



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DE IMPERATRIZ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS



MARINALDO VILAR DE SOUZA JUNIOR

**COMPLEXO DE COBRE(II), 1,10-FENANTROLINA E L-GLUTAMINA:
SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E ANÁLISE DA
VIABILIDADE CELULAR EM LINHAS CELULARES TUMORAIS E NÃO
TUMORAIS**

IMPERATRIZ – MA

2023

MARINALDO VILAR DE SOUZA JUNIOR

**COMPLEXO DE COBRE(II), 1,10-FENANTROLINA E L-GLUTAMINA:
SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E ANÁLISE DA
VIABILIDADE CELULAR EM LINHAS CELULARES TUMORAIS E NÃO
TUMORAIS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais da Universidade Federal do Maranhão como um dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciência dos Materiais.

Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra

Orientador: Prof. Dr. Francisco Ferreira de Sousa
Coorientador: Prof. Dr. Adenilson Oliveira dos Santos

IMPERATRIZ - MA

2023

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Vilar de Souza Junior, Marinaldo.

COMPLEXO DE COBRE(II), 1,10-FENANTROLINA E L-
GLUTAMINA:SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E
ANÁLISE DA VIABILIDADE CELULAR EM LINHAS CELULARES
TUMORAIS E NÃO

TUMORAIS / Marinaldo Vilar de Souza Junior. - 2023.
110 p.

Coorientador(a): Adenilson Oliveira dos Santos.

Orientador(a): Francisco Ferreira de Sousa.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Ciência dos Materiais/ccim, Universidade Federal do
Maranhão, Imperatriz, 2023.

1. Atividade antitumoral. 2. Complexo coordenado de
cobre. 3. Estudos DFT. 4. Propriedades espectroscópicas.
5. Propriedades físico-químicas. I. Ferreira de Sousa,
Francisco. II. Oliveira dos Santos, Adenilson. III.

*À minha mãe, Ana Santos,
e minha irmã, Laís Souza, por serem sinônimos de luta e perseverança.*

*E a todos os meus amigos
que não tiveram a mesma oportunidade que eu tive.*

AGRADECIMENTOS

Tiago Oliveira quando escreveu os versos: *“Quem sabe de onde veio, sabe onde quer chegar. Quem nasceu na favela, cresceu nas vielas, não pode negar. Falo com orgulho. De onde eu vim, hoje aprendi a sonhar. Era uma criança cheia de esperança, carente e feliz. Lutei, fui mais forte, tive sorte. Venci sem negar minha raiz”*, estava descrevendo minha trajetória, pois quem vem de onde eu vim sabe que não se pode sonhar e realizar tudo sozinho. E eu nunca estive sozinho, sempre contei com milhares de pessoas para me ajudar a chegar onde estou. Diante disso, posso agradecer:

À Deus, que foi minha fortaleza e meu refúgio.

A minha orientadora da vida: minha mãe, Ana Santos, que nunca mediu esforços para me dar uma educação de qualidade. Sempre acreditou no meu potencial. Para ela sempre fui um gênio.

Aos meus orientadores acadêmicos: Prof. Dr. Francisco Ferreira e Prof. Dr. Adenilson Oliveira, obrigado por todos os ensinamentos que compartilharam comigo. Aqui abro um parêntese somente para agradecer especialmente ao Prof. Dr. Francisco, que embarcou nessa jornada de orientar-me. Eu sei que não foi fácil, por isso agradeço do fundo meu coração pela oportunidade que me foi concedida, deixo em aberto esse parêntese para possíveis orientações futuras.

Ao Dr. João Gomes de Oliveira e ao Dr. Jailton Romão, que não mediram esforços a ofertar conhecimentos e orientações que não poderei agradecer somente com palavras. Abro novamente um parêntese para deixar minha imensa gratidão ao Dr. João Gomes de Oliveira, se não fosse os ensinamentos dele eu acho que não conseguiria terminar essa dissertação, também deixo aberto esse parêntese para possíveis ensinamentos e colaborações futuras.

As minhas tias Marias, em especial a Raimunda e Oneide, que sempre acreditaram na minha capacidade de completar meus estudos. Elas vibraram/vibram com todas as minhas conquistas.

A minha amiga e companheira de estudos, Ana Beatriz Nunes, que me acolheu desde o princípio. Obrigado pelas conversas e risos frouxos.

Aos colegas de curso: Ayslla Campos, Anderson Pedrosa, Jacivan Viana, Jayson Cabral e Tais Silva, vocês tornaram a pós-graduação mais divertida e menos dolorosa.

Aos meus colegas de laboratório: Jad Simplicio, Danilo Zavarigue, Kamila Rodrigues e Jardel Bruno.

Aos professores do PPGCM, pelas aulas ministradas.

Aos servidores do prédio, em especial a dona Antônia, que sempre se disponibilizou em ajudar na limpeza do laboratório.

Ao laboratório de Espectroscopia Vibracional e altas pressões (LEVAP/UFPA), pela disponibilidade em realizar as análises. Em especial ao Prof. Dr. Waldeci Paraguassu e a Técnica Dr^a. Graziela Telles.

Aos doutorandos Raychiman Bezerra e Henrique Queiroz e ao Prof. Dr. Paulo Roberto, pelas análises Térmicas feitas.

Ao Laboratório de espectroscopia óptica e fototérmica, pela análise de FT-IR realizada.

Ao Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage pela ajuda nos cálculos DFT.

Ao Prof. Aramys Silva e ao Laboratório de Fisiopatologia e Investigação Terapêutica pelas análises realizadas.

As instituições fomentadoras de pesquisa no Brasil (CAPES, CNPq e etc.), em especial, ao apoio financeiro oferecido pela Fundação de Amparo à Pesquisa e Desenvolvimento Científico do Maranhão – FAPEMA.

E não menos importante, ao presidente Luís Inácio Lula da Silva, por permitir o acesso universal dos inúmeros brasileiros a universidade pública, gratuita e de qualidade. Sem esse acesso, eu, sendo filho de uma doméstica e de um pescador, não poderia ter ingressado na Universidade Federal Pública.

“Pesquisar é acordar para o mundo (...)”

– Marcelo Lamy

"Até aqui o Senhor nos ajudou".

– 1 Samuel 7:12

RESUMO

Apesar dos avanços científicos em busca de melhoria nas propriedades farmacológicas de complexos de coordenação com cobre, os quais podem ser usados na quimioterapia contra câncer, ainda existem questões em aberto, como a seletividade do complexo, resistência ao tratamento, toxicidade e mecanismos de ação. Considerando este fato, a síntese de complexos coordenados de cobre(II) surge como uma alternativa promissora, devido aos seus efeitos biológicos multifuncionais. Com base nessa motivação, neste trabalho, realizou-se a síntese de um complexo ternário de cobre(II) com 1,10-fenantrolina e L-glutamina utilizando o método de evaporação lenta e, o estudo de suas propriedades estruturais, vibracionais, térmicas, solubilidade e citotóxicas, visando uma possível aplicação como agente antitumoral. Para alcançar a caracterização física desejada, a espectroscopia UV-Vis foi usada para averiguar o pH de complexação do cristal, a difração de raios X (DRX) foi usada para verificar sua fase cristalina, empregaram-se as espectroscopias no infravermelho (IR) e Raman para obter suas propriedades vibracionais e, técnicas de análises térmicas (termogravimetria (TG), análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria por varredura diferencial (DSC)) para avaliação de sua estabilidade em altas temperaturas. Por meio da análise de espectroscopia UV-Vis observou-se que o pH de complexação foi de 4,3. A análise DRX revelou que o complexo cristaliza-se no sistema triclinico, com grupo espacial $P\bar{1}$ (C_1^1), obtendo os seguintes parâmetros de rede, $a = 7,0402$ (11) Å, $b = 12,3123$ (2) Å, $c = 12,8992$ (2) Å, $\alpha = 110,512$ (7)°, $\beta = 105,037$ (7)°, $\gamma = 97,373$ (7)° com volume de 981,2 Å³. A partir do IR e Raman foram evidenciadas vibrações características provenientes da complexação do metal às moléculas orgânicas. De acordo com as análises térmicas, foi possível observar que os cristais sofrem uma transformação de fase devido à perda de moléculas de água. O DRX em função da temperatura corroborou a transformação de fase observada via análise térmica, uma vez que padrões de difração sofreram mudanças, indicando que o complexo de coordenação pode ter sofrido mudanças conformacionais adotando uma nova fase dentro do sistema monoclinica. Além disso, cálculos de química quântica foram realizados para obter uma compreensão da relação entre as propriedades eletrônicas e a reatividade do complexo metálico, bem como, corroborar os resultados espectroscópicos experimentais. Finalmente, ensaios citotóxicos (*in vitro*) com células de câncer PC-3 ($IC_{50} = 3,3$ µM) e SNB-19 ($IC_{50} = 3,8$ µM) foram realizados para investigar o potencial antitumoral do complexo.

Palavras-chave: Complexo coordenado de cobre; Propriedades físico-químicas; Propriedades espectroscópicas; Estudos DFT; Atividade antitumoral.

ABSTRACT

Despite the scientific advancements in the search for improvements in the pharmacological properties of copper coordination complexes, which can be used in cancer chemotherapy, there are still open questions such as the selectivity of the complex, treatment resistance, toxicity, and mechanisms of action. Considering this fact, the synthesis of coordinated copper(II) complexes emerges as a promising alternative, due to their multifunctional biological effects. Based on this motivation, in this work, the synthesis of a ternary copper(II) complex with 1,10-phenanthroline and L-glutamine was performed using the slow evaporation method, and the study of its structural, vibrational, thermal, solubility, and cytotoxic properties was carried out, aiming for a possible application as an antitumor agent. To achieve the desired physical characterization, UV-Vis spectroscopy was used to determine the pH of crystal complexation, X-ray diffraction (XRD) was used to verify its crystalline phase, infrared (IR) and Raman spectroscopies were employed to obtain its vibrational properties, and thermal analysis techniques (thermogravimetry (TG), differential thermal analysis (DTA), and differential scanning calorimetry (DSC)) were used to evaluate its stability at high temperatures. Through UV-Vis spectroscopy analysis, the complexation pH was found to be 4.3. XRD analysis revealed that the complex crystallizes in the triclinic system, with space group $P\bar{1}$ (C_1^1), obtaining the following lattice parameters: $a = 7.0402$ (11) Å, $b = 12.3123$ (2) Å, $c = 12.8992$ (2) Å, $\alpha = 110.512$ (7)°, $\beta = 105.037$ (7)°, $\gamma = 97.373$ (7)° with volume 981.2 Å³. IR and Raman spectra showed characteristic vibrations originating from the metal complexation to the organic molecules. According to the thermal analysis, it was possible to observe that the crystals undergo a phase transformation due to the loss of water molecules. XRD as a function of temperature corroborated the phase transformation observed via thermal analysis, as diffraction patterns underwent changes, indicating that the coordination complex may have undergone conformational changes adopting a new phase within the monoclinic system. In addition, quantum chemistry calculations were performed to obtain an understanding of the relationship between the electronic properties and the reactivity of the metal complex, as well as to corroborate the experimental spectroscopic results. Finally, cytotoxic assays (*in vitro*) with PC-3 ($IC_{50} = 3,3$ μM) and SNB-19 ($IC_{50} = 3,8$ μM) cancer cells were carried out to investigate the antitumor potential of the complex.

Keywords: Coordinated copper complex; Physicochemical properties; Spectroscopic properties; DFT studies; Antitumor activity

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Diagrama de fases numa interface sólido-líquido. Adaptado de Bosetti e Tiefenthaler [32].	4
Figura 2- Estrutura molecular da bipyridina e 1,10-fenantrolina.	6
Figura 3- Aminoácidos simples. (A) A glicina, o aminoácido mais simples, tem os requisitos mínimos de aminoácidos: um ácido e um grupo amino. (B) Com um grupo metil adicional, o aminoácido resultante é a alanina. Adaptado de Fleck e Petrosvan [66].	7
Figura 4- Estrutura molecular da L-glutamina, obtida pelo Software Mercury.	8
Figura 5- Diagrama de Orbital Molecular para: (A) Cu(I) e (B) Cu(II).	10
Figura 6- Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo [111].	12
Figura 7- Representação ilustrativa da Difração de Raios X em um cristal. Adaptado de Callister [24].	14
Figura 8- Fluxograma representativo da técnica de espectroscopia UV-Vis. Adaptado de Kulkarni et al. [146].	18
Figura 9- Tipos de movimentos vibracionais de um sistema molecular. Adaptado de Skoog et al. [144].	19
Figura 10- A origem dos espectros Raman. Em (a) a radiação de uma fonte que incide sobre a amostra produz espalhamento em todos os ângulos. A radiação incidente causa excitação (a) a um nível virtual j e subsequente reemissão de um fóton de energia inferior (esquerda) ou superior (direita). O espectro Raman (b) consiste em emissões de baixa frequência chamadas de espalhamento Stokes e emissões de alta frequência denominadas espalhamento anti-Stokes [144].	21
Figura 11- Curvas de TG e DTG. Adaptado de Gabbott [162].	23
Figura 12- Representação de uma curva DTA. Adaptado de Hatakeyama e Liu [166]	24
Figura 13- Representação da Curva DSC com os eventos térmicos. Adaptado de Móthe e Azevedo [164].	25
Figura 14- Etapas simplificada do processo da síntese do cristal $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$.	29
Figura 15- Fluxograma com as etapas de caracterização do cristal.	30
Figura 16- Espectrofotômetro UV-Vis.	31
Figura 17- Difratômetro PANalytical modelo Empyrean.	32
Figura 18- Espectrômetro Bruker modelo Vertex 70v.	33
Figura 19- Espectrômetro Raman T64000.	34
Figura 20- Analisador Termogravimétrico, marca Shimadzu Instruments e modelo DTG-60.	35
Figura 21- Analisador térmico (DSC) Shimadzu modelo DSC-60.	35
Figura 22- Espectros de absorvância da solução do cristal $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em pH 2,9 e 4,3.	40
Figura 23- Padrão de raios X refinado pelo método Rietveld em temperatura ambiente (300 K) para o cristal $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, com difratograma experimental (esferas), difratograma teórico (linha vermelha) e diferença entre eles (linha azul).	42
Figura 24- (a) Célula unitária e (b) Estrutura molecular do complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$.	43

Figura 25- Espectros experimental e teóricos de FT-IR do complexo [Cu(Fen)(Gln)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O.	44
Figura 26- Sobreposição de estrutura complexa de Cu(Fen)(Gln)(H ₂ O) obtida no vácuo e na presença de solventes.	48
Figura 27- Espectro Raman experimental e calculado para o complexo [Cu(Fen)(Gln)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O em temperatura ambiente para a faixa espectral de 47–640 cm ⁻¹	49
Figura 28- Espectro Raman experimental e calculado para o complexo [Cu(Fen)(Gln)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O em temperatura ambiente na região espectral de 639–1704 cm ⁻¹	51
Figura 29- Espectro Raman experimental e calculado para o complexo [Cu(Fen)(Gln)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O em temperatura ambiente para a faixa espectral de 2800–3200 cm ⁻¹	53
Figura 30- Estrutura otimizada da molécula do [Cu(Fen)(Gln)(H ₂ O)]: (a) experimental; (b) vácuo; (c) água e (d) metanol.	56
Figura 31- Gráfico de: (a) α HOMO e α LUMO e (b) potencial eletrostático molecular do complexo [Cu(Fen)(Gln)(H ₂ O)] calculado em vácuo.	59
Figura 32- Gráfico de: (a) α HOMO e β LUMO e (b) potencial eletrostático molecular do complexo [Cu(Fen)(Gln)(H ₂ O)] calculado em água.	59
Figura 33- Gráfico de: (a) α HOMO e β LUMO e (b) potencial eletrostático molecular do complexo [Cu(Fen)(Gln)(H ₂ O)] calculado em metanol.	60
Figura 34- Curva de TG–DTA do complexo [Cu(Fen)(Gln)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O.	63
Figura 35- Curva de DSC do complexo [Cu(Fen)(Gln)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O.	65
Figura 36- Padrão da Difração de Raios X em função da temperatura para o complexo [Cu(Fen)(Gln)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O. Curva 27* °C corresponde à medida de retorno da temperatura ambiente.	66
Figura 37- Padrão a 157 °C refinado pelo método de Le Bail.	68
Figura 38- Mapa de calor da transformação de fase do complexo [Cu(Fen)(Gln)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O no intervalo angular 2θ entre 5 e 32°.	69
Figura 39- Curva analítica obtida para a solubilidade do complexo em água e a respectiva concentração do material medido em absorvância em função do comprimento de onda (nm).	71
Figura 40- Perfil de solubilidade do complexo em função do tempo.	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Atribuições dos modos vibracionais de IR do complexo.	45
Tabela 2- Atribuições dos modos vibracionais de Raman do complexo.....	54
Tabela 3- Distância de ligações, ângulos de ligação e ângulos diedros dos principais átomos na formação do complexo.	56
Tabela 4- Descritores de reatividade global do complexo [Cu(Fen)(Gln)(H ₂ O)]......	61
Tabela 5- Valores de IC ₅₀ (μM) das linhagens celulares de câncer de PC-3 e SNB-19 tratadas com o complexo por 72 h.....	70

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO	3
2.1	MATERIAIS CRISTALINOS.....	3
2.1.1	<i>Crescimento de Cristais</i>	3
2.2	TIPOS DE LIGANTES USADOS NA COMPLEXAÇÃO DE CRISTAIS SEMIORGÂNICOS	5
2.2.1	<i>1,10-fenantrolina</i>	5
2.2.2	<i>Aminoácidos</i>	6
2.3	METAIS DE TRANSIÇÃO USADOS EM COMPLEXOS PARA USO MEDICINAL.....	9
2.3.1	<i>Cobre</i>	10
2.4	COMPLEXOS COORDENADOS USADOS COMO AGENTE ANTITUMORAL NA QUIMIOTERAPIA	11
2.5	TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO	13
2.5.1	<i>Difração de raios X</i>	13
2.5.2	<i>Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)</i>	17
2.5.3	<i>Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)</i> 19	
2.5.4	<i>Espectroscopia Raman</i>	20
2.5.5	<i>Análises Térmicas</i>	22
2.6	ESTUDO COMPUTACIONAL	25
3	METODOLOGIA	28
3.1	SÍNTESE DO CRISTAL TERNÁRIO.....	28
3.2	CARACTERIZAÇÃO DO CRISTAL TERNÁRIO	29
3.3	ESTUDO COMPUTACIONAL	36
3.4	TESTE DE CITOTOXICIDADE	37
3.5	ENSAIO DE SOLUBILIDADE	37
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	39
4.1	SÍNTESE DO MONOCRISTAL.....	39
4.2	DIFRAÇÃO DE RAIOS X E REFINAMENTO RIETVELD	41
4.3	ANÁLISE VIBRACIONAIS.....	43
4.3.2	<i>Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier</i>	44
4.3.3	<i>Espectroscopia Raman</i>	49
4.3.4	<i>Análise Computacional</i>	56
4.4	ANÁLISES TÉRMICAS	63

4.5	DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM FUNÇÃO DA TEMPERATURA	66
4.6	TESTE DE CITOTOCIXICIDADE	69
4.7	ENSAIO DE SOLUBILIDADE	71
5	CONCLUSÃO	73
6	PERSPECTIVAS	74
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
	APÊNDICE	95

1 INTRODUÇÃO

A busca por um tratamento para o câncer levou ao aumento do financiamento e dos esforços de organizações internacionais de saúde [1]. Esses investimentos levaram a um aumento significativo no desenvolvimento de medicamentos, induzindo a melhor compreensão e avanços na quimioterapia, embora estes não tenham se mostrado muito eficazes devido ao grande número de vítimas. Atualmente, poucos tratamentos são eficazes contra essa patologia, pois os medicamentos oncológicos são drogas que além de induzirem apoptose em células cancerígenas, são tóxicos para células saudáveis. Nessa perspectiva, o principal objetivo é a investigação de novos materiais que apresentem atividade antitumoral devido à capacidade de retardar ou dificultar a divisão celular [2,3].

A química medicinal configura-se como uma ferramenta proficiente no tratamento de diversas patologias [4], sendo reconhecida pelo uso da cisplatina como agente quimioterápico antitumoral. Embora a cisplatina tenha um bom efeito antitumoral, também apresenta algumas desvantagens, como resistência celular, baixa solubilidade em água e efeitos colaterais graves, como nefrotoxicidade, neurotoxicidade, ototoxicidade e toxicidade gastrointestinal [5,6]. Para reduzir ou mesmo remediar esses efeitos, muitos complexos foram sintetizados e testados, mas apenas três (carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina) são usados atualmente [6,7]. Apesar do progresso na melhoria das propriedades farmacológicas desses complexos, as pesquisas nessas áreas ainda continuam.

No tocante, a síntese de complexos coordenados de cobre(II) apresenta grande potencial para aplicações terapêuticas devido aos seus efeitos multifuncionais. Como o cobre gera diferentes tipos de radicais livres, muitos complexos com esse íon metálico e diferentes ligantes têm sido testados na síntese de drogas com propriedades de morte celular programada, sendo assim reportados como potenciais agentes inibidores do câncer [8,9]. Ao desenvolver possíveis agentes antineoplásicos de coordenação, além de focar nos centros metálicos, também é imprescindível encontrar ligantes que possam potencializar a ação desses possíveis fármacos e de alguma forma, contribuir para a solubilidade, estabilidade e até mesmo trabalhar conjuntamente com o papel dos centros metálicos [10].

Nesse sentido, complexos de cobre(II) com 1,10-fenantrolina têm a capacidade de clivar o DNA, contudo, esforços vêm sendo empregados para melhorar a atividade de

nuclease e a quebra das bases nitrogenadas, através de complexos de cobre com o ligante heterocíclico doador de nitrogênio [11].

Deste modo, a síntese de complexos metálicos com aminoácidos e 1,10-fenantrolina vem atraindo a atenção de cientistas, pois esses compostos atuam como quelantes e interagem com moléculas de DNA [12,13]. Vários estudos sobre moléculas orgânicas complexada com metais como rutênio, ferro, cobalto, manganês, ródio e cobre, apresentaram atividades antitumorais e foram relatados na literatura. Com base nisso, novos cristais híbridos complexados com metais de transição e aminoácidos estão sendo sintetizados [14–18].

De acordo com Subramaniyam *et al.* [19], os aminoácidos são elementos funcionais de blocos de construção de proteínas, sendo responsáveis pelo transporte e biossíntese de neurotransmissores, e também contribuem para a síntese de materiais híbridos semiorgânicos. Entre os 20 aminoácidos, o metabolismo da glutamina tem sido o foco do tratamento do câncer devido à dependência excessiva das células cancerígenas desse aminoácido [20].

Fundamentado na demanda de antitumorais contra o câncer e atuando em consequência das novas pesquisas mundiais para visar dar uma solução para esta calamidade, é notório o beneficiamento na área da oncologia que este tipo de investigações faz, devido à introdução de complexos orgânicos e metálicos neste ramo medicinal, tendo como finalidade a terapia clínica no tratamento do câncer [21,22].

Diane do exposto, nosso objetivo principal consiste em investigar o cristal ternário de cobre(II) com fenantrolina e glutamina. É importante notar que este monocristal já foi sintetizado e sua estrutura determinada no ano de 2019 por Kiraz *et al.* [23]. No entanto, nossa pesquisa se destaca ao ir além da síntese deste composto. Pretendemos aprofundar nosso entendimento ao analisar as propriedades estruturais, vibracionais, térmicas, ópticas e citotóxicas deste complexo, com a finalidade de avaliar seu potencial como candidato viável para aplicação na atividade antitumoral. Além disso, nossa investigação contribuirá significativamente para o avanço das pesquisas nas áreas oncológicas e das ciências dos materiais.

2 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

2.1 MATERIAIS CRISTALINOS

Os materiais sólidos podem ser classificados de acordo com a regularidade na qual os átomos ou íons estão arrançados uns em relação aos outros. Um material cristalino é aquele no qual os átomos são dispostos repetidamente ou periodicamente em grandes distâncias atômicas; ou seja, há uma ordem de longo alcance de modo que, quando ocorre a solidificação, os átomos se orientam em um padrão tridimensional repetitivo no qual cada átomo está ligado aos seus átomos vizinhos mais próximos [24,25].

Um sólido cristalino é considerado um monocristal quando o arranjo dos átomos é perfeito, repetitivo e se estende de maneira contínua por toda a amostra [24,26]. Isso implica que todas as células unitárias estão interconectadas de maneira idêntica e mantêm a mesma orientação. Os monocristais podem ser encontrados na natureza ou produzidos de forma artificial em laboratórios [27,28]. A produção desses cristais requer um profundo conhecimento do processo de cristalização, uma vez que a síntese de monocristais é uma tarefa desafiadora. É necessário um ambiente de crescimento controlado, condições de pH ideais e o cuidadoso cumprimento de várias outras propriedades específicas [27,28].

2.1.1 *Crescimento de Cristais*

Os cristais se formam a partir de um processo de cristalização que passa por uma transição de fase de primeira ordem, na qual arranjos desordenados de partículas previamente presentes em solução ou na forma de vapor se reorganizam em novos arranjos exibindo periodicidade, onde a força motriz do processo diminui a energia livre de do sistema, cuja variação negativa indica a espontaneidade da operação [26,28].

O crescimento do cristal consiste basicamente em duas fases: nucleação e crescimento em fase sólida. A partir da formação dos núcleos cristalinos, forma-se uma fase estável em solução. Além disso, o processo de nucleação pode ocorrer por nucleação homogênea ou nucleação heterogênea [28]. O primeiro corresponde a processos em que a probabilidade de nucleação é uniforme em todo o sistema, enquanto o segundo corresponde a processos em que a probabilidade é muito maior em torno de certos corpos estranhos do que em outras partes do sistema [29].

Para síntese, variedades de técnicas são utilizadas e relatadas na literatura, das quais a evaporação lenta de solventes é geralmente a mais utilizada devido à sua

facilidade de replicação e baixo custo. Por esse método, a solução é supersaturada pela lenta evaporação do solvente, criando núcleos que podem evoluir para cristais, formando aglomerados que crescem ordenadamente em três dimensões [30,31]. Por outro lado, no processo de crescimento de cristais, o estado dissolvido da solução é um dos fatores importantes no processo de cristalização. Uma solução é classificada como saturada quando está em equilíbrio termodinâmico com a fase sólida a uma dada temperatura. A supersaturação ocorre quando a quantidade de soluto dissolvido em uma solução é maior que o estado de saturação, que é uma condição necessária para a cristalização [28].

Na Figura 1 é representado o diagrama de fases para uma interface sólido-líquido. O gráfico está dividido em duas regiões: a região não saturada (região estável) e a região sobressaturada. Esta última é constituída pela região metaestável e a região instável. A cristalização pode ocorrer principalmente por meio de dois processos: redução de temperatura ou evaporação de solvente.

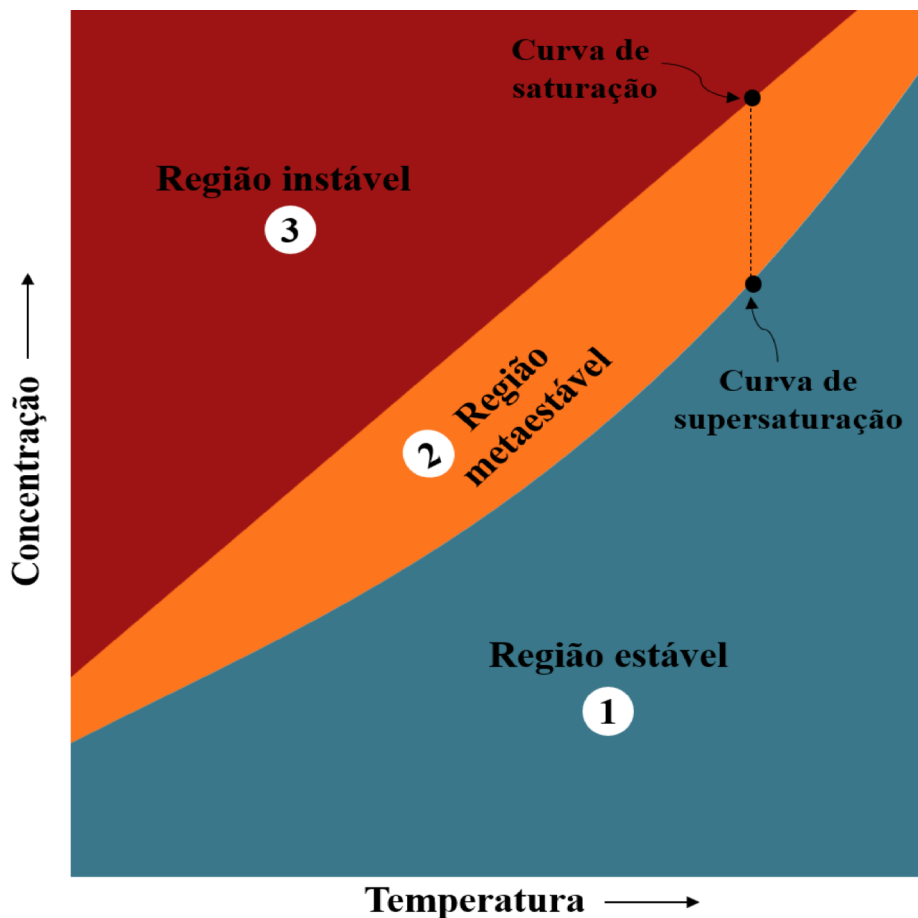


Figura 1- Diagrama de fases numa interface sólido-líquido. Adaptado de Bosetti e Tiefenthaler [32].

Ao analisar o diagrama, para uma determinada temperatura, a concentração da solução está abaixo da solubilidade, ou seja, a solução está insaturada e não pode ocorrer cristalização. À medida que a temperatura diminui, entrando na região metaestável, a solução torna-se saturada e o crescimento do cristal é possível se as sementes já estiverem presentes na solução. Nessa região, a probabilidade de nucleação, ou seja, a formação de novos cristais, é baixa. Baixando ainda mais a temperatura, entra em uma região instável onde a probabilidade de nucleação é alta. Portanto, é desejável o crescimento de cristais controlando a velocidade com que a temperatura da solução diminui, mantendo-os em uma região metaestável onde há precipitação de solutos que favorecem a cristalização ao longo do tempo. A velocidade escolhida deve ser lenta para permitir maior adsorção de soluto e crescimento mais uniforme e com menos defeitos [28,32].

2.2 TIPOS DE LIGANTES USADOS NA COMPLEXAÇÃO DE CRISTAIS SEMIORGÂNICOS

Interações do tipo metal-ligantes com finalidade biológica tem despertado grande interesse em pesquisadores, pois muitos compostos orgânicos apresentam aumento da atividade fisiológica, bem como o desenvolvimento de propriedades redox quando coordenados a centros metálicos [33], mas para a maioria deles pouco se sabe sobre como a ligação ao metal influencia sua atividade [34].

Na literatura são reportados diversos complexos com inúmeros ligantes sintetizados em laboratórios, com o objetivo de desenvolver agentes terapêuticos eficazes. Alguns exemplos de ligantes usados em complexos com atividade antineoplásica são tiossemicarbazona [35–39]; base de Schiff [40–42]; imidazol, benzimidazol, pirazol e triazol [43–46]; fosfina [45]; e ligantes nitrogenados, como a bipyridina e a 1,10-fenantrolina [45,47–50], que é o foco deste trabalho.

2.2.1 *1,10-fenantrolina*

Os ligantes *N*-heterocíclicos são instáveis, capazes de alterar suas propriedades físicas e químicas dependendo de sua estrutura [51,52]. Uma de suas características é mimetizar as propriedades da estrutura de biomoléculas, como ácidos nucleicos, proteínas, enzimas e outras moléculas com propriedades específicas no metabolismo geral [53]. Esses ligantes são adequados para uma determinada ligação-reversa (retrodoação), porque possuem orbitais antiligantes vazios e um par de elétrons capazes de formar ligações fortes, que podem estar sujeitas a estabilizar o centro metálico [52,54].

Dentre os ligantes *N*-heterocíclicos, a 1,10-fenantrolina se destaca devido a sua estabilidade e versatilidade formação de complexos metálicos.

O ligante 1,10-fenantrolina é considerado ligante quelante heterocíclico bidentado com um sistema heteroaromático planar rígido, possuindo hidrofobicidade e ausência de elétrons, tal qual a posição dos átomos de nitrogênio condicionam-lhe a capacidade de agir auxiliando na ligação de cátions. Essas características estruturais determinam sua capacidade de coordenar com íons metálicos [55–58]. Sendo considerável como material versátil, em comparação com o sistema de 2,2-bipiridina, a 1,10-fenantrolina é caracterizada por dois átomos doadores de nitrogênio mantidos justapostos (Figura 2) e, portanto, pré-organizados para ligação de íons metálicos e/ou ligações entropicamente favorecidas [55].

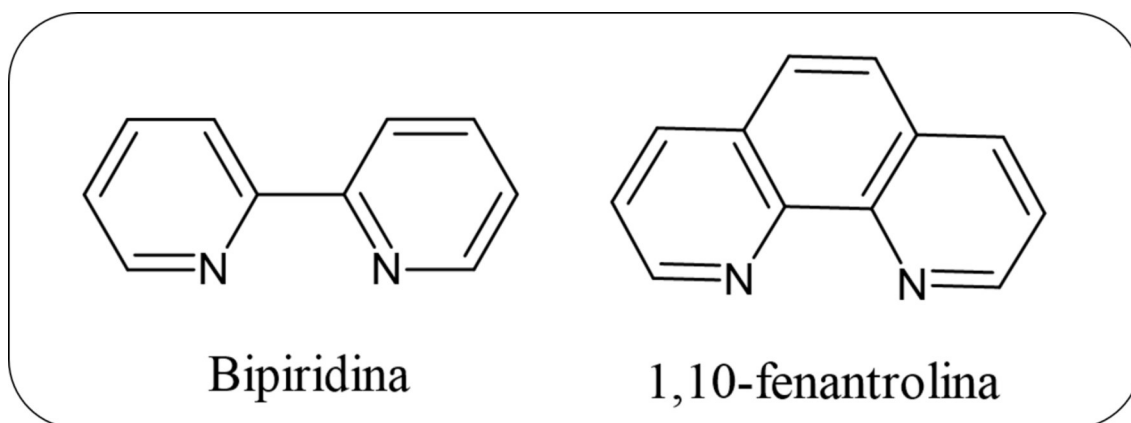


Figura 2- Estrutura molecular da bipiridina e 1,10-fenantrolina.

A fenantrolina e a bipiridina consideradas ligantes quelantes clássicos para íons de metais de transição, desempenharam papéis importantes no desenvolvimento da química de coordenação, estão despertando interesse como ligantes multifuncionais para estruturas de complexos metal e orgânico, para a química supramolecular [59–61] e biologia molecular, como clivagem ou intercalação de DNA [62–64].

2.2.2 *Aminoácidos*

De acordo com Subramaniyam *et al.* [19], os aminoácidos são uma das entidades biológicas básicas que contêm grupos amino (-NH₂) e carboxila (-COOH) unidos a grupos específicos de cadeia lateral (Figura 3). Os aminoácidos são elementos funcionais de blocos de construção de proteínas, sendo responsáveis pelo transporte e biossíntese de neurotransmissores, e também contribuem para a síntese de materiais híbridos

semioorgânicos, sendo excelentes ligantes, por possuírem átomos com pares de elétrons não partilhados, que podem atuar como nucleófilos [65].

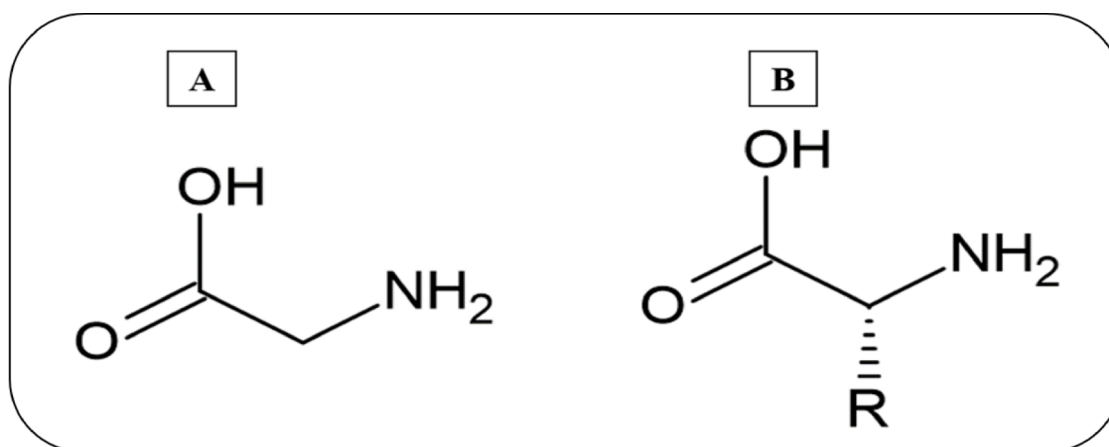


Figura 3-Aminoácidos simples. (A) A glicina, o aminoácido mais simples, tem os requisitos mínimos de aminoácidos: um ácido e um grupo amino. (B) Com um grupo metil adicional, o aminoácido resultante é a alanina. Adaptado de Fleck e Petrosyan [66].

Para Fleck e Petrosyan [66], qualquer molécula orgânica com pelo menos um grupo amino e um ácido pertence à família dos aminoácidos. Comumente, isso significa que eles podem ter qualquer cadeia de hidrocarboneto, possivelmente ramificada, com ou sem outros grupos funcionais, anéis aromáticos ou qualquer outra estrutura orgânica concebível. Assim, fica claro que o número de aminoácidos imagináveis é infinito. No entanto, atualmente é apenas conhecido 20 aminoácidos.

Esses 20 aminoácidos podem ser divididos em dois subgrupos principais: aminoácidos essenciais e aminoácidos não essenciais. Sendo esta classificação baseada nas necessidades alimentares. Se um aminoácido não é sintetizado pelo organismo, ele é considerado essencial, caso seja sintetizado, é denominado não essencial [67]. O corpo humano possui 9 aminoácidos essenciais que são: Histidina, Isoleucina, Leucina, Lisina, Metionina, Fenilalanina, Treonina, Triptofano e Valina e 11 Aminoácidos não essenciais: Alanina, ácido aspártico, asparagina, arginina, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, glicina, prolina, serina e tirosina [68]. Entre os 20 aminoácidos, o metabolismo da glutamina tem sido o foco do tratamento do câncer devido à dependência excessiva das células cancerígenas desse aminoácido [69].

L-Glutamina

De acordo com Fleck e Petrosyan [66], a glutamina foi isolada pela primeira vez em 1883 não como um componente proteico, mas na forma molecular do suco de

beterraba (Figura 4). No entanto, só foi descoberto como componente proteico em 1932. A glutamina é identificada como um aminoácido não essencial, porém recentes pesquisas mostraram que o termo preferencialmente utilizado para o aminoácido é “condicionalmente essencial” devido a mesma apresentar taxa de consumo que pode exceder a sua produção, como exemplo, pode-se citar ocorrências em cirurgias de grande porte ou trauma onde requerem uma grande perda desse aminoácido [70–72].

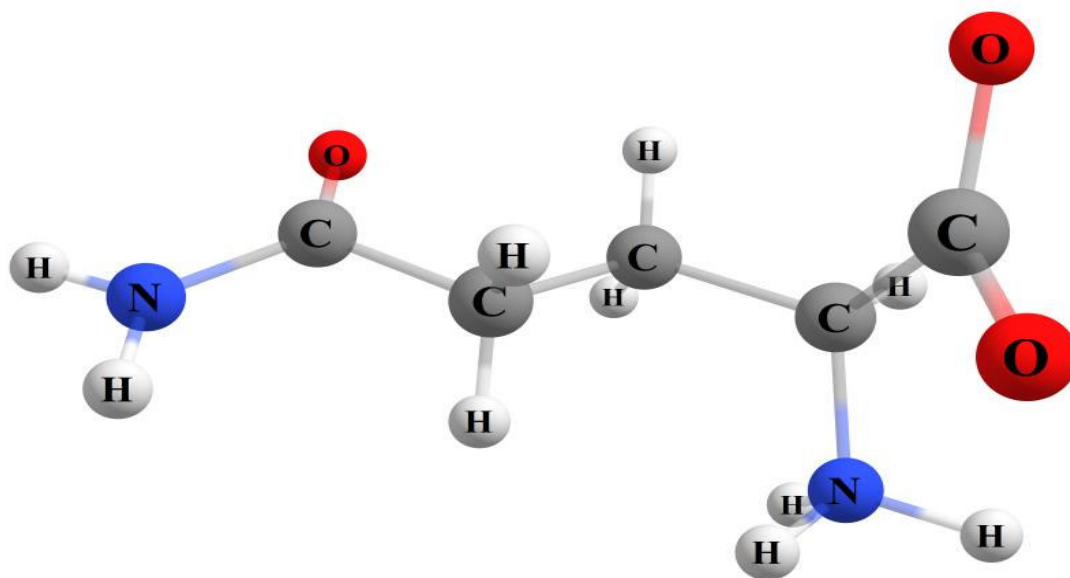


Figura 4- Estrutura molecular da L-glutamina, obtida pelo Software Mercury.

A glutamina, sendo o aminoácido mais abundante no sangue, é principalmente liberada do músculo esquelético e transportada para vários tecidos, onde desempenha um papel nutricional único nas células em proliferação. Apesar de abundante, é rapidamente consumida. Portanto, uma das razões para sua taxa de renovação extremamente alta é a ampla gama de funções metabólicas das quais depende direta ou indiretamente. Embora a glutamina possa ter diferentes usos em diferentes tecidos e em diferentes estados fisiológicos, suas funções intracelulares geralmente se enquadram em quatro categorias: transporte de nitrogênio, manutenção do estado redox celular, intermediária metabólica e fonte de energia [70–74].

Interesses na pesquisa do câncer buscam obter materiais com interação de complexos de cobre(II), ligantes *N,N*-doadores e aminoácidos, que apresentem menor efeitos colaterais. Muitos complexos já foram sintetizados utilizando aminoácidos como glicina, leucina, prolina, entre outros, como ligantes secundários devido a sua baixa toxicidade. E os mesmos, em testes *in vitro* mostraram atividades antiproliferativas promissoras [75,76]. Atualmente, a glutamina é considerada essencial em células

cancerosas porque as células transformadas a consomem em uma taxa superior à de sua biossíntese. Assim, a glutamina complexada é uma forte candidata a ser utilizada em terapias contra o câncer [77,78].

Além disso, descobriu-se recentemente que o nível baixo de glutamina está associado ao risco metabólico, tais como síntese de proteínas, e equilíbrio ácido-base do corpo, entre outros [79,80]. Estudos em pacientes com COVID-19 mostraram baixos níveis de glutamina [79,81,82], sugerindo uma correlação inversa com a gravidade da doença [79,82]. Este aminoácido também tem um grande impacto no funcionamento do sistema imunológico. Evidências sugerem que a glutamina tem efeitos protetores não apenas nas células do sistema imunológico, mas também em outras células do corpo (como linfócitos, macrófagos e neutrófilos) [83,84]. Portanto, fica evidente a necessidade de investigar este aminoácido em complexos ternários.

2.3 METAIS DE TRANSIÇÃO USADOS EM COMPLEXOS PARA USO MEDICINAL

Ruiz-Azuara e Bravo-Gomez [85] descrevem vários exemplos bem conhecidos do uso atual de metais na medicina para tratar ou diagnosticar doenças. E esses compostos podem ter efeitos tóxicos principalmente relacionados à dose; no entanto, alguns desses chamados metais tóxicos são essenciais para os organismos vivos como oligoelementos, assim como o cobre.

Os autores [85] enfatizam, que existem fontes endógenas e exógenas de complexos metálicos que são importantes para nossa saúde. Complexos de metais exógenos podem ser administrados ao nosso corpo de maneira controlada, como é o caso de drogas ou poluentes indesejados, como o ar ou a dieta. E a atividade farmacológica dos complexos metálicos depende do metal, de seu ligante ou de ambos. Portanto, eles concluíram que dois fatores, estabilidade termodinâmica e alta seletividade, são importantes na concepção de complexos metálicos ou ligantes para uso na medicina.

O progressivo uso de complexos de coordenação de metais de transição como metalofármacos sugere que eles têm despertado interesse na Química Medicinal, cuja atuação envolve o estudo de compostos contendo múltiplos metais como, zinco, manganês, cobalto e cobre [86]. No campo das terapias contendo metais, a descoberta mais proeminente é a cisplatina [87], uma das drogas anticancerígenas amplamente utilizadas, contudo dotada de algumas desvantagens como baixa solubilidade em água,

resistência celular e sérios efeitos adversos. Além da cisplatina, outras terapias dependentes de metal têm sido usadas com vários graus de sucesso clínico, incluindo compostos contendo cobre [88,89].

2.3.1 Cobre

O elemento químico cobre (Cu) tem número atômico (Z) 29 e massa molar de 63,546 g/mol. É um metal de transição, localizado no 4º período da tabela periódica, o *bloco d*, e a configuração eletrônica é $[Ar] 3d^9 4s^2$. Possui estados de oxidação I, II e III, sendo o Cu(II) o mais estável, apresentando transições *d-d*. O Cu(I) tem a configuração eletrônica $[Ar]3d^{10}$, os orbitais *eg* e *t_{2g}* são preenchidos, assim, a maioria desses complexos tende a apresentar comportamento diamagnético, enquanto a configuração do Cu(II), $[Ar]3d^9$, apresenta orbitais *t_{2g}* totalmente preenchidos, mas os orbitais *eg* encontram-se semipreenchidos, fato que explica a coloração e o paramagnetismo desse sistema (Figura 5). Compostos com estado de oxidação (III) são raramente encontrados [90–92].

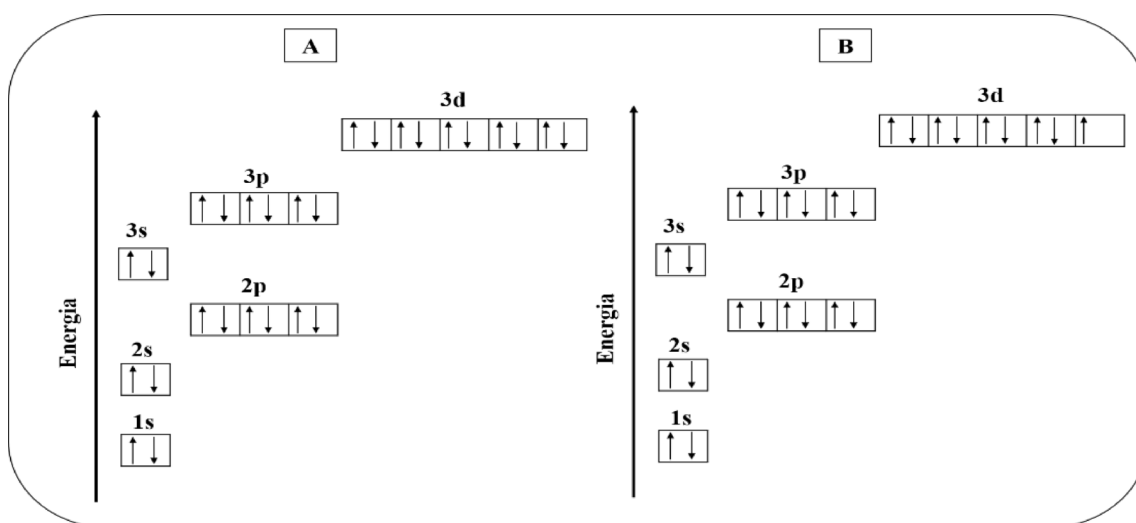


Figura 5- Diagrama de Orbital Molecular para: (A) Cu(I) e (B) Cu(II).

O cobre é um oligoelemento essencial necessário para muitos processos em vários sistemas enzimáticos, como formação de hemoglobina, metabolismo de carboidratos, biossíntese de catecolaminas, proteção antioxidante do corpo, etc. Devido à sua capacidade de adotar diferentes estados redox sob condições fisiológicas, o cobre atua como um cofator importante para proteínas envolvidas em uma variedade de reações biológicas, como desintoxicação de radicais livres, formação de tecido conjuntivo, desenvolvimento neural e homeostase do ferro [93–100].

A diminuição da ingestão de cobre ou a interrupção dos níveis de cobre no corpo contribui para o aparecimento de muitas doenças, como anemia hipocrômica e microcítica ou doença de Menkes [95,97,101,102]. Atualmente, vários complexos de cobre têm sido investigados como potenciais agentes citotóxicos com propriedades antitumorais com menores efeitos colaterais [47,48,103–105]. A adição de sais de cobre inorgânicos em soluções pode corrigir o estado patológico. O tratamento da doença envolve o uso de sais inorgânicos à base de cobre ou preparações de complexos de cobre com ligantes orgânicos [93,106,107].

Como o cobre gera diferentes tipos de radicais livres, muitos complexos com esse íon metálico e diferentes ligantes têm sido testados na síntese de drogas com propriedades de morte celular programada. Alguns exemplos de complexos de cobre com atividade anticancerígena são complexos de tiossemicarbazona [35–39]; complexos de base de Schiff conjugados [40–42]; complexos de imidazol, benzimidazol, pirazol e triazol [43–46]; complexos de fosfina [45]; e complexos de fenantrolina e bipyridina [45,47–50]. Além de aumentar as atividades biológicas de diferentes ligantes, os complexos de cobre também possuem propriedades antiácidas, anti-inflamatórias, antivirais, dentre outras [29,66].

2.4 COMPLEXOS COORDENADOS USADOS COMO AGENTE ANTITUMORAL NA QUIMIOTERAPIA

O termo genérico “câncer”, sendo uma doença neoplásica, ainda é causador de um dos principais problemas de saúde pública mundial (Figura 6) que ocasiona mortes [2,8,108,109]. De acordo com Malarkey *et al.* [110], o câncer é uma das principais causas de fragilidade e morte em humanos e animais, podendo ser desenvolvido em função da idade, ambiente, dieta e composição genética, e que possivelmente são causados por vírus (5%), radiação (5%) e o 90% restantes por produtos químicos. Essa patologia pode ser definida como um grupo de doenças associadas a distúrbios do crescimento e desenvolvimento celular que causam danos a um ou mais genes em uma única célula [3].


Localização primária	Casos	%			Localização primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%			Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e Reto	20.540	9,1%			Cólon e Reto	20.470	9,2%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.710	7,5%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.440	5,6%
Cavidade Oral	11.200	5,0%			Glândula Tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema Nervoso Central	5.230	2,3%

Figura 6- Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo [111].

Com os tratamentos atuais, os pacientes com câncer podem ser curados com estratégias de tratamento, como remoção cirúrgica do tumor, radioterapia, imunoterapia e quimioterapia, sendo que, geralmente, uma técnica pode ser combinada com outra, e essa abordagem combinada leva a melhores resultados clínicos. Dentre as técnicas citadas, a quimioterapia, em particular, consiste na utilização de compostos químicos com capacidade de induzir morte celular ou de diminuir o ritmo da divisão das células [3,112,113]. No entanto, a técnica apresenta desvantagens, e uma delas é o desenvolvimento de resistência das células tumorais aos compostos utilizados [114].

Nesse contexto, as drogas quimioterápicas são drogas que destroem células cancerígenas por apoptose, interferem diretamente no DNA ou atacam proteínas necessárias para a divisão celular. Quando atingem a corrente sanguínea, atingem todas as partes do corpo, matando as células doentes, reduzindo a metástase, porém, também podem ser citotóxicos para células em divisão normal [113,115]. Devido aos diversos problemas causados pelo câncer, há um esforço para sintetizar novos fármacos que sejam mais eficazes nos sistemas fisiológicos, menos invasivos e não tóxicos, proporcionando melhores condições e qualidade de vida aos pacientes [114,116–118].

O assinalamento de drogas que inibem especificamente e seletivamente as células tumorais é um dos principais objetivos da busca contínua por novos compostos antitumorais. No caso da quimioterapia, esses compostos devem ter a capacidade de penetrar nas células, ser suficientemente inertes para que o ligante não se dissocie, isso quando o efeito antitumoral se deve à ação do complexo intacto, mas também seja reativo à respectiva célula alvo. Caso os alvos celulares não se encontrarem acessíveis no citoplasma, os complexos ainda devem ser capazes de atingi-los. Diante disso, a demanda por novos complexos antitumorais tem aumentado nos últimos anos para quebrar as limitações impostas pela quimioterapia [119,120].

Muitos complexos de cobre são relatados na literatura capazes de atuar como antitumorais, como por exemplo o complexo, $[\text{CuCl}(\text{C}_2\text{H}_4\text{NO}_2)(\text{Fen})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [47], $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{L-Asparagina})\text{H}_2\text{OCl}] \cdot \text{H}_2\text{O}$ [48], $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{L-metionina})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ [48] e $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Aminoácido})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ [121], onde (Fen): 1,10-fenantrolina e (Aminoácido): glicina ou alanina ou sarcosina, apresentam-se como bons candidatos para tal aplicação, devido à sua estrutura e composição elementar.

Neste estudo, decidimos focar no cristal ternário denominado $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{L-glutamina})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, uma vez que esse composto já havia sido sintetizado e descrito por Kiraz [23] e seus colaboradores em 2019. A escassez de pesquisas sobre complexos metálicos despertou nossa motivação para sintetizá-lo e investigar suas propriedades estruturais, vibracionais, térmicas e ópticas. Nosso objetivo é obter dados que nos permitam avaliar o potencial antitumoral desse cristal, já que essas caracterizações podem fornecer informações relevantes sobre suas propriedades.

2.5 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

2.5.1 *Difração de raios X*

Entre as várias técnicas de caracterização de materiais, a técnica de difração de raios X (DRX) é a mais aplicável na determinação de fases cristalinas. Isso é possível porque na maioria dos sólidos os átomos estão dispostos em planos cristalinos a uma distância uns dos outros da mesma ordem de grandeza do comprimento de onda dos raios X. Graças ao fenômeno da DRX, é possível investigar materiais em nível atômico, descobrir e estudar suas estruturas [122–124].

A DRX mede os parâmetros da estrutura cristalina em vez da composição elementar [125]. Quando um feixe de raios X incide sobre um cristal, ele interage com os átomos presentes, causando o fenômeno da difração. A difração de raios X ocorre de acordo com a lei de Bragg [126] (Eq. I), que estabelece a relação entre o ângulo de difração e a distância entre os planos que o geram [122]. Em geral, um cristal é um arranjo complexo, mas ordenado e repetitivo de átomos, formando uma rede. Quando um raio X incidente polarizado atinge uma estrutura cristalina, os raios X são espalhados [127–129]. A maioria dos raios X dispersos interfere de forma destrutiva, essencialmente cancelando uns aos outros. No entanto, em algumas direções específicas determinadas pelos padrões repetidos de átomos que compõem a rede, os raios X dispersos estarão "em fase" e se

fundirão para formar uma nova onda. Este processo de interferência construtiva é chamado de difração [125,127–129] (Figura 7).

$$n\lambda = 2d\sin\theta \quad (I)$$

Caso a interferência seja construtiva, irá depender da distância interatômica (d) entre os planos na rede atômica do cristal, o comprimento de onda (λ) dos raios X incidentes e seu ângulo de incidência (θ), conforme mostrado na Equação 1. A difração, portanto, reflete a estrutura cristalina da amostra e, como cada material (cristal) é composto por um conjunto específico de átomos dispostos de maneira específica, os ângulos de interferência construtiva formarão um padrão único [125,128,129].

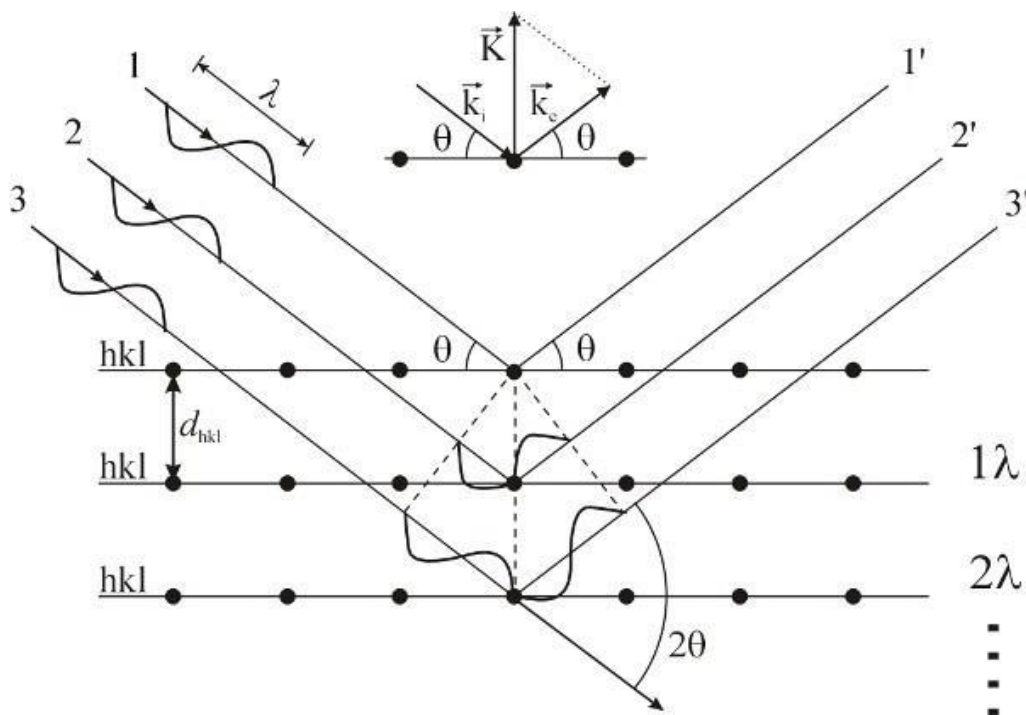


Figura 7- Representação ilustrativa da Difração de Raios X em um cristal. Adaptado de Callister [24]

A técnica de difração usualmente emprega uma amostra pulverizada ou policristalina (partículas finas e dispostas aleatoriamente), que são expostas a uma radiação X monocromática, garantindo que todos os planos do material cristalino sejam favorecidos na análise do difratômetro. Desse modo, tem-se que, o difratômetro é um aparelho utilizado na determinação dos ângulos nos quais ocorre a difração nas amostras pulverizadas [24].

Um dos principais usos da difração de raios X é determinar a estrutura do cristal. O tamanho e a geometria da célula unitária podem ser resolvidos a partir das posições

angulares dos picos de difração, enquanto o arranjo dos átomos dentro da célula unitária está relacionado às intensidades relativas desses picos [24]. Ademais, têm-se que os difratogramas obtidos por meio da técnica ganham maior credibilidade quando passam por métodos de refinamento de estrutura [130], como o método Rietveld [131] e o método *Le Bail* [132].

✚ **Método de Rietveld**

Hugo Rietveld [131], em 1969, introduziu um método para refinar padrões de difração de pó que permitia combinar os parâmetros cristalográficos de um modelo de estrutura cristalina com o padrão de difração medido [133]. O método Rietveld (Eq. II) usa o método matemático dos mínimos quadrados para refinar os picos de difração até que esses picos se aproximem dos picos obtidos pela medida [134], ou seja, é a soma das diferenças ponderadas e quadradas entre as intensificações observadas e calculadas em cada ponto. Além dos parâmetros da estrutura cristalina, o método também determina as grandezas quantitativas das fases únicas em misturas [133,135].

$$R = \sum_{i=1}^n w_i |y_i(\text{obs}) - y_i(\text{calc})|^2 \quad (\text{II})$$

onde $y_i(\text{obs})$ e $y_i(\text{calc})$ são as intensidades observadas e calculadas no ponto i e w_i ($w_i = 1/y_i(\text{obs})$) é o peso atribuído a cada intensidade.

O sucesso no ajuste do padrão de difração vem do início do processo iterativo com valores de parâmetros que correspondem o mais próximo possível entre os padrões de difração observados e calculados [136]. Como o propósito do método de Rietveld é reduzir a diferença que existe entre as intensidades observadas e calculadas, quanto menor o valor de R , mais os parâmetros do material são ajustados. Esses parâmetros (Eq. III–VI) são monitorados durante o refinamento e definidos por:

$$R\text{-perfil} = R_p = \frac{\sum_{i=1}^n |y_{io} - y_{ic}|}{\sum_{i=1}^n y_{io}} \times 100\% \quad \text{Eq. III}$$

$$R\text{-perfil ponderado} = R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_{io} - y_{ic})^2}{\sum_{i=1}^n w_i (y_{io})^2}} \times 100\% \quad \text{Eq. IV}$$

$$R\text{-esperado} = R_{esp} = \sqrt{\frac{N-P}{\sum_{i=1}^n w_i (y_{io})^2}} \times 100\% \quad \text{Eq. V}$$

onde N é o número de pontos experimentais e P é o número de parâmetros ajustados.

$$GOF = S = \frac{R_{wp}}{R_{esp}} \quad \text{Eq. VI}$$

Os refinamentos de ótica qualidade apresentam R_{esp} e R_{wp} entre 2 e 10%, sendo que R_{wp} é considerado como o mais significativo, visto que apresenta o progresso do tratamento de dados que deve ser minimizado conforme o refinamento for realizado. E o valor de S usado para bons resultados de refinamento deverá ser o mais próximo de 1, sendo aceitáveis valores inferiores a 4 [131,137–139]. Nesse sentido, o método de Rietveld tornou-se uma ferramenta aliada e poderosa para análise quantitativa de fases juntamente com padrões de DRX [134,140].

Método Le Bail

O método *Le Bail*, desenvolvido pelo cientista francês Armel Le Bail em 1988 [132], envolve a adaptação do padrão de difração calculado ao padrão observado sem usar um modelo estrutural. Este método é um pouco semelhante ao método de Rietveld, exceto pelo fato de não requerer uma estrutura cristalina conhecida para ser usada como padrão no refinamento. Nesse método, a posição da reflexão também é determinada pelos parâmetros do grupo espacial e da célula unitária, porém, a intensidade da reflexão é tratada como arbitrária e tende a evoluir iterativamente no refinamento pelo método dos mínimos quadrados[141].

Basicamente, o método de *Le Bail* é usado para ajustar o padrão de difração quando os parâmetros da rede e o grupo de simetria espacial são conhecidos, mas sem recorrer a posições atômicas e modelos estruturais de um determinado material. Uma das principais aplicações do método de *Le Bail* é obter um conjunto de intensidades integradas que podem ser usadas para determinar estruturas desconhecidas. Neste refinamento, são necessários mais ciclos de iteração do que no refinamento de Rietveld, no entanto, apenas os parâmetros de célula unitária e picos são usados para minimização quadrada [141,142]. Todos os valores de intensidade calculados pelo método *Le Bail* são mantidos fixos arbitrariamente, o número de variáveis livres analisadas por mínimos quadrados na decomposição dos dados não depende do número de reflexões e a função de perfil e os parâmetros da rede são ajustados a cada ciclo [132].

Vários softwares estão atualmente disponíveis para refinar a estrutura cristalina por deconvolução de padrões de difração de raios X, bem como para definir a intensidade individual e os fatores de estrutura observados em todas as reflexões possíveis. Deste modo podemos citar o *GSAS-EXPGUI*, que pode obter informações sobre parâmetros de rede, coordenadas atômicas, dimensões de cristalitos e muito mais [142].

2.5.2 Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)

Os métodos espectrofotométricos são as técnicas mais usadas comumente e de grande popularidade. A disponibilidade geral de instrumentos, a simplicidade dos procedimentos e a velocidade, precisão e exatidão da técnica ainda tornam a espectrofotometria atraente. Além disso, os métodos de análise espectrofotométricos são mais baratos e simples [143]. A espectroscopia desempenhou um papel fundamental no desenvolvimento da teoria atômica moderna. Além disso, os métodos espectroquímicos fornecem talvez as ferramentas mais amplamente utilizadas para a elucidação de estruturas moleculares e a determinação qualitativa e quantitativa de compostos orgânicos e inorgânicos [144].

A absorção de luz na espectroscopia UV-Vis (Figura 8) ocorre na faixa de comprimento de onda ultravioleta (220 a 380 nm) e visível (380 a 800 nm). As principais transferências de energia ocorrem no nível eletrônico, mas também podem ocorrer no nível quântico vibracional. Quanticamente, as moléculas têm autoestados discretos nos quais os elétrons existem em orbitais com níveis de energia específicos. Os fótons na região espectral UV-Vis têm energia suficiente para facilitar as transições eletrônicas, conforme deduzido pela análise do decaimento de intensidade do feixe incidente ao passar pela amostra [145].

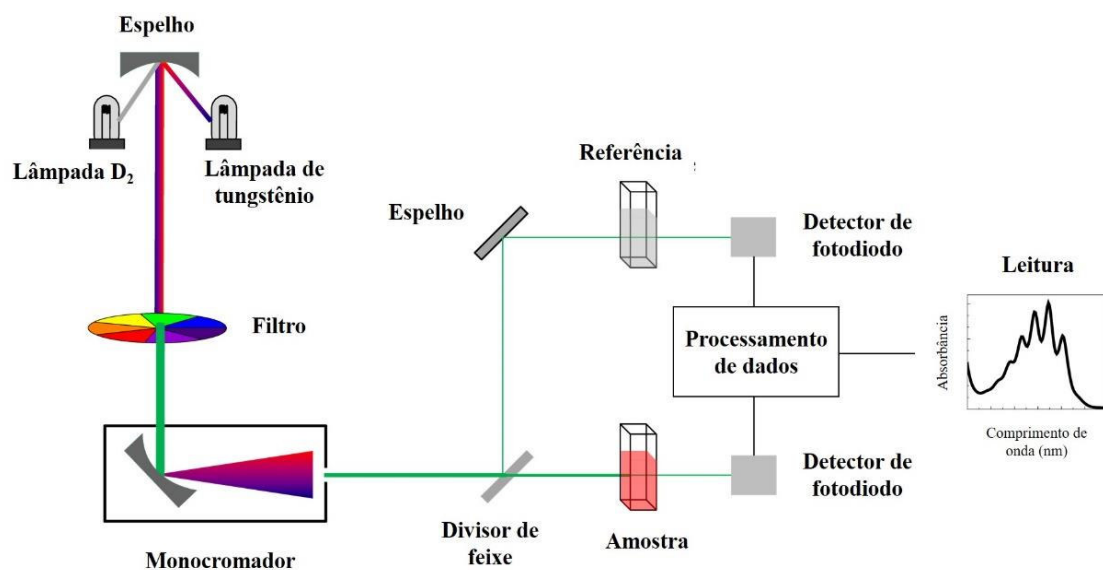


Figura 8- Fluxograma representativo da técnica de espectroscopia UV-Vis. Adaptado de Kulkarni *et al.* [146]

A espectroscopia de absorção molecular baseia-se na medição da transmitância (T) ou absorvância (A) de uma solução, usando uma cubeta transparente, com o comprimento do caminho (b) em centímetros. Normalmente, a concentração do analito absorvente está linearmente relacionada à absorvância, conforme determinado pela lei de *Lambert-Beer* (Eq. VII), que relaciona a absorvância/transmitância do eletrólito presente na solução reacional [144,147]. Esta lei associa a intensidade da luz que incide sobre uma solução (P_0) com a intensidade da luz que sai dela (P):

$$A = -\log T = \log \frac{P_0}{P} = \epsilon bc \quad \text{Eq. VII}$$

onde, A = absorvância; ϵ = absorvidade molecular; c = concentração do soluto; b = espessura do compartimento da amostra por onde a luz atravessa.

A respeito disso, para Pavia *et al.* [147], o cálculo quântico mais importante é determinar a luz absorvida por uma amostra, pois em compostos orgânicos com ligações simples, eles absorvem fortemente na região ultravioleta distante, e compostos com ligações conjugadas absorvem em comprimentos de onda mais longos. Ademais, temos que quanto maior o sistema conjugado, maior o comprimento de onda absorvido, podendo atingir a região do visível.

2.5.3 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

A espectroscopia de infravermelho é uma técnica de espectroscopia vibracional usada para avaliar a composição química de uma amostra. Fundamenta-se na absorção da luz infravermelha pelas moléculas que constitui o material, onde todas as moléculas com momento de dipolo resultante diferente de zero absorvem a radiação infravermelha [144,148]. Normalmente o feixe de radiação no infravermelho utilizado em estudos possui uma faixa de frequência entre 4.000 a 400 cm^{-1} [149,150]. A técnica pode ser usada para estudar diversos de materiais, a parti de tintas, alimentos, produtos farmacêuticos, polímeros até amostras de origem biológica, como tecidos e biofluidos [151].

As bandas no infravermelho carregam as informações vibracionais usadas para identificar os componentes moleculares e suas respectivas estruturas; assim, o espectro gera uma impressão digital molecular única que é usada para rastrear e digitalizar amostras em vários segmentos. O espectro de “impressão digital” das amostras varia de 1800 a 900 cm^{-1} e contém informações moleculares importantes [148,152]. Sendo também bastante utilizada para identificação dos grupos funcionais, pois estes grupos possuem bandas características em termos de frequência e intensidade [153]. Todos os tipos de vibração mostrados na Figura 9 podem ser possíveis em uma molécula contendo mais de dois átomos.

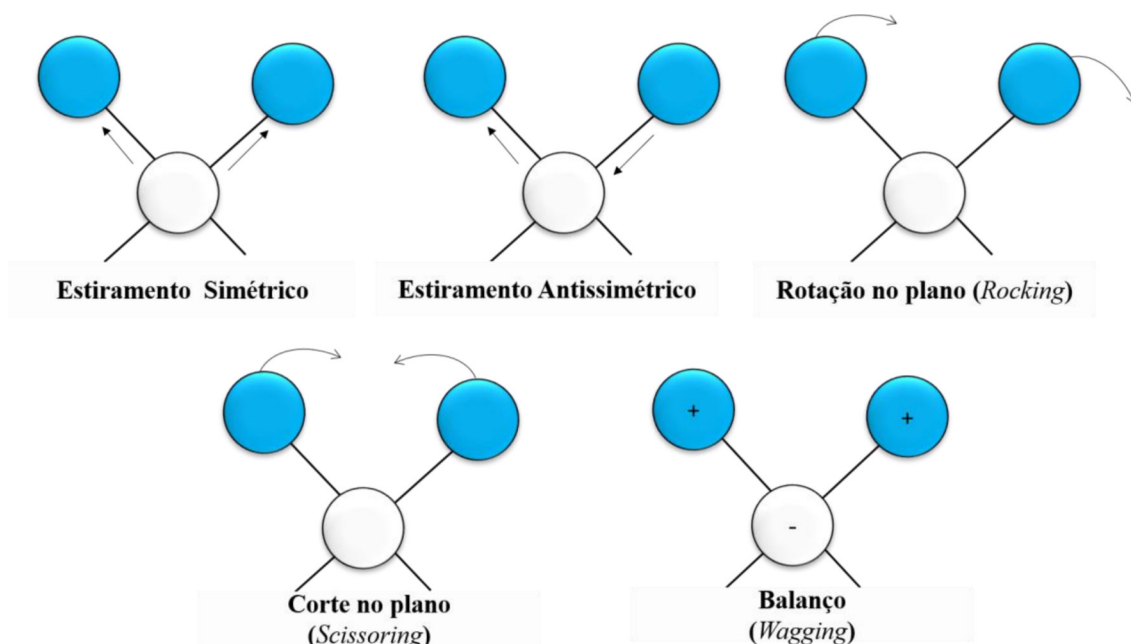


Figura 9- Tipos de movimentos vibracionais de um sistema molecular. Adaptado de Skoog *et al.* [144].

A atribuição de uma vibração de um determinado grupo funcional é independente do restante da composição da molécula, pois essa vibração sempre terá a mesma frequência característica, ou próxima dela. Essas vibrações podem ser classificadas como estiramentos ou dobramentos [149]. O estiramento é o movimento de flexão que os átomos realizam quando se ligam a um átomo central, o que pode levar ao encurtamento ou alongamento da ligação. Esse tipo de vibração pode ocorrer de forma simétrica ou assimétrica, dependendo de como o grupo vibracional se comporta. Para o dobramento, entretanto, as posições atômicas não mudam, mas ocorrem vibrações na direção da ligação formando um eixo vertical, resultando em deformações no plano e fora do plano, bem como mudanças nos ângulos existentes entre os átomos [153].

Segundo Skoog *et al.* [144], os instrumentos com transformada de Fourier não possuem nenhum elemento dispersivo e todos os comprimentos de onda são detectados e medidos ao mesmo tempo. A maioria dos espectrômetros FTIR de bancada são do tipo feixe único. As principais vantagens da instrumentação FTIR em relação aos espectrômetros dispersivos incluem velocidade e sensibilidade mais rápidas, melhor utilização da potência óptica, calibração de comprimento de onda mais precisa, design mecânico simples e a eliminação virtual de problemas de radiação espúria e emissão IV.

2.5.4 Espectroscopia Raman

O físico indiano C. V. Raman descobriu em 1928 que os comprimentos de onda visíveis da pequena fração de radiação espalhada por certas moléculas diferem do comprimento de onda do feixe incidente e que a mudança no comprimento de onda depende da estrutura química das moléculas responsáveis pelo espalhamento. Esta descoberta e exploração sistemática rendeu a Raman o Prêmio Nobel de Física de 1931 [144,147,153].

A espectroscopia Raman, é uma técnica semelhante ao FTIR, é usada para obter informações espectroquímicas vibracionais das amostras. O Raman é complementar ao FTIR e está relacionado a mudanças na polarizabilidade molecular, que por sua vez está relacionada a mudanças no momento de dipolo molecular. Devido à baixa frequência de espalhamento *anti-Stokes* à temperatura ambiente, o espectro Raman registrado e analisado pelo espectrômetro é geralmente o espalhamento de *Stokes*, e sua faixa de deslocamento Raman é geralmente na faixa de 0–4000 cm^{-1} [148,154].

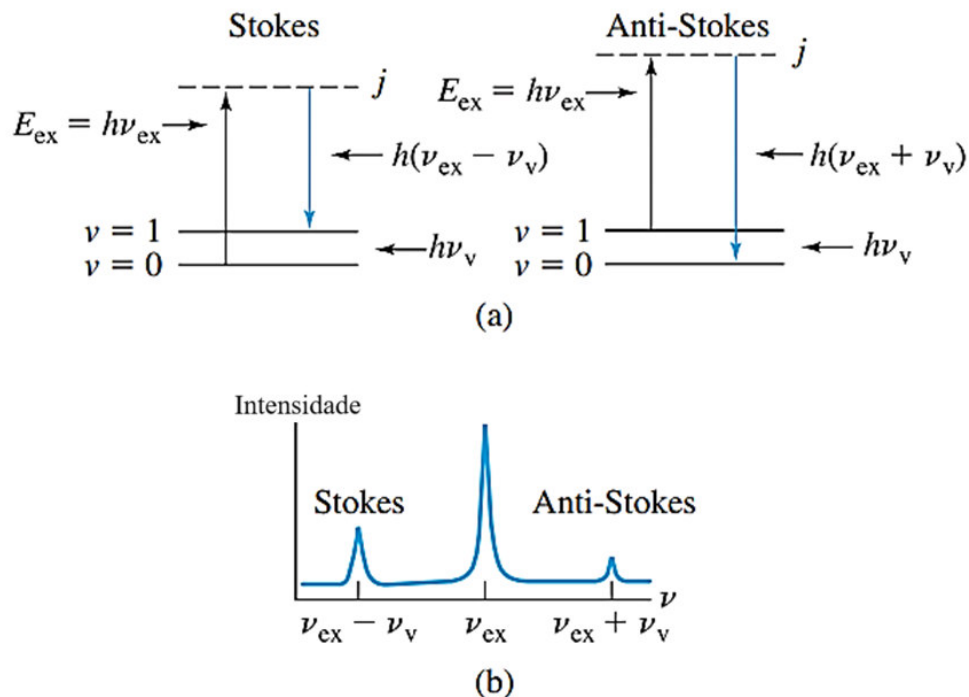


Figura 10- A origem dos espectros Raman. Em (a) a radiação de uma fonte que incide sobre a amostra produz espalhamento em todos os ângulos. A radiação incidente causa excitação (a) a um nível virtual j e subsequente reemissão de um fóton de energia inferior (esquerda) ou superior (direita). O espectro Raman (b) consiste em emissões de baixa frequência chamadas de espalhamento Stokes e emissões de alta frequência denominadas espalhamento anti-Stokes [144].

De acordo Skoog *et al.* [144] na Figura 10, a irradiação da amostra é feita por um feixe monocromático de energia $h\nu_{ex}$. Como o comprimento de onda de excitação geralmente está distante de uma banda de absorção, pode-se considerar que a excitação envolve um *estado virtual* de nível de energia j , indicado pela linha tracejada na Figura 10(a). Assim, tem-se que uma molécula no nível vibracional fundamental ($v = 0$) pode absorver um fóton de energia $h\nu_{ex}$ e reemitir um fóton de energia $h(\nu_{ex} - \nu_v)$, conforme mostrado no lado esquerdo da Figura 10(a). Quando a radiação espalhada é de frequência menor que a radiação de excitação, ela é chamada de espalhamento de *Stokes*. Moléculas em um estado vibracional excitado ($v = 1$) também podem espalhar radiação inelástica e executar um sinal Raman de energia $h(\nu_{ex} + \nu_v)$. A radiação espalhada de uma frequência mais alta do que a radiação da fonte é chamada de espalhamento *anti-Stokes*. O espalhamento elástico também pode ocorrer com a emissão de um fóton com a mesma energia do fóton de excitação ($h\nu_{ex}$). A radiação espalhada com a mesma frequência da fonte é chamada de espalhamento de *Rayleigh*. Observe que as mudanças de frequência da radiação espalhada inelástica $(\nu_{ex} + \nu_v) - \nu_{ex} = \nu_v$ e $(\nu_{ex} - \nu_v) - \nu_{ex} = -\nu_v$

correspondem à frequência vibracional (ν_v). Na figura 10(b) é representado o espectro Raman simplificado correspondente às transições mostradas.

Por conseguinte, essas diferenças de energia entre as radiações incidente e espalhada são características de cada material, o que permite a caracterização de materiais por espectroscopia Raman, o qual é fundamentada na determinação de vibrações específicas de grupos funcionais, fornecendo informações valiosas sobre a composição química da amostra analisada. Também permite a análise em vários estados físicos, como cristais, gases, soluções, pós [153].

2.5.5 Análises Térmicas

Estudar as propriedades térmicas dos materiais é fundamental para entender o comportamento físico-químico do sistema à medida que a temperatura muda [155–157]. Nesta seção são apresentadas o princípio das técnicas relacionadas as análises térmicas utilizadas neste estudo.

✚ Análise Termogravimétrica (TG)

A Análise Termogravimétrica ou termogravimetria (TG) é uma técnica experimental adequada para monitorar mudanças físicas e químicas em uma amostra quando aquecida [158,159], ou seja, ao usar este método, a massa de uma amostra pode ser medida em função da temperatura ou tempo, e representada em curvas TG. Como a amostra reage com a atmosfera circundante, existem muitas influências diferentes que podem causar uma perda ou mesmo ganho de massa da amostra. Esses efeitos incluem evaporação de componentes voláteis, secagem, adsorção e dessorção, umidade, perda de água de cristalização, oxidação de metais, decomposição oxidativa de substâncias orgânicas, reações químicas, entre outras [159–162].

Para complementar e melhorar o entendimento dos dados da curva TG, é utilizada sua primeira derivada (dm/dT). A Termogravimetria Derivada (DTG), que mostra a taxa de variação da massa da amostra de forma mais clara e precisa. eles indicam com precisão a temperatura inicial e o momento em que a taxa máxima de reação é atingida (Figura 11). Os picos agudos permitem distinguir uma série de reações que não são claras na curva TG, e o fato de a área do pico representar com precisão a perda ou ganho de massa permite que ela seja usada para determinação quantitativa [158].

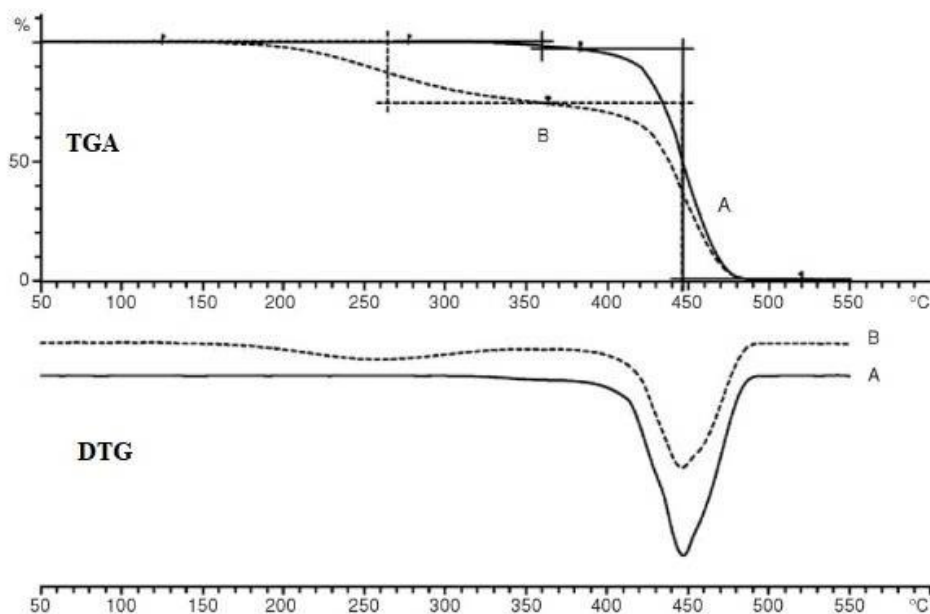


Figura 11- Curvas de TG e DTG. Adaptado de Gabbott [162].

A principal aplicação do TG se concentra no estudo das propriedades térmicas de materiais de diferentes campos. É usado para estudar a estabilidade térmica de produtos farmacêuticos, bem como para entender a cinética de degradação, que pode ser usada para controle de qualidade e melhoria do material final [163,164]. Os equipamentos de TG modernos geralmente são equipados para que possam dar, também, dados de análise térmica diferencial (DTA).

✚ **Análise Térmica Diferencial (DTA)**

A análise térmica diferencial (DTA, do inglês, *Differential Thermal Analysis*) é a técnica de análise térmica mais simples e amplamente utilizada, que envolve o monitoramento da diferença de temperatura entre uma amostra sólida investigada (TA) e uma referência inerte (TR) em função da temperatura [165]. A análise fornece informações sobre mudanças no peso da amostra, e também captura eventos térmicos que não são acompanhados por perda de massa, como fusão e transições de fase sólido-sólido [158,162].

As medidas de temperatura no DTA são diferenciais, registrando a diferença de temperatura entre TR e TA ($TR-TA = \Delta T$), em função da temperatura ou do tempo, realizada em um programa linear de temperatura (aquecimento ou resfriamento). As curvas DTA registram mudanças causadas por transições ou reações de entalpias de caráter exotérmico ou endotérmico (Figura 12). Os eventos capturados podem se referir a mudanças físicas, como vaporização, absorção e fusão, ou mudanças químicas, como

oxidação, desidratação e decomposição. Mudanças como transições de fase e fusão geram picos endotérmicos, enquanto a oxidação registra picos exotérmicos [158,162,166].

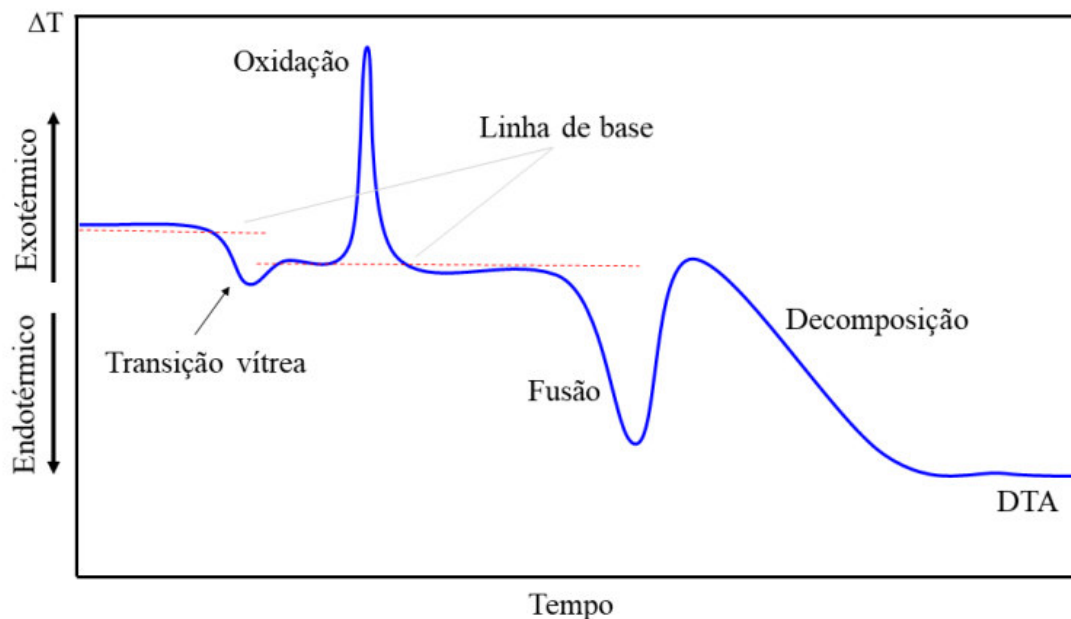


Figura 12- Representação de uma curva DTA. Adaptado de Hatakeyama e Liu [166]

Para obter maior resolução e precisão em temperaturas específicas onde a massa da amostra analisada muda, onde é difícil interpretar a curva TG por simples visualização, existem dispositivos no mercado que realizam simultaneamente medições TG-DTA para atender tais dúvidas dos analistas. Ter as duas tecnologias em um só aparelho é uma grande vantagem [167]. A DTA é amplamente utilizada em caracterizações, de polímeros e fármacos, determinação do ponto de fusão ou decomposição de compostos orgânicos, dentre outros [144].

✚ Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A calorimetria de varredura diferencial (DSC, do inglês, *Differential Scanning Calorimetry*) é uma técnica de análise térmica frequentemente usada porque fornece informações detalhadas sobre as propriedades físicas e energéticas da matéria [168,169]. Sua utilização parte do princípio de onde se mede a temperatura e o fluxo de calor associado a transformações do material em função da temperatura e do tempo, enquanto se programa a temperatura em uma atmosfera específica. Essas medições fornecem informações qualitativas e quantitativas sobre mudanças químicas e físicas devido a processos endotérmicos, exotérmicos ou mudanças na capacidade térmica (como fusão, pureza e temperatura de transição vítrea) [164,168].

Tal como o DTA a análise de DSC exhibe eventos específicos característicos, como por exemplo: desidratação, fusão, sublimação, cristalização, ebulição, desolvção, transições sólido-sólido, transições vítreas e transições polimórficas [157,163,164,168]. A Figura 13 exhibe uma curva DSC hipotética que apresenta eventos térmicos específicos.

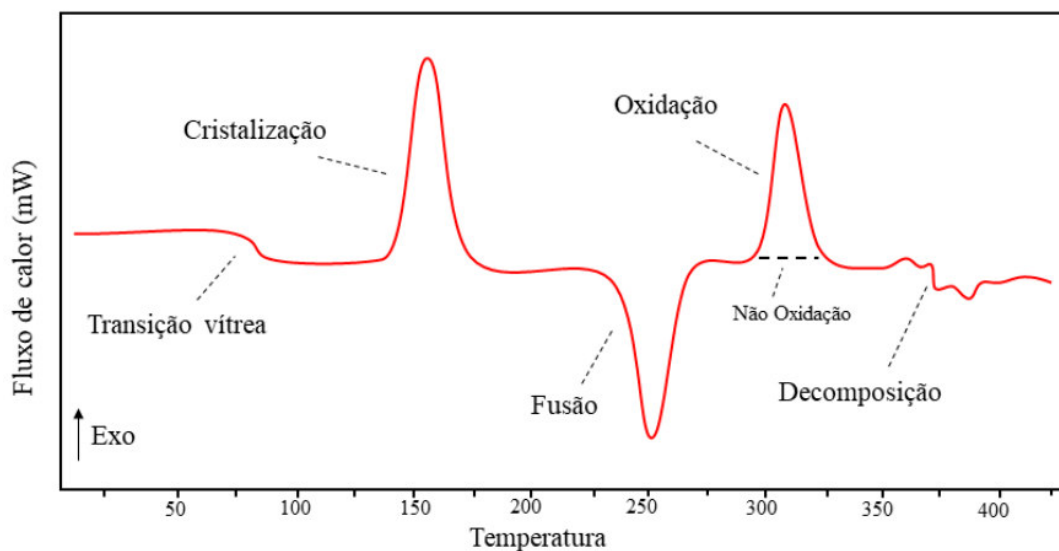


Figura 13- Representação da Curva DSC com os eventos térmicos. Adaptado de Móthe e Azevedo [164]

Conforme a Figura 13, Mothé e Azevedo [164] descreveram que, no início da curva DSC pode-se observar uma mudança de linha de base na direção da endotérmica, este evento refere-se à transição vítrea do material. Um evento exotérmico precedendo a temperatura de fusão é característico do processo de cristalização. Para um material que apresenta um evento endotérmico em sua curva DSC, em uma determinada temperatura, este pode ser um evento recorrente de fusão. Da mesma forma, um pico agudo com um caráter exotérmico altamente intenso indica um processo de oxidação.

2.6 ESTUDO COMPUTACIONAL

Os métodos tradicionais *ab initio* tornam-se computacionalmente caros à medida que o número de elétrons no sistema aumenta. Com o interesse em estudar moléculas maiores, surgiu a necessidade de desenvolver um método que pudesse realizar tais cálculos com baixa demanda computacional. Na década de 1960, havia trabalhos de Hohemberg e Kohn (HK)[170] e Kohn e Sham [171] usando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT, do inglês, *Density Functional Theory*) para calcular propriedades eletrônicas de sistemas moleculares. Em 1964, Hohemberg e Kohn demonstraram dois teoremas principais que suportam a DFT até hoje. No ano seguinte, Kohn e Sham, propuseram sistematicamente o método SCF (do inglês, *Self Consistent Field*) para

resolver a equação de Schrödinger. Como resultado desse desenvolvimento, surgiram os chamados funcionais DFT.

2.6.1 Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

O incremento de conceitos, estratégias e ferramentas computacionais em mecânica quântica permitiu uma descrição teórica das ligações químicas [172–174]. No entanto, esta abordagem apresenta limitações no âmbito de estudos teóricos de sistemas com mais átomos e muitos elétrons, o que leva a um aumento dramático no custo computacional de realização dos cálculos [175–177].

A teoria funcional da densidade (DFT) [171,178] é um método rigoroso para descrever sistemas de muitas partículas. Grande progresso tem sido feito na formulação teórica, aproximação e aplicação de funcionais. Em particular, a aproximação de gradiente generalizado, que depende de valores de densidade local e seus gradientes [179–181], e o funcional híbrido dependendo de uma mistura de gradiente generalizado com Hartree-Fock [179], tornando a DFT um grande sucesso em formas de uso prático [182].

Entretanto, muitos desafios permanecem com DFT, para citar alguns: dificuldades em descrever as interações de Van der Waals [182,183], como o comportamento incorreto de longo alcance de potenciais de correlação de troca, e os grandes erros de energia em sistemas que possuem caráter de número fracionário de elétrons [182,184]. Para contornar tais limitações, uma possibilidade de aumentar a precisão do funcional é expressar a energia de troca-correlação como um funcional explícito dos orbitais de Kohn-Sham e, portanto, um funcional implícito da densidade eletrônica. Esta é uma extensão natural seguindo a formulação de Kohn-Sham, onde a energia cinética de não interação é expressa em função dos orbitais ocupados [185]. O método Kohn-Sham melhora muito a aproximação de Thomas-Fermi para a energia cinética, tornando o método DFT mais rigoroso e competitivo com os métodos de função de onda para cálculos de estruturas eletrônicas [182,186].

A DFT foi então implementada usando uma base teórica mais sólida do trabalho dos físicos Pierre Hohenberg e Walter Kohn, onde desenvolveram os teoremas de Hohenberg-Kohn (HK) [170,187]. A premissa desta abordagem é que a densidade eletrônica desempenha um papel original na descrição do sistema. Uma vez que isso foi definido, o primeiro teorema de HK foi proposto, afirmando que o estado fundamental de

um sistema de muitos elétrons sob a ação de um potencial externo é completamente definido pela densidade de elétrons [170,178,188].

Enquanto a DFT possa ser considerada uma boa alternativa para estudar sistemas com muitos átomos com alta precisão, descrever sistemas envolvendo interações atômicas de longa distância, ainda é uma tarefa desafiadora. Esses casos continuam sendo o motivo da busca contínua para melhorar a descrição das interações remotas.

Devido a essa necessidade, foram desenvolvidos funcionais de densidade aprimorados com correções mais precisas ao lidar com forças dispersivas. Os funcionais de troca e correlação mais usados são B3LYP e PBE1PBE, também conhecidos como PBE0. O funcional B3LYP é uma combinação do funcional B proposto por Axel Becke [179], que inclui correções envolvendo gradientes de densidade, e o funcional relacionado a LYP proposto no trabalho de Lee, Yang e Parr [180] incorporando termos locais e não locais. O funcional PBE1PBE é baseado no funcional puro PBE proposto por Perdew, Burke e Ernzerhof [181], e transformado em um funcional híbrido por Adamo e Barone [4], que combina o funcional de gradiente generalizado PBE com a quantidade pré-configurada de troca precisa.

Além dos funcionais de troca e correlação, funções pseudopotenciais também são inseridas como entradas para estudos de computação molecular para reduzir custos computacionais, as quais ao simplificar a descrição dos elétrons mais próximos do núcleo propiciam a obtenção de funções mais simples, e um conjunto de funções, denominadas funções de base, usadas para transformar equações diferenciais parciais, derivadas das equações de Kohn-Sham, em equações algébricas mais adequadas para implementação eficiente em software [189,190].

3 METODOLOGIA

Neste t3pico, s3o apresentados os m3todos utilizados para a s3ntese do cristal tern3rio, juntamente com os equipamentos utilizados para caracterizar o material e os parâmetros definidos para cada m3todo anal3tico. Notavelmente, todo o processo de prepara33o, s3ntese e caracteriza33o do material foi realizado no Centro de Prepara33o e Caracteriza33o de Materiais (UPCM) da Universidade Federal do Maranh3o (UFMA) - Campus Imperatriz em colabora33o com a Universidade Federal do Par3 (UFPA). Al3m disso, os testes biol3gicos foram realizados em parceria com o curso de Medicina da UFMA – Campus Imperatriz.

Ademais, todos os reagentes foram adquiridos comercialmente: L-glutamina (Sigma-Aldrich, 99%); Nitrato de cobre(II) Trihidratado ($\text{CuN}_2\text{O}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) (Sigma-Aldrich, 98%); 1,10-fenantrolina (Synth, 98,0%); Hidr3xido de S3dio (NaOH) (Sigma-Aldrich) e Metanol (Sigma-Aldrich, 99,8%).

3.1 S3NTESE DO CRISTAL TERN3RIO

O material identificado como “*aqua-(glutaminato)-(1,10-phenanthroline)-copper nitrate monohydrate*”, foi obtido atrav3s da metodologia descrita por Kiraz *et al.* [23], onde o complexo foi preparado pelo m3todo de solu33o equimolar, utilizando-se a t3cnica de evapora33o lenta do solvente. Para a s3ntese preparou-se duas solu333es, onde inicialmente pesou-se massas para a 1,10-fenantrolina (0,5 mmol) e $\text{CuN}_2\text{O}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0,5 mmol) sendo estes dilu3dos em 20 mL de metanol e 5 mL de 3gua deionizada, respectivamente, mantidas sob agita33o constante. Ao t3rmino da solubiliza33o, a solu33o contendo $\text{CuN}_2\text{O}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ foi adicionada gota a gota a solu33o de 1,10-fenantrolina. Em seguida esta nova solu33o foi adicionada gota a gota, novamente, a uma solu33o aquosa (5 mL) de L-glutamina (0,5 mmol) e NaOH (0,5 mmol) e posta sob agita33o constante durante 2h (Figura 14).

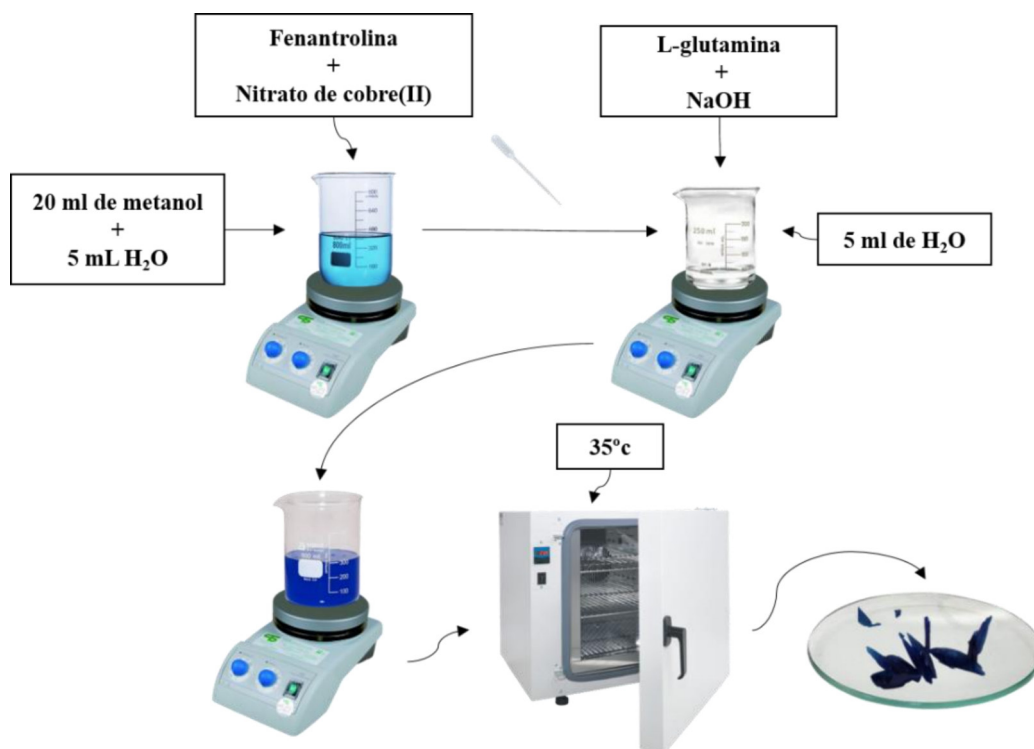


Figura 14- Etapas simplificada do processo da síntese do cristal $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Ao final, a solução resultante foi posta em um becker vedado com filme plástico com pequenos orifícios circulares e acondicionada em estufa à temperatura de 35°C para evaporação lenta do solvente.

3.2 CARACTERIZAÇÃO DO CRISTAL TERNÁRIO

Neste tópico será apresentada a caracterização do material sintetizado utilizando as análises: estruturais, ópticas, vibracionais e térmicas (Figura 15). Ademias, foram realizados o teste biológico para avaliar a citotoxicidade e confirmar a atividade antimoral do material em estudo.

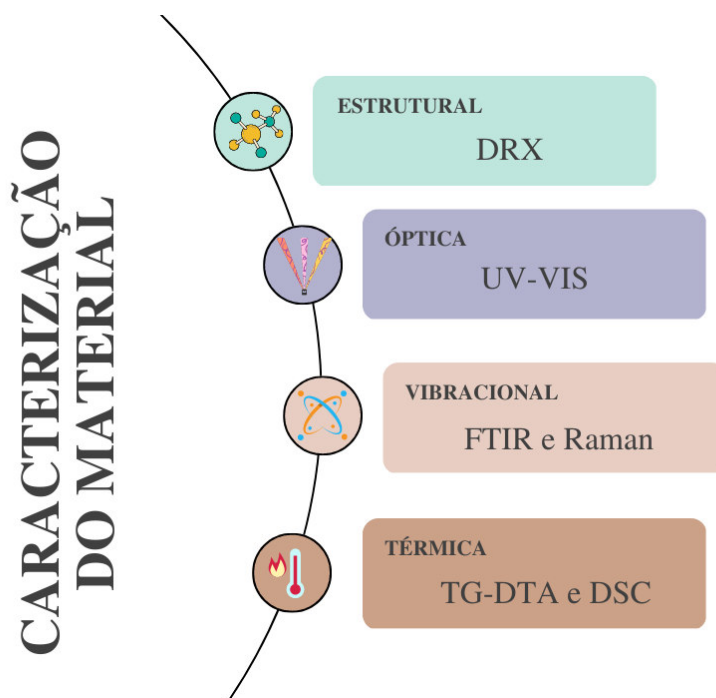


Figura 15- Fluxograma com as etapas de caracterização do cristal.

A Figura 15 trata-se da apresentação do processo de caracterização que conta com as seguintes técnicas: Espectroscopia na Região do Ultravioleta Visível (UV-Vis), Difração de Raios X no pó (DRX), Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Espectroscopia Raman, Análise de Termogravimétrica (TG), Análise Térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). A seguir será detalhada as técnicas de caracterização do material em estudo.

3.2.1 *Análise Óptica*

A espectroscopia na região UV-Vis foi utilizada para verificação da absortividade óptica das solução do cristal ternário $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ antes e após a introdução de hidróxido de sódio (NaOH) . As medidas foram realizadas no espectrofotômetro UV-Vis-NIR com feixe duplo da marca *Shimadzu*, modelo UV 1900 (Figura 16), utilizando-se cubetas de quartzo com 1 cm de caminho ótico, em uma região espectral com comprimentos de onda entre 450 e 1100 nm, para soluções com pH 2,9 e 4,3 em temperatura ambiente.



Figura 16- Espectrofotômetro UV-Vis.

As medidas foram realizadas no Laboratório de Síntese e Caracterização de Materiais Farmacêuticos (LABFARMA) na UPCM.

3.2.2 Difração de Raios X

Os padrões de DRX para o complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ foram coletados no laboratório de Difração de Raios X (LDRX) da UFMA Campus Avançado na cidade de Imperatriz. A análise foi realizada por meio de um difratômetro *Empyrean* da *PANanalytical* (Figura 17), utilizando geometria Bragg-Brentano e radiação $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), operando a uma tensão de 40 kV e corrente de 40 mA.



Figura 17- Difratorômetro *PANalytical* modelo *Empyrean*.

Fez-se a análise em temperatura ambiente (300 K), com intervalo angular (2θ) variando entre 5° e 50° , passo angular $0,02^\circ$ e tempo de aquisição 2 segundos. O difratograma obtido foi refinado pelo método Rietveld por meio do software *GSAS-EXPGUI* [191], utilizando os dados cristalográficos CCDC 1884245 coletados no banco de dados da *Cambridge crystallographic data centre* (CCDC).

As medidas em função da temperatura foram realizadas com auxílio da câmara de temperatura Anton-Paar modelo TTK 450 utilizando um difratômetro *Empyrean* da *PANalytical* operando com radiação $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) e temperatura de 27 a 347°C . As medidas foram realizadas no LDRX da UPCM.

3.2.3 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A técnica de pastilhas de KBr foi utilizada para obter o espectro de FT-IR. Para isso, foram preparadas pastilhas com 99% de Brometo de Potássio (KBr) e 1% do cristal $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Essas pastilhas foram prensadas com uma força de 8 toneladas por um tempo médio de 30 segundos. O equipamento usado para a obtenção do espectro foi um FT-IR Vertex 70v da *Bruker*, mostrado na Figura 18. A análise foi realizada à vácuo, com 32 varreduras e uma resolução espectral de 4 cm^{-1} .



Figura 18- Espectrômetro Bruker modelo Vertex 70v.

Os espectros de absorção no infravermelho do cristal $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ na forma de pó, foram obtidos no Laboratório de Espectroscopia Óptica e Fototérmica (LEOF) na UPCM da Universidade Federal do Maranhão.

3.2.4 Espectroscopia Raman

Os espectros Raman dos cristais de $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em condições ambiente, foram medidos utilizando um espectrômetro Raman triplo *Jobin Yvon T64000* (Figura 19), em modo subtrativo equipado com um dispositivo de carga acoplada (CCD, do inglês *charge-coupled device*) resfriado com nitrogênio líquido. A fenda foi ajustada com intuito de obter uma resolução espectral de 2 cm^{-1} com as grades no modo triplo. O *laser* de excitação utilizado foi de íon de argônio e possuía comprimento de onda de 532 nm e potência de 10 mW.



Figura 19- Espectrômetro Raman T64000.

Os experimentos de espectroscopia Raman foram realizados no Laboratório de Espectroscopia Vibracional e Altas Pressões da Universidade Federal do Pará.

3.2.5 *Análises térmicas*

As curvas de TG-DTA foram obtidas simultaneamente por um analisador térmico da *Shimadzu Instruments* modelo DTG-60 (Figura 20), equipado com balança do tipo “*Top plan*” no Laboratório de Análise Térmica (LAT) na UFMA *Campus Avançado*. As medidas foram realizadas utilizando massa da amostra entre 2,5 a 5,0 mg em cadinho de α -alumina e intervalo de temperatura de 25 a 900 °C com taxa de aquecimento de 10 °C.min⁻¹, sob atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL.min⁻¹.

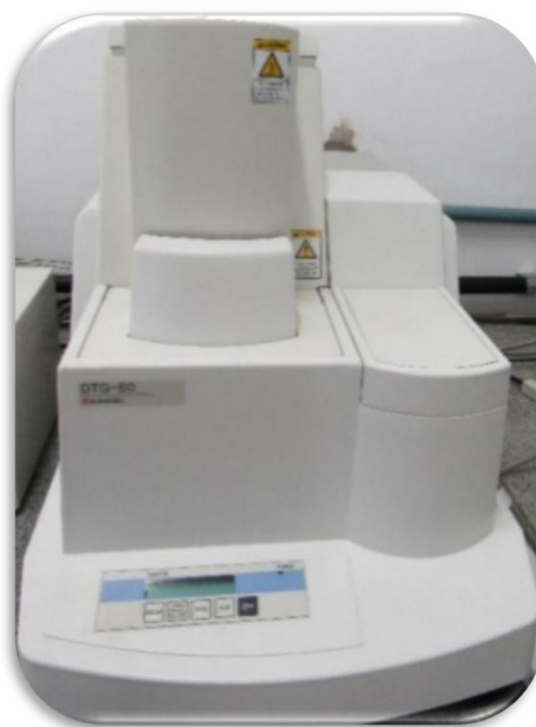


Figura 20- Analisador Termogravimétrico, marca Shimadzu Instruments e modelo DTG-60.



Figura 21- Analisador térmico (DSC) Shimadzu modelo DSC-60.

A curva de DSC foi obtida em um analisador térmico da *Shimadzu Instruments* modelo DSC-60 (Figura 21) no Laboratório de Análise Térmica (LAT) na UFMA *Campus Avançado*, sob atmosfera de nitrogênio e com uma vazão de $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, empregando-se ainda uma taxa de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$. O equipamento de DSC

foi previamente calibrado para a temperatura e energia utilizando como padrão o ponto e entalpia de fusão do índio metálico ($T_{onset} = 156,4 \text{ }^\circ\text{C}$; $\Delta H_{fus} = 28,5 \text{ J.g}^{-1}$) com pureza de 99,99%. Os fatores de correção foram calculados conforme procedimento e especificação do fabricante. A análise foi realizada sob pressão atmosférica, utilizando-se massa de aproximadamente de 5,5 mg.

3.3 ESTUDO COMPUTACIONAL

Foi utilizado o software *ChemCraft* [192] para a construção de representações das estruturas químicas do complexo em estudo. A partir das estruturas, foi então gerado a matriz de coordenadas cartesianas correspondente ao sistema, e então usado na realização dos cálculos computacionais. O software foi usado também na análise de resultados dos cálculos, além da visualização das geometrias otimizadas e de outras propriedades do sistema. Uma vez preparados os arquivos de entrada, estes foram usados na realização de cálculos de otimização de geometria, em computadores de alta performance, com cálculos de frequências vibracionais, utilizando o software *Gaussian16* [193] instalado nas máquinas da *ComputeCanada*, cujo acesso foi viabilizado por meio de colaboração com o grupo do pesquisador Stanislav R. Stoyanov, filiado ao *CanmetENERGY* e à *University of Alberta*. As geometrias do estado fundamental foram otimizadas e as frequências vibracionais foram calculadas no nível DFT usando o funcional PBE1PBE [4,194] e o conjunto de base 6-31++G(d, p) para os átomos C, O, H, N e o pseudopotencial SDD (*Stuttgart-Dresden*) [195,196] para a átomo de Cu.

Todos os espectros calculados foram corrigidos a partir do uso de um fator de escala pré-calculado igual a 0,9594 [197], para correção dos resultados obtidos com o funciona. Os cálculos foram realizados tanto no vácuo, como também levando em consideração o efeito de solvatação, utilizando o modelo de solvatação contínua polarizável do tipo condutor (PCM, do inglês *Polarizable Continuum Model*) [198] usando o metanol e água como solvente. Além disso, a interpretação dos modos vibracionais foi feita utilizando-se a regressão Bayesiana por meio da determinação de relevância automática do modo vibracional (VMARD, do inglês *vibrational mode automatic relevance determination*) [199] empregando-se o software livre *vibAnalysis* [200].

3.4 TESTE DE CITOTOXICIDADE

A citotoxicidade do complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ foi avaliada contra duas linhagens de células tumorais humanas: PC-3 (câncer de próstata) e SNB-19 (glioblastoma) (ambas 3×10^5 células/ml em 200 μl /poço) e uma linha de células murinas não tumorais RAW-264.7 (macrófago murino) (5×10^4 células/ml em 200 μl /poço). As células foram incubadas em placas de 96 poços com meio Roswell Park Memorial Institute (RPMI)-1640 suplementado com 10% de soro bovino fetal, 2 mM de L-glutamina, 100 U/mL de penicilina e 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de estreptomicina a 310 K com 5 % CO_2 . Após 24 h, as células foram tratadas com uma solução contendo o complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em concentrações seriadas na faixa de 12,5–0,2 μM por 72 h, a 310 K com 5% CO_2 . Este mesmo ensaio experimental foi realizado na droga controle cisplatina ($\text{PtCl}_2\text{N}_2\text{H}_6$, Sigma Aldrich, pureza > 99,9%) para fins de comparação (5,0–0,4 M). A citotoxicidade foi avaliada usando o ensaio de brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT). Após o tempo de incubação, o sobrenadante foi removido e substituído por meio fresco (150 μL) contendo corante MTT (0,5 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). Três horas depois, as placas foram centrifugadas, o produto foi dissolvido em 150 μL de DMSO e a absorbância foi medida utilizando um leitor multiplacas a 550 nm. A metade da concentração inibitória máxima (IC_{50}) e seus intervalos de confiança de 95% ($\text{IC} = 95\%$) foram obtidos por regressão não linear. O índice de seletividade (SI) do complexo foi calculado através da seguinte equação:

$$SI = \frac{IC_{50}^{\text{RAW-264.7}}}{IC_{50}^{\text{Células Tumorais}}}$$

Em que $SI > 1$ indica que os compostos têm seletividade contra células tumorais em comparação com células saudáveis *in vitro*.

3.5 ENSAIO DE SOLUBILIDADE

O estudo de solubilidade do complexo de cobre, 1,10-Fenantrolina e glutamina foi realizado preparando uma solução supersaturada do material em 50 mL de água deionizada. A solução foi agitada magneticamente por 30 min a 35 °C e retiradas alíquotas em intervalos de tempos pré-determinados. A absorbância foi determinada em comprimento de onda de 612 nm, utilizando o espectrômetro UV-Vis. A curva analítica

padrão foi obtida pela associação entre as concentrações do material e suas respectivas absorvâncias em 612 nm.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste tópico, serão apresentadas as caracterizações: óptica, estrutural, vibracional e térmica do complexo cristalino $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em condições ambiente. Para tanto, foram realizados experimento de: UV-Vis, DRX ambiente e altas temperaturas, juntamente com o refinamento utilizando o método de Rietveld, espectroscopia de infravermelho e Raman, e finalmente as análises térmicas e análise biológica, bem como teste de solubilidade.

4.1 SÍNTESE DO MONOCRISTAL

Para averiguar a presença do íon Cu^{2+} , foram analisados os espectros de absorção do complexo, antes e após a adição de NaOH em solução, para melhor compreensão do seu perfil de cristalização e natureza dos ligantes. A partir da Figura 22, é possível observar o espectro UV-Vis da solução mostrando uma banda com intensidade em 640 nm, que muda para o comprimento de onda localizado em 620 nm após a adição de NaOH. Isso pode ser explicado devido ao aumento do pH influenciar no comportamento dos ligantes 1,10-fenantrolina (Fen) e L-glutamina (Gln), fazendo se comportarem como ligantes de campo forte em relação a água (ligante de campo intermediário) [201–203].

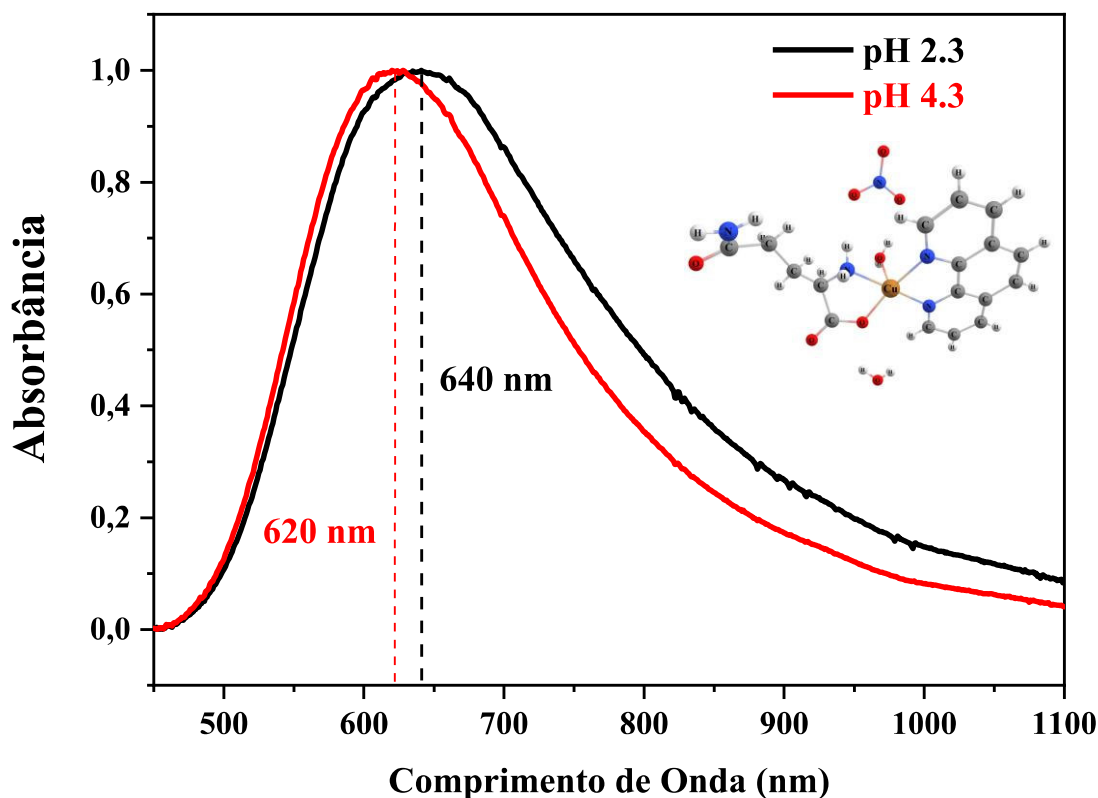


Figura 22- Espectros de absorvância da solução do cristal $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em pH 2,9 e 4,3.

É importante mencionar que os valores de pH podem explicar a cor da solução. A modificação da natureza do ligante na complexação do cristal $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ implica em uma variação da banda de absorção do material, provocando a alteração na cor do complexo. Em pH 2,9 apresenta uma coloração azul mais clara, absorvendo em um comprimento de onda de 640 nm, por conta do cobre está ligado a um ligante de campo forte (fenantrolina) e ao ligante de campo intermediário (água).

No entanto, em pH 4,3 exibe uma coloração azul mais intensa, absorvendo em um comprimento de onda de 620 nm, isso ocorre devido a adição de NaOH, ocasionando o aumento de OH^- na solução, que conseqüentemente leva a desprotonação de Gln e substitui as moléculas de água que estão possivelmente interagindo pelo grupo carboxila (COO^-) ou pelo grupo amina (NH_3^+) que são ligantes mais fortes que as moléculas de H_2O . Assim, tem-se que esse processo causa a intensificação do azul da solução e desloca para uma região de menor comprimento, favorecendo a complexação metal–ligante–aminoácido [201,204].

Na literatura, a faixa de valor centrada em 610–620 nm é considerada significativa devido à promoção de elétrons d de baixa energia para o orbital vazio $d_x^2 - y^2$, o que é

esperado para a ligação Cu–N–O no plano cromóforo. Para este estudo, o comprimento de onda centrado em 620 nm é característico das transições $d-d$, isso ocorre devido à presença de íons Cu^{2+} em um ambiente pentacoordenado [205].

Deste modo, o complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ foi sintetizado em pH 4,3 usando o método de evaporação lenta do solvente após 7 dias. O átomo central de Cu obteve uma geometria piramidal quadrada distorcida, o que lhe torna mais favorável para a formação deste complexo em questão. Além disso, este composto obteve coloração azul intenso, o que nos permite inferir a possível complexação dos compostos orgânicos ao íon metálico. Ademais, tal coloração e campo magnético pode ser explicado devido o Cu^{2+} , tendo configuração $3d^9$, exibir orbitais eg semipreenchido [92,93,206].

4.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X E REFINAMENTO RIETVELD

A estrutura do cristal foi avaliada por meio de medidas de difração de raios X, e os dados obtidos foram refinados pelo método de Rietveld usando o software *GSAS-EXPGUI* [191], podendo ser evidenciado na Figura 23 onde se comparou o difratograma experimental juntamente com calculado obtido a partir de dados cristalográficos já publicados. Após o refinamento, pode-se afirmar que em temperatura ambiente (298 K) a amostra cristalizou-se no grupo espacial triclínico $P\bar{1}$ (C_i^1), obtendo os seguintes parâmetros de rede, $a= 7,0402$ (11) Å, $b= 12,3123$ (2) Å, $c= 12,8992$ (2) Å, $\alpha= 110,512$ (7)°, $\beta= 105,037$ (7)°, $\gamma= 97,373$ (7)°, sendo estes valores similares aos dados obtidos por Kiraz *et al.* [23] para o cristal de $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

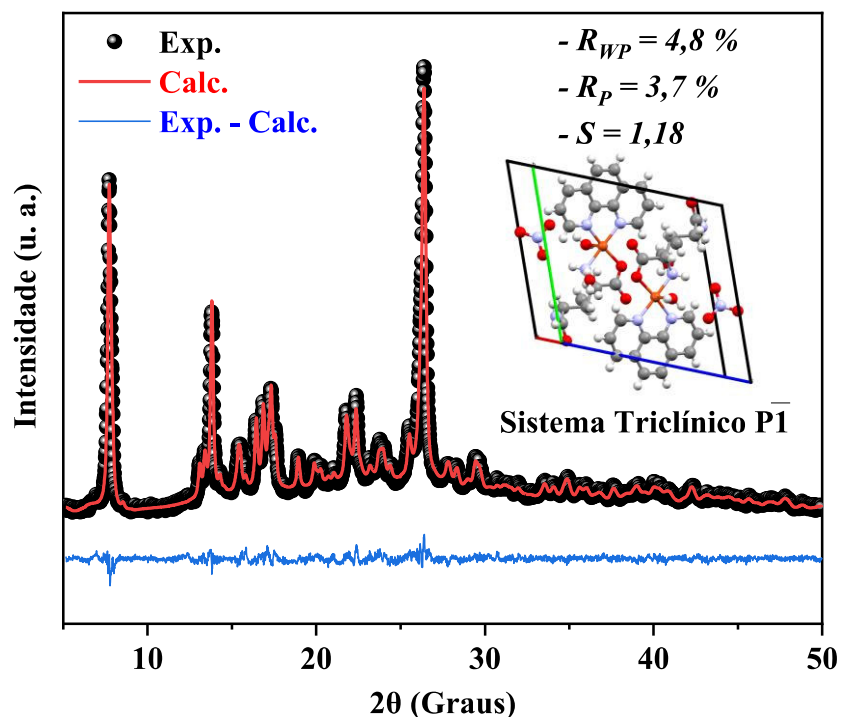


Figura 23- Padrão de raios X refinado pelo método Rietveld em temperatura ambiente (300 K) para o cristal $[Cu(Fen)(Gln)(H_2O)]NO_3 \cdot H_2O$, com difratograma experimental (esferas), difratograma teórico (linha vermelha) e diferença entre eles (linha azul).

Os dados coletados exibiram padrões de confiabilidade, tal fato pode ser explicado devido os valores de $R_{wp} = 4,67\%$ e $R_p = 3,68\%$, com indicador de qualidade de ajuste $S = 1,18$, estarem condizentes com o padrão encontrado na literatura [23,137,139,207].

O átomo central de Cu apresenta uma geometria quadrado-piramidal distorcida de cinco coordenadas (CuN_3O_2) [23,208], esta distorção ocorre devido o impedimento esférico que ocorre quando o aminoácido se liga ao metal de transição já complexado com a molécula de Fen [85,209,210]. Essas coordenadas são estabelecidas pelos átomos de oxigênio carboxilato e de aminonitrogênio de Gln, juntamente com dois átomos N-doadores provenientes de um ligante Fen quelante, e um oxigênio de água em posição axial (Figura 24).

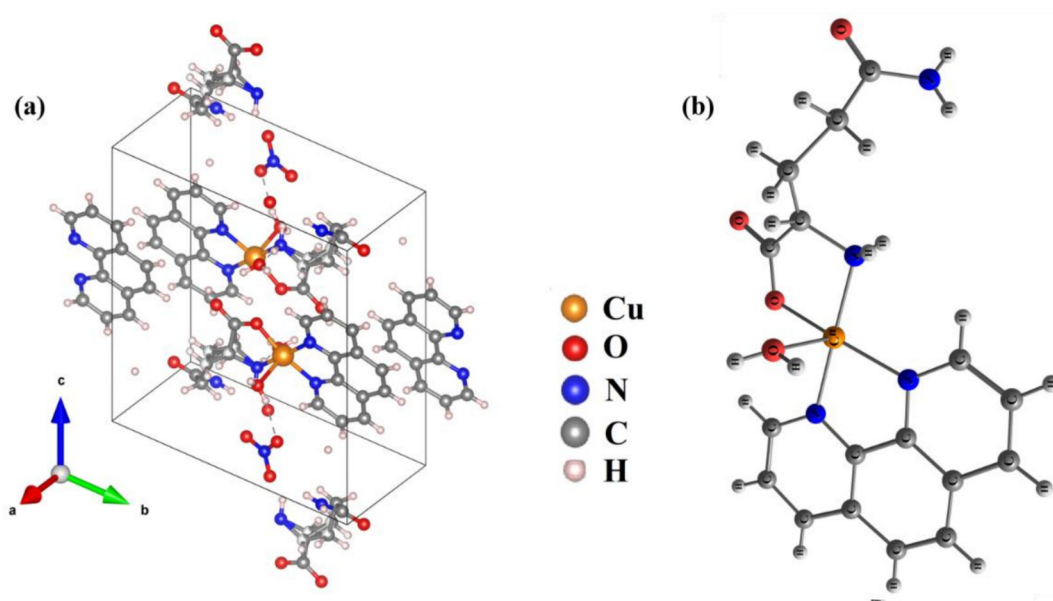


Figura 24- (a) Célula unitária e (b) Estrutura molecular do complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

A estabilidade da estrutura cristalina é principalmente garantida pelas interações clássicas $\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}$ e $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}$, além das interações não clássicas $\text{C}-\text{H} \cdots \text{O}$. O grupo amida na carboxamida forma duas ligações de hidrogênio com átomos de oxigênio de Gln e ânion nitrato (NO_3^-). A porção primária de amina (NH_2) de Gln atua como doador de ligação de hidrogênio, interagindo com os átomos de oxigênio de dois ânions nitrato e uma molécula de água não coordenada. Por outro lado, um oxigênio de água em posição axial, que atua como doador e aceitador de ligações de hidrogênio, participa de três interações de ligação de hidrogênio. Por fim, as fracas interações $\text{C}-\text{H} \cdots \text{O}$ também contribuem para a estabilidade da estrutura cristalina [23].

4.3 ANÁLISE VIBRACIONAIS

Aqui, relatamos o estudo das propriedades vibracionais do complexo cristalino $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ por meio da análise dos espectros obtidos pelas técnicas de espectroscopia FT-IR e Raman, em conjunto com os resultados teóricos calculados a partir da teoria DFT. Além disso, serão apresentados os conceitos da teoria de grupos, para ilustrar a distribuição dos modos normais de vibração do material.

4.3.1 Teoria de Grupos do complexo

Como mencionado acima, nos resultados de DRX sob condições de temperatura ambiente, a célula unitária do complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ contém 52 átomos e 2 fórmulas, totalizando 104 átomos e, portanto, 312 graus de liberdade. Além

disso, verificou-se que a fase cristalina corresponde à estrutura triclínica com grupo espacial $P\bar{1}(C_i^1)$. Conforme a teoria de grupos de Rosseau *et al.*, [211], a representação irreduzível que descreve os modos ativos Raman e IR estão associados ao grupo de fatores C_i é $\Gamma = 3A_g + 3A_u$, onde as vibrações fundamentais para a atividade Raman e IR correspondem a A_g e A_u , respectivamente. Como cada par de átomos ocupa a simetria do sítio C_i dentro da célula primitiva, os sítios ocupados são um total de 52, resultando em um total de modos normais de vibração dados por $\Gamma^{total} = 156A_g + 156A_u$. Porém, entre eles, os modos acústicos são dados por $\Gamma^{ac} = 3A_u$, assim, $\Gamma^{Raman} = 156A_g$ são modos ativos Raman, e $\Gamma^{IR} = 153A_u$ são modos ativos IR.

4.3.2 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier

A análise de FT-IR foi obtida para identificar e comparar a presença de grupos funcionais no composto sintetizado. A Figura 25 apresenta os espectros de FT-IR, experimental e calculado, do complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. As posições das bandas e suas atribuições correspondentes estão descritas na Tabela 1.

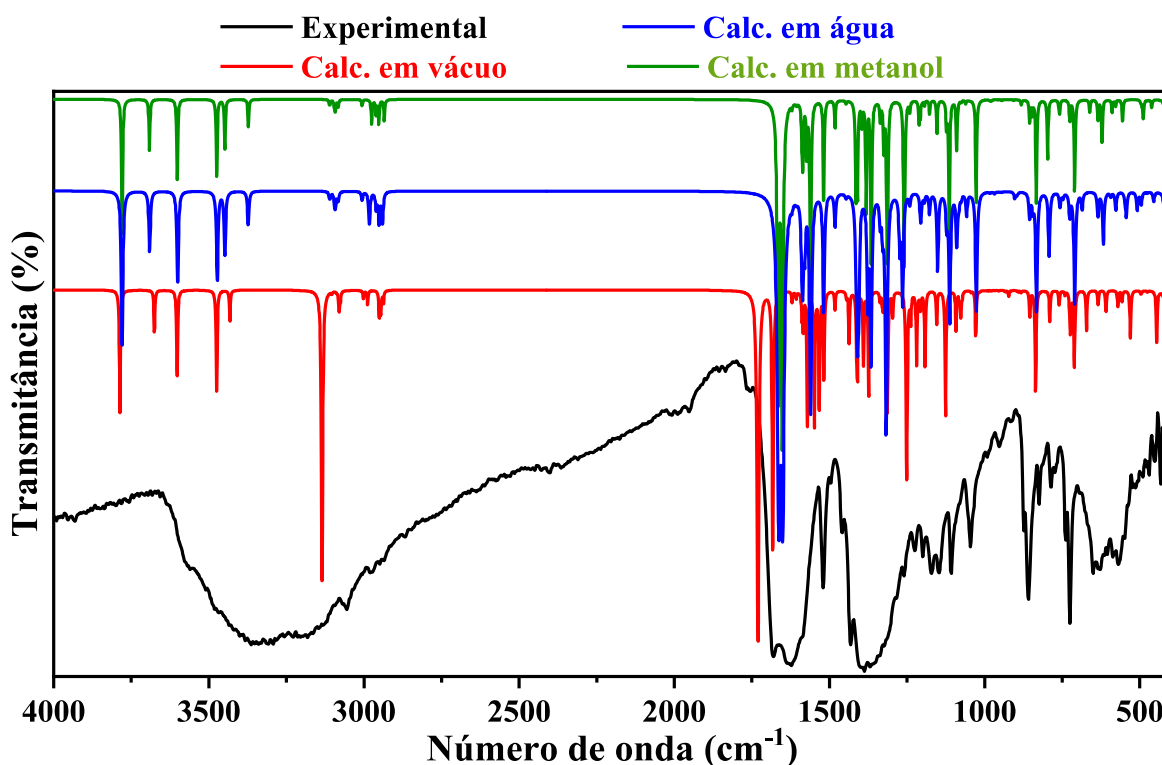


Figura 25- Espectros experimental e teóricos de FT-IR do complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Tabela 1- Atribuições dos modos vibracionais de IR do complexo.

ω_{Exp}	$\omega^*_{Calc.}$ vácuo	$\omega^*_{Calc.}$ água	$\omega^*_{Calc.}$ metanol	Atrib.vácuo	Atrib.água	Atrib.metanol
3769	3786	3779	3779	$\nu_a(\text{H41O40H42})(74)$	$\nu_a(\text{H41O40H42})(84)$	$\nu_a(\text{H41O40H42})(82)$
3688	3675	3691	3691	$\nu_s(\text{H41O40H42})(95)$	$\nu_s(\text{H41O40H42})(97)$	$\nu_s(\text{H41O40H42})(97)$
3558	3601	3601	3602	$\nu_a(\text{H29N28H30})(90)$	$\nu_a(\text{H29N28H30})(94)$	$\nu_a(\text{H29N28H30})(93)$
3508	3475	3472	3474	$\nu_s(\text{H29N28H30})(95)$	$\nu_s(\text{H29N28H30})(98)$	$\nu_s(\text{H29N28H30})(90)$
–	3432	3448	3448	$\nu_a(\text{H36N35H37})(93)$	$\nu_a(\text{H36N35H37})(95)$	$\nu_a(\text{H36N35H37})(95)$
–	–	3373	3372	–	$\nu_s(\text{H36N35H37})(93)$	$\nu_s(\text{H36N35H37})(91)$
3103	3104	3109	3109	$\nu(\text{C2H3})(13) +$ $\nu(\text{C4H5})(58) +$ $\nu(\text{C6H7})(14)$	$\nu(\text{C4H5})(50) +$ $\nu(\text{C2H3})(20) +$ $\nu(\text{C6H7})(13)$	$\nu(\text{C2H3})(19) +$ $\nu(\text{C4H5})(47) +$ $\nu(\text{C6H7})(12)$
3055	3080	3082	3083	$\nu(\text{C2H3})(48) +$ $\nu(\text{C6H7})(25)$	$\nu(\text{C6H7})(25) +$ $\nu(\text{C14H15})(22)$	$\nu(\text{C6H7})(10) +$ $\nu(\text{C14H15})(50) +$ $\nu(\text{C16H17})(14)$
–	3001	3006	3006	$\nu_a(\text{H24C23H25})(45) +$ $\nu_a(\text{H44C43H45})(49)$	$\nu_a(\text{H44C43H45})(86)$	$\nu_a(\text{H44C43H45})(86)$
2976	–	2983	2975	–	$\nu_a(\text{H24C23H25})(79) +$ $\nu_s(\text{H44C43H45})(10)$	$\nu_a(\text{H24C23H25})(70) +$ $\nu_s(\text{H44C43H45})(21)$
–	–	2961	2960	–	$\nu_s(\text{H44C43H45})(35) +$ $\nu(\text{C31H32})(40)$	$\nu_s(\text{H44C43H45})(32) +$ $\nu(\text{C31H32})(38)$
2948	2950	2951	2952	$\nu_a(\text{H24C23H25})(53) +$ $\nu_a(\text{H44C43H45})(37) +$ $\nu(\text{C31H32})(20)$	$\nu_s(\text{H44C43H45})(51) +$ $\nu(\text{C23H24})(10) +$ $\nu(\text{C31H32})(25)$	$\nu_s(\text{H44C43H45})(52) +$ $\nu(\text{C23H24})(9) +$ $\nu(\text{C31H32})(25)$
2935	2937	2940	2935	$\nu_s(\text{H24C23H25})(14) +$ $\nu_s(\text{H44C43H45})(41) +$ $\nu(\text{C31H32})(31)$	$\nu_s(\text{H24C23H25})(77) +$ $\nu(\text{C43H45})(12) +$	$\nu_s(\text{H24C23H25})(85) +$ $\nu(\text{C43H45})(10) +$
1680	1730	1663	1665	$\nu(\text{C22O39})(60) +$ $\nu(\text{C26O27})(11) +$ $\nu(\text{C26N28})(9)$	$\nu(\text{C22O39})(9) +$ $\nu(\text{C26O27})(54) +$ $\nu(\text{C26N28})(9)$	$\nu(\text{C22O39})(9) +$ $\nu(\text{C26O27})(61) +$ $\nu(\text{C26N28})(11)$
1636	1683	1651	1652	$\nu(\text{C26O27})(44) +$ $\nu(\text{C26N28})(14) +$ $\nu(\text{C22O39})(10)$	$\nu(\text{C22O39})(60) +$ $\nu(\text{C26N28})(10) +$ $\nu(\text{C26O27})(9)$	$\nu(\text{C22O39})(67) +$ $\nu(\text{C26N28})(10) +$ $\nu(\text{C26O27})(9)$
1587	1584	1586	1586	$\nu(\text{C14C16})(14) +$ $\nu(\text{C18N34})(13)$	$\nu(\text{C14C16})(12) +$ $\nu(\text{C18N34})(11)$	$\nu(\text{C14C16})(13) +$ $\nu(\text{C18N34})(12)$
–	1570	1579	1573	$\nu(\text{C26N28})(17) +$ $\gamma(\text{H29N28H30})(20) +$ $\gamma(\text{C26N28H30})(10) +$	$\gamma(\text{H36N35H37})(13) +$ $\nu(\text{C18N34})$	$\gamma(\text{H36N35H37})(17) +$ $\nu(\text{C18N34})$
–	–	1560	1561	–	$\gamma(\text{H41O40H42})(76)$	$\gamma(\text{H41O40H42})(57)$
–	1548	–	–	$\gamma(\text{H41O40H42})(29) +$ $\nu(\text{C22O39})(9)$	–	–
1520	1518	1519	1518	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(61)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(62)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(59)$
1495	1482	1482	1482	$\nu(\text{C8C9})(9) +$ $\nu(\text{C11C13})(9) +$ $\nu(\text{C2N33})(9)$	$\nu(\text{C8C9})(10) +$ $\nu(\text{C11C13})(9) +$ $\nu(\text{C2N33})(9)$	$\nu(\text{C8C9})(11) +$ $\nu(\text{C11C13})(9) +$ $\nu(\text{C2N33})(9)$
1458	1444	1445	1445	$\nu(\text{C9C11})(14) +$ $\nu(\text{C20C21})(10)$	$\nu(\text{C9C11})(15) +$ $\nu(\text{C20C21})(10)$	$\nu(\text{C9C11})(15) +$ $\nu(\text{C20C21})(10)$
1431	1409	1409	1414	$\delta(\text{H44C43H45})(10) +$ $\nu(\text{C20N34})(9) +$ $\nu(\text{C13C20})(9)$	$\delta(\text{H24C23H25})(11) +$ $\nu(\text{C26N28})(9) +$ $\nu(\text{C23C26})(10)$	$\delta(\text{H44C43H45})(10) +$ $\nu(\text{C20N34})(9) +$ $\nu(\text{C13C20})(10)$
1387	–	1376	1381	–	$\gamma(\text{H24C23H26})(9) +$ $\nu(\text{C23C26})(10) +$ $\nu(\text{C26N28})(18)$	$\gamma(\text{H24C23H26})(9) +$ $\nu(\text{C23C26})(9) +$ $\nu(\text{C26N28})(19)$
1367	1373	1366	1365	$\gamma(\text{H32C31N35})(12) +$ $\nu(\text{C22O38})(10)$	$\delta(\text{C31C22O38})(9) +$ $\gamma(\text{H32C31N35})(9) +$ $\nu(\text{C22O38})(21)$	$\delta(\text{C31C22O38})(21) +$ $\gamma(\text{H32C31N35})(9) +$ $\nu(\text{C22O38})(15)$
1337	1336	1336	1336	$\nu(\text{C2N33})(16) +$ $\nu(\text{C21N33})(10) +$ $\nu(\text{C4C6})(10)$	$(\text{C2N33})(15) +$ $\nu(\text{C21N33})(10) +$ $\nu(\text{C4C6})(10)$	$(\text{C2N33})(15) +$ $\nu(\text{C21N33})(10) +$ $\nu(\text{C4C6})(9)$

1323	1327	1328	1324	$\nu(\text{C22O38})(9) + \nu(\text{C26N28})(9)$	$\nu(\text{C22O38})(9) + \nu(\text{C18N34})(10)$	$\nu(\text{C22O38})(9) + \nu(\text{C18N34})(9)$
–	1313	1317	1313	$\nu(\text{C22O38})(10)$	$\nu(\text{C22O38})(14)$	$\nu(\text{C22O38})(10)$
–	1296	1273	–	$\nu(\text{C26N28})(11)$	$\nu(\text{C26N28})(19)$	–
1259	1251	1263	1260	$\nu(\text{C22O38})(21) + \nu(\text{C26N28})(19)$	$\nu(\text{C22O38})(16) + \nu(\text{C26N28})(9)$	$\nu(\text{C22O38})(14) + \nu(\text{C26N28})(14)$
–	1238	1240	1240	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(33)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(41)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(48)$
1211	1218	–	1211	$\delta(\text{C31N35H36})(10) + \nu(\text{C22O39})(11)$	–	$\delta(\text{C31N35H36})(10) + \nu(\text{C22O39})(11)$
–	1207	1207	1207	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(56)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(47)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(41)$
1198	–	1193	1193	–	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(44)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(44)$
1171	1191	1177	1177	$\delta(\text{C31C43H45})(11) + \gamma(\text{C22C31H32})(9)$	$\delta(\text{C31C43H45})(9) + \gamma(\text{C22C31H32})(10)$	$\delta(\text{C31C43H36})(9) + \gamma(\text{C22C31H32})(10)\text{C}$
1148	1154	1151	1153	$\nu(\text{C26O27})(10) + \delta(\text{H24C23C25})(9) + \delta(\text{H36C35H37})(9)$	$\nu(\text{C26O27})(9) + \delta(\text{H24C23H25})(9) + \delta(\text{H36N35H37})(10)$	$\nu(\text{C26O27})(9) + \delta(\text{H36N35H37})(9) + \delta(\text{H24C23H25})(9) +$
1120	1125	1121	1122	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(47)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(50)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(57)$
1107	–	1112	1114	–	$\nu(\text{C26O26})(11) + w(\text{H36N35H37})(9)$	$\nu(\text{C26O26})(9) + w(\text{H36N35H37})(10)$
–	1092	1090	1090	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(36)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(29)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(34)$
–	1076	1075	1074	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(23)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(29)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(20)$
1045	–	1057	1061	–	$\nu(\text{C26O27})(13) + \nu(\text{C26N28})(12) + \delta(\text{C26N28H30})(9)$	$\nu(\text{C26O27})(19) + \nu(\text{C26N28})(17) + \delta(\text{C26N28H30})(9)$
–	1028	1026	1026	$\nu(\text{C26N28})(9)$	$\nu(\text{C31N35})(9)$	$\nu(\text{C31N35})(11)$
989	978	983	982	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(65)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(64)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(61)$
914	921	896	907	$\delta(\text{H25C23C26})(9) + \delta(\text{C31C43H44})(9) + \nu(\text{C22C31})(10)$	$\delta(\text{H25C23C26})(10) +$	$\delta(\text{H25C23C26})(11) + \delta(\text{C31C43H44})(11) + \nu(\text{C23C26})(12)$
874	883	–	882	$\delta(\text{C31C43H44})(9) + \nu(\text{C22C31})(10)$	–	$\delta(\text{C31C43H44})(11) + \nu(\text{C23C26})(12)$
858	854	855	855	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(50)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(35)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(59)$
824	836	833	833	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(39)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(66)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(74)$
787	789	791	796	$\delta(\text{O38C22O39})(9)$	$\delta(\text{O38C22O39})(9)$	$\rho(\text{O38C22O39})(9)$
773	760	757	758	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(53)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(29)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(29)$
723	–	725	725	–	$b_r(\text{Fen}_{\text{anel}})(32)$	$b_r(\text{Fen}_{\text{anel}})(33)$
–	711	709	710	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(47)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(58)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(66)$
650	671	685	661	$\delta(\text{C26C23C43})(10) + \nu(\text{C23C43})(10)$	$\delta(\text{C26C23C43})(14) + \nu(\text{C23C43})(9)$	$\delta(\text{C26C23C43})(11) + \nu(\text{C23C43})(11)$
629	634	634	634	$b_r(\text{Fen}_{\text{anel}})(41)$	$b_r(\text{Fen}_{\text{anel}})(52)$	$b_r(\text{Fen}_{\text{anel}})(52)$
604	608	617	622	$\delta(\text{C23C43C31})(9) + \delta(\text{H25C23C26})(9)$	$\tau(\text{N35Cu1O38C22})(9) + \delta(\text{CuN35H37})(9)$	$\tau(\text{N35Cu1O38C22})(9) + \delta(\text{CuN35H37})(9)$
586	–	593	589	–	$\nu(\text{C22C31})(10) + \delta(\text{O38C22O39})(9)$	$\nu(\text{C22C31})(10) + \delta(\text{O38C22O39})(9)$
569	570	576	577	$\delta(\text{N34Cu1N35})(9) + \nu(\text{C22N31})(9)$	$\delta(\text{O27C26N28})(10) + \nu(\text{C26N28})(9)$	$\delta(\text{O27C26N28})(18) + \nu(\text{C26N28})(12)$
550	530	543	554	$\tau(\text{CuN34C18C16})(9) + \tau(\text{C13C14C16C18})(12) + \tau(\text{C8C21C20N33})(10)$	$\tau(\text{CuN34C18C16})(10) + \tau(\text{C11C13C14C20})(9) + \tau(\text{CuN33C2C4})(10)$	$\tau(\text{CuN34C18C16})(12) + \tau(\text{C11C13C14C20})(9) + \tau(\text{CuN33C2C4})(14)$
–	495	496	496	$\tau(\text{Cu1N34C20C13})(9) + \nu(\text{CuN35})(9)$	$\tau(\text{Cu1N34C20C13})(9) + \delta(\text{Cu1N34C18C20})(9)$	$\tau(\text{Cu1N34C20C13})(12) + \delta(\text{Cu1N34C18C20})(9)$
469	445	455	461	$\rho(\text{C23C43C31})(9) + \rho(\text{C23C26N28}) + \nu(\text{Cu1N35})(9) + \nu(\text{C31N35})(9)$	$\delta(\text{C23C43C31})(10) + \delta(\text{C23C26O27})(9) + \delta(\text{C23C26N28})(9) + \nu(\text{Cu1N35})(9)$	$\delta(\text{C23C43C31})(9) + \delta(\text{C23C26O27}) + \delta(\text{C23C26N28})(9) + \nu(\text{Cu1N35})$
432	419	419	419	$b_r(\text{Fen}_{\text{anel}})(57)$	$b_r(\text{Fen}_{\text{anel}})(59)$	$b_r(\text{Fen}_{\text{anel}})(60)$
411	414	409	404	$\delta(\text{Cu1O40H42})(9)$	$\delta(\text{C23C26N28})(13)$	$\delta(\text{C23C26N28})(13)$

*Números de onda calculados usando DFT-PBE1PBE/6-311++G(d,p) para C, N, O, H e SDD para Cu.

Somente valores percentuais VMARD $\geq 9\%$ são mostrados.

Nomenclatura: ν -estiramento; ν_s -estiramento simétrico; ν_a -estiramento assimétrico; δ -deformação; ρ -Rocking; γ -Scissoring; w -Wagging; τ -Torsão, b_r -breathing.

Nos complexos metálicos, a formação de bandas com pequena amplitude em baixas frequências é devida à interação dos íons metálicos com os ligantes. Essa ocorrência pode ser detectada normalmente abaixo da frequência de 550 cm^{-1} como relatado por Alvarez *et al.* [212] ou abaixo de 500 cm^{-1} como descrito por Chao-qun *et al.* [213] e Nnabuike *et al.* [214], que indica a ligação do íon Cu^{2+} com o nitrogênio proveniente da molécula de 1,10-fenantrolina. Para este estudo os modos observados devido a deformação, torção e estiramentos em 569 cm^{-1} , 550 cm^{-1} , 469 cm^{-1} , são atribuídos as ligações do íon com o nitrogênio (metal e ligante).

De acordo com os dados de Schilt e Taylor [215] sobre os estudos de FT-IR da 1,10-fenantrolina, pode-se observar que ela apresenta modos ativos na faixa da região de $600\text{--}2000\text{ cm}^{-1}$. Na literatura [216], é possível encontrar informações acerca de estiramentos e deformações que apresentam as seguintes características: a ligação C–C do composto aromático é evidenciada pela banda de 1587 cm^{-1} , estiramentos da ligação C–N do heterocíclico é mostrada por estiramentos em 1495 cm^{-1} e 1337 cm^{-1} . Aos movimentos fora do plano dos átomos de hidrogênio nos anéis heterocíclicos, Schilt e Taylor [215] atribuíram a banda em torno de 725 cm^{-1} , enquanto aos hidrogênios no anel dentro do plano é atribuída a banda em 850 cm^{-1} , as quais estão em conformidade com as atribuição neste estudo.

Conforme descrito por Sócrates [153] em seu livro, a transição de grupos para complexos metálicos com números de onda mais elevados pode ser compreendida por meio do encurtamento das ligações, o que resulta em uma maior covalência na interação entre o metal e os ligantes. Isso impulsiona o deslocamento das frequências para valores mais altos, uma vez que a frequência de vibração entre os átomos também aumenta.

Os modos vibracionais correspondentes às deformações angulares encontradas em 1520 cm^{-1} , 1198 cm^{-1} , 1120 cm^{-1} , 989 cm^{-1} , 858 cm^{-1} , 824 cm^{-1} , 773 cm^{-1} , 723 cm^{-1} , 629 cm^{-1} e 432 cm^{-1} para o complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ referente à ligação C–H, são provenientes da molécula de 1,10-Fenantrolina. Essas atribuições podem ser corroboradas com os estudos de Schilt e Taylor [215].

O duplete correspondente aos modos de absorção IR que aparece em cerca de 1636 e 1680 cm^{-1} é devido a uma combinação de movimentos de estiramentos C–N, C–O e C=O, estando em acordo com o trabalho de Baran *et al.* [217], na qual estudaram um complexo formado por Gln e Cu^{2+} . Em relação ao primeiro modo experimental (1636 cm^{-1}), os modos previstos pela DFT na água (1651 cm^{-1}) e no metanol (1652 cm^{-1})

sofrem deslocamentos para números de onda elevados cujas variações são $\Delta\omega = 15$ e 16 cm^{-1} , respectivamente. No entanto, comparamos os modos calculados em água (1663 cm^{-1}) e metanol (1665 cm^{-1}) com o segundo modo experimental (1680 cm^{-1}), notamos mudanças para números de onda baixos que são $\Delta\omega = 17$ e 15 cm^{-1} , respectivamente. A partir desta análise, pode-se notar que os solventes afetam as bandas de vibração intramoleculares que possuem ligação direta com ligações de hidrogênio responsáveis pela estabilidade do complexo cristalino, mostrando também que a porção molecular mais afetada é o fragmento correspondente à porção Gln.

Vale ressaltar que quando as posições dos picos calculados em três condições diferentes são comparadas com as posições dos picos experimentais devido aos movimentos da estrutura do Gln pode-se notar que os meios dielétricos afetam fortemente seus modos calculados CPM-DFT, corroborando a estrutura modificações no complexo de coordenação conforme observado na Figura 26.

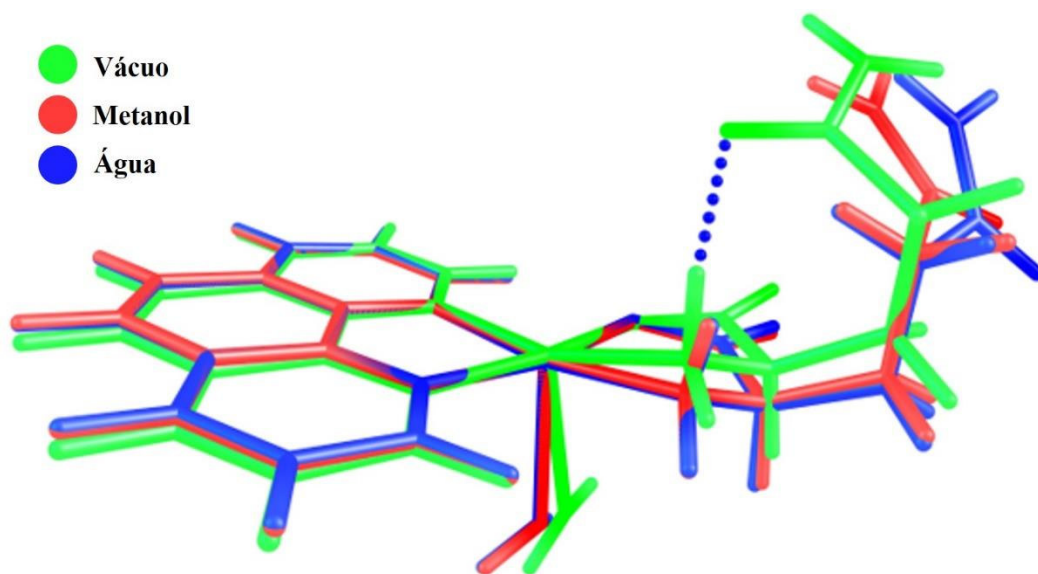


Figura 26- Sobreposição de estrutura complexa de $\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})$ obtida no vácuo e na presença de solventes.

Finalmente, as bandas apresentadas na faixa de $3372\text{--}3558 \text{ cm}^{-1}$ são referentes ao estiramento N-H_2 do grupo amina proveniente do aminoácido [217]. Para a faixa de $3688\text{--}3786 \text{ cm}^{-1}$ do espectro de FT-IR, os modos vibracionais ativos são correspondentes às moléculas de água. No entanto, devido à alta absorção desta molécula no infravermelho, algumas vibrações não são observadas devido à sobreposição de bandas, segundo Noguchi e Sugiura [218]. Por esse motivo, é necessário recorrer a outras técnicas espectroscópicas vibracionais, como a espectroscopia Raman, para complementar a

detecção de certos modos vibracionais que podem não ser observados na técnica de FT-IR.

4.3.3 Espectroscopia Raman

Os experimentos de espectroscopia Raman do complexo ternário foram realizados no intervalo de três regiões: 47 a 640 cm^{-1} , 639 a 1704 cm^{-1} e 2700 a 3600 cm^{-1} para entender todas as bandas possíveis. As posições dos modos vibracionais e suas atribuições correspondentes estão descritas na Tabela 2.

✚ Para o intervalo espectral de 47 a 640 cm^{-1}

Tipicamente para cristalografia de moléculas contendo aminoácidos, modos de rede são observados na faixa espectral de números de onda baixos. Isso porque as bandas de energia situadas nesta faixa estão relacionadas aos modos vibracionais de toda a rede, portanto, a observação desta região é crucial para a formação de novos materiais e para a identificação de possíveis transições de fase estruturais quando submetidas a mudanças de temperatura ou pressão [219,220]. Na Figura 27 é mostrado o espectro Raman (experimental e calculado) para o complexo aqui estudado no intervalo de 47 a 640 cm^{-1} .

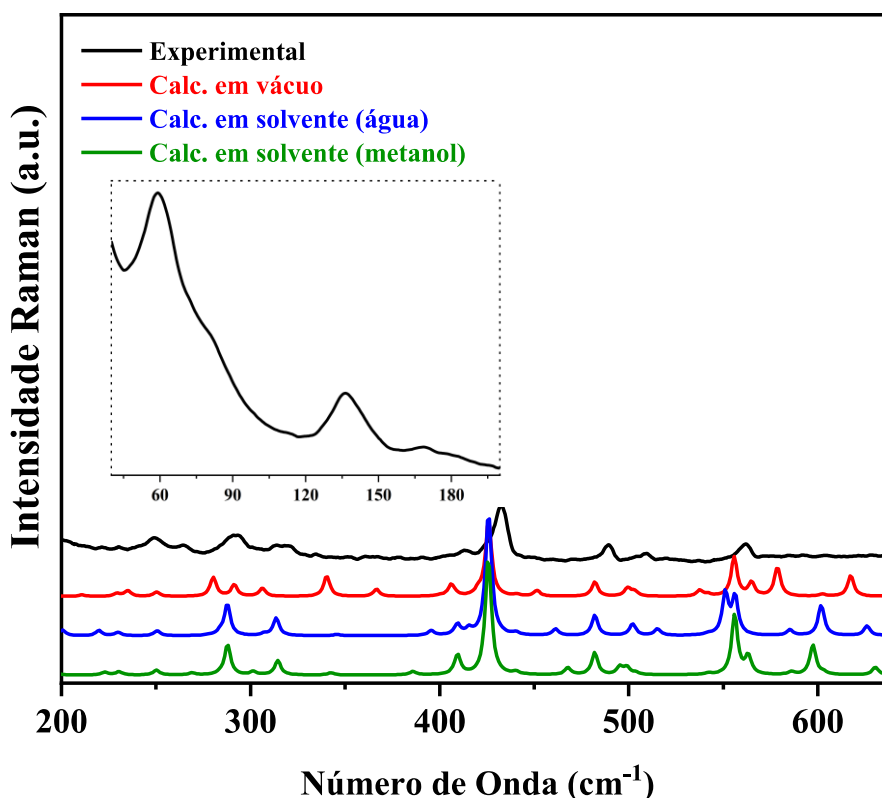


Figura 27- Espectro Raman experimental e calculado para o complexo [Cu(Fen)(Gln)(H₂O)]N O₃ · H₂O em temperatura ambiente para a faixa espectral de 47–640 cm^{-1} .

Para cristal em estudo, todas as bandas presentes na região abaixo de 200 cm^{-1} são identificadas como modos externos da rede. Esses modos são referentes às vibrações coletivas de toda a estrutura do complexo, sendo que algumas delas podem estar associadas às contribuições ou acoplamentos das ligações de hidrogênio responsáveis pela formação do cristal [221,222].

A banda registrada no número de onda 292 cm^{-1} , segundo Glišić *et al.* [93], refere-se à presença do íon metálico no sistema. E em 508 cm^{-1} , 460 cm^{-1} , 340 cm^{-1} , 316 cm^{-1} , OS modos são atribuídos os movimentos do tipo deformações e estiramentos provenientes da ligação metal e ligante também. Sócrates [153] corrobora com esta afirmação onde descreveu em seu livro que os modos de estiramento para o íon metálico Cu^{2+} pode variar entre 290 cm^{-1} a 550 cm^{-1} .

De acordo com nossos cálculos, duas bandas experimentais observadas no espectro Raman próximas de 292 e 316 cm^{-1} são atribuídas como movimentos de deformação envolvendo ligações Cu-N-C e N-Cu-O , respectivamente. Em três condições diferentes, uma banda Raman experimental em torno de 508 cm^{-1} está associada a vibrações combinadas de estiramento Cu-N e a deformação de CCO das porções moleculares Fen e Gln. Em relação a esta banda, observa-se uma pequena mudança entre as posições dos picos experimentais e teóricos (498 , 499 e 501 cm^{-1}) nos diferentes meios utilizados em nossas previsões CPM-DFT.

A vibração associada à banda com número de onda 556 cm^{-1} é atribuída a uma deformação angular no plano do anel aromático da molécula de 1,10-fenantrolina [223], isso é corroborado por Roeges e Baas [224] onde explicam em seu livro que, as vibrações de deformação do anel aromático (C-C) são esperadas na região em torno de $480\text{--}585\text{ cm}^{-1}$. Além disso, os modos vibracionais presentes nos números de onda 250 cm^{-1} refere-se a deformações nos anéis da molécula de 1,10-fenantrolina. Curiosamente, a posição de pico desta banda é bem estável para as diferentes condições usadas nos cálculos vibracionais CPM-DFT.

Para o intervalo espectral de 639 a 1704 cm^{-1}

Para a espectroscopia Raman a faixa espectral apresentada na Figura 28 que compreende o intervalo de 639 a 1704 cm^{-1} , Jenkins *et al.* [225], denominaram como a "região da impressão digital" utilizada para identificar e confirmar estruturas exclusivamente de um material específico. Os autores descreveram também que a maioria

das faixas de impressão digital derivam deformação C–H, C–H₂ e C–H₃, que são universais em moléculas orgânicas, como a Fen e a Gln.

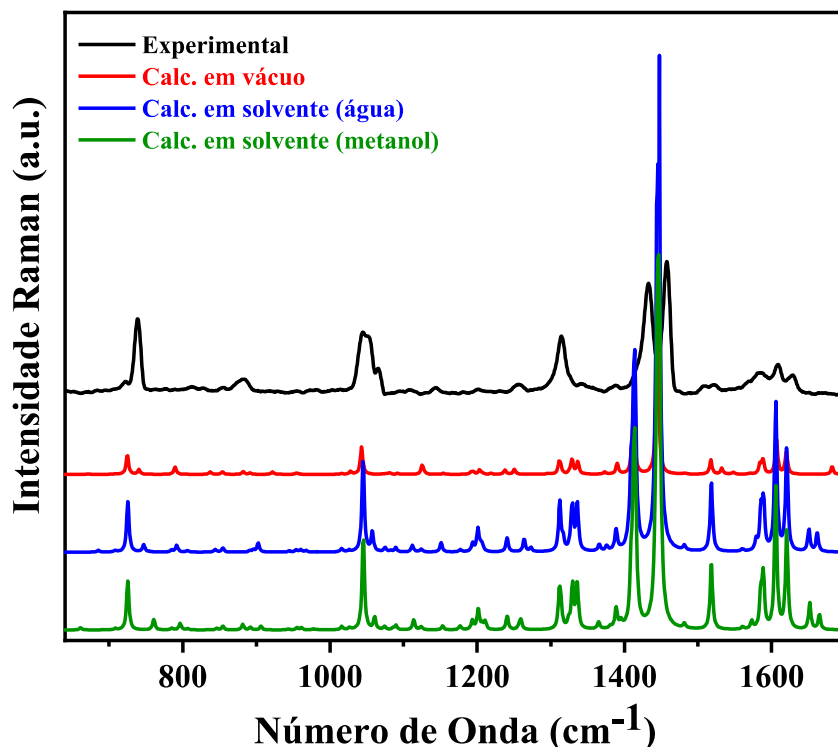


Figura 28- Espectro Raman experimental e calculado para o complexo [Cu(Fen)(Gln)(H₂O)]NO₃·H₂O em temperatura ambiente na região espectral de 639–1704 cm⁻¹.

Segundo Amalanathan *et al.* [226] corroborado por Lin-Vien *et al.* [227], as vibrações de flexão C–H aromáticas no plano e fora do plano são esperadas na região 1290–1000 cm⁻¹ e 900–675 cm⁻¹. As vibrações do modo de flexão fora do plano C–H que são observadas em uma banda em 854 cm⁻¹, 1045 cm⁻¹, 1089 cm⁻¹, 1124 cm⁻¹, 1201 cm⁻¹ são provenientes da molécula de 1,10-Fenantrolina. O modos vibracional em torno de 1389 cm⁻¹ é associado ao *bending* (dobramento) de C–H₂ e C–H₃, Lin-Vien *et al.* [227] descrevem em seu livro que as bandas de *bending* de C–H₂, e C–H₃, são previstas na faixa de 1365 cm⁻¹ a 1475 cm⁻¹, o que corrobora com os espectros obtido para este estudo.

As bandas referentes a 882 cm⁻¹, 1432 cm⁻¹ e 1457 cm⁻¹, estão associadas a vibração de estiramento C–C [153,227,228], e 1074 cm⁻¹ modo *rocking* do C–H₂ para a 1,10-fenantrolina, Amalanathan *et al.* [226] explicam que as vibrações de *rocking* e *wagging* aparecem na região de 1309-1288 cm⁻¹ e 910-905 cm⁻¹, respectivamente, e estão relacionadas as deformações de C–H₂. Por fim, as bandas decorrentes das vibrações de estiramento C–N são geralmente medidas na região de 850–1150 cm⁻¹ [228], para este estudo a banda em 1065 cm⁻¹ é referente ao $\nu(\text{C–N})$ com contribuições de ligações do tipo $\nu(\text{C–O})$ e $\delta(\text{C–N–H})$.

As bandas calculadas por CPM sob os solventes: água e metanol, quando comparadas com duas bandas experimentais registradas em cerca de 1144 e 1256 cm^{-1} , que correspondem a $\nu(\text{C}=\text{O})+\delta(\text{HCH})+\delta(\text{HNH})$ e $\nu(\text{C}-\text{O}) + \nu(\text{C}-\text{N})$, pode-se notar uma mudança para números de onda altos. Este fato se deve à participação direta das ligações de hidrogênio nestes modos de vibração

Particularmente, uma importante análise vibracional está relacionada ao efeito do meio de solvatação no movimento da unidade carbonila. Como mostrado na Tabela 2, os dois modos Raman localizados perto de 1622 e 1680 cm^{-1} são, respectivamente, correspondentes ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ e a um movimento combinado de estiramentos $\text{C}=\text{O}$ e $\text{C}-\text{O}$ da porção polar de Gln. O modo calculado por CPM em solventes: água e metanol, apresenta fortes desvios para números de onda baixos com $\Delta\omega = 29$ e 28 cm^{-1} , respectivamente, em relação ao modo Raman experimental de maior número de onda (1680 cm^{-1}).

Para o intervalo espectral de 2850 a 3000 cm^{-1}

Jenkins *et al.* [225] descreveram a banda de 2850 a 3000 cm^{-1} como um sistema de bandas altamente sobrepostas geradas pelas vibrações de estiramento do $\text{C}-\text{H}$, muitas vezes formando as características mais fortes da espectroscopia Raman orgânica. A Figura 29 revela o espectro Raman para o complexo no intervalo espectral de 2800 a 3200 cm^{-1} .

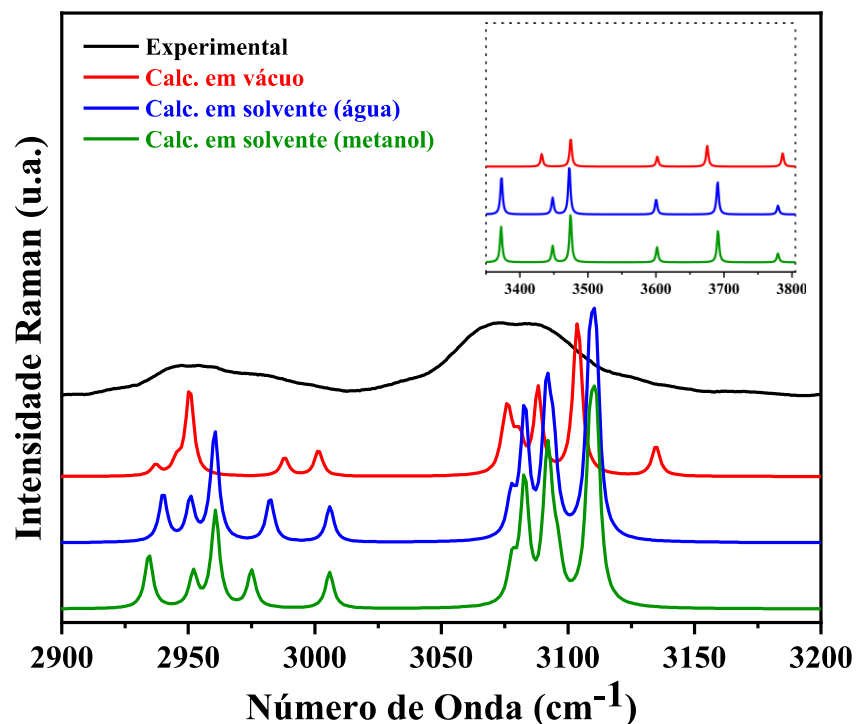


Figura 29- Espectro Raman experimental e calculado para o complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em temperatura ambiente para a faixa espectral de 2800–3200 cm^{-1} .

De acordo com Amalanathan *et al.* [226], espera-se que vibrações assimétricas e simétricas de C–H₂ em aminoácidos ocorram nas regiões 3000–3100 cm^{-1} e 2900–3000 cm^{-1} , respectivamente [153]. Desse modo, a banda em torno de 3000 cm^{-1} , 2982 cm^{-1} , 2960 cm^{-1} , 2947 cm^{-1} e 2935 cm^{-1} é referente aos estiramentos assimétricos e simétricos de C–H₂.

Segundo Moreno *et al.* [229], uma banda fraca e larga esperada na faixa de 3372–3602 cm^{-1} é atribuída ao estiramento N–H₃ do aminoácido. No entanto, a banda na faixa de 3472–3475 cm^{-1} refere-se ao estiramento simétrico de N–H₂, visto que essa diferença ocorre devido o complexo apresentar os átomos de nitrogênio ligados ao íon Cu^{2+} , fazendo com que o grupo N–H₃ perca um hidrogênio e se complexa ao metal.

Especificamente nesta região espectral, os modos calculados nas diferentes condições de solvatação apresentam menores desvios no número de onda quando comparados com os modos de vibração experimentais aqui analisados.

Ademais, de acordo com Islas *et al.* [230], a região entre 2900 cm^{-1} e 3500 cm^{-1} podem ser encontradas bandas largas correspondentes aos modos de estiramento O–H associado a molécula de água coordenada ao metal. No entanto para o complexo não foi possível observar essas bandas no experimento devido o complexo apresentar

sensibilidade ao laser utilizado na análise. Assim, a banda referente a molécula de água só irá aparecer em frequência acima de 3600 cm⁻¹ como observado na análise FT-IR. Finalmente, na Tabela 2 estão descritos os modos vibracionais selecionados de Raman do complexo em estudo.

Tabela 2- Atribuições dos modos vibracionais de Raman do complexo.

ω_{Exp}	$\omega^*_{Calc.}$ vácuo	$\omega^*_{Calc.}$ água	$\omega^*_{Calc.}$ metanol	Atrib.vácuo	Atrib.água	Atrib.metanol
–	3786	3779	3779	$\nu_a(\text{H41O40H42})(74)$	$\nu_a(\text{H41O40H42})(84)$	$\nu_a(\text{H41O40H42})(82)$
–	3675	3691	3691	$\nu_s(\text{H41O40H42})(95)$	$\nu_s(\text{H41O40H42})(97)$	$\nu_s(\text{H41O40H42})(97)$
–	3601	3601	3602	$\nu_a(\text{H29N28H30})(90)$	$\nu_a(\text{H29N28H30})(94)$	$\nu_a(\text{H29N28H30})(93)$
–	3475	3472	3474	$\nu_s(\text{H29N28H30})(95)$	$\nu_s(\text{H29N28H30})(98)$	$\nu_s(\text{H29N28H30})(90)$
–	3432	3448	3448	$\nu_a(\text{H36N35H37})(93)$	$\nu_a(\text{H36N35H37})(95)$	$\nu_a(\text{H36N35H37})(95)$
–	–	3373	3372	–	$\nu_s(\text{H36N35H37})(93)$	$\nu_s(\text{H36N35H37})(91)$
–	3104	3110	3110	$\nu(\text{C16H17})(59) +$ $\nu(\text{C18H19})(17) +$ $\nu(\text{C14H15})(16)$	$\nu(\text{C16H17})(45) +$ $\nu(\text{C18H19})(18) +$ $\nu(\text{C14H15})(9)$	$\nu(\text{C16H17})(45) +$ $\nu(\text{C18H19})(22) +$ $\nu(\text{C14H15})(10)$
3086	3088	3092	3092	$\nu(\text{C11H12})(38) +$ $\nu(\text{C9H10})(38)$	$\nu(\text{C11H12})(40) +$ $\nu(\text{C9H10})(37)$	$\nu(\text{C11H12})(31) +$ $\nu(\text{C9H10})(27)$
3073	3074	3082	3082	$\nu(\text{C14H15})(40) +$ $\nu(\text{C18H19})(20) +$ $\nu(\text{C16H17})(16)$	$\nu(\text{C14H15})(20) +$ $\nu(\text{C18H19})(19) +$ $\nu(\text{C16H17})(9)$	$\nu(\text{C14H15})(49) +$ $\nu(\text{C18H19})(9) +$ $\nu(\text{C16H17})(16)$
–	3001	3006	3006	$\nu_a(\text{H24C23H25})(45) +$ $\nu_a(\text{H44C43H45})(47)$	$\nu_a(\text{H44C43H45})(86)$	$\nu_a(\text{H44C43H45})(86)$
–	–	2983	2975	–	$\nu_a(\text{H24C23H25})(79) +$ $\nu_s(\text{H44C43H45})(10)$	$\nu_a(\text{H24C23H25})(70) +$ $\nu_s(\text{H44C43H45})(21)$
–	–	2961	2961	–	$\nu_s(\text{H44C43H45})(35) +$ $\nu(\text{C31H32})(40)$	$\nu_s(\text{H44C43H45})(32) +$ $\nu(\text{C31H32})(38)$
2947	2950	2951	2952	$\nu_s(\text{H44C43H45})(37) +$ $\nu_s(\text{H24C23H25})(28) +$ $\nu(\text{C31H32})(20)$	$\nu_s(\text{H44C43H45})(51) +$ $\nu(\text{C31H32})(25) +$ $\nu(\text{C23H24})(10)$	$\nu_s(\text{H44C43H45})(52) +$ $\nu(\text{C31H32})(25) +$ $\nu(\text{C23H24})(9)$
–	2937	2940	2935	$\nu_s(\text{H44C43H45})(41) +$ $\nu_s(\text{H24C23H25})(14) +$ $\nu(\text{C31H32})(31)$	$\nu_s(\text{H24C23H25})(77) +$ $\nu(\text{C43H45})(12)$	$\nu_s(\text{H24C23H25})(85) +$ $\nu(\text{C43H45})(9)$
–	1730	1662	1664	$\nu(\text{C26O27})(11) +$ $\nu(\text{C22O39})(60) +$ $\nu(\text{C26N28})(9)$	$\nu(\text{C26O27})(54) +$ $\nu(\text{C22O39})(9) +$ $\nu(\text{C26N28})(9)$	$\nu(\text{C26O27})(61) +$ $\nu(\text{C26N28})(11) +$ $\nu(\text{C22O39})(9)$
1680	1683	1651	1652	$\nu(\text{C26O27})(44) +$ $\nu(\text{C26N28})(14) +$ $\nu(\text{C22O39})(10)$	$\nu(\text{C22O39})(60) +$ $\nu(\text{C26N28})(10) +$ $\nu(\text{C26O27})(9)$	$\nu(\text{C22O39})(67) +$ $\nu(\text{C26N28})(10) +$ $\nu(\text{C26O27})(9)$
1608	1607	1606	1606	$\nu(\text{C4C6})(11) +$ $\nu(\text{C14C16})(9) +$ $\nu(\text{C21N33})(9) +$	$\nu(\text{C4C6})(10) +$ $\nu(\text{C14C16})(9) +$ $\nu(\text{C21N33})(9)$	$\nu(\text{C4C6})(10) +$ $\nu(\text{C14C16})(10) +$ $\nu(\text{C21N33})(9)$
1586	1589	1589	1589	$\nu(\text{C14C16})(14) +$ $\nu(\text{C18N34})(13) +$ $\delta(\text{H5C4C6H7})$	$\nu(\text{C14C16})(12) +$ $\nu(\text{C18N34})(11) +$ $\delta(\text{H5C4C6H7})$	$\nu(\text{C14C16})(13) +$ $\nu(\text{C18N34})(12) +$ $\delta(\text{H5C4C6H7})$
–	–	1579	1573	–	$\gamma(\text{C36N35H37})(13) +$ $\nu(\text{C18N34})$	$\gamma(\text{C36N35H37})(17) +$ $\nu(\text{C18N34})$
1523	1518	1519	1519	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(60)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(62)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(59)$
1489	1482	1481	1481	$\nu(\text{C8C9})(9) +$ $\nu(\text{C11C13})(9) +$ $\nu(\text{C2N33})(9)$	$\nu(\text{C8C9})(10) +$ $\nu(\text{C11C13})(9) +$ $\nu(\text{C2N33})(9)$	$\nu(\text{C8C9})(11) +$ $\nu(\text{C11C13})(9) +$ $\nu(\text{C2N33})(9)$
1457	1445	1446	1447	$\nu(\text{C9C11})(14) +$ $\nu(\text{C20C21})(10)$	$\nu(\text{C9C11})(15) +$ $\nu(\text{C20C21})(10)$	$\nu(\text{C9C11})(15) +$ $\nu(\text{C20C21})(10)$
1432	1413	1414	1414	$\delta(\text{H44C43H45})(10) +$ $\nu(\text{C20N34})(9) +$ $\nu(\text{C13C20})(9)$	$\delta(\text{H24C23H25})(11) +$ $\nu(\text{C26N28})(9) +$ $\nu(\text{C23C26})(10)$	$\delta(\text{H44C43H45})(10) +$ $\nu(\text{C20N34})(9) +$ $\nu(\text{C13C20})(10)$
1389	1390	1389	1389	$\delta(\text{H25C23C43})(10) +$ $\delta(\text{C31C43H44})(9)$	$\delta(\text{H7C6C8})(15) +$ $\delta(\text{C4C6H7})(12)$	$\delta(\text{H10C9C11})(11) +$ $\delta(\text{C4C6H7})(9)$

1365	1373	1366	1365	$\gamma(\text{H32C31N35})(12) + \nu(\text{C22O38})(10)$	$\gamma(\text{H32C31N35})(9) + \nu(\text{C22O38})(21)$	$\gamma(\text{H32C31N35})(9) + \nu(\text{C22O38})(15)$
1343	1336	1336	1336	$\nu(\text{C2N33})(16) + \nu(\text{C21N33})(10) + \nu(\text{C4C6})(10)$	$(\text{C2N33})(15) + \nu(\text{C21N33})(10) + \nu(\text{C4C6})(10)$	$(\text{C2N33})(15) + \nu(\text{C21N33})(10) + \nu(\text{C4C6})(9)$
-	1329	1330	1330	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(54)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(50)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(57)$
1315	1312	1312	1312	$\nu(\text{C22O38})(9)$	$\nu(\text{C22O38})(14)$	$\nu(\text{C22O38})(10)$
1256	1251	1263	1259	$\nu(\text{C22O38})(21) + \nu(\text{C26N28})(19)$	$\nu(\text{C22O38})(16) + \nu(\text{C26N28})(9)$	$\nu(\text{C22O38})(14) + \nu(\text{C26N28})(14)$
1201	1203	1201	1201	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(47)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(41)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(48)$
-	-	1176	1176	-	$\delta(\text{C31C43H45})(9) + \gamma(\text{C22C31H32})(10)$	$\delta(\text{C31C43H45})(9) + \gamma(\text{C22C31H32})(10)$
1144	-	1151	1153	-	$\nu(\text{C26O27})(9) + \delta(\text{H24C23H25})(9) + \delta(\text{H36N35H37})(10)$	$\nu(\text{C26O27})(9) + \delta(\text{H36N35H37})(9) + \delta(\text{H24C23H25})(9) +$
-	1125	1124	1124	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(47)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(43)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(47)$
-	-	1112	1114	-	$\nu(\text{C26O26})(11) + w(\text{H36N35H37})(9)$	$\nu(\text{C26O26})(11) + w(\text{H36N35H37})(9)$
-	-	1089	1090	-	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(29)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(34)$
-	-	1074	1074	-	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(29)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(20)$
1065	-	1057	1061	-	$\nu(\text{C26O27})(13) + \nu(\text{C26N28})(12) + \delta(\text{C26N28H30})(9)$	$\nu(\text{C26O27})(19) + \nu(\text{C26N28})(17) + \delta(\text{C26N28H30})(9)$
1045	1043	1045	1046	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(42)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(37)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(40)$
-	-	903	907	-	$\delta(\text{H25C23C26})(10) + \delta(\text{C26C23C43})(9)$	$\delta(\text{H25C23C26})(11) + \delta(\text{C26C23C43})(9)$
882	882	-	882	$\delta(\text{C31C43H44})(9) + \nu(\text{C22C31})(10)$	-	$\delta(\text{C31C43H44})(11) + \nu(\text{C23C26})(12)$
854	854	855	855	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(50)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(35)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(59)$
-	789	791	796	$\delta(\text{O38C22O39})(9)$	$\delta(\text{O38C22O39})(9)$	$\rho(\text{O38C22O39})(9)$
739	741	747	761	$\nu(\text{C23C26})(9) + \nu(\text{C26N28})(9) +$	$\nu(\text{C23C26})(10) + \nu(\text{C26N28})(9)$	$\nu(\text{C23C26})(11) + \nu(\text{C26N28})(9)$
723	725	725	725	$b_r(\text{Fen}_{\text{anel}})(25)$	$b_r(\text{Fen}_{\text{anel}})(32)$	$b_r(\text{Fen}_{\text{anel}})(33)$
-	617	626	630	$\delta(\text{H25C23C26})(9)$	$\tau(\text{N35Cu1O38C22})(10)$	$\tau(\text{N35Cu1O38C22})(9)$
-	603	602	598	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(74)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(64)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(62)$
-	578	585	586	$\delta(\text{N34Cu1N35})(9)$	$\delta(\text{O27C26N28})(10)$	$\delta(\text{O27C26N28})(18)$
562	565	-	563	$\delta(\text{C31C22O39})(9)$	-	$\delta(\text{C31C22O39})(9)$
-	556	556	556	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(51)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(42)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(46)$
508	499	501	498	$\delta(\text{C31C22O39})(10) + \nu(\text{Cu1N35})(10)$	$\delta(\text{C31C22O39})(9) + \nu(\text{Cu1N35})(9)$	$\delta(\text{C31C22O39})(11) + \nu(\text{Cu1N35})(9)$
-	482	482	482	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(47)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(53)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(42)$
-	452	461	467	$\rho(\text{C23C43C31})(9) + \rho(\text{C23C26N28}) + \nu(\text{Cu1N35})(9) + \nu(\text{C31N35})(9)$	$\delta(\text{C23C43C31})(10) + \delta(\text{C23C26O27})(9) + \delta(\text{C23C26N28})(9) + \nu(\text{Cu1N35})(9)$	$\delta(\text{C23C43C31})(9) + \delta(\text{C23C26O27}) + \delta(\text{C23C26N28})(9) + \nu(\text{Cu1N35})(9)$
432	425	425	425	$b_r(\text{Fen}_{\text{anel}})(57)$	$b_r(\text{Fen}_{\text{anel}})(59)$	$b_r(\text{Fen}_{\text{anel}})(60)$
413	406	410	410	$\delta(\text{C23C26N28})(10) + \nu(\text{C26O27})(9)$	$\delta(\text{C23C26N28})(13) + \nu(\text{C26O27})(9)$	$\delta(\text{C23C26N28})(13) + \nu(\text{C26O27})(9)$
-	367	-	343	$\delta(\text{O38C22O39})(14) + \nu(\text{Cu1O38})(10)$	-	$\delta(\text{O38C22O39})(13) + \nu(\text{Cu1O38})(13)$
316	306	313	314	$\delta(\text{N35Cu1O38})(9) +$	$\delta(\text{N35Cu1O38})(9)$	$\delta(\text{N35Cu1O38})(9)$
292	291	287	288	$\delta(\text{Cu1N34C18})(9)$	$\delta(\text{Cu1N33C2})(10)$	$\delta(\text{Cu1N33C2})(9)$
250	250	250	250	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(67)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(79)$	$\delta(\text{Fen}_{\text{anel}})(76)$

*Números de onda calculados usando DFT-PBE1PBE/6-311++G(d,p) para C, N, O, H e SDD para Cu.

Somente valores percentuais VMARD $\geq 9\%$ são mostrados.

Nomenclatura: ν -estiramento; ν_s -estiramento simétrico; ν_a -estiramento assimétrico; δ -deformação; ρ -Rocking; γ -Scissoring; w -Wagging; τ -Torsão, b_r -breathing.

4.3.4 Análise Computacional

A otimização da estrutura do complexo foi calculada considerando-se todos os átomos livres, sem o íon nitrato e as moléculas de água não coordenadas, utilizando carga total do complexo igual a $1e$, multiplicidade de spin 2. A geometria otimizada (Figura 30) obtida no cálculo, foi confirmada como um ponto de mínimo na superfície de energia potencial, por meio do cálculo de frequências vibracionais, visto que todas as frequências calculadas foram positivas [231].

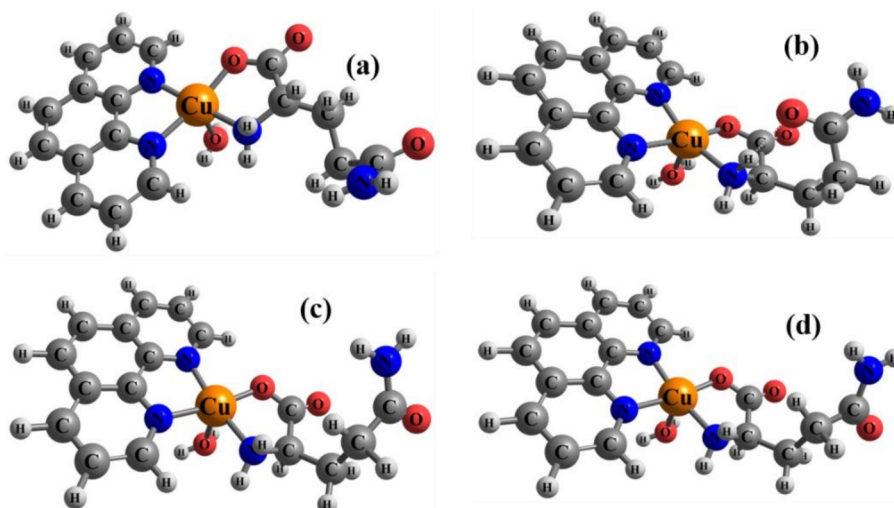


Figura 30- Estrutura otimizada da molécula do $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]$: (a) experimental; (b) vácuo; (c) água e (d) metanol.

A Tabela 3 fornece os valores das distâncias das ligações, ângulos de ligação e ângulos diedros para os principais átomos coordenados com o Cu^{2+} do complexo de $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]$, assim como valores experimentais relatados pela literatura [23].

Tabela 3- Distância de ligações, ângulos de ligação e ângulos diedros dos principais átomos na formação do complexo.

Átomos	Distâncias das ligações (Å)						
	Exp.	Vácuo	Desvio Padrão	Água	Desvio Padrão	Metanol	Desvio Padrão
Cu1-O38	1,94	1,91	0,16	1,94	0,14	1,94	0,14
Cu1-O40	2,30	2,38	0,16	2,35	0,14	2,35	0,14
Cu1-N33	1,99	2,02	0,16	2,01	0,14	2,01	0,14
Cu1-N34	2,02	2,05	0,16	2,05	0,14	2,04	0,14
Cu1-N35	1,98	2,02	0,16	2,01	0,14	2,02	0,14
Ângulos de ligação (°)							
Cu1-O38-N35	47,07	49,35	16,23	49,51	16,06	49,55	16,02
Cu1-O38-N33	43,19	46,21	16,23	44,91	16,06	44,94	16,02
Cu1-N33-N34	49,37	49,91	16,23	49,69	16,06	49,68	16,02
Cu1-N34-N35	40,50	38,11	16,23	38,98	16,06	38,94	16,02
Cu1-O38-O40	47,65	56,48	16,23	48,36	16,06	48,27	16,02
Cu1-O40-N33	39,10	36,01	16,23	36,58	16,06	36,67	16,02

Cu1-O40-N34	38,08	36,54	16,23	39,39	16,06	39,34	16,02
Cu1-O40-N35	41,44	37,18	16,23	40,45	16,06	40,36	16,02
Cu1-O38-N34	5,69	4,14	16,23	4,57	16,06	4,68	16,02
Cu1-N33-N35	1,10	9,37	16,23	5,23	16,06	5,24	16,02
Ângulo diedros (°)							
Cu1-N35-O38-O40	-56,76	-59,01	1,12	-55,91	0,42	-55,74	0,51
Cu1-N33-O38-O40	55,74	58,66	1,46	52,92	1,41	52,95	1,40
Cu1-N33-N34-O40	-51,66	-48,04	1,81	-50,71	0,48	-50,78	0,44
Cu1-N33-N34-N35	1,45	11,40	4,98	6,38	2,46	6,37	2,46
Cu1-O38-N34-N35	42,51	45,27	2,12	42,57	0,97	42,10	0,70

Fonte: Autor (2023).

A partir da Tabela 3, podemos inferir que o cálculo de otimização da molécula foi eficaz, e podemos deduzir que a molécula apresenta resultados de otimização quando submetida aos solventes: metanol e água, ou seja, acreditamos que na presença dos solventes a molécula se estabiliza. No entanto, foram calculados os valores de menor energia de complexação ($\Delta G_{\text{complexação}}$) para $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]$, apresentando o solvente metanol ($-186,2 \text{ Kcal/mol}$) é mais favorável para a formação do complexo do que no solvente água ($-178,3 \text{ Kcal/mol}$).

Para entender o estado de dissolução do complexo, usou-se a simulação computacional do efeito de solvatação para calculadas as energias de Gibbs de solvatação ($\Delta G_{\text{solvatação}}$) para o complexo, e os valores resultantes foram negativos ($-49,60 \text{ Kcal/mol}$ para o metanol e $-48,82 \text{ Kcal/mol}$ para a água), indicando a viabilidade termodinâmica da dissolução da substância no solvente água, observado pela redução da energia, sugerindo forças atrativas soluto-solvente [232].

A interação entre um soluto (complexo) e um solvente, resulta na formação de uma camada de solvatação ao redor do soluto. Essa camada pode afetar a estabilidade e as propriedades do complexo [233]. A polaridade do solvente desempenha um papel importante nesse processo. Em soluções aquosas, a solvatação dos íons metálicos ocorre por meio da formação de complexos com moléculas de água. A polaridade da água, devido ao seu momento dipolar eletrostático e à capacidade de doar e receber ligações de hidrogênio, favorece a formação de complexos estáveis com os íons metálicos. No entanto, o metanol, embora também seja um solvente polar, não possui um momento dipolar tão forte quanto a água. Isso significa que a solvatação dos íons metálicos em soluções metanoicas é menos eficiente do que na água. A falta de polaridade do metanol dificulta a formação de ligações coordenadas fortes com os íons metálicos [234–236].

É notório que, ao observar os comprimentos de ligações, os ângulos de ligação e os ângulos diedros otimizados para o [Cu(Fen)(Gln)(H₂O)], eles mostram pequenas diferenças quando comparados aos dados experimentais. No entanto, a discrepância significativa é mais observada nos cálculos feitos para o vácuo, o que era esperado acontecer, já que a ausência de interações intermoleculares pode explicar esse fenômeno.

Ademais, têm-se que os parâmetros geométricos calculados indicaram que o complexo [Cu(Fen)(Gln)(H₂O)] possui geometria quadrática piramidal, onde o plano equatorial é formado por Gln, sendo está ligada a átomos de N e O, e com a adição de dois átomos de N proveniente da 1,10-fenantrolina. Esses resultados se correlacionam bem com as observações experimentais. Apesar dos resultados teóricos obtidos para moléculas individuais, a atribuição vibracional é restrita aos modos internos. Portanto, ao comparar dados experimentais para quase todos os parâmetros geométricos, boas estimativas podem ser obtidas mesmo sem considerar as interações intermoleculares [47].

Com base nos cálculos de modelagem computacional na molécula de [Cu(Fen)(Gln)(H₂O)] foi possível obter o mapa de potencial eletrostático (MPE), indicando a densidade das cargas distribuídas dos átomos da molécula, sendo representado por regiões que concentram uma alta densidade eletrônica (carga parcial negativa) e regiões com baixa densidade eletrônica apresentando carga parcial positiva.

O MPE foi obtido para a molécula de [Cu(Fen)(Gln)(H₂O)] por meio de cálculos de distribuição de cargas no nível DFT usando o funcional PBE1PBE e o conjunto de base 6-31++G(d, p) para os átomos C, O, H, N e o pseudopotencial SDD para a átomo de cobre. Todos os espectros calculados foram corrigidos a partir do uso de um fator de escala pré-calculado igual a 0,9594, esse valor específico foi determinado através de um ajuste de mínimos quadrados de energias vibracionais de ponto zero teóricos e experimentais [197]. As Figuras de 31–33 apresentam o mapa de potencial eletrostático para molécula com sua superfície transparente ilustrando também os orbitais HOMO e LUMO, tanto para o vácuo quanto para o metanol e água.

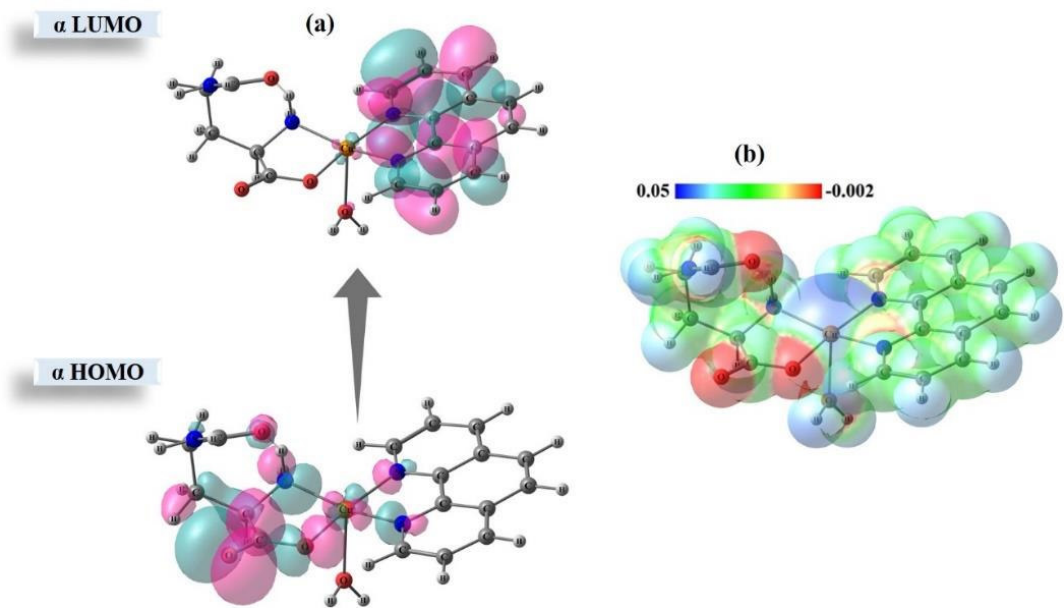


Figura 31- Gráfico de: (a) α HOMO e α LUMO e (b) potencial eletrostático molecular do complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]$ calculado em vácuo.

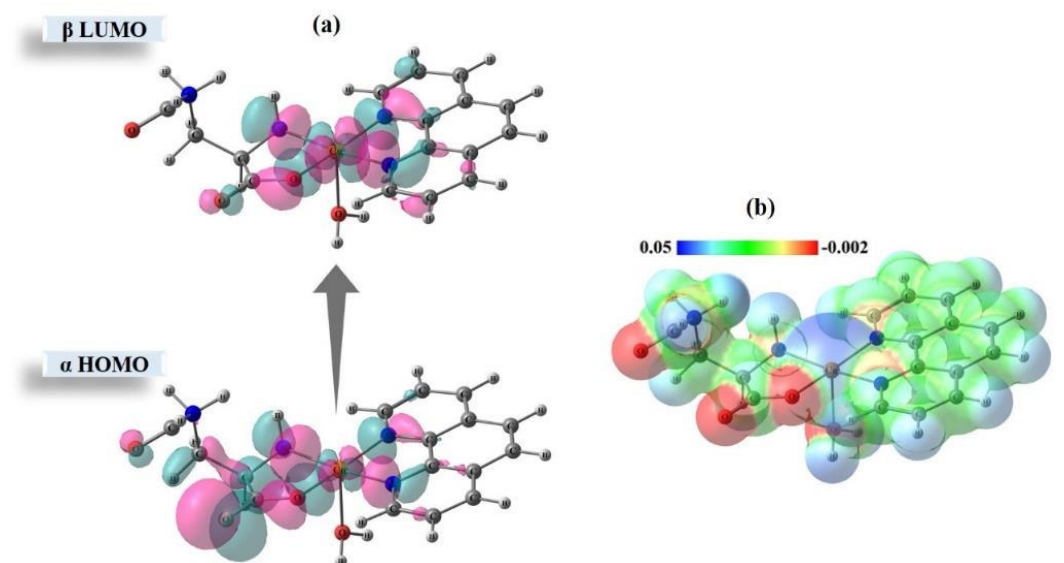


Figura 32- Gráfico de: (a) α HOMO e β LUMO e (b) potencial eletrostático molecular do complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]$ calculado em água.

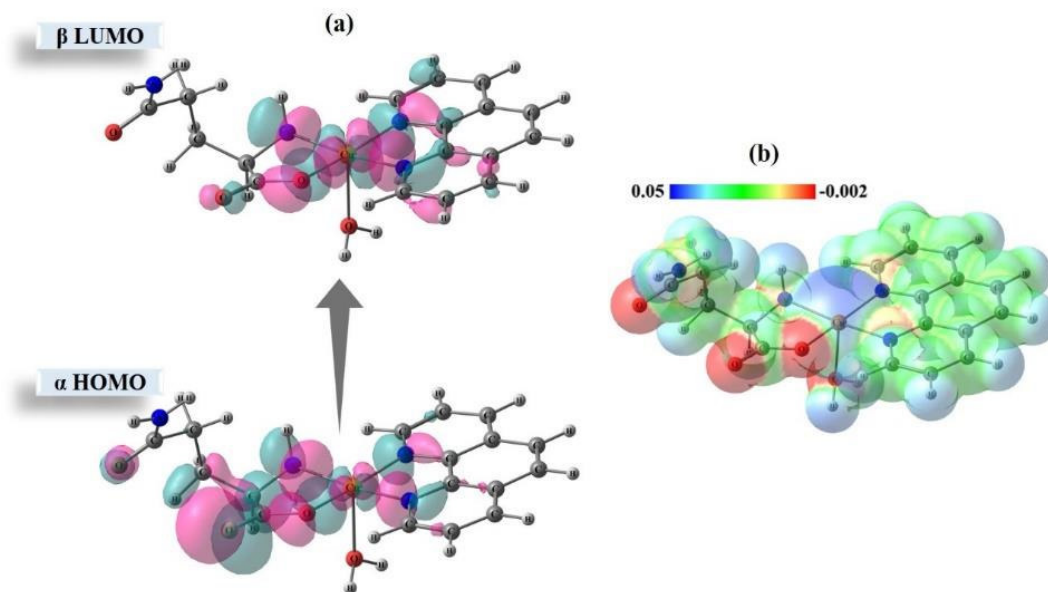


Figura 33- Gráfico de: (a) α HOMO e β LUMO e (b) potencial eletrostático molecular do complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]$ calculado em metanol.

De acordo com Miessler *et al.* [202] os orbitais moleculares que geralmente são mais interessantes para as reações são os orbitais moleculares ocupados de maior energia (HOMO) e os orbitais moleculares desocupados de menor energia (LUMO), simultaneamente referidos como limites orbitais, pois estão no limite entre os orbitais ocupados e desocupados. A energia HOMO mede as propriedades de doação de elétrons, enquanto a energia LUMO mede as propriedades de aceitação de elétrons, do complexo, ou seja, esses descritores definem a energia necessária para remover um elétron de um átomo e a energia consumida para ligar o elétron à camada externa do átomo, respectivamente [237].

A partir dessas definições, duas características importantes podem ser observadas: quanto maior a energia do HOMO, maior a capacidade doadora de elétrons, assim como, quanto menor a energia do LUMO, menor a resistência em aceitar elétrons. A diferença de energia dos orbitais é chamada de gap de energia (ΔE_g) e é um importante indicador da estabilidade do composto. Além disso, para esse estudo, o complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]$ corresponde a um sistema de casca aberta, dessa forma o ΔE_g é definido em termos de orbitais alfa (α) e beta (β) apenas para os valores calculados nos solventes [194]. Assim, têm-se que compostos com baixos valores de ΔE_g são mais reativos; enquanto altos valores de ΔE_g indicam alta estabilidade molecular, ou seja, o composto tem baixa reatividade nas reações [202,238].

Os orbitais moleculares de fronteira do complexo, que correspondem ao potencial de ionização e à afinidade eletrônica [239], respectivamente, foram calculados a partir da geometria otimizada. A partir disso, as propriedades químicas avaliadas foram: *gap* de energia (ΔE_g), eletronegatividade (χ), potencial químico (μ), dureza química (η), maciez (ζ) e índice de eletrofilicidade (ω). A Tabela 4 fornece os valores calculados dos descritores de reatividade do complexo [Cu(Fen)(Gln)(H₂O)].

Tabela 4- Descritores de reatividade global do complexo [Cu(Fen)(Gln)(H₂O)].

Descritores Químicos	Energia Calc. Vácuo (eV) *(eV-1)	Energia Calc. Metanol (eV) *(eV-1)	Energia Calc. Água (eV) *(eV-1)
HOMO	-9,53	-7,46	-7,41
LUMO	-5,54	-2,74	-2,69
ΔE_g	3,99	4,71	4,72
χ	7,54	5,10	5,05
μ	-7,54	-5,10	-5,05
η	1,99	2,36	2,36
ζ	0,25*	0,21*	0,21*
ω	14,25	5,52	5,40

Fonte: Autor (2023).

Com base nos dados apresentados na Tabela 4, percebe-se que os maiores valores de HOMO e LUMO são encontrados na água e no metanol, mostrando forte influência no meio dielétrico. Altos valores de energia associados ao descritor HOMO indicam maior capacidade de doação de elétrons, enquanto baixas energias de LUMO descrevem menor resistência na aceitação de elétrons [240]. O ΔE_g entre os dois tipos de orbitais moleculares também é importante, pois indica a estabilidade eletrônica do sistema. Além disso, quanto maior a energia ΔE_g para um complexo, mais difícil será para ocorrer uma transição eletrônica [241]. A partir dos resultados de ΔE_g verifica-se que o [Cu(Fen)(Gln)(H₂O)] apresenta maior estabilidade para solventes água e metanol, com valores de 4,72 eV e 4,71 eV, respectivamente. As energias HOMO e LUMO também estão associadas ao potencial de ionização e aos descritores de afinidade eletrônica que definem a energia necessária para remover um elétron de um átomo e a energia consumida para anexar um elétron à camada mais externa do átomo [237].

O índice de eletronegatividade indica a tendência de atrair elétrons. Aqui, o índice de eletronegatividade foi determinado e três valores positivos foram obtidos nos três meios diferentes. Os valores de eletronegatividade diminuem de acordo com a sequência vácuo > metanol > água, sugerindo que ocorre um aumento no comprimento de onda de excitação, ou seja, a nuvem de elétrons se desloca ligeiramente em direção aos orbital HOMO do complexo, e após esses elétrons serem excitados para o orbital LUMO. Por

outro lado, os valores negativos estimados para o potencial químico descrevem a natureza espontânea de um processo eletrônico, ou seja, a propriedade do elétron escapar de um sistema de equilíbrio, no qual a energia é reduzida quando um elétron é aceito no sistema molecular [47].

O valor negativo do potencial químico sugere uma que o complexo [Cu(Fen)(Gln)(H₂O)] é estável, cujo módulo, representado pela eletronegatividade aponta a variação de energia para atração e acomodação de elétron [47,242]. E como suporte à avaliação da estabilidade, o valor da dureza química aponta para uma considerável reatividade e uma significativa polarizabilidade da nuvem eletrônica. A maciez também indica uma considerável reatividade de elétrons entre os seus orbitais de fronteira. Observa-se também um alto valor do índice de eletrofilicidade, que sugere uma relevante capacidade do [Cu(Fen)(Gln)(H₂O)] de atuar como um agente eletrofílico. A partir desse resultado têm-se que o complexo possui bioatividade relativamente considerável [47,243,244]. Além disso, é importante lembrar que a L-glutamina tem dois locais de doação, um próton associável (amino) e um dissociável (grupo carboxila) [245].

Os valores obtidos neste estudo foram superiores aos valores reportados por Ammar *et al.* [246] e Richa *et al.* [247], os quais estudaram complexos de cobre com diferentes ligantes, e também superior ao da cisplatina [248], que é utilizada como agente quimioterápico no tratamento de uma grande variedade de cânceres. Isso corrobora no que tange o indicativo de que o complexo [Cu(Fen)(Gln)(H₂O)] pode apresentar propriedades antitumorais.

A partir da distribuição de carga parciais entre cargas positivas e negativas em toda a molécula, a polaridade nela pode ser representada pelo vetor de momento de dipolo total [186,249]. O momento de dipolo pode ser usado para prever resultados, ou seja, em moléculas é uma propriedade importante para estudar interações intermoleculares [250]. Também é considerado um descritor de reatividade relacionado à mobilidade eletrônica [47]. Os valores de momento dipolo obtidos neste estudo foram: 7,1733 *Debye* para o vácuo, para o metanol foi obtido o valor de 23,2119 *Debye* e para a água foi de 21,8720 *Debye*. Em razão disso, o complexo apresenta alto fluxo de elétrons e um significativo potencial na bioatividade, conforme previsto pelo índice eletrofílico [47,243,244].

A parti da literatura, é feita uma comparação com os complexos: [Cu(Fen)(L-metionina)H₂O] [240], a qual obteve valor de 18,51 D, enquanto para o complexo [Cu(Fen)(glicina)Cl] [47] foi de 20,17 D, diferente do valor obtido neste estudo que foi

de 21,87 D, ambos determinados em água. Para o momento dipolar determinado no vácuo, o complexo [Cu(Fen)(L-metionina)H₂O] obteve valor de 13,52 D e para o complexo em estudo obteve-se valor de 7,17 D. Nota-se que a substituição do aminoácido afeta o momento dipolar dos complexos, pois essa modificação pode ser causada pela polaridade dos aminoácidos, sendo a metionina e a glicina consideradas apolares e a glutamina polar.

4.4 ANÁLISES TÉRMICAS

A análise térmica diferencial e a decomposição do material foram divididas em três regiões para melhor compreensão e discussão dos dados. Para esta análise utilizou-se 5,2 mg do monocristal sob a forma de pó. A Figura 34 apresenta as medidas de TG e DTA para o cristal [Cu(Fen)(Gln)(H₂O)]NO₃·H₂O. A primeira região, observada na curva TG, entre 41 °C e 130 °C com perda de massa igual a -6,6% (34,77 g.mol⁻¹), refere-se desidratação do complexo, ou seja, à saída da molécula de água (18,02 g.mol⁻¹). Essa afirmação pode ser corroborada pelo estudo de Subhashini *et al.* [251], onde descreveram que a perda de água começa em 128 °C e se estende até 141 °C.

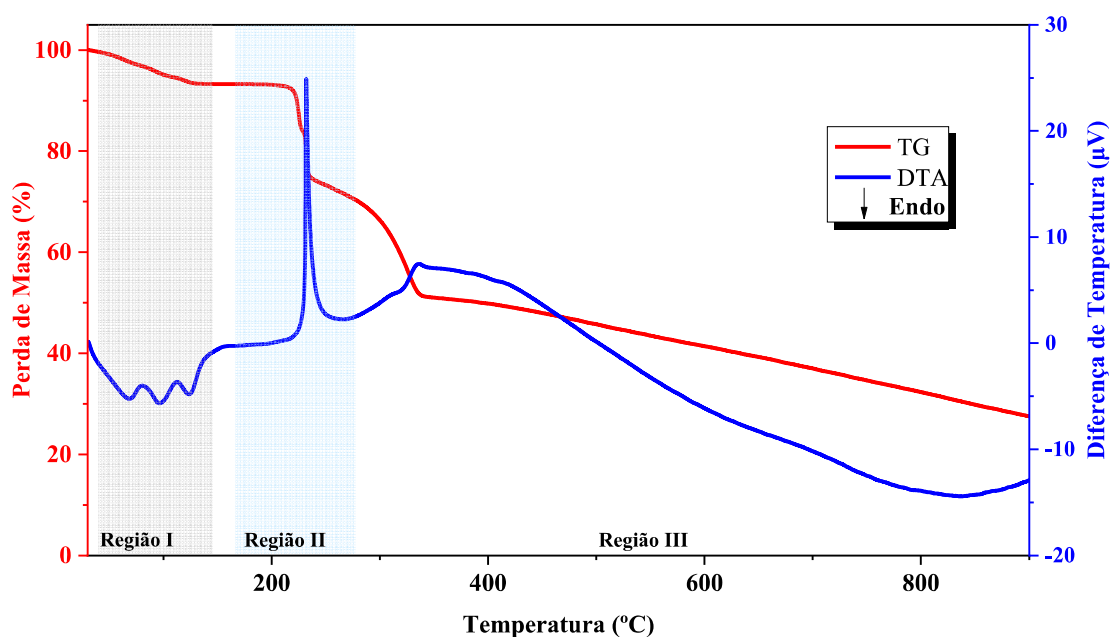


Figura 34- Curva de TG–DTA do complexo [Cu(Fen)(Gln)(H₂O)]NO₃·H₂O.

A segunda região, entre 130 °C e 350 °C, há uma grande perda de massa de -42,4% (206,51 g.mol⁻¹), que está relacionada à decomposição da molécula de NO₃⁻ (62,00 g.mol⁻¹) e à fragmentação dos compostos orgânicos que, por serem moléculas volumosas, precisam de mais de um estágio para a decomposição total. O pico exotérmico em 233 °C, observado na curva de DTA, confirma esse processo de decomposição parcial e indica

a formação de compostos intermediários, como amônia, dióxido de carbono, monóxido de carbono, entre outros, que ao evaporar liberam energia e propiciam a formação de eventos exotérmicos. Segundo Zhong *et al.* [252], a parte orgânica do complexo pode ser decomposta em uma ou mais etapas, sendo possível formar um ou dois intermediários. Esses intermediários eventualmente se decompõem em óxidos metálicos estáveis. A partir daí, o pico exotérmico corresponde à decomposição passo a passo dos ligantes.

E por fim, a terceira região, acima de 350 °C, observa-se um declínio acentuado na curva TG correspondente a -23,4% (114,13 g.mol⁻¹), o que caracteriza a decomposição das cadeias carbônicas remanescentes. Concomitante a esta última etapa, uma variação na linha de base da curva DTA, sugere uma mudança no calor específico da amostra com o aumento da temperatura. Além disso, o resíduo identificado como produto final pode estar associado a oxidação do íon metálico.

Por meio da análise TG, observa-se que o cristal possui estabilidade térmica até a temperatura de 56 °C, visto que acima desta temperatura o material sofre desidratação completa, seguido de decomposição. Assim, a boa estabilidade térmica do cristal [Cu(Fen)(Gln)(H₂O)]NO₃·H₂O torna-o um forte candidato para aplicações anticancerígenas, visto que o composto deve conter estabilidade térmica superior à temperatura normal do corpo humano, que é cerca de 36 °C [252,253].

Em concordância com os dados mostrados nas curvas de TG–DTA, a Figura 35 apresenta as mudanças de taxa de fluxo de calor para o cristal [Cu(Fen)(Gln)(H₂O)]NO₃·H₂O por meio da técnica de DSC.

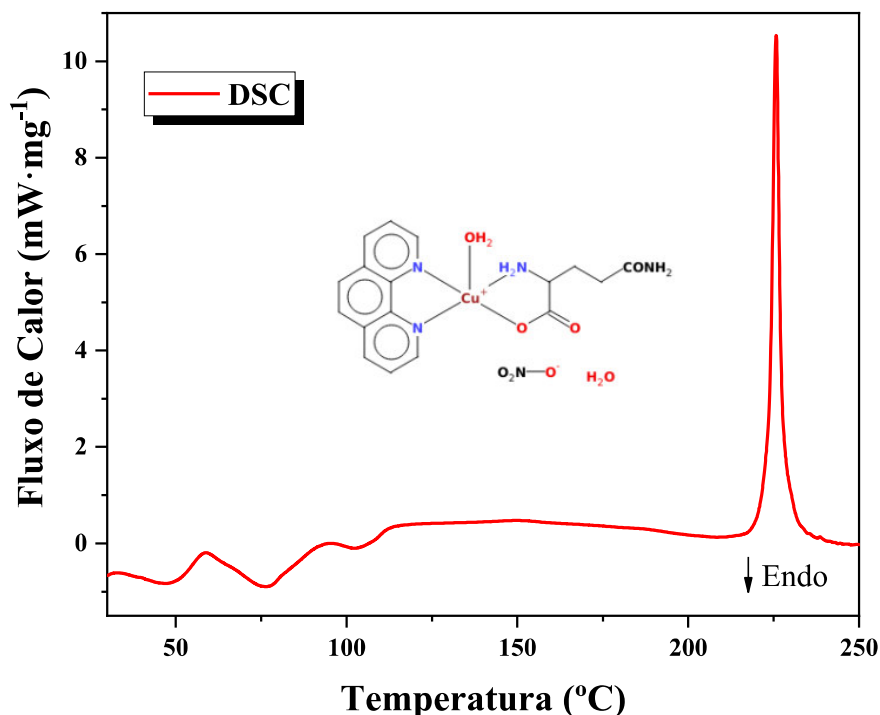


Figura 35- Curva de DSC do complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Foram detectados quatro eventos físicos. Os três eventos térmicos iniciais endotérmicos em torno de 46 °C (319 K), 75 °C (348 K), 102 °C (375 K) são atribuídos a perda de água (desidratação). Fundamentado nisto, pressupõe-se que as moléculas de água em 46 °C e 75 °C, estão fracamente ligadas ao complexo por meio de ligações secundárias, o que resulta em uma baixa energia para sua evaporação do material [253]. Já em 102 °C a molécula de água está ligada coordenadamente com o metal, por isso apresenta alta energia em comparação as outras energias.

A parti da curva de DSC, também podemos inferir que possivelmente em temperaturas superiores a 102 °C (375 K) ou 116 °C (389 K), o complexo ternário encontra-se na forma anidra. E o evento exotérmico, está relacionado com a decomposição da matéria orgânica presentes no complexo metálico, e adiante são gerados compostos intermediários [252]. Por fim, assim como na análise de TG-DTA, o estudo por DSC indica que o complexo tem excelente estabilidade térmica. Com base nas práticas da medicina, podemos inferir que o comportamento térmico desse material atende aos padrões necessários para terapias que utilizam dispersões sólidas para dissipação de calor em tecidos tumorais. Afinal, para estimular respostas nas células anormais, o composto deve ter estabilidade térmica superior à temperatura normal do corpo humano [254,255].

4.5 DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM FUNÇÃO DA TEMPERATURA

A ocorrência de uma possível transformação de fase decorrente da desidratação [256] foi verificada por meio de análises térmicas. Em geral, a desidratação é uma transformação de fase que pode ser usada para produzir compostos mais estáveis e com propriedades diferentes (e/ou melhoradas) das originais [155,257,258].

A partir disso, procedeu-se à investigação dos difratogramas em função da temperatura (27–347 °C), a fim de avaliar a variação dos parâmetros de rede do sistema cristalino ou grupo espacial, e também com intuito de detectar possíveis mudanças de fase pela alteração do padrão de difração em diferentes temperaturas (Figura 36).

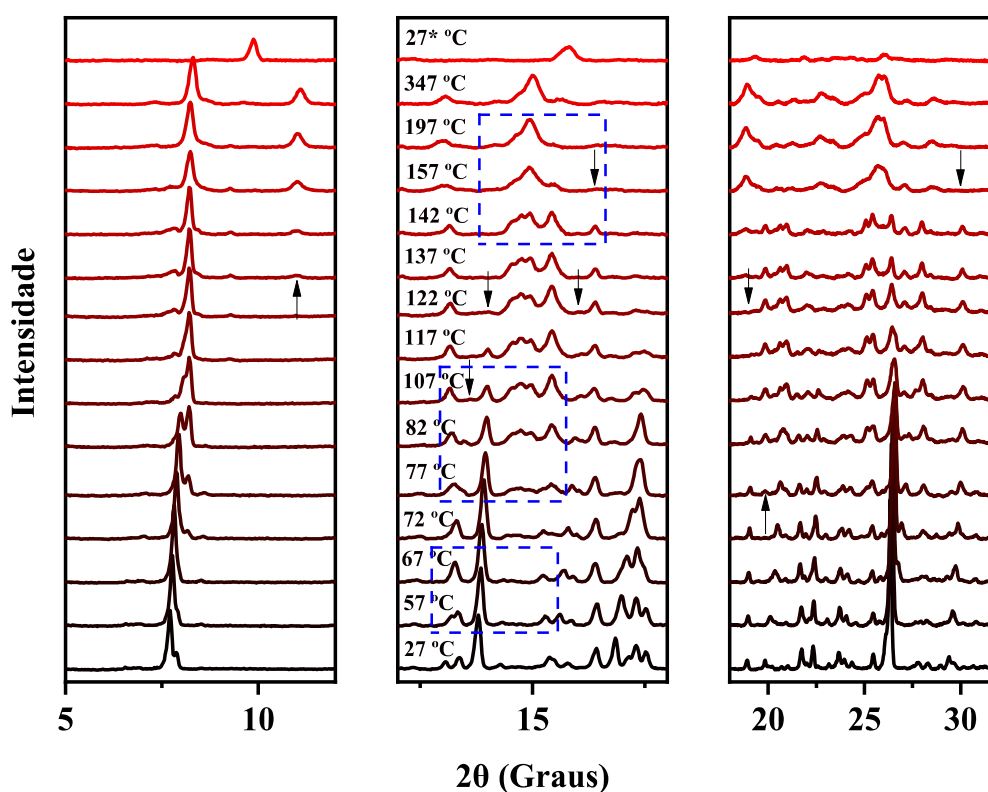


Figura 36- Padrão da Difração de Raios X em função da temperatura para o complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Curva 27* °C corresponde à medida de retorno da temperatura ambiente.

A Figura 36 mostra o comportamento estrutural do cristal $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em função da temperatura. É possível observar mudanças no padrão de difração com o surgimento e desaparecimento de picos, que são indicadores de uma transformação de fase, sugerindo uma nova mudança na estrutura cristalina do material.

Com a evolução dos difratogramas pode ser verificado três intervalos distintos de temperatura onde a onde ocorrem modificações (desaparecimentos ou surgimentos de

picos), podendo serem atrelados os resultados de TG-DTA e DSC. No intervalo que compreende 27 °C e 57 °C verifica-se a permanência da simetria triclinica com grupo espacial $P\bar{1}$ (C_i^1). No entanto, a partir de 67 °C mudanças no padrão de difração são observadas: desaparecimento do pico em $2\theta = 13,07^\circ$ e em 72 °C o surgimento do pico em $2\theta = 19,88^\circ$, por exemplo. Tal observação indica que a 72 °C inicia o surgimento de novos picos e a permanência de picos referentes a fase inicial, demonstra a ocorrência de uma típica mistura de fases (podendo também ser evidenciada no mapa de calor na Figura 38), característica de início de uma transformação de fase. Na faixa de temperatura de 122 °C à 142 °C, constata-se ainda esta mistura de fase com desaparecimentos de picos de difração em $2\theta = 14,00^\circ$; $15,95^\circ$; $19,10^\circ$.

Em 157 °C, uma mudança estrutural ocorre, como mostrado na Figura 36 e 38. A essa temperatura, o cristal se desidrata completamente (a molécula de H₂O coordenada ao metal é liberada), confirmando o evento observado nas curvas de DTA e DSC. A análise do difratograma usando o software DASH Wizard [259] sugere que essa fase continua sendo um sistema triclinico, porém com o grupo espacial P1. Os parâmetros de rede foram determinados a partir de um padrão de difração pelo método de *Le Bail* [141] realizado com o programa de refinamento *GSAS-EXPGUI* [191] conforme mostrado na Figura 37. Os parâmetros das células unitárias obtidos pelos mínimos quadrados refinados foram de $a = 10,145(3)$ Å, $b = 18,551(6)$ Å, $c = 59,683(2)$ Å, $\alpha = 65,978(2)^\circ$ e $\beta = 135,415(1)^\circ$ com os seguintes parâmetros de qualidade: $R_{wp} = 7,45\%$, $R_p = 4\%$ e $S = 2,26$, que confirmam uma boa correlação entre as intensidades de difração calculadas e as experimentais.

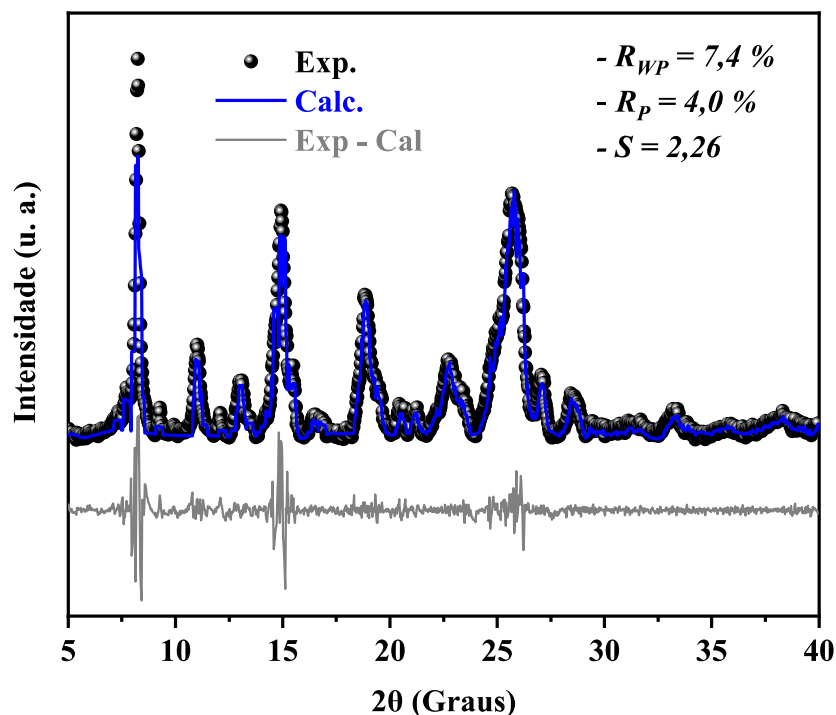


Figura 37- Padrão a 157 °C refinado pelo método de Le Bail.

A fase anidra do material se mantém até 347 °C. Após a medida à 347 °C o sistema de aquecimento foi desligado e resfriado em condições ambientes. O difratograma de retorno a 27* °C foi então medido e o seu padrão não é análogo ao da temperatura 27 °C e 347 °C. Portanto, o sistema não retorna aos mesmos padrões somente com a diminuição de temperatura, ou seja, o padrão, após o período de 24 h, não é semelhante ao observado no padrão inicial e ao final. Portanto, as transformações descritas acima são irreversíveis.

A transformação de fase é visualizada por meio do mapa de calor feito a partir das intensidades de difração em função da variação da temperatura, como mostra a Figura 38, onde há o predomínio de simetria triclinica, com mudança do grupo espacial $P\bar{1}$ para o grupo espacial P1.

Concomitantemente à transformação de fase atribuída, nota-se que para temperaturas acima de 140 °C (Figura 38), o difratograma mostra picos mais largos e ausências de outros, o que indica uma baixa cristalinidade para o material nessa faixa de temperatura.

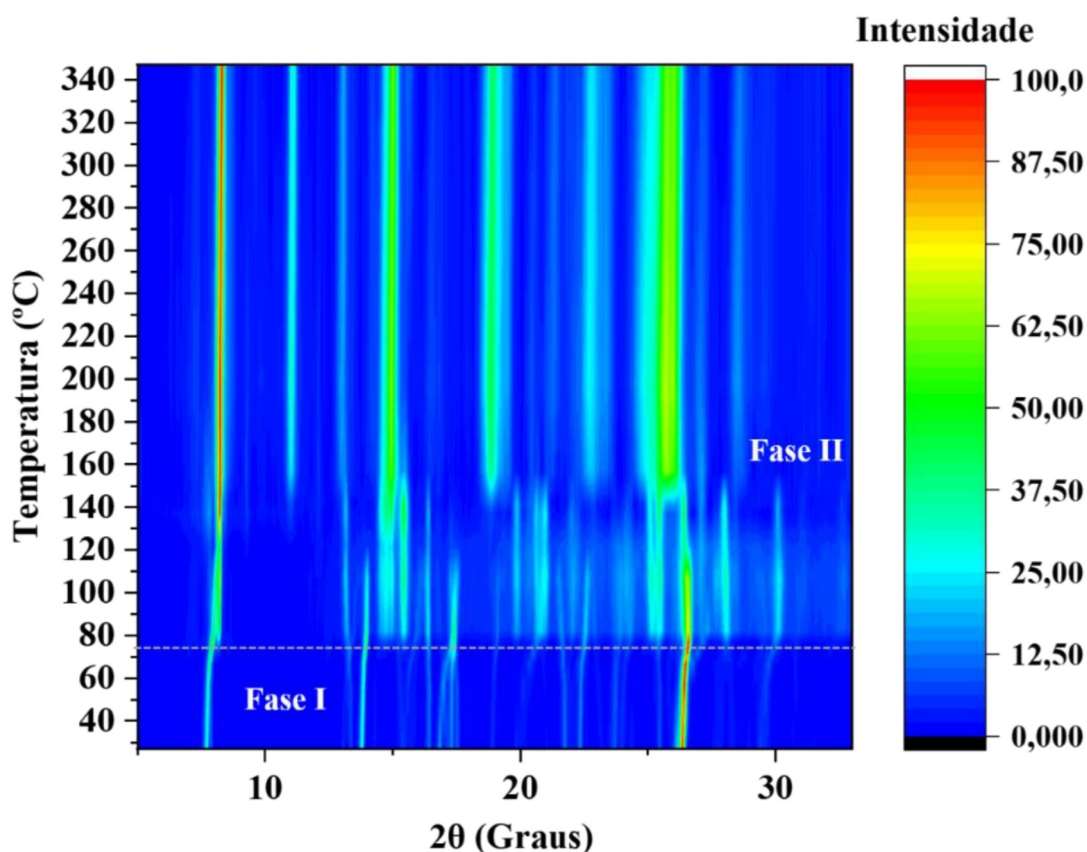


Figura 38- Mapa de calor da transformação de fase do complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ no intervalo angular 2θ entre 5 e 32° .

Perante a análise feita, infere-se que o complexo cristalino, pode ser utilizado como agente neoplásico devido a sua estabilidade térmica ser superior à temperatura corporal [253,260].

4.6 TESTE DE CITOTOCIXICIDADE

No presente estudo, avaliamos os potenciais efeitos antiproliferativos *in vitro* do complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ contra linhagens de células tumorais humanas selecionadas: PC-3 (câncer de próstata) e SNB-19 (glioblastoma) e uma linhagem celular murina não tumoral RAW-264.7 (macrófago murino). Os resultados obtidos estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5- Valores de IC₅₀ (μM) das linhagens celulares de câncer de PC-3 e SNB-19 tratadas com o complexo por 72 h.

Linhagem celular	Tipo de câncer	IC ₅₀ μM (CI 95%) / S.I.	
		[Cu(Fen)(Gln)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O	Cisplatina
PC-3	Próstata	3,3 (2,6 – 4,1) / 1,3	4,8 (3,3 – 7,0)
SNB-19	Glioblastoma	3,8 (3,3 – 4,6) / 0,9	2,9 (2,3 – 3,6)
RAW 264.7	Macrófago	4,2 (3,8 – 4,6)	–

IC₅₀: Metade da concentração inibitória máxima.

CI 95%: Os dados são apresentados como valores de IC₅₀ e intervalo de confiança de 95%.

I.S.: Índice de seletividade – valor de IC₅₀ na linhagem celular não tumoral (RAW 264,7) dividido pelo valor de IC₅₀ nas linhagens celulares tumorais.

A Tabela 5 mostra que as viabilidades celulares diminuíram significativamente após 72h de exposição ao complexo coordenado com cobre. E que os resultados demonstrados apontam que o complexo [Cu(Fen)(Gln)(H₂O)]NO₃·H₂O foi mais eficaz que a cisplatina nas linhagens PC-3 e SNB-19, sendo este mais eficaz contra as células de PC-3 apresentando o valor de IC₅₀ de 3,3 μM e 1,3 de índice de seletividade. Além disso, a citotoxicidade do complexo foi avaliada na linha celular não cancerosa (RAW-264.7). O valor de IC₅₀ observado foi de 4,2 (3,8–4,6) μM. Em contraste, o medicamento padrão, *cisplatina*, apresentou valores de IC₅₀ de 4,8(3,3–7,0) μM para células PC-3 e 2,9(2,3–3,6) μM para células SNB-19. Estes dados indicam que o complexo demonstra eficácia superior à cisplatina para células PC-3.

Segundo Gao *et al.* [261], *Docetaxel* é uma das principais drogas comumente empregada no tratamento do câncer de próstata, em seu estudo observaram através de experimentos o efeito citotóxico em células da linhagem PC-3 e obtiveram o valor de IC₅₀ de 11,8 μM. Rodrigues *et al.* [48] relataram que o complexo de fenantrolina e cobre com asparagina ou metionina reduziram a viabilidade celular da linhagem celular PC-3, obtendo os valores de IC₅₀ de 5,7 μM e 7,4 μM para os complexos, respectivamente. Esses valores reportados, tanto para *Docetaxel* [261] quanto para as casiopeínas [48], foram superiores aos valores encontrados neste estudo, o que torna este complexo um candidato com potencial para ser utilizado como agente antitumoral na terapia do câncer.

A literatura mostra que muitos complexos de cobre podem causar inibição de proteínas ao entregar íons de cobre às células tumorais, levando à morte celular [104,262]. Além disso, o ligante 1,10-fenantrolina no complexo de cobre mostrou-se ser facilitador na entrega de íons de cobre às células alvo [104], devido ao caráter lipofílico que beneficia

a permeação através da camada lipídica da membrana celular [263]. Ademais, esses complexos são conhecidos por se ligarem fortemente ao DNA [264], bem como suas potentes atividades de nuclease oxidativa [265,266]. Portanto, o complexo provavelmente compartilhará um modo de ação semelhante ao descrito acima. Por outro lado, este complexo apresenta perfis de citotoxicidade comparáveis e superiores à cisplatina apresentada nos estudos de Gehan *et al.* [267], sendo esta referência para o tratamento de alguns tipos de câncer.

4.7 ENSAIO DE SOLUBILIDADE

Para a quantificação do complexo cristalino solúvel no meio aquoso foi preparada a curva analítica onde cada ponto foi analisado em três repetições. Esta curva foi obtida pelo método dos mínimos quadrados e apresenta-se representada graficamente na Figura 39. Os pontos experimentais mostram um comportamento linear, obedecendo à Lei de Lambert-Bee no intervalo de concentração utilizado, de 4 e 18 mg/mL, sendo obtida equação matemática que descreve a relação linear como, $y = 0,0298x - 0,0486$, apresentando excelente coeficiente de determinação ($R^2 = 0,9896$). Com isso, a equação da reta atingida por meio da curva analítica permitiu a quantificação das concentrações (mg/mL) em função do tempo (min) para o cristal solúvel em água deionizada.

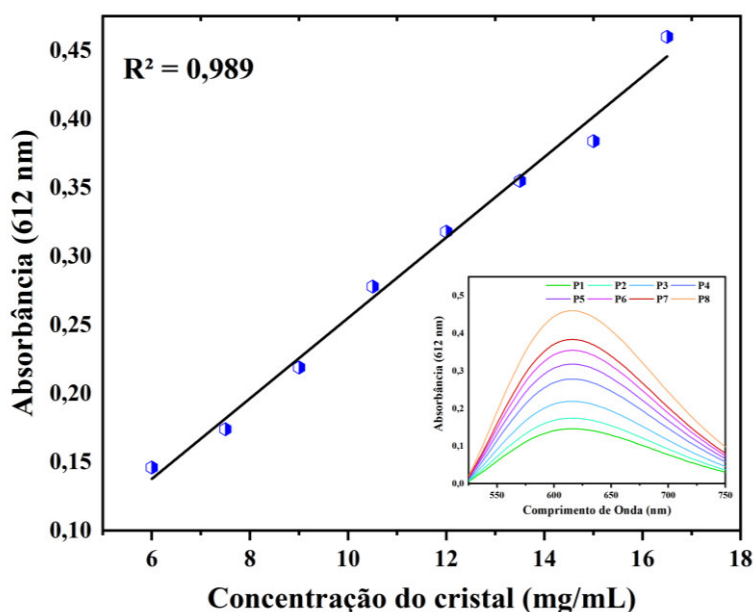


Figura 39- Curva analítica obtida para a solubilidade do complexo em água e a respectiva concentração do material medido em absorvância em função do comprimento de onda (nm).

Os dados de solubilidade desempenham um papel crucial na tomada de decisões ao avaliar a viabilidade do desenvolvimento de uma nova entidade química, desde as fases

iniciais da descoberta até todo o processo de desenvolvimento. O conceito termodinâmico da solubilidade aquosa de solutos é relativamente simples, especialmente no caso de moléculas cristalinas de fármacos. Isso se deve ao fato de que a solubilidade reflete a concentração em uma solução bifásica de equilíbrio, composta pelo fármaco nos estados sólido e solução [268].

Diante disso, os resultados deste estudo indicam que o cristal possui uma solubilidade inicial de 13,708 mg/mL, aumentando gradualmente para atingir 16,839 mg/mL em 30 minutos, conforme ilustrado na Figura 40. Este perfil sugere uma boa solubilidade do complexo cristalino no meio aquoso, com uma dissociação rápida à medida que o tempo de contato com a água aumenta. A rápida solubilidade ao longo do tempo é atribuída a fatores como o arranjo espacial das moléculas e a presença de compostos orgânicos no sistema cristalino.

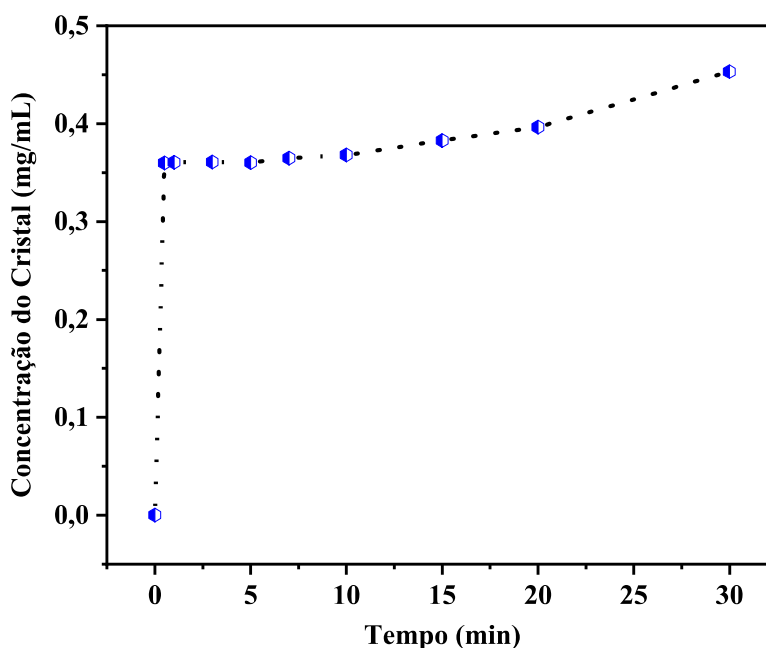


Figura 40- Perfil de solubilidade do complexo em função do tempo.

Comparado a outros agentes farmacológicos comercialmente disponíveis, como o *Docetaxel*, que tem baixa solubilidade em água [269], o complexo cristalino exibe uma boa solubilidade. A análise do perfil de solubilidade do cristal revela uma solubilidade considerada adequada para ação antitumoral, uma vez que essa característica é crucial para medicamentos dessa classe. Isso se deve à composição do corpo humano, que contém, em média, 70% de água, exigindo uma solubilidade significativa para que sistemas cristalinos, como dispersões sólidas, possam ativar seus princípios farmacológicos.

5 CONCLUSÃO

O cristal $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em sua forma hidratada foi obtido pela técnica de evaporação lenta do solvente após o período de 7 dias, sendo favorecido o pH ácido, como mostrado na análise de espectroscopia UV-vis.

A partir da análise de DRX em combinação com o refinamento Rietveld em temperatura ambiente mostrou que o material se cristaliza no sistema triclinico com grupo espacial $P\bar{1}$ (C_i^1), contendo 2 moléculas por célula unitária. De acordo com a análise térmica, é possível observar que por volta de 67 °C, os cristais sofrem uma transformação de fase devido à perda de moléculas de água. As medidas de DRX em função de altas temperaturas confirmaram a transformação de fase do cristal para a forma anidra. Por meio do refinamento pelo método *Le Bail* verificou-se que a nova fase do material apresentou sistema triclinico com grupo espacial P1.

Os espectros de IR e Raman do complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ determinados mostraram concordância com os dados experimentais. Através do estudo computacional empregando a DFT foi possível encontrar os descritores de reatividade, os quais indicaram que o complexo possui propriedades adequadas para uso em atividade biológica, e a partir da análise visual do MEP foi possível observar as regiões nucleofílicas e eletrofílicas do material, que são possíveis sítios de interação do complexo. Além disso, o ensaio citotóxico (*in vitro*) do complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em linhas celulares de câncer PC-3 e SNB-19 mostraram atividades antineoplásicas, no entanto, a linhagem de PC-3 apresentou maior significância, com $\text{IC}_{50} = 3,3 \mu\text{M}$ e índice de seletividade de 1,3.

Finalmente, o ensaio de solubilidade para o complexo cristalino mostrou uma rápida solubilidade ao longo de 30 minutos, alcançando a concentração de 16,839 mg/mL. Quando comparado com *Docetaxel*, o complexo mostrou uma boa solubilidade, não necessitando de outro agente para dissolução do material em meio aquoso.

Ao analisar os dados em conjunto com a literatura, fica evidente que o complexo cristalino possui várias características essenciais em fármacos contra o câncer, incluindo atividade redox, boa solubilidade e variabilidade estrutural. Além disso, há potencial para seu uso como veículo para drogas apoptóticas. Os resultados indicam que o complexo $[\text{Cu}(\text{Fen})(\text{Gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, de custo acessível, mostra promissoras perspectivas como agente quimioterápico.

6 PERSPECTIVAS

Como perspectivas de trabalhos futuros, podemos citar as seguintes possibilidades:

- ✓ Avaliar o comportamento vibracional dos átomos por Espectroscopia Raman em altas e baixas temperaturas;
- ✓ Avaliar o comportamento vibracional dos átomos por Espectroscopia Raman em altas e baixas pressões;
- ✓ Preparar novos sistemas cristalinos variando a concentração de Cobre(II) nos compostos orgânicos;
- ✓ Realizar testes de fotocatalise;
- ✓ Produzir novos materiais a partir do cristal de 1,10-Fenantrolina e Glutamina complexado com Cobre(II), juntamente com polímeros (Galactomanana, Quitosana e Xantana) para obtenção de depósitos/aprovação de patentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] L.A. da S. Teixeira, M.A.T. Porto, P.A.B.B. Habib, Políticas públicas de controle de câncer no Brasil : elementos de uma trajetória, *Cad. Saúde Colet.* 20 (2012) 375–380.
- [2] M. Salazar-Roa, M. Malumbres, Fueling the Cell Division Cycle, *Trends Cell Biol.* 27 (2017) 69–81. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tcb.2016.08.009>.
- [3] B.G. Katzung, A.J. Trevor, *Farmacologia Básica e Clínica.*, 2017.
- [4] C. Adamo, V. Barone, Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model, *J. Chem. Phys.* 110 (1999) 6158–6170. <https://doi.org/10.1063/1.478522>.
- [5] C.F.J. BARNARD, M.J. CLEARE, P.C. HYDES, *ChemInform Abstract: Second Generation Anticancer Platinum Compounds*, *ChemInform.* 18 (1987). <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/chin.198713399>.
- [6] C.C. Câmara, R.T. da Silva, S.A. Carvalho, E.F. Silva, J.D. Figueroa-Villar, Complexos de platina e rutênio candidatos ao tratamento da doença de Chagas., *Alm. Multidiscip. Pesqui.* 1 (2016) 51–67. <http://publicacoes.unigranrio.edu.br/index.php/amp/article/view/4101>.
- [7] G. Natile, M. Coluccia, Current status of trans-platinum compounds in cancer therapy, *Coord. Chem. Rev.* 216–217 (2001) 383–410. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(01\)00315-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0010-8545(01)00315-0).
- [8] J.A. Eremina, E. V Lider, D.G. Samsonenko, L.A. Sheludyakova, A.S. Berezin, L.S. Klyushova, V.A. Ostrovskii, R.E. Trifonov, Mixed-ligand copper(II) complexes with tetrazole derivatives and 2,2'-bipyridine, 1,10-phenanthroline: Synthesis, structure and cytotoxic activity, *Inorganica Chim. Acta.* 487 (2019) 138–144. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.12.011>.
- [9] J. Luis García-Giménez, M. González-Álvarez, M. Liu-González, B. Macías, J. Borrás, G. Alzuet, Toward the development of metal-based synthetic nucleases: DNA binding and oxidative DNA cleavage of a mixed copper(II) complex with N-(9H-purin-6-yl)benzenesulfonamide and 1,10-phenanthroline. Antitumor activity in human Caco-2 cells and Jurkat T lymphocy, *J. Inorg. Biochem.* 103 (2009) 923–934. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2009.04.003>.
- [10] Y. Figueroa-Depaz, J. Pérez-Villanueva, O. Soria-Arteche, D. Martínez-Otero, V. Gómez-Vidales, L. Ortiz-Frade, L. Ruiz-Azuara, Casiopeinas of Third Generations: Synthesis, Characterization, Cytotoxic Activity and Structure–Activity Relationships of Mixed Chelate Compounds with Bioactive Secondary Ligands, *Molecules.* 27 (2022). <https://doi.org/10.3390/molecules27113504>.
- [11] J. Hernández-Gil, L. Perelló, R. Ortiz, G. Alzuet, M. González-Álvarez, M. Liu-González, Synthesis, structure and biological properties of several binary and ternary complexes of copper(II) with ciprofloxacin and 1,10 phenanthroline, *Polyhedron.* 28 (2009) 138–144. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.poly.2008.09.018>.
- [12] D. Dey, S. Das, H.R. Yadav, A. Ranjani, L. Gyathri, S. Roy, P.S. Guin, D. Dhanasekaran, A.R. Choudhury, M.A. Akbarsha, B. Biswas, Design of a mononuclear copper(II)-phenanthroline complex: Catechol oxidation, DNA cleavage and antitumor properties, *Polyhedron.* 106 (2016) 106–114. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.poly.2015.12.055>.

- [13] N.D. Corona-Motolinia, B. Martínez-Valencia, L. Noriega, B.L. Sánchez-Gaytán, A. Mendoza, F.J. Meléndez-Bustamante, M.E. Castro, E. González-Vergara, Ternary Copper Complex of L-Glutamine and Phenanthroline as Counterions of Cyclo-Tetranadate Anion: Experimental–Theoretical Characterization and Potential Antineoplastic Activity, *Metals* (Basel). 11 (2021). <https://doi.org/10.3390/met11101541>.
- [14] V.G. Vaidyanathan, B.U. Nair, Synthesis, characterization and DNA binding studies of a ruthenium(II) complex, *J. Inorg. Biochem.* 91 (2002) 405–412. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(02\)00448-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0162-0134(02)00448-8).
- [15] R. Huang, A. Wallqvist, D.G. Covell, Anticancer metal compounds in NCI's tumor-screening database: putative mode of action, *Biochem. Pharmacol.* 69 (2005) 1009–1039. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.01.001>.
- [16] P. V Bernhardt, P.C. Sharpe, M. Islam, D.B. Lovejoy, D.S. Kalinowski, D.R. Richardson, Iron Chelators of the Dipyriddyketone Thiosemicarbazone Class: Precomplexation and Transmetalation Effects on Anticancer Activity, *J. Med. Chem.* 52 (2009) 407–415. <https://doi.org/10.1021/jm801012z>.
- [17] M.P. Sathisha, U.N. Shetti, V.K. Revankar, K.S.R. Pai, Synthesis and antitumor studies on novel Co(II), Ni(II) and Cu(II) metal complexes of bis(3-acetylcoumarin)thiocarbohydrazone, *Eur. J. Med. Chem.* 43 (2008) 2338–2346. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.10.003>.
- [18] A. Shrivastav, N.K. Singh, P. Tripathi, T. George, J.R. Dimmock, R.K. Sharma, Copper(II) and manganese(III) complexes of N'-[(2-hydroxy phenyl) carbonothioyl] pyridine-2-carbohydrazide: novel therapeutic agents for cancer, *Biochimie.* 88 (2006) 1209–1216. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biochi.2006.03.004>.
- [19] V. Subramaniam, P. V Ravi, M. Pichumani, Structure co-ordination of solitary amino acids as ligands in metal-organic frameworks (MOFs): A comprehensive review, *J. Mol. Struct.* 1251 (2022) 131931. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131931>.
- [20] E.L. Lieu, T. Nguyen, S. Rhyne, J. Kim, Amino acids in cancer, *Exp. Mol. Med.* 52 (2020) 15–30. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0375-3>.
- [21] C. Santini, M. Pellei, V. Gandin, M. Porchia, F. Tisato, C. Marzano, Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents, *Chem. Rev.* 114 (2014) 815–862. <https://doi.org/10.1021/cr400135x>.
- [22] M. Belicchi Ferrari, F. Bisceglie, G. Pelosi, P. Tarasconi, R. Albertini, S. Pinelli, New methyl pyruvate thiosemicarbazones and their copper and zinc complexes: synthesis, characterization, X-ray structures and biological activity, *J. Inorg. Biochem.* 87 (2001) 137–147. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(01\)00321-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0162-0134(01)00321-X).
- [23] S. Kiraz, D. İnci, R. Aydın, Ö. Vatan, Y. Zorlu, T. Cavaş, Antiproliferative activity of copper(II) glutamine complexes with N,N-donor ligands: Synthesis, characterization, potentiometric studies and DNA/BSA interactions, *J. Mol. Struct.* 1194 (2019) 245–255. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.05.086>.
- [24] W. Callister, *Ciência E Engenharia de Materiais: Uma Introdução* ., Grupo Gen-LTC, 2000.
- [25] V.K. Pecharsky, P.Y. Zavalij, eds., *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials*, Springer US, Boston, MA, 2009.

- <https://doi.org/10.1007/978-0-387-09579-0>.
- [26] J. Schmelzer, G. Röpke, V.B. Priezhev, *Nucleation theory and applications*, Wiley Online Library, 2005.
- [27] W. Neumann, K.-W. Benz, *Introduction to crystal growth and characterization*, John Wiley & Sons, 2014.
- [28] J.W. Mullin, *Crystallization*, Elsevier, 2001.
- [29] X.Y. Liu, Heterogeneous nucleation or homogeneous nucleation?, *J. Chem. Phys.* 112 (2000) 9949–9955. <https://doi.org/10.1063/1.481644>.
- [30] A. Holden, P. Morrison, *Crystals and crystal growing*, MIT press, 1982.
- [31] S.K. Chatterjee, *Crystallography and the World of Symmetry*, Springer Science & Business Media, 2008.
- [32] L. Bosetti, J. Tiefenthaler, *Process Engineering Laboratory II Crystallization*, (2018) 1–9.
- [33] K.H. Thompson, C. Orvig, Boon and Bane of Metal Ions in Medicine, *Science* (80). 300 (2003) 936–939. <https://doi.org/10.1126/science.1083004>.
- [34] S.E. Castillo-Blum, N. Barba-Behrens, Coordination chemistry of some biologically active ligands, *Coord. Chem. Rev.* 196 (2000) 3–30. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(99\)00153-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0010-8545(99)00153-8).
- [35] C. Vulpe, B. Levinson, S. Whitney, S. Packman, J. Gitschier, Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase, *Nat. Genet.* 3 (1993) 7–13. <https://doi.org/10.1038/ng0193-7>.
- [36] F. Bisceglie, M. Baldini, M. Belicchi-Ferrari, E. Buluggiu, M. Careri, G. Pelosi, S. Pinelli, P. Tarasconi, Metal complexes of retinoid derivatives with antiproliferative activity: Synthesis, characterization and DNA interaction studies, *Eur. J. Med. Chem.* 42 (2007) 627–634. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.12.019>.
- [37] J. García-Tojal, A. García-Orad, A. Alvarez Díaz, J.L. Serra, M.K. Urtiaga, M.I. Arriortua, T. Rojo, Biological activity of complexes derived from pyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazone: Structure of $[\text{Co}(\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_4\text{S})_2][\text{NCS}]$, *J. Inorg. Biochem.* 84 (2001) 271–278. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(01\)00184-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0162-0134(01)00184-2).
- [38] J. García-Tojal, J.L. Pizarro, A. García-Orad, A.R. Pérez-Sanz, M. Ugalde, A. Alvarez Díaz, J.L. Serra, M.I. Arriortua, T. Rojo, Biological activity of complexes derived from thiophene-2-carbaldehyde thiosemicarbazone. Crystal structure of $[\text{Ni}(\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_3\text{S}_2)_2]$, *J. Inorg. Biochem.* 86 (2001) 627–633. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(01\)00210-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0162-0134(01)00210-0).
- [39] Z. Afrasiabi, E. Sinn, S. Padhye, S. Dutta, S. Padhye, C. Newton, C.E. Anson, A.K. Powell, Transition metal complexes of phenanthrenequinone thiosemicarbazone as potential anticancer agents: synthesis, structure, spectroscopy, electrochemistry and in vitro anticancer activity against human breast cancer cell-line, T47D, *J. Inorg. Biochem.* 95 (2003) 306–314. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(03\)00131-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0162-0134(03)00131-4).
- [40] V. Ambike, S. Adsule, F. Ahmed, Z. Wang, Z. Afrasiabi, E. Sinn, F. Sarkar, S. Padhye, Copper conjugates of nimesulide Schiff bases targeting VEGF, COX and Bcl-2 in pancreatic cancer cells, *J. Inorg. Biochem.* 101 (2007) 1517–1524.

- <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2007.06.028>.
- [41] G. Cerchiaro, K. Aquilano, G. Filomeni, G. Rotilio, M.R. Ciriolo, A.M.D.C. Ferreira, Isatin-Schiff base copper(II) complexes and their influence on cellular viability, *J. Inorg. Biochem.* 99 (2005) 1433–1440. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.03.013>.
- [42] G. Filomeni, G. Cerchiaro, A.M. Da Costa Ferreira, A. De Martino, J.Z. Pedersen, G. Rotilio, M.R. Ciriolo, Pro-apoptotic activity of novel isatin-Schiff base copper(II) complexes depends on oxidative stress induction and organelle-selective damage, *J. Biol. Chem.* 282 (2007) 12010–12021. <https://doi.org/10.1074/jbc.M610927200>.
- [43] I. Erden, N. Demirhan, U. Avciata, Synthesis and Characterization of a New Imidazole Ligand and its Complexes with Cobalt(II), Nickel(II) and Copper(II), *Synth. React. Inorganic, Met. Nano-Metal Chem.* 36 (2006) 559–562. <https://doi.org/10.1080/15533170600862762>.
- [44] C. Rajarajeswari, M. Ganeshpandian, M. Palaniandavar, A. Riyasdeen, M.A. Akbarsha, Mixed ligand copper(II) complexes of 1,10-phenanthroline with tridentate phenolate/pyridyl/(benz)imidazolyl Schiff base ligands: Covalent vs non-covalent DNA binding, DNA cleavage and cytotoxicity, *J. Inorg. Biochem.* 140 (2014) 255–268. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.07.016>.
- [45] R. Chen, C.-S. Liu, H. Zhang, Y. Guo, X.-H. Bu, M. Yang, Three new Cu(II) and Cd(II) complexes with 3-(2-pyridyl)pyrazole-based ligand: Syntheses, crystal structures, and evaluations for bioactivities, *J. Inorg. Biochem.* 101 (2007) 412–421. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2006.11.001>.
- [46] N.S. Habib, S.M. Rida, E.A. Badawey, H.T. Fahmy, H.A. Ghozlan, Synthesis and biological investigations of some novel thiazolylbenzimidazoles, and benzimidazolyl-thiazolo[4,5-d]pyrimidines, *Pharmazie.* 52 (1997) 346–350.
- [47] J.G. de Oliveira Neto, J.G.S. Filho, E.M. Bittar, L.M. Silva, F.F. de Sousa, H.V. Domingos, L.V. Costa-Lotufo, A.S. Reis, A.O. dos Santos, Structural, thermal, electronic, vibrational, magnetic, and cytotoxic properties of chloro(glycinato-N,O)(1,10-phenanthroline-N,N′)-copper(II) trihydrate coordination complex, *J. Inorg. Biochem.* 226 (2022) 111658. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111658>.
- [48] J.A.O. Rodrigues, J.G. de Oliveira Neto, A.O. da Silva de Barros, A.P. Ayala, R. Santos-Oliveira, A.S. de Menezes, F.F. de Sousa, Copper(II):phenanthroline complexes with l-asparagine and l-methionine: Synthesis, crystal structure and in-vitro cytotoxic effects on prostate, breast and melanoma cancer cells, *Polyhedron.* 191 (2020) 114807. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2020.114807>.
- [49] C. Deegan, B. Coyle, M. McCann, M. Devereux, D.A. Egan, In vitro anti-tumour effect of 1,10-phenanthroline-5,6-dione (phendione), [Cu(phendione)₃](ClO₄)₂·4H₂O and [Ag(phendione)₂]ClO₄ using human epithelial cell lines, *Chem. Biol. Interact.* 164 (2006) 115–125. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cbi.2006.08.025>.
- [50] M. Devereux, M. McCann, D. O’Shea, M. O’Connor, E. Kiely, V. McKee, D. Naughton, A. Fisher, A. Kellett, M. Walsh, D. Egan, C. Deegan, Synthesis, superoxide dismutase mimetic and anticancer activities of metal complexes of 2, 2-Dimethylpentanedioic acid (2dmepdaH₂) and 3, 3-Dimethylpentanedioic acid

- (3dmepdaH₂): x-ray crystal structures of [Cu (3dmepda)(bipy)] 2· 6H₂O and [Cu (2dmepda)(b, Bioinorg. Chem. Appl. 2006 (2006) 80283. <https://doi.org/10.1155/BCA/2006/80283>.
- [51] G.A. Lawrance, Mixed Donor Ligands Based in part on the article Mixed Donor Ligands by Nikolay N. Gerasimchuk & Kristin Bowman-James which appeared in the Encyclopedia of Inorganic Chemistry, First Edition., in: Encycl. Inorg. Bioinorg. Chem., 2011. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119951438.ei bc0132>.
- [52] C.R. Luman, F.N. Castellano, 1.2 - Phenanthroline Ligands, in: J.A. McCleverty, T.J.B.T.-C.C.C.I.I. Meyer (Eds.), Pergamon, Oxford, 2003: pp. 25–39. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B0-08-043748-6/01202-0>.
- [53] W. Kaim, B. Schwederski, A. Klein, Bioinorganic Chemistry -- Inorganic Elements in the Chemistry of Life: An Introduction and Guide, Wiley, 2013.
- [54] C. Hannay, D. Dufлот, J.-P. Flament, M.-J. Hubin-Franskin, The core excitation of pyridine and pyridazine: An electron spectroscopy and ab initio study, J. Chem. Phys. 110 (1999) 5600–5610. <https://doi.org/10.1063/1.478458>.
- [55] A. Bencini, V. Lippolis, 1,10-Phenanthroline: A versatile building block for the construction of ligands for various purposes, Coord. Chem. Rev. 254 (2010) 2096–2180. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.04.008>.
- [56] A.T. Bui, F.N. Castellano, 1.05 - Phenanthroline Ligands, in: E.C. Constable, G. Parkin, L.B.T.-C.C.C.I.I.I. Que Jr (Eds.), Elsevier, Oxford, 2021: pp. 78–89. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102688-5.00068-4>.
- [57] L.A. Summers, The Phenanthrolines, in: A.R. Katritzky, A.J.B.T.-A. in H.C. Boulton (Eds.), Academic Press, 1978: pp. 1–69. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60102-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60102-6).
- [58] V. Pirota, M. Stasi, A. Benassi, F. Doria, Chapter Six - An overview of quadruplex ligands: Their common features and chemotype diversity, in: S.B.T.-A.R. in M.C. Neidle (Ed.), Quadruplex Nucleic Acids As Targets Med. Chem., Academic Press, 2020: pp. 163–196. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/bs.armc.2020.04.008>.
- [59] R. Haldar, R. Matsuda, S. Kitagawa, S.J. George, T.K. Maji, Amine-Responsive Adaptable Nanospaces: Fluorescent Porous Coordination Polymer for Molecular Recognition, Angew. Chemie Int. Ed. 53 (2014) 11772–11777. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.201405619>.
- [60] G.-L. Zhang, L.-P. Zhou, D.-Q. Yuan, Q.-F. Sun, Bottom-Up Construction of Mesoporous Nanotubes from 78-Component Self-Assembled Nanobarrels, Angew. Chemie Int. Ed. 54 (2015) 9844–9848. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.201503295>.
- [61] K. Manna, T. Zhang, F.X. Greene, W. Lin, Bipyridine- and Phenanthroline-Based Metal–Organic Frameworks for Highly Efficient and Tandem Catalytic Organic Transformations via Directed C–H Activation, J. Am. Chem. Soc. 137 (2015) 2665–2673. <https://doi.org/10.1021/ja512478y>.
- [62] Q.-Y. Zhu, J. Dai, Main group metal chalcogenidometalates with transition metal complexes of 1,10-phenanthroline and 2,2'-bipyridine, Coord. Chem. Rev. 330 (2017) 95–109. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ccr.2016.08.009>.
- [63] D.R. Boer, L. Wu, P. Lincoln, M. Coll, Thread Insertion of a Bis(dipyridophenazine) Diruthenium Complex into the DNA Double Helix by the

- Extrusion of AT Base Pairs and Cross-Linking of DNA Duplexes, *Angew. Chemie Int. Ed.* 53 (2014) 1949–1952. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.201308070>.
- [64] S. Stimpson, D.R. Jenkinson, A. Sadler, M. Latham, D.A. Wragg, A.J.H.M. Meijer, J.A. Thomas, Tuning the Excited State of Water-Soluble IrIII-Based DNA Intercalators that are Isostructural with [RuII(NN)2(dppz)] Light-Switch Complexes, *Angew. Chemie Int. Ed.* 54 (2015) 3000–3003. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.201411346>.
- [65] C.X. Zhang, S.J. Lippard, New metal complexes as potential therapeutics, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 7 (2003) 481–489. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1367-5931\(03\)00081-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1367-5931(03)00081-4).
- [66] M. Fleck, A.M. Petrosyan, *Salts of Amino Acids*, 2014. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-06299-0>.
- [67] P.J. Reeds, Dispensable and Indispensable Amino Acids for Humans, *J. Nutr.* 130 (2000) 1835S–1840S. <https://doi.org/10.1093/jn/130.7.1835S>.
- [68] B.-H. Choi, J.L. Coloff, The Diverse Functions of Non-Essential Amino Acids in Cancer, *Cancers (Basel)*. 11 (2019). <https://doi.org/10.3390/cancers11050675>.
- [69] E.L. Lieu, T. Nguyen, S. Rhyne, J. Kim, Amino acids in cancer, *Exp. Mol. Med.* 52 (2020) 15–30. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0375-3>.
- [70] B.I. Labow, W.W. Souba, Glutamine, *World J. Surg.* 24 (2000) 1503–1513. <https://doi.org/10.1007/s002680010269>.
- [71] W.-H. Yang, Y. Qiu, O. Stamatatos, T. Janowitz, M.J. Lukey, Enhancing the Efficacy of Glutamine Metabolism Inhibitors in Cancer Therapy, *Trends in Cancer*. 7 (2021) 790–804. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.04.003>.
- [72] M.A. Medina, Glutamine and Cancer, *J. Nutr.* 131 (2001) 2539S–2542S. <https://doi.org/10.1093/jn/131.9.2539S>.
- [73] G.C. Melis, N. ter Wengel, P.G. Boelens, P.A.M. van Leeuwen, Glutamine: recent developments in research on the clinical significance of glutamine, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 7 (2004).
- [74] W.W. Souba, Glutamine and Cancer, *Ann. Surg.* 218 (1993). https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/1993/12000/Glutamine_and_Cancer.4.aspx.
- [75] D. İnci, A. Kösel, A. Zeytinluoğlu, R. Aydın, Y. Zorlu, Interaction of a new copper(II) complex by bovine serum albumin and dipeptidyl peptidase-IV, *J. Mol. Struct.* 1177 (2019) 317–322. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.09.086>.
- [76] D. İnci, R. Aydın, D. Yılmaz, H.M. Gençkal, Ö. Vatan, N. Çinkılıç, Y. Zorlu, New water-soluble copper (II) complexes including 4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline and L-tyrosine: Synthesis, characterization, DNA interactions and cytotoxicities, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 136 (2015) 761–770. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.09.093>.
- [77] J. Zhang, N.N. Pavlova, C.B. Thompson, Cancer cell metabolism: the essential role of the nonessential amino acid, glutamine, *EMBO J.* 36 (2017) 1302–1315. <https://doi.org/https://doi.org/10.15252/embj.201696151>.
- [78] H.C. Yoo, Y.C. Yu, Y. Sung, J.M. Han, Glutamine reliance in cell metabolism,

- Exp. Mol. Med. 52 (2020) 1496–1516. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00504-8>.
- [79] T. Matsuyama, S.K. Yoshinaga, K. Shibue, T.W. Mak, Comorbidity-associated glutamine deficiency is a predisposition to severe COVID-19, *Cell Death Differ.* 28 (2021) 3199–3213. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00892-y>.
- [80] S. Cheng, E.P. Rhee, M.G. Larson, G.D. Lewis, E.L. McCabe, D. Shen, M.J. Palma, L.D. Roberts, A. Dejam, A.L. Souza, A.A. Deik, M. Magnusson, C.S. Fox, C.J. O'Donnell, R.S. Vasan, O. Melander, C.B. Clish, R.E. Gerszten, T.J. Wang, Metabolite Profiling Identifies Pathways Associated With Metabolic Risk in Humans, *Circulation.* 125 (2012) 2222–2231. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067827>.
- [81] B. Shen, X. Yi, Y. Sun, X. Bi, J. Du, C. Zhang, S. Quan, F. Zhang, R. Sun, L. Qian, W. Ge, W. Liu, S. Liang, H. Chen, Y. Zhang, J. Li, J. Xu, Z. He, B. Chen, J. Wang, H. Yan, Y. Zheng, D. Wang, J. Zhu, Z. Kong, Z. Kang, X. Liang, X. Ding, G. Ruan, N. Xiang, X. Cai, H. Gao, L. Li, S. Li, Q. Xiao, T. Lu, Y. Zhu, H. Liu, H. Chen, T. Guo, Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera, *Cell.* 182 (2020) 59-72.e15. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.032>.
- [82] J.W. Lee, Y. Su, P. Baloni, D. Chen, A.J. Pavlovitch-Bedzyk, D. Yuan, V.R. Duvvuri, R.H. Ng, J. Choi, J. Xie, R. Zhang, K. Murray, S. Kornilov, B. Smith, A.T. Magis, D.S.B. Hoon, J.J. Hadlock, J.D. Goldman, N.D. Price, R. Gottardo, M.M. Davis, L. Hood, P.D. Greenberg, J.R. Heath, Integrated analysis of plasma and single immune cells uncovers metabolic changes in individuals with COVID-19, *Nat. Biotechnol.* 40 (2022) 110–120. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01020-4>.
- [83] P. Newsholme, Why Is L-Glutamine Metabolism Important to Cells of the Immune System in Health, Postinjury, Surgery or Infection?, *J. Nutr.* 131 (2001) 2515S-2522S. <https://doi.org/10.1093/jn/131.9.2515S>.
- [84] R. Curi, P. Newsholme, T.C. Pithon-Curi, M. Pires-de-Melo, C. Garcia, P.I. Homem-de-Bittencourt, A.R.P. Guimarães, Metabolic fate of glutamine in lymphocytes, macrophages and neutrophils, *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 32 (1999) 15–21. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000100002>.
- [85] L. Ruiz-Azuara, M. E. Bravo-Gomez, Copper Compounds in Cancer Chemotherapy, *Curr. Med. Chem.* 17 (2010) 3606–3615. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/092986710793213751>.
- [86] Mariette M. Pereira, Maria José S. M. Moreno, Complexos de Metais de Transição em Química Fina e Medicinal Aplicações na Indústria Farmacêutica, *Bol. Da Soc. Port. Química.* (2010) 35. <https://doi.org/10.52590/M3.P649.A30001595>.
- [87] E.R. Jamieson, S.J. Lippard, Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin–DNA Adducts, *Chem. Rev.* 99 (1999) 2467–2498. <https://doi.org/10.1021/cr980421n>.
- [88] D. Chen, V. Milacic, M. Frezza, P.Q. Dou, Metal Complexes, their Cellular Targets and Potential for Cancer Therapy, *Curr. Pharm. Des.* 15 (2009) 777–791. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/138161209787582183>.
- [89] S.M. Cohen, New approaches for medicinal applications of bioinorganic chemistry, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 11 (2007) 115–120. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2007.01.012>.

- [90] P. Chellan, P.J. Sadler, The elements of life and medicines, *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* 373 (2015) 20140182. <https://doi.org/10.1098/rsta.2014.0182>.
- [91] F.A. Cotton, G. Wilkinson, C.A. Murillo, M. Bochmann, *Advanced inorganic chemistry*, John Wiley and Sons, Inc., 1999.
- [92] D.P. White, *Química a ciência central*, Prentice Hall, 2005.
- [93] S. Glišić, G. Nikolić, M. Cakić, N. Trutić, Spectroscopic study of copper(II) complexes with carboxymethyl dextran and dextran sulfate, *Russ. J. Phys. Chem. A.* 89 (2015) 1254–1262. <https://doi.org/10.1134/S0036024415070122>.
- [94] I. Iakovidis, I. Delimaris, S.M. Piperakis, Copper and Its Complexes in Medicine: A Biochemical Approach, *Mol. Biol. Int.* 2011 (2011) 1–13. <https://doi.org/10.4061/2011/594529>.
- [95] M. DiDonato, B. Sarkar, Copper transport and its alterations in Menkes and Wilson diseases, *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.* 1360 (1997) 3–16. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0925-4439\(96\)00064-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0925-4439(96)00064-6).
- [96] M.M.O. Peña, J. Lee, D.J. Thiele, A Delicate Balance: Homeostatic Control of Copper Uptake and Distribution, *J. Nutr.* 129 (1999) 1251–1260. <https://doi.org/10.1093/jn/129.7.1251>.
- [97] B. Sarkar, Treatment of Wilson and menkes diseases, *Chem. Rev.* 99 (1999) 2535–2544. <https://doi.org/10.1021/cr980446m>.
- [98] G. Musci, S. Di Marco, G.C. Bellenchi, L. Calabrese, Reconstitution of Ceruloplasmin by the Cu(I)-Glutathione Complex: Evidence for a role of Mg²⁺ and ATP (*), *J. Biol. Chem.* 271 (1996) 1972–1978. <https://doi.org/https://doi.org/10.1074/jbc.271.4.1972>.
- [99] H. Yuan, W.E. Antholine, P.M.H. Kroneck, Complexation of type 2 copper by cytochrome c oxidase: Probing of metal-specific binding sites by electron paramagnetic resonance, *J. Inorg. Biochem.* 71 (1998) 99–107. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(98\)10038-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0162-0134(98)10038-7).
- [100] R. Nath, Copper deficiency and heart disease: Molecular basis, recent advances and current concepts, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 29 (1997) 1245–1254. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(97\)00060-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1357-2725(97)00060-5).
- [101] N. Fatemi, B. Sarkar, Insights into the mechanism of copper transport by the Wilson and Menkes disease copper-transporting ATPases, *Inorganica Chim. Acta.* 339 (2002) 179–187. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(02\)00949-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0020-1693(02)00949-0).
- [102] J.H. Menkes, M. Alter, G.K. Steigleder, D.R. Weakley, J.H. Sung, a sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair, and focal cerebral and cerebellar degeneration, *Pediatrics.* 29 (1962) 764–779. <https://doi.org/10.1542/peds.29.5.764>.
- [103] F. Tisato, C. Marzano, M. Porchia, M. Pelli, C. Santini, Copper in diseases and treatments, and copper-based anticancer strategies, *Med. Res. Rev.* 30 (2010) 708–749. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/med.20174>.
- [104] C. Marzano, M. Pelli, F. Tisato, C. Santini, Copper Complexes as Anticancer Agents, *Anticancer. Agents Med. Chem.* 9 (2009) 185–211. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/187152009787313837>.
- [105] T. Wang, Z. Guo, Copper in Medicine: Homeostasis, Chelation Therapy and

- Antitumor Drug Design, *Curr. Med. Chem.* 13 (2006) 525–537. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/092986706776055742>.
- [106] J.E. Weder, C.T. Dillon, T.W. Hambley, B.J. Kennedy, P.A. Lay, J.R. Biffin, H.L. Regtop, N.M. Davies, Copper complexes of non-steroidal anti-inflammatory drugs: an opportunity yet to be realized, *Coord. Chem. Rev.* 232 (2002) 95–126. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(02\)00086-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00086-3).
- [107] M. Cakić, G. Nikolić, Ž. Mitić, S. Glišić, D. Cvetković, L. Stanojević, Nanobiocomplexes based on oligosaccharides and their derivatives, *Adv. Technol.* 8 (2019) 16–25. <https://doi.org/10.5937/savteh1902016c>.
- [108] D. Wesselinova, N. Kaloyanov, G. Dimitrov, Cytotoxicity and effects of 1,10-phenanthroline and 5-amino-1,10-phenanthroline derivatives on some immunocompetent cells, *Eur. J. Med. Chem.* 44 (2009) 5099–5102. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.07.016>.
- [109] R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal, Cancer statistics, 2019, *CA. Cancer J. Clin.* 69 (2019) 7–34. <https://doi.org/https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
- [110] D.E. Malarkey, M. Hoenerhoff, R.R. Maronpot, Chapter 5 - Carcinogenesis: Mechanisms and Manifestations, in: W.M. Haschek, C.G. Rousseaux, M.A.B.T.-H. and R.H. of T.P. (Third E. Wallig (Eds.), Academic Press, Boston, 2013: pp. 107–146. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415759-0.00005-4>.
- [111] Brasil, Ministério da Saúde. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, INCA Rio de Janeiro, 2019.
- [112] L. Wan, K. Pantel, Y. Kang, Tumor metastasis: moving new biological insights into the clinic, *Nat. Med.* 19 (2013) 1450–1464. <https://doi.org/10.1038/nm.3391>.
- [113] J. Fernando, R. Jones, The principles of cancer treatment by chemotherapy, *Surgery.* 33 (2015) 131–135. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2015.01.005>.
- [114] P. Heffeter, U. Jungwirth, M. Jakupec, C. Hartinger, M.S. Galanski, L. Elbling, M. Micksche, B. Keppler, W. Berger, Resistance against novel anticancer metal compounds: Differences and similarities, *Drug Resist. Updat.* 11 (2008) 1–16. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.drug.2008.02.002>.
- [115] A. Alam, Chemotherapy Treatment and Strategy Schemes: A Review, *Open Access J. Toxicol.* 2 (2018). <https://doi.org/10.19080/oajt.2018.02.555600>.
- [116] H. Chen, G.D. Wang, Y.-J. Chuang, Z. Zhen, X. Chen, P. Biddinger, Z. Hao, F. Liu, B. Shen, Z. Pan, J. Xie, Nanoscintillator-Mediated X-ray Inducible Photodynamic Therapy for In Vivo Cancer Treatment, *Nano Lett.* 15 (2015) 2249–2256. <https://doi.org/10.1021/nl504044p>.
- [117] J. Mann, Natural products in cancer chemotherapy: past, present and future, *Nat. Rev. Cancer.* 2 (2002) 143–148. <https://doi.org/10.1038/nrc723>.
- [118] D.S. Riddick, C. Lee, S. Ramji, E.C. Chinje, R.L. Cowen, K.J. Williams, A. V Patterson, I.J. Stratford, C.S. Morrow, A.J. Townsend, Y. Jounaidi, C.-S. Chen, T. Su, H. Lu, P.S. Schwartz, D.J. Waxman, CANCER CHEMOTHERAPY AND DRUG METABOLISM, *Drug Metab. Dispos.* 33 (2005) 1083 LP – 1096. <https://doi.org/10.1124/dmd.105.004374>.
- [119] X.W. Tan, H. Xia, J.H. Xu, J.G. Cao, Induction of apoptosis in human liver carcinoma HepG2 cell line by 5-allyl-7-gen-difluoromethylenechrysin, *World J. Gastroenterol.* 15 (2009) 2234–2239. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2234>.

- [120] A.L. Harris, D. Hochhauser, Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Treatment, *Acta Oncol. (Madr)*. 31 (1992) 205–213. <https://doi.org/10.3109/02841869209088904>.
- [121] H.-L. Seng, W.-S. Wang, S.-M. Kong, H.-K. Alan Ong, Y.-F. Win, R.N.Z. Raja Abd. Rahman, M. Chikira, W.-K. Leong, M. Ahmad, A.S.-B. Khoo, C.-H. Ng, Biological and cytoselective anticancer properties of copper(II)-polypyridyl complexes modulated by auxiliary methylated glycine ligand, *BioMetals*. 25 (2012) 1061–1081. <https://doi.org/10.1007/s10534-012-9572-4>.
- [122] A.P.F. Albers, F.G. Melchiades, R. Machado, J.B. Baldo, A.O. Boschi, Um método simples de caracterização de argilominerais por difração de raios X, *Cerâmica*. 48 (2002) 34–37. <https://doi.org/10.1590/S0366-69132002000100008>.
- [123] B.E. Warren, *X-ray Diffraction*, Courier Corporation, 1990.
- [124] P. Moore, Elements of X-Ray Crystallography, *J. Geol.* 76 (1968) 611–612. <https://doi.org/10.1086/627385>.
- [125] E.T. Bergslien, X-ray diffraction (XRD) evaluation of questioned cremains, *Forensic Sci. Int.* 332 (2022) 111171. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2022.111171>.
- [126] W.H. Bragg, W.L. Bragg, The reflection of X-rays by crystals, *Proc. R. Soc. London. Ser. A, Contain. Pap. a Math. Phys. Character.* 88 (1997) 428–438. <https://doi.org/10.1098/rspa.1913.0040>.
- [127] D.M. Moore, R.C. Reynolds Jr, *X-ray Diffraction and the Identification and Analysis of Clay Minerals.*, Oxford University Press (OUP), 1989.
- [128] R. Jenkins, R.L. Snyder, *Introduction to X-ray Powder Diffractometry (Volume 138).*, Wiley Online Library, 1996.
- [129] S.W. Jenkins, M. Stroup-Gardiner, D.E. Newcomb, Criteria for selecting desirable quantities of coal tar emulsion seal coat components, *Transp. Res. Rec.* (1989) 46–57.
- [130] M. Aindow, C.J. Kiely, *Electron Microscopy and Analysis 2001*, CRC Press, 2001. <https://doi.org/10.1201/9781482289510>.
- [131] H. Rietveld, A profile refinement method for nuclear and magnetic structures, *J. Appl. Crystallogr.* 2 (1969) 65–71. <https://doi.org/10.1107/S0021889869006558>.
- [132] A. Le Bail, H. Duroy, J.L. Fourquet, Ab-initio structure determination of LiSbWO₆ by X-ray powder diffraction, *Mater. Res. Bull.* 23 (1988) 447–452. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0025-5408\(88\)90019-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0025-5408(88)90019-0).
- [133] N. Döbelin, R. Archer, V. Tu, A free and open-source solution for Rietveld refinement of XRD data from the CheMin instrument onboard the Mars rover Curiosity, *Planet. Space Sci.* 224 (2022) 105596. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pss.2022.105596>.
- [134] D.L. Bish, Studies of clays and clay minerals using X-ray powder diffraction and the Rietveld method. Chapter 4, *Comput. Appl. to X-Ray Powder Diffr. Anal. Clay Miner. C. Work. Lect.* 5 (1993) 79e122.
- [135] I.C. Madsen, N.V.Y. Scarlett, Chapter 11 Quantitative Phase Analysis, in: *Powder Diffr. Theory Pract.*, The Royal Society of Chemistry, 2008: pp. 298–331. <https://doi.org/10.1039/9781847558237-00298>.
- [136] S.P.A. Paz, H. Kahn, R.S. Angélica, A proposal for bauxite quality control using the combined Rietveld – Le Bail – Internal Standard PXRD Method – Part 1: hkl

- model developed for kaolinite, *Miner. Eng.* 118 (2018) 52–61. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mineng.2018.01.006>.
- [137] B.H. Toby, R factors in Rietveld analysis: How good is good enough?, *Powder Diffr.* 21 (2006) 67–70. <https://doi.org/DOI: 10.1154/1.2179804>.
- [138] G.S. Pawley, Unit-cell refinement from powder diffraction scans, *J. Appl. Crystallogr.* 14 (1981) 357–361. <https://doi.org/10.1107/S0021889881009618>.
- [139] R.E. Dinnebier, A. Leineweber, J.S.O. Evans, Rietveld Refinement, in: *Pract. Powder Diffr. Pattern Anal. Using TOPAS*, De Gruyter, n.d.: pp. 16–88. <https://doi.org/doi:10.1515/9783110461381-002>.
- [140] X. Zhou, D. Liu, H. Bu, L. Deng, H. Liu, P. Yuan, P. Du, H. Song, XRD-based quantitative analysis of clay minerals using reference intensity ratios, mineral intensity factors, Rietveld, and full pattern summation methods: A critical review, *Solid Earth Sci.* 3 (2018) 16–29. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sesci.2017.12.002>.
- [141] V.K. Peterson, Lattice parameter measurement using Le Bail versus structural (Rietveld) refinement: A caution for complex, low symmetry systems, *Powder Diffr.* 20 (2005) 14–17. <https://doi.org/DOI: 10.1154/1.1810156>.
- [142] V.K. Pecharsky, P.Y. Zavalij, *The Powder Diffraction Pattern*, in: *Fundam. Powder Diffr. Struct. Charact. Mater.*, Springer US, Boston, MA, 2009: pp. 151–202. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09579-0_8.
- [143] F. Sánchez Rojas, C. Bosch Ojeda, Recent development in derivative ultraviolet/visible absorption spectrophotometry: 2004–2008: A review, *Anal. Chim. Acta.* 635 (2009) 22–44. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.12.039>.
- [144] D.A. Skoog, F.J. Holler, S.R. Crouch, *Principles of instrumental analysis*, Cengage learning, 2017.
- [145] F. Hinderer, Prinzip der UV/Vis-Absorptions- und Fluoreszenz-Spektroskopie BT - UV/Vis-Absorptions- und Fluoreszenz-Spektroskopie: Einführung in die spektroskopische Analyse mit UV- und sichtbarer Strahlung, in: F. Hinderer (Ed.), *Springer Fachmedien Wiesbaden*, Wiesbaden, 2020: pp. 1–3. https://doi.org/10.1007/978-3-658-25441-4_1.
- [146] M.Y. Kulkarni, D.K.K. Warhade, D.S. Bahekar, Primary Nutrients Determination in the Soil Using UV Spectroscopy, in: 2014.
- [147] D.L. Pavia, G.M. Lampman, G.S. Kriz, J.A. Vyvyan, *Introduction to spectroscopy*, Cengage learning, 2014.
- [148] T. Lilo, C.L.M. Morais, C. Shenton, A. Ray, N. Gurusinghe, Revising Fourier-transform infrared (FT-IR) and Raman spectroscopy towards brain cancer detection, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 38 (2022) 102785. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102785>.
- [149] F.W. Fifield, D. Kealey, *Principles and practice of analytical chemistry*, Springer, 2000.
- [150] P.W. Atkins, J. De Paula, *Elements of Physical Chemistry*, Oxford University Press, 2017.
- [151] M.J. Baker, J. Trevisan, P. Bassan, R. Bhargava, H.J. Butler, K.M. Dorling, P.R. Fielden, S.W. Fogarty, N.J. Fullwood, K.A. Heys, C. Hughes, P. Lasch, P.L. Martin-Hirsch, B. Obinaju, G.D. Sockalingum, J. Sulé-Suso, R.J. Strong, M.J.

- Walsh, B.R. Wood, P. Gardner, F.L. Martin, Using Fourier transform IR spectroscopy to analyze biological materials, *Nat. Protoc.* 9 (2014) 1771–1791. <https://doi.org/10.1038/nprot.2014.110>.
- [152] J.G. Kelly, J. Trevisan, A.D. Scott, P.L. Carmichael, H.M. Pollock, P.L. Martin-Hirsch, F.L. Martin, Biospectroscopy to metabolically profile biomolecular structure: a multistage approach linking computational analysis with biomarkers, *J. Proteome Res.* 10 (2011) 1437–1448. <https://doi.org/10.1021/pr101067u>.
- [153] G. Socrates, *Infrared and Raman characteristic group frequencies: tables and charts*, John Wiley & Sons, 2004.
- [154] C.L.M. Morais, T. Lilo, K.M. Ashton, C. Davis, T.P. Dawson, N. Gurusinghe, F.L. Martin, Determination of meningioma brain tumour grades using Raman microspectroscopy imaging, *Analyst.* 144 (2019) 7024–7031. <https://doi.org/10.1039/C9AN01551E>.
- [155] M.E. Brown, *Introduction to thermal analysis: techniques and applications*, Springer, 2001.
- [156] B.D. Glass, C. Novák, M.E. Brown, The thermal and photostability of solid pharmaceuticals, *J. Therm. Anal. Calorim.* 77 (2004) 1013–1036. <https://doi.org/10.1023/B:JTAN.0000041677.48299.25>.
- [157] M. Ionashiro, *Princípios Básicos da Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial*, Araraquara, SP. (2004).
- [158] M. Ionashiro, F.J. Caires, D.J.C. Gomes, *Giolito: Fundamentos da Termogravimetria, Análise Térmica*. (2004).
- [159] Ž. Mitić, A. Stolić, S. Stojanović, S. Najman, N. Ignjatović, G. Nikolić, M. Trajanović, Instrumental methods and techniques for structural and physicochemical characterization of biomaterials and bone tissue: A review, *Mater. Sci. Eng. C.* 79 (2017) 930–949. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.05.127>.
- [160] M.E. Brown, *Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry, Vol. 1, Principles and Practice*, Elsevier, Amsterdam. 206 (1998) 172.
- [161] B. Wunderlich, *Thermal Analysis*, Elsevier Science, 2012.
- [162] P. Gabbott, *Principles and applications of thermal analysis*, John Wiley & Sons, 2008.
- [163] D.Q.M. Craig, M. Reading, *Thermal Analysis of Pharmaceuticals*, CRC Press, 2006.
- [164] C.G. Mothé, A.D. de Azevedo, *Análise térmica de materiais*, 2002.
- [165] H.G. Brittain, R.D. Bruce, Chapter 4 Thermal analysis, in: S. Ahuja, N.B.T.-C.A.C. Jespersen (Eds.), *Mod. Instrum. Anal.*, Elsevier, 2006: pp. 63–109. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0166-526X\(06\)47004-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0166-526X(06)47004-5).
- [166] T. Hatakeyama, Z. Liu, *Handbook of thermal analysis*, Wiley, 1998.
- [167] N. Raje, S. Manna, D.K. Ghonge, S.B. Roy, A.V.R. Reddy, Impurity characterization and thermal decomposition mechanism of ammonium diuranate during in-situ synthesis of U₃O₈ using simultaneous TG–DTA–FTIR and PXRD measurements, *J. Anal. Appl. Pyrolysis.* 109 (2014) 21–28. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaap.2014.07.017>.
- [168] S.-D. Clas, C.R. Dalton, B.C. Hancock, *Differential scanning calorimetry:*

- applications in drug development, *Pharm. Sci. Technol. Today*. 2 (1999) 311–320. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1461-5347\(99\)00181-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1461-5347(99)00181-9).
- [169] C.H.B.T.-M. in C.B. Spink, *Differential Scanning Calorimetry*, in: *Biophys. Tools Biol. Vol. One Vit. Tech.*, Academic Press, 2008: pp. 115–141. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0091-679X\(07\)84005-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0091-679X(07)84005-2).
- [170] P. Hohenberg, W. Kohn, Inhomogeneous Electron Gas, *Phys. Rev.* 136 (1964) B864–B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>.
- [171] W. Kohn, L.J. Sham, Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, *Phys. Rev.* 140 (1965) A1133–A1138. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- [172] D.H. Pereira, F.A. La Porta, R.T. Santiago, D.R. Garcia, T.C. Ramalho, New Perspectives on the Role of Frontier Molecular Orbitals in the Study of Chemical Reactivity: A Review, *Rev. Virtual Química*. 8 (2016) 425–453. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20160032>.
- [173] I.M. Greca, M.A. Moreira, V.E. Herscovitz, Uma proposta para o ensino de mecânica quântica, *Rev. Bras. Ensino Física*. 23 (2001).
- [174] E.J. Barreiro, C.R. Rodrigues, M.G. Albuquerque, C.M.R. de Sant’Anna, R.B. de Alencastro, Modelagem Molecular: Uma Ferramenta para o Planejamento Racional de Fármacos em Química Medicinal, *Quim. Nova*. 20 (1997).
- [175] K.S. Kim, P. Tarakeshwar, J.Y. Lee, Molecular Clusters of π -Systems: Theoretical Studies of Structures, Spectra, and Origin of Interaction Energies, *Chem. Rev.* 100 (2000) 4145–4186. <https://doi.org/10.1021/cr990051i>.
- [176] V. Milman, B. Winkler, J.A. White, C.J. Pickard, M.C. Payne, E. V Akhmatkaya, R.H. Nobes, Electronic structure, properties, and phase stability of inorganic crystals: A pseudopotential plane-wave study, *Int. J. Quantum Chem.* 77 (2000) 895–910. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-461X\(2000\)77:5<895::AID-QUA10>3.0.CO;2-C](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-461X(2000)77:5<895::AID-QUA10>3.0.CO;2-C).
- [177] M. Valiev, E.J. Bylaska, N. Govind, K. Kowalski, T.P. Straatsma, H.J.J. Van Dam, D. Wang, J. Nieplocha, E. Apra, T.L. Windus, W.A. de Jong, NWChem: A comprehensive and scalable open-source solution for large scale molecular simulations, *Comput. Phys. Commun.* 181 (2010) 1477–1489. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cpc.2010.04.018>.
- [178] R.G. Parr, W. Yang, Density-Functional Theory of the Electronic Structure of Molecules, *Annu. Rev. Phys. Chem.* 46 (1995) 701–728. <https://doi.org/10.1146/annurev.pc.46.100195.003413>.
- [179] A.D. Becke, Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior, *Phys. Rev. A*. 38 (1988) 3098–3100. <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>.
- [180] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B*. 37 (1988) 785–789. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.
- [181] J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, Generalized Gradient Approximation Made Simple, *Phys. Rev. Lett.* 77 (1996) 3865–3868. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865>.
- [182] W. Yang, Q. Wu, Direct Method for Optimized Effective Potentials in Density-Functional Theory, *Phys. Rev. Lett.* 89 (2002) 143002.

- <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.89.143002>.
- [183] R. Neumann, R.H. Nobes, N.C. Handy, Exchange functionals and potentials, *Mol. Phys.* 87 (1996) 1–36. <https://doi.org/10.1080/00268979600100011>.
- [184] Y. Zhang, W. Yang, A challenge for density functionals: Self-interaction error increases for systems with a noninteger number of electrons, *J. Chem. Phys.* 109 (1998) 2604–2608. <https://doi.org/10.1063/1.476859>.
- [185] V.I. Anisimov, *Strong Coulomb Correlations in Electronic Structure Calculations*, Taylor & Francis, 2000. <https://books.google.com.br/books?id=3sjJkC8yN8QC>.
- [186] C.J. Cramer, *Essentials of computational chemistry: theories and models*, John Wiley & Sons, 2013.
- [187] N.R. Sheela, S. Muthu, S. Sampathkrishnan, Molecular orbital studies (hardness, chemical potential and electrophilicity), vibrational investigation and theoretical NBO analysis of 4-4'-(1H-1,2,4-triazol-1-yl methylene) dibenzonitrile based on abinitio and DFT methods, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 120 (2014) 237–251. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.10.007>.
- [188] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, Wiley, 2017.
- [189] D.S. Sholl, J.A. Steckel, *Density Functional Theory a practical introduction*, Wiley, 2009. <https://doi.org/10.1201/9781420045451>.
- [190] J. Morin, J.M. Pelletier, *Density Functional Theory: principles, applications and analysis*, Nova Science Publishers, 2013.
- [191] A.C. Larson, R.B. Von Dreele, *General Structure Analysis System (GSAS)*, 748 (2004).
- [192] G.A. Andrienko, Chemcraft version 1.8, URL [Www Http//Www. Chemcraftprog. Com.](http://www.chemcraftprog.com) (2015).
- [193] M.J. ea Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, *Gaussian 16*, (2016).
- [194] J.G.O.O. Neto, J.R. Viana, J.B.O.O. Lopes, A.D.S.G.S.G. Lima, M.L. Sousa, M.R. Lage, S.R. Stoyanov, R. Lang, A.O. Santos, Crystal growth, crystal structure determination, and computational studies of a new mixed (NH₄)₂Mn_{1-x}Zn_x(SO₄)₂(H₂O)₆ Tutton salt, *J. Mol. Model.* 28 (2022) 341. <https://doi.org/10.1007/s00894-022-05323-4>.
- [195] D. Andrae, U. Häußermann, M. Dolg, H. Stoll, H. Preuß, Energy-adjusted ab initio pseudopotentials for the second and third row transition elements, *Theor. Chim. Acta.* 77 (1990) 123–141. <https://doi.org/10.1007/BF01114537>.
- [196] M. Dolg, Valence correlation energies from pseudopotential calculations, *Chem. Phys. Lett.* 250 (1996) 75–79. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(95\)01457-8](https://doi.org/10.1016/0009-2614(95)01457-8).
- [197] J.P. Merrick, D. Moran, L. Radom, An evaluation of harmonic vibrational frequency scale factors, *J. Phys. Chem. A.* 111 (2007) 11683–11700. <https://doi.org/10.1021/jp073974n>.
- [198] R. Cammi, J. Tomasi, Remarks on the use of the apparent surface charges (ASC) methods in solvation problems: Iterative versus matrix-inversion procedures and the renormalization of the apparent charges, *J. Comput. Chem.* 16 (1995) 1449–1458. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcc.540161202>.
- [199] F. Teixeira, M.N.D.S. Cordeiro, Improving Vibrational Mode Interpretation Using

- Bayesian Regression, *J. Chem. Theory Comput.* 15 (2019) 456–470. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b00439>.
- [200] F. Teixeira, *VibAnalysis: Tools for performing vibrational analysis on molecular systems*, (2017).
- [201] O. Atkins, W. Rourke, Armstrong. Shriver & Atkin's inorganic chemistry, South Asia Ed., Oxford Univ. Press. (2009) 42–58.
- [202] G.L. Miessler, P.J. Fischer, D.A. Tarr, *Molecular Orbitals*, Inorg. Chem. 5th Ed.; Pearson Bost. (2014) 117–168.
- [203] C.E. Housecroft, *AG Sharpe Inorganic Chemistry*, England, Pearson. 579 (2005) 27.
- [204] J.G. de Oliveira Neto, J.V. Marques, O.C. da Silva Neto, I.F. de S. Reis, K.R. Abreu, P.R. da S. Ribeiro, A.O. dos Santos, Síntese e estudo das propriedades estruturais, vibracionais e térmicas do monocristal de L-Treonina complexado com íon Cu²⁺ pelo método de evaporação lenta do solvente, *Matéria (Rio Janeiro)*. 25 (2020). <https://doi.org/10.1590/s1517-707620200002.1068>.
- [205] G. Valora, G. Munzi, R.P. Bonomo, Ternary copper(II) complexes with 1,10-phenanthroline and various aminoacidates: A spectroscopic and voltammetric study in aqueous solution, *J. Inorg. Biochem.* 191 (2019) 40–48. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.10.012>.
- [206] A. Kamecka, B. Kurzak, Review: Solution equilibria of ternary complexes formed from copper(II), aliphatic amines, and bioligands, *J. Coord. Chem.* 67 (2014) 2497–2529. <https://doi.org/10.1080/00958972.2014.950957>.
- [207] T. Runcevski, *Rietveld Refinement Practical Powder Diffraction Pattern Analysis using TOPAS*. By Robert E. Dinnebier, Andreas Leineweber and John S. O. Evans. De Gruyter, 2019. Pp. 331. ISBN 978-3-11-045621-9, e-ISBN (J. Appl. Crystallogr. 52 (2019) 1238–1239. <https://doi.org/10.1107/S1600576719011178>.
- [208] P. Deschamps, N. Zerrouk, I. Nicolis, T. Martens, E. Curis, M.F. Charlot, J.J. Girerd, T. Prangé, S. Bénazeth, J.C. Chaumeil, A. Tomas, Copper(II)-L-glutamine complexation study in solid state and in aqueous solution, *Inorganica Chim. Acta.* 353 (2003) 22–34. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(03\)00218-4](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(03)00218-4).
- [209] X. Solans, L. Ruiz-Ramirez, A. Martinez, L. Gasque, J.L. Brioso, Structures of chloro(glycinato)(1,10-phenanthroline)copper(II) monohydrate (I) and aqua(1,10-phenanthroline)(l-phenylalaninato)copper(II) nitrate monohydrate (II), *Acta Crystallogr. Sect. C.* 44 (1988) 628–631. <https://doi.org/doi:10.1107/S0108270187012344>.
- [210] L. Gasque, R. Moreno-Esparza, L. Ruiz-Ramirez, G. Medina-Dickinson, Aqua(4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)(salicylaldehydato)copper(II) nitrate monohydrate, *Acta Crystallogr. Sect. C.* 55 (1999) 1065–1067. <https://doi.org/doi:10.1107/S0108270199001572>.
- [211] D.L. Rousseau, R.P. Bauman, S.P.S. Porto, Normal mode determination in crystals, *J. Raman Spectrosc.* 10 (1981) 253–290. <https://doi.org/10.1002/jrs.1250100152>.
- [212] N. Alvarez, L.F.S. Mendes, M.G. Kramer, M.H. Torre, A.J. Costa-Filho, J. Ellena, G. Facchin, Development of copper(II)-diimine-iminodiacetate mixed ligand complexes as potential antitumor agents, *Inorganica Chim. Acta.* 483 (2018) 61–70. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.07.052>.

- [213] C. Yuan, Z. Peng, Q. Pan, D. Li, Y. Shen, Spectroscopic and theoretical studies on copper(II) complex of maleonitriledithiolate and 5-nitro-1,10-phenanthroline, *J. Mol. Struct.* 789 (2006) 52–58. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2005.12.016>.
- [214] G.G. Nnabuike, S. Salunke-Gawali, A.S. Patil, R.J. Butcher, J.A. Obaleye, H. Ashtekar, B. Prakash, Copper(II) complexes containing derivative of aminobenzoic acid and nitrogen-rich ligands: Synthesis, characterization and cytotoxic potential, *J. Mol. Struct.* 1279 (2023) 135002. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135002>.
- [215] A.A. Schilt, R.C. Taylor, Infra-red spectra of 1:10-phenanthroline metal complexes in the rock salt region below 2000 cm^{-1} , *J. Inorg. Nucl. Chem.* 9 (1959) 211–221. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-1902\(59\)80224-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-1902(59)80224-4).
- [216] D.J. Awad, F. Conrad, A. Koch, U. Schilde, A. Pöpl, P. Strauch, 1,10-Phenanthroline-dithiolate mixed ligand transition metal complexes. Synthesis, characterization and EPR spectroscopy, *Inorganica Chim. Acta.* 363 (2010) 1488–1494. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ica.2010.01.021>.
- [217] E.J. Baran, I. Viera, M.H. Torre, Vibrational spectra of the Cu(II) complexes of l-asparagine and l-glutamine, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 66 (2007) 114–117. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.saa.2006.01.052>.
- [218] T. Noguchi, M. Sugiura, FTIR Detection of Water Reactions during the Flash-Induced S-State Cycle of the Photosynthetic Water-Oxidizing Complex, *Biochemistry.* 41 (2002) 15706–15712. <https://doi.org/10.1021/bi020603i>.
- [219] P. Lozano-Casal, D.R. Allan, S. Parsons, High-pressure structural study of L- α -glutamine and the use of Hirshfeld surfaces and graph-set notation to investigate the hydrogen bonding present in the structure up to 4.9 GPa, *Acta Crystallogr. Sect. B.* 64 (2008) 466–475. <https://doi.org/10.1107/S010876810801793X>.
- [220] R.O. Holanda, J.A. Lima, P.T.C. Freire, F.E.A. Melo, J. Mendes Filho, A. Polian, New pressure-induced phase transitions of l-threonine crystal: A Raman spectroscopic study, *J. Mol. Struct.* 1092 (2015) 160–165. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.03.024>.
- [221] T.S. Baldez, C.M.R. Remédios, A.S. de Menezes, A.O. dos Santos, F.F. de Sousa, New structural phases of [bis(L-alaninato) diaqua] nickel(II) dihydrate crystal, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 214 (2019) 294–301. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.02.043>.
- [222] J.G.O. Neto, J.G. da Silva Filho, N.S. Cruz, F.F. de Sousa, P.F.F. Filho, A.O. Santos, Growth, structural, vibrational, DFT and thermal studies of bis(β -alanine) nickel(II) dihydrate crystals, *J. Phys. Chem. Solids.* 141 (2020) 109435. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpcs.2020.109435>.
- [223] G. Brehm, M. Reiher, S. Schneider, Estimation of the Vibrational Contribution to the Entropy Change Associated with the Low- to High-Spin Transition in Fe(phen)₂(NCS)₂ Complexes: Results Obtained by IR and Raman Spectroscopy and DFT Calculations, *J. Phys. Chem. A.* 106 (2002) 12024–12034. <https://doi.org/10.1021/jp026586o>.
- [224] N.P.G. Roeges, J.M.A. Baas, A guide to the complete interpretation of infrared spectra of organic structures, Wiley New York, 1994.
- [225] A.L. Jenkins, R.A. Larsen, T.B. Williams, Characterization of amino acids using Raman spectroscopy, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 61 (2005)

- 1585–1594. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.saa.2004.11.055>.
- [226] M. Amalanathan, I.H. Joe, S.S. Prabhu, Charge Transfer Interaction and Terahertz Studies of a Nonlinear Optical Material l-Glutamine Picrate: A DFT Study, *J. Phys. Chem. A*. 114 (2010) 13055–13064. <https://doi.org/10.1021/jp107414x>.
- [227] D. Lin-Vien, N.B. Colthup, W.G. Fateley, J.G. Grasselli, *The Handbook of Infrared and Raman Characteristic Frequencies of Organic Molecules*, Elsevier Science, 1991.
- [228] Z.R. Grabowski, K. Rotkiewicz, W. Rettig, Structural Changes Accompanying Intramolecular Electron Transfer: Focus on Twisted Intramolecular Charge-Transfer States and Structures, *Chem. Rev.* 103 (2003) 3899–4032. <https://doi.org/10.1021/cr940745l>.
- [229] A.J.D. Moreno, P.T.C. Freire, I. Guedes, F.E.A. Melo, J. Mendes-Filho, J.A. Sanjurjo, Raman scattering studies of monohydrated L-asparagine, *Brazilian J. Phys.* 29 (1999) 380–387. <https://doi.org/10.1590/S0103-97331999000200019>.
- [230] M.S. Islas, J.J. Martínez Medina, O.E. Piro, G.A. Echeverría, E.G. Ferrer, P.A.M. Williams, Comparisons of the spectroscopic and microbiological activities among coumarin-3-carboxylate, o-phenanthroline and zinc(II) complexes, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 198 (2018) 212–221. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.03.003>.
- [231] E.G. Lewars, *Computational chemistry: Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics: Third Edition 2016*, 2016. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-30916-3>.
- [232] A. Fathi Azarbayjani, N. Aliasgharlou, S. Khoshbakht, P. Ghanbarpour, E. Rahimpour, M. Barzegar-Jalali, A. Jouyban, Experimental Solubility and Density Functional Theory Studies of Deferasirox in Binary Solvent Mixtures: Performance of Polarizable Continuum Model and Jouyban-Acree Model, *J. Chem. Eng. Data*. 64 (2019) 2273–2279. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.8b01001>.
- [233] K. Burger, *Solvation, Ionic and Complex Formation Reactions in Non-Aqueous Solvents*, Elsevier Science, 2012.
- [234] C. Chiappe, D. Pieraccini, Ionic liquids: solvent properties and organic reactivity, *J. Phys. Org. Chem.* 18 (2005) 275–297. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/poc.863>.
- [235] C.J. Burrows, J.B. Harper, W. Sander, D.J. Tantillo, Solvation Effects in Organic Chemistry, *J. Org. Chem.* 87 (2022) 1599–1601. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c03148>.
- [236] C. Reichardt, T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2011. <https://doi.org/10.1002/9783527632220.indsub>.
- [237] C.G. Zhan, J.A. Nichols, D.A. Dixon, Ionization potential, electron affinity, electronegativity, hardness, and electron excitation energy: Molecular properties from density functional theory orbital energies, *J. Phys. Chem. A*. 107 (2003) 4184–4195. <https://doi.org/10.1021/jp0225774>.
- [238] G. Zhang, C.B. Musgrave, Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations, *J. Phys. Chem. A*. 111 (2007) 1554–1561. <https://doi.org/10.1021/jp061633o>.

- [239] T. Koopmans, Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms, *Physica*. 1 (1934) 104–113. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0031-8914\(34\)90011-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0031-8914(34)90011-2).
- [240] J.A.O. Rodrigues, A.U. Torres, N.A.B. de Sousa, T.J.D. de Sousa, J.G.O. Neto, A.S. Reis, M.R. Lage, A.O. dos Santos, C.C. dos Santos, A.S. de Menezes, F.F. de Sousa, Synthesis, characterization, DFT study, and antibacterial activity of a coordination complex of Cu(II) with 1,10-phenanthroline and l-methionine ligands, *J. Mol. Struct.* 1293 (2023) 136197. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136197>.
- [241] R.C. Maurya, B.A. Malik, J.M. Mir, P.K. Vishwakarma, Oxidovanadium(IV) complexes involving dehydroacetic acid and β -diketones of bioinorganic and medicinal relevance: Their synthesis, characterization, thermal behavior and DFT aspects, *J. Mol. Struct.* 1083 (2015) 343–356. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.11.032>.
- [242] R.G. Parr, R.A. Donnelly, M. Levy, W.E. Palke, Electronegativity: The density functional viewpoint, *J. Chem. Phys.* 68 (1977) 3801–3807. <https://doi.org/10.1063/1.436185>.
- [243] R. Parthasarathi, V. Subramanian, D.R. Roy, P.K. Chattaraj, Electrophilicity index as a possible descriptor of biological activity, *Bioorganic Med. Chem.* 12 (2004) 5533–5543. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.08.013>.
- [244] R.A. Costa, K.M.T. Oliveira, R. de Cássia Saraiva Nunomura, E.S.A. Junior, M.L.B. Pinheiro, E. V. Costa, A. Barison, Quantum chemical properties investigation and molecular docking analysis with DNA topoisomerase II of β -carboline indole alkaloids from *Simaba guianensis*: a combined experimental and theoretical DFT study, *Struct. Chem.* 29 (2018) 299–314. <https://doi.org/10.1007/s11224-017-1029-5>.
- [245] M. Amin Mir, M. Waqar Ashraf, K. Andrews, Synthesis and the formation analysis of Ni (II), Zn (II) and L-glutamine binary complexes in dimethylformamide-aqueous mixture, *Results Chem.* 3 (2021) 100188. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rechem.2021.100188>.
- [246] R.A.A. Ammar, A.N.M.A. Alaghaz, A.A. Elhenawy, DFT, characterization and investigation of vibrational spectroscopy of 4-(4-hydroxy)-3-(2-pyrazine-2-carbonyl)hydrazonomethylphenyl-diazen-yl- benzenesulfonamide and its copper(II) complex, *J. Mol. Struct.* 1067 (2014) 94–103. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.02.051>.
- [247] Richa, S. Kumar, J. Sindhu, P. Choudhary, S. Jaglan, E. Zangrando, R. Kumar, S.C. Sahoo, V. Kumar, S.K. Mehta, R. Kataria, Exploration of synthesis, structural aspects, DFT studies and bio-efficacy of some new DHA-benzohydrazide based copper(II) complexes, *J. Mol. Struct.* 1228 (2021) 129460. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129460>.
- [248] F.A. Mohammed, H.I. Abbood, Structural and Electronic Properties of Cis-platin Metal Complex: B3LYP-SDD/DFT Calculations, *Int. J. Adv. Eng. Res. Sci.* 4 (2017) 82–86. <https://doi.org/10.22161/ijaers.4.7.12>.
- [249] A. Nataraj, V. Balachandran, T. Karthick, Molecular orbital studies (hardness, chemical potential, electrophilicity, and first electron excitation), vibrational investigation and theoretical NBO analysis of 2-hydroxy-5-bromobenzaldehyde by density functional method, *J. Mol. Struct.* 1031 (2013) 221–233.

- <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.09.047>.
- [250] R. Yankova, M. Dimov, K. Dobрева, A. Stoyanova, Electronic structure, reactivity, and Hirshfeld surface analysis of carvone, *J. Chem. Res.* 43 (2019) 319–329. <https://doi.org/10.1177/1747519819863957>.
- [251] R. Subhashini, D. Sathya, V. Sivashankar, P.S. Latha Mageshwari, S. Arjunan, Growth and characterization of Bis(l-threonine) copper (II) monohydrate single crystals: A semiorganic second order nonlinear optical material, *Opt. Mater. (Amst)*. 62 (2016) 357–365. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.optmat.2016.09.041>.
- [252] G.-Q. Zhong, Q. Zhong, Solid–solid synthesis, characterization, thermal decomposition and antibacterial activities of zinc(II) and nickel(II) complexes of glycine–vanillin Schiff base ligand, *Green Chem. Lett. Rev.* 7 (2014) 236–242. <https://doi.org/10.1080/17518253.2014.927008>.
- [253] C.A. Steren, R. Calvo, E.E. Castellano, M.S. Fabiane, O.E. Piro, Molecular structure and single crystal EPR spectra of bis(L-Valinato)copper(II) monohydrate, $\text{Cu}[\text{H}_2\text{NCH}(\text{CH}_3)_2\text{CHCO}_2]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, *Phys. B Condens. Matter*. 164 (1990) 323–330. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0921-4526\(90\)90819-G](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0921-4526(90)90819-G).
- [254] H. X. Zhao, Q. Zou, S. K. Sun, C. Yu, X. Zhang, R.-J. Li, Y. Y. Fu, Theranostic metal–organic framework core–shell composites for magnetic resonance imaging and drug delivery, *Chem. Sci.* 7 (2016) 5294–5301. <https://doi.org/10.1039/C6SC01359G>.
- [255] M.A. de Oliveira, M.I. Yoshida, E.C. de Lima Gomes, Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica, *Quim. Nova*. 34 (2011) 1224–1230. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000700022>.
- [256] G.M. Moura, J.O. Carvalho, M.C.D. Silva, P.F. Façanha Filho, A.O. dos Santos, Structural, vibrational and thermal characterization of phase transformation in l-histidinium bromide monohydrate single crystals, *Mater. Chem. Phys.* 165 (2015) 150–155. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2015.09.009>.
- [257] T.L. Brown, H.E. LeMay, B.E. Bursten, *Chemistry: The Central Science*, Prentice Hall, 2002.
- [258] R. Chang, *Físico-Química - 3.ed.: Para as Ciências Químicas e Biológicas*, AMGH Editora, 2009.
- [259] W.I.F. David, K. Shankland, J. van de Streek, E. Pidcock, W.D.S. Motherwell, J.C. Cole, DASH: a program for crystal structure determination from powder diffraction data, *J. Appl. Crystallogr.* 39 (2006) 910–915. <https://doi.org/10.1107/S0021889806042117>.
- [260] A. Malandrino, R.D. Kamm, E. Moeendarbary, In Vitro Modeling of Mechanics in Cancer Metastasis, *ACS Biomater. Sci. Eng.* 4 (2018) 294–301. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.7b00041>.
- [261] J. Gao, S. Jiang, X. Zhang, Y. Fu, Z. Liu, Preparation, characterization and in vitro activity of a docetaxel–albumin conjugate, *Bioorg. Chem.* 83 (2019) 154–160. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.10.032>.
- [262] L. Finney, S. Vogt, T. Fukai, D. Glesne, copper and angiogenesis: unravelling a relationship key to cancer progression, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 36 (2009) 88–94. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2008.04969.x>.
- [263] R. Raj Kumar, M.K. Mohamed Subarkhan, R. Ramesh, Synthesis and structure of

- nickel(ii) thiocarboxamide complexes: effect of ligand substitutions on DNA/protein binding, antioxidant and cytotoxicity, *RSC Adv.* 5 (2015) 46760–46773. <https://doi.org/10.1039/C5RA06112A>.
- [264] L. Jia, J. Xu, X. Zhao, S. Shen, T. Zhou, Z. Xu, T. Zhu, R. Chen, T. Ma, J. Xie, K. Dong, J. Huang, Synthesis, characterization, and antitumor activity of three ternary dinuclear copper (II) complexes with a reduced Schiff base ligand and diimine coligands in vitro and in vivo, *J. Inorg. Biochem.* 159 (2016) 107–119. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.02.033>.
- [265] Z. Zhang, C. Bi, S.M. Schmitt, Y. Fan, L. Dong, J. Zuo, Q.P. Dou, 1,10-Phenanthroline promotes copper complexes into tumor cells and induces apoptosis by inhibiting the proteasome activity, *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.* 17 (2012) 1257–1267. <https://doi.org/10.1007/s00775-012-0940-x>.
- [266] T. Hirohama, Y. Kuranuki, E. Ebina, T. Sugizaki, H. Aarii, M. Chikira, P. Tamil Selvi, M. Palaniandavar, Copper(II) complexes of 1,10-phenanthroline-derived ligands: Studies on DNA binding properties and nuclease activity, *J. Inorg. Biochem.* 99 (2005) 1205–1219. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.02.020>.
- [267] G.H. Heeba, A.A. Hamza, S.O. Hassanin, Induction of heme oxygenase-1 with hemin alleviates cisplatin-induced reproductive toxicity in male rats and enhances its cytotoxicity in prostate cancer cell line, *Toxicol. Lett.* 264 (2016) 38–50. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.10.019>.
- [268] S.B. Murdande, M.J. Pikal, R.M. Shanker, R.H. Bogner, Aqueous solubility of crystalline and amorphous drugs: Challenges in measurement, *Pharm. Dev. Technol.* 16 (2011) 187–200. <https://doi.org/10.3109/10837451003774377>.
- [269] L. Zhang, Z. Lin, Y. Chen, D. Gao, P. Wang, Y. Lin, Y. Wang, F. Wang, Y. Han, H. Yuan, Co-delivery of Docetaxel and Resveratrol by liposomes synergistically boosts antitumor efficiency against prostate cancer, *Eur. J. Pharm. Sci.* 174 (2022) 106199. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106199>.

APÊNDICE

ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

❖ Patentes Depositadas:

- † **SOUZA JUNIOR, M. V.**; OLIVEIRA NETO, J. G.; SOUSA, F. F.; SANTOS, A. O. Hidrogéis para uso farmacêutico. 2023, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020230249752, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 29/11/2023.
- † **SOUZA JÚNIOR, M. V.**; OLIVEIRA NETO, J. G.; MOREIRA, A. B. N.; SOUSA, F. F.; SANTOS, A. O. Fase cristalina polimórfica do Complexo de 1,10-fenantrolina e Cu(II). 2023, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR10202301794, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 04/09/2023.
- † OLIVEIRA NETO, J. G.; **SOUZA JÚNIOR, M. V.**; MOREIRA, A. B. N.; SILVA NETO, O. C.; SANTOS, A. O. Obtenção do sal duplo $K_2Mn_{0.43}Co_{0.57}(SO_4)_2(H_2O)_6$ e seu uso. 2023, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR10202301217, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 19/06/2023.
- † MOREIRA, A. B. N.; OLIVEIRA NETO, J. G.; **SOUZA JUNIOR, M. V.**; SANTOS, J. C.; SANTOS, A. O. Filme bioativo de prata com glicina. 2023, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR102023022959, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 01/11/2023.

❖ Capítulo de livro publicado:

- † OLIVEIRA NETO, J. G.; SIMPLICIO, J. L. F.; **SOUZA JUNIOR, M. V.**; ABREU, K. R.; SILVA NETO, O. C.; VIANA, J. R.; SANTOS, F. D. R. P.; SILVA, C. F.; ALVES, D. M. M.; SANTOS, A. O. Extração e caracterização estrutural, térmica e óptica dos compostos químicos presentes na pitaya (*Hylocereus polyrhizus*). A CIÊNCIA DOS ALIMENTOS. 1ed.: 2023, p. 5-17.

❖ Resumos publicados em anais de congressos

- † **SOUZA JUNIOR, M. V.**; OLIVEIRA NETO, J. G.; BATISTA, T. F. V.; SANTOS, F. S.; SANTOS, A. O.; SOUSA, F. F. Antimicrobial of aqua-(glutaminato)-(1,10-phenanthroline)-Cu(II) nitrate monohydrate coordination complex. 2023.
- † **SOUZA JUNIOR, M. V.**; OLIVEIRA NETO, J. G.; MOREIRA, A. B. N.; VIANA, J. R.; SANTOS, A. O.; SOUSA, F. F. Raman, FT-IR, and DFT Studies of Aqua (Glutaminato)-(1,10-Phenanthroline)Copper Nitrate Monohydrate Coordination Complex. 2023.

- † **SOUZA JUNIOR, M. V.**; OLIVEIRA NETO, J. G.; SANTOS, J. C.; SOUSA, F. F.; SANTOS, A. O. Structural, vibrational, and cytotoxic properties of aqua(glutaminato - N, O)(1,10-phenanthroline - N, N') - copper(II) nitrate monohydrate coordination complex. 2022.
- † **SOUZA JUNIOR, M. V.**; OLIVEIRA NETO, J. G.; VIANA, J. R.; SANTOS, J. C.; MOREIRA, A. B. N.; BUTARELLI, A. L. A.; SANTOS, A. P. A.; SOUSA, F. F.; SANTOS, A. O. Synthesis, characterization, and computational study of the $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_3(1,10\text{-phenanthroline})(\text{SO}_4)]$ complex. 2022.
- † MOREIRA, A. B. N.; OLIVEIRA NETO, J. G. ; SANTOS, J. C.; **SOUZA JÚNIOR, M. V.**; MARQUES, J. V. ; SANTOS, A. O. Synthesis and Characterization of 1,10-Phenanthroline and Silver(I) Complex. 2023.
- † MOREIRA, A. B. N.; OLIVEIRA NETO, J. G.; SANTOS, J. C.; VIANA, J. R.; **SOUZA JÚNIOR, M. V.**; MARQUES, J. V.; SANTOS, A. O. Growth and Characterization of the $(\text{C}_2\text{H}_5\text{AgNO}_2)\text{NO}_3$ crystal. 2023.
- † OLIVEIRA NETO, J. G.; LOPES, J. B. O.; MARQUES, J. V.; **SOUZA JÚNIOR, M. V.**; PEREIRA, W. O.; SILVA NETO, O. C.; AYALA, A. P.; LANG, R.; SANTOS, A. O. New mixed Tutton salts with composition $\text{K}_2\text{Mn}_{1-x}\text{MII}(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$, $\text{MII} = \text{Co}^{2+}, \text{Ni}^{2+}, \text{Cu}^{2+}$, and Zn^{2+} for use in thermochemical and optoelectronic devices. 2023.
- † SANTOS, J. C.; MOREIRA, A. B. N.; **SOUZA JÚNIOR, M. V.**; VIANA, J. R.; MARQUES, J. V.; SANTOS, A. O. Synthesis, structural, thermal, vibrational properties and DFT study of copper(II), 1,10-phenanthroline and isoleucine complex for possible application as antitumor. 2023.
- † OLIVEIRA NETO, J. G.; SANTOS, J. C.; VIANA, J. R.; **SOUZA JUNIOR, M. V.**; MOREIRA, A. B. N.; ABREU, K. R.; QUEIROZ, L. H. S.; RIBEIRO, P. R. S.; SANTOS, A. O. $\text{Cu}(\text{theophylline})_2\text{Cl}_2$ crystals: growth, physicochemical properties and solubility assay. 2022.
- † MOREIRA, A. B. N.; OLIVEIRA NETO, J. G.; SANTOS, J. C.; MARQUES, J. V.; **SOUZA JUNIOR, M. V.**; SANTOS, A. O. Structural and thermal properties of crystal catena- $[(\mu\text{-glycinato})\text{-silver nitrate}]$. 2022.