



## Preparo de aciltiossemicarbazidas e 1,3,4-tiadiazóis derivados do ácido 3,5 dinitrobenzóico com potencial de ação antituberculose Preparation of 3,5-dinitrobenzoic-based acylthiosemicarbazides and 1,3,4-thiadiazoles with potential antituberculosis activity

Thainá Murashita Veronezi Bagli<sup>1</sup>, Fábio Vandresen<sup>2</sup>

### RESUMO

A tuberculose é uma infecção pela bactéria do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. É uma doença de incidência global e afeta mais frequentemente o pulmão, causando tosse, sensação de falta de ar e até febre. O tratamento convencional da tuberculose consiste na utilização de mais de um medicamento durante um período de, em média, 6 meses. Sendo assim, é comum os pacientes abandonarem o tratamento ao longo do percurso por ocorrer sintomas adversos, como microbiota intestinal e desregulação da imunidade. No presente trabalho, a síntese e o estudo *in silico* de moléculas derivadas do ácido 3,5-dinitrobenzóico são apresentados, visto que o estruturas químicas com o grupo 3,5-dinitro têm apresentado um ótimo potencial antituberculose em diversos estudos. Em suma, as sínteses apresentaram bons rendimentos, com exceção da molécula TDZ (1), que apresentou 46,165% de rendimento. A previsão das atividades farmacológicas indicou que, no geral, as moléculas sintetizadas possuem seletividade e alta probabilidade de atividade antituberculose e antimicobacteriana.

**PALAVRAS-CHAVE:** 3,5-dinitrobenzóico; 1,3,4-tiadiazol; síntese; tuberculose.

### ABSTRACT

Tuberculosis is an infection caused by the bacterium from the *Mycobacterium tuberculosis* complex. It is a globally prevalent disease, often affecting the lungs, leading to symptoms such as coughing, shortness of breath, and even fever. Conventional treatment for tuberculosis involves the use of multiple medications over an average period of 6 months. Consequently, patients commonly abandon the treatment due to adverse symptoms, such as intestinal microbiota disturbance and immune system dysregulation. In the present work, the synthesis and *in silico* study of molecules derived from 3,5-dinitrobenzoic acid are presented, as chemical structures with the 3,5-dinitro group have shown excellent antituberculosis potential in various studies. In summary, the syntheses yielded good results, except for the molecule TDZ (1), which had a yield of 46.165%. Predictions of pharmacological activities indicate that, overall, the synthesized molecules have a selectivity and a high probability of antituberculosis and antimycobacterial activities.

**KEYWORDS:** 3,5-dinitrobenzoic; 1,3,4-thiadiazol; synthesis; tuberculosis.

### Introdução

A tuberculose é uma doença infecciosa, de incidência global, causada pelo complexo de bactérias chamado *Mycobacterium tuberculosis* [2]. Age mais frequentemente nos pulmões e sua contaminação acontece pela inalação de partículas contendo o *M. tuberculosis*. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 10 milhões de pessoas morreram de tuberculose em 2019. Além disso, o Brasil é um dos países com a maior taxa de infecção [5].

<sup>1</sup> Bolsista do CNPq. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Londrina, Paraná, Brasil. E-mail: thainab@alunos.utfpr.edu.br. ID Lattes: 2996004846368876.

<sup>2</sup> Docente no Departamento Acadêmico de Química. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Londrina, Paraná, Brasil. E-mail: fabiovandresen@professores.utfpr.edu.br. ID Lattes: 8780109652880703.



Atualmente, a farmacoterapia básica para a tuberculose pulmonar consiste na associação entre rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, nos dois primeiros meses. Em seguida, a associação isoniazida e rifampicina por quatro meses. [4].

Devido ao tratamento convencional da tuberculose requerer ao menos 6 meses de uso contínuo de múltiplos medicamentos, pode ocorrer sintomas adversos envolvendo a microbiota intestinal, desregulação da imunidade e outras doenças. Isso faz com que haja desistência do tratamento ao longo do percurso e por isso é necessário o desenvolvimento de novos fármacos que reduzam a dose, os efeitos colaterais e o tempo de uso. Para isso, estudos recentes mostram que estruturas químicas com 3,5-dinitrofenil apresentam grande potencial anti-tuberculose, como a N-(2-[4-metoxifenoxi] etil)- 3,5-dinitrobenzamida (DNB) [6]. Além disso, nosso grupo de pesquisa também reportou recentemente uma série de 3,5-dinitrobenzoilhidrazonas com alta atividade contra cepas padrão e resistentes de *M. tuberculosis* [6].

Em razão disso, é apresentado no presente trabalho uma continuidade à busca por derivados contendo a unidade 3,5-dinitrofenil com a síntese de novas moléculas híbridas contendo essa unidade 3,5-dinitrofenil com porções aciltiossemicarbazida e 1,3,4-tiadiazóis, bem como a caracterização espectroscópica e os estudos *in silico* das moléculas sintetizadas.

## Metodologia

A síntese do metil 3,5-dinitrobenzoato consiste em uma reação de esterificação com refluxo de ácido 3,5-dinitrobenzóico (3,5 g) com excesso de metanol (21,5 mL), catalisado por ácido sulfúrico (1,0 mL). A solução foi aquecida em agitação magnética por 4 horas a uma temperatura de 60-70°C e, ao final, o produto foi verificado a partir de uma cromatografia de camada delgada (CCD), cuja combinação de solventes utilizada foi hexano e acetato de etila.

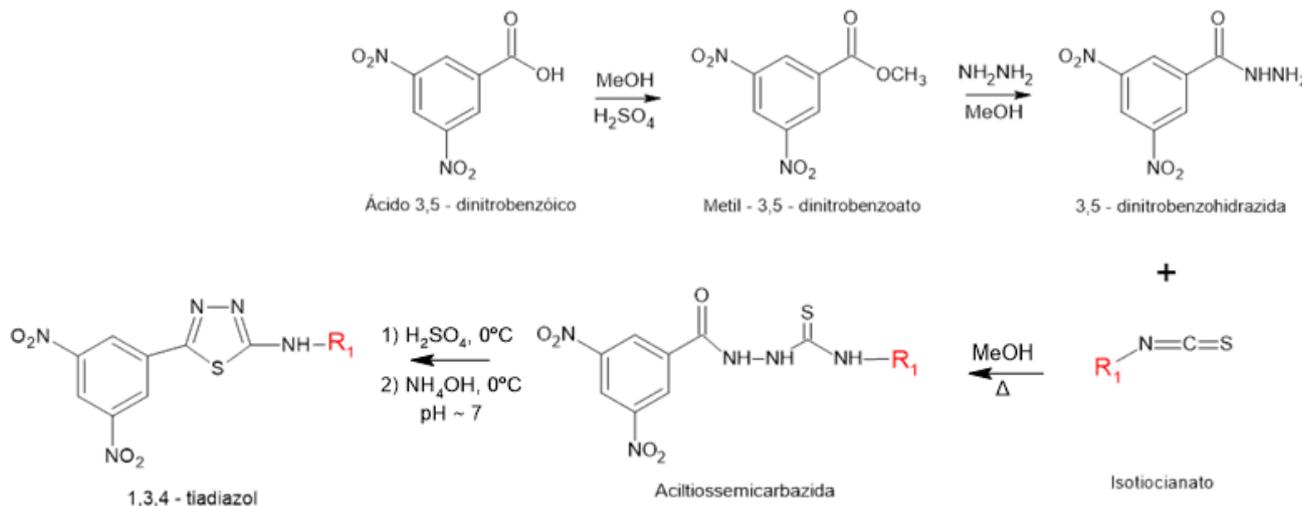
Em seguida, para a síntese da 3,5-dinitrobenzohidrazida, foi diluído 3,0 g do éster sintetizado em 30 mL de metanol e misturado com hidrazina hidratada 80% (0,78 mL). A mistura foi mantida em refluxo a uma temperatura de 60- 70°C e a CCD foi realizada após 4h30min de reação.

A síntese da aciltiossemicarbazida é realizada a partir da reação entre 3,5-dinitrobenzohidrazida, diluída em etanol, e isotiocianato na proporção de 1:1,1. A solução foi mantida em refluxo por 4-5 horas e sob aquecimento. Para a obtenção da ACIL (1), por exemplo, foi usado 0,31 g da acilhidrazida e 0,18 mL de fenil-isotiocianato.

A obtenção do 1,3,4-tiadiazol é feita a partir de uma reação de desidratação da aciltiossemicarbazida utilizando ácido sulfúrico (5,0 mL). A solução foi mantida em banho de gelo a 0°C por 5-7 horas. Para a obtenção do TDZ (1), por exemplo, foi usado 0,12 g de ACIL (1).

A Figura 1 ilustra as moléculas obtidas nesse trabalho.

Figura 1 - Síntese geral do 1,3,4 - tiadiazol partindo do ácido 3,5 – dinitrobenzóico



Fonte: Autoria própria (2023).

A Figura 2 ilustra de forma simplificada as moléculas sintetizadas e seus respectivos substituintes (1-5).

Figura 2 – Moléculas sintetizadas

<p>ACILTIOSSEMICARBAZIDA</p>	<p>ACIL (1)</p>	<p>ACIL (2)</p>	<p>ACIL (4)</p>
	<p>ACIL (3)</p>	<p>ACIL (5)</p>	
<p>1,3,4-TIADIAZOL</p>	<p>TDZ (1)</p>	<p>TDZ (2)</p>	<p>TDZ (4)</p>
	<p>TDZ (3)</p>	<p>TDZ (5)</p>	

Fonte: Autoria própria (2023).

## Resultados e discussão

A partir da Tabela 1, é possível observar que grande parte das sínteses obtiveram bons rendimentos, apesar da molécula TDZ (2) apresentar um rendimento baixo, de



46,16%. Esse desvio pode ter sido devido à lavagem do produto com metanol, que o solubilizou e permitiu sua passagem pelo filtro de papel.

Tabela 1 – Rendimento das reações.

Molécula	Rendimento (%)
ÉSTER	90,001
ACILHIDRAZIDA	60,269
ACIL (1)	56,061
ACIL (2)	57,126
ACIL (3)	56,157
ACIL (4)	50,073
TDZ (1)	46,165
TDZ (2)	72,813
TDZ (3)	96,234
TDZ (4)	90,561
TDZ (5)	92,494

Fonte: Autoria própria (2023).

Na Tabela 2, o estudo *in silico* utilizando o software Pass on line (Way2drug) mostra a previsão de atividade antituberculose, antimicobacteriana e antibacteriana das moléculas, a partir da probabilidade de ser ativa (Pa) e inativa (Pi) para tal ação. Os resultados indicaram que, no geral, as moléculas sintetizadas possuem alta probabilidade de serem ativas contra o bacilo da tuberculose e outras micobactérias com  $Pa > 0,6$ . No entanto, as mesmas moléculas mostraram baixa probabilidade de atividade antibacteriana, mostrando que as moléculas sintetizadas nesse trabalho provavelmente terão seletividade para o bacilo *M. tuberculosis* e outras micobactérias. Esse resultado corrobora com os resultados do estudo anterior, onde os derivados 3,5-dinitrobenzoil-hidrazonas obtiveram esse mesmo perfil de seletividade nos ensaios *in vitro* [6].

Tabela 2 – Previsão de atividade farmacológica.

Molécula	Antituberculose		Antimicobacteriana		Antibacteriana	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
ACIL (1)	0.837	0.003	0.873	0.003	0.388	0.033
ACIL (2)	0.748	0.004	0.787	0.004	0.361	0.040
ACIL (3)	0.837	0.003	0.874	0.003	0.397	0.031
ACIL (4)	0.744	0.002	0.827	0.003	0.278	0.068
ACIL (5)	0.916	0.002	0.884	0.003	0.458	0.021
TDZ (1)	0.770	0.003	0.727	0.005	0.246	0.085
TDZ (2)	0.647	0.005	0.632	0.008	0.284	0.066
TDZ (3)	0.770	0.003	0.730	0.005	0.259	0.078
TDZ (4)	0.674	0.004	0.664	0.007	-	-



TDZ (5) 0.673 0.004 0.758 0.004 0.424 0.025

Dados obtidos do way2drug.com

Pa: probabilidade de a molécula ser ativa

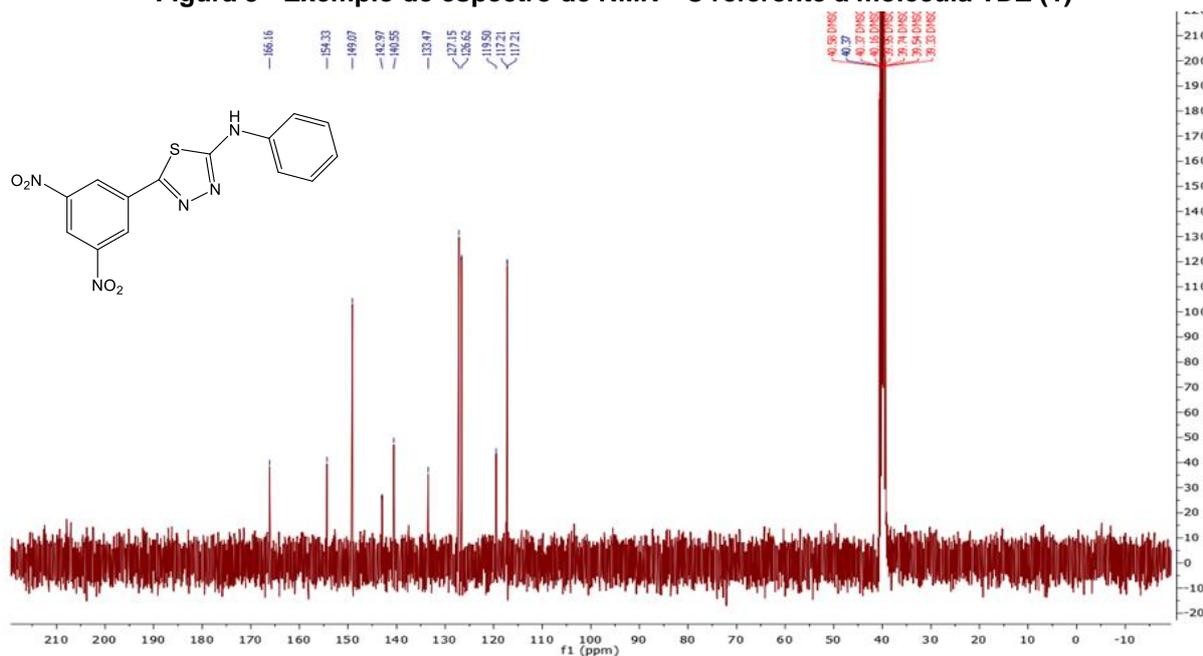
Pi: probabilidade de a molécula ser inativa

Fonte: Autoria própria (2023).

Em relação aos dados espectroscópios de infravermelho, as moléculas ACILHIDRAZIDA, ACIL 1-5 e TDZ 1-5 apresentaram, no geral, bandas visíveis de deformação angular C-H em aromáticos e bandas fortes de NO<sub>2</sub>. Identificou-se no espectro da molécula ACIL (4), por exemplo, uma banda em 681,64 cm<sup>-1</sup> de δC-H aromático, em 1125 cm<sup>-1</sup> de νC-F, e em 1537,6 cm<sup>-1</sup> de NO<sub>2</sub>. As moléculas de TDZ apresentou bandas fortes de estiramento N=C devido ao anel aromático do tiadiazol. A molécula TDZ (1), por exemplo, obteve uma banda em 1625 cm<sup>-1</sup> de νN=C.

Na análise de RMN <sup>13</sup>C para a aciltiossemicarbazida ACIL (5) pode-se verificar a presença do sinal do carbono tiocarbonílico (C=S) em δ<sub>c</sub> 182,50 ppm, do carbono carbonílico em δ<sub>c</sub> 162,80 ppm, além dos demais sinais de carbono do anel 3,5-dinitrofenil entre 149,40 e 121,80 ppm. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H evidenciam-se os sinais dos hidrogênios do anel 3,5-dinitrofenil em δ<sub>H</sub> 9,05(s) e 9,00 ppm, além dos sinais de N-H em δ<sub>H</sub> 11,08; 9,55 e 8,00 ppm. A confirmação estrutural do tiadiazol TDZ (5) foi possível pela presença de dois sinais típicos do anel 1,3,4-tiadiazol no espectro de RMN de <sup>13</sup>C: δ<sub>c</sub> 170,90 e 152,77 ppm. Para TDZ (1) (Figura 3), o anel tiadiazólico foi confirmado com os sinais em δ<sub>c</sub> 166,16 e 154,33 ppm. Os sinais dos anéis 3,5-dinitrofenil e fenil estão compreendidos entre δ<sub>c</sub> 117,21-149,07 ppm. Os espectros de RMN das demais moléculas mostraram similaridades com a inclusão dos grupos específicos de cada derivado.

Figura 3 - Exemplo de espectro de RMN <sup>13</sup>C referente à molécula TDZ (1)



Fonte: Autoria própria (2023).



## Conclusão

Conclui-se que todas as aciltiossemicarbazidas e 1,3,4-tiadiazóis sintetizadas demonstraram uma alta probabilidade de eficácia contra o bacilo da tuberculose, conforme previsto na atividade farmacológica, e também exibiram seletividade em relação às bactérias pertencentes ao gênero *Mycobacterium*. Adicionalmente, a maioria dessas moléculas demonstrou baixa toxicidade no organismo, com a exceção do ACIL 2, que apresentou evidências de potencial mutagênico.

No que diz respeito aos dados espectroscópicos, todas as moléculas sintetizadas passaram por análise de espectro de infravermelho. Com a exceção das moléculas ACIL 2, TDZ 2, TDZ 3 e TDZ 4, as demais foram caracterizadas por espectroscopia de RMN, revelando sinais indicativos da presença de grupos funcionais característicos da molécula analisada.

## Agradecimentos

Agradeço o meu orientador Dr. Fábio Vandresen pelos ensinamentos e por me orientar na realização desse trabalho com paciência.

Agradeço à CNPq pelo apoio financeiro.

À minha família que sempre me apoiou nas minhas decisões e me ensinaram a nunca desistir.

## Conflito de interesse

Não há conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

[1] Hu, Yang, et al. **1,3,4-Thiadiazole: Synthesis, Reactions, and Applications in Medicinal, Agricultural, and Materials Chemistry**. Chemical Reviews, vol. 114, no. 10, 2014, pp. 5572–5610.

[2] Nardell, Edward A. **Tuberculose (TB)**. Manual MSD, 2022. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/micobact%C3%A9rias/tuberculose-tb>

[3] **NMR**. University of Toronto. Disponível em: <https://www.utoronto.ca/webapps/chemistryonline/production/nmr.php>

[4] Sílvia, Marcus Tolentino. **Medicamentos para o tratamento da tuberculose**. Disponível em: [https://www.medicinanet.com.br/conteudos/conteudo/2677/medicamentos\\_para\\_tratamento\\_de\\_tuberculose.htm](https://www.medicinanet.com.br/conteudos/conteudo/2677/medicamentos_para_tratamento_de_tuberculose.htm)

XIII Seminário de Extensão e Inovação  
XXVIII Seminário de Iniciação Científica e Tecnológica da UTFPR

Ciência e Tecnologia na era da Inteligência Artificial: Desdobramentos no Ensino Pesquisa e Extensão  
20 a 23 de novembro de 2023 - *Campus Ponta Grossa, PR*



SEI-SICITE  
2023



- [5] Sousa GJB, Maranhão TA, Leitão TMJS, Souza JT, Moreira TMM, Pereira MLD. **Prevalence and associated factors of tuberculosis treatment abandonment.** Rev Esc Enferm USP. 2021;55:e03767. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2020039203767>
- [6] Valverde, Tamires L et al. **3,5-dinitrobenzoylhydrazone derivatives as a scaffold for antituberculosis drug development.** Future microbiology vol. 17 (2022): 267-280.