

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**EMANOEL HOTTES**

**COMPLEXOS DE Cu<sup>II</sup> COM LIGANTES DERIVADOS DE TIAZOL  
E TIOIMIDAZOL: SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
CITOTÓXICA**

**SEROPÉDICA  
Abril de 2016**

**EMANOEL HOTTES**

**COMPLEXOS DE Cu<sup>II</sup> COM LIGANTES DERIVADOS DE TIAZOL  
E TIOIMIDAZOL: SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
CITOTÓXICA**

Dissertação de Mestrado apresentada à  
Universidade Federal Rural do Rio de  
Janeiro, como parte das exigências do  
Programa de Pós-Graduação em Química,  
para obtenção do título de Mestre em  
Química.

**ORIENTADORA:**  
**PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup> AMANDA PORTO NEVES**

**CO-ORIENTADOR:**  
**PROF. DR. MARCELO HAWRYLAK HERBST**

**SEROPÉDICA**  
**Abril de 2016**

540  
H834c  
T

Hottes, Emanuel, 1986-  
Complexos de  $\text{Cu}^{\text{II}}$  com ligantes derivados de tiazol e tioimidazol: síntese e avaliação da atividade citotóxica / Emanuel Hottes. - 2016.  
93 f.: il.

Orientador: Amanda Porto Neves.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Curso de Pós-Graduação em Química, 2016.  
Bibliografia: f. 69-74.

1. Química - Teses. 2. Cobre - Teses. 3. Tiazóis - Teses. 4. Compostos complexos - Síntese - Teses. 5. Toxicologia - Teses. I. Neves, Amanda Porto, 1983- II. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Curso de Pós-Graduação em Química. III. Título.

**EMANOEL HOTTES**

**COMPLEXOS DE Cu<sup>II</sup> COM LIGANTES DERIVADOS DE TIAZOL  
E TIOIMIDAZOL: SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
CITOTÓXICA**

Dissertação de Mestrado apresentada à  
Universidade Federal Rural do Rio de  
Janeiro, como parte das exigências do  
Programa de Pós-Graduação em Química,  
para obtenção do título de Mestre em  
Química.

**BANCA EXAMINADORA**

---

**PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup> AMANDA PORTO NEVES – ORIENTADORA - DEQUIM/UFRRJ**

---

**PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup> NAKÉDIA MAYSÁ FREITAS CARVALHO – IQ/UERJ**

---

**PROF. DR. GUILHERME PEREIRA GUEDES – DEQUIM/UFRRJ**

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus por ter me concedido o dom da vida e sabedoria para poder lidar com as dificuldades encontradas no decorrer da minha vida e também aos meus amados pais, Álvaro Roberto Hottes (*in memoriam*) e Maria Sônia Monteiro Silva.

## **Agradecimentos**

Primeiramente agradeço a UFRRJ e ao PPGQ por ter me proporcionado a realização desta grande vitória.

Quero agradecer a todos os familiares, irmã, tios e tias, que estiveram ao meu lado dando apoio para que eu pudesse chegar até aqui.

A todos os professores da rural que contribuíram para o meu aprendizado.

Aos professores Amanda Neves e Marcelo Herbst pela amizade e pelos conhecimentos compartilhados e pela orientação, pois sem isso este trabalho não teria se realizado.

Ao Professor Arthur Kummerle e ao seu aluno Thiago Moreira Pereira por gentilmente ter cedido os ligantes utilizados neste trabalho.

Ao professor Gerson pela sua amizade e boa vontade na realização das análises de infravermelho.

Agradeço aos professores Glauco, Guilherme, Clarissa, Waleska e Rosane pela amizade e pelo carinho que sempre tiveram comigo.

A todos os meus amigos do Lab 19: Bianca, Henrique, Patrícia, Isac, Cassiano, Mariana, Isabela, Carol, Igor, Esther e Jéssica pela solidariedade nas horas de dificuldade.

Aos meus amigos Elton, Marcela, Pablo, Cristiane, Débora, Frederico e a todos que sempre acreditaram em minha capacidade e competência.

A Minha grande amiga Maria Cavalcante pelas doces palavras que nas horas mais difíceis me acalentaram e pela sua Inesquecível presença em minha vida.

Ao professor Cristiano Riger pela realização das análises biológicas e também ao professor Ronny Ribeiro, da UFPR, pela colaboração na realização do EPR.

Aos órgãos de fomento FAPERJ e CNPq pelo apoio financeiro.

Ao meu amigo e professor Evelton Casartelli pela sua grande e valorosa amizade, pelos conselhos e palavras de solidariedade.

Aos amigos do LaSIM: Gabriela, Nathally, Wagner e Renata.

## RESUMO

Complexos de  $\text{Cu}^{\text{II}}$  com ligantes derivados de tiazol e tioimidazol, foram sintetizados e caracterizados. Os ligantes (E)-2-(2-benzilidenohidrazinil)-4-feniltiazol (**L1**), (E)-2-(2-(4-clorobenzilideno)hidrazinil)-4-feniltiazol (**L2**), (E)-2-(2-(4-metoxibenzilideno)hidrazinil)-4-feniltiazol (**L3**), (E)-4-fenil-2-(2-(piridin-2-il-metileno)hidrazinil)tiazol (**L4**), (E)-5-fenil-1-((piridin-2-il-metileno)amino)-1H-imidazol-2(3H)-tione (**L5**) e (E)-1-((2-hidroxibenzilideno)amino)-5-fenil-1H-imidazol-2(3H)-tione (**L6**), já reportados na literatura, foram obtidos e caracterizados em parceria com o Laboratório LaDMol-QM da UFRRJ. Para estes ligantes foram realizados cálculos qualitativos de modelagem molecular pelo método semi-empírico PM6 para otimização de geometria e estimativas de energias relativas de orbitais de fronteira e de confôrmeros. A estrutura cristalina do ligante L2 foi determinada por difração de raios-X de monocristal. Os complexos de  $\text{Cu}^{\text{II}}$  foram obtidos a partir de reação dos ligantes com  $\text{CuCl}_2$  em diferentes estequiometrias. As propostas para os complexos foram formuladas com base nos dados de análise elementar de CHN, ressonância paramagnética eletrônica (EPR) e espectroscopias eletrônica (UV-vis) e vibracional (FTIR). Os resultados de EPR apontam para a ocorrência de mais de um núcleo de  $\text{Cu}^{\text{II}}$  em todos os produtos. Para os complexos CuL1-CuL3 com ligantes potencialmente bidentados (L1-L3) foi proposta complexação tanto pelo átomo de enxofre (anel tiazol) como também pelos átomos de nitrogênio (azometino), com possibilidades de geometrias octaédricas e também quadradas. Já os complexos CuL4-CuL6, com ligantes potencialmente tridentados (L4-L6), foi proposta complexação tanto pelo átomo de enxofre do anel tiazol como também pelos átomos de nitrogênio do azometino e do anel piridínico. No caso de CuL6 ainda há possibilidade de coordenação através do átomo de oxigênio, com  $\text{Cu}^{\text{II}}$  possivelmente pentacoordenado. Testes realizados em leveduras mostraram que dentre os compostos, o L1 foi o que apresentou melhor desempenho na inibição do crescimento das células. No caso do teste de viabilidade foi possível observar que todos os compostos diminuem a sobrevivência celular no período de incubação. Por meio da análise de peroxidação lipídica foi possível verificar que os complexos foram mais tóxicos do que os ligantes e que o CuL3 foi o que apresentou maior toxicidade quando comparado com os demais complexos e com o controle.

Palavras-chave: Tiazol, tioimidazol, complexos de  $\text{Cu}^{\text{II}}$ , atividade citotóxica.

## ABSTRACT

Cu<sup>II</sup> complexes containing thiazole and thioimidazole derivatives have been synthesized and characterized. The ligands (E)-2-(2-benzylidenehydrazinyl)-4-phenylthiazole (**L1**), (E)-2-(2-(4-chlorobenzylidene)hydrazinyl)-4-phenylthiazole (**L2**), (E)-2-(2-(4-methoxybenzylidene)hydrazinyl)-4-phenylthiazole (**L3**), (E)-4-phenyl-2-(2-(pyridin-2-ylmethylene)hydrazinyl)thiazole (**L4**), (E)-5-phenyl-1-(pyridin-2-ylmethyleneamino)-1H-imidazole-2(3H)-thione (**L5**) and (E)-1-(2-hydroxybenzylideneamino)-5-phenyl-1H-imidazole-2(3H)-thione (**L6**), reported in the literature, have been obtained in collaboration with Laboratory LaDMol-QM from UFRRJ. For these ligands, it is been performed qualitative calculations and molecular modeling by the semi empiric method PM6 for geometry optimization and estimate the relative energies of the frontier orbitals and conformers. The crystalline structure of the ligand L2 was determined by X-ray diffraction analysis. The Cu<sup>II</sup> complexes have been obtained from the reactions of the ligands with CuCl<sub>2</sub> in different stoichiometries. The proposed structures of the complexes have been formulated based on elemental analysis of CHN, electronic paramagnetic resonance (EPR) and electronic (UV-Vis) and vibrational (FTIR) spectroscopy. The results of EPR point to the occurrence of more than one Cu<sup>II</sup> nucleus in all reaction products. For complexes CuL1-CuL3 with potentially bidentate ligands it has been proposed coordination from sulfur or nitrogen from thiazole ring and nitrogen from azomethine, with possible octahedral and/or square planar geometries. For CuL4-CuL6 with potentially tridentate ligands it is been proposed coordination from sulfur as well as nitrogen atoms. For CuL6, there is also a possibility of coordination through the oxygen atom, with a Cu<sup>II</sup> possibly pentacoordinate. Studies with yeast have shown that amongst the compounds, L1 has had the best activity in the inhibition of the cell growth. It was possible to observe that all compounds decrease the cell survival during the period of incubation. The studies of lipid peroxidation have shown that the complexes were more toxic than the ligands and the complex CuL3 has shown better toxicity when compared to the other compounds and the control.

Keywords: Thiazole, thiomidazole, Cu<sup>II</sup> complexes, cytotoxic activity.



## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO</b> .....	01
1.1- Tiazol e seus derivados .....	01
1.2- Tioimidazol e seus derivados.....	07
1.3- Cobre e seus complexos contendo derivados de tiazol.....	08
1.4- Complexos de outros metais contendo ligantes derivados de tiazol.....	12
<b>CAPÍTULO 2: OBJETIVOS</b> .....	14
2.1- Objetivos específicos.....	14
<b>CAPÍTULO 3: PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	16
3.1- Materiais e métodos.....	16
3.2- Ensaio de toxicidade.....	17
3.3- Síntese dos compostos .....	18
3.3.1 - Síntese dos ligantes L1-L4.....	18
3.3.2 - Síntese dos ligantes L5-L6.....	20
3.3.3 - Síntese dos complexos CuL1-CuL3.....	22
3.3.4 - Síntese do complexo CuL4.....	24
3.3.5 - Síntese do complexo CuL5.....	25
3.3.6 - Síntese do complexo CuL6.....	25
<b>CAPÍTULO 4: RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	27
4.1 - Síntese dos ligantes.....	27
4.2 - Síntese dos complexos CuL1-CuL3.....	27
4.3 - Síntese dos complexos CuL4-CuL6.....	29
4.4 - Caracterização dos ligantes L1-L6.....	31
4.4.1 - Difração de raios-X de monocristal.....	31
4.4.2 - Espectroscopia eletrônica dos ligantes L1-L6.....	34
4.4.3 - RMN de <sup>1</sup> H dos ligantes L1-L4.....	35
4.4.4 - RMN de <sup>1</sup> H dos ligantes L5-L6.....	39
4.4.5 - Cálculos teóricos para L1-L6.....	42
4.4.6 - Espectro de infravermelho dos ligantes L1-L6.....	45
4.5 - Caracterização dos complexos CuL1-CuL6.....	48
4.5.1 - Espectro de infravermelho dos complexos CuL1-CuL4.....	48
4.5.2 - Espectro de infravermelho dos complexos CuL5-CuL6.....	50
4.5.3 - Espectro eletrônico dos complexos CuL1-CuL3.....	52

4.5.4 - Espectro eletrônico dos complexos CuL4-CuL6.....	53
4.5.5 - Ressonância paramagnética eletrônica dos compostos CuL1-CuL6.....	55
4.5.6 - Análise de CHN para os complexos CuL1-CuL6.....	57
4.6 - Ensaaios de atividade biológica.....	62
4.6.1 - Discussão dos testes biológicos.....	63
<b><i>CAPÍTULO 5: CONCLUSÕES.....</i></b>	<b>67</b>
<b><i>EPERSPECTIVAS.....</i></b>	<b>68</b>
<b><i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</i></b>	<b>69</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura do núcleo tiazólico.....	01
Figura 2: Formas de ressonância do anel tiazol.....	01
Figura 3: Estrutura da vitamina B1 que contém o núcleo tiazólico.....	02
Figura 4: Estrutura de compostos derivados de tiazóis que apresentaram atividade antichagácica.....	03
Figura 5: Estrutura de derivados tiazóis que apresentaram ação antibacteriana, onde R1 =H, OH, R2 e R4 = H, Br, Cl, R3 = F, Cl, Br, OCH <sub>3</sub> ), R5 e R6 = H, Cl.....	03
Figura 6: Estrutura de tiazóis que apresentaram melhor desempenho para atividade antibacteriana em estudos computacionais.....	04
Figura 7: Tiazóis com propriedades antineoplásicas testados.....	04
Figura 8: Tiazol com potente atividade antitumoral.....	05
Figura 9: Derivado tiazolínico com potente atividade antitumoral <i>in vitro</i> .....	05
Figura 10: Derivados de tiazol contendo grupos ativadores e desativadores onde R e X podem ser Cl, Br ou CH <sub>3</sub> .....	06
Figura 11: Derivados do fenotiazol-tiazolil-hidrazina 1, 2a-2d, 3a-3d.....	07
Figura 12: Estrutura de derivado imidazólico contendo enxofre possível capacidade inibitória do vírus HIV, onde temos R = Ph, 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> e 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> .....	08
Figura 13: Possíveis geometrias para o Cu <sup>II</sup> .....	08
Figura 14: Complexo octaédrico de Cu <sup>II</sup> e ligante derivado tiazolínico com atividade antimicrobiana.....	09
Figura 15: Complexo octaédrico de cobre com ligante derivado de tiazol com atividade antimicrobiana (X= O ou S).....	09
Figura 16: Estruturas de complexos de cobre com ligantes derivados de tiazóis (onde R = H, OCH <sub>3</sub> , Cl; Y = Cl, Br, NO <sub>3</sub> e X = O ou S) com atividade inibitória de crescimento.....	10
Figura 17: Diagrama ORTEP de complexo de cobre inibidor de formação de radicais livres (•OH e •O <sub>2</sub> <sup>-</sup> ).....	11
Figura 18: Estrutura de complexos de cobre com atividade antileucemia.....	11
Figura 19: Estrutura de complexo de rutênio contendo ligantes derivados de tiazol onde R1, R2 e R3 = Ph, OCH <sub>3</sub> , H.....	12

Figura 20: Complexo contendo ligante tiazol com promissora atividade contra câncer onde $M = Pd^{II}$ ou $Pt^{II}$ .....	13
Figura 21: Estrutura dos ligantes L1-L6.....	14
Figura 22: Estrutura de complexo de $Cu^{II}$ na proporção 2:1 (L:M) contendo ligante 4-(fenil/p-bromofenil)tiazolhidrazinilfurfural, análogo a L1-L3, proposta pela literatura.....	28
Figura 23: Possíveis estruturas dos complexos CuL1-CuL3 a partir da estequiometria 2:1 (L:M).....	28
Figura 24: Estrutura proposta para os complexos CuL4-CuL6.....	30
Figura 25: Diagrama ORTEP com átomos identificados e elipsoides com 50 % de probabilidade do composto L2.....	31
Figura 26: Estrutura composto L2 mostrando interação intermolecular.....	31
Figura 27: Diagrama ORTEP para molécula análoga de L2.....	34
Figura 28: Espectro de UV-Vis com os máximos de absorção de L1-L6 em DMF espectroscópico.....	34
Figura 29: Estrutura dos ligantes L1 (R = H), L2 (R = Cl), L3 (R = OCH <sub>3</sub> ) e L4 (C1 = N, R = H).....	35
Figura 30: Ampliação do espectro de RMN de <sup>1</sup> H em DMSO-d <sub>6</sub> do ligante L2.....	36
Figura 31: Numeração das estruturas dos ligantes L5 e L6.....	39
Figura 32: Ampliação do espectro de RMN de <sup>1</sup> H em DMSO-d <sub>6</sub> do ligante L6.....	40
Figura 33: Confôrmers para L1-L4 onde R = H (L1), = Cl (L2), = OCH <sub>3</sub> (L3), = H e C1 = N (L4).....	42
Figura 34: Valores de $\Delta E$ em kJ/mol para os dois confôrmers de L1-L4.....	43
Figura 35: Confôrmers para L5 e L6.....	43
Figura 36: Comparação das energias dos orbitais HOMO (eV) para L1-L6.....	44
Figura 37: Estrutura base para os ligantes L1-L4.....	46
Figura 38: Quando R = py (L5) e quando R = Ph-OH (L6).....	47
Figura 39: Sobreposição do espectro de IV do ligante L2 com seu respectivo complexo CuL2.....	49

Figura 40: Sobreposição do espectro de IV do ligante L5 com seu respectivo complexo CuL5.....	50
Figura 41: sobreposição do espectro de IV do ligante L6 com seu respectivo complexo CuL6.....	51
Figura 42: Espectro de UV-vis com deconvolução para os complexos CuL1-CuL3.....	52
Figura 43: Espectro de UV-vis com deconvolução para os complexos CuL4-CuL6.....	54
Figura 44: Espectros de EPR dos complexos CuL1-CuL3.....	56
Figura 45: Espectros de EPR dos complexos CuL4-CuL6.....	57
Figura 46: Proposta estrutural para CuL1-CuL3 na razão 2:1 ligante/metá, onde R = H (L1), Cl (L2) e OCH <sub>3</sub> (L3).....	57
Figura 47: Proposta estrutural para CuL1-CuL3 na razão 1:1 ligante/metá, onde R = H (L1), Cl (L2) e OCH <sub>3</sub> (L3).....	58
Figura 48: Proposta de estrutura para o complexo CuL4.....	62
Figura 49: Dados estatísticos do experimento de viabilidade celular.....	65
Figura 50: Dados do experimento de peroxidação lipídica para os ligantes.....	66
Figura 51: Dados do experimento de peroxidação lipídica para os complexos.....	66

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comparação das distâncias de ligação (Å) selecionadas em L2 e L4, descrita na literatura.....	32
Tabela 2: Comparação dos ângulos de ligação (°) mais importantes de L2 e L4.....	33
Tabela 03: Valores dos máximos de absorção e absortividade molar para L1-L6 com seus respectivos Log ε.....	35
Tabela 4: Dados de RMN de <sup>1</sup> H unidimensional dos ligantes L1 a L4.....	38
Tabela 5: Dados de RMN de <sup>1</sup> H unidimensional dos ligantes L5 e L6.....	41
Tabela 6: Valores de energia em kJ/mol para L5 e L6.....	44
Tabela 7: Dados comparativos entre as energias dos orbitais HOMO para L1 e L3 descritos na literatura e calculados neste trabalho.....	44
Tabela 8: Principais absorções (cm <sup>-1</sup> ) no IV dos ligantes L1-L4.....	46
Tabela 9: Principais absorções (cm <sup>-1</sup> ) no IV dos ligantes L5 e L6.....	48
Tabela 10: Comparação das principais absorções (cm <sup>-1</sup> ) dos ligantes e seus respectivos complexos.....	50
Tabela 11: Máximo de absorção com deconvolução das bandas dos complexosCuL1-CuL3.....	53
Tabela 12: Máximo de absorção com deconvolução das bandas dos complexosCuL4-CuL6.....	54
Tabela 13: Dados de EPR para os complexos CuL4-CuL6.....	56
Tabela 14: Comparação dos valores de CHN teórico e experimental para CuL1-CuL3.....	58
Tabela 15: Comparação dos valores de CHN teórico e experimental para CuL1-CuL3.....	59
Tabela 16: Comparação das composições dos complexos 2:1 e 1:1 para CuL1-CuL3.....	60
Tabela 17: Taxa de crescimento celular em função do tempo para L1-L3 e L6...64	64

## LISTA DE ESQUEMAS

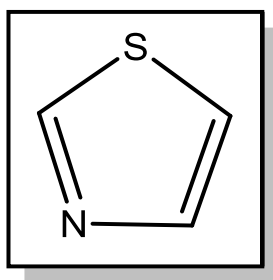
Esquema 1: Síntese dos ligantes L1-L4.....	18
Esquema 2: Síntese dos ligantes L5-L6.....	21
Esquema 3: Síntese dos complexos CuL1-CuL3.....	22
Esquema 4: Síntese do complexo CuL4.....	24
Esquema 5: Síntese do complexo CuL5.....	25
Esquema 6: Síntese do complexo CuL6.....	25
Esquema 7: Esquema de síntese para os complexos CuL1-CuL3.....	27
Esquema 8: Esquema de síntese para os complexos CuL4-CuL6.....	29

# CAPÍTULO 1

## INTRODUÇÃO

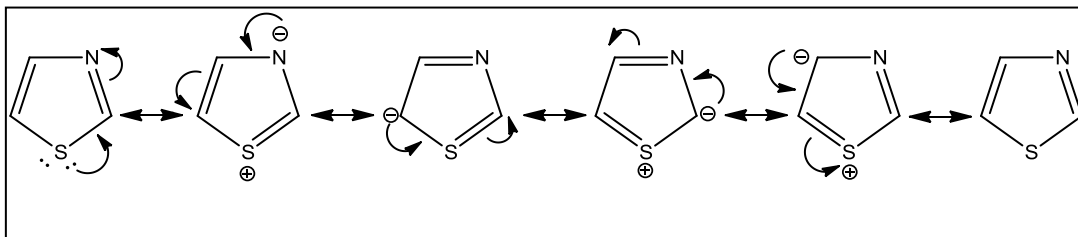
### 1.1-Tiazol e seus derivados

O tiazol (**Figura 1**) é uma molécula heterocíclica que se faz presente na constituição estrutural de uma grande variedade de compostos biologicamente ativos. Dentre as múltiplas atividades dos compostos tiazólicos, podemos citar como exemplo, atividade antibacteriana e antiinflamatória [1], antidepressiva [2], antitumoral [3-6], antituberculose [7], antiprotozoário [8] e antichagácica [9].



**Figura 1:** Estrutura do núcleo tiazol.

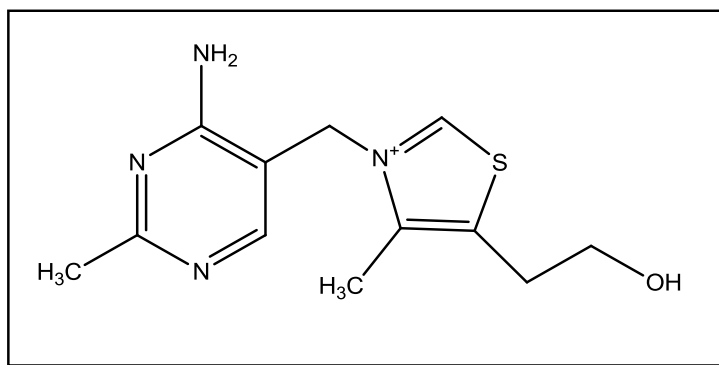
O anel tiazólico possui caráter aromático graças a um par de elétrons localizado sobre o átomo de enxofre. Os seis elétrons necessários para atender a regra de Huckel estão presentes na estrutura, cujas formas de ressonância estão apresentadas abaixo (**Figura 2**) [10].



**Figura 2:** Formas de ressonância do anel tiazol [10].



O tiazol é amplamente utilizado como intermediário na fabricação de diversas drogas sintéticas, fungicidas, corantes, também sendo encontrado naturalmente na vitamina B1 (tiamina) (**Figura 3**) e em diversas moléculas biologicamente ativas, como é o caso do o Ritonavir (Novir®), medicamento amplamente utilizado no combate ao vírus do HIV e também o sulfatiazol, droga empregada como agente microbiano [11].

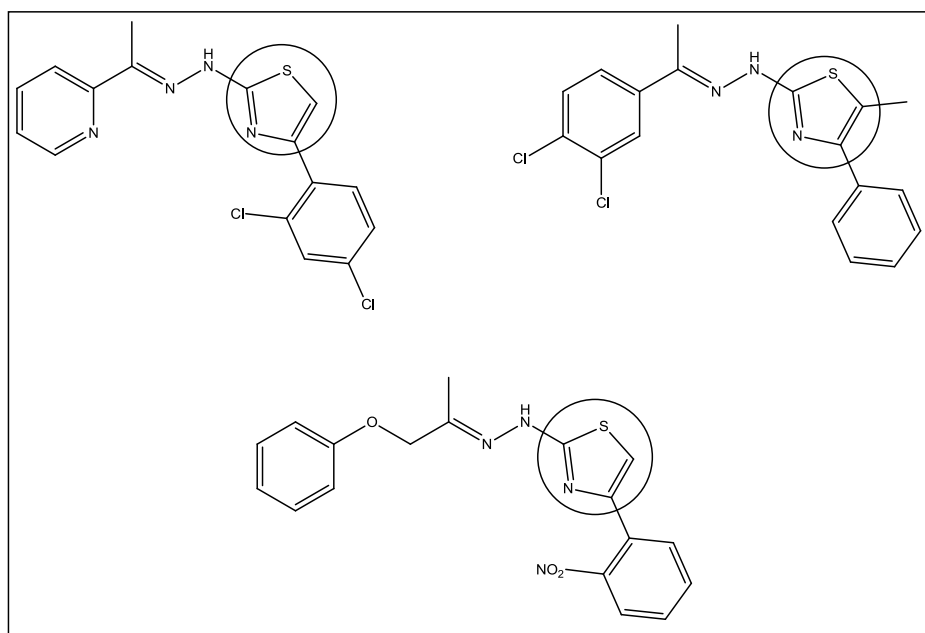


**Figura 3:** Estrutura da vitamina B1 que contém o núcleo tiazólico [11].

O anel tiazólico é também um motivo estrutural encontrado comumente em alguns medicamentos anticâncer, tais como a bleomicina e a tiazofurina. Estudos indicam que esses derivados tiazólicos podem promover a inibição do crescimento e proliferação de células tumorais e efeitos na vascularização, por meio de uma variedade de mecanismos e alvos terapêuticos. Uma molécula que já se encontra em uso na clínica e apresenta em sua estrutura o anel tiazol é a Dasatinib, que atua na inibição da proteína BCR/ABL na leucemia mieloide crônica [4].

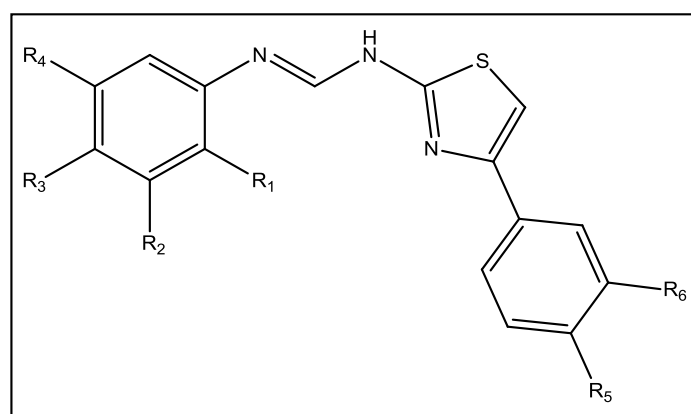
A literatura reporta também experimentos realizados com moléculas detentoras do motivo tiazólico no tratamento da doença de Alzheimer (AD), uma desordem neurodegenerativa e progressiva acompanhada por perda da memória. A literatura revela que moléculas de 2-aminotiazol e seus derivados apresentaram potencial para Mal de Alzheimer e de outras doenças neurodegenerativas [12].

Alguns estudos têm se mostrado promissores também no desenvolvimento de novas drogas derivadas de tiazóis para o combate à doença de Chagas. Abaixo são mostrados alguns compostos estudados que apresentaram atividade antichagássica tanto como inibidores de biossíntese de esteróis como da enzima cruzetina (**Figura 4**) [13-15].



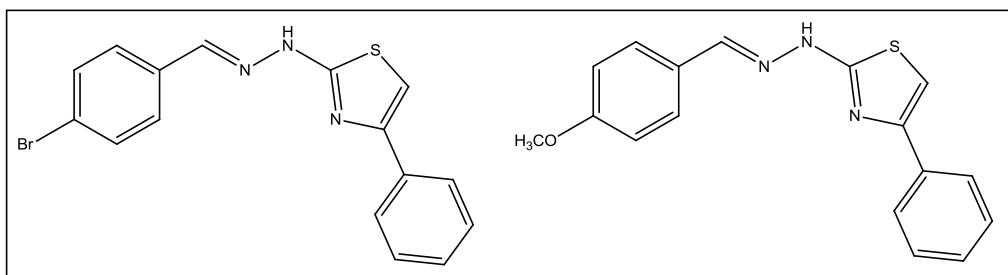
**Figura 4:** Estrutura de compostos derivados de tiazóis que apresentaram atividade antichagásica onde o núcleo tiazólico encontra-se destacado [13-15].

Derivados do 2-arylidenhidraziniltiazol (**Figura 5**) também vêm sendo estudados como possíveis agentes antibióticos, devido ao fato de serem capazes de promover alterações na síntese de ácidos graxos, fonte fundamental na produção de substâncias responsáveis pela manutenção do organismo celular. Tais compostos podem vir a se tornar futuramente fortes aliados no combate à organismos multirresistentes Grã-n-positivos, como os do gênero *Staphylococcus* [16].



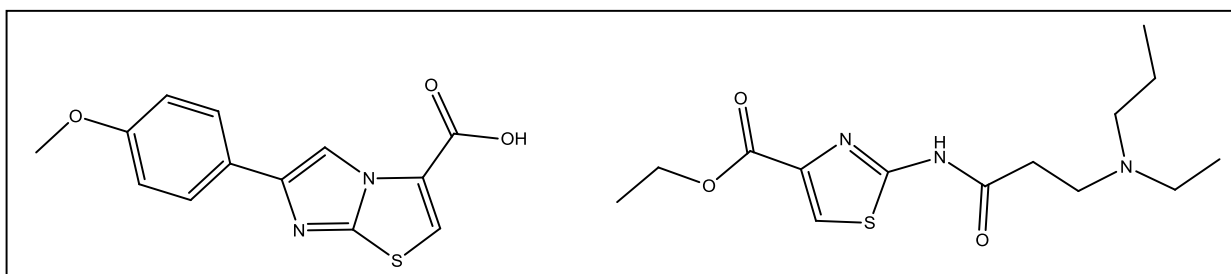
**Figura 5:** Estrutura de derivados tiazóis que apresentaram ação antibacteriana, onde R1 = H, OH, R2 e R4 = H, Br, Cl, R3 = F, Cl, Br, OCH<sub>3</sub>, R5 e R6 = H, Cl. [16].

Estudos de cálculo teórico utilizando método Hartree-Fock e semi-empírico PM3 para algumas moléculas derivadas do 2-arilidenhidrazinil (**Figura 6**) como potenciais agentes antibacterianos constatou que os derivados contendo bromo e metoxila apresentaram melhor desempenho em sua atividade. Tais tiazóis exerceriam seu efeito antibacteriano por meio de ligação do átomo de enxofre presente no anel tiazol com grupamentos específicos dentro das células, o que pode causar ruptura da membrana celular e também a inibição de biossíntese de proteínas fundamentais às bactérias [17].



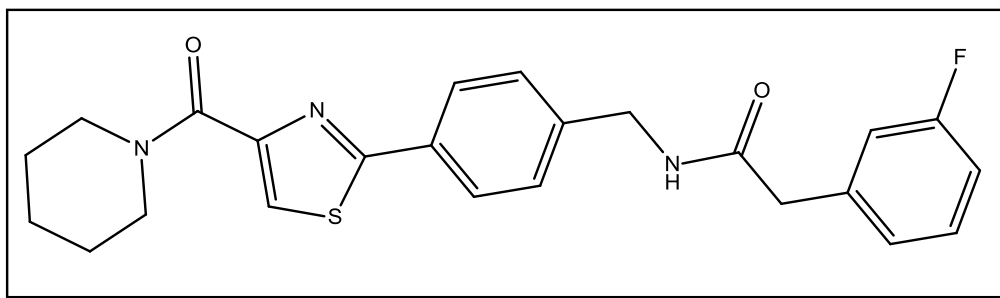
**Figura 6:** Estrutura de tiazóis que apresentaram melhor desempenho para atividade antibacteriana em estudos computacionais [17].

Quanto às propriedades farmacológicas antitumorais, são encontrados inúmeros trabalhos que comprovam este aspecto atribuído às moléculas contendo o motivo tiazol. Como por exemplo, muitos análogos 2,4-dissubstituídos do 1,3-tiazol foram sintetizados e as suas propriedades antineoplásicas testadas. Hassan e seus colaboradores em seu trabalho relata alguns compostos (**Figura 7**) que apresentam promissoras atividades citotóxicas contra numerosas linhagens de células antitumorais [3].



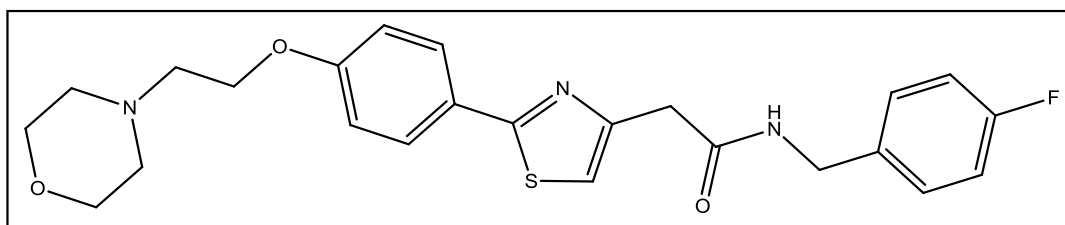
**Figura 7:** Tiazóis com propriedades antineoplásicas testadas [3].

Aliabadi e seu grupo sintetizaram uma série de compostos contendo o anel heterocíclico 1,3 tiazol em suas estruturas. O derivado apresentado na **Figura 8** apresentou atividade antiproliferativa perante a linhagens de câncer de pulmão, colorretal e cólon exibindo CI50 inferiores a 10 µg/mL [18].



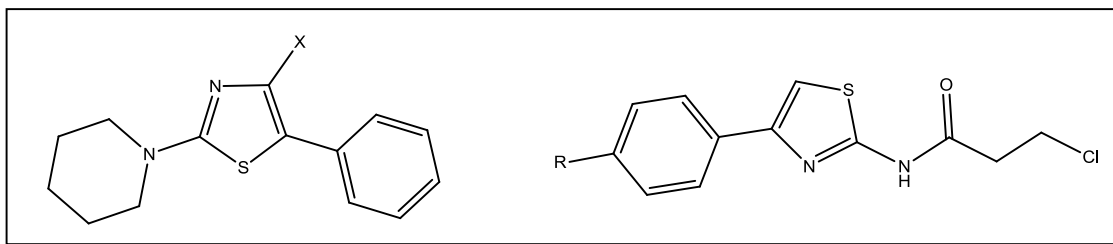
**Figura 8:** Tiazol com potente atividade antitumoral [18].

Outros grupos como o de Fallah-Tafti sintetizaram e também determinaram a atividade antitumoral *in vitro* de compostos contendo motivo tiazol em linhagens de células de carcinoma de cólon humano, de pulmão e leucemia. Cabe ressaltar que um dos compostos avaliados (**Figura 9**) apresentou taxa de inibição na faixa de 64-71% da viabilidade das células na dosagem relativa a 50 µg/mL [19].



**Figura 9:** Derivado tiazolínico com potente atividade antitumoral *in vitro* [19].

Alguns estudos também avaliaram a importância de substituintes no anel ligados ao C4 (**Figura 10**), onde foram testadas variações de grupos doadores e retiradores de elétrons. Alguns destes compostos apresentaram atividade citotóxica até 10 vezes maior que o álcool perfílico, um composto que possui atividade antitumoral já comprovada [3, 20].



**Figura 10:** Derivados de tiazol contendo grupos ativadores e desativadores onde R e X = Cl, Br ou CH<sub>3</sub> [3, 20].

Ignat e seus colaboradores sintetizaram compostos tiazólicos derivados do fenotiazol-tiazolil-hidrazina e também derivados destes acetilados e testaram sua atividade antiproliferativa contra células de câncer. A eficiência destes compostos foi determinada por intermédio da concentração máxima inibitória (IC<sub>50</sub>) de testes realizados tanto em HepG2 quanto em linhagens de células CC531S. Foi observado que o crescimento da linhagem de células de tumor hepático HepG2 foi inibida por todos os compostos derivados do fenotiazol. Estes derivados foram comparados com a cisplatina, uma importante droga utilizada na terapia do câncer e que se mostrou bem eficiente na inibição de células HepG2 e também CC531S. Os compostos 1, 2b e 3d apresentados na **Figura 11** apresentaram inibição de até 95% das linhagens de células HepG2. Análises de variância de Dunnett e teste de comparação múltiplas indicaram que as atividades dos compostos 1, 2a, 2c, 2d, 3a e 3b (**Figura 11**) apresentaram atividade citotóxica comparável a da cisplatina para as mesmas linhagens de células. Já no caso das células de carcinoma de cólon CC531S observou-se que 2a e 3b foram os que apresentaram melhor ação antiproliferativa. De acordo com o teste ANOVA de citotoxicidade observou-se que 2a, 3b e 3c também apresentaram atividade semelhante à da cisplatina [21].

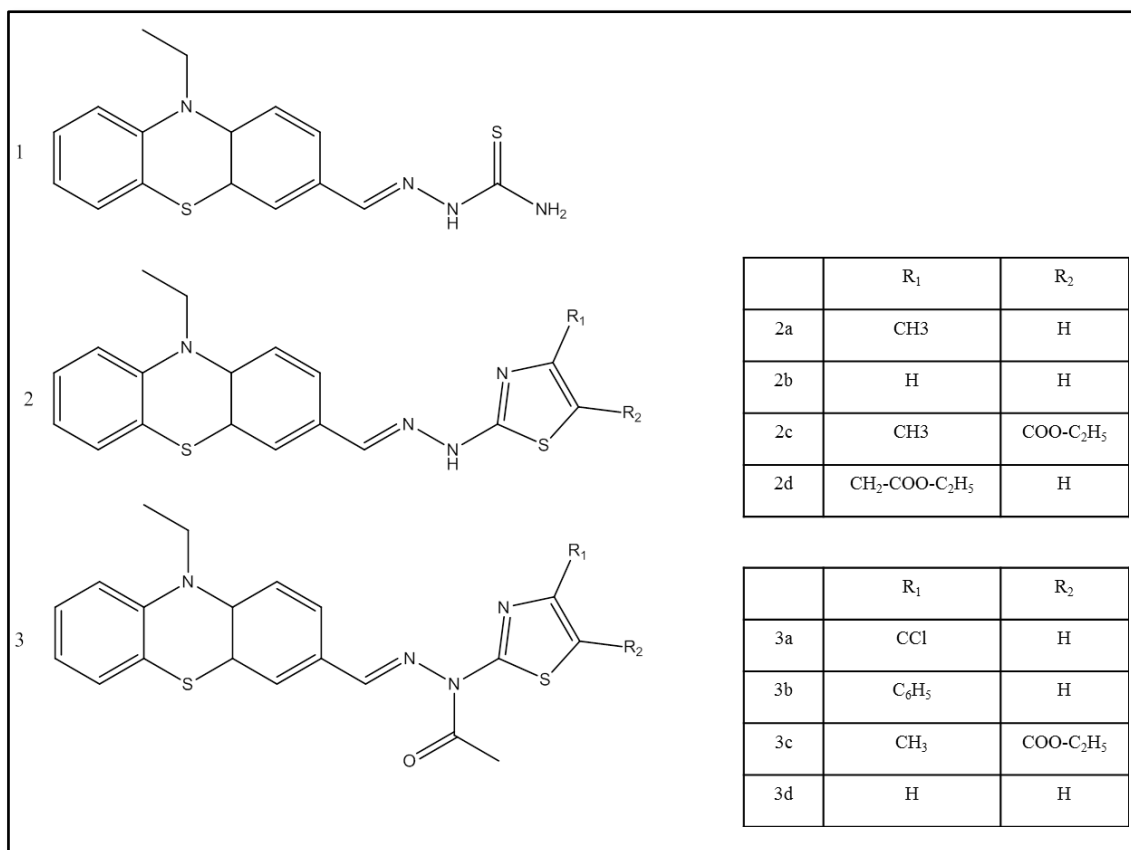
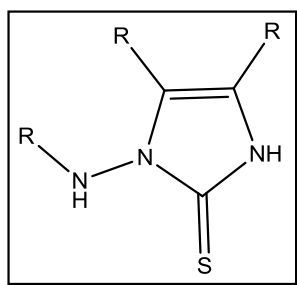


Figura 11: Derivados do fenotiazol-tiazolil-hidrazina 1, 2a-2d, 3a-3d [21].

## 1.2 – Tioimidazol e seus derivados

O tioimidazol é um composto heterocíclico derivado de uma classe de compostos denominados imidazóis. Estes são conhecidos, assim como os tiazóis, por apresentarem um amplo espectro de atividades biológicas, como antifúngica, anti-helmíntica, antiprotozoária e também antineoplásica [22, 23].

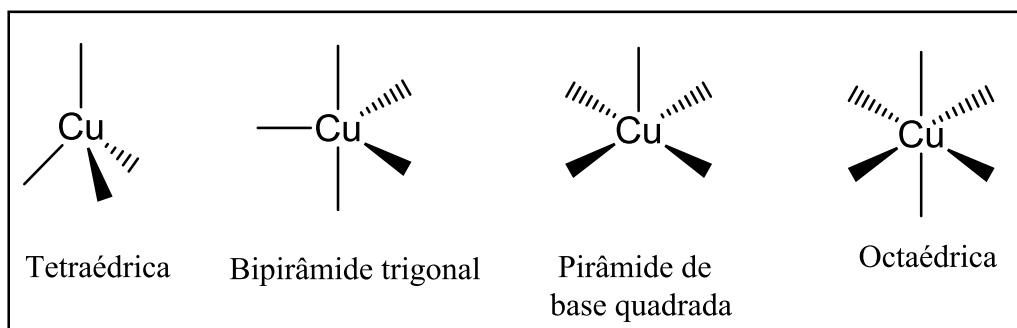
Alguns derivados imidazólicos contendo enxofre são estudados por apresentarem capacidade inibitória do vírus que causa a imunodeficiência adquirida, como é o caso do composto representado na **Figura 12** [23].



**Figura 12:** Estrutura de um derivado imidazólico contendo enxofre com capacidade inibitória do vírus HIV, onde temos R = Ph, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> e 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> [23].

### 1.3- Cobre e seus complexos contendo derivados de tiazol

O átomo de cobre possui como configuração eletrônica [Ar] 3d<sup>10</sup>4s<sup>1</sup> e como a maior parte dos metais de transição, apresenta dois estados estáveis de valência: Cu<sup>I</sup> (d<sup>10</sup> e diamagnético) e Cu<sup>II</sup> (d<sup>9</sup> e paramagnético). O Cu<sup>II</sup> pode apresentar geometrias tetraédrica, bipirâmide trigonal, pirâmide de base quadrada e também a octaédrica (**Figura 13**), como as mais comuns [24, 25].

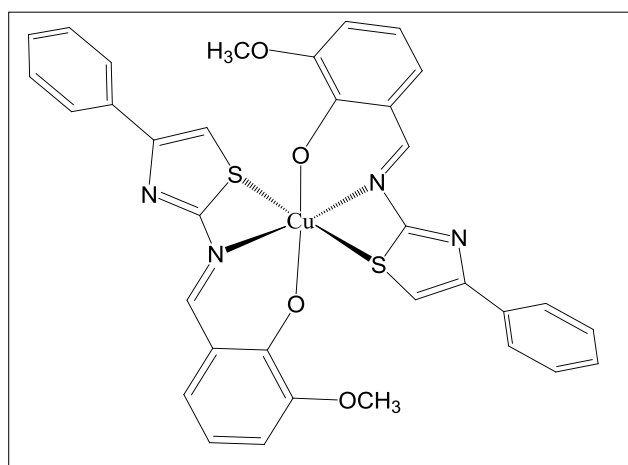


**Figura 13:** Possíveis geometrias para o Cu<sup>II</sup> [24, 25].

Os complexos de Cu<sup>II</sup> na geometria octaédrica apresentam assimetria nas ligações devido ao Efeito Jahn-Teller [24, 25].

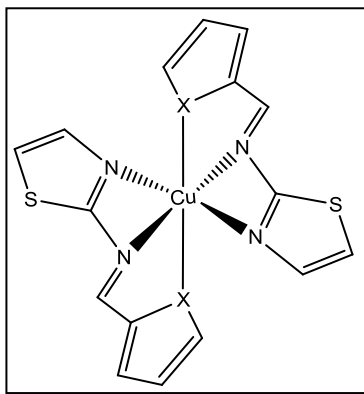
De acordo com a definição ácido-base de Pearson, o Cu<sup>II</sup> é classificado como um ácido de caráter intermediário, sendo assim, irá interagir melhor com bases que apresentem também tal comportamento, tais como Br<sup>-</sup>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N e SCN<sup>-</sup>. O Cu<sup>II</sup> também coordena-se facilmente a ligantes contendo oxigênio e/ou nitrogênio como átomo doador. Ao contrário, o Cu<sup>I</sup> é classificado como ácido macio, tendo preferência então a reagir com bases de caráter similar, como por exemplo: I<sup>-</sup>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, SCN<sup>-</sup>, CN<sup>-</sup> [26].

Estudos de atividades antimicrobiana e antifúngica envolvendo complexos de  $\text{Cu}^{\text{II}}$  contendo ligantes tiazólicos mostraram que alguns compostos apresentaram resultados mais positivos mediante comparação com núcleos similares contendo zinco, cobalto e níquel. Tal complexo (**Figura 14**) mostrou-se eficaz no combate à microrganismos do gênero *E.coli* e *C.albicans* [27].



**Figura 14:** Complexo octaédrico de  $\text{Cu}^{\text{II}}$  e ligante derivado de tiazol com atividade antimicrobiana [27].

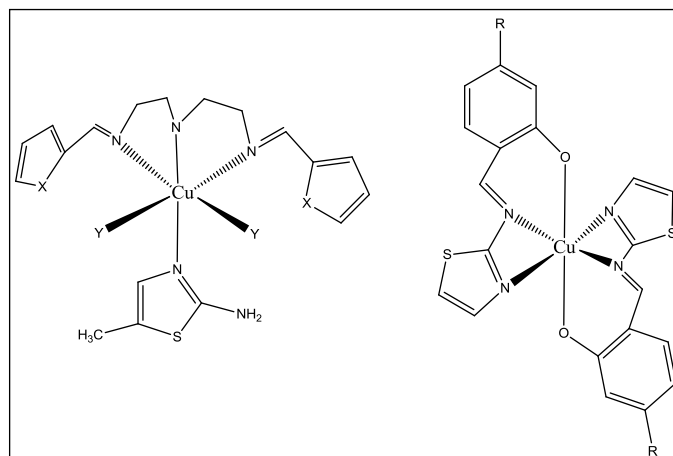
Complexos de  $\text{Cu}^{\text{II}}$  com ligantes tiazol demonstraram também serem eficazes contra os microrganismos do gênero *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella*. Acredita-se que tal atividade se dê devido a fatores relacionados à solubilidade, condutividade, momento de dipolo e também mecanismos de permeabilidade celular (influenciados pela presença do metal) inerente ao composto (**Figura 15**) [28].



**Figura 15:** Complexo de  $\text{Cu}^{\text{II}}$  com ligante derivado de tiazol com atividade antimicrobiana (X= O ou S) [28].

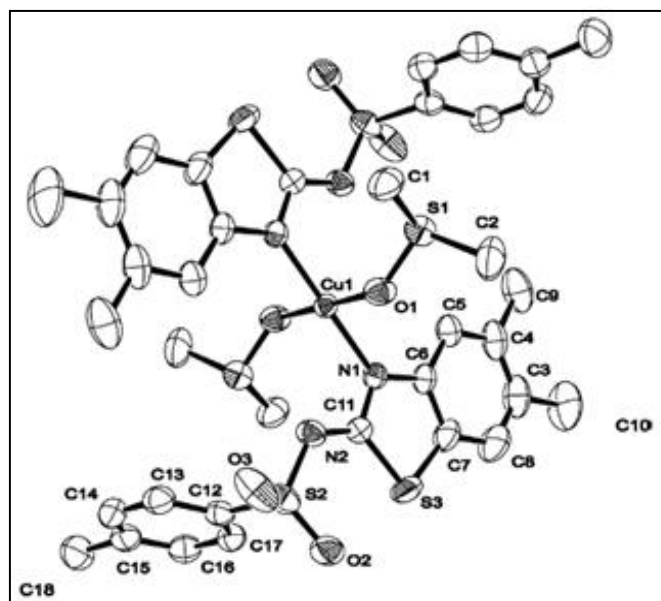


Outros complexos contendo tiazol (**Figura 16**) foram testados para verificar a possível atividade antibacteriana, e constatou-se boa eficiência na inibição do crescimento celular, chegando a 50% em microorganismos Grã-positivos como *B.cereus* e *B.subtilis* [28, 29].



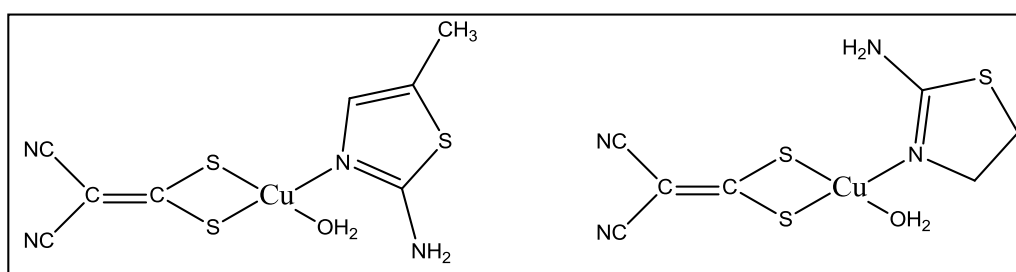
**Figura 16:** Estruturas de complexos de  $\text{Cu}^{\text{II}}$  com ligantes derivados de tiazóis (onde  $\text{R} = \text{H}, \text{OCH}_3, \text{Cl}; \text{Y} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_3$  e  $\text{X} = \text{O}$  ou  $\text{S}$ ) com atividade antibacteriana [28, 29].

A formação de radicais livres e o seu acúmulo representam um grande problema para o organismo, como por exemplo, a ruptura de cadeias de DNA e peroxidação de lipídios de membrana. Visando amenizar tais efeitos deletérios, estudos realizados com compostos de coordenação de  $\text{Cu}^{\text{II}}$  contendo ligantes derivados de tiazóis com grupos sulfonamida (**Figura 17**) foram testados e se mostraram capazes de inibir e proteger células do ânion superóxido. O mecanismo de ação do complexo ainda se encontra em processo investigativo [30].



**Figura 17:** Diagrama ORTEP de complexo de  $\text{Cu}^{\text{II}}$  inibidor de formação de radicais livres ( $\cdot\text{OH}$  e  $\cdot\text{O}_2^-$ ) [30].

Estudo de atividade antileucemia também realizados em complexos de cobre contendo ligantes tiazol avaliou a toxicidade destas substâncias *in vivo* e também atividades citogenéticas (aspectos citológicos voltados para estudo microscópico de cromossomos) *in vitro*. Observou-se que compostos contendo átomos N doadores (**Figura 18**) apresentaram boas taxas de atividade *in vitro* contra células de leucemia do tipo P388, isso devido a fatores relacionados à elevada polaridade, interações eletrostáticas e geometria dos complexos. Esses fatores são influenciados de modo diferente devido ao comprimento das ligações, número de coordenação, planaridade e também distribuição de carga sobre a estrutura [31].

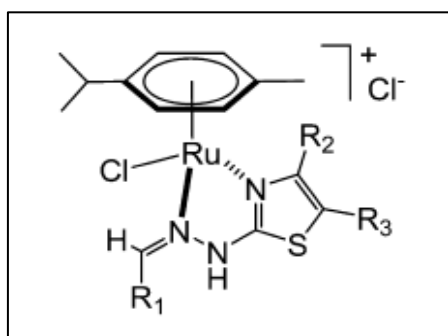


**Figura 18:** Estrutura de complexos de  $\text{Cu}^{\text{II}}$  com atividade antileucemia [31].

Além dos complexos de cobre contendo ligantes com motivo tiazol, complexos de outros metais foram também muito estudados nos últimos anos. Dentre esses complexos podemos citar os compostos contendo rutênio

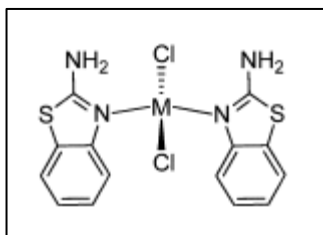
#### 1.4 – Complexos de outros metais contendo ligantes derivados do tiazol

Estudos recentes foram realizados com complexos de rutênio (**Figura 19**) contendo ligantes derivados de tiazol para o tratamento de câncer de ovário, doença que é a oitava maior causa de morte de mulheres pelo mundo [32]. A capacidade antiproliferativa de tais compostos foi testada em células do tipo HeLa (células de câncer cervical humano), A2780 (células de câncer de ovário humano) e A2780cisR (células de câncer de ovário humano resistentes à cisplatina). Observou-se que os complexos de rutênio possuíam atividades citotóxicas em concentrações significativamente menores que os complexos de platina (cisplatina e oxaloplatina), fármacos utilizados na terapia do câncer. Os compostos de platina apresentaram valores de IC<sub>50</sub> na faixa de 11,30 a 41,13  $\mu\text{mol/L}$  para linhagens de células mencionadas anteriormente, já os complexos de rutênio estudados apresentaram valores de IC<sub>50</sub> que variavam de 11 a 64  $\mu\text{mol/L}$  para as mesmas linhagens de células. Um ponto positivo para os complexos de rutênio reside no fato de que o seu efeito deletério em células sadias é 15 vezes menor que em células tumorais, o que indica uma seletividade por tais células. A atividade citotóxica apresentada pelo complexo de rutênio parece estar associada a alguma modificação relacionada a inserção de grupos diferenciados feita na molécula do complexo, revelando assim a importância da presença de grupos diferenciados como: retiradores de elétrons (cloro e dicloro) e grupos hidrofóbicos (fenila) [32].



**Figura 19:** Estrutura de complexo de Rutênio contendo ligantes derivados de tiazol onde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> = Ph, OCH<sub>3</sub>, H [32].

Além do cobre e do rutênio, os derivados de tiazol podem formar complexos com outros metais. A presença de grupo amina na posição 2 do anel tiazol (**Figura 20**) pode atuar na potencialização da atividade dos complexos de Pd e Pt<sup>II</sup> servindo como mais um ponto de ancoragem do composto ao DNA, uma vez que tais complexos se ligam de modo semelhante ao DNA celular, ou seja, por intermédio de intercalação e também interações covalentes, podendo assim clivar o DNA plasmídeo [33].



**Figura 20:** Complexo contendo ligante derivado tiazol com promissora atividade contra o câncer onde M = Pd<sup>II</sup> ou Pt<sup>II</sup> [33].

# CAPÍTULO 2

## OBJETIVOS

Tendo em vista que os derivados tiazólicos e seus complexos de  $\text{Cu}^{\text{II}}$  apresentam uma vasta gama de atividades farmacológicas, tais como antibacteriana, antifúngica, antitumoral e antiparasitária, este trabalho visou sintetizar e investigar a possível atividade citotóxica de compostos derivados do 2-arilidenohidrazinil-4-ariltiazol e tioimidazol e seus respectivos complexos metálicos de  $\text{Cu}^{\text{II}}$ .

### 2.1-Objetivos específicos

- 1- Sintetizar os ligantes derivados da 2-arilidenohidraziniltiazol **L1-L4** e também da tioimidazolona **L5** e **L6**, utilizando rotas sintéticas reportadas na literatura [34] (**Figura 21**);

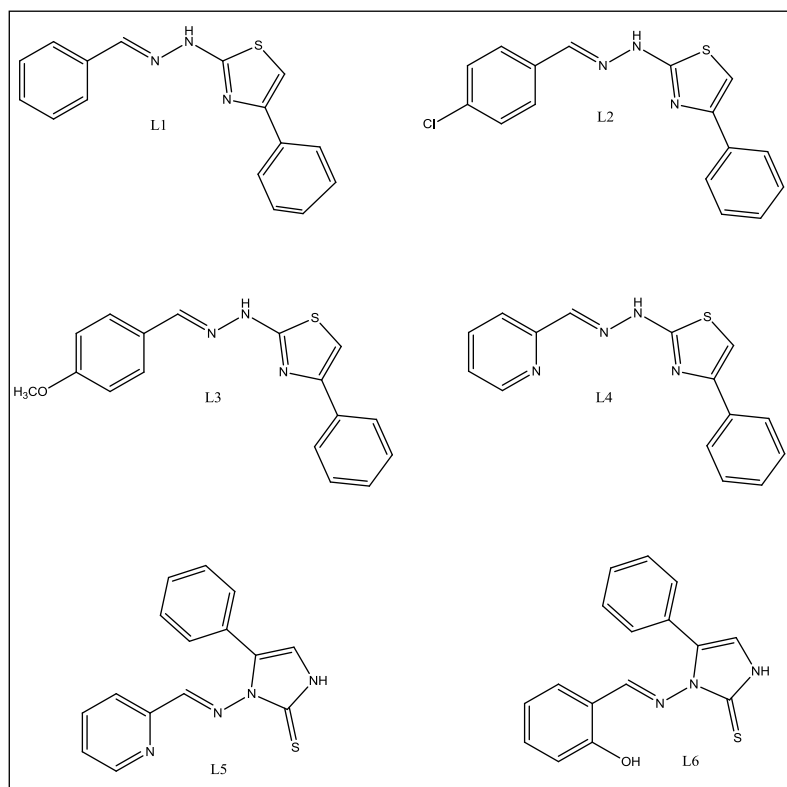


Figura 21: Estruturas dos ligantes L1-L6.

- 2- Promover a reação de complexação dos ligantes: L1-L3 potencialmente bidentados com  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  na razão 2:1 ligante/metálico e também; L4-L6 potencialmente tridentados com  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  na razão 1:1 ligante/metálico;
- 3- Caracterizar os compostos obtidos por meio de técnicas analíticas (p.f e análise elementar de CHN) e também espectroscópicas (RMN de  $^1\text{H}$ , espectroscopia no IV, UV-Vis, EPR) e, quando possível por meio de difração de raios x;
- 4- Realizar testes de atividade citotóxica em leveduras dos ligantes e seus respectivos complexos:
  - a- Analisar a toxicidade das substâncias sobre células eucarióticas da levedura *Saccharomyces cerevisiae*;
  - b- Identificar o  $\text{IC}_{50}$  das substâncias usando como modelo celular eucariótico as células de *S. cerevisiae*;
  - c- Quantificar os danos celulares nas membranas plasmáticas das células de levedura provenientes da possível ação citotóxica dos complexos metálicos e seus ligantes.

# CAPÍTULO 3

## PARTE EXPERIMENTAL

### 3.1- Materiais e métodos

Os solventes empregados neste trabalho foram utilizados como recebidos: acetona (Vetec), acetonitrila (Vetec), acetato de etila (Sigma-Aldrich), clorofórmio (Vetec), diclorometano (Vetec), etanol 95 % (Vetec), Metanol (Vetec), hexano estabilizado com amileno (Vetec), *N, N* dimetilformamida (Vetec) e tetrahidrofurano (Vetec). Os respectivos reagentes foram utilizados sem tratamento prévio: 2-bromoacetofenona (Vetec), hidrazinocarbotioamida (Sigma-Aldrich), benzaldeído (Sigma-Aldrich), 4-clorobenzaldeído (Sigma-Aldrich), 4-metoxibenzaldeído (Sigma-Aldrich), picolinaldeído (Sigma-Aldrich), ácido acético glacial (Vetec), cloreto de cobre (II) diidratado (Vetec).

As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se cromatoplasas (20 x 20 cm) de sílica gel (Sigma-Aldrich). As substâncias foram observadas com lâmpadas de UV (360 nm).

Os ligantes L1-L4 foram sintetizados no LaDMol-QM da UFRRJ, seguindo metodologia já descrita na literatura [32]. Já os ligantes L5 e L6 foram sintetizados no mesmo laboratório e gentilmente cedidos.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$  e COSY) dos ligantes L1-L6 foram obtidos em aparelho Bruker, de 400 MHz, no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do Departamento de Química da UFRRJ. Os valores de deslocamento químico ( $\delta$ ) estão expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz). Para as análises foi utilizado como solvente DMSO- $d_6$ , utilizando o TMS como padrão interno.

Os espectros de UV-Vis dos ligantes L1-L6 e complexos CuL1-CuL6 foram obtidos em um espectrofotômetro Shimadzu, em *N,N*-dimetilformamida grau espectroscópico, no Laboratório de Síntese Inorgânica e de Materiais (LaSIM) na UFRRJ. Os valores para os comprimentos de onda são descritos em nanômetros (nm) e

os coeficientes de absorvidade molar ( $\epsilon$ ) são expressos em unidades na forma logarítmica.

Os espectros de IV dos compostos foram obtidos em espectrofotômetro FTIR-ATR Vertex 70 Bruker do Departamento de Química da UFRRJ. Os valores para as absorções são referidos em números de ondas, utilizando como unidade o  $\text{cm}^{-1}$ .

As análises elementares foram realizadas em analisador elementar Perkin Elmer 2400 series II na central analítica do Instituto de química da Universidade de São Paulo.

Os espectros de EPR foram obtidos no Laboratório de EPR do Departamento de Química da UFPR, num espectrômetro Bruker EMX-500, operando em banda X (~9,5 GHz), usando amplitude de modulação de 5,0 G, ganho de  $4,5 \times 10^3$  e frequência de modulação de 100 kHz. Foram feitas cinco varreduras em cada amostra. Os espectros foram simulados usando o programa Bruker Simfonia.

A análise biológica foi realizada no Laboratório de estresse oxidativo em microorganismos no Departamento de Química da UFRRJ, coordenado pelo Professor Cristiano Riger. Esta análise teve como finalidade estudar as propriedades citotóxicas dos ligantes L1, L2, L3, L6 e também dos complexos CuL1, CuL2, CuL3 e CuL6 nas células de leveduras do gênero *S. cerevisiae*.

### 3.2- Ensaio de citotoxicidade

Os testes de citotoxicidade realizados para este trabalho foram:

**a) Crescimento celular:** as cepas de *Saccharomyces cerevisiae* foram estocadas em meio YPD 2 % sólido, e mantidas sob refrigeração. Por um período de 24 h antes de cada experimento foram preparados repiques frescos em meio YPD 2 % sólido (2,0 % de glicose, 2,0 % de peptona, 1,0 % de extrato de lêvedo e 2% de ágar) e mantidos em estufa a 30 °C. O inóculo celular foi realizado em meio líquido esterilizado e a concentração da suspensão celular foi mensurada por leitura da densidade óptica (DO) em 570 nm.

**b) Toxicidade dos complexos metálicos e dos ligantes:** após o crescimento das células em meio líquido, as suspensões celulares foram incubadas com soluções de diferentes concentrações das substâncias, e em tempos determinados uma alíquota foi recolhida e



plaqueada em meio sólido. As colônias foram contadas após incubação a 30 °C e após 48 h, armazenadas em estufa BOD.

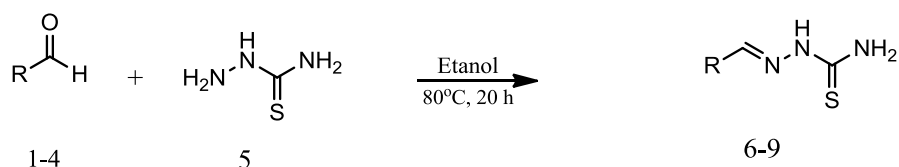
c) **Peroxidação lipídica:** Foi preparado um extrato celular, utilizando-se ácido tricloroacético 10 % e pérolas de vidro. Neste extrato foram adicionados EDTA e ácido tiobarbitúrico (TBA). As amostras foram incubadas a 100 °C/15 min e a absorvância do produto formado foi lida a 532 nm. Os resultados foram expressos como uma relação entre o nível de peroxidação lipídica de células expostas às substâncias em questão e as células não estressadas (controle).

### 3.3- Síntese dos compostos

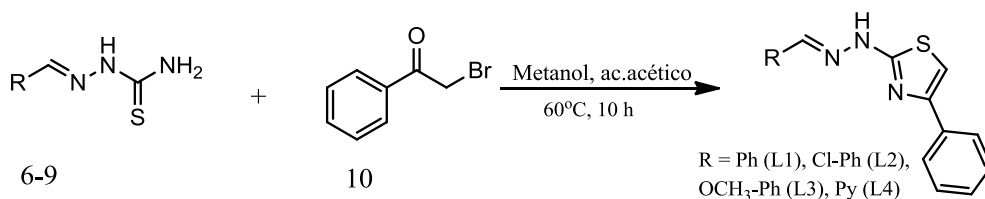
#### 3.3.1 - Síntese dos ligantes L1-L4

As sínteses dos ligantes L1-L4 foram acompanhadas no LaDMol-QM da UFRRJ a partir de metodologia reportada na literatura [34], em duas etapas conforme demonstrado no **Esquema 1**, a seguir :

Etapa 1



Etapa 2



**Esquema 1:** Síntese dos ligantes L1-L4

**Procedimento Geral:** Em um balão de fundo redondo foram adicionados 3,6 mmol do respectivo aldeído **1-4**, 3,6 mmol (325 mg) de hidrazinocarbotioamida **5**, 10 mL de etanol e duas gotas de ácido acético glacial. As soluções foram deixadas sob constante agitação e refluxo por 20 h. Ao término deste período a solução foi resfriada em banho de gelo promovendo a precipitação da respectiva tiossemicarbazona **6-9** que

foi lavada com etanol gelado por duas vezes e em seguida com água destilada gelada e colocada para secar.

Na segunda etapa inicialmente solubilizou-se em um balão de fundo redondo, 2,8 mmol da tiossemicarbazona **6-9** em 10 mL de metanol a uma temperatura de 50 °C. Sobre a solução formada adicionou-se lentamente outra solução contendo 2,8 mmol de 2-bromo-1-feniletanona **10**, e essa mistura foi deixada reagir por aproximadamente 10 horas sob constante agitação e refluxo. Ao término deste período o solvente da reação foi reduzido a 1/3 do volume inicial formando um precipitado que foi filtrado, lavado com etanol gelado e seco. Os ligantes L1 e L2 foram recristalizados em metanol e o ligante L3 em acetonitrila.

#### **(E)-2-(2-benzilidenohidrazinil)-4-feniltiazol (L1)**

Rendimento: 51 %

P.F (fusão com decomposição): 220 - 223 °C

Infravermelho (FTIR-ATR)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 1617 – 1595 (C=N azometino e tiazol), 1554 – 1490 (C=C aromático), 744 – 690 (C-S-C).

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  8,08 (s, 1H, *H7*); 7,87 (d,  $J = 7,87$  Hz, 2H, *H16/H20*); 7,67 (d,  $J = 7,70$  Hz, 2H, *H1/H5*); 7,43 (m, 5H, *H2/H3/H4/H17/H19*); 7,36 (s,  $J = 7,81$ , 1H, *H12*); 7,33 (t,  $J = 7,33$ , 7,331Hz, 1H, *H18*).

Espectroscopia UV-Vis DMF; ( $\lambda$  (nm), log  $\epsilon$ ): (343, 4,17)

#### **(E)-2-(2-(4-clorobenzilideno)hidrazinil)-4-feniltiazol (L2)**

Rendimento: 92%

P.F (fusão com decomposição): 225 - 227 °C

Infravermelho (FTIR-ATR)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3318 (N-H), 1623 – 1609 (C=N azometino e tiazol), 1520 – 1491 (C=C aromático), 751 – 686 (C-S-C).

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz):  $\delta$  8,06 (s, 1H, *H7*); 7,87 (d,  $J = 7,81$  Hz, 2H, *H16/H20*); 7,70 (d,  $J = 8,45$  Hz, 2H, *H2/H4*); 7,51 (d,  $J = 8,45$  Hz, 2H, *H1/H5*); 7,43 (t,  $J = 7,81$ ; 7,39 Hz, 2H, *H7/H19*); 7,38 (s, 1H, *H12*); 7,32 (t,  $J = 7,39$ , 7,39Hz, 1H, *H18*)

Espectroscopia UV-Vis DMF; ( $\lambda$  (nm), log  $\epsilon$ ): (346, 4,60)

#### **(E)-2-(2-(4-metoxibenzilideno)hidrazinil)-4-feniltiazol (L3)**

Rendimento: 82%

P.F (fusão com decomposição): 217 - 220 °C

Infravermelho (FTIR-ATR)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3338 (N-H), 1621 – 1600 (C=N azometino e tiazol), 1567 – 1497 (C=C aromático), 779 – 688 (C-S-C).

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz):  $\delta$  8,04 (s, 1H, *H7*); 7,86 (d,  $J = 7,03$  Hz, 2H, *H16/H20*); 7,63 (d,  $J = 8,78$  Hz, 2H, *H2/H4*); 7,43 (t,  $J = 7,53, 7,78$  Hz, 2H, *H17/H19*); 7,33 (m, 2H, *H12/H18*); 7,02 (d,  $J = 8,78$  Hz, *H1/H5*); 3,81 (s, 3H, *OCH<sub>3</sub>*).

Espectroscopia UV-Vis DMF; ( $\lambda$  (nm), log  $\epsilon$ ): (345, 4,32)

#### **(E)-4-fenil-2-(2-(piridin-2-il-metileno)hidrazinil)tiazol (L4)**

Rendimento: 85%

P.F (fusão com decomposição): 209 - 212 °C.

Infravermelho (FTIR-ATR)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3376 (N-H), 1612 – 1600 (C=N azometino e tiazol), 1574 – 1483 (C=C aromático), 1575 (C=N piridina), 770 – 687 (C-S-C).

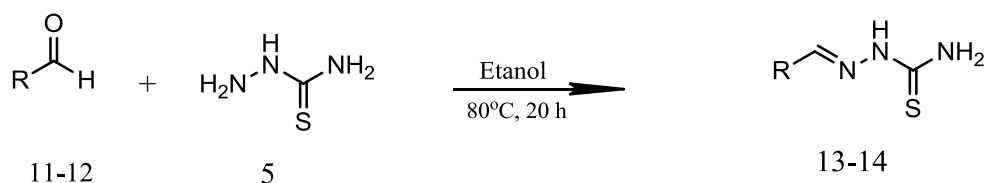
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  8,77 (d,  $J = 5,38$  Hz, 1H, *H2*); 8,36 (t,  $J = 7,85, 7,79$  Hz, 1H, *H4*); 8,20 (s, 2H, *H5*); 8,18 (s, 1H, *H7*); 7,89 (d,  $J = 7,76$  Hz, 2H, *H16/H20*); 7,78 (t, 6,23, 6,82 Hz, 1H, *H3*); 7,53 (s, 1H, *H12*), 7,45 (m, 2H, *H17/H19*); 7,34 (t,  $J = 7,30, 7,34$  Hz, *H18*).

Espectroscopia UV-Vis DMF; ( $\lambda$  (nm), log  $\epsilon$ ): (350, 4,04)

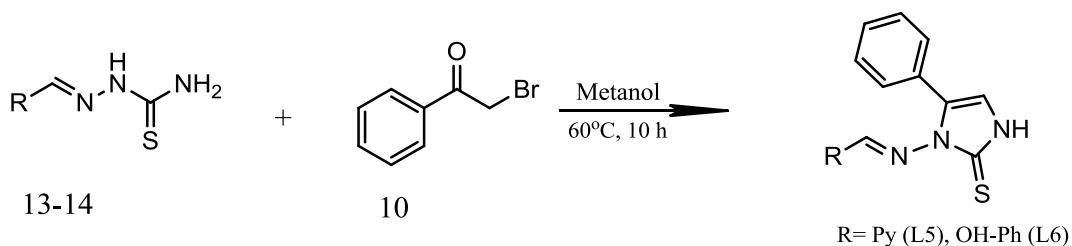
#### **3.3.2 - Síntese dos ligantes L5-L6**

A síntese dos ligantes L5-L6 foi realizada no LaDMol-QM da UFRRJ a partir de metodologia reportada na literatura [23], em duas etapas demonstradas a seguir (**Esquema 2**):

Etapa 1



Etapa 2



**Esquema 2:** Síntese dos ligantes L5-L6

**Procedimento Geral:** Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 1 mmol do respectivo aldeído **11-12**, 1,05 mmol da hidrazinocarbotioamida **5** em 10 mL de etanol. Esta mistura permaneceu em refluxo sob constante agitação por 10 h. Após este período a reação foi deixada resfriar a temperatura ambiente e adicionado gelo no meio reacional para favorecer a precipitação. O produto **13-14** formado foi filtrado, lavado com etanol gelado e colocado para secar.

Na segunda etapa solubilizou-se 1 mmol da respectiva tiossemicarbazona **13-14** juntamente com 1 mmol de acetato de sódio em 5 mL de metanol. Em outro recipiente solubilizou-se 1 mmol de 2-bromo-1-feniletanona **10** em 5 mL de metanol que aos poucos foi vertido sobre a solução da tiossemicarbazona. A mistura foi deixada sob constante agitação e refluxo por 8 h. Ao término deste período a solução teve seu volume reduzido a 1/3 do inicial em evaporador rotatório e o precipitado **L5-L6** formado foi filtrado, lavado com etanol gelado e colocado para secar.

Em seguida, os ligantes L5 e L6 foram recristalizados em metanol.

**(E)-5-fenil-1-((piridin-2-il-metileno)amino)-1H-imidazol-2(3H)-tiona (L5)**

Rendimento: 86%

P.F (fusão com decomposição): 190 - 192 °C

Infravermelho (FTIR-ATR)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 1596 (C=N azometino), 1596 (C=N py), 1561 (C=C)

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  12,47 (s, 1H, H11); 8,59 (d,  $J = 4,77$ , 1H, H2); 8,08 (s, 1H, H7); 7,87 (m, 4H, H5/H12/H15/H19); 7,42 (m, 3H, H4/H16/H18); 7,23 (t,  $J = 7,73$ ; 7,76 Hz, 1H, H3); 7,32 (t,  $J = 7,26$ , 7,37, 1H, H17); 7,37 (t,  $J = 5,70$ , 5,85, 1H, H3).

Espectroscopia UV-Vis DMF; ( $\lambda$  (nm), log  $\epsilon$ ): (352, 4,10)

**(E)-1-((2-hidroxibenzilideno)amino)-5-fenil-1H-imidazol-2(3H)-tiona (L6)**

Rendimento: 86%

P.F (fusão com decomposição): 187 - 189 °C

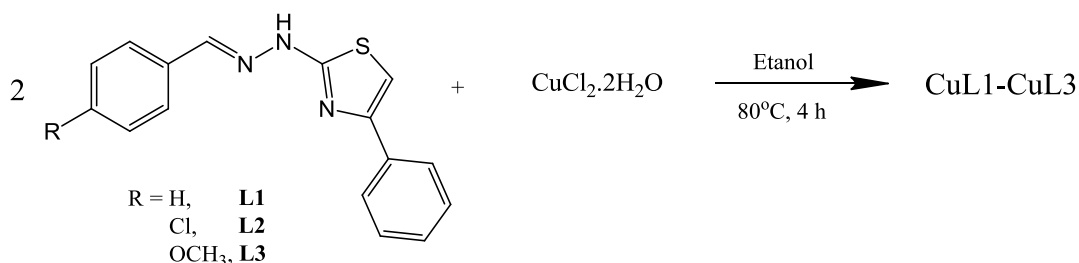
Infravermelho (FTIR-ATR)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ :

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  12,18 (s, 1H, H11); 10,13 (s, 1H, OH); 8,34 (s, 1H, H7); 7,87 (d,  $J = 7,54$  Hz, 2H, H15/H19); 7,65 (d,  $J = 7,70$  Hz, 1H, H2); 7,42 (t,  $J = 7,62$ , 7,73 Hz, 2H, H16/H18); 7,23 (t,  $J = 7,73$ ; 7,76 Hz, 1H, H4); 7,33 (m, 2H, H12/H17); 6,9 (m, 2H, H3/H5).

Espectroscopia UV-Vis DMF; ( $\lambda$  (nm), log  $\epsilon$ ): (350, 4,10)

**3.3.3 - Síntese dos complexos CuL1-CuL3**

Abaixo (**Esquema 3**) encontra-se resumidamente a síntese dos complexos CuL1-CuL3.



**Esquema 3:** Síntese dos complexos CuL1-CuL3.

**Procedimento Geral:** Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 0,20 mmol do respectivo ligante L1-L3 em 5 mL de etanol a uma temperatura de 70 °C. Sobre a solução gotejou-se por 10 min 2 mL de solução etanólica contendo 0,11 mmol (18 mg) de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , originando uma solução castanho escura com precipitado verde musgo, que foi deixada sob constante agitação em refluxo por 4 h. Ao término deste período o aquecimento foi interrompido e a suspensão foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por 3 h, sendo em seguida centrifugada. O sólido obtido foi lavado com etanol a temperatura ambiente e em seguida com etanol a quente por 3 vezes e colocado para secar.

### **Complexo CuL1**

Massa obtida: 32 mg

P.F (fusão com decomposição): 154 - 158 °C

Infravermelho (FTIR-ATR)  $\nu_{\text{max}}/ \text{cm}^{-1}$ : 1600 – 1574 (C=N azometino e tiazol), 756 – 690 (C-S-C).

Análise elementar de CHN (experimental): C (53,64 %), H (3,64 %), N (9,58 %)

Espectroscopia UV-Vis DMF; ( $\lambda$  (nm), log  $\epsilon$ ): (339, 4,03), (607, 3,56)

### **Complexo CuL2**

Massa obtida: 30 mg

P.F (fusão com decomposição): 151 - 156 °C

Infravermelho (FTIR-ATR)  $\nu_{\text{max}}/ \text{cm}^{-1}$ : 1594 – 1573 (C=N azometino e tiazol), 756 – 694 (C-S-C).

Análise elementar de CHN (experimental): C (52,51 %), H (3,29 %), N (9,72 %)

Espectroscopia UV-Vis DMF; ( $\lambda$  (nm), log  $\epsilon$ ): (335, 4,35), (606, 3,76)

### **Complexo CuL3**

Massa obtida: 32 mg

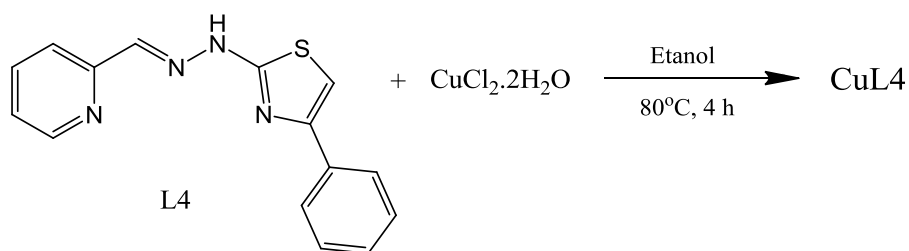
P.F (fusão com decomposição): 157 - 162 °C

Infravermelho (FTIR-ATR)  $\nu_{\text{max}}/ \text{cm}^{-1}$ : 1600 – 1578 (C=N azometino e tiazol), 770 – 694 (C-S-C).

Análise elementar de CHN (experimental): C (56,15 %), H (3,75 %), N (9,95 %)

Espectroscopia UV-Vis DMF; ( $\lambda$  (nm), log  $\epsilon$ ): (321, 4,29), (634, 3,17)

### 3.3.4 – Síntese do complexo CuL4



**Esquema 4:** Síntese do complexo CuL4.

Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 0,35 mmol (100 mg) do ligante L4 em 5 mL de etanol a uma temperatura de 70 °C. Sobre a solução resultante, verteu-se 2 mL de solução etanólica contendo 0,38 mmol (67 mg) de CuCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O e foi deixada reagir sob constante agitação e refluxo originando precipitado vermelho escuro com sobrenadante castanho. Ao término deste período a suspensão foi deixada esfriar em temperatura ambiente ainda sob contínua agitação por 3 h, sendo em seguida centrifugada. O sólido vermelho CuL4 obtido, foi lavado com etanol a temperatura ambiente e em seguida com etanol quente por 3 vezes e colocado para secar.

Massa obtida: 71 mg

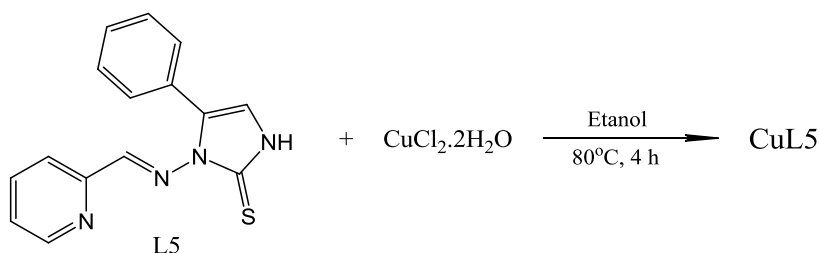
P.F (fusão com decomposição): 202 - 206 °C

Infravermelho (FTIR-ATR)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 1612 – 1597 (C=N azometino e tiazol), 1565 (C=N py), 769 – 694 (C-S-C).

Análise elementar de CHN: C (38,65 %), H (2,85 %), N (11,13 %)

Espectroscopia UV-Vis DMF; ( $\lambda$  (nm), log  $\epsilon$ ): (311, 3,91), (483, 3,95)

### 3.3.5 – Síntese do complexo CuL5



**Esquema 5:** Síntese do complexo CuL5.

Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 0,28 mmol (80 mg) do ligante L5 em 8 mL de etanol a uma temperatura de  $70^\circ\text{C}$ . Sobre a solução verteu-se 2 mL de solução etanólica contendo 0,30 mmol (51 mg) de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  e foi deixada reagir sob constante agitação e refluxo a  $80^\circ\text{C}$  originando um precipitado verde musgo com sobrenadante castanho. Ao término deste período a suspensão foi deixada resfriar em temperatura ambiente ainda sob contínua agitação por 3 h, sendo em seguida centrifugada. O sólido vermelho CuL5 foi lavado com etanol a temperatura ambiente e em seguida com etanol quente por 3 vezes e colocado para secar.

Massa obtida: 33 mg

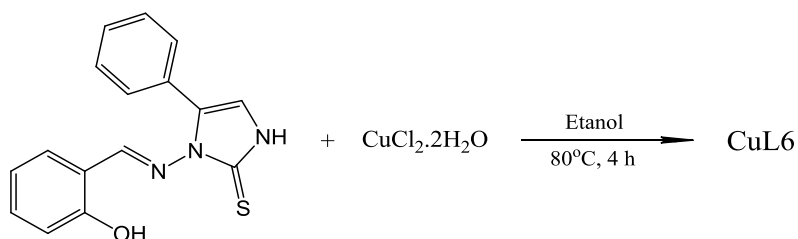
P.F (fusão com decomposição):  $152 - 156^\circ\text{C}$

Infravermelho (FTIR-ATR)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 1597 (C=N azometino)

Análise elementar de CHN: C (58,74 %), H (3,65 %), N (12,85 %)

Espectroscopia UV-Vis DMF; ( $\lambda$  (nm),  $\log \epsilon$ ): (437, 4,23)

### 3.3.6 – Síntese do complexo CuL6



**Esquema 6:** Síntese do complexo CuL6.



Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 0,17 mmol (50 mg) do ligante L6 em 8 mL de etanol a uma temperatura de 70 °C. Em seguida foi adicionado um equivalente de trietilamina (23 µL) e deixado sob agitação por 10 minutos. Sobre a solução verteu-se 2 mL de solução etanólica contendo 0,19 mmol (31,7 mg) de CuCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O, observando-se coloração vermelho escuro na solução formada. A mistura foi deixada reagir por 4 h sob constante agitação e refluxo. Ao término deste período, a suspensão formada foi deixada resfriar em temperatura ambiente ainda sob contínua agitação por mais 3 horas, sendo em seguida centrifugada. O sólido vermelho obtido foi lavado com etanol a temperatura ambiente e em seguida com etanol quente por 3 vezes e colocado para secar.

Massa obtida: 47 mg

P.F ( fusão com decomposição): 146 - 151 °C

Infravermelho (FTIR-ATR)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3237 (O-H), 1621 – 1603 (C=N azometino), 1217 – 1192 (C=S)

Análise elementar de CHN: C (44,01 %), H (3,31 %), N (13,04 %)

Espectroscopia UV-Vis DMF; ( $\lambda$  (nm), log  $\epsilon$ ): (320, 4,01), (487, 4,04).

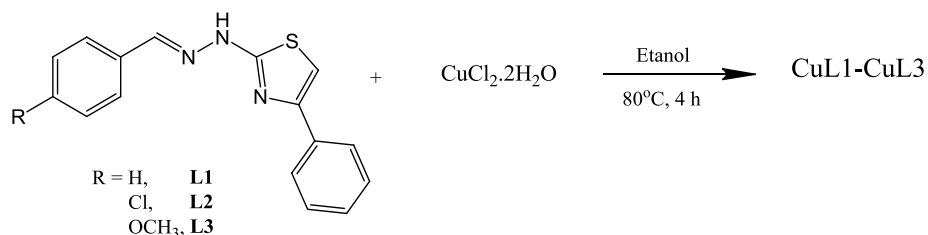
# CAPÍTULO 4

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1- Síntese dos ligantes

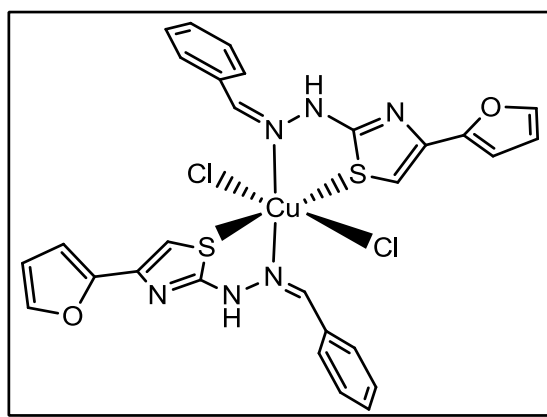
As sínteses dos compostos L1-L4 foram realizadas em parceria com o laboratório LaDMol-QM do Departamento de Química da UFRRJ, já os compostos L5-L6 foram cedidos pelo mesmo. Todos os compostos foram sintetizados seguindo metodologia já reportada na literatura [23, 34]. Os derivados tiazólicos e tioimidazólicos L1-L6, foram obtidos na sua forma pura com rendimentos que variaram de 51 a 92 %.

### 4.2- Síntese dos complexos CuL1-CuL3



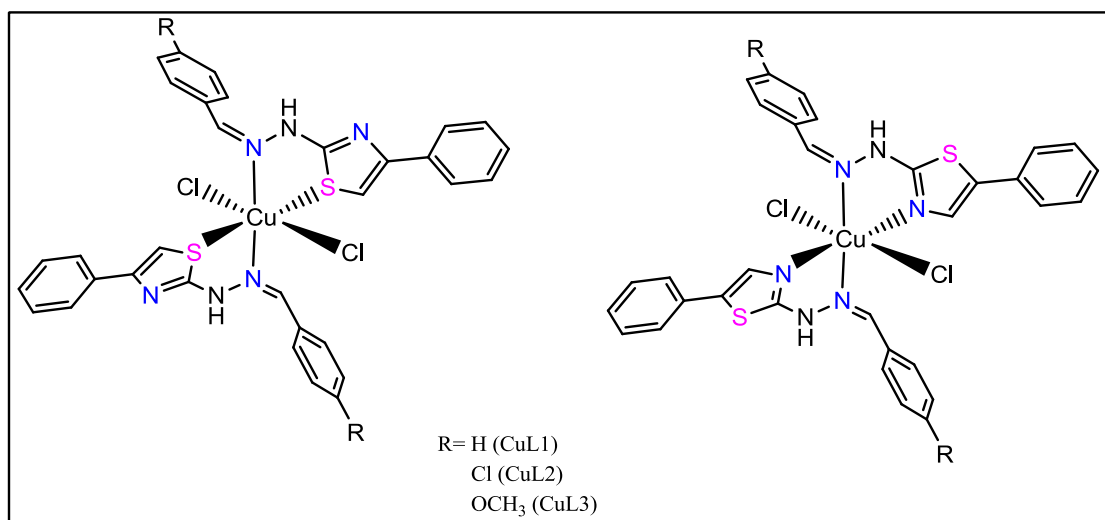
**Esquema 7:** Esquema de síntese para os complexos CuL1-CuL3.

Os complexos CuL1-CuL3, derivados dos ligantes potencialmente bidentados L1-L3, foram sintetizados usando metodologia adaptada da literatura [35], que propôs uma estrutura 2:1 para o complexo derivado do ligante contendo o grupo furfuril ligado ao anel tiazol (**Figura 22**).



**Figura 22:** Estrutura de complexo de  $\text{Cu}^{\text{II}}$  na proporção 2:1 (L:M) contendo ligante 4-(fenil/p bromofenil)tiazolhidrazinilfurfural, análogo a L1-L3, proposta pela literatura [35]

Tendo em vista as possibilidades de complexação apresentadas pelos ligantes L1-L3 (N,N ou N,S) foi proposta as estruturas apresentadas na **Figura 23**. Cabe ressaltar que tais possibilidades podem trazer variações relacionadas com suas atividades biológicas, uma vez que muitas interações químicas realizadas pelo anel tiazol ocorrem via átomo de enxofre. Este estando envolvido em processos de complexação estaria impedido de interagir com sítios de ligação dentro das células.

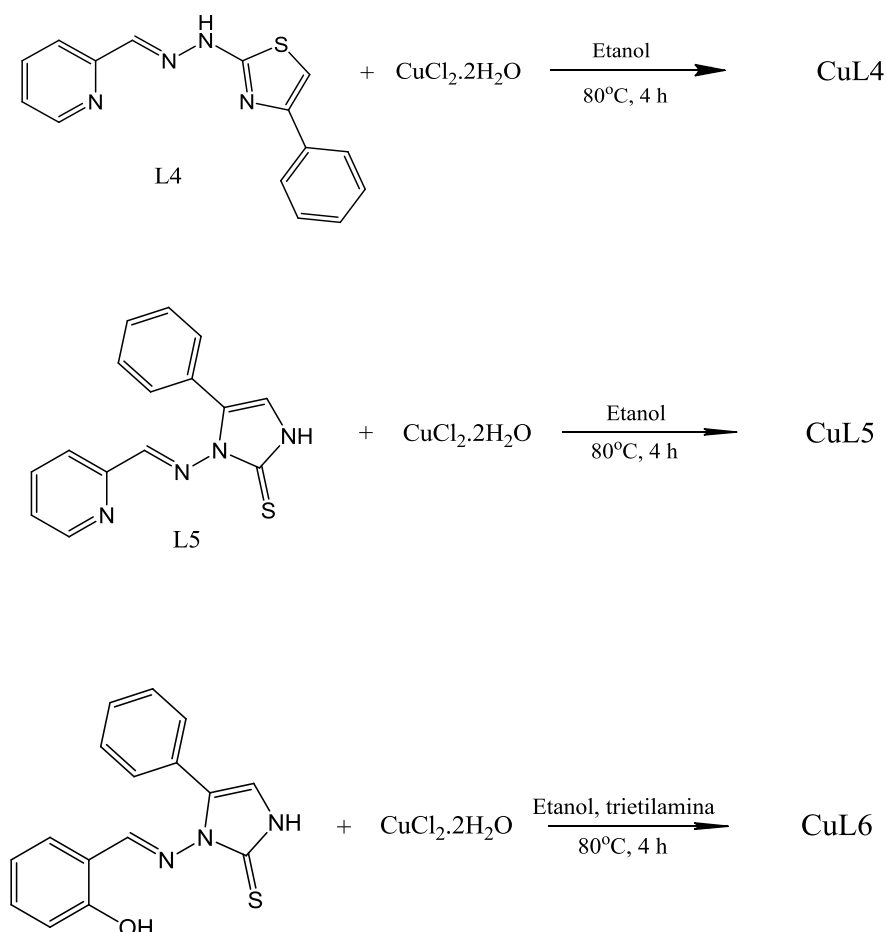


**Figura 23:** Possíveis estruturas dos complexos CuL1-CuL3 a partir da estequiometria 2:1 (L:M).

No procedimento experimental primeiramente o ligante é solubilizado em etanol a 70 °C (solução amarelo pálido) e sobre esta solução é gotejada lentamente a solução etanólica previamente preparada do metal. Esta adição se dá por um período de aproximadamente 15 min. Após quase total adição do ligante (aproximados 70%) se

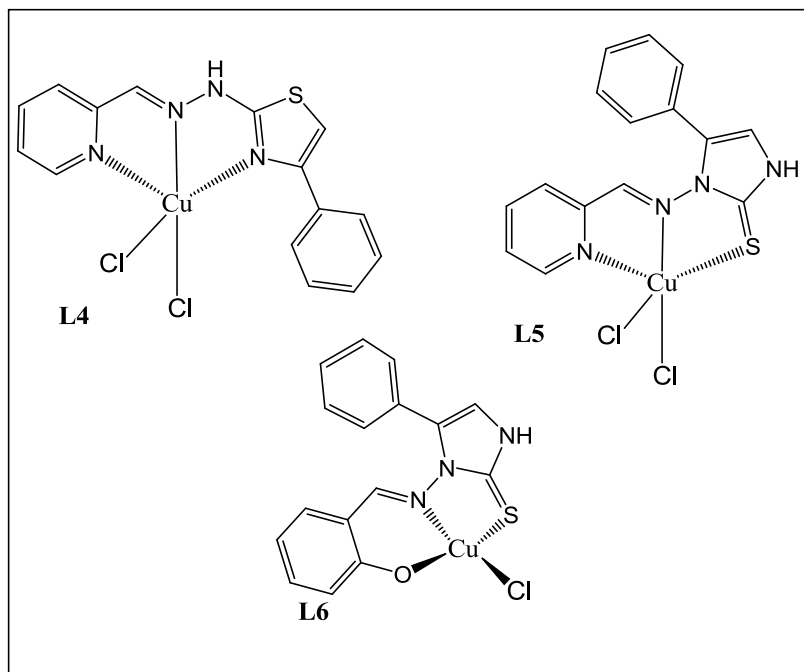
observa mudança de coloração da solução, que passa de amarelo para castanho escuro. Passados aproximadamente 20 min já é possível observar nitidamente a presença de precipitado verde musgo no meio reacional. A suspensão formada após o término da reação foi centrifugada e os sólidos obtidos foram lavados exaustivamente com etanol a frio e em seguida por 3 vezes com etanol quente com a finalidade de eliminar possíveis resquícios de metal ou ligantes que não tenham reagido. Após secagem obteve-se massas em torno de 30 mg. Os complexos apresentaram coloração verde escuro. Tentou-se recrystalizar os sólidos mas não obteve-se sucesso em virtude da baixa solubilidade dos mesmos nos solventes orgânicos usuais.

#### 4.3- Síntese dos complexos CuL4-CuL6



**Esquema 8:** Síntese dos complexos CuL4-CuL6.

Os complexos **CuL4-CuL6**, foram sintetizados adaptando-se a metodologia utilizada para os complexos **CuL1-CuL3**, com intuito de formar complexos neutros 1:1 conforme demonstrado na **Figura 24**.



**Figura 24:** Estruturas proposta para os complexos **CuL4-CuL6**.

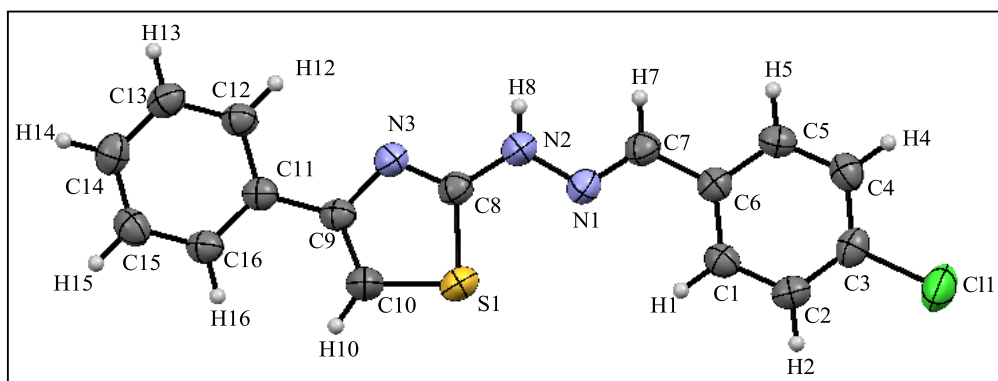
A reação foi feita com adição de 1 equivalente do metal ( $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) para 1 equivalente do ligante (L4-L6) em etanol, sob refluxo por 4 h. De início o ligante é solubilizado em etanol a  $70^\circ\text{C}$  (solução: laranja L4, rosada L5 e verde L6) e sobre esta solução é gotejada lentamente a solução etanólica previamente preparada do metal, salvo solução de L6 que antes da adição do metal é adicionado 1 equivalente de trietilamina para promover a desprotonação do hidrogênio fenólico. Após completa adição do metal os procedimentos realizados na síntese dos complexos CuL4-CuL6 seguem o mesmo roteiro da síntese de CuL1-CuL3. Também não foi possível recrystalizar os complexos CuL4-CuL6.

## 4.4- Caracterização dos ligantes L1-L6

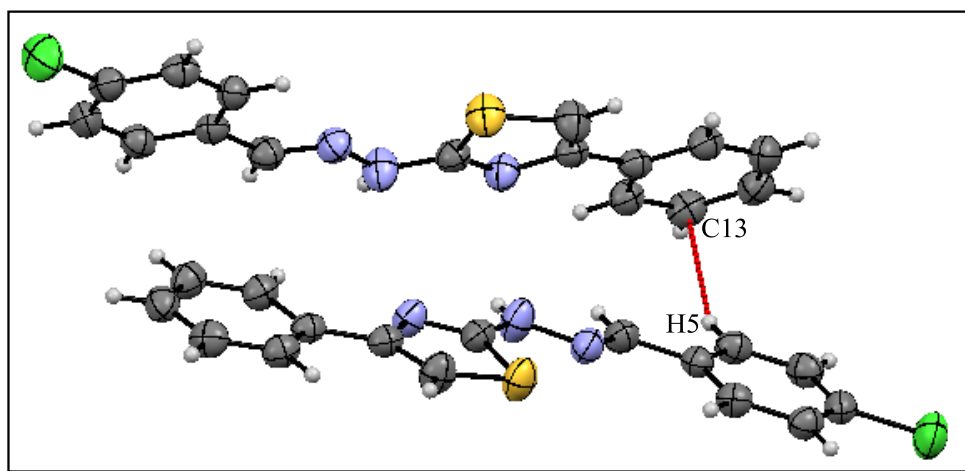
### 4.4.1. Difração de raios X de monocristal.

Dentre os ligantes sintetizados, obteve-se a estrutura cristalina do derivado L2. O monocristal submetido à análise foi obtido através de evaporação lenta de uma solução de L2 em DMSO/etanol 1:9 na geladeira.

A **Figura 25** representa o diagrama ORTEP para L2 com todos os átomos identificados. A **Figura 26** mostra interação intermolecular da molécula de L2 com sua com molécula vizinha.



**Figura 25:** Diagrama ORTEP com átomos identificados e elipsoides com 50 % de probabilidade do composto L2.



**Figura 26:** Estrutura composto L2 mostrando a interação intermolecular.

O composto L2, fórmula  $C_{16}H_{12}ClN_3S$ , cristaliza no sistema monoclinico, com grupo espacial  $P2_1/n$ , tendo como parâmetros de cela:  $a = 7,5199 (7) \text{ \AA}$ ,  $b = 5,641 (5) \text{ \AA}$ ,  $c = 34,942 (3) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90,163^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 1.482,33 \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $Z' = 0$ ,

Nas **Tabelas 1 e 2** encontram-se a comparação das principais distâncias e ângulos de ligação de **L2** com a estrutura de **L4**, já reportada na literatura [36], respectivamente.

**Tabela 1:** Comparação das distâncias de ligação ( $\text{\AA}$ ) selecionados em L2 e L4, descrita na literatura [36].

Ligações	Distâncias em L2	Distâncias em L4*
S(1)-C(8)	1,734(2)	1,737(2)
S(1)-C(10)	1,724(2)	1,719(2)
N(3)-C(8)	1,293(2)	1,294(3)
N(3)-C(9)	1,396(2)	1,385(3)
C(9)-C(10)	1,349(3)	1,345(3)
N(2)-C(8)	1,364(2)	1,360(3)
N(1)-N(2)	1,361(2)	1,357(3)
N(1)-C(7)	1,269(2)	1,276(3)
N(2)-H(8)	0,78(2)	0,87(2)
C(9)-C(11)	1,738(2)	1,473(3)
C(10)-H(10)	0,931	0,87(3)

\*dados obtidos da literatura [36].

**Tabela 2:** Comparação dos ângulos de ligação ( $^{\circ}$ ) mais importantes de L2 e L4 [36].

<b>Ligações</b>	<b>Ângulos em L2</b>	<b>Ângulos em *L4</b>
C(8)-S(1)-C(10)	87,7(1)	87,1(1)
C(9)-N(3)-C(8)	109,2(2)	110,2(2)
C(9)-C(10)-H(10)	124,2	126(2)
N(3)-C(9)-C(10)	114,5(2)	114,7(2)
N(3)-C(8)-N(2)	123,8(2)	122,4(2)
N(2)-N(1)-C(7)	117,2(2)	116,7(2)
N(1)-N(2)-C(8)	117,7(2)	118,6(2)
N(1)-N(2)-H(8)	120(2)	122(2)
S(1)-C(10)-C(9)	111,6(2)	111,6(2)
S(1)-C(8)-N(2)	119,8(1)	121,8(2)
S(1)-C(8)-N(3)	116,3(1)	115,8(2)
S(1)-C(10)-H(10)	124,3	122(2)

\*dados obtidos da literatura [36].

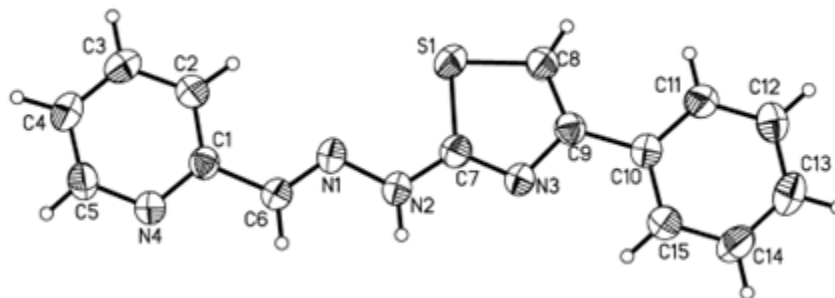
As tabelas completas para os ângulos e também distâncias de ligação encontram-se dispostas no Anexo 2.

Por meio da análise das distâncias de ligação observa-se que as duplas ligações em N(1)-N(2), C(8)-N(3) e C(9)-C(10), bem como as simples ligações em S(1)-C(10), S(1)-C(8), C(8)-N(2), N(1)-C(7) apresentam valores semelhantes com os observados em estrutura análoga para os mesmos átomos de acordo com a literatura [36].

Os valores obtidos para os ângulos formados entre os átomos C(9)-N(3)-C(8), C(9)-C(10)-H(10), C(8)-S(1)-C(10), S(1)-C(10)-C(9), S(1)-C(8)-N(3) e S(1)-C(10)-H(10) que caracterizam a formação do anel tiazol e também para os ângulos formados entre os átomos N(2)-N(1)-C(7), N(1)-N(2)-H(8) e N(1)-N(2)-H(8) caracterizando a cadeia alifática do azometino estão de acordo com os reportados na literatura [24] para os átomos que compõem a mesma região estrutural. Por fim verificou-se que no composto L2 ocorre interação fraca do tipo forças de Van der Waals entre o C13 e o H5 da molécula vizinha, não apresentando ligação de hidrogênio intra ou intermolecular.

Abaixo (**Figura 27**) encontra-se representado o diagrama ORTEP da estrutura similar obtida da literatura [36] para fins comparativos.

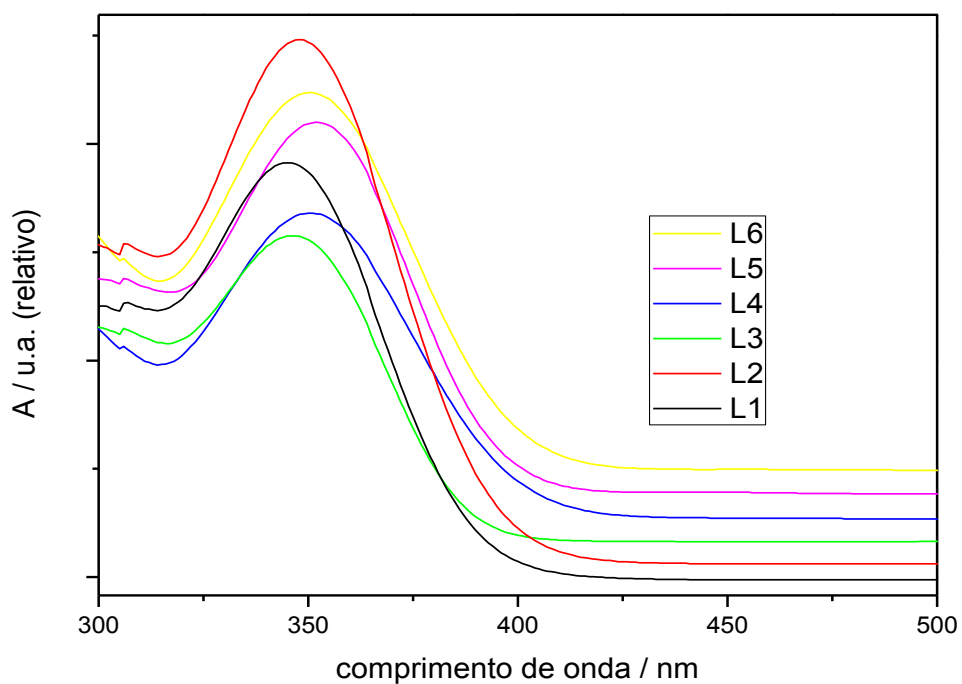




**Figura 27:** Diagrama ORTEP para molécula análoga de L2 [36].

#### 4.4.2- Espectroscopia eletrônica dos ligantes L1-L6

Os espectros de UV-Vis das soluções em DMF dos ligantes **L1-L6** encontram-se na **Figura 29**.



**Figura 28:** Espectros de UV-Vis de L1-L6 em DMF espectroscópico.

A **Tabela 3** seguinte apresenta os valores dos máximos de absorção juntamente com seus respectivos valores de  $\epsilon$  e  $\log$  de  $\epsilon$ .

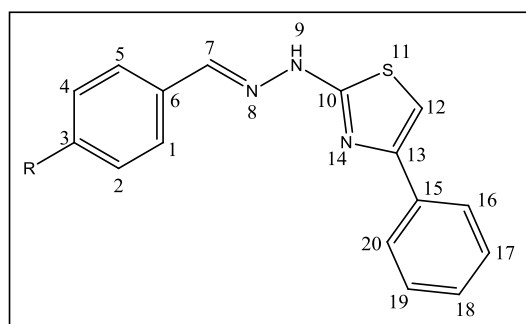
**Tabela 3:** Valores dos máximos de absorção e absorvidade molar para L1-L6 com seus respectivos log  $\epsilon$ , obtidos em DMF.

Ligantes	$\lambda$ (nm)	Log $\epsilon$	$\epsilon$ (L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> ). 10 <sup>4</sup>
L1	343	4,17	1,50
L2	346	4,60	4,00
L3	345	4,32	2,12
L4	350	4,04	1,12
L5	352	4,10	1,26
L6	350	4,10	1,26

De um modo geral, os ligantes apresentam espectros semelhantes, onde os máximos das bandas de absorção encontram-se por volta de 350 nm. As bandas apresentam coeficientes de absorvidade molar ( $\epsilon$ ), típicos de transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  decorrentes das porções aromáticas do ligante (na ordem de  $10^5$  L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>). De acordo com literatura [37] é possível verificar que em compostos aromáticos derivados do 1,3-tiazol e também outras variações de compostos contendo enxofre como o tioimidazol, há ocorrência de banda com máximo próximo a 350 nm, apresentando também valor de coeficiente de absorvidade molar da ordem de  $10^4$  L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>, típicos de transições existentes em partes rígidas como o anéis aromáticos e heteroaromáticos.

#### 4.4.3 - RMN de <sup>1</sup>H dos ligantes L1 - L4.

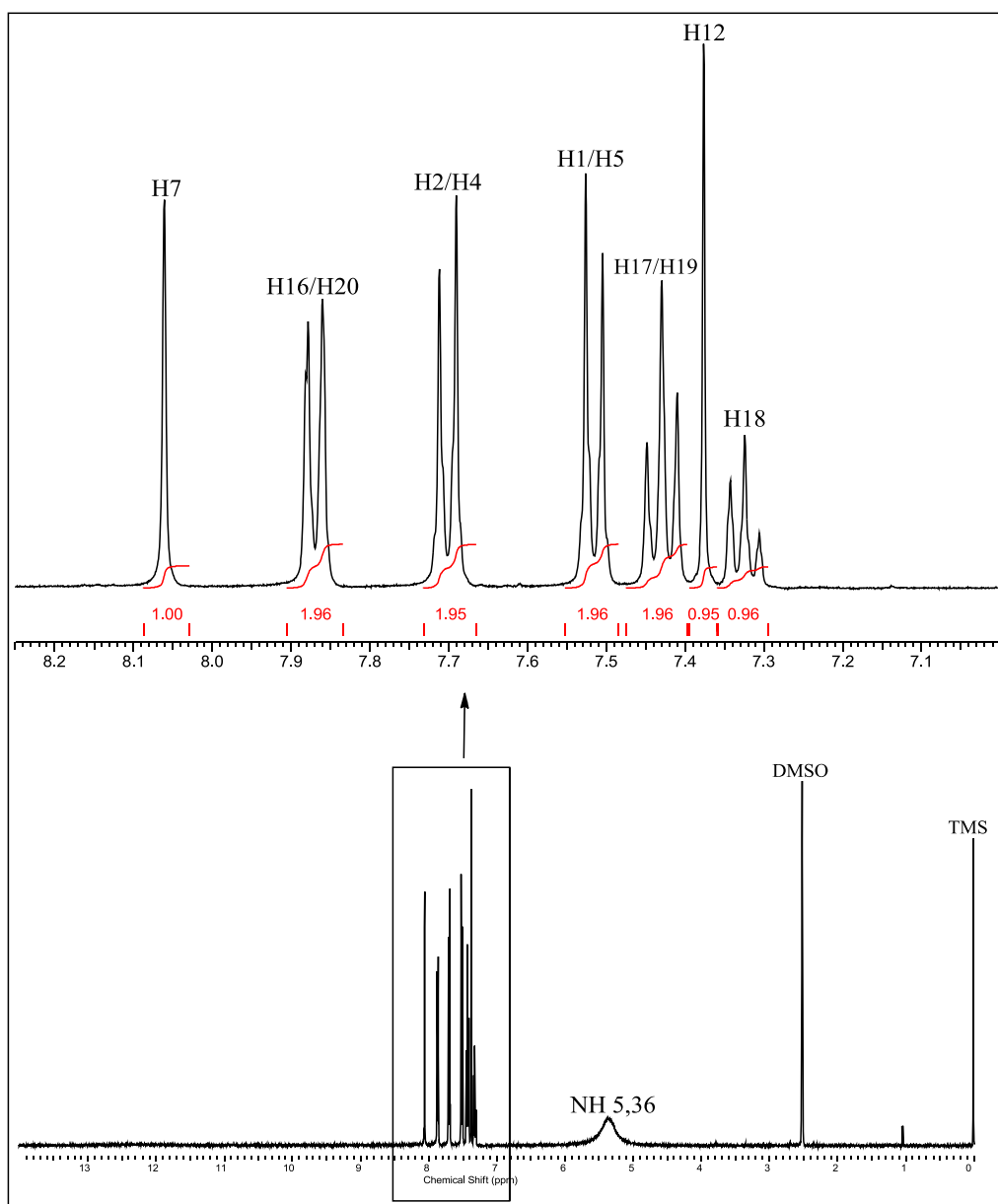
A **Figura 29** representa a estrutura básica dos derivados tiazólicos L1-L4 e sua respectiva numeração.



**Figura 29:** Estrutura dos ligantes L1 (R = H), L2 (R = Cl), L3 (R = OCH<sub>3</sub>) e L4 (R = H, C1 = N).

Os valores dos sinais observados nos espectros de RMN dos ligantes L1-L4 (Anexo 1, figuras 1, 4, 7, 10 respectivamente para L1-L4), com exceção dos atribuídos ao N-H, estão todos de acordo com os observados na literatura para estas moléculas [17, 34].

Na **Figura 30** temos representado a ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em DMSO- $d_6$  para o ligante L2. Os demais espectros, devido a sua grande similaridade com o demonstrado para L2, encontram-se no Anexo 1.



**Figura 30:** Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em DMSO- $d_6$  do ligante L2.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **L2** apresenta um singlete com deslocamento químico em  $\delta$  8,06 com integração para um hidrogênio, atribuído ao H7 e um singlete com integral também para um hidrogênio em  $\delta$  7,38, atribuído ao H12. Já os dubletos em  $\delta$  7,51 ( $J = 8,45$  Hz),  $\delta$  7,70 ( $J = 8,45$  Hz) e  $\delta$  7,87 ( $J = 7,29$  Hz) com integral para dois hidrogênios cada, foram atribuídos a H1/H5, H2/H4 e H16/H20. Por fim os tripletos em  $\delta$  7,32 ( $J = 7,29$  Hz), com integral para um hidrogênio e  $\delta$  7,43 ( $J = 7,67$  e 7,82 Hz), com integral para dois hidrogênios, foram atribuídos aos hidrogênios H18 e H17/H19, respectivamente.

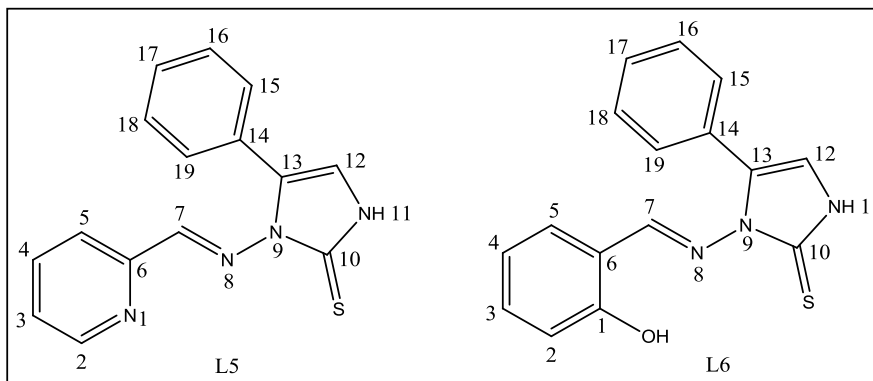
A tabela 4 apresenta resumidamente os valores de deslocamento químico, multiplicidade e também constantes de acoplamento para os ligantes **L1-L4**.

**Tabela 4:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  unidimensional dos ligantes **L1** a **L4**.

Posição	$\delta$ $^1\text{H}$			
	L1	L2	L3	L4
1	7,67 ( <i>d</i> , $J = 7,7\text{Hz}$ )	7,51 ( <i>d</i> , $J = 8,45\text{Hz}$ )	7,02 ( <i>d</i> , $J = 8,78\text{Hz}$ )	-
2	7,43 ( <i>m</i> )	7,70 ( <i>d</i> , $J = 8,45\text{Hz}$ )	7,63 ( <i>d</i> , $J = 8,78\text{Hz}$ )	8,77 ( <i>d</i> , $J = 5,4\text{Hz}$ )
3	7,43 ( <i>m</i> )	-	-	7,78 ( <i>t</i> , $J =$ )
4	7,43 ( <i>m</i> )	7,70 ( <i>d</i> , $J = 8,45\text{Hz}$ )	7,63 ( <i>d</i> , $J = 8,78\text{Hz}$ )	8,36 ( <i>t</i> , $J = 7,85$ e $7,79\text{Hz}$ )
5	7,67 ( <i>d</i> , $J = 7,7\text{Hz}$ )	7,51 ( <i>d</i> , $J = 8,45\text{Hz}$ )	7,02 ( <i>d</i> , $J = 8,78\text{Hz}$ )	8,2 ( <i>s</i> )
6	-	-	-	-
7	8,08 ( <i>s</i> )	8,06 ( <i>s</i> )	8,04 ( <i>s</i> )	8,18 ( <i>s</i> )
8	-	-	-	-
9 (NH)	4,13 ( <i>sl</i> )	5,36 ( <i>sl</i> )	4,66 ( <i>sl</i> )	4,64 ( <i>sl</i> )
10	-	-	-	-
11	-	-	-	-
12	7,36 ( <i>s</i> )	7,38 ( <i>s</i> )	7,33 ( <i>m</i> )	7,53 ( <i>s</i> )
13	-	-	-	-
14	-	-	-	-
15	-	-	-	-
16	7,87 ( <i>d</i> , $J = 7,8\text{Hz}$ )	7,87 ( <i>d</i> , $J = 7,30\text{Hz}$ )	7,86 ( <i>d</i> , $J = 7,03\text{Hz}$ )	7,89 ( <i>d</i> , $J = 7,76\text{Hz}$ )
17	7,43 ( <i>m</i> )	7,43 ( <i>t</i> , $J = 7,67$ e $7,82$ )	7,43 ( <i>t</i> , $J = 7,53$ e $7,78$ )	7,45 ( <i>m</i> )
18	7,33 ( <i>t</i> , $J = 7,33$ e $7,32\text{Hz}$ )	7,32 ( <i>t</i> , $J = 7,30$ - $7,60\text{Hz}$ )	7,33 ( <i>m</i> )	7,34 ( <i>t</i> , $J = 7,30$ e $7,30\text{Hz}$ )
19	7,43 ( <i>m</i> )	7,43 ( <i>t</i> , $J = 7,67$ e $7,82$ )	7,43 ( <i>t</i> , $J = 7,53$ e $7,78$ )	7,45 ( <i>m</i> )
20	7,87 ( <i>d</i> , $J = 7,8\text{Hz}$ )	7,87 ( <i>d</i> , $J = 7,30\text{Hz}$ )	7,86 ( <i>t</i> , $J = 7,03\text{Hz}$ )	7,89 ( <i>d</i> , $J = 7,76\text{Hz}$ )
OCH <sub>3</sub>	-	-	3,81 ( <i>s</i> , 3H)	-

#### 4.4.4- RMN de $^1\text{H}$ dos ligantes L5-L6.

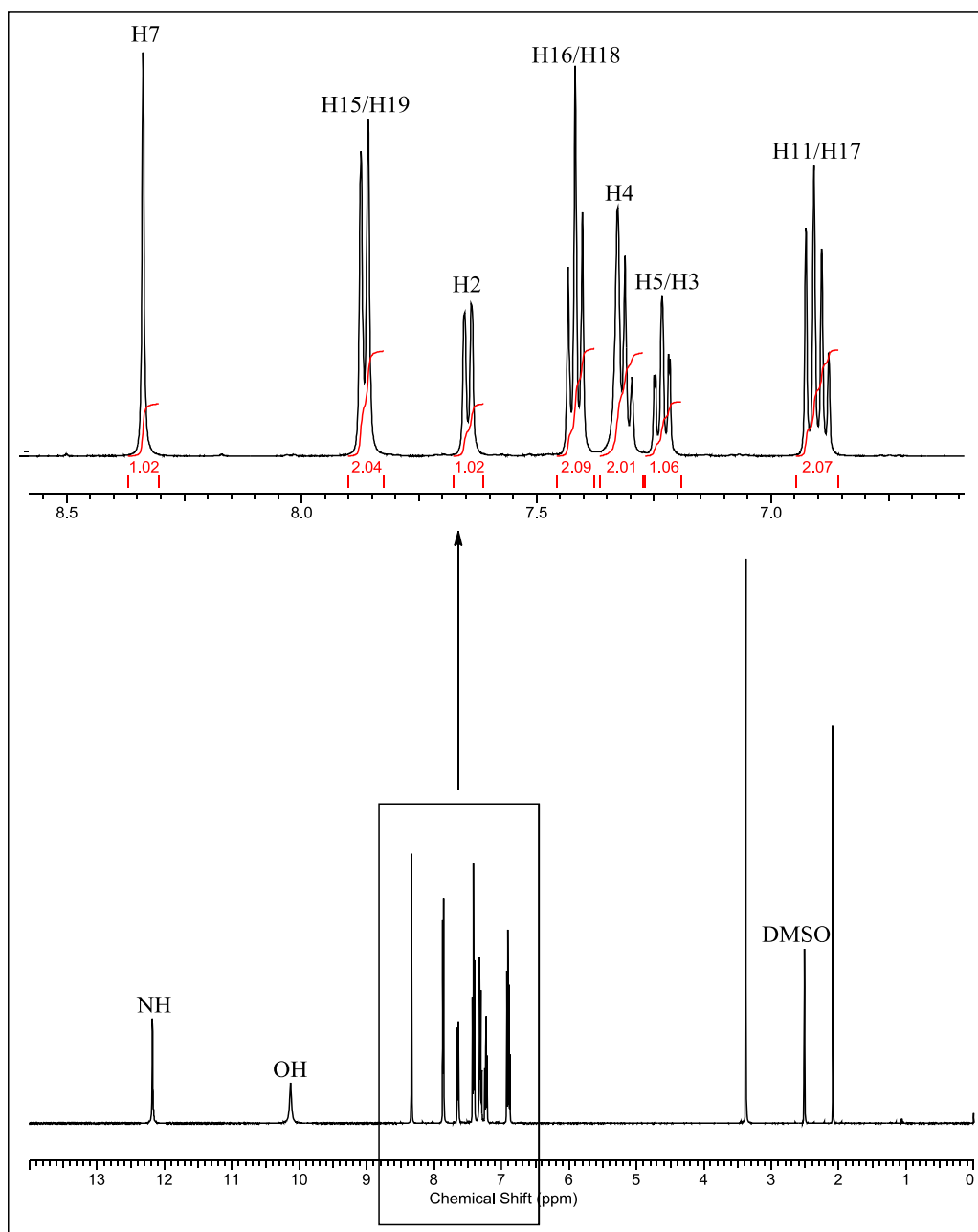
As estruturas da **Figura 31** representam os compostos **L5** e **L6** e sua numeração respectiva.



**Figura 31:** Numeração para os ligantes **L5** e **L6**.

Os deslocamentos químicos dos hidrogênios pertencentes aos ligantes L5-L6 (Anexo 1, Figuras 13 e 16 para L5 e L6) estão de acordo com o observado com estruturas similares da literatura [17, 23, 34].

Na **Figura 32** temos representado a ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em DMSO- $d_6$  para o ligante L6.



**Figura 32:** Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-d}_6$  do ligante **L6**.

Para espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **L6** observam-se três singletos integrando cada um apenas um hidrogênio em  $\delta$  12,18, 10,13 e 8,34 atribuídos respectivamente aos hidrogênios N-H, O-H e H7. Os dubletos em  $\delta$  7,87 ( $J = 7,54$  Hz) integrando dois hidrogênios e 7,65 ( $J = 7,7$  Hz) integrando apenas um, foram atribuídos respectivamente a H15/H19 e H2. Observou-se também no espectro dois tripletos, um com  $\delta$  7,42 ( $J = 7,62$  e 7,73 Hz) integrando dois hidrogênios que foi atribuído a H16/H18 e outro com  $\delta$  7,23 ( $J = 7,73$  e 7,76 Hz) integrando apenas um hidrogênio que se atribuiu a H4. Por

fim os multipletos em  $\delta$  7,33 e 6,90 integrando dois hidrogênios cada foram atribuídos a H11/H17 e H3/H5.

A tabela 5 abaixo apresenta os valores observados para os deslocamentos químicos de hidrogênio em L5 e L6 juntamente com suas respectivas constantes de acoplamento.

**Tabela 5:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  unidimensional dos ligantes **L5** e **L6** [22, 23].

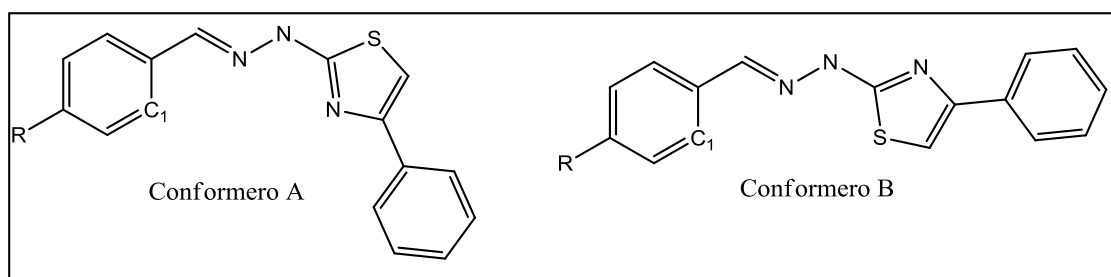
Posição	$\delta$ $^1\text{H}$	
	L5	L6
1	-	-
2	8,59 ( <i>d</i> , $J = 4,77\text{Hz}$ )	7,65 ( <i>d</i> , $J = 7,7\text{Hz}$ )
3	7,37 ( <i>t</i> , $J = 5,70$ e $5,85\text{Hz}$ )	6,9 ( <i>m</i> )
4	7,42 ( <i>m</i> )	7,23 ( <i>t</i> , $J = 7,73$ e $7,76\text{Hz}$ )
5	7,87 ( <i>m</i> )	6,90 ( <i>m</i> )
6	-	-
7	8,08 ( <i>s</i> )	8,34 ( <i>s</i> )
8	-	-
9	-	-
10	-	-
11(NH)	12,47 ( <i>s</i> )	12,18 ( <i>s</i> )
12	7,87 ( <i>m</i> )	7,33 ( <i>m</i> )
13	-	-
14	-	-
15	7,87 ( <i>m</i> )	7,87 ( <i>d</i> , $J = 7,54\text{Hz}$ )
16	7,42 ( <i>m</i> )	7,42 ( <i>t</i> , $J = 7,62$ e $7,73\text{Hz}$ )
17	7,32 ( <i>t</i> , $J = 5,70$ e $5,85\text{Hz}$ )	7,33 ( <i>m</i> )
18	7,42 ( <i>m</i> )	7,42 ( <i>t</i> , $J = 7,62$ e $7,73\text{Hz}$ )
19	7,87 ( <i>m</i> )	7,87 ( <i>d</i> , $J = 7,54\text{Hz}$ )
OH	-	10,13 ( <i>s</i> )



#### 4.4.5- Cálculos teóricos para L1-L6

O método de cálculo semi-empírico PM6 foi utilizado para modelar a estrutura e as propriedades dos ligantes **L1-L6** a fim de se obter dados qualitativos relacionados aos valores de energia total e energia dos orbitais HOMO em condições de vácuo.

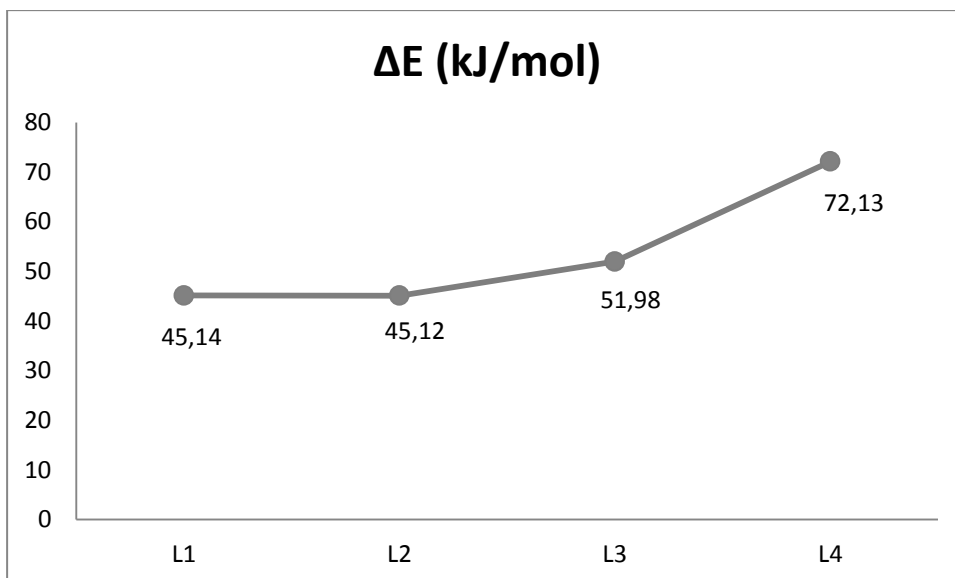
Para os compostos **L1-L4** (**Figura 33**) foram estudados dois possíveis conformêros (A e B), tendo em vista suas possíveis formas de coordenação. Estudou-se também a hipótese de um possível tautômero para estes compostos.



**Figura 33:** Conformêros para **L1-L4** onde R = H (L1), = Cl (L2), = OCH<sub>3</sub> (L3), R = H e C1 = N (L4).

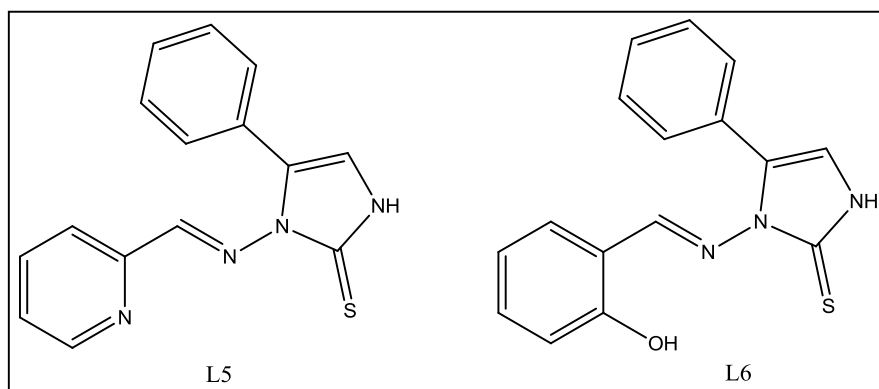
A existência dos conformêros A e B foi constatada pela possibilidade de otimização de ambas as estruturas, ou seja, caso uma delas não fosse possível, os cálculos seriam inviabilizados. Foi possível verificar semelhança estrutural entre os compostos **L1-L4**, uma vez que todos apresentavam estrutura planar após otimização. Verificou-se que o conformêro B apresentou-se mais estável energeticamente que A, sendo a variação de energia observada entre eles na ordem de 45 kJ/mol. Cabe ressaltar que tal valor foi obtido através de cálculos realizados em condição de vácuo. Todavia, levando-se em conta as condições na qual se realizaram as reações de complexação, a hipótese da existência de A e B em um mesmo meio não foi descartada.

Na **Figura 34** abaixo encontram-se dispostos os valores das variações de energia em kJ/mol obtidos pela comparação entre os conformêros A e B para os compostos L1-L4.



**Figura 34:** Valores de  $\Delta E$  em kJ/mol para os dois confôrmeros de L1-L4

Para os compostos L5 e L6 foram estudados apenas um confôrmero de cada, como observado na **Figura 35**.



**Figura 35:** Confôrmeros para L5 e L6

Diferentemente do considerado para L1-L4, para os ligantes L5 e L6 foi considerada apenas uma possibilidade estrutural devido ao fato de não apresentarem múltiplas possibilidades no anel imidazólico contendo o átomo doador S. Por meio de otimização das geometrias foi possível verificar grande similaridade estrutural para os compostos L5 e L6 e também obter suas energias (**Tabela 6**).

**Tabela 6:** valores de energia em kJ/mol para L5 e L6.

Composto	Energia
L5	626,51
L6	554,38

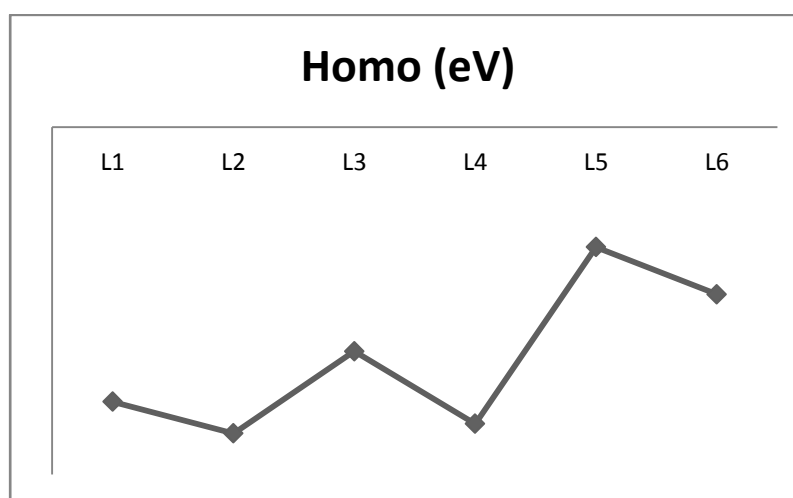
De acordo com os dados da literatura [17] para as moléculas L1 e L3 observa-se por meio dos valores de energia dos orbitais HOMO (**Tabela 7**), que L3 apresenta maior energia para HOMO que L1, sendo assim, quanto maior esta energia, maior será sua tendência em atuar como uma base de Lewis. Embora os cálculos realizados neste trabalho tenham utilizados métodos diferentes (PM6), foi possível observar a mesma tendência nos valores de energia para L1 e L3.

**Tabela 7:** Dados comparativos entre as energias dos orbitais HOMO para L1 e L3 descritos na literatura e calculados neste trabalho [17].

Ligante	Homo (eV)
L1	-8,47
L1*	-9,094
L3	-8,31
L3*	-8,814

\* Dados obtidos da literatura [17] com método PM3.

A **Figura 36** apresenta comparação das energias dos orbitais HOMO (eV) para L1-L6.



**Figura 36:** Comparação das energias dos orbitais HOMO (eV) para L1-L6.

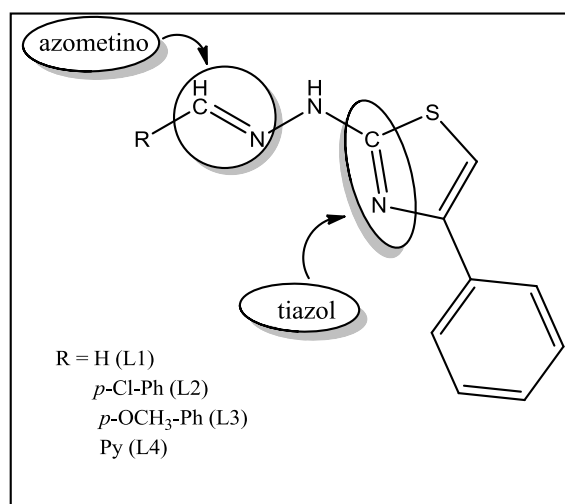
Por meio da análise dos valores das energias dos orbitais HOMO para L1-L6, foi possível propor para estes compostos a seguinte ordem:  $L5 > L6 > L3 > L4 > L1 > L2$ , o que sugere do ponto de vista qualitativo que esta seria também a possível ordem de reatividade. Este dado pode ser confirmado pelas inúmeras tentativas de reação realizadas para estes compostos, onde sempre se verificava menor rendimento nas reações do composto L2.

É sabido que quanto maior for a energia do HOMO, mais reativo será o composto, ou seja, maior será a tendência para doação de elétrons. Como não é apropriado comparar moléculas diferentes no que se refere à energia, devido ao fato de que moléculas com diferentes números de átomos apresentam valores distintos para suas energias, neste trabalho utilizou-se estes dados apenas para uma comparação relativa dentro de um grupo de moléculas semelhantes.

Os mapas de densidade eletrônica para os complexos CuL1-CuL6 estão dispostos no anexo 4. Por meio da análise dos dados do mapa de densidade é possível verificar que para os complexos CuL1-CuL4, a maior densidade eletrônica encontra-se sobre os átomos de nitrogênio azometino, tiazol e também piridínico (no caso de L4). Para CuL5 e CuL6 observa-se que a maior densidade se encontra localizada sobre o átomo de nitrogênio azometino e também sobre o átomo de enxofre tioimidolico.

#### **4.4.6-Espectro no infravermelho dos ligantes L1-L6**

Os ligantes L1-L4 serão discutidos separadamente dos ligantes L5-L6 devido às diferenças estruturais entre eles. Na **Figura 38** encontra-se a estrutura básica para os ligantes L1-L4 com destaque para as ligações C=N dos grupos azometino e tiazol.



**Figura 37:** Estrutura base para os ligantes **L1-L4**.

Os valores das absorções dos ligantes L1-L4 encontram-se descritos na **Tabela 8**.

**Tabela 8:** Principais valores de absorção em cm<sup>-1</sup> dos ligantes L1-L4

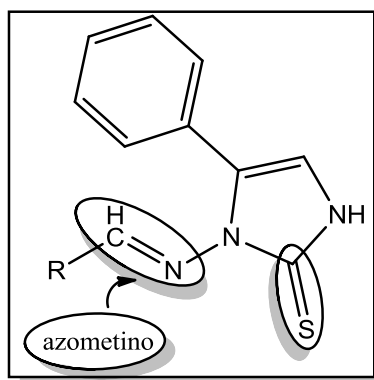
	<b>L1</b>	<b>L2</b>	<b>L3</b>	<b>L4</b>
<b>v N-H</b>	-	3322	3338	3379
<b>v C=N*</b>	1617; 1595	1623; 1601	1621; 1600	1612; 1589
<b>v C=C**</b>	1554 - 1485	1520 - 1496	1567 - 1497	1483
<b>v C-H(sp<sup>2</sup>)</b>	-	3057	3055	3067
<b>v C-S-C</b>	754 - 687	745 - 686	779 - 688	770 - 687
<b>v C=N (py)</b>	-	-	-	1574

\*(azometino e tiazol), \*\* (aromático)

Por meio da análise dos espectros de infravermelho (Anexo 1, Figuras 2, 5, 8, 11 respectivamente para L1-L4), observou-se em todos a presença de bandas de absorção atribuídas a deformação axial das ligações C=N (azometino) e C=N (anel tiazol) que variavam na região de 1623 a 1595 cm<sup>-1</sup>. Observou-se também bandas de absorção características dos modos vibracionais da ligação C-S-C pertencentes ao anel tiazol presentes na região compreendida entre 686 e 779 cm<sup>-1</sup>. Os espectros dos compostos L2-L4 também apresentaram bandas referentes à absorção da ligação N-H, presente na região de 3376 a 3318 cm<sup>-1</sup>. A mesma não se fez presente nitidamente no espectro de

L1. Em região próxima encontra-se apenas banda larga de 3146 a 2450  $\text{cm}^{-1}$ . Para o L4, que contém o anel piridínico, ainda observou-se uma banda mais alargada na região de 1575  $\text{cm}^{-1}$  devido ao acoplamento dos modos vibracionais C=N (py) + C=C do anel aromático. Os valores observados para as absorções descritas acima estão de acordo com dados encontrados na literatura para estruturas análogas [17, 34]

Os ligantes L5 e L6 estão representados na **Figura 38** com os principais grupos funcionais destacados.



**Figura 38:** Quando R = py (L5) e quando R = Ph-OH (L6).

Por meio da análise de seus espectros no IV (Anexo 1, Figuras 14 e 17, respectivamente) foi possível observar que a região referente às absorções da ligação N-H, estes compostos apresentaram bandas de intensidade muito baixas, sendo inconclusivas para possíveis atribuições. Observou-se nos dois casos a presença de bandas intensas referentes às absorções das ligações C=N (azometino), na região de 1621 a 1596  $\text{cm}^{-1}$ . Para L5, observou-se também a deformação axial da ligação C=N (py) em 1569  $\text{cm}^{-1}$ . As bandas características da ligação C=S foram encontradas entre 1197 e 1220  $\text{cm}^{-1}$  [22,23]. Em L6 foi possível observar também a presença da banda característica da deformação axial de O-H em 3237  $\text{cm}^{-1}$  (**Tabela 9**). Os valores obtidos estão de acordo com o observado na literatura [22,23,38].

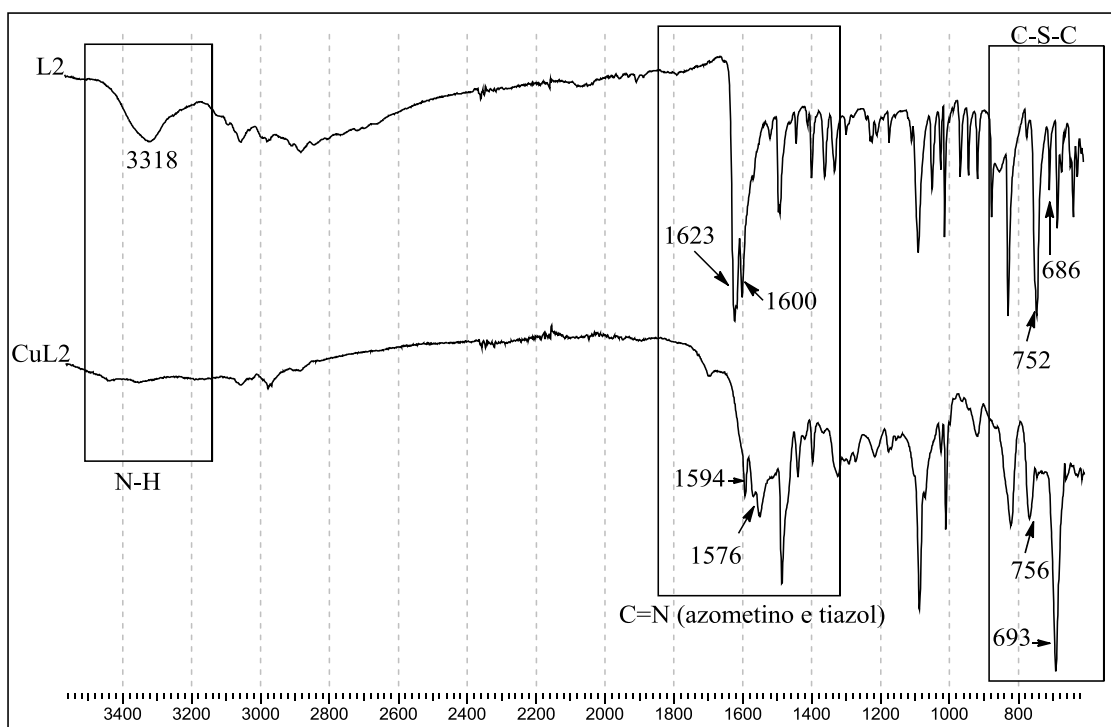
**Tabela 9:** Principais absorções ( $\text{cm}^{-1}$ ) no IV dos ligantes L5 e L6

	<b>L5</b>	<b>L6</b>
<b>v N-H</b>	-	-
<b>v O-H</b>	-	3237
<b>v C=N (azometino)</b>	1596	1603 – 1621
<b>v C=N (py)</b>	1569	-
<b>v C=C (aromático)</b>	1561	1567
<b>v C-H (<math>\text{sp}^2</math>)</b>	3061 - 3051	3048 - 3024
<b>v C=S</b>	1200	1197 - 1220

#### 4.5- Caracterização dos complexos CuL1-CuL6

##### 4.5.1- Espectro no infravermelho dos complexos CuL1 - CuL4

Por meio de comparação dos espectros de infravermelho dos complexos CuL1-CuL4 (Anexo 1, figuras 3, 6, 9, 12 respectivamente para CuL1-CuL4) com seus respectivos ligantes L1-L4, foi possível observar que a região atribuída às absorções de C=N (azometino e tiazol) sofreram deslocamento em todos os ligantes, passando a ser observadas em números de onda menores, fator que indica a participação destes átomos de nitrogênio na complexação, como por exemplo, o deslocamento das bandas de 1623 e 1600  $\text{cm}^{-1}$  em L2 para 1594 e 1576  $\text{cm}^{-1}$  para CuL2 (**Figura 39**).



**Figura 39:** Sobreposição do espectro de IV em  $\text{cm}^{-1}$  do ligante L2 com seu respectivo complexo CuL2.

Em CuL4, além da banda das absorções C=N azometino há uma banda alargada proveniente das absorções C=N (py) juntamente com C=C de anel (Anexo 1, Figura 12). Observou-se também que em todos os casos as bandas atribuídas às absorções relativas à ligação C-S-C sofreram modificações nas intensidades e também largura das bandas, sugerindo possível participação desta região na complexação, como pode ser observado, por exemplo, no espectro do complexo CuL2 e seu respectivo ligante L2 (**Figura 39**), onde as bandas em 752 e 686  $\text{cm}^{-1}$  em L2 não se deslocaram, mas apresentaram variações nas intensidades. Não foi possível observar bandas de Cu-N, Cu-Cl ou Cu-S por meio da análise do IV na região do FAR, sendo estes dados inconclusivos para fins de caracterização. Portanto, os deslocamentos observados nos espectros de IV indicam como possíveis pontos de coordenação para os complexos CuL1-CuL3, os nitrogênios azometino e/ou do anel tiazol também com possível participação do S tiazolínico. Para CuL4, além destes pontos, pode-se sugerir que o nitrogênio da piridina deva estar coordenado.

A **Tabela 10** a seguir apresenta os valores para fins de comparação entre os ligantes L1-L4 e seus respectivos complexos.



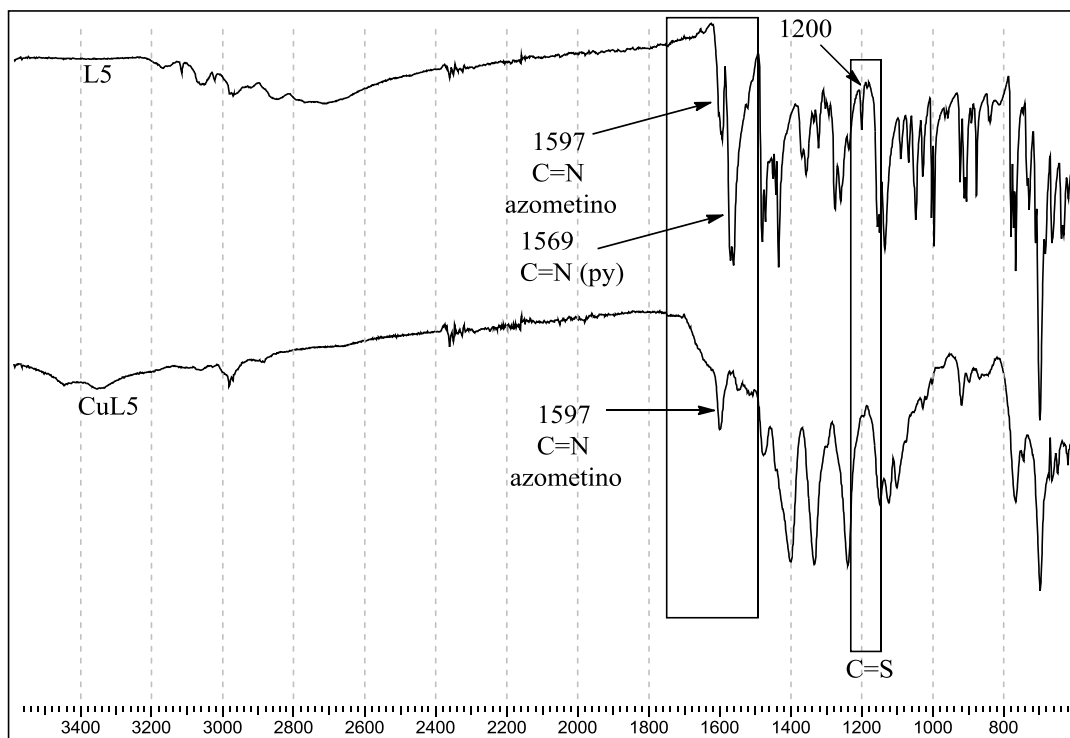
**Tabela 10:** Comparação das principais absorções ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos ligantes e seus respectivos complexos.

Compostos	$\nu$ C=N (azometino e tiazol)	$\nu$ C-S-C
L1	1617 - 1595	754 – 687
CuL1	1600 - 1574	756 - 690
L2	1623 – 1600	752 – 686
CuL2	1594 - 1576	756 - 693
L3	1619 – 1600	778 - 689
CuL3	1600 - 1578	770 - 604
L4	1621 – 1575*	770 - 687
CuL4	1612 - 1565	769 - 693

\*inclui a absorção pertencente à ligação C=N (py)

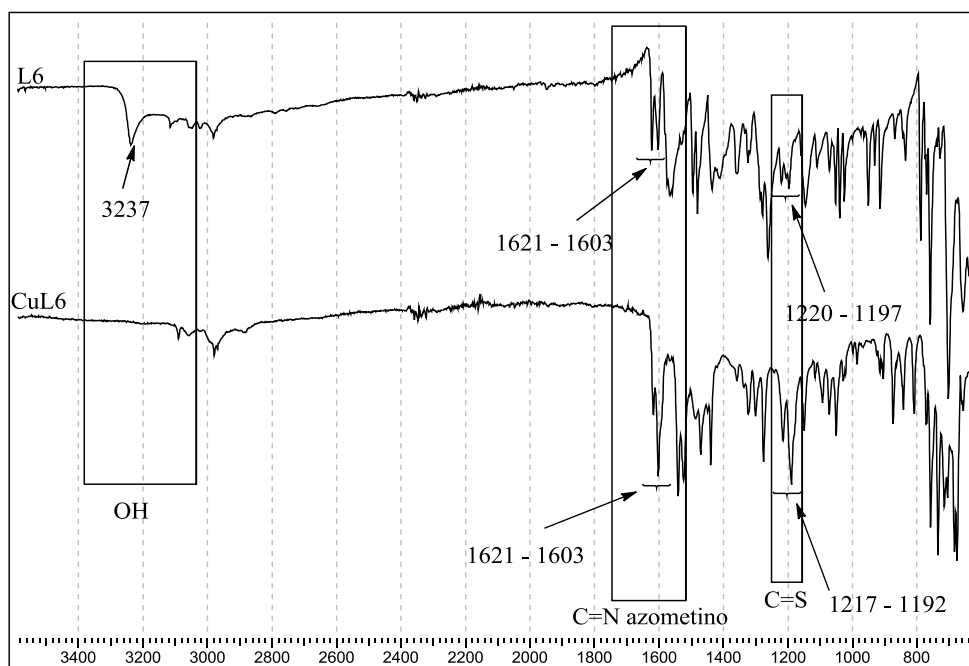
#### 4.5.2- Espectro de infravermelho dos complexos CuL5 e CuL6

Na **Figura 40** encontra-se representado a sobreposição dos espectros do ligante L5 e seu respectivo complexo CuL5.



**Figura 40:** Sobreposição do espectro de IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) do Ligante L5 com seu respectivo complexo CuL5.

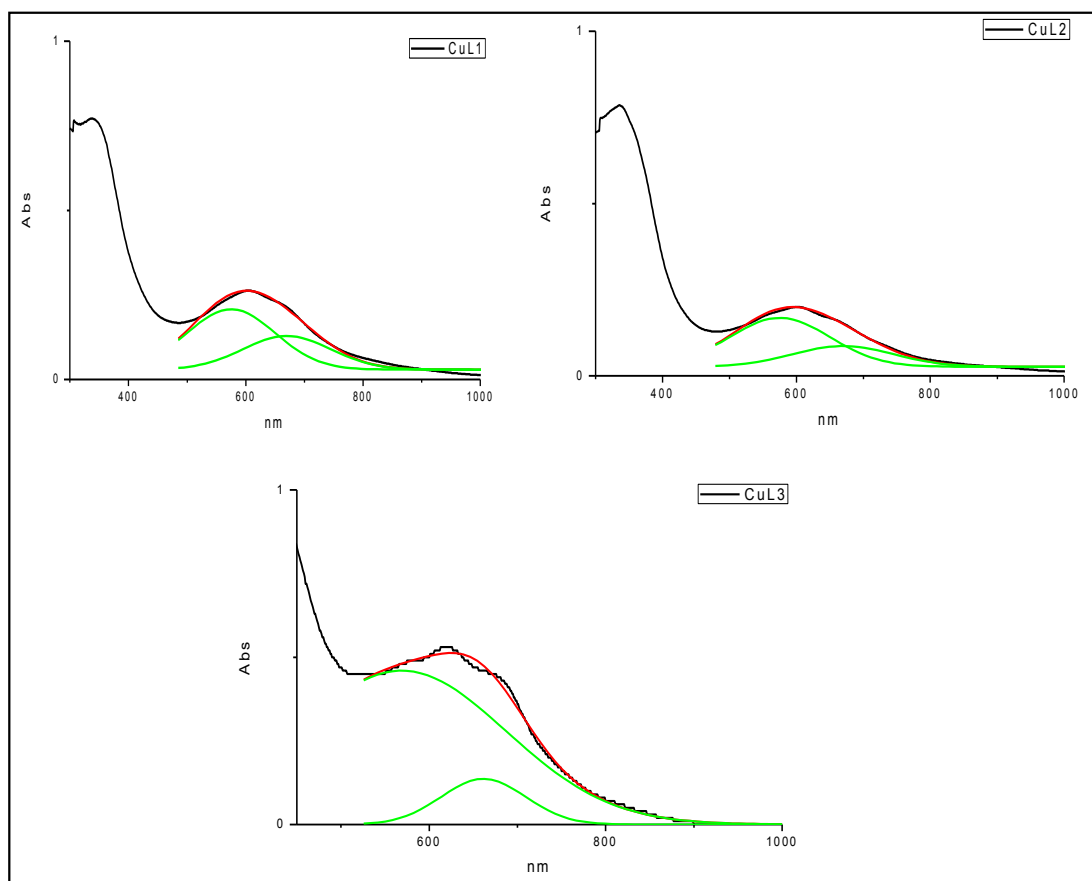
De acordo com a Figura 41, foi observado que as bandas referentes às absorções C=N do azometino, presentes em  $1597\text{ cm}^{-1}$  em L5, permaneceram praticamente inalteradas, sugerindo a não participação dos átomos desta região na complexação. Também foi possível observar que a banda referente à absorção da ligação C=N do anel piridínico, presente em  $1569\text{ cm}^{-1}$  em L5, não era mais observável em CuL5 o que sugere participação do átomo de nitrogênio na complexação. Por fim, a banda pertencente à absorção da ligação C=S, antes presente no ligante em  $1200\text{ cm}^{-1}$  [22, 23], desapareceu no espectro do CuL5. . Para o complexo CuL6 (**Figura 41**) observou-se que houve desaparecimento da banda referente à absorção da ligação O-H em  $3237\text{ cm}^{-1}$ , presente no L6, o que pode indicar a desprotonação do ligante durante a síntese do complexo. Observou-se ainda que as bandas referentes às absorções da ligação C=N azometino presentes em  $1621 - 1603\text{ cm}^{-1}$  e também as bandas atribuídas as absorções C=S em L6 não apresentaram deslocamento no espectro de CuL6, apenas variação em suas intensidades. No entanto, houve deslocamento e desdobramento da banda alargada de  $1564\text{ cm}^{-1}$  para duas bandas em  $1543$  e  $1526\text{ cm}^{-1}$ , na região de azometino, o que pode sugerir complexação através desta região. Os dados obtidos por meio do espectro de infravermelho afastado não foram conclusivos, uma vez que não foi possível verificar as bandas referentes às absorções metal/nitrogênio e metal/enxofre.



**Figura 41:** sobreposição do espectro de IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) do Ligante L6 com seu respectivo complexo CuL6.

### 4.5.3-Espectroscopia eletrônica dos complexos CuL1-CuL3

Os espectros eletrônicos dos complexos CuL1-CuL3, obtidos em DMF, e suas deconvoluções, encontram-se na Figura 42.



**Figura 42:** Espectros de UV-vis com deconvoluções para os compostos CuL1-CuL3.

Nos espectros dos compostos CuL1-CuL3 (**Figura 42**) foi possível observar duas bandas, sendo uma associada ao ligante que permaneceu praticamente inalterada em torno de 350 nm (**Figura 28**), que como já foi descrito [37] são típicas das transições do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  dos anéis aromáticos; e outra banda alargada entre 570 e 670 nm atribuída ao complexo. A **Tabela 11** apresenta os valores dos máximos de absorção obtidos por deconvolução para espectros dos compostos CuL1-CuL3 e também suas respectivas concentrações.

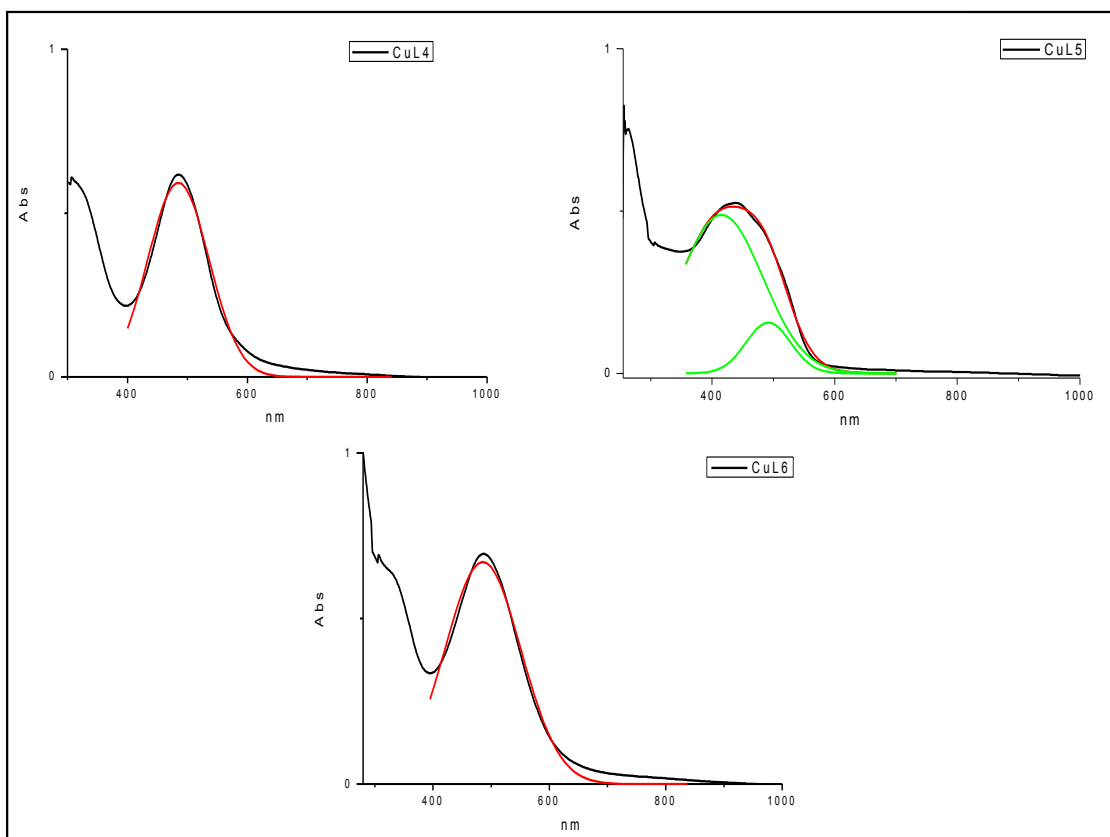
**Tabela 11:** Máximos de absorção obtidos por deconvolução das bandas dos compostos CuL1-CuL3.

Compostos	nm	[ ] mg/mL
CuL1	575; 670	$3,5 \times 10^{-2}$
CuL2	575; 670	$2,8 \times 10^{-2}$
CuL3	568; 661	$2,8 \times 10^{-2}$

A partir da deconvolução da banda alargada observada foi possível assinalar, ao invés de uma banda com  $\lambda_{(\max)}$  em aproximadamente 600 nm, dois valores de máximos, um com  $\lambda_{(\max)}$  em 568-575 nm e outro em 661-670 nm (Figura 43). A literatura [27, 28] reporta para complexos contendo ligantes análogos que tais valores correspondem a típicas transições de campo ligante ( $dz^2 \rightarrow dx^2-y^2$  ou  $dxy \rightarrow dx^2-y^2$ ), sugerindo geometria octaédrica ou quadrada plana para o centro metálico de  $\text{Cu}^{\text{II}}$ . A observação de duas bandas pode indicar distorção tetragonal, comum para íons com configuração  $d^9$ .

#### 4.5.4-Espectroscopia eletrônica dos complexos CuL4-CuL6

Os espectros eletrônicos dos complexos CuL4-CuL6, obtidos em DMF, e sua deconvolução, encontram-se ilustrados na **Figura 43**



**Figura 43:** Espectros de UV-vis com deconvolução para os compostos CuL4-CuL6.

Nos espectros dos complexos (**Figura 43**) foi possível observar duas bandas, uma em torno de 350 nm (**Figura 28**), atribuída às transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  típicas dos anéis aromáticos do ligante e uma banda um pouco alargada, mas muito intensa, por volta de 485 nm. A **Tabela 12** apresenta os valores dos máximos de absorção obtidos por deconvolução para os complexos CuL4-CuL6 e também suas respectivas concentrações em mg/mL

**Tabela 12:** Máximo de absorção das bandas dos compostos CuL4-CuL6.

Compostos	nm	[ ] mg/mL
CuL4	484	$2,8 \times 10^{-2}$
CuL5	415; 491	$1,3 \times 10^{-2}$
CuL6	485	$2,6 \times 10^{-2}$

A partir da deconvolução da banda atribuída ao complexo foi possível observar a presença de um máximo de absorção 484 e 485 nm para CuL4 e CuL6 respectivamente

e dois máximos para CuL5, um em 415 e outro em 491 nm. De acordo com dados obtidos da literatura [38] para compostos análogos, a maior intensidade observada para estas bandas conforme visto na Figura 36, pode esta associada à coincidência das bandas de transferência de carga  $d \rightarrow \pi^*$  e de transições  $L \rightarrow M$ .

#### 4.5.5-Ressonância paramagnética eletrônica dos complexos CuL1-CuL6

De acordo com a literatura [39] o cobre possui dois isótopos  $^{63}\text{Cu}$  e  $^{65}\text{Cu}$ , com abundância natural de 69,2% e 30,8%, respectivamente, ambos com valor de spin nuclear  $I = 3/2$ . Desta maneira, esperam-se de acordo com a regra  $2nI + 1$ , (onde  $n$  é o número de núcleos), quatro linhas no espectro de cada isótopo, com espaçamento dado pela constante de acoplamento hiperfina  $A$ . No entanto, as frequências de ressonância dos dois isótopos de cobre são muito próximas (3,959 MHz e 4,237 MHz respectivamente), de modo que as quatro linhas de cada isótopo serão geralmente observadas como um único conjunto de quatro linhas, com uma constante de acoplamento hiperfino média.

Os espectros de EPR foram registrados a 77K, em solução de DMF congelada. Os valores obtidos para  $g > 2$  são característicos de sistemas de  $\text{Cu}^{\text{II}}$  isolados com simetria axial, com um elétron desemparelhado no orbital  $dx^2-y^2$ , onde  $g_e < g_{\perp} < g_{\parallel}$ , típicos de geometria octaédrica com distorção tetragonal.

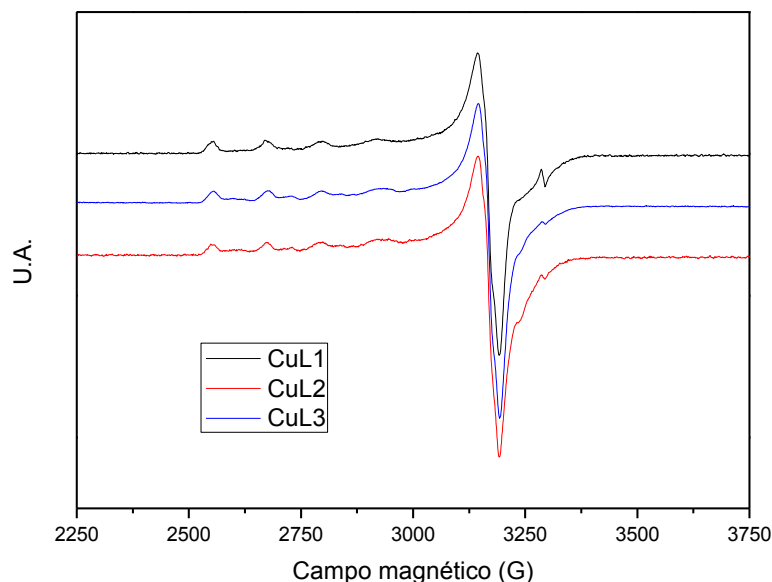
Os espectros de EPR dos complexos CuL1-CuL6 apresentaram sinais compatíveis com a presença de mais de um núcleo de cobre, todos com simetria axial.

Do ponto de vista estrutural, a similaridade dos espectros dos complexos CuL1-CuL3 aponta para geometrias octaédricas ou quadradas, devido a não sobreposição das partes paralela e perpendicular dos espectros (**Figura 44**). Por outro lado, como mostra a Figura 38, os espectros dos complexos CuL4-CuL6 são semelhantes entre si e diferentes dos espectros de CuL1-CuL3, no sentido em que a parte paralela está sobreposta a parte perpendicular dos espectros. Do ponto de vista estrutural isso indica geometrias pentacoordenadas.

Simulações realizadas no programa Bruker Sinfonia para os espectros de CuL1-CuL3 apresentaram os seguintes resultados para a espécie majoritária de  $\text{Cu}^{\text{II}}$ :  $A_{\parallel} = 123$

$G$  e  $g_{\parallel} = 2,40$ ;  $A_{\perp} = 12$  G e  $g_{\perp} = 2,08$ . Tentativas de simular a segunda espécie não foram conclusivas.

Na **figura 44** encontram-se espectro de EPR para os complexos CuL1-CuL3

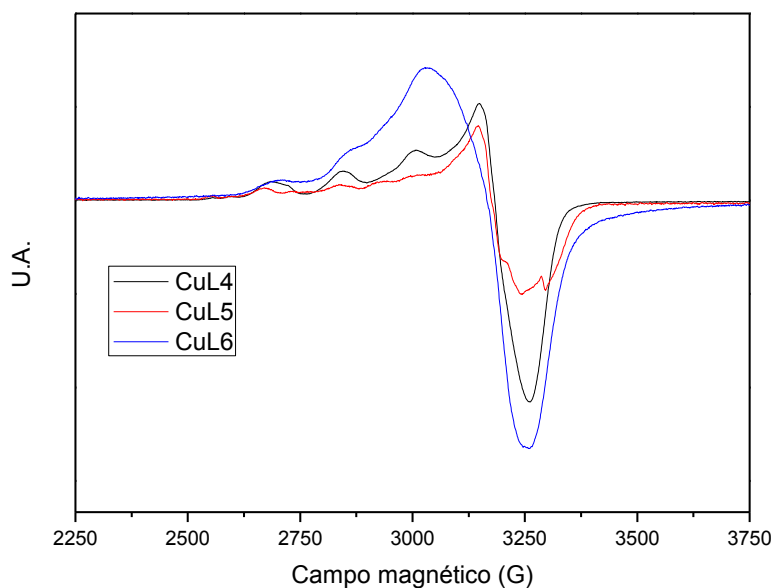


**Figura 44:** Espectros de EPR de CuL1-CuL3.

Simulações realizadas no programa Bruker Sinfonia para os complexos de CuL4-CuL6 apresentaram os seguintes resultados demonstrados na tabela 13. Para o composto CuL6 a simulação para as espécies 1 e 2 são respectivamente iguais as espécies 1 e 2 de CuL4. Abaixo (**Figura 45**) estão representados os espectros de EPR para CuL4-CuL6.

**Tabela 13:** Dados de EPR para os complexos CuL4-CuL6

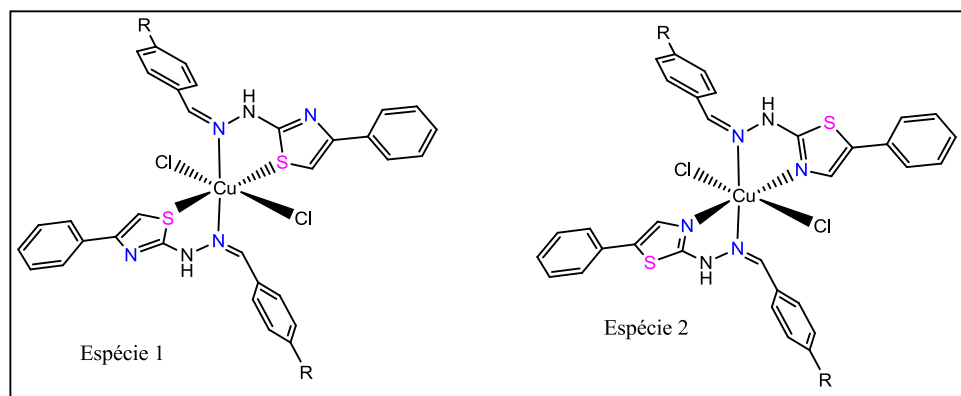
Espécies	$A_{\parallel}$	$G$ e $g_{\parallel}$	$A_{\perp}$	$G$ e $g_{\perp}$
CuL4 (espécie 1)	158	2,26	12	2,06
CuL4 (espécie 2)	156	2,24	12	2,06
CuL5 (espécie 1)	158	2,26	12	2,06
CuL5 (espécie 2)	135	2,35	12	2,06



**Figura 45:** Espectros de EPR dos compostos CuL4-CuL6.

#### 4.5.6- Análise de CHN para os complexos CuL1-CuL6

Inicialmente para os complexos CuL1-CuL3 sugeriu-se estrutura com razão 2:1 L:M (**Figura 46**).



**Figura 46:** Proposta estrutural para CuL1-CuL3 na razão 2:1 ligante/metal, onde R = H (L1), Cl (L2) e OCH<sub>3</sub> (L3), com possível complexação na forma N,S (Espécie 1) ou N,N (Espécie 2).

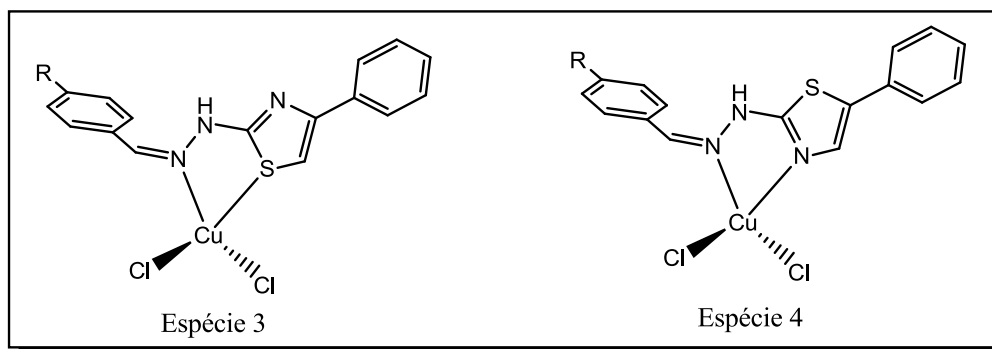
A **Tabela 14** apresenta os valores teóricos, experimentais e também o erro calculado para as propostas de estrutura 2:1 de CuL1-CuL3.



**Tabela 14** : Comparação dos valores de CHN teórico (T) e experimental (E) para CuL1-CuL3 na proporção 2:1 (L:M).

Composto	C (%)	H (%)	N (%)
CuL1 (T)	55,45	3,78	12,12
CuL1 (E)	53,65	3,64	9,58
<b>Erro (%)</b>	<b>3,20</b>	<b>3,70</b>	<b>20,95</b>
CuL2 (T)	50,43	3,17	11,03
CuL2 (E)	52,51	3,30	9,73
<b>Erro %</b>	<b>4,12</b>	<b>4,10</b>	<b>11,78</b>
CuL3 (T)	54,22	4,01	11,16
CuL3 (E)	56,15	3,75	9,95
<b>Erro %</b>	<b>3,55</b>	<b>6,48</b>	<b>10,85</b>

De acordo com a divergência encontrada nos valores dos dados teóricos e experimentais, principalmente para o N (erros entre 10 e 20%), observa-se que tal proposição não corresponde ao resultado experimental. Devido ao insucesso na tentativa 2:1, optou-se por outra proposta onde a razão entre ligante e metal passou a ser 1:1 (**Figura 47**).



**Figura 47**: Proposta estrutural para CuL1-CuL3 na razão 1:1 ligante/metal, onde R = H (L1), Cl (L2) e OCH<sub>3</sub> (L3) com possível complexação na forma N,S (Espécie 3) ou N,N (Espécie 4).

A **Tabela 15** apresenta os valores teóricos, experimentais e também o erro calculados para a proposta de estrutura 1:1 de CuL1-CuL3.

**Tabela 15:** Comparação dos valores de CHN teórico (T) e experimental (E) para CuL1-CuL3 na proporção 1:1 L:M.

<b>Composto</b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>
CuL1 (T)	46,44	3,17	10,15
CuL1 (E)	53,65	3,64	9,58
<b>Erro (%)</b>	<b>15,5</b>	<b>14,82</b>	<b>5,61</b>
CuL2 (T)	42,87	2,70	9,37
CuL2 (E)	52,51	3,30	9,73
<b>Erro %</b>	<b>22,48</b>	<b>22,22</b>	<b>3,84</b>
CuL3 (T)	46,00	3,41	9,47
CuL3 (E)	56,15	3,75	9,95
<b>Erro %</b>	<b>22,06</b>	<b>9,97</b>	<b>5,06</b>

Nesse caso, os erros observados foram expressivamente maiores para C e H do que aqueles calculados para as propostas 2:1 (L:M), e significativamente menores para o N. Novamente foi possível verificar pelos erros calculados que tal estrutura também não satisfaz os resultados da análise. Tendo em vista os resultados observados na análise de EPR que apontavam para formação de pelo menos duas espécies de cobre distintas e também para o espectro de UV-Vis de CuL1-CuL3 que de acordo com literatura sugeria possíveis geometrias octaédricas ou quadradas para tais compostos, fez-se a proposta de uma mistura contendo composições distintas dos complexos 2:1 e 1:1. (**Tabela 16**)

**Tabela 16:** Comparação das composições dos complexos 2:1 e 1:1 para CuL1-CuL3.

Composição (mol)		CuL1			CuL2			CuL3		
2:1	1:1	C (%)	H (%)	N (%)	C (%)	H (%)	N (%)	C(%)	H (%)	N (%)
1	0	55,45	3,78	12,12	50,43	3,17	11,03	54,22	4,01	11,16
0,9	0,1	54,89	3,74	12,00	49,97	3,15	10,93	53,71	3,98	11,05
0,8	0,2	54,28	3,70	11,87	49,46	3,11	10,82	53,16	3,94	10,94
0,7	0,3	53,61	3,66	11,72	48,91	3,08	10,70	52,56	3,89	10,82
0,6	0,4	52,88	3,61	11,56	48,30	3,04	10,56	51,90	3,84	10,68
0,5	0,5	52,08	3,55	11,39	47,63	3,00	10,42	51,17	3,79	10,53
0,4	0,6	51,19	3,49	10,19	46,89	2,95	10,25	50,36	3,73	10,36
0,3	0,7	50,20	3,42	10,98	46,06	2,90	10,07	49,46	3,66	10,18
0,2	0,8	49,10	3,35	10,74	45,13	2,84	9,87	48,45	3,59	9,97
0,1	0,9	47,85	3,26	10,46	44,07	2,77	9,64	47,31	3,50	9,74
0	1	46,44	3,17	10,15	42,87	2,70	9,37	46,00	3,41	9,47
<b>Experimental</b>		<b>53,65</b>	<b>3,64</b>	<b>9,58</b>	<b>52,51</b>	<b>3,30</b>	<b>9,73</b>	<b>56,15</b>	<b>3,75</b>	<b>9,95</b>

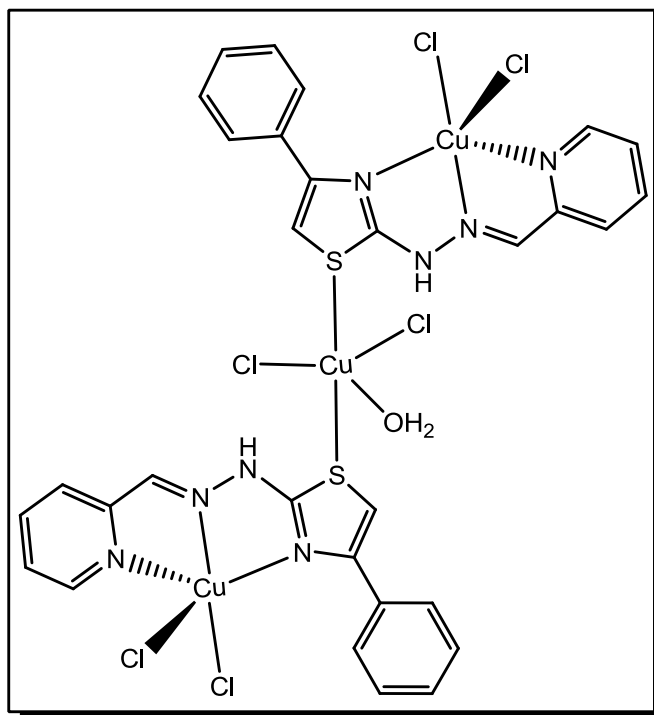
A partir dos valores da tabela, foi possível observar que para CuL1, a proposta mais próxima do valor experimental foi a mistura dos complexos 2:1 e 1:1 na proporção 0,5:0,5, com erro percentual: C (3 %), H (2,53 %) e N (15,8 %). Observa-se que a proposta de uma mistura contendo ambos os complexos apresenta valores de erro mais satisfatórios que a hipótese destes isolados (2:1 ou 1:1, ver tabelas 13 e 14), embora o erro observado para o N ainda esteja acima do aceitável (15,8 %).

Para CuL2, não houve melhora significativa nos valores de erro com a proposição de uma mistura de complexos. Desta forma a razão 2:1 apresentou resultado mais satisfatório.

Para o composto CuL3, a mistura na proporção 0,8:0,2, cujos erros foram: C (5,6%), H (4,8%) e N (9,0%), apresentaram uma leve melhora nos erros do H e N quando comparados com a proporção 2:1 isolada. No entanto, houve piora no erro do C de 3,5 para 5,6%. Vale ressaltar que os valores de erro de C e H na mistura foram mais satisfatórios do que no complexo na proporção 1:1 isolada.

Embora as propostas de mistura dos complexos 2:1 e 1:1 tenham levado a uma melhora em alguns valores de erro quando comparados aos complexos 2:1 e 1:1 isolados, ainda assim não foi possível encontrar uma proposta que satisfizesse as condições para C, H e N ao mesmo tempo.

Para CuL4, levando-se em conta os dados adquiridos da análise de EPR que apontavam para a existência de duas espécies de cobre e também UV-vis, foi proposta a estrutura apresentada abaixo (**Figura 48**).



**Figura 48:** Proposta de estrutura para o composto CuL4.

Os valores de análise elementar teóricos para o composto acima representado são: C (36,69), H (2,67) e N (11,41). Já os experimentais são: C (38,60), H (2,85), N (11,13). O erro estimado para a análise é: C (5,20%), H (6,74 %), N (2,45 %). Sendo assim esta estrutura se apresenta como a proposta mais razoável para CuL4. Outras estruturas foram sugeridas (Anexo 3), mas foram descartadas devido à grande discrepância com os dados experimentais.

Para os compostos CuL5 e CuL6, não foi possível se obter uma proposta razoável para suas estruturas, uma vez que a análise de EPR apontava para uma mistura composta por uma grande variedade de espécies.

#### 4.6 – Ensaios de atividade biológica

Os ensaios realizados com microrganismos tem grande contribuição para pesquisas biológicas, pois são simples e de fácil reprodutibilidade, empregando-se um grande número de células com as mesmas características genéticas. A levedura *Saccharomyces cerevisiae* é um microrganismo simples, não patogênico e de fácil manipulação genética, possui um tempo de geração em condições favoráveis e o seu

crescimento e manutenção não requerem custos elevados. São microrganismos unicelulares com ciclo eucarioto típico e completo, e possuem notável semelhança com as células dos mamíferos, principalmente no que se referem a estruturas macromoleculares, organelas e proteínas. Nesse caso, a levedura *Saccharomyces cerevisiae* é um excelente modelo de sistema eucariótico unicelular relevante para estudos sobre os mecanismos que respondem ao estresse oxidativo [40].

Um dos fatores mais relevantes para o uso da levedura *S. cerevisiae* é o conhecimento da sequência completa do seu genoma. Com isso, a partir de técnicas de engenharia genética e DNA recombinante é possível a construção de cepas de *S. cerevisiae* deficientes em determinado gene de interesse envolvido diretamente ou indiretamente com o metabolismo antioxidante celular; associado ou não a uma patologia que apresenta altos índices de radicais livres em suas células [40].

Geralmente, para se verificar danos celulares nas células de levedura, analisa-se o seu metabolismo em primeira fase exponencial do crescimento, onde as células ainda possuem um mecanismo de defesa intracelular não desenvolvido completamente e, portanto, apresentam-se mais sensíveis a um ambiente oxidativo, tanto para um estudo de moléculas potencialmente citotóxicas, quanto para um estudo de moléculas com potencial atividade antioxidante [40].

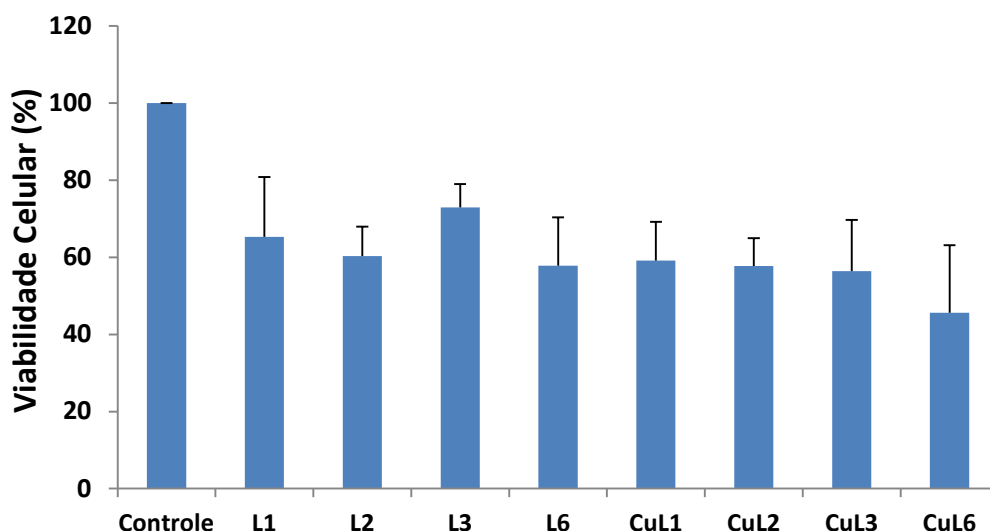
#### **4.6.1- Discussão dos testes biológicos**

No experimento de inibição do crescimento, as células de levedura permaneceram por 22h em contato com os ligantes e os complexos. A avaliação dos dados mostrou que apenas L1 apresenta diferença de crescimento quando comparado com o controle, revelando uma pequena diminuição na taxa de crescimento celular. Observou-se também que entre os ligantes L2, L3 e L6 e também todos os complexos não há diferença significativa no crescimento celular quando comparados com o controle. Já para o ligante L1 observou-se diferença quando comparado com o controle, revelando que há uma pequena diminuição no crescimento. Neste experimento foi utilizado o peróxido de hidrogênio como um controle de toxidez para as células. dessas células. A **Tabela 17** apresenta os valores das taxas de crescimento celular em função do tempo frente aos ligantes e complexos e também estes, comparados com peróxido de hidrogênio.

**Tabela 17:** Taxa de crescimento celular em função do tempo para L1-L3 e L6.

Concentrações (mg/ml)	Tempo				
	0h	1h	2h	21h	22h
<b>Controle</b>	0,70 ± 0,13	1,11 ± 0,13	1,54 ± 0,19	4,80 ± 0,37	5,28 ± 0,02
<b>Peróxido</b>	0,70 ± 0,13	0,97 ± 0,04	1,18 ± 0,12	3,04 ± 0,15	3,34 ± 0,35
<b>L1</b>	0,68 ± 0,29	1,49 ± 0,45	1,39 ± 0,39	4,73 ± 0,76	4,87 ± 0,06
<b>L2</b>	0,58 ± 0,12	1,41 ± 0,39	1,56 ± 0,42	4,76 ± 0,53	5,25 ± 0,12
<b>L3</b>	0,54 ± 0,03	1,42 ± 0,53	1,42 ± 0,37	4,72 ± 0,59	5,02 ± 0,11
<b>L6</b>	0,58 ± 0,12	1,59 ± 0,08	1,49 ± 0,33	4,74 ± 0,40	5,07 ± 0,27
<b>CuL1</b>	0,68 ± 0,25	0,80 ± 0,01	1,02 ± 0,04	4,33 ± 0,34	5,18 ± 0,44
<b>CuL2</b>	0,71 ± 0,21	0,98 ± 0,27	1,35 ± 0,42	4,27 ± 0,51	5,51 ± 0,33
<b>CuL3</b>	0,71 ± 0,21	1,16 ± 0,43	1,39 ± 0,37	4,24 ± 0,40	5,37 ± 0,64
<b>CuL6</b>	0,71 ± 0,21	1,04 ± 0,29	1,42 ± 0,37	4,06 ± 0,79	5,22 ± 0,59

No experimento de viabilidade celular (**Figura 49**) as células de levedura permaneceram por 2h em contato com os ligantes L1, L2, L3 e L6 e também com os complexos CuL1, CuL2, CuL3 e CuL6, e o teste estatístico para este ensaio mostrou que não há diferença significativa entre todos os ligantes e todos os complexos no que diz respeito ao tempo de sobrevivência das células, apenas revela que todos diminuem o tempo sobrevivência após o período de incubação.

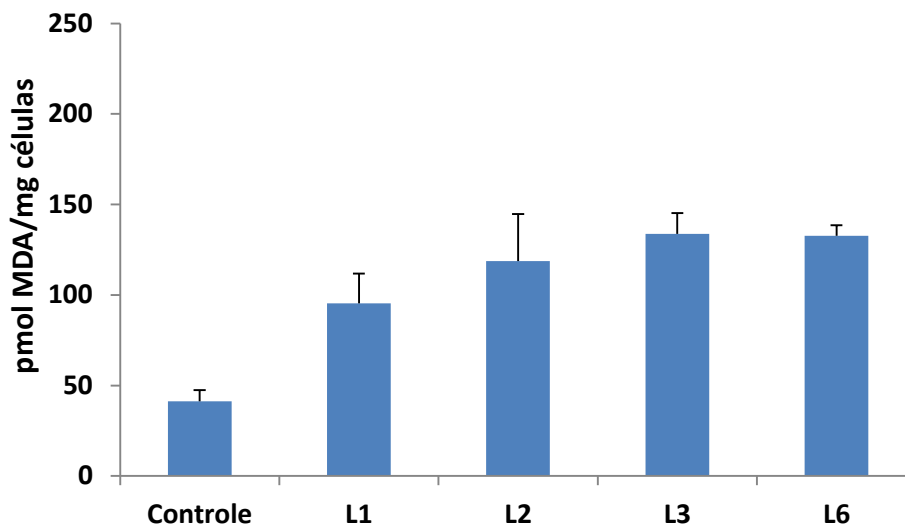


**Figura 49:** Dados estatísticos do experimento de viabilidade celular.

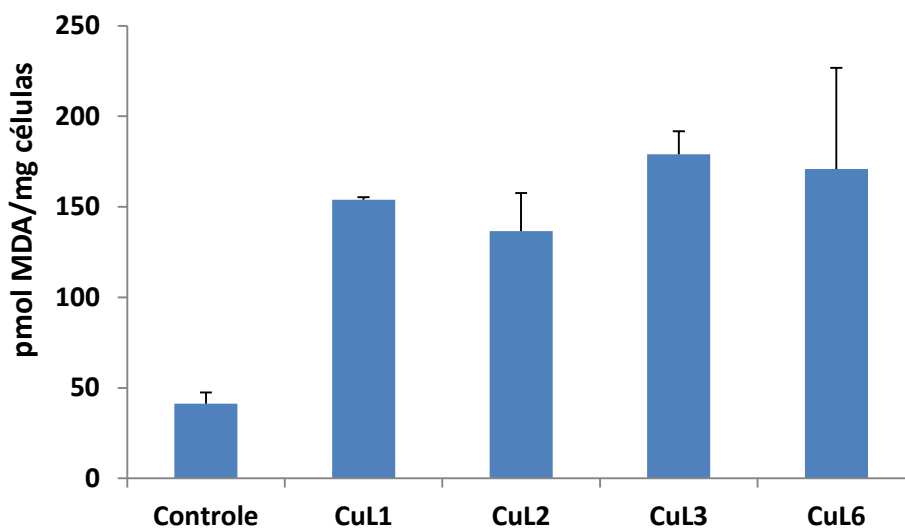
No experimento de peroxidação lipídica, que consiste em analisar os danos causados as membranas celulares, as cepas de levedura permaneceram por 22h em contato com os ligantes e os complexos. A partir da análise primeiro gráfico (**Figura 50**) a análise estatística permitiu observar que todos os ligantes apresentam atividade diferente do controle mostrou e que os ligantes L3 e L6 são mais tóxicos para as células do que o L1. Por meio da análise do segundo gráfico foi possível observar que todos os complexos (**Figura 51**) apresentaram maior toxidez do que as células controle e também do que os ligantes isolados. O complexo CuL3 foi o que apresentou maior toxidez dentre todos os compostos. Conclusões não podem ser tiradas sobre o CuL6, pois apresenta o maior erro, e segundo a análise estatística ele não é diferente do CuL1 e do CuL2.

As Figuras 43 e 44 abaixo apresentam os gráficos com os dados estatísticos para o experimento de peroxidação lipídica utilizando os ligantes L1, L2, L3, L6 e os complexos CuL1, CuL2, CuL3 e CuL6.





**Figura 50:** Dados do experimento de peroxidação lipídica para os ligantes.



**Figura 51:** Dados do experimento de peroxidação lipídica para os complexos.

# CAPÍTULO 5

## CONCLUSÃO

Tendo em vista os dados obtidos por meio das análises foi possível concluir que os ligantes L1-L6 apresentaram capacidade coordenante com  $\text{Cu}^{\text{II}}$ . As sínteses apresentaram-se reprodutíveis e não exigiram condições especiais de trabalho. De acordo com os resultados obtidos pelas técnicas de análise foi possível verificar que a metodologia utilizada conduziu à formação de uma mistura de complexos em todos os casos, para  $\text{CuL1-CuL6}$ . Por meio dos dados de análise elementar (CHN), espectroscopia eletrônica e principalmente EPR foi sugerida a formação de uma mistura dos complexos contendo as razões 2:1 e 1:1 metal/ligante e que estes se apresentam em proporções distintas em cada caso. Para estes complexos foi proposto ainda possibilidades de coordenação tanto pelos átomos de nitrogênio tiazol e azometino como também via enxofre. Por intermédio dos cálculos de modelagem realizados neste trabalho foi possível concluir que as reatividades, ou o caráter básico dos ligantes estão associadas aos valores de suas energias, desta forma os ligantes L5 e L6 apresentaram maior caráter básico e os ligantes L2 e L4, o menor.

Para a reação de L4 com  $\text{Cu}^{\text{II}}$ , além dos pontos de coordenação mencionados, ainda foi possível verificar coordenação via átomo de nitrogênio do anel piridínico. Para este complexo foi sugerida estrutura contendo núcleos de cobre distintos onde a aparecia a razão 3:2 ligante/metá. Para os compostos  $\text{CuL5}$  e  $\text{CuL6}$  assim como nos casos anteriores as análises apontavam para a existência de mais de um núcleo de cobre, mas devido a grande variedade de produtos obtidos nas reações não foi possível propor um estrutura para estes complexos. Em todos os casos até então as tentativas de cristalização não apresentaram sucesso, provavelmente por causa da presença de mais de uma espécie no meio.

As análises biológicas realizadas para os compostos revelaram que para o teste de inibição de crescimento, o ligante L1 apresentou o resultado mais satisfatório quando comparados com o controle, ao contrário dos demais compostos que não obtiveram taxas diferentes do controle. O teste de viabilidade celular revelou que tanto os complexos como os ligantes diminuem o tempo de sobrevida das células após

incubação, e por fim observou-se pelo teste de peroxidação lipídica que os ligantes L3 e L6 e o complexo CuL3 demonstraram maior toxidez para as células de levedura.

## PERSPECTIVAS

- 1- Realização da síntese utilizando metodologia que possibilite a formação de produto único;
- 2- Estudar novos métodos de cristalização com a finalidade de se obter estruturas cristalinas para os complexos CuL1-CuL6;
- 3- Refazer os testes biológicos com os produtos puros.

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Shivarama. H. S. B.; Malini. V. K.; Sooryanarayana. B.; Sarojini. K. B.; Kumari. S. N. Synthesis of some new 2,4-disubstituted thiazoles as possible antibacterial and anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 313-318.
- [2] Harnett. J. J.; Roubert. V.; Dolo. C.; Charnet. C.; Spinnewyn. B.; Cornet. S.; Rolland.; Marin. G. J.; Bigg. D.; Chabrier. E. P. Phenolic thiazoles as novel orally-active neuroprotective agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 157-160.
- [3] Hassan. G. S.; Shahenda. M. E.; Fatmah. A. M.; Hussein. I. E. Substituted thiazoles VII. Synthesis and antitumor activity of certain 2-(substituted amino)-4-phenyl-1,3-thiazole analogs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6318-6323.
- [4] Fatmah A.M.; Hassan. S. G.; Shahenda. M. E.; Hussein. I. E. Substituted thiazoles V. Synthesis and antitumor activity of novel thiazolo[2,3-b]quinazoline and pyrido[4,3-d]thiazolo[3,2-a]pyrimidine analogues. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 65-72.
- [5] Andreani, A.; Burnelli, S.; Granaiola, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Varoli, L.; Calonghi, N.; Cappadone, C.; Farruggia, G.; Zini, M.; Stefanelli, C.; Masotti, L.; Radin, N. S.; Shoemaker, R. H. New antitumor imidazo[2,1-b]thiazole guanyldrazones and analogues. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 809–816.
- [6] El-Messery. M. S.; Hassan. S. G.; Al-Omary. A. M. F.; El-Subbagh. I. H. Substituted thiazoles VI. Synthesis and antitumor activity of new 2-acetamido- and 2 or 3-propanamido-thiazole analogs. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 615-625.
- [7] Andreani. A.; Granaiola. M.; Leoni. A.; Locatelli. A.; Morigi. R.; Rambaldi. M. Synthesis and antitubercular activity of imidazo[2,1-b]thiazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 743-746.

- [8] Branowska. D.; Farahat. A.; Kumar. A.; Wenzler. T.; Brun.R.; Liu. Y.; W. David Wilson. W. D.; Boykin. W. D. Synthesis and antiprotozoal activity of 2,5 bis[amidinoaryl]thiazoles. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3551-3558.
- [9] Cardoso. O. V. M.; Siqueira. P. R. L.; Silva. B. E.; Costa. B. L.; Hernandez. Z. M.; Rabello. M. M.; Ferreira. S. R.; Cruz. F. L.; Moreira. M. R. D.; Pereira. A. R. V.; Castro. B. A. C. M.; Bernhardt. V. P.; Leite. L. C. A. 2-Pyridyl thiazoles as novel anti-Trypanosoma cruzi agents: Structural design, synthesis and pharmacological evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *86*, 48-59.
- [10] Siddiqui. N.; Arshad. F. M.; Ahsan. W.; Alam. S. M. Thiazoles: A Valuable Insight into the Recent Advances and Biological Activities. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research.* **2009**, *1*, 136-143.
- [11] Souza. M. Métodos de obtenção e aplicações sintéticas de tiazóis, uma importante classe de compostos heterocíclicos. *Quim. Nova.* **2005**, *28*, 77-84.
- [12] Shiradkar. R. M.; Akula. C. K.; Dasari. V.; Baru. V.; Chiningiri. B.; Santosh Gandhi. S.; Ranjit Kaur. R. Clubbed thiazoles by MAOS: A novel approach to cyclin-dependent kinase 5/p25 inhibitors as a potential treatment for Alzheimer's disease. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2601-2610.
- [13] Moreira. M. R. D.; Costa. M. P. S.; Hernandez. Z. M. Structural Investigation of Anti-Trypanosomacruzi 2-Iminothiazolidin-4-ones Allows 142 the Identification of Agents with Efficacy in Infected Mice. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10918-10936.
- [14] Filho. G. B. O. Planejamento estrutural, síntese e avaliação das propriedades tripanocidas de 4-tiazolinonas e seus análogos estruturais do tipo 1,3-tiazóis. Dissertação de mestrado. Recife-PE, **2013**.
- [15] Gomes. P. A. T. M. Síntese e Avaliação da Atividade Anti-Trypanosoma cruzi de Inéditas Tiazolil-Hidrazonas. Dissertação de mestrado Recife-PE, **2013**.

- [16] Peng-Cheng. Lv.; Wang. R-K.; Yang. Y.; Mao. J-W.; Jin Chen, Jing Xiong. J.; Zhu. L-H. Design, synthesis and biological evaluation of novel thiazole derivatives as potent FabH inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6750-6754.
- [17] Alam. S. M.; Liu. L.; Lee. E-Y.; Lee. U-D. Synthesis, Antibacterial Activity and Quantum-Chemical Studies of Novel 2-Arylidenehydrazinyl-4-arylthiazole Analogues. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 568-573.
- [18] Aliabadi. A.; Shamsa. F.; Ostad. N. S.; Emami. S.; Shafiee. A.; Davoodi. J.; Foroumadi. A. Synthesis and biological evaluation of 2-phenylthiazole-4-carboxamide derivatives as anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5384-5389.
- [19] Fallah-Tafti. A.; Alireza Foroumadi. A.; Tiwari. R.; Shirazi. N. A.; Hangauer. G. D.; Bu. Y.; Akbarzadeh. T.; Parang. K.; Shafiee. A. Thiazolyl N-benzyl-substituted acetamide derivatives: Synthesis, Src kinase inhibitory and anticancer activities. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4853-4858.
- [20] Lefranc. F.; Xu. Z.; Burth. P.; Mathieu. V.; Revelant . G.; Faria. C. V. M.; Noyon. C.; Garcia. G. D.; Dufour. D.; Bruyère. C.; Albuquerque. G. F. C.; Antwerpen. V. P.; Rogister. B.; Hesse. S.; Kirsch. G.; Kiss. R. 4-Bromo-2-(piperidin-1-yl)thiazol-5-yl-phenyl methanone (12b) inhibits Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase and Ras oncogene activity in cancer cells. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 213-223.
- [21] Ignat. A.; Lovasz. T.; Mihai Vasilescu. M.; Fischer-Fodor. E.; Tatomir. B. C.; Cristea. C.; Silaghi-Dumitrescu. L.; Zaharia. V. Heterocycles 27. Microwave Assisted Synthesis and Antitumour Activity of Novel Phenothiazinyl-Thiazolyl-Hydrazine Derivatives. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2012**, *345*, 574-583
- [22] Kolodina. A. A.; Ganonenko. I. N.; Lesin. V. A. Synthesis of 3,4-dihydro-2h-imidazo-[2,1-b][1,3,4]thiadiazines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 1202-1209.
- [23] Gaponenko. I. N.; A. A. Kolodina. A. A.; Lesin. V. A.; Kurbatova. V. S. Intramolecular cyclization of S-alkyl derivatives o aminomercaptoimidazoles and –

benzimidazoles as a method for the annulation of the thiadiazine ring. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, *64*, 1154-1160.

[24] Cotton. F. A, Wilkinson. G. *Advanced Inorganic Chemistry: a comprehensive text.* 5th ed. New York: John Wiley & Sons, **1988**.

[25] Jones, J. C. *A Química dos elementos dos Blocos d e f.* Bookman. p 107 -127, **2002**.

[26] Huheey, E. J. *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity.* 2 th ed. Harper International Edition (1978),

[27] Zahid H. Chohan. H. Z.; Kausar. S. Synthesis, characterization and biological properties of tridentate nno, nns and nnn donor thiazole-derived furanyl, thiophenyl and pyrrolyl schiff bases and their Co(II), Cu(II), Ni(II) and Zn(II) metal chelates. *Metal-Based Drugs.* **2000**, *7*, 17-22.

[28] Zahid, H. C. Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Metal chelates with some thiazole derived schiff-bases'. Their synthesis, characterization and bactericidal properties. *Metal-Based Drugs.* **1999**, *6*, 75-80.

[29] Chaviara. Th. A.; Cox. J. P.; Repana. H. K.; R.M. Papi. M. R.; Papazisis. T. K.; Zambouli . D Kortsaris. H. A.; Kyriakidis. A. D.; Bolos. A. C. Copper(II) Schiff base coordination compounds of dien with heterocyclic aldehydes and 2-amino-5-methylthiazole: synthesis, characterization, antiproliferative and antibacterial studies. Crystal structure of Cudien OOC12. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 1271-1283.

[30] Alez-Alvarez. G. M.; Alzuet. G.; Borr. J.; Agudo. C. L.; Garcia-Granda. S.; Bernardo. M. M. J. Strong protective action of Copper(II) N-substituted sulfonamide complexes against reactive oxygen species. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 189-198.

[31] Bolos, C. A. Synthesis, characterization, toxicity, cytogenetic and in vivo antitumor studies of 1,1-dithiolate Cu(II) complexes with di-, tri-, tetra- amines and 1,3-thiazoles. Structure–activity correlation. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3142-3151.

- [32] Grozav. A.; Balacescu. O.; Balacescu. L.; Cheminel. T.; Berindan-Neagoe. I.; Therrien. B. Synthesis, anticancer activity and Genome profiling of thiazolo arene ruthenium complexes. *J. Met. Chem.* **2015**, *58*, 8475-8490.
- [33] Frija. T. M. L.; Pombeiro. L. J. A.; Kopylovich. N. M. Coordination chemistry of thiazoles, isotiazoles and thiodiazoles. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *308*, 32-55.
- [34] Bharti. K. S.; Singh. K. S. Design, synthesis and biological evaluation of some novel benzylidene-2-(4-phenylthiazol-2-yl) hydrazines as potential anti-inflammatory agents. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 1004–1015.
- [35] Dash. D. C.; Mahapatra. A.; Jena. P.; Naik. S. K.; Mishra. U. K. Synthesis and characterization of some transition metal complexes with 4-(phenyl/p-bromophenyl)thiazolyl hydrazine of furfural. *J. Indian Chem. Soc.* **2007**, *84*, 1092-1095.
- [36] SHIH. H-M.; SU. S-Y.; WU. L-C. Syntheses of Aromatic Substituted Hydrazino-thiazole Derivatives to Clarify Structural Characterization and Antioxidant Activity between 3-Arylsydnonyl and Aryl Substituted Hydrazino-thiazoles. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1126-1135.
- [37] Tuzimoto. P. A. Síntese, Caracterização e Estudo das Propriedades Mesomórficas e Fotofísicas de Compostos Contendo as Unidades tiadiazolfenantrolina, antraquinona, tiadiazol e tiazol. Dissertação de mestrado. Florianópolis **2014**.
- [38] Oliveira. M. S.; Silva. P. B. J.; Hernandez. Z. M.; Lima. A. C. M.; Galdino. L. S.; Pitta. R. I. Estrutura, reatividade e propriedades biológicas de hidantoínas. *Quim. Nova.* **2008**, *31*, 614-622.
- [39] Vugman, V. N; Herbst, H. M. Fundamentos e Aplicações da Ressonância Magnética Nuclear: Introdução à Ressonância Paramagnética Eletrônica de onda contínua. Aplicações ao estudo de complexos de metais de transição. *AUREMN. N. 3*, **2007**.



[40] Mariani, D. Citotoxicidade e função do sistema de defesa antioxidante durante a exposição a cisplatina no modelo *Saccharomyces cerevisiae*. Dissertação de mestrado. Rio de Janeiro **2008**.

# ANEXOS

## ANEXO 1

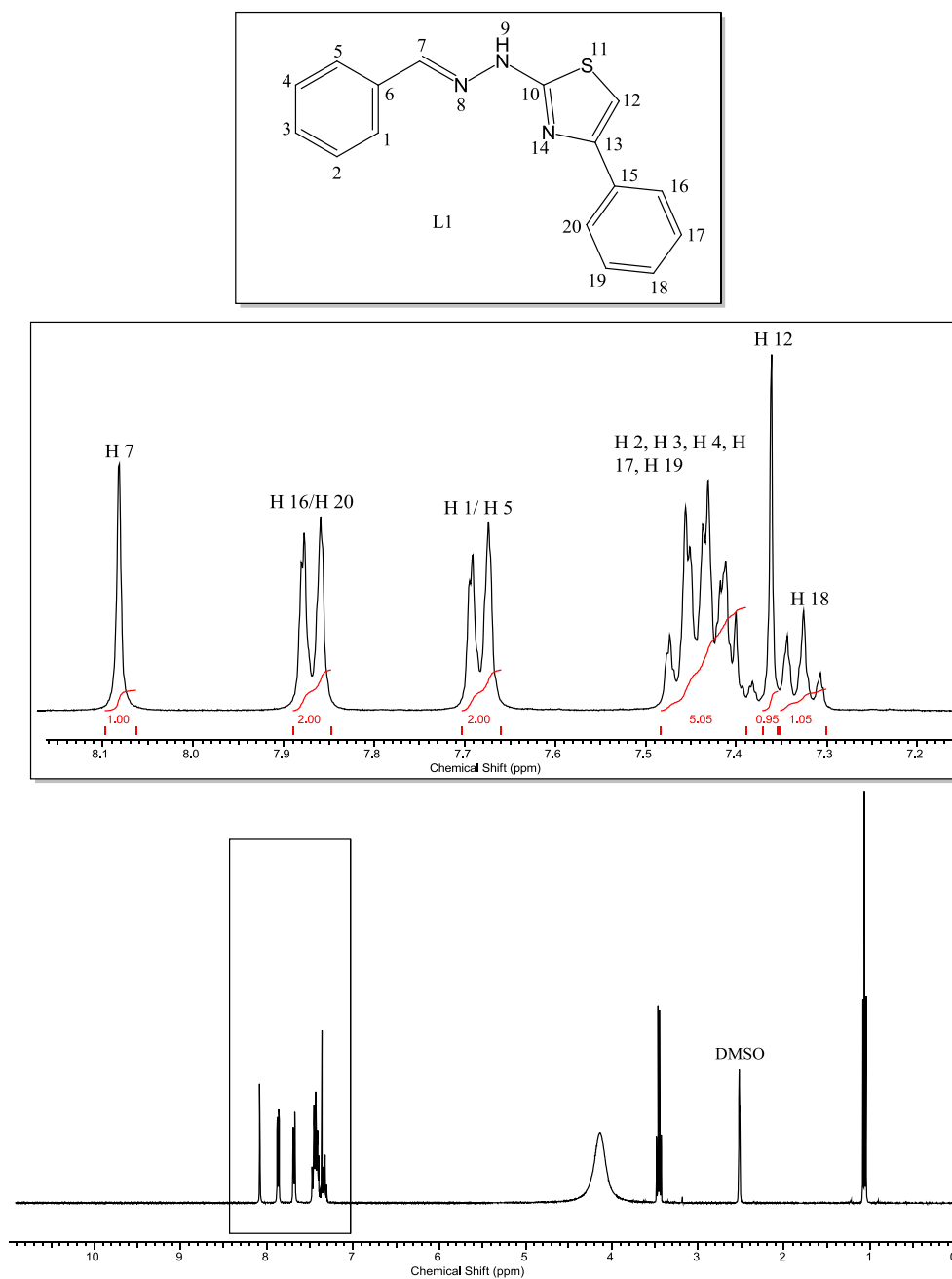
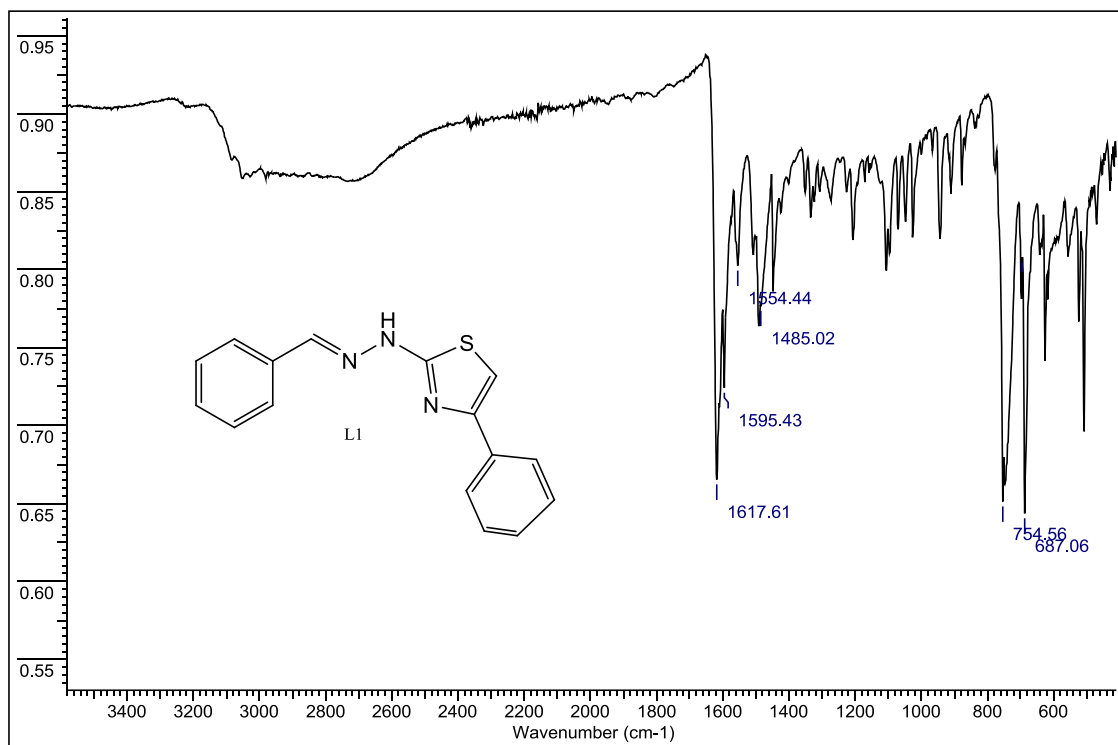
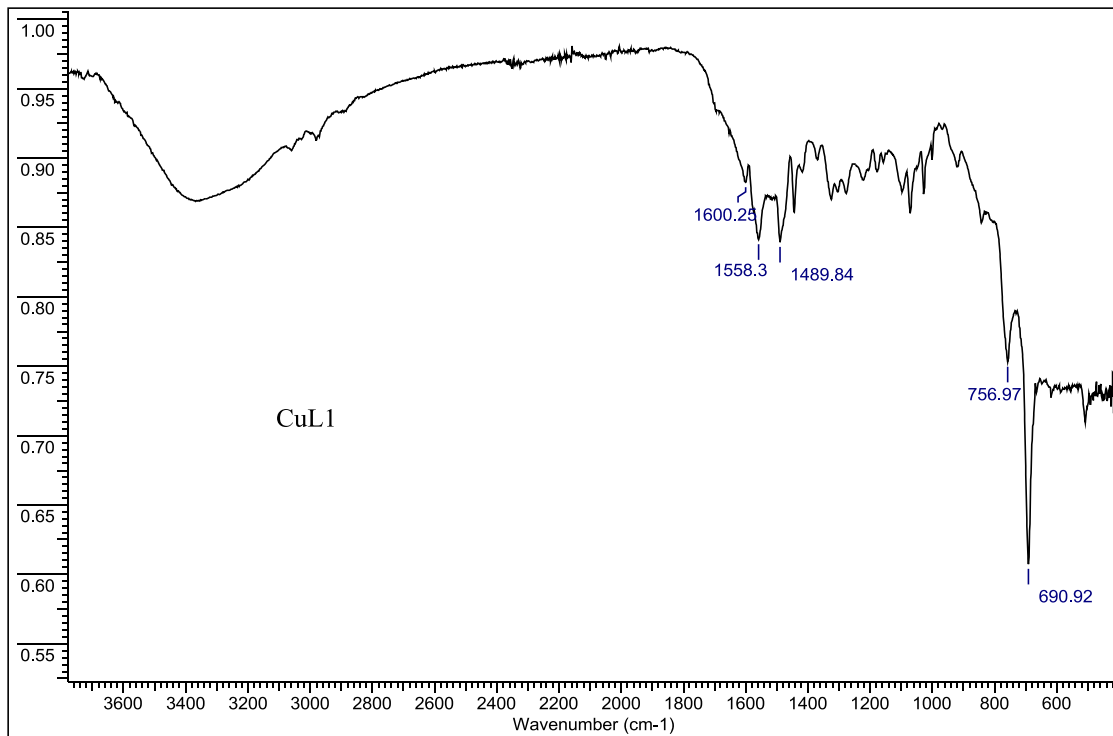


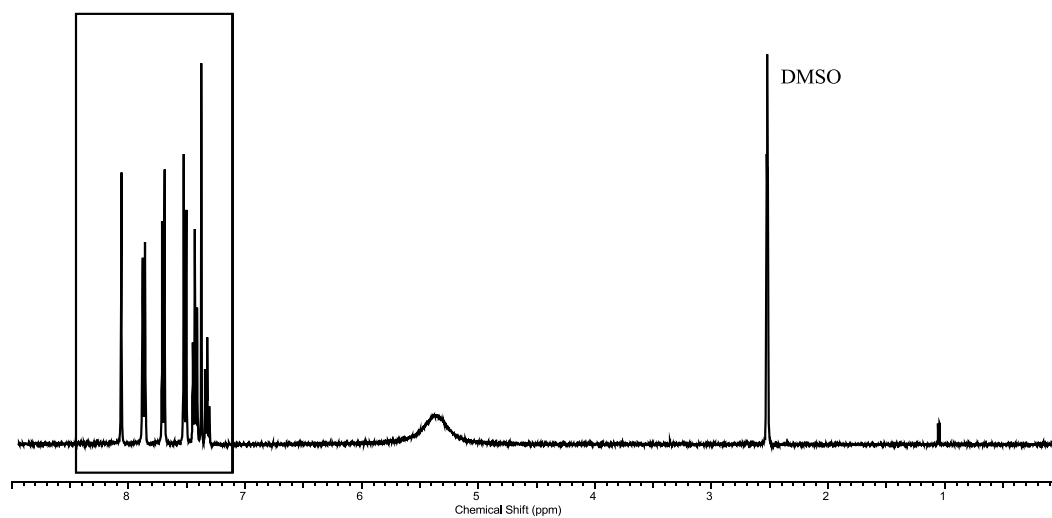
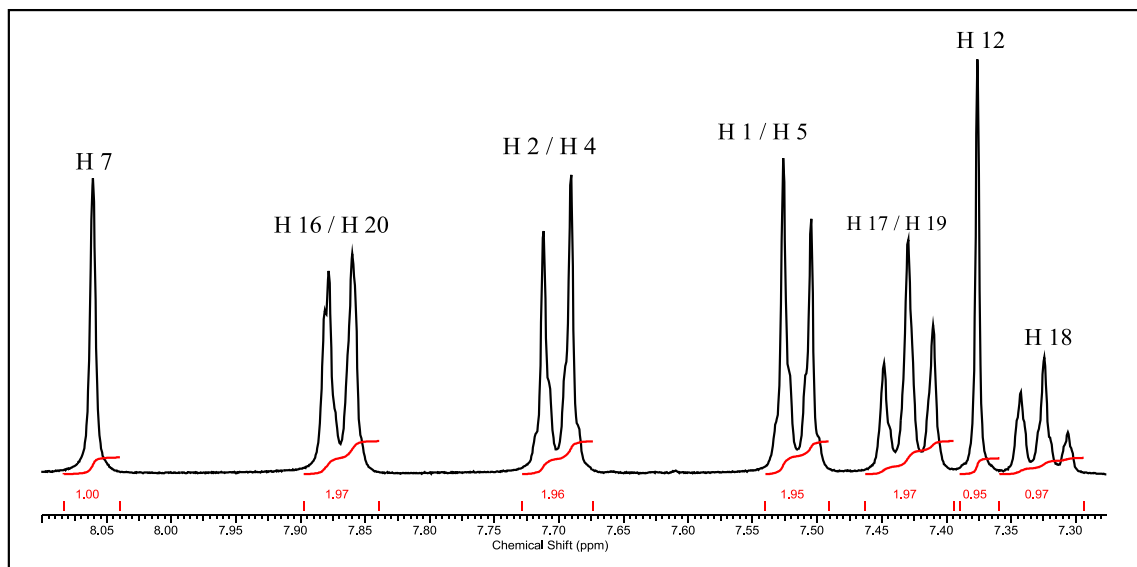
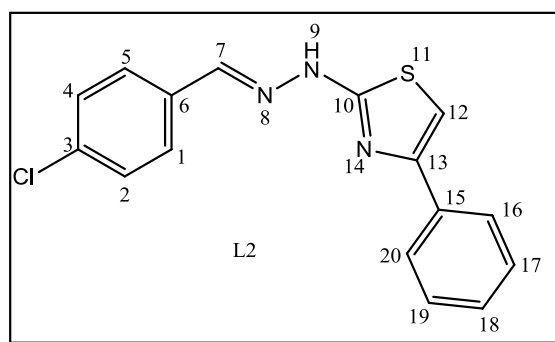
Figura A1: Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-d}_6$  do ligante L1



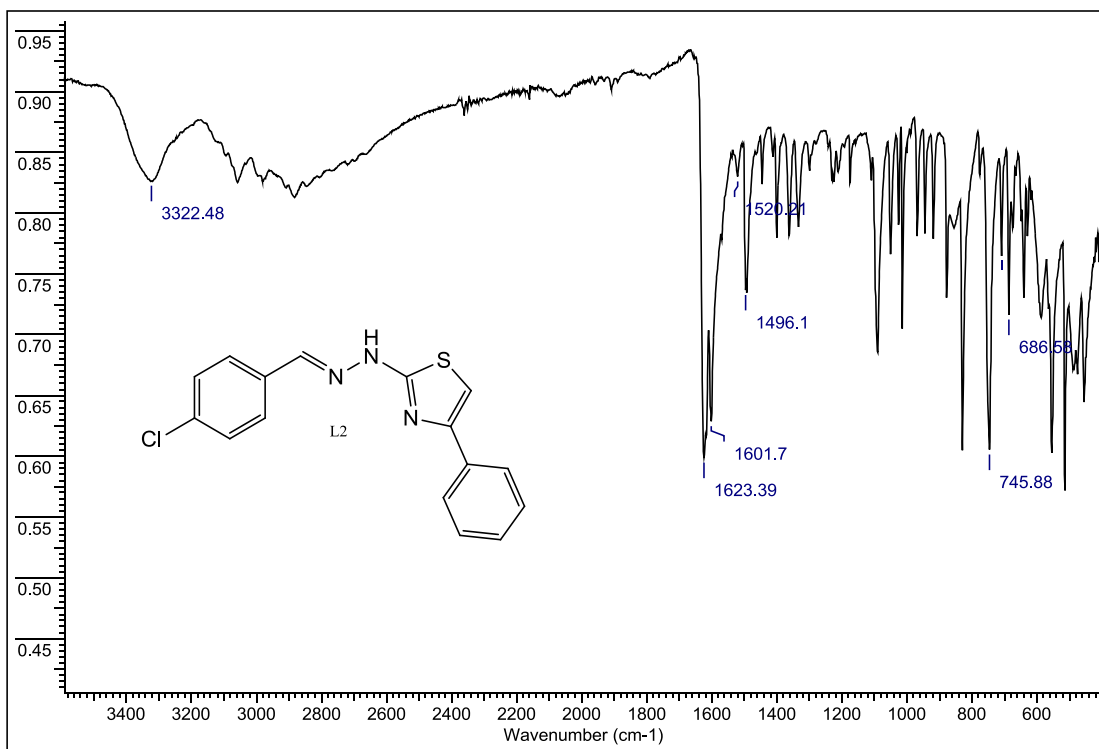
**Figura A2:** Espectro de infravermelho do ligante L1.



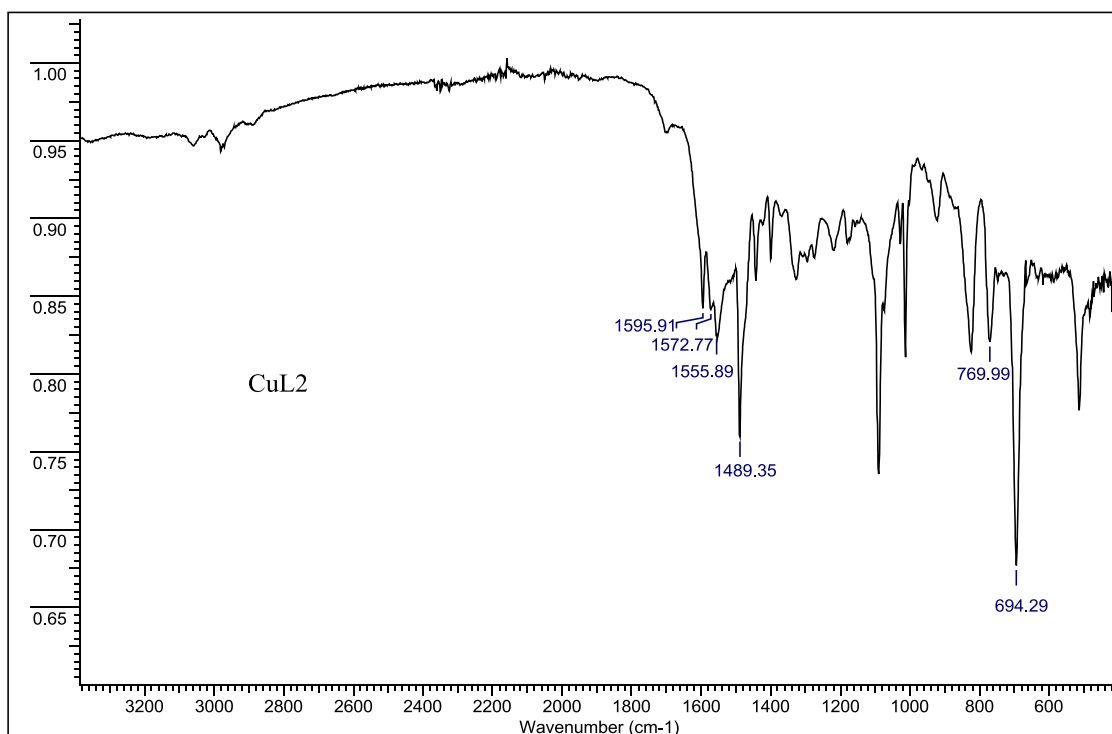
**Figura A3:** Espectro de infravermelho do complexo CuL1



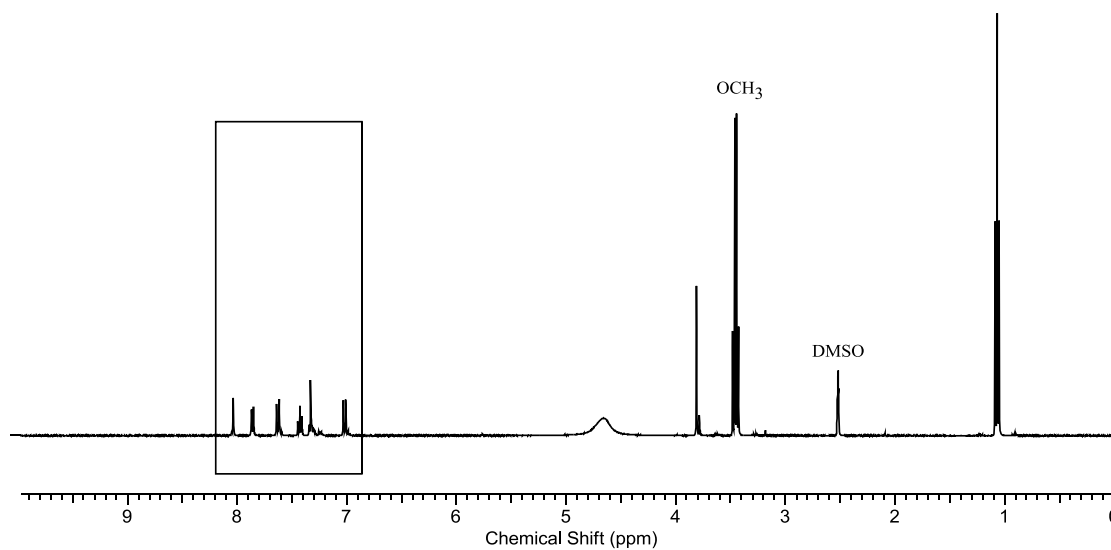
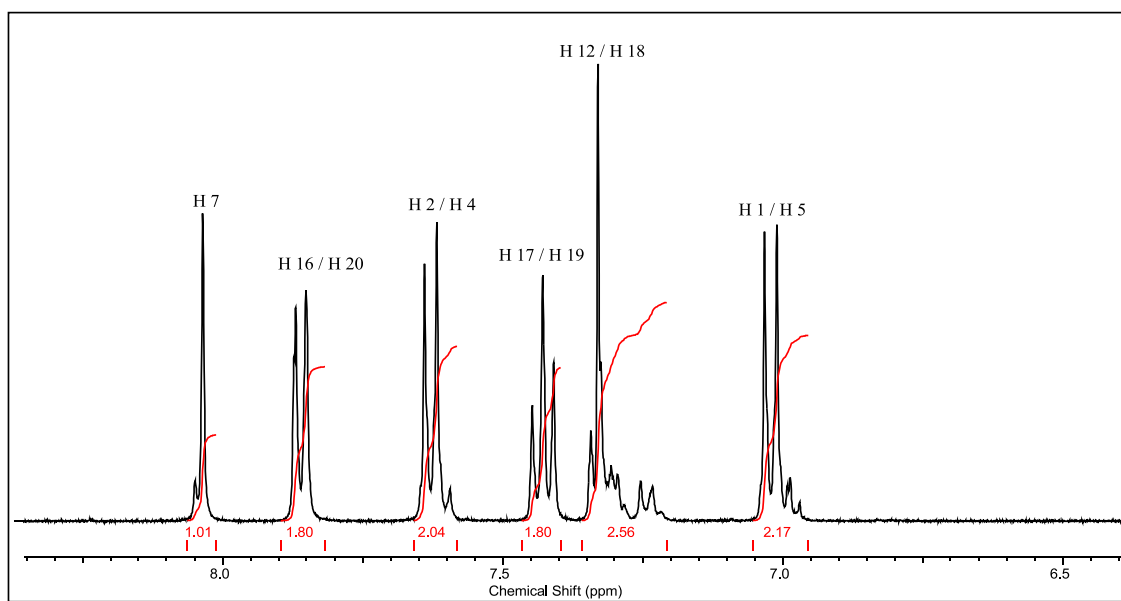
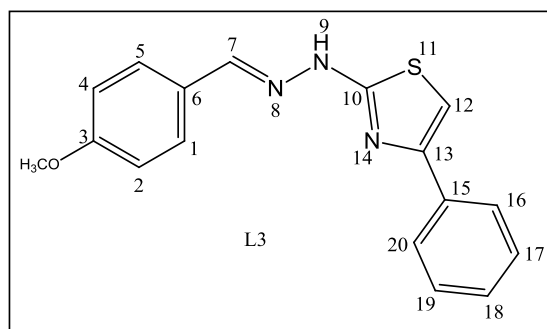
**Figura A4:** Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-d}_6$  do ligante L2.



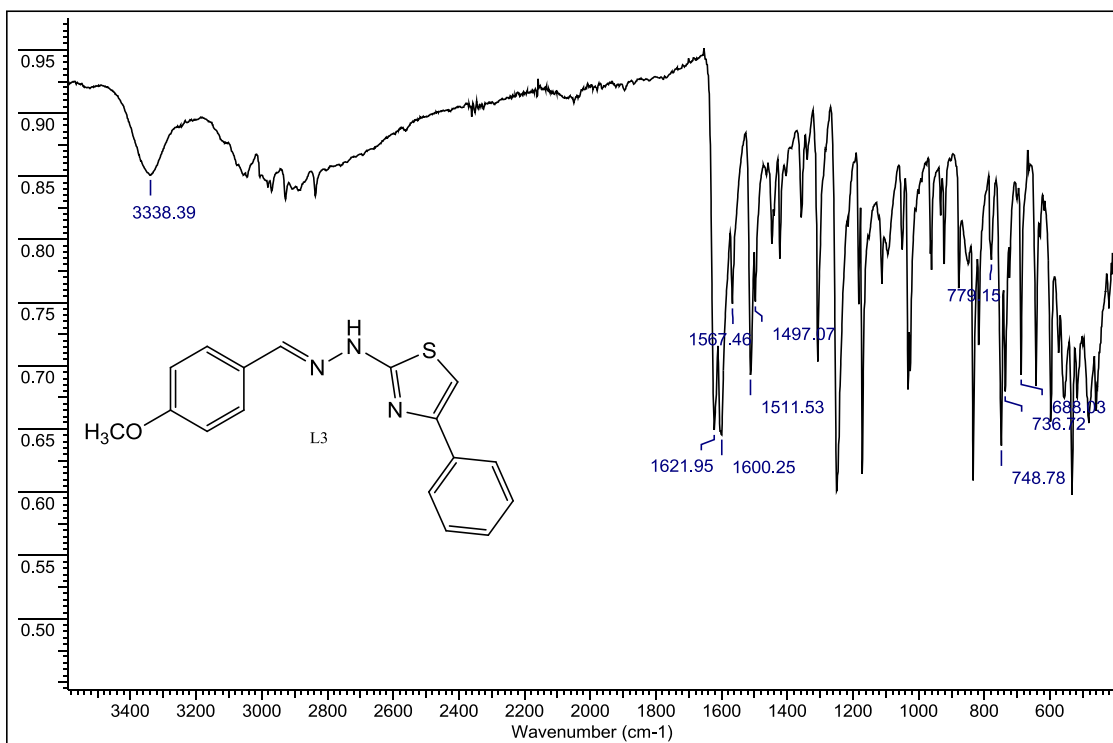
**Figura A5:** Espectro de infravermelho do ligante 2.



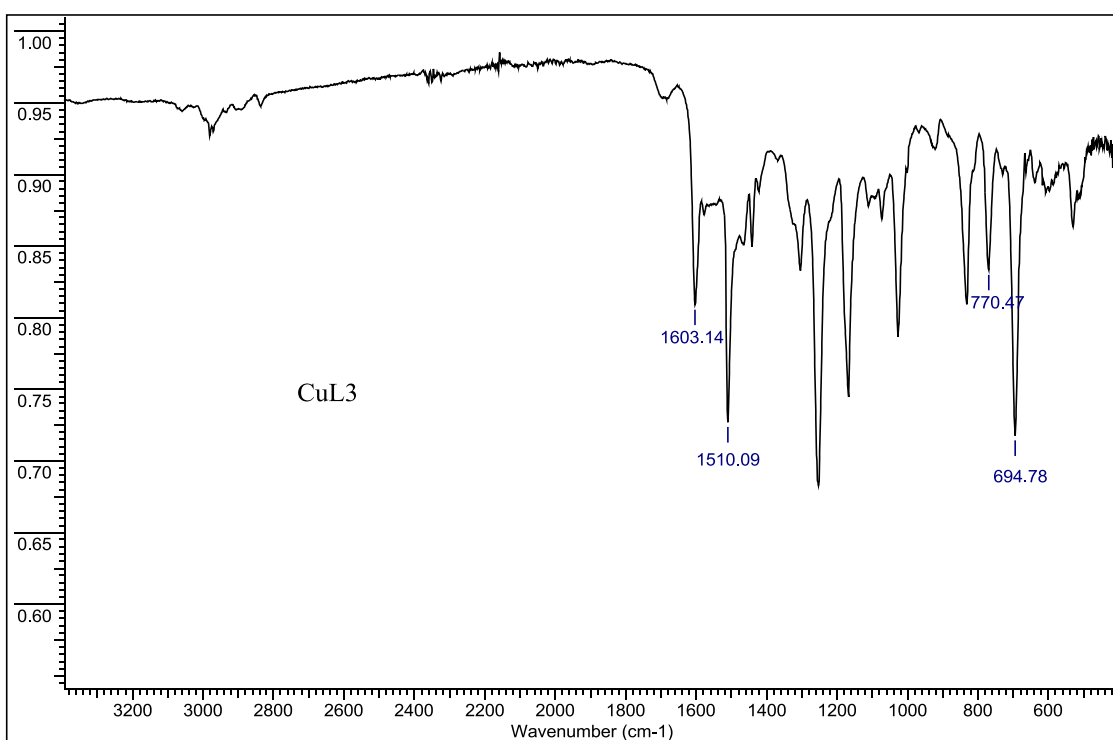
**Figura A6:** Espectro de infravermelho do complexo CuL2.



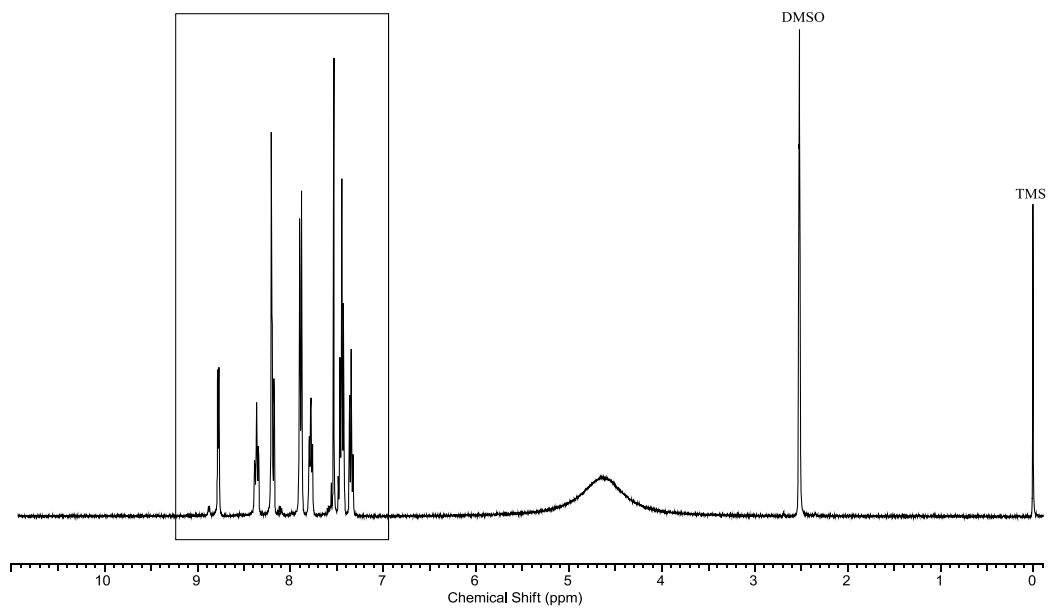
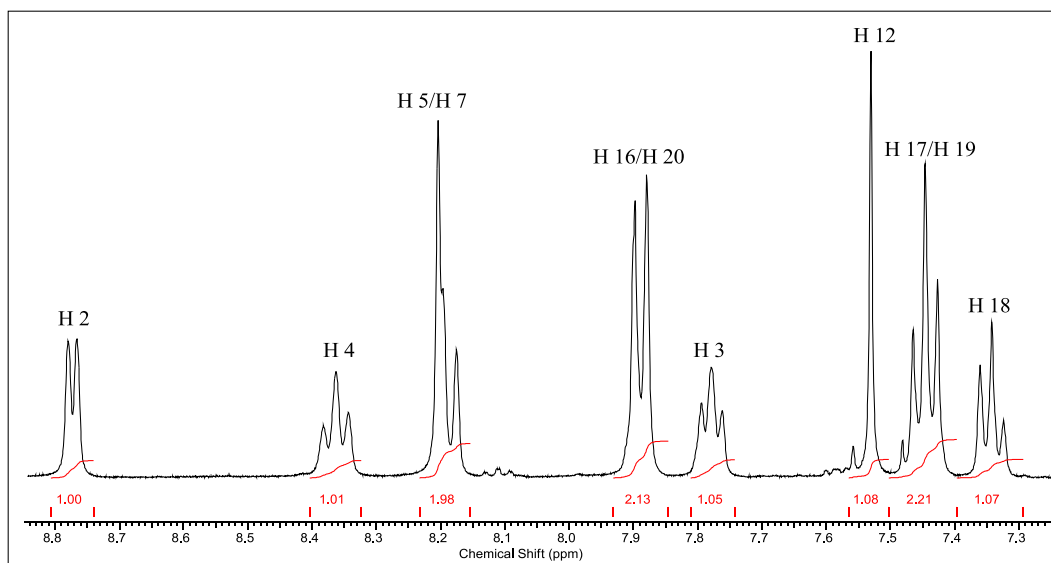
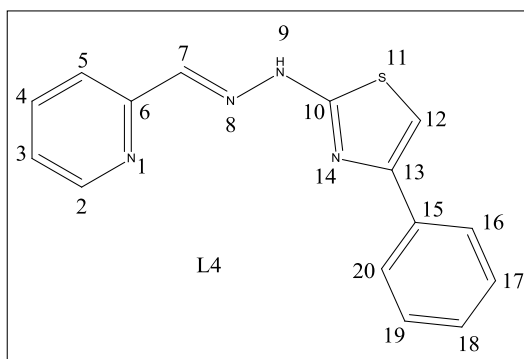
**Figura A7:** Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-d}_6$  do ligante L3.



**Figura A8:** Espectro de infravermelho do ligante L3.



**Figura A9:** Espectro de infravermelho do complexo CuL3.



**Figura A10:** Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-d}_6$  do ligante L4.



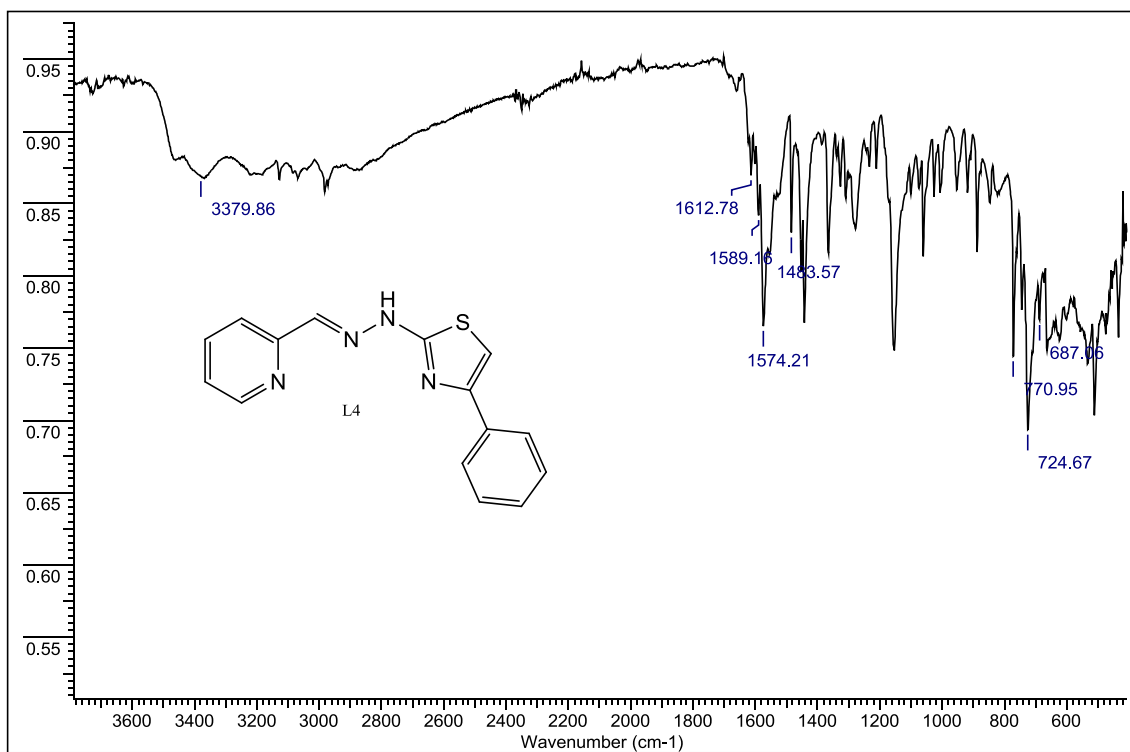


Figura A11: Espectro de infravermelho do ligante L4.

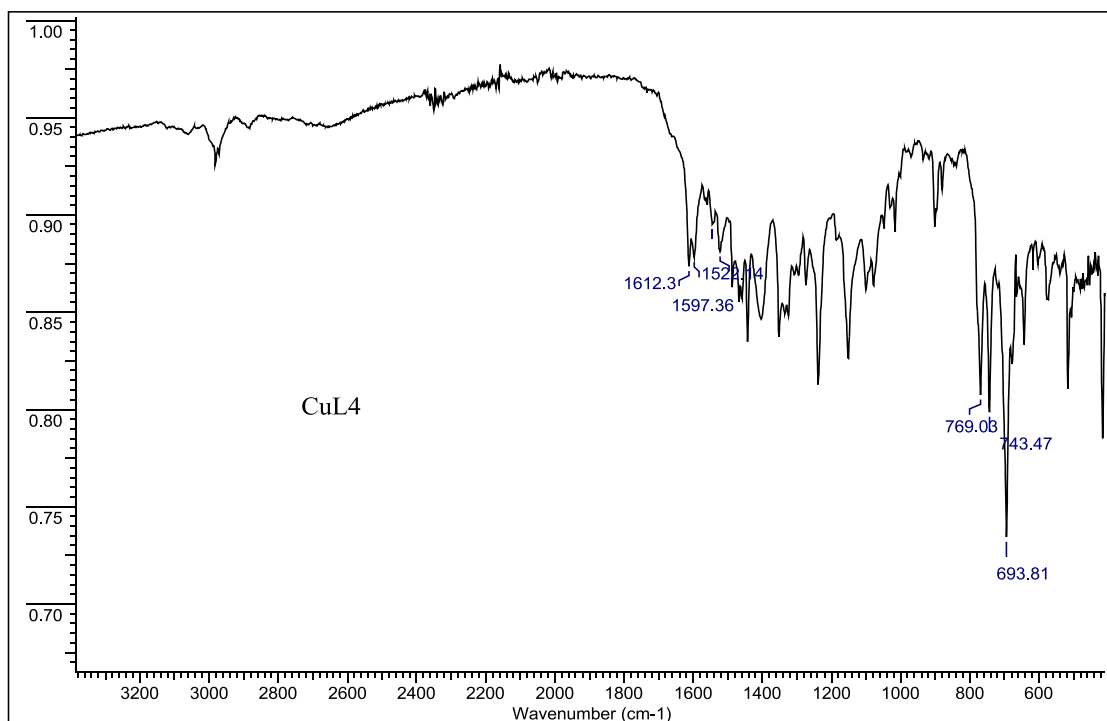
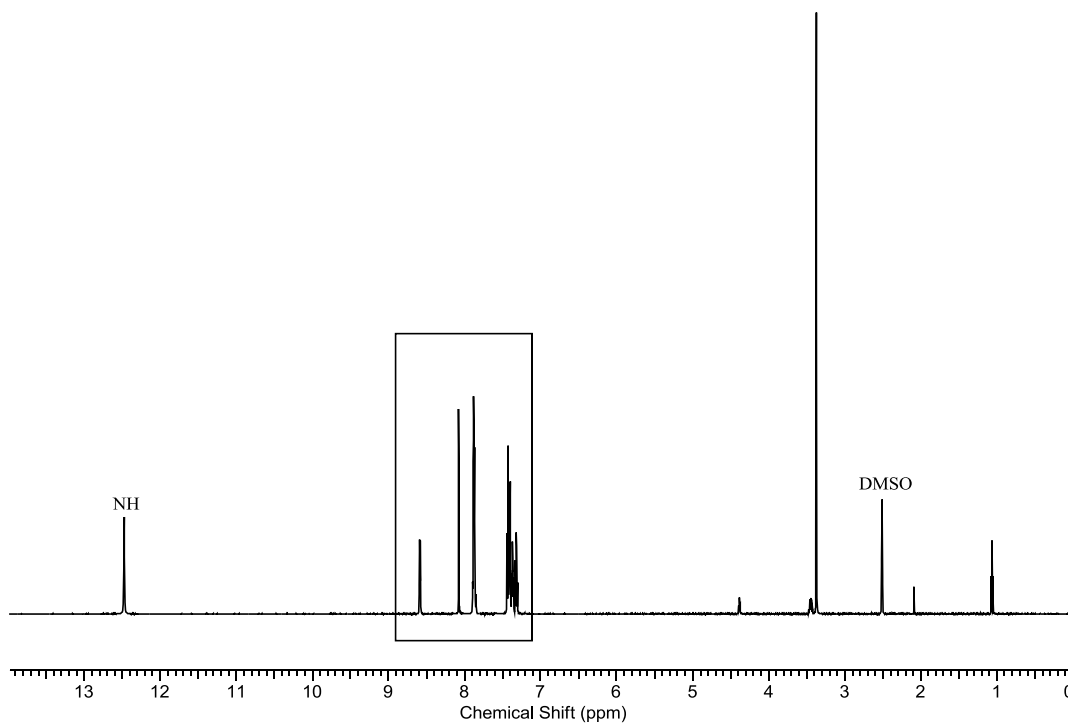
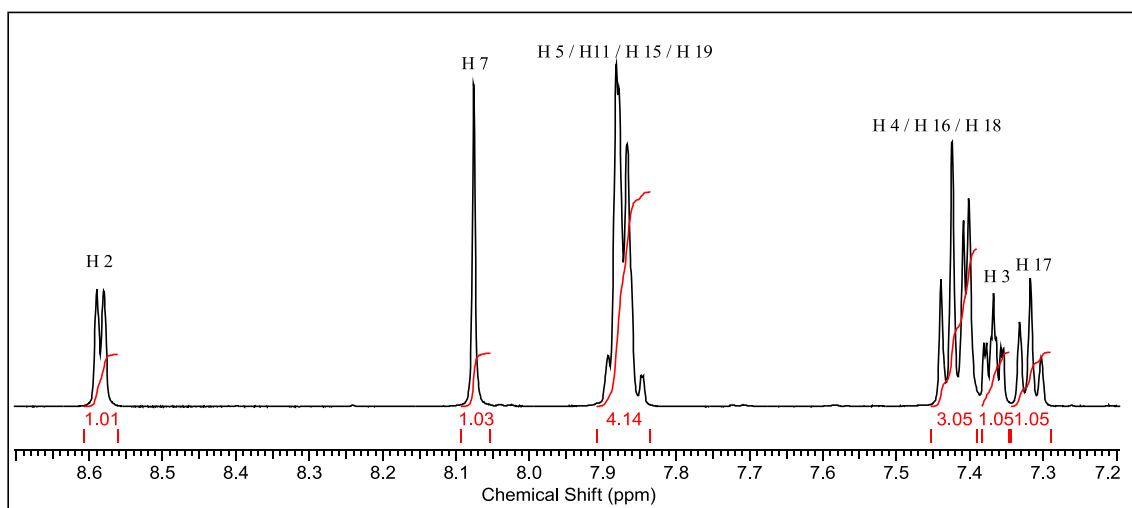
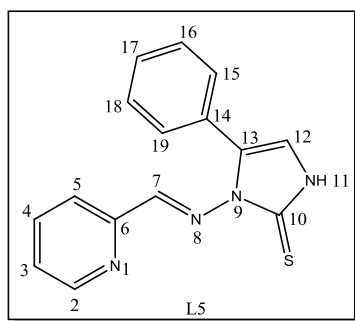
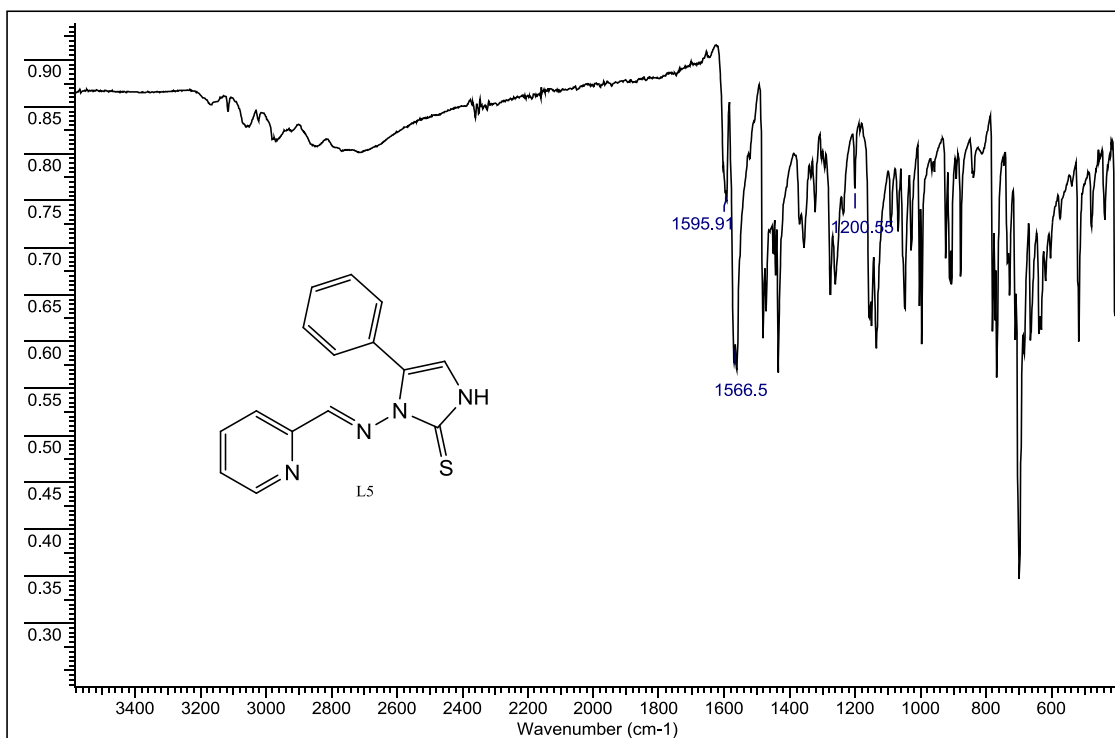


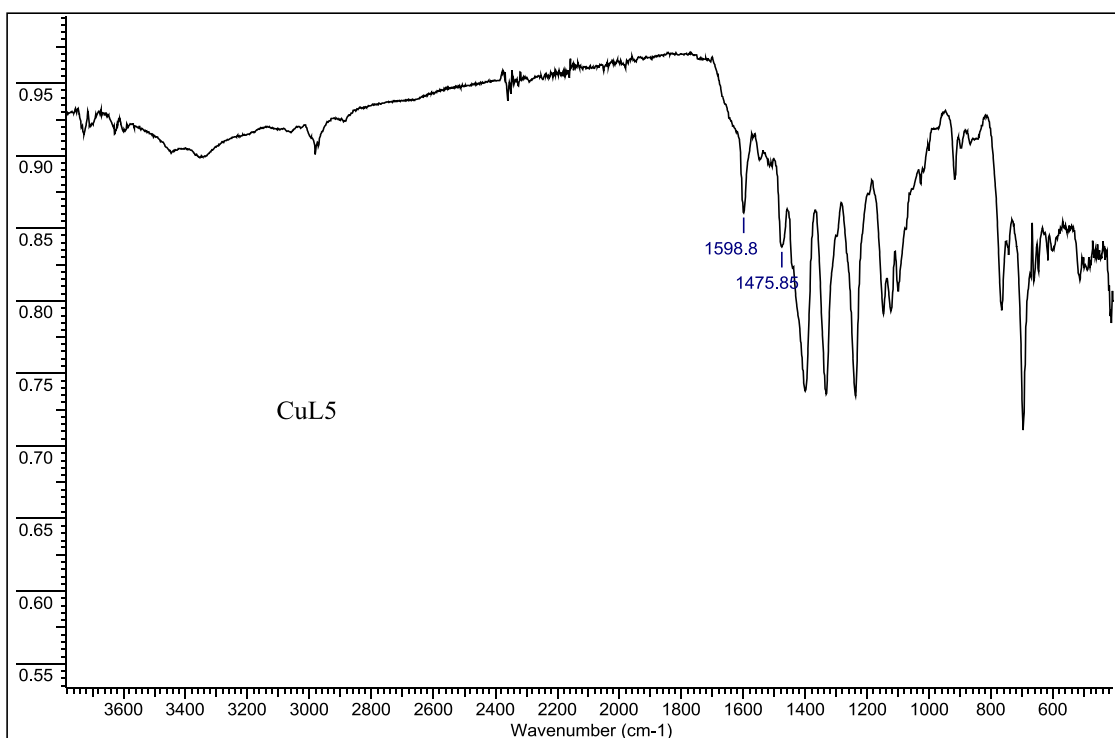
Figura A12: Espectro de infravermelho do complexo CuL4.



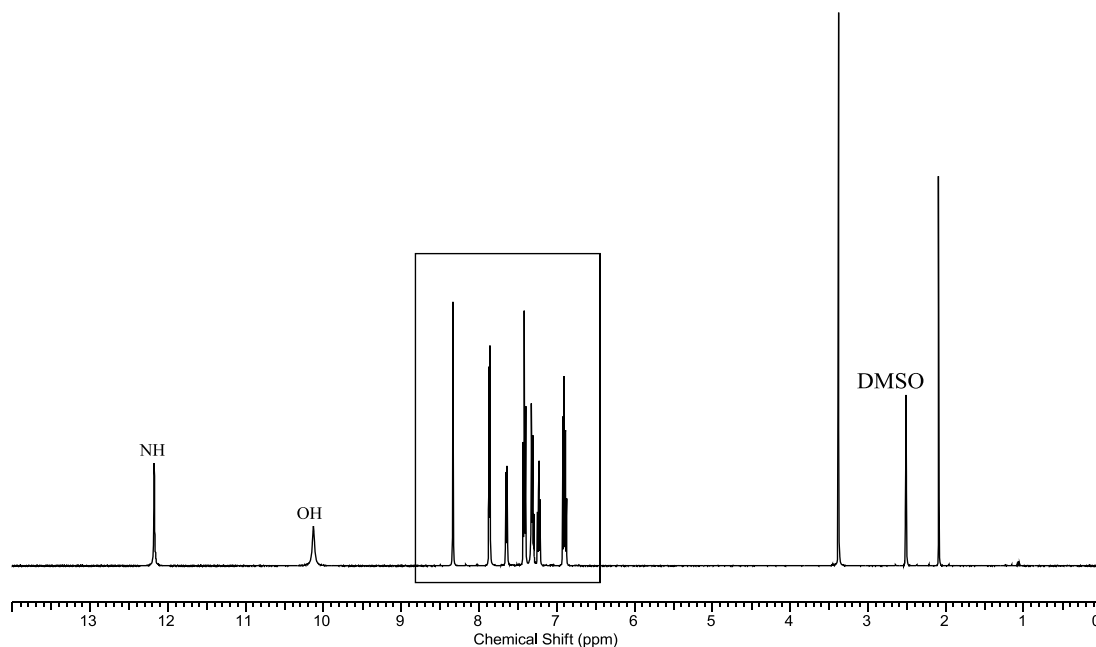
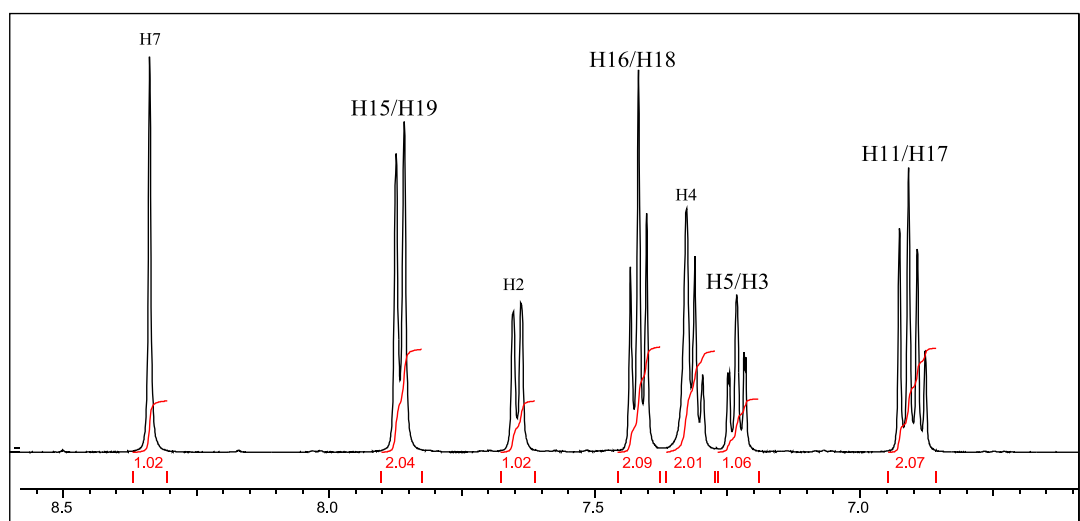
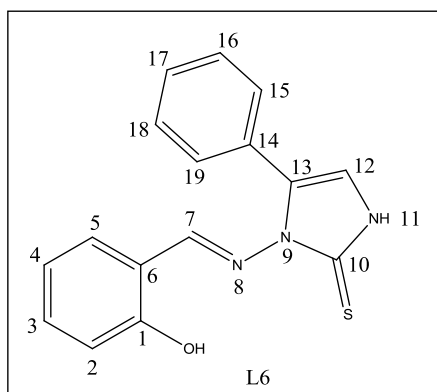
**Figura A13:** Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-d}_6$  do ligante L5.



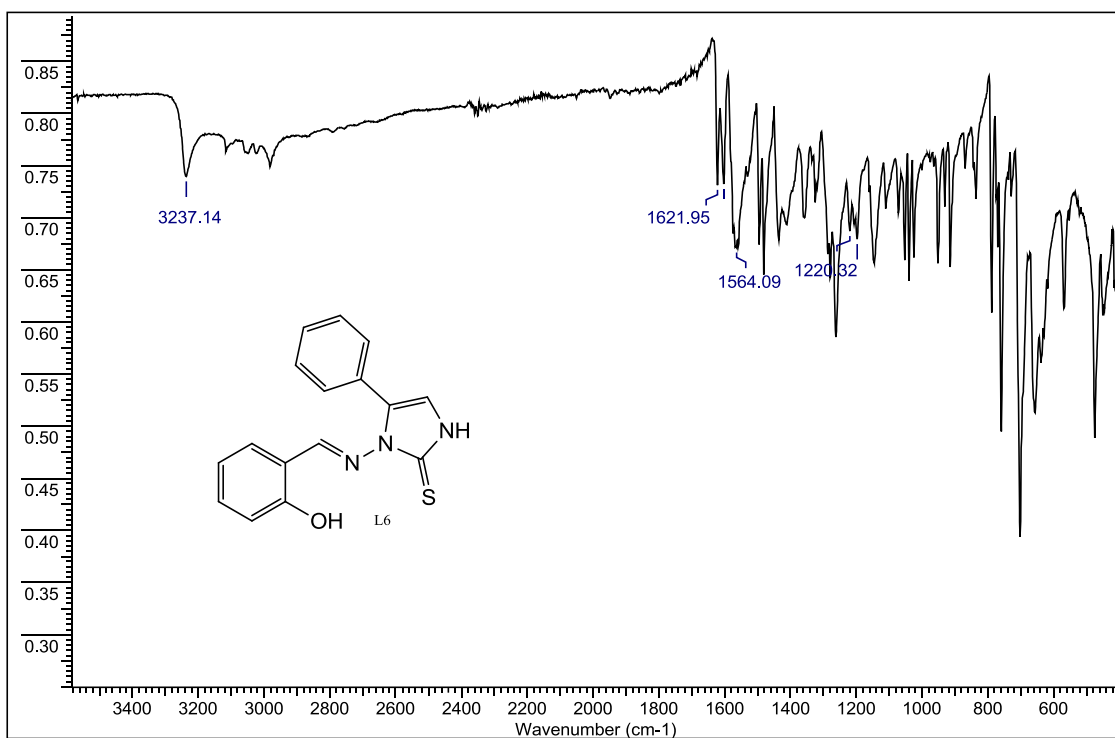
**Figura A14:** Espectro de infravermelho do ligante L5.



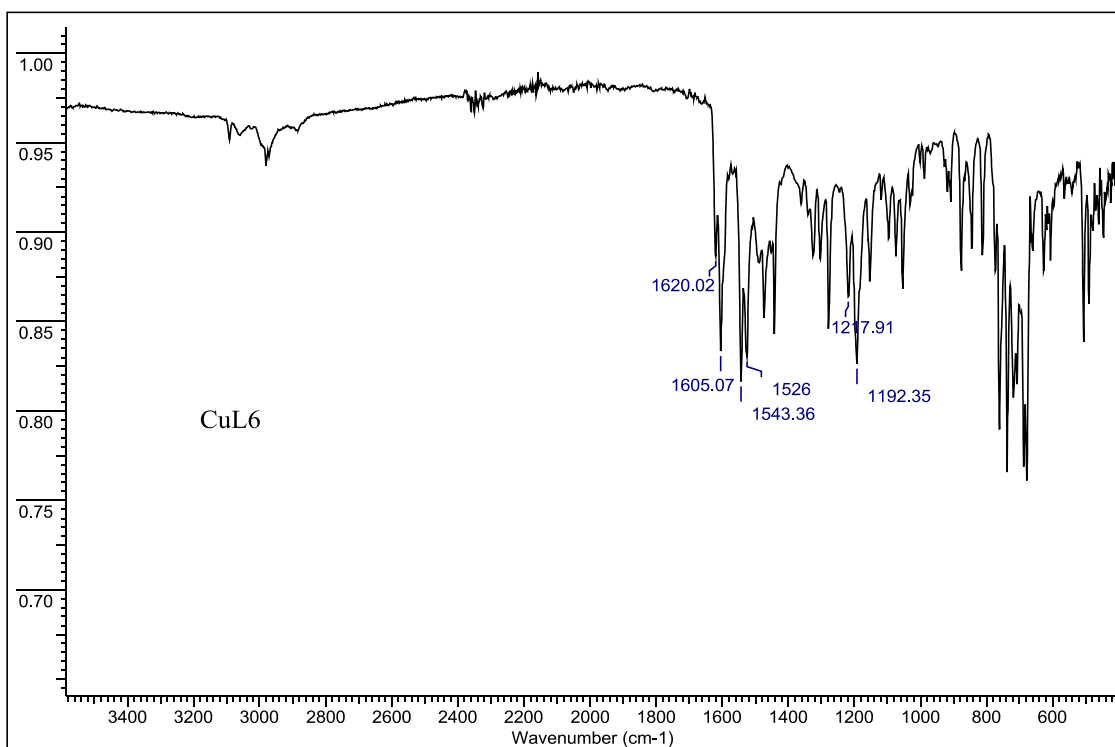
**Figura A15:** Espectro de infravermelho do complexo CuL5.



**Figura A16:** Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-d}_6$  do ligante L6.



**Figura A17:** Espectro de infravermelho do ligante L6.



**Figura A 18:** Espectro de infravermelho do complexo CuL6.

## ANEXO 2

**Tabela A 1:** Tabela completa dos comprimentos de ligação em (Å) para L2.

Átomo 1	Átomo 2	Comprimento
S1	C8	1.734(2)
S1	C10	1.724(2)
Cl1	C3	1.738(2)
N1	N2	1.361(2)
N1	C7	1.269(2)
N3	C9	1.396(2)
N3	C8	1.293(2)
N2	C8	1.364(2)
N2	H8	0.78(2)
C11	C12	1.398(2)
C11	C9	1.473(2)
C11	C16	1.391(2)
C2	H2	0.930
C2	C1	1.382(2)
C2	C3	1.381(3)
C6	C1	1.394(2)
C6	C5	1.389(2)
C6	C7	1.463(2)
C12	H12	0.931
C12	C13	1.382(3)
C9	C10	1.349(3)
C1	H1	0.929
C3	C4	1.377(3)
C5	H5	0.930
C5	C4	1.379(2)
C4	H4	0.930
C13	H13	0.930
C13	C14	1.383(3)
C7	H7	0.930
C16	H16	0.930
C16	C15	1.381(3)
C14	H14	0.930
C14	C15	1.379(3)
C15	H15	0.931
C10	H10	0.931

**Tabela A 2:** Tabela completa dos ângulos de ligação em (°) para L2.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Anglo
C8	S1	C10	87.7(1)
N2	N1	C7	117.2(2)
C9	N3	C8	109.9(1)
N1	N2	C8	117.7(2)
N1	N2	H8	120(2)
C8	N2	H8	121(2)
C12	C11	C9	120.7(1)
C12	C11	C16	118.2(2)
C9	C11	C16	121.1(1)
H2	C2	C1	120.5
H2	C2	C3	120.3
C1	C2	C3	119.2(2)
C1	C6	C5	118.8(2)
C1	C6	C7	122.0(2)
C5	C6	C7	119.2(2)
C11	C12	H12	119.7
C11	C12	C13	120.5(2)
H12	C12	C13	119.8
N3	C9	C11	118.9(1)
N3	C9	C10	114.5(2)
C11	C9	C10	126.7(2)
C2	C1	C6	120.4(2)
C2	C1	H1	119.8
C6	C1	H1	119.8
C1	C3	C2	119.0(1)
C1	C3	C4	119.4(1)
C2	C3	C4	121.6(2)
C6	C5	H5	119.3
C6	C5	C4	121.3(2)
H5	C5	C4	119.3
C3	C4	C5	118.7(2)
C3	C4	H4	120.6
C5	C4	H4	120.7
C12	C13	H13	119.8
C12	C13	C14	120.5(2)
H13	C13	C14	119.7
N1	C7	C6	121.2(2)
N1	C7	H7	119.4
C6	C7	H7	119.4
C11	C16	H16	119.5
C11	C16	C15	121.1(2)
H16	C16	C15	119.4
C13	C14	H14	120.3
C13	C14	C15	119.5(2)
H14	C14	C15	120.2

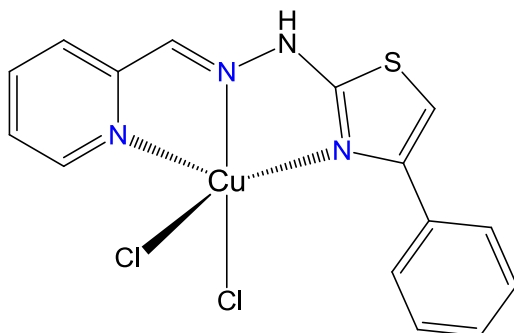
S1	C8	N3	116.3(1)
S1	C8	N2	119.8(1)
N3	C8	N2	123.8(2)
C16	C15	C14	120.3(2)
C16	C15	H15	120.0
C14	C15	H15	119.8
S1	C10	C9	111.6(2)
S1	C10	H10	124.3
C9	C10	H10	124.2



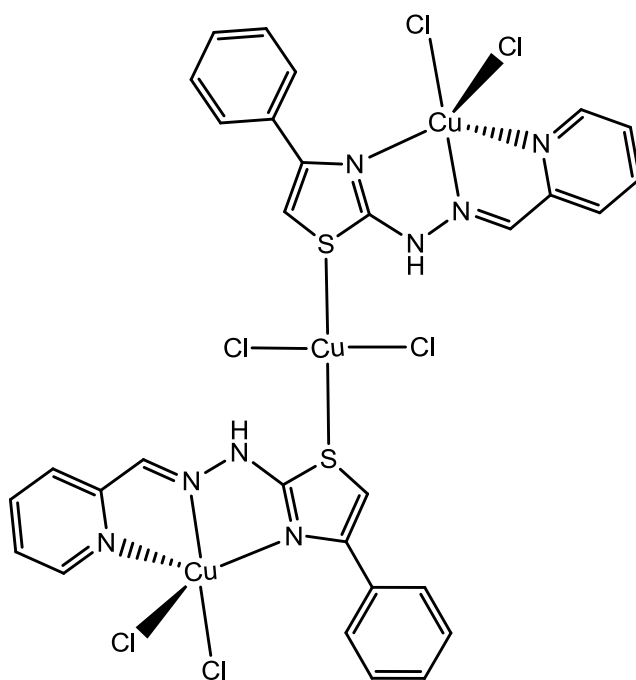
### ANEXO 3

#### 1- Propostas de estrutura

CuL4

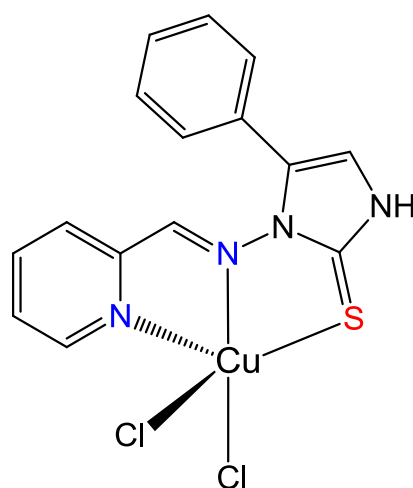


Composto	C %	H %	N %
CuL4 (T)	43,43	2,92	13,51
CuL4 (E)	38,60	2,85	11,13
<b>Erro</b>	<b>11,12</b>	<b>2,4</b>	<b>17,6</b>

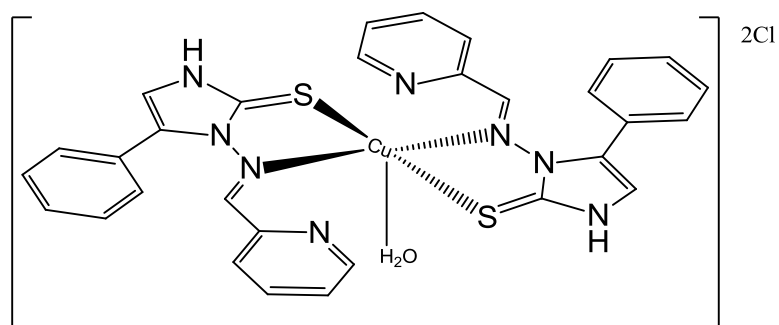


Composto	C %	H %	N %
CuL4 (T)	37,38	2,51	11,62
CuL4 (E)	38,60	2,85	11,13
<b>Erro</b>	<b>3,26</b>	<b>13,54</b>	<b>4,21</b>

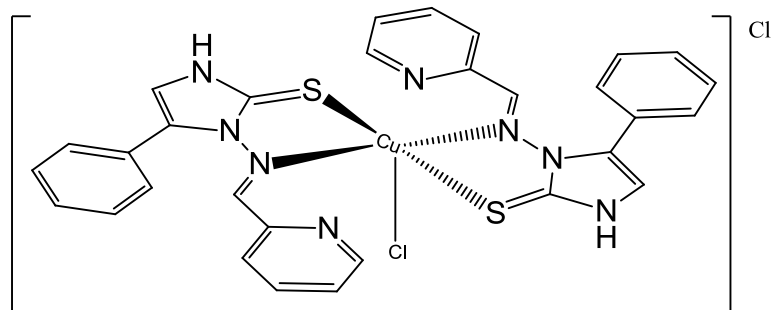
CuL5



Composto	C %	H %	N %
CuL5 (T)	43,43	2,92	13,51
CuL5 (E)	56,63	3,51	11,32
<b>Erro</b>	<b>30,4</b>	<b>20,2</b>	<b>16,7</b>

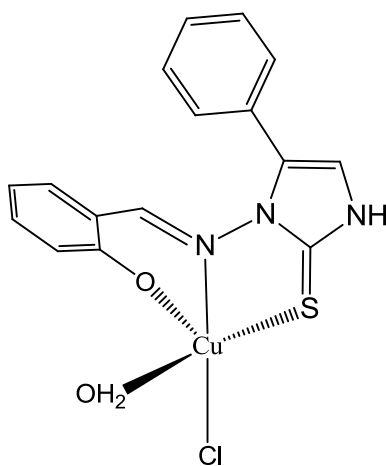


Composto	C %	H %	N %
CuL5 (T)	50,52	3,67	15,71
CuL5 (E)	56,63	3,51	11,32
<b>Erro</b>	<b>12,1</b>	<b>4,4</b>	<b>27,9</b>



Composto	C %	H %	N %
CuL5 (T)	51,83	3,48	16,12
CuL5 (E)	56,63	3,51	11,32
<b>Erro</b>	<b>9,5</b>	<b>0,86</b>	<b>29,7</b>

CuL6

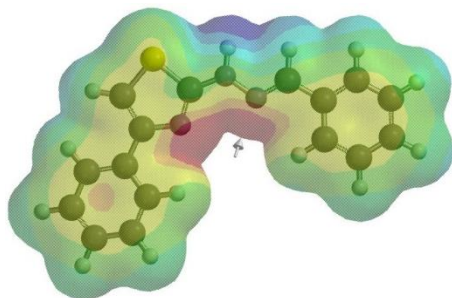


Composto	C %	H %	N %
CuL6 (T)	46,72	3,43	10,21
CuL6 (E)	44,01	3,31	13,05
<b>Erro</b>	<b>5,8</b>	<b>3,63</b>	<b>27,8</b>

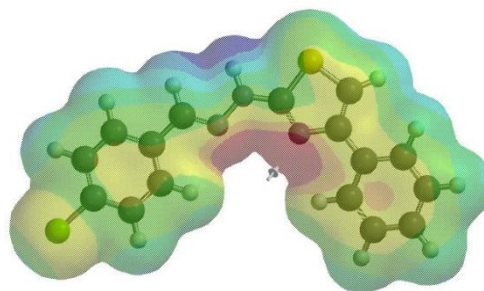
## ANEXO 4

Mapas de densidade eletrônica para L1-L6

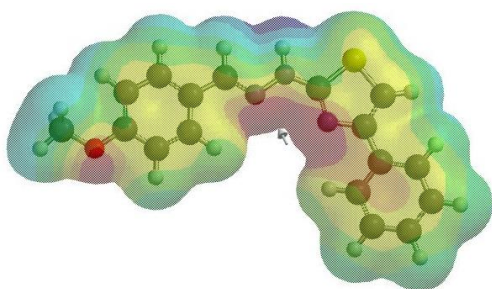
L1



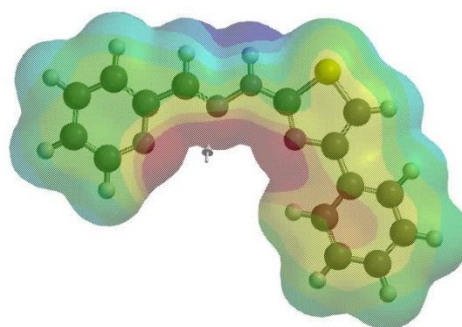
L2



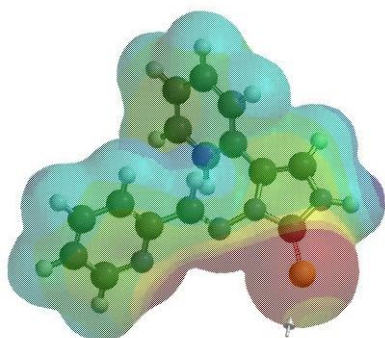
L3



L4



L5



L6

