

1,3-TIAZOIS COMO BIOISÓSTEROS NÃO-CLÁSSICOS DE TIOSSEMICARBAZONAS: OBTENÇÃO E PROPRIEDADES ANTIBACTERIANAS

Caio Victor Silva Soares¹

Jamerson Ferreira de Oliveira²

RESUMO

Com o maior desenvolvimento de resistências por distintos microrganismos, ocorre uma preocupação global com as limitações das atuais terapias farmacológicas antibacterianas. Estimativas recentes indicam que caso não exista uma mudança do panorama apresentado, poderá ocorrer um aumento de 10 milhões de mortes por ano em todo o mundo até 2050. Em busca de mitigar essa realidade, a partir do planejamento racional da química medicinal, pode ser realizado o estudo e desenvolvimento de novos agentes antibacterianos. Dentre os núcleos de interesse, destaca-se o tiazol, que pode ser obtido de forma efetiva a partir da anelação de tiossemicarbazonas, além de muitos estudos apontarem seu potencial antimicrobiano. Deste modo, o presente trabalho se propõe a realizar a obtenção de novos derivados de tiazol, através da aplicação da restrição conformacional sobre um derivado tiossemicarbazona, além de compreender a capacidade antibacteriana *in vitro* dos compostos. Para isso, ocorreu a priori, a obtenção dos compostos, seguindo condições metodológicas específicas para cada molécula, além de ocorrer a determinação de aspectos como rendimento, fator de retenção e ponto de fusão. Em seguida, foi proposto a caracterização dos compostos por metodologia espectrofotométrica utilizando infravermelho, requerendo o software Opus para o emprego da metodologia e o Orin 2014 para plotagem dos espectros. Por fim, relacionado ao potencial antimicrobiano, denota-se que ocorreu a determinação das concentrações inibitória mínimas através de microdiluição em placas de 96 poços, utilizando como microrganismos *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. De modo geral, é possível apontar o eficaz processo sintético dos compostos, com apenas o composto **4** apresentando baixo rendimento (48,25%), enquanto os demais estiveram entre uma faixa de 63,09% e 83,99%, além de ser obtidos resultados de ponto de fusão e fator de retenção dentro das especificações. Adiante, relacionado a aspectos estruturais, a partir da caracterização por espectroscopia FT-IR, foi compreendido estiramentos que caracterizam o grupamento tiossemicarbazona (**2**), como as ligações C=N e C=S e N-H. Em relação aos derivados de tiazol, é destacado a supressão da banda N-H e C=S, mas também, a intensificação das bandas C=N e C=C, caracterizando a formação do grupo tiazól. Ademais, foi possível evidenciar a promissora atividade antimicrobiana dos derivados tiazóis, sendo os melhores resultados apresentados pelos compostos **3** e **5** contra todas as cepas avaliadas, com concentrações inibitórias mínimas entre 16 µg/mL e 1 µg/mL para ambas. Adicionalmente, também foi avaliado uma maior potência destes compostos frente a cepas gram negativas, assim como uma maior atividade do núcleo tiazol em relação à tiossemicarbazona. Desta forma, é possível compreender o bom perfil das moléculas como candidatas a terapia antimicrobiana, destacando o sucesso da estratégia de anelação na obtenção de compostos mais ativos.

¹ Discente de Farmácia pela Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira. caio victo556@gmail.com.

² Docente de Farmácia pela Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira. jamerson@unilab.edu.br.

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, as bactérias que consistem em pequenos seres unicelulares procariontes, apresentam uma problemática associada ao surgimento de resistências microbianas. Essa situação está relacionada com a capacidade destes seres em desenvolverem resistência às terapias antimicrobianas, a partir da manifestação de genes de defesa normalmente presentes no plasmídeo celular. Esse contexto, origina-se de modo preponderante, da utilização errônea e irracional de medicamentos, que deriva de forma primordial da automedicação. Apesar do grande risco envolvido, é observado que a aplicação de tratamentos incorretos, a realização de terapias incompletas e a tomada de medicamentos fora dos horários ainda é algo comum, e que poderá provocar o aumento das cepas que possuem resistência a antibióticos (Pinho et al., 2024; Larsson; Flach, 2021).

Mediante este contexto, o mundo manifesta preocupações com o crescimento dos casos de resistência. Entretanto, ao analisar as perspectivas compreendidas dos últimos anos, ainda não é possível observar uma eficiente mudança deste panorama. Em 2019, foi estimado a ocorrência de 1,27 milhões de mortes decorrentes de infecções bacterianas associadas à condição de resistência microbiana. Dentre os principais microrganismos associados a esse contexto, pode-se destacar *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, sendo a *E. coli* responsável pela maior porcentagem de mortes (Antimicrobial Resistance Collaborator, 2022).

Mais recentemente, em 2024, a Organização Mundial da Saúde manifestou a necessidade de novas medidas no combate às resistências bacterianas, por ocorrer um aumento de patógenos na lista de prioridade bacteriana. Nesse contexto, destaca-se a *Salmonella typhi*, resistente à fluoroquinolona; *Shigella spp.*, resistente à fluoroquinolona; *Enterococcus faecium*, resistente à vancomicina; *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a carbapenemas e *Staphylococcus aureus*, resistente à meticilina (World Health Organization, 2024). Todavia, caso mudanças não sejam tomadas, poderá ocorrer um aumento de até 10 milhões de mortes por ano em todo o mundo até 2050, afetando até países de alta renda que podem passar a ter 2,4 milhões de mortes, se não ocorrer um esforço contínuo e ativo em busca de controlar as resistências microbianas, e na obtenção de opções terapêuticas mais eficazes (United Nations, 2019).

Desta forma, em busca de auxiliar na problemática apresentada e mitigando possíveis adversidades, pode ser realizado o estudo e desenvolvimento de novos agentes antibacterianos. Para isso, a química medicinal a partir de um planejamento racional, propõe a obtenção de novos protótipos a fármacos, objetivando alcançar novas possibilidades terapêuticas. Além de buscar alcançar estruturas que possuam menores efeitos adversos, otimizar características farmacocinéticas e promover maior seletividade a alvos específicos, através da execução de distintas estratégias de planejamento de fármacos. (Guido; Andricopulo; Oliva, 2010).

Entre as estratégias que podem ser adotadas no desenvolvimento de novos protótipos a fármacos, o bioisosterismo não clássico promove a substituição de fragmentos químicos em uma estrutura por outros grupos que não possuem semelhança estrutural óbvia. Podendo ser promovida através da restrição conformacional, que consiste em uma abordagem estabelecida a partir da anelação e também, do aumento do número de insaturações de arcabouços alifáticos. Desta forma, é possível produzir compostos com menos ligações rotacionáveis, e que podem apresentar maior afinidade e seletividade pelo seu alvo molecular, gerando menos efeitos adversos (Tang et al., 2022).

Um importante heterociclo que pode ser visado para a obtenção de novos compostos consiste no núcleo 1,3-tiazol, que é um arcabouço formado por cinco membros, possuindo um nitrogênio e um enxofre em sua composição. Como estratégia de síntese, 1,3-tiazóis podem ser obtidos por meio da anelação de tiossemicarbazonas, que possuem bom viés sintético por serem de baixo custo, fácil obtenção e com altos rendimentos. Ademais, a relevância dos tiazóis é oriunda da sua versatilidade, podendo atuar como grupo farmacofórico, bioisótero ou espaçador. Além da grande diversidade de atividades biológicas que pode apresentar, podendo agir como anti-inflamatório, antiviral, anticancerígeno e antimicrobiano (Sousa et al., 2025; Pathania et al., 2019).

Com enfoque na atividade antibacteriana, estudos recentes em fase pré-clínica apontam o potencial promissor de derivados de tiazóis contra distintas cepas, dentre elas, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. pyogenes* e *E. faecalis*. Outrossim, em investigações das ações que levaram a morte ou inibição do desenvolvimento dos microrganismos, pode-se ver a capacidade destas moléculas, a partir de predições *in silico*, de interagir com importantes alvos bacterianos como DNA girase, dihidrofolato redutase, topoisomerase IV e a proteínas receptora de penicilina. Legitima-se assim, a competência deste núcleo como importante arcabouço na elaboração de protótipos a antibióticos (Aziz, 2025; Alamshan; Nossier., 2024;

Srilekha, Shireesha, Jella, 2025; Hassan; Abdullah, 2025; Shinde et al., 2025; Gavale et al., 2025; Ali et al., 2025; Razik et al., 2020).

Adicionalmente, a importância do núcleo tiazol também se evidencia na análise das atuais terapias contra infecções bacterianas, estando presente na estrutura de distintos fármacos de ampla utilização. Dentre as cefalosporinas, a priori, pode-se evidenciar a sua presença na Cefotaxima, Ceftriaxona e Cefepima, também estudando presente entre sulfonamidas e antibióticos monobactâmicos, como é o caso do Sulfatiazol e Aztreonam, respectivamente (Bocea et al., 2021).

O presente estudo tem como objetivo realizar a obtenção de novos derivados de tiazol a partir de tiossemicarbazonas, aplicando a estratégia de anelação estrutural. Assim como, executar a caracterização estrutural destes compostos através da espectrometria de infravermelho com transformada de fourier (IV-TF). Além de investigar o potencial antimicrobiano a partir do desenvolvimento de metodologias *in vitro* de microdiluição em caldo.

2. METODOLOGIA

2. 1. Química

2. 1. 1. Método de síntese da tiossemicarbazida (1)

A síntese do intermediário tiossemicarbazida ocorreu a partir da adição de fenil-isotiocianato (0,007397 mols) em diclorometano seguido do gotejamento de uma solução de hidrazina (0,036984 mols). A reação foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente durante 3 horas, com o objetivo de garantir o consumo total dos reagentes, que foi determinada a partir da análise por cromatografia em camada delgada (CCD). Por fim, o produto obtido foi filtrado, lavado com hexano e seco em estufa a 50 °C por 30 minutos (Alves et al., 2021; Ribeiro et al., 2019).

2. 1. 2. Método de síntese da tiossemicarbazona (2)

Para a obtenção da tiossemicarbazona, foi adicionado em um balão de fundo redondo, 4-(*N,N*-dimetilamino)cinamaldeído e fenil-tiossemicarbazida, na proporção de 1:1 (0,00114142 mols), utilizando etanol como solvente e 10 gotas de ácido acético como agente catalítico. Deste modo, a reação ocorreu sob agitação magnética e em sistema de refluxo, mantido à uma temperatura de 70 °C por aproximadamente 8 horas. Foi possível compreender

o final da reação a partir da verificação do total consumo dos reagentes por Cromatografia em Camada Delgada (CCD), através de sistema de eluição adequado. Posteriormente, foi executada uma filtração simples utilizando água destilada para a lavagem do produto e a secagem em estufa a 50 °C por 30 minutos (Alves et al, 2021; Rasool et al., 2022).

2. 1. 3. Método de síntese dos derivados de tiazol (3-6)

Por fim, para a obtenção dos tiazóis, foram realizadas reações entre a tiossemicarbazona obtida na etapa anterior e 4 distintas alfa-bromoacetofenonas, que foram adicionados em um balão de fundo redondo em proporções equimolares (0,000215 mols) e utilizando etanol como solvente. A reação ocorreu em lavadora ultrassônica por aproximadamente 6 ciclos de 40 minutos cada. Com a formação de precipitado, foi analisado o término da reação por CCD, que após o consumo dos reagentes, foi lavado com etanol gelado e seco em estufa a 50 °C por 30 minutos (Gonsalves et al., 2025; Santos, 2020).

Denota-se que após obtidos e secos, todos os compostos foram avaliados quanto a coloração, além de serem pesados, para determinação do rendimento reacional, e ser determinado fator de retenção (Rf) em CCD utilizando hexano e acetato como fase móvel. Também ocorreu a identificação da faixa de fusão (P.F.), por meio de um fusiômetro analógico Fisatom modelo 432, em triplicata, admitindo-se uma variação máxima de 2 °C entre o início e o fim da fusão para aprovação dos resultados (Dias et al., 2023).

2. 1. 4. Caracterização estrutural por Infravermelho com Transformada de Fourier

Para a compreensão da confirmação estrutural preliminar das moléculas, com o objetivo de validar a efetividade do processo de síntese, a tiossemicarbazona (**2**) e os quatro tiazóis (**3-6**) foram submetidos à análise espectroscópica no infravermelho para a obtenção dos espectros dos compostos. Deste modo, após serem secos, foram pesados 5 mg de cada composto em placas de petri. Posteriormente, os analitos foram separados em *eppendorfs* para análise. Para a realização da metodologia analítica, foi usado o espectrômetro FT-IR VERTEX 70v, com auxílio da metodologia da Reflectância Total Atenuada (ATR) e do *software* OPUS. Adiante, os resultados obtidos foram convertidos de absorbância para transmitância, para serem plotados em gráficos a partir do emprego do *software* Origin 2018 (<https://www.originlab.com/2018>), com faixa espectral entre 4000 a 400 cm⁻¹ (Dylong et al., 2016).

2. 3. Análise da atividade antibacteriana

2.3.1. Bactérias e condições de crescimento

Para o desenvolvimento das avaliações *in vitro*, em busca de compreender o perfil antimicrobiano dos compostos obtidos, foram utilizadas 3 distintas cepas bacterianas, que consistem em, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, e *Escherichia coli* ATCC 25922. Todos os microrganismos foram cedidos pelo Laboratório Interdisciplinar de Estudos em Microbiologia Aplicada e Bioprospecção Antimicrobiana (MICROBIOMA), e permaneceram mantidos em estoque de Triptona Soja Caldo (TSB) com glicerol, conservados sob refrigeração, em temperaturas de 4-8°C.

2.3.2. Preparação dos compostos

Para a realização dos testes, ocorreu a preparação prévia da dissolução dos compostos, utilizando como agente solubilizante uma mistura de dimetilsulfóxido (DMSO) e tween (8:2), seguido de diluições posteriores utilizando álcool em 20%. Ainda, destaca-se a utilização de controles de esterilidade do meio, ocorrendo a incubação apenas do meio de cultura, assim como o uso de controles de crescimento, ocorrendo a incubação do meio de cultura contendo apenas a adição de cada uma das cepas requeridas.

2.3.3. Determinação de CIM por microdiluição

Por meio da microdiluição em caldo, utilizando microplacas de 96 poços, foi determinada a partir de análises em quadruplicata, a concentração inibitória mínima (CIM). Deste modo, em cada microplaca foram adicionados 100 µL dos compostos, que a partir de uma diluição em seriada, pode-se alcançar as concentrações de 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1 e 0,5 µg/mL. Adiante ocorreu a adição de 80 µL de Ágar Mueller Hinton (MHB) em cada poço das microplacas, e 20 µL de cada suspensão bacteriana para alcançar 10⁵ UFC/mL em sua respectiva microplaca (El-Sherbiny et al., 2024).

Após o preparo das microplacas, ocorreu a incubação das mesmas a 35-37 °C por 18-24 horas. Após o período de incubação foi possível fazer a leitura das microplacas, a partir da utilização de 20µL de cloreto de 2,3,5-trifeniltetrazólio (TTC) a 0,5% como indicador de atividade microbiana. Sendo considerada a menor concentração na qual o crescimento bacteriano detectável foi inibido, em acordo com as normas descritas pela *Clinical Laboratory Standards* (CLSI) (Farias et al., 2024).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Química

Com a realização do esquema reacional, foi possível obter a priori, o composto **2**, que consistiu em um sólido alaranjado com rendimento de 66,5%, que apresenta R_f igual 0,55 (8:2 hexano e acetato de etila) e faixa de fusão média de 199,5 °C - 201,5 °C. Adiante, com a síntese dos tiazóis, obteve-se os compostos **3** e **4**, com o primeiro apresentando uma coloração amarelada escura e 63,09% de rendimento, enquanto o segundo possui cor marrom e 48,25% de rendimento. Referente aos valores de R_f , **3** e **4** tiveram como resultados de 0,5 e 0,41, respectivamente (7,5:2,5 de hexano e acetato de etila) e ao avaliar a faixa de fusão, **3** apresentou um resultado maior, igual a 268,5 °C - 270 °C, enquanto **4** teve uma a faixa de fusão de 241 °C - 243 °C. Ademais, os compostos **5** e **6** se apresentaram como sólidos de coloração amarelada com rendimentos igual a 74,84% e 83,99%, respectivamente. Em relação aos resultados de R_f , ambos obtiveram valor igual a 0,5 (8,3:1,7 e 7,5:2,5 de hexano e acetato de etila) e para a faixa de fusão, foram verificados valores de 272,5 °C - 274,5 °C para o **5**, e 275,3 °C - 277,3 °C para o **6**.

Com base na análise de estudos que obtiveram moléculas análogas às produzidas, é possível inferir, a priori, que o composto **2** apresenta composição igual a de estruturas apresentadas por Rasool et al. (2022). Dentre seus derivados de tiossemicarbazona, foi possível compreender produtos que possuíam coloração semelhante (alaranjado), mas com rendimentos levemente superiores (acima de 70%). Relativo ao ponto de fusão, os compostos de maior semelhança à tiossemicarbazona produzida, variam entre 196°C e 218°C, estando o composto **2** dentro desta faixa.

Relativo aos derivados de tiazol obtidos, resultados exibidos por Anbazhagan & Sankaran (2013), apresentam compostos cinnamílico-tiazóis com colorações distintas, variando entre marrom, verde e bege e pontos de fusão diferentes, mais próximas a 200°C. Essas diferenças podem estar associadas às variações estruturais entre as séries de compostos, por nos compostos obtidos ter a presença de um dimetilamino na posição *para* do cinamaldeído e um aromático no nitrogênio dos tiazóis, levando a grandes distinções, que podem gerar um aumento no ponto de fusão e a variação da coloração dos compostos (Brown et al., 2019). Todavia, referente ao rendimento, os compostos **3** e **5** tiveram resultados similares aos do autor, enquanto **4** obteve um valor bem abaixo e **6**, acima do apresentado.

Com a avaliação dos resultados de caracterização por infravermelho, apresentados na tabela 01, obtém-se grande indicativos do sucesso sintético de obtenção dos compostos. A princípio, o composto **2** apresenta bandas/estiramentos para C=N (1602 cm⁻¹), C=S (1181

cm⁻¹) e NH (3275 cm⁻¹), que caracterizam importantes ligações envolvidas no fragmento tiossemicarbazona, em conformidade com resultados apresentados por Rasool et al. (2022), que obteve compostos semelhantes. Mas também, destaca-se a presença de estiramento para a ligação C=C (1520 cm⁻¹) presente na porção originária do cinamaldeído.

Referente aos derivados **3-6**, ambos perdem a banda referente à ligação N-H e C=S e apresentam o estiramento C-S (3: 1018 cm⁻¹; 4: 1020 cm⁻¹; 5: 1012 cm⁻¹; 6: 1008 cm⁻¹) o que é um grande indicativo da anelação da estrutura, demarcando a formação do núcleo tiazol a partir da estrutura da tiossemicarbazona. Além de ocorrer uma intensificação do estiramento da ligação C=C e C=N. Evidencia-se ainda, a presença do estiramento referente ao grupamento NO₂ (1598 cm⁻¹ e 1340 cm⁻¹) para **4**, que consiste em um importante forma de distinção para os outros compostos. Enquanto para **5** e **6**, que consistem em compostos com espectros de grande semelhança, uma importante variação está relacionada com os estiramentos relacionados à ligação C-Cl (1090 cm⁻¹) presente apenas em **5**, e C-Br (1070 cm⁻¹) presente apenas em **6** (Chandrappa et al., 2022; Sable et al., 2025; Pavia et al., 2008).

Tabela 01. Número de onda em cm⁻¹ por ligação química dos compostos **2-6**, sendo f para picos francos, m para picos moderados e F para picos fortes.

Ligações	2	3	4	5	6
N-H	3275 (m)	-	-	-	-
C-H	2992 (f)	2966 (f)	2956 (f)	2952 (f)	2948 (f)
C=N	1602 (F)	1579 (F)	1677 (F)	1575 (F)	1575 (F)
C=C	1520 (F)	1510 (F)	1511 (F)	1507 (F)	1507 (F)
C=S	1181 (F)	-	-	-	-
C-S	-	1018 (m)	1020 (m)	1012 (m)	1008 (m)
NO ₂	-	-	1598 e 1340 (m)	-	-
C-Cl	-	-	-	1090 (f)	-
C-Br	-	-	-	-	1070 (f)

A estratégia de restrição conformacional aplicada, é evidenciada ao compreender que tiossemicarbazonas podem apresentar como arranjo espacial, uma conformação *anti* e *sin*, apesar de substituições em N-4 favorecerem a conformação *sin*. Todavia, com o processo de restrição conformacional, a partir da ciclização estrutural e formação do núcleo tiazol que contém substituições aromáticas, ocorre uma suspensão das possibilidades conformacionais,

gerando compostos com arranjos específicos e com maior seletividade por seus respectivos alvos biológicos (Tenório et al., 2005).

3.3 Atividade biológica

Relacionado ao perfil antimicrobiano, foi observado a falta de crescimento nos controle de esterilidade, e a presença de crescimento nos controle de crescimento, demonstrando a adequação dos meios de cultura e das cepas utilizadas. Para a detecção da viabilidade dos microrganismos, utilizou-se a metodologia colorimétrica baseada no sal de TTC. Em células viáveis e metabolicamente ativas, após penetrar a membrana celular, o TTC é reduzido por meio da captação de elétrons e hidrogênios liberados na oxidação do NADH, processo catalisado por enzimas desidrogenases, como a lactato desidrogenase. Essa redução converte o TTC em formazan, um composto intensamente corado em vermelho, permitindo a visualização da atividade metabólica de células viáveis (Albayrak, 2022).

Outrossim, ao avaliar os resultados dos compostos testados, é possível destacar um bom perfil inibitório, com valores iguais ou abaixo de 128 µg/mL. Porém, contra *S. aureus*, foram verificados resultados mais elevados em comparação com as cepas gram negativas. Contra *S. aureus*, compreende-se um potencial superior dos compostos **3** e **5**, que tiveram uma CIM igual a 16 µg/mL, enquanto **4** obteve 32 µg/mL e **2** e **6** tiveram um resultado superior, igual a 128 µg/mL para ambas (tabela 02).

Adiante avaliando os dados gerados contra *E. coli*, **3** e **5** como para *S. aureus*, apresentaram os melhores resultados (1 µg/mL), e **4** e **6** também se demonstram promissores ao apresentarem bons resultados, de 16 µg/mL e 8 µg/mL, respectivamente. Já a tiossemicarbazona (**2**) demonstrou como resultado uma CIM igual a 128 µg/mL. Por fim, frente a *P. aeruginosa*, **3**, **5** e **6** apresentam os resultados mais efetivos, igual a 1 µg/mL, enquanto **2** e **4** foram menos ativos, com valores de inibição iguais a 128 µg/mL (tabela 02).

Com base nos dados observados, é possível inferir a efetividade do processo de ciclização estrutural e formação do núcleo tiazol, ao avaliar o potencial antibacteriano dos compostos. Isso porque, para todas as cepas o derivado de tiossemicarbazona (**2**) apresenta-se menos ativo em relação aos tiazóis, apesar de **6** obter um resultado similar contra *S. aureus* e **4** contra *P. aeruginosa*. Destaca-se ainda, a maior eficácia de **3** e **5**, que demonstraram contra todas cepas uma maior atividade, possuindo melhores resultados frente às bactérias gram negativas.

Resultados análogos foram apresentados por Alzahrani et al. (2022), que propôs a avaliação antimicrobiana de uma tiossemicarbazona e derivados de tiazol híbridos com indol

contendo sulfonamida e morfolina. A partir dos resultados gerados, observou-se que para o intermediário de tiossemicarbazona do autor foi obtido os maiores valores de CIM como ocorreu para **2**, com semelhantes resultados contra *P. aeruginosa*, enquanto para *S. aureus* e *E. coli*, **2** foi respectivamente 7,8 (128 µg/mL versus 1000 µg/mL) e 3,9 vezes (128 µg/mL versus 500 µg/mL) mais potente. Relacionado ao derivados de tiazol, o melhor composto da série do autor, que possui uma substituição do tipo fenol no núcleo tiazol, apresentou resultados semelhantes a **3** e **5**, que foram os compostos que se destacaram, com valores muito próximos para *S. aureus* e *E. coli*, porém com uma CIM 16 vezes menos potente contra *P. aeruginosa* (1 µg/mL versus 15,6 µg/mL).

De modo geral, ocorre uma congruência entre os resultados, por também ser apresentado pelas moléculas do autor uma maior tendência de ação contra as bactérias gram negativas em relação às bactérias gram positivas.

Em busca de compreender a influência das substituições em C-3 (**2**: fenil; **3**: para-nitrofenil; **4**: para-clorofenil e **5**: para-bromofenil) dos tiazóis na atividade biológica, a partir da análise de resultados apresentados por Abdel-Wahab et al. (2026) é possível perceber que a presença do grupamento para-nitrofenil e para-bromofenil na estrutura de tiazóis ligados a grupamentos pirazol e triazol, contra *S. aureus* gerou uma concentração de inibição mais alta (60 mg/mL e 55 mg/mL) em relação aos compostos com substituições de para-clorofenil (45 mg/mL) e fenil (50 mg/mL). Entretanto, em contraponto aos resultados do presente trabalho, a substituição de para-nitrofenil gerou resultados de CIM melhores contra *E. coli* (50 mg/mL), em comparação com as substituição de para-clorofenil (85 mg/mL) e fenil (>100 mg/mL), enquanto substituição de para-bromofenil teve um resultado de (90 mg/mL).

Todavia, comparado com resultados de Mahmoud et al. (2022), que testou análogos de tiazolo-tiazóis contra *Mycobacterium tuberculosis*, foi compreendido uma tendência de resultados iguais às das moléculas do presente trabalho, com a substituição de para-clorofenil (3.9 ± 0.9 µg/mL) e fenil (7.8 ± 1.3 µg/mL) gerando resultados de inibição melhores que a substituição de para-bromofenil (62.5 ± 4.2 µg/mL).

Ademais, foi apresentado dentro da série de derivados de sulfonamidas tiazóis ligados a tiazolidinonas de Hassan & Abdullah (2025) a presença de uma estrutura com uma substituição contendo o grupamento para-nitrofenil. E contraposto ao resultado de **4**, que consistiu em um dos tiazóis menos ativo, o derivado do autor foi o segundo melhor contra gram-positivos como gram-negativos, apresentando para *S. aureus* uma CIM igual a 0,25 µg/mL e para *E. coli* de 0,3 µg/mL.

Tabela 02. Concentrações inibitórias mínimas para os compostos **2-6** contra *S. aureus*, *E. coli* e *P. aeruginosa*.

Compostos	Concentração Inibitória Mínima (µg/mL)		
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
2	128	128	128
3	16	1	1
4	32	16	128
5	16	1	1
6	128	8	1

CONCLUSÃO

Os resultados demonstram o sucesso no processo de obtenção dos compostos, observando um bom resultado de rendimento para todos, com exceção de **4**, que obteve um rendimento inferior a 50%. Além disso, é destacado a presença de resultados pontos de fusão e fator de retenção dentro das condições estabelecidas. Ademais, também é possível destacar a relevância da estratégia de ciclização estrutural na formação dos tiazóis, por possibilitar a formação de compostos que apresentam uma maior atividade antimicrobiana em relação a tiossemicarbazona (**2**), com destaque para os compostos **3** e **5**, que apresentaram os melhores resultados frente a todas as cepas avaliadas. Destaca-se ainda, a ocorrência de uma maior potencial frente a bactérias gram negativas em relação à *S. aureus*. Entretanto, evidencia-se a necessidade de execução de técnicas de caracterização mais complexas, como através da Ressonância Magnética Nuclear. Assim como estudos complementares *in silico* e *in vitro*, em busca de compreender de forma mais objetiva o mecanismo por trás da ação contra os microrganismos testados.

REFERÊNCIAS

PINHO, Lucimary Leite de et al. Uso indiscriminado de antibióticos e o risco de resistência bacteriana: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 1, p. 438-452, 2024. DOI: doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n1p438-452.

LARSSON, D. G. Joakim; FLACH, Carl-Fredrik. Antibiotic resistance in the environment. **Nature views microbiology**, v. 20, p. 257-269, 2022. DOI: doi.org/10.1038/s41579-021-00649-x.

ANTIMICROBIAL RESISTANCE COLLABORATORS. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **Lancet**, v. 399, n. 10235, p. 629-655, 20922. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance.** Geneva: WHO, 2024.

UNITED NATIONS. **No time to wait: securing the future from drug-resistant infections. Report to the Secretary-General of the United Nations.** New York: United Nations, 2019.

GUIDO, R.V.C.; ANDRICOPULO, A.D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 24, n. 70, 2010. DOI: doi.org/10.1590/S0103-40142010000300006.

TANG, Kai et al. Harnessing the cyclization strategy for new drug discovery. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 12, n. 12, p. 4309-4326, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.09.022>.

SOUSA, Gleyton L.S et al. 1,3-Thiazole nucleus as promising molecular platform against antimicrobial resistance: a recent overview in drug discovery. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 117917, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.117917>.

PATHANIA, S.; NARANG, R. K.; RAWAL, R. K.; Role of sulphur-heterocycles in medicinal chemistry: An update. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 180, p. 486-508, 2019.

AZIZ, Hamid. Insights into antimicrobial potential of functionalized thiazoles: In vitro and in silico analysis. **Journal of Molecular Liquids**, v. 424, p. 127064, 2025. DOI: [10.1016/j.ejmech.2019.07.043](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.07.043).

ALAMSHANY, Zahra M; NOSSIER, Eman S. New thiazole derivatives linked to pyridine, fused pyridine, pyrimidine and thiazolopyrimidine scaffolds with potential dual anticancer and antimicrobial activities: Design, synthesis and docking simulation. **Journal of Molecular Structure**, v. 1316, p. 138973, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138973>.

SRILEKHA, Adaboina; KAVATI Shireesha, JELLA, Kumara Swamy. Synthesis and Characterization of Biologically Active N-phenyl-1,8-Naphthyridine-Thiazole Derivatives as Potential Anticancer and Antimicrobial Agents. **Journal of Molecular Structure**, v. 1341, p. 142335, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.142335>.

HASSAN, Sangar Ali; ABDULLAH Media Noori. Synthesis of New 4-Thiazolidinone Bearing Thiazole, Assess Anticancer, and Antimicrobial Activities: Insights from DFT, and Molecular Docking. **Journal of Molecular Structure**, p. 143181, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.143181>.