



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



KAMILA RODRIGUES ABREU

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO CRISTAL DICLORO (L-HISTIDINA) COBRE**

**(II)**

IMPERATRIZ - MA

2021

KAMILA RODRIGUES ABREU

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO CRISTAL DICLORO (L-HISTIDINA) COBRE  
(II)**

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

Área de concentração: Síntese e caracterização de cristais orgânicos e inorgânicos.

Orientador: Prof. Dr. Adenilson Oliveira dos Santos

IMPERATRIZ - MA

2021

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

Rodrigues Abreu, Kamila.

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO CRISTAL DICLORO L-HISTIDINA  
COBRE II / Kamila Rodrigues Abreu. - 2021.

81 f.

Orientador(a): Adenilson Oliveira dos Santos.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em  
Ciência dos Materiais/ccim, Universidade Federal do  
Maranhão, Ufma, 2021.

1. Complexo Metálico. 2. Cobre (ii). 3. L-histidina.  
4. . 5. . I. Oliveira dos Santos, Adenilson. II.  
Título.

KAMILA RODRIGUES ABREU

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO CRISTAL DICLORO (L-HISTIDINA) COBRE (II)

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais, da Universidade Federal Maranhão, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciência dos Materiais.

Área de concentração: Síntese e caracterização de cristais orgânicos e inorgânicos.

Aprovada em: 23 / 07 / 2021

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Adenilson Oliveira dos Santos (Orientador)  
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

---

Prof. Dr. Carlos Emídio Sampaio Nogueira  
Universidade Regional do Cariri - URCA

---

Prof. Dr. Francisco Ferreira de Sousa  
Universidade Federal do Pará - UFPA

*A Deus, acima de tudo, e à minha família, em  
especial à minha mãe, Maria Valderice Rodrigues  
Gomes.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus por ser minha base e fortaleza, que com sua sabedoria infinita me guia e renova minhas forças nesta busca constante dos meus objetivos e sonhos.

À minha família, em especial a minha mãe Maria Valderice Rodrigues Gomes pela força, carinho, compreensão, apoio, educação e exemplo. Aos meus irmãos, Pedro Jânio Rodrigues Abreu e Vitória Gomes Santos e ao meu sobrinho, Benício Gomes Santos.

À minha amiga Luciene Santana pelo carinho, amizade e por sempre estar presente.

Aos meus amigos que me ajudaram nessa jornada. Juntos compartilhamos momentos felizes e difíceis, vocês fizeram e fazem parte do meu crescimento e amadurecimento. Em especial, agradeço ao João Gomes, Gleison, Otávio, Raychimam, Jéssica Kamilly, Andreza Leite, Henrique, Alexandre, Alana e Ramon.

Aos meus amigos do Laboratório de Difração de raio X: Ian Felipe, Rayssa Rafaella, Walajhone, Jailton, Jacivan, Carliana, Marina, Jayson, Jéssica Andreza e Jad.

Ao prof. Dr. Adenilson Oliveira dos Santos pela orientação, dedicação, disponibilidade, paciência, confiança, compressão, ensinamentos e todo seu apoio.

A Universidade Federal do Maranhão (UFMA), em conjunto ao Programa de pós-graduação em ciência dos materiais e todos os professores pelos ensinamentos. E todos os servidores e funcionários da instituição.

Ao Prof. Dr. Francisco Ferreira de Sousa pelos ensinamentos e disponibilidade, e por realizar as medidas de Espectroscopia Raman na Universidade Federal do Pará (UFPA).

Ao Instituto de Tecnologia (ITEC) na UFPA junto com prof. Dr. Nelson Rosa Ferreira, pela medida de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

Ao Laboratório de pesquisa farmacêutica e química analítica aplicada – NUPFARQ pela realização das medidas térmica (TG, DTA e DSC) e medidas de espectroscopia na região Ultravioleta-visível.

Ao Laboratório de fisiopatologia e investigação terapêutica (LaFIT) na UFMA de São Luís, junto com o Prof. Dr. Aramys Silva Reis, pela realização da avaliação da atividade antimicrobiana.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, muito obrigada.

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

“A virtude não reside na força corporal, mas no vigor da alma e da mente, através do qual tudo se pode conhecer.”

(Verônica Franco)

## RESUMO

Os complexos metálicos têm sido amplamente estudados devido suas diversas aplicações, tanto na área tecnológica quanto biológica. Entre esses complexos, encontram-se os formados por cobre (II) e L-histidina. Nesse contexto, o cristal Dicloro (L-histidina) cobre (II) foi sintetizado através do método de evaporação lenta do solvente. O cristal foi obtido na proporção 1:1 e caracterizado por espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-vis), cálculos computacionais pela teoria do funcional da densidade (DFT), difração de raios X (DRX), espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR), espectroscopia Raman, termogravimetria (TG), análise térmica diferencial (DTA), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e atividade antimicrobiana. Por meio do UV-vis foi possível observar que o cristal apresenta uma banda com absorção máxima em um comprimento de onda 600 nm, atribuída as transições *d-d* que é comum em complexos de cobre (II). A partir da DRX com refinamento pelo método Rietveld, confirmou-se que o cristal cristaliza-se com 4 moléculas por célula unitária, estrutura ortorrômbica e grupo espacial  $P2_12_12_1(D_2^4)$ , com parâmetros de rede  $a= 9,992 (7) \text{ \AA}$ ,  $b= 5,937 (9) \text{ \AA}$ ,  $c= 17,472 (6) \text{ \AA}$  e  $V= 1036,3 (6) \text{ \AA}^3$ . A estrutura otimizada do complexo foi calculada por meio da DFT, da qual foi possível obter a reatividade química do complexo a partir dos orbitais de fronteiras HOMO e LUMO, além do mapa de potencial eletrostático (MEP), assim como os índices de reatividade química, que mostraram que esse é estável. Conforme os resultados das técnicas TG-DTA, o complexo apresentou dois eventos térmicos referentes à perda de massa, em que o primeiro foi atribuído a fusão seguido da decomposição, e o último evento referente à oxidação do metal. Aferiu-se pela curva DSC que a fusão do cristal ocorre em aproximadamente 477 K. Com os espectros de FT-IR e Raman (teórico e experimental) foi possível realizar as atribuições e comparações dos modos vibracionais do cristal. Por meio dos resultados de DRX em função da temperatura, em concordância com as técnicas térmicas analíticas, aferiu-se que o cristal possui estabilidade estrutural térmica até aproximadamente 463 K. Como base nos estudos da avaliação da atividade antimicrobiana observou-se que o cristal Dicloro (L-histidina) cobre (II) apresentou uma boa atividade biocida contra cepa de bactéria Gram (+) *Staphylococcus aureus*.

**Palavras-chaves:** Complexo metálico, Cobre, Histidina, Difração de Raios X

## ABSTRACT

Metal complexes have been widely studied due to their diverse applications, both in the technological and biological fields. Among these complexes are those formed by copper (II) and L-histidine. In this context, this work aimed to synthesize the Dichloro (L-histidine) copper (II) crystal by the slow evaporation solvent method. The crystal was obtained in a 1:1 ratio and characterized by ultraviolet-visible spectroscopy (UV-vis), computational calculations by density functional theory (DFT), X-ray diffraction (XRD), Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR), Raman spectroscopy, thermogravimetry-differential thermal analysis (TG-DTA), differential scanning calorimetry (DSC), and the antimicrobial activity. Through UV-vis it was possible to observe that the crystal presents a band with maximum absorption at a wavelength of 600 nm, attributed to the common d-d transitions in copper (II) complexes. The XRD with Rietveld method refinement confirmed that the synthesized crystal crystallizes with 4 molecules per unit cell, orthorhombic structure and  $P2_12_12_1(D_2^4)$  space group, with lattice parameters  $a= 9.992 (7) \text{ \AA}$ ,  $b= 5.937 (9) \text{ \AA}$ ,  $c= 17.472 (6) \text{ \AA}$  e  $V= 1036.3 (6) \text{ \AA}^3$ . The optimized crystal structure was calculated using DFT, making it possible to obtain the chemical reactivity of the complex from the HOMO and LUMO border orbitals, the molecular electrostatic potential (MEP), as well as the chemical reactivity indices, which showed that the crystal is stable. According to the results of the TG-DTA techniques, the complex presented two thermal events, the first was attributed to fusion followed by decomposition, and the second event was related to the oxidation of the material. It was verified by the DSC curve that the crystal melting occurs at approximately 475 K. With the theoretical and experimental FT-IR and Raman spectra, it was possible to carry out the attributions and comparisons of the vibrational modes of the crystal. Through the results of XRD as a function of temperature, in agreement with the analytical thermal techniques, it was verified that the crystal has thermal structural stability up to approximately 463 K. Based on the studies of the evaluation of the antimicrobial activity, it was observed that the crystal Dichloro (L-histidine) copper (II) showed good biocidal activity against Gram (+) *Staphylococcus aureus* bacteria strain.

**Keywords:** Metal complex, copper, histidine, x-ray diffraction.

## ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

### ▪ Artigo

OLIVEIRA NETO, J. G.; MARQUES, J. V.; REIS, I. F. S.; **ABREU, K. R.**; RIBEIRO, P. R.; SANTOS, A. O. *Síntese e Estudo das propriedades estruturais, vibracionais e térmicas do monocristal de L-Treonina complexado com íon  $Cu^{2+}$  pelo método de evaporação lenta do solvente*. Revista matéria, 2019.

### ▪ Patentes depositadas

OLIVEIRA NETO, J. G.; MARQUES, J. V. ; SILVA NETO, O. C. ; COSTA, A. S.; RODRIGUES, J. A. O.; **ABREU, K. R.**; SANTOS, A. O. *Cristal de L-treonina dopado com cloreto de neodímio III para uso em dispositivos ópticos*. Instituição de registro: Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 26/09/2019

OLIVEIRA NETO, J. G.; SANTOS, A. O. ; REIS, I. F. S. ; SILVA NETO, O. C. ; RODRIGUES, J. A. O. ; MARQUES, J. V. ; **ABREU, K. R.**; OLIVEIRA, R. R. S. C. ; DIAS, A. L. . *SAL DE TUTTON  $K_2[Cu_2+(SO_4)_2(H_2O)_6]$  DOPADO COM  $Sm_2O_3$  E SEU USO*. Instituição de registro: Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito:04/05/2020

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1.</b> Estrutura molecular da His.....   | 18 |
| <b>Figura 2.</b> Representação de um tubo de raios X.....  | 22 |
| <b>Figura 3.</b> Representação de como duas ondas (1 e 2), que possuem o mesmo comprimento de onda e permanecem em fase após um evento de dispersão (ondas 1' e 2') interferem mutuamente de maneira construtiva. <b>Fonte:</b> adaptada [12]..... | 23 |
| <b>Figura 4.</b> Esquema de difração de raios X em um material cristalino.....   | 24 |
| <b>Figura 5.</b> Ilustração de um refinamento pelo método Rietveld.....  | 25 |
| <b>Figura 6.</b> Representação de uma curva típica de DSC com os eventos térmicos normalmente observados em estudos de materiais.....  | 28 |
| <b>Figura 7.</b> Curvas idealizadas para as análises TG (a) e DTA (b). .....   | 29 |
| <b>Figura 8.</b> Modos de vibrações moleculares.....   | 30 |
| <b>Figura 9.</b> Esquema dos mecanismos de espalhamento.....   | 31 |
| <b>Figura 10.</b> Esquema da síntese do cristal [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ]. .....  | 50 |
| <b>Figura 11.</b> Difratorômetro de raios X, modelo Empyrean da marca PANalytical.....   | 51 |
| <b>Figura 12.</b> Espectrofotômetro UV-vis, modelo Evolution220 da marca Thermo Scientific...51  |    |
| <b>Figura 13.</b> Analisador calorimétrico, modelo DSC 60 da marca Shimadzu.....   | 53 |
| <b>Figura 14.</b> Analisador termogravimétrico, modelo DTG-60 da marca Shimadzu.....   | 53 |
| <b>Figura 15.</b> Espectrômetro Raman marca Jobin-Yvon modelo T64000.....  | 54 |
| <b>Figura 16.</b> Cristal [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ]. .....  | 56 |
| <b>Figura 17.</b> Espectros de absorção na região do UV-vis das soluções de cloreto cobre (II), do complexo e do aminoácido.....   | 57 |
| <b>Figura 18.</b> Espectro de absorção na região do UV-vis obtido a partir da solução de cristal [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ].....   | 58 |
| <b>Figura 19.</b> Difratoograma de DRX em temperatura ambiente refinado pelo método Rietveld para o cristal [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ].....  | 59 |
| <b>Figura 20.</b> Morfologia do cristal [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ] com seus respectivos planos cristalográficos. *Dados obtidos pelos softwares ConQuest 1.19 e Mercury 3.9.....   | 60 |
| <b>Figura 21.</b> Complexo [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ]. .....   | 61 |
| <b>Figura 22.</b> Célula unitária do cristal [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ]. As ligações vermelhas representam as interações intermoleculares e as azuis são as ligações de hidrogênio.....  | 61 |
| <b>Figura 23.</b> Estrutura otimizada do [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ] com vetor do momento dipolar e as cargas atômicas, utilizando o funcional PBE1PBE/6-311++G (d, p).....   | 63 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 24.</b> Mapa de potencial eletrostático molecular 3D do [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ] em unidades atômicas (a.u.) calculado pelo funcional PBE1PBE/6-311 <sup>++</sup> G (d, p).....               | 66 |
| <b>Figura 25.</b> Orbitais de fronteira HOMO e LUMO do complexo [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ]. .....   | 67 |
| <b>Figura 26.</b> Curva DSC do cristal [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ]. .....  | 69 |
| <b>Figura 27.</b> Curvas TG-DTA do cristal [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ]. .....  | 70 |
| <b>Figura 28.</b> Difratogramas em função da temperatura do cristal [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ] no intervalo de 300 a 465 K.....   | 71 |
| <b>Figura 29.</b> Parâmetros de rede (a, b e c) e volume do cristal [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ], obtidos através do refinamento pelo método Rietveld em função da temperatura. ....                        | 72 |
| <b>Figura 30.</b> Coeficientes de dilatação térmica dos eixos (a, b e c). .....   | 73 |
| <b>Figura 31.</b> Espectros de FT-IR experimental do cristal [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ] (em preto) e teórico (lilás), na região espectral de 3450 a 700 cm <sup>-1</sup> . .....                          | 75 |
| <b>Figura 32.</b> Espectros Raman experimental do cristal [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ] (em preto) e teórico (em lilás), à temperatura ambiente, na região espectral de 30 a 730 cm <sup>-1</sup> . .....    | 78 |
| <b>Figura 33.</b> Espectros Raman experimental do cristal [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ] (em preto) e teórico (em lilás), à temperatura ambiente, na região espectral de 730 a 1700 cm <sup>-1</sup> . .....  | 79 |
| <b>Figura 34.</b> Espectros Raman experimental do cristal [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ] (em preto) e teórico (em lilás), à temperatura ambiente, na região espectral de 2800 a 3700 cm <sup>-1</sup> . ..... | 80 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1.</b> Reagentes utilizados para obtenção do cristal [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ].....   | 49 |
| <b>Tabela 2.</b> Dados cristalográficos do complexo [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ] obtidos pelo refinamento de Rietveld e dados teóricos.....  | 59 |
| <b>Tabela 3.</b> Ligações de hidrogênio entre as moléculas do complexo dentro do cristal [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ] [14].....  | 62 |
| <b>Tabela 4.</b> Comparativo dos parâmetros da célula unitárias experimental com os otimizados pelos funcionais B3LYP, PBE1PBE e OPBE.....   | 64 |
| <b>Tabela 5.</b> Índices de reatividade química do [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ].....   | 68 |
| <b>Tabela 6.</b> Valores dos números de onda dos espectros FT-IR (experimental e teórico), com as atribuições com VMARD dos modos vibracionais presentes no complexo [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ]..  | 76 |
| <b>Tabela 7.</b> Valores dos números de onda dos espectros Raman (experimental e teórico), com as atribuições dos modos vibracionais presentes no complexo [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ] na região espectral 30 a 730 cm <sup>-1</sup> .....    | 78 |
| <b>Tabela 8.</b> Valores dos números de onda dos espectros Raman (experimental e teórico), com as atribuições dos modos vibracionais presentes no complexo [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ] na região espectral 730 a 1700 cm <sup>-1</sup> .....  | 79 |
| <b>Tabela 9.</b> Valores dos números de onda dos espectros Raman (experimental e teórico), com as atribuições dos modos vibracionais presentes no complexo [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ] na região espectral 2800 a 3700 cm <sup>-1</sup> ..... | 81 |
| <b>Tabela 10.</b> Avaliação da atividade antimicrobiana do complexo [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ] e dos reagentes de partida pela CIM.....  | 82 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AA** – Atividade antimicrobiana

**CIM** - Concentração inibitória mínima

**DFT** – do inglês *Density Functional Theory* – Teoria do funcional da densidade

**[Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>]** – Dicloro (L-histidina) cobre (II)

**DRX** - Difração de raios X

**DSC** - do inglês *Differential Scanning Calorimetry* – Calorimetria Exploratória diferencial

**DTA** - do inglês *Differential Thermal Analysis* – Análise Térmica Diferencial

**FT-IR** – do inglês *Fourier transform infrared spectroscopy* - Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier

**GSAS**- Crystallography data analysis software

**His** – Histidina

**KBr** – Brometo de potássio

**LEOF**- Laboratório de espectroscopia óptica e fototérmica

**LDRX**- Laboratório de Difração de raios X

**MPE** – Mapa de potencial eletrostático

**NUPFARQ**- Laboratório de pesquisa farmacêutica e química analítica aplicada

**PCM** – Meio contínuo polarizado

**TG** - Do inglês *Thermogravimetry* - Termogravimetria

**UV-vis** – Ultravioleta-visível

**VMARD** - do inglês *vibrational mode automatic relevance determination* - determinação automática de relevância de modo vibracional

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>  | <b>16</b> |
| <b>2 REVISÃO BIBLIOGRAFICA .....</b>   | <b>17</b> |
| 2.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS CRISTAIS.....                                   | 17        |
| 2.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA HISTIDINA .....                                  | 17        |
| 2.3 COMPLEXO DE COBRE.....   | 19        |
| <b>3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>   | <b>21</b> |
| 3.1 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL (UV-VIS).....             | 21        |
| 3.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX) .....  | 21        |
| 3.2.1 Método Rietveld .....  | 24        |
| 3.3 ESTUDO COMPUTACIONAL PELA TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE (DFT).....      | 26        |
| 3.4 ANÁLISE TÉRMICA .....  | 27        |
| 3.4.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC) .....                        | 27        |
| 3.4.2 Análise Termogravimétrica (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA).....  | 28        |
| 3.5 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FT-IR).....   | 29        |
| 3.6 ESPECTROSCOPIA RAMAN .....   | 30        |
| <b>4 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>  | <b>49</b> |
| 4.1 SÍNTESE .....  | 49        |
| 4.2 CARACTERIZAÇÃO.....  | 50        |
| 4.2.1 Difração de raios X.....   | 50        |
| 4.2.2 Espectroscopia na região do Ultravioleta-visível .....                   | 51        |
| 4.2.3 Estudo computacional pela teoria do funcional da densidade (DFT).....    | 51        |
| 4.2.4 Análise térmica .....  | 52        |
| 4.2.5 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR)..... | 53        |
| 4.2.6 Espectroscopia Raman.....  | 54        |
| 4.2.7 Avaliação da atividade antimicrobiana.....                               | 54        |
| <b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>   | <b>56</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| 5.1 OBTENÇÃO DO CRISTAL .....                                     | 56        |
| 5.2 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL.....         | 56        |
| 5.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS X.....                                      | 58        |
| 5.4 CÁLCULO TEÓRICO - DFT .....                                   | 62        |
| 5.4.1 Fator de correlação dos dados teóricos e experimentais..... | 62        |
| 5.4.2 Mapa de Potencial eletrostático molecular .....             | 65        |
| 5.4.3 Orbitais de fronteira HOMO e LUMO .....                     | 66        |
| 5.5 ANÁLISE TÉRMICA .....   | 69        |
| 5.6 DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM FUNÇÃO DA TEMPERATURA.....             | 70        |
| 5.7 TEORIA DE GRUPO.....  | 73        |
| 5.7 ESTUDO VIBRACIONAL DE FT-IR E DFT.....                        | 74        |
| 5.8 ESPECTROSCOPIA RAMAN .....                                    | 77        |
| 5.9 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA .....                   | 81        |
| <b>6 CONCLUSÕES.....</b>  | <b>68</b> |
| <b>7 PERSPECTIVAS.....</b>  | <b>70</b> |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>   | <b>71</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a sociedade tem passado por fortes mudanças tecnológicas, neste âmbito, a busca pela descoberta de novos materiais tornou-se intensa, principalmente por materiais que apresentem baixo custo de fabricação e processo, além de eficiente desempenho [1,2]. Uma área que tem ganhado bastante visibilidade no meio científico está relacionada à síntese e caracterização de cristais semiorgânicos [3-5].

Cristais semiorgânicos são constituídos por uma parte orgânica (aminoácidos) e uma parte inorgânica (íons metálicos), um exemplo dessa classe de materiais são os complexos metálicos, que possuem uma vasta aplicabilidade, pois tendem a combinar as propriedades dos compostos orgânicos (com aplicações potenciais na óptica não linear e compostos de coordenação de íons metálicos) e inorgânicos (os quais são essenciais nos sistemas biológicos, pois ligam-se à proteína e enzima, além de fazer parte das reações bioquímicas em pequena quantidade) [1,2,6].

Neste sentido, alguns cristais semiorgânicos apresentaram grande importância biológica, e conquistaram ainda mais relevância a partir do estudo do complexo de cobre e leucina. Desde então, a síntese de complexos à base de íons metálicos e aminoácidos são descritos na literatura [1,7]. Dessa forma, o desenvolvimento de pesquisas e aplicações de cristais semiorgânicos é crescente na área biológica, e desempenha papel significativo na produção de fármacos para fins terapêuticos como: antitumorais, antimicrobianos, entre outros [2,8,9].

Embora a utilização terapêutica baseada em complexos metálicos proporcione inúmeras vantagens, os tratamentos com esses materiais continuam sendo minoritários [2], pois apresentam várias limitações em seus estudos, como as condições de crescimento (temperatura e pH) e seu modo de ação, especialmente para aplicações como material antimicrobiano, mostrando grande necessidade para o desenvolvimento de novos materiais para tal aplicação. Tendo em vista que a contaminação por microrganismos é progressiva em vários ambientes, tem-se buscado novas abordagens para o controle de infecções, com intuito de evitar o desenvolvimento de resistência e colônias de patógenos [7].

Apesar do uso de materiais com propriedades biológicas para o controle de infecções e de agentes biológicos se encontrarem em fase inicial, não se deve ignorar o potencial destes materiais no combate à agentes patogênicos, uma vez que esses já apresentaram grande potencial no combate aos microrganismos e fins terapêuticos [10], como por exemplo,

complexos de L-histidina e cobre (II), pelo fato dessas substâncias fazerem parte de várias reações bioquímicas no organismo humano [9,11].

O cobre é um micronutriente essencial que faz parte de muitas das reações bioquímicas, sendo um metal traço muito importante, pois ele é um componente integrante de muitas enzimas, sendo essencial para que aconteça os processos biológicos, devido ser empregado como cofator estrutural e catalítico em diversas vias metabólicas, o que proporciona a utilização de complexos com cobre para o tratamento de várias doenças [8].

A histidina (His) é um aminoácido essencial encontrado no sítio ativo das proteínas, que possui um grupo imidazol, o qual é um importante bloco de construção de compostos bioquímicos, estando presente em várias moléculas de importância biológica. Além disso, a His é muito importante na ligação de íons de cobre em células, enzimas e proteínas. Assim como o cobre, ela pode ser utilizada como um componente ativo para uma reação de clivagem do RNA, uma vez que possui cinco átomos capazes de coordenar metais [9,12]. Dessa forma, é muito utilizada na síntese de complexos de cobre devido atuar como um ligante quelante do cobre.

O primeiro complexo cristalino de cobre com L-histidina foi relatado na literatura em 1967 por Evertsson [13], onde foi realizada a determinação estrutural do cristal Bis-L-Histidina cobre (II), e em 1982 Colyvas e colaboradores [14] determinaram a estrutura do complexo Dicloro(L-histidina) cobre (II), até então não havia nenhum estudo sobre a estrutura cristalina de um complexo de cobre com His na proporção 1:1, por ser de difícil obtenção.

Desse modo, no presente trabalho buscou-se sintetizar o cristal Dicloro (L-histidina) cobre (II) pelo método de evaporação lenta do solvente na proporção equimolar 1:1, e realizar um estudo das suas propriedades estruturais, térmicas, vibracionais e biológicas. Para tal estudo, foram utilizadas as técnicas de difração de raios X (DRX), análise termogravimétrica (TG), análise térmica diferencial (DTA), calorimetria exploratória diferencial (DSC), cálculos teóricos pela teoria do funcional da densidade (DFT), espectroscopia na região ultravioleta-visível (UV-vis), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), espectroscopia Raman e avaliação da atividade antimicrobiana a partir de testes biológicos.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRAFICA

### 2.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS CRISTAIS

Cristais são sólidos homogêneos, que apresentam seus átomos em um arranjo periódico em grandes distâncias atômicas, onde cada átomo está ligado ao átomo vizinho mais próximo [15]. Estes são constituídos por células unitárias, as quais são as unidades fundamentais, próprias e características de cada material [16]. Esses materiais podem ser classificados como orgânicos, semiorgânicos e inorgânicos, sendo que cada classe possui vantagens e desvantagens de acordo com as propriedades desejadas e sua aplicação. Dessa forma, é de fundamental importância otimizar e disponibilizar materiais que supram as necessidades na área tecnológica e na área biológica.

Neste âmbito os cristais semiorgânicos têm atraído cada vez mais o interesse de pesquisadores, por apresentar propriedades físicas e biológicas importantes, sendo possível estudá-las a partir da interação entre íons metálicos e aminoácido, bem como entender a relação desse tipo de material com sistemas biológicos [17]. A fim de compreender as propriedades químicas bioinorgânicas, alguns trabalhos envolvendo íons de cobre, ferro, cromo e zinco têm sido realizados [18]. Além disso, complexos baseados em aminoácidos e íons metálicos têm utilizados como mecanismo de ação antitumorais, compostos antiartríticos e antimicrobiano, porque os aminoácidos e íons metálicos são compostos essenciais para o organismo e possuem a capacidade quelante em meio biológico [18].

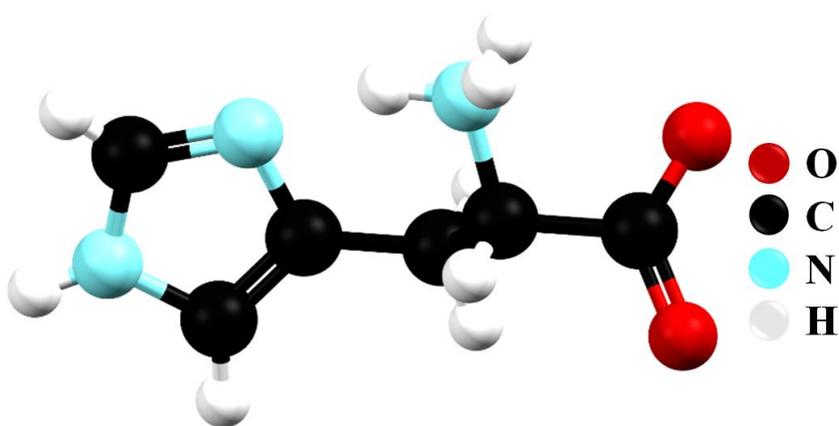
A formação de cristais ocorre a partir da cristalização dos reagentes presentes em uma solução. A cristalização, é um processo constituído de duas etapas, que são: nucleação e crescimento cristalino. A nucleação, é a etapa em que ocorre o surgimento da fase sólida na solução, enquanto que o crescimento cristalino é referente ao modo como os núcleos crescem sob a forma de cristais [19]. Os materiais cristalinos podem ser obtidos pela técnica de evaporação lenta do solvente, o que é uma vantagem, pois esta metodologia é eficiente e amplamente utilizada, por ser uma técnica simples e de baixo custo, na qual é possível obter um material cristalino com elevado grau de cristalinidade e propriedade mecânica [19].

### 2.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA HISTIDINA

Os aminoácidos são as unidades formadoras das proteínas por intermédio de ligações peptídicas, nas quais podem-se encontrar 20 diferentes tipos de aminoácidos, e são sistemas moleculares que possuem um grupo amino, um grupo carboxílico e uma cadeia lateral R [20,21]. Eles pertencem a grupos de biomoléculas com várias funções, tais como: estrutural,

regulador de metabolismo, agente imunológico, entre outras. Aminoácidos são classificados como essenciais e não essenciais. Os essenciais são aqueles que o organismo humano não consegue sintetizá-los, enquanto os não essenciais são sintetizados pelo próprio organismo [22].

A His ( $C_6H_9N_3O_2$ ) é um aminoácido essencial (o organismo não consegue sintetizá-lo, mas precisa para o seu funcionamento, o qual é obtido a partir da ingestão de alimentos), ela está presente no sítio ativo da maioria das enzimas e proteínas [23], a qual é constituída por seis carbonos, três nitrogênios, dois oxigênios e nove hidrogênios, e possui massa molar  $155,15 \text{ g mol}^{-1}$ . Além disso, possui um anel imidazol, que constitui o centro ativo de muitas enzimas e proteínas, que controlam a transmissão de elementos metálicos no sistema biológicos [24]. Na Figura 1 é apresentada a estrutura molecular da L-histidina.



**Figura 1.** Estrutura molecular da His.

A investigação dos modos de coordenação da His e de seus resíduos em complexos metálicos é, então, muito importante para a elucidação da estrutura e da sua função em sistemas biológicos, devido ela fazer parte de várias reações bioquímicas. Além disso, a His possui potencialmente três pontos de coordenação: o grupo carboxílico, grupo imidazol e o grupo amina, podendo ser utilizados dependendo do pH, da presença de outros ligantes e da geometria de coordenação. O imidazol, como parte da His funciona como ligante na presença de metais de transição em várias moléculas de importância biológica, incluindo sistema ferro-heme, vitaminas e metal-proteína.[23]. Além disso, a His pode atuar tanto como um doador quanto como aceitador nas ligações de hidrogênios. E ainda é importante nas reações de transferência de prótons que favorece a organização do centro ativo das enzimas [10]

## 2.3 COMPLEXO DE COBRE

Complexos de coordenação podem ser entendidos como um átomo central metálico ligado aos átomos de uma molécula denominada ligante, que fazem uma ligação coordenada de natureza covalente do tipo metal-ligante. Grande parte dos complexos são coordenados por um ligante, apresentam os elementos metálicos presentes no modo catiônico, atuando assim como ácido de Lewis, já os ligantes eventualmente são as espécies moleculares que atuam como bases de Lewis [25].

Complexos de metais de transição com aminoácidos são utilizados em vários processos biológicos [26]. Dentre eles, tem-se os complexos de cobre (II), devido ao cobre ser um íon metálico bioativo e micronutriente encontrado em todos os organismos vivos em quantidade traço, sendo crucial para o crescimento, desenvolvimento e reações bioquímicas, desempenhando papéis fundamentais nas células, como cofator catalítico nas reações redox da respiração mitocondrial, absorção de ferro, eliminação de radicais livres [27].

Um dos mais importantes quelantes do cobre é o aminoácido L-His, que desempenha um papel importante no transporte do cobre antes de sua entrada nos sistemas de transporte celular e incorporação em enzimas e proteínas [28]. O cobre (II) ligado à L-His está em equilíbrio com a albumina sérica humana e pode sofrer trocas mútuas que modulam a biodisponibilidade do cobre para a célula [29]. O cobre em excesso é tóxico. Quando livre produz radicais livres que podem levar à oxidação de moléculas biológicas importantes, incluindo DNA, proteínas e membranas [29,30].

Devido à importância nos processos biológicos, complexos de His com cobre (II) continuam atraindo o interesse de pesquisadores, sem falar que são materiais que apresentam boa estabilidade térmica, resistência mecânica, entre outras propriedades, o que possibilita um grande leque de aplicação [31]. A importância e as aplicações dos complexos de metais de transição são amplamente difundidas, desde a química e física, até a ciência dos materiais e bioquímica [32]. Propriedades como: taxas de troca de ligante, propriedades redox, estados de oxidação, afinidades de coordenação, solubilidade, biodisponibilidade e biodistribuição [33].

Apesar da importância fundamental dos metais de transição nas funções biológicas, há poucos estudos do complexo de cobre (II) com L-His na proporção 1:1 na literatura, devido não ser um complexo de fácil obtenção, pois as condições de reação e a síntese possibilitam a formação de isômeros geométricos, ou até mesmo a formação de produtos não desejados, pois a His apresenta uma variabilidade na coordenação de íons metálicos, a qual depende do pH [34].

Assim, em pH ácido a coordenação é mais favorável ocorrer a partir do grupo amina e do grupo carboxílico e em pH alcalino a coordenação é mais favorável ocorrer a partir dos nitrogênios do anel imidazol. Tendo em vista que os obstáculos estéricos dos átomos de oxigênio (grupo carboxílico), nitrogênio (do grupo amina) e os nitrogênios do anel imidazol, não permitem que esses átomos atuem como ligantes ao mesmo tempo [29,31].

### 3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Neste capítulo, são abordados os conceitos necessários para compreender os princípios fundamentais das técnicas instrumentais de caracterização, que incluem espectroscopia na região do ultravioleta-visível, difração de raios X, método de Rietveld, estudo computacional pela teoria do funcional da densidade, análise térmica e avaliação da atividade antimicrobiana.

#### 3.1 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL (UV-VIS)

A espectroscopia na região do UV-vis (200 a 800 nm) estuda a radiação eletromagnética absorvida por moléculas, átomos ou íons associados a transições eletrônicas, essas ocorrem devido à interação da radiação com o meio absorvente, onde um elétron vai de um estado eletrônico de baixa energia para outro de maior energia, após ocorrer a transição o elétron retorna ao estado energético de menor energia [35].

A quantidade de energia absorvida é proporcional à concentração da espécie na solução, possibilitando assim sua quantificação a partir da Lei de Lambert-Beer, que explica a absorção da luz em função da espessura do meio, correlacionando-a com a absorbância dos eletrólitos presentes na solução [35]. A Lei de Lambert-Beer estabelece uma relação entre a intensidade da luz incidindo na solução ( $I_0$ ) e a intensidade da luz saindo da solução ( $I$ ) [36], como é mostrado na equação 1.

$$\frac{I}{I_0} = e^{-\epsilon cl} \text{ ou } \text{Log} (I_0/I) = A = \epsilon cl \quad (1)$$

$A$  = Absorbância

$\epsilon$  = Absortividade molecular

$c$  = Concentração do Soluta

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

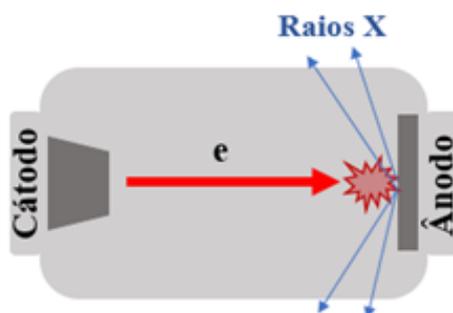
Com a espectroscopia no UV-Vis a energia absorvida pelas moléculas é quantizada, gerando espectros que apresentam bandas largas que resultam da sobreposição da absorção eletrônica a subníveis rotacionais e vibracionais, associados às transições eletrônicas. [37].

#### 3.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX)

Os raios X normalmente podem ser produzidos a partir de duas formas: radiação síncrotron e tubo de raios X. A radiação síncrotron é a fonte mais sofisticada e avançada para produção de raios X, esses são produzidos em um acelerador, onde os elétrons são colocados e acelerados próximo à velocidade da luz por campos magnéticos e, ao serem desacelerados

produzem raios X em diferentes comprimentos de onda [38]. Devido ser uma tecnologia de alto custo essa fonte é inviável para laboratórios de pequeno e médio porte.

O tubo de raios X é a fonte mais convencional utilizada em laboratórios de médio e pequeno porte, visto que este é mais simples e acessível quando comprado ao síncrotron. Os tubos de raios X são formados por dois eletrodos postos em suas extremidades lacrados em uma ampola de vidro a vácuo, em que o cátodo é formado por uma liga de tungstênio que quando aquecido libera elétrons, em outra extremidade o ânodo é constituído por uma placa metálica que é atingida pelos elétrons provenientes do cátodo, como é ilustrado na Figura 2. A diferença de potencial gerada no circuito que faz com que os elétrons sejam acelerados até o ânodo, após a colisão esses são desacelerados produzindo assim raios X. Ao se chocarem com o alvo, os elétrons das camadas mais internas do ânodo podem ser liberados deixando vacâncias nas camadas, sendo apenas um por cento da energia cinética convertida em radiação e os outros 99% são transformados em energia térmica ou dissipados na forma de calor [39]. Por esse motivo o ânodo tem que ser refrigerado.



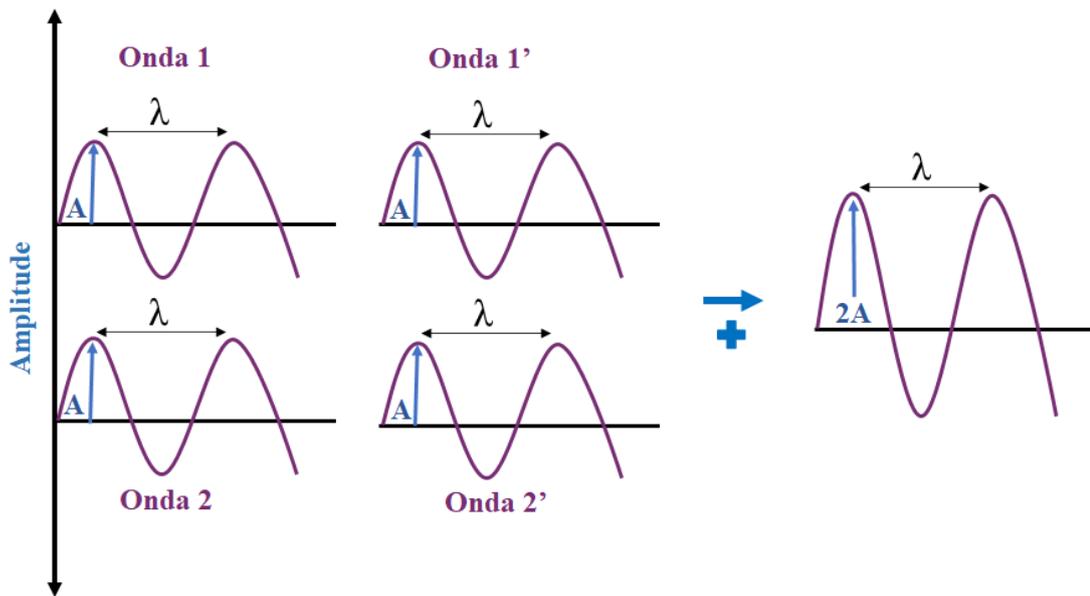
**Figura 2.** Representação de um tubo de raios X.

Quando raios X interagem com a matéria, essa radiação pode ser absorvida, transmitida ou espalhada. A partir dessa interação alguns fenômenos ocorrem, dentre eles temos a difração de raios X, na qual o espalhamento elástico de um objeto cristalino tem como resultado padrões contendo pontos estreitos analisados por cristalografia de raios X. Para que esse fenômeno ocorra uma onda em sua trajetória deve encontrar uma série de obstáculos regularmente separados, que conseguem dispersar a onda e apresentam um espaçamento comparável em magnitude ao comprimento de onda. Além disso, a difração é, uma consequência de relações de fase específicas estabelecidas entre duas ou mais ondas que foram dispersas pelos obstáculos [15].

A diferença nos comprimentos das trajetórias das ondas dispersas é muito importante, tendo em vista, que essa diferença determina a relação de fases entre as ondas, mostrando se interação é construtiva (quando a diferença no comprimento das trajetórias resulta em um

número inteiro de comprimento de onda, ou seja, as ondas estão em fase) ou destrutiva (quando a diferença entre os comprimentos das trajetórias depois da dispersão é algum número inteiro de meios comprimentos de ondas, ou seja, as ondas estão fora de fase).

Na Figura 3, temos a representação de uma interação construtiva entre as trajetórias das ondas dispersas (identificadas como 1 e 2), ou seja, a onda 1 e 2 estão em fase. Elas se reforçam mutuamente, fazendo com que as amplitudes sejam somadas, resultando em uma onda de amplitude maior [15].



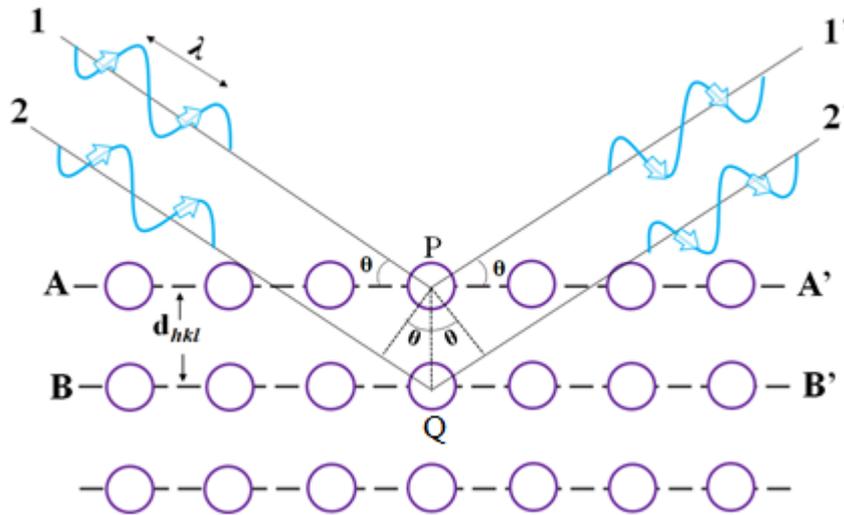
**Figura 3.** Representação de como duas ondas (1 e 2), que possuem o mesmo comprimento de onda e permanecem em fase após um evento de dispersão (ondas 1' e 2') interferem mutuamente de maneira construtiva. **Fonte:** adaptada [12].

Na Figura 4 é ilustrado o esquema de difração de raios X em um material cristalino, no qual são considerados dois planos de átomos (A-A' e B-B'), que apresentam os mesmos índices de Miller ( $h, k$  e  $l$ ) e, separados por um espaçamento interplanar ( $d_{hkl}$ ). Quando um feixe de raios X paralelo, monocromático e em fase, com comprimento de onda  $\lambda$ , incide sobre os dois planos segundo o ângulo  $\theta$ . Dois raios (1 e 2) nesse feixe são dispersos pelos átomos P e Q. Se a diferença entre os comprimentos das trajetórias 1-P-1' e 2-Q-2' for igual a um número inteiro ( $n$ ) de comprimentos de onda haverá uma interferência construtiva dos raios dispersos 1' e 2' que também ocorrerá em um ângulo  $\theta$  em relação aos planos. Isto é, a condição para a difração [15]:

$$N\lambda = SQ + QT \quad (2)$$

Ou:

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



**Figura 4.** Esquema de difração de raios X em um material cristalino.  
**Fonte:** adaptada [12].

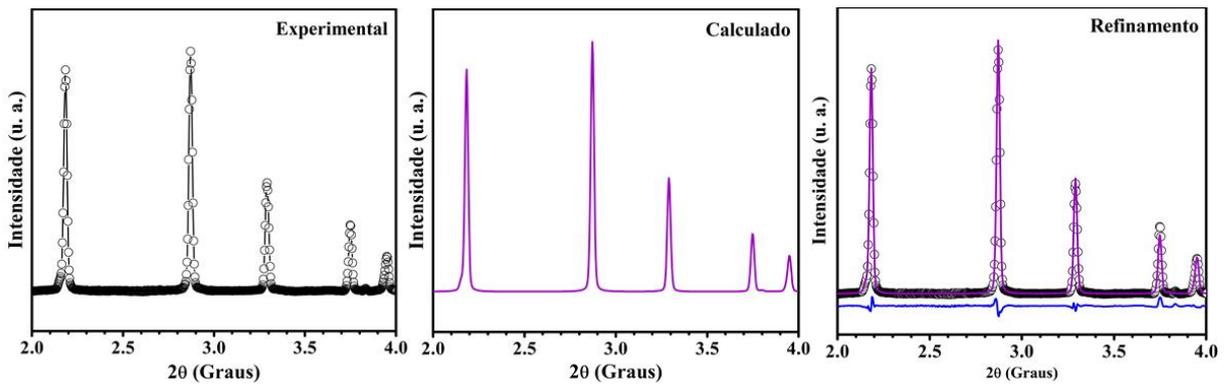
A Equação 3 é conhecida como lei de Bragg, esta relaciona o comprimento de onda ( $\lambda$ ) dos raios X e o espaçamento interatômico ( $d_{hkl}$ ) ao ângulo do feixe difratado, na qual  $n$  é a ordem de reflexão (podendo ser qualquer número inteiro) [15]. Para que a DRX ocorra, é necessário existir relações de simetria e ordem no material analisado, além disto, se a lei de Bragg não for satisfeita então a interferência será de natureza não construtiva e será produzido um feixe difratado de muito baixa intensidade. A técnica de DRX é muito utilizada para caracterização de materiais, pois apresenta várias vantagens, destacando-se: a simplicidade, rapidez na realização da medida, alta confiabilidade dos resultados obtidos (devido o difratogramas obtidos serem próprios e característicos para cada material). Além disso, é técnica não destrutiva e precisa de pequenas quantidades de amostras para realizar a medida [40].

### 3.2.1 Método Rietveld

O método Rietveld consiste na minimização das diferenças entre os difratogramas experimental e calculado, através do método dos mínimos quadrados. Fazendo o ajuste dos parâmetros utilizados na geração do padrão calculado para ser o mais próximo do experimental, considerando os parâmetros da estrutura cristalina, os parâmetros do perfil das reflexões, os

parâmetros globais, os parâmetros da intensidade e o parâmetro de correção da orientação preferencial dos cristalitos da amostra [41].

A estrutura é refinada de forma que a diferença entre os difratogramas (calculado e o experimental) seja mínima possível, ou seja, para que o refinamento seja considerado bom, o difratograma calculado deve se sobrepor ao difratograma experimental e a diferença entre eles deve-se aproximar de uma reta, como ilustrado na Figura 5, onde se tem o difratograma experimental (representado pela cor preta com círculos), o difratograma calculado representado pela cor roxa e o refinamento (com a sobreposição dos difratogramas e a diferença entre eles, representada pela cor azul).



**Figura 5.** Ilustração de um refinamento pelo método Rietveld.

A qualidade do refinamento é analisada através de indicadores estatísticos, que são utilizados durante o refinamento e depois do término desse, para verificar se ele está procedendo de modo satisfatório até que a função de minimização alcance valor mínimo, ou seja, que os parâmetros refinados não variem mais. E do ponto de vista matemático, o  $R_{wp}$  (R-pondera) que é referente ao progresso do refinamento e o *Goodness-of-fit* ( $S$ ), que trata do ajuste entre os difratogramas [42], são os indicadores mais importantes utilizados na avaliação de qualidade do refinamento, eles são obtidos a partir das Equações 4, 5 e 6.

$$R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum Wi |Y_{obs} - Y_{calc}|^2}{\sum Wi (Y_{obs})^2}} \quad (4)$$

$$R_{exp} = \sqrt{\frac{N - P}{\sum Wi (Y_{obs})^2}} \quad (5)$$

$$GOF (S) = \frac{R_{wp}}{R_{exp}} \quad (6)$$

Onde nas Equações 4 e 5  $W_i$  é o valor ponderado das intensidades;  $Y_{obs}$  e  $Y_{calc}$  são as intensidades observadas e calculadas. Na equação 4,  $N$  é o número de pontos considerados e  $P$  é o número de parâmetros refinados. A partir da razão do  $R_{wp}$  por  $R_{exp}$  (R-esperado) obtém-se o  $S$  (Equação 6). Ao término do refinamento para ele ser considerado excelente o  $R_{wp}$  deve ser menor que 10% e o  $S$  próximo de 1 [41,43].

### 3.3 ESTUDO COMPUTACIONAL PELA TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE (DFT)

A DFT é um método moderno de modelagem computacional, sendo uma das mais populares teorias da mecânica quântica, formulados a partir dos estudos de Hohenberg-Konh e Kohn-Sham, que é baseada na noção de que a energia eletrônica total de um sistema, incluindo todas as interações, como os funcionais de troca e correlação, pode ser descrita como uma função da densidade eletrônica, em que o mínimo de energia encontrado por este funcional corresponde ao estado fundamental da molécula [44,45]. Essa se destaca em relação aos métodos Hartree Fock (HF) e pós Hartree-Fock, porque seu uso proporciona economia de recursos computacionais, mantendo a qualidade dos resultados [46].

Nos estudos a partir da DFT são usadas técnicas computacionais com os conhecimentos da química teórica e dados experimentais, usando *softwares* adequados para obtenção das informações estrutural, química e de propriedades termodinâmicas do material de estudo, como: arranjos geométricos mais estáveis, energias relativas, momento dipolo, mapa de potencial eletrostático, os índices de reatividade das moléculas, assim como obter espectros vibracionais, eletrônicos e nucleares de diferentes sistemas químicos, sendo uma ferramenta muito útil na determinação de diversas propriedades moleculares, entre elas a classificação dos modos vibracionais [47].

Essa técnica é bastante versátil para o estudo de materiais, devido à variedade de seus fundamentos e a sua flexibilidade de implementação, a partir da aplicação de vários funcionais e funções de base (as quais são essenciais para realização de um bom cálculo), permitindo observar as propriedades estruturais e químicas dos materiais, considerando sua densidade eletrônica. Dentre os funcionais utilizados na DFT, temos os funcionais híbridos, como: B3LYP, PBE1PBE e OPBE [48-50].

A partir de estudo utilizando a DFT, pode-se observar que ela fornece resultados precisos por um custo computacional razoável. Essa é uma importante ferramenta usada para fornecer informações sobre as propriedades de complexos metálicos, colaborando com a

determinação das suas aplicações, desde a química até a ciência dos materiais e bioquímica [51].

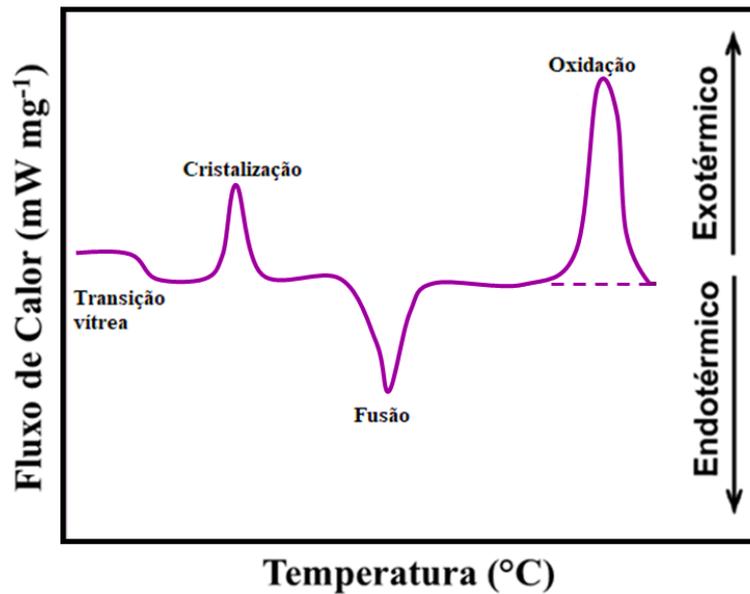
### 3.4 ANÁLISE TÉRMICA

As técnicas de análise térmica são utilizadas para estudar as propriedades físicas e químicas de uma substância em função da temperatura. As técnicas termoanalíticas mais utilizadas no estudo da estabilidade térmica de materiais são: termogravimetria (TG), análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC).

Essas técnicas permitem obter informações como variação de massa, gases liberados da amostra, estabilidade térmica, água ligada, ponto de fusão e de ebulição, transições de fase, entre outras propriedades [52]. As mudanças químicas e físicas que a amostra pode sofrer ao ser aquecida, ocorrem quando o calor fornecido é superior ou inferior à energia das ligações do material. Deixando evidente a importância de conhecer a estabilidade e transformações que o material apresenta, para assim, determinar as melhores condições de aplicação do material.

#### 3.4.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial ( em inglês DSC) é a técnica em que se mede a diferença de energia em forma de calor que uma amostra absorve ou libera em relação a um cadinho de referência (termicamente inerte) em função da temperatura, enquanto a substância e a referência são submetidas a uma programação controlada de temperatura [53]. Ela mede as temperaturas e o fluxo de calor associado às transições sofridas pela amostra, proporcionando informações, como: ponto de fusão, calor específico, oxidação, pureza, ponto de ebulição e outras [52].



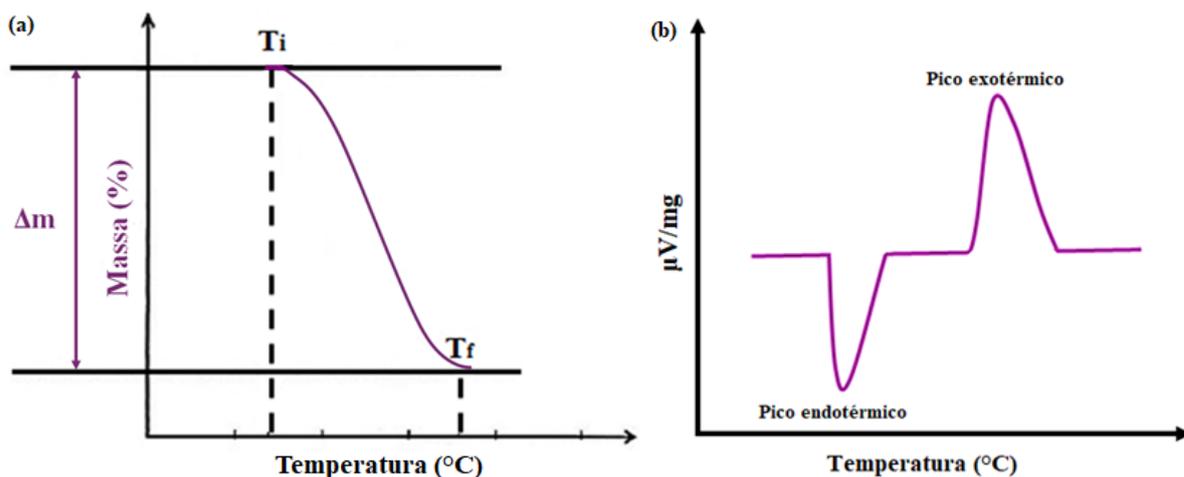
**Figura 6.** Representação de uma curva típica de DSC com os eventos térmicos normalmente observados em estudos de materiais.  
**Fonte:** adaptada [53].

A Figura 6 é apresentada uma curva hipotética de DSC, onde são mostrados alguns eventos associados a mudanças recorrentes nesta análise. O primeiro evento ilustra uma pequena mudança de linha de base no sentido endotérmico, sendo característico de uma transição de fase de segunda ordem, denominada também de transição vítrea [53]. O pico endotérmico é atribuído ao processo de fusão da amostra. Já os picos exotérmicos correspondem a cristalização (primeiro pico exotérmico) e oxidação (segundo pico exotérmico).

### 3.4.2 Análise Termogravimétrica (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)

A TG é uma análise térmica na qual a variação de massa da amostra (perda ou ganho de massa) é determinada como uma função da temperatura e/ou do tempo, enquanto a amostra é submetida à programação controlada de temperatura. Na curva TG representada na Figura 7(a) temos a ilustração de um evento de perda de massa definido pelas temperaturas ( $T_i$ ) e ( $T_f$ ). A  $T_i$  é a temperatura onde se inicia a perda de massa da amostra analisada e a  $T_f$  é a temperatura final na qual a perda de massa da amostra atingiu seu valor máximo, sendo referente ao término da reação.

A partir da curva TG pode-se obter informações com respeito a estabilidade térmica, a composição da amostra inicial ou de composto intermediário que venha ser formado durante a decomposição térmica e a composição de resíduo, se existir. Sendo possível observar até que temperatura a amostra mantém suas propriedades físicas e químicas.



**Figura 7.** Curvas idealizadas para as análises TG (a) e DTA (b).  
**Fonte:** adaptada [53].

A DTA é uma técnica na qual a diferença na temperatura entre uma substância e um material referência é medida em função da temperatura/tempo, enquanto a substância e o material de referência ficam sujeitos a um gradiente de temperatura controlada. A temperatura da amostra sofre mudanças pela ocorrência de transições ou reações entálpicas (endotérmica e/ou exotérmica) referente a mudanças de fase, fusão, inversões da estrutura cristalina, sublimação, vaporização, reações de desidratação e outras reações químicas.

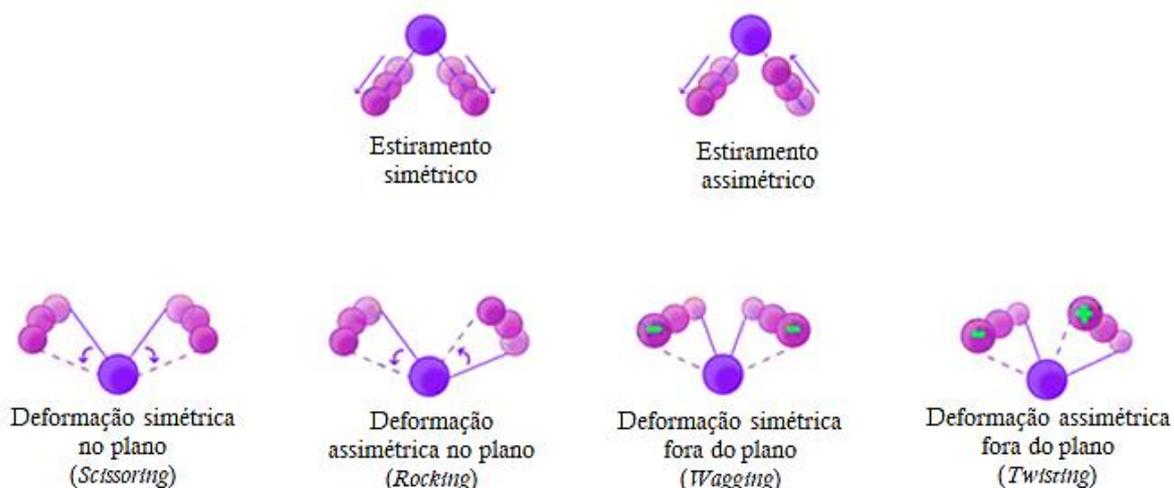
Na Figura 7(b) temos uma curva típica obtida pela técnica DTA, na qual são apresentados dois eventos térmicos. O primeiro evento corresponde a um pico endotérmico, pode ser referente a fusão da amostra e o segundo é corresponde ao um pico exotérmico, pode ser referente a mudança de fase. Os picos endotérmicos geralmente são produzidos por transição de fase, desidratações e algumas reações de decomposição, enquanto os picos exotérmicos são produzidos por reação de cristalização e oxidação.

### 3.5 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FT-IR)

Na espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier as moléculas absorvem radiação na região do infravermelho ( $4000$  a  $400 \text{ nm}^{-1}$ ). Essa técnica consiste basicamente nas transições entre níveis de energia vibracional nas moléculas, resultando em vibrações das ligações químicas presentes no material analisado. Porém, nem todas as ligações químicas em uma molécula são capazes de absorver energia no infravermelho, devido ser necessário a existência da variação do momento dipolar da molécula [40].

Assim como em outras técnicas de espectroscopia a energia de absorção é quantizada, a partir da diferença entre as intensidades de radiação emitida (inicial) e absorvida (final) na amostra [41]. Sendo possível identificar a presença dos grupos funcionais e atribuir cada banda de absorção a uma ligação química específica, considerando o número de onda que ocorre absorção, o formato da banda e sua intensidade.

Os modos fundamentais de movimentos vibracionais em uma molécula, ativos no infravermelho são os modos de estiramento e de deformação, esses dão origem a absorções [40]. Na Figura 8 são ilustrados os modos de vibrações de estiramento e deformação, como podemos observar as vibrações de estiramento é referente ao um movimento onde a distância entre os átomos aumenta ou diminui, mas os átomos permanecem no mesmo eixo de simetria da ligação. Já nas vibrações de deformação angular a posição dos átomos muda em relação ao eixo de simetria original da ligação [54].



**Figura 8.** Modos de vibrações moleculares.

### 3.6 ESPECTROSCOPIA RAMAN

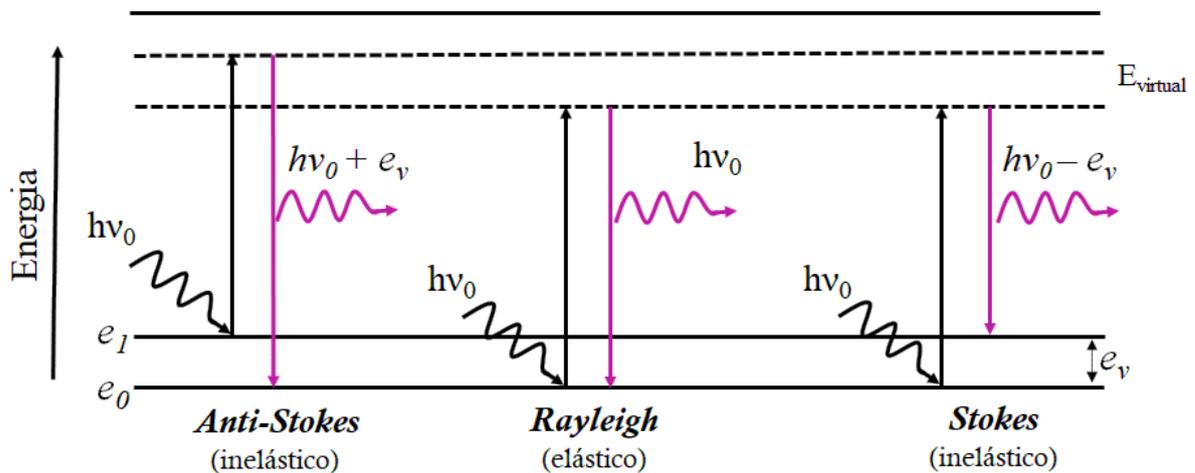
Os modos vibracionais moleculares dos materiais são descritos com eficiência a partir das técnicas espectroscópicas, as quais permitem a determinação dos níveis de energia de átomos ou moléculas, devido ao fato da interação direta da radiação eletromagnética com a matéria, que vai alterar sua polarizabilidade e assim modificar os níveis de energia vibracional e rotacional da amostra (onde o movimento vibracional das moléculas excitadas pela radiação eletromagnética da origem aos espectros Raman) [55,56]. Essa pode ser absorvida, transmitida ou espalhada, dando origem a uma série de técnicas espectroscópicas, que são uteis na caracterização de materiais, possibilitando obter informações sobre ligações químicas.

Na espectroscopia Raman usa-se uma fonte monocromática de luz, a qual ao interagir com as moléculas é espalhada por elas. Quando o fóton cede energia à molécula e sua energia é maior ou menor após a colisão temos o espalhamento inelástico, o qual é conhecido como espalhamento Raman [57], esse fenômeno foi demonstrado experimentalmente pela primeira vez em 1928, pelo cientista indiano Sir Chandrasekhara Venkata Raman, após ter sido previsto por Smekal em 1923. A importância da descoberta de Raman foi reconhecida em 1930 quando ele foi agraciado com o prêmio Nobel de Física [58].

O espalhamento Raman pode ser classificado em Stokes e Anti-Stokes, quando a frequência está abaixo ou acima da frequência incidente, respectivamente. Para explicar o efeito Raman e seus espalhamentos pode-se utilizar o princípio da Lei de conservação de energia representada na Equação 7, onde a energia do fóton espalhado ( $e_e$ ) é igual a constante de Planck ( $h$ ) vezes a frequência de um fóton espalhado ( $\nu_e$ ) [59].

$$e_e = h\nu_e = h\nu_0 \pm e_v \quad (7)$$

Na Figura 9 são mostrados os tipos de espalhamentos quando ocorre a incidência de uma luz monocromática.



**Figura 9.** Esquema dos mecanismos de espalhamento.

Quando se fala de espalhamento Anti-Stokes, as moléculas já se encontram em seu estado vibracional ( $e_1$ ) e se excita após a irradiação dada pelos fótons incidentes decaindo para o estado fundamental ( $e_0$ ), gerando assim fóton espalhado com maior energia que o fóton incidente. Se a molécula perde parte da energia e retorna ao seu estado fundamental, o fóton

espalhado possui energia igual ao do fóton incidente, esta interação corresponde ao espalhamento elástico da luz de Rayleigh [59,60].

Já uma molécula em seu estado fundamental ( $e_0$ ) irradiada por um fóton energizado pode ser excitada devido à absorção dos fótons e transitando para um estado mais energético e instável, e em seguida decai para um estado vibracional  $e_1$ , pouco acima do fundamental. Quando essa molécula absorve parte da energia incidente, o fóton antes energizado será espalhado e terá menor energia que o fóton incidido [59,60].

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta seção são apresentados os materiais e técnicas utilizadas para sintetizar e caracterizar o cristal Dicloro (L-histidina) cobre (II). A síntese do cristal foi realizada na Universidade Federal do Maranhão (UFMA), campus avançado em Imperatriz, no laboratório de difração de raios X (LDRX), onde também, realizou-se a caracterização estrutural. E as demais caracterizações foram realizadas no laboratório de espectroscopia óptica e fototérmica (LEOF) e no laboratório de pesquisa farmacêutico e química analítica aplicada (NUPFARQ).

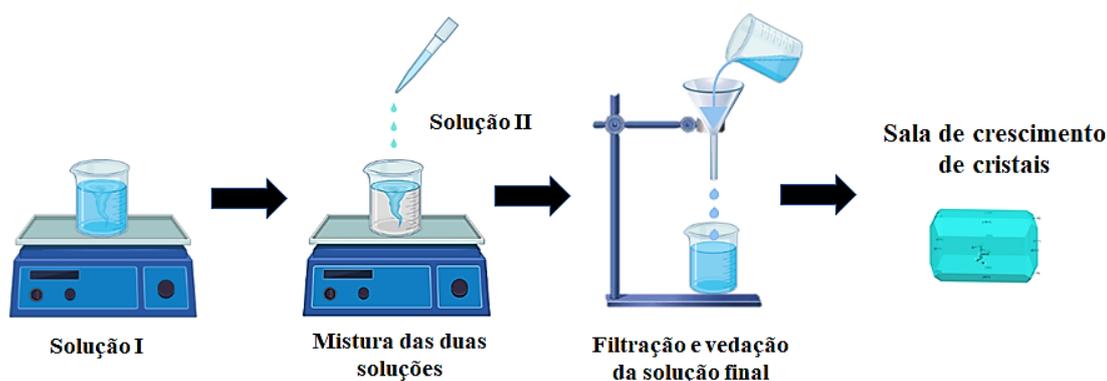
### 4.1 SÍNTESE

Na Tabela 1 são mostrados os reagentes utilizados para a síntese do cristal Dicloro (L-histidina) cobre (II), acompanhados das seguintes informações: fórmula química, massa molar, pureza e marca dos reagentes.

**Tabela 1.** Reagentes utilizados para obtenção do cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>]

| Reagentes                         | Fórmula química   | Massa molar (g/mol) | Pureza (%) | Marca         |
|-----------------------------------|---|---------------------|------------|---------------|
| Cloreto de cobre (II) dihidratado | CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O                        | 170,48              | 99,99      | Sigma-Aldrich |
| L-histidina                       | C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | 155,15              | 99         | Sigma-Aldrich |
| Álcool metílico                   | CH <sub>3</sub> OH  | 32,04               | 99,8       | Vetec         |

O cristal foi sintetizado pelo método de evaporação lenta do solvente, tal método consiste na mistura dos reagentes, em um solvente que possa favorecer a solubilização desses [62]. Na Figura 10 é mostrado o esquema da síntese do cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>], onde inicialmente preparou-se uma primeira solução de cloreto de cobre II dihidratado (1 mmol) e água deionizada (10 mL), e esta foi adicionada a segunda solução que consiste de L-histidina (1 mmol) com metanol (40 mL) e água deionizada (10 mL). Após a mistura das duas soluções a nova solução permaneceu sob agitação magnética (300 rpm) durante 2 horas. E por fim, a solução foi filtrada com papel filtro (poros de 25 µm) e colocado em outro béquer, o qual foi vedado com filme PVC, onde foram feitos pequenos orifícios. Depois a solução foi armazenada em uma sala de crescimento de cristais à temperatura ambiente (27 °C) até a formação dos cristais.



**Figura 10.** Esquema da síntese do cristal  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$ .

## 4.2 CARACTERIZAÇÃO

As amostras obtidas foram submetidas às análises de DRX a temperatura ambiente e em função da temperatura, UV-vis, TG, DTA, DSC, FT-IR e Raman. Além disso, foram realizados cálculos teóricos utilizando a teoria do funcional da densidade (DFT) e a avaliação da atividade antimicrobiana.

### 4.2.1 Difração de raios X

As medidas de DRX em temperatura ambiente e em função da temperatura. As medidas foram realizadas em um difratômetro da PANalytical (Figura 11), modelo *Empyrean*, operando com radiação  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ ), geometria de reflexão Bragg-Brentano, operando a uma tensão de 40 kV e corrente de 30 mA. Na realização das medidas foram empregados os seguintes parâmetros: passo angular de  $3^\circ$ , tempo por passo de 50 segundos, varredura angular ( $2\theta$ ) de  $8-50^\circ$  em temperatura ambiente e  $8-37^\circ$  em função da temperatura.

Além disso, foram realizadas análises de DRX em função da temperatura, entre 300 e 465 K com vácuo. O intervalo de temperatura entre cada análise foi de  $20^\circ\text{C}$ . Utilizou-se uma câmara de temperatura *Anton-Paar*, modelo *TTK 450*, acoplada ao difratômetro *PANalytical Empyrean*, geometria de reflexão Bragg-Brentano para realização das medidas.

Para confirmar a formação do cristal  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$ , foi realizado o refinamento pelo método Rietveld da estrutura cristalina, bem como, analisou-se o comportamento dos parâmetros de rede do complexo quando esse foi submetido ao aumento de temperatura, fazendo o ajuste do difratograma teórico com o difratograma experimental, utilizando o programa GSAS com interface EXPGUI [63].



**Figura 11.** Difratorômetro de raios X, modelo *Empyrean* da marca *PANalytical*.

#### **4.2.2 Espectroscopia na região do Ultravioleta-visível**

Para obter os espectros de UV-vis foi utilizado um espectrofotômetro UV-vis (Figura 12) na região de 400 nm a 900 nm, de feixe duplo, lâmpada de deutério, da marca *Thermo Scientific* modelo *Evolution 220*, utilizando cubetas de quartzo, com caminho óptico de 0,1 cm.



**Figura 12.** Espectrofotômetro UV-vis, modelo *Evolution220* da marca *Thermo Scientific*.

#### **4.2.3 Estudo computacional pela teoria do funcional da densidade (DFT)**

Para realização dos cálculos computacionais foram utilizados os parâmetros do complexo obtido experimentalmente por DRX [14], empregando a teoria DFT com o uso dos funcionais B3LYP, PBE1PBE e OPBE com o intuito de buscar resultados teóricos mais próximos aos dados experimentais. Os funcionais foram associados aos conjuntos de funções

de base 6-311++G (d, p) para os átomos C, O, H e N, e para o átomo de Cu foi utilizado o pseudopotencial com o conjunto de funções de base SDD. Além disso, foi considerado o efeito de solvatação utilizando o modelo de polarização contínua (do inglês *Polarizable Continuum Model* - PCM), no qual o solvente empregado foi metanol.

Os cálculos foram realizados usando o *software Gaussian 16* [64], em *clusters* de computadores de alta performance da *ComputeCanada*, através da colaboração com o Dr. Stanislav R. Stoyanov, e parceria com o Laboratório Multiusuário de Química Computacional, da Universidade Federal Fluminense, através da colaboração com o Prof. Dr. José Walkimar de Mesquita Carneiro.

Os resultados obtidos foram visualizados com o auxílio do *software Chemcraft* [65], pelo qual foi possível visualizar as frequências vibracionais calculadas para os três funcionais, sendo que neste trabalho será apresentado o espectro obtido pelo o funcional que apresentou dados estruturais mais próximos dos experimentais, sendo este o funcional PBE1PBE. As frequências vibracionais obtidas por esse funcional foram escalonadas por um fator de 0,959, para o ajuste de erro sistemático na determinação de espectros vibracionais teóricos [66]. Para realizar as atribuições dos modos vibracionais foi analisado a decomposição dos movimentos atômicos através da determinação automática de relevância de modo vibracional (VMARD - do inglês *vibrational mode automatic relevance determination*), aplicando a regressão Bayesiana, pelo programa VibAnalysis.

## **4.2.4 Análise térmica**

### *4.2.4.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)*

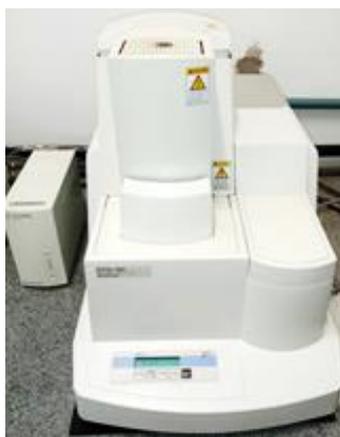
A análise de DSC do cristal foi realizada em um analisador calorimétrico (Figura 13), modelo *DSC 60* da marca *Shimadzu*. Foram utilizados 3,3 mg de amostra do cristal e dois cadinhos de alumínio abertos (um com amostra do cristal e outro vazio). A medida foi realizada utilizando os seguintes parâmetros: atmosfera de ar, vazão de 100 mL/min, razão de aquecimento de 10 K/min e uma faixa de aquecimento de 300 a 503 K.



**Figura 13.** Analisador calorimétrico, modelo *DSC 60* da marca *Shimadzu*.

#### 4.2.4.2 *Análise termogravimétrica e análise térmica diferencial (TG-DTA)*

As curvas de TG-DTA simultâneas foram obtidas a partir de um analisador termogravimétrico (Figura 14), modelo *DTG-60* da marca *Shimadzu*. As análises foram realizadas em atmosfera de ar com vazão de 100 mL/min, razão de aquecimento de 10 K/min e intervalo de temperatura de 300 a 1000 K. Foi utilizada massa de aproximadamente 3,5 mg acomodada em cadinho de  $\alpha$ -alumina, sendo utilizado como referência um cadinho vazio de  $\alpha$ -alumina.



**Figura 14.** Analisador termogravimétrico, modelo *DTG-60* da marca *Shimadzu*.

#### 4.2.5 **Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR)**

A medida de FT-IR foi feita numa pastilha de KBr com cristais do complexo, essa foi realizada no Instituto de Tecnologia (ITEC) da Universidade Federal do Pará (UFPA), em parceria com Prof. Dr. Nelson Rosa Ferreira. O espectro do  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$  foi obtido em temperatura ambiente, com resolução espectral de  $4\text{ cm}^{-1}$  na região de  $4000\text{ a }650\text{ cm}^{-1}$ .

#### 4.2.6 Espectroscopia Raman

A técnica de espectroscopia Raman foi realizada para estudar as propriedades vibracionais moleculares do cristal sintetizado. Assim, as análises foram feitas à temperatura ambiente em um espectrômetro triplo *Jobin-Yvon T64000* (Figura 15) com detector CCD resfriado a ar, utilizando laser de estado sólido com  $\lambda = 532$  nm, potência de 0,5 mW e resolução espectral de  $2\text{ cm}^{-1}$ . As medidas de espectroscopia Raman foram realizadas na Universidade Federal do Pará em Belém-PA, em parceria com o Grupo de Espectroscopia Raman e Transição de Fase (GERTRAF).



**Figura 15.** Espectrômetro Raman marca Jobin-Yvon modelo T64000.

#### 4.2.7 Avaliação da atividade antimicrobiana

Para realização dos ensaios foram usadas as cepas bacterianas *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (Gram positiva) e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (Gram negativa) e a cepa de fungo *Candida albicans* ATCC 10231 (levedura). As bactérias foram mantidas em Agar Mueller-Hinton a  $4^{\circ}\text{C}$  e cultivadas em caldo Mueller-Hinton a  $37^{\circ}\text{C}$  antes de cada ensaio. A cepa levedura foi mantida em Agar Sabouraud Dextrose Agar a  $4^{\circ}\text{C}$  e cultivado em Caldo Sabouraud Dextrose Caldo a  $37^{\circ}\text{C}$  antes dos ensaios.

A atividade antimicrobiana foi avaliada a partir do método de microdiluição em microplacas de acordo com o Clinical and Laboratory Standards Institute. Inicialmente foram feitas diluições seriadas 1:1 do complexo ( $200\mu\text{M} - 0,39\mu\text{M}$ ) em placas de 96 poços, usando o caldo específico para cada tipo de microrganismo, como descrito adiante. Posteriormente, obedecendo a escala 0,5 de McFarland, foram adicionadas aproximadamente  $1,5 \times 10^8$  UFC / mL das bactérias ou  $10^6$  UFC / mL da levedura, usando Caldo Mueller-Hinton para bactérias e

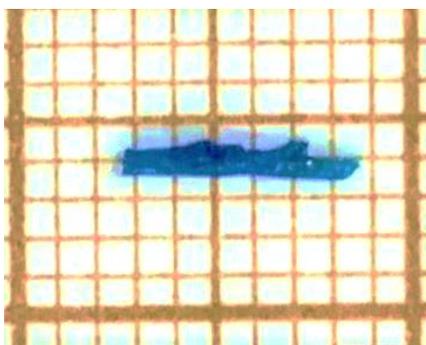
meio RPMI 1640 (Sigma-Aldrich) tamponado com 0,165 M MOPS para levedura, em um volume total de 200 $\mu$ L / poço. Como controle positivo foram usadas as drogas padrões meropenem (261 $\mu$ M – 0,50 $\mu$ M) e fluconazol (209 $\mu$ M – 0,41 $\mu$ M), para as bactérias e fungos, respectivamente. As microplacas foram incubadas a 37°C por 24 h para bactérias e 48 h para leveduras. A concentração inibitória mínima (CIM) foi definida como a concentração mais baixa que inibiu o crescimento visual dos microrganismos. Os ensaios foram realizados em triplicada.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção são apresentados os resultados e discussão dos resultados obtidos a partir da síntese e caracterização do complexo por: UV-vis, DRX, DFT, TG, DTA, DSC, FT-IR, Raman e avaliação da atividade antimicrobiana.

### 5.1 OBTENÇÃO DO CRISTAL

A Figura 16 mostra os cristais Dicloro (L-histidina) cobre (II) ( $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$ ), esses possuem uma coloração azul, sendo o primeiro indício da complexação do íon metálico com o aminoácido. Alguns estudos de transmissão óptica presentes na literatura confirmam que os cristais de L-His pura são transparentes, ou seja, não absorvem e nem emitem na região do visível. Enquanto, complexos de cobre (II) normalmente apresentam coloração azul, devido à natureza do ligante e as transições dos elétrons nos orbitais d do metal que resultam na absorção e emissão no visível [67].



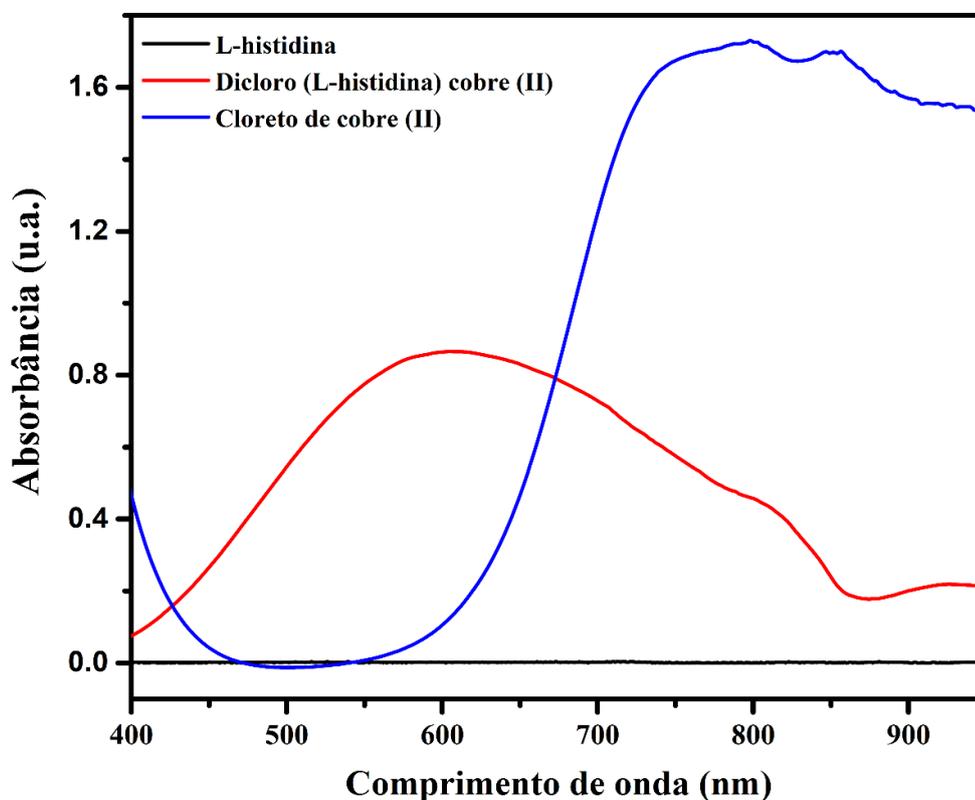
**Figura 16.** Cristal  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$ .

### 5.2 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL

A análise de espectroscopia de absorção na região do UV-vis foi realizada com o intuito de estudar as transições eletrônicas presente no  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$ . Na Figura 17 são apresentados os espectros de absorção no UV-vis da L-His, do cloreto de cobre e do cristal de  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$ , onde pode-se observar que absorção do cloreto de cobre (II) é em um maior comprimento de onda ao compararmos o espectro de absorção com do cristal. Mostrando, assim, que natureza do ligante influencia fortemente, tendo em vista que ligante de campo fraco absorve em maiores comprimentos de onda, enquanto, ligantes de campo forte absorvem em comprimentos de ondas menores [25,68].

Analisando os espectros, nota-se que no espectro do cloreto de cobre (II) o início de uma banda bem intensa de absorção em aproximadamente 570 nm que vai até uma faixa maior

que dos espectros na região do UV-vis. No espectro da L-His não se observa banda de absorção na região de 400 a 900 nm, devido ela não apresentar modos ativos nesta região. Já o espectro do complexo apresenta uma banda com absorção máxima no comprimento de onda 600 nm, mostrando como os ligantes ao se coordenarem ao íon metálico influenciam na absorção deste, pois no complexo a absorção ocorre em um comprimento de onda menor.

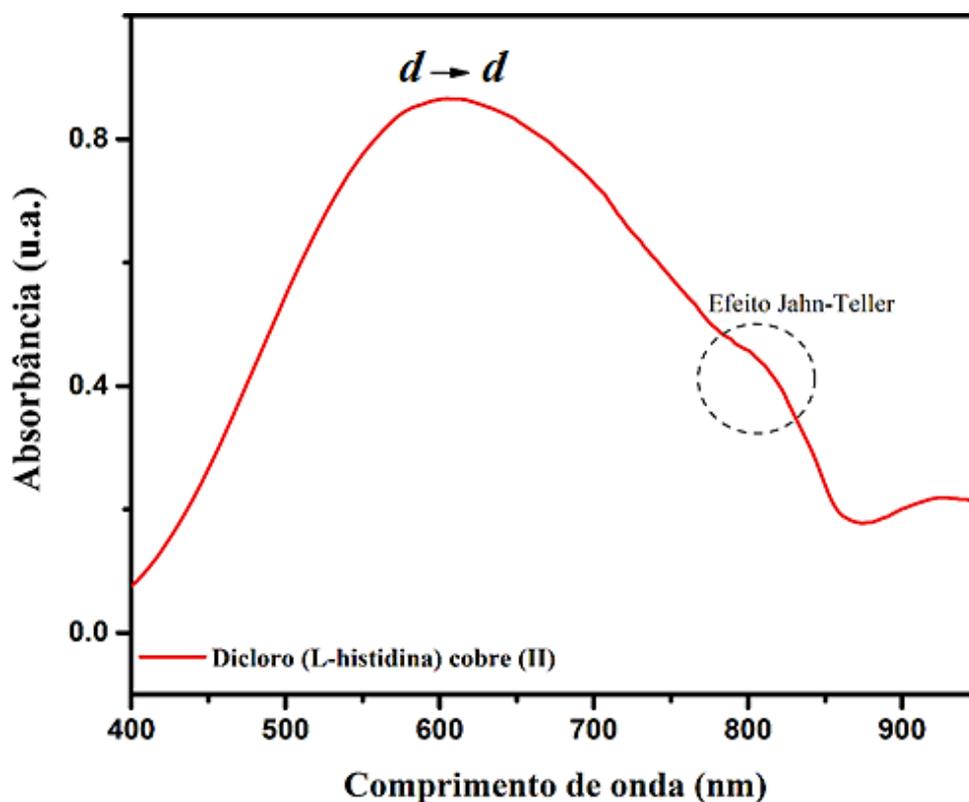


**Figura 17.** Espectros de absorção na região do UV-vis das soluções de cloreto cobre (II), do complexo e do aminoácido.

Na Figura 18 observamos as transições do tipo  $d-d$ , que para complexos de cobre (II) normalmente estão em uma faixa de 600 a 700 nm [69]. Como o cobre (II) apresenta uma configuração eletrônica  $d^9$ , ele possui seu estado fundamental degenerado com ausência de um ligante, ou seja, seus orbitais apresentam a mesma energia. Porém, com a formação de complexo há perda da degenerescência dos orbitais  $d$  do íon metálico, ou seja, os orbitais  $d$  passam a ter níveis diferentes de energia, pois o campo gerado pelo ligante (campo ligante) em torno do íon metálico central não é mais esférico. Estes orbitais apresentam energias diferentes, sendo que as transições do tipo  $d-d$  são originadas dessa diferença de energia [25,67].

Assim a maioria dos complexos de cobre (II) exibem configurações distorcidas, que dão origem ao clássico efeito de Jahn-Teller [70], ombro resultante do deslocamento da banda de absorção do cobre, como destacado pelo círculo tracejado na curva mostrada na Figura 18 no

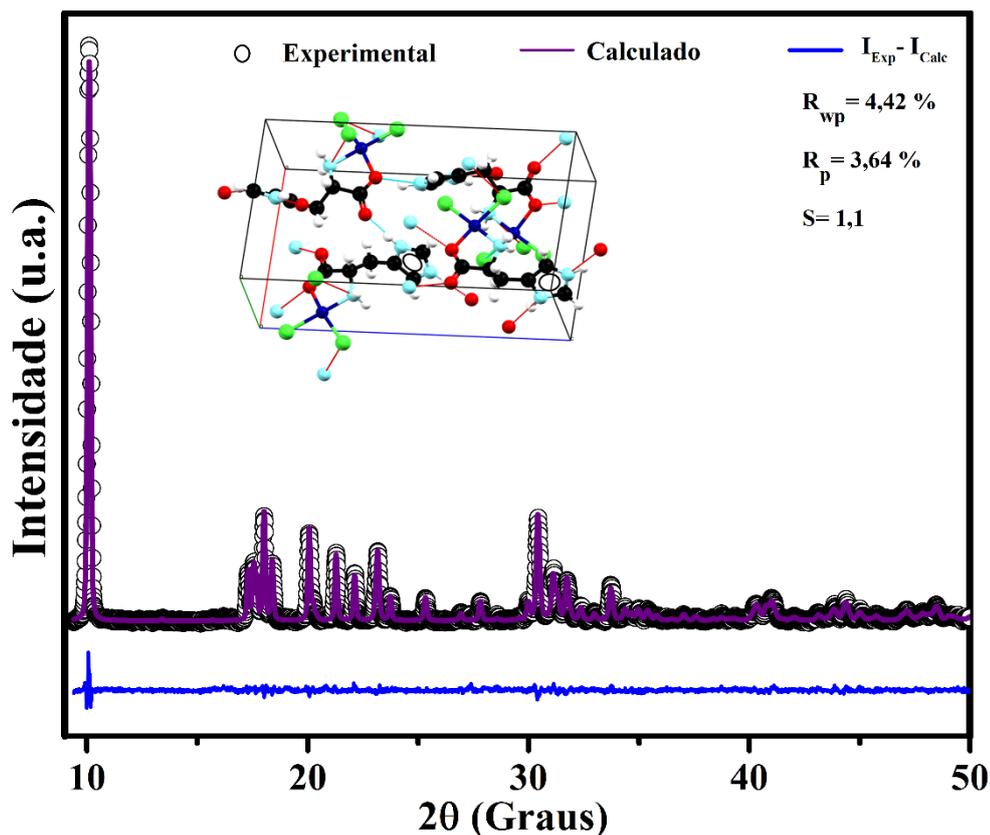
espectro do complexo, onde há formação de um ombro no comprimento de aproximadamente 804 nm.



**Figura 18.** Espectro de absorção na região do UV-vis obtido a partir da solução de cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>].

### 5.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS X

A estrutura do cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] foi confirmada por meio das medidas de DRX com o refinamento Rietveld, sendo possível observar que o complexo se cristaliza na estrutura ortorrômbica com grupo espacial P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>, apresentando quatro moléculas por célula unitária, com os seguintes parâmetros de rede:  $a = 9,992 (7) \text{ \AA}$ ,  $b = 5,937 (9) \text{ \AA}$ ,  $c = 17,472 (6) \text{ \AA}$  e  $V = 1036,3 (6) \text{ \AA}^3$ . A Figura 19 mostra o padrão de DRX refinado pelo método Rietveld, com as intensidades obtidas no difratograma experimental, o ajuste das intensidades do difratograma teórico (calculado) com o experimental, e a diferença entre os dois ( $I_{\text{exp}} - I_{\text{calc}}$ ).



**Figura 19.** Difratoograma de DRX em temperatura ambiente refinado pelo método Rietveld para o cristal  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$

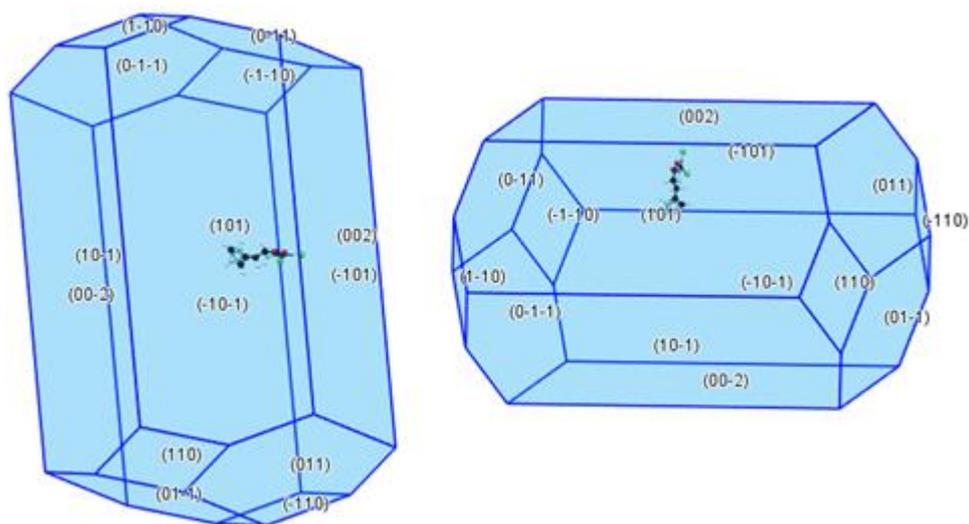
O refinamento da estrutura para o complexo foi realizado até se obter a melhor concordância com os resultados experimentais, sendo determinada a partir dos parâmetros de qualidade de refinamento, que foram:  $R_{\text{wp}} = 4,42\%$  e  $S = 1,1$ . Mostrando assim uma boa correlação entre os valores experimentais e os teóricos, evidenciando um bom refinamento [41]. Na

Tabela 2 é mostrada a comparação dos dados cristalográficos, entre os valores refinados e dados da literatura, sendo que a diferença percentual entre os parâmetros é inferior a 1%.

**Tabela 2.** Dados cristalográficos do complexo  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$  obtidos pelo refinamento de Rietveld e dados teóricos

| Dados cristalográficos | Valores obtidos neste estudo | Valores da literatura [11]   | Diferença (%) |
|------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------|
| Estrutura cristalina   | Ortorrômbica                 | Ortorrômbica                 | -             |
| Grupo espacial         | $P2_12_12_1$                 | $P2_12_12_1$                 | -             |
| Parâmetros de rede     | $a = 9,992 (7) \text{ \AA}$  | $a = 10,010 (5) \text{ \AA}$ | 0,18          |
|                        | $b = 5,937 (9) \text{ \AA}$  | $b = 5,944 (6) \text{ \AA}$  | 0,12          |
|                        | $c = 17,472 (6) \text{ \AA}$ | $c = 17,547 (7) \text{ \AA}$ | 0,43          |
| Volume                 | $1036,3 (6) \text{ \AA}^3$   | $1043,9 \text{ \AA}^3$       | 0,73          |

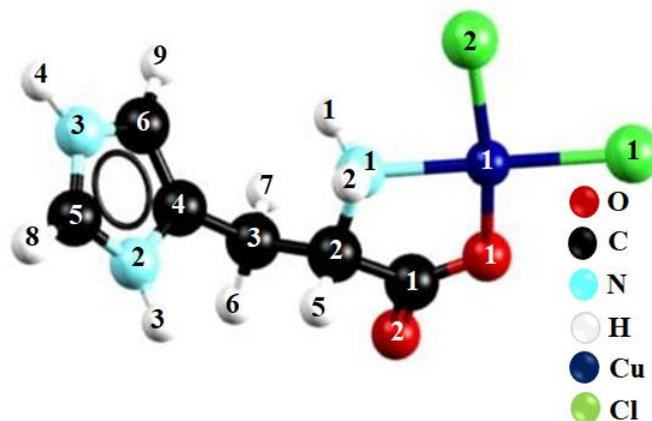
Na Figura 20 é mostrada a morfologia teórica, essa possui quatorze faces do cristal bem como os planos cristalográficos do cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>], que são: (110), (01-1), (011), (-110), (10-1), (101), (00-2), (002), (-10-1), (-101), (1-10), (0-1-1), (0-11) e (-1-10). A partir do difratograma observamos que o pico de maior intensidade é o (101) em aproximadamente 10° (2θ), indicando assim um possível favorecimento desse plano.



**Figura 20.** Morfologia do cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] com seus respectivos planos cristalográficos.  
\*Dados obtidos pelos *softwares* ConQuest 1.19 e Mercury 3.9.

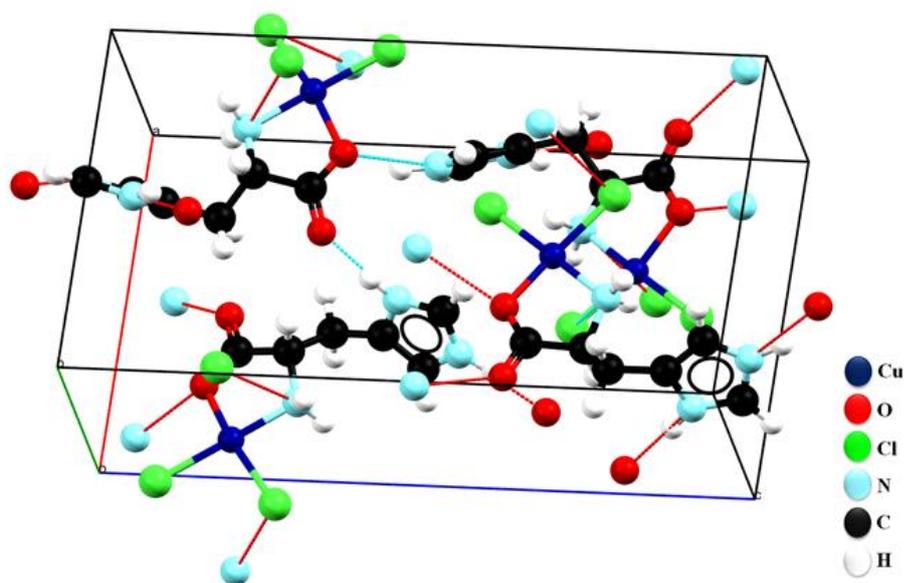
A Figura 21 mostra o complexo [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>], a partir da qual podemos observar que a molécula de His se liga ao cobre através do átomo de oxigênio do grupo carboxílico e ao átomo de nitrogênio do grupo amina, como previstos em alguns estudos da literatura [13,71]. Além disso, o cobre apresenta mais dois átomos de cloro ligados a ele [14].

A His e os dois átomos de cloro formam um plano quadrado distorcido em torno do átomo de cobre, os dois átomos de cloro favorecem ainda mais uma distorção no plano em torno do íon de cobre, devido aos diferentes comprimentos e ângulos de ligação [14]. Dessa forma os complexos de cobre (II) podem apresentar diferentes geometrias e variações dessas por meio de distorções, esse fenômeno é chamado de plasticidade do cobre (II) e, é uma consequência do efeito Jahn-Teller.



**Figura 21.** Complexo  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$ .

Na Figura 22 é mostrada a célula unitária do cristal  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$ , essa é formada por quatro moléculas de His, quatro átomos de cobre e oito átomos de cloro. Além disso, são mostradas as ligações de hidrogênio, que são importantes interações intermoleculares, essas consistem na interação de hidrogênio com átomos eletronegativos (como por exemplo: flúor, cloro, oxigênio e nitrogênio), as quais são importantes para a estabilidade estrutural e química de materiais no estado cristalino [71,72]. Tendo em vista que à medida que a magnitude das forças intermoleculares aumenta, mais difícil é separar uma molécula de outra.



**Figura 22.** Célula unitária do cristal  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$ . As ligações vermelhas representam as interações intermoleculares e as azuis são as ligações de hidrogênio.

No material em estudo as ligações de hidrogênio ocorrem entre os hidrogênios do grupo amina com os átomos de cloro e os átomos de oxigênio do grupo carboxílico, essas são

interações moderadas a fracas [73], pois apresentam distâncias interatômicas em uma faixa de 1,60 a 2,78 Å [14], como pode ser observado na

**Tabela 3.**

**Tabela 3.** Ligações de hidrogênio entre as moléculas do complexo dentro do cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] [14]

| <b>Ligações de hidrogênio</b> | <b>Distâncias interatômicas (Å)</b> |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| N(2) –H(N(2))---O(2)          | 1,60                                |
| N(3) –H(N(3))---O(1)          | 1,96                                |
| N(3) –H(N(3))---Cl(2)         | 2,73                                |
| N(1) –H(N(1))---Cl(1)         | 2,65                                |
| N(1) –H(N(1))---Cl(1)         | 2,58                                |
| N(1) –H(N(1))---Cl(2)         | 2,78                                |

## 5.4 CÁLCULO TEÓRICO - DFT

### 5.4.1 Fator de correlação dos dados teóricos e experimentais

Os cálculos de DFT foram feitos utilizando três funcionais diferentes para buscar cálculos teóricos mais próximo dos dados experimentais, comparando as distâncias interatômicas e ângulos entre os átomos calculados pelo DFT com trabalho Colyvas e colaboradores [14]. Conforme os resultados dos cálculos do fator de correlação, o funcional PBE1PBE foi o que mais se aproximou dos dados experimentais, logo a geometria otimizada, os cálculos termodinâmicos, as obtenções do mapa potencial eletrostático, dos orbitais moleculares de fronteira e dos índices de reatividade química foram realizados com esse funcional.

Na Figura 23 é apresentada a estrutura otimizada com vetor momento dipolo e as cargas atômicas do cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>], essa corresponde a geometria de menor energia, ou seja, a estrutura geométrica mais estável do cristal. Os resultados termoquímicos, tais como variações de energias de ativação de um sistema, são apresentados aqui como, variação da energia livre de Gibbs, variação de entalpia e variação da entropia, esses foram calculados utilizando as equações (8), (9) e (10), respectivamente. Vale ressaltar que, para calcular os valores termodinâmicos foram realizados cálculos de DFT dos precursores do complexo, utilizando o mesmo funcional, os mesmos conjuntos de funções de bases e o mesmo sistema de solvatação. Os valores termodinâmicos calculados para a energia livre de Gibbs, entalpia e entropia foram: -277,9192 Kcal/mol, -301,6285 Kcal/mol e -0,0868 Kcal/mol. K, respectivamente. Esses

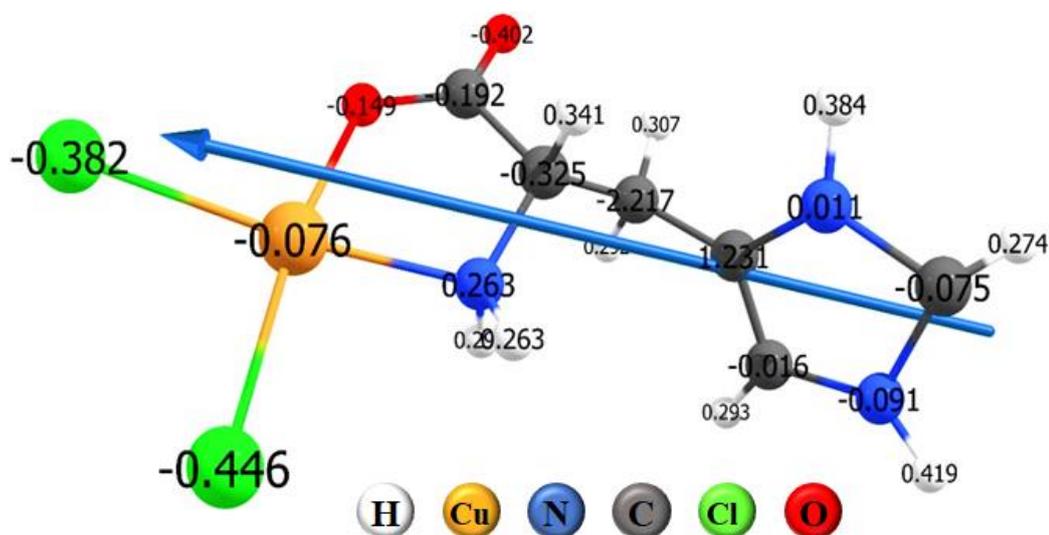
valores indicam que as reações são exotérmicas e espontâneas, mostrando assim que o complexo [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] termodinamicamente estáveis [32].

$$\Delta G = G_{complexo} - (2.G_{cloro} + G_{cobre} + G_{his}) \quad (8)$$

$$\Delta H = H_{complexo} - (2.H_{cloro} + H_{cobre} + H_{his}) \quad (9)$$

$$\Delta S = (\Delta H - \Delta G)/T \quad (10)$$

Os complexos metálicos considerados estáveis são os que apresentam a energia livre do sistema com valor negativo, ou seja,  $\Delta G < 0$ . Na formação do complexo a entalpia deve ser negativa de devido à interação metal-ligante a partir da coordenação do íon metálico pelo ligante. Além disso, a entropia também deve ser negativa, pois a interação do íon metálico com o ligante resulta em uma maior ordem do sistema [74].



**Figura 23.** Estrutura otimizada do [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] com vetor do momento dipolar e as cargas atômicas, utilizando o funcional PBE1PBE/6-311++G (d, p).

O complexo apresentou o momento dipolo de 36,45 D (Debye), o vetor do momento dipolar está direcionado para a região com maior densidade eletrônica. Além disso, pode-se observar as cargas atômicas, essas realizam um papel importante nos estudos de mecânica quântica de sistemas moleculares, porque são usadas para explicar os momentos dipolo molecular, estruturas eletrônicas e polarizabilidades e, portanto, reatividade química [75].

A partir da análise das cargas de atômicas de Mulliken do [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>], verificou-se que os átomos de cloro (Cl<sub>1</sub> e Cl<sub>2</sub>), cobre (Cu), oxigênio (O<sub>1</sub> e O<sub>2</sub>), carbono (C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> e C<sub>6</sub>) e nitrogênio (N<sub>3</sub>) são carregados negativamente, com os seguintes valores: -0.382, -0.446, -0.076, -0.149, -0.402, -0.192, -0.325, -2.217, -0.075, -0.016 e -0.091 e. Já os átomos de

nitrogênio (N<sub>1</sub> e N<sub>2</sub>) e carbono (C<sub>4</sub>) são carregados positivamente com os valores: 0.263, 0.011 e 1.231, respectivamente.

Na Tabela 4 temos o comparativo dos parâmetros da célula unitária experimental obtida por Colyvas e colaboradores [14] em 1982 por DRX, com os parâmetros otimizados pelos funcionais B3LYP, PBE1PBE e OPBE, utilizando a função de base 6-311<sup>++</sup>G(d,p). Diferentes funcionais proporcionam diferentes valores para os parâmetros de rede (comprimentos de ligações e ângulos), com isso, pode-se observar que utilizando o funcional PBE1PBE foi possível obter uma melhor correlação entre os parâmetros experimental e teóricos, tendo em vista, que o fator de correlação dos comprimentos e dos ângulos de ligações com esse funcional foram 0,9862 e 0,951, mostrando assim, uma boa concordância entre os valores experimentais e calculados.

**Tabela 4.** Comparativo dos parâmetros da célula unitárias experimental com os otimizados pelos funcionais B3LYP, PBE1PBE e OPBE

| <b>DISTÂNCIA (Å)</b>       |                          |              |                |             |
|----------------------------|--------------------------|--------------|----------------|-------------|
| <b>ÁTOMOS</b>              | <b>EXPERIMENTAL [11]</b> | <b>B3LYP</b> | <b>PBE1PBE</b> | <b>OPBE</b> |
| Cu-Cl(1)                   | 2,2544                   | 2,2821       | 2,2571         | 2,2678      |
| Cu-Cl(2)                   | 2,2934                   | 2,3025       | 2,2766         | 2,2895      |
| Cu-N(1)                    | 1,9810                   | 2,0544       | 2,0347         | 2,0603      |
| Cu-O(1)                    | 1,9810                   | 1,9852       | 1,9698         | 2,0262      |
| C(1)-O(1)                  | 1,2720                   | 1,2845       | 1,2787         | 1,2815      |
| C(1)-O(2)                  | 1,2520                   | 1,2291       | 1,2249         | 1,2338      |
| C(1)-C(2)                  | 1,5520                   | 1,5545       | 1,5448         | 1,5589      |
| C(2)-N(1)                  | 1,4820                   | 1,4750       | 1,4642         | 1,4602      |
| C(2)-C(3)                  | 1,5220                   | 1,5473       | 1,5356         | 1,5440      |
| C(3)-C(4)                  | 1,5120                   | 1,4812       | 1,4749         | 1,4739      |
| C(4)-C(6)                  | 1,3620                   | 1,4143       | 1,4105         | 1,4124      |
| C(6)-N(3)                  | 1,3420                   | 1,3410       | 1,3354         | 1,3424      |
| N(3)-C(5)                  | 1,3420                   | 1,4500       | 1,4399         | 1,4385      |
| C(5)-N(2)                  | 1,3420                   | 1,4400       | 1,4318         | 1,4276      |
| N(2)-C(4)                  | 1,3720                   | 1,3615       | 1,3543         | 1,3668      |
| <b>Fator de correlação</b> |                          | 0,9860       | 0,9862         | 0,9868      |
| <b>ÂNGULOS (°)</b>         |                          |              |                |             |
| <b>ÁTOMOS</b>              | <b>EXPERIMENTAL [11]</b> | <b>B3LYP</b> | <b>PBE1PBE</b> | <b>OPBE</b> |
| Cl(1)-Cu-O(1)              | 94,430                   | 92,109       | 92,204         | 92,371      |
| Cl(1)-Cu-Cl(2)             | 92,810                   | 97,001       | 96,823         | 97,182      |
| Cl(2)-Cu-N(1)              | 88,130                   | 89,914       | 89,750         | 90,626      |
| N(1)-Cu-O(1)               | 84,640                   | 81,089       | 81,308         | 79,865      |
| Cu-O(1)-C(1)               | 114,170                  | 118,488      | 118,210        | 117,985     |
| Cu-N(1)-C(2)               | 110,760                  | 109,692      | 109,488        | 110,244     |
| O(1)-C(1)-O(2)             | 124,611                  | 125,689      | 125,920        | 125,763     |
| O(1)-C(1)-C(2)             | 118,311                  | 114,847      | 114,711        | 114,724     |
| O(2)-C(1)-C(2)             | 116,811                  | 119,408      | 119,315        | 119,445     |
| C(1)-C(2)-N(1)             | 107,610                  | 109,037      | 109,020        | 109,108     |
| C(1)-C(2)-C(3)             | 111,611                  | 110,908      | 110,800        | 110,400     |
| C(2)-C(3)-C(4)             | 111,312                  | 113,794      | 113,544        | 114,372     |
| C(3)-C(4)-C(6)             | 132,915                  | 128,198      | 128,149        | 128,219     |

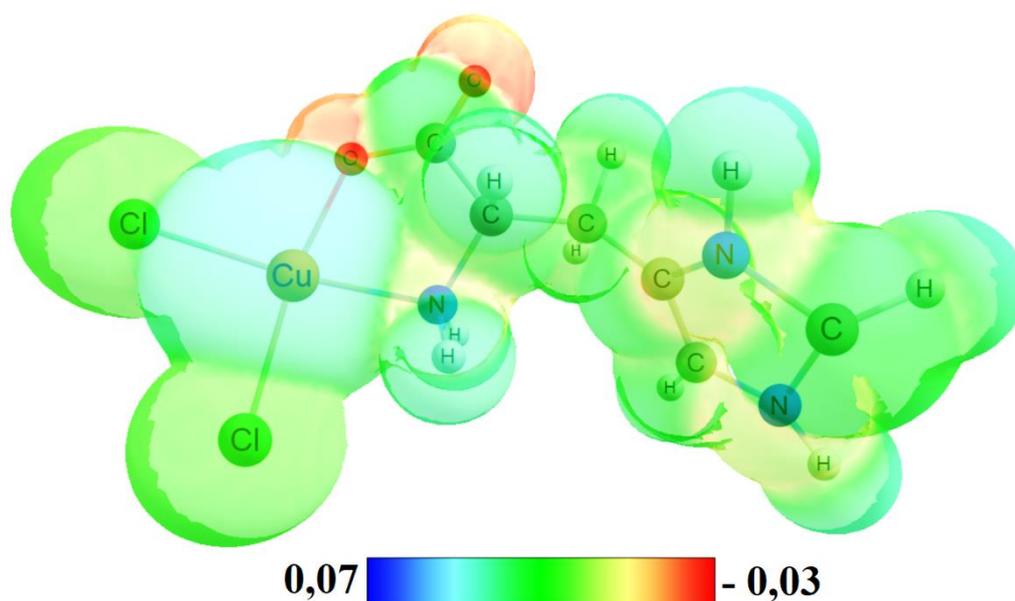
|                            |         |         |         |         |
|----------------------------|---------|---------|---------|---------|
| C(3)-C(4)-N(2)             | 122,613 | 124,491 | 124,598 | 124,898 |
| C(4)-C(6)-N(3)             | 108,614 | 108,931 | 108,778 | 108,690 |
| C(6)-N(3)-C(5)             | 109,912 | 108,693 | 108,501 | 108,728 |
| N(3)-C(5)-N(2)             | 105,914 | 102,548 | 102,651 | 102,778 |
| C(5)-N(2)-C(4)             | 111,113 | 108,897 | 108,649 | 108,821 |
| N(2)-C(4)-C(6)             | 104,512 | 107,302 | 107,235 | 106,866 |
| N(1)-C(2)-C(3)             | 113,210 | 114,835 | 114,919 | 115,619 |
| <b>Fator de correlação</b> |         | 0,949   | 0,951   | 0,945   |

A partir da Tabela 4 observamos que os comprimentos e ângulos de ligação otimizados são um pouco diferentes dos parâmetros experimentais, isso pode ser explicado devido à diferença entre os estados moleculares nas análises DRX e DFT. Tendo em vista, que no DRX a análise é realizada em fase condensada, e já no DFT o complexo é analisado em meio dielétrico [75].

#### 5.4.2 Mapa de Potencial eletrostático molecular

O mapa de potencial eletrostático (MPE) é uma importante ferramenta utilizada para entender a reatividade de vários sistemas moleculares, onde diferentes cores são usadas para identificar diferentes potenciais. As regiões de cor vermelha o potencial eletrostático é mais eletronegativo, as regiões de cor azul o potencial eletrostático é mais positivo e as regiões de cor verde são neutras [75]. Nas regiões negativas (ricas em elétrons), há atração por próton pela densidade agregada de elétrons na molécula, enquanto nas regiões positivas (pobres de elétrons), ocorre repulsão de próton pelos núcleos atômicos [76].

A Figura 24 mostra o mapa de potencial eletrostático para a molécula do cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>], obtido a partir da estrutura otimizada pelo cálculo de distribuição de carga no intervalo de -0,03 a 0,07 u.a., para a molécula do cristal em PCM. De acordo com a Figura 24, podemos observar que as regiões negativas ficam principalmente nos oxigênios (O<sub>1</sub> e O<sub>2</sub>) do grupo carboxílico e nos nitrogênios (N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub> e N<sub>3</sub>) do grupo amina e do anel imidazol, devido a eletronegatividade desses átomos. Mostrando assim, como o valor do potencial eletrostático é relevante para entender as interações intermoleculares, a estabilidade e a reatividade da molécula do material [76,77].



**Figura 24.** Mapa de potencial eletrostático molecular 3D do [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] em unidades atômicas (a.u.) calculado pelo funcional PBE1PBE/6-311<sup>++</sup>G (d, p).

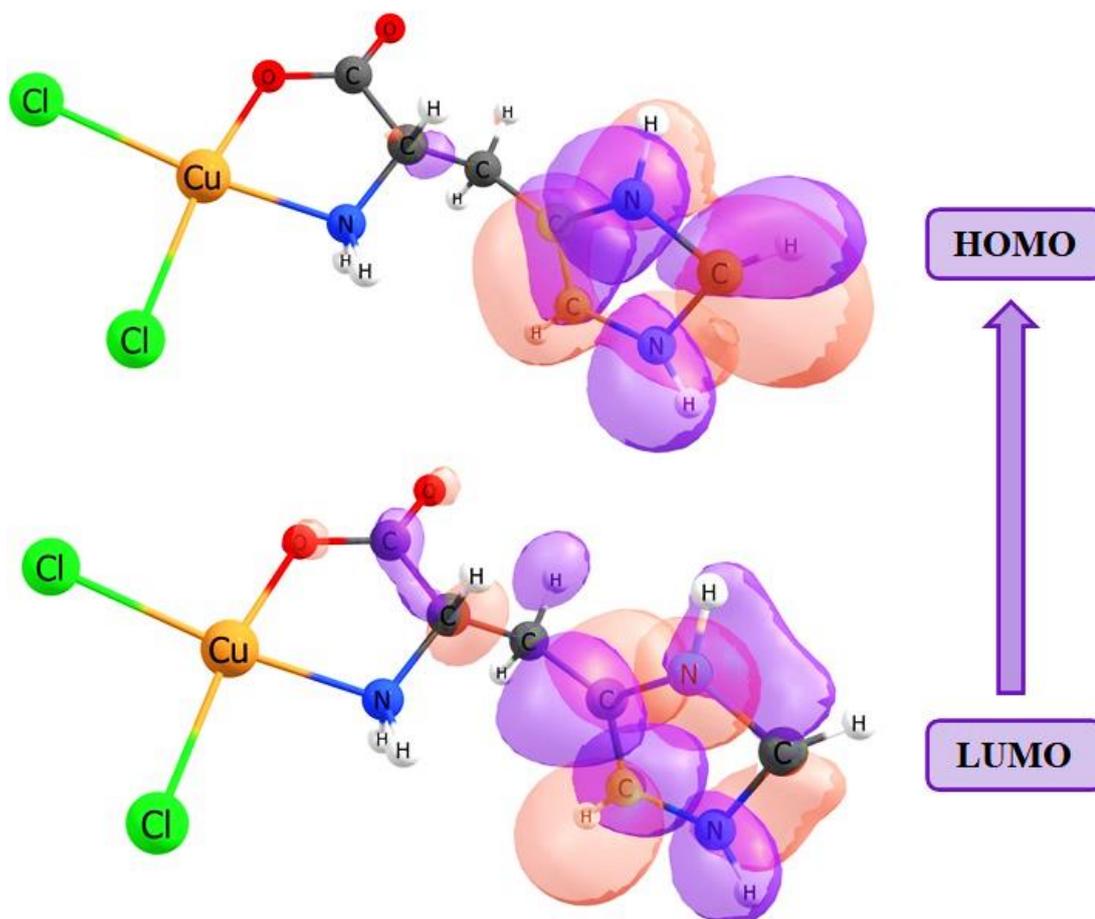
A partir do MEP, notamos que os átomos de oxigênio, nitrogênio e cloro apresentam as regiões eletrostáticas negativas da molécula, ou seja, esses átomos podem receber hidrogênio, além disso, são susceptíveis às interações por ligações de hidrogênio [76,78], como foi visto na DRX, onde as ligações de hidrogênio ocorrem entre esses três átomos. Pois pelo o MEP é possível entender as interações intermoleculares, devido as regiões negativas definirem na molécula os locais passíveis de interagir com as regiões positivas de outras moléculas [79].

#### 5.4.3 Orbitais de fronteira HOMO e LUMO

O HOMO e o LUMO são os orbitais mais importantes nas moléculas, eles são responsáveis pela estabilidade química de um composto [34]. O HOMO (orbital ocupado de maior energia) representa a habilidade de doar elétron e o LUMO (orbital desocupado de menor energia) atua como um aceitador de elétron, ou seja, representa a habilidade de receber elétron [80,81]. Esses orbitais foram calculados a fim de analisar suas energias e a reatividade química da molécula, com base na diferença entre as energias dos orbitais (gap), pois quanto menor o gap de energia maior a reatividade química da molécula e quanto maior o gap menor a reatividade química [82,83]. Sendo assim, o gap é um importante indicador da estabilidade molecular do material, tendo em vista, que altos valores de gap indicam alta estabilidade da molécula [84].

Na Figura 25 é mostrado os orbitais HOMO-LUMO e o gap de energia, onde pode ser visto que o HOMO e o LUMO estão localizados principalmente em torno do anel imidazol da His, o LUMO é estendido ao átomo de oxigênio do grupo carboxílico presente na coordenação do cobre (II). O orbital de maior energia (HOMO) foi igual a  $-5,6813$  eV, o orbital de menor energia (LUMO) foi igual a  $-1,1746$  eV e GAP foi igual a  $4,5067$  eV. Mostrando assim, que o complexo  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$  possui alta estabilidade, o que já se esperava, pois o cobre (II) é considerado um ácido de caráter intermediário e, ao formar complexos com ligantes intermediários ou duros (como a L-His, que possui nitrogênio e oxigênio como sítio de coordenação), esses são mais estáveis.

Além disso, pelo valor do gap de energia pode-se avaliar a atividade antimicrobiana do material, visto que esta aumenta com o aumento do gap, como foi observado em alguns estudos presentes na literatura [10,85]. A partir do gap também pode ser analisada a reatividade ou estabilidade do material utilizando o conceito de dureza de Pearson. Assim, quanto maior o gap, mais dura será a espécie, ou seja, mais estável, e quanto menor o gap, menor é a dureza, logo mais reativa será a espécie [86].



**Figura 25.** Orbitais de fronteira HOMO e LUMO do complexo  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$ .

Além de calcular o gap de energia utilizando os valores das energias do HOMO e do LUMO foi possível obter os valores de outros índices de reatividade química, que são: potencial químico ( $\mu$ ), eletronegatividade ( $\chi$ ), dureza ( $\eta$ ), maciez ( $S$ ) e eletrofilicidade ( $\omega$ ), esses foram calculados, de acordo com as equações (9) a (12), para cascas fechadas, e estão apresentados na Tabela 5. Os valores dos índices são usados para entender o comportamento reativo de uma molécula ou conjunto de moléculas, esses são fundamentais na compreensão da reatividade química, seletividade e estabilidade da molécula, pois ajudam a prever a formação das ligações químicas e a entender as propriedades físico-químicas e termodinâmicas do material [87].

$$\mu = \frac{E_{LUMO} + E_{HOMO}}{2} \quad (9)$$

$$\eta = \frac{E_{LUMO} - E_{HOMO}}{2} \quad (10)$$

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (11)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (12)$$

O potencial químico pode ser associado a eletronegatividade ( $\chi$ ), tendo em vista que essa é igual menos o potencial químico ( $\mu$ ), esses índices representam a facilidade de a molécula doar elétrons, e os valores obtidos para esses índices foram: -3,4280 e 3,4280 eV, respectivamente. Já a eletrofilicidade foi igual a 2,6075 eV, sendo um dos índices quânticos que mostra o potencial da molécula receber elétrons, assim como o LUMO [88]. A maciez e a dureza apresentam, respectivamente, os seguintes valores: 0,4437 e 2,2533 eV.

Esses índices de reatividade são amplamente usados na química, na definição de propriedades físico-químicas que auxiliam na predição de reações e interações moleculares, sendo possível descrever interações química para [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] em estudos futuros, a fim de aprofundar o entendimento das propriedades do material para aplicações biológicas.

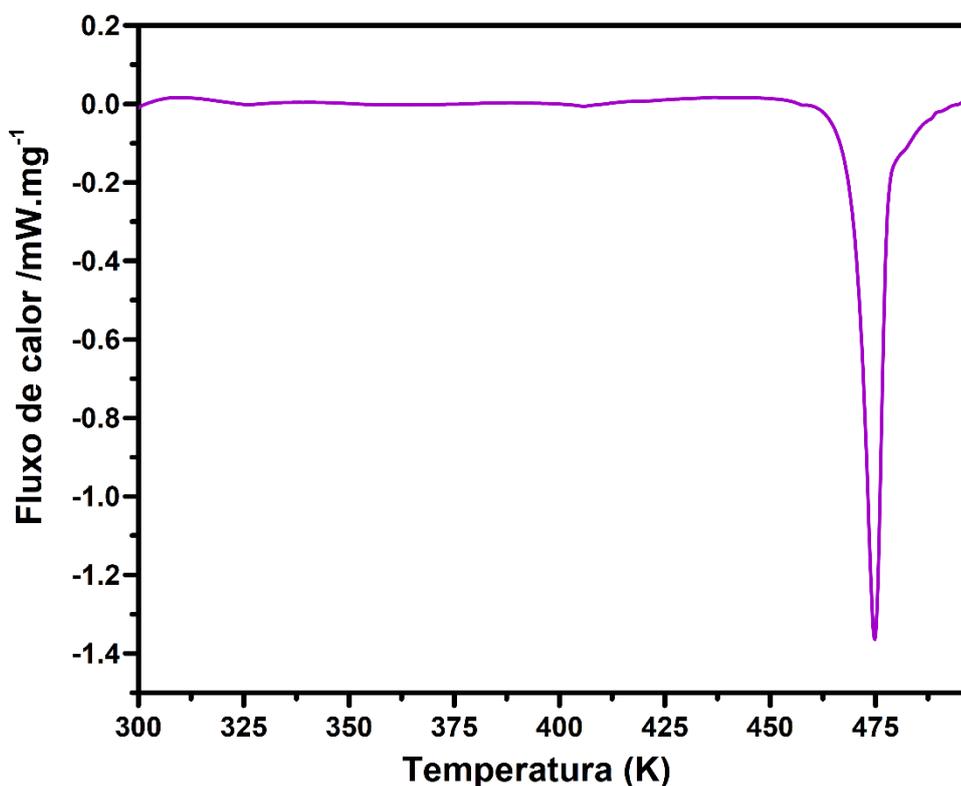
**Tabela 5.** Índices de reatividade química do [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>]

| Índices                       | [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ] |
|-------------------------------|------------------------------|
| Potencial químico ( $\mu$ )   | -3,4280 eV                   |
| Eletronegatividade ( $\chi$ ) | 3,4280 eV                    |
| Dureza ( $\eta$ )             | 2,2533 eV                    |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Maciez (S)</b>                             | 0,4437 eV |
| <b>Eletrofilicidade (<math>\omega</math>)</b> | 2,6075 eV |

### 5.5 ANÁLISE TÉRMICA

Após confirmar a obtenção da fase cristalina desejada, realizou-se a análise da estabilidade térmica do complexo pelas técnicas termogravimétrica (TG), térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). Na curva DSC para o cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] mostrado na Figura 26, um pico endotérmico em 475 K, o qual é atribuído à fusão do cristal. A partir disso, observou-se que é necessário submeter o cristal a temperaturas acima de 463 K para que passe do estado cristalino para o estado amorfo.



**Figura 26.** Curva DSC do cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>].

As curvas TG-DTA são apresentadas na Figura 27 disponibilizando informações sobre a estabilidade térmica e físico-química do cristal, como transições de fases, transformação de fase, cristalização, oxidação e decomposição do material. A partir da análise da curva TG, pode-se observar dois eventos de perda de massa. O primeiro evento ocorre em uma faixa de temperatura de 460 a 636 K, sendo referente à perda de massa molar de 84,50 g/mol, que diz respeito à decomposição dos dois átomos de cloro e o início da decomposição da His.

Assim, o material possui uma estabilidade na sua forma cristalina até a temperatura de 460 K, após isso, em 477 K ele começa a fundir e logo em seguida a se decompor, como pode-se observar na curva DTA, o que normalmente é observado em complexos, pois estes não se decompõem antes de 473 K [89,90].

O segundo evento inicia-se em 689 K e termina em 860 K, este é atribuído à decomposição do íon metálico cobre (II) e dos átomos da His, representando uma perda de 189,2 g/mol da amostra do material. Como se observa na curva TG a perda de massa da amostra em toda a análise não corresponde a 100%, sendo o resíduo atribuído ao cobre. Dessa forma, nota-se que o cristal possui uma boa estabilidade térmica, visto que este só se funde em torno da temperatura de 477 K.

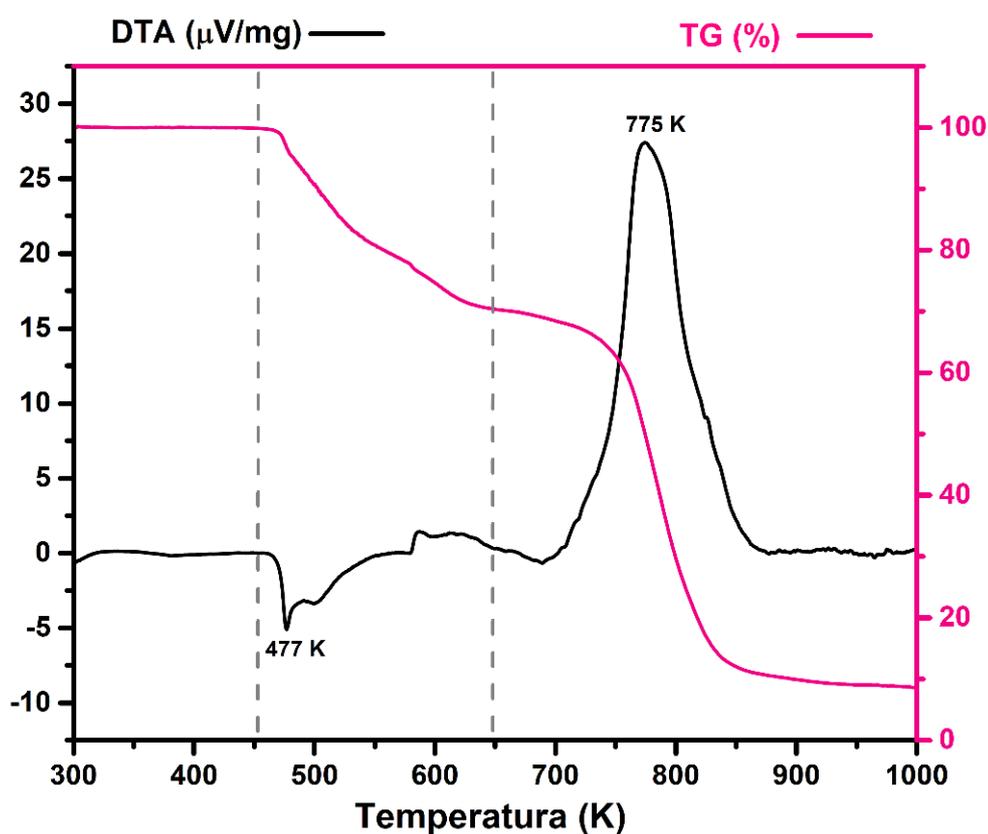


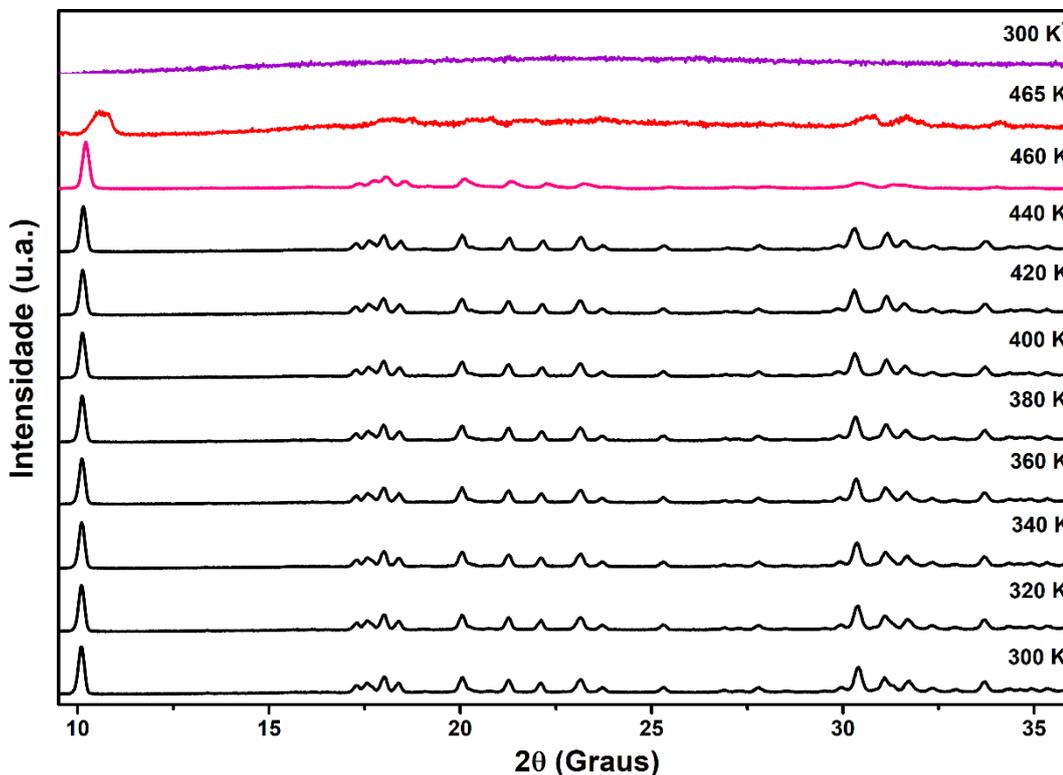
Figura 27. Curvas TG-DTA do cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>].

## 5.6 DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM FUNÇÃO DA TEMPERATURA

A DRX em função da temperatura foi realizada com o intuito de observar possíveis mudanças na estrutura do cristal. Na Figura 28 são apresentados os padrões de difração para o cristal em função da temperatura, utilizando uma faixa de 300-465 K. Inicialmente, pode-se observar que os padrões medidos de 300 a 440 K possuem a mesma fase cristalina, ou seja, ortorrômbica do cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>]. Já em temperaturas acima de 440 K, como é o caso da

medida em 460 K, nota-se alterações no padrão de difração, como o desaparecimento e a diminuição de intensidade dos picos, indicando o começo da mudança de fase do cristal.

No padrão medido em 465 K, observa-se que há o desaparecimento de vários picos de difração do cristal. Além disso, houve alargamento, deslocamento e perda de intensidade dos picos em  $10,10^\circ$ ,  $30,42^\circ$ ,  $31,08^\circ$  e  $31,70^\circ$  ( $2\theta$ ), devido a variação de temperatura, mostrando assim a mudança da fase cristalina para a fase amorfa, concordando com os resultados obtidos nas análises termogravimétricas (TG-DTA) e calorimétrica (DSC), sendo possível observar que o cristal ao atingir sua temperatura de fusão, ele se funde e se decompõe simultaneamente. Corroborando com isso, temos o padrão da medida de retorno ( $300\text{ K}^*$ ), confirmando a decomposição da amostra, pois ao retirar a amostra do equipamento essa possuía apenas uma fina camada superficial de coloração azul e, o restante estava com uma coloração cinza.

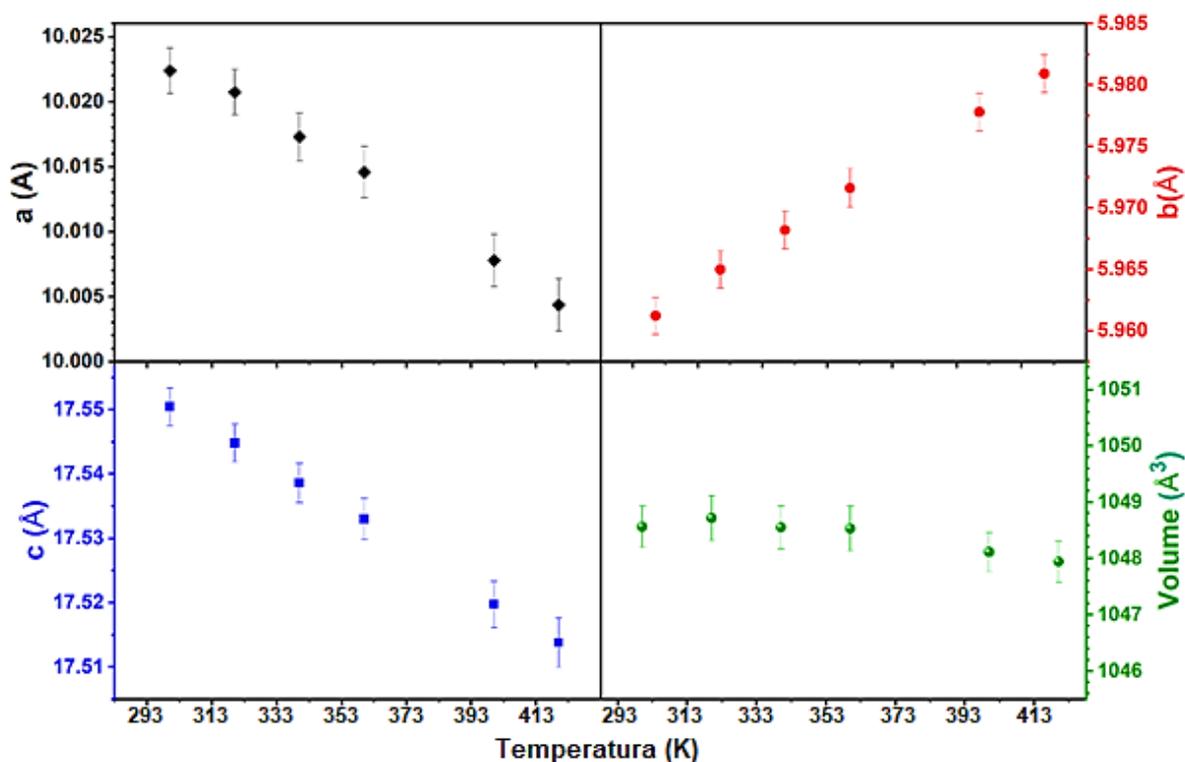


**Figura 28.** Difratomogramas em função da temperatura do cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] no intervalo de 300 a 465 K.

Na Figura 29, podemos observar que o efeito da dilatação térmica é mais notório na variação dos parâmetros de rede **b** e **c**, enquanto no parâmetro **a** ocorre pouca variação. Além disso, observamos que o volume da célula e os parâmetros **a** e **c** apresentam um comportamento contrário, diminuindo com o aumento da temperatura. No entanto, o parâmetro **b** aumenta com o aumento da temperatura. Também notamos que o parâmetro de rede **b** apresentou maior

variação relativa ( $\Delta b/b = 0,33\%$ ), quando comparado com os parâmetros  $a$  ( $\Delta a/a = -0,18\%$ ) e  $c$  ( $\Delta c/c = -0,21\%$  Å).

Além disso, observamos que há uma pequena redução do volume da célula unitária, no qual devemos levar em conta o empacotamento atômico do cristal e suas interações interatômicas, esses fatores podem interferir nas distâncias das ligações, favorecendo ou não a redução do volume. Devido o cristal apresentar em sua estrutura molecular ligações fortes, como as ligações entre o oxigênio, o cobre e carbono, essas podem favorecer as vibrações transversais e contrações nas ligações, levando a redução do volume [91].

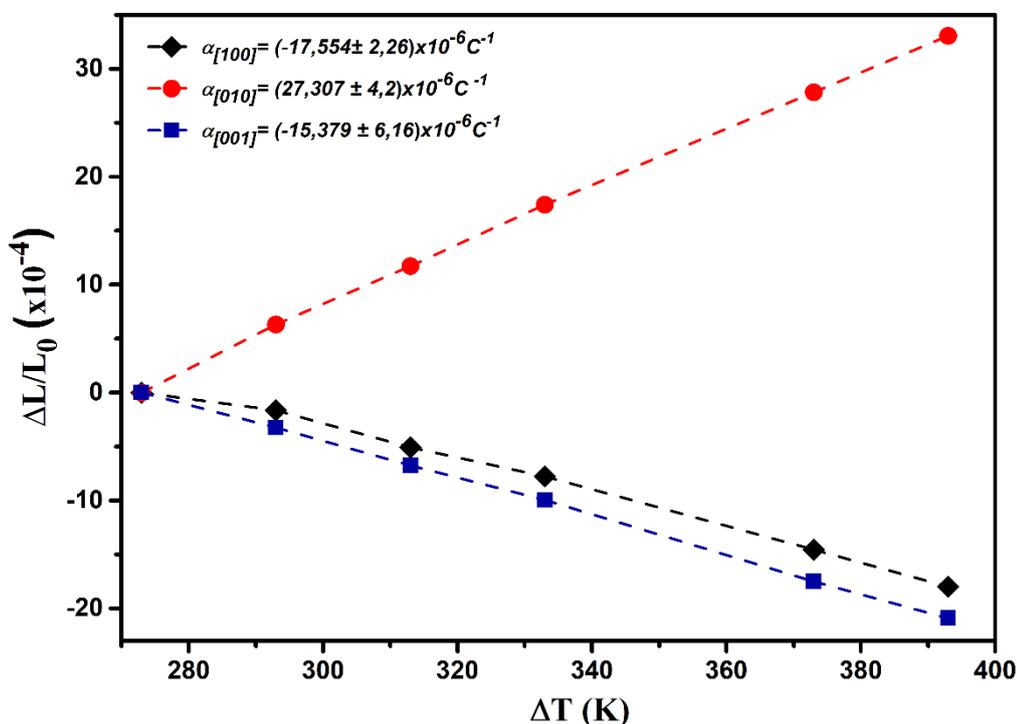


**Figura 29.** Parâmetros de rede ( $a$ ,  $b$  e  $c$ ) e volume do cristal  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$ , obtidos através do refinamento pelo método Rietveld em função da temperatura.

Na Figura 30 são apresentados os coeficientes de expansão térmica, que são:  $\alpha_{[100]} = (-17,554 \pm 2,26) \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ ,  $\alpha_{[010]} = (27,307 \pm 4,2) \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$  e  $\alpha_{[001]} = (-15,379 \pm 6,16) \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ . Observamos que nas direções  $[100]$  e  $[001]$ , o coeficiente de expansão foi negativo, já na direção  $[010]$  foi positivo, ou seja, houve uma expansão térmica negativa nas direções  $a$  e  $c$ , e uma expansão térmica positiva na direção  $b$ . Conseqüentemente, o cristal é anisotrópico, tendo em vista, que calor se propaga diferentemente nas direções cristalográficas.

Mesmo havendo alterações nas dimensões dos materiais sólidos, normalmente eles apresentam uma expansão térmica positiva, diante do aumento de temperatura. Mas, há casos de expansão térmica negativa, como é o caso do material de estudo e outros relatados na

literatura [92-95]. Isso pode ocorrer devido à interação entre as moléculas a partir das ligações de hidrogênio, além do efeito de deslocamentos transversais vibracionais dos átomos envolvidos na coordenação do íon metálico [96], fazendo com que haja uma diminuição dos parâmetros de rede, e assim, coeficientes de expansão térmica negativo, o que explica a contração nas direções [100] e [001].



**Figura 30.** Coeficientes de dilatação térmica dos eixos (a, b e c).

## 5.7 TEORIA DE GRUPO

A partir da teoria de grupo foi realizada a análise da simetria do  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$  para obtenção dos modos vibracionais totais da célula unitária. Como mencionado na seção de DRX em temperatura ambiente, a estrutura cristalina do  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$  apresenta simetria ortorrômbica com grupo espacial  $P2_12_12_1$  ( $D_2^4$ ) com  $Z = 4$ . Conforme essa teoria para o grupo fator  $D_2$  espacial ortorrômbico, as representações irreduzíveis são dadas por representações simétricas (Raman ativos) e representações antissimétricas (infravermelho ativo).

O  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$  possui estrutura molecular  $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2\text{Cu}$  mostrando que sua molécula contém 23 átomos, como a célula unitária do cristal possui 4 moléculas, cada unidade cristalina deve possuir 92 átomos. De acordo com a tabela 6A [97] verificou que os sítios de simetria  $C_1$  da célula unitária são ocupadas por 4 átomos, assim os 92 átomos presentes na célula unitária do  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$  ocupam 23 sítios. Dessa forma, consultando a tabela 6B [97],

obteve-se a expressão para as representações irreduzíveis do grupo  $D_2$  para o sítio de simetria  $C_1$  na equação (7).

$$D_2^4: 3A + 3B_1 + 3B_2 + 3B_3 \quad (7)$$

Considerando os 23 sítios ocupados dentro da célula unitária, a representação total  $\Gamma^T$  dos modos normais de vibração em termos das representações irreduzíveis são obtidos pela equação 8

$$\Gamma^T = 23 (3A + 3B_1 + 3B_2 + 3B_3) \quad (8)$$

$$\Gamma^T = 69A + 69B_1 + 69B_2 + 69B_3$$

Assim, podemos inferir um total de 276 modos irreduzíveis, dentre estes modos temos que as representações  $B_1$ ,  $B_2$  e  $B_3$  que dão origem a um modo acústico cada, como se observa na equação 9:

$$\Gamma_{ac} = B_1 + B_2 + B_3 \quad (9)$$

$$\Gamma_{ótico} = 69A + 68(B_1 + B_2 + B_3) \quad (10)$$

Dessa forma, tirando os modos acústicos tem-se 273 modos óticos obtidos a partir da equação (10) para o cristal  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$ , onde todos eles são ativos no Raman como pode ser na equação (11), e 204 modos ativos no infravermelho (IR) os obtidos pela equação (12).

$$\Gamma_{Raman} = 69A + 68(B_1 + B_2 + B_3) \quad (11)$$

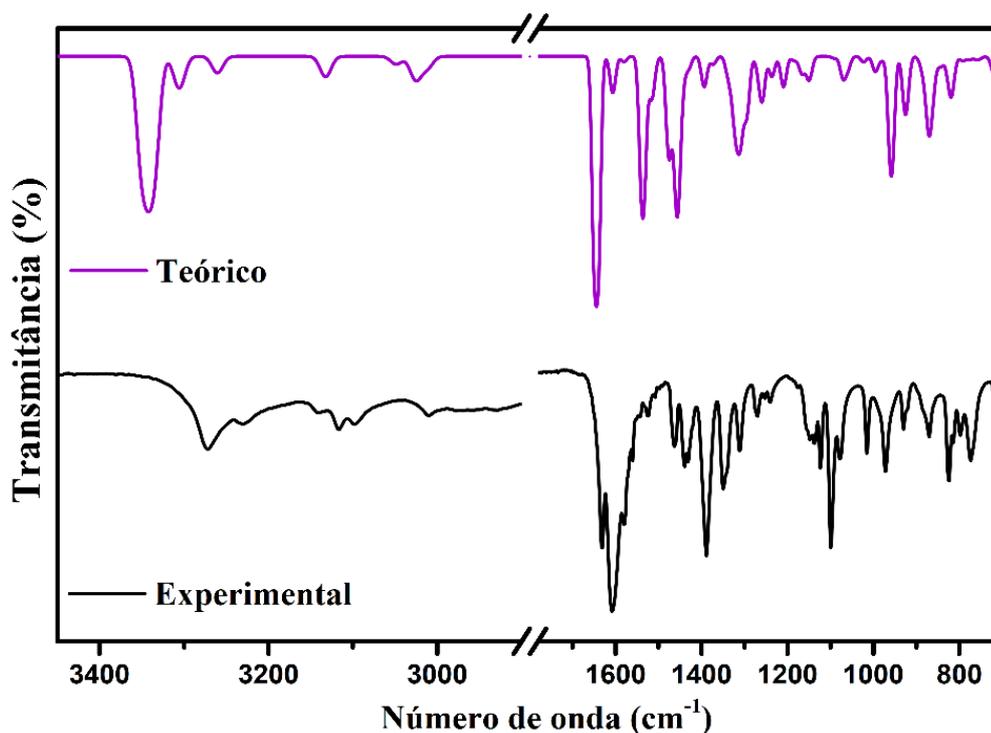
$$\Gamma_{IR} = 68(B_1 + B_2 + B_3) \quad (12)$$

## 5.7 ESTUDO VIBRACIONAL DE FT-IR E DFT

A fim de comparar e analisar a presença dos grupos funcionais do complexo, foi realizada análise de FT-IR e cálculos computacionais (DFT), onde foi realizado uma avaliação das frequências vibracionais harmônicas, não havendo a presença de frequências imaginárias em toda a estrutura analisada. As atribuições vibracionais foram realizadas com base nos cálculos por DFT usando o funcional PBE1PBE com conjunto de funções de base 6-311++G (d, p), junto com VMARD pelo programa *VibAnalysis*. Os espectros experimentais e teóricos são dados na Figura 31, os quais são análogos.

As bandas na faixa de alto número de onda ( $3374\text{-}3095\text{ cm}^{-1}$ ), são referentes as vibrações de estiramento das ligações  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}$  e  $\text{CH}_2$  [98-101]. Em alguns trabalhos que constam na literatura nota-se que as vibrações de estiramento do grupo carboxílico ( $\text{COO}^-$ ) apresentam

bandas normalmente nos números de onda 1636, 1391 e 1084  $\text{cm}^{-1}$ [90], o que pode ser observado no material de estudo, mas este apresentou alteração para menores números de onda que foram: 1259, 1015 e 926  $\text{cm}^{-1}$ . Esses deslocamentos para menores números de onda podem ter sido ocasionados pelas ligações de hidrogênio intramoleculares, pois quando grupo carboxílico está envolvido nas ligações de hidrogênio é normal a diminuição no número de onda [90]. Além disso, as alterações nos números de onda podem ser relacionadas à deformação da rede desenvolvida no cristal como resultado da formação do complexo, sugerindo que o átomo de oxigênio do grupo carboxílico e átomo de nitrogênio fazem parte da coordenação do cobre (II).



**Figura 31.** Espectros de FT-IR experimental do cristal  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$  (em preto) e teórico (lilás), na região espectral de 3450 a 700  $\text{cm}^{-1}$ .

Na

**Tabela 6** é apresentada as atribuições com VMARD dos modos vibracionais das bandas observadas nos espectros de FT-IR experimental e teóricos por DFT, mostrando assim, que as frequências de absorção obtidas a partir dos dados experimentais e teóricos apresentam uma boa concordância, ou seja, os valores dos números de onda encontrados teoricamente são bastante próximos dos encontrados experimentalmente.

**Tabela 6.** Valores dos números de onda dos espectros FT-IR (experimental e teórico), com as atribuições com VMARD dos modos vibracionais presentes no complexo [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>]

| Experimental | Teórico | Atribuições com VMARD (%)   |
|--------------|---------|---|
| -            | 3345    | vs (H15N6H16) (99%)   |
| 3272         | 3285    | v (C14H23) (83%)  |
| 3141         | 3135    | v (C10H19) (10%) + v $\alpha$ (H20C11H21) (89%)   |
| 3096         | 3095    | v (C13H22) (76%)  |
| 1635         | 1645    | $\delta$ s (H15N6H16) (31%) + $\delta\alpha$ (C10N6H15) (11%) + $\delta\alpha$ (C10N6H16) (9%) + $\delta\alpha$ (C9C10H19) (6%) + v (O5C9) (6%) + v (N6C10) (5%)  |
| 1589         | 1598    | v (C12C14) (27%) + v (N8C14) (14%) + v (C11C12) (9%) + $\delta\alpha$ (C12C14H23) (8%) + $\delta\alpha$ (N7C12C14) (6%) + $\delta\alpha$ (C13N8C14) (6%) + v (N7C12) (5%)   |
| 1523         | 1519    | v (N7C12) (21%) + v (N8C14) (17%) + v (C11C12) (9%) + $\delta$ s (C13N7H17) (7%) + $\delta$ s (N7C13N8) (7%)  |
| 1463         | 1471    | $\delta$ s (H20C11H21) (14%) + v (N7C12) (10%) + $\delta$ s (N8C14C12) (9%) + v (C11C12) (8%) + $\delta\alpha$ (C13N8H18) (6%) + $\delta$ s (C12N7C13) (5%)   |
| 1391         | 1402    | $\delta\alpha$ (C14N8H18) (8%) + v (O4C9) (7%) + $\delta\alpha$ (C10C11H21) (7%) + v (N8C14) (5%)   |
| -            | 1374    | vs (O4C9O5) (43%) + v (C9C10) (5%) + $\delta\alpha$ (C11C10H19) (5%)  |
| 1344         | 1352    | v (O4C9) (10%) + v (N7C12) (8%) + v (C11C12) (7%) + $\delta\alpha$ (C12N7H17) (7%) + $\delta$ s (C10C11H21) (7%) + v (N7C13) (6%) + v (O5C9) (6%) + $\delta\alpha$ (C13N7H17) (5%) + v (N8C14) (5%)   |
| -            | 1327    | v (C11C12) (11%) + v (N8C14) (10%) + v (C12C14) (7%) + v (N8C13) (5%)   |
| 1269         | 1259    | v (N6C10) (7%) + $\delta\alpha$ (C10C11H20) (7%) + $\delta\alpha$ (C9C10H19) (7%) + $\delta\alpha$ (C10N6H15) (6%) + $\delta\alpha$ (C12C11H20) (6%) + vs (O5C9O4) (12%) + $\delta$ s (N6C10C11) (6%) + v (N7C12) (6%) + $\delta\alpha$ (H15N6H16) (5%) |
| 1236         | 1223    | $\delta$ s (C12C14H23) (20%) + $\delta\alpha$ (N7C13H22) (15%) + $\delta\alpha$ (N8C13H22) (7%) + v (N8C14) (5%) + v (C11C12) (5%)  |
| 1147         | 1159    | v (N8C14) (19%) + $\delta\alpha$ (N8C14H23) (12%) + v (N8C13) (7%) + v (C11C12) (6%) + v (N7C13) (6%) + $\delta\alpha$ (C13N8H18) (5%) + $\delta\alpha$ (C14N8H18) (5%)   |
|              | 1140    | v (O4C9) (6%) + v (N7C13) (8%) + v (N8C14) (5%) + $\delta\alpha$ (C10N6H16) (6%) + $\delta\alpha$ (N8C14C12) (5%)   |
| 1125         | 1126    | v (N6C10) (20%) + v (C10C11) (16%)  |
| -            | 1107    | v (N7C13) (8%) + v (O4C9) (8%) + v (C9C10) (5%) + $\delta$ s (H16N6H15) (11%)   |
| 1080         | 1081    | $\delta\alpha$ (C12N7C13) (31%) + $\delta\alpha$ (C11C12C14) (6%) + $\delta\alpha$ (C13N8C14) (5%) + $\delta\alpha$ (N8C14H23) (5%) + $\delta\alpha$ (N8C13H22) (5%) + $\delta\alpha$ (C13N7H17) (5%)   |
| -            | 1032    | v $\alpha$ (N8C13N7) (44%) + v (N8C14) (9%) + $\delta\alpha$ (C12C14H23) (6%) + $\delta$ s (N7C12C14) (6%) + $\delta\alpha$ (C13N8H18) (5%) + $\delta\alpha$ (C12N7H17) (5%)  |
| 1015         | 1016    | v (C10C11) (12%) + v (C12C14) (9%) + v (N6C10) (8%) + v (C9C10) (7%) + vs (O4C9O5) (12%) + $\delta$ s (H16N6H15) (14%)  |
| 973          | 975     | v (N7C12) (18%) + v (C12C14) (13%) + $\delta$ s (N7C12C14) (12%) + v (C11C12) (9%)  |

|     |     |   |
|-----|-----|---|
| 927 | 926 | vs (O4C9O5) (20%) + v (C9C10) (9%) + $\delta_s$ (O4C9O5) (6%) + $\tau$ (H16N6H15) (6%) + $\tau$ (H20C9H21) (5%)   |
| 870 | 881 | v (N6C10) (12%) + v (C11H21) (8%) + v (C14H23) (6%)   |
| 824 | 821 | $\delta_s$ (O5C9O4) (26%) + $\delta_s$ (N7C13N8) (8 %) + v (O5C9) (8%) + $\delta_\alpha$ (C9C10C11) (5%)  |
| 712 | 712 | $\delta_\alpha$ (N7C12C14) (14%) + v (C11C12) (10%) + v (N7C13) (7 %) + $\tau$ (N6Cu1O4) (6 %) + $\gamma$ (N7C12C11) (5%) + v (N8C14) (5%) + $\delta_\alpha$ (C10C11C12) (5%) |

v- estiramento,  $\nu\alpha$ - estiramento anti-simétrico, vs- estiramento simétrico,  $\delta$ -deformação,  $\delta_s$ -deformação simétrica,  $\delta_\alpha$ -deformação anti-simétrica,  $\delta_{ring}$ - deformação do anel imidazol,  $\nu_{ring}$ -estiramento anel imidazol,  $\gamma$ - flexão fora do plano,  $\tau$ - torção.

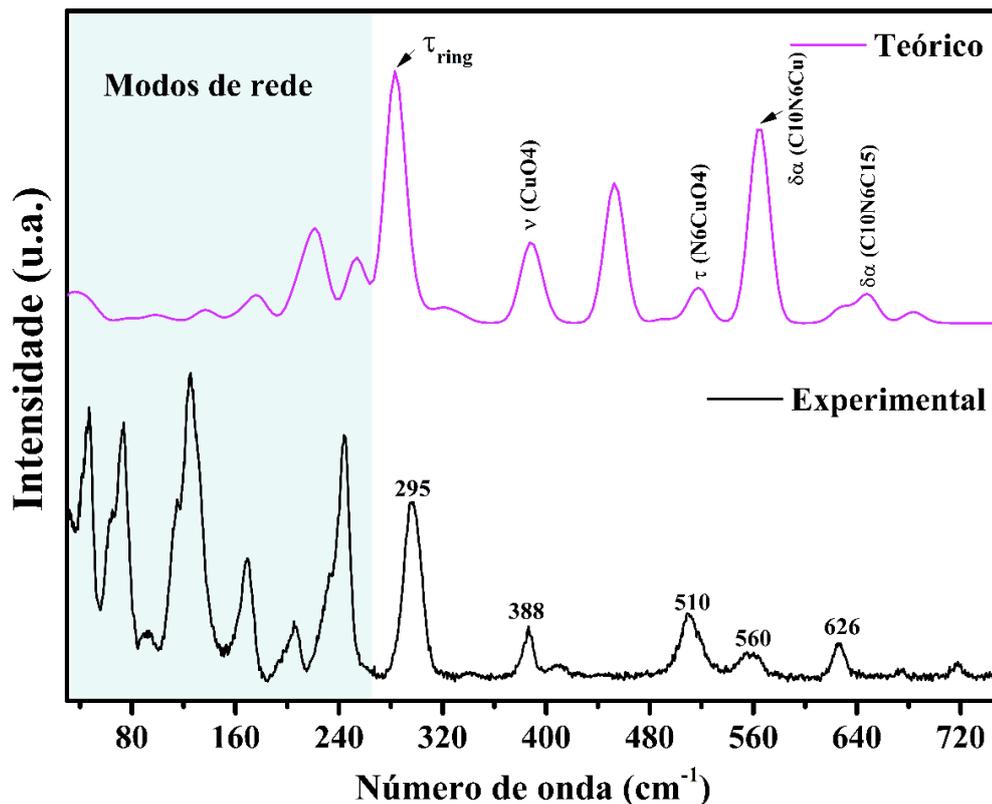
## 5.8 ESPECTROSCOPIA RAMAN

Para um melhor entendimento da região de baixa energia espectral foi necessário realizar análise de espectroscopia Raman, tendo em vista, que essa é uma técnica complementar ao FT-IR, pois, ambas verificam as transições vibracionais. Mas as regras de seleção aplicáveis ao espalhamento Raman e absorção no infravermelho são diferentes, assim algumas vibrações são apenas ativas no Raman, enquanto outras são ativas no infravermelho [102]. As atribuições dos modos vibracionais moleculares do cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] foram realizadas a partir do espectro Raman obtido em temperatura ambiente com dados dos cálculos computacionais (DFT) e considerando VMARD um mínimo de 8%, o espectro foi dividido em três regiões como mostrado a seguir.

### ❖ Região de 30 a 730 cm<sup>-1</sup>

A Figura 32 mostra o espectro Raman calculado e experimental do cristal no intervalo espectral de 30 a 730 cm<sup>-1</sup>. Na Tabela 7 são apresentados os modos vibracionais encontrados nessa região espectral, com as respectivas atribuições baseadas nos resultados obtidos na DFT com VMARD.

Na região de 10 a 200 cm<sup>-1</sup> estudada na espectroscopia Raman são referentes aos modos de vibração, classificados como modos de rede. Esses são relativos à vibração de toda a rede cristalina, sendo modos importantes para o entendimento da estabilidade estrutural do material, pois a partir deles é possível detectar transições de fase, além disso, pode se observar as ligações de hidrogênio presente no cristal.



**Figura 32.** Espectros Raman experimental do cristal  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$  (em preto) e teórico (em lilás), à temperatura ambiente, na região espectral de 30 a  $730 \text{ cm}^{-1}$ .

Além dos modos de rede, na região de baixo número de onda é possível observar as interações metal-ligante, mostrando as ligações relacionadas a coordenação do metal, ou seja, os modos referentes as ligações que envolvem o íon metálico (que neste estudo é o  $\text{Cu}^{2+}$ ). Pois as interações de íons metálicos com ligantes em complexos apresentam bandas normalmente em uma faixa de  $150$  e  $450 \text{ cm}^{-1}$  [103], o que pode ser observado no material deste estudo, onde a banda posicionada em  $388 \text{ cm}^{-1}$  é atribuída ao modo vibracional do estiramento da ligação  $\text{CuO}$ , a banda em  $510 \text{ cm}^{-1}$  é referente a uma deformação assimétrica fora do plano da ligação  $(\text{N6CuO4})$  e a banda localizada em  $560 \text{ cm}^{-1}$  é associada as vibrações de deformação assimétrica no plano da ligação  $(\text{C10N6Cu})$ .

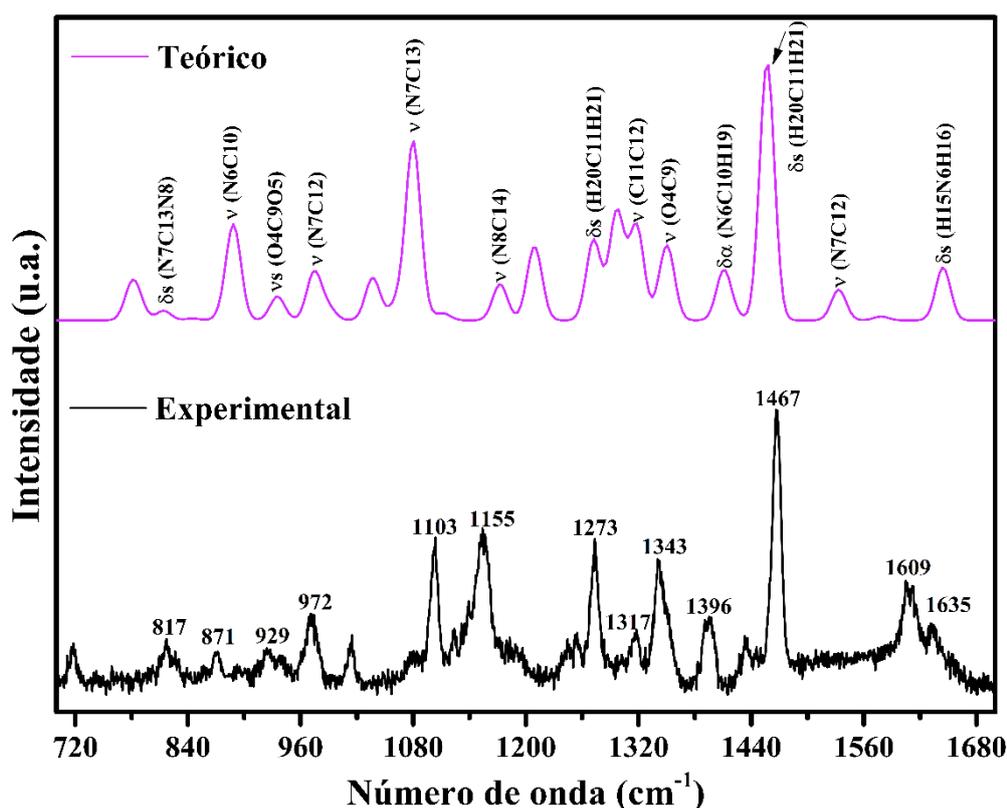
**Tabela 7.** Valores dos números de onda dos espectros Raman (experimental e teórico), com as atribuições dos modos vibracionais presentes no complexo  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$  na região espectral  $30$  a  $730 \text{ cm}^{-1}$

| Experimental | Teórico | Atribuições com VMARD (%)                               |
|--------------|---------|---|
| 626          | 648     | $\delta\alpha$ (C16N6C15)                               |
| 560          | 564     | $\delta\alpha$ (C10N6Cu) (20%) + $\nu$ (C9C10) (13%)    |
| 510          | 517     | $\tau$ (N6CuO4) (17 %) + $\delta\alpha$ (O5C9C10) (14%) |
| 388          | 388     | $\nu$ (CuO4) (17%)                                      |
| 295          | 283     | $\tau$ ring (51%)                                       |

v- estiramento,  $\nu\alpha$ - estiramento assimétrico,  $\delta$ -deformação,  $\delta_s$ -deformação simétrica,  $\delta\alpha$ -deformação assimétrica,  $\tau$  ring-torção do anel imidazol.

### ❖ Região de 730 a 1700 $\text{cm}^{-1}$

Na Figura 33 são apresentados os espectros Raman calculado e experimental do cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] no intervalo compreendido de 730 a 1700  $\text{cm}^{-1}$ . Os modos relativos à posição das bandas foram atribuídos conforme a Tabela 8. O modo vibracional em torno de 870  $\text{cm}^{-1}$  corresponde aos estiramentos das ligações (N6C10) e (C11H21). A banda em torno de 929  $\text{cm}^{-1}$  está relacionada ao estiramento simétrico do (O4C9O5).



**Figura 33.** Espectros Raman experimental do cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] (em preto) e teórico (em lilás), à temperatura ambiente, na região espectral de 730 a 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

**Tabela 8.** Valores dos números de onda dos espectros Raman (experimental e teórico), com as atribuições dos modos vibracionais presentes no complexo [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] na região espectral 730 a 1700  $\text{cm}^{-1}$

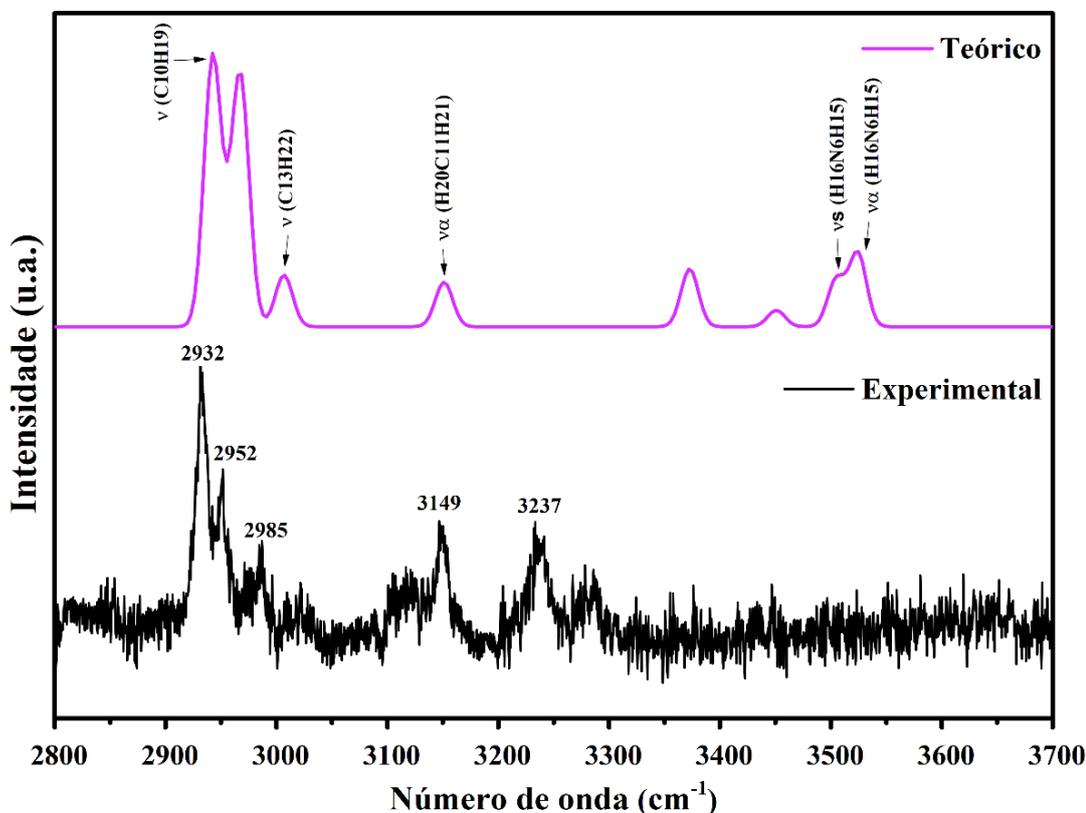
| Experimental | Teórico | Atribuições com VMARD (%)                            |
|--------------|---------|--|
| 1635         | 1645    | $\delta_s$ (H15N6H16) (31%)                          |
| 1609         | -       | $\nu$ (C12C14) (27%)                                 |
| -            | 1510    | $\nu$ (N7C12) (21%) + $\nu$ (N8C14) (17%)            |
| 1467         | 1457    | $\delta_s$ (H20C11H21) (14%) + $\nu$ (N7C12) (10%)   |
| 1396         | 1410    | $\nu$ (O4C9) (18%) + $\delta\alpha$ (N6C10H19) (12%) |
| -            | 1374    | vs (O4C9O5) (43%)                                    |

|      |      |   |
|------|------|---|
| 1344 | 1350 | v (O4C9) (10%) + v (N7C12) (8%)                               |
| 1317 | 1317 | v (C11C12) (11%) + v (N8C14) (10%)                            |
| 1273 | 1273 | $\delta_s$ (H20C11H21) (11%) + $\delta\alpha$ (C9C10H19) (9%) |
| 1155 | 1172 | v (N8C14) (31%)   |
| 1103 | 1080 | v (N7C13) (23%) + $\delta_s$ (H16N6H15) (11%)                 |
| 973  | 974  | v (N7C12) (18%) + v (C12C14) (13%)                            |
| 929  | 934  | vs (O4C9O5) (20%) + v (C9C10) (9%)                            |
| 870  | 885  | v (N6C10) (12%) + v (C11H21) (8%)                             |
| 817  | 815  | $\delta_s$ (N7C13N8) (10%)                                    |

v- estiramento,  $v\alpha$ - estiramento antissimétrico, vs- estiramento simétrico,  $\delta$ -deformação,  $\delta_s$ -deformação simétrica,  $\delta\alpha$ -deformação assimétrica.

#### ❖ Região de 2800 a 3700 $\text{cm}^{-1}$

A Figura 34 apresenta o espectro Raman do cristal de  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$  no intervalo espectral de 2800 a 3700  $\text{cm}^{-1}$ , nessa região foram observados seis modos vibracionais que são listados na Tabela 9, os quais são atribuídos aos modos de estiramento das unidades CH,  $\text{CH}_2$  e  $\text{NH}_2$ .



**Figura 34.** Espectros Raman experimental do cristal  $[\text{Cu}(\text{L-Hist})\text{Cl}_2]$  (em preto) e teórico (em lilás), à temperatura ambiente, na região espectral de 2800 a 3700  $\text{cm}^{-1}$ .

As bandas posicionadas em torno de 2932 e 2985  $\text{cm}^{-1}$  podem ser atribuídas ao estiramento da ligação CH. O modo observado em 3149  $\text{cm}^{-1}$  corresponde ao estiramento

assimétrico do grupo metil (CH<sub>2</sub>). Os modos vibracionais em torno de 3547 e 3568 cm<sup>-1</sup> estão relacionados aos estiramentos simétricos e assimétricos do grupo amina (NH<sub>2</sub>) [104].

**Tabela 9.** Valores dos números de onda dos espectros Raman (experimental e teórico), com as atribuições dos modos vibracionais presentes no complexo [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] na região espectral 2800 a 3700 cm<sup>-1</sup>

| Experimental | Teórico | Atribuições com VMARD (%)                       |
|--------------|---------|---|
| -            | 3523    | v $\alpha$ (H16N6H15) (96%)                     |
| -            | 3507    | vs (H16N6H15) (99%)                             |
| 3237         | 3372    | v (C14H23) (83%)                                |
| 3149         | 3150    | v $\alpha$ (H20C11H21) (89%) + v (C10H19) (10%) |
| 2985         | 3006    | v (C13H22) (76%)                                |
| 2932         | 2942    | v (C10H19) (75%) + v (C11H20) (17%)             |

v- estiramento, v $\alpha$ - estiramento antissimétrico, vs- estiramento simétrico.

## 5.9 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

A partir dos resultados obtidos pela análise da concentração inibitória mínima (CIM), foi avaliada a atividade antimicrobiana (AA) do cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] pelo método de microdiluição em caldo por ser mais sensível que outros métodos utilizados para este fim, visto que usando testes de difusão em ágar pode conduzir a um resultado falso negativo, onde os resultados podem ser influenciados pelo ágar, a concentração de sal, temperatura de incubação e tamanho molecular dos antimicrobianos componentes [105].

Para um melhor entendimento da AA do material de estudo, foi realizada a investigação da AA do cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] e dos seus reagentes de partida (cloreto de cobre (II) e His) contra as bactérias *Staphylococcus aureus* (Gram positiva), *Pseudomonas aeruginosa* (Gram negativa) e o fungo *Candida albicans*. Após isso, foi feita a comparação da CIM do complexo e dos reagentes de partida com fármacos já comercializado (Meropenem e Fluconazol).

Na Tabela 10 podemos observar que o cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] apresentou uma boa AA contra a bactéria Gram (+) *Staphylococcus aureus*, sendo necessário 1,5  $\mu$ M para inibição do crescimento desse microrganismo. Para essa bactéria os reagentes de partida (CuCl<sub>2</sub> e His) do cristal também apresentaram boa AA, os quais inibem o crescimento desse microrganismo com concentrações bem menores do que o Meropenem (ativo antimicrobiano utilizado contra uma ampla gama de bactérias Gram positivas e Gram negativas [106,107]), sendo necessário utilizar uma quantidade de 130  $\mu$ M desse ativo, para inibição do crescimento microbiano para os dois tipos de bactérias.

O Fluconazol não apresentou atividade biocida contra as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, porém apresentou uma boa AA contra o fungo *Candida*

*albicans*, sendo necessária uma quantidade de 13 $\mu$ M desse ativo, para a inibição do crescimento e desenvolvimento desse fungo, o que já era de se espera devido ao Fluconazol ser um medicamento antifúngico utilizado no tratamento de doenças causadas por fungos, esse apresenta um amplo espectro de ação contra essa classe de microrganismos, incluindo espécies de *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* e *Paracoccidioides* [108,109].

A avaliação do feito da AA do [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>], CuCl<sub>2</sub> e His contra a bactéria Gram (-) *Pseudomonas aeruginosa*, mostrou que para a inibição desse microrganismo é preciso utilizar quantidades maiores do que 200  $\mu$ M desses ativos, isso pode ser devido às bactérias Gram (-) possuírem parede celular mais complexa com duas membranas, o que as tornam mais resistentes e dificulta chegada do antimicrobiano no seu interior [110]. Também foi realizada análise da AA do cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] e reagentes de partida contra o fungo *Candida albicans*, onde notamos que para a inibição a partir do cristal e da His é necessário utilizar 50  $\mu$ M, e do CuCl<sub>2</sub> é precisou usar 100  $\mu$ M.

Desse modo, o cristal apresentou uma melhor AA sobre bactéria *Staphylococcus aureus*, devido ser necessário utilizar apenas 1,5  $\mu$ M do [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] para inibição do crescimento desse microrganismo, diferindo dos outros ativos analisados.

**Tabela 10.** Avaliação da atividade antimicrobiana do complexo [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] e dos reagentes de partida pela CIM

| Tipo de microrganismo | Microrganismo                                  | CuCl <sub>2</sub> ( $\mu$ M) | His ( $\mu$ M) | [Cu(L-Hist)Cl <sub>2</sub> ] ( $\mu$ M) | Meropenem ( $\mu$ M) | Fluconazol ( $\mu$ M) |
|-----------------------|--|------------------------------|----------------|---|----------------------|-----------------------|
| Bactéria Gram (+)     | ATCC ® 25923™<br><i>Staphylococcus aureus</i>  | 25                           | 3,12           | 1,5                                     | 130                  | -                     |
| Bactéria Gram (-)     | ATCC ® 27853™<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i> | >200                         | >200           | >200                                    | 130                  | -                     |
| Fungo                 | ATCC ® 10231™<br><i>Candida albicans</i>       | 100                          | 50             | 50                                      | -                    | 13                    |

## 6 CONCLUSÕES

O cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] foi obtido pelo método de evaporação lenta do solvente em temperatura ambiente na proporção 1:1, após um período de 40 dias, com boa qualidade cristalina. As medidas de espectroscopia no UV-vis mostraram uma banda de absorção com o seu máximo em 600 nm com um ombro referente à transição d-d, características de complexos de cobre (II).

O estudo estrutural por DRX juntamente com o método Rietveld confirmaram a formação do cristal na estrutura ortorrômbica de grupo espacial P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> com 4 moléculas por célula unitária, apresentando valores de parâmetros de rede bem semelhantes ao da literatura, com uma diferença menor que 1%.

A partir dos cálculos computacionais utilizando método DFT com funcional PBE1PBE e função de base 6-311++G (d, p), foi possível obter a geometria otimizada do [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] de menor energia, além disso, foi realizada a comparação dos parâmetros de rede (comprimentos e ângulos de ligação) experimentais com os da estrutura otimizada, mostrando uma boa concordância dentre eles. Pelo MEP observamos que os átomos de oxigênio, nitrogênio e cloro apresentam as regiões eletrostáticas negativas da molécula, ou seja, esses átomos podem receber hidrogênio, além disso, são susceptíveis às interações por ligações de hidrogênio. Além disso, foram calculadas as energias dos orbitais HOMO-LUMO, do gap de energia e dos índices de reatividade química, pelos quais foi possível observar que o cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] apresentou alta estabilidade e baixa reatividade.

As análises térmicas TG-DTA e DSC, exibem a estabilidade térmica do cristal até a temperatura de 459 K, quando o material sofre fusão logo em seguida ocorre decomposição.

A partir da análise dos espectros de FT-IR e Raman (experimental e teórico) foram determinados os modos vibracionais presentes no complexo. No FT-IR não foi possível identificar as vibrações correspondentes às ligações metal-ligante. Mas, no espectro Raman observou-se alguns modos vibracionais em baixo número de onda referentes a coordenação do cobre pela hist.

Concordando com dados obtidos das análises térmicas, a DRX em função da temperatura mostra que o cristal na temperatura de 460 K já tem sua estrutura alterada com o deslocamento e desaparecimento de alguns picos, além disso, alguns picos também perdem intensidade. E na temperatura de 465 K o material já está completamente amorfo, sendo referente a decomposição da amostra do cristal.

Como os resultados obtidos na avaliação da atividade antimicrobiana o cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] apresentou uma melhor AA sobre bactéria *Staphylococcus aureus*, sendo necessário utilizar apenas 1,5 µM do [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>] para inibição do crescimento desse microrganismo.

## 7 PERSPECTIVAS

Como perspectiva geral, temos em mente continuar os estudos iniciados neste trabalho, buscando realizar novas caracterizações com o intuito de aprofundar a investigação das propriedades química e física do cristal [Cu(L-Hist)Cl<sub>2</sub>]. Neste contexto, pretendemos realizar as seguintes caracterizações:

- Espectroscopia Raman em função da temperatura, para analisar uma possível transição de fase.
- Microscopia eletrônica de varredura (MEV), para analisar imagem de alta resolução da superfície do cristal.
- Testes biológicos, como o teste de citotoxicidade.

## REFERÊNCIAS

- [1] CHOCHAN, Z. H., PRAVEEN, M.; GHAFAR, A. **Structural and biological behaviour of Co (II), Cu (II) and Ni (II) metal complexes of some amino acid derived Schiff-bases**. *Metal-Based Drugs*, v. 4, n. 5, p. 267-272, 1997.
- [2] HAMBLEY, T. W. **Metal-based therapeutics**. *Science*, v. 318, n. 5855, p. 1392-1393, 2007.
- [3] YAGHI, O. M. O'KEEFFE, M., OCKWIG, N. W., CHAE, H. K., EDDAOUDI, M., & KIM, J. **Reticular synthesis and the design of new materials**. *Nature*, v. 423, n. 6941, p. 705-714, 2003.
- [4] HANY, R.; CREMONA, M.; STRASSEL, K. **Recent advances with optical upconverters made from all-organic and hybrid materials**. *Science and technology of advanced materials*, v. 20, n. 1, p. 497-510, 2019.
- [5] DE OLIVEIRA NETO, J. G.; J.G.; MARQUES, J.V.; SILVA NETO, O.C., DE SOUSA REIS, I. F., ABREU, K. R., DA SILVA RIBEIRO, P. R., DOS SANTOS, A. O. **Síntese e estudo das propriedades estruturais, vibracionais e térmicas do monocristal de L-Treonina complexado com íon Cu<sup>2+</sup> pelo método de evaporação lenta do solvente**. *Revista Matéria*, v. 25, n. 2, 2020.
- [6] DAVID, S. S., MEGGERS, E. **Inorganic Chemical Biology: From small metal complexes in biological systems to metallo-proteins**. *Current Opinion in Chemical Biology*, v. 12, n. 2, p. 194, 2008.
- [7] BROOKS, B. D., BROOKS, A. E. **Therapeutic strategies to combat antibiotic resistance**. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 78, p. 14-27, 2014. DOI: doi.org/10.1016/j.addr.2014.10.027.
- [8] THOMPSON, K. H., ORVIG, C. **Boon and bane of metal ions in medicine**. *Science*, v. 300, n. 5621, p. 936-939, 2003. DOI: doi.org/10.1126/science.1083004.
- [9] LEBERMAN, R., RABIN, B. R. **Metal complexes of histidine**. *Transactions of the Faraday Society*, v. 55, p. 1660-1670, 1959. DOI: doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004.
- [10] KUMAR, M., MOGHA, N. K., KUMAR, G., HUSSAIN, F., MASRAM, D. T. **Biological evaluation of copper (II) complex with nalidixic acid and 2, 2'-bipyridine (bpy)**. *Inorganica Chimica Acta*, v. 490, p. 144-154, 2019. DOI: doi.org/10.1016/j.ica.2019.03.011.
- [11] MARZANO, C., PELLEI, M., TISATO, F., SANTINI, C. **Copper complexes as anticancer agents**. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, v. 9, n. 2, p. 185-211, 2009. DOI: doi.org/10.2174/187152009787313837.
- [12] CHOCHAN, Z. H., ARIF, M., AKHTAR, M. A., SUPURAN, C. T. **Metal-based antibacterial and antifungal agents: synthesis, characterization, and in vitro biological evaluation of Co (II), Cu (II), Ni (II), and Zn (II) complexes with amino**

- acid-derived compounds.** *Bioinorganic Chemistry and Applications*, v. 2006, p. 1-13, 2006. DOI: doi.org/10.1155/BCA/2006/83131.
- [13] EVERTSSON, B. The crystal structure of bis-l-histidinecopper (II) dinitrate dihydrate. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, v. 25, n. 1, p. 30-41, 1969.
- [14] COLYVAS, K., TIETZE, H. R., EGRI, S. K. J. **The structure of dichloro (L-histidine) copper (II).** *Australian Journal of Chemistry*, v. 35, n. 8, p. 1581-1586, 1982. DOI: doi.org/10.1071/CH9821581.
- [15] CALLISTER, W. J. D., RETHWISCH, D. G. **Ciência e Engenharia de Materiais: Uma Introdução.** 8 ed. Rio de Janeiro: Grupo Gen-LTC, 2000.
- [16] HAUPTMAN, Herbert. **The phase problem of x-ray crystallography.** In: *Proceedings of the Indian Academy of Sciences-Chemical Sciences.* Springer India, v. 92, n. 4-5, p. 291-321, 1983. DOI: doi.org/10.1007/BF02839133.
- [17] BARAN, E. J. **Química bioinorgánica.** 1 ed. Madrid: McGraw-Hill, 1995.
- [18] VILLADANGOS, M. A. F., MARTÍN, J. P. **Manuel. Química Bionorgánica: Una ciencia interdisciplinar en desarrollo.** Encuentros multidisciplinares, 2000.
- [19] MULLIN, J. W. **Crystallization.** 4 ed. Oxford: Elsevier, 2001.
- [20] GAO, S. L., CHEN, S., LIU, H., HOU, R., JI, Q. **Study of copper chloride coordination with L- $\alpha$ -histidine.** *Russian Journal of General Chemistry*, v. 74, n. 3, p. 371-375, 2004. DOI: doi.org/10.1023/B:RUGC.0000030392.14366.91.
- [21] DORR, D. Q., DENNISTON, K. J., TOPPING, J. J. **General, organic, and biochemistry.** 8 ed. Estados Unidos: McGraw-Hill, 2017.
- [22] WANG, X. Y., LIANG, Z. H., HUANG, H. L., LIANG, W. X. **Principles of ethics review on traditional medicine and the practice of institute review board in China.** *Chinese Journal of Integrative Medicine*, v. 17, n. 8, p. 631, 2011. DOI: doi.org/10.1007/s11655-011-0820-1.
- [23] CASELLA, L., GULLOTTI, M. **Coordination modes of histidine. Circular dichroism study of copper (II) complexes of the Schiff bases derived from (1R)-3-(hydroxymethylene) camphor and histidine derivatives.** *Inorganic Chemistry*, v. 20, n. 4, p. 1306-1308, 1981. DOI: doi.org/10.1021/ic50218a070.
- [24] REN, R., YANG, P., ZHENG, W., HUA, Z. **A simple copper (II)- l-histidine system for efficient hydrolytic cleavage of DNA.** *Inorganic Chemistry*, v. 39, n. 24, p. 5454-5463, 2000. DOI: doi.org/10.1021/ic0000146.
- [25] ATKINS, P., OVERTON, T. L., ROURKE, J. P., WELLER, M. T. ARMITRONG, S. **Inorganic Chemistry.** 5 ed. Oxford University Press, USA, 2010.
- [26] G. B. KAUFFMAN, ALFRED WERNER: **Founder of Coordination Chemistry,** Springer-V, New York, 1966. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-11104-8>.

- [27] LAWRENCE, G. A. **Introduction to coordination chemistry**. 2 ed. Callaghan, NSW, Australia: John Wiley and Sons, 2013.
- [28] DESCHAMPS, P., KULKARNI, P. P., SARKAR, B. **X-ray structure of physiological copper (II)– bis (l-histidinato) complex**. *Inorganic Chemistry*, v. 43, n. 11, p. 3338-3340, 2004. DOI: doi.org/10.1021/ic035413q.
- [29] GALA, L., LAWSON, M., JOMOVA, K., ZELENICKY, L., CONGRADYOVA, A., MAZUR, M., VALKO, M. **EPR spectroscopy of a clinically active (1: 2) copper (II)-histidine complex used in the treatment of Menkes disease: a Fourier transform analysis of a fluid CW-EPR spectrum**. *Molecules*, v. 19, n. 1, p. 980-991, 2014. DOI: doi.org/10.3390/molecules19010980.
- [30] VALKO, M., LEIBFRITZ, D., MONCOL, J., CRONIN, M. T., MAZUR, M., TELSER, J. **Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease**. *The International Journal of Biochemistry Cell Biology*, v. 39, n. 1, p. 44-84, 2007. DOI: doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001.
- [31] BUJACZ, A., TUREK, M., MAJZNER, W., LODYGA-CHRUSCINSKA, E. **X-ray structure of a novel histidine-copper (II) complex**. *Russian Journal of Coordination Chemistry*, v. 36, n. 6, p. 430-435, 2010. DOI: doi.org/10.1134/S1070328410060023.
- [32] HOSSAIN, M. E., HASAN, M. M., HALIM, M. E., EHSAN, M. Q., HALIM, M. A. **Interaction between transition metals and phenylalanine: a combined experimental and computational study**. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 138, p. 499-508, 2015. DOI: doi.org/10.1016/j.saa.2014.11.084.
- [33] GARZA-ORTIZ, A., MAHESWARI, P. U., SIEGLER, M., SPEK, A. L., REEDIJK, J. **A new family of Ru (II) complexes with a tridentate pyridine Schiff-base ligand and bidentate co-ligands: Synthesis, characterization, structure and in vitro cytotoxicity studies**. *New Journal of Chemistry*, v. 37, n. 11, p. 3450-3460, 2013. DOI: doi.org/10.1039/c3nj00415e.
- [34] KAIM, W., RALL, J. **Jochen. Copper—a “modern” bioelement**. *Angewandte Chemie International Edition in English*, v. 35, n. 1, p. 43-60, 1996. DOI: doi.org/10.1002/anie.199600431.
- [35] PAVIA, D. L., LAMPMAN, G. M., KRIZ, G. S., VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. 4 ed. Estados Unidos: Cengage Learning, 2010.
- [36] SMITH, B. C. **Fundamentals of Fourier transform infrared spectroscopy**. 2 ed. Boca Raton, Londres, Nova York: CRC Press, 2011.
- [37] SKOOG, D. A., HOLLER, F. J., CROUCH, S. R. **Principles of Instrumental Analysis**. C 6 ed. Cengage Learning, 2017.
- [38] STOUPIN, S. **Novel diamond X-ray crystal optics for synchrotrons and X-ray free-electron lasers**. *Diamond and Related Materials*, v. 49, p. 39-47, 2014. DOI: doi.org/10.1016/j.diamond.2014.08.002.

- [39] LADD, M. F. C., PALMER, R. A., PALMER, R. A. **Structure determination by X-ray crystallography: Analysis by X-rays and neutrons.** New York: Plenum Press, 1977. DOI: doi.org/10.1007/978-1-4614-3954-7.
- [40] ALBERS, A. P. F., MELCHIADES, F. G., MACHADO, R., BALDO, J. B., & BOSCHI, A. O. **Um método simples de caracterização de argilominerais por difração de raios X.** *Cerâmica*, v. 48, n. 305, p. 34-37, 2002. DOI: doi.org/10.1590/s0366-69132002000100008.
- [41] YONG, R. A. **The Rietveld Method, International Union of Crystallography.** 1995.
- [42] RIETVELD, H. M. **A profile refinement method for nuclear and magnetic structures.** *Journal of Applied Crystallography*, v. 2, n. 2, p. 65-71, 1969. DOI: doi.org/10.1107/s0021889869006558.
- [43] MCCUSKER, L. B., VON DREELE, R. B., COX, D. E., LOUËR, D., SCARDI, P. **Rietveld refinement guidelines.** *Journal of Applied Crystallography*, v. 32, n. 1, p. 36-50, 1999. DOI: doi.org/10.1107/S0021889898009856.
- [44] ALCÁCER, Luís. **Introdução à química quântica computacional.** *energia*, v. 265, n. 268, p. 273, 2007.
- [45] LEAL, R. C., MOITA NETO, J. M., LIMA, F. D. C. A., & FEITOSA, C. M. A química quântica na compreensão de teorias de química orgânica. **Química Nova**, v. 33, p. 1211-1215, 2010
- [46] DA SILVA, JOAQUIM FM; GARDEN, SIMON J.; PINTO, ANGELO C. The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 12, p. 273-324, 2001.
- [47] BRESLOW R., GOODENOUGH, B. J., HALPERN, J.F., ROWLINSON, J. S. F., The international series of monographs on chemistry, 1989.
- [48] LEE, S. Y.; BOO, B. H. Density functional theory study of vibrational spectra of fluorene. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 100, n. 21, p. 8782-8785, 1996.
- [49] DEVLIN, F. J., FINLEY, J. W., STEPHENS, P. J., & FRISCH, M. J. Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields: a comparison of local, nonlocal, and hybrid density functionals. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 99, n. 46, p. 16883-16902, 1995.
- [50] CAPELLE, K. **A bird's-eye view of density-functional theory.** *Brazilian Journal of Physics*, v. 36, n. 4A, p. 1318-1343, 2006. DOI: doi.org/10.1590/s0103-97332006000700035.
- [51] TIDJANI-RAHMOUNI, N., EL HOUDA BENSIRADJ, N., DJEBBAR, S., & BENALI-BAITICH, O. **Synthesis, characterization, electrochemical studies and DFT calculations of amino acids ternary complexes of copper (II) with isonitrosoacetophenone. Biological activities.** *Journal of Molecular Structure*, v. 1075, p. 254-263, 2014. DOI: doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.06.067.

- [52] IONASHIRO, M., CAIRES, F. J., GOMES, D. **Giolito: fundamentos da termogravimetria e análise térmica diferencial/calorimetria exploratória diferencial**. 1 ed. São Paulo: Giz, 2005.
- [53] MOTHÉ, C. G., AZEVEDO, A. D. **Análise térmica de materiais**. 1 ed. São Paulo: Editora, 2002.
- [54] SILVERSTEIN, R. M., BASSLER, G. C. **Spectrometric identification of organic compounds**. *Journal of Chemical Education*, v. 39, n. 11, p. 546, 1962. DOI: doi.org/10.1021/jm00342a059.
- [55] DE SOUSA, F. F. Estudo de espalhamento Raman nos ácidos palmítico e esteárico: forma C. 2010.
- [56] SALA, OSWALDO. **Fundamentos da espectroscopia Raman e no infravermelho**. Unesp, 1996.
- [57] FERRARO, John R. **Introductory raman spectroscopy**. Elsevier, 2003
- [58] SMITH, Gregory D.; CLARK, Robin JH. Raman microscopy in art history and conservation science. **Studies in Conservation**, v. 46, n. sup1, p. 92-106, 2001.
- [59] LARKIN, Peter. **Infrared and Raman spectroscopy: principles and spectral interpretation**. Elsevier, 2017
- [60] MCCREERY, Richard L. **Raman spectroscopy for chemical analysis**. John Wiley & Sons, 2005.
- [61] MCMAHON, J., PETERSON, M., ZAWOROTKO, M. J., SHATTOCK, T., HICKEY, M. B. **Pharmaceutical co-crystal compositions and related methods of use**. U.S. Patent No. 7.803.786. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office, 2010.
- [62] BASAVOJU, S., BOSTRÖM, D., VELAGA, S. P. **Pharmaceutical cocrystal and salts of norfloxacin**. *Crystal Growth and Design*, v. 6, n. 12, p. 2699-2708, 2006. DOI: doi.org/10.1021/cg060327x.
- [63] LARSON, A. C., VON DREELE, R.B. General Structure Analysis System – GSAS. *Structure*. 86–748, 2000.
- [64] FRISCH, M. J., TRUCKS, G. W., SCHLEGEL, H. B., SCUSERIA, G. E., ROBB, M. A., CHEESEMAN, J. R., SCALMANI, G., BARONE, V., PETERSSON, G. A., NAKATSUJI, H., LI, X., CARICATO, M., MARENICH, A. V., BLOINO, J., JANESKO, B. G., GOMPERS, R., MENNUCCI, B., HRATCHIAN, H. P., ORTIZ, J. V., IZMAYLOV, A. F., SONNENBERG, J. L., WILLIAMS-YOUNG, D., DING, F., LIPPARINI, F., EGIDI, F., GOINGS, J., PENG, B., PETRONE, A., HENDERSON, T., RANASINGHE, D., ZAKRZEWSKI, V. G., GAO, J., REGA, N., ZHENG, G., LIANG, W., HADA, M., EHARA, M., TOYOTA, K., FUKUDA, R., HASEGAWA, J., ISHIDA, M., NAKAJIMA, T., HONDA, Y., KITAO, O., NAKAI, H., VREVEN, T., THROSSELL, K., MONTGOMERY, J. A., JR., PERALTA, J. E., OGLIARO, F., BEARPARK, M. J., HEYD, J. J., BROTHERS, E. N., KUDIN, K. N., STAROVEROV, V. N., KEITH, T. A., KOBAYASHI, R., NORMAND, J., RAGHAVACHARI, K.,

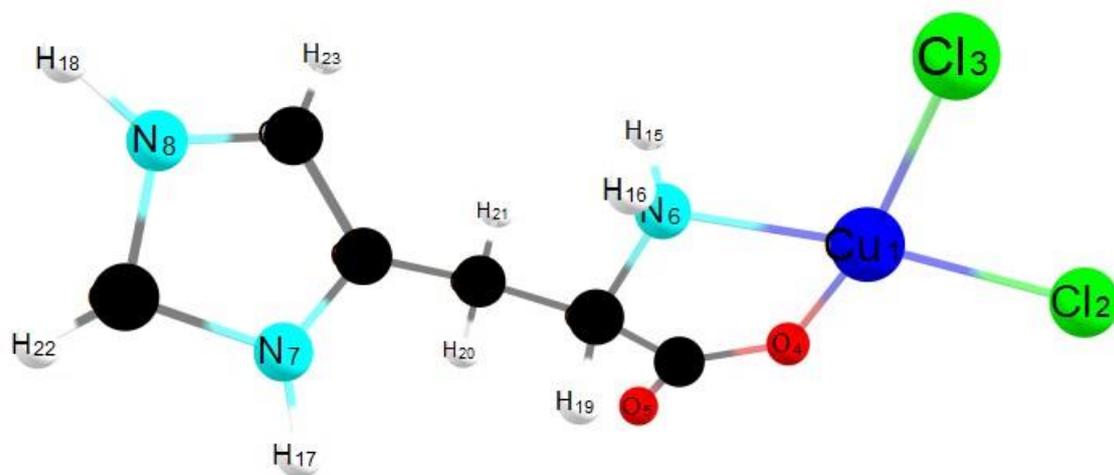
- RENDELL, A. P., BURANT, J. C., IYENGAR, S. S., TOMASI, J., COSSI, M., MILLAM, J. M., KLENE, M., ADAMO, C., CAMMI, R., OCHTERSKI, J. W., MARTIN, R. L., MOROKUMA, K., FARKAS, O., FORESMAN, J. B., FOX, D. J., **Gaussian 16**. Gaussian, Inc. Wallingford, CT.2016.
- [65] ZHURKO, G. A., ZHURKO, D. A. **Chemcraft-graphical software for visualization of quantum chemistry computations**. 2016.
- [66] ANDRIENKO G. A., **Chemcraft. Graphical Software for Visualization of Quantum Chemistry Computation**, <https://www.chemcraftprog.com/>. (2020).
- [67] LEE, J. D. **Química inorgânica não tão concisa**. 5 ed. São Paulo: Editora Blucher, 1999.
- [68] FIFIELD, F. W., KEALEY, D. **Principles and practice of analytical chemistry**. Hoboken: Blackwell Science, 2000.
- [69] LEVER, A. B P. **Inorganic electronic spectroscopy**. Studies in physical and theoretical chemistry, v. 33, p. XVI-863, 1984.
- [70] ANDRADE, G. R., KUNSMINSKAS, J., PIZZUTI, L., DOS ANJOS, A., INGLEZ, S. D., TIRLONI, B., SUEGAMA, P. H. **Synthesis and X-ray structural characterization of square-pyramidal copper (II) complex with aminoguanidine derivative**. Inorganic Chemistry Communications, v. 61, p. 210-213, 2015. DOI: doi.org/10.1016/j.inoche.2015.09.022.
- [71] SUNDBERG, R. J., MARTIN, R. B. **Interactions of histidine and other imidazole derivatives with transition metal ions in chemical and biological systems**. Chemical reviews, v. 74, n. 4, p. 471-517, 1974. DOI: doi.org/10.1021/cr60290a003.
- [72] BROWN, T. L. **Chemistry: the central science**. 5 ed. Estados Unidos: Pearson Education, 2009.
- [73] STEINER, T. **The hydrogen bond in the solid state**. Angewandte Chemie International Edition, v. 41, n. 1, p. 48-76, 2002. DOI: doi.org/10.1002/1521-3773.
- [74] HUHEEY, J. E., KEITER, E. A., KEITER, R. L., & MEDHI, O. K. **Inorganic chemistry: principles of structure and reactivity**. Pearson Education India, 2006
- [75] FELSCIA, U. R., RAJKUMAR, B. J., NIDYA, M., SANKAR, P. **Electronic and Nonlinear Optical Properties of l-Histidine on Silver: A Theoretical and Experimental Approach**. The Journal of Physical Chemistry A, v. 122, n. 4, p. 1045-1052, 2018.
- [76] SINGH, H., SINGH, S., SRIVASTAVA, A., TANDON, P., BHARTI, P., KUMAR, S., & MAURYA, R. **Conformational analysis and vibrational study of daidzein by using FT-IR and FT-Raman spectroscopies and DFT calculations**. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, v. 120, p. 405-415, 2014. DOI: doi.org/10.1016/j.saa.2013.10.045.
- [77] MORO, S., BACILIERI, M., CACCIARI, B., SPALLUTO, G. **Autocorrelation of molecular electrostatic potential surface properties combined with partial least**

- squares analysis as new strategy for the prediction of the activity of human A3 adenosine receptor antagonists.** *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 48, n. 18, p. 5698-5704, 2005. DOI: doi.org/10.1021/jm0502440.
- [78] GÜNAY, N., PIR, H. A. C. E. R., AVCI, D., ATALAY, Y. **NLO and NBO analysis of sarcosine-maleic acid by using HF and B3LYP calculations.** *Journal of Chemistry*, v. 2013, 2013. DOI: doi.org/10.1155/2013/712130.
- [79] HEHRE, W. J. **A guide to molecular mechanics and quantum chemical calculations.** Irvine, CA: Wavefunction, 2003.
- [80] GÜNAY, N., TAMER, Ö., KUZALIÇ, D., AVCI, D., ATALAY, Y. **Synthesis, spectroscopic characterization and DFT calculations on N-(Phenylsulfonyl)-l-asparagine (NPLAS): A potential nonlinear optical material.** *Optik*, v. 127, n. 20, p. 8782-8794, 2016. DOI: doi.org/10.1016/j.ijleo.2016.06.087.
- [81] PRITCHARD, H. O.; SKINNER, H. A. **The concept of electronegativity.** *Chemical Reviews*, v. 55, n. 4, p. 745-786, 1955. DOI: doi.org/10.1063/1.1749394.
- [82] MUTHU, S., RENUGA, S. **Molecular orbital studies (hardness, chemical potential, electronegativity and electrophilicity), vibrational spectroscopic investigation and normal coordinate analysis of 5-{1-hydroxy-2-[(propan-2-yl) amino] ethyl} benzene-1, 3-diol.** *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 118, p. 683-694, 2014. DOI: doi.org/10.1016/j.saa.2013.09.035.
- [83] SHEELA, N. R., MUTHU, S., SAMPATHKRISHNAN, S. **Molecular orbital studies (hardness, chemical potential and electrophilicity), vibrational investigation and theoretical NBO analysis of 4-4'-(1H-1, 2, 4-triazol-1-yl methylene) dibenzonitrile based on abinitio and DFT methods.** *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 120, p. 237-251, 2014. DOI: doi.org/10.1016/j.saa.2013.10.007.
- [84] ZHANG, G., MUSGRAVE, C. B. **Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations.** *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 111, n. 8, p. 1554-1561, 2007. DOI: doi.org/10.1021/jp061633o.
- [85] CHERMETTE, H. Density functional theory: a powerful tool for theoretical studies in coordination chemistry. **Coordination chemistry reviews**, v. 178, p. 699-721, 1998.
- [86] MARINHO, E. S., MARINHO, M. M. **A DFT study of synthetic drug topiroxostat: MEP, HOMO, LUMO.** *International Journal of Scientific & Engineering Research*, v. 7, n. 8, 2016.
- [87] EŞME, A., SAĞDINÇ, S. G. **Molecular structures, spectroscopic (FT-IR, NMR, UV) studies, NBO analysis and NLO properties for tautomeric forms of 1, 3-dimethyl-5-(phenylazo)-6-aminouracil by density functional method.** *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 188, p. 443-455, 2018. DOI: doi.org/10.1016/j.saa.2017.07.034.
- [88] BATISTA, V. H., GRANATO, A. C., ANGELOTTI, W. F. **Comparison of density functional in the study of electronic properties of artemisinin derivatives.** *Química Nova*, v. 39, n. 3, p. 298-304, 2016. DOI: doi.org/10.5935/0100-4042.20160040.

- [89] GIRON, D. **Thermal analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvates.** *Thermochimica Acta*, v. 248, p. 1-59, 1995. DOI: doi.org/10.1016/0040-6031(94)01953-E.
- [90] SUN, G. H., SUN, X. T., SUN, Z. H., WANG, X. Q., LIU, X. J., ZHANG, G. H., XU, D. **Growth and characterization of a nonlinear optical crystal: L-histidine trifluoroacetate.** *Journal of Crystal Growth*, v. 311, n. 15, p. 3904-3910, 2009. DOI: doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2009.06.022.
- [91] MILLER, K. J. **Towards Near-Zero Coefficients of Thermal Expansion in A<sub>2</sub>Mo<sub>3</sub>O<sub>12</sub> Materials.** f. 303, Thesis of Doctor of Philosophy. Dalhousie University Halifax, Nova Scotia, 2012.
- [92] ROMAO, C. P., MILLER, K. J., WHITMAN, C. A., WHITE, M. A., MARINKOVIC, B. A. **Negative thermal expansion (thermomimetic) materials.** Elsevier, 2013.
- [93] EVANS, J. S. O., MARY, T. A., SLEIGHT, A. W. **Negative thermal expansion materials.** *Physica B: Condensed Matter*, v. 241, p. 311-316, 1997. DOI: doi.org/10.1016/S0921-4526(97)00571-1.
- [94] SLEIGHT, A. W. **Negative thermal expansion materials.** *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, v. 3, n. 2, p. 128-131, 1998. DOI: doi.org/10.1016/S1359-0286(98)80076-4.
- [95] TURNER, T. D., LAI, X., ROBERTS, K. J. **The thermal expansion coefficients of the alpha and beta polymorphic forms of p-aminobenzoic acid in relation to their bulk crystal chemistry.** *CrystEngComm*, v. 20, n. 29, p. 4099-4102, 2018. DOI: 10.1039/C8CE00539G.
- [96] DAS, D., JACOBS, T., BARBOUR, L. J. **Exceptionally large positive and negative anisotropic thermal expansion of an organic crystalline material.** *Nature materials*, v. 9, n. 1, p. 36-39, 2010. DOI: doi.org/10.1038/nmat2583.
- [97] ROUSSEAU, D. L.; BAUMAN, R. P.; PORTO, S. P. S. Normal mode determination in crystals. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 10, n. 1, p. 253-290, 1981. DOI:10.1002/jrs.1250100152.
- [98] GONSAGO, C. A., ALBERT, H. M., MALLIGA, P., ARUL PRAGASAM, A. J. **Growth and characterization of pure and thiourea doped l-histidine single crystals.** *Materials and Manufacturing Processes*, v. 27, n. 3, p. 355-359, 2012. DOI: doi.org/10.1080/10426914.2011.585495.
- [99] CHANDRASEKARAN, J., ILAYABARATHI, P., MAADESWARAN, P., KUTTY, P. M., PARI, S. **Growth and characterization of l-histidine cadmium chloride monohydrate a semiorganic nonlinear optical crystals.** *Optics Communications*, v. 285, n. 8, p. 2096-2100, 2012. DOI: doi.org/10.1016/j.optcom.2011.12.063.
- [100] KIRUBAVATHI, K., SELVARAJU, K., VALLUVAN, R., VIJAYAN, N., KUMARARAMAN, S. **Synthesis, growth, structural, spectroscopic and optical studies of a new semiorganic nonlinear optical crystal: L-Valine hydrochloride.** *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 69, n. 4, p. 1283-1286, 2008. DOI: doi.org/10.1016/j.saa.2007.07.042.

- [101] BUDIASIH, K. S., ANWAR, C., SANTOSA, S. J., ISMAIL, H. Synthesis and Characterization of Chromium (III) Complexes with L-Glutamic Acid, Glycine and L-Cysteine. In: **Proceedings of World Academy of Science, Engineering and Technology**. World Academy of Science, Engineering and Technology (WASET), 2013. p. 1909.
- [102] MUIK, B., LENDL, B., MOLINA-DIAZ, A., VALCARCEL, M., & AYORACANADA, M. J. Two-dimensional correlation spectroscopy and multivariate curve resolution for the study of lipid oxidation in edible oils monitored by FTIR and FT-Raman spectroscopy. **Analytica Chimica Acta**, v. 593, n. 1, p. 54-67, 2007.
- [103] TORREGGIANI, A., TAMBA, M., BONORA, S., FINI, G. **Raman and IR study on copper binding of histamine**. *Biopolymers: Original Research on Biomolecules*, v. 72, n. 4, p. 290-298, 2003. DOI: doi.org/10.1002/bip.10406.
- [104] LARKIN, P. **Infrared and Raman spectroscopy: principles and spectral interpretation**. Elsevier, 2017.
- [105] ELOFF, J. N. A sensitive and quick microplate method to determine the minimal inhibitory concentration of plant extracts for bacteria. **Planta medica**, v. 64, n. 08, p. 711-713, 1998.
- [106] BALDWIN, Claudine M.; LYSENG-WILLIAMSON, Katherine A.; KEAM, Susan J. Meropenem. **Drugs**, v. 68, n. 6, p. 803-838, 2008.
- [107] ROBERTS, Jason A.; ULLDEMOLINS, Marta; LIPMAN, Jeffrey. Meropenem: focus on its use in serious bacterial infections. **Clinical Medicine Reviews in Therapeutics**, v. 2010, n. 2, p. 145-158, 2010.
- [108] DOS SANTOS JR, I. D., Souza, I. A. M., Borges, R. G., DE SOUZA, L. B., DE SANTANA, W. J., & Coutinho, H. D. M. Características gerais da ação, do tratamento e da resistência fúngica ao fluconazol. **Scientia Medica**, v. 15, n. 3, p. 189-197, 2005.
- [109] COLOMBO, A. L., MATTA, D. D., ALMEIDA, L. P. D., & ROSAS, R. Fluconazole susceptibility of Brazilian Candida isolates assessed by a disk diffusion method. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 6, p. 118-123, 2002.
- [110] COSTA, G. M., ENDO, E. H., CORTEZ, D. A. G., NAKAMURA, T. U., NAKAMURA, C. V., & DIAS FILHO, B. P. Antimicrobial effects of Piper hispidum extract, fractions and chalcones against Candida albicans and Staphylococcus aureus. **Journal de mycologie medicale**, v. 26, n. 3, p. 217-226, 2016.

## ANEXO



Estrutura otimizada pelo funcional PBE1PBE