

## SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS PIRAZOL-TETRAIDROPIRIMIDINAS E PIRAZOL-TIOAMIDAS COM POTENCIAL ATIVIDADE TRIPANOCIDA

Danilo Souza Barros<sup>1</sup> (IC), Maurício Silva dos Santos (PQ)<sup>1</sup>

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

**Palavras-chave:** Doença de Chagas. Design de análogos. Pirazol. Tetraidropirimidina. Tioamida.

### Introdução

As Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) são doenças que afetam pessoas de países subdesenvolvidos (AERTS et al., 2017; SAÚDE, 2021). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Doença de Chagas (DC) é uma das 20 DTNs existentes (WHO, 2020a). A DC foi descoberta em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Chagas, que identificou o protozoário flagelado *Trypanosoma (T.) cruzi*. A transmissão ocorre via vetorial a partir de insetos triatomíneos, que são conhecidos como “barbeiro”. No Brasil, os principais gêneros destes insetos são *Panstrongylus*, *Rhodnius* e *Triatoma* (BERN; D.; H., 2015; DNDI, 2019; WHO, 2020b). Além disso, pode haver casos de DC através de transmissão congênita e contaminações, como via oral, transfusão de sangue e transplante de órgãos (BERN; D.; H., 2015; PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018; WHO, 2021).

Este trabalho possui como objetivo geral sintetizar e caracterizar os derivados pirazol-tetraidropirimidinas e pirazol-tioamidas. E possui como objetivo específico purificar e caracterizar os compostos Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR) e Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS).

A DC é uma DTN que possui pouco investimento de governos e indústria farmacêuticas. No Brasil, a quimioterapia da DC ocorre a partir do benznidazol (BZ) que pode apresentar diversos efeitos colaterais que favorecem a interrupção do tratamento (DIAS et al., 2009; SCARIM et al., 2018). Logo, visa ser de extrema importância desenvolver pesquisas de novos compostos com potencial atividade tripanocida.

O nosso grupo de pesquisa tem sintetizado diversos derivados heterocíclicos pirazol-imidazolina para avaliação da atividade contra o *T. cruzi* (MONTEIRO, 2019). Assim, a partir da técnica de design de análogos, planejou-se obter os derivados pirazol-tetraidropirimidina e pirazol-tioamida a fim de verificar a atividade antiparasitária.

### Metodologia

Primeiramente, iniciou-se a pesquisa bibliográfica através do acesso Comunidade Acadêmica Federada (CAFe) do portal da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Na plataforma de bases de conteúdo científico buscou-se artigos, teses e dissertações. As pesquisas foram realizadas a partir de palavras-chave em inglês, como *disease neglected tropical, chagas disease, pyrazole, tetrahydropyrimidine, thioamide* e algumas reações químicas envolvendo os núcleos heterociclos de interesse e a reação de formação de tioamida.

Para a realização da metodologia de síntese dos derivados, foram necessárias várias reuniões e encontros com o orientador. Porém, paralelamente a isso houve diversas participações em seminários do grupo de pesquisa e realização de demais atividades extras, como estudo de *software* e programas de química, estudo sobre heterociclos e DC.

O procedimento experimental de síntese dos derivados pirazol-tetraidropirimidinas foi realizado a partir da medição de massa do reagente pirazol-carbonitrila num balão reacional, com a adição de 1,3-diaminopropano e dissulfeto de carbono. Com uma leve agitação do balão, observou-se a formação de uma solução castanha no balão reacional. Adicionou-se este recipiente ao equipamento de irradiação via micro-ondas, Discovery CEM, com potência fixa em 50 W, por 30 minutos, sob refluxo. Realizou-se uma cromatografia de camada delgada (CCD) para verificar a evolução da reação com *spot* referente ao reagente sólido e *spot* do conteúdo do balão. Ao observar uma alteração de fator de retenção (Rf) pode-se verter o conteúdo do balão reacional em um béquer contendo água e gelo sob agitação constante obtendo um sólido. Este sólido foi filtrado a vácuo. Após um determinado tempo no dessecador, mediu-se a massa do sólido produzido, armazenar num frasco e realizar diversos testes de caracterização. A reação de obtenção de amino-pirazol-tetraidropirimidinas foi realizada da mesma forma, porém com a potência fixa do equipamento modificada para 300 W.

A metodologia de obtenção dos derivados pirazol-

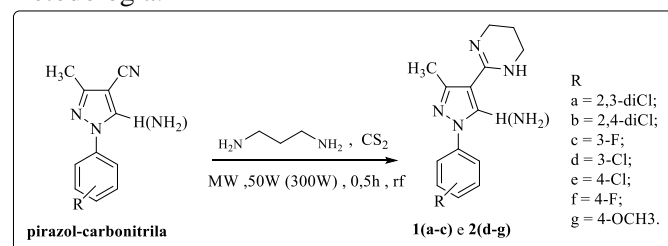
tioamidas foi realizado a partir de pirazol-carboxamidas num balão reacional, com adição de tolueno. Usou-se aquecimento em banho de óleo e, logo após o início do aquecimento, observou-se uma mistura heterogênea laranja. Adicionou-se o reagente de Lawesson ao balão e foi identificado a formação de uma coloração vermelha. Levou-se o balão reacional ao equipamento Discovery CEM com potência fixa 150W por 20 minutos. A CCD foi utilizada como forma de acompanhamento reacional com *spot* do reagente inicial e *spot* do conteúdo do balão. Ao final da reação, o conteúdo do balão foi vertido em água e gelo sob agitação manual para a formação do sólido num béquer. Realizou-se a filtração a vácuo. Após um determinado tempo, foi armazenado num frasco e pode ser levado para caracterização.

A caracterização foi feita a partir do FT-IR no equipamento Spectrum 100 no modo *Attenuated Total Reflection* (ATR), na resolução 4 cm<sup>-1</sup> com um total de 16 varreduras. Além desta caracterização, foi realizado análise do HRMS com método de ionização *Eletrospray* (ESI), em colaboração com a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

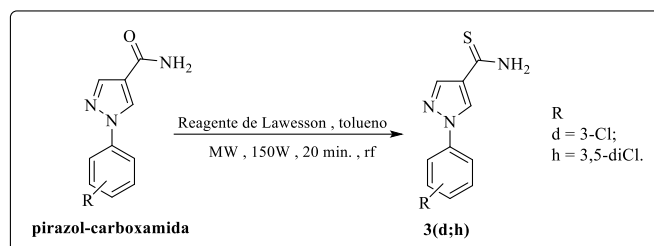
### Resultados e discussão

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases *Web of Science* e *SciFinder*. A mesma forneceu aproximadamente 400 resultados envolvendo DTN e DC. Observou-se que a comunidade científica está desenvolvendo diversos trabalhos na pesquisa de terapia combinatória BZ para a DC, além do desenvolvimento de compostos com ação tripanocida. Atrelado a isso, as pesquisas envolvendo os núcleos pirazol, tetraidropirimidina e tioamida resultaram em mais de 150 resultados. Diversos documentos abordavam atividades antifúngica do pirazol, atividade anti-helmíntico da tetraidropirimidina e a capacidade de combater a tireoide da tioamida.

A sínteses dos compostos foi realizada a partir das 2 rotas -sintáticas para a produção dos compostos de interesse, conforme foram apresentados detalhadamente na metodologia.

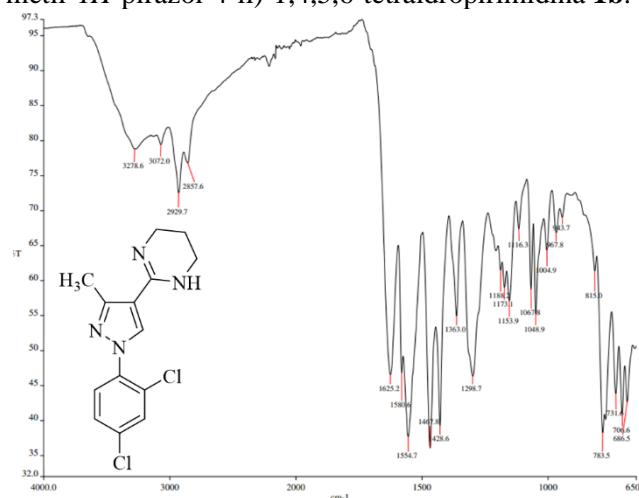


**Esquema 1** – Método de síntese dos derivados pirazol-tetraidropirimidinas **1(a-c)** e **2(d-g)**.



**Esquema 2** – Método de síntese dos derivados pirazol-tioamidas **3(d;h)**.

A caracterização foi realizada no FT-IR e a seguir a o espectro obtido do derivado 2-(1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,4,5,6-tetraidropirimidina **1b**.



**Figura 1** – Espectro de FT-IR.

Observa-se as bandas relativas aos estiramentos das ligações químicas N–H em 3278 cm<sup>-1</sup>, Csp<sup>2</sup>–H em 3072 cm<sup>-1</sup>, além de Csp<sup>3</sup>–H assimétrico em 2929 cm<sup>-1</sup> e simétrico em 2857 cm<sup>-1</sup>. Há também bandas de estiramentos referentes às ligações químicas C=N, característico da tetraidropirimidina em 1625 cm<sup>-1</sup>, e C=C com C=N do anel pirazólico no intervalo de 1580 a 1428 cm<sup>-1</sup>. Estes valores condizem com o composto analisado em questão.

A caracterização por HRMS foi realizada para um composto, o derivado 2-(1-(3-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,4,5,6-tetraidropirimidina **1c**. Na figura 2 é mostrado o espectro do composto em questão.

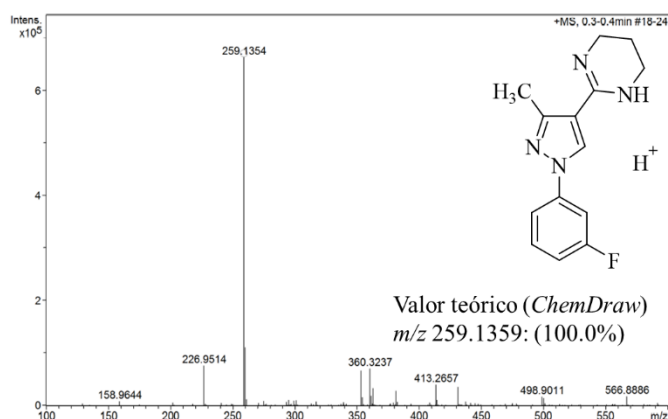


Figura 2 – Espectro de HRMS.

Observa-se o pico base com razão massa/carga ( $m/z$ ) em  $[M+H]$  259,1354 que representa o íon molecular. Comparando aos dados obtidos no *ChemDraw*, o valor teórico de  $[M+H]$  é 259,1359, ou seja, a partir da equação para calcular o erro, o valor encontrado foi de 2 ppm.

$$\text{erro} = \frac{|E - T|}{T} * 100$$

Além dos resultados referentes à síntese e caracterização dos compostos, houve outras atividades que foram essenciais para o crescimento como graduando, como participação em seminários da Rede Mineira de Química de Minas Gerais (RQ-MG), Ciclo de seminários do Grupo de Síntese Orgânica e Química Medicinal (GSOQM), seminários institucionais do grupo de pesquisa, prévias e defesas de qualificação e dissertação de colegas que no geral agregaram conhecimento sobre inúmeros assuntos, comportamentos perante diversas pessoas, fala e oratória em público.

Por fim, houve uma importante atividade a ser realizada após a realização da iniciação científica (IC) que foi a apresentação de um seminário de 30 minutos para o grupo de pesquisa.

### Conclusões

A DC é uma DTN que ocasiona em diversas pessoas em risco. O seu tratamento químico é limitado para a fase aguda e infelizmente há mais pessoas infectadas na fase crônica da doença. A técnica de *design* de análogos visa realizar novos compostos a partir de um derivado pirazolimidazolina que possui uma boa atividade tripanocida. Os compostos sintetizados possuíram um baixo a médio rendimento que ocasiona em ser necessário rever metodologia de síntese. A caracterização destes compostos deve ser realizada a partir de um conjunto de técnicas como FT-IR, HRMS, Ressonância Magnética Nuclear (RMN), além da concretização de testes biológicos *in vivo* e *in vitro*.

Paralelamente a isso, está em desenvolvimento um artigo científico que visa apresentar uma revisão geral do núcleo oxazolina que é um *building block* de alta importância para a indústria, principalmente com alto potencial para a química medicinal. Logo, a partir da mesma técnica empregada neste trabalho, é importante realizar uma metodologia de síntese para verificar a atividade do novo derivado pirazol-oxazolina contra o parasita da DC.

### Agradecimentos

Agradeço a Deus e a Nossa Senhora pela minha vida. À minha família por estar ao meu lado em todas as minhas decisões. À República Xumingo pela presença, companheirismo, amizade e convivência.

Agradeço ao meu orientador Maurício Santos pela paciência, amizade e ensinamentos diários. Aos demais colaboradores do Laboratório de Síntese de Sistemas Heterocíclicos (LASSH), em especial a Cynthia Pereira que me ajudou e auxiliou em toda a trajetória de conclusão deste trabalho.

Agradeço a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pela bolsa concedida durante o período da IC. À FIOCRUZ pelas análises de caracterização dos compostos. Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI) por todos os recursos de capital e de custeio.

### Referências

- AERTS, C. et al. As parcerias público-privadas são a solução para combater doenças tropicais negligenciadas? Uma revisão sistemática da literatura. **Política de Saúde**, v. 121, n. 7, p. 745-754, 2017.
- BERN, C.; D., M.; H., Doença de M. P. Chagas. **The New England Journal of Medicine**, v. 373, p. 456-466, 2015.
- 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, D. FOR N. D. INITIATIVE. Informativo no 9 Plataforma de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas. 2019.
- MONTEIRO, M. E. et al. Síntese, relação estrutura-atividade e atividade tripunocida de pirazole-imidazolina e novos híbridos pirazole-tetrahidropirimidina como promissores agentes quimioterápicos para a doença de Chagas. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 182, p. 1-13, 2019.
- PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, J. A.; MOLINA, J. A. doença de I. Chagas. **The Lancet**, v. 391, n. 10115, p. 82-94, 2018.
- SAÚDE, M. DA. Doenças Tropicais Negligenciadas. **Boletim Epidemiológico**, 2021.
- SCARIM, C. B. et al. Avanços atuais na descoberta de drogas para a doença de Chagas. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 155, p. 824-838, 2018.
- WHO. Doenças Tropicais Negligenciadas: Fichas relacionadas

à NTD. 2020a.

WHO. **Chagas Disease**. Disponível em:

<<https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/chagas-disease>>. 2020b.

WHO. Doença de Chagas (também conhecida como tripanosomiase americana). 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))>. 2021.