



O uso da tiossemicarbazida no planejamento de fármacos antimicrobianos

Lucas Linhares de Lócio (1), Rafael Feijó Macedo (2), Sonaly Lima Albino (3), Raiff dos Santos Dantas (4), Ricardo Olimpio de Moura (5).

Universidade Estadual da Paraíba, lucas_linhares10@hotmail.com (1)

Universidade Estadual da Paraíba, raf3el_ares@hotmail.com (2)

Universidade Estadual da Paraíba, Sonaly.albino@hotmail.com (3)

Universidade Estadual da Paraíba, raiff.sd@hotmail.com (4)

Universidade Estadual da Paraíba. ricardo.olimpiodemoura@gmail.com (5)

RESUMO

A busca de novas moléculas bioativas como alternativas terapêuticas, tem se intensificado nas últimas décadas. A tiossemicarbazida é uma molécula altamente eficiente no desenvolvimento de moléculas pelo fato de ter simplicidade no manuseio como também exibe grande variedade de atividades biológicas como antitumoral, fungicida, antibacteriana, antiinflamatória e antiviral. Do ponto visto sintético, as tiossemicarbazidas exibem grande versatilidade pois são reativas tanto moléculas ionizadas quanto com neutras. Sendo aplicado como intermediários na síntese orgânica de heterocíclicos como tiodiazol, tiazol, 1,2,4-triazina, 4-tiazolidinonas, estrutura comum na maioria dos fármacos. Nesse sentido, esse trabalho tem o objetivo de fazer uma revisão sistemática sobre tiossemicarbazida no planejamento de fármacos antimicrobianos. A pesquisa foi feita através de plataformas on-line, utilizando o Science Direct, Web of Science, Periódicos Capes e Scielo como base de dados. Os descritores utilizados para a pesquisa dos artigos foram "Tiossemicarbazida" e "química medicinal" "antimicrobiano" entre os anos de 2012 e 2017. Inicialmente, rastrearam-se 50 estudos nas bases de dados mencionadas e após todas as etapas de seleção citadas anteriormente, apenas 5 atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos para a presente revisão. Observou na pesquisa que a tiossemicarbazida foi muito usado como intermediário para a síntese de antibacteriano pelo fato de apresentar grupo farmacofórico com essa atividade já relatada na literatura. Então a estratégia de planejamento molecular usada nesses estudos foi a de hibridização molecular onde se uniu o grupo farmacofórico de tiossemicarbazida com outros núcleos, que também apresentam atividade microbiana. Sendo classificado pelo nome dos compostos, efeito biológico, metodologia de síntese, metodologia de teste farmacológico, país de origem e referência. Portanto a literatura relata que o uso da tiossemicarbazida no desenvolvimento e planejamento de fármacos tem mostrado ser uma alternativa promissora para novos fármacos antimicrobianos.

PALAVRAS CHAVES: Planejamento molecular; Antibacteriano; Tiossemicarbazida.

INTRODUÇÃO

A Química Medicinal, segundo definição da IUPAC, é uma disciplina baseada na química, envolvendo aspectos das ciências biológicas, médica e farmacêutica, cuja missão é o planejamento, descoberta, invenção, identificação e preparação de compostos biologicamente ativos, o estudo do metabolismo, interpretação do mecanismo de ação a nível molecular e a construção das relações entre a estrutura química e a atividade farmacológica (SAR) (LIMA, 2007).

A busca de novas moléculas bioativas como alternativas terapêuticas, tem se intensificado nas últimas décadas. A



tiossemicarbazida é uma molécula altamente eficiente no desenvolvimento de novos protótipos pelo fato de ter simplicidade no manuseio e não precisa de alto grau de cuidado na manipulação como também exibe grande variedade de atividades biológicas como antitumoral, fungicida, bactericida, antiinflamatória e antiviral (HE et al 2012).

Do ponto visto sintético, as tiossemicarbazidas exibem grande versatilidade pois são reativas tanto moléculas ionizadas quanto com neutras. Sendo aplicado como intermediários na síntese orgânica de heterocíclicos como tiodiazol, tiazol, 1,2,4-triazina, 4-tiazolidinonas, estrutura comum na maioria dos fármacos. Além disso, de maneira geral, estas moléculas apresentam baixo custo de síntese e economia de átomos, ou seja, com a exceção da água que é liberada na sua síntese, todos os outros átomos estão presentes na molécula final. (TENORIO et al 2005).

Nesse sentido, esse trabalho tem o objetivo de fazer uma revisão sistemática abordando as aplicações medicinais da tiossemicarbazida no planejamento de fármacos antimicrobianos.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática selecionando aqueles publicados entre o ano 2012 a 2017, nos idiomas de português, inglês e espanhol, em revistas e jornais relacionados ao tema de química medicinal como Bioorganic, Medicinal Chemistry, European Journal of Medicinal Chemistry e Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters . A pesquisa foi feita através de plataformas on-line, utilizando o Science Direct, Web of Science, Periódicos Capes e Scielo como base de dados. As palavras chave utilizadas para a pesquisa dos artigos foram “Tiossemicarbazida” e “química medicinal” “antimicrobiano”.

Na análise dos artigos levou-se em consideração os resultados do estudo e as metodologias de obtenção dos derivados e os testes farmacológicas, excluindo aqueles que se distanciassem do tema. Os dados foram extraídos de forma independente por cinco autores, sendo as divergências entre os mesmos resolvidas por senso comum.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, rastream-se 50 estudos nas bases de dados mencionadas e após todas as etapas de seleção citadas anteriormente, apenas 5 atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos para a presente revisão. Esses artigos estão citados na tabela 1, sendo classificados pelo nome dos compostos, efeito biológico, metodologia de síntese, metodologia



de teste farmacológico, país de origem e referência.

TABELA 1: RESULTADOS DA PESQUISA BIBLIOGRAFICA

Nome do composto	Efeito biológico	Metodologia de síntese	Metodologia de teste farmacológico	País	Referência
Derivados 1,2,4-Triazol-3-tiol.	Antibacteriano	Acetilação da tiossemicarbazida seguindo por tratamento com ácido forte.	Avaliação do poder inibitória da IMP-1 (Imipenemase).	Austrália	HUSSEIN et. al 2012.
Derivados 1,2,4-triazol-Schiff base, 1,2,4-triazol-thiosemicarbazide and 1,2,4-triazol-triazol/tiol	Antioxidante, Antibacteriana.	Condensação da tiossemicarbazida com triazois, tiois, triazolethiosemicarbazida incluindo tiofeno.	Avaliação da DPPH e TEAC e concentração inibitória mínima.	Turquia	ÜNVER et al 2014.
Derivados ácidos 4-hipurico tiossemicarbazonas substituídos	Antibacteriano	Condensação de tiossemicarbazonas com ácidos 4-hipurico	Avaliação da concentração inibitória mínima	Egito	EL-SHARIEF et. al 2013
Derivados 1,4-dibenzoiltiossemicarbazida	Antibacteriano	Condensação de tiossemicarbazida com ácidos orto ou para hidroxobenzóico.	Avaliação da concentração inibitória mínima.	Polônia	PANETH et al 2017
Derivados da 4-nitropirrol-tiossemicarbazida	Antibacteriano	Condensação de tiossemicarbazida ou semicarbazida com 4-nitropirrol.	Avaliação da concentração inibitória mínima.	África do Sul	RANE et al 2014

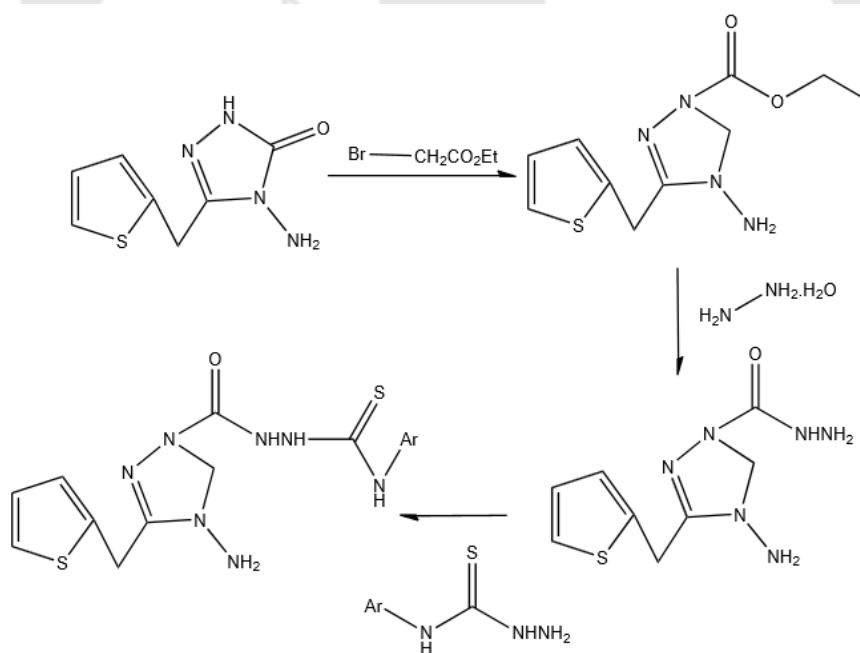
Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Observou na pesquisa que a tiossemicarbazida foi muito usado como intermediário para a síntese de antibacteriano pelo fato de apresentar grupo farmacofórico com essa atividade já relatada na literatura. Então a estratégia de planejamento molecular usada nesses estudos foi a de hibridização molecular onde se uniu o grupo farmacofórico de

tiossemicarbazida com outros núcleos, que também apresentam atividade microbiana.

O primeiro trabalho encontrado foi o de HUSSEIN et. al 2012 que fez síntese e comparação farmacológica de acetilados de tiossemicarbazida com os derivados 1,2,4-Triazol-3-tiol. A metodologia de síntese utilizada para formação desses acetilados foi a condensação direta, em meio etanólico, da tiossemicarbazida com anidrido acético ou ácidos benzoicos. Em seguida esse produto foi tratado com solução de hidróxido de sódio e assim obtendo o núcleo 1,2,4-triazol-3-tiol como ilustrado na figura 1. Sobre a avaliação da atividade farmacológica foi utilizado a IMP-1 (Imipenemase) que mede se o composto é resistente a beta-lactamase.

Figura 1: Resumo das reações para obtenção do acetilados de tiossemicarbazida e o núcleo 1,2,4-Triazol-3-tiol.



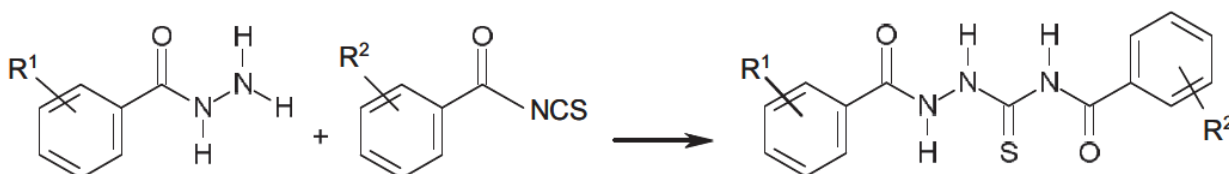
Fonte: HUSSEIN et. al 2012.

Em um recente trabalho realizado por Paneth et al., 2017, observamos a utilização da tiossemicarbazida para a obtenção dos derivados 1,4-dibenzoiltiossemicarbazida. Basicamente a metodologia para síntese seria a mistura de um ácido orto, meta ou para-hidroxi-benzóico hidrazida com um equivalente molar de isothiocionato de fenila, usando como solvente etanol como descrita na figura 2.

Sobre a metodologia de teste farmacológico foi avaliado a concentração inibitória mínima (MIC) nas bactérias *Staphylococcus aureus* isolado clinicamente. Observou que a

molécula mais potente (R1=2-OH e R2=3-Cl) apresentou CIM de 7,82 mg/mL contra *Staphylococcus aureus*, indicando eficácia igual ou até melhor do que cefuroxima, ampicilina e vancomicina.

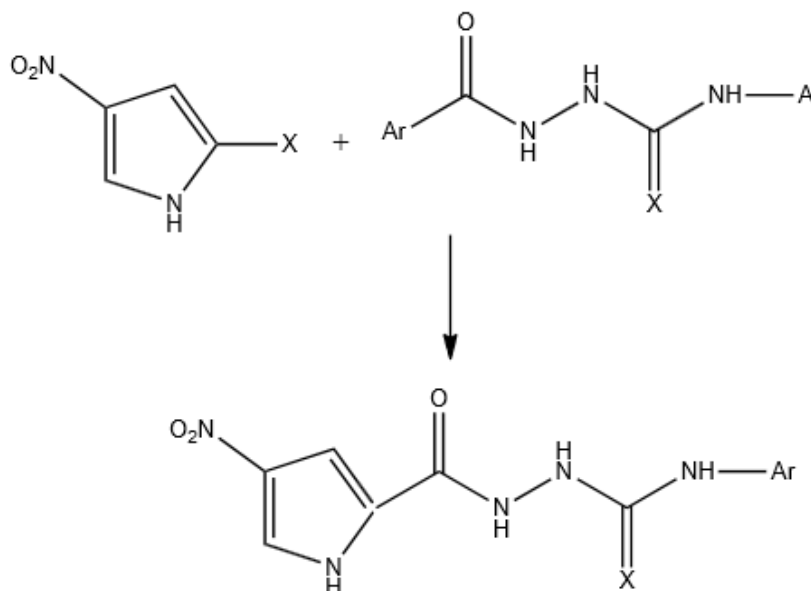
Figura 2: reação geral para obtenção dos derivados 1,4-dibenzoiltiossemicarbazida.



Fonte: PANETH et. al 2017.

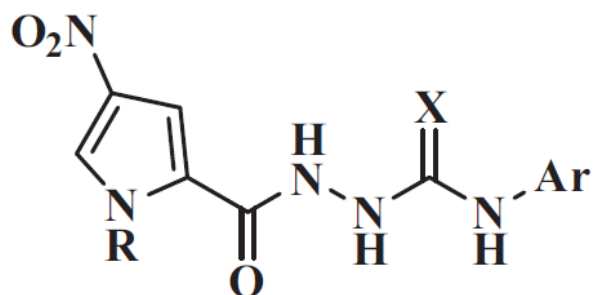
No estudo realizado por Rane et al., 2014, tiossemicarbazida (e semicarbazidas) foi condensada com 4-nitropirrole que separadamente apresentam atividade antituberculosa relatada na literatura e assim obter moléculas híbridas com o intuito de observar uma maior atividade (figura 3). O teste farmacológico utilizado foi o MIC para *Mycobacterium tuberculosis* H37RV onde observou que sua melhor molécula 5a (R = H; X = S, Ar = nitrofenil) (Figura 4) apresentou um MIC= 0,50 µg/mL.

Figura 3: Esquema geral da hibridização da tiossemicarbazida (ou semicarbazida) com a 4-nitropirrol.



Fonte: RANE et. al., 2014.

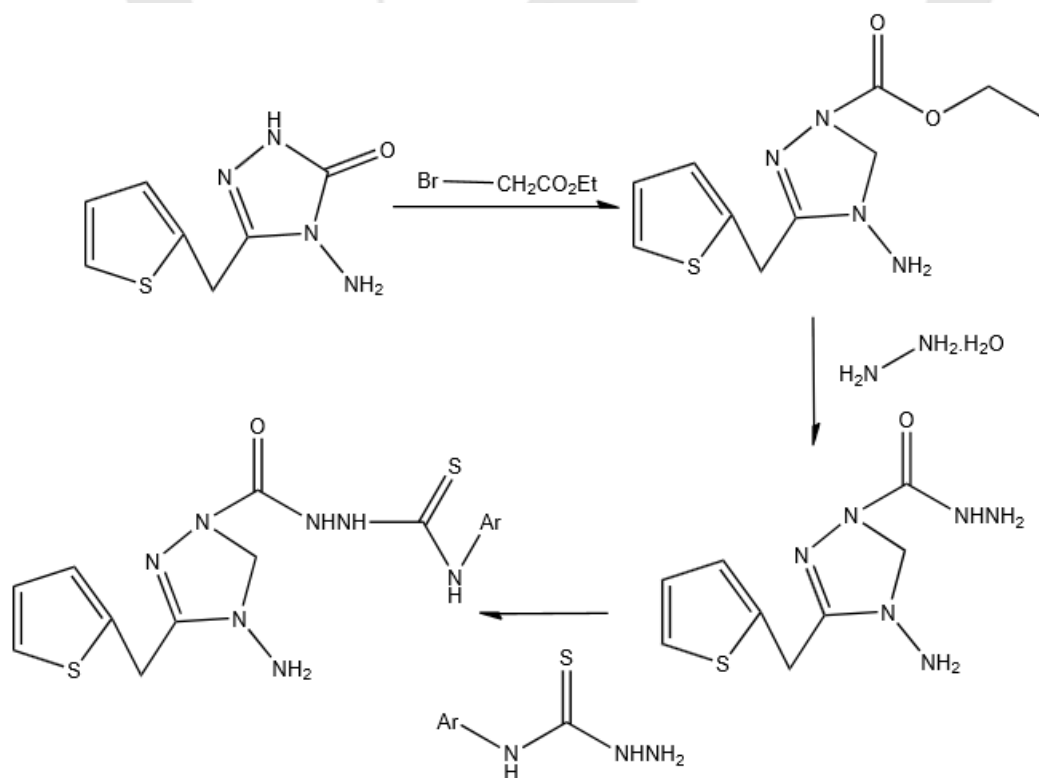
Figura 4: Estrutura geral do núcleo para os derivados da 4-nitropirrol-tiossemicarbazida



Fonte: RANE et. al., 2014.

No estudo de Unver et al., 2014, a síntese foi baseada na condensação de tiossemicarbazida com anéis 1,2,4 triazol e tiofeno. Metodologia de síntese foi inicialmente a condensação do núcleo triazol com o bromoacetato na presença de hidróxido de sódio, em seguida o produto foi condensado com a tiossemicarbazida e a hidrazina obtendo a acetohidrazina-triazol que foi condensado com aldeídos formando os compostos finais.

Figura 5: resumo da síntese da condensação da tiossemicarbazida com os anéis 1,2,4 triazol e tiofeno.



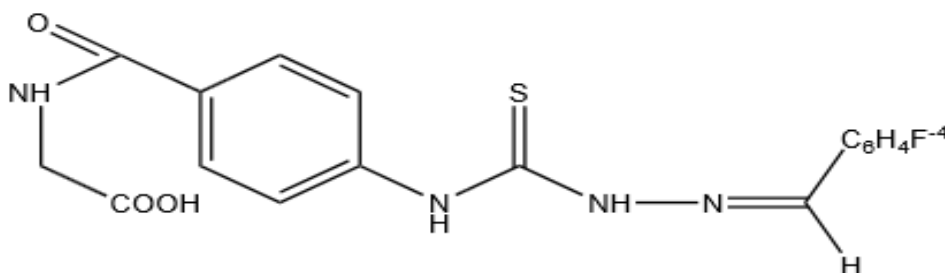
Fonte: Unver et al., 2014

Nesses derivados foram realizados testes de cristalografia, atividade antioxidante e atividade antibacteriana que foi realizado através do MIC contra bactérias gram negativas (*Escherichia coli*, *Yersinia pseudotuberculosis*, and *Pseudomonas auroginosa*) e gram positivas (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, and *Bacillus*

cereus) e observou que existiu atividade considerada nas bactérias gram positivas (UNVER et al., 2014).

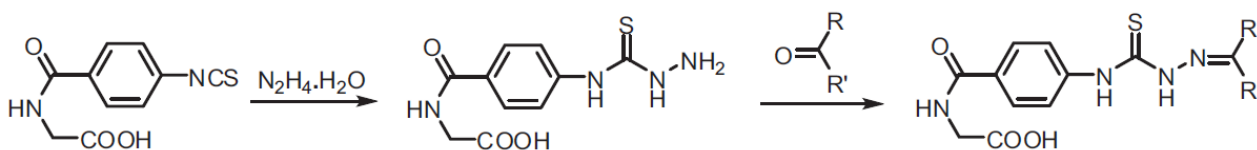
No estudo de El-Sharief et al., 2013 a tiossemicarbazida foi utilizada de forma diferente, pois inicialmente a mesma foi condensada com uma acetona e convertida em tiossemicarbazona para posteriormente ser hibridizada com acetato de hidrazina e isotiociano e em seguida com ácidos 4-hipuríco. Os compostos sintetizados foram testados contra bactérias (gram positiva e negativa) e fungos. A maior parte dos compostos, tais como 2-(4-(2-(4-fluorobenzilideno) hidrazinocarbotioamido) Benzamido) acético, mostraram atividades antibacterianas e antifúngicas maiores que seus padrões, ciprofloxacino e cetoconazol respectivamente.

Figura 6: estrutura do 2-(4-(2-(4-fluorobenzilideno) hidrazinocarbotioamido) Benzamido) acético.



Fonte: El-Sharief et al., 2013.

Figura 7: Esquema de síntese dos derivados n-(4-ácido hipuríco)tiossemicarbazida.



Fonte: El-Sharief et al., 2013.

CONCLUSÃO

Portanto a literatura relata que o uso da tiossemicarbazida no desenvolvimento e planejamento de fármacos tem se mostrado uma alternativa promissora, principalmente a hibridação molecular, pelo fato de combinar novos



núcleos com o seu grupo farmacofórico que já apresenta atividade antimicrobiana comprovada na literatura com intuito de buscar novas alternativas terapêuticas.

REFERÊNCIAS

EL-SHARIEF, Marwa AM Sh et al. Synthesis of thiosemicarbazones derived from N-(4-hippuric acid) thiosemicarbazide and different carbonyl compounds as antimicrobial agents. **European journal of medicinal chemistry**, v. 67, p. 263-268, 2013.

HE, Junbo et al. Synthesis and antitumor activity of novel quinazoline derivatives containing thiosemicarbazide moiety. **European journal of medicinal chemistry**, v. 54, p. 925-930, 2012.

HUSSEIN, Waleed M. et al. 3-Mercapto-1, 2, 4-triazoles and N-acylated thiosemicarbazides as metallo- β -lactamase inhibitors. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 22, n. 1, p. 380-386, 2012.

LIMA, Lídia M. Química Medicinal Moderna: desafios e contribuição brasileira. **Química Nova**, v. 30, n. 6, p. 1456, 2007.

PANETH, Agata et al. Synthesis and antibacterial activity of 1, 4-dibenzoylthiosemicarbazide derivatives. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 88, p. 1235-1242, 2017.

RANE, Rajesh A. et al. Synthesis of novel 4-nitropyrrole-based semicarbazide and thiosemicarbazide hybrids with antimicrobial and anti-tubercular activity. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 24, n. 14, p. 3079-3083, 2014.

TENÓRIO, Rômulo P. et al. Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p. 1030, 2005.

ÜNVER, Yasemin et al. New thiophene-1, 2, 4-triazole-5 (3)-ones: Highly bioactive thiosemicarbazides, structures of Schiff bases and triazole-thiols. **European journal of medicinal chemistry**, v. 84, p. 639-650, 2014.