

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
CURSO SUPERIOR DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

ARIEL COLAÇO DE OLIVEIRA

**ESTUDO ESPECTROSCÓPICO DA INTERAÇÃO ENTRE Cu(II) E O
LIGANTE 6-CARBÓXI-4-(3-NITROFENIL)-IMIDAZO-[4,5-c]-4,5,6,7-
TETRAIDROPIRIDINA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO II

APUCARANA

2017

ARIEL COLAÇO DE OLIVEIRA

**ESTUDO ESPECTROSCÓPICO DA INTERAÇÃO ENTRE Cu(II) E O
LIGANTE 6-CARBÓXI-4-(3-NITROFENIL)-IMIDAZO-[4,5-c]-4,5,6,7-
TETRAIDROPIRIDINA**

Trabalho de Conclusão de Curso II
apresentado ao curso Superior de Licenciatura
em Química, da Universidade Tecnológica
Federal do Paraná, Câmpus Apucarana, como
requisito parcial para aprovação na disciplina
de TCC 2.

Orientador: Profa. Dra. Lilian Tatiani Dusman
Tonin

APUCARANA

2017

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Lilian Tatiani Dusman Tonin
Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Orientador

Prof. Dr. Alessandro Francisco Martins
Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Membro

Prof. Dr. Johny Paulo Monteiro
Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Membro

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade, pelas dificuldades, pelo aprendizado e pela alegria de concluir mais uma etapa em minha vida.

Em especial agradeço a Saudosa Dona Zoraide, que é a pessoa que possuo mais gratidão por ter passado em minha vida. Sem ela não estaria aqui e não seria a pessoa que me tornei. Fico lisonjeado em poder agradecê-la, pois é o mínimo que posso fazer atualmente, porém triste, pois se pudesse queria ela ao meu lado para vencermos juntos.

A minha família, dentre eles meu Pai, minha irmã Laura e principalmente meu irmão Felipe, que no momento mais difícil esteve ao meu lado, me auxiliando e me apoiando, principalmente nos estudos. Posso dizer tranquilamente, que estou aqui por sua causa e para você.

Ao Joaquim, Lu, Juliano, Guete, Daiane, Ariagna, Digão, Peba, Anderson, Denis, Bari, Testão, Diego (zebra), Felipe (Oliver), Leandro (Popó) e a todos os outros amigos que não me recordo momentaneamente, essa vitória compartilho com vocês, pois vocês sempre compartilharam suas vitórias comigo e principalmente suas famílias quando a minha não esteve presente.

Ao irmão Je e família, que me deram suporte desde a chegada nesta cidade. Sendo mais uma família que Deus colocou em meu caminho, se tornando a minha família, me orientando e ensinando diariamente. Sou muito grato por tê-los em minha vida.

Agradeço a minha “menina” Thiele, pela paciência e principalmente pela cumplicidade que temos para com o outro. Que Deus possa continuar nos abençoando nessa caminhada, que é apenas o começo.

Ao casal Ariadne e Guilherme, que nesses últimos anos fizeram parte da minha vida, ajudando-me muito. Sou grato a vocês.

Ao Leandro, Ariana e família de Santa Cruz do Rio Pardo, que foi meu auxílio quando precisei de refúgio. Sou muito grato a todos.

Ao meu tio Colaço, pois desde criança nos ensinou a sermos homens, sendo nosso auxílio quando criança até atualmente, fazendo não só seu papel de tio, mas de pai.

A tia Nilse, que foi mais que uma mãe, e sempre deu enfoque da necessidade do estudo. Escrevo lembrando do seu sorriso tia, só tenho palavras de agradecimento. Obrigado de coração!

À minha orientadora Prof.^a Dr.^a Lilian Tatiani Dusman Tonin pela sua orientação, pelos seus ensinamentos, pela sua paciência e por me ensinar a estudar. Muito obrigada, sem sua orientação esse trabalho não seria possível.

Ao Professor Rafael Block pelo aprendizado ao longo desses quatro anos, sem o senhor esse trabalho não teria se iniciado e não teria obtido êxito, pela paciência e pelos ensinamentos.

Ao Professor Alessandro Martins e Professor Elton Bonafé, pela paciência, ensinamentos e principalmente por nos mostrar que o caminho é árduo, porém alcançável.

A todos os professores da UTFPR por todos os ensinamentos profissionais e de vida que me transmitiram em especial as professoras. Dra. Alessandra Machado Baron, Dra. Patrícia Salomão Garcia por sempre estarem dispostas a me ajudar. Muito obrigado as duas por tudo de bom que acrescentaram em minha vida.

A todos meus amigos da licenciatura em Química e da UTFPR, em especial aos que acompanharam de perto minhas alegrias e frustrações: Ana Beatriz, Ana Carla, Meiri, Brayan, Katlyn, Orivaldo, Giuseppe Luppi (o Cowboy de SP), Cauê, Moisés (Momo), Goiás (maregga), Vinícius (podrão), Régis muito obrigado por fazerem parte da minha vida.

³⁰ Os jovens se cansarão e se fatigarão, e os moços certamente cairão;

³¹ Mas os que esperam no Senhor renovarão as forças, subirão com asas como águias; correrão, e não se cansarão; caminharão, e não se fatigarão.

Isaías 40: 30-31

RESUMO

OLIVEIRA, A, C. Estudo espectroscópico da interação entre Cu(II) e o ligante 6-carbóxi-4-(3-nitrofenil)-imidazo-[4,5-c]-4,5,6,7-tetraidropiridina. Trabalho de Conclusão de Curso – Curso Superior em Licenciatura em Química, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Apucarana, 2017.

RESUMO: O estudo dos compostos de coordenação é de suma importância para o entendimento de suas aplicações, em qualquer área, principalmente na medicina. Estes compostos possuem centros metálicos e ligantes, intitulando essa junção de complexos metálicos. Compostos contendo o núcleo imidazol, naturais e sintéticos são relatados por possuírem um amplo número de atividades biológicas e farmacológicas. A síntese de complexos entre o metal cobre e compostos que possuem o núcleo imidazol e a avaliação de suas atividades biológicas, tem sido amplamente relatada na literatura. O presente trabalho apresenta a síntese de um novo complexo, sintetizado a partir do perclorato de cobre e o composto 6-carbóxi-4(3-nitrofenil)-imidazo-[4,5-c]-4,5,6,7-tetraidropiridina. O derivado imidazol foi sintetizado a partir da reação de Pictet-Spengler da L-histidina com o 3-nitrobenzaldeído e caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C . O complexo de Cu(II) foi caracterizado por mediadas condutimpétricas, espectroscopia na região do infravermelho e espectroscopia na região do UV/Vis, revelando que a complexação ocorreu pelo nitrogênio (N1) do núcleo imidazol.

Palavras-chave: Complexo. Imidazol. Síntese.

ABSTRACT

OLIVEIRA, A, C. Spectroscopic study of the interaction between Cu(II) and the 6-carboxy-4-(3-nitrophenyl)imidazo[4,5-c]-4,5,6,7-tetrahydropyridine linker. Work Course Conclusion II. Federal Technological University of Paraná. Apucarana, 2017.

ABSTRACT: Coordination chemistry study is important for understanding your applications in any area, especially in medicine. These compounds have metal centers and linkers, entitling such junction of metal complexes. Natural and synthetic imidazole containing compounds are reported to possess a wide range of biological and pharmacological activities. The synthesis of complexes between copper metal and compounds that possess the imidazole nucleus and the evaluation of their biological activities has been widely reported in the literature. The present work presents the synthesis of a new complex synthesized from copper perchlorate and 6-carboxy-4-(3-nitrophenyl)imidazo [4,5-c] -4,5,6,7- Tetrahydropyridine. The imidazole derivative was synthesized from the Pictet-Spengler reaction of L-histidine with 3-nitro-benzaldehyde and characterized by ^1H and ^{13}C NMR. The Cu(II) complex was characterized by conductivity, spectroscopy in the infrared region and spectroscopy in the UV / Vis region, revealing that the complexation occurred by the nitrogen (N1) of the imidazole nucleus.

Keywords: Complex. Imidazole. Synthesis.

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1- Estrutura do imidazol. 11
- Figura 2 - Estrutura dos azóis 15
- Figura 3 – Distribuição da densidade eletrônica do grupo imidazol. 16
- Figura 4 – Núcleo imidazol presente na adenina, guanina e histidina. 16
- Figura 5 – Núcleo imidazol presente em produtos naturais. 17
- Figura 6 - Estrutura do SKF 86002. 17
- Figura 7 - Estrutura do DNA com íons Ag⁺ em azul. 19
- Figura 8 – Estrutura do Cu(II) mono e bistiossemicarbazonas. 20
- Figura 9 – Primeiro complexo de Cu(II) efetuado o teste de atividade antitumoral. 21
- Figura 10 – Estrutura das Casiopeínas. 21
- Figura 11 – Estruturas de anéis substituídos da fenantrolina. 22
- Figura 12 – Estrutura dos complexos de Cobre com imidazol a)Cu(Hsalen)Im]ClO₄, (b) [Cu(3,5Brsalen)Im]ClO₄, (c) [Cu(3,5Br4MeOsalen)Im]ClO₄. 23
- Figura 13 - Estrutura do composto 3-NIMDZ-H. 24
- Figura 14 - Preparação do composto 3-NIMDZ-H. Condições: a) 3-Nitrobenzaldeido, Etanol, Na₂CO₃, refluxo , 7 hs. 27
- Figura 15 - Proposta mecanística para síntese de imidazo[4,5-c]4,5,6,7-tetraidropiridina via reação de Pictet-Spengler. 28
- Figura 16 – Espectro de RMN ¹H (300 MHz) em DMSO-d₆do 3-NIMDZ-H. 28
- Figura 17 – Expansão do espectro de RMN ¹H (300 MHz) em DMSO-d₆ do 3-NIMDZ-H. 29

Figura 18 - Dados de RMN ^{13}C (75,5 MHz) em DMSO-d_6 para o 3NIMDZ-H.	29
Figura 19 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz) em DMSO-d_6 para o composto 3NIMDZ-H.	30
Figura 20 - 3NIMDZ-H	32
Figura 21 - Relação cátion/ânion. (a) relação 1:1 e (b) relação 1:2.	32
Figura 22 – Espectros de absorção na região do UV-VIS.	34
Figura 23 – Geometria octaédrica do $[\text{Cu}(\text{3NIMDZ-H})(\text{OH}_2)_5]^{2+}$	34
Figura 24 – Espectros de absorção na região do UV-VIS e deconvolução.	36
Figura 25 – Espectro de absorção na região do infravermelho do 3NIMDZ-H.	37
Figura 26 – Espectros de absorção na região do infravermelho do 3NIMDZ com HCl.	38
Figura 27 – Espectros de absorção na região do infravermelho do 3NIMDZ com excesso de HCl.	38
Figura 28 – Interação entre o hidrogênio da amina e o oxigênio do ácido carboxílico.	39
Figura 29 – Espectros de absorção na região do infravermelho do 3NIMDZ e o $[\text{Cu}(\text{3NIMDZ-H})(\text{OH}_2)_5]^{2+}$.	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados de RMN ^1H para o 3NIMDZ-H.	30
Tabela 2 - Dados de RMN ^{13}C para 3NMIDZ-H	31
Tabela 3 - Valores de absorvidade molar e atribuições.	35

LISTA DE ABREVIATURAS

CO	Catecol Oxidase
Cu(II)	Cobre (II)
[Cu(HSalem)Im]ClO ₄	Perclorato de N-(etilenodiamina) salicilidenoiminatoimidazolcobre(II)
[Cu(3,5-BrSalen)Im]ClO ₄	Perclorato de N-(etilenodiamina)-3,5-dibromosalicilidenoiminatoimidazolcobre(II)
[Cu(3,5Br4meOSalen)Im]ClO ₄	Perclorato de N-(etilenodiamina)-3,5-dibromosalicilidenoiminatoimidazolcobre(II)
<i>d</i>	Dupleto
DNA	Ácido desoxirribonucleico.
EtOH	Etanol
GAO	Galactose Oxidase
H ₂ O	Água
<i>m</i>	Multiplete
MeOH	Metanol
NH ₃	Amônia
pKa	Potencial de acidez
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<i>s</i>	Simpleto
SOD	Superóxido Dismutase
SKF 86002	6-(4-Fluorofenil)-2,3-diidro-5(-4-piridinil)imidazo[2,1-b]tiazol-diidrocloro
3NIMDZ-H	6-carbóxi-4-(3-nitrofenil)-imidazo[4,5,c]-4,5,6,7-tetraidropiridina
UV	Ultravioleta
KBr	Brometo de Potássio

Sumário

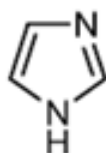
1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
	OBJETIVO GERAL	13
	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3	REFERENCIAL TEÓRICO	14
	3.1 PROPRIEDADES DE COMPOSTOS CONTENDO O GRUPO IMIDAZOL	14
	3.2 CENTRO METÁLICO COBRE	18
	3.3 POTENCIALIDADES DO COBRE(II) E LIGANTE IMIDAZOL NAS AÇÕES ANTITUMORAIS	19
4	METODOLOGIA	24
	4.1 MATERIAIS	24
	4.2 METODOLOGIA	24
	4.2.1 SÍNTESE DO COMPOSTO 6-CARBÓXI-4-(3-NITROFENIL)-IMIDAZO-[4,5-C]-4,5,6,7-TETRAIDROPIRIDINA (3-NIMDZ-H)	24
	4.2.2 CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 3-NIMDZ-H	25
	4.2.3 SÍNTESE DO COMPLEXO 3NIMDZ-H COM CU(II)	25
	4.2.4 CONDUTIVIDADE	25
	4.2.5 ESPECTROCOPIA NO INFRAVERMELHO	25
	4.2.6 ESPECTROSCOPIA UV/VISÍVEL	26
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
	5.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 3-NIMDZ-H	27
	5.2 CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO POR CONDUTIMETRIA	31
	5.3 CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO POR ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO E UV/VIS	33
	5.3.1 UV/ VIS	33
	5.3.2 INFRAVERMELHO – IR	36
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
	REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

O estudo da química de coordenação é importante para o entendimento de suas aplicações, em qualquer área, principalmente na medicina. Estes compostos possuem centros metálicos e ligantes, intitulando essa junção de complexos metálicos. O metal desempenha o papel de receptor de elétrons e o ligante um doador, conhecidos respectivamente, como ácido e base de Lewis.

O imidazol (Figura 1) é um importante grupo na área da química devido as suas várias aplicações, pois está presente nos compostos biológicos como adenina, guanina e histidina, em produtos naturais como no oiridina e a pilacorpina, em fármacos como 6-(4-fluorofenil)-2,3-diidro-5-(4-piridinil)imidazo[2,1-*b*]tiazol-diidrocloroeto, conhecido usualmente como SKF 86002, um composto anti-inflamatório, além de agentes citotóxicos, antimalárico, antileishmaniose, entre outros.

Figura 1- Estrutura do imidazol.



Fonte: Autoria própria.

O cobre foi descoberto há muito tempo e é empregado de diversas formas. É um metal de transição primordial ao ser humano, sendo necessária a ingestão deste diariamente (5 mg), pois sua falta pode acarretar problemas no organismo. É facilmente encontrado em nossa alimentação diária, como por exemplo, a carne vermelha e a noz.

Este metal tem sua função biológica, estrutural ou funcional diretamente relacionada às suas enzimas, nomeadas cuproenzimas, sendo diretamente dependentes do cobre.

A junção do metal cobre com ligantes contendo o núcleo imidazol é amplamente relatada na literatura, tanto sua síntese como suas atividades biológicas, como por exemplo, a antitumoral.

A partir destas informações, este trabalho tem a finalidade de sintetizar e caracterizar o complexo formado pela interação do Cu(II) com o ligante contendo o grupo imidazol, sintetizado a partir da L-histidina, intitulado 3-NIMDZ-H.

2 OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Sintetizar e caracterizar o complexo formado pela interação do Cu(II) com o composto 3-NIMDZ-H [6-carbóxi-4-(3-nitrofenil)-imidazo[4,5-c]-4,5,6,7-tetraidropiridina].

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar e caracterizar por RMN ^1H e ^{13}C o composto 3NIMDZ-H.
- Sintetizar o complexo $[\text{Cu}(\text{OH}_2)_5(3\text{-NIMDZ-H})](\text{ClO}_4)_2$.
- Caracterizar o complexo por condutimetria em solução;
- Caracterizar o complexo por espectroscopia na região do Infravermelho e UV/VIS.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

A busca de novos métodos e materiais tanto de cunho tecnológico como biológico tem sido grande propulsora de pesquisas na área química, contribuindo assim, para estudos de compostos de coordenação e seu largo campo de atuação, principalmente, por sua estabilização de íons metálicos em variados estados de oxidação¹⁻².

Estudar a química de coordenação e conseqüentemente as características desses complexos é de suma importância para o entendimento de sua atividade biológica e seu desenvolvimento, tendo em vista sua aplicação medicinal. As características a serem avaliadas para futuro uso medicinal são: tipos e números de ligantes, geometria de coordenação, força das ligações, estado de oxidação, potencial redox, etc³.

Compostos de coordenação possuem um ou mais centros metálicos e ligantes nos quais estão ligados, sendo estes íons, átomos ou moléculas, intitulado complexos metálicos⁴.

Usualmente designa ao ligante deste complexo o papel de doador de elétrons e para o metal a função de receptor de elétrons, ou seja, uma base e um ácido de Lewis conseqüentemente⁵.

De acordo com o perfil do ligante, isto é, de seus átomos doadores com caráter σ ou π tem-se modificações nos orbitais do metal. Como por exemplo, o nitrogênio e oxigênio do NH_3 e H_2O tem caráter σ e os ligantes NO e CO tem caráter π . Cada qual com sua particularidade, isto é, suas propriedades e distorções provocadas no centro metálico⁶.

3.1 PROPRIEDADES DE COMPOSTOS CONTENDO O GRUPO IMIDAZOL

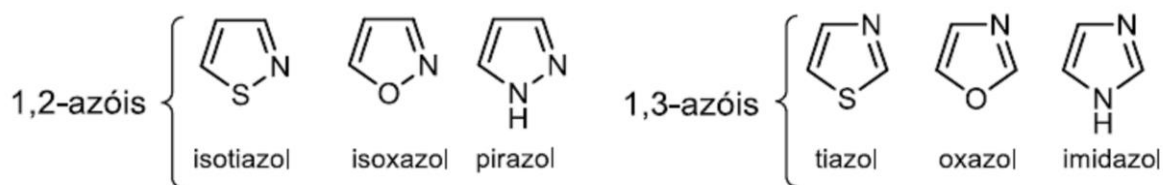
Os químicos sempre estão à procura de novos compostos através de transformações sintéticas, dentre estes compostos estão as estruturas

heterocíclicas. Estas estruturas são encontradas em compostos como vitaminas, medicamentos, produtos naturais, biomoléculas, pesticidas e outros compostos biologicamente ativos, sendo estes uma “peça” fundamental em seus respectivos grupos.

Atualmente, estima-se que os heterocíclicos englobam mais da metade dos compostos orgânicos conhecidos, acentuando ainda mais a sua importância na química sintética, ou seja, na química orgânica⁷.

Mesmo sendo tão abrangente, tem-se uma classe de heterocíclicos que se destacam, conhecido como azóis. Estes compostos constituem de um nitrogênio ou outro heteroátomo nas posições 1,2 ou 1,3 em um anel de cinco membros, como mostrado na Figura 2 abaixo:

Figura 2 - Estrutura dos azóis

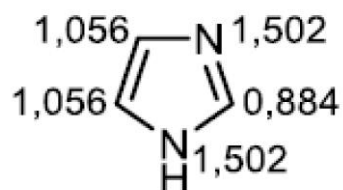


Fonte: MURTHY *et al.* (2010)⁸.

O presente trabalho foi realizado com o grupo imidazol, de suma importância na área química, biológica, farmacológica e medicinal, devido suas diversas aplicações, sendo uma delas o desenvolvimento de complexos com atividades antitumorais⁸.

O imidazol compõe em sua estrutura uma amina aromática e dois átomos de nitrogênio, contribuindo estes com a aromaticidade e ionização do mesmo, tendo um pK_a de aproximadamente 7. Na Figura 3 percebe-se a influência dos átomos de nitrogênio em sua estrutura, mostrando a densidade eletrônica da molécula.

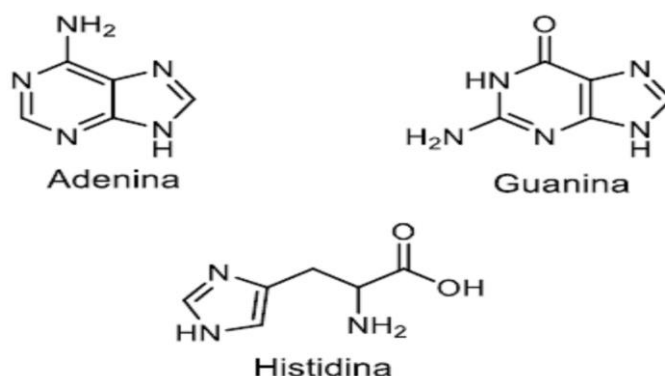
Figura 3 – Distribuição da densidade eletrônica do grupo imidazol.



Fonte: EICHER e HAUPTMANN, (2003)⁹.

Como citado anteriormente, o grupo imidazol está presente em vários processos biológicos importantes, como pode ser visto na Figura 4 abaixo, no qual está presente nas bases nitrogenadas, adenina, guanina e histidina.

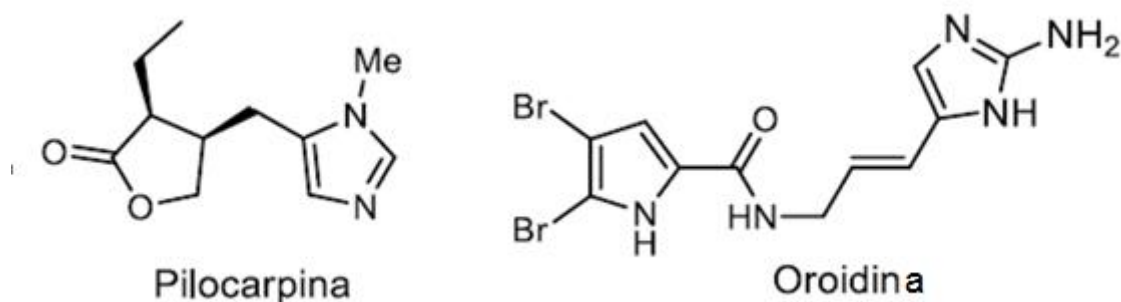
Figura 4 – Núcleo imidazol presente na adenina, guanina e histidina.



Fonte: NELSON e COX. (2004)¹⁰.

Este núcleo é encontrado em produtos naturais, como a pilocarpina, usada em colírios para o tratamento de glaucoma e oroidina, encontrada em esponjas marinhas (Figura 5).

Figura 5 – Núcleo imidazol presente em produtos naturais.

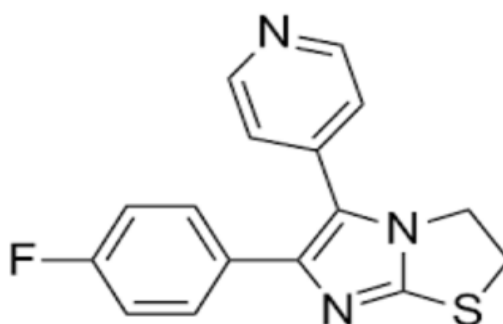


Fonte: RASAPALLI et al., (2013)¹¹

Em fármacos, o núcleo imidazol está presente nos antiinflamatórios, como o exemplo do fármaco SKF 86002 (Figura 6), em agentes citotóxico, antimalárico e antileishmaniose, em remédios para hipertensão e gastrite, entre outros.

Devido às potencialidades do imidazol, o trabalho tem enfoque no seu núcleo, buscando associá-lo com o Cu(II), visando o aumento de suas propriedades biológicas.

Figura 6 - Estrutura do SKF 86002.



Fonte: Autoria própria.

3.2 CENTRO METÁLICO COBRE

Dentre várias áreas existentes na química, como, orgânica, físico-química e analítica, por exemplo, existe uma área científica praticamente recente, conhecido como química bioinorgânica. Esta ciência tem como objetivo o estudo e o papel dos metais inseridos em sistemas vivos.

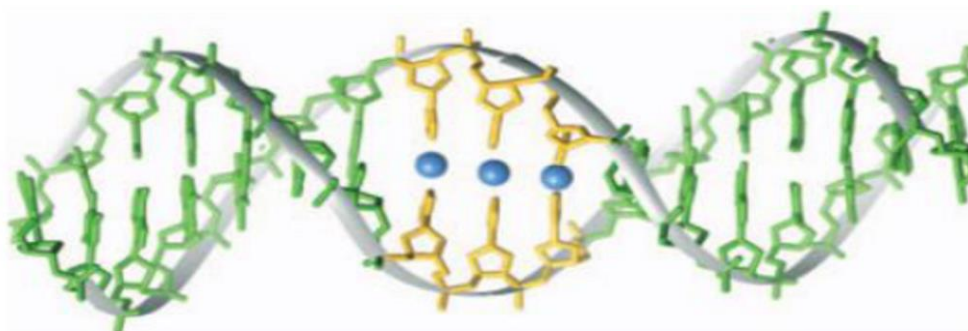
A partir destes e outros estudos, percebe-se um enorme número de metais indispensáveis para a vida, sendo essenciais. A falta destes provoca disfunções ou até mesmo debilita alguma função orgânica. Dentre esses elementos tem-se o Na, Mg, K, Fe, Cu, Ca e Zn, cada qual com sua função específica no organismo¹⁵.

O cobre é um dos metais mais antigos, sendo empregado em diversas formas e responsável pela evolução de inúmeras civilizações. Foi o primeiro metal utilizado pelo homem e encontrado na terra em forma de cobre nativo, ou seja, metal puro, em seu estado metálico. Sua falta pode acarretar irregularidades no fígado, anemias secundárias e enfraquecimento das artérias¹⁶. É encontrado em carnes, vegetais, cereais, nozes e frutos do mar, sendo este alimento digerido no aparelho digestivo e distribuído para os tecidos, glóbulos, soros e fígado, nomeando-se esse processo de fluxo normal de cobre.

Os complexos podem atuar como modelos estruturais de enzimas. Estima-se que, pela semelhança entre o composto biomimético e sua enzima, pode-se utilizar como modelo no desenvolvimento de fármacos ou novos materiais.

Os complexos metálicos podem interagir de diferentes maneiras com o DNA (Figura 7) como: interações de cavidade, que são as de menores efetividades; interações externas sendo estas eletrostáticas e compostos carregados positivamente; covalente, como o nome já supõe, se caracteriza pela ligação covalente às duplas fitas do DNA; e intercalações, que são grupos que interagem e se incluem entre dois pares de bases, alterando sua função. Geralmente possuem anéis policíclicos, aromáticos e planares.

Figura 7 - Estrutura do DNA com íons Ag^+ em azul.



Fonte: JOHANNSEN (2010)²⁴.

3.3 POTENCIALIDADES DO COBRE(II) E LIGANTE IMIDAZOL NAS AÇÕES ANTITUMORAIS

Neoplasia é o termo médico utilizado que denota crescimento relativamente autônomo dos tecidos²⁵. É uma expressão utilizada para um grupo de doenças, caracterizado pela perda do controle e propagação de um grupo de células. Este problema pode gerar um tumor benigno encapsulado, que leva a destruição dos tecidos adjacentes ou um tumor maligno não encapsulado, tendo seu crescimento rápido e propagação para várias regiões do corpo, ou seja, ocorre a metastização.

Estas metástases são a causa de 90% das mortes por câncer, sendo este um crescimento secundário proveniente do tumor originário.

O câncer é causado por anormalidades no material genético das células afetadas, isto é, são mutações nas sequências de DNA, como aberrações cromossômicas, translocações ou supressões e etc. É uma das doenças mais difíceis de tratar atualmente e responsável por cerca de 13% (7,4 milhões) de todas as mortes no mundo em 2004 e a estimativa é de 12 milhões em 2030²⁶.

A terapia e tratamento do câncer são baseados em cirurgia, radioterapia e quimioterapia, entretanto o resultado é apenas um pequeno prolongamento da vida do paciente²⁷.

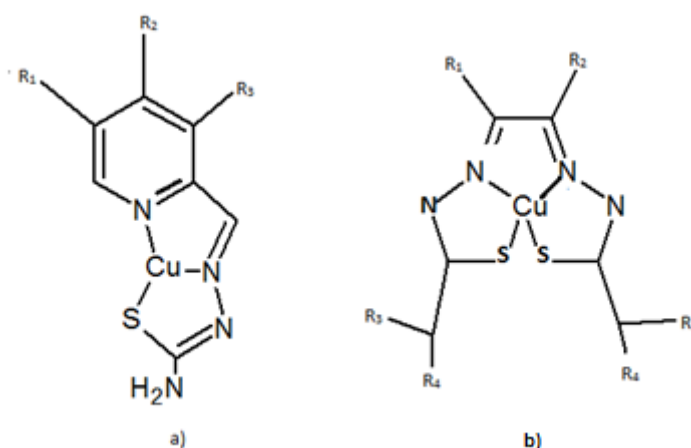
Bernett Rosenberg desvendou em 1965 que o complexo de platina, nomeado cis-[diamindicloroplatina(II)], inibiu o processo de divisão celular, porém não o crescimento de células da bactéria *Escherichia coli*. A partir deste relato, notou-se o

crescimento de pesquisas nessa área, procurando assim, agentes anticancerígenos entre complexos metálicos.

Em 1946, sais de cobres inorgânicos tinham ações antitumorais hepáticas em animais²⁹. Posteriormente foi observado que complexos de cobre foram mais ativos nessa inibição se comparado com sais inorgânicos. Outro ponto a favor do uso do cobre é seu largo espectro de atividade antitumoral e menor efeito secundário se comparado à platina, por biocompatibilidade³⁰ de acordo com a concentração adequada.

Um dos primeiros compostos a mostrarem atividade contra essas células malignas, conhecido como atividade antineoplásica foram as tiossemicarbazonas, sendo posteriormente sintetizados como monotiossemicarbazonas (a) e bistiossemicarbazona (b) como mostra a Figura 8 abaixo³¹.

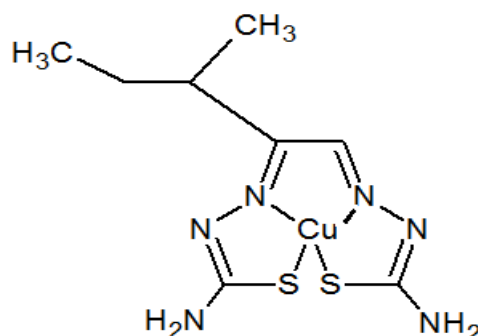
Figura 8 – Estrutura do Cu(II) mono e bistiossemicarbazonas.



Fonte: Petering e Van Giessen (1965)³¹.

Um dos primeiros compostos testado e analisado quanto sua ação antitumoral a partir de testes *in vivo* foi o 3-etoxi-2-oxibutiraldeido bistiossemicarbazona (Figura 9), sendo esta atividade relacionada às oxidações e reduções presente no cobre³¹.

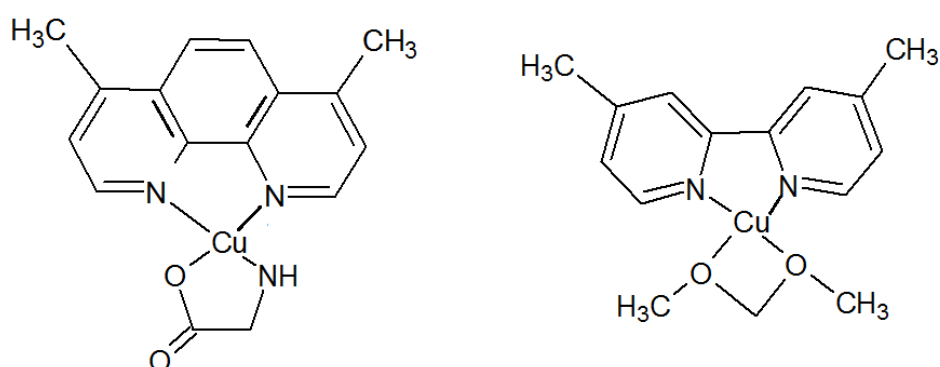
Figura 9 – Primeiro complexo de Cu(II) efetuado o teste de atividade antitumoral.



Fonte: Petering e Van Giessen (1965)³¹.

Pauling relatou em coautoria de um trabalho, que complexos de glicil-histidina associada com vitamina C, foram eficazes em alguns pacientes, revertendo completamente o quadro de osteossarcoma em alguns pacientes³². Dentre esses complexos encontram-se as casiopeínas (Figura 10), geralmente com a fórmula $[Cu(N-N)(O-O)]NO$, sendo estas avaliadas como agentes anticancerígenos. Seu mecanismo de ação baseia-se no dano oxidativo e perturbação da função mitocondrial, levando a disfunção deste e conseqüentemente a morte celular através de espécies reativas de oxigênio conhecida como ROS³³.

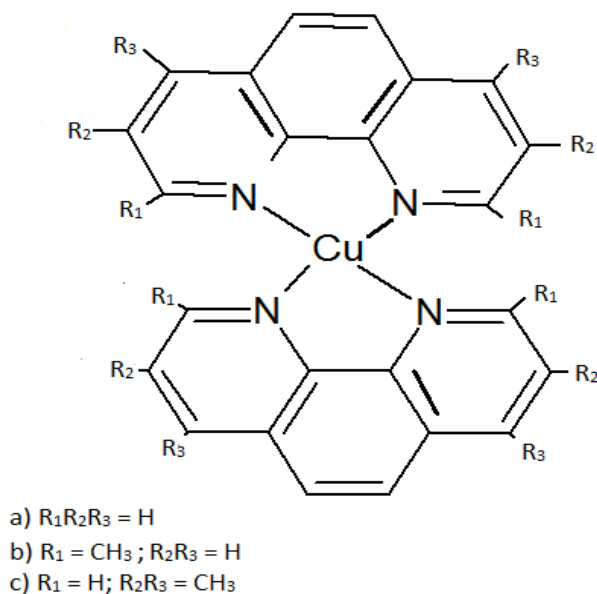
Figura 10 – Estrutura das Casiopeínas.



Fonte: Alemon et Al., (2007)³⁴.

Outros compostos que apresentaram atividades antitumorais *in vitro* e *in vivo* em roedores, foram as fenantrolinas substituídas com grupo metilo ou não substituídas (Figura 11)³⁵⁻³⁶.

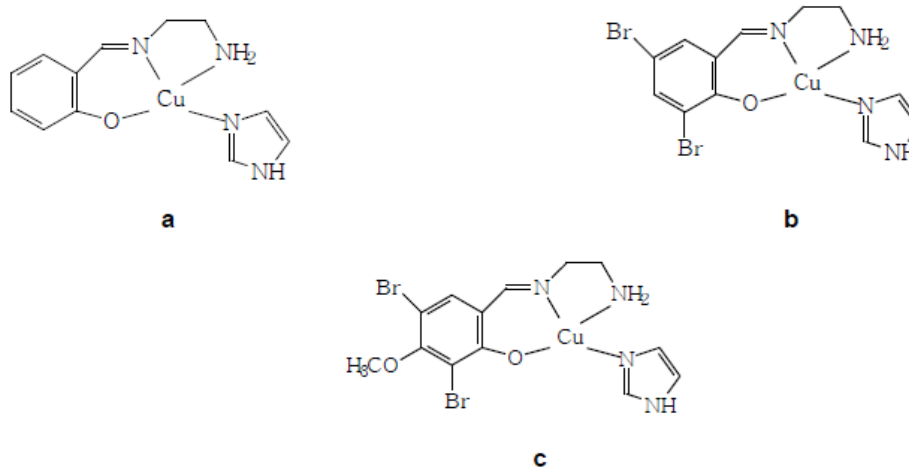
Figura 11 – Estruturas de anéis substituídos da fenantrolina.



Fonte: Gutteridge e Halliwell (1982)³⁵; Mohindru, Fisher e Rabinovitz (1983)³⁶.

Atualmente encontram-se relatados na literatura a síntese de compostos de coordenação de cobre e derivados contendo o núcleo imidazol, pois de acordo com Saczewski e colaboradores estes compostos provenientes do núcleo imidazol possuem atividades antitumorais *in vitro*, sintetizando séries de α -diimina e ligantes bidentados de benzimidazois (Figura 12), na tentativa de imitar o superóxido dismutase (SOD)³⁷.

Figura 12 – Estrutura dos complexos de Cobre com imidazol a) $\text{Cu}(\text{Hsalen})\text{Im}]\text{ClO}_4$, (b) $[\text{Cu}(3,5\text{Brsalen})\text{Im}]\text{ClO}_4$, (c) $[\text{Cu}(3,5\text{Br}4\text{MeOsalen})\text{Im}]\text{ClO}_4$.



Fonte: Paulo (2011)⁴¹.

Mediante essas afirmações, o presente trabalho tem o enfoque na preparação de um novo complexo de cobre com o ligante 6-carbóxi-4-(3-nitrofenil)-imidazo-[4,5-c]-4,5,6,7-tetraidropiridina, para que os derivados livre e complexo sejam posteriormente avaliados quanto a sua atividade antitumoral.

4 METODOLOGIA

4.1 MATERIAIS

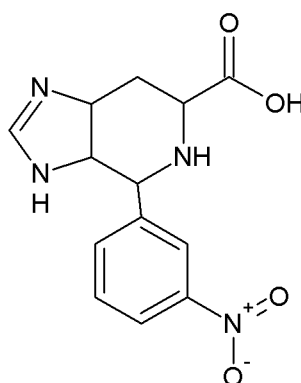
Os reagentes utilizados no trabalho foram: L-Histidina (Synth), 3-Nitrobenzaldeído (Vetec), Carbonato de Sódio (Synth), Metanol HPLC (Panreac), Etanol HPLC (Panreac), N,N-Dimetilformamida PA (Maia) e Perclorato de hexaaquocobre(II) (Sigma).

4.2 METODOLOGIA

4.2.1 Síntese do composto 6-carbóxi-4-(3-nitrofenil)-imidazo-[4,5-c]-4,5,6,7-tetrahidropiridina (3-NIMDZ-H)

A figura abaixo mostra a estrutura do complexo formado a partir de sua síntese.

Figura 13 - Estrutura do composto 3-NIMDZ-H.



Fonte: Autoria própria

À uma suspensão de 5,00 g de L-histidina (0,032 mol), em 150 mL de etanol (EtOH), foram adicionados 6,0 equivalentes de carbonato de sódio (Na_2CO_3) e 1,0 equivalentes do aldeído aromático 3-nitrobenzaldeído. A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 7 horas e acompanhada por cromatografia em camada

delgada (CCD) utilizando como eluente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 40% e revelado com vapores de iodo. Após resfriada, a mistura foi filtrada e lavada com EtOH. O filtrado foi recolhido e o solvente removido em evaporador rotatório, obtendo um rendimento de 97%.

4.2.2 Caracterização do composto 3-NIMDZ-H

A elucidação estrutural do composto sintetizado foi realizada através da análise dos dados espectrais de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e de carbono-13 (RMN ^{13}C). Os espectros foram obtidos no Departamento de Química da Universidade Estadual de Maringá em espectrômetro VARIAN modelo Mercury Plus BB 300 MHz, tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS).

4.2.3 Síntese do complexo 3NIMDZ-H com Cu(II)

Solubilizou-se 0,1158 g de Perclorato de Cobre Hexaidratado (0,3 mmol) e 0,0800 g de 3NIMDZ-H (0,3 mmol) em etanol (EtOH) (HPLC) separadamente. A solução do perclorato foi adicionada a solução do ligante, vagarosamente e sob agitação. Ao término da adição, aproximadamente 10 minutos, o sólido formado foi filtrado, lavado com etanol, seco e armazenado sob refrigeração.

4.2.4 Condutividade

As análises foram realizadas no condutímetro modelo Bel W3B. O complexo foi solubilizado em N,N-Dimetilformamida e posteriormente determinado sua condutividade.

4.2.5 Espectroscopia no infravermelho

As análises foram realizadas no espectrômetro modelo Cary 630 FTIR, na região de 4000 a 650 cm^{-1} , com resolução de 2 cm^{-1} , utilizando-se KBr como meio dispersante.

4.2.6 Espectroscopia UV/Visível

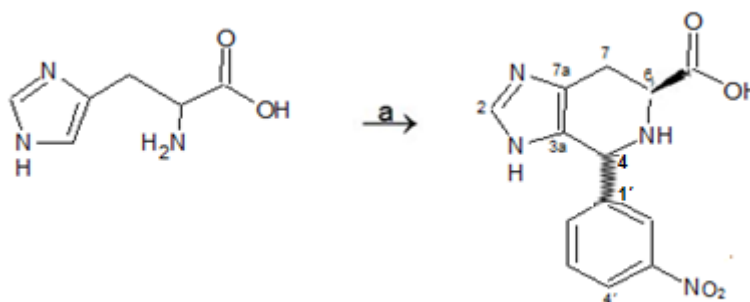
Os espectros eletrônicos foram obtidos utilizando o espectrofotômetro Cary 60 UV/VIS de feixe duplo, na região de 190 a 900 nm.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 3-NIMDZ-H

O derivado imidazo[4,5-c]-4,5,6,7-tetraidropiridina, foi preparado a partir da L-histidina conforme reação apresentada na Figura 14 abaixo. A L-histidina foi escolhida por ser um reagente que possui um baixo custo e é de fácil manipulação, contendo grupos que sofrem alterações simples, como a reação de Pictet-Spengler.

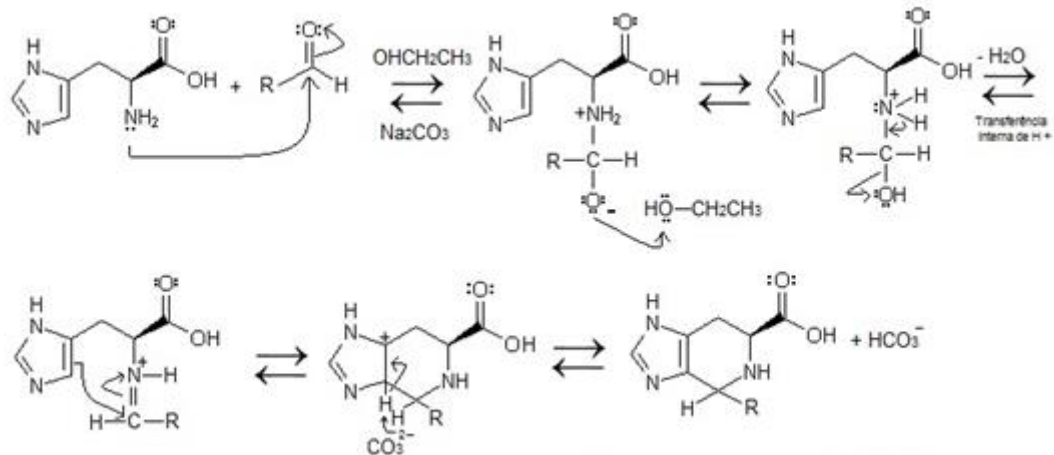
Figura 14 - Preparação do composto 3-NIMDZ-H. Condições: a) 3-Nitrobenzaldeído, Etanol, Na_2CO_3 , refluxo , 7 hs.



Fonte: KARUSO et al (2009)³⁸.

A L-histidina foi condensada com o 3-Nitrobenzaldeído via reação de Pictet-Spengler. O mecanismo proposto está ilustrado na Figura 15, sendo uma reação de adição nucleofílica à carbonila do aldeído, com a formação de íon imínio como intermediário.

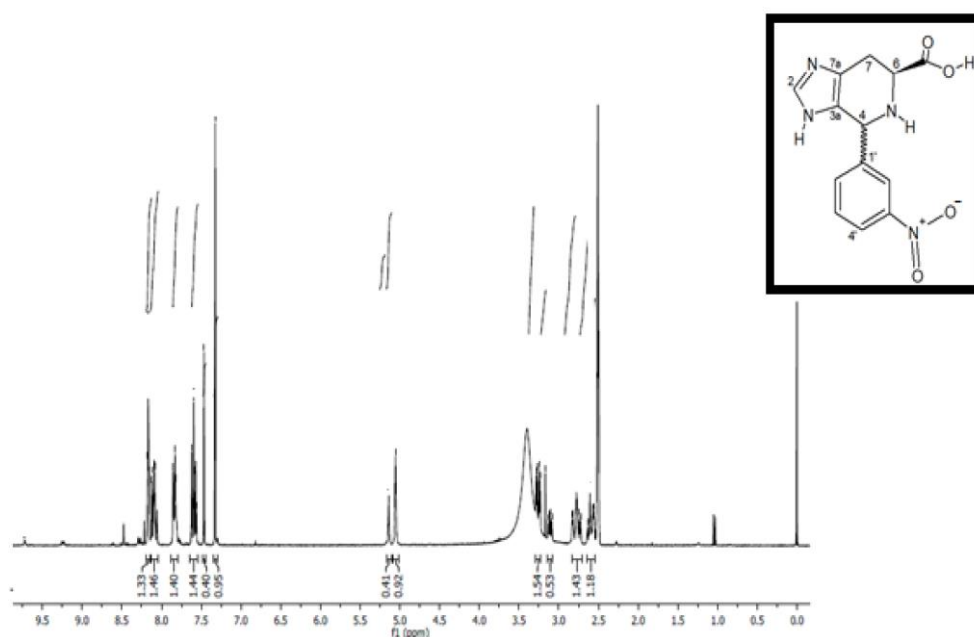
Figura 15 - Proposta mecanística para síntese de imidazo[4,5-c]4,5,6,7-tetraidropiridina via reação de Pictet-Spengler.



Fonte: autoria própria.

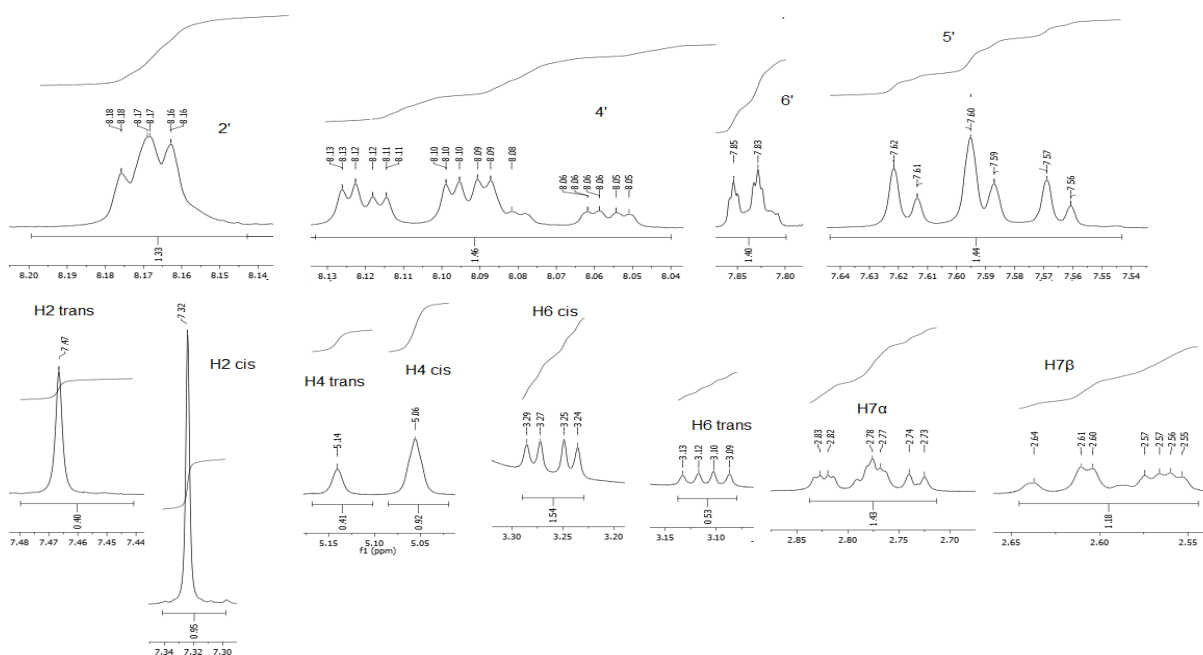
Observou-se a formação da mistura dos diastereoisômeros *cis* (4S, 6S) e *trans* (4R, 6S) do 3-NIMDZ-H com um rendimento de 97%, confirmada pelos dados espectroscópicos de RMN ^1H (Figuras 16 e 17) e ^{13}C (Figuras 18 e 19).

Figura 16 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz) em DMSO- d_6 do 3-NIMDZ-H.



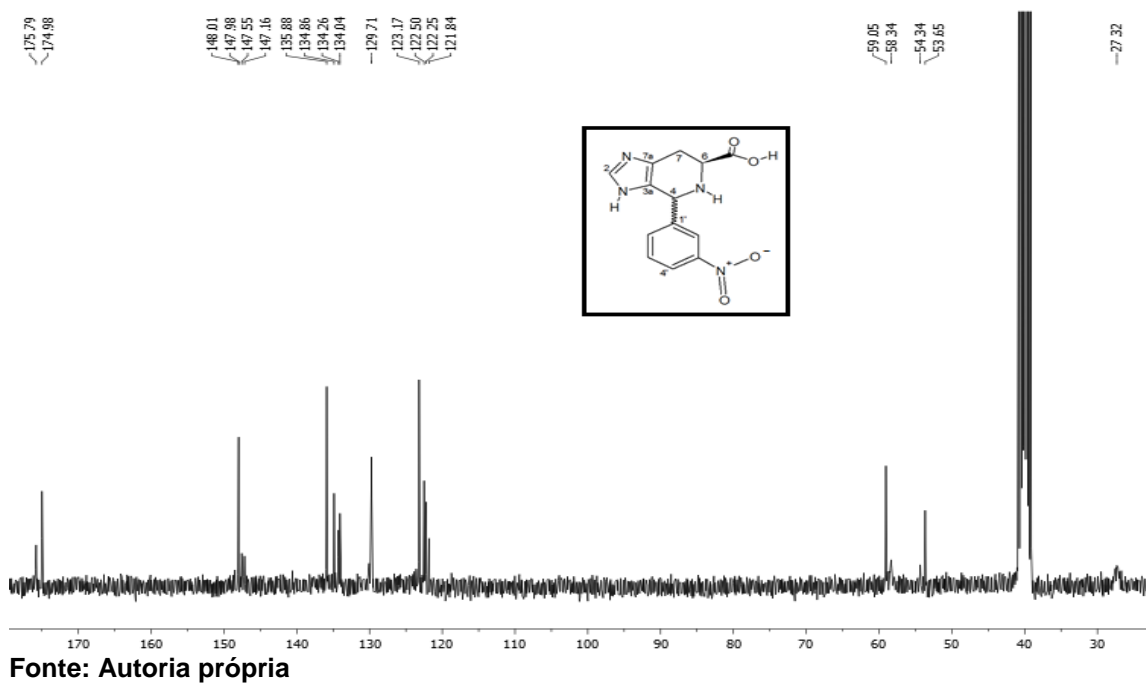
Fonte: autoria própria.

Figura 17 – Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz) em DMSO-d_6 do 3-NIMDZ-H.



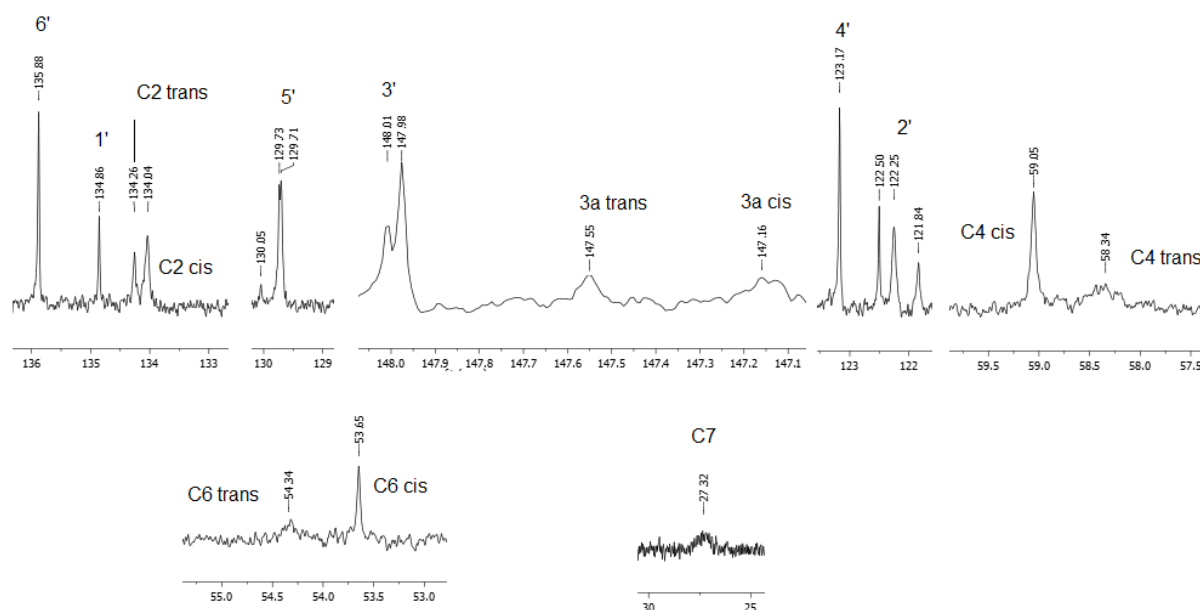
Fonte: autoria própria.

Figura 18 - Dados de RMN ^{13}C (75,5 MHz) em DMSO-d_6 para o 3NIMDZ-H.



Fonte: Autoria própria

Figura 19 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz) em DMSO-d_6 para o composto 3NIMDZ-H.



Fonte: Autoria própria

A formação da unidade imidazo-[4,5-c]4,5,6,7-tetraidropiridina do 3NIMDZ-H foi confirmada pela presença dos sinais no espectro de RMN ^1H em δ_{H} 5,06 (*cis*) e δ_{H} 5,14 (*trans*) atribuídos ao H-4 e no espectro de RMN ^{13}C em δ_{C} 59,0 e δ_{C} 58,3 (*cis* e *trans*) para o C-4, além da presença dos sinais dos hidrogênios do sistema aromático do substituinte fenil da posição-4. Os dados de todos os sinais do RMN ^1H e RMN ^{13}C encontram-se representados nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Dados de RMN ^1H para o 3NIMDZ-H.

	<i>cis</i>	<i>trans</i>
H	δ_{H} (multiplicidade, J=Hz)	δ_{H} (multiplicidade, J=Hz)
2	7,32 (s)	7,47 (s)
4	5,06 (s)	5,14 (s)
6	3,26 (<i>dd</i> , 3,0; 9,0)	3,11 (<i>dd</i> , 3,0; 9,0)
7 α	2,72-2,83 (<i>m</i>)	2,72-2,83 (<i>m</i>)
7 β	2,55-2,64 (<i>m</i>)	2,55-2,64 (<i>m</i>)
2'	8,17 (<i>d</i> , 3,0)	8,17 (<i>d</i> , 3,0)
4'	8,09-8,12 (<i>m</i>)	8,09-8,12 (<i>m</i>)

5'	7,60 (<i>t</i> , 7,0)	7,59 (<i>t</i> , 7,0)
6'	7,84 (<i>d</i> , 6,0)	7,84 (<i>d</i> , 6,0)

Fonte: Aatoria própria

Tabela 2 - Dados de RMN 13C para 3NMIDZ-H

C	cis	trans
	δ_c	δ_c
2	134,0 (CH)	134,3 (CH)
3a	147,1 (C)	147,6 (C)
4	59,0 (CH)	58,3 (CH)
6	53,7 (CH)	54,3 (CH)
7	27,3 (CH ₂)	27,3 (CH ₂)
1'	134,9 (C)	134,9 (C)
2'	122,5 (CH)	121,8 (CH)
3'	148,0 (C)	148,0 (C)
4'	123,2 (CH)	122,3 (CH)
5'	129,7 (CH)	129,7 (CH)
6'	135,9 (CH)	135,9 (CH)

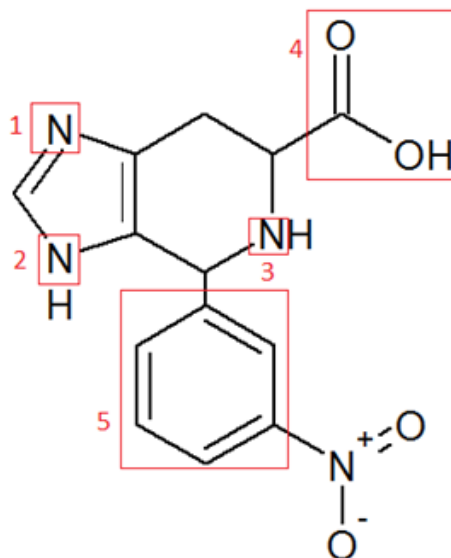
Fonte: Aatoria própria

5.2 CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO POR CONDUTIMETRIA

A condutimetria tem como princípio a medida da condutância elétrica de soluções iônicas, sendo uma de suas características importantes a proporção ao número de íons presentes em solução, isto é, a soma das atribuições de todos os íons presentes³⁹.

De acordo com a Figura 20, nota-se a presença de átomos de nitrogênio (1, 2 e 3) e também um grupo carboxila (4), presente na molécula, sendo estes possíveis pontos de coordenação com o Cu(II).

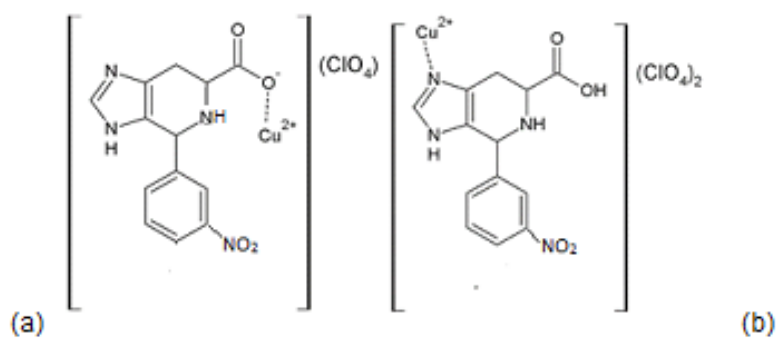
Figura 20 - 3NIMDZ-H



Fonte: Autoria própria.

A análise da estrutura sugere um impedimento estérico do anel aromático (5), dificultando dois possíveis pontos de coordenação do Cu(II), sendo os nitrogênios 2 e 3. Se a coordenação com o Cu(II) ocorrer pelo nitrogênio 1 terá uma relação de cátion/ânion 1:2, assemelhando-se com o sal cloreto de cálcio (CaCl_2) e se a coordenação ocorrer através do grupo carboxila, lembrando que o mesmo se desprotona, tem-se a relação de cátion/ânion 1:1, assemelhando-se ao sal cloreto de sódio (NaCl). Ambas as estruturas estão representadas na Figura 21.

Figura 21 - Relação cátion/ânion. (a) relação 1:1 e (b) relação 1:2.



Fonte: Autoria própria.

Após a análise dos sais citados anteriormente, obteve-se a condutividade de $5,80 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ para o NaCl e $63,76 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ para o CaCl_2 . Analisando a molécula 3NIMDZ-H, foi obtida uma condutividade de $67,28 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$, sugerindo que a coordenação ocorreu pelo nitrogênio 1, pois além da condutividade ser semelhante à relação 1:2, percebe-se pela estrutura menor impedimento estérico.

5.3 CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO POR ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO E UV/VIS

5.3.1 UV/ VIS

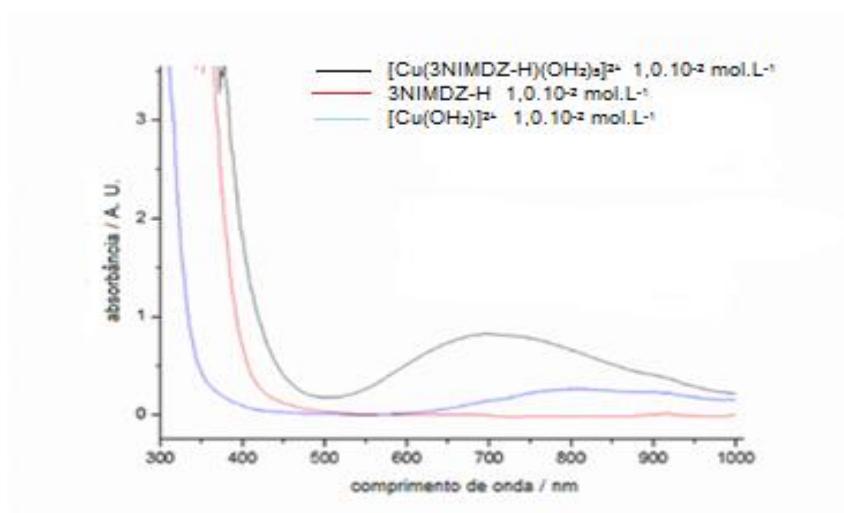
O espectro de absorção na região do UV-VIS (Figura 22) mostra a presença de uma banda de absorção no $[\text{Cu}(3\text{NIMDZ-H})(\text{OH}_2)_5]^{2+}$ e no $[\text{Cu}(\text{OH}_2)_6]^{2+}$, e a ausência de qualquer banda para o composto livre 3NIMDZ-H na faixa de 300 a 1000 nm.

Quando observa-se o espectro do $[\text{Cu}(\text{OH}_2)_6]^{2+}$, percebe-se uma banda de absorção em aproximadamente 800 nm, sendo esta típica do Cu(II) em solução aquosa. No $[\text{Cu}(3\text{NIMDZ-H})(\text{OH}_2)_5]^{2+}$ observa-se um deslocamento para região de maior energia, 700 nm ($\epsilon = 82,58 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), ou seja, a coordenação gerada entre o Cu(II) e o ligante 3NIMDZ-H arrasta a energia da transição d-d para uma região de menor comprimento de onda, se comparado ao $[\text{Cu}(\text{OH}_2)_6]^{2+}$, em virtude do aumento da força do campo ligante comparado ao H_2O .

O íon cobre(II) possui configuração eletrônica d^9 , sendo paramagnético e possui bandas características de transições eletrônicas de transferência de carga ligante-metal (TCLM) permitidas por simetria, em comprimentos de onda menores que 400 nm e transições d-d proibidas por simetria, geralmente entre 700 a 600 nm, motivo que explica a coloração azul ou verde escuro de muitos complexos deste tipo⁴⁰.

Nas bandas de absorção presentes em torno de 190 – 300 nm ($\epsilon = >10^5$ L.mol⁻¹.cm⁻¹), de acordo com os valores de absorvidade molar, são encontradas transições internas tipo $\pi - \pi^*$.

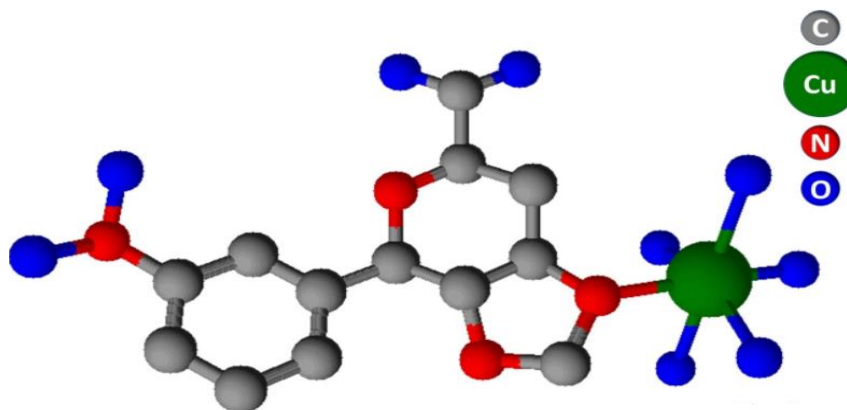
Figura 22 – Espectros de absorção na região do UV-VIS.



Fonte: Autoria própria.

Os valores de absorvidade molar das transições eletrônicas podem ser visualizados na Tabela 3. O valor encontrado da transição do $[\text{Cu}(\text{3NIMDZ-H})(\text{OH}_2)_5]^{2+}$ em 700 nm foi de 82,58 L.mol⁻¹.cm⁻¹, típico de uma transição d-d oriunda de geometria octaédrica com distorção tetragonal (Figura 23).

Figura 23 – Geometria octaédrica do $[\text{Cu}(\text{3NIMDZ-H})(\text{OH}_2)_5]^{2+}$



Fonte: Autoria própria.

Tabela 3 - Valores de absorvidade molar e atribuições.

Banda	$\epsilon / \text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$	Atribuição
190-300 nm	$>10^5$	$\pi-\pi^*$
700 nm	82,58	d-d

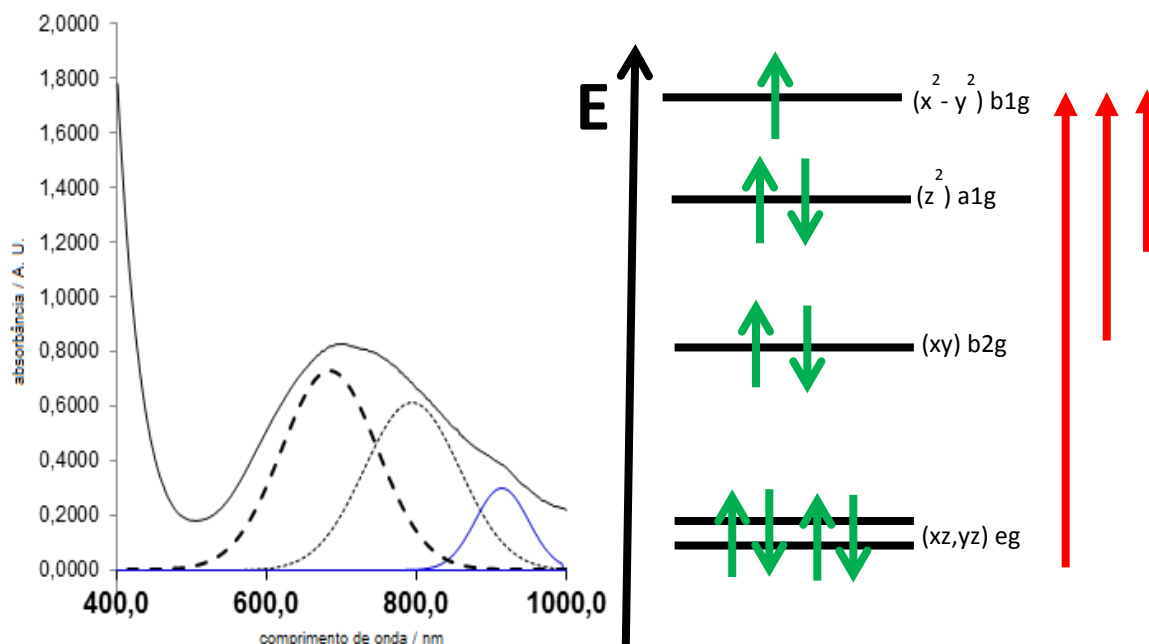
Fonte: Autoria própria.

Em virtude da distorção tetragonal de Jahn Teller, há possibilidades de três transições eletrônicas d-d. Nota-se que a banda larga observada na espectroscopia UV/VIS, pode ser atribuída a um somatório de três bandas menores, oriundas de três transições possíveis no sistema tetragonal, que ocorrem em comprimento de ondas distintas. As transições em ordem crescente de energia são:

- 1) eg para b_{1g};
- 2) b_{2g} para b_{1g} e;
- 3) a_{1g} para b_{1g}.

Estas transições que foram confirmadas acima, são permitidas por Spin e proibidas por Laporte, podendo estas serem visualizadas na deconvolução (Figura 24):

Figura 24 – Espectros de absorção na região do UV-VIS e deconvolução.



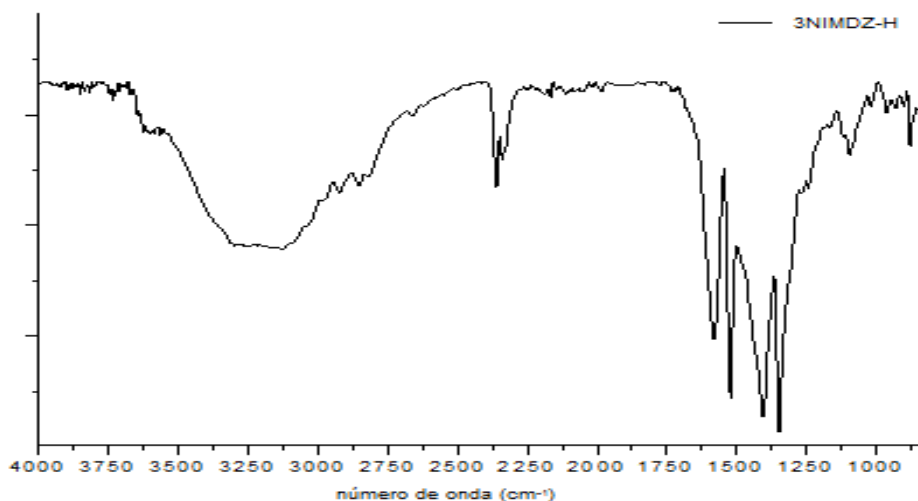
Fonte: Autoria própria.

5.3.2 INFRAVERMELHO – FTIR

Os espectros de absorção na região do infravermelho para o composto livre e o complexo estão apresentados nas Figuras 25-29 e os dados apresentados na Tabela 4.

A Figura 25 apresenta o espectro de absorção no infravermelho do 3NIMDZ-H. As bandas em 3200 e 2800 cm^{-1} são atribuídas aos estiramentos $\nu(\text{O-H})$ e $\nu(\text{N-H})$. Em 1580 cm^{-1} tem-se uma banda larga atribuída aos estiramentos $\nu(\text{C=O})$, $\nu(\text{C=N})$ e $\nu(\text{C=C})$. As bandas em 1520 e 1351 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento ν_s e $\nu_{as}(\text{N-O})$, respectivamente. Em 1406 cm^{-1} uma banda referente ao estiramento $\nu_s(\text{C-N})$ e (C-O) , sendo esta banda de absorção larga.

Figura 25 – Espectro de absorção na região do infravermelho do 3NIMDZ-H.

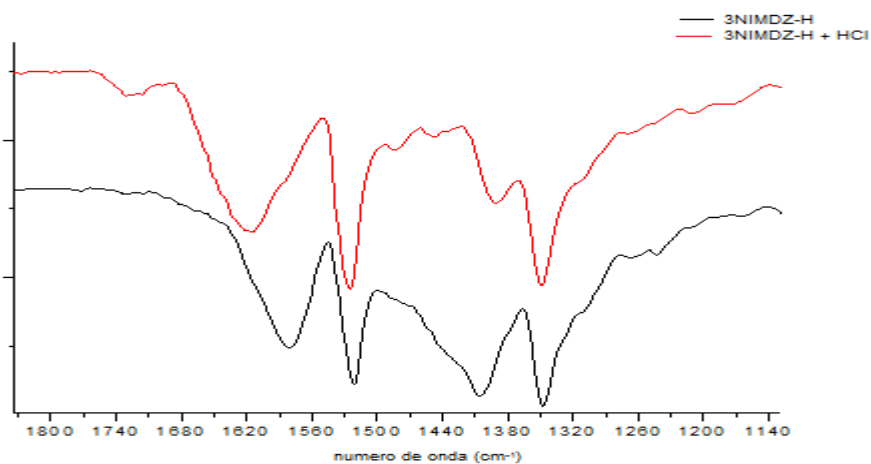


Fonte: Autoria própria.

Como o espectro do ligante 3NIMDZ-H não é trivial, fez-se sua caracterização isolando os sais ácidos, com o intuito de observar os deslocamentos de banda, baseando as análises de acordo com o artigo de Türkyılmaz, Özdemir e Baran (2011)⁴¹.

Quando comparado 3NIMDZ-H em meio neutro e ácido (Figura 26), tem-se a alteração nas bandas em 1406 e 1622 cm^{-1} , sendo estes atribuídos a protonação do nitrogênio do imidazol, consequentemente alterando as atribuições $\nu_s(\text{C-N})$ e $\nu(\text{C=N})$.

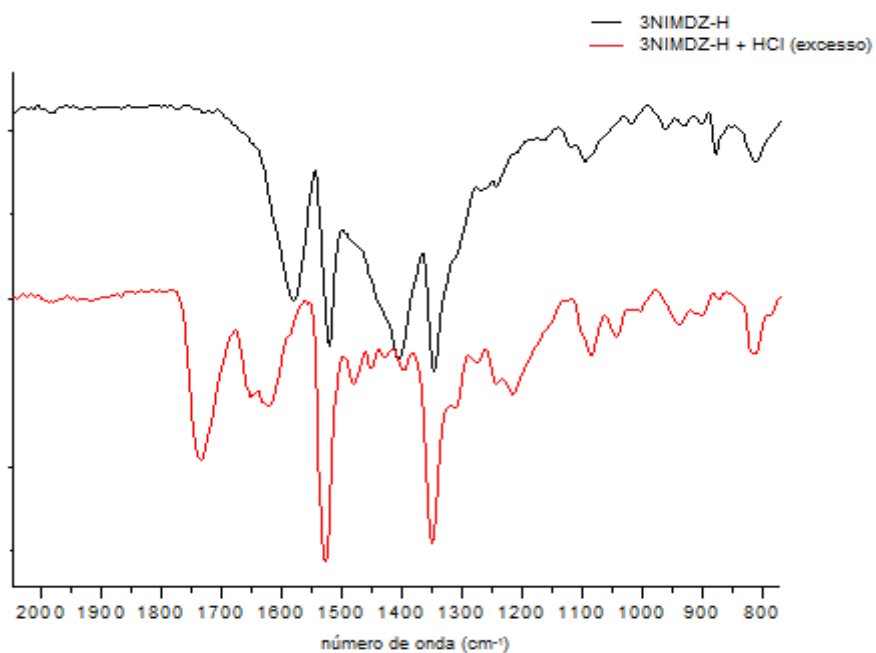
Figura 26 – Espectros de absorção na região do infravermelho do 3NIMDZ com HCl.



Fonte: Autoria própria.

Quando se trabalha com excesso de HCl (Figura 27), fica visível a alteração nas bandas em 1622 e 1736 cm⁻¹. Essas bandas de absorção são responsáveis pelas atribuições do $\nu(\text{C-N})$ e $\nu(\text{C=O})$.

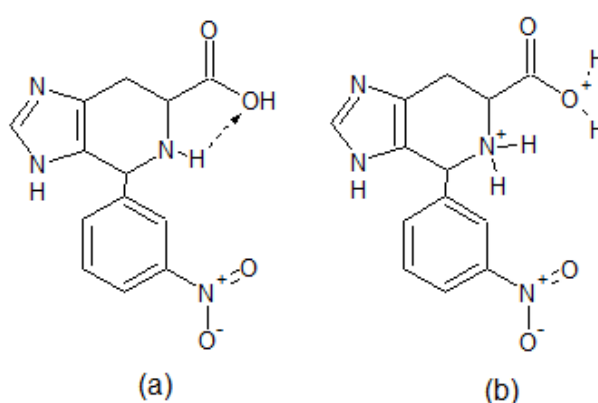
Figura 27 – Espectros de absorção na região do infravermelho do 3NIMDZ com excesso de HCl.



Fonte: Autoria própria.

Quando há o excesso, tem-se a protonação do nitrogênio do imidazol, como analisado anteriormente, a protonação do nitrogênio do anel da tetraidropiridina e do ácido carboxílico (b). A banda do $\nu(\text{C}=\text{O})$, é deslocada para uma região de maior número de onda, de 1622 para 1736 cm^{-1} , pois a interação intramolecular entre o hidrogênio da amina deste anel e o ácido carboxílico é quebrada (a), pois a mesma é protonada, conforme podemos ver na Figura 28:

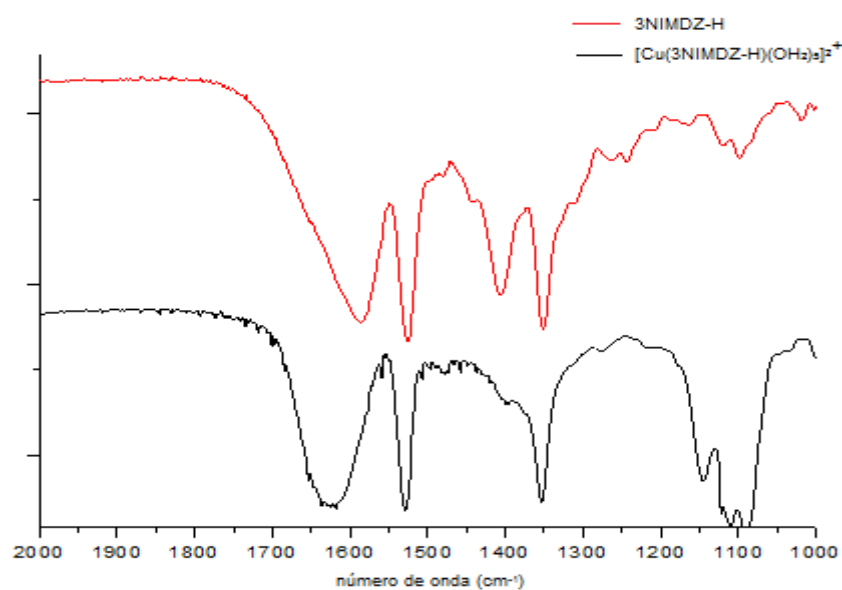
Figura 28 – Interação entre o hidrogênio da amina e o oxigênio do ácido carboxílico.



Fonte: Autoria própria.

Quando comparado o 3NIMDZ-H com o $[\text{Cu}(\text{3NIMDZ-H})(\text{OH}_2)_5]^{2+}$, percebe-se uma nova banda de absorção em 1100 cm^{-1} atribuída ao $\nu(\text{Cl-O})$, o contra íon (Figura 29). O espectro de absorção se assemelha com o 3NIMDZ-H + HCl, ou seja, as alterações ocorrem nas bandas em 1406 e 1622 cm^{-1} do $\nu_s(\text{C-N})$ e $\nu(\text{C}=\text{N})$. Isso nos indica que a coordenação do 3NIMDZ-H com o Cu(II), ocorre pelo nitrogênio do imidazol, nos remetendo as mesmas alterações analisadas anteriormente e corroborando com a análise condutimétrica.

Figura 29 – Espectros de absorção na região do infravermelho do 3NIMDZ e o $[\text{Cu}(\text{3NIMDZ-H})(\text{OH})_2]^{2+}$.



Fonte: Autoria própria.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi sintetizado e caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C o derivado 6-carbóxi-4-(3-nitrofenil)-imidazo-[4,5-c]-4,5,6,7-tetraidropiridina), a partir da reação de Pictet-Spengler da L-histidina com o 3-nitrobenzaldeído.

Este composto foi complexado com Cu(II). O complexo preparado foi caracterizado por condutimetria, espectroscopia na região do infravermelho e UV/VIS.

A condutimetria determinou a possível interação entre o ligante e o Cu(II) através do nitrogênio do imidazol.

Os espectros na região do UV/VIS confirmaram a presença do Cu(II) no ligante, pela presença da banda de absorção característica do Cu(II) e sua constante de proporcionalidade.

Através dos espectros na região do infravermelho, analisou-se as possíveis alterações através da diminuição do pH. Com isso foi possível determinar a interação do ligante com o Cu(II), formando assim, o complexo $[\text{Cu}(\text{3NIMDZ-H})(\text{OH}_2)_5]^{2+}$. Através desta técnica foi possível confirmar esta interação, corroborando com a análise condutimétrica.

O composto preparado trata-se de um complexo inédito na literatura, que será enviado testado quanto suas atividades biológicas, principalmente a antitumoral.

REFERÊNCIAS

- 1 MEYER, Thomas J.. Optical and thermal electron transfer in metal complexes. **Accounts Of Chemical Research**, [s.l.], v. 11, n. 3, p.94-100, mar. 1978. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ar50123a003>.
- 2 GÜTLICH, P.; GARCIA, Y.; WOIKE, T. Photoswitchable coordination compound. **Coord. Chem. Rev.**, v. 219, p. 839, (2001).
- 3 H. Beraldo, “ **A Química Inorgânica na Química Medicinal,**” Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola, vol. 6, pp. 4-6, 2005.
- 4 HOUSE, James E.; HOUSE, Kathleen A.. **Descriptive Inorganic Chemistry**. Oxford: Elsevier, 2010. 559 p.
- 5 HOUSECROFT, Catherine E.; SHARPE, Alan G.. **Inorganic Chemistry**. 2. ed. Londres: Pearson, 2005..
- 6 **SHRIVER, D. F., ATKINS, P. W., Química Inorgânica, 3ª Ed. Bookman: Porto Alegre, 2003..**
- 7 MARTINS, M. A. P.; FRIZZO, C. P.; TIER, A. Z.; MOREIRA, D. N.; ZANATTA, N. BONACORSO, H. G. **Ionic Liquids in Heterocyclic Synthesis. Green Chem.**, v.114, n. 20, 2014, p. PR1-PR70
- 8 MURTHY, S. Narayana; MURTHY, S. Narayana; *, Y. V. D. Nageswar. DABCO as a mild and efficient catalytic system for the synthesis of highly substituted imidazoles via multi-component condensation strategy. **Elsevier**, India, p.1-6, 29 jul. 2010.
- 9 EICHER, T.; HAUPTMANN, S. **The Chemistry of Heterocycles. Structures, Reactions, Synthesis, and Applications**. 2. Ed., Wiley-VCH, Alemanha, 2003, p. 165-174.
- 10 NELSON, David L.; COX, Michael M.. **Lehninger Principles of Biochemistry**. 4. ed. Estados Unidos: Freeman, 2004. 216 p.
- 11 RASAPALLI, S.; KUMBAM, V.; DHAWANE, A. N.; GOLEN, J. A.; LOVELY, C. J.; RHEINGOLD, A. L. **Total synthesis of oroidin, hymenidin and clathorodin. Org. Biomol. Chem.**, v. 11, n. 35, 2013, p. 4133-4137.
- 12 SRIDHARAN, V.; SURYAVANSHI, P. A.; Menéndez, J. C. **Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. Chem. Rev.**, v. 111, n. 11, 2011, p. 7157-7259.
- 13 LINDEL, T.; HOCHGÜRTEL, M. **Synthesis of the Marine Natural Product Oroidin and Its Z-Isomer. J. Org. Chem.**, v. 65, n. 9, 2000, p. 2806-2809.

- 14 SANTOS, A. P.; MORENO, P. R. H.; *Pilocarpus* spp.: **A survey of its chemical constituents and biological activities**. *Braz. J. Pharm. Sci.*, v. 40, n. 2, 2004, p. 115-137.
- 15 LIPPARD, S J; BERG, J M. **Principles of Bioinorganic Chemistry**. Mill Valley, California: University Science Books,, 1994. 411 p.
- 16 KUMAR, Neeraj. Copper Deficiency Myelopathy (Human Swayback). **Mayo Clinic Proceedings**, Rochester, v. 81, p.1371-1384, out. 2006.
- 17 Sargentelli, V.; Mauro, A. E.; Massabni, A. C.; *Quim. Nova* **1996**, 19, 290.
- 18 KAIM, W; RALL, Agew J.. Copper-a Moderns Bioelement. **Chem Int**, Inglaterra, p.43-60, 1996.
- 19 R. Lontie, ed., **Copper Proteins and Copper Enzymes**, vol 1-3, CRC Press (1984).
- 20 GAMEZ, P., KOVAL, I. A., REEDJIK, J. **Bio-mimicking galactose oxidase and hemocyanin, two dioxygen-processing copper proteins**. *Dalton trans*, p 4079 – 4088, 2004
- 21 ITO, N., *et alii*, Crystal Structure of a Free Radical Enzyme, Galactose Oxidase, **Journal of molecular biology**, v. 238, p. 704-814, 1994.
- 22 GERDERMAN, C., EICKEN, C., KREBS, B. The crystal structure of Catechol Oxidase: New insight into the function of type-3 copper proteins, **Accounts of Chemical Research**, v. 35, p. 183-191, 2002.
- 23 KELLEHER, F. M., BHAVANANDAN, V. P. **Re-examination of the products of the action of galactose oxidase. Evidence for the conversion of raffinose to 6''-carboxyraffinose**. *J. Biol. Chem.*, v.261, p.11045-11048, 1986.
- 24 JOHANNSEN, S.; et al. **Solution structure of a DNA double helix with consecutive metal-mediated base pairs**. *Nature Chemistry*, v.2, 229-234, 2010.
- 25 Ahluwalia V.K.; Madhu Ch. (2008) **Medicinal Chemistry**. Ane Books India. 13, 239.
- 26 **National Cancer Institute**, www.cancer.gov
- 27 Avendano C.; Menendez J.C. (2008) **Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs**. Elsevier B.V. 1, 1-7.
- 28 De Vita V.T.; Chu Jr.E. (2008) **A History of Cancer Chemotherapy**. *Cancer Res.* 68: 21, 8643-8653.
- 29 Willingham W.M.; Sorrenson J.R.J. (1986) **Physiologic role of copper complexes in antineoplasia**. *Trace Elem. Med.* 3, 139-152.

- 30 Wang, T; Guo, Z. **Copper in medicine homeostasis, chelation therapy and antitumor drug design.** Curr. Med. Chem., 2006.
- 31 Petering H.G.; Van Giessen G.J. (1965) **The essential role of cupric ions in the biological activity of 3-ethoxy-2-oxobutylaldehyde bithiosemicarbazone, a new antitumor agent.** Peisach J.; Aisen P.; Plumberg W.E. (eds) *The Biochemistry of Copper.* Academic Press, New York. 197.
- 32 Kimoto E.; Tanaka H.; Gytoku J.; Morishige F.; Pauling L. (1983) **Enhancement of antitumor activity of ascorbate against Ehrlich ascites tumor-cells by the copperglycylglycylhistidine complex.** Cancer Res. 43, 824-828.
- 33 Kachadourian R.; Brechbuhl H.M.; Ruiz-Azuara L.; Gracia-Mora I.; Day B.J. (2010) **Casiopeina Ilgly-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in human lung cancer A549 and H157 cells.** Toxicology. 268, 176-83.
- 34 Alemon-Medina R.; Brena-Valle M.; Munoz-Sanchez J.L.; Gracia-Mora M.I.; Ruiz-Azuara L. (2007) **Induction of oxidative damage by copper-based antineoplastic drugs (Casiopeinas ®).** Cancer Chemother. Pharmacol. 60, 219-228.
- 35 Gutteridge J.M.C.; Halliwell B. (1982) **The role of superoxide and hydroxyl radicals in the degradation of DNA and deoxyribose induced by a copper-phenanthroline complex.** Biochem. Pharmacol. 31, 2801.
- 36 Mohindru A.; Fisher J.M.; Rabinovitz M. (1983) **2,9-Dimethyl-1,10-phenanthroline (neocuproine): a potent copper-dependent cytotoxin with antitumor activity.** Biochem. Pharmacol. 32, 3627.
- 37 Tamura H.; Imai H. (1987) **A New Antitumor Complex: Bis(acetato) bis(imidazole)copper (II).** J. Am. Chem. Soc. 109, 6870-6871.
- 38 KARUSO, P.H.; SHENGULE, S.R. Synthesis of ageladine A and analogs thereof for treatment of hyperproliferative disorders or angiogenic diseases, PTC Int. Appl., 2009152584, 20 JUN. 2008, 23 DEZ. 2009
- 39 ROSA, Gilber, GAUTO, Marcelo, GONÇALVES, Fábio. **Química Analítica: Práticas de Laboratório - Série Tekne.** Bookman, 01/2013.
- 40 ROMANOWSKI, S. M. M.; MANGRICH, A. S.; NEVES, A.. **Síntese e caracterização de novos compostos de coordenação de cobre (II) com ligantes não-simétricos N,O-doadores: contribuições para o sítio ativo da galactose oxidase.** Química Nova, São Paulo, p. 592-598, v.4, n.5. 05 fev. 2001.
- 41 TÜRKYđLMAZ, Murat; ÖZDEMİR, Namık; BARAN, Yakup. Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure and DFT studies on 4-(2-hydroxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-ium chloride hydrate. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, [s.l.], v. 82, n. 1, p.360-367, nov. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2011.07.063>.

42 PAULO, Luciana Batista de. **Complexos de Cobre (II) com Bases de Schiff Tridentadas, Tipo ONN e Tetrudentadas Simétricas e Assimétricas, Tipo ONNO: Síntese e Caracterização e Estudos como Catalisadores na Oxidação de Catecóis.** 2011. 132 f. Tese (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2011.