



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO



**Síntese de novos derivados triazólicos do eugenol de
interesse medicinal**

Henrique Pereira Orenha

**Ribeirão Preto
2022**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto

Síntese de novos derivados triazólicos do eugenol de interesse medicinal

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos

Orientado: Henrique Pereira Orenha

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Versão corrigida da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 25/10/2022. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto

2022

RESUMO

ORENHA, H. P. **Síntese de novos derivados triazólicos do eugenol de interesse medicinal.** 2022. 139f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Atualmente, uma das mais importantes doenças tropicais negligenciadas é a Leishmaniose. Essa parasitose atinge vários países, com cerca de milhares de pessoas infectadas. Entretanto, o tratamento da Leishmaniose existente apresenta algumas falhas, como toxicidade, período do tratamento e vias parenterais de administração prolongados, além do desenvolvimento de resistência das cepas do parasita. É descrito na literatura que o eugenol e seus derivados possuem potencial como candidatos a leishmanicidas. Assim, este trabalho tem como objetivo a síntese de um novo padrão de derivados de eugenol contendo um anel de 1,2,3-triazol visando a avaliação de sua atividade farmacológica. Para tanto, reações de cicloadição 1,3-dipolar envolvendo uma azida derivada do eugenol e propargilas funcionalizadas foram utilizadas. Com isso, o projeto contribuiu com bons candidatos a leishmanicidas analisados usando ensaios *in vitro*.

Palavras-chave: eugenol, triazol, leishmaniose.

ABSTRACT

ORENHA, H. P. **Synthesis of new eugenol triazolic derivatives of medicinal interest.** 2022. 139p. Dissertation (Master). Faculty of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto – University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Currently, one of the most important neglected tropical diseases is Leishmaniasis. This parasitosis occurs in about many countries, with around thousands of people infected. However, the treatment of existing Leishmaniasis has some flaws, such as toxicity, treatment period and prolonged parenteral routes of administration, in addition to the development of resistance of the strains of the parasite. It is known in the literature that eugenol and its derivatives have potential as candidates for leishmanicidal drugs. Thus, this work aims to synthesize a new pattern of eugenol derivatives containing a 1,2,3-triazole ring in order to evaluate its pharmacological activity. Therefore, 1,3-dipolar cycloaddition reactions involving an azide derived from eugenol and functionalized propargyls were used. Thus, the project contributed with good candidates for leishmanicidal drugs analyzed using in vitro assays.

Keywords: eugenol, triazole, leishmaniasis.

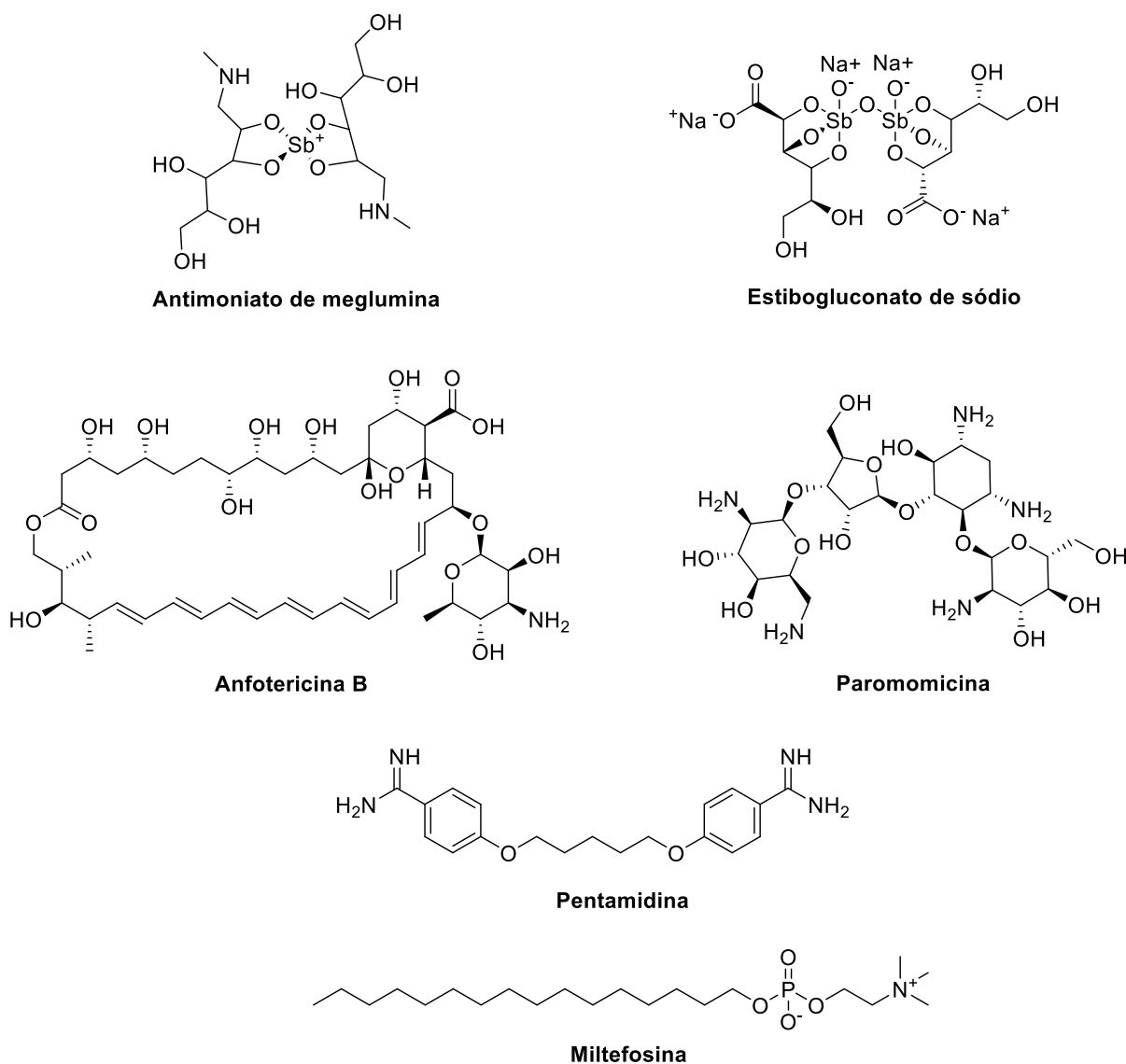
INTRODUÇÃO

Leishmaniose

Atualmente, uma das mais importantes doenças tropicais negligenciadas é a Leishmaniose, causada pelo protozoário de gênero *Leishmania*.(CALDAS et al., 2019; TEIXEIRA et al., 2018) Seu ciclo de vida tem início quando a fêmea do flebotomíneo (que é hematófaga), pica o hospedeiro para se alimentar. É nesse momento que o parasita entra na corrente sanguínea na forma de vida promastigota, onde as células fagocíticas mononucleares (macrófagos, por exemplo) o fagocitam. Já no interior dessa célula, o promastigota se transforma em amastigota, e ele faz fissão binária até romper o macrófago para então infectar outras células do sistema fagocitário mononuclear. Assim, quando mais células são destruídas, a infecção torna-se sintomática por meio de diferentes manifestações clínicas,(CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019) tais como visceral,(VAN GRIENSVEN et al., 2019) cutânea(HANDLER et al., 2015) e muco-cutânea.(SCHWING et al., 2019; TEIXEIRA et al., 2018; HANDLER et al., 2015)

Dados epidemiológicos em 2020 mostraram cerca de 220 mil novos casos de Leishmaniose no mundo, em maior parte presente em países na área do Mediterrâneo Oriental, alguns da África e outros da América, como o Brasil.(WHO, 2020) No mesmo ano, o Brasil continha aproximadamente 16 mil casos de Leishmaniose cutânea, e em torno de 1,9 mil de Leishmaniose visceral.(BRASIL, 2022)

Com o objetivo de combater essa enfermidade, antimonial pentavalentes ainda são os fármacos de escolha no tratamento contra alguns tipos de Leishmaniose.(DUTRA et al., 2016) Dentre eles, há o Estibogluconato de sódio,(PASA et al., 2005) o Antimoniato de meglumina,(SALEEM et al., 2018; IFTIKHAR et al., 2017) entre outros (**Figura 1**). Há também outros fármacos leishmanicidas comumente indicados, tais como a Miltefosina,(CALDAS et al., 2019) Anfotericina B,(MOSIMANN et al., 2018) Pentamidina e Paromomicina.(KAPIL et al., 2018; VARIKUTI et al., 2018; WHO, 2017)

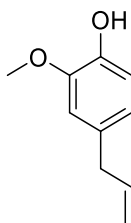
Figura 1 – Fármacos utilizados no controle da Leishmaniose.

Entretanto, a terapia para tratamento da Leishmaniose existente apresenta algumas falhas associadas ao comprometimento da eficácia, como a toxicidade, período do tratamento e vias parenterais de administração prolongados,(ISLAMUDDIN et al., 2016) além do desenvolvimento de resistência das cepas do parasita a esses tratamentos.(TEIXEIRA et al., 2018) Desta forma, a busca por novos candidatos a fármacos leishmanicidas é uma atividade necessária.(VARIKUTI et al., 2018)

Eugenol

Metabólitos secundários de plantas podem desempenhar um papel importante no processo de descobrimento de fármacos, principalmente visando o tratamento de doenças negligenciadas.(SCHMIDT et al., 2012) Neste contexto, o óleo essencial rico em eugenol (**Figura 2**), um fenilpropanóide, apresenta diversos efeitos biológicos de interesse, tais como atividade bactericida, antifúngica, anti-inflamatória,(EL-KADY et al., 2019; SANTOS et al., 2019; TEIXEIRA et al., 2018) além de leishmanicida.(EL-KADY et al., 2019; SANTOS et al., 2019; TEIXEIRA et al., 2018; RAJA, et al., 2017; DUTRA et al., 2016) Sua principal fonte natural é o Cravo-da-índia, ou *Eugenia caryophyllata*.(TEIXEIRA et al., 2018)

Figura 2 – Eugenol.



Já é descrito na literatura que o eugenol pode promover no organismo humano um aumento da concentração de óxido nítrico, através do estímulo do sistema imunológico, para combater o parasita.(KAR et al., 2021; NISAR et al., 2021; VARIKUTI et al., 2018; ISLAMUDDIN et al., 2016) Outros dados mostram que esse derivado de fenol poderia causar morte celular em ambas as formas de vida do protozoário causador da Leishmaniose.(NEJAD et al., 2017) Complementar a isso, estudos mostraram a estrutura desse fenilpropanóide analisada por meio de Docagem Molecular, tendo como alvo o sítio de ligação da enzima diidroorotato desidrogenase de *L. braziliensis* com uma interação energeticamente favorável, inibindo-a, o que desfavorece o funcionamento da mitocôndria do protozoário(CLEMENTE et al., 2022)

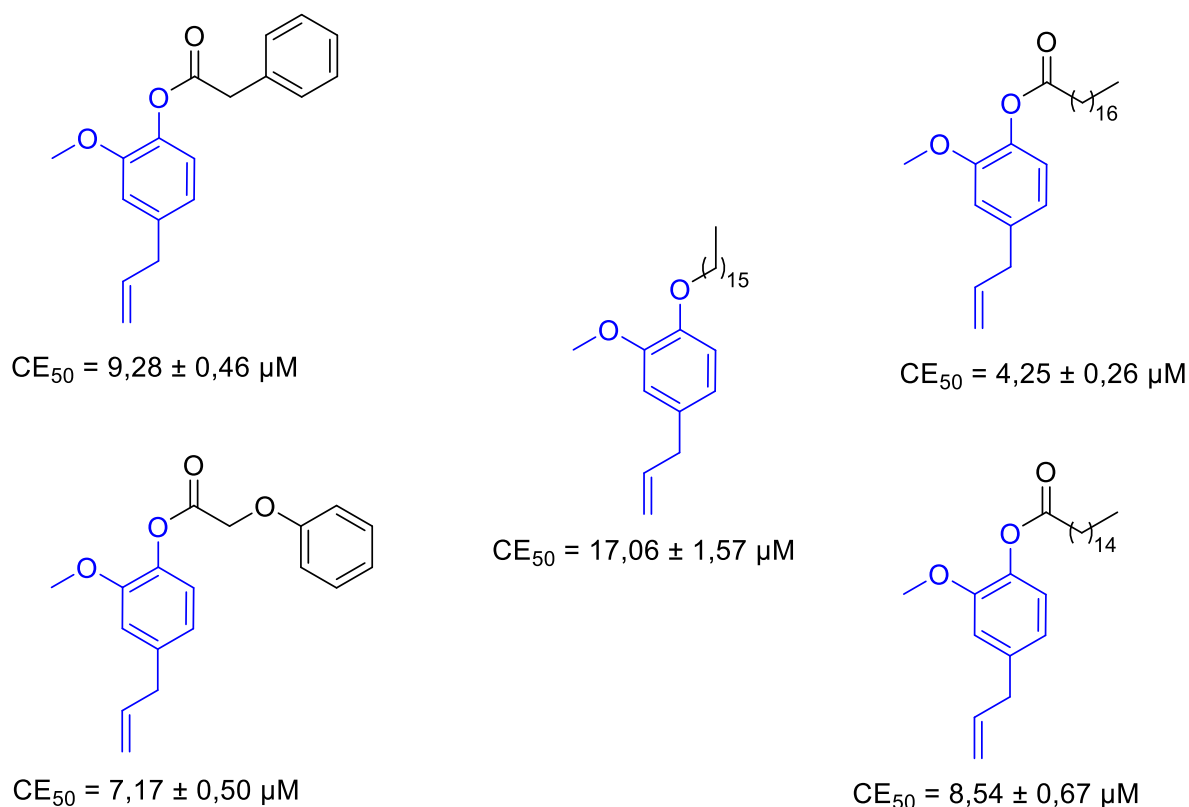
O eugenol pode também ser usado em combinação com medicamentos para aumentar a eficácia do referido tratamento, especialmente contra cepas resistentes a medicamentos.(EL-KADY et al., 2019)

Em humanos, esse produto natural é metabolizado principalmente através da formação de conjugados com sulfato e com glicuronídeo pelo fígado.(FISCHER et al., 1990) A sua dosagem em excesso pode levar à saturação dessas vias de sulfato e de glicuronídeo, e à

conjugação de eugenol com glutathiona, levando à uma depleção de glutathiona intracelular, o que resulta em morte hepatocelular.(VASILIADOU, 2018; THOMPSON et al., 1991) Além disso, esse fenilpropanóide pode apresentar, quando em excesso no organismo, efeitos genotóxicos em fibroblastos humanos VH10 e em células Caco-2 do cólon, assim como efeitos não-prejudiciais ao DNA em células de hepatocarcinoma humano.(NISAR et al., 2021; SLAMENŇOVÁ et al., 2009)

A partir do eugenol, alguns derivados sintéticos já foram preparados e apresentam atividade leishmanicida mais acentuada que o precursor para a forma amastigota de *L. donovani* (**Figura 3**).(TEIXEIRA et al., 2018; RAJA, et al., 2017; DUTRA et al., 2016)

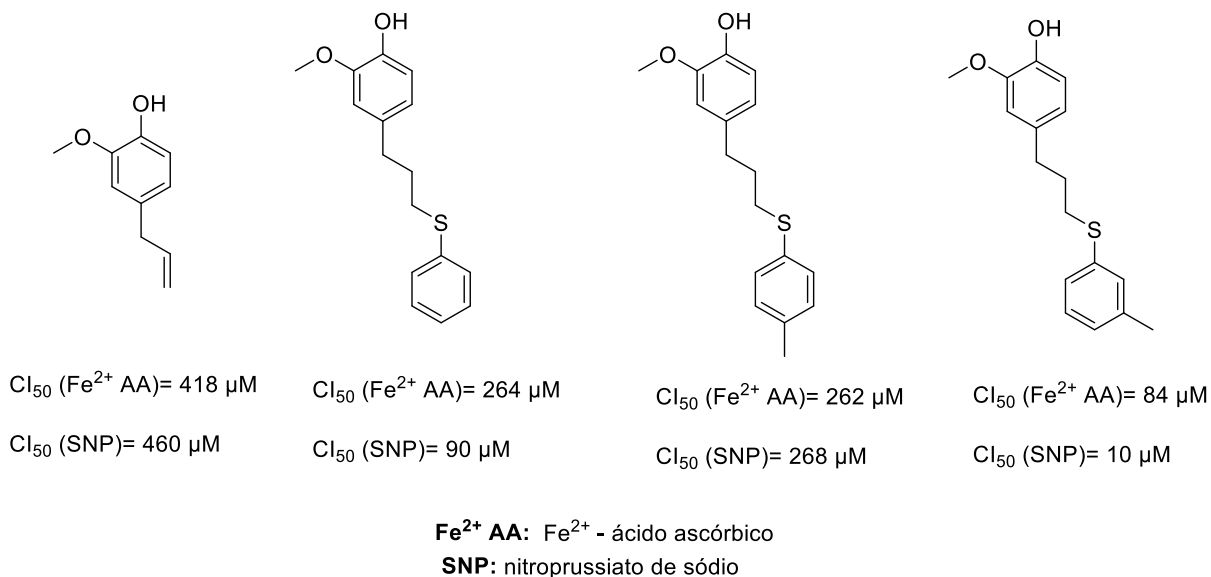
Figura 3 – Derivados do eugenol com atividade leishmanicida para a forma amastigota de *L. donovani*. CE₅₀: concentração responsável por 50% do efeito máximo.



A literatura também descreve que, além da acilação da hidroxila fenólica do eugenol aumentar a atividade leishmanicida por interação com a membrana celular do protozoário, ela diminui a toxicidade em macrófagos.(DE MORAIS et al., 2014) Alguns derivados do eugenol contendo enxofre (**Figura 4**) descritos na literatura foram sintetizados, e mostraram um maior grau de atividade antioxidante (para ácido ascórbico oxidado por ferro catiônico, e oxidação

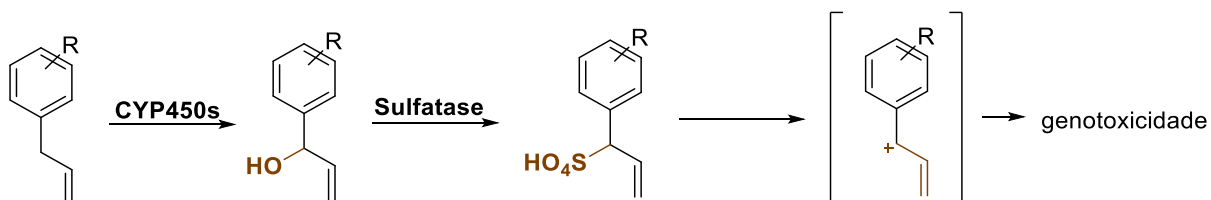
lipídica do ácido linoleico induzida por SNP) em comparação com o eugenol.(ABDOU et al., 2021)

Figura 4 – Eugenol e derivados tioeugenólicos. CI_{50} : concentração responsável por inibir 50% dos indivíduos testados.



Em termos de toxicidade da cadeia alílica, a epoxidação através de enzimas da família P450, seguida da possível formação de adutos de DNA ou de conjugados com glutathiona ou com N-acetil cisteína, é responsável por genotoxicidade e por morte hepatocelular. (CLEWELL et al., 2011) Presente em alquênibenzenos, estudos relataram a possibilidade do grupo alila de apresentar carcinogenicidade, pois enzimas hepáticas podem promover uma hidroxilação seguida de sulfatação via enzima sulfatase, o que gera um intermediário carbocátion capaz de se ligar covalentemente à base nitrogenada de adenina ou de guanina para, assim, formar adutos de DNA (**Figura 5**).(WANG et al., 2021)

Figura 5 – Metabolismo de alquênibenzenos responsável por carcinogenicidade.



1,2,3-triazóis

Substâncias contendo unidades heterocíclicas tais como o *1H*-1,2,3-triazol e/ou o *1H*-1,2,4-triazol (**Figura 6**) são de grande interesse medicinal.(BONANDI et al., 2017; DHEER, et al., 2017; AGALAVE, et al., 2011) Ambos se encontram em uma classe privilegiada de sistemas heterocíclicos contendo nitrogênio de cinco membros, com possíveis aplicações sintéticas e com potencial biológico.(E MELLO et al., 2020; KUMAR et al., 2014) Esses heterociclos são altamente estáveis sob as condições alcalinas, ácidas, redutivas e oxidativas devido à alta aromatização. Além disso, apresentam um alto momento dipolar, rigidez, estabilidade e capacidade de formar ligações de hidrogênio sob condições *in vivo*, o que favorece a formação de interações com alvos biológicos.(BONANDI et al., 2017; DHEER, et al., 2017; KUMAR et al., 2014; AGALAVE, et al., 2011)

Figura 6 – Estruturas de, respectivamente, *1H*-1,2,3-triazol e de *1H*-1,2,4-triazol.

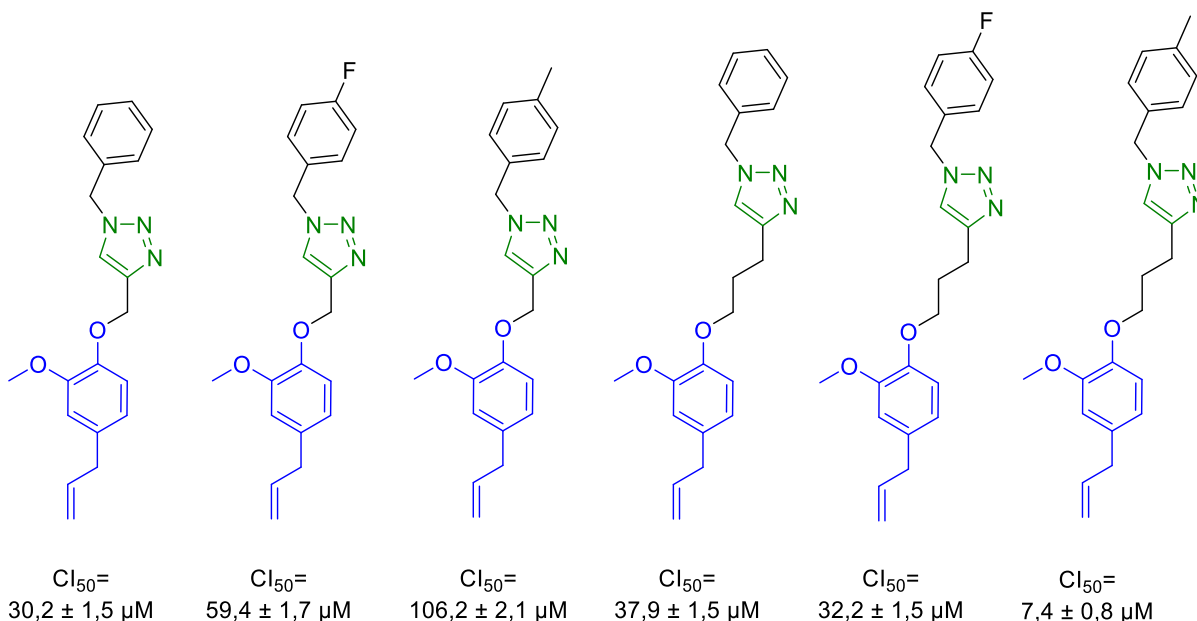


Vários estudos têm mostrado que moléculas híbridas contendo o *1H*-1,2,3-triazol na estrutura podem ser utilizadas para interagir com alguns tipos de parasitas de algumas patologias, atuando como agentes anti-tumorais, anti-microbianos, tuberculostáticos, anti-virais, anti-diabéticos, anti-maláricos e leishmanicidas.(BOZOROV et al., 2019; BONANDI et al., 2017; DHEER et al., 2017; AGALAVE et al., 2011)

Derivados triazólicos do eugenol já existentes

Dentre esses tipos de heterociclos, há os derivados do eugenol contendo na estrutura um anel 1,2,3-triazólico (**Figura 7**), os quais também mostraram ser mais eficazes no combate da forma promastigota de *L. amazonensis*, de modo que não interferissem na viabilidade da célula do hospedeiro.(TEIXEIRA et al., 2018)

Figura 7 – Derivados triazólicos do eugenol dotados de atividade leishmanicida contra a forma promastigota de *L. amazonensis*.



Fonte – TEIXEIRA, et al. (2018).

Além da proteção da hidroxila fenólica do eugenol aumentar a atividade leishmanicida e diminuir a toxicidade, (DE MORAIS et al., 2014) outros compostos portando o 1,2,3-triazol também apresentaram a atividade biológica de interesse. (RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ et al., 2016; FERREIRA et al., 2007) Com isso, reações de alquilação da hidroxila fenólica do eugenol, seguidas das de cicloadição de azida-alcino catalisada por cobre(I) com benzilazidas funcionalizadas, foram a abordagem na obtenção dos produtos da figura 7, (TEIXEIRA et al., 2018) graças a ação do catalisador de cobre(I) em permitir a seletividade para a formação dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos, diferentemente com o que ocorreria com o uso de alguns tipos de catalisadores de rutênio, os quais possibilitam a formação de 1,2,3-triazóis 1,5-dissubstituídos. (GOMES et al., 2019)

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

De acordo com o planejamento e com a metodologia utilizados, o projeto ofereceu resultados satisfatórios, pois uma série nova de 21 compostos foi sintetizada e caracterizada, através de técnicas como Espectroscopia de Absorção de Luz no Infravermelho, Ressonância Magnética Nuclear (^1H , ^{13}C , DEPT-135, e HSQC), e Espectrometria de Massas. As reações de diazotização, azidação, e de cicloadição 1,3-dipolar estabelecidas foram determinantes para a obtenção das substâncias de interesse, sendo as de obtenção dos derivados propargílicos importante no estabelecimento da variabilidade estrutural. Além disso, alguns dos produtos obtidos apresentaram um melhor efeito leishmanicida em comparação com moléculas semelhantes da literatura. Dentre as substâncias mais potentes obtidas, a escolha do éster como o ponto de conexão estrutural em **10f** ($\text{CI}_{50} = 6,94 \pm 3,0 \mu\text{M}$) por exemplo, em conjunto com a presença de um carbono metilênico na região de variação estrutural representada como em **12b** ($\text{CI}_{50} = 6,75 \pm 0,45 \mu\text{M}$), foram favoráveis na busca de um fármaco leishmanicida em potencial.

Os resultados de ensaios de atividade biológica dos produtos finais obtidos através de estratégias metodológicas *in vitro* e análises *in silico* de parâmetros físico-químicos pela IOC/Fiocruz, e de acordo com o protocolo *TopLiss Batchwise*, contribuíram para determinação de estruturas potencialmente efetivas no tratamento da Leishmaniose, os quais indicaram que o eugenol com a modificação estrutural apresentada pode atuar como um bom conector estrutural com o 1,2,3-triazol para, assim, eliminar o alvo parasita do hospedeiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdou, A.; Elmakssoudi, A.; El Amrani, A.; JamalEddine, J.; Dakir, M. Recent advances in chemical reactivity and biological activities of eugenol derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 30, n. 5, p. 1011-1030, 2021.

Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. **Chemistry - An Asian Journal**, v. 6, n. 10, p. 2696-2718, 2011.

Amaral, M. F.; Deliberto, L. A.; De Souza, C. R.; Naal, R. M.; Naal, Z.; And Clososki, G. C. Synthesis, photophysical, and electrochemical properties of 2,5-diaryl-indolizines. **Tetrahedron**, v. 70, n. 20, p. 3249–3258, may. 2014.

Amaral, M. F. Z. J.; Baumgartner, A. A.; Vessecchi, R.; Clososki, G. C. Directed Metalation of 1-Ester-Substituted Indolizines: Base/Electrophile-Controlled Regioselective Functionalization. **Organic Letters**, v. 17, n. 2, p. 238–241, 16 jan. 2015.

Antonac, I.Z.; Trošelj, P.; Margetić, D.; Glasovac, Z.; Eckert-Maksić, M. Microwave assisted carboxymethylation of anilines and phenols. In: **Proceedings of ECSOC-10, International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, Basel (Switzerland): MDPI**. 2006. DOI-CODE:10.3390/ecsoc-10-01439

Arnold, Lee D.; Dinges, Jürgen; Dixon, Richard W; Djuric, Stevan W.; Ericsson, Anna M.; Fischer, Kimba; Gasięcki, Alan F.; Gracias, Vijaya J.; Holms, James H.; Makoto, Aoyama; Michaelides, Michael R.; Muckey, Melanie A.; Rafferty, Paul; Steinman, Douglas H.; Wada, Carol K; Xia, Zhiren; Akritopoulou-Zanze, Irini; Zhang, Henry Q. **Preparation of tricyclic pyrazole kinase inhibitors**. Current assignee: Abbott Laboratories. WO2005095387A1. Application on 2005-03-24. Publication on 2005-10-13.

Batista, J. H. C.; Dos Santos, F. M.; Bozzini, L. A.; Vessecchi, R.; Oliveira, A. R. M.; Clososki, G. C. Directed Functionalization of Halophenyl-2-oxazolines with $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 5, p. 967–977, fev. 2015.

Bonandi, E.; Christodoulou, M. S.; Fumagalli, G.; Perdicchia, D.; Rastelli, G.; And Passarella, D. The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. **Drug Discovery Today**, v. 22, n. 10, p. 1572-1581, 2017.

Bozorov, K.; Zhao, J.; Aisa, H. A. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 16, p. 3511-3531, 2019.

Bozzini, L. A.; Batista, J. H. C.; De Mello, M. B. M.; Vessecchi, R.; Clososki, G. C. Selective functionalization of cyano-phenyl-2-oxazolines using $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 44, p. 4186–4190, nov. 2017.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Leishmaniose Tegumentar (LT)**, 19 abri. 2022. Disponível em < <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-tegumentar-lt-1/leishmaniose-tegumentar-lt> >. Acesso em: 05 Mai. 2022.

Caldas, L. A.; Yoshinaga, M. L.; Ferreira, M. J.; Lago, J. H.; De Souza, A. B.; Laurenti, M. D.; Passero, L. F. D.; Sartorelli, P. Antileishmanial activity and ultrastructural changes of sesquiterpene lactones isolated from *Calea pinnatifida* (Asteraceae). **Bioorganic Chemistry**, v. 83, p. 348–353, 1 mar. 2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC), c2017. **DPDx - Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern. Leishmaniasis**. Disponível em <<https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html>> . Acesso em: 02 Nov. 2019.

Clayden, J.; Greeves, N; Warren, S. *Organic Chemistry*. 2 ed. Oxford, 2000.

Clemente, C. M.; Pineda, T.; Yepes, L. M.; Upegui, Y.; Allemandi, D. A.; Robledo, S. M.; Ravetti, S. Eugenol carbonate activity against *Plasmodium falciparum*, *Leishmania braziliensis*, and *Trypanosoma cruzi*. **Archiv der Pharmazie**, v. 355, n. 3, p. 2100432, 2022.

Clewell, H. J.; Gentry, P. R.; Gearhart, J. M.; Allen, B. C.; Andersen, M. E. Comparison of cancer risk estimates for vinyl chloride using animal and human data with a PBPK model. **Science of the Total Environment**, v. 274, n. 1-3, p. 37-66, 2001.

De Morais, S. M.; Vila-Nova, N. S.; Bevilaqua, C. M. L.; Rondon, F. C.; Lobo, C. H.; Moura, A. D. A. A. N.; Sales, A. D.; Rodrigues, A. P. R.; Figueiredo, J. R. D.; Campello, C. C.; Wilson, M. E.; de Andrade Jr, H. F. Thymol and eugenol derivatives as potential antileishmanial agents. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 22, n. 21, p. 6250-6255, 2014.

De Souza, C. R.; Gonçalves, A. C.; Amaral, M. F. Z. J.; Dos Santos, A. A.; Clososki, G. C. Recent synthetic developments and reactivity of aromatic indolizines. **Targets in Heterocyclic Chemistry**, v. 20, p. 365–387, 2017.

Dheer, D.; Singh, V.; Shankar, R. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. **Bioorganic Chemistry**, v. 71, p. 30-54, 2017.

Dos Santos, F. M.; Batista, J. H. C.; Vessecchi, R.; Clososki, G. C. Directed Functionalization of Cyano-Substituted Furans and Thiophenes with $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. **Synlett**, v. 26, n. 20, p. 2795–2800, 30 out. 2015.

Dutra, F. L.; Oliveira, M. M.; Santos, R. S.; Silva, W. S.; Alviano, D. S.; Vieira, D. P.; Lopes, A. H. Effects of linalool and eugenol on the survival of *Leishmania (L.) infantum chagasi* within macrophages. **Acta Tropica**, v. 164, p. 69–76, 1 dez. 2016.

E Mello, F. D. V. C.; Quaresma, B. M. C. S.; Pitombeira, M. C. R.; De Brito, M. A.; Farias, P. P.; De Castro, S. L.; Salomão, K.; De Carvalho, A. S.; De Paula, J. I. O.; Nascimento, S. B.; Cupello, M. P.; Paes, M. C.; Boechat, N.; Felzenszwalb, I. Novel nitroimidazole derivatives evaluated for their trypanocidal, cytotoxic, and genotoxic activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 186, p. 111887, 15 jan. 2020.

Egorov, M.; Delpech, B.; Aubert, G.; Cresteil, T.; Garcia-Alvarez, M. C.; Collin, P.; Marazano, C. A concise formation of N-substituted 3,4-diarylpyrroles – synthesis and cytotoxic activity. **Org. Biomol. Chem.**, v. 12, n. 9, p. 1518–1524, 2014.

EMBL-EBI. **Compound Report Card_ Name and classification**. 2018. Disponível em <https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound_report_card/CHEMBL55/>, acesso em 22/05/2022.

El-Kady, A. M.; Ahmad, A. A.; Hassan, T. M.; El-Deek, H. E.; Fouad, S. S.; Althagfan, S. S. Eugenol, a potential schistosomicidal agent with anti-inflammatory and antifibrotic effects against *Schistosoma mansoni*, induced liver pathology. **Infection and Drug Resistance**, v. 12, p. 709–719, 2019.

Feng, M.; Tang, B.; H Liang, S.; Jiang, X. Sulfur Containing Scaffolds in Drugs: Synthesis and Application in Medicinal Chemistry. **Curr. Top. Med. Chem**, v. 16, n. 11, p. 1200-1216, 2016.

Ferreira, I. M.; Nishimura, R. H. V.; Souza, A. B. D. A.; Clososki, G. C.; Yoshioka, S. A.; Porto, A. L. M. Highly enantioselective acylation of chlorohydrins using Amano AK lipase from *P. fluorescens* immobilized on silk fibroin–alginate spheres. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 36, p. 5062–5065, set. 2014.

Ferreira, S. B.; Costa, M. S.; Boechat, N.; Bezerra, R. J.; Genestra, M. S.; Canto-Cavalheiro, M. M.; Kover, W. B.; Ferreira, V. F. Synthesis and evaluation of new difluoromethyl azoles as antileishmanial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 11-12, p. 1388-1395, 2007.

Fischer, I. U.; Von Unruh, G. E.; Dengler, H. J. The metabolism of eugenol in man. **Xenobiotica**, v. 20, n. 2, p. 209-222, 1990.

Fleming, F. F.; Yao, L.; Ravikumar, P. C.; Funk, L.; Shook, B. C. Nitrile-containing pharmaceuticals: efficacious roles of the nitrile pharmacophore. **Journal of medicinal chemistry**, v. 53, n. 22, p. 7902-7917, 2010.

Fu, B.; Qin, C.; Lv, L.; Li, W. **Preparation of 2-(4'-benzyloxymethyl-1',2',3'-triazole-1'-yl)-1,3,4,6-O-tetraacetyl-D-glucose for treating rectal cancer**. Current assignee: Hubei Engineering University. CN 104817605 A. Application on 2015-04-14. Publication on 2015-08-05.

Geiger, U.; Haas, Y. Preparation of the Cyclopentazole Anion in the Bulk: A Computational Study. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 120, n. 26, p. 6208–6214, 7 jul. 2016.

Ghiaci, M.; Asghari, J. Dealkylation of alkyl and aryl ethers with AlCl₃-NaI in the absence of solvent. **Synthetic communications**, v. 29, n. 6, p. 973-979, 1999.

Gomes, R. S.; Jardim, G. A.; de Carvalho, R. L.; Araujo, M. H.; da Silva Júnior, E. N. Beyond copper-catalyzed azide-alkyne 1, 3-dipolar cycloaddition: Synthesis and mechanism insights. **Tetrahedron**, v. 75, n. 27, p. 3697-3712, 2019.

Guimarães, K. G.; De Freitas, R. P.; Ruiz, A. L. T. G.; Fiorito, G. F.; De Carvalho, J. E.; Da Cunha, E. F. F.; Ramalho, T. C.; Alves, R. B. Synthesis, antiproliferative activities, and computational evaluation of novel isocoumarin and 3, 4-dihydroisocoumarin derivatives. **European journal of medicinal chemistry**, v. 111, p. 103-113, 2016.

Haag, B.; Mosrin, M.; Ila, H.; Malakhov, V.; Knochel, P. Regio- and Chemoselective Metalation of Arenes and Heteroarenes Using Hindered Metal Amide Bases. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 42, p. 9794-9824, 2011.

Handler, M. Z.; Patel, P. A.; Kapila, R.; Al-Qubati, Y.; Schwartz, R. A. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Clinical perspectives. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 73, n. 6, p. 897-908, 2015.

Huang, X.; Thor, W.; Feng, X.; Kang, L.; Yang, M.; Lee, C.; Cheng, Y.; He, S. (4+ 3) cycloadditions of allenyl ether-derived oxygen-stabilized oxyallyls with furans. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 7, n. 2, p. 255-260, 2020.

Hunt, J. A.; Sweis, R. F.; Kim, D.; Kallashi, F.; Sinclair, P. J. **Preparation of CETP inhibitors derived from benzoxazole arylamides for improving cholesterol levels and treating atherosclerosis**. Current assignee: MERCK & CO INC [US]. WO2008156715A1. Application on 2008-06-16. Publication on 2008-12-24.

Iftikhar, T.; Rauf, M. K.; Sarwar, S.; Badshah, A.; Waseem, D.; Tahir, M. N.; Khan, A.; Khan, K. M.; Khan, G. M. Structural elucidation and bioassays of newly synthesized pentavalent antimony complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 851, p. 89–96, 15 nov. 2017.

Iardi, E. A.; Vitaku, E.; Njardarson, J. T. Data-mining for sulfur and fluorine: An evaluation of pharmaceuticals to reveal opportunities for drug design and discovery: Miniperspective. **Journal of medicinal chemistry**, v. 57, n. 7, p. 2832-2842, 2014.

Islamuddin, M.; Chouhan, G.; Want, M. Y.; Ozbak, H. A.; Hemeg, H. A.; Afrin, F. Immunotherapeutic Potential of Eugenol Emulsion in Experimental Visceral Leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 10, 24 out. 2016.

Joshi, S. M.; De Cózar, A.; Gómez-Vallejo, V.; Kozirowski, J.; Llop, J.; Cossío, F. P. Synthesis of radiolabelled aryl azides from diazonium salts: experimental and computational results permit the identification of the preferred mechanism. **Chemical Communications**, v. 51, n. 43, p. 8954-8957, 2015.

Kannan, S.; Harel, Y.; Israel, L. L.; Lellouche, E.; Varvak, A.; Tsubery, M. N.; Lellouche, J.P.; Michaeli, S. Novel Nanocarrier Platform for Effective Treatment of Visceral Leishmaniasis. **Bioconjugate Chemistry**, v. 32, n. 11, p. 2327-2341, 2021.

Kapil, S.; Singh, P. K.; Silakari, O. An update on small molecule strategies targeting leishmaniasis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 157, p. 339-367, 2018.

Kar, A.; Jayaraman, A.; Raja, M. R. C.; Srinivasan, S.; Debnath, J.; Mahapatra, S. K. Synergic effect of eugenol oleate with amphotericin B augments anti-leishmanial immune response in experimental visceral leishmaniasis in vitro and in vivo. **International Immunopharmacology**, v. 91, p. 107291, 2021.

Khalifa, M. M.; Bodner, M. J.; Berglund, J. A.; Haley, M. M. Synthesis of N-substituted aryl amidines by strong base activation of amines. **Tetrahedron letters**, v. 56, n. 27, p. 4109-4111, 2015.

Kumar, K.; Pradines, B.; Madamet, M.; Amalvict, R.; Benoit, N.; Kumar, V. 1H-1,2,3-triazole tethered isatin-ferrocene conjugates: Synthesis and in vitro antimalarial evaluation.

European Journal of Medicinal Chemistry, v. 87, p. 801–804, 24 nov. 2014.

Luciani, L.; Goff, E.; Lanari, D.; Santoro, S.; Vaccaro, L. Waste-minimised copper-catalysed azide–alkyne cycloaddition in Polarclean as a reusable and safe reaction medium. **Green Chemistry**, v. 20, n. 1, p. 183-187, 2018.

Macias-Contreras, M.; Daykin, K. L.; Simmons, J. T.; Allen, J. R.; Hooper, Z. S.; Davidson, M. W.; Zhu, L. Progressive structural modification to a zinc-actuated photoinduced electron transfer (PeT) switch in the context of intracellular zinc imaging. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 15, n. 43, p. 9139-9148, 2017.

Malachowski, W. P.; Winters, M.; Duhadaway, J. B.; Ballester, A. L.; Badir, S.; Wai, J.; Rahman, M.; Sheikh, E.; Lalonde, J. M.; Yeh, S.; Prendergast, G. C.; Muller, A. J. O-alkylhydroxylamines as rationally-designed mechanism-based inhibitors of indoleamine 2, 3-dioxygenase-1. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2016, v. 108, p. 564-576.

Mei, Q.; Shen, X.; Liu, H.; Liu, H.; Xiang, J.; Han, B. Selective utilization of methoxy groups in lignin for N-methylation reaction of anilines. **Chemical science**, v. 10, n. 4, p. 1082-1088, 2019.

Meireles, C. B.; Maia, L. C.; Soares, G. C.; Teodoro, I. P. P.; Gadelha, M. D. S. V.; Da Silva, C. G. L.; De Lima, M. A. P. Atypical presentations of cutaneous leishmaniasis: A systematic review. **Acta Tropica**, v. 172, p. 240-254, 2017.

Mosimann, V.; Neumayr, A.; Paris, D. H.; Blum, J. Liposomal amphotericin B treatment of Old World cutaneous and mucosal leishmaniasis: A literature review. **Acta Tropica**, v. 182, p. 246-250, 2018.

Munagala, G.; Yempalla, K. R.; Singh, S.; Sharma, S.; Kalia, N. P.; Rajput, V. S.; Kumar, S.; Sawant, S. D.; Khan, I. A.; Vishwakarma, R. A.; Singh, P. P. Synthesis of new generation triazolyl- and isoxazolyl-containing 6-nitro-2, 3-dihydroimidazooxazoles as anti-TB agents: in vitro, structure–activity relationship, pharmacokinetics and in vivo evaluation. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 13, n. 12, p. 3610-3624, 2015.

Murie, V. E.; Nishimura, R. H. V.; Rolim, L. A.; Vessecchi, R.; Lopes, N. P.; Clososki, G. C. Base-Controlled Regioselective Functionalization of Chloro-Substituted Quinolines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 2, p. 871–880, 19 jan. 2018.

Nejad, S. M.; Özgüneş, H.; Başaran, N. Pharmacological and toxicological properties of eugenol. **Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 14, n. 2, p. 201, 2017.

Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A. S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. First general, direct, and regioselective synthesis of substituted methoxybenzoic acids by ortho metalation. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 9, p. 3419-3429, 2007.

Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A. S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. Toward a better understanding on the mechanism of ortholithiation. Tuning of selectivities in the metalation of meta-anisic acid by an appropriate choice of base. **Organic Letters**, v. 7, n. 12, p. 2445-2448, 2005.

Nisar, M. F.; Khadim, M.; Rafiq, M.; Chen, J.; Yang, Y.; Wan, C. C. Pharmacological properties and health benefits of eugenol: a comprehensive review. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, 2021.

Nishimura, R. H. V.; Murie, V. E.; Soldi, R. A.; Clososki, G. C. (Chloromethyl)magnesium Chloride–Lithium Chloride: A Chemoselective Reagent for the Synthesis of Functionalized Aromatic Chlorohydrins. **Synthesis**, v. 47, n. 10, p. 1455–1460, 4 mar. 2015a.

Nishimura, R. H. V.; Murie, V. E.; Soldi, R. A.; Lopes, J. L. C.; Clososki, G. C. Zinc, Lithium and Magnesium Carbenoids: Chemical Properties and Relevant Applications in Organic Synthesis. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 26, p. 2175-2188, 2015b.

Nishimura, R. H. V.; Toledo, F. T.; Lopes, J. L. C.; Clososki, G. C. Efficient synthesis of chlorohydrins using $\text{ClCH}_2\text{MgCl}\cdot\text{LiCl}$. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 4, p. 287–290, jan. 2013.

Pagano, M.; Castagnolo, D.; Bernardini, M.; Fallacara, A. L.; Laurenzana, I.; Deodato, D.; Kessler, U.; Pilger, B.; Stergiou, L.; Strunze, S.; Tintori, C.; Botta, M. The fight against the influenza A virus H1N1: synthesis, molecular modeling, and biological evaluation of benzofurazan derivatives as viral RNA polymerase inhibitors. **ChemMedChem**, v. 9, n. 1, p. 129-150, 2014.

Pasa, S.; Toz, S. O.; Voyvoda, H.; Ozbek, Y. Clinical and serological follow-up in dogs with visceral leishmaniasis treated with allopurinol and sodium stibogluconate. **Veterinary Parasitology**, v. 128, n. 3–4, p. 243–249, 31 mar. 2005.

Pavia, D. L.; Lampman, G.M; Kriz, G.S.; Vyvyan, J. A. Introduction to Spectroscopy. 4. ed, 2009.

Raja, M. R. C.; Velappan, A. B.; Chellappan, D.; Debnath, J.; Mahapatra, S. K. Eugenol derived immunomodulatory molecules against visceral leishmaniasis. **European Journal of**

Medicinal Chemistry, v. 139, p. 503–518, out. 2017.

Ramu, D.; Singh, S. Potential molecular targets of Leishmania pathways in developing novel antileishmanials. **Future Microbiology**, v. 17, n. 1, p. 41-57, 2022.

Richter, L. Topliss Batchwise Schemes Reviewed in the Era of Open Data Reveal Significant Differences between Enzymes and Membrane Receptors. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 57, n. 10, p. 2575–2583, 23 out. 2017.

Rodrigues-Santos, C. E.; Leon, L. L.; Bortoluzzi, A. J.; Canto-Cavalheiro, M. M.; Machado, G. C.; Echevarria, A. Synthesis, antileishmanial activity and structure–activity relationship of 1-NX-phenyl-3-N'-Y-phenyl-benzamidines. **European journal of medicinal chemistry**, v. 67, p. 166-174, 2013.

Rodríguez-Hernández, D.; Barbosa, L. C.; Demuner, A. J.; De Almeida, R. M.; Fujiwara, R. T.; Ferreira, S. R. Highly potent anti-leishmanial derivatives of hederagenin, a triperpenoid from *Sapindus saponaria* L. **European journal of medicinal chemistry**, v. 124, p. 153-159, 2016.

Saleem, L.; Altaf, A. A., Badshah, A., Rauf, M. K., Waseem, A., Danish, M., Azam, S. S.; Arshad, M. N.; Asiri, A. M.; Ahmad, S.; Gul, R. Structural investigations, anti-leishmanial, antibacterial and docking studies of new pentavalent antimony carboxylates. **Inorganica Chimica Acta**, v. 474, p. 148–155, 1 abr. 2018.

Santos, T. D.; Coelho, C. M.; Elias, T. C.; Siqueira, F. S.; Nora, E. S. S. D.; De Campos, M. M. A.; De Souza, G. A. P.; Coelho, L. F. L.; Carvalho, D. T. Synthesis and Biological Evaluation of New Eugenol-Derived 1,2,3-Triazoles as Antimycobacterial Agents. **Article J. Braz. Chem. Soc**, v. 30, n. 7, p. 1425–1436, 2019.

Schmidt, T. J.; Khalid, S. A.; Romanha, A. J.; Alves, T. M.; Biavatti, M. W.; Brun, R., Da Costa, F. B.; De Castro, S. L.; Ferreira, V. F.; De Lacerda, M. V. G.; Lago, J. H. G.; Leon, L. L.; Lopes, N. P.; Das Neves, R. C. A.; Niehues, M.; Ogungbe, I. V.; Pohlit, A. M.; Scotti, M. T.; Setzer, W. N.; Soeiro, M. N. C.; Steindel, M.; Tempone, A. G. The Potential of Secondary Metabolites from Plants as Drugs or Leads Against Protozoan Neglected Diseases-Part II. **Current Medicinal Chemistry**. v. 19, n. 14, p. 2176-2228, 2012.

Schwing, A.; Pomares, C.; Majoor, A.; Boyer, L.; Marty, P.; Michel, G. Leishmania infection: Misdiagnosis as cancer and tumor-promoting potential. **Acta Tropica**, v. 197, p. 104855, 2019.

Sekizaki, H.; Itoh, K.; Toyota, E. A facile synthesis of benzofuran derivatives: A useful synthon for preparation of trypsin inhibitor. **Heterocycles**, v. 59, n. 1, p. 237-243, 2003.

Slameňová, D.; Horváthová, E.; Wsóllová, L.; Šramková, M.; Navarová, J. Investigation of anti-oxidative, cytotoxic, DNA-damaging and DNA-protective effects of plant volatiles eugenol and borneol in human-derived HepG2, Caco-2 and VH10 cell lines. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 677, n. 1-2, p. 46-52, 2009.

Tabélé, C.; Faiões, V. D. S.; Grimaud, F.; Torres-Santos, E. C.; Khoumeri, O.; Curti, C.; Vanelle, P. Original antileishmanial hits: Variations around amidoximes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 148, p. 154–164, mar. 2018.

Taj, M. B.; Raheel, A.; Alelwani, W.; Babteen, N.; Kattan, S.; Alnajeebi, A.; Sharif, M.; Ahmad, R. H.; Abbas; Hazeeq, A.; Tirmizi, S. A.; Ali, H. B. M. One-Pot CuO-Catalyzed Green Synthesis of N (N')-Arylbenzamidines as Potential Enzyme Inhibitors. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 7, p. 1047-1052, 2019.

Teixeira, R. R.; Gazolla, P. A. R.; Da Silva, A. M.; Borsodi, M. P. G.; Bergmann, B. R.; Ferreira, R. S.; Vaz, B. G.; Vasconcelos, G. A.; Lima, W. P. Synthesis and leishmanicidal activity of eugenol derivatives bearing 1,2,3-triazole functionalities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 146, p. 274–286, 2018.

Thompson, D. C.; Constantin-Teodosiu, D.; Moldéus, P. Metabolism and cytotoxicity of eugenol in isolated rat hepatocytes. **Chemico-biological interactions**, v. 77, n. 2, p. 137-147, 1991.

Tian, H.; Zhu, C.; Yang, H.; Fu, H. Iron or boron-catalyzed C–H arylation of substituted phenols at room temperature. **Chemical Communications**, v. 50, n. 64, p. 8875-8877, 2014.

Topliss, J. G. A manual method for applying the Hansch approach to drug design. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 4, p. 463–469, abr. 1977.

Van Griensven, J.; Diro, E. Visceral Leishmaniasis: Recent Advances in Diagnostics and Treatment Regimens. **Infectious Disease Clinics**, v. 33, n. 1, p. 79-99, 2019.

Varikuti, S.; Jha, B. K.; Volpedo, G.; Ryan, N. M.; Halsey, G.; Hamza, O. M.; Mcgwire, B. S.; Satoskar, A. R. Host-directed drug therapies for neglected tropical diseases caused by protozoan parasites. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, n. NOV, 30 nov. 2018.

Vasiliadou, R. Electrochemistry of Eugenol and its Metabolism on a Bare Screen-Printed Electrode. **Athens Journal of Sciences**, v. 5, n. 1, p. 39-52, 2018.

Wang, Y. K.; Li, W. Q.; Xia, S.; Guo, L.; Miao, Y.; Zhang, B. K. Metabolic activation of the toxic natural products from herbal and dietary supplements leading to toxicities. **Frontiers in pharmacology**, v. 12, 2021.

WHO. **Leishmaniasis | Number of cases of cutaneous leishmaniasis reported: 2020.**

Disponível em:

<https://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/leishmaniasis/leishmaniasis.html>. Acesso em: 06 mai. 2022.

WHO. **WHO | Access to essential antileishmanial medicines and treatment.** 2017.

Disponível em: <<https://www.who.int/leishmaniasis/research/en/>>. Acesso em: 12 mar. 2020.

Xu, X. **Preparation method of bosutinib from 4-amino-6-methoxy-7-(3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy)quinoline-3-carbonitrile and 2,4-dichloro-5-methoxybenzaldehyde through condensation and reduction.** Current assignee: Suzhou Miracpharma Technology Co Ltd. CN103265482 A. Application on 2013-06-14. Publication on 2013-08-28.

Zhang, C.; Crawford, J. J.; Landry, M. L.; Chen, H.; Kenny, J. R.; Khojasteh, S. C.; Lee, W.; Ma, S.; Young, W. B. Strategies to mitigate the bioactivation of aryl amines. **Chemical Research in Toxicology**, v. 33, n. 7, p. 1950-1959, 2020.

Zhao, F.; Chen, Z.; Lei, P.; Kong, L.; Jiang, Y. Facile one-pot synthesis of aryl azides from nitrobenzenes. **Tetrahedron Letters**, v. 56, p. 2197–2199, 2015.

Zhong, Y.; Douair, I.; Wang, T.; Wu, C.; Maron, L.; Cui, D. Access to Hydroxy-Functionalized Polypropylene through Coordination Polymerization. **Angewandte Chemie**, v. 132, n. 12, p. 4977-4982, 2020.

