



Síntese de novos análogos 1,2,5-triazóis com potencial ação anti-*T. cruzi*.

Ana Carolina Mazzochi^{1*} (PG), Maurício S. dos Santos¹ (PQ).

¹ Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI), Instituto de Física e Química (IFQ), Itajubá-MG, 37500-903

*d2020022260@unifei.edu.br

RESUMO

A Doença de Chagas (DC) é um grande problema de saúde pública, atingindo a população brasileira e mundial, sendo endêmica em 21 países da América Latina. O protozoário *Trypanosoma cruzi* é o responsável pela DC, sendo o principal meio de transmissão a picada do inseto conhecido por barbeiro. A DC é dividida em duas fases: a primeira denominada fase aguda, que pode ser tanto assintomática quanto sintomática, e a fase crônica, que pode causar complicações no coração e até mesmo em outros órgãos. Atualmente os fármacos disponíveis são o benznidazol e o nifurtimox, mas ambos têm boa eficácia somente na fase aguda da doença, enquanto na fase crônica os dois compostos apresentam baixa eficácia. O intuito desse projeto é sintetizar 16 compostos inéditos 1,2,5-triazóis **1(a-p)** para a avaliação da atividade anti-*T. cruzi*. Os produtos estão sendo caracterizados por Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier, Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e de ¹³C, Espectrometria de Massas de Alta Resolução e Cromatografia a Gás acoplada à Espectrometria de Massas.

Palavras-chave: Doença de Chagas, fármacos, triazol.

Introdução

A Doença de Chagas (DC) é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e é transmitida principalmente pela picada do inseto vetor da família triatomíneo, conhecido no Brasil popularmente como “barbeiro”(1,2).

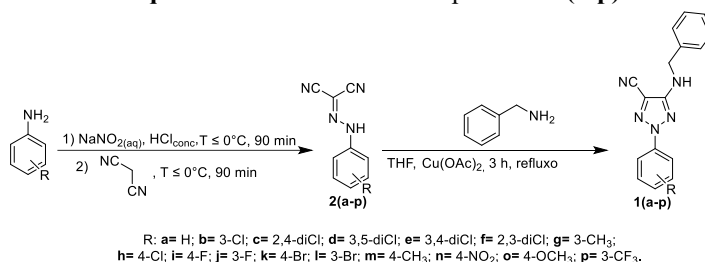
A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) coloca a DC, junto com mais de 30 doenças, cuja meta é eliminar até 2030. Todavia, é um grande desafio, principalmente no que diz respeito a quimioterapia, pois somente dois fármacos estão disponíveis: o benznidazol e o nifurtimox. Ambos podem causar diversos efeitos colaterais e mostram baixa eficácia na fase crônica da DC (3).

Nosso grupo de pesquisa tem sintetizado diversos derivados heterocíclicos para a avaliação da ação anti-*T. cruzi* (4,5). No intuito de continuar a investir em potenciais agentes tripanocidas, neste trabalho foram planejados 16 derivados inéditos 1-aryl-4(*N*-benzilamina)-3-carbonitrila-1*H*-1,2,5-triazóis **1(a-p)**.

Experimental

Os produtos desejados **1(a-p)** estão sendo sintetizados em 3 etapas, partindo de anilinas e passando pelos intermediários 2-(2-fenilhidrazinilideno)malononitrilas **2(a-p)**, conforme mostrado no esquema 1 (6,7). Tanto os produtos finais quanto os intermediários estão sendo caracterizados por Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR), Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e de ¹³C, Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS) e Cromatografia a Gás acoplada à Espectrometria de Massas (GC-MS).

Esquema 1: Rota sintética dos produtos **1(a-p)**.



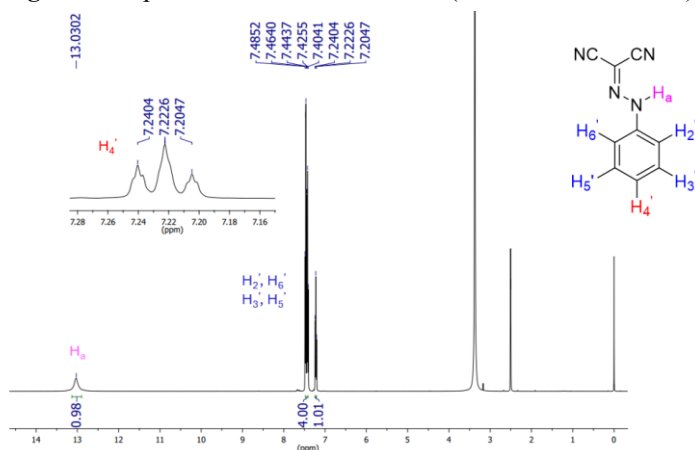
Resultados e Discussão

Até o momento, todos os 16 intermediários **2(a-p)** todos foram sintetizados e caracterizados. As análises de FT-IR mostraram evidências da formação dos intermediários **2(a-p)** com bandas típicas do estiramento da ligação N-H em 3256 a 3186 cm⁻¹, dos estiramentos das ligações Csp²-H em 3197 a 3011 cm⁻¹. As bandas referentes aos estiramento das ligações C≡N e C=N foram observadas na faixa de aproximadamente 2230 e 1600 cm⁻¹, respectivamente. Até o momento, 3 derivados foram caracterizados por GC-MS: **2a**, **2b** e **2g**. Os cromatogramas apresentaram somente um pico em cada caso e espectros de massas mostraram um pico com a razão *m/z* condizente com a esperada.



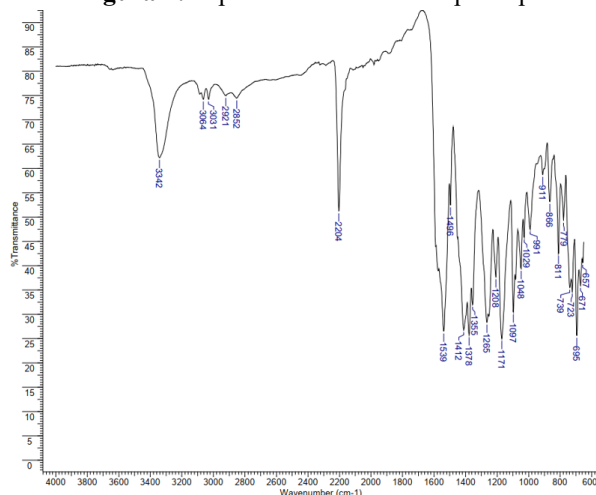
Com relação à caracterização por RMN foi feita para os intermediários **2a** e **2g**. Como exemplificação, o espectro de **2a** é mostrado na figura 1. Em δ 13,03 ppm é observado um simpleto, referente ao hidrogênio da ligação N-H. O multipeto em δ 7,48- 7,40 ppm é relativo a H_2'/H_6' e H_3'/H_5' e o triplete em δ 7,22 ppm ($J=7,1$ Hz) é associado a H_4' .

Figura 1: Espectro de RMN de 1H do **2a** (400 MHz, DMSO- d_6).



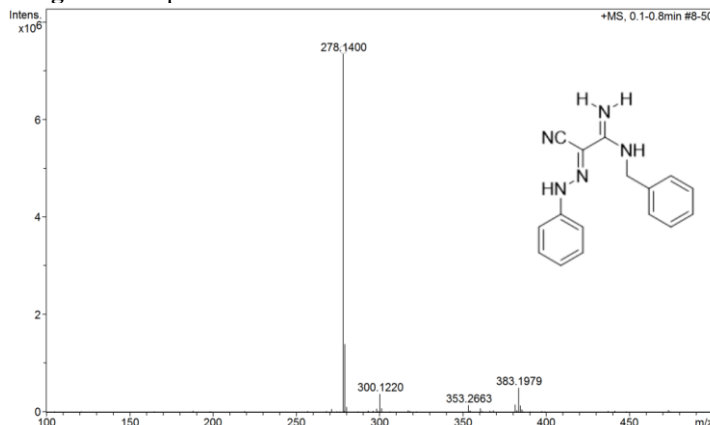
Com relação à síntese dos derivados triazólicos **1(a-p)**, até o momento foram sintetizados 6 compostos que, a princípio, seriam **1(a-e,h)**. Como exemplo, na figura 2 é mostrado o espectro de FT-IR do suposto produto **1a**. A banda em 3342 cm^{-1} é referentes ao estiramento da ligação N-H, enquanto em 2204 cm^{-1} a banda é relativa ao estiramento da ligação $C\equiv N$.

Figura 2: Espectro de FT-IR do suposto produto **1a**.



Pela análise de FT-IR as bandas estavam condizentes com a estrutura proposta. Todavia, as análises de HRMS mostraram que o composto isolado foi um intermediário da reação, uma derivado amidínico. No caso do derivado **1a**, a razão m/z $[M+H]^+$ é 278,1406 para tal intermediário e o valor encontrado foi 278,1400, com erro de 2,1 ppm (Figura 3).

Figura 3: Espectro de HRMS do intermediário da síntese de **1a**.



Conclusões

Todos os 16 intermediários planejados **2(a-p)** foram sintetizados com rendimentos de 9 a 95%. Com relação aos produtos finais **1(a-p)**, as análises de HRMS mostram que na tentativa de obtenção de 6 derivados **1(a-e,h)** foram isolados exclusivamente os intermediários amidínicos. Portanto, serão investigadas novas metodologias para obter os derivados propostos **1(a-p)**.

Agradecimentos



Referências

1. D. Frazão, **Oswaldo Cruz**: médico sanitário brasileiro. eBiografia. 2023. Disponível em: https://www.ebiografia.com/oswaldo_cruz/.
2. Pan American Health Organization. **Chagas Disease**. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/en/topics/chagas-disease>.
3. L.C. Dias; et al. *Química Nova* **2009**, 32, 2444-2457.
4. L.M.R. Orlando; et al., *Molecules* **2021**, 26, 6742.
5. T.P. Souza; et al., *Molecules* **2024**, 29, 3544.
6. M.S.T. Gonçalves; et al., *Journal of Chemical Research* **2004**, 03, 115-117.
7. K.D. Gavlik; et al., *Dyes and Pigments* **2017**, 136, 229-242.