

Tiazol y cobre: Dos grandes aliados con múltiples aplicaciones

Raúl Colorado-Peralta, Sharon Rosete-Luna¹, Víctor E. Torres-Heredia, José María Rivera-Villanueva, Ma. Elizabeth Márquez-López, Perla Ma. Campos-Nolazco¹ y Delia Hernández-Romero*

Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Veracruzana
Orizaba, Ver.; México

*Autor de correspondencia: deliahernandez@uv.mx

Abstract— The thiazole is a five-membered heterocycle that has sulfur and nitrogen at positions one and three respectively. Different thiazole derivatives have been employed to obtain commercial drugs with antibacterial, anti-inflammatory, antiviral, anticancer, and antifungal properties, etc. Additionally, coordination chemistry has been utilized to obtain new metal-coordinated thiazole complexes that allow them to improve their physical and chemical properties. For this reason, in this work, a bibliographical review of thiazole derivatives coordinated with copper was carried out. These new compounds have been employed in the search for new applications in the chemical, medical, technological, and industrial areas.

Keywords — Copper, thiazole, heterocycle, coordination chemistry, biological activity.

Resumen— El tiazol es un heterociclo de cinco miembros que tiene azufre y nitrógeno en las posiciones uno y tres respectivamente. Sus derivados se han utilizado para la obtención de diferentes fármacos que se emplean de forma comercial como agentes antibacterianos, antiinflamatorios, antivirales, anticancerígenos, antifúngicos, etc. Adicionalmente, se ha empleado la química de coordinación para la obtención de nuevos complejos derivados de tiazol coordinados con metales que les permiten mejorar sus propiedades físicas y químicas. Por lo anterior, en el presente trabajo, se realizó una revisión bibliográfica sobre los derivados de tiazol unidos al átomo de cobre. Estos compuestos se han utilizado en la búsqueda de nuevas aplicaciones en el área química, médica, tecnológica e industrial.

Palabras clave — Cobre, tiazol, heterociclo, química de coordinación, actividad biológica.

I. INTRODUCCIÓN

Los heterociclos son pequeñas estructuras cíclicas que se encuentran habitualmente distribuidas en la naturaleza formando parte de nuestra vida diaria y están presentes tanto en nuestro cuerpo como en diferentes compuestos de uso cotidiano [1,2]. Los heterociclos son de gran importancia para la industria farmacéutica ya que contienen en su estructura átomos de nitrógeno, oxígeno, azufre, entre otros. Estos átomos distintos del carbono (heteroátomos), les confiere a los heterociclos actividades farmacológicas muy interesantes [3-5]. En el mismo sentido, estos pequeños anillos son muy importantes en la química de coordinación, ya que tienen diversas funciones que van desde la formación de complejos con metales de transición como en la predicción de sus futuras propiedades. Lo anterior ha llevado a la aparición de diversas modificaciones en la estructura de los heterociclos, demostrando que se pueden modular y hasta incrementar sus propiedades estructurales, magnéticas y electrónicas para poder adaptarse de mejor manera a sus potenciales aplicaciones [6-8].

Los compuestos de coordinación tienen propiedades físicas y químicas específicas, las cuales son muy diferentes a las del ion metálico y ligante orgánico de procedencia, dando funciones biológicas interesantes e imprescindibles, resultado de la interacción entre ambas especies. Por ejemplo, en la

hemoglobina, el fragmento de pirrol de la porfirina tiene un enlace de coordinación entre el nitrógeno del heterociclo y el átomo de hierro (II); o bien, en la clorofila, en la cual el fragmento de pirrol también de la porfirina tiene un enlace dativo con el magnesio (II), generando estructuras vitales para los organismos vivos, lo cual nos da una idea de la enorme importancia que tienen este tipo de estructuras para la vida [9,10].

Uno de los heterociclos más utilizados en síntesis orgánica es el tiazol, esto se debe a que sus derivados presentan actividades farmacéuticas interesantes; por ejemplo, tienen aplicaciones como agentes antibacterianos, antifúngicos, antihelmínticos, antiinflamatorios, antivirales, anticancerígenos, entre muchos otros [11-16]. Además, se sabe que comercialmente se dispone de numerosos fármacos que contienen este pequeño heterociclo en su estructura; por ejemplo, sulfatazol, cefdinir, abafungin, famotidina, ritonavir, niridazol, entre mucho otros [17-23] (Figura 1).

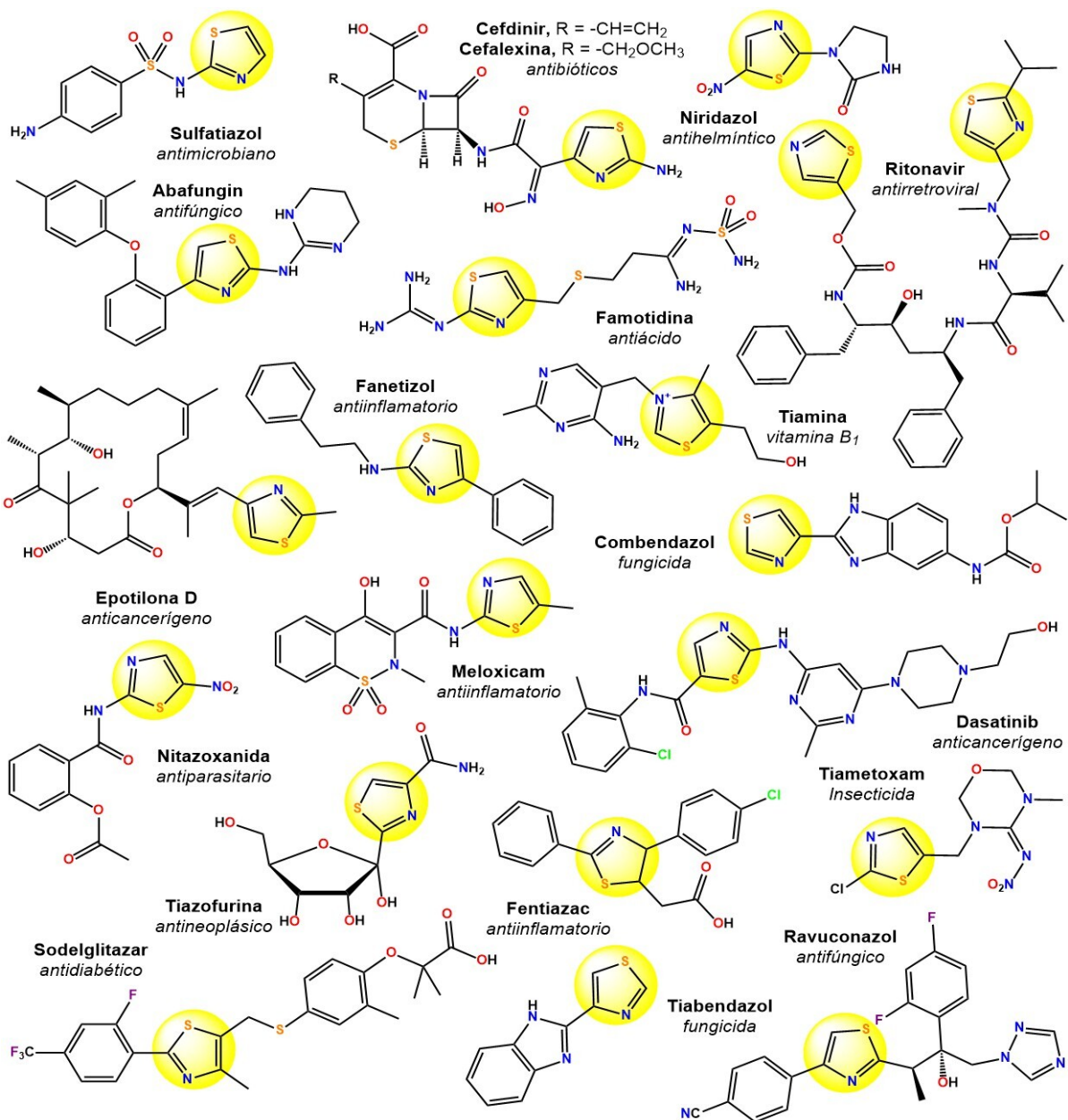


Fig. 1. Fármacos comerciales derivados de tiazol con diversas actividades farmacológicas.

Dentro de los metales de transición con usos atractivos se encuentra el cobre, el cual es un elemento químico muy importante para el ser humano debido a que se utiliza como base de nuestra tecnología para conducir la electricidad. Por otra parte, es un elemento esencial en el metabolismo humano, debido a su función en varias enzimas y proteínas implicadas en el metabolismo energético, la respiración y la síntesis del ADN; es decir, el cobre forma parte de nuestra vida diaria [24]. Considerando el amplio uso del tiazol y del cobre, es interesante dar a conocer la información bibliográfica donde se identifica al anillo de tiazol coordinándose con el átomo de cobre, destacando sus diferentes aplicaciones. Además, en la siguiente gráfica se presenta el incremento en las últimas dos décadas en el número de publicaciones por año de compuestos de coordinación basados en cobre con ligantes tiazólicos, estos datos se obtuvieron la base de datos internacional SciFinder® (Figura 2).

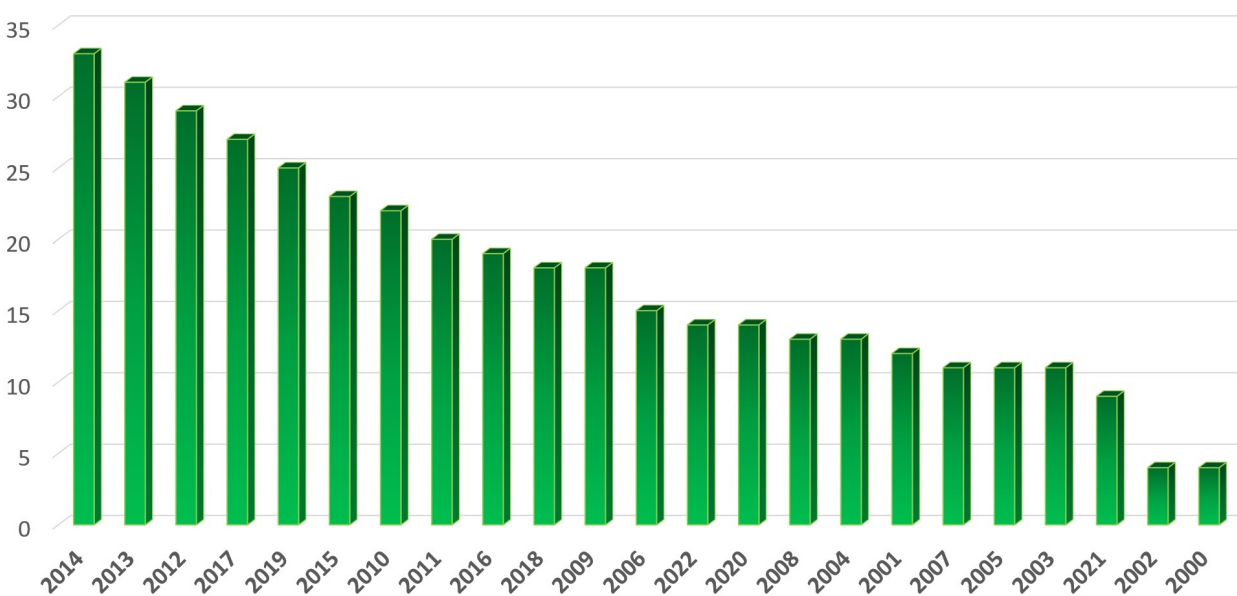


Fig. 2. Número de publicaciones de compuestos de cobre coordinados con ligantes derivados del tiazol.

II. DERIVADOS CON ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA Y ANTIOXIDANTE

Los complejos neutros **1a-e** fueron probados por su actividad antiinflamatoria y antioxidante y presentaron una buena inhibición del edema de la pata de rata inducido por carragenina, así como una importante actividad depuradora. El aducto presentó una elevada bioactividad por lo cual los autores llegaron a la conclusión de que la inserción del ligante tiazólico afecta las propiedades electrónicas, fisicoquímicas y estéricas de los compuestos resultantes, moderando así su actividad biológica. Además, el complejo **1c** probado *in vivo* mostró una mayor protección en comparación con la indometacina, fármaco utilizado como referencia en dosis equipotentes, así como un mayor poder antiinflamatorio respaldado por la actividad antiradicalaria [25]. Por otra parte, los complejos dinucleares **2a-b** habían mostrado una elevada actividad superóxido dismutasa (SOD), la cual es una enzima necesaria en la defensa antioxidante capaz de protegernos del daño causado por los radicales libres [26] (Figura 3).

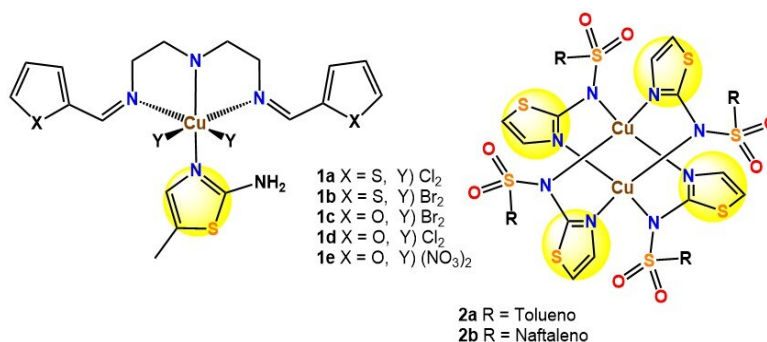


Fig. 3. Complejos de coordinación con actividad antiinflamatoria y antioxidante.

III. DERIVADOS CON ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA

En 2021 se había demostrado que el complejo neutro **3** tiene una mayor capacidad de inhibición que el ligante libre y que el fármaco de referencia amoxicilina en las bacterias Gram-negativas (*Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*) y Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*). Los autores explican dos razones para este resultado: Por un lado, consideran el concepto de sobretono, en el cual, el complejo de cobre(II) tiene una mayor solubilidad, permitiéndole atravesar la capa lipídica de la membrana celular más fácilmente. Por otro lado, consideran la teoría de la quelación de Tweedy, que establece que la polaridad de un ion metálico se reduce debido a la superposición con los orbitales del ligando y a la división de la carga positiva entre el ion metálico central con los átomos donantes del ligando [27]. El complejo neutro **4** lo sintetizaron haciendo uso de *bis*-tiazoles capaces de coordinarse al ion cobre (II) y mostró actividad antifúngica moderada en la cepa de *Candida albicans*. Los autores concluyeron que los *bis*-tiazoles proporcionan lipofilia al complejo, por lo tanto, el ligante y el complejo formado pueden considerarse como base para el diseño de nuevos complejos anti-*Candida* [28]. El complejo catiónico **5** lo probaron en diferentes microorganismos, observando que al evaluar únicamente al ligante libre, este no tenía actividad antibacteriana significativa. No obstante, el compuesto **5** mostró una fuerte actividad bactericida frente a *Citrobacter* y *Listeria*, los autores mencionan que el incremento de la actividad biológica del complejo metálico puede explicarse debido a la teoría de la quelación mencionada previamente, la cual establece que la difusión del complejo hacia el sitio de acción, al cruzar la capa lipídica de la membrana celular, se ve favorecida por la solubilidad y polaridad del complejo. Además, mencionan que los patógenos secretan enzimas encargadas de disminuir la actividad, pero en este caso, parecen ser susceptibles a los iones de los complejos [29]. Por otra parte, el complejo neutro **6** fue altamente activo frente *Pseudomonas aeruginosa*, con actividad media en *Staphylococcus aureus*, *Proteus* y con menor actividad en *Streptococcus* y *Escherihia coli*, además al comparar la actividad antibacteriana, el compuesto **6** fue más activo que el ligante tiazolil-azo utilizado [30]. El complejo dinuclear **7** lo probaron frente a las cepas *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus pyogones*, *Escherihia coli* y *Candida albicans* mostrando una actividad de alta a moderada similar a la del ligando utilizado. En este caso la actividad antimicrobiana que presenta el ligando tetraclorociclodifosfo(V)azano de tiazol fue muy cercana a la del compuesto **7**, lo cual se atribuyó a los fragmentos de tiazol y amina, que pueden desempeñar un papel importante en la actividad antibacteriana y en el mecanismo de acción en sistemas biológicos [31]. El complejo neutro **8** lo ensayaron frente a la bacteria Gram-positiva (*Staphylococcus aureus*) y las Gram-negativas (*Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enteritidis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherihia coli*). En casi todos los casos, excepto con *Pseudomonas aeruginosa*, el compuesto **8** mostró mayor actividad antibacteriana que el antibiótico cefotaxima utilizado como ligante. Si bien, las cefalosporinas suelen experimentar degradación solvolítica a través de la apertura del anillo betalactámico disminuyendo su capacidad de acción. En este caso, la actividad antimicrobiana se mantiene o aumenta debido a que en los complejos

metálicos de antibióticos betalactámicos puede cambiarse la estereoquímica requerida en las reacciones solvolíticas en la superficie de la enzima [32]. Por otro lado, es interesante destacar que la estructura reportada en este artículo fue modificada una década después utilizando cálculos de teoría de funcionales de la densidad (DFT) [33] (Figura 4).

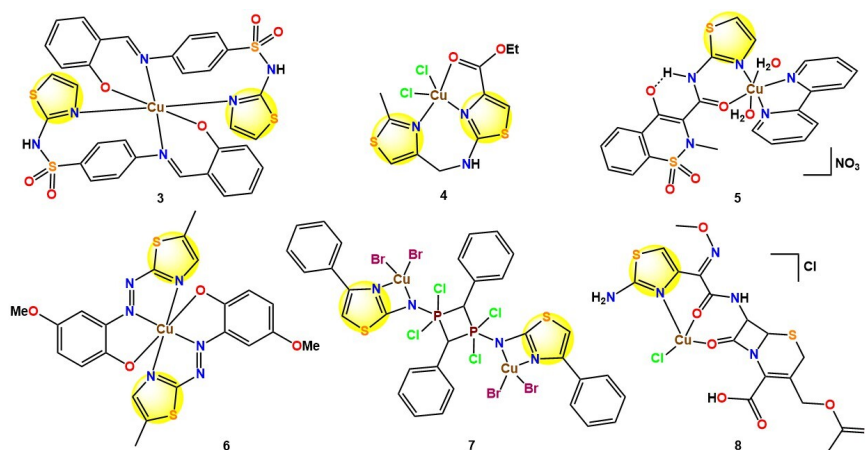


Fig. 4. Complejos de coordinación con actividad antibacteriana o antifúngica.

Diferentes grupos de investigación han utilizado el tiabendazol, fármaco reconocido por sus importantes propiedades antihelmínticas, como un ligante bidentado capaz de coordinarse al ion cobre(II), tal es el caso de la síntesis del complejo neutro **9** reportado en 2002 [34]. No obstante, la actividad biológica la evaluaron en los complejos **10** y **11a-b** [35], llegando a la conclusión que el azufre heterocíclico no se coordina, ni interactúa con los iones metálicos debido a su naturaleza como base de Lewis débil. Posteriormente, el complejo catiónico **11b** y los derivados neutros **11c-e** fueron probados contra la cepa *Candida albicans*. Los resultados obtenidos comprobaron que los complejos de cobre(II) tiene mayor capacidad antifúngica que el tiabendazol libre, la cual es comparable al fármaco de prescripción médica ketoconazol. Además, los complejos **11b** y **11c** mostraron actividad anticancerígena moderada en células de piel de melanoma maligno (melanocito) humano y de lengua de carcinoma escamoso [36] (Figura 5).

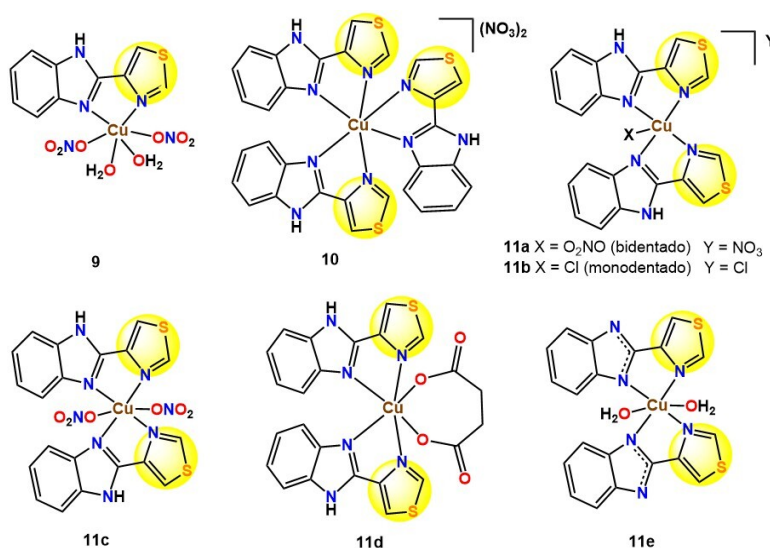


Fig. 5. Derivados de tiabendazol con actividad antifúngica.

IV. DERIVADOS CON ACTIVIDAD ANTICANCERIGENA

El complejo dinuclear **12**, reportado en 2019 fue incluso más activo que el cisplatino y el 5-fluorouracilo frente a las células de carcinoma hepatocelular y las células de carcinoma de mama respectivamente, convirtiéndolo es un excelente candidato como fármaco contra el cáncer. El compuesto también mostró buena actividad antibacteriana en *Staphylococcus aureus* y actividad antifúngica en *Candida albicans* [37]. Anteriormente, se había reportado un derivado de la lissoclinamida-5 modificando su arquitectura peptídica con la finalidad de comparar su actividad biológica a través del cambio en la posición de la carboxamida presente en el ciclopeptido natural en la posición cuatro, mientras que en el nuevo derivado se colocó en la posición cinco, produciendo un intercambio de heteroátomos (nitrógeno a azufre) dentro de la arquitectura macrocíclica. El ligante y los diastereómeros **13** los probaron en células de fibroblastos humanos neonatales, tumor de colon, cáncer de pulmón, leucemia, cáncer de mama, melanoma y cáncer de vejiga. Aunque probaron todas las líneas celulares, se hicieron estudios mas específicos entre el ciclopeptido natural y sus derivados en el cáncer de vejiga. Los resultados mostraron que la modificación estructural disminuye dramáticamente la actividad biológica en todas las líneas celulares y no se observó ningún efecto al coordinarlo con el átomo de cobre (II) [38]. El complejo catiónico **14**, lo probaron frente a las líneas celulares de carcinoma hepatocelular y adenocarcinoma de riñón y fue moderadamente activo frente a estas dos líneas celulares. Los autores indicaron que se puede mejorar la actividad biológica haciendo modificaciones estructurales en el ligante. Por otra parte, este mismo derivado mostró capacidad antioxidante a través de la prueba superóxido dismutasa (SOD), por lo cual los autores concluyeron que su capacidad anticancerígena pudiera estar relacionada con otro tipo de mecanismos que no están relacionados con los radicales libres [39]. Los complejos catiónicos **15a-b** exhibieron fuerte capacidad antiproliferativa frente a las células cancerígenas de colon humano, además estos compuestos fueron interesantes debido a que también los probaron en células sanas, las cuales fueron menos afectadas, dando como resultado un posible compuesto selectivo con actividad anticancerígena y con pocos efectos secundarios [40]. Por otro lado, el compuesto **17** (*syn*) mostró una actividad mitogénica y antiapoptótica contra los endotelios, mientras que el compuesto **16** (*anti*) provocó la inhibición de la proliferación en casi todo el rango de concentraciones analizadas. Ambos compuestos provocan un aumento de la actividad antiproliferativa de las células endoteliales en comparación con los agentes acomplejantes de referencia. Los resultados de las pruebas de citotoxicidad revelaron una acción citotóxica pronunciada del complejo **17** y un efecto citostático del complejo **16**. En este caso, la actividad del complejo *syn* es superior a la actividad de sus análogos *anti*. Los dos compuestos investigados provocan una alteración de la replicación del ADN o desregulación en las señales endógenas del ciclo celular de los endotelios que se estableció en el punto control de S a G2. El perfil de la influencia de los compuestos probados en las células endoteliales denota su uso potencial como fármaco dirigido a la angiogénesis farmacológica [41] (Figura 6).

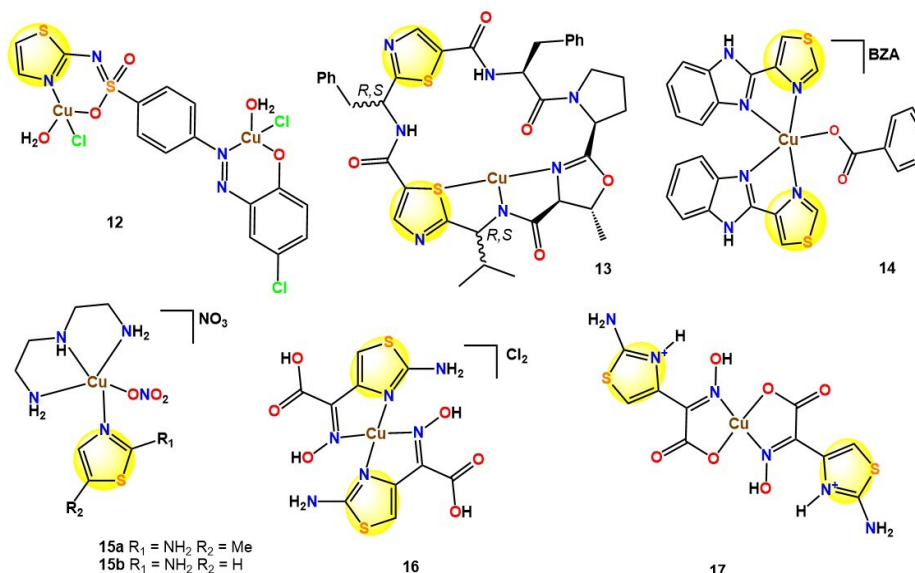


Fig. 6. Derivados de tiazol con actividad anticancerígena.

V. DERIVADOS CON MULTIPLES APLICACIONES

Con la finalidad de encontrar nuevos materiales con propiedades luminiscentes fue reportada la síntesis de los polímeros de coordinación **18a-b** [42], Adicionalmente, el complejo neutro **19a** fue sintetizado con la finalidad de mejorar la estabilidad térmica y solubilidad del ligante 4-(2-tiazolilazo)resorcinol, así como investigar sus propiedades ópticas. Este compuesto octaédrico se clasificó como un buen semiconductor orgánico y se propuso como material de partida para la construcción de dispositivos ópticos [43]. Por su parte, en el complejo catiónico **20**, lograron mejorar la capacidad de emisión fluorescente del ligante 4-bromo-5-metoxi-2-(2-piridil)tiazol al coordinarlo con el átomo de cobre(II) [44]. El propósito de sintetizar este tipo de complejos de cobre(II) es utilizarlos en el desarrollo de sistemas de transmisión óptica con diferentes aplicaciones en ciencias de los materiales (Figura 7).

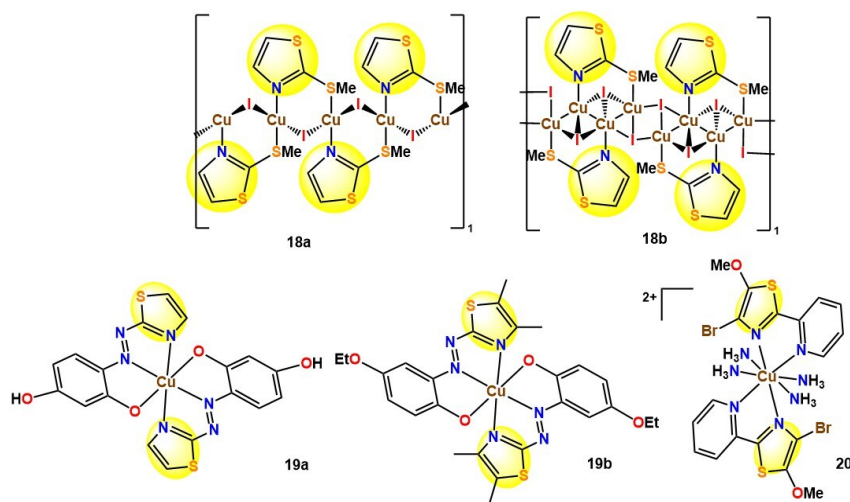


Fig. 7. Derivados de tiazol con propiedades luminiscentes.

Los tiazoles también se han reportado como espaciadores versátiles en la síntesis de polímeros metal orgánicos (MOFs, por sus siglas en inglés). La unión de grupos carboxilato en la posición cinco del anillo de tiazol ha permitido obtener polímeros con estructuras diversas, tal es el caso de los derivados **21-23** [45]. Así como la síntesis de los polímeros **24-26** [46] y en una investigación anterior el polímero **27** [47]. Adicionalmente, en el polímero **28** se confirmó la capacidad de este tipo de heterociclos para formar MOFs, generando la posibilidad de obtener materiales funcionales para diversas aplicaciones [48]. Los MOFs tienen un amplio uso, ya que se han estudiado en el almacenamiento, purificación y separación de gases, en la obtención de materiales con propiedades ópticas, conductoras y magnéticas, en la fabricación de sensores químicos, en la creación de catalizadores útiles en catálisis heterogénea, en estudios de fotocatalisis, en la desalinización y separación de iones, en la detección e imágenes biológicas, en la administración de fármacos, entre otras (Figura 8).

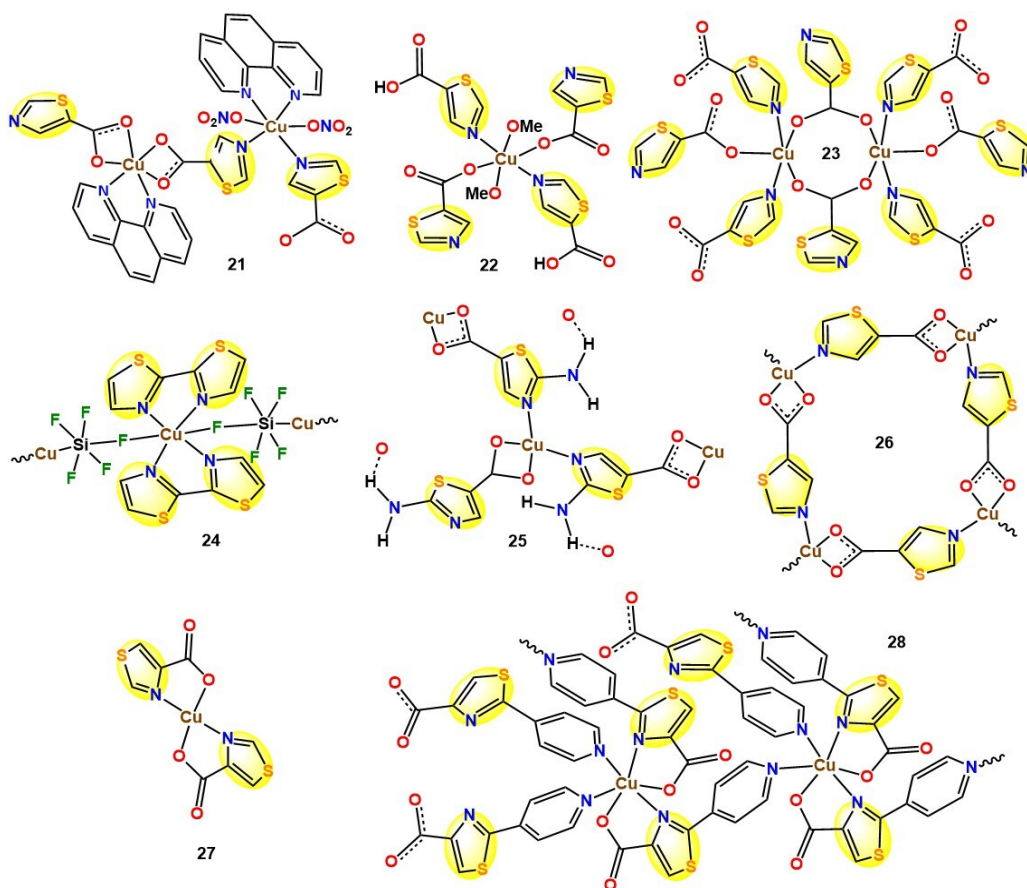


Fig. 8. Derivados de tiazol usados en la síntesis de MOFs.

Debido a que hay diferentes macrociclos con potente actividad biológica, los derivados de tiazol también se han utilizado en la formación de ligantes macrocíclicos con la finalidad de estudiar su coordinación con metales de transición, primordialmente con cobre(II) mejorando así su solubilidad. Tal es el caso del complejo mononuclear **29a** y dinuclear **29b**, utilizando como ligando un derivado de Westielamida, un ciclopéptido en el cual sustituyeron la oxazolina por tiazol, y reportaron que se coordina al ion cobre(II) a través de los nitrógenos del péptido y del heterociclo [49]. En otro estudio sintetizaron cuatro complejos dinucleares **30a-b** y **31a-b** utilizando derivados de Patelamida A, en el cual modificaron únicamente la estereoquímica y los sustituyentes en el macrociclo, el resultado fue el

aplanamiento de la estructura y la mayor estabilidad en los nuevos complejos de cobre(II) con respecto a los ligandos macrocíclicos de procedencia [50]. La finalidad de estos estudios fue analizar el comportamiento de estos macrociclos al coordinarse con metales de transición y posteriormente utilizarlos como transporte de iones metálicos o en catálisis (Figura 9).

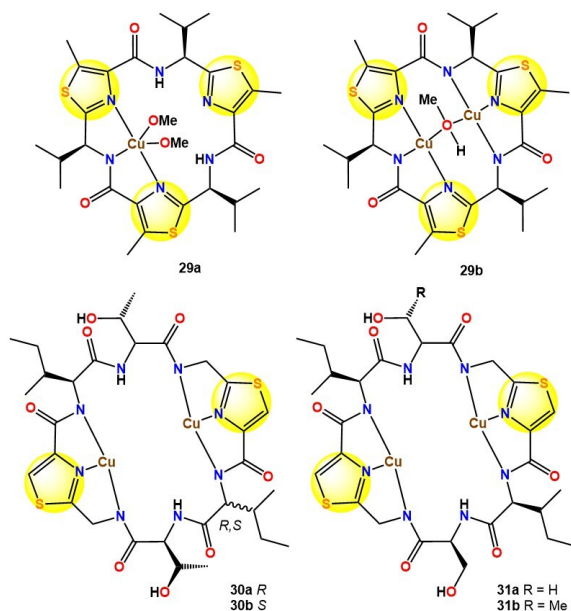


Fig. 9. Derivados de tiazol usados en la síntesis de complejos macrocíclicos metálicos.

Otros compuestos de coordinación que contienen al anillo de tiazol coordinado al ion cobre(II) han permitido obtener estructuras interesantes, tal es el caso del complejo helicoidal de triple cadena catiónico **32** en el cual dos átomos de cobre(II) se unen a tres ligandos quirales tetradentados piridil-tiazólicos [51]. Por su parte, con las estructuras metalosupramoleculares **33** y **34** reportaron que se intercalan en la cadena del ligante a través del anillo de tiazol [52]. Adicionalmente, se han reportado complejos con cobre(I) y cobre(II), observando que al utilizar cobre(II) obtienen el compuesto mononuclear monocatenario **35a**; sin embargo, cuando utilizan cobre(I) el ligante cambia la forma de coordinarse obteniendo el helicato dinuclear de doble cadena **36b**. Este complejo es redox activo y, tras la oxidación de un electrón, forma el helicato de valencia mixta tricatónico **37**, el cual es estable debido a la formación de un enlace Cu–Cu internuclear, con una distribución uniforme de la densidad de espín en los dos centros de cobre, es decir un complejo metálico en el cual los dos ligandos se enrollan alrededor del eje del cobre, generando autoensamblaje dirigido por el cobre [53]. Previamente, habían reportado los complejos **35b** y **36b** confirmando que el estado de oxidación del centro metálico es un factor determinante en el ensamblaje molecular [54]. El complejo catiónico **38** fue sintetizado utilizando éter corona, lo cual permitió incluir dos metales en el mismo complejo, verificando así la especificidad alostérica de metal controlada por un ligando ditópico [55]. Por otra parte, también se ha reportado la importancia de los ligandos piridil-tiazólicos en la formación de estructuras metalosupramoleculares del tipo helicato triples y dobles con cobre(II) mediante la obtención de los complejos dinucleares catiónicos **39** y **40** [56]. Estos hallazgos tienen una gran importancia para la química supramolecular debido a que todos estos ligandos basados en tiazol podrían utilizarse para procesos de autoensamblaje molecular dirigidos por iones metálicos como el cobre(II) (Figura 10).

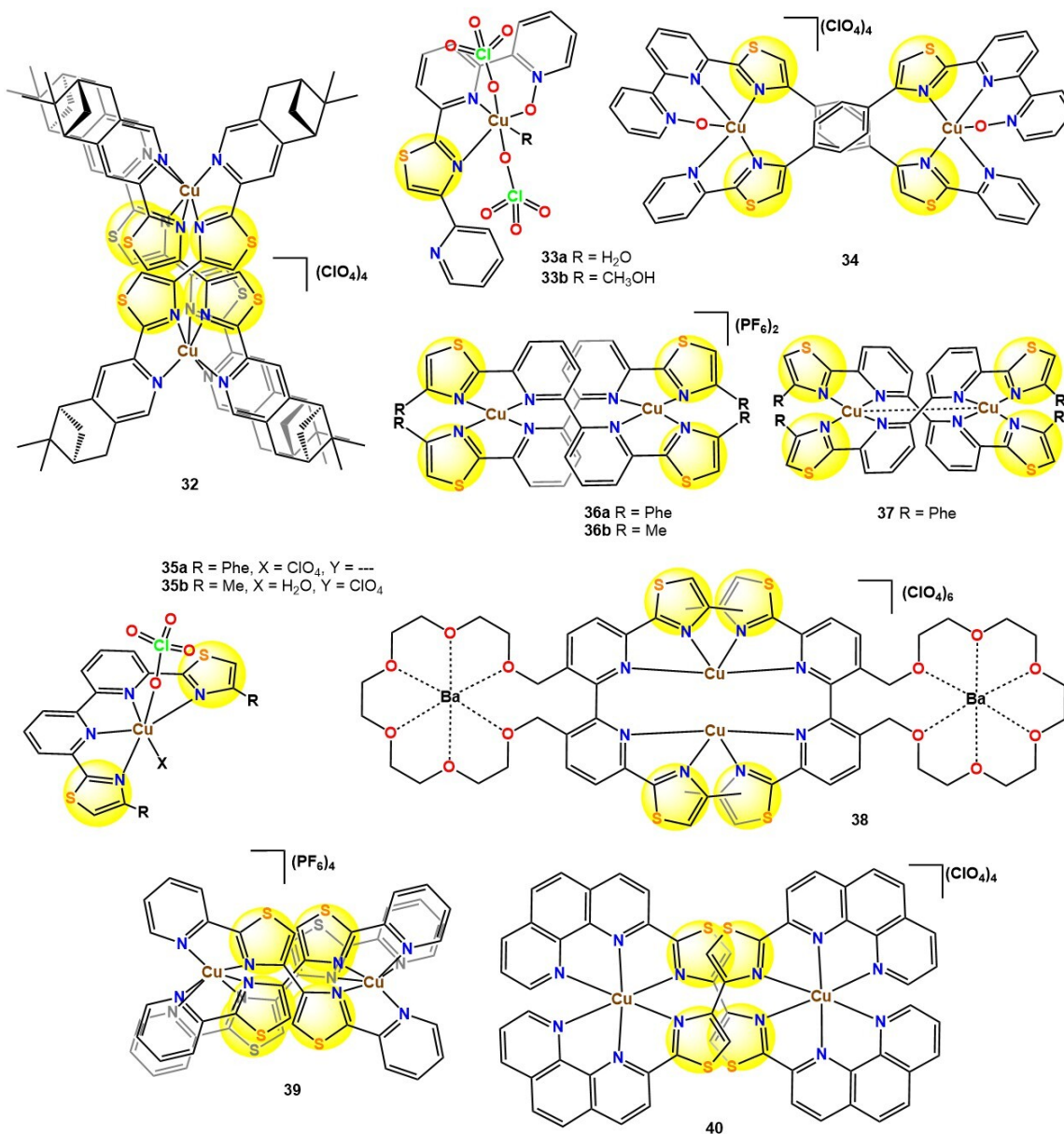


Fig. 10. Derivados de tiazol usados en autoensamblaje molecular.

El complejo neutro **41** fue reportado como colorante, los resultados fueron muy buenos, ya que el compuesto no se ve afectado por la luz, el aire y la humedad, además de poseer un alto punto de fusión, lo que sugiere una gran estabilidad [57]. Además, el complejo neutro **19b** –estructuralmente parecido al compuesto **19a** – fue utilizado como sensibilizador en la reacción fotocatalítica de *p*-nitro-anilina y mostró que puede ayudar a su degradación, lo cual es muy importante ya que la *p*-nitro-anilina es un contaminante del agua extremadamente nocivo para la vida acuática y la salud humana debido a su toxicidad, esplenotoxicidad y nefrotoxicidad [58]. El complejo neutro **42** fue sintetizado con la finalidad de obtener polimorfos, ya que este tipo de estructuras son de mucha importancia en la industria farmacéutica porque la formación de un polimorfo u otro, puede cambiar drásticamente su actividad biológica. Sin embargo, a diferencia de los complejos de cobalto(II) y níquel(II), el derivado de cobre(II) no mostró polimorfismo, exhibiendo únicamente una transformación estructural

irreversible al deshidratarlo por calentamiento [59]. Finalmente, los complejos **43-52** los sintetizaron con la finalidad de comprender la relación entre la estructura y sus propiedades, así como para diseñar nuevos materiales con potenciales aplicaciones en diversas áreas de la ciencia, debido a que suman las propiedades del tiazol con las del cobre en formación de nuevos complejos de coordinación [60-69] (Figura 11).

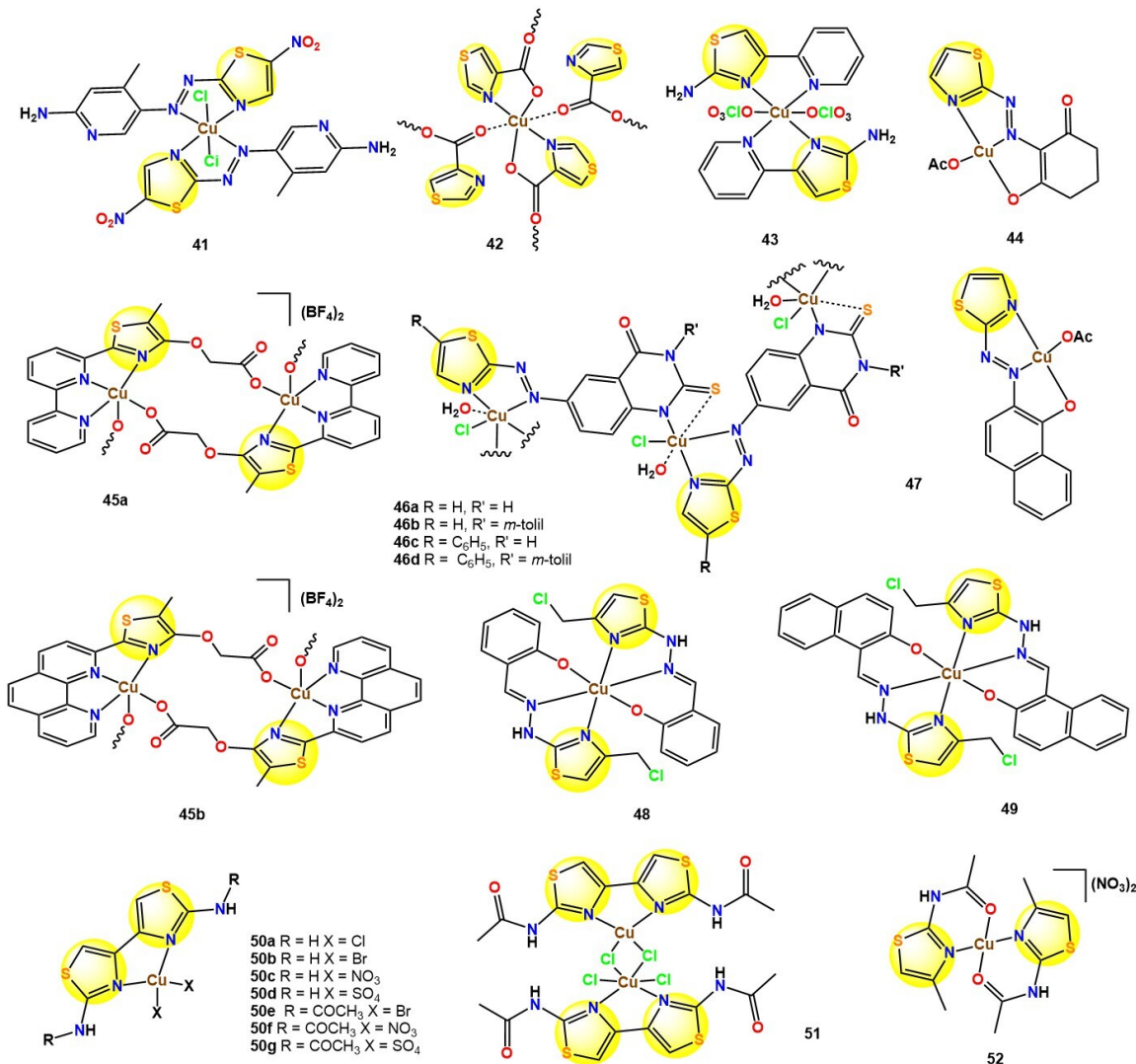


Fig. 11. Derivados de tiazol usados en diversas aplicaciones.

CONCLUSIONES

Con la presente revisión bibliográfica se da a conocer la capacidad de los ligantes heterocíclicos derivados de tiazol para coordinarse con el cobre metálico a través del átomo de nitrógeno endocíclico, permitiendo incrementar su solubilidad y por ende mejorando sus múltiples actividades farmacológicas. Lo anterior se debe a que el complejo metálico facilita la difusión del compuesto a través de la capa lipídica de la membrana celular hasta llegar al sitio de acción. Por otro lado, se describe el uso de estos complejos de coordinación en diversas aplicaciones que van desde la formación de MOFs, la obtención de materiales luminiscentes y el autoensamblaje molecular, hasta su aplicación en catálisis o

fotocatálisis, la obtención de pigmentos, la obtención de estructuras metalosupramoleculares, entre otras. Esta capacidad del tiazol y su amplio uso ofrecen a diferentes grupos de investigación la oportunidad de crear nuevos complejos con múltiples posibilidades de uso en la industria química.

RECONOCIMIENTOS

Los autores de este trabajo agradecemos el apoyo académico de nuestra universidad, así como el apoyo de PRODEP que permite el fortalecimiento del Cuerpo Académico 160: "Química Básica y Aplicada".

REFERENCIAS

- [1] V. J. Ram, A. Sethi, M. Nath, R. Pratap (2019) Chapter 1 - Introduction, Editor(s): V. J. Ram, A. Sethi, M. Nath, R. Pratap, *The Chemistry of Heterocycles*, Elsevier, 1-3. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101033-4.00001-2>.
- [2] D. Hernández-Romero, O. García-Barradas, R. Colorado-Peralta, E. Sánchez-Pavón (2018) Heterociclos: pequeñas y maravillosas estructuras en el organismo humano. *Revista Digital Universitaria*, 19(4), 1-14. <http://doi.org/10.22201/codeic.16076079e.2018.v19n4.a3>
- [3] V. Chugh, G. Pandey, R. Rautela, C. Mohan (2022) Heterocyclic compounds containing thiazole ring as important material in medicinal chemistry. *Mater. Today: Proc.* 69(Part_2), 478-481. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.09.150>
- [4] Y. Fatima, M. S. Dayal, T. S. Lal, I. Ahmad (2021) Thiazole core: A restorative target in the discovery of potent anti-cancer agents. *Indian J. Adv. Chem. Sci.* 9(4), 268-274. <https://www.ijacskros.com/9%20Volume%204%20issue/DOI%2010.22607IJACS.2021.904004.pdf>
- [5] A. Singh, D. Malhotra, K. Singh, R. Chadha, P. M. S. Bedi (2022) Thiazole derivatives in medicinal chemistry: Recent advancements in synthetic strategies, structure activity relationship and pharmacological outcomes. *J. Mol. Struct.* 1266, 133479. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133479>
- [6] U. B. Shelar (2022) Thiazole an attractive scaffold for development of anticancer agent: a review. *Int. J. Pharm. Pharm. Res.* 24(1), 311-321. <https://ijppr.humanjournals.com/wp-content/uploads/2022/05/23.Shelar-Uttam-B..pdf>
- [7] D. Sharma, V. Sharma, A. Sharma, R. Goyal, R. K. Tonk, V. K. Thakur, P. C. Sharma (2021) Green chemistry approaches for thiazole containing compounds as a potential scaffold for cancer therapy. *Sustain. Chem. Pharm.* (2021), 23, 100496. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2021.100496>
- [8] A. Kumar, P. Kumar, H. Shrivya (2021) Thiazole derivatives as potential antidiabetic agents. *Rasayan J. Chem. (Spec. Iss.)*, 175-179. <https://doi.org/10.31788/rjc.2021.1456665>
- [9] O. Soria Arteché, J. Pérez Villanueva, J. F. Palacios Espinosa, J. F. Cortés Benítez (2020) Bases de la química heterocíclica aplicada a la obtención de compuestos orgánicos de interés farmacéutico (1er ed.). Universidad Autónoma Metropolitana. <https://casadelibrosabiertos.uam.mx/gpd-bases-de-la-quimica-heterociclica-aplicada-a-la-obtencion-de-compuestos-organicos-de-interes-farmacaceutico.html>
- [10] J. A. Joule, K. Mills (2010) Chapter 32 - Heterocycles in biochemistry: Heterocyclic natural products, In: *Heterocyclic Chemistry* (5th ed.) Wiley, A John Wiley & Sons, Ltd., Publication, 629-642. <https://www.wiley.com/en-us/Heterocyclic+Chemistry,+5th+Edition-p-9781405133005>
- [11] M. F. Arshad, A. Alam, A. A. Alshammari, M. B. Alhazza, I. M. Alzimam, M. A. Alam, G. Mustafa. M. S. Ansari, A. M. Alotaibi, A. A. Alotaibi, S. Kumar, S. M. B. Asdaq, M. Imran, P. K. Deb, K. N. Venugopala, S. Jomah (2022) Thiazole: A versatile standalone moiety contributing to the development of various drugs and biologically active agents. *Molecules*, 27(13), 3994. <https://doi.org/10.3390/molecules27133994>
- [12] K. A. Scott, J. T. Njardarson (2018) Analysis of US FDA-approved drugs containing sulfur atoms. *Top. Curr. Chem.* 376, 5. <https://doi.org/10.1007/s41061-018-0184-5>

- [13] S. A. Ibrahim, H. F. Rizk (2021) Synthesis and biological evaluation of thiazole derivatives (Edited by A. Kuznetsov) Azoles 1-20. <https://doi.org/10.5772/intechopen.93037>
- [14] T. H. Namitha, S. S. Nair, A. Kumar, B. Vinod, P. A. Daisy (2021) A review on synthesis and biological activity of thiazole and its derivatives. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 70(1), 29. <https://doi.org/10.47583/ijpsrr.2021.v70i01.029>
- [15] A. Petrou, M. Fesatidou, A. Geronikaki (2021) Thiazole ring-a biologically active scaffold. *Molecules* 26(11), 3166. <https://doi.org/10.3390/molecules26113166>
- [16] S. Ramos-Inza, C. Aydillo, C. Sanmartin, D. Plano (2020) Thiazole moiety: an interesting scaffold for developing new antitumoral compounds (Edited by B. P. Nandeshwarappa, S. O. Sadashiv) *Heterocycles* 1-21. <https://doi.org/10.5772/intechopen.82741>
- [17] L. R. Abdu-Rahem, A. K. Ahmad, F. T. Abachi (2021) Synthesis and medicinal attributes of thiazole derivatives: a review. *Sys. Rev. Pharm.* 12(1), 290-295. <https://www.sysrevpharm.org/articles/synthesis-and-medicinal-attributes-of-thiazole-derivatives-a-review.pdf>
- [18] A. M. Borcea, I. Ionut, O. Crisan, O. Oniga (2021) An overview of the synthesis and antimicrobial, antiprotozoal, and antitumor activity of thiazole and bithiazole derivatives. *Molecules* 26(3), 624. <https://doi.org/10.3390/molecules26030624>
- [19] L. Ruiz-Azuara, M. E. Bravo-Gomez (2010) Copper compounds in cancer chemotherapy. *Curr. Med. Chem.* 17(31), 3606-3615. <https://doi.org/10.2174/092986710793213751>
- [20] R. S. Verma, S. K. Gupta, S. Jaiswal, A. K. Dwivedi (2020) A review on thiazole based compounds & its pharmacological activities. *World J. Pharm. Res.* 9(11Spec.Iss.), 577-589. https://www.wjpr.net/abstract_file/15371
- [21] I. Mishra, R. Mishra, S. Mujwar, P. Chandra, N. Sachan (2020) A retrospect on antimicrobial potential of thiazole scaffold. *J. Heterocycl. Chem.* 57(6), 2304-2329. <https://doi.org/10.1002/jhet.3970>
- [22] P. C. Sharma, K. K. Bansal, A. Sharma, D. Sharma, A. Deep (2020) Thiazole-containing compounds as therapeutic targets for cancer therapy. *Eur. J. Med. Chem.* 188, 112016. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.112016>
- [23] T. A. Farghaly, A. M. R. Alsaedi, N. A. Alenazi, M. F. Harras (2022) Anti-viral activity of thiazole derivatives: an updated patent review. *Expert Opin. Ther. Pat.* 32(7), 791-815. <https://doi.org/10.1080/13543776.2022.2067477>
- [24] A. Hassan, H. A. Hassan, D. Abdelhamid, G. El-Din A. Abu-Rahma (2021) Synthetic approaches toward certain structurally related antimicrobial thiazole derivatives. *Heterocycles* 102(9), 1675-1728. <https://doi.org/10.3987/rev-21-956>
- [25] E. Pontiki, D. Hadjipavlou-Litina, A. T. Chaviara (2008) Evaluation of anti-inflammatory and antioxidant activities of Copper (II) Schiff mono-base and copper (II) Schiff base coordination compounds of dien with heterocyclic aldehydes and 2-amino-5-methyl-thiazole. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* 23(6), 1011-1017. <https://doi.org/10.1080/14756360701841251>
- [26] R. Cejudo-Marin, G. Alzuet, S. Ferrer, J. Borrás. A. Castiñeiras, E. Monzani, L. Casella (2004) Functional superoxide dismutase mimics. Structural characterization and magnetic exchange interactions of copper(II)-N-substituted sulfonamide dimer complexes. *Inorg. Chem.* 43(21), 6805-6814. <https://doi.org/10.1021/ic049718w>
- [27] A. Reiss, N. Cioateră, A. Dobrițescu, M. Rotaru, A. C. Carabet, F. Parisi, P. Rotaru, A. Gănescu, I. Dăbuleanu, C. I. Spînu P. Rotaru, (2021) Bioactive Co(II), Ni(II), and Cu(II) complexes containing a tridentate sulfathiazole-based (ONN) Schiff base. *Molecules.* 26(10), 3062. <https://doi.org/10.3390/molecules26103062>
- [28] F. Velluti, A. Acevedo, G. Serra, J. Ellena, G. Borthagaray, G. Facchin, L. Scarone, N. Alvarez, M. H. Torre (2021) Novel bithiazole ligand and its copper (II) complex with unusual seven membered ring: Synthesis, characterization, experimental and theoretical study of the effect of ligand flexibility, and antimicrobial activity. *Polyhedron*, 209, 115490. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2021.115490>

- [29] S. A. Sadeek, S. M. Abd El-Hamid, A. A. Mohamed, W. A. Zordok, H. A. El-Sayed (2019) Spectroscopic characterization, thermogravimetry, density functional theory and biological studies of some mixed-ligand complexes of meloxicam and 2,2'-bipyridine with some transition metals. *Appl. Organomet. Chem.* 33(5), e4889. <https://doi.org/10.1002/aoc.4889>
- [30] K. J. Al-Adilee, D. Y. Fanfon (2012) Preparation, spectral identification, and analytical studies of some transition metal complexes with new thiazolylazo ligand and their biological activity study. *J. Chem. Chem. Eng.* 6(11), 1016-1028.
- [31] A.-N. M. A. Alaghaz, S. A. H. Elbohy (2008) New tetrachlorocyclodiphosph(V) azane complexes of Co(II), Ni(II), and Cu(II): preparation, characterization, solid state electrical conductivity, and biological activity studies. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 183(8), 2000-2019. <https://doi.org/10.1080/10426500701839858>
- [32] J. R. Anacona, G. Da Silva (2005) Synthesis and antibacterial activity of cefotaxime metal complexes. *J. Chil. Chem. Soc.* 50(2), 447-450. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-97072005000200001>
- [33] E. V. Zhuravlev, V. G. Alekseev, M. A. Feofanova, S. S. Ryasenskii, S. S. (2016). Complexation of Cu(II) with cefotaxime in NaCl solution. *Russ. J. Inorg. Chem.* 61(7), 877-879. <https://doi.org/10.1134/S0036023616070214>
- [34] V. Sethuraman, N. Stanley, P. T. Muthiah, C. Karunakaran (2002) Supramolecular self-assembly via inter-ligands hydrogen bonds in [Cu(H₂O)₂(NO₃)₂(tb)] (tb is thiobendazole). *Acta Crystallogr E*, 58(8), m392-m395. <https://doi.org/10.1107/S1600536802011054>
- [35] M. Grevy, F. Tellez, S. Bernés, H. Nöth, R. Contreras, N. Barba-Behrens (2002). Coordination compounds of thiabendazole with main group and transition metal ions. *Inorg. Chim. Acta.* 339, 532-542. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(02\)01132-5](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(02)01132-5)
- [36] M. Devereux, M. McCann, D. O. Shea, R. Kelly, D. Egan, C. Deegan, K. Kavanagh, V. McKee, G. Finn (2004) Synthesis, antimicrobial activity and chemotherapeutic potential of inorganic derivatives of 2-(4'-thiazolyl) benzimidazole {thiabendazole}: X-ray crystal structures of [Cu(TBZH)₂Cl]Cl·H₂O·EtOH and TBZH₂NO₃ (TBZH= thiabendazole). *J. Inorg. Biochem.* 98(6), 1023-1031. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2004.02.020>
- [37] F. A. Saad, H. A. El-Ghamry, M. A. Kassem (2019) Synthesis, structural characterization and DNA binding affinity of new bioactive nano-sized transition metal complexes with sulfathiazole azo dye for therapeutic applications. *Appl. Organomet. Chem.* 33(7), e4965. <https://doi.org/10.1002/aoc.4965>
- [38] S. Xie, A. I. Savchenko, M. Kerscher, R. L. Grange, E. H. Krenske, J. R. Harmer, M. J. Bauer, N. Broit, D. J. Watters, G. M. Boyle, P. V. Bernhardt, P. G. Parson, P. Comba, L. R. Gahan, C. M. Williams (2018) Heteroatom-interchanged isomers of lissoclinamide 5: copper(II) complexation, halide binding, and biological activity. *Eur. J. Org. Chem.* 12, 1465-1476. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201701659>
- [39] M. Devereux, D. O. Shea, A. Kellett, M. McCann, M. Walsh, D. Egan, C. Deegan, K. Kędziora, G. Rosair, H. Müller-Bunz (2007) Synthesis, X-ray crystal structures and biomimetic and anticancer activities of novel copper(II)benzoate complexes incorporating 2-(4'-thiazolyl)benzimidazole (thiabendazole), 2-(2-pyridyl) benzimidazole and 1,10-phenanthroline as chelating nitrogen donor ligands. *J. Inorg. Biochem.* 101(6), 881-892. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2007.02.002>
- [40] C. A. Bolos, K. T. Papazisis, A. H. Kortsaris, S. Voyatzi, D. Zambouli, D. A. Kyriakidis (2002) Antiproliferative activity of mixed-ligand dien-Cu(II) complexes with thiazole, thiazoline and imidazole derivatives. *J. Inorg. Biochem.* 88(1), 25-36. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(01\)00344-0](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(01)00344-0)
- [41] S. I. Orsyk, O. O. Zholob, V. V. Bon, V. V. Nikulina, V. V. Orsyk, T. V. Nikolaienko, L. V. Garmanchuk, Y. L. Zborovskii, G. M. Tolstanova, N. N. Khranovskaya, V. I. Pekhnyo, M. V. VoVk (2015) Novel chelate of Co(II), Ni (II), Cu(II), Pd(II) derived from *anti*- and *syn*-isomers of 2-(2-aminothiazole-4-yl)-2 hydroxyiminoacetic acid with *pro*-/antiproliferative actions on endothelial cells. *Polyhedron* 85, 208-220. <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2014.08.034>

- [42] A. V. Artem'ev, D. G. Samsonenko, O. V. Antonova (2018) CuI-based coordination polymers with 2-thiazolyl sulfide ligands: First examples. *Polyhedron*, 151, 171-176. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.05.045>
- [43] F. Karipcin, E. Kabalcilar, S. Ilican, Y. Caglar, M. Caglar (2009) Synthesized some 4-(2-thiazolylazo)resorcinol complexes: Characterization, thermal and optical properties. *Spectrochim. Acta A*, 73(1), 174-180. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2009.02.012>
- [44] Y.-C. Bai, C. Zhang, C.-J. Fang, C.-H. Yan (2010) Logic information communication in a fluorescent molecular switch. *Chem. Asian J.* 5(8) 1870-1874. <https://doi.org/10.1002/asia.201000105>
- [45] N. Meundaeng, A. Rujiwatra, T. J. Prior (2017) Copper coordination polymers constructed from thiazole-5-carboxylic acid: Synthesis, crystal structures, and structural transformation. *J. Solid State Chem.* 245, 138-145. <https://doi.org/10.1016/j.jssc.2016.10.009>
- [46] A. Rossin, G. Tuci, G. Giambastiani, M. Peruzzini (2014) 1D and 2D Thiazole-based copper(II) coordination polymers: synthesis and applications in carbon dioxide capture, *ChemPlusChem*, 79(3), 406-412. <https://doi.org/10.1002/cplu.201300360>
- [47] A. Rossin, B. Di Credico, G. Giambastiani, L. Gonsalvi, M. Peruzzini, G. Reginato (2011) Coordination chemistry of thiazole-based ligands: New complexes generatina 3D hydrogen-bonded architectures. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2011(4) 539-548. <https://doi.org/10.1002/ejic.201000928>
- [48] C.-Y. Su, M. D. Smith, A. M. Goforth, H.-C. zur Loye (2004) A three-dimensional, noninterpenetrating metal-organic framework with the moganite topology: a simple $(4^2 6^2 8^2) (4.6^4.8)_2$ net containing two kinds of topologically nonequivalent points. *Inorg. Chem.* 43(22), 6881-6883. <https://doi.org/10.1021/ic048812+>
- [49] P. Comba, L. R. Gahan, G. Haberhauer, G. R. Hanson, C. J. Noble, B. Seibold, A. L. van den Brenk, (2008) Copper(II) coordination chemistry of westiellamide and its imidazole, oxazole, and thiazole analogues. *Chem-Eur. J.* 14(14), 4393-4403. <https://doi.org/10.1002/chem.200701778>
- [50] P. V. Bernhardt, P. Comba, D. P. Fairlie, L. R. Gahan, G. R. Hanson, L. Lötzbeyer (2002) Synthesis and structural properties of patellamide a derivatives and their copper(II) compounds. *Chem-Eur. J.* 8(7), 1527-1536. [https://doi.org/10.1002/1521-3765\(20020402\)8:7<1527::AID-CHEM1527>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20020402)8:7<1527::AID-CHEM1527>3.0.CO;2-F)
- [51] C. S. Tsang, C.-C. Yee, S.-M. Yiu, W.-T. Wong, H.-L. Kwong (2014) Single-, double-and triple-stranded helical metal complexes of chiral tetradentate pyridyl-thiazole ligands: Stereoselective synthesis, spectroscopic properties and structural characterization. *Polyhedron*, 83, 167-177. <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2014.05.062>
- [52] S. J. Bullock, L. P. Harding, M. P. Moore, A. Mills, S. A. F. Piela, C. R. Rice, L. Tows-Andrews, M. Whitehead (2013) Synthesis of ligands containing N-oxide donor atoms and their assembly into metallocupramolecular structures. *Dalton T.* 42(16), 5805-5811. <http://dx.doi.org/10.1039/c3dt00090g>
- [53] J. C. Jeffery, T. Riis-Johannessen, C. J. Anderson, C. J. Adams, A. Robinson, S. P. Argent, M. D. Ward, C. R. Rice (2007) Localization and delocalization in a mixed-valence dicopper helicate. *Inorg. Chem.* 46(7), 2417- 2426. <https://doi.org/10.1021/ic061504m>
- [54] T. Riis-Johannessen, J. C. Jeffery, A. P. H. Robson, C. R. Rice, L. P. Harding (2005) Solution and solid-state complexes of the potentially tetradentate pyridyl-thiazole ligand 6,6'-bis (4-methylthiazol-2-yl)-2, 2'-bipyridine with Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} , Cd^{II} , Hg^{II} , Cu^{I} and Ag^{I} . *Inorg. Chim. Acta.* 358(9), 2781-2798. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ica.2005.03.002>
- [55] C. J. Baylies, T. Riis-Johannessen, L. P. Harding, J. C. Jeffery, R. Moon, C. R. Rice, M. Whitehead, (2005) Allosteric-Controlled Metal Specificity of a Ditopic Ligand. *Angew. Chem. Int Edit.* 44(42), 6909-6912. <https://doi.org/10.1002/anie.200502571>
- [56] C. R. Rice, S. Wörl, J. C. Jeffery, R. L. Paul, M. D. Ward (2000). Pyridyl-thiazoles as a new class of ligand for metallocupramolecular chemistry: formation of double and triple helicates with Cu(II). *Chem. Commun.* 2000(16), 1529-1530. <https://doi.org/10.1039/b004319m>

- [57] K. J. Al-Adilee, S. Adnan (2017) Synthesis and spectral properties studies of novel heterocyclic mono azo dye derived from thiazole and pyridine with some transition complexes. *Orient J. Chem.* 33(4), 1815-1827. <http://dx.doi.org/10.13005/ojc/330426>
- [58] K. J. Al-Adilee, A. K. Abass, A. M. Taher (2016) Synthesis of some transition metal complexes with new heterocyclic thiazolyl azo dye and their uses as sensitizers in photo reactions. *J. Mol. Struct.* 1108, 378-397. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.11.038>
- [59] N. Meundaeng, A. Rujiwatra, T. J. Prior (2016) Polymorphism in metal complexes of thiazole-4-carboxylic acid. *Transit. Metal Chem.* 41(7), 783-793. <https://doi.org/10.1007/s11243-016-0079-7>
- [60] T. Huxel, S. Leone, Y. Lan, S. Demeshko, J. Klingele (2014) 2-Amino-4-(2-pyridyl) thiazole as chelating ligand: a dinuclear oxido-bridged ferric complex and mononuclear 3d metal complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2014(19), 3114-3124. <http://dx.doi.org/10.1002/ejic.201400041>
- [61] M. B. Ummathur, D. K. Babu, K. Krishnankutty (2014) Heteroarylazo derivatives of cyclohexane-1,3-dione and their metal complexes. *J. Serb. Chem. Soc.* 79(3), 303-311. <https://doi.org/10.2298/JSC121227042U>
- [62] R. Menzel, D. Weiß, E. Täuscher, R. Beckert, H. Görls (2012) Formation, X-ray structure and magnetic properties of two carboxy-bridged copper(II) complexes with tridentate bipyridine-and phenanthroline-based 1,3-thiazoles ligands. *Inorg. Chem. Commun.* 18, 65-68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.inoche.2012.01.011>
- [63] S. S. Chavan, V. A. Sawant (2010) Synthesis, structural characterization, thermal and electrochemical studies of Mn(II), Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes containing thiazolylazo ligands. *J. Mol. Struct.* 965(1-3), 1-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2009.11.010>
- [64] S. Saydam, E. Yilmaz (2006) Synthesis, characterization and thermal behavior of 4-chloromethyl-2-(2-hydroxybenzylidenehydrazino)thiazole and its complexes with Cr(III), Co(II), Ni(II) and Cu(II). *Spectrochim. Acta A* 63(2), 506-510. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2005.05.037>
- [65] S. Saydam, E. Yilmaz (2005) Synthesis, characterization, and thermal behavior of 4-chloromethyl-2-(2-hydroxynaphthylidenehydrazino)thiazole and its complexes with Cr(III), Co(II), Ni(II), and Cu(II). *Synth. React. Inorg. M.* 35(10), 767-771. <https://doi.org/10.1080/15533170500359430>
- [66] M. M. Omar, G. G. Mohamed (2005) Potentiometric, spectroscopic and thermal studies on the metal chelates of 1-(2-thiazolylazo)-2-naphthalenol. *Spectrochim. Acta A*, 61(5), 929-936. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2004.05.040>
- [67] J.-G. Liu, J.-J. Nie, D.-J. Xu, Y.-Z. Xu, J.-Y. Wu, M. Y. Chiang (2001) Dichloro(2,2'-diamino-4,4'-bi-1,3-thiazoleN³,N^{3'})copper(II). *Acta Crystallogr. C.* 57(4), 354-355. <https://doi.org/10.1107/S0108270100020163>
- [68] V. C[acaron]rcu, M. Negoiu, T. Rosu, L. Stoicescu, R. Georgescu (2000) Synthesis and EPR Characterization of a series of 2,2'-diamino-4,4'-bithiazole and 2,2'-bis (acetamido)-4,4'-bithiazole copper(II) complexes. *Synth. React. Inorg. M.* 30(9), 1653-1666. <http://dx.doi.org/10.1080/00945710009351859>
- [69] C. Bolos, P. C. Christidis, G. Will, L. Wiehl (1996) Synthesis and characterisation of Cu(II) complexes with the 2-acetamido-N-(4-methyl-2-thiazolyl) (amtz) ligand. The crystal structure of [Cu(amtz)₂H₂O](NO₃)₂. *Inorg. Chim. Acta.* 248(2), 209-213. [https://doi.org/10.1016/0020-1693\(95\)05010-8](https://doi.org/10.1016/0020-1693(95)05010-8)