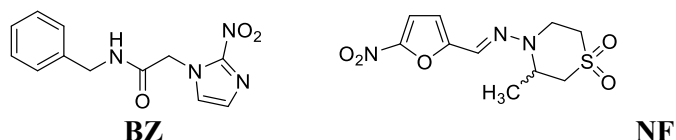


SÍNTESE DE HÍBRIDOS PIRAZOL-IMIDAZOL PARA FUTURA INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-*TRYPANOSOMA CRUZI*Débora Aparecida Gomes de Souza¹ (IC), Mauricio Silva dos Santos (PQ)¹¹Universidade Federal de Itajubá - UNIFEI.**Palavras-chave:** Imidazol, DDQ, Síntese Orgânica, Doença de Chagas.**Introdução**

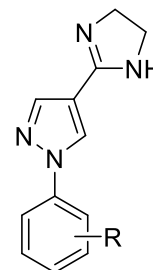
A doença tropical tripanossomíase americana, conhecida popularmente como Doença de Chagas (DC), é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* que é majoritariamente transmitido pelo vetor *Triatoma infestans*, comumente chamado de “barbeiro” (Ministério da Saúde, 2024). A transmissão também pode ser transfusional, congênita, através de transplantes de órgãos ou oral, e por meio de alimentos contaminados com o parasita. A DC possui duas fases: uma fase aguda, que dura até 8 semanas, definida por sintomas como febre, cefaleia, edemas e distúrbios cardíacos; uma fase crônica, que ocorre após cerca de 8 semanas, acarretando geralmente problemas cardíacos. Ambas as fases podem ser assintomáticas, ou seja, o hospedeiro pode viver sem a manifestação de quaisquer sintomas (OPA/OMS, 2019; OMS, 2025).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a DC atinge cerca de 6 a 7 milhões de pessoas no mundo, principalmente nas regiões endêmicas que englobam 21 países da América Latina. Por ser uma doença considerada negligenciada, existem poucos investimentos em pesquisa e programas de combate. Com relação ao tratamento, só existem dois fármacos desenvolvidos há mais de 50 anos, ambos da classe dos nitro-heterocíclicos: o benznidazol (BZ) e o nifurtimox (NFX) (Figura 1), que apresentam eficácia limitada, principalmente na fase crônica da doença, assim como diversos efeitos colaterais, como por exemplo, erupções cutâneas e problemas neuromusculares (OMS, 2025).

Figura 1: Representações estruturais do BZ e do NFX.

Na busca por novos potenciais fármacos que possam ser mais eficazes e com menos efeitos colaterais do que os 2 fármacos citados, muitos grupos de pesquisa têm

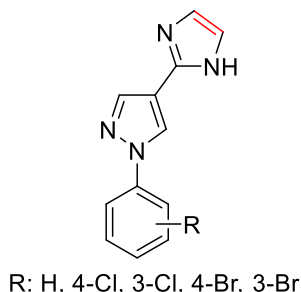
investido na síntese de sistemas heterocíclicos visando a avaliação da atividade contra o *Trypanosoma cruzi*. Nos últimos anos nosso grupo de pesquisa publicou resultados de atividade tripanocida de diversos derivados pirazólicos (Monteiro, 2019; Orlando, 2021; Lara, 2022; Pereira, 2023; De Souza, 2024; Paes, 2025). Muitos destes compostos sintetizados foram planejados a partir do hit 1-*aril-1H-pirazol-4-imidazolina* (Figura 2), utilizando ferramentas da Química Medicinal, como por exemplo, bioisosterismo, simplificação molecular e hibridação molecular. O hit em questão é proveniente dos resultados promissores de atividade anti-*T.cruzi* de diversos derivados deste sistema (Monteiro, 2019; Orlando, 2021).

Figura 2: Representação da estrutura do hit pirazol-imidazolina.

No intuito de continuar o trabalho envolvendo planejamento e síntese de novos compostos heterocíclicos derivados pirazólicos, no presente trabalho o objetivo é investigar metodologias sintéticas para obter novos híbridos pirazol-imidazóis (Figura 3), com diferentes substituintes R. A escolha do anel imidazólico, um bioisótero do núcleo imidazolinico, é baseado na atividade biológica deste núcleo. Conforme mostrado na figura 1, este núcleo está presente no fármaco de primeira escolha: o BZ. Muitos trabalhos têm mostrado a importância do núcleo imidazólico na atividade anti-*Trypanosoma cruzi* (Hortelano, 2020; Chaudhary, 2025; Pelozo, 2024).

“Do conhecimento acadêmico à transformação sustentável: inovação com validação científica”

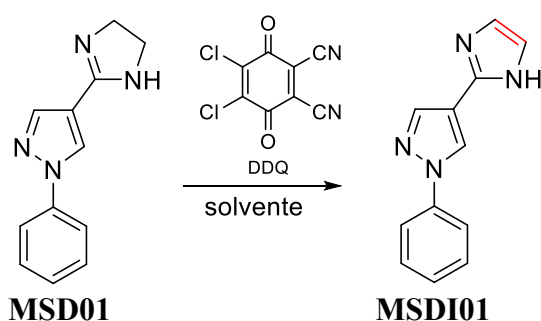
Figura 3: Representação estrutural dos compostos planejados pirazol-imidazóis.



Metodologia

A síntese dos produtos desejados pirazol-imidazóis (Figura 3) foi delineada a partir da oxidação da ligação carbono-carbono do anel imidazolina, presente nos compostos cuja representação estrutural é mostrada na figura 2. Existem diversos agentes oxidantes que, a princípio, podem efetuar tal reação. Neste trabalho, foi escolhido o 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) como agente oxidante (Ma, 2010). A fim de otimizar a reação, foi escolhido o composto 1-aryl-1H-pirazol-4-imidazolina (**MSD01**) no intuito de obter o produto 1-aryl-1H-pirazol-4-imidazol (**MSDI01**) (Esquema 1).

Esquema 1: Reação geral para a obtenção de **MSDI01**.



Na tabela 1 constam as condições testadas, que incluíram variações na razão estequiométrica entre o reagente de partida (**MSD01**) e o agente oxidante (DDQ) o solvente utilizado e a temperatura da reação.

Tabela 1: Tentativas de síntese do derivado **MSDI01**.

Entrada	MSD01 (mmol)	DDQ (mmol)	Solvente (mL)	T (°C)
A	0,35	0,70	Etanol (2)	40
B	0,35	0,70	Dioxano (2)	60
C	0,35	1,40	Dioxano (4)	90
D	0,35	1,40	Dioxano (6)	90
E	0,35	1,40	DMF (5)	150
F	0,35	1,40	DMF (6)	110
G	1,9	3,8	Dioxano (25)	90

As reações foram realizadas em balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo. O sistema foi mantido sempre sob agitação com barra magnética e aquecimento (temperatura mostrada na tabela 1). A evolução de cada reação foi acompanhada por análises de Cromatografia em camada delgada (CCD). Nas tentativas **F** e **G** foi avaliada a adição de sulfito de sódio (Na_2SO_3) em excesso para o *work-up* dessas reações, com o intuito de consumir o DDQ restante. Em todas as tentativas os produtos obtidos foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR).

Resultados e Discussão

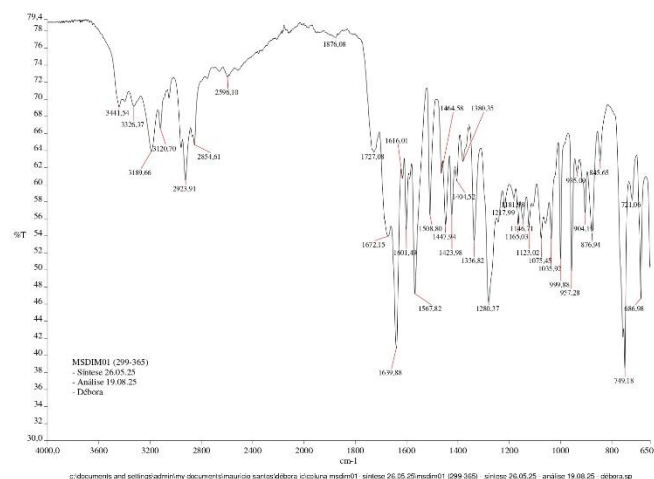
Até o momento, sete tentativas de síntese foram realizadas, conforme mostrado na tabela 1. Na tentativa **A** foi utilizado etanol, um solvente polar prótico, e a proporção **MSD01/DDQ** foi 1:2. A reação não evoluiu, mesmo após 48 h de reação. Portanto, decidiu-se trocar o solvente na entrada **B**, utilizando dioxano, mantendo a mesma proporção entre os reagentes. A CCD não mostrou evolução da reação, mesmo assim o produto foi isolado e analisado por FT-IR. A análise mostrou que o espectro continha bandas características de ambas as matérias-primas. Na entrada **C** foi modificada a temperatura da reação e a proporção entre os reagentes foi modificada para 1:4. O espectro FT-IR mostrou indícios de formação de produto, mas com aspecto oleoso. O espectro mostrou evidências de ocorrência de reação e, neste caso, o produto obtido foi enviado para análises espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) dos núcleos ^1H e ^{13}C . Na entrada **D** foram repetidas as condições reacionais, modificando apenas o volume de solvente. O perfil foi o mesmo da entrada **C**. Nas entradas **E** e **F** o solvente utilizado foi *N,N*-dimetilformamida (DMF), a fim de atingir temperaturas

“Do conhecimento acadêmico à transformação sustentável: inovação com validação científica”

superiores. A proporção MSD01/DDQ foi mantida. Mesmo após 48 h de reação, não foi evidenciada a formação do produto desejado. Finalmente, até o momento, a metodologia que mostrou indícios de formação do produto foi a C. Portanto, decidiu-se realizar a tentativa G em maior escala. Após a reação, o produto foi submetido à purificação pela técnica de cromatografia em coluna, usando sílica (230-400 mesh) como fase estacionária e misturas, com diferentes proporções, de heptano/acetato de etila como fase móvel.

O espectro FT-IR da fração 35-64 mostrou bandas intensas referentes a estiramentos de ligações $C_{sp^3}-H$ em 2921 e 2852 cm^{-1} , porém sem bandas características do produto. A quantidade obtida desta fração foi bem pequena e não foi possível realizar outras análises de caracterização. As frações 128-180 e 181-284 também apresentaram espectros muito semelhantes entre si e não mostraram bandas características do produto desejado e das matérias-primas. A fração 299-365 é a que mostrou evidências de formação do produto, a partir da análise do espectro FT-IR (Figura 4). A banda serrilhada na faixa de 3441-2596 cm^{-1} pode ser associada ao estiramento da ligação N-H do imidazol devido à formação de dímero. Vale ressaltar que tal banda não é identificada nas matérias-primas MSD01 e DDQ. O “serrilhamento” mostra uma interação por ligação de hidrogênio muito intensa na formação do dímero, devido à elevada acidez do átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio 1 do anel, também denominado nitrogênio “pirrólico”. Outra região do espectro que mostra evidências de que o produto gerado é diferente da matéria-prima é referente aos estiramentos das ligações $C=C/C=N$ de anéis aromáticos (1639-1508 cm^{-1}), cujo perfil está bastante diferente das matérias-primas utilizadas. Por fim, a última fração da coluna (404-437) foi também analisada por FT-IR. O espectro foi completamente distinto daqueles obtidos nas demais frações. Uma banda larga foi identificada em aproximadamente 3200 cm^{-1} , característica de estiramento de ligações O-H, além de uma banda em 2239 cm^{-1} característica do estiramento da ligação $C\equiv N$. Desta forma, pode ser mais uma evidência da ocorrência da reação, pois seria a forma reduzida do DDQ.

Figura 4: Espectro FT-IR da fração 299-365.



As frações 299-365 e 404-437 precisam ser analisadas por cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (GC-MS), HRMS e RMN de 1H e ^{13}C , para confirmar a estrutura da molécula sintetizada, assim como a pureza.

Conclusões

Neste trabalho, 7 metodologias foram testadas para a oxidação do anel imidazolina, presente no derivado MSD01, para obter o anel imidazol no composto MSDI01, utilizando DDQ como agente oxidante. Após a purificação do produto obtido na entrada G, as análises por FT-IR mostraram evidências de obtenção do produto desejado, assim como a formação do subproduto esperado (DDQ reduzido). No entanto, serão necessárias outras análises para confirmar as estruturas e determinar a pureza dos compostos.

Agradecimentos

Agradeço à Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI) por toda infraestrutura fornecidos para a realização desta pesquisa, em especial ao programa PIBIC/UNIFEI. À FIOCRUZ pelas análises de RMN e HRMS, e por fim, ao Prof. Dr. Maurício Silva dos Santos pela excelente orientação. Às agências de fomento CNPq e FAPEMIG pelos materiais de capital e de custeio que foram utilizados para a execução deste trabalho.

“Do conhecimento acadêmico à transformação sustentável: inovação com validação científica”**Referências**

- CHAUDHARY, J.; et al. Synthesis strategies and anti-parasitic evaluation of novel compounds for chagas disease: Advancing drug discovery through structure-activity relationships. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 284, p. 117203, 2025.
- DE SOUZA, T. P.; et al. Synthesis and anti-trypanosoma cruzi activity of new pyrazole-thiadiazole scaffolds. **Molecules**, v. 29, p. 3544, 2024.
- HORTELANO, I. B.; et al. The role of imidazole and benzimidazole heterocycles in Chagas disease: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 206, p. 112692, 2020.
- LARA, L. S.; et al. Bioactivity of novel pyrazole-thiazolines scaffolds against Trypanosoma cruzi: computational approaches and 3d spheroid model on drug discovery for chagas disease. **Pharmaceutics**, v. 14, p. 995, 2022.
- MA, Y.; et al. Synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles through DDQ-oxidized intramolecular dehydrogenative coupling of N,N'-dialkyl o-phenylenediamines. **Tetrahedron**, v. 76, p. 131474, 2020.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico: Análise descritiva: um ano de implementação da notificação de doença de Chagas crônica no Brasil. Secretária de Vigilância em Saúde e Ambiente, v. 55, n. 08, 2024.
- MONTEIRO, M. E.; et al. Synthesis, structure-activity relationship and trypanocidal activity of pyrazole-imidazoline and new pyrazole-tetrahydropyrimidine hybrids as promising chemotherapeutic agents for chagas disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 182, p. 111610, 2019.
- OPA/OMS - Organização Pan-Americana Da Saúde (OPAS). Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2009. (Série Manuais Técnicos, 12).
- OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Chagas disease (also known as American trypanosomiasis). 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/doenca-chagas#2> Acesso em: 22 ago. 2025.
- ORLANDO, L. M. R.; et al. Structural optimization and biological activity of pyrazole derivatives: virtual computational analysis, recovery assay and 3d culture model as potential predictive tools of effectiveness against Trypanosoma cruzi. **Molecules**, v. 26, p. 6742, 2021.
- PAES, V. B.; et al. Insights into the antiparasitic activity of pyrazole-benzimidazole against Trypanosoma cruzi. **Current Medicinal Chemistry**, v. 32, p. 7938, 2025.
- PELOZO, M. F.; et al. Synthesis of new trypanocidal agents from the hybridisation of metronidazole and eugenol analogues. **Bioorganic Chemistry**, v. 146, p. 107288, 2024.
- PEREIRA, C. N.; et al. Synthesis by microwave irradiation of new pyrazole-imidazoline-pyrimidine analogs: physicochemical and photophysical properties and their biological activity against Trypanosoma cruzi. **Journal of Molecular Structure**, v. 1290, p. 135899, 2023.