

DERIVADOS DE TIAZOL: OBTENÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIMICROBIANO

Daniela S. Paula[1]; Irlon M. Ferreira[1]; Gleicy K. Gonçalves[1]; Francisco F. O. Souza[2]; Gabriel O. M. da Silva[1] David E. Q. Jimenez.[1]

[1]*Laboratório de Biocatálise e Síntese Orgânica, Universidade Federal do Amapá - UNIFAP*

[2]*Laboratório de Controle de Qualidade, Bromatologia e Microbiologia, Universidade Federal do Amapá - UNIFAP*

Ds.paula.2003@gmail.com

Palavras-Chave: Atividade Antimicrobiana, Benzotiazóis, Síntese Orgânica

1. Introdução

A Química Medicinal fundamenta-se no planejamento, síntese e avaliação de moléculas bioativas, buscando compreender a relação entre estrutura química e atividade biológica para a obtenção de novos candidatos com propriedades terapêuticas aprimoradas. Nesse contexto, os compostos heterocíclicos ocupam posição de destaque devido à diversidade estrutural, às propriedades físico-químicas e à capacidade de estabelecer diferentes interações com alvos biológicos. Entre esses sistemas, o anel tiazólico destaca-se como um importante scaffold em Química Medicinal, estando presente em diferentes moléculas de interesse farmacológico e associado a atividades antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória, antioxidante e antiparasitária (Petrou; Fesatidou; Geronikaki, 2021). A relevância desse núcleo também é evidenciada pela presença de derivados tiazólicos em moléculas bioativas e pela contínua investigação de novas estruturas contendo esse heterociclo (Atamjit et al., 2022).

A versatilidade do sistema tiazólico permite a introdução de diferentes substituintes, possibilitando modificações capazes de alterar propriedades eletrônicas, lipofílicas e estéricas das moléculas e, consequentemente, seu comportamento biológico. Estudos de relação estrutura–atividade demonstram que pequenas alterações nos substituintes associados ao núcleo tiazólico podem influenciar significativamente a potência e o espectro de ação antimicrobiana, tornando esses derivados interessantes para a obtenção de novas estruturas bioativas (Ungureanu et al., 2024). Nesse sentido, derivados de tiazóis, incluindo estruturas do tipo 4-fenil-tiazol-2-amina, constituem plataformas de interesse por combinarem o núcleo heterocíclico a grupos aromáticos passíveis de

diferentes modificações estruturais. A possibilidade de explorar essa diversidade estrutural torna a síntese de novos derivados uma estratégia relevante tanto para a investigação de propriedades químicas quanto para a prospecção de atividade biológica.

Além da relevância farmacológica, o desenvolvimento de novas metodologias para a obtenção desses compostos tem recebido atenção. A síntese de tiazóis pode ser realizada por diferentes estratégias, e abordagens que empregam condições reacionais mais simples, solventes de menor impacto ambiental e ausência de catalisadores metálicos apresentam interesse no contexto da síntese orgânica sustentável (Chowdhury et al., 2020). Dessa forma, a otimização das condições reacionais, considerando fatores como solvente, temperatura e tempo, constitui uma etapa importante para estabelecer metodologias eficientes e posteriormente avaliar sua aplicabilidade a diferentes substratos. A obtenção de séries de derivados a partir de uma mesma metodologia também permite investigar a influência das modificações estruturais sobre as propriedades dos produtos formados.

Paralelamente, a resistência aos antimicrobianos constitui um dos principais desafios para o tratamento de infecções bacterianas e fúngicas. O uso inadequado e excessivo desses agentes contribui para a seleção e disseminação de microrganismos resistentes, comprometendo a eficácia de terapias convencionais (Mota et al., 2010; Rang et al., 2016). A resistência antifúngica também representa uma preocupação crescente, uma vez que limita as opções terapêuticas disponíveis e reforça a necessidade de identificação de novas estruturas capazes de atuar sobre microrganismos patogênicos (Revie et al., 2018). Nesse cenário, a descoberta de novos compostos antimicrobianos e a investigação de relações entre estrutura química e atividade biológica são estratégias importantes para ampliar o repertório de moléculas potencialmente úteis.

Diante desse contexto, este trabalho descreve a síntese, caracterização e avaliação da atividade antimicrobiana de derivados de 4-fenil-tiazol-2-amina, obtidos a partir de derivados de α-bromoacetofenonas e tioureia. Inicialmente, foram avaliadas diferentes condições reacionais com o objetivo de otimizar a formação do composto modelo, considerando o efeito do sistema de solventes e do tempo de reação. Posteriormente, as condições estabelecidas foram aplicadas à síntese de diferentes derivados, permitindo avaliar a abrangência da metodologia frente a modificações no anel aromático. Os produtos foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho (FTIR), ressonância magnética nuclear de ^{1}H e ^{13}C (RMN) e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria

de massas (CG-MS). A atividade antimicrobiana in vitro foi investigada frente a diferentes espécies bacterianas e de leveduras por meio da determinação da concentração inibitória mínima (MIC) e da concentração bactericida ou fungicida mínima (MBC). Assim, o estudo busca relacionar a eficiência da metodologia sintética às características estruturais dos derivados obtidos e ao seu perfil antimicrobiano, contribuindo para a prospecção de novas estruturas tiazólicas com potencial atividade biológica.

2. Material e Métodos

2.1 Equipamentos

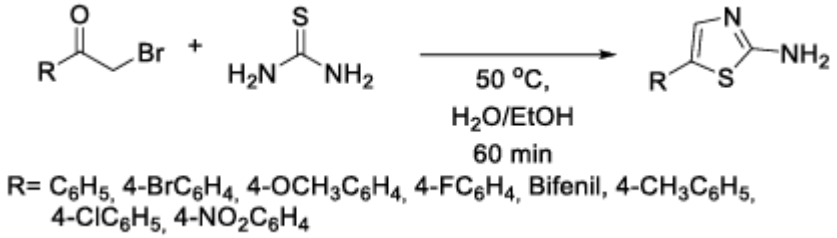
A caracterização dos compostos foi realizada por CG-MS, RMN e espectroscopia de infravermelho (FTIR). A CG-MS utilizou equipamento Shimadzu com ionização por impacto de elétrons e coluna DB-5MS. Os espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C foram obtidos em equipamentos Agilent, utilizando solventes deuterados. As análises de FTIR foram realizadas em equipamento Shimadzu, com preparo das amostras em KBr ou filme líquido. Também foram utilizados equipamentos auxiliares, como balança analítica, pHmetro, aparelhos de ponto de fusão, rotaevaporadores, centrífuga, agitadores, sistemas de purificação de água e cabine de fluxo laminar.

2.2 Síntese de Derivados de 5-Feniltiazol-2-Amino a Partir de Derivados de 2-Bromometilacetofenonas por aquecimento convencional

A síntese dos derivados de benzotiazol foi realizada pela reação de 2-bromometilacetofenonas com tioureia em H_2O/EtOH (1:1), a 50 °C por 1 hora, com monitoramento por CCD. Após a reação, os produtos foram extraídos com acetato de etila, secos com Na_2SO_4, concentrados e purificados por recristalização. A caracterização foi realizada por RMN, IV e CG-MS. Abaixo é ilustrado a reação da síntese.

Esquema 1: Reação da síntese de derivados de benzotiazol





Fonte: Autora, (2026).

2.3 Atividade Antimicrobiana *in vitro*

O cultivo das cepas seguiu as diretrizes do CLSI (2013). As bactérias foram cultivadas em caldo Mueller-Hinton a 37 °C e as leveduras em caldo Sabouraud Dextrose a 35 °C, por 18 horas. Após a incubação, os inóculos foram ajustados ao padrão 0,5 de McFarland, correspondendo a $1,5\times10^8$ UFC/mL para bactérias e $1,5\times10^7$ UFC/mL para leveduras, como demonstra o quadro 1.

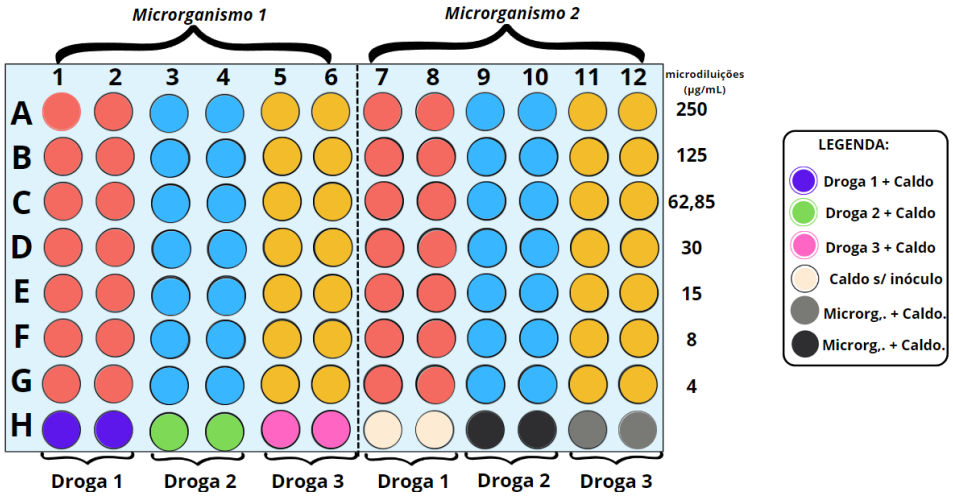
QUADRO 1: Bactérias e fungos utilizados na avaliação antimicrobiana dos compostos

Microrganismo	**Tipo**	**Meio de cultura**
Bactérias Gram-positivas	*Staphylococcus Epidermidis (*ATCC 12228)	Miller Hilton
	Staphylococcus Aureus (ATCC 6538P)	
Bactérias Gram-negativa	*Escherichia Coli (*ATCC 25922)	Miller Hilton
	Pseudonomas Aeruginosa (ATCC 9027)	
Leveduras	*Candida Albicans (*ATCC 10231)	Sabouraud Dextrose
	Candida Krusei (ATCC 6258)	

Fonte: Autora, (2026).

A CIM foi determinada por microdiluição em caldo em microplacas de 96 poços, utilizando concentrações de 250 a 4 µg/mL dos derivados de benzotiazol (figura 1). Após incubação, a CIM foi definida como a menor concentração que inibiu visualmente o crescimento. A viabilidade celular foi confirmada com resazurina, cuja mudança de azul para rosa indicou crescimento microbiano.

Figura 1: Esquema de organização de diluições seriadas das microplacas.



Fonte: AUTORA, (2026).

A CBM foi determinada a partir dos poços correspondentes à CIM e às duas concentrações seguintes, semeados em ágar e incubados a 35–37 °C por 24 horas. A ausência de colônias após a incubação confirmou a atividade bactericida da amostra.

3. Resultados e Discussão

3.1 Síntese Orgânica

A primeira etapa consistiu na avaliação do efeito do solvente sobre a formação do composto 3ª (tabela 1). Foram avaliados solventes próticos e apróticos, sendo obtidos rendimentos entre 78 e 98%. Entre as condições avaliadas, etanol e a mistura EtOH/H_2O (1:1) apresentaram os melhores resultados, ambos com 98% de rendimento. A utilização da mistura hidroalcoólica mostrou-se particularmente eficiente, sendo selecionada para a etapa seguinte de otimização.

Tabela 1 – Efeito dos solventes na obtenção do composto 3a

Solvente	Rendimento (%)
DMSO	89
THF	86
DMF	90
Dioxano	82
Metanol	97
Acetona	91
Etanol	98
Água	78
Etanol/água (1:1)	98

Com a utilização de EtOH/H_2O (1:1) a 50 °C, avaliou-se o efeito do tempo de reação (tabela 2). O rendimento aumentou progressivamente de 15% em 5 minutos para 28%, 35%, 67% e 79% em 10, 15, 30 e 45 minutos, respectivamente, atingindo 99% após 60 minutos. Esse comportamento indica que o aumento do tempo favoreceu a conversão dos reagentes e a formação do produto, sendo estabelecidas como condições otimizadas a utilização de EtOH/H_2O (1:1), temperatura de 50 °C e tempo reacional de 60 minutos.

Tabela 2 – Otimização da síntese do composto 3a

Tempo (min)	Rendimento (%)
5	15
10	28
15	35
30	67
45	79
60	99

A aplicação das condições otimizadas ao escopo sintético demonstrou a eficiência da metodologia frente a diferentes substituintes no anel aromático (tabela 3). Foram obtidos rendimentos de 84 a 93%, sendo 3b obtido com 93%, 3c com 91%, 3d com 90%, 3e com 84%, 3f com 89%, 3g com 91% e 3h com 85%. A manutenção dos elevados rendimentos, tanto para substituintes eletrodoador quanto eletrorretiradores, demonstra a tolerância da metodologia às diferentes características estruturais dos precursores.

Tabela 3 – Escopo sintético dos derivados 3b–3h

Substituinte R	Rendimento (%)

H	93
4-OCH_3	91
4-F	90
4-C_6H_5	84

4-NO_2	89
4-Cl	91
Naftil	85

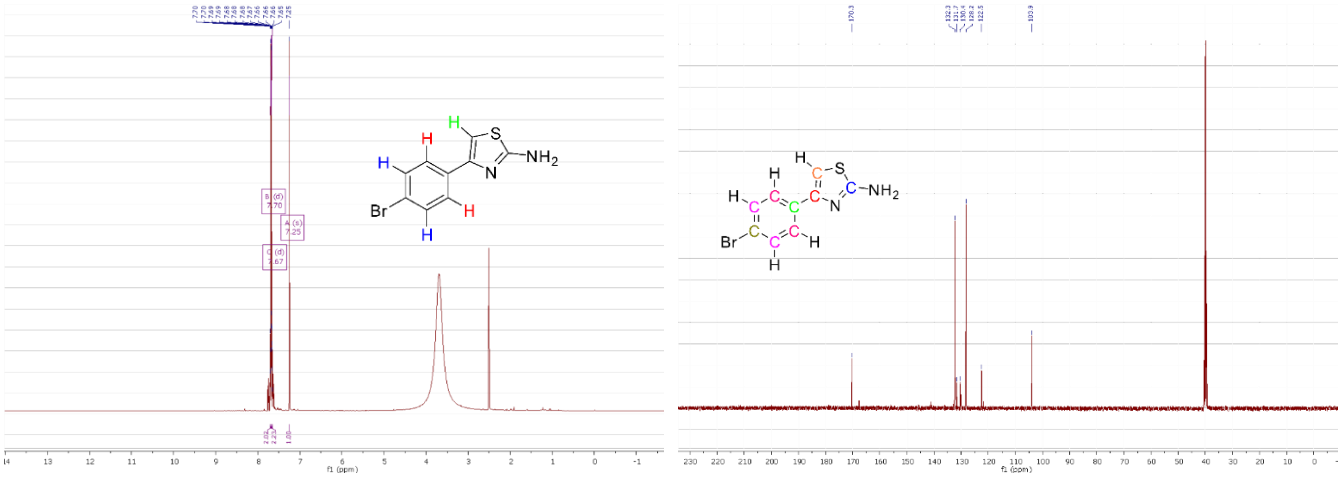
A formação do sistema tiazólico foi interpretada a partir do mecanismo proposto para a reação entre as α-bromoacetofenonas e a tioureia. Inicialmente, ocorre o ataque nucleofílico do enxofre da tioureia ao carbono α-carbonílico, com saída do brometo. Na sequência, ocorrem transferência de próton e ativação da carbonila, permitindo a ciclização intramolecular pelo nitrogênio. Finalmente, a eliminação de água e a aromatização do sistema conduzem à formação do produto tiazólico.

3.2 Analise de Espectros

A caracterização estrutural do composto 3a confirmou a formação do produto esperado. Na análise por CG-MS, foi observado um pico cromatográfico principal em 32,75 minutos, indicando a presença predominante de uma única espécie cromatográfica. No espectro de massas, foram observados sinais em m/z 254 e 256, associados ao íon molecular e ao padrão isotópico característico do bromo, compatíveis com a massa molecular de 253,95 g mol^{-1} do composto 3a.

A análise de RMN de ^{1}H apresentou sinais em 7,70 e 7,67 ppm, correspondentes aos hidrogênios aromáticos do anel fenila, além de um singleto em 7,25 ppm atribuído ao hidrogênio do anel tiazólico (figura 2). Na RMN de ^{13}C, representado pela figura 2, o sinal em 170,3 ppm foi associado ao carbono do sistema tiazólico, enquanto os sinais entre 132,3 e 122,5 ppm foram relacionados aos carbonos aromáticos e ao carbono ligado ao bromo; o sinal em 103,9 ppm corresponde ao carbono sp^2 do anel tiazólico. Esses dados, em conjunto com a análise de CG-MS (figura 3), confirmam a formação do composto 3a.

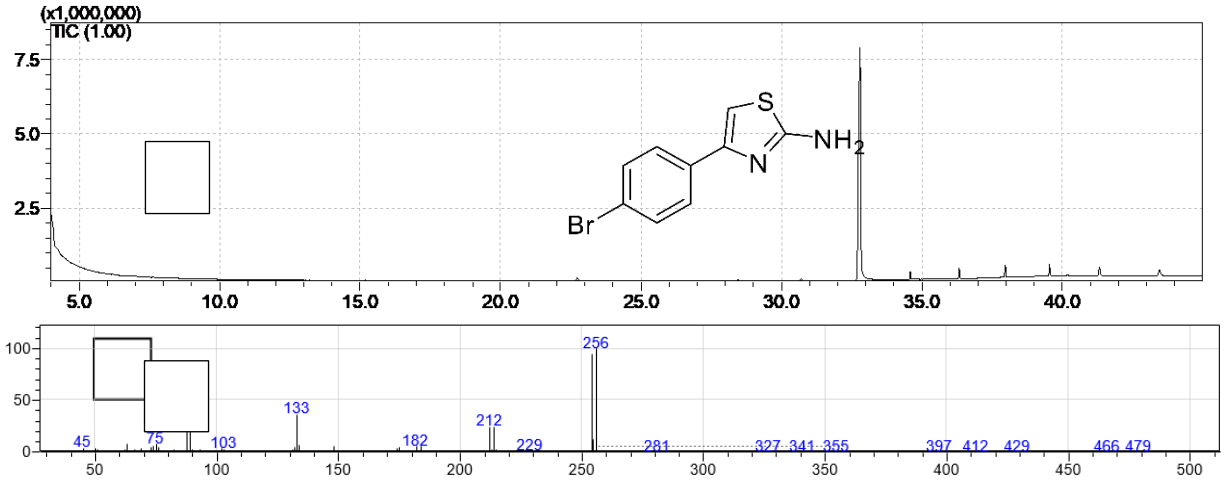
Figura 2: Espectro de RMN de ^{1}H (500 Mhz, DMSO-d_6) para o 4-(4-bromofenil)tiazol-2-amina **3a** e Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) para o 4-(4-bromofenil)tiazol-2- amina **3a**



Fonte: AUTORA, (2026).

A análise por FTIR (Figura 4) também apresentou bandas compatíveis com a estrutura proposta, destacando-se as absorções em 3386 e 3264 cm^{-1}, associadas ao grupo amino, além das bandas em 3116 e 1622 cm^{-1} relacionadas ao sistema aromático e heteroaromático. A presença dessas bandas, em conjunto com os dados de RMN e CG-MS, fornece suporte adicional à formação do produto.

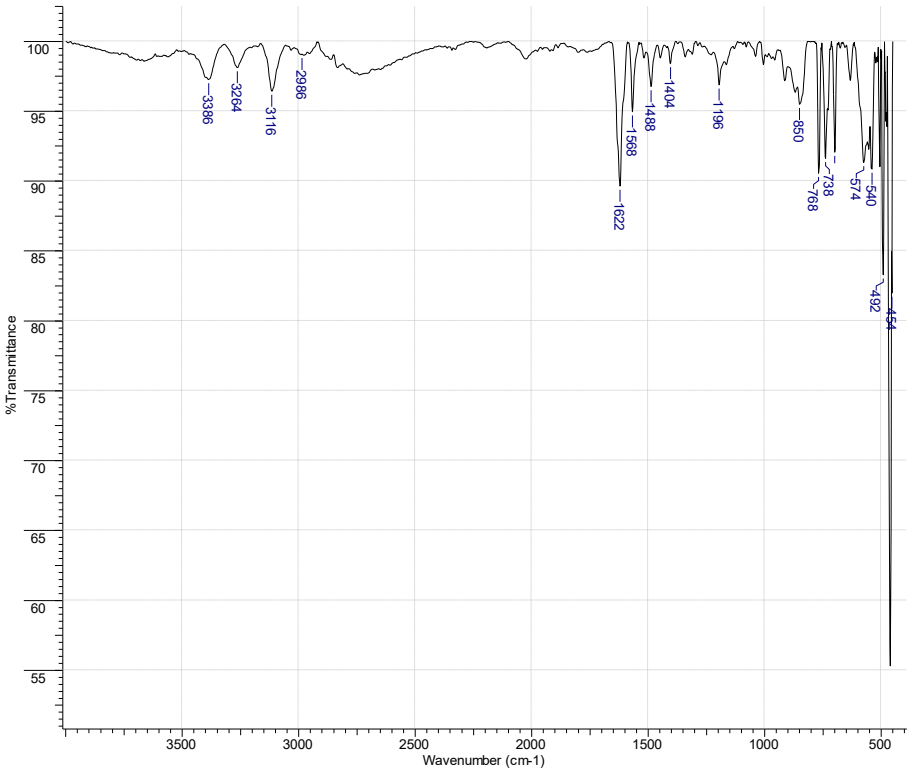
Figura 3: Cromatograma e Espectro de massas do composto **3a.**



a) Cromatograma e b) espectro de massas para o composto 4-(4-bromofenil)tiazol- 2-amina **3a.**

Fonte: Autora, (2026).

Figura 4: FTIR de 4-(4-bromophenyl)thiazol-2-amine (**3a**)



Fonte: AUTORA, (2026).

3.3 Atividade antimicrobiana *in vitro*

Na avaliação antimicrobiana, os derivados apresentaram atividade frente às diferentes bactérias avaliadas. Para *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, todos os compostos apresentaram MIC de 125 µg/mL. Frente a *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, os compostos 3a, 3b e 3c apresentaram os menores valores, de 62,5 µg/mL. Para *Escherichia coli* ATCC 25922, o composto 3e destacou-se com MIC de 62,5 µg/mL. Já frente a *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, os compostos 3a e 3e apresentaram MIC de 62,5 µg/mL, enquanto o composto 3h apresentou atividade entre 62,5 e 125 µg/mL. Dessa forma, os derivados 3a, 3e e 3h destacaram-se pelo perfil antibacteriano, enquanto 3e apresentou atividade frente a três das bactérias avaliadas em concentrações mais baixas, a tabela 4 demonstra esses valores.

Tabela 4 – Valores de MIC (µg/mL)

Microrganismo	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h
S. aureus	125	125	125	125	125	125	125	125

S. epidermidis	62.5	62.5	62.5	125	250	250	250	250
E. coli	125	125	125	125	250	250	125	125
P. aeruginosa	62,5	125	250/125	125	62,5	125	125	125/62,5

Fonte: Autora, (2026).

Os resultados de MBC (tabela 5) complementaram a avaliação da atividade antibacteriana. Frente a *S. aureus*, o composto 3d apresentou o menor valor, de 125 µg/mL, enquanto os demais apresentaram 250 µg/mL. Para *E. coli*, os compostos 3a, 3b, 3d, 3g e 3h apresentaram MBC de 125 µg/mL. Frente a *S. epidermidis*, todos os derivados apresentaram MBC de 250 µg/mL, enquanto para *P. aeruginosa* os valores foram predominantemente de 250 µg/mL. Esses resultados indicam que a atividade bactericida foi dependente tanto da espécie avaliada quanto da estrutura do substituinte presente no derivado.

Tabela 5. Valores de MBC (µg/mL) para os compostos **3a-3h**.

MBC	**Derivados de benzotiazóis**							
Microrg.	**3a**	**3b**	**3c**	**3d**	**3e**	**3f**	**3g**	**3h**
S. Aureus ATCC 6538P	250	250	250	125	250	250	250	250
S. Epidermidis ATCC 12228	250	250	250	250	250	250	250	250
E. Coli ATCC 25922	125	125	250	125	250	250	125	125
P. Aeruginosa ATCC 9027	250	250	250	**>250**	250	250	250	250

Fonte: AUTORA, (2026)

Na avaliação antifúngica, os resultados foram particularmente relevantes. Frente a *Candida albicans* ATCC 10231, os derivados 3b–3h apresentaram MIC de 62,5 µg/mL, enquanto o composto 3a apresentou 250 µg/mL. Para *Candida krusei* ATCC 6258, os compostos 3b, 3c, 3d, 3f, 3g e 3h apresentaram MIC de 62,5 µg/mL, enquanto 3e apresentou 125 µg/mL e 3a apresentou 250 µg/mL (tabela 6). Esses resultados demonstram que a maior parte dos derivados apresentou atividade antifúngica em baixas concentrações, indicando que modificações no anel aromático podem modular a interação das moléculas com os microrganismos

Tabela 6 – MIC (µg/mL) frente às espécies de Candida

Microrganismo	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h
C. albicans	250	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5
C. krusei	250	62.5	62.5	62.5	125	62.5	62.5	62.5

Fonte: Autora, (2026).

Os resultados de MBC (tabela 7) frente a *Candida albicans* destacaram os compostos 3d, 3g e 3h, com valores de 125, 62,5 e 62,5 µg/mL, respectivamente. Para *Candida krusei*, todos os derivados apresentaram MBC de 250 µg/mL. A maior atividade observada para 3d e 3g sugere que a presença de substituintes halogenados pode contribuir para a atividade antifúngica, enquanto o desempenho de 3h indica que a extensão do sistema aromático também pode influenciar a resposta biológica.

Tabela 7. Valores de MBC (µg/mL) (fungo e levedura) para compostos **3a-3h.**

MBC	**Derivados de benzotiazóis**							
Microrg.	**3a**	**3b**	**3c**	**3d**	**3e**	**3f**	**3g**	**3h**
C. Albicans ATCC 10231	250	250	250	125	250	250	62.5	62.5
C. Krusei ATCC 6258	250	250	250	250	250	250	250	250

Fonte: Autora, (2026).

4. Conclusões

A metodologia empregada mostrou-se eficiente para a síntese dos derivados de 5-feniltiazol-2-amina, com rendimentos de 84 a 93% para os compostos obtidos. A caracterização por CG-MS, RMN de ^{1}H e ^{13}C e FTIR confirmou a formação das estruturas propostas. Os ensaios antimicrobianos demonstraram atividade frente às bactérias e leveduras avaliadas, com destaque para os derivados 3a, 3e e 3h no perfil antibacteriano e para os compostos 3b–3h na atividade antifúngica. Os resultados indicam que modificações estruturais nos derivados tiazólicos influenciam seu perfil biológico, evidenciando o potencial dessas moléculas para estudos futuros de prospecção de novos agentes antimicrobianos.

Referências

ATAMJIT, S. et al. Thiazole: a promising heterocycle for the development of potent drug candidates. *Medicinal Chemistry Research*, v. 31, p. 501–524, 2022.

CHOWDHURY, A.; PATEL, S.; SHARMA, A.; DAS, A.; MESHRAM, P.; SHARD, A. A perspective on environmentally benign protocols of thiazole synthesis. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, v. 56, n. 4, p. 455–463, 2020. DOI:10.1007/s10593-020-02680-x.

MOTA, L. M. et al. Uso racional de antimicrobianos. Medicina (Ribeirão Preto), Ribeirão Preto, v. 43, n. 2, p. 164-172, 2010. DOI: https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v43i2p164-172.



PETROU, A.; FESATIDOU, M.; GERONIKAKI, A. Thiazole ring—A biologically active scaffold. Molecules, v. 26, n. 11, p. 3166, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules26113166.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. Rang & Dale: farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

REVIE, N. M.; IYER, K. R.; ROBBINS, N.; COWEN, L. E. Antifungal drug resistance: evolution, mechanisms and impact. Current Opinion in Microbiology, London, v. 45, p. 70-76, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.02.005.

UNGUREANU, D.; TIPERCIUC, B.; NASTASĂ, C.; IONUȚ, I.; MARC, G.; ONIGA, I.; ONIGA, O. An overview of the structure–activity relationship in novel antimicrobial thiazoles clubbed with various heterocycles (2017–2023). *Pharmaceutics*, v. 16, n. 1, p. 89, 2024.