido final. **CONCLUSÃO:** Os resultados preliminares confirmam a viabilidade da síntese dos híbridos isoxazolina aza-bicíclicos propostos. As próximas etapas contemplam a caracterização estrutural completa do composto obtido e a avaliação preliminar de suas atividades antichagásica e antifúngica, visando identificar um novo candidato bioativo.

PALAVRAS-CHAVE: Hidrazida. Antichagásico. Isoxazolina.

ÁREA TEMÁTICA: Ciências Químicas e 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. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42770-024-01325-x>

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. DE ALMEIDA, V. M.; SANTOS, R. J.; GÓES, A. J. S.; LIMA, J. G.; CORREIA, C. R. D.; DE FARIA, A. R. Synthesis of new aza-bicyclic 2-isoxazolines by 1,3-dipolar cycloaddition of endocyclic enecarbamates and enamides with nitrile oxides. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 6, p. 684-687, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.11.096>

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. Síntese e Avaliação Preliminar da Atividade Antinociceptiva de Novas Isoxazolil-Aril-Hidrazonas. **Química Nova**, v. 34, No. 1, p. 76-81, 2011.

