



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



FRANCISCO NATHANAEL BATISTA DOMINGOS

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÕES DO COMPLEXO $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ PARA
APLICAÇÃO ANTITUMORAL.

Imperatriz – MA

2024

FRANCISCO NATHANAEL BATISTA DOMINGOS

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÕES DO COMPLEXO [Cu(teofilina)(H₂O)₂Cl₂] PARA
APLICAÇÃO ANTITUMORAL.**

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

Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra.

Orientador: Prof. Dr. Adenilson Oliveira dos Santos.

Coorientador: Dr. João Gomes de Oliveira Neto.

Imperatriz – MA

2024

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

Batista Domingos, Francisco Nathanael.

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÕES DO COMPLEXO

CuteofilinaH₂O₂Cl₂ PARA APLICAÇÃO ANTITUMORAL / Francisco Nathanael Batista Domingos. - 2024.

94 p.

Coorientador(a) 1: João Gomes de Oliveira Neto.

Orientador(a): Adenilson Oliveira dos Santos.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais/ccim, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz, 2024.

1. Teofilina. 2. Cobre. 3. Complexo. 4. Viabilidade Celular. 5. Câncer. I. de Oliveira Neto, João Gomes. II. dos Santos, Adenilson Oliveira. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO - UFMA
Centro de Ciências de Imperatriz - CCIM
Programa Pós-Graduação em Ciência dos Materiais - PPGCM



Membros da comissão julgadora da defesa da dissertação de mestrado do aluno Francisco Nathanael Batista Domingos apresentada e aprovada ao Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM), em 23/08/2024.

COMISSÃO JULGADORA:

- Prof. Dr. Adenilson Oliveira Dos Santos (PPGCM/UFMA)- Presidente e Orientador.
- Prof. Dr. Sanclayton Geraldo Carneiro Moreira (PPGFI-UFPA)- Avaliador externo.
- Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage (PPGCM/UFMA)-Avaliador interno.

OBS.: Ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se na coordenação do programa da unidade.

A Deus!

AGRADECIMENTOS

A Deus por toda sua misericórdia.

A meus pais Vlândia Batista e Clemilton Domingos (Dedê) por todos os ensinamentos de vida, minha esposa Jacinara Rodrigues, por sempre acreditar no meu potencial, meus irmãos Patrick, Alice, Maria Isabel e Maryna por sempre me trazerem alegria e amor, minha vó Maria do Socorro por todo amor e preocupação e a todos os meus familiares que estiveram comigo nessa caminhada.

Ao professor Dr. Adenilson Oliveira dos Santos pela orientação, por ter me dado a oportunidade de estar em um laboratório que me ajudar a crescer pessoal e profissionalmente.

Ao Dr. João Gomes de Oliveira Neto por sua coorientação, por ter me acolhido e direcionado desde quando eu cheguei do Ceará, por sua amizade.

Ao Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage por aceitar participar e colaborar na banca de defesa de qualificação e dissertação, pelos ensinamentos na disciplina de Química de Materiais.

Ao Prof. Dr. Sanclayton Geraldo Carneiro Moreira por aceitar participar e colaborar na banca de defesa de dissertação.

Ao Prof. Dr. Pedro De Freitas Façanha Filho por aceitar participar e colaborar na banca de defesa de qualificação, pelos ensinamentos na disciplina de Crescimento de Cristais.

Ao Me. Jaílton Romão Viana pelas medidas de DRX, pelos cálculos de DFT, pelas inúmeras vezes que me ajudou tirando dúvidas, conversas e conselhos que me ajudaram a buscar fazer o melhor.

Aos amigos Aline Alves, Dânio Ribeiro, Hilton Besera e Wallis Sousa com quem convivi durante esse período dividindo o lar, medos angustias, frustrações e alegrias.

Aos companheiros do LDRX Ana Beatriz, Danilo, Djany, Jacivan, Jad Lorena, Jardel, Jayson, Kamila, Ketelly, Marinaldo e Ronilson com quem convivi diariamente e tive a oportunidade de aprender e crescer com vocês.

Ao laboratório de difração de raios X (LDRX) do PPGCM na pessoa do professor Dr. Adenilson Oliveira Dos Santos.

Ao laboratório de análises térmicas (LAT) e laboratório de síntese e caracterizações de materiais farmacêuticos (LABFARMA) do PPGCM em nome do Prof. Dr Paulo Roberto da Silva Ribeiros e os seus alunos Raychimam Douglas e Henrique Queiroz que fizeram as medidas de análise térmica e UV-Vis.

Ao laboratório de espectroscopia óptica e fototérmica em nome do Prof. Dr. Alysson Steimacher e Prof.^a Dr.^a Franciana Pedrochi e os seus alunos Nayane Queiroz e Otávio Cândido pelas medidas de FTIR.

Ao laboratório de espectroscopia vibracional e altas pressões (LEVAP) da Universidade Federal do Pará em nome do professor Francisco Ferreira de Souza e seu aluno Marinaldo Villar pelas medidas de Raman.

Ao laboratório de fisiopatologia e investigação terapêutica (LaFIT) da UFMA em nome do professor Aramys Silva dos Reis e colaboradores pelos testes de viabilidade celular.

Ao grupo de pesquisa e modelagem molecular em parceria (GMMol) com o *cluster* da Digital Research Alliance Of Canada em nome professor Dr. Mateus Ribeiro Lage e ao seu aluno Jailton Romão pelos cálculos de DFT.

Aos servidores do prédio do PPGCM em especial a dona Antônia pela recepção e zelo com que cuida dos nossos laboratórios e demais espaços.

A todos os professores com quem tive a oportunidade de aprender e conviver em nome de todos a Prof.^a Dr.^a Luzeli Moreira da Silva atual coordenadora do PPGCM e com quem tive aulas na disciplina de Ciência dos Materiais.

Por fim, e não menos importante aos órgãos de fomento CAPES, FAPEMA, CNPq e Universidade Federal do Maranhão.

“Quanto maior o conhecimento, menor o ego,
quanto maior o ego, menor o conhecimento.”

Albert Einstein

RESUMO

O câncer é uma doença que pode afetar qualquer parte do corpo e se espalhar rapidamente. Em 2022, cerca de 10 milhões de pessoas foram vitimadas por essa doença e as terapias existentes para o seu tratamento apresentam limitações. Nesse sentido, os compostos de coordenação estão atraindo cada vez mais atenção devido às suas interações específicas com o DNA e ao seu potencial para induzir danos ao DNA em células tumorais. Apesar da publicação da descrição estrutural do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$, estudos adicionais sobre suas propriedades físico-químicas e biológicas ainda são necessários. Dessa forma, este trabalho trata da síntese e caracterização de propriedade estrutural, óptica, térmica, vibracional e viabilidade celular do complexo. O método de síntese empregado no crescimento dos cristais foi a evaporação lenta do solvente, que viabilizou a obtenção dos cristais em 8 dias. Em seguida, o material foi caracterizado através de difração de raios X (DRX), refinamento Rietveld, análise termogravimétrica (TG), análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC), espectroscopia de absorção óptica no UV-Vis, espectroscopia Raman e no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR). Além disso, foram realizados cálculos baseados na teoria do funcional da densidade (DFT) para atribuição segura das bandas observadas nos espectros experimentais e obtenção de informações eletrônicas do complexo. Adicionalmente, foi realizado teste viabilidade celular em linhagens tumorais e sadia afim de corroborar com os testes *in vitro* foram conduzidos ensaios de *docking* molecular. O DRX e refinamento Rietveld revelou que a amostra cristalizou-se no sistema triclinico, grupo espacial $P\bar{1}$ (C_1^1) com duas fórmulas por célula unitária ($Z=2$), e os seguintes parâmetros de rede, $a = 9,926(5)$ Å, $b = 9,991(5)$ Å, $c = 7,478(4)$ Å, $\alpha = 123,1(4)^\circ$, $\beta = 94,4(4)^\circ$ e $\gamma = 83,8(5)^\circ$. As análises térmicas mostraram a estabilidade térmica do material até 358 K. Através da espectroscopia de absorção óptica no UV-Vis foi avaliada a transição do tipo *d-d* em decorrência a presença de Cu (II). Por meio da DFT, foram obtidas a geometria otimizada do complexo, o mapa de potencial eletrostático, distribuição espacial e energia dos orbitais HOMO e LUMO, descritores de reatividade química e parâmetros termodinâmicos. Na espectroscopia Raman e no FTIR foram observadas as bandas relacionadas aos modos vibracionais dos grupos presentes no complexo, atribuídas com o auxílio dos cálculos DFT. Com os testes de viabilidade celular foi possível verificar a atividade dose dependente contra as linhagens tumorais, calcular os valores de IC_{50} e os índices de seletividade para cada linhagem celular. O *docking* molecular mostrou regiões de interação do complexo com o DNA e o BSA, assim como foram obtidos valores energéticos em decorrência dessas interações. Os dados obtidos sugerem que o complexo em estudo tem bom potencial para aplicação como antitumoral.

Palavras chave: Teofilina. Cobre. Complexo. Viabilidade celular. Câncer.

ABSTRACT

Cancer is a disease that can affect any part of the body and spread rapidly. In 2022, around 10 million people were victims of this disease, and existing therapies for its treatment have their limits. In this context, coordination compounds are gaining increasing attention due to their specific interactions with DNA and their potential to cause DNA damage in tumor cells. Despite the publication of the structural description of the $[\text{Cu}(\text{theophylline})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ complex, further studies on its physicochemical and biological properties are required. Therefore, this work deals with the synthesis and characterization of the structural, optical, thermal and vibrational properties as well as the cellular viability of the complex. The synthesis method used to grow the crystals was a slow evaporation of the solvent, which made it possible to obtain the crystals in 8 days. Subsequently, the material was characterized by X-ray diffraction (XRD), Rietveld refinement, thermogravimetric analysis (TG), differential thermal analysis (DTA) and differential scanning calorimetry (DSC), UV-Vis optical absorption spectroscopy, Raman and Fourier transform infrared (FTIR). In addition, calculations based on density functional theory (DFT) were performed to reliably assign the bands observed in the experimental spectra and to obtain electronic information about the complex. In addition, cell viability assays were performed on tumor and healthy lines to confirm the *in vitro* assays and molecular docking assays were performed. XRD and Rietveld refinement showed that the sample crystallized in the triclinic system, space group $P\bar{1}$ (C_i^1) with two formulas per unit cell ($Z = 2$) and the following lattice parameters, $a = 9.926(5)$ Å, $b = 9.991(5)$ Å, $c = 7.478(4)$ Å, $\alpha = 123.1(4)^\circ$, $\beta = 94.4(4)^\circ$ and $\gamma = 83.8(5)^\circ$. Thermal analysis showed the thermal stability of the material up to 358 K. Optical UV-Vis absorption spectroscopy was used to evaluate the d-d transition due to the presence of Cu(II). DFT was used to determine the optimized geometry of the complex, the map of the electrostatic potential, the spatial distribution and energy of the HOMO and LUMO orbitals, chemical reactivity descriptors and thermodynamic parameters. Bands related to the vibrational modes of the groups present in the complex were observed by Raman spectroscopy and FTIR and assigned using DFT calculations. Cell viability assays were used to verify the dose-dependent activity against tumor lines and to calculate IC₅₀ values and selectivity indices for each cell line. Molecular docking showed the regions of interaction of the complex with DNA and BSA as well as the energy values resulting from these interactions. The data obtained indicate that the complex studied has good potential for use as an antitumor agent.

Keywords: Theophylline. Copper. Complex. Cell viability. Cancer.

ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

Trabalhos apresentados em eventos

Domingos, F.N.B.; Oliveira Neto, J.G.; Santos, A.O. STRUCTURAL, ELECTRONIC, AND THERMAL PROPERTIES OF THE $[\text{Cu}(\text{THEOPHYLLINE})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ COMPLEX: THEORETICAL-EXPERIMENTAL INSIGHTS. **4º International Meeting in Materials Science and Engineering of Maranhão**, São Luis, 2021.2023.

Oliveira Neto. J.G.; Santos. R.S.; Simplicio. J.L.F.; Junior. M. V. S.; **DOMINGOS, F. N. B.**; Silva Neto. O.C.; SANTOS, A. O. STRUCTURAL AND SPECTROSCOPIC PROPERTIES OF A NEW MIXED $\text{K}_2\text{Mn}_{0.43}\text{CO}_{0.57}(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ TUTTON SALT. **4º International Meeting in Materials Science and Engineering of Maranhão**, São Luis, 2023.

Patentes e registros

Oliveira Neto. J.G. ; **DOMINGOS, F. N. B.** ; Silva Neto. O.C. ; SANTOS, A. O. . SAIS DUPLOS HEXAHIDRATADOS A BASE DE POTÁSSIO MANGANÊS E SEU PROCESSO DE OBTENÇÃO. 2024, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR10202400263, título: "SAIS DUPLOS HEXAHIDRATADOS A BASE DE POTÁSSIO – MANGANÊS E SEU PROCESSO DE OBTENÇÃO", Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 08/02/2024

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESTRUTURA QUÍMICA DA <i>CIS</i> -PLATINA.....	4
FIGURA 2 - ESTRUTURA MOLECULAR DA TEOFILINA.	6
FIGURA 3 - REGISTRO DE ÓBITOS REFERENTES AOS TIPOS DE CÂNCER NO ANO DE 2022.....	7
FIGURA 4 - DIAGRAMA DE SOLUBILIDADE – SUPERSOLUBILIDADE.....	9
FIGURA 5 - REPRESENTAÇÃO DA DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM CRISTAIS.	11
FIGURA 6 - TIPO DE VIBRAÇÕES MOLECULARES.....	17
FIGURA 7 - ESPECTRO RAMAN COM AS LINHAS DE ESPALHAMENTO RAYLEIGH, STOKES E ANTI-STOKES.....	19
FIGURA 8- ESPECTROS RAMAN DE TRANSIÇÕES ELETRÔNICAS ENTRE ESTADOS FUNDAMENTAIS E ESTADOS EXCITADOS DE ENERGIA.....	20
FIGURA 9 - DIFRATÔMETRO DA PANALYTICAL MODELO EMPYREAN.	27
FIGURA 10 - ANALISADOR TÉRMICO (DSC) MARCA SHIMADZU MODELO DSC-60.....	28
FIGURA 11 - ANALISADOR TÉRMICO (TG/DTA) MARCA SHIMADZU MODELO DTG-60.....	28
FIGURA 12 - ESPECTROFOTÔMETRO SHIMADZU UV/VIS/NIR/UV MODELO UV-1900.....	29
FIGURA 13 - ESPECTRÔMETRO RAMAN LABRAM HR EVOLUTION.	32
FIGURA 14 – ESPECTRÔMETRO FT-IR MARCA BRUKER MODELO VERTEX 70V.....	33
FIGURA 15 - CRISTAL DO COMPLEXO [Cu(TEOFILINA)(H ₂ O) ₂ Cl ₂].	35
FIGURA 16 - DIFRATOGRAMA DE RAIOS X REFINADO PELO MÉTODO RIETVELD PARA O CRISTAL DE [Cu(TEOFILINA)(H ₂ O) ₂ Cl ₂].	36
FIGURA 17 - CÉLULA UNITÁRIA DO COMPLEXO [Cu(TEOFILINA)(H ₂ O) ₂ Cl ₂].	38
FIGURA 18 - CURVAS TG-DTA DO COMPLEXO [Cu(TEOFILINA)(H ₂ O) ₂ Cl ₂].	39
FIGURA 19 - CURVAS DE DSC DO COMPLEXO [Cu(TEOFILINA)(H ₂ O) ₂ Cl ₂].	40
FIGURA 20 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO DO COMPLEXO [Cu(TEOFILINA)(H ₂ O) ₂ Cl ₂].	43
FIGURA 21 – GEOMETRIA OTIMIZADA DO COMPLEXO [Cu(TEOFILINA)(H ₂ O) ₂ Cl ₂], A) NO VÁCUO E B) NO VÁCUO (ESTRUTURA EM VERMELHO), ETANOL (ESTRUTURA EM VERDE) E ÁGUA (ESTRUTURA EM AZUL).	44
FIGURA 22 - ISOSUPERFÍCIES DOS ORBITAIS MOLECULARES DE FRONTEIRA CALCULADOS EM A) VÁCUO, B) ETANOL, C) ÁGUA DO COMPLEXO [Cu(TEOFILINA) (H ₂ O) ₂ Cl ₂].	45
FIGURA 23 - MAPA DE POTENCIAL ELETROSTÁTICO DO COMPLEXO [Cu(TEOFILINA)(H ₂ O) ₂ Cl ₂] CALCULADOS EM A) VÁCUO, B) ETANOL E C) ÁGUA.....	47
FIGURA 24 - ESPECTROS NO INFRAVERMELHO EXPERIMENTAL E CALCULADO EM VÁCUO, ETANOL E ÁGUA DO COMPLEXO [Cu(TEOFILINA)(H ₂ O) ₂ Cl ₂].	49

FIGURA 25 - ESPECTRO RAMAN DO COMPLEXO $[\text{Cu}(\text{TEOFILINA})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ EXPERIMENTAL E CALCULADO EM VÁCUO, ETANO E ÁGUA A) MODOS DE REDE, B) 200 A 630 cm^{-1} , C) 630 A 1800 cm^{-1} E D) $2800\text{ A }3600\text{ cm}^{-1}$	51
FIGURA 26 - VIABILIDADE CELULAR DEPENDENTE DA DOSE DO COMPLEXO $[\text{Cu}(\text{TEOFILINA})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ EM CÉLULAS CANCERÍGENAS DE PC-3, MDA-MB-231, HCT-116 E GM07492A.	59
FIGURA 27 – A) INTERAÇÕES DO COMPLEXO $[\text{Cu}(\text{TEOFILINA})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ COM O DNA, B) DETALHAMENTO DOS CONTATOS INTERMOLECULARES FORMADOS EM 3D, C) CONTATOS INTERMOLECULARES 2D E RESPECTIVAS INTERAÇÕES COM OS NUCLEOTÍDEOS.	61
FIGURA 28 – A) INTERAÇÕES DO COMPLEXO $[\text{Cu}(\text{TEOFILINA})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ COM O BSA, B) DETALHAMENTO DOS CONTATOS INTERMOLECULARES FORMADOS EM 3D, C) CONTATOS INTERMOLECULARES 2D E RESPECTIVAS INTERAÇÕES COM OS NUCLEOTÍDEOS.	62

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – NÚMERO DE COORDENAÇÃO E POSSÍVEIS GEOMETRIAS DE FORMAÇÃO DE DIFERENTES COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO.....	3
TABELA 2 - COMPRIMENTO DE ONDAS E AS RESPECTIVAS CORES DE ABSORÇÃO E CORES OBSERVADAS PARA CADA RANGE.	16
TABELA 3 - DADOS CRISTALOGRAFICOS DO COMPLEXO [Cu(TEOFILINA)(H ₂ O) ₂ Cl ₂].	37
TABELA 4 – EVENTOS DE FRAGMENTAÇÃO DO COMPLEXO [Cu(TEOFILINA)(H ₂ O) ₂ Cl ₂] OBSERVADOS NA ANÁLISE DE TG-DTA.	41
TABELA 5 – PARÂMETROS GEOMÉTRICOS DO COMPLEXO [Cu(TEOFILINA)(H ₂ O) ₂ Cl ₂] E O VALOR DE RMSD.....	44
TABELA 6 – DESCRITORES DE REATIVIDADE GLOBAL DO FÁRMACO TEOFILINA E DO COMPLEXO [Cu(TEOFILINA)(H ₂ O) ₂ Cl ₂], CALCULADO EM ETANOL, ÁGUA E VÁCUO.	46
TABELA 7 - VALORES DOS PARÂMETROS TERMODINÂMICOS PARA O COMPLEXO [Cu(TEOFILINA)(H ₂ O) ₂ Cl ₂] CALCULADOS EM ETANOL, ÁGUA E VÁCUO.....	47
TABELA 8 - ATRIBUIÇÃO DOS MODOS NORMAIS DE VIBRAÇÃO DO COMPLEXO [Cu(TEOFILINA)(H ₂ O) ₂ Cl ₂].	53
TABELA 9 - VALORES DE IC ₅₀ CALCULADO PARA AS 4 LINHAGENS CELULARES E ÍNDICES DE SELETIVIDADE CALCULADOS A PARTIR DO IC ₅₀ VALORES DE CÉLULAS CANCEROSAS COM A LINHAGEM CELULAR GM07492A NÃO TUMORAL.	59
TABELA 10 – ENERGIA DE INTERAÇÃO DO COMPLEXO COM O DNA E BSA.	62

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	3
2.1 Composto de coordenação	3
2.1.1 Cobre.....	5
2.1.2 Teofilina	5
2.1.3 Atividade antitumoral	6
2.2 Crescimento de cristais	8
2.3 TECNICAS DE CARACTERIZAÇÃO.....	9
2.3.1 Difração de raios X (DRX).....	9
2.3.2 Refinamento pelo método Rietveld.....	11
2.5.1 Análises térmicas	13
2.5.2 Termogravimetria (TG).....	13
2.5.3 Análise Térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	14
2.6.1 Espectroscopia de absorção óptica no Ultravioleta-Visível	15
2.7 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL	16
2.7.1 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)	17
2.7.2 Espectroscopia Raman	18
2.8 Teoria do funcional da densidade (DFT)	22
3 METODOLOGIA	26
3.1 Síntese.....	26
3.2 Difração de raios X.....	26
3.3 Análises térmicas	27
3.4 UV-Vis	29
3.5 Cálculos DFT	29
3.6 Espectroscopia Raman	31
3.7 Espectroscopia no Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).....	32
3.8 Ensaio de viabilidade celular	33
3.9 Docking molecular.....	34
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
4.1 Difração de Raios X (DRX) e Refinamento pelo Método Rietveld	35
4.2 Análises térmicas (TG – DTA e DSC).....	38
4.4 Estudo DFT.....	43
4.5 Espectroscopia vibracional	48
4.5.1 Teoria de grupos.....	48

4.5.2	Espectroscopia no Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)	48
4.5.3	Espectroscopia Raman	50
4.6	Viabilidade celular	58
4.7	<i>Docking</i> molecular	60
5	Conclusão	63
6	Perspectivas	65
REFERÊNCIAS		66

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença que pode surgir em qualquer parte do corpo em que células anormais ou danificadas crescem de forma descontrolada, pelo processo de divisão celular, e se espalha para outras partes do corpo humano [1]. Em 2022, foram registradas cerca de 10 milhões de mortes em virtude do câncer e até 2050 são estimadas cerca de 18 milhões de mortes [2,3]. Dessa forma, nota-se a necessidade de estudo e desenvolvimento de materiais com potencial aplicação como drogas antitumorais para o tratamento dos mais diversos tipos de câncer a fim de reduzir o número de mortes em sua decorrência [4].

Os complexos metálicos, nas últimas décadas têm ganhado notoriedades pela vasta gama de aplicações, na Física, Química e Medicina com boa abrangência na Ciência e Tecnologia. Os estudos com complexos metálicos foram intensificados a partir de 1965, quando Rosenberg, Van Camp e Krigas desenvolveram a *Cis*-diaminodicloroplatina(II) (*Cis*-platina) e verificaram inibição celular, atividade antitumoral, e propuseram que esse não seria o único metal a ter tais propriedades [5–7]. Dessa forma, diversos complexos de metais de transição têm sido considerados como potenciais drogas inovadoras à base de metais anticancerígenos como uma alternativa aos derivados de platina [8].

Diversos complexos de fármacos gradualmente ganham notoriedade, pois cada um deles age de maneira específica dentro de determinados sistemas. Complexos metálicos menos volumosos chamam bastante atenção pois interagem com o ácido desoxirribonucléico (DNA do inglês *deoxyribonucleic acid*) e essa interação pode causar danos no DNA em células cancerígenas [9–11]. A escolha de ligantes adequados permitem controlar parâmetros físico-químicos. Dessa forma, os metais podem atuar como andaimes inertes capazes de reunir um conjunto de ligantes apropriados em uma forma tridimensional única, precisa e previsível [11]. Diante disso, a teofilina se apresenta como um bom candidato a formar complexos, formando anel quelato, bem como potencial de utilização em diversas áreas [12,13].

A teofilina, é um fármaco considerado biologicamente importante, o qual voltou a ser estudado com maior frequência no início da década de 1980 [14]. A teofilina é bastante utilizada para o tratamento de doenças como asma e doenças pulmonares obstrutivas crônicas, ela é uma metilxantina derivada da purina, que inclui ainda a cafeína e teobromina, os quais fazem parte de uma classe importante de broncodilatadores [15–17]. A estrutura química da teofilina contém dois anéis aromáticos no qual possui dois grupos metil ligado a átomos de nitrogênio, os quais bloqueiam a interação de cátions metálicos por estes sítios, dessa forma resta um sítio para a coordenação do íon metálico, a partir de um átomo de nitrogênio [18,19].

Diante disso, a produção de complexos pode potencializar a atividades terapêuticas bem como apresenta papel significativo na Ciência dos Materiais [20].

Os complexos de teofilina com metais de transição são reportados e apresentam resultados promissores, quanto a atividades biológicas. Gracki *et al.* [21] desenvolveram os complexos: $[\text{Mn}(\text{teofilina})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ (1); $[\text{Co}(\text{teofilina})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ (2) e $[\text{Ni}(\text{teofilina})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ (3). Todos esses complexos investigados exibiram atividade de eliminação de radicais (RSA) visível, mas com os 1 e 2 sendo os mais altos, de forma que as ordens finais são $\text{Mn} > \text{Co} >> \text{Ni}$. Além disso, o complexo 2 mostrou bioatividade moderada contra Bactérias Gram-positivas (intervalo MIC 125–500 mg/L). Bioatividade leve do complexo 1 contra estafilococos e micrococcos foram observados (intervalo MIC 500–1000 mg/L).

Os complexos de metais de transição com teofilina têm ganhando crescente interesse, por apresentarem propriedades interessantes para atividades biológicas, dessa maneira pode-se destacar os complexos de cobre com teofilina. Gordon *et al.* [22] estuda alguns complexos entre eles $[\text{Cu}(\text{teofilina})_2(\text{H}_2\text{O})_3]2\text{H}_2\text{O}$, em que ele mostrou inibição dose-dependente para a linhagem celular a qual representava o câncer pancreático. Apesar de notar relativa importância para esses compostos, observa-se que há pequeno número relatado na literatura e alguns desses contam apenas com caracterizações estruturais.

O complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$, foi sintetizado por Cingi. M. B *et al.* em 1979 [23] sua estrutura foi publicada, mas o estudo de propriedades adicionais desse complexo é necessário. Dessa forma, neste trabalho foram obtidos os cristais do complexo para o estudo de suas propriedades estruturais, eletrônicas, químicas, ópticas, vibracionais, térmicas, testes de viabilidade celular e estudos de *docking* molecular. Além disso, os modos vibracionais foram estudados através a partir de cálculos computacionais baseados na teoria do funcional da densidade (DFT do inglês *density functional theory*), assim como os orbitais moleculares de fronteira, descritores de reatividade, mapa de potencial eletrostático e densidade de spin.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Composto de coordenação

Os compostos de coordenação formalmente começaram a ser estudados por Alfred Werner, químico suíço, no entanto o seu uso já era observado desde a antiguidade, especialmente como corantes [24,25]. Algumas teorias foram utilizadas para tentar explicar os compostos de coordenação, como, por exemplo, a teoria de ácidos e bases de Brønsted-Lowry, formulada em 1923. Todavia, a teoria mais aceita foi a de ácidos e bases de Lewis, postulada no mesmo ano, a qual encontrou maior aceitação a partir de 1930 [26].

De acordo com a teoria de ácido-base de Lewis, um ácido é uma substância que atua como um aceitador de pares de elétrons e a base é uma substância que atua como doadora de pares de elétrons [27]. Dessa forma, em um composto de coordenação e em compostos organometálicos (formados por ligações carbono-metal), o íon metálico atua como um ácido de Lewis e os ligantes como uma base de Lewis. O centro metálico em conjunto com os átomos do ligante que estão ligados ao metal formam a esfera de coordenação[28].

O número de coordenação e a ocupação dos orbitais d auxiliam na determinação da geometria no entorno do íon metálico, com base Teoria da Ligação de Valência (TLV). As geometrias mais comuns dos complexos são: octaédrica, tetraédrica e quadrado planar, as quais estão associadas aos números de coordenação de 4 e 6. A maioria dos complexos biologicamente ativos apresenta íons metálicos com esses números de coordenação [27,29,30]. Na Tabela 1 são apresentadas as possíveis geometrias em função do número de coordenação.

Tabela 1 – Número de coordenação e possíveis geometrias de formação de diferentes compostos de coordenação.

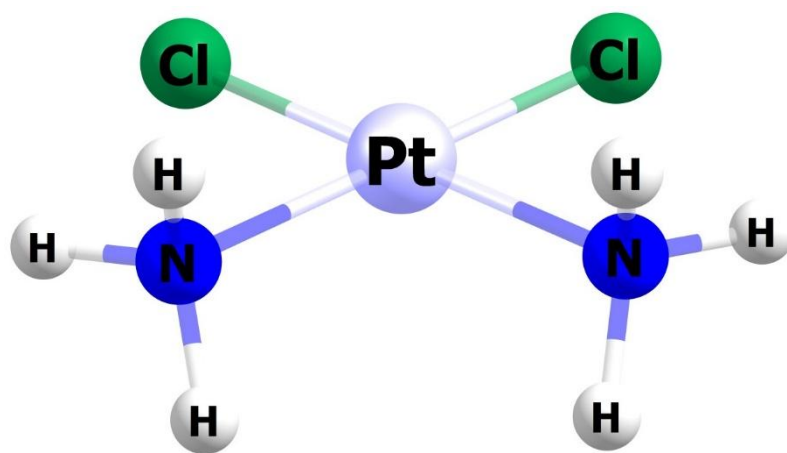
Número de coordenação	Geometria	Exemplo
2	Linear	$[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$
3	Trigonal planar	$[\text{Pt}(\text{PCy}_3)_3]$
4	Tetraédrico (d^0 ou d^{10})	$[\text{Ni}(\text{CO})_4]$
4	Quadrado planar (d^8)	$[\text{NiCl}_4]^{2-}$
5	Trigonal bipiramidal	$[\text{CoCl}_5]^{2-}$
5	Piramidal quadrática	$[\text{VO}(\text{CN})_4]^{2-}$
6	Octaédrica	$[\text{CoCl}_6]^{3-}$
7	Bipirâmide pentagonal	$[\text{ZrF}_7]^{3-}$
8	Antiprisma quadrado	$[\text{ReF}_8]^{2-}$

Cy: Ciclohexil.

Fonte: Adaptada [29].

Os compostos de coordenação desempenham um papel crucial no desenvolvimento de novos materiais devido a sua capacidade de variabilidade de moléculas e estruturas moleculares responsáveis por potenciais avanços em aplicações biológicas [31]. No ramo de antitumorais, o trióxido de arsênio foi o primeiro composto de coordenação com forte potencial de atividade anticâncer, sendo utilizado para o tratamento de leucemia. Entretanto, os grandes avanços do uso de compostos de coordenação com ação biológica ocorreram através do desenvolvimento da *Cis*-diaminodicloroplatina (II) (*Cis*-platina), cuja a estrutura é apresentada na Figura 1 [32,33].

Figura 1 - Estrutura química da *cis*-platina.



Fonte: Produzida pelo autor.

A *cis*-platina atua como um agente quimioterápico de ação quelante do DNA, especialmente com as suas bases nitrogenadas [34]. A *cis*-platina é um dos agentes mais eficazes e comumente utilizados no tratamento de vários tipos de câncer humano (tumores de bexiga, testículo, ovário, cabeça e pescoço) [35]. Contudo, os efeitos colaterais, de toxicidade e resistência limitam a sua eficácia clínica, fato que tem impulsionado o desenvolvimento de novos compostos a base de metais de transição e uma variedade de ligantes [36,37].

O desenvolvimento de compostos de coordenação com metais de transição é particularmente interessante por serem abundantes na crosta terrestre, custo relativamente baixo e alguns são essenciais para saúde humana [38,39]. Os ligantes heterocíclicos contendo nitrogênio são amplamente utilizados há vários séculos, são farmacologicamente importantes e

normalmente estão presentes em inúmeros fármacos disponíveis comercialmente, como: morfina, Captopril e a Vincristina [40,41].

2.1.1 Cobre

O cobre é um metal de transição, localizado no quarto período da tabela periódica, possui o símbolo Cu e número atômico 29. Apresenta características de maciez e maleabilidade além de condutividade elétrica e térmica elevada, em consequência dessas propriedades é utilizado em diversas aplicações, mais comumente em instalações elétricas [42].

O cobre é considerado um micronutriente essencial e necessário para inúmeros processos fisiológicos em todos organismos vivos, como a formação de hemoglobina, metabolismo de carboidratos, proteção antioxidante do corpo, entre outros[43]. Os seus estados redox permitem que ele seja saudável ou prejudicial, à vista disso é importante manter o equilíbrio dos níveis intracelulares de cobre[44].

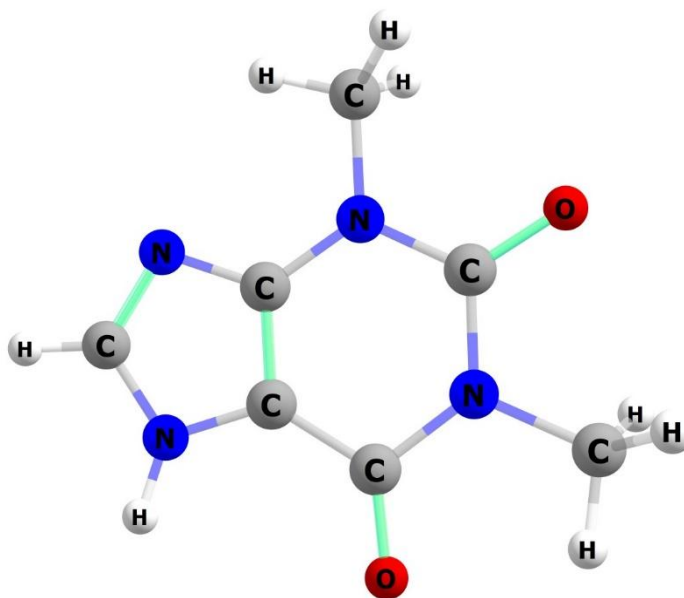
O cobre regula as características das células tumorais e influencia o metabolismo de íons metálicos e a produção de radicais livres [45]. Perturbações na homeostase, ausência ou diminuição dos níveis de cobre no sistema humano têm implicado em inúmeras doenças, incluindo câncer [46]. Posto isso diversos compostos de coordenação têm sido investigados como potenciais agentes biológicos com ação anticâncer [47].

O cobre desempenha papel fundamental em diversos processos biológicos e de suas atividades biológicas comprovadas, contudo, em altas concentrações, pode ser tóxico a células normais [48]. Em função disso, é interessante que compostos sintetizados com esse metal sejam complexados com substâncias orgânicas quelantes, permitindo a liberação controlada do cobre e potencialização da atividade citotóxica [49].

2.1.2 Teofilina

A teofilina ($C_7H_8N_4O_2$), (1,3-dimetil-7H-purina-2,6-diona) é uma dimetilxantina derivada da base xantina purina de estrutura química composta por dois anéis aromáticos no qual possui dois grupos metil ligado a átomos de nitrogênio como pode ser observado na Figura 2 [50,51]. Sua estrutura é particularmente interessante para uso em complexos por apresentar um sítio de nitrogênio disponível para coordenação[18,19].

Figura 2 - Estrutura molecular da teofilina.



Fonte: Produzida pelo autor.

A importância da teofilina é reconhecida a bastante tempo, especialmente no tratamento de doenças pulmonares uma vez que possui características broncodilatadoras, na literatura existem diversos trabalhos no ramo da ciência dos materiais explorando as características deste fármaco [14,15].

A teofilina é um fármaco tradicionalmente utilizado para o tratamento de doenças de vias aéreas em decorrência de condições clínicas como asma, apneia infantil, bronquite crônica, enfisema e doença pulmonar obstrutiva crônica [52]. De maneira gradativa a teofilina passou a ser estudada em compostos de coordenação e meios de dispersão sólida como agente antitumoral, bactericida e antioxidante, dessa maneira denota-se um fármaco com característica relevante o qual pode ser bastante explorado em investigações científicas [21,22,53,54].

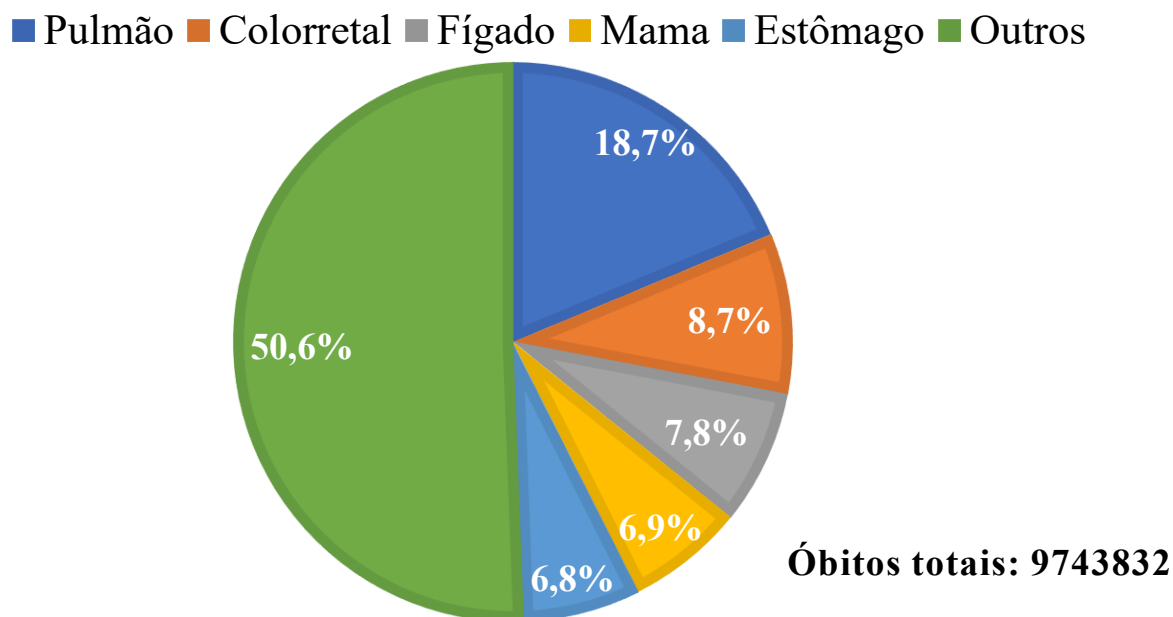
2.1.3 Atividade antitumoral

O câncer é um grupo de doença na qual células anormais se dividem incontrolavelmente e destroem os tecidos do corpo humano podendo se espalhar por outras partes. O processo em que as células afetadas começam a crescer e invadir e os sistemas celulares é denominado de metástase [55].

Em 2022, foram registradas cerca de 10 milhões de mortes em decorrência de câncer, sendo as maiores ocorrências causadas pelos cânceres de pulmão, colorretal, fígado, mama, estômago, dentre outros [2,3]. Na Figura 3 os dados referentes a mortes em decorrência dessa patologia são apresentados em porcentagem. O desencadeamento dessa patologia ocorre

por fatores como: idade, ambiente, dieta, sedentarismo, tabagismo, consumo de álcool, agentes químicos, entre outros[56,57].

Figura 3 - Registro de óbitos referentes aos tipos de câncer no ano de 2022.



Fonte: Adaptada [3].

Em virtude dos dados relacionados a mortes por câncer, alguns métodos de tratamento são utilizados com intuito de combater os mais diversos tipos de câncer, como: cirurgias, quimioterapias, transplantes e radioterapia e por vezes a combinação de métodos[58–61]. No entanto esses métodos apresentam limitações e efeitos colaterais por isso cientistas e oncologistas têm buscado novas formas de tratamento para a doença[62].

A ação antitumoral de métodos quimioterápicos pode ocorrer por meio de mecanismos variados, todos com o objetivo de eliminar as células tumorais. A indução de apoptose é um recurso utilizado, esse consiste de morte celular programada mediante a ativação de vias de sinalização as quais levam à autodestruição de células tumorais [63]. Adicionalmente a alteração do DNA de células doentes produzindo alterações no ciclo celular e dessa forma inibindo o crescimento, proliferação e ocasionando a morte de células tumorais também é utilizada [64]. Ambas formas citadas podem ser parâmetros importantes para o desenvolvimento de novos materiais que apresentem resultados com maior efetividade.

2.2 Crescimento de cristais

O termo cristal tem origem grega (krystallos) que significa “gelo” e normalmente estava relacionado à pureza, transparência e beleza cristalina, acreditava-se que as geleiras eram constituídas por quartzo. Modernamente cristais são entendidos como sólidos, no qual seus átomos encontram-se de maneira ordenada, obedecendo padrão de repetição e periodicidade a longo alcance que se repete por toda estrutura [65].

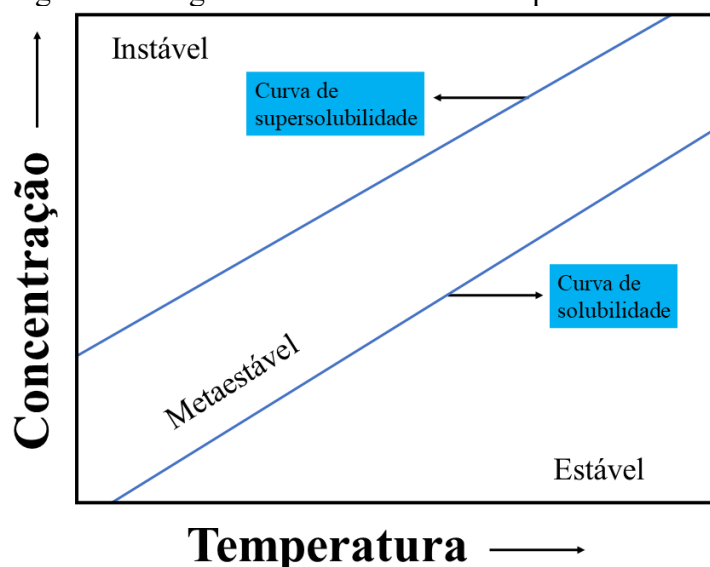
O crescimento de cristais pode ser feito a partir de síntese que são classificadas em três categorias distintas por solução, relacionados com o ponto de fusão dos compostos e por sublimação [66]. A escolha do método a ser utilizado para o crescimento de cristais não é uma escolha trivial, deve-se ter conhecimento a respeito de propriedades termodinâmicas associadas aos compostos de partida[67].

O método por solução, o qual inclui a técnica por evaporação lenta do solvente é uma das técnicas mais utilizadas no crescimento de cristais de compostos de coordenação, por apresentar baixo custo de replicação[68]. A obtenção de cristais por esse método é baseada na capacidade de uma substância se dissolver em uma solução por um período. Após isso a solução é deixada em repouso a temperatura constante para nucleação da fase sólida [69].

A formação do núcleo promove a ordenação de uma fase estável (sólido) dentro de uma fase instável (solução). A nucleação pode ser de dois tipos: primária, que pode ser homogênea sem a presença de sítios preferenciais e heterogêneas com zonas favoráveis em decorrência de agentes nucleantes (impurezas), e secundária, onde o desenvolvimento do sólido é proveniente de pequenas sementes que são introduzidas na solução [65].

Na técnica de evaporação lenta do solvente, íons e moléculas passam por um estado de supersaturação na qual ocorre a transferências de partículas da solução para o núcleo/cristal que está sendo formado. Isto ocorre em decorrência da pressão de vapor do solvente ser maior que a pressão de vapor do soluto. Logo, a fim de promover um equilíbrio termodinamicamente instável no sistema, há o surgimento de uma fase sólida [66]. Esse processo pode ser melhor compreendido com auxílio do diagrama de solubilidade-supersolubilidade apresentado na Figura 4.

Figura 4 - Diagrama de solubilidade – supersolubilidade.



Fonte: Adaptada [69].

O diagrama de solubilidade-supersolubilidade é dividido em três zonas, estável, metaestável e instável, o mesmo relaciona a dependência da concentração de uma solução com a temperatura. A zona estável fica abaixo da curva de solubilidade, essa é uma região insaturada, assim sendo não há nucleação nessa região. A zona metaestável que fica entre as curvas de saturação e supersaturação é uma região supersaturada, contudo a nucleação provável é secundária. Por fim, a zona instável acima da curva de supersolubilidade também é uma região de supersaturação, porém com nucleação primária provável. É desejável que os parâmetros de temperatura e concentração sejam controlados para melhor nucleação dos cristais [69].

2.3 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

Esta seção é dedicada a apresentar e descrever os principais conceitos das técnicas utilizadas para realizar a caracterizações do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$.

2.3.1 Difração de raios X (DRX)

Os raios X foram descobertos em 1895, pelo físico Alemão Wilhelm Conrad Röntgen, mas apenas em 1912 teve a natureza ondulatória determinada, quando foi conhecido o fenômeno de difração de raios X por cristais [70] [71]. Os raios X assim como a luz visível é uma onda eletromagnética, é uma radiação de curto comprimento de onda, variando de 0,1 a 100 Å, e alta energia, da ordem de 0,1 a 100 keV [72]. Isso é fundamental para que os raios X sejam utilizados em caracterizações de materiais em nível molecular.

O uso da radiografia foi iniciado com compreensão pouco precisa a respeito desse tipo de radiação, mas teve rápida aplicação em áreas médicas e também por engenheiros, que desejavam estudar a estrutura interna de objetos opacos. Na área de cristalografia, em 1912, Max Von Laue conseguiu demonstrar a periodicidade da rede cristalina utilizando o cristal de sulfato de cobre hidratado a partir da difração de raios X[72]. O desenvolvimento desse método possibilitou que em anos posteriores Willian Henry Bragg e seu filho Willian Lauence Bragg desenvolvessem a Lei de Bragg.

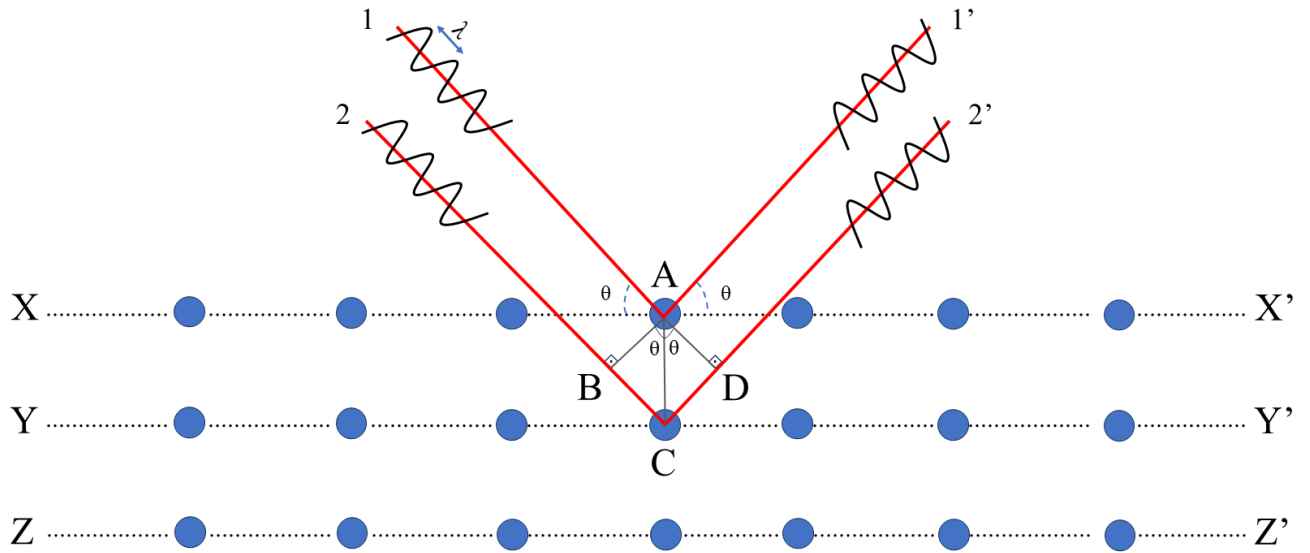
A difração de raios X é um fenômeno ocorre quando um feixe de raios X incidem sobre um material solido, parte deles são dispersos e outra difratada em todas as direções pelos elétrons os quais estão associados ao a cada átomo ou íon que esteja na trajetória do feixe [73]. As condições necessárias para que haja a difração de raios X por um conjunto periódico de átomos é dado a partir da Lei de Bragg, a sua dedução será feita nos próximos parágrafos.

Todos os planos atômicos de uma amostra podem difratar, contudo só ocorrerá difração quando as ondas incidentes sofrerem interferência construtiva. Na Figura 5 três planos atômicos paralelos $X - X'$, $Y - Y'$ e $Z - Z'$ são observados, eles estão separados por distância interplanar d_{hkl} com os mesmos índices de Miller h , k e l . Os feixes incidentes possuem comprimento de onda λ , monocromáticos, ao atingirem os planos $X - X'$, $Y - Y'$, em fase, segundo o ângulo θ . Os raios de feixes 1 e 2 são dispersos pelos átomos A e C, e a diferença entre de trajetória percorrida entre as ondas 1-A-1' e 2-C-2', que é $\overline{BC} + \overline{CD}$, resulta em um número inteiro positivo (n), de comprimento de onda, uma interferência construtiva dos raios dispersivos 1' e 2' em ângulo θ deverá ocorrer [72,73]. Diante do que foi assumido, a condição para que ocorra difração é dada pela seguinte relação matemática:

$$n\lambda = \overline{BC} + \overline{CD} = d_{hkl}\sin\theta + d_{hkl}\sin\theta \Rightarrow n\lambda = 2d_{hkl}\sin\theta, \quad (1)$$

onde n é um número inteiro, λ comprimento de onda dos raios X, d_{hkl} distância interplanar, θ ângulo de incidência dos raios X. Portanto, a lei de Bragg consiste em relacionar o comprimento de onda dos raios X, o espaçamento interatômico e o ângulo de difração para uma interferência construtiva [74].

Figura 5 - Representação da difração de raios X em cristais.



Fonte: Adaptada [73].

A difração de raios X é uma técnica analítica não destrutiva utilizada principalmente para a identificação de fase de um material cristalino por meio dos seus parâmetros estruturais, os quais fornecem informações das dimensões de uma célula unitária [75]. O uso dessa técnica normalmente é feito com a amostra pulverizada, homogeneizada e disposta aleatoriamente com a finalidade de não apresentar orientações preferenciais. O seu uso é amplo podendo ser utilizado para materiais cristalinos e amorfos, na identificação de fase, polimorfismos entre outros [76,77].

Na realização de difração de raios X, os equipamentos possuem detectores os quais registram a intensidade dos feixes de raios X difratados em função de 2θ (ângulo de difração). A partir disso são obtidos padrões de difração que podem ser entendidos como as impressões digitais do material, por causa da sua característica única [75]. Os padrões de difração ganham maior fidedignidade em pesquisas científicas quando analisados por meio de determinados modelos matemáticos, como por exemplo o método Rietveld.

2.3.2 Refinamento pelo método Rietveld

O método de refinamento Rietveld foi desenvolvido pelo físico Hugo Rietveld na década de 1960, esse baseia-se na utilização dos mínimos quadrados, os quais eram utilizados para dados obtidos a partir da técnica da difração de nêutrons [78][79]. Com os cálculos de mínimos quadrados o método Rietveld consegue obter o ajuste mais adequado para intensidades

teóricas (reportadas na literatura) e experimentais à medida que os passos angulares foram registrados, de acordo com a Equação 2:

$$S_y = \sum_i \frac{1}{y_{obs}} (y_{obs} - y_{cal})^2 \quad (2)$$

onde y_{obs} é a intensidade observada no i-ésimo passo e y_{cal} a intensidade calculada no i-ésimo passo.

A finalidade do método Rietveld é fazer com que o difratograma, calculado com base na estrutura cristalina, se aproxime o melhor possível do difratograma observado. Dessa forma quanto menor for S_y mais ajustados estar os parâmetros de refinamento do material investigado, graficamente as linhas de diferença entre observado e calculado devem se aproximar de uma reta [80].

A avaliação gráfica do refinamento Rietveld é bastante importante para o seu prosseguimento bem como os parâmetros de rede, no entanto alguns índices devem acompanhar os resultados de um refinamento, para atestar sua qualidade. Os principais parâmetros de qualidade estão associados ao fator perfil, fator perfil ponderado e o índice de qualidade de ajuste, o quais são definidos pelas equações de (3) a (5)[81].

$$R - \text{perfil} = R_p = \frac{\sum |y_{obs} - y_{cal}|}{\sum y_{cal}} \times 100 \quad (3)$$

$$R - \text{ponderado} = R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum (y_{obs} - y_{cal})^2}{\sum \frac{1}{y_{cal}} (y_{cal})^2}} \times 100 \quad (4)$$

$$R - \text{esperado} = R_{exp} = \sqrt{\frac{N - P}{\sum \frac{1}{y_{cal}} (y_{cal})^2}} \times 100 \quad (5)$$

$$\text{Goodness of fit} = GOF = S = \frac{R_{wp}}{R_{exp}} \quad (6)$$

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

Entre os parâmetros de ajuste mostrados, os de maior impacto são R_p , R_{wp} e S, os dois primeiros estão relacionados ao progresso do refinamento, já o S está associado a qualidade do ajuste entre os difratogramas. Os valores de R_p e R_{wp} são considerados bons quando estão na faixa entre 2 a 12%, e o S quanto mais próximo a 1, pois isso significa que o R_{wp} já atingiu

o limite que se pode esperar para aqueles dados de difração medidos, mas valores inferiores a 4 são aceitáveis [82].

O refinamento pelo método Rietveld pode ser feito a partir de programas computacionais os quais são feitos por meio de deconvolução dos padrões de difração de raios X, cabe salientar que este não um cálculo *ab initio*. Atualmente alguns *softwares* se destacam para a realização desta medida como GSAS, GSAS II e X'Pert HighScore Plus, com eles é possível obter informações estruturais acerca dos parâmetros de rede, coordenadas e posições atômicas.

2.5.1 Análises térmicas

Os conceitos termodinâmicos clássico estão bem estabelecidos desde o final do século XIX, no entanto os métodos termoanalíticos só apresentaram desenvolvimento significativo a partir da segunda metade dos anos de 1900 [83]. As análises térmicas podem ser definidas como um grupo de técnicas onde são avaliadas as propriedades físicas de um material e seus produtos de reação a partir de uma variação de temperatura controlada e programada [84,85].

As técnicas de termogravimetria (TG), análise térmica diferencial (DTA do inglês *differential thermal analysis*) e calorimetria exploratória diferencial (do inglês *differential scanning calorimetry*) ganham bastante notoriedade no meio científico visto que a combinação delas podem fornecer o comportamento térmico de uma amostra [86]. Informações como variação de massa, ponto de ebulição, cinética de reação, transições vítreas, calores de transição e específico, pureza e diagramas de fase podem ser obtidas por meio dessas técnicas [87].

2.5.2 Termogravimetria (TG)

A atividade de estimar a massa de uma amostra é comum a maioria dos ramos de investigação de materiais, essa medição é frequentemente um dos primeiros experimentos qualitativos realizados em uma pesquisa. Por vezes existe o interesse de avaliar do comportamento da massa de uma amostra em função de temperatura ou do tempo esta análise é denominada de termogravimetria (TG) [88].

A TG é uma técnica experimental em que é realizada a partir do aquecimento da amostra a taxa constante, medição dinâmica, ou com manutenção da temperatura constante, medição isotérmica. A escolha da atmosfera desempenha papel fundamental para os ensaios de termogravimetria, ela pode ser inerte, reativa ou oxidativa. A partir das curvas de TG são

extraídas as características relacionadas a estabilidade térmica da amostra, composição e estabilidade de compostos intermediários e composição de resíduo[89].

Os eventos térmicos por vezes não têm seu início, término e velocidade de reação apresentados de forma clara nas curvas de TG, para contornar esses possíveis problemas faz-se o uso da termogravimetria derivada. A derivada é feita da variação de massa com relação ao tempo ($\frac{dm}{dt}$), com isso são obtidos picos, os quais tornam as curvas da termogravimetria derivada (DTG) mais claras e precisas com relação apenas a TG. Com isso as sucessões de reações podem ser melhor avaliadas, bem como a determinação quantitativa de perda ou ganho de massa[87].

Atualmente o uso da técnica TG e sua variação DTG é feito em várias linhas de pesquisa em Ciência dos Materiais, no controle de qualidade de fármacos, por exemplo, são empregados os dados obtidos por meio dessas curvas. Os equipamentos de TG modernos geralmente são equipados com aparelhagem para obter os dados de DTA[88].

2.5.3 Análise Térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A análise térmica diferencial e calorimetria exploratória diferencial são técnicas termoanalíticas nas quais é possível obter informações das mudanças térmicas, as quais envolvem variação de entropia. A DTA e DSC são técnicas semelhantes, no entanto apresentam distinções quanto o objetivo de avaliação, a primeira trata-se de medir a diferenças de temperatura e a segunda a diferenças de energia fornecida a uma amostra com relação a um referencial inerte termicamente [83].

A DTA é uma técnica realizada por medições sucessivas das temperaturas de uma amostra e um material de referência inerte a variação de temperatura. O método é diferencial, pois são registradas as diferenças de temperatura da referência (T_r) e da temperatura da amostra (T_a), expresso matematicamente por $\Delta T = T_r - T_a$, em função da temperatura ou do tempo, visto que a variação de temperatura é feita em ritmo linear $\frac{dT}{dt} = \text{constante}$. De modo análogo o DSC quantifica a diferença de energia concedida a referência e a amostra, submetidos a programação controlada de temperatura[90].

Transformações físicas como: fusão, mudança de fase cristalina (cristalina e conversão de polimorfo), mudanças nos estados líquido e líquido cristalino podem ser analisadas por meio dessas técnicas. Bem como as reações químicas de desidratação, dessolvatação e decomposição. Os eventos mencionados causam mudanças de entalpia,

portanto são detectados como um evento de calor liberado (exotérmicos) ou de calor absorvido (endotérmicos) [88,91].

2.6.1 Espectroscopia de absorção óptica no Ultravioleta-Visível

A espectroscopia de absorção óptica é baseada em medidas de absorção molecular da radiação eletromagnética na faixa de comprimento de onda do ultravioleta, 180 a 400 nm, visível, de 400 a 800 nm e infravermelho próximo, de 800 a 2500 nm [92]. Moléculas, átomos ou íons absorvem radiação, pois a interação da luz com a amostra promove o deslocamento de um elétron em seu estado de baixa energia para um outro estado de maior energia. As propriedades físico-químicas de concentração, coeficiente de absorção molar da espécie absorvente e caminho óptico do feixe luminoso influenciam quantidade de radiação absorvida [93].

A espectroscopia de absorção molecular UV-Vis é estudada através da medida de absorbância ou transmitância de uma amostra (sólida ou líquida). A lei de Beer-Lambert pode ser utilizada para descrever a absorção ou transmissão da luz no comprimento de onda determinado por uma espécie absorvente, a qual é expressa pela Equação 7 [94].

$$A = -\log T = \log \frac{I_0}{I} = \epsilon lc \quad (7)$$

Onde A é a absorbância, T transmitância, I_0 intensidade da radiação incidente, I intensidade da radiação transferida, ϵ coeficiente de absorvidade molar, l o comprimento (cm) do caminho óptico da amostra e c concentração de espécies absorventes (mol L^{-1}).

Na realização da medida de espectroscopia de absorção óptica no UV-VIS parte da radiação é dispersa por reflexões, essas perdas podem ocorrer através do espalhamento por moléculas grandes e pelas paredes do aparelho onde a amostra estar inserida. Para sanar esse problema são comparados a intensidade transmitida em aparelho idêntico contendo apenas o solvente ou o porta amostra, no caso de sólidos [95]. Dessa forma, os resultados de absorbância e transmitância são apresentados de maneira mais coerente.

Em compostos com metais de transição o espectro UV-Vis chama atenção por evidenciar transições dos elétrons presentes nos orbitais d, as denominadas transições d-d [96]. A partir do comprimento de onda em que ocorrem as transições[97] é possível determinar a cor absorvida e utilizando conhecimentos do fenômeno das cores complementares indicar a cor da solução[24]. A previsão das cores nem sempre é simples, pois maioria dos compostos de

coordenação apresentam mais de uma banda de absorção, na Tabela 1 são mostrados os comprimentos de onda aproximados e cores complementares às cores principais do espectro visível.

Tabela 2 - Comprimento de ondas e as respectivas cores de absorção e cores observadas para cada range.

Range de comprimento de onda (nm)	Cor	Cor complementar
< 400	Ultravioleta	
400 – 450	Violeta	Amarelo
450 – 490	Azul	Laranja
490 – 550	Verde	Vermelho
550 – 580	Amarelo	Violeta
580 – 650	Laranja	Azul
650 – 800	Vermelho	Verde
> 800	Infravermelho	

Fonte: Adaptada da referência [24].

A espectroscopia UV-vis é um método analítico barato, simples, flexível, apropriado para uma ampla classe de compostos orgânicos e algumas espécies inorgânicas. Os espectrofotômetros UV-vis medem a absorbância ou transmitância da luz que passa através de um meio em função do comprimento de onda [97].

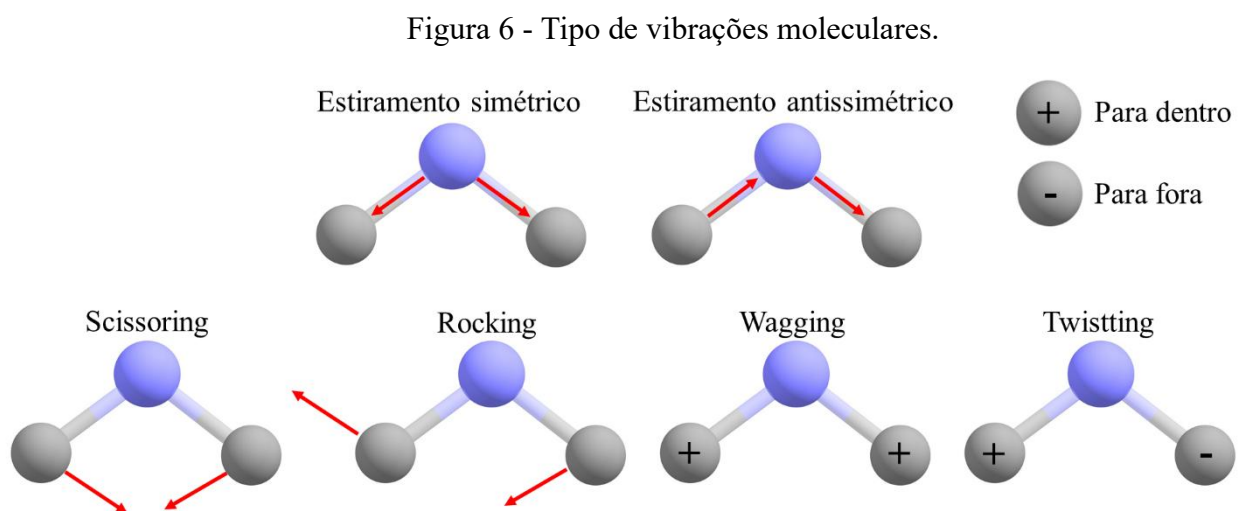
2.7 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL

A espectroscopia vibracional, composta pela espectroscopia no infravermelho (IR) e Raman, fornece informações a respeito sobre as vibrações moleculares, em decorrência da excitação da amostra por uma fonte de radiação monocromática. A espectroscopia Raman e no IR apresentam características diferentes, como as intensidades das bandas vibracionais, sendo técnicas complementares. As diferenças ocorrem em função dos distintos mecanismos de excitação, dessa forma, diferentes regras de seleção [98–100].

As vibrações moleculares as quais podem ser encontradas por meio da espectroscopia Raman e no IR, são classificadas em dois tipos de deformações, enquanto uma são as deformações com relação ao eixo, essas são movimentos ao longo do eixo de ligação. De maneira geral é o aumento e diminuição das distâncias interatômicas. O outro tipo de deformação é chamado de deformação angular, que se configuram por vibrações que envolvem átomos formando ângulos entre si, ou ainda um grupo de átomos em relação ao restante da molécula [99]. Ambos tipos de vibrações moleculares ainda apresentam subdivisões, veja cada uma destas:

- **Deformações com relação ao eixo**
 - **Estiramento simétrico (ν_s):** Ocorre quando dois átomos se afastam e aproximam simultaneamente de um átomo central.
 - **Estiramento antissimétrico (ν_{as}):** Ocorre quando um átomo se afasta e o outro se aproxima um átomo central.
- **Deformações angulares**
 - **Wagging (Wag):** Os dois átomos se movimentam simultaneamente para fora do plano.
 - **Twisting (τ):** Um átomo se movimenta em um sentido e o outro move-se no sentido oposto, para fora plano.
 - **Scissoring (sc):** Um átomo se movimenta em um sentido e o outro move-se no sentido oposto, mantendo-se no plano, o movimento é análogo ao de uma tesoura efetuando um corte.
 - **Rocking (r):** Os dois átomos se movimentam no mesmo sentido, mantendo-se no plano.

A Figura 6 mostras os seis tipos de vibrações mencionadas.



Fonte: Produzida pelo autor.

2.7.1 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

A radiação infravermelha foi descoberta pelo astrônomo naturalizado inglês William Herschel no ano de 1800 e foi estudada posteriormente pelo físico estadunidense William Coblentz [98,101]. A radiação infravermelha está situada no espectro eletromagnético

na faixa dos comprimentos de onda $\lambda = 800$ a 3000000 nm, a qual em número de onda corresponde a aproximadamente de 12500 a 30 cm^{-1} [102].

Os compostos químicos que tenham ligações covalentes absorvem diferentes frequências das radiações do espectro eletromagnético, inclusive da região do infravermelho [103]. Analisando de maneira clássica a absorção ou a emissão de radiação na região do infravermelho de um sistema se deve a variação periódica de seu momento de dipolo elétrico sendo a frequência absorvida ou emitida idêntica à da oscilação do dipolo [104]. Dessa forma, a radiação no infravermelho pode ser utilizada para interagir com um material, obtendo como resultado a alteração da energia vibracional das moléculas que o constituem.

A partir da análise de energia transmitida é possível mensurar a quantidade de energia absorvida em cada frequência. A radiação no infravermelho aplicada em fins espectroscópicos geralmente não possui energia suficiente para ocasionar transições eletrônicas nos átomos, podendo ser absorvida/emitida pelas moléculas e provocando transições nos estados rotacionais e vibracionais que estão associados ao estado fundamental [105]. A técnica de espectroscopia no infravermelho é bastante utilizada para identificação dos grupos funcionais nas amostras, pois estes grupos possuem bandas características em termos de frequência e intensidade [106].

No estudo da espectroscopia vibracional, é comum medir “frequências” em número de onda $\tilde{\nu}$ (ondas por unidade de comprimento), que é o inverso do comprimento de onda λ ($\tilde{\nu} = \frac{\nu}{c} = \frac{1}{\lambda}$) [107]. O espectro infravermelho é normalmente apresentado medindo a transmitância dos *quanta* de luz com a distribuição contínua da amostra [102].

A espectroscopia de infravermelho com transformação de Fourier (FTIR) tem os mesmos princípios da espectroscopia infravermelha convencional, mas nesse caso o traçado do caminho ótico produz um padrão de interferograma, o qual é um sinal complexo, mas seu padrão em forma de ondas contém todas as frequências que formam o espectro infravermelho [108]. A vantagem de utilizar esse método está relacionado a rapidez em que os dados são calculados, pois interferômetros os comprimentos de onda são detectados e medidos simultaneamente, por isso a técnica coleta os dados com maior rapidez [106].

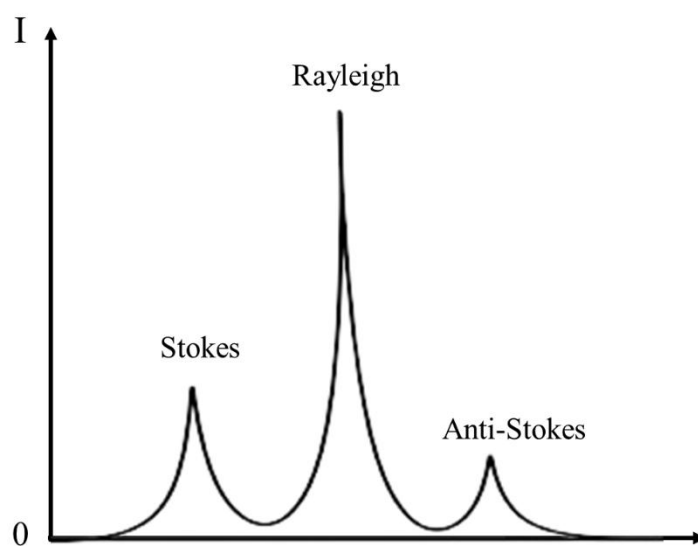
2.7.2 Espectroscopia Raman

A espectroscopia Raman em linhas gerais, é a análise da luz espalhada após a interação de um feixe de luz monocromática com um dado material. O nome é dado em homenagem a Chandrasekhara Venkata Raman, vencedor do prêmio Nobel de Física em 1930

pela comprovação do fenômeno da dispersão inelástica da luz em uma amostra. As informações obtidas são extraídas a partir do espalhamento sofrido pela radiação eletromagnética após a interação da mesma com o material, que pode ser inorgânico ou orgânico [109,110].

A luz espalhada consiste em dois tipos: o espalhamento Rayleigh ou dispersão elástica, esse é um tipo de espalhamento forte o qual a maior parte dos fótons é dispersa ou propagada com a mesma energia que os fótons incidentes, dessa forma tem-se frequência igual ao do feixe incidente ν_0 . O outro é o espalhamento Raman ou dispersão inelástica, esse é muito fraco ($\sim 10^{-5}$ do feixe incidente), a frequência é de $\nu_0 \pm \nu_m$, onde ν_m é a frequência vibracional de uma molécula, as linhas $\nu_0 - \nu_m$ e $\nu_0 + \nu_m$ são chamadas de linhas Stokes e anti-Stokes, respectivamente, como mostrado na Figura 7. Na espectroscopia Raman, é analisada a frequência vibracional ν , como um deslocamento da frequência do feixe incidente (ν_0) [102,111].

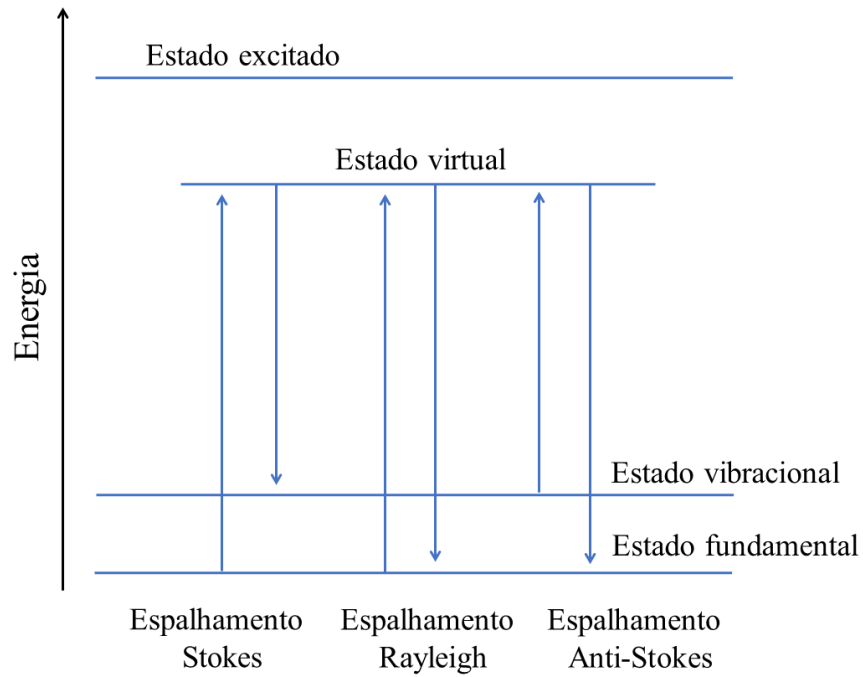
Figura 7 - Espectro Raman com as linhas de espalhamento Rayleigh, Stokes e Anti-stokes.



Fonte: Produzida pelo autor.

Os espectros Raman são observados para transições vibracionais, essas ocorrem quando o sistema interage com a radiação incidente e vai para um estado virtual. Como os estados excitados têm tempo de vida muito curto, após a interação o sistema tende a decair e retornar para o mesmo estado de energia, ou ir para um nível de maior energia, ou ainda ir para um de menor energia nos casos em que o mesmo já estiver em um estado excitado. A Figura 8 ilustra como ocorrem os fenômenos mencionados acima [112].

Figura 8- Espectros Raman de transições eletrônicas entre estados fundamentais e estados excitados de energia.



Fonte: Adaptada [112].

O espalhamento Raman pode ser explicado a partir da teoria clássica, dessa forma a intensidade do campo elétrico da onda eletromagnética incidente sobre um material, pode ser expressa por:

$$E = E_0 \cos(2\pi \nu_0 t) \quad (8)$$

onde E_0 é a amplitude vibracional, ν_0 é a frequência da onda eletromagnética incidente. A partir da interação do campo elétrico da radiação incidente com a molécula, o sistema apresentará uma variação de dipolos elétricos \vec{P} , no qual estará sendo induzido pela radiação. Essa relação pode ser expressa pela equação abaixo:

$$\vec{P} = \alpha \vec{E}. \quad (9)$$

Ou ainda por:

$$\vec{P} = \alpha \vec{E}_0 \cos(2\pi \nu_0 t), \quad (10)$$

em que α é uma constante de proporcionalidade chamada de polarizabilidade molecular, uma propriedade intrínseca de cada sistema físico, mas que somente se manifesta quando há interação da radiação eletromagnética com algum composto.

Para ser ativa no Raman, a polarizabilidade α de uma ligação precisa variar em função da distância entre os núcleos. O deslocamento nuclear q é escrito como:

$$q = q_0 \cos(2\pi\nu_m t), \quad (11)$$

q_0 é a amplitude vibracional, então a função polarizabilidade em torno da posição de equilíbrio do sistema será expandida, dessa forma é encontrado:

$$\alpha \approx \alpha_0 + \left(\frac{\partial\alpha}{\partial q}\right)(q - q_{eq}), \quad (12)$$

de modo que α_0 é a polarizabilidade da ligação na distância internuclear de equilíbrio q_{eq} e a separação internuclear em qualquer instante é q . A variação na separação internuclear se altera com a frequência vibracional ν_m , a qual é dada por:

$$q - q_{eq} = q_0 \cos(2\pi\nu_m t), \quad (13)$$

assim, a Equação 12 fica:

$$\alpha \approx \alpha_0 + \left(\frac{\partial\alpha}{\partial q}\right) q_0 \cos(2\pi\nu_m t). \quad (14)$$

Combinando a Equação 14 com a equação 10 obtém-se uma expressão para o momento dipolar induzido \vec{P} .

$$\begin{aligned} \vec{P} &= (\alpha_0 + \left(\frac{\partial\alpha}{\partial q}\right) q_0 \cos(2\pi\nu_m t)) \vec{E}_0 \cos(2\pi\nu_0 t), \\ \vec{P} &= \alpha_0 \vec{E}_0 \cos(2\pi\nu_0 t) + \left(\frac{\partial\alpha}{\partial q}\right) \vec{E}_0 q_0 \cos(2\pi\nu_m t) \cos(2\pi\nu_0 t). \end{aligned}$$

Utilizando a identidade trigonométrica $\cos(x) \cos(y) = \frac{1}{2}(\cos(x+y) + \cos(x-y))$, obtém-se:

$$\vec{P} = \alpha_0 \vec{E}_0 \cos(2\pi \nu_0 t) + \left(\frac{\partial \alpha}{\partial q}\right) \frac{\vec{E}_0 q_0}{2} \cos(2\pi t(\nu_m + \nu_0)) + \left(\frac{\partial \alpha}{\partial q}\right) \frac{\vec{E}_0 q_0}{2} \cos(2\pi t(\nu_m - \nu_0)). \quad (15)$$

O espalhamento Raman exige que a polarizabilidade de uma ligação varie em função da distância, portanto $\frac{\partial \alpha}{\partial q}$ deve ser diferente de zero para que as linhas Raman apareçam. Observando a Equação 15 o primeiro termo não apresenta variação de frequência, então este termo, representa o espalhamento Rayleigh, o segundo termo corresponde ao espalhamento Raman de frequência $\nu_m + \nu_0$ anti-Stokes e o terceiro termo $\nu_m - \nu_0$ Stokes [104,111,113]. Importante salientar que esta é a interpretação clássica desse efeito, que também pode ser entendido a partir da Teoria Quântica.

2.8 Teoria do funcional da densidade (DFT)

A Física Moderna nasce no final do século XIX, quando Max Planck apresentou o trabalho “Sobre a teoria da lei de distribuição de energia do espectro normal”, que inicialmente não chamou muita atenção, mas logo depois deu início a uma revolução na Física. Diferente da Física Clássica, cujo o processo de desenvolvimento foi lento, demorando décadas ou até séculos, a Física Quântica evoluiu rapidamente como, por exemplo, com a chamada Mecânica Quântica Moderna, quando em 1925, Erwin Schrödinger, propôs uma equação que pode ser resolvida para a obtenção de funções de onda, no estudo de propriedades de sistemas hidrogenóides, expressa na Equação 16 [114].

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (16)$$

Em que essa é a equação de Schrödinger reduzida, onde \hat{H} é o hamiltoniano da função de onda ψ e E a energia total.

A teoria de Schrödinger viabiliza uma compreensão detalhada de propriedades de sistemas atômicos, o que a torna muito interessante do ponto de vista da Física e da Química. No entanto, a equação de Schrödinger apresenta limitações, apresentando solução analítica apenas para sistemas hidrogenóides. Durante algum tempo foram movidos muitos esforços para descobrir formas aproximadas de resolver a equação de Schrödinger para o estudo de sistemas multieletrônicos [115].

Hartree e Fock utilizaram técnicas baseadas em funções de onda, mas que apresenta limitações significativas e não é viável para o estudo de sistemas com muitos átomos. Thomas

e Fermi trabalhando independentemente, em 1927, propuseram uma aproximação baseada na densidade eletrônica, empregando um modelo estatístico para aproximar a distribuição dos elétrons nos átomos. Trata-se do modelo Thomas-Fermi, que apresenta uma forma alternativa de desenvolvimento de estudos teóricos usando funcionais de densidade em vez de uma função de onda. Dirac propôs uma extensão do trabalho de Thomas-Fermi, considerando a interação elétron-elétron, com o elétron sendo tratado como um gás homogêneo, o que ainda distancia da descrição de sistemas físicos reais [116].

Diante disso, Pierre Hohenberg e Walter Kohn em 1964, legitimaram o uso da densidade eletrônica, e isso possibilitou o uso de funcionais, que são regras que fazem corresponder a uma função a um número, em 1965, Kohn e Lu Sham publicaram um artigo complementando o do ano anterior, demonstrando como determinar na prática a densidade eletrônica e esses dois artigos deram base para a DFT. Esta foi uma teoria revolucionária, já que aliava uma extrema simplicidade a uma precisão notável [117,118].

A Teoria do Funcional da Densidade foi construída a partir de dois teoremas. O primeiro fala que a partir da função de onda do estado fundamental é possível determinar o potencial externo de um sistema composto por muitos elétrons. Já o segundo trata da existência de um funcional para a energia total. A densidade eletrônica, diferentemente de uma função de onda é uma entidade física, a qual é uma característica de átomos e moléculas. Dessa forma, a partir da densidade eletrônica, pode-se determinar propriedades físicas e químicas de uma grande variedade de sistemas no estado fundamental [116].

Em sistemas com números arbitrários de elétrons a repulsão é coulombiana, portanto a interação entre os elétrons é sempre a mesma. O que os tornam diferentes, são os respectivos potenciais externos a esses elétrons, ou seja, os potenciais atrativos $v(\mathbf{r})$ que os respectivos núcleos exercem [117]. No método Hartree-Fock, por exemplo a partir de $v(\mathbf{r})$ é determinado o hamiltoniano (\hat{H}) do sistema, o que permite obter a correspondente função de onda e daí obter a densidade eletrônica, correspondendo à seguinte sequência:

$$A: v(\mathbf{r}) \Rightarrow \hat{H}(\mathbf{r}) \Rightarrow \psi(\mathbf{r}) \Rightarrow \rho(\mathbf{r}). \quad (17)$$

Já a partir da teoria do funcional da densidade, tem-se uma sequência diferente, que é:

$$A: \rho(\mathbf{r}) \Rightarrow \psi(\mathbf{r}) \Rightarrow \hat{H}(\mathbf{r}) \Rightarrow v(\mathbf{r}). \quad (18)$$

A consequência disso é o Teorema I de Hohenberg-Konh, que faz o uso da densidade eletrônica, $\rho(\mathbf{r})$, como variável básica. O potencial externo $V_{\text{ext}}(\mathbf{r})$ é (para dentro de uma constante) um único funcional de $\rho(\mathbf{r})$; pois, uma vez que, $V_{\text{ext}}(\mathbf{r})$ fixa \hat{H} observa-se que o estado fundamental de muitas partículas é um único funcional de $\rho(\mathbf{r})$. Com o primeiro teorema é estabelecida a densidade do estado fundamental, em princípio, suficiente para obter todas as propriedades de interesse.

O Teorema II de Hohenberg-Konh então pode mostrar que uma certa densidade é realmente a densidade do estado fundamental. Este teorema afirma que o funcional que fornece a energia do estado fundamental do sistema, fornece a energia mais baixa se e somente se a densidade de entrada for a verdadeira densidade do estado fundamental ρ_0 [117]. Isso é o princípio variacional que neste contexto pode ser expresso como:

$$E_0 \leq E[\rho] = T[\rho] + E_{ne}[\rho] + E_{ee}[\rho]. \quad (19)$$

A energia e a densidade no estado fundamental correspondem ao mínimo de algum funcional $E[\rho]$, sujeito a restrição que a densidade contém o número correto de elétrons.

A escolha de funcionais de aproximação é um fator importante para a implementação da Teoria do Funcional da Densidade. Na literatura um dos funcionais de troca e correlação mais explorados é o B3LYP, que a combinação do funcional de troca e correlação (não local, híbrido, de três parâmetros) de Becke com a fórmula de correlação de Lee-Yang-Paar [119,120]. O funcional PBE1PBE também é bastante utilizado, especialmente no estudo de compostos de coordenação. Ele é baseado no funcional puro PBE proposto por Perdew, Burke e Ernzerhof transformado em um funcional híbrido por Adamo e Barone, com a combinação do gradiente generalizado do PBE com uma quantidade predefinida de troca e correlação[121,122].

Os pseudopotenciais também são utilizados em cálculos computacionais para diminuição de custo computacional, uma vez que eles simplificam a descrição dos elétrons mais próximos do núcleo proporcionando funções mais simples, e um conjunto de 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* [123,124].

O interesse por verificar efeitos de solventes no estudo de estruturas eletrônicas tem ganhado bastante interesse ao longo dos últimos anos e com o avanço de métodos computacionais viabilizou a inclusão do efeito de solventes [125]. Os modelos contínuos

dielétricos são amplamente utilizados para modelar os efeitos de solventes em cálculos químico quânticos, o primeiro deles foi o modelo contínuo polarizável (PCM do inglês *polarizable continuum model*) explorando condições de contorno exatas [126]. De modo mais recente o formalismo de equação integral do modelo contínuo polarizável (IEFPCM do inglês *integral equation formalism of the polarizable continuum model*) introduziu condições de contorno dielétrica modificada e robustez em relação aos efeitos de carga periférica e eficiência computacional [127].

3 METODOLOGIA

Nesta seção será apresentada a metodologia utilizada para obtenção dos cristais do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$, bem como os equipamentos utilizados para a caracterização do material e os parâmetros para cada método de análise.

3.1 Síntese

A síntese do complexo de $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ foi realizada a partir do método de evaporação lenta do solvente. Foram utilizados dois compostos de partida a teofilina e cloreto de cobre di-hidratado, ambos adquiridos na *Sigma–Aldrich*, com pureza de $\leq 99\%$ e $\leq 97\%$, respectivamente, o solvente foi o etanol adquirido na Ciclo Farma, pureza de 99,5%.

Inicialmente foram feitas as medidas equimolares dos reagentes, dessa forma, foram utilizados teofilina 0,1 mol para 30mL de etanol, e 0,1 mol de cloreto de cobre di-hidratado para 30mL de etanol, na proporção equimolar de (2:1). As duas soluções foram agitadas magneticamente por 30 minutos separadamente, após isso foram colocadas em único béquer e mantidos em agitação por mais 2h30min. Por fim, a solução foi colocada para secar na Central Criogênica (CC) em uma estufa a 308 K para evaporação do solvente.

O processo de síntese foi realizado na Unidade de Preparação e Caracterização de Materiais (UPCM) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) – Campos Imperatriz, utilizando o Laboratório de Difração de Raios X (LDRX) e a sala da Central Criogênica (CC).

3.2 Difração de raios X

Os cristais do complexo de cobre (II) com teofilina foram submetidos a técnica de Difração de Raios X no pó, dessa forma os cristais foram pulverizados em um almofariz de ágata com pistilo e colocou-se os em um porta amostra de vidro.

Após a amostra ser preparada ela foi levada a um Difratorômetro da marca *PANanalytical* modelo *Emparean* (Figura 9) operando com radiação $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$), geometria de Bragg–Bretano e monocromador de grafite pirolítico. A análise foi realizada em temperatura ambiente (300K) utilizando passo angular de 0,02 com tempo de aquisição de 2 segundos por passo, no intervalo angular de (2θ) variando de 5° a 45° .

Com o difratograma obtido por meio da difração de raios X do material estudado, o método Rietveld foi aplicado com o auxílio do *software* GSAS–EXPGUI para o refinamento da estrutura cristalina do material [128].

Figura 9 - Difratômetro da PANalytical modelo Empyrean.



Fonte: Produzido pelo autor.

3.3 Análises térmicas

As propriedades térmicas do complexo de cobre (II) com teofilina, foram investigadas com as medidas de TG–DTA, as quais são realizadas simultaneamente, e DSC. As medidas foram realizadas no Laboratório de Análises Térmicas (LAT) na UPCM.

Para realização das medidas Calorimetria Diferencial foi utilizado um DSC–60 da *Shimadzu* (Figura 10), em que foi necessário de cerca de 4,0 mg da amostra, sob atmosfera de nitrogênio com vazão de 100 mL/min, com a razão de aquecimento de 10K/minuto, utilizando cadinho de alumínio aberto, em uma faixa de temperatura de 303 K a 773 K.

Figura 10 - Analisador térmico (DSC) marca Shimadzu modelo DSC-60.



Fonte: Produzido pelo autor.

Na medida de TG/DTA a amostra foi analisada de forma simultânea por meio de um analisador termogravimétrico da *Shimadzu* modelo DTG-60 (Figura 11), em atmosfera de nitrogênio com vazão de 100 mL/min, em uma faixa de temperatura de 303 K a 1173 K, com a razão de aquecimento de 10 K/minuto, utilizando cadinho de alumínio fechado com aproximadamente 4,0 mg de amostra.

Figura 11 - Analisador térmico (TG/DTA) marca Shimadzu modelo DTG-60.



Fonte: Produzido pelo autor.

3.4 UV-Vis

Para os estudos das propriedades ópticas, foram realizadas medidas de absorbância em um espectrofotômetro SHIMADZU UV/VIS/NIR/UV modelo UV-1900, como representado na Figura 12. As análises foram realizadas no intervalo compreendido de 190 a 1100 nm.

A preparação da amostra foi realizada com cinco miligramas do pó do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ dissolvidos em 1 mL de etanol, na sequência, havendo assim a solubilização do material. A solução foi colocada em uma cubeta de quartzo com intervalo de 2 nm/s e o solvente inserido em uma outra cubeta, com as mesmas características, para utilizá-la como referência. A medida foi efetuada no Laboratório de Síntese e Caracterizações de Materiais Farmacêuticos (LABFARMA) da UPCM.

Figura 12 - Espectrofotômetro SHIMADZU UV/VIS/NIR/UV modelo UV-1900.



Fonte: Produzido pelo autor.

3.5 Cálculos DFT

Os cálculos foram realizados com o *software* Gaussian 16 [129] a partir dos CIFs (do inglês *crystal information file*) de códigos de referência 1106061 (teofilina) [130] e 1101052 ($[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$) [23], obtidos a partir dos dados da *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC). O funcional DFT PBE1PBE [122] foi empregado, que já é bastante utilizado no estudo de complexos de coordenação e fornece resultados com boa concordância

com resultados experimentais [131,132]. O conjunto de função de base 6-311 ++ G (d,p) foi empregado com o funcional PBE1PBE para os átomos de C, N, H, O e Cl, enquanto que para o átomo de cobre foi aplicado o pseudopotencial Stuttgart–Dresden (SDD) e o conjunto de função de base para os seus elétrons de valência [133,134]. O efeito de solvatação foi considerando o formalismo de equação integral do modelo contínuo polarizável (IEFPCM do inglês *integral equation formalism of the polarizable continuum model*) utilizando etanol e a condição de vácuo também foi levado em conta.

A distribuição espacial e valores energéticos dos orbitais moleculares de fronteira, HOMO (do inglês *highest occupied molecular orbital*) e LUMO (do inglês *lowest unoccupied molecular orbital*), foram identificados para o complexo [Cu(teofilina)(H₂O)₂Cl₂] e para molécula de teofilina. Com isso os índices de reatividade global foram calculados utilizando as Equações de (20) a (27).

$$\text{HLG} = \text{LUMO} - \text{HOMO} \quad (20)$$

$$\text{IP} = -\text{HOMO} \quad (21)$$

$$\text{EA} = -\text{LUMO} \quad (22)$$

$$\chi = -\frac{1}{2}(\text{LUMO} + \text{HOMO}) \quad (23)$$

$$\mu = \frac{1}{2}(\text{LUMO} + \text{HOMO}) \quad (24)$$

$$\eta = \frac{1}{2}(\text{LUMO} - \text{HOMO}) \quad (25)$$

$$\varsigma = \frac{1}{2\eta} \quad (26)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (27)$$

Onde HLG: *gap* HOMO-LUMO; IP: potencial de ionização; EA: afinidade eletrônica; χ : eletronegatividade; μ : potencial química; η : dureza química; ς : suavidade; ω : índice de eletrofilicidade.

O cálculo dos parâmetros termodinâmicos: variação da energia livre de Gibbs ΔG^{298} , variação da entalpia ΔH e variação de energia eletrônica total corrigida com energia vibracional de ponto zero ΔE_{ZPVE} foi feito seguindo as Equações de (28) a (30).

$$\Delta G^{298} = G_{\text{Complexo}} - (G_{\text{Teofilina}} + G_{\text{Cu}} + 2. G_{\text{Cl}} + 2. G_{\text{Água}}) \quad (28)$$

$$\Delta H = H_{\text{Complexo}} - (H_{\text{Teofilina}} + H_{\text{Cu}} + 2. H_{\text{Cl}} + 2. H_{\text{Água}}) \quad (29)$$

$$\Delta E_{ZPVE} = E_{\text{Complexo}} - (E_{\text{Teofilina}} + E_{\text{Cu}} + 2. E_{\text{Cl}} + 2. E_{\text{Água}}) \quad (30)$$

Onde: $G_{Complexo}$, $G_{Teofilina}$, G_{Cu} , G_{Cl} e $G_{Água}$ são a energia livre de Gibbs do complexo, teofilina, cobre, cloro e da água, respectivamente; $H_{Complexo}$, $H_{Teofilina}$, H_{Cu} , H_{Cl} e $H_{Água}$ são a entalpia do complexo, teofilina, cobre, cloro e água, respectivamente; $E_{Complexo}$, $E_{Teofilina}$, E_{Cu} , E_{Cl} e $E_{Água}$ são energia eletrônica total corrigida com energia vibracional de ponto zero do complexo, teofilina, cobre, cloro e da água, respectivamente.

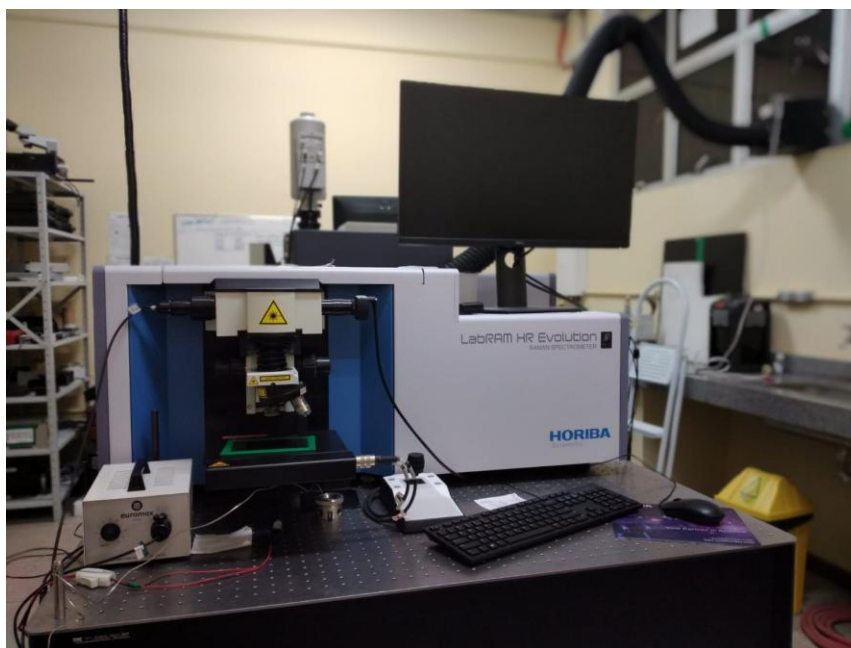
Os arquivos de saída do cálculo computacional foram tratados com o *software* de interface gráfica *ChemCraft*, com a confirmação da inexistência de frequências negativas, constatando o ponto de menor potencial de energia. Os modos vibracionais calculados foram interpretados com o auxílio do programa livre *vibAnalysis* [135], na qual usar o método de regressão Bayesiana para determinar a distribuição de energia potencial dos modos vibracionais [136]. Os espectros calculados foram corrigidos por um fator de escala correspondente a 0,9594 [137]. Os valores de potencial eletrostático foram calculados usando o pacote de software Multiwfn [138].

3.6 Espectroscopia Raman

A espectroscopia Raman foi um dos métodos empregados para caracterização de espectroscopia vibracional do complexo $[Cu(\text{teofilina})(H_2O)_2Cl_2]$, a amostra analisada estava na forma de pó. As medidas foram realizadas em espectrômetro LabRam Evolution da Horiba, apresentado na Figura 13, este está equipado com um dispositivo de carga acoplada (CCD, do inglês *charge-coupled device*) refrigerado com base em um dispositivo resfriado por Peltier-cooled. Um *laser* He – Ne, com $\lambda = 633 \text{ nm}$, potência de 5%, foi utilizado, a resolução espectral é de 4 cm^{-1} e de 5 acumulações para a região entre 30 e 1800 cm^{-1} e 4 acumulações para a região de 2800 a 3600 cm^{-1} .

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

Figura 13 - Espectrômetro Raman LabRam HR Evolution.



3.7 Espectroscopia no Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

A espectroscopia no Infravermelho por transformada da Fourier, técnica complementar ao a espectroscopia *Raman*, utilizadas para determinação e classificação de bandas vibracionais dos grupos funcionais presentes no material em estudo. Com fonte de radiação na região do infravermelho foi utilizado um FT-IR Vertex 70v, da Bruker (Figura 14), utilizando três fontes de excitação e detector InGaAs; e DLaTGS, em uma média de 32 varreduras, com resolução espectral de 4 cm^{-1} .

A medida foi realizada no Laboratório de Espectroscopia Óptica e Fototérmica (LEOF) na Unidade de Preparação e Caracterização de Materiais (UPCM). Para as análises foi empregada a técnica de pastilhas de KBr, em que as pastilhas foram preparadas com composição percentual de 99% de KBr e 1% de amostra, na qual foram prensadas com 8 toneladas durante um tempo médio de 30 segundos.

Figura 14 – Espectrômetro FT-IR marca Bruker modelo Vertex 70V.



Fonte: Produzida pelo autor.

3.8 Ensaio de viabilidade celular

As linhagens celulares tumorais humanas PC-3 (próstata), MDA-MB-231 (mama) e HCT-116 (colorretal) e uma linha não tumoral humana GM07429A (fibroblasto pulmonar) foram usadas para o estudo de viabilidade celular do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$. Cada linha celular foi cultivada em Meio Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) (Gibco) suplementado com 10% de soro fetal bovino, 1% de antibiótico e antimicótico (10.000 unidades/mL de penicilina, 10.000 $\mu\text{g/mL}$ de estreptomicina e 25 $\mu\text{g/mL}$ de Anfotericina B) (Gibco) a 37°C em uma atmosfera de 5% de CO_2 .

Placas de poços de células (1x10⁴ células em 100 μL /poço) foram utilizadas para cada uma das linhas celulares fossem cultivadas. Depois de 24h, as células foram tratadas com o complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$, nas concentrações de 3, 15 e 50 μM (100 μL por poço) e cisplatina (5mM), por 24h. O ensaio de citotoxicidade foi realizado adicionando 10 μL de MTT (brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio) para cada poço após o tempos de exposição. As células foram incubadas em uma câmara de CO_2 por 3 h com proteção contra a luz. Após o período de formação dos cristais, o meio com MTT foi removido, e 100 μL de álcool etílico P.A foram adicionados.

A reação de cristalização foi lida usando um espectrofotômetro (*Epoch, Biotek Industries, Highland Park, EUA*) a 570 nm. A concentração da droga necessária para inibir o

crescimento de 50% das células cancerígenas (IC_{50}) foi obtida por regressão não linear. O índice de seletividade ($SI = IC_{50}$ linha celular sadia / IC_{50} linhas celulares neoplásicas) do complexo $[Cu(\text{teofilina})(H_2O)_2Cl_2]$ foi calculado para comparar a resposta da linha celular normal às linhagens celulares cancerígenas. $SI > 1$ indica que o complexo tem seletividade contra células cancerígenas em comparação com células saudáveis *in vitro* [139].

A análise foi realizada no laboratório de Fisiopatologia e Investigação Terapêutica (LaFIT) da UFMA do Programa de Pós-graduação em Saúde e Tecnologia do Centro de Ciências de Imperatriz – CCIM.

3.9 Docking molecular

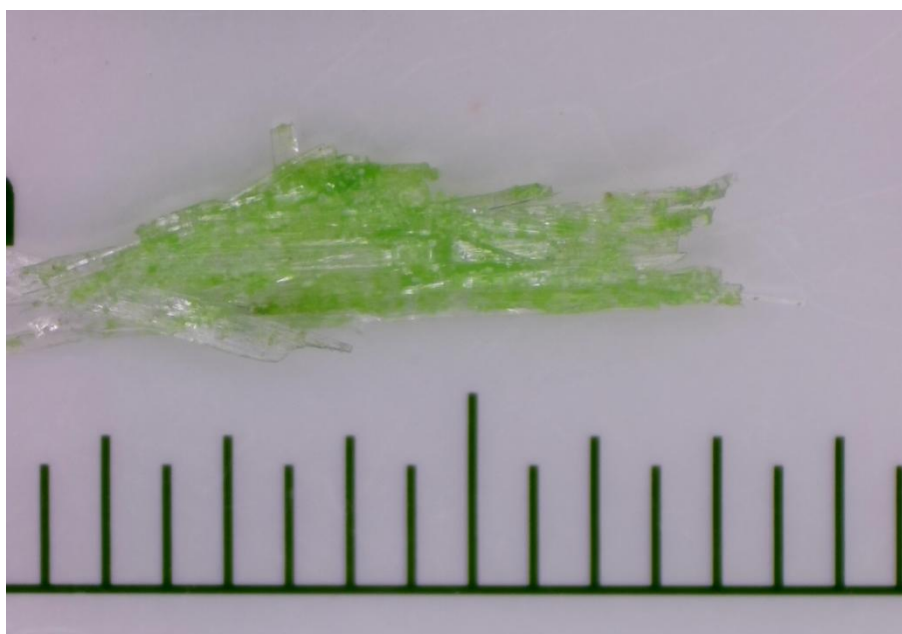
O ensaio de *docking* molecular do complexo $[Cu(\text{teofilina})(H_2O)_2Cl_2]$ com as macromoléculas do DNA e BSA foi realizado utilizando o programa AutoDock Tools (versão 1.5.7) [140]. As coordenadas estruturais tridimensionais do dodecâmero do DNA e da albumina sérica bovina (BSA do inglês *bovine serum albumin*) foram obtidas no *Protein Data Bank* (PDB), PDB ID: 1BNA e 4F5S, respectivamente [141,142]. A estrutura do complexo otimizada foi obtida por meio dos cálculos de DFT conforme a metodologia mencionada na seção 3.5 para ser utilizada no formato PDB. A estrutura da proteína foi preparada excluindo heteroátomos e moléculas de água, bem como adicionando cargas de Kollman e hidrogênios polares, com isso os arquivos PDBQT das macromoléculas e do complexo foram elaboradas. Para o encaixe do DNA e BSA uma caixa de grade foi construída para abranger toda a estrutura dos alvos. Na direção $x \times y \times z$ as dimensões de $60 \times 60 \times 60 \text{ \AA}^3$ e um espaçamento de grade de $0,375 \text{ \AA}$ para o DNA e $80 \times 80 \times 80$ e um espaçamento de grade de $0,714 \text{ \AA}$ para o BSA foi tomado. O algoritmo genético Lamarckiano (LGA) foi empregado para avaliação de acoplamento dos compostos mais ativos com 100 execuções [143]. A constante de inibição (K_i), energia livre de ligação, energia total estimada de $vdW + H_{bond} + desolv$ e os parâmetros totais de energia intermolecular foram calculados para avaliar a ligação favorável do complexo com os alvos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Difração de Raios X (DRX) e Refinamento pelo Método Rietveld

Os cristais do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ foram obtidos em 8 dias, sob temperatura controlada de 35°C em solução de pH 3. A obtenção dos mesmos pode ser considerada de alta complexidade, pois a partir da mesma síntese são obtidos cristais do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})_2\text{Cl}_2]$, foi observado que o processo de obtenção do mesmo é predominante com relação aos cristais do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$, pois na maioria das sínteses realizadas não houve a formação dos cristais do complexo de interesse nesse estudo. Na Figura 15 está disposta a imagem do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$, em que é possível observar seu crescimento ocorrem em formato de agulha.

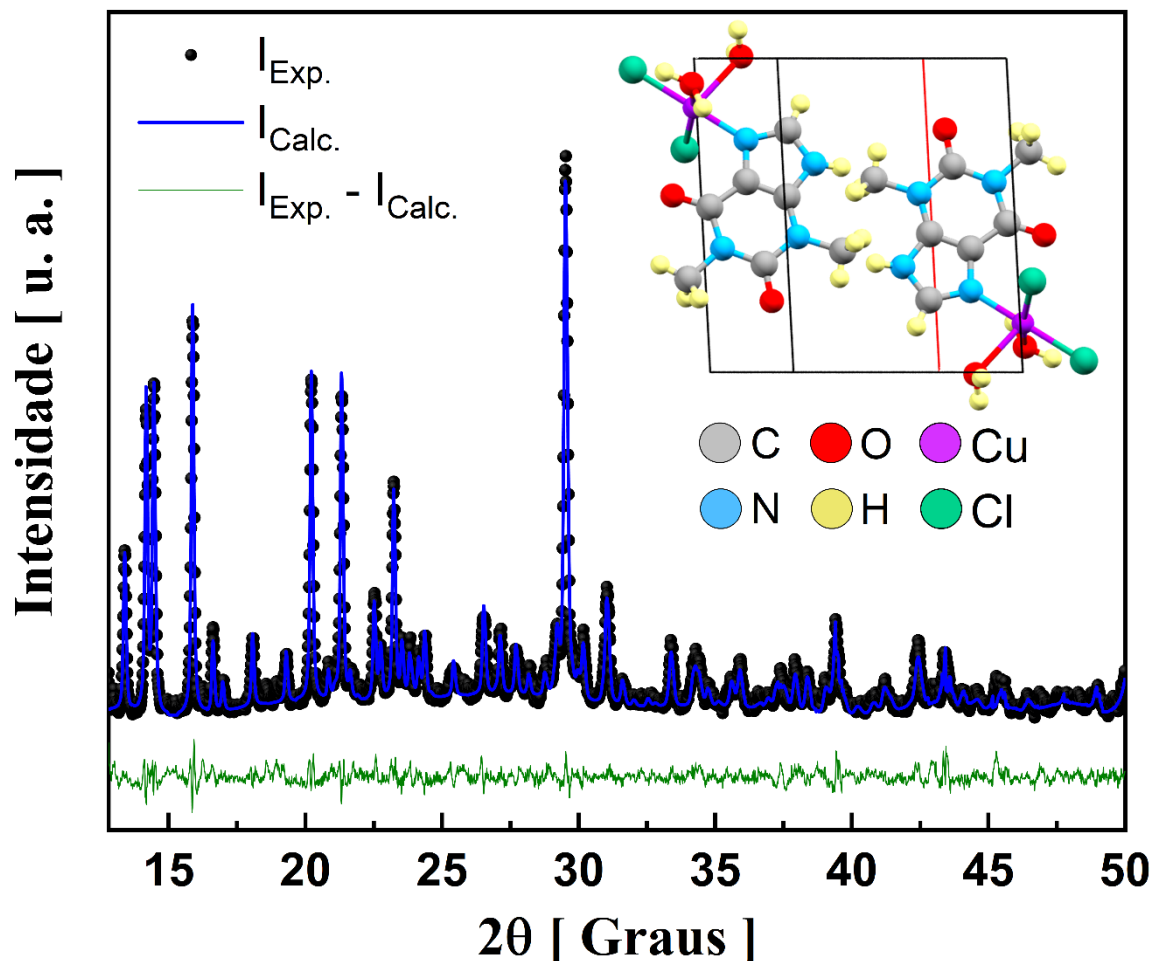
Figura 15 - Cristal do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$.



Fonte: Produzida pelo autor.

A estrutura do cristal do complexo estudado foi caracterizada por meio de difração de raios X no pó do material, os dados obtidos foram refinados pelo método Rietveld conforme mostrado na Figura 16, onde se comparou o difratograma experimental (pontos), com o teórico (linha vermelha) obtidos a partir de dados reportados na literatura. Dessa forma, é verificada que há pequenas diferença entre ambos os difratogramas como é observado pela linha de $I_{\text{Exp}} - I_{\text{Calc}}$ (linha verde).

Figura 16 - Difratoograma de raios X refinado pelo método Rietveld para o cristal de $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$.



Fonte: Produzida pelo autor.

De acordo com o difratograma refinado pelo método Rietveld, é possível afirmar que em temperatura ambiente (298K) a amostra cristalizou em sistema triclinico com grupo espacial $P\bar{1}$ com duas moléculas por célula unitária ($Z=2$), com os seguintes parâmetros de rede, $a = 9,926(5) \text{ \AA}$, $b = 9,991(5) \text{ \AA}$ e $c = 7,478(4) \text{ \AA}$ e angulares $\alpha = 123,1(4)^\circ$, $\beta = 94,4(4)^\circ$ e $\gamma = 83,8(5)^\circ$. Os dados são semelhantes aos obtidos por Cingi. M. B *et al*, 1979 [23].

Os dados os quais conferem confiabilidade do refinamento são de $R_{wp} = 8,70\%$, $R_p = 6,09\%$ e $S = 1,81$. Estes dados demonstram boa concordância entre as intensidades observadas do material estudado com o material de referência, bem como boa qualidade no refinamento dos dados. A diferença percentual entre o complexo estudado e a literatura são inferiores a 1%, o que está dentro dos padrões exigidos, na Tabela 3 estão os dados de comparação entre o refinamento e os reportados na literatura.

Tabela 3 - Dados cristalográficos do complexo [Cu(teofilina)(H₂O)₂Cl₂].

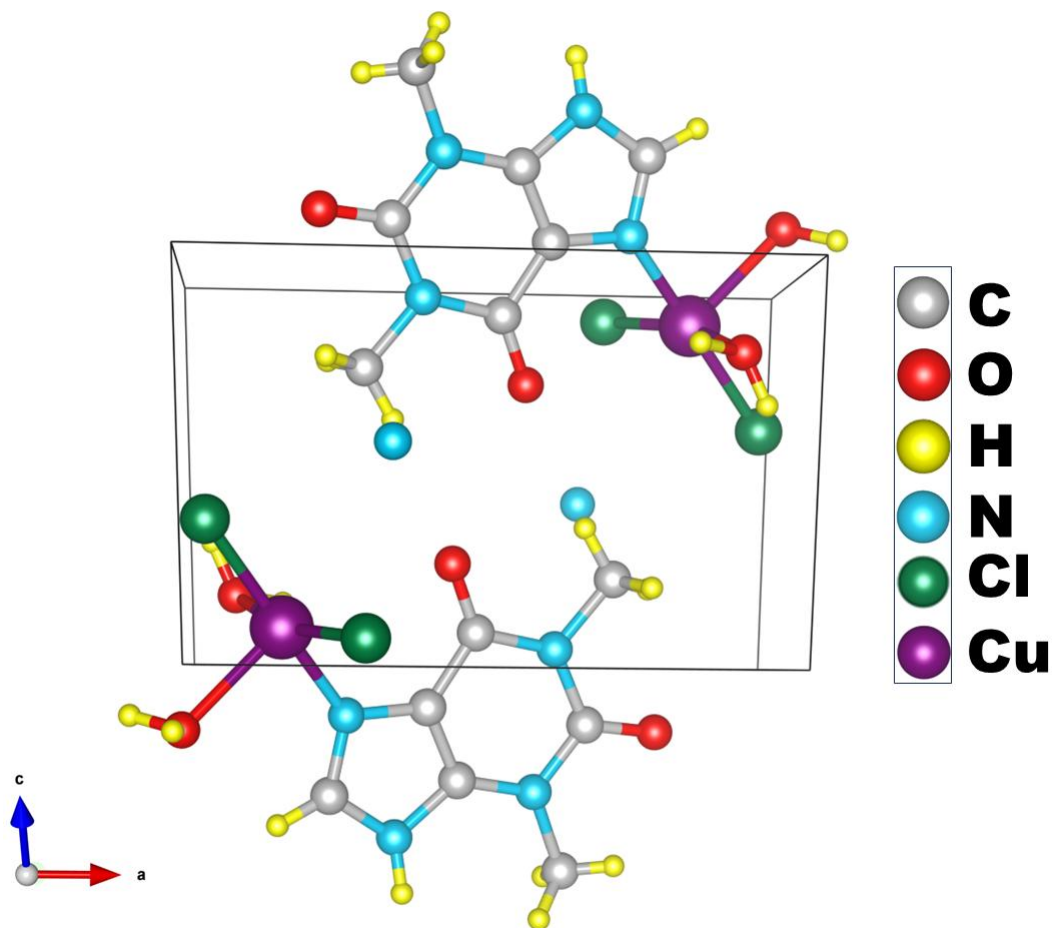
Dados cristalográficos	Valores de literatura [23]	Valores de estudo
Sistema Cristalino	Triclínico $\alpha \neq \beta \neq \gamma$	Triclínico $\alpha \neq \beta \neq \gamma$
Grupo Espacial	$P\bar{1} (C_i^1)$	$P\bar{1} (C_i^1)$
Parâmetros de Rede	$a = 9,930(8) \text{ \AA}$ $b = 9,987(8) \text{ \AA}$ $c = 7,483(6) \text{ \AA}$	$a = 9,926(5) \text{ \AA}$ $b = 9,991(5) \text{ \AA}$ $c = 7,478(4) \text{ \AA}$
Ângulos	$\alpha = 123,2(1)^\circ$ $\beta = 94,5(1)^\circ$ $\gamma = 83,9(1)^\circ$	$\alpha = 123,1(4)^\circ$ $\beta = 94,4(4)^\circ$ $\gamma = 83,8(5)^\circ$
Número de moléculas por célula unitária	Z=2	Z=2
Volume	617(1) Å ³	617,2(3) Å ³

Fonte: Produzida pelo autor.

Por meio do refinamento Rietveld verificou-se a estrutura da célula unitária para os cristais do complexo [Cu(teofilina)(H₂O)₂Cl₂] com sistema cristalino triclínico mostrado ao longo do eixo *a* na Figura 17. A célula unitária é composta por dois átomos de cobre, quatro de cloro, duas moléculas de teofilina e quatro moléculas de água, as quais se repetem ao longo de toda estrutura cristalina formando ligações de hidrogênio entre as moléculas do cristal.

O íon do Cu²⁺ é penta coordenado, em que a esfera de coordenação é formada por uma molécula de teofilina, dois átomos de cloro e duas moléculas de água. É importante ressaltar que a ligação com a molécula de teofilina acontece por meio de um átomo de nitrogênio (N).

Figura 17 - Célula unitária do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$.



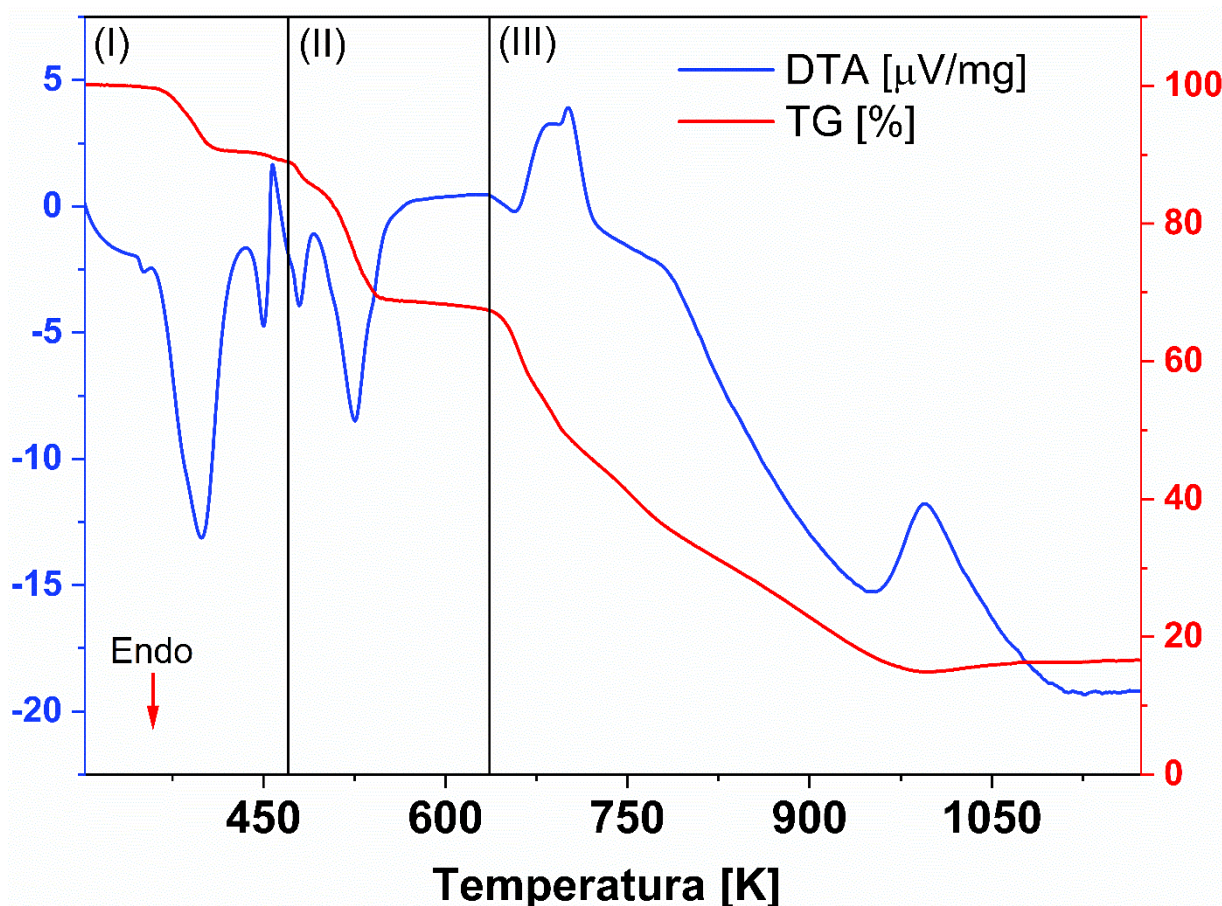
Fonte: Produzida pelo autor.

4.2 Análises térmicas (TG – DTA e DSC)

Estudos térmicos foram realizados no complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ os quais podem fornecer informações sobre propriedades térmicas ao seu respeito, que são relevantes quanto a observação da sua aplicação. A Figura 18 e Figura 19 exibem as curvas de TG-DTA (303 K a 1173 K) e DSC (303 K a 773 K), respectivamente.

As curvas de TG-DTA são divididas em três regiões para a melhor compreensão dos eventos observados, os quais serão discutidos a seguir. A primeira região é relativa às perdas das duas moléculas de água que fazem parte da esfera de coordenação além de um pico exotérmico. A degradação mencionada ocorreu em duas etapas de 358K a 418K e de 433K a 454K, que correspondeu a perda de cerca de 10% da massa, que corresponde as duas moléculas de água do complexo.

Figura 18 - Curvas TG-DTA do complexo [Cu(teofilina)(H₂O)₂Cl₂].



Fonte: Produzida pelo autor.

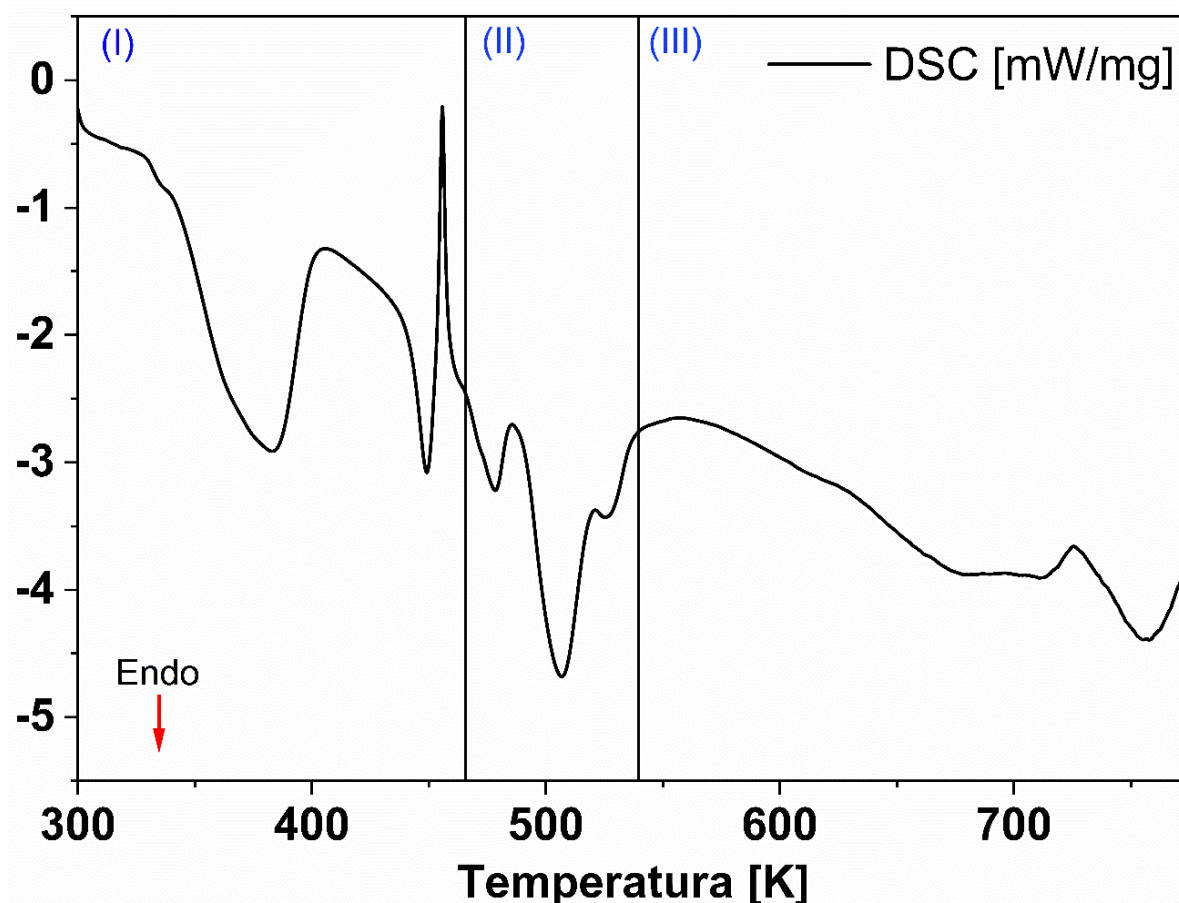
Na curva de DTA os picos endotérmicos em 399K e 450K são correspondentes às perdas dessas moléculas de água. Após a decomposição de água ocorre um evento exotérmico com início em 455K e finaliza em 468K e ponto máximo em 457K, o qual pode ser atribuído a recristalização. No entanto, para confirmação disso será necessária a realização de DRX em função da temperatura.

A região (II) trata-se da decomposição parcial dos compostos orgânicos presentes no complexo, os quais fazem parte da molécula de teofilina, a qual ocorre de 470 K a 570K, com perdas de aproximadamente 20% da massa do complexo. A perda de massa é relacionada a dois eventos endotérmicos na curva de DTA, em que um se inicia em 470K a 488K e o outro de 494K a 570K.

Na terceira região, a TG está relacionada à decomposição do restante da molécula de teofilina, a qual ocorre de 635K a 988K, em que ocorreu a perda de cerca de 53% da massa do complexo, e esses são atribuídos aos picos endotérmicos no DTA, os picos exotérmicos podem estar relacionados à formação parcial de óxido do íon metálico. Ao final do processo foi

identificado massa residual de 15,45% a qual é relacionada ao átomo de cobre presente no complexo em estudo. Todos eventos térmicos observados nas curvas do TG-DTA são mostrados na Tabela 4.

Figura 19 - Curvas de DSC do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$.



Fonte: Produzida pelo autor.

As curvas de DSC apresentam boa concordância com os eventos presentes nas medidas de DTA. Na região (I) foram observados dois eventos endotérmicos na região de degradação das moléculas de água de coordenação um de 337K a 404K com pico em 384K o outro de 408K a 454K com ponto máximo em 449K. Ainda na primeira região foi observado um evento exotérmico de 454K a 465K com pico em 456K.

A entalpia de desidratação do complexo, caracterizado pelos dois picos endotérmicos iniciais, é de 179 kJ/mol. A desidratação de cada molécula de água do complexo de $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ requer 89,5 kJ/mol, isso representa cerca duas vezes mais que o calor de vaporização da água (aproximadamente 40 kJ/mol) [144,145]. Essa diferença de energia de 49,5 kJ/mol entre a vaporização da água e a desidratação de uma molécula de água

no complexo deve estar relacionada às interações intermoleculares de água na rede cristalina, bem como ao fato dessas moléculas estarem na esfera de coordenação do complexo.

Na segunda região, onde se inicia a decomposição parcial dos compostos orgânicos, foram encontrados três eventos endotérmicos. Esses eventos ocorrem de 466K a 484K, 487K a 521K e de 522K a 538K com picos em 478K, 507K e 527K respectivamente. A região (III), onde ocorre a decomposição final dos compostos orgânicos e cloros, foi observado um evento endotérmico de 561K a 612K e outro exotérmico de 712K a 753K com pico em 725K, o qual pode ser relacionado a uma formação de um óxido do íon metálico.

A partir das análises térmicas, foi possível observar que o complexo [Cu(teofilina)(H₂O)₂Cl₂] apresenta estabilidade térmica até cerca de 358K. A partir do momento em que as moléculas de água, que estão localizadas na esfera de coordenação, são desintegradas, ou seja, o complexo sofre desidratação iniciasse a decomposição do material parcial (T>470K). A decomposição completa dos compostos orgânicos ocorre depois de 635K, de forma que acima de 988K manteve-se apenas massa residual do íon Cu²⁺ esse padrão de comportamento térmico é observado em outros complexos semelhante [132,146].

Tabela 4 – Eventos de fragmentação do complexo [Cu(teofilina)(H₂O)₂Cl₂] observados na análise de TG-DTA.

Molécula	Estágios	Faixas de temperatura [K]	DTA	TG (%)		
			Temperatura [K]	Perda de massa (%)	Perda de massa (mg)	Massa molar (g/mol) “Exp” *Cal*
2·H ₂ O	I	358-458	399 (↓) 450 (↓) 458 (↑)	9,69	0,394	“34,18” *32,00*
C ₇ H ₈ N ₄ O ₂	II	458-635	481 (↓)	21,61	0,877	“76,24” *180,16*
C ₇ H ₈ N ₄ O ₂ Cl ₂	III	635-1173	525 (↓) 657 (↓) 702 (↑) 952 (↓)	52,36	2,126	“184,74” *251,00*
Peso molecular total						“352,83” *350,50*

↓: Endotérmico; ↑: Exotérmico.

Fonte: Produzida pelo autor.

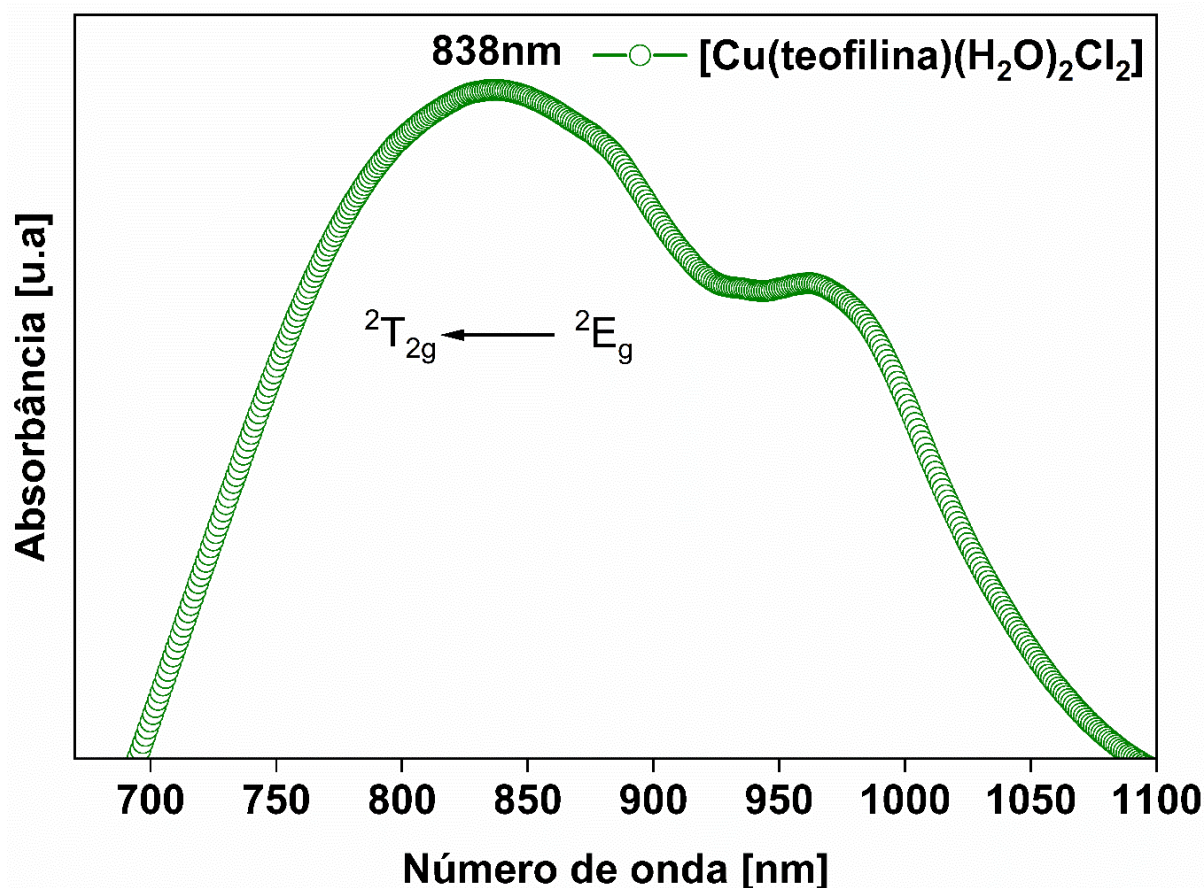
4.3 UV – Vis

A análise de espectroscopia no ultravioleta-visível, é realizada em complexos de coordenação com o intuito de observar transições eletrônicas que podem ocorrer em um material, em especial, por elétrons presentes nos orbitais *d*. O espectro eletrônico de absorção na região ultravioleta - visível fornece informações a respeito da influência ligante sobre os orbitais *d* do metal, magnitude do parâmetro de campo ligante octaédrico (Δ_o) e estado de oxidação do metal. Dessa forma, este estudo também está relacionado a complexação do material, uma vez que comprimento de onda de absorção define Δ_o , assim como a coloração da solução a qual é um indicativo da influência do ligante sobre o metal.

O espectro de absorção ótica do complexo em estudo é apresentado na Figura 20, em que uma banda é evidenciada em 838nm em decorrência da transição $^2T_{2g} \leftarrow ^2E_g$. Esta banda pode ser atribuída ao íon metálico de Cu^{2+} . O cobre é um metal de transição, por consequência localizado no bloco *d* da Tabela Periódica, ele pode ser encontrado em três estados de oxidação +1, +2 e +3, em síntese de cristais é mais comum que sejam utilizados nos estados +1 e +2. O Cu^{1+} tem distribuição eletrônica $[Ar]3d^{10}$, dessa forma apresenta os orbitais *eg* e *t_{2g}* completamente preenchidos e consequentemente não apresenta transições do tipo *d-d*. As transições nos orbitais são responsáveis pela coloração das soluções, portanto na ausência dessas transições tem-se soluções incolores[147].

O Cu^{2+} , apresenta distribuição $[Ar]3d^9$ com os orbitais *t_{2g}* completamente preenchidos e os *eg* semipreenchidos, o que permite que ocorram uma transição do tipo *d-d*, como no complexo estudado no presente trabalho. O complexo de geometria piramidal quadrática com forte distorção tetraédrica tem coloração verde devido aos ligantes que coordenam o metal (teofilina, água e cloro) e a ocorrência de uma transição do tipo *d-d* no centro metálico.

Figura 20 - Espectro de absorção do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$.



Fonte: Produzida pelo autor.

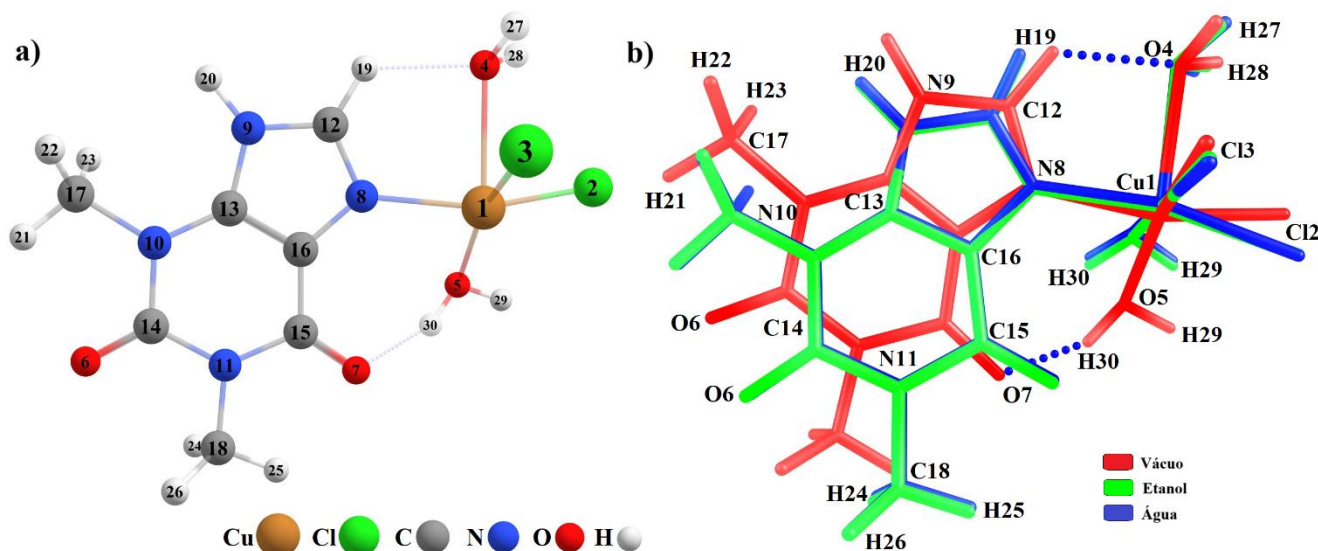
4.4 Estudo DFT

A geometria otimizada do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ obtida sob a condição de vácuo e solvatação em etanol e água, a partir de cálculos DFT. A comparação das geometrias obtidas no vácuo e em etanol e água é apresentada na Figura 21. Com base na otimização de geometria do complexo, foi possível analisar os comprimentos de ligação (Å) e ângulos de ligação ($^\circ$) calculados frente aos dados experimentais disponíveis na literatura. Na Tabela 5 são destacados os comprimentos e ângulos de ligação na esfera de coordenação do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$.

De maneira geral, os dados calculados em etanol e água, tanto os comprimentos de ligação quanto os ângulos de ligação, mostraram boa correlação com os dados experimentais e isso é confirmado a partir dos valores de RMSD apresentados na Tabela 5. No cálculo realizado sob a condição de vácuo é observada demasiada diferença na disposição espacial do complexo

como pode ser observado na Figura 21 b), contudo isso não resultou em diferenças significantes nos comprimentos e ângulos de ligação mostrado na Tabela 5.

Figura 21 – Geometria otimizada do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$, a) no vácuo e b) no vácuo (estrutura em vermelho), etanol (estrutura em verde) e água (estrutura em azul).



Fonte: Produzida pelo autor.

Nos cálculos realizados sob vácuo nota-se que existe aproximação de H19 com O4 em que a distância passa a ser 1,99 Å enquanto nos solventes a distância entre eles é 2,52 Å, isso também ocorre com H30 e O7 que a distância é 1,76 Å já em etanol e água são 3,31 Å e 3,35 Å, respectivamente. Isso sugere a formação das interações por ligação de hidrogênio $\text{H19} \cdots \text{O4}$ e $\text{H30} \cdots \text{O7}$, demonstrando dessa forma os efeitos de solvatação sobre o complexo [148].

Tabela 5 – Parâmetros geométricos do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ e o valor de RMSD.

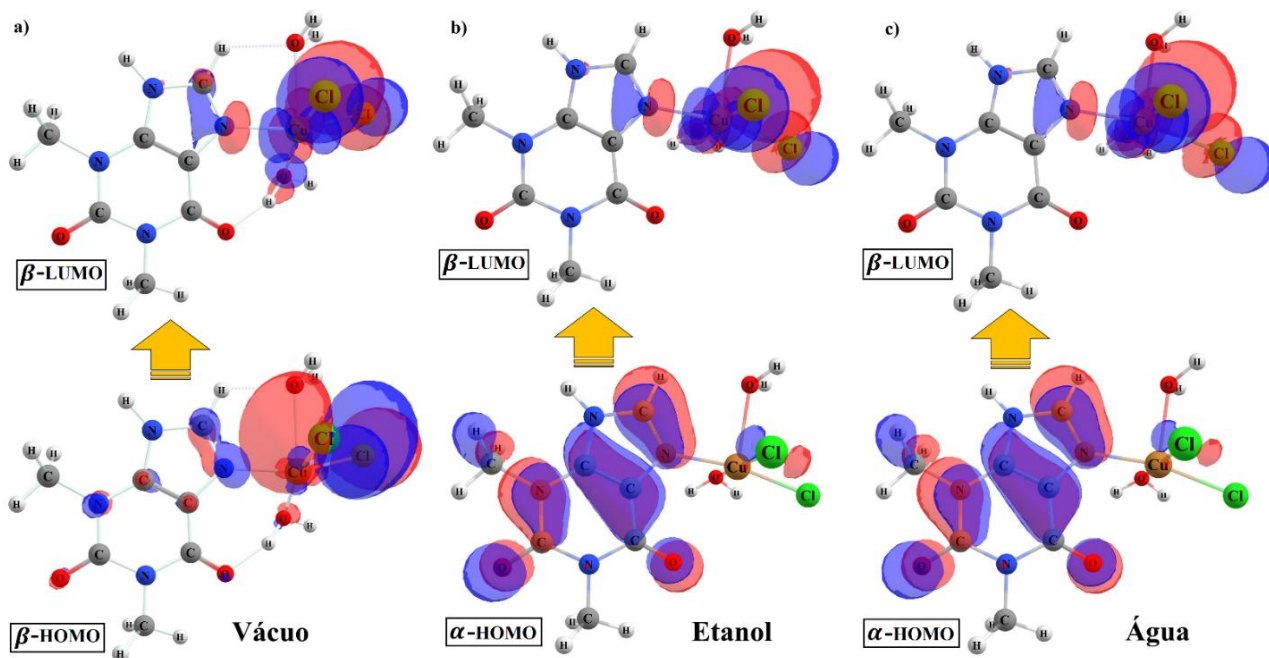
Comprimento de ligação [Å]								
Tipo de ligação	de Exp [23]	Etanol	Água	Vácuo	RMSD Etanol	RMSD Água	RMSD Vácuo	
Cu–N8	1,98	2,00	2,00	2,05	0,012	0,012	0,034	
Cu–O5	2,02	2,09	2,09	2,05	0,035	0,035	0,015	
Cu–Cl2	2,27	2,27	2,27	2,21	0,004	0,001	0,030	
Cu–Cl3	2,29	2,27	2,27	2,22	0,008	0,008	0,033	
Cu–O4	2,29	2,34	2,33	2,35	0,027	0,021	0,032	
Ângulo de ligação [°]	de Exp [23]	Etanol	Água	Vácuo	RMSD Etanol	RMSD Água	RMSD Vácuo	
N8–Cu–O5	88,0	86,7	86,7	87,6	0,030	0,030	0,032	
N8–Cu–Cl3	91,5	92,0	92,0	92,5	0,014	0,015	0,040	
Cl3–Cu–Cl2	92,5	96,3	96,1	101,8	0,047	0,045	0,103	

Cl1-Cu-O5	87,3	84,4	84,5	89,0	0,038	0,038	0,032
Cl3-Cu-O5	163,3	177,4	177,6	152,2	0,129	0,130	0,110
N8-Cu-Cl2	175,1	167,3	166,3	154,6	0,068	0,076	0,110
O4-Cu-N8	85,5	89,1	89,0	84,2	0,064	0,059	0,037
O4-Cu-O5	93,3	90,5	86,8	134,0	0,039	0,071	0,475
O4-Cu-Cl2	96,3	100,4	100,8	80,0	0,062	0,069	0,219
O4-Cu-Cl3	103,0	91,7	95,2	73,3	0,141	0,096	0,398
C12-N8-Cu	130,5	128,6	128,7	119,1	0,018	0,018	0,085
C16-N8-Cu	124,9	124,7	124,6	132,9	0,010	0,010	0,078

Fonte: Produzida pelo autor.

Os valores de energia dos orbitais moleculares HOMO (orbital molecular ocupado de maior energia) e LUMO (orbital molecular desocupado de menor energia) foram obtidos para o complexo e para a molécula de teofilina, e a partir deles foram calculados os índices de reatividade química do complexo em estudo e da teofilina. Nos índices de reatividade química foram avaliados *gap* HOMO-LUMO (HLG), potencial de ionização (IP), afinidade eletrônica (EA), eletronegatividade (χ), potencial químico (μ), dureza química(η), suavidade (ς) e índice de eletrofilicidade (ω) eles são trazidos na Tabela 6.

Figura 22 - Isosuperfícies dos orbitais moleculares de fronteira calculados em a) Vácuo, b) Etanol, c) Água do complexo [Cu(teofilina) (H₂O)₂Cl₂].



Fonte: Produzido pelo autor.

Os valores de energia dos orbitais moleculares de fronteira, HOMO e LUMO, são parâmetros importantes para compreender as interações intermoleculares. Na Figura 22, as isosuperfícies de HOMO e LUMO do complexo [Cu(teofilina)(H₂O)₂Cl₂], calculadas em

vácuo, etano e água, são exibidas. A isosuperfície de densidade de carga de α -HOMO está localizada especialmente na molécula de teofilina, enquanto o β -LUMO é observado na região mais próxima ao metal, assim como o β -HOMO. O *gap* HOMO-LUMO calculado em etanol, água e vácuo foram 3,83, 3,79 e 3,87 eV, respectivamente.

Para aplicações biológicas, o sistema deve apresentar boa capacidade de interação química, bem como apresentar estabilidade de forma com que a sua identidade e conformidade sejam asseguradas [149]. O *gap* HOMO-LUMO do complexo em todos os cálculos é ligeiramente superior ao da teofilina, o que lhes conferem estabilidade semelhantes, mas o complexo tem maior potencial de ionização e maior índice de afinidade eletrônica. Os índices citados estão relacionados a energia necessária para remover um elétron de um átomo e a energia consumida para ligar o elétron à camada externa do átomo, respectivamente.

Tabela 6 – Descritores de reatividade global do fármaco teofilina e do complexo [Cu(teofilina)(H₂O)₂Cl₂], calculado em etanol, água e vácuo.

Descritores químicos quânticos	Energia (eV) *eV ⁻¹ (Teofilina)	Energia (eV) *eV ⁻¹ [Cu(teofilina)(H ₂ O) ₂ Cl ₂] Etanol	Energia (eV) *eV ⁻¹ [Cu(teofilina)(H ₂ O) ₂ Cl ₂] Água	Energia (eV) *eV ⁻¹ [Cu(teofilina)(H ₂ O) ₂ Cl ₂] Vácuo
HOMO	- 5,62	- 7,02	-6,99	-7,08
LUMO	- 2,07	- 3,19	-3,20	-3,21
HLG	3,55	3,83	3,79	3,87
IP	5,62	7,02	6,99	7,08
EA	2,07	3,19	3,20	3,21
χ	3,85	5,102	5,10	5,15
μ	- 3,85	- 5,10	-5,10	-5,15
η	1,78	1,91	1,90	1,94
ς	0,28	0,26	0,26	0,26
ω	4,16	6,80	6,84	6,84

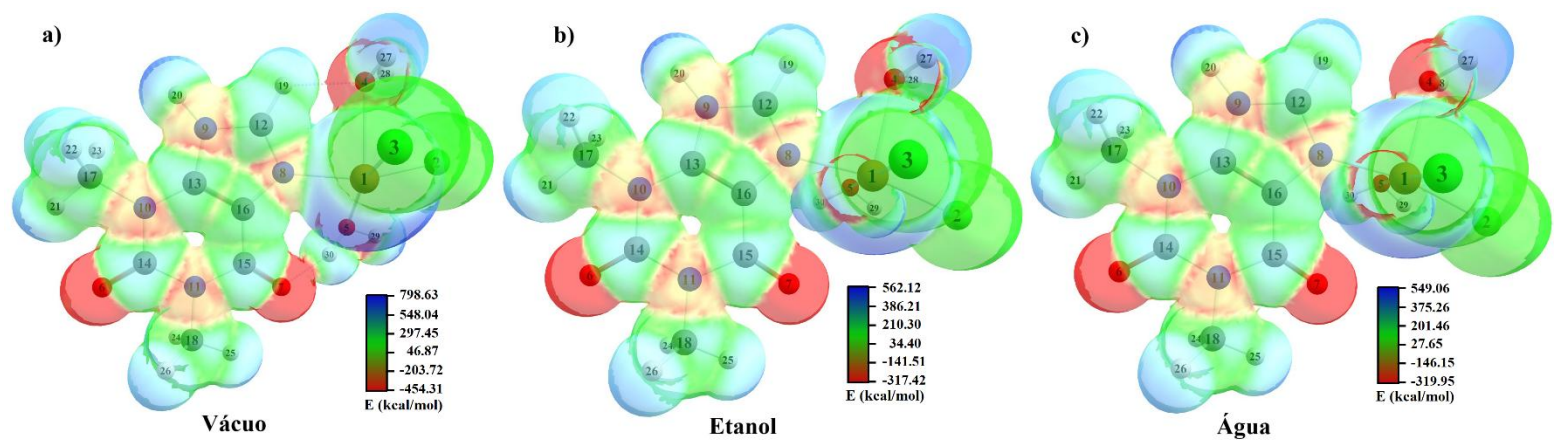
HLG: *gap* HOMO-LUMO; IP: potencial de ionização; EA: afinidade eletrônica; χ : eletronegatividade; μ : potencial químico; η : dureza química; ς : suavidade; ω : índice de eletrofilicidade.

Fonte: Produzida pelo autor.

O mapa de potencial eletrostático (MPE) foi calculado para realizar a análise de distribuição de cargas no complexo [Cu(teofilina)(H₂O)₂Cl₂]. Na Figura 23 são mostrados os MEPs, as cores frias (azul e verde) representam as regiões positivas ou nulas e as cores quentes

(vermelha e laranja) correspondem a regiões de cargas negativas. As regiões que envolvem átomos de oxigênio (nos grupos carbonila e nas moléculas de água) apresentam maior concentração de cargas negativas. Cabe destacar que nos mapas em água e etanol existem pequenas diferenças quanto a energia já os no vácuo há maior diferença energia com relação aos outros dois MEP.

Figura 23 - Mapa de potencial eletrostático do complexo [Cu(teofilina)(H₂O)₂Cl₂] calculados em a) Vácuo, b) Etanol e c) Água.



Fonte: Produzida pelo autor.

A partir desse mapeamento de densidade eletrônica são verificados os sítios de possíveis interações intermoleculares no complexo de coordenação e em interações com moléculas biológicas. Isso viabiliza uma análise aprofundada da forma que o complexo em estudo possa desempenhar um papel essencial em sistemas biológicos através de interações intermoleculares que podem ser estabelecidas com um alvo molecular.

A espontaneidade da formação do complexo foi avaliada por meio dos cálculos dos parâmetros termodinâmicos ΔG^{298} (Variação da energia livre de Gibbs), ΔH (Variação da entalpia) e ΔE_{ZPVE} (Variação de energia eletrônica total corrigida com energia vibracional de ponto zero). Os valores de parâmetros termodinâmicos são apresentados na Tabela 7, analisados sob efeito de solvatação (etanol e água) e sob a condição de vácuo.

Tabela 7 - Valores dos parâmetros termodinâmicos para o complexo [Cu(teofilina)(H₂O)₂Cl₂] calculados em etanol, água e vácuo.

Parâmetros	Etanol	Água	Vácuo
termodinâmicos	[kcal/mol]	[kcal/mol]	[kcal/mol]

ΔG^{298}	- 159,80	- 147,24	- 610,04
ΔH	- 202,93	- 189,81	- 658,78
ΔE_{ZPVE}	- 201,16	- 188,18	- 712,81

ΔG^{298} : Variação da energia livre de Gibbs; ΔH : Variação da entalpia; ΔE_{ZPVE} : Variação de energia eletrônica total corrigida com energia vibracional de ponto zero.

Fonte: Produzida pelo autor.

Os valores dos parâmetros termodinâmicos ΔG^{298} , ΔH e ΔE_{ZPVE} mostrados na Tabela 7, demonstram que a formação do complexo ocorre de maneira espontânea [150,151].

Dessa forma, a princípio notou-se que o complexo pode ter bom potencial de aplicações biológicas, especialmente como agente antitumoral. Uma vez que esse complexo tem *gap* de energia que lhe confere estabilidade para manter sua identidade e conformidade, bem como possíveis sítios de interação intermoleculares conforme observado no MPE, e bons índices de afinidade eletrônica e potencial de ionização que são importantes para indicar atividade biológica [152].

4.5 Espectroscopia vibracional

4.5.1 Teoria de grupos

A partir dos resultados de DRX e refinamento Rietveld tem-se que o complexo [Cu(teofilina) 2(H₂O) Cl₂] possui 30 átomos no sistema cristalino triclinico com grupo espacial $P\bar{1}$ (C_i^1), ou seja, contém duas fórmulas por célula unitária, totalizando 60 átomos. Dessa forma, o sistema cristalino do complexo dispõe de 180 graus de liberdade, com base na teoria de grupos [153], pode ser decomposto nas seguintes representações irredutíveis associadas ao grupo de fator C_i , $\Gamma = 3A_g + 3A_u$. Cada par de átomos ocupa a simetria do sítio C_i dentro da célula primitiva, totalizando 30 sítios ocupados. Os modos normais de vibração são distribuídos como, $\Gamma_{Total} = 90A_g + 90A_u$, sendo $\Gamma_{acústico} = 3A_u$ e $\Gamma_{óptico} = 90A_g + 87A_u$. Os modos A_g e A_u são as representações irredutíveis associadas aos modos ativos para a atividade Raman e IR, respectivamente.

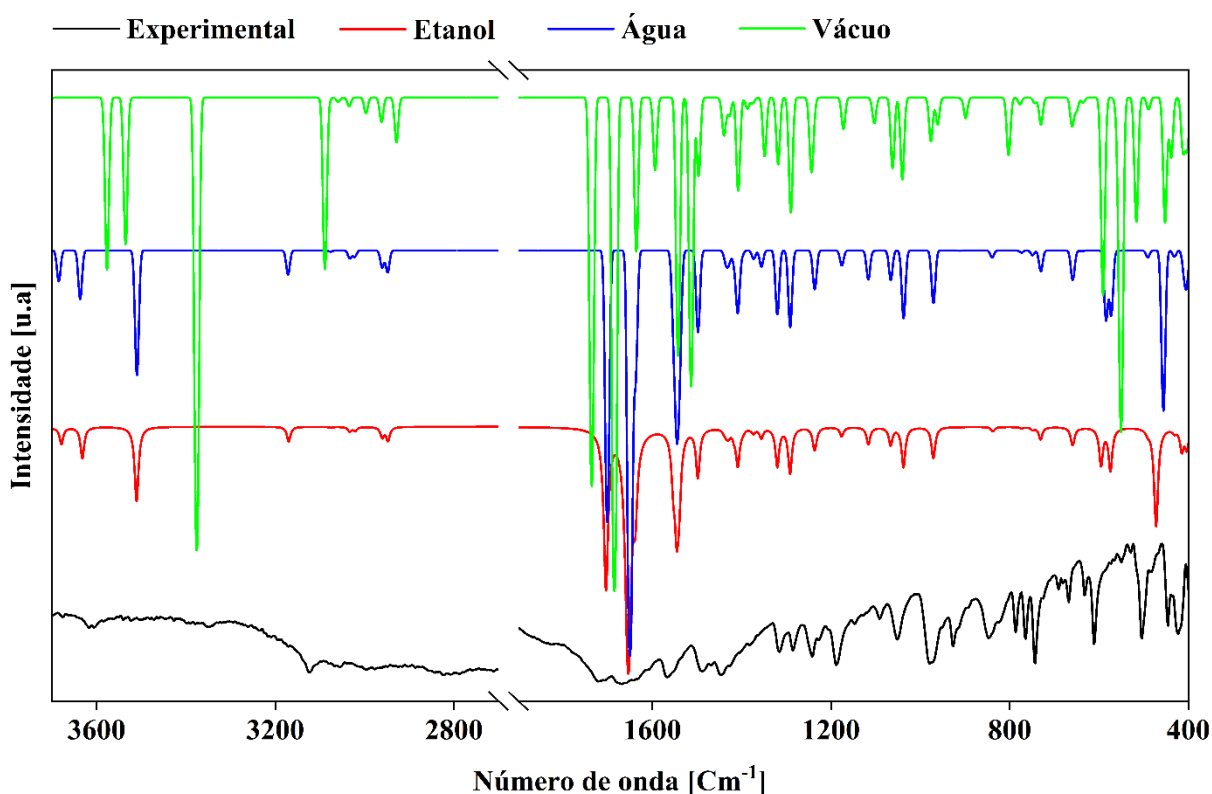
4.5.2 Espectroscopia no Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

A análise de espectroscopia FTIR realizada com obtida com intuito de identificar e comparar a presença de grupos funcionais do complexo [Cu(teofilina)(H₂O)₂Cl₂]. Na Figura 24 são mostrados os espectros IR experimental e calculado nos solventes etanol e água, bem

como no vácuo, na região espectral de 4000 a 400 cm^{-1} . As bandas observadas e suas atribuições são apresentadas na Tabela 8.

A região espectral de 4000 a 2800 cm^{-1} corresponde ao estiramento das moléculas de água (H_2O), dos grupos amina (NH) e de grupos metil (CH). As bandas presentes em 3617 e 3605 cm^{-1} são referentes aos estiramentos da molécula de água presentes na coordenação do complexo. Os modos do grupo NH proveniente da molécula de teofilina é observado em 3449 cm^{-1} , a vibrações de CH são evidenciadas em 3123 cm^{-1} . Os modos da água como mostrado são ativos nessa região, no entanto a elevada absorção dessas moléculas causa sobreposição de bandas. Com isso, faz-se necessário o uso de técnicas espectroscópicas como o Raman para observar modos referentes a grupos funcionais presentes no complexo.

Figura 24 - Espectros no infravermelho experimental e calculado em vácuo, etanol e água do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$.



Fonte: Produzida pelo autor.

No intervalo de 1722 a 1669 cm^{-1} as vibrações predominantes para os modos normais existentes são do grupo carbonila ($\text{C}=\text{O}$), as quais são atribuídas a estiramentos $\nu(\text{O6C14})$ e $\nu(\text{O7C15})$. A ocorrência de estiramento da carbonila é reportada nessa região para outros complexos contendo teofilina [22,154]. No cálculo realizado em vácuo existe a presença de uma banda em 1810 cm^{-1} , ela ocorre devido à interação por ligação hidrogênio $\text{H30} \cdots \text{O7}$

evidenciadas na Figura 21. Dessa forma, no vácuo ocorreu um deslocamento de uma das bandas correspondente a esse grupo funcional, para maior número de onda.

Na região compreendida de 1567 a 926 cm^{-1} , as bandas são atribuídas majoritariamente a vibrações do tipo estiramento entre átomos de nitrogênio e carbono $\nu(\text{CN})$. Adicionalmente são observados modos normais de vibração correspondentes a deformações angulares $\delta(\text{NCH})$ provenientes da molécula de teofilina.

Entre 846 e 422 cm^{-1} as deformações angulares, torções no plano e para fora do plano são predominantes. Os movimentos de torção para fora do plano são observados em 763, 742 e 691 cm^{-1} . Cabe destacar que nessa região, em complexos metálicos, devido a presença do íon metálico interagindo com o ligante há a formação de bandas com fracas vibrações, essa ocorrência é observada em 612 e 445 cm^{-1} . Em complexos aromáticos são esperadas vibrações do tipo *breathing* (respiração) do anel aromático, essas são observadas no anel da teofilina em 528, 503 e 422 cm^{-1} .

Os cálculos realizados em solventes, etanol e água, corroboram com o ensaio experimental, no entanto quando observando o cálculo realizado sem o efeito de solvatação nota-se descolamento de bandas. Este efeito é observado de forma eficiente de 4000 a 2800 cm^{-1} para menores números de onda, e na banda referente a carbonila em que há um deslocamento para maior número de onda. Dessa forma, evidencia-se que os meios dielétricos afetam fortemente os modos calculados simulando efeito de solvatação.

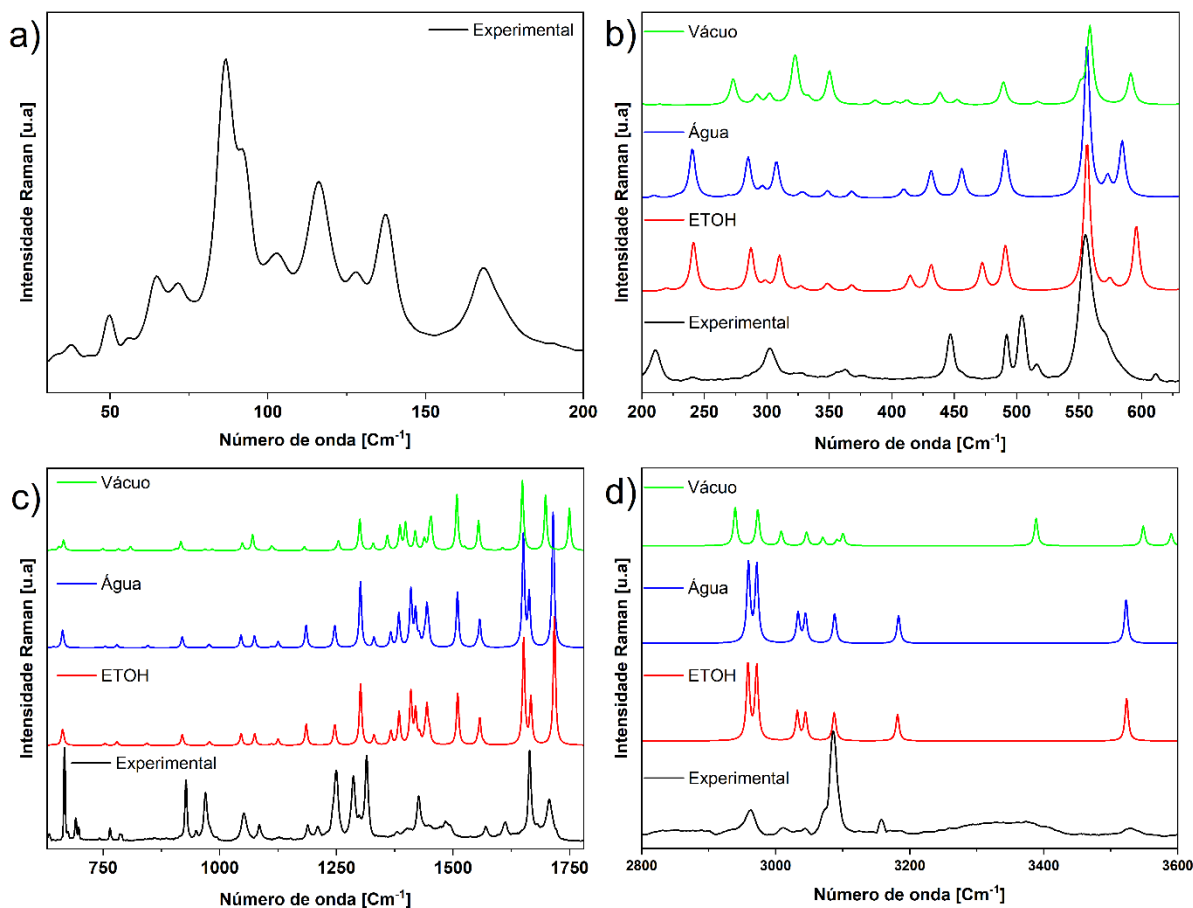
4.5.3 Espectroscopia Raman

Os espectros Raman dos ensaios teóricos e experimental do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ são mostrados na Figura 25, as regiões do espectro são compreendidas de 30 a 200 cm^{-10} , 200 a 630 cm^{-1} , 630 a 1800 cm^{-1} e 2800 a 3600 cm^{-1} . As atribuições dos modos normais de vibração são mostradas na Tabela 8.

A Figura 25 a) trata-se do espectro experimental de 30 a 200 cm^{-1} , esta faixa espectral é denominada como região dos modos externos ou dos modos de rede. Os espectros calculados na unidade assimétrica isolada, para essa região, normalmente não apresentam boa concordância com o espectro experimental, uma vez que corresponde aos modos associados a aglomerados moleculares, em que ocorrem vibrações acopladas e/ou simultânea de toda a rede cristalina. Os cálculos foram realizados apenas no complexo não na rede cristalina, portanto as interações intermoleculares não foram consideradas. Dessa forma, as atribuições realizadas

para os números de onda inferiores a 200 cm^{-1} foram caracterizadas apenas como modos de rede.

Figura 25 - Espectro Raman do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ experimental e calculado em vácuo, etano e água a) Modos de rede, b) 200 a 630 cm^{-1} , c) 630 a 1800 cm^{-1} e d) 2800 a 3600 cm^{-1} .



Fonte: Produzida pelo autor.

A vibrações do tipo estiramento relacionados ao íon de cobre com o haleto cloro são esperados dentro da região de 290 a 500 cm^{-1} [106]. Nos cálculos realizados, os estiramentos de cloro com cobre são atribuídos nos números de ondas 251 , 299 e 323 cm^{-1} . Além das bandas relacionadas as vibrações mencionadas, na Figura 25 b) existem também as que ocorrem em decorrência das deformações na coordenação do íon metálico, envolvendo as ligações $\text{Cu} - \text{O} - \text{H}$, essas foram observadas em 610 e 492 cm^{-1} .

A vibração relacionada aos números de onda 446 , 503 e 554 cm^{-1} são atribuídas a vibração do tipo *breathing* dos anéis aromáticos da teofilina. O movimento do tipo *breathing* consiste em estiramentos nas ligações $\text{C} - \text{C}$ e $\text{C} - \text{N}$ presentes em compostos de cadeia

heterocíclicas. No co-cristal de teofilina com resorcina mono-hidratado, nessa mesma região a “respiração” do anel aromático da teofilina é observada números de onda 452 e 566 cm^{-1} [54].

A região espectral de 630 a 1710 cm^{-1} do espectro Raman é apresentada na Figura 25 c), essa faixa é denominada como *fingerprint* (do inglês impressão digital) essas bandas são em decorrência da “espinha dorsal” da molécula e ao ambiente em que foram realizadas as medidas [112]. As bandas resultantes dos estiramentos das ligações C – C, e das deformações angulares dos grupos CH, CH₂ e CH₃ são predominantes, cabe destacar que a partir de 1654 cm^{-1} o grupo carbonila pode ser identificado.

As deformações angulares dos grupos funcionais CH, CH₂ e CH₃ foram classificadas entre 1400 e 1500 cm^{-1} . A deformação angular do tipo *scissoring* e *wagging* foi atribuída na banda presente em 1448 cm^{-1} e em 1484 cm^{-1} apenas a vibração do tipo *scissoring* foi observada. Já as deformações das moléculas de água, presentes na coordenação do complexo, foram notabilizadas próximo a 1600 cm^{-1} , em 1611 foi relacionada ao movimento do tipo *scissoring* de H₂O.

Os modos localizados experimentalmente em 1706 e 1664 cm^{-1} são atribuídos a vibração de estiramento da carbonila $\nu(\text{CO})$. Os valores experimentais e o teórico em solvente com o uso do fator de escala mencionado na metodologia. Em estudo vibracional realizado por RIBEIRO-CLARO *et al.* as bandas referentes a estiramentos desse grupo funcional são observadas em 1665 e 1707 cm^{-1} , dessa forma os valores são condizentes com a literatura [155].

A faixa do espectro de 2800 a 3600 cm^{-1} é mostrada na Figura 25 d) com os espectros experimentais e calculados. Essa região espectral é caracterizada por vibrações do tipo estiramento dos grupos funcionais, CH, NH e OH. Experimentalmente foram observadas 6 bandas ativas as quais apresentaram forte correlação com os espectros calculados ao utilizar o fator de correção.

As bandas presentes em 2962 e 3086 cm^{-1} apresentam um ombro, são observados nesses números de onda estiramentos do grupo CH₃. Nos números de onda 3010 e 3044 cm^{-1} bandas de baixa intensidade são atribuídas a estiramentos antissimétricos de CH₂. Os estiramentos de CH e NH são notabilizados em 3157 e 3529 cm^{-1} , respectivamente.

As bandas referentes a moléculas de água presentes no complexo são observadas teoricamente entre 3700 e 3900 cm^{-1} , experimentalmente essas não puderam ser visualizadas em decorrência da sensibilidade da amostra ao laser utilizado na análise. Dessa forma, as bandas referentes as moléculas de água só deverão aparecer em números de onda acima de 3600 cm^{-1}

como observado na análise FTIR. Por fim, na Tabela 8 estão dispostas as atribuições dos modos normais de vibração do complexo [Cu(teofilina)(H₂O)₂Cl₂].

Tabela 8 - Atribuição dos modos normais de vibração do complexo [Cu(teofilina)(H₂O)₂Cl₂].

Ω_{Raman}	Ω_{FTIR}	Ω_{Etanol}	$\Omega_{\text{Água}}$	$\Omega_{\text{Vácuo}}$	Classificação dos modos normais de vibração		
					Etanol	Água	Vácuo
		3929	3935	3881	ν_a (H27O4H28) [94]	ν_a (H27O4H28) [92]	ν_a (H29O4H30) [85]
		3900	3900	3874	ν_a (H29O5H30) [81]	ν_a (H29O5H30) [87]	ν_a (H27O4H28) [77]
	3617	3835	3841	3752	ν_s (H27O4H28) [75]	ν_s (H27O4H28) [93]	ν_s (H27O4H28) [94]
	3605	3786	3791	3684	ν_s (H29O5H30) [92]	ν_s (H29O5H30) [73]	ν (N9H20) [96]
3529	3349	3659	3658	3522	ν (N9H20) [90]	ν (N9H20) [89]	ν_a (H29O4H30) [55]
3157	3123	3304	3306	3228	ν (C12H19) [19]	ν (C12H19) [79]	ν (C12H19) [55] + γ (H20N9C12H19) [16] + γ_{out} (N8C12N9H19) [16]
		3207	3207	3210	ν (C18H24) [16] + ν (C18H25) [53] + ν (C18H26) [18]	ν (C18H24) [16] + ν (C18H25) [54] + ν (C18H26) [17]	ν (C18H24) [17] + ν (C18H25) [61] + ν (C18H26) [22]
3086		3206	3206	3188	ν (C17H21) [61] + ν (C17H22) [17] + ν (C18H23) [16]	ν (C17H21) [59] + ν (C17H22) [15] + ν (C17H23) [16]	ν (C17H21) [67] + ν (C17H22) [16] + ν (C17H23) [15]
3044	3055	3162	3162	3163	ν_a (H24C18H26) [94]	ν_a (H24C18H26) [94]	ν_a (H24C18H26) [90]
3010	2995	3149	3150	3123	ν_a (H22C17H23) [94]	ν_a (H22C17H23) [90]	ν_a (H22C17H23) [95]
2962		3086	3086	3087	ν (C18H24) [38] + ν (C18H25) [25] + ν (C18H26) [37]	ν (C18H24) [38] + ν (C18H25) [24] + ν (C18H26) [37]	ν (C18H24) [37] + ν (C18H25) [23] + ν (C18H26) [32]
	2824	3072	3073	3052	ν (C17H21) [39] + ν (C17H22) [37] + ν (C17H23) [21]	ν (C17H21) [21] + ν (C17H22) [38] + ν (C17H23) [39]	ν (C17H21) [20] + ν (C17H22) [39] + ν (C17H23) [40]
1706	1722	1776	1773	1810	ν (O6C14) [30] + ν (O7C15) [30]	ν (O6C14) [29] + ν (O7C15) [28] + ν (C15C16) [9]	ν (O6C14) [46] + ν (O7C15) [17]
1664	1669	1724	1720	1756	ν (O6C14) [30] + ν [O7C15] [25]	ν (O6C14) [30] + ν (O7C15) [25] + ν (C15C16) [9]	ν (O6C14) [16] + ν (O7C15) [34] + ν (C15C16) [11]
		1708	1707	1705	ν (N10C13) [20] + ν (C13C16) [14]	ν (N10C13) [19] + ν (C13C16) [12]	ν (N10C13) [19] + ν (C13C16) [15] + ν (O7C15) [10] + δ (N9C13C16) [9]
1611		1618	1618	1649	sc (H27O4H28) [42]	sc (H27O4H28) [33]	sc (H27O4H28) [100]
1569	1567	1611	1610	1606	ν (N8C12) [12] + ν (O7C15) [11] + ν (N9C13) [9] + δ (N8C16C13) [9]	ν (O7C15) [11] + δ (C16N8C12) [9] + ν (C13C16) [9] + δ (C12N8C16) [9]	ν (C13C16) [9] + ν (O7C15) [9]
		1605	1604	1578	sc (H29O5H30) [33]	sc (H29O5H30) [30]	sc (H29O5H30) [20] + ν (O7C15) [11]

1489	1561	1561	1556	ν (N8C12) [25]	ν (N8C12) [23]	ν (N8C12) [23] + ν (C13C16) [10]
	1499	1497	1503	τ (H21C17H23) [16]	wag (H21C17H23) [17] + τ (H22C17H23) [9]	sc (H24C18H26) [21] + δ (N11C18H25) [9]
1484	1466	1493	1493	1500	sc (H24C18H26) [18]	Wag (H21C17H23) [28] + δ (N10C17H23) [15] + τ (H22C17H23) [13]
	1489	1488	1499	sc (H21C17H22) [18] + τ (H22C17H23) [11] + δ (N10C17H23) [10]	sc (H21C17H22) [17] + δ (N10C17H23) [10] + τ (H22C17H23) [10]	sc (H22C17H23) [17]
1448	1477	1476	1488	sc (H24C18H25) [17] + wag (H25C18H26) [17]	wag (H25C18H26) [30] + sc (H24C18H25) [29] + δ (N11C18H25) [12] + δ (N8C18H26) [11]	τ (H24C18H26) [16] + δ (N11C18H24) [13] + sc (H24C18H25) [11]
1444	1468	1468	1467	ν (N8C16) [10]	ν (N8C16) [10] + ν (C13C16) [9]	ν (N9C13) [9] + ν (N8C16) [9]
1424	1458	1458	1446	ν (N9C12) [11] + δ (N9C12H20) [11] + ν (N8C16) [10]	ν (N9C12) [11] + δ (N9C12H20) [11]	ν (N9C12) [11] + δ (C13N9H20) [10] + δ (N8C12N9) [9] + Wag (H21C17H23) [9] + Wag (H21C17H22) [9]
1381	1432	1431	1433	ν (N8C16) [9] + δ (N11C18H25) [9]	δ (N11C18H25) [10]	ν (N8C16) [9] + δ (N11C18H25) [9]
1358	1413	1413	1404	δ (teofilina _{anel}) [49]	δ (teofilina _{anel}) [48]	δ (teofilina _{anel}) [36]
1297	1315	1376	1376	1372	δ (teofilina _{anel}) [54]	δ (teofilina _{anel}) [47]
1287	1285	1346	1346	1343	δ (teofilina _{anel}) [61]	ν (N9C13) [10] + ν (C13C16) [9]
	1290	1289	1297	ν (N11C14) [14] + ν (N11C15) [9]	ν (N11C14) [14] + ν (N11C15) [10]	ν (N11C15) [10] + ν (N11C14) [10]
1249	1242	1287	1287	1288	δ (teofilina _{anel}) [49]	δ (teofilina _{anel}) [45]
1189	1148	1226	1226	1218	ν (N9C13) [14] + δ (C13N9H20) [10]	ν (N9C13) [12]
1128	1164	1164	1153	ν (N9C12) [21] + ν (N8C16) [9]	ν (N9C12) [20]	δ (N11C18H24) [13] + δ (N11C18H26) [11]
	1149	1149	1152	δ (N11C18H26) [17] + δ (N11C18H24) [16] + γ (O7C15N11C8) [10]	δ (N11C18H24) [16] + δ (N11C17H26) [15]	ν (N9C12) [17] + δ (C12N8C16) [10]
	1146	1146	1149	δ (N10C17H23) [17] + δ (N10C17H22) [16] + γ (O6C14N10C17) [10]	δ (N10C17H23) [19] + δ (N10C17H22) [18] + γ	δ (N10C17H22) [10] + δ (N10C17H23) [10] + ν (N9C12) [9]

					+ δ (N11C18H24) [9]	(O6C14N10C17)	
					+ δ (N11C18H22) [9]	[10]	
1085	1092	1112	1111	1109	δ (teofilina _{anel}) [36]	δ (teofilina _{anel}) [54]	δ (teofilina _{anel}) [58]
1052	1055	1082	1081	1084	δ (teofilina _{anel}) [43]	δ (teofilina _{anel}) [43]	δ (teofilina _{anel}) [42]
	979	1012	1012	1017	δ (teofilina _{anel}) [36]	δ (teofilina _{anel}) [35]	ν (N10C17) [12] + ν (N11C18) [11]
969		1010	1010	1003	δ (teofilina _{anel}) [53]	δ (teofilina _{anel}) [59]	δ (teofilina _{anel}) [40]
928	926	951	951	949	δ (teofilina _{anel}) [58]	δ (teofilina _{anel}) [49]	δ (C12N9C13) [9]
	846	873	875	934	γ (C12N8C16C13) [29] + γ_{out} (N9C13N10C16) [15] + γ (C12N9C13N10) [14] + γ_{out} (N8C12N9H19) [14] + γ (N8C12N9C13) [11] + γ_{out} (C13N10C14C17) [9]	γ (C12N8C16C13) [25] + γ_{out} (N8C12N9H19) [20] + γ (N8C12N9C13) [16] + γ (C13N9C12H19) [13] + γ_{out} (Cu1N8C12C16) [9]	γ (C12N8C16C13) [18] + δ (N8C12N9) [10]
785	787	806	806	839	δ (teofilina _{anel}) [43]	δ (teofilina _{anel}) [49]	δ (Cu1O5H30) [19]
764	763	780	780	810	γ_{out} (N8C16C13C15) [27] + γ (N10C14N11C15) [13] + γ (C14N10C13C16) [9]	γ_{out} (N8C16C13C15) [21] + γ (Cu1N8C16C15) [17] + γ (Cu1N8C16C13) [15] + γ (O7C15N11C14) [11] + γ (O6C14N11C15) [9]	δ (O7C15N11) [9]
	742	762	761	776	γ (O7C15N11C14) [18] + γ_{out} (O7C15N11C16) [13] + γ_{out} (C14N11C15C18) [12] + γ (O6C14N10C13) [11] + γ_{out} (C13N10C14C17) [10]	γ (O7C15N11C14) [26] + γ_{out} (O7C15N11C14) [19] + γ (N11C15C16C13) [15] + γ (O6C14N10C13) [14]	γ_{out} (N8C16C13C15) [21] + γ (N10C14N11C15) [21] + γ_{out} (C13N10C14C17) [15] + γ_{out} (O7C15N11C16) [10]
691	691	688	688	761	γ_{out} (N9C13N10C10) [10] + γ (O7C15C16N8) [8]	γ_{out} (N9C13N10C16) [10] + γ (N10C14N11C15) [9]	γ (C13N10C17H21) [15] + γ (O6C14N10C13) [15] + γ (C14N10C17H21) [15] + γ (O7C15N11C14) [12] + γ_{out} (C14N11C15C18) [11] + γ_{out} (C14N10C14C17) [10] +

							γ_{out} (O7C15N11C16) [9]
667	667	685	686	689	δ (teofilina _{anel}) [25]	δ (teofilina _{anel}) [41]	δ (teofilina _{anel}) [33]
635	632	666	665	678	γ (N8C12N9C13) [18] + γ (C12N8C16C13) [13] + γ (N10C14N11C15) [8]	γ_{out} (Cu1N8C12C16) [26] + γ (C12N8C16C15) [15]	γ_{out} (N9C13N10C16) [9]
610	612	621	609	660	δ (Cu1O5H29) [15] + δ (Cu1O5H30) [13]	δ (Cu1O5H29) [14] + δ (Cu1O5H30) [13]	γ (C12N8C16C15) [10] + γ (N8C12N9C13) [9]
571	549	599	597	613	γ (C16N8C12N9) [14] + γ (N8C12N9C13) [11] + γ (C12N8C16C15) [9] + γ (H20N9C13C16) [9] + γ (N9C13C16C15) [8]	γ (N9C13N10C17) [18] + γ_{out} (Cu1N8C12C16) [11]	δ (Cu1O5H29) [12]
554	528	580	579	583	br (teofilina _{anel}) [71]	br (teofilina _{anel}) [73]	br (teofilina _{anel}) [49]
503	503	511	511	531	br (teofilina _{anel}) [75]	br (teofilina _{anel}) [71]	v (Cu1N8) [27] + δ (Cl3Cu1O5) [23] + v (Cu1O5) [23]
492	445	492	475	510	δ (Cu1O5H30) [13] + δ (Cu1O5H29) [10]	δ (Cu1O5H30) [13] + δ (Cu1O5H29) [10] + γ (C16N8C12H19) [9]	γ (H20N9C13C16) [16] + γ (N8C16C13N9) [15] + γ (N8C12N9C13) [15] + γ (N9C13N10C17) [10] + γ (C17N10C13C16) [10]
446	422	450	450	484	br (teofilina _{anel}) [62]	br (teofilina _{anel}) [60]	br (teofilina _{anel}) [48]
		432	427	473	δ (Cu1O4H27) [17] + δ (Cl2Cu1O4) [15] + δ (Cu1O4H28) [9] + γ (Cu1N8C16C13) [8] + γ (C12N8C16C13) [8]	δ (Cu1O4H28) [26] + δ (Cu1O4H27) [24]	γ (O5Cu1N8C12) [11] + γ (C12N8C16C13) [10]
363		421	421	460	δ (teofilina _{anel}) [60]	δ (teofilina _{anel}) [76]	δ (teofilina _{anel}) [57]
		383	383	431	δ (O7C15N11) [20] + δ (C15N11C18) [15]	δ (teofilina _{anel}) [36]	δ (teofilina _{anel}) [62]
		365	363	426	δ (Cu1O4H28) [15] + δ (Cl2Cu1O4) [8]	γ (C12N9C13N10) [10]	δ (O6C14N11) [14] + δ (C14N11C15) [14]
		363	344	404	γ_{out} (C13N10C14C17) [13] + γ (N8C16C13N9) [11]	δ (Cu1O4H27) + δ (Cu1O4H28)	δ (teofilina _{anel}) [58]

				+ γ (C14N11C15C16) [8]		
	341	341	370	δ (teofilina _{anel}) [42]	δ (teofilina _{anel}) [47]	ν (Cu1Cl2) [20] + ν (Cu1O5) [17] + ν (Cu1Cl3) [15]
302	323	320	355	ν_a (Cl2Cu1Cl3) [37] + ν (Cu1O5) [24]	ν (Cu1O5) [25] + ν (Cu1Cl2) [25] + ν (Cu1Cl3) [14]	γ (C13N10C14C17) [15] + γ (N8C16C13N9) [14] + ν (Cu1 Cl3) [10] + γ (C12N9C13N10) [9] + γ (C14N10C13C16) [9]
	311	309	347	δ (teofilina _{anel}) [34]	δ (teofilina _{anel}) [55]	ν (Cu1Cl2) [12] + ν (Cu1Cl3) [11]
	299	297	340	ν (Cu1Cl2) [19] + ν (Cu1Cl3) [19] δ (C13N10C17) [10] + δ (N9C13N10) [9]	ν (Cu1Cl2) [19] + ν (Cu1Cl3) [18] + δ (C13N10C17) [11] + δ (N9C13N10) [10]	ν (Cu1Cl2) [12] + δ (C14N11C18) [10] + δ (N11C15C16) [10]
	279	280	313	γ_{out} (C14N11C15C18) [19] + γ (N10C14N11C15) [12] + γ (C13N10C14N11) [10] + γ (C18N11C15C16) [10] + γ (C14N10C13C16) [8]	γ_{out} (C14N11C15C18) [18] + γ (C13N10C14N11) [13] + γ (N10C14N11C18) [10]	γ_{out} (C13N10C14C17) [15] + ν (Cu1Cl3) [12] + τ (H27O4H28) [11]
	251	250	297	ν (Cu1Cl3) [13] + ν (Cu1O5) [10] + ν (Cu1N8) [10] + δ (N8C16C13) [10]	ν (Cu1Cl3) [14] + ν (Cu1O5) [10] + ν (Cu1N8) [10]	δ (teofilina _{anel}) [29]
211	244	238	285	γ (O5Cu1O4H27) [10] + γ (N8Cu1O4H27) [9]	δ (O5Cu1N8) [17] + γ (N10C13C16C15) [12] + δ (Cl3Cu1N8) [10]	ν (Cu1Cl3) [19] + ν (Cu1O5) [15]
	229	218	265	γ_{out} (C13N10C14C17) [9] + ν (Cu1Cl3) [8] + δ (Cl3Cu1N8) [8]	δ (Cl2Cu1O5) [16]	γ_{out} (C14N11C15C18) [18] + γ (C13N10C14N11) [12] + γ (C14N11C15C16) [12] + γ (C12N8C16C15) [10]
			236	Modos de rede	Modos de rede	δ (Cl3Cu1N8) [10] + γ (Cu1N8C12N9) [10]
			221	Modos de rede	Modos de rede	γ (C12N8C16C13) [9]
169				Modos de rede	Modos de rede	Modos de rede
136				Modos de rede	Modos de rede	Modos de rede
127				Modos de rede	Modos de rede	Modos de rede

116	Modos de rede	Modos de rede	Modos de rede
103	Modos de rede	Modos de rede	Modos de rede
92	Modos de rede	Modos de rede	Modos de rede
86	Modos de rede	Modos de rede	Modos de rede
72	Modos de rede	Modos de rede	Modos de rede
64	Modos de rede	Modos de rede	Modos de rede
49	Modos de rede	Modos de rede	Modos de rede
37	Modos de rede	Modos de rede	Modos de rede

v_s : estiramento simétrico; v_{as} : estiramento antisimétrico; r : *rocking*; sc : *scissoring*; γ : torção; δ : deformação angular; br : *breathing*; γ_{out} : torção para fora do plano; τ : *twisting*; wag : *wagging*.

Fonte: Produzida pelo autor.

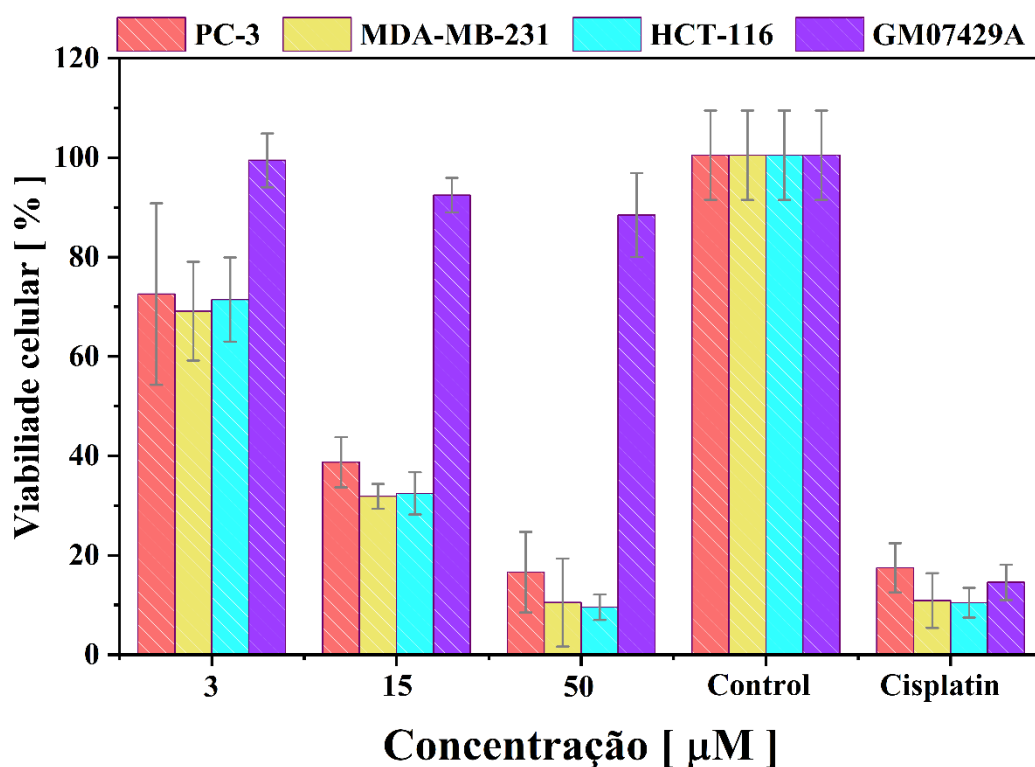
4.6 Viabilidade celular

Ensaio de viabilidade celular foram realizados em três linhagens celulares tumorais: PC-3 (próstata), MDA-MB -231 (mama) e (HCT-116 (colorretal), e em uma célula não tumoral, GM07429A (fibroblasto pulmonar), para avaliação de atividade biológica do complexo $[Cu(\text{teofilina})(H_2O)_2Cl_2]$. Nos resultados apresentados na Figura 26 verifica-se que o complexo promove a inibição do crescimento das linhagens de células cancerosas em diferentes concentrações. Os resultados do complexo em estudo foram comparados com o complexo de cisplatina, o qual foi um pioneiro e potente composto antineoplástico contra diversos tipos de câncer.

O efeito citotóxico do complexo $[Cu(\text{teofilina})(H_2O)_2Cl_2]$ nas células cancerígenas apresentou resultados promissores em diferentes concentrações. Em todas as linhagens a concentração de 50 μ M apresentou maior eficiência com relação às outras concentrações utilizadas no teste de viabilidade celular. Nessa concentração a viabilidade celular de PC-3, MDA-MB-231 e HCT-116 foram, respectivamente, 16,59%, 10,49% e 9,55%. Em comparação com a cisplatina, o complexo em estudo apresentou valores de viabilidade celular relevantes. Entretanto, cabe destacar que ao contrário da cisplatina ele não inibiu de forma substantiva a linha celular sadia.

Após avaliação inicial de viabilidade celular, o complexo $[Cu(\text{teofilina})(H_2O)_2Cl_2]$ pode ser entendido como promissor, uma vez que apresentou atividade dose-dependente contra as células tumorais. Diante dos resultados obtidos, os valores de IC₅₀ foram estimados levando em consideração a faixa de concentrações utilizada, os valores variam entre 2,91 μ M e 12,18 μ M, sendo o maior valor para a célula sadia e o mais sensível para MDA-MB-231.

Figura 26 - Viabilidade celular dependente da dose do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ em células cancerígenas de PC-3, MDA-MB-231, HCT-116 e GM07492A.



Fonte: Produzida pelo autor.

Relacionando os valores de IC_{50} da célula não cancerígena com os das células não cancerígenas, o índice de seletividade foi calculado, para todas as linhagens celulares o índice de seletividade foi superior a 1. Observando a combinação de viabilidade celular, IC_{50} e o índice de seletividade, a atividade citotóxica apresenta equilíbrio entre os três tipos de células cancerígenas, mas elencando a atividade tem-se: MDA-MDB-231 > PC-3 > HCT-116. Os valores de IC_{50} e do Índice de seletividade para cada tipo de célula são apresentados na

Tabela 9 - Valores de IC_{50} calculado para as 4 linhagens celulares e índices de seletividade calculados a partir do IC_{50} valores de células cancerosas com a linhagem celular GM07492A não tumoral.

Linhagem celular	Tipo de célula	$[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ IC_{50} [μM]	Índice de seletividade
------------------	----------------	---	------------------------

PC-3	Próstata	3,77	3,23
MDA-MB-231	Mama	2,91	4,19
HCT-116	Colorretal	3,22	3,78
GM07429A	Fibroblasto pulmonar	12,18	-

Fonte: Produzida pelo autor.

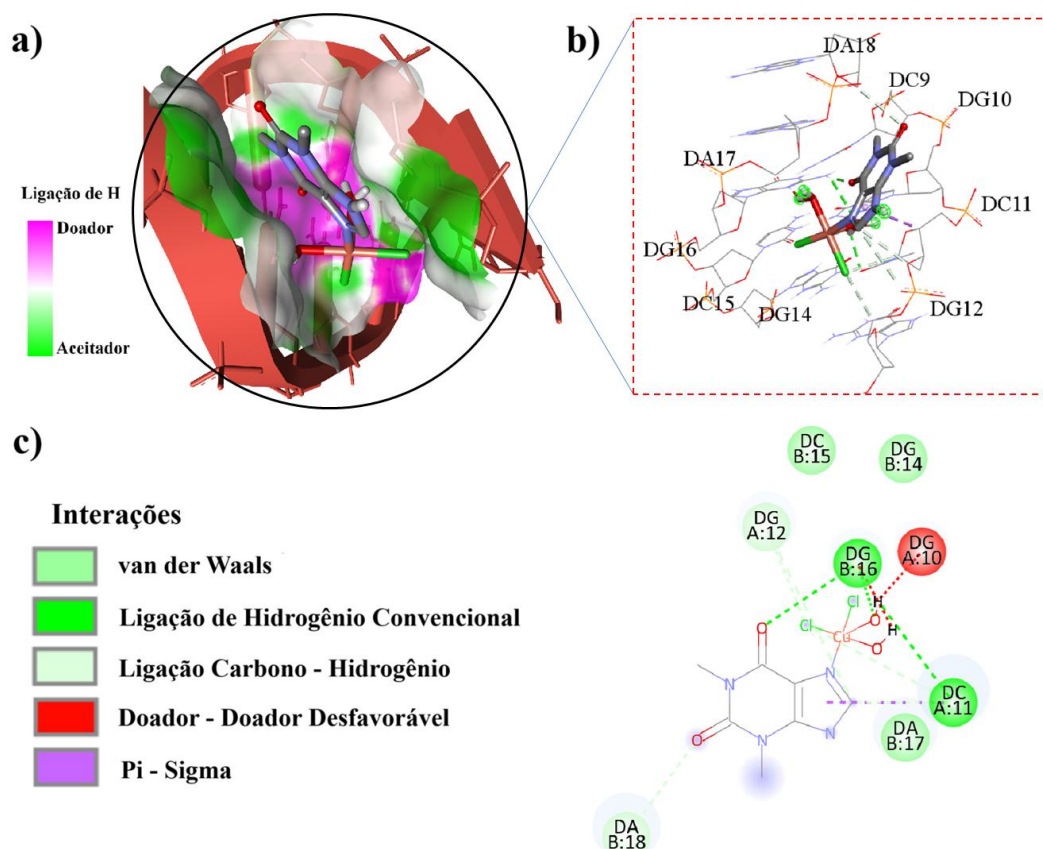
O estudo de viabilidade celular *in vitro* em células humana é um dos primeiros passos para conhecer compostos com possível potencial de atuar como agente antitumoral, demonstrando dessa forma a sua relevância no desenvolvimento de novas drogas. A atividade citotóxica contra a celular sadia é consideravelmente fraca, mas cabe destacar que possíveis efeitos adversos a medicações é melhor compreendido no modelo animal [22].

4.7 Docking molecular

O estudo de *docking* molecular foi conduzido para investigar as interações do complexo $[Cu(\text{teofilina})(H_2O)_2Cl_2]$ com o DNA e BSA, com isso foram encontrados os modos de ligação preferidas do ligante ($[Cu(\text{teofilina})(H_2O)_2Cl_2]$) com cada receptor (DNA e BSA) e os parâmetros de ancoragem de menor energia. As interações do complexo com o dodecâmero do DNA e o BSA são apresentadas na Figura 27 e Figura 28, respectivamente. Os parâmetros de ancoragem: constante de inibição, energia de ligação, energia total de vdW + ligação + desolvatação e energia total intermolecular são apresentadas na Tabela 10.

Os resultados de ancoragem apresentados na Figura 27 a) revela que o complexo interage com o DNA através do modo de intercalação. Portanto o complexo $[Cu(\text{teofilina})(H_2O)_2Cl_2]$ se encaixa entre os nucleotídeos sem romper a dupla hélice do DNA [156,157]. Na Figura 27 b) é feita uma ampliação da ancoragem obtida a partir do cálculo de *docking* molecular em que são apresentados os nucleotídeos que estão interagindo com o complexo em estudo. Os pares de bases do DNA interagem com o ligante por interação de van der Waals (DA:B17; DA:B18; DC:B15; DG:B14), ligação de hidrogênio (DC: A11; DG: B11), ligação Carbono – Hidrogênio (DG:A12) e por interação Doador – Doador desfavorável (DA:A10) conforme o mapa de interações 2D apresentado na Figura 27 c).

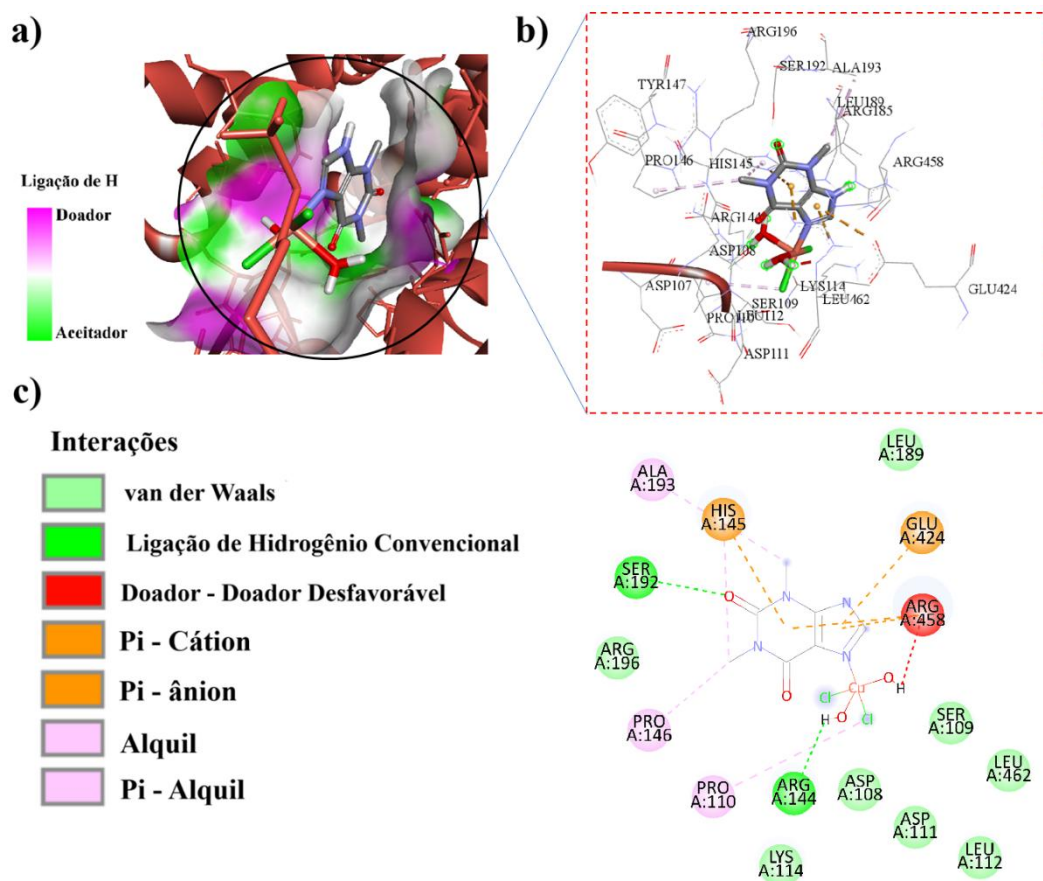
Figura 27 – a) Interações do complexo [Cu(teofilina)(H₂O)₂Cl₂] com o DNA, b) detalhamento dos contatos intermoleculares formados em 3D, c) contatos intermoleculares 2D e respectivas interações com os nucleotídeos.



Fonte: Produzida pelo autor.

A albumina sérica é a proteína plasmática mais abundante produzida no fígado, ela auxilia na realização de entrega de medicamentos a pontos alvos [158,159]. Os cálculos de *docking* molecular com BSA apresentaram interações entre o complexo e essa macromolécula conforme é exibido na Figura 28 a). Os aminoácidos presentes na estrutura do BSA que realizam interações entre a macromolécula e o complexo são mostrados na Figura 28 b) detalhando os contatos moleculares formados entre eles. As interações ocorrem por meio de van der Waals (ASP 108; SER 109; ASP 111; LEU 112; LYS 114; LEU 189; ARG 196; LEU 462), ligação de hidrogênio (ARG 144; SER 192), Doador – Doador desfavorável (ARG 458), Pi – Cátion e Pi – Ânion (HIS 145; GLU 424) de acordo com a Figura 28 c).

Figura 28 – a) Interações do complexo [Cu(teofilina)(H₂O)₂Cl₂] com o BSA, b) detalhamento dos contatos intermoleculares formados em 3D, c) contatos intermoleculares 2D e respectivas interações com os aminoácidos.



Fonte: Produzida pelo autor.

A interação molecular resultante do complexo com o dodecâmero do DNA rendeu valores de Constante de inibição e Energia de ligação iguais a 5,85 μM e -7,14 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, para o BSA foram 94,13 μM e -5,49 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, respectivamente, outros parâmetros de ancoragem são apresentados na Tabela 10. Esses valores mostram que existe afinidade entre o complexo [Cu(teofilina)(H₂O)₂Cl₂] com as macromoléculas investigadas.

Tabela 10 – Energia de interação do complexo com o DNA e BSA.

Macromolécula	Constante inibição [μM]	de (Ki)	Energia de ligação [$\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$]	Energia total de vdw + ligação desolvatação [$\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$]	Energia total de interação intermolecular [$\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$]
DNA	5,85		-7,14	-7,75	-7,96
BSA	94,13		-5,49	-6,38	-6,32

Fonte: Produzida pelo autor.

5 Conclusão

A obtenção dos cristais do complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ foi realizada pela técnica de evaporação lenta do solvente, com a colheita dos mesmos feita em 8 dias, sendo eles no formato de agulha de coloração verde.

A partir das técnicas de difração de raios X e refinamento Rietveld foi confirmada a formação do complexo e que ele se cristaliza em sistema triclinico com grupo espacial $P\bar{1}$ (C_i^1), contendo duas fórmulas por célula unitária.

As análises térmicas mostram a estabilidade térmica do complexo até 358K, quando se inicia o processo de desidratação, em que foi observado pelo DSC que a entalpia de desidratação de uma molécula de água foi de 89,5 kJ/mol, que representa cerca duas vezes mais que o calor de vaporização de uma água livre.

Na espectroscopia de absorção óptica no UV-Vis foi observada a transição eletrônica do tipo d-d com seu pico em aproximadamente 838 nm, a qual pode explicar a coloração verde da solução em que é preparado o complexo.

Os cálculos realizados através da Teoria do Funcional da Densidade apresentaram boa concordância com os dados experimentais, tanto relacionados aos parâmetros geométricos quanto em relação as análises vibracionais de Raman e FTIR, bem como foi possível obter as isosuperfícies dos orbitais de fronteira e mapa de potencial eletrostático em que são observadas as regiões nucleofílicas e eletrofílicas.

Através da espectroscopia Raman e no infravermelho foram observadas as bandas relacionadas as vibrações dos grupos presentes no complexo, bem como as bandas referentes a vibrações características da complexação com o metal e da presença de haletos, nesse caso o cloro.

Nos testes de viabilidade celular o complexo foi testado contra linhagens tumorais pertinentes e com uma célula sadia em três concentrações possibilitando o cálculo de IC_{50} , possibilitando a comparação e a obtenção do índice de seletividade para cada linha celular, os quais apresentaram valores que dão base para o desenvolvimento de novos estudos.

Os ensaios de *docking* molecular mostraram regiões de interações do complexo com os nucleotídeos do DNA e aminoácidos do BSA, bem como quais as respectivas interações formadas entre eles, os parâmetros de acoplamento demonstram a afinidade entre eles.

Com base nos resultados apresentados o complexo $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ apresenta bom desempenho, o que permite que estudos continuem sendo feitos na área de oncologia, uma vez que testes foram feitos *in vitro*. Destaca-se ainda que o ligante teofilina não

é comumente utilizado como antitumoral, contudo complexado ao cobre no composto $[\text{Cu}(\text{teofilina})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ mostrou potencial para essa finalidade.

6 Perspectivas

As perspectivas para a trabalhos posteriores é a realização das seguintes caracterizações e novos materiais:

- Analise das superfícies de Hishfeld;
- Teste de solubilidade;
- Ensaios bactericidas contra as bactérias Gram-positiva *Staphylococcus aureus*, Gram-positiva *Enterococcus faecalis*, Gram-negativa *Escherichia coli* e Gram-negativa *Pseudomonas aeruginosa*;
- Difração de Raios X com variação de temperatura;
- Espectroscopia Raman com variação de temperatura;
- Produção de compósitos de matriz polimérica com uso de quitosana, alginato de sódio e celulose visando materiais carreadores e de liberação controlada.

REFERÊNCIAS

- [1] National Cancer Institute, What is Cancer? , (2021).
- [2] WORLD HERLTH ORGANIZATION, CANCER FACT SHEETS, International Agency for Research on Cancer (2022).
- [3] F. Bray, M. Laversanne, H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, I. Soerjomataram, A. Jemal, Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J Clin* (2024). <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- [4] S. Neidle, D.E. Thurston, Chemical approaches to the discovery and development of cancer therapies, *Nat Rev Cancer* 5 (2005) 285–296. <https://doi.org/10.1038/nrc1587>.
- [5] Shagufta, I. Ahmad, Transition metal complexes as proteasome inhibitors for cancer treatment, *Inorganica Chim Acta* 506 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119521>.
- [6] B. ROSENBERG, L.V.A.N. CAMP, T. KRIGAS, Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode, *Nature* 205 (1965) 698–699.
- [7] C. Boulechfar, H. Ferkous, A. Delimi, A. Djedouani, A. Kahlouche, A. Boubli, A.S. Darwish, T. Lemaoui, R. Verma, Y. Benguerba, Schiff bases and their metal Complexes: A review on the history, synthesis, and applications, *Inorg Chem Commun* 150 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2023.110451>.
- [8] P. Agarwal, S. Asija, Y. Deswal, N. Kumar, Recent advancements in the anticancer potentials of first row transition metal complexes, *Journal of the Indian Chemical Society* 99 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.jics.2022.100556>.
- [9] R. Satange, A.B. Rode, M.H. Hou, Revisiting recent unusual drug-DNA complex structures: Implications for cancer and neurological disease diagnostics and therapeutics, *Bioorg Med Chem* 76 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2022.117094>.
- [10] N. Kumar, R. Kaushal, P. Awasthi, Non-covalent binding studies of transition metal complexes with DNA: A review, *J Mol Struct* 1288 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135751>.
- [11] C.B. Scarim, R.L. de Farias, A.V. de Godoy Netto, C.M. Chin, J.L. dos Santos, F.R. Pavan, Recent advances in drug discovery against *Mycobacterium tuberculosis*: Metal-based complexes, *Eur J Med Chem* 214 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113166>.

- [12] S. Nafisi, M. Monajemi, S. Ebrahimi, The effects of mono- and divalent metal cations on the solution structure of caffeine and theophylline, *J Mol Struct* 705 (2004) 35–39. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2004.04.022>.
- [13] M. Legraverend, D.S. Grierson, The purines: Potent and versatile small molecule inhibitors and modulators of key biological targets, *Bioorg Med Chem* 14 (2006) 3987–4006. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.12.060>.
- [14] A.F. Isles, S.M. Macleod, H. Levison, Theophylline* New Thoughts About an Old Drug, (n.d.).
- [15] W. Chen, X. Zhang, B. Shan, X. You, R. Allen, Y. Ebisuzaki, P.D. Boyle, J.A. Smith, Methylxanthines. I. Anhydrous Theophylline, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* (1987) 777–779.
- [16] D. Khamar, R.G. Pritchard, I.J. Bradshaw, G.A. Hutcheon, L. Seton, Polymorphs of anhydrous theophylline: Stable form IV consists of dimer pairs and metastable form i consists of hydrogen-bonded chains, *Acta Crystallogr C* 67 (2011). <https://doi.org/10.1107/S010827011104786X>.
- [17] H. Wang, T.L. Hu, R.M. Wen, Q. Wang, X.H. Bu, In vitro controlled release of theophylline from metal-drug complexes, *J Mater Chem B* 1 (2013) 3879–3882. <https://doi.org/10.1039/c3tb20633e>.
- [18] Ö. Altun, M. Şuözer, Synthesis, spectral analysis, stability constants, antioxidant and biological activities of Co (II), Ni (II) and Cu (II) mixed ligand complexes of nicotinamide, theophylline and thiocyanate, *J Mol Struct* 1149 (2017) 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.07.069>.
- [19] S. Nafisi, A.S. Sadjadi, S.S. Zadeh, M. Damerchelli, Interaction of metal ions with caffeine and theophylline: Stability and structural features, *J Biomol Struct Dyn* 21 (2003) 289–295. <https://doi.org/10.1080/07391102.2003.10506924>.
- [20] M.O. Dar, R.H. Mir, R. Mohiuddin, M.H. Masoodi, F.A. Sofi, Metal complexes of xanthine and its derivatives: Synthesis and biological activity, *J Inorg Biochem* 246 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2023.112290>.
- [21] M. Gacki, K. Kafarska, A. Pietrzak, I. Korona-Glowniak, W.M. Wolf, Synthesis, characterisation, crystal structure and biological activity of metal(II) complexes with theophylline, *Journal of Saudi Chemical Society* 23 (2019) 346–354. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2018.08.006>.

- [22] A.T. Gordon, O.O. Abosede, S. Ntsimango, E.C. Hosten, N. Myeza, A. van Eyk, L. Harmse, A.S. Ogunlaja, Synthesis and anticancer evaluation of copper(II)- and manganese(II)- theophylline mixed ligand complexes, *Polyhedron* 214 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.poly.2022.115649>.
- [23] M.B. Cingi, A. Maria, M. Lanfredi, A. Tiripicchio, M.T. Camellini, The Crystal and Molecular Structure of Diaquadichlorotheophylline-copper(II), *Diaquadichlorotheophyllinecopper*, 1979.
- [24] G.L. Miessler, P.J. Fischer, D.A. Tarr, D.A.T. Miessler, • Fischer, • Tarr, *Química Inorgânica*, 5. ed, Pearson Education do Brasil, São Paulo, 2014.
- [25] L.M. Santos, L.E. Sarto, G.F. Bozza, E.T. de Almeida, Coordination Chemistry: An Audacious Dream of Alfred Werner, *Revista Virtual de Química* 6 (2014). <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20140083>.
- [26] T.L. Brown, H.E. LeMay, B.Edward. Bursten, *Química : a ciência central*, Pearson Prentice Hall, 2005.
- [27] P. Atkins, T. Overton, J. Rourke, M. Weller, F. Armstrong, H. Michael, *Inorganic Chemistry*, 5º ed, W. H. Freeman and Company New York, New York, 2010.
- [28] H.E. Toma, *Química de Coordenação, Organometálica e Catálise*, Blucher, 2013.
- [29] P. Foley, *CHEM 202: GENERAL CHEMISTRY II OER*, LibreTexts, 2022. <https://LibreTexts.org>.
- [30] Haas, *INORGANIC CHEMISTRY*, LibreTexts, 2023. <https://LibreTexts.org>.
- [31] V. Kumar Singh, V. Kumar Singh, A. Mishra, Varsha, A. Abha Singh, G. Prasad, A. Kumar Singh, Recent advancements in coordination compounds and their potential clinical application in the management of diseases: An up-to-date review, *Polyhedron* 241 (2023) 116485. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2023.116485>.
- [32] Đ. Miodragović, E.P. Swindell, Z. Sattar Waxali, A. Bogachkov, T. V. O'Halloran, Beyond cisplatin: Combination therapy with arsenic trioxide, *Inorganica Chim Acta* 496 (2019) 119030. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.119030>.
- [33] J. Chen, S. Chen, H. Luo, W. Wu, S. Wang, The application of arsenic trioxide in cancer: An umbrella review of meta-analyses based on randomized controlled trials, *J Ethnopharmacol* 316 (2023) 116734. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116734>.
- [34] S. Dasari, P. Bernard Tchounwou, Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action, *Eur J Pharmacol* 740 (2014) 364–378. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>.

- [35] E.C. Sutton, C.E. McDevitt, M. V. Yglesias, R.M. Cunningham, V.J. DeRose, Tracking the cellular targets of platinum anticancer drugs: Current tools and emergent methods, *Inorganica Chim Acta* 498 (2019) 118984. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.118984>.
- [36] F. Trudu, F. Amato, P. Vañhara, T. Pivetta, E.M. Peña-Méndez, J. Havel, Coordination compounds in cancer: Past, present and perspectives, *J Appl Biomed* 13 (2015) 79–103. <https://doi.org/10.1016/j.jab.2015.03.003>.
- [37] R. Navarro-Peñaloza, B. Landeros-Rivera, H. López-Sandoval, R. Castro-Ramírez, N. Barba-Behrens, New insights on transition metal coordination compounds with biological active azole and nitroimidazole derivatives, *Coord Chem Rev* 494 (2023) 215360. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2023.215360>.
- [38] L.D. Palmer, E.P. Skaar, Transition Metals and Virulence in Bacteria, *Annu Rev Genet* 50 (2016) 67–91. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-120215-035146>.
- [39] Y. Zhang, Z. Guo, Transition metal compounds: From properties, applications to wettability regulation, *Adv Colloid Interface Sci* 321 (2023) 103027. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2023.103027>.
- [40] A. Kazancı, Y. Gök, R. Kaya, A. Aktaş, P. Taslimi, İ. Gülçin, Synthesis, characterization and bioactivities of dative donor ligand N-heterocyclic carbene (NHC) precursors and their Ag(I)NHC coordination compounds, *Polyhedron* 193 (2021) 114866. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2020.114866>.
- [41] A.A. García-Valdivia, F. Jannus, A. García-García, D. Choquesillo-Lazarte, B. Fernández, M. Medina-O'donnell, J.A. Lupiáñez, J. Cepeda, F.J. Reyes-Zurita, A. Rodríguez-Diéguéz, Anti-cancer and anti-inflammatory activities of a new family of coordination compounds based on divalent transition metal ions and indazole-3-carboxylic acid, *J Inorg Biochem* 215 (2021) 111308. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111308>.
- [42] J. Bashyal, Copper (Cu) Element: Important Physical-Chemical Properties, *Science Info* (2023).
- [43] M. Arredondo, M.T. Núñez, Iron and copper metabolism, *Mol Aspects Med* 26 (2005) 313–327. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.010>.
- [44] Z. Wu, G. Lv, F. Xing, W. Xiang, Y. Ma, Q. Feng, W. Yang, H. Wang, Copper in hepatocellular carcinoma : A double-edged sword with therapeutic potentials, *Cancer Lett* 571 (2023) 216348. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216348>.

- [45] B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge, Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease, *Biochemical Journal* 219 (1984) 1–14. <https://doi.org/10.1042/bj2190001>.
- [46] D.C. Brady, M.S. Crowe, M.L. Turski, G.A. Hobbs, X. Yao, A. Chaikuad, S. Knapp, K. Xiao, S.L. Campbell, D.J. Thiele, C.M. Counter, Copper is required for oncogenic BRAF signalling and tumorigenesis, *Nature* 509 (2014) 492–496. <https://doi.org/10.1038/nature13180>.
- [47] P. Kumari, M. Choudhary, A. Kumar, P. Yadav, B. Singh, R. Kataria, V. Kumar, Copper(II) Schiff base complexes: Synthetic and medicinal perspective, *Inorg Chem Commun* 158 (2023) 111409. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2023.111409>.
- [48] D. Denoyer, S.A.S. Clatworthy, M.A. Cater, Copper Complexes in Cancer Therapy, in: A. Sigel, H. Sigel, E. Freisinger, R.K.O. Sigel (Eds.), *Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents*, De Gruyter, Berlin, Boston, 2018: pp. 469–506. <https://doi.org/10.1515/9783110470734-022>.
- [49] W.W. Brandt, F.P. Dwyer, E.D. Gyarfás, Chelate Complexes of 1,10-Phenanthroline and Related Compounds., *Chem Rev* 54 (1954) 959–1017. <https://doi.org/10.1021/cr60172a003>.
- [50] M.A.F. JALAL, H.A. COLLIN, ESTIMATION OF CAFFEINE, THEOPHYLLINE AND THEOBROMINE IN PLANT MATERIAL, *New Phytologist* 76 (1976) 277–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8137.1976.tb01461.x>.
- [51] L.M. Montaña, B. Sommer, J.C. Gomez-Verjan, G.S. Morales-Paoli, G.L. Ramírez-Salinas, H. Solís-Chagoyán, Z.A. Sanchez-Florentino, E. Calixto, G.E. Pérez-Figueroa, R. Carter, R. Jaimez-Melgoza, B.S. Romero-Martínez, E. Flores-Soto, Theophylline: Old Drug in a New Light, Application in COVID-19 through Computational Studies, *Int J Mol Sci* 23 (2022). <https://doi.org/10.3390/ijms23084167>.
- [52] L. Mary Novena, S. Suresh Kumar, S. Athimoolam, K. Saminathan, B. Sridhar, Single crystal, vibrational and computational studies of Theophylline (a bronchodilator drug) and its chloride salt, *J Mol Struct* 1133 (2017) 294–306. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.11.087>.
- [53] Y.S. Mary, Y.S. Mary, DFT Analysis and Molecular Docking Studies of the Cocrystals of Sulfathiazole-Theophylline and Sulfathiazole-Sulfanilamide, *Polycycl Aromat Compd* 42 (2022) 3809–3820. <https://doi.org/10.1080/10406638.2021.1873809>.
- [54] L.M. Novena, S. Athimoolam, R. Anitha, S.A. Bahadur, Synthesis, crystal structure, hirshfeld surface analysis, spectral and quantum chemical studies of pharmaceutical

- cocrystals of a bronchodilator drug (Theophylline), *J Mol Struct* 1249 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131585>.
- [55] P. Ghanghas, A. Choudhary, D. Kumar, K. Poonia, Coordination metal complexes with Schiff bases: Useful pharmacophores with comprehensive biological applications, *Inorg Chem Commun* 130 (2021) 108710. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2021.108710>.
- [56] S. Sarkar, G. Horn, K. Moulton, A. Oza, S. Byler, S. Kokolus, M. Longacre, Cancer Development, Progression, and Therapy: An Epigenetic Overview, *Int J Mol Sci* 14 (2013) 21087–21113. <https://doi.org/10.3390/ijms141021087>.
- [57] G.M. Cooper, *The Cell, A Molecular Approach*, 2^o ed, 2000.
- [58] C.B. Matsen, L.A. Neumayer, Breast Cancer, *JAMA Surg* 148 (2013) 971. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3393>.
- [59] L. Gao, H. Zheng, Q. Cai, L. Wei, Autophagy and Tumour Radiotherapy, in: 2020: pp. 375–387. https://doi.org/10.1007/978-981-15-4272-5_25.
- [60] N.A. Johdi, N.F. Sukor, Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies, *Front Immunol* 11 (2020). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01624>.
- [61] V. Schirmacher, From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review), *Int J Oncol* 54 (2018) 407–419. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4661>.
- [62] J.-J. Wang, K.-F. Lei, F. Han, Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments., *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 22 (2018) 3855–3864. https://doi.org/10.26355/eurev_201806_15270.
- [63] J. Fernando, R. Jones, The principles of cancer treatment by chemotherapy, *Surgery (Oxford)* 33 (2015) 131–135. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2015.01.005>.
- [64] I. Ott, On the medicinal chemistry of gold complexes as anticancer drugs, *Coord Chem Rev* 253 (2009) 1670–1681. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.02.019>.
- [65] A. Holden, P. Morrison, *Crystals and crystal growing*, MIT Press, 1982.
- [66] J. Hulliger, *Chemistry and Crystal Growth*, *Angewandte Chemie International Edition in English* 33 (1994) 143–162. <https://doi.org/10.1002/anie.199401431>.
- [67] D. Erdemir, A.Y. Lee, A.S. Myerson, Nucleation of Crystals from Solution: Classical and Two-Step Models, *Acc Chem Res* 42 (2009) 621–629. <https://doi.org/10.1021/ar800217x>.
- [68] S.K. Chatterjee, *Crystallography and the World of Symmetry*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2008. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-69899-9>.

- [69] J.W. Mullin, Crystallization, Fourth edition, Elsevier, 2001.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-4833-2.X5000-1>.
- [70] R.A. Martins, A Descoberta dos Raios X: O Primeiro Comunicado de Röntgen, 1998.
- [71] IUCr, UNESCO, A Cristalografia importa! Ano Internacional da Cristalografia 2014, 2014.
- [72] B.D. (Bernard D. Cullity, Elements of x-ray diffraction, Addison-Wesley Publishing Company, Inc, 1978.
- [73] W.D. CALLISTER JR, D.G. Rethwisch, Ciência e Engenharia de Materiais: Uma Introdução., 8º Edição, LTC, 2010.
- [74] W.H. Bragg, Bragg. W. L., The reflection of X-rays by crystals, Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character 88 (1913) 428–438. <https://doi.org/10.1098/rspa.1913.0040>.
- [75] E.T. Bergslien, X-ray diffraction (XRD) evaluation of questioned cremains, Forensic Sci Int 332 (2022) 111171. <https://doi.org/10.1016/J.FORSCIINT.2022.111171>.
- [76] A. Clearfield, J.H. Reibenspies, N. Bhuvanesh, Principles and Applications of Powder Diffraction, Wiley, 2009. <https://doi.org/10.1002/9781444305487>.
- [77] V.K. Pecharsky, P.Y. Zavalij, Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials, Springer US, Boston, MA, 2009.
<https://doi.org/10.1007/978-0-387-09579-0>.
- [78] H.M. Rietveld, Line profiles of neutron powder-diffraction peaks for structure refinement, Acta Crystallogr 22 (1967) 151–152.
<https://doi.org/10.1107/S0365110X67000234>.
- [79] H.M. Rietveld, A profile refinement method for nuclear and magnetic structures, J Appl Crystallogr 2 (1969) 65–71. <https://doi.org/10.1107/S0021889869006558>.
- [80] P. Paufler, R. A. Young (ed.). The Rietveld Method. International Union of Crystallography. Oxford University Press 1993. 298 p. Price £ 45.00. ISBN 0–19–855577–6, Crystal Research and Technology 30 (1995) 494.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/crat.2170300412>.
- [81] P. Paufler, R. A. Young (ed.). The Rietveld Method. International Union of Crystallography. Oxford University Press 1993. 298 p. Price £ 45.00. ISBN 0–19–855577–6, Crystal Research and Technology 30 (1995) 494–494.
<https://doi.org/10.1002/crat.2170300412>.
- [82] E.N. Kaufmann, CHARACTERIZATION OF MATERIALS, 2003.

- [83] M.I. Giolito, F.J. Caires, D.J.C. Gomes, Fundamentos da Termogravimetria/ Análise Térmica Diferencial/ Calorimetria Exploratória Diferencial, São Paulo, 2005.
- [84] T. Ozawa, Thermal analysis - review and prospect, *Thermochimica Acta* 355 (2000) 35–42. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-6031\(00\)00435-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-6031(00)00435-4).
- [85] C.B. Murphy, Thermal analysis, *J Chem Educ* 46 (1969) 721. <https://doi.org/10.1021/ed046p721>.
- [86] Z.-Y. Tian, V.B. Mbayachi, W.-K. Dai, M. Khalil, D.A. Ayejoto, Thermal Analysis Methods, in: *Advanced Diagnostics in Combustion Science*, Springer Nature Singapore, Singapore, 2023: pp. 71–109. https://doi.org/10.1007/978-981-99-0546-1_3.
- [87] Brown. M. E., *Introduction to Thermal Analysis*, Springer Dordrecht, Dordrecht, 2004. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/0-306-48404-8>.
- [88] P.J. Haines, *Thermal Methods of Analysis*, Springer Netherlands, Dordrecht, 1995. <https://doi.org/10.1007/978-94-011-1324-3>.
- [89] R. Bottom, Thermogravimetric Analysis, in: *Principles and Applications of Thermal Analysis*, Wiley, 2008: pp. 87–118. <https://doi.org/10.1002/9780470697702.ch3>.
- [90] P. Gabbott, A Practical Introduction to Differential Scanning Calorimetry, in: *Principles and Applications of Thermal Analysis*, Wiley, 2008: pp. 1–50. <https://doi.org/10.1002/9780470697702.ch1>.
- [91] S.R. Byrn, G.Z. Zografi, X. Chen, Differential Scanning Calorimetry and Thermogravimetric Analysis, in: *Solid State Properties of Pharmaceutical Materials*, Wiley, 2017: pp. 124–141. <https://doi.org/10.1002/9781119264408.ch10>.
- [92] J.B. Carter, R. Huffaker, A. Singh, E. Bean, HUM: A review of hydrochemical analysis using ultraviolet-visible absorption spectroscopy and machine learning, *Science of The Total Environment* 901 (2023) 165826. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.165826>.
- [93] F.S. Rocha, A.J. Gomes, C.N. Lunardi, S. Kaliaguine, G.S. Patience, Experimental methods in chemical engineering: Ultraviolet visible spectroscopy—UV-Vis, *Can J Chem Eng* 96 (2018) 2512–2517. <https://doi.org/10.1002/cjce.23344>.
- [94] B.M. Tissue, Ultraviolet and Visible Absorption Spectroscopy, in: *Characterization of Materials*, Wiley, 2003. <https://doi.org/10.1002/0471266965.com059>.
- [95] D.A. Skoog, J.F. Holler, S.R. Crouch, *Principles of Instrumental Analysis*, (n.d.).
- [96] L. Li, X. Shi, C. M., G. L., Atomic and Molecular Low-n Rydberg States in Near Critical Point Fluids, in: *Advanced Aspects of Spectroscopy*, InTech, 2012. <https://doi.org/10.5772/50128>.

- [97] H.-H. Perkampus, UV-VIS Spectroscopy and Its Applications, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1992. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-77477-5>.
- [98] N. Sheppard, The Historical Development of Experimental Techniques in Vibrational Spectroscopy, in: J.M. Chalmers (Ed.), Handbook of Vibrational Spectroscopy, Wiley, 2001. <https://doi.org/10.1002/0470027320.s0101>.
- [99] P.R. Griffiths, Introduction to Vibrational Spectroscopy, in: P.R. Griffiths (Ed.), Handbook of Vibrational Spectroscopy, Wiley, 2001. <https://doi.org/10.1002/0470027320.s0102>.
- [100] D. Lin-Vien, N.B. Colthup, W.G. Fateley, J.G. Grasselli, Introduction, in: The Handbook of Infrared and Raman Characteristic Frequencies of Organic Molecules, in: The Handbook of Infrared and Raman Characteristic Frequencies of Organic Molecules, Elsevier, 1991: pp. 1–7. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-057116-4.50007-9>.
- [101] R.A. de Oliveira, A.P.B. da Silva, William Herschel, os raios invisíveis e as primeiras ideias sobre radiação infravermelha, Revista Brasileira de Ensino de Física 36 (2014). <https://doi.org/10.1590/S1806-11172014000400022>.
- [102] B. Schrader, Infrared and Raman Spectroscopy, Wiley, 1995. <https://doi.org/10.1002/9783527615438>.
- [103] D.L. Pavia, G.M. Lampman, G.S. Kriz, J.R. Vyvyan I N T R O D U Ç Ã O À Espectroscopia, INTRODUÇÃO À ESPECTROSCOPIA, n.d.
- [104] O. Sala, Fundamentos da espectroscopia Raman e no infravermelho, UNESP, UNESP, São Paulo, 1996.
- [105] P.W. Atkins, J. De Paula, Elements of Physical Chemistry, Oxford University Press, 2017.
- [106] G. Socrates, Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts, John Wiley & Sons, 2004.
- [107] N.B. Colthup, L.H. Daly, S.E. Wiberley, Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy, 3^o Ed, Academic Press, 1990.
- [108] L.C.A. Barbosa, Espectroscopia no Infravermelho, nas caracterizações de compostos orgânicos., UFV, 2007.
- [109] R. Singh, F. Riess, The 1930 Nobel Prize for Physics: A Close Decision?, 2001.
- [110] D.A. Long, The Raman Effect, Wiley, 2002. <https://doi.org/10.1002/0470845767>.
- [111] N.B. Colthup, L.H. Daly, S.E. Wiberley, Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy, Third Edition, 1990.

- [112] E. Smith, G. Dent, *Modern Raman Spectroscopy-A Practical Approach*, n.d.
- [113] B. Schrader, General survey of vibrational spectroscopy, in: *Infrared and Raman Spectroscopy*, Wiley, 1995: pp. 7–61. <https://doi.org/10.1002/9783527615438.ch02>.
- [114] R. EISBER, R. RESNICK, *Física Quântica: átomos, moléculas, sólidos, núcleos e partículas.*, Campus, Rio de Janeiro, 1979.
- [115] W. Koch, M.C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley, 2001. <https://doi.org/10.1002/3527600043>.
- [116] C. Fiolhais, F. Nogueira, M.A.L. Marques, *A Primer in Density Functional Theory*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2003. <https://doi.org/10.1007/3-540-37072-2>.
- [117] P. Hohenberg, W. Kohn, Inhomogeneous Electron Gas, *Physical Review* 136 (1964) B864–B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>.
- [118] W. Kohn, L.J. Sham, Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, *Physical Review* 140 (1965) A1133–A1138. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- [119] A.D. Becke, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J Chem Phys* 98 (1993) 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>.
- [120] 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>.
- [121] 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>.
- [122] 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>.
- [123] J. Morin, J.M. Pelletier, *Density functional theory : principles, applications and analysis*, Nova Science Publishers, New York, 2013.
- [124] D.S. Sholl, J.A. Steckel, *Density Functional Theory*, Wiley, 2009. <https://doi.org/10.1002/9780470447710>.
- [125] M. Sinstein, C. Scheurer, S. Matera, V. Blum, K. Reuter, H. Oberhofer, Efficient Implicit Solvation Method for Full Potential DFT, *J Chem Theory Comput* 13 (2017) 5582–5603. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.7b00297>.

- [126] S. Miertuš, E. Scrocco, J. Tomasi, Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prediction of solvent effects, *Chem Phys* 55 (1981) 117–129. [https://doi.org/10.1016/0301-0104\(81\)85090-2](https://doi.org/10.1016/0301-0104(81)85090-2).
- [127] A. Klamt, C. Moya, J. Palomar, A Comprehensive Comparison of the IEFPCM and SS(V)PE Continuum Solvation Methods with the COSMO Approach, *J Chem Theory Comput* 11 (2015) 4220–4225. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5b00601>.
- [128] A.C. Larson, R.B. Von Dreele, General Structure Analysis System (GSAS), (2004).
- [129] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M.C. X. Li, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, Gaussian, Inc, (2016).
- [130] A.A. Naqvi, G.C. Bhattacharyya, Crystal data for anhydrous theophylline, *J Appl Crystallogr* 14 (1981) 464–464. <https://doi.org/10.1107/S0021889881009783>.
- [131] J.G. de Oliveira Neto, J.R. Viana, A.L.A. Butarelli, A.P.A. dos Santos, M.R. Lage, A.O. dos Santos, Synthesis, physicochemical properties, and antitumor cytotoxic activity of the Mg(II) coordination complex containing 1,10-phenanthroline and sulfate ligands, *Inorganica Chim Acta* 556 (2023) 121658. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2023.121658>.
- [132] J.G. de Oliveira Neto, J.A.O. Rodrigues, J.R. Viana, J.D.S. Barros, M.R. Lage, F.F. de Sousa, R.P. Dutra, E.B. Souto, A.O. dos Santos, Antibacterial [Zn(nicotinamide)2Cl2] complex for the treatment of skin conditions: An experimental-theoretical study of physicochemical, microbiological and in silico pharmacokinetic properties, *J Mol Liq* 403 (2024) 124846. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.124846>.
- [133] K.B. Wiberg, Basis set effects on calculated geometries: 6-311++G** vs. aug-cc-pVDZ, *J Comput Chem* 25 (2004) 1342–1346. <https://doi.org/10.1002/jcc.20058>.

- [134] D. Andrae, U. Hübner, M. Dolg, H. Stoll, H. Preußner, 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>.
- [135] F. Teixeira, *vibAnalysis*, (2017).
- [136] 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>.
- [137] 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>.
- [138] T. Lu, F. Chen, Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer, *J Comput Chem* 33 (2012) 580–592. <https://doi.org/10.1002/jcc.22885>.
- [139] S. Adhikari, O. Hussain, R.M. Phillips, W. Kaminsky, M.R. Kollipara, Neutral and cationic half-sandwich arene d⁶ metal complexes containing pyridyl and pyrimidyl thiourea ligands with interesting bonding modes: Synthesis, structural and anti-cancer studies, *Appl Organomet Chem* 32 (2018). <https://doi.org/10.1002/aoc.4476>.
- [140] G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, R.K. Belew, D.S. Goodsell, A.J. Olson, Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility, (2009).
- [141] H.R. Drew, R.M. Wing, T. Takano, C. Broka, S. Tanaka, K. Itakura, R.E. Dickerson, Structure of a B-DNA dodecamer: conformation and dynamics., *Proceedings of the National Academy of Sciences* 78 (1981) 2179–2183. <https://doi.org/10.1073/pnas.78.4.2179>.
- [142] A. Bujacz, Structures of bovine, equine and leporine serum albumin, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 68 (2012) 1278–1289. <https://doi.org/10.1107/S0907444912027047>.
- [143] G.M. Morris, D.S. Goodsell, R.S. Halliday, R. Huey, W.E. Hart, R.K. Belew, A.J. Olson, Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function, *J Comput Chem* 19 (1998) 1639–1662. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19981115\)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19981115)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B).
- [144] k Raznjevic', *Handbook of Thermodynamic Tables*, Begell House, 1995.
- [145] J.O. Carvalho, J.G. Oliveira Neto, J.G. Silva Filho, F.F. de Sousa, P.T.C. Freire, A.O. Santos, P.F. Façanha Filho, Physicochemical properties calculated using DFT method and changes of 5-methyluridine hemihydrate crystals at high temperatures, *Spectrochim*

- Acta A Mol Biomol Spectrosc 281 (2022) 121594.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.121594>.
- [146] M. V. de Souza Junior, J.G. de Oliveira Neto, J.R. Viana, R.P. Dutra, M.R. Lage, A.O. dos Santos, F.F. de Sousa, Structural and spectroscopic properties, solvation effects, intermolecular interactions, and biological assays of a Mn(II)-complex with 1,10-phenanthroline and chloro ligands, *Vib Spectrosc* 133 (2024) 103710.
<https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2024.103710>.
- [147] M. Akhyar Farrukh, *Advanced Aspects of Spectroscopy*, InTech, 2012.
<https://doi.org/10.5772/2757>.
- [148] T.L. Yusuf, S.D. Oladipo, S. Zamisa, H.M. Kumalo, I.A. Lawal, M.M. Lawal, N. Mabuba, Design of New Schiff-Base Copper(II) Complexes: Synthesis, Crystal Structures, DFT Study, and Binding Potency toward Cytochrome P450 3A4, *ACS Omega* 6 (2021) 13704–13718. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c00906>.
- [149] T.S. Xavier, N. Rashid, I. Hubert Joe, Vibrational spectra and DFT study of anticancer active molecule 2-(4-Bromophenyl)-1H-benzimidazole by normal coordinate analysis, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 78 (2011) 319–326.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2010.10.013>.
- [150] J.K. Ojha, G. Ramesh, B.V. Reddy, Structure, chemical reactivity, NBO, MEP analysis and thermodynamic parameters of pentamethyl benzene using DFT study, *Chemical Physics Impact* 7 (2023) 100280. <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2023.100280>.
- [151] R.T. Rashad, H.A. Nasef, E.A. Gomaa, E.M. AbouElleef, Conductometric investigation of nano MnSO₄ association parameters and complex formation with glycylglycine in aqueous and methanol-water mixtures: Thermodynamic parameters and potential applications, *Int J Biol Macromol* 267 (2024) 131648.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.131648>.
- [152] R. Parthasarathi, V. Subramanian, D.R. Roy, P.K. Chattaraj, Electrophilicity index as a possible descriptor of biological activity, *Bioorg Med Chem* 12 (2004) 5533–5543.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.08.013>.
- [153] D.L. Rousseau, R.P. Bauman, S.P.S. Porto, Normal mode determination in crystals, *Journal of Raman Spectroscopy* 10 (1981) 253–290.
<https://doi.org/10.1002/jrs.1250100152>.

- [154] A.H. Ismail, H.K. Al-Bairmani, Z.S. Abbas, A.M. Rheima, Nanoscale synthesis of metal(II) theophylline complexes and assessment of their biological activity, *Nano Biomed Eng* 12 (2020) 139–147. <https://doi.org/10.5101/nbe.v12i2.p139-147>.
- [155] P.J.A. Ribeiro-Claro, A.M. Amado, Comment on vibrational spectral investigation on xanthine and its derivatives - Theophylline, caffeine and theobromine, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 61 (2005) 2796–2797. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2004.11.026>.
- [156] C.V. Barra, A.V.G. Netto, Antitumour Complexes and DNA Interactions and their Tools of Analysis: an Approach to Metalointercalators, *Revista Virtual de Química* 7 (2015) 1998–2016. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150118>.
- [157] N. Joksimović, N. Janković, J. Petronijević, D. Baskić, S. Popovic, D. Todorović, M. Zarić, O. Klisurić, M. Vraneš, A. Tot, Z. Bugarčić, Synthesis, Anticancer Evaluation and Synergistic Effects with *cis* platin of Novel Palladium Complexes: DNA, BSA Interactions and Molecular Docking Study, *Med Chem (Los Angeles)* 16 (2020) 78–92. <https://doi.org/10.2174/1573406415666190128095732>.
- [158] S. Kumar Tarai, A. Tarai, S. Mandal, B. Nath, I. Som, R. Bhaduri, A. Bagchi, S. Sarkar, A. Biswas, S. Ch. Moi, Cytotoxic behavior and DNA/BSA binding activity of thiosemicarbazone based Ni(II) complex: bio-physical, molecular docking and DFT study, *J Mol Liq* 383 (2023) 121921. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.121921>.
- [159] T. Göktürk, E. Sakallı Çetin, T. Hökelek, H. Pekel, Ö. Şensoy, E.N. Aksu, R. Güp, Synthesis, Structural Investigations, DNA/BSA Interactions, Molecular Docking Studies, and Anticancer Activity of a New 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazole Derivative, *ACS Omega* 8 (2023) 31839–31856. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c03355>.