



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



JOÃO GOMES DE OLIVEIRA NETO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO CRISTAL TERNÁRIO
DE 1,10-FENANTROLINA E GLICINA COMPLEXADO COM
COBRE (II) PARA O USO EM ANTITUMORAIS**

Imperatriz – MA,

2019

JOÃO GOMES DE OLIVEIRA NETO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO CRISTAL TERNÁRIO
DE 1,10-FENANTROLINA E GLICINA COMPLEXADO COM
COBRE (II) PARA O USO EM ANTITUMORAIS**

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

Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra

Orientador: Prof. Dr. Adenilson Oliveira dos Santos

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Matzenbacher Bittar

Imperatriz – MA,

2019

JOÃO GOMES DE OLIVEIRA NETO

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO CRISTAL TERNÁRIO DE 1,10-FENANTROLINA E GLICINA COMPLEXADO COM COBRE (II) PARA O USO EM ANTITUMORAIS

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

Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra

Aprovado em: ____ / Junho / 2019

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Eduardo Matzenbacher Bittar (Coorientador)
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Prof. Dr. Pedro de Freitas Façanha Filho
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Prof. Dr. Aramys Silva dos Reis
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

*Aos meus pais,
Maria das Graças Inácio Clemente e Francisco Germano de Oliveira
por terem acreditado sempre em meus sonhos,
e ao meu irmão, Fabrício Clemente de Oliveira
por me alegrar e me motivar a alcançar meus objetivos
mesmo diante das dificuldades.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pois ele é meu tudo e sem ele nada disto teria sido possível.

A minha família, por terem me apoiado e serem minha inspiração.

Ao Prof. Dr. Adenilson Oliveira dos Santos, por ter me concedido a oportunidade de ser seu orientando e ter compartilhado comigo um pouco da sua experiência acadêmica que foi essencial para o meu crescimento profissional, bem como pessoal. Agradeço também pela sua amizade, momentos de descontração e por todas as vezes que confiou em mim para realização de algum trabalho ou atividade, eis um verdadeiro exemplo para mim, como também meu pai de laboratório.

A Prof^a. Dra. Luzeli Moreira da Silva, por ter me incentivado sempre a estudar mais, a buscar o real motivo das coisas, pela sua amizade e por todos os seus ensinamentos.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais da UFMA. Pelos ensinamentos em sala de aula e nos laboratórios, assim como pela oportunidade de terem compartilhado suas vivências acadêmicas que sempre me motivaram. Em especial ao Prof. Dr. Alysson Steimacher e a Prof^a. Dra. Franciana Pedrochi por além de sempre estarem dispostos a contribuir para minha formação, serem pessoas inspiradoras na qual tenho muita admiração e carinho.

Ao Prof. Dr. Francisco Ferreira de Souza, por ter me dado à oportunidade de realizar as medidas de Espectroscopia Raman na UFPA, pelos conselhos e pelas amizades. Aos alunos Gislailson e Ádria por terem me ajudado em Belém.

Ao meu Coorientador Prof. Dr. Eduardo Matzenbacher Bittar, por ter me concedido a chance de realizar um estágio trimestral no CBPF, pela oportunidade de conhecer o LNLS, pela experiência que pude adquirir ao longo dos meses no Rio de Janeiro, pelos diálogos científicos e amizade. Aos alunos: Felipe, Calazans e Kan, que me ajudaram a entender e a executar variadas técnicas de caracterização e pela convivência durante esse período. Agradeço também aos colegas no qual eu morei e convivi ao longo do estágio nacional: Miguel, Luciana, Jade e Pablo.

Ao Prof. Dr. Alan Silva de Menezes, pelas caracterizações estruturais realizadas, bem como seus ensinamentos.

A Prof^a. Dra. Ana Angélica Mathias Macêdo e ao Prof. Me. Laécio Nobre de Macêdo, pela experiência compartilhada, pelos ensinamentos, pela amizade, pelos conselhos, pelos trabalhos e pela confiança de aceitarem trabalhar comigo.

Ao Prof. Dr. José Gadelha pelos ensinamentos na área de cálculos DFT, pela amizade e principalmente pela paciência.

A todos os alunos da UFMA, que ajudaram de forma direta ou indiretamente para o preparo deste trabalho que fazem/fizeram parte dos laboratórios: LCM, LEOF LPM, LMM, LABFARMA, LER, LAT. Sou muito grato a todos, pelas amizades, pelas ajudas e por tudo vivenciado até aqui. Em especial, a Natacya Dantas, Thais Araujo, Henrique Queiroz, Alexandre Saraiva, Leonardo Arruda, Emanuella Fabrícia e Alana.

Aos meus amigos conterrâneos, Leonardo Rodrigues, Mônica de Sá, Ingryd Freitas, Carliana Neves e Gleison Lopes, pela amizade, pelos momentos de alegrias e por todo carinho. Em especial ao meu amigo Raychiman Bezerra, que esteve comigo desde o início da jornada e contribuiu para o meu crescimento pessoal e acadêmico, sou bastante grato pelo seu companheirismo.

Aos meus amigos que realizaram as disciplinas acadêmicas, juntos comigo, obrigado por estarem comigo nos momentos de estudos e descontração, vocês foram essenciais. Em especial a minha turma 2017.2.

A minha amiga Jéssica Oliveira, por ter sido minha melhor dupla de laboratório, por todas as conversas, conselhos, risadas, choros, caracterizações e vivências compartilhadas. Ao meu amigo Floriano Neto, por sempre me alegrar, por me ensinar alguns conteúdos, por todas as análises, e por ser meu amigo.

Ao meu amigo Otávio Cândido, por toda a paciência, por todos os ensinamentos, pelos incentivos, pelas saídas, pela confiança, e por deixar meus dias melhores, sem dúvidas obrigado por tudo, eis o meu melhor amigo.

Aos membros do melhor laboratório do mundo LDRX, Ian Felipe, Kamila Abreu, Jefferson Santos, Jacivan Júnior, Jayson, Marina Ramos, Gabriel Cirqueira, Jailton Romão e aos agregados, Andreza Leite, Jéssica Kamilly e Ronaldo Andrade. Vocês todos são uma família pra mim, obrigado!

A todos os servidores e funcionários da UFMA, por estarem sempre dispostos a nos ajudar quando solicitados. Em especial a Dona Antônia que sempre me tratou com muito carinho e amor.

Aos meus dois grandes amigos, Yasmin Saramago e Daniel Rangel por sempre me fazerem rir e pelo companheirismo.

Aos amigos de Açailândia que fiz, Francineide Ferreira, Khawhê Silva, Eiza Laffayette e Bruna Silva, certamente vocês contribuíram bastante para meu crescimento pessoal e adaptação no

Maranhão. Aos companheiros, Alayny, Indiara, Maxwell, Erick, Milka, Kelnies Rair e Geano pela amizade.

Ao meu amigo Juscimar Araújo por todo o companheirismo e incentivo.

A todos os meus amigos Cearenses por apostarem e acreditarem em mim.

Aos companheiros (a) que fiz amizade em Imperatriz-MA.

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

O Senhor sabe exatamente o que é melhor pra mim e mesmo que eu não entenda o teu caminho, eu confio. E Deus, porque sou tão pequenino assim vou ficar quietinho aqui no seu colo esperando o tempo, certo de tudo. (Thalles Roberto).

RESUMO

Considerando a alta mortalidade associada doenças neoplásicas, nota-se que o câncer nos últimos anos tem apresentado dados alarmantes, sendo o responsável por uma taxa de mortalidade superior as demais patologias. A alta resistência do organismo humano a fármacos, justifica o aumento exacerbado do cancro, tal fato dialoga com a não efetividade dos agentes antitumorais. Neste âmbito, este trabalho objetivou a síntese do cristal ternário de 1,10-fenantrolina e glicina complexado ao cobre (II), bem como o estudo das propriedades físico-químicas e biológicas visando aplicação como agente antitumoral. Para o processo de cristalização foi utilizado o método de evaporação lenta do solvente por um período de 14 dias. Após a obtenção do sólido, este foi caracterizado pelas técnicas de Difração de Raios X (DRX) com método Rietveld, Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Espectroscopia de Raios X por Dispersão em Energia (EDS), Espectroscopia na Região do Ultravioleta Visível (UV-Vis), Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Espectroscopia Raman, Análise Termogravimétrica (TG), Análise Térmica Diferencial (DTA), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Magnetização, Teste de Solubilidade e Avaliação da atividade antitumoral *in vitro*. De acordo com a análise óptica, verificou-se que o pH ideal para a cristalização da amostra é 9,4. As análises de MEV e EDS mostraram defeitos interfaciais na superfície cristalina e a composição elementar da amostra, respectivamente. Por meio da DRX, em temperatura ambiente (25 °C/ 298 K), verificou-se que o monocristal apresenta estrutura monoclinica com grupo espacial P21/n, contendo 4 moléculas por célula unitária (Z=4) e os seguintes parâmetros de rede: $a = 7,041(2)$ Å, $b = 12,246(1)$ Å, $c = 20,194(2)$ Å e $\beta = 94,869^\circ$. Os espectros de FTIR e Raman evidenciaram a complexação do íon Cu^{2+} com as moléculas orgânicas. A partir das técnicas termoanalíticas observou-se uma provável transformação de fase entre 320 a 345 K por intermédio da desidratação do material. A DRX em função da temperatura (303 a 373 K) confirmou a transformação de fase irreversível do material da sua forma hidratada para a forma anidra. Usando método Le Bail para refinamento de estrutura foi possível à determinação estrutural desta nova fase, na qual se obteve os seguintes parâmetros de rede: $a = 21,983(5)$ Å, $b = 10,175(2)$ Å, $c = 12,871(2)$ Å e $\beta = 95,940(1)^\circ$, com grupo espacial P121 no sistema monoclinico. A Espectroscopia Raman com variação de temperatura (300 a 355 K) ratificou a transformação de fase detectada pela DRX, uma vez que os modos de rede externos do cristal sofreram mudanças como tentativa presumível da molécula se conformar a sua nova forma anidra. Os resultados das análises de magnetização revelaram que o sistema cristalino constitui um material com propriedade paramagnética, mas que possui interações de curto alcance antiferromagnéticas. Além disso o cristal apresentou um perfil de solubilidade aquosa considerado adequado para materiais com propriedade biológica, atingindo 0,1055 g/L em 120 min. A atividade antitumoral do cristal de 1,10-Fenantrolina e Glicina complexado ao cobre (II) foi confirmada por meio de testes citotóxicos em linhagem celular tumoral HCT-116, apresentando uma $\text{IC}_{50} = 3,73 \mu\text{M}$ superior ao complexo *cis*-platina ($\text{IC}_{50} = 5,34 \mu\text{M}$). Os dados obtidos, sugerem que o material deste presente estudo é um forte candidato a ser empregue em terapias visando regularidade na atividade antitumoral.

Palavras-chave: Câncer. Cristal. Cobre. Estrutura. Atividade antitumoral.

ABSTRACT

Considering global deaths high number associated with epidemics caused by neoplastic diseases progression, noted that cancer in recent years presented alarming data and is responsible for a mortality rate higher than other pathologies. High resistance of the human body to drugs, justifies exacerbated increase cancer, this fact dialogues with the antitumor agents non-effectiveness. Therefore, this study aimed the 1,10-Phenanthroline and Glycine complexed copper (II) ternary crystal synthesis, as well the physico-chemical and biological properties study for antitumor activity application. The sample was synthesized by slow evaporation solvent method during 14 days. The obtained crystal was characterized by X-ray Diffraction (XRD) with Rietveld method, Scanning Electron Microscopy (SEM), Energy Dispersion X-ray Spectroscopy (EDS), Visible Ultraviolet Region (UV-Vis) Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), Raman Spectroscopy, Thermogravimetric Analysis (TG), Differential Thermal Analysis (DTA), Differential Exploration Calorimetry (DSC), Magnetization, Solubility Test and *in vitro* antitumor activity evaluation. Optical analysis showed ideal pH for sample crystallization is 9.4. SEM and EDS analyzes showed interfacial defects on the crystalline surface and the elemental composition of the sample, respectively. XRD measurements at room temperature (25 °C/298 K), showed that the crystal have monoclinic structure with a $P2_1/n$ space group containing 4 molecules for unit cell ($Z = 4$) and lattice parameters: $a = 7.041(2)$ Å, $b = 12.246(1)$ Å, $c = 20,194(2)$ Å and $\beta = 94,869^\circ$. FTIR and Raman spectra reveal Cu^{2+} ion complexation with the organic molecules. Thermoanalytical techniques indicates a phase transformation between 320 and 345 K, which probably occurs due to material dehydration. The XRD as a function of temperature (303 to 373 K) confirmed the material irreversible phase change of the from hydrated form to anhydrous form. Using Le Bail method for structure refinement was possible to determine that the new phase belongs to the monoclinic system ($P121$ space group) with lattice parameters $a = 21,983(5)$ Å, $b = 10,175(2)$ Å, $c = 12,871(2)$ Å and $\beta = 95,940(1)^\circ$. Raman spectroscopy with temperature variation (300 to 355 K) ratified phase transformation verified by XRD, since the crystal external lattice modes underwent changes as a presumed attempt of the molecule to conform to a anhydrous form. Magnetization analyzes revealed that the material has paramagnetic properties with antiferromagnetic short range interactions. The crystal showed an aqueous solubility profile suitable for antitumor reaching 0.1055 g/L in 120 min. Antitumor activity of the 1,10-phenanthroline and glycine complexed copper (II) monocrystal was confirmed by cytotoxic assays in HCT-116 tumor cell line, showing an $\text{IC}_{50} = 3.73$ μM , upper to the cisplatin complex ($\text{IC}_{50} = 5,34$ μM). The data obtained suggest that the material of this present study is a strong candidate to be employed in therapies aiming regularity in the antitumor activity.

Keywords: Cancer. Crystal. Copper. Structure. Antitumor activity.

ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

❖ Artigos publicados:

- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; RODRIGUES L. S.; BEZERRA R. D. S.; SÁ M. R.; MAGALHÃES JÚNIOR G. A.; OLIVEIRA M. S. *Síntese e caracterização de microesferas de alginato e quitosana dopadas com ferro e níquel para remoção por adsorção de tiofeno em combustível sintético*. Revista Conexões – Ciência e Tecnologia, 2018.
- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; BEZERRA R. D. S.; SÁ M. R.; RODRIGUES L. S.; SILVA G. L.; NASCIMENTO, J. L.; SANTIAGO S. B. *Livro didático: Análise e compreensão na abordagem sobre compostos inorgânicos*. Revista Conexões – Ciência e Tecnologia, 2018.

❖ Artigos submetidos:

- † MENEZES, A.; SANTOS, A. O.; SANTOS, C.; RODRIGUES, J. A. O.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; NOGUEIRA, C. *Raman and FTIR spectroscopy and DFT calculations of Tris(glycinato)Chromium(III) Monohydrate crystal*. Applied Spectroscopy, 2019.
- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; CAVALCANTE, L. A.; GOMES, E. S.; SANTOS, A. O.; SOUSA, F. F.; MENDES, F.; MACÊDO, A. A. M. *Crystalline films of L-Threonine complexed with Copper (II) dispersed in a Galactomannan solution: A structural, vibrational and thermal study*. Polymer Engineering & Science, 2019.
- † **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.

❖ Artigos escritos:

- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; RODRIGUES, J. A. O.; ABREU, K. R.; SOUSA, F. F.; SILVA, L. M.; BITTAR, E. M.; REIS, A. S.; SANTOS, A. O. *Organocopper(II) complex with 1,10-Phenanthroline and Glycine: Synthesis, Characterization and Cytotoxic activity*. Organometallics, 2019.
- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; SILVA NETO, O. C.; SOUSA, F. F.; SOUSA, A. O.; STEMACHER, A.; PEDROCHI, F. *Structural and Photoluminescent study of Ce^{3+} doped L-Threonine single Crystal for Optical applications*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2019.
- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; SILVA FILHO, J. G.; CRUZ, N. S.; SOUZA, F. F.; FAÇANHA FILHO, P. F.; SANTOS, A. O. *Growth, structural, vibrational and thermal characterization of the bis(β -Alanine) Nickel (II) dihydrate single crystal*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2019.

❖ **Patentes depositadas:**

- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; BEZERRA, R. D. S.; SÁ, M. R.; RODRIGUES, L. S.; SANTOS A. O.; MACEDO, A. A. M. *Microesferas de alginato complexadas a metais de transição*. Instituto Federal do Maranhão; Universidade Federal do Maranhão. 2019.
- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; BEZERRA, R. D. S.; SÁ, M. R.; RODRIGUES, L. S.; SANTOS A. O.; MACEDO, A. A. M. *Microesferas de quitosana complexadas a metais de transição*. Instituto Federal do Maranhão; Universidade Federal do Maranhão. 2019.
- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; CAVALCANTE, L. A.; GOMES E. S.; MACÊDO A. A. M.; SANTOS A. O. *Obtenção de filme cristalinos a base de L-Treonina e Cobre (II) revestidos com galactomanana extraídas de sementes de Adenanthera pavonina L., para atividade antimicrobiana*. Instituto Federal do Maranhão; Universidade Federal do Maranhão.

❖ **Patentes submetidas:**

- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; MACÊDO A. A. M.; SANTOS A. O. *Processo metodológico para o preparo do agente antitumoral de Cu(II) com glicina e 1,10-Fenantrolina na forma cristalina disperso em quitosana para obtenção de filmes inorgânicos biodegradáveis*. Instituto Federal do Maranhão; Universidade Federal do Maranhão.
- † GOMES, E. S.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; CAVALCANTE, L. A.; SANTOS, A. O.; MACÊDO, A. A. M. *Preparação de microesferas revestidas de Alginato de sódio a base de cristais de L-Valina complexadas com íons de Níquel (II) aplicadas como micronutrientes para plantas*. Instituto Federal do Maranhão; Universidade Federal do Maranhão.
- † CAVALCANTE, L. A.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; GOMES, E. S.; SANTOS, A. O.; MACÊDO, A. A. M. *Microesferas revestidas com Alginato de Sódio à base de cristais de L-Treonina e Cobalto (II) para aplicação como sensor de temperatura*. Instituto Federal do Maranhão; Universidade Federal do Maranhão.
- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; SILVA NETO, O. C.; ABREU, K. R.; SANTOS, A. O.; MACÊDO, A. A. M. *Novo cristal de 1,10-Fenantrolina e L-Metionina complexado com Cobre (II), com potencial indutor de apoptose em células cancerígenas*. Instituto Federal do Maranhão; Universidade Federal do Maranhão.
- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; MARQUES, J. V.; SILVA NETO, O. C.; MACÊDO, A. A. M.; SANTOS, A. O. *Síntese de um cristal emissor de luz vermelha formado por L-Treonina dopada com Eu^{3+} para aplicação em marcadores bioluminescentes*. Instituto Federal do Maranhão; Universidade Federal do Maranhão.

❖ **Estágios:**

- † Estágio Trimestral no *Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF)* no Rio de Janeiro, no período de Agosto a Outubro, concedido pela Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA), edital ° 038 – 2017, sob supervisão do Professor Dr. Eduardo Matzenbacher Bittar.
- † Participação como usuário do Laboratório Nacional de Luz Síncrotron na linha de luz XPD (Difração em Pó de Raios X), no período de 02/09/2018 a 07/09/2018, concedido

pelo Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF) e pelo Professor Dr. Eduardo Matzenbacher Bittar.

❖ **Palestras:**

- † “Embalagens para alimentos: Um olhar cultural e nutricional”. **João Gomes de Oliveira Neto**. Semana da Engenharia de Alimentos – VI Seali, Universidade Federal do Maranhão, 2017.
- † “Tratamento de dados estruturais pelo método *Le Bail*”. **João Gomes de Oliveira Neto**. Instituto Federal do Maranhão – Campus Imperatriz, 2019.

❖ **Capítulos de livros publicados:**

- † SILVA, G. L.; SANTIAGO, S. B.; NOBRE, E. F.; NASCIMENTO, J. L.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; BEZERRA, R. D. S. *Ensino de Química: Plantas medicinais como uma ferramenta no ensino de funções orgânicas*. “Propostas Inovadoras de Ensino-Aprendizagem no Ensino de Ciências e Matemática”, p.179-188. DOI: 10.24824/978854442173.4, 2018.
- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; MAIA, D. M.; PORTELA, R. R.; JÚNIOR MAGALHÃES, G. A.; OLIVEIRA, M. S. *Utilização de plantas da caatinga como adsorventes para tratamento de compostos sulfurosos liberados no meio ambiente*. “A caatinga e suas potencialidades ambientais”, p.129-139. ISBN: 978-85-5512-463-1, 2018.

❖ **Participação em Eventos Científicos:**

- † III Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química & I Escola de Verão Paraense de Química. Marabá – PA, 2017.
- † XVII Brazilian Materials Research Society (B-MRS) Meeting. Natal, 2018.
- † 23º Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais. Foz do Iguaçu – PR, 2018.

❖ **Resumos publicados em anais de congressos:**

- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; RODRIGUES L. S.; BEZERRA R. D. S.; RODRIGUES J. A. O.; OLIVEIRA J. R.; SANTOS A. O. *Síntese e caracterização estrutural do cristal L-Treoninato de cobre II*. III Encontro Regional da SBQ-PA, 2017, Marabá. I Escola de Verão Paraense em Química, 2017;
- † RODRIGUES L. S.; SÁ M. R.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; BEZERRA R. D. S.; RODRIGUES J. A. O.; SANTOS A. O. *Estudo estrutural e térmico de cristais de L-Valina complexadas com cobre (II)*. III Encontro Regional da SBQ-PA, 2017, Marabá. I Escola de Verão Paraense em Química, 2017;
- † RODRIGUES, J. A. O.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; RODRIGUES L. S.; OLIVEIRA, J. S.; MENEZES A. S.; SANTOS, A. O. *Propriedades estruturais e térmicas do cristal de tris(glicinato) de cromo III monohidratado*. III Encontro Regional da SBQ-PA, 2017, Marabá. I Escola de Verão Paraense em Química, 2017;
- † BEZERRA, R. D. S.; SÁ, M. R.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; RODRIGUES, L. S.; SILVA NETO, O. C.; BUARQUE, P. M. C. *Validação de metodologia analítica por espectroscopia uv-vis para determinação de diclofenaco sódico em matrizes ambientais aquosas*. III Encontro Regional da SBQ-PA, 2017, Marabá. I Escola de Verão Paraense em Química, 2017;

- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; RODRIGUES, L. S. SÁ, M. O.; BEZERRA, R. D. S.; SANTOS, A. O. *Síntese e caracterização de biopolímeros naturais dopados com ferro e níquel*. III Encontro Regional da SBQ-PA, 2017, Marabá. I Escola de Verão Paraense em Química, 2017;
- † OLIVEIRA, M. S.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; BUARQUE, P. M. C.; MOURA, C. P.; PORTELA, R. R.; MAGALHÕES JÚNIOR, G. A. *Microesferas de alginato e quitosana dopadas com níquel e ferro para remoção de tiofeno em combustível sintético*. 14º Congresso Brasileiro de Polímeros, Águas de Lindóia – SP, 2017.
- † OLIVEIRA, M. S.; NASCIMENTO, F. M. G.; SARAIVA, F. T. M.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; BUARQUE, P. M. C.; MOURA, C. P.; PORTELA, R. R.; MAGALHÕES JÚNIOR, G. A. *Microesferas de alginato e quitosana dopadas com cobre, ferro e níquel para tratamento de efluente têxtil*. 14º Congresso Brasileiro de Polímeros, Águas de Lindóia – SP, 2017.
- † BRITO, H. R. N. G.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; CARNEIRO, S. N. V. *Psicologia escolar e a abordagem da morte com crianças*. I Seminário Nacional de Pós-Graduação IDJ, Fortaleza – CE, 2017.
- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; RODRIGUES, L. S.; REIS, I. F. S.; ABREU, K. R.; SOUSA, F. F.; SANTOS, A. O. *Synthesis and Characterization of Antitumor Copper (II) ternary complex with Glycine and Phenanthroline*. XVII BRAZIL MRS Meeting, Natal, 2018.
- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; RODRIGUES, L. S.; RODRIGUES, J. O.; SOUSA, F. F.; SANTOS, A. O. *Growth and Study by X Ray Diffraction and Raman Spectroscopy of Copper (II) L-Threoninate Crystal*. XVII BRAZIL MRS Meeting, Natal, 2018.
- † OLIVEIRA, J. S.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; RODRIGUES, L. S.; SANTOS, A. O. *Caracterização estrutural e térmica de Cristal de Bis-L-Isoleucinato de cobre (II)*. CBECiMat, Foz do Iguaçu – PR, 2018.
- † RODRIGUES, J.O.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; SOUSA, F. F.; MENEZES, A. S.; SANTOS, A. O. *Síntese e caracterização do complexo Tris (glicinato) de cromo (III) monohidratado*. CBECiMat, Foz do Iguaçu – PR, 2018.
- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; RODRIGUES, L. S.; RODRIGUES, J. O.; SOUSA, F. F.; SANTOS, A. O. *Síntese e estudo das propriedades estruturais, vibracionais e térmicas do cristal L-Treoninato de cobre (II)*. CBECiMat, Foz do Iguaçu – PR, 2018.
- † REIS, I. F. S.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; ABREU, K. R.; DIAS, A. L.; FRANÇA, J. K. P.; SANTOS, A. O. *Síntese e caracterização de cristais de L-Histidina bis(fluorídrica)*. CBECiMat, Foz do Iguaçu – PR, 2018.
- † ABREU, K. A.; RODRIGUES, L. S.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; OLIVEIRA, J. S.; SANTOS, A. O. *Estudo estrutural e térmico do cristal de maleato de L-Leucina*. CBECiMat, Foz do Iguaçu – PR, 2018.
- † RODRIGUES, L.S.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; SOUSA, F. F.; SANTOS, A. O. *Estudo estrutural do cristal L-Valinato de cobre (II) sob altas temperaturas*. CBECiMat, Foz do Iguaçu – PR, 2018.
- † RAMOS, M. C.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; SANTOS, A. O. *Crescimento e Estudo das propriedades estruturais e térmicas do cristal ternário de Cu (II) com 1,10-Fenantrolina e Serina para aplicação antitumoral*. 58º Congresso Brasileiro de Química, São Luis – MA, 2018.
- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; RAMOS, M. C.; RODRIGUES, J. O.; ABREU, K. R.; REIS, I. F. S.; SOUSA, F. F.; SANTOS, A. O. *Estudo das Propriedades Físico-*

Químicas do Cristal de 1,10-Fenantrolina e Glicina complexado com íons Cu²⁺ para o uso em Antitumorais. 58º Congresso Brasileiro de Química, São Luis – MA, 2018.

- † **OLIVEIRA NETO, J. J.**; VIANA, J. R.; MARQUES, J. V.; SOUZA, F. F.; SANTOS, A. O. *Síntese e Estudo das Propriedades Estruturais, Vibracionais e Térmicas do Cristal L-Treoninato de Cobre (II)*. V Encontro de Física do Entorno do Bico do Papagaio, Marabá – PA, 2018.

❖ **Apresentação de Trabalhos:**

- † FARIAS, L. A. S.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; BATISTA, J. J.; ALMEIDA, S. L.; FIALHO, J. S. *Estudos das propriedades biológicas e químicas de Euterpe oleracea Mart. (Açaí)*. II Semana de Biologia da UECE/FECLESC, 2017 (Primeiro Lugar).
- † SILVA, G. L.; SANTIAGO, S. B.; NOBRE, E. F.; NASCIMENTO, J. L.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; BEZERRA, R. D. S. *Ensino de química: plantas medicinais como uma possibilidade no estudo de funções orgânicas*. I Simpósio de Ensino em Ciências e Matemática do Nordeste (I SECMAT) – Mestrado Profissional em Ensino de Ciências e Matemática da Universidade Federal do Ceará, 2017;
- † BRITO, H. R. N. G.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; BEZERRA, A. P. F. *Educadores e a Abordagem da morte na escola*. XXII Semana Universitária da UECE, 2017.

❖ **Trabalhos submetidos para congressos:**

- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; MARQUES, J. V.; VIANA, J. R.; SOUSA, F. F.; SANTOS, A. O. *Crescimento e Caracterização da Nova Fase do cristal bis(L-Treoninato) de Cobre (II) Monohidratado*. 63º Congresso Brasileiro de Cerâmica – 04 a 07 de agosto de 2019, Bonito –MS.
- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; REIS, I. F. S.; ABREU, K. R.; SILVA NETO, O. C.; SANTOS, G. C.; VIANA, J. R.; SANTOS, A. O. *Fosfatos de cálcio funcionalizados com íons metálicos divalentes para aplicações em processos de adsorção em fase líquida de efluentes têxteis: Síntese e Caracterização*. 63º Congresso Brasileiro de Cerâmica – 04 a 07 de agosto de 2019, Bonito –MS.
- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; ABREU, K. R.; REIS, I. F. S.; RAMOS, M. C.; REIS, A. S.; SANTOS, A. O. *Synthesis and characterization of copper (II) complex with 1,10-Phenanthroline and Glycine: An apoptosis inductor*. XVIII Brazil MRS Meeting – 22 a 26 de setembro, 2019, Balneário Camboriú –SC.
- † **OLIVEIRA NETO, J. G.**; MARQUES, J. V.; REIS, I. F. S.; SANTOS, G. C.; SANTOS, A. O. *Synthesis and Characterization of Ag(III) doped L-Asparagine single crystals*. XVIII Brazil MRS Meeting – 22 a 26 de setembro, 2019, Balneário Camboriú –SC.
- † RODRIGUES, J. A. O.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; SANTOS, C. C.; MENEZES, A. S.; SANTOS, A. O. *XRD and Raman study of glycine crystal complexed with Cr³⁺ as a function of temperature*. XVIII Brazil MRS Meeting – 22 a 26 de setembro, 2019, Balneário Camboriú –SC.
- † SANTOS, G. C.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; REIS, I. F. S.; RAMOS, M. C.; ABREU, K. R.; SILVA, C. R.; VIANA, J. R.; SANTOS, A. O. *Complex of L-Glutamic Acid and 1,10-Phenanthroline with Copper (II) for antitumor application*. XVIII Brazil MRS Meeting – 22 a 26 de setembro, 2019, Balneário Camboriú –SC.
- † RAMOS, M. C.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; SANTOS, G. C.; REIS, I. F. S.; SANTOS, J. C.; SANTOS, A. O. *Synthesis and Characterization of 1,10-Phenanthroline and*

Serine complexed with Copper (II). XVIII Brazil MRS Meeting – 22 a 26 de setembro, 2019, Balneário Camboriú –SC.

- † REIS, I. F. S.; **OLIVEIRA NETO, J. G.**; ABREU, K. R.; RAMOS, M. C.; SANTOS, A. O. *Synthesis, Structural and Thermal characterization of Iron (III) complex with 1,10-Phenanthroline and Malonic Acid for Antitumor Application*. XVIII Brazil MRS Meeting – 22 a 26 de setembro, 2019, Balneário Camboriú –SC.
- † COSTA, A. S. **OLIVEIRA NETO, J. G.**; FAÇANHA FILHO, P. F. *Synthesis and Characterization of L-Leucine Oxalate Crystals by Raman Spectroscopy in Function of Temperature*. XVIII Brazil MRS Meeting – 22 a 26 de setembro, 2019, Balneário Camboriú –SC.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Tipos de tumor: Benigno x Maligno.....	3
Figura 2 - Registro de óbitos referente aos tipos de câncer no ano de 2012.....	4
Figura 3 – Uso de fármacos quimioterápicos para tratamento de células cancerígenas.....	6
Figura 4 – Mecanismos de Resistência conforme a curva dose-resposta.....	7
Figura 5 – Estrutura molecular: <i>cis</i> -platina.....	8
Figura 6 - Segmentos do processo de nucleação para cristais.....	10
Figura 7 - Curva de solubilidade para uma substância “x”.....	10
Figura 8 – Interação das bases nitrogenadas com complexos metálicos por meio de ligações de hidrogênio.....	12
Figura 9 – Efeitos gerados pela interação de um feixe de elétrons com um alvo sólido...14	
Figura 10 – Representação da Difração de Raios X por meio de um cristal.....	16
Figura 11 – Movimentos vibracionais dos átomos.....	23
Figura 12 – Espalhamento Rayleigh e Raman (Stokes e Anti-Stokes).....	25
Figura 13 – Representação da Curva TG.....	27
Figura 14 – Representação da Curva DTA.....	28
Figura 15 – Representação da Curva DSC.....	29
Figura 16 – Representação esquemática dos arranjos referente aos diferentes momentos magnéticos (DM: Diamagnetismo; PM: Paramagnetismo; FM: Ferromagnetismo; AF: Antiferromagnetismo; FERI: Ferrimagnetismo).....	31
Figura 17 – Representação esquemática das transições de fase magnética. (a) FM → PM; (b) AF → PM.....	34
Figura 18 – Esquema representativo da terapia hipertemia a base de materiais metálicos para tratamento do câncer.....	35
Figura 19 - Fluxograma com as etapas de caracterização do cristal.....	37
Figura 20 - Difratômetro marca <i>Rigaku</i> modelo <i>Miniflex II</i>	38
Figura 21 - Difratômetro da <i>PANalytical</i> modelo <i>Empyrean</i>	38
Figura 22 – Microscópio Eletrônico de Varredura da marca JEOL, modelo JSM-7100F.....	39
Figura 23 - Espectrofotômetro <i>SHIMADZU UV/VIS/NIR/UV-3600</i>	39
Figura 24 - Espectrômetro FTIR marca <i>Bruker</i> modelo <i>Vertex 70V</i>	40
Figura 25 - Espectrômetro <i>Raman</i> marca <i>Jobin-Yvon</i> modelo <i>T64000</i>	41
Figura 26 - Analisador térmico (DSC) marca <i>Shimadzu</i> modelo <i>DSC-60</i>	41
Figura 27 - Analisador térmico (TG/DTA) marca <i>Shimadzu</i> modelo <i>DTG-60</i>	42
Figura 28 – PPMS DynaCool da Quantum Design.....	42
Figura 29 - Espectros de absorção óptica da solução do cristal ternário FGCu em pH aniônico e pH catiônico.....	44
Figura 30 – Cristal ternário FGCu.....	46
Figura 31 – MEV da amostra do cristal FGCu, com aumento de 5000x.....	46
Figura 32 – Espectro de EDS para o cristal ternário FGCu obtido por EDS na região “Spectrum 47” para amostra cristalina.....	47
Figura 33 – Morfologia para o cristal ternário FGCu.....	48
Figura 34 - Difratograma de raios X refinado pelo método de Rietveld para o cristal FGCu.....	49
Figura 35 – Célula unitária do cristal de Cobre (II) com 1,10-Fenantrolina e glicina.....	51
Figura 36 - Espectros de FTIR das amostras: (a) complexo ternário de Cobre (II) com 1,10-Fenantrolina e Glicina; (b) 1,10-Fenantrolina pura e (c) Glicina Pura.....	52

Figura 37 – Espectro Raman para o cristal ternário FGCu a temperatura ambiente na região espectral de 30 a 700 cm^{-1}	56
Figura 38 - Espectro Raman para o cristal ternário FGCu a temperatura ambiente na região espectral de 700 a 1700 cm^{-1}	57
Figura 39 - Espectro Raman para o cristal FGCu a temperatura ambiente na região espectral de 2700 a 3600 cm^{-1}	58
Figura 40 – Curva TG/DTA do cristal ternário de Cobre (II) com glicina e 1,10-Fenantrolina.....	61
Figura 41 – Curva DSC do cristal ternário FGCu.....	62
Figura 42 - a) Padrão de Difração de Raios X em função da temperatura (303 a 373 K) para o Cristal Ternário FGCu, no intervalo de 7 – 19, 2 θ . b) Padrão de Difração de Raios X em função da temperatura (303 a 373 K) para o Cristal Ternário FGCu, no intervalo de 21 – 31, 2 θ . Curva 303* K corresponde à medida de retorno da temperatura ambiente.....	64
Figura 43 - Parâmetros de rede <i>a</i> , <i>b</i> e <i>c</i> , juntamente com o ângulo β da célula unitária referente ao cristal FGCu obtidos em função da temperatura pelos dados de DRX refinados pelo método de Rietveld (Estrutura Monoclínica, P21/n).....	65
Figura 44 - Coeficiente de Expansão Térmica para o cristal ternário FGCu.....	66
Figura 45 – Volume da célula unitária do cristal FGCu obtido pelo refinamento <i>Rietveld</i> nos difratogramas em função da temperatura (Estrutura Monoclínica, P21/n).....	67
Figura 46 - Transformação de fase do cristal ternário FGCu hidratado para a fase anidra observada entre os intervalos de 2 θ = 8 a 28°.....	67
Figura 47 - Padrão de difração de raios X em 333 K da fase anidra do cristal ternário de cobre (II) com Glicina e 1,10-Fenantrolina analisada pelo método Le Bail.....	68
Figura 48 – Mudança estrutural da molécula referente ao cristal FGCu sobre influência da temperatura.....	69
Figura 49 – (a) Espectro Raman do cristal ternário FGCu em função de altas temperaturas no intervalo de 20 a 580 cm^{-1} , juntamente com a (b) dependência da frequência dos modos perante a temperatura.....	70
Figura 50 – (a) Espectro Raman do cristal ternário FGCu em função de altas temperaturas no intervalo de 590 a 1140 cm^{-1} , juntamente com a (b) dependência da frequência dos modos perante a temperatura.....	72
Figura 51 – (a) Espectro Raman do cristal ternário FGCu em função de altas temperaturas no intervalo de 1140 a 1640 cm^{-1} , juntamente com a (b) dependência da frequência dos modos perante a temperatura.....	73
Figura 52 - Espectro Raman do cristal ternário de Cobre (II) com Glicina e 1,10-Fenantrolina em função de altas temperaturas no intervalo de 2700 a 3500 cm^{-1}	74
Figura 53 – Susceptibilidade magnética (χ_m) em função da temperatura no modo <i>Field Cooled</i> , com o ajuste usando a Lei de Curie-Weiss. <i>In sert</i> - recíproca/inverso da susceptibilidade (χ_m^{-1}), em campos magnéticos externos de: (a) H= 1kOe e (b) H= 10 kOe.....	76
Figura 54 – Susceptibilidade magnética em função de um campo externo aplicado a 5 K.....	78
Figura 55 – Curva analítica obtida para a determinação do cristal FGCu em água, acompanhada do decaimento da concentração do material medido em absorbância em função do comprimento de onda (nm).....	79
Figura 56 – Perfil de solubilidade do cristal FGCu.....	80
Figura 57 - Curva dose-resposta para as células tumorais HCT-116 frente ao cristal FGCu.....	82
Figura 58 – Comparação de atividade citotóxica (IC ₅₀) de variados antitumorais.....	83

Figura 59 – Mapa do potencial eletrostático da molécula do cristal FGCu.....	84
Figura 60 - Fluxograma representativo da técnica MEV-EDS.....	98
Figura 61 - Fluxograma representativo da técnica DRX por um tubo catódico.....	98
Figura 62 - Fluxograma representativo da técnica de espectroscopia no UV-Vis.....	99
Figura 63 - Fluxograma representativo da técnica FTIR.....	99
Figura 64 - Fluxograma representativo da técnica espectroscopia Raman.....	100
Figura 65 - Fluxograma representativo da técnica TGA.....	100
Figura 66 - Fluxograma representativo da técnica DTA.....	100
Figura 67 - Fluxograma representativo da técnica DSC.....	101
Figura 68 - Fluxograma representativo da técnica Magnetização.....	101
Figura 69 – Cristais de 1,10-fenantrolina e glicina complexado ao íon Cu^{2+} sintetizado pelo método de evaporação lenta do solvente após um período de 30 dias.....	102
Figura 70 - Cristais de 1,10-fenantrolina e glicina complexado ao íon Cu^{2+} sintetizado pelo método de evaporação lenta do solvente após um período de 21 dias.....	102
Figura 71 - Espectro de EDS para o cristal ternário de 1,10-Fenantrolina e Glicina complexado com Cobre (II) na região “Spectrum 45” para amostra cristalina.....	103
Figura 72 - Espectro de EDS para o cristal ternário de 1,10-Fenantrolina e Glicina complexado com Cobre (II) na região “Spectrum 46” para amostra cristalina.....	103
Figura 73 – Espectro de FTIR para o cristal FGCu na faixa de 400 a 450 cm^{-1}	104
Figura 74 – Difrátogramas refinados pelo método de Rietveld para o cristal ternário de 1,10-Fenantrolina e Glicina complexado com Cobre (II) em função de altas temperaturas, no intervalo variando de 303 a 323 K.....	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Diferença entre os mecanismos de resistência dos fármacos quimioterápicos administrados por pacientes.....	6
Tabela 2 – Informações sobre a região Ultravioleta-Visível.....	20
Tabela 3 – Composição elementar em porcentagem atômica para o cristal FGCu em variadas regiões analisadas por EDS.....	48
Tabela 4 – Dados cristalográficos para o cristal FGCu	50
Tabela 5 - Atribuição das bandas de absorção no FTIR para a amostra do cristal ternário FGCu, comparado com os dados reportados na literatura para 1,10-Fenantrolina e Glicina.....	54
Tabela 6 – Modos Raman para o cristal ternário de Cobre (II) com Glicina e 1,10-Fenantrolina.....	59
Tabela 7 – Eventos de fragmentação observados para o cristal ternário FGCu nas medidas de análise térmica.....	63
Tabela 8 – Parâmetros magnéticos do cristal ternário de 1,10-fenantrolina e glicina complexado com íon Cu^{2+}	77
Tabela 9 – Concentração média das soluções padrão do cristal FGCu utilizadas para a construção da curva analítica (Absorbância= 606 nm).....	80
Tabela 10 – Concentração do cristal FGCu em função do tempo (min).....	81
Tabela 11 – Dados estruturais referentes ao refinamento Rietveld para o cristal ternário de 1,10-Fenantrolina e Glicina complexado com Cobre (II) submetido ao estudo de DRX em função de altas temperaturas (303 a 323 K).....	106
Tabela 12 – Lista de termos técnicos-científicos deste trabalho.....	107

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	3
2.1 Câncer.....	3
2.2 A quimioterapia e suas limitações.....	5
2.3 Crescimento de complexos cristalinos.....	8
2.4 Mecanismos da ação de compostos de Cu para atividade antitumoral.....	11
2.5 Técnicas de Caracterização.....	13
2.5.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	13
2.5.2 Difração de Raios X (DRX).....	15
2.5.2.1 Método Rietveld.....	18
2.5.2.2 Método Le Bail.....	19
2.5.3 Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis).....	20
2.5.4 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR).....	22
2.5.5 Espectroscopia Raman.....	24
2.5.6 Análises Térmicas.....	26
2.5.6.1 Análise Termogravimétrica (TG).....	26
2.5.6.2 Análise Térmica Diferencial (DTA).....	28
2.5.6.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	29
2.5.7 Análises Magnéticas.....	30
3. METODOLOGIA.....	36
3.1 Síntese do Cristal Ternário de Cobre (II) com 1,10-Fenantrolina e Glicina.....	36
3.2 Caracterizações do Cristal	37
3.2.1 Difração de raios X.....	37
3.2.2 Microscopia Eletrônica de Varredura	38
3.2.3 Análise Óptica.....	39
3.2.4 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR).....	40
3.2.5 Espectroscopia Raman.....	40
3.2.6 Análises Térmicas.....	41
3.2.7 Medidas Magnéticas.....	42
3.3 Testes químicos e biológicos.....	43
3.3.1 Ensaio de Solubilidade.....	43
3.3.2 Avaliação da atividade antitumoral, <i>in vitro</i>	43
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44
4.1 Síntese do Cristal FGCu.....	44
4.2 Difração de Raios X e Refinamento pelo Método Rietveld.....	49
4.3 Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier.....	52
4.4 Espectroscopia Raman em Temperatura Ambiente.....	55
4.4.1 Região de 30 a 700 cm^{-1}	55
4.4.2 Região de 700 a 1700 cm^{-1}	57
4.4.3 Região de 2700 a 3600 cm^{-1}	58
4.5 Análises Térmicas (TG-DTA e DSC).....	60

4.6 Difração de Raios X em Função da Temperatura (303 a 373 K).....	64
4.7 Espectroscopia Raman em Função da Temperatura (300 a 355 K).....	69
4.7.1 Região de 20 a 580 cm^{-1}	70
4.7.2 Região de 590 a 1140 cm^{-1}	71
4.7.3 Região de 1140 a 1640 cm^{-1}	73
4.7.4 Região de 2700 a 3500 cm^{-1}	74
4.8 Análises Magnéticas.....	75
4.8.1 Magnetização em função da temperatura.....	75
4.8.2 Magnetização em função de um campo externo aplicado.....	77
4.9 Testes químicos e biológicos.....	78
4.9.1 Ensaio de Solubilidade.....	79
4.9.2 Avaliação da atividade antitumoral, <i>in vitro</i>	82
5. CONCLUSÕES.....	85
6. PERSPECTIVAS.....	87
REFERÊNCIAS.....	88
APÊNDICE A.....	97
APÊNDICE B.....	98
APÊNDICE C.....	102
APÊNDICE D.....	103
APÊNDICE E.....	104
APÊNDICE F.....	105
APÊNDICE G.....	107

1. INTRODUÇÃO

O câncer é um grupo de doenças na qual células anormais se dividem e aumentam de forma descontrolada, invadindo o tecido do corpo. Este processo é produto de mutação que ocorre no DNA. Atualmente poucos tratamentos se mostram eficazes frente a esta patologia, pois agentes neoplásicos que são medicamentos que induzem apoptose nas células cancerígenas tornam-se tóxicos a células saudáveis. Esta é a principal finalidade que demanda a busca por um material com atividade antitumoral, visto que estes possuem a capacidade de retardar ou dificultar a divisão celular [1-5].

O DNA tem sido estudado fortemente desde a década de 40 devido ao seu importante papel na replicação celular. Isto ocorre por meio da forte interação com íons metálicos que esta molécula possui, visto que o DNA apresenta ânions fosfatos e átomos de oxigênio e nitrogênio que atuam como bons doadores de elétrons, o que favorece para a formação de complexos, já que metais de transição são cátions aceptores de elétrons. Esta interação beneficia as pesquisas no desenvolvimento de materiais a base de metais que sejam atóxicos, visando regularidade na atividade antitumoral [2; 6-8].

Baseado na demanda por antitumorais é notório o beneficiamento na área da oncologia devido a introdução de complexos metálicos neste ramo medicinal, tendo como finalidade a terapia clínica no tratamento do câncer. Esta proposta além de ser inovadora, apresenta-se como promissora por causa de estudos que mostraram que pacientes ao utilizarem antitumorais formados por complexo de platina apresentaram um aumento de sobrevida. Este sucesso desencadeou uma gama de estudos em compostos ternários organometálicos visando aplicação para tratamentos de câncer [3; 9-10].

Os estudos de materiais orgânicos complexados com íons metálicos que apresentam propriedades antitumorais começaram a ganhar notoriedade a partir da década de 60 após a síntese do complexo cis-diaminodicloroplatina(II), chamado também de cisplastina por Rosenberg e Van Camp. Atualmente, estes complexos têm sido amplamente estudados no que diz respeito a compostos que se ligam ao DNA, com propriedades de redox, alta solubilidade, e boa variabilidade estrutural [9-12].

Além desta possibilidade de utilizar estes complexos metálicos nesta atividade biológica, estes compostos podem ainda ser empregados em terapia fotodinâmica. Esta técnica é composta por um fotossensibilizador, que é um material formado por um composto orgânico ou complexo metálico, que no interior das células degenerativas com a presença de irradiação

† O significado dos termos técnicos-científicos utilizados neste trabalho podem ser consultados no Apêndice G.

luminosa e oxigênio induz a produção de espécies reativas de oxigênio, iniciando com isto uma fragmentação no DNA, que ocasiona morte celular [7; 13].

Neste âmbito, sintetizar complexos metálicos com aminoácidos e compostos polipiridínicos, como é o caso da 1,10-fenantrolina e da glicina, tem atraído atenção dos cientistas, uma vez que estes compostos orgânicos possuem a capacidade de atuar como quelantes e interagir com a molécula de DNA. A literatura reporta diversos estudos de moléculas orgânicas ligadas aos metais rutênio, platina, ósmio e ródio, no entanto, o estudo com metais de transição da primeira série é ainda escasso, como é o caso do cobre. Isto justifica uma atenção maior nesta direção visando explorar a potencialidade de metais de mais baixo custo para esta aplicação [14-15].

Complexos com cobre não apresentam somente ligações com a molécula de DNA, mas também exibem propriedades antitumorais, devido ao organismo possuir aminoácidos, proteínas e enzimas que dependem deste metal. O cobre é ainda o terceiro metal em maior quantidade contido nos seres humanos, tendo grande importância biológica, funcional e estrutural nos seres vivos. No ano de 2005 por exemplo, Jemines-Garrido e colaboradores publicaram um estudo sobre a síntese do complexo $\text{Cu}(\text{HCp})_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e sua interação no processo de quebra da molécula de DNA, os resultados mostraram que o composto sintetizado possui efetividade na atividade antitumoral por meio do processo de nuclease [16-19].

O cristal de 1,10-Fenantrolina e Glicina complexado com Cobre (II), já foi sintetizado e teve sua estrutura determinada em 2001 por Zheng e colaboradores. Nos anos posteriores, pesquisadores sintetizaram o mesmo composto e por meio de sua estrutura avaliaram sua interação com atividades biológicas [8;12;17-20]. Porém, ainda não existem estudos sistemáticos sobre as propriedades estruturais, vibracionais, térmicas, ópticas, magnéticas, químicas e biológicas deste material, sendo este exatamente o foco deste trabalho.

Os resultados obtidos com este estudo visam colaborar para um melhor entendimento das possíveis interações dos compostos organometálicos com a molécula de DNA, assim como por meio das propriedades verificar se o material é um bom candidato para o uso de antitumorais. Vale ressaltar ainda, que todas as caracterizações realizadas neste trabalho para este sistema cristalino são inéditas até o presente momento. Portanto, este trabalho se torna ainda mais relevante, visto que este estudo proporcionará contribuição científica para desenvolvimento de pesquisas nas áreas da oncologia e da ciência dos materiais, possibilitando assim, a integração de pesquisas nestes campos, bem como discussão técnica com base nos resultados obtidos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Câncer

O Câncer é um grupo de doenças na qual as células anormais aumentam de forma descontrolada destruindo tecidos e órgãos do corpo humano, podendo se espalhar por outras demais regiões do organismo por meio de um processo denominado de metástase, onde as células afetadas começam a crescer e invadir os sistemas celulares. Este comportamento anômalo de alastramento é denominado por neoplasia, onde estas células cancerígenas tendem a induzir o desenvolvimento de tumores malignos por serem agressivas e causarem grandes danos à saúde dos indivíduos [2].

Caracterizado por conter uma massa presente nas células semelhantes aos tecidos do corpo, o tumor benigno diverge do tumor maligno por possui um crescimento irregular de células diferenciadas, no entanto não possui a capacidade de realizar o processo de metástase, outra característica é que para este tipo de patologia a multiplicação celular ocorre de forma lenta e raramente acomete um nível de risco alto para a vida [2-3]. A Figura 1 exibe o comportamento que diferencia o tumor benigno do tumor maligno.

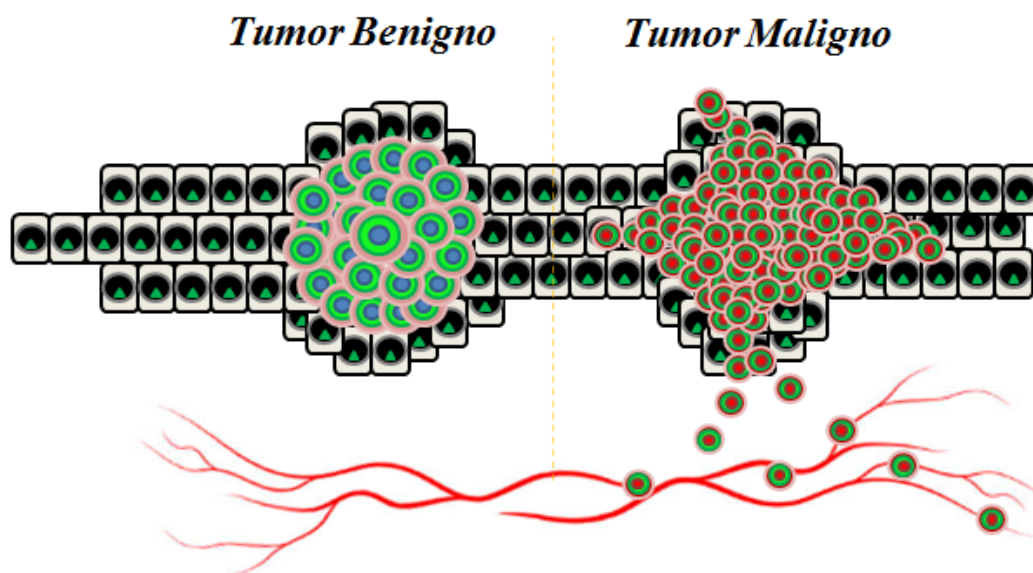


Figura 1– Tipos de tumor: Benigno x Maligno.
Fonte: Próprio autor.

Em conformidade com a Figura 1, e com Anglesio e colaboradores [21], existem diferenças bastante significativas entre os tipos de tumor. Para o tumor benigno os núcleos das células não apresentam qualquer alteração comparável à célula normal, diferentemente do que ocorre para os tumores malignos que exibem irregularidades na forma e tamanho. Outro fator

pertinente a ser ressaltado, é que o tumor benigno dificilmente causa morte aos indivíduos, diferente do que é apresentado para o tumor maligno, que por ano acarreta um número de óbitos exacerbado no cenário mundial [2;4].

No ano de 2012, foram registrados mais de 7 milhões de mortes provocadas por câncer, sendo as de maiores ocorrências causadas por cânceres de pulmão, mama, colorretal, próstata, esôfago, estômago, fígado, dentre outros. A Figura 2 aponta esses resultados na forma de porcentagem. Baseados em dados reportados na literatura e em estatísticas, estima-se que até 2030 a taxa de mortalidade referente a esta patologia será elevada para 22 milhões, sendo os principais desencadeadores desta doença a alimentação inadequada, sedentarismo, tabagismo, consumo de álcool, agentes químicos, dentre outros [4-5].

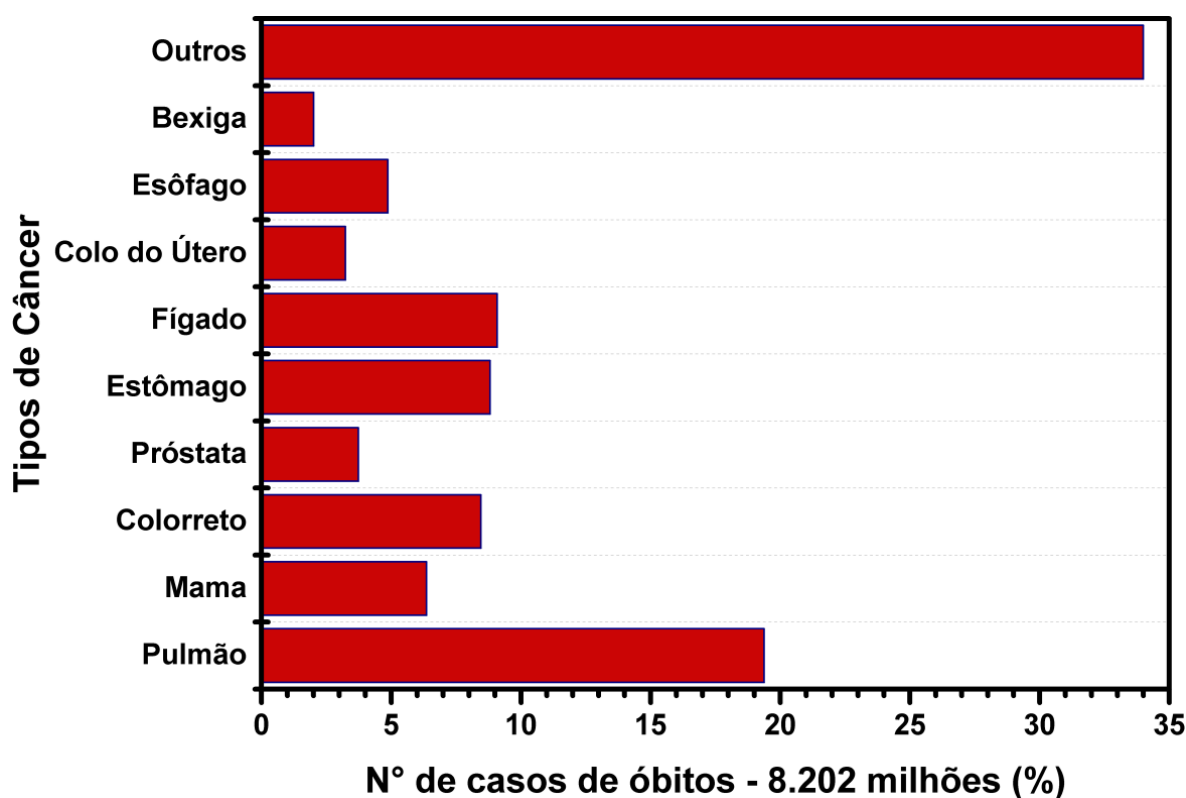


Figura 2 - Registro de óbitos referente aos tipos de câncer no ano de 2012.
Fonte: Adaptação da Referência [23].

Baseado nos dados e nos índices apresentados mundialmente, cientistas e oncologistas têm buscado novas formas de tratamento para combater o câncer, uma vez que as poucas formas que existem não são efetivas. Todavia, caso esta doença seja detectada precocemente, algumas técnicas e tratamentos como, cirurgias, quimioterapias, transplantes e radioterapias, podem servir como apoio para a tentativa de prolongar a vida de pacientes [6-7].

Dentre as técnicas citadas acima a quimioterapia é a mais utilizada, visto que este procedimento se baseia no uso de fármacos com intuito de retardar ou reter o desenvolvimento das células cancerígenas que originam os tumores. Seu uso ocorre por via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea ou injetada pela espinha dorsal. No entanto, há muitos problemas ocasionados pela ingestão destes medicamentos, uma vez que estes não atuam de forma direta. Tal fato provoca lesão nas células anormais, bem como nas normais. Estes fatores facultam diversos efeitos colaterais como: vômitos, náuseas, perda de cabelo, dentre outros [8;9;22-25].

A partir do uso diário de medicamentos as células tumorais passam a adquirir resistência aos fármacos utilizados, devido o contato prolongado e contínuo com os compostos. Neste âmbito, devido aos variados problemas decorrentes do câncer, tem-se a motivação para as sínteses de novas drogas, que sejam mais eficazes, menos agressivas e atóxicas ao sistema fisiológico, propiciando aos pacientes melhores condições, e qualidade de vida [26-30].

2.2 A quimioterapia e suas limitações

Para os compostos utilizados em quimioterapia, estes dispõem de uma gama de especificações que devem ser obedecidas na sua aplicação, uma vez que as proteínas que desempenham papel de transporte para os fármacos elucidam uma visão geral dos processos em que os medicamentos encontram-se envolvidos [30].

Apesar dos possíveis efeitos colaterais que a quimioterapia pode trazer devido o uso de compostos com atividade nociva para às células, estes materiais devem ser atóxicos. No entanto, este critério não pode interferir/reduzir a atividade biológica das substâncias. Com isso, é de suma importância estabelecer um equilíbrio entre o uso dos fármacos e a tenacidade das células cancerígenas, visto que se deve aproveitar o máximo possível da eficiência desta técnica, todavia o efeito de toxicidade do tratamento necessita ser minimizado [31]. A Figura 3 mostra o funcionamento dos medicamentos utilizados na quimioterapia.

Conforme a Figura 3 e de acordo com Riddick e colaboradores [30], o uso de medicamentos na quimioterapia nos últimos tempos tem-se mostrado eficaz, combatendo as células anormais, no entanto, este processo acaba induzido toxicidade às células sadias o que gera efeitos secundários indesejáveis, como é o caso de mielossupressão (redução na atividade da medula óssea), toxicidade gastrointestinal, alopecia (perda de cabelo), dentre outros. Tal fato é retratado na imagem a seguir para o grupo de células (1), diferentemente do que é apresentado para o grupo de células (2), que seria o esperado para a quimioterapia [31].

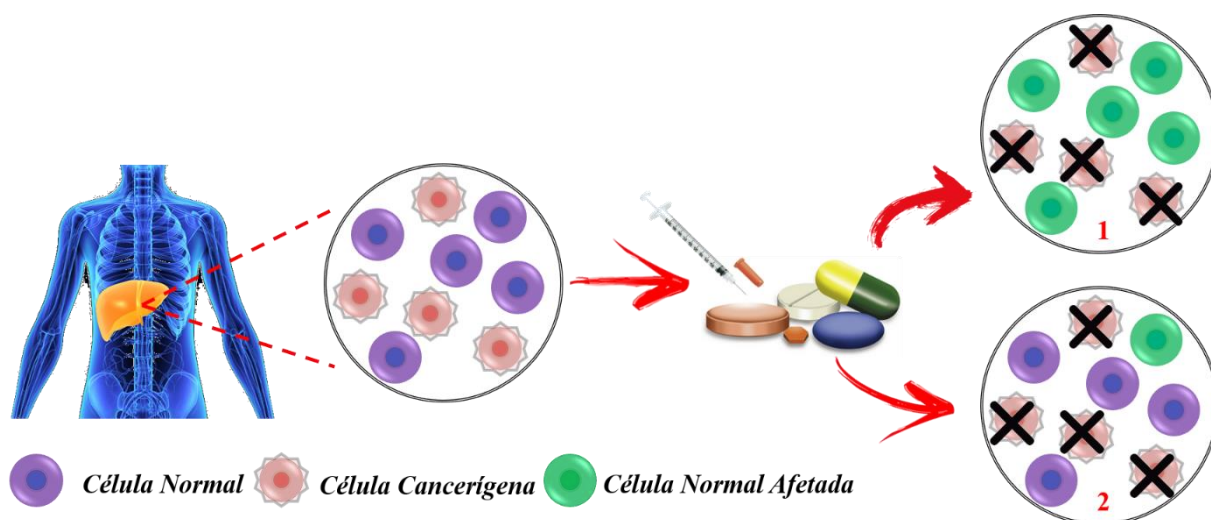


Figura 3 – Uso de fármacos quimioterápicos para tratamento de células cancerígenas.

Existe a possibilidade de células cancerígenas resistirem a tratamentos quimioterápicos com fármacos utilizados em pacientes. Esse mecanismo de resistência pode ser classificado de duas formas, inerentes ou obtidos [32]. A Tabela 1 estabelece a diferença para ambos os tipos.

Tabela 1 – Diferença entre os mecanismos de resistência dos fármacos quimioterápicos administrados por pacientes [32].

Tipos de Mecanismos:	
Inerentes	Obtidos
Este mecanismo delimita a utilização de fármacos específicos no tratamento.	Neste mecanismo, a ingestão do fármaco não apresenta nenhum efeito.

Segundo Stewart, os mecanismos de resistência associados aos fármacos utilizados na quimioterapia podem ainda ser classificados de acordo com a relação dose-resposta (DR), ou seja, à administração do medicamento em função da resposta do organismo, sendo dividido em quatro processos: 1- Resistência Sensível (RS), 2- Resistência Ativa (RA), 3- Resistência Passiva Saturável (RPS) e 4- Resistência Passiva Não Saturável (RPNS) [13;14;31;32].

Para a RS as células quando em contato com o fármaco não exibem qualquer resistência a este meio, apresentando um declínio na curva DR. Um declive também ocorre na curva DR quando há um excesso no fator de resistência o que caracteriza a RA. Se para ocorrer a eficiência do fármaco necessita-se de uma deficiência no fator de resistência para a curva DR, este corresponde a uma RPS, ou ainda, caso haja uma diminuição na curva DR relacionado a

qualquer alteração no fator de resistência, denomina-se RPNS [33]. A Figura 4 exibe o comportamento adotado para cada um dos mecanismos de resistência na curva DR.

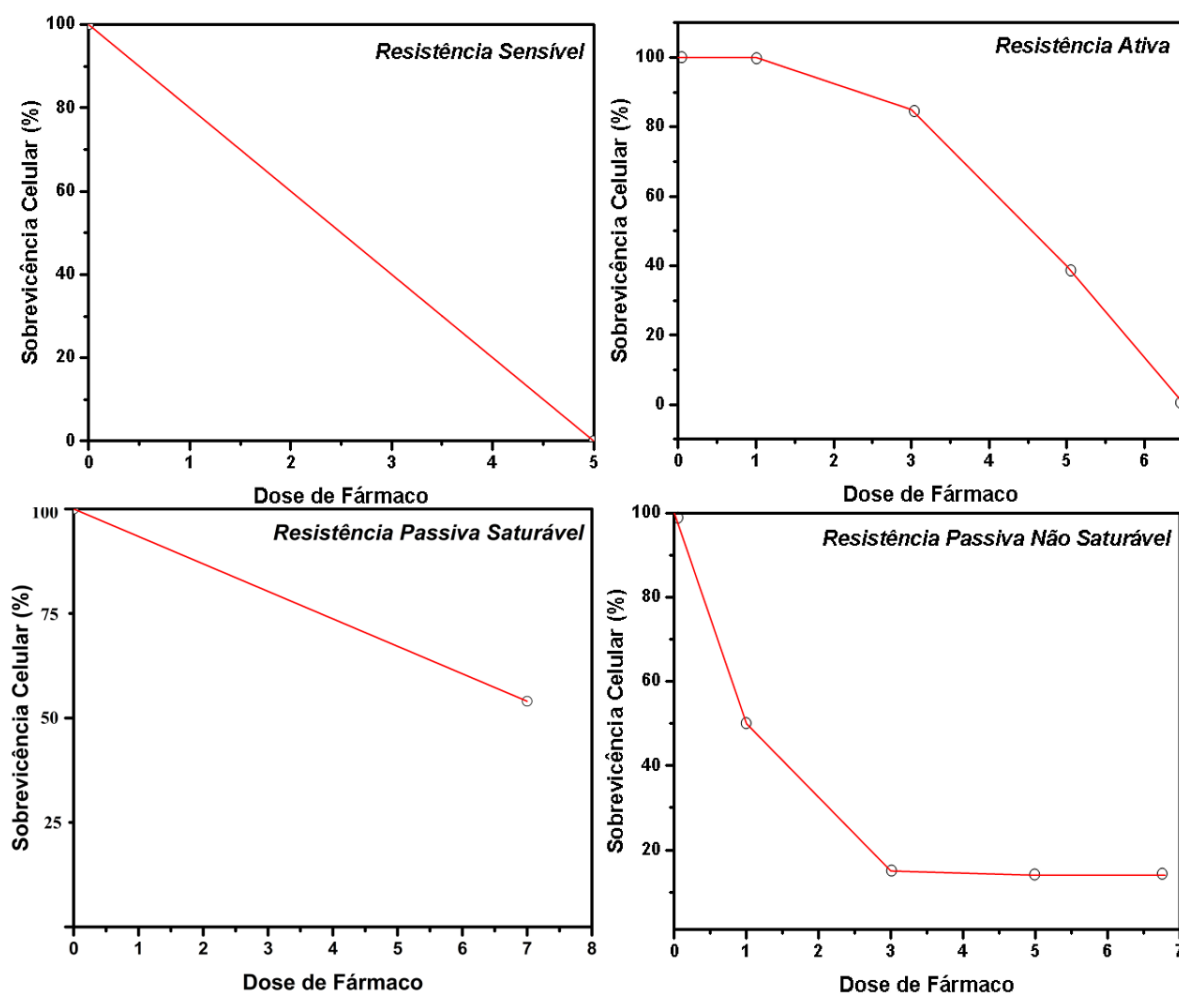


Figura 4– Mecanismos de Resistência conforme a curva dose-resposta.
Fonte: Modificado da Referência [33].

Neste âmbito, bombas de efluxos de fármacos, fatores anti-apoptóticos, sistemas de reparação de DNA, fatores pró-apoptóticos, entre outros, são exemplos de sistemas que causam resistência. Vale ressaltar que alguns mecanismos próprios do corpo, podem também contribuir para o desenvolvimento de resistência à quimioterapia, como é o caso do meio extracelular, fluxo e direcionamento do sangue, inibidores de apoptose, etc [12;14-15].

Todos estes mecanismos mencionados podem ocorrer de forma individual ou ainda de forma conjunta simultaneamente, gerando com isto uma multirresistência. Por tudo isto, a demanda por novos compostos antitumorais tem aumentado nos últimos anos para romper as limitações causadas pela quimioterapia [32].

2.3 Crescimento de complexos cristalinos

Desde muito tempo (aproximadamente 2500 a.C.) povos árabes e chineses utilizavam metais para tratar feridas, bem como egípcios usavam para sanear a água. Tal evento se propagou para a idade contemporânea, e atualmente sabe-se que os metais são essenciais em organismos vivos, sendo também, estes empregados para fins medicinais [35].

O uso de materiais metálicos para tratamento de doenças atingiu seu ápice durante a primeira guerra mundial por meio da aplicação do gás mostarda, onde foi possível identificar o efeito citotóxico, ou seja, a propriedade calamitosa do gás sobre as células. Este fenômeno marcou o início da quimioterapia e posteriormente a síntese do composto ternário *cis*-diaminodichloroplatina II (*cis*-platina) (Figura 5) e seus derivados [35-37].

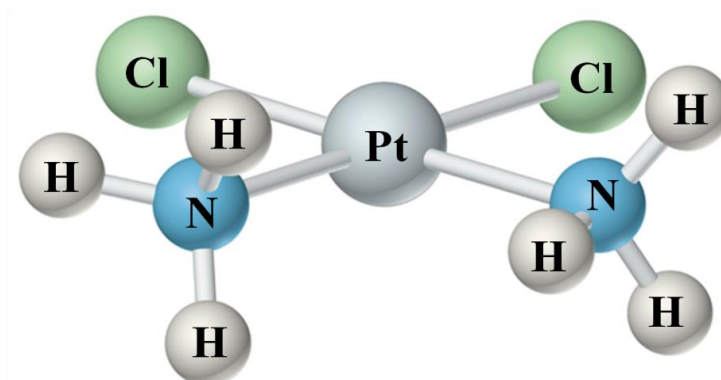


Figura 5 – Estrutura molecular: *cis*-platina.

Os estudos de complexos metálicos com propriedades antitumorais dataram início com a produção do complexo *cis*-platina, por Rosenberg e Van Camp na década de 60. Na atualidade, estes materiais têm sido amplamente estudados no que diz respeito a compostos que se ligam ao DNA, com propriedades de redox, alta solubilidade, e boa variabilidade estrutural [36;37].

Perante a estes eventos, e a disseminação de doenças crônicas como, por exemplo, o câncer, os países tem buscado cada vez mais investir em pesquisas científicas para tentar sanar esses problemas, gerando assim, fortes impactos tecnológicos. Nesse âmbito, os complexos metálicos apresentam-se como uma alternativa viável e promissora para tratamento do câncer, visto que íons metálicos quando complexados com moléculas orgânicas apresentam interação com biomoléculas no corpo, uma vez que no organismo existem células e tecidos que são dependentes de alguns metais de transição, como é o caso do ferro, cobre, zinco, dentre outros [19;23-24].

No contexto dos complexos, a cristalografia de moléculas orgânicas com íons metálicos, possui uma ampla aplicação do seu potencial em diversas fontes biotecnológicas, pois as propriedades em um sistema cristalino apresentam-se mais eficientes devidos os átomos que compõem determinado material se encontrarem com arranjos periódicos, repetitivos, exibindo uma ordem de longo alcance, formando com isto, um sólido com padrão tridimensional ordenado que liga-se a átomos vizinhos em uma estrutura cristalina [38-40].

Sólidos cristalinos, que são estes que possuem as características de organização tridimensional periódica a longo alcance, possuem padrões de repetição denominados células unitárias. Quando este padrão de iteração localiza-se em toda a extensão de uma amostra, este material é designado de monocristal [39;40].

Monocristais são materiais que podem ser sintetizados no laboratório, todavia estes também podem ser encontrados na natureza como, por exemplo, a forma alotrópica do carbono, o diamante. A produção desta classe de cristais requer bastante conhecimento sobre processos de cristalização, uma vez que os monocristais são de difícil síntese, sendo necessário o controle do ambiente de crescimento, bem como o pH ideal para sua produção, e outras determinadas características que devem ser obedecidas [38-41].

O crescimento de cristais envolve basicamente dois estágios: a nucleação e o crescimento de uma fase sólida. A partir da formação de um núcleo cristalino tem-se a formação de uma fase estável, dentro da solução (fase instável), denominada por “fase mãe”. O processo de nucleação pode ainda ser dividido em dois processos, a Figura 6 apresenta este segmento [41;42].

Para a nucleação primária, o mecanismo pode ocorrer em qualquer ponto do sistema, pois não existe nenhum sítio preferencial para o desenvolvimento da fase cristalina. Tal fato caracteriza um processo espontâneo (nucleação homogênea). No entanto, caso haja a presença de agentes nucleadores, como é o caso de impurezas e grãos, haverá sítios favoráveis que iram induzir o aparecimento da fase sólida (nucleação heterogênea). Na nucleação secundária a formação de cristais se torna mais alta em torno de substratos em partes do sistema, sendo este um processo induzido por pequenas sementes de cristais [41-43].

Para a síntese de cristais existem diversas técnicas que são utilizadas e aceitas pela comunidade científica, como: método hidrotermal, *Czochralski*, crescimento por fluxo, *Kyropoulos*, evaporação lenta do solvente, dentre outros. Para a evaporação lenta do solvente, íons e moléculas são levados a um estado de supersaturação devido à perda de partículas que são ligadas umas as outras, tal fato ocorre devido à pressão de vapor do solvente ser superior a

pressão de vapor do soluto. A fim de estabelecer o equilíbrio no sistema termodinamicamente instável, há o surgimento de uma fase sólida/cristalina [38-43].

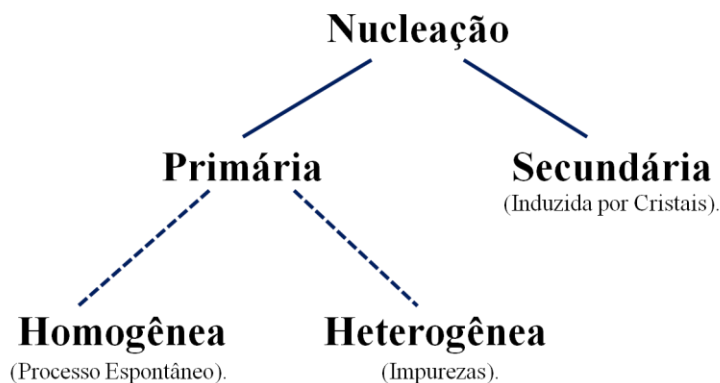


Figura 6 - Segmentos do processo de nucleação para cristais.
Adaptado da Referência [41].

O método de crescimento de cristais por evaporação lenta do solvente requer conhecimentos sobre o diagrama de solubilidade da amostra a ser utilizada para o desenvolvimento do sistema cristalino. A Figura 7 esboça o comportamento de uma substância típica dividida em algumas regiões [38; 41].

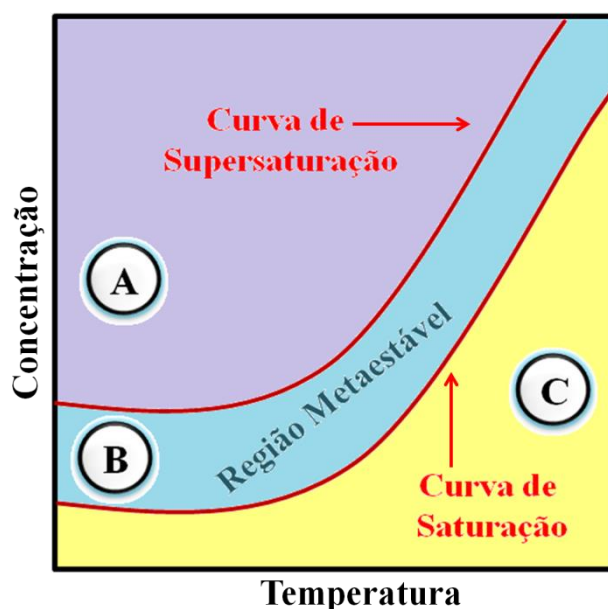


Figura 7 - Curva de solubilidade para uma substância "x".
Fonte: Próprio autor.

Conforme a Figura 7, a região A é caracterizada por uma curva de supersaturação, na qual ocorre a presença de uma força impulsora (supersaturação) para a nucleação e o

crescimento de cristais. A região B, entre as curvas de supersaturação e saturação corresponde à nucleação primária homogênea e na região C, tem-se uma fase estável em que caso um material sólido seja adicionado nesta região ele será dissolvido, neste meio a região é limitada pela curva de saturação e a solução encontra-se insaturada [38; 41].

Não somente a evaporação lenta do solvente como as demais técnicas para crescimento têm impulsionado o aumento da produção mundial de cristais. No ano de 1999 por exemplo, os dados apontaram que o número de monocristais sintetizados correspondeu à duzentas mil toneladas. Atualmente estes dados devem ser ainda maiores, devido amplos campos de aplicação, como é o caso da biotecnologia e da saúde que tem investido bastante na síntese de complexos metálicos para tratamento de doenças [40-43].

2.4 Mecanismos da ação de compostos de Cu para atividade antitumoral

Embora na atualidade encontrem-se inúmeras formas de tratamentos e fármacos acessíveis para muitas doenças, a demanda na tentativa de preparar medicamentos eficientes e com efeitos colaterais reduzidos tem aumentado ao longo dos anos. Esta busca tem sido ainda mais intensificada no ramo da farmácia perante o desenvolvimento de drogas eficazes para combater o câncer [49].

Ao longo dos anos a interação metal-ligante com finalidade biológica tem sido bastante estudada, visto que os compostos orgânicos quando coordenados a centros metálicos apresentam um aumento de atividade fisiológica, igualmente o desenvolvimento de propriedades redox. Fatores como: íon metálico, tipo de ligante, estrutura de compostos, são critérios avaliados na síntese de materiais farmacológicos, sendo estes os responsáveis pela interação específica de complexos metálicos com sítios do organismo, como ácidos nucleicos, carboidratos, lipídeos, membranas, dentre outros [37-39].

Variados complexos metálicos têm sido sintetizados e estudados como agentes para o tratamento de numerosas doenças. Este interesse tem sido a motivação responsável pelo avanço na área da química inorgânica. Todavia, o mecanismo de ação, assim como a principal finalidade biológica destes compostos ainda não foi bem elucidado na literatura [51].

Os compostos de platina, de ródio, de rutênio são os mais utilizados até o momento como agentes terapêuticos contra o câncer, por outro lado, sabe-se que estes centros metálicos são de difícil obtenção, além do alto custo, o que dificulta a produção de novos materiais baseados nestes íons. No entanto, estudos mais recentes referentes à síntese de complexos essenciais, como o cobre, manganês e zinco, têm sido desenvolvidos, uma vez que se espera um nível de toxicidade inferior aos metais não essenciais [40-43].

Devido ao cobre gerar variadas espécies de radicais livres, muitos complexos com este íon metálico e com diferentes ligantes têm sido testados na síntese de fármacos com propriedades apoptóticas. Além de melhorar a atividade biológica de diferentes ligantes, complexos de cobre propiciam o desenvolvimento de propriedades antiácida, anti-inflamatória, antiviral, antitumoral, dentre outras [42-44].

Na literatura são reportados diversos complexos de cobre com inúmeros ligantes sintetizados em laboratórios, com o objetivo de desenvolver agentes terapêuticos eficazes. Ligantes nitrogenados, como a 1,10-fenantrolina exibem propriedades farmacológicas quando interagem com íons metálicos, podendo promover processos antioxidantes em condições fisiológicas, devido este composto funcionar como um agente quelante para o cobre [57].

Complexos de cobre podem ainda interagir com proteínas e ácidos nucleicos (DNA) por meio da complexação do íon metálico com aminoácidos, visto que de uma forma geral, resíduos de arginina, cisteína, glicina, histidina, lisina e prolina são os principais alvos dos metais de transição em biomoléculas [58].

A molécula de DNA dispõe de sítios ricos em ânions fosfatos e grupos doadores contendo nitrogênio e oxigênio, o que confere à molécula uma afinidade para formar ligações com cátions metálicos. Em complexos, os íons metálicos são utilizados como agentes redox e as moléculas que coordenam o metal são responsáveis pela inspeção da molécula de DNA por meio de interações eletrostáticas e formação de ligações de hidrogênio, a Figura 8 mostra este processo [7].

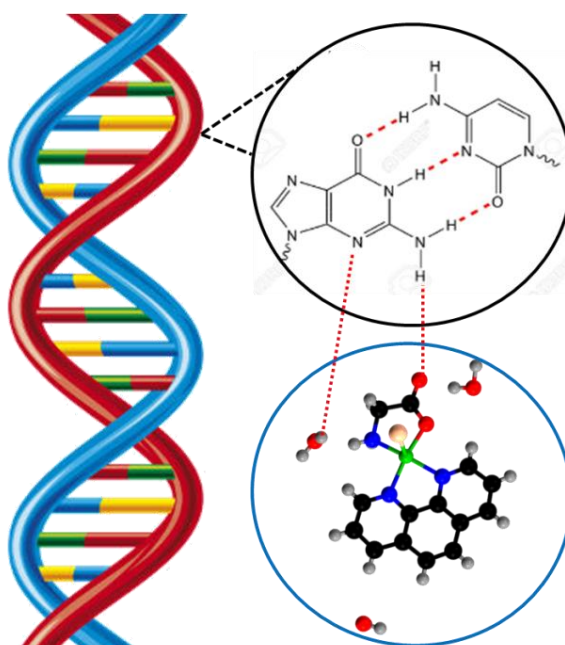


Figura 8 – Interação das bases nitrogenadas com complexos metálicos por meio de ligações de hidrogênio.

Assim como apresentado na Figura 8, normalmente os ligantes utilizados para a formação de complexos metálicos devem conter grupos aromáticos condensados e também possuírem característica hidrofóbica planar. O interesse para o desenvolvimento de complexos metálicos com afinidade pela molécula de DNA ocorre devido estes compostos serem capazes de clivar a fita dupla, sendo letal para as células anormais, uma vez que o processo de reparação enzimática não consegue ser refeito [59].

Muitos complexos de cobre são relatados na literatura capazes de clivar o DNA, como por exemplo os compostos $[\text{Cu}(o\text{-phen})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$ e $[\text{Cu}(\text{nphen})(\text{gly})(\text{H}_2\text{O})]$, que apresentam-se como bons candidatos para aplicações em antitumorais, devido à sua estrutura e composição elementar [49; 50].

Nesse estudo, o cristal ternário preparado e estudado foi o $[\text{CuCl}(\text{C}_2\text{H}_4\text{NO}_2)(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, visto que este material já fora sintetizado e reportado na literatura por Zheng e colaboradores, no ano de 2001, onde foi realizado, somente a determinação estrutural deste sistema. Devido à escassez de estudos para este complexo metálico, surge a motivação para sintetizar e estudar as propriedades estruturais, vibracionais, térmicas, ópticas e magnéticas deste material, para de acordo com os dados, vislumbrar a atividade antitumoral deste cristal, visto que estas caracterizações revelam dados importantes sobre o material [20].

2.5 Técnicas de Caracterização

Com intuito de desenvolver materiais visando aplicações tecnológicas, farmacêuticas e ambientais, o estudo das propriedades dos materiais (mecânica, elétrica, térmica, magnética, óptica, deteriorativa) é de total importância para a investigação das relações existentes entre processamento, estrutura, propriedades e desempenho [40]. Esta seção descreve os conceitos essenciais para a compreensão dos princípios fundamentais para as técnicas instrumentais de caracterização, com a finalidade de facilitar o diálogo de cada técnica discutida com as propriedades do material posteriormente.

2.5.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

O MEV é uma técnica que permite a obtenção de uma imagem tridimensional e ampliada da amostra por meio de um feixe de elétrons que interage com o material. Devido à uma diferença de potencial o feixe de elétrons gerado pelo efeito termo iônico é acelerado, e colimado por uma coluna ótica eletrônica que conduz este sistema a uma câmara onde a amostra é acondicionada. A partir da interação dos elétrons com o material em um determinado ponto,

sinais são detectados e ampliados concedendo um sinal elétrico que origina uma imagem [39; 62].

A colisão dos elétrons com a amostra produz um conjunto de sinais diferentes (Figura 9) que são absorvidos por detectores específicos e convertidos em sinais elétricos. A formação da imagem, por exemplo, é gerada pelos sinais de elétrons secundários e retroespalhados. Outro efeito observado é a geração de raios X que se formam quando o elétron de uma camada energética mais interna do átomo é arrancado, propiciando a formação de uma vacância. Quando originada, a vacância passa a ser ocupada por um elétron da camada mais externa que então, libera energia sob a forma de raios X [39; 62].

Alguns equipamentos de MEV possuem um detector acoplado em seus sistemas, denominado de EDS (Espectroscopia de Raios X por Dispersão de Energia) que tem por finalidade medir o valor dos raios X produzidos que possuem características próprias para cada elemento químico. Por meio disto, outra vantagem desta análise microscópica é a possibilidade da identificação dos elementos que constituem a amostra analisada, bem como a composição percentual destes compostos formadores [62 – 64].

Vale ressaltar ainda que durante a interação dos elétrons com a amostra, um efeito indesejado pode ser gerado, chamado de “carregamento”, tal evento é ocasionado em amostras não condutoras, onde há o acúmulo de elétrons na superfície do material que prejudica a formação da imagem. No entanto, este problema pode ser contornado por meio do uso de uma fina camada de um material condutor sobre a amostra não metálica que permitirá o fluxo de elétrons no sistema [62; 63].

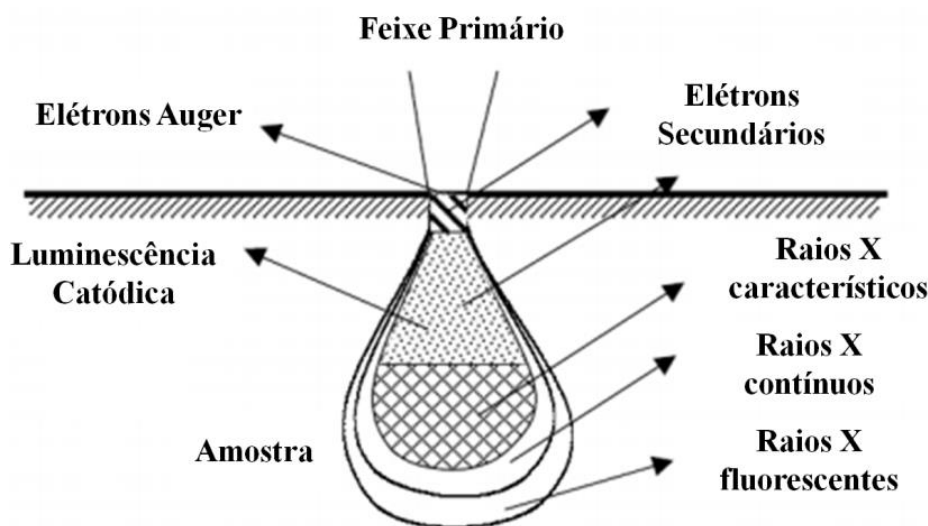


Figura 9– Efeitos gerados pela interação de um feixe de elétrons com um alvo sólido.
Fonte: Referência [40].

2.5.2 Difração de Raios X (DRX)

No ano de 1895, Wilhelm Conrad Roentgen estudou a radiação eletromagnética com alta frequência oriunda dos experimentos de Joseph John Thompson, denominado “Tubo de Crookes”, onde feixes de elétrons são produzidos ao ser aplicado uma diferença de potencial grande entre dois eletrodos dispostos nas extremidades de uma ampola de vidro contendo vácuo. Naquela época não se tinha conhecimento sobre este tipo de radiação eletromagnética, o que se tinha de informação a cerca deste fenômeno luminoso era o comportamento semelhante à luz [52; 53].

Em função da falta de conhecimento das propriedades da radiação eletromagnética investigada, Roentgen denominou de “radiação X” este fenômeno. Esta letra representava algo desconhecido, posteriormente a radiação foi nomeada de “Raios X”, tal fato levou a Roentgen a ser contemplado com o primeiro Nobel de Física em 1901, onde foi possível inferir que assim como a luz visível, os raios X são um tipo de radiação com um pequeno comprimento de onda (variando de 0,1 a 100 Å), e é isto que o diferencia das demais radiações [54; 55].

A produção de raios X pode ocorrer por meio de dois métodos distintos: (1) A partir de radiação síncrotron, em que elétrons são acelerados em uma órbita circular devido à indução de campos magnéticos, onde estes alcançam a velocidade próxima a da luz, e posteriormente, estas partículas são desaceleradas e produzem os raios X com vasta faixa de comprimentos de onda; (2) Por meio de um tubo de raios X, em que elétrons de alta energia são bombardeados em direção a um alvo metálico, no qual esta colisão é responsável pela emissão de raios X [56; 57].

Em laboratório a forma mais utilizada para produção de raios X ocorre por meio dos tubos, visto que estes são facilmente acomodados em todos os ambientes, além do investimento financeiro ser bem inferior quando comparado às fontes de luz síncrotron. Os tubos de raios X são formados por dois eletrodos postos em suas extremidades lacrados em uma ampola de vidro a vácuo, onde o cátodo (geralmente) é formado por uma liga de tungstênio que ao ser aquecido libera elétrons, e o ânodo constituído por uma placa metálica que é atingida pelos elétrons provenientes do cátodo [71].

A colisão dos elétrons com o ânodo é dada pela diferença de potencial entre os dois eletrodos, gerada em um circuito que faz com que os elétrons sejam acelerados até o ânodo. Ao colidirem com o alvo, os elétrons das camadas mais internas do ânodo podem ser liberados deixando vacâncias nas camadas. Com isto os elétrons das camadas mais externas decaem para preencher as lacunas gerando raios X, todavia a maior parte da energia cinética (cerca de 99%) é convertida em calor, sendo pouca radiação convertida em raios X [69].

Por meio dos raios X, em 1912 Max Von Laue conseguiu demonstrar a periodicidade da rede cristalina, onde utilizou um cristal de sulfato de cobre hidratado e observou elevada resolução e precisão por meio da técnica denominada de Difração de Raios X (DRX). A difração é um evento ondulatório que acontece quando uma ou mais ondas atravessam fendas/orifícios, em que as dimensões são da mesma grandeza do comprimento da onda da radiação incidente [57; 59].

Anos posteriores William Henry Bragg e seu filho William Laurence Bragg estudaram o fenômeno analisado por Laue, utilizando um cristal para evidenciar a natureza ondulatória dos raios X, este feito levou aos Braggs em 1915 um Nobel em física ao deduzirem uma equação chamada de “Lei de Bragg” [59; 60].

Em conformidade com Henry Bragg e Laurence Bragg, quando feixes de raios X incidem sobre um sistema cristalino, feixes são gerados e difratados com reflexão especular em planos paralelos específicos do cristal, que são oriundos da interação entre a radiação incidente e os elétrons presentes na amostra cristalina. Todos os planos que formam o material podem difratar, no entanto, somente ocorrerá difração nos planos que contribuem para que as ondas incidentes possuam interferência construtiva [56; 61](Figura 10).

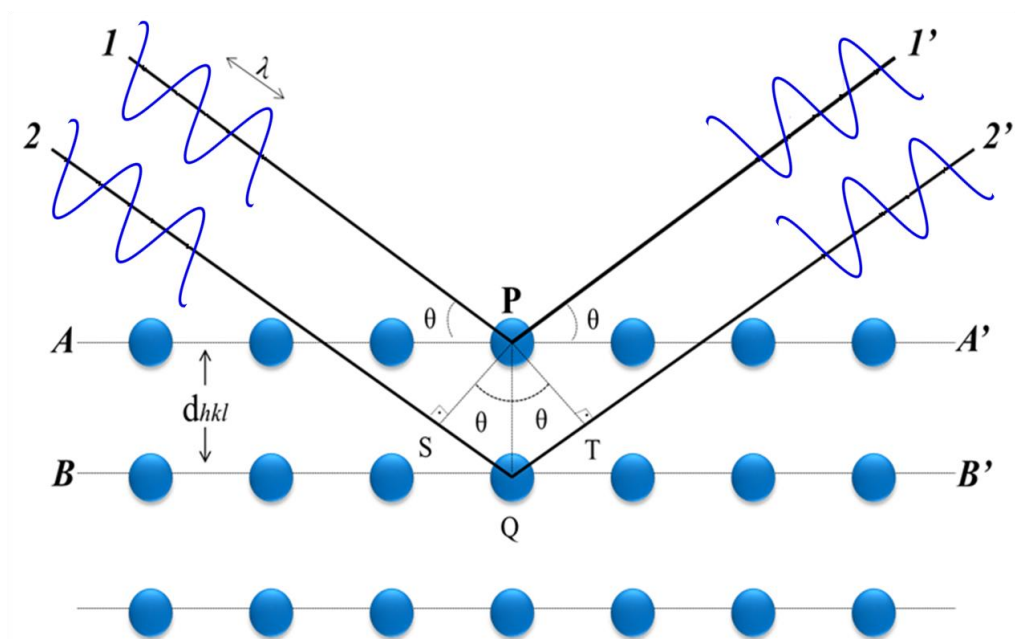


Figura 10 – Representação da Difração de Raios X por meio de um cristal.
Fonte: Adaptado de [40].

Na Figura 10, três planos formados por átomos em paralelos são representados pelas linhas horizontais, onde A-A' e B-B' encontram-se separados por um espaçamento interplanar

(d_{hkl}), no qual apresentam os mesmos índices de Miller (hkl). O feixe incidente de raios X (1) possui um comprimento de onda λ e é monocromático, ao incidir sobre os dois planos (A-A' e B-B') se difrata em fase (1' e 2'), gerando um ângulo θ . Os raios 1 e 2 são espalhados pelos átomos P e Q, e a diferença de caminho entre as ondas 1-P-1' e 2-Q-2' ($\overline{SQ}$ e $\overline{QT}$) resulta em um número inteiro (n), de comprimentos de onda [40], com isto a condição para difração é dada por:

$$n\lambda = \overline{SQ} + \overline{QT} = d_{hkl} \sin\theta + d_{hkl} \sin\theta = 2d_{hkl} \sin\theta \quad (1)$$

As ondas 1' e 2' difratadas encontram-se em fase, tal fato proporciona uma interferência construtiva ao somar suas amplitudes para que ocorra difração, se a diferença entre os caminhos $\overline{SQ} + \overline{QT}$ resultar em um número inteiro n , de comprimento de onda da radiação incidente, a Lei de Bragg (Equação 2), será satisfeita [40].

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

Atualmente, muitas coisas que se compreende sobre a cristalografia é decorrente da técnica de difração de raios X, visto que por meio dela foi possível demonstrar a estrutura amorfa dos materiais vítreos, bem como propor o modelo de dupla hélice do DNA [72].

A difração de raios X pode ainda ser aplicada para a caracterização de materiais policristalinos, no qual este sistema ordenado deve ser pulverizado em cristalitos pequenos de forma aleatória, garantindo que todos os planos do cristal sejam favorecidos na análise do difratômetro. A amostra deve estar orientada com um ângulo θ em relação ao feixe incidente de raio X e com ângulo 2θ para com o detector, correspondendo a condição proposta por Bragg [56; 58; 62].

Os equipamentos mais utilizados para difração de raios X estão equipados com goniômetros que são responsáveis pela medida dos ângulos da difração, tendo também um detector que registra as intensidades dos feixes de raios X difratados, originando para cada material um difratograma (padrão de difração), sendo considerada a “identidade” ou “impressão digital” de cada amostra [56; 62; 63].

Os difratogramas obtidos por meio das medidas de difração ganham maior validade quando passam por tratamentos matemáticos, assim como o método *Rietveld* e o método *Le Bail* [63; 64].

2.5.2.1 Método Rietveld

Uma das principais ferramentas utilizadas na caracterização de materiais cristalinos é o método desenvolvido por Hugor Rietveld, denominado “Método *Rietveld*”. Por meio desta técnica uma grande variedade de informações estruturais podem ser extraídas do material analisado, como: coordenadas atômicas, estequiometria do sistema analisado, parâmetros de rede, número de átomos por célula unitária, dentre outras [76; 78].

O método de *Rietveld* se baseia no princípio de ajuste de um difratograma obtido experimentalmente para um determinado material com um difratograma calculado (teórico) disposto na literatura, onde tem por finalidade minimizar a diferença entre ambos difratogramas [80; 81]. O método dos mínimos quadrados fundamenta o refinamento *Rietveld* tendo como base obter o ajuste mais adequado possível entre as intensidades obtidas para cada passo angular que foi medido no padrão observado experimentalmente e no padrão calculado, conforme a Equação 3:

$$S_y = \sum i \frac{1}{y_{obs}} (y_{obs} - y_{calc})^2 \quad (3)$$

em que, y_{obs} = intensidade observada no i-ésimo passo e y_{calc} = intensidade calculada no i-ésimo passo.

Como a finalidade do método *Rietveld* é reduzir a divergência que existe entre as intensidades observadas e calculadas, quanto menor o valor de S_y mais ajustado vai estar os parâmetros do material. Um refinamento bom pode ser considerado, quando graficamente as intensidades do difratograma calculado se sobrepõem as intensidades do difratograma experimental, de tal modo que a linha da diferença existente entre eles seja próxima a uma reta [78]. O acompanhamento da qualidade do refinamento é dado pelas seguintes equações:

$$R - perfil = R_p = \frac{\sum |y_{obs} - y_{calc}|}{\sum y_{obs}} \quad (4)$$

$$R - ponderado = R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum \frac{1}{y_{obs}} (y_{obs} - y_{calc})^2}{\sum \frac{1}{y_{obs}} (y_{obs})^2}} \quad (5)$$

$$R - esperado = R_{ewp} = \sqrt{\frac{N - P}{\sum \frac{1}{y_{obs}} (y_{obs})^2}} \quad (6)$$

no qual, N significa o número de pontos experimentais, e P simboliza o número de parâmetros ajustados.

Dos vários parâmetros utilizados para monitorar o perfil do refinamento, o R_{wp} é tido como o mais significativo, visto que apresenta o progresso do tratamento de dados que deve ser minimizado conforme o refinamento for realizado. Para um refinamento ser considerado de boa qualidade o R_{wp} em porcentagem deve ser inferior a 10% [80]. Todavia, existe outro parâmetro bastante utilizado que também define a qualidade do perfil de refinamento, o *Goodness-of-fit* (GOF) que matematicamente representa a razão entre o R_{wp} e o R_{ewp} (Equação 7).

$$Goodness - of - fit = GOF = S = \frac{R_{wp}}{R_{ewp}} \quad (7)$$

O valor do GOF deverá estar compreendido entre 1 a 1,5 para refinamentos com boa qualidade, no entanto para ajustes nos difratogramas que o valor obtido seja até 4, também são considerados aceitáveis [79; 80; 81].

2.5.2.2 Método Le Bail

O método *Le Bail* foi criado por Armel Le Bail em 1988, cujo principal objetivo consiste em ajustar o padrão de difração calculado ao observado sem o uso de um modelo estrutural [75; 77].

O fator estrutural é obtido por meio das intensidades observadas no padrão de difração com variados ciclos de mínimos quadrados aplicados aos dados, após a eliminação do *background*. A estrutura é extraída por meio de uma técnica de decomposição que é utilizada no método *Rietveld*, no qual as intensidades observadas no padrão de difração em pó em todos os pontos são divididas em diferentes reflexões harmônicas às intensidades calculadas [77; 79].

Em outras palavras, o método *Le Bail* é utilizado para regular os padrões de difração quando se conhece os parâmetros de rede e o grupo espacial de simetria, porém sem recorrer às posições atômicas e o modelo estrutural de um determinado material [77].

A principal finalidade do método *Le Bail* é a propriedade de gerar um conjunto de intensidades integradas que são utilizadas para solucionar estruturas de materiais

desconhecidos. Um aspecto importante a ser ressaltado, é que somente os parâmetros da célula unitária, comprimento e as formas dos picos são variados com a minimização dos quadrados, todavia é uma técnica que requer mais ciclos de iteração que o método *Rietveld* [81].

Apesar de serem métodos que se baseiam no princípio dos mínimos quadrados, existe diferença entre o método *Le Bail* e o método *Rietveld*, pois o método *Rietveld* opera as intensidades calculadas a partir de um modelo da estrutura cristalina, e o método *Le Bail* emprega as intensidades observadas no padrão de difração medido [79; 80].

De início, todos os valores das intensidades calculadas no método *Le Bail* são fixados arbitrariamente, e na decomposição dos dados o número de variáveis livres analisadas pelos mínimos quadrados não depende do número de reflexões, sendo as funções de perfil e os parâmetros de rede refinados a cada ciclo [77].

Atualmente há uma gama de *softwares* disponíveis que realizam a deconvolução do padrão de difração, bem como definem as intensidades individuais e fatores estruturais observados em todas as reflexões possíveis, por exemplo: FullProf, GSAS, dentre outros [71].

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

A espectroscopia UV-Vis consiste no estudo baseado na determinação da absorção de luz em uma amostra no intervalo de comprimentos de onda, compreendido entre 200 a 800 nm. A Tabela 2 apresenta a classificação das regiões referente aos espectros para esta análise espectroscópica, bem como as energias correspondentes a esta faixa [82].

Tabela 2 – Informações sobre a região Ultravioleta-Visível.

Região	Comprimento de Onda (nm)	Energia (k.cal.mol ⁻¹)
Ultravioleta	200 a 400	150 a 72
Visível	400 a 800	72 a 36

Em conformidade com os dados apresentados na Tabela 2 e com as informações reportadas na literatura, percebe-se que energias desta natureza correspondem à diferença existente entre os estados eletrônicos das moléculas, sendo a absorção na região UV-Vis dependente do número e da forma que os elétrons estão arranjados nas moléculas e íons absorventes. Perante isto, a banda de absorção pode ser relacionado com o tipo de ligação existente entre as espécies que estão sendo analisadas [70; 82].

Na espectroscopia UV-Vis a energia absorvida das moléculas é quantizada, tal fato faz com que haja sobreposição da absorção eletrônica a subníveis rotacionais e vibracionais, devido

a isto, o espectro UV-Vis possui aspecto de uma larga banda. As principais características das bandas de absorção são: intensidade e posição, sendo o baricentro de absorção correspondente ao comprimento de onda da radiação no qual a energia é equivalente à necessária para que haja transição, e a intensidade é dependente da interação entre a energia incidente e o sistema eletrônico [70].

Na região do ultravioleta para determinação da luz absorvida/transmitida faz-se necessário o emprego de células de quartzo, visto que estas não absorvem radiação nesta faixa do espectro. As radiações nesta zona envolvem fótons com energias que podem provocar transições de elétrons de valência, sendo um processo relacionado à estrutura das moléculas absorventes. O número de fótons absorvidos será equivalente à quantidade de centros absorventes que a radiação localiza ao longo do percurso mediante a solução [70].

A absorção da luz em função da espessura do meio é fundamentada na lei de *Lambert-Berr*, onde relaciona a absorbância/transmitância dos eletrólitos presentes na solução reacional [83; 84]. Esta lei associa a intensidade da luz incidindo na solução (I_0), e a intensidade da luz saindo da solução (I):

$$\text{Log} \left(\frac{I_0}{I} \right) = A = \epsilon c l \quad (8)$$

A = Absorbância

ϵ = Absortividade Molecular

c = Concentração do Solute

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

O cálculo quântico mais importante, do ponto de vista prático é a determinação da luz absorvida pela amostra, visto que em compostos orgânicos que possuem ligações simples, estes absorvem fortemente na região do ultravioleta distante, bem como os compostos que possuem ligações conjugadas que produzem absorção em maiores comprimentos de onda. Vale ressaltar ainda, que quão maior for o sistema conjugado, mais longo será os comprimentos de onda absorvidos, podendo chegar à região do visível [83].

O instrumento baseado nas medidas de radiações eletromagnéticas emitidas ou absorvidas por um corpo é denominado espectrofotômetro, que são instrumentos responsáveis por registrar dados de absorbância/transmitância em função do comprimento de onda. De

acordo com o dado registrado pelo equipamento é gerado um espectro de absorção/transmissão característico para cada espécie química [84].

Uma característica importante dos espectrofotômetros é a escolha da radiação monocromática, o que permite variadas determinações quantitativas rígidas pelo princípio de *Lambert-Beer*. Na região UV-Vis são necessários alguns instrumentos específicos, como componentes óticos de quartzo e detectores altamente sensíveis que possam detectar radiações neste meio espectral em que o instrumento opera. Em geral, os espectrofotômetros são formados por cinco constituintes principais: detectores de sinal, fontes de radiação, indicadores de sinal, monocromador e recipientes para conter soluções [70].

2.5.4 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

As técnicas espectroscópicas utilizam variadas radiações eletromagnéticas, como: radiação ultravioleta, visível, raios X, micro-ondas, infravermelho, que são métodos bastante empregados nos estudos envolvendo a matéria e suas transformações. Na região do infravermelho, por exemplo, a radiação eletromagnética possui o comprimento de onda maior que o da luz visível, sendo invisível ao olho nu [85].

A radiação no infravermelho aplicada em fins espectroscópicos geralmente não possui energia suficiente para ocasionar transições eletrônicas nos átomos, podendo ser absorvida/emitida pelas moléculas e provocando transições nos estados rotacionais e vibracionais que estão associados ao estado fundamental [86]. Os principais tipos de vibração podem ser vistos na Figura 11.

A espectroscopia no infravermelho consiste no uso da radiação infravermelha para interagir com um material, tendo como resultado alterações na energia de vibração das moléculas que o constituem. Geralmente o feixe de radiação no infravermelho utilizado em estudos espectroscópicos possui uma faixa de frequência entre 4.000 a 400 cm^{-1} . Para que ocorra absorção faz-se necessário que a frequência incidida seja igualada a frequência vibracional das ligações químicas da amostra, ou seja, a molécula deve conter uma variação no momento dipolo [85; 86].

Por meio da análise da radiação transmitida é possível mensurar a quantidade de energia absorvida em cada frequência. A técnica de espectroscopia no infravermelho é bastante utilizada para identificação dos grupos funcionais nas amostras, pois estes grupos possuem bandas características em termos de frequência e intensidade, por exemplo, a banda referente à água que apresenta forte absorção em frequências no intervalo entre 3900 – 3200 cm^{-1} [88].

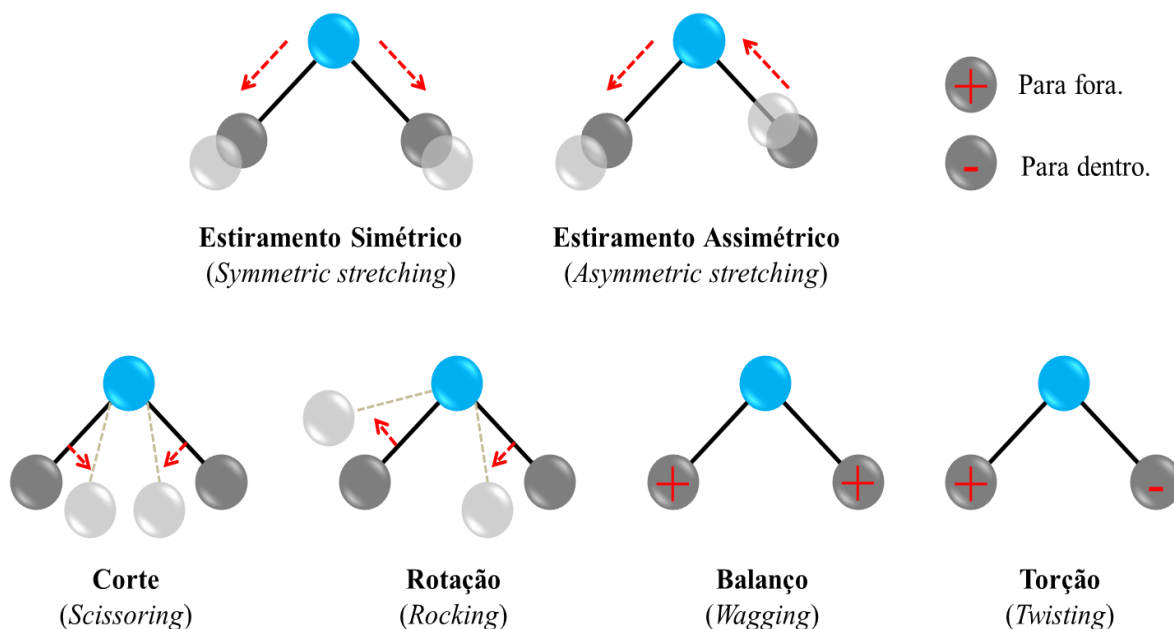


Figura 11– Movimentos vibracionais dos átomos.
Fonte: Adaptado de [70].

A determinação/atribuição da vibração de um determinado grupo funcional independe do restante da composição da molécula, visto que esta vibração terá sempre a mesma frequência característica, ou próxima. Estas vibrações podem ser classificadas em estiramentos ou dobramentos [85; 87].

Os estiramentos são movimentos de flexões que os átomos realizam quando ligados a um átomo central, podendo resultar no encurtamento ou alongamento da ligação. Este tipo de vibração pode ocorrer em fase (simétrico) ou ainda, fora de fase (assimétrico), dependendo do comportamento do grupo que está vibrando. No entanto, para os dobramentos as posições atômicas não são alteradas, todavia as vibrações ocorrem formando um eixo perpendicular no sentido das ligações que ocasionam deformações dentro e fora do plano, bem como alterações nos ângulos que existem entre os átomos (Figura 11) [88].

A técnica de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier é um aprimoramento da técnica convencional de espectroscopia no infravermelho, no qual há o uso de feixes eletromagnéticos que geram interfogramas e posteriormente incidem na amostra medindo a quantidade de feixe que foi absorvida. O espectro é obtido a partir de uma função matemática que converte o domínio do tempo em domínio da frequência. No interferômetro os comprimentos de ondas são detectados e medidos de forma simultânea, por isto a técnica coleta os dados com maior rapidez [70; 88].

2.5.5 Espectroscopia Raman

Como já mencionado, quando uma radiação eletromagnética com frequência ν_0 entra em contato com um determinado material, esta radiação pode ser absorvida, transmitida, ou ainda espalhada, de forma elástica ou inelástica [89].

Para o espalhamento elástico, nomeado também de espalhamento *Rayleigh*, a radiação espalhada possui a mesma frequência da radiação incidente. Esta interação foi descoberta por Lord Rayleigh no ano de 1871. Em 1928, C. V. Raman e K. S. Krishnan evidenciaram um efeito no qual a radiação espalhada possuía uma frequência ligeiramente maior ou menor que a radiação incidente. A este efeito foi chamado de espalhamento inelástico, ou efeito Raman. Esta evidência levou a C. V. Raman ser contemplado com o Nobel de física em 1930 [59; 83–88].

Em 1923, a teoria Raman já havia sido estudada por A. Smekal, onde foi constatada que 99% da radiação transmitida não sofria nenhuma alteração nas suas propriedades, e somente 1% correspondia a radiação espalhada que dava origem ao efeito Raman. Este efeito pode ser classificado de acordo com a frequência da radiação espalhada, podendo ser dividido em Espalhamento *Stokes* ou Espalhamento *anti-Stokes*. A Figura 12 mostra os tipos de espalhamentos quando ocorre a incidência de uma luz monocromática, bem como suas definições [57; 83-87].

De acordo com a Figura 12 e em conformidade com Skoog, o efeito Raman e seus espalhamentos podem ser explicados pelo princípio da conservação de energia (Equação 9), onde a frequência da radiação espalhada ν_e , é equivalente à frequência de um fóton incidente (ν_0) mais ou menos a frequência da molécula (ν_m) [85].

$$h\nu_e = h\nu_0 \pm h\nu_m \quad \text{ou} \quad \nu_e = \nu_0 \pm \nu_m \quad (9)$$

Para entendermos o efeito Raman vamos considerar que um fóton interage com uma molécula no estado vibracional fundamental E_0 , podendo esta ser excitada devido à absorção do fóton e transitar momentaneamente para um estado mais energético (estado virtual), posteriormente decai para um estado vibracional E_1 , acima do fundamental. Como esta molécula absorve parte da energia do fóton incidente, o fóton que será espalhado terá energia inferior aquela do fóton incidente, dado por $\nu_e = \nu_0 - \nu_m$. Este processo representa o espalhamento *Stokes* demonstrado na Figura 12 [70].

Para a situação em que a molécula volta ao estado fundamental, o fóton espalhado possui energia igual a do fóton incidente, onde $\nu_e = \nu_0$. Esta interação corresponde ao espalhamento

Rayleigh. No entanto, caso a molécula já se encontre no estado vibracional (E_1), quando receber irradiação pelos fótons incidentes e posteriormente a excitação seguida do decaimento para o estado fundamental (E_0), originará fótons espalhados com energia maior que a do fóton incidente, em que $\nu_e = \nu_0 + \nu_m$. Este espalhamento configura a linha *Anti-Stokes* como mostrado na Figura 12 [70].

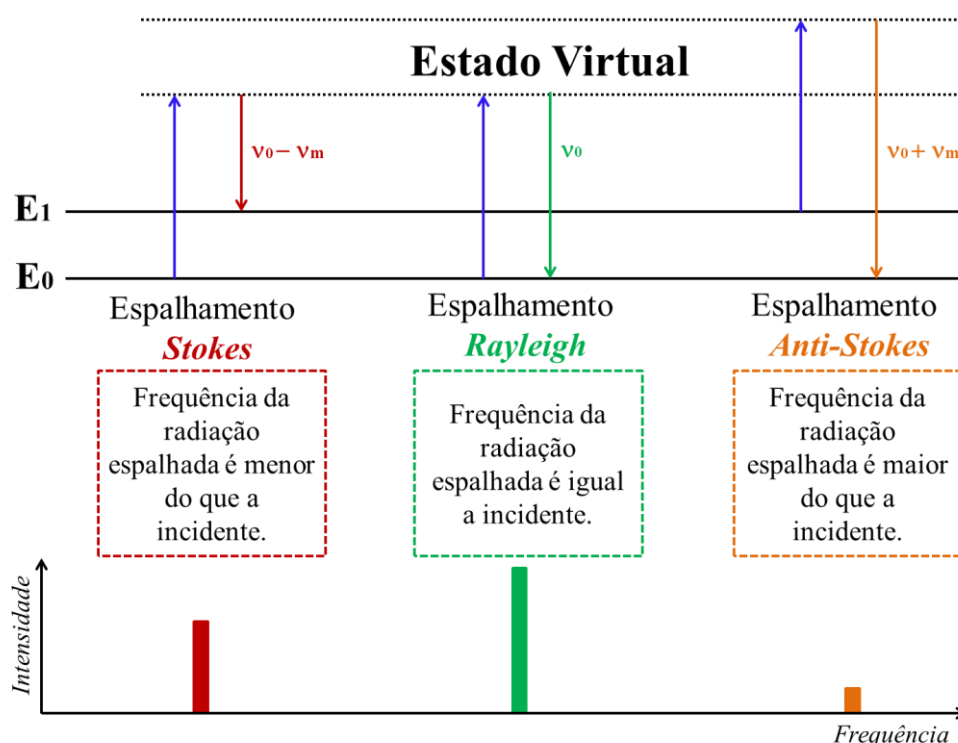


Figura 12 – Espalhamento Rayleigh e Raman (Stokes e Anti-Stokes).

Devido à maior parte das moléculas vibrarem no seu estado fundamental, a probabilidade destas resultarem em espalhamento *Stokes* é expressivamente superior a do espalhamento *Anti-Stokes* [92]. Os principais tipos de vibrações moleculares podem ser vistos na seção 2.5.4 (Figura 11).

Mesmo estando no estado fundamental, as posições dos átomos em moléculas não são fixas, e encontram-se em oscilação constante devido à ocorrência dos movimentos vibracionais e rotacionais referente às ligações químicas. Posteriormente, a energia do fóton espalhado não depende somente da radiação incidente, mas também de acréscimos/decréscimos que correspondem às diferenças existentes destes estados de energia rotacional e vibracional de uma molécula [57; 92].

Por tanto, a caracterização de um material por espectroscopia Raman é baseada na determinação de vibrações específicas de grupos funcionais, fornecendo informações valiosas

sobre a constituição química das amostras analisadas. Possibilita ainda, que as análises sejam realizadas em variados estados físicos, como cristais, gases, soluções, pós. Vale ressaltar ainda que a espectroscopia Raman é uma técnica não destrutiva e que não requer um alto grau de dificuldade para o preparo das amostras [57; 88].

2.5.6 Análises Térmicas

O estudo das propriedades térmicas de um material é essencial para a compreensão do comportamento físico-químico deste sistema quando submetido a uma variação de temperatura [95]. Nesta seção serão apresentados os fundamentos das técnicas referentes ao estudo das análises térmicas utilizadas neste trabalho.

2.5.6.1 Análise Termogravimétrica (TG)

A Análise Termogravimétrica ou Termogravimetria é uma técnica termoanalítica que se baseia no estudo da variação de massa que uma determinada amostra apresenta em função da temperatura ou do tempo, dependendo das características do material, esta pode estar relacionado a eventos físicos e/ou químicos [95].

Alguns fatores podem influenciar na obtenção dos dados do material quando exposto a uma programação controlada de temperatura, sejam fatores instrumentais ou fatores ligados diretamente às características da amostra [95; 96].

Dentre os fatores instrumentais que afetam as análises térmicas, destacam-se: (1) Razão de aquecimento do forno, uma vez que é de fundamental importância o controle da natureza e do fluxo de gás que será utilizado para a amostra. (2) Atmosfera do forno; (3) Geometria do suporte das amostras, dentre outros. Por isto, é necessário compreender as propriedades do material que se está trabalhando, visto que a escolha dos parâmetros térmicos para as análises requer conhecimento e precisão [95; 96].

Para os fatores ligados às características da amostra têm-se: (1') Quantidade de amostra; (2') Solubilidade dos gases liberados na amostra; (3') Calor de reação; (4') Compactação da amostra; (5') Natureza da amostra; (6') Condutividade térmica. Estes efeitos devem ser levados em conta, a fim de se obter possíveis informações corretas a partir das curvas TG, sendo necessária bastante cautela e atenção da parte do analista no pré-tratamento e preparo das amostras com intuito de eliminar estes erros [96-98].

Em conformidade com Matos e Daneluti, a temperatura inicial do evento diz respeito à temperatura que começa a perda de massa do material, ou seja, o ponto onde a amostra apresenta instabilidade e liberação de substâncias voláteis. O início do evento térmico é denominado de

temperatura *onset* (T_{onset}), e o evento final de temperatura *endset* (T_{endset}). Já a inflexão na curva TG (centro do pico) é o momento no qual a massa da amostra varia de forma mais rápida [95; 97].

As mudanças na curva TG como apresentado na Figura 13 em relação ao eixo das ordenadas, refere-se às variações de massas pertinentes a amostra, tal fato permite a obtenção dos dados que posteriormente são utilizados em tratamentos matemáticos. Por meio da TG é possível a reprodução e a aquisição de resultados que podem ser utilizados com finalidade quantitativa e qualitativa, sendo estes dados reproduzíveis. Outro fator a ser mencionado, é o uso desta técnica, no controle da qualidade de medicamentos, melhoramento de produtos e estudo da decomposição térmica de substâncias [95-98].

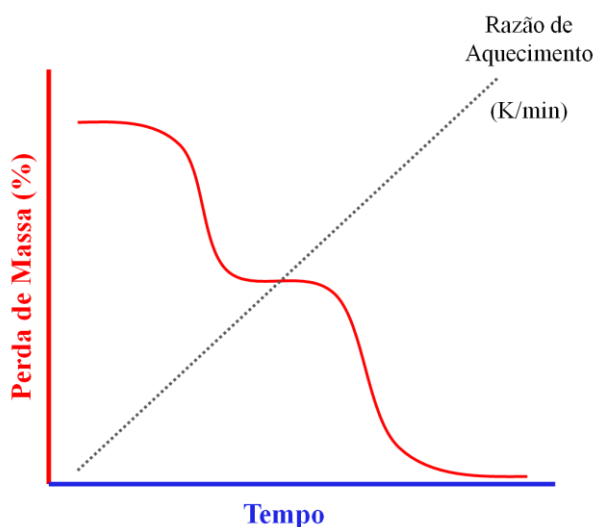


Figura 13 – Representação da Curva TG.

2.5.6.2 Análise Térmica Diferencial (DTA)

A Análise Térmica Diferencial é uma técnica termoanalítica de medição contínua das temperaturas da amostra e de um material tomado como referência (termicamente inerte), conforme ambos vão sendo aquecidos e resfriados em um forno. O registro das temperaturas apresenta diferença entre a temperatura de referência (T_R) e a temperatura da amostra (T_A), ou seja, $T_R - T_A = \Delta T$, em função da temperatura ou do tempo, visto que tanto o aquecimento como o resfriamento são processos realizados de forma linear ($dT/dt = Cte$) [95].

Quando amostras são submetidas a esta análise térmica, curvas DTA são obtidas em que eventos são apresentados ao longo deste processo, podendo estes serem eventos endotérmicos ou exotérmicos. De acordo com a instrumentação utilizada podem surgir picos para cima apontando eventos exotérmicos e picos para baixo referentes a eventos endotérmicos e vice-

versa. As curvas DTA fornecem informações tanto referentes a alterações físicas como reações químicas, a Figura 14 apresenta alguns eventos que podem surgir relacionados à DTA [57; 95].

As alterações nas temperaturas são desencadeadas por reações entálpicas que surgem devido mudanças no material que ocorrem quando este é submetido a uma programação de temperatura controlada seja decomposição, fusão, oxidação, reações de desidratação, sublimação, transição de fase dentre outras reações físico-químicas que podem acontecer. Determinados eventos são característicos por gerarem processos endotérmicos ou exotérmicos, onde geralmente eventos como oxidação produzem efeito exotérmico e fusão endotérmico [95; 97].

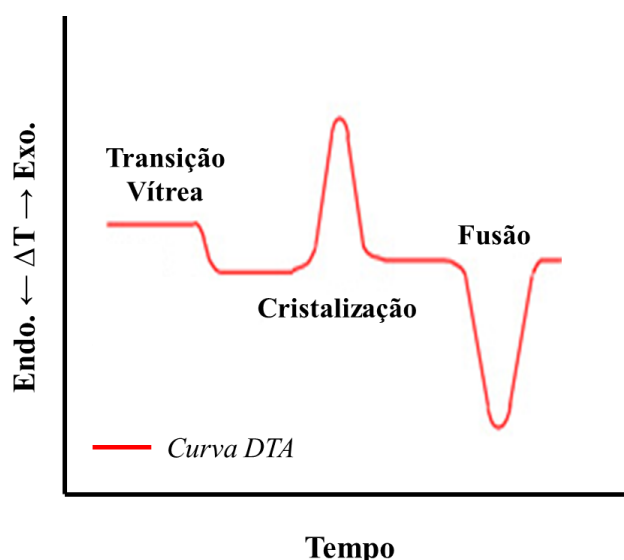


Figura 14 – Representação da Curva DTA.
Fonte: Adaptado de [101].

Na atualidade, com intuito de se obter maior resolução e precisão em determinadas temperaturas onde ocorrem alterações na massa da amostra analisada, na qual a interpretação das curvas TG são dificultadas por meio de uma simples visualização, o mercado dispõe de equipamentos que realizam medidas de TG-DTA de forma simultânea para sanar este tipo de dúvida dos analistas, sendo uma grande vantagem possuir ambas as técnicas em um único equipamento [100].

2.5.6.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A técnica de Calorimetria Exploratória Diferencial pode ser conceituada como um método no qual a temperatura e o fluxo de calor são medidos associados às transições do material em função da temperatura e do tempo. Assim como as demais técnicas de análises térmicas, o DSC possui uma substância como referência, todavia esse procedimento considera

a variação de entalpia do sistema proporcionando dados referentes às alterações físicas e químicas da amostra, por meio de processos referentes à liberação e absorção de calor, bem como mudanças na capacidade térmica [95; 97].

Assim como o DTA a análise de DSC exhibe eventos específicos característicos de cada material, envolvendo: calor específico, cinética, oxidação, ponto de fusão, pureza, temperatura de cristalização, temperatura de transição vítrea, dentre outras [95; 101]. A Figura 15 exhibe uma curva DSC hipotética que apresenta eventos térmicos específicos dessa técnica termoanalítica.

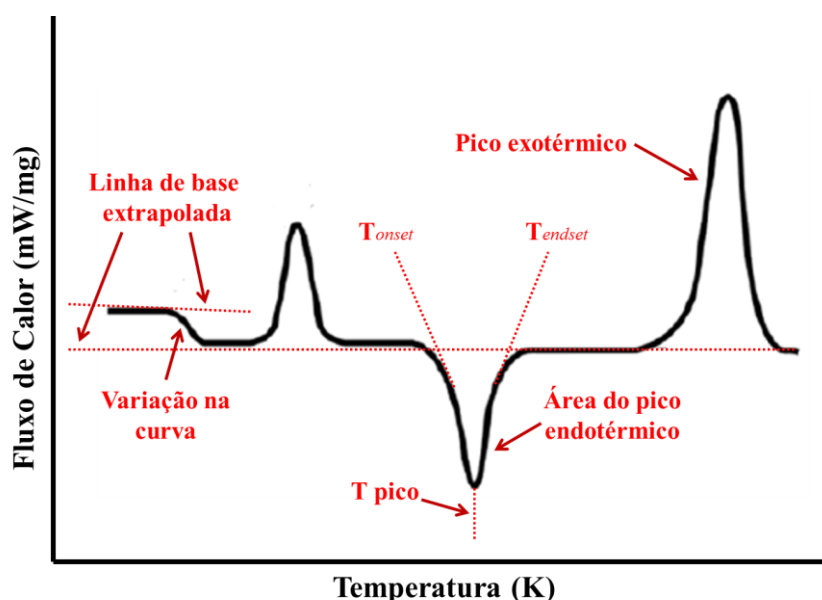


Figura 15 – Representação da Curva DSC.
Fonte: Adaptado de [101].

Em conformidade com a Figura 15 e com Mothé e Azevedo [101], no início da curva DSC percebe-se uma alteração na linha de base no sentido endotérmico, tal evento faz referência à transição vítrea de um material. Eventos exotérmicos antecedentes da temperatura de fusão caracterizam um processo de cristalização. A uma temperatura específica para um material que em sua curva DSC apresente um evento endotérmico, este pode ser recorrente a um evento de fusão. Assim como, um pico agudo com caráter exotérmico de elevada intensidade remete-se a um processo de oxidação [100;101].

2.5.7 Análises Magnéticas

Em materiais, o fenômeno magnético pode ser explicado pelo movimento das partículas carregadas eletricamente que o constituem, sendo uma ciência que visa à compreensão das

substâncias com a capacidade de atrair ou repelir outras, ou seja, é o estudo do spin eletrônico e nuclear, e das suas interações [39; 102].

Dependendo da composição dos compostos e da configuração eletrônica, os materiais podem ser classificados de duas formas: materiais que possuem momento de dipolo magnético atômico finito (μ_{at}) e os materiais que possuem μ_{at} nulo. Estas classes podem ser subdivididas em famílias, a primeira envolve os materiais paramagnéticos (PM), com ordenamento ferromagnético (FM), antiferromagnético (AF) ou ferrimagnético (FERI). Já a segunda categoria representa os materiais diamagnéticos (DM), muitas vezes chamados de não magnéticos devidos possuir $\mu_{at}=0$ [103; 104].

Os momentos de dipolo magnéticos em materiais possuem origem no momento angular orbital (L) e no momento angular de spin (S), ou seja, o momento angular total (L+S) depende da estrutura eletrônica de cada átomo. Como os metais de transição exibem L=0, o momento de dipolo magnético é chamado de momento magnético de spin [105–107].

O comportamento apresentado pelos materiais magnéticos na presença de um campo externo pode ser determinado pela a origem dos dipolos e pela interação entre eles. Caso um determinado material com propriedade magnética seja submetido a um campo magnético externo (H), os momentos de dipolo de cada átomo irão contribuir e isso produzirá um campo magnético induzido que pode ser relacionado com a equação a seguir [39; 103; 105; 107].

$$B = m_0 (H + M) \quad (10)$$

onde m_0 é a permeabilidade no vácuo, ou seja, o meio específico no qual o campo H passa e onde B é medido. A magnetização (M) é definida como a densidade do μ_{at} por unidade de volume (V), conforme a Equação (11) [39; 102; 106].

$$M = \frac{1}{V} \sum_i^N \mu_{ati} \quad (11)$$

onde N representa o número de átomos. Desta forma, a suscetibilidade magnética (χ_m) pode ser conceituada como a resposta magnética que um determinado material emite frente à aplicação de um campo magnético (Equação 12) [102].

$$M = \chi_m H \quad (12)$$

De acordo com a configuração dos momentos de dipolo magnético, podem-se estabelecer os estados magnéticos do sistema: PM – quando os momentos de dipolo μ encontram-se desordenados e não interagem entre si; FM – ordenamento paralelo; AF – ordenamento antiparalelo e o FERI – ordenamento antiparalelo incompleto, em que o comportamento é semelhante ao ordenamento FM, a Figura 16 ilustra estes comportamentos [39; 105].

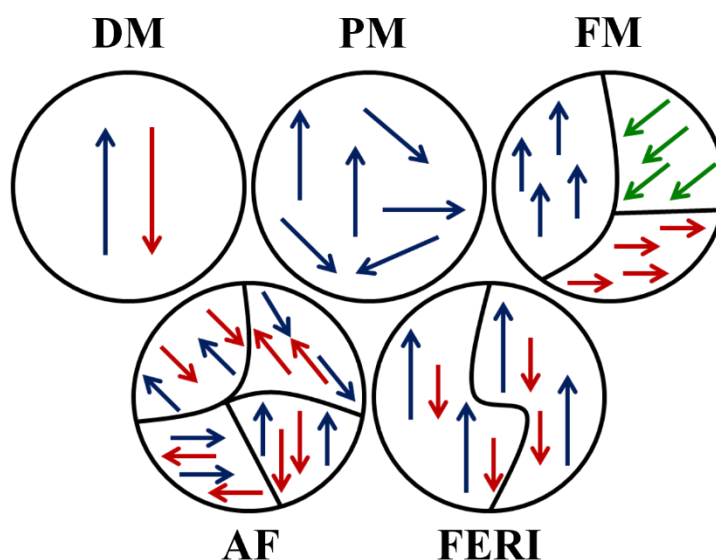


Figura 16 – Representação esquemática dos arranjos referente aos diferentes momentos magnéticos (DM: Diamagnetismo; PM: Paramagnetismo; FM: Ferromagnetismo; AF: Antiferromagnetismo; FERI: Ferrimagnetismo).

Fonte: Adaptado da Referência [40].

O estado diamagnético é caracterizado por ser uma propriedade muito fraca do magnetismo, não sendo permanente, e que persiste somente enquanto há a presença de um campo magnético, sendo um produto proveniente dos pares de elétrons emparelhados, podendo ser encontrado em todos os materiais. Já compostos que apresentam PRM são aqueles em que o momento dipolo magnético é não nulo, sendo este processo oriundo de elétrons desemparelhados em uma amostra [102; 103; 106].

As propriedades diamagnética e paramagnética são intrínsecas de átomos individuais, já as características de ordenamento FM, AF e FERI, dependem das interações de spins eletrônicos dos átomos vizinhos (que formar domínios magnéticos), ou seja, esta interação é produto de um efeito sinérgico [102; 105].

Para um sistema com característica de FM, a interação entre os dipolos magnéticos nos domínios assume um alinhamento paralelo, como pode ser observado na Figura 16, outro fato a ser observado é que para esta categoria os materiais apresentam momento magnético permanente mesmo na ausência de um campo externo, contendo a magnetização máxima em cada domínio [39; 102; 106].

No AF o acoplamento de spins, resulta em um alinhamento antiparalelo, no qual os momentos magnéticos se cancelam entre si, tal fato não favorece a presença de um momento magnético resultante. Já para o FERI, assim como apresentado na Figura 16, há a possibilidade da magnetização permanente, visto que o cancelamento dos momentos de spins é incompleto, o que gera um momento magnético “líquido”, denominado de estado ferrimagnético [103 - 105].

Um dos fatores que possui bastante influência sob os estados magnéticos é a temperatura, por exemplo, a elevação de temperatura em um sólido resulta no aumento da magnitude das vibrações térmicas dos átomos, e isso ocasiona diminuição da magnetização. Já com o abaixamento da temperatura, os estados ordenados (FM, AF e FERI), podem sofrer indução de uma transição de fase magnética [39; 103; 105; 106].

As transições de fase magnética podem ocorrer em alguns estados, como é o caso de um sistema ferromagnético transitar para um paramagnético, que ocorre na temperatura de Curie (T_c), que é a temperatura em que o magnetismo no material deixa de ser permanente e torna-se induzido, ou ainda de um comportamento antiferromagnético para um paramagnético que ocorre na temperatura denominada de Néel (T_N). A Figura 17 ilustra esses comportamentos de transições de fase magnética [102; 105].

A Lei de Curie descreve as características de materiais puramente paramagnéticos em toda a faixa de temperatura devido aos íons com elétrons desemparelhados. No qual a susceptibilidade magnética varia de acordo com a constante de Curie (C), e inversamente com a temperatura (T), a Equação 13 representa esta sentença [103; 105].

$$\chi_m = \frac{C}{T} \quad (13)$$

Por meio desta equação, verifica-se que a tendência ao alinhamento encontra-se oposta a agitação térmica, logo χ_m decresce com o aumento da temperatura [103]. Vale ressaltar, que em sólidos magnéticos a Lei de Curie pode ser escrita como:

$$\chi_m = \frac{N\mu_B^2 p^2}{3k_B T} \quad (14)$$

em que N representa o número de elétrons magnéticos, μ_B refere-se ao magnéton de Bóhr, k_B a constante de Boltzmann, e p, o número efetivo do magnéton de Bóhr (as demais fórmulas não apresentadas nesta seção, encontram-se no Apêndice A) [105]. Por meio disto, e de um ajuste linear realizado na curva de susceptibilidade magnética, é possível calcular o momento magnético efetivo de materiais no estado paramagnético com a Equação 15 a seguir:

$$\mu_{eff} = p = \sqrt{\frac{3k_B}{N_A \mu_B^2} C} = \sqrt{8C} \quad (15)$$

A Lei de Curie para o paramagnetismo descreve um sistema em que os momentos magnéticos individuais não interagem um com o outro na ausência de campo magnético, porém, existem alguns casos que esta lei não é obedecida, devido à interação entre momentos magnéticos [102; 103; 105]. Por isto, faz-se necessário o uso de uma expressão mais geral da susceptibilidade magnética, chamada de Lei de Curie-Weiss expressa por:

$$\chi_m = \frac{C}{T - \theta_{CW}} \quad (16)$$

onde, $\theta_{CW} = \lambda C$, simboliza a temperatura de Curie-Weiss. Esta lei descreve o comportamento magnético de materiais PRM que apresentam interações entre momentos magnéticos. Quando θ_{CW} é nulo, a equação 15 é reduzida a Equação 13, que descreve o comportamento puramente paramagnético [102].

O grande interesse no estudo de materiais cristalinos com propriedades magnéticas é devido a versatilidade que estes sistemas podem apresentar nos mais variados setores de aplicações tecnológicas, tais como: armazenamento de dados, ferrofluidos, separação magnética, imagens de ressonância magnética nuclear, controle na administração de fármacos em pacientes, tratamentos de tumores por hipertemia, dentre outros [108; 109].

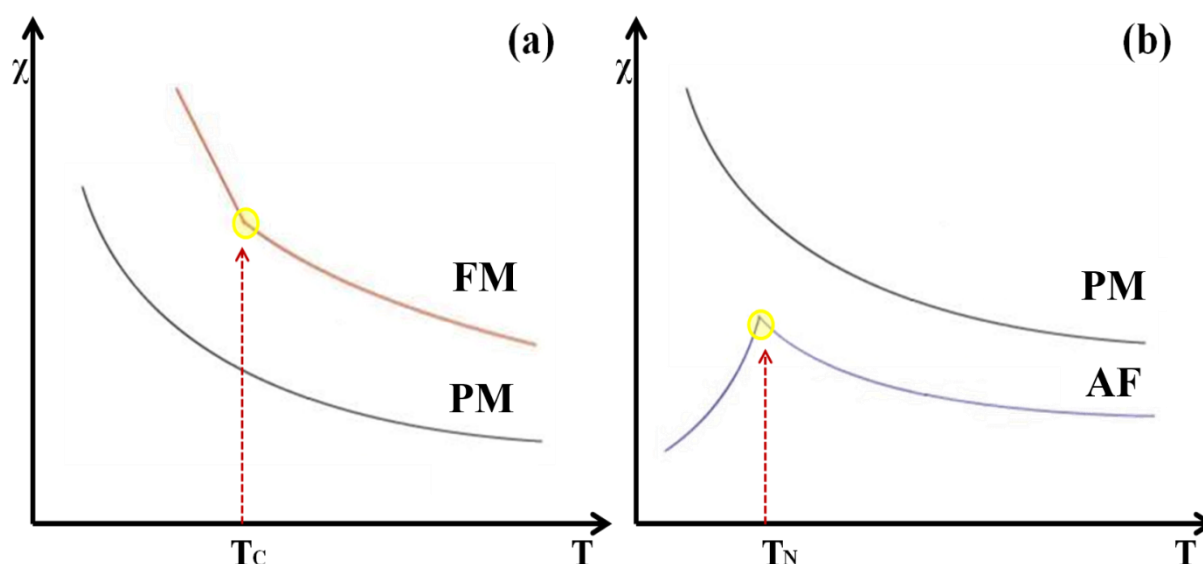


Figura 17 – Representação esquemática das transições de fase magnética. (a) FM → PM; (b) AF → PM.
Fonte: Adaptado da Referência [40].

A hipertermia (Figura 18), por exemplo, é uma terapia baseada no aumento de temperatura em uma região do corpo que esteja lesionada por uma neoplasia, com a finalidade de provocar a lise em células cancerígenas. Seu funcionamento é empregado em função de um campo magnético externo que eleva a temperatura do material entre 41 a 42 °C (314 a 315 K) durante 30 minutos, destruindo as células e tecidos tumorais, visto que estes são menos resistentes a aumentos abruptos de temperaturas, quando comparados com as células sadias circunvizinhas [108; 110].

O calor utilizado para causar dissipação nos tecidos e células tumorais (314 a 315 K) por meio da hipertermia não afeta as células saudáveis, uma vez que uma célula normal requeira uma temperatura de aproximadamente 47 a 48 °C (320 a 321 K), diferentemente do que ocorre para células de um tumor que são suscetíveis ao superaquecimento. Com isto, frente ao calor dissipado o tumor é necrosado sem prejudicar as células ao redor, posteriormente o organismo processa as células mortas absorvendo suas estruturas [107 –110].

Por isto, devido à importância na atividade antitumoral que materiais a base de metais possuem, se faz necessário o conhecimento das propriedades magnéticas destes sistemas para verificar como estes podem ser utilizados em tratamentos terapêuticos contra o câncer, seja na forma de carreadores de drogas apoptóticas ou na utilização do aquecimento de células cancerígenas, visando regularidade na atividade antitumoral [111].

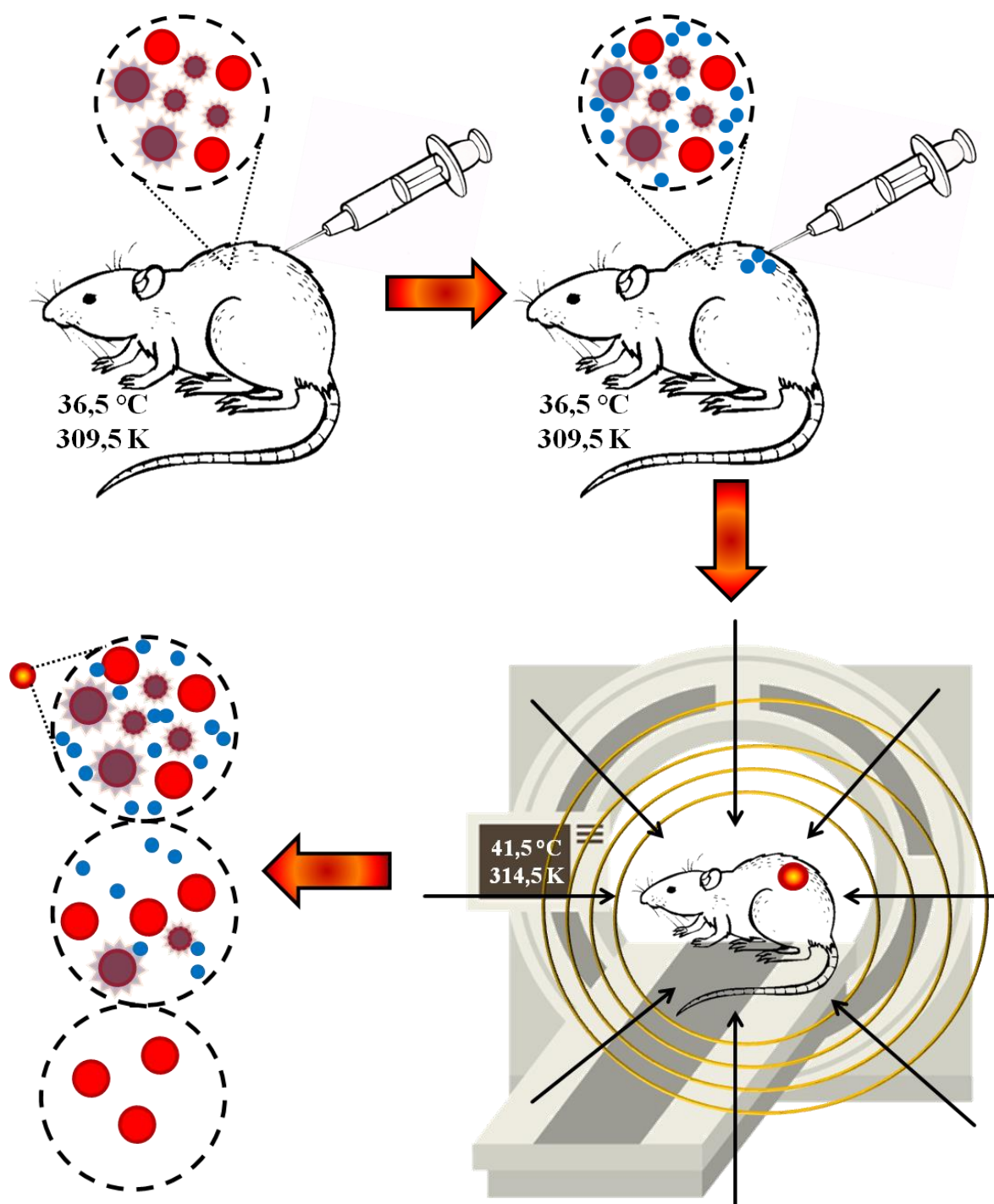


Figura 18 – Esquema representativo da terapia hipertermia a base de materiais metálicos para tratamento do câncer.

3. METODOLOGIA

Nesta seção será apresentada a metodologia empregada para a síntese do cristal ternário de Cobre (II) com 1,10-Fenantrolina e Glicina, bem como será mostrado os equipamentos utilizados para a caracterização do material, juntamente com os parâmetros definidos para cada método de análise. Vale ressaltar que todo o processo de preparo, síntese e caracterização do material foram realizados na Unidade de Preparação e Caracterização de Materiais (UPCM) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) – Campus Imperatriz em parceria com a Universidade Federal do Pará (UFPA) e com o Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF). Os testes biológicos foram realizados em parceria com o curso de Medicina da UFMA – Campus Imperatriz.

3.1 Síntese do Cristal Ternário de Cobre (II) com 1,10-Fenantrolina e Glicina

Para síntese e crescimento do cristal, utilizou-se materiais e equipamentos do Laboratório de Difração de Raios X (LDRX) e o Laboratório de Crescimento de Cristais (LCC) da UPCM.

De início foi utilizado dois compostos de partida para o crescimento do material, 1,10-Fenantrolina e CuCl_2 dihidratado, com pureza de 98% e 99,6% respectivamente, ambos fornecidos pela *Sigma-Aldrich*.

O cristal foi sintetizado pela técnica de evaporação lenta de solvente. Em que foram pesados massa dos dois compostos (1,3 mmol) mencionados anteriormente, em proporções equimolares onde ambos foram homogeneizados em um béquer de 5 mL com solução de 80 % metanol e 20% de água deionizada, em seguida a mistura permaneceu sobre agitação magnética durante 30 minutos.

Após isto, obteve-se um precipitado que foi filtrado e seco em estufa a 40 °C, para completa evaporação dos solventes no material. Posteriormente, foram estimadas massas por razões estequiométricas para o precipitado obtido, a glicina e o bicarbonato de sódio.

Estes materiais foram diluídos em 5 mL de água deionizada em agitação magnética a uma temperatura de 40 °C. Ao final, a solução formada foi colocada em um béquer, vedado com filme plástico com pequenos furos, e este foi mantido na estufa à temperatura constante de 35 °C.

Vale ressaltar que este cristal já foi obtido conforme reportado na literatura, cujo o nome denomina-se *Chloro(glycinato-N,O)(1,10-phenanthroline-N,N')-copper(II) trihydrate*, todavia, neste estudo este material será nomeado de cristal ternário FGCu.

3.2 Caracterizações do Cristal

As caracterizações realizadas para o cristal ternário sintetizado neste estudo, encontram-se esquematizadas na Figura 19, e são detalhadas posteriormente. Vale ressaltar ainda, que no Apêndice B são apresentados fluxogramas explicando o funcionamento das técnicas.

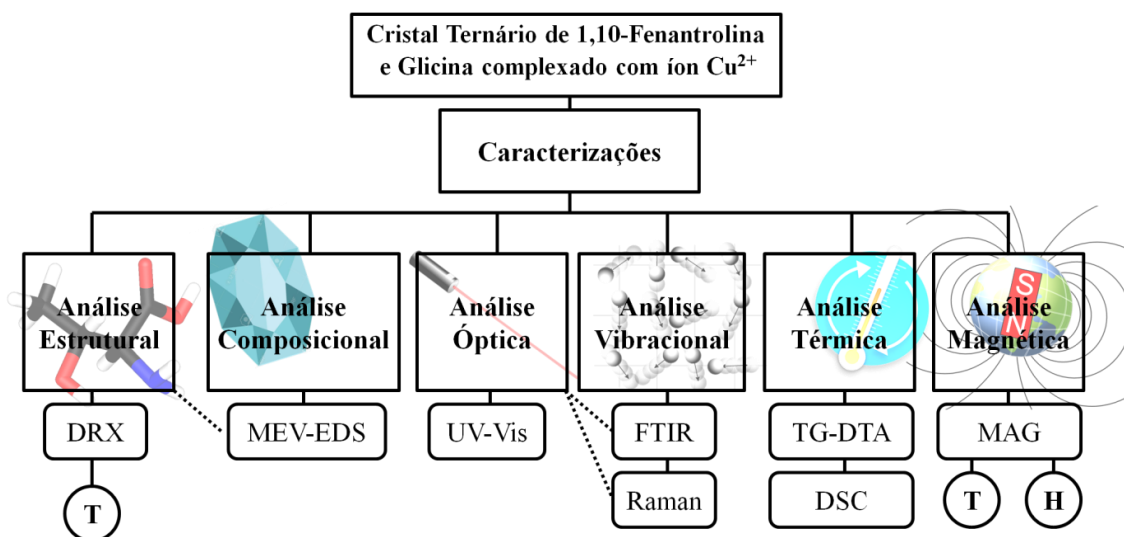


Figura 19 - Fluxograma com as etapas de caracterização do cristal.

*T – Temperatura; *H – Campo magnético DRX – Difração de Raios X; FTIR – Infravermelho por Transformada de Fourier; TG-DTA – Termogravimetria-Análise Térmica Diferencial; DSC – Análise Térmica Diferencial; MEV-EDS – Microscopia Eletrônica de Varredura- Espectroscopia de Raios X por Dispersão de Energia; MAG – Magnetização.

3.2.1 Difração de raios X

Para confirmar a estrutura do cristal ternário de cobre (II) com 1,10-Fenantrolina e Glicina, as amostras foram submetidas à técnica de difração de raios X, onde se pulverizou o cristal em almofariz de ágata com pistilo e colocou-se em um porta-amostra de vidro.

Posteriormente o material foi levado a um Difratorômetro da marca *Rigaku* (Figura 20), modelo *Miniflex II*, em que para os difratogramas obtidos utilizou-se radiação de Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), com tensão de 40 kV e corrente 30 mA. As análises foram feitas em temperatura ambiente (300 K), no intervalo angular (2θ) variando de 5° a 45° , utilizando uma velocidade de passo de 0,02, com tempo de aquisição de 2 s/passo. A medida foi realizada no LDRX da UPCMB.

A partir dos difratogramas obtidos com as medidas pela técnica de Difração de raios X do cristal, empregou-se o método *Rietveld*, (método utilizado na caracterização de materiais cristalinos na forma de pó), onde foi utilizado o *software* GSAS-EXPGUI para realização do refinamento da estrutura cristalina do material [71].



Figura 20 - Difratorômetro marca *Rigaku* modelo *Miniflex II*.

Para o estudo de difração de raios X em função da temperatura utilizou-se um difratômetro da *PANalytical* modelo *Empyrean* (Figura 21), operando com radiação $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), geometria Bragg-Bretano, monocromador de grafite pirolítico, com câmara de temperatura *Anton-Paar* modelo *TTK 450*.

Nesta medida, foi utilizado passo angular de $0,02^\circ$, em intervalo angular de $5-45^\circ$, e tempo de aquisição de 2 s, em uma faixa de temperatura entre 303 e 373 K. A medida foi realizada no LDRX da UPCM.



Figura 21 - Difratorômetro da *PANalytical* modelo *Empyrean*.

3.2.2 Microscopia Eletrônica de Varredura

As micrografias do MEV foram obtidas utilizando um microscópio eletrônico de varredura com emissão de campo térmico da marca JEOL, modelo JSM-7100F (Figura 22), com magnificação de 5000x, operando em aceleração de voltagem de 15 kV com filamento de tungstênio em uma câmara a vácuo. O pó do cristal FGCu foi adicionado em *stubs* de alumínio

e analisado. As análises de EDS foram coletadas por meio de um detector de quantificação elementar pertinente ao MEV. A medida por meio do MEV-EDS foi realizada no CBPF no laboratório de microscopia.



Figura 22 – Microscópio Eletrônico de Varredura da marca JEOL, modelo JSM-7100F.

3.2.3 Análise Óptica

O cristal ternário FGCu foi submetido ao estudo das propriedades ópticas, sendo caracterizado por Espectrofotometria no UV-Vis.

As medidas de absorbância foram realizadas em um espectrofotômetro *UV/VIS/NIR/UV* da marca Thermo Scientific modelo Evolution 220 (Figura 23) no intervalo de comprimento de onda de 500 a 1100 nm, para soluções preparadas em pH aniônico (9,4) e catiônico (4,4), utilizando cubetas de quartzo com intervalo de 10 nm/s. A medida foi realizada no Laboratório de Síntese e Caracterização de Materiais Farmacêuticos (LABFARMA) na UPCM.



Figura 23 - Espectrofotômetro SHIMADZU UV/VIS/NIR/UV-3600.

3.2.4 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Para a determinação e classificação de bandas vibracionais dos grupos funcionais presentes no material em estudo, usando radiação na região do infravermelho foi utilizado um *FTIR Vertex 70v*, da *Bruker* (Figura 24), utilizando três fontes de excitação e detector InGaAs; e DLaTGS, em uma média de 32 varreduras, com resolução espectral de 4 cm^{-1} . A medida foi realizada no Laboratório de Espectroscopia Óptica e Fototérmica II (LEOF II) na UPCM.

Para as análises foi empregada a técnica de pastilhas de KBr, em que preparou-se pastilhas com composição percentual de 99% de KBr e 1% de amostra, na qual foram prensadas com 8 toneladas durante um tempo médio de 30 segundos, cabe ressaltar que para fins comparativos, foram realizadas três análises de FTIR para avaliar o surgimento e o desaparecimento de bandas no cristal ternário FGCu em comparação com os compostos de 1,10-Fenantrolina e Glicina.



Figura 24 - Espectrômetro FTIR marca *Bruker* modelo *Vertex 70V*.

3.2.5 Espectroscopia Raman

Com intuito de verificar possíveis alterações nas propriedades vibracionais do cristal semiorgânico sintetizado foram realizadas medidas *Raman* em um espectrômetro triplo, marca *Jobin-Yvon* modelo *T64000* (Figura 25) com detector CCD resfriado a ar. Utilizando laser de estado sólido, com $\lambda = 514,5\text{ nm}$, potência de 10 mW , resolução espectral de 2 cm^{-1} e com 8 acumulações.

Para as medidas variando-se a temperatura, utilizou-se um forno resistivo acoplado ao espectrofotômetro *Raman* que permitiu o aumento da temperatura de 5 K em 5 K para cada medida, entre 300 e 355 K .



Figura 25 - Espectrômetro Raman marca Jobin-Yvon modelo T64000.

3.2.6 Análises Térmicas

Foi realizado o estudo das propriedades térmicas do cristal ternário FGCu, usando medidas de TG-DTA simultâneos e DSC. As análises de DSC e TG-DTA foram realizadas no Laboratório de Análises Térmicas (LAT) na UPCM. Para realização das medidas de DSC utilizou-se o equipamento DSC-60 da Shimadzu (Figura 26), com aproximadamente 2,0 mg de amostra, em atmosfera de nitrogênio com vazão de 100 mL/min, com uma razão de aquecimento de 10°C/min, utilizando cadinho de alumínio aberto, em uma faixa de temperatura entre 298 a 473 K.



Figura 26 - Analisador térmico (DSC) marca Shimadzu modelo DSC-60.

Na medida de TG-DTA a amostra foi analisada de forma simultânea por meio de um analisador termogravimétrico da Shimadzu modelo DTG-60 (Figura 27) utilizando cadinho de alumínio fechado, numa atmosfera de nitrogênio com fluxo de 100 mL/min, com uma faixa de temperatura de 298 a 1073 K em razão de aquecimento de 10°C/min.



Figura 27 - Analisador térmico (TG/DTA) marca Shimadzu modelo *DTG-60*.

3.2.7 Medidas Magnéticas

As medidas de magnetização em função da temperatura e do campo magnético foram realizadas em um PPMS (*Physical Property Measurement System*) da Quantum Design, modelo DynaCool. A Figura 28 ilustra este equipamento utilizado.



Figura 28 – PPMS DynaCool da Quantum Design.

As medidas de magnetização em função da temperatura foram realizadas entre 2 e 244 K, em campo magnéticos constante de 1 kOe e 10 kOe. Já as medidas da magnetização isoterma em função do campo magnético, foram realizadas na faixa entre -90000 a 9000 kOe, em $T = 5$ K. Estas caracterizações foram realizadas em um cristal com massa de 1,8 mg. As medidas de magnetização foram realizadas no CBPF no laboratório de magnetometria.

3.3 Testes químicos e biológicos

3.3.1 Ensaio de Solubilidade

Para o estudo de solubilidade do cristal FGCu, preparou-se uma solução supersaturada em 100 mL de água deionizada, com pH=7. Esta solução foi colocada em agitação magnética a 360 RPM, a 35 °C durante 240 minutos, no qual foram retiradas alíquotas em intervalos de tempos pré-determinados. O material foi determinado pela absorbância em um comprimento de onda de 606 nm, usando o mesmo espectrômetro UV-Vis descrito na seção 3.2.3. Além disso, preparou-se uma curva analítica padrão baseada na associação entre concentrações conhecidas do cristal FGCu e suas respectivas absorbâncias em 606 nm. A metodologia utilizada foi feita paralelo a métodos já dispostos na farmacopeia britânica [112].

3.3.2 Avaliação da atividade antitumoral, in vitro

Foram plaqueadas $0,6 \times 10^4$ células da linhagem HCT-116, por poço, em placas de 96 poços (5×10^4 células/mL em 200 μ L de meio). Após um período de 24 horas, o cristal FGCu foi adicionado em concentrações de 50 μ M, cada concentração em duplicata e incubada por 72 horas. Depois de 72 horas de incubação, o sobrenadante foi substituído por meio de cultura contendo (3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil brometo de tetrazolina (MTT), (0,5 mg/mL). 3 horas mais tarde, o sobrenadante foi removido, e após a secagem da placa, o precipitado contendo azul de formazam de MTT foi dissolvido em 150 μ L de dimetilsulfóxido (DMSO), e a absorbância foi medida a 570 nm [113].

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Síntese do Cristal FGCu

Para a obtenção do cristal FGCu, foi verificado o pH ideal para a cristalização do complexo por meio da relação da absorbância em função do comprimento de onda, onde pode-se determinar a natureza do ligante e o desdobramento do campo cristalino. A Figura 29 apresenta os espectros para as soluções do composto ternário em pH catiônico (4,4) e aniônico (9,4).

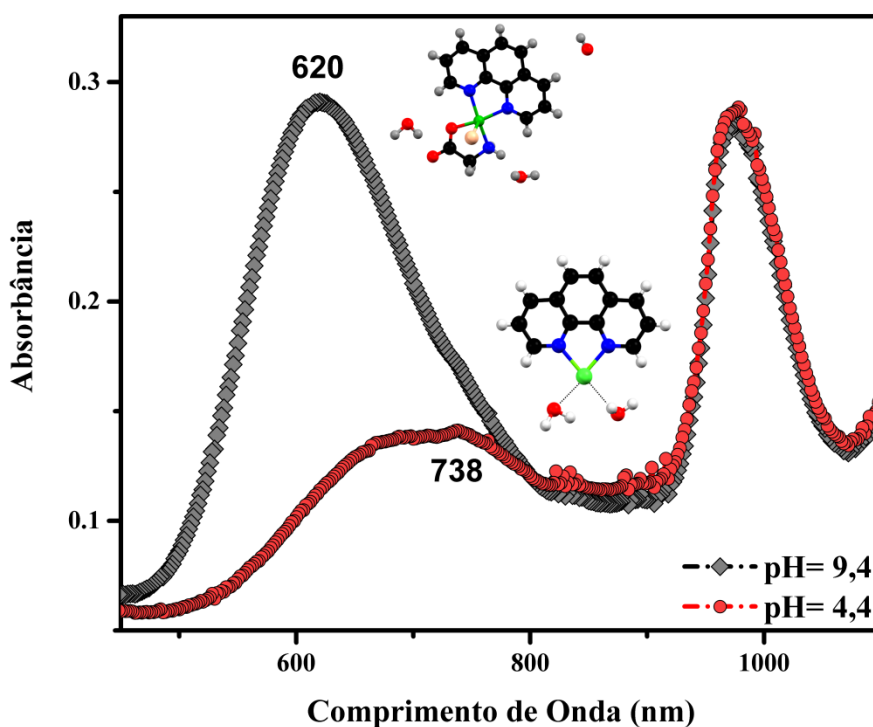


Figura 29 - Espectros de absorção óptica da solução do cristal ternário FGCu em pH aniônico e pH catiônico.

Por meio dos espectros de absorção óptica representados pela Figura 29 e em conformidade com Yodoshi e Colaboradores [12], sugere-se que para a formação do cristal ternário, o pH que apresenta maior possibilidade de cristalização deste composto é o aniônico onde as estruturas moleculares da glicina encontram-se desprotonadas devido a dissociação do hidrogênio no grupo carboxílico, tornando a molécula um ânion. A relação entre a absorbância na luz, o pH e a tendência de formação no composto será exposta nos próximos parágrafos.

É visto também que o íon metálico tem grande influência no pH do complexo, um vez que o cobre é um metal de transição em que pode formar complexos com 3 estados de oxidação diferentes: +1, +2 e +3, todavia os estados mais relevantes para a síntese de sistemas cristalinos

são +1 e +2. O estado de oxidação +1 exibe configuração eletrônica $[\text{Ar}]3d^{10}$, possuindo os orbitais eg e t_{2g} preenchidos, por isto a maioria destes complexos tendem a apresentar comportamento diamagnético. Vale ressaltar ainda a ausência de transições $d-d$, que gera complexos incolores [114].

Para o Cu^{+2} , a configuração $[\text{Ar}]3d^9$ exibe orbitais t_{2g} completos, no entanto os orbitais eg são encontrados semipreenchidos, tal fato explica a coloração e paramagnetismo deste sistema. Neste metal, este é o estado de oxidação mais favorável para a formação de complexos que geralmente exibem distorções, como é o caso do cristal ternário FGCu em estudo, que apresenta uma estrutura de pirâmide quadrática com distorções [112–115].

Para o complexo formado com estrutura pirâmide quadrática, a coloração azul intensa pode ser explicada devido aos ligantes que se coordenam ao metal (1,10-Fenantrolina e Glicina), e a presença de elétrons d nos orbitais do centro metálico [115].

De acordo com Lee [116] e baseado na Figura 29 os espectros eletrônicos, para complexos com metais de transição são exibidos na região do visível e ultravioleta. Este espectro de absorbância informa sobre o desdobramento do campo cristalino (Δ_o), o que confere a coloração deste complexo em função dos ligantes ao metal.

O complexo formado de 1,10-Fenantrolina e Cu^{2+} (solução azul clara) apresenta pH ácido (pH= 4,4), e após a mistura do complexo à solução de NaHCO_3 com a glicina o pH encontra-se no estado aniônico (pH=9,4), ocorrendo também uma alteração na sua cor para azul intenso.

É notável pelo espectro de absorção que quando alcalina a solução favorece a complexação do íon Cu^{2+} com os compostos orgânicos, como pode ser observado na Figura 29, onde o cobre em meio ácido antes era ligado a um ligante de campo fraco (H_2O) e um ligante de campo forte (1,10-Fenantrolina), agora liga-se a dois ligantes de campo forte (NH e 1,10-Fenantrolina) favorecendo a complexação, numa região de comprimento de onda menor.

Um fator que altera a magnitude do Δ_o é a natureza do ligante, tal fato implica também na mudança de cor do complexo. O Cobre coordenado a ligantes de campo fraco absorve em um comprimento maior (736 nm) de onda, por isso é observado uma coloração azul fraca. Diferentemente do que ocorre quando o cobre coordena-se somente com ligantes de campo forte, onde o comprimento de onda absorvido é menor (620 nm), implicando na cor azul intensa [85].

Por meio do espectro de absorção óptica, determinou-se que a melhor região para crescimento do sistema cristalino em questão é a aniônica, em pH= 9,4 para solução aquosa. Uma vez definido o pH ideal, o cristal ternário FGCu foi crescido pela técnica de evaporação

lenta do solvente após um período de 14 dias, apresentando dimensões médias de 1,25 x 2,80 x 2,25 mm³ para os cristais maiores [116-117]. Este composto obteve coloração azul. A Figura 30 mostra uma foto do cristal sintetizado, outras imagens do material podem ser vistas no Apêndice C.

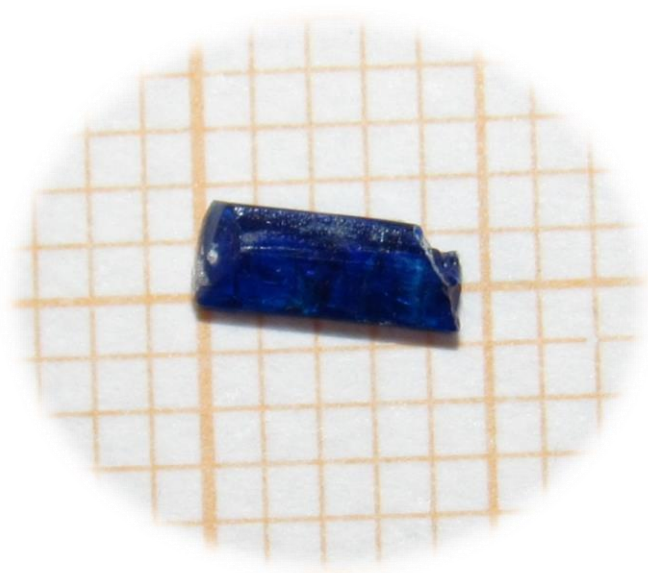


Figura 30 – Cristal ternário FGCu.

A partir da obtenção do cristal foi possível observar a superfície do sólido com resolução tridimensional, bem como verificar a presença de alguns elementos que compõem a amostra utilizando um MEV-EDS. A Figura 31 mostra uma imagem obtida com o MEV referente a microestrutura do cristal FGCu.

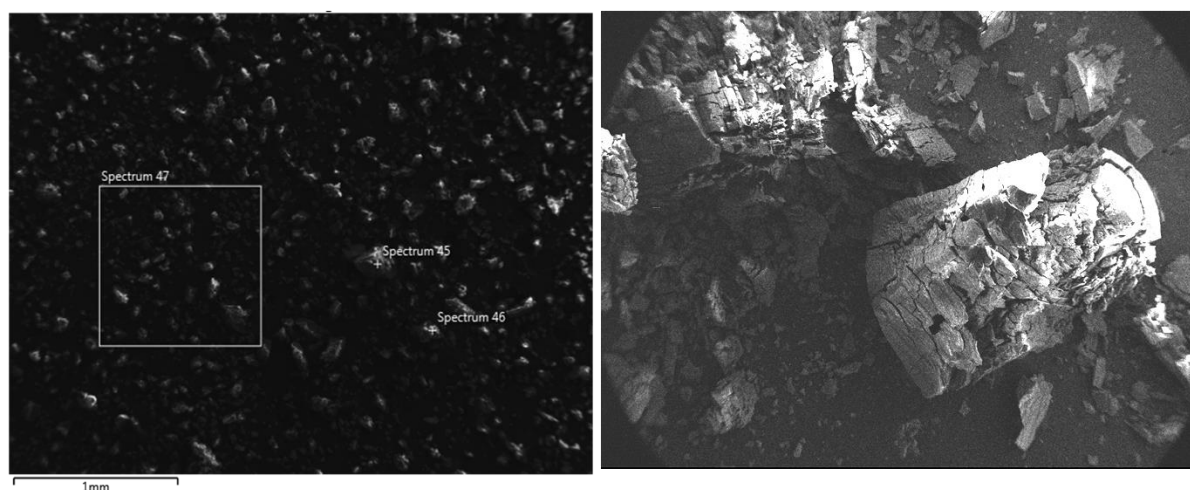


Figura 31 – MEV da amostra do cristal FGCu, com aumento de 5000x.

Por meio da imagem (Figura 31) obtida pelo MEV, para o complexo ternário FGCu, imperfeições podem ser identificadas na superfície do cristal, visto que desvios e presença de

grãos de tamanhos aleatórios são observados na microestrutura cristalina, tal fato caracteriza um defeito no sistema [39; 62]. Em cristais, defeitos na superfície externa do material são classificados como interfaciais, uma vez que os átomos na parte externa não se encontram ligados ao número máximo de vizinhos como nas posições internas, isto requer uma energia maior para o sistema, e para minimizar este efeito os átomos assumem discordâncias na superfície (Figura 31) gerando desvios na parte externa, que são originados durante o processo de cristalização [40].

Além da análise microestrutural obtida por meio do MEV, foi possível averiguar de forma simultânea a composição química do material sólido por meio de EDS acoplado ao microscópio eletrônico. A Figura 32 mostra o espectro de EDS obtido para o cristal analisado na região denominada “Spectrum 47” (identificada na Figura 31) da amostra cristalina.

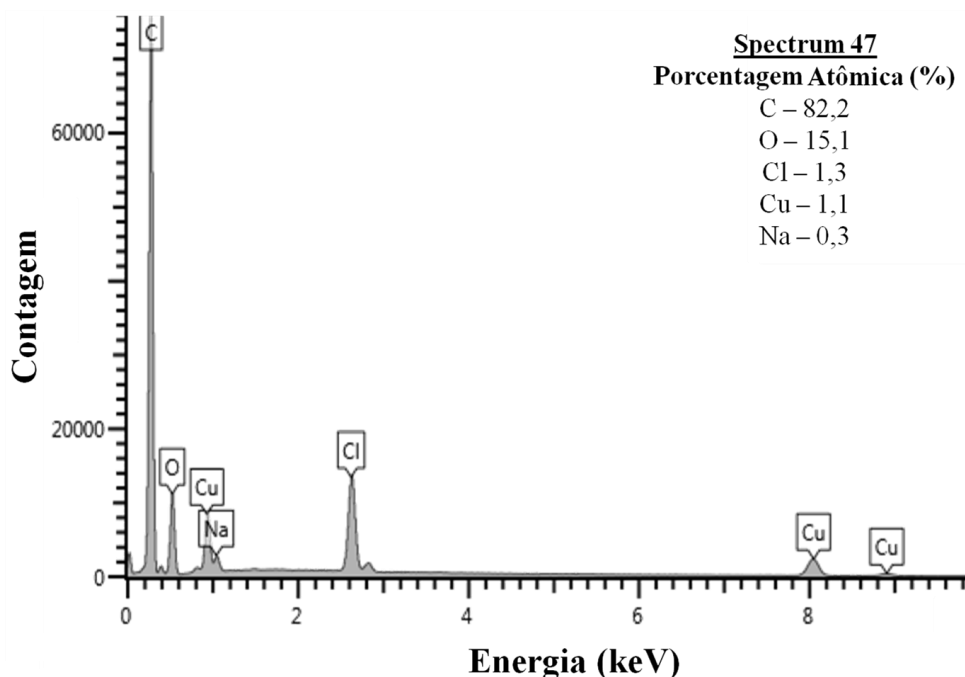


Figura 32 – Espectro de EDS para o cristal ternário FGCu obtido por EDS na região “Spectrum 47” para amostra cristalina.

As análises de EDS na amostra cristalina mostraram que os elementos no sistema cristalino se distribuem de forma irregular, visto que em áreas específicas há o predomínio de certos elementos, bem como a ausência de outros como mostrado na Tabela 3. Outro fator que pode ter contribuído para esta irregularidade é a presença de defeitos cristalinos na superfície do material como mostrado na Figura 31, bem como o erro instrumental pertinente ao EDS.

Na região denominada “Spectrum 47” nota-se uma porcentagem muito alta de carbono (82,2%) que é proveniente dos 14 átomos de C oriundos das moléculas orgânicas que formam

o cristal [20]. A presença da concentração de cobre na amostra cristalina confirma a complexação do metal aos compostos orgânicos. Vale ressaltar ainda que esta concentração varia de acordo com a região analisada. Na área “Spectrum 47” tem-se 1,1% de porcentagem atômica correspondente ao íon Cu^{2+} , outras demais concentrações para este íon podem ser vistas na Tabela 3 e no Apêndice D.

Tabela 3 – Composição elementar em porcentagem atômica para o cristal FGCu em variadas regiões analisadas por EDS.

Porcentagem Atômica (%)					
Spectrum	C	O	Cl	Cu	Na
45	86,2	6,9	4,6	2,3	-
46	88,5	9,4	0,5	1,5	-
47	82,2	15,1	1,3	1,1	0,3

*Os valores apresentados acima estão susceptíveis a erros instrumentais, visto que elementos como C, O e Na são leves e dificultam a quantificação da composição da amostra.

Uma concentração baixa (0,3%) de sódio foi detectada na amostra, tal fato pode ser explicado devido ao pH alcalino que é favorável para a nucleação do sistema cristalino. Concentração de cloro também foi verificada, visto que pelo método de síntese do cristal FGCu, há a presença do átomo de Cl ligado de forma iônica com o cátion Cu^{2+} , sendo este elemento parte do sistema cristalino [12; 61].

Baseado no formato e na sua morfologia, o cristal ternário de cobre II cristaliza na forma de bastões com suas extremidades no formato de cunhas, possuindo como base um retângulo com distorções. A Figura 33 mostra que o monocristal crescido dispõe possivelmente de dezoito planos morfológicos predominantes, são eles (-1-11), (-1-10), (0-11), (0-1-1), (1-10), (1,-1,-1), (-101), (101), (002), (00-2), (-10-1), (10-1), (-111), (-110), (011), (01-1), (110) e (11-1), que são crescidos de forma sistemática podendo favorecer planos específicos durante a formação dos primeiros núcleos até o desenvolvimento completo do cristal [41].

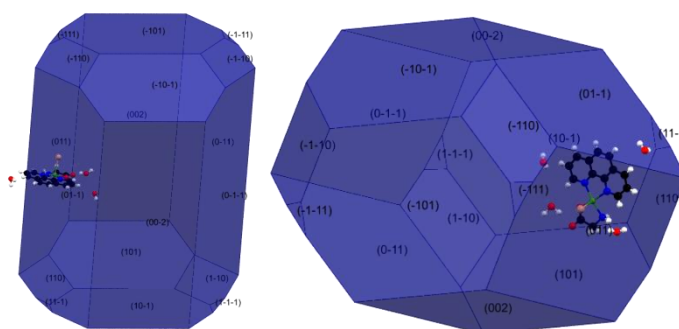


Figura 33– Morfologia para o cristal ternário FGCu.

* Dados extraídos do cristal teórico FGCu obtidos pelos *softwares* ConQuest1.19 e Mercury 3.9.

4.2 Difração de Raios X e Refinamento pelo Método Rietveld

A estrutura do cristal foi caracterizada por meio de medidas de difração de raios X, e os dados obtidos foram refinados pelo método de Rietveld conforme mostrado na Figura 34, onde se comparou o difratograma experimental (pontos), com o teórico (linha vermelha) obtido a partir de dados cristalográficos reportados na literatura. É verificado que a diferença entre ambos os difratogramas é pequena como pode ser vista pela curva $I_{\text{Exp}} - I_{\text{Calc}}$.

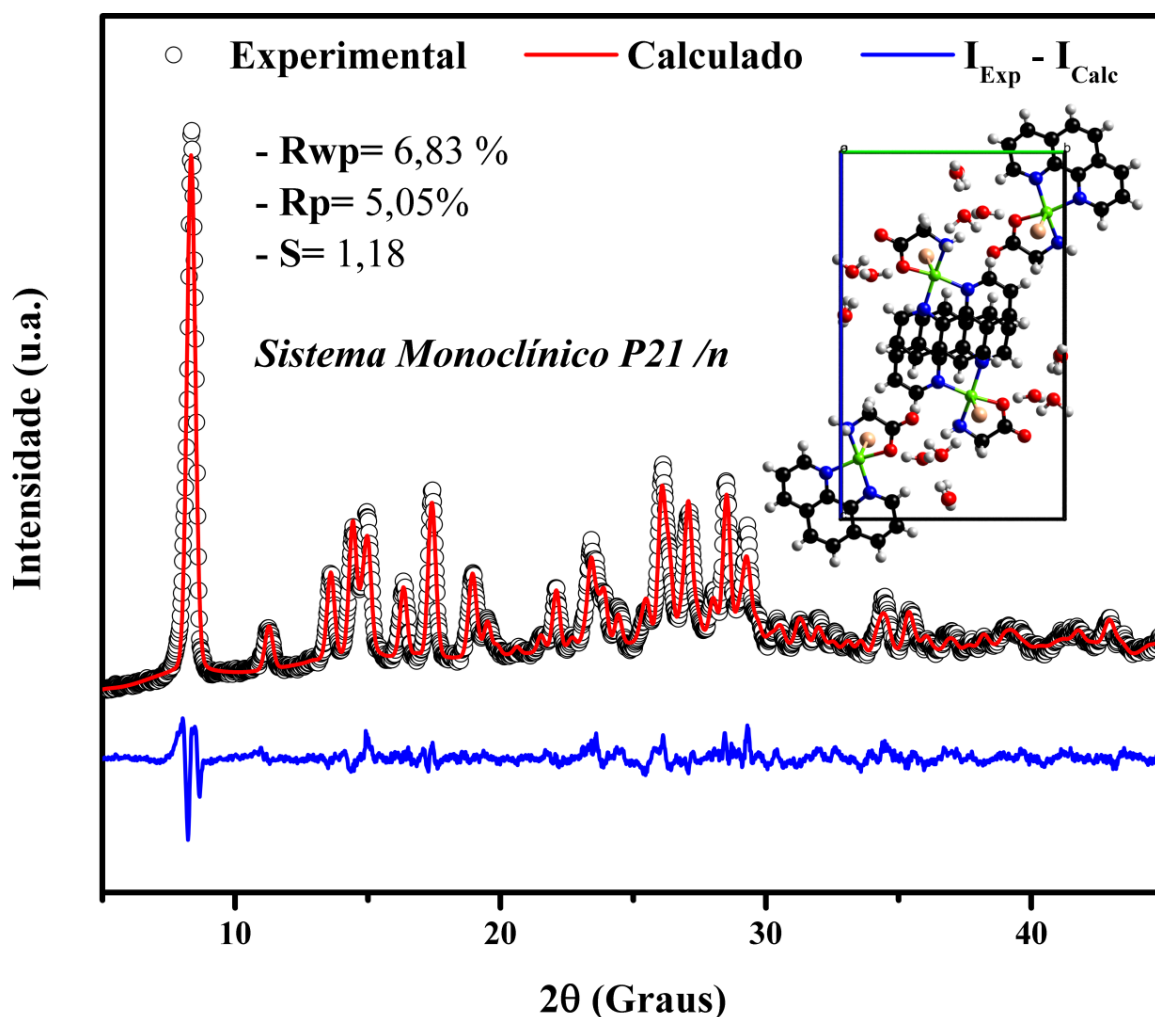


Figura 34 - Difratograma de raios X refinado pelo método de Rietveld para o cristal FGCu.

Com base no difratograma refinado pelo método Rietveld, pode-se afirmar que em temperatura ambiente (298 K) a amostra cristalizou em um sistema monoclinico com grupo espacial P21/n contendo quatro moléculas por célula unitária ($Z=4$), com os seguintes parâmetros de rede: $a= 7,041 (7) \text{ \AA}$, $b= 12,246 (1) \text{ \AA}$ e $c= 20,194 (2) \text{ \AA}$, e ângulo $\beta= 94,869 (1)^\circ$. Estes dados possuem similaridade com os obtidos por Yodoshi; Odoko e Okabe, 2007 [12].

Os dados de confiabilidade do refinamento são de $R_{wp}= 6,83\%$, $R_p= 5,05\%$ e $S= 1,18$. Estes demonstram a concordância entre as intensidades observadas no material de estudo com o de referência, bem como boa qualidade no refinamento de dados.

Conforme os valores do refinamento nota-se que estes estão em concordância com os padrões exigidos, cuja a diferença percentual é inferior a 1%, a Tabela 4 mostra uma comparação dos dados do refinamento Rietveld com os dados dispostos na literatura.

Tabela 4– Dados cristalográficos para o cristal FGCu.

Dados Cristalográficos	Valores da Literatura [20]	Valores desse Estudo
Sistema Cristalino	Monoclínico ($\alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$)	Monoclínico ($\alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$)
Grupo Espacial	P21/n	P21/n
Parâmetros de Rede	$a= 7,065 (2) \text{ \AA}$ $b= 12,272 (3) \text{ \AA}$ $c= 20,242 (5) \text{ \AA}$	$a= 7,041 (7) \text{ \AA}$ $b= 12,246 (1) \text{ \AA}$ $c= 20,194 (2) \text{ \AA}$
Ângulo	$\beta= 94,88 (1)^\circ$	$\beta= 94,869 (1)^\circ$
Volume	$1748,654 (6) \text{ \AA}^3$	$1735,105 \text{ \AA}^3$
Número de átomos por célula unitária	$Z=4$	$Z=4$
Cor	Azul	Azul

A partir dos dados refinados pelo método de Rietveld verificou-se a estrutura da célula unitária para o cristal FGCu na fase monoclínica por meio do eixo a como mostrado na Figura 35. A célula unitária é formada por quatro átomos de cobre, quatro átomos de cloro, quatro moléculas de 1,10-Fenantrolina, quatro moléculas de glicina e doze moléculas de água que se repetem por toda a estrutura cristalina formando ligações de hidrogênio entre as moléculas do cristal.

No plano basal o íon Cu^{2+} é pentacordenado, com geometria do tipo pirâmide quadrada distorcida, esta distorção ocorre devido ao impedimento esférico que surge quando o aminoácido se liga ao metal de transição já complexado com a molécula de 1,10-Fenantrolina [20].

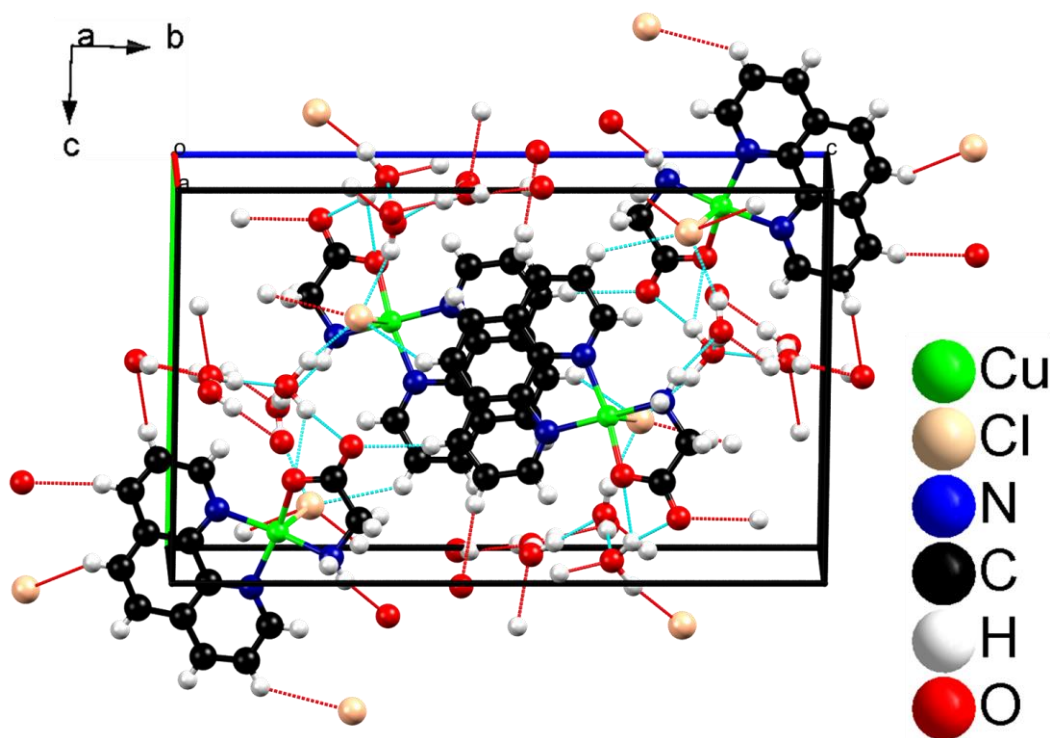


Figura 35 – Célula unitária do cristal de Cobre (II) com 1,10-Fenantrolina e glicina.

Com base na célula unitária nota-se que o íon metálico Cu^{2+} está ligado a dois átomos de nitrogênio (N_1 ; N_2) provenientes da molécula de 1,10-Fenantrolina, e a um átomo de nitrogênio (N_3) e um átomo de oxigênio (O_1) oriundos da glicina. Estes se encontram dispostos no plano equatorial para a estrutura. Na posição axial tem-se ainda um átomo de cloro (Cl_1).

O ambiente de coordenação em torno do íon Cu^{2+} sofre uma distorção parcial em direção ao átomo de Cl, por sua vez os ligantes bidentados de 1,10-Fenantrolina na célula unitária encontram-se dispostos no mesmo plano geométrico, conferindo uma coplanaridade quase perfeita à molécula. Outro fator a ser ressaltado são as interações intermoleculares que ocorrem por meio de ligações π - π entre os anéis da 1,10-Fenantrolina que são empilhadas juntamente com as ligações Cu—Cl, orientadas para cima e para baixo de forma alternada.

4.3 Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier

Com o intuito de identificar e comparar a presença de grupos funcionais no composto sintetizado foi realizado uma análise de FTIR. Os espectros de FTIR com as principais bandas do cristal FGCu, encontram-se apresentados na Figura 36. Para uma melhor atribuição e concordância das bandas, foi feita uma análise comparativa com os espectros dos compostos de partida: Glicina e 1,10-Fenantrolina.

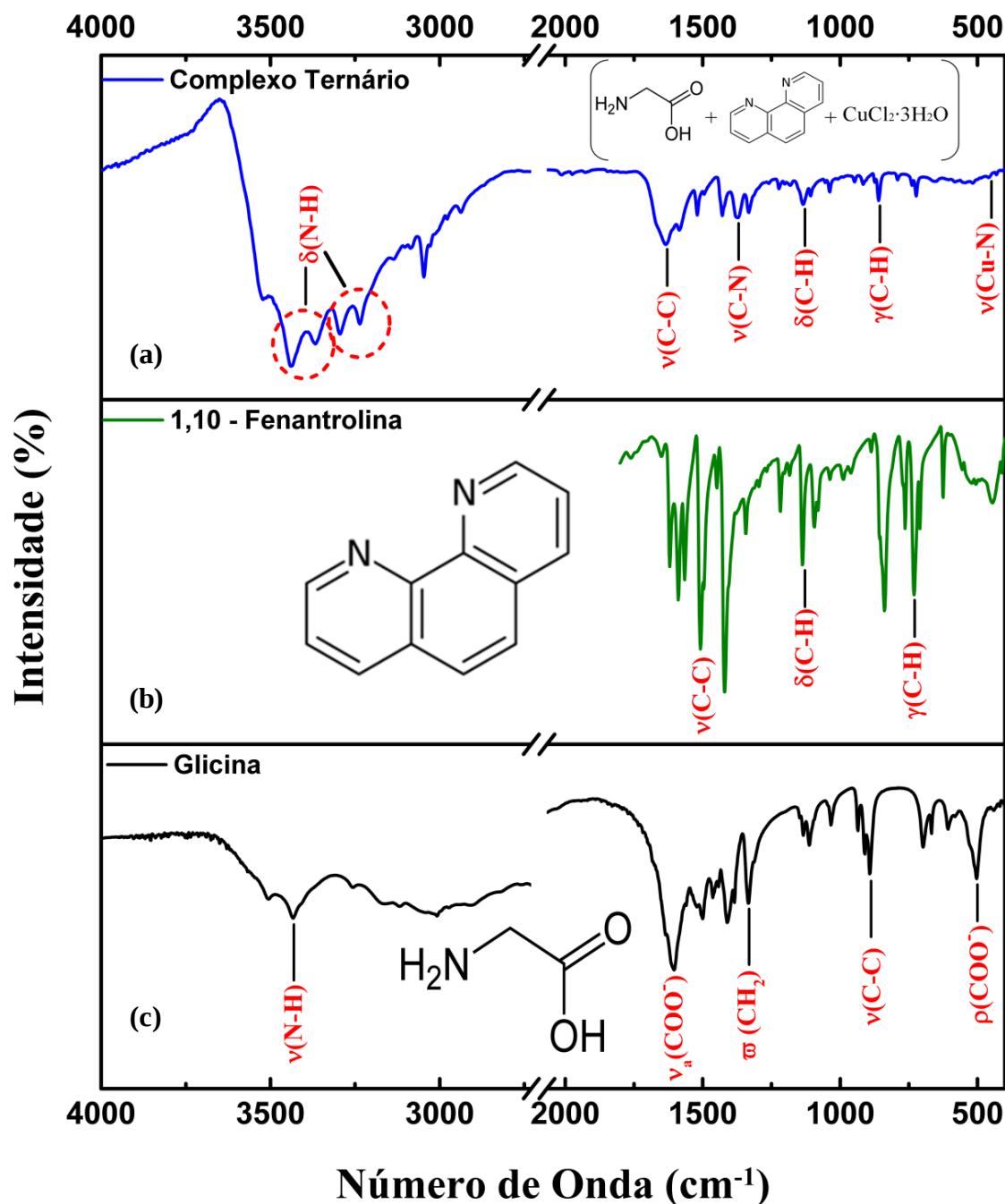


Figura 36 - Espectros de FTIR das amostras: (a) complexo ternário de Cobre (II) com 1,10-Fenantrolina e Glicina; (b) 1,10-Fenantrolina pura e (c) Glicina Pura.

Em complexos metálicos, o surgimento de bandas com fraca vibração em baixos números de onda ocorre devido à presença de íons metálicos interagindo com ligantes. Tal fato pode ser verificado em torno do número de onda 432 cm^{-1} , referente ao íon Cu^{2+} ligado ao nitrogênio proveniente da molécula de 1,10-Fenantrolina (A banda que representa esta vibração pode ser vista com maior detalhe no Apêndice E). Análogo a isto, Campos-Vallete *et al.*, cita que a região entre 150 a 450 cm^{-1} , refere-se a existência de vibrações de baixa intensidade envolvendo metais de transição [121].

Os estudos de FTIR reportados na literatura mostram que a 1,10-Fenantrolina exibe seus modos ativos compreendidos no intervalo de 600 a 1800 cm^{-1} , como apresentado na Tabela 5. Para os números de onda: 601 cm^{-1} , 710 cm^{-1} , 730 cm^{-1} , e 856 cm^{-1} que são característicos do modo *scissoring* referentes à vibração CH, $\gamma(\text{C-H})$ da molécula 1,10-Fenantrolina, estes quando interagem com íons metálicos sofrem um deslocamento para maiores números de onda, o mesmo ocorre para estiramentos pertencentes à ligação C-N, $\nu(\text{C-N})$ [122].

A mudança de grupos para maiores números de onda em complexos metálicos pode ser explicada por meio do encurtamento das ligações, o que confere maior grau de covalência para interação entre o metal e os ligantes, promovendo com isto, deslocamentos para frequências com maiores números de onda, já que a frequência de vibração entre os átomos aumenta [88].

As vibrações correspondentes às deformações angulares no plano encontradas em 1134 cm^{-1} , 1182 cm^{-1} e 1203 cm^{-1} para o complexo ternário referente à ligação C-H, $\delta(\text{C-H})$, são provenientes da molécula de 1,10-Fenantrolina. Essa classificação foi relatada por Schilt e Taylor [120], no qual foram estudados variados complexos metálicos com fenantrolina e os mesmos modos foram observados.

Os modos vibracionais para o complexo ternário localizados em 1429 cm^{-1} , 1519 cm^{-1} e 1585 cm^{-1} dizem respeito ao estiramento C-C, $\nu(\text{C-C})$ oriundo da 1,10-Fenantrolina. Já o estiramento assimétrico em 1608 cm^{-1} , caracteriza um modo para o CO_2 , $\nu_{\text{A}}(\text{COO}^-)$, resultante da molécula de Glicina. Esta mesma vibração neste número de onda foi observada por Undabeytia, Morillo e Maqueda em um estudo vibracional sobre complexos de cobre [123].

As bandas apresentadas em torno dos números de onda: 3236 cm^{-1} , 3294 cm^{-1} e 3367 cm^{-1} são referentes ao estiramento N-H, $\nu(\text{N-H})$ do grupo amina proveniente do aminoácido. Diante disso, e em conformidade com Marković Judaš e Sabolović, após a coordenação da glicina ao íon Cu^{2+} , são observadas vibrações $\nu(\text{N-H})$ por volta de 3000 a 3500 cm^{-1} , referentes ao grupo amina na sua forma desprotonada, que contribui para uma maior estabilização da molécula ao complexo [124].

Para o espectro de FTIR do cristal FGCu na faixa entre 3500 a 3700 cm^{-1} , modos vibracionais referente as moléculas de água são ativos nesta região, no entanto, a elevada absorção desta molécula no infravermelho causa uma sobreposição de bandas levando ao não aparecimento de algumas vibrações [133]. Por isto, faz-se necessário a utilização de outras técnicas espectroscópicas vibracionais como o Raman, a fim de complementar determinados modos que podem não ser observados nesta técnica, mas que podem ser observados em outra.

Tabela 5 - Atribuição das bandas de absorção no FTIR para a amostra do cristal ternário FGCu, comparado com os dados reportados na literatura para 1,10-Fenantrolina e Glicina.

DADOS								
Complexo Ternário			Glicina			1,10-Fenantrolina		
Nº de onda (cm ⁻¹)	Atribuição	Ref.	Nº de onda (cm ⁻¹)	Atribuição	Ref.	Nº de onda (cm ⁻¹)	Atribuição	Ref.
432	$\nu(\text{Cu-N})^*$	[122-124]	502	$\rho(\text{COO}^-)$	[127]	601	$\gamma(\text{C-H})$	[128]
607	$\gamma(\text{C-H})^*$	[128]	582	$\omega(\text{COO}^-)$	[127]	710	$\gamma(\text{C-H})$	[128]
723	$\gamma(\text{C-H})^*$	[126; 127]	667	$\delta(\text{COO}^-)$	[127]	730	$\gamma(\text{C-H})$	[122]
738	$\gamma(\text{C-H})^*$	[122]	892	$\nu(\text{C-C})$	[126; 127]	839	$\gamma(\text{C-H})$	[122]
790	$\rho(\text{C-H})^*$	[121]	910	$\rho(\text{CH}_2)$	[127]	848	$\delta(\text{C-H})$	[121]
860	$\gamma(\text{C-H})^*$	[122]	1033	$\omega(\text{CH}_2)$	[127]	856	$\gamma(\text{C-H})$	[128]
1134	$\delta(\text{C-H})^*$	[122]	1112	$\rho(\text{NH}_3^+)$	[127]	1037	$\delta(\text{C-H})$	[128]
1182	$\delta(\text{C-H})^*$	[122]	1334	$\omega(\text{CH}_2)$	[127]	1136	$\delta(\text{C-H})$	[122]
1203	$\delta(\text{C-H})^*$	[122]	1384	$\nu_s(\text{COO}^-)$	[130]	1184	$\delta(\text{C-H})$	[122]
1222	$\nu(\text{C-N})^*$	[125]	1411	$\delta(\text{CH}_2)$	[127]	1203	$\delta(\text{C-H})$	[122]
1332	$\nu(\text{C-N})^*$	[125]	1444	$\delta(\text{CH}_2)$	[127]	1217	$\nu(\text{C-N})$	[125]
1371	$\nu(\text{C-N})^*$	[125]	1502	$\delta_s(\text{NH}_3)$	[127]	1294	$\nu(\text{C-N})$	[125]
1429	$\nu(\text{C-C})^*$	[121]	1604	$\nu_A(\text{COO}^-)$	[130]	1342	$\nu(\text{C-N})$	[125]
1519	$\nu(\text{C-C})^*$	[125]	1625	$\delta_A(\text{NH}_3)$	[127]	1419	$\nu(\text{C-C})$	[121]
1585	$\nu(\text{C-C})^*$	[121]	1720	$\nu(\text{C=O})$	[130]	1508	$\nu(\text{C-C})$	[121]
1608	$\nu_A(\text{COO}^-)^*$	[123]	1742	$\nu(\text{C=O})$	[130]	1566	$\nu(\text{C=C})$	[131]
1635	$\nu(\text{C-C})^*$	[121]	1940-2026	$\nu(\text{OH}\cdots\text{O})$	[132]	1589	$\nu(\text{C=C})$	[131]
3010	$\nu(\text{CH}_2)^*$	[132]	2819	$\nu(\text{N-H})$	[132]			
3236	$\nu(\text{N-H})^*$	[133]	2910	$\nu(\text{N-H})$	[132]			
3294	$\nu(\text{N-H})^*$	[133]	3008	$\nu(\text{CH}_2)$	[132]			
3367	$\nu(\text{N-H})^*$	[82]	3116	$\nu(\text{N-H})$	[130]			
3438	$\nu(\text{N-H})^*$	[82]	3432	$\nu(\text{N-H})$	[130]			
3500-3700	$\nu(\text{OH}\cdots\text{O})$	[133]	3509	$\nu(\text{N-H})$	[130]			

Notação para os modos: ν – Estiramento/*stretching*; δ – deformação angular (*bending*) no plano; γ – Tesoura (*scissoring*); ρ – Balanço (*rocking*); ω – Torção (*twisting*); (*) Tentativa de designação de bandas.

4.4 Espectroscopia Raman em Temperatura Ambiente

Os experimentos de Espectroscopia Raman para o cristal FGCu foram realizados no intervalo de três regiões, são elas: 30 a 700 cm^{-1} , 700 a 1700 cm^{-1} e 2700 a 3600 cm^{-1} , com a finalidade de elucidar todas as possíveis bandas, visto que para este sistema cristalino não se tem nenhuma caracterização vibracional reportada na literatura até o momento. Como já citado, uma complementação dos resultados de FTIR.

Nesta seção, apresenta-se a atribuição aos modos vibracionais do complexo ternário a temperatura ambiente. A análise dos dados foi realizada por meio de comparações com conteúdos dispostos na literatura referentes aos materiais precursores e semelhantes. Os espectros de Raman são exibidos a seguir por regiões.

4.4.1 Região de 30 a 700 cm^{-1}

A Figura 37 mostra o espectro Raman para o cristal FGCu no intervalo espectral de 30 a 700 cm^{-1} . Usualmente para a cristalografia de moléculas contendo aminoácidos se observa no intervalo espectral de baixos números de onda os modos externos/modos de rede. Isto ocorre devido às bandas que estão localizadas nesta faixa serem associadas aos modos vibracionais de toda a rede cristalina, por isto, a observação desta região é fundamental para a formação de novos materiais, bem como a identificação de possíveis transições de fase estruturais, quando submetidos à variação de temperatura ou pressão [134].

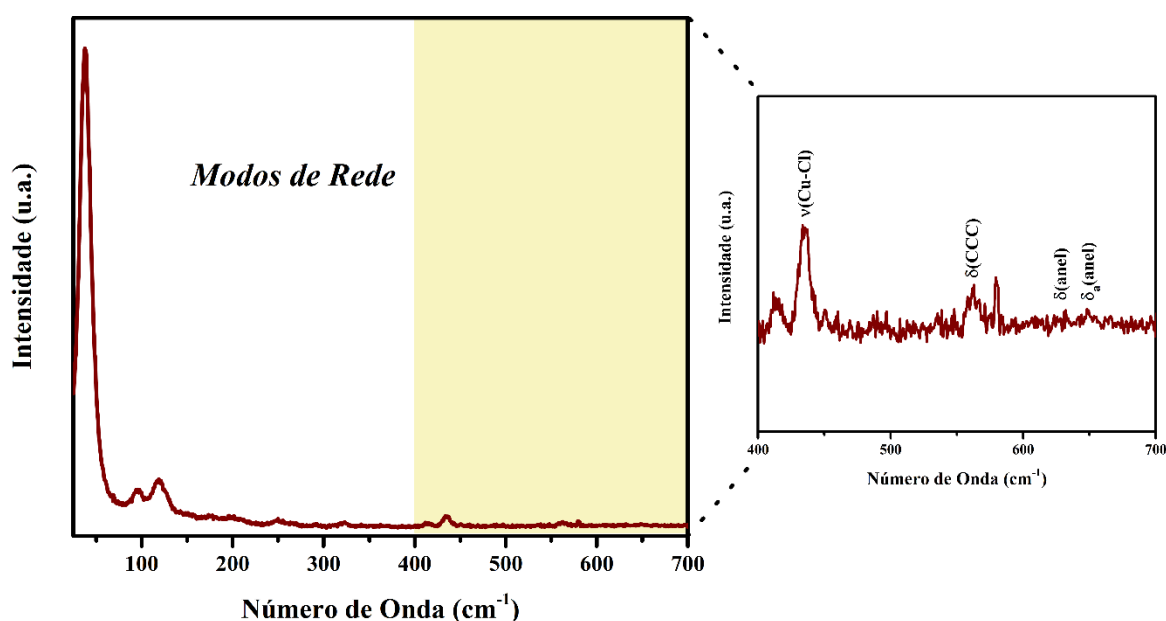


Figura 37 – Espectro Raman para o cristal ternário FGCu a temperatura ambiente na região espectral de 30 a 700 cm^{-1} .

Para o cristal FGCu, todas as bandas presentes na região inferior a 435 cm^{-1} , foram apontadas como modos externos da rede cristalina, todavia a banda posicionada no número de onda 435 cm^{-1} faz referência à presença do íon metálico no sistema [119; 120].

Em conformidade com Sócrates, 2004, a região onde aparece vibrações referentes aos modos de estiramento para o íon metálico Cu^{2+} pode variar entre 290 a 550 cm^{-1} . Sáez e colaboradores corroboram com esta ideia apontando no número de onda 310 cm^{-1} o estiramento para a ligação Cu-Cl, $\nu(\text{Cu-Cl})$ [88, 134].

A vibração associada à banda com número de onda 563 cm^{-1} é atribuída a uma deformação angular (*bending*) no plano para a ligação C-C-C, $\delta(\text{CCC})$, assim como reportado por Datta *et al.*, em um estudo realizado com complexos de CoCl_2 , onde foi apontado o número de onda 574 cm^{-1} para esta deformação [135].

As bandas de baixa intensidade localizadas em 605 cm^{-1} e 648 cm^{-1} , fazem alusão aos modos de deformação angular no plano para os anéis da molécula de 1,10-Fenantrolina, sendo a primeira banda simétrica e a posterior assimétrica, o mesmo comportamento foi averiguado por Datta *et al.*, e Kumar *et al.*, em que ambos fizeram estudos vibracionais em complexos metálicos contendo ligantes orgânicos cíclicos e planares [135; 136].

A Tabela 6 apresenta todos os modos vibracionais determinados na primeira região (30 a 700 cm^{-1}), com as respectivas atribuições e associações destes baseado em dados encontrados na literatura.

4.4.2 Região de 700 a 1700 cm^{-1}

A Figura 38 mostra o espectro Raman para o complexo FGCu no intervalo espectral de 700 a 1700 cm^{-1} .

Para a espectroscopia Raman a faixa espectral que compreende este intervalo de 700 a 1700 cm^{-1} é denominada de “*fingerprint*” ou “impressão digital”, região que compreende a maioria das bandas referentes aos modos ativos no Raman, sendo estas bastante utilizadas para identificar e determinar de forma específica um material [139].

Para os modos vibracionais localizados na região *fingerprint* espera-se com maior frequência a presença das bandas com vibrações pertencentes às deformações do CH , CH_2 e CH_3 que são ubíquos em moléculas orgânicas, como é o caso da 1,10-fenantrolina e glicina [139].

As bandas apresentadas nos números de onda: 740 cm^{-1} , 950 cm^{-1} e 983 cm^{-1} , caracterizam vibrações referentes aos modos de torção (*twisting*) para a ligação C-H, $\omega(\text{CH})$,

provenientes do aminoácido e da molécula de 1,10-Fenantrolina (Tabela 6). Diferentemente do que ocorre nas bandas centralizadas em 1190 cm^{-1} e 1315 cm^{-1} , que estão relacionadas a um *bending* no plano para o C-H, $\delta(\text{CH})$. Este modo vibracional também foi observado por Tamer em complexos de cobre (II) com picolinato e 1,10-Fenantrolina [140].

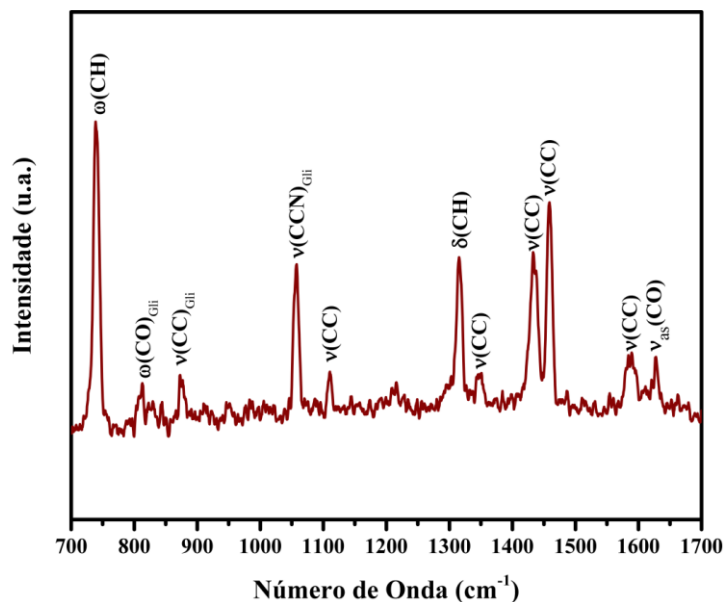


Figura 38 - Espectro Raman para o cristal ternário FGCu a temperatura ambiente na região espectral de 700 a 1700 cm^{-1} .

Para o ligante glicina, as vibrações nos números de onda: 875 cm^{-1} , 911 cm^{-1} e 1057 cm^{-1} , são associadas ao estiramento C-C, $\nu(\text{CC})_{\text{Gly}}$, modo *rocking* do CH_2 , $\rho(\text{CH}_2)_{\text{Gly}}$ e estiramento C-C-N, $\nu(\text{CCN})_{\text{Gly}}$. Alguns desses modos quando comparados com os valores reportados na literatura sofrem um deslocamento para números de onda maiores, tal fato ocorre devido à complexação do íon metálico com a molécula orgânica que induz este efeito [141].

Os modos vibracionais característicos da molécula de 1,10-Fenantrolina são localizados na região que compreende o intervalo entre 1100 e 1500 cm^{-1} , pertencentes ao estiramento C-C, $\nu(\text{CC})$, assim como apresentado por Sócrates, 2004 [88]. Outros demais modos para esta faixa espectral (700 a 1700 cm^{-1}) encontram-se identificados e atribuídos na Tabela 6.

4.4.3 Região de 2700 a 3600 cm^{-1}

A Figura 39 mostra o espectro Raman para o complexo FGCu no intervalo espectral de 2700 a 3600 cm^{-1} . Nesta faixa espectral, somente quatro modos vibracionais são ativos.

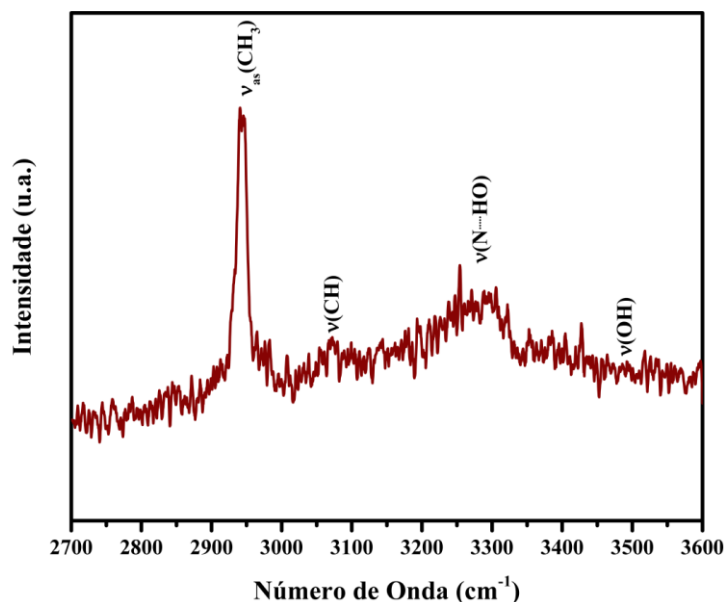


Figura 39 - Espectro Raman para o cristal FGCu a temperatura ambiente na região espectral de 2700 a 3600 cm^{-1} .

A banda de alta intensidade observada no número de onda 2943 cm^{-1} pertence a um estiramento assimétrico para o CH_3 , $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$. Esta determinação possui total semelhança com o estudo realizado por Ramesh Kumar e Gokul Raj em um monocristal de L-Treonina para geração de segundo harmônico, onde a vibração assimétrica para o CH_3 foi localizada em 2944 cm^{-1} [142].

O modo vibracional de baixa intensidade na região de 3085 cm^{-1} caracteriza um estiramento para a ligação C-H, $\nu(\text{CH})$. Esta mesma vibração foi apontada em um estudo com complexos de cobre (II) ligados a moléculas orgânicas no número de onda 3082 cm^{-1} por Herlinger [126].

Os dois últimos modos vibracionais para o espectro Raman do cristal FGCu, são associados às interações intermoleculares que ocorrem entre as moléculas de água e o complexo metálico por meio de ligações de hidrogênio [143]. Assim como nas demais regiões, a posição das bandas, bem como a atribuição destas, encontram-se registradas na Tabela 6.

Tabela 6 – Modos Raman para o cristal ternário de Cobre (II) com Glicina e 1,10-Fenantrolina.

	Número de Onda (cm^{-1})		Atribuições	Referências
	Experimental	Literatura		
Primeira Região	38			
	95			
	119			

(20 a 700 cm ⁻¹)	183	x<435	Modos de Rede	[60; 88]
	201			
	249			
	294			
	320			
	435	290 310	$\nu(\text{Cu-Cl})^*$	[88; 134]
	563	574	$\delta(\text{CCC})^*$	[137]
	605	607	$\delta(\text{anel})^*$	
	648	627	$\delta_{\text{as}}(\text{anel})^*$	[138]
Segunda Região (700 a 1700 cm ⁻¹)	740	763	$\omega(\text{CH})^*$	[88]
	816	822	$\omega(\text{CO})_{\text{Gli}}^*$	[137]
	875	878	$\nu(\text{CC})_{\text{Gli}}^*$	[141]
	911	918	$\rho(\text{CH}_2)_{\text{Gli}}^*$	[141]
	950	953	$\omega(\text{CH})^*$	[137]
	983	990	$\omega(\text{CH})^*$	[88]
	1010	1016	$\delta(\text{anel})^*$	[137]
	1057	1037	$\nu(\text{CCN})_{\text{Gli}}^*$	[141]
	1110	1100-1500	$\nu(\text{CC})^*$	[88]
	1144	1144	$\omega(\text{CH}_2)^*$	[144]
	1190	1190	$\delta(\text{CH})^*$	[138]
	1315	1314	$\delta(\text{CH})^*$	
	1348	1343	$\nu(\text{CC})^*$	[140]
	1378	1100-1500	$\nu(\text{CC})^*$	[88]
	1433	1100-1500	$\nu(\text{CC})^*$	
	1458	1100-1500	$\nu(\text{CC})^*$	
	1588	1596	$\nu(\text{CC})^*$	[140]
	1627	1630	$\nu_{\text{as}}(\text{CO})^*$	[145]
	1662	1589	$\nu(\text{NH})^*$	
Terceira Região	2943	2944	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$	[142]
	3085	3081 3082	$\nu(\text{CH})^*$	[60; 82]
	3272	3207	$\nu(\text{N}\cdots\text{HO})$	[146]

(2700 a 3600 cm ⁻¹)	3488	3408	v(OH)*	[143]
------------------------------------	------	------	--------	-------

Notação para os modos: ν – Estiramento/*stretching*; δ – deformação angular (*bending*) no plano; γ – Tesoura (*scissoring*); ρ – Balanço (*rocking*); ω – Torção (*twisting*); (*) Tentativa de designação de bandas; as – Assimétrico; Gli – Glicina; x - número.

Vale ressaltar que algumas regiões não foram mensuradas no espalhamento Raman para o cristal FGCu, devido não apresentar vibrações para quaisquer grupos, exibindo somente ruídos no espectro.

4.5 Análises Térmicas (TG-DTA e DSC)

A amostra do cristal ternário FGCu foi submetida ao estudo das propriedades térmicas, sendo caracterizada por TG-DTA simultâneos (298 a 1073 K), e DSC (298 a 473 K), conforme mostra a Figura 40 e a Figura 41, respectivamente. A análise térmica diferencial e a decomposição do material foram divididas em três regiões na Figura 40 para melhor compreensão e discussão dos dados. Para esta análise utilizou-se 3,958 mg do monocristal sob a forma de pó.

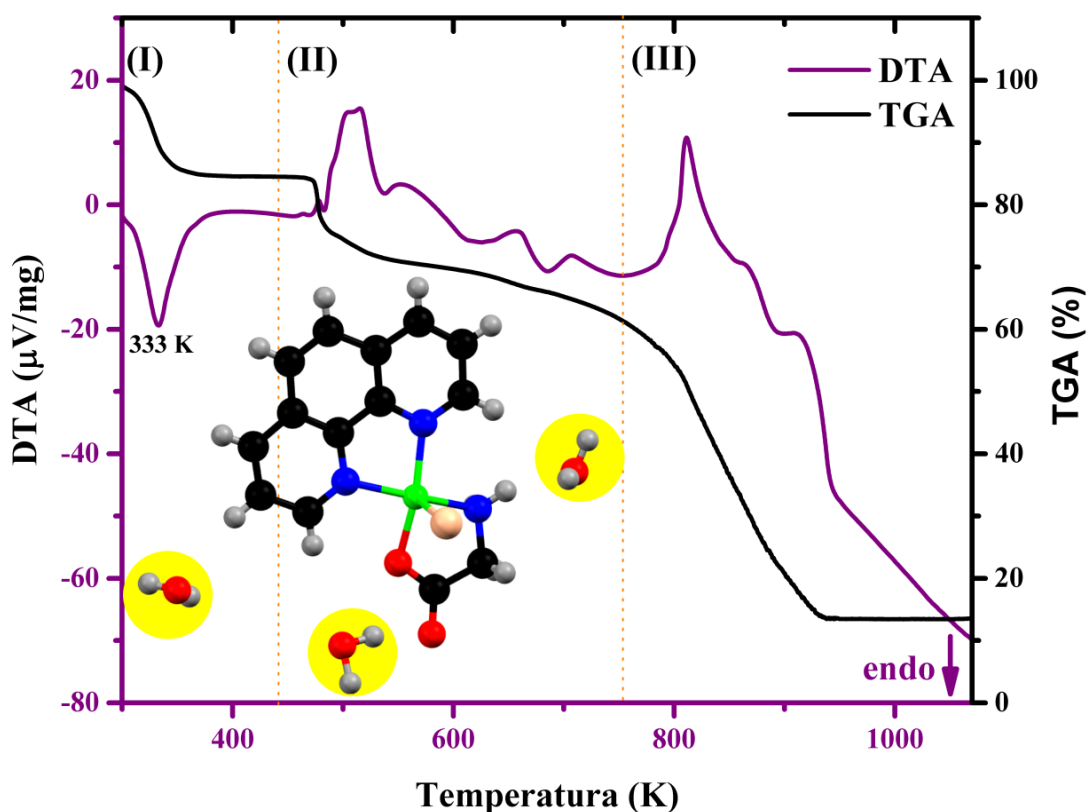


Figura 40 – Curva TG/DTA do cristal ternário de Cobre (II) com glicina e 1,10-Fenantrolina.

De acordo com os dados apresentados na curva TG, nota-se que o primeiro evento ocorre entre 320 a 393 K. Este pode ser atribuído à saída da água de cristalização do material, correspondendo a uma perda de 15,5% da massa inicial, ou equivalente a -0,614 mg. Esta decomposição equivale à saída de três moléculas de água presentes no complexo formado, que corresponde a uma massa de 63,13 g/mol. Tal evento apresenta similaridade com a massa de água teórica presente no composto (54,03 g/mol). Ainda referente à água de cristalização presente no complexo, o pico endotérmico localizado em 333 K na curva DTA na região (I) possui total relação com o dado apresentado nesta temperatura para a curva TG, ambos elucidam a saída de moléculas de água do cristal. Esta decomposição também foi apresentada por Subhashini, R. e colaboradores [147], em um cristal de aminoácido complexado com Cu^{2+} .

Em concordância com os dados mostrados na Figura 40, a curva DSC mostrada na Figura 41 mostra um pico em 343 K bem definido que corresponde a evaporação das moléculas de água presentes no complexo. Baseado nisto, pressupõe-se que as moléculas de água estão fracamente ligadas ao complexo por meio de ligações secundárias, o que resulta em uma baixa energia para sua evaporação do material, tal evento também foi notado por Steren e colaboradores em um estudo de complexos [148]. Com base nisso, pode-se dizer que possivelmente em temperaturas superiores a 333K ou 343 K, o complexo ternário encontra-se na forma anidra.

Na região (II), intervalo que compreende as temperaturas de 448 a 748 K, o comportamento térmico apresentado pela curva TG indica uma decomposição de 22,46% da massa inicial ou equivalente a -0,889 mg, a este atribui-se uma perda parcial de massa da ordem de 91,41 g/mol referente aos compostos orgânicos presentes no complexo metálico. Os picos endotérmicos localizados na curva DTA evidenciam a decomposição da Glicina e da 1,10-Fenantrolina no composto, assim como os picos exotérmicos elucidam a decomposição do aminoácido onde são gerados, em uma série de compostos intermediários. Zhong e Zhong [149], citam que com relação aos compostos orgânicos que se complexam com íons metálicos, estes quando submetidos ao aumento da temperatura se decompõem em mais de uma parcela, formando moléculas intermediais. Tal fato corrobora com os dados apresentados na região (II) para as curvas TG-DTA.

A região (III) apresentada na curva TG (Figura 40), exhibe o último evento de decomposição do material. Neste observou-se uma perda de massa, de 48,28% do peso inicial, ou ainda -1,911 mg, que equivale a uma massa molar de 196,50 g/mol. Com base nisso, nota-se que a decomposição nas regiões (II) e (III) totalizaram uma massa de 287,91 g/mol, este valor possui relação com a massa calculada para os compostos orgânicos (287,48 g/mol).

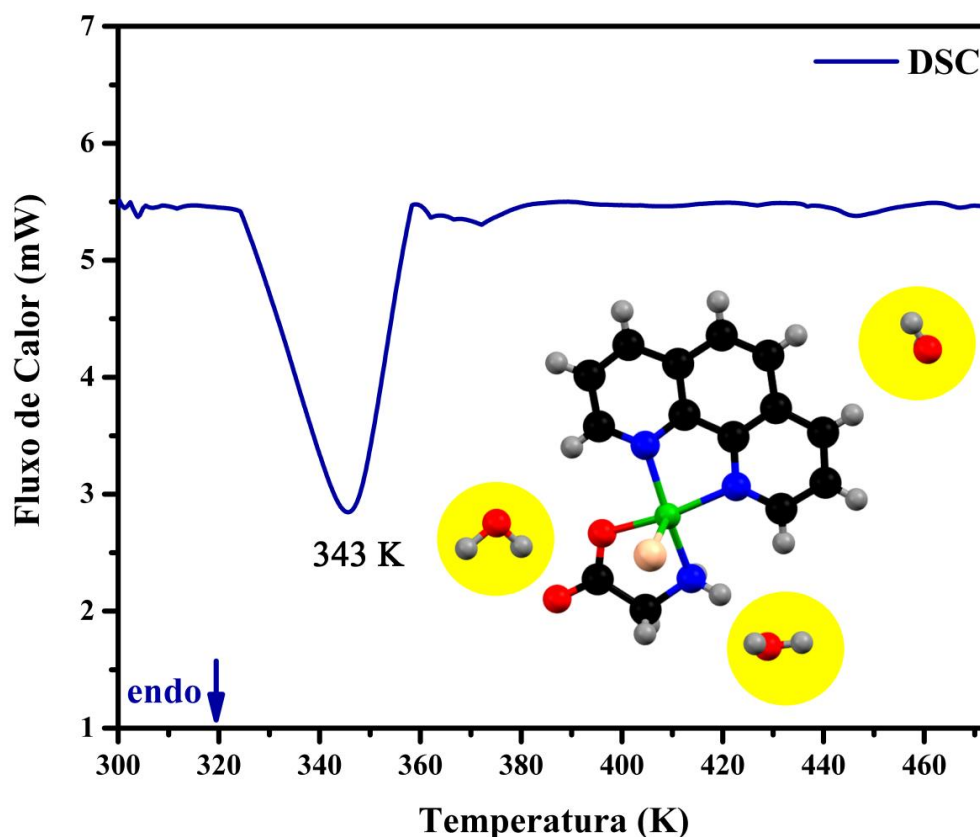


Figura 41– Curva DSC do cristal ternário FGCu.

A porcentagem de resíduo em 933 K foi de 13,74%, 0,544 mg da massa inicial. Esta massa refere-se provavelmente à oxidação parcial do íon metálico, baseado no evento exotérmico localizado na curva DTA em 823 K, além de compostos de carbono.

Por meio das análises térmicas observa-se que o cristal ternário FGCu possui estabilidade térmica até a temperatura de 320 K, visto que acima desta temperatura o material sofre desidratação completa, seguido de decomposição ($T > 700$ K), apresentando parcial amorfização. A Tabela 7 mostra um resumo dos eventos e as perdas em relação às análises térmicas realizadas.

De acordo com a estabilidade térmica do material sintetizado, e paralelo aos procedimentos adotados pela área da medicina, infere-se que o comportamento térmico deste material se enquadra nos padrões exigidos em terapias que se utilizam de dispersões sólidas para dissipação de calor em tecidos tumorais, visto que para induzir respostas nas células anormais o composto deve conter estabilidade térmica superior à temperatura normal do corpo humano (309,5 K), [148-149], tal fato pode ser averiguado na Figura 40.

Tabela 7– Eventos de fragmentação observados para o cristal ternário FGCu nas medidas de análise térmica.

Molécula	T. DSC (K)	T. DTA (K)	Evento	TG		
				Perda de Massa (%)	Perda de Massa (mg)	Massa Molar (g/mol) “Exp” *Calc*
3•H ₂ O	343,0 _(endo)	333,0 _(endo)	I	15,5	0,614	“63,13” *54,03*
C ₁₄ H ₁₂ N ₃ O ₂ ClCu		481.78 _(endo) 516.67 _(exo) 536.02 _(endo) 620.36 _(endo) 684.44 _(endo)	II	22,46	0,889	“91,41” *351,02*
C ₁₄ H ₁₂ N ₃ O ₂ ClCu		812.34 _(exo) 864.16 _(exo) 912.66 _(exo)	III	48,28	1,911	“287,91” *351,02*
Cu			III			“351,46” *351,02*

“.....” – Valor calculado; *.....* - Valor teórico.

4.6 Difração de Raios X em Função da Temperatura (303 a 373 K)

Observado no estudo de termogravimetria uma possível transformação de fase por desidratação, foram realizadas análises dos difratogramas com temperatura (303 a 373 K) tendo como objetivo verificar a variação dos parâmetros de rede do sistema cristalino, bem como mudança de fase através da alteração no padrão de difração em diferentes temperaturas [152].

A Figura 42 apresenta o padrão de difração de raios X em função da temperatura entre 303 a 373 K. Por meio dos difratogramas obtidos, nota-se o surgimento e o desaparecimento de picos com o aumento da temperatura.

De acordo com os difratogramas da Figura 42, nota-se que o material sintetizado exibe apenas a fase monoclinica com grupo espacial P21/n até 323 K (os difratogramas refinados pelo método de Rietveld no intervalo de temperatura entre 305 a 323 K encontram-se dispostos no Apêndice F, bem como os parâmetros estruturais), não havendo nenhuma mudança significativa nos difratogramas em torno desta temperatura, sendo assim, possível averiguar a variação dos parâmetros de rede da célula unitária juntamente com o ângulo β , em função da temperatura (303 K a 323 K). A Figura 43 exibe este comportamento.

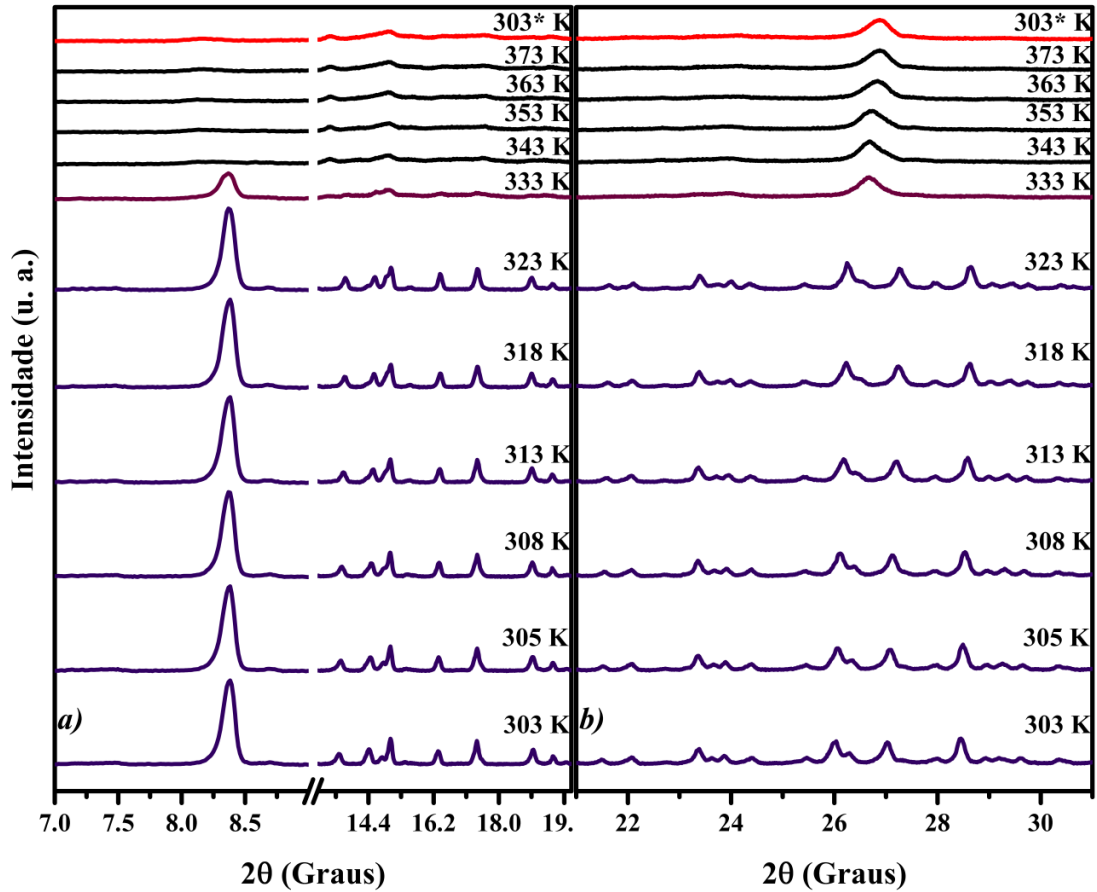


Figura 42 - a) Padrão de Difração de Raios X em função da temperatura (303 a 373 K) para o Cristal Ternário FGCu, no intervalo de 7 – 19, 2 θ . b) Padrão de Difração de Raios X em função da temperatura (303 a 373 K) para o Cristal Ternário FGCu, no intervalo de 21 – 31, 2 θ . Curva 303* K corresponde à medida de retorno da temperatura ambiente.

A partir da Figura 43, observa-se que o efeito de dilatação térmica é mais notável pela variação no parâmetro de rede a ($\sim 1,15\%$), ao passo que para os parâmetros de rede b e c a variação é menor ($\sim 0,18\%$ e $\sim 0,4\%$, respectivamente). Com aumento de temperatura também foi observado que o ângulo β da célula unitária no cristal FGCu aumenta em função da temperatura. Com os dados da Figura 43 foi possível estimar os valores dos coeficientes de dilatação em cada eixo cristalográfico através da Figura 44, bem como as equações utilizadas para descrever este fenômeno térmico [153].

De acordo com a Figura 44 os valores dos coeficientes de dilatação obtidos foram: $\alpha[100] = 158,55(8) \times 10^{-6} \text{K}^{-1}$, $\alpha[010] = 87,06(1) \times 10^{-6} \text{K}^{-1}$ e $\alpha[001] = -572,81(4) \times 10^{-6} \text{K}^{-1}$ para o cristal FGCu. Por meio dos coeficientes de expansão térmica, denota-se que a dilatação no material ocorre de maneira distinta para direções cristalográficas diferentes, evidenciando um sistema de dilatação anisotrópico [40].

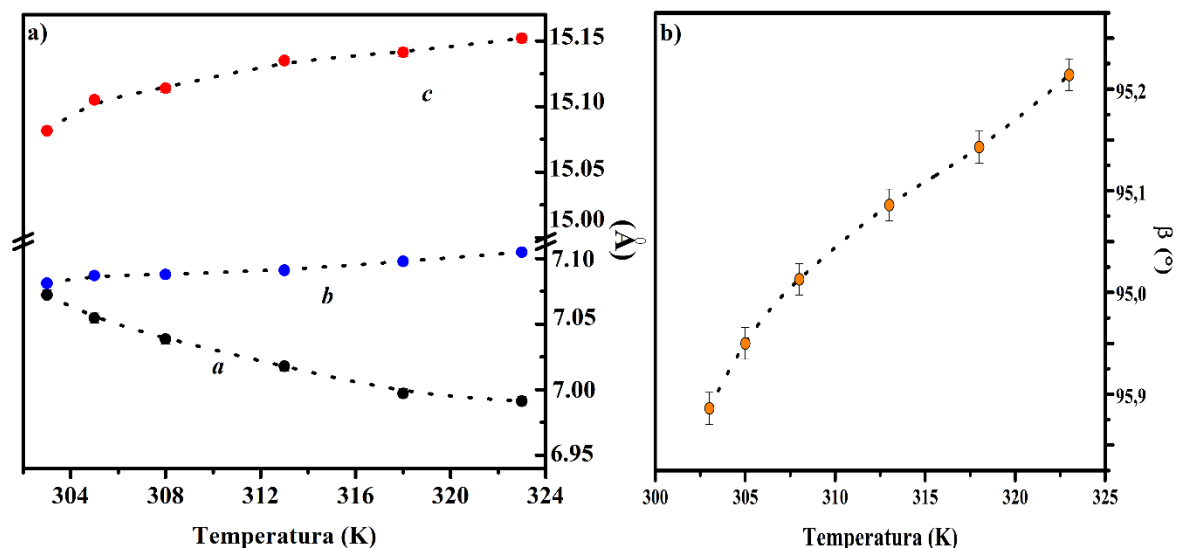


Figura 43 - Parâmetros de rede a , b e c , juntamente com o ângulo β da célula unitária referente ao cristal FGCu obtidos em função da temperatura pelos dados de DRX refinados pelo método de Rietveld (Estrutura Monoclínica, P21/n).

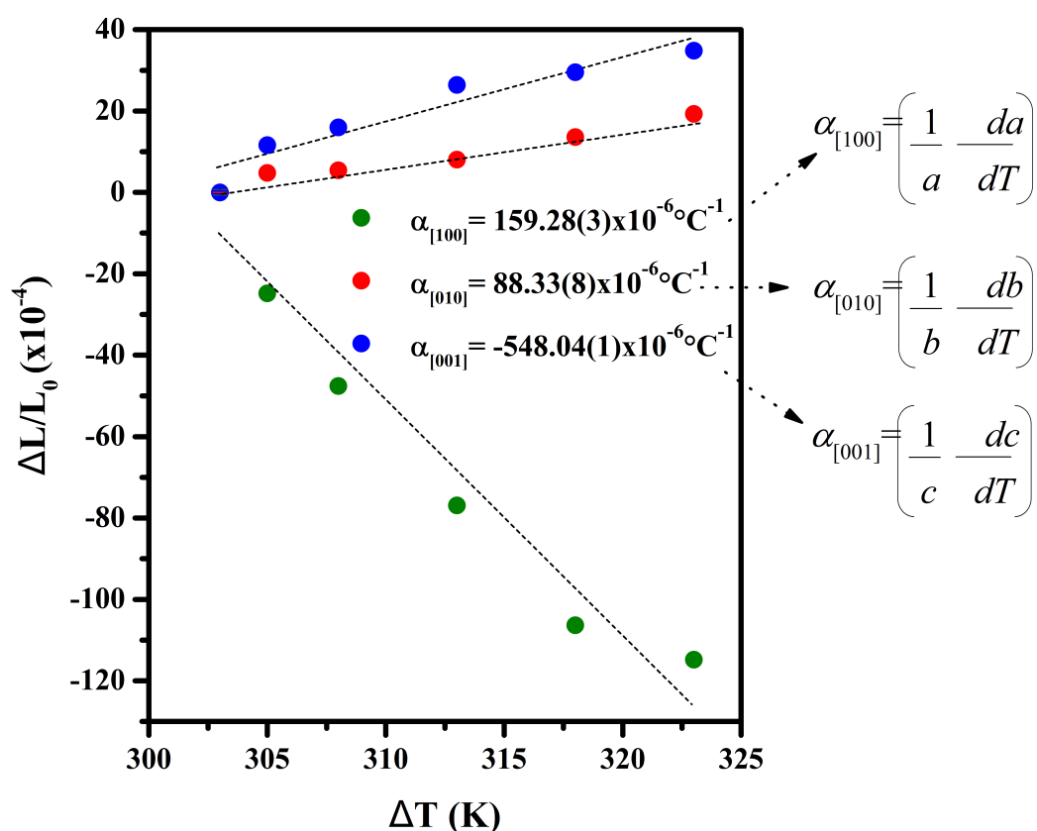


Figura 44 - Coeficiente de Expansão Térmica para o cristal ternário FGCu.

Mediante a variação dos parâmetros de rede, observou-se também o comportamento do volume com a mudança de temperatura (apresentado na Figura 45). Foi observado para o volume da célula unitária, que o mesmo sofre uma redução proporcional ao aumento de temperatura, este fato deve-se a baixa energia necessária para rompimento das ligações

secundárias, isto proporciona uma redução no volume do material. Baseado nisso, infere-se que este cristal é um bom candidato para ser aplicado em compostos com propriedade antitumoral, visto que a boa variabilidade estrutural é uma das características exigidas para sistemas com esta finalidade farmacológica [19; 22].

Como já mencionado anteriormente, o material se manteve em seu sistema monoclinico com simetria $P2_1/n$ até 323 K, no entanto em 333 K (Figura 42) alterações foram analisadas no padrão de difração analisado (como observado nos picos das posições $2\theta = 8.45, 8.60, 22.0, 27.0, 34.85^\circ$). O surgimento de novos picos nos difratogramas, bem como o desaparecimento de outros, são fatores indicativos de uma transformação de fase. Neste caso, infere-se por meio das análises térmicas, que este processo de mudança de fase é caracterizado pela perda das moléculas de água na estrutura cristalina, como mostrado na curva TG (Figura 40).

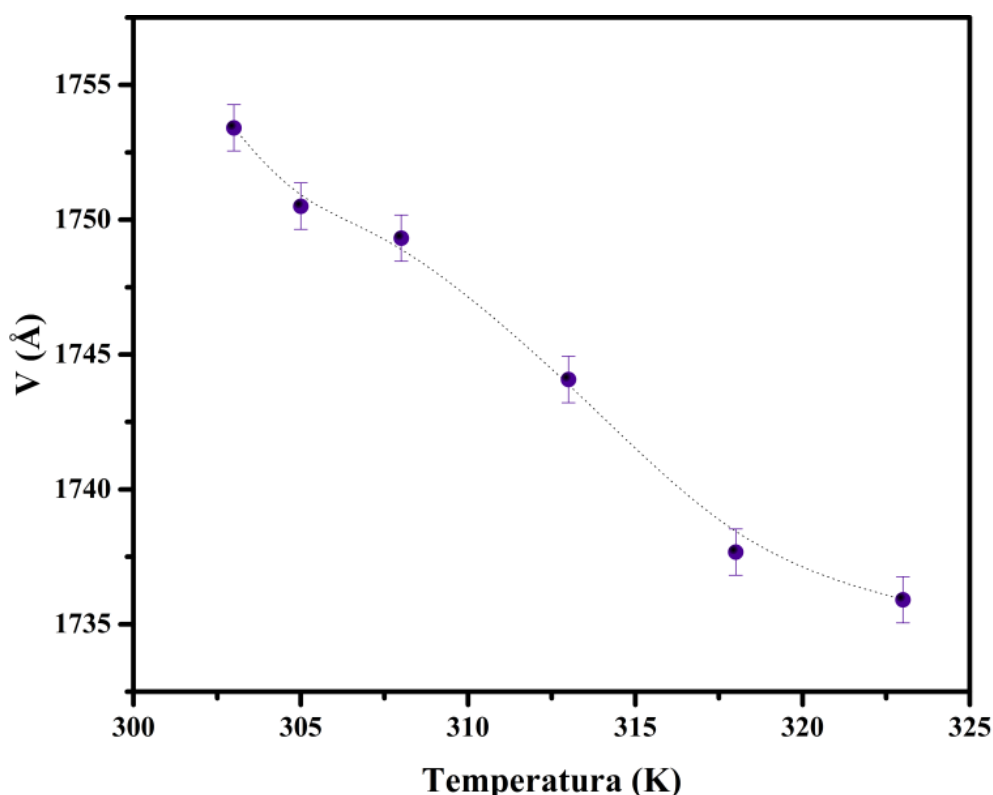


Figura 45 – Volume da célula unitária do cristal FGCu obtido pelo refinamento *Rietveld* nos difratogramas em função da temperatura (Estrutura Monoclínica, $P2_1/n$).

A Figura 46 mostra a descontinuidade do plano (011) característico da fase hidratada para o cristal organometálico sintetizado devido o aumento de temperatura, bem como o surgimento dos picos nos planos (110), (310) e (130) inerente à nova fase deste sistema cristalino na forma anidra. Paralelo à transformação de fase atribuída, nota-se que para

temperaturas superiores a 343 K os difratogramas apresentam alargamento dos picos, bem como desaparecimento de outros (Figura 42), este fator indica uma baixa cristalinidade para o cristal nesta faixa de temperatura [27-28; 39; 150; 152].

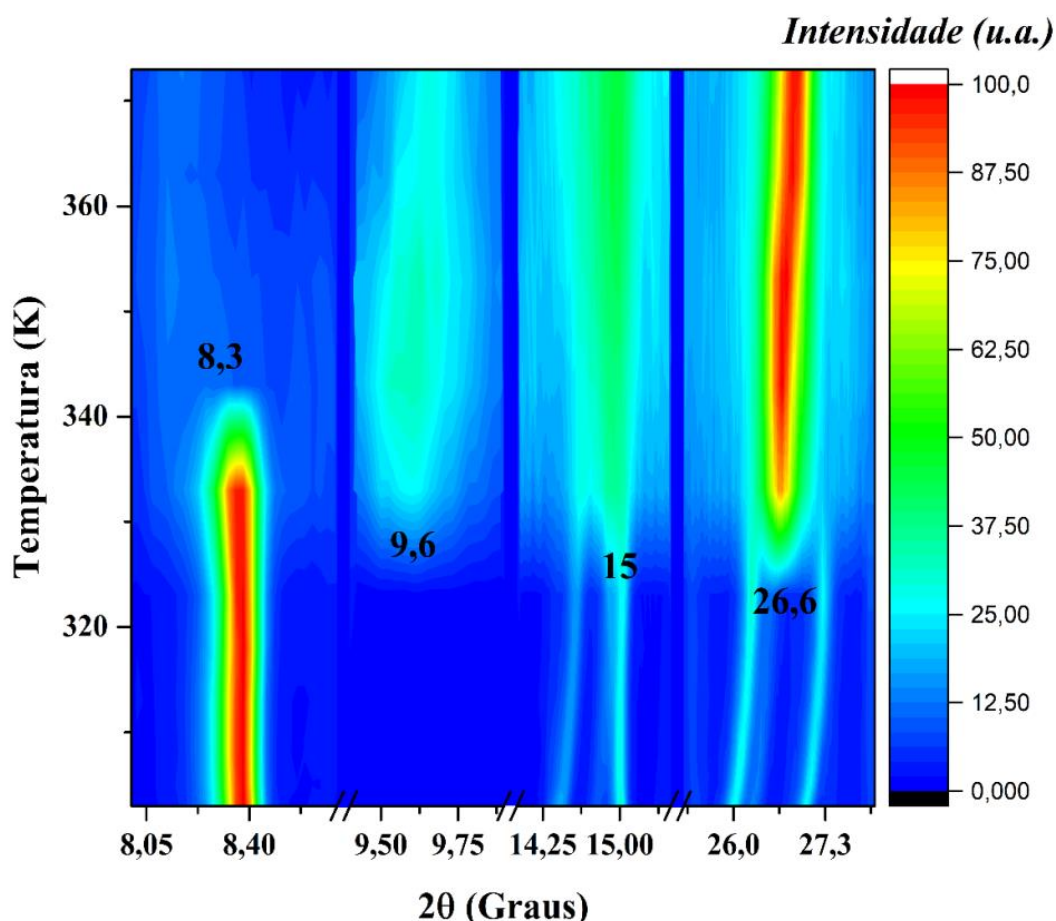


Figura 46 - Transformação de fase do cristal ternário FGCu hidratado para a fase anidra observada entre os intervalos de $2\theta = 8$ a 28° .

Após o processo de transformação de fase do material da fase hidratada para a forma anidra, foi possível realizar o refinamento pelo método Le Bail (Figura 47), associado ao software GSAS, para validar os dados indexados no programa DASH 3.3.6.

De acordo com a Figura 47 a indexação dos dados resultou nos seguintes parâmetros de rede para a nova fase do cristal FGCu: $a = 21,983(5) \text{ \AA}$, $b = 10,175(2) \text{ \AA}$, $c = 12,871(2) \text{ \AA}$, $\beta = 95,940(1)^\circ$ e $V = 2863,44(1) \text{ \AA}^3$. A curva ajustada pelo método Le Bail resultou em $R_{wp} = 5,50\%$ e $R_p = 3,79\%$, estes valores estimam boa correlação e concordância entre as intensidades calculadas e observadas.

Outro fator a ser considerado após a transformação de fase, além do processo de desidratação é a permanência no sistema cristalino monoclinico, todavia ocorre alteração no grupo espacial de: $P21/n \rightarrow P121$.

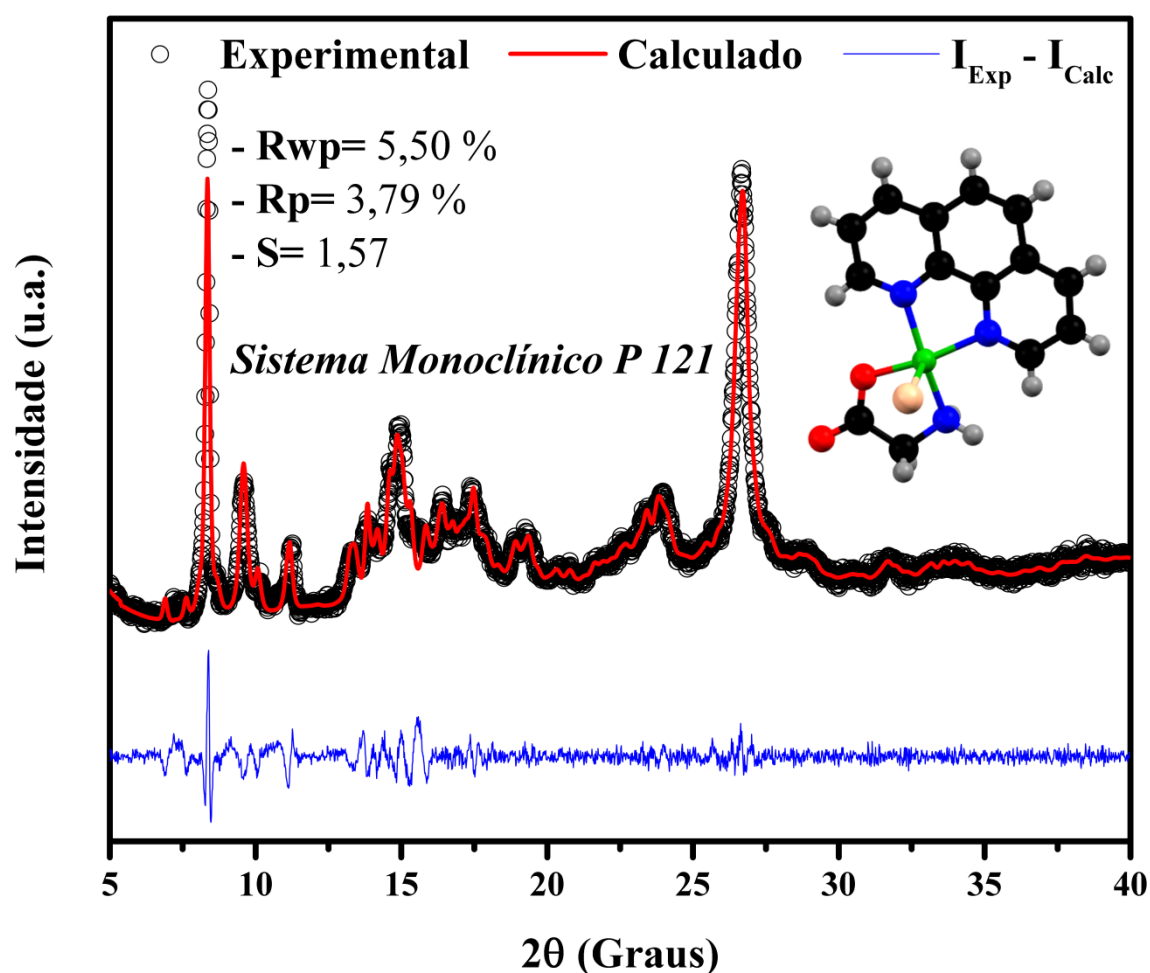


Figura 47 - Padrão de difração de raios X em 333 K da fase anidra do cristal ternário de cobre (II) com Glicina e 1,10-Fenantrolina analisada pelo método Le Bail.

Por meio da Figura 48 pode-se inferir que quando submetido a temperaturas muito altas o cristal ternário sofre transformação de fase, da sua fase hidratada para a forma anidra. Tal fato implica em mudanças de propriedades, como grupo de simetria, estabilidade térmica, arranjo molecular, dentre outras. A Figura 48 apresenta a mudança conformacional que a molécula passa ao ser submetida a temperaturas iguais/superiores a 333 K.

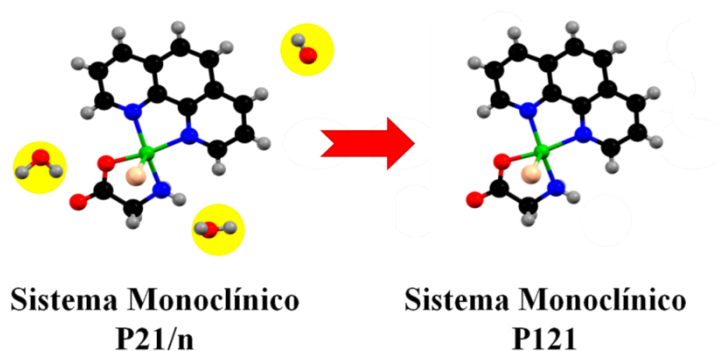


Figura 48 – Mudança estrutural da molécula referente ao cristal FGCu sobre influência da temperatura.

Baseado nestes dados e de acordo com a literatura sabe-se que sistemas cristalinos possuem atividades farmacológicas dependendo dos seus componentes, amorfos podem ser utilizados na produção de medicamentos, visto que estes, bem como cristais podem servir como matrizes sólidas para drogas serem dispersas, caracterizando assim uma dispersão sólida. Perante isto, infere-se que o cristal ternário FGCu, pode ser utilizado como agente neoplásico devido a sua estabilidade térmica ser superior à temperatura corporal, e nos sistemas posteriores ser empregado também como carreadores de fármacos [148; 149].

Foi verificado ainda ao comparar a análise realizada após o resfriamento (303* K) com o padrão de difração de raios X (303 K), que a transformação de fase do material é um processo irreversível, visto que após este processo o material não retorna a sua fase inicial (Figura 42).

4.7 Espectroscopia Raman em Função da Temperatura (300 a 355 K)

Nesta seção, será apresentado e discutido os resultados relativos à espectroscopia Raman do cristal FGCu, com variação de temperatura de 300 a 355 K. Para esta medida foram obtidos quatro espectros nas seguintes faixas: 20 a 580 cm^{-1} , 590 a 1140 cm^{-1} , 1140 a 1640 cm^{-1} e 2700 a 3500 cm^{-1} . Estes dados fornecerão mais informações sobre a transformação de fase sugerida por meio da curva TG-DTA e da DRX em função da temperatura, visto que o Raman é uma técnica sensível para avaliar transições e transformações de fase em materiais cristalinos.

4.7.1 Região de 20 a 580 cm^{-1}

A Figura 49 mostra o espectro Raman em função da temperatura para o sistema cristalino sintetizado no intervalo de 20 a 580 cm^{-1} , assim como o comportamento dos modos vibracionais.

Nesta região do espectro (20 a 580 cm^{-1}) a maioria das bandas analisadas são referentes aos modos externos do cristal. Desta forma, espera-se que as bandas contidas nesta região, estejam associadas de forma direta com as ligações de hidrogênio e então poder-se-á avaliar as modificações sofridas pelo material em função da temperatura.

No intervalo de temperatura de 300 a 330 K, são observadas mudanças nos espectros, tais como alargamento de algumas bandas, surgimento e desaparecimento de outras. Por exemplo: a banda localizada em 38 cm^{-1} perde intensidade, e se alarga com o aumento da temperatura. Tal fato pode ser verificado no intervalo de temperaturas entre 315 K e 330 K, o que corrobora com os dados de DRX em função da temperatura, no qual infere-se que a transformação do material ocorra por volta de 333 K.

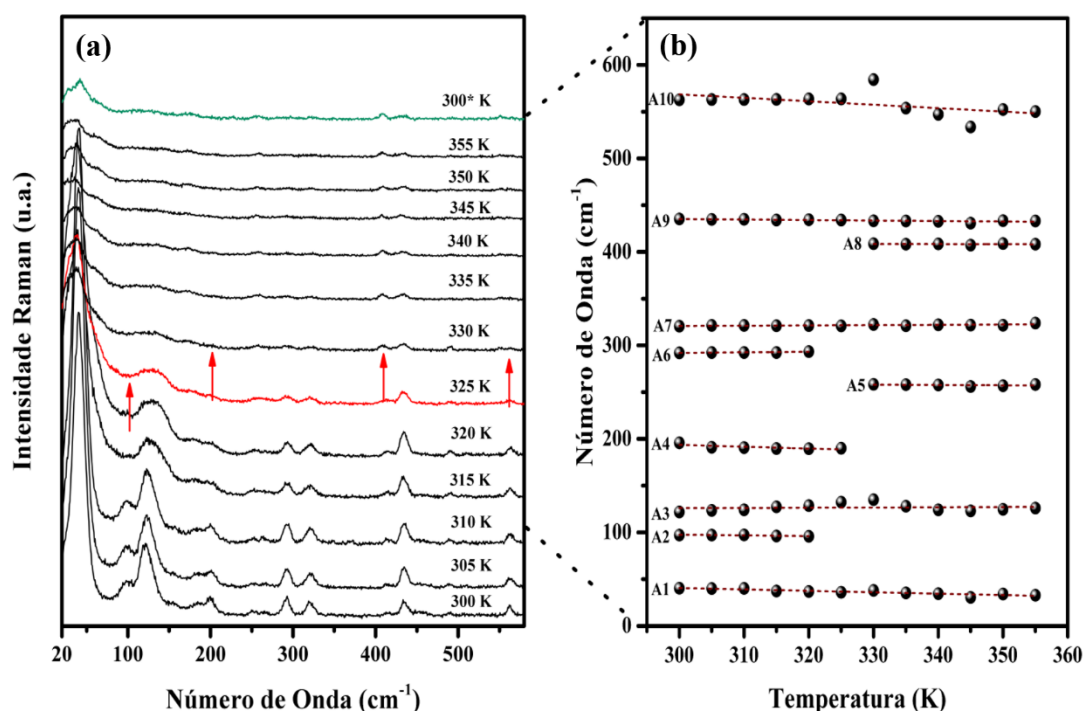


Figura 49 – (a) Espectro Raman do cristal ternário FGCu em função de altas temperaturas no intervalo de 20 a 580 cm^{-1} , juntamente com a (b) dependência da frequência dos modos perante a temperatura.

Para as bandas localizadas em 95 cm^{-1} e 119 cm^{-1} estas são alargadas e perdem intensidade com o aumento da temperatura, no entanto por volta de 325 K, ambas as bandas se unem. Este evento pode ser verificado na Figura 49(b) que mostra a relação da frequência dos modos com a temperatura, onde não há uma continuidade para a vibração A2, todavia para A3 existe um comportamento contínuo, porém, após a fusão dos modos A2 e A3, A3 sofre um deslocamento para maiores números de onda. Este efeito é um indicativo da transformação de fase do material, como verificado por Saraiva *et al.*, 2018 [155].

O desaparecimento de bandas nos espectros Raman em função da temperatura, como no número de onda 183 cm^{-1} , pode estar associado à evaporação das moléculas de água no complexo, visto que em 330 K não há mais continuidade deste modo vibracional. Tal fato possui total relação com o dado apresentado pelas curvas TG-DTA e DSC, onde nesta temperatura já mostram declínio intenso na linha de base, indicando uma transformação de fase por intermédio da desidratação no sistema cristalino.

Uma explicação viável para a redução de intensidade referente às bandas nos espectros Raman pode ser descrita por meio da ruptura das ligações de hidrogênio, entre as moléculas de água e moléculas do composto, uma vez que o cristal é estabilizado por estas interações na sua forma espacial P21/n, e com o aumento da temperatura o sistema cristalino sofre conformação

para sua forma anidra (P121), isto ocorre devido às moléculas de água não necessitarem de uma energia alta para evaporarem do complexo, o que leva a diminuição da intensidade de alguns modos vibracionais como pode ser visto em 325 K.

4.7.2 Região de 590 a 1140 cm^{-1}

A Figura 50 apresenta os espectros Raman em função da temperatura na região compreendida entre 590 cm^{-1} e 1140 cm^{-1} , assim como a dependência dos modos vibracionais em função do aumento da temperatura.

Nesta região, observa-se uma banda por volta de 601 cm^{-1} . A mesma surge por volta de 320 K e aparece definida a 325 K, sendo esta vibração associada a um estiramento dos anéis condensados [$\delta(\text{anel})$] da molécula de 1,10-Fenantrolina, estando relacionada à nova organização estrutural que o cristal ternário apresenta (forma anidra), após o processo de desidratação [137; 138].

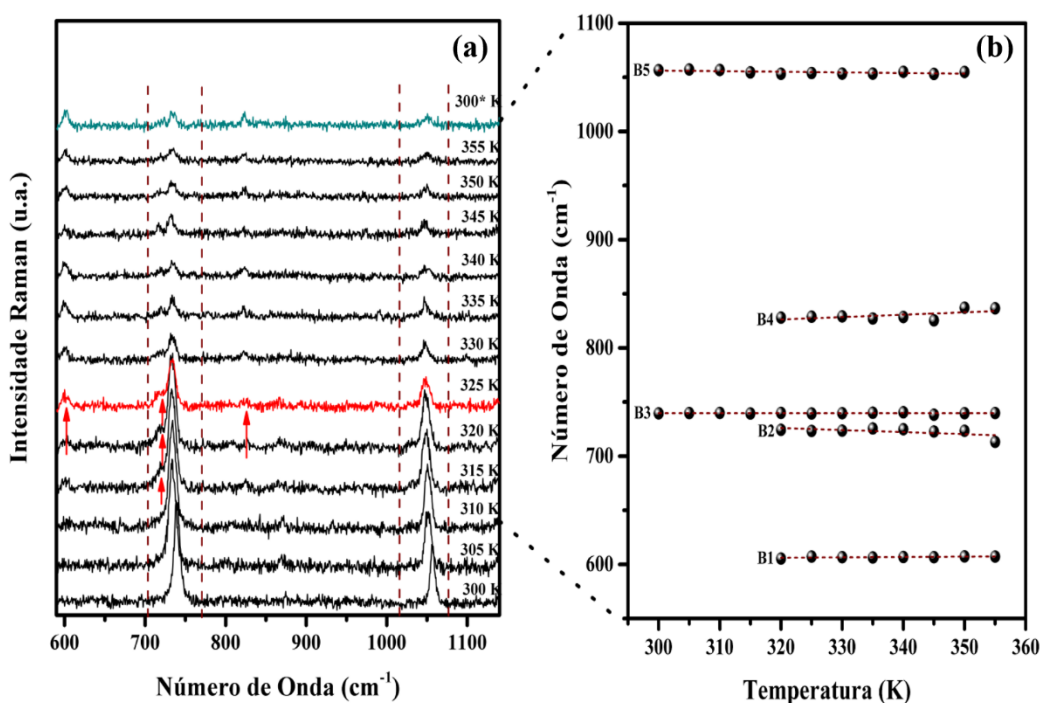


Figura 50 – (a) Espectro Raman do cristal ternário FGCu em função de altas temperaturas no intervalo de 590 a 1140 cm^{-1} , juntamente com a (b) dependência da frequência dos modos perante a temperatura.

O modo de vibração presente em 740 cm^{-1} pertencente a uma torção da ligação C-H [$\omega(\text{CH})$], sofre um deslocamento para menores número de onda (*down shift*), iniciando também uma perda de intensidade a 325 K. Isto pode ser ocasionado devido a reorganização dos átomos presente na molécula do cristal de cobre (II), com Glicina e 1,10-Fenantrolina. Outro fator a ser

destacado nesta região, é o surgimento de um ombro a 320 K que pode ser referente ao estiramento do anel da molécula cíclica, visto que há alteração do grupo espacial do material, quando este é submetido a altas temperaturas [88].

Em 320 K há o surgimento de uma banda em 824 cm^{-1} . Nesta região a vibração observada remete-se aos modos vibracionais para o aminoácido, podendo esta ser referida a um estiramento C-C, $[\nu(\text{CC})_{\text{Gli}}]$, visto que devido a saída das moléculas de água ocorre uma mudança conformacional nas posições atômicas, o que proporciona o surgimento de novas bandas pertinentes à nova fase do material, assim como a presença de novos picos apresentado no DRX em função da temperatura.

A vibração localizada no número de onda 1057 cm^{-1} , remetida ao estiramento C-C-N do aminoácido $[\nu(\text{CCN})_{\text{Gli}}]$ sofre um *downshift* e em 325 K ocorre redução da intensidade da banda. Tal evento também pode ser ocasionado devido o processo de desidratação, assim como a reestruturação molecular da forma hidratada para a forma anidra.

4.7.3 Região de $1140\text{ a }1640\text{ cm}^{-1}$

A Figura 51 exibe os espectros Raman em função da temperatura na região compreendida entre 1140 cm^{-1} a 1640 cm^{-1} , bem como a dependência dos modos vibracionais paralelo ao aumento da temperatura.

Com o aumento da temperatura nota-se um *downshift* para a banda localizada na região de 1190 cm^{-1} referente a um *bending* no plano para a ligação C-H $[\delta(\text{CH})]$, assim como há também um deslocamento para menores números de onda, acompanhado de um alargamento e redução da intensidade para a vibração presente em 1315 cm^{-1} , pertencente também à interação C-H, $[\delta(\text{CH})]$. A partir destes eventos, pode-se inferir que estas modificações que ocorrem no material são indícios da transformação de fase, o que acarreta uma alteração conformacional na estrutura molecular do complexo ternário sintetizado.

As bandas presentes em 1433 cm^{-1} e 1458 cm^{-1} , fazem alusão aos modos vibracionais de estiramento da ligação $[\nu(\text{CC})]$. Estes com o aumento da temperatura sofrem *downshift*, e a partir de 325 K há um alargamento de bandas. Tal fato pode ser originado de defeitos presentes no sistema cristalino, o que leva a uma parcial amorfização do material por conta dos átomos não conseguirem se reorganizar em temperaturas superiores a esta [88].

Em 340 K existe o surgimento de uma pequena banda entre os modos 1433 cm^{-1} e 1458 cm^{-1} , este comportamento indica vestígios de uma desordem estrutural no material, uma vez que em 355 K as três bandas se unem em uma única vibração alargada.

As bandas presentes na região de 1500 a 1640 cm^{-1} , com o aumento da temperatura sofrem deslocamentos para números de ondas menores e redução da intensidade.

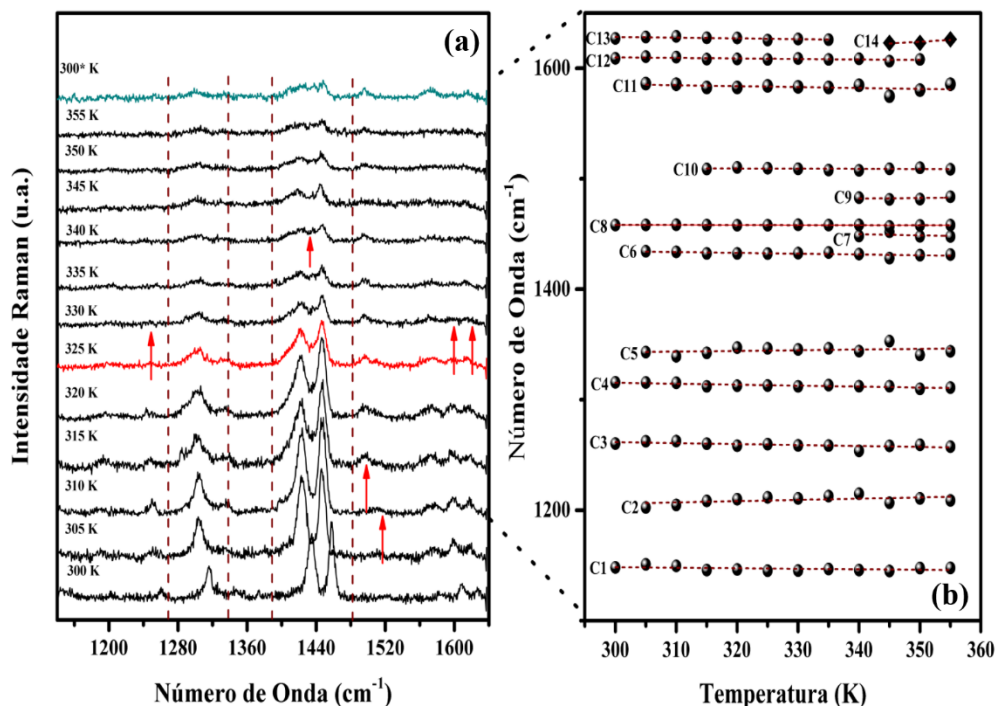


Figura 51 – (a) Espectro Raman do cristal ternário FGCu em função de altas temperaturas no intervalo de 1140 a 1640 cm^{-1} , juntamente com a (b) dependência da frequência dos modos perante a temperatura.

Por meio das informações obtidas nos espectros Raman em função da temperatura nas três regiões, associado ao DRX e às análises térmicas pode-se dizer que o material de fato, sofre uma transformação de fase entre temperaturas as 325 e 335 K [40].

4.7.4 Região de 2700 a 3500 cm^{-1}

A Figura 52 apresenta os espectros Raman em função da temperatura no intervalo da região entre 2700 cm^{-1} e 3500 cm^{-1} .

Para esta região, tem-se a presença das vibrações associadas ao estiramento da ligação O-H, visto que este sistema cristalino sintetizado é obtido na forma hidratada.

Por razões não claras ainda, o aumento da temperatura gerou a saturação de bandas nesta região do espectro (2700 cm^{-1} a 3500 cm^{-1}), tornando inacessíveis os dados referentes às medidas em função da temperatura neste intervalo. Porém, no intuito de investigar as alterações ocorridas nesta faixa espectral, realizou-se uma medida a 300 K e após isto, aqueceu-se a amostra até 330 K para comparar os espectros. A Figura 52 exhibe este comportamento.

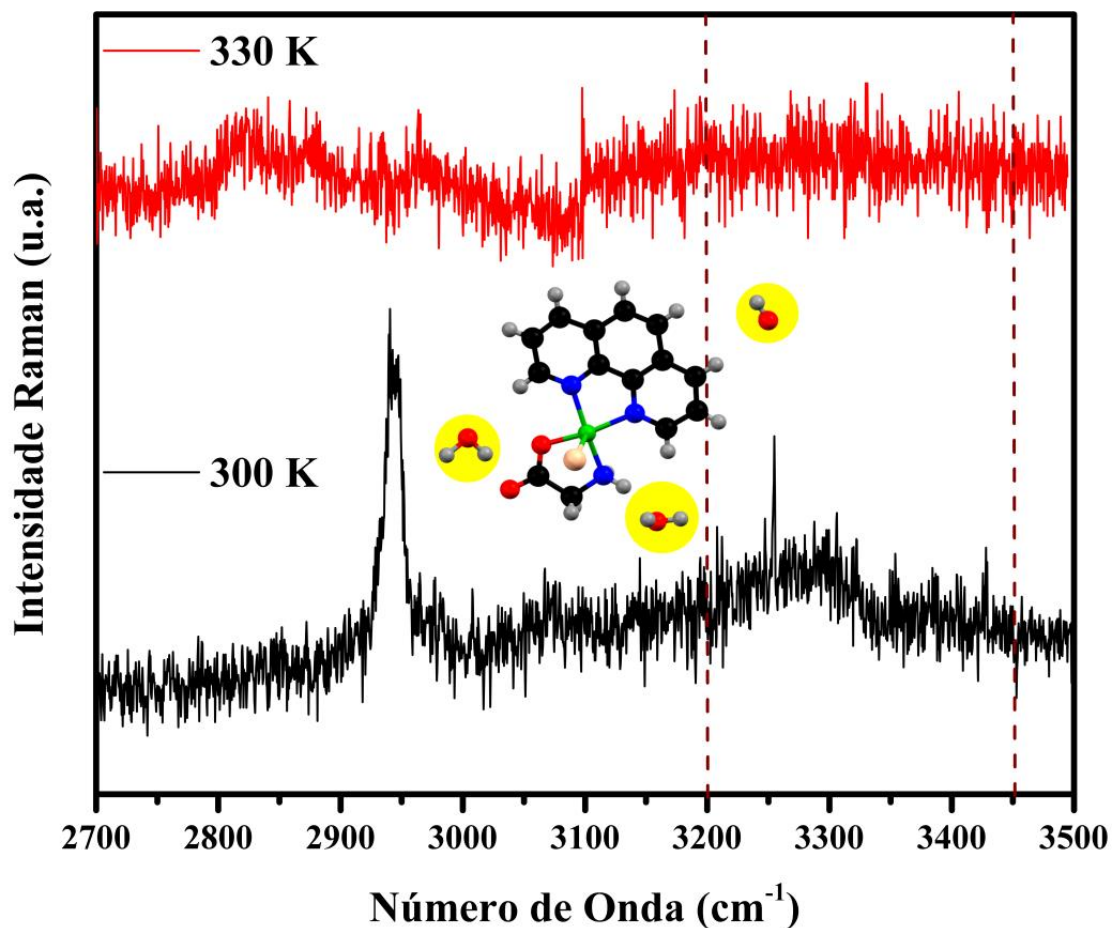


Figura 52 - Espectro Raman do cristal FGCu em função de alta temperatura no intervalo de 2700 a 3500 cm^{-1} .

É notável que em todos os espectros, as bandas sofreram alargamento bem com redução da intensidade, o que leva a uma parcial amorfização. Nos números de onda que compreendem as vibrações referentes às moléculas de água: 3272 cm^{-1} [$\nu(\text{N}\cdots\text{HO})$] e 3488 cm^{-1} [$\nu(\text{OH})$] percebe-se o desaparecimento destas bandas a 330 K, o que de fato confirma a evaporação da água do complexo, e o surgimento da nova fase, uma vez que nesta temperatura existem bandas referentes a outros modos vibracionais pertinentes a forma anidra do material.

4.8 Análises Magnéticas

Para verificar a possibilidade de utilizar o complexo ternário de cobre (II) com 1,10-fenantrolina e glicina em terapias de câncer por intermédio do magnetismo molecular [109], foram realizadas medidas de magnetização em função da temperatura e na presença de um campo externo aplicado. As seções posteriores descrevem estas análises magnéticas.

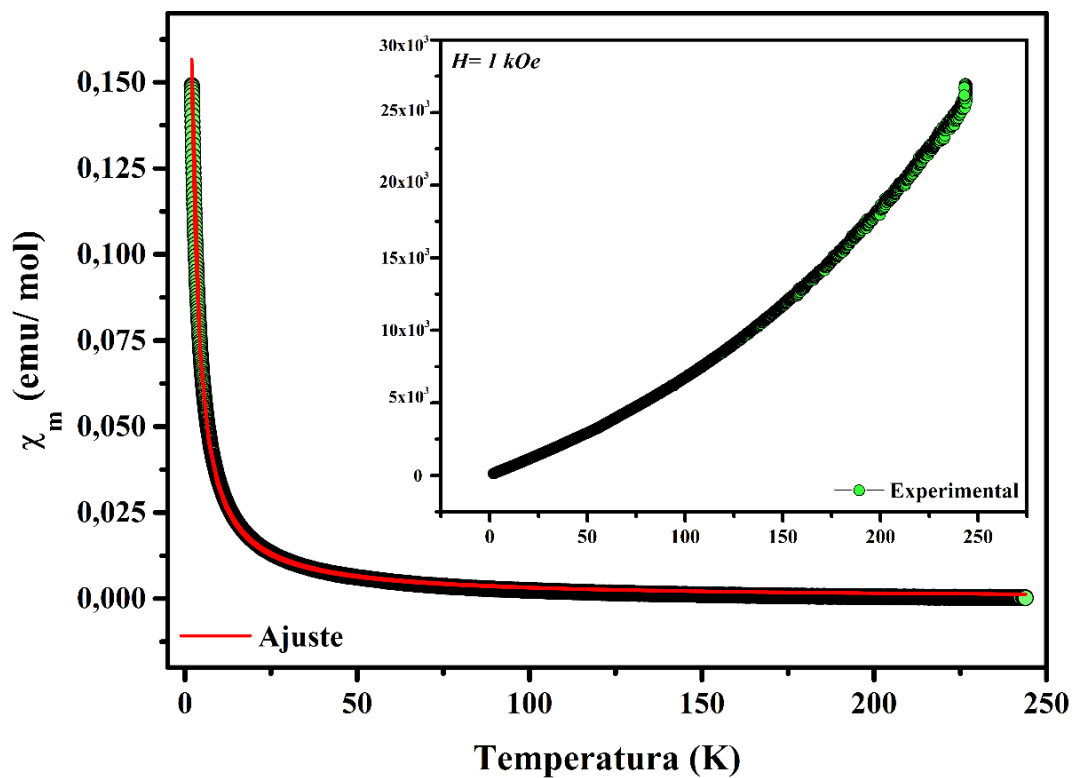
4.8.1 Magnetização em função da temperatura

Medidas de magnetização em função da temperatura no modo *Field Cooled* (resfriamento com campo aplicado), em campos externos de 1 e 10 kOe foram realizadas, objetivando analisar a propriedade magnética do composto cristalino. A Figura 53 mostra a dependência da susceptibilidade magnética, χ_m , e sua recíproca, χ_m^{-1} , com a temperatura nos dois campos verificados. Observa-se em ambos os gráficos apresentados o mesmo tipo de comportamento obtido para as curvas, tal fato caracteriza um modelo clássico de um sistema paramagnético, visto que devido a presença de um campo magnético externo os elétrons do material tendem a se alinhar ocasionando um leve aumento na intensidade do valor referente ao campo magnético. Este alinhamento dos momentos magnéticos resulta em uma magnetização positiva devido à minimização da energia interna [156].

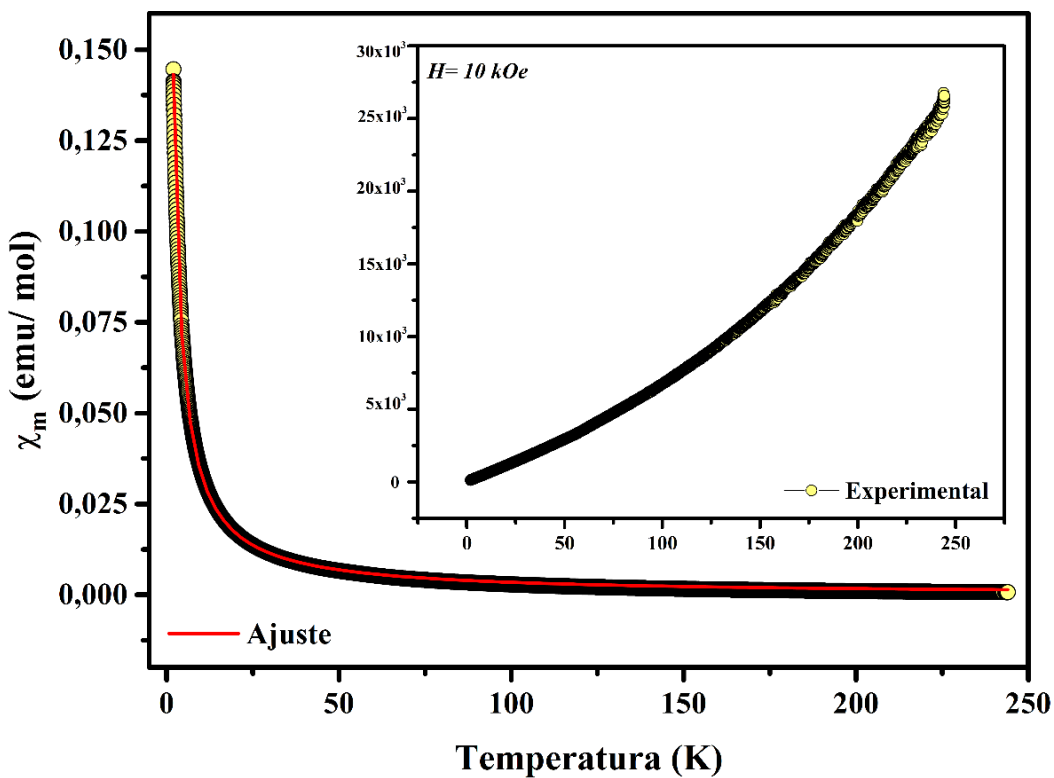
Na Figura 53 (a) e (b) percebemos que com o aumento da temperatura há uma redução na susceptibilidade magnética ocasionada pelo aumento da entropia no sistema, ou seja, a agitação térmica reduz a resposta magnética do material. Verifica-se ainda que esta diminuição pode estar relacionada com a contribuição diamagnética dos compostos orgânicos. Ambos os gráficos obtidos obedecem a Lei de Curie-Weiss, pois a susceptibilidade magnética (χ_m) decresce com o aumento da temperatura, sua recíproca (χ_m^{-1}) aumenta em função da temperatura e os momentos magnéticos interagem entre si.

Por meio dos dados apresentados na Figura 53 e de acordo com o ajuste a partir da Lei de Curie-Weiss (Equação 16 – p. 33) determinada pela curva de susceptibilidade magnética (χ_m), foi possível obter a constante de Curie (C), a temperatura de Curie-Weiss (θ_{CW}) e o valor do momento magnético efetivo (μ_{eff}) nos dois campos estudados, a Tabela 8 reporta estas informações.

Os valores baixos positivos representados na Tabela 8 para a constante de Curie confirmam de fato que o sistema é paramagnético. Já os pequenos valores negativos apontados para a temperatura de Curie-Weiss estabelecem a presença de possíveis interações antiferromagnéticas de curto alcance presente no material. Estes dados possuem bastante semelhança com o estudo realizado por Yang *et al.*, que verificou as mesmas propriedades magnéticas apresentadas em complexos a base do íon Cu² [157; 158].



(a)



(b)

Figura 53 – Susceptibilidade magnética (χ_m) em função da temperatura no modo *Field Cooled*, com o ajuste usando a Lei de Curie-Weiss. *In sert* - recíproca/inverso da susceptibilidade (χ_m^{-1}), em campos magnéticos externos de: (a) $H = 1 \text{ kOe}$ e (b) $H = 10 \text{ kOe}$.

Tabela 8 – Parâmetros magnéticos do cristal ternário de 1,10-fenantrolina e glicina complexado com íon Cu^{2+} .

c (kOe)	C	θ_{CW} (K)	μ_{eff} (μ_{B})	
			<u>Experimental</u>	<u>Teórico</u> [105]
1	$0,3130 \pm 0,02$	$-0,1982 \pm 0,0043$	$1,67 \pm 0,01$	$1,8 - 2,1$ (Cu^{2+})
10	$0,3482 \pm 0,03$	$-0,4286 \pm 0,0038$	$1,58 \pm 0,01$	

Por meio do momento magnético efetivo teórico do íon livre Cu^{2+} ($1,8-2,1 \mu_{\text{B}}$), denota-se que possivelmente os valores obtidos experimentalmente para o complexo ternário referente ao momento magnético da amostra ($1,67$ e $1,58 \mu_{\text{B}}$) são possivelmente oriundos do metal de transição, visto que os demais elementos que compõem o sistema não apresentam caráter metálico: C, H, O, N e Cl. Complexos metálicos reportados na literatura, tais como: $[\text{Cu}_2(\text{tpp})(\text{N}_3)_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2(\text{N}_3)_6]^{2-}$ e $[\text{Cu}(\text{phen})_3(\text{TCNQ})_2 \cdot 0,5\text{CH}_3\text{OH}]$, apresentam momento magnético efetivo análogo ao do presente estudo, em torno de $1,65 \mu_{\text{B}}$ [159].

4.8.2 Magnetização em função de um campo externo aplicado

A medida de magnetização em função de um campo externo aplicado foi realizada a 5 K. A Figura 54 apresenta a curva de magnetização isoterma. Observa-se que para a amostra do cristal FGCu, a magnetização aumenta conforme a força do campo externo aplicado, obtendo-se assim, uma curva parcialmente retilínea com característica sigmoidal.

O aumento da magnetização ocorre pela aplicação do campo externo, visto que os momentos magnéticos do material tendem a se alinhar paralelamente na direção do campo. A porcentagem dos momentos magnéticos que se alinham depende da intensidade do campo, tal fato justifica o aumento da magnetização em maiores campos externos. Vale destacar ainda, que como trata-se de um material paramagnético com interações mínimas de momentos antiferromagnéticos, a curva apresentada na Figura 54 não apresentou abertura em seu ciclo de histerese, diferentemente do que é observado em sistemas ferromagnéticos.

Baseado nestas propriedades magnéticas verifica-se que o uso do cristal FGCu pode ser utilizado presumivelmente em carreadores de drogas antineoplásicas (*Drug Delivery Systems*) [161-165]. Visto que partículas que possuem íons metálicos e moléculas essenciais, como é o caso de aminoácidos, podem se ligar facilmente (através de ligações de hidrogênio) a enzimas, nucleotídeos, proteínas, dentre outros, por meio de um campo externo.

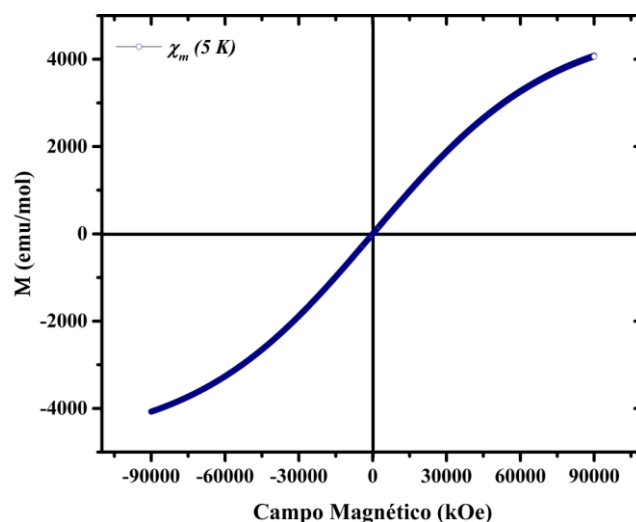


Figura 54 – Susceptibilidade magnética em função de um campo externo aplicado a 5 K.

4.9 Testes químicos e biológicos

A seguir, serão apresentados os testes químicos e biológicos do cristal FGCu. Estes, dizem respeito às propriedades medicinais inerentes ao complexo em estudo.

4.9.1 Ensaio de Solubilidade

O ensaio de solubilidade em água permite analisar o perfil de solubilidade do cristal FGCu conforme as informações obtidas a respeito da interação deste material com a água. Para a quantificação do complexo cristalino, utilizou-se de uma curva analítica conforme representado na Figura 55 como curva padrão, por meio do método dos mínimos quadrados. A Figura 55 mostra as concentrações das soluções padrão do cristal FGCu e suas absorvâncias a partir de 606 nm como descritas na Tabela 9.

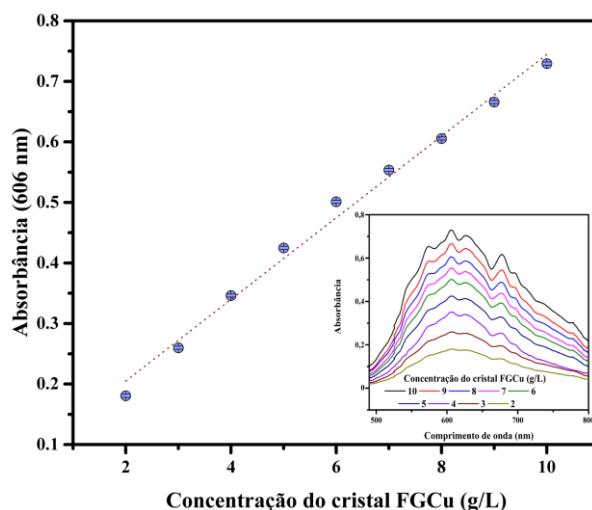


Figura 55 – Curva analítica obtida para a determinação do cristal FGCu em água, acompanhada do decaimento da concentração do material medido em absorvância em função do comprimento de onda (nm).

Os parâmetros obtidos para a curva analítica mostraram um bom coeficiente de determinação (R^2) de 0,99094. Este fator evidencia uma ótima correlação linear para as variáveis investigadas neste estudo. Com isso, a equação da reta atingida por meio da curva analítica permitiu a quantificação das concentrações (g/L) do cristal FGCu em água deionizada (pH=7). Tais concentrações encontram-se em função do tempo (min) sumarizadas na Figura 56 e exibidas na Tabela 10.

Tabela 9 – Concentração média das soluções padrão do cristal FGCu utilizadas para a construção da curva analítica (Absorbância= 606 nm).

Pontos	Absorbância (606 nm)	Concentração do cristal FGCu (g/L)
1	0,180545	2
2	0,259986	3
3	0,347863	4
4	0,424840	5
5	0,501274	6
6	0,553770	7
7	0,605607	8
8	0,665860	9
9	0,729370	10 (Padrão/Solução mãe)

Segundo Kogermann e colaboradores, ensaios de solubilidade permitem a compressão e o controle de prováveis transformações físico-químicas com intuito de alcançar exigências requeridas de um fármaco ou um agente farmacêutico. Em agentes antitumorais, a solubilidade é avaliada como uma propriedade termodinâmica em que a concentração de equilíbrio é um parâmetro muito importante para o desenvolvimento de fármacos apoptóticos ou carreadores de drogas, visando otimizar um melhor desempenho para estes compostos.

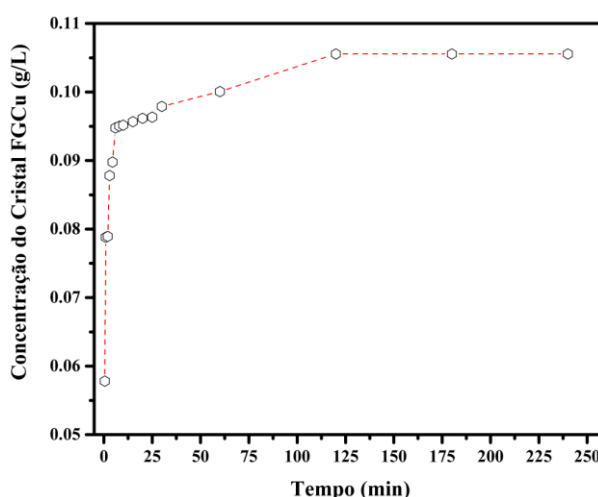


Figura 56 – Perfil de solubilidade do cristal FGCu.

Baseado nisto, os resultados obtidos neste estudo mostraram que o cristal FGCu, apresenta uma solubilidade inicial de 0,05782 g/L (57,82 mg/mL) e posteriormente segue com aumentos gradativos ao longo de 240 minutos, alcançando seu ponto de equilíbrio em 180 minutos com solubilidade máxima de 0,10556 g/L (105,55 mg/mL). A rápida solubilidade deste material com o decorrer do tempo, ocorre devido a fatores como: arranjo espacial das moléculas e presença de compostos orgânicos no sistema cristalino.

Tabela 10 – Concentração do cristal FGCu em função do tempo (min).

Tempo (min)	Concentração do cristal FGCu (g/L)
0,5	0,05782
1	0,07882
2	0,07894
3	0,08782
4,5	0,08977
6	0,09476
8	0,09502
10	0,09516
15	0,09567
20	0,09616
25	0,09634
30	0,09790
60	0,10006
120	0,10555
180	0,10556
240	0,10556

Quando comparado com outros tipos de agentes farmacológicos como é o caso do *Busulfex* (agente antineoplásico utilizado no tratamento de cancro e da leucemia mielóide) o cristal FGCu apresentou similaridade no perfil de solubilidade, visto que para o fármaco a solubilidade em água é de 0,100 g/L (0,1 mg/mL), necessitando ainda de uma diluição aproximada de 0,5 mg/mL de NaCl 0,9%. Uma ligeira diferença é observada para o sistema FGCu, cujo o mesmo possui solubilidade máxima de 0,10556 g/L e não requer a presença de um outro solvente para sua dissolução em meio aquoso.

Baseado no perfil de solubilidade para o cristal FGCu verifica-se que o material apresenta um solubilidade considerada boa para ação de antitumorais, visto que esta é uma exigência desta classe de medicamentos, uma vez que o corpo humano é composto em média por 70% de água e necessita-se de uma solubilidade considerável para que dispersões sólidas, como é o caso de sistemas cristalinos possam ativar seus princípios farmacológicos.

4.9.2 Avaliação da atividade antitumoral, *in vitro*

Para investigar a atividade antitumoral do cristal FGCu foram realizados testes de citotoxicidade, *in vitro*, utilizando a linhagem celular tumoral HCT-116, célula de câncer colorretal. Estas células apresentam alta versatilidade morfológica e patológica. Tal fato agrava a progressão do câncer devido a capacidade metastática destas partículas [161].

Assim, para avaliar o efeito antitumoral, as células foram incubadas com diferentes concentrações do cristal e determinada a IC_{50} , concentração inibitória mínima do crescimento da metade das células cancerígenas. Este valor foi obtido por meio de um gráfico de interpolação (Figura 57) da curva dose-resposta do cristal FGCu frente às células HCT-116.

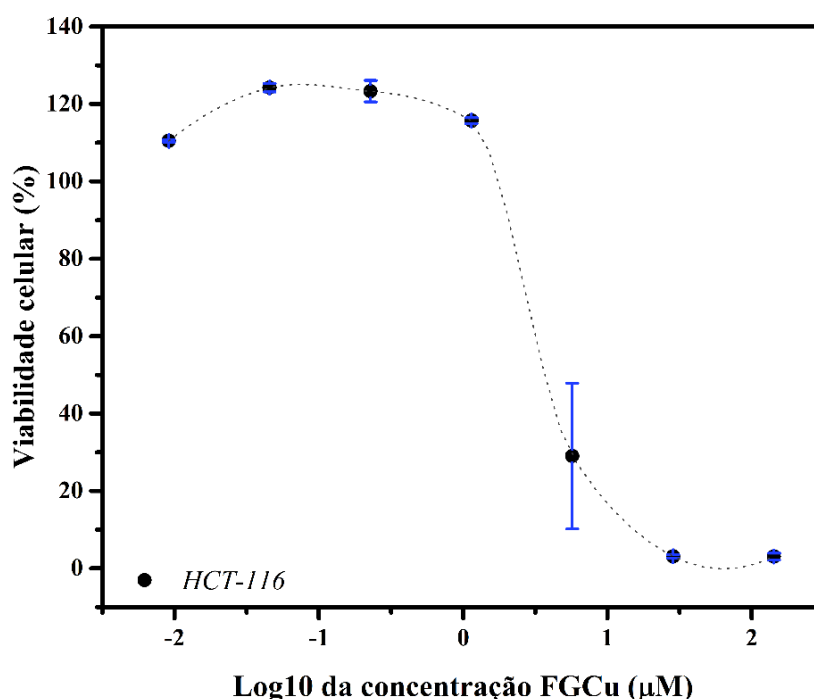


Figura 57 - Curva dose-resposta para as células tumorais HCT-116 frente ao cristal FGCu.

De acordo com os dados obtidos através da análise de regressão logarítmica, verificou-se que a IC_{50} para células HCT-116 foi de 3,73 μ M. Quando comparado a outras substâncias antineoplásicas descritas na literatura, o cristal FGCu apresentou um resultado bastante promissor no que diz respeito à atividade citotóxica, como observado na Figura 57.

Ao comparar a atividade citotóxica dos compostos orgânicos (Figura 58), ribavirina e metformina, com o cristal FGCu e os demais complexos contendo metais, verifica-se que os complexos possuem uma atividade superior as moléculas isentas de íons metálicos. Isto se deve aos compostos não possuírem ligantes para promover lise nas células. Já quando comparado à *cis*-platina, considerada o complexo metálico mais eficiente para tratamento de cancro, com

$IC_{50} = 5,34 \mu M$ para células HCT-116, o cristal FGCu apresentou melhores resultados [160-162].

Uma explicação favorável para este evento é que a coordenação de ligantes polipiridínicos e agentes quelantes potencializou a atividade citotóxica do íon Cu^{2+} . Por se tratar de um cristal ternário infere-se que os ligantes possuem bastante influência na atividade antitumoral. A 1,10-Fenantrolina por sua vez, é um ligante que possui a capacidade de se inserir no meio das bases nitrogenadas da fita dupla do DNA, atuando como intercalador [138; 163].

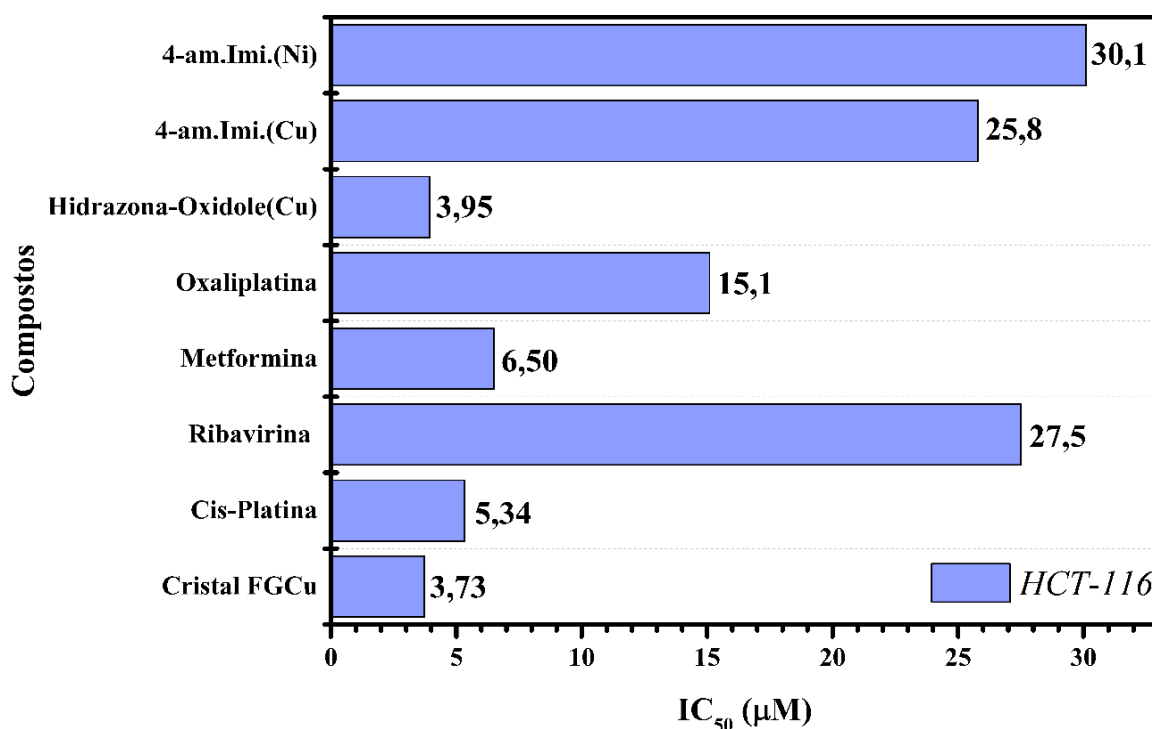


Figura 58 – Comparação de atividade citotóxica (IC_{50}) de variados antitumorais.

Já a glicina, mesmo sendo uma molécula pequena ao se complexar a 1,10-Fenantrolina e o Cu^{2+} , promove ao sistema cristalino uma facilidade em se ligar ao DNA devido à formação de ligações de hidrogênio provenientes dos grupos funcionais [60]. Mediante estas características, infere-se que quando o cristal FGCu interage com a célula cancerígena, a molécula perde o íon Cl^- ligado ao cobre e torna o complexo um sistema reativo que interage com a água e posteriormente com o DNA, modificando sua estrutura e consequentemente induzindo a inibição celular devido às distorções que são formadas na hélice do DNA, tal fato impede o processo de transcrição [160; 161-163]. Vale ressaltar ainda que, mesmo com alta ação antitumoral o cristal possui elementos que não permitem a toxicidade do íon Cu^{2+} às células saudáveis, visto que as moléculas de 1,10-Fenantrolina e Glicina atuam como agentes quelantes.

Isto faz com que o metal não interaja diretamente com os grupamentos das enzimas e proteínas, devido o metal se encontrar já complexo e tendo como sítios preferíveis para formar ligações os grupos aminos, carboxílicos e as hidroxilas, como pode ser visto na Figura 59.

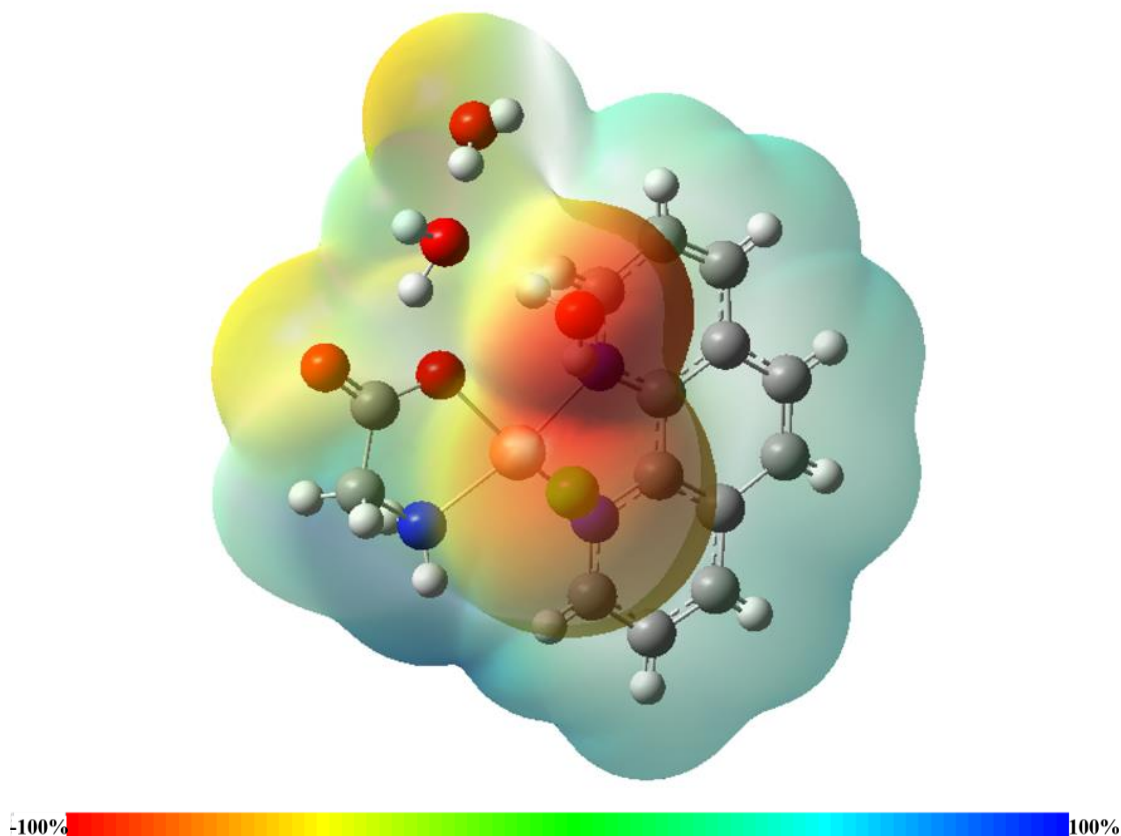


Figura 59 – Mapa do potencial eletrostático da molécula do cristal FGCu.

De acordo com a Figura 59, observa-se para as regiões de cores quentes apresentam um potencial negativo que indica a região de maior eletronegatividade presente na molécula FGCu. Esta por sua vez, favorece a formação de ligações de hidrogênio com as bases as hydrogenadas. As cores frias representam um potencial positivo oriundo das cargas positivas, para interagir com outras moléculas nesta região o processo demanda energia, por isto as regiões com polos negativos facilitam a formação de ligações do cristal FGCu com o DNA para realização da atividade antitumoral.

5. CONCLUSÕES

O cristal ternário de 1,10-Fenantrolina e Glicina complexado com Cobre (II) na forma hidratada foi obtido pela técnica de evaporação lenta do solvente, após um período de 14 dias, sendo favorecido em pH alcalino (9.4), como mostrado no ensaio espectroscópico UV-Vis. A medida no MEV mostrou que a superfície do material apresenta defeitos interfaciais, bem como detectou por EDS a presença do íon Cu^{2+} complexando as moléculas orgânicas.

A análise de DRX paralelo ao refinamento *Rietveld* a temperatura ambiente comprovou a cristalização no sistema monoclinico com grupo espacial P21/n para o cristal, contendo 4 moléculas por célula unitária.

As análises de FTIR e Raman ratificaram a complexação do metal com as moléculas de Glicina e 1,10-Fenantrolina, assim como confirmaram que as moléculas de água presentes na estrutura são de cristalização, visto que vibrações foram observadas associadas a tais moléculas.

Por meio das curvas de TG-DTA e DSC foi observado que o cristal ternário de cobre (II) com glicina e 1,10-Fenantrolina apresenta estabilidade térmica em temperaturas até 320 K, seguida de uma transformação de fase ocasionado pelo processo de desidratação.

As medidas de DRX em função de altas temperaturas confirmaram a transformação de fase do cristal para a forma anidra. Por meio do refinamento pelo método *Le Bail* verificou-se que a nova fase do material apresentou sistema monoclinico com grupo espacial P121.

A espectroscopia Raman em função de elevadas temperaturas comprova que o cristal sofre transformação de fase como mostrado no DRX com temperatura, visto que as bandas referentes aos modos externos do cristal se deslocam para maiores frequências, algumas desapareceram, alargaram e surgiram.

As análises magnéticas apontaram o comportamento paramagnético do cristal ternário obtendo valores positivos para a constante de Curie (1 kOe – $C = 0,3130$; 10 kOe – $C = 0,3482$). Os dados mostraram ainda que existem interações de curto alcance de momentos antiferromagnéticos na estrutura cristalina (1 kOe – $\theta_{CW} = -0,1982$ K; 10 kOe – $\theta_{CW} = -0,4286$ K). Denota-se também, que possivelmente o magnetismo presente na amostra advém do íon Cu^{2+} , uma vez que o momento magnético efetivo do material ($\mu_{\text{eff}}^{1\text{kOe}} = 1,67 \mu_B$; $\mu_{\text{eff}}^{10\text{kOe}} = 1,58 \mu_B$) é semelhante ao valor teórico ($\mu_{\text{eff}} = 1,8-2,1 \mu_B$) exibido pelo íon Cu^{2+} .

O ensaio de solubilidade para o cristal FGCu mostrou uma rápida solubilidade ao longo de 240 minutos, alcançando uma solubilidade máxima de 0,10556 g/L em 180 minutos. Quando comparado com outros materiais para tratamento de cancro, o cristal FGCu mostrou uma boa solubilidade, não necessitando de outro agente para dissolução do material em meio aquoso.

A atividade antitumoral do cristal FGCu foi comprovada por meio de testes citotóxicos em linhagem celular tumoral HCT-116. Os dados mostraram uma $IC_{50} = 3,73 \mu M$, sendo este valor bastante promissor para produção de medicamentos a base deste sistema cristalino.

Por meio destes dados demonstrados e dialogados com a literatura, verifica-se que o cristal FGCu, possui muitas das características exigidas em fármacos utilizados contra o câncer, principalmente atividade redox, boa solubilidade e variabilidade estrutural, podendo ainda ser empregado como carreador de droga apoptótica. Nesse contexto, pode-se afirmar que o sistema ternário sintetizado neste estudo é um bom candidato a ser utilizado na produção de fármacos ou agentes cancerígenos visando regularidade na atividade antitumoral.

6. PERSPECTIVAS

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

- † Investigação das propriedades estruturais em função do tempo por meio do uso de pulsos ultrarrápidos de raios X, verificando com isto como os átomos em um cristal passam de uma estrutura cristalográfica inicial para uma secundária;
- † Analisar as propriedades microscópicas magnéticas do sólido cristalino por meio de Difração Magnética de Raios X para o estudo do magnetismo a nível microscópico na matéria;
- † Avaliar o comportamento vibracional dos átomos por Espectroscopia Raman em baixas temperaturas;
- † Determinar a massa específica do cristal utilizando o método do picnômetro para maior identificação e controle de qualidade do material, visto que posteriormente novos materiais podem ser sintetizados a partir do complexo ternário de 1,10-Fenantrolina e Glicina complexado com íons Cu^{2+} ;
- † Preparar novos sistemas cristalinos variando a concentração de Cobre (II) nos compostos orgânicos, e por meio da Espectrometria de Absorção Atômica avaliar as dosagens do metal nos constituintes;
- † Realização de testes de fotocitotoxicidade do cristal em meios de cultura, utilizando a linhagem celular de sarcomas;
- † Aplicar os complexos cristalinos ternários em outras células extraídas e cultivadas *in vitro*, avaliando como os organismos se comportam diante das propriedades do antitumoral sintetizado, bem como averiguar se o material é efetivo em tecidos tumorais;
- † Sintetizar novos cristais ternários de 1,10-Fenantrolina e Cobre (II), substituindo o aminoácido glicina por: L-Serina, L-Metionina, L-Tirosina, L-Ornitina, L-Valina e β -Alanina, fazendo ainda o estudo das propriedades físicas e químicas destes sistemas cristalinos;
- † Produzir novos materiais a partir do cristal de 1,10-Fenantrolina e Glicina complexado com Cobre (II), juntamente com polímeros (Galactomanana, Quitosana, Xantana, Colágeno e Alginato de Sódio) para obtenção de depósitos/aprovação de patentes.

REFERÊNCIAS

- [1] B. G. Katzung and A. J. Trevor, *Farmacologia Básica e Clínica*. 2017.
- [2] S. Neidle and D. E. Thurston, "Chemical approaches to the discovery and development of cancer therapies," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 5, no. 4, pp. 285–296, 2005.
- [3] B. Rosenberg and L. VanCamp, "The Successful Regression of Large Solid Sarcoma 180 Tumors by Platinum Compounds," *Cancer Res.*, vol. 30, no. 6, pp. 1799–1802, 1970.
- [4] L. H. Hurley, "DNA and its associated processes as targets for cancer therapy," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 2, no. 3, pp. 188–200, 2002.
- [5] V. Sargentelli, A. E. Mauro, and A. C. Massabni, "Aspectos do Metabolismo do Cobre no Homem," *Química Nova*, vol. 19, no. 3, pp. 290–293, 1996.
- [6] C. V. Barra and A. V. G. Netto, "Interações entre complexos antitumorais e o DNA e suas ferramentas de análise: um enfoque nos metalointercaladores," *Rev. Virtual Quim.*, vol. 7, no. 6, pp. 1998–2016, 2015.
- [7] V. Uma, M. Elango, and B. U. Nair, "Copper(II) terpyridine complexes: Effect of substituent on DNA binding and nuclease activity," *Eur. J. Inorg. Chem.*, vol. 2007, no. 22, pp. 3484–3490, 2007.
- [8] S. Zhang and J. Zhou, "Ternary copper(II) complex of 1,10-phenanthroline and L-glycine: Crystal structure and interaction with DNA," *J. Coord. Chem.*, vol. 61, no. 15, pp. 2488–2498, 2008.
- [9] A. P. S. Fontes, S. G. De Almeida, and L. De Andrade Nader, "Compostos de platina em quimioterapia do câncer," *Quim. Nova*, vol. 20, no. 4, pp. 398–406, 1997.
- [10] P. P. Silva *et al.*, "Platinum(II) compounds of tetracyclines as potential anticancer agents: Cytotoxicity, uptake and interactions with DNA," *J. Braz. Chem. Soc.*, vol. 21, no. 7, pp. 1237–1246, 2010.
- [11] C. Binnemans, Koen; Lenaerts, Philip; Driesen, Kris; Görrler-Walrand, "A luminescent tris(2-thenoyltrifluoroacetato)europium(iii) complex covalently linked to a 1,10-phenanthroline-functionalised sol-gel glass," *J. Mater. Chem.*, vol. 14, no. 2, p. 191, 2004.
- [12] M. Yodoshi, M. Odoko, and N. Okabe, "Structures and DNA-binding and cleavage properties of ternary copper(II) complexes of glycine with phenanthroline, bipyridine, and bipyridylamine," *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, vol. 55, no. 6, pp. 853–60, Jun. 2007.
- [13] L. J. K. Boerner and J. M. Zaleski, "Metal complex-DNA interactions: From transcription inhibition to photoactivated cleavage," *Curr. Opin. Chem. Biol.*, vol. 9, no. 2, pp. 135–144, 2005.
- [14] M. D. A. Verlag and Basel, "Metal Ions in Biological Systems," *Biol. Rev.*, vol. 28, no. 4, pp. 1–2, 1953.
- [15] L. Hartwell, S. Kahler, and P. H. Service, "Damage Induced in Sarcoma 37 with Chemical Agents. VI. Biphenyl, Fluorene, Phenanthrene, and Tropo- lone Derivatives," *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 14, no. 2, pp. 365–374, 1953.
- [16] K. H. Thompson and C. Orvig, "Boon and Bane of Metal Ions in Medecine," *Science (80-.)*, vol. 300, no. May, pp. 936–939, 2003.
- [17] X. Solans, L. Ruiz-Ramírez, A. Martínez, L. Gasque, and J. L. Briansó, "Structures of chloro(glycinato)(1,10-phenanthroline)copper(II) monohydrate (I) and aqua(1,10-phenanthroline)(L-phenylalaninato)copper(II) nitrate monohydrate (II).," *Acta Crystallogr. Sect. C*, vol. 44, no. 4, pp. 628–631, 1988.
- [18] A. Alvarez-Larena, J. L. Briansó-Penalva, J. F. Piniella, R. Moreno-Esparza, L. Ruiz-Ramírez, and G. Ferrer-Sueta, "Aqua(glycinato)(3,4,7,8-tetramethyl-1,10-phenanthroline)copper(II) Nitrate," *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.*,

- vol. 51, no. 5, pp. 852–854, 1995.
- [19] N. Jiménez-Garrido *et al.*, “Antibacterial studies, DNA oxidative cleavage, and crystal structures of Cu(II) and Co(II) complexes with two quinolone family members, ciprofloxacin and enoxacin,” *J. Inorg. Biochem.*, vol. 99, no. 3, pp. 677–689, 2005.
 - [20] Y. Zheng, Z. Kong, J. Lin, and L. Zhou, “Crystal structure of chloro(glycinato-N,O)(1,10-phenanthroline-N,N’)-copper(II) trihydrate, [CuCl (C₂H₄NO₂) (C₁₂H₈N₂)]* 3H₂O,” *Zeitschrift für Krist. Cryst. Struct.*, vol. 216, no. 1–4, pp. 137–138, 2001.
 - [21] S. M.S. Anglesio, N. Papadopoulos, A. Ayhan, T.M. Nazeran, M. Noë, H.M. Horlings, A. Lum, R. Jones, J. Senz, T. Seckin, J. Ho, R.-C. Wu, V. Lac, H. Ogawa, B. Tessier-Cloutier, M. Alhassan, A. Wang, Y. Wang, J.D. Cohen, F. Wong, A. Hasanovic, N. Orr, M. Zhang, C. T. Popoli, W. McMahon, L.D. Wood, A. Mattox, C. Allaire, J. Segars, C. Williams, D. G. N. Boyd, K.W. Kinzler, C.B. Gilks, L. Diaz, T.-L. Wang, B. Vogelstein, P.J. Yong, and I.-M. S. Huntsman, “World cancer factsheet,” *N Engl J Med*, vol. 376, no. 19, pp. 1835–1848, 2017.
 - [22] A. Malandrino, R. D. Kamm, and E. Moeendarbary, “In Vitro Modeling of Mechanics in Cancer Metastasis,” *ACS Biomater. Sci. Eng.*, vol. 4, no. 2, pp. 294–301, 2018.
 - [23] World cancer factsheet, “World cancer factsheet,” *Cancer Res. UK*, vol. 2012, no. 2012, p. 4, 2014.
 - [24] O. Motorykin, M. M. Matzke, K. M. Waters, and S. L. Massey Simonich, “Association of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon emissions and smoking with lung cancer mortality rates on a global scale,” *Environ. Sci. Technol.*, vol. 47, no. 7, pp. 3410–6, 2013.
 - [25] S. Mignani, M. Bryszewska, B. Klajnert-Maculewicz, M. Zablocka, and J. P. Majoral, “Advances in combination therapies based on nanoparticles for efficacious cancer treatment: An analytical report,” *Biomacromolecules*, vol. 16, no. 1, pp. 1–27, 2015.
 - [26] H. Chen *et al.*, “Nanoscintillator-Mediated X-ray Inducible Photodynamic Therapy for in Vivo Cancer Treatment,” *Nano Lett.*, vol. 15, no. 4, pp. 2249–2256, 2015.
 - [27] J. Mann, “Natural products in cancer chemotherapy: past, present and future,” *Nat. Rev. Cancer*, vol. 2, no. 2, pp. 143–148, 2002.
 - [28] Y. L. Wu *et al.*, “Nanomechanically Visualizing Drug-Cell Interaction at the Early Stage of Chemotherapy,” *ACS Nano*, vol. 11, no. 7, pp. 6996–7005, 2017.
 - [29] P. Heffeter *et al.*, “Resistance against novel anticancer metal compounds: Differences and similarities,” *Drug Resist. Updat.*, vol. 11, no. 1–2, pp. 1–16, 2008.
 - [30] D. S. Riddick *et al.*, “Cancer Chemotherapy and Drug Metabolsim,” *Drug Metab. Dispos.*, vol. 33, no. 8, pp. 1083–1096, 2005.
 - [31] K. C. Calman, J. F. Smyth, and M. H. N. Tattersall, *Basic Principles of Cancer Chemotherapy*. 1980.
 - [32] A. L. Harris and D. Hochhauser, “Mechanisms of multidrug resistance in cancer treatment,” *Acta Oncol. (Madr.)*, vol. 31, no. 2, pp. 205–213, 1992.
 - [33] D. J. Stewart, “Mechanisms of resistance to cisplatin and carboplatin,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 63, no. 1, pp. 12–31, 2007.
 - [34] Y. Li, X. Xu, X. Zhang, Y. Li, Z. Zhang, and Z. Gu, “Tumor-Specific Multiple Stimuli-Activated Dendrimeric Nanoassemblies with Metabolic Blockade Surmount Chemotherapy Resistance,” *ACS Nano*, vol. 11, no. 1, pp. 416–429, 2017.
 - [35] C. Orvig and M. J. Abrams, “Medicinal Inorganic Chemistry: Introduction,” *Chem. Rev.*, vol. 99, no. 9, pp. 2201–2204, 1999.
 - [36] V. T. DeVita and E. Chu, “A history of cancer chemotherapy,” *Cancer Res.*, vol. 68, no. 21, pp. 8643–8653, 2008.
 - [37] D. Chen, V. Milacic, M. Frezza, and Q. Dou, “Metal complexes, their cellular targets

- and potential for cancer therapy,” *Curr. Pharm. Des.*, vol. 15, no. 7, pp. 777–791, 2009.
- [38] K.-W. Benz and W. Neumann, *Introduction to Crystal Growth and Characterization*. 2016.
- [39] P. H. Karpinski and J. S. Wey, *Handbook of Industrial Crystallization*, no. October. 2002.
- [40] D. G. CALLISTER Jr., William D.; RETHWISCH, “Ciência e Engenharia de Materiais - Uma Introdução.” p. 845, 2012.
- [41] J. W. Mullin, *Crystallization*. 2001.
- [42] X. Y. Liu, “Heterogeneous nucleation or homogeneous nucleation?,” *J. Chem. Phys.*, vol. 112, no. 22, pp. 9949–9955, 2000.
- [43] J. A. Dirksen and T. A. Ring, “Fundamentals of Crystallization: Kinetic Effects on Particle Size Distributions and Morphology,” *Chem. Eng. Sci.*, vol. 46, no. 10, pp. 2389–2427, 1991.
- [44] M. Fleck and A. M. Petrosyan, *Salts of Amino Acids*. 2014.
- [45] M. Fleck and A. M. Petrosyan, “Difficulties in the growth and characterization of non-linear optical materials: A case study of salts of amino acids,” *J. Cryst. Growth*, vol. 312, no. 15, pp. 2284–2290, 2010.
- [46] A. Holden and P. Morrison, *Crystals and Crystal Growing*. 1982.
- [47] H. S. Stoker, *General, Organic, and Biological Chemistry, Fifth Edition*. 2010.
- [48] H. J. Scheel, “Historical aspects of crystal growth technology,” *J. Cryst. Growth*, vol. 211, no. 1, pp. 1–12, 2000.
- [49] T. Sathiya Kamatchi, N. Chitrapriya, S. K. Kim, F. R. Fronczek, and K. Natarajan, “Influence of carboxylic acid functionalities in ruthenium (II) polypyridyl complexes on DNA binding, cytotoxicity and antioxidant activity: Synthesis, structure and in vitro anticancer activity,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 59, no. 0, pp. 253–264, 2013.
- [50] N. Farrell, “Biomedical uses and applications of inorganic chemistry. An overview,” *Coord. Chem. Rev.*, vol. 232, no. 2, pp. 1–4, 2002.
- [51] P. J. Sadler and Z. Guo, “Metal complexes in medicine: Design and mechanism of action,” *Pure Appl. Chem.*, vol. 70, no. 4, pp. 863–871, 1998.
- [52] S. Ahmad, A. A. Isab, S. Ali, and A. R. Al-Arfaj, “Perspectives in bioinorganic chemistry of some metal based therapeutic agents,” *Polyhedron*, vol. 25, no. 7, pp. 1633–1645, 2006.
- [53] G. Mendoza-Díaz, R. Perez-Alonso, and R. Moreno-Esparza, “Stability constants of copper(II) mixed complexes with some 4-quinolone antibiotics and (N-N) donors,” *J. Inorg. Biochem.*, vol. 64, no. 3, pp. 207–214, 1996.
- [54] G. Cerchiaro, K. Aquilano, G. Filomeni, G. Rotilio, M. R. Ciriolo, and A. M. Da Costa Ferreira, “Isatin-Schiff base copper(II) complexes and their influence on cellular viability,” *J. Inorg. Biochem.*, vol. 99, no. 7, pp. 1433–1440, 2005.
- [55] K. G. Daniel, P. Gupta, R. H. Harbach, W. C. Guida, and Q. P. Dou, “Organic copper complexes as a new class of proteasome inhibitors and apoptosis inducers in human cancer cells,” *Biochem. Pharmacol.*, vol. 67, no. 6, pp. 1139–1151, 2004.
- [56] J. F. M. Da Silva, S. J. Garden, and A. C. Pinto, “The Chemistry of Isatins: A Review from 1975 to 1999,” *J. Braz. Chem. Soc.*, vol. 12, no. 3, pp. 273–324, 2001.
- [57] J. Gallagher, O. Zelenko, A. D. Walts, and D. S. Sigman, “Protease activity of 1,10-phenanthroline-copper(I). Targeted scission of the catalytic site of carbonic anhydrase,” *Biochemistry*, vol. 37, no. 8, pp. 2096–2104, 1998.
- [58] E. R. Stadtman, “Oxidation of Free Amino Acids and Amino Acid Residues in Proteins By Radiol Ysis and By Metal-Catal Yzed,” *Annu. Rev. Biochem.*, vol. 62, no. 1, pp. 797–821, 1993.
- [59] T. Biver, F. Secco, and M. Venturini, “Mechanistic aspects of the interaction of

- intercalating metal complexes with nucleic acids,” *Coord. Chem. Rev.*, vol. 252, no. 10–11, pp. 1163–1177, 2008.
- [60] D. İnci *et al.*, “Synthesis and crystal structures of novel copper(II) complexes with glycine and substituted phenanthrolines: reactivity towards DNA/BSA and in vitro cytotoxic and antimicrobial evaluation,” *J. Biol. Inorg. Chem.*, vol. 22, no. 1, pp. 61–85, 2017.
- [61] X. Li *et al.*, “[Cu(phen)₂]²⁺ acts as electrochemical indicator and anchor to immobilize probe DNA in electrochemical DNA biosensor,” *Anal. Biochem.*, vol. 492, no. 0, pp. 56–62, 2016.
- [62] M. W., *Microscopia dos Materiais: Uma Introdução*. 2002.
- [63] P. J. Goodhew, J. Humphreys, and R. Beanland, *Electron Microscopy and Analysis*. 2001.
- [64] D. Newbury *et al.*, *Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis*. 2003.
- [65] W. Konrad, “On A New Kind of Rays *,” *Science (80-.)*, vol. 3, no. 59, pp. 227–231, 1896.
- [66] M. Dennis D. Patton, “Insights on the Radiologic Centennial: A Historical Perspective,” *Invest. Radiol.*, vol. 28, no. 10, pp. 954–961, 1993.
- [67] R. da S. Lima and J. C. Afonso, “Raios-X: Fascinação, medo e ciência,” *Quim. Nova*, vol. 32, no. 1, pp. 263–270, 2009.
- [68] R. D. A. Martins, “A Descoberta dos Raios X : O Primeiro Comunicado de Rontgen,” *Rev. Bras. Ensino Física*, vol. 20, no. 4, pp. 373–391, 1998.
- [69] B. D. Cullity and S. R. Stock, *Elements of X-Ray Diffraction*. 2014.
- [70] D. A. Skoog and S. R. Crouch, *Princípios de análise instrumental*. 2007.
- [71] V. K. P. and P. Y. Zavaliy, *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials*. 2008.
- [72] H. Zuckerman, “Scientific elite: Nobel laureates in the United States.” pp. 212–213, 1977.
- [73] M. Jaskolski, Z. Dauter, A. Wlodawer, B. Chemistry, P. Academy, and P. Synchrotron, “A brief history of macromolecular crystallography, illustrated by a family tree and its Nobel fruits,” *FEBS J.*, vol. 281, no. 18, pp. 3985–4009, 2014.
- [74] W. H. Bragg and W. L. Bragg, “The Reflection of X-rays by Crystals,” *Proc. R. Soc.*, vol. 88, no. 605, pp. 428–438, 1913.
- [75] A. Oliveira, S. Orientador, and L. P. Cardoso, “Difração de raios-X de n-feixes na caracterização estrutural de monocristais sob a ação de temperatura e campo elétrico externo.” 2006.
- [76] G. Will, *Powder Diffraction - The Rietveld Method to Determine and the Two Stage Method to Determine and Refine Crystal Structures from Powder Diffraction Data*. 2006.
- [77] A. Le Bail, H. Duroy, and J. L. Fourquet, “Ab-Initio Structure Determination of LiSbWO by X-Ray Powder Diffraction,” *Mater. Res. Bull.*, vol. 23, no. 3, pp. 447–452, 1988.
- [78] R. Young, “The Rietveld Method,” R.A. Young, *Oxford University Press, Oxford*. p. 312, 1993.
- [79] H. M. Rietveld, “A profile refinement method for nuclear and magnetic structures,” *J. Appl. Crystallogr.*, vol. 2, no. 2, pp. 65–71, 1969.
- [80] B. H. Toby, “R factors in Rietveld analysis: How good is good enough?,” *Powder Diffr.*, vol. 21, no. 1, pp. 67–70, 2006.
- [81] G. S. Pawley, “Unit-cell refinement from powder diffraction scans,” *J. Appl. Crystallogr.*, vol. 14, no. 6, pp. 357–361, 1981.
- [82] R. Silverstein, F. Webster, D. Kiemle, and D. Bryce, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 2014.

- [83] D. L. Pavia, G. M. Lampman, and Georg S. Kriz, "Introduction to Spectroscopy." p. 680, 2001.
- [84] K. S. Booksh and B. R. Kowalski, "Theory of Analytical Chemistry," *Anal. Chem.*, vol. 66, no. 15, pp. 782–791, 1994.
- [85] F. Kealey, *Principles and Practice of Analytical Chemistry*. 2000.
- [86] H. W. Foote, "Elements of Physical Chemistry," *Science (80-.)*, vol. 26, no. 670, pp. 588–588, 1907.
- [87] S. E. Colthup, N. B.; Daly, L. H.; Wiberley, *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*. 1990.
- [88] G. Socrates, *Infrared and Raman characteristic group frequencies*. 2004.
- [89] P. Brouwer, *Theory of XRF*. 2010.
- [90] J. Strutt, "On the scattering of light by small particles," *Philos. Mag.*, vol. 41, no. 0, p. 447, 1871.
- [91] C. V. Raman and K. S. Krishnan, "A new type of secondary radiation," *Nature*, vol. 121, no. 3048, pp. 501–502, 1928.
- [92] P. F. Façanha-Filho, "Estudo de Espalhamento Raman em Cristais de L-leucina Submetidos a Altas Temperaturas e a Altas Pressões," 2007.
- [93] R. L. Mccerry, *Raman spectroscopy in chemical bioanalysis.*, vol. 8, no. 5. 2000.
- [94] A. Smekal, "Zuschriften und vorläufige Mitteilungen," *Naturwissenschaften*, vol. 11, no. 43, pp. 873–875, 1923.
- [95] M. Ionashiro, *Giolito - Fundamentos da Termogravimetria Análise Térmica Diferencial Calorimetria Exploratória Diferencial*. 2004.
- [96] T. Hatakeyama, F. X. Quinn, and J. Wiley, "Thermal Analysis: Fundamentals and Applications to Polymer Science," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 118, no. 34, pp. 293–300, 1996.
- [97] A. L. M. Daneluti and J. do R. Matos, "Study of thermal behavior of phytic acid," *Brazilian J. Pharm. Sci.*, vol. 49, no. 2, pp. 275–283, 2013.
- [98] E. C. da Silva, M. V. R. V. de Paola, and J. do R. Matos, "Análise térmica aplicada à cosmetologia," *Rev. Bras. Ciências Farm.*, vol. 43, no. 3, pp. 347–356, 2007.
- [99] C. F. . Aragão, F. S. Souza, A. C. S. Barros, J. W. E. Veras, J. M. Barbosa Filho, and R. O. Macedo, "Aplicação da termogravimetria (TG) no controle de qualidade da milona (*Cissampelos sympodialis* Eichl.) Menispermaceae," *Rev. Bras. Farmacogn.*, vol. 12, no. 0, pp. 60–61, 2002.
- [100] N. Raje, S. Manna, D. K. Ghonge, S. B. Roy, and A. V. R. Reddy, "Impurity characterization and thermal decomposition mechanism of ammonium diuranate during in-situ synthesis of U₃O₈ using simultaneous TG-DTA-FTIR and PXRD measurements," *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, vol. 109, no. 0, pp. 21–28, 2014.
- [101] C. G. Mothé and A. D. Azevedo, *Análise Térmica de Materiais*. 2002.
- [102] A. Earnshaw, *Introduction to Magneto Chemistry*. 1968.
- [103] O. Kahn, *Molecular Magnetism (Kahn, Olivier)*, vol. 72, no. 1. 1995.
- [104] B. J. M. Leite Ferreira *et al.*, "Heptacopper(II) and dicopper(II)-adenine complexes: synthesis, structural characterization, and magnetic properties," *J. Coord. Chem.*, vol. 68, no. 16, pp. 2770–2787, 2015.
- [105] R. L. Carlin, *Magnetochemistry*. 1986.
- [106] J. E. Huheey, E. A. Keiter, and R. L. Keiter, "Inorganic Chemistry - Principles of Structure and Reactivity," *SpringerReference*. p. 463, 1993.
- [107] E. Pardo *et al.*, "Ligand design for multidimensional magnetic materials: A metallosupramolecular perspective," *Dalt. Trans.*, vol. 0, no. 21, pp. 2780–2805, 2008.
- [108] K. C. Souza, N. D. S. Mohallem, and E. M. B. Sousa, "Mesoporous silica-magnetite nanocomposite: Facile synthesis route for application in hyperthermia," *J. Sol-Gel Sci.*

- Technol.*, vol. 53, no. 2, pp. 418–427, 2010.
- [109] E. Francisquini, J. Schoenmaker, and J. A. Souza, *Nanopartículas Magnéticas e suas Aplicações*. 2014.
- [110] A. Jordan, R. Scholz, P. Wust, H. Fähling, and R. Felix, “Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 201, no. 1–3, pp. 413–419, 1999.
- [111] M. S. Carrião and A. F. Bakuzis, “Mean-field and linear regime approach to magnetic hyperthermia of core-shell nanoparticles: Can tiny nanostructures fight cancer?,” *Nanoscale*, vol. 8, no. 15, pp. 8363–8377, 2016.
- [112] C. B.P., “British pharmacopeia,” *Br. Pharmacop. commission*, vol. London, 2009.
- [113] T. Mosmann, “Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays,” *J. Immunol. Methods*, vol. 65, no. 1–2, pp. 55–63, 1983.
- [114] F. A. Cotton and G. Wilkinson, “Advanced Inorganic Chemistry: A Comprehensive Text,” *Advanced Inorganic Chemistry*. pp. 1–1396, 1972.
- [115] L. & B. Brown, *Química: A ciência central*. 2005.
- [116] J. D. Lee, *Química Inorgânica não tão concisa*. 2000.
- [117] H. A. Jahn and E. Teller, “Stability of Polyatomic Molecules in Degenerate Electronic States I-Orbital Degeneracy,” *Proc. R. Soc. London A*, vol. 161, no. 905, pp. 220–235, 1937.
- [118] A. Kamecka and B. Kurzak, “Review: Solution equilibria of ternary complexes formed from copper(II), aliphatic amines, and bioligands,” *J. Coord. Chem.*, vol. 67, no. 15, pp. 2497–2529, 2014.
- [119] S. Glišić, G. Nikolić, M. Cakić, and N. Trutić, “Spectroscopic study of copper(II) complexes with carboxymethyl dextran and dextran sulfate,” *Russ. J. Phys. Chem. A*, vol. 89, no. 7, pp. 1254–1262, 2015.
- [120] R. Deng *et al.*, “Planar defects in Sn-doped single-crystal ZnO nanobelts,” *J. Phys. Chem. C*, vol. 111, no. 35, pp. 13013–13015, 2007.
- [121] M. M. Campos-Vallette, R. E. Clavijo, F. Mendizabal, W. Zamudio, R. Baraona, and G. Diaz, “Infrared spectrum of the bis-(1,10-phenanthroline) Cu(I) and Cu(II) perchlorate complexes,” *Vib. Spectrosc.*, vol. 12, no. 1, pp. 37–44, 1996.
- [122] A. A. Schilt and R. C. Taylor, “Infra-red spectra of 1:10-phenanthroline metal complexes in the rock salt region below 2000 cm⁻¹,” *J. Inorg. Nucl. Chem.*, vol. 9, no. 3–4, pp. 211–221, 1959.
- [123] T. Undabeytia, E. Morillo, and C. Maqueda, “FTIR study of glyphosate-copper complexes,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 50, no. 7, pp. 1918–1921, 2002.
- [124] M. Marković, N. Judaš, and J. Sabolović, “Combined Experimental and Computational Study of cis - trans Isomerism in Bis(1-valinato)copper(II),” *Inorg. Chem.*, vol. 50, no. 8, pp. 3632–3644, 2011.
- [125] K. Ueno and A. E. Martell, “Infrared study of metal chelates of bisacetylacetonethylenediimine and related compounds,” *J. Phys. Chem.*, vol. 59, no. 10, pp. 998–1004, 1955.
- [126] A. W. Herlinger, S. L. Wenholt, T. V. Longd, and A. W. Herlinger, “Infrared Spectra of Amino Acids and Their Metal Complexes. II. Geometrical Isomerism in Bis (amino acidato)copper(II) Complexes,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 92, no. 22, pp. 6474–6481, 1970.
- [127] R. Khanna, “Infrared studies on glycine and its addition compounds,” *Spectrochim. Acta*, vol. 22, no. 10, pp. 1759–1771, 1966.
- [128] J. Phiri, P. Gane, and T. C. Maloney, “General overview of graphene: Production, properties and application in polymer composites,” *Mater. Sci. Eng. B Solid-State Mater.*

- Adv. Technol.*, vol. 215, no. 0, pp. 9–28, 2017.
- [129] K. Ambujam, K. Rajarajan, S. Selvakumar, J. Madhavan, G. Mohamed, and P. Sagayaraj, “Growth and characterization of gel grown single crystals of bis-glycine hydrogen chloride (BGHC),” *Opt. Mater. (Amst.)*, vol. 29, no. 6, pp. 657–662, 2007.
 - [130] K. Pandurangan and S. Suresh, “Synthesis, Growth, and Characterization of Bisglycine Hydrobromide Single Crystal,” *J. Mater.*, vol. 2014, no. 0, pp. 1–7, 2014.
 - [131] S. Sant *et al.*, “Modificação de Membrana de Poliamida Via Sol-Gel e Incorporação de Composto de Európio (III) Luminescente,” *Quim. Nova*, vol. 39, no. 9, pp. 348–353, 2016.
 - [132] J. Baran, A. J. Barnes, and H. Ratajczak, “The polarized IR and Raman spectra of the diglycine hydrochloride crystal,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1009, no. 0, pp. 55–68, 2012.
 - [133] T. Noguchi and M. Sugiura, “FTIR detection of water reactions during the flash-induced S-state cycle of the photosynthetic water-oxidizing complex,” *Biochemistry*, vol. 41, no. 52, pp. 15706–15712, 2002.
 - [134] R. O. Holanda, J. A. Lima, P. T. C. Freire, F. E. A. Melo, J. Mendes Filho, and A. Polian, “New pressure-induced phase transitions of l-threonine crystal: A Raman spectroscopic study,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1092, no. 0, pp. 160–165, 2015.
 - [135] G. Niaura and A. Malinauskas, “Surface-Enhanced Raman-Scattering from Chloride on Copper Electrodes,” *Chem. Phys. Lett.*, vol. 207, no. 5, pp. 455–460, 1993.
 - [136] V. Sáez, M. D. Esclapez, P. Bonete, J. González-García, and J. M. Pérez, “Spectroelectrochemical study of perchloroethylene reduction at copper electrodes in neutral aqueous medium,” *Electrochim. Acta*, vol. 53, no. 7, pp. 3210–3217, 2008.
 - [137] S. Datta, A. S. Mahapatra, P. Sett, M. Ghosh, P. K. Mallick, and P. K. Chakrabarti, “Magnetic measurements , Raman and infrared spectra of metal – ligand complex derived from $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ and 2-benzoyl pyridine,” *Bull. Mater. Sci.*, vol. 41, no. 2, pp. 1–10, 2018.
 - [138] R. Kumar, T. Karthick, P. Tandon, P. Agarwal, A. P. Menezes, and A. Jayarama, “Structural and vibrational characteristics of a non-linear optical material 3-(4-nitrophenyl)-1-(pyridine-3-yl) prop-2-en-1-one probed by quantum chemical computation and spectroscopic techniques,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1164, no. 0, pp. 180–190, 2018.
 - [139] A. L. Jenkins, R. A. Larsen, and T. B. Williams, “Characterization of amino acids using Raman spectroscopy,” *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 61, no. 7, pp. 1585–1594, 2005.
 - [140] Ö. Tamer, D. Avcı, and Y. Atalay, “A novel Cu(II) Complex of Picolinate and 1,10-Phenanthroline: Preparation, Crystal Structure Determination, Spectroscopic Characterization and Nonlinear Optical Studies,” *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, vol. 27, no. 3, pp. 700–713, 2017.
 - [141] K. Balasubramanyam, “Raman Spectra Of Additions Compounds Of Glycine (Diglycine Hydrochloride, Diglycine Hydrobromide and Diglycine Nitrate),” *Proc. Indian Acad. Sci. - Sect. A*, vol. 53, no. 2, pp. 105–112, 1961.
 - [142] G. Ramesh Kumar and S. Gokul Raj, “Growth and physiochemical properties of second-order nonlinear optical L-threonine single crystals,” *Adv. Mater. Sci. Eng.*, vol. 2009, no. 1, pp. 1–40, 2009.
 - [143] M. S. Islas, J. J. Martínez Medina, O. E. Piro, G. A. Echeverría, E. G. Ferrer, and P. A. M. Williams, “Comparisons of the spectroscopic and microbiological activities among coumarin-3-carboxylate, o-phenanthroline and zinc(II) complexes,” *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 198, no. 0, pp. 212–221, 2018.
 - [144] S. Chandrasekar, V. Balachandran, H. S. Evans, and A. Latha, “Synthesis, crystal structures HOMO-LUMO analysis and DFT calculation of new complexes of p-

- substituted dibenzyltin chlorides and 1,10-phenanthroline,” *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 143, no. 0, pp. 136–146, 2015.
- [145] J. E. M. Theras, D. Kalaivani, D. Jayaraman, and V. Joseph, “Growth and spectroscopic, thermodynamic and nonlinear optical studies of L-threonine phthalate crystal,” *J. Cryst. Growth*, vol. 427, no. 0, pp. 29–35, 2015.
- [146] I. Ne, “FTIR and FT Raman study of L -leucine addition compound with nitric acid,” *J. Mol*, vol. 483, no. 0, pp. 23–28, 1999.
- [147] R. Subhashini, D. Sathya, V. Sivashankar, P. S. L. Mageshwari, and S. Arjunan, “Growth and characterization of Bis (L -threonine) copper (II) monohydrate single crystals : A semiorganic second order nonlinear optical material,” *Opt. Mater. (Amst).*, vol. 62, no. 0, pp. 357–365, 2016.
- [148] C. A. Steren, R. Calvo, E. E. Castellano, M. S. Fabiane, and O. E. Piro, “Molecular Structure and Single Crystal EPR Spectra of bis(L-Valinato)Copper(II) Monohydrate, $\text{Cu}[\text{H}_2\text{NCH}(\text{CH}_3)_2\text{CHCO}_2]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$,” *Phys. B Condens. Matter*, vol. 164, no. 3, pp. 323–330, 1990.
- [149] G. Zhong and Q. Zhong, “Solid – solid synthesis , characterization , thermal decomposition and antibacterial activities of zinc (II) and nickel (II) complexes of glycine – vanillin Schiff base ligand,” *Green Chem. Lett. Rev.*, vol. 7, no. 3, pp. 37–41, 2014.
- [150] V. F. Castro, J. Celestino, A. A. A. De Queiroz, and F. G. Garcia, “Biocompatible and magnetic properties of nanocomposites for use in magnetohyperthermy,” *Rev. Bras. Física Médica*, vol. 4, no. 1, pp. 79–82, 2010.
- [151] A. C. Guyton and J. E. Hall, *Textbook of Medical Physiology*. 2006.
- [152] G. M. Moura, J. O. Carvalho, M. C. D. Silva, P. F. Façanha Filho, and A. O. Dos Santos, “Structural, vibrational and thermal characterization of phase transformation in l-histidinium bromide monohydrate single crystals,” *Mater. Chem. Phys.*, vol. 165, no. 0, pp. 150–155, 2015.
- [153] R. S. Krishnan, R. Srinivasan, and S. Devanarayanan, *Thermal Expansion Of Crystals*, vol. 1. 1979.
- [154] T. Vilhelmsen, H. Eliassen, and T. Schæfer, “Effect of a melt agglomeration process on agglomerates containing solid dispersions,” *Int. J. Pharm.*, vol. 303, no. 2, pp. 132–142, 2005.
- [155] G. D. Saraiva *et al.*, “Pressure dependent Raman studies in the $\text{K}_2\text{Mo}_2\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ crystal,” *Vib. Spectrosc.*, vol. 94, no. 0, pp. 89–94, 2018.
- [156] A. Planes, L. Mañosa, and A. Saxena(Eds.), *Magnetism and Structure in Functional Materials*. 2004.
- [157] H. Yang, S. Guo, J. Tao, J. Lin, and R. Cao, “Hydrothermal syntheses, crystal structures, and magnetic properties of a series of complexes constructed from multinuclear copper clusters and polyoxometalates,” *Cryst. Growth Des.*, vol. 9, no. 11, pp. 4735–4744, 2009.
- [158] A. Bencini, S. Midollini, and C. Zanchini, “Tetracyanoquinodimethane salts of transition-metal complexes. Crystal and molecular structures and magnetic properties of tris(1,10-phenanthroline)zinc(II) bis(tetracyanoquinodimethanide) and tris(1,10-phenanthroline)copper(II) bis(tetracyanoquinodimetham,” *Inorg.Chem.*, vol. 28, no. 13, pp. 1963–1969, 1989.
- [159] J. Carranza, C. Brennan, J. Sletten, J. M. Clemente-Juan, F. Lloret, and M. Julve, “Crystal Structures and Magnetic Properties of 2,3,5,6-Tetrakis(2-pyridyl)pyrazine (tppz)-Containing Copper(II) Complexes,” *Inorg. Chem.*, vol. 42, no. 26, pp. 8716–8727, 2003.
- [160] D. R. Tobergte and S. Curtis, *The Handbook of Nanomedicine*, vol. 53, no. 9. 2013.
- [161] B. S. Madhuri, D. Bhaskar, and B. Sathyamurthy, “Invitro Studies on the Effect of

- Curcuma Longa Methanol Extracts in Colorectal Hct - 116 Cell Lines,” *Indo Am. J. Pharm. Sci.*, vol. 4, no. 9, pp. 3015–3023, 2017.
- [162] J. O. Suberu, I. Romero-Canelón, N. Sullivan, A. A. Lapkin, and G. C. Barker, “Comparative cytotoxicity of artemisinin and cisplatin and their interactions with chlorogenic acids in MCF7 breast cancer cells,” *ChemMedChem*, vol. 9, no. 12, pp. 2791–2797, 2014.
- [163] M. P. Barr *et al.*, “Generation and Characterisation of Cisplatin-Resistant Non-Small Cell Lung Cancer Cell Lines Displaying a Stem-Like Signature,” *PLoS One*, vol. 8, no. 1, 2013.
- [164] N. G. Kandile, M. I. Mohamed, and H. M. Ismaeel, “Antiproliferative effects of metal complexes of new isatin hydrazones against HCT116 , MCF7 and HELA tumour cell lines,” vol. 27, no. April 2011, pp. 330–338, 2012.
- [165] H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, and R. J. Flower, “Rang y Dale Farmacologia,” *J. Chem. Inf. Model.*, pp. 1689–1699, 2008.

APÊNDICE A

O número efetivo do magnéton de Bohr é dado por:

$$p = g_j [J(J + 1)]^{\frac{1}{2}} \quad (17)$$

em que J refere-se ao momento angular total do elemento magnético. O fator g_j é denominado de parâmetro g de Landé, dado pela expressão abaixo:

$$g_j = \frac{3}{2} + \frac{1}{2} \left[\frac{S(S + 1) - L(L + 1)}{J(J + 1)} \right] \quad (18)$$

APÊNDICE B

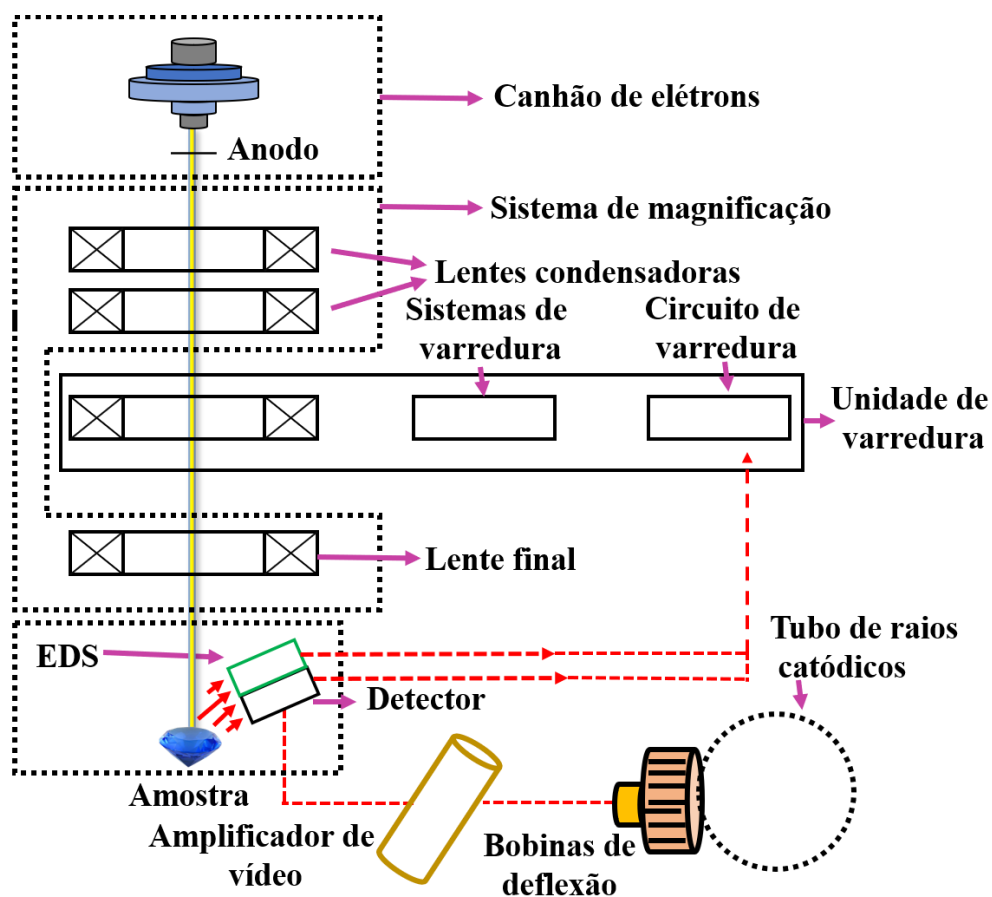


Figura 60 - Fluxograma representativo da técnica MEV-EDS.

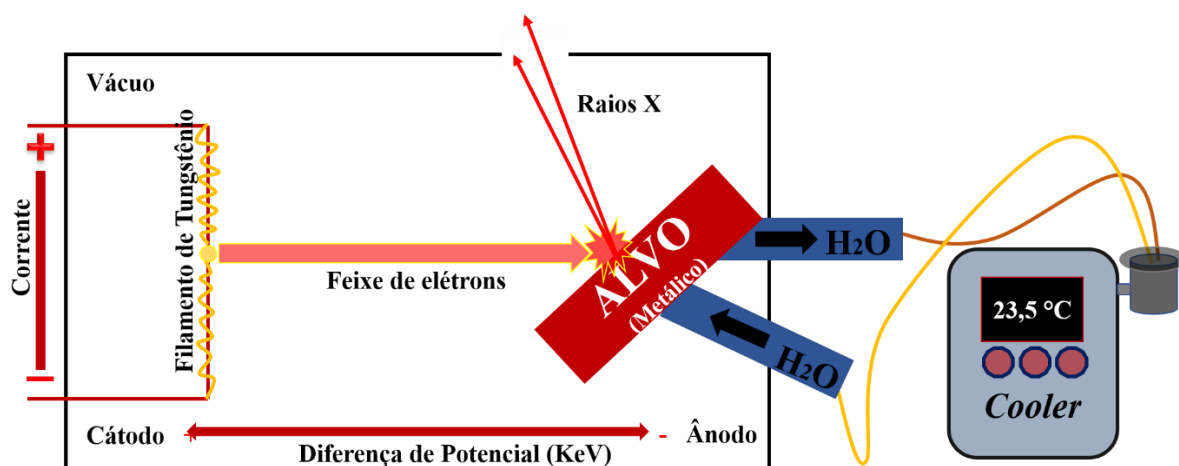


Figura 61 - Fluxograma representativo da técnica DRX por um tubo catódico.

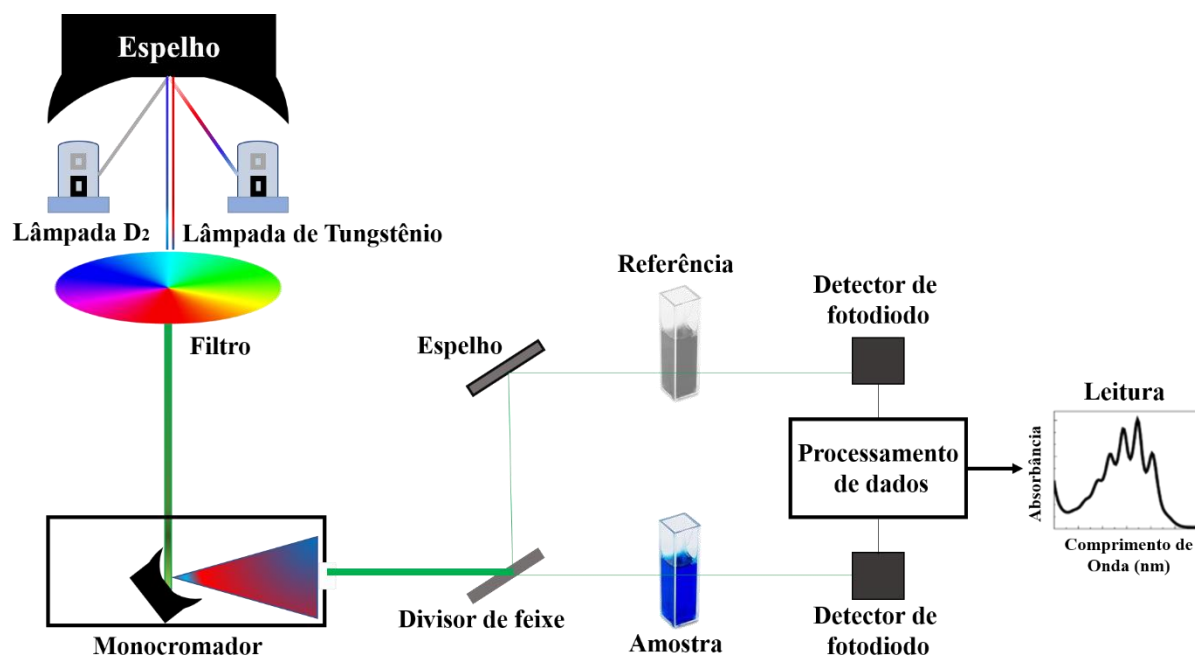


Figura 62 - Fluxograma representativo da técnica de espectroscopia no UV-Vis.

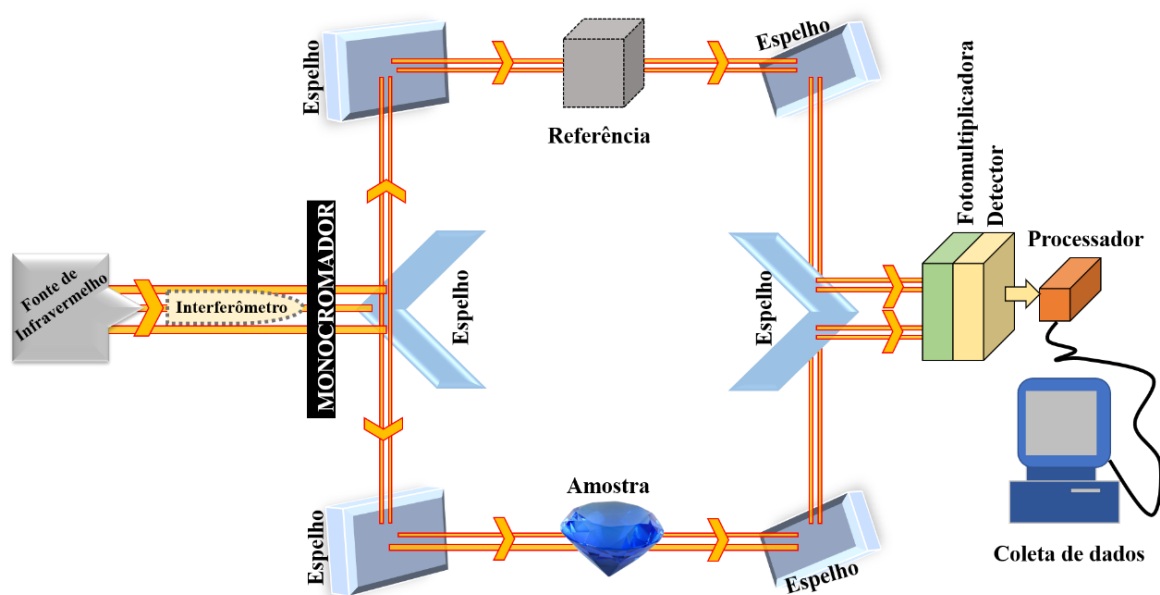


Figura 63 - Fluxograma representativo da técnica FTIR.

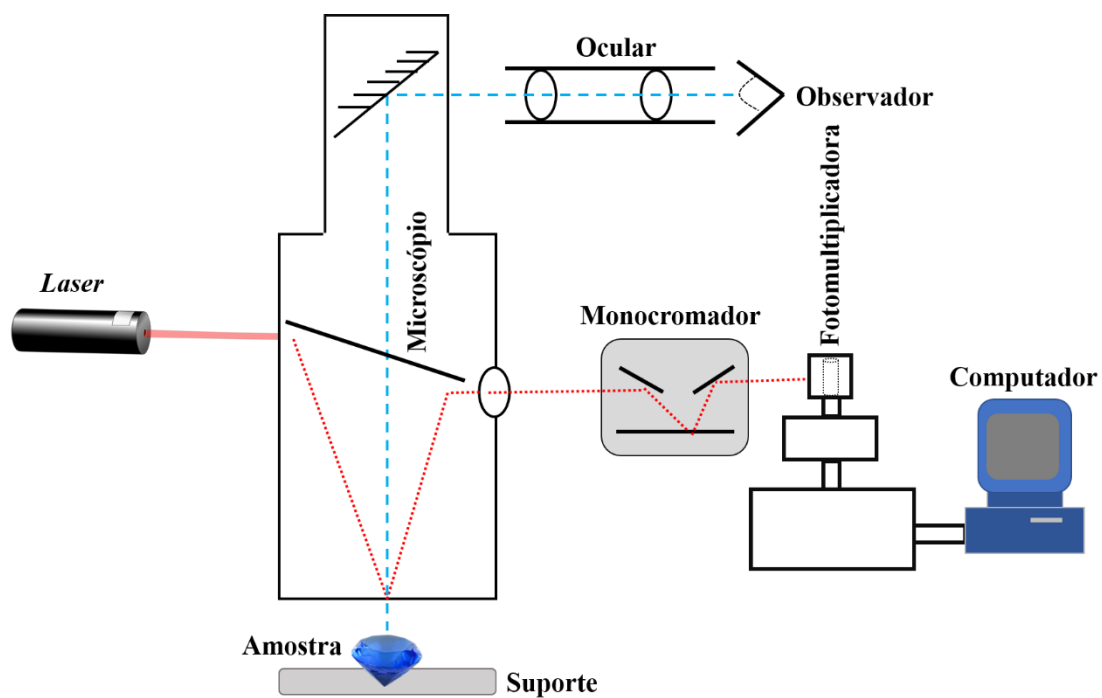


Figura 64 - Fluxograma representativo da técnica espectroscopia Raman.

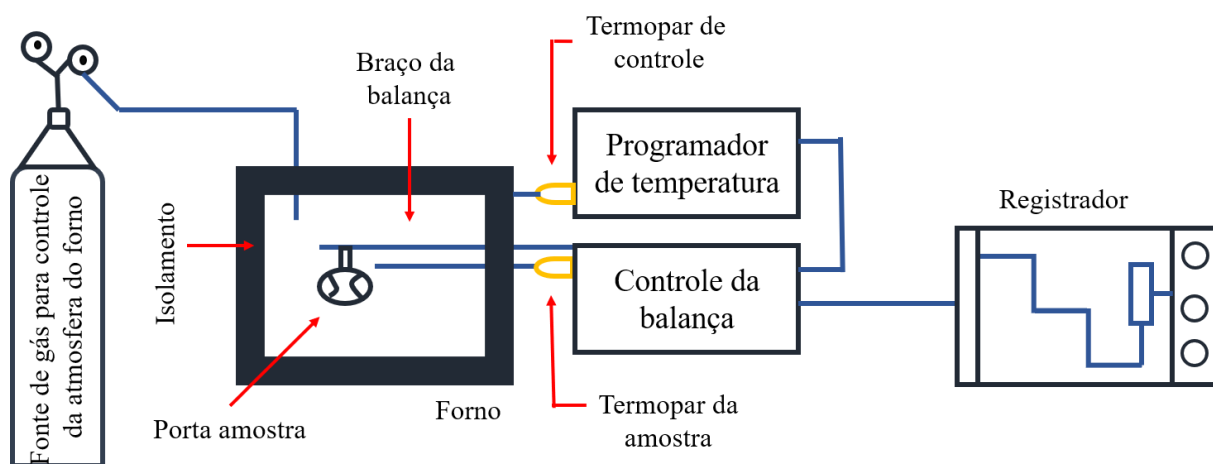


Figura 65 - Fluxograma representativo da técnica TGA.

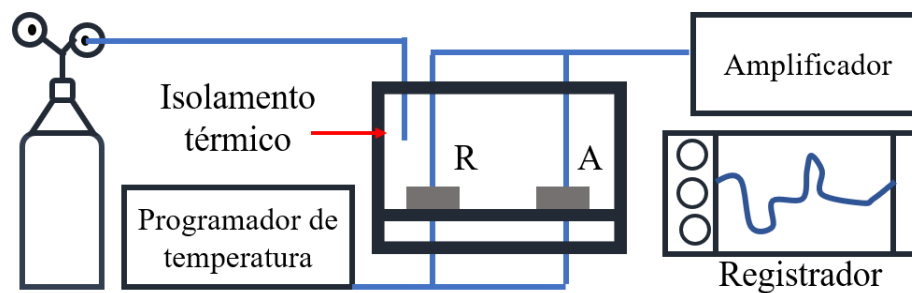


Figura 66 - Fluxograma representativo da técnica DTA.

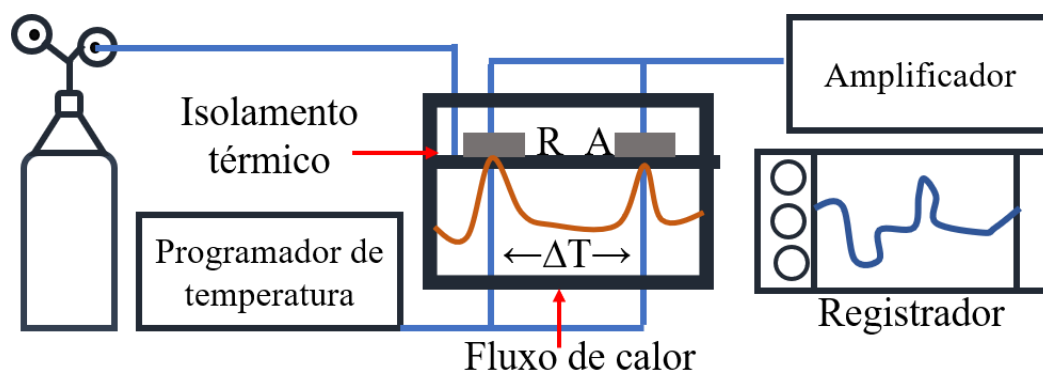


Figura 67 - Fluxograma representativo da técnica DSC.

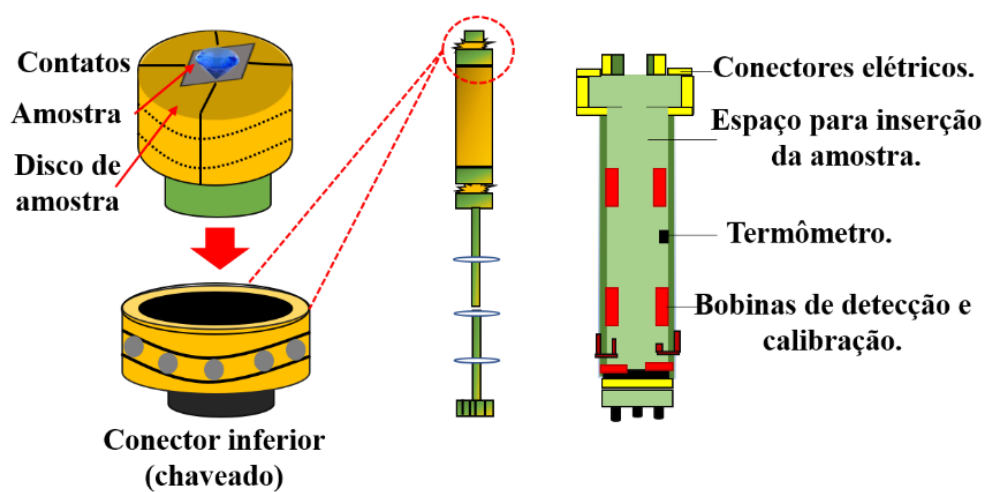


Figura 68 - Fluxograma representativo da técnica Magnetização.

APÊNDICE C

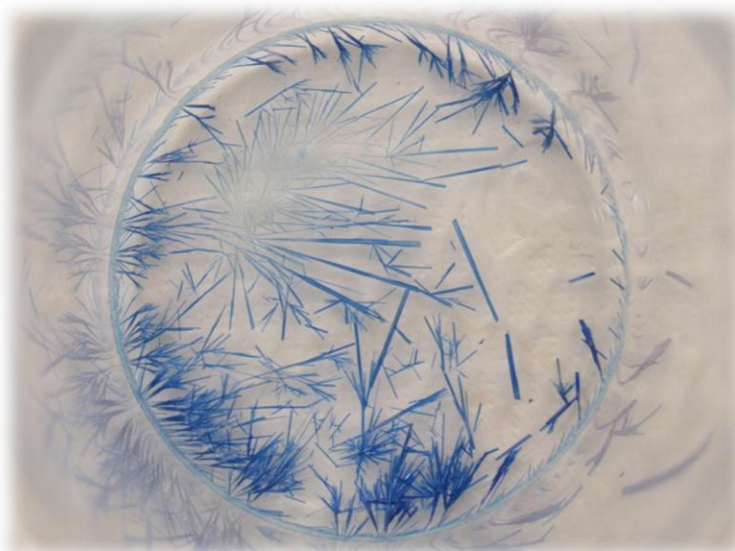


Figura 69 – Cristais de 1,10-fenantrolina e glicina complexado ao íon Cu^{2+} sintetizado pelo método de evaporação lenta do solvente após um período de 30 dias.

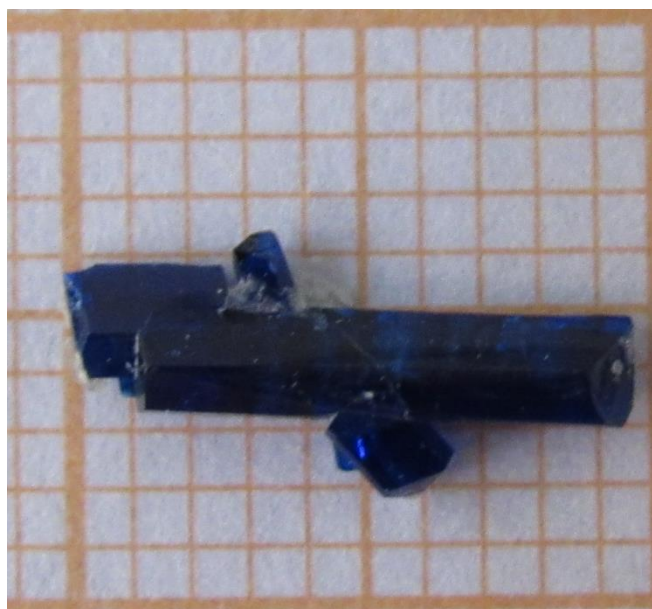


Figura 70 - Cristais de 1,10-fenantrolina e glicina complexado ao íon Cu^{2+} sintetizado pelo método de evaporação lenta do solvente após um período de 21 dias.

APÊNDICE D

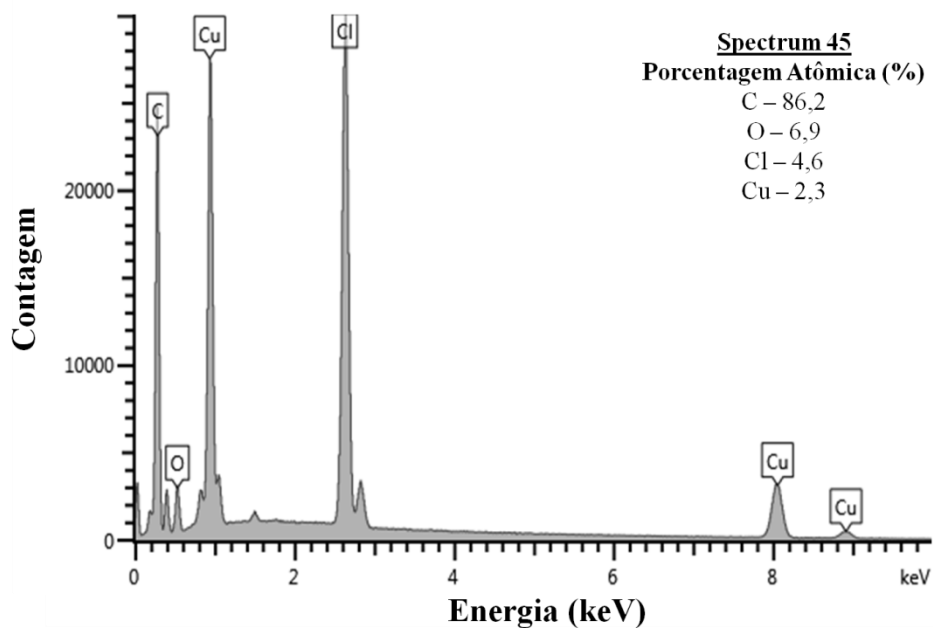


Figura 71 - Espectro de EDS para o cristal ternário de 1,10-Fenantrolina e Glicina complexado com Cobre (II) na região “Spectrum 45” para amostra cristalina.

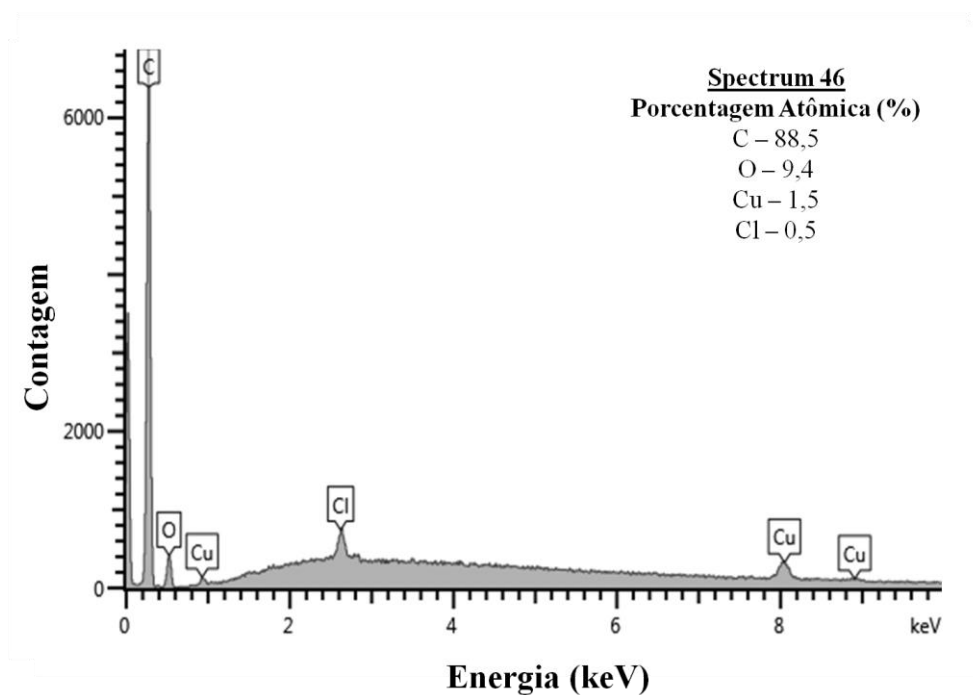


Figura 72 - Espectro de EDS para o cristal ternário de 1,10-Fenantrolina e Glicina complexado com Cobre (II) na região “Spectrum 46” para amostra cristalina.

APÊNDICE E

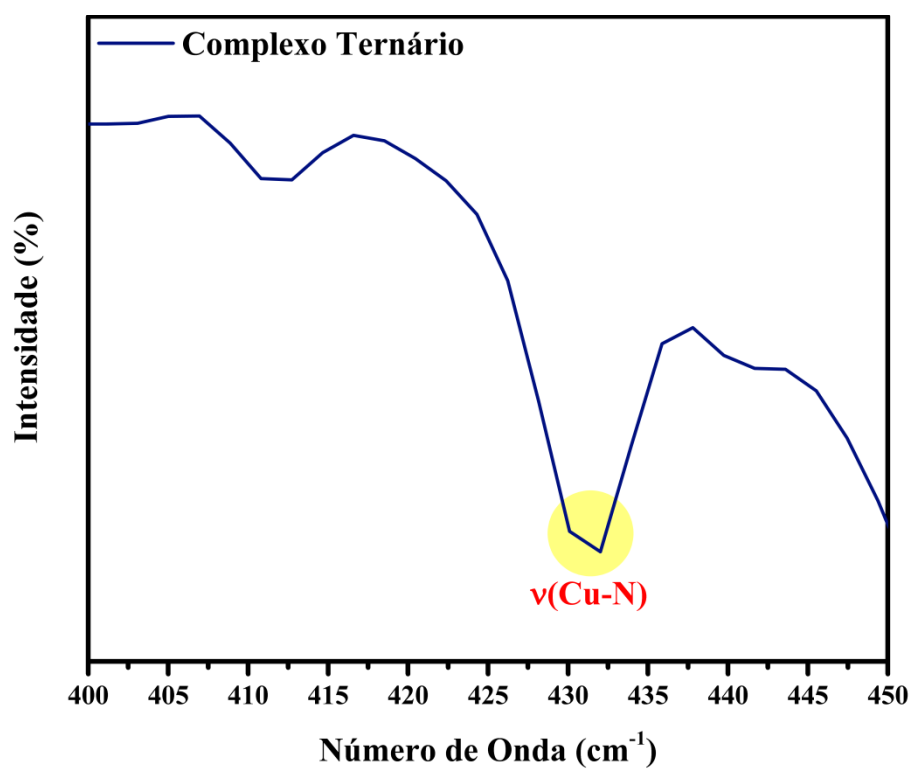
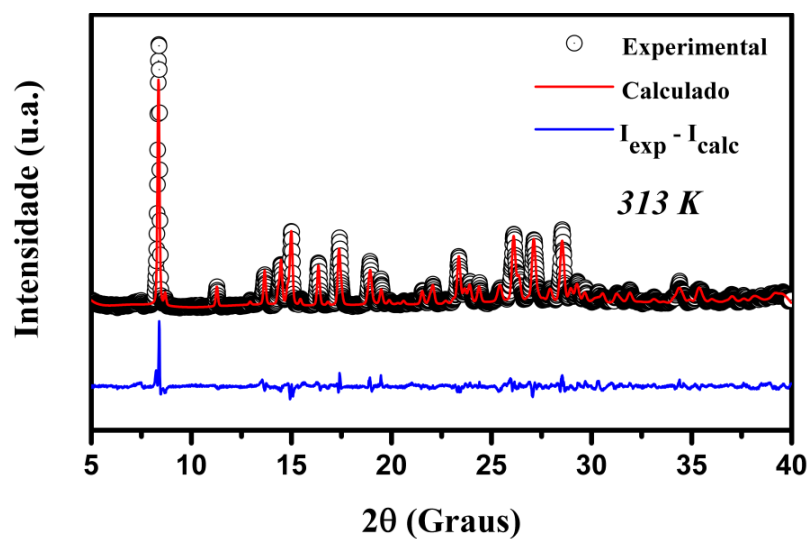
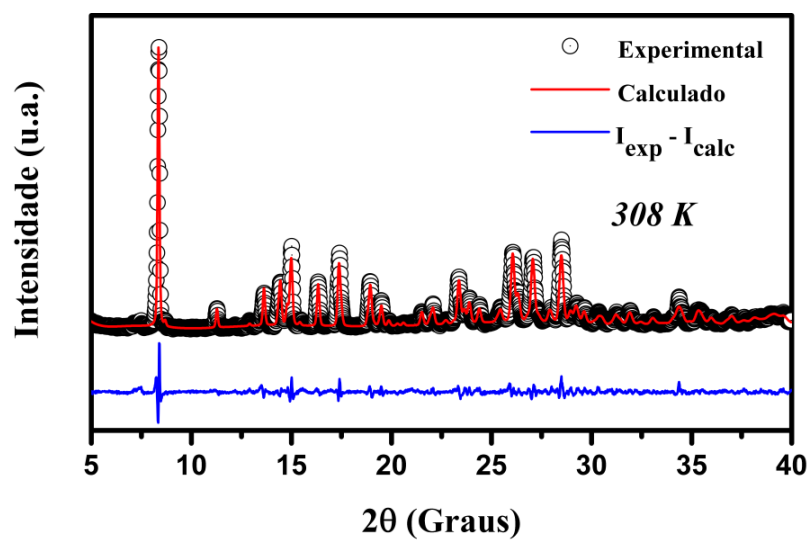
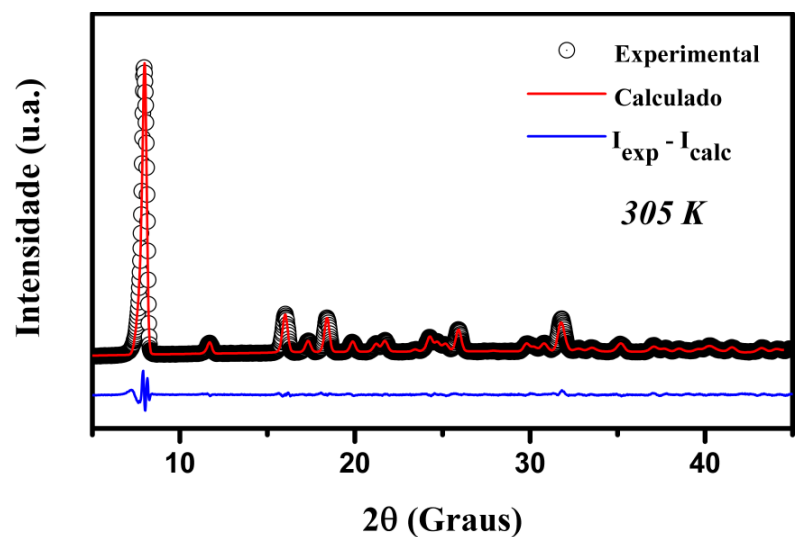


Figura 73 – Espectro de FTIR para o cristal FGCu na faixa de 400 a 450 cm⁻¹.

APÊNDICE F



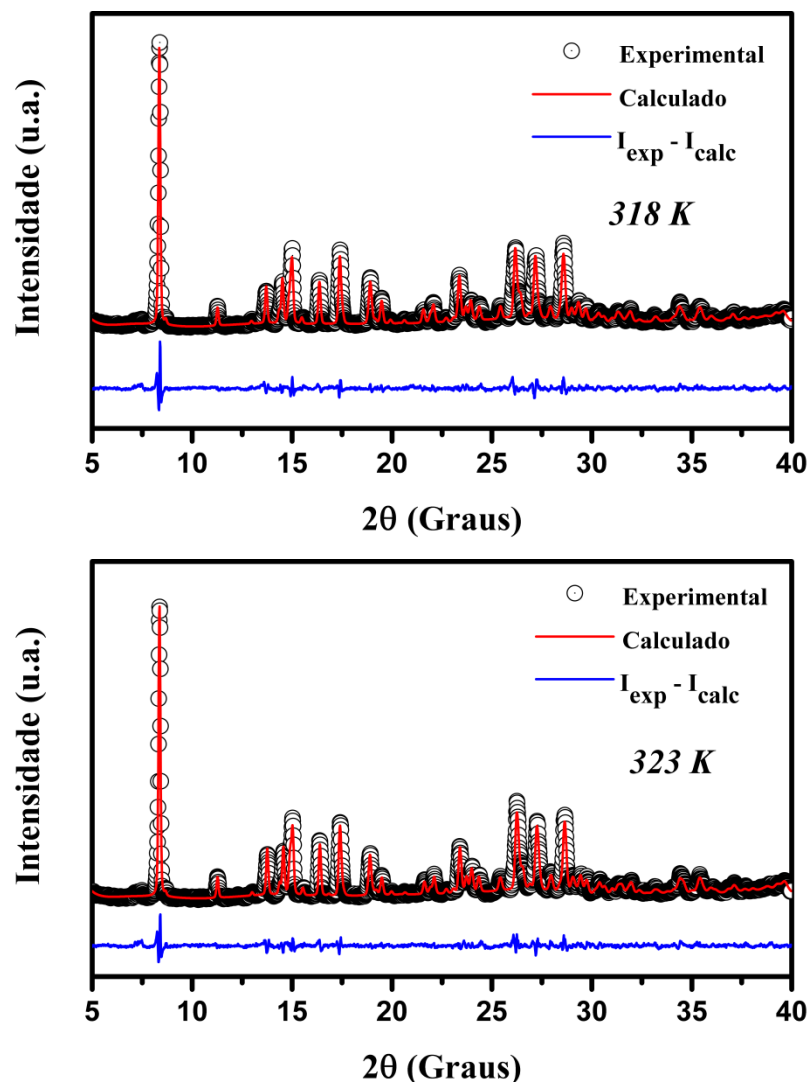


Figura 74 – Difratomogramas refinados pelo método de Rietveld para o cristal ternário de 1,10-Fenantrolina e Glicina complexado com Cobre (II) em função de altas temperaturas, no intervalo variando de 303 a 323 K.

Tabela 11 – Dados estruturais referentes ao refinamento Rietveld para o cristal ternário de 1,10-Fenantrolina e Glicina complexado com Cobre (II) submetido ao estudo de DRX em função de altas temperaturas (303 a 323 K).

	Parâmetros de rede (Å)			Parâmetros estruturais		Parâmetros do Refinamento Rietveld (%)		
Temperatura (K)	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>V</i> (Å ³)	β (°)	<i>R_{wp}</i>	<i>R_p</i>	<i>S</i>
305	7,072(1)	12,285(5)	20,253(6)	1753,404(2)	94,886(1)	7,30	5,57	1,64
308	7,054(3)	12,291(3)	20,277(1)	1750,512(4)	94,950(3)	7,89	6,06	1,72
313	7,038(1)	12,292(3)	20,286(3)	1749,321(1)	95,013(3)	8,71	6,61	2,50
318	7,017(5)	12,295(1)	20,307(2)	1744,001(4)	95,086(1)	7,06	5,32	2,02
323	6,990(2)	12,309(3)	20,324(1)	1735,910(1)	95,214(2)	6,99	5,27	2,00

APÊNDICE G

Tabela 12 – Lista de termos técnicos-científicos deste trabalho.

Termos técnicos-científicos	Significado
<i>Agentes Neoplásicos</i>	Fármacos que proporcionam morte de células cancerígenas.
<i>Alastramento</i>	Propagação gradual.
<i>Alotropia</i>	Propriedade que alguns elementos químicos possuem de formar uma ou mais substâncias simples diferentes.
<i>Alta solubilidade</i>	Propriedade física das substâncias de se dissolverem facilmente em um determinado líquido.
<i>Aminoácidos</i>	Substância orgânica que apresenta em sua constituição dois grupos funcionais diferentes: uma carboxila e um amino.
<i>Antitumoral</i>	Material que impede o desenvolvimento de tumores.
<i>Apoptose</i>	Morte celular.
<i>Biomoléculas</i>	Moléculas da vida: carboidratos, proteínas, ácidos nucleicos, lipídeos.
<i>Bombas de efluxos</i>	Proteínas transmembrânicas que podem atuar no exporte de antimicrobianos contra um gradiente de concentração.
<i>Carreadores de drogas apoptóticas</i>	Dispositivos/sistemas que entregam a droga apoptótica em um sítio que possui uma lesão antitumoral.
<i>Cis-platina</i>	Principal agente antineoplásico citotóxico utilizado ao combate do câncer.
<i>Clivar</i>	Corte em uma determinada coisa.
<i>Complexos</i>	Átomo metálico/ion central rodeado por um conjunto de ligantes.
<i>Comportamento anômalo</i>	Comportamento silencioso de uma anomalia.
<i>Compostos polipiridínicos</i>	Compostos que possuem mais de um heterocíclico básico contendo grupo CH ligado ao átomo –N.
<i>Corpúsculos</i>	Células, tumores.
<i>Cristalografia</i>	Ciência experimental que estuda a disposição dos átomos em sólidos.
<i>Dissipação</i>	Se espalhar.
<i>DNA</i>	Ácido desoxirribonucleico, é um composto orgânico cujas moléculas possuem instruções genéticas que coordenam o desenvolvimento e funcionamento do seres vivos, transmitindo as características hereditárias.
<i>Efeito citotóxico</i>	Efeito nocivo de um material em relação as células.
<i>Elétrons retroespalhados</i>	Elétrons emitidos com energia superior a 50 eV, que são responsáveis por separar as informações de topografia e composição.
<i>Elétrons secundários</i>	Elétrons emitidos com energia inferior a 50 eV, que são responsáveis por gerar a imagem no MEV.
<i>Fatores anti-apoptóticos</i>	Proteínas que promovem apoptose antes de inibidores de proteínas da apoptose.

<i>Fatores pró-apoptóticos</i>	Proteínas que promovem apoptose ao inibir a atividade de inibidores de proteínas da apoptose (<u>Inhibitors of apoptosis proteins</u>).
<i>Grupos aromáticos condensados</i>	Grupo funcional que possui dois ou mais anéis aromáticos na sua molécula unidos.
<i>Hidrofobia</i>	Não possui afinidade com a água.
<i>Inspeção</i>	Ato de se ligar, formar conexões.
<i>Interações eletrostáticas</i>	Interação entre duas moléculas na qual precisa existir uma diferença elétrica na ligação intermolecular.
<i>Interfogramas</i>	Gráficos que efetuam medidas de ângulos e distâncias aproveitando a interferência de ondas eletromagnéticas que ocorre quando estas interagem entre si.
<i>Lesão</i>	Quaisquer alteração patológica/traumática de um tecido.
<i>Letal</i>	Acarreta a morte, prejudica de modo irremediável.
<i>Lise</i>	Processo de destruição da célula causada pela ruptura da membrana plasmática.
<i>Metástase</i>	É a formação de uma nova lesão tumoral a partir de outra.
<i>Necrosado</i>	Morte celular ou parte de um tecido que compõe o organismo vivo.
<i>Neoplasia</i>	Proliferação anormal. Autônoma e descontrolada de um determinado tecido do corpo, mais conhecida como tumor.
<i>Nocivo</i>	Causa danos, prejudica, perigoso.
<i>Nuclease</i>	Grupo de enzimas que degrada os ácidos nucleicos.
<i>Oncologia</i>	Especialidade médica que se dedica ao estudo e tratamento de cânceres.
<i>Organometálicos</i>	Compostos orgânicos que possuem pelo menos um átomo de metal ligado a um átomo de carbono.
<i>Patologia</i>	Desvio anatômico ou fisiológico que caracteriza uma doença.
<i>Pressão de vapor</i>	Pressão exercida por um vapor quando este está em equilíbrio termodinâmico com o líquido que lhe deu origem.
<i>Processos antioxidantes</i>	Inibidores dos níveis de radicais livres no organismo.
<i>Processos oxidativos</i>	Aumentam a produção de radicais livres no organismo.
<i>Propriedade redox</i>	Transferência de elétrons em um conjunto de espécies químicas.
<i>Quelantes</i>	Composto formado por um íon metálico ligado por várias ligações covalentes a compostos orgânicos.
<i>Quimioterapia</i>	Tratamento de doenças por substâncias químicas que afetam o funcionamento celular.
<i>Radicais livres</i>	Moléculas instáveis que apresentam um elétron que tende a se associar de maneira rápida a outras moléculas de carga positiva com as quais pode reagir ou oxidar.
<i>Radioterapia</i>	Tratamento que se utiliza de radiações para destruir um tumor/impedir que suas células se proliferem.
<i>Reparação enzimática</i>	Reposição de uma enzima no organismo.
<i>Replicação celular</i>	Processo de duplicação de uma molécula de DNA.

<i>Sistemas de reparação DNA</i>	Sistemas que reparam diversas lesões que resultam em grandes distorções na hélice do DNA.
<i>Sítios</i>	Pequena região onde ocorre uma reação química.
<i>Sobrevida</i>	Prolongamento da vida além de certo limite.
<i>Stubs</i>	Porta amostra utilizado no MEV.
<i>Superaquecimento</i>	Fenômeno pelo qual um líquido supera a temperatura de ebulição sem ferver.
<i>Tenacidade</i>	Impacto necessário para levar um material a sua ruptura.
<i>Variabilidade estrutural</i>	Propriedade de um material de se modificar em função de parâmetros termodinâmicos, ou de certo composto formar diferentes estruturas alterando somente uma parcela da estrutura do material.