# OTIMIZAÇÃO DO PROCESSO DE OBTENÇÃO E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DE COMPOSTOS TIOSSEMICARBAZONAS E TIAZOIS

**Jennifer Da Silva Gondim**[1]
**Maria Eduarda Da Silva Cunha**[2]
**Antonio Miguelsinho Martins De Sousa Filho**[3]
**Jamerson Ferreira De Oliveira**[4]

**RESUMO**

As tiossemicarbazonas e os tiazois têm sido amplamente estudados devido terem apresentado amplo perfil farmacológico se mostrando promissores no desenvolvimento de novos fármacos. Os tiazois se tratam de moléculas obtidas através da restrição conformacional de tiossemicarbazonas, pelo processo de ciclização por banho ultrassônico. Este trabalho foi desenvolvido com o objetivo de avaliar o potencial farmacológico das moléculas produzidas. As tiossemicarbazonas foram produzidas através de uma reação de condensação entre a tiossemicarbazida, previamente sintetizada, e um benzaldeído (p-clorobenzaldeído) para produzir a TSC-05, após a realização da sintetização foi o obtido a a tiossemicarbazona com um rendimento de 79,2%, sendo considerado um bom rendimento ao comparar com outros resultados. Em seguida, os tiazois foram obtidos por reação via banho ultrassônico a partir de acetofenonas substituídas para produzir o TZ-05 e o TZ-06. Após a obtenção dos compostos foi analisados os rendimentos, o do TZ-05 foi 85,4% e o TZ-06 de 74,6%, sendo considerado bons rendimentos ao comparar com a literatura e com outros métodos de obtenção. Além disso, foi determinado o ponto de fusão dos compostos no fusiômetro, para analisar a pureza das moléculas obtidas, e caracterização por espectroscopia de infravermelho, afim de confirmar a identidade dos compostos sintetizados ao analisar os espectros gerados, analisando os picos gerados e caracterizando de acordo com outros espectros encontrados na literatura, além de confirmar atravez dos espectros formados que o processo de restrição conformacional foi bem sucedido. Também foi realizada análise *in silico* para saber se as moléculas obtidas atendem as regras de Lipinski e Veber, na qual se mostraram promissoras para biodisponibilidade oral, pois não violaram nenhum dos parâmetros, ainda foi realizado também uma análise de todas as etapas da farmacocinética através da plataforma on-line pkCMS, onde foi possível perceber como a restrição conformacional foi satisfatória, visto que os tiazois tiveram melhores resultados na análise *in silico*.

**Palavras-chave:** Tiossemicarbazonas; Tiazois; Ultrassom.

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-brasileira, Ceará, Discente, jennifer.gondim@aluno.unilab.edu.br[1]
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-brasileira, Ceará, Discente, eduardashalom23@gmail.com[2]
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-brasileira, Ceará, Discente, miguelmartins@aluno.unilab.edu.br[3]
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-brasileira, Ceará, Docente, jamerson@unilab.edu.br[4]


**ISSN: 2447-6161**

## INTRODUÇÃO

Atualmente, na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos tem se destacado a síntese de tiossemicarbazonas e os tiazois, compostos com rota de síntese simples e com vasto potencial farmacológico, tendo resultados positivos na área antitumoral, antiparasitário e antimicrobiano (CARDOSO, 2008) (SILVA, 2017).

As tiossemicarbazonas podem ser obtida de diversas formas, porém foi escolhido o método de agitação magnética, devido a alta quimiosseletividade, praticidade, rapidez e altos rendimentos. Essa classe de compostos químicos pode ser estudado como potencial farmacológico, mas pode também servir de intermediário pra outros classe de compostos, como os tiazois, que são frutos da restrição conformacional de tiossemicarbazonas (CARDOSO, 2008). O tiazois também podem ser sintetizados por diversos métodos, sendo escolhido para a produção o de irradiação ultrassônica, utilizando a tiossemicarbazona como intermediário, e com isso comparar as mudança na farmacocinética entre a tiossemicarbazona e os tiazois, analisando se o processo de restrição conformacional foi positivo ou não, e comparar os tiazois sintetizados devido as diferentes substituições inseridas pelas acetofenonas (SILVA, 2017). O banho ultrassônico é um método de obtenção de tiazois que permite otimização do processo de ciclo adição, pois, não necessita de altas temperaturas, além de acontecer em uma única etapa e obter rendimentos altos, em relação ao método clássico que consiste em submeter a altas temperaturas, sendo aprimorado por Meldal (2002) e Sharpless (2002), através da utilização do cobre como catalizador, aumentando os rendimentos e evitando a produção de mistura de regioisômeros e reduzindo a necessidade de altas temperaturas (SILVA, 2014).

A pesquisa tem como objetivo principal sintetizar, caracterizar os compostos através da espectrofotometria de infravermelho e do ponto de fusão, e  realizar análise in silico das características farmacocinéticas por meio do site SwissADME (http://www.swissadme.ch/) e pkCSM (https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/).

## METODOLOGIA

A síntese das tiossemicarbazidas se deu através de reação de adição nucleofílica, tendo como reagente a hidrazina e o fenilisotiocianato, e como solvente o diclorometano. O solvente foi colocado no balão de fundo redondo, em seguida o fenilisotiocianato e por fim a hidrazina, sobre agitação magnética por 1 hora em temperatura ambiente, formando um precipitado que posteriormente foi filtrado. Já os derivados tiossemicarbazonas foram sintetizados através da reação de condensação entre os reagentes, sendo eles a tiossemicarbazida produzida na etapa anterior e o p-clorobenzaldeído e tendo como solvente o etanol com catálise ácida. Em um balão de fundo redondo foi adicionado 0,5 g de tiossemicarbazida e 0,42 g do p-clorobenzaldeído e 10 mL de solvente, reação na proporção estequiométrica de 1:1. A reação permaneceu sob refluxo e agitação magnética até a reação se encerrar. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD), em um sistema de 8:2 de hexano e acetato de etila na placa de sílica em gel e calculado o fator de retenção (Rf) do composto obtido, o TSC-05, na forma de precipitado branco, que foi filtrado, seco e armazenado (OLIVEIRA et al., 2016). A etapa seguinte foi a preparação do tiazois, uma reação para promover restrição conformacional, onde foi adicionado 100 mg do TSC-05 e 96 mg do 2,4-dibromo acetofenona, sendo uma reação de 1:1, em um balão de fundo redondo, adicionando também 10 mL álcool etílico, o solvente. A reação foi submetida a banho ultrassônico em ciclos de 40 minutos e acompanhando por CCD e ao fim da reação obteve o TZ-05, na forma de precipitado amarelo, que foi filtrado e recristalizado e foi calculado o Rf no sistema 85:15 hexano/acetato. Já para obter o TZ-06 foi utilizado 100 mg do TSC-05,


**ISSN: 2447-6161**

95,5 mg de 2-bromo-4-cloro acetofenona e 10 mL álcool etílico, sendo também uma reação de 1:1, como solvente, postos em banho ultrassônico, e com 1 hora de reação foi adicionada mais 5 mL de solvente e esperou a reação se encerrar acompanhando por CCD e o Rf foi calculado em um sistema 8:2 hexano/acetato. Em seguida a reação foi filtrada e foi realizado em seguida a recristalização. Após cada processo foi realizados os cálculos de rendimentos.

Posteriormente foi realizado a caracterização dos compostos obtidos e a determinação das propriedades farmacocinéticas *in silico* a partir de análises computacionais em plataformas on-line especializadas em desempenhar essas análises. Uma das plataformas utilizadas foi SwissADME (http://www.swissadme.ch/), onde foram analisados os parâmetros da regra de Lipinski ou regra dos 5 e Veber, que é utilizada no estudo da biodisponibilidade oral de protótipos a fármacos. Ao desenhar a molécula no SwissADME é gerado um código para a molécula, o qual foi utilizado no site pkCSM (https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/), onde foi realizado a análise in silico das etapas farmacocinéticas, analisando os principais descritores de cada etapa, com o intuito de projetar a interação da molécula com o corpo. Para realizar a caracterização dos compostos foi realizado a determinação do ponto de fusão dos compostos através do equipamento fusiômetro modelo 433, onde uma pequena quantidade de amostra é colocada em um capilar com um dos lados previamente selado. O capilar é posto no equipamento, e a potência foi aumentada aos poucos, enquanto a amostra era observada pelo visor, até que ela atingir o ponto de fusão, observando a temperatura onde começa e quando termina o processo de mudança de estado físico. O ideal é que essa temperatura varie menos de 2° C para considerar a amostra analisada como sendo pura. Outra metodologia utilizada para caracterizar os compostos foi espectroscopia de infravermelho, que foi utilizada com intuito de perceber as mudanças moleculares dos compostos após a restrição conformacional. O utilizado foi o espectrofotômetro de modelo Vertex 70, que utiliza a região do infravermelho para identificar a composição de amostras através da absorção, gerando picos característicos de ligações moleculares.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tiossemicarbazida já tinha sido produzida por outros discentes do projeto, então a tabela a seguir irá conter apenas os dados do TSC-05, TZ-05 e TZ-06.

Tabela 1 – Características dos compostos obtidos.

Fonte: Arquivo pessoal, 2023.

O rendimento foi calculado multiplicando a massa molar pelo número de mols, e em seguida é tido que a massa teórica equivale a 100% de aproveitamentos da reação e a massa do produto obtido é a porcentagem a ser descoberta, geralmente a massa do produto obtido é menor que a massa teórica, em decorrência de ser uma reação reversível onde não a consumo total dos reagentes e devido também a fatores ambientais fazendo com que haja perca de reagentes para o sistema ou por erro do manipulador, poderia ter também acontecido reação cruzada, onde mais um produto é formado de maneira indesejada mas essa opção foi descartada pela Cromatografia de camada delgada (KOTZ *et al.*, 2015). Silva (2017) obteve tiossemicarbazonas tendo um rendimento variando entre 72 até 89%, isso se deve as diferenças de reatividade entre os compostos, a tiossemicarbazona obtida teve um rendimento de 79,2%, estando dentro dos valores obtidos pela autora citada, sendo considerado satisfatório. O TZ-05 foi obtido pelo protocolo de


**ISSN: 2447-6161**

Hantzsch, Barbosa (2014) utilizou também o 2,4'-dibromo-acetofenona com uma tiossemicarbazona um pouco diferente da utilizada, e obteve um rendimento de 68%, o aumento do percentual se deve as diferenças na tiossemicarbazonas que tornaram ela mais reativa na reação, otimizando o rendimento. O TZ-06 obtido pela metodologia já descrita anteriormente e por Oliveira *et al.* (2021) para produção de tiazois obteve rendimentos médio entre 36% a 60%, como apresentado na Tabela-1 o rendimento foi maior devido a diferença de moléculas utilizadas, possivelmente são mais reativas. Os fatores de retenção foram calculados dentro do sistema correto, pois expressam valores de Rf ente 0,4 a 0,6. Foram calculados dividindo a distância percorrida pela a amostra pela distância percorrida pela parte móvel, se o valor exceder o 0,6 é aconselhado aumentar a porção mais apolar da mistura dos eluentes, já se o valor for inferior a 0,4 deve se a aumentar a porção polar da fase móvel (BRONDANI, 2019). Os pontos de fusão obtidos para o TSC-05 foram satisfatórios já que variou somente 2°C, já o TZ-05 e o TZ-06 tiveram uma variação maior que o desejado sendo necessário fazer o processo de recristalização afim de retirar possível contaminantes que poção estar presentes na amostra e em seguida foi realizada novas CCD para constar a ausência de impurezas, para realizar novas leituras no fusiômetro.

As moléculas obtidas passaram por analise computadorizada para saber se elas atendem as regras de Lipinski e Veber, que jutas são compostas por seis parâmetro, podendo ser violado um e mesmo assim a molécula ser aceita nas regras. Os parâmetros são: log P maior ou igual a 5, Massa Molecular menor ou igual a 500, aceptores de ligação de Hidrogênio menor ou igual a 10, doadores de ligação de hidrogênio menor ou igual a 5, ligações rotacionáveis menor ou igual a 10 e área de superfície polar menos que 140A$^2$ (PRADI, 2021). Essa regra serve para prever se as moléculas, teoricamente, terão uma boa biodisponibilidade oral, isso porque os compostos tem que ter característica anfipática, para atender bem as duas etapas. Afim de melhorar a regra dos 5, como também pode ser chamada, foram delimitados parâmetros mais restritos que dizem que o Log de P pode variar de -0,4 a +5,6 e que o peso molecular pode ir de 180 a 500 Daltons (SANTOS; GONSALVES; ARAÚJO, 2018).

Tabela 2 – Parâmetros de Lipinski e Veber

Fonte: arquivo pessoal, 2023.

Ao analisar a tabela a cima observasse que todos os compostos seguem as regras de Lipinski e Veber, estando dentro dos parâmetros exigidos sendo substancias, teoricamente tendo uma boa disponibilidade oral, com isso tem se uma maior segurança em seguir com a pesquisa.

Ao realizar a analise *in sílico* dos compostos obtidos, foram destacados dois principais parâmetros de cada fase da farmacocinética, onde na etapa de absorção foi analisado a permeabilidade Caco2, que são células utilizadas para simulara a absorção intestinal in vitro, e a absorção intestinal (humana), para a etapa de distribuição foi observado o VDSs (humano), que corresponde ao volume de distribuição sanguíneo, e a fração não ligada (humana), que se refere a porção de fármaco livre, ou seja não ligada a proteínas plasmáticas. Já na etapa de metabolização foi identificado se as moléculas eram ou não substrato dos principais grupos enzimáticos metabólicos o CYP2D6 e CYP3A4. Já na fase de eliminação foi estudado o clearance total, que consiste na capacidade total de eliminação da substancia e se a molécula é substrato OCT2 renal que é o transportador de cátions orgânicos 2, importante na eliminação de fármacos.


**ISSN: 2447-6161**

Tabela 3 – Analise in sílico da farmacocinética dos compostos.



Fonte: arquivo pessoal, 2023.

A partir dos dados supracitados podemos perceber que as moléculas tem um grande potencial de absorção já que tem uma permeabilidade em Caco2 acima de 0,9 e uma absorção intestinal muito acima de 30%. Já ao avaliar a etapa de distribuição obtivemos um VDSs baixo para o TCS-05 e mediano para o TZ-05 e TZ-06, já em relação a fração da molécula não ligada a proteínas plasmáticas temos que a do TSC-05 é bem menor que a do TZ-05 e TZ-06, sendo que o composto precisa estar na sua forma livre pra atingir seu sitio de ligação. Ao interpretar os dados da metabolização temos que o TSC-05 é substratos para ambos os grupos enzimáticos, enquanto que o TZ-05 e TZ-06 só são substrato das CYP3A4. E em relação a eliminação a tiossemicarbazona tem um clearance menor que o do que os tiazois e é substrato do OCT2 renal, cominando assim para uma lenta eliminação.

Ao realizar a espectroscopia de infravermelho foram obtidos os espectros e ao analisa-los e compara-los com outros, de moléculas similares, descritas por Vijesh *et al.* (2010) e Holla *et al.* (2002), afim de identificar as bandas, formando uma tabela para melhor organizar os dados.

Tabela 4 – Bandas características dos espectros.



Fonte: Arquivo pessoal, 2023.

É possível perceber a mudança estrutural após a formação dos tiazois, observando o desaparecimento da banda que representa uma ligação simples entre o Nitrogênio e Carbono, e da dupla ligação entre o enxofre e o carbono dando origem a banda de ligação simples entre eles, é possível perceber também a banda característica da substituição do TZ-06, a ligação simples entre Carbono e o Bromo. Com isso confirmasse que a reação aconteceu como esperado formando os compostos que se desejava.

## CONCLUSÕES

Tendo em vista os resultados supra citados podemos concluir que a pesquisa foi satisfatória, pois, mostrou que a restrição conformacional através do banho ultrassônico tem rendimentos altos e é eficaz, pois deu origem a tiazois com propriedades que atendem melhor a farmacocinética, e teve resultados mais promissores que da tiossemicarbazona no estudo in sílico.

## AGRADECIMENTOS

Ao programa de pesquisa da UNILAB e ao Dr. Jamerson pela confiança no desenvolvimento da pesquisa.

## REFERÊNCIAS

BRONDANI, Patrícia Bulegon. Cromatografia de Camada Delgada. **UFSC**, Santa Catarina, v. 1, n. 1, p. 1-9,


**ISSN: 2447-6161**

jul. 2019.

HOLLA, B Shivarama et al. New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 37, n. 6, p. 511-517, jun. 2002. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0223-5234(02)01358-2.

PRADI, Lucas. **Construção de uma biblioteca química e estudo de propriedades físico-químicas de derivados do composto natural β-cariofileno.** 2021. 80 f. TCC (Doutorado) - Curso de Farmácia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2021.

SANTOS, Victória; GONSALVES, Arlan; ARAÚJO, Cleônia. ABORDAGEM DIDÁTICA PARA O DESENVOLVIMENTO DE MOLÉCULAS BIOATIVAS: regra dos cinco de lipinski e preparação de heterociclo 1,3,4-oxadiazol em forno de micro-ondas doméstico. **Química Nova**, [S.L.], v. 41, n. 1, p. 110-115, jan. 2018. Sociedade Brasileira de Quimica (SBQ). http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170135.

SILVA, Thiago David dos Santos. **DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL E CITOTÓXICA DE DERIVADOS HÍBRIDOS DA PIRIDINA, TIOSSEMICARBAZONA E TIAZÓIS**. 2017. 106 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêutica, Centro de Ciências da Saúde - Ccs, Universidade Federal de Pernambuco - Ufpe, Recife, 2017.

VIJESH, A.M. et al. Synthesis, characterization and anti-microbial studies of some novel 2,4-disubstituted thiazoles. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 45, n. 11, p. 5460-5464, nov. 2010. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.07.048.


**ISSN: 2447-6161**