UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CURSO DE FARMÁCIA

LUCAS LIMA DE OLIVEIRA

HÍBRIDOS MOLECULARES TIAZOLIDINA-2,4-DIONA / ISOXAZOLINA AZA-BICÍCLICA PIRROLIDÍNICA *N*-ALQUILADAS POTENCIALMENTE ANTICHAGÁSICOS: SÍNTESE E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL

RECIFE

2023

LUCAS LIMA DE OLIVEIRA

HÍBRIDOS MOLECULARES TIAZOLIDINA-2,4-DIONA / ISOXAZOLINA AZA-BICÍCLICA PIRROLIDÍNICA *N*-ALQUILADAS POTENCIALMENTE ANTICHAGÁSICOS: SÍNTESE E ELUCIDAÇÃO ESTUTURAL

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado na disciplina TCC 2, do curso de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção de título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria.

Coorientadora: Dra. Marlene Saraiva de Araújo Neta.

RECIFE

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Oliveira, Lucas Lima de.
Híbridos moleculares tiazolidina-2,4-diona / isoxazolina aza-bicíclica pirrolidínica N-alquiladas potencialmente antichagásicos: Síntese e elucidação estrutural / Lucas Lima de Oliveira. - Recife, 2023.
37 : il., tab.

Orientador(a): Antônio Rodolfo de Faria
Cooorientador(a): Marlene Saraiva de Araújo Neta
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2023.

1. Síntese orgânica . 2. Doença de Chagas . 3. Isoxazolina aza-bicíclica. 4. Tiazolidina-2,4-diona. I. Faria, Antônio Rodolfo de. (Orientação). II. Araújo Neta, Marlene Saraiva de . (Coorientação). III. Título.

540 CDD (22.ed.)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

Aprovada em: 04 / 05 / 2023.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br
ANTONIO RODOLFO DE FARIA
Data: 05/05/2023 11:58:37-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

_____

Prof. Dr. Antônio Rodolfo De Faria
(Presidente e Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br
DENIS ROBERTO DA SILVA
Data: 11/05/2023 13:00:30-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

_____

Dênis Roberto Da Silva
(Examinador)
Drogaria São Paulo

Documento assinado digitalmente
gov.br
VALDERES MORAES DE ALMEIDA
Data: 08/05/2023 11:10:08-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

_____

Dr. Valderes Moraes De Almeida
(Examinador)
Centro Regional de Ciências Nucleares

_____

Prof. Dr. Dalci José Brondani
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, deixo meus agradecimentos à minha mãe, Leonila Rocha de Lima, por todo o amor e carinho, por nunca ter desacreditado de mim e por ter sido minha base, sem ter medido esforços em prol do meu bem.

Aos meus familiares, pelo apoio e por confiarem em mim, bem como à Lúcia Alves, que mesmo não compartilhando laços de sangue, tornou-se minha família, e minha avó, Maria das Dores, que partiu em 2020, deixando saudades, mas também muitas memórias lindas, um exemplo de fé, bondade e de crença no melhor lado das pessoas, sendo uma grande fonte de força e inspiração.

Ao professor Antônio Rodolfo de Faria, por ser um exemplo de profissional, sendo extremamente atencioso, e por ser tão minucioso ao compartilhar cada conhecimento.

À Adryenne Ellen, minha namorada e melhor amiga, por todo o amor, pela paciência e compreensão.

Aos amigos que conheci na faculdade, da minha turma e do laboratório, pelo companheirismo, pela troca de conhecimentos e por cada risada que demos juntos, pois sua presença tornou mais leve o árduo caminho da graduação.

RESUMO

Com o aparecimento de cepas resistentes de *Trypanosoma cruzi*, agente causador da letal Doença de Chagas, tornou-se necessário o desenvolvimento de novas moléculas, sem os efeitos adversos das já existentes, o que se aplica aos estudos anteriores do grupo de pesquisa (LaSOF), que apontam rotas sintéticas para compostos com potencial para solucionar essa problemática, os derivados de ésteres isoxazolínicos advindos das reações de cicloadição 1,3-dipolar, alguns com interessante atividade antichagásica. Quanto aos derivados das tiazolidinadionas, a literatura aponta potencial atividade contra as formas amastigota e epimastigota do agente etiológico da Doença de Chagas. Com o objetivo de obtenção de híbridos moleculares com as os núcleos supracitados, isoxazolina aza-bicíclica e tiazolidina-2,4-diona, foi realizada uma rota sintética, que se iniciou com a oxidação da pirrolidina, produzindo o monômero da 1-pirrolina, que foi *N*-acilado com cloretos de benzoíla *p*-substituídos. As enamidas endocíclicas obtidas foram utilizadas na síntese de ésteres isoxazolínicos em C3, através de reação de cicloadição 1,3-dipolar com óxido de nitrila CEFNO. Posterior redução da função éster ao respectivo álcool primário, seguida da oxidação branda do mesmo com MnO_2, os aldeídos isoxazolínicos foram obtidos. Condensação de Knoevenagel dos aldeídos isoxazolínicos com tiazolidina-2,4-diona previamente *N*-alquilada (benzila), propiciou a obtenção dos híbridos isoxazolina aza-bicíclica pirrolidínica / tiazolidina-2,4-diona-*N*-benzilada**.** As reações de cicloadição 1-3 dipolar resultaram em ésteres isoxazolínicos com rendimentos entre 64 e 78%; as reduções aos álcoois isoxazolínicos tiveram rendimentos entre 84 e 85%, enquanto que a oxidação dos álcoois aos aldeídos isoxazolínicos apresentaram rendimentos entre 63 e 64%. A etapa final, que consiste nas reações de condensações aldólicas de Knoevenagel geraram os híbridos finais almejados, isoxazolina aza-bicíclica / tiazolidina-2,4-diona *N*-benziladas com rendimentos entre 65 e 66%. Os compostos finais híbridos tiveram suas estruturas elucidadas através de análise de Ressonância Magnética Nuclear de ^{1}H e ^{13}C e de espectroscopia no infravermelho, confirmando-se assim o êxito na estratégia sintética proposta para obtenção de híbridos moleculares isoxazolina aza-bicíclica pirrolidínica e tiazolidina-2,4-diona *N*-alquiladas. De tal modo, foi possível a obtenção dos novos híbridos, ampliando-se assim o arsenal de moléculas potencialmente tripanocidas, que terão suas atividades biológicas investigadas *a posteriori.*

Palavras-chave: Doença de Chagas; Cicloadição 1,3-dipolar; Isoxazolina; Tiazolidina.

ABSTRACT

With the emergence of resistant strains of *Trypanosoma cruzi*, the causative agent of the lethal Chagas Disease, it became necessary to develop new molecules without the adverse effects of existing molecules, which applies to previous studies by the research group (LaSOF), which point to synthetic routes for compounds with the potential to solve this problem, derivatives of isoxazoline esters arising from 1,3-dipolar cycloaddition reactions, some with interesting antichagasic activity. As for the thiazolidinedione derivatives, the literature indicates potential activity against the amastigotes and epimastigote forms of the etiological agent of Chagas Disease. With the aim of obtaining molecular hybrids with the aforementioned molecular nuclei, aza-bicyclic isoxazoline and thiazolidine-2,4-dione, a synthetic route was carried out, which began with the oxidation of pyrrolidine, producing the monomer of 1-pyrroline , which was *N*-acylated with *p*-substituted benzoyl chlorides. The endocyclic enamides obtained were used in the synthesis of C3 isoxazoline esters, through a 1,3-dipolar cycloaddition reaction with CEFNO nitrile oxide. Subsequent reduction of the ester function to the respective primary alcohol, followed by mild oxidation with MnO_2, isoxazoline aldehydes were obtained. The Knoevenagel condensation of isoxazoline aldehydes with thiazolidine-2,4-dione previously *N*-alkylated (benzyl), led to the obtention of pyrrolidine aza-bicyclic isoxazoline / thiazolidine-2,4-dione-*N*-benzylated hybrids. Dipolar 1-3 cycloaddition reactions resulted in isoxazoline esters in yields between 64% and 78%; The reductions to isoxazoline alcohols had yields between 84% and 85%, while the oxidation of alcohols to isoxazoline aldehydes had yields between 63% and 64%. The final step, which consists of Knoevenagel aldol condensation reactions, generated the desired final hybrids, *N*-benzylated aza-bicyclic isoxazoline / thiazolidine-2,4-dione with yields between 65% and 66%. The final hybrid compounds had their structures elucidated through ^{1}H and ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance analysis and infrared spectroscopy, thus confirming the success of the proposed synthetic strategy for obtaining molecular hybrids isoxazoline aza-bicyclic pyrrolidine and thiazolidine-2, *N*-alkylated 4-dione. In this way, it was possible to obtain new hybrids, thus expanding the arsenal of potentially trypanocidal molecules, which will have their biological activities investigated later.

Keywords: Chagas disease; 1,3-dipolar cycloaddition; Isoxazoline; Thiazolidine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Estrutura do Nifurtimox **1** e Benznidazol **2**	11
Figura 2 –	Núcleos moleculares promissores	12
Figura 3 –	Sintese do cicloaduto **11**	13
Figura 4 –	Estrutura dos híbridos isoxazolina aza-bicíclica/tiazolidinadiona *N*-alquilados **3**	14
Figura 5 –	Síntese do trímero da 1-pirrolidina **6**	19
Figura 6 –	Síntese da enamida **8**	20
Figura 7 –	Síntese do éster isoxazolínico **11**	20
Figura 8 –	Síntese do álcool isoxazolínico **12**	21
Figura 9 –	Síntese do aldeído isoxazolínico **13**	22
Figura 10 –	Síntese da tiazolidina-2,4-diona *N*-benziladas **16**	22
Figura 11 –	Síntese dos híbridos isoxazolina aza-bicíclica/tiazolidina-2-4-diona *N*-benziladas **3**	23
Figura 12 –	CCDs das sínteses dos híbridos isoxazolina aza-bicíclica/tiazolidina-2-4-diona *N*-benziladas **3**	24
Figura 13 –	Espectro de IV-FT (ATR) da molécula **16** (*N*-benzil-tiazolidina-2,4-diona)	27
Figura 14 –	Mecanismo da Condensação Aldólica de Knoevenagel	28
Figura 15 –	Espectro de IV-FT (ATR) da molécula **3** (*terc*-butil)	29
Figura 16 –	Espectro de RMN ^{1}H (60 MHz) da molécula **3** (*terc*-butil)	30
Figura 17 –	Espectro de RMN ^{13}C (15 MHz) da molécula **3** (*terc*-butil)	31
Figura 18 –	Espectro de IV-FT (ATR) da molécula **3** (Cl)	32
Figura 19 –	Espectro de RMN ^{1}H (60 MHz) da molécula **3** (Cl)	33

LISTA DE SIGLAS

$AgNO_3$	Nitrato de prata
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CEFNO	Óxido de carboetoxiformonitrila
CH_2Cl_2	Diclorometano
HOMO	Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia
IV	Infravermelho
IV-FT	Infravermelho com Transformada de Fourier
LaSOF	Laboratório de Síntese Orgânica aplicada a Fármacos
LUMO	Orbital Molecular Não-Ocupado de Menor Energia
MnO_2	Óxido de Manganês anidro
$NaBH_4$	Boroidreto de Sódio
TEA	Trietilamina
THF	Tetraidrofurano
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 10
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA 11
2.1 O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO ATUAL 11
2.2 NÚCLEOS MOLECULARES PROMISSORES 12
3 OBJETIVOS 15
3.1 OBJETIVO GERAL 15
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 15
4 MATERIAL E MÉTODOS 16
4.1 ESTRATÉGIA SINTÉTICA 17
4.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS 19
4.2.1 SÍNTESE DO TRÍMERO **6** 19
4.2.2 SÍNTESE DA ENAMIDA **8** 19
4.2.3 SÍNTESE DO ÉSTER ISOXAZOLÍNICO **11** 20
4.2.4 SÍNTESE DO ÁLCOOL ISOXAZOLÍNICO **12** 21
4.2.5 SÍNTESE DO ALDEÍDO ISOXAZOLÍNICO **13** 21
4.2.6 SÍNTESE DA TIAZOLIDINA-2,4-DIONA *N*-BENZILADA**16** 22
4.2.7 CONDENSAÇÃO ALDÓLICA DE KNOEVENAGEL 23
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO 25
5.1 SÍNTESE DO TRÍMERO **6** 25
5.2 SÍNTESE DA ENAMIDA **8** 25
5.3 SÍNTESE DO ÉSTER ISOXAZOLÍNICO **11** 25
5.4 SÍNTESE DO ÁLCOOL ISOXAZOLÍNICO **12** 25
5.5 SÍNTESE DO ALDEÍDO ISOXAZOLÍNICO **13** 26
5.6 SÍNTESE DA TIAZOLIDINA-2,4-DIONA **16** 26
5.6.1 ANÁLISE ESPECTROMÉTRICA (IV) DA TIAZOLIDINA-2,4-DIONA **16** 27
5.7 CONDENSAÇÃO ALDÓLICA DE KNOEVENAGEL 27
5.7.1 ANÁLISE ESPECTROMÉTRICA DOS HÍBRIDOS **3** 29
5.7.1.2 ANÁLISE ESPECTROMÉTRICA DOS HÍBRIDOS **3 (**R = *terc*-butil) 29
5.7.1.3 ANÁLISE ESPECTROMÉTRICA DOS HÍBRIDOS **3** (R = Cl) 32
6 CONCLUSÃO 34
7 REFERÊNCIAS 35

1 INTRODUÇÃO

O *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da Doença de Chagas, uma doença negligenciada endêmica na América Latina, é um letal protozoário hemoflagelado, transmitido normalmente por Triatomíneos (MOREIRA *et al*., 2013), mas que ainda pode ser transmitida por processos como transfusão de sangue, transmissão oral, alimentação contaminada e transmissão placentária ou canal de nascimento, por exemplo (COURA; DIAS, 2009; COURA, 2007). Atualmente, é estimado que tal doença atinge cerca de 6-7 milhões de indivíduos na América Latina, deixando de 90-100 milhões expostos em áreas de risco (ÁLVAREZ, G, 2017). A doença em questão tem mais de uma forma de apresentação, uma forma aguda, na qual é possível que o doente apresente manifestações nervosas, uma fase indeterminada, a qual tem difícil caracterização, e uma fase crônica, a qual pode durar o resto da vida, e o mesmo indivíduo pode ser acometido por lesões esofágicas e cardíacas, por exemplo (KROPF, 2000).

Atualmente não existem vacinas ou medicamentos destinados ao objetivo da prevenção da infecção humana em questão e os fármacos que possuem atividade tripanocida considerável, o Benznidazol e o Nifurtimox, são dotados de elevada toxicidade e, embora sejam bem eficazes na fase aguda da doença e nos casos congênitos, não atuam com tanta eficácia na fase crônica (MOREIRA *et al*., 2013). Dessa forma, é evidente a necessidade de desenvolvimento de novos fármacos para o combate ao *Trypanosoma cruzi*. Sob essa perspectiva, o núcleo isoxazolina aza-bicíclica (Figura 2) já demonstrou interessantes propriedades, derivados isoxazolínicos na forma de híbridos *N*-fenacilados com tiazolidinadionas, por exemplo, já apresentaram atividade biológica de cunho tripanocida (ARAÚJO NETA, 2019).

Além disso, compostos derivados das tiazolidinadionas (Figura 2) também já demonstraram que são dotados de capacidade tripanocida, para epimastigota e amastigota de *Trypanosoma cruzi* (MOREIRA *et al*., 2013).

Dado o exposto, híbridos contendo os dois núcleos citados anteriormente, isoxazolina aza-bicíclica/ tiazolidinadiona (Figura 2) são candidatos a apresentar efeito antichagásico. Sendo assim, a ampliação da série de moléculas sintetizadas por (ARAÚJO NETA, 2019), com a obtenção de derivados *N*-benzilados (Figura 4), com posterior avaliação biológica, pode ser vista como uma potencial via de desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para a Doença de Chagas.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

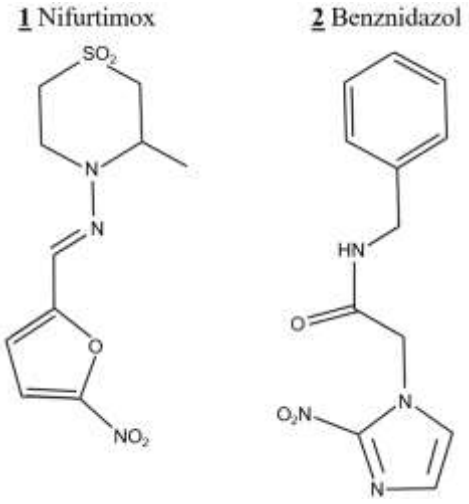
2.1 O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO ATUAL

A Doença de Chagas, causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*, é uma doença que afeta milhões de pessoas mundialmente e possui mais de uma forma de apresentação, uma infecção inicial, caracterizada e denominada como sendo uma forma aguda, com manifestações nervosas, e a fase crônica, que dura o resto da vida do indivíduo e pode apresentar severas lesões cardíacas, esofágicas e viscerais (KROPF, 2000). Quanto ao tratamento atual, ele é baseado na administração de fármacos que inibem a síntese de DNA, RNA e proteínas, bem como aceleram a degradação dessas moléculas, o Nifurtimox **1**, que está em desuso no Brasil, e Benznidazol **2** (Figura 1), de considerável toxicidade e capaz de curar menos de 20% dos casos crônicos da doença (MOREIRA *et al*., 2013).

Embora o mecanismo de ação do Benznidazol ainda não esteja completamente elucidado, evidências indicam que o mesmo atue por meio de radicais livres nitrogenados produzidos por nitro-redutases humanas que induzem modificações covalentes de macromoléculas (LAFEPE BENZNIDAZOL, 2018).

O Benznidazol ainda é capaz de gerar reações adversas, como as dermopatias por hipersensibilidade, e foi detectado no leite materno em modelos animais. Além disso, ele também possui interação medicamentosa com a aspirina, podendo aumentar o risco de sangramento, e com anticoagulantes derivados da cumarina, os quais são potencializados com a inibição de seu metabolismo enzimático (LAFEPE BENZNIDAZOL, 2018).

Figura 1: Estrutura do Nifurtimox **1** e do Benznidazol **2**

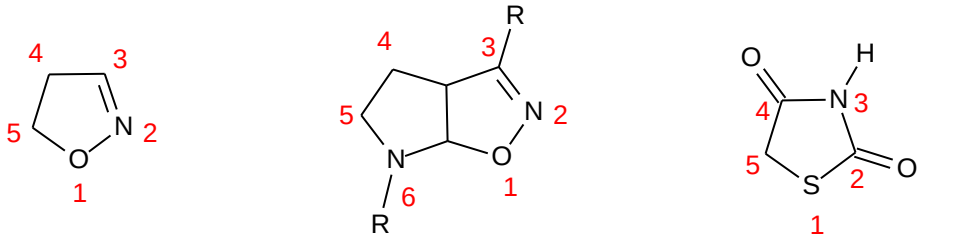


Fonte: O autor (2023).

2.2 NÚCLEOS MOLECULARES PROMISSORES

Dado o exposto, tem-se a necessidade de desenvolver novos fármacos como alternativas aos atuais. Como mostram os diversos estudos registrados na literatura, moléculas contendo o núcleo 2-isoxazolina (Figura 2) já apresentaram atividade antichagásica (DE MENEZES *et al*., 2016), como também outras atividades interessantes, tais quais anti-inflamatória (GHIDINI *et al.*, 2015) e imunopotenciadora (ISMAIL *et al*., 2015), por exemplo.

Figura 2: Núcleos moleculares promissores

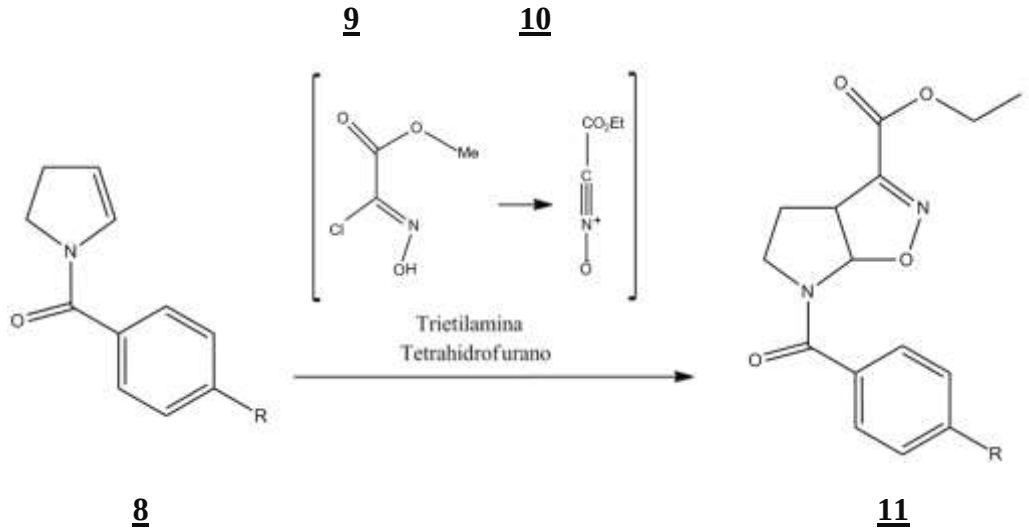


2-isoxazolina 2-isoxazolina aza-bicíclica Tiazolidina-2,4-diona

Fonte: O autor (2023).

Com relação ao núcleo 2-isoxazolina (Figura 2) e sua obtenção, um dos métodos mais aplicados é a reação de cicloadição 1,3-dipolar. Tal reação, também chamada de cicloadição [3+2] (Figura 3), é baseada na formação de um heterociclo, o cicloaduto **11**, por meio da reação entre um dipolo, as enamidas endocíclicas **8**, e um dipolarófilo, uma substância zwiteriônica **10**. O mecanismo de reação da cicloadição 1,3-dipolar inicia com a ligação do carbono β do zwiterion formado *in situ* **10** ao átomo de nitrogênio da enamida **8**, o carbono do *N*-óxido de nitrila assume hibridização sp^2 e consequente estrutura angular, ocorre uma interação entre o orbital preenchido do oxigênio e o orbital LUMO do imínio, seguida pelo estabelecimento da segunda ligação, característica do núcleo isoxazolínico. O mecanismo é gerido pelos Orbitais Moleculares de Fronteira HOMO (Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia) e LUMO (Orbital Molecular Não Ocupado de Menor Energia) do dipolo e dipolarófico, com o menor gasto de energia para a formação do cicloaduto como ponto chave da reação (REIS, *et al*. 2011).

Figura 3 – Síntese do cicloaduto **11**



Fonte: O autor (2023).

R: Cl / *terc*-butil.

O núcleo 2-isoxazolina aza-bicíclica (Figura 2), o qual teve seu desenvolvimento em nosso laboratório (ALMEIDA, *et al*, 2009), já foi aplicado na síntese de vários derivados híbridos, como em uma recente pesquisa de uma Tese de Doutorado (ARAÚJO NETA, 2019) do nosso Grupo de Pesquisa (LaSOF), na qual ocorreu a obtenção de derivados isoxazolínicos na forma de híbridos *N*-fenacilados com tiazolidinadionas, assim como híbridos isoxazolina aza-bicíclica/tiossemicarbazonas também foram obtidos (COUTINHO, 2021). Hidrazonas isoxazolínicas também foram obtidas, as mesmas apresentaram potente atividade anti-inflamatória (MOTA *et al*., 2019).

Para a avaliação preliminar da atividade tripanocida das hidrazonas, semicarbazonas e tiossemicarbazonas supracitadas, foram levados em conta os dados de citotoxicidade e IC50 das formas epimastigotas e tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*. Assim, foi observada a capacidade inibitória dos compostos sintetizados, todos apresentavam tal capacidade, as inibições eram sob baixas concentrações dos mesmos e alguns eram dotados de muito baixa citotoxicidade.

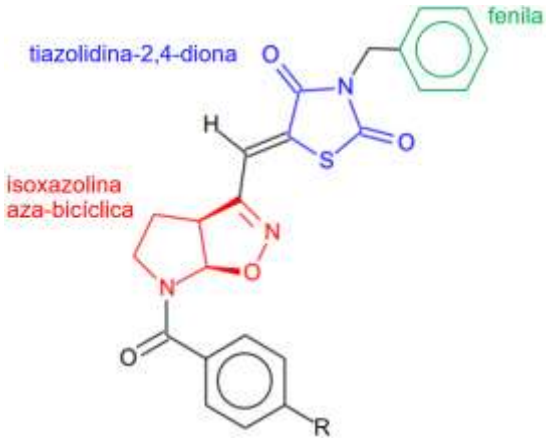
Com relação ao núcleo tiazolidinadiona (Figura 2), seus derivados já apresentaram várias atividades biológicas, por exemplo, atividade anti-inflamatória e antioxidante (MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015). Esse núcleo geralmente é obtido através da reação aquosa da tiouréia com o ácido monocloroacético, sob refluxo (ARAÚJO NETA, 2019). Seus derivados *N*-substituídos têm apresentado potencial atividade contra as formas amastigota e epimastigota do agente etiológico da Doença de Chagas. Alguns derivados das tiazolidinas são capazes de

provocar alterações ultraestruturais no *Trypanosoma cruzi*, tais quais descolamento da membrana flagelar, edema mitocondrial e aparecimento de autofagossomos (MOREIRA *et al*., 2013).

2-Isoxazolina, na forma do biciclo 2-isoxazolina aza-bicíclica (Figura 2), tem sido alvo de pesquisa em nosso grupo de pesquisa, como *scaffold* no planejamento de potenciais novos fármacos. (ALMEIDA, 2009). Tiazolidina-2,4-diona (Figura 2) mais recentemente também foi incorporada às estruturas das 2-isoxazolinas aza-bicíclicas na forma de híbridos moleculares (ARAÚJO NETA, 2019), no qual resultados de atividades biológicas, principalmente antichagásicos foram obtidos (resultados em via de publicação).

Deste modo, convém mesclar certas propriedades dos núcleos moleculares em questão, o que pode ser feito obtendo compostos híbridos com os núcleos isoxazolina aza-bicíclica pirrolidínicos e tiazolidina-2,4-dionas *N*-alquiladas (Figura 4) através de síntese orgânica.

Figura 4: Estrutura dos híbridos isoxazolina aza-bicíclica/tiazolidinadiona *N*-alquilados **3**



3

Fonte: O autor (2023).

R: Cl / *terc*-butil.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Utilizar a hibrização molecular para sintetizar moléculas contendo o núcleo isoxazolina aza-bicíclica pirrolidínica e tiazolidina-2,4-diona *N*-alquiladas **3**.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Síntese e caracterização de aldeídos isoxazolínicos pirrolidínicos **13**;
- Síntese das tiazolidina-2,4-diona *N*-alquiladas **16**;
- Realizar reações de condensação de Knoevenagel entre aldeídos isoxazolínicos **13** e as tiazolidina-2,4-diona *N*-benziladas **16**;
- Comprovar as estruturas das moléculas sintetizadas utilizando técnicas de espectroscopia no IV e RMN.

4 MATERIAL E MÉTODOS

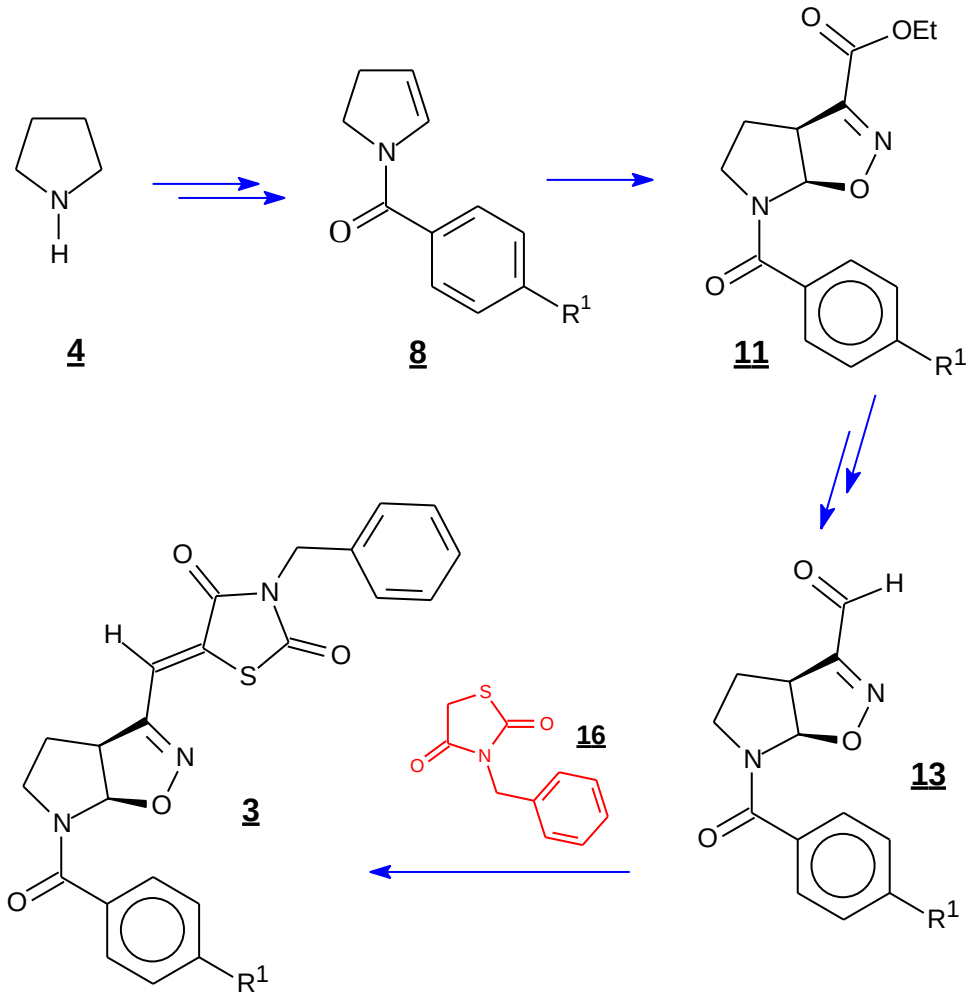
Por serem sensíveis à umidade, as reações anidras de síntese das enamidas endocíclicas **8**, dos ésteres **11**, síntese dos álcoois **12** e dos aldeídos isoxazolínicos **13** foram realizadas com vidrarias secas em estufa por 4 horas (120°C), no mínimo, e sob atmosfera de argônio. Quanto aos solventes utilizados nas reações em questão, também receberam tratamento em prol da eliminação de água. Antes do uso, o tetraidrofurano (THF) passou por tratamento com Na^0 /benzofenona e foi destilado, o metanol e etanol foram tratados com Mg^0 /I_2 e destilados, o diclorometano e a trietilamina passaram por tratamento com hidreto de cálcio e por respectiva destilação. Nas reações de síntese das enamidas endocíclicas **8**, feitas com sonicação, foi utilizado o UNIQUE® USC 1400-A, sob frequência de 40 KHz.

O acetato de etila e o hexano, amplamente utilizados em purificações via cromatografia em coluna flash, lavagens e análises em cromatografia em camada delgada (CCD), também passaram por destilação. As CCDs foram realizadas em cromatofolhas de alumínio (gel de sílica 60), com indicador para 254 nm. Então, a visualização das manchas, foi realizada através de uma lâmpada de UV ʎ 254nM. Já as para as cromatografias em coluna, foi utilizado gel de sílica 60 (230 – 400 mesh) e a eluição foi realizada sob pressão, com o auxílio de uma bomba.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos através do Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear de 60 MHz, modelo NMRReady-60 PRO (^1H e ^{13}C) – JASCO, com o tetrametilsilano como padrão interno para RMN de 1H, com CDCl3-d1 como solvente e com os deslocamentos químicos expressos em ppm. Quanto aos espectros de absorção na região do IV, foram obtidos através do Espectrômetro de Infravermelho IV-FT, modelo 6800 com acessório ATR proONE – JASCO, ambos aparelhos da Central Analítica do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco.

4.1 ESTRATÉGIA SINTÉTICA

Esquema 1: Rota sintética para obtenção dos híbridos **3**



Fonte: O autor (2023).

As enamidas endocíclicas **8** deverão ser obtidas a partir da *N*-benzoilação da 1-pirrolina, que por sua vez deverá ser obtida pela oxidação catalítica da pirrolidina **4** pelo persulfato de sódio, para obtenção do trímero da 1-pirrolina.

Em seguida, as enamidas **8**, ao serem submetidas à reação de cicloadição 1,3-dipolar com o óxido de nitrila CEFNO (óxido de carboetoxiformonitrila) **10**, este último obtido *in situ* a partir de seu precursor clorooxiimidoacetato de etila, propiciará a obtenção dos cicloadutos isoxazolínicos aza-bicíclicos **11**, na forma de éster em C3. Posterior reação de redução da função éster em C3 ao respectivo álcool, com subsequente oxidação branda do álcool primário em C3 com MnO_2, propiciará a obtenção dos aldeídos isoxazolínicos **13**.

A reação de condensação de Knoevenagel dos aldeídos **13** com a tiazolidina-2,4-diona *N*-benzilada **16**, em meio básico e anidro (ácido acético / acetato de sódio anidro), deverá propiciar a obtenção dos híbridos finais isoxazolina aza-bicíclica / tiazolidina-2,4-diona *N*-benziladas **3**.

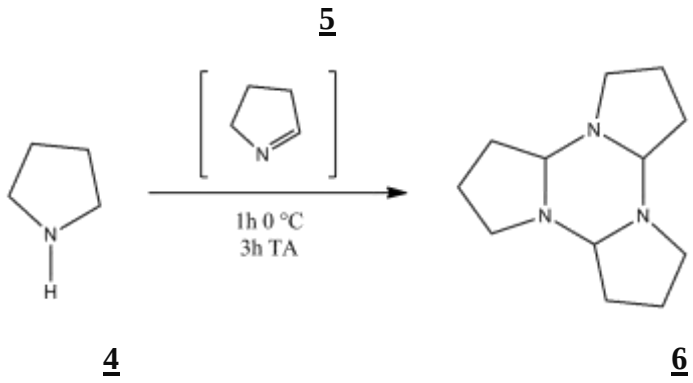
O reagente tiazolidina-2,4-diona *N*-benzilada **16** deverá ser obtido a partir da *N*-benzilação (alquilação) da tiazolidina-2,4-diona com brometo ou cloreto de benzila.

4.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

4.2.1 SÍNTESE DO TRÍMERO **6**

Com a pirrolidina **4** (70,1 mmol) no balão de fundo redondo, em banho de gelo de 0 ºC e sob agitação, foi adicionado NaOH (143,51 mmol) solubilizado em água destilada (50 mL), $AgNO_3$ (0,347 mmol) solubilizado em água (0,5 ml), e lentamente adicionou-se uma solução aquosa (67 mL) de persulfato de sódio (71 mmol). A reação procedeu por mais uma hora sob as condições supracitadas e três horas sob temperatura ambiente. Então, foram feitas três lavagens com diclorometano (20 mL por lavagem) em funil de separação de fases, com captação em erlenmeyer da fase menos densa, filtração, em funil com algodão e sulfato de sódio anidro, e evaporação do solvente em evaporador rotativo. Por fim, um óleo alaranjado foi obtido.

Figura 5 - Síntese do trímero da 1-pirrolidina **6**



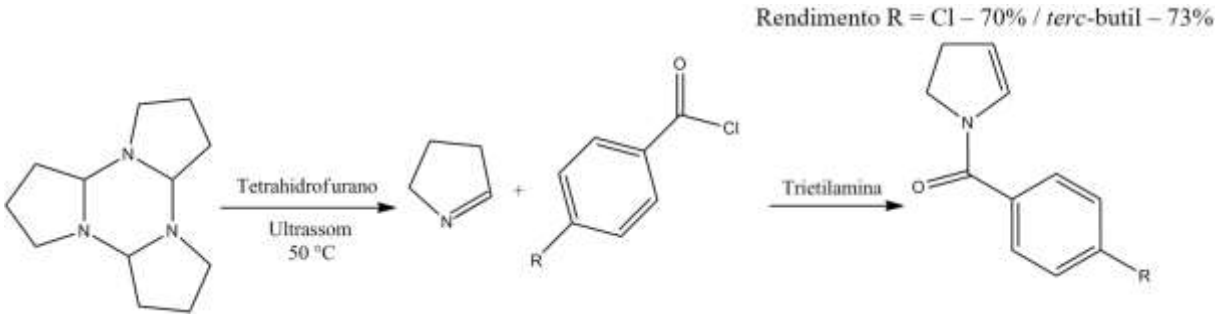
4 **6**

Fonte: O autor (2023).

4.2.2 SÍNTESE DA ENAMIDA **8**

Foi adicionado THF (85 mL) ao balão reacional contendo o trímero **6** (2g), o balão foi aquecido a 50 ºC e ficou sob ultrassom, por 30 minutos, em prol da formação da 1-pirrolina **5**. Foi adicionada lentamente a TEA (3,4 mL), por 30 minutos, adicionou-se o cloreto de benzoíla **7** (648,7 mmol) e a reação foi finalizada após duas horas. Em seguida, após filtração e remoção do solvente com evaporador rotativo, foi realizada a cromatografia em coluna com fase móvel composta por um sistema de solventes de Acetato de etila e Hexano (proporção 1:3, respectivamente) e a evaporação do solvente em evaporador rotativo.

Figura 6 - Síntese da enamida **8**



6 **5** **7** **8**

Fonte: O autor (2023).

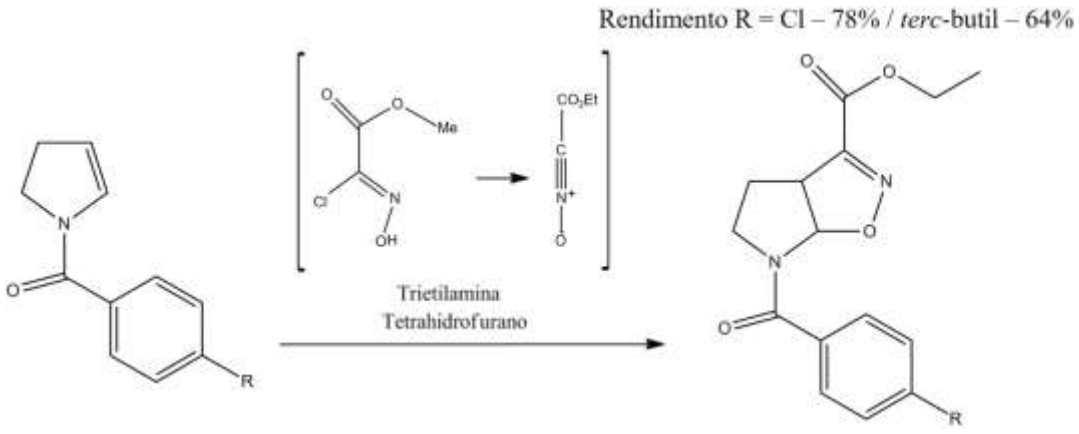
R: Cl / *terc*-butil.

4.2.3 SÍNTESE DO ÉSTER ISOXAZOLÍNICO **11**

Para a cicloadição, a enamida **8** (6,2 mmol) e THF (33 ml) e TEA (1,1 ml) destilados foram adicionados ao balão e submetidos à agitação magnética. Foi adicionado o cloroximidoacetato de etila **9** (7,13 mmol), ao longo de 50 minutos, solubilizado em THF (3,3 mL), com o auxílio de um funil de adição, para a formação *in situ* de um composto zwiteriônico, o óxido de nitrila **10**, e a reação permaneceu por mais 2h. Em seguida, o produto obtido foi filtrado em funil de vidro sinterizado com acetato de etila (15 mL), funil com algodão e sulfato de sódio anidro, foi realizada a cromatografia em coluna (acetato de etila / hexano 3:7) e a evaporação do solvente em evaporador rotativo.

Figura 7 – Síntese do éster **9**

9 **10**



8 **11**

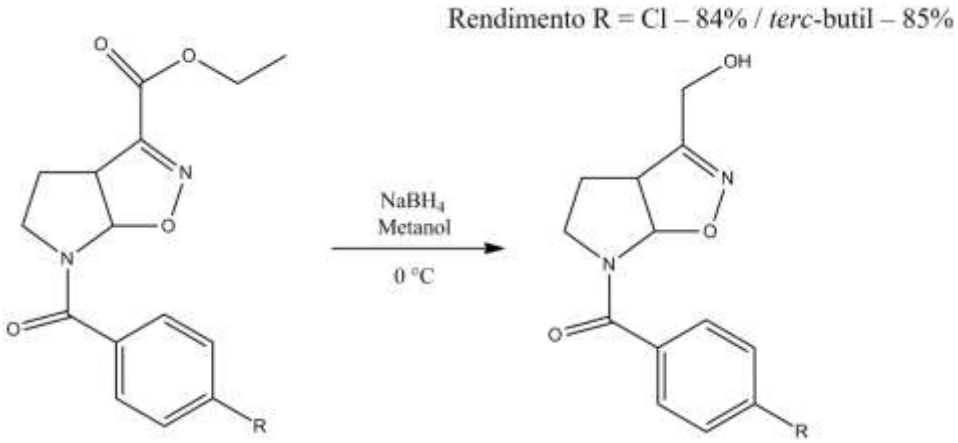
Fonte: O autor (2023).

R: Cl / *terc*-butil.

4.2.4 SÍNTESE DO ÁLCOOL ISOXAZOLÍNICO **12**

O cicloaduto **11** (4,771 mmol) foi solubilizado em metanol (70 mL) sob agitação magnética e temperatura de 0 ºC, foi adicionado $NaBH_4$ (14,48 mmol). Após uma hora, mais um equivalente do mesmo (14,48 mmol) foi adicionado. Finalizada a reação, o produto foi solubilizado em acetato de etila e solução saturada de NaCl, sendo feita sua extração em funil de extração com três lavagens em acetato de etila, sua secagem em funil com algodão e sulfato de sódio anidro e a evaporação do solvente em evaporador rotatório. Em seguida, foi realizada a cromatografia em coluna (acetato de etila / hexano 3:7) e a evaporação do solvente através de um evaporador rotativo.

Figura 8 – Síntese do álcool **12**



11 **12**

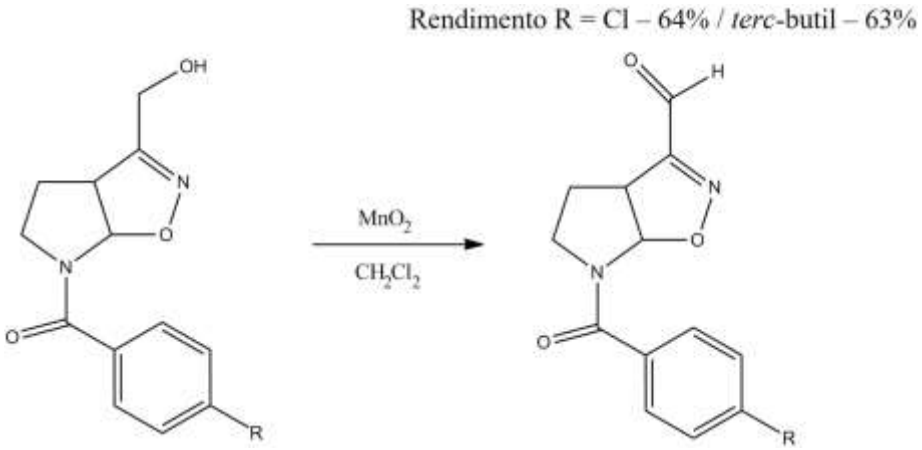
Fonte: O autor (2023).

R: Cl / *terc*-butil.

4.2.5 SÍNTESE DO ALDEÍDO ISOXAZOLÍNICO **13**

Com o álcool **12** (2,85 mmol) pesado em um balão de fundo redondo, foi feita sua solubilização em CH_2Cl_2 (69 mL) com agitação magnética e adicionou-se MnO_2 (41,8 mmol). Após o término da reação em 1h, foi feita uma filtração com funil de vidro sinterizado, utilizando diclorometano (15 mL), o filtrado foi transferido para um balão e o solvente foi removido com evaporador rotativo. Então, foi feita a cromatografia em coluna (acetato de etila / hexano 2:3) e o solvente foi removido através de um evaporador rotativo.

Figura 9 - Síntese do aldeído **13**



12 **13**

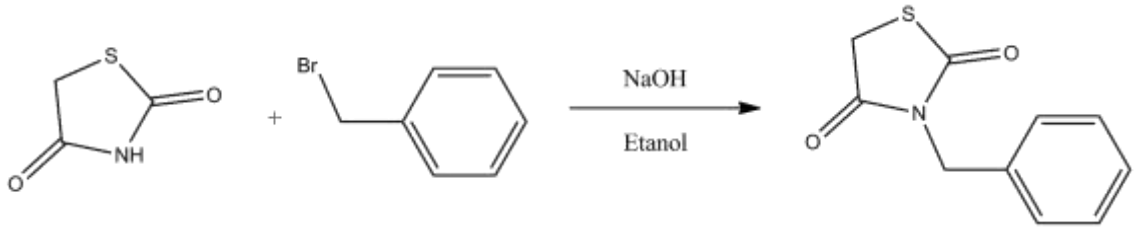
Fonte: O autor (2023).

R: Cl / *terc*-butil.

4.2.6 SÍNTESE DA TIAZOLIDINA-2,4-DIONA *N*-BENZILADA**16**

Para a obtenção da tiazolidina-2,4-diona *N*-alquilada **16**, foi feita a *N*-alquilação da tiazolidina-2,4-diona **14** (8,53mmol) com brometo de benzila **15** (8,54 mmol), sob agitação com agitador magnético em balão de fundo redondo com NaOH (10,24 mmol) em etanol (14 mL). Em seguida, foi realizada lavagem com acetato de etila e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. Então, o produto impuro, o qual era oleoso amarelado, foi purificado formando cristais brancos após ser solubilizado em etanol (10 mL) à temperatura ambiente e acondicionado em refrigerador por 24h, com mais 5 lavagens com etanol (10 mL à 2°C cada lavagem) realizadas no próprio balão de fundo redondo em que o produto foi guardado, sendo retirado o etanol com impurezas utilizando uma pipeta Pasteur, com uma posterior remoção do solvente restante com evaporador rotatório.

Figura 10: Síntese da tiazolidina-2-4-diona *N*-benziladas **16**



14 **15** **16**

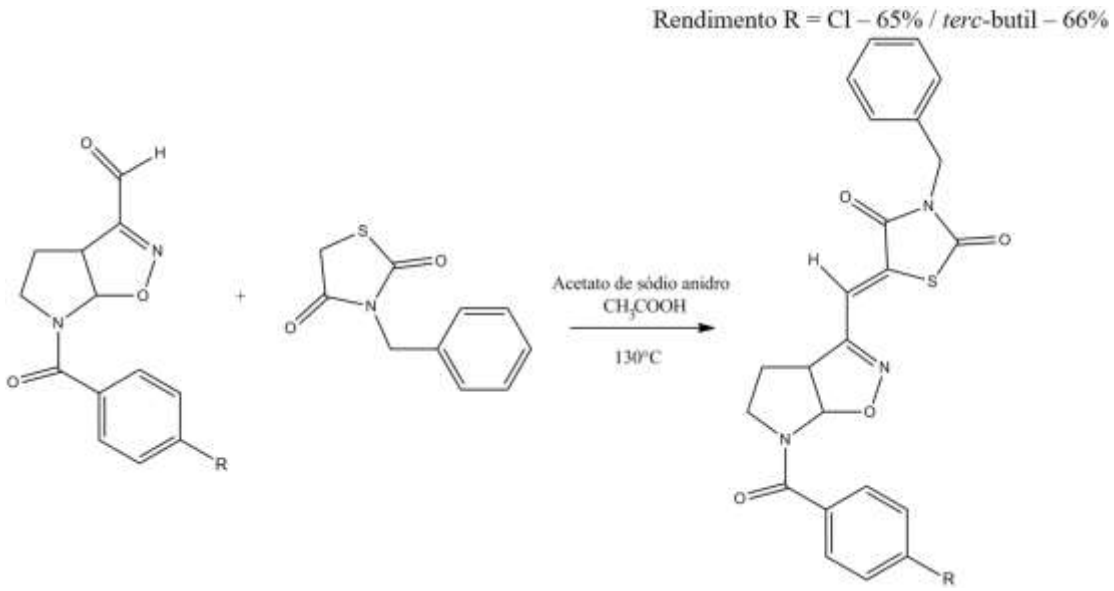
Fonte: O autor (2023).

R: Cl / *terc*-butil.

4.2.7 CONDENSAÇÃO ALDÓLICA DE KNOEVENAGEL

A tiazolidina **16 (**1,823mmol), sintetizada anteriormente, e acetato de sódio anidro (6,01 mmol) foram colocados em um balão e solubilizados em ácido acético glacial (7 mL) sob agitação magnética e foi adicionado o aldeído **13 (**1,823mmol). A reação ocorreu sob refluxo (130 °C) por 12h. Após resfriamento, foi adicionada água destilada e acetato de etila e tudo foi transferido para um funil de separação de fases, procedendo com três lavagens com adição de acetato de etila, recolhimento da fase orgânica, que foi seca sob sulfato de sódio anidro e evaporação do solvente em balão de fundo redondo e evaporador rotativo. Em seguida, a purificação do produto **3** foi finalizada com uma cromatografia em coluna (acetato de etila / hexano 3:7), e o solvente evaporado.

Figura 11: Síntese dos híbridos isoxazolina aza-bicíclica/tiazolidina-2-4-diona *N*-benziladas **3**

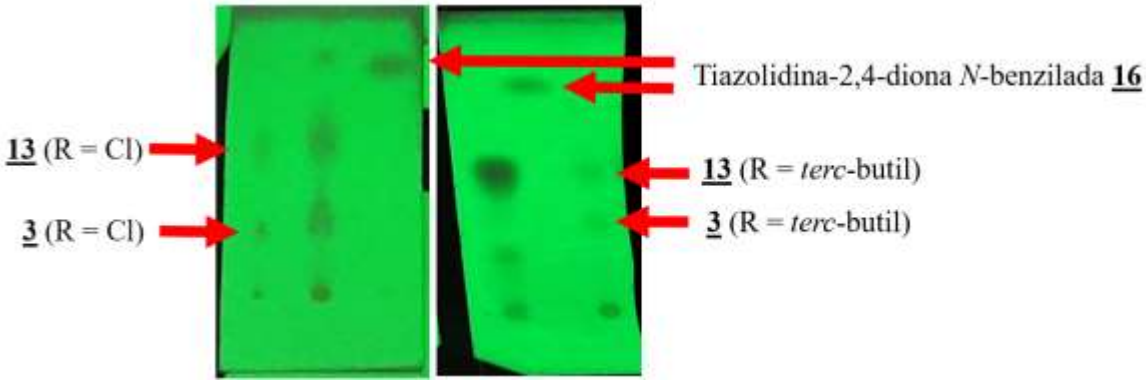


13 **16** **3**

Fonte: O autor (2023).

R: Cl / *terc*-butil.

Figura 12: CCDs das sínteses dos híbridos isoxazolina aza-bicíclica/tiazolidina-2-4-diona *N*-benziladas **3**



Fonte: O autor (2023).

13 (R = Cl): Aldeído isoxazolínico **13** (R = Cl);

13 (R = *terc*-butil): Aldeído isoxazolínico **13** (R = *terc-butil*);

3 (R = Cl): Isoxazolina aza-bicíclica /tiazolidina-2-4-diona *N*-benziladas **3** (R = Cl);

3 (R = *terc*-butil): Isoxazolina aza-bicíclica/tiazolidina-2-4-diona *N*-benziladas **3** (R= *terc-butil*);

Fase móvel composta por sistema de solventes = acetato de etila / hexano 3:7.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SÍNTESE DO TRÍMERO **6**

A reação se deu com a oxidação catalítica da pirrolidina **4**, com $AgNO_3$ como catalizador, sob 0 ºC e agitação, com persulfato de sódio e NaOH em água destilada. Com a respectiva extração com diclorometano em funil de separação de fases, com captação em erlenmeyer da fase aquosa, menos densa. As fases orgânicas (CH_2Cl_2) combinadas foram secas sob sulfato de sódio anidro e, após evaporação do solvente em evaporador rotativo, foi obtido o monômero da 1-pirrolina **5**, o qual formou seu trímero **6**, de coloração avermelhada e forte odor *sui generis*.

5.2 SÍNTESE DA ENAMIDA **8**

Como foi preciso formar o monômero da 1-pirrolidina **5**, foi adotado o fornecimento de temperatura e o uso de ultrassom para proceder a reação. Dessa maneira, com a energia térmica e sônica aplicadas, ocorreu a destrimerização do trímero **6** e foi possível realizar a síntese da enamida **8**, com rendimentos de 70% (R = Cl) e 73% (R = *terc*-butil).

5.3 SÍNTESE DO ÉSTER ISOXAZOLÍNICO **11**

A reação consiste em uma cicloadição 1,3-dipolar, a qual resulta na obtenção do cicloaduto **11**, um dos grupos farmacofóricos alvo desta rota sintética. Ela ocorreu com a participação do dipolarófilo, a enamida **8**, e de um dipolo, um composto zwiteriônico, o óxido de nitrila **10**, formado *in situ* a partir do clorooxiimidoacetato de etila **9**. Os rendimentos das reações foram de 78% (R = Cl) e 64% (R = *terc*-butil).

5.4 SÍNTESE DO ÁLCOOL ISOXAZOLÍNICO **12**

Tendo em vista que a redução do éster isoxazolínico **11** em C3 para aldeído **12** não ocorreria como desejado, pelo fato dos reagentes tradicionais para reações do gênero não promoverem a reação esperada, deixando os ésteres **11** intactos, o $NaBH_4$ foi utilizado na reação como um agente redutor brando, reduzindo o éster **11** a álcool isoxazolínico **12**, com rendimentos de 84% (R = Cl) e 85% (R = *terc*-butil).

5.5 SÍNTESE DO ALDEÍDO ISOXAZOLÍNICO **13**

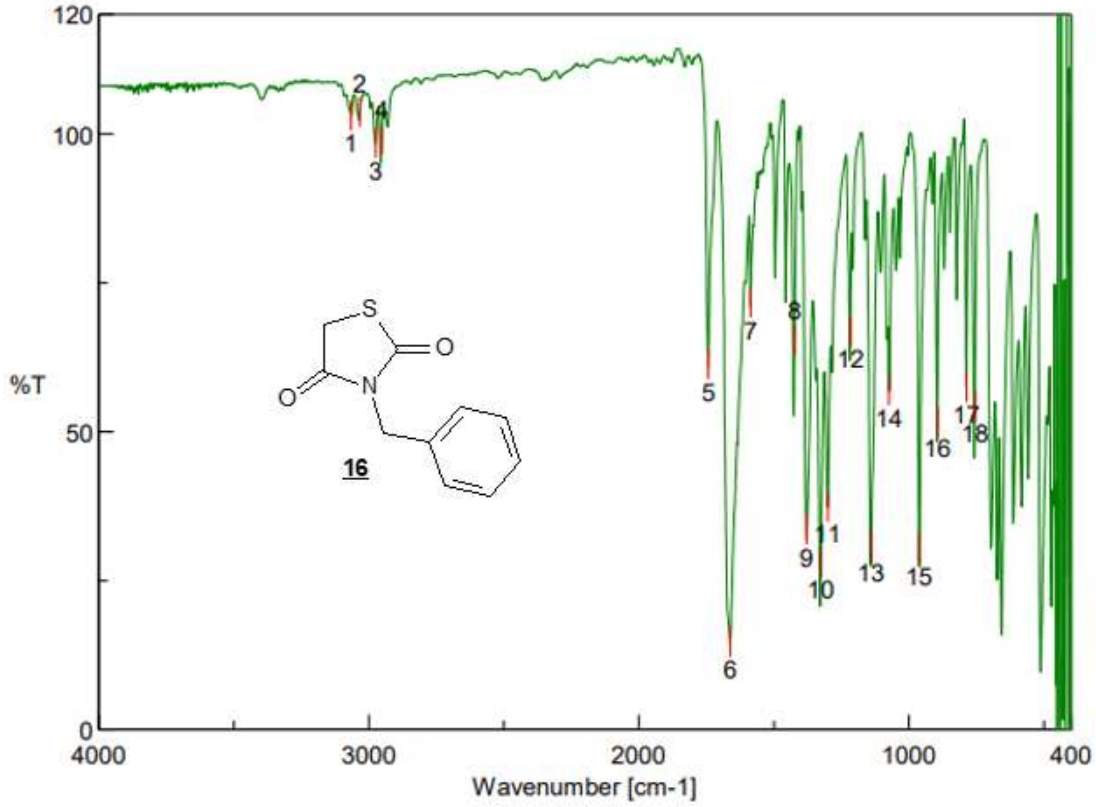
Tendo em vista as indicações na literatura do poder oxidativo do MnO_2 em reações do gênero, utilizou-se MnO_2 ativado como oxidante brando para oxidar o álcool **12**, produzindo o aldeído isoxazolínico **13**. Assim, a reação procedeu com um tempo curto, sob temperatura ambiente e sem precisar alterar a atmosfera da mesma, com rendimentos de 64% (R = Cl) e 63% (R = *terc*-butil).

5.6 SÍNTESE DA TIAZOLIDINA-2,4-DIONA **16**

A síntese da tiazolidina-2,4-diona *N*-benzilada **16** foi realizada por meio da *N*-alquilação da tiazolidina-2,4-diona **14** com brometo de benzila **15** e NaOH em etanol. O produto impuro obtido era oleoso e amarelado, o mesmo foi purificado sendo solubilizado 5 vezes em etanol sob temperatura ambiente e acondicionado em refrigerador por, formando cristais, os quais foram tomando tonalidade branca ao longo da remoção das impurezas amarelas no etanol. Com a remoção do solvente através de evaporador rotativo, os cristais passaram para a forma de um sólido branco e quebradiço, com rendimento de 45%. O produto tinha baixa solubilidade em etanol gelado, isso contribuiu para uma queda no rendimento da reação em questão para o valor supracitado.

5.6.1 ANÁLISE ESPECTROMÉTRICA (IV) DA TIAZOLIDINA-2,4-DIONA **16**

Figura 13: Espectro de IV-FT (ATR) da molécula **16** (*N*-benzil-tiazolidina-2,4-diona)



Fonte: O autor (2023).

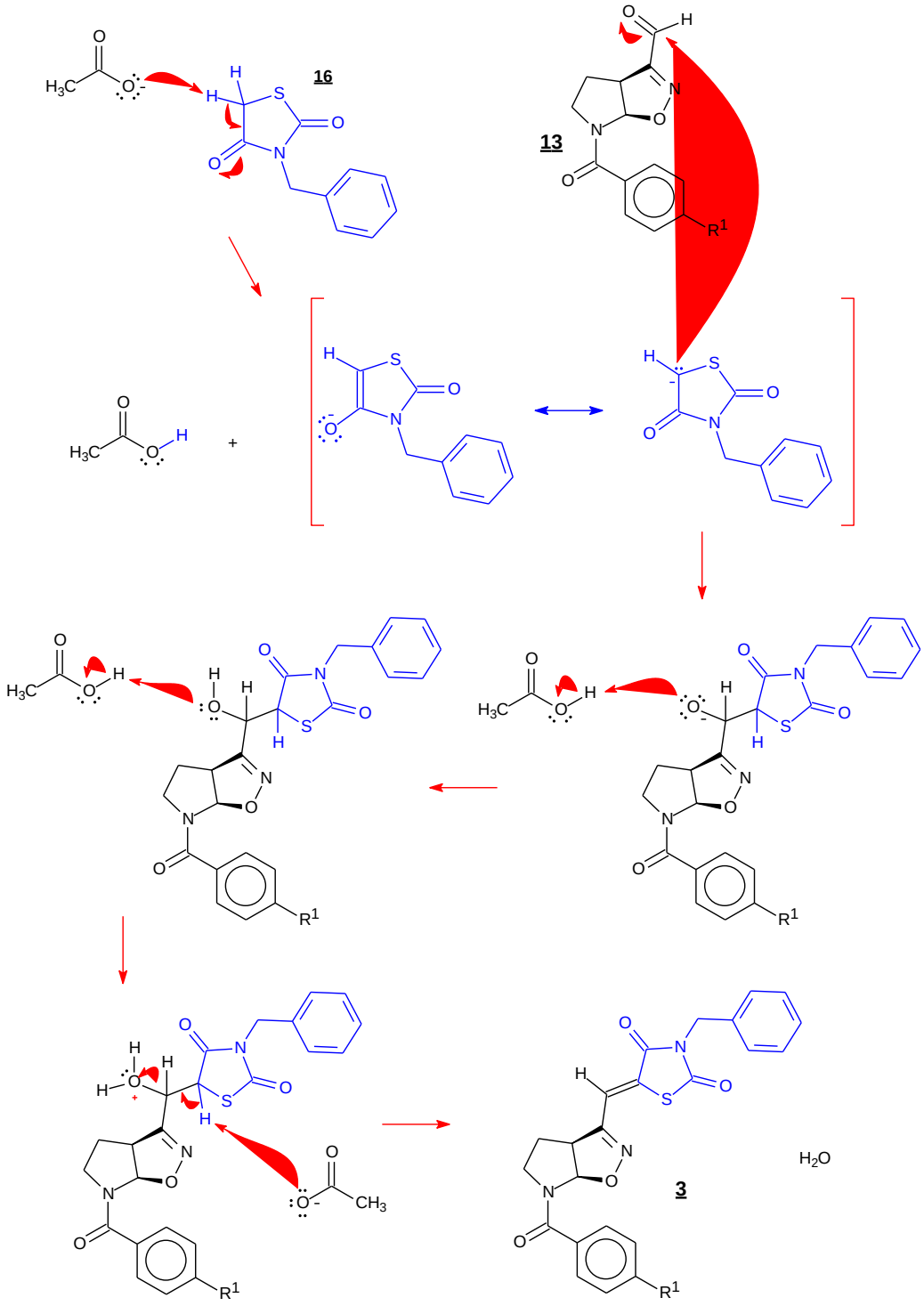
Algumas bandas características corroboram a estrutura, como em 3065 e 3033 cm^{-1}, referente aos estiramentos de C-H aromáticos. Entre 2952 e 2974 cm^{-1}, bandas de estiramento C-H dos metilenos estão presentes. As principais bandas correspondem aos estiramentos das duas carbonilas, em 1742 cm^{-1} (5: SC=O) e 1661 (6: NC=O) cm^{-1} respectivamente. Em 1325 cm^{-1} banda de estiramento S-C aparece em 1324 cm^{-1} (10).

5.7 CONDENSAÇÃO ALDÓLICA DE KNOEVENAGEL

Na Condensação aldólica de Knoevenagel ocorreu a formação de um carbânion no núcleo tiazolidina-2,4-diona **16**, utilizando acetato de sódio anidro como base, que atacou o carbono da carbonila do aldeído **13**, seguindo para uma desidratação gerando uma molécula híbrida contendo núcleos isoxazolina aza-bicíclica pirrolidínica e tiazolidina-2,4-diona *N*-benzilada **3**. Após terem sido purificados através de cromatografia em coluna com sílica (acetato de etila / hexano 3:7) e submetidos ao sistema de alto vácuo para remoção completa do solvente, os produtos finais **3** apresentaram os rendimentos de 65% (R = Cl) e 66% (R = *terc*-

butil), sendo um composto oleoso amarelo (R = Cl) e um sólido quebradiço com coloração bege amarelada (R = *terc*-butil).

Figura 14: Mecanismo da Condensação Aldólica de Knoevenagel



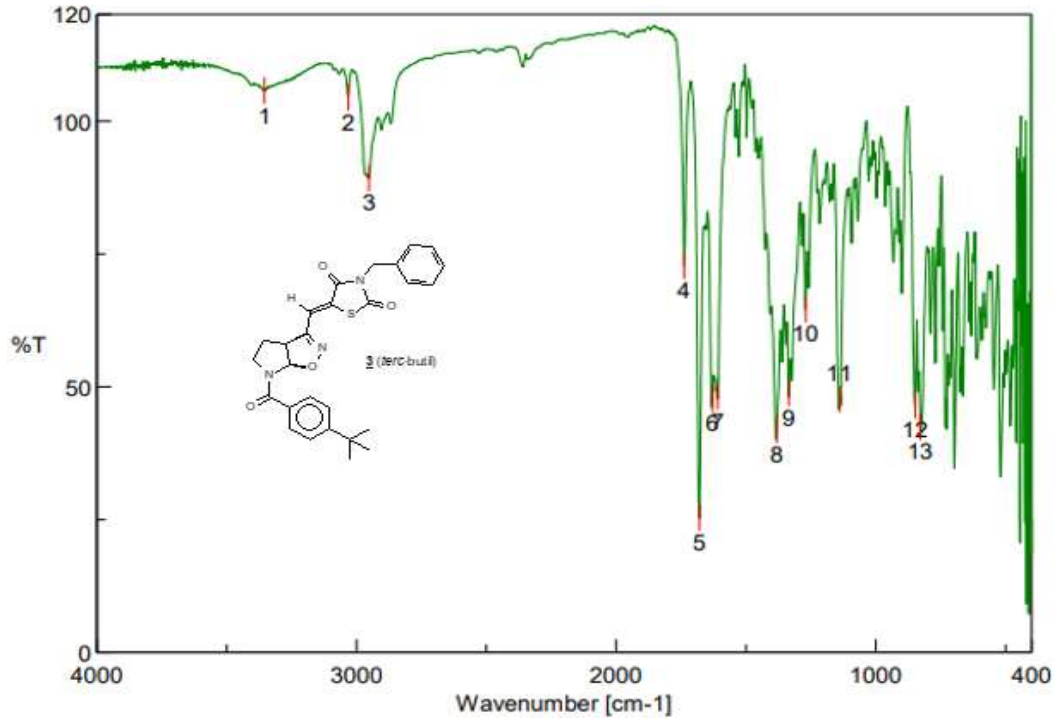
Fonte: O autor (2023).

R^1: Cl / *terc*-butil.

5.7.1 ANÁLISE ESPECTROMÉTRICA DOS HÍBRIDOS **3**

5.7.1.2 ANÁLISE ESPECTROMÉTRICA DOS HÍBRIDOS **3** (R = *terc*-butil)

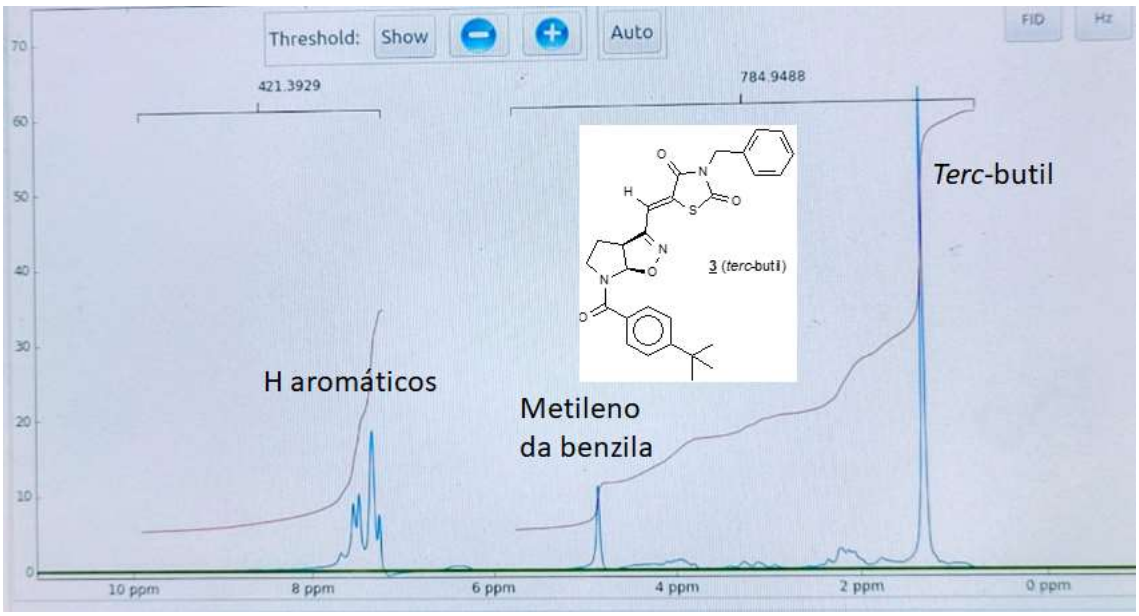
Figura 15: Espectro de IV-FT (ATR) da molécula **3** (*terc*-butil)



Fonte: O autor (2023).

No espectro de IV-FT podemos observar bandas características que corroboram a estrutura do híbrido **3** (*terc*-butil). Na região próxima a 3031 cm^{-1} (2) aparecem bandas de estiramento C-H de HC=C da ligação dupla vinilidênica, assim como C-H aromáticos. Na região 2952 cm^{-1} (3) aparecem estiramentos das ligações C-H das porções saturadas da molécula. As carbonilas apresentam bandas de estiramento típicos; em 1738 cm^{-1} (4) (SC=O), em 1679 cm^{-1} (5) (C=O benzoila), 1629 cm^{-1} (6) (NC=O). Ainda em 1609 cm^{-1} (7), observa-se a banda referente ao estiramento C=C da ligação dupla vinilidênica. Na região de impressão digital, algumas bandas se destacam com 1383 cm^{-1} (8) da ligação S-CO, 1334 cm^{-1} (9) N-CO e 1139 cm^{-1} (11) do estiramento da ligação O-C da isoxazolina.

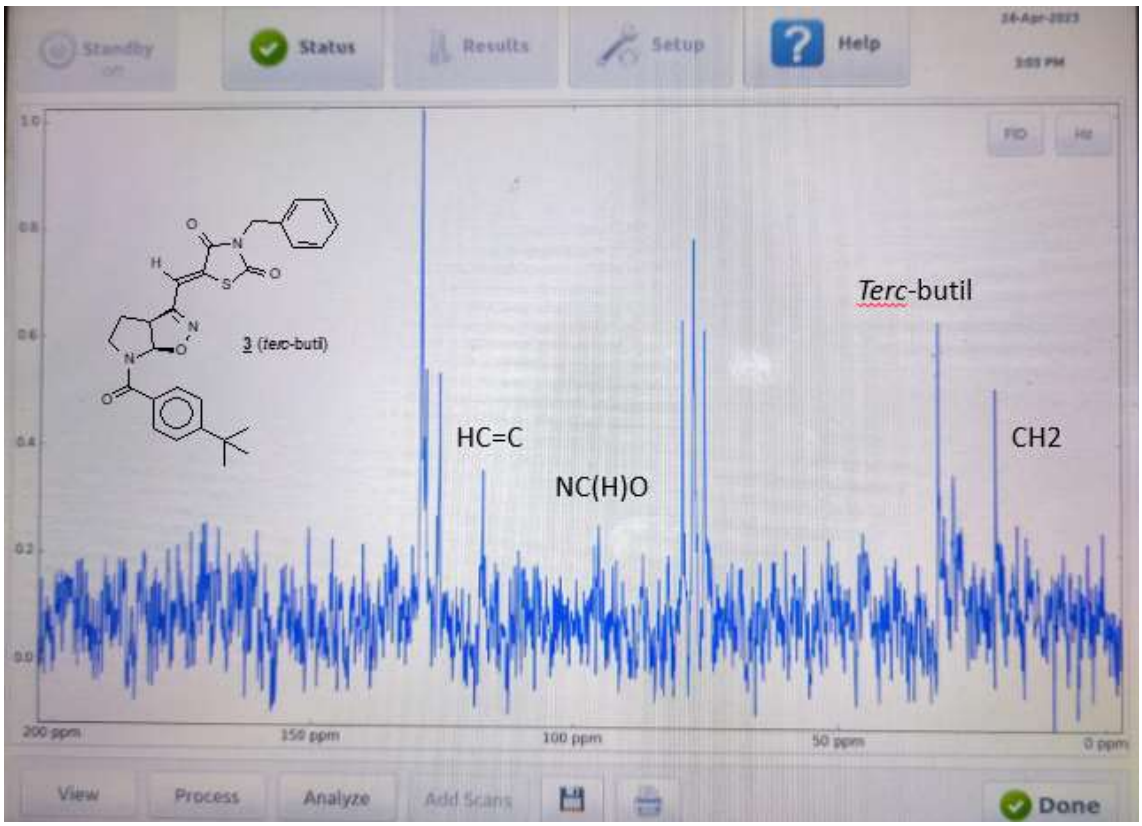
Figura 16: Espectro de RMN ^{1}H (60 MHz) da molécula **3** (*terc*-butil)



Fonte: O autor (2023).

Apesar da resolução do espectro de RMN ^{1}H ser baixa (por ser 60 MHz), podemos atribuir alguns sinais inequívocos que justificam a estrutura da molécula **3** (*terc*-butil). Em 1,4 ppm o simpleto integrando para 9 H corresponde aos hidrogênios do grupo *terc*-butila. Em 4,4 ppm, o simpleto que integra para 2H, é relativo aos hidrogênios do metileno do grupo benzila. Entre 7,0 e 8,0 ppm, o multipleto que integra para 10 H, corresponde aos 9 hidrogênios aromáticos e ao hidrogênio vinílico exocíclico. Desta forma, podemos inferir que as duas porções isoxazolina e tiazolidinadina-2,4-diona estão presentes na estrutura do híbrido. Os sinais de baixa intensidade e de baixa resolução são dos hidrogênios ligados em carbonos saturados.

Figura 17: Espectro de RMN ^{13}C (15 MHz) da molécula **3** (*terc*-butil)



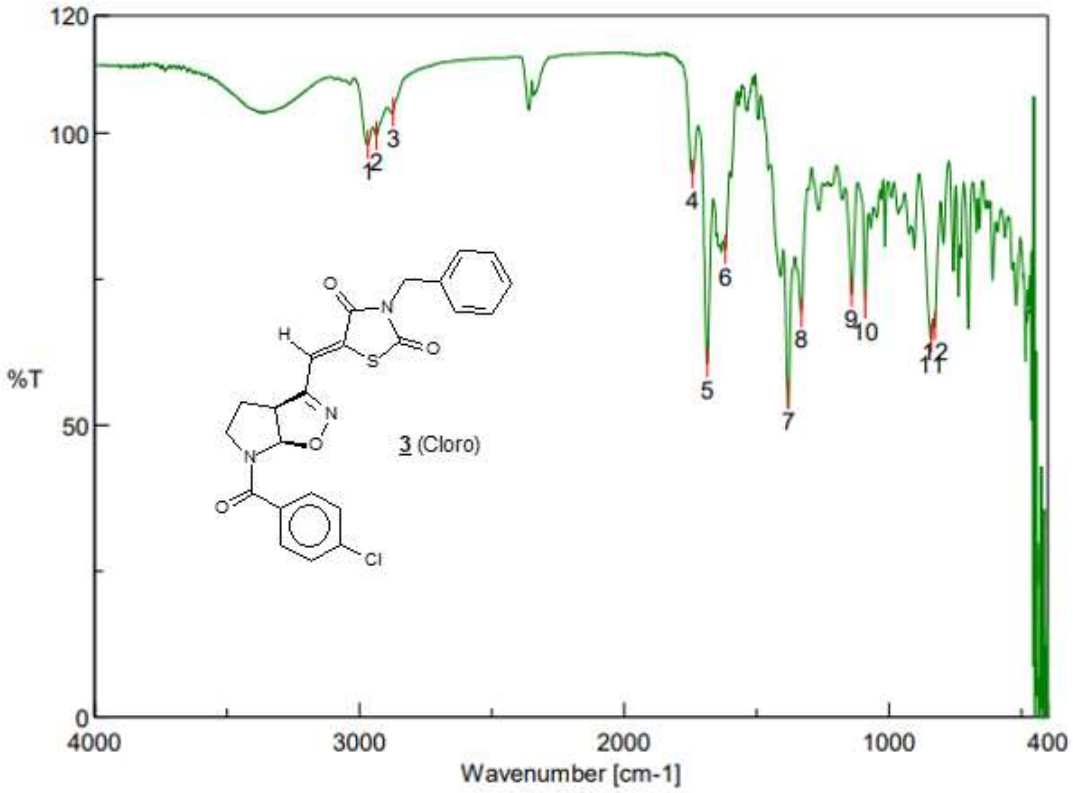
Fonte: O autor (2023).

O espectro de RMN ^{13}C, apesar de ser obtido com mais de 3.000 *scans* em cerca de 3,5 horas, a resolução foi baixa, assim como o ruído largo, devido à complexidade da estrutura e principalmente à potência do equipamento.

No entanto, alguns sinais característicos puderam ser detectados, como aquele em 31 ppm referente aos carbonos das três metilas. Em torno de 21 ppm, o sinal do metileno CH_2 do grupamento benzila se destaca. Temos ainda em 94 ppm um sinal característico do carbono CH da junção dos anéis N-C-O.

5.7.1.3 ANÁLISE ESPECTROMÉTRICA DOS HÍBRIDOS **3** (R = Cl)

Figura 18: Espectro de IV-FT (ATR) da molécula **3** (Cl)

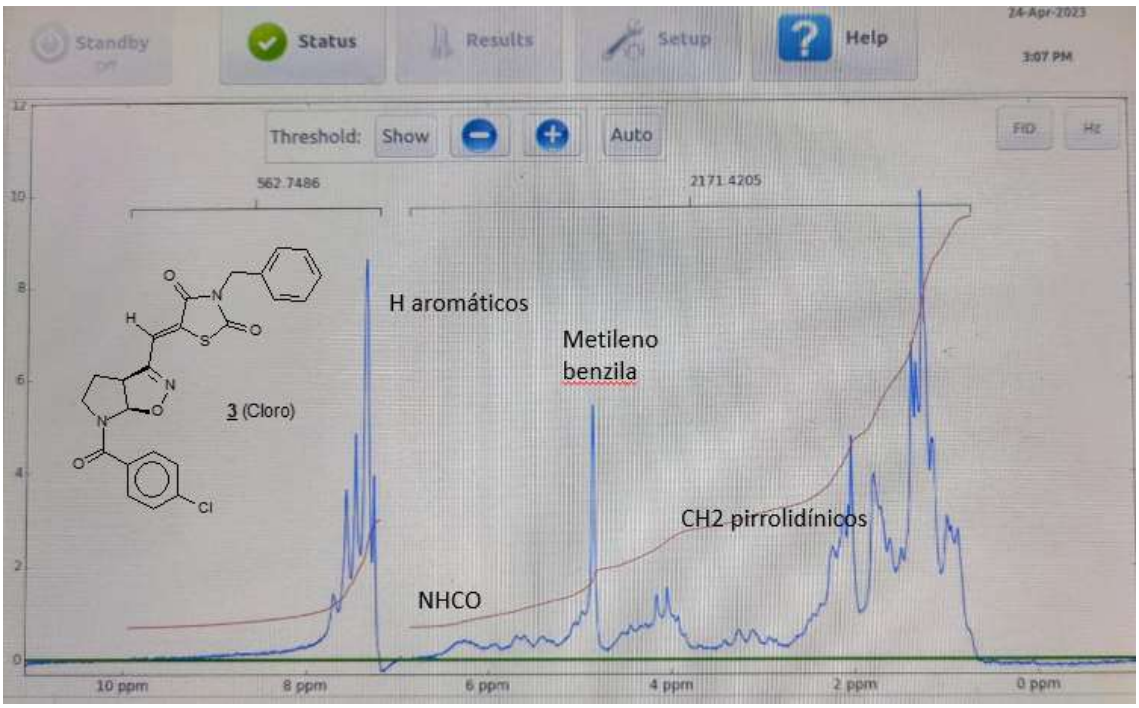


Fonte: O autor (2023).

A amostra **3** (Cl), ao contrário da anterior, não cristalizou, apresentando-se como um óleo viscoso, fazendo com que algumas bandas não ficassem nítidas, como aquelas acima de 3.000 cm^{-1} dos C-H aromáticos e vinilideno.

Entre 2872 e 2967 cm^{-1} aparecem as bandas referentes aos estiramentos C-H da porção saturada da molécula. As carbonilas apresentam bandas de estiramento típicos; em 1742 cm^{-1} (4) (SC=O), em 1686 cm^{-1} (5) (C=O benzoila), 1617 cm^{-1} (6) (NC=O). Ainda em 1615 cm^{-1} (6), observa-se a banda referente ao estiramento C=C da ligação dupla vinilidênica. Na região de impressão digital, algumas bandas se destacam com 1377 cm^{-1} (7) da ligação S-CO, 1330 cm^{-1} (8) N-CO e 1141 cm^{-1} (9) do estiramento da ligação O-C da isoxazolina.

Figura 19: Espectro de RMN ^{1}H (60 MHz) da molécula **3** (Cl)



Fonte: O autor (2023).

O sinal que se destaca é o simpleto em 4,6 ppm, integrando para 2H, sendo atribuído aos hidrogênios do metileno do grupo benzila. Entre 7,00 e 8,00 ppm, os nove hidrogênios aromáticos e o hidrogênio H-C=C do vinilideno, aparecem como um mutipleto, integrando para 10 hidrogênios. Apesar da baixa resolução, percebe-se um sinal característico, baseado em espectros de outras moléculas que possuem o núcleo isoxazolina aza-bicíclica, sinal alargado em 6,20 ppm, referente ao hidrogênio metínico N-CH-O da junção do biciclo.

Percebe-se também entre 0,5 e 1,8 ppm, sinais que não pertencem à molécula, na região hidrogênios muito blindados de impureza graxa, o que justifica a não obtenção de amostra cristalina, mas sim como óleo viscoso, apesar de ter sido submetida à técnicas de purificação como tentativa de recristalização e cromatografia em coluna.

Tabela 1 – Rendimentos reacionais em %

Produtos	R = Cl	R = *terc*-butil
Enamidas **8**	70	73
Ésteres **11**	78	64
Álcoois **12**	84	85
Aldeídos **13**	64	63
Híbridos **3**	65	66

Fonte: O autor (2023).

6 CONCLUSÃO

Dessa maneira, foram sintetizados os aldeídos isoxazolínicos pirrolidínicos **13**, a tiazolidina-2,4-diona *N*-alquilada **16** e foi realizada a condensação de Knoevenagel entre ambos. Deste modo, foi possível realizar a hibrização molecular para a obtenção de moléculas contendo o núcleo isoxazolina aza-bicíclica pirrolidínica e tiazolidina-2,4-diona *N*-alquiladas **3**, com sua confirmação estrutural via IV-FT e RMN, o que comprovou que o objetivo sintético do presente trabalho foi atingido.

Assim, as moléculas finais com núcleo isoxazolina aza-bicíclica pirrolidínica e tiazolidina-2,4-diona *N*-alquiladas **3** poderão ser submetidas à atividade tripanocida, para avaliação da atividade biológica. Além disso, como foi efetivada a confirmação da possibilidade de síntese das moléculas em questão, através da estratégia sintética proposta, poderá ser ampliada a série de moléculas com variações em seus substituintes.

7 REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Valderes M. *et al*. Synthesis of new aza-bicyclic 2-isoxazolines by 1,3-dipolar cycloaddition of endocyclic enecarbamates and enamides with nitrile oxides. **Tetrahedron Letters**, [*s. l*], v. 50, n. 6, p. 684-687, fev. 2009.

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.

ARAÚJO NETA, Marlene Saraiva de Araújo. **Planejamento, síntese e atividade tripanocida e leishmanicida de novos derivados híbridos de heterobiciclos 2-isoxazolina aza-bicíclica e 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a] pirazina**. 2019. Tese (Doutorado em Inovação Terapêutica) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019.

COURA, J. R.; Dias, J. C. P. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease - 100 years after its Discovery. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 104, p. 31-40, 2009.

COURA, J. R. Doença de Chagas: o que é conhecido e o que é necessário - um artigo de fundo. **Mem Inst Oswaldo Cruz** *102* (Suppl. I): p. 113-122. 2007.

COUTINHO, Felipe Neves. **Síntese e Avaliação das Atividades Anticâncer e Antiparasitárias de Novos Derivados Híbridos Isoxazolina aza-bicíclica/tiazol e Derivados Di-Fenil Isoxazóis**. Tese de Doutorado Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas UFPE./ Nantes (França) 2021.

DE MENEZES, D. da R. *et al*. Hydroxamic acid derivatives: A promising scaffold for rational compound optimization in Chagas disease. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, 2016.

GHIDINI, E. *et al*. Discovery of a novel isoxazoline derivative of prednisolone endowed with a robust anti-inflammatory profile and suitable for topical pulmonary 358 administration. **Steroids**, 2015.

ISHRA, G.; SACHAN, N.; CHAWLA, P. Synthesis and Evaluation of Thiazolidinedione-Coumarin Adducts as Antidiabetic, Anti-Inflammatory and Antioxidant Agents. **Letters in Organic Chemistry**, v. 12, p. 429-445, 2015.

ISMAIL, T. *et al*. Design and Synthesis of Novel 1,2,3-Triazole- and 2-Isoxazoline-Based Bis-Heterocycles as Immune Potentiators. **Archiv der Pharmazie**, 2015.

KROPF, Simone Petraglia, Azevedo, Nara e Ferreira, Luiz Otávio. Doença de Chagas: A construção de um fato científico e de um problema de saúde pública no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**. v. 5, n. 2 , p. 347-365, 2000.

LAFEPE BENZNIDAZOL: Benznidazol. [bula]. Responsável técnico Leduar Guedes de Lima. Recife: Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A - LAFEPE; 2018.

LEITE, Franco Henrique. *et al.* Structure-guided Discovery of Thiazolidine-2,4-dione Derivatives as a Novel Class of Leishmania Major Pteridine Reductase 1 Inhibitors; **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 123, p. 639-648, 2016.

MISHRA, G.; SACHAN, N.; CHAWLA, P. Synthesis and Evaluation of Thiazolidinedione-Coumarin Adducts as Antidiabetic, Anti-Inflammatory and Antioxidant Agents. **Letters in Organic Chemistry**, 2015.

MOREIRA, Thiago Luiz de B. *et al*. Effect of Thiazolidine LPSF SF29 on the growth and morphology of *Trypanosoma cruzi*. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 41, p. 9 183-187, 2013.

MOTA, Fernanda Virginia Barreto. *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.

REIS, Sílvio Leandro Gonçalves Bomfim *et al*. Síntese e avaliação preliminar da atividade antinociceptiva de novas isoxazolil-aril-hidrazonas. **Química Nova**, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 76-81, 2011.