

TÍTULO
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMAS AZÓLICOS COM POTENCIAL
ATIVIDADE TRIPANOCIDA

Luiz Felipe Junqueira Ferraz¹ (IC), Mauricio Silva Santos (PQ)¹
¹Universidade Federal de Itajubá.

Orientações: Maurício Silva Santos (PQ).

Palavras-chave: Síntese orgânica, Heterociclos, Doença de Chagas, Hidrazinas, *Trypanosoma cruzi*.

Introdução

A síntese de fármacos é uma área da química medicinal que está diretamente relacionada ao planejamento e desenvolvimento de medicamentos, assim seu estudo possui caráter interdisciplinar, relacionando áreas como biologia, farmacologia, química orgânica e química teórica.

Os primeiros estudos sobre a relação entre estrutura química e atividade biológica ganharam destaque durante a Segunda Guerra Mundial. A pesquisa militar foi responsável por grandes avanços na química sintética, motivada pela necessidade de tratamento de infecções, de dores, de processos alérgicos e da depressão que afligia toda Europa (VIEGAS JR). A partir disso a síntese de fármacos passou a ser cobijada em termos de investimentos da indústria farmacêutica, já que apresentavam alta rentabilidade no processo, como já havia sido demonstrada nos lucros obtidos na produção da Aspirina® pela empresa Bayer. Em vista disso, as pesquisas por novas estruturas químicas bioativas levaram a adoção de novas técnicas, como por exemplo, o uso do planejamento de análogos para se obter o maior número de substâncias possível. De modo geral, por esta nova tecnologia, possibilitou o estudo de metodologias em que as reações são feitas em etapas, na tentativa de partir de poucos reagentes com o intuito de se criar um “hit”, termo utilizado para definir uma substância inédita que possui atividade sobre um determinado alvo.

Tendo em vista que grande parte das moléculas bioativas sintetizadas estão alinhadas com o que a lógica de mercado dita, uma fração das doenças que não dão retorno financeiro esperado ficam negligenciadas. Essas doenças afetam principalmente, mas não exclusivamente, populações pobres nas regiões mais vulneráveis e miseráveis do planeta (OLIVERA). De acordo com a OMS, atualmente 20 doenças crônicas são classificadas como doenças tropicais negligenciadas, dentre elas está a Doença de Chagas, que se trata de uma doença parasitária

resultante da infecção pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, que é o foco deste trabalho.

O tratamento da doença de Chagas prossegue parcialmente eficaz. Diversas substâncias vêm sendo estudadas, porém, nenhuma consegue eliminar a infecção e promover a cura definitiva da tripanossomíase, permitindo apenas efeitos supressivos. Até agora, somente dois compostos ativos se revelaram favoráveis, sendo eles o nifurtimox e o benzonidazol, ambos desenvolvidos há mais de 60 anos. Estudos demonstram que derivados heterocíclicos, incluindo sistemas híbridos pirazol-imidazolina, apresentaram boa atividade contra o parasita, podendo atuar como “building blocks” para obtenção de muitos compostos no intuito de tratar essa doença negligenciada que afeta a vida de milhares de pessoas.

Metodologia

Nesta pesquisa procurou-se estudar, participar de eventos relacionados a química orgânica, sintetizar e caracterizar matérias-primas e produtos finais inéditos que serão verificados quanto à potencial atividade tripanocida. Para isso foram realizadas pesquisas bibliográficas a respeito da síntese orgânica de produtos similares, utilizando a base de dados Web of Science e o Scifinder para a busca de metodologias sintéticas. Para sintetizar os compostos, foram realizados uma série de experimentos em dois laboratórios, ambos sob coordenação do professor Maurício Santos: Laboratório de Síntese de Sistemas Heterocíclicos (LaSSH), localizado no prédio do Biomateriais (J2), e Laboratório de Preparo de Amostras, localizado no Centro de Estudos em Química (CEQ), as caracterizações de espectroscopia na região do infravermelho foram realizadas no Laboratório de Espectroscopia (J2).

Na síntese das matérias-primas (hidrazinas) foi utilizado um balão de duas vias de 500 mL, onde adicionou-se 3,003 g de anilina com 99% de pureza,

1,911 g de nitrito de sódio diluído em 10 ml de água destilada. A reação foi mantida na faixa de -5 a 5°C. Em seguida foram adicionados, gota a gota, 10,437 g de cloreto estanoso diluído em 20 ml de ácido clorídrico concentrado (37% m/v). A reação foi mantida sob agitação com barra magnética, a temperatura ambiente, por aproximadamente 5 horas. Foi realizado em seguida a etapa de filtração a vácuo, determinando o fim da reação. O produto foi rotulado e guardado em frascos âmbar. Os produtos intermediários foram obtidos a partir de diferentes reagentes e condições físico-químicas. Na síntese dos produtos finais foram avaliadas diferentes metodologias que precisaram ser otimizadas. Para a série MSKA foi realizada uma série de experimentos para determinar a quantidade ideal de base para desprotonar o ácido. No primeiro da série, o composto MSKA01, foram realizados 2 experimentos, o primeiro em um balão de 10 mL, onde adicionou-se 0,0502 g de MSK01, 1 ml de *N,N*-dimetilformamida (DMF) e 2 gotas de indicador fenolftaleína. Adicionou-se utilizando um micropipetador 0,2 ml de NaOH 0,1 mol.L⁻¹, deixando a solução com coloração violeta. Antes da medida de pH adicionou-se água, o pH se apresentou na faixa de 13, logo o produto foi descartado devido a sua alta alcalinidade. Optou-se então por utilizar menor volume possível de NaOH 0,1 mol.L⁻¹ no segundo experimento, onde adicionou-se em um balão de 10 ml 0,1020 g de MSK01. Foi feita uma relação entre volume e pH obtido para determinar a melhor faixa de pH (Tabela 1). Ao se obter um pH na faixa de 10, o balão foi levado ao rotaevaporador a 100°C até formar um sólido castanho que em seguida foi retirado e colocado dentro de um microtubo de plástico.

Tabela 1 – Variação de pH por volume de NaOH adicionado

Volume (mL)	pH
0,25	5-6
0,30	5-6
0,35	5-6
0,40	10

O segundo procedimento foi utilizado como base para a formação dos outros MSKA (MSKA02, MSKA03, MSKA04, MSKA05, MSKA07, MSKA11, MSKA14 e MSKA20). Eles foram caracterizados por IV e por ressonância magnética nuclear).

Resultados e discussão

Foram realizadas diversas pesquisas usando bases de busca Web of Science e Scifinder para as metodologias. Foram consultados artigos sobre aplicações de heterociclos, azóis, pirazóis, tetrazóis e tetra-hidropirimidinas. Nos heterociclos, estudou-se suas inúmeras aplicações em biomoléculas, além de sua grande atuação como *building blocks* para compostos biologicamente ativos. Logo, observando que pirazol, tetrazol e tetra-hidropirimidina possuem grande potencial contra diversas doenças, busca-se correlacionar suas aplicações diversificadas para com o potencial antiparasitário da DC.

As matérias-primas obtidas tiveram rendimento 83, 50 e 4% para os cloridratos de hidrazinas 3,5-diclorofenilhidrazina, 2,4-diclorofenilhidrazina e 3-bromofenilhidrazina, respectivamente. As análises realizadas por FT-IR mostraram que os produtos foram sintetizados.

Os produtos finais sintetizados variaram bastante quanto ao rendimento, sendo que alguns foram posteriormente descartados. A tabela abaixo demonstra os resultados de rendimento obtidos dentro da série MSKA. O baixo rendimento no MSKA05, MSKA07 e MSKA20 se deve ao fato que foi necessário realizar uma série de filtrações no algodão, assim parte do produto ficou impregnado, diminuindo a massa para o cálculo do rendimento.

Tabela 2 – Determinação do Rendimento das Reações

Produto	Rendimento
MSKA01	80%
MSKA02	87%
MSKA03	68%
MSKA04	53%
MSKA05	23%
MSKA07	40%
MSKA11	69%
MSKA14	70%
MSKA20	35%

Foi realizado uma série de análises no equipamento FT-IR e também as amostras dos produtos foram enviadas para RMN. Todos os compostos apresentaram ponto de fusão maior que 310°C. Os resultados indicam que as reações aconteceram, e que de fato os produtos foram obtidos.

Conclusões

Foram sintetizados até o momento 3 matérias primas, 2 intermediários e 15 produtos finais. O rendimento das reações de matéria prima variou de 83 a 4%, já o

rendimento dos intermediários ficou entre 24 e 52%, e por final o rendimento dos produtos finais variaram de 13 a 87%. Todos os derivados foram submetidos às análises de infravermelho e alguns produtos finais promissores foram submetidos a análises HRMS. Este relatório representou um grande avanço no crescimento pessoal e profissional, principalmente dentro trajetória acadêmica, uma vez que participar de um projeto científico que tem como principal foco validar a pesquisa contra doenças que são negligenciadas é extremamente enriquecedor.

Agradecimentos

Ao meu orientador, professor Dr. Maurício Silva dos Santos, pela oportunidade de poder participar do projeto, por sanar todas as frequentes dúvidas e, principalmente, pelos amistosos cafés da tarde.

Aos colegas do LaSSH (Laboratório de Síntese de Sistemas Heterocíclicos), por todas as vezes que se fizeram prestativos e simpáticos ao longo do programa.

À FAPEMIG pela bolsa de iniciação científica que possibilitou o custeio de despesas acadêmicas e principalmente em material de estudo.

Referências

MEURER, IGOR ROSA; COIMBRA, ELAINE SOARES. DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS E O SEU CONTEXTO NO BRASIL. HU REVISTA, V. 48, 2022.

COSTA, MILCE ET AL. DOENÇA DE CHAGAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. REVISTA ELETRÔNICA DA FACULDADE EVANGÉLICA DE CERES, V. 2, N. 1, 2013.

OLIVEIRA, M. F.; NAGÃO-DIAS, A. T.; PONTES, V. M. O.; SOUZA, J. A. S.; COELHO, H. L. L.; COELHO, I. C. B. TRATAMENTO ETIOLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS NO BRASIL. REVISTA DE PATOLOGIA TROPICAL. V. 37, Nº 3, P. 2009-228. 2008.

OPAS: 70% DAS PESSOAS COM CHAGAS NÃO SABEM QUE ESTÃO INFECTADAS. PAHO 2021. DISPONÍVEL EM: <
<https://www.paho.org/pt/noticias/13-4-2021-opas-70-das-pessoas-com-chagas-nao-sabem-que-estao-infectadas>>. ACESSO EM: 25, SETEMBRO E 2022

PÉREZ-MOLINA, JOSÉ A.; MOLINA, ISRAEL. CHAGAS DISEASE. THE LANCET, V. 391, N. 10115, P. 82-94, 2018.

ANSARI, A. ET AL. REVIEW: BIOLOGICALLY ACTIVE PYRAZOLE DERIVATIVES. NEW JOURNAL OF CHEMISTRY, V. 41, N. 1, P. 16-41, 2017.

VIEGAS JR, CLÁUDIO; BOLZANI, VANDERLAN DA SILVA; BARREIRO, ELIEZER J. OS PRODUTOS NATURAIS E A QUÍMICA MEDICINAL MODERNA. QUÍMICA NOVA, V. 29, P. 326-337, 2006.