OTIMIZAÇÃO DO PROCESSO DE OBTENÇÃO, ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA IN SILICO DE COMPOSTOS TIAZÓIS

Ana Karoline Ribeiro Novais[1]
Cidla De Sousa Marinho[2]
João Pedro Pereira Gomes[3]
Jamerson Ferreira De Oliveira[4]

RESUMO

A química farmacêutica tem papel atuante nos processos de desenvolvimento de protótipos a fármacos, nesse cenário ela atua desde as etapas de sintetização de novas moléculas, como também no processo de caracterização. Nesse sentido, um grupo de moléculas vem gerando interesse por sua proeminente atividade farmacológica, sendo esta a classe das tiossemicarbazonas, com destaque aqui para seus derivados com núcleo composto por tiazóis. Desta forma, o presente estudo tem como objetivo a sintetização de novos agentes farmacológicos desta classe de moléculas que possam apresentar atividade farmacológica. Ademais, foi pretendida a otimização do processo de síntese dos compostos tiazóis, como também a determinação de suas características farmacocinéticas por meio de análise in silico. Como metodologia foi optado a síntese por ultrassom, com proporção estequiométrica de 1:1, para solvente foi adotada a utilização do álcool etílico gerando como produto dois tiazóis codificados como TZ-03 e TZ-04. Como resultado para rendimento os valores foram de 70% e 98,3%, respectivamente. Já em relação a análise *in silico* a avaliação foi em relação a biodisponibilidade oral e a caracterização farmacocinética com dados para a absorção, distribuição, metabolização e excreção. Para além disto foi realizada caracterização por infravermelho a fim de identificar bandas específicas para o grupo composto em questão.

Palavras-chave: Sintetização; análise in silico; tiossemicarbazona; tiazóis.

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Discente, karolinenovais@aluno.unilab.edu.br[1]
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Discente, cidlamarinho1@gmail.com[2]
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Discente, joaopedroperreira@aluno.unilab.edu.br[3]
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Docente, jamerson@unilab.edu.br[4]

ISSN: 2447-6161

INTRODUÇÃO

Por meio da síntese duas ou mais moléculas podem dar origem a produto distinto, que é resultado de uma sequência de reações químicas que ocorrem a nível molecular. Desta forma, é possível produzir versões sintéticas de compostos naturais já existentes ou desenvolver moléculas inéditas (SOLOMONS 2015). Desta forma, a química farmacêutica utiliza-se destas técnicas para o desenvolvimento de possíveis protótipos a fármacos que possam melhorar, incrementar ou até mesmo substituir as terapias farmacológicas atuais (BARREIRO, 2014).

Nesse sentido, surge a necessidade de buscar técnicas de sintetização que cumpram com as demandas e tragam resultados apropriados, uma metodologia de síntese que vem sendo abordada na literatura, é a síntese por banho ultrassônico, onde as ondas ultrassônicas geram um processo mais acelerado permitindo realizar as etapas necessárias com maior agilidade, para além desse contexto essa metodologia traz consigo mais economia e praticidade no processo (ZHANG, 2012).

Para além da síntese a etapa de caracterização é de suma importância no processo de desenvolvimento de novas moléculas, onde as análises in silico assumem as etapas iniciais da caracterização permitindo por meio da bioinformática prever perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos de protótipos a fármaco, otimizando assim as etapas de triagem de novas moléculas (BILOTTA, 2018 , BARREIRO, 2019, DAINA, 2017).

Nesse cenário, o presente estudo tem como objetivo a análise de um novo derivado de tiossemicarbazona com grupo triazólico por meio de plataformas de análise computadorizadas, para além disto otimizar o processo de síntese do composto utilizando a metodologia por banho ultrassônico.

METODOLOGIA

O processo de síntese dos tiazóis ocorreu a partir de uma tiossemicarbazona codificada como TSC-05, originada da síntese em proporção estequiométrica de 1:1 com os reagentes N-fenil-tiossemicarbazida e o p-clorobenzaldeído. Além dos reagentes, foi necessária a adição de um catalisador para a reação, o catalisador escolhido foi o ácido acético. Para o fim da reação foram necessárias 2 horas, sendo utilizado um balão de fundo redondo em maria em óleo na chapa aquecedora. Ao fim da síntese foi obtido como produto um precipitado na cor branca.

A partir do TSC-05 formado inicialmente foram sintetizados dois tiazóis, para isto em um balão de fundo redondo quantidades equimolares de TSC-05 foram misturadas com 2-bromo-acetofenona formando o primeiro tiazol codificado como TZ-03 e com o 2-bromo-4-nitro-acetofenona para o TZ-04. Para os dois produtos o solvente utilizado foi o álcool etílico, permanecendo em banho ultrassônico por 40 minutos.

Os precipitados formados passaram por filtração e foram secos para seguir para a pesagem e o cálculo do rendimento, para a realização deste cálculo foram pesadas as massas obtidas e comparadas com a massa teórica esperada. Com o fim destas etapas o sucesso da reação foi confirmado por meio de cromatografia em camada delgada (CCD) em sistema de hexano e acetato de etila em proporção de 8:2.

As análises *in silico* ocorreram inicialmente por meio da plataforma Swiss ADME, onde os dados gerados permitiram a análise da biodisponibilidade oral por meio da regra de Lipinski e a regra de Veber. Para além disto a plataforma pkCSM (https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/) foi utilizada para a obtenção dos dados referentes à absorção. A etapa final foi a análise infravermelha por meio de espectroscopia Infravermelha pela metodologia da Reflectância Total Atenuada (ATR), utilizando 5 mg de composto, e ao final os resultados foram analisados por meio do software OPUS.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em relação ao rendimento, os valores encontrados mostraram que TZ-03 e TZ-04 apresentavam

ISSN: 2447-6161

respectivamente 70% e 98,3%. A maior porcentagem de rendimento para a molécula TZ-04 pode ser justificada a partir dos conceitos de química orgânica, logo que o grupamento nitro que faz parte da reação para a formação da molécula tem como característica maior reatividade em comparação com o composto não substituído que gera a TZ-03 (SOLOMONS, 2011).

Pode-se ainda destacar que os dados referentes ao rendimento enfatizam que o processo de síntese por banho ultrassônico demonstra-se mais vantajoso ao comparar dados de rendimentos de outras moléculas presentes na literatura obtidas com outros métodos que apresentaram valores de rendimento inferiores (SHAH, 2022, SIBUH, 2021). Para além disto, pode-se destacar como pontos favoráveis da técnica de banho ultrassônico a sua praticidade, economia e menor gasto de tempo para conclusão da síntese (ZHANG, 2012).

As análises in silico foram inicialmente realizadas pela plataforma online Swiss ADME, nesta plataforma é possível realizar a leitura das características físico-química da molécula (DAINA, 2017) de forma a determinar sua biodisponibilidade oral usando os parâmetros dispostos pelas regra de Lipinski (peso molecular; 500 Da; presença de ≤ 5 grupos doadores de ligação de hidrogênio; presença de ≤ 10 grupos aceptores de ligação de hidrogênio; e MLogP maior ou igual a 4,15), e Verber (número de ligações rotacionais: ≤ 10 e área de superfície polar: ≤ 140 Å2)

Tabela 1 - Dados para a biodisponibilidade oral

Parâmetro	TZ-03	TZ-04
MLogP	4,85	4,85
Massa Molar	389,9	437,9
Doadores de lig de H	0	0
Aceptores de lig de H	2	4
Lig. Rotacionais	4	5
Área de superfície polar	57,89	103,71

Fonte: Dados da pesquisa

As moléculas analisadas foram aprovadas quanto a sua biodisponibilidade por via oral, a medida que os parâmetros de Veber, já para Lipinski mesmo com a violação de um parâmetro da regra para as moléculas TZ-03 e TZ-04 quando analisado seus valores para MLogP, isto porque para Lipinski é necessário que no mínimo três características sejam cumpridas para classificar como biodisponível (LIPINSKI, 2012), estando presente na literaturas outras moléculas que também apresentaram um dos parâmetros violados (DAS et al, 2021).

Com os dados obtidos pela plataforma pkCSM (https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/) foram avaliadas as características farmacocinéticas das moléculas. Em relaçao a absorçao foi observada a permeabilidade em Caco2, onde os valores encontrados foram de 1,101 para TZ-03 a classificando como boa permeabilidade e 0,367 para TZ-04 a classificando como baixa permeabilidade, usando como referência o valor de permeabilidade ser classificado como alto quando superior a 0,9 (VAN BREEMEN, 2015). A literatura traz uma faixa de valores entre 0,33 e 1,6 para o mesmo parâmetro (ÖZDEMIR, 2020).

A análise da espectrofotometria confirma a eficiência da reação devido ao estiramento na faixa de 837 cm-1 referentes ao grupamentos de C-S (SANTOS,2023), a presença de uma banda N-H na faixa de 3357 cm-1

ISSN: 2447-6161

demonstra possível presença de impurezas na molécula TZ-04, havendo assim a necessidade de aplicar técnicas de purificação para a continuidade das etapas in vitro. As bandas podem ser observadas nas figuras 1 e 2.

Figura 1: Análise espectroscópica no infravermelho do tiazol TZ-03

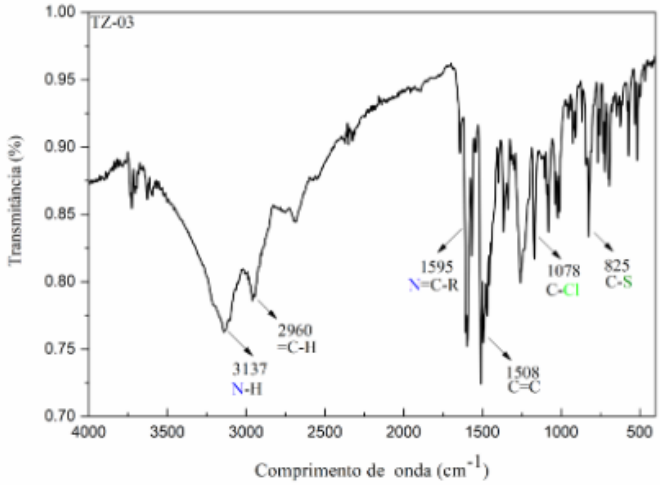
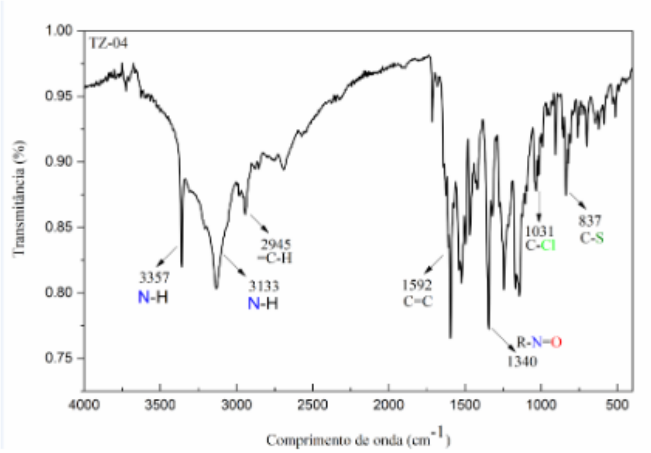


Figura 2: Análise espectroscópica no infravermelho do tiazol TZ-04



Fonte: autoral

CONCLUSÕES

Podemos concluir que as moléculas apresentam promissora capacidade de tornarem-se protótipos a fármacos, dando incentivo para a continuidade das etapas de análises in vitro e posteriormente in vivo. Ademais, pode-se notar a eficiência e os benefícios que a técnica de obtenção por banho ultrassônico trouxeram para o produto final.

AGRADECIMENTOS

Deixo meus agradecimentos ao Laboratório de Química Orgânica Aplicada a Fármacos em nome do meu

orientador, o prof. Dr. Jamerson Ferreira de Oliveira, aos meus colegas de trabalho, à PROPPG pela bolsa de fomento e a Semana Universitária.

REFERÊNCIAS

BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. Química Medicinal-: As bases moleculares da ação dos fármacos. Artmed Editora, 2014.

BILOTTA, Mariaconcetta et al. Bioinformatics data models, representation and storage. Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology: ABC of Bioinformatics, p. 110, 2018.

DAINA, Antoine; MICHIELIN, Olivier; ZOETE, Vincent. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Scientific reports, v. 7, n. 1, p. 42717, 2017.

DAS, Arnika et al. Synthesis, in silico ADME, molecular docking and in vitro cytotoxicity evaluation of stilbene linked 1, 2, 3-triazoles. Heliyon, v. 7, n. 1, 2021.

SANTOS, Natali de França Nibbering et al. Synthesis, characterization, antioxidant and antiparasitic activities new naphthyl-thiazole derivatives. Experimental Parasitology, v. 248, p. 108498, 2023.

LIPINSKI, Christopher A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced drug delivery reviews, v. 64, p. 4-17, 2012.

SHAH, Md Shahazada et al. Synthesis, antimicrobial and antioxidant evaluation with in silico studies of new thiazole Schiff base derivatives. Journal of Molecular Structure, v. 1248, p. 131465, 2022.

SIBUH, Belay Zeleke et al. Synthesis, in silico study, and anti-cancer activity of thiosemicarbazone derivatives. Biomedicines, v. 9, n. 10, p. 1375, 2021.

SOLOMONS, T. W. G. , FRUHLE, C. B. , Química Orgânica, 7a edição, LTC – Livros Técnicos e Científicos Editora S. A .,

VAN BREEMEN, Richard B.; LI, Yongmei. Caco-2 cell permeability assays to measure drug absorption. Expert opinion on drug metabolism & toxicology, v. 1, n. 2, p. 175-185, 2005.

ISSN: 2447-6161