

## SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMAS AZÓLICOS COM POTENCIAL ATIVIDADE TRIPANOCIDA

Débora Cristina Raimundo<sup>1</sup> (IC), Maurício Silva dos Santos (PQ)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Itajubá.

Palavras-chave: Imidazol. Derivados nitroimidazólicos. Doença de Chagas.

### Introdução

Doenças tropicais negligenciadas são doenças prevalentes em regiões de pobreza cujas condições climáticas são tropicais e subtropicais. Estas doenças criam força em lugares onde o saneamento básico é precário, bem como o acesso à água potável e assistência médica adequada. Estes ambientes são os mais propícios a ter a exposição do ser humano com animais e insetos vetores destas doenças, aumentando as chances de infecção. Tem-se a África, as Américas e a Ásia como lugares onde estas doenças são predominantes (WHO, 2020a). As Doenças negligenciadas ocasionam uma estimativa de cerca de 530.000 mortes por ano. É comum que pessoas que possuem alguma doença negligenciada sejam infectadas por diversos patógenos, gerando efeitos negativos no organismo, como por exemplo, deficiência no desenvolvimento físico e cognitivo (AERTS et al., 2017; SAÚDE, 2021). Atualmente existem 20 doenças que são consideradas negligenciadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como por exemplo, a Doença de Chagas e as leishmanioses (WHO, 2020a). O fato de serem negligenciadas faz com que a pesquisa por novos fármacos tenha um baixo investimento por parte das indústrias farmacêuticas e instituições de pesquisa em geral. Os grupos que trabalham com investigações de protótipos que apresentam potencial atividade biológica contra estas doenças, em geral, selecionam heterociclos quando realizam planejamentos moleculares. Os heterociclos são compostos cíclicos com pelo menos um heteroátomo em sua estrutura. Estruturas heterocíclicas estão presentes em diversos fármacos e, devido à presença do heteroátomo em sua estrutura, se ligam melhor à proteínas que causam doenças, ao contrário dos compostos cíclicos sem a presença de um heteroátomo (MAHESHWARI, BANDYOPADHYAY, 2021). O imidazol é um composto heterocíclico nitrogenado que é amplamente utilizado devido às atividades biológicas diversificadas. Este heterociclo vem sendo utilizado em diversos fármacos com atividades antimicrobiana, anti-inflamatória, anti-HIV, dentre outras (KUNG et al., 2019). O objetivo deste trabalho é sintetizar e caracterizar novos compostos derivados nitroimidazólicos com

potencial atividade biológica, principalmente antiprotozoária.

As estruturas dos principais compostos planejados são representadas na figura 1.

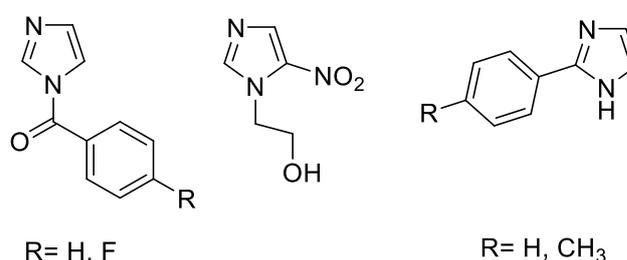


Figura 1: Representações estruturais dos compostos imidazólicos planejados.

### Metodologia

Realizou-se pesquisas bibliográficas utilizando Webofscience, Scifinder e Periódicos Capes. Utilizou-se técnicas de síntese e caracterização dos produtos já consolidadas no laboratório. Para acompanhamento das reações, empregou-se a Cromatografia em Camada Delgada (CCD), usando cromatoplaças de sílica gel em alumínio, utilizando-se diferentes eluentes. Para purificação dos produtos, a partir da diferença de polaridade, foi utilizada a técnica de cromatografia em coluna usando sílica gel de 230-400 mesh. A identificação dos grupos funcionais foi feita através da espectroscopia na região do infravermelho, com a utilização do Spectrum 100 PerkinElmer com sistema ATR (diamante/ZnSe) com 16 varreduras e resolução 4 cm<sup>-1</sup>. Foi utilizado o rotaevaporador a fim de separar o produto do solvente através da diferença de ponto de ebulição. Realizou-se teste de solubilidade dos compostos sintetizados em diferentes solventes, como por exemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), metanol (MeOH) e clorofórmio (CHCl<sub>3</sub>). Os testes foram feitos em placas de toque com 12 cavidades. Mediu-se o ponto de fusão, em duplicata, sem correção, dos produtos sintetizados utilizando o equipamento da marca Allerbtest.

## Resultados e discussão

Participou-se de seminários institucionais sobre o laboratório e os trabalhos até então realizados, seminários institucionais dos alunos de pós-graduação, prévias e defesas de qualificação de alunos de Doutorado e defesas de dissertações de Mestrado. Participou-se de reuniões periódicas com o orientador com o intuito de discutir bibliografias a serem lidas e pesquisadas, discutindo os pontos mais pertinentes, andamento das atividades remotas durante o período de pandemia, dentre outras informações relevantes. Participar de seminários foi uma experiência enriquecedora, pois pode-se aprender como ministrar um seminário, como escrever de forma científica e aprendeu-se a participar de um seminário com um olhar crítico e não apenas como um ouvinte.

Além disso, participou-se também do Workshop da Rede Mineira de Química, onde pôde-se aprender sobre novos negócios em química no estado de Minas Gerais e pesquisas e projetos que vem sendo realizados no estado. Das atividades de síntese e caracterização realizadas, tem-se como resultado mais satisfatório o composto 2-(5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etan-1-ol (figura 2).

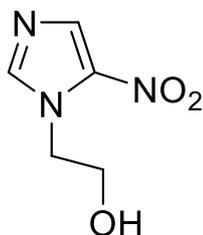


Figura 2: Representação da estrutura do 2-(5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etan-1-ol.

O composto sintetizado foi purificado através da técnica de Cromatografia em Coluna, acompanhado com utilização da CCD, com gradiente de polaridade de eluentes, a partir de diferentes misturas envolvendo heptano e acetato de etila. O produto em questão foi avaliado por espectroscopia na região do infravermelho e as bandas obtidas correspondem aos grupos funcionais esperados para o composto (figura 3).

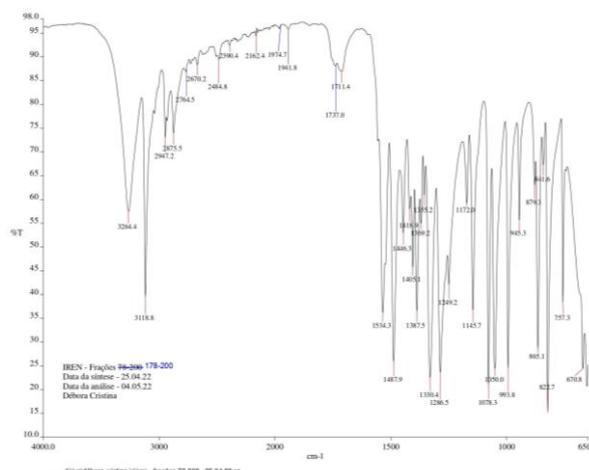


Figura 3: Espectro da região do infravermelho do produto 2-(5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etan-1-ol.

Os principais resultados obtidos via FT-IR são mostrados na tabela 1.

Tabela 1: Análise do espectro do derivado nitroimidazólico 2-(5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etan-1-ol.

Ligação Química	Nº de onda (cm <sup>-1</sup> )
OH	3264,4
Csp <sup>3</sup> -H	2947,2 e 2875
NO <sub>2</sub>	1330,4 e 1534,3
Csp <sup>2</sup> -H	3118,8

Após a análise do espectro teve-se grandes indícios da obtenção do derivado desejado e uma amostra foi enviada para análises de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) e para análises de ressonância magnética nuclear (RMN). Os resultados de ambas as análises foram satisfatórios e uma amostra foi enviada para teste biológico, com o objetivo de avaliar a citotoxicidade e a atividade antiprotozoária.

Realizou-se também a síntese e a caracterização dos derivados propostos 2-fenil-1*H*-imidazol e (1*H*-imidazol-1-il)(aril)metanona. Os resultados da caracterização mostraram que a obtenção destes produtos não ocorreu e

a metodologia para a obtenção dos mesmos está em processo de otimização.

## Conclusões

Dos compostos que planejou-se sintetizar e caracterizar, o 2-(5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etan-1-ol foi o único completamente caracterizado. A análise de espectroscopia na região do infravermelho, espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) e ressonância magnética nuclear (RMN) confirmaram a obtenção da estrutura planejada. Espera-se o resultado do teste biológico. A metodologia de obtenção dos demais derivados nitroimidazólicos está sendo otimizada.

Contudo, toda experiência na iniciação científica foi de grande crescimento profissional e rica em novos conhecimentos na área da síntese e experiência com trabalho em equipe.

## Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida e por me acompanhar nessa experiência. Agradeço a minha família por todo incentivo e apoio sempre. Agradeço à Universidade Federal de Itajubá por toda estrutura. Agradeço ao LaSSH e ao GSOQM por todo trabalho em equipe. Agradeço meu orientador Prof. Dr. Maurício Silva dos Santos e minha coorientadora Rafaela Corrêa Silva pela orientação e por todo conhecimento transmitido durante o projeto. Agradeço ao IFQ pela bolsa de iniciação científica concedida.

## Referências

AERTS, C. et al. Are public-private partnerships the solution to tackle neglected tropical diseases? A systematic review of the literature. *Health Policy*, v. 121, p. 745–754, 2017.

KUNG, E. et al. Chemotherapeutic options for the treatment of human trichomoniasis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 53, p. 116-127, 2019.

MAHESHWARI, BANDYOPADHYAY. Heterocycles in the Treatment of Neglected Tropical Diseases. *Current Medicinal Chemistry*, v. 28, p472-495, 2021.

WHO. Neglected Tropical Diseases: Fact Sheets Related to NTD. 2020a.