

ANÁLISE COMPARATIVA DO MÉTODO DE SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL E PREDIÇÃO ADME IN SILICO DE DERIVADOS TIAZOIS

Ana Karoline Ribeiro Novais¹
Jamerson Ferreira de Oliveira²

RESUMO

Um dos interesses da química medicinal é aprimorar as técnicas de síntese, com o objetivo de otimizar as etapas de desenvolvimento de moléculas com promissora atividade biológica, a exemplo dos derivados tiazóis, que se encontram abundantemente na literatura sendo destacados por sua versatilidade farmacológica. A substituição de metodologias convencionais de síntese, como o banho ultrassônico por técnicas modernas vêm sendo estudadas quanto a sua eficácia, trazendo um destaque para a utilização do banho ultrassônico. Neste sentido este estudo tem como objetivo realizar a comparação entre as metodologias de síntese por meio de banho ultrassônico e por metodologia convencional de derivados contendo o fragmento tiazol com promissora atividade biológica, além de realizar a caracterização estrutural e avaliação dos parâmetros farmacocinéticos *in silico*. Para isso, foi realizada a síntese comparativa entre os métodos de banho ultrassônico e banho de óleo de dois compostos tiazóis com promissora atividade biológica, em seguida os compostos passaram por etapas de caracterização por espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV) e tiveram suas características farmacocinéticas analisadas *in silico*, por meio software online SwissADME e pkCSM. Os resultados demonstraram as vantagens da metodologia por banho ultrassônico em comparação a metodologias convencionais, com obtenção mais rápida e eficaz, gerando moléculas com maior rendimento e mais puras. Foi ainda comparada a atuação do solvente no processo de síntese demonstrando a vantagem de utilização de solventes com maior grau de substituição. O IV mostrou bandas de absorção e estiramentos característicos dos tiazóis pretendidos. Para além disto, os resultados *in silico* demonstraram promissora propriedades farmacocinéticas como protótipos a fármacos. Diante do exposto, os resultados demonstraram vantagem na utilização dos métodos de banho ultrassônico, além da promissora atividade dos tiazóis como protótipos a fármacos.

Palavras-Chave: Síntese molecular, Banho ultrassônico, Tiazóis.

¹Discente do curso de pela Universidade da Integração internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – UNILAB

²Orientador. Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Data de aprovação: 10 de julho de 2024

1. INTRODUÇÃO

A International Union of Pure and Applied Chemistry - IUPAC descreve a química medicinal como a ciência que relaciona conhecimentos químicos, biológicos, médicos e farmacológicos objetivando o planejamento, identificação e preparação de compostos biologicamente ativos. Essa ciência multidisciplinar identifica moléculas protótipo com potenciais atividades biológicas, que se classifiquem como possíveis instrumentos farmacológicos, sejam de doenças ainda sem tratamento ou para o aprimoramento de tratamentos convencionais, a fim de complementar, substituir ou aprimorar as terapias convencionais (FOKOUE et al., 2020).

Atualmente, a química medicinal se apropria de técnicas que aprimorem as etapas de síntese objetivando a otimização do processo de obtenção de moléculas bioativas, com aplicação de metodologias que atendam a esses objetivos. Dentre as metodologias aplicadas, uma que vem tomando interesse é a síntese de novas moléculas através da utilização do banho ultrassônico (DRAYE et al., 2020)

O efeito anômalo que as ondas sonoras intensas realizam ao se propagarem em meio líquido permite que o banho ultrassônico seja um importante equipamento utilizado atualmente no meio industrial, hospitalar, clínico e na pesquisa, tanto para etapas de limpeza de materiais de uso de bancada como também de utilização industrial. Ademais, tem seu uso para a preparação de emulsões e suspensões, para a desgaseificação de solventes, avaliações não destrutivas e por fim para os processos de sínteses orgânicas. A acessibilidade deste equipamento, juntamente com as vantagens onde pode se destacar a simplicidade, economia de energia e ampla aplicabilidade da técnica que geram, tornaram deste método de síntese de interesse para este estudo (CINTAS et al., 2015).

O processo de obtenção de novas moléculas por meio de ultrassom é possível devido à capacidade física pertinente à radiação que possibilita que esta gere transformações tanto a nível físico como também químico ao interagir com a matéria. Para que isto ocorra, é necessário que se tenha um meio de propagação, onde no caso do equipamento este meio é aquoso, que por ter como propriedade física a elasticidade, permite que seja gerada diferentes níveis de pressão acústica que ressoam até a matéria física presente no equipamento. Com isso, pode-se

dizer que se gera uma espécie de radiação suave no meio facilitando a reação (CRAVOTTO et al., 2013).

Por meio deste fenômeno são criadas, aumentadas e/ou implodidas bolhas de vapor e gás no meio líquido por meio da variação entre a pressão positiva e pressão negativa gerada pelo movimento. Este movimento resulta na formação de faixas de temperatura e pressão elevadas, sendo este processo denominado cavitação (POLLET e ASHOKKUMAR, 2019).

No processo de obtenção de compostos orgânicos esta capacidade das ondas acústicas gera um favorecimento da interação entre as diferentes fases, consentindo em uma maior facilidade da realização do ataque nucleofílico, resultando em aumento do rendimento e diminuição do tempo de reação beneficiando, desta forma, os processos de obtenção das moléculas orgânicas (MARTINES et al., 2000; YUSOF et al., 2022).

Estudos recentes comprovam as vantagens dessa metodologia de síntese de protótipos a fármacos apontando rendimentos de até 99% para compostos contendo scaffolds importantes na química medicinal (HORNINK et al., 2021). Dentre os compostos que podem se beneficiar dessa técnica de síntese estão os derivados contendo o núcleo tiazol (FLORES et al., 2022).

Os tiazóis são estruturas heterocíclicas de cinco membros que podem ser obtidas através de tiossemicarbazonas. O anel tiazol é encontrado tanto em moléculas naturais quanto em moléculas sintéticas e apresentam uma grande variedade de atividades biológicas, dentre as quais podem ser destacadas suas atividades antioxidante, analgésica, antibacteriana, antitumoral, antialérgica, anti-hipertensiva, anti-inflamatória, antimalárica, antifúngica e antipsicótica (PETROU et al., 202; PIVOVAROVA et al., 2022; NIU et al., 2023 MINICKAITE et al., 2022). Essa grande gama de atividades farmacológicas origina da formação do anel heterocíclico de cinco membros, pois este apresenta em sua formação átomos de nitrogênio e enxofre, que agregam uma grande versatilidade de interações com diferentes biomacromoléculas no organismo (ARSHAD et al., 2022).

O processo de obtenção de compostos orgânicos por meio de banho ultrassônico apresenta promissoras perspectivas em relação ao seu melhor desempenho e resultados. Entretanto, a literatura apresenta escassez de materiais publicados que comprovem as vantagens deste método quando comparado aos métodos convencionais de síntese. Dessa maneira, uma forma de avaliar as vantagens desta metodologia de síntese é por meio da comparação experimental com metodologias convencionais, como por exemplo a do banho em óleo.

Sendo assim, este estudo objetiva comparar a metodologia de síntese por meio de banho ultrassônico com as metodologias convencionais para a síntese de derivados contendo o

núcleo tiazol com promissora atividade biológica, caracterização vibracional e avaliação dos parâmetros farmacocinéticos *in silico*.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 Metodologia

2.1.1 Síntese dos compostos

Para a síntese da tiossemicarbazona (TSC-05), uma proporção estequiométrica de 1:1, dos seguintes reagentes 0,5g N-fenil-tiossemicarbazida e 0,42g *p*-clorobenzaldeído, com a utilização de ácido acético como catalisador da reação e etanol como solvente foi utilizada. O processo foi realizado em um balão de fundo redondo em banho de óleo, sob refluxo e agitação magnética, o tempo total da reação foi de aproximadamente 15 horas. Após consumo total dos reagentes, monitorado por cromatografia em camada delgada, o produto foi filtrado, recristalizado em etanol e seco em estufa a 50° C.

A partir deste produto foram sintetizados dois compostos tiazóis. Para isso, quantidades equimolares da TSC-05 (0,5g) juntamente com 2-bromo-acetofenona (0,335g) para a formação do primeiro tiazol (TZ-03) ou 2-bromo-4-nitro-acetofenona (0,42g) para o segundo produto (TZ-04), foram adicionados em um balão de fundo redondo e submetidos a duas técnicas distintas de obtenção e três diferentes solventes escolhidos (metanol, etanol e isopropanol), os três reagentes eram classificados como grau absoluto.

As técnicas escolhidas foram a síntese em banho de óleo/agitação magnética e em banho ultrassônico. Para o banho ultrassônico, foram realizadas simultaneamente as sínteses das moléculas análogas com os distintos solventes analisados a fim de analisar observações simultâneas sobre a síntese. Na chapa aquecedora, foi utilizado o banho de óleo, sob refluxo e agitação magnética constante. As reações foram acompanhadas por meio de placas de sílica em técnica de cromatografia em camada delgada, os solventes para a leitura foram o acetato de etila e hexano em proporção de 2:8 para comprovação da efetividade e pureza da reação. Após a determinação destes parâmetros os precipitados foram filtrados, recristalizados, secos e armazenados, para que pudessem ser pesados e assim ter seus rendimentos calculados e comparados. Com isso, foram obtidas 12 variáveis a serem analisadas neste trabalho.

2.1.2 Caracterização Estrutural

A caracterização foi realizada por espectroscopia de absorção na região infravermelho, para obtenção dos espectros dos compostos, realizou-se uma análise espectroscópica no infravermelho, processo dividido em 3 etapas (preparo da amostra, análise e interpretação dos dados). Inicialmente, transferiu-se 5 mg dos compostos recristalizados TZ-03 e TZ-04 para placas de petri, depois, realizou-se a secagem em estufa a 50° C por 30 minutos para retirada de resquícios do solvente alcoólico. Posteriormente, os analitos foram separados em eppendorfs para análise. O instrumento analítico utilizado tratou-se do espectrômetro FT-IR VERTEX 70v, com auxílio da metodologia da Reflectância Total Atenuada (ATR) e do software OPUS. Ademais, os dados obtidos foram convertidos para transmitância e posteriormente plotados em gráficos utilizando o software Origin 2018, com faixa espectral entre 4000 a 400 cm⁻¹ (PAVIA et al., 2015; DE ARAÚJO NETO et al., 2017; NASCIMENTO., 2020).

2.1.3 Avaliação da biodisponibilidade oral e parâmetros farmacocinéticos *in silico*

Para a obtenção dos resultados *in silico* foram utilizadas duas plataformas disponíveis on-line de acesso gratuito, que permitem a caracterização e simulação de dados referentes a estudos *in vitro*, por meio da análise da estrutura molecular do composto em estudo.

A primeira delas a SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>), de onde foram gerados os códigos SMILES dos tiazóis e os dados relacionados à biodisponibilidade oral dos protótipos a fármacos a partir dos dados físico-químicos gerados pelo software (peso molecular, doadores e aceptores de ligação de hidrogênio, LogP, ligações rotacionáveis, área de superfície polar total) (BAKCHI et al., 2022) satisfazendo parâmetros de avaliação da biodisponibilidade oral impostos (LIPINSKI et al., 1997; VEBER et al., 2002).

A segunda plataforma utilizada foi o pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/>) que por meio do código SMILE, gerado anteriormente, pode predispor características relacionadas a farmacocinética dos protótipos por meio dos parâmetros de absorção, distribuição, metabolização e excreção (PIRES et al., 2015).

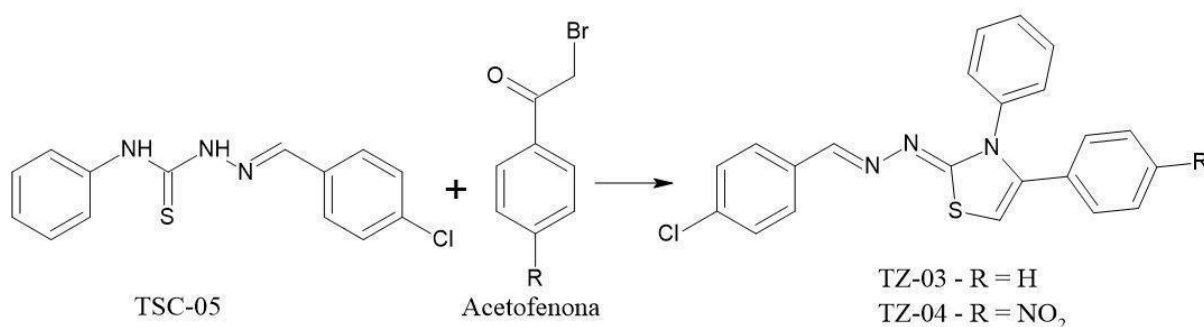
2.2 Resultados e Discussão

2.2.1 Comparação das metodologias

Para a comparação foram escolhidos dois derivados tiazóis sintetizados por meio de uma reação de cicloadição, entre a tiossemicarbazona com um grupo p-cloro-fenil e duas acetofenonas, sendo uma delas não substituída (fenil) gerando a molécula codificada como TZ-03 e uma com um grupamento nitro (*p*-NO₂- fenil) codificada como TZ-04 (Figura 1). A

natureza retiradora de elétrons do grupo nitro (NO₂), supõem uma maior reatividade e maior rendimento para os compostos TZ-04, tanto para metodologia clássica como para metodologia por banho ultrassônico.

Figura 1 – Esquema de síntese para a obtenção dos derivados tiazóis



Fonte: elaborado pelo autor

Dois parâmetros foram pré-determinados para a comparação das metodologias analisadas, sendo eles o rendimento e o tempo de reação. Isto porque para que uma metodologia seja considerada válida e escalonada para um nível de produção, deve-se levar em conta a sua agilidade, sendo aqui quantificado por meio do tempo gasto para que a reação ocorresse e a sua eficiência, sendo aqui quantificada por meio do rendimento obtido.

Para a metodologia clássica podem ser observados os dados de rendimentos satisfatórios (Tabela 1), quando comparados a moléculas presentes na literatura derivadas do mesmo grupo de compostos, onde a literatura aponta uma faixa de rendimento de aproximadamente 73%-75% (GOMHA et al. 2021), 70%- 76% (KUMAR e SINGH 2021) e 73% (ABOLIBDA et al. 2023) tendo como solvente o álcool etílico. O menor rendimento reacional observado para os compostos TZ-03.3 e TZ-04.2 quando comparado aos dados da literatura podem ser justificados pelas sucessivas recristalizações que foram necessárias para purificar os produtos obtidos. Ademais, durante a purificação do composto TZ-04.2 não ocorreu solubilização completa do produto o que pode ter gerado perda adicional e queda no rendimento da reação.

Tabela 1 – Rendimento e tempo reacional dos compostos tiazóis obtidos por metodologia clássica

Reação	Solvente	Rendimento	Tempo	Observações
--------	----------	------------	-------	-------------

TZ - 03.1	Metanol	62,6%	8 horas	-
TZ - 03.2	Etanol	75,6%	aprox. 15 h	reação passou a noite toda
TZ - 03.3	Isopropanol	54,2%	aprox. 15 h	reação passou a noite toda e sucessivas recristalizações
TZ - 04.1	Metanol	71%	aprox. 15 h	reação passou a noite toda
TZ - 04.2	Etanol	54,2%	4 h 30 min	sucessivas recristalizações
TZ - 04.3	Isopropanol	84,9%	8 horas	adição de água para ppt

Fonte: elaborado pelo autor

A metodologia por banho ultrassônico teve como primeiro ponto positivo a inexistência de reações com impureza, fato este que foi constatado em duas moléculas tratadas por síntese clássica que resultaram em queda de rendimento da reação. Além disso, os rendimentos e tempos reacionais apontados na Tabela 2 comprovam que a metodologia por banho ultrassônico agrega maior sucesso à reação. Esses benefícios já vinham sendo apontados na literatura desde Thompson et al. (1999) que aponta para essa abordagem maiores taxas rendimentos reacionais, menor utilização de solventes, maior seletividade, maior pureza e favorecimento da reação. Literaturas mais atuais já apontam melhoras de rendimento para distintos tipos de moléculas orgânicas com essa metodologia (MACHADO et al. 2021; GONNET et al., 2021; ZHANG. 2012).

Tabela 2. Rendimento e tempo reacional dos derivados tiazol obtidos através da metodologia por banho ultrassônico.

Reação	Solvente	Rendimento	Tempo	Observações
TZ - 03.4	Metanol	57,4%	2 horas	adição de água para ppt
TZ - 03.5	Etanol	68,5%	3 horas	reação iniciou em um dia no dia seguinte realizou complementação
TZ - 03.6	Isopropanol	78,5%	5 horas	-
TZ - 04.4	Metanol	63,8%	3 horas	adição de água para ppt
TZ - 04.5	Etanol	73,5%	1 h 30 min	-
TZ - 04.6	Isopropanol	86%	3 h 30 min	-

Fonte: elaborado pelo autor

A maior qualidade do banho ultrassônico é fruto do efeito anômalo permitindo as ondas ultrassônicas, essas ondas são capazes de gerar modificações químicas e físicas que a

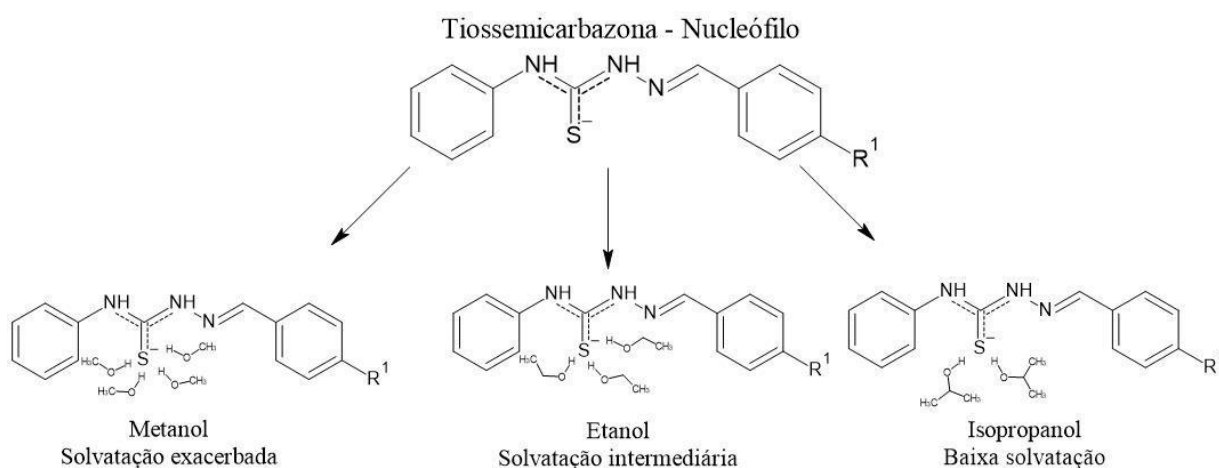
nível molecular geram uma melhora no processo reacional. Isto porque o fenômeno de formação e eclosão de bolhas no meio de propagação do banho pode gerar modificações de pressão e temperatura, formando o ambiente propício para a reação (POLLET e ASHOKKUMAR 2019).

Inicialmente, destaca-se que a rota sintética escolhida para obtenção dos híbridos tiazóis, tratando-se da cicloadição entre duas diferentes acetofenonas com um derivado tiossemicarbazona em proporção equimolar, método bastante empregado em literatura (QAZI et al. 2021; ABDULLAH et al. 2024; SANTOS et al. 2023). Ademais, o mecanismo de reação proposto para a formação deste heterociclo prevê uma etapa inicial de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), em que o grupo tiocarbonila atua como um nucleófilo e ataca o carbono alfa ao haleto da acetofenona, com posterior saída do grupo abandonador. Outrossim, a formação do produto ocorre independentemente do solvente utilizado, mas, com base nos resultados expostos em literatura, percebe-se uma pequena diferença na eficiência (PRAMANIK et al., 2024, AZIZ et al., 2023; GHAFOR et al; 2024, ANBAZHAGAN e SANKARAN, 2013; CRISTOVÃO-SILVA et al., 2024; NASCIMENTO, 2020).

Para os produtos obtidos experimentalmente, percebe-se uma diferença nos rendimentos obtidos, apresentando uma certa variação constante entre os solventes independentemente do método físico utilizado (Tabelas 1 e 2). Assim, uma possível justificativa se trata de um dos fatores que influenciam as reações de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), sendo ele a natureza do solvente. Inicialmente, percebe-se que os solventes utilizados (metanol, etanol, isopropanol) apresentam um átomo de hidrogênio ligado a outro elemento consideravelmente eletronegativo, e assim, caracterizando-se como um solvente prótico. A influência deste é extensivamente descrita em literatura, apontando-se sua capacidade de formar ligações de hidrogênio com o nucleófilo, assim, obstruindo a chegada ao substrato eletrofílico (SOLOMONS e FRYHLE, 2013).

Diante disso, extrapolando para os solventes próticos utilizados durante as reações, percebe-se uma diferença com relação as massas molares de ambas as moléculas, capazes de dificultar a solvatação e formação das ligações de hidrogênio entre o solvente e o nucleófilo por impedimento estérico (Figura 3) (GALVÃO, 2018).

Figura 2 – Efeito da solvatação e do impedimento estérico sobre o nucleófilo



Fonte: elaborado pelo autor

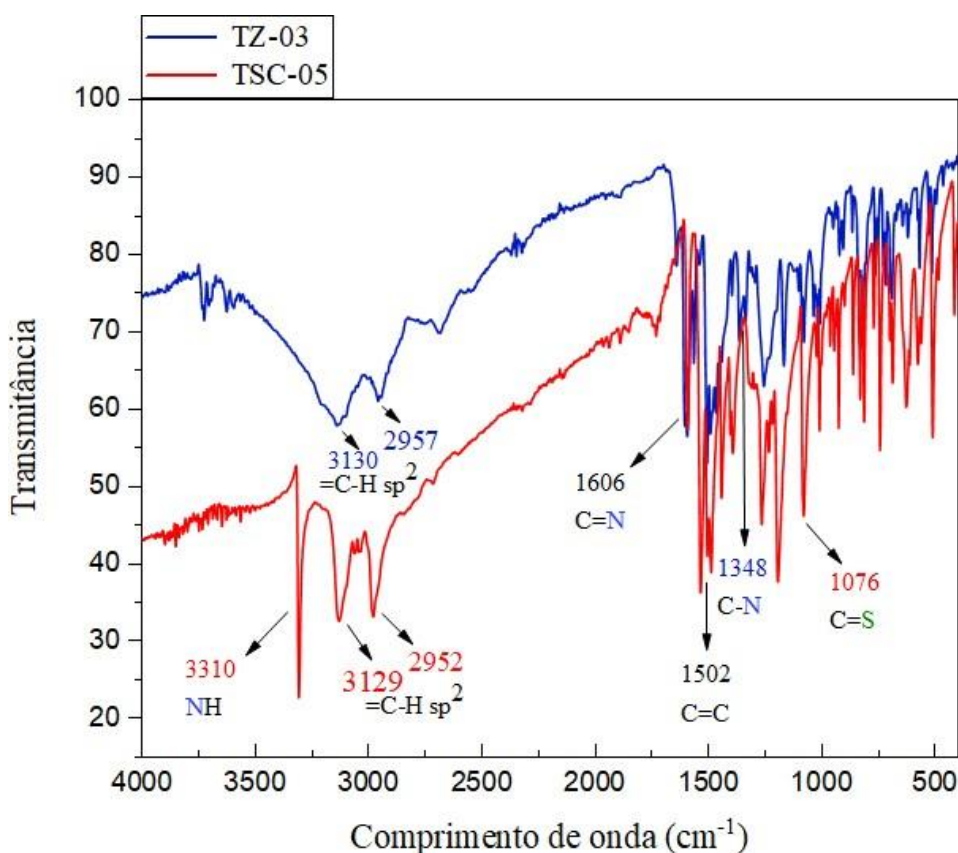
Observando a figura 2, podemos visualizar a eficiência da solvatação para os álcoois avaliados. Assim, conclui-se que, diante o aumento do grau de substituição do carbono alfa a hidroxila e, conseqüentemente, aumento da massa molecular e a presença de grupos apolares (isopropanol), percebe-se uma possível diminuição da solvatação do nucleófilo, ocasionando em um menor impedimento estérico e maior acesso ao centro eletrofílico. Desta forma, torna-se pertinente associar os solventes utilizados com os diferentes resultados obtidos para síntese dos derivados tiazóis que, mesmo diante às duas metodologias propostas, apresentam uma relação entre o aumento do rendimento com grau de substituição dos solventes.

2.2.2 Caracterização dos derivados

O espectro apresentado pelo TZ-03 em comparação com o do intermediário de reação (TSC-05) (Figura 3) indica a possível formação do produto. Inicialmente, observa-se o desaparecimento de uma banda fraca na faixa de 3301 cm^{-1} característico da ligação NH de uma amina secundária, em que sua ausência indica êxito no ataque intramolecular do grupo amino para formação do anel tiazol. Ademais, observa-se um aumento na intensidade dos estiramentos referentes aos grupamentos arila (1502 cm^{-1}) e imina (1606 cm^{-1}), indicando, respectivamente, o acréscimo de mais um anel aromático, bem como incremento de outro grupamento C=N pela

etapa de ressonância anterior ao ataque nucleofílico da tiossemicarbazona. Por fim, destaca-se também o desaparecimento de uma banda no comprimento de onda de 1076 cm^{-1} , característico do grupo tiocarbonila. Ainda assim, seu desaparecimento é indício da ocorrência da etapa inicial de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), em que a base mole se conjuga de forma efetiva ao centro mole da acetofenona (PAVIA et. al., 2015; DE ARAÚJO NETO et. al., 2017; NASCIMENTO 2020).

Figura 3 – Espectro de infravermelho da tiossemicarbazona TSC-05 e tiazol TZ-03

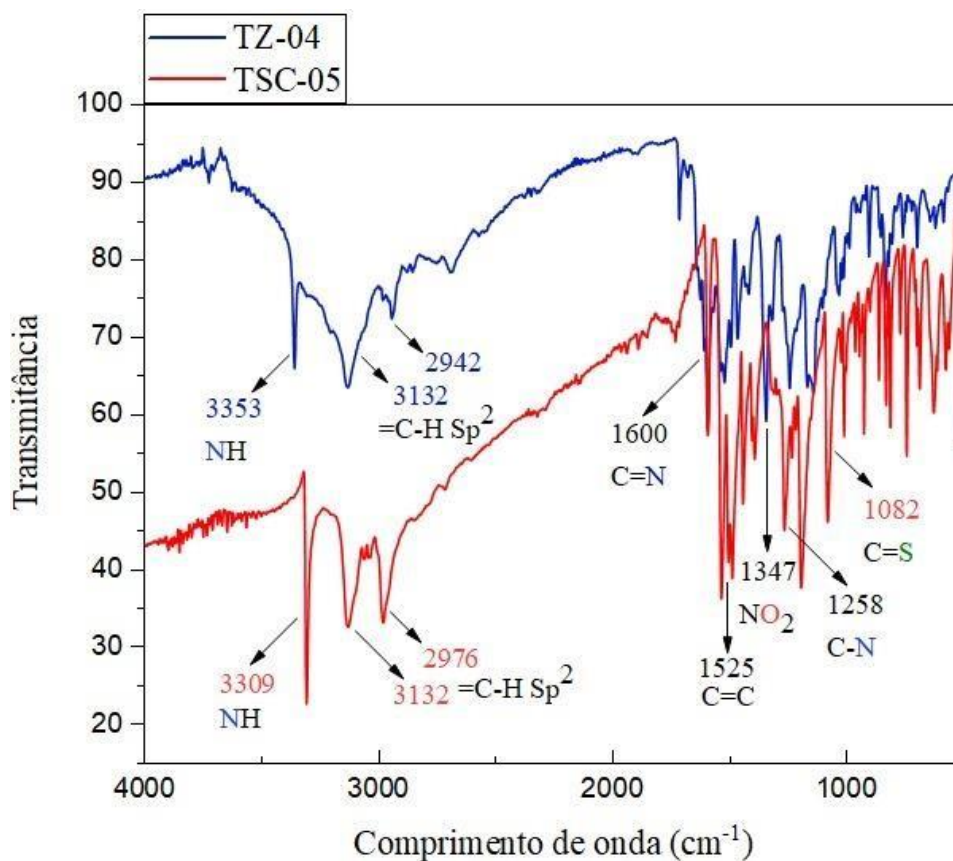


Fonte: elaborado pelo autor

Com relação ao espectro apresentado pelo TZ-04, também pode-se supor a formação do produto com base na comparação com seu intermediário de reação (TSC-05) (Figura 4). Para isso, observa-se inicialmente o desaparecimento da banda referente ao grupamento tiocarbonila (1082 cm^{-1}), indicando o efetivo ataque nucleofílico da tiossemicarbazona ao substrato. Assim como ao outro derivado, também se observa uma maior intensidade e alargamento das bandas referentes aos grupamentos arila (1502 cm^{-1}) e imina (1606 cm^{-1}). Por

fim, observa-se também a presença de um estiramento no comprimento de onda de 1347 cm^{-1} , justificando-se pela presença do grupamento nitro advindo da acetofenona.

Figura 4 – Espectro de infravermelho da tiossemicarbazona TSC-05 e tiazol TZ-04



Fonte: elaborado pelo autor

Ademais, aos espectros dos derivados TZ-03 e TZ-04, bem como os fatores de retenção obtidos pela análise por Cromatografia em Camada Delgada, dão fortes indícios da formação dos produtos. Outrossim, os estiramentos apresentados são congruentes com o que se observa em literatura, corroborando com a hipótese da efetiva síntese dos compostos. Por fim, para total elucidação estrutural das moléculas, técnicas espectroscópicas mais robustas, como a Espectroscopia em Ressonância Magnética Nuclear (RMN) tornam-se imprescindíveis para confirmação dos *scaffolds* dos compostos (SOUSA-PEREIRA et. al., 2013, ARAÚJO-NETO et al., 2017, NASCIMENTO., 2020, SIDDIQUI et al., 2022).

2.2.2 Avaliação *in silico* de biodisponibilidade oral e parâmetros farmacocinéticos

As primeiras características físico-químicas analisadas suportam dados referentes a biodisponibilidade oral de fármacos. Os valores de referência para os parâmetros escolhidos e os valores encontrados por meio da plataforma SwissADME podem ser analisados na Tabela 3. É possível verificar que o TZ-03 possui LogP de 5,54, acima do que é parametrizado por Lipinski. Para o TZ-04, houve atendimento a todos os parâmetros descritos (Tabela 3). Dessa forma, pode-se concluir que os dois compostos atendem aos parâmetros que os classificam como biodisponíveis oralmente, uma vez que é permitida a violação de até um dos parâmetros descritos LIPINSKI (1997) podendo-se encontrar na literatura outras moléculas que apresentam violação de alguns dos parâmetros (SANTOS et al., 2023; EL-DAMASY et al., 2023). Quanto aos parâmetros de Veber, todos os valores encontrados estão em conformidade com os de referência, sem violar nenhum parâmetro. Este tipo de metodologia é utilizado por outras literaturas para a classificação da biodisponibilidade oral (MATSA et al., 2019).

Tabela 3. Propriedades físico-químicas analisadas pela regra de Lipinski e Veber

Regra dos cinco de Lipinski			
Parâmetro	Referência	TZ - 03	TZ - 04
Peso molecular	500 Da	389,9	434,9
Doadores de ligação de H	≤ 5	0	0
Aceptores de ligação de H	≤ 10	2	4
LogP	≤ 5	5,54	4,90
Parâmetros de Veber			
Parâmetro	Referência	TZ - 03	TZ - 04
Número de ligações rotacionáveis	≤ 10	4	5
Área de superfície polar	$\leq 140 \text{ \AA}$	57,89	103,71

Fonte: elaborado pelo autor

Os dados relacionados à farmacocinética foram obtidos pela plataforma pkCSM, onde foram selecionados dados in silico para a análise de absorção, distribuição, metabolização e excreção. A análise da absorção foi realizada por meio da análise de dois parâmetros: permeabilidade em Caco-2, uma linhagem celular padrão para análise de absorção de fármacos (VAN BREEMEN et al., 2005) e a absorção intestinal humana. Os valores podem ser

observados na Tabela 4 onde TZ-04, em relação a permeabilidade a Caco-2, apresenta resultado em não conformidade quando comparado com a literatura ÖZDEMIR N et al. (2020), mas se enquadra no valor de referência para absorção intestinal ($> 70\%$), apresentando alta de absorção (SANTOS et al., 2023; PIRES et al., 2015). O derivado TZ-03, por sua vez, apresenta dados favoráveis para os dois parâmetros seguindo os mesmos valores de comparação.

Tabela 4. Parâmetros farmacocinéticos de absorção, distribuição, metabolização e excreção *in silico* para os derivados tiazóis.

Absorção			
Parâmetro	Referência	TZ-03	TZ-04
Permeabilidade em Caco-2	$\geq 0,90$	1,001	0,388
Absorção intestinal humana	$\geq 70\%$	92,1%	94%
Distribuição			
Parâmetro	Referência	TZ-03	TZ-04
VDss Humano (log L/Kg)	$\leq -0,15$ baixo $\geq 0,45$ alto	0,094	0,179
Fração não ligada (Fu)	-	0,243	0,156
Metabolização			
Parâmetro	Referência	Parâmetro	Referência
Substrato CYP2D6	sim/não	Não	Não
Substrato CYP3A4	sim/não	Sim	Sim
Excreção			
Parâmetro	Referência	Parâmetro	Referência
Clearance Total	-	0,117	0,023
Substrato OCT2 renal	-	não	não

Fonte: elaborado pelo autor

Para o volume de distribuição (VDss) tem-se como referência que valores inferiores a $-0,15 \log L/Kg$ são considerados baixos enquanto valores superiores a $0,45 \log L/Kg$ são classificados como altos e é indicativo que os fármacos estão mais distribuídos no tecido. Para o TZ-03 e o TZ-04, os valores do volume de distribuição estão entre os valores de referência.

Isso é indicativo de distribuição tanto no plasma quanto nos tecidos. Ademais, ambas as moléculas apresentam valores de fração do protótipo a fármaco não ligada a proteínas plasmáticas, o que infere que uma vez na corrente sanguínea, essas moléculas estão disponíveis para interagir com o receptor farmacológico (SIBUH et al., 2021; PIRES et al., 2015).

A CYP2D6 é uma enzima pertencente do citocromo P450 apresentando papel importante na metabolização de vários fármacos. Foi observado que nenhuma das duas moléculas é substrato para essa enzima. Entretanto, para a enzima CYP3A4, as duas moléculas analisadas apresentaram resultado positivo quanto a ser substrato para essa enzima. Vale destacar que a CYP3A4 é uma das mais abundantes enzimas metabolizadoras do fígado tendo importante papel no processo de metabolização de diferentes fármacos (ÖZDEMİR et al., 2020).

A depuração de fármacos ocorre principalmente como uma combinação de depuração hepática (metabolismo no fígado e depuração biliar) e depuração renal (excreção pelos rins). As moléculas TZ-03 e TZ-04 apresentaram valores de 0,117 e 0,023, respectivamente para clearance total, que em consonância com os resultados de metabolização, sugerem boa excreção renal para essas moléculas PIRES et. al. (2015). Esses resultados se encontram dentro da faixa de valores encontrados na literatura para compostos semelhantes (SANTOS et al., 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, pode-se concluir que a metodologia de obtenção de derivados tiazóis por banho ultrassônico se sobressai a metodologia clássica em todas as esferas que o estudo se propôs a analisar, permitindo processos mais rápidos e eficazes capazes de gerar produtos mais puros e com rendimentos superiores. Para além da análise metodológica, a escolha do solvente mostrou-se um fator de suma importância para o rendimento onde o fenômeno da solvatação juntamente com o impedimento estérico tornaram-se fatores impeditivos para ocorrência da reação. Em relação às características físico-químicas, observa-se fatores promissores que sugerem a necessidade de estudos mais aprofundados para a continuidade da etapa de desenvolvimento da molécula como um protótipo do fármaco.

REFERÊNCIAS

ABDULLAH, Abbas H. et al. Synthesis, molecular docking, and antimicrobial activity of novel scaffolds based on bis (thiazole) linked to 2-phenoxy-N-arylacetamide as new hybrid molecules. **Journal of Molecular Structure**, v. 1302, p. 137506, 2024.

ABOLIBDA, Tariq Z. et al. Synthesis and molecular docking of some novel 3-thiazolyl-coumarins as inhibitors of VEGFR-2 kinase. **Molecules**, v. 28, n. 2, p. 689, 2023.

ANBAZHAGAN, R.; SANKARAN, K. R. Syntheses, spectral characterization, single crystal X-ray diffraction and DFT computational studies of novel thiazole derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v. 1050, p. 73-80, 2013.

DE ARAÚJO NETO, Luiz Nascimento et al. Synthesis, cytotoxicity and antifungal activity of 5-nitro-thiophene-thiosemicarbazones derivatives. **Chemico-biological interactions**, v. 272, p. 172-181, 2017.

ARSHAD, Mohammed F. et al. Thiazole: A versatile standalone moiety contributing to the development of various drugs and biologically active agents. **Molecules**, v. 27, n. 13, p. 3994, 2022.

AZIZ, Hamid et al. Synthesis, single crystal structure determinations, Hirshfeld surface analysis, crystal voids, interaction energies, and density functional theory studies of functionalized 1, 3-thiazoles. **Journal of Molecular Structure**, v. 1281, p. 135108, 2023.

BAKCHI, Bulti et al. An overview on applications of SwissADME web tool in the design and development of anticancer, antitubercular and antimicrobial agents: A medicinal chemist's perspective. **Journal of Molecular Structure**, v. 1259, p. 132712, 2022

CINTAS, Pedro et al. Interplay between mechanochemistry and sonochemistry. **Polymer mechanochemistry**, p. 239-284, 2015.

CRAVOTTO, Giancarlo; CINTAS, Pedro. Harnessing mechanochemical effects with ultrasound-induced reactions. **Chemical Science**, v. 3, n. 2, p. 295-307, 2012.

CRISTOVÃO-SILVA, Ana Catarina et al. Trypanosoma cruzi Killing and Immune Response Boosting by Novel Phenoxyhydrazine-Thiazole against Chagas Disease. **Experimental Parasitology**, p. 108749, 2024.

FLORES, Érico Marlon. Sonoquímica Ultrassônica na América Latina. **Sonoquímica Ultrassônica**, v. 88, 2022.

DRAYE, Micheline; CHATEL, Gregory; DUWALD, Romain. **Ultrasound for drug synthesis: a green approach. Pharmaceuticals**, v. 13, n. 2, p. 23, 2020.

EL-DAMASY, Ashraf K. et al. Design and synthesis of new 4-(3, 4, 5-trimethoxyphenyl) thiazole–pyrimidine derivatives as potential antiproliferative agents. **Medicina**, v. 59, n. 6, p. 1076, 2023.

FOKOUÉ, Harold H. et al. Há Algo Novo No Reconhecimento Molecular Aplicado à Química Medicinal?. **Química Nova**, v. 43, p. 78-89, 2020.

GALVÃO, Danilo Santana. **Síntese tricomponente one-pot de tiossemicarbazonas com catálise ácida**. 2018. Dissertação (Mestrado em Química) - Programa de Pós graduação em Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, 2018, Disponível em : <https://repositorio.ufba.br/handle/ri/27755>. Acesso: 10 de dezembro de 2023

GHAFOOR, Abdul et al. Synthesis, characterization and molecular docking studies of bioactive 1, 3-Thiazoles as promising antibacterial and antioxidant agents. **Results in Chemistry**, v. 7, p. 101328, 2024.

GOMHA, Sobhi M. et al. Thiazole-based thiosemicarbazones: Synthesis, cytotoxicity evaluation and molecular docking study. **Drug design, development and therapy**, p. 659-677, 2021.

GONNET, Lori; BARON, Michel; BALTAS, Michel. Synthesis of biologically relevant 1, 2, 3-and 1, 3, 4-triazoles: from classical pathway to green chemistry. **Molecules**, v. 26, n. 18, p. 5667, 2021.

HORNINK, Milene M. et al. Ultrasound-mediated radical cascade reactions: Fast synthesis of functionalized indolines from 2-(((N-aryl) amino) methyl) acrylates. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 79, p. 105778, 2021.

IUPAC. União Internacional da Química Pura e Aplicada. Disponível em: <http://old.iupac.org/general/about.html>. Acesso em: 08 dez. 2023.

KUMAR, Gajendra; SINGH, N. P. Synthesis, anti-inflammatory and analgesic evaluation of thiazole/oxazole substituted benzothiazole derivatives. **Bioorganic Chemistry**, v. 107, p. 104608, 2021.

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. 23, n. 1-3, p. 3-25, 1997.

MACHADO, Ingrid V. et al. Greener organic synthetic methods: Sonochemistry and heterogeneous catalysis promoted multicomponent reactions. **Ultrasonics sonochemistry**, v. 78, p. 105704, 2021.

MARTINES, Marco Antonio Utrera; DAVOLOS, Marian Rosaly; JAFELICCI JÚNIOR, Miguel. O efeito do ultra-som em reações químicas. **Química Nova**, v. 23, p. 251-256, 2000.

MATSA, Ramkishore et al. Thiosemicarbazone derivatives: Design, synthesis and in vitro antimalarial activity studies. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 137, p. 104986, 2019.

MINICKAITĖ, Rūta et al. Synthesis of novel aminothiazole derivatives as promising antiviral, antioxidant and antibacterial candidates. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 14, p. 7688, 2022.

NASCIMENTO, Pedro Henrique do Bomfim. **Novos derivados tiossemicarbazonas e tiazóis: síntese, elucidação estrutural e avaliação da atividade antimicrobiana**. 2020. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia Industrial) – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Industrial, Universidade Federal de Pernambuco. Recife, PE. 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/40873> . Acesso em: 10 de dezembro de 2023

NIU, Zhen-Xi et al. Application and synthesis of thiazole ring in clinically approved drugs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 250, p. 115172, 2023.

ÖZDEMİR, Namık et al. Synthesis, structural, cytotoxic and pharmacokinetic evaluation of some thiosemicarbazone derivatives. **Willey Periodicals, Icn.** v. 38, 2020

PAVIA, Donald L; LAMOMAN Garry M.; KRIZ, George S. Introduction to spectroscopy. **Physical Chemistry and Its Biological Applications**. V. 56 n. 10 2015.

PETROU, Anthi; FESATIDOU, Maria; GERONIKAKI, Athina. Thiazole ring—A biologically active scaffold. **Molecules**, v. 26, n. 11, p. 3166, 2021.

PIRES, Douglas EV; BLUNDELL, Tom L.; ASCHER, David B. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. **Journal of medicinal chemistry**, v. 58, n. 9, p. 4066-4072, 2015.

PIVOVAROVA, Ekaterina et al. Synthesis and biological evaluation of thiazole-based derivatives with potential against breast cancer and antimicrobial agents. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 17, p. 9844, 2022.

POLLET, Bruno G.; ASHOKKUMAR, **Muthupandian**. **Introduction to ultrasound, sonochemistry and sonoelectrochemistry**., Ed. Springer Nature. 2019.

PRAMANIK, Chandana et al. Phenolate-thiazole based reversible “turn-on” chemosensor for the selective detection of carbonate anions: X-ray crystallography, DFT/TDFT, and cell study. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, p. 124233, 2024.

QAZI, Syeda Uroos et al. Semicarbazones, thiosemicarbazone, thiazole and oxazole analogues as monoamine oxidase inhibitors: Synthesis, characterization, biological evaluation, molecular docking, and kinetic studies. **Bioorganic chemistry**, v. 115, p. 105209, 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.
- SIBUH, Belay Zeleke et al. Synthesis, in silico study, and anti-cancer activity of thiosemicarbazone derivatives. **Biomedicines**, v. 9, n. 10, p. 1375, 2021.
- SIDDIQUI, Nadeem et al. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some new 1, 3-thiazole-2, 4-diamine derivatives. **Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research**, v. 67, p. 3, 2010.
- SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. Química Orgânica. 10ª edição. Rio de Janeiro: LTC. 2013.
- SOUSA-PEREIRA, Danilo et al. Síntese e avaliação da atividade anticorrosiva de tiossemicarbazida e tiossemicarbazona 4-N-(p-metoxifenil) substituídas. **Revista Virtual de Química**, v. 5, n. 4, p. 770-785, 2013.
- THOMPSON, Leigh Hagenson; DORAISWAMY, LK Sonoquímica: ciência e engenharia. **Industrial & Engineering Chemistry Research** , v. 38, n. 4, p. 1215-1249, 1999.
- 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.
- VEBER, Daniel F. et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **Journal of medicinal chemistry**, v. 45, n. 12, p. 2615-2623, 2002.
- WRIGHT, Stephen H. Molecular and cellular physiology of organic cation transporter 2. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 317, n. 6, p. F1669-F1679, 2019.
- YUSOF, Nor Saadah M. et al. A correlation between cavitation bubble temperature, sonoluminescence and interfacial chemistry—A minireview. **Ultrasonics sonochemistry**, v. 85, p. 105988, 2022.
- ZHANG, Lei et al. Ultrasound-promoted synthesis and immunosuppressive activity of novel quinazoline derivatives. **Molecular diversity**, v. 16, p. 579-590, 2012.