



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**



JOÃO PAULO DA CRUZ NASCIMENTO

**Novos Complexos de Cu^{II} Baseados em Ligantes 1,2,3-Triazóis 1,4-
Dissubstituídos com Promissora Atividade Antileishmaniose**

**Campo Grande – MS
2023**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**



JOÃO PAULO DA CRUZ NASCIMENTO

Novos Complexos de Cu^{II} Baseados em Ligantes 1,2,3-Triazóis 1,4-Dissubstituídos com Promissora Atividade Antileishmaniose

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em química da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul para obtenção do título de Mestre em Química (área de concentração: Química).

Orientador: Prof. Dr. Gleison Antônio Casagrande



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
MESTRADO

Aos vinte e sete dias do mês de janeiro do ano de dois mil e vinte e três, às sete horas e trinta minutos, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Gleison Antonio Casagrande (UFMS), Amilcar Machulek Junior (UFMS) e Lis Regiane Vizolli Favarin (IFC), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho do aluno: JOÃO PAULO DA CRUZ NASCIMENTO, CPF 06871357106, do Programa de Pós-Graduação em Química, Curso de Mestrado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "NOVOS COMPLEXOS DE Cu^{II} BASEADOS EM LIGANTES 1,2,3-TRIAZOIS 1,4-DISSUBSTITUIDOS COM PROMISSORA ATIVIDADE ANTILEISCHMANIA" e orientação de Gleison Antonio Casagrande. O presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra ao aluno que expôs sua Dissertação. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, o presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu parecer expresso conforme segue:

| EXAMINADOR | AValiação |
|--|-----------|
| Dr. Gleison Antonio Casagrande (Interno) | Aprovado |
| Dr. Amilcar Machulek Junior (Interno) | Aprovado |
| Dra. Lis Regiane Vizolli Favarin (Externo) | |
| Dr. Lucas Pizzuti (Externo) (Suplente) | Aprovado |

RESULTADO FINAL:

| | |
|-----------------------|---|
| Aprovação | |
| Aprovação com revisão | X |
| Reprovação | |

OBSERVAÇÕES:

Nada mais havendo a ser tratado, o Presidente declarou a sessão encerrada e agradeceu a todos pela presença.

Assinaturas:

Presidente da Banca Examinadora

Aluno



Documento assinado eletronicamente por **Gleison Antonio Casagrande, Professor do Magisterio Superior**, em 27/01/2023, às 10:08, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Amilcar Machulek Junior, Professor do Magisterio Superior**, em 27/01/2023, às 10:08, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lucas Pizzuti, Usuário Externo**, em 27/01/2023, às 10:09, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **João Paulo da Cruz Nascimento, Usuário Externo**, em 27/01/2023, às 10:33, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufms.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3779266** e o código CRC **37B8EC64**.

COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Av Costa e Silva, s/nº - Cidade Universitária

Fone:

CEP 79070-900 - Campo Grande - MS



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**



Dedicatória

A Deus, por me dar forças em cada passo até este momento. Aos meus pais por me suportarem, a minha irmã e meu cunhado e a minha esposa que serviram de base e me motivaram a continuar e nunca desistir.



Agradecimentos

Primeiramente agradecer a deus por possibilitar todas as conquistas e toda a caminhada que se tornou possível de alcançar em minha vida.

Agradecer a meus pais João e Rute e, que tornaram aquilo que eles não conseguiram, uma graduação e agora uma pós-graduação, realidade em minha vida, agradeço por tudo o que fizeram para que fosse possível eu continuar estudando. Agradecer por estarem comigo nos momentos mais difíceis.

Agradeço também a minha irmã Daniele e seu marido Alvaro, que sempre me apoiaram em continuar a estudar.

Quero agradecer a minha esposa Nathallí Prado, que nos últimos anos fez parte da minha vida, participando dos momentos felizes e dos momentos ruins, por me apoiar a continuar e me motivar a cada dia que passa.

Agradecer ao Prof. Dr. Gleison Antonio Casagrande que me aceitou como orientando e possibilitou que o desenvolvimento deste trabalho. Agradecer por todos os ensinamentos que transmitiu no decorrer desses anos.

Agradecer ao grupo de laboratório a qual faço parte o LSCM Natali, Guilherme, Katia, Debora, Vinicius e Estefane. Agradeço por todas as informações passadas e por todos os momentos que vivenciamos dentro do laboratório, como festas, as correções de trabalhos, as ajudas em análises.

Agradecer a aluna de iniciação científica Karolina Ferraz Freitas por ter iniciado os estudos de compostos triazólicos no grupo LSCM.

Agradecer a banca avaliadora, que dispuseram tempo para a corrigir e avaliar meu trabalho.

Agradecer a todas as parcerias que disponibilizaram tempo e equipamentos para a realização desse trabalho.

Agradecer ao Instituto de Química da UFMS pelo apoio institucional e ao CNPQ pela concessão da bolsa.

Agradecemos a FUNDECT MS -TERMO DE OUTORGA: 330/2022, SIAFEM: 32268, Processo: 71/033.044/2022



RESUMO

Palavras Chaves: Complexos de Cobre(II); Estrutura Cristalina; Atividade Biológica.

A leishmaniose é considerada a segunda doença parasitária mais letal do mundo, impactando negativamente na saúde de indivíduos residentes em regiões intertropicais e temperadas, visto que estas regiões são mais propícias para o desenvolvimento do mosquito vetor desta doença. No Brasil, a *Leishmania amazonensis* é a principal espécie causadora das manifestações clínicas da Leishmaniose. A leishmania tem ganhado notoriedade nos últimos tempos, visto que o número de casos em países não endêmicos, tem aumentado. Os medicamentos de primeira e segunda geração têm seus efeitos adversos superando os benefícios, o que prejudica grandemente o tratamento da doença. Com o auxílio da modelagem molecular, vários candidatos a fármacos têm sido desenvolvidos com o propósito de potencializar a atividade biológica frente a leishmaniose diminuindo assim os efeitos colaterais deles. Neste sentido, compostos da família dos triazóis, os quais são definidos como sistemas aromáticos possuindo um anel de cinco membros, formado por três átomos de nitrogênio e dois átomos de carbono tem ganhado importância como possíveis subestruturas bioativas contra a Leishmaniose. Considerando a versatilidade dos triazóis como ligantes em química de coordenação, uma ampla gama de compostos metal-orgânicos pode ser preparados e testados como novos candidatos a metalofármacos contra a Leishmaniose. Neste trabalho é descrito a síntese, caracterização estrutural, espectroscópica e investigação das propriedades biológicas de novos complexos contendo triazóis coordenados a íons Cu^{II} . As estruturas dos complexos foram elucidadas por difratometria de raios-X em monocristais revelando um ambiente de coordenação quadrado planar para os íons Cu^{II} presentes nos complexos. As avaliações biológicas demonstram que os complexos são mais ativos que seus respectivos ligantes nos ensaios antileishmania. A completa caracterização dos dois complexos inéditos sintetizados neste trabalho, envolveram além da difratometria de raios X, análise elementar de CHN, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia de absorção molecular no UV-Visível e Espectrometria de massas de alta resolução.



ABSTRACT

Keywords: Cu^{II} Complexes; Crystal Structure; Biological Activity.

Leishmaniasis is considered the second most lethal parasitic disease in the world, negatively impacting the health of individual residents in intertropical and temperate regions since these regions are more conducive to the development of the mosquito vector of this disease. In Brazil, *Leishmania amazonensis* is the main species causing the clinical manifestations of leishmaniasis. Leishmania has gained notoriety in recent times as the number of cases in non-endemic countries has increased. First and second-generation drugs have their adverse effects outweighing the benefits, which greatly impairs the treatment of the disease. With the aid of molecular modeling, several drug candidates have been developed to potentiate the biological activity against leishmaniasis, thus reducing their side effects. In this sense, compounds from the triazole family, which are defined as aromatic systems possessing a five-membered ring formed by three nitrogen atoms and two carbon atoms, have gained importance as possible bioactive substructures against Leishmaniasis. Considering the versatility of triazoles as ligands in coordination chemistry, a wide range of metal-organic compounds can be prepared and tested as new metallopharmaceutical candidates against Leishmaniasis. In this work, we describe the synthesis, structural, spectroscopic characterization, and investigation of the biological properties of new complexes containing triazoles coordinated to Cu^{II} ions. The structures of the complexes were elucidated by single-crystal X-ray diffractometry revealing a planar square coordination environment for the Cu^{II} ions present in the complexes. Biological evaluations demonstrate that the complexes are more active than their respective ligands in antibacterial as well as antitumor assays. The complete characterization of the two novel complexes synthesized in this work involved besides X-ray diffractometry, elemental analysis of CHN, vibrational spectroscopy in the infrared region, molecular absorption spectroscopy in the UV-Vis and high-resolution mass spectrometry.



LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1: Estrutura de diferentes compostos heterocíclicos..... | 21 |
| Figura 2: Estrutura de cefem e principais pontos de modificações em produtos farmacêuticos. | 22 |
| Figura 3: Compostos Heterocíclicos nitrogenados mais comuns. | 22 |
| Figura 4: A) Estrutura do captopril, B) Estrutura do etossuximida, mostrando o esqueleto pirrolidina central. | 23 |
| Figura 5: Estrutura da nicotina. | 23 |
| Figura 6: Formas isoméricas 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol | 24 |
| Figura 7: Formas isoméricas de substituição para 1,2,3-triazol. | 24 |
| Figura 8: Sobreposição da trans-amida (amarelo) e 1,2,3-triazol (ciano) 1,4-dissubstituído . | 25 |
| Figura 9: A) Estrutura da morfologia amastigota; B) Estrutura da morfologia promastigota. | 27 |
| Figura 10: Ciclo de vida da Leishmania. O lado direito da figura, indicados pelas setas roxas, descreve os estágios no interior dos humanos. O lado esquerdo, indicado pelas setas vermelhas, descreve os estágios no interior do mosquito | 28 |
| Figura 11: Número de artigos no Web of Science com o tópico “antileishmanial” de 1992 a 2022. | 29 |
| Figura 12: Estrutura química dos derivados 1,4-disubstituídos-1,2,3-triazóis..... | 30 |
| Figura 13: Projeção ORTEP da unidade assimétrica do Complexo 1. Átomos de hidrogênios foram omitidos para fim de clareza. Elipsoides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional..... | 42 |
| Figura 14: Projeção ORTEP da unidade assimétrica do Complexo 2. Átomos de hidrogênios foram omitidos para fim de clareza. Elipsoides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional..... | 42 |
| Figura 15: Representação dos ângulos formados na esfera de coordenação em A) para o complexo 1 e em B) para o complexo 2. | 43 |
| Figura 16: Projeção DIAMOND da forma molecular do complexo 1. Átomos de hidrogênios foram omitidos para fim de clareza. Operação de simetria para gerar átomos equivalentes #1 - $x, -y+2, -z+1$ | 44 |
| Figura 17: Projeção DIAMOND da forma molecular do complexo 2. Átomos de hidrogênios foram omitidos para fim de clareza. Operação de simetria para gerar átomos equivalentes #1 - $x+1, -y, -z+1$ | 44 |



| | |
|---|----|
| Figura 18: Operador de simetria contidosna cela unitária triclínica vinculada ao grupo espacial P1(esquerda) e projeção do conteúdo de cela unitária triclínica do complexo (1) na mesma direção. Para maior clareza os átomos de hidrogênio e do solvato foram omitidos..... | 46 |
| Figura 19: Operador de simetria contido na cela unitária triclínica vinculada ao grupo espacial P1 (esquerda) e projeção do conteúdo de cela unitária triclínica do complexo (2) na mesma direção. Para maior clareza os átomos de hidrogênio e do solvato foram omitidos..... | 46 |
| Figura 20: Projeção DIAMOND do Complexo 1 demonstrando as interações intermoleculares via ligações de hidrogênio. Operação de simetria para gerar átomos equivalentes (#1) $-x,-y+2,-z+1$; (#2) $-x+1,-y+1,-z+1$; (#3) $x,y-1,z$ | 47 |
| Figura 21: Projeção DIAMOND do Complexo 2 demonstrando as interações intermoleculares via ligações de hidrogênio. Operação de simetria para gerar átomos equivalentes (#1) $-x+1,-y,-z+1$; (#2) $x,y+1,z$ | 47 |
| Figura 22: Espectro vibracional no Infravermelho para o Ligante. | 48 |
| Figura 23: Espectro vibracional no Infravermelho para o complexo 1 $[Cu^{II}Cl_2(triazol)_2]$ | 49 |
| Figura 24: Espectro vibracional no Infravermelho para o complexo 2 $[Cu^{II}Br_2(triazol)_2]$ | 49 |
| Figura 25: Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo 1, $[Cu^{II}Cl_2(triazol)_2]$, e seu respectivo ligante. | 51 |
| Figura 26: Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo 2, $[Cu^{II}Br_2(triazol)_2]$, e seu respectivo ligante. | 51 |
| Figura 27: Orbitais de fronteira do Complexo 1. Os cálculos de orbitais de fronteira envolvendo a técnica de TD-DFT foram elaborados com base nos dados estruturais do Complexo 1 oriundos da difração de raios X..... | 53 |
| Figura 28: Espectro eletrônico de absorção molecular teórico (vermelho) e experimental (preto) para o complexo (1). | 55 |
| Figura 29: Comparativo entre a transição d-d, observado para o complexo 1 (vermelho) e o sal metálico (preto), na concentração de 1×10^{-3} M, na faixa de 500-800nm. | 56 |
| Figura 30: Comparativo entre a transição d-d, observado para o complexo 2 (vermelho) e o sal metálico (preto), na concentração de 1×10^{-3} M, na faixa de 500-800nm. | 56 |
| Figura 31: Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido contra solução para o ligante livre. | 57 |
| Figura 32: Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido contra solução para o complexo 1. | 57 |



| | |
|---|----|
| Figura 33: Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido contra solução para o complexo 2. | 58 |
| Figura 34: Espectro experimental de massas completo ESI(+)-MS do complexo 1..... | 59 |
| Figura 35: Espectro experimental de massas completo ESI(+)-MS do complexo 2..... | 59 |
| Figura 36: Espectro experimental de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do cobre(I), referente aos fragmentos do complexo (1) com perda parcial do halogênio m/z 780,1753. | 60 |
| Figura 37: Espectros experimental de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do cobre(I), referente aos fragmentos do complexo (1) com perda total do halogênio m/z 745,2072. | 60 |
| Figura 38: Espectro experimental de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do fragmento do ligante protonado, m/z 342,1447..... | 61 |
| Figura 39: Espectro experimental de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do cobre(II), referente aos fragmentos do complexo (1) com perda total do halogênio e considerando 4 ligantes m/z 713,7386. | 61 |



LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas para os complexos (1) e (2) | 41 |
| Tabela 2: Principais Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para complexo 1. ... | 43 |
| Tabela 3: Principais Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para complexo 2. ... | 43 |
| Tabela 4: Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligações dos complexos 1 e 2..... | 47 |
| Tabela 5: Principais bandas e respectivas atribuições para o ligante e os complexos sintetizados. | 50 |
| Tabela 6: Níveis de energia calculados, força do oscilador (F) e análise das transições eletrônicas..... | 53 |
| Tabela 7: Principais isótopos do cobre, cloro e bromo. | 62 |
| Tabela 8: Dados referentes aos principais padrões de fragmentação isotópica dos complexos e seus respectivos valores de m/z experimental, m/z calculado e erros de massa. | 62 |
| Tabela 9: Atividade antileishmania, citotoxicidade e índice de seletividade de novos complexos contendo ligantes nitroheterociclos e metais de transição. Atividade testada em cinco replicatas. | 63 |



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**



LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|---|----|
| Esquema 1: Rota sintética do bloco Acetileno terminal. | 36 |
| Esquema 2: Rota sintética do bloco azida aromática. | 36 |
| Esquema 3: Síntese do ligantes sintético heterocíclico nitrogenado. | 37 |
| Esquema 4: Síntese do composto $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cl}_2\text{triazol}_2]$ | 37 |
| Esquema 5: Síntese do composto $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2\text{triazol}_2]$ | 38 |



Lista de Abreviaturas

- UV-Vis: ultravioleta-visível
- IV: infravermelho
- IC₅₀: concentração do composto capaz de inibir 50% do crescimento celular
- IL: transições eletrônicas intraligantes
- MLCT: transferência de carga metal-ligante
- LMCT: transferência de carga ligante-metal
- LLCT: transferência de carga ligante-ligante
- XLCT: transferência de carga halogênio-ligante
- (M+X)LCT: transferência de carga metal+haloeto-ligante
- OM: orbital molecular
- TOM: teoria do orbital molecular
- p.f: ponto de fusão
- v: estiramento
- λ : comprimento de onda
- IS: índice de seletividade
- EROs: espécies reativas de oxigênio
- nm: nanômetro
- δ : deslocamento químico
- m/z: razão massa carga
- Å: unidade de medida de comprimento
- DFT: teoria do funcional da densidade
- TD-DFT: teoria do funcional da densidade dependente do tempo
- HRMS: Espectrometria de massas de alta resolução
- ESI: ionização por electrospray
- α : alfa
- β : beta
- HBD: doadores de ligações de hidrogênio
- HBA: aceitadores de ligações de hidrogênio
- μM : micro molar
- HPLC: High-performance liquid chromatography



SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|----|
| 1. | INTRODUÇÃO | 16 |
| 2. | OBJETIVOS | 18 |
| 2.1. | Gerais | 18 |
| 2.2. | Específicos | 18 |
| 3. | REVISÃO DA LITERATURA | 19 |
| 3.1. | Química do cobre | 19 |
| 3.2. | Compostos Heterocíclicos | 20 |
| 3.3. | Compostos Heterocíclicos nitrogenados | 21 |
| 3.4. | Triazóis | 23 |
| 3.5. | Leishmania | 25 |
| 3.6. | Atividade antileishmanicida | 29 |
| 4. | PARTE EXPERIMENTAL | 31 |
| 4.1. | Materiais e Métodos | 31 |
| 4.1.1. | Materiais | 31 |
| 4.1.2. | Ponto de Fusão | 31 |
| 4.1.3. | Análise Elementar de CHN | 31 |
| 4.1.4. | Difratometria de raios-X | 31 |
| 4.1.5. | Espectroscopia Vibracional na Região do infravermelho médio com Transformada de Fourier (FTIR) | 31 |
| 4.1.6. | Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível (UV-vis) | 32 |
| 4.1.7. | Cálculos da teoria do funcional da densidade (DFT) e teoria do funcional da densidade dependente do tempo (TD-DFT) | 32 |
| 4.1.8. | Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) com ionização por electrospray (ESI) | 33 |
| 4.1.9. | Análise Biológica | 33 |
| 4.1.9.1. | Preparação dos complexos para a atividade biológica | 33 |
| 4.1.9.2. | Animais e Parasitas | 33 |
| 4.1.9.3. | Macrófagos peritoneais | 34 |
| 4.1.9.4. | Ensaio antipromastigota | 34 |
| 4.1.9.5. | Tratamento de macrófagos infectados | 35 |



| | | |
|----------|--|----|
| 4.1.9.6. | Avaliação da citotoxicidade | 35 |
| 4.2. | Metodologia Sintética | 36 |
| 4.2.1. | Síntese do Ligante | 36 |
| 4.2.2. | Síntese do complexo 1 [CuCl ₂ (L) ₂] | 37 |
| 4.2.3. | Síntese do complexo 2 [CuBr ₂ (L) ₂] | 37 |
| 5. | RESULTADOS E DISCUSSÕES | 39 |
| 5.1. | Considerações sintéticas | 39 |
| 5.2. | Difratometria de raios-X | 40 |
| 5.3. | Espectroscopia Vibracional na Região do infravermelho médio com Transformada de Fourier (FTIR) | 48 |
| 5.4. | Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível (UV-vis) | 51 |
| 5.4.1. | Estudo em Solução | 51 |
| 5.4.2. | Estudo no Estado Sólido | 57 |
| 5.5. | Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) com ionização por electrospray (ESI) | 58 |
| 5.6. | Atividades biológicas | 63 |
| 6. | CONCLUSÕES | 65 |
| 7. | REFERÊNCIAS | 66 |
| 8. | ANEXO | 72 |



1. INTRODUÇÃO

A pesquisa moderna em química move amplos caminhos, no sentido de minimizar ou combater problemas que se alastram pela humanidade. Neste sentido, a química de coordenação impulsiona diversas áreas com uma grande variedade de aplicações para os compostos. A medicina é bastante beneficiada, uma vez que o avanço de doenças mais resistentes aos tratamentos atuais, torna necessário o desenvolvimento de novas pesquisas que visam a síntese de moléculas que combatam a proliferação de doenças, antes que se torne uma crise maior^{1,2}.

A investigação levou ao desenvolvimento de compostos com estruturas cada vez mais sofisticadas, as quais apresentam propriedades importantes, como a de formação de ligações de hidrogênio, interações dipolo-dipolo e empilhamento π , propriedades essas que permite que se liguem ao alvo biológico com alta afinidade, devido às suas propriedades aprimoradas³.

Na classe dos heterocíclicos podemos destacar os triazóis, sendo compostos orgânicos cíclicos de cinco membros com três átomos de nitrogênio e dois átomos de carbono. Os derivados 1,2,3 e 1,2,4 triazóis apresentam estabilidade em relação à hidrólise, condições oxidativas/redutoras e degradação enzimática. O conhecimento dessas características possibilitou a concepção de drogas de alta potência a partir do uso desses centros como “scaffolds” para o acoplamento de outros farmacóforos. Dessa forma possibilita a manifestação do potencial terapêutico em diferentes domínios: antitumoral, anti-inflamatório, analgésico, anti-HIV, anticândida (antifúngico), antimicrobiano, anticonvulsivante, antioxidante, antituberculoso, antiparasitária, antitrombótico, antidepressivo e antivirais³.

No mesmo viés, os metais são de extrema importância biológica, uma vez que apresentam interações com biomoléculas importantes, tais como DNA e proteínas, às quais são atreladas propriedades de transporte de O_2 e elétrons pelo organismo^{4,5}.

Dentro do escopo do desenvolvimento de compostos efetivos, os complexos metálicos aparecem com potencial para “ajustar” a seletividade e a sensibilidade, valendo-se da afinidade do cátion por átomos específicos, controlando o tamanho do sítio de ligação através da substituição intencional dos ligantes⁶.

A literatura de Farag et al. 2020⁷ mostra que compostos baseados em triazóis, coordenados a metais de transição se mostram prósperos em estudos de atividades antimicrobianas. Há relatos ainda de estudos de fototoxicidade, onde estes apresentam maior atividade antimicrobiana após irradiação de luz, gerando a possibilidade de aplicação (foto)terapêuticas⁸. Ainda podemos observar trabalhos como de Koçyiğit et al 2020⁹, que mostra compostos com grupos triazólicos substituídos, sendo candidatos promissores como



inibidores da enzima α - glycosidase e acetilcolinesterase, ou seja, investigando os efeitos de enzimas antidiabéticas.

O amplo apelo científico envolvendo a investigação de novas moléculas e complexos contendo núcleos de compostos heterocíclicos nitrogenados, é justificada pela grande gama de aplicações que estas moléculas apresentam. A importância biológica dos íons metálicos traz para química de coordenação um ponto de interesse, visto os benefícios de ajustes proporcionados pela coordenação. Observado o fato do centro triazólico coordenar via átomo de nitrogênio, que possui preferências de ligações, estas que se encaixam com o que vemos na química do Cu^{II} , que possui uma característica intermediária de Lewis-Person, vai tender a preferência de ligação com átomos N e O, fato que pode facilitar e corroborar para um melhor ajuste da eficiência do complexo formado. Neste sentido o objetivo deste trabalho é sintetizar, caracterizar e estudar a aplicação de novos compostos de Cu^{II} com ligantes triazólicos, visando uma atividade antiLeishmania.



2. OBJETIVOS

2.1. Gerais

Este trabalho tem como objetivo a síntese, caracterização estrutural e espectroscópica de novos complexos de Cu^{II} , bem como o estudo das atividades antileishmania destes compostos.

2.2. Específicos

- Sintetizar os complexos de triazol- Cu^{II} .
- Realizar a caracterização espectroscópica vibracional de absorção na região do infravermelho médio (IV) dos complexos sintetizados.
- Analisar os comportamentos espectroscópicos dos compostos preparados através da espectroscopia de absorção na região do ultravioleta – visível (UV-Vis.).
- Caracterizar por técnica de difratometria de Raios-x e espectrométrica de massas de alta resolução a estrutura molecular dos compostos formados.
- Realizar bioensaios com *Leishmania amazonensis* nas formas promastigotas e amastigotas para verificar a atividade biológica dos complexos sintetizados.



3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Química do cobre

O cobre pertence ao grupo 11 e quarto período da tabela periódica. Possui símbolo químico (Cu), número atômico (Z) 29, massa atômica de 63.546(3)u e apresenta dois isótopos estáveis, ^{63}Cu e ^{65}Cu , com uma abundância relativa de 69,15% e de 30,87%, respectivamente.

Este metal é o átomo menos reativo do primeiro período dos metais, devido a isso não sofre corrosão em condições normais, mas reage com ácido sulfúrico (H_2SO_4) e ácido nítrico (HNO_3) em todas as concentrações¹⁰. Apresenta ainda a característica de ser macio e flexível, de exibir coloração avermelhado, de ser um ótimo condutor elétrico e térmico, além de permitir a produção de produtos de forma fácil, aos quais podem ser aplicados na produção de fios elétricos por exemplo¹¹.

Embora não seja um metal abundante, são conhecidos alguns minérios que o contêm, como os sulfetos de Cu^{I} e Cu^{III} , que recebem os nomes calcopirita e pirita de cobre, respectivamente, além do mais raro e valioso, a turquesa azul, $\text{CuAl}_6(\text{PO}_4)_4(\text{OH})_8 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. A extração do cobre pode partir de processos térmicos (pirometalúrgico) e aquoso (hidrometalúrgico). O processo pirometalúrgico parte do aquecimento de um concentrado de minério, processo de torrefação, em um ambiente de suprimento de ar limitado, no qual a principal vantagem é de possuir uma química conhecida, além de ser uma metodologia rápida. Entretanto, este procedimento emite muitos poluentes ao meio ambiente, especialmente pela necessidade de uma grande planta para a extração. Em contraponto, a hidrometalurgia emite menos poluente e a planta de extração pode ser pequena, onde pode ser utilizadas substâncias químicas e/ou bactérias para o processo de oxidação do cobre. O resultado dos processos é a obtenção de cobre impuro, sendo tratado por um processo de eletrólise para produzir cobre puro¹².

Além da área de equipamentos, o cobre é vital na biologia, visto que uma série de enzimas depende do metal, além de todas as formas de vida superior depender do citocromo c oxidase para produção de energia. O transporte de oxigênio em muitos organismos, exemplo moluscos e artrópodes, é efetuado pela proteína Cu hemocianina, que se difere da hemoglobina por efetuar o transporte de forma extracelular. Os processos biológicos do cobre são rigorosamente controlados, visto que a depender dos níveis de cobre encontrados no sistema, podemos desenvolver doenças como a de Wilson (Acúmulo) e Menkes (deficiência)¹¹.

O cobre pode ser encontrado nos estados de oxidação (+1), (+2), (+3) e (+4). O Cu^{IV} é raro (Cs_2CuF_6), sendo preparado em condições específicas. O íon $[\text{CuF}_6]^{-2}$ possui geometria



octaédrica, com configuração d^7 de spin baixo e apresentando distorções Jahn–Teller. Para o Cu^{III} ele normalmente se apresenta em configuração quadrada plana, como observado em $\text{K}[\text{CuO}_2]$ e $\text{K}_7[\text{Cu}(\text{IO}_6)_2]$. O Cu^{III} possui configuração d^8 , ou seja, forma complexos diamagnéticos¹⁰.

Nos estados de oxidação mais comuns, cúprico (Cu^{II}) e cuproso (Cu^{I}), possui configuração $3d^9$ (paramagnético) e $3d^{10}$ (diamagnético), respectivamente. Para o íon cúprico é observado distorções Jahn–Teller em quase toda a química, como previsto para um íon d^9 octaédrico, apesar do grau de distorção variar de modo abundante. Os complexos com ligantes N e O doadores são comuns, e os números de coordenação de 4, 5 e 6 predominam¹³.

O íon cuproso forma sais incolores em sua maioria, devido não apresentar transições d-d. Pode ainda ser observado coloração em complexos com estes íons, visto a possibilidade de transições eletrônicas de transferência de carga (TCLM /TCML). A geometria para essa configuração varia, onde pode apresentar geometrias lineares, mas a predominante segue sendo a tetraédrica. A definição da geometria é feita pela natureza específica do íon^{10,13}.

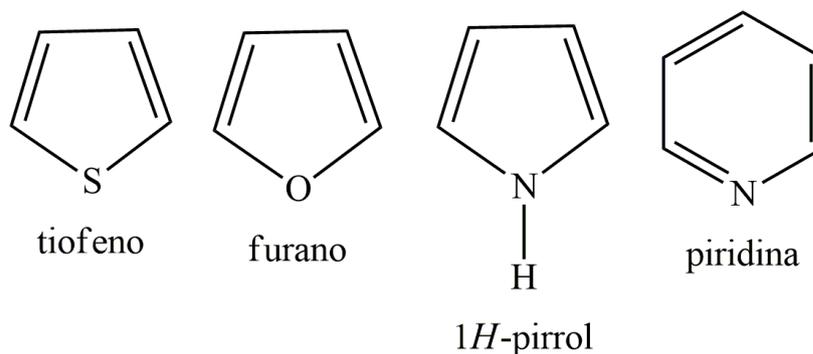
A diferença da característica intrínseca a cada íon leva a preferência de ligações a alguns átomos doadores específicos, de forma que o Cu^{I} sendo um centro de característica Lewis–Person mole, tende a preferir se ligar a átomo de S e P, embora não seja impossível observar ligações com N e O. Quando olhamos para o íon Cu^{II} vemos que ele possui uma característica intermediária, logo a preferência de ligação desse íons fica voltado para átomos N e O^{10,13}.

3.2. Compostos Heterocíclicos

A ciência voltada ao estudo dos compostos orgânicos heterocíclicos abrange grande parte das moléculas farmacologicamente ativas pesquisadas, sintetizadas em laboratórios ou obtidas de fonte natural. Esta classe é composta por um ou mais heteroátomos como nitrogênio, oxigênio ou enxofre, além da possibilidade de combinação desses heteroátomos com pelo menos um carbono, dentro de uma estrutura cíclica^{14–16}.

A quase infinita possibilidade de construção de moléculas a partir desses centros heterocíclicos, fazem com que seja possível o desenvolvimento de medicamentos que ataquem as mais diversas áreas pesquisa da química medicinal, de forma que pode-se encontrar essas estruturas nos princípios ativos de medicamentos utilizados mundialmente para tratamento anti-hipertensivo (losartan), antitumoral (carbamato de fluorouracila); antifúngico (fluconazol); anti-inflamatório e analgésico (dipirona)^{14,17}. A figura 1 traz alguns exemplos de centros que possuem importância biológica.

Figura 1: Estrutura de diferentes compostos heterocíclicos.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

A presença de diferentes heteroátomos afeta a reatividade e a seletividade de cada sítio alvo, além da toxicologia, metabolismo e farmacocinética. Cada esqueleto construído, sendo pequeno ou grande, pode servir como scaffold em sínteses de novos compostos biologicamente ativos^{14,17}.

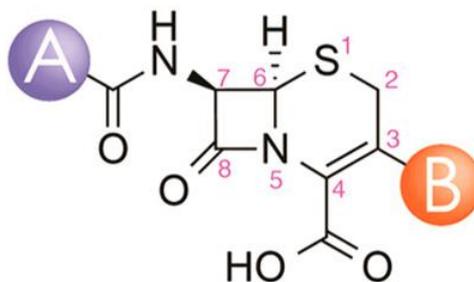
Entretanto, como muitos desses compostos apresentam efeitos indesejados, há constante evolução e busca por novos centros e funcionalização dos já existentes, visando o melhor equilíbrio estrutura-atividade, e uma busca que parte atrás de novas metodologias sintéticas que permita a construção e funcionalização de centros heterocíclicos^{18,19}.

3.3. Compostos Heterocíclicos nitrogenados

Os centros nitrogenados são considerados os mais prósperos dentre os compostos heterocíclicos, sendo os esqueletos de cinco membros os mais promissores, figura 1, devido a sua interação biológica. Dentre as possibilidades, o pirrol ganhou atenção considerável devido às suas propriedades farmacológicas, abundância em produtos naturais, farmacêuticos e novos materiais. São utilizados como aditivos e/ou modificadores de solventes industriais, polímeros, medicamentos, cosméticos e etc^{20,21}.

Os anéis de três e quatro membros nitrogenados possuem grande importância nos medicamentos β -lactâmicos. Medicamentos nessa classe normalmente têm um esqueleto pertencente a diferentes famílias, ao qual o efeito é atrelado aos anéis nitrogenados fundidos ou a ausência dele do anel no esqueleto. Dentre os anéis de três e quatro membros, os compostos conhecidos como cefalosporinas possuem como parte central um anel de 4 membros nitrogenado, ao qual é atribuído à propriedade bioativa em medicamentos β -Lactâmicos. As posições A e B, são pontos de ancoragem de modificações visando melhores interações biológicas²¹, figura 2.

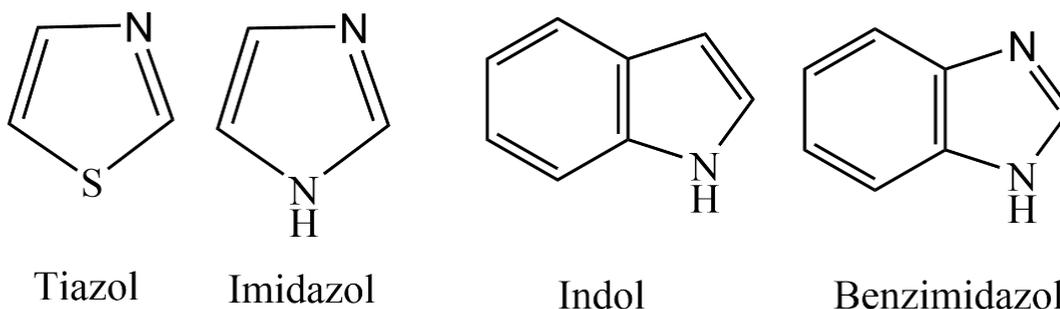
Figura 2: Estrutura de cefem e principais pontos de modificações em produtos farmacêuticos.



Fonte: Vitaku et al., 2014²¹.

Os compostos de cinco membros estão presentes em uma gama diversa de medicamentos, figura 3. Assim como os anéis de 4 membros, o centro tiazol pertence à classe de medicamentos β -Lactâmicos em sua maioria. Observa-se a similaridade estrutural nos medicamentos anti-HIV ritonavir e cobicistate, devido à presença de dois centros no mesmo esqueleto^{21,22}.

Figura 3: Compostos Heterocíclicos nitrogenados mais comuns.

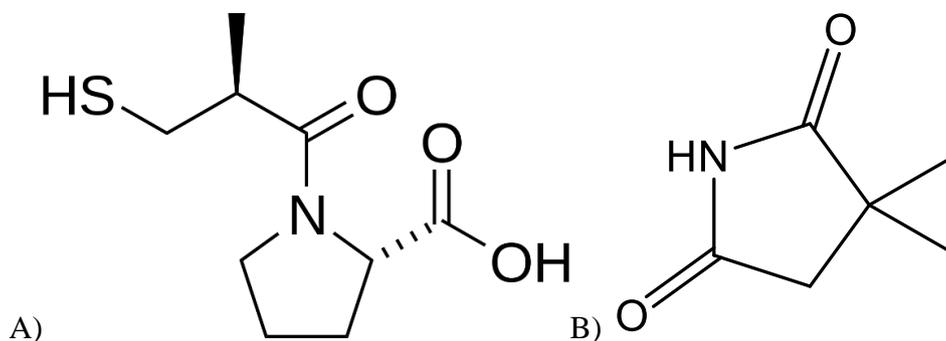


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Os anéis imidazol estão presentes em medicamentos antifúngicos, com a característica de anéis clorados, vendidos na forma racêmica quando há a presença de formas quirais. As possibilidades de substituições partem de mono substituídos até tetra-substituído em medicamentos já aprovados. Os esqueletos benzimidazois abrangem uma gama diversificada de atividades biológicas, incluindo antiparasitários, anti-hipertensivos, anti-histamínicos, além de inibidores da bomba de prótons^{21,23,24}.

Os derivados não aromáticos de 5 membros possuem ainda grandes propriedades, onde podemos destacar o papel dos compostos com pirrolidina, figura 4, substituídas na posição N1 ou C2. Os fragmentos de pirrolidina compõem o núcleo da maioria dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), onde esses esqueletos possuem cadeias laterais com funções amidas e α -aminoéster. Medicamentos como Lincomicina e clindamicina possuem em seu esqueleto central este derivado não aromático, sendo utilizadas para controlar a infecção por patógenos bacterianos gram-positivos^{21,25}.

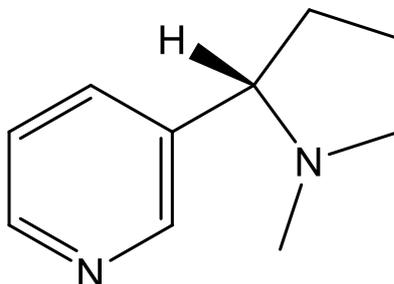
Figura 4: A) Estrutura do captopril, B) Estrutura do etossuximida, mostrando o esqueleto pirrolidina central.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Olhando para os derivados de compostos heterocíclicos de seis membros aromáticos, a piridina se destaca sendo um dos derivados aromáticos mais utilizados como scaffold farmacêutico. A possibilidade múltipla de substituições permite que seja adicionado desde pequenas cadeias, até cadeias mais complexas, constituindo assim uma variedade de compostos indo desde drogas biologicamente ativas, até psicoativos presentes em entorpecente, como o caso da nicotina, figura 5.

Figura 5: Estrutura da nicotina.



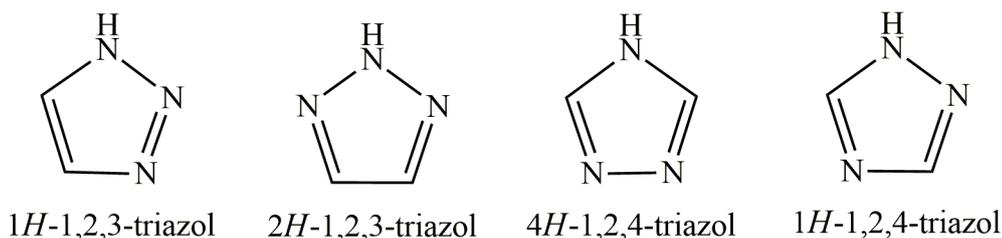
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

O fato de muitos medicamentos regulamentados conter um centro heterocíclico nitrogenado, classifica essas estruturas com scaffold privilegiados e significativos entre os produtos farmacêuticos.

3.4. Triazóis

Dentre os compostos heterocíclicos nitrogenados mais promissores temos os triazóis, centros heterocíclicos de cinco membros contendo 3 átomos de nitrogênio, os quais proporcionam interações não covalentes como ligações de hidrogênio, forças Van der Waals, e ligações dipolo-dipolo com várias enzimas, proteínas, e receptores^{26,27}. Triazóis são encontrados em quatro isômeros estruturais sendo dois tautômeros com a constituição 1,2,3-triazol e dois tautômeros com a constituição 1,2,4-triazol, figura 6.

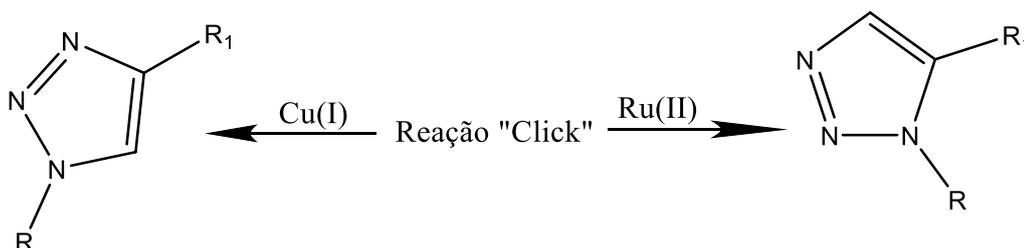
Figura 6: Formas isoméricas 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Os avanços na “click chemistry” (reação de cicloadição de azida-alcino) permitiram desenvolver processos sintéticos para os andaimes 1,2,3-Triazol, sendo as mais comuns os mecanismos catalisados por cobre e rutênio. A principal diferença entre as rotas é o derivado que ela produz, podendo ser 1,4-1,2,3-triazol quando catalisado por Cu^{I} ou 1,5-1,2,3-triazol com a catálise por rutênio, figura 7. Nesse tipo de reação, a temperatura é um fator importante que influencia na formação dos isômeros 1,4 e 1,5 1,2,3-triazol, pois gera uma mistura dependendo do tipo de catálise empregada na rota sintética^{28,29}.

Figura 7: Formas isoméricas de substituição para 1,2,3-triazol.



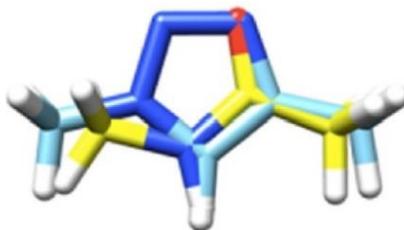
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

O avanço da química possibilitou o acoplamento desses fragmentos produzidos em laboratórios a compostos naturais, permitindo a produção de análogos de alta potência. Na química medicinal esses compostos podem ser aplicados em uma ampla gama biológica³⁰, devido à possibilidade de interações entre o nitrogênio e o organismo, principalmente na posição 1, dentre as aplicações temos: anticâncer^{31,32}, anticonvulsivo³³⁻³⁵, antimicrobiano³⁶, antiviral³⁷, antituberculoso³⁸, antidiabético³⁹, anti-inflamatório⁴⁰, anti-proliferativo⁴¹, antioxidante⁴², atividades antimaláricas⁴³ e leishmanicida^{44,45}.

Essas atividades são atribuídas as suas principais características como polaridade, rigidez e capacidade de atuar como doadores (HBD) e aceptores (HBA) de ligações de hidrogênio, respectivamente. Essas propriedades estruturais fazem do triazol um ótimo imitador de diferentes grupos funcionais, mas com as vantagens de alta estabilidade oxidativa, redutora e hidrolítica⁴⁶. Podemos observar na figura 8 a sobreposição da função trans-amina com um centro triazólico.



Figura 8: Sobreposição da trans-amida (amarelo) e 1,2,3-triazol (ciano) 1,4-dissubstituído



Fonte: Bonandi et al, 2017⁴⁶.

A sobreposição evidencia que a porção C-4 do triazol atua como sítio eletrofílico, o C-H atua como um doador de ligação de hidrogênio (HBD) e o N-3 atua como um aceitador de ligação de hidrogênio (HBA), evidenciando a imitação da trans amina. Imitações pode ser observada para funções como éster, ácido carboxílico, olefinas e até mesmo outros centros heterocíclicos⁴⁶. A grande vantagem do centro pode ser referida a estabilidade de degradação enzimática, aumento da seletividade e eliminação da possibilidade de formação de isômeros menos ativos, como observado em cadeias abertas.

Derivados de triazóis, substituídos ou não, podem ser considerados ligantes orgânicos, não natural, onde apresentam potencial interesse na química de coordenação, ao qual está relacionado com uma infinidade de substituintes que podem ser alocados no centro triazólico, e desta forma gerar diferentes tipos de interações com o organismo vivo.

A literatura nos traz que compostos baseados em derivados de triazóis coordenados a metais de transição que se mostram prósperos quando aplicados a estudos de atividades antimicrobianas e atividade antibacteriana^{7,47}. Há relatos ainda de estudos de fototoxicidade de alguns desses compostos, onde estes apresentam maior atividade antimicrobiana após irradiação de luz, gerando a possibilidade de aplicação (foto)terapêuticas⁸. Estudos ainda mostra compostos com grupos triazolicos substituídos, sendo candidatos promissores como inibidor da enzima α -glicose, ou seja, investigando os efeitos anticolinesterase e enzimas antidiabéticas⁹.

A família dos triazóis também é conhecida pelo potencial em desenvolver atividade contra fungos e tripanossomatídeos, como parasitas do gênero *Leishmania*. Dessa forma, a pesquisa de sais triazolicos com potencial atividade começou a se desenvolver nos últimos anos, utilizando estes centros em diferentes compostos.

3.5. *Leishmania*

A leishmaniose é uma doença protozoária complexa transmitida por vetores, causada por mais de 20 espécies de *leishmania*. O parasita pertence à família dos Trypanosomatidae, da



ordem Kinetoplastidae (grupo de protozoários que possuem um flagelo em ao menos um estágio do ciclo de vida) e ao gênero *leishmania*. A negligência desta doença faz com que ela se desenvolva principalmente em regiões tropicais e subtropicais, lugares estes que apresentam baixo investimento em saúde pública. Hoje, com dados da OMS (Organização mundial da saúde), mais de 1 bilhão de pessoas vivem em áreas endêmicas para leishmaniose e correm risco de infecção, e estima-se que 30.000 novos casos de leishmania visceral e mais de 1 milhão de novos casos de leishmania cutânea ocorram anualmente^{48,49}.

A doença é causada pela picada do mosquito flebotomíneo, conhecido como mosquito-palha. Mais de 90 espécies desse mosquito tem a capacidade de transmissão da doença. A doença pode se apresentar em 3 manifestações clínicas:

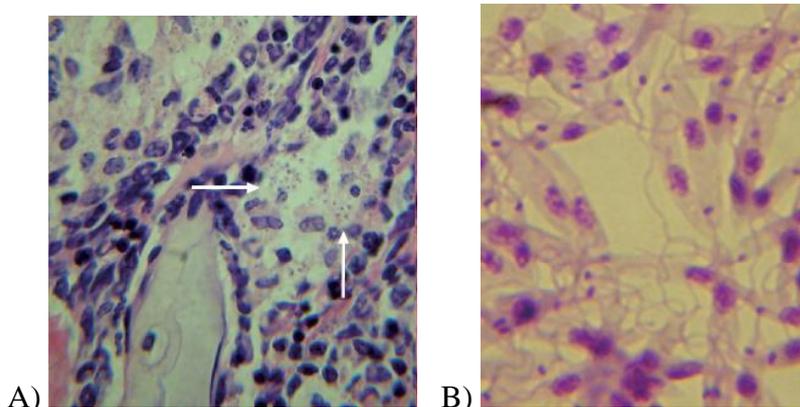
1. A leishmaniose visceral (LV): conhecida como calazar, esta manifestação é fatal se não tratada. Pode causar episódios irregulares de febre, perda de peso, aumento do baço e do fígado e anemia. Os casos se concentram em países como o Brasil, na África Oriental e na Índia. A negligência faz com apenas 25 a 45% dos casos são relatados à OMS. Está continua sendo uma das principais doenças parasitárias com potencial de surto e mortalidade^{48,49}.
2. A leishmaniose cutânea (LC): é a forma mais comum de leishmaniose e causa lesões cutâneas (úlceras) em partes expostas do corpo, deixando cicatrizes para toda a vida e grave incapacidade ou estigma. Os casos da doença se concentram em países das Américas, na bacia do Mediterrâneo, no Oriente Médio e na Ásia Central^{48,49}.
3. A leishmaniose mucocutânea: considerado uma evolução da LC, visto que pode se manifestar em um período superior a 6 meses, leva à destruição parcial ou total das membranas mucosas do nariz, boca e garganta. Mais de 90% dos casos de leishmaniose mucocutânea ocorrem na Bolívia, Brasil, Etiópia e Peru^{48,49}.

Nos países da América do Sul, *leishmania amazonensis* é uma de suas principais espécies. Esta é capaz de produzir um amplo espectro de manifestações, incluindo às três formas citadas anteriormente. Nas Américas vemos que o escopo que envolve a doença é muito complexo, apresentando variações nos ciclos de transmissão, hospedeiros reservatórios, vetores de flebotomíneos, manifestações clínicas, resposta à terapia e múltiplas espécies de *Leishmania* circulantes, tornando principalmente o Brasil um ponto de grande quantidade de casos⁴⁸.

A leishmania é um parasita dimórfico, ou seja, possuem duas morfologias principais. A primeira é a promastigotas, que é a forma mais móvel e alongada, a qual possui um flagelo adaptado para vida no meio extracelular, mais especificamente no sistema digestório do inseto. A forma promastigota é encontrada apenas no inseto e pode ser vista em dois estágios, o

procíclicas, existente apenas no inseto, e a metacíclica que é a fase infectante nos mamíferos. Já a segunda morfologia é a causadora da doença aguda encontrada após a inoculação no mamífero, conhecida como amastigota, a qual possui estrutura ovoide adaptada para viver no meio intracelular do mamífero⁴⁹⁻⁵¹. A figura 9 mostra a diferença entre as duas morfologias.

Figura 9: A) Estrutura da morfologia amastigota; B) Estrutura da morfologia promastigota.

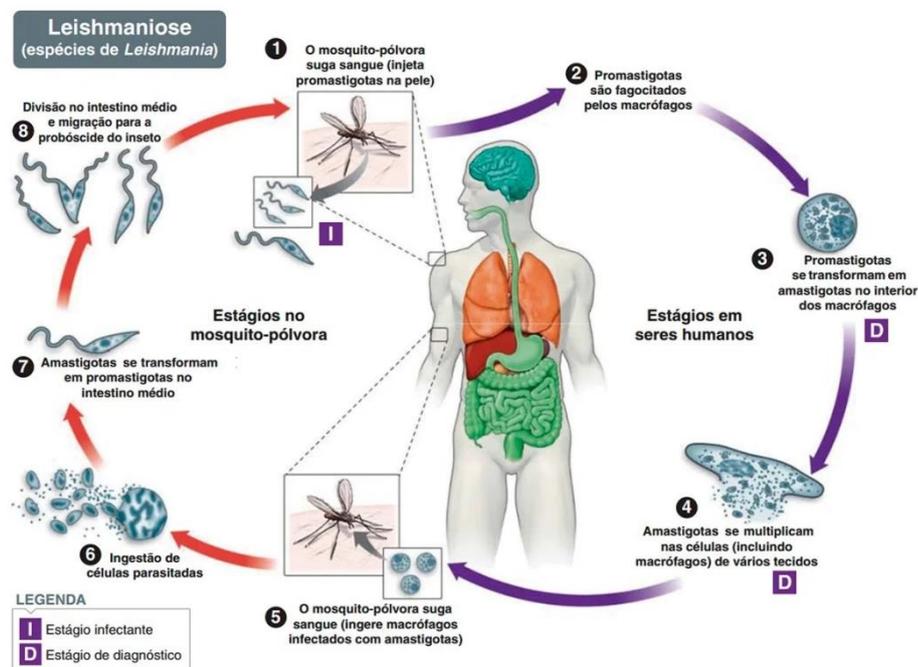


Fonte: Livro Parasitologia Contenoranea⁵¹.

O ciclo da doença é heteróxico, ou seja, necessita de pelo menos dois hospedeiros para completarem o seu ciclo evolutivo. O ciclo se inicia com o inseto ingerindo o sangue infectado de algum hospedeiro mamífero. Após a ingestão ocorre a conversão da forma amastigotas em promastigotas procíclicas, devido a alterações de temperatura e pH. Após a conversão a forma procíclica passa a dividir e se fixar nas paredes do intestino do inseto, utilizando como fonte de nutrientes a glicose e a prolina obtida do conteúdo intestinal. A escassez de nutrientes do tubo digestivo leva a modificação da promastigota procíclica em metacíclica, onde a esta nova forma passa a possuir um corpo menor e um flagelo maior. Esta modificação cessa a divisão e torna necessário a inoculação para dar sequência ao ciclo^{49,51}.

A inoculação ocorre, pois, a promastigota metacíclica faz uma migração retrógrada até as porções anteriores do esôfago do inseto, onde passam a produzir uma substância gelatinosa que obstrui a válvula estomacal. Nesse ponto, quando o flebotomíneo efetua a picada, ele regurgita porções de parasitas junto da substância gelatinosa e saliva na derme do mamífero. Após o contato, a forma metacíclica é fagocitada pelas células (células derivadas do sangue denominadas macrófagos e neutrófilos) do local, se alocando no compartimento intracelular, donde vão se diferenciar na forma amastigotas devido à mudança da temperatura e pH. Após várias rodadas de multiplicação o local se rompe, permitindo a reinfecção em outras células do local. O ciclo reinicia com o contato do inseto com o sangue infectado. A figura 10 resume o ciclo de infecção, passando entre os estágios promastigotas e amastigotas^{49,51}.

Figura 10: Ciclo de vida da *Leishmania*. O lado direito da figura, indicados pelas setas roxas, descreve os estágios no interior dos humanos. O lado esquerdo, indicado pelas setas vermelhas, descreve os estágios no interior do mosquito



Fonte: livro Parasitologia Clínica⁵⁰.

Quando olhamos para a forma amastigotas, vemos que após a inoculação a forma promastigotas é fagocitada diretamente pelo macrofago ou indiretamente pelos neutrófilos recrutados no local da picada. Após esse processo é formada uma vesícula (fagossomo) com a finalidade de degradar o corpo ingerido, ou seja, matar a forma promastigota. No entanto, este processo é inibido levando a promastigotas a ter um acesso a nutrientes, que estão sendo degradados, o que satisfaz e permite a replicação na forma amastigotas^{49,51}.

Esse processo só acontece pois após a picada a resposta do organismo é induzir uma inflamação, o que libera uma grande quantidade de neutrófilos (são glóbulos brancos, e são as primeiras liberadas em resposta a uma inflamação e junto aos macrófagos são fagócitos profissionais) que fagocita o parasita e inibe a sua degradação e possibilita a sobrevivência dentro do fagossomo. O resto celular é fagocitado pelos macrófagos, de forma que não emite nenhuma resposta imunológica^{49,51}.

O tratamento dessa doença fica voltado principalmente para os antimoniais, que começou a ser desenvolvido por volta de 1920, pela necessidade de um produto eficaz, mas menos tóxico aos pacientes. No Brasil, o tratamento é realizado utilizando antimoniato de meglumina, assim como a anfotericina B e a pentamidina. Entretanto, os efeitos colaterais gerados pelo uso desses medicamentos é um contraponto na balança entre atividade/toxicidade,

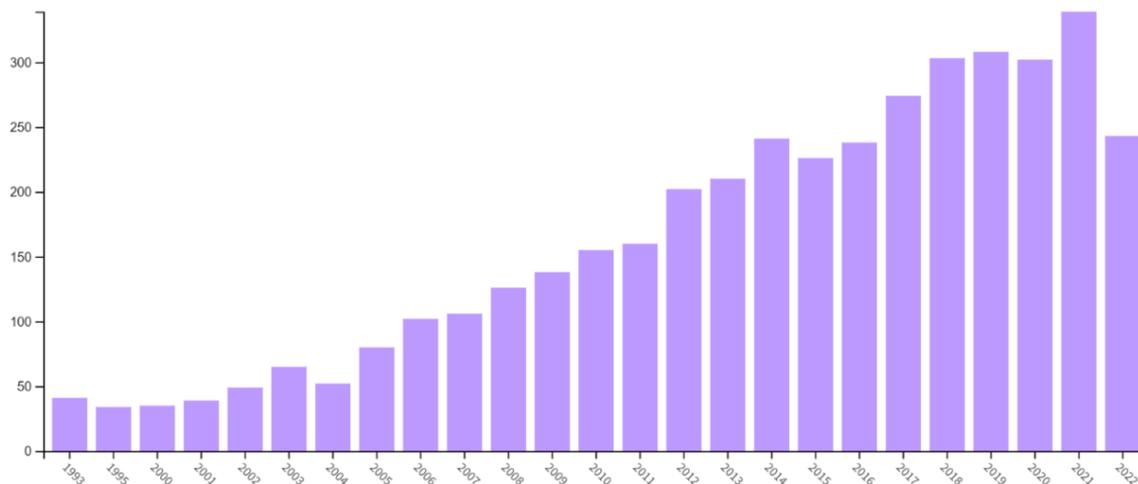


visto a falta de compreensão do mecanismo de ação dos antimoniais^{52,53}. Por esses motivos a busca de novos compostos naturais, sintéticos e de complexos metálicos são validos, visando uma melhor relação estrutura atividade.

3.6. Atividade antileishmanicida

Devido ao constante relato de novos casos da doença, observa-se um avanço no número de publicações relacionados a compostos possuindo atividade antileishmania. Esse crescimento pode observado por uma pesquisa no sistema “Web of Science”, figura 11, utilizando como palavra-chave “antileishmanial”, ao qual nos revela um avanço no número de publicações de compostos com alguma atividade antileishmania desde 1992.

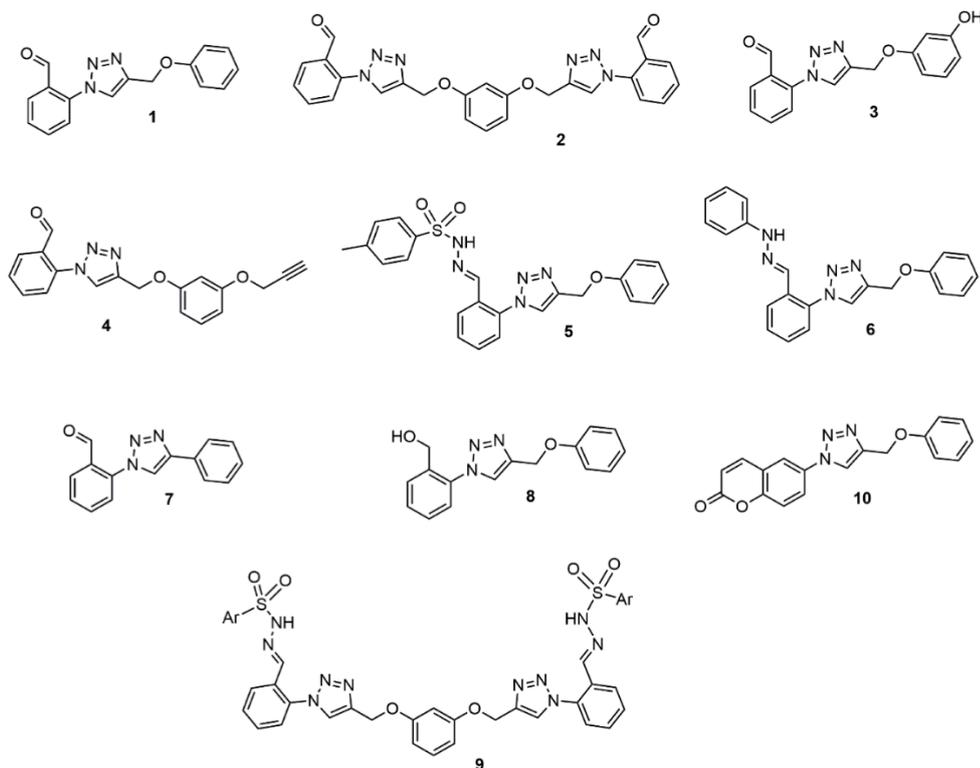
Figura 11: Número de artigos no Web of Science com o tópico “antileishmanial” de 1992 a 2022.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Dentre todos os relatos destacamos a atividade dos compostos com centros triazólicos e ou coordenados ao cobre. A família dos compostos triazólicos é conhecida pela sua atividade contra fungos e tripanossomatídeos, como parasitas do gênero *Leishmania*. Dentre os inúmeros trabalhos destaca-se o trabalho de Almeida-Souza⁵², publicado em 2020, figura 12, onde eles avaliam as propriedades *in vitro* de compostos triazolicos, além do estudo preditivo das propriedades farmacocinéticas e tóxicas desses compostos.

Figura 12: Estrutura química dos derivados 1,4-disubstituídos-1,2,3-triazóis.



Fonte: Almeida-Souza et al, 2020⁵².

No estudo eles observam resultados significativos quanto a atividade e com seletividade equiparada a droga já regulamentada, testada no como controle. Além disso, foi observado uma alteração nas mitocôndrias que é relatado como sendo através de um incremento nas espécies reativas de oxigênio e a despolarização do potencial de membrana mitocondrial. Outras modificações causadas por 1,4-dissubstituído-1,2,3-triazol fica como alteração lipídica e nucleares, o que indica forte atividade antileishmania *in vitro*⁵².

Complexos de cobre tem demonstrado inibição de meio crescimento (IC₅₀) na gama micro molar (μM) contra diferentes linhas de células cancerígenas. A literatura relata que os complexos de cobre param a progressão do ciclo celular na fase mitótica. Dessa forma acredita-se que a complexação do cobre aos centros triazolicos pode acarretar potencialização da atividade antileishmania, visto que a estrutura do ligante é importante para determinar a estabilidade desse complexo, além da possibilidade do complexo formado apresentar semelhança com estruturas biológicas, acarretando interações com o DNA⁵⁴⁻⁵⁶.

Certamente, o crescente aumento no número de pesquisas revela o quanto os estudos aplicados ao desenvolvimento de compostos de cobre biologicamente ativos têm sido promissores na área da química medicinal, o que motiva nosso grupo de pesquisa a novas investigações.



4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Materiais e Métodos

4.1.1. Materiais

Os reagentes e solventes empregados nas sínteses e análises foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados com purificação prévia, quando necessário, de acordo com métodos descritos na literatura⁵⁷.

4.1.2. Ponto de Fusão

Os valores de ponto de fusão (p.f.) foram determinados em um aparelho DF-3600 Instrutherm a seco com faixa de utilização de 50 a 300°C e capacidade de até 3 tubos capilares. Os dados foram obtidos no laboratório de síntese e caracterização molecular - LSCM, no Instituto de Química – UFMS, Campo Grande/MS.

4.1.3. Análise Elementar de CHN

A determinação dos percentuais de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas no Instituto de Química da Universidade de São Paulo em um analisador elementar VARIO EL (*Elementar Analysensysteme GmbH*), a partir das amostras cristalinas de cada composto.

4.1.4. Difractometria de raios-X

Os monocristais obtidos a partir da cristalização dos complexos foram analisados na Universidade Federal de Santa Maria. O equipamento utilizado de difratometria de raios X é da marca SMART 1000 CCD BRUKER sendo um difratômetro automático de 3 círculos com detector de área, operado usando um monocromador de grafite. A fonte de radiação utilizada foi igual a 0,71073 Å ($K\alpha$). O método multi-scan foi aplicado para a correção de absorção. As estruturas foram resolvidas com o software SHELXS36⁵⁸ usando métodos diretos e todos os átomos não hidrogenóides foram refinados com parâmetros anisotrópicos. As representações gráficas das estruturas cristalinas foram executadas através do programa DIAMOND⁵⁹ e ORTEP⁶⁰.

4.1.5. Espectroscopia Vibracional na Região do infravermelho médio com Transformada de Fourier (FTIR)

Os dados espectrais na região do infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro BOMEM Hartmann & Braun - The Michelson series MB-100, na janela



espectral de 4000 até 500 cm^{-1} , resolução de 4 cm^{-1} , acumulação de 6 ciclos, velocidade de varredura 0,2 cm/s . As amostras foram preparadas por dispersão em KBr de grau espectroscópico e prensadas (~6 toneladas) com o auxílio de prensa mecânica. Os dados foram obtidos no laboratório de síntese e caracterização molecular - LSCM, no Instituto de Química – UFMS, Campo Grande/MS.

4.1.6. Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível (UV-vis)

Os espectros eletrônicos de absorção molecular nas regiões do ultravioleta e visível (UV-Vis) foram obtidos em um espectrofotômetro Lambda 60S–PerkinElmer. As análises foram realizadas utilizando soluções dos compostos de Cobre em diclorometano, dimetilsulfóxido, acetonitrila e metanol com concentrações de ordem de $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em celas de quartzo com capacidade para 3,0 mL com 1 cm de caminho óptico. As análises espectroscópicas no estado sólido foram realizadas através da técnica de reflectância difusa. Os espectros obtidos foram utilizados após a transformação da porcentagem de reflectância em absorbância [$\log_{10}(1/\text{reflectância})$] no espectrofotômetro Lambda 60S–PerkinElmer com esfera integradora. Os dados foram obtidos no laboratório de síntese e caracterização molecular - LSCM, no Instituto de Química – UFMS, Campo Grande/MS.

4.1.7. Cálculos da teoria do funcional da densidade (DFT) e teoria do funcional da densidade dependente do tempo (TD-DFT)

Os cálculos teóricos, utilizados para interpretação dos resultados, foram realizados em parceria com o Prof. Dr. Leandro M. C. Pinto da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, utilizando como metodologia a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e a Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TDDFT). Para os cálculos da teoria funcional da densidade (DFT) foram executados com a função de troca híbrida de três parâmetros de Becke combinada com a correlação funcional Lee-Yang-Parr (B3LYP)^{61,62}, o SDD para Cu, e a base 6-311G(d) definida para C, N, O, Cl e H usando o conjunto de programas Gaussian 16⁶³. As coordenadas atômicas, determinadas para as estruturas moleculares individuais por análise cristalográfica de raios X, foram utilizadas para os cálculos de DFT. As energias de excitação vertical foram calculadas utilizando a metodologia DFT (TD-DFT) dependente do tempo. Os diagramas OM foram reproduzidos utilizando Avogadro (versão 1.2.0)⁶⁴.



4.1.8. Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) com ionização por electrospray (ESI)

Os espectros de massa foram obtidos através do Cromatógrafo UFLC Shimadzu LC-20AD, acoplado ao detector IES-Q-QTOF-microTOF III do Espectrômetro de Massas (Bruker Daltonics), operado em modo de ionização positivo (m/z 120-1200). Amostra foi preparada com 100 μ g/mL (acetonitrila/água 8:2) e injetado 1 μ L por infusão manual, utilizando gradiente de eluição Água (fase A) e Acetonitrila (fase B), ambos com 0.1% de ácido fórmico, método isocrático 50%, corrida de 3 minutos. Quadruplo - Ion Energy 5,0 eV. Collision Cell- Collision Energy 10eV. Os dados foram processados no software Bruker Data Analysis versão 4.2. Os dados foram obtidos no Laboratório de Produtos Naturais e Espectrometria de Massas – LaPNEM, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS, Campo Grande/MS.

4.1.9. Análise Biológica

Os dados foram obtidos em parceria com o grupo de pesquisa do Prof. Dr. Adriano Cesar de Moraes Baroni, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS.

4.1.9.1. Preparação dos complexos para a atividade biológica

Os complexos foram solubilizados em dimetil sulfóxido (DMSO, Sigma-Aldrich[®]) na concentração de 5 mg/ml. A solução estoque foi preparada imediatamente antes do experimento, e uma fração foi dissolvida em meio de cultura adequado (DMSO 1%), obtendo diferentes concentrações dos complexos através do método de diluição seriada.

4.1.9.2. Animais e Parasitas

Camundongos fêmeas BALB/c (com 4-5 semanas de idade, 30 g cada) foram obtidos no Biotério Central da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS, Campo Grande - MS, Brasil). Os animais foram mantidos em mini-isoladores acoplados a um rack ventilado (Alesco[®]), em boas condições de higiene, a 25°C \pm 1°C, com ciclos de 12 horas claro/escuro, alimentados com ração balanceada comercial (Nuvital[®]) e hidratados com água *ad libitum*. Os animais apresentavam boas condições de saúde e livres de patógenos comuns aos roedores. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEUA) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (protocolo número 1.252/2022) e segue as condições e procedimentos experimentais exigidos, Anexo 1.



Leishmania (Leishmania) amazonensis (IFLA/BR/1967/PH8) foram rotineiramente isolados das lesões de camundongos BALB/c infectados e mantidas *in vitro* como formas de promastigotas a 26°C em meio de cultura de Schneider (Sigma-Aldrich®) suplementado com 20% de soro fetal bovino (SFB, Sigma-Aldrich®), 10.000 U/ml (Sigma-Aldrich®) penicilina e 10 mg/ml estreptomicina (Sigma-Aldrich®) até o máximo de vinte passagens seriadas de cultura.

4.1.9.3. Macrófagos peritoneais

Dez mililitros de meio RPMI 1640 (Sigma-Aldrich®) gelado, suplementado com 10.000 U/ml (Sigma-Aldrich®) penicilina, e 10 mg/ml de estreptomicina (Sigma-Aldrich®) foram injetados na cavidade peritoneal dos camundongos. Após a massagem na área abdominal, os macrófagos peritoneais foram aspirados. As células foram quantificadas utilizando a câmara de Neubauer por meio da exclusão celular com coloração de azul de Trypan (Sigma-Aldrich®).⁶⁵

4.1.9.4. Ensaio antipromastigota

Os complexos foram testados em cinco replicatas com concentrações variando entre 50,0 µg/ml a 0,78 µg/ml. Em microplacas de 96 poços foram adicionados o meio de cultura Schneider (Sigma-Aldrich®) e as formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (2×10^5 parasitos/poço) e em seguida incubadas a 26°C por 72 horas em demanda bioquímica de oxigênio (DBO, Cienlab®). A viabilidade celular foi avaliada através do método de MTT (5 mg/ml, Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrasódio, Sigma-Aldrich®). As microplacas foram incubadas a 37°C em atmosfera de 5% de CO₂. Após 4 horas DMSO (Sigma-Aldrich®) foi adicionado para dissolver os cristais de formazan. Pentamidina (12,5 µg/ml - 0,19 µg/ml, Sigma-Aldrich®) e anfotericina B (1,0 µg/ml - 0,015 µg/ml, Sigma-Aldrich®) foram usadas como fármacos de referência. Dimetil sulfóxido (DMSO, Sigma-Aldrich®) em meio de cultura Schneider (Sigma-Aldrich®) foi utilizado como controle negativo. A densidade óptica (DO) foi realizada através da leitura das placas em leitor de microplacas (Dispositivos Moleculares, Spectra Max Plus) a 570 nm. Os valores CI₅₀ (concentração inibitória de 50% do crescimento) foram calculadas utilizando uma curva de dose-resposta de regressão não-linear com o software GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software®, San Diego, CA, EUA)⁶⁶.



4.1.9.5. Tratamento de macrófagos infectados

Os complexos foram testados em cinco replicatas com concentrações variando entre 50,0 µg/ml a 0,78 µg/ml. Em microplacas de 96 poços foram adicionados o meio de cultura Schneider (Sigma-Aldrich®) e as formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (2×10^5 parasitos/poço) e em seguida incubadas a 26°C por 72 horas em demanda bioquímica de oxigênio (DBO, Cienlab®). A viabilidade celular foi avaliada através do método de MTT (5 mg/ml, Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrasódio, Sigma-Aldrich®). As microplacas foram incubadas a 37°C em atmosfera de 5% de CO₂. Após 4 horas DMSO (Sigma-Aldrich®) foi adicionado para dissolver os cristais de formazan. Pentamidina (12,5 µg/ml - 0,19 µg/ml, Sigma-Aldrich®) e anfotericina B (1,0 µg/ml - 0,015 µg/ml, Sigma-Aldrich®) foram usadas como fármacos de referência. Dimetil sulfóxido (DMSO, Sigma-Aldrich®) em meio de cultura Schneider (Sigma-Aldrich®) foi utilizado como controle negativo. A densidade óptica (DO) foi realizada através da leitura das placas em leitor de microplacas (Dispositivos Moleculares, Spectra Max Plus) a 570 nm. Os valores CI₅₀ (concentração inibitória de 50% do crescimento) foram calculadas utilizando uma curva de dose-resposta de regressão não-linear com o software GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software®, San Diego, CA, EUA)⁶⁵.

4.1.9.6. Avaliação da citotoxicidade

Macrófagos peritoneais de camundongos BALB/c (1×10^6 células/poço) foram retirados da cavidade peritoneal dos animais após eutanásia, conforme descrito no item 1.3, em meio RPMI 1640 (Sigma-Aldrich®) suplementados com 1% de FBS (Sigma-Aldrich®) e adicionados em placas de 96 poços em cinco replicatas, após a quantificação na câmara de Neubauer. As placas foram incubadas durante uma hora a 37°C em atmosfera de 5% de CO₂ para aderência. Depois, os macrófagos aderidos foram tratados com os complexos (250,0 µg/ml - 3,9 µg/ml) e incubados a 35°C/5% de CO₂ durante 48 horas. A viabilidade celular foi analisada através do método de MTT, descrito no item 1.4. A doxorubicina (Sigma-Aldrich®) foi utilizada como controle de morte em concentrações de 250-3,9 µg/ml; o DMSO (Sigma-Aldrich®) foi utilizado como controle negativo na concentração necessária para solubilizar a maior concentração das amostras de teste e não interferiu com a viabilidade celular. A anfotericina B (250,0 µg/ml - 3,9 µg/ml) foi utilizada como fármaco de referência. A concentração citotóxica de 50% (CC₅₀) foi calculada usando uma regressão sigmoideal da curva dose-resposta com o software GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software®, San Diego, CA, EUA).

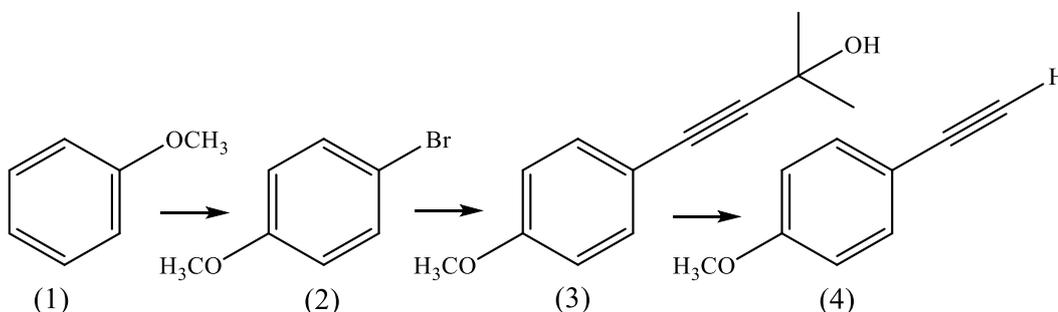
4.2. Metodologia Sintética

4.2.1. Síntese do Ligante

Os ligantes sintéticos derivados de núcleos 1,2,3-triazol 1,4-disubstituído foram obtidos em parceria com o grupo de pesquisa do Prof. Dr. Adriano Cesar de Moraes Baroni, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS, seguindo o relato da literatura de Tatiana B. Cassamale e colaboradores⁶⁷. Os ligantes são preparados através da reação de cicloadição 1,3-dipolar. Para esta reação, inicialmente é preparado blocos de construção: acetilenos terminais e azidas aromáticas.

O bloco Acetileno terminal é preparado de brometos de arila (2), por meio de uma reação de bromação de (1) na presença de N-bromossuccinimida (NBS), p-TsOH, CH₂Cl₂ e SiO₂. Posteriormente, ocorre uma reação de acoplamento cruzado de Sonogashira entre bromobenzenos (2) e 2-metil-3-butin-2-ol na presença de PdCl₂(PPh₃)₂/CuI, Et₃N fornecendo os álcoois de acetileno (3), com alto rendimento, após 24 h de tempo de reação. A reação retro-Favorski dos álcoois de acetileno com KOH sob refluxo em tolueno, gera os acetilenos terminais (4) com 79 a 85% de rendimento, esquema 1.

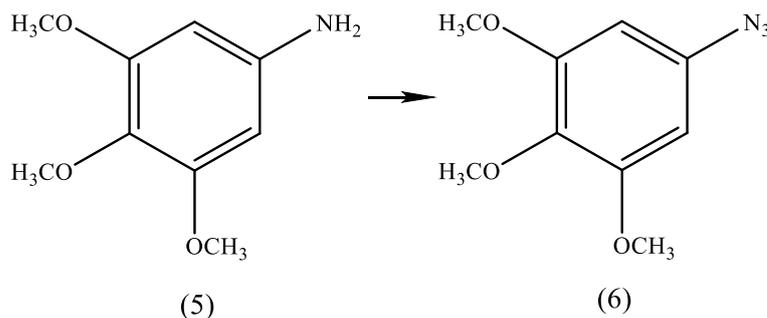
Esquema 1: Rota sintética do bloco Acetileno terminal.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

O bloco da azida aromáticas (6) foram preparadas pela reação de aminas aromáticas (5) com t-BuONO/TMSN₃, obtendo alto rendimento, esquema 2.

Esquema 2: Rota sintética do bloco azida aromática.

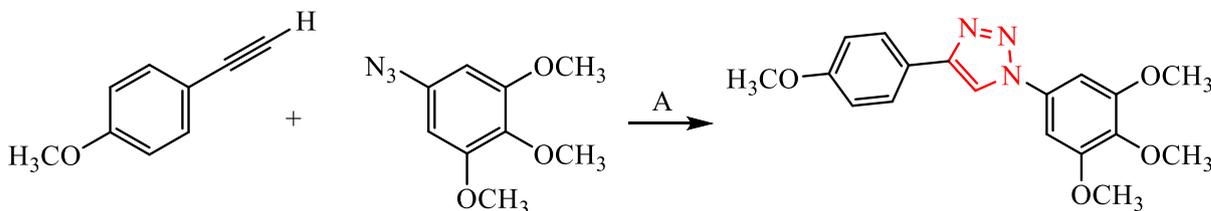


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).



A reação de cicloadição 1,3-dipolar ocorre quando os acetilenos terminais (4) reagiram com aril azidas (6) usando $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, ascorbato de sódio e $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 como solventes, obtendo o ligante como produtos no esquema 3.

Esquema 3: Síntese do ligantes sintético heterocíclico nitrogenado.



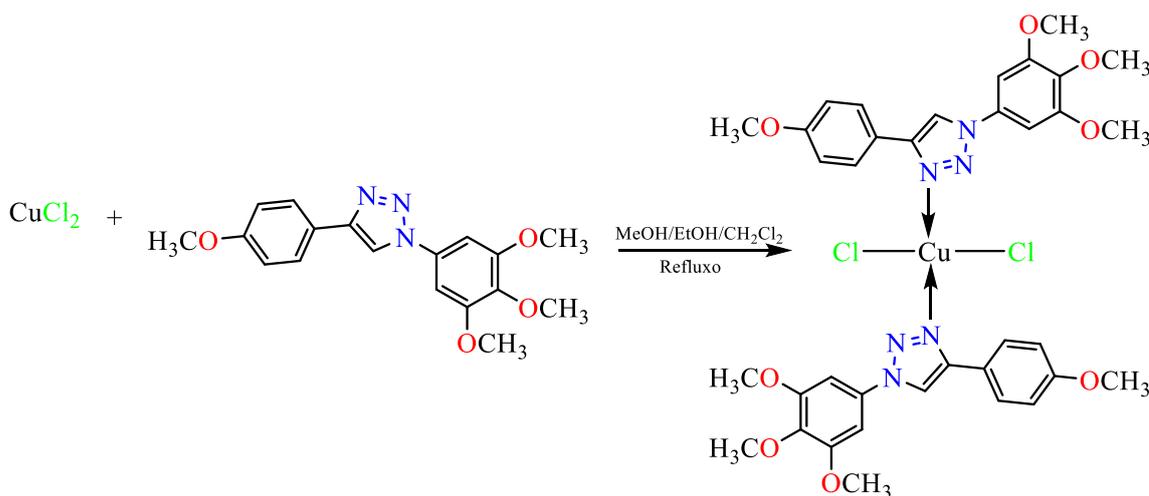
A = $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{H}_2\text{O}$; $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15 mol%); Ascorbato de Sódio (25 mol%)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

4.2.2. Síntese do complexo 1 [$\text{CuCl}_2(\text{L})_2$]

O complexo [$\text{CuCl}_2(\text{L})_2$] foi obtido por meio da reação entre o Cloreto de Cu^{II} 0,034g (0,2 mmol), com ligante triazol 0,068g (0,2 mmol), com proporção 1:1. Foi utilizada a mistura de MeOH/EtOH/ CH_2Cl_2 na proporção 2:1:3 em mL, sob agitação por 1h30min e aquecimento em 60 °C, com aplicação de refluxo por todo o período de agitação (esquema 4). O complexo 1 é obtido em forma de cristais de coloração preta na solução mãe após 1 semana de lenta evaporação a temperatura ambiente.

Esquema 4: Síntese do composto [$\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cl}_2\text{triazol}_2$].



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

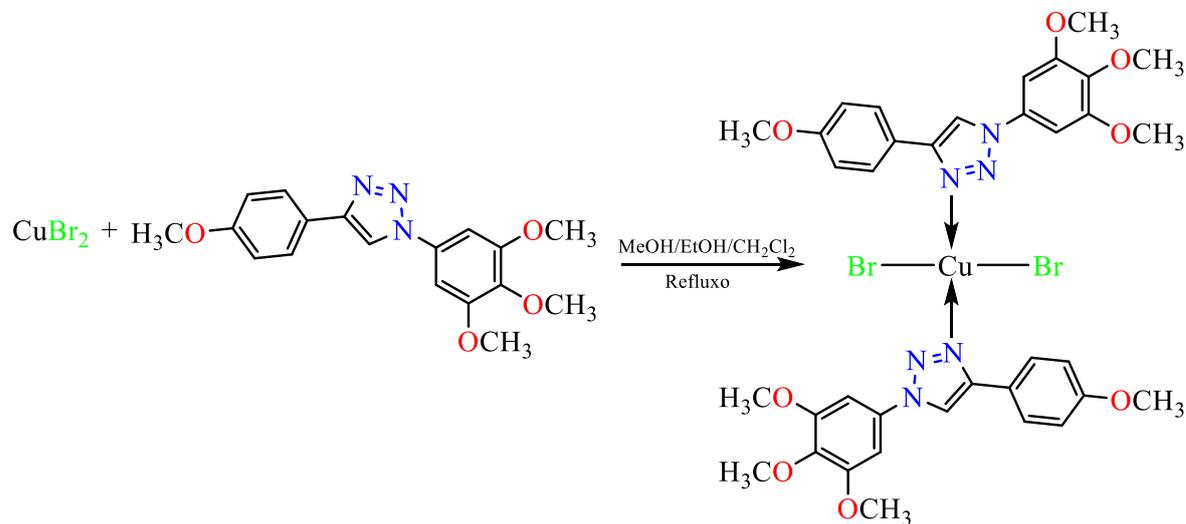
4.2.3. Síntese do complexo 2 [$\text{CuBr}_2(\text{L})_2$]

O complexo [$\text{CuBr}_2(\text{L})_2$] foi obtido por meio da reação entre o Brometo de Cu^{II} 0,0513g (0,23 mmol), com ligante triazol 0,068g (0,2 mmol), com proporção 1:1. Foi utilizada a mistura de MeOH/EtOH/ CH_2Cl_2 na proporção 2:1:3 em mL, sob agitação por 2h e aquecimento em 60



°C, com aplicação de refluxo por todo o período de agitação (esquema 5). O complexo 2 é obtido em forma de cristais de coloração preta na solução mãe após 1 semana de lenta evaporação a temperatura ambiente.

Esquema 5: Síntese do composto $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2\text{triazol}_2]$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).



5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. Considerações sintéticas

A síntese dos ligantes triazólicos consiste em uma reação de cicloadição 1,3-dipolar resultando em um sólido de coloração rosada. Os ligantes foram então caracterizados por espectroscopia de UV-Vis, IV, RMN ^{13}C e ^1H e ponto de fusão. Sólido rosado; p. f. $155\text{ }^\circ\text{C}$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO d_6) δ (ppm) 9, 17 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,9\text{ Hz}$, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,08 (d, $J = 8,9\text{ Hz}$, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (s, 3H). RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO d_6) δ 159,30, 153,55, 147,12, 137,31, 132,58, 126,68, 122,82, 118,85, 114,43, 97,88, 60,23, 56,30, 55,21. Expecto do ^1H e do ^{13}C nos Anexo 2 e Anexo 3, respectivamente.

Os novos complexos são formados a partir da coordenação monodentada de duas moléculas do ligante triazólico ao centro metálico, através do nitrogênio 1. Essa coordenação já era esperada, devido a afinidade do íon metálico pelo átomo de nitrogênio, sendo que o metal possui característica mais intermediária, enquanto o centro triazólico também recebe essa atribuição, devido a presença dos 3 nitrogênios.

A obtenção dos complexos partiu da reação direta entre o ligante e o sal metálico, sob um sistema de refluxo e agitação. Os dados de CHN estão em concordância entre o teórico e o experimental o que condiz com um ótimo grau de pureza tanto para o complexo 1, CHN teórico: C 52,91%, H 4,69% e N 10,28%. CHN experimental C 52,90%, H 4,66% e N 10,27%, quanto para o complexo 2 CHN teórico: C 47,72%, H 4,23% e N 9,28%. CHN experimental C 47,75%, H 4,25% e N 9,26%. Os dados de ponto de fusão evidenciam um aumento na temperatura de fusão, passando de $155\text{ }^\circ\text{C}$ no ligante, para $185\text{ }^\circ\text{C}$ no complexo 1 e $175\text{ }^\circ\text{C}$ no complexo 2.

A coordenação só ocorreu de forma adequada quando realizada sob o sistema de 3 solventes, sendo uma mistura de metanol e etanol para a solubilização do sal metálico e diclorometano para o ligante, onde o produto obtido do refluxo da mistura é um produto em cristais de tamanho limite para caracterização e ótimo grau de pureza.

A tentativa de realizar a síntese sob outros sistemas como o de somente um solvente em todo processo, gerou resultados insatisfatórios. Esse sistema possui o problema fatal de que o sal metálico ou o ligante não eram solúveis, ou seja, não haveria a disponibilidade necessária de moléculas em solução para a coordenação, dessa forma gerando baixo rendimento e um grau de pureza baixa, devido a presença do ligante ou do sal metálico residual no produto desejado, o complexo.

Outro sistema tentado foi a utilização do metanol e do diclorometano apenas. Sobre essas condições o complexo esperado era obtido, mas na forma de sólido amorfo, não ideal para



realização da difratometria de raios-x. Esse sistema fazia com que a evaporação dos solventes fosse de forma abrupta, o que não permitia o tempo necessário para formação de cristais de tamanho limite.

Um fator determinante no rendimento e o grau de pureza dos complexos foi a estequiometria utilizada na síntese. Como era esperado a entrada de duas moléculas de ligante para um centro metálico se era esperado que a estequiometria 2:1, ligante/metálico, gerasse o produto esperado. No entanto, os problemas com os sistemas de solventes evidenciaram altos resquícios de ligante que permaneciam em solução e conseqüentemente apareciam junto ao complexo no estado sólido.

A estequiometria 1:1, ligante/metálico, utilizada na síntese final, junto da mistura de solvente para a solubilização do metal, foi determinante para obtenção de melhores cristais. Este método permitiu um maior tempo de evaporação, levando a obtenção de maiores cristais e com melhores formas, além do que permitiu uma menor quantidade de ligante livre em solução, possibilitando a formação de cristais mais puros e propícios a técnica de difratometria de raios-X.

5.2. Difratometria de raios-X

A difração de raios-x é utilizada no estudo dos arranjos dos átomos e moléculas em materiais cristalinos, obtendo através de análises e tratamentos matemáticos uma detalhada estrutura dos constituintes dos compostos ao nível atômico.

Os complexos (1) e (2) apresentaram-se na forma de monocristais escuros e a análise das reflexões coletadas os compostos sintetizados revela a ausência de extinções sistemáticas na classe integral (hkl) de reflexões, permitindo assim, deduzir uma cela unitária pertencente ao tipo de Bravais primitivo (P) para os dois complexos, assim como, as condições de reflexão observadas são condizentes ao operador de simetria ($\bar{1}$).

As celas primitivas encontradas para os complexos 1 e 2 são pertencentes ao sistema Triclínico, grupo espacial $P\bar{1}$ (N°2 – International Tables of Crystallography)⁶⁸. Na cela unitária destes compostos é possível observar o operador de simetria centro de inversão ($\bar{1}$), uma vez que, a característica que o grupo espacial possui é ser centrossimétrico. As representações gráficas das estruturas cristalinas foram executadas através dos programas DIAMOND⁵⁹ e ORTEP⁶⁰. Os dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas estão presentes na tabela 1. As celas unitárias dos complexos 1 e 2 encontram-se representados nas figuras 13 e 14, respectivamente.

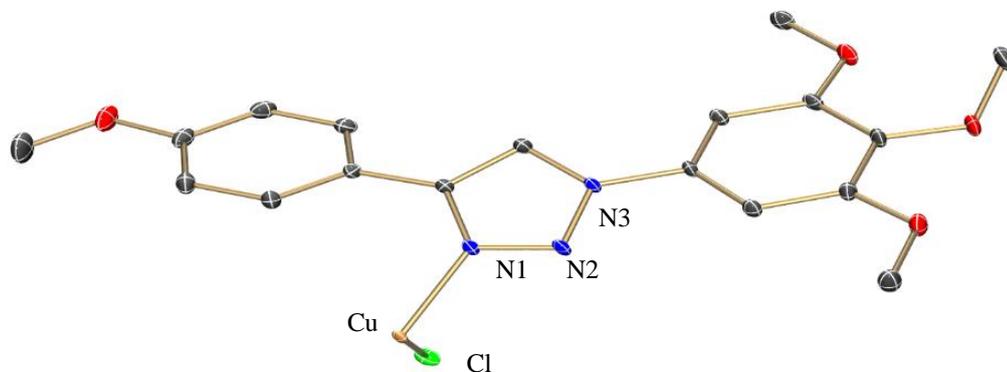


Tabela 1: Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas para os complexos (1) e (2)

| | Complexo 2 | Complexo 1 |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Fórmula Molecular | $C_{36}H_{38}Br_2CuN_6O_8$ | $C_{36}H_{38}Cl_2CuN_6O_8$ |
| Massa Molecular (g/mol) | 906,08 | 817,16 |
| T° (K) | 100(2) | 100(2) |
| Sistema Cristalino | Triclínico | Triclínico |
| Grupo Espacial | $P\bar{1}$ | $P\bar{1}$ |
| Parâmetros de Cels. a (Å) | 7.99382(3) | 7.9792(3) |
| b (Å) | 8.4400(3) | 8.3034(3) |
| c (Å) | 14.4055(5) | 15.4355(6) |
| α (°) | 97.386(2) | 85.6810(10) |
| β (°) | 93.469(2) | 87.1280(10) |
| γ (°) | 105.8820(10) | 63.2920(10) |
| Volume (Å³) | 922.37(6) | 910.82(6) |
| Número de fórmulas elementares | Z = 1 | Z = 1 |
| Densidade Calculada Mg/m³ | 1.631 | 1.490 |
| Coefficiente linear de absorção (mm⁻¹) | 2.818 | 0.807 |
| F (000) | 459 | 423 |
| Dimensão do cristal (mm) | 0.23 x 0.22 x 0.19 | 0.33 x 0.28 x 0.28 |
| Região de varredura angular | 2.54 a 29.18° -10<=h<=10 | 2.65 a 29.17° -10<=h<=10 |
| Índices de varredura | -11<=k<=11 -18<=l<=19 | -11<=k<=11 -21<=l<=21 |
| Número de reflexões coletadas | 16238 | 24323 |
| Número de reflexões independentes | 4963 [R(int) = 0.0276] | 4902 [R(int) = 0.0208] |
| Correção de absorção | Semi-empírica from equivalents | Semi-empírica from equivalents |
| Dados/Restrições/Parâmetros | 4963 / 0 / 241 | 4902 / 2 / 241 |
| Índice R Final [I > 2sigma(I)] | R1 = 0.0277 wR2 = 0.0573 | R1 = 0.0236 wR2 = 0.0663 |
| Índice R (dados totais) | R1 = 0.0381 wR2 = 0.0602 | R1 = 0.0249 wR2 = 0.0671 |
| Densidade eletrônica residual. (e/Å³) | 0.448 e -0.394 | 0.461 e -0.390 |

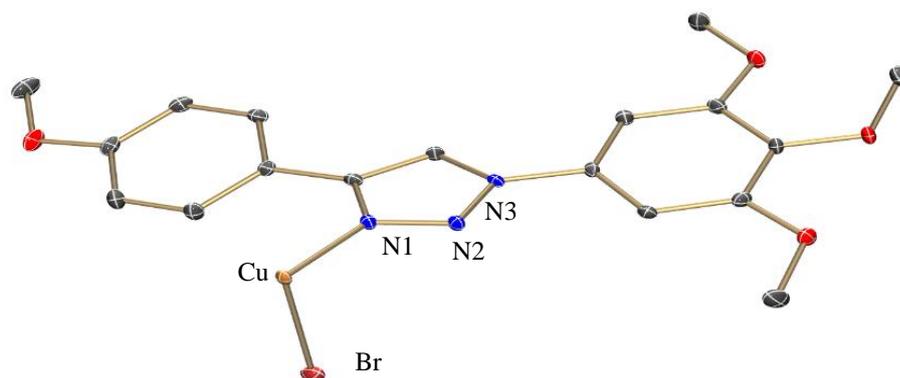
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 13: Projeção ORTEP da unidade assimétrica do Complexo 1. Átomos de hidrogênios foram omitidos para fim de clareza. Elipsoides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 14: Projeção ORTEP da unidade assimétrica do Complexo 2. Átomos de hidrogênios foram omitidos para fim de clareza. Elipsoides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Avaliando a esfera de coordenação do átomo de Cu^{II} para o complexo (1) e (2), observamos que o átomo de Cu^{II} encontra-se coordenado simultaneamente aos átomos de N(1) e N1#1 provenientes dos ligantes simétrico e assimétrico, os quais se coordena de forma monodentada. A esfera de coordenação se completa pela presença de dois átomos de halogênios provenientes do sal metálico, o qual confere um índice de coordenação 4 ao centro metálico e uma geometria quadrática plana, que pode ser observada para os complexos (1) e (2) nas figuras 15, 16 e 17. As orientações dos ângulos de ligações ao redor do átomo de Cu^{II} e os comprimentos de ligação entre os átomos no complexo (1) e (2) estão presente nas tabela 2 e 3. A tabela completa de todos os ângulos e comprimentos de ligação para o complexo 1 e 2 encontra em Anexo 4 e Anexo 5.



Tabela 2: Principais Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para complexo 1.

| Ligação | Comprimentos de Ligação (Å) | Ligação | Ângulos de Ligação (°) |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------------|
| Cu-N(1) | 1,9970 | N(1)-Cu-N(1)#1 | 180,00 |
| Cu-N(1)#1 | 1,9970 | N(1)-Cu-Cl | 88,65 |
| Cu-Cl | 2,2411 | N(1)#1-Cu-Cl#1 | 88,65 |
| Cu-Cl#1 | 2,2411 | N(1)-Cu-Cl#1 | 91,35 |
| N(1)-N(2) | 1,3221 | N(1)#1-Cu-Cl | 91,35 |
| N(1)#1-N(2)#1 | 1,3221 | Cl-Cu-Cl#1 | 180,00 |
| N(1)-C(2) | 1,3658 | | |
| N(1)#1-C(2)#1 | 1,3658 | | |

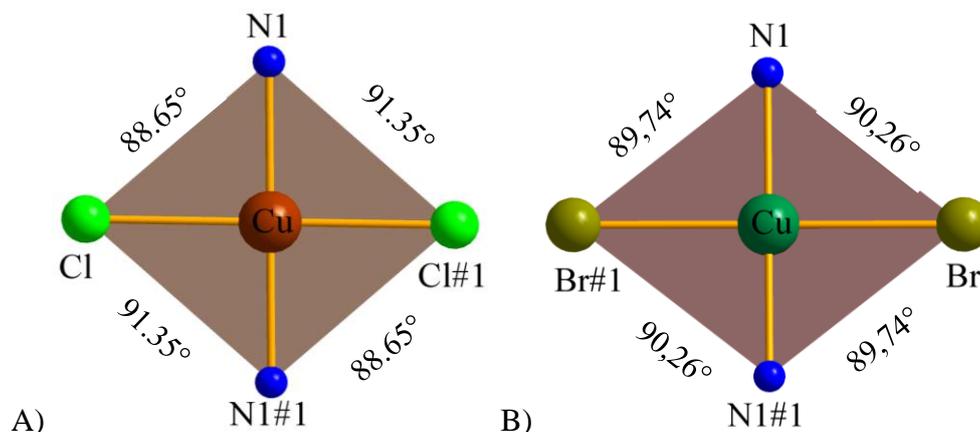
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Tabela 3: Principais Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para complexo 2.

| Ligação | Comprimentos de Ligação (Å) | Ligação | Ângulos de Ligação (°) |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------------|
| Cu-N(1) | 1,9503 | N(1)-Cu-N(1)#1 | 180,00 |
| Cu-N(1)#1 | 1,9504 | N(1)-Cu-Br | 90,26 |
| Cu-Br | 2,4314 | N(1)#1-Cu-Br#1 | 90,26 |
| Cu-Br#1 | 2,4314 | N(1)-Cu-Br#1 | 89,74 |
| N(1)-N(2) | 1,3227 | N(1)#1-Cu-Br | 89,74 |
| N(1)#1-N(2)#1 | 1,3227 | Br-Cu-Br#1 | 180,00 |
| N(1)-C(2) | 1,365 | | |
| N(1)#1-C(2)#1 | 1,365 | | |

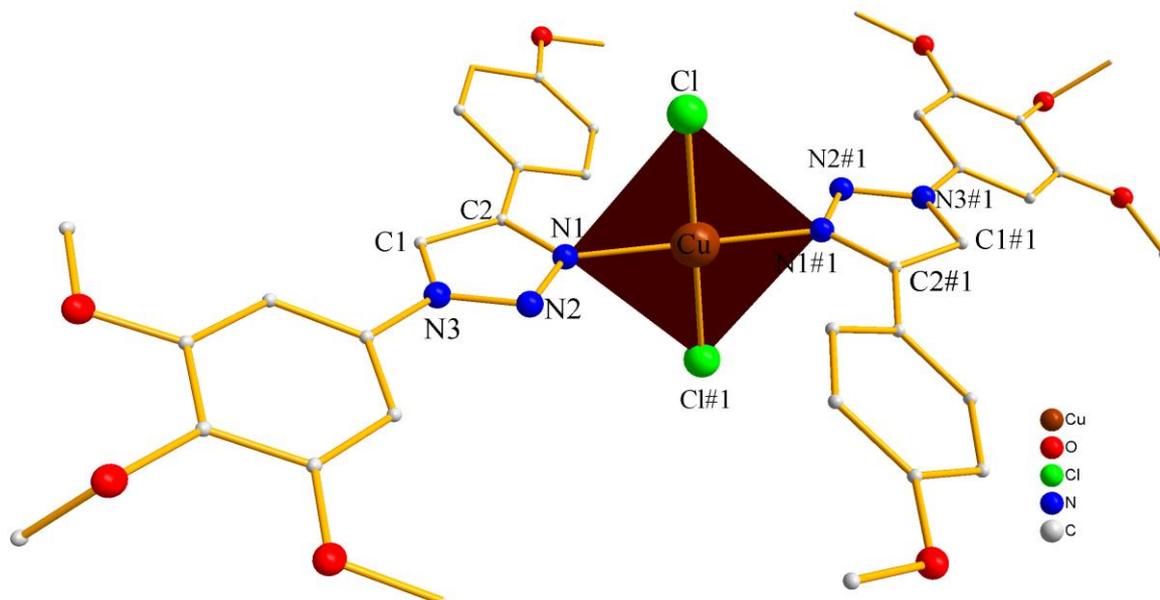
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 15: Representação dos ângulos formados na esfera de coordenação em A) para o complexo 1 e em B) para o complexo 2.



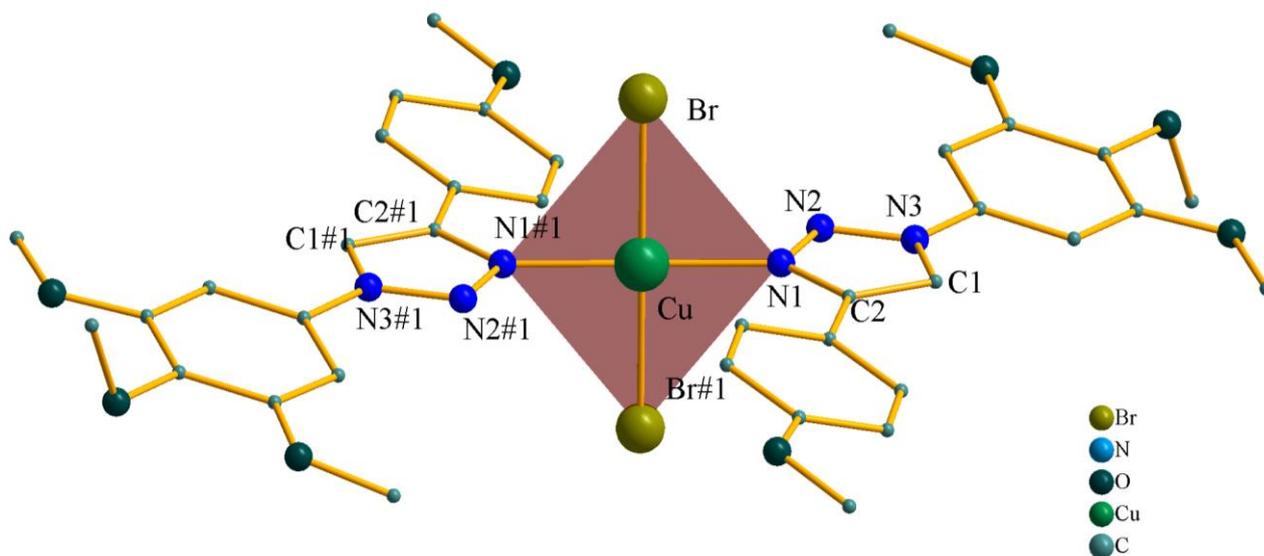
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 16: Projeção DIAMOND da forma molecular do complexo 1. Átomos de hidrogênios foram omitidos para fim de clareza. Operação de simetria para gerar átomos equivalentes #1 - $x, -y+2, -z+1$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 17: Projeção DIAMOND da forma molecular do complexo 2. Átomos de hidrogênios foram omitidos para fim de clareza. Operação de simetria para gerar átomos equivalentes #1 - $x+1, -y, -z+1$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

A interpretação do poliedro pode ser, em alguns casos, mal executada quando considerada apenas a distribuição dos comprimentos e ângulos formados na esfera de



coordenação. Para uma correta atribuição da esfera de coordenação utilizamos o parâmetro de trigonalidade (τ_4) proposto por Lei Yang, Douglas R. Powell e Robert P. Houser⁶⁹, parâmetro esse que foi inspirado no parâmetro de trigonalidade proposto por Addison e Reedijk's⁷⁰, onde para uma complexo com índice de coordenação igual a 4 segue:

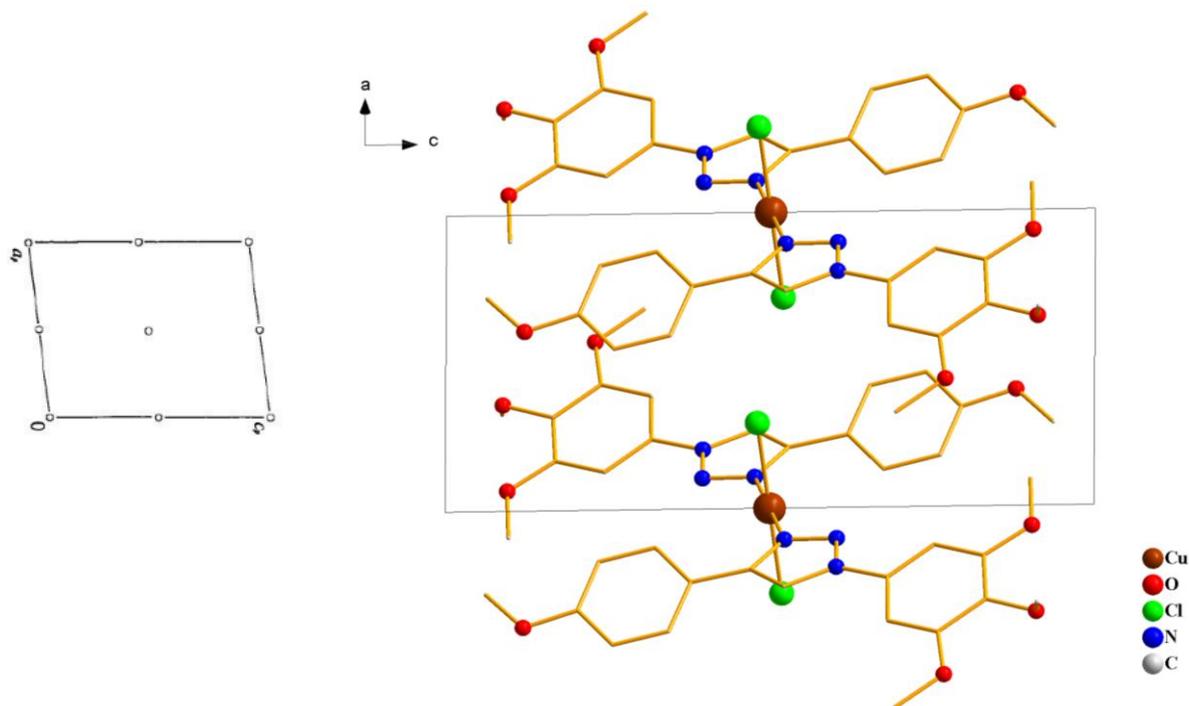
$$\tau_4 = \frac{360 - (\alpha + \beta)}{141^\circ}$$

Sendo, α e β os dois maiores ângulos. Temos que para um valor de τ_4 na faixa de 1.00, a geometria de coordenação será um tetraedro, enquanto para valor de τ_4 igual a zero a geometria que se aproxima é o quadrado planar perfeito. Valores τ_4 no intervalo de 0 – 1.00, a geometria que será observada pode ser distorções das duas geometrias dos extremos e algumas outras geometrias como pirâmide trigonal. Para os complexos sintetizados, os dois maiores ângulos no centro de coordenação é de 180° , tabela 2 e 3, entre os halogênios e os dois nitrogênios dos ligantes. Desta forma, temos que para ambas as estruturas o valor de τ_4 é igual a zero, o que permite interpretar uma geometria de quadrado planar perfeito, como observado no poliedro representados para os complexos (1) e (2), figura 15.

Observando os comprimentos de ligações para Cu-Cl, Cu-Br e para Cu-N, podemos concluir que os mesmos se encontram em concordância com dados já relatados na literatura^{71,72}, para complexos com centros triazolicos, onde os comprimentos se encontram para Cu-Cl em 2,2504 Å, Cu-Br em 2,477 Å e para Cu-N em 1,998 Å, valores esses que ficam próximos aos encontrados para os complexos (1) e (2).

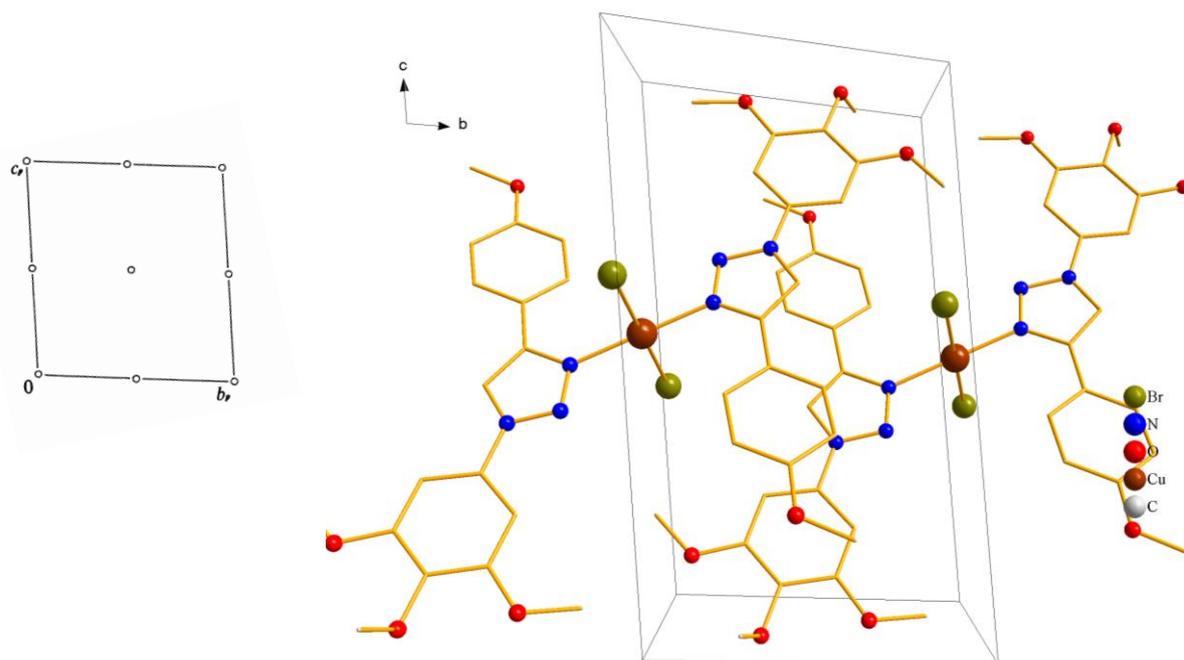
Devido ao sistema cristalino ao qual os complexos (1) e (2) pertencem ser de baixa simetria, grupo espacial P-1, as celas primitivas oferece como único operador de simetria centros de inversão localizados no centro, nos vértices e nas arestas da cela unitária. Apresenta-se nas figuras 18 e 19 a projeção do conteúdo de cela para o complexo 1 e 2, contendo o elemento de simetria pertinente ao grupo espacial $P\bar{1}$.

Figura 18: Operador de simetria contidosna cela unitária triclínica vinculada ao grupo espacial $P\bar{1}$ (esquerda) e projeção do conteúdo de cela unitária triclínica do complexo (1) na mesma direção. Para maior clareza os átomos de hidrogênio e do solvato foram omitidos.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

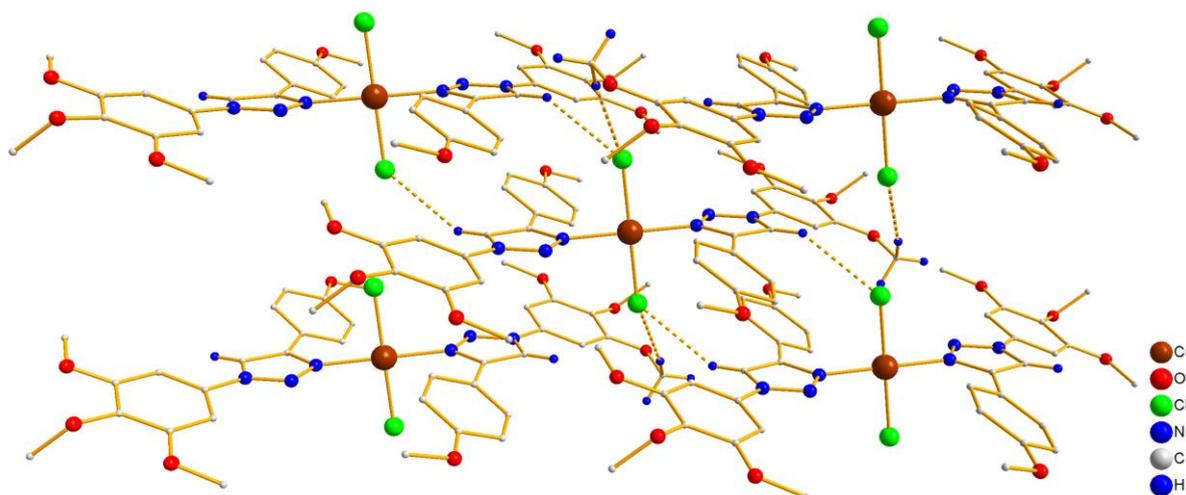
Figura 19: Operador de simetria contido na cela unitária triclínica vinculada ao grupo espacial $P\bar{1}$ (esquerda) e projeção do conteúdo de cela unitária triclínica do complexo (2) na mesma direção. Para maior clareza os átomos de hidrogênio e do solvato foram omitidos.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

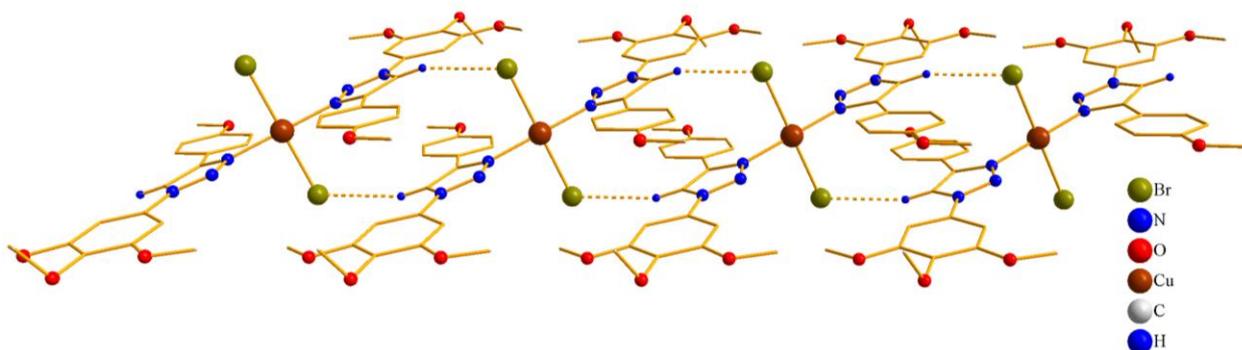
Os complexos 1 e 2 (Figuras 20 e 21) apresentaram interações intermoleculares via de ligações de hidrogênio entre átomos de halogênio e átomos de hidrogênio localizados nos grupamentos triazolico e metílicos dos ligantes. As principais distâncias e ângulos de ligações estão apresentadas na tabela 4.

Figura 20: Projeção DIAMOND do Complexo 1 demonstrando as interações intermoleculares via ligações de hidrogênio. Operação de simetria para gerar átomos equivalentes (#1) $-x, -y+2, -z+1$; (#2) $-x+1, -y+1, -z+1$; (#3) $x, y-1, z$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 21: Projeção DIAMOND do Complexo 2 demonstrando as interações intermoleculares via ligações de hidrogênio. Operação de simetria para gerar átomos equivalentes (#1) $-x+1, -y, -z+1$; (#2) $x, y+1, z$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Tabela 4: Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligações dos complexos 1 e 2.

| Complexo | D-H...A | d(D-H) | d(H...A) | d(D...A) | <(DHA) |
|----------|---------------------|--------|----------|------------|--------|
| 1 | C(1)-H(1)...Cl#2 | 0.95 | 2.93 | 3.7550(11) | 146.0 |
| | C(16)-H(16B)...Cl#3 | 0.95 | 2.95 | 3.8865(13) | 167.38 |
| 2 | C(1)-H(1)...Br#2 | 0.95 | 2.85 | 3.7567(18) | 160.4 |

Operadores de simetria para complexo 1: #1 $-x, -y+2, -z+1$; #2 $-x+1, -y+1, -z+1$; #3 $x, y-1, z$

Operadores de simetria para complexo 2: #1 $-x+1, -y, -z+1$; #2 $x, y+1, z$

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

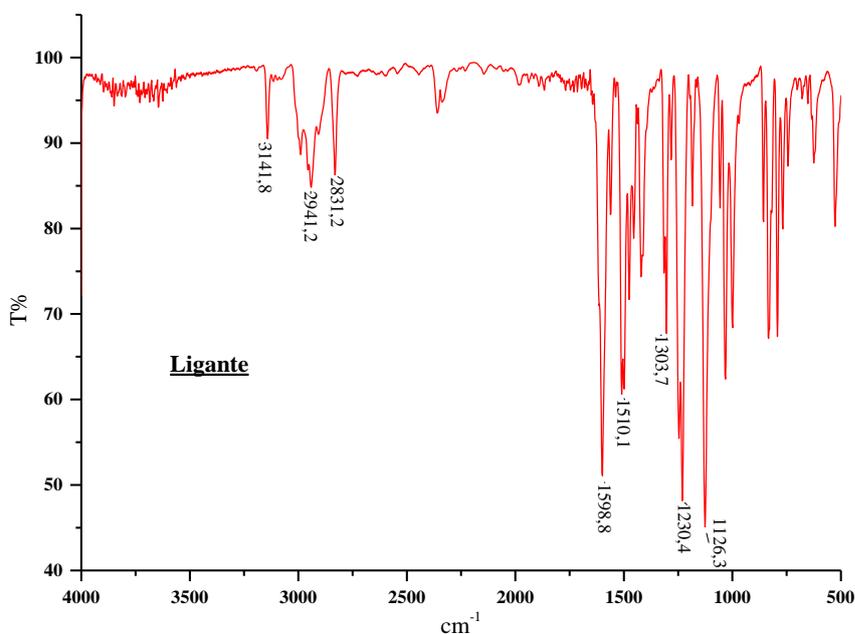


Pode-se observar através das Figuras 20 e 21, juntamente com os dados da tabela 4, que o complexo 1 organiza a estrutura cristalina em uma forma dimérica, considerando as ligações de hidrogênio intermoleculares C(1)-H(1)...Cl#2 e C(16)-H(16B)...Cl#3, respectivamente. De forma que o átomo de cloro faz duas ligações de hidrogênio, com duas moléculas distintas. Para o complexo 2, observa-se uma formação semelhante ao complexo 1, onde se organiza na forma sólida de forma dimerica, utilizando a ligação de hidrogênio C(1)-H(1)...Br#2, no entanto devido ao empacotamento a ligação de hidrogênio com o grupo -OCH₃ ocorre em um comprimento maior de 3Å, ficando fora da faixa considerada no trabalho. As ligações de hidrogênio encontradas para ambos os complexos estão dentro dos valores encontrados na literatura^{73,74}.

5.3. Espectroscopia Vibracional na Região do infravermelho médio com Transformada de Fourier (FTIR)

Inicialmente serão discutidas as principais bandas para o ligante o qual foi utilizado como material de partida para a formação dos novos complexos, em seguida são discutidas as bandas mais significativas para seus respectivos complexos. Apresenta-se na figura 22 o espectro vibracional na região do infravermelho para o ligante.

Figura 22: Espectro vibracional no Infravermelho para o Ligante.



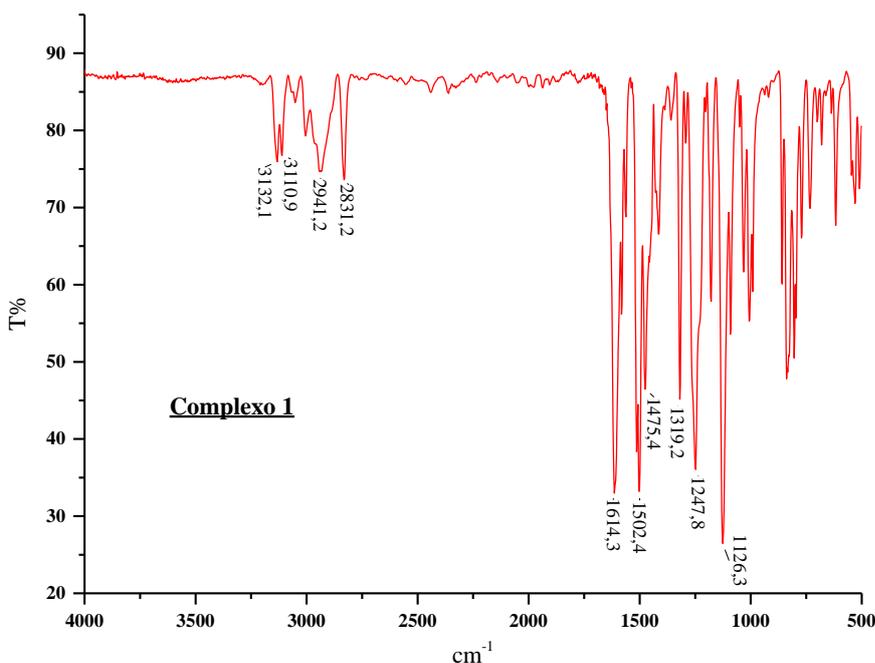
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

O espectro de FTIR do ligante evidencia a banda em 3141 cm⁻¹ que correspondente ao estiramento $\nu(\text{C-H})$ do anel aromático e triazolico. A banda referente ao estiramento $\nu(\text{C-H})$ alifático, correspondente ao carbono sp³ do estiramento OCH₃, encontra-se entre 2941-2831



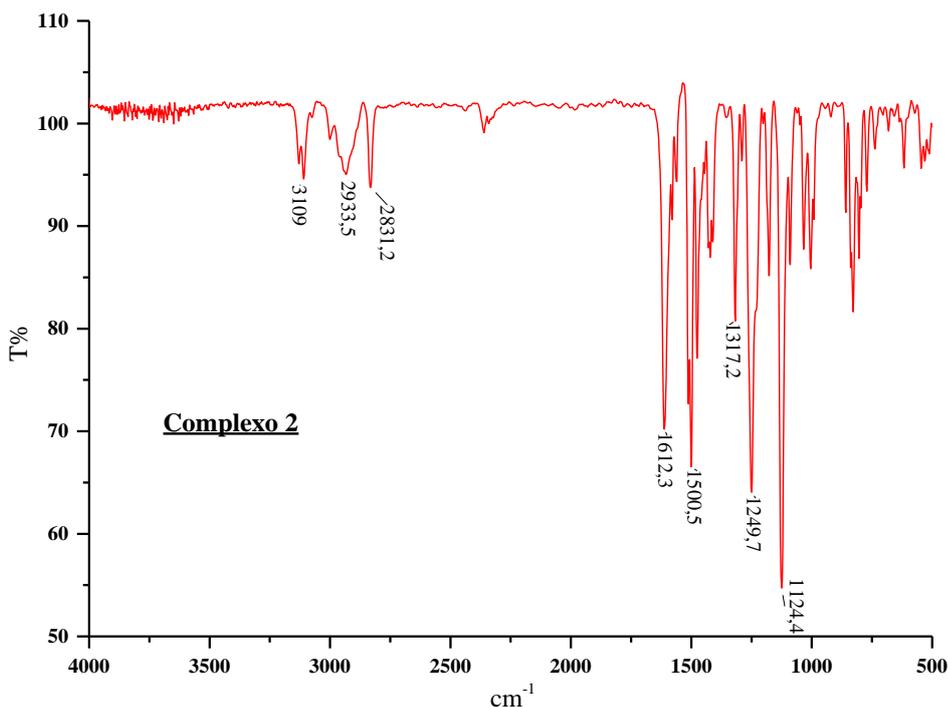
cm^{-1} . A banda pertencente ao grupamento $\nu(\text{C}=\text{N})$ aparece com forte intensidade em 1598 cm^{-1} , enquanto a banda referente ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{C})$ com menor intensidade em 1510 cm^{-1} . A banda presente em 1230 cm^{-1} pertence ao estiramento $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$, correspondente aos grupos OCH_3 substituídos nos anéis aromáticos⁷⁴⁻⁷⁶. Apresenta-se nas figuras 23 e 24 o espectro vibracional na região do infravermelho para os complexos 1 e 2.

Figura 23: Espectro vibracional no Infravermelho para o complexo 1 [$\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cl}_2(\text{triazol})_2$].



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 24: Espectro vibracional no Infravermelho para o complexo 2 [$\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{triazol})_2$].



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).



Para uma melhor compreensão dos resultados obtidos na espectroscopia vibracional na região do infravermelho, reúne-se na tabela 5 as principais bandas e atribuições para os grupos funcionais presentes nas estruturas dos compostos sintetizados.

Tabela 5: Principais bandas e respectivas atribuições para o ligante e os complexos sintetizados.

| Vibrações Característica | Frequências (cm ⁻¹) | | |
|--------------------------------|------------------------------------|--|--|
| | Ligante | [Cu ^{II} Cl ₂ triazol ₂] | [Cu ^{II} Br ₂ triazol ₂] |
| $\nu(\text{C-H})_{\text{trz}}$ | 3141 | 3132-3110 | 3128-3109 |
| $\nu(\text{C-H})$ | 2941-2831 | 2941-2831 | 2933-2831 |
| $\nu(\text{C=N})$ | 1598 | 1614 | 1612 |
| $\nu(\text{C=C})$ | 1510 | 1502 | 1500 |
| $\nu(\text{C-O-CH}_3)$ | 1230 | 1247 | 1249 |
| $\nu(\text{N-N})$ | 1303 | 1319 | 1317 |

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Os dados de espectroscopia vibracional na região do infravermelho obtidos para os complexos, figuras 23 e 24, exibem basicamente as mesmas bandas do respectivo ligante. Ao observar a banda referente ao estiramento $\nu(\text{C=N})$ presente no ligante na região de 1598 cm⁻¹, esta apresenta um deslocamento para maior frequência, indicando a complexação através do nitrogênio do centro triazolico. Este deslocamento para maior frequência de onda pode indicar que os ligantes doam densidade eletrônica para o metal. Essa transferência faria com que densidade de orbitais não ligantes, do ligante, passasse para orbitais LUMO do metal, de forma que o anel aromático triazolico se tornasse pobre, e dessa forma tornaria as ligações mais curtas e conseqüentemente mais fortes, o que equivaleria ao aumento da frequência de vibração observada. Essa transferência de carga é observada nos cálculos de orbitais moleculares, nomeada como LMCT.

Outra evidencia experimental é o deslocamento da banda referente ao estiramento $\nu(\text{C=C})$ que aparece em 1510 cm⁻¹ no espectro do ligante, para uma menor frequência. Nos espectros dos complexos 1 e 2 esta banda aparece na região de 1502 e 1500 cm⁻¹ respectivamente. Notamos ainda o desdobramento da banda presente em 3141 do ligante, atribuída na literatura ao C-H do triazol. Esse desdobramento pode estar atrelado a formação de ligações de hidrogênio intermolecular, com um halogênio de uma molécula vizinha, como evidenciado na cristalografia dos dois complexos. Essa formação distinguiria a banda do C-H sp² do triazol e para o estiramento do C-H dos anéis aromáticos, ou seja, as bandas presentes em 3131 e 3128, complexo 1 e 2, respectivamente, seriam atribuídas ao estiramento C-H sp² dos anéis aromáticos, enquanto os estiramentos 3110 e 3109 seriam atribuídos aos estiramentos C-H sp² do anel triazolico, uma vez que a formação da ligação de hidrogênio tornaria a ligação



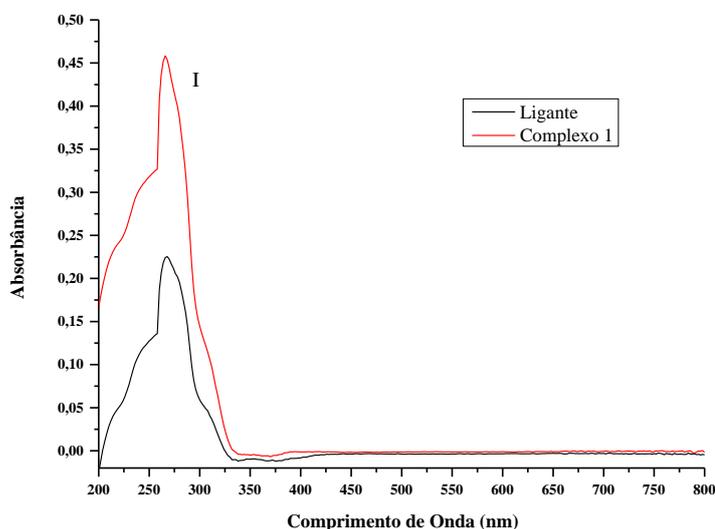
mais enfraquecida, o que levaria a um deslocamento da frequência de vibração para menores comprimentos de onda.

5.4. Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível (UV-vis)

5.4.1. Estudo em Solução

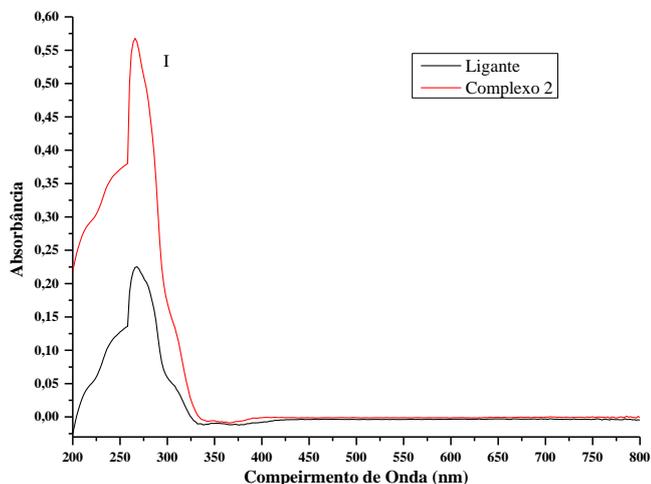
As investigações do comportamento espectroscópico dos complexos (1) e (2) com seus respectivos ligantes foram realizadas em solução de DMSO com concentração de 1×10^{-5} mol/L. Os espectros eletrônicos de absorção dos complexos (1) e (2) são apresentados nas figuras 25 e 26 sobrepostos aos espectros dos respectivos ligantes.

Figura 25: Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo 1, $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cl}_2(\text{triazol})_2]$, e seu respectivo ligante.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 26: Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo 2, $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{triazol})_2]$, e seu respectivo ligante.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).



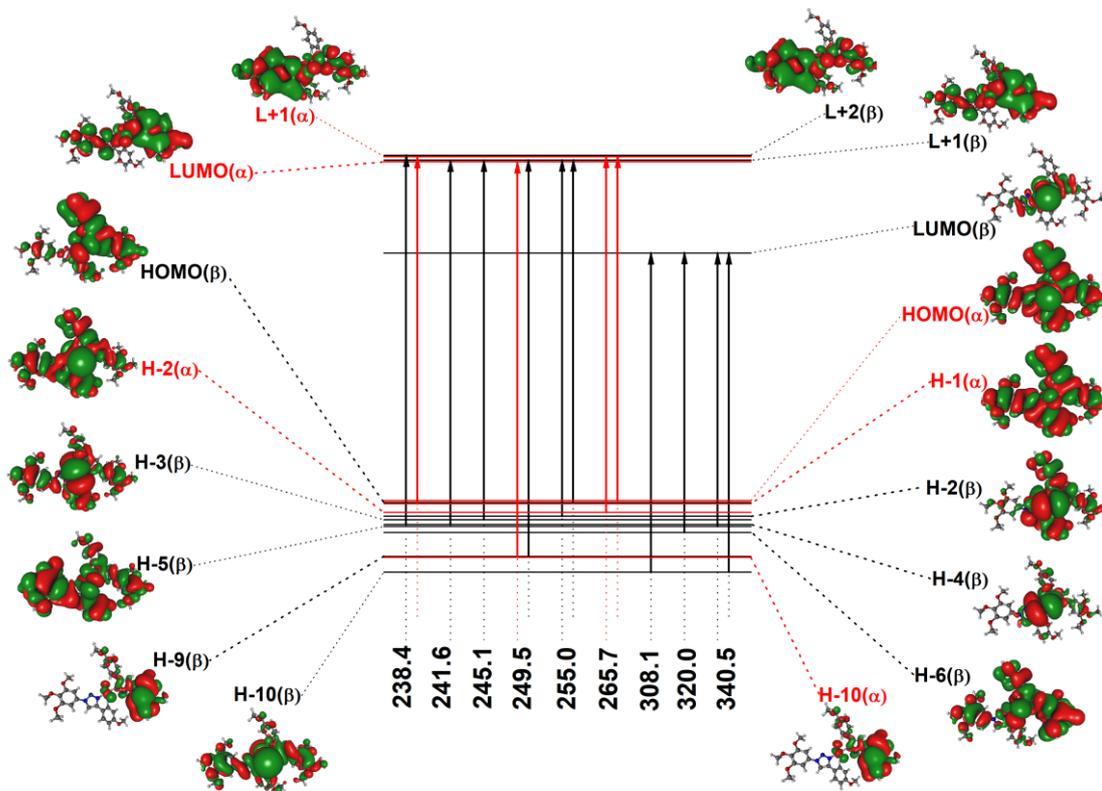
Analisando o espectro eletrônico de absorção do ligante observa-se uma banda com máximo de absorção em 268 nm, região de maior energia do espectro do composto, que pode ser atribuído às transições eletrônicas do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ ou $n \rightarrow \pi^*$ oriundas dos anéis aromáticos presentes.

Observa-se que o perfil de absorção molecular na região do ultravioleta visível para os complexos demonstra uma similaridade para com o perfil de absorção do ligante, ambos exibem uma única banda de absorção presente na mesma região que o ligante, na concentração estudada. Nota-se que o complexo sofre com efeito hipercrômico (aumento da intensidade de absorção) no espectro de uv-vis em comparação com o ligante, o que sugere a coordenação do ligante ao centro metálico de Cu^{II} .

Cálculos de orbitais moleculares baseados na mecânica quântica envolvendo o método da Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT) foram utilizados como forma de auxiliar na interpretação e elucidação da natureza das transições eletrônicas envolvidas nas absorções moleculares dos ligantes e complexos.

Os cálculos foram realizados para o complexo (1), utilizando como base dados obtidos em solução de diclorometano. O estudo não foi replicado para o complexo 2 pois complexos preparados são isoestruturais, de forma que se acredita que os dados obtidos seriam semelhantes para ambos os complexos, visto que entre eles temos a alteração apenas do halogênio ligado ao centro metálico, como pode ser observado na cristalografia de raio-x para o complexo 1 e 2. A figura 27 apresenta as energias de absorção e as composições dos orbitais moleculares envolvidos nas transições eletrônicas presentes no complexo 1.

Figura 27: Orbitais de fronteira do Complexo 1. Os cálculos de orbitais de fronteira envolvendo a técnica de TD-DFT foram elaborados com base nos dados estruturais do Complexo 1 oriundos da difração de raios X



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

A tabela 6 agrupa as principais informações dos níveis de energias calculados juntamente com as informações a respeito da natureza das transições eletrônicas de maior contribuição para o Complexo (1) $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cl}_2\text{Triazol}_2]$, modelo de estudo para nosso trabalho. A tabela com todas as contribuições pode ser encontrada em Anexo 6.

Tabela 6: Níveis de energia calculados, força do oscilador (F) e análise das transições eletrônicas.

| Estado | λ (nm) | F | Maior Contribuição | Descrição |
|--------|----------------|--------|--|-----------|
| S1 | 340.5 | 0.0272 | H-5(β) \rightarrow L(β) (49%) H-10(β) \rightarrow L(β) (17%) | LMCT |
| S2 | 320.0 | 0.0159 | H-6(β) \rightarrow L(β) (54%) | LMCT |
| S3 | 308.1 | 0.0563 | H-10(β) \rightarrow L(β) (52%) | LMCT |
| S4 | 265.7 | 0.0122 | H-2(α) \rightarrow L+1(α) (48%) H(α) \rightarrow L+1(α) (29%) | IL + XLCT |



| | | | | |
|----|-------|--------|--|-----------|
| S5 | 255.0 | 0.0173 | H-2(β) \rightarrow L+1(β) (42%) H(β) \rightarrow L+1(β) (17%) | IL + XLCT |
| S6 | 249.5 | 0.0245 | H-10(α) \rightarrow L(α) (32%) H-9(β) \rightarrow L+1(β) (31%) | IL + XLCT |
| S7 | 245.1 | 0.0371 | H-3(β) \rightarrow L+1(β) (58%) | IL + XLCT |
| S8 | 241.6 | 0.0231 | H-4(β) \rightarrow L+1(β) (29%) | IL + XLCT |
| S9 | 238.4 | 0.0102 | H-4(β) \rightarrow L+2(β) (32%) H-1(α) \rightarrow L+1(α) (24%) | IL + XLCT |

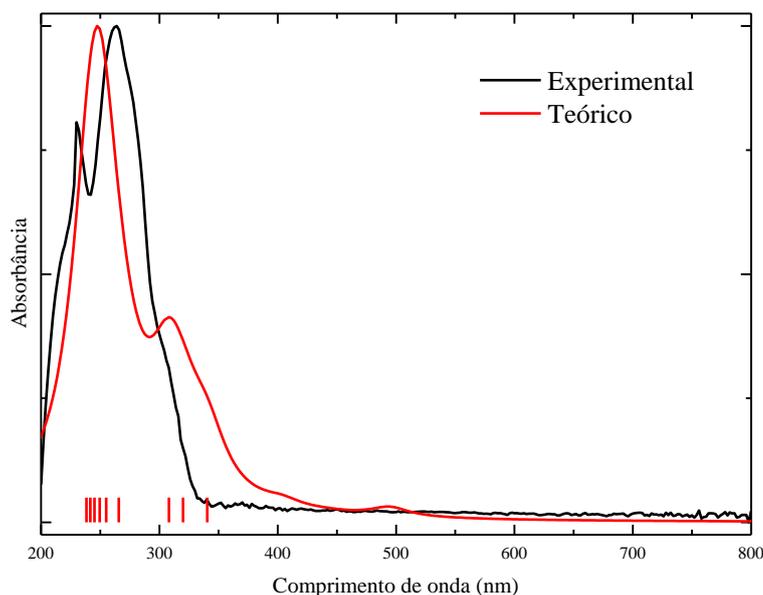
LMCT=Transição de carga ligante para metal; IL= Transição intraligante; XLCT= Transição de carga halogênio para ligante.

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Analisando a tabela acima e o diagrama de níveis de energias, as transições que possuem maiores forças de oscilador são os estados S3 HOMO-10(β) \rightarrow LUMO(β) e S7 HOMO-3(β) \rightarrow LUMO+1(β). O estado S3 pode ser atribuída a uma transferência de carga ligante para metal (LMCT), visto que, a densidade sai de cima dos ligantes, HOMO-10(β), e se concentra em cima do metal, LUMO(β). Já o estado S7 a transferência é atribuída a (IL) + XLCT, ou seja, uma transferência entre ligantes e em cima dos orbitais dos halogênios.

Os estados S1 H-5(β) \rightarrow L(β) (49%) e H-10(β) \rightarrow L(β) (17%) e S2 H-6(β) \rightarrow L(β) (54%), junto do estado S3 compõem a primeira banda observada próximo de 300 nm no espectro de comparação entre os dados experimentais e teóricos, figura 28, onde estes 3 estados são atribuídos a transferências LMCT, ou seja, a densidade sai dos anéis aromáticos dos ligantes, e se concentra no metal. Enquanto os outros estados, de S4 a S9, compõem a segunda banda próximo a 250 nm, onde nesses estados são atribuídos a transferências mistas, intraligantes e XLCT, envolvendo os anéis aromáticos e grupamentos -OCH₃ dos ligantes, junto dos orbitais p dos halogênios.

Figura 28: Espectro eletrônico de absorção molecular teórico (vermelho) e experimental (preto) para o complexo (1).



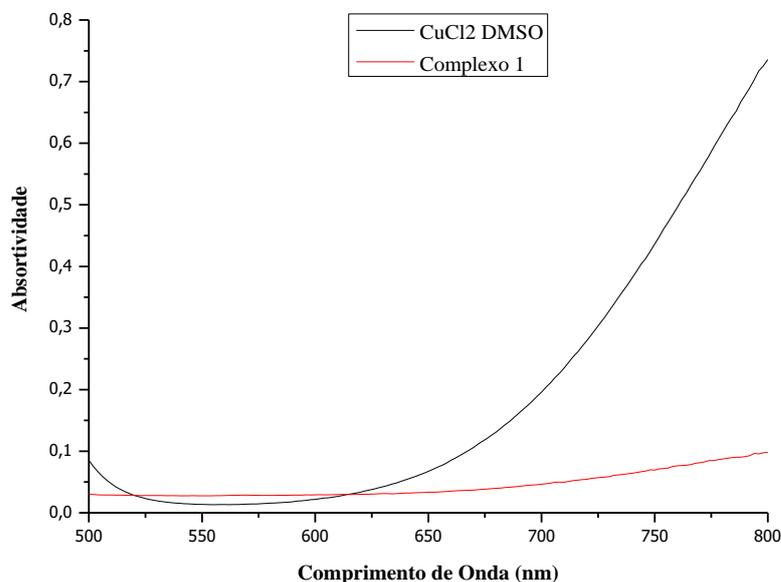
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Os cálculos computacionais dependentes do tempo (TD-DFT) foram alcançados a partir das atribuições observadas nos espectros eletrônicos UV-Vis obtidos experimentalmente. Desta forma, o espectro de absorção eletrônico teórico apresenta similaridade para com o espectro experimental, permitindo concluir que as bases utilizadas nos cálculos possibilitam uma descrição aceitável da estrutura eletrônica do complexo.

Complexos metálicos geralmente apresentam uma banda de intensidades moderadas a baixas, na maioria das vezes larga e situadas na região visível do espectro eletromagnético ($\lambda > 380$ nm)^{77,78}. Levando em conta a baixa absorvância e a possibilidade de sobreposição pela absorvância de compostos orgânicos, efetuou-se o estudo em solução de concentrações (1×10^{-3} M) dos complexos em questão para uma melhor visualização de tais transições, além do estudo dos sais metálicos nos mesmos critérios, mostrados nas figuras 29 e 30.

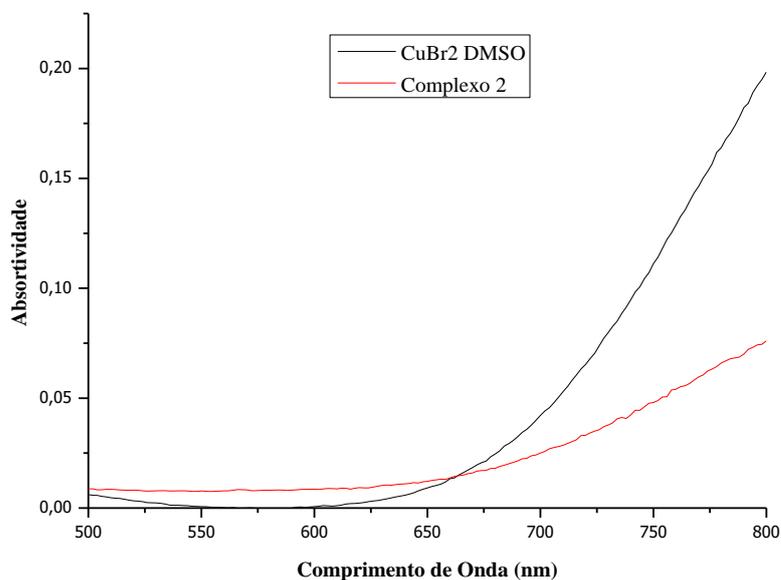


Figura 29: Comparativo entre a transição d-d, observado para o complexo 1 (vermelho) e o sal metálico (preto), na concentração de 1×10^{-3} M, na faixa de 500-800nm.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 30: Comparativo entre a transição d-d, observado para o complexo 2 (vermelho) e o sal metálico (preto), na concentração de 1×10^{-3} M, na faixa de 500-800nm.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Complexos envolvendo íons Cu^{II} (d^9) em uma geometria quadrado planar, como observado na cristalografia, tem por característica a presença de uma transição atribuída a $\nu 1$ ${}^2t_2 \rightarrow {}^2E_2$, a qual gera uma banda alargada no espectro de absorção. Para os complexos analisados é observado apenas o início dessa banda de absorção, uma vez que, o pico desta banda não é observado por uma limitação do equipamento utilizado. A comparação do espectro do complexo e do sal livre em solução de DMSO evidência que o complexo se mantém estável em

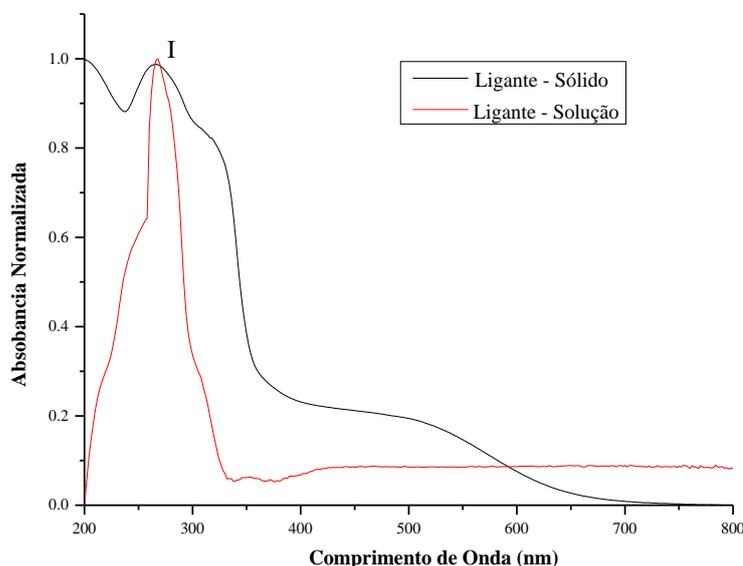


solução, uma vez que o perfil das bandas de absorção é diferente, comprovando a inexistência de trocas de ligantes na esfera de coordenação dos íons Cu^{II} .

5.4.2. Estudo no Estado Sólido

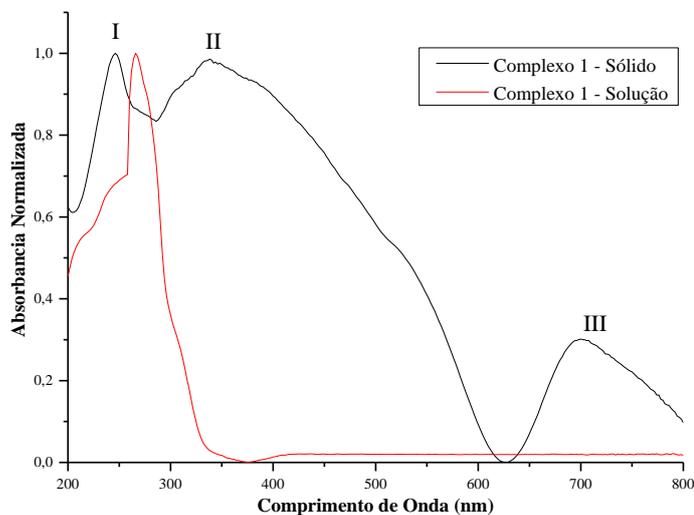
A fim de verificar os efeitos do solvente sobre os perfis de absorção do UV-Vis, realizou-se o estudo no estado sólido, para que fosse possível confrontar com os resultados do estudo em solução. As figuras 31, 32 e 33 representam os espectros comparativos de UV-Vis envolvendo os estudos em solução e estado sólido do ligante e dos complexos 1 e 2.

Figura 31: Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido contra solução para o ligante livre.



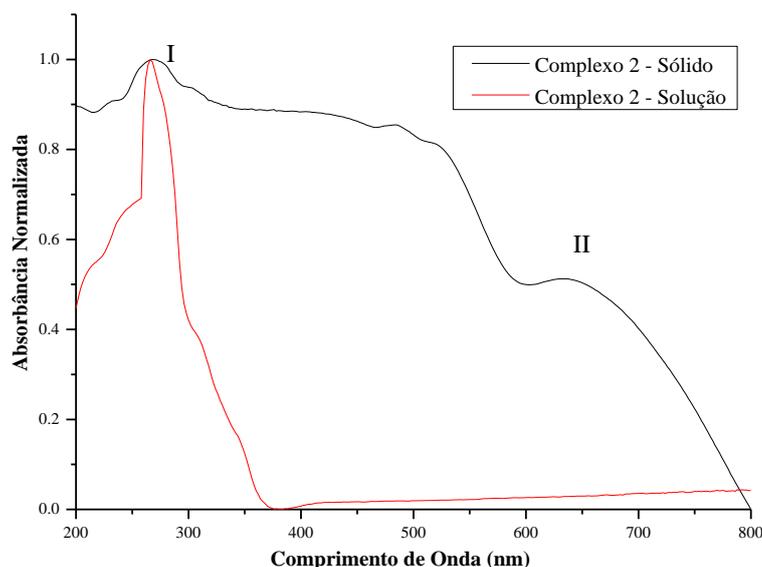
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 32: Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido contra solução para o complexo 1.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 33: Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido contra solução para o complexo 2.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

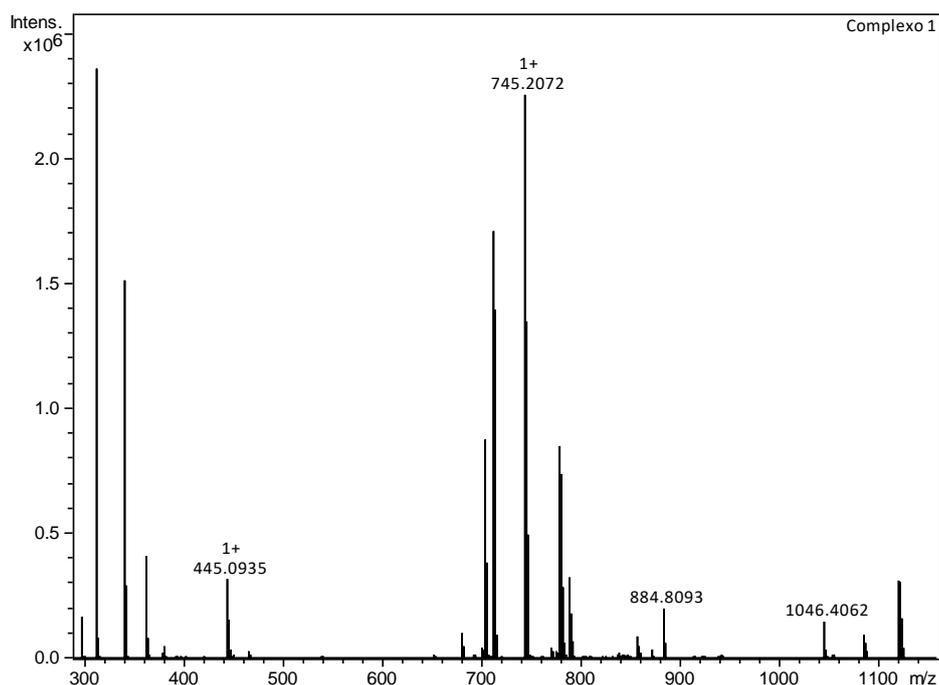
O estudo de correlação entre solução e estado sólido, juntamente com os cálculos de TD-DFT, ressalta significativos deslocamentos nos máximos de absorção dos espectros. Esse efeito evidencia a influência do solvente sobre os perfis de absorção obtidos. Vale ressaltar que ambos os estudos fornecem o mesmo perfil de absorção, indicando que os compostos se mantêm em solução. Os espectros em estado sólido revelaram ainda as transições d-d (atribuições a $\nu 1 \ ^2t_2 \rightarrow ^2E_2$ (D)) não observadas completamente em solução diluída (1×10^{-5} M).

5.5. Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) com ionização por electrospray (ESI)

Os espectros apresentados a seguir foram obtidos em modo positivo de detecção. No espectro dos complexos (1) e (2) o pico para o íon molecular não é observado, sugerindo fragmentação na fonte. Devido aos complexos formados serem isoestruturais e apresentar o mesmo perfil de quebra, como observado pelos fragmentos na tabela 8 e nas figuras 34 e 35, discutiremos apenas as quebras para o espectro do complexo 1. As figuras das respectivas quebras discutidas para o complexo 1, observadas no espectro do complexo 2 se encontram-se nos Anexo 7, Anexo 8, Anexo 9 e Anexo 10.

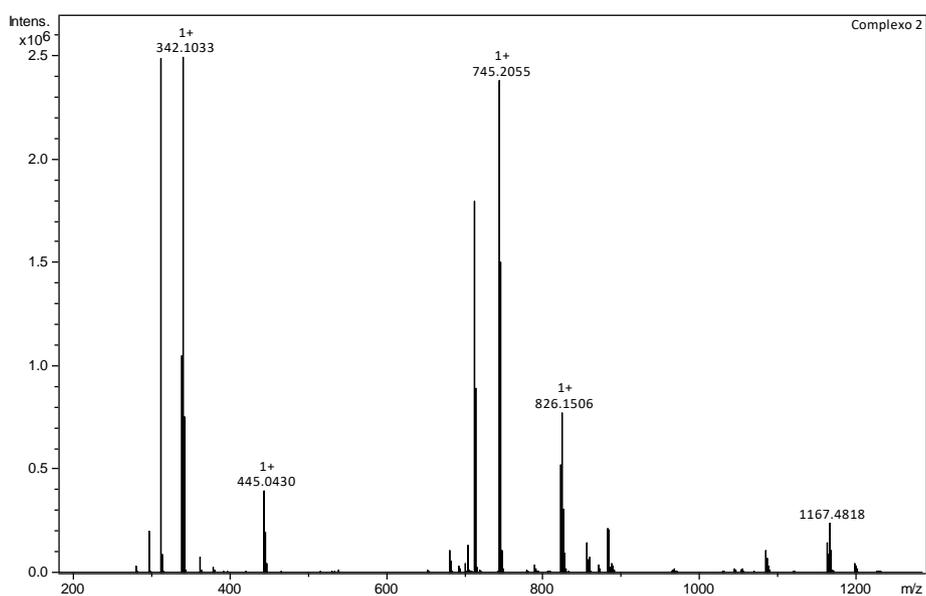


Figura 34: Espectro experimental de massas completo ESI(+)-MS do complexo 1.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

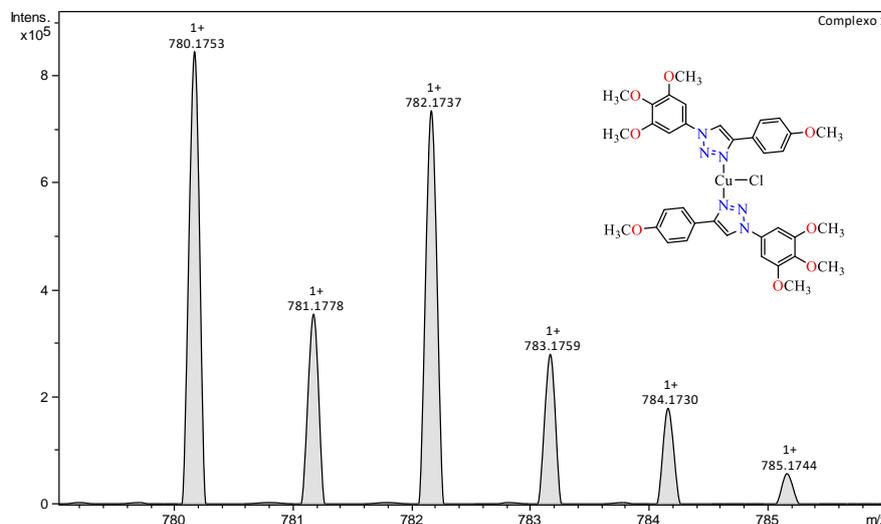
Figura 35: Espectro experimental de massas completo ESI(+)-MS do complexo 2.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

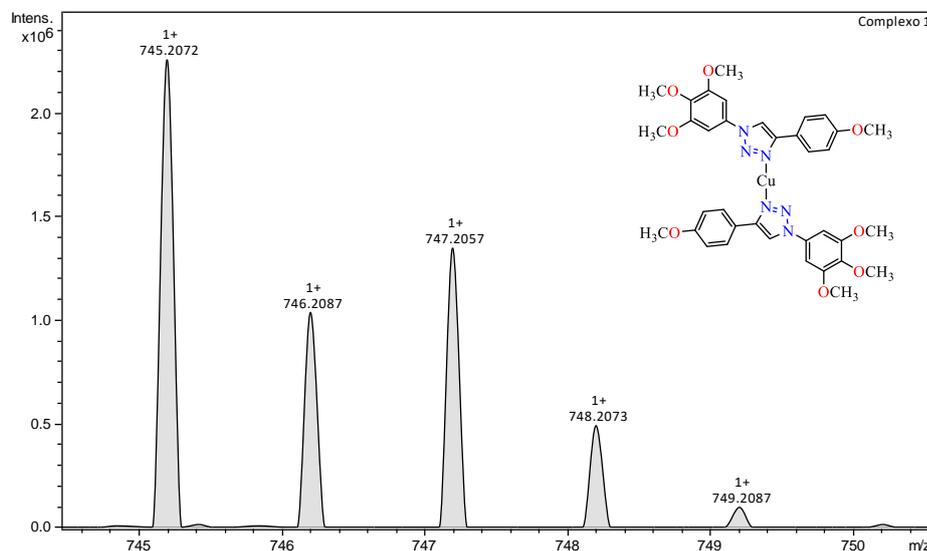
A análise do espectro exibe dois picos, um em m/z 745,2066 e outro em 780,1744 resultantes da fragmentação total $[C_{36}H_{38}CuN_6O_8]$, ou parcial dos halogênios $[C_{36}H_{18}ClCuN_6O_8]^+$, respectivamente. O valor observado é condizente com a distribuição isotópica com erro de 3,3547 ppm e 2,1790 ppm, respectivamente, figuras 36 e 37.

Figura 36: Espectro experimental de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do cobre(I), referente aos fragmentos do complexo (1) com perda parcial do halogênio m/z 780,1753.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

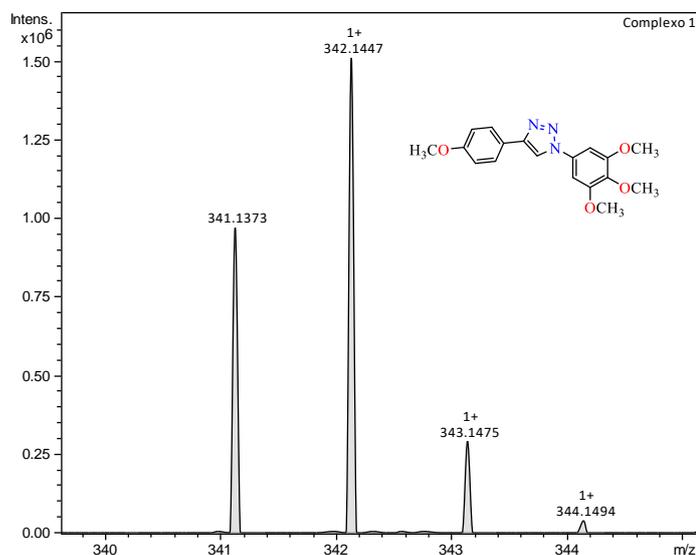
Figura 37: Espectros experimental de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do cobre(I), referente aos fragmentos do complexo (1) com perda total do halogênio m/z 745,2072.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

O pico para o fragmento do ligante protonado ($M+H^+$) é observado em m/z 342,1444 com erro atrelado de 2,0459 ppm, figura 38. Devido a fragmentação do ligante, é observado dois picos de baixa intensidade em m/z 1086,3452 e 1121,3143 consistentes com os fragmentos $[C_{54}H_{57}CuN_9O_{12}]^+$ e $[C_{54}H_{57}ClCuN_9O_{12}]^+$, formados por 3 moléculas de ligante e um cobre, sendo o fragmento m/z 1121,3143 composto com um átomo de cloro, com erros atrelados 4,05028 ppm e 3,92397 ppm, respectivamente.

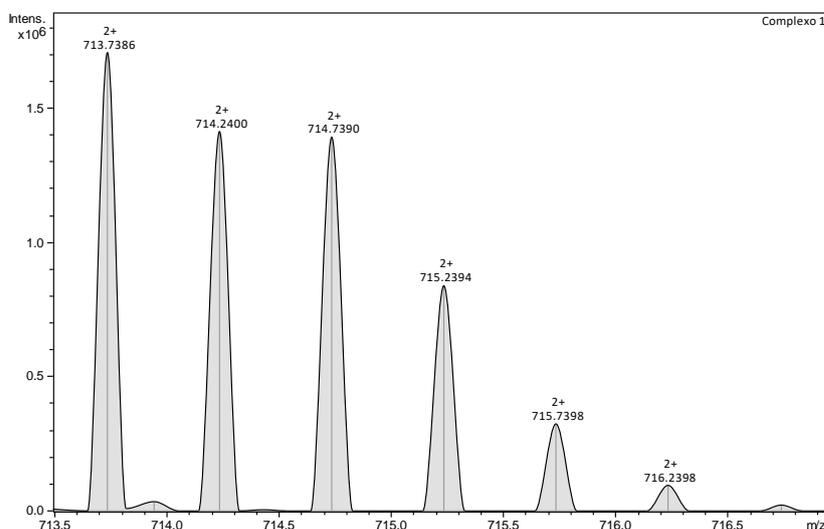
Figura 38: Espectro experimental de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do fragmento do ligante protonado, m/z 342,1447.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Vale ressaltar que os complexos são constituídos com Cu^{II} , possuindo sistema d^9 . As condições experimentais, de fragmentação na fonte, geram um contexto de redução do metal para Cu^{I} , que pode estar atrelado a total dos halogênios. Para este caso é observado um pico em m/z 713,7377, figura 39, presente no espectro dos dois complexos, que corresponde ao fragmento de 4 ligantes e um átomo de Cu^{II} , $[\text{C}_{72}\text{H}_{76}\text{CuN}_{12}\text{O}_{16}]^{+2}$, sem a presença de átomo de halogênio, mas ainda com carga 2+. Para este pico temos que o calculado m/z 713,7399, com erro 1,8213 ppm.

Figura 39: Espectro experimental de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do cobre(II), referente aos fragmentos do complexo (1) com perda total do halogênio e considerando 4 ligantes m/z 713,7386.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).



Como os complexos (1) e (2) são estruturas similares, diferenciando apenas pelo halogênio ligado ao centro metálico, de forma que se observou os mesmos fragmentos formados, sendo diferentes em m/z em dois fragmentos que para o complexo (1) que contém cloro e para o complexo (2) passa a possuir bromo. Na tabela 8, encontram-se as fórmulas moleculares, massas moleculares, fórmula molecular dos fragmentos formados, valores de m/z experimental e calculado, bem como os erros de massa em (ppm) para os dois complexos analisados. A tabela 7, a seguir, traz os valores referentes à massa e abundância isotópica dos isótopos do cobre, Cloro e bromo.

Tabela 7: Principais isótopos do cobre, cloro e bromo.

| Z | Isótopo | Massa Isotópica | Abundância |
|----|------------------|-----------------|------------|
| 29 | ^{63}Cu | 62,9295975(6) | 69,15 % |
| | ^{65}Cu | 64,9277895(7) | 30,85 % |
| 17 | ^{35}Cl | 34,96885268(4) | 75,76 % |
| | ^{37}Cl | 36,96590259(5) | 24,24 % |
| 35 | ^{79}Br | 78,9183371(22) | 50,69 % |
| | ^{81}Br | 80,9162906(21) | 49,31 % |

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Os dados de m/z calculado presente na tabela 8 foram obtidos utilizando o aplicativo chemDraw 19.0, utilizando como contraprova cálculos manuais a partir do valor isotópico de cada átomo presente em cada fragmento.

Tabela 8: Dados referentes aos principais padrões de fragmentação isotópica dos complexos e seus respectivos valores de m/z experimental, m/z calculado e erros de massa.

| Complexos | Fórmula | Massa Molecular | Fragmento | m/z Experimental | m/z Calculado | Erro (PPM) |
|-----------|---|-----------------|---|--------------------|-----------------|------------|
| 1 | $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{CuN}_6\text{O}_8$ | 817,18 | $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4]^+$ | 342,1447 | 342,1454 | 2,04591 |
| | | | $[\text{C}_{72}\text{H}_{76}\text{CuN}_{12}\text{O}_{16}]^{+2}$ | 713,7386 | 713,7399 | 1,82139 |
| | | | $[\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{CuN}_6\text{O}_8]^+$ | 745,2072 | 745,2047 | 3,35478 |
| | | | $[\text{C}_{36}\text{H}_{18}\text{ClCuN}_6\text{O}_8]^+$ | 780,1753 | 780,1736 | 2,17900 |
| | | | $[\text{C}_{54}\text{H}_{57}\text{CuN}_9\text{O}_{12}]^+$ | 1086,3467 | 1086,3423 | 4,05028 |
| | | | $[\text{C}_{54}\text{H}_{57}\text{ClCuN}_9\text{O}_{12}]^+$ | 1121,3155 | 1121,3111 | 3,92397 |
| 2 | $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{Br}_2\text{CuN}_6\text{O}_8$ | 906,08 | $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4]^+$ | 342,1032 | 342,1376 | >100 |
| | | | $[\text{C}_{72}\text{H}_{76}\text{CuN}_{12}\text{O}_{16}]^{+2}$ | 713,7267 | 713,7399 | 18,4941 |
| | | | $[\text{C}_{36}\text{H}_{18}\text{CuN}_6\text{O}_8]^+$ | 745,2055 | 745,2047 | 1,0735 |
| | | | $[\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{BrCuN}_6\text{O}_8]^+$ | 824,1510 | 824,1230 | 33,97 |
| | | | $[\text{C}_{54}\text{H}_{57}\text{CuN}_9\text{O}_{12}]^+$ | 1086,5097 | 1086,3423 | >150 |
| | | | $[\text{C}_{54}\text{H}_{57}\text{BrCuN}_9\text{O}_{12}]^+$ | 1165,4818 | 1165,2606 | >180 |

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).



5.6. Atividades biológicas

Os estudos para atividade antiLeishmania foi realizada para o ligante e para os complexos (1) e (2). Os dados evidenciam a potencialização da atividade, uma vez que, atividade entre a forma promastigota e amastigota foram diferentes entre o ligante os complexos. A tabela 9 apresenta o resumo da atividade antileishmania em formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania (L.) amazonensis* dos complexos sintetizados.

Tabela 9: Atividade antileishmania, citotoxicidade e índice de seletividade de novos complexos contendo ligantes nitroheterociclos e metais de transição. Atividade testada em cinco replicatas.

| Compostos | Macrófagos | Promastigotas de | IS ^c | Amastigotas de | IS ^e |
|--|---|---|-----------------|---|-----------------|
| | peritoneais | <i>L. amazonensis</i> | | <i>L. amazonensis</i> | |
| | CC ₅₀ ^a (μM) ± DP | CI ₅₀ ^b (μM) ± DP | | CI ₅₀ ^d (μM) ± SD | |
| Complexo 1 | 3,6±0,9 | 28,0±1,4 | 0,1 | 0,37±0,0 | 9,7 |
| Complexo 2 | 18,3±1,6 | 16,3±1,2 | 1,1 | 12,0±1,0 | 1,5 |
| Ligante | 6,4±0,8 | 17,7±1,2 | 0,4 | 17,5±1,2 | 0,4 |
| CuBr₂ | 1,8±3,0 | >50,0±2,0 | >0,03 | 14,0 ±1,1 | 0,1 |
| CuCl₂·H₂O | 13,6±1,5 | >50,0±2,0 | >0,3 | 20,8±1,3 | 0,6 |
| AmB^f | 13,8±0,7 | 11,0±0,0 | 1,2 | 2,5±0,1 | 5,5 |
| PENTA^g | 22,1±0,3 | 2,0±0,3 | 11,0 | 13,3±0,3 | 1,6 |
| DXR^h | 2,7±6,8 | Nd | Nd | Nd | Nd |

A atividade antileishmania dos complexos foi avaliada contra as formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania L. amazonensis*. Os resultados foram expressos como média ± desvio padrão. Abreviações: CC₅₀= concentração citotóxica para 50 % das células; IS = índice de seletividade; DP= desvio padrão. (a): CC₅₀ em macrófagos peritoneais murinos; (b): CI₅₀ em formas promastigotas de *Leishmania (L.) amazonensis*; (c): IS, CI₅₀ macrófagos murinos/ CI₅₀ em formas promastigotas; (d): CI₅₀ em formas amastigotas de *Leishmania (L.) amazonensis*; (e): IS, CI₅₀ macrófagos murinos/ IC₅₀ em formas amastigotas; (f, g) Fármacos de referência, PENTA= pentamidina, AmB= Anfotericina B; (h) controle positivo, doxorubicina (DXR) para o controle de morte em macrófagos peritoneais. Nd= resultados não determinados

O efeito citotóxico dos compostos testados foi avaliado contra macrófagos peritoneais. Os dois complexos apresentam citotoxicidade discrepante, onde o complexo 1 apresenta-se com maior citotoxicidade que o complexo 2, enquanto para o ligante e os sais metálicos a citotoxicidade observada é moderada a alta.

Os dados mostram que o ligante e os complexos apresentam atividade contra ambos os estágios do parasita *Leishmania (L.) amazonenses* investigados. No entanto, no estágio promastigotas vemos que o complexo 2 possui valor de IC₅₀ melhor que o ligante, 16,3 μM±1,2, sendo que seu índice seletividade fica em aproximadamente 1, o que indica a ausência da preferência de ação sobre o estágio promastigota ou as células do mamífero. Quando



correlacionado com as drogas clínicas, pode-se observar uma atividade parecida com a anfotericina.

Analisando o estágio amastigotas, estágio mais importante devido ser o responsável pelas manifestações clínicas, vemos uma inversão de papéis, onde o complexo 1 apresenta melhor valor de IC_{50} , $0,37 \pm 0,0 \mu M$, com o índice de seletividade de 9,7, o que indica preferência de ação sobre o estágio amastigotas ao invés das células dos mamíferos, sendo esta seletividade até melhor que ambas as drogas clínicas testadas.

A iniciativa japonesa Global Health Innovative Technology junto da Drugs for Neglected Diseases⁷⁹, estabeleceu que a seletividade é um dos parâmetros considerados no desenvolvimento de novas drogas contra doenças infecciosas, onde novos compostos devem apresentar uma seletividade superior a 10 vezes a citotoxicidade encontrada para a célula do mamífero, de forma que compostos que se enquadram nesse parâmetro pode ser considerado composto “lead”. Dessa forma, consideramos que o complexo 1 se enquadra nesse parâmetro, podendo ser considerado um composto de sucesso.

Diferentemente do trabalho publicado por Almeida-Souza et al 2020⁵², onde moléculas de certa característica estrutural que também apresenta centros triazolicos, atuam interagindo com o DNA e inibindo algum mecanismo replicação, para os nossos complexos esse mecanismo de ação não pode ser efetivamente comprovado, devido a possibilidade de outros mecanismos estarem atuando concomitantemente. Para melhor determinar o mecanismo de ação das moléculas sintetizadas no trabalho, maiores estudos devem ser feitos.

No entanto, considerando a análise realizada, o composto (1), que apresentou ótima atividade antileishmania in vitro, exibiu melhor resultado do que as drogas comerciais, apresentando-se como um bom candidato para mais estudos in vivo contra parasitas da Leishmania.



6. CONCLUSÕES

Realizou-se a síntese, caracterização estrutural, espectroscópica e aplicação biológica de dois novos complexos triazolicos, sendo dois compostos de coordenação de Cu^{II}.

Os dados oriundos da difratometria de raios X evidenciaram um sistema cristalino Triclínico, grupo espacial $P\bar{1}$. O ambiente de coordenação ao redor do metal se encaixa com a descrição de um quadrado planar perfeito para ambos os complexos de Cu^{II}. A análise da estrutura demonstrou a formação de interações intermoleculares de hidrogênio. A formação de dímeros dos complexos ocorre por interações intermoleculares de hidrogênio que envolvem os átomos C(1)-H(1)...Cl#2 e C(16)-H(16B)...Cl#3 para o complexo 1 e C(1)-H(1)...Br#2 para o complexo 2.

Os estudos de absorção molecular no UV-Vis realizados no estado sólido e em solução e suportados por cálculos TD-DFT evidenciaram a participação de transições eletrônicas LMCT, IL e XLCT para o complexo 1. Os dados para espectroscopia no infravermelho evidenciaram o deslocamento das principais bandas presente no espectro do ligante, quando comparado com o espectro dos dois complexos, além de demonstrar o desdobramento da banda referente a C-H sp^2 , uma vez que a formação da ligação de hidrogênio com hidrogênio do centro triazolicos origina em diminuição da força da ligação, levando ao deslocamento da banda para menor comprimento de onda. A espectrometria de massas demonstrou que ambos os complexos sofrem fragmentação na fonte, evidenciado pela não observação do pico do íon molecular. Outra observação e a redução do átomo de cobre para carga +1, ao qual pode estar atrelado a perda dos átomos halogênioides da estrutura. Todos os dados se encontram em consonância com os dados obtidos na cristalografia de raios-x.

Os compostos sintetizados tiveram suas propriedades biológicas testadas contra as formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania (L.) amazonenses*. Ambos os complexos apresentaram valores de CI₅₀ diferentes do ligante, evidenciando a potencialização após a coordenação, além do que o complexo 1 apresentar atividade comparada medicamentos regulamentados na forma amastigotas, apresentado bom índice de seletividade para a forma amastigotas frente as células dos mamíferos.



7. REFERÊNCIAS

- (1) Kumar, A.; Verma, S.; Pathak, D. D. Synthesis and Characterization of a Recyclable Graphene Oxide-Surface- Engineered Copper(II) Schiff Base Complex: Catalytic Application in Synthesis of 1,2,3-Triazoles and 2H-Indazoles. *Journal of Environmental Chemical Engineering* **2021**, 9 (4), 105791. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2021.105791>.
- (2) Wu, M.-X.; Yang, Y.-W. Metal-Organic Framework (MOF)-Based Drug/Cargo Delivery and Cancer Therapy. *Adv. Mater.* **2017**, 29 (23), 1606134. <https://doi.org/10.1002/adma.201606134>.
- (3) Dheer, D.; Singh, V.; Shankar, R. Medicinal Attributes of 1,2,3-Triazoles: Current Developments. *Bioorganic Chemistry* **2017**, 71, 30–54. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.01.010>.
- (4) *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology: Volume 3: Environmental Toxicology*; Luch, A., Ed.; Experientia Supplementum; Springer Basel: Basel, 2012; Vol. 101. <https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4>.
- (5) Kessissoglou, D. P.; North Atlantic Treaty Organization; Scientific Affairs Division; NATO Advanced Study Institute on Bioinorganic Chemistry : an Inorganic Perspective of Life. *Bioinorganic Chemistry: An Inorganic Perspective of Life*; Springer: Dordrecht; Boston, 1995.
- (6) Ghosh, D.; Rhodes, S.; Winder, D.; Atkinson, A.; Gibson, J.; Ming, W.; Padgett, C.; Landge, S.; Aiken, K. Spectroscopic Investigation of Bis-Appended 1,2,3-Triazole Probe for the Detection of Cu(II) Ion. *Journal of Molecular Structure* **2017**, 1134, 638–648. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.12.096>.
- (7) Farag, P. S.; Hemdan, M. M.; El-Sayed, A. A. Nano Nickel [1,2,4]-triazole-3-thiones Complex: Design, Sonochemical Synthesis, and Antimicrobial Evaluation. *J Heterocyclic Chem* **2020**, jhet.4063. <https://doi.org/10.1002/jhet.4063>.
- (8) Smitten, K. L.; Scattergood, P. A.; Kiker, C.; Thomas, J. A.; Elliott, P. I. P. Triazole-Based Osmium(II) Complexes Displaying Red/near-IR Luminescence: Antimicrobial Activity and Super-Resolution Imaging. *Chem. Sci.* **2020**, 11 (33), 8928–8935. <https://doi.org/10.1039/D0SC03563G>.
- (9) Koçyiğit, Ü. M.; Taslimi, P.; Tüzün, B.; Yakan, H.; Muğlu, H.; Güzel, E. 1,2,3-Triazole Substituted Phthalocyanine Metal Complexes as Potential Inhibitors for Anticholinesterase and Antidiabetic Enzymes with Molecular Docking Studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* **2020**, 1–11. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1857842>.
- (10) Housecroft, C. E.; Sharpe, A. G. *Inorganic Chemistry*, 2nd ed.; Pearson Prentice Hall: Upper Saddle River, N.J, 2005.
- (11) Shriver, D. *Inorganic Chemistry*, 6th edition.; W. H. Freeman and Co: New York, NY, 2014.
- (12) Rayner-Canham, G.; Overton, T. *Descriptive Inorganic Chemistry*, Sixth edition.; W.H. Freeman and Company, a Macmillan Higher Education Company: New York, 2014.
- (13) Armaroli, N.; Accorsi, G.; Cardinali, F.; Listorti, A. Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds: Copper. In *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds I*; Balzani, V., Campagna, S., Eds.; Topics in Current Chemistry; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2007; Vol. 280, pp 69–115. https://doi.org/10.1007/128_2007_128.
- (14) Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V. de; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. Heterociclos 1,2,3-Triazólicos: Histórico, Métodos de Preparação, Aplicações e Atividades Farmacológicas. *Quím. Nova* **2006**, 29 (3), 569–579. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000300028>.



- (15) Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B.; Snyder, S. A. *Organic Chemistry*, 12e ed.; John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, NJ, 2016.
- (16) Bozorov, K.; Zhao, J.; Aisa, H. A. 1,2,3-Triazole-Containing Hybrids as Leads in Medicinal Chemistry: A Recent Overview. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2019**, *27* (16), 3511–3531. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.07.005>.
- (17) Bozorov, K.; Nie, L. F.; Zhao, J.; Aisa, H. A. 2-Aminothiophene Scaffolds: Diverse Biological and Pharmacological Attributes in Medicinal Chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *140*, 465–493. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.039>.
- (18) Thansandote, P.; Lautens, M. Construction of Nitrogen-Containing Heterocycles by C–H Bond Functionalization. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (24), 5874–5883. <https://doi.org/10.1002/chem.200900281>.
- (19) Monnier, F.; Taillefer, M. Catalytic C–C, C–N, and C–O Ullmann-Type Coupling Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (38), 6954–6971. <https://doi.org/10.1002/anie.200804497>.
- (20) Ahmad, S.; Alam, O.; Naim, Mohd. J.; Shaquiquzzaman, M.; Alam, M. M.; Iqbal, M. Pyrrole: An Insight into Recent Pharmacological Advances with Structure Activity Relationship. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *157*, 527–561. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.002>.
- (21) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals: Miniperspective. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (24), 10257–10274. <https://doi.org/10.1021/jm501100b>.
- (22) Gallant, J. E.; Koenig, E.; Andrade-Villanueva, J.; Chetchotisakd, P.; DeJesus, E.; Antunes, F.; Arastéh, K.; Moyle, G.; Rizzardini, G.; Fehr, J.; Liu, Y.; Zhong, L.; Callebaut, C.; Szwarcberg, J.; Rhee, M. S.; Cheng, A. K. Cobicistat Versus Ritonavir as a Pharmacoenhancer of Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Naive HIV Type 1–Infected Patients: Week 48 Results. *The Journal of Infectious Diseases* **2013**, *208* (1), 32–39. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit122>.
- (23) Gaba, M.; Singh, S.; Mohan, C. Benzimidazole: An Emerging Scaffold for Analgesic and Anti-Inflammatory Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *76*, 494–505. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.030>.
- (24) Sachs, G.; Shin, J. M.; Howden, C. W. Review Article: The Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* **2006**, *23* (s2), 2–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x>.
- (25) Chen, W.-R.; Ding, Y.; Johnston, C. T.; Teppen, B. J.; Boyd, S. A.; Li, H. Reaction of Lincosamide Antibiotics with Manganese Oxide in Aqueous Solution. *Environ. Sci. Technol.* **2010**, *44* (12), 4486–4492. <https://doi.org/10.1021/es1000598>.
- (26) Bozorov, K.; Zhao, J.; Aisa, H. A. 1,2,3-Triazole-Containing Hybrids as Leads in Medicinal Chemistry: A Recent Overview. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2019**, *27* (16), 3511–3531. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.07.005>.
- (27) Suryanarayana, K.; Maddila, S.; Nagaraju, K.; Jonnalagadda, S. B. Design, Synthesis, Docking Study and Biological Evaluation of Novel Thieno[2,3-d]-Pyrimidine Tethered 1,2,3-Triazole Scaffolds. *Journal of Molecular Structure* **2022**, *1250*, 131713. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131713>.
- (28) Kacprzak, K.; Skiera, I.; Piasecka, M.; Paryzek, Z. Alkaloids and Isoprenoids Modification by Copper(I)-Catalyzed Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition (Click Chemistry): Toward New Functions and Molecular Architectures. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (10), 5689–5743. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00302>.



- (29) Johansson, J. R.; Beke-Somfai, T.; Said Stålsmeden, A.; Kann, N. Ruthenium-Catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition Reaction: Scope, Mechanism, and Applications. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (23), 14726–14768. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00466>.
- (30) Staśkiewicz, A.; Ledwoń, P.; Rovero, P.; Papini, A. M.; Latajka, R. Triazole-Modified Peptidomimetics: An Opportunity for Drug Discovery and Development. *Front. Chem.* **2021**, *9*, 674705. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.674705>.
- (31) Valdomir, G.; Fernández, M. de los Á.; Lagunes, I.; Padrón, J. I.; Martín, V. S.; Padrón, J. M.; Davyt, D. Oxa/Thiazole-Tetrahydropyran Triazole-Linked Hybrids with Selective Antiproliferative Activity against Human Tumour Cells. *New J. Chem.* **2018**, *42* (16), 13784–13789. <https://doi.org/10.1039/C8NJ02388C>.
- (32) Akhtar, J.; Khan, A. A.; Ali, Z.; Haider, R.; Shahar Yar, M. Structure-Activity Relationship (SAR) Study and Design Strategies of Nitrogen-Containing Heterocyclic Moieties for Their Anticancer Activities. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *125*, 143–189. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.09.023>.
- (33) Kadaba, P. K. Triazolines. 14. 1,2,3-Triazolines and Triazoles. A New Class of Anticonvulsants. Drug Design and Structure-Activity Relationships. *J. Med. Chem.* **1988**, *31* (1), 196–203. <https://doi.org/10.1021/jm00396a032>.
- (34) Zhang, G.-R.; Ren, Y.; Yin, X.-M.; Quan, Z.-S. Synthesis and Evaluation of the Anticonvulsant Activities of New 5-Substituted-[1,2,4]Triazolo[4,3-a]Quinoxalin-4(5H)-One Derivatives. *LDDD* **2018**, *15* (4), 406–413. <https://doi.org/10.2174/1570180814666170619094408>.
- (35) Liu, X.-J.; Zhang, H.-J.; Quan, Z.-S. Synthesis and Evaluation of the Anticonvulsant Activities of 2,3-Dihydrophthalazine-1,4-Dione Derivatives. *Med Chem Res* **2017**, *26* (9), 1935–1946. <https://doi.org/10.1007/s00044-017-1896-8>.
- (36) Padmavathi, V.; Sudhakar Reddy, G.; Padmaja, A.; Kondaiiah, P.; Ali-Shazia. Synthesis, Antimicrobial and Cytotoxic Activities of 1,3,4-Oxadiazoles, 1,3,4-Thiadiazoles and 1,2,4-Triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *44* (5), 2106–2112. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.10.012>.
- (37) De La Rosa, M.; Kim, H. W.; Gunic, E.; Jenket, C.; Boyle, U.; Koh, Y.; Korboukh, I.; Allan, M.; Zhang, W.; Chen, H.; Xu, W.; Nilar, S.; Yao, N.; Hamatake, R.; Lang, S. A.; Hong, Z.; Zhang, Z.; Girardet, J.-L. Tri-Substituted Triazoles as Potent Non-Nucleoside Inhibitors of the HIV-1 Reverse Transcriptase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16* (17), 4444–4449. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.06.048>.
- (38) Boechat, N.; Ferreira, V. F.; Ferreira, S. B.; Ferreira, M. de L. G.; da Silva, F. de C.; Bastos, M. M.; Costa, M. dos S.; Lourenço, M. C. S.; Pinto, A. C.; Krettli, A. U.; Aguiar, A. C.; Teixeira, B. M.; da Silva, N. V.; Martins, P. R. C.; Bezerra, F. A. F. M.; Camilo, A. L. S.; da Silva, G. P.; Costa, C. C. P. Novel 1,2,3-Triazole Derivatives for Use against *Mycobacterium Tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) Strain. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (17), 5988–5999. <https://doi.org/10.1021/jm2003624>.
- (39) Labanauskas, L.; Udrenaite, E.; Gaidelis, P.; Brukštus, A. Synthesis of 5-(2-,3- and 4-Methoxyphenyl)-4H-1,2,4-Triazole-3-Thiol Derivatives Exhibiting Anti-Inflammatory Activity. *Il Farmaco* **2004**, *59* (4), 255–259. <https://doi.org/10.1016/j.farmac.2003.11.002>.
- (40) Wang, G.; Peng, Z.; Wang, J.; Li, X.; Li, J. Synthesis, in Vitro Evaluation and Molecular Docking Studies of Novel Triazine-Triazole Derivatives as Potential α -Glucosidase Inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *125*, 423–429. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.09.067>.
- (41) Shaikh, M. H.; Subhedar, D. D.; Arkile, M.; Khedkar, V. M.; Jadhav, N.; Sarkar, D.; Shingate, B. B. Synthesis and Bioactivity of Novel Triazole Incorporated Benzothiazinone



- Derivatives as Antitubercular and Antioxidant Agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2016**, 26 (2), 561–569. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.11.071>.
- (42) Manohar, S.; Khan, S. I.; Rawat, D. S. Synthesis of 4-Aminoquinoline-1,2,3-Triazole and 4-Aminoquinoline-1,2,3-Triazole-1,3,5-Triazine Hybrids as Potential Antimalarial Agents: Synthesis of 4-Aminoquinoline-1,2,3-Triazole and 4-Aminoquinoline-1,2,3-Triazole-1,3,5-Triazine Hybrids. *Chemical Biology & Drug Design* **2011**, 78 (1), 124–136. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2011.01115.x>.
- (43) Yang, L.; Wu, Y.; Yang, Y.; Wen, C.; Wan, J.-P. Catalyst-Free Synthesis of 4-Acyl- *NH*-1,2,3-Triazoles by Water-Mediated Cycloaddition Reactions of Enaminones and Tosyl Azide. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 2348–2353. <https://doi.org/10.3762/bjoc.14.210>.
- (44) Horn, C.-M.; Aucamp, J.; Smit, F. J.; Seldon, R.; Jordaan, A.; Warner, D. F.; N'Da, D. D. Synthesis and in Vitro Antimycobacterial and Antileishmanial Activities of Hydroquinone-Triazole Hybrids. *Med Chem Res* **2020**, 29 (8), 1387–1399. <https://doi.org/10.1007/s00044-020-02553-0>.
- (45) Teixeira, R. R.; Gazolla, P. A. R.; da Silva, A. M.; Borsodi, M. P. G.; Bergmann, B. R.; Ferreira, R. S.; Vaz, B. G.; Vasconcelos, G. A.; Lima, W. P. Synthesis and Leishmanicidal Activity of Eugenol Derivatives Bearing 1,2,3-Triazole Functionalities. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, 146, 274–286. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.046>.
- (46) Bonandi, E.; Christodoulou, M. S.; Fumagalli, G.; Perdicchia, D.; Rastelli, G.; Passarella, D. The 1,2,3-Triazole Ring as a Bioisostere in Medicinal Chemistry. *Drug Discovery Today* **2017**, 22 (10), 1572–1581. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.05.014>.
- (47) Rubino, S.; Alduina, R.; Cancemi, P.; Girasolo, M. A.; Di Stefano, V.; Orecchio, S.; Buscemi, S.; Pibiri, I. Mononuclear Perfluoroalkyl-Heterocyclic Complexes of Pd(II): Synthesis, Structural Characterization and Antimicrobial Activity. *Molecules* **2020**, 25 (19), 4487. <https://doi.org/10.3390/molecules25194487>.
- (48) World Health Organization (WHO). *Leishmaniasis*. https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1.
- (49) Rocha, A. *Parasitologia*; Rideel, 2013.
- (50) Engroff, P.; Müller, G. C.; Mansour, E.; Dias, S. R. C.; Zavalhia, L. S. *Parasitologia Clínica*; GRUPO A EDUCAÇÃO S.A., 2021.
- (51) Ferreira, M. U. *Parasitologia Contemporânea*, 2nd ed.; Rio de Janeiro, 2021.
- (52) Almeida-Souza, F.; Silva, V. D. da; Silva, G. X.; Taniwaki, N. N.; Hardoim, D. de J.; Buarque, C. D.; Abreu-Silva, A. L.; Calabrese, K. da S. 1,4-Disubstituted-1,2,3-Triazole Compounds Induce Ultrastructural Alterations in *Leishmania Amazonensis* Promastigote: An in Vitro Antileishmanial and in Silico Pharmacokinetic Study. *IJMS* **2020**, 21 (18), 6839. <https://doi.org/10.3390/ijms21186839>.
- (53) da Silva Maffei, R.; Yokoyama-Yasunaka, J. K. U.; Miguel, D. C.; Uliana, S. R. B.; Espósito, B. P. Synthesis, Characterization and Evaluation of Antileishmanial Activity of Copper(II) with Fluorinated α -Hydroxycarboxylate Ligands. *Biometals* **2009**, 22 (6), 1095–1101. <https://doi.org/10.1007/s10534-009-9260-1>.
- (54) Touj, N.; Nasr, I. S. A.; Koko, W. S.; Khan, T. A.; Özdemir, I.; Yasar, S.; Mansour, L.; Alresheedi, F.; Hamdi, N. Anticancer, Antimicrobial and Antiparasitical Activities of Copper(I) Complexes Based on *N*-Heterocyclic Carbene (NHC) Ligands Bearing Aryl Substituents. *Journal of Coordination Chemistry* **2020**, 73 (20–22), 2889–2905. <https://doi.org/10.1080/00958972.2020.1836359>.
- (55) Viola; Muhammad, N.; Khan, I. N.; Ali, Z.; Ibrahim, M.; Shujah, S.; Ali, S.; Ikram, M.; Rehman, S.; Khan, G. S.; Wadood, A.; Noor, A.; Schulzke, C. Synthesis, Characterization, Antioxidant, Antileishmanial, Anticancer, DNA and Theoretical SARS-CoV-2 Interaction



- Studies of Copper(II) Carboxylate Complexes. *Journal of Molecular Structure* **2022**, 1253, 132308. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.132308>.
- (56) Gandin, V.; Tisato, F.; Dolmella, A.; Pellei, M.; Santini, C.; Giorgetti, M.; Marzano, C.; Porchia, M. *In Vitro and in Vivo* Anticancer Activity of Copper(I) Complexes with Homoscorpionate Tridentate Tris(Pyrazolyl)Borate and Auxiliary Monodentate Phosphine Ligands. *J. Med. Chem.* **2014**, 57 (11), 4745–4760. <https://doi.org/10.1021/jm500279x>.
- (57) Perrin, D. D.; Perrin, D. D.; Armarego, W. L.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3. ed., repr.; Butterworth-Heinemann: Oxford, 1994.
- (58) Sheldrick, G. M. A Short History of *SHELX*. *Acta Crystallogr A Found Crystallogr* **2008**, 64 (1), 112–122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>.
- (59) Pennington, W. T. *DIAMOND – Visual Crystal Structure Information System*. *J Appl Crystallogr* **1999**, 32 (5), 1028–1029. <https://doi.org/10.1107/S0021889899011486>.
- (60) Farrugia, L. J. *WinGX and ORTEP for Windows : An Update*. *J Appl Crystallogr* **2012**, 45 (4), 849–854. <https://doi.org/10.1107/S0021889812029111>.
- (61) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B* **1988**, 37 (2), 785–789. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.
- (62) Becke, A. D. Density-functional Thermochemistry. I. The Effect of the Exchange-only Gradient Correction. *The Journal of Chemical Physics* **1992**, 96 (3), 2155–2160. <https://doi.org/10.1063/1.462066>.
- (63) M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox. *Gaussian 16*, 2016. <https://gaussian.com/gaussian16/>.
- (64) Hanwell, M. D.; Curtis, D. E.; Lonie, D. C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G. R. Avogadro: An Advanced Semantic Chemical Editor, Visualization, and Analysis Platform. *J Cheminform* **2012**, 4 (1), 17. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17>.
- (65) Neves, A. R.; Trefzger, O. S.; Barbosa, N. V.; Honorato, A. M.; Carvalho, D. B.; Moslaves, I. S.; Kadri, M. C. T.; Yoshida, N. C.; Kato, M. J.; Arruda, C. C. P.; Baroni, A. C. M. Effect of Isoxazole Derivatives of Tetrahydrofuran Neolignans on Intracellular Amastigotes of *Leishmania* (*Leishmania*) *Amazonensis*: A Structure–Activity Relationship Comparative Study with Triazole-neolignan-based Compounds. *Chem Biol Drug Des* **2019**, 94 (6), 2004–2012. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13609>.
- (66) Trefzger, O. S.; das Neves, A. R.; Barbosa, N. V.; Carvalho, D. B.; Pereira, I. C.; Perdomo, R. T.; Matos, M. F. C.; Yoshida, N. C.; Kato, M. J.; de Albuquerque, S.; Arruda, C. C. P.; Baroni, A. C. M. Design, Synthesis and Antitrypanosomatid Activities of 3,5-Diaryl-Isoxazole Analogues Based on Neolignans Veraguensin, Grandisin and Machilin G. *Chem Biol Drug Des* **2019**, 93 (3), 313–324. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13417>.
- (67) Cassamale, T. B.; Costa, E. C.; Carvalho, D. B.; Casseiro, N. S.; Tomazela, C. C.; Marques, M. C. S.; Ojeda, M.; Matos, M. F. C.; Albuquerque, S.; Arruda, C. C. P.; Baroni,



- A. C. M. Synthesis and Antitrypanosomastid Activity of 1,4-Diaryl-1,2,3-Triazole Analogues of Neolignans Veraguensin, Grandisin and Machilin G. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2016**. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20160017>.
- (68) Glazer, A. M. *International Tables for Crystallography: Brief Teaching Edition of Volume A: Space Group Symmetry* Edited by T. Hahn. *Acta Crystallogr B Struct Sci* **1986**, 42 (4), 414–415. <https://doi.org/10.1107/S0108768186097987>.
- (69) Yang, L.; Powell, D. R.; Houser, R. P. Structural Variation in Copper(I) Complexes with Pyridylmethylamide Ligands: Structural Analysis with a New Four-Coordinate Geometry Index, τ_4 . *Dalton Trans.* **2007**, No. 9, 955–964. <https://doi.org/10.1039/B617136B>.
- (70) Addison, A. W.; Rao, T. N.; Reedijk, J.; van Rijn, J.; Verschoor, G. C. Synthesis, Structure, and Spectroscopic Properties of Copper(II) Compounds Containing Nitrogen–Sulphur Donor Ligands; the Crystal and Molecular Structure of Aqua[1,7-Bis(N-Methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-Dithiaheptane]Copper(II) Perchlorate. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, No. 7, 1349–1356. <https://doi.org/10.1039/DT9840001349>.
- (71) Mendoza-Espinosa, D.; Negrón-Silva, G. E.; Ángeles-Beltrán, D.; Álvarez-Hernández, A.; Suárez-Castillo, O. R.; Santillán, R. Copper(II) Complexes Supported by Click Generated Mixed NN, NO, and NS 1,2,3-Triazole Based Ligands and Their Catalytic Activity in Azide–Alkyne Cycloaddition. *Dalton Trans.* **2014**, 43 (19), 7069–7077. <https://doi.org/10.1039/C4DT00323C>.
- (72) Skorda, K.; Keuleers, R.; Terzis, A.; Raptopoulou, C. P.; Perlepes, S. P.; Plakatouras, J. C. Copper(II) Bromide/1-Methylbenzotriazole Chemistry. *Polyhedron* **1999**, 18 (24), 3067–3075. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(99\)00214-4](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(99)00214-4).
- (73) Kovacs, A.; Varga, Z. Halogen Acceptors in Hydrogen Bonding. *Coordination Chemistry Reviews* **2006**, 250 (5–6), 710–727. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.04.031>.
- (74) Conradie, J.; Conradie, M. M.; Tawfiq, K. M.; Al-Jeboori, M. J.; Coles, S. J.; Wilson, C.; Potgieter, J. H. Novel Dichloro(Bis{2-[1-(4-Methylphenyl)-1H-1,2,3-Triazol-4-yl]-KN₃}Pyridine-KN)}Metal(II) Coordination Compounds of Seven Transition Metals (Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn and Cd). *Polyhedron* **2018**, 151, 243–254. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.03.026>.
- (75) Göktürk, T.; Hökelek, T.; Güp, R. Synthesis, Crystal Structure and Hirshfeld Surface Analysis of Ethyl 4-(4-(2-Bromoethyl)-1H-1,2,3-Triazol-1-yl)Benzoate. *Crystallogr. Rep.* **2021**, 66 (6), 977–984. <https://doi.org/10.1134/S1063774521060109>.
- (76) Bhensdadia, K. A.; Lalavani, N. H.; Baluja, S. H. Synthesis of New Thieno[2,3-d]Pyrimidines Containing a 1,2,3-Triazole Ring and Their Therapeutic Response in NCI-60 Cell Line Panel. *Russ J Org Chem* **2021**, 57 (10), 1668–1677. <https://doi.org/10.1134/S107042802110016X>.
- (77) House, J. E. *Inorganic Chemistry*, 3rd ed.; Elsevier: Cambridge, 2019.
- (78) Instrumentation for Fluorescence Spectroscopy. In *Principles of Fluorescence Spectroscopy*; Lakowicz, J. R., Ed.; Springer US: Boston, MA, 2006; pp 27–61. https://doi.org/10.1007/978-0-387-46312-4_2.
- (79) Katsuno, K.; Burrows, J. N.; Duncan, K.; van Huijsduijnen, R. H.; Kaneko, T.; Kita, K.; Mowbray, C. E.; Schmatz, D.; Warner, P.; Slingsby, B. T. Hit and Lead Criteria in Drug Discovery for Infectious Diseases of the Developing World. *Nat Rev Drug Discov* **2015**, 14 (11), 751–758. <https://doi.org/10.1038/nrd4683>.



Fundação Universidade Federal do Mato Grosso do Sul
Programa de pós-graduação em Química



8. ANEXO

Anexo 1. Certificado de liberação do Trabalho emitido pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEUA) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

11/23/22, 9:32 AM

SEI/UFMS - 3654338 - Certificado



Serviço Público Federal
Ministério da Educação

Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Avaliação da atividade antileishmania de complexos contendo metais de transição e ligantes heterocíclicos nitrogenados", registrada com o nº 1.252/2022, sob a responsabilidade de Adriano César de Moraes Baroni - que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA, e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA/UFMS) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL, em reunião de 01/11/2022.

| Finalidade | () Ensino | (x) Pesquisa |
|-------------------------|---|----------------|
| Vigência da Autorização | 10/11/2022 a 30/04/2026 | |
| Espécie/linhagem/raça | <i>Mus musculus</i> / camundongo / Balb-C | |
| Nº de animais | 72 | |
| Peso/Idade | 20-30 g / 4 semanas | |
| Sexo | Fêmeas | |
| Origem | Biotério Central da UFMS | |

Fábio José Carvalho Faria
Coordenador da CEUA/UFMS
Campo Grande, 10 de novembro de 2022



Documento assinado eletronicamente por **Fábio Jose Carvalho Faria**, **Presidente de Comissão**, em 10/11/2022, às 14:42, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



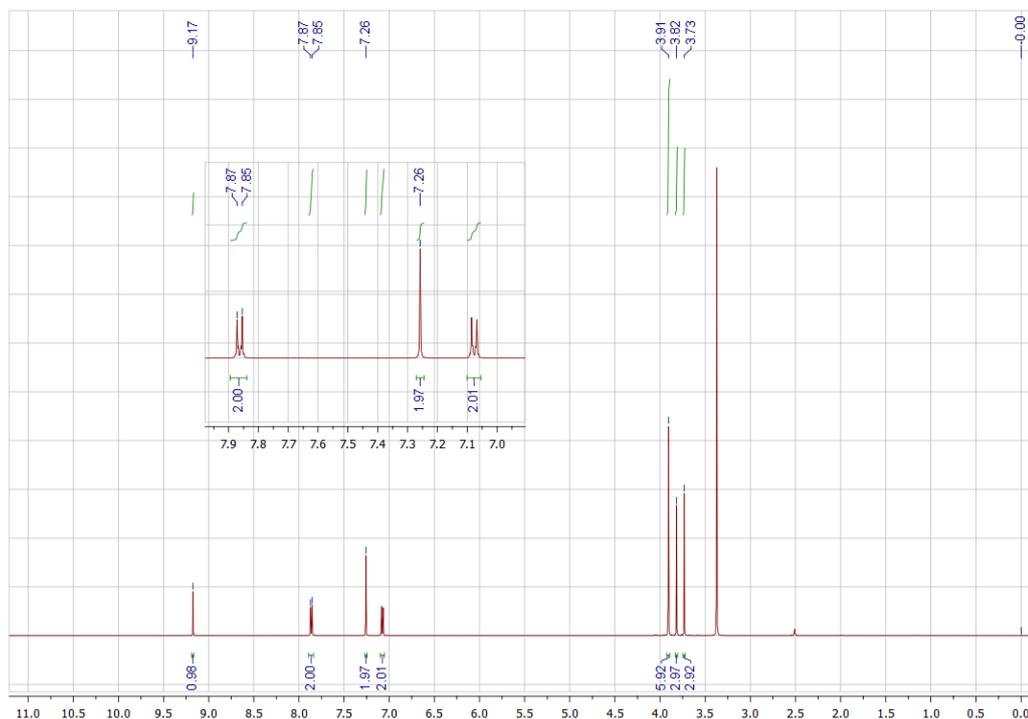
A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufms.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3654338** e o código CRC **DE46F9AF**.

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Av Costa e Silva, s/nº - Cidade Universitária
Fone: (67) 3345-7925
CEP 79070-900 - Campo Grande - MS

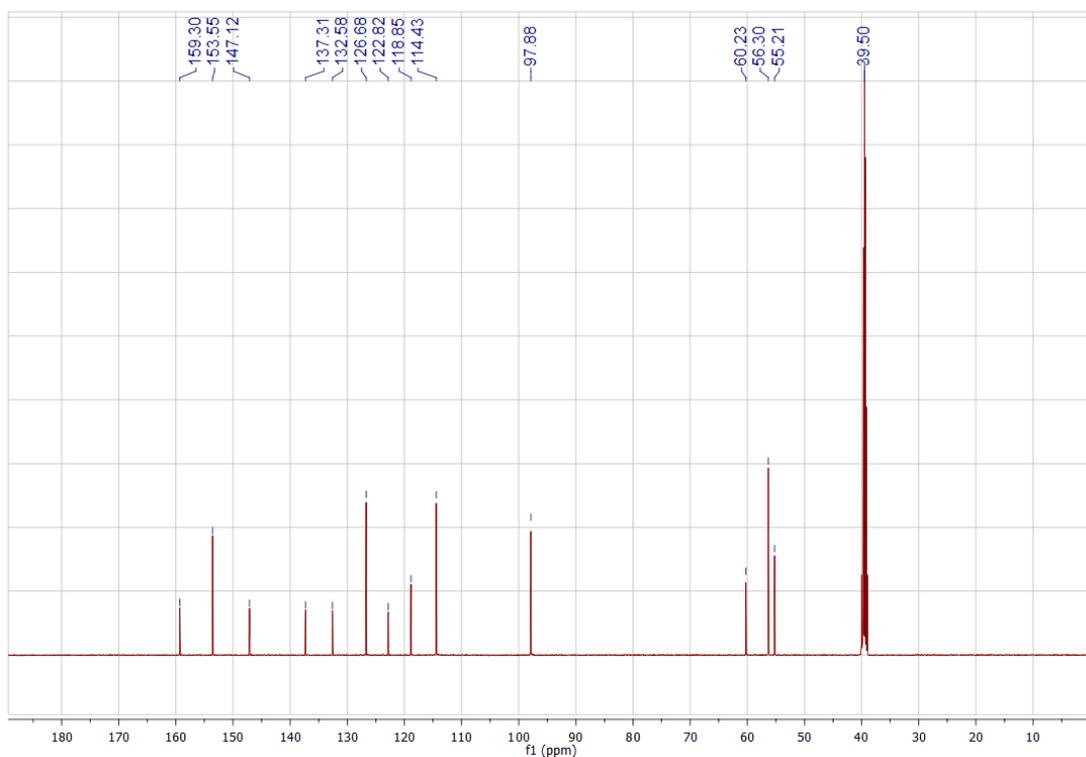


Anexo 2. Espectro de RMN ^1H para o Ligante (1) em solução de DMSO- d_6 (δ em ppm).



RMN ^1H (500 MHz, DMSO d_6) δ (ppm) 9,17 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,08 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

Anexo 3. Espectro de RMN de ^{13}C do Ligante (1) em solução de DMSO- d_6 (δ em ppm).



RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO d_6) δ 159,30, 153,55, 147,12, 137,31, 132,58, 126,68, 122,82, 118,85, 114,43, 97,88, 60,23, 56,30, 55,21.



Anexo 4. Tabela de comprimento (Å) e ângulos (°) de ligações para o complexo 1. Simetria usada para geração dos átomos equivalente #1 -x,-y+2,-z+1.

| | | | |
|-------------|------------|-------------------|------------|
| Cu-N(1) | 1.9970(9) | N(1)-Cu-N(1)#1 | 180.0 |
| Cu-N(1)#1 | 1.9970(9) | N(1)-Cu-Cl | 88.65(3) |
| Cu-Cl | 2.2411(3) | N(1)#1-Cu-Cl | 91.35(3) |
| Cu-Cl#1 | 2.2411(3) | N(1)-Cu-Cl#1 | 91.35(3) |
| O(1)-C(6) | 1.3668(14) | N(1)#1-Cu-Cl#1 | 88.65(3) |
| O(1)-C(15) | 1.4301(18) | Cl-Cu-Cl#1 | 180.0 |
| O(2)-C(11) | 1.3605(13) | C(6)-O(1)-C(15) | 117.27(11) |
| O(2)-C(16) | 1.4332(14) | C(11)-O(2)-C(16) | 115.60(9) |
| O(4)-C(13) | 1.3615(13) | C(13)-O(4)-C(18) | 117.15(9) |
| O(4)-C(18) | 1.4312(14) | C(12)-O(3)-C(17) | 114.99(10) |
| O(3)-C(12) | 1.3778(13) | N(2)-N(1)-C(2) | 110.76(9) |
| O(3)-C(17) | 1.4328(16) | N(2)-N(1)-Cu | 117.85(7) |
| N(1)-N(2) | 1.3220(12) | C(2)-N(1)-Cu | 130.89(7) |
| N(1)-C(2) | 1.3658(13) | N(1)-N(2)-N(3) | 105.81(8) |
| N(2)-N(3) | 1.3419(12) | N(2)-N(3)-C(1) | 111.64(9) |
| N(3)-C(1) | 1.3545(14) | N(2)-N(3)-C(9) | 120.69(9) |
| N(3)-C(9) | 1.4353(13) | C(1)-N(3)-C(9) | 127.50(9) |
| C(3)-C(8) | 1.3937(15) | C(8)-C(3)-C(4) | 118.81(10) |
| C(3)-C(4) | 1.4053(15) | C(8)-C(3)-C(2) | 122.89(10) |
| C(3)-C(2) | 1.4674(14) | C(4)-C(3)-C(2) | 118.29(10) |
| C(11)-C(10) | 1.3960(14) | O(2)-C(11)-C(10) | 123.30(10) |
| C(11)-C(12) | 1.3984(15) | O(2)-C(11)-C(12) | 115.94(10) |
| C(10)-C(9) | 1.3855(14) | C(10)-C(11)-C(12) | 120.75(10) |
| C(4)-C(5) | 1.3807(16) | C(9)-C(10)-C(11) | 118.10(10) |
| C(9)-C(14) | 1.3852(15) | C(5)-C(4)-C(3) | 120.62(11) |
| C(2)-C(1) | 1.3798(14) | C(10)-C(9)-C(14) | 122.93(10) |
| C(12)-C(13) | 1.4018(15) | C(10)-C(9)-N(3) | 117.57(9) |
| C(13)-C(14) | 1.3954(14) | C(14)-C(9)-N(3) | 119.46(9) |
| C(6)-C(7) | 1.3921(17) | N(1)-C(2)-C(1) | 106.61(9) |
| C(6)-C(5) | 1.3964(17) | N(1)-C(2)-C(3) | 125.13(9) |
| C(7)-C(8) | 1.3988(15) | C(1)-C(2)-C(3) | 128.18(10) |
| | | O(3)-C(12)-C(11) | 121.25(10) |
| | | O(3)-C(12)-C(13) | 119.23(10) |
| | | C(11)-C(12)-C(13) | 119.37(10) |
| | | N(3)-C(1)-C(2) | 105.17(9) |
| | | O(4)-C(13)-C(14) | 123.92(10) |



O(4)-C(13)-C(12) 115.52(9)
C(14)-C(13)-C(12) 120.56(10)
C(9)-C(14)-C(13) 118.25(10)
O(1)-C(6)-C(7) 124.89(11)
O(1)-C(6)-C(5) 115.22(11)
C(7)-C(6)-C(5) 119.89(11)
C(6)-C(7)-C(8) 119.67(11)
C(3)-C(8)-C(7) 120.73(11)
C(4)-C(5)-C(6) 120.26(11)

Anexo 5. Tabela de comprimento (Å) e ângulos (°) de ligações para o complexo 2. Simetria usada para geração dos átomos equivalente #1 -x+1,-y,-z+1.

| | | | |
|-------------|------------|------------------|------------|
| Br-Cu | 2.4314(2) | C(14)-C(13) | 1.393(2) |
| N(3)-N(2) | 1.3406(19) | C(9)-C(10) | 1.384(2) |
| N(3)-C(1) | 1.350(2) | C(7)-C(6) | 1.392(3) |
| N(3)-C(9) | 1.432(2) | C(12)-C(13) | 1.396(2) |
| O(4)-C(13) | 1.361(2) | | |
| O(4)-C(18) | 1.432(2) | N(2)-N(3)-C(1) | 111.56(13) |
| Cu-N(1) | 1.9503(14) | N(2)-N(3)-C(9) | 120.18(14) |
| Cu-N(1)#1 | 1.9504(14) | C(1)-N(3)-C(9) | 128.26(15) |
| O(3)-C(12) | 1.3761(19) | C(13)-O(4)-C(18) | 117.45(14) |
| O(3)-C(17) | 1.437(2) | N(1)-Cu-N(1)#1 | 180.0 |
| O(2)-C(11) | 1.361(2) | N(1)-Cu-Br#1 | 89.74(4) |
| O(2)-C(16) | 1.430(2) | N(1)#1-Cu-Br#1 | 90.26(4) |
| O(1)-C(6) | 1.371(2) | N(1)-Cu-Br | 90.26(4) |
| O(1)-C(15) | 1.432(2) | N(1)#1-Cu-Br | 89.74(4) |
| N(1)-N(2) | 1.3227(19) | Br#1-Cu-Br | 180.0 |
| N(1)-C(2) | 1.365(2) | C(12)-O(3)-C(17) | 113.31(14) |
| C(2)-C(1) | 1.375(2) | C(11)-O(2)-C(16) | 116.48(13) |
| C(2)-C(3) | 1.468(2) | C(6)-O(1)-C(15) | 117.30(15) |
| C(3)-C(4) | 1.393(2) | N(2)-N(1)-C(2) | 111.09(14) |
| C(3)-C(8) | 1.401(2) | N(2)-N(1)-Cu | 116.86(11) |
| C(8)-C(7) | 1.380(2) | C(2)-N(1)-Cu | 131.97(11) |
| C(11)-C(10) | 1.394(2) | N(1)-N(2)-N(3) | 105.51(13) |
| C(11)-C(12) | 1.398(3) | N(1)-C(2)-C(1) | 106.14(15) |
| C(5)-C(4) | 1.389(2) | N(1)-C(2)-C(3) | 124.92(15) |
| C(5)-C(6) | 1.393(3) | C(1)-C(2)-C(3) | 128.93(16) |
| C(14)-C(9) | 1.388(2) | N(3)-C(1)-C(2) | 105.69(15) |



| | | | |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| C(4)-C(3)-C(8) | 118.45(16) | C(14)-C(9)-N(3) | 118.88(15) |
| C(4)-C(3)-C(2) | 119.19(15) | C(8)-C(7)-C(6) | 120.24(17) |
| C(8)-C(3)-C(2) | 122.31(16) | C(9)-C(10)-C(11) | 117.99(16) |
| C(7)-C(8)-C(3) | 120.56(17) | O(1)-C(6)-C(7) | 115.38(16) |
| O(2)-C(11)-C(10) | 124.04(16) | O(1)-C(6)-C(5) | 124.39(17) |
| O(2)-C(11)-C(12) | 115.42(15) | C(7)-C(6)-C(5) | 120.21(16) |
| C(10)-C(11)-C(12) | 120.54(16) | O(3)-C(12)-C(13) | 120.02(16) |
| C(4)-C(5)-C(6) | 118.99(17) | O(3)-C(12)-C(11) | 120.16(16) |
| C(9)-C(14)-C(13) | 118.01(16) | C(13)-C(12)-C(11) | 119.75(15) |
| C(5)-C(4)-C(3) | 121.54(16) | O(4)-C(13)-C(14) | 124.38(16) |
| C(10)-C(9)-C(14) | 123.14(15) | O(4)-C(13)-C(12) | 115.06(15) |
| C(10)-C(9)-N(3) | 117.98(15) | C(14)-C(13)-C(12) | 120.55(16) |

Anexo 6. Tabela completa de orbital molecular.

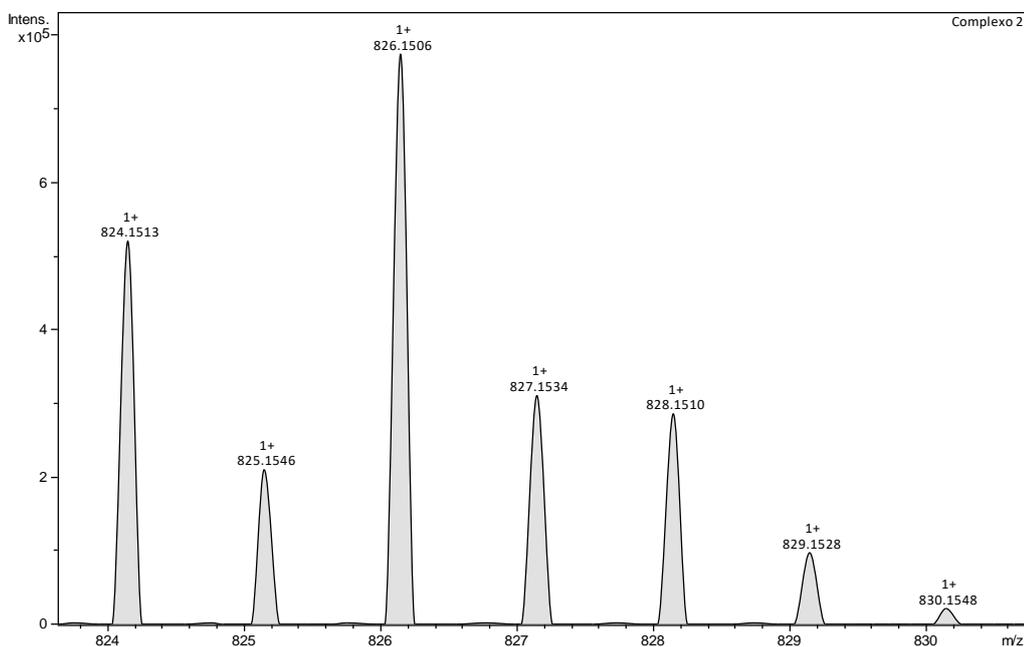
| Estado | λ (nm) | F | Maior Contribuição | Menor Contribuição | Descrição |
|--------|----------------|--------|--|--|-----------|
| S1 | 340.5 | 0.0272 | H-5(β) \rightarrow L(β) (49%) H-10(β) \rightarrow L(β) (17%) | H-3(β) \rightarrow L(β) (10%); H-28(β) \rightarrow L(β) (8%); H-6(β) \rightarrow L(β) (7%); H-7(β) \rightarrow L(β) (2%) | LMCT |
| S2 | 320.0 | 0.0159 | H-6(β) \rightarrow L(β) (54%) | H-10(β) \rightarrow L(β) (12%); H-5(β) \rightarrow L(β) (11%); H-18(β) \rightarrow L(β) (4%); H-41(β) \rightarrow L(β) (3%); H-33(β) \rightarrow L(β) (2%); H-30(β) \rightarrow L(β) (3%); H-3(β) \rightarrow L(β) (2%); H-1(β) \rightarrow L(β) (2%) | LMCT |
| S3 | 308.1 | 0.0563 | H-10(β) \rightarrow L(β) (52%) | H-28(β) \rightarrow L(β) (14%); H-6(β) \rightarrow L(β) (14%); H-2(α) \rightarrow L(α) (2%); H-30(β) \rightarrow L(β) (2%); H-25(β) \rightarrow L(β) (2%); H-9(β) \rightarrow L(β) (2%); H-3(β) \rightarrow L(β) (2%) | LMCT |
| S4 | 265.7 | 0.0122 | H-2(α) \rightarrow L+1(α) (48%) H(α) \rightarrow L+1(α) (29%) | H-2(α) \rightarrow L(α) (4%); H(α) \rightarrow L(α) (3%); H-10(β) \rightarrow L(β) (3%) | IL + XLCT |
| S5 | 255.0 | 0.0173 | H-2(β) \rightarrow L+1(β) (42%) H(β) \rightarrow L+1(β) (17%) | H-1(β) \rightarrow L+1(β) (11%); H-3(α) \rightarrow L(α) (5%); H-6(β) \rightarrow L+1(β) (5%); H-7(α) \rightarrow L(α) (3%); H-4(α) \rightarrow L(α) (2%) | IL + XLCT |
| S6 | 249.5 | 0.0245 | H-10(α) \rightarrow L(α) (32%) | H-2(α) \rightarrow L(α) (7%); | IL + XLCT |



| | | | | | |
|----|-------|--------|--|---|-----------|
| | | | H-9(β) \rightarrow L+1(β) (31%) | H(α) \rightarrow L(α) (6%); H(β) \rightarrow L+1(β) (3%); H-1(α) \rightarrow L(α) (2%); H-9(β) \rightarrow L+9(β) (2%); H-10(α) \rightarrow L+1(α) (2%); H-10(α) \rightarrow L+8(α) (2%); H-3(α) \rightarrow L(α) (2%) | |
| S7 | 245.1 | 0.0371 | H-3(β) \rightarrow L+1(β) (58%) | H-1(α) \rightarrow L(α) (10%); H-1(β) \rightarrow L+1(β) (6%); H-2(B) \rightarrow L+1(B) (5%); H-2(α) \rightarrow L+1(α) (3%); H-1(α) \rightarrow L+1(α) (3%); H(α) \rightarrow L+1(α) (2%); H-3(α) \rightarrow L+1(α) (2%); H-5(β) \rightarrow L+1(β) (2%) | IL + XLCT |
| S8 | 241.6 | 0.0231 | H-4(β) \rightarrow L+1(β) (29%) | H-1(β) \rightarrow L+2(β) (11%); H-3(β) \rightarrow L+2(β) (9%); H(β) \rightarrow L+2(β) (9%); H-3(α) \rightarrow L(α) (8%); H-4(β) \rightarrow L+2(β) (6%); H-2(α) \rightarrow L(α) (4%); H-1(α) \rightarrow L(α) (4%); H-1(α) \rightarrow L+1(α) (4%); H(α) \rightarrow L(α) (3%); H-2(β) \rightarrow L+2(β) (3%); H-3(α) \rightarrow L+1(α) (2%) | IL + XLCT |
| S9 | 238.4 | 0.0102 | H-4(β) \rightarrow L+2(β) (32%) H-1(α) \rightarrow L+1(α) (24%) | H(β) \rightarrow L+2(β) (13%); H(α) \rightarrow L+1(α) (11%); H-6(α) \rightarrow L+1(α) (4%); H-4(β) \rightarrow L+1(β) (3%); H-2(β) \rightarrow L+2(β) (3%) | IL + XLCT |

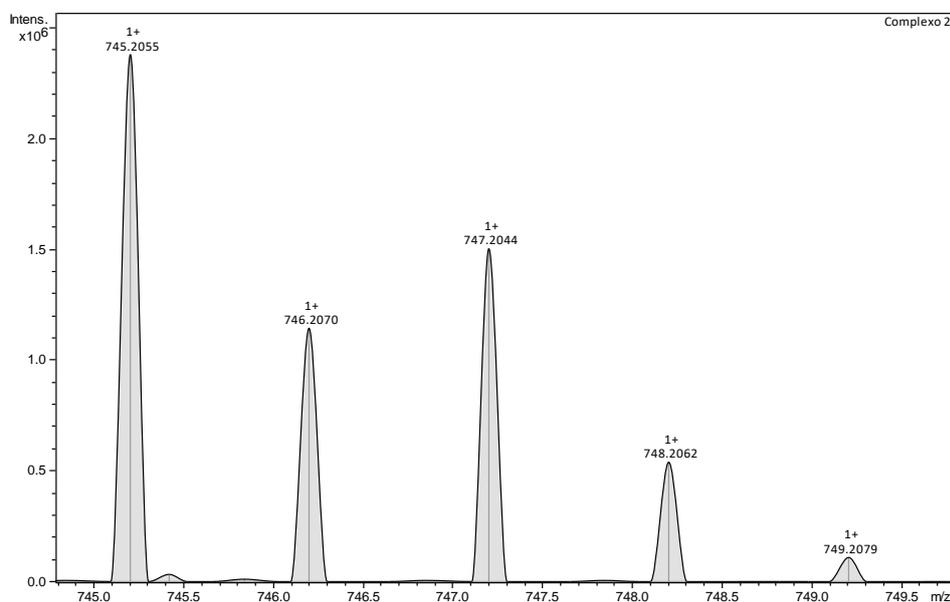


Anexo 7. Espectros de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do cobre(I), referente ao fragmento do complexo (2) com perda parcial do halogênio m/z 780,1753.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

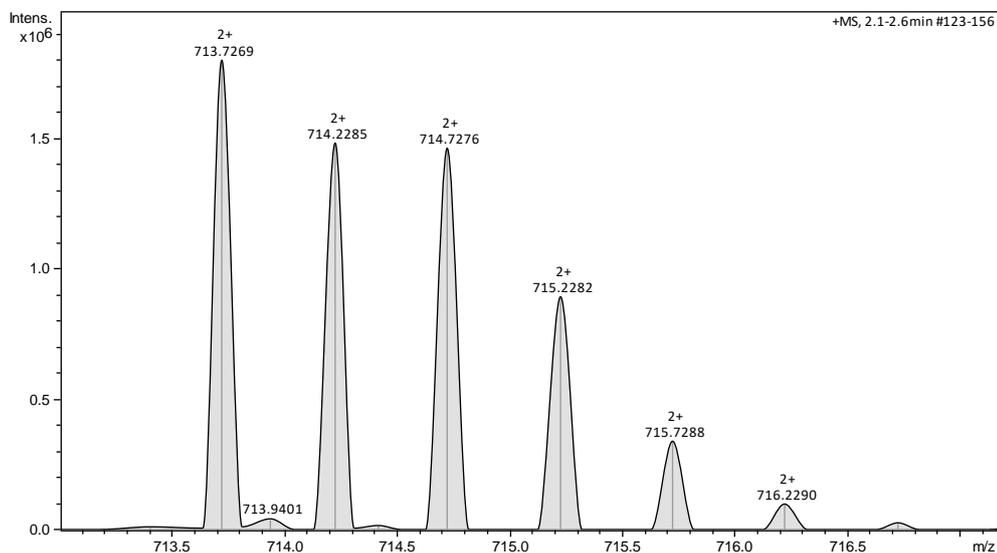
Anexo 8. Espectros de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do cobre(I), referente ao fragmento do complexo (2) com perda total do halogênio m/z 745,2055.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

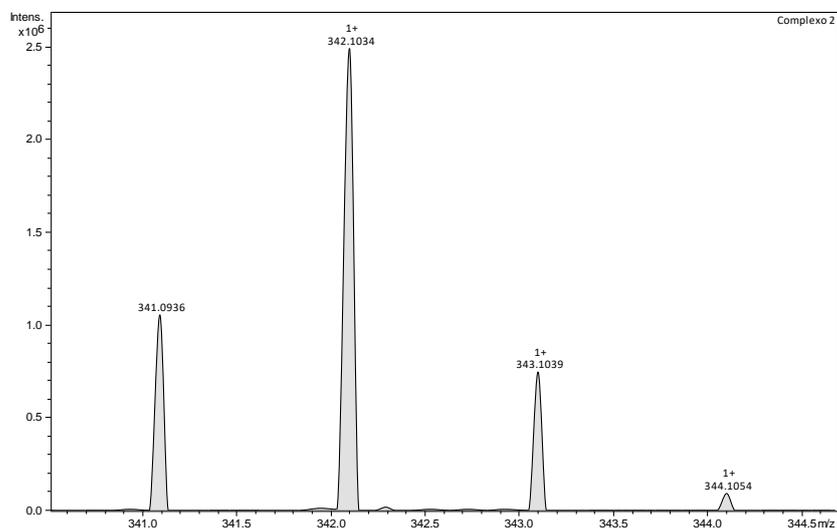


Anexo 9. Espectros de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do cobre(II), referente ao fragmento do complexo (2) com perda total do halogênio e considerando 4 ligantes m/z 713,7269.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Anexo 10. Espectros de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do fragmento do ligante protonado, m/z 342,1034.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).