



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
Fundação Instituída nos termos da lei nº 5.152, de 21/10/1966 – São Luís – MA
Centro de Ciências de Imperatriz – CCIM
Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais - PPGCM



JAD LORENA FEITOSA SIMPLICIO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ESTUDO COMPUTACIONAL E ATIVIDADE
BIOLÓGICA DO COMPLEXO BINUCLEAR DE COBRE(II) COM
FENANTROLINA E ÁCIDO MALEICO**

Imperatriz – MA

2024

JAD LORENA FEITOSA SIMPLICIO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ESTUDO COMPUTACIONAL E ATIVIDADE
BIOLÓGICA DO COMPLEXO BINUCLEAR DE COBRE(II) COM
FENANTROLINA E ÁCIDO MALEICO**

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

Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra

Orientador: Prof. Dr. Adenilson Oliveira dos Santos

Coorientador: Prof. 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

Simplicio, Jad Lorena Feitosa.

Síntese, Caracterização, Estudo Computacional e
Atividade Biológica do Complexo Binuclear de Cobreii Com
Fenantrolina e Ácido Maleico / Jad Lorena Feitosa
Simplicio. - 2024.

119 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, Universidade Federal do Maranhão, 2024.

1. Compostos de Coordenação. 2. Cu(ii). 3.
Espectroscopia Vibracional. 4. Dft. 5. Atividade
Biológica. I. Gomes de Oliveira Neto, João. II. Oliveira
dos Santos, Adenilson. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
Av. dos Portugueses, 1966, - Bairro Vila Bacanga, São Luís/MA, CEP 65080-805
Telefone: (98) 3272-8000 - <https://www.ufma.br>

Folha de Aprovação de Mestrado nº
1037099/2024/FUMA/OEA/CCIM/UFMA/CPGSS/CCIM/PPGCM/CCIM

FOLHA DE APROVAÇÃO DE MESTRADO

Título da Dissertação:	SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ESTUDO COMPUTACIONAL E ATIVIDADE BIOLÓGICA DO COMPLEXO BINUCLEAR DE COBRE(II) COM FENANTROLINA E ÁCIDO MALEICO
Nome do Mestrando:	JAD LORENA FEITOSA SIMPLICIO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciência dos Materiais.

Aprovada em <u>04 / 06 / 2024</u> , pela banca constituída pelos membros:
Prof. Dr. Adenilson Oliveira dos Santos /PPGCM/UFMA - Orientador Universidade Federal do Maranhão - UFMA
Prof. Dr. Francisco Ferreira de Sousa - Avaliador Universidade Federal do Maranhão - UFMA
Prof. Dr. José Gadelha da Silva Filho - Avaliador FECLESC/UECE

OBSERVAÇÃO:

Para validação deste documento é necessário conter as assinaturas, via SEI, de todos os membros da banca e do discente.



Documento assinado eletronicamente por **ADENILSON OLIVEIRA DOS SANTOS, Docente**, em 25/06/2024, às 09:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **José Gadelha da Silva Filho, Usuário Externo**, em 25/06/2024, às 15:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jad Lorena Feitosa Simplicio, Usuário Externo**, em 25/06/2024, às 15:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Francisco Ferreira de Sousa, Usuário Externo**, em 25/06/2024, às 15:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufma.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1037099** e o código CRC **434529FB**.

Referência: Caso responda este Ofício, indicar expressamente o Processo nº 23115.001971/2024-61

SEI nº 1037099

“O conforto é o pior vício”.

(Marco Aurélio)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, família, meus gatos (Inoh e Mesocarpo) e amigos.

Ao Professor Dr. Adenilson Oliveira dos Santos, agradeço imensamente pela oportunidade de ser sua orientanda e por compartilhar sua valiosa experiência acadêmica, que foi fundamental para meu crescimento pessoal e profissional.

Ao meu Coorientador Prof. Dr. João Gomes de Oliveira Neto pela sua orientação e apoio durante este processo, valorizo muito nossa parceria e aprendizado conjunto ao longo deste período.

Ao técnico do laboratório de DRX, Jailton Romão Viana pelos ensinamentos, auxílio com os cálculos computacionais, também por compartilhar seu tempo, paciência, experiência e momentos de descontração durante essa etapa do mestrado. Obrigada pela força!

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais da UFMA, Prof. Dr. Alysson Steimacher, Prof^a. Dra. Franciana Pedrochi, Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage, Prof. Dr. Adenilson Oliveira dos Santos, Prof^a. Dra. Luzeli Moreira da Silva, Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro, Prof. Dr. Pedro Façanha, Prof. Dr. Marcio Jose Barbosa e Prof^a. Pollyana Trigueiro pelos ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Francisco Ferreira de Sousa pelas contribuições e realização das medidas experimentais Raman. A técnica Graziela Telles da Silva pela realização das medidas experimentais IR. E ao Laboratório de Espectroscopia Vibracional e Altas Pressões do Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal do Pará (UFPA).

A Prof^a. Dra. Ana Paula Silva de Azevedo dos Santos e sua orientanda de mestrado Ana Luiza de Araújo Butarelli pela realização dos testes de viabilidade celular.

Ao Prof. Dr. Richard Pereira Dutra e a técnica Jaqueline Daniele Santos Barros pela realização do teste bactericida.

Aos colegas do laboratório LDRX, Ana Beatriz, Danilo, Djany, Ellen, Jacivan, Jayson, Kamila, Marinaldo, Nathanael, Ronilson e Ketelly pelas conversas e discussões científicas e os momentos de descontração. Bem como os alunos de iniciação científica João Pedro, Jady e Vitória.

Em especial os colegas Aline Alves, Danilo Luz e Lendson Bezerra pela amizade, paciência, momentos de diversão e confiança durante esses dois anos de mestrado.

Aos colegas dos outros laboratórios, Otávio, Raychiman, Henrique, Jessica, Douglas, Hilton, Welden, Dânio, Hellen, Leticia, Ayslla e Anderson.

A todos os servidores da UFMA pela ajuda e atenção, em especial à dona Antônia.

À UFMA, CNPQ e FAPEMA pelo apoio à pesquisa e à CAPES pela bolsa concedida.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi sintetizar um cristal de um complexo binuclear de cobre(II) com os ligantes 1,10-fenantrolina (*Fen*) e ácido maleico (*Mal*) $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$. Foram estudadas as propriedades estruturais, vibracionais, eletrônicas, térmicas e biológicas, do material. Material foi sintetizado pelo método de evaporação lenta do solvente, a partir de uma solução saturada mista de água e metanol em proporção equimolar. O cristal foi caracterizado pela técnica de difração de raios X pelo método do pó (DRXP), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), espectroscopia Raman à temperatura ambiente, térmicas TG/DTA e DSC, espectroscopia ultravioleta-visível (UV-Vis) e testes biológicos. Além disso, cálculos teóricos baseados na teoria do funcional da densidade (DFT) foram realizados estudos do complexo para a obtenção dos descritores de reatividade química, orbitais de fronteira, mapa do potencial eletrostático, parâmetros termoquímicos e modos vibracionais IR e Raman no vácuo, água, metanol e na mistura do solvente (água e metanol). Os resultados de DRXP mostraram que o cristal binuclear possui um sistema monoclinico (grupo espacial $C2/c$ (C_{2h}^6)), contendo quatro fórmulas por célula unitária ($Z = 4$). A partir dos cálculos de DFT com o funcional PBE1PBE verificou-se que a multiplicidade de spin no estado tripleto, está em melhor concordância com as distâncias e ângulos atômicos experimentais, fornecendo uma melhor descrição geométrica e apresentando uma maior facilidade de complexação e otimização. Observou-se as regiões nucleofílicas e eletrofílicas do complexo a partir do mapa de potencial eletrostático. Os cálculos de energia dos orbitais moleculares de fronteira e os índices de reatividade global mostraram que o complexo é estável. A partir dos cálculos DFT considerando o efeito de solvatação, foram atribuídas as bandas de absorção no IR e espalhamento Raman comparando-os com o experimental e observando algumas alterações nos espectros. As análises térmicas mostram que o material é estável até 303 K, mas acima disso ocorre a perda das moléculas de água, degradação da matéria orgânica, e posteriormente, os íons metálicos e os compostos de carbono remanescentes sofrem oxidação parcial. A curva de calorimetria apresentou entalpia de vaporização de 114,41 kJ/mol, sendo a entalpia de vaporização das duas moléculas de água e um metanol presentes no cristal. A análise UV-Vis mostrou que o complexo apresenta absorvidade molar no comprimento de onda de 646 nm, e identificação das bandas características das transições *d-d* para Cu(II). Por fim, os testes biológicos de viabilidade celular (linhagens celulares MCF-7, MDA-MB-231 e HeLa) e bactericida (bactérias gram-positivas e gram-negativas) *in vitro* confirmaram que o complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$ apresenta resultados eficientes, tornando-o um candidato promissor para comercialização na indústria química.

Palavras-chave: Compostos de Coordenação. Cu(II). Espectroscopia vibracional. DFT. Atividade biológica.

ABSTRACT

The aim of this work was to synthesize a crystal of a binuclear copper(II) complex with the ligands 1,10-phenanthroline (Phen) and maleic acid (Mal) $[Cu_2(Phen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$. The structural, vibrational, electronic, thermal and biological properties of the material were studied. The material was synthesized using the slow solvent evaporation method from a mixed saturated solution of water and methanol in equimolar proportion. The crystal was characterized by powder X-ray diffraction (PXRD), Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), Raman spectroscopy at room temperature, thermal TG/DTA and DSC, ultraviolet-visible spectroscopy (UV-Vis) and biological tests. In addition, theoretical calculations based on density functional theory (DFT) were carried out on the complex to obtain the chemical reactivity descriptors, frontier orbitals, electrostatic potential map, thermochemical parameters and IR and Raman vibrational modes in vacuum, water, methanol and in the solvent mixture (water and methanol). The XRD results showed that the binuclear crystal has a monoclinic system (space group $C2/c$ (C_{2h}^6)), containing four formates per unit cell ($Z = 4$). DFT calculations using the PBE1PBE functional showed that the spin multiplicity in the triplet state is in better agreement with the experimental atomic distances and angles, providing a better geometric description and being easier to complex and optimize. The nucleophilic and electrophilic regions of the complex were observed from the electrostatic potential map. The energy calculations of the frontier molecular orbitals and the global reactivity indices showed that the complex is stable. From DFT calculations considering the solvation effect, the absorption bands in the IR and Raman scattering were assigned, comparing them with the experimental data and observing some changes in the spectra. Thermal analysis shows that the material is stable up to 303 K, but above this point there is a loss of water molecules, degradation of the organic matter, and subsequently the remaining metal ions and carbon compounds undergo partial oxidation. The calorimetry curve showed an enthalpy of vaporization of 114.41 kJ/mol, which is the enthalpy of vaporization of the two water molecules and one methanol present in the crystal. UV-Vis analysis showed that the complex exhibits molar absorptivity at a wavelength of 646 nm and identified the characteristic bands of d-d transitions for Cu(II). Finally, the biological tests of cell viability (MCF-7, MDA-MB-231 and HeLa cell lines) and bactericide (gram-positive and gram-negative bacteria) *in vitro* confirmed that the binuclear complex $[Cu_2(Phen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$ presents efficient results, making it a promising candidate for commercialization in the chemical industry.

Keywords: Coordination compounds. Cu(II). Vibrational spectroscopy. DFT. Biological activity.

ATIVIDADES DESENVOLVIDAS



Artigos em preparação:

- **SIMPLICIO, J.L.F.**; VIANA, J. R.; OLIVEIRA NETO, J. G.; BUTARELLI, A. L. A.; SANTOS, A. P. S. A.; DUTRA, R. P.; LAGE, M. R.; SOUSA, F. F.; SANTOS, A. O.; *Synthesis, Characterization, Computational, Vibrational and Biological Study of the Binuclear Coordination Complex of Phenanthroline, Maleic Acid and Copper (II)*. 2024.



Patentes depositadas:

- **SIMPLICIO, J.L.F.**; SANTOS, A. O.; OLIVEIRA NETO, J. G.; *Microesferas de Alginato Incorporadas com Complexos de Fenantrolina e Ferro, processo de obtenção e seu uso*. Universidade Federal do Maranhão. 2022.
- PINHO, E. K. S.; SANTOS, A. O.; OLIVEIRA NETO, J. G.; SILVA, R.; SILVA NETO, O. C.; **SIMPLICIO, J.L.F.**; *Cristais de Ácido Sulfâmico Dopados com os Corantes Rodamina 6g e Verde Bromocresol*. Universidade Federal do Maranhão. 2022.
- **SIMPLICIO, J.L.F.**; FREITAS, A. C.; OLIVEIRA NETO, J. G.; SOUZA, I. H. S.; SANTOS, A. O.; *Microesferas de Compostos Fenólicos da Polpa de Manga (Mangifera Indica L.) Varietal Fiapo, Obtenção e Uso*. Universidade Federal do Maranhão; Universidade Federal de Sergipe. 2023.
- **SIMPLICIO, J.L.F.**; VIANA, J.R.; DE SOUSA JUNIOR, M.V.; SANTOS, A.O.; *Encapsulados de Alginato Incorporadas com Complexos de Cobre, Fenantrolina e Maleato (Cu₂Fen₂Mal₂)2H₂O·CH₃OH Obtenção e Uso*. Universidade Federal do Maranhão. 2024.



Capítulos de livros publicados:

- **SIMPLICIO, J. L. F.**; PEREIRA, H. O. S.; NASCIMENTO, Y. M.; PESSOA, B. L. S.; SOUSA, B. M.; FREITAS, A. C.; *Comparação entre Processos de Fermentação para a Produção de Enzima Proteolítica*. Ciências Agrárias: Estudos Fundamentais. Editora Conhecimento Livre, v. 1, p. 8-18, 2023. DOI: [10.37423/230107031](https://doi.org/10.37423/230107031).
- OLIVEIRA NETO, J. G.; **SIMPLICIO, J.L.F.**; SOUZA JUNIOR, M. V.; ABREU, K. R.; SILVA NETO, O. C.; VIANA, J. R.; SANTOS, F. D. R. P.; SILVA, C. F.; ALVES, D. M. M.; SANTOS, A. O.; *Extração e Caracterização Estrutural, Térmica e Óptica dos Compostos Químicos Presentes na Pitaya (Hylocereus Polyrhizus)*. A Ciência dos Alimentos. Conhecimento livre, p. 5-17. 2023. DOI: [10.37423/230407567](https://doi.org/10.37423/230407567).
- SOUZA, L. C.; SOUSA, M. S.; SILVA, K. P.; **SIMPLICIO, J.L.F.**; SANTANA, T. M. S.; SOUSA, R. S.; ANJOS, H. R. C. O.; SOUSA, L. A.; SOUSA, B. H. G.; SANTOS, L. N.; *Hábitos Alimentares Durante a Pandemia do Covid-19 no Brasil: Um Estudo de Revisão*. Científica Digital, v. 1, p. 1-178. 2022. DOI: [10.37885/220910366](https://doi.org/10.37885/220910366).
- SANTANA, T. M. S.; SOUSA, M. S.; MENDES, M. O.; SOUZA, L. C.; SILVA, K. P.; SANTOS, W. A. P.; CAMPOS, E. F. S.; DAMASCENO, E. R. R.; **SIMPLICIO, J.L.F.**; *Atividade Antimicrobiana de Bebida Fermentada Tipo Kombucha*. Instituto Scientia, v. 2, p. 117-126. 2022. DOI: [10.55232/10830014.9](https://doi.org/10.55232/10830014.9).

- SOUSA, M. S.; SANTANA, T. M. S.; DAMASCENO, E. R. R.; OLIVEIRA, M. E. N.; SANTOS, T. C.; **SIMPLICIO, J.L.F.**; REIS, Y. S.; RIBEIRO, P. R. S.; *Recursos Hidricos: A Percepção Ambiental como um Fator de Risco para a Saúde de Alunos do Ensino Fundamental Menor de uma Escola da Zona Rural*. Atena, v. 2, p. 62-68. 2022. DOI: [10.22533/at.ed.733222608](https://doi.org/10.22533/at.ed.733222608).



Participação em Eventos Científicos:

- 28º Congresso Brasileiro de Ciência e Tecnologia de Alimentos (CBCTA), 2022.
- XXI Brazilian Materials Research Society (B-MRS) Meeting, Maceió-AL, 2023.
- 4th ICAIC & 4th IMMSEM and 1st North and Northeast International Meeting on Materials Science and Engineering, IFMA-Monte Castelo. São Luis, 2023.



Resumos publicados em anais de congresso:

- SANTOS, R. S.; OLIVEIRA NETO, J. G.; SOUZA JUNIOR, M. V.; SILVA NETO, O. C.; SANTOS, A. O.; **SIMPLICIO, J. L. F.**; DOMINGOS, F. N. B.; *Structural and Spectroscopic Properties of a new Mixed $K_2Mn_{0.43}Co_{0.57}(SO_4)_2(H_2O)_6$ Tutton Salt*. Anais do(a) Proceedings of the 4th ICAIC & 4th IMMSEM and 1st North and Northeast International Meeting on Materials Science and Engineering. São Luis. 2023.
- **SIMPLICIO, J. L. F.**; VIANA, J. R.; OLIVEIRA NETO, J. G.; BUTARELLI, A. L. A.; SANTOS, A. P. S. A.; DUTRA, R. P.; SANTOS, A. O.; Study of Optical Absorption Spectra and Biological Assessment of a Binuclear Copper (II) Coordination Complex with Maleate and 1,10-Phenanthroline Ligands. Anais do(a) Proceedings of the 4th ICAIC & 4th IMMSEM and 1st North and Northeast International Meeting on Materials Science and Engineering. São Luis, 2023.
- **SIMPLICIO, J.L.F.**; VIANA, J. R.; OLIVEIRA NETO, J. G.; SANTOS, A. O.; Synthesis, Characterization, and Vibrational Study of Binuclear Maleato Copper(II) Complex with Phenanthroline. In: XXI Brazilian Materials Research Society (B-MRS) Meeting, v. XXI. p. 483-483. Maceió-AL, 2023.
- **SIMPLICIO, J.L.F.**; VIANA, J. R.; LIMA, A. D. S. G.; OLIVEIRA NETO, J. G.; SANTOS, A. O.; Lage, M. R.; Computational Study Of A Binuclear Coordination Complex of Copper(II) with Maleate and 1,10- Phenanthroline Ligands. Proceedings of the XXI B-MRS Meeting. v. XXI. p. 398-398. Maceió-AL, 2023.
- OLIVEIRA NETO, J. G.; VIANA, J. R.; **SIMPLICIO, J.L.F.**; ABREU, K. R.; BUTARELLI, A. L. A.; SILVA NETO, O. C.; Lage, M. R.; Azevedo, A. P. S.; SOUSA, F.F.; SANTOS, A. O.; Phenanthroline Complexes with Mg^{2+} And Nd^{3+} Íons: A Comprehensive Experimental Study Combined with Computational Calculations and Cytotoxic Assays. Proceedings of the XXI B-MRS Meeting, v. XXI. p. 452-452. Maceio-AL, 2023.
- **SIMPLICIO, J. L. F.**; PEREIRA, H. O. S.; NASCIMENTO, Y. M.; PESSOA, B. L. S.; SOUSA, B. M.; FREITAS, A. C.; *Comparação entre Processos de Fermentação para a Produção de Enzima Proteolítica*. Anais do(a) Anais do Congresso Brasileiro Interdisciplinar em Ciência e Tecnologia. 2022.

- NASCIMENTO, Y. M.; PEREIRA, H. O. S.; **SIMPLICIO, J. L. F.**; SOUSA, B. M.; PESSOA, B. L. S.; FREITAS, A. C.; *Produção de Enzima Frutotransferase por Fermentação Semissólida e Submersa*. Anais do(a) Anais do Congresso Brasileiro Interdisciplinar em Ciência e Tecnologia. 2022.
- **SIMPLICIO, J.L.F.**; PESSOA, B. L. S.; FREITAS, A. C.; *Planejamento Experimental de Mistura para a Formulação de Meio de Fermentação para a Produção e Caracterização de Protease Fúngica*. Anais do 28º Congresso Brasileiro de Ciência e Tecnologia de Alimentos – CBCTA. 2022.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Processos de nucleação para cristais.	4
Figura 2 - Diagrama de solubilidade-supersolubilidade.	5
Figura 3 - Estrutura molecular da <i>cis</i> -platina.	6
Figura 4 - Estrutura em dupla-hélice do DNA e uma dupla-hélice mostrando quatro pares de bases.	9
Figura 5 - Interação das bases nitrogenadas com complexos metálicos por meio de ligações de hidrogênio e oxigênio.	10
Figura 6 - Representação dos cânceres: pâncreas, cervical, mama, próstata e estômago.	11
Figura 7 - Representação esquemática do processo de formação de tumores secundários conhecidos por metástases.	12
Figura 8 - Estrutura molecular, a) 1,10-fenantrolina e b) 2,2'-bipiridina.	13
Figura 9 - Ácidos dicarboxílicos.	14
Figura 10 - Modos de coordenação para ligante maleato: (A) monodentado, (B) bidentado, (C) tridentado, (D) bidentado e (E) tetradentado.	15
Figura 11 - Difração de raios X por planos de átomos (A - A' e B - B').	17
Figura 12 - Tipos de vibrações moleculares.	23
Figura 13 - Espalhamento Rayleigh e Raman (<i>Stokes e Anti-Stokes</i>), a) estados virtuais e b) intensidades das energias vibracionais em função do número de onda.	25
Figura 14 - Esquema ilustrativo de eventos em uma curva DTA.	28
Figura 15 - Esquema ilustrativo de eventos de uma curva DSC.	29
Figura 16 - difratômetro da <i>PANalytical</i> modelo <i>Empyrean</i>	33
Figura 17 - Espectrômetro no infravermelho com transformada de Fourier Vertex 70v.	34
Figura 18 - Espectrômetro Raman marca LabRAM <i>HR Evolution Horiba</i>	34
Figura 19 - Analisador termogravimétrico <i>Shimadzu</i> DTG-60.	35
Figura 20 - Analisador térmico <i>Shimadzu</i> DSC-60.	35
Figura 21 - Espectrofotômetro UV-Vis-NIR da marca Shimadzu, modelo UV-1900.	36
Figura 22 - Espectrofotômetro de microplaca (<i>Biotek, Elx800</i>).	40
Figura 23 - Cristal do complexo binuclear de $[Cu_2(Phen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$	41
Figura 24 - Célula unitária do cristal de $[Cu_2(Phen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$	42
Figura 25 - Empilhamento dos anéis de 1,10-fenantrolina dentro célula unitária do cristal de $[Cu_2(Phen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$	42
Figura 26 - Difração de raios X do pó cristalino do complexo binuclear $[Cu_2(Phen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$	43
Figura 27 - Geometria otimizada do complexo $[Cu_2(Phen)_2(Mal)_2]$ obtida em vácuo e solventes (água, metanol e mistura).	47

Figura 28 - Sobreposição de estrutura no estado tripleto do complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ obtida no vácuo, metanol, água e mistura (água e metanol).	48
Figura 29 - Orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO do complexo $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ em vácuo e solventes (água, metanol e mistura).	49
Figura 30 - Mapa de potencial eletrostático molecular em função quantitativa de valores energéticos do complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ no vácuo, metanol, água e mistura (água e metanol).	51
Figura 31 - Espectros experimentais e calculado (vácuo, água, metanol e mistura) de FT-IR do complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$	53
Figura 32 - Espectros Raman experimental e calculado (vácuo, água, metanol e mistura) para o complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ para a faixa espectral de 200 à 1000 cm^{-1}	58
Figura 33 - Espectros Raman experimental e calculado (vácuo, água, metanol e mistura) para o complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ em temperatura ambiente para a faixa espectral de 1000 cm^{-1} à 1800 cm^{-1}	59
Figura 34 – a) Espectros Raman experimental e calculado (vácuo, água, metanol e mistura) e b) espectro Raman experimental para o complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ na faixa espectral de 2950 cm^{-1} à 3250 cm^{-1}	60
Figura 35 - Análise térmicas (TG-DTA) dos cristais $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$	61
Figura 36 - Curva TGA-DTA detalhada do pó cristalino do complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$	63
Figura 37 - Curva DSC do pó cristalino do complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$	64
Figura 38 - Curvas analítica para a determinação da solubilidade em solvente como água (H_2O), metanol (CH_3OH) e a mistura de solvente (H_2O e CH_3OH).	65
Figura 39 – Concentração [] da solução cristalina $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$ em função da absorbância; a) em água; b) metanol e c) mistura de solvente.	66
Figura 40 – Perfil de solubilidade da solução cristalina binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$. ..	66
Figura 41 - Espectros de absorção UV-vis da solução cristalina $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$ e dos compostos de partidas, considerando uma mistura dos solventes água e metanol, a) região 200 – 425 nm, b) região 285 – 1100 nm e c) região 400 – 1100 nm.	68
Figura 42 - Viabilidade celular do cristal binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$ em células cancerígenas MCF-7, MDA-MB-231 e HeLa.	71
Figura A43 - Diagrama do desdobramento dos níveis de energia dos orbitais d para o íon Cu^{2+}	89
Figura A44 - Recristalização do cristal $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$ utilizando solvente H_2O	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Região do Ultravioleta-Visível.	19
Tabela 2 - Equações matemáticas dos descritores de reatividade química.....	38
Tabela 3 - Dados cristalográficos experimentais do cristal $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$	44
Tabela 4 - Dados termoquímicos do complexo $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ com multiplicidade de spin 1 e 3...46	
Tabela 5 - Os descritores de reatividade do complexo $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ utilizando o método PBE1PBE/SDD/6-311++G(d,p)/ IEFPCM, no vácuo e solventes (água, metanol e mistura).	50
Tabela 6 - Eventos observados para os cristais $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$, análises térmicas (TGA, DTA e DSC.....	64
Tabela 7 - CIM e CBM do cristal binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$ contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas ($\mu g/mL$).	72
Tabela 8 - Dados teóricos dos comprimentos, ângulos e RMSD das ligações do complexo $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ com multiplicidade de spin 1 e 3 calculados com o funcional PBE1PBE em comparação com os dados experimentais.	91
Tabela A9 - Experimental ($\omega_{Exp.}$), números de onda calculados ($\omega^*_{Calc.}$) e atribuição de modos de vibração IR para o complexo estudado em diferentes condições: vácuo, água, metanol e mistura (água e metanol).	93
Tabela A10 - Números de onda experimental ($\omega_{Exp.}$), calculados ($\omega^*_{Calc.}$) e atribuição dos modos de vibração Raman para o complexo estudado em vácuo, água, metanol e mistura (água e metanol).	97

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	3
2.1	CRESCIMENTO DE COMPLEXOS CRISTALINOS.....	3
2.2	COMPLEXOS METÁLICOS	6
2.3	MECANISMOS DE INTERAÇÃO EM COMPLEXOS DE COBRE	7
2.4	CÂNCER.....	10
2.5	LIGANTES ORGÂNICOS.....	13
2.6	ASPECTOS CONCEITUAIS DAS TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO	16
2.6.1	<i>Difração de Raios X (DRX)</i>	16
2.6.1.1	Método de Rietveld	18
2.6.2	<i>Espectroscopia óptica</i>	19
2.6.2.1	Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis).....	19
2.6.3	<i>Espectroscopia Vibracional</i>	21
2.6.3.1	Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR)	21
2.6.3.2	Espectroscopia Raman.....	23
2.6.4	<i>Análises térmicas</i>	26
2.6.4.1	Análise Termogravimétrica (TGA)	26
2.6.4.2	Análise Térmica Diferencial (DTA).....	27
2.6.4.3	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	28
2.6.5	<i>Aspectos conceituais de cálculos computacionais</i>	30
3	METODOLOGIA	32
3.1	SÍNTESE DO CRISTAL $[Cu_2(FEN)_2(MAL)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$	32
3.2	CARACTERIZAÇÕES EXPERIMENTAIS	32
3.2.1	<i>Difração de raios X em pó (DRXP) e refinamento pelo método de Rietveld</i>	32
3.2.2	<i>Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR)</i>	33
3.2.3	<i>Espectroscopia Raman</i>	34
3.2.4	<i>Análises Térmicas</i>	35
3.2.5	<i>Espectroscopia ultravioleta-visível (UV-Vis)</i>	36
3.3	ESTUDO TEÓRICO.....	36
3.3.1	<i>Cálculos DFT</i>	36
3.4	ENSAIOS BIOLÓGICOS.....	38
3.4.1	<i>Ensaio de viabilidade celular</i>	38
3.4.2	<i>Ensaio antimicrobiano</i>	39
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
4.1	CRISTAIS $[Cu_2(FEN)_2(MAL)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$	41
4.2	DIFRAÇÃO DE RAIOS X E REFINAMENTO DE RIETVELD.....	43
4.3	ESTUDO COMPUTACIONAL	44
4.3.1	<i>Teoria do funcional da densidade (DFT)</i>	44
4.4	ANÁLISE VIBRACIONAL.....	52
4.4.1	<i>Teoria de grupos do cristal binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$</i>	52
4.4.2	<i>Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)</i>	53
4.4.3	<i>Estudo por Espectroscopia Raman</i>	56
4.5	ANÁLISE TÉRMICA	61

4.6	ENSAIO DE SOLUBILIDADE	65
4.7	ESPECTROSCOPIA NO ULTRAVIOLETA VISÍVEL (UV-VIS)	67
4.8	ANÁLISES BIOLÓGICAS.....	69
4.8.1	<i>Avaliação da atividade antitumoral in vitro</i>	69
4.8.2	<i>Avaliação da atividade antibacteriana</i>	72
5	CONCLUSÕES	74
6	PERSPECTIVAS.....	75
	REFERÊNCIAS.....	76
	APÊNDICE 1.....	89
	APÊNDICE 2.....	90
	APÊNDICE 3.....	91
	APÊNDICE 4.....	93

1 INTRODUÇÃO

O crescimento de cristais de alta qualidade, com potenciais aplicações biológicas e óptica não linear, tem se mostrado um desafio significativo em ciência dos materiais. Com isso, o desenvolvimento de complexos metálicos aumentou significativamente o interesse em diversas áreas, incluindo o interesse nas indústrias de materiais, indústrias químicas, bem como indústrias farmacológicas [1,2]. Essas indústrias químicas e farmacológicas estão sempre em busca de novos medicamentos para tratamentos oncológicos, onde, os compostos contendo metais apresentam vantagens quando comparados a outros medicamentos. Pesquisas relacionadas ao estudo de metalofármacos são desenvolvidas para finalidades farmacêuticas como diagnósticos e tratamento de câncer, uma das doenças que mais causa temor na sociedade, um estigma de mortalidade e dor [3–5].

Na terapia oncológica, os compostos contendo metais oferecem várias vantagens (antibacterianos, anticancerígenos e antivirais) [6] quando comparados a compostos orgânicos. Atualmente, existem vários trabalhos envolvendo metais de transição ligados a moléculas orgânicas [7–10]. Essa coordenação de uma molécula orgânica com um centro metálico pode alterar a via metabólica normal ou levar a um mecanismo de liberação lenta de compostos orgânicos, dessa forma, o complexo metálico pode funcionar como um pró-fármaco [10]. Na medicina, é indiscutível a importância do uso desses compostos metálicos, como é o caso de fármacos à base de platina usados em tratamentos quimioterápicos [5].

Além do ferro e do zinco, o cobre é o terceiro metal mais abundante no corpo humano [11,12]. O íon Cu(II) é um cátion biologicamente ativo que apresenta atividades hidrolíticas e redox únicas quando complexado com moléculas orgânicas, aminoácidos e compostos polipiridínicos [13]. Tais características tornam o cobre um cofator essencial em muitas enzimas cruciais para a vida e funções de processos biológicos no organismo humano, incluindo metabolismo, respiração, reações de oxidação-redução e síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA) [13,14]. Os complexos de Cu(II) têm ganhado destaque devido a estudos que sugerem seu potencial citotóxico e farmacológico em sistemas microbiológicos [15–18]. O cobre desempenha um papel crucial na bioquímica e na interação com biomoléculas [19]. Os complexos de cobre exibem propriedades antiácidas, anti-inflamatórias, antivirais e antitumorais. Estes complexos metálicos interagem com proteínas e ácidos nucleicos complexando o íon metálico com aminoácidos e produzindo maior parte da energia, através do transporte de elétrons e metabolismo de oxigênio que estão relacionados na fosforilação

oxidativa. Os complexos de Cu(II) também se destacam como agentes citotóxicos promissores, inibindo a proliferação de células doentes e apresentando efeitos farmacológicos [12,19,20].

A 1,10-fenantrolina é reconhecida como um ligante bidentado capaz de formar complexos estáveis com íons metálicos [21]. Sua estrutura rígida, composta por dois nitrogênios [22] aromáticos com pares de elétrons não compartilhados, facilita a ligação eficaz aos metais, conferindo à 1,10-fenantrolina um papel crucial em compostos de coordenação [20,21]. Esta molécula tem propriedades notáveis, como a atividade antifúngica, antibacteriana e antiviral [20]. Além disso, os ácidos dicarboxílicos desempenham um papel importante na química de coordenação, atuando como ligantes monocarboxilatos [22]. O ácido maleico é um ácido orgânico de baixa toxicidade e sua aplicação em testes biológicos e biofilmes, os isômeros do ácido maleico demonstraram atividade antimicrobiana [23,24].

As propriedades de ligação dos metais desempenham um papel importante na difusão e na atividade biológica dos complexos de coordenação. Para melhor compreender esta atividade é fundamental o desenvolvimento de estudos experimentais (MEV, DRXP e outros) e computacionais (docking molecular, DFT e outros). A natureza do ligante e a geometria de coordenação do metal são fatores cruciais que influenciam a atividade biológica. A investigação científica centra-se na otimização da produção e análise de materiais existentes e novos. Além disso, os avanços na tecnologia de processamento e armazenamento de dados contribuíram significativamente para o progresso da pesquisa na área da química teórica [25–27].

Zhang e colaboradores [24] relataram a síntese e estrutura cristalográfica de um novo complexo binuclear de cobre(II): *Bis[1,10-fenantrolina-n,n'-maleato-O,O'-cobre(II)] dimetanol tetrahidratado*, no qual em este trabalho será denominado $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$. Porém, as propriedades físico-químicas e biológicas, bem como, cálculos teóricos ainda não foram relatados na literatura para este material $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$. No presente trabalho, foi desenvolvido um estudo abrangente das propriedades estruturais, vibracionais via espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) e espectroscopia Raman combinada com cálculos baseados na teoria do funcional da densidade (DFT), parâmetros térmicos, eletrônicos e biológicos do complexo $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$. Além disso, foram realizados testes biológicos *in vitro*, ensaios de viabilidade celular em duas linhas celulares de cancro da mama, MCF-7 e MDA-MB-231 e numa linha celular de cancro cervical, HeLa. Os ensaios antibacterianos foram estudados e testados em quatro espécies bacterianas: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Crescimento de complexos cristalinos

O termo "cristal" tem origem no grego "krystallos", que significava “gelo” e “quartzo”, devido à antiga crença de que as geleiras eram feitas de quartzo. Os cristais são sólidos com átomos dispostos de forma ordenada, seguindo um padrão repetitivo em toda sua estrutura [28–30].

Os sistemas cristalinos são formados pelos arranjos periódicos e repetitivos dos átomos, resultando em uma estrutura cristalina tridimensional ordenada. Essas estruturas apresentam, padrões de repetição denominados células unitárias ou primitivas que se propagam no espaço tridimensional [29]. A formação de cristais ocorre através da cristalização, uma transição de fase de primeira ordem [31]. Nesse processo, partículas previamente desordenadas em solução ou vapor se organizam em um arranjo com periodicidade, reduzindo a energia livre de Gibbs do sistema. Essa diminuição na energia indica a espontaneidade do sistema [28–30].

O crescimento de complexos cristalinos refere-se ao processo controlado pelo qual os cristais podem ser encontrados na natureza ou sintetizados em laboratório através de diversas técnicas, como a formação a partir de soluções, evaporação lenta do solvente entre outros métodos de síntese [32]. Na evaporação lenta do solvente, ocorre a nucleação inicial de pequenos cristais seguida pelo crescimento ordenado dos núcleos cristalinos para formar estruturas cristalinas maiores e mais complexas [30].

O crescimento de cristais compreende dois estágios principais: nucleação e crescimento da fase sólida [28]. A nucleação (Figura 1) leva à formação de um núcleo cristalino, a partir do qual uma fase estável se desenvolve na solução (fase instável), conhecida como "fase mãe" [30,32]. Na nucleação primária, o processo ocorre em qualquer ponto do sistema de forma espontânea (nucleação homogênea). Porém, a presença de agentes nucleadores, como impurezas e grãos, pode induzir a nucleação (nucleação heterogênea). Na nucleação secundária, a formação de cristais é favorecida em torno de substratos ou pequenas sementes de cristais, sendo um processo induzido [29,30,32].

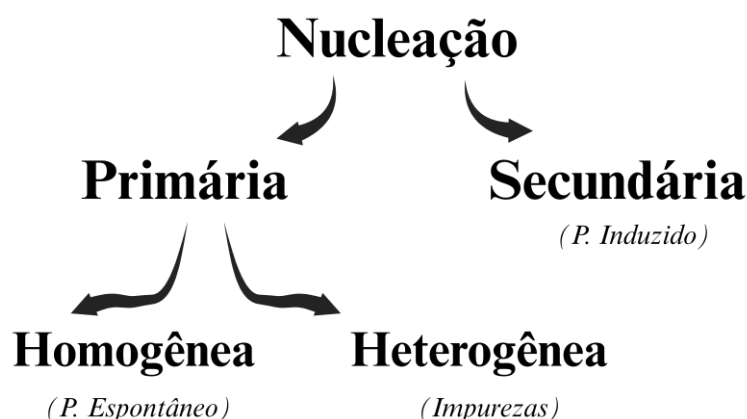


Figura 1 - Processos de nucleação para cristais.

Fonte: Adaptado da referência [28].

Para a síntese de cristais existem diversas técnicas, como: método hidrotermal, *Czochralski*, crescimento por fluxo, *Kyropoulos*, difusão de vapor, *bridgman – stockbarger* (fusão), método de fusão de zona, zona flutuante (fusão), sílica-gel [33], evaporação lenta do solvente, dentre outros. Na evaporação lenta do solvente, íons e moléculas atingem um estado de supersaturação devido a perda de partículas ligadas umas às outras, tal fato ocorre devido à pressão de vapor do solvente ser superior a pressão de vapor do soluto. Isso leva ao surgimento de uma fase sólida/cristalina para estabelecer o equilíbrio no sistema termodinamicamente instável [30,32].

No processo do crescimento de cristais pela técnica de evaporação lenta do solvente, o estado de solubilidade da solução é um dos fatores fundamentais no processo de cristalização. Uma solução é classificada como saturada quando está em equilíbrio termodinâmico com a fase sólida em determinada temperatura. A supersaturação, que é uma condição necessária para a cristalização, ocorre quando a quantidade de soluto dissolvido na solução é maior do que no estado de saturação [30]. Em 1897, Ostwald introduziu os termos "supersaturação" para descrever a zona instável de uma solução onde a quantidade de soluto excede o estado de saturação, e "metaestável" para referir-se a uma região intermediária entre a zona estável (insaturada) e a zona instável de supersaturação [31]. Miers e Issac, alguns anos depois, apresentaram um diagrama esquemático de solubilidade-supersolubilidade (Figura 2) que mostra a relação entre a supersaturação e a cristalização espontânea [28,30,32].

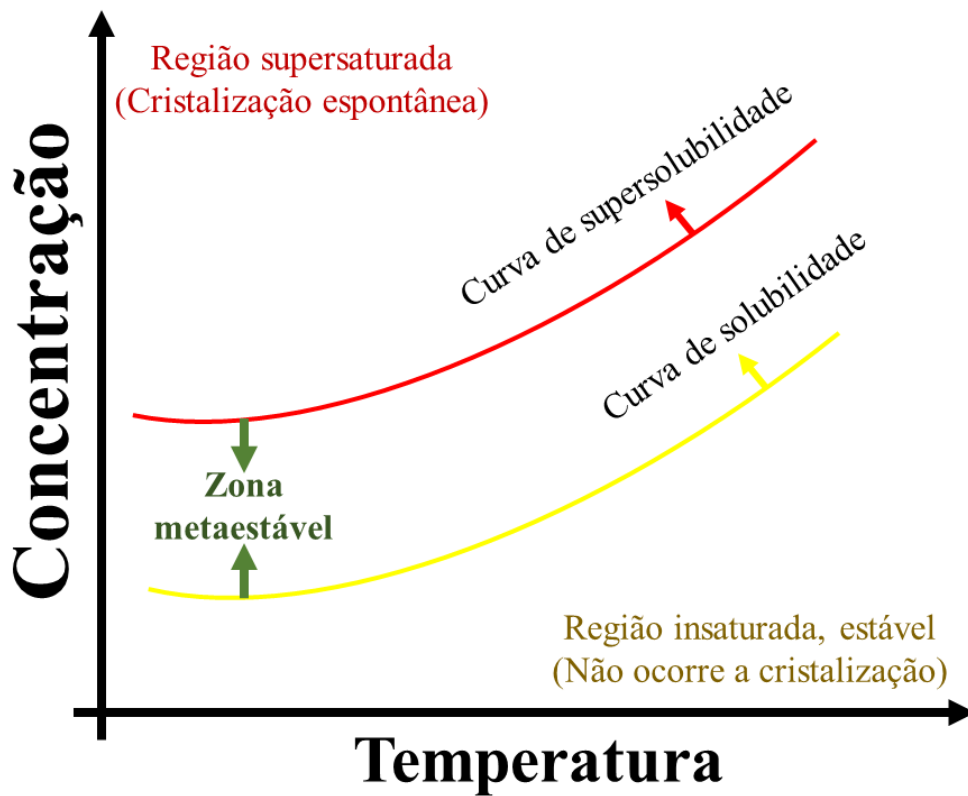


Figura 2 - Diagrama de solubilidade-supersolubilidade.

Fonte: Próprio autor.

De acordo com o diagrama de solubilidade-supersolubilidade, na Figura 2, a região abaixo da curva de solubilidade (linha amarela) representa a zona estável em que a solução se encontra em um estado de insaturação, o que impede a cristalização de ocorrer. Na zona metaestável, região entre a curva de solubilidade e a curva de supersolubilidade (linha vermelha), a solução começa a saturar, sendo que a cristalização espontânea é improvável, todavia, pode ocorrer o crescimento de cristais se uma semente for adicionada. A zona supersaturada, região acima da curva de supersolubilidade, é uma região instável, onde a cristalização espontânea é provável, no entanto, uma vez que a nucleação é um processo estocástico, ela pode ou não ocorrer [28,30].

O controle preciso das condições de crescimento para complexos cristalinos, como temperatura, pressão, taxa de resfriamento, evaporação, composição química da solução, são fatores cruciais para obtenção de cristais de alta qualidade. Dessa forma, esses materiais podem apresentar, propriedades desejadas para uma variedade de aplicações, sendo as mais importantes, eletrônicas e ópticas [30].

2.2 Complexos metálicos

Os estudos sobre complexos metálicos com propriedades antitumorais tiveram início com a produção do complexo *cis*-platina, por Rosenberg e Van Camp na década de 1960 [34]. Na atualidade, estes materiais têm sido amplamente estudados no que diz respeito a compostos que se ligam ao DNA, com propriedades de redox, alta solubilidade e boa variabilidade estrutural [7–9].

Após a descoberta da *cis*-platina (Figura 3), um vasto acervo de complexos metálicos foi sintetizado e aplicado no campo farmacológico, principalmente como agentes anticancerígenos, anti-inflamatórios, antibacterianos, antirreumáticos e antimaláricos. Em particular, eles têm muitas aplicações contra tumores, que são baseadas nas fortes interações entre metais e DNA [35], na qual, os agentes antitumorais utilizados na quimioterapia passaram a ter como principal alvo o DNA devido ao seu papel fundamental na replicação celular [36].

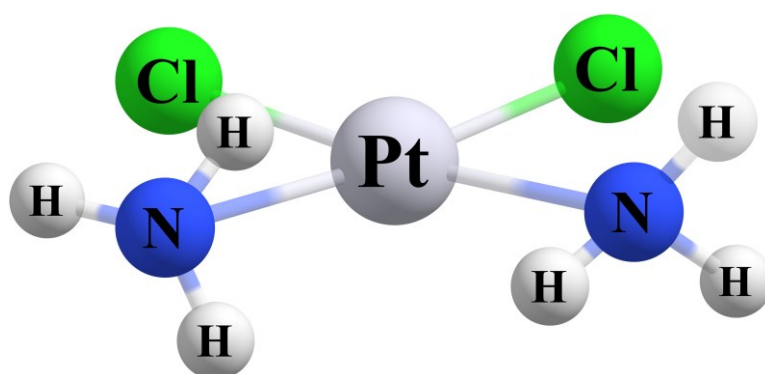


Figura 3 - Estrutura molecular da *cis*-platina.

Fonte: Próprio autor.

A formação de um complexo de coordenação ocorre a partir da doação de um par de elétrons de um átomo do ligante ao átomo ou íon de coordenação. Ao se formar o complexo, neste, os ligantes ficam coordenados ao metal, em que o número de coordenação do íon metálico define o total de átomos ligantes a que o metal irá se ligar. Os compostos que possuem mais de um átomo formando ligação com o centro metálico são denominados de quelatos [37,38].

A literatura apresenta muitos estudos sobre complexos metálicos binucleares. Tadsanaprasittipol e colaboradores [39] sintetizaram e caracterizaram complexos binucleares de cobre(II) e dinitrato-2,2'-bipiridina, sendo o íon metálico ligado com ligantes aniônicos OH⁻ e N³⁻ em solução metanólica, resultando na formação de complexos binucleares estáveis. Fei e

colaboradores (2013) [40] sintetizaram e caracterizaram dois complexos binucleares de $[\text{Cu}(\text{SAL})(2,2'\text{-bipy})\text{ClO}_4]_2$ e $[\text{Cu}(\mu_2\text{-O})(2,2'\text{-bipy})\text{NO}_3]_2$, os resultados experimentais mostram que o modo de interação dos dois complexos foi bastante afetado pelos ambientes de coordenação dos centros de Cu^{2+} . Porém, nos testes de citotoxicidade *in vitro*, os dois complexos apresentaram inibição do crescimento das linhas celulares na concentração de 50 μM . Yue-Qing Zheng e colaboradores [41] investigaram a estrutura cristalina do complexo binucleares de cobre, 1,10-fenantrolina e ácido dicarboxílico.

Outros complexos metálicos bastante estudados são complexos ternários com íons de Zinco, Ferro, Cobre, Cobalto, Magnésio e Níquel complexados a aminoácidos, moléculas orgânicas bidentadas, ácidos dicarboxílicos entre outras. Os complexos metálicos surgem como uma opção promissora no tratamento do câncer, pois os íons metálicos, quando combinados com moléculas orgânicas, podem interagir com as biomoléculas no corpo. Isso é especialmente relevante porque algumas células e tecidos do organismo dependem de metais de transição, como ferro, cobre e zinco. Essa abordagem oferece uma perspectiva interessante para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e direcionadas contra o câncer [22,34,42–45].

2.3 Mecanismos de interação em complexos de cobre

O cobre é um elemento de número atômico igual 29, massa molar de 63,546 g/mol e ponto de fusão de 1358 K. Este metal é dúctil, maleável, e apresenta coloração avermelhada. Quando combinado com outros elementos, apresenta número de oxidação de +1, +2 e +3. Para os seres vivos, o íon $\text{Cu}(\text{II})$ é um elemento traço essencial. Depois do ferro e do zinco, ele é o metal traço mais abundante em humanos que necessitam de uma ingestão diária de 2 a 5 mg por dia. Entre os muitos papéis do íon $\text{Cu}(\text{II})$, podemos citar a prevenção de anemia, doenças ósseas, danos celulares, entre outros. Sua relevância biológica deve-se ao fato de ele participar da composição de muitas proteínas e enzimas, desempenhando funções primordiais em inúmeros processos bioquímicos. Entre as funções essenciais do elemento nos meios biológicos, estão: transporte de elétrons, metabolismo do oxigênio, ativação do oxigênio para oxidações de substratos como catecóis e fenóis [11,12,19,46].

Devido o cobre formar várias espécies de radicais livres, muitos complexos com este íon metálico e com diferentes ligantes têm sido testados na síntese de fármacos com propriedades apoptóticas. Além de melhorar a atividade biológica de diferentes ligantes, complexos de cobre propiciam o desenvolvimento de propriedades antiácida, anti-inflamatória, antiviral, antitumoral, antimaláricos, tratamento de Alzheimer, devido à sua ação neuroprotetora

[35,47]. Mas, muita pesquisa tem sido realizada, em termos de sua ação como agente anticancerígeno. Estudos mais recentes, mencionam que seu modo de ação é baseado na formação intracelular de espécies reativas de oxigênio e clivagem do DNA. Complexos de cobre podem interagir com proteínas e ácidos nucleicos (DNA) por meio da complexação do íon metálico com aminoácidos [48–50].

O exemplo bem esclarecido da literatura é do composto formado por Cu(II) e Fen. Esse composto é reduzido *in situ*, originando a espécie catiônica, que se liga ao DNA e combina-se com o oxigênio molecular, gerando espécies oxidantes que causam a quebra da fita do DNA. Devido a essa habilidade do Cu(II) muitos complexos com esse íon metálico têm sido testados como potenciais drogas apoptóticas [11,19,46].

A estrutura de DNA consiste em duas cadeias polinucleotídicas antiparalelas entrelaçadas que, unidas por ligação de hidrogênio, formam a estrutura conhecida como dupla hélice (Figura 4). Cada cadeia é composta por uma cadeia principal formada de grupos alternados de açúcar desoxirribose e fosfatos, os quais são ligados a uma das quatro bases heterocíclicas nitrogenadas diferentes (purínicas – adenina (A) ou guanina (G), ou pirimidínicas – citosina (C) ou timina (T) [51].

Devido a riqueza de elétrons na cadeia principal de fosfato e à presença de heteroátomos doadores nas nucleobases, a molécula de DNA apresenta um ambiente altamente propício para formação de ligação com íons metálicos livres ou seus complexos. Entretanto, é importante enfatizar que devido as geometrias bem definidas dos complexos metálicos, eles realizam interações em locais bem específicos do DNA [52,53].

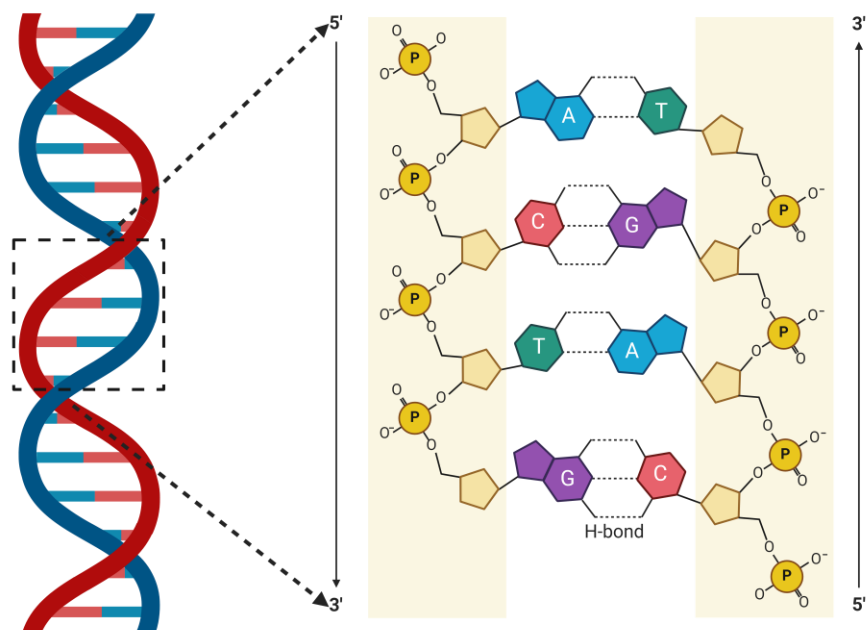


Figura 4 - Estrutura em dupla-hélice do DNA e uma dupla-hélice mostrando quatro pares de bases.
 Fonte: Software *web BioRender* e Adaptada da referência [51].

A molécula de DNA possui sítios ricos em ânions fosfatos, bem como grupos doadores contendo nitrogênio e oxigênio. Essa composição confere à molécula uma afinidade intrínseca para formar ligações com cátions metálicos. Nos complexos resultantes, os íons metálicos desempenham papéis como agentes redox, enquanto as moléculas que coordenam esses metais desempenham o papel de inspecionar a molécula de DNA. Esse processo envolve interações eletrostáticas e a formação de ligações de hidrogênio, como ilustrado na Figura 5. Essas interações são cruciais para compreender o mecanismo pelo qual os complexos metálicos podem influenciar e interagir com a estrutura do DNA [52,54–56].

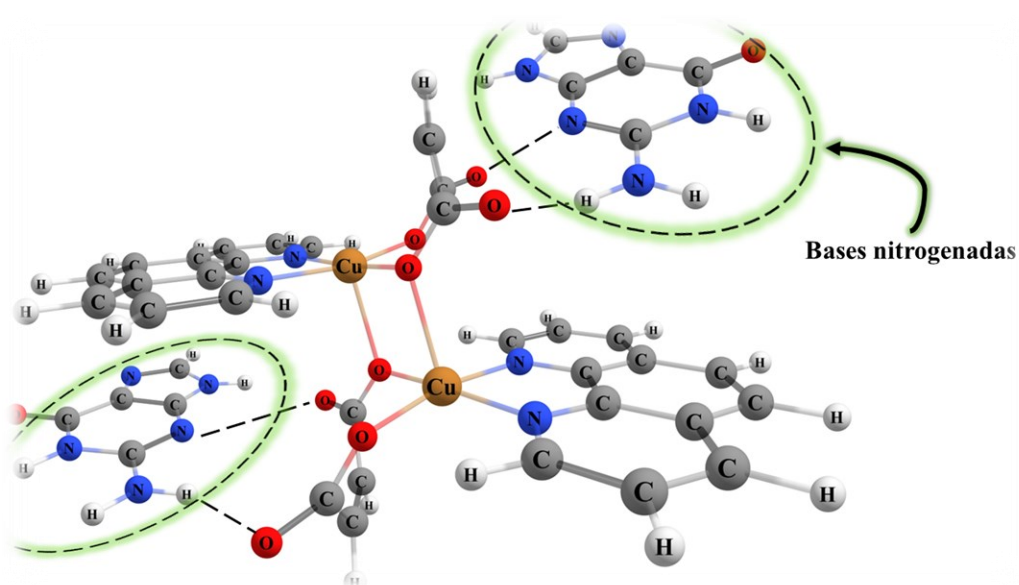


Figura 5 - Interação das bases nitrogenadas com complexos metálicos por meio de ligações de hidrogênio e oxigênio.

Fonte: Próprio autor.

De acordo com a representação da Figura 5, os ligantes empregados na formação de complexos metálicos geralmente incluem grupos aromáticos condensados e exibem características hidrofóbicas planares. Essas propriedades são fundamentais para garantir uma interação eficaz entre o ligante e o íon metálico, favorecendo a estabilidade e a especificidade do complexo resultante. O interesse no desenvolvimento de complexos metálicos com afinidade pelo DNA decorre de sua capacidade de clivar a dupla hélice, tornando-os letais para células anormais. Isso ocorre porque o processo de reparação enzimática muitas vezes é incapaz de restaurar o dano causado pelo complexo metálico, resultando em danos irreversíveis às células cancerígenas, por exemplo [56,57].

2.4 Câncer

O câncer é um conjunto de doenças caracterizada pelo crescimento anormal de células no corpo. Existem muitos tipos de câncer, incluindo: câncer de pulmões, mama, cólon, pâncreas, próstata e estômago (Figura 6). Em 2022, foi responsável por quase 20 milhões de mortes, sendo os mais comuns: mama (11,6% milhões de caso), pulmão (2,5% milhões de casos), cólon e reto (9,6% milhões de casos), próstata (7,3% milhões de casos) e estômago (4,9% milhões de casos) [3,59]. Prevê-se que a mortalidade por câncer nas Américas aumente para 2,1 milhões até 2030 [4]. Sendo o cancro de mama e pulmão foram os mais frequente nas

mulheres e homens [59]. Diferentes tipos de câncer têm algumas semelhanças, mas são diferentes na forma como crescem e se espalham [58].

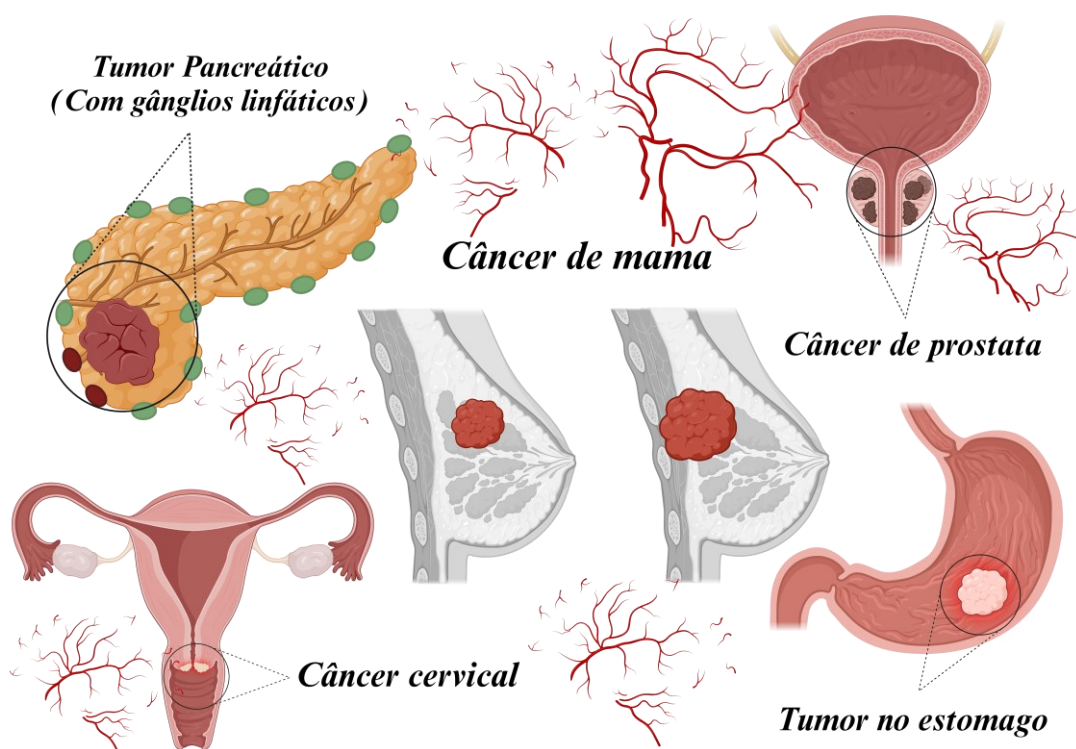


Figura 6 - Representação dos cânceres: pâncreas, cervical, mama, próstata e estômago.

Fonte: Auxilio Software web BioRender.

O câncer é uma condição em que células anormais proliferam de maneira descontrolada, causando danos aos tecidos e órgãos do corpo humano [36,56]. Este comportamento de proliferação anormal de tecidos decorre da multiplicação desordenada de células por conta de mutações no DNA que é conhecido como neoplasia e pode levar a formação de tumores malignos e tumores benignos. Em tumores malignos ocorre a liberação rápida de células cancerosas que migram para outros tecidos e órgãos distantes no corpo (Figura 7), nos quais formam tumores secundários conhecidos por metástases [60–62], enquanto que, nos tumores benignos, as células crescem de maneira localizada, lenta, incapaz de invadir outros tecidos e se assemelham ao tecido original [56,62]. Na Figura 7, observa-se a representação esquemática do processo de alteração no material genético até a formação de células mutadas invadindo outros tecidos e formando tumores.

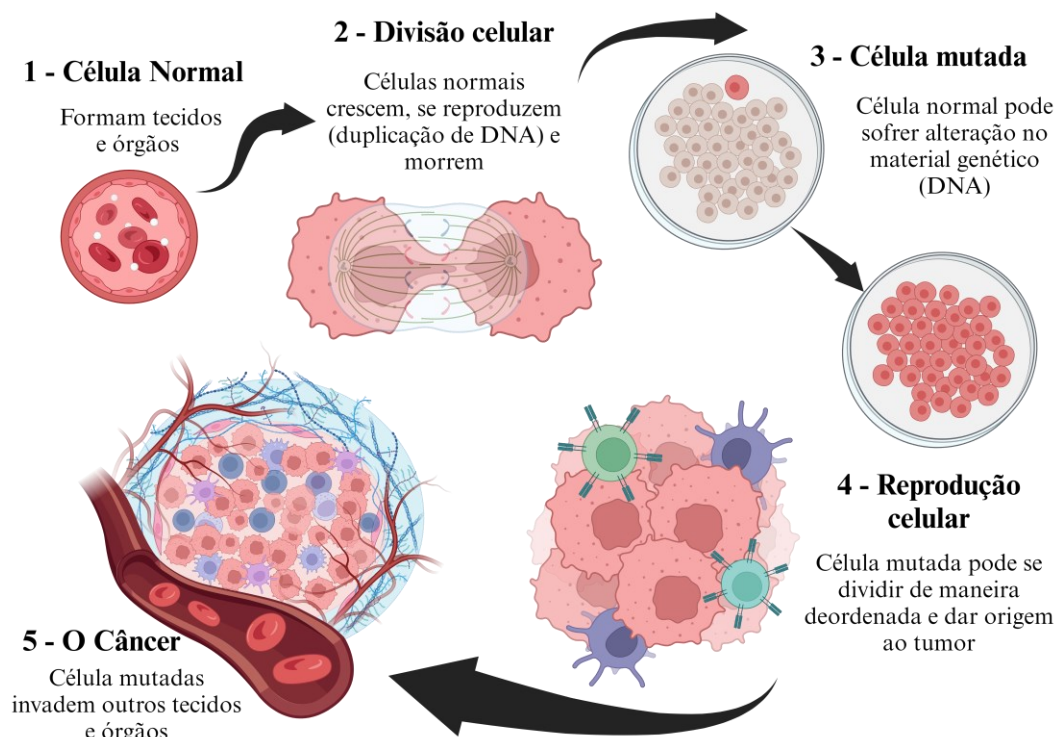


Figura 7 - Representação esquemática do processo de formação de tumores secundários conhecidos por metástases.

Fonte: Software web BioRender.

Existem mais de 100 tipos de câncer, mas geralmente recebem nomes de acordo com os órgãos ou tecidos onde se formam. As formas de manifestação do câncer geralmente podem ser divididas em cinco grupos: *Carcinoma*, quando a doença inicia-se na pele ou tem tecidos que revestem outros órgãos; *Sarcoma*, onde a proliferação tem início nos ossos, cartilagem, tecido adiposo, músculos, vasos sanguíneos ou outros tecidos de conexão ou suporte; *Leucemia*, surge na medula óssea e causam um número elevado de glóbulos brancos anormais; *Linfoma e mieloma*, quando o câncer se inicia no sistema imune e *câncer do sistema nervoso central*, que tem início em tecidos do cérebro e da coluna vertebral [56,58].

As formas de tratamentos mais comuns para o câncer são: a remoção cirúrgica do tumor, radioterapia, imunoterapia e quimioterapia, na qual, pode-se usar mais de uma técnica no intuito de curar o tecido ou órgão humano [63,64]. Dentre as possíveis formas de tratamento citadas, a quimioterapia é a mais utilizada, consistindo em um tratamento sistêmico pela administração de quimioterápicos [63,65], tendo o objetivo de inibir, controlar ou destruir as células neoplásicas malignas [56]. As drogas quimioterápicas são medicamentos que tem a capacidade de destruir as células cancerígenas por apoptose, na qual, a eficiência desses medicamentos é limitada pela resistência dos tumores devido ao contato prolongado e contínuo.

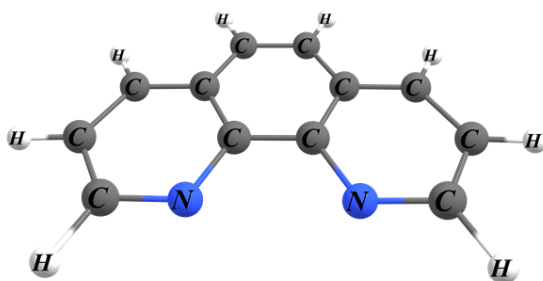
Todavia, decorrente dos problemas adquiridos pelo câncer, tem-se buscado a síntese de novas drogas mais eficazes, resistentes, menos agressivas e atóxicas ao sistema fisiológico [66,67].

2.5 Ligantes orgânicos

Os ligantes estudados neste trabalho foram o composto orgânico heterocíclico 1,10-fenantrolina (Fen) e o ácido dicarboxílico ácido maleico (Mal).

A Fen é um ligante bidentado quelante, que desempenha um papel importante na química de coordenação. Como podemos observar na Figura 8a, ela possui um sistema heteroaromático plano, cujos átomos de nitrogênio estão em posições que favorecem a formação de duas ligações com o íon metálico. Essas características estruturais determinam sua capacidade de coordenação com íons metálicos, sendo a Fen capaz de formar ligações fortes com o metal, com variação de entropia favorável [20,68,69]. A Fen possui maior capacidade de solvatação de cátions metálicos na formação do complexo, quando comparado com compostos semelhantes, como a 2,2'-bipiridina (Figura 8b) e 2,2' e a 6',6''-terpiridina. Além disso, apresenta vantagens em relação a características estruturais devido à sua planaridade e rigidez. Complexos metálicos com Fen podem ser caracterizados por uma intensa luminescência ou podem interagir com o DNA de forma intercalativa induzindo, assim, a clivagem do DNA [70–72]. Ligantes de Fen associados a íons metálicos são de grande interesse em estudos farmacológicos e de química medicinal ainda por apresentarem resultados promissores em testes biológicos, apresentando propriedades antifúngicas, antibacterianas, antivirais e anticâncer [73].

a) 1,10-fenantrolina



b) 2,2'bipiridina

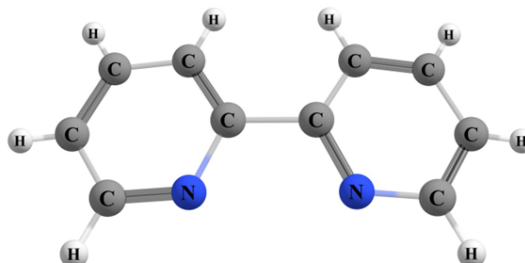


Figura 8 - Estrutura molecular, a)1,10-fenantrolina e b) 2,2'bipiridina.

Fonte: Próprio autor.

Vários outros complexos de Fe contendo 1,10-fenantrolina foram estudados por sua capacidade de interagir com o DNA, embora poucas sejam de cristais contendo os cátions $[\text{Fe}(\text{Fen})]^{3+}$ [74].

Os ácidos dicarboxílicos, por sua vez, desempenham um papel importante na química de coordenação, atuando como ligantes monocarboxilatos por apresentar dois grupos carbonila (Figura 9).

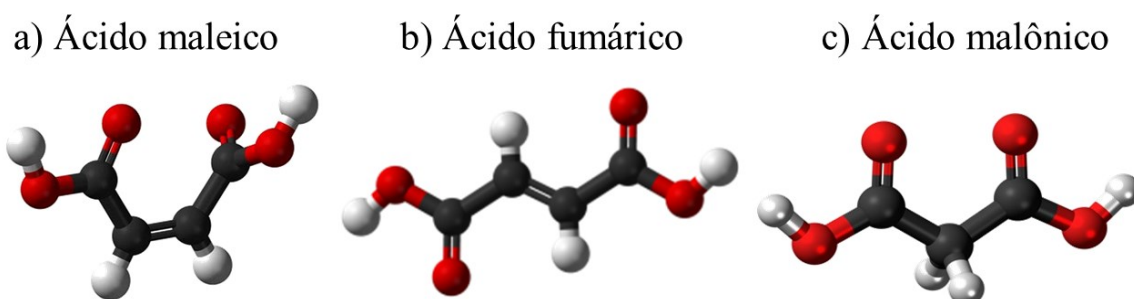


Figura 9 - Ácidos dicarboxílicos.
Fonte: Próprio autor.

O ácido *cis*-butenodióico ou ácido maleico ($\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$) possui largas ligações do tipo π e fortes ligações de hidrogênio intramoleculares, e por meio de interações do tipo π - π e ligações de hidrogênio intermoleculares, ele pode formar complexos. O Mal é uma matéria-prima utilizada na fabricação de aditivos lubrificantes, resinas de poliéster, revestimentos de superfície, plastificantes, copolímeros e agroquímicos, além de ser um agente formador de sal amplamente utilizado na indústria farmacêutica e promove a hidrólise de polissacarídeos [23]. Esse composto é um isômero que contém dois grupos carbonila de ácido e uma ligação dupla na posição dos carbonos α e β . O grupo carbonila é muito reativo e torna o controle da seletividade de reações de síntese um parâmetro fundamental [23,75]. É também um ácido orgânico fraco, com baixa toxicidade, quando comparado a outros ácidos, como é o caso do ácido salicílico que atravessam as membranas celulares com relativa facilidade, sendo mais tóxicos quando o pH do sangue é baixo [76]. Além disso, em testes biológicos, biofilmes formados a partir de maleatos já apresentaram atividade antimicrobiana [77]. Atividade antitumoral também foi observada quando maleatos foram associados a copolímero e íon metálico divalente [78].

A análise detalhada da estrutura do Mal pode lançar alguma luz sobre o mecanismo de isomerismo *cis-trans* e de formação de anidrido. Além disso, é o *cis*-di-ácido estável mais

conhecido e torna-o interessante analisar o efeito da cepa envolvida na abordagem dos dois grupos (COOH) na estereoquímica da molécula [79].

Entre os ácidos dicarboxílicos, os conformémeros *cis* e *trans* de ácido butenodióico, HOOC-CHdCH-COOH, maleico e o ácido fumárico, respectivamente, desempenha um papel muito importante. O Mal e o ácido fumárico tem a mesma fórmula molecular, mas suas propriedades físicas e estruturais são diferentes, tais como: ponto de fusão, solubilidade, densidade e estabilidade, que os torna diferentes nos arranjos espaciais. O ácido maleico é usado em síntese orgânica, indústria de polímeros e na conservação de petróleo. Também apresenta funções de inibidor da fumarato desidrogenase [80].

Os complexos contendo maleato são limitados. Na Figura 10, observa-se diferentes modos de coordenação para o ligante maleato, na qual, o ligante exibe a capacidade de se coordenar com átomos metálicos de várias maneiras. Dependendo da complexação ao íon metálico, o maleato pode apresentar formas distorcidas [24,79].

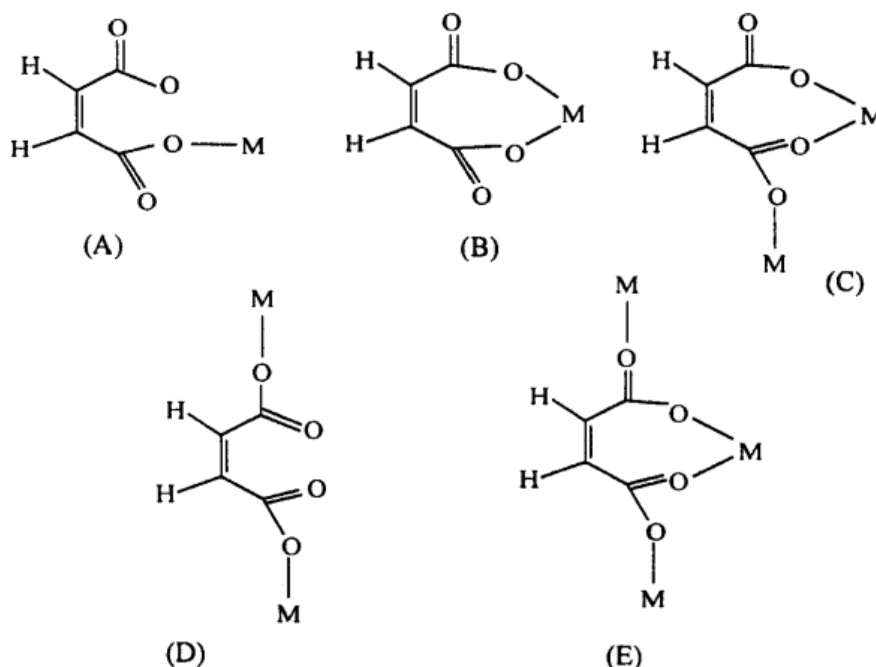


Figura 10 - Modos de coordenação para ligante maleato: (A) monodentado, (B) bidentado, (C) tridentado, (D) bidentado e (E) tetradentado.

Fonte: Adaptado da referência [24].

2.6 Aspectos conceituais das técnicas de caracterização

2.6.1 Difração de Raios X (DRX)

Os raios X são uma forma de radiação eletromagnética de alta energia e comprimento de onda da ordem do espaçamento atômico de sólidos. Os raios X foram descobertos em 1895 pelo físico alemão Wilhelm Conrad Roentgen. Em 1912 Max Von Laue observou que quando a radiação X colide com um material sólido, uma porção desse feixe é espalhada em todas as direções pelos elétrons agregados a cada átomo ou íon que fica no caminho do feixe, percebeu que os cristais podem atuar como redes de difração para os raios X [81]. Entretanto, há condições necessárias para que exista difração construtiva pela rede de átomos de um cristal. É importante salientar que o fenômeno de difração de raios X consiste no espalhamento elástico coerente resultante da interação da radiação de raios X e os elétrons dos átomos de um determinado material [82].

O fenômeno de difração de raios X pode ser compreendido, com auxílio da representação desenvolvida por William Laurence Bragg e William Henry Bragg, em que considera dois planos paralelos de átomos A-A' e B-B', como é ilustrado na Figura 11 e separados por espaçamento interplanar d_{hkl} , onde h , k , e l são índices de Miller. Agora dois feixes de raios X, paralelo, monocromático e coerente (em fase), denominados de **1** e **2**, de comprimento de onda λ incidem nesses dois planos formando um ângulo θ e são refletidos pelos átomos P e Q, também formando um ângulo θ . Dessa forma, para que ocorra interferência construtiva entres os raios difratados **1'** e **2'**, em um ângulo θ em relação aos planos, a diferença de caminho percorrido pelo feixe **2-Q-2'** em relação ao caminho óptico **1-P-1'**, ou seja $SQ + QT$, deve ser igual a um número inteiro de comprimentos de onda, n . Dessa forma, a condição necessária para que ocorra difração X é expressa pela Equação (1) [82]:

$$n\lambda = SQ + QT \quad (1)$$

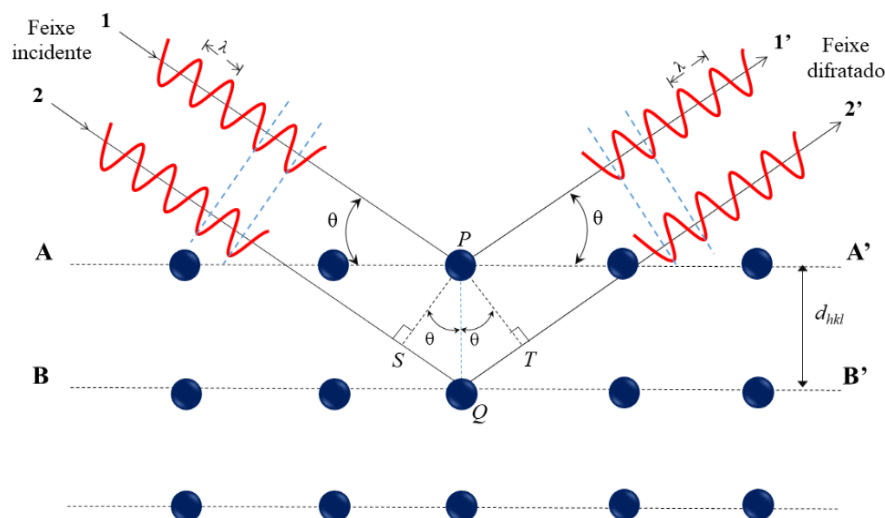


Figura 11 - Difração de raios X por planos de átomos (A - A' e B - B').
Fonte: Adaptado da referência [82].

Portanto, os máximos de intensidade emergem da amostra apenas em ângulos especiais que satisfaça a Equação (1), geometricamente deduzida, a partir da Figura 11, como na Equação 2:

$$n\lambda = d_{hkl}\sin\theta + d_{hkl}\sin\theta \quad (2)$$

Resolvendo a Equação 2, onde temos a somatória dos ângulos $d_{hkl}\sin\theta$, obtemos a Equação 3 conhecida como Lei de Bragg que rege a difração de raios X, uma vez que, a Lei de Bragg está relacionada a interferência construtiva entre os raios espalhados pelo pó cristalino.

$$n\lambda = 2d_{hkl}\sin\theta \quad (3)$$

Muito do nosso entendimento sobre os arranjos atômicos e moleculares em sólidos resultou de investigações de difração de raios X. Além disso, os raios X ainda são muito importantes no desenvolvimento de novos materiais. Dentre as vantagens da técnica de DRX para a caracterização de fases, destacam-se a simplicidade e rapidez do método, a confiabilidade dos resultados obtidos, a possibilidade de análise de materiais formados por misturas de fases e uma análise quantitativa destas fases [82,83]. Por meio da técnica de DRX foi possível, nos anos 50, a identificação da primeira estrutura de DNA. Reproduzindo, assim, a maneira na qual o DNA era formado, como era sua estrutura, entre outras propriedades [84]. Essa técnica promove um grande desempenho na caracterização de materiais para aplicações em eletrônica, construção, indústria farmacêutica, assim como, na identificação de estruturas de interesse biológico.

Os dados obtidos por meio da técnica de difração de raios X podem adquirir mais validade quando passam por recursos matemáticos como o refinamento pelo método *Rietveld*.

2.6.1.1 Método de Rietveld

O método *Rietveld* surgiu como possibilidade ao refinamento de estrutura cristalina com dados de difração de policristais. O método foi desenvolvido pelo físico holandês Hugo M. Rietveld na década de 1960 a partir de dados de difração de nêutrons. O método permite, simultaneamente, realizar refinamento de célula unitária, refinamento de estrutura cristalina, análise de microestrutura, análise quantitativa de fases, como também pode extrair informações como coordenadas atômicas, parâmetros de rede, entre outras [85,86]. A estrutura cristalina é refinada de forma a fazer com que o difratograma calculado, com base na estrutura cristalina, se aproxime “o melhor possível” do difratograma observado experimentalmente, ou seja, o método consiste em um ajuste das intensidades do padrão de difração teórico, y_{calc} , obtido a partir de informações cristalográficas da literatura, as intensidades do seu padrão de difração obtido experimentalmente, y_{obs} [87,88].

Esse método, portanto, faz uso do método matemático dos mínimos quadrados, como pode ser visto na Equação (4), para ajustar parâmetros estruturais, como dimensões unitárias das células, coordenadas atômicas fracionárias, isso serve para minimizar a diferença entre y_{obs} e y_{calc} .

$$S_y = \sum_i w_i (y_{obs} - y_{calc})^2 \quad (4)$$

em que, $w_i = 1/y_{obs}$, y_{obs} é a intensidade observada no i -ésimo ponto e y_{calc} é intensidade calculada no i -ésimo ponto.

A finalidade do método *Rietveld* é minimizar a diferença entre as intensidades observadas e as calculadas. Quanto menor o valor de S_y , mais precisamente os parâmetros do material estarão ajustados. Pode-se considerar um bom refinamento, quando graficamente as intensidades do difratograma calculado se sobrepõem as intensidades do difratograma experimental, de tal forma que a diferença entre eles seja próxima a uma reta [86]. Observa-se os parâmetros pelas Equações (5), (6) e (7) durante o refinamento.

$$R - perfil = R_p = \frac{\sum_{i=1}^n |y_{obs} - y_{calc}|}{\sum_{i=1}^n y_{obs}} * 100\% \quad (5)$$

$$R - \text{ponderado} = R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_{abs} - y_{calc})^2}{\sum_{i=1}^n w_i (y_{obs})^2}} * 100\% \quad (6)$$

$$R - \text{esperado} = R_{exp} = \sqrt{\frac{N - P}{\sum_{i=1}^n w_i (y_{obs})^2}} * 100\% \quad (7)$$

em que, N significa o número de pontos experimentais e P simboliza o número de parâmetros ajustados.

Os parâmetros estatisticamente mais significativos são o R_p e R_{wp} , que refletem o progresso do refinamento, o S (*Goodness of fit* – GOF) (Equação 8) relaciona a qualidade do ajuste entre os difratogramas observados e calculado. Bons refinamentos apresentam R_p e R_{wp} entre 2 e 10% e S deverá estar compreendido entre 1 a 1,5, sendo aceitável valores inferiores a 4 [87–89]. Todavia, é necessário levar em conta a comparação gráfica entre os difratogramas para determinar se o ajuste pode ser considerado como satisfatório.

$$\text{Goodness} - \text{of} - \text{fit} = GOF = S = \frac{R_{wp}}{R_{exp}} \quad (8)$$

2.6.2 Espectroscopia óptica

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

A espectroscopia de absorção UV-Vis envolve a medição da absorção de radiação eletromagnética por moléculas em uma faixa específica de comprimentos de onda, que vai de aproximadamente 200 a 800 nanômetros, abrangendo tanto o ultravioleta quanto o espectro visível (Tabela 1). Do ponto de vista quântico, as moléculas possuem estados de energia discretos, nos quais os elétrons ocupam orbitais com níveis específicos de energia. Os fótons na faixa UV-Vis possuem energia suficiente para promover transições eletrônicas entre esses estados de energia. A absorção de energia é detectada pela diminuição na intensidade da luz que passa através da amostra, o que pode ser analisado para inferir as transições eletrônicas ocorridas [90,91].

Tabela 1 - Região do Ultravioleta-Visível.

Região	Comprimento de Onda (nm)
Ultravioleta	200 a 400
Visível	400 a 800

Na espectroscopia UV-Vis a energia absorvida das moléculas é quantizada, o que resulta na sobreposição da absorção eletrônica a subníveis rotacionais e vibracionais, isso contribui para que o espectro UV-Vis exiba bandas bem largas. As características principais das bandas de absorção incluem intensidade e posição, sendo o baricentro de absorção correspondente ao comprimento de onda da radiação no qual a energia é suficiente para permitir a transição eletrônica. A intensidade da absorção é influenciada pela interação entre a energia incidente e o sistema eletrônico [92].

Na faixa do ultravioleta, a determinação da luz absorvida ou transmitida requer o uso de células de quartzo, uma vez que esse material não absorve radiação nessa região do espectro. As radiações nessa zona consistem em fótons com energias capazes de induzir transições de elétrons de valência, um processo intimamente ligado à estrutura das moléculas absorventes. A quantidade de fótons absorvidos está diretamente relacionada ao número de centros absorventes que a radiação encontra ao longo do percurso através da solução [92].

A absorção de luz em relação à espessura do meio é fundamentada pela *Lei de Lambert-Beer*, que relaciona a absorbância ou transmitância dos eletrólitos presentes na solução reagente [91–93]. Essa lei estabelece uma relação entre a intensidade da luz incidente na solução (I_0) e a intensidade da luz que emerge da solução (I) (Equação 9):

$$\text{Log } \frac{I_0}{I} = A = \epsilon cl \quad (9)$$

A = Absorbância;

ϵ = Absortividade molecular;

c = concentração do soluto;

l = Espessura do comprimento da amostra por onde a luz atravessa.

Do ponto de vista prático, o cálculo quântico mais significativo é a determinação da luz absorvida pela amostra. Nos compostos orgânicos com ligações simples, a absorção é forte na região do ultravioleta distante, enquanto compostos com ligações conjugadas tendem a absorver em comprimentos de onda mais longos. É importante notar que quanto maior for o sistema conjugado, maior será o comprimento de onda absorvido, podendo estender-se até a região do visível [93].

Uma característica crucial dos espectrofotômetros é a utilização de radiação monocromática, o que viabiliza diversas determinações quantitativas precisas através do princípio de *Lambert-Beer*. Na faixa UV-Vis, são necessários instrumentos específicos, como componentes ópticos de quartzo e detectores altamente sensíveis capazes de detectar radiação

nesse espectro. Em geral, os espectrofotômetros são compostos por cinco elementos principais: detectores de sinal, fontes de radiação, dispositivos indicadores de sinal, monocromadores e recipientes para conter as soluções [92].

2.6.3 *Espectroscopia Vibracional*

A espectroscopia é basicamente um assunto que se preocupa com a absorção, emissão ou espalhamento de radiação eletromagnética por átomos ou moléculas [91]. A espectroscopia vibracional é utilizada para estudar vários tipos de amostras e pode ser realizada desde um simples teste de identificação até uma análise profunda de espectro total, qualitativo e quantitativo. O estudo tem uma gama muito ampla de aplicações e fornece soluções para uma série de problemas analíticos [94]. As análises em FT-IR e Raman são necessárias para medir os modos vibracionais de uma molécula. A espectroscopia IR é melhor nas vibrações antissimétricas de grupos polares, enquanto que a Raman é melhor nas vibrações antissimétricas de grupos não polares [92,94].

2.6.3.1 *Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR)*

Na análise vibracional do infravermelho são divididas em 3 regiões, na qual, emitem bandas na faixa a partir de 14000 à 4000 cm^{-1} do infravermelho próximo, a partir de 4000 à 400 cm^{-1} é o infravermelho médio e a partir de 400 à 10 cm^{-1} é o infravermelho distante. O espectro IR é obtido através de um gráfico da intensidade (absorbância ou transmitância) versus o número de ondulação, que é proporcional à diferença de energia entre o solo e os estados vibracionais excitados [94].

Na radiação infravermelha, a energia não é suficiente para causar transições eletrônicas, mas pode induzir mudanças nos estados vibracionais dos átomos, seguindo certas regras de seleção. Isso possibilita a obtenção de um espectro vibracional do material em análise. As vibrações moleculares ocorrem devido ao confinamento dos átomos na estrutura cristalina, resultando em uma quantização de energia associada a uma quase-partícula chamada fônon, que representa um quantum de vibração em um retículo cristalino rígido [91,95].

A absorção de energia da luz infravermelha ocorre principalmente pela transição entre níveis de energia de vibrações moleculares. Para que essa absorção ocorra, a energia do fóton absorvido ($h\nu$, onde h é a constante de Planck e ν é a frequência do fóton [96]) deve ser igual à diferença de energia entre dois estados de vibração separados por um número quântico

vibracional $\Delta v = \pm 1$, onde para absorção vale o sinal positivo (+) e para emissão o sinal negativo (-). As moléculas diatômicas homonucleares não apresentam espectro vibracional no infravermelho, pois seu momento de dipolo continua sendo nulo durante a vibração [96].

Para moléculas diatômicas heteronuclear o movimento vibracional causará variação do momento de dipolo e haverá atividade no infravermelho. Dessa forma, a frequência observada em cm^{-1} é a Equação 10 [96]:

$$G_{v+1} - G_v = \omega_e \left(v + \frac{3}{2} \right) - \omega_e \left(v + \frac{1}{2} \right) = \omega_e \quad (10)$$

A espectroscopia no infravermelho é baseada nas vibrações moleculares, na qual, mede-se diferentes tipos de vibrações que ocorrem nas ligações entre átomos de acordo com a energia absorvida, uma vez que, para o IR ocorre um espalhamento elástico. Os átomos em uma molécula estão sempre se movimentando, apresentando grau de liberdade que correspondem a modos vibracionais, que são: deformação, estiramento das ligações ou rotações. Cada átomo de uma molécula pode ser representado por três coordenadas (x, y, z) num sistema cartesiano, ao considerar uma molécula com N átomos, os átomos têm um total de 3N graus de liberdade. O resultado dos movimentos dos átomos individuais pode ser representado pelo movimento do centro de massa da molécula. Dessa forma, uma molécula linear apresenta 3N-5 graus de liberdade e uma molécula não linear apresenta 3N-6 graus de liberdade, na qual, N corresponde ao número de átomos na molécula, dando origem às vibrações fundamentais, no entanto, nem todos esses modos de vibração são ativos no espectro infravermelho [92,95,97].

As vibrações moleculares podem ser categorizadas em estiramento, deformação e torção angular (Figura 12). As vibrações de estiramento são atribuídas a mudança contínua da distância interatômica ao longo do eixo da ligação entre dois átomos. Este tipo de vibração pode ocorrer em fase (simétrico) ou fora de fase (antissimétrico), dependendo do comportamento do grupo que está vibrando. Observa-se na Figura 12, que as vibrações de deformação angular, por sua vez são caracterizadas pela mudança no ângulo entre duas ligações e são de quatro tipos: tesoura (*scissoring*), rotação (*rocking*), balanço em fase (*wagging*) e balanço fora de fase (*twisting*). Nas torções os ângulos e as distâncias atômicas praticamente não se alteram e os átomos giram em torno de um eixo que passa pelo centro da molécula [92].

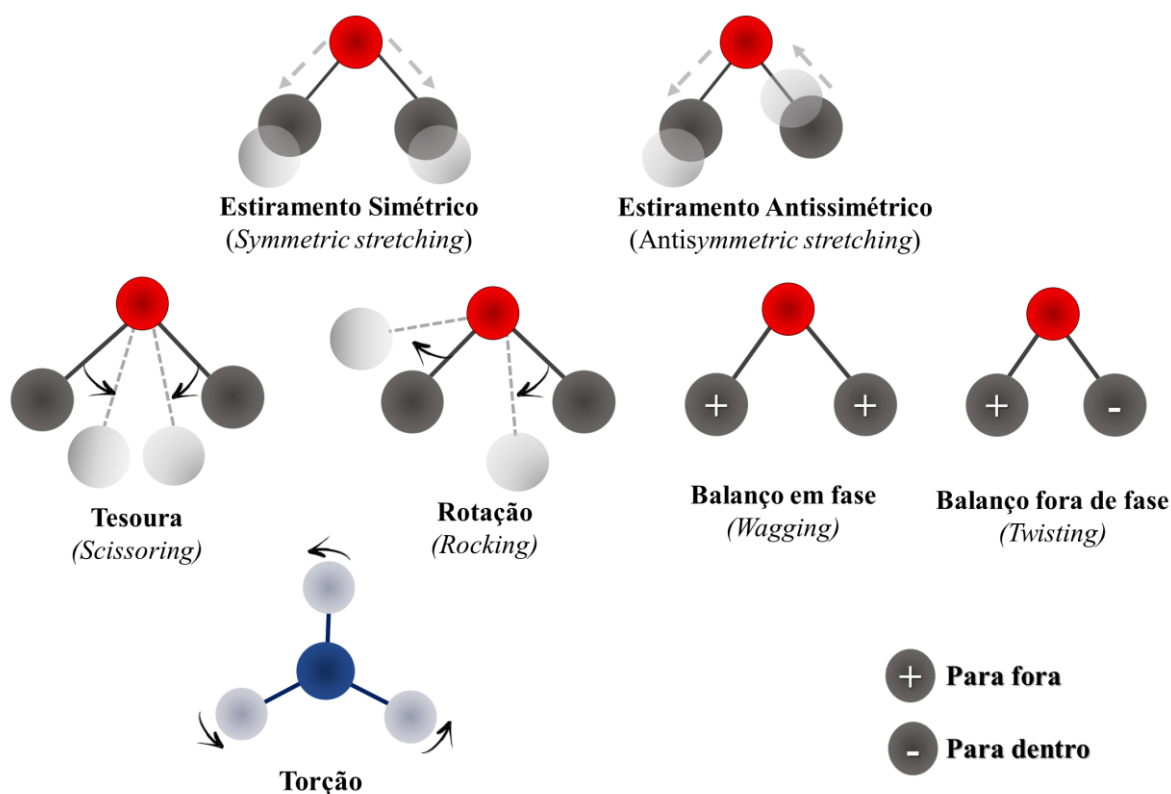


Figura 12 - Tipos de vibrações moleculares.

Fonte: próprio autor.

Os espectrômetros de infravermelho de transformada de Fourier geram um padrão conhecido como interferograma através da interferência do caminho óptico, representando todas as frequências do espectro infravermelho: intensidade *versus* tempo. A função matemática da transformada de Fourier é então aplicada para separar as frequências das absorções individuais contidas no interferograma, convertendo o domínio do tempo para o domínio da frequência. Isso resulta em um espectro praticamente idêntico ao obtido com um espectrômetro dispersivo: intensidade *versus* frequência. Como o interferômetro detecta e mede os comprimentos de onda simultaneamente, a técnica é capaz de coletar dados de forma mais rápida [92,97]. A técnica também tem como vantagens a facilidade de preparação da amostra, possibilidade do uso de amostra sólidas, líquidas e gasosas, baixo custo e versatilidade do equipamento [92,95,97].

2.6.3.2 Espectroscopia Raman

A partir do momento que uma radiação eletromagnética com frequência ν_0 entra em contato com um determinado material, esta radiação pode ser absorvida, transmitida, ou

espalhada, de forma elástica ou inelástica. Diferentemente do FT-IR, o efeito *Raman* trata-se de um espalhamento inelástico de uma radiação monocromática que incide em uma molécula, isto é, a radiação espalhada pode ser mais ou menos energética do que a radiação incidente [96].

Este espalhamento foi primeiramente previsto por Adolf Gustav Stephan Smekal, em 1923 na Alemanha [98]. Mas em 1928, o efeito foi comprovado experimentalmente pelo indiano *Chandrasekhara Venkata Raman* que descobriu um efeito no qual a radiação espalhada possuía uma frequência ligeiramente maior ou menor que a radiação incidente, a isto chamaram de espalhamento inelástico ou Espalhamento *Raman*. Em 1930, *Chandrasekhara Venkata Raman* recebeu o Nobel de Física pela descoberta do Efeito Raman [99,100].

Para que ocorra o efeito *Raman* é necessária uma variação da polarizabilidade durante o processo de espalhamento [96], a regra de seleção é que, durante a vibração, a derivada do tensor de polarizabilidade em torno da posição de equilíbrio não deve ser nula. A polarizabilidade molecular surge quando um campo elétrico externo distorce a nuvem eletrônica de uma molécula, resultando em um deslocamento de cargas e gerando um momento dipolar oscilante na molécula [94,101].

Conforme O Sala (2008) [96], o efeito *Raman*, tanto em moléculas diatômicas heteronucleares como homonucleares apresentam atividade, pois ocorre a variação da polarizabilidade com a vibração. Pela Figura 13, no espectro teremos, simetricamente em relação à linha Rayleigh, uma banda do lado de frequências mais baixas, a Stokes, e uma do lado de frequências mais altas, a anti-Stokes. Classicamente, as duas deveriam ter mesma intensidade, mas observa-se que a Stokes é mais intensa do que a anti-Stokes. Este comportamento é explicado pelo modelo quântico.

De acordo com a Figura 13, o efeito *Raman* e seus espalhamentos podem ser explicados pelo princípio da conservação de energia (Equação 11), onde a frequência da radiação espalhada E , é equivalente a frequência de um fóton incidente ($h\nu_{ex}$) somada ou subtraída a frequência da molécula ($\Delta E\nu$) [102].

$$E = h\nu_{ex} \pm \Delta E\nu \quad (11)$$

No espalhamento *Raman Stokes* a molécula no estado fundamental E_0 sofre colisão com o fóton de energia $h\nu_{ex}$, podendo esta ser excitada devido à absorção de fótons e transitar momentaneamente para um estado mais energético (estado virtual), que não precisa ser um estado estacionário da molécula e posteriormente decai para um estado vibracional excitado, de energia, E_1 , acima do fundamental, como esta molécula absorve parte da energia do fóton

incidente, o fóton que será espalhado terá energia menor que o fóton incidido, dado por $E = h\nu_{ex} - \Delta E_v$ (espalhamento Stokes) este processo é apenas mostrado de forma qualitativa através do diagrama de transições vibracionais (Figura 13) [92,96].

No espalhamento *Rayleigh* (Figura 13), após a interação do fóton com a molécula, esta volta ao mesmo nível de energia inicial, ou seja, o fóton espalhado possui energia igual à do fóton incidente, onde $E = h\nu$, e o fóton é espalhado sem modificações de frequência (espalhamento elástico) [96].

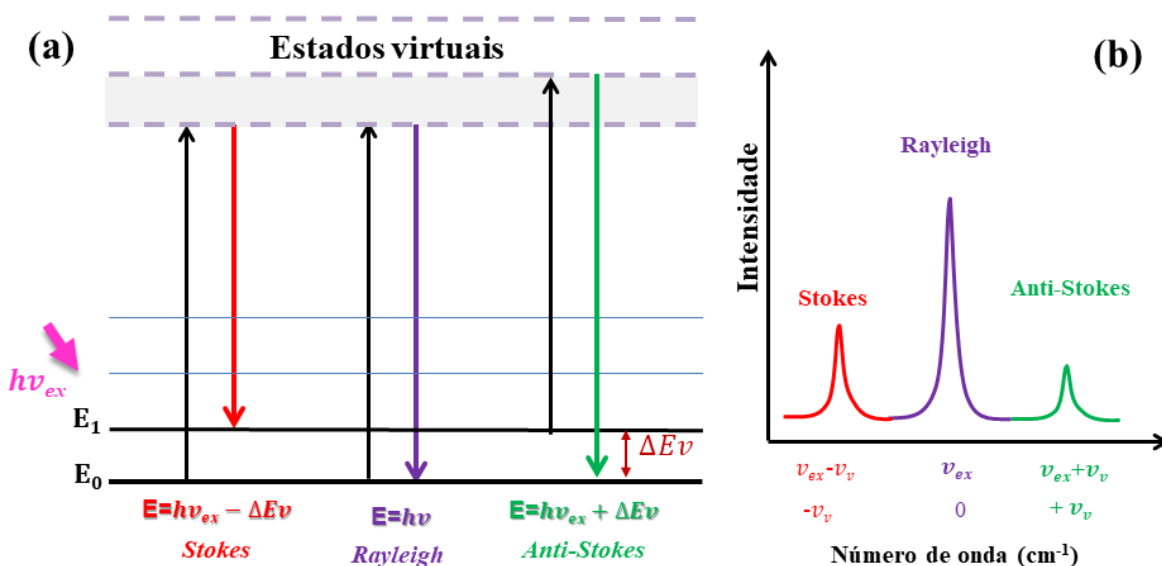


Figura 13 - Espalhamento Rayleigh e Raman (*Stokes e Anti-Stokes*), a) estados virtuais e b) intensidades das energias vibracionais em função do número de onda.

Adaptado [96].

No espalhamento *Raman anti-Stokes*, o fóton encontra a molécula já no estado vibracional excitado (E_1), quando recebe irradiação pelos fótons incidente e posteriormente à excitação seguida do decaimento para o estado fundamental (E_0), originará fótons espalhados com energia maior que a do fóton incidente, em que $E = h\nu_{ex} + \Delta E_v$, este espalhamento configura a linha *Anti-Stokes* como mostrado na Figura 13 [92]. Devido a maior parte das moléculas vibrarem no seu estado fundamental, a probabilidade destas resultarem em espalhamento *Stokes* é expressivamente superior a do espalhamento *Anti-Stokes* [101,102]. Como a população dos estados excitados obedece a uma distribuição de Boltzmann, é esperado que as bandas *anti-Stokes* apresentem menor intensidade em comparação com as bandas Stokes. Isso é confirmado experimentalmente, e a relação entre as intensidades *anti-Stokes/Stokes* é determinada pela Equação 12 [96]:

$$\frac{I_A}{I_S} = \left(\frac{h\nu_{ex} + \Delta E_v}{h\nu_{ex} - \Delta E_v} \right)^4 \exp\left(-\frac{\Delta E_v}{kT}\right) \quad (12)$$

Mesmo no estado fundamental, os átomos em moléculas não têm posições fixas, estão constantemente em oscilação devido aos movimentos vibracionais e rotacionais associados às ligações químicas. Como resultado, a energia do fóton espalhado depende da radiação incidente, mas também das transições vibracionais que surgem das diferenças nos estados de energia rotacional e vibracional da molécula [103–105].

Assim, a caracterização de materiais por espectroscopia Raman se baseia na identificação de vibrações específicas de grupos funcionais, oferecendo informações sobre a composição química das amostras analisadas. Esta técnica permite a análise de materiais em diversos estados físicos, como cristais, gases, soluções e pós. Vale ressaltar que a espectroscopia Raman é não destrutiva e não requer um preparo de amostras altamente complexo [103–105].

2.6.4 *Análises térmicas*

As análises térmicas são definidas como sendo um grupo de técnicas nas quais uma propriedade física de uma substância e/ou seus produtos de reação é medida em função da temperatura ou tempo, enquanto a substância é submetida a um programa controlada de temperatura/tempo. Dentre as técnicas termoanalíticas mais importantes, destacam-se a termogravimétrica (TG) e a análise térmica diferencial (DTA), onde, estas técnicas permitem obter informações a respeito da variação de massa, estabilidade térmica, pureza, ponto de fusão, ponto de ebulição, calores de transição, calores específicos, cinética da reação, transições vítreas, entre outras [106].

2.6.4.1 *Análise Termogravimétrica (TGA)*

A análise termogravimétrica (do inglês *Thermogravimetric analysis – TGA* ou TG) é a técnica na qual alterações sofridas pela massa de uma substância é registrada em função da temperatura e/ou tempo à medida que a temperatura da amostra aumenta linearmente com o tempo. Logo, os desníveis nas curvas TG, em relação ao eixo das ordenadas correspondem às variações de massa sofridas pela amostra e permitem obter dados que podem ser utilizados com finalidades quantitativas. Além de que esses desníveis nas curvas TGA, estão relacionados à: estabilidade térmica da amostra, pontos de fusão do material e estabilidade de compostos intermediários [106].

As medidas termogravimétricas são feitas usando termobalanças, que são combinações de uma microbalança eletrônica, uma forma, um programador de temperatura e um computador para controle, que permite que a amostra seja simultaneamente pesada e aquecida ou resfriada de maneira controlada e que os dados de massa, tempo e temperatura sejam monitorados [107]. Os principais eventos térmicos observados na curva TG estão relacionados à variação de massa e incluem evaporação de constituintes, perda de água, decomposição, dessorção, adsorção de gases, umidade e outras substâncias, oxidação de metais, pirólise ou carbonização. Essa variedade de eventos evidencia a ampla aplicabilidade da termogravimetria no estudo da estabilidade térmica de materiais, análise de composição, estabilidade de compostos intermediários e determinação da composição do resíduo. Diversos fatores podem influenciar as medidas de TG, causando alterações nas características das curvas registradas, sejam eles de natureza instrumental ou relacionados às propriedades das amostras [106,108].

Dentre os fatores instrumentais que podem influenciar as medidas de TG, destacam-se a taxa de aquecimento do forno, a atmosfera presente no forno, bem como a geometria tanto do suporte da amostra quanto do próprio forno. Já entre os fatores relacionados às características das amostras, é importante considerar o tamanho das partículas, a quantidade de amostra utilizada, a solubilidade dos gases liberados na amostra, o calor de reação envolvido, a compactação da amostra, a natureza da amostra e a condutividade térmica da mesma [106].

2.6.4.2 *Análise Térmica Diferencial (DTA)*

A análise térmica diferencial (do inglês *differential thermal analysis - DTA*) é uma técnica que registra a diferença entre a temperatura da amostra a ser analisada, com outra de referência, termicamente inerte, em função da temperatura ou tempo, à medida que ambos vão sendo aquecidos de maneira linear e controlada. Essa análise é dada como diferencial, por sua diferença entre a temperatura referencial (T_r) e a temperatura experimental ou amostra (T_e), dado por $\Delta T = T_r - T_e$ [107].

Se um evento térmico endotérmico (ΔH positivo) ocorrer na amostra, a temperatura do sensor (T_e) será menor que a temperatura de referência (T_r) durante o programa de aquecimento. Se ocorrer um processo exotérmico (ΔH negativo) na amostra, a resposta será na direção oposta. Como a definição de $\Delta T = T_r - T_e$ é arbitrária, os analisadores térmicos diferenciais podem produzir termogramas com picos para cima indicando um evento

exotérmico e picos para baixo representando eventos endotérmicos e vice-versa. Cada curva DTA precisa ser identificada com a direção do evento: endotérmico ou exotérmico [107].

As curvas DTA podem registrar eventos oriundos de alterações físicas e/ou químicas originados pelo aquecimento gradativo da amostra, dentre eles: transição de fase desidratação, decomposição, óxido-redução, capazes de originar alterações de calor da amostra. Geralmente, eventos térmicos como: transições de fase, desidratação, reduções e certas reações de decomposição, são previstos pelas curvas DTA como fenômenos endotérmicos, enquanto que: cristalizações, oxidações produzem fenômenos exotérmicos [106]. A Figura 14 mostra o esquema de um termograma diferencial, ilustrando alguns tipos de eventos térmicos, como cristalização, fusão e decomposição, que podem surgir na curva DTA.

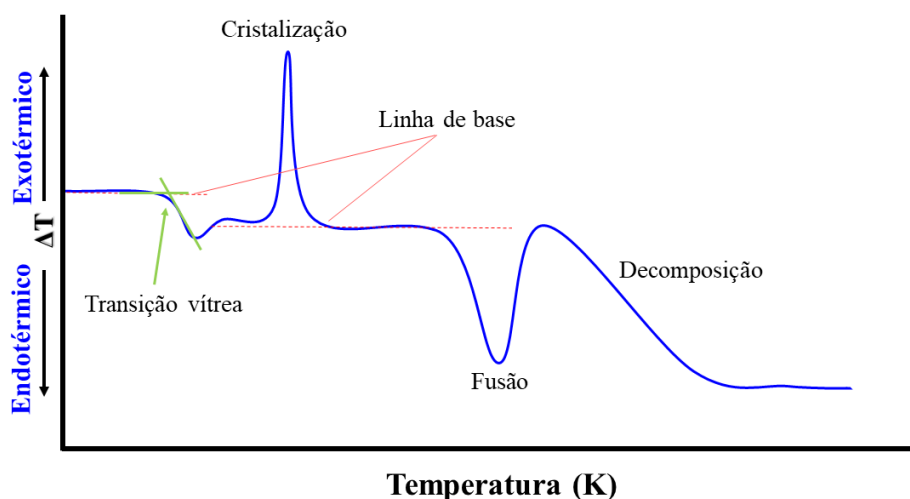


Figura 14 - Esquema ilustrativo de eventos em uma curva DTA.

Atualmente, os analisadores térmicos são frequentemente equipados para registrar, de forma simultânea, alterações físicas e químicas durante uma única medida, sob as mesmas condições experimentais. Isso é viabilizado pela combinação das análises de DTA (Análise Térmica Diferencial) e TGA (Análise Termogravimétrica). Essa integração permite uma determinação mais precisa e eficiente, distinguindo se uma alteração de energia está relacionada a uma perda de massa ou a uma transição cristalina [108].

2.6.4.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial (do inglês *differential scanning calorimeter* - DSC) é uma técnica termoanalítica e que se registra variações no fluxo de calor cedido para uma amostra e para um composto de referência termicamente inerte, em função do tempo ou temperatura, enquanto ambas são aquecidas de forma linear e controlada [109]. A diferença fundamental entre DSC e DTA é que a primeira é um método calorimétrico no qual são medidas as diferenças de energia, enquanto na DTA são registradas diferenças em temperaturas [108]. Duas modalidades são empregadas para se obter os dados de calorimetria exploratória diferencial: calorimetria exploratória diferencial por compensação de potência e calorimetria exploratória diferencial por fluxo de calor [106].

Na Figura 15, os picos com deslocamento negativo geralmente indicam eventos endotérmicos, enquanto os picos com deslocamento positivo indicam eventos exotérmicos. No início da curva, é comum observar uma variação entre as linhas de base no sentido endotérmico, muitas vezes atribuída à transição vítrea em materiais amorfos. Os picos exotérmicos e endotérmicos, que variam em posição e largura para diferentes materiais, podem caracterizar eventos como oxidação e fusão [108,109].

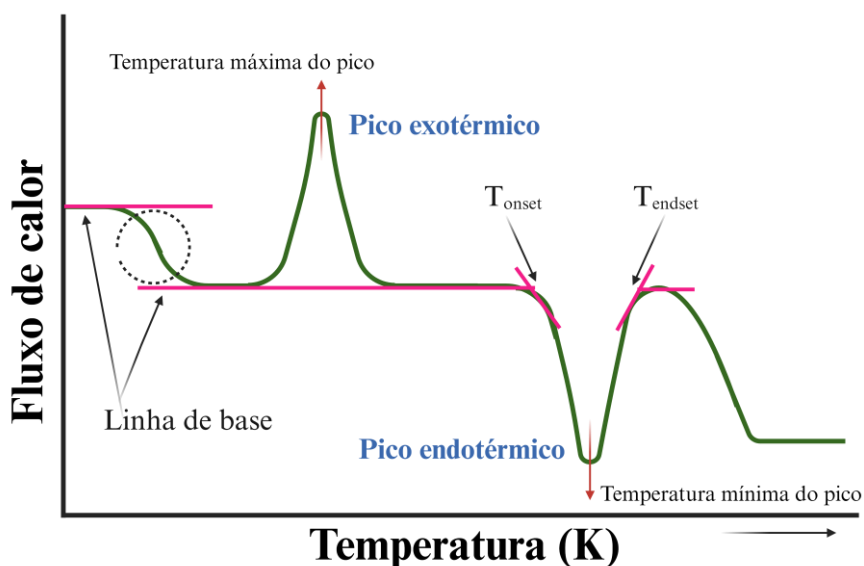


Figura 15 - Esquema ilustrativo de eventos de uma curva DSC.

Os eventos térmicos que geram mudanças na curva podem ser transições de primeira e segunda ordem. Eventos de primeira ordem apresentam variação de entalpia gerando picos na curva e podem ser endotérmicos ou exotérmicos. As transições de segunda ordem caracterizam-se pela variação da capacidade calorífica, sem variação de entalpia. Essas transições de segunda ordem não geram picos na curva, apresentam-se como deslocamento na

forma base em forma de “S”. Como no DSC de fluxo de calor mede-se variação de temperatura, as convenções são, $\Delta T > 0$ para eventos exotérmicos e $\Delta T < 0$ para os endotérmicos [107–109].

2.6.5 Aspectos conceituais de cálculos computacionais

Por meio do uso de programas formulados com base em teorias fundamentadas na mecânica quântica, o estudo computacional vem proporcionando grande impacto no entendimento da estrutura química, de interações intermoleculares e de diversas propriedades de sistemas químicos. A partir disso, novas informações que têm impacto direto no desenvolvimento de novos fármacos e de outros materiais com aplicações tecnológicas podem ser obtidas, a partir da realização de cálculos computacionais [27,110,111].

O desenvolvimento de métodos para viabilizar o estudo desses temas com muitos elétrons iniciou com a implementação da aproximação de Born-Oppenheimer, com a ideia de fazer o tratamento matemático de núcleos e elétrons separadamente, através da modificação no hamiltoniano. Essa separação foi proposta uma vez que a massa dos núcleos é muito maior que a massa dos elétrons, fazendo com que a velocidade do núcleo seja muito menor que a velocidade do elétron [112,113]. Com o desacoplamento dos movimentos, na aproximação de Born-Oppenheimer, o hamiltoniano do sistema é escrito em função das energias cinéticas dos núcleos e dos elétrons, sendo a energia cinética dos elétrons com maior contribuição, e também em função das energias potenciais de interação núcleo-elétron e elétron-elétron. Como existem diversas simplificações na aproximação de Born-Oppenheimer, alguns problemas podem surgir, mas de modo geral é uma boa aproximação, de tal forma que simplifica a realização de cálculos computacionais [113,114].

No método Hartree-Fock é baseado na teoria do orbital molecular podendo observar interpretações física das energias de orbitais. Outras aproximações foram consideradas na implementação do método Hartree-Fock. A primeira delas é o produto de Hartree, que consiste na obtenção da função global do sistema, a partir do produto de spin-orbitais. De maneira a garantir que a função de onda obtida seja antissimétrica, essa função de onda global é obtida a partir do determinante de Slater [115].

A versão moderna da DFT foi desenvolvida graças aos trabalhos de Hohenberg e Kohn-Sham, que afirmavam que as propriedades do estado fundamental de um sistema são determinadas a partir da densidade eletrônica, através de dois teoremas. O primeiro estabelece que a energia do sistema é um funcional único densidade eletrônica do estado fundamental.

Enquanto o segundo estabelece que a densidade eletrônica que minimiza a energia do funcional corresponde à densidade eletrônica do estado fundamental [116].

A DFT consiste em uma teoria robusta para o desenvolvimento de cálculos de estrutura eletrônica. Com o uso desta teoria, foi possível o desenvolvimento de cálculos computacionais para sistemas com um número grande de átomos, viabilizando estudo de estruturas moleculares e de aglomerados, de compostos organometálicos, compostos de coordenação, vias de reação, contribui na descoberta e no design de medicamentos e de novos materiais com aplicação em diversas áreas [110,117]. A DFT potencializou o desenvolvimento de estudos de modelagem molecular, uma vez que oferece resultados mais precisos a um custo computacional relativamente baixo, em relação ao de outros métodos [112,117,118]. Deste modo, por meio de cálculos DFT, podem ser calculadas propriedades termodinâmicas, modos vibracionais, valores de momento de dipolo, de energia de ionização, de energias orbitais moleculares e índices de reatividade química, de um grande número de moléculas [110,111,117].

Os funcionais mais utilizados no cálculo de moléculas semiorgânicas são: B3LYP, BMK, EDF2, M05-2X, MPWB1K, O3-LYP, PBE1PBE e TPSS. Esses funcionais fornecem resultados precisos, tornando-os ferramentas valiosas para estudos de química computacional [27,119]. O funcional PBE1PBE, também conhecido como PBE0, é baseado no funcional puro PBE proposto por John Perdew, Kieron Burke e Matthias Erzerhof. Os resultados obtidos com o modelo PBE0 são satisfatórios e competitivos com funcionais altamente parametrizados, fornecendo precisão e desempenho para propriedades estruturais, termodinâmicas, cinéticas e espectroscópicas [120,121].

A solvatação é um mecanismo de dissolução em que íons negativos e positivos ficam envoltos por moléculas de solvente. O modelo contínuo polarizável (PCM) é um método amplamente utilizado na química computacional para modelar os efeitos da solvatação. Adicionalmente, existe uma versão do formalismo de equações integrais (IEF) do PCM, bastante utilizada [119,122]. Esta formulação permite tratar diferentes tipos de dielétricos (líquidos isotrópicos, meios anisotrópicos e soluções iônicas) numa única abordagem. O PCM é também utilizado para modelar camadas exteriores de solvatação em abordagens de solvatação multicamadas [122].

3 METODOLOGIA

3.1 Síntese do cristal $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$

Para a síntese e crescimento do cristal foram utilizados os materiais e equipamentos do Laboratório de Difração de Raios X (LDRX) da Unidade de Preparação e Caracterização de Materiais (UPCM) na UFMA.

Inicialmente foram determinadas e pesadas as massas de 1,10-fenantrolina (10 mmol) (Synth, pureza 99,0%), nitrato de cobre(II) tri-hidratado (10 mmol) (Sigma-Aldrich, pureza $\geq 98\%$), e ácido maleico (10 mmol) (Sigma-Aldrich, pureza 99,0%), para produção de uma solução saturada. O nitrato de cobre(II) tri-hidratado foi solubilizado em 40 mL de metanol (Synth, teor 99,8%) sob agitação constante de 400 RPM por 10 min, em seguida, foi adicionado lentamente a 1,10-fenantrolina na solução metanólica de nitrato de cobre(II) tri-hidratado, na qual a mistura permaneceu sob agitação constante por cerca de 1 h a 348 K. Uma solução aquosa (10 mL) de ácido maleico tratada com NaOH (20 mmol) (Sigma-Aldrich, pureza $\geq 98\%$) foi adicionada lentamente à mistura de reação acima com agitação contínua durante 30 min a 348 K. A solução resultante foi filtrada através de um papel filtro com poros de 25 μm em um béquer de 75 mL e posteriormente cobertos com filme de policloreto de vinila (PVC), onde foram feitos alguns orifícios e levado para armazenamento na sala de crescimento de cristais com temperatura de 298 K, a fim de favorecer a evaporação lenta do solvente, até a formação dos cristais.

O complexo binuclear de 1,10-fenantrolina, ácido maleico e cobre(II) já foi obtido e reportado na literatura como o nome de *complexo binuclear de $Cu_2(maleato dianion)_2(phenanthroline)_2$ tetrahidrato de dimetanol* [24], no entanto, neste trabalho será nomeado de cristal $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$.

3.2 Caracterizações experimentais

3.2.1 Difração de raios X em pó (DRXP) e refinamento pelo método de Rietveld

A medida de difração de raios X, foi realizada no Laboratório de Difração de Raios X (LDRX) da Unidade de Preparação e Caracterização de Materiais (UPCM) na UFMA.

Para confirmar a síntese do complexo metálico, a amostra foi submetida à técnica de Difração de Raios X em pó (DRXP) em um difratômetro da *PANalytical* modelo *Empyrean* (Figura 16), operando com radiação Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), tensão de 40 kV e corrente de 40 mA. Geometria parafocal Bragg-Bretano, monocromador de grafite pirolítico e detetor rápido

PIXcel 1d, utilizando passo angular de $0,02^\circ$ a cada 2 s, em intervalo angular de $5-50^\circ$, a temperatura ambiente (300 K). Após as análises de DRXP, foi feito o refinamento pelo método Rietveld para refinamento das estruturas cristalográficas através do software GSAS-EXPGUI [123], com base em parâmetros estruturais previamente relatados na literatura [24]. Os dados foram refinados e construído a curva $I_{\text{Exp}}-I_{\text{Calc}}$ mostrando a diferença entre os difratogramas experimental e teórico.



Figura 16 - difratômetro da *PANalytical* modelo *Empyrean*.

3.2.2 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR)

A medida de FT-IR foi realizada no Laboratório de Espectroscopia Vibracional e Altas Pressões (LEVAP) do Programa de Pós-Graduação em Física (PPGF) da Universidade Federal do Pará (UFPA).

As medidas foram feitas no modo transmitância com o espectrômetro no infravermelho com transformada de Fourier Vertex 70v (Figura 17) na faixa espectral de 350 a 4000 cm^{-1} que está dentro da região considerada como infravermelho médio. O espectro foi registrado com resolução espectral de 4 cm^{-1} e com 220 varreduras.



Figura 17 – Espectrômetro no infravermelho com transformada de Fourier Vertex 70v.

3.2.3 Espectroscopia Raman

A medida de Raman foi realizada no Laboratório de Espectroscopia Vibracional e Altas Pressões (LEVAP) do Programa de Pós-Graduação em Física (PPGF) da Universidade Federal do Pará (UFPA).

O espectro Raman foi registrado na região de 40 a 3500 cm^{-1} utilizando um espectrômetro da marca LabRAM *HR Evolution* Horiba (Figura 18). Utilizando um laser (He-Ne) de estado sólido, com $\lambda = 633 \text{ nm}$, com uma potência do laser de 9,3 mW e resolução espectral de 4 cm^{-1} , 4 acumulações e um tempo de contagem de 30 s para cada espectro.

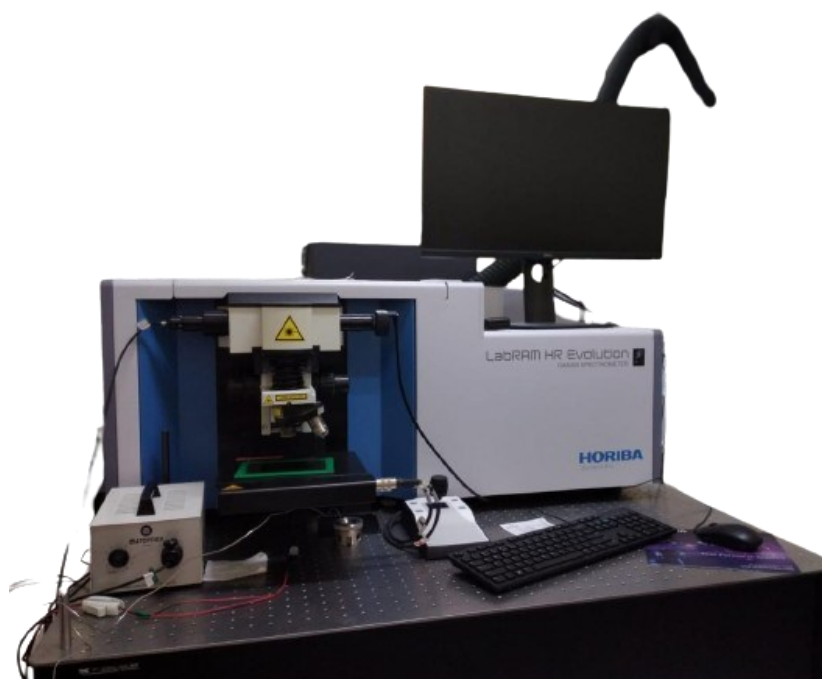


Figura 18 - Espectrômetro Raman marca LabRAM *HR Evolution* Horiba.

3.2.4 Análises Térmicas

As medidas térmicas foram realizadas no LABFARMA da Unidade de Preparação e Caracterização de Materiais (UPCM) na UFMA.

As medidas de Termogravimetria (TGA) e a Análise Térmica Diferencial (DTA) foi realizada de forma simultânea em um analisador termogravimétrico *Shimadzu DTG-60* (Figura 19), em cadinho aberto de platina utilizando 4,55 mg da amostra em pó, sob atmosfera de nitrogênio (100 mL/min), numa faixa de 299 a 1173 K e razão de aquecimento 10 K/min.

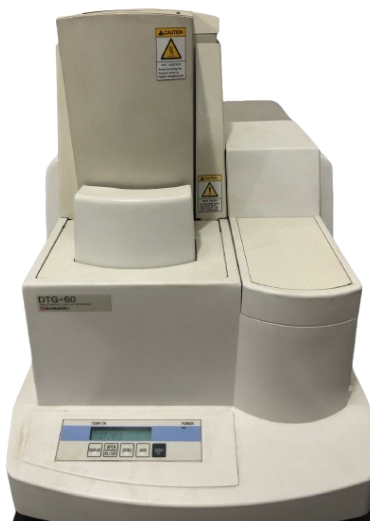


Figura 19 - Analisador termogravimétrico *Shimadzu DTG-60*.

A medida de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) foi realizada no equipamento DSC-60 da *Shimadzu* (Figura 20) sob atmosfera de nitrogênio (100 mL/min) em uma razão de aquecimento de 5 K/min, utilizando 1,81 mg da amostra em pó no cadinho de alumínio fechado, na faixa de 296 a 525 K.



Figura 20 - Analisador térmico *Shimadzu DSC-60*.

3.2.5 Espectroscopia ultravioleta-visível (UV-Vis)

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

As medidas espectroscópicas no ultravioleta-visível (UV-Vis) foram realizadas utilizando a mistura de solventes (água e metanol) em um espectrofotômetro UV-Vis-NIR com feixe duplo da marca Shimadzu, modelo UV-1900 (Figura 21), utilizando-se cubetas de quartzo com intervalo de 10 nm/s, em uma região espectral com comprimentos de onda entre 190 a 1100 nm em temperatura ambiente (300 K).

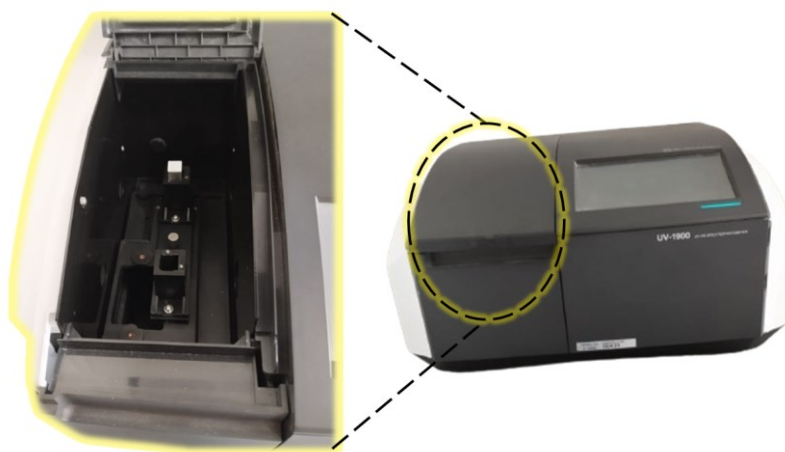


Figura 21 - Espectrofotômetro UV-Vis-NIR da marca Shimadzu, modelo UV-1900.

3.3 Estudo teórico

3.3.1 Cálculos DFT

As estruturas cristalográficas obtidas a partir de banco de dados nas bases de estruturas cristalinas foram tratadas no *software mercury*. Esse programa de interface gráfica nos permite construir e analisar as representações dos sistemas químicos sob investigação, fornecendo as matrizes de coordenadas cartesianas correspondentes. A partir dessas matrizes de coordenadas cartesianas, foram construídos os arquivos de entrada (*input files*) para a realização dos cálculos computacionais.

Os cálculos DFT foram realizados utilizando o *software Gaussian 16*, em um *cluster* de computadores de alta performance da *ComputeCanada*, através de colaboração com o grupo de pesquisa canadense [124]. Os cálculos foram realizados empregando-se o funcional

PBE1PBE pois produz bons resultados no cálculo do comprimento de ligação metal-ligante envolvendo os estudo de complexos de coordenação, conforme confirmado em estudos anteriores [120,125] utilizando funções de base para elétrons de valência e pseudopotencial Stuttgart/Dresden do conjunto de funções de base (SDD) [119,126], para o metal (Cu) e para os demais átomos (H, C, N e O) utilizou-se o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p). Os efeitos de solvatação foram contabilizados com a versão Integral Equation Formalism do Polarizable Continuum Model (IEFPCM) [122], considerando os solventes: água, metanol e a mistura (água e metanol). A constante dielétrica do solvente (ϵ) e o quadrado do índice de refração (n^2) da mistura foram calculados usando a Equação (13) [127], correspondendo aos valores de $\epsilon = 47,860$ e $n^2 = 1,7692$ [128]. Onde, $X_m = \epsilon_m$ ou n_m e V é o volume específico do solvente.

$$X_m = \frac{(X_{\text{Água}} * V_{\text{Água}}) + (X_{\text{Metanol}} * V_{\text{Metanol}})}{V_{\text{Água}} + V_{\text{Metanol}}} \quad (13)$$

A partir dos arquivos de saída dos cálculos computacionais (*output files*), os resultados foram analisados, utilizando o *software Chemcraft*, analisando as propriedades estruturais, eletrônicas, termodinâmicas e espectroscópicas, fornecendo informações sobre os sistemas em estudo, para associação com dados experimentais e uma análise mais aprofundada dos sistemas investigados. Os valores do potencial eletrostático foram calculados utilizando o pacote de software Multiwfn [129]. Para os cálculos termoquímicos utilizou-se uma temperatura de 298,15 K.

Na Tabela 2 estão presentes as equações matemáticas, utilizadas para obtenção dos valores de reatividade química dos orbitais moleculares HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). Na qual o potencial químico eletrônico (μ) corresponde a variação na energia com adição de carga eletrônica a um sistema em equilíbrio, eletronegatividade (χ) é inversamente proporcional ao μ , dureza (η) relaciona a estabilidade da molécula, maciez (S)* dado em eV^{-1} , eletrofilicidade (ω), potencial de ionização (PI), afinidade eletrônica (AE) e a diferença de energia entre os orbitais ($\text{Gap}_{\text{HOMO-LUMO}}$) [130,131].

Tabela 2 - Equações matemáticas dos descritores de reatividade química.

<i>Descritores de reatividade química</i>	<i>Equações</i>
$E_{HOMO\beta}$	-
$E_{LUMO\beta}$	-
Potencial de Ionização (PI)	$IP = -HOMO$
Afinidade Eletrônica (AE)	$EA = -LUMO$
$Gap_{HOMO-LUMO}$	$Gap = LUMO-HOMO$
Potencial químico (μ)	$\mu = \frac{1}{2}(LUMO+HOMO)$
Dureza (η)	$\eta = \frac{1}{2}(LUMO-HOMO)$
Eletronegatividade (χ)	$\chi = -\frac{1}{2}(LUMO+HOMO)$
Maciez (S)*	$S = \frac{1}{2}\eta$
Eletrofilicidade (Ω)	$\Omega = \mu^2/2\eta$

Os modos vibracionais dos espectros de FT-IR e Raman calculado foram comparados com os espectros de FT-IR e Raman experimental e interpretado com o auxílio do programa para uso livre *vibAnalysis* [132] utilizando o método de regressão Bayesiana por meio da determinação de relevância automática do modo vibracional (VMARD do inglês *vibrational mode automatic relevance determination*) [133]. O espectro FT-IR calculado foi dimensionado por um fator de correção 0,9594 e o espectro Raman calculado foi utilizado o fator de correção 0,9761 para 200 cm^{-1} a 1000 cm^{-1} e 0,9644 para 1000 cm^{-1} a 3250 cm^{-1} , conforme sugere o banco de dados CCCBDB (*Computational Chemistry Comparison and Benchmark DataBase*) [121].

3.4 Ensaios Biológicos

3.4.1 Ensaio de viabilidade celular

Os testes foram realizados no Laboratório de Imunologia Aplicada ao câncer no Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), Campus Bacanga, UFMA.

Foram utilizadas três linhas celulares tumorais diferentes, MDA-MB-231 (cancro da mama triplo negativo), MCF-7 (cancro da mama com receptor de estrogênio positivo) e HeLa (cancro do colo do útero), para a avaliação dos efeitos citotóxicos. Todas as linhas celulares foram cultivadas em Meio de 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 $\mu g/mL$ de estreptomicina e 25 $\mu g/mL$ de anfotericina B) (Antibiótico-Antimicótico (100X)) (Gibco) a 310 K numa atmosfera de 5% de CO_2 . Cada linha

celular foi semeada em placas de 96 poços (1×10^4 células em 100 μL /poço). Após 24 h [134], as células foram tratadas com solução de cristais $[\text{Cu}_2(\text{Fen})_2(\text{Mal})_2]2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ na concentração de 100 μM (100 μL por poço) e cisplatina (100 μM) por 48 h. O ensaio de citotoxicidade foi realizado pela adição de 10 μL de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazólio (MTT) a cada poço após os tempos de exposição. As células foram incubadas numa câmara de CO_2 durante 3 h, protegidas da luz. Após o período de formação de cristais, o meio com MTT foi removido e foram adicionados 100 μL de álcool etílico P.A. A reação de cristalização foi lida utilizando um espectrofotômetro (*Epoch, Biotek Industries, Highland Park, EUA*) a 570 nm [135].

3.4.2 Ensaio antimicrobiano

As medidas de bactericidas foram realizadas no laboratório de Química e Produtos Naturais no Programa de Pós-graduação em Saúde e Tecnologia (PPGST) na UFMA.

Pesou-se 20 mg do pó cristalino $[\text{Cu}_2(\text{Fen})_2(\text{Mal})_2]2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ diluída em 1 mL de dimetilsulfóxido (DMSO), seguida da homogeneização em vórtex ou banho ultrassom, preparando assim uma solução estoque na concentração de 20 mg/mL. A solução foi armazenada em geladeira até a realização das análises. Os controles utilizados foram: Mueller Hinton (controle do meio), DMSO (controle do solvente usado para diluir as amostras, Bactérias e caldo Mueller Hinton (controle negativo) e gentamicina (controle positivo).

Preparação do inóculo: Para os ensaios foram utilizadas as cepas bacterianas *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) e *Enterococcus faecalis* (ATCC 25923). A obtenção dos inóculos seguiu a norma M7 dos testes de Sensibilidade e Agentes Antimicrobianos por Diluição para Bactérias de crescimento aeróbico [136]. O inóculo foi preparado seguindo a escala de turvação correspondente ao crescimento bacteriano em caldo Mueller Hinton de 1×10^8 UFC/mL compatível com a turbidez de 0,5 na escala padrão de McFarland, com obtenção de absorbância entre 0,08 – 0,10 a 630 nm em espectrofotômetro (Figura 22) de microplaca (*Biotek, Elx800*). Para as análises de microdiluição foi realizada diluições para obtenção do inóculo de 1×10^6 UFC/mL.

Microdiluição: A microdiluição em caldo foi realizada em placa de 96 poços estéril de poliestireno. Foi adicionado 100 μL de caldo Mueller Hinton nos poços e em seguida adicionado 100 μL da amostra $[\text{Cu}_2(\text{Fen})_2(\text{Mal})_2] 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ /DMSO (20 mg/mL) nos primeiros pocinhos em triplicata, com 5 diluições partindo de 1000 a 7,81 $\mu\text{g/mL}$. Após as

diluições seriadas foi adicionado 10 µL do inóculo bacteriano. Experimento realizado em triplicata. Após esse processo a placa foi homogeneizada por 5 min em agitador de microplacas e incubada em estufa microbiológica a 308 K por 24 h.

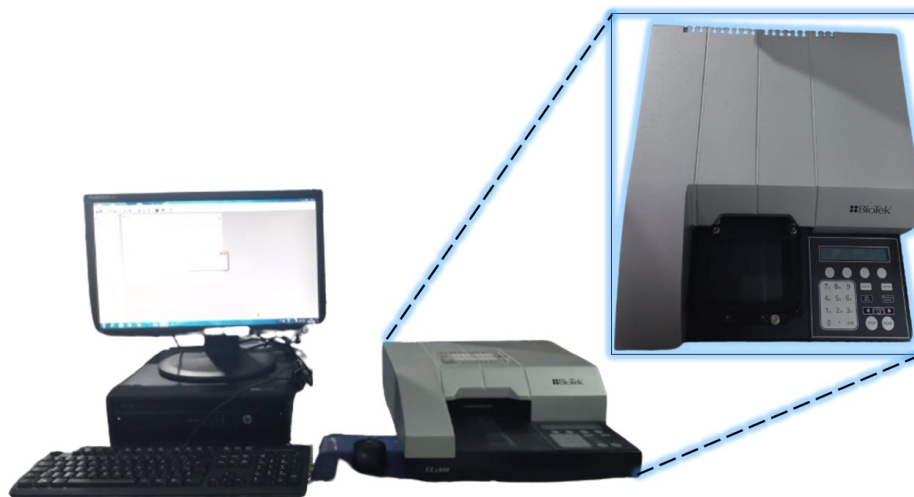


Figura 22 - Espectrofotômetro de microplaca (*Biotek, Elx800*).

Para identificar a concentração inibitória mínima (CIM) foi utilizado o reagente resazurina a 0,02% em água estéril. Após as 24 h de incubação foram adicionados 20 µL da solução de resazurina a 0,02% aos pocinhos e incubadas por 2 a 4 h em estufa a 308 K com leitura visual para determinar a CIM [137]. Para terminar a concentração bactericida mínima (CBM), 10 µL das suspensões dos poços (duas a três concentrações anteriores a CIM) que não apresentaram crescimento bacteriano foram incubadas em placas de Petri com Ágar Mueller Hinton por 24 h a 308 K.

As interpretações da atividade inibitória do material $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$ /DMSO (20 mg/mL) ensaiado: CIM < 100 µg/mL (alta atividade); CIM 100 a 500 µg/mL (atividade inibitória moderada); CIM 500 a 1000 µg/mL (atividade inibitória fraca) e > 1000 µg/mL (inativos). A razão CBM/CIM foi calculada para avaliar o efeito **bactericida** $CBM/CIM \leq 4$ ou **bacteriostático** se $CBM/MIC > 4$. Nd: não determinada [138].

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Cristais $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$.

O cristal $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$ foi obtido pela técnica de evaporação lenta do solvente em aproximadamente 30 dias, pH 4,3 e coloração azul, cristalizando-se em formato de prisma, como pode ser observado na Figura 23.

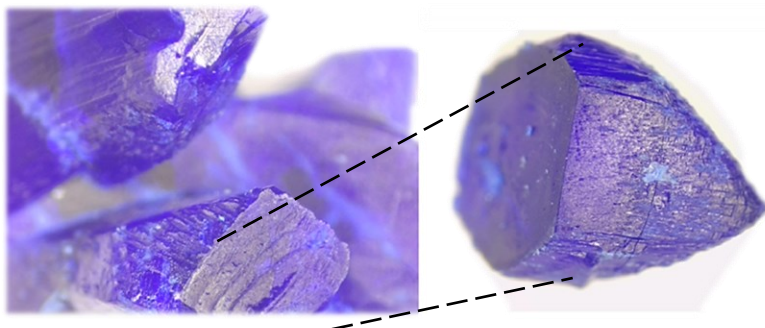


Figura 23 – Cristal do complexo binuclear de $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$.

O íon Cu(II) apresenta configuração eletrônica $[Ar]3d^9$, com um elétron desemparelhado que permite transições eletrônicas internas $d-d$. Os complexos de Cu(II) são paramagnéticos e normalmente coloridos, azuis ou verdes, em função destas transições que ocorre absorção na região do visível, sendo que, quanto mais forte for o ligante (1,10-fenantrolina e maleato), maior será a coloração do complexo. A camada d incompleta possibilita a hibridização e, por isso, os complexos de cobre(II) apresentam geometrias bastantes variadas. O número de coordenação do Cu(II) varia entre 4 e 8, sendo que os predominantes são 4 (quadrado planar), 5 (bipirâmide trigonal ou pirâmide de base quadrada) e 6 (octaédrica distorcida ou tetragonal) [55,139].

A célula unitária do complexo cristalino apresenta uma estrutura de coordenação piramidal quadrada em torno do metal de transição. O metal (Cu(II)) apresenta ligações covalente com os dois átomos de nitrogênio da 1,10-fenantrolina e aos 3 átomos de oxigênio do ácido maleico, tendo um número de coordenação igual a 5. A célula apresenta moléculas livres sendo duas moléculas de H_2O e uma de CH_3OH . A estrutura cristalina do complexo apresenta quatro fórmulas por células unitárias ($Z = 4$), onde, podemos observar a célula unitária na Figura 24, obtida com o auxílio do programa de interface gráfica Mercury. Na qual, ao observar a célula unitária girando em torno do parâmetro c , percebemos que o anel da 1,10-fenantrolina apresenta uma sobreposição dos anéis, ou seja, os átomos de cada anel envolvidos na molécula estão uns sobre os outros, tornando os mais energeticamente mais favoráveis as interações intermoleculares que ocorrem por meio de ligações $\pi-\pi$ entre os anéis da 1,10-

fenantrolina que estão empilhados (Figura 25), ocorrendo o fenômeno físico chamado de empilhamento π .

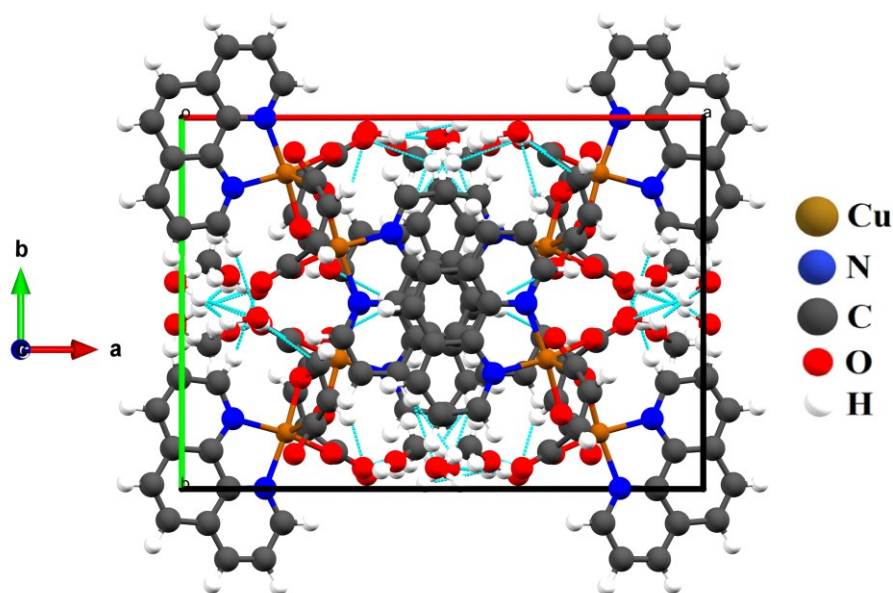


Figura 24 - Célula unitária do cristal de $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$.

O empilhamento π é um fenômeno físico, que ocorre devido à polarização das nuvens eletrônicas, em sistemas cíclicos que apresentam elétrons π . Quando ocorre a coordenação entre um metal e o sítio doador do anel, ocorre a atração de elétrons para o anel aromático aumentando a componente eletrostática de alguma interação intermolecular π - π [140].

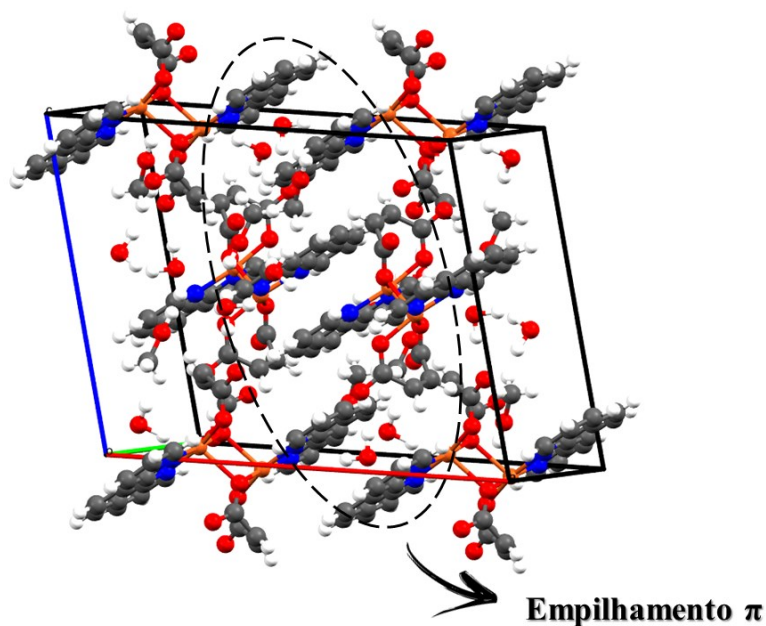


Figura 25 - Empilhamento dos anéis de 1,10-fenantrolina dentro célula unitária do cristal de $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$.

4.2 Difração de raios X e refinamento de *Rietveld*

O padrão de difração dos cristais $[Cu_2(Fe)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$ obtido à temperatura ambiente (Figura 26), refinado pelo método de *Rietveld*, observa-se a comparação do difratograma experimental (pontos), com o calculado (linha vermelha) obtidos a partir de dados da literatura e verificando uma pequena diferença entre os dois difratogramas (linha azul), $I_{Exp} - I_{Calc}$.

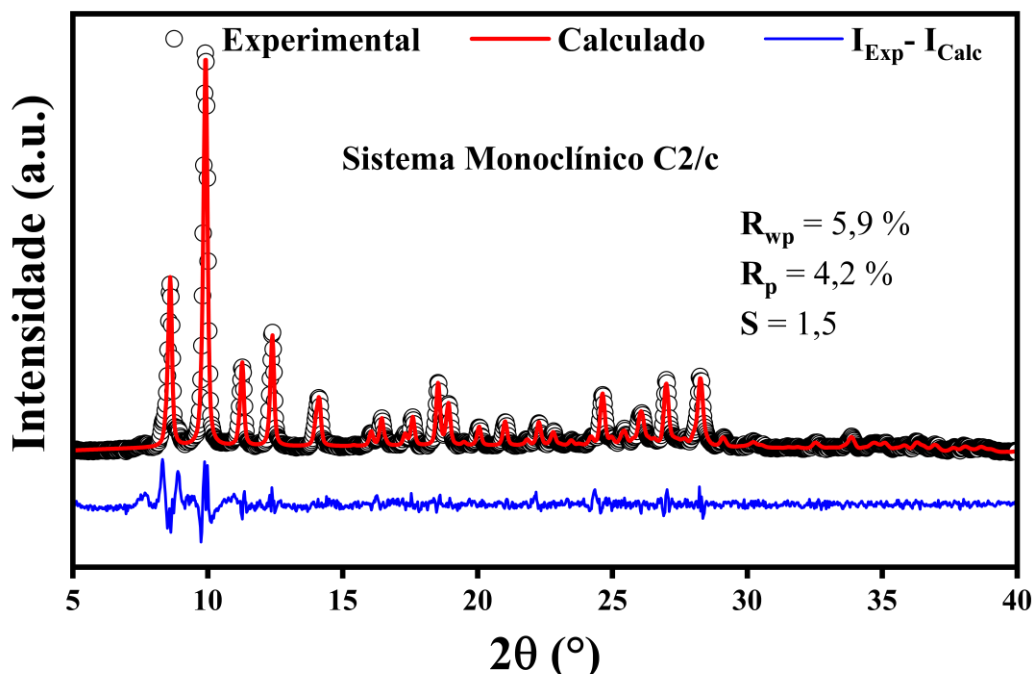


Figura 26 - Difração de raios X do pó cristalino do complexo binuclear $[Cu_2(Fe)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$.

Com base no refinamento pelo método *Rietveld* foi possível construir a Tabela 3, onde mostra que os cristais do complexo binuclear cristalizou em um sistema monoclínico, com grupo espacial C2/c (C_{2h}^6), contendo quatro fórmulas por célula unitária ($Z = 4$) e os seguintes parâmetros de rede $a = 18,158 (14) \text{ \AA}$, $b = 12,513 (12) \text{ \AA}$, $c = 14,626 (8) \text{ \AA}$ e ângulo $\beta = 103,437^{\circ}$. Os resultados obtidos se mostram confiáveis, uma vez que os parâmetros de confiança apresentaram valores iguais a $R_{wp} = 5,9 \%$, $R_p = 4,2 \%$ e $S = 1,5$. Esses dados apresentaram boa concordância com os resultados apresentados na literatura obtidos por Zhang e colaboradores, 2000 [24].

Tabela 3 - Dados cristalográficos experimentais do cristal $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$.

Dados cristalográficos	Valores experimentais	Valores da literatura [24]
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
	$(\alpha=\gamma=90^\circ \neq \beta)$	$(\alpha=\gamma=90^\circ \neq \beta)$
Grupo espacial	$C2/c (C_{2h}^6)$	$C2/c (C_{2h}^6)$
Parâmetros de rede	$a=18,158 (14) \text{ \AA}$	$a=18,072 (4) \text{ \AA}$
	$b=12,513 (12) \text{ \AA}$	$b=12,515 (2) \text{ \AA}$
	$c=14,626 (8) \text{ \AA}$	$c=14,680 (3) \text{ \AA}$
Ângulo	$\beta=103,437^\circ$	$\beta=103,280^\circ$
Volume	$V=3232,312 (4) \text{ \AA}^3$	$V=3231 (1) \text{ \AA}^3$
Rwp (%)	5,9 %	5,4 %
Rp (%)	4,2 %	3,9 %
S	1,5	2,1
Z	4	4

4.3 Estudo Computacional

4.3.1 Teoria do funcional da densidade (DFT)

O estudo teórico do complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ foi realizado por meio de cálculos DFT. Considerando a relevância da solvatação para as propriedades químicas das substâncias em soluções líquidas, este estudo analisará as propriedades do complexo realizados em água, metanol e na mistura de solvente (água e metanol). Neste caso, os cálculos não consideram as interações intermoleculares entre os complexos, o que justifica as pequenas discrepâncias entre os dados teóricos e experimentais. Mesmo com a ausência de interações intermoleculares, obtivemos uma boa correlação entre os dados calculados e os determinados experimentalmente.

O cálculo de otimização de geometria do complexo foi realizado considerando carga total igual a zero, multiplicidade de spin 1 e 3 e aplicando o funcional PBE1PBE. A partir dos cálculos com a geometria otimizada da molécula $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$, foi calculado as frequências vibracionais para cada etapa, sendo que, o mais importante foram a obtenção de todas as frequências positivas, confirmando que a geometria otimizada corresponde a um ponto

de mínimo não existindo frequências imaginárias, confirmando a minimização das energias da geometria obtida.

A Tabela A8 (Apêndice 3) mostra os dados teóricos dos comprimentos e ângulos das ligações do complexo $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ calculados com os funcionais PBE1PBE e multiplicidade de spin 1 e 3 em comparação com os dados experimentais, para observarmos qual multiplicidade apresenta maior interação das moléculas orgânicas com o íon metálico.

Com estas análises de distâncias e ângulos, verificou-se que a multiplicidade de spin do complexo no estado tripleto está em melhor concordância com as distâncias e ângulos atômicos experimentais, fornecendo uma melhor descrição geométrica e sendo mais fácil de complexar e otimizar, uma vez que a raiz do desvio quadrático médio (RMSD) é utilizada para encontrar o quadrado das divergências entre os dados experimentais e calculados. Quanto menor for o RMSD, mais exatos serão os resultados experimentais em relação às previsões teóricas. Além disso, permitem quantificar a forma como várias fontes de erro afetam os resultados experimentais em relação aos calculados [141]. No entanto, os dados da geometria otimizada no estado tripleto apresentou valores de RMSD mais baixos em comparação com o estado singleto.

Os cálculos termoquímicos foram feitos para ambos os estados, singleto e tripleto. Os resultados termoquímicos, tais como variações de energias de ativação de um sistema, são apresentados como, variação da energia livre de Gibbs (ΔG^{298}), variação de entalpia (ΔH) e variação de energia eletrônica total corrigida com energia vibracional de ponto zero (*Zero-Point Vibrational Energy - ZPVE*) (ΔE_{ZPVE}), na qual foram calculados utilizando as seguintes Equações (14), (15) e (16).

$$\Delta G^{298} = G_{complexo}^{298} - (2 * G_{Fen}^{298} + 2 * G_{Mal}^{298} + 2 * G_{Cu}^{298}) \quad (14)$$

$$\Delta H = H_{complexo} - (2 * H_{Fen} + 2 * H_{Mal} + 2 * H_{Cu}) \quad (15)$$

$$\Delta E_{ZPVE} = E_{complexo} - (2 * E_{Fen} + 2 * E_{Mal} + 2 * E_{Cu}) \quad (16)$$

Na Tabela 4, podemos observar os dados termoquímicos para o complexo $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ tanto no seu estado singlete como tripleto em vácuo e solventes (água, metanol e mistura).

Tabela 4 - Dados termoquímicos do complexo $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ com multiplicidade de spin 1 e 3.

Variações de energia (k.cal/mol)	Mistura		Metanol		Água		Vácuo	
	<i>M=1</i>	<i>M=3</i>	<i>M=1</i>	<i>M=3</i>	<i>M=1</i>	<i>M=3</i>	<i>M=1</i>	<i>M=3</i>
ΔG^{298}	-336,37	-389,12	-349,05	-399,23	-328,90	-379,29	-1398,42	-1450,17
ΔH	-395,17	-448,61	-406,20	-459,22	-385,53	-438,55	-1458,99	-1511,42
ΔE_{ZPVE}	-394,79	-447,88	-405,97	-458,46	-385,32	-437,83	-1458,29	-1510,34

Os valores das variações de energia apresentaram grande diferença do estado singlete para o estado tripleto, como podemos observar na Tabela 4. Com o valor do $\Delta G^{298} < 0$, temos um processo espontâneo estável, na qual esse processo exotérmico apresenta liberação de energia para o sistema e se tornando favorável para formação do complexo. E com isso, temos que a complexação do material apresenta boa estabilidade para o estado tripleto.

Conforme os dados da Tabela A8 e 4 verificou-se que o estado tripleto (estado fundamental) apresentou o melhor fator de correlação para as distâncias, ângulos atômicos e estabilidade nos parâmetros termoquímicos. E a partir desses resultados, serão apresentados o cálculo da geometria otimizada (Figura 27), mapa de potencial eletrostático, orbitais HOMO e LUMO e os espectros vibracionais, apenas para os resultados obtidos considerando o estado fundamental tripleto.

Na geometria otimizada (Figura 27), observa-se que o íon metálico Cu^{2+} apresenta ligações simples com cinco átomos, hibridizando na configuração sp^3d para fazer ligações covalente com as moléculas de 1,10-fenantrolina e maleato.

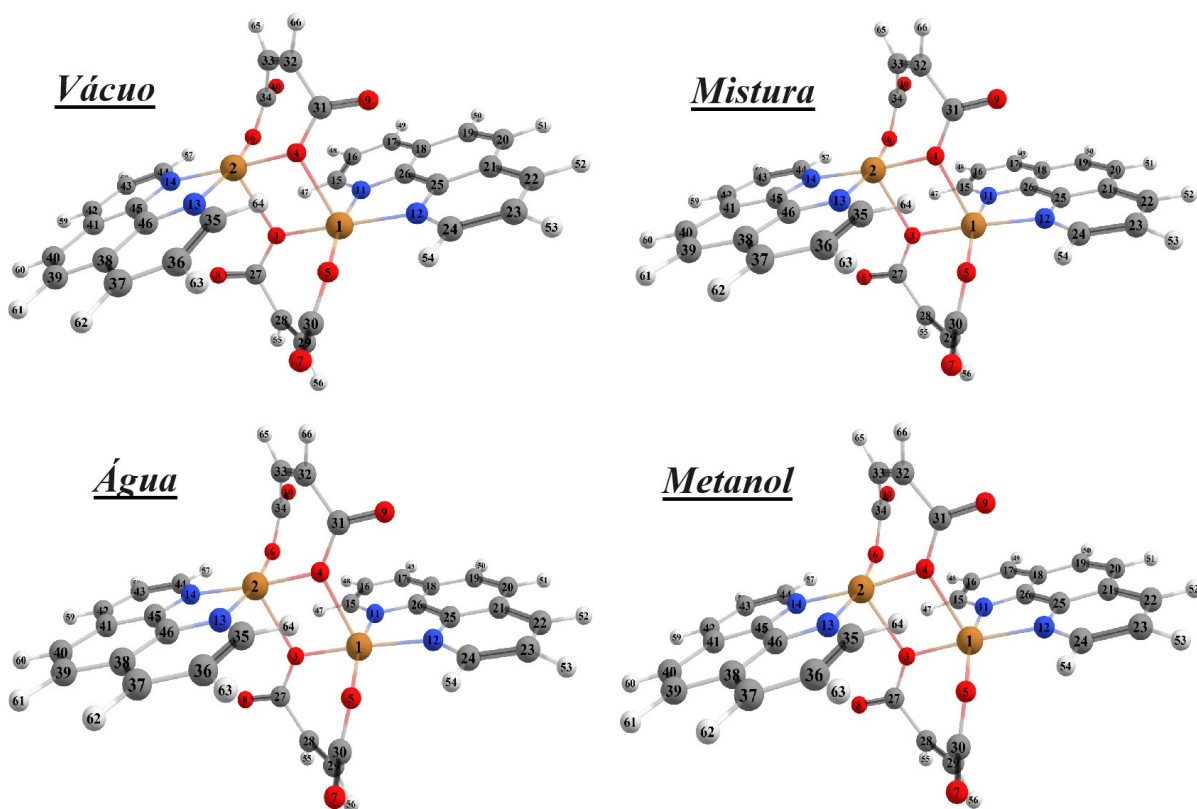


Figura 27 - Geometria otimizada do complexo $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ obtida em vácuo e solventes (água, metanol e mistura).

O método de solvatação é essencial para estudar sistemas químicos em solução, fornecendo informações valiosas sobre as interações soluto-solvente, prevendo estabilidade e simulando condições experimentais com precisão. Uma vez que, as interações do complexo com solvente podem envolver a formação de ligações de hidrogênio e interações eletrostáticas entre os íons e as moléculas no solvente [112,142]. A Figura 28 mostra a sobreposição da estrutura do estado tripleto do complexo binuclear obtida no vácuo, água, metanol e mistura, apresentando apenas algumas distorções em relação as moléculas orgânicas.

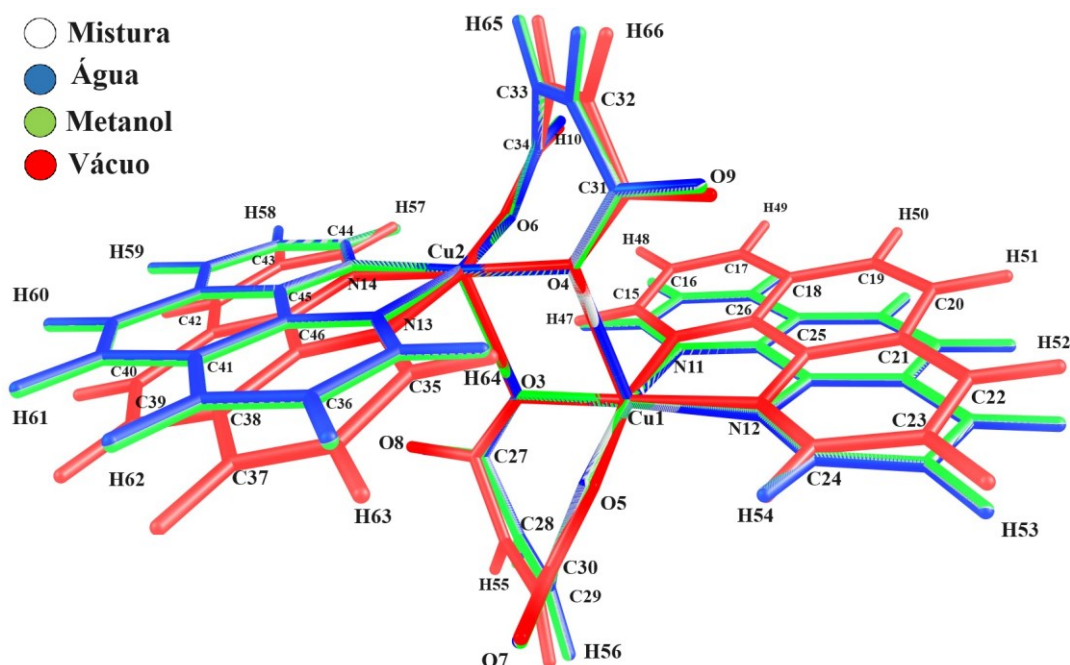


Figura 28 - Sobreposição de estrutura no estado tripleto do complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ obtida no vácuo, metanol, água e mistura (água e metanol).

Os orbitais moleculares HOMO (ocupado de mais alta energia) e LUMO (desocupado de mais baixa energia) são parâmetros importantes para a reações químicas. Eles determinam a maneira como a molécula interage com outras espécies. Por isso, eles são chamados de “Orbitais de Fronteira” porque estão na fronteira do Gap eletrônico. O HOMO é o orbital que atua principalmente como doador de elétrons, o LUMO é o orbital que atua principalmente como aceitador de elétrons e a lacuna entre o HOMO e o LUMO caracteriza a estabilidade química molecular [130,131,143].

Os orbitais moleculares com a mesma simetria e energias próximas interagem entre si, reduzindo a energia do orbital de menor energia e aumentando a do orbital de maior energia. No cálculo sem PCM, obtém-se orbitais com orientações diferentes do spin em relação ao campo magnético externo. O orbital $LUMO_{\beta}$ cujo momento magnético é $-1/2$ interage com o orbital $HOMO_{\beta}$ cujo momento magnético é $-1/2$, essa interação faz com que o orbital $LUMO_{\beta}$ troque de posição com a orbital $LUMO_{\alpha}$. Além disso, a obtenção das orbitais α e β em sistemas complexos de metais de transição é influenciada por três fatores: a mistura de orbitais com a mesma simetria, o método de solvatação utilizado nos cálculos e elétrons não emparelhados (complexos paramagnéticos) [144–146]. Isto explica os orbitais $HOMO_{\beta}$ e $LUMO_{\alpha}$ obtidos nos cálculos para o complexo no vácuo. Esta separação de spin leva à distinção entre orbitais moleculares α e β , sendo comum para complexos de metais de transição.

Observando os orbitais no vácuo (Figura 29), o LUMO_α está localizado nas moléculas de 1,10-fenantrolina, que apresentou um valor energético de $E_{\text{LUMO}_\alpha} = -2,41 \text{ eV}$, o orbital HOMO_β está localizado nas moléculas de maleato e nos íons metálicos com $E_{\text{HOMO}_\beta} = -6,51 \text{ eV}$, resultando num valor de gap energético de $4,10 \text{ eV}$. Quanto aos orbitais nos solventes (Figura 29), o LUMO_β está localizado nas moléculas de 1,10-fenantrolina, nos íons metálicos e nos oxigênios O3, O4, O5 e O6 com média no valor energético de $E_{\text{LUMO}_\beta} = -2,53 \text{ eV}$, o orbital HOMO_β está localizado nas moléculas de maleato e nos íons metálicos com $E_{\text{HOMO}_\beta} = -7,22 \text{ eV}$, resultando em média de gap energético de $4,69 \text{ eV}$. A diferença de energia do complexo no vácuo é inferior comparada à diferença de energia do complexo nos solventes, ou seja, $\text{Gap}_{\text{vácuo}} < \text{Gap}_{\text{solventes}}$, sendo a variação de energia das orbitais HOMO_β e LUMO_β do complexo no solvente é mais estável e menos reativa quimicamente [131].

A diferença de energia de um complexo no vácuo e solventes se torna importante para a compreensão dos efeitos da solvatação na estabilidade e no valor energético do complexo. Quando um complexo é colocado em solvente, ele interage com as moléculas do solvente, levando a alterações na sua energia e estrutura. Este processo de solvatação pode ter um impacto significativo na estabilidade geral e na reatividade do complexo [142,147].

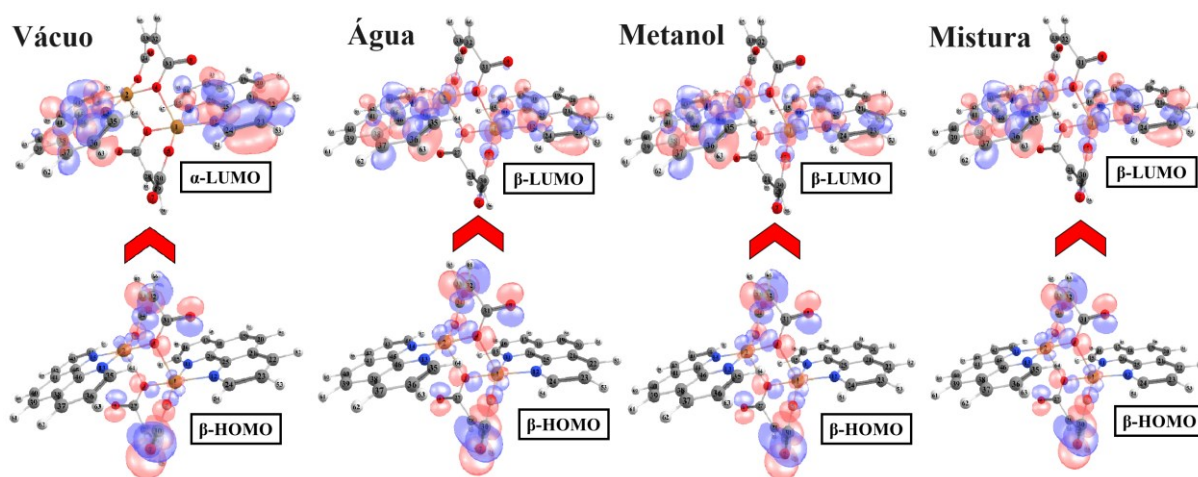


Figura 29 - Orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO do complexo $[\text{Cu}_2(\text{Fen})_2(\text{Mal})_2]$ em vácuo e solventes (água, metanol e mistura).

Os valores de energia de HOMO e LUMO (Tabela 5) estão associados ao potencial de ionização e a afinidade de elétrons, os quais desempenham um papel crucial na compreensão das propriedades redox e da estrutura eletrônica dos complexos [148]. A eletronegatividade do complexo sugere uma tendência para atrair elétrons em uma ligação química, evidenciada pelo

valor positivo de energia obtido [149]. Em contrapartida, o valor calculado para o potencial químico é negativo. A dureza também avalia a estabilidade [150,151], enquanto a capacidade de polarização [9] está relacionada a maciez [152,153], ou seja, está relacionado ao grau de covalência do ligante, na qual, quanto maior a maciez do ligante maior será seu grau de covalência e menor será seu parâmetro nefelauxético, influenciando uma maior expansão das nuvens eletrônicas (deslocalização) em torno do complexo tornando-o mais estável. O índice de eletrofilicidade do complexo no vácuo difere bastante da média dos solventes, em que se determinou $\Omega_{\text{vácuo}} = 4,85 \text{ eV}$ e $\Omega_{\text{solventes}} = 5,06 \text{ eV}$, que é superior ao da cisplatina ($\Omega = 3,63 \text{ eV}$) [154]. Como a atividade antitumoral está relacionada com o índice de eletrofilicidade, os resultados indicam que o complexo estudado tem potencial aplicação como antitumoral [147,155].

Tabela 5 - Os descritores de reatividade do complexo $[\text{Cu}_2(\text{Fen})_2(\text{Mal})_2]$ utilizando o método PBE1PBE/SDD/6-311++G(d,p)/ IEFPCM, no vácuo e solventes (água, metanol e mistura).

Complexo Binuclear $[\text{Cu}_2(\text{Fen})_2(\text{Mal})_2]$				
<i>Descritores de reatividade química</i>	<i>Energia (eV) (Vácuo)</i>	<i>Energia (eV) (Água)</i>	<i>Energia (eV) (Metanol)</i>	<i>Energia (eV) (Mistura)</i>
$E_{\text{HOMO}\beta}$	-6,51	-7,23	-7,21	-7,22
$E_{\text{LUMO}\beta}$	-2,41	-2,53	-2,52	-2,53
Potencial de Ionização (PI)	6,51	7,23	7,21	7,22
Afinidade Eletrônica (AE)	2,41	2,53	2,52	2,53
$\text{Gap}_{\text{HOMO-LUMO}}$	4,10	4,7	4,68	4,69
Potencial químico (μ)	-4,46	-4,88	-4,86	-4,87
Dureza (η)	2,05	2,35	2,35	2,34
Eletronegatividade (χ)	4,46	4,88	4,86	4,87
Maciez (S)*	0,24	0,21	0,21	0,21
Eletrofilicidade (Ω)	4,85	5,07	5,05	5,06

* eV^{-1}

Na Figura 30, podemos observar o mapa de potencial eletrostático molecular calculado a partir da geometria otimizada com potencial eletrostático em função quantitativa de valores energéticos. É possível observar que as regiões com maior densidade eletrônica, estão localizadas em torno dos átomos de oxigênio que se encontram na molécula de ácido maleico ligado ao cobre. Essas regiões com maior densidade eletrônica possibilita a formação de ligações de hidrogênio [147] com as bases nitrogenadas, levando à interação do complexo com

o DNA e favorecendo sua atuação antitumoral com a indução do apoptose nas células cancerígenas [156]. As regiões com menor densidade eletrônica estão situadas em torno dos átomos de hidrogênio, carbono e nitrogênio que faz ligação com o íon metálico localizados na molécula de 1,10-fenantrolina como também na molécula de Mal. Esse mapeamento da densidade de elétrons descreve os principais locais que podem estar envolvidos em interações intermoleculares no complexo de coordenação e em interações com moléculas biológicas [157].

A molécula nos solventes (água, metanol e mistura) apresenta valores mais energéticos (k.cal/mol) do que no vácuo, uma vez que, o método de solvatação foi utilizado justamente para simular as interações das moléculas livres no meio contínuo dielétrico, influenciando significativamente a estrutura, valores energéticos e a reatividade química das espécies em solução. Logo, o complexo $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ pode desempenhar um papel essencial em sistemas biológicos por meio de interações intermoleculares que podem ser estabelecidas com um alvo molecular.

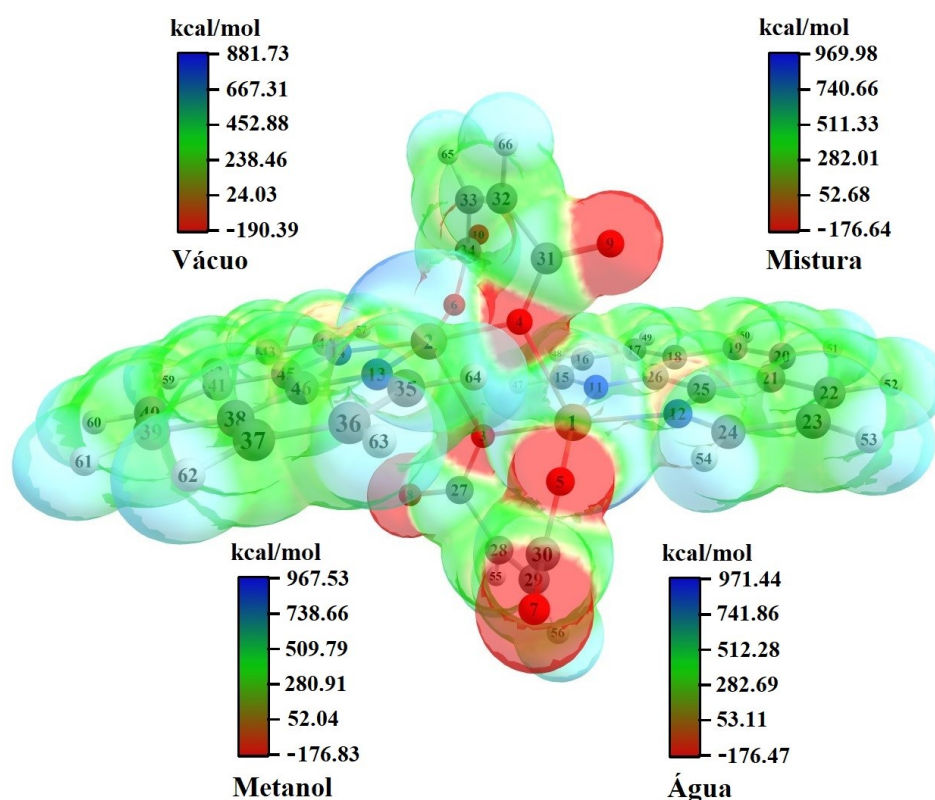


Figura 30 - Mapa de potencial eletrostático molecular em função quantitativa de valores energéticos do complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ no vácuo, metanol, água e mistura (água e metanol).

4.4 Análise Vibracional

Neste contexto, apresentaremos a teoria de grupos para ilustrar a distribuição dos modos normais de vibração do material, exploraremos as propriedades vibracionais do cristal por meio da análise dos espectros experimentais FT-IR e Raman em comparação com os espectros teóricos derivados de cálculos computacionais usando a metodologia DFT.

4.4.1 Teoria de grupos do cristal binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$

O cristal $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$ apresenta um grupo espacial $C2/c$ com quatro fórmula por célula unitária, tem-se que a nomenclatura de Schoenflies é C_{2h}^6 . Assim, é necessário que o cristal apresente modos normais de vibração distribuídos em representações irredutíveis, tais como A_u , A_g , B_u e B_g . Os modos infravermelho ativos estão associados às representações A_u e B_u , enquanto os modos ativos no Raman estão associados às representações A_g e B_g .

A molécula do cristal binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$ contém 78 átomos e a célula unitária possui 312 átomos e 936 graus de liberdade. Segundo Rosseau, Bauman e Porto [158], de acordo com a nomenclatura de *Schoenflies*, o grupo espacial C_{2h}^6 tem um grupo fator C_{2h} , sendo que, os átomos do cristais ocupam sítios de simetria C_1 , em que cada um é ocupado por 4 átomos, ou seja, 312 átomos da célula unitária do material ocupam 78 sítios do tipo $C_1(4)$, que contribuem com 12 modos vibracionais ativos no infravermelho e Raman de acordo com a expressão da representação irredutível total do grupo fator C_{2h} : $\Gamma^{total} = 3A_g + 3A_u + 3B_g + 3B_u$.

Em termos das representações irredutíveis e considerando os 78 sítios da célula unitária a uma representação total Γ^{total} dos modos de vibrações do cristal que inclui os modos ópticos e os modos acústicos tem-se a Equação 18:

$$\Gamma^{total} = 78(3A_g + 3B_g + 3A_u + 3B_u) \quad (17)$$

$$\Gamma^{total} = (234A_g + 234B_g + 234A_u + 234B_u) \quad (18)$$

Sabendo que, A_u e B_u são representações do infravermelho ativos e A_g e B_g os modos ativos no Raman, para o infravermelho são reduzidos os modos acústicos que são modos não ativos para o grupo fator C_{2h} . De acordo com a tabela 5B [158], que mostra as representações irredutíveis que dão os modos de rede translacionais, para o grupo fator C_{2h} deriva-se três modos acústicos na forma da Equação 19:

$$\Gamma^{ac} = A_u + 2B_u \quad (19)$$

Logo, os modos ópticos ativos no infravermelho Γ^{IR} têm a representação total descrita pela Equação 20, enquanto que a Equação 21 descreve os modos ópticos ativos no Raman Γ^{Raman} .

$$\Gamma^{IR} = 233A_u + 232B_u \quad (20)$$

$$\Gamma^{Raman} = 234A_g + 234B_g \quad (21)$$

4.4.2 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros IR calculados foram obtidos pelo método DFT e dimensionados por um fator de correção 0,9594 conforme sugere o banco de dados CCCBDB (*Computational Chemistry Comparison and Benchmark DataBase*) [121]. Na Figura 31 é possível observar os espectros de FT-IR calculado nos solventes (mistura, metanol e água) (linhas roxa, verde, azul), vácuo (linha vermelha) e experimental (linha preta) para o complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$. Os espectros calculados apresentaram-se um total de 47 modos referentes aos modos de vibração no FT-IR, onde, foram comparadas com os modos experimentais em um intervalo de número de onda entre 340 e 3600 cm^{-1} .

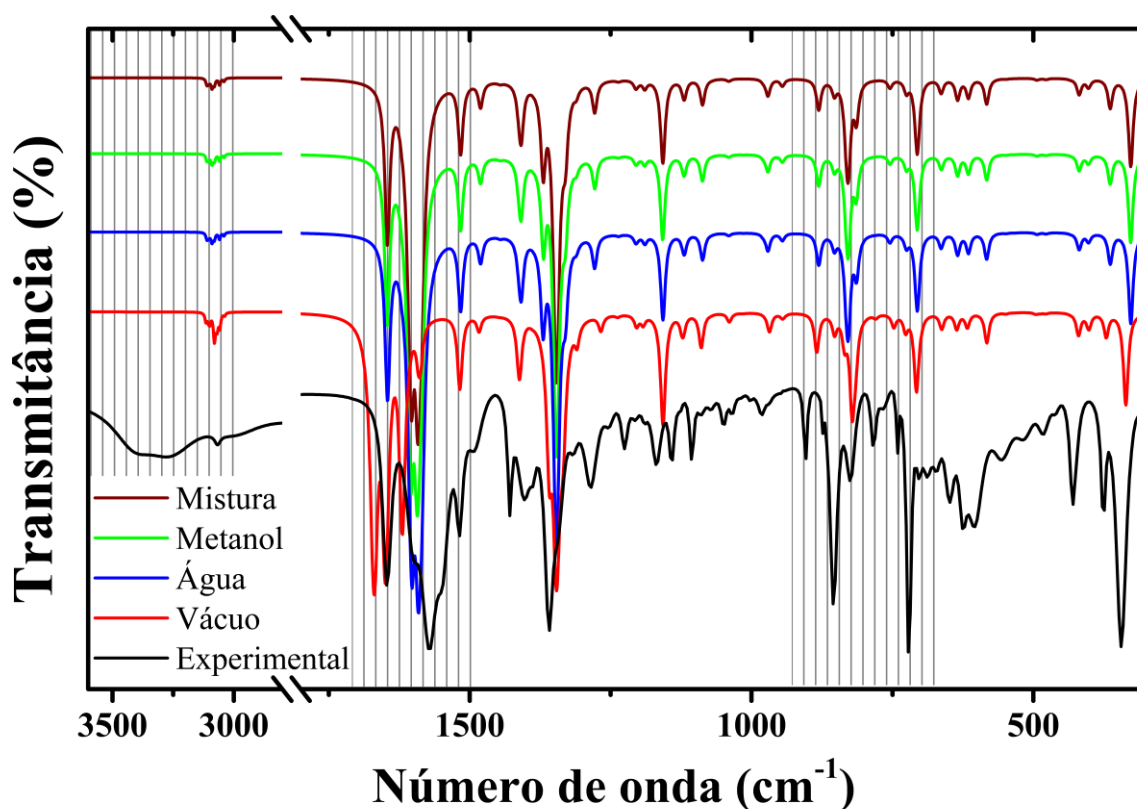


Figura 31 - Espectros experimentais e calculado (vácuo, água, metanol e mistura) de FT-IR do complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$.

As atribuições referentes os modos apresentados nos espectros IR experimental e calculado do complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ juntamente com os valores em porcentagem (VMARDs apresentadas entre parênteses) das interações dos espectros vibracionais podem ser vistos na Tabela A9 (Apêndice 4). Observamos que os modos nos espectros experimental e calculado apresentaram boa concordância.

Observando a Figura 31, a região entre 3175 cm^{-1} e 3550 cm^{-1} apenas do espectro FT-IR experimental para o complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ apresenta uma banda larga de absorção atribuída para modos vibracionais referentes às moléculas de água [45] presente no material, bem como as vibrações do grupo hidroxila [159] referente as moléculas livres (metanol e água). A região entre 3114 e 3059 cm^{-1} do espectro FT-IR calculado tanto nos solventes como no vácuo comparado ao experimental, observamos bandas de absorção atribuída para os modos vibracionais referentes aos estiramentos das ligações de C–H do grupo metil [159] (referente ao metanol) e das moléculas orgânicas [160] (1,10-fenantrolina e maleato). Com base nos cálculos DFT, observou-se que, nesta gama espectral, o efeito de solvatação não induziu alterações significativas nas vibrações $\nu(\text{CH})$.

Segundo a literatura [93], bandas fortes na faixa de número de onda entre 1630 e 1850 cm^{-1} indicam a presença de estiramento do grupo carbonila [93,161]. A região entre 1572 e 1647 cm^{-1} do espectro experimental apresenta estiramentos referente a carbonila C=O e a dupla C=C pertencentes a molécula do maleato. Ruby e Raj (2012) [162], fazem referência ao estiramento carbonila $\nu(\text{C=O})$ na molécula de maleato. Observando a Figura 31, os espectros teóricos relacionado ao $\nu(\text{C=O})$ mudam de acordo com as condições do meio, nos solventes os espectros se deslocam para menores número de onda, enquanto que, no vácuo o espectro desloca-se para maiores número de onda, por conta que no vácuo a molécula não apresenta interações intermoleculares. Por outro lado, o espectro experimental apresenta interações com as moléculas livres. Isso explica a variação que existe entre os modos de vibração apresentados na Tabela A10 e Figura 31. Nesta análise, observa-se que os solventes influenciam as bandas de vibração intramoleculares associadas às ligações de hidrogênio que garantem a estabilidade do complexo, destacando-se uma influência significativa na parte molecular correspondente ao ácido dicarboxílico.

Entre 1428 e 1545 cm^{-1} do espectro experimental observamos estiramentos pertencentes à ligação C–C e ligações C–N referentes aos átomos da molécula de 1,10-fenantrolina. Referente a isto, Tamiru e colaboradores (2019) [163], citam que está região 1328

a 1635 cm^{-1} refere-se à existência de estiramentos $\nu(\text{C-N})$ e $\nu(\text{C-C})$ da molécula de 1,10-fenantrolina.

Entre o número de onda 1286 cm^{-1} e 1400 cm^{-1} observa-se estiramentos simétricos referentes a ligação O-C=O , parte polar da molécula de maleato. De acordo com Ananthanarayanan, (1960) [164] atribuiu uma absorção máxima no infravermelho em 1437 cm^{-1} e 1417 cm^{-1} nos ácidos dicarboxílicos para o modo de estiramento $\nu(\text{COO})$.

Os estudos de FT-IR verificados na literatura mostram que a 1,10-fenantrolina exhibe seus modos ativos compreendidos no intervalo de 600 à 1800 cm^{-1} [165,166]. Para os números de onda em 1313 cm^{-1} , 1211 cm^{-1} , 1200 cm^{-1} , 1050 cm^{-1} e 854 cm^{-1} são característicos de modos de deformações dos anéis de 1,10-fenantrolina, como também as deformações pertencentes as ligações C-C-H , C-C-C e C-N-C entre um intervalo de 1106 cm^{-1} e 1142 cm^{-1} referentes a molécula de 1,10-fenantrolina. Com base nos cálculos DFT, nessa gama espectral para a mistura, metanol, água e vácuo observou-se que ocorre deslocamentos dos modos vibracionais calculados e experimental, podendo observar a parte destacada na Figura 31.

Nas regiões de 982 cm^{-1} , 1169 cm^{-1} e 1386 cm^{-1} nos espectros experimentais apresenta deformação da ligação H-C=C-H , ou seja, $\delta(\text{HCCH})$ e $\delta(\text{CCH})$. E a partir de 853 cm^{-1} à 945 cm^{-1} para os espectros calculados observamos deformações do tipo *scissoring* $\gamma(\text{O-C=O})$ referente aos átomos da molécula de maleato.

Em 740 cm^{-1} para o espectro experimental, observamos um *breathing* para os anéis de 1,10-fenantrolina, enquanto que, em 602 cm^{-1} tem-se um *breathing* para o maleato complexado ao íon metálico. Esse *breathing* ocorrem em materiais com camadas se movendo de forma coordenada, expandido e contraindo juntas em uma direção perpendicular aos planos do material [167,168]. Zhang e colaboradores [24] citam que, o ligante maleato quela o íon de cobre por meio de dois átomos de oxigênio carboxilato terminais formando um anel de sete membros com o ângulo O3-Cu-O5 de $\theta=91,50(9)^\circ$.

Em baixos números de onda tem-se modos com fraca vibração devido à interação dos ligantes com o íon metálico. Os modos localizadas em 650 , 430 e 344 cm^{-1} são referentes ao estiramento simétrico e antissimétricos dos dois centros metálicos (Cu(II)) com os átomos de nitrogênio da molécula de 1,10-fenantrolina e em 834 , 602 e 376 cm^{-1} apresenta deformações do tipo *rocking*, *wagging* e *scissoring* envolvendo os dois íons metálicos (Cu(II)) e os dois átomos de oxigênio referente ao maleato. Similar a isto, Campos e colaboradores (1996), citam que em regiões de menores comprimentos de onda existe a vibrações de baixa intensidade envolvendo metais de transição [165].

4.4.3 Estudo por Espectroscopia Raman

As atribuições dos modos vibracionais do complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ estão apresentadas na Tabela A10 (Apêndice 4) em comparação com os espectros calculados que foram obtidos a partir das intensidades Raman calculadas pelo método DFT. Os espectros teóricos foram dimensionados por dois fatores de correção, o primeiro foi 0,9761 para o número de onda entre 200 e 1000 cm^{-1} e o segundo 0,9644 para as vibrações entre 1000 e 3250 cm^{-1} conforme sugere o banco de dados CCCBDB (*Computational Chemistry Comparison and Benchmark DataBase*) [121], segundo Merrick e colaboradores (2007) esses fatores de correção são adequados para relacionar frequências harmônicas teóricas com frequências harmônicas experimentais. As identificações das bandas para os modos normais de vibrações foram feitas por meio da determinação automática da relevância de modo vibratório VMARD.

Os espectros Raman experimental foram analisados em três intervalos de número de onda, são eles: 45 à 1000 cm^{-1} , 1000 à 1800 cm^{-1} e 2950 à 3250 cm^{-1} . Essa análise foi realizada com a finalidade de elucidar um melhor detalhamento das propriedades vibracionais do material, resultando na atribuição de 55 modos de vibrações nessas faixas espectrais.

A Figura 32 apresenta os espectros Raman calculado na mistura do solvente (água e metanol), metanol, água, vácuo e experimental para o complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ no intervalo entre 45 e 1000 cm^{-1} . Os números de onda abaixo de 200 cm^{-1} estão relacionados aos modos de rede, conforme documentado na literatura [44,169,170]. Os modos a partir de 49 à 192 cm^{-1} (Tabela A10) dizem respeito às vibrações coletivas de toda a estrutura do complexo (vibração da rede cristalina) e algumas delas podem estar associadas às contribuições ou acoplamentos das ligações de hidrogênio que são responsáveis pela formação do complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$.

Os modos vibracionais localizados entre as regiões dos números de onda 200 e 1000 cm^{-1} estão associados às deformações e estiramentos da estrutura do complexo $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$. As bandas presentes na região inferior à 599 cm^{-1} , foram apontadas como modos externos de rede cristalina [171]. As deformações do tipo *wagging*, *twisting*, *scissoring* e *rocking* são relacionadas às vibrações metal-ligante identificadas em 209, 250, 306, 342, 376, 491, 560 e 599 cm^{-1} que são correspondentes às ligações Cu–O e Cu–N. Além disso, as bandas entre 342 e 432 cm^{-1} , encontra-se estiramentos simétricos nas ligações N–Cu–N, (referente a molécula de 1,10-fenatrolina) e O–Cu–O (referente ao maleato). Stepakova e colaboradores

(2008) [172], fazem referência ao estiramento simétrico da ligação do Cu–O variando na região de 392 à 414 cm^{-1} .

Uma das bandas de maior intensidade nessa faixa do espectro entre 200 e 1000 cm^{-1} está localizada em 739 cm^{-1} sendo atribuída à contribuição da deformação do tipo *breathing* para a molécula de 1,10-fenantrolina. Em 599 cm^{-1} é atribuída ao *breathing* do maleato coordenado ao íon metálico. Esse *breathing* ocorrem em materiais com camadas se movendo de forma coordenada, expandido e contraindo juntas em uma direção perpendicular aos planos do material [167,168].

As bandas compreendidas na região entre o número de onda 627 e 1051 cm^{-1} são relacionadas as deformações angulares (*bending*) referentes aos anéis da molécula de 1,10-fenantrolina bem como os átomos do maleato. A vibração encontrada no número de onda em 411 cm^{-1} está associada a deformação das ligações O–C=O referente aos átomos do maleato coordenado ao íon metálico. Entre 627 e 692 cm^{-1} , ocorre deformação das ligações O–C–C, em 831 cm^{-1} deformação das ligações H–C–C–H, as deformações do tipo *scissoring* aparecem em 900, 964 e 966 cm^{-1} para as ligações O–C=O e deformação nas ligações de H–C–C–H ambos referentes aos átomos do maleato. De 871 cm^{-1} começam as deformações para a molécula de 1,10-fenatrolina. Além disso, não se observaram alterações significativas nos modos teóricos sob efeito de solvatação em comparação com os dados obtidos na condição de vácuo, sugerindo uma boa correspondência entre os modos experimental e calculado.

Segundo a literatura [173], a região que compreende a maioria das bandas referentes aos modos ativos no Raman, sendo estas bastante utilizadas para identificar e determinar de forma específica um material, é compreendida na faixa espectral localizada entre as regiões 700 e 1700 cm^{-1} sendo denominada de “*fingerprint*”, ou seja, “impressão digital” [173]. Podemos observar esta região nas Figuras 32 e 33. Na região *fingerprint*, é comumente observada a presença frequente de bandas vibracionais associadas às deformações do CH, CH₂ e CH₃, os quais são características gerais em moléculas orgânicas. Podemos observar essas características, por exemplo, na 1,10-fenantrolina e maleato.

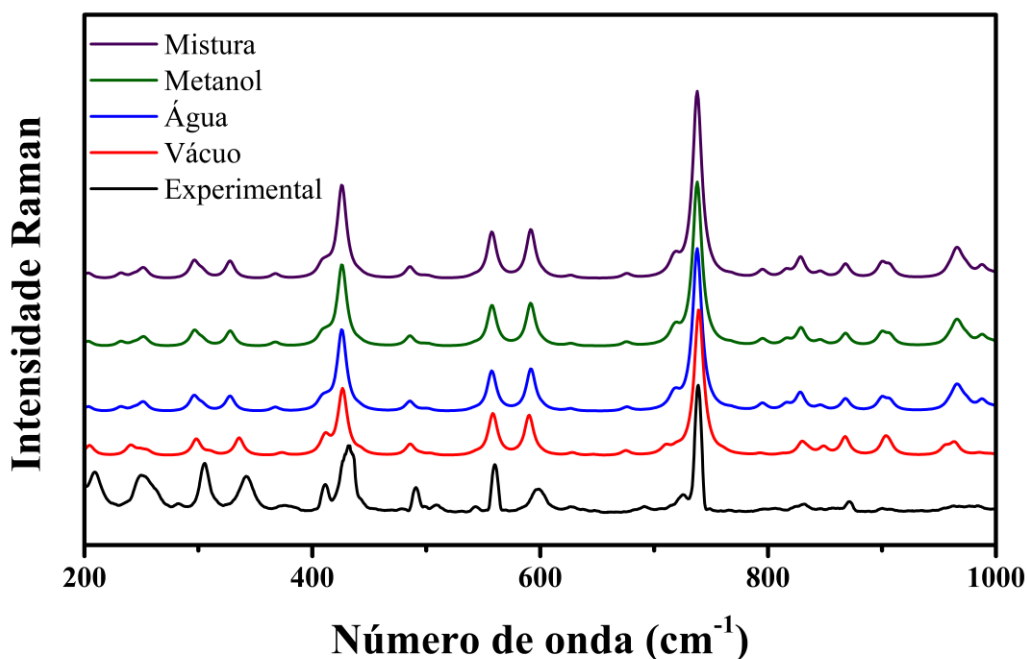


Figura 32 - Espectros Raman experimental e calculado (vácuo, água, metanol e mistura) para o complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ para a faixa espectral de 200 à 1000 cm^{-1} .

A Figura 33 apresenta os espectros Raman experimental e calculado para o complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ no intervalo entre 1000 cm^{-1} e 1800 cm^{-1} .

Em específico, os números de onda em 1051, 1253, 1313, 1347, 1388 e 1429 cm^{-1} , são apresentados os modos vibracionais de deformações angulares no plano das ligações C–H para os anéis da molécula de 1,10-fenantrolina (Figura 33). Além disso, os modos em 1253, 1455, 1518, 1585, 1608 e 1628, são atribuídos a estiramentos nas ligações, C–N e C=C da molécula de 1,10-fenantrolina. Em 1347 cm^{-1} ocorre um estiramento antissimétrico para as ligações de C–N–C. Chandrasekar e colaboradores (2015) [174], fazem referência ao estiramento da ligação carbono e nitrogênio (C–N) próximo a estes mesmo número de onda citado aqui neste trabalho.

Para as bandas apresentadas nos números de onda em 1275, 1288, 1366 e 1372, observa-se estiramentos simétricos referentes as ligações O–C=O. Nos espectros experimentais em 1628 cm^{-1} observa-se estiramento da dupla C=C. Referente a vibração da carbonila (C=O) da molécula de maleato, irão aparecer estiramentos em 1648, 1683, 1660, 1661 e 1660 cm^{-1} para os espectros experimental como calculado. Ruby e Raj (2012) [162], fazem referência ao estiramento carbonila $\nu(C=O)$ pertencente à parte polar das duas moléculas de maleato presente no complexo. Observando o espectro calculado no vácuo, temos que no número de onda em 1659 cm^{-1} é referente a vibração da dupla ligação C=O decorrente da banda em 1683 cm^{-1} , pois

a molécula está no vácuo sem interações com o espaço vazio. No espectro experimental essas duas bandas se juntam por conta das interações com solvente e as moléculas livres no sistema. Com isso, baseado nos cálculos DFT é possível notar diferenças consideráveis entre o modo da carbonila calculado em mistura, metanol, água e vácuo. Nesta análise, observa-se que os solventes influenciam significativamente na parte molecular do ácido maleico, causando deslocamento dos espectros. Por isso ocorre esse descolamento de bandas em diferentes condições estudadas nesse trabalho, a qual observamos na Figura 33.

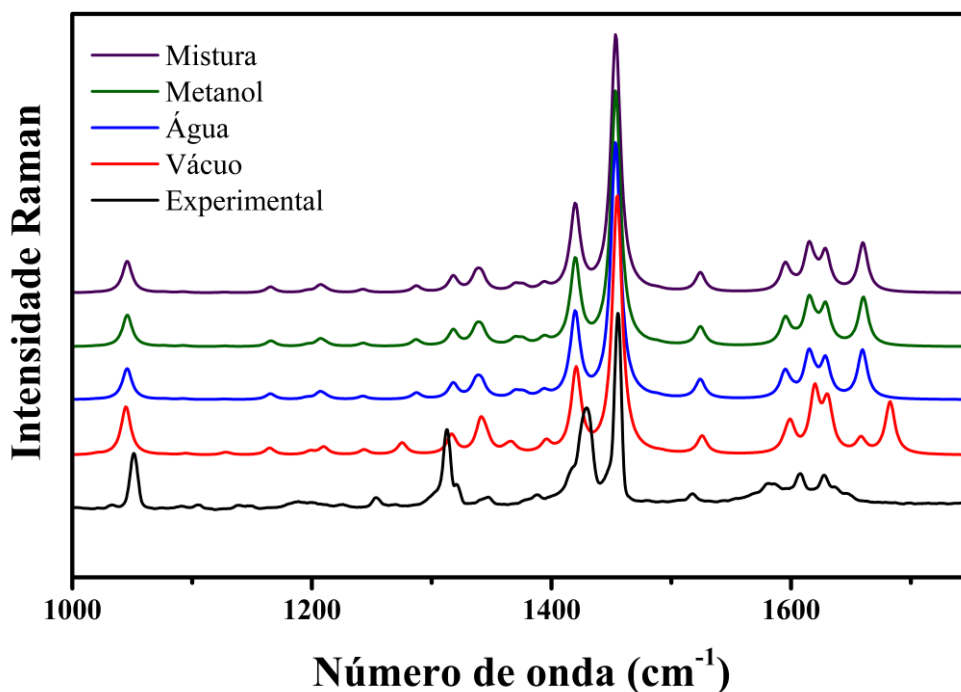


Figura 33 - Espectros Raman experimental e calculado (vácuo, água, metanol e mistura) para o complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ em temperatura ambiente para a faixa espectral de 1000 cm^{-1} à 1800 cm^{-1} .

A Figura 34 apresenta os espectros Raman experimental e calculado para o complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ no intervalo entre 2950 cm^{-1} e 3250 cm^{-1} . Essa região de alto número de onda, para o espectro Raman, comumente apresenta grandes bandas sobrepostas características de compostos orgânicos (1,10-fenantrolina e maleato), sendo oriundos principalmente de vibrações de estiramento das ligações CH [169,173].

Referente as bandas dos espectros calculados tanto no vácuo como nos solventes, os números de onda a partir de 3024 à 3098 cm^{-1} são associadas aos estiramentos das ligações carbono e hidrogênio (C–H), pertencente a molécula de maleato e 1,10-fenatrolina (Figura 34a). De acordo com o cálculo de DFT, observa-se o surgimento do modo em 3055 cm^{-1} para o espectro no vácuo decorrente do deslocamento do espectro para menores número de onda,

enquanto que, nos solventes (água, metanol e mistura) os espectros se deslocam para maiores números de onda, decorrente da influência da solvatação no grupo CH. Isso acontece devido à modificação do ambiente do complexo pela presença do solvente, o que resulta em mudanças significativas nos espectros Raman calculados. Fleck e colaboradores (2013), fazem referência ao estiramento $\nu(\text{C-H})$ no maleato em torno de 3051 cm^{-1} [175].

O espectro experimental, apresenta uma banda bem larga assimétrica, na qual, está localizada em 3074 cm^{-1} , referentes as vibrações das ligações C-H das moléculas orgânicas, bem como em relação as vibrações das moléculas livres que não foram possíveis ser calculadas em diferentes condições. Figura 34b é interessante observar que por meio do ajuste da linha de base, ou seja, surgi o aparecimento de seis modos vibracionais referentes as vibrações das moléculas livres (água e metanol) presente na célula unitária deste material.

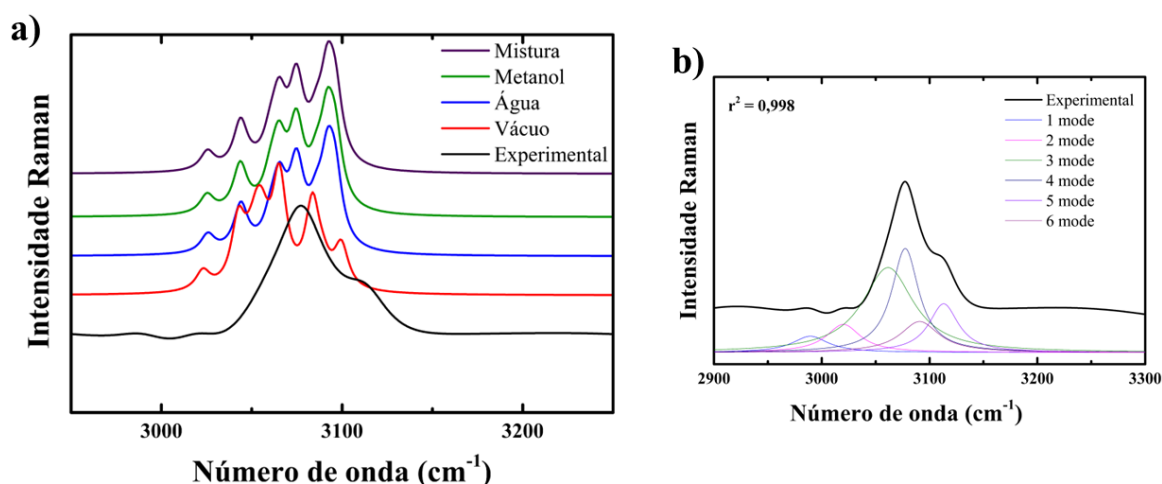


Figura 34 – a) Espectros Raman experimental e calculado (vácuo, água, metanol e mistura) e b) espectro Raman experimental para o complexo binuclear $[\text{Cu}_2(\text{Fen})_2(\text{Mal})_2]$ na faixa espectral de 2950 cm^{-1} à 3250 cm^{-1} .

As atribuições referentes às bandas apresentadas nos espectros Raman experimental e calculado do complexo binuclear $[\text{Cu}_2(\text{Fen})_2(\text{Mal})_2]$ juntamente com os valores em porcentagem (VMARD apresentadas entre parênteses) das interações dos espectros vibracionais podem ser observadas na Tabela A10. Foi observada uma boa concordância entre as bandas nos espectros experimental e calculado.

4.5 Análise térmica

Usou-se as análises TGA, DTA e DSC para identificar eventos como: pontos de fusão, desidratação, faixas de decomposição dos cristais e transição de fase estrutural da amostra do cristal binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$. Para as medidas de TG-DTA utilizou-se 4,55 mg de massa do cristal para um intervalo de temperatura entre 299 e 1173 K. Para as medidas de DSC utilizou-se 1,81 mg de massa do cristal para um intervalo de temperatura entre 296 e 525 K. Para examinar detalhadamente o comportamento térmico do cristal binuclear, a Figura 35 foi dividida e ampliada em três regiões (I, II e III) como mostra a Figura 36.

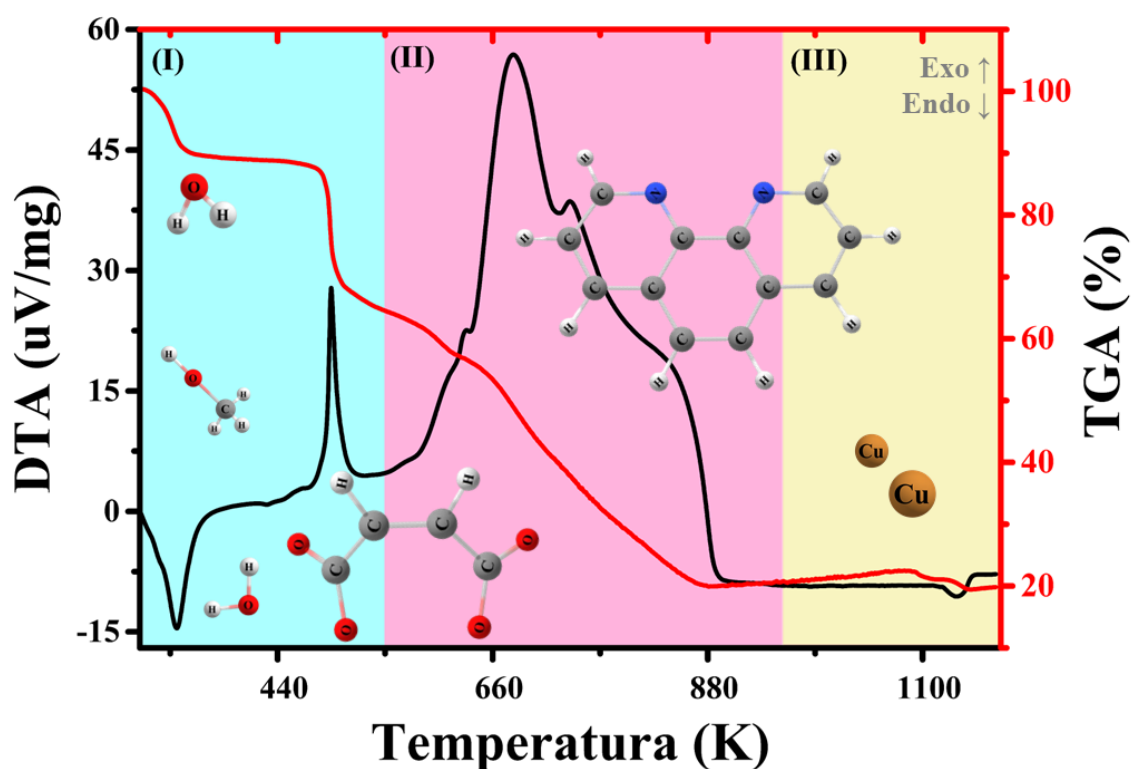


Figura 35 - Análise térmicas (TG-DTA) dos cristais $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$.

De acordo com o comportamento da curva DTA na Região I, observa-se dois eventos entre 299 K a 550 K. O primeiro evento apresenta uma perda de massa de aproximadamente 8,8 %, cerca de 0,400 mg, pela curva TGA, em um intervalo de 317 K a 352 K, sendo atribuída a uma desidratação e associada ao pico endotérmico da curva DTA em 337 K. Esta decomposição equivale à saída de duas moléculas de água e uma molécula de metanol livre presentes no cristal formado, que corresponde a uma massa de 68,879 g/mol, tal evento

apresenta similaridade com a massa de água teórica [8,176] (36,03 g/mol) e metanol [176] (32,042 g/mol) presente no material.

Em concordância com os dados mostrado na Figura 36, a curva DSC mostrada na Figura 37 apresenta um pico em 321 K que corresponde 114,41 kJ/mol, sendo a entalpia de vaporização das duas moléculas de água e um metanol presentes no cristal. Na literatura [177] a água apresenta entalpia de vaporização de 40,70 kJ/mol e o metanol de 35,27 kJ/mol, em teoria, as duas moléculas de água e um metanol, evapora com uma energia de 116,67 kJ/mol. Com base nisso, sugere-se que as moléculas de água estabelecem ligações fracas com o complexo por meio de interações secundárias, levando a uma energia relativamente baixa, porém necessária para sua evaporação [178].

Referente a isto, possivelmente em temperaturas superiores a 321 K ou 337 K, o complexo binuclear encontra-se na forma anidra.

Ainda na Região I, observa-se o segundo evento, pela curva TGA está compreendido entre 457 a 543 K, apresentando uma perda de massa de aproximadamente 23,5 %, com cerca de 1,100 mg, sendo atribuído à uma decomposição parcial das moléculas orgânicas que corresponde a uma massa de 184,082 g/mol e associado ao pico exotérmico da curva DTA em 495 K. Na Região II, o intervalo que compreende as temperaturas de 550 K e 920 K podem estar associados à decomposição do material. Os eventos correspondem à perda de 44,3 % de massa inicial, cerca de 2,015 mg, pela curva TGA, sendo relacionado à picos exotérmicos da curva DTA em 632, 681, 739 e 843 K, atribui-se uma perda parcial de massa da ordem de 346,991 g/mol referente aos compostos orgânicos (1,10-fenatrolina e maleato) presentes no complexo metálico. Zhang e colaboradores [24] citam a decomposição das moléculas de maleato e 1,10-fenantrolina nesta faixa de temperatura.

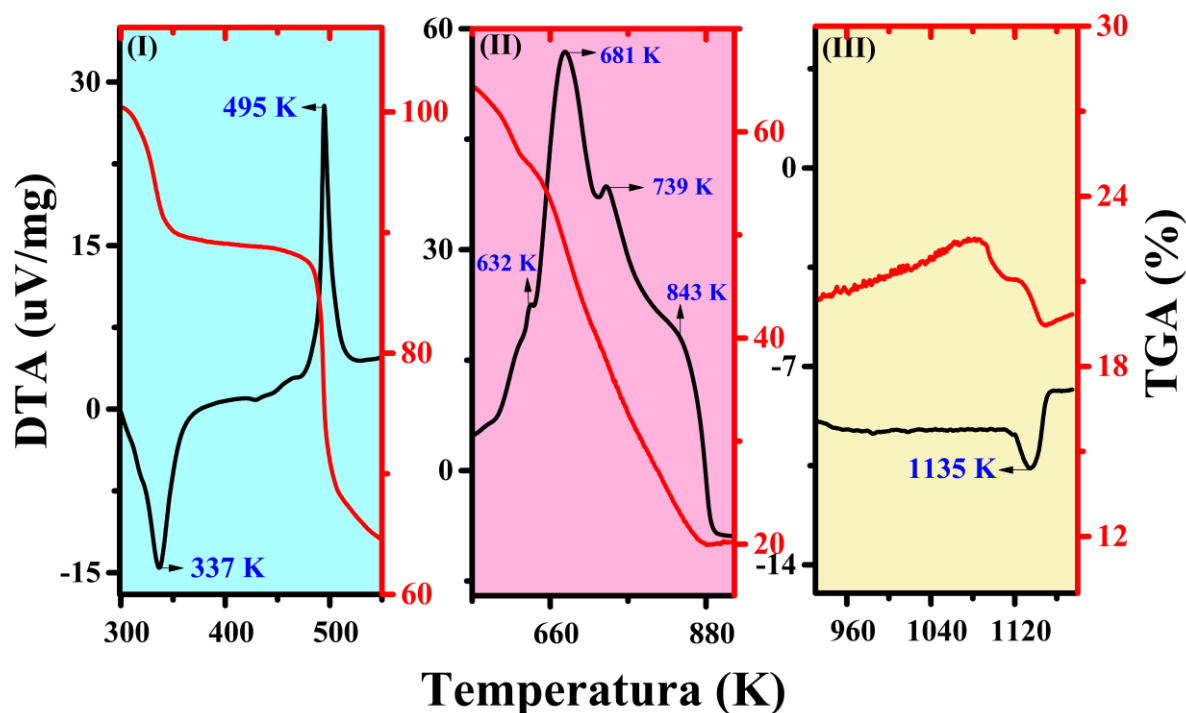


Figura 36 - Curva TGA-DTA detalhada do pó cristalino do complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$.

Na Região (III) entre o intervalo de 930 K e 1180 K, observa-se um pico endotérmico em aproximadamente 1135 K, segundo a curva DTA e a partir da curva TGA, apresenta uma perda de massa de aproximadamente 2,7 %, em torno de 0,122 mg, o que equivale a uma massa molar de 21,011 g/mol, e é provavelmente atribuído a vestígios de compostos orgânicos, bem como à oxidação parcial do íon metálico.

Observa-se que o cristal tinha em torno de 783,700 g/mol, verifica-se que quando o cristal é submetido a altas temperaturas ele começa a desidratar, volatilizar, degradar e oxidar, perdendo em torno de 620,963 g/mol de massa, o restante é equivalente à massa oxidada do íon metálico e resíduos de compostos de carbono.

A curva DSC (Figura 37) apresenta dois eventos, com temperatura de pico em 470 K e 473 K, sendo atribuídos a uma transição de 1º ordem, na qual, nessa transição o material passa do seu estado sólido cristalino para líquido ocorrendo uma fusão, sendo associada a região I da curva DTA (Figura 36).

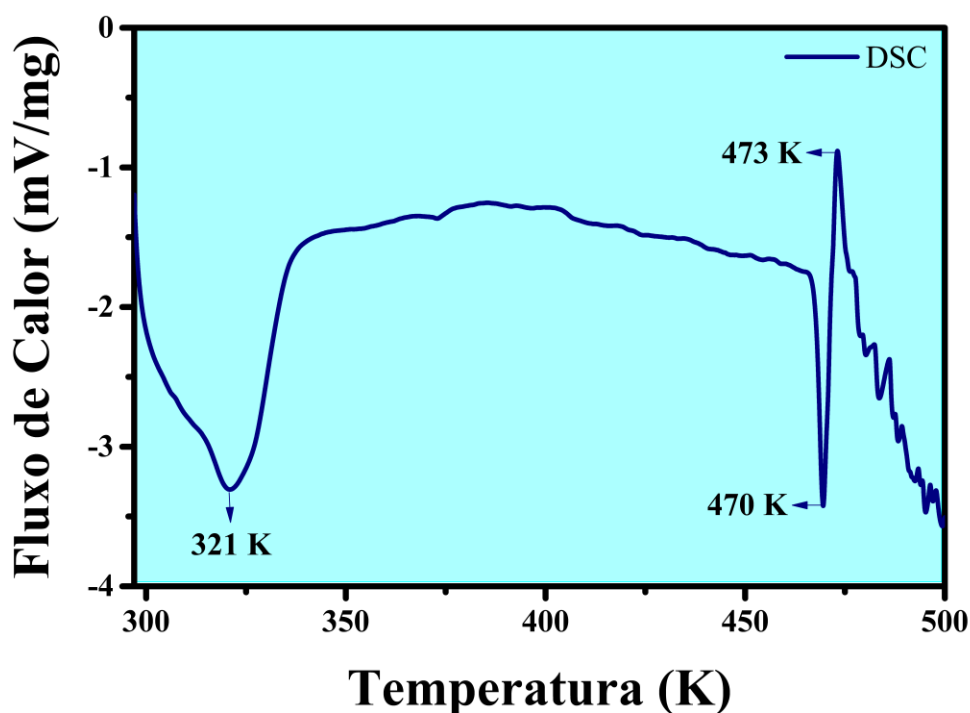


Figura 37 - Curva DSC do pó cristalino do complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$.

Através das análises térmicas nota-se que o cristal binuclear possui estabilidade térmica em temperatura de 303 K, visto que acima desta temperatura o material sofre desidratação completa, seguido de decomposição. De acordo com a estabilidade térmica do material sintetizado, é interessante observar que a partir de diagnósticos adotados na área da saúde humana, a relação entre a temperatura corporal e condições como a COVID-19 é significativa no contexto de rastreamento de febres como um sintoma de doença, logo a temperatura corporal normal pode variar de 309 K a 310 K [179]. A Tabela 6 resume os eventos térmicos e perdas de massa relacionados aos efeitos de aquecimento nos cristais binucleares $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$.

Tabela 6 - Eventos observados para os cristais $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$, análises térmicas (TGA, DTA e DSC).

$[Cu_2(C_{12}H_8N_2)_2(C_4H_2O_4)_2] \cdot 2H_2O \cdot 1MeOH$					MM = 783,7 g/mol	
		DSC	DTA	TGA		
Regiões	Moléculas	Temperatura (K)		Perda de Massa (%)	Perda de Massa (mg)	Massa Molar (g/mol)
I	$2 \cdot H_2O + 1 \cdot MeOH$	321 K	337 K	8,8	0,400	68,879
	$C_{32}H_{20}N_4O_8$	470 e 473K	495 K	23,5	1,100	184,082
II	$C_{32}H_{20}N_4O_8$		632 K			
			681 K			
			739 K	44,3	2,015	346,991
			843 K			
III	Cu		1135 K	2,7	0,122	21,011

4.6 Ensaio de Solubilidade

A partir do ensaio de solubilidade é possível analisar a interação entre o pó cristalino $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$ com solventes: água, metanol e a mistura de solventes (água e metanol), para analisar a respectiva solubilidade no meio. Na quantificação e ajuste linear da concentração do pó cristalino em função da absorbância, utilizou a curva padrão analítica conforme observamos na Figura 38 com variação do solvente e suas respectivas absorbância em 652 nm (H_2O), 649 nm (CH_3OH) e 650 nm (H_2O e CH_3OH). As três curvas analíticas obtiveram o mesmo valor de $R^2 = 0,988$, evidenciando uma boa correlação linear para as variáveis em estudo.

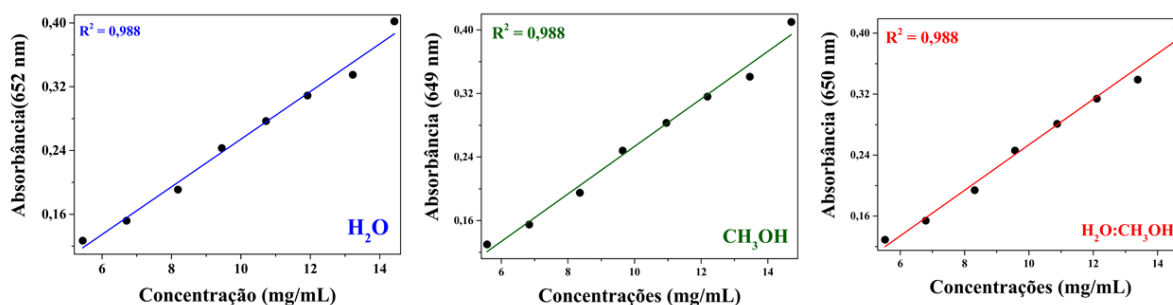


Figura 38 - Curvas analítica para a determinação da solubilidade em solvente como água (H_2O), metanol (CH_3OH) e a mistura de solvente (H_2O e CH_3OH).

A partir da equação da reta obtida pela curva analítica padrão (Figura 38), calculou-se as concentrações em mg/mL do pó cristalino binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$ em função da absorbância (Figura 39). Na Figura 39a, cuja o solvente utilizado para solubilizar o cristal binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$ foi utilizado 50 mL de água e 0,250 g de pó, observa-se que quanto maior a absorbância maior a concentração da solução, mostrando que, nos primeiros minutos a solução não apresenta solubilidade. Utilizando o solvente metanol (Figura 39b) essa concentração varia, pois foi observado que o cristal não é solúvel neste solvente, pois mesmo utilizando as mesmas condições de temperatura, gramatura e volume, à medida que o metanol vai evaporando a solução começa a ficar bem mais concentrada e na leitura, pelo fato da solução está muito concentrada, a mesma começa a decantar no fundo da cubeta, ocorrendo uma variância e discrepância nos valores de concentração bem como das absorbâncias. Na Figura 39c, observa-se que misturando os dois solventes em quantidades de 0,250 g do cristal binuclear para 25 mL de água e 25 mL de metanol, o material apresenta pontos de concentração em menores absorbância, ou seja, nos primeiros minutos o pó cristalino solubilizou-se bem rápido nas mesmas condições.

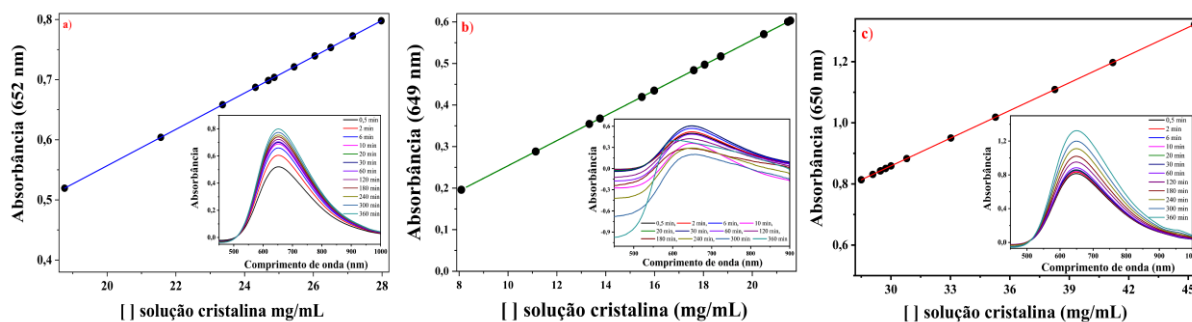


Figura 39 – Concentração [] da solução cristalina $[Cu_2(Fe_n)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$ em função da absorbância; a) em água; b) metanol e c) mistura de solvente.

Na Figura 40 analisamos a concentração em mg/mL da solução cristalina em função do tempo obtido a partir da equação da reta pela curva analítica. O perfil de solubilidade da solução cristalina em água é apresentado na Figura 40a, onde o material apresenta solubilidade inicial no tempo de 0,5 min igual 18,7 mg/mL seguindo com o aumento gradativo ao longo do tempo até 360 min atingindo solubilidade de 28 mg/mL. Ocorre o mesmo perfil de aumento gradativo para o material na mistura de solvente (Figura 40c), apresentando solubilidade inicial de 28,5 mg/mL em 0,5 min e 45,3 mg/mL em 360 min. Observou-se que o material não apresentou perfil de solubilidade utilizando apenas o metanol como solvente, como variações nas concentrações à medida que o tempo passa.

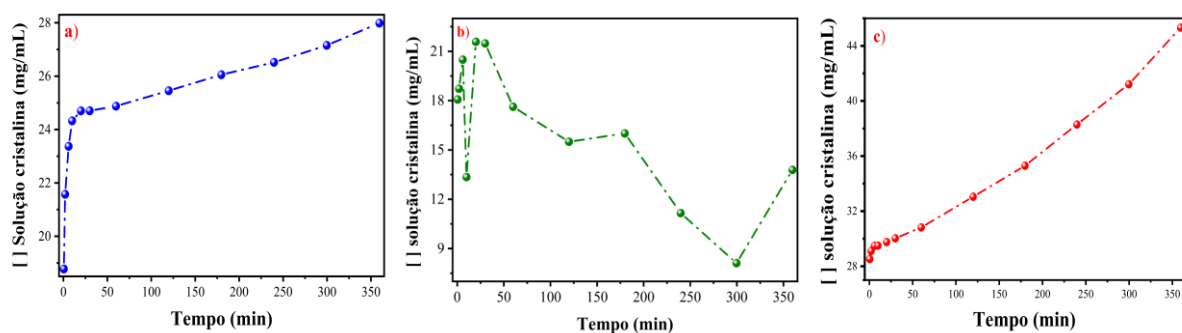


Figura 40 – Perfil de solubilidade da solução cristalina binuclear $[Cu_2(Fe_n)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$.

O ensaio de solubilidade desempenha um papel crucial no controle durante o desenvolvimento de fármacos ou carregadores de drogas. Por meio desse procedimento, é possível determinar o perfil de solubilidade do cristal, o que viabiliza sua aplicação no tratamento quimioterápico. O cristal apresenta uma solubilidade aprimorada, permitindo sua dissolução tanto em água quanto em uma mistura de solventes, como água e metanol.

4.7 Espectroscopia no Ultravioleta Visível (UV-Vis)

O espectro de absorção eletrônica experimental dos cristais, bem como os espectros dos compostos de partida para a complexação do cristal $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$ em uma mistura de solventes água e metanol (1:1 – água:metanol) estão presentes na Figura 41. A partir da análise do espectro de absorção, pode-se observar transições eletrônicas, efeito batocrômico e o efeito de Jahn-Teller para o complexo.

As transições eletrônicas que podemos observar para o complexo, são transições do tipo transições d-d devido a presença do íon metálico $Cu^{2+}(d^9)$ que fornece uma grande quantidade de informações sobre a esfera de coordenação e o centro de simetria [180]. Como por exemplo o efeito de Jahn-Teller que ocorre quando uma molécula ou íon tem uma geometria eletronicamente degenerada, o que significa que existem múltiplas configurações de energia equivalente para os elétrons em sua camada mais externa. Quando isso acontece, o sistema tende a se distorcer sua geometria para remover essa degeneração eletrônica e alcançar um estado de menor energia. Dessa forma, a distorção mais frequente é o alongamento das duas ligações [181,182]. Essa distorção no estado excitado é devido a uma mudança do estado de oxidação formal de Cu(I) para Cu(II), gerando uma geometria mais achatada em torno do íon metálico d^9 [183], concedendo um local de coordenação adicional para ataque nucleofílico (no estudo de DFT as regiões com maior densidade eletrônica, estão localizadas em torno dos átomos de oxigênio que se encontram na molécula de ácido maleico ligado ao cobre) por espécies como moléculas em solvente [184].

Nas bandas de absorção em torno de 200–400 nm (Figura 41(a)), encontram-se transições internas do tipo do tipo $\pi-\pi^*$ [183]. A banda larga antissimétrica observada na região espectral de 400 a 1100 nm (Figura 41(c)) é característica da transição *d-d* para Cu(II) pentacoordenado, pois há um elétron desemparelhado no orbital 3d [185]. As transições observadas para o complexo de Cu^{2+} são possíveis transições $2B_{1g} \rightarrow 2A_{1g}$, $2B_{1g} \rightarrow 2B_{2g}$ e $2B_{1g} \rightarrow 2E_g$ (Figura 41(c)), que são transições permitidas por Spin e proibidas por Laporte (baixa intensidade), [181,182] como podemos observar no Apêndice 1, o diagrama de desdobramento dos níveis de energia dos orbitais *d*, em diferentes geometrias para o íon Cu^{2+} [182].

A molécula de 1,10-fenantrolina e o ácido maleico são ligantes de campo forte em relação a solventes água: metanol, que é um ligante de campo intermediário, favorecendo a complexação em uma região de comprimento de onda menor. Nessas condições, podemos

observar (Figura 41(b)) que o complexo absorve no comprimento de onda de 646 nm, já os compostos de partidas como o nitrato de cobre(II) é absorvido em 809 nm na região do visível e uma banda em 306 nm na região do ultravioleta, a 1,10-fenatrolina e ácido maleico (Figura 41(a)), absorve na região do ultravioleta, sendo que a 1,10-fenatrolina absorve em 323 nm apresentando uma transição $\pi-\pi^*$ e o ácido maleico não apresentou-se banda característica nesse espectro, apresentando absortividade molar em comprimento de onda ≤ 200 nm.

Complexos que tem absorções na região do visível em maiores comprimentos de onda apresentam valores de energia menor influenciando a na sua estabilidade, ou seja, quanto maior comprimento de onda $\rightarrow$ menor a energia $\rightarrow$ maior a estabilidade [186].

Tanto a solução cristalina do complexo como a solução do nitrato de cobre(II) nas condições do mesmos solventes, apresenta absorção na região do visível com um menor valor de energia e a 1,10-fenatrolina com o ácido maleico na região no ultravioleta com maiores valores de energia. Essas absorções em faixas de comprimentos de onda diferentes, se deve ao efeito batocrômico, que se refere ao deslocamento das bandas de absorção para comprimentos de onda maiores devido a efeitos de substituição (misturas de reagentes) ou uso de diferentes solventes [187]. Dessa forma, as bandas referentes aos compostos de partida se deslocaram para um determinado comprimento de onda na região do visível influenciando assim a formação dos cristais $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$ na presença do solvente (água e metanol).

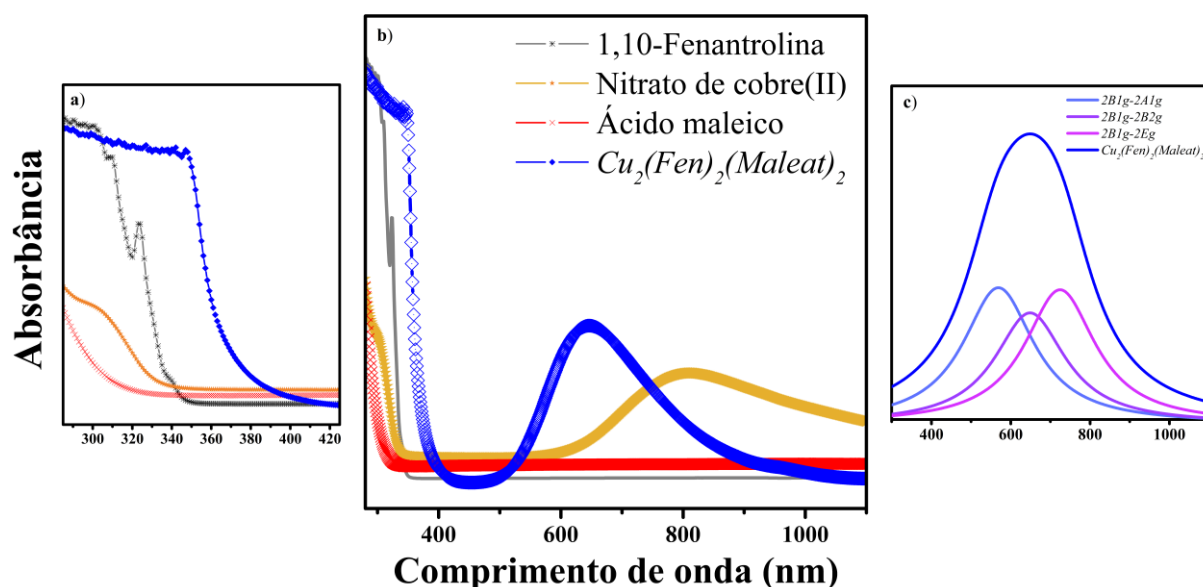


Figura 41 - Espectros de absorção UV-vis da solução cristalina $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$ e dos compostos de partidas, considerando uma mistura dos solventes água e metanol, a) região 200 – 425 nm, b) região 285 – 1100 nm e c) região 400 – 1100 nm.

Além disso, a espectroscopia UV-vis também pode ser utilizada em análises biológicas para estudar a interação de compostos com moléculas biológicas, determinar a concentração de biomoléculas, monitorar reações enzimáticas e avaliar a estabilidade de compostos bioativos em sistemas biológicos. No entanto, a espectroscopia UV-vis desempenha um papel significativo tanto na caracterização da estabilidade de compostos sob condições de ensaio biológico quanto no estudo das interações de compostos com sistemas biológicos, tornando-a uma ferramenta valiosa em análises biológicas [188].

4.8 Análises Biológicas

Os cristais de cobre, 1,10-fenatrolina e ácidos dicarboxílicos têm potencial para diversas atividades biológicas, incluindo propriedades anticancerígenas, antimicrobianas e anti-inflamatórias. Esses complexos interagem com moléculas e proteínas de DNA, e alguns são sintetizados especificamente para suas atividades biológicas [22,188]. As ligações Cu–O e Cu–N (ligações observadas dos modos vibracionais nos espectros IR e Raman) nos compostos de coordenação de cobre podem influenciar a sua interação com o DNA. Estas ligações desempenham um papel na forma como os complexos interagem com as moléculas de DNA, afetando propriedades como a viscosidade e a conformação do DNA. A natureza dessas ligações pode impactar a capacidade dos complexos de se intercalarem com bases de DNA e participarem em processos de clivagem de DNA fotoinduzidos [22,42].

4.8.1 Avaliação da atividade antitumoral *in vitro*

Foi realizado um ensaio de viabilidade celular em duas linhagens celulares de câncer de mama a MCF-7 (câncer de mama receptor de estrogênio positiva) e MDA-MB-231 (câncer de mama triplo negativo) e HeLa (câncer do colo do útero) para avaliar a atividade antitumoral do cristal binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$. Os resultados apresentados na Figura 42 (células viáveis e concentração de amostra) mostram valores significativos em uma concentração de 100 μM para inibir a proliferação de células tumorais. Além disso, os dados também foram comparados com controle negativo (que é apenas meio de cultura, sem nenhum tratamento) e com o complexo de cisplatina, um potente composto antineoplásico contra diversos tipos de câncer e bastante apresentado na literatura [43]. O efeito citotóxico do cristal binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$, cis-platina e controle negativo foram analisados em uma concentração de 100 μM durante de 48 h.

Analisou-se o efeito citotóxico utilizando o ensaio com brometo de dimetil-2-tiazolil tetrazólio (MTT → dimethyl-2-thiazolyl tetrazolium-bromide) que é um corante utilizado como indicador de atividade metabólica calorimétrica em ensaios de viabilidade celular e para determinação de proliferação celular, ou seja, uma análise indireta de sobrevivência celular baseada na atividade mitocondrial [189,190].

Os efeitos de citotoxicidade do cristal $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$ nas células de câncer de mama apresentaram bons resultados, sendo a linhagem MCF-7, que é um receptor de estrogênio positiva menos agressiva, reduziram a proliferação de células para 21,5 % e a linhagem MDA-MB-231, a mais agressiva, reduziu a proliferação celular para 22,3 % respectivamente. Comparando o efeito citotóxico do cristal $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$ com a cis-platina, observamos que a cis-platina destruiu 58,3 % das células, enquanto que o complexo destruiu 78,5 % para a linhagem MCF-7, diferentemente para a linhagem MDA-MB-231, em que a cis-platina destruiu apenas 23,5 % e o complexo 77,7 %, respectivamente.

Já o efeito citotóxico do cristal $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$ nas células, HeLa, uma linhagem do câncer do colo de útero, reduziu a proliferação de células para 28,9 % matando 71,1 % das células a 100 μM . Utilizando o efeito citotóxico da cis-platina, nesta linhagem HeLa, observamos que não foi possível ocorrer uma redução de proliferação celular, destruindo apenas 4,1 % das células doentes do colo de útero.

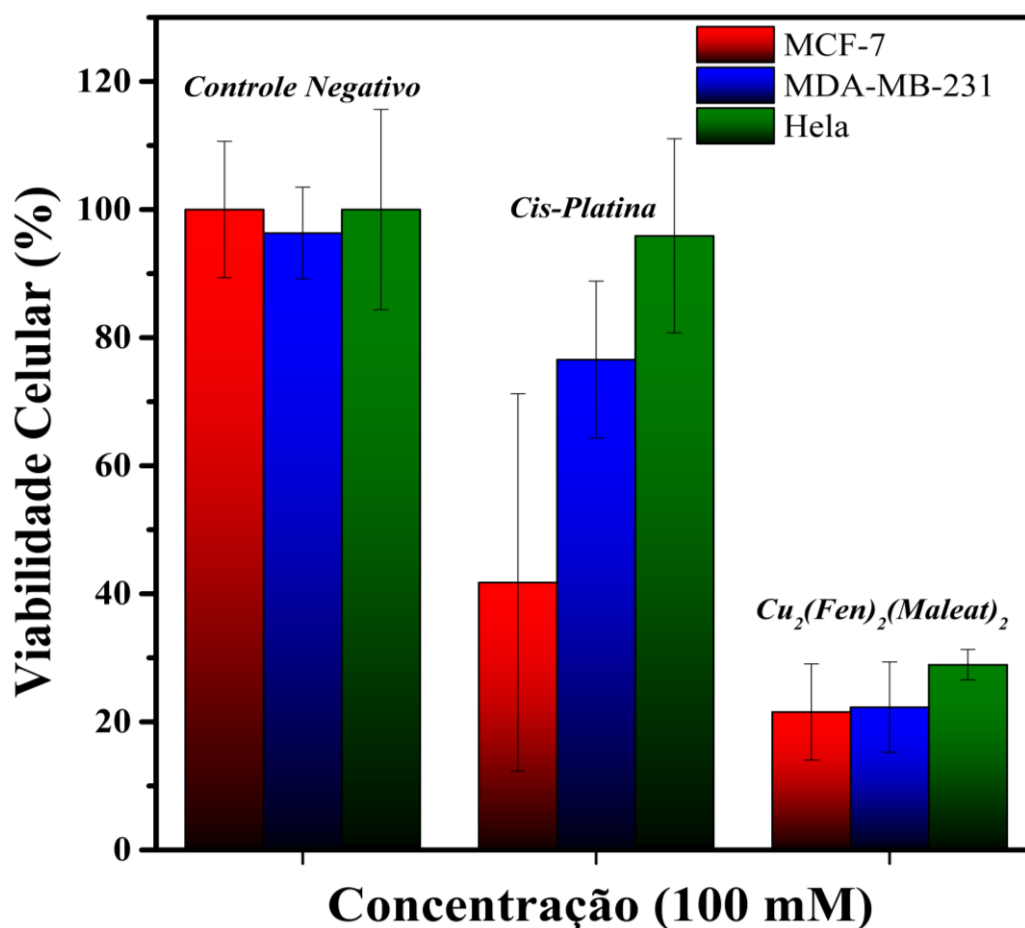


Figura 42 - Viabilidade celular do cristal binuclear $[\text{Cu}_2(\text{Fen})_2(\text{Mal})_2]2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ em células cancerígenas MCF-7, MDA-MB-231 e HeLa.

No artigo de Rodrigues e colaboradores (2020) [7], os cristais $[\text{Cu}(\text{Phen})(L\text{-methionine})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Cu}(\text{Phen})(L\text{-asparagina})\text{H}_2\text{OCl}]\text{H}_2\text{O}$ foram eficientes para inibir a proliferação de MDA -MB-231 (câncer de mama triplo negativo), MCF7 (câncer de mama dependente de hormônio), sendo que somente os cristais com a presença de 1,10-fenantrolina foram capazes de inibir a proliferação das linhagens de células cancerígenas estudadas.

De Oliveira Neto e colaboradores (2023) [8] realizou ensaios de viabilidade celular, e os resultados confirmaram a atividade antitumoral do complexo $\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{Phen})(\text{SO}_4)$ em MCF-7 (mama) e células cancerígenas SiHa (cervicais), exibindo um efeito citotóxico seletivo considerável.

4.8.2 Avaliação da atividade antibacteriana

Foram determinados os valores de concentração inibitória mínima (CIM) e concentração bactericida mínima (CBM) para o cristal binuclear $[Cu_2(Phen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$ e foi possível considerar o cristal como uma substância antibacteriana, apresentando todos os resultados de bactericida potente, bem como podemos observar na Tabela 7.

Considerando que os valores de CIM e CBM acima de 1000 µg/mL são obtidos clinicamente como irrelevantes [191], a atividade antibacteriana do cristal binuclear $[Cu_2(Phen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$ contra todas as cepas testadas foi considerada significativa, uma vez que o valor mais alto de CIM foi de 125 µg/mL e CBM de 250 µg/mL. O cristal apresentou resultados relevantes contra as cepas gram-positivas e gram-negativas, sendo que, os melhores resultados foram para *Escherichia Coli* e *Enterococcus faecalis*, com os menores valores de CIM de 31,25 µg/mL e CBM de 62,5 µg/mL. Foi observado que, quanto menor os valores de CIM e CBM melhores são os resultados, pois o material consegue eliminar melhor o crescimento dessas cepas.

Tabela 7 - CIM e CBM do cristal binuclear $[Cu_2(Phen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$ contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (µg/mL).

Gram positiva	$[Cu_2(Phen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$	
	CIM	CBM
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	125	250
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	62,5	62,5
Gram negativa	$[Cu_2(Phen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$	
	CIM	CBM
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	31,25	62,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	125	250

Em comparação com trabalhos que já existem na literatura, o complexo $[Cu(Phen)(L-methionine)H_2O]Cl \cdot 1,5H_2O$, de Rodrigues e colaboradores (2023) [192], inibiu o crescimento de bactérias *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 com CIM 200 µg/mL e CIM de 100 µg/mL para *Escherichia coli* ATCC 25922, em que, para inibir crescimento dessa mesma bactéria, o cristal binuclear $[Cu_2(Phen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$ mostra-se eficiente, uma vez que

a CIM é de 62,5 µg/mL (*Enterococcus faecalis* ATCC 29212) e CIM 31,25 µg/mL (*Escherichia coli* ATCC 25922).

Para a bactéria *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, a atividade do cristal binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$ é considerada melhor do que a dos ligantes livres, com uma concentração mínima de 125 µg/mL para inibir o crescimento dessa bactéria. Sendo que, para o ligante livre 1,10-fenantrolina previamente determinado na literatura, o CIM é de 375 µg/mL para inibir o crescimento dessa mesma bactéria [191,193]. Esses resultados da literatura revelam uma melhora na atividade antibacteriana devido à coordenação da 1,10-fenantrolina com o nitrato de cobre(II) tri-hidratado na presença de um ácido dicarboxílicos. Uma vez que, o cristal binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$ utiliza o mecanismo de ataque pelo aumento da permeabilidade da membrana dessas cepas, permitindo que o material entre e cause a danificação efetiva da bactéria.

Os bons resultados bactericidas para o complexo cristalinos, se deve também por conta da molécula de 1,10-fenantrolina que apresenta ação antibacteriana como já foi visto na literatura [188].

Outra questão diz respeito à comparação da atividade antibacteriana do cristal com os antibióticos convencionais. Embora a atividade antibacteriana do cristal seja menos intensa do que a da Gentamicina, um antibiótico comercialmente disponível, é importante notar que alguns medicamentos podem agir de forma sinérgica com os antibióticos convencionais para aumentar sua eficácia, como foi observado por Sharaf et al. [194]. Portanto, o cristal do complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$ também pode ser considerado viável para o desenvolvimento de potentes agentes antibacterianos.

5 CONCLUSÕES

O cristal $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$ cristalizou com uma estrutura monoclinica e um grupo espacial C2/c. Os cálculos DFT desenvolvidos com o funcional PBE1PBE estudado sob diferentes condições (vácuo e solvente) forneceram uma descrição abrangente das características estruturais, químicas, eletrônicas e vibracionais do complexo em questão. Esta análise levou à conclusão de que suas propriedades físico-químicas variam consideravelmente sob diferentes condições de solvatação e observou-se que os resultados obtidos em solventes diferiram significativamente daqueles observados no vácuo. Esta discrepância indica uma sensível influência do ambiente de solvatação nas propriedades do complexo $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$, destacando a importância de considerar o solvente nos estudos de DFT. Os descritores de reatividade química mostraram que o composto possui propriedades promissoras para uso em atividade biológica, assim como o mapa de potencial eletrostático, que revelou que as regiões ao redor dos átomos de oxigênio dos ligantes maleatos complexados ao íon metálico possuem maior densidade eletrônica, enquanto os sítios dos átomos de H e N têm menor densidade eletrônica. Os espectros IR e Raman do complexo $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]$ calculados apresentaram boa concordância com os dados experimentais nas mesmas condições, pois em diferentes condições apresentaram alterações espectrais, principalmente quando se comparam os resultados obtidos em solventes com aqueles obtidos em vácuo. A análise TGA/DTA mostra que o material é estável até 303 K e em torno de 337 K, os cristais começam a sofrer uma transformação de fase devido à perda de duas moléculas de água e um metanol. A análise UV-Vis mostrou que a solução cristalina apresenta absorvidade molar no comprimento de onda de 646 nm.

O efeito do complexo na viabilidade celular *in vitro* mostrou boa citotoxicidade contra as linhagens celulares MCF-7 (câncer de mama positivo para receptor de estrogênio), MDA-MB-231 (câncer de mama triplo negativo) e HeLa (câncer de colo de útero), reduzindo a viabilidade celular para cerca de 21,5%, 22,3% e 28,9%. Confirmando seu bom efeito citotóxico contra as linhagens celulares estudadas. A partir dos estudos antimicrobianos, ficou claro que o cristal apresentou valores eficientes de CIM e CBM, considerando-o com propriedades antimicrobianas.

6 PERSPECTIVAS

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

- ✚ Cálculo da teoria do funcional da densidade dependente do tempo (TD-DFT) para analisar os estados excitados e comparar com os espectros do UV-Vis teórico e experimental;
- ✚ Estudos de docking molecular para simular a interação do complexo binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$ com outras moléculas e proteínas;
- ✚ Caracterização de raios X em função da temperatura para analisar como a temperatura afeta a estrutura cristalina do cristal binuclear $[Cu_2(Fen)_2(Mal)_2]2H_2O \cdot CH_3OH$;
- ✚ Espalhamento Raman em função da temperatura;
- ✚ Atividade antitumoral *in vitro* em linhagens de células do colorretal humano (HCT-116), próstata (DU-145), (PC3) e melanoma humano (MV3), em diferentes concentrações (μM) durante 24 h, 48 h, 72 h e 96 h.

REFERÊNCIAS

- [1] J. Karges, R.W. Stokes, S.M. Cohen, Metal complexes for therapeutic applications, *Trends Chem* 3 (2021) 523–534. <https://doi.org/10.1016/j.trechm.2021.03.006>.
- [2] A. de Almeida, B.L. Oliveira, J.D.G. Correia, G. Soveral, A. Casini, Emerging protein targets for metal-based pharmaceutical agents: An update, *Coord Chem Rev* 257 (2013) 2689–2704. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.01.031>.
- [3] World Health Organization, Câncer, World Health Organization (2022). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (accessed January 15, 2024).
- [4] OPAS, Câncer, Organização Pan-Americana Da Saúde (2020). <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer> (accessed January 15, 2024).
- [5] E.R.T. Tieckink, Antimony and bismuth compounds in oncology, *Crit Rev Oncol Hematol* 42 (2002) 217–224. www.elsevier.com/locate/critrevonc.
- [6] D.P. Rocha, G. Ferreira Pinto, R. Ruggiero, C. Alberto De Oliveira, W. Guerra, A. Paula, S. Fontes, T.T. Tavares, I. Marques Marzano, E.C. Pereira-Maia, COORDENAÇÃO DE METAIS A ANTIBIÓTICOS COMO UMA ESTRATÉGIA DE COMBATE À RESISTÊNCIA BACTERIANA, 2011.
- [7] J.A.O. Rodrigues, J.G. de Oliveira Neto, A.O. da Silva de Barros, A.P. Ayala, R. Santos-Oliveira, A.S. de Menezes, F.F. de Sousa, Copper(II):phenanthroline complexes with L-asparagine and L-methionine: Synthesis, crystal structure and in-vitro cytotoxic effects on prostate, breast and melanoma cancer cells, *Polyhedron* 191 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.poly.2020.114807>.
- [8] J.G. 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). <https://doi.org/10.1016/j.ica.2023.121658>.
- [9] J.G. de Oliveira Neto, J.G.S. Filho, E.M. Bittar, L.M. Silva, F.F. de Sousa, H. V. Domingos, L. V. Costa-Lotufo, A.S. Reis, A.O. dos Santos, Structural, thermal, electronic, vibrational, magnetic, and cytotoxic properties of chloro(glycinato-N,O)(1,10-phenanthroline-N,N')-copper(II) trihydrate coordination complex, *J Inorg Biochem* 226 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111658>.
- [10] M.A. Hussein, A.A. Yaseen, New binuclear Cu (II) complex: synthesis, structural elucidation, cytotoxic and DNA-binding evaluation, *Transition Metal Chemistry* 49 (2024) 53–62. <https://doi.org/10.1007/s11243-023-00561-8>.
- [11] M. Kumar, S.U. Parsekar, N. Duraipandy, M.S. Kiran, A.P. Koley, Synthesis, DNA binding and in vitro cytotoxicity studies of a mononuclear copper(II) complex containing N2S(thiolate)Cu core and 1,10-phenanthroline as a coligand, *Inorganica Chim Acta* 484 (2019) 219–226. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.09.044>.
- [12] J.A. Eremina, E. V. Lider, D.G. Samsonenko, L.A. Sheludyakova, A.S. Berezin, L.S. Klyushova, V.A. Ostrovskii, R.E. Trifonov, Mixed-ligand copper(II) complexes with tetrazole derivatives and 2,2'-bipyridine, 1,10-phenanthroline: Synthesis, structure and cytotoxic activity, *Inorganica Chim Acta* 487 (2019) 138–144. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.12.011>.
- [13] B.-E. Kim, T. Nevitt, D.J. Thiele, Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation, *Nat Chem Biol* 4 (2008) 176–185. <https://doi.org/10.1038/nchembio.72>.

- [14] A. Selmi, M. Omezzine, R.M. Mahmoudi, H. Puschmann, N. Ennaceur, Structural, Spectroscopic, Antiferromagnetic and in vitro antiproliferative studies of copper (II) pyrophosphate complex against Human breast cancer cell lines, *J Mol Struct* 1247 (2022) 131319. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131319>.
- [15] E. Gaggelli, H. Kozłowski, D. Valensin, G. Valensin, Copper Homeostasis and Neurodegenerative Disorders (Alzheimer's, Prion, and Parkinson's Diseases and Amyotrophic Lateral Sclerosis), *Chem Rev* 106 (2006) 1995–2044. <https://doi.org/10.1021/cr040410w>.
- [16] S. Glišić, G. Nikolić, M. Cakić, N. Trutić, Spectroscopic study of copper(II) complexes with carboxymethyl dextran and dextran sulfate, *Russian Journal of Physical Chemistry A* 89 (2015) 1254–1262. <https://doi.org/10.1134/S0036024415070122>.
- [17] A.K. Chatterjee, R. Chakraborty, T. Basu, Mechanism of antibacterial activity of copper nanoparticles, *Nanotechnology* 25 (2014) 135101. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/25/13/135101>.
- [18] T. Okajima, S. Kishishita, Y.-C. Chiu, T. Murakawa, M. Kim, H. Yamaguchi, S. Hirota, S. Kuroda, K. Tanizawa, Reinvestigation of Metal Ion Specificity for Quinone Cofactor Biogenesis in Bacterial Copper Amine Oxidase · *Biochemistry* 44 (2005) 12041–12048. <https://doi.org/10.1021/bi051070r>.
- [19] D. and A.M.N. Kannan, Synthesis, Characterisation, DNA-Binding Studies and antimicrobial activity of Copper(II) Complex with 1,10 Phenanthroline, L-Tyrosine and Urea as Ligands, *International Journal of Inorganic and Bioinorganic Chemistry* 3 (2013) 8–15. <https://www.researchgate.net/publication/288604478>.
- [20] A. Bencini, V. Lippolis, 1,10-Phenanthroline: A versatile building block for the construction of ligands for various purposes, *Coord Chem Rev* 254 (2010) 2096–2180. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.04.008>.
- [21] K. Molčanov, M. Jurić, B. Kojić-Prodić, A novel type of coordination mode of chloranilic acid leading to the formation of polymeric coordination ribbon in the series of mixed-ligand copper(II) complexes with 1,10-phenanthroline, *Dalton Trans.* 43 (2014) 7208–7218. <https://doi.org/10.1039/C3DT53332H>.
- [22] I. Loubalová, P. Kopel, Coordination Compounds of Cu, Zn, and Ni with Dicarboxylic Acids and N Donor Ligands, and Their Biological Activity: A Review, *Molecules* 28 (2023). <https://doi.org/10.3390/molecules28031445>.
- [23] R. Wojcieszak, F. Santarelli, S. Paul, F. Dumeignil, F. Cavani, R. V Gonçalves, Recent developments in maleic acid synthesis from bio-based chemicals, *Sustainable Chemical Processes* 3 (2015). <https://doi.org/10.1186/s40508-015-0034-5>.
- [24] C.G. Zhang, C.X. Zhao, Z. Ma, D.Y. Yan, A Novel Binuclear Copper(II) Complex: Bis[1,10-Phenanthroline-N,N'-Maleato-O,O'-Copper(II)] Dimethanol Tetrahydrate, *J Coord Chem* 52 (2000) 87–95. <https://doi.org/10.1080/00958970008024565>.
- [25] N. Tidjani Rahmouni, N. el H. Bensiradj, S.A. Megatli, S. Djebbar, O. Benali Baitich, New mixed amino acids complexes of iron(III) and zinc(II) with isonitrosoacetophenone: Synthesis, spectral characterization, DFT study and anticancer activity, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 213 (2019) 235–248. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.01.042>.
- [26] M. Mroueh, C. Daher, E. Hariri, S. Demirdjian, S. Isber, E.S. Choi, B. Mirtamizdoust, H.H. Hammud, Magnetic property, DFT calculation, and biological activity of bis[(μ₂-

- chloro)chloro(1,10-phenanthroline)copper(II)] complex, *Chem Biol Interact* 231 (2015) 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.02.023>.
- [27] M. Swart, A.R. Groenhof, A.W. Ehlers, K. Lammertsma, Validation of exchange-correlation functional for spin states of iron complexes, *Journal of Physical Chemistry A* 108 (2004) 5479–5483. <https://doi.org/10.1021/jp049043i>.
- [28] John W. Mullin, *Crystallization*, Fourth, Reed Educational and Professional Publishing, London, 2001.
- [29] Richard P. Feynman, Robert B. Leighton, Matthew Sands, *Lições de Física*, Porto Alegre, 2008.
- [30] H.L. Bhat, *Introduction to crystal growth : principles and practice*, CRC Press, 2015.
- [31] J.W.P. Schmelzer, G. Röpké, V.B. Priezhev, *Nucleation Theory and Applications*, 2011.
- [32] K. Byrappa, T. Ohachi, *Crystal Growth Technology*, 1st ed., 2003.
- [33] C. Joseph, G. Varghese, M.A. Ittyachen, Growth and Characterization of Mixed Neodymium Praseodymium Oxalate Decahydrate Crystals in Silica Gel, *Cryst. Res. Technol* 30 (1995) 159–164.
- [34] R. Czarnomysy, D. Radomska, O.K. Szewczyk, P. Roszczenko, K. Bielawski, Platinum and palladium complexes as promising sources for antitumor treatments, *Int J Mol Sci* 22 (2021). <https://doi.org/10.3390/ijms22158271>.
- [35] S. Medici, M. Peana, V.M. Nurchi, J.I. Lachowicz, G. Crisponi, M.A. Zoroddu, Noble metals in medicine: Latest advances, *Coord Chem Rev* 284 (2015) 329–350. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.08.002>.
- [36] 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>.
- [37] M.L. Matson, A.W. Orbaek, *Inorganic chemistry for dummies*, 1 ed, John Wiley & Sons, Inc, New York, 2013.
- [38] J.D. Lee, *Química Inorgânica não tão concisa*, 5 ed, São Paulo: EDGARD BLUCHER, 1999.
- [39] A. Tadsanaprasittipol, H.-B. Kraatz, G.D. Enright, The chemistry of dinitrato-2,2'-bipyridinecopper(II) : preparation and characterization of binuclear complexes having a Cu(p-OH) 2 Cu(p-N3) 2Cu core *, *Inorganica Chimica Acta* (1997) 143–149.
- [40] B.L. Fei, W. Li, W.S. Xu, Y.G. Li, J.Y. Long, Q.B. Liu, K.Z. Shao, Z.M. Su, W.Y. Sun, Two novel copper complexes of 2,2'-bipyridine: Evaluation of the DNA binding and cytotoxic activity, *J Photochem Photobiol B* 125 (2013) 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2013.04.011>.
- [41] J.S. Yue-Qing Zheng, J.L. Lin, Synthesis, crystal structure, and magnetic properties of {[Cu(phen)]2(C4H2O4)2} · 4.5H2O with C4H4O4 = maleic acid, *Z Anorg Allg Chem* 628 (2002) 1397–1400. [https://doi.org/10.1002/1521-3749\(200206\)628:6<1397::AID-ZAAC1397>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1521-3749(200206)628:6<1397::AID-ZAAC1397>3.0.CO;2-O).
- [42] A.Z. El-Sonbati, M.A. Diab, A.K. El-Sayed, M.I. Abou-Dobara, S.A. El-Sayad, Synthesis, characterization, molecular docking, biological activity, and DNA cleavage studies of Cu(II), Co(II), Ni(II), Mn(II), and Cd(II) Schiff base complexes, *Appl Organomet Chem* 36 (2022). <https://doi.org/10.1002/aoc.6623>.

- [43] M. Fanelli, M. Formica, V. Fusi, L. Giorgi, M. Micheloni, P. Paoli, New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents, *Coord Chem Rev* 310 (2016) 41–79. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.11.004>.
- [44] J.G.O. Neto, J.G. da Silva Filho, N.S. Cruz, F.F. de Sousa, P.F.F. Filho, A.O. Santos, Growth, structural, vibrational, DFT and thermal studies of bis(β -alanine) nickel(II) dihydrate crystals, *Journal of Physics and Chemistry of Solids* 141 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jpcs.2020.109435>.
- [45] D. Inci, R. Aydin, Ö. Vatan, D. Yilmaz, H.M. Gençkal, Y. Zorlu, T. Cavaş, Binary and ternary new water soluble copper(II) complexes of l-tyrosine and substituted 1,10-phenanthrolines: Effect of substitution on DNA interactions and cytotoxicities, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 145 (2015) 313–324. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.03.011>.
- [46] M.A.; S.P.P.; G.W. Rodrigues, Elemento químico COBRE, *Química Nova Na Escola* 34 (2012) 161–162.
- [47] I. Iakovidis, I. Delimaris, S.M. Piperakis, Copper and Its Complexes in Medicine: A Biochemical Approach, *Mol Biol Int* 2011 (2011) 1–13. <https://doi.org/10.4061/2011/594529>.
- [48] Z. Li, X. Yang, S. Dong, X. Li, DNA breakage induced by piceatannol and copper(II): Mechanism and anticancer properties, *Oncol Lett* 3 (2012) 1087–1094. <https://doi.org/10.3892/ol.2012.597>.
- [49] C.R. Kowol, P. Heffeter, W. Miklos, L. Gille, R. Trondl, L. Cappellacci, W. Berger, B.K. Keppler, Mechanisms underlying reductant-induced reactive oxygen species formation by anticancer copper(II) compounds, *Journal of Biological Inorganic Chemistry* 17 (2012) 409–423. <https://doi.org/10.1007/s00775-011-0864-x>.
- [50] E.R. Stadtman, Oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins by radiolysis and by metal-catalyzed reactions, *Annu Rev Biochem* 62 (1993) 797–821. www.annualreviews.org.
- [51] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, D. Morgan, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, J. Wilson, T. Hunt, *Biologia molecular da célula*, Artmed Editora, 2017.
- [52] A. Kellett, Z. Molphy, C. Slator, V. McKee, N.P. Farrell, Molecular methods for assessment of non-covalent metallodrug–DNA interactions, *Chem Soc Rev* 48 (2019) 971–988.
- [53] J.K. Barton, Simple coordination complexes: drugs and probes for DNA structure, *Comments on Inorganic Chemistry* 3 (1985) 321–348.
- [54] V. Uma, M. Elango, B.U. Nair, Copper (II) terpyridine complexes: effect of substituent on DNA binding and nuclease activity, *Eur J Inorg Chem* (2007). <https://doi.org/10.1002/ejic.200700053>.
- [55] C. Santini, M. Pellei, V. Gandin, M. Porchia, F. Tisato, C. Marzano, Advances in copper complexes as anticancer agents, *Chem Rev* 114 (2014) 815–862. <https://doi.org/10.1021/cr400135x>.
- [56] V.L. De Almeida, A. Leitão, L.C. Barrett Reina, C.A. Montanari, C.L. Donnici, Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma Introdução, *Quim. Nova* 28 (2005) 118–129.
- [57] T. Biver, F. Secco, M. Venturini, Mechanistic aspects of the interaction of intercalating metal complexes with nucleic acids, *Coord Chem Rev* 252 (2008) 1163–1177.

- [58] K. Badovinac, Understanding Cancer: What is Cancer and Types of Cancer, 2019. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/f6/Cancer_progression_from_NIH.png.
- [59] 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>.
- [60] M.R. Stratton, P.J. Campbell, P.A. Futreal, The cancer genome, *Nature* 458 (2009) 719–724. <https://doi.org/10.1038/nature07943>.
- [61] N. Hustedt, D. Durocher, The control of DNA repair by the cell cycle, *Nat Cell Biol* 19 (2017) 1–9. <https://doi.org/10.1038/ncb3452>.
- [62] R.J.B. (Roger J.B. King, M.W. Robins, Cancer biology, 3rd ed., Pearson/Prentice Hall, 2006.
- [63] A. Sudhakar, History of cancer, ancient and modern treatment methods, *J Cancer Sci Ther* 01 (2009) i–iv. <https://doi.org/10.4172/1948-5956.100000e2>.
- [64] B.G. Katzung, A.J. Trevor, *Farmacologia Básica e Clínica*, 13th ed., artmed, Porto Alegre, 2017.
- [65] L. Wan, K. Pantel, Y. Kang, Tumor metastasis: Moving new biological insights into the clinic, *Nat Med* 19 (2013) 1450–1464. <https://doi.org/10.1038/nm.3391>.
- [66] D.B. Longley, P.G. Johnston, Molecular mechanisms of drug resistance, *Journal of Pathology* 205 (2005) 275–292. <https://doi.org/10.1002/path.1706>.
- [67] P. Heffeter, U. Jungwirth, M. Jakupec, C. Hartinger, M.S. Galanski, L. Elbling, M. Micksche, B. Keppler, W. Berger, Resistance against novel anticancer metal compounds: Differences and similarities, *Drug Resistance Updates* 11 (2008) 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2008.02.002>.
- [68] L.A. Summers, *The Phenanthrolines*, 1978.
- [69] P.G. Sammes, G. Yahiolu, 1,10-Phenanthroline: A versatile ligand, *Chem Soc Rev* 23 (1994) 327–334. <https://doi.org/10.1039/CS9942300327>.
- [70] G. Anderegg, 264. Pyridinderivate als Komplexbildner V. Die Metallkomplexe von 1,10-Phenanthrolin und a, a'-Dipyridyl, *Helv Chim Acta* 46 (1963) 2397–2410.
- [71] K.E. Erkkila, D.T. Odom, J.K. Barton, Recognition and reaction of metalointercalators with DNA, *Chem Rev* 99 (1999) 2777–2795. <https://doi.org/10.1021/cr9804341>.
- [72] N. Armaroli, Photoactive mono- and polynuclear Cu(I)-phenanthrolines. A viable alternative to Ru(II)-polypyridines?, *Chem Soc Rev* 30 (2001) 113–124. <https://doi.org/10.1039/b000703j>.
- [73] M.E. Moghadam, A. Divsalar, M.S. Zare, R. Gholizadeh, D. Mahalleh, L. Saghatforosh, S. Sanati, Anticancer, antibacterial and antifungal activity of new Ni (II) and Cu (II) complexes of imidazole-phenanthroline derivatives, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 36 (2017) 667–675. <https://doi.org/10.1080/15257770.2017.1388393>.
- [74] M. Odoko, N. Okabe, Tris(1,10-phenanthroline-κ2 N,N')iron(III) trinitrate monohydrate, *Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online* 60 (2004). <https://doi.org/10.1107/S1600536804027345>.
- [75] G.M. Day, A. V. Trask, W.D.S. Motherwell, W. Jones, Investigating the latent polymorphism of maleic acid, *Chemical Communications* (2006) 54–56. <https://doi.org/10.1039/b513442k>.
- [76] C. Durnas, B.J. Cusack, *Salicylate Intoxication in the Elderly Recognition and Recommendations on How to Prevent It*, 1992.

- [77] C.M. Ferrer-Luque, M.T. Arias-Moliz, M.P. González-Rodríguez, P. Baca, Antimicrobial activity of maleic acid and combinations of cetrime with chelating agents against enterococcus faecalis biofilm, *J Endod* 36 (2010) 1673–1675. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2010.06.009>.
- [78] E.M., P.N., D.I.W.J., H.J.S. Hodnett, Synthesis and evaluation of salts of ethylene-maleic acid copolymers as antitumor agents, *Journal of Medical Chemistry* 12 (1969) 1118–1120. <https://doi.org/10.1021/JM00306A044>.
- [79] M. Shabat, *The Crystal and Molecular Structure of Maleic Acid*, London W.C. 1, England, 1952.
- [80] P.D. Dopieralski, Z. Latajka, I. Olovsson, Proton Transfer Dynamics in Crystalline Maleic Acid from Molecular Dynamics Calculations, *J Chem Theory Comput* 6 (2010) 1455–1461. <https://doi.org/10.1021/ct100078w>.
- [81] A.J. Blake, W. Clegg, J.M. Cole, J.S.O. Evans, P. Main, S. Parsons, D.J. Watkin, *Crystal Structure Analysis: Principles and Practice*, 2nd ed., International Union of Crystallography Texts on Crystallography, OUP Oxford Academic, 2009. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199219469.001.0001>.
- [82] W.D.Jr. Callister, *Ciência e Engenharia de Materiais: Uma Introdução*, 7 th, Rio de Janeiro: LTC, 2008.
- [83] A.P.F. Albers, F.G. Melchades, R. Machado, J.B. Baldo, A.O. Boschi, Um método simples de caracterização de argilominerais por difração de raios X, *Cerâmica* 48 (2002) 34–37. <https://doi.org/10.1590/s0366-69132002000100008>.
- [84] L.C. Ortiz, A fantástica descoberta da estrutura do DNA faz 50 anos, *Cienc Cult* 55 (2003) 22–22.
- [85] Georg. Will, *Powder diffraction : the Rietveld method and the two-stage method to determine and refine crystal structures from powder diffraction data*, Springer, 2006.
- [86] R. A. Young, *The Rietveld Method*, in: International Union of Crystallography, Oxford University Press, 1993: p. 298.
- [87] B.H. Toby, R factors in Rietveld analysis: How good is good enough? , *Powder Diffr* 21 (2006) 67–70. <https://doi.org/10.1154/1.2179804>.
- [88] G.S. Pawley, *Unit-Cell Refinement From Powder Diffraction Scans*, 1981.
- [89] H. M. Rietveld, A Profile Refinement Method for Nuclear and Magnetic Structures, *J. Appl. Cryst* 2 (1969) 65.
- [90] F. Hinderer, *Prinzip der UV/Vis-Absorptions- und Fluoreszenz-Spektroskopie*, in: F. Hinderer (Ed.), *UV/Vis-Absorptions- Und Fluoreszenz-Spektroskopie: Einführung in Die Spektroskopische Analyse Mit UV- Und Sichtbarer Strahlung*, Springer Fachmedien Wiesbaden, Wiesbaden, 2020: pp. 1–3. https://doi.org/10.1007/978-3-658-25441-4_1.
- [91] J. Michael Hollas, *MODERN SPECTROSCOPY*, 4th ed., John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
- [92] D.A. Skoog, F.J. Holler, S.R. Crouch, *Principles of Instrumental Analysis*, 7th ed., Walter de Gruyter GmbH, 2017. <https://doi.org/10.1515/pac-2015-0305>.
- [93] D.L. Pavia, G.M. Lampman, G.S. Kriz, J.R. Vyvyan *INTRODUÇÃO À Espectroscopia*, *Introdução à Espectroscopia*, 4th ed., 2010.
- [94] P. Larkin, *Infrared and Raman Spectroscopy: Principles and spectral interpretation*, 7th ed., Elsevier, 2017.

- [95] A.A. Christy, Y. Ozaki, V.G. Gregoriou, *Modern fourier: Transform Infrared Spectroscopy*, 2001.
- [96] Oswaldo Sala, *Fundamentos da espectroscopia raman e no infravermelho*, 2nd ed., 2008.
- [97] P.R. Griffiths, J.A. De Haseth, *Fourier Transform Infrared Spectrometry*, 2nd ed., A JOHN WILEY & SONS, INC., PUBLICATION, 2007. <https://doi.org/10.1002/047010631X>.
- [98] Adolf Smekal, *Zur Quantentheorie der Dispersion*, 11 (1923) 873–875. <https://doi.org/10.1007/bf01576902>.
- [99] R. Singh, F. Riess, *The 1930 Nobel Prize for Physics: A Close Decision?*, *Source: Notes and Records of the Royal Society of London* 55 (2001) 267–283.
- [100] C. V. Raman;, K. S. Krishnan;, *A new tpe of secondary radiation*, *Nature* 121 (1928) 501–502.
- [101] D.A. (Derek A. Long, *The Raman effect : a unified treatment of the theory of Raman scattering by molecules*, Wiley, 2002.
- [102] F.W. Fifield, D. Kealey, *Principles and Practice of Analytical Chemistry*, 5th ed., 2000.
- [103] Hans-Ulrich Gremlich;, Bing Yan;, *Infrared and Raman Spectroscopy of Biological Materials*, 1st ed., *Practical spectroscopy* 24, 2001.
- [104] J.R. Ferraro, K. Nakamoto, C.W. Brown, *Introductory Raman spectroscopy*, 2nd ed., Academic Press, 2003.
- [105] George Socrates, *Infrared and Raman characteristic group frequencies: tables and charts*, 3rd ed., Wiley, 2001.
- [106] M. Ionashiro, *Princípios Básicos da Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial/Calorimetria Exploratória Diferencial*, Araraquara, São Paulo, 2004.
- [107] M.E. Brown, *Introduction to Thermal Analysis: Techniques and Applications*, Print ©2001 Kluwer Academic Publishers, New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow, 2001.
- [108] Paul Gabbott, *Principles and Applications of Thermal Analysis*, Blackwell Pub, 2008.
- [109] P.J. Haines, *Thermal Methods of Analysis: Principles, applications and problems*, Originally published by Chapman & Hali in 1995 , 1995. <https://doi.org/10.1007/978-94-011-1324-3>.
- [110] G.R. Schleder, A.C.M. Padilha, C.M. Acosta, M. Costa, A. Fazzio, *From DFT to machine learning: Recent approaches to materials science - a review*, *JPhys Materials* 2 (2019). <https://doi.org/10.1088/2515-7639/ab084b>.
- [111] E.J. Barreiro, C.R. Rodrigues, *Modelagem molecular: Uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal*, *Quim Nova* 20 (1997) 300–310.
- [112] J.B. Foresman, J. Frisch, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 3rd ed., Gaussian 09 Revision E.I GaussView Version 5, 2015. www.gaussian.com.
- [113] B.M. Born, R. Oppenheimer, *On the quantum theory of molecules*, *Ann. Phys* 74 (1924) 1–24. www.worldscientific.com.
- [114] B.T. Sutcliffe, R.G. Woolley, *On the Quantum Theory of Molecules*, *Journal of Chemical Physics* (2012) 1–8. <https://doi.org/10.1063/1.4755287>.
- [115] J. Zevallos, A. Toro-Labbé, *A theoretical analysis of the Kohn-Sham and Hartree-Fock orbitals and their use in the determination of electronic properties*, *Journal of the Chilean Chemical Society* 48 (2003) 39–47. <https://doi.org/10.4067/S0717-97072003000400007>.

- [116] P. Hohenberg, W. Kohn, Inhomogeneous Electron Gas, *Physical Review* 136 (1964) B864–B871.
- [117] H. Chermette, Density functional theory A powerful tool for theoretical studies in coordination chemistry, *Coord Chem Rev* 178 (1998) 699–721.
- [118] K. Burke, L.O. Wagner, DFT in a Nutshell, *Int J Quantum Chem* 113 (2013) 96–101. <https://doi.org/10.1002/qua.24259>.
- [119] N. Mardirossian, M. Head-Gordon, Thirty years of density functional theory in computational chemistry: An overview and extensive assessment of 200 density functionals, *Mol Phys* 115 (2017) 2315–2372. <https://doi.org/10.1080/00268976.2017.1333644>.
- [120] C. Adamo, V. Barone, Toward Reliable Density Functional Methods Without Adjustable Parameters: The PBE0 Model, *JOURNAL OF CHEMICAL PHYSICS* v.110, n. 13 (1999) 6158–6170. <https://doi.org/10.1063/1.478522>.
- [121] J.P. Merrick, D. Moran, L. Radom, An evaluation of harmonic vibrational frequency scale factors, *Journal of Physical Chemistry A* 111 (2007) 11683–11700. <https://doi.org/10.1021/jp073974n>.
- [122] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, Quantum mechanical continuum solvation models, *Chem Rev* 105 (2005) 2999–3093. <https://doi.org/10.1021/cr9904009>.
- [123] B.H. Toby, Applied Crystallography EXPGUI, a graphical user interface for GSAS, *J Appl Crystallogr* 34 (2001) 210–213.
- [124] G.W.T.H.B.S.G.E.S.M.A.R.J.R.C.G.S.V.B.G.A.P.H.N.X.L.M.C.A.V.M.J.B.B.G.J.R.G.B.M.H. P.H. Frisch, *Gaussian* 16, (2016).
- [125] S.R. Mortensen, K.P. Kepp, Spin Propensities of Octahedral Complexes From Density Functional Theory, *Journal of Physical Chemistry A* 119 (2015) 4041–4050. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.5b01626>.
- [126] C.S. Silva, R. Custodio, Investigation of the Pseudopotential Stuttgart/Dresden in the G3(MP2,CSSD,rel) Theory for Compounds Containg Transition Elements, *Revista Processos Químicos* v. 9, n. 18 (2015) 66–67. <https://doi.org/10.19142/rpq.v9i18.258>.
- [127] M.R. Lage, G.K. Dedzo, S.R. Stoyanov, W. Huang, S. Gusarov, J.W.D.M. Carneiro, C. Detellier, A. Kovalenko, Computational and experimental investigations of the role of water and alcohols in the desorption of heterocyclic aromatic compounds from kaolinite in toluene, *Journal of Physical Chemistry C* 122 (2018) 10377–10391. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b12655>.
- [128] P. Winget, D.M. Dolney, D.J. Giesen, C.J. Cramer, D.G. Truhlar, Minnesota solvent descriptor database, 1999.
- [129] T. Lu, F. Chen, Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer, *J Comput Chem* 33 (2012) 580–592. <https://doi.org/10.1002/jcc.22885>.
- [130] D. Shoba, S. Periandy, M. Karabacak, S. Ramalingam, Vibrational spectroscopy (FT-IR and FT-Raman) investigation, and hybrid computational (HF and DFT) analysis on the structure of 2,3-naphthalenediol, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 83 (2011) 540–552. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.09.002>.
- [131] R.C. Maurya, B.A. Malik, J.M. Mir, P.K. Vishwakarma, D.K. Rajak, N. Jain, Mixed-ligand cobalt(II) complexes of bioinorganic and medicinal relevance, involving dehydroacetic acid and

- β -diketones: Their synthesis, hyphenated experimental-DFT, thermal and bactericidal facets, *J Mol Struct* 1099 (2015) 266–285. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.06.019>.
- [132] F. Teixeira, VibAnalysis, (2017). <https://github.com/teixeirafilipe/vibAnalysis> (accessed January 14, 2024).
- [133] 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>.
- [134] X.W.W.X.H.L.J.G.Y.Y. Aili Gao, Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in vitro by doramectin and nemadectin, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 62 (2010) 393–399. <https://doi.org/10.1211/jpp.62.03.0016>.
- [135] R. Liu, J. Li, T. Zhang, L. Zou, Y. Chen, K. Wang, Y. Lei, K. Yuan, Y. Li, J. Lan, L. Cheng, N. Xie, R. Xiang, E.C. Nice, C. Huang, Y. Wei, Itraconazole suppresses the growth of glioblastoma through induction of autophagy: Involvement of abnormal cholesterol trafficking, *Autophagy* 10 (2014) 1241–1255. <https://doi.org/10.4161/auto.28912>.
- [136] M.P. Weinstein, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 11th ed., Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
- [137] M. Elshikh, S. Ahmed, S. Funston, P. Dunlop, M. McGaw, R. Marchant, I.M. Banat, Resazurin-based 96-well plate microdilution method for the determination of minimum inhibitory concentration of biosurfactants, *Biotechnol Lett* 38 (2016) 1015–1019. <https://doi.org/10.1007/s10529-016-2079-2>.
- [138] M.A.W.J.A.M.N.D.G.M.E.M.J.F.D.J.H. and D.W.H. Franklin R. Cockerill, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Ninth Edition, 9th ed., Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012. www.clsi.org.
- [139] Peter Atkins and Loretta Jones, Princípios de Química: Questionando a vida moderna e o meio ambiente, 5°, Porto Alegre: Bookman, 2012.
- [140] G. Bellachioma, G. Ciancaleoni, C. Zuccaccia, D. Zuccaccia, A. Macchioni, NMR investigation of non-covalent aggregation of coordination compounds ranging from dimers and ion pairs up to nano-aggregates, *Coord Chem Rev* 252 (2008) 2224–2238. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.12.016>.
- [141] A. Bagaria, V. Jaravine, Y.J. Huang, G.T. Montelione, P. Güntert, Protein structure validation by generalized linear model root-mean-square deviation prediction, *Protein Science* 21 (2012) 229–238. <https://doi.org/10.1002/pro.2007>.
- [142] M.M. Flores-Leonar, R. Moreno-Esparza, V.M. Ugalde-Saldívar, C. Amador-Bedolla, Further insights in DFT calculations of redox potential for iron complexes: The ferrocenium/ferrocene system, *Comput Theor Chem* 1099 (2017) 167–173. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2016.11.023>.
- [143] K. Fukui, Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions, *Science* (1979) 218 (1982) 747–754. <https://doi.org/10.1126/science.218.4574.747>.
- [144] I. Badía-Domínguez, A. Pérez-Guardiola, J.C. Sancho-García, J.T. López Navarrete, V. Hernández Jolín, H. Li, D. Sakamaki, S. Seki, M.C. Ruiz Delgado, Formation of Cyclophane Macrocycles in Carbazole-Based Biradicaloids: Impact of the Dicyanomethylene Substitution Position, *ACS Omega* 4 (2019) 4761–4769. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b03418>.

- [145] Y. Li, X.W. Fan, J. Chen, F.Q. Bai, H.X. Zhang, Theoretical study on the excited state decay properties of iron(II) polypyridine complexes substituted by bromine and chlorine, *RSC Adv* 9 (2019) 31621–31627. <https://doi.org/10.1039/c9ra06366h>.
- [146] V.H. Mariswamy, S. Bindya, R.A. Costa, S.K. Prasad, C. Shivamallu, S.M. Begum, R. Veerapur, A. Syed, S.P. Kollur, 2-Methoxy-5-(6-methoxypyridin-3-yl-imino-methyl)phenol and its transition metal complexes as potent antibacterial agents: Synthesis, characterization, theoretical investigations and biological evaluation, *Results Chem* 3 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2021.100120>.
- [147] R.A. Costa, K.M.T. Oliveira, R. de Cássia Saraiva Nunomura, E.S.A. Junior, M.L.B. Pinheiro, E. V. Costa, A. Barison, Quantum chemical properties investigation and molecular docking analysis with DNA topoisomerase II of β -carboline indole alkaloids from *Simaba guianensis*: a combined experimental and theoretical DFT study, *Struct Chem* 29 (2018) 299–314. <https://doi.org/10.1007/s11224-017-1029-5>.
- [148] A. Robertazzi, A. Magistrato, P. De Hoog, P. Carloni, J. Reedijk, Density functional theory studies on copper phenanthroline complexes, *Inorg Chem* 46 (2007) 5873–5881. <https://doi.org/10.1021/ic0618908>.
- [149] R.G. Parr, R.A. Donnelly, M. Levy, W.E. Palke, Electronegativity: The density functional viewpoint, *J Chem Phys* 68 (1977) 3801–3807. <https://doi.org/10.1063/1.436185>.
- [150] R.G. Parr, R.G. Pearson, Absolute Hardness: Companion Parameter to Absolute Electronegativity, *J. Am. Chem. Soc* 105 (1983) 7512–7516. <https://doi.org/10.1021/ja00364a005>.
- [151] R.G. Parr, Z. Zhou, Absolute Hardness: Unifying Concept for Identifying Shells and Subshells in Nuclei, Atoms, Molecules, and Metallic Clusters, *Acc. Chem. Res.* 26 (1993) 256–258. <https://doi.org/10.1021/ar00029a005>.
- [152] R.N. Patel, Y.P. Singh, Y. Singh, R.J. Butcher, M. Zeller, R.K.B. Singh, O. U-wang, Syntheses, crystal structures, spectral and DFT studies of copper(II) and nickel(II) complexes with N'-(pyridine-2-ylmethylene)acetohydrazide, *J Mol Struct* 1136 (2017) 157–172. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.01.083>.
- [153] S. Kaya, M. V. Putz, Atoms-In-Molecules' Faces of Chemical Hardness by Conceptual Density Functional Theory, *Molecules* 27 (2022). <https://doi.org/10.3390/molecules27248825>.
- [154] F.A. Mohammed, H.I. Abbood, Structural and Electronic Properties of Cis-platin Metal Complex: B3LYP-SDD/DFT Calculations, *International Journal of Advanced Engineering Research and Science* 4 (2017) 82–86. <https://doi.org/10.22161/ijaers.4.7.12>.
- [155] 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>.
- [156] M. Mroueh, C. Daher, E. Hariri, S. Demirdjian, S. Isber, E.S. Choi, B. Mirtamizdoust, H.H. Hammud, Magnetic property, DFT calculation, and biological activity of bis[(μ -2-chloro)chloro(1,10-phenanthroline)copper(II)] complex, *Chem Biol Interact* 231 (2015) 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.02.023>.
- [157] P.-O. Löwdin, *Advances in quantum chemistry*. Volume 11, Academic Press, 1978.
- [158] D.L. Rousseau, R.P. Bauman, S.P.S. Porto, Normal mode determination in crystals, *JOURNAL OF RAMAN SPECTROSCOPY* 10 (1981) 253–290.

- [159] X. Liu, X. Tan, Y. Zhou, Y. Li, Z. Zhang, Cu 0 NPs@CMC: an efficient recoverable nanocatalyst for decarboxylative A3 and A3 couplings under neat condition, *Research on Chemical Intermediates* (2019). <https://doi.org/10.1007/s11164-019-03795-3>.
- [160] J.S. Wong, C.B. Moore, VIBRATIONALLY HIGHLY EXCITED MOLECULES AND INTRAMOLECULAR MODE COUPLING THROUGH HIGH OVERTONE SPECTROSCOPY, in: K.J. LAIDLER (Ed.), *Frontiers of Chemistry*, Pergamon, 1982: pp. 353–358. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-08-026220-8.50032-4>.
- [161] M. Ilczyszyn, D. Godzisz, M.M. Ilczyszyn, Sarcosine-maleic acid (1:1) crystal: Structure, ¹³C NMR and vibrational properties, protonation character, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 59 (2003) 1815–1828. [https://doi.org/10.1016/S1386-1425\(02\)00413-4](https://doi.org/10.1016/S1386-1425(02)00413-4).
- [162] A. Ruby, S. Alfred, C. Raj, Synthesis, Growth, Spectroscopic, Optical and Thermal studies of Glycinium Maleate single crystals, *Pelagia Research Library Advances in Applied Science Research* 3 (2012) 1677–1685. www.pelagiaresearchlibrary.com.
- [163] G. Tamiru, A. Abebe, M. Abebe, M. Liyew, Synthesis, structural investigation and biological application of new mono- and binuclear cobalt (II) mixed-ligand complexes containing 1,10-phenanthroline, acetamide and ethylenediamine, *Ethiopian Journal of Science and Technology* 12 (2019) 69. <https://doi.org/10.4314/ejst.v12i1.4>.
- [164] V. Ananthanarayanan, Raman spectra of single crystals of dicarboxylic acids: Part I. fl-Malonic Acid and fl.-Succinic Acid, *Department of Physics, Indian Institute of Science, Bangalore-12* (1960).
- [165] M.M. Campos-Vallette, R.E. Clavijo, F. Mendizabal, W. Zamudio, R. Baraona, G. Diaz ', VIBRATIONAL SPECTROSCOPY ELSEVIER Infrared spectrum of the his-(1, lo-phenanthroline) Cut I) and Cu(II) perchlorate complexes, 1996.
- [166] H. Chiniforoshan, Z.S. Radani, L. Tabrizi, H. Tavakol, M.R. Sabzalian, G. Mohammadnezhad, H. Görls, W. Plass, Pyrazinamide drug interacting with Co(III) and Zn(II) metal ions based on 2,2'-bipyridine and 1,10-phenanthroline ligands: Synthesis, studies and crystal structure, DFT calculations and antibacterial assays, *J Mol Struct* 1081 (2015) 237–243. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.10.027>.
- [167] G. Pizzi, S. Milana, A.C. Ferrari, N. Marzari, M. Gibertini, Shear and Breathing Modes of Layered Materials, *ACS Nano* 15 (2021) 12509–12534. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c10672>.
- [168] X. Zhang, W.P. Han, J.B. Wu, S. Milana, Y. Lu, Q.Q. Li, A.C. Ferrari, P.H. Tan, Raman spectroscopy of shear and layer breathing modes in multilayer MoS₂, *Phys Rev B Condens Matter Mater Phys* 87 (2013). <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.87.115413>.
- [169] T.S. Baldez, C.M.R. Remédios, A.S. de Menezes, A.O. dos Santos, F.F. de Sousa, New structural phases of [bis(L-alaninato) diaqua] nickel(II) dihydrate crystal, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 214 (2019) 294–301. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.02.043>.
- [170] G.D. Saraiva, J.A. Lima, F.F. De Sousa, P.T.C. Freire, J.M. Filho, A.G.S. Filho, Temperature dependent Raman scattering study of l-ascorbic acid, *Vib Spectrosc* 55 (2011) 101–106. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2010.09.006>.
- [171] P. Droz, E. Kordon, Isotopic studies of the metal-ligand vibrations in histamine complexes with Copper(II), (2000). www.elsevier.nl/locate/saa.

- [172] L. V. Stepankova, M.Y. Skripkin, L. V. Chernykh, G.L. Starova, L. Hajba, J. Mink, M. Sandström, Vibrational spectroscopic and force field studies of copper(II) chloride and bromide compounds, and crystal structure of KCuBr₃, *Journal of Raman Spectroscopy* 39 (2008) 16–31. <https://doi.org/10.1002/jrs.1778>.
- [173] A.L. Jenkins, R.A. Larsen, T.B. Williams, Characterization of amino acids using Raman spectroscopy, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 61 (2005) 1585–1594. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2004.11.055>.
- [174] S. Chandrasekar, V. Balachandran, H.S. Evans, A. Latha, Synthesis, crystal structures HOMO-LUMO analysis and DFT calculation of new complexes of p-substituted dibenzyltin chlorides and 1,10-phenanthroline, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 143 (2015) 136–146. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.01.112>.
- [175] M. Fleck, V. V. Ghazaryan, L.S. Bezhanova, A.K. Atanesyan, A.M. Petrosyan, New crystals of L-histidine maleates, *J Mol Struct* 1035 (2013) 407–415. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.11.067>.
- [176] R. Society of Chemistry, Periodic Table, 1998.
- [177] J.S. Chickos, W.E. Acree, Enthalpies of vaporization of organic and organometallic compounds, 1880-2002, *J Phys Chem Ref Data* 32 (2003) 519–878. <https://doi.org/10.1063/1.1529214>.
- [178] Y. Nagata, K. Usui, M. Bonn, Molecular Mechanism of Water Evaporation, *Phys Rev Lett* 115 (2015). <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.115.236102>.
- [179] A. Diamond, C.T. Lye, D. Prasad, D. Abbott, One size does not fit all: Assuming the same normal body temperature for everyone is not justified, *PLoS One* 16 (2021). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245257>.
- [180] S. Maris, M. Romanowski, A.S. Mangrich, Síntese e caracterização de novos compostos de coordenação de cobre (II) com ligantes não-simétricos n, o-doadores: contribuições para o sítio ativo da galactose oxidase, *Quim Nova* 24 (2001) 592–598.
- [181] G.L. Miessler, P.J. Fischer, D.A. Tarr, D.A.T. Miessler, • Fischer, • Tarr, *Química inorgânica*, 5°, Pearson Education do Brasil, São Paulo, 2014.
- [182] M.A. FARRUKH, *Advanced Aspects of Spectroscopy*, InTech, 2012. <https://doi.org/10.5772/2757>.
- [183] J.L. Barilone, J. Tůma, S. Brochard, K. Babková, M. Krupička, Design of Bis(1,10-phenanthroline) Copper(I)-Based Mechanochromic Indicators, *ACS Omega* 7 (2022) 6510–6517. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c05279>.
- [184] I. Papazoglou, P.J. Cox, A.G. Papadopoulos, M.P. Sigalas, P. Aslanidis, Copper(i) complexes of 1,10-phenanthroline and heterocyclic thioamides: An experimental and theoretical (DFT) investigation of the photophysical characteristics, *Dalton Transactions* 42 (2013) 2755–2764. <https://doi.org/10.1039/c2dt32167j>.
- [185] A. Wojciechowska, J. Janczak, W. Zierkiewicz, P. Rytlewski, T. Rojek, M. Duczmal, Copper(II) complex with L-arginine – Crystal structure, DFT calculations, spectroscopic, thermal and magnetic properties, *Mater Chem Phys* 228 (2019) 272–284. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2019.02.037>.
- [186] C. Ng, L. Wesemann, E. Panchenko, J. Song, T.J. Davis, A. Roberts, D.E. Gómez, Plasmonic Near-Complete Optical Absorption and Its Applications, *Adv Opt Mater* 7 (2019). <https://doi.org/10.1002/adom.201801660>.

- [187] M.S. Zakerhamidi, M. Keshavarz, H. Tajalli, A. Ghanadzadeh, S. Ahmadi, M. Moghadam, S.H. Hosseini, V. Hooshangi, Isotropic and anisotropic environment effects on the UV/vis absorption spectra of three disperse azo dyes, *J Mol Liq* 154 (2010) 94–101. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2010.04.010>.
- [188] J.J. Martínez Medina, C.A. Torres, W.S. Alegre, C.A. Franca, L.L. López Tévez, E.G. Ferrer, N.B. Okulik, P.A.M. Williams, DFT vibrational assignments, in vitro antifungal activity, genotoxic and acute toxicity determinations of the $[\text{Zn}(\text{phen})_2(\text{cnge})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ complex, *J Mol Struct* 1100 (2015) 366–375. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.07.061>.
- [189] C.T. Pich, P.R. Dos Santos, T.V.O. Fortunato, M. Chiarello, I.M. De Oliveira, B.Q. Soares, N.E. Ghermani, M. Machado, M. Roesch-Ely, F. Dumas, H. Terenzi, J.A.P. Henriques, S. Moura, Mixed ternary mononuclear copper(II) complexes based on valproic acid with 1,10-phenanthroline and 2,2'-bipyridine ligands: DNA interaction and cytotoxicity in V79 cells, *J Braz Chem Soc* 30 (2019) 597–613. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20180229>.
- [190] L.A.B., D.V.D.A., M.A.J., T.L.A., F.M.E. and M.T. Peres, Standardization of MTT-Assay in a cold preservation model as a tool for assessment of kidney cell viability, *J Bras Nefrol* 30 (2008) 48–53.
- [191] L.G. Naso, J.J. Martínez Medina, F. D'Alessandro, M. Rey, A. Rizzi, O.E. Piro, G.A. Echeverría, E.G. Ferrer, P.A.M. Williams, Ternary copper(II) complex of 5-hydroxytryptophan and 1,10-phenanthroline with several pharmacological properties and an adequate safety profile, *J Inorg Biochem* 204 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110933>.
- [192] J.A.O. Rodrigues, A.U. Torres, N.A.B. de Sousa, T.J.D. de Sousa, J.G.O. Neto, A.S. Reis, M.R. Lage, A.O. dos Santos, C.C. dos Santos, A.S. de Menezes, F.F. de Sousa, Synthesis, characterization, DFT study, and antibacterial activity of a coordination complex of Cu(II) with 1,10-phenanthroline and L-methionine ligands, *J Mol Struct* 1293 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136197>.
- [193] J.J. Martínez Medina, M.S. Islas, L.L. López Tévez, E.G. Ferrer, N.B. Okulik, P.A.M. Williams, Copper(II) complexes with cyanoguanidine and o-phenanthroline: Theoretical studies, in vitro antimicrobial activity and alkaline phosphatase inhibitory effect, *J Mol Struct* 1058 (2014) 298–307. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2013.11.014>.
- [194] M.H. Sharaf, G.M. El-Sherbiny, S.A. Moghannem, M. Abdelmonem, I.A. Elsehemy, A.M. Metwaly, M.H. Kalaba, New combination approaches to combat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Sci Rep* 11 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82550-4>.

APÊNDICE 1

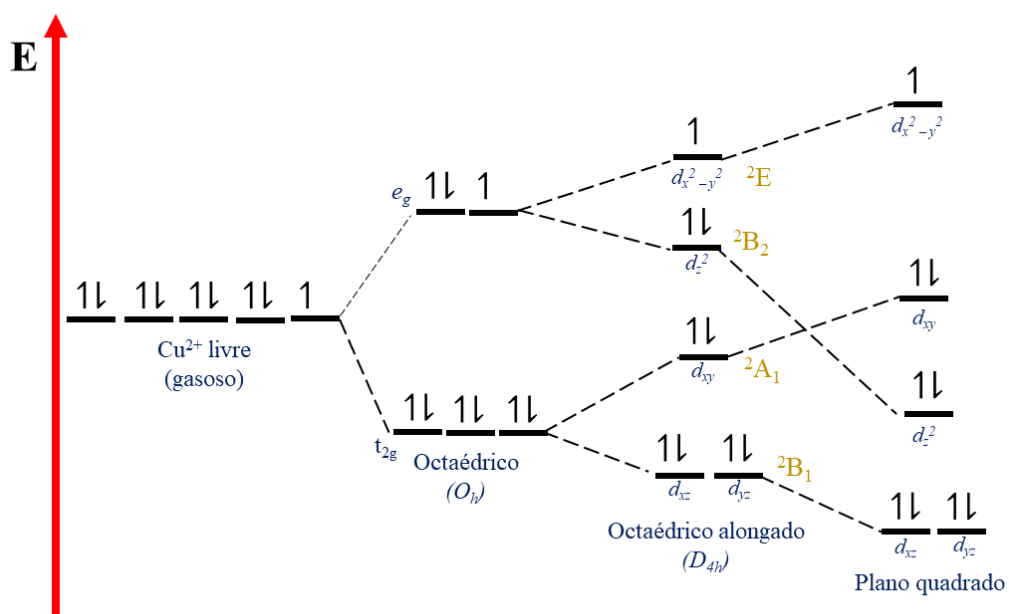


Figura A43 - Diagrama do desdobramento dos níveis de energia dos orbitais d para o íon Cu^{2+} .
 Fonte: Adaptado da referência [182].

APÊNDICE 2

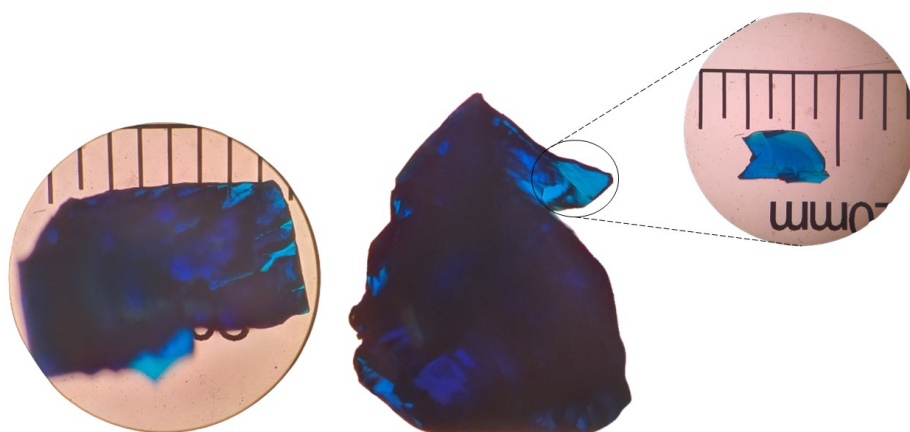


Figura A44 - Recristalização do cristal $[Cu_2(Phen)_2(Mal)_2] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$ utilizando solvente H_2O .

APÊNDICE 3

Tabela 8 - Dados teóricos dos comprimentos, ângulos e RMSD das ligações do complexo $[Cu_2(Phen)_2(Mal)_2]$ com multiplicidade de spin 1 e 3 calculados com o funcional PBE1PBE em comparação com os dados experimentais.

Comprimento das Ligações (Å)																	
Experimental		Solvente				Vácuo				Metanol				Água			
Átomos	d _{Exp}	d _{Calc1}	d _{Calc3}	RMSD ₁	RMSD ₃	d _{Calc1}	d _{Calc3}	RMSD ₁	RMSD ₃	d _{Calc1}	d _{Calc3}	RMSD ₁	RMSD ₃	d _{Calc1}	d _{Calc3}	RMSD ₁	RMSD ₃
Cu1 – O3	1,971	1,997	1,971	0,013	0,000	1,971	1,949	0,000	0,011	1,953	1,970	0,009	0,000	1,954	1,971	0,009	0,000
Cu1 – O4	2,302	2,304	2,292	0,001	0,005	2,309	2,304	0,004	0,001	2,249	2,291	0,026	0,005	2,251	2,293	0,025	0,004
Cu1 – O5	1,932	1,935	1,941	0,001	0,005	1,916	1,917	0,008	0,007	1,982	1,941	0,025	0,004	1,984	1,942	0,026	0,005
Cu1 – N11	2,006	2,016	2,035	1,549	1,539	2,030	2,048	1,542	1,533	2,082	2,035	0,038	0,015	2,082	2,035	0,038	0,014
Cu1 – N12	2,014	2,064	2,027	0,478	0,497	2,068	2,032	0,476	0,494	1,986	2,027	0,014	0,007	1,986	2,027	0,014	0,007
Cu2 – O3	2,302	2,304	2,292	0,001	0,005	2,309	2,304	0,004	0,001	2,249	2,291	0,026	0,005	2,251	2,293	0,025	0,004
Cu2 – O4	1,971	1,999	1,971	0,013	0,000	1,970	1,949	0,000	0,011	1,953	1,970	0,009	0,000	1,954	1,971	0,009	0,000
Cu2 – O6	1,932	1,935	1,941	0,001	0,005	1,916	1,918	0,008	0,007	1,982	1,941	0,025	0,004	1,984	1,942	0,026	0,005
Cu2 – N13	2,006	2,016	2,035	1,807	1,797	2,030	2,048	1,799	1,791	2,083	2,035	0,038	0,015	2,082	2,035	0,038	0,014
Cu2 – N14	2,014	2,064	2,027	2,152	2,170	2,068	2,032	2,149	2,168	1,986	2,027	0,014	0,007	1,986	2,027	0,014	0,007

Ângulos de ligação (°)																	
Experimental		Solvente				Vácuo				Metanol				Água			
Átomos	φ _{Exp}	φ _{Calc1}	φ _{Calc3}	RMSD ₁	RMSD ₃	φ _{Calc1}	φ _{Calc3}	RMSD ₁	RMSD ₃	φ _{Calc1}	φ _{Calc3}	RMSD ₁	RMSD ₃	φ _{Calc1}	φ _{Calc3}	RMSD ₁	RMSD ₃
N11 – Cu1 – N12	81,600	81,060	81,187	0,021	0,013	80,505	80,681	0,024	0,018	81,434	81,171	0,035	0,013	81,475	81,203	0,034	0,013
N11 – Cu1 – O3	94,600	94,539	93,620	0,013	0,013	93,696	92,905	0,012	0,025	94,759	93,604	0,034	0,014	94,823	93,629	0,034	0,013
N11 – Cu1 – O4	97,590	95,081	94,371	0,029	0,038	89,315	88,185	0,097	0,110	96,306	94,290	0,039	0,039	96,634	94,422	0,037	0,037
N11 – Cu1 – O5	168,700	170,584	168,288	0,017	0,016	171,130	170,076	0,023	0,022	158,580	168,292	0,092	0,016	158,457	168,295	0,093	0,016
O3 – Cu1 – O4	77,320	78,333	78,146	0,020	0,010	80,932	79,717	0,048	0,029	77,128	78,167	0,026	0,010	77,099	78,119	0,025	0,009
O3 – Cu1 – O5	91,500	91,279	92,337	0,011	0,012	95,380	95,309	0,030	0,038	91,512	92,385	0,022	0,012	91,400	92,289	0,023	0,012
O3 – Cu1 – N12	172,770	168,629	171,981	0,045	0,009	171,785	172,719	0,026	0,010	175,868	171,954	0,031	0,009	175,927	172,014	0,031	0,008
O4 – Cu1 – O5	93,030	93,341	96,717	0,005	0,044	95,571	98,745	0,030	0,066	105,059	96,780	0,142	0,044	104,861	96,675	0,141	0,044
O4 – Cu1 – N12	109,200	112,380	108,213	0,049	0,013	104,666	103,367	0,048	0,065	101,607	108,194	0,104	0,013	101,556	108,222	0,105	0,012
O5 – Cu1 – N12	91,300	91,843	91,747	0,026	0,011	91,079	91,759	0,023	0,011	92,616	91,732	0,029	0,011	92,664	91,771	0,031	0,012
Cu1 – O3 – Cu2	102,680	101,667	101,854	0,013	0,012	99,068	100,283	0,041	0,032	102,872	101,833	0,025	0,013	102,901	101,881	0,025	0,011
Cu1 – O3 – C27	122,300	123,873	124,826	0,019	0,019	127,193	128,134	0,038	0,042	123,860	124,917	0,012	0,019	123,705	124,769	0,011	0,019
Cu1 – O5 – C30	124,900	122,508	124,012	0,017	0,008	127,279	128,503	0,020	0,028	123,200	124,089	0,022	0,007	123,048	123,949	0,023	0,008
Cu1 – N12 – C24	128,900	128,842	128,007	0,022	0,008	127,767	127,086	0,022	0,014	126,618	127,985	0,026	0,008	126,658	128,027	0,027	0,008
Cu1 – N12 – C25	112,700	111,883	112,810	0,021	0,006	112,148	113,068	0,022	0,009	113,718	112,827	0,012	0,006	113,684	112,796	0,013	0,006
Cu1 – N11 – C26	113,000	113,134	112,492	0,005	0,012	113,052	112,371	0,011	0,018	110,689	112,497	0,032	0,012	110,672	112,489	0,032	0,012
Cu1 – N11 – C15	128,500	127,514	128,417	0,009	0,012	127,163	127,897	0,013	0,017	130,176	128,411	0,040	0,012	130,203	128,423	0,039	0,012
Cu1 – O4 – Cu2	102,680	101,667	101,854	0,013	0,012	99,068	100,283	0,041	0,032	102,872	101,833	0,025	0,013	102,901	101,881	0,025	0,011
Cu1 – O4 – C31	120,700	129,887	129,043	0,073	0,064	122,411	122,820	0,016	0,019	132,241	128,952	0,085	0,064	132,288	129,083	0,085	0,065
N13 – Cu2 – N14	81,600	81,060	81,187	0,021	0,013	80,505	80,681	0,024	0,018	81,434	81,171	0,035	0,013	81,475	81,203	0,034	0,013
N13 – Cu2 – O3	97,590	95,081	94,371	0,029	0,038	89,315	88,185	0,097	0,110	96,306	94,290	0,039	0,039	96,634	94,422	0,037	0,037
N13 – Cu2 – O4	94,600	94,539	93,620	0,013	0,013	93,696	92,905	0,012	0,025	94,759	93,604	0,034	0,014	94,823	93,629	0,034	0,013

<i>N13 – Cu2 – O6</i>	168,700	170,584	168,288	0,017	0,016	171,130	170,076	0,023	0,022	158,580	168,292	0,092	0,016	158,457	168,295	0,093	0,016
<i>O3 – Cu2 – O4</i>	77,320	78,333	78,146	0,020	0,010	80,932	79,717	0,048	0,030	77,128	78,167	0,026	0,010	77,099	78,119	0,025	0,009
<i>O3 – Cu2 – O6</i>	93,030	93,341	96,717	0,005	0,044	95,571	98,745	0,030	0,066	105,059	96,780	0,142	0,044	104,861	96,675	0,141	0,044
<i>O3 – Cu2 – N14</i>	109,200	112,380	108,213	0,049	0,013	104,666	103,367	0,048	0,065	101,607	108,194	0,104	0,013	101,556	108,222	0,105	0,012
<i>O4 – Cu2 – O6</i>	91,500	91,279	92,337	0,011	0,012	94,380	95,309	0,030	0,039	91,512	92,385	0,022	0,012	91,400	92,289	0,023	0,011
<i>O4 – Cu2 – N14</i>	172,770	168,629	171,981	0,045	0,009	171,785	172,719	0,026	0,010	175,868	171,954	0,031	0,009	175,927	172,014	0,031	0,008
<i>O6 – Cu2 – N14</i>	91,300	91,843	91,747	0,026	0,011	91,079	90,759	0,023	0,011	92,616	91,732	0,029	0,011	92,664	91,771	0,031	0,012
<i>Cu2 – O3 – C27</i>	120,700	129,887	129,043	0,073	0,064	122,411	122,820	0,016	0,019	132,241	128,952	0,085	0,064	132,288	129,083	0,085	0,065
<i>Cu2 – O4 – C31</i>	122,300	123,873	124,826	0,019	0,019	127,193	128,134	0,038	0,042	123,860	124,917	0,012	0,019	123,705	124,769	0,011	0,019
<i>Cu2 – O6 – C34</i>	124,900	122,508	124,012	0,017	0,008	127,279	128,503	0,020	0,028	123,200	124,089	0,022	0,007	123,048	123,949	0,023	0,008
<i>Cu2 – N14 – C44</i>	128,900	128,842	128,007	0,022	0,008	127,767	127,086	0,022	0,014	126,618	127,985	0,027	0,008	126,658	128,027	0,027	0,008
<i>Cu2 – N14 – C45</i>	112,700	111,883	112,810	0,021	0,006	112,148	113,068	0,022	0,009	113,718	112,827	0,012	0,006	113,684	112,796	0,013	0,006
<i>Cu2 – N13 – C46</i>	113,000	113,134	112,492	0,005	0,012	113,052	112,371	0,011	0,018	110,689	112,497	0,032	0,012	110,672	112,489	0,032	0,012
<i>Cu2 – N13 – C35</i>	128,500	127,514	128,417	0,010	0,012	127,163	127,897	0,013	0,017	130,176	128,411	0,040	0,012	130,203	128,423	0,039	0,012

1* Multiplicidade de spin no estado singleto, 3* Multiplicidade de spin no estado tripleto e RMSD (Root-mean-square deviation).

APÊNDICE 4

Tabela A9 - Experimental ($\omega_{Exp.}$), números de onda calculados ($\omega^*_{Calc.}$) e atribuição de modos de vibração IR para o complexo estudado em diferentes condições: vácuo, água, metanol e mistura (água e metanol).

ω_{Exp}	ω^*_{Calc} Vácuo	ω^*_{Calc} Água	ω^*_{Calc} Metanol	ω^*_{Calc} Mistura	Atribuições Vácuo	Atribuições Água	Atribuições Metanol	Atribuições Mistura
-	3114	3109	3109	3109	$\nu(C16H48)(21)+\nu(C36H63)(21)+\nu(C35H64)(19)+\nu(C15H47)(19)$	$\nu(C35H64)(23)+\nu(C15H47)(22)+\nu(C16H48)(16)+\nu(C36H63)(15)$	$\nu(C35H64)(22)+\nu(C15H47)(22)+\nu(C16H48)(16)+\nu(C36H63)(15)$	$\nu(C35H64)(22)+\nu(C15H47)(22)+\nu(C16H48)(16)+\nu(C36H63)(15)$ Fen
-	3100	-	-	-	$\nu(C43H58)(23)+\nu(C23H53)(23)+\nu(C44H57)+\nu(C24H54)+\nu(C22H52)+\nu(C42H59)$	-	-	-
-	3080	3089	3089	3089	$\nu(C19H50)(28)+\nu(C39H61)(28)+\nu(C40H60)+\nu(C20H51)$	$\nu(C20H51)(20)+\nu(C40H60)(20)+\nu(C19H50)(19)+\nu(C39H61)(18)$	$\nu(C20H51)(18)+\nu(C40H60)(18)+\nu(C39H61)(18)+\nu(C19H50)(18)$	$\nu(C20H51)(20)+\nu(C40H60)(20)+\nu(C19H50)(19)+\nu(C39H61)(19)$ Fen
-	3070	3089	3089	3082	$\nu(C17H49)(31)+\nu(C37H62)(30)+\nu(C16H48)+\nu(C36H63)$	$\nu(C17H49)(17)+\nu(C37H62)(17)+\nu(C16H48)+\nu(C36H63)$	$\nu(C17H49)(16)+\nu(C37H62)(16)+\nu(C16H48)+\nu(C36H63)$	$\nu(C17H49)(17)+\nu(C37H62)(17)+\nu(C16H48)+\nu(C36H63)$ Fen
3064	3058	3059	3059	3059	$\nu(C32H66)(21)+\nu(C28H55)(21)+\nu(C29H56)(21)+\nu(C33H65)(21)$	$\nu(C32H66)(22)+\nu(C28H55)(22)+\nu(C29H56)(20)+\nu(C33H65)(19)$	$\nu(C32H66)(22)+\nu(C28H55)(22)+\nu(C29H56)(20)+\nu(C33H65)(19)$	$\nu(C32H66)(22)+\nu(C28H55)(22)+\nu(C29H56)(19)+\nu(C33H65)(19)$ Male
-	-	3040	3040	3040	-	$\nu(C29H56)(24)+\nu(C33H65)(24)+\nu(C32H66)(20)+\nu(C28H55)(20)$	$\nu(C29H56)(23)+\nu(C33H65)(23)+\nu(C32H66)(19)+\nu(C28H55)(19)$	$\nu(C29H56)(24)+\nu(C33H65)(24)+\nu(C32H66)(20)+\nu(C28H55)(20)$ Male
1647	1669	1646	1646	1646	$\nu(O8C27)(15)+\nu(O9C31)(15)+\nu(O7C30)(13)+\nu(O10C34)(13)+\nu(C28C29)+\nu(C32C33)$	$\nu(C32C33)(16)+\nu(C28C29)(15)+\nu(O8C27)(9)+\nu(O9C31)(9)+\nu(O7C30)+\nu(O10C34)$	$\nu(C28C29)(16)+\nu(C32C33)(16)+\nu(O8C27)(9)+\nu(O9C31)(9)+\nu(O10C34)+\nu(O7C30)$	$\nu(C32C33)(15)+\nu(C28C29)(15)+\nu(O8C27)(9)+\nu(O9C31)(9)+\nu(O10C34)+\nu(O7C30)$ Male
1604	1650	1602	1604	1603	$\nu(O10C34)(20)+\nu(O7C30)(20)+\nu(O9C31)(17)+\nu(O8C27)(17)$	$\nu(O9C31)(18)+\nu(O8C27)(18)+\nu(O7C30)+\nu(O10C34)$	$\nu(O9C31)(16)+\nu(O8C27)(16)+\nu(O10C34)+\nu(O7C30)$	$\nu(O9C31)(17)+\nu(O8C27)(17)+\nu(O10C34)+\nu(O7C30)$ Male
1573	1619	1592	1593	1592	$\nu(C28C29)(14)+\nu(C32C33)(14)+\nu_a(O9C31O4)+\nu_a(O8C27O3)+\nu_a(O10C34O6)+\nu_a(O7C30O5)$	$\nu_a(O10C34O6)(23)+\nu_a(O7C30O5)(23)+\nu(O9C31)+\nu(O8C27)+\nu(C32C33)+\nu(C28C29)$	$\nu_a(O10C34O6)(21)+\nu_a(O7C30O5)(21)+\nu(C28C29)+\nu(C32C33)+\nu(O9C31)+\nu(O8C27)$	$\nu_a(O10C34O6)(21)+\nu_a(O7C30O5)(21)+\nu(C32C33)+\nu(C28C29)+\nu(O8C27)+\nu(O9C31)$ Male

1547	1589	-	-	-	$\nu(\text{C42C43})+\nu(\text{C22C23})+\nu(\text{N12C24})+\nu(\text{N14C44})+\nu(\text{C16C17})+\nu(\text{C36C37})$ Fen	-	-	-
1518	1518	1516	1517	1516	$\nu(\text{C43C44})+\nu(\text{C23C24})+\nu(\text{C39C40})+\nu(\text{C15C16})+\nu(\text{C35C36})+\nu(\text{C19C20})+\nu(\text{N12C25})$ Fen	$\nu(\text{C15C16})+\nu(\text{C35C36})+\nu(\text{C23C24})+\nu(\text{C19C20})+\nu(\text{N11C26})+\nu(\text{N12C25})$	$\nu(\text{C15C16})+\nu(\text{C35C36})+\nu(\text{C23C24})+\nu(\text{C19C20})+\nu(\text{C39C40})+\nu(\text{N13C46})$	$\nu(\text{C15C16})+\nu(\text{C35C36})+\nu(\text{C23C24})+\nu(\text{C19C20})+\nu(\text{N12C25})+\nu(\text{C39C40})+\nu(\text{C43C44})$ Fen
1492	1483	1481	1481	1481	$\nu(\text{C38C39})+\nu(\text{C18C19})+\nu(\text{C40C41})+\nu(\text{C20C21})$ Fen	$\nu(\text{C20C21})+\nu(\text{C18C19})+\nu(\text{C38C39})+\nu(\text{C40C41})$	$\nu(\text{C38C39})+\nu(\text{C18C19})+\nu(\text{C40C41})+\nu(\text{C20C21})$	$\nu(\text{C38C39})+\nu(\text{C18C19})+\nu(\text{C20C21})+\nu(\text{C40C41})$ Fen
1429	1411	1409	1409	1409	$\nu(\text{N14C45})+\nu(\text{N12C25})+\nu(\text{N11C26})+\nu(\text{N13C46})$ Fen	$\nu(\text{N13C46})+\nu(\text{N14C45})$	$\nu(\text{N13C46})+\nu(\text{N12C25})+\nu(\text{N14C45})$	$\nu(\text{N13C46})+\nu(\text{N14C45})+\nu(\text{N12C25})+\nu(\text{N11C26})$ Fen
1400	1358	1370	1369	1369	$\nu_s(\text{O5C30O7})(12)+\nu_s(\text{O6C34O10})(11)+\delta(\text{H55C28C29H56})+\delta(\text{H66C32C33H65})$ Male	$\nu_s(\text{O6C34O10})(19)+\nu_s(\text{O5C30O7})(18)+\delta(\text{H65C33C32H66})+\delta(\text{H56C29C28H55})$	$\nu_s(\text{O6C34O10})(16)+\nu_s(\text{O5C30O7})(14)+\delta(\text{H65C33C32H66})+\delta(\text{H56C29C28H55})$	$\nu_s(\text{O6C34O10})(16)+\nu_s(\text{O5C30O7})(15)+\delta(\text{H65C33C32H66})+\delta(\text{H56C29C28H55})$ Male
1359	1346	1346	1346	1346	$\nu(\text{O4C31})+\nu(\text{O3C27})+\nu(\text{O6C34})+\nu(\text{O5C30})$ Male	$\nu(\text{O3C27})(10)+\nu(\text{O4C31})(9)+\nu(\text{O6C34})+\nu(\text{O5C30})$	$\nu(\text{O3C27})(10)+\nu(\text{O4C31})(10)+\nu(\text{O6C34})+\nu(\text{O5C30})$	$\nu(\text{O4C31})(10)+\nu(\text{O3C27})(9)+\nu(\text{O5C30})+\nu(\text{O6C34})$ Male
1313	1311	1311	1311	1311	$\delta(\text{Fen})_A+\delta(\text{Fen})_B$	$\delta(\text{Fen})_A+\delta(\text{Fen})_B$	$\delta(\text{Fen})_A+\delta(\text{Fen})_B$	$\delta(\text{Fen})_A+\delta(\text{Fen})_B$
1286	1267	1279	1278	1278	$\nu_s(\text{O4C31O9})(13)+\nu_s(\text{O3C27O8})(13)+\nu_s(\text{O6C34O10})(12)+\nu_s(\text{O5C30O7})(12)$ Male	$\nu_s(\text{O3C27O8})(13)+\nu_s(\text{O4C31O9})(13)+\nu_s(\text{O6C34O10})(12)+\nu_s(\text{O5C30O7})(12)$	$\nu_s(\text{O3C27O8})(13)+\nu_s(\text{O4C31O9})(13)+\nu_s(\text{O6C34O10})(12)+\nu_s(\text{O5C30O7})(12)$	$\nu_s(\text{O3C27O8})(13)+\nu_s(\text{O4C31O9})(13)+\nu_s(\text{O6C34O10})(12)+\nu_s(\text{O5C30O7})(12)$ Male
1226	-	-	-	-	-	-	-	-
1211	1204	1205	1205	1205	$\delta(\text{Fen})_A+\delta(\text{Fen})_B$	$\delta(\text{Fen})_A+\delta(\text{Fen})_B$	$\delta(\text{Fen})_A+\delta(\text{Fen})_B$	$\delta(\text{Fen})_A+\delta(\text{Fen})_B$
1200	1193	1190	1190	1190	$\delta(\text{Fen})_A+\delta(\text{Fen})_B$	$\delta(\text{Fen})_A+\delta(\text{Fen})_B$	$\delta(\text{Fen})_A+\delta(\text{Fen})_B$	$\delta(\text{Fen})_A+\delta(\text{Fen})_B$
1169	1157	1157	1158	1157	$\delta(\text{C30C29H56})+\nu(\text{O3C27})+\delta(\text{C27C28H55})+\nu(\text{O4C31})+\delta(\text{C32C33H65})+\nu(\text{O6C34})+\nu(\text{O5C30})+\delta(\text{C31C32H66})$ Male	$\nu(\text{O3C27})+\nu(\text{O4C31})+\delta(\text{C31C32H66})+\nu(\text{O6C34})+\delta(\text{C32C33H65})+\nu(\text{O5C30})+\delta(\text{C27C28H55})+\delta(\text{C30C29H56})$	$\nu(\text{O3C27})+\nu(\text{O4C31})+\delta(\text{C31C32H66})+\nu(\text{O6C34})+\delta(\text{C32C33H65})+\nu(\text{O5C30})+\delta(\text{C27C28H55})+\delta(\text{C30C29H56})$	$\nu(\text{O3C27})+\nu(\text{O4C31})+\delta(\text{C31C32H66})+\nu(\text{O6C34})+\delta(\text{C32C33H65})+\nu(\text{O5C30})+\delta(\text{C27C28H55})+\delta(\text{C30C29H56})$ Male
1142	1122	1120	1120	1120	$\delta(\text{C16C17H49})+\delta(\text{C36C37H62})+\delta(\text{C37C36H63})+\delta(\text{C43C42H59})+\delta(\text{C23C22H52})$ Fen	$\delta(\text{C16C17H49})+\delta(\text{C36C37H62})+\delta(\text{C22C23H53})+\delta(\text{C42C43H58})$	$\delta(\text{C16C17H49})+\delta(\text{C36C37H62})+\delta(\text{C22C23H53})+\delta(\text{C42C43H58})$	$\delta(\text{C16C17H49})+\delta(\text{C36C37H62})+\delta(\text{C22C23H53})+\delta(\text{C42C43H58})$

1106	1089	1087	1087	1087	$\delta(\text{C16C17C18})+\delta(\text{C15N11C26})+\delta(\text{C25N12C24})+\delta(\text{C35N13C46})+\delta(\text{C44N14C45})$ Fen	$\delta(\text{C15N11C26})+\delta(\text{C35N13C46})+\delta(\text{C44N14C45})$ N12C25)	$\delta(\text{C15N11C26})+\delta(\text{C35N13C46})+\delta(\text{C44N14C45})+\delta(\text{C16C17C18})+\delta(\text{C24N12C25})$ 5)	$\delta(\text{C15N11C26})+\delta(\text{C35N13C46})+\delta(\text{C44N14C45})+\delta(\text{C16C17C18})+\delta(\text{C24N12C25})$ Fen
1050	1040	1040	1040	1040	$\delta(\text{Fen})_A+\delta(\text{Fen})_B$	$\delta(\text{Fen})_A+\delta(\text{Fen})_B$	$\delta(\text{Fen})_A+\delta(\text{Fen})_B$	$\delta(\text{Fen})_A+\delta(\text{Fen})_B$
1035	-	-	-	-	-	-	-	-
982	968	971	971	971	$\delta(\text{H55C28C29H56})+\delta(\text{H66C32C33H65})$ Male	$\delta(\text{H56C29C28H55})+\delta(\text{H65C33C32H66})$	$\delta(\text{H56C29C28H55})+\delta(\text{H65C33C32H66})$	$\delta(\text{H56C29C28H55})+\delta(\text{H65C33C32H66})$ Male
-	945	945	945	945	$\gamma(\text{O6C34O10})+\gamma(\text{O3C27O8})+\gamma(\text{O4C31O9})+\gamma(\text{O5C30O7})$ Male	$\gamma(\text{O5C30O7})+\gamma(\text{O3C27O8})+\gamma(\text{O6C34O10})+\gamma(\text{O4C31O9})$	$\gamma(\text{O5C30O7})+\gamma(\text{O3C27O8})+\gamma(\text{O6C34O10})+\gamma(\text{O4C31O9})$	$\gamma(\text{O5C30O7})+\gamma(\text{O3C27O8})+\gamma(\text{O6C34O10})+\gamma(\text{O4C31O9})$ Male
904	885	881	881	881	$\gamma(\text{O3C27O8})(13)+\gamma(\text{O4C31O9})(13)+\gamma(\text{O6C34O10})(12)+\gamma(\text{O7C30O5})(12)$ Male	$\gamma(\text{O3C27O8})(14)+\gamma(\text{O4C31O9})(13)+\gamma(\text{O5C30O7})(13)+\gamma(\text{O6C34O10})(9)$	$\gamma(\text{O3C27O8})(14)+\gamma(\text{O4C31O9})(13)+\gamma(\text{O5C30O7})(13)+\gamma(\text{O6C34O10})(9)$	$\gamma(\text{O3C27O8})(14)+\gamma(\text{O4C31O9})(13)+\gamma(\text{O5C30O7})(13)+\gamma(\text{O6C34O10})(9)$ Male
874	853	853	853	853	$\gamma(\text{N14C44C43})+\gamma(\text{N12C24C23})+\gamma(\text{N13C35C36})+\gamma(\text{N11C15C16})$ Male	$\gamma(\text{N12C24C23})+\gamma(\text{N11C15C16})+\gamma(\text{N13C35C36})+\gamma(\text{N14C44C43})$	$\gamma(\text{N12C24C23})+\gamma(\text{N11C15C16})+\gamma(\text{N13C35C36})+\gamma(\text{N14C44C43})$	$\gamma(\text{N12C24C23})+\gamma(\text{N11C15C16})+\gamma(\text{N13C35C36})+\gamma(\text{N14C44C43})$ Male
-	834	-	-	-	$\rho(\text{O3Cu1O5})+\rho(\text{O4Cu2O6})$	-	-	-
854	821	829	829	829	$\delta(\text{Fen})_A+\delta(\text{Fen})_B$	$\delta(\text{Fen})_A+\delta(\text{Fen})_B$	$\delta(\text{Fen})_A+\delta(\text{Fen})_B$	$\delta(\text{Fen})_A+\delta(\text{Fen})_B$
824	-	815	815	815	-	$\delta(\text{H56C29C28H55})+\delta(\text{H66C32C33H65})$	$\delta(\text{H56C29C28H55})+\delta(\text{H66C32C33H65})$	$\delta(\text{H56C29C28H55})+\delta(\text{H66C32C33H65})$ Male
783	747	754	754	754	$\delta(\text{H61C39C40H60})+\delta(\text{H51C20C19H50})$ Fen	$\delta(\text{H50C19C20H51})+\delta(\text{H60C40C39H61})$	$\delta(\text{H50C19C20H51})+\delta(\text{H60C40C39H61})$	$\delta(\text{H50C19C20H51})+\delta(\text{H60C40C39H61})$ Fen
740	726	724	724	724	$br(\text{Fen})_A+br(\text{Fen})_B$	$br(\text{Fen})_A+br(\text{Fen})_B$	$br(\text{Fen})_A+br(\text{Fen})_B$	$br(\text{Fen})_A+br(\text{Fen})_B$
721	707	706	706	706	$w(\text{C44N14C45})+w(\text{C46N13C35})+w(\text{C15N11C26})+w(\text{C25N12C24})$ Fen	$w(\text{C15N11C26})+w(\text{C25N12C24})+w(\text{C44N14C45})+w(\text{C46N13C35})$	$w(\text{C15N11C26})+w(\text{C25N12C24})+w(\text{C44N14C45})+w(\text{C46N13C35})$	$w(\text{C15N11C26})+w(\text{C25N12C24})+w(\text{C44N14C45})+w(\text{C46N13C35})$ Fen
-	663	664	663	664	$\delta(\text{O4C31O9})+\delta(\text{O5C30C29})+\delta(\text{O3C27C28})+\delta(\text{O9C31C32})$	$\delta(\text{O4C31O9})(11)+\delta(\text{O3C27C28})+\delta(\text{O6C34C33})+\delta(\text{O5C30C29})$	$\delta(\text{O4C31O9})(11)+\delta(\text{O3C27C28})+\delta(\text{O6C34C33})+\delta(\text{O5C30C29})$	$\delta(\text{O4C31O9})(11)+\delta(\text{O3C27C28})+\delta(\text{O6C34C33})+\delta(\text{O5C30C29})$ Male
650	636	634	634	634	$v_a(\text{N12Cu1N11})+v_a(\text{N13Cu2N14})$	$v_a(\text{N11Cu1N12})+v_a(\text{N13Cu2N14})$	$v_a(\text{N11Cu1N12})+v_a(\text{N13Cu2N14})$	$v_a(\text{N11Cu1N12})+v_a(\text{N13Cu2N14})$ CuFen
623	617	615	615	615	$\gamma(\text{O9C31C32})+\gamma(\text{O10C34C33})+\gamma(\text{O7C30C29})$	$\gamma(\text{O7C30C29})+\gamma(\text{O10C34C33})+\gamma(\text{O8C27C28})+\gamma(\text{O9C31C32})$	$\gamma(\text{O7C30C29})+\gamma(\text{O10C34C33})+\gamma(\text{O8C27C28})+\gamma(\text{O9C31C32})$	$\gamma(\text{O7C30C29})+\gamma(\text{O10C34C33})+\gamma(\text{O8C27C28})+\gamma(\text{O9C31C32})$ Male

602	582	583	582	582	$br(\text{Maleato})_A + br(\text{Maleato})_B + w(\text{O3Cu1O5}) + w(\text{O4Cu2O6})$	$br(\text{Maleato})_A + br(\text{Maleato})_B + w(\text{O3Cu1O5}) + w(\text{O4Cu2O6})$	$br(\text{Maleato})_A + br(\text{Maleato})_B + w(\text{O3Cu1O5}) + w(\text{O4Cu2O6})$	$br(\text{Maleato})_A + br(\text{Maleato})_B + w(\text{O3Cu1O5}) + w(\text{O4Cu2O6})$
558	-	-	-	-	-	-	-	-
430	420	418	418	418	$v_s(\text{N11Cu1N12}) + v_s(\text{N13Cu2N14}) \text{ CuFen}$	$v_s(\text{N11Cu1N12}) + v_s(\text{N13Cu2N14})$	$v_s(\text{N11Cu1N12}) + v_s(\text{N13Cu2N14})$	$v_s(\text{N11Cu1N12}) + v_s(\text{N13Cu2N14}) \text{ CuFen}$
-	402	402	402	402	$\delta(\text{O7C30C29}) + \delta(\text{O10C34C33}) + \delta(\text{O9C31C32}) + \delta(\text{H55C28C29H56}) + \delta(\text{H66C32C33H65}) + w(\text{O3Cu1O5}) + w(\text{O4Cu2O6})$	$\delta(\text{O8C27C28}) + \delta(\text{O7C30C29}) + \delta(\text{O10C34C33}) + \delta(\text{H55C28C29H56}) + \delta(\text{H66C32C33H65}) + w(\text{O3Cu1O5}) + w(\text{O4Cu2O6})$	$\delta(\text{O8C27C28}) + \delta(\text{O7C30C29}) + \delta(\text{O10C34C33}) + \delta(\text{H55C28C29H56}) + \delta(\text{H66C32C33H65}) + w(\text{O3Cu1O5}) + w(\text{O4Cu2O6})$	$\delta(\text{O8C27C28}) + \delta(\text{O7C30C29}) + \delta(\text{O10C34C33}) + \delta(\text{H55C28C29H56}) + \delta(\text{H66C32C33H65}) + w(\text{O3Cu1O5}) + w(\text{O4Cu2O6})$
374	370	364	364	364	$\rho(\text{O3Cu1O5}) + \rho(\text{O4Cu2O6}) + \rho(\text{O3Cu1O4}) + \rho(\text{O3Cu2O4})$	$\rho(\text{O3Cu1O5}) + \rho(\text{O4Cu2O6}) + \rho(\text{O3Cu1O4}) + \rho(\text{O3Cu2O4})$	$\rho(\text{O3Cu1O5}) + \rho(\text{O4Cu2O6}) + \rho(\text{O3Cu1O4}) + \rho(\text{O3Cu2O4})$	$\rho(\text{O3Cu1O5}) + \rho(\text{O4Cu2O6}) + \rho(\text{O3Cu1O4}) + \rho(\text{O3Cu2O4})$
344	336	327	327	327	$v_s(\text{O6Cu2O4})(12) + v_s(\text{O5Cu1O3})(11) + \rho(\text{O6C34O10}) + \rho(\text{O5C30O7})$	$v_s(\text{O6Cu2O4}) + v_s(\text{O3Cu1O5}) + \gamma(\text{N13Cu2N14}) + \gamma(\text{N11Cu2N12})$	$v_s(\text{O6Cu2O4}) + v_s(\text{O3Cu1O5}) + \gamma(\text{N13Cu2N14}) + \gamma(\text{N11Cu2N12})$	$v_s(\text{O6Cu2O4}) + v_s(\text{O3Cu1O5}) + \gamma(\text{N13Cu2N14}) + \gamma(\text{N11Cu2N12})$

Nomenclatura: v – estiramento, v_s – estiramento simétrico, v_a – estiramento antissimétrico, δ – deformação, ρ – rotação, γ – tesoura, ω – balanço em fase, tw – balanço fora de fase, τ – torção e b_r – respiração.

Valores percentuais VMARD $\geq 9\%$ são mostrados.

*Números de onda calculados usando o método DFT com funcional PBE1PBE, conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) para átomos de H, C, N e O, pseudopotencial SDD para átomo de Cu. Os efeitos de solvatação foram contabilizados usando a versão do IEFPCM, considerando um fator de escala de 0,9594.

Tabela A10 - Números de onda experimental ($\omega_{\text{Exp.}}$), calculados ($\omega^*_{\text{Calc.}}$) e atribuição dos modos de vibração Raman para o complexo estudado em vácuo, água, metanol e mistura (água e metanol).

$\omega_{\text{Exp.}}$	$\omega^*_{\text{Calc.}}$ Vácuo	$\omega^*_{\text{Calc.}}$ Água	$\omega^*_{\text{Calc.}}$ Metanol	$\omega^*_{\text{Calc.}}$ Mistura	Atribuição Vácuo	Atribuição Água	Atribuição Metanol	Atribuição Mistura
3109	3098	3093	3093	3093	$\nu(\text{C16H48})(20)+\nu(\text{C36H63})(20)+\nu(\text{C35H64})(19)+\nu(\text{C15H47})(18)$	$\nu(\text{C35H64})(22)+\nu(\text{C15H47})(22)+\nu(\text{C16H48})(16)+\nu(\text{C36H63})(15)$	$\nu(\text{C35H64})(22)+\nu(\text{C15H47})(22)+\nu(\text{C16H48})(16)+\nu(\text{C36H63})(16)$	$\nu(\text{C35H64})(22)+\nu(\text{C15H47})(22)+\nu(\text{C16H48})(16)+\nu(\text{C36H63})(16)$
3087	3084	3075	3075	3075	$\nu(\text{C43H58})(15)+\nu(\text{C23H53})(15)+\nu(\text{C44H57})+\nu(\text{C24H54})+\nu(\text{C42H59})+\nu(\text{C22H52})$	$\nu(\text{C40H60})(18)+\nu(\text{C20H51})(17)+\nu(\text{C39H61})(17)+\nu(\text{C19H50})(17)$	$\nu(\text{C20H51})(17)+\nu(\text{C40H60})(17)+\nu(\text{C39H61})(17)+\nu(\text{C19H50})(17)$	$\nu(\text{C40H60})(18)+\nu(\text{C20H51})(18)+\nu(\text{C39H61})(17)+\nu(\text{C19H50})(17)$
3074	3065	3066	3066	3066	$\nu(\text{C19H50})(20)+\nu(\text{C39H61})(20)+\nu(\text{C20H51})(19)+\nu(\text{C40H60})(19)$	$\nu(\text{C17H49})(18)+\nu(\text{C37H62})(18)+\nu(\text{C16H48})+\nu(\text{C36H63})$	$\nu(\text{C37H62})(18)+\nu(\text{C17H49})(18)+\nu(\text{C16H48})+\nu(\text{C36H63})$	$\nu(\text{C17H49})(18)+\nu(\text{C37H62})(17)+\nu(\text{C16H48})+\nu(\text{C36H63})$
3058	3055	-	-	-	$\nu(\text{C17H49})(31)+\nu(\text{C37H62})(30)+\nu(\text{C16H48})+\nu(\text{C36H63})$	-	-	-
3017	3044	3045	3045	3045	$\nu(\text{C32H66})(21)+\nu(\text{C28H55})(21)+\nu(\text{C29H56})(21)+\nu(\text{C33H65})(21)$	$\nu(\text{C28H55})(23)+\nu(\text{C32H66})(22)+\nu(\text{C29H56})(20)+\nu(\text{C33H65})(19)$	$\nu(\text{C32H66})(22)+\nu(\text{C28H55})(22)+\nu(\text{C29H56})(19)+\nu(\text{C33H65})(19)$	$\nu(\text{C28H55})(22)+\nu(\text{C32H66})(22)+\nu(\text{C29H56})(19)+\nu(\text{C33H65})(19)$
2987	3024	3026	3025	3025	$\nu(\text{C29H56})(19)+\nu(\text{C28H55})(19)+\nu(\text{C33H56})(19)+\nu(\text{C32H66})(18)$	$\nu(\text{C33H65})(23)+\nu(\text{C29H56})(23)+\nu(\text{C32H66})(19)+\nu(\text{C28H55})(19)$	$\nu(\text{C33H65})(23)+\nu(\text{C29H56})(23)+\nu(\text{C32H66})(20)+\nu(\text{C28H55})(19)$	$\nu(\text{C33H65})(23)+\nu(\text{C29H56})(23)+\nu(\text{C28H55})(20)+\nu(\text{C32H66})(19)$
1648	1683	1660	1661	1660	$\nu(\text{O9C31})(15)+\nu(\text{O8C27})(14)+\nu(\text{O7C30})(11)+\nu(\text{O10C34})(11)+\nu(\text{C28C29})+\nu(\text{C32C33})$	$\nu(\text{C28H29})(12)+\nu(\text{C32C33})(12)+\nu(\text{O9C31})(11)+\nu(\text{O8C27})(11)+\nu(\text{O10C34})+\nu(\text{O7C30})$	$\nu(\text{C28H29})(12)+\nu(\text{C32C33})(12)+\nu(\text{O9C31})(11)+\nu(\text{O8C27})(11)+\nu(\text{O10C34})+\nu(\text{O7C30})$	$\nu(\text{C28C29})(12)+\nu(\text{C32C33})(12)+\nu(\text{O9C31})(12)+\nu(\text{O8C27})(12)+\nu(\text{O10C34})+\nu(\text{O7C30})$
-	1659	-	-	-	$\nu(\text{O10C34})(20)+\nu(\text{O7C30})(20)+\nu(\text{O9C31})(16)+\nu(\text{O8C27})(16)+\nu(\text{O5C30})+\nu(\text{O6C34})$	-	-	-
1628	1630	1629	1629	1629	$\nu(\text{C39C40})+\nu(\text{C19C20})+\nu(\text{C25C26})+\nu(\text{C45C46})$	$\nu(\text{C19C20})+\nu(\text{C39C40})+\nu(\text{C25C26})+\nu(\text{C45C46})$	$\nu(\text{C19C20})+\nu(\text{C39C40})+\nu(\text{C25C26})+\nu(\text{C45C46})$	$\nu(\text{C39C40})+\nu(\text{C19C20})+\nu(\text{C25C26})+\nu(\text{C45C46})$
1608	1620	1615	1615	1615	$\nu(\text{C22C23})+\nu(\text{C42C43})+\nu(\text{C16C17})+\nu(\text{C36C37})+\nu(\text{C28C29})+\nu(\text{C32C33})$	$\nu(\text{C22C23})+\nu(\text{C42C43})+\nu(\text{C16C17})+\nu(\text{C36C37})$	$\nu(\text{C22C23})+\nu(\text{C42C43})+\nu(\text{C16C17})+\nu(\text{C36C37})$	$\nu(\text{C22C23})+\nu(\text{C42C43})+\nu(\text{C16C17})+\nu(\text{C36C37})+\nu(\text{C28C29})+\nu(\text{C32C33})$
1587	1599	1595	1595	1595	$\nu(\text{C22C23})+\nu(\text{C42C43})+\nu(\text{N14C44})+\nu(\text{N12C24})+\nu(\text{C36C37})+\nu(\text{C16C17})$	$\nu(\text{C16C17})+\nu(\text{C36C37})+\nu(\text{C22C23})+\nu(\text{C42C43})+\nu(\text{N11C15})+\nu(\text{N13C35})$	$\nu(\text{C16C17})+\nu(\text{C36C37})+\nu(\text{C22C23})+\nu(\text{C42C43})+\nu(\text{N11C15})+\nu(\text{N13C35})$	$\nu(\text{C16C17})+\nu(\text{C36C37})+\nu(\text{C42C43})+\nu(\text{C22C23})+\nu(\text{N11C15})+\nu(\text{N13C35})$

								C15)+v(N14C44)+v(N13C35)+v(N12C24)
1518	1526	1525	1525	1525	$v(C43C44)+v(C23C24)+v(C39C40)+v(N14C45)+v(C15C16)+v(C35C36)+v(C19C20)+v(N12C25)+v(N14C44)+v(N13C46)+v(N11C26)$	$v(C35C36)+v(C15C16)+v(C23C24)+v(C39C40)+v(C43C44)+v(C19C20)+v(N11C26)+v(N12C25)$	$v(C35C36)+v(C15C16)+v(C23C24)+v(C39C40)+v(C43C44)+v(C19C20)+v(N11C26)+v(N12C25)$	$v(C15C16)+v(C35C36)+v(C23C24)+v(C43C44)+v(N12C25)+v(N13C46)+v(C19C20)+v(N11C26)+v(C39C40)+v(N14C45)+v(N14C44)$
1455	1455	1453	1453	1453	$v(C39C40)+v(C19C20)+v(C45C46)+v(C25C26)+v(N12C24)+v(N14C44)+v(N11C15)+v(N13C35)$	$v(C39C40)(9)+v(C19C40)+v(C45C46)+v(C25C26)+v(C41C45)+v(N11C15)+v(N13C35)+v(N12C24)$	$v(C39C40)(9)+v(C19C40)+v(C45C46)+v(C25C26)+v(C41C45)+v(N11C15)+v(N13C35)+v(N12C24)$	$v(C19C20)(9)+v(C39C40)(9)+v(C45C46)+v(C25C26)+v(N11C15)+v(N13C35)+v(N12C24)+v(N14C44)$
1429	1421	1420	1420	1420	$\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$	$\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$	$\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$	$\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$
1388	1396	1395	1395	1394	$\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$	$\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$	$\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$	$\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$
-	1366	1370	1370	1372	$v_s(O5C30O7)(16)+v_s(O3C27O8)(11)+v_s(O6C34O10)(15)+v_s(O4C31O9)(11)+\delta(H55C28C29H56)+\delta(H65C33C32H66)$	$v_s(O4C31O9)(15)+v_s(O3C27O8)(15)+v_s(O10C34O6)+v_s(O7C30O5)+v(C27C28)+v(C31C32)$	$v_s(O4C31O9)(15)+v_s(O3C27O8)(15)+v_s(O10C34O6)+v_s(O7C30O5)+v(C27C28)+v(C31C32)$	$v_s(O6C34O10)(19)+v_s(O5C30O7)(18)+v_s(O4C31O9)(15)+v_s(O3C27O8)(15)+\delta(H55C28C29H56)+\delta(H65C33C32H66)$
1347	1341	1340	1340	1340	$v_a(C46N13C35)+v_a(C26N11C15)+v_a(C45N14C44)+v_a(C25N12C24)+\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$	$v_a(C24N12C25)(10)+v_a(C44N14C45)(10)+v(N13C35)+v(N11C15)+\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$	$v_a(C24N12C25)(10)+v_a(C44N14C45)(10)+v(N13C35)+v(N11C15)+\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$	$v_a(C25N12C24)(10)+v_a(C45N14C44)(10)+v_a(C46N13C35)+v_a(C26N11C15)+\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$
1313	1316	1317	1317	1318	$\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$	$\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$	$\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$	$\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$
-	1275	1287	1287	1288	$v_s(O6C34O10)(12)+v_s(O5C30O7)(12)+v_s(O4C31O9)(11)+v_s(O3C27O8)(11)$	$v_s(O4C31O9)(12)+v_s(O3C27O8)(13)+v_s(O6C34O10)(12)+v_s(O5C30O7)(11)$	$v_s(O4C31O9)(12)+v_s(O3C27O8)(13)+v_s(O6C34O10)(12)+v_s(O5C30O7)(11)$	$v_s(O4C31O9)(13)+v_s(O3C27O8)(12)+v_s(O6C34O10)(12)+v_s(O5C30O7)(11)$
1253	1244	1243	1243	1242	$v(N14C44)+v(N12C24)+v(N11C15)+v(N13C35)+\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$	$(N11C15)+v(N14C44)+v(N12C24)+v(N13C35)+\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$	$(N11C15)+v(N14C44)+v(N12C24)+v(N13C35)+\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$	$v(N11C15)+v(N14C44)+v(N12C24)+v(N13C35)+\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$
-	1210	1208	1208	1207	$v(N11C26)+v(N13C46)$	$v(N14C45)+v(N12C25)+v(N13C46)+v(N11C26)$	$v(N14C45)+v(N12C25)+v(N13C46)+v(N11C26)$	$v(N14C45)+v(N12C25)+v(N13C46)+v(N11C26)$
-	1165	1165	1165	1166	$\delta(H55C28C29H56)+\delta(H66C32C33H65)$	$H55C28C29H56)+\delta(H66C32C33H65)$	$H55C28C29H56)+\delta(H66C32C33H65)$	$\delta(H55C28C29H56)+\delta(H66C32C33H65)$
1051	1044	1046	1046	1045	$\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$	$\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$	$\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$	$\delta(\text{Fen})A+\delta(\text{Fen})B$

-	-	988	988	988	-	$\delta(\text{C28C29H56})+\delta(\text{H55C28C29})+\delta(\text{C33C32H66})+\delta(\text{H65C33C32})$	$\delta(\text{C28C29H56})+\delta(\text{H55C28C29})+\delta(\text{C33C32H66})+\delta(\text{H65C33C32})$	$\delta(\text{C28C29H56})+\delta(\text{H55C28C29})+\delta(\text{C33C32H66})+\delta(\text{H65C33C32})$
-	964	966	966	966	$\gamma(\text{O4C31O9})+\gamma(\text{O6C34O10})+\gamma(\text{O3C27O8})+\gamma(\text{O5C30O7})+\delta(\text{H65C33C32H66})+\delta(\text{H55C28C29H56})$ Maleate	$\gamma(\text{O4C31O9})(9)+\gamma(\text{O3C27O8})(9)+\gamma(\text{O6C34O10})+\gamma(\text{O5C30O7})+\delta(\text{H55C28C29H56})+\delta(\text{H65C33C32H66})$ Maleate	$\gamma(\text{O4C31O9})(9)+\gamma(\text{O3C27O8})(9)+\gamma(\text{O6C34O10})+\gamma(\text{O5C30O7})+\delta(\text{H55C28C29H56})+\delta(\text{H65C33C32H66})$ Maleate	$\gamma(\text{O4C31O9})(9)+\gamma(\text{O3C27O8})(9)+\gamma(\text{O6C34O10})+\gamma(\text{O5C30O7})+\delta(\text{H55C28C29H56})+\delta(\text{H65C33C32H66})$ Maleate
900	904	901	901	902	$\gamma(\text{O6C34O10})+\gamma(\text{O5C30O7})+\gamma(\text{O4C31O9})+\gamma(\text{O3C27O8})$	$\gamma(\text{O5C30O7})+\gamma(\text{O6C34O10})+\gamma(\text{O3C27O8})+\gamma(\text{O4C31O9})$	$\gamma(\text{O5C30O7})+\gamma(\text{O6C34O10})+\gamma(\text{O3C27O8})+\gamma(\text{O4C31O9})$	$\gamma(\text{O5C30O7})+\gamma(\text{O6C34O10})+\gamma(\text{O3C27O8})+\gamma(\text{O4C31O9})$
871	868	868	868	868	$\gamma(\text{N11C15C16})+\gamma(\text{N12C24C23})+\gamma(\text{N13C35C36})+\gamma(\text{N14C44C43})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}$	$\gamma(\text{N11C15C16})+\gamma(\text{N12C24C23})+\gamma(\text{N14C44C43})+\gamma(\text{N13C35C36})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}$	$\gamma(\text{N11C15C16})+\gamma(\text{N12C24C23})+\gamma(\text{N14C44C43})+\gamma(\text{N13C35C36})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}$	$\gamma(\text{N11C15C16})+\gamma(\text{N12C24C23})+\gamma(\text{N14C44C43})+\gamma(\text{N13C35C36})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}$
-	849	846	846	846	$w(\text{O7C30O5})+w(\text{O10C34O6})+w(\text{O9C31O4})+w(\text{O8C27O3})$	$w(\text{O7C30O5})+w(\text{O10C34O6})+w(\text{O8C27O3})+w(\text{O9C31O4})$	$w(\text{O7C30O5})+w(\text{O10C34O6})+w(\text{O8C27O3})+w(\text{O9C31O4})$	$w(\text{O7C30O5})+w(\text{O10C34O6})+w(\text{O8C27O3})+w(\text{O9C31O4})$
831	830	829	829	829	$\delta(\text{H55C28C29H56})+\delta(\text{H56C33C32H66})$	$\delta(\text{H55C28C29H56})+\delta(\text{H56C33C32H66})$	$\delta(\text{H55C28C29H56})+\delta(\text{H56C33C32H66})$	$\delta(\text{H55C28C29H56})+\delta(\text{H56C33C32H66})$
-	-	795	795	796	-	$\delta(\text{Fen})(20)\text{A}+\delta(\text{Fen})(20)\text{B}$	$\delta(\text{Fen})(20)\text{A}+\delta(\text{Fen})(20)\text{B}$	$\delta(\text{Fen})(20)\text{A}+\delta(\text{Fen})(20)\text{B}$
739	739	738	738	738	$br(\text{Fen})(10)\text{A}+br(\text{Fen})(10)\text{B}$	$br(\text{Fen})(12)\text{A}+br(\text{Fen})(12)\text{B}$	$br(\text{Fen})(12)\text{A}+br(\text{Fen})(12)\text{B}$	$br(\text{Fen})(12)\text{A}+br(\text{Fen})(12)\text{B}$
725	711	719	719	718	$\delta(\text{C28C29C30})+\delta(\text{C31C32C33})$	$w(\text{C15N11C26})+w(\text{C24N12C25})+w(\text{C35N13C46})+w(\text{C44N14C45})$	$w(\text{C15N11C26})+w(\text{C24N12C25})+w(\text{C35N13C46})+w(\text{C44N14C45})$	$w(\text{C15N11C26})+w(\text{C24N12C25})+w(\text{C35N13C46})+w(\text{C44N14C45})$
692	676	676	676	676	$\delta(\text{O5C30C29})+\delta(\text{O3C27C28})+\delta(\text{O4C31C32})+\delta(\text{O6C34C33})$	$\delta(\text{O6C34C33})+\delta(\text{O4C31C32})+\delta(\text{O3C7C28})+\delta(\text{O5C30C29})$	$\delta(\text{O6C34C33})+\delta(\text{O4C31C32})+\delta(\text{O3C7C28})+\delta(\text{O5C30C29})$	$\delta(\text{O6C34C33})+\delta(\text{O4C31C32})+\delta(\text{O3C7C28})+\delta(\text{O5C30C29})$
627	629	627	627	627	$\gamma(\text{O8C27C28})+\gamma(\text{O7C30C29})+\gamma(\text{O10C34C33})+\gamma(\text{O9C31C32})$	$\gamma(\text{O8C27C28})+\gamma(\text{O9C31C32})+\gamma(\text{O7C30C29})+\gamma(\text{O10C34C33})$	$\gamma(\text{O8C27C28})+\gamma(\text{O9C31C32})+\gamma(\text{O7C30C29})+\gamma(\text{O10C34C33})$	$\gamma(\text{O8C27C28})+\gamma(\text{O9C31C32})+\gamma(\text{O7C30C29})+\gamma(\text{O10C34C33})$
599	591	591	591	592	$br(\text{Maleate})\text{A}+br(\text{Maleate})\text{B}+w(\text{O3Cu1O5})+w(\text{O4Cu2O6})$	$br(\text{Maleate})\text{A}+br(\text{Maleate})\text{B}+\delta(\text{O3Cu1O5})+\delta(\text{O4Cu2O6})$	$br(\text{Maleate})\text{A}+br(\text{Maleate})\text{B}+\delta(\text{O3Cu1O5})+\delta(\text{O4Cu2O6})$	$br(\text{Maleate})\text{A}+br(\text{Maleate})\text{B}+\delta(\text{O3Cu1O5})+\delta(\text{O4Cu2O6})$

560	558	557	557	557	$\gamma(\text{N11Cu1N12})+\gamma(\text{N13Cu2N14})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}$	$\gamma(\text{N11Cu1N12})+\gamma(\text{N13Cu2N14})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}$	$\gamma(\text{N11Cu1N12})+\gamma(\text{N13Cu2N14})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}$	$\gamma(\text{N11Cu1N12})+\gamma(\text{N13Cu2N14})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}$
543	-	-	-	-	-	-	-	-
509	-	-	-	-	-	-	-	-
491	486	485	485	486	$\rho(\text{N11Cu1N12})+\rho(\text{N13Cu2N14})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}$	$\rho(\text{N11Cu1N12})+\rho(\text{N13Cu2N14})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}$	$\rho(\text{N11Cu1N12})+\rho(\text{N13Cu2N14})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}$	$\rho(\text{N11Cu1N12})+\rho(\text{N13Cu2N14})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}$
432	427	425	425	426	$v_s(\text{N11Cu1N12})+v_s(\text{N13Cu2N14})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}$	$v_s(\text{N11Cu1N12})+v_s(\text{N13Cu2N14})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}$	$v_s(\text{N11Cu1N12})+v_s(\text{N13Cu2N14})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}$	$v_s(\text{N11Cu1N12})+v_s(\text{N13Cu2N14})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}$
411	412	410	410	410	$\delta(\text{O7C30O5})+\delta(\text{O10C34O6})+\delta(\text{O9C31O4})+\delta(\text{O8C27O3})$	$\delta(\text{O8C27O3})+\delta(\text{O9C31O4})+\delta(\text{O7C30O5})+\delta(\text{O10C34O6})$	$\delta(\text{O8C27O3})+\delta(\text{O9C31O4})+\delta(\text{O7C30O5})+\delta(\text{O10C34O6})$	$\delta(\text{O8C27O3})+\delta(\text{O9C31O4})+\delta(\text{O7C30O5})+\delta(\text{O10C34O6})$
376	373	367	367	367	$\rho(\text{O3Cu1O5})+\rho(\text{O4Cu2O6})$	$\rho(\text{O3Cu1O5})+\rho(\text{O4Cu2O6})$	$\rho(\text{O3Cu1O5})+\rho(\text{O4Cu2O6})$	$\rho(\text{O3Cu1O5})+\rho(\text{O4Cu2O6})$
342	336	328	328	328	$v_s(\text{O5Cu1O3})(11)+v_s(\text{O4Cu2O6})(11)+\gamma(\text{N11Cu1N12})+\gamma(\text{N13Cu2N14})+\rho(\text{O6C34O10})+\rho(\text{O7C30O5})$	$v_s(\text{O4Cu2O6})(11)+v_s(\text{O5Cu1O3})(10)+\gamma(\text{N11Cu1N12})+\gamma(\text{N13Cu2N14})+\rho(\text{O5C30O7})+\rho(\text{O6C34O10})$	$v_s(\text{O4Cu2O6})(11)+v_s(\text{O5Cu1O3})(10)+\gamma(\text{N11Cu1N12})+\gamma(\text{N13Cu2N14})+\rho(\text{O5C30O7})+\rho(\text{O6C34O10})$	$v_s(\text{O4Cu2O6})(11)+v_s(\text{O5Cu1O3})(10)+\gamma(\text{N11Cu1N12})+\gamma(\text{N13Cu2N14})+\rho(\text{O5C30O7})+\rho(\text{O6C34O10})$
306	298	298	298	298	$\gamma(\text{N11Cu1N12})+\gamma(\text{N13Cu2N14})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}+\delta(\text{Maleate})\text{A}+\delta(\text{Maleate})\text{B}$	$\gamma(\text{N11Cu1N12})+\gamma(\text{N13Cu2N14})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}+\delta(\text{Maleate})\text{A}+\delta(\text{Maleate})\text{B}$	$\gamma(\text{N11Cu1N12})+\gamma(\text{N13Cu2N14})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}+\delta(\text{Maleate})\text{A}+\delta(\text{Maleate})\text{B}$	$\gamma(\text{N11Cu1N12})+\gamma(\text{N13Cu2N14})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}+\delta(\text{Maleate})\text{A}+\delta(\text{Maleate})\text{B}$
283	-	-	-	-	-	-	-	-
250	241	251	251	251	$\gamma(\text{O3Cu1O5})+\gamma(\text{O4Cu2O6})+\delta(\text{Maleate})\text{A}+\delta(\text{Maleate})\text{B}$	$tw(\text{N11Cu1N12})+tw(\text{N13Cu2N14})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}+\delta(\text{Maleate})\text{A}+\delta(\text{Maleate})\text{B}$	$tw(\text{N11Cu1N12})+tw(\text{N13Cu2N14})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}+\delta(\text{Maleate})\text{A}+\delta(\text{Maleate})\text{B}$	$tw(\text{N11Cu1N12})+tw(\text{N13Cu2N14})+\delta(\text{Fen})\text{A}+\delta(\text{Fen})\text{B}+\delta(\text{Maleate})\text{A}+\delta(\text{Maleate})\text{B}$
209	205	-	-	-	$w(\text{N11Cu1N12})+w(\text{N13Cu2N14})+w(\text{O3Cu1O5})+w(\text{O4Cu2O6})$	-	-	-
192	Modos de rede							
176								
151								
136								
113								

