

ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS PARA OBTENÇÃO DE HETEROCICLOS E INTERCONVERSÃO DE GRUPOS FUNCIONAIS

Jairo Rodrigo Ribeiro¹ (IC), Mauricio Silva dos Santos (PQ)¹

¹Universidade Federal de Itajubá - UNIFEI.

Palavras-chave: Azóis. Doença de chagas. Imidazolina. Síntese orgânica. Tiazolina.

Introdução

As doenças tropicais negligenciadas (DTN) são um conjunto de 20 doenças que afetam principalmente a região tropical do globo, sendo o grupo alvo dessas doenças pessoas em situação de vulnerabilidade financeira e de pouco interesse para os governos e líderes políticos. (CONTEH, 2010; DNDI, 2024; LIMA, 2019).

Em 1909 o médico brasileiro Carlos Chagas descobriu a doença que carrega seu nome, a Doença de Chagas (Tripanossomíase americana), a qual pertence ao grupo das DTN. A principal forma de contaminação da doença é o inseto triatomíneo vetor “barbeiro”, o qual pica o indivíduo e deposita suas fezes contaminadas próxima a picada com o protozoário *Trypanosoma cruzi* causador da doença. Todavia outras possíveis formas de contaminação são: transfusão de sangue contaminado, transplante de órgãos, alimentação e de forma congênita. Apesar de ser uma doença originalmente da América Latina, os casos se espalham pelos continentes Asiático, Europeu e Oceania em decorrência da evolução e globalização e, principalmente, com o aumento da imigração e turismo. (CONTEH, 2010; DNDI, 2024; LIMA, 2019).

A Doença de Chagas possui duas fases, sendo elas a aguda e a crônica. Durante a fase aguda, que dura de 2 a 8 semanas, não são apresentados sintomas graves característicos da doença, podendo ser assintomática ou com leves sintomas, sendo assim mais difícil o diagnóstico da doença fazendo com que na maioria dos casos a doença avance para a fase crônica. Em contrapartida, após 8 semanas, já na fase crônica os sintomas são graves, com problemas neurológicos, cardíacos e digestivos podendo levar o paciente a óbito. (CORREIA, 2021; DIAS, 2009).

O tratamento da doença é bastante limitado, tendo apenas o meio da quimioterapia com apenas 2 fármacos disponíveis há mais de 50 anos, sendo eles: Benznidazol e Nifurtimox. Ambos são eficazes na fase aguda, porém ineficazes na fase crônica, onde a maioria dos casos se encontra, além disso o tratamento resulta

em diversos efeitos colaterais, como problemas intestinais e mentais e, por conta disso, grande parte dos pacientes interrompem o tratamento. (BRASIL, 2018; CORREIA, 2021; DIAS, 2009).

Atualmente, mesmo após mais de um século da descoberta da doença, ainda não há um medicamento ideal para o tratamento, que seja eficaz tanto na fase aguda quanto na fase crônica, sendo essa última a mais importante, e que, também, não seja tóxico para que não haja descontinuação do tratamento. Desse modo, se faz necessária a pesquisa por novos fármacos, com estudos e sínteses para a descoberta de um composto com menor toxicidade e maior eficiência se comparado com os medicamentos já existentes. (BRASIL, 2018; CORREIA, 2021; DIAS, 2009).

Na química medicinal os heterociclos estão presentes na composição da grande maioria dos medicamentos. Heterociclos são uma classe de compostos orgânicos cíclicos com um heteroátomo. Dentro dessa classe se encontram os azóis, que são anéis de 5 membros, aromáticos e contendo pelo menos um átomo de nitrogênio em sua composição e que tem grande importância na indústria farmacêutica. (ANSARI, 2017; ARORA, 2012; DOS SANTOS, 2011; QADIR, 2022).

Dentre os representantes dos azóis destaca-se o pirazol, com núcleo 2 átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel aromático, o imidazol com 2 átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3, e o 1,2,3 triazol com 3 átomos de nitrogênio nas posições 1, 2 e 3. Esses 3 representantes são essenciais na área farmacêutica possuindo diversas aplicações, como por exemplo, contra o câncer, fungos, protozoários, vírus e bactérias. A pesquisa acerca de compostos que contêm estes heterociclos se tornou de extrema relevância nos últimos anos. (DOS SANTOS, 2011; QADIR, 2022).

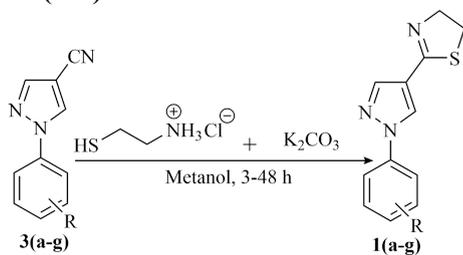
Portanto, tendo em vista a extrema necessidade na busca por novos fármacos para a Doença de Chagas e a importância farmacêutica dos derivados azólicos, o presente trabalho teve como objetivo sintetizar e caracterizar 7 derivados pirazol-tiazolínicos e 5 derivados triazol-imidazolínicos, todos inéditos, para

futuramente investigar sua potencial ação tripanocida.

Metodologia

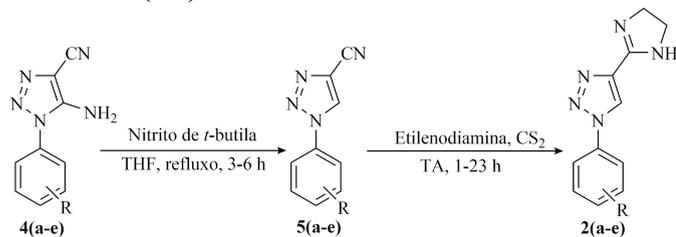
Os derivados pirazólicos **1(a-g)** e triazol-imidazolinicos **2(a-e)** foram sintetizados de acordo com os esquemas 1 e 2, respectivamente. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por Espectroscopia na Região do Infravermelho (FT-IR), Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS) e Ponto de Fusão (PF).

Esquema 1 – Rota sintética para a obtenção dos derivados **1(a-h)**.



R= a: 4-CH₃, b: 4-NO₂, c: 3-Cl-4-CH₃, d: 3-CH₃-4-Cl, e: 3-CH₃, f: 3-CF₃, g: 4-CF₃

Esquema 2 – Rota sintética para a obtenção dos derivados **2(a-e)**.

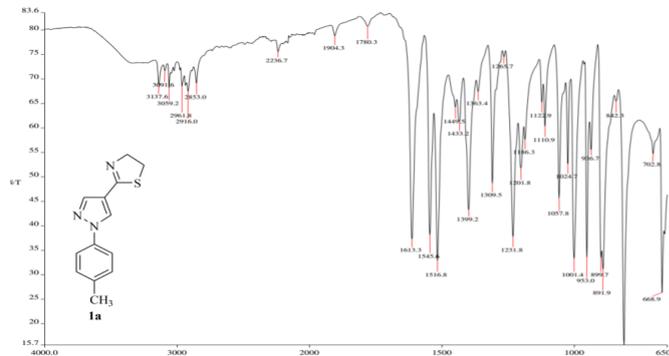


R= a: 3-CF₃, b: 4-CF₃, c: 3,5-diCF₃, d: 3,5-diCl, e: 2,4,5-triCl

Resultados e discussão

A obtenção dos compostos sintetizados foi confirmada a partir da análise dos espectros de FT-IR, RMN e HRMS. Como exemplo, na figura 1, é mostrado o espectro de FT-IR do derivado **1a**. Foram observadas bandas referentes aos estiramentos das ligações C_{sp3}-H e C_{sp2}-H nas faixas de 3137 - 3059 cm⁻¹ e 2961 - 2853 cm⁻¹, respectivamente.

Figura 1 – Espectro de FT-IR do derivado **1a**.



No espectro de RMN de ¹H é possível observar os sinais referentes aos hidrogênios da molécula, sendo os simples referentes aos hidrogênios do anel pirazólico, os tripletos referentes aos hidrogênios do anel tiazolínico, os dupletos referentes aos hidrogênios do anel benzênico e o simples de sinal mais intenso é relativo aos hidrogênios do substituinte metila.

Figura 2 – Espectro de RMN de ¹H do derivado **1a**.

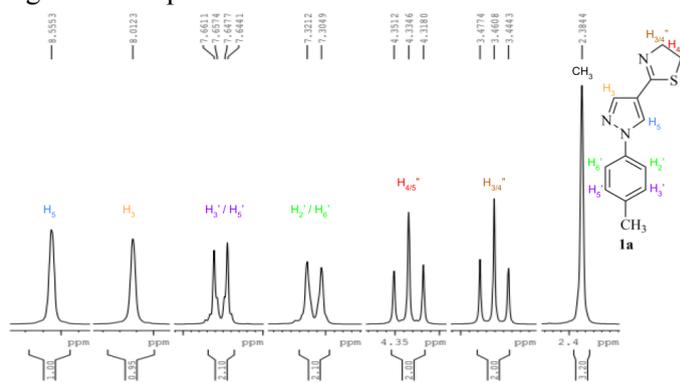


Figura 3 – Espectro de HRMS do derivado **1a**.

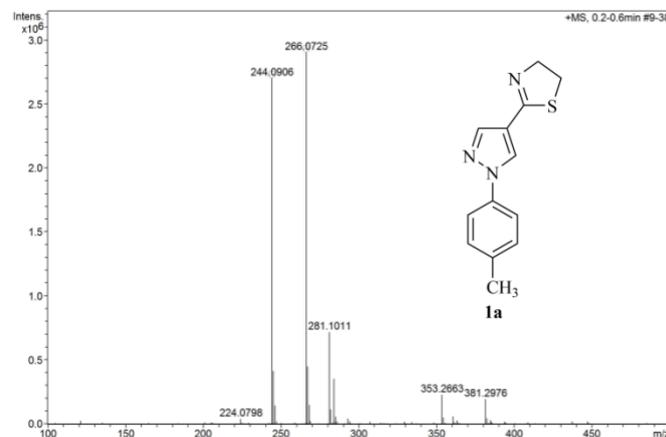


Tabela 1 – Resultados de HRMS dos derivados **1(a-g)**.

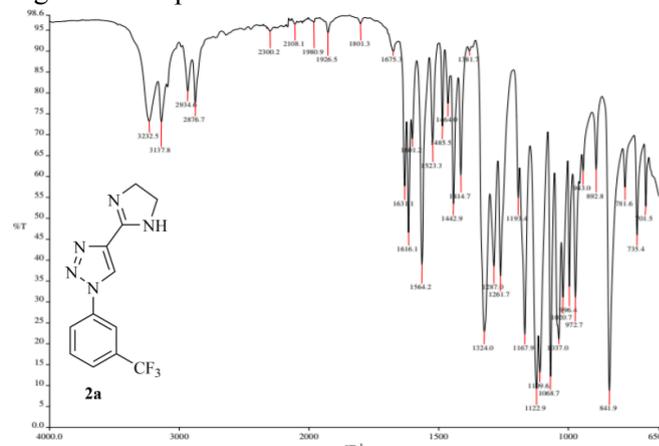
	m/z teórico [M+Na ⁺]	m/z exp [M+Na ⁺]	Erro (ppm)
1a	244,0902*	244,0906*	1,1
1b	275,0601	275,0597	1,5
1c	Em Análise	Em Análise	Em Análise
1d	Em Análise	Em Análise	Em Análise
1e	244,0902*	244,0915*	3,3
1f	Em Análise	Em Análise	Em Análise
1g	298,0623	298,0620	0,9

* m/z teórico e experimental referente à [M+H⁺]

Tabela 2 – Rendimento e faixa de fusão dos derivados **1(a-g)**.

	Rendimento	Faixa de fusão (°C)
1a	84%	147 - 148
1b	85%	265 - 267
1c	Em Análise	Em Análise
1d	Em Análise	Em Análise
1e	80%	90 - 91
1f	Em Análise	Em Análise
1g	48%	157 - 160

Na figura 4, é mostrado o espectro de FT-IR do derivado **2a**. Foram observadas bandas referentes aos estiramentos das ligações C_{sp3}-H e C_{sp2}-H nas faixas de 3232 - 3137 cm⁻¹ e 2934 - 2876 cm⁻¹, respectivamente.

Figura 4 – Espectro de FT-IR do derivado **2a**.

No espectro de RMN de ¹H do derivado **2b** é possível observar os sinais referentes aos hidrogênios da molécula, sendo o simpleto da esquerda referente ao hidrogênio da amina do anel imidazolinico, os dupletos referentes aos hidrogênios do anel benzênico e, o simpleto da direita relativo aos hidrogênios do anel imidazolinico onde atua o efeito tautomerismo, além dos sinais simpletos mais a direita que são relativos à água residual e ao solvente DMSO utilizado na técnica de análise.

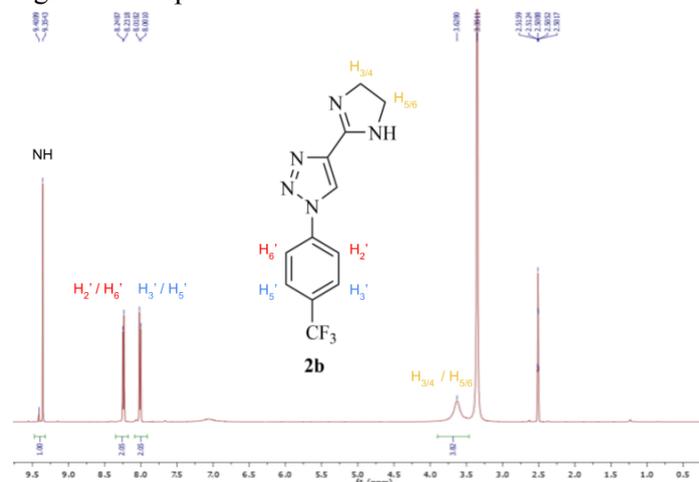
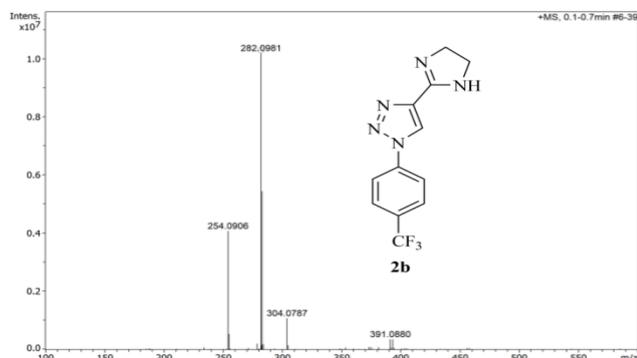
Figura 5 – Espectro de RMN de ¹H do derivado **2b**.

Figura 6 – Espectro de HRMS do derivado **2b**.Tabela 3 – Resultados de HRMS dos derivados **2(a-e)**.

	m/z teórica [M+Na ⁺]	m/z exp [M+Na ⁺]	Erro (ppm)
2a	282,0961	282,0978	5,9
2b	282,0961	282,0981	2,0
2c	282,0835	282,0871	4,7
2d	282,0307	282,0315	2,5
2e	315,9917	315,9918	0,4

* m/z teórico e experimental referente à [M+H⁺]

Tabela 4 – Rendimento e faixa de fusão dos derivados **2(a-e)**.

	Rendimento	Faixa de fusão (°C)
2a	76%	220 - 222
2b	82%	255 - 263
2c	74%	136 - 140
2d	61%	197 - 203
2e	62%	Em análise

Conclusões

Após o fim do período de Iniciação Científica foram sintetizados 22 compostos ao todo, sendo eles: 12 produtos finais e 10 intermediários.

Além disso, todos os compostos são inéditos e foram obtidos com alto grau de pureza e, também, já foram enviados para teste biológico a fim de avaliar a atividade tripanocida.

Agradecimentos

Ao meu orientador prof. Mauricio Silva dos Santos por toda paciência na orientação e conhecimentos compartilhados. À FIOCRUZ-RJ pelas análises de RMN e HRMS. À FAPEMIG pela bolsa concedida. À UNIFEI, IFQ, CNPq, FAPEMIG e CAPES por financiar a pesquisa e, ao Laboratório de Ultraestrutura Celular (LUC) pelos ensaios biológicos que estão em andamento.

Referências

ANSARI, A. et al. Review: biologically active pyrazole derivatives. *New Journal of Chemistry*, v. 41, n. 1, p. 16–41, 2017.

ARORA, P. et. al. Importance of heterocyclic chemistry: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. v. 3, n. 9, p. 2947-2954, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos. **Portaria no 57, de 30 de outubro de 2018**. [Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença de Chagas, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS]. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

CONTEH, L.; ENGELS, T.; MOLYNEUX, D. H. Socioeconomic aspects of neglected tropical diseases. *The Lancet*, v. 375, p. 239–247, 2010.

CORREIA, J. R. et al. Doença de Chagas: aspectos clínicos, epidemiológicos e fisiopatológicos. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 13, n. 3, p. e6502, 2 mar. 2021.

DIAS, L. C. et al. Quimioterapia da Doença de Chagas: Estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. *Química Nova*. v. 32, n. 9, p. 2444-2457, 2009.

DNDI. Chagas Disease. Disponível em: <https://dndi.org/diseases/chagas/facts/>. Acesso em 28 set. 2024.

DOS SANTOS, M. S. et al. Synthesis and antileishmanial evaluation of 1-aryl-4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v.21, n. 24, p. 7451–7454, 2011.

LIMA, R. D. S.; TEIXEIRA, A. B.; LIMA, V. L. D. S. Doença de chagas: uma atualização bibliográfica. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 51, n. 2, p. 106-109, 2019.

QADIR, T. et al. A Review on Medicinally Important Heterocyclic Compounds. *The Open Medicinal Chemistry Journal*, v. 16, n. 1, 2022.