

INSTITUTO FEDERAL GOIANO – CAMPUS CERES

LICENCIATURA EM QUÍMICA

JAIME GOMES RIBEIRO PIDDE

**ESTUDO TEÓRICO POR DFT DAS PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E
ELETRÔNICAS DO FÁRMACO DICLOFENACO LIVRE E COMO LIGANTE
EM UM COMPLEXO DE COBRE (II)**

**CERES-GO
2024**

JAIME GOMES RIBEIRO PIDDE

**ESTUDO TEÓRICO POR DFT DAS PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E
ELETRÔNICAS DO FÁRMACO DICLOFENACO LIVRE E COMO LIGANTE
EM UM COMPLEXO DE COBRE (II)**

Trabalho de curso apresentado ao curso de Licenciatura em Química do Instituto Federal Goiano – Campus Ceres, como requisito parcial para a obtenção do título de Licenciado em Química, sob a orientação do Prof. Dr. Rafael Gomes da Silveira.

**CERES-GO
2024**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas (SIBI) – Instituto Federal Goiano

P612e

Pidde, Jaime Gomes Ribeiro.

Estudo teórico por DFT das propriedades estruturais e eletrônicas do fármaco diclofenaco livre e como ligante em um complexo de cobre (II) [manuscrito] / Jaime Gomes Ribeiro Pidde. – Ceres, GO: IF Goiano, 2024.

20 fls. : tabs.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Gomes da Silveira.

Trabalho de Conclusão do Curso (Licenciatura em Química) – Instituto Federal Goiano, Campus Ceres, 2024.

1. Química Computacional. 2. DFT. 3. Diclofenaco. 4. Complexo de cobre (II). I. Silveira, Rafael Gomes da. II. Título. III. Instituto Federal Goiano.

CDU 54.01/.08



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA GOIANO

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR PRODUÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DO IF GOIANO

Com base no disposto na Lei Federal nº 9.610/98, AUTORIZO o Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, a disponibilizar gratuitamente o documento no Repositório Institucional do IF Goiano (RIIF Goiano), sem ressarcimento de direitos autorais, conforme permissão assinada abaixo, em formato digital para fins de leitura, download e impressão, a título de divulgação da produção técnico-científica no IF Goiano.

Identificação da Produção Técnico-Científica (assinale com X)

- Tese
- Dissertação
- Monografia – Especialização
- Artigo - Especialização
- TCC - Graduação
- Artigo Científico
- Capítulo de Livro
- Livro
- Trabalho Apresentado em Evento
- Produção técnica. Qual: _____

Nome Completo do Autor: Jaime Gomes Ribeiro Pidde

Matrícula: 2021103221530046

Título do Trabalho: ESTUDO TEÓRICO POR DFT DAS PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E ELETRÔNICAS DO FÁRMACO DICLOFENACO LIVRE E COMO LIGANTE EM UM COMPLEXO DE COBRE (II)

Restrições de Acesso ao Documento [Preenchimento obrigatório]

Documento confidencial: [X] Não [] Sim, justifique:

Informe a data que poderá ser disponibilizado no RIIF Goiano: 01/02/2025

O documento está sujeito a registro de patente? [] Sim [X] Não

O documento pode vir a ser publicado como livro? [] Sim [X] Não

DECLARAÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO NÃO-EXCLUSIVA

O/A referido/a autor/a declara que:

1. O documento é seu trabalho original, detém os direitos autorais da produção técnico-científica e não infringe os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade;
2. Obteve autorização de quaisquer materiais inclusos no documento do qual não detém os direitos de autor/a, para conceder ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano os direitos requeridos e que este material cujos direitos autorais são de terceiros, estão claramente identificados e reconhecidos no texto ou conteúdo do documento entregue;
3. Cumpriu quaisquer obrigações exigidas por contrato ou acordo, caso o documento entregue seja baseado em trabalho financiado ou apoiado por outra instituição que não o Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano.

Cidade, 15 de dezembro de 2024

Jaime Gomes Ribeiro Pidde

Assinado eletronicamente pelo o Autor e/ou Detentor dos Direitos Autorais

Ciente e de acordo:

Prof. Dr. Rafael Gomes da Silveira

Assinatura eletrônica do(a) orientador(a)

Documento assinado eletronicamente por:

- **Rafael Gomes da Silveira, PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO**, em 15/12/2024 17:00:23.
- **Jaime Gomes Ribeiro Pidde, 2021103221530046 - Discente**, em 16/12/2024 20:57:19.

Este documento foi emitido pelo SUAP em 15/12/2024. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QRCode ao lado ou acesse <https://suap.ifgoiano.edu.br/autenticar-documento/> e forneça os dados abaixo:

Código Verificador: 662123

Código de Autenticação: f67d61d1a9



INSTITUTO FEDERAL GOIANO

Campus Ceres

Rodovia GO-154, Km 03, SN, Zona Rural, CERES / GO, CEP 76300-000

(62) 3307-7100



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA GOIANO

Ata nº 44/2024 - GE-CE/DE-CE/CMPCE/IFGOIANO

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CURSO

Aos vinte e um dias do mês de novembro do ano de dois mil e vinte e quatro, realizou-se a defesa do Trabalho de Curso do acadêmico **Jaime Gomes Ribeiro Pidde**, do Curso de Licenciatura em Química, matrícula 2021103221530046, cujo título é "ESTUDO TEÓRICO POR DFT DAS PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E ELETRÔNICAS DO FÁRMACO DICLOFENACO LIVRE E COMO LIGANTE EM UM COMPLEXO DE COBRE (II)". A defesa iniciou-se às 20:00 horas, finalizando-se às 21:50 horas. A banca examinadora considerou o trabalho APROVADO com média 8,18 no trabalho escrito, média 9,3 no trabalho oral, apresentando assim média aritmética final 8,75 pontos, estando o estudante APTO para fins de conclusão do Trabalho de Curso II.

Os integrantes da banca examinadora assinam a presente.

(Assinado Eletronicamente)
Dr. Rafael Gomes da Silveira

Josiane Soares Oliveira

Vitor Barbosa Marques

Observação:

() O(a) estudante não compareceu à defesa do TC.

Documento assinado eletronicamente por:

• **Rafael Gomes da Silveira, PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLÓGICO**, em 21/11/2024 21:53:40.

Este documento foi emitido pelo SUAP em 21/11/2024. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QRCode ao lado ou acesse <https://suap.ifgoiano.edu.br/autenticar-documento/> e forneça os dados abaixo:

Código Verificador: 654065

Código de Autenticação: ddaed66b33



INSTITUTO FEDERAL GOIANO

Campus Ceres

Rodovia GO-154, Km 03, SN, Zona Rural, CERES / GO, CEP 76300-000

(62) 3307-7100

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, a Nossa Senhora Aparecida, por mais este trabalho encerrado, marcando a finalização de um ciclo em minha vida e a realização profissional. Agradeço imensamente aos meus pais, Jaime Júnior e Ana Cláudia, a minha irmã pelo apoio em tudo, durante essa caminhada, aos meus colegas de Licenciatura e ao professor Rafael pela paciência e disponibilidade.

*“No poema do universo, Jesus Cristo foi o verso que
rimou o homem com Deus.
Dos momentos infinitos, foi o verso mais
bonito que este mundo conheceu”.*

Pe. Zezinho scj.

RESUMO

No presente trabalho, foi estudado as propriedades estruturais e eletrônicas do fármaco diclofenaco na forma livre e como um ligante em um complexo de cobre (II), utilizando-se o método DFT no software Gaussian16. Pode-se observar que as estruturas obtidas experimentalmente e calculada do ligante e do complexo apresentam boa concordância entre si, pois os erros absolutos calculados para comprimentos e ângulos de ligação obtidos ficaram entre 0,00 e 5,13%. As principais bandas observadas nos espectros de infravermelho permitem observar a coordenação ocorre de forma bidentada do ligante LDF ao centro metálico, pois ocorre deslocamento nas bandas em 1227 cm^{-1} para 1358 cm^{-1} . A energia dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO permitiu avaliar que os descritores de reatividade não apresentaram grandes mudanças entre ligante e composto de coordenação obtido. Os espectros teóricos de transição na região do UV-Vis mostram que o fármaco não apresenta absorções na região do visível e após a coordenação o composto formado absorve com maior intensidade em 583 nm indicando que o composto formado é azul.

Palavras – chave: Química Computacional, DFT, diclofenaco, complexo de cobre (II).

ABSTRACT

In the present work, the structural and electronic properties of the drug diclofenac were studied in free form and as a ligand in a copper (II) complex, using the DFT method in Gaussian16 software. It can be observed that the experimentally obtained and calculated structures of the ligand and the complex show good agreement with each other, as the absolute errors calculated for lengths and bond angles obtained were between 0.00 and 5.13%. The main bands observed in the infrared spectra allow us to observe the coordination occurs in a bidentate manner from the LDF ligand to the metal center, as there is a shift in the bands from 1227 cm^{-1} to 1358 cm^{-1} . The energy of the HOMO and LUMO frontier orbitals allowed us to evaluate that the reactivity descriptors did not show major changes between ligand and coordination compound obtained. The theoretical transition spectra in the UV-Vis region show that the drug does not present absorptions in the visible region and after coordination, the compound formed absorbs with **greater intensity at 583 nm, indicating that the compound formed is blue.**

Keyword: Computational Chemistry, DFT, Diclofenac, Copper(II) complex.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Forma de comercialização dos ácidos em cápsulas	1
Figura 2 - Molécula de diclofenaco livre, os átomos de hidrogênio foram omitidos para uma melhor visualização.	2
Figura 3 - Complexo de cobre (II) com ligante diclofenaco, sendo que os átomos de H foram omitidos para melhor visualização.	3
Figura 4 - Estrutura do ligante diclofenaco enumerada, sendo que os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização.	7
Figura 5 - Estrutura do complexo de cobre (II) enumerada, sendo que os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização.	8
Figura 6 - Sobreposição da estrutura experimental e teórica do LDF a esquerda e sobreposição da estrutura experimental e teórica do CDF a direita.	9
Figura 7 - Espectro vibracional teórico do LDF.	11
Figura 8 - Espectro teórico vibracional do complexo de cobre (II) com ligante LDF.	11
Figura 9 - Orbitais de fronteira HOMO e LUMO e o gap, do LDF a esquerda e do CDF a direita.	14

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Comprimento de ligação em Å do LDF, experimental e teórico.	9
Tabela 2- Comprimento de ligação em Å do CDF, experimental e teórico.	9
Tabela 3- Cálculo das propriedades eletrônicas LDF e CDF.	13
Tabela 4 – Dados das principais bandas do espectro UV-Vis teórico do LDF. .	16
Tabela 5– Dados das principais bandas do espectro UV-Vis teórico do CDF...	16

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	5
2.1 Objetivo geral..	5
2.2 Objetivos específicos.....	5
3. METODOLOGIA.....	6
4. RESULTADOS.....	7
4.1 - Otimização, comprimentos de ligação e ângulos do LDF e do CDF ...	8
4.2 - Análise do espectro teórico vibracional	11
4.3 - Propriedades eletrônicas do LDF e CDF.....	12
4.4 - Análise do espectro teórico do UV-Vis.....	15
5. CONCLUSÃO.....	18
6. REFERÊNCIAS	20

1. INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), são uma classe de medicamentos amplamente prescritos e comercializados principalmente na forma de comprimidos, para o controle da dor, febre e inflamação (**Figura 1**). Estes por sua vez estão entre os fármacos mais utilizados em todo mundo (BATLOUNI, 2010).

Figura 1 - Forma de comercialização dos ácidos em cápsulas



Fonte: FRANZÃO (2021).

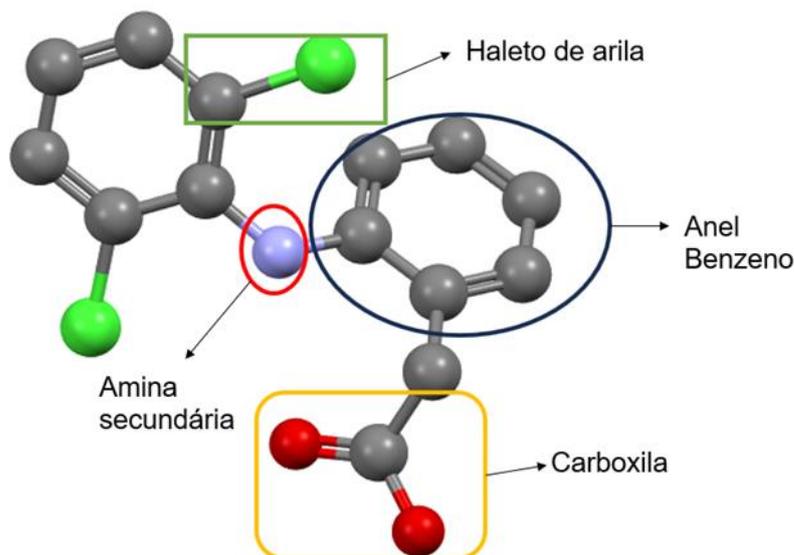
A principal forma de ação dos AINEs é a inibição da ciclo-oxigenase (COX), COX-1 e COX-2, levando a uma redução da produção de prostaglandinas. A COX-1, está presente no revestimento gastrointestinal e nos rins, além de estar envolvida na agregação plaquetária. Já COX-2, está apenas presente nos processos inflamatórios. Assim a inibição da COX-1, pode comprometer funções homeostáticas, resultando em efeitos gastrointestinais e danos renais. Em contrapartida a inibição da COX-2, é mais vantajosa no combate das inflamações causadas por uma infecção (MOSHAWIH et al., 2024).

Um AINEs popularmente conhecido é o diclofenaco, apresentando efeitos terapêuticos, como ação anti-inflamatória, antipirética e analgésica em condição aguda e crônica da inflamação (KOVÁCS et al., 2024).

O diclofenaco (Ácido 2-[2-(2,6 diclorofenil)amino]benzoacético) (**Figura 2**), encontrado comercialmente nas formulações de sal sódico, potássico ou amônio, é um inibidor não seletivo, reversível e competitivo da COX, bloqueando a conversão de ácido araquidônico em precursores das prostaglandinas, o que resulta na redução da inflamação. A meia-vida do diclofenaco no plasma humano varia de 1 a 3 horas, sendo que o pico de concentração plasmática ocorre após 3 horas. Devido ao seu grande uso, este é um dos medicamentos mais

detectados nas estações de tratamento de esgoto e em águas superficiais (COMAN et al., 2023).

Figura 2 - Molécula de diclofenaco livre, os átomos de hidrogênio foram omitidos para uma melhor visualização.

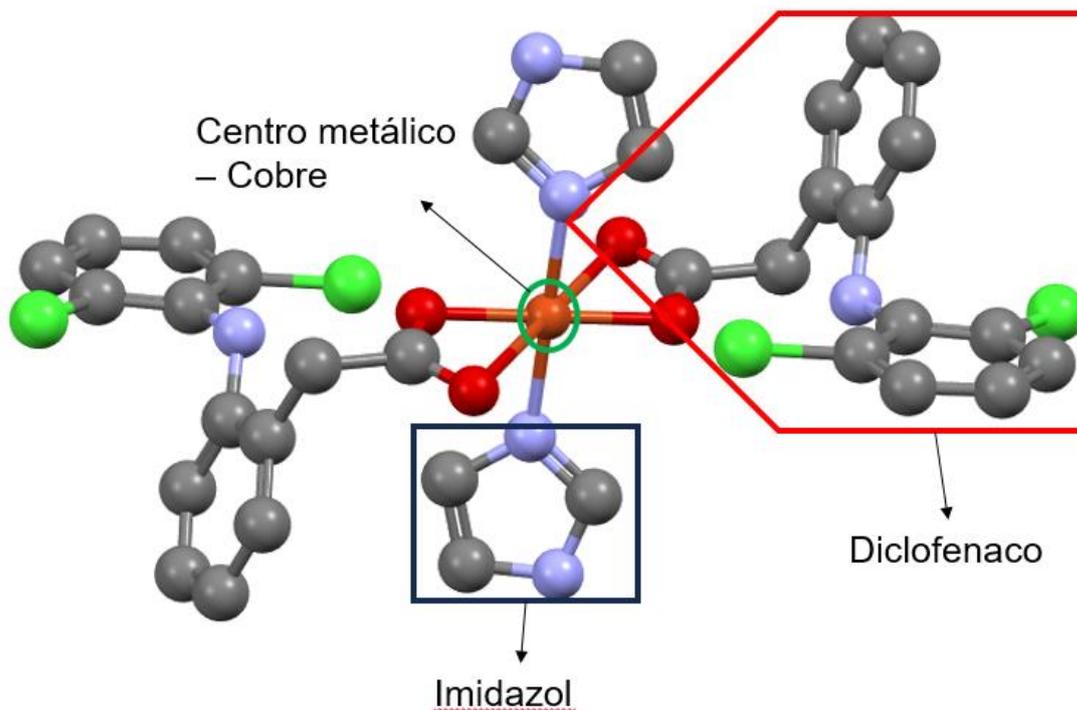


Fonte: Arquivo pessoal.

Alguns metais de transição apresentam atividades contra infecções e inflamações, dentre eles está o cobre (Cu), o mesmo metal apresenta várias funções na fisiologia humana, e está envolvido no centro ativo de enzimas responsáveis por numerosos processos redox. Também apresenta atividade bacteriostática, razão pela qual é utilizado em superfícies hospitalares e ambientes de saúde, além disso os complexos de cobre (II) de vários medicamentos, demonstrou atividade biológica *in vitro*, incluindo anticâncer, antifúngico, anti-inflamatório, antimicrobiano e antioxidante, sendo mais ativo que os medicamentos originais (KUMAR et al., 2018) (MAJERZ e TRYNDAL-LEMIESZ, 2015) (PSOMAS, 2020).

Pesquisas na literatura demonstraram que houve uma redução de efeitos secundários, indesejáveis e maior eficácia terapêutica dos complexos de Cu/AINEs, em comparação com medicamentos originais AINEs, por exemplo complexos de Cu dinucleares II/Diclofenaco (CDF)(**Figura 3**), apresentam ação anti-inflamatória superior ao diclofenaco não complexado (LDF).

Figura 3 - Complexo de cobre (II) com ligante diclofenaco, sendo que os átomos de H foram omitidos para melhor visualização.



Fonte: Arquivo Pessoal.

Pesquisas na literatura apontam que o imidazol apresenta ser um potencial inibidor da ciclo-oxigenase (COX) e também da 5-lipoxigenase (5-LOX), aumentando a resposta anti-inflamatória e reduzindo o efeito ulcerôgeno. Além disso o imidazol é um ligante com pares de elétrons livres no nitrogênio, permitindo a formação do complexo de cobre (II), seja mais ativo que os medicamentos originais (PALKAR et.al., 2014) (ALISIR et.al; 2019).

Sabe-se que o complexo de Cu(II)/diclofenaco formados em água ou em solventes orgânicos ainda não foram totalmente identificados e/ou caracterizados. Do ponto de vista termodinâmico, a distribuição monomérica-dimérica é diferenciada por constantes de equilíbrio das diferentes espécies em solução (REYES-GARCÍA et al., 2021)

Sendo assim, cálculos em química computacional conseguem confirmar a preferência termodinâmica e tratar as interações entre soluto e solvente e sua polarização mútua. A química computacional abrange todo o estudo e resolução de problemas químicos através da computação, inclui todos as técnicas computacionais, que podem prever propriedades moleculares para com experimento e estados de transição que são impossíveis de observar

diretamente. Os métodos em química computacional reproduzem a solução exata da equação de Schroedinger na maior medida possível (FORESMAN e FRISCH, 2015).

A função $\Psi(x,t)$, é conhecida como a função de onda do sistema, ou como estado do sistema, a equação de Schroedinger, (**Equação 1**) descreve exatamente o valor de $\Psi(x,t)$. Em geral, funções de onda, são complexas, ou seja, quantidades escritas na forma de $z=a+ib$, onde o i , conhecido como unidade imaginária, satisfaz a igualdade $i^2 = -1$ (NOVAES e STUDART, 2016).

$$\Psi(x,t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\hbar}} \int_{-\infty}^{\infty} e^{ipx/\hbar} \Phi(p,t) dp \quad (1)$$

Com isto a química computacional oferece alguns métodos teóricos, que são chamados de níveis de teoria, estes por sua vez apresentam níveis mais altos sendo os mais precisos. Cada método usa diferentes aproximações a equação de Schroedinger, o método utilizado no presente trabalho será o da Teoria do Funcional da Densidade, TFD, (ou do inglês, Density Functional Theory, DFT), esse método inclui efeitos da correlação eletrônica tendo modesto aumento de custo da teoria Hartree-Fock (FORESMAN e FRISCH, 2015).

No método DFT, a duas importantes distinções a serem feitas, o método puro e o híbrido, o primeiro consiste em um par de funcionais que descrevem dois termos, que diferem na expressão de energia, conhecida como troca e correlação, já o híbrido inclui alguma quantidade do termo de troca Hartree-Fock em sua formulação. Alguns avanços no método DFT, incluem efeitos de dispersão e de longo alcance nas interações (FORESMAN e FRISCH, 2015).

No presente trabalho utilizou-se o método DFT, para calcular de forma teórica a estrutura do ligante diclofenaco livre e do complexo de cobre (II) com dois ligantes diclofenaco e dois ligantes imidazol. Foram medidos os comprimentos de ligação e ângulos das funções orgânicas mais importantes do LDF e do CDF, sendo feito uma comparação entre os valores da estrutura otimizada e da estrutura experimental e calculando em seguida os erros em porcentagem, além da análise dos espectros vibracionais teóricos na região do infravermelho e de absorção na região do UV-Vis para as duas estruturas.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estudar as propriedades estruturais e eletrônicas do fármaco diclofenaco livre ($C_{14}H_{10}Cl_2NO_2$) e de um complexo com fórmula $[Cu(C_{14}H_{10}Cl_2NO_2)_2(C_3H_4N_2)_2]$ com auxílio do software Gaussian16.

2.2 Objetivos específicos

- Otimizar a estrutura do ligante diclofenaco e do complexo $[Cu(C_{14}H_{10}Cl_2NO_2)_2(C_3H_4N_2)_2]$
- Calcular o espectro vibracional na região do infravermelho.
- Calcular o espectro de transição eletrônica na região do UV-Vis.
- Calcular a energia dos orbitais de fronteira.
- Avaliar a diferença das propriedades química do ligante livre e complexado

3. METODOLOGIA

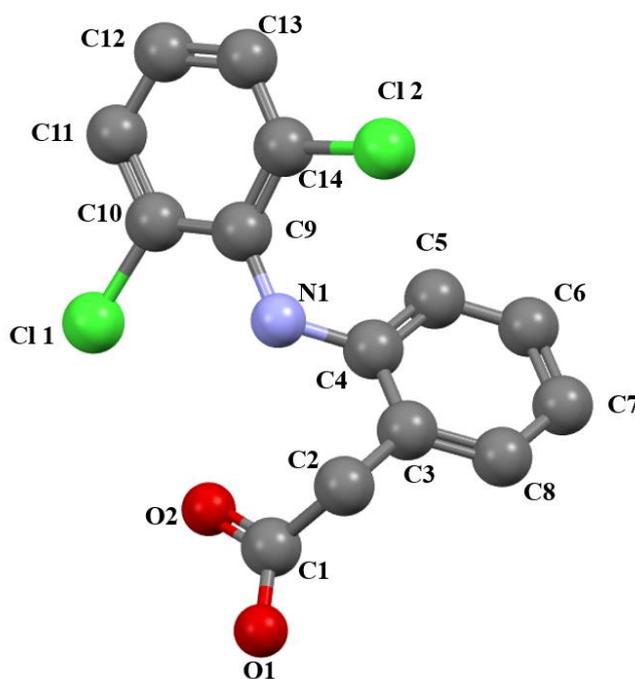
Na primeira etapa, as coordenadas cristalográficas obtidas experimentalmente foram usadas para gerar o arquivo de input, esses dados foram obtidos da base de dados cristalográficos CCDC com número 1102109 e 1558159. Os cálculos de otimização no estado fundamental foram realizados com o método DFT (Teoria Funcional da Densidade), usando o funcional m06-2x e “*basis set*” Lanl2dz para o átomo de cobre e 6-311G(d,p) para todos os outros átomos. A otimização foi confirmada pela ausência de frequências imaginárias nos espectros vibracionais teóricos. Foram realizadas também a análise da energia dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) e o cálculo do espectro teórico de absorção na região do UV-Vis usando o método TD-DFT com o funcional B3LYP e “*basis set*” 6-311G(d,p) para os 40 primeiros estados excitados no vácuo.

4. RESULTADOS

O fármaco diclofenaco apresenta como grupos funcionais uma amina secundária, um anel aromático e o grupo ácido carboxílico. O grupo ácido carboxílico permite o fármaco se comportar como um ligante bidentado quando complexado a um centro metálico.

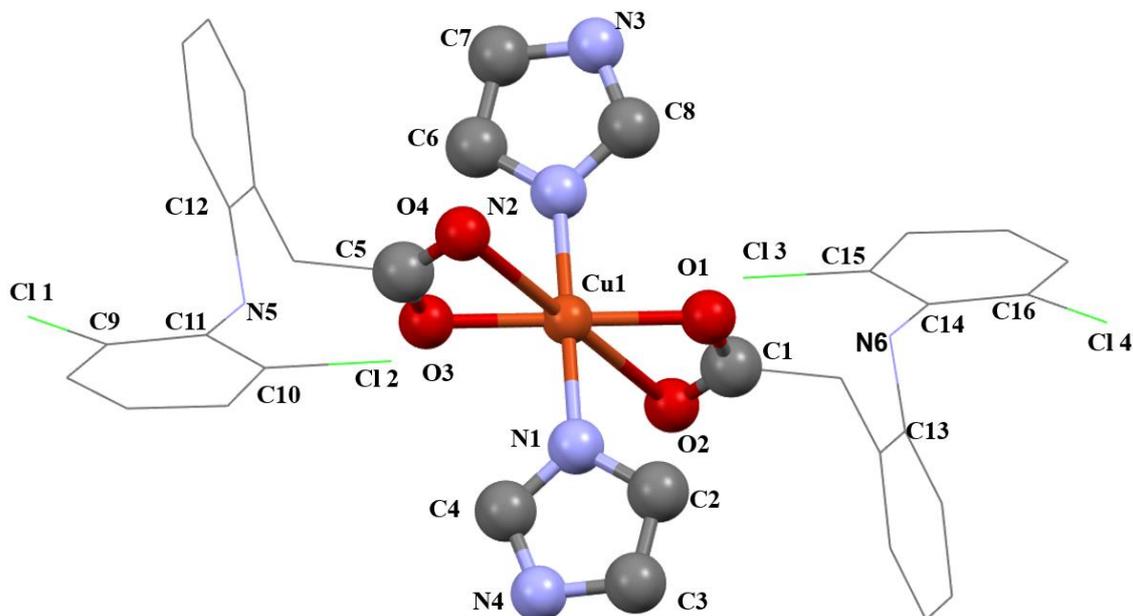
As estruturas do fármaco diclofenaco e do complexo de cobre(II) coordenado com dois ligantes diclofenacos e dois ligantes imidazóis foram otimizados no estado fundamental, sendo que a confirmação da otimização foi feita pela análise da ausência de frequência imaginária do espectro vibracional teórico. Para a análise dos dados do ligante ($C_{14}H_{10}Cl_2NO_2$) e do complexo $[Cu(C_{14}H_{10}Cl_2NO_2)_2(C_3H_4N_2)_2]$ foram utilizadas as numerações nas atribuições conforme apresentadas na **Figura 4 e 5**.

Figura 4 - Estrutura do ligante diclofenaco enumerada, sendo que os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização.



Fonte: Arquivo Pessoal.

Figura 5 - Estrutura do complexo de cobre (II) enumerada, sendo que os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização.



Fonte: Arquivo Pessoal.

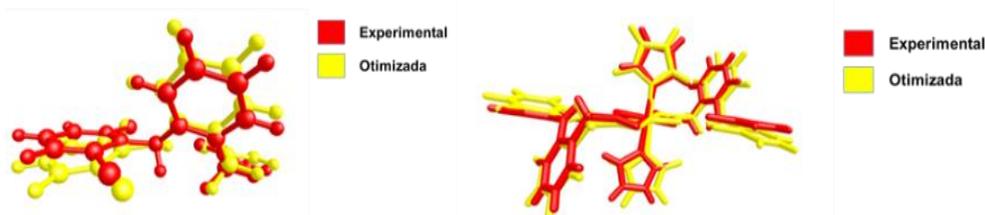
No fármaco livre foi possível identificar duas interações intramoleculares, entre oxigênio O2 e o H ligado ao nitrogênio N1, além disso apresenta uma interação mais fraca entre o O2 e o átomo de cloro C11. Essas interações justificam a conformação obtida nos dados de difração de raios X.

A coordenação do ligante ocorre pelo grupo carboxila ao centro metálico, os ligantes diclofenaco mantiveram a distorção espacial devido as interações intramoleculares observadas no ligante livre.

4.1 - Otimização, comprimentos de ligação e ângulos do LDF e do CDF

Após a otimização, as estruturas obtidas de forma experimental e teóricas foram sobrepostas, (**Figura 6**), para visualização da concordância entre os dados. A sobreposição permite verificar que os comprimentos e ângulos de ligação calculados são bem próximos dos dados obtidos experimentalmente. Os dados de comprimento e ângulos de ligação selecionados, são apresentados as ligações e ângulos selecionados entre carbono e heteroátomos na **Tabela 1**, para o LDF e **Tabela 2**, para o CDF.

Figura 6 - Sobreposição da estrutura experimental e teórica do LDF a esquerda e sobreposição da estrutura experimental e teórica do CDF a direita.



Fonte: Arquivo Pessoal.

Tabela 1- Comprimento de ligação em Å e ângulo do LDF, experimental e teórico.

Ligação	Comprimento (Å)		Erro absoluto (%)
	Vácuo	Exp.	
C(1)-O(1)	1,377	1,339	2,84
C(1)-O(2)	1,232	1,229	0,24
C(4)-N(1)	1,418	1,407	0,78
C(9)-N(1)	1,397	1,397	0,00
Cl(1)-C(10)	1,824	1,737	5,01
Cl(2)-C(14)	1,824	1,738	4,95
Ângulos	[°] vácuo	[°] exp.	
O(1)-C(1)-O(2)	118,86	124,17	4,27
C(4)-N(1)-C(9)	124,99	124,44	0,44
Cl(1)-C(10)-C(11)	117,97	118,21	0,20
Cl(1)-C(10)-C(9)	118,73	119,33	0,50
Cl(2)-C(14)-C(13)	117,12	117,22	0,08
Cl(2)-C(14)-C(9)	119,94	120,58	0,53

Fonte: Arquivo Pessoal.

Tabela 2 - Comprimento de ligação em Å e ângulo do CDF, experimental e teórico.

Ligação	Comprimento (Å)		Erro absoluto (%)
	Vácuo	Exp.	
Cu(1)-N1	2,032	1,973	2,99
Cu(1)-N2	2,032	1,973	2,99
Cu(1)-O(1)	2,007	1,957	2,55
Cu(1)-O(2)	2,646	2,789	5,13
Cu(1)-O(3)	2,007	1,957	2,55
Cu(1)-O(4)	2,646	2,789	5,13
C(1)-O(1)	1,308	1,297	0,85
C(1)-O(2)	1,232	1,219	1,06
C(5)-O(3)	1,308	1,297	0,85
C(5)-O(4)	1,232	1,219	1,06
C(2)-N(1)	1,379	1,373	0,43
C(2)-C(3)	1,367	1,348	1,40
C(3)-N(4)	1,383	1,353	2,21
C(4)-N(4)	1,353	1,325	2,11
C(4)-N(1)	1,322	1,319	0,22
C(6)-N(2)	1,379	1,373	0,43
C(6)-C(7)	1,367	1,348	1,40

C(7)-N(3)	1,383	1,353	2,21
C(8)-N(3)	1,353	1,325	2,11
C(8)-N(2)	1,322	1,319	0,22
Cl(1)-C(9)	1,754	1,747	0,4
Cl(2)-C(10)	1,757	1,75	0,4
Cl(3)-C(15)	1,757	1,75	0,4
Cl(4)-C(16)	1,754	1,747	0,4
N(5)-C(11)	1,393	1,386	0,50
N(5)-C(12)	1,416	1,411	0,35
Ângulos	[°] vácuo	[°] exp.	Erro absoluto (%)
O(1)-Cu(1)-O(3)	179,99	180	0,00
O(2)-Cu(1)-O(4)	179,99	180	0,00
O(2)-Cu(1)-N(1)	88,49	85,75	3,19
O(3)-Cu(1)-N(1)	89,62	88,82	0,90
O(4)-Cu(1)-N(2)	88,49	85,75	3,19
O(1)-Cu(1)-N(2)	89,62	88,82	0,90
O(1)-C(1)-O(2)	123,27	124,03	0,61
O(3)-C(5)-O(4)	123,27	124,03	0,61
C(4)-N(1)-C(2)	107,12	105,33	1,69
C(4)-N(4)-C(3)	108,17	107,99	0,16
C(6)-N(2)-C(8)	107,12	105,33	1,69
C(7)-N(3)-C(8)	108,17	107,99	0,16
Cl(1)-C(9)-C(11)	119,96	118,4	1,31
Cl(2)-C(10)-C(11)	119,2	118,83	0,31
C(11)-N(5)-C(12)	124,48	121,73	2,25
Cl(3)-C(15)-C(14)	119,2	118,83	0,31
Cl(4)-C(16)-C(14)	119,96	118,39	1,32
C(13)-N(6)-C(14)	124,48	121,74	2,25

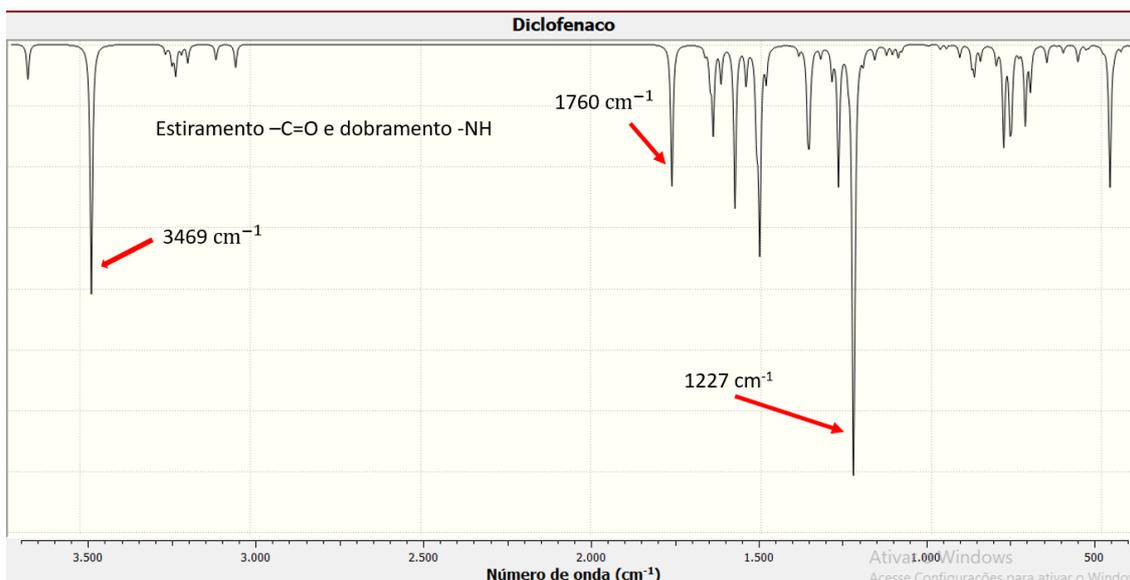
Fonte: Arquivo Pessoal.

A partir dos dados observados de comprimentos de ligação para o ligante LDF, percebe-se que erro relativo está entre 0,00 e 5,01%, o que indica uma boa concordância entres os dados da literatura (experimental) e os dados calculados. Já para os ângulos de ligação, o erro relativo fica entre 0,08% e 4,27%, o que também mostra que os ângulos obtidos estão de acordo com os dados reportados na literatura. Para os cálculos do composto de coordenação CDF, os erros relativos para os comprimentos de ligação ficaram entre 0,22% e 5,13%, já para os ângulos de ligação, o erro relativo ficou entre 0,00% e 3,19%. Esses dados também mostram que o método utilizado foi adequado para os cálculos de otimização dessa classe de compostos.

4.2 - Análise do espectro teórico vibracional

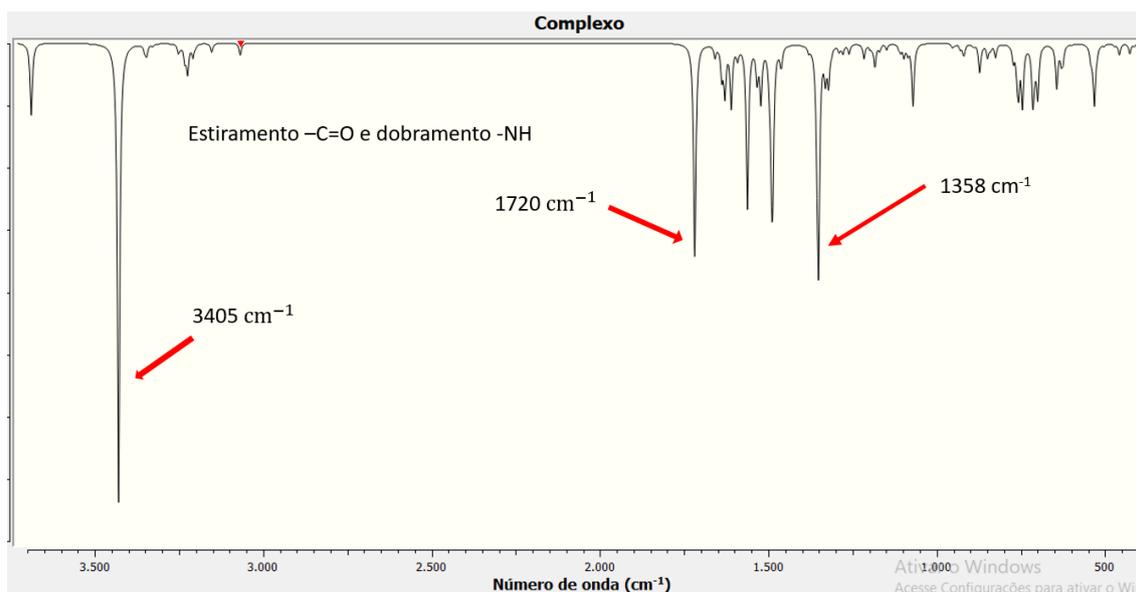
A confirmação da otimização das estruturas foi realizada pela confirmação da ausência de frequências imaginárias no espectro vibracional teórico (LEITE et al., 2022). Os dados reportados na literatura (ALISIR et.al; 2019), e calculados são apresentados nas **Figuras 7 e 8** e na **Tabela 3**.

Figura 7 - Espectro vibracional teórico do LDF.



Fonte: Arquivo Pessoal.

Figura 8 - Espectro teórico vibracional do complexo de cobre (II) com ligante LDF.



Fonte: Arquivo Pessoal.

A análise dos espectros do ligante e do complexo permitem observar a coordenação bidentada do ligante ao centro metálico, pois as principais mudanças no espectro do LDF ocorre com diminuição da intensidade da banda em 1227 cm^{-1} que pode ser atribuída a combinação de dobramento angular do H-O1-C1 da carboxila, ao dobramento dos grupos carbono C2 com dois hidrogênios ligados e dobramento angular dos grupos CH do anel aromático que contém os carbonos C3-C8, após a coordenação esta banda se desloca para 1358 cm^{-1} e diminui a intensidade, justificada pela saída do H da hidroxila e pela coordenação da carboxila ao centro metálico.

Outra importante banda observada ocorre em 1760 cm^{-1} no LDF que pode ser atribuída ao estiramento do grupo carboxila combinada com um dobramento angular do grupo -NH, sendo que após a coordenação (CDF) a banda se desloca para 1720 cm^{-1} indicando que a coordenação alterou o ambiente químico um desses dois grupos, que sabemos ser a carboxila. A banda em 3469 cm^{-1} atribuída ao estiramento -NH se desloca para 3405 cm^{-1} e aumenta a intensidade, que pode ser justificado pela continuação do grupo NH no complexo e após a coordenação o complexo apresenta dois grupos amina.

4.3 - Propriedades eletrônicas do LDF e CDF

A análise de energia e dos descritores de reatividades do LDF e CDF foram calculados baseados no teorema Koopman reportados na literatura (LEITE et al., 2022). A diferença entre os orbitais HOMO e LUMO determinam a estabilidade contra reações de transferência de elétrons dos compostos. A dureza química indica a estabilidade da molécula quanto a distorção da densidade eletrônica. Os dados calculados são apresentados na **Tabela 3**, como o potencial de ionização (I), afinidade eletrônica (A), o gap, potencial químico (μ), dureza (η) e moleza (S) foram obtidos de acordos com as equações apresentadas abaixo:

$$\text{Gap} = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}} \quad (2.1)$$

$$I = -E_{\text{HOMO}} \quad (2.2)$$

$$A = -E_{\text{LUMO}} \quad (2.3)$$

$$\mu = -1/2(I+A) \quad (2.4)$$

$$\eta = (I - A) \quad (2.5)$$

$$S = 1/\eta \quad (2.6)$$

Na **Tabela 3** são apresentados as energias dos orbitais de fronteira e os cálculos dos descritores de reatividade das moléculas de LDF e CDF:

Tabela 3 - Cálculo das propriedades eletrônicas LDF e CDF.

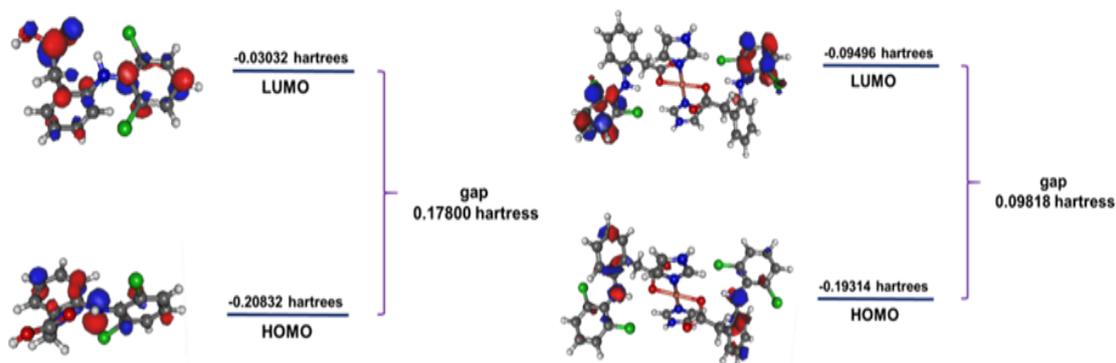
Molécula	LDF	CDF
energia (hartree)	1665,473	3978,887
E_{Homo}	0,208	0,193
E_{Lumo}	0,030	0,013
Gap (hartree)	0,178	0,179
Potencial Ionização (I)	0,208	0,193
Afinidade eletrônica (A)	0,030	0,013
Potencial químico (μ)	0,119	0,103
Dureza (η)	0,178	0,179
Moleza (S)	5,617	5,577

Fonte: Arquivo Pessoal.

A energia dos compostos LDF e CDF e a energia dos orbitais HOMO e LUMO foram obtidos nos cálculos de otimização de estrutura. A Tabela 3 apresenta os descritores de reatividade das moléculas LDF e CDF, sendo que a energia calculada para o composto LDF é 1665,473 hartree, já para o CDF, o valor obtido foi de 3978,887 hartree, o que é esperado, uma vez que o complexo formado é maior e mais estável que o ligante livre. O gap corresponde a diferença entre a energia do orbital Homo e a energia do orbital Lumo (gap = $E_{\text{Homo}} - E_{\text{Lumo}}$), indica a energia mínima necessária para que ocorra uma transição eletrônica e quanto a molécula é estável a transferência de elétrons, ou seja, processos de oxirredução (**Figura 9**).

Para o LDF o gap obtido do de 0,178 hartree, para o CDF, o gap foi de 0,179 hartree. De acordo com esses dados, para o LDF, observamos que o orbital Homo é formado principalmente pelos orbitais Pz do átomo de nitrogênio N1, pelo orbital Pz e S do átomo C3, pelo orbital Pz do carbono C7, orbitais Py dos átomos C4, C5 e C14, além dos orbitais Py e Pz do C10, como mostrado na Figura 9. Para o orbital Lumo a principal contribuição vem dos orbitais Pz do O2, Pz do carbono da carbonila (C1), do orbital Py do C3, dos orbitais Pz dos carbonos C9, C10 e C12, além do orbital S do hidrogênio ligado ao carbono C2.

Figura 9 - Orbitais de fronteira HOMO e LUMO e o gap, do LDF a esquerda e do CDF a direita.



Fonte: Arquivo Pessoal.

Para o composto CDF, o orbital Homo é formado principalmente pelos orbitais Pz do átomo de nitrogênio N6 e N5, pelo orbital Pz do átomo C10 e C14, além dos orbitais Px dos carbonos C11, C13 e C16. O orbital LUMO é formado principalmente pelos orbitais Py dos carbonos C11 e C14 e pelos orbitais Px e Py dos carbonos C9, C10, C11, C14, C15 e C16 localizados no anel aromático clorado.

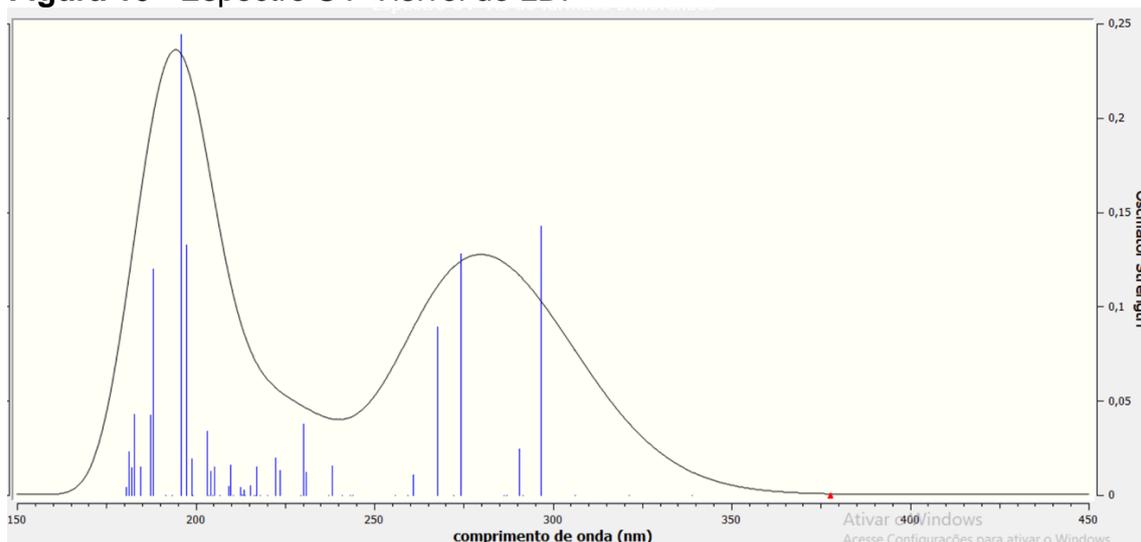
Observou-se que o LDF apresenta tanto dureza e moleza aproximadamente igual do complexo CDF, pois os valores de gap obtidos são 0,178 hartree para o LDF e 0,179 hartree para o composto CDF para dureza e para os dados de moleza foram 5,617 hartrees para o LDF e 5,577 hartrees para o composto CDF. Apesar de não terem diferenciações significativas podemos observar que os compostos apresentam características de compostos moles, que apresentam maior capacidade de polarizabilidade (LEITE et al., 2022).

O potencial de ionização permite retirar um elétron do HOMO e levá-lo a uma distância infinita no vácuo, já afinidade eletrônica é energia necessária para trazer o elétron de uma distância infinita no vácuo até o LUMO, também não apresentam valores significativamente diferentes entre LDF e CDF. Potencial químico fornece informações sobre a tendência de um elétron escapar do equilíbrio (FOSCHINI, 2004) (LEITE et al., 2022).

4.4 - Análise do espectro teórico do UV-Vis.

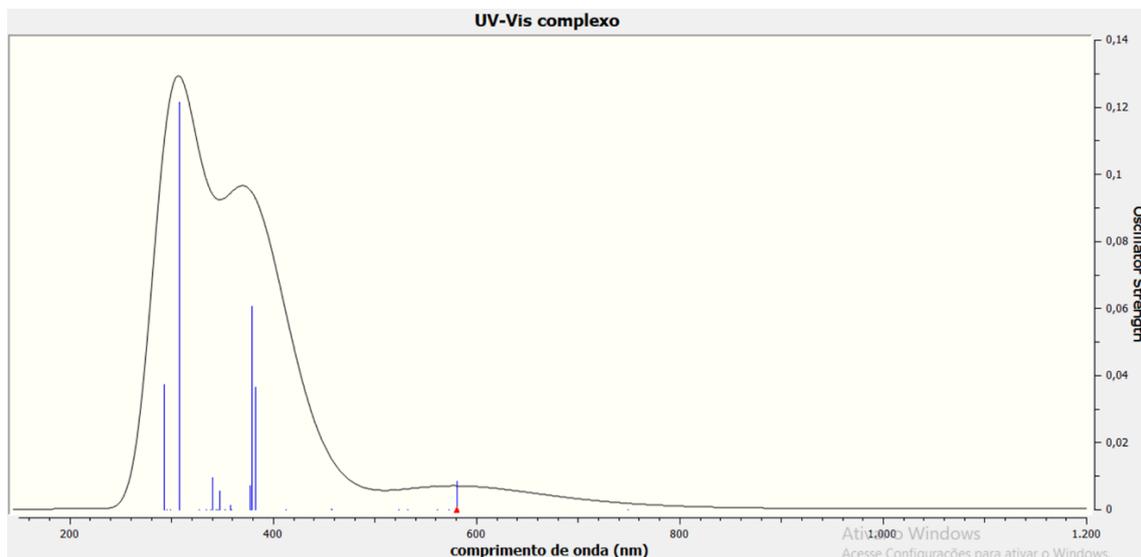
Na análise dos espectros de absorção do UV-Vis, foram selecionadas as cinco transições com maiores valores de *f (força do oscilador) apresentadas nas Figuras 10 e 11, mostram que o fármaco não apresenta absorções na região do visível e após a coordenação o composto formado absorve com maior intensidade em 583 nm indicando que o composto formado é azul.

Figura 10 - Espectro UV-Visível do LDF



Fonte: Arquivo Pessoal.

Figura 11 - Espectro UV-Visível do CDF



Fonte: Arquivo Pessoal.

Analisou-se também os espectros de absorção na região do UV-Vis, e foram analisados os cinco principais estados do LDF e do CDF, os dados foram colocados nas seguintes tabelas 4 e 5 abaixo:

Tabela 4 – Dados das principais bandas do espectro UV-Vis teórico do LDF.

Estado Excitado	λ máx	*f	Transições
54	188 nm	0,1202	HOMO-3 \rightarrow LUMO+5 (20,06%)
			HOMO-1 \rightarrow LUMO+4 (17,91%)
			HOMO-2 \rightarrow LUMO+5 (9,32%)
51	195 nm	0,2441	HOMO-1 \rightarrow LUMO+4 (22,87%)
			HOMO-2 \rightarrow LUMO+1 (20,28%)
			HOMO-3 \rightarrow LUMO+2 (10,77%)
49	197 nm	0,1329	HOMO-3 \rightarrow LUMO+1 (18,55%)
			HOMO-3 \rightarrow LUMO+3 (9,20%)
			HOMO-3 \rightarrow LUMO+2 (9,40%)
10	274 nm	0,1282	HOMO \rightarrow LUMO+3 (11,21%)
			HOMO \rightarrow LUMO (3,24%)
			HOMO \rightarrow LUMO+2 (78,40%)
5	296 nm	0,1427	HOMO \rightarrow LUMO (84,82%)
			HOMO \rightarrow LUMO+1 (7,59%)
			HOMO \rightarrow LUMO+2 (3,78%)

*f = força do oscilador.

Fonte: Arquivo Pessoal.

Tabela 5 – Dados das principais bandas do espectro UV-Vis teórico do CDF.

Estado Excitado	λ máx	*f	Transições
30	296 nm	0,0373	HOMO-1 \rightarrow LUMO+1 (44,01%)
			HOMO-1 \rightarrow LUMO+1 (45,72%)
25	312 nm	0,1216	HOMO-8 \rightarrow LUMO (11,78%)
			HOMO-4 \rightarrow LUMO (2,43%)
			HOMO-2 \rightarrow LUMO+3 (0,59%)
19	344 nm	0,0096	HOMO-11 \rightarrow LUMO (9,32%)
			HOMO-8 \rightarrow LUMO (19,59%)
			HOMO-14 \rightarrow LUMO (7,85%)
10	382 nm	0,0605	HOMO-11 \rightarrow LUMO (37,09%)
			HOMO-8 \rightarrow LUMO (57,56%)
9	386 nm	0,0364	HOMO-14 \rightarrow LUMO (88,98%)

*f = força do oscilador

Fonte: Arquivo Pessoal.

A tabela, mostra as cinco principais transições eletrônicas obtidas para o LDF. A banda mais intensa foi de 296 nm, tendo uma força de oscilador de

0,1427, a maior porcentagem de contribuição da transmissão, é do orbital HOMO→LUMO, com 84,820% de contribuição da transmissão. A banda menos intensa ocorre em 188 nm e a principal transição ocorre entre os orbitais HOMO-3 → LUMO+5 (20,06%) e HOMO-1 → LUMO+4 (17,91%).

Já para o composto CDF, tendo como informação as cinco principais transições, temos a banda em 312 nm com força do oscilador 0,1216, sendo que esta transição é formada principalmente pela transição HOMO-8→ LUMO (11,78%) e HOMO-4 → LUMO (2,43%) e a menos em 386 nm com a transição HOMO-14 → LUMO com 88,98% de contribuição.

Na análise dos espectros de absorção do UV-Vis, Figuras 10 e 11, mostram que o fármaco não apresenta absorções na região do visível e após a coordenação o composto formado absorve com maior intensidade em 583 nm indicando que o composto formado é azul.

5. CONCLUSÃO

O presente trabalho permitiu calcular as propriedades estruturais como comprimentos e ângulos de ligação e de propriedades eletrônicas como energia dos orbitais de fronteira e os espectros vibracionais e de absorção na região do UV-vis tanto do ligante livre quanto do complexo de cobre(II) formado por dois ligantes diclofenado e dois ligantes imidazóis com carga 0. Os comprimentos e ângulos de ligação obtidos teoricamente foram comparados com os dados experimentais disponíveis e apresentaram erros absolutos que variaram de 0,00 a 5,13%, mostrando que o método selecionado conseguiu obter as estruturas em boa concordância com a realidade.

Observou-se que as energias dos orbitais de fronteira para o LDF foi de 0,208 e 0,030 para os orbitais HOMO e LUMO, respectivamente, e para o CDF foi de 0,193 e 0,013 para os orbitais HOMO e LUMO, respectivamente. Os descritores de reatividade não apresentaram mudanças significativas quando comparado o ligante e compostos após a coordenação, sendo que a moleza do ligante foi calculada como 5,617 e 5,577 eV, respectivamente.

Os espectros de vibração na região do infravermelho mostram o ligante se coordena para a formação do complexo, evidenciando diminuição da intensidade da banda em 1227 cm^{-1} . Outra importante banda observada ocorre em 1760 cm^{-1} no LDF, sendo que após a coordenação a banda se desloca para 1720 cm^{-1} indicando que a coordenação alterou o ambiente químico um desses dois grupos, que sabemos ser a carboxila. A banda em 3469 cm^{-1} atribuída ao estiramento -NH se desloca para 3405 cm^{-1} e aumenta a intensidade, que pode ser justificado pela continuação do grupo NH no complexo e após a coordenação o complexo apresenta dois grupos amina.

Na análise dos espectros de absorção do UV-Vis, mostraram que o fármaco livre não apresenta absorções relevantes na região do visível, porém após a coordenação o composto formado absorve com maior intensidade em 583 nm indicando que o composto formado é azul.

O nível de teoria selecionado para realização deste estudo mostrou-se adequado para a avaliação dos sistemas escolhidos, pois os cálculos foram

realizados com pouco tempo de máquina, em um computador pessoal e com boa concordância entre os dados calculados e dados disponíveis na literatura.

6. REFERÊNCIAS

ALISIR, S.H; DEGE, N; e TAPRAMAZ, R. **Synthesis, crystal structures and characterizations of three new copper(II) complexes including anti inflammatory diclofenac.** Structural Chemistry. 2053-2296, C75. <https://doi.org/10.1107/S2053229619001827>, 2019.

BATLOUNI, M. **Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 94, 4, 556–563. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010000400019>, 2010.

COMAN, C., HĂDADE, N., PESEK, S., SILAGHI-DUMITRESCU, R., E MOT, A. C. **Removal and degradation of sodium diclofenac via radical-based mechanisms using *S. sclerotiorum* laccase.** Journal of Inorganic Biochemistry, 249, 112400. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2023.112400>, 2023.

FORESMAN, J. B., e FRISCH, A. **Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods.** 3^a ed. Wallingford: Gaussian, Inc., 2015.

FRANZÃO, L. **Coordenador de farmácia avalia o uso de anti-inflamatórios e analgésicos contra sintomas da Covid.** Centro Universitário São Camilo. https://saocamilo-sp.br/noticias/coordenador_de_farmcia_avalia_o_uso_de_anti_inflamatrios_e_analgicos_contra_sintomas_da_covid, 2021.

FOSCHINI, M. **Síntese e determinação da afinidade eletrônica, potencial de ionização e energia de banda proibida de polímeros eletromuninescentes.** USP, 2004.

KOVÁCS, A., FALUSI, F., GÁCSI, A., BUDAI-SZŰCS, M., CSÁNYI, E., VERÉB, Z., MONOSTORI, T., CSÓKA, I., & BERKÓ, S. **Formulation and investigation of hydrogels containing an increased level of diclofenac sodium using risk assessment tools.** European Journal of Pharmaceutical Sciences, 193, 106666. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106666>, 2024.

KUMAR, S., SHARMA, R. P., VENUGOPALAN, P., FERRETTI, V., PERONTSIS, S., e PSOMAS, G. **Copper(II) diclofenac complexes: Synthesis, structural studies and interaction with albumins and calf-thymus DNA.** Journal of Inorganic Biochemistry, 187, 97–108.

<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.07.009>, 2018.

LEITE, C. M., HONORATO, J., MARTIN, A. C. B. M., SILVEIRA, R. G., COLOMBARI, F. M., AMARAL, J. C., COSTA, A. R., COMINETTI, M. R., PLUTÍN, A. M., de AGUIAR, D., Vaz, B. G., e BATISTA, A. A. **Experimental and Theoretical DFT Study of Cu(I)/ N , N -Disubstituted- N '-acylthioureato Anticancer Complexes: Actin Cytoskeleton and Induction of Death by Apoptosis in Triple-Negative Breast Tumor Cells.** *Inorganic Chemistry*,. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.1c03389>, 2022.

MAJERZ, I., e TRYNDA-LEMIESZ, L. **Copper(II) ion as modulator of the conformation of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Theoretical insight into the structure.** *Polyhedron*. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2015.06.005>, 2015.

MOSHAWIH, S., JARRAR, Q., BAHRIN, A. A., LIM, A. F., MING, L., e GOH, H. P. **Evaluating NSAIDs in SARS-CoV-2: Immunomodulatory mechanisms and future therapeutic strategies.** *Heliyon*. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25734>, 2024.

NOVAES, M., e STUDART, N. **Mecânica Quântica Básica**; 1ª ed. Livraria da Física, 2016.

PALKAR, M.B; SINGHAY ,Anuj. S; RONAD, P. M; VISHWANATHSWAMY, A.H.M; BOREDDY, T.S; VEERAPUR, V.P; SHAIKH, M.S; RANE, R.A e KARPOORMATH, R. **Synthesis, pharmacological screening and in silico studies of new class of Diclofenac analogues as a promising anti-inflammatory agents.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2014.03.043>, 2014.

PSOMAS, G. **Copper(II) and zinc(II) coordination compounds of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Structural features and antioxidant activity.** *Coordination Chemistry Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213259>, 2020.

REYES-GARCÍA, L. I., MOYA-HERNÁNDEZ, R., ROJAS-HERNÁNDEZ, A., FLORES, R., RODRÍGUEZ-LAGUNA, N., e GÓMEZ-BALDERAS, R. **Stability constants and molecular modeling of Cu(II)/AcO and Cu(II)/diclofenac complexes in ethanol.** *Polyhedron*. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2021.115486>,

2021.