

## SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS PIRAZÓLICOS E TRIAZÓLICOS COM POTENCIAL ATIVIDADE TRIPANOCIDA

Mariana de Oliveira Zago<sup>1</sup> (IC), Maurício Silva dos Santos (PQ)<sup>1</sup>

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

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

### Introdução

Dentro da Química, destaca-se a área de Química Medicinal que busca sintetizar medicamentos e analisar a atividade biológica contra diversas doenças que acometem o mundo todo. A maioria dos fármacos utilizados atualmente possui heterociclos em sua composição, os quais são anéis que possuem no mínimo um átomo diferente de carbono na composição do ciclo [1].

Na área farmacêutica, os heterociclos estão presentes em mais de 85% dos compostos que são ativos fisiologicamente tendo propriedades antiparasitária, antineoplásica, anti-inflamatória, antituberculose, antidiabética, entre outras [2]. Os principais representantes são os anéis de cinco membros aromáticos contendo pelo menos um átomo de nitrogênio, denominados azóis [1].

Dentre diversas doenças, a Doença de Chagas (tripanossomíase americana) merece destaque devido ao fato de ser um grave problema de saúde pública, principalmente nos países de América Latina. Ela foi descoberta em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Chagas, sendo causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* [3, 4]. A transmissão pode ocorrer por diversos fatores, como por exemplo, pelo inseto triatomíneo vetor, ingestão de alimentos contaminados, transfusão de sangue e de forma congênita [5].

Com relação à quimioterapia, os únicos fármacos utilizados para tratar a Doença de Chagas são o benznidazol e o nifurtimox, ambos desenvolvidos há quase seis décadas. É importante ressaltar que podem ocorrer reações adversas podendo ser leves até graves como problemas cutâneos, gastrointestinais e mentais, o que faz muitos pacientes interromperem o tratamento [6, 7].

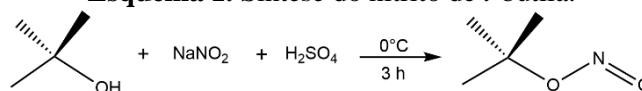
Dessa forma, é necessário desenvolver medicamentos mais eficazes e com menor toxicidade para que milhares de pessoas sejam tratadas e curadas da Doença de Chagas. Portanto, nesse trabalho foram sintetizados intermediários e derivados pirazólicos e triazólicos com

potencial atividade tripanocida para futuras investigações da ação tripanocida.

### Metodologia

A síntese do composto nitrito de *t*-butila foi realizada quatro vezes, sendo representada no esquema 1. Álcool *t*-butílico e uma solução aquosa de nitrito de sódio (1,2 eq.) foram adicionadas a um balão bitubulado. Aguardou-se a temperatura atingir 0°C e adicionou-se uma solução 35% v/v de ácido sulfúrico, mantendo-se a temperatura próxima a 0°C. A reação durou aproximadamente 3 h. Após, realizou-se uma extração ácido-base utilizando solução de bicarbonato de sódio 5% m/V e água destilada. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro [8].

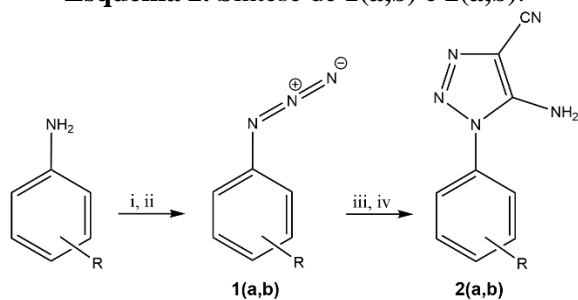
Esquema 1. Síntese do nitrito de *t*-butila.



As sínteses dos compostos intermediários **1(a,b)** e dos produtos finais **2(a,b)** estão no esquema 2. Para a obtenção de **1(a,b)** foi feita uma reação entre anilinas dissolvidas em solução de ácido clorídrico 15% m/V e nitrito de sódio (1,5 eq.), em solução aquosa, sob temperatura de 0°C. Logo após o término dessa reação adicionou-se azida de sódio em solução aquosa também sob temperatura de 0°C e deixou-se sob agitação por 90 minutos [9]. Em seguida, filtrou-se o sólido a vácuo com papel de filtro e lavou-se com água destilada até pH próximo a 7.

Para a síntese dos compostos inéditos **2(a,b)**, foram utilizados **1(a,b)**, malononitrila (1,2 eq.), trietilamina (1,05 eq) e etanol, sob temperatura de 0°C [10]. Logo após, deixou-se o sistema sob agitação a temperatura ambiente (t.a.) até o dia seguinte e filtrou-se o sólido a vácuo com papel de filtro e lavou-o com água destilada.

Esquema 2. Síntese de **1(a,b)** e **2(a,b)**.

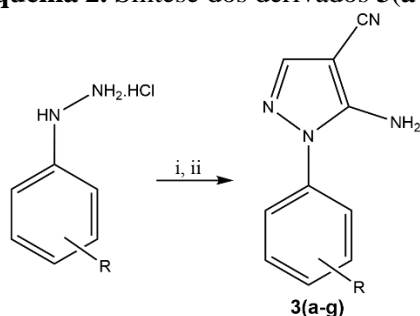


R= **a**: 3,5-diCl, **b**: 3,4-diCl

Reagentes e condições: (i) HCl 15% m/V, NaNO<sub>2</sub> (aq), 0°C, (ii) NaN<sub>3</sub> (aq), 90 min; (iii) malononitrila, trietilamina, etanol, 0°C; (iv) t.a., *overnight*.

Os compostos **3(a-g)** foram obtidos utilizando anilinas, acetato de sódio (2 eq.) e etanol, sob refluxo, por 20 minutos. Na segunda etapa, adicionou-se etoximetilnomalononitrila (1 eq.) no meio reacional e deixou-se sob refluxo por 60 a 150 minutos. (Esquema 2) [11].

Esquema 2. Síntese dos derivados **3(a-g)**.



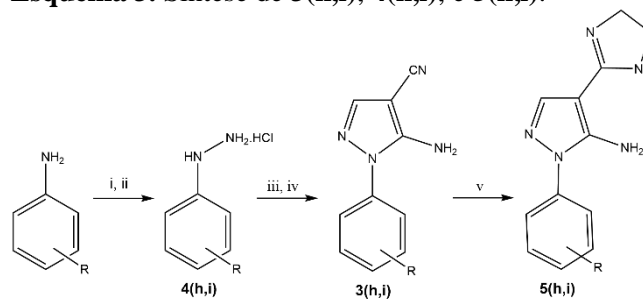
R= **a**: 3-Cl, **b**: 2,4-diCl, **c**: 4-Cl, **d**: 3-Br, **e**: 4-NO<sub>2</sub>,  
**f**: 3-Cl,4-CH<sub>3</sub>, **g**: 2,3-diCl

Reagentes e condições: (i) acetato de sódio, etanol, rf, 20 min; (ii) etoximetilnomalononitrila, rf, 60-150 min.

As sínteses dos compostos **3(h,i)**, **4(h,i)** e **5(h,i)** estão inseridas no esquema 3. As matérias-primas **4(h,i)** foram sintetizadas utilizando anilinas, nitrito de sódio (1,5 eq) em solução aquosa, cloreto estanoso em HCl 37% m/V (ou bissulfito de sódio em solução aquosa) e ácido clorídrico 37% m/V sob temperatura próxima a 0°C. Em seguida, manteve-se o sistema em agitação durante 120 minutos a t.a.. Após, o sólido foi filtrado a vácuo com papel de filtro [12].

Os intermediários **3(h,i)** foram sintetizados conforme citado anteriormente no esquema 2. Os produtos finais inéditos **5(h,i)** foram obtidos utilizando etilenodiamina e dissulfeto de carbono, sob temperatura de 100-110°C, *overnight* [11].

Esquema 3. Síntese de **3(h,i)**, **4(h,i)**, e **5(h,i)**.



R= **h**: 3-CH<sub>3</sub>, **i**: 3,5-diCF<sub>3</sub>

Reagentes e condições: (i) HCl, NaNO<sub>2</sub> (aq), SnCl<sub>2</sub> em HCl 37% m/V, 0°C ou HCl, NaNO<sub>2</sub> (aq), NaHSO<sub>3</sub> (aq), 0°C; (ii) t.a., 30-120 min; (iii) acetato de sódio, etanol, rf, 20 min; (iv) etoximetilnomalononitrila, rf, 60-150 min; (v) etilenodiamina, CS<sub>2</sub>, 100-110°C, *overnight*.

Após as etapas de sínteses, todos os compostos foram caracterizados por Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR). Os produtos finais **5(h,i)** foram caracterizados por ponto de fusão (PF), Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

## Resultados e discussão

Os rendimentos para todas as matérias-primas, intermediários e produtos finais obtidos estão organizados na tabela 1.

Tabela 1. Rendimento bruto dos compostos sintetizados.

Compostos	Rendimento (%)
Nitrito de <i>t</i> -butila	42 a 56
<b>1(a,b)</b>	72 e 75
<b>2(a,b)</b>	65 e 97
<b>3(a-i)</b>	31 a 84
<b>4(h,i)</b>	84 e 90
<b>5i</b>	85

As quatro sínteses da matéria-prima nitrito de *t*-butila e as sínteses dos intermediários **1(a,b)** e dos produtos finais inéditos **2(a,b)** foram realizadas com êxito, uma vez que os espectros de FT-IR correspondem aos compostos.

Os derivados **3(a,b,c,e,f)** foram obtidos com impureza, visto que no espectro de FT-IR, na região de estiramento de C≡N havia mais de uma banda, sendo assim, necessitam de purificação. Para os compostos **3(d,g,h,i)** os espectros de FT-IR foram correspondentes com as estruturas.

Nos espectros dos compostos **4(h,i)** foi observado um serrilhamento da banda de estiramento de N-H, indicando a formação dos produtos desejados.

Foram feitas duas tentativas para obter o produto final inédito **5h**. Na primeira, o espectro de FT-IR foi correspondente com a estrutura e o PF foi maior que 300°C. Todavia, o espectro de RMN mostrou alta contaminação e, por isso, o sólido foi descartado. Já na segunda tentativa de síntese, o sólido obtido foi muito fino e aderiu aos poros do papel de filtro e também foi descartado. Dessa forma, pode-se dizer que a síntese de **5h** não foi concluída com êxito.

O produto final inédito **5i** foi obtido com alto rendimento (85%) e o PF igual a 190-196°C. O espectro de FT-IR mostrou bandas características do composto. O espectro é mostrado na figura 1 e os principais resultados constam na tabela 2.

Figura 1. Espectro de FT-IR do produto **5i**.

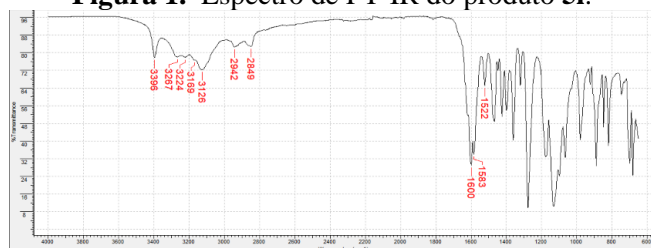


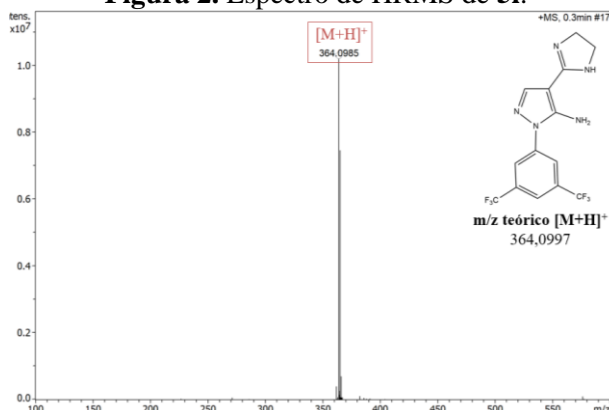
Tabela 2. Análise do espectro de FT-IR do produto **5i**.

Ligação Química	Movimento Vibracional*	Nº de Onda (cm <sup>-1</sup> )
N-H	v	3396 a 3224
C <sub>sp</sub> <sup>2</sup> -H	v	3169 e 3126
C <sub>sp</sub> <sup>3</sup> -H	v <sub>as</sub> e v <sub>s</sub>	2942 e 2849
C=N (imidazolina)	v	1600
C=C e C=N (aromático)	v	1583 e 1522

\*v: estiramento, v<sub>as</sub>: estiramento assimétrico, v<sub>s</sub>: estiramento simétrico.

Além disso, realizou-se a análise de HRMS para **5i**, sendo o espectro exibido na figura 2.

Figura 2. Espectro de HRMS de **5i**.



Como pode ser observado na figura 2, o sinal do íon molecular mais hidrogênio ([M+H]<sup>+</sup>) foi de 364,0985. O valor teórico é 364,0997, o que gerou um erro muito baixo: 3,3 ppm.

Além disso, para esse mesmo composto realizou-se a análise de <sup>1</sup>H-RMN. Na figura 3 tem-se a estrutura de **5i**, explicitando os hidrogênios existentes, e na tabela 3 tem-se a análise do espectro de <sup>1</sup>H-RMN.

Figura 3. Estrutura de **5i**.

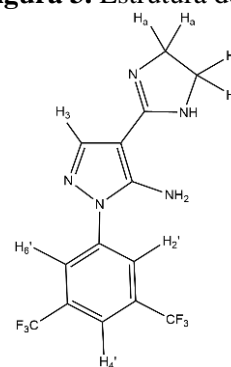


Tabela 3. Análise do espectro de <sup>1</sup>H-RMN do produto **5i**.

H	δ (ppm)	Multiplicidade do sinal	Integração
NH <sub>2</sub>	6,92	Sinal largo	2,00
H <sub>a</sub>	3,53	Simpleto	4,00
H <sub>2</sub> '/H <sub>6</sub> '	8,26	Simpleto	2,00
H <sub>4</sub> '	8,10	Simpleto	1,00
H <sub>3</sub> '	7,82	Simpleto	1,00

Dessa maneira, pelas análises de FT-IR, HRMS e RMN, pode-se afirmar que o composto **5i** foi sintetizado com alta pureza e, por isso, foi enviado para testes de atividade tripanocida.

## Conclusões

Neste trabalho, foram sintetizados 17 compostos sendo: nitrito de *t*-butila, 2 derivados aril azida **1(a,b)**, 2 derivados triazólicos **2(a,b)**, 2 derivados arilhidrazinas **3(h,i)** e 10 derivados pirazólicos **4(a-i)** e **5i**. Os produtos **2(a,b)** e **5i** são inéditos.

As matérias-primas nitrito de *t*-butila, **1(a,b)** e **4(h,i)** foram obtidas com bons rendimentos e com alto grau de pureza. Seis dos nove compostos **3(a-i)** estavam puros e os espectros de FT-IR, correspondentes com as estruturas.

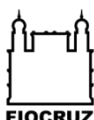
Além disso, os três produtos finais inéditos **2(a,b)** e **5i** foram isolados com elevados rendimentos e com espectros condizentes com as respectivas estruturas, sendo que **5i** está atualmente em teste de atividade

tripanocida no Laboratório de Ultraestrutura Celular (LUC) na Fiocruz/RJ. Ademais, não foi possível obter o produto **5h** com rendimento satisfatório e com elevada pureza, sendo assim, não houve sucesso em sua síntese.

pyrazole derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 24, p. 7451–7454, 2011.

[12] MAKHIJA, M. T. et al. De novo design and synthesis of HIV-1 integrase inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 9, p. 2317–2333, 2004.

### Agradecimentos



### Referências

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

[2] SAQLAIN, H. Heterocycles, Back Bone of Drug Design. **Journal of Phytochemistry & Biochemistry**, v. 1, n. 1, 2017.

[3] DIAS, J. C. P. et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 25, p. 7–86, 2016.

[4] WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chagas disease (also known as American trypanosomiasis)**. Geneva: World Health Organization, 2023. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)). Acesso em: 07 set. 2023.

[5] 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.

[6] PÉREZ-MOLINA, J. A. et al. Trypanocidal treatment of Chagas disease. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 39, n. 9, p. 458–470, 2021.

[7] 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.

[8] MENG, G.; YANG, T.; LIU, Y. An Improved Preparation of 4-Chloro-1 H -indazole. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 43, n. 4, p. 354–359, 2011.

[9] LIU, M. et al. Discovery of a novel 6,7-disubstituted-4-(2-fluorophenoxy)quinolines bearing 1,2,3-triazole-4-carboxamide moiety as potent c-Met kinase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 119, p. 96–108, 2016.

[10] FRASSON, I. et al. Synthesis and photocytotoxic activity of [1,2,3]triazolo[4,5-h][1,6]naphthyridines and [1,3]oxazolo[5,4-h][1,6]naphthyridines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 162, p. 176–193, 2019.

[11] DOS SANTOS, M. S. et al. Synthesis and antileishmanial evaluation of 1-aryl-4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1H-