

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Rivael Francisco da Silveira

**Estudo teórico das interações não covalentes dos SI-PPCs com o
fondaparinux**

Juiz de Fora

2023

Rivael Francisco da Silveira

**Estudo teórico das interações não covalentes dos SI-PPCs com o
fondaparinux**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Teórica e Computacional

Orientador: Dr. Luiz Antônio Sodré Costa

Juiz de Fora
2023

Silveira, Rivaél Francisco da .

Estudo teórico das interações não covalentes dos SI-PPCs com o fondaparinux / Rivaél Francisco da Silveira. -- 2023.

68 p.

Orientador: Luiz Antônio Sodré Costa

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2023.

1. SI-PCCs. 2. Química Computacional. 3. Grampos e garfos de sulfato. I. Costa, Luiz Antônio Sodré, orient. II. Título.

Rivael Francisco da Silveira

Estudo teórico das interações não covalentes dos SI-PPCs com o fondaparinux

Dissertação
apresentada
ao Programa de Pós-
Graduação em
Química
da Universidade
Federal de Juiz de
Fora como requisito
parcial à obtenção do
título de Mestre em
Química. Área de
concentração: Química.

Aprovada em 22 de setembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Antônio Sodré Costa - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dra. Nathália Magalhães Paixão Rosa
Instituto Militar de Engenharia

Profa. Dra. Maribel Coromoto Navarro Acosta
Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 06/09/2023.



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Antonio Sodre Costa, Professor(a)**, em 22/09/2023, às 17:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nathália Magalhães Paixão Rosa, Usuário Externo**, em 22/09/2023, às 17:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maribel Coromoto Navarro Acosta, Professor(a)**, em 22/09/2023, às 17:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1458091** e o código CRC **B86C82F7**.

Dedico este trabalho aos meus pais
Francisco e Ester pelo apoio durante todo
o processo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a oportunidade de conclusão desta etapa ao laboratório de pesquisa Núcleo de Estudos em Química Computacional (NEQC) pelo acolhimento e suporte durante o processo.

Aos meus pais, irmãos e familiares pelo apoio e incentivo.

A Ananda Luiza, por todo amor e apoio durante o processo, pois sempre acreditou em minha vitória.

Ao meu orientador Luiz Antônio Sodré Costa pelo apoio e amizade durante todo o processo, entendendo todos os percalços e dificuldades que tive, seus conselhos contribuíram muito para minha formação acadêmica.

Aos amigos de laboratório, Frederico Henrique, Eduardo, Daniel e demais alunos que dividiram vários momentos no NEQC.

Aos vários amigos, de diversos laboratórios, que fiz ao longo da caminhada, pois vocês ajudaram muito a manter o mental forte. Ao amigo Bruno Fonseca, pela amizade e contribuição no presente trabalho.

Ao professor Hélio Ferreira Dos Santos, pelos ensinamentos e colocações sobre o trabalho, e também pelo acolhimento no NEQC.

Ao IFSudesteMG - Campus Barbacena, onde cursei a graduação, o primeiro processo para chegar onde estou.

As agências de fomento à pesquisa CAPES, FAPEMIG e CNPq pela bolsa e pelo suporte financeiro ao laboratório.

À Universidade Federal de Juiz de Fora, onde cursei o Mestrado.

“O maior inimigo do conhecimento não é a ignorância,
é a ilusão do conhecimento.”

Stephen Hawking

RESUMO

O câncer, um dos males que assolam a sociedade mundial, consiste no crescimento descontrolado de células e tem sido considerado há muito tempo uma questão de saúde pública mundial. Os compostos polinucleares de platina (II) com substituintes inertes (SI-PPCs) vêm ganhando notoriedade ao longo dos anos por demonstrarem efeitos antitumorais e antimetastáticos, pois suas interações são mais rápidas e efetivas em comparação aos compostos mononucleares, como a cisplatina. Sendo assim, diversos estudos vêm sendo realizados com o intuito de descrever como ocorre a interação dos SI-PPCs com alvos como o DNA e o sulfato de heparano (HS). Este trabalho teve como objetivo fornecer um estudo teórico das estruturas de três SI-PPCs, a monoplantina, a diplatina e a triplatina, interagindo com um modelo mimético do sulfato de heparano, conhecido como Fondaparinux (FPX). Tais compostos, tem a capacidade de interagir com o FPX através de ligações não covalentes conhecidas como grampos e garfos de sulfato. O presente estudo visa analisar a formação desses grampos e garfos, através de cálculos teóricos utilizando o método 3c que contém três correções empíricas no seu protocolo operacional, além de mostrar como a correção da dispersão de London D3-BJ é de suma importância para a precisão dos resultados obtidos. A correção de base BSSE mostrou para dois sistemas que aqui foram denominados de s-MonoPt@A-FPX e s-MonoPt@AB-FPX uma diferença de 10 e 15 kcal mol⁻¹, respectivamente, na energia de complexação em relação a molécula otimizada sem o BSSE. Já a dispersão de London, D3-BJ, alterou a distância de interação entre átomos do complexo com o FPX, ou seja, essas correções são importantes em busca de uma estrutura estável. Outro ponto relatado, foram as interações do tipo grampos e garfos de sulfato, para a monoplantina, diplatina e triplatina, mostrando que o método permitiu descrever a formação de grampos na MonoPt e DiPt, e na TriPt houve a formação de um grampo e garfo em diferentes anéis, ou seja, uma ligação de longo alcance, sendo que essas interações são responsáveis pelo efeito antitumoral e pela inibição da angiogênese.

Palavras-chave: SI-PPCs; modelo mimético; grampos e garfos de sulfato.

ABSTRACT

Cancer, one of the evils plaguing society worldwide, consists of uncontrolled cell growth and has long been considered a global public health issue. Substitution-inert polynuclear Platinum (II) compounds (SI-PPCs) have been gaining notoriety over the years for demonstrating antitumor and antimetastatic effects, as their interactions are faster and more effective compared to mononuclear compounds, such as cisplatin. Thus, several studies have been carried out in order to describe how the interaction of SI-PPCs with targets such as DNA and heparan sulfate (HS) occurs. This study aims to provide a theoretical study of the structures of three SI-PPCs, monoplatin, diplatin and triplatin, interacting with a heparan sulfate mimetic model, known as Fondaparinux (FPX). Such compounds, have the ability to interact with FPX through non-covalent bonds known as sulfate clamps and forks. The present study aims to study the formation of these clamps and forks, through theoretical calculations using the 3c method which contains three empirical corrections in its calculation protocol, in addition to showing how the London D3-BJ dispersion correction is of paramount importance for the accuracy of these calculations. The BSSE base correction showed for two systems that here were called s-MonoPt@A-FPX and s-MonoPt@AB-FPX a difference of 10 and 15 kcal.mol⁻¹, respectively in the complexation energy in relation to the optimized molecule without BSSE. The London dispersion, D3-BJ, changes the interaction distance between atoms of the complex with FPX, i.e. these corrections are important in search of a stable structure. Another point reported was the interactions of the type clamps and sulfate forks, for monoplatin, diplatin and triplatin, showing that the method favored the formation of clamps in MonoPt and DiPt, and in TriPt there was the formation of a clamp and fork in different rings, that is, a long-range bond, and these interactions are responsible for the antitumor effect and the inhibition of angiogenesis.

Keywords: SI-PPCs, mimetic models, sulfate clamps and forks.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura dos isômeros de Reiset e Peyrone estudados por Werner.....	15
Figura 2 – Esquema da reação fotoquímica.....	16
Figura 3 - Mecanismo de reação da hidrólise da cisplatina.....	17
Figura 4 - Representação da entrada da cisplatina na célula e sua ligação com o DNA.....	18
Figura 5 - Esquema das preferências de ligações da cisplatina com o DNA.	18
Figura 6 - Principais adutos formados pela interação da cisplatina com o DNA.	19
Figura 7 - Complexos análogos à cisplatina utilizados para o tratamento do câncer.	20
Figura 8 - Representação Estrutural do BBR3464.	22
Figura 9 - Representação Estrutural dos SI-PPCs.	24
Figura 10 - Representação dos (a) grampos e (b) garfos de fosfato.....	25
Figura 11 - Representação Estrutural do Fondaparinux.....	27
Figura 12 - Interdependência das variáveis básicas DFT.	34
Figura 13 - Esquema do procedimento autoconsistente.	37
Figura 14 - Estrutura otimizada em PBEPBE-D3BJ do s-MonoPt@A-FPX.....	44
Figura 15 - Estrutura otimizada do s-MonoPt@AB-FPX em PBEPBE-D3BJ.	46
Figura 16 - s-MonoPt@A-FPX otimizado e seus respectivos labels com destaque para o grampo formado.	50
Figura 17 - Grampo de sulfato do complexo s-MonoPt@AB-FPX otimizada em PBEPBE-D3BJ.	52
Figura 18 - Complexo MonoPt@FPX otimizado em PBEh-3c/LANL2DZ/def2-SVP, com a interação do tipo grampo destacada.	54
Figura 19 - Segunda posição de coordenação MonoPt@FPX-2, e a ligação grampo e duas ligações do tipo grampo.....	56
Figura 20 - Interação da diplatina com o FPX formando a DiPt@FPX.....	57
Figura 21 - Complexo TriPt@FPX e as suas ligações grampo e garfo destacadas.	59
Figura 22 - Molécula da Triplatina otimizada em PBEh-3c/LANL2DZ/def2-SVP.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Compostos de Platina anticâncer aprovados para uso humano	21
Tabela 2 - Atividade antitumoral do BBR3464 e da cisplatina em células humanas.	23
Tabela 3 - Energia de complexação do s-MonoPt@A-FPX em kcal.mol ⁻¹	48
Tabela 4 - Energia final dos complexos s-MonoPt@A-FPX e s-MonoPt@AB-FPX em hartree.....	49
Tabela 5 - Distâncias de ligação dos átomos em Angstrom.....	51
Tabela 6 - Distância das ligações (Å) em diferentes níveis de cálculo.....	53
Tabela 7 - Ângulos de ligação entre os átomos ligados ao centro de platina.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	ADENINA
BSSE	<i>Basis-set superposition error</i>
CarboPt	Carboplatina
CS	Sulfato de Condroitina
DACH	Diaminociclohexano
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DNA	DeoxyriboNucleic Acid
DS	Sulfato de Dermatan
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FPX	Fondaparinux
G	Guanina
GAGs	Glicosaminoglicanos
gCP	<i>Geometrical counterpoise</i>
HA	Hyaluronic Acid
HSPGs	Proteoglicanos de Sulfato de Heparano
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
INCA	Instituto Nacional do Câncer
KS	Kohn-Sham
KS	Sulfato de Keratan
KS-SCF	<i>Kohn-Sham Self Consistent Field</i>
MonoPt	Monoplatina
MQ	Mecânica Quântica
OMS	Organização Mundial da Saúde
SI-PPCs	<i>Substitution-inert Polinuclear Platinum Compounds</i>
TD-DFT	Time-dependent Density Functional Theory
TriPt	Triplatina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 CÂNCER.....	13
1.2 COMPLEXOS DE PLATINA NO TRATAMENTO DO CÂNCER.....	15
1.3 COMPLEXOS POLINUCLEARES DE PLATINA.....	22
1.4 OUTROS ALVOS DOS SI-PPCs.....	25
2 OBJETIVOS.....	29
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	30
3.1 O MÉTODO HARTREE-FOCK.....	31
3.2 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE.....	32
3.3 CORREÇÃO DA DISPERSÃO DE LONDON (D3-BJ).....	38
3.4 O MÉTODO 3c.....	40
4 METODOLOGIA.....	43
4.1 APLICAÇÃO DA METODOLOGIA.....	43
4.1.1 PROTOCOLO DE CÁLCULO I.....	43
4.1.2 PROTOCOLO DE CÁLCULO II.....	44
4.1.3 PROTOCOLO DE CÁLCULO III.....	45
4.1.4 PROTOCOLO DE CÁLCULO IV.....	46
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	48
5.1 – ANÁLISE DA CORREÇÃO DE BASE - BSSE.....	48
5.2 – ANÁLISE DA CORREÇÃO DA DISPERSÃO D3-BJ NA GEOMETRIA.....	50
5.3 ANÁLISE DOS COMPLEXOS POLINUCLEARES DE PLATINA (II).....	54
5.3.1 ANÁLISE DOS COMPLEXOS MonoPt@FPX E MonoPT@FPX-2.....	54
5.3.2 ANÁLISE DOS SI-PPCs DiPt@FPX E TriPt@FPX.....	57
6 PRODUÇÃO CIENTÍFICA.....	61
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....	62
8 REFERÊNCIAS.....	64

1 INTRODUÇÃO

Nessa seção, serão abordados aspectos gerais sobre os complexos de platina com atividade antitumoral, contextualizando o tema com o câncer, fazendo um histórico a respeito da evolução dos tratamentos com compostos mononucleares de platina (II) com o intuito de abordar os complexos polinucleares e como a química computacional pode auxiliar na descrição e análise das propriedades dos SI-PPCs.

1.1 CÂNCER

O câncer é um conjunto de doenças que tem em comum o crescimento desordenado das células, no qual a célula cresce além de seus limites habituais, podendo então espalhar-se para partes adjacentes do corpo, e também para os órgãos, processo no qual é conhecido como metástase (MARTEL *et al*, 2019). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), somente em 2019 o câncer foi a segunda causa de mortalidade de pessoas abaixo dos 70 anos de idade em 112 dos 183 países (SUNG *et al*, 2021).

O impacto do aumento ou diminuição das taxas de incidência e mortalidade por câncer está ligado ao Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). Por exemplo, países com IDH alto têm taxas de mortalidade menores em relação aos países com baixo IDH, o que se deve ao fato de conter mais recursos disponíveis para investir em saúde, tanto em tecnologias capazes de aumentar os índices de cura, quanto em realizar o diagnóstico precoce. Em contrapartida, em países menos desenvolvidos a taxa de mortalidade aumenta bastante ou, no mínimo, se mantém estável (SUNG *et al*, 2021; BRASIL, 2022).

O primeiro passo para o tratamento efetivo do câncer é o diagnóstico precoce da doença, pois ele ajudará a determinar o tipo de tratamento específico para aquele tumor, além de diminuir o tempo necessário para a administração de qualquer que seja a intervenção que será realizada, pois a doença em seu estágio inicial é mais fácil de ser tratada (FERLAY *et al*, 2020).

Há várias formas de tratamento do câncer dentre eles temos a cirurgia, que é quando o tumor é retirado do corpo, geralmente essa intervenção ocorre assim que o tumor é diagnosticado (WHO, 2020). A radioterapia é outra forma de intervenção ao câncer, no qual são utilizadas radiações ionizantes, como o raios-x, sua atuação

consiste em destruir as células do tumor ou impedir que elas se multipliquem. Dentre os benefícios da radioterapia, está no fato do paciente não sentir dores durante o processo, muitas vezes o tumor desaparece com o tratamento ou fica controlado. Mesmo que não haja cura, durante o tratamento, há melhoria na qualidade de vida do paciente, diminuindo o tamanho do tumor o que reduz dores, hemorragias e outros sintomas que poderiam dolorosos (INCA, 2023).

O tratamento mais utilizado é a quimioterapia, que consiste na administração de medicamentos que pode ser por via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intratecal (através da espinha dorsal) e tópica, pode ser administrado juntamente com a radioterapia e a cirurgia, se necessário para que o tratamento ocorra de uma maneira mais eficaz. Os efeitos colaterais, dependerão do tipo de substância que contém nos fármacos utilizados nesse tipo de intervenção. A cisplatina, cujo o mecanismo de ação será explicada mais adiante, é a substância mais utilizada na quimioterapia (WHO, 2020; INCA, 2023).

Outras formas de tratamento do câncer são, o tratamento hormonal, muito utilizado nos cânceres de próstata, ovário e testículos, transplante de medula óssea, a imunoterapia, a crioblacção e entre outros. Os vários tipos de tratamentos aqui citados podem ser utilizados individualmente ou se necessário em conjunto para que se obtenham melhores resultados (WHO, 2022).

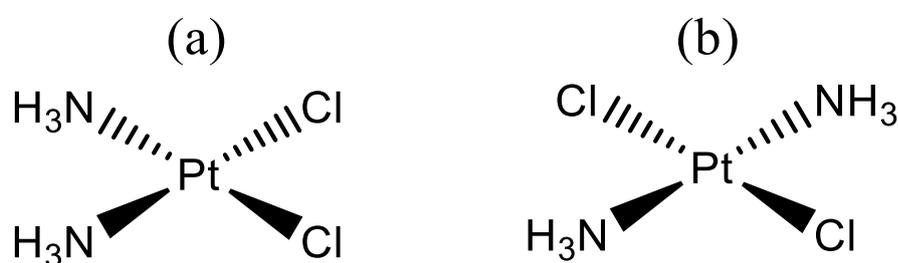
Sung e colaboradores (2021) apresentam em seu estudo os tumores mais diagnosticados em 2020, são eles, o de mama, pulmão e próstata, sendo que o causou mais óbitos foi o de pulmão. No Brasil de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), órgão ligado ao Ministério da Saúde, a expectativa para o triênio de 2023 a 2025 aponta que há possibilidade de que ocorram mais de 704 mil casos novos de câncer no país (BRASIL, 2022).

Esses números apontados mostram como a doença vem crescendo cada dia mais, de modo que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado podem contribuir para um baixo índice de mortalidade, provocando uma alta nas taxas de cura, mostrando a relevância da abordagem do tema.

1.2 COMPLEXOS DE PLATINA NO TRATAMENTO DO CÂNCER

O complexo metálico inorgânico, como a diaminodicloroplatina (II), $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, foi descrito em 1844 e 1845 por Reiset e Peyrone, respectivamente. Porém somente em 1893, Werner propôs que os compostos descritos, de mesma fórmula molecular eram isômeros (Figura 1), sendo que o descrito por Peyrone correspondia ao isômero *cis* (a) e o de Reiset era o isômero correspondente à forma *trans* (b) (WERNER, 1893).

Figura 1 - Estrutura dos isômeros de Reiset e Peyrone estudados por Werner.

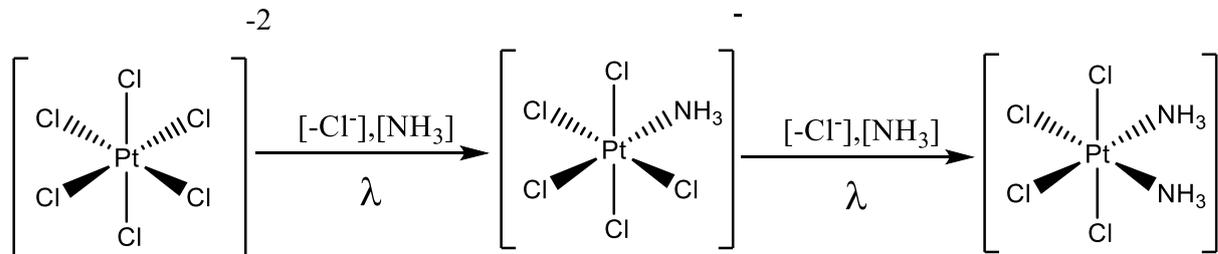


Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Um século após a descrição dos compostos, na década de 1960, Rosenberg e colaboradores em seu trabalho publicado na *Nature* (1965), estudaram o efeito do campo elétrico no crescimento da bactéria *Escherichia coli*, utilizando o sal hexacloroato de platina (IV), $[\text{PtCl}_6]^{2-}$. Durante o processo de imersão da bactéria em uma solução contendo o sal e íons NH_4^+ , notou-se que essa reação inibia o processo de divisão celular, causando o crescimento e desenvolvimento de longos filamentos (ROSENBERG *et al*, 1967). A interação entre os sais de amônio e o eletrodo que continha o metal, mantida em repouso e exposto a luz, causou uma reação fotoquímica, no qual ocasionou a troca do íon cloreto, Cl^- por NH_3 na esfera de coordenação da platina, sendo que o complexo na forma *cis* mostrou efeito biológico e a forma *trans* permaneceu inativa (Figura 2) (ROSENBERG, 1971; KLEIN; HAMBLEY, 2009), no qual, a *cis* diaminodicloroplatina(II), *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ (Figura 1 (a)), que é conhecida apenas por cisplatina, (WONG; GIANDOMENICO, 1999). Rosenberg e colaboradores (1969; 1971) provaram o possível efeito antitumoral, realizando experimentos em laboratório, utilizando uma dose de cisplatina de 8mg/kg, em camundongos, a fim de inibir o desenvolvimento do sarcoma, tumor maligno raro,

e também no tratamento da leucemia; os estudos se provaram eficazes e por isso, a cisplatina entrou na fase I de testes clínicos.

Figura 2 – Esquema da reação fotoquímica.



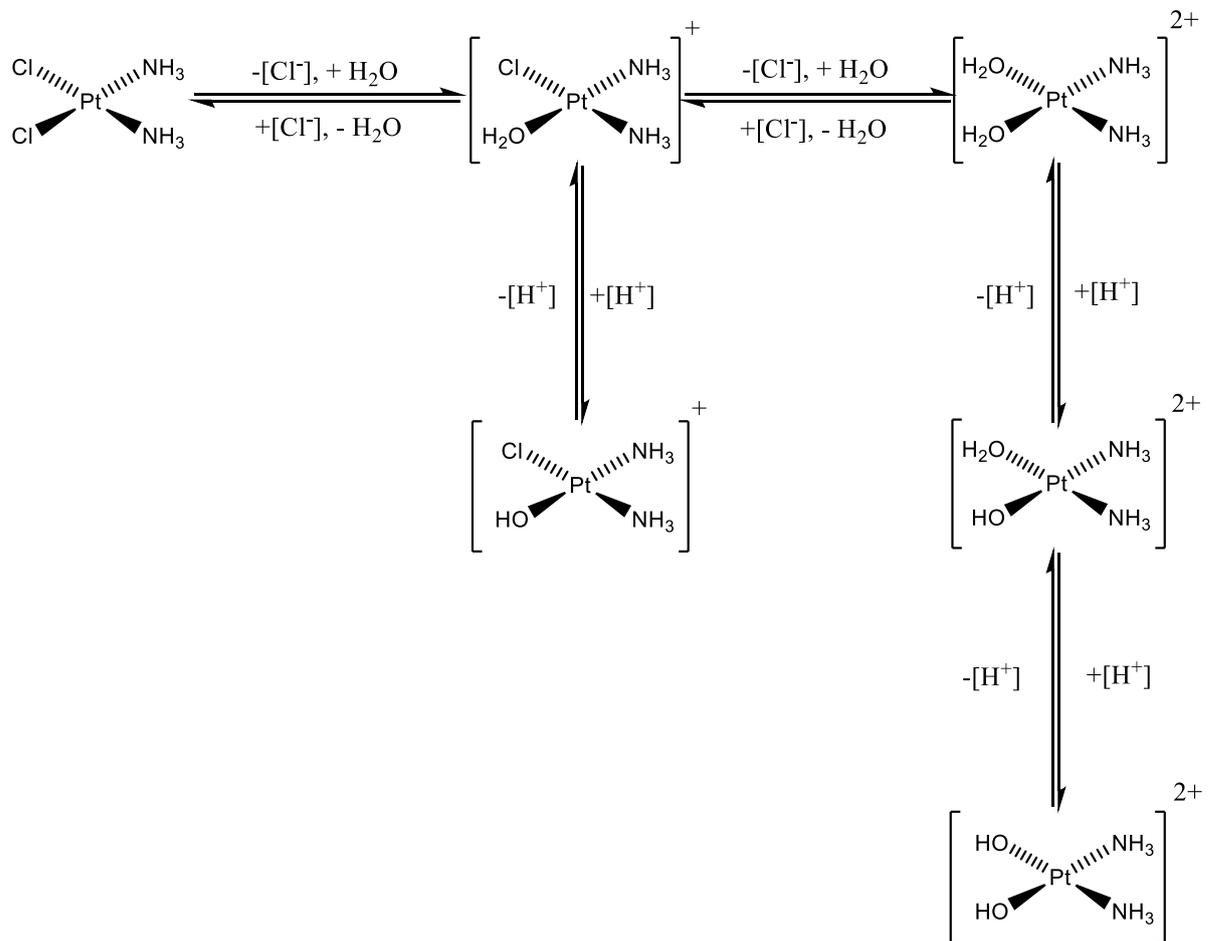
Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Em 1978, o órgão americano FDA, *Food and Drug Administration* aprovou o uso da cisplatina (CisPt), inicialmente, em pacientes terminais e para o câncer de próstata, no qual a taxa de cura, caso fosse determinado o tumor no estágio inicial é de 90%. (WONG; GIANDOMENICO, 1999) Posteriormente, sua utilização foi expandida para o tratamento de tumores como o câncer testicular e ovariano, ambos conhecidos como tumores localizados, e para os carcinomas, como os de orofaringe, colorretal, cervical e também em linfomas e procedimentos clínicos que visam diminuir a toxicidade renal (FONTES; ALMEIDA; NADER, 1996).

O uso do fármaco tem seus prós e contras pois, da mesma forma em que sua atuação é altamente eficaz contra diversos tipos de tumores, em contrapartida a cisplatina é tóxica, e tal toxicidade limita a administração em 100mg/dia por cinco dias consecutivos. (WONG; GIANDOMENICO, 1999). Entre seus efeitos colaterais estão, a neurotoxicidade e a nefrotoxicidade, náuseas e vômitos. A baixa solubilidade da cisplatina em água faz com que a molécula se complexe com proteínas e peptídeos, como a glutatona, causando então a acumulação celular (NEVES; VARGAS, 2011).

O principal alvo terapêutico da cisplatina como é o DNA, de modo que ao adentrar a membrana plasmática, a mesma sofre sua primeira hidrólise, que consiste na perda de um dos grupos abandonadores Cl^- que é substituído por uma molécula de água. Em seguida, ao adentrar o citoplasma e, posteriormente, o núcleo celular o último cloreto é substituído, chegando ao fim o processo de hidrólise (FONTES; CÉSAR, 2005; HAMBLEY, 1997; MILLER; HOUSE, 1990), a figura 3 mostra o mecanismo de reação de hidrólise da cisplatina.

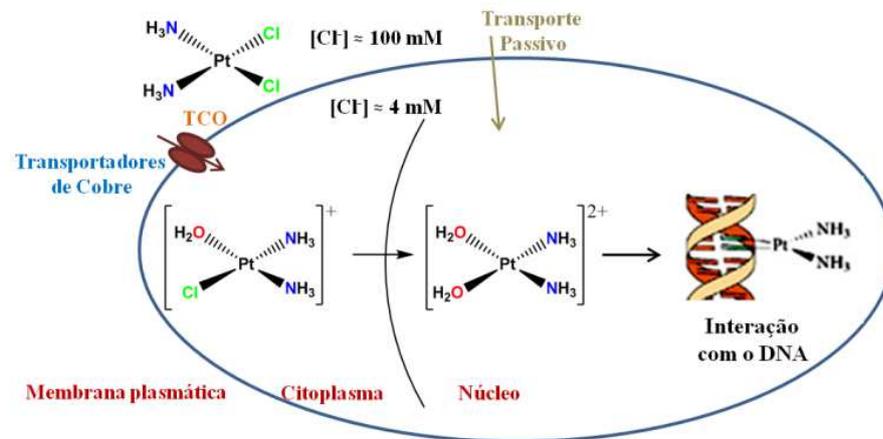
Figura 3 - Mecanismo de reação da hidrólise da cisplatina.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

Analisando a figura a seguir (figura 4), percebe-se que o íon cloreto no meio extracelular possui uma concentração alta da ordem de 100mM, que é um impedimento à reação mostrada na figura 3. Após adentrar a célula, a concentração diminui para 4mM, permitindo que ocorra a hidrólise e a formação de quaisquer outras espécies que venham a reagir com o complexo (WHEATE *et al*, 2010). Uma das espécies formadas é a ligação entre a cisplatina e as biomoléculas presentes no plasma, como por exemplo, a cisteína, a metionina, a glutatona e albumina, e também as proteínas conhecidas como *High Mobility Group* (HMG), que são compostas por um amplo grupo de proteínas capazes, em conjunto com a cisplatina, de se ligarem ao DNA, causando a apoptose (JAMIESON; LIPPARD, 1999; FUERTES; ALONSO; PÉREZ, 2007).

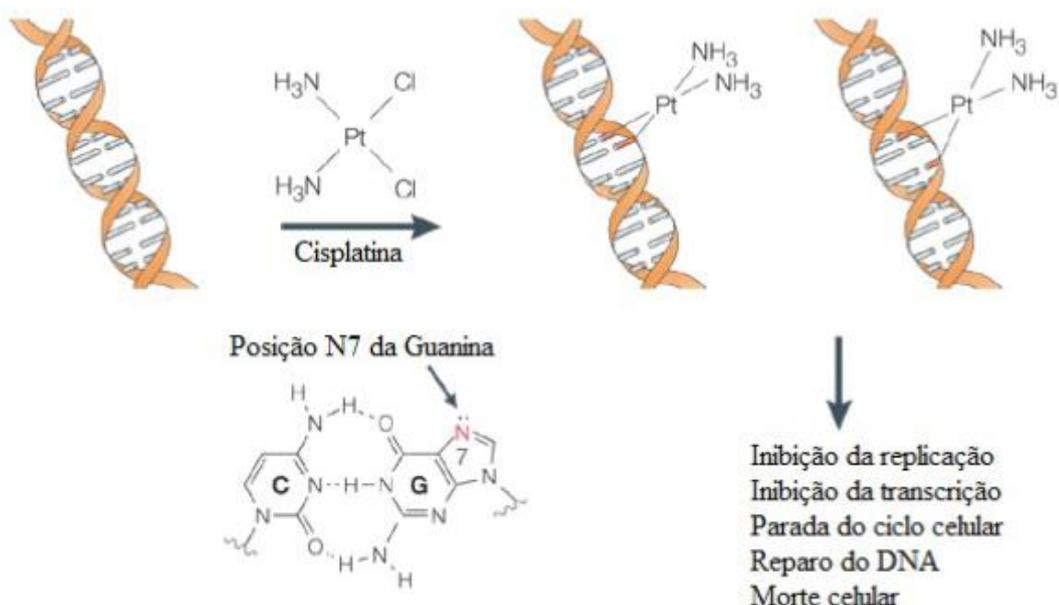
Figura 4 - Representação da entrada da cisplatina na célula e sua ligação com o DNA.



Fonte: Neves; Vargas (2011)

Ao adentrar a célula a interação com o DNA, ocorre preferencialmente com os átomos de nitrogênio N7, que estão presentes na guanina (G) e na adenina (A), ambas localizadas no sulco maior da fita de DNA, formando uma ligação covalente, conhecida como 1,2-intrafita (Figura 5) (JAMIERSON; LIPPARD, 1999). Essa preferência de interação, ocorre devido ao fato do grupo N7 presente em G ser mais acessível e mais nucleofílico que os outros nitrogênios presentes em outros grupos (KELLAND, 2007).

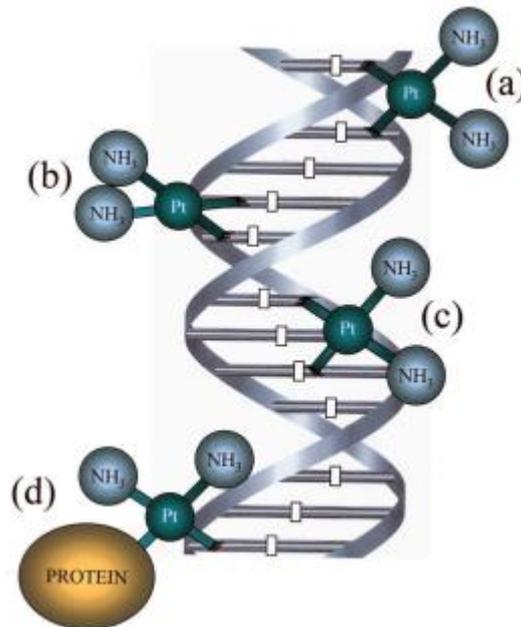
Figura 5 - Esquema das preferências de ligações da cisplatina com o DNA.



Fonte: Almeida et al (2014)

A ligação cisplatina e DNA forma diferentes tipos de adutos resultantes dessa interação, a figura 6 ilustra quais são as possíveis interações, são elas a 1,2- interfitas (Figura 6 (a)), a mais comum e mais abundante cerca de 80% dos adutos formados são do tipo 1,2- intrafita (Figura 6 (b)), onde 60% corresponde a ligação nas bases G-G e 20% A-G, a segunda interação mais comum é a 1,3- intrafita (Figura 6 (c)) e por fim, a interação entra a fita de DNA e uma cadeia proteica (Figura 6 (d)) (GONZALEZ *et al*, 2001).

Figura 6 - Principais adutos formados pela interação da cisplatina com o DNA.



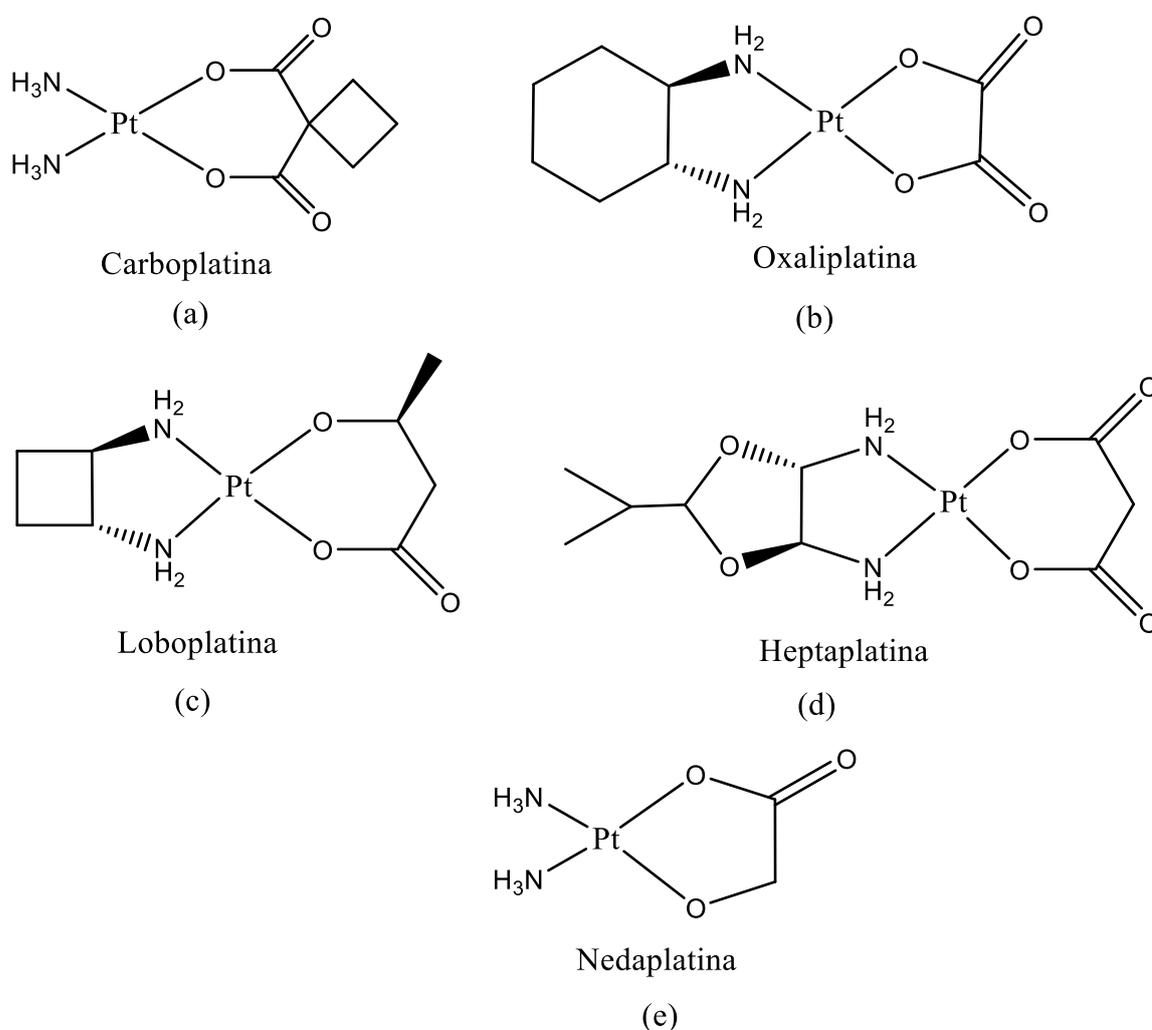
Fonte: Gonzalez et al (2001)

A resistência ao tratamento com a cisplatina ocorre devido a alguns fatores, um deles é a degradação e desativação do fármaco por tióis intracelulares, devido ao aumento da glutathiona, cuja concentração nas células resistentes chega à ordem de 10 mM. Outro fator, é o aumento do efluxo de drogas pelo organismo reduzindo assim sua absorção (WHEATE *et al*, 2010). Com a intenção de minimizar os efeitos colaterais, fez-se necessário a urgência da descoberta de novos fármacos análogos à cisplatina (Figura 7).

A carboplatina (CarboPt), foi o segundo fármaco aprovado pela FDA, em 1985. Apesar de possuir um efeito similar ao da cisplatina na célula, a CarboPt tem uma

baixa toxicidade e difere em sua estrutura (Figura 7a), por conter dois grupos carboxilato ligado a um ciclobutil no lugar dos ligantes cloretos. Esse é um grupo de saída mais fraco que o Cl^- , fazendo com que o complexo tenha uma baixa reatividade com nucleófilos e uma maior solubilidade, que por consequência o torna mais fácil de ser excretada pelo organismo. A ligação entre o complexo e o DNA causa um efeito citotóxico, no qual origina erros na replicação do material genético, danificando-o, e por consequência causando sua apoptose (SOUZA; WLODARCZYK; MONTEIRO, 2014).

Figura 7 - Complexos análogos à cisplatina utilizados para o tratamento do câncer.



Fonte: Do Autor

Em relação as células que apresentam resistência ao tratamento à cisplatina, a solução são os fármacos de terceira geração, um deles é a oxaliplatina (Figura 7b).

Sua estrutura molecular consiste em um grupo oxalato no lugar dos abandonadores cloreto e também a presença de um ligante o diaminociclohexano (DACH), fazendo com que se acumule pouco, principalmente no plasma da célula, causando a diminuição da nefrotoxicidade, efeito colateral presente na CisPt (CEPEDA et.al, 2007). O DACH é um grupo que apresenta uma alta lipofilicidade, que é uma propriedade importante para um fármaco, no qual está relacionada a habilidade do composto em ser dissolvida por gorduras, óleos e lipídeos, ou seja, aumentando a absorção passiva da oxaliplatina em comparação com a cisplatina e a carboplatina (DILRUBA; KALAYDA, 2016).

Por fim, alguns outros fármacos análogos à CisPt foram descobertos, são eles a loboplatina (Figura 7c), a heptaplatina (Figura 7d) e a nedaplatina (Figura 7e), porém são comercializados na Ásia, especificamente no Japão, na China e na Coréia do Sul, respectivamente (BAI *et al*, 2017). A tabela 1, resume o que foi retratado até o momento:

Tabela 1- Compostos de Platina anticâncer aprovados para uso humano

Droga	Outros nomes	DLT	Uso
Cisplatina	Platinol® Platinex® Cloreto de Peyrone	Nefrotoxicidade	Global
Carboplatina	Paraplatin® Carbosina	Mielosupressão	Global
Oxaliplatina	Eloxatin® Dacotin®	Neurotoxicidade	Global
Nedaplatina	Aqupla®	Mielosupressão	Japão
Lobaplatina	_____	Trombocitopenia	China
Heptaplatina		Nefrotoxicidade/ Hemorragia Intra-abdominal	Coréia do sul

Fonte: Adaptado de Wheate *et al* (2010)

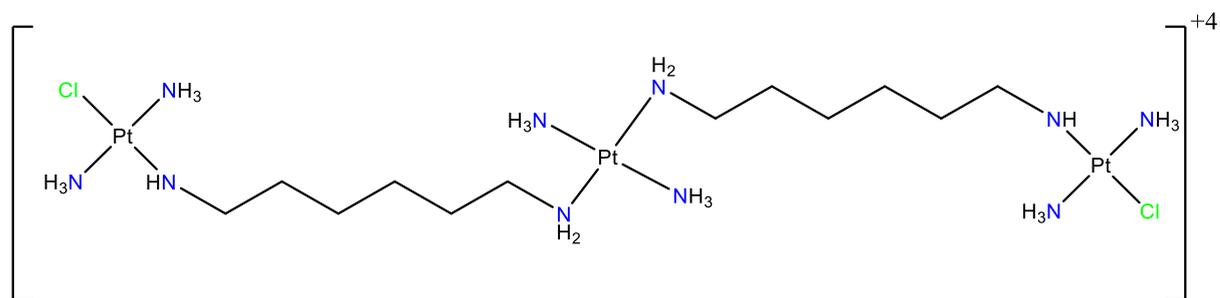
Com o passar dos anos, o interesse pelos estudos de novos complexos de Platina com efeito antitumoral vem aumentando consideravelmente, principalmente os complexos polinucleares de platina.

1.3 COMPLEXOS POLINUCLEARES DE PLATINA

Os complexos polinucleares de platina (II) com substituintes inertes ou *substitution-inert polynuclear platinum (II) complexes* (SI-PPCs) estão sendo alvo de estudos sobre suas funções antitumorais e antivirais. As interações dos SI-PPCs com o DNA ocorrem de forma mais rápida em relação aos complexos mononucleares, pois apresentam mais de um centro de platina disponível para coordenação (SHOUP *et al*, 2020).

Um dos complexos mais pesquisados, e que chegou a fase II de testes, é o BBR3464 (Triplatin), Figura 8 (MAGRUM; FARRELL, 2003). É um complexo trinuclear que contém a presença dos abandonadores cloreto ligados a dois centros de platina, na posição trans, o que faz com que sua interação com o DNA seja parecida com a da cisplatina, sendo que as interações são de longo alcance devido ao tamanho do complexo. Os testes mostraram uma excelente atividade contra cânceres de mama, pulmão, pâncreas e até em linhagens de células cancerosas que demonstram resistência ao tratamento com a cisplatina (WHEATE *et al*, 2010; NEVES; VARGAS, 2011).

Figura 8 - Representação Estrutural do BBR3464.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Devido a dois centros de platina possuírem os abandonadores cloreto que podem ser substituídos por duas bases do DNA, o complexo tem capacidade de

formar dois adutos monofuncionais com o DNA, através de ligações inter e intrafitas de longo alcance (MANZOTTI *et al*, 2000).

Manzotti e colaboradores (2000) em seu estudo mostraram como o BBR3464 é eficaz no tratamento de diversos tumores e como a dose administrada é menor, em mg/kg, em comparação com a cisplatina, vide tabela 2, fazendo com que a toxicidade também seja menor.

O BBR3464 não avançou para a fase III de testes clínicos por ter apresentado efeitos colaterais que barraram tal avanço, um dos motivos foi que o complexo mostrou um nível de acumulação celular maior que a da cisplatina, o que causa efeitos colaterais já conhecidos como a nefrotoxicidade (MAGRUM; FARRELL, 2003).

Tabela 2 - Atividade antitumoral do BBR3464 e da cisplatina em células humanas.

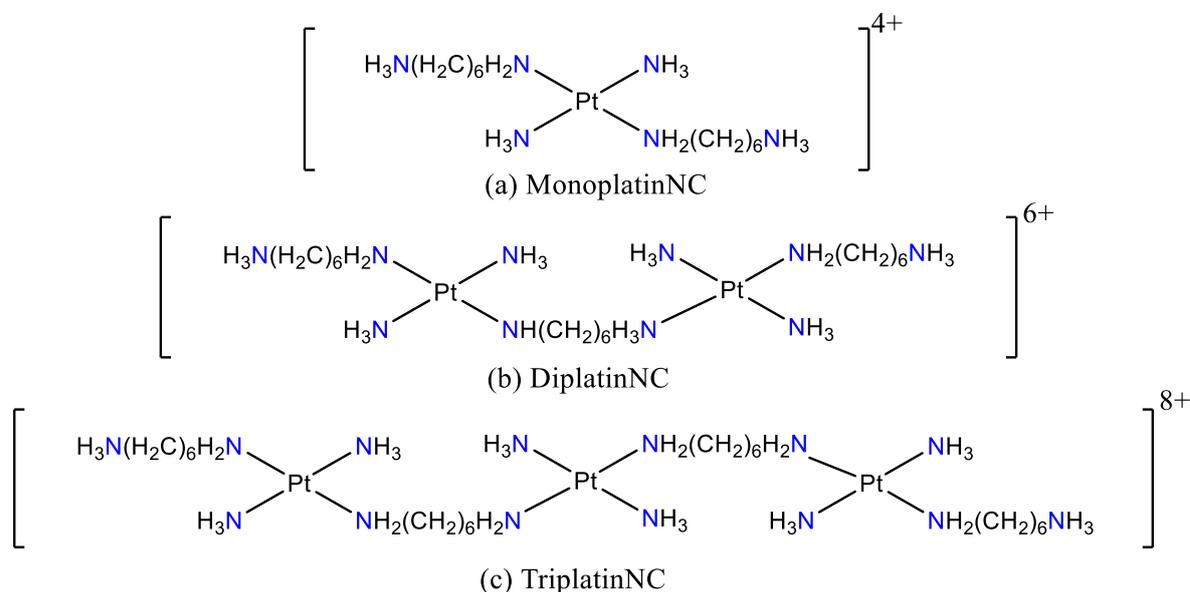
Tumor	Dias da administração	BBR3464		Cisplatina	
		Dose mg/kg	Mortes/total	Dose mg/kg	Mortes/total
GFX 214 (Gástrico)	1,15	0,3 0,45	0/5 0/5	4	0/5
MKN45 (Gástrico)	1,8,15	0,3	0/7	6	0/5
LFXA 526 (Pulmão)	1,15	0,3 0,45	1/5 2/6	4 6	1/5 1/6
LXFS 650 (Pulmão)	1,15	0,3	1/5	4 6	0/5 2/6
N592 (Pulmão)	1,8,15	0,3	2/5	6	1/5
A2780 (Ovário)	1,5,9	0,3 0,45	0/7 0/7	4 6	0/7 0/7
OVXF 899 (Ovário)	1,15	0,3 0,45	0/5 1/5	4	1/5
POVD/DX (Pulmão)	1,8,15	0,3	0/6	6	0/6

Fonte: Adaptado de Manzotti *et. al* (2000)

Notou-se que a parte central do BBR3464, que não possuía os abandonadores cloreto, também interagem com a célula, porém de maneira não covalente. Por essa razão, estudos com os SI-PPCs (Figura 9), como a monoplantina, MonoPt (Figura 9a), a diplatina, DiPt (Figura 9b) e a triplatina, *TriplatinNC* (Figura 9c) não possuem o grupo Cl⁻, dificultando a coordenação com o DNA de maneira covalente, ou seja, a ligação é realizada de modo não-covalente, causando distorções na dupla hélice do DNA e

interagindo através de ligações de hidrogênio e interações eletrostáticas entre os grupos amino e a cadeia de fosfato presente na dupla hélice (KOMEDA *et al*, 2006).

Figura 9 - Representação Estrutural dos SI-PPCs.

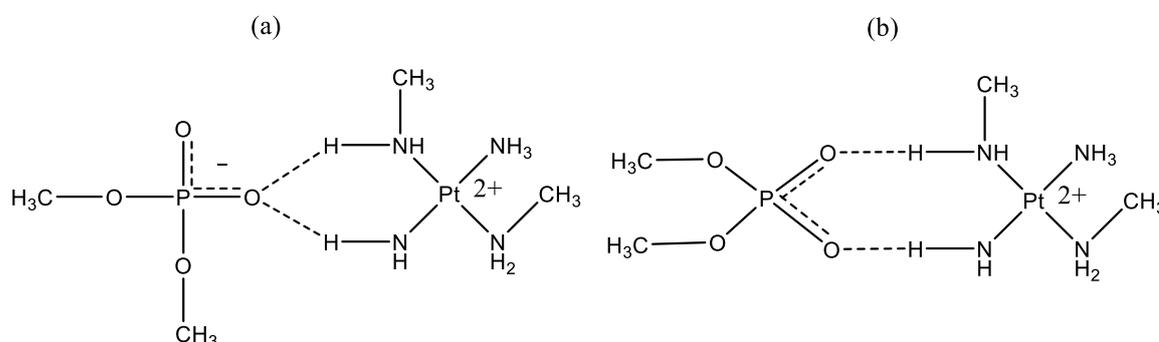


Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

A interação entre os hidrogênios ligados a duas aminas na posição *cis* a um núcleo de platina do SI-PPC, com um oxigênio do grupo fosfato presente no DNA formam uma estrutura cíclica com seis membros, conhecida como grampos de fosfato (Figura 9a). Tal interação é capaz de distorcer a dupla hélice do DNA e também aumentar o tamanho do sulco menor em relação a estrutura inicial (KOMEDA *et al*, 2006). Outro arranjo possível, e análogo aos grampos de fosfato, é a estrutura cíclica de oito membros conhecida como garfos (Figura 9b). Tal interação ocorre entre dois hidrogênios ligados a dois grupos amino diferentes na posição *cis* do centro de platina, com dois oxigênios presentes no grupo fosfato do DNA. A distância entre o centro de platina e o fósforo do fosfato ou enxofre do sulfato, é de aproximadamente 5 Å (KOMEDA *et al*, 2006; ROSA; ARVELLOS; COSTA, 2020).

Uma característica importante dos SI-PPCs é que a ausência de ligantes como os abandonadores cloreto impede que os SI-PPCs venham a reagir com tióis e proteínas celulares, tais reações são capazes de diminuir o efeito da droga no organismo. E um outro fator que favorece a interação com o DNA é a cinética das interações não-covalentes, visto que as reações covalentes são mais lentas que as não covalentes (HARRIS; RYAN; FARRELL, 2005).

Figura 10 - Representação dos (a) grampos e (b) garfos de fosfato.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

O estudo publicado por Rosa e colaboradores (2020), através de estudos teóricos envolvendo a técnica de dinâmica molecular (DM) focou na interação entre os SI-PPCs e o DNA. Utilizando seis SI-PPCs diferentes, coordenando-se a dupla fita do DNA, em uma estrutura conhecida como dodecâmero, ou seja, 12 pares de nucleotídeos, mostrando os cálculos de parâmetros termodinâmicos e a relação com as interações não covalentes formadas através dos grampos ou garfos das estruturas cíclicas presentes no DNA.

O DNA, ainda é o alvo mais importante dos estudos com os complexos de platina, porém novas pesquisas com diferentes alvos que possuem também efeitos antitumorais vêm sendo estudadas ao longo dos anos, a fim de contribuir cada vez com a comunidade bioinorgânica.

1.4 OUTROS ALVOS DOS SI-PPCs

A busca constante por novos fármacos para o tratamento do câncer e de outras doenças, principalmente as virais, têm incentivado a procura dentro da bioquímica de novos alvos terapêuticos envolvendo a atuação de complexos de platina (II). São eles os glicosaminoglicanos (GAGs) e os proteoglicanos de sulfato de heparano (HSPGs) (LIMA *et. al*, 2015; CUMMINGS; PIERCE, 2014).

Os GAGs são polissacarídeos longos, lineares, composto de unidades repetidas de resíduos alternados de ácido urônico e hexosamina. Estão presentes na matriz extracelular da maior parte das células do organismo. Estão divididos em 5 tipos: o sulfato de heparano (HS) em conjunto com a heparina (HP), o sulfato de

condroitina (CS), sulfato de dermatan (DS), sulfato de keratan (KS) e ácido hialurônico (HA) (AQUINO; PARK, 2016).

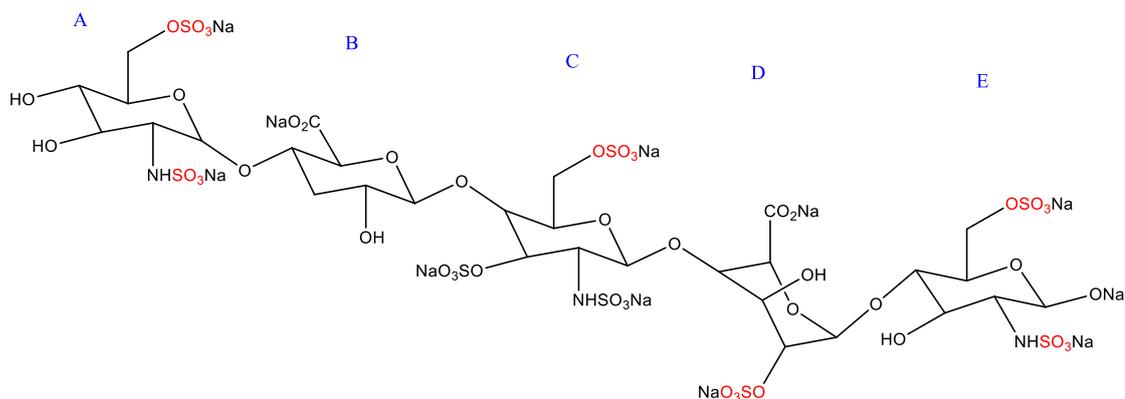
Os GAGs estão presentes na matriz extracelular dos mamíferos, além de ser um cofator determinante no comportamento celular, tem a capacidade de alterar interações entre as proteínas e também são importantes na homeostase, que é um termo que se refere ao estado de equilíbrio interno do organismo, que independe das variações do meio externo (TROWBRIDGE; GALLO, 2002). São clivados tanto por enzimas bacterianas, como pela heparinase, e pela heparanase de mamíferos, esta última presente em vários tumores, onde sua presença está relacionada ao potencial metastático (DREYFUSS *et al*, 2009). Além disso, a presença ubíqua de GAGs nas superfícies das células também permite a exploração patogênica (GORLE *et al*, 2021).

Um alvo importante são os proteoglicanos de sulfato de heparano (HSPGs), que são glicanos ligados covalentemente a um núcleo de proteína, encontrados na superfície celular e na matriz extracelular, e possuem funções importantes relacionadas à adesão e migração celular. É o principal constituinte dos grânulos secretores, presente na maioria dos tecidos conjuntivos (HUMPHRIES *et al*, 1999). O acúmulo celular do SI-PPCs mediado pelos HSPGs é um mecanismo diferente das moléculas neutras, como por exemplo a cisplatina, carboplatina e oxaliplatina, visto que tal acúmulo não é reconhecido pela célula. Além de estarem diretamente relacionado a diferentes funções biológicas, como a interação com fatores de crescimento pró-angiogênicos. Tal fator está presente na proliferação de tumores e células endoteliais, bem como a migração e sobrevivência celular (CHIODELLI *et al*, 2015).

As consequências biológicas da ligação do SI-PPC com os GAGs de alta afinidade incluem a modulação das preferências conformacionais do grupo ácido idurônico do Fondaparinux[®] (FPX)¹ (Figura 10), um pentassacarídeo sulfatado e mimético do sulfato de heparano, usado clinicamente como um mimético da heparina. O fármaco é muito utilizado no tratamento de doenças tromboembólicas, atua como anticoagulante, evitando por exemplo o acúmulo de coágulos, como por exemplo na trombose (FARRELL, 2020).

¹ A partir desse momento, o símbolo © será omitido, optando apenas por chamar o composto pelo seu nome ou por sua sigla (FPX).

Figura 11 - Representação Estrutural do Fondaparinux.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Analisando a figura 10, percebe-se que o FPX possui cinco anéis, que foram nomeados de A-E, onde nos anéis A, C, D e E estão presentes os grupos sulfatos, que são os responsáveis, juntamente com os SI-PPCs, pelas ligações grampos e garfos. A consideração do HS como alvo levou ao reconhecimento dos efeitos antimetastáticos do *TriplatinNC*, que está relacionado às mudanças conformacionais induzidas pelas interações do complexo com o GAG (AQUINO; PARK, 2016).

Estudos com esses compostos de coordenação podem ser auxiliados pela Química Computacional, que nos permite analisar diversos parâmetros moleculares (ROSA et al, 2020), por exemplo os aspectos estruturais da molécula e seus parâmetros energéticos em relação à interação com os alvos biológicos (VESSECCHI et al, 2008). A Teoria do Funcional de Densidade (DFT) (HOHENBERG; KOHN, 1964), é uma das técnicas mais utilizadas e importantes. Esse método torna-se muito útil no estudo de grandes sistemas moleculares e pode ser aplicado em diversos ramos da Química, como na química bioinorgânica, por exemplo, nos complexos polinucleares de Pt(II), conforme citado ao longo do presente estudo.

Especificamente, diversas metodologias computacionais surgiram ao longo dos anos, sendo uma delas uma modificação importante abreviada por “3c” elaborado por Stefan Grimme (2004), tal metodologia vem sendo utilizada para o estudo de grandes sistemas envolvendo a mecânica quântica, uma vez que está embutido tanto em Hartree-Fock (HF), quanto em alguns funcionais DFT. O método tem a capacidade de alcançar a convergência em um tempo relativamente curto em comparações com outros métodos existentes, fazendo com que sua utilização seja barata e eficaz. Na seção 3.3 da fundamentação teórica o método é explicitado detalhadamente.

Dessa forma, o presente estudo tem como intuito estudar as interações grampos e garfos entre o FPX e os SI-PPCs, utilizando o método “3c”, analisando os parâmetros estruturais da interação entre o fármaco e os complexos, com a intenção de colaborar com os estudos dos efeitos antitumorais e metastáticos, que são alvo de grande discussão da comunidade científica.

2 OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo avaliar, por meio do método 3c, a interação dos complexos polinucleares de platina (II), SI-PPCs, com o modelo mimético do sulfato de heparano, o Fondaparinux (FPX).

Dessa forma, os objetivos específicos são:

- i. Avaliar as interações não covalentes dos complexos de platina (II), tais como a monoplantina (MonoPt), a diplantina (DiPt) e a Triplantina (TriplatinNC), com o FPX, dando ênfase as distâncias de interação, utilizando o método 3c.
- ii. Comparar as interações não covalentes da Monoplantina com o FPX em diferentes posições, a primeira posição ela se coordenando apenas com o anel A, e a segunda posição entre o anel A e B do FPX.
- iii. Analisar os grampos e garfos de sulfato, provenientes da interação entre o FPX e os complexos de platina, utilizando o método 3c.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A Mecânica Quântica (MQ) é uma ferramenta de suma importância para explicar e descrever o comportamento do átomo, buscando explicar a mecânica dos elétrons e dos sistemas nucleares. Sua contribuição na química auxilia no entendimento das propriedades termodinâmicas de um gás, em interpretações de um espectro molecular, e também contribui para a interpretação e análise das propriedades moleculares, tais como, as geometrias moleculares, momentos dipolos, e vários outros aspectos que muitas vezes são de difícil compreensão e visualização (LEVINE, 2014).

A equação de onda da mecânica ondulatória, desenvolvida pelo físico austríaco Erwin Schrödinger em 1926, foi um grande marco e contribuiu para a explicação de diversos fenômenos quânticos, a partir da resolução da equação independente do tempo, que é capaz de auxiliar na compreensão dos chamados problemas estacionários (equação 1) (ALCACER, 2007; LEVINE, 2014)

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad \text{Equação 1}$$

onde \hat{H} , é o operador hamiltoniano, que é dado pela equação 2, E é a energia total de uma partícula de massa m e Ψ é a função de onda associada a partícula:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2 + V(x,y,z). \quad \text{Equação 2}$$

Descrevendo a equação 2 temos, $\hbar = h/2\pi$ é conhecida como a constante de Planck reduzida, onde h é a constante de Planck cujo seu valor é igual a $6,626 \times 10^{-34}$, aproximadamente. ∇ é o operador Laplaciano que é diferencial e de segunda ordem, m é a massa da partícula e $V(x,y,z)$ é a energia potencial para as três dimensões existentes.

Neste capítulo, no intuito de fundamentar o presente trabalho, serão apresentados alguns conceitos primordiais para a compreensão dos resultados que serão dispostos posteriormente. Discussões sobre a Teoria do Funcional da Densidade, do inglês *Density Functional Theory* (DFT), e o método elaborado pelo Stefan Grimme, conhecido como 3c, serão alvo de descrição no presente tópico.

3.1 O MÉTODO HARTREE-FOCK

Primeiramente, antes de iniciar os detalhes sobre a Teoria do funcional da Densidade (DFT), é necessário explicar de maneira sucinta o que é o método Hartree-Fock (HF), que ainda é muito usual no estudo de diversos sistemas com muitos elétrons. O método HF é capaz de fornecer uma boa solução aproximada para um problema de muitos elétrons, além de ter uma vantagem significativa que é servir de ponto de partida para outros métodos (CASTRO; CANUTO, 2007).

As equações 1 e 2 que foram apresentadas na introdução da fundamentação teórica referem-se à equação de Schrödinger, que é a precursora de diversas outras equações que serão apresentadas posteriormente. Inicialmente, um conceito importante é o princípio da indistinguibilidade diz que, estados dinâmicos que são diferentes apenas por conta da permutação de partículas idênticas não podem ser distinguidos por nenhum processo de observação, isso faz com que a função de onda seja antissimétrica, dessa forma será utilizado os determinantes de Slater (SLATER, 1929).

Este conjunto de funções de Slater oferece uma boa aproximação que é a utilização de um único determinante, dessa forma para uma função de onda de muitos elétrons tem-se:

$$\Phi_0 = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(x_1) & \chi_2(x_1) & \dots & \chi_N(x_1) \\ \chi_1(x_2) & \chi_2(x_2) & \dots & \chi_N(x_2) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \chi_1(x_N) & \chi_2(x_N) & \dots & \chi_N(x_N) \end{vmatrix} \quad \text{Equação 3}$$

Onde os χ 's conhecido como os spin-orbitais moleculares, são funções de coordenadas espaciais com spin de um único elétron. O fator $1/\sqrt{N!}$ sendo considerada uma constante de normalização para o Φ_0 os χ 's são admitidos como ortonormais.

Uma relação com o princípio de Pauli pode ser feita quando se relaciona um determinante de Slater com dois spin-orbitais moleculares, pois como dois elétrons não podem ocupar o mesmo estado quântico, ou seja, o mesmo spin-orbital, um

determinante desses dois spin-orbitais possui duas colunas iguais o que o torna nulo (POPLE; NESBET, 1954; SLATER, 1929). A equação 4, mostra que as dependências com relação à parte espacial podem ser obtidas do seguinte modo:

$$\chi_a(x_1) = \phi_p(r_1)\alpha(1) \text{ ou } \chi_a(x_1) = \phi_p(r_1)\beta(1) \quad \text{Equação 4}$$

Onde α e β significam, respectivamente, spin para cima e para baixo e o ϕ_p são as funções das coordenadas espaciais de um elétron, ou seja, o que é chamado de orbitais moleculares.

Para um sistema de camada aberta, caso nenhuma restrição seja feita aos orbitais moleculares o método é denominado Hartree-Fock não restrito (UHF) (POPLE; NESBET, 1954). Se o sistema for de camada fechada e possuir um número par de elétrons, é preciso considerar que cada orbital espacial seja relacionado a dois elétrons, com spins α e β , nesse caso o método é denominado de Hartree-Fock Restrito (RHF) (ROOTHAAN, 1951). Retornando aos sistemas de camada aberta, sua função de onda pode ser restrita, se for considerado que as partes espaciais dos spin-orbitais sejam duplamente ocupadas são forçadas a serem as mesmas, nesse caso, o método é denominado Hartree-Fock Restrito para Camada Aberta (ROHF) (ROOTHAN, 1960).

O interesse em ter um melhor conhecimento dos orbitais moleculares através da mecânica quântica, fez com que formalismos matemáticos, como os de Hartree, Fock e Slater fossem o ponto de partida para o entendimento do problema de muitos corpos. As equações 3 e 4 são apenas um ponto de partida para o entendimento do método que posteriormente foi aprimorado ou adicionado como complemento de outros métodos como os semi-empíricos e o a DFT.

3.2 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE

A Teoria do Funcional da Densidade (DFT), surgiu em meados de 1964 criada pelos físicos teóricos Pierre Hohenberg e Walter Kohn, no qual em seu trabalho publicado na Physical Review, dissertaram sobre dois teoremas que fornecem a base teórica da DFT (HOHENBERG; KOHN, 1964). O primeiro teorema diz que o potencial

externo é um funcional único da densidade eletrônica além de uma constante aditiva. O segundo diz que, havendo qualquer aproximação para a densidade, de modo que ela seja maior ou igual a zero, a energia total será sempre maior ou igual a energia exata do sistema.

De fato, a DFT, auxilia no estudo de sistemas de tamanho moderado e, ou de tamanho grande, por exemplo, da ordem de $N_{\text{átomos}} \geq 20$ podem ser estudados obtendo resultados, muitas vezes próximo do resultado experimental, e é um método menos custoso em relação aos métodos correlacionados, como por exemplo, o CC *coupled cluster* (DUARTE; ROCHA, 2007).

A densidade eletrônica $\rho(r)$ é utilizada como descrição de um sistema eletrônico desde do início do século XX, nos estudos de Drude, no qual aplicou a teoria dos gases a um metal, para validar sua teoria sob condução térmica e elétrica (DUARTE; ROCHA, 2007). Os estudos foram evoluindo e passando de geração a geração de cientistas, entre eles Dirac e Fermi. Posteriormente, e de posse dos estudos dos cientistas citados, Hohenberg e Kohn (1964) definiram que a densidade eletrônica é capaz de determinar o potencial externo de um átomo, produzido pelos núcleos atômicos, além do número de elétrons (N) do sistema a ser estudado:

$$\int \rho(r)dr = N \quad \text{Equação 5}$$

Com a publicação de seus dois teoremas, que serão explicados mais adiante, Hohenberg e Kohn, conseguiram explicar conceitos importantes, tais como o potencial químico, o conceito de maciez e dureza de compostos ácidos e básicos de Pearson e a equalização da eletronegatividade, são apenas alguns dos conceitos que podem ser explicados pela DFT (KOCH; HOLTHAUSEN, 2001).

Primeiramente, é necessário entender o formalismo da teoria, para isso é importante analisar a equação 6:

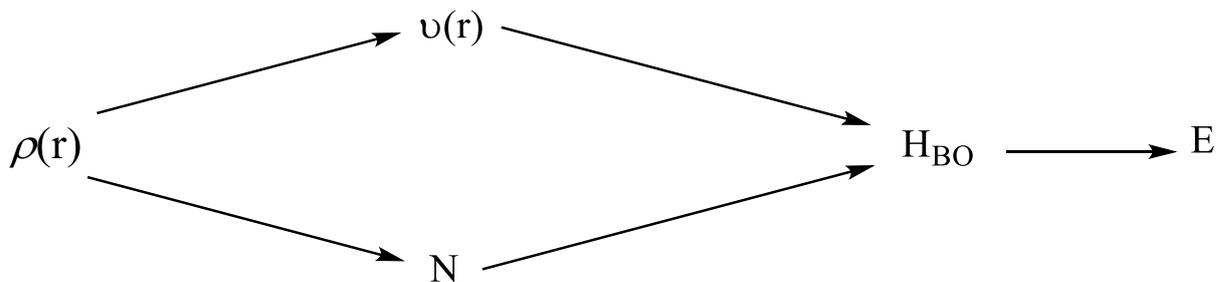
$$E_v[\rho(r)] = \int v(r)\rho(r)d(r) + F[\rho] \geq E_0 = E[\rho] \quad \text{Equação 6}$$

onde F é o funcional universal de ρ , que é independente do potencial externo $v(r)$ e $E_v[\rho(r)]$ é a energia do sistema em função da densidade eletrônica, considerando a dependência do potencial externo $v(r)$. A partir dessa equação, é possível descrever

a energia do estado fundamental de um sistema sob o potencial externo. Outro ponto que pode ser observado, é que a função de onda do estado fundamental é um funcional da densidade eletrônica (MORGON; CUSTODIO, 1995).

Partindo desse pressuposto, Hohenberg e Kohn (1964) formularam dois postulados. O primeiro estabelece que o potencial externo é um único funcional da densidade eletrônica, isso significa que a densidade de um sistema determina o potencial externo e o número de elétrons N , conforme dito anteriormente. O esquema abaixo, figura 12 mostra a interdependência das variáveis do postulado, onde H_{BO} é o Hamiltoniano, que utiliza a aproximação de Born-Oppenheimer, desprezando os efeitos relativísticos.

Figura 12 - Interdependência das variáveis básicas DFT.



Fonte: Duarte e Rocha (2007)

O segundo teorema, estabelece a relação entre a energia total e a densidade eletrônica. O teorema diz que se houver qualquer aproximação da densidade eletrônica a energia total do sistema será sempre maior ou igual a energia exata do sistema. Dessa forma, o funcional pode ser definido da seguinte maneira:

$$F[\rho] = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_e | \Psi \rangle \quad \text{Equação 7}$$

Hohenberg e Kohn (1964), apresentaram um teorema no qual consideraram que para um sistema de N -elétrons descreveram que através do Hamiltoniano não relativístico:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}_e + \hat{U} \quad \text{Equação 8}$$

onde \hat{T} é a energia cinética, e \hat{U} é o potencial externo dos elétrons, devido as cargas dos núcleos e \hat{V}_e o operador de repulsão elétron-elétron que inclui todos os termos de correlação e troca.

Após as equações e teorias que foram explicitadas anteriormente, Kohn juntamente com o físico chinês Sham, em seu trabalho publicado em 1965 propuseram então o primeiro método DFT, no qual as aplicações da densidade eletrônica foram mostradas de maneira prática. A solução para uma função de onda de N elétrons em que suas coordenadas são 4n, com 3 variáveis para cada elétron existente, somando a parte do spin, é definida como o quadrado da função de onda integrada sobre as coordenadas eletrônicas.

Dessa forma, a densidade eletrônica do estado fundamental, conforme mostrado na equação 9 abaixo, satisfaz o princípio estacionário. A equação 10, traz o μ , conhecido como multiplicador de Lagrange, que é o potencial químico, potencial esse que mede a tendência dos elétrons de escaparem do sistema em equilíbrio (KOHN; SHAM, 1965; DUARTE; ROCHA, 2007).

$$E_0 = E_v[\rho] = F[\rho] + \int \rho(r)v(r)dr \leq E_v[\tilde{\rho}] = F[\tilde{\rho}] + \int \tilde{\rho}(r)v(r)dr \quad \text{Equação 9}$$

$$\delta\{E_v[\rho] - \mu [\int \rho(r)dr - N]\} = 0 \quad \text{Equação 10}$$

Os teoremas nos mostram uma abordagem interessante da DFT, porém algumas partes da teoria necessitavam de mais algumas explicações. Kohn e Sham (1965), mostraram que a densidade eletrônica é dependente de apenas três coordenadas, independentemente do número de elétrons. Dessa forma, introduziram o conceito de um sistema de referência de partículas independentes, no qual tornaram explícita a repulsão elétron-elétron de coulomb, definindo uma nova função G[ρ]:

$$E_v[\rho] = G[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1-r_2|} dr_1 dr_2 + \int \rho(r)v(r)dr \quad \text{Equação 11}$$

que resulta em,

$$G[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad \text{Equação 12}$$

onde, $T_s[\rho]$ é o funcional da energia cinética de um sistema de elétrons onde não há interação e tem a mesma densidade eletrônica do sistema de elétrons que ocorre a interação. $E_{xc}[\rho]$ inclui o termo de interação elétron-elétron, correlação e troca, adicionado da parte residual da energia cinética, ou seja, $T[\rho] - T_s[\rho]$, onde $T[\rho]$ é a energia cinética exata para o sistema de elétron que há interação (DUARTE, 2001).

É possível utilizar um sistema referencial de elétrons, que não interage com um Hamiltoniano e que tenha um potencial local efetivo ($u_{ef}(r)$).

$$H^{KS} = -\frac{1}{2}\nabla^2 + u_{ef}(r) \quad \text{Equação 13}$$

H^{KS} é um operador Hamiltoniano que descreve um sistema real de elétrons que não interagem. Em relação aos orbitais (ψ_i^{KS}), podem ser obtidos a partir da equação de Schrödinger de um elétron:

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + u_{ef}\right)\psi_i^{KS} = \varepsilon_i\psi_i^{KS} \quad \text{Equação 14}$$

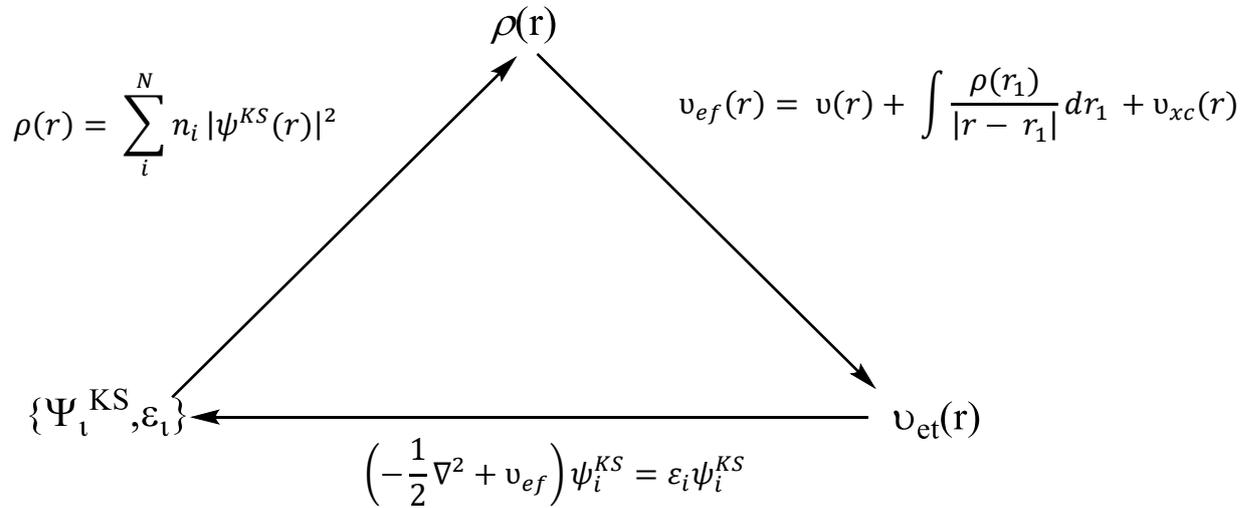
Onde u_{ef} é o potencial efetivo, que é usado como uma aproximação que serve para descrever de forma simplificada sistemas complexos.

Comparando o método de Hartree-Fock-Roothan com o de Hohenberg-Kohn-Sham a principal diferença é o termo da energia cinética. Hohenberg e Kohn trataram o termo como um funcional desconhecido, representando então o operador energia cinética $-\nabla^2/2$ ¹⁴. Por fim, a diferença mais notável entre os métodos está na representação do potencial u , no qual ele é definido pela derivada funcional da energia total de troca:

$$u(r) = \frac{\partial E_{xc}[\rho(r)]}{\partial \rho(r)} \quad \text{Equação 15}$$

Como esse potencial efetivo, depende da densidade eletrônica ($\rho(r)$) as equações KS são resolvidas através de um procedimento autoconsistente, denominado de KS-SCF, *Kohn Sham-Self Consistent Field*, conforme mostrado no esquema da figura 13.

Figura 13 - Esquema do procedimento autoconsistente.



Fonte: Duarte e Rocha (2007)

O procedimento autoconsistente diz que a partir de uma densidade inicial é possível calcular o potencial efetivo de Kohn-Sham e também é determinada a função de onda, logo após a densidade do estado fundamental é calculada, esse ciclo é reiniciado o quanto necessário for até que o cálculo atinja a convergência (KOHNSHAM, 1965; DUARTE; ROCHA, 2007).

As equações são apenas uma das diferenças entre os métodos, a DFT em relação aos métodos semiempíricos e *ab initio* emergiu como uma alternativa para a realização de cálculos teóricos devido ao ganho em velocidade computacional e espaço em memória. Além de seu Hamiltoniano ser bem definido em relação aos outros métodos e se for considerado um sistema qualquer modelado com n funções de base, o esforço computacional para estudar as propriedades desse sistema com a DFT é da ordem de n^3 , enquanto que para métodos HF é da ordem de n^4 podendo chegar à ordem de n^5 , o que justifica os ganhos computacionais citados (MORGON; CUSTÓDIO, 1994).

3.3 CORREÇÃO DA DISPERSÃO DE LONDON (D3-BJ)

A correção da dispersão de London foi aprimorada por Axel Becke e Erin Johnson, em dois trabalhos publicados em 2005 e 2006 no *The Journal of Chemical Physics*. Em ambos os trabalhos, trouxeram equações que explicaram o motivo pelo qual a correção da dispersão de London era importante no cálculo, principalmente em cálculos utilizando a DFT.

A correção da dispersão de London é uma correção que influencia diretamente na conformação e geometria da molécula, e também na energia de ligação de complexos intermoleculares, gerando coeficientes interatômicos C_6 mais precisos em um cálculo quântico (BECKE; JOHNSON, 2005).

O foco principal da correção é o momento dipolo da molécula na camada mais externa de troca e correlação. Um momento dipolo em qualquer ponto de um sistema A é capaz de induzir um dipolo instantâneo em outro sistema B, em uma distância R do A, faz com que a energia potencial resultante seja dada por:

$$U_{dip-dip}^{AB} = -2\langle d_x^2 \rangle A\alpha_B / R^6 \quad \text{Equação 16}$$

A interação reversa, ou seja, de B para A possui similaridade com a anterior:

$$U_{dip-dip}^{BA} = -2\langle d_x^2 \rangle B\alpha_A / R^6 \quad \text{Equação 17}$$

onde α_A e α_B são as polaridades isotrópicas de A e B, respectivamente e $\langle d_x^2 \rangle$ é a integral abaixo:

$$\langle d_x^2 \rangle = \int \rho_\alpha(r) d_{x\alpha}^2(r) d^3r + \int \rho_\beta(r) d_{x\beta}^2(r) d^3r \quad \text{Equação 18}$$

onde ρ_α e ρ_β são as densidades dos spins para cima e para baixo, respectivamente, e $d^2_x(r)$ é o momento dipolo ao quadrado da densidade dos elétrons do spin no ponto r.

Partindo da teoria da perturbação de segunda ordem, e combinando as equações anteriores, é possível calcular a energia de dispersão (E_{disp}), da seguinte maneira:

$$E_{disp} = -\frac{C_6}{R^6} \quad \text{Equação 19}$$

onde C_6 é o coeficiente de dispersão que depende do sistema envolvido, e da polarizabilidade isotrópica dos átomos envolvidos. O C_6 pode ser entendido como uma decomposição algébrica dependente de pares interatômicos:

$$C_6 = \sum_{ij} C_{6,ij} \quad \text{Equação 20}$$

onde i se refere ao átomo do sistema A e j ao do sistema B, ou seja, rearranjando a equação da energia de dispersão ficará do seguinte modo:

$$E_{disp} = -\sum_{ij} \frac{C_{6,ij}}{R_{ij}^6} \quad \text{Equação 21}$$

Becke e Johnson (2005) propuseram que o coeficiente de dispersão poderia ser reescrito da seguinte forma:

$$C_6 = \sum_i^A \sum_j^B C_{6,ij} \quad \text{Equação 22}$$

que pode ser disposta assim:

$$C_6 = \frac{\langle d_X^2 \rangle_i \langle d_X^2 \rangle_j \alpha_i \alpha_j}{\langle d_X^2 \rangle_i \alpha_j + \langle d_X^2 \rangle_j \alpha_i} \quad \text{Equação 23}$$

onde i se refere ao átomo A e j ao B.

Para um átomo cujo o momento dipolo permanente é zero, a teoria de perturbação de segunda ordem trata que o dipolo polarizável α da seguinte maneira:

$$\alpha = \frac{2\langle \mu^2 \rangle}{3\Delta E} \quad \text{Equação 24}$$

onde, μ^2 é o quadrado do momento dipolo do operador. Se o átomo tem uma simetria esférica, tem-se:

$$\langle \mu^2 \rangle = \langle M_1^2 \rangle, \quad \text{Equação 25}$$

Resolvendo o ΔE , obtem-se:

$$\Delta E = \frac{2\langle M_1^2 \rangle}{3\alpha} \quad \text{Equação 26}$$

Essas equações são apenas uma forma matemática de mostrar como a dispersão é importante e influencia em muitos aspectos de uma molécula, como no momento dipolo e também em alto ou baixo spin. Todos esses aspectos, são fatores que influenciam na geometria, na distância e nos ângulos de ligação de uma molécula. A influência dessa será mostrada em resultados na seção de resultados e discussão que seguirá no referido trabalho.

3.4 O MÉTODO 3c

O método conhecido como 3c foi elaborado por Stefan Grimme (2004). O método vem ganhando notoriedade por ser bem eficiente para o estudo de sistemas grandes, principalmente os de difícil convergência, esse método já está embutido em métodos tradicionais como o Hartree-Fock (HF) e alguns funcionais DFT. O método é menos custoso em relação aos outros cálculos computacionais.

Em seu método as correções como a da dispersão de London, citada na seção 3.2, importante principalmente para as interações não covalentes, a correção de contrapeso, conhecido como *counterpoise* (gCP), que leva em consideração o erro de superposição do conjunto de base (BSSE) (GRIMME, 2004; GRIMME et al, 2010).

Grimme e colaboradores (2010), definiram que a energia total de um cálculo DFT com a correção D3 inclusa seria:

$$E_{DFT-D3} = E_{KS-DFT} - E_{disp} \quad \text{Equação 27}$$

Onde $E_{\text{KS-DFT}}$ é a energia usual de um procedimento autoconsistente de Kohn-Sham (KS) obtida em um cálculo DFT e E_{disp} é a energia de dispersão é a soma da energia de dois ou três corpos em sistema, ou seja:

$$E_{\text{disp}} = E^{(2)} + E^{(3)} \quad \text{Equação 28}$$

No qual a $E^{(2)}$ é o termo mais importante da dispersão, pois:

$$E^{(2)} = \sum_{AB} \sum_{n=6,8,10\dots} S_n \frac{C_n^{AB}}{r_{AB}^n} f_{d,n}(r_{AB}) \quad \text{Equação 29}$$

Analisando a equação 29, o primeiro somatório é referente a soma de todos os pares de átomos do sistema, C_n^{AB} é o coeficiente de dispersão isotrópico médio e ordem n , onde $n= 6, 8, 10\dots$ para o par de átomos AB, e r_{AB} é a distância internuclear dos átomos. Sabe-se que, conforme visto na seção 3.2, que o coeficiente de dispersão usado é o C_6 .

Para evitar a extrapolação que possa ocorrer caso a distância r_{AB} seja pequena e que também não sofra influência de efeitos de correlação de dupla contagem na distância intermediária, uma função de amortecimento, conhecida como *damping functions*, $f_{d,n}$ é usada para determinar o intervalo da correção, tal função é disposta da seguinte maneira:

$$f_{d,n}(r_{AB}) = \frac{1}{1+6 \left(\frac{r_{AB}}{S_{r,n}R_0^{AB}}\right)^{-\alpha_n}} \quad \text{Equação 30}$$

onde $S_{r,n}$ é um fator de escala dependente da ordem do raio R_0^{AB} .

Em relação ao coeficiente de dispersão C_6 será considerado o coeficiente dependente do tempo, TD-DFT. O ponto inicial do coeficiente é:

$$C_6^{AB} = \frac{3}{\pi} \int_0^\infty \alpha^A(i\omega) \alpha^B(i\omega) d\omega \quad \text{Equação 31}$$

Em que, $\alpha(i\omega)$ é a polarizabilidade média do dipolo na frequência imaginária ω .

Partindo desse entendimento, para calcular as correções em um cálculo DFT, dois termos serão acrescentados a energia total, então:

$$E_{tot}^{PBEh-3c} = E_{tot}^{PBEh} + E_{disp} + E_{BSSE}^{damped\ gCP} \quad \text{Equação 32}$$

onde PBEh é o funcional usado no protocolo de cálculo no conjunto de base duplo zeta de valência, e a E_{disp} é a energia de dispersão D3-BJ, que posteriormente, com o incremento de funções do Grimme, ficou nomeada como GD3-BJ. Que consiste no termo principal do par de átomos, que com a equação BJ (equação 28), pode ser reescrita da seguinte forma:

$$E_{disp}^{(2)} = -\frac{1}{2} \sum_A^{atoms} \sum_B^{atoms} \left(\frac{C_6^{AB}}{R_{AB}^6 + (a_1 R_{AB}^0 + a_2)^6} + S_8 \frac{C_8^{AB}}{R_{AB}^8 + (a_1 R_{AB}^0 + a_2)^8} \right) \quad \text{Equação 33}$$

em que C_n^{AB} é o coeficiente de dispersão, no caso do da equação vem são da ordem 6 e 8, por cada par de átomos AB, R_{AB} é a distância internuclear, e S_n são os fatores de escala que irá depender a ordem n.

Em relação a correção de contrapeso gCP, que considera a superposição de base (BSSE), é uma equação ao qual a densidade é uma ferramenta exponencial, ou seja,

$$E_{BSSE}^{gCP} = \sigma \sum_A^{atoms} \sum_{A \neq B}^{atoms} E_A^{miss} \frac{\exp(-\alpha(R_{AB})^\beta)}{\sqrt{S_{AB} N_B^{virt}}} \quad \text{Equação 34}$$

onde α , β e σ são os parâmetros de ajuste, S_{AB} é uma integral de sobreposição de Slater, e N_B^{virt} é o número de orbitais virtuais existentes no átomo B.

A integral de Slater presente na equação, é avaliado em um único orbital, geralmente o s centrado em cada átomo. Em combinação com correções do D3, vários métodos DFT apresentem um bom desempenho computacional, tornando o cálculo mais rápido e menos custoso (GRIMME et al, 2015).

De posse de todos os fundamentos teóricos dispostos nessa seção, a seguir serão explanados como o método 3c e as correções empíricas são importantes para análise de sistemas menores e , principalmente, em sistemas maiores como os SI-PPCs, diminuindo o tempo e custo computacional dos cálculos e permitindo que análises de distâncias de ligação, ângulos e energias em um método DFT, evitando as aproximações impostas pelos métodos semiempíricos e HF.

4 METODOLOGIA

Nessa seção, optou-se por abordar a forma como a metodologia foi utilizada para a realização dos cálculos dos complexos polinucleares de platina (II) e dos sistemas menores que foram criados.

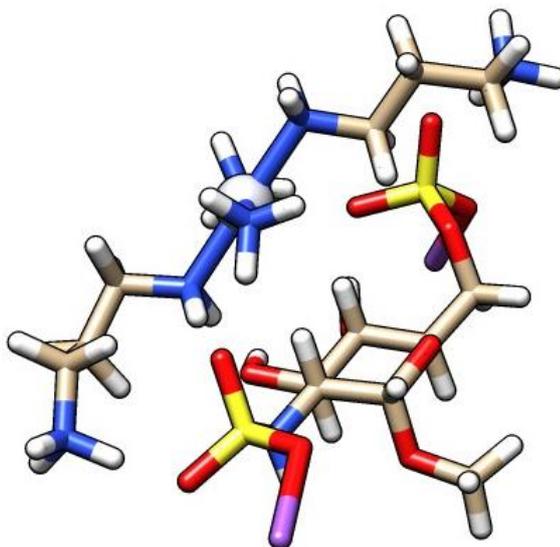
4.1 APLICAÇÃO DA METODOLOGIA

Todos os cálculos dos sistemas menores, foram realizados pelo programa Gaussian 09 (FRISCH *et al*, 2009). Quanto aos cálculos envolvendo o método 3c o programa utilizado foi o ORCA 5.0, por incluir explicitamente essas contribuições (NEESE, 2012).

4.1.1 PROTOCOLO DE CÁLCULO I

Primeiramente, com o intuito de estudar o efeito da correção da dispersão D3-BJ e do BSSE e a fim de validar o método “3c” foi realizado um cálculo com um sistema menor (figura 14), chamado de s-MonoPt@A-FPX, onde s-MonoPt é um mimético da Monoplatina, no qual possui três grupos CH₂ a menos em relação a MonoPt, coordenando-o com o anel A do Fondaparinux. O complexo então foi, primeiramente, otimizado no nível Hartree-Fock, sendo que o conjunto de bases utilizado é def2-SVP (SCHÄFER; HUBER; AHLRICH, 1994) para os átomos mais leves e o pseudopotencial LANL2DZ para a platina (HAY; WADT, 1985). Além de utilizar o CPCM em água (BARONE; COSSI, 1998), onde a molécula do soluto está inserida em meio a constante dielétrica igual ao da água ($\epsilon = 78,39$).

Figura 14 - Estrutura otimizada em PBEPBE-D3BJ do s-MonoPt@A-FPX.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Posteriormente, um cálculo *single-point* utilizando as mesmas funções de base já citadas foi realizada para o mesmo sistema, com o acréscimo da correção de contrapeso, *counterpoise* (gCP), que leva em conta o erro de superposição de base BSSE, com o intuito de analisar o efeito da correção no valor da energia.

Outro cálculo realizado, foi que o mesmo sistema s-MonoPt@A-FPX foi otimizado no nível, HF-3c (GRIMME; 2004), onde as correções empíricas já estão inseridas no método, no qual foi utilizada a mesma função de base def2-SVP (SCHÄFER; HUBER; AHLRICH, 1994), sendo o pseudopotencial para a Pt LANL2DZ (HAY; WADT, 1985), CPCM em água (BARONE; COSSI, 1998).

4.1.2 PROTOCOLO DE CÁLCULO II

O efeito da dispersão de London D3-BJ (BECKE; JOHNSON, 2005) é utilizado para o método DFT e os diversos funcionais que fazem parte do método (BECKE; JOHNSON, 2006). Dessa forma, a fim de avaliar o efeito da correção D3-BJ, o mesmo sistema s-MonoPt@A-FPX será utilizado novamente.

Primeiramente, a molécula será otimizada no nível de teoria DFT, no qual o funcional utilizado será o PBEPBE, onde o conjunto de bases é def2-SVP (SCHÄFER; HUBER; AHLRICH, 1994) para os átomos mais leves e o pseudopotencial LANL2DZ

para a platina (HAY; WADT,1985), além de utilizar o CPCM em água (BARONE; COSSI, 1998).

A dispersão de London, causa mudanças na geometria da molécula, principalmente nas distâncias de ligações dos átomos (BECKE; JOHNSON, 2005). Dessa forma, e com a intenção de estudar tal efeito, um cálculo para o mesmo sistema foi realizado, porém agora a dispersão D3-BJ foi adicionada ao protocolo de cálculo.

De posse da estrutura otimizada, um cálculo *single-point* foi realizado para o sistema no mesmo nível de teoria, porém adicionando agora o BSSE (BOYS; BERNARDI, 1970) no protocolo de cálculo.

Por fim, com o intuito de validar o método 3c, um cálculo com a molécula foi realizado para o sistema, no qual a única diferença no protocolo de cálculo foi que a otimização foi em PBEh-3c, no qual as correções D3-BJ e o BSSE já estão inclusas no protocolo de cálculo, as bases, o modelo de solvatação e o pseudopotencial para o átomo de Pt, foram os mesmos utilizados nos cálculos anteriores. Os resultados e discussão dos respectivos resultados estarão detalhados na seção 5.1 que virá mais adiante no referido trabalho.

4.1.3 PROTOCOLO DE CÁLCULO III

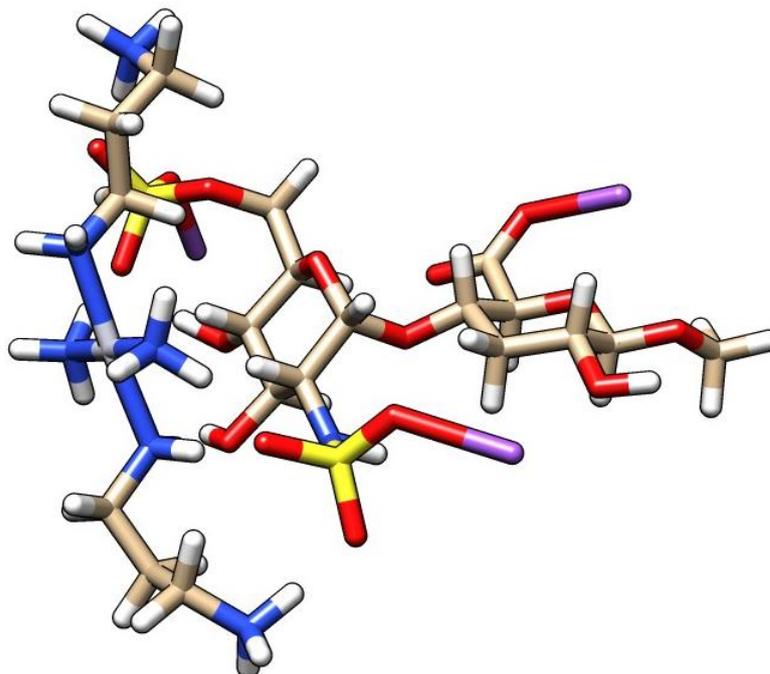
Outro sistema, denominado de s-MonoPt@AB-FPX, no qual a diferença para o s-MonoPt@A-FPX é o acréscimo de mais um anel do Fondaparinux, nesse caso o anel B, foi criado com a intenção de analisar as correções empíricas em um sistema um pouco maior, visto que o tamanho da molécula também pode ser um fator de influência na geometria da molécula.

Dessa forma, o complexo s-MonoPt@AB-FPX, foi otimizado no nível de teoria PBEPBE, onde o conjunto de bases utilizado é def2-SVP (SCHÄFER; HUBER; AHLRICH, 1994) para os átomos mais leves e o pseudopotencial LANL2DZ para a platina (HAY; WADT,1985), além de utilizar o CPCM em água (BARONE; COSSI, 1998).

O mesmo protocolo de cálculo descrito no parágrafo anterior, foi realizado novamente, com uma diferença, o acréscimo da dispersão de London (D3-BJ) no cálculo (Figura 15). Posteriormente, de posse dessa estrutura otimizada, um cálculo

single-point, incluindo a correção de sobreposição de funções de base BSSE, foi realizado.

Figura 15 - Estrutura otimizada do s-MonoPt@AB-FPX em PBEPBE-D3BJ.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Por fim, a molécula foi otimizada no método 3c, no qual o nível de teoria foi o PBEh-3c (GRIMME et al, 2010), no qual as correções empíricas, BSSE e D3BJ estão inclusas no protocolo de cálculo. Os resultados obtidos serão discutidos na seção 5.2

4.1.4 PROTOCOLO DE CÁLCULO IV

Em relação aos SI-PPCs, o passo seguinte foi a otimização de cada complexo de forma individual e, posteriormente, todos interagindo com o FPX. Dessa forma, a metodologia utilizada no protocolo de cálculo foi o PBEh-3c (GRIMME et al, 2010) no qual a correção da dispersão já está inclusa no cálculo. O conjunto de bases utilizada foi a mesma do protocolo anterior, sendo def2-SVP (SCHÄFER; HUBER; AHLRICHS, 1994) para os átomos mais leves e o pseudopotencial LANL2DZ para a platina (HAY; WADT, 1985). Todos os complexos otimizados utilizando o modelo contínuo de solvatação CPCM em água (BARONE; COSSI, 1998), considerando que a molécula

do soluto está inserida em meio a constante dielétrica da água ($\epsilon = 78,39$). Sendo assim, o programa utilizado para esse protocolo foi o ORCA 5.0 (NEESE,2012).

Os complexos foram denominados de MonoPt@FPX, DiPt@FPX e TriPt@FPX, sendo que no caso do complexo MonoPt@FPX, duas posições diferentes de interação diferentes foram otimizadas; primeiramente a monoplantina interage com o FPX apenas na extremidade do anel A. Já na segunda posição, a MonoPt está interagindo com o fármaco entre os anéis A e B.

A intenção de otimização da MonoPt@FPX, MonoPt@FPX-2, DiPt@FPX e TriPt@FPX é analisar a formação das estruturas cíclicas conhecidas como grampos e garfos de sulfato, estruturas que são responsáveis por causar um efeito antitumoral e também responsáveis pela inibição da clivagem do Fondaparinux, causada pela heparinase e também a inibição da angiogênese.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 – ANÁLISE DA CORREÇÃO DE BASE - BSSE

A correção de contrapeso (*counterpoise*), tem uma pequena influência na geometria da molécula, mas uma grande influência na energia da molécula, principalmente quando a molécula já foi otimizada com a dispersão de London incluída no cálculo (KRUSE; GRIMME, 2012).

Dessa forma, uma análise sobre como a correção gCP tem influência na energia de complexação da molécula foi incluída. Na tabela a seguir, foi analisado o sistema s-MonoPt@A-FPX, nos níveis de teoria Hartree-Fock e DFT, sendo o funcional DFT utilizado PBEPBE, no qual as energias de complexação em kcal mol⁻¹ estão dispostas, onde E_c é a energia de complexação e E_c^{COR} é a energia de complexação corrigida.

Tabela 3 - Energia de complexação do s-MonoPt@A-FPX em kcal mol⁻¹.

	HF	PBEPBE
E_c	- 201,28	-213,93
E_c^{COR}	-191,50	-198,02

Fonte: Do autor

De posse dos dados dispostos na Tabela 3, é possível nesse momento fazer uma análise sobre como a correção geométrica de contrapeso (gCP) que leva em conta o erro de superposição de base BSSE influencia na energia de complexação. O BSSE é uma correção que visa minimizar as aproximações que possam influenciar na geometria e uma conformação mais estável da molécula, influenciando assim a energia (BOYS; BERNARDI, 1970).

É possível notar que a energia de complexação sem a correção, no método HF é de, aproximadamente, -201,28 kcal mol⁻¹ e com a correção é de -191,50 kcal mol⁻¹, uma diferença de aproximadamente 10 kcal mol⁻¹, demonstrando que a correção de base faz diferença na energia de complexação da molécula.

A primeira energia de complexação, para o método DFT utilizando o funcional PBEPBE encontrada foi de -213,93 kcal mol⁻¹ e, para a segunda energia com o BSSE

é de $-198,02 \text{ kcal mol}^{-1}$, ou seja, uma diferença de aproximadamente 16 kcal mol^{-1} , realizando mais uma vez como a correção de base, BSSE, faz muita diferença no valor da energia de complexação do complexo. A energia juntamente com as distâncias de interação que serão apresentadas posteriormente demonstrou uma melhora no resultado de tais interações.

Nesse momento, a comparação será feita com o método 3c, no qual serão consideradas, nesse caso, as respectivas energias finais, conhecidas como *Final Singlepoint Energy*, essas energias estão em hartree. A tabela a seguir, traz os valores somente nos níveis PBEPBE, PBEh-3c.

Tabela 4 - Energia final dos complexos s-MonoPt@A-FPX e s-MonoPt@AB-FPX, em hartree.

	PBEPBE-BSSE	PBEh-3c
s-MonoPt@A-FPX	-2966,565	-2961.867
s-MonoPt@AB-FPX	-3736,690	-3731.316

Fonte: Do Autor

De posse dos dados, percebe-se que para ambos os complexos a energia de interação para o método PBEh-3c tem uma diferença de aproximadamente 5 hartrees em relação ao PBEPBE com a correção do BSSE já incluso. Isso se deve ao fato de no método 3c ter as duas correções tanto a dispersão de London, quanto o BSSE. Outro detalhe é que o método é conhecido como 3c, pois além das duas correções ainda existe outra aproximação que conhecida como SRB a correção de base de curto alcance, *short-based ranged*, que também é uma correção que pode ser inclusa juntamente com o BSSE, que diminui a extrapolação que métodos podem apresentar tanto na energia quanto nas distâncias de interação (GRIMME, 2004).

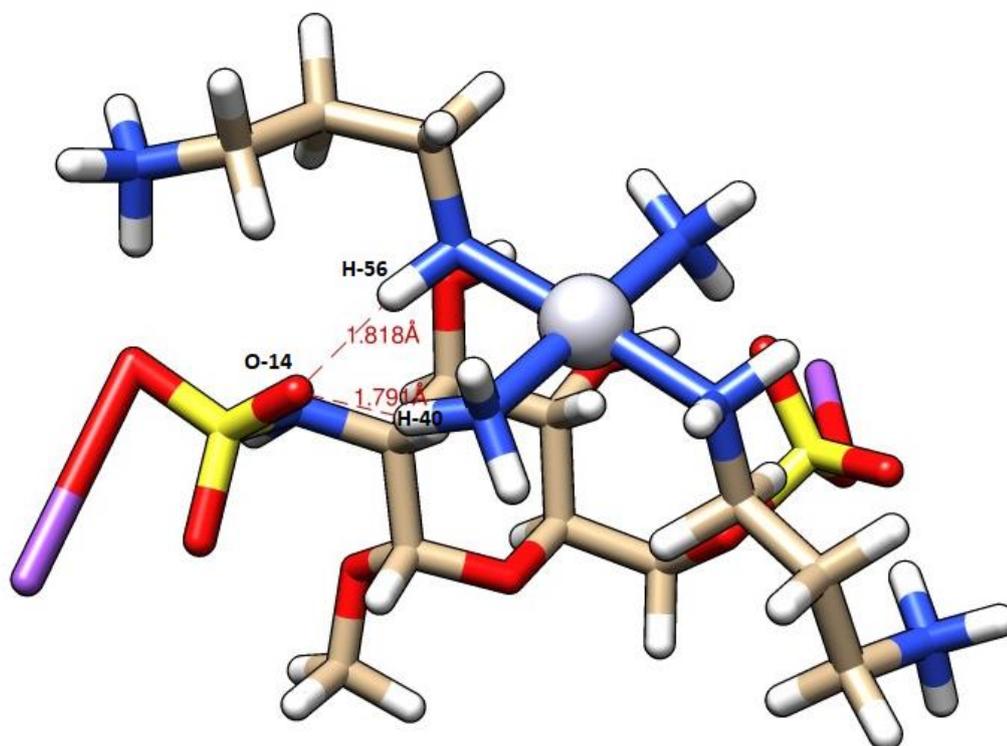
Dessa forma, nessa seção tornou-se perceptível como a correção de base BSSE influencia tanto na energia de complexação, podendo chegar a uma diferença, para esses sistemas estudados nesse tópico, por volta de 15 kcal mol^{-1} , uma diferença significativa na busca da estrutura mais estável. Já para o método 3c, foi perceptível que houve uma diferença de aproximadamente 5 hartrees na energia de interação, lembrando que no método as correções já são inclusas no método, o que diminui o erro nos cálculos dos sistemas.

5.2 – ANÁLISE DA CORREÇÃO DA DISPERSÃO D3-BJ NA GEOMETRIA

É de conhecimento que a correção da dispersão influencia na geometria da molécula, nas distâncias de ligação e na conformação da molécula. Esse tipo de correção é utilizado em métodos DFT, para que os resultados sejam os mais precisos possíveis, evitando assim extrapolações (BECKE; JOHNSON, 2005). Dessa forma, uma análise será feita para o sistema s-MonoPt@A-FPX, onde na figura a seguir tem-se a molécula otimizada.

A figura 16 a seguir, está a estrutura do s-MonoPt@A-FPX otimizada em PBEPBED3-BJ/LANL2DZ/def2-SVP, onde foi destacado os átomos que formam a estrutura cíclica conhecida como grampo de sulfato, no qual estão dispostos os respectivos dos átomos participantes da interação e também as respectivas distancias de ligação, em Angstrom (Å) entre os átomos.

Figura 16 - s-MonoPt@A-FPX otimizado e seus respectivos labels com destaque para o grampo formado.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Nesse momento, em que a figura 15 mostrou os átomos participantes dos grampos e garfos de sulfato, os dados das distancias de ligação entre os átomos serão dispostos na tabela a seguir, no qual será comparado as distâncias dos átomos com e sem a correção D3-BJ inclusa no protocolo de cálculo.

Tabela 5 - Distâncias de ligação dos átomos em Angstrom.

	PBEPBE	PBEPBE-D3BJ	Δd	$\% \Delta d$
H56---O14	1,963	1,818	-0,145	7,38%
H40---O14	2,140	1,791	-0,349	16,3%
Pt34---S13	5,224	5,041	-0,183	3,50%

Fonte: Do Autor

Analisando os dados dispostos na tabela 5, é perceptível como a correção da dispersão de London influência nas distâncias de ligação entre os átomos, por exemplo, os átomos que participam da interação do tipo grampo como o H56---O14, otimizado sem a dispersão possui uma distância de aproximadamente 1,963 Å, já com a dispersão inclusa a distância cai para 1,818 Å, ou seja, uma diferença de aproximadamente 0,15 Å.

A mesma análise pode ser feita para a outra ligação que forma o grampo de sulfato H40---O14, no qual sua distância de ligação sem a interação é de 2,140 Å e com o D3BJ é de 1,791 Å, ou seja, uma diferença de, aproximadamente 0,35 Å. Essas diferenças são importantes na estabilidade de uma molécula, pois quanto mais próximo os átomos estão, mais forte é a interação entre ambos.

Na literatura, no estudo realizado por Gorle e colaboradores (2021) foi reportado que a distância da ligação de hidrogênio com os oxigênios do grupo sulfato que fazem parte das interações do tipo grampo e garfo de sulfato está em torno de 1.73 a 2.72 Å. Corroborando com esses dados, é perceptível na tabela 5 que as interações encontradas com ou sem a correção D3-BJ estão dentro desse intervalo, sendo que com as correções as distâncias foram menores.

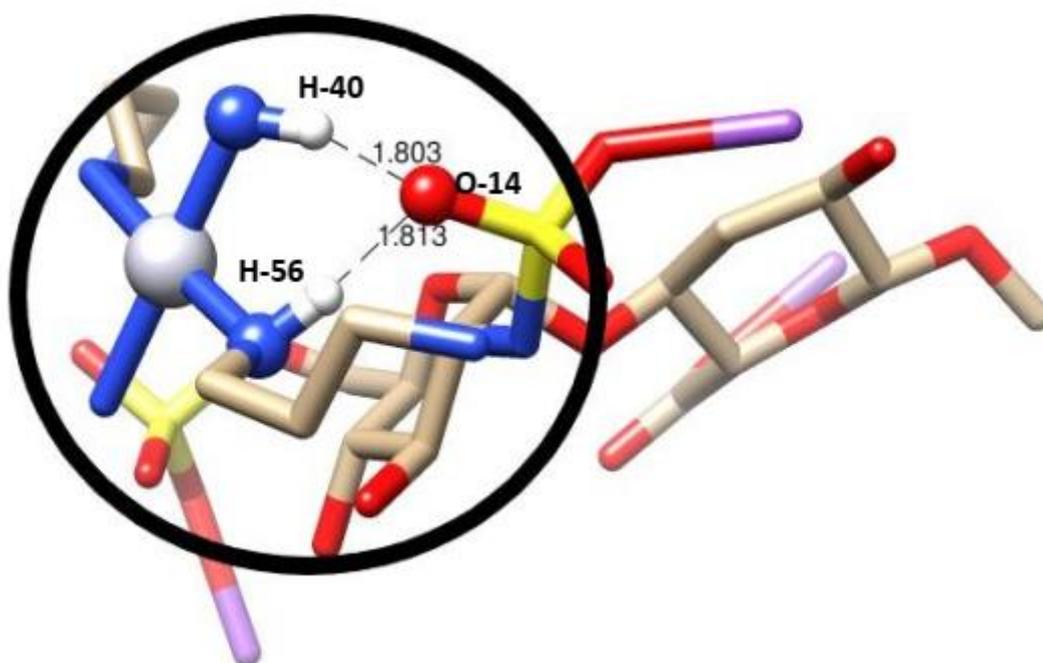
Outra análise que pode ser feita é em relação a distância entre o centro de platina e o enxofre do grupo sulfato, essa distância de acordo com Komeda e colaboradores (2006) é de aproximadamente, 5,0 Å. Analisando então os dados

dispostos na tabela, a distância entre Pt34---S13 sem a correção é de 5,224 Å e com a dispersão é de 5,041 Å, ou seja, com a dispersão a distância está bem mais próxima a 5,0 Å.

Para ampliar a discussão sobre essa correção, a mesma análise será feita para o outro sistema, denominado de s-MonoPt@AB-FPX, no qual difere em relação ao sistema anterior, s-MonoPt@A-FPX, com o acréscimo de mais um anel, no caso o anel B em sua estrutura, a figura 16, mostra a molécula otimizada, seus respectivos *labels* e destaca a interação do tipo grampo existente com as respectivas distâncias de ligação entre os átomos.

Em relação a figura 17, é importante ressaltar que para facilitar a visualização da molécula e também realçar a interação do tipo grampo na molécula, os hidrogênios de todos os outros átomos foram omitidos, justamente com o intuito de destacar a interação.

Figura 17 - Grampo de sulfato do complexo s-MonoPt@AB-FPX otimizada em PBE/PBE-D3BJ.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

A tabela a seguir, dispõe os dados das distancias de ligação dos hidrogênios e dos oxigênios, onde em negrito estão destacados os átomos participantes da ligação do tipo grampo.

Tabela 6 - Distância das ligações (Å) em diferentes níveis de cálculo.

Átomos	Nível de cálculo		Δd	% Δd
	PBEPBE	PBEPBE-D3BJ		
O14...H40	1,877	1,803	-0,075	3,99%
O14...H56	1,841	1,813	-0,028	1,52%
S13...Pt34	5,105	4,964	-0,141	2,16%

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Analisando os dados da tabela 6, é perceptível como algumas distâncias calculadas com e sem a dispersão tiveram diferenças significativas. Destacam-se por exemplo, as interações O18...H58, O18...H29 cujas distâncias de ligação diminuíram 0,70330 e 0,27998, respectivamente. Na última coluna é mostrada a diferença entre as distâncias de ligação, Δd , seguindo a seguinte equação:

$$\Delta d = d_{corr} - d_{pbepbe} \quad \text{Equação 33}$$

onde, d_{corr} é a distância com a dispersão D3BJ inclusa no protocolo de cálculo e d_{pbepbe} é a distância sem a correção.

Em destaque na tabela, estão as interações formando grampo de sulfato (Figura 16). Conforme mostrado anteriormente por Komeda e colaboradores (2006) a distância entre o centro de platina e o centro de enxofre desse tipo de interação é de aproximadamente 5 Å, a diferença do cálculo com e sem a correção é de 0,14210, sendo menor com a dispersão inclusa

Outro ponto importante, é em relação aos ângulos de ligação da molécula, tomando como exemplo os dois átomos de nitrogênio e o átomo de platina que formam o grampo mostrado na figura 17, o ângulo de ligação dos átomos no nível PBEPBE é de, aproximadamente, 88,15° enquanto que em PBEPBE-D3BJ é de 88,56°, mais uma prova de como a correção é de suma importância na otimização da estrutura.

Portanto, é possível notar como a correção da dispersão D3-BJ influencia na geometria da molécula, principalmente na distância de interação entre os átomos, como por exemplo no grampo de sulfato, cujo o centro de Pt e S estão mais próximos e conseqüentemente os valores das distâncias das ligações de hidrogênio com o oxigênio diminuíram favorecendo a formação do grampo.

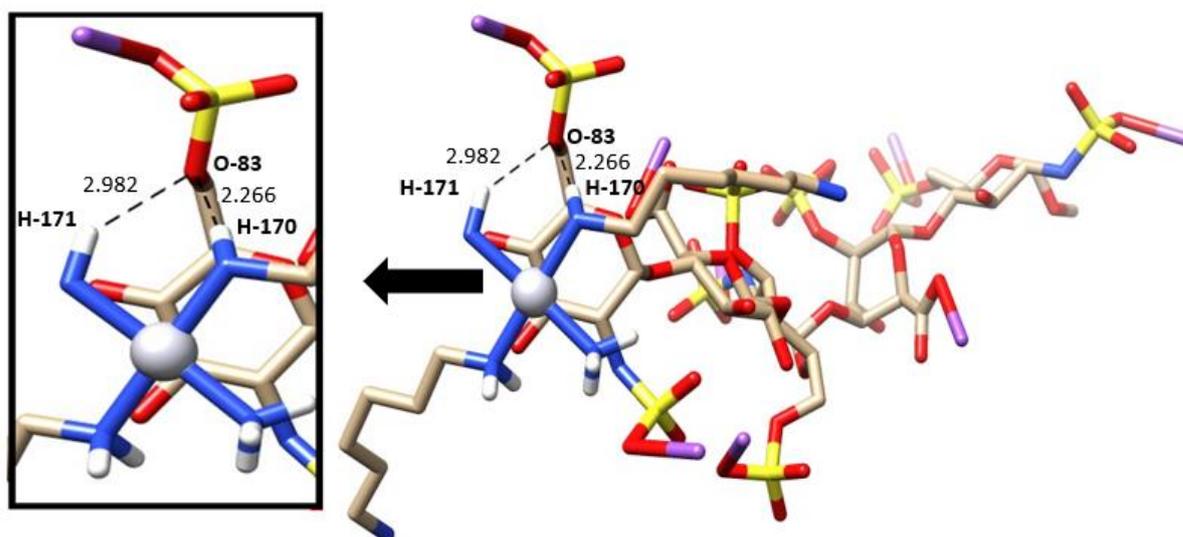
5.3 ANÁLISE DOS COMPLEXOS POLINUCLEARES DE PLATINA (II)

Os SI-PPCs são complexos polinucleares de platina sobre os quais seus efeitos antivirais e antitumorais vêm sendo alvo de estudos ao longo dos anos. Esses complexos, diferentemente dos complexos de platina já utilizados no combate ao câncer, como a cisplatina, se coordenam de maneira não covalente com seus alvos através de interações eletrostáticas e ligações de hidrogênio, além de conter mais centros de platina disponíveis para interação podem fazer ligações de longo alcance. São essas ligações de hidrogênio que serão alvo de discussão adiante.

5.3.1 ANÁLISE DOS COMPLEXOS MonoPt@FPX E MonoPT@FPX-2

Primeiramente, a análise será feita com o complexo MonoPt@FPX. Conforme mostrado na figura 18, essa é a primeira posição de coordenação do complexo com o Fondaparinux. Do lado direito, está o complexo denominado de MonoPt@FPX, onde mais uma vez, e até por ser um sistema com muitos átomos, novamente os átomos de hidrogênio foram omitidos, deixando apenas os hidrogênios que fazem a interação do tipo grampo. Já do lado esquerdo, essa interação foi destacada.

Figura 18 - Complexo MonoPt@FPX otimizado em PBEh-3c/LANL2DZ/def2-SVP, com a interação do tipo grampo destacada.



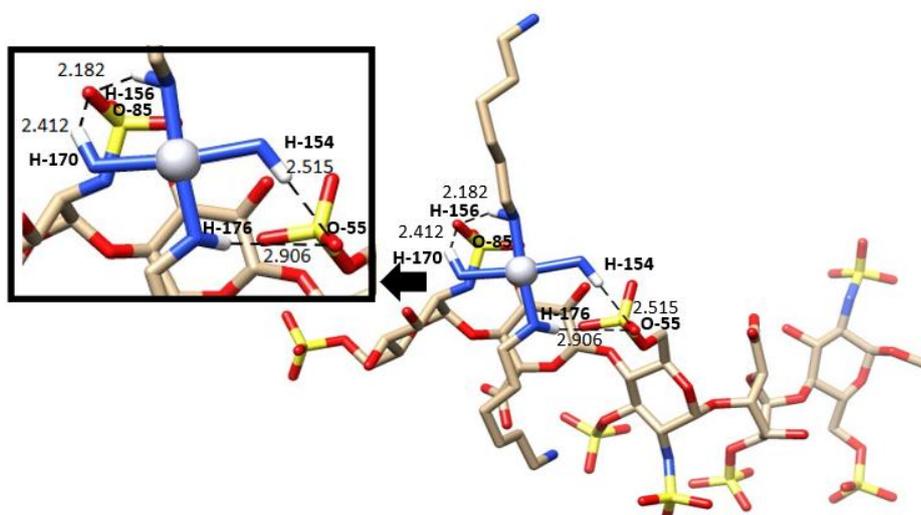
Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

A ligação do tipo grampo, está destacada na figura 18 do lado esquerdo, tal interação é um dos interesses do presente estudo. As distâncias em Angstroms estão destacadas na figura. É possível observar que há apenas um tipo de ligação sendo formada com a interação do complexo MonoPt como o FPX, nessa posição.

A interação do tipo grampo é uma das interações que são atribuídas como sendo capazes de inibir a angiogênese, que é a formação de vasos sanguíneos que causam a proliferação do tumor pelo corpo. Na estrutura percebe-se que a distância de ligação do hidrogênio à esquerda com o oxigênio é de 2,982 Å e o da direita 2,266 Å. De acordo com o estudo de Gorle e colabores (2021) realizado entre o TriplatinNc e o FPX, foi constatado que as distâncias de ligação das interações dos hidrogênios com os oxigênios do sulfato está entre 1,73 e 2,72 Å, os valores aqui apresentados notou-se que apenas uma interação ultrapassou esse limite, isso se deve há alguns fatores tais como, o nível de teoria em que o cálculo foi realizado e também o tamanho do complexo, mas é um bom ponto de partida para análise das interações.

Uma segunda posição para o complexo foi testada, com o intuito de estudar qual posição é mais favorável para a formação dos grampos e garfos de sulfato. Dessa forma, foi testada uma segunda posição para esse sistema, que foi denominada de MonoPt@FPX-2, onde a interação dessa vez ocorre entre o anel A e B do FPX, figura 18, onde novamente os hidrogênios não participantes das interações do tipo grampo e garfo, foram omitidos somente para facilitar a visualização.

Figura 19 - Segunda posição de coordenação MonoPt@FPX-2, e a ligação grampo e duas ligações do tipo grampo.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Analisando a figura 19, observa-se que a posição de coordenação dessa vez é entre o anel A e o anel B do FPX. Outro detalhe está na formação de duas ligações do tipo grampo, uma com um oxigênio proveniente de um grupo sulfato presente no primeiro anel e outro presente no terceiro anel, que está destacado do lado esquerdo da figura 19. Uma comparação que pode ser feita é com os tipos de ligações possíveis formada na fita do DNA..

A interação na segunda posição de coordenação conforme ilustrada, trouxeram distâncias de ligação menores comparadas a ligação formada na primeira posição, além do fato de terem ocorrido duas interações do tipo grampo, o que favorece a inibição da clivagem do Fondaparinux, e também aumenta o efeito antimetastático e possivelmente o efeito antitumoral. Novamente é perceptível que apenas um valor das interações do tipo grampos de sulfato que foram observadas para essa nova posição ultrapassou o valor limite que o estudo de Gorle (2021), a interação de 2,96Å ultrapassa o limite estabelecido em seu estudo que é de 2,72Å, porém deve se levar em conta que é um composto diferente do referente estudo, mas que serve para um bom ponto de partida para ampliação da discussão das interações dos SI-PPCs com o FPX.

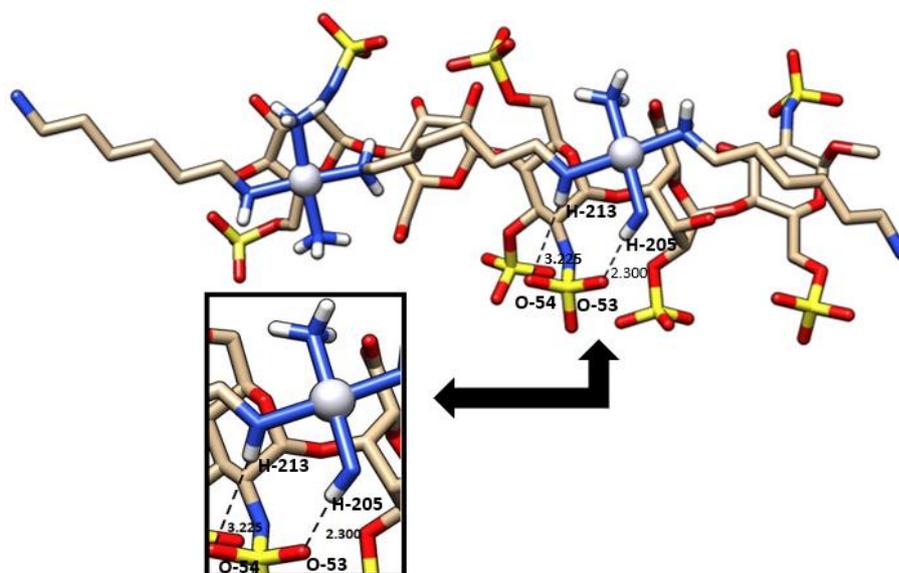
5.3.2 ANÁLISE DOS SI-PPCs DiPt@FPX E TriPt@FPX

Nessa seção, a análise será realizada para os SI-PPC DiPt@FPX e TriPt@FPX, respectivamente, que contém dois e três núcleos de platina disponível para coordenação. A figura 20 ilustra a interação entre o complexo dinuclear de platina e o FPX, além de destacar a ligação do tipo garfo que foi formada. Novamente, os hidrogênios dos outros átomos do FPX e da DiPt, diferente daqueles que fazem a interação do tipo garfo foram omitidos

A coordenação da diplatina com o Fondaparinux ocorreu de forma diferente das interações formadas pela monoplataina com o GAG, as interações anteriores ocorreram em posições específicas, como no anel A ou entre os anéis A e B do FPX, em contrapartida a interação da DiPt com o FPX ocorreu ao longo de toda a molécula do FPX, visto que o complexo tem dois centros de platina (II) disponíveis para interação.

A posição de coordenação foi utilizada para analisar se haveriam interações do tipo grampos e garfos de sulfato, ocorrendo em anéis e posições diferentes das analisadas anteriormente, e também se ocorreriam mais de um tipo de interação. A figura 20, mostra qual interação ocorreu e as respectivas distâncias de ligação, em Å, dos átomos envolvidos.

Figura 20 - Interação da diplatina com o FPX formando a DiPt@FPX.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

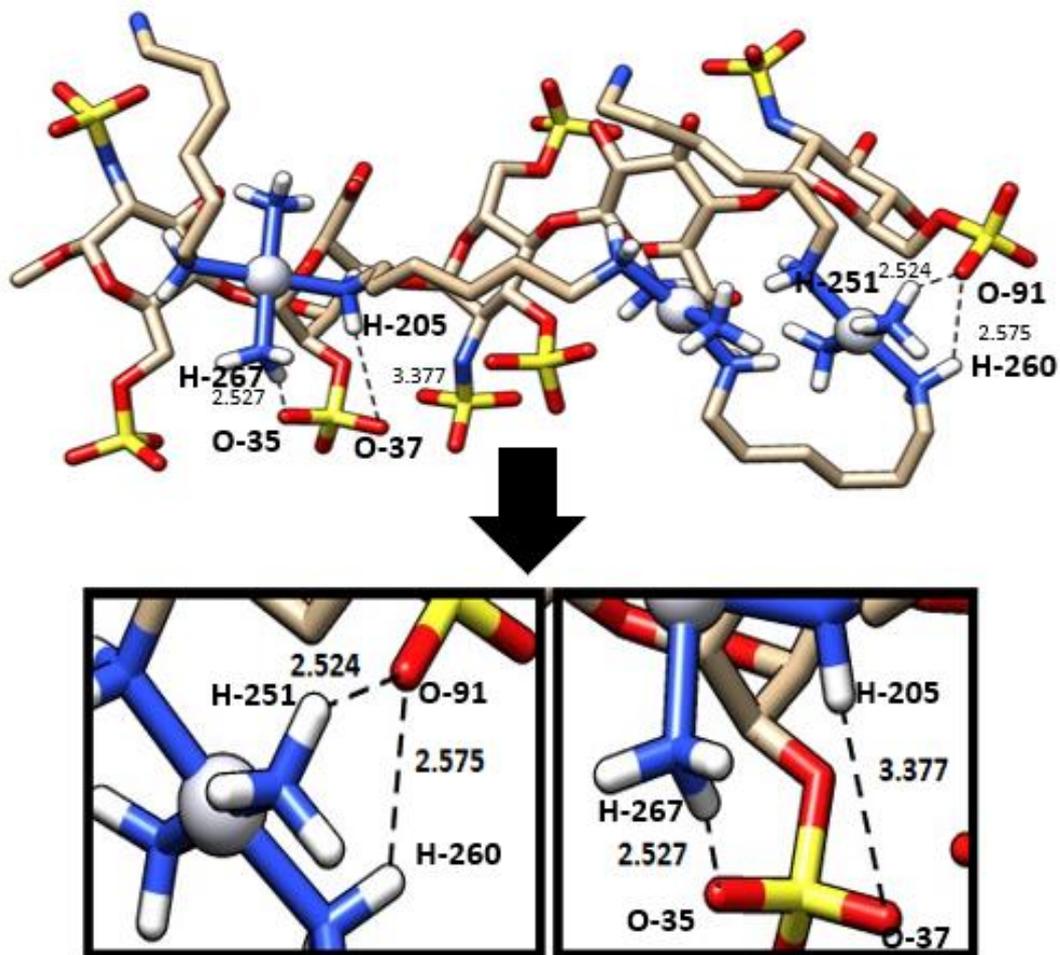
Analisando a DiPt@FPX, notou-se que a interação teve apenas a formação de um garfo de fosfato na segunda esfera de coordenação para essa posição que foi utilizada para análise. As distâncias de ligação O-H desse grampo formado foi de 2,300 e 3,225 Å, o intervalo estabelecido em um sistema similar a esse na literatura é de 1,73 a 2,72 Å (GORLE *et al*, 2021), ou seja uma das interações ultrapassou esse intervalo, mas isso pode ter ocorrido pois o nível de teoria é diferente e o composto também, além de que no momento somente essa posição de coordenação foi possível de ser testada.

Observa-se que a interação formada foi um garfo de sulfato, que ocorreu no terceiro anel do FPX. Outras interações de hidrogênio com o sulfato eram esperadas ao longo da molécula, porém apenas uma foi observada. Vários fatores podem ter acarretado apenas um tipo de ligação, uma delas é a possível mudança na conformação da molécula, alguns grupos sulfato foram para parte de trás no plano.

A interação do tipo garfo, também é uma interação que é possível causadora da inibição da angiogênese e de outros efeitos já citados anteriormente. É importante ressaltar que outras interações do ao longo de toda a molécula, porém foram com oxigênios ligados em outros grupos diferentes dos grupos sulfatos.

Outro SI-PPC que foi alvo de estudo sua complexação com o FPX foi a Triplatina. A triplatina contém três núcleos de platina disponíveis para coordenação, além de ser um complexo muito grande em comparação com a monoplantina e a diplantina, pode realizar interações de longo alcance parecidas com as do BBR3464. A figura 20, mostra o complexo denominado de TriPt@FPX, além de destacar as interações do tipo grampo e garfo que foram encontradas na molécula. Novamente, os átomos de hidrogênio não participantes da interação foram excluídos, pois é um átomo muito grande e seria de difícil visualização as interações que são o foco desse estudo.

Figura 21 - Complexo TriPt@FPX e as suas ligações grampo e garfo destacadas.



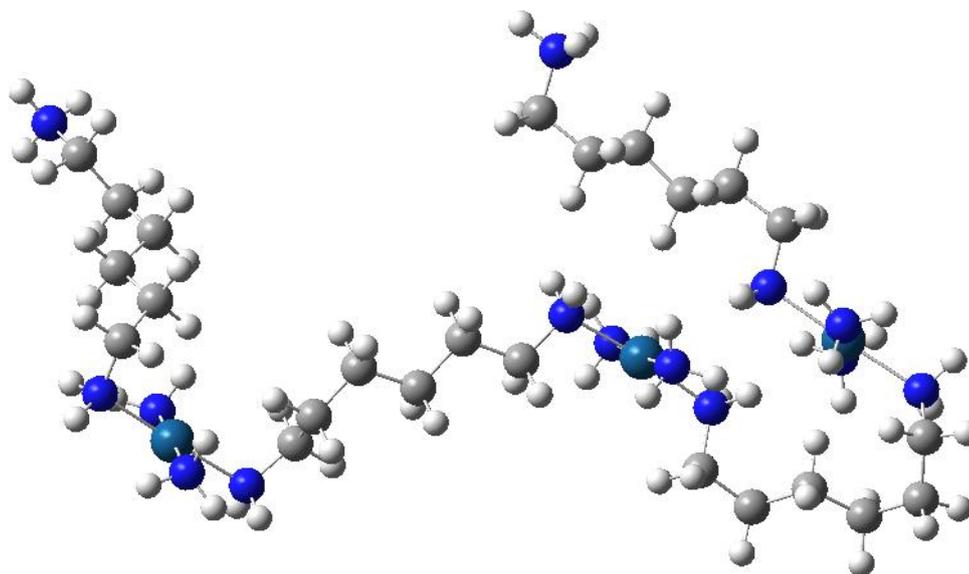
Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Observando a figura, percebe-se que a interação entre a triplatina e o FPX ocorreu de maneira similar à interação do fármaco com a diplatina. As interações do tipo grampos e garfos forma destacada na molécula. É perceptível a formação de um grampo e de um garfo de sulfato. Essa ligação acontece em anéis diferentes do Fondaparinux.. Duas interações diferentes e em posições diferentes são, comparando com a MonoPt@FPX, MonoPt@FPX-2 e a DiPt@FPX, mais prováveis de causar os efeitos antimestáticos e também de inibir a clivagem do fármaco pela heparanase e heparinase.

O complexo TriplatinNC, por ser um complexo com três centros de platina e muito grande, quando otimizada tende a causar torções em seus grupos mais distantes, conforme pode ser observado na figura 22, pois é um complexo muito longo

e que sofrerá diversos impedimentos estéricos dos mais variados átomos presentes na molécula, principalmente entre os núcleos de platina.

Figura 22 - Molécula da Triplatina otimizada em PBEh-3c/LANL2DZ/def2-SVP.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Uma comparação possível de ser feita é em relação as distâncias e aos ângulos dos átomos de platina em comum de todos os três complexos ligados aos nitrogênios e como os núcleos a mais de platina influenciam nos ângulos e até mesmo na geometria da TriplatinNC. Para uma melhor discussão, os dados serão dispostos na tabela abaixo.

Tabela 7 - Ângulos de ligação entre os átomos ligados ao centro de platina.

	MonoPt@FPX	MonoPt@FPX-2	DiPt@FPX
Pt146-N145-N-147	96,4	87,3	89,5
Pt146-N147-N-148	84,3	85,8	86,7
Pt146-N148-N-175	96,1	98,5	96,9
Pt146-N145-N-175	85,5	88,4	86,9

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Pode-se inferir, ao observar os dados dispostos na tabela 7 que a variação dos ângulos de ligação entre o centro de platina e os nitrogênios, se deve devido ao

tamanho da molécula, como pode ser observado que os ângulos da DiPt@FPX apresenta ângulos menores em relação ao MonoPt@FPX e o MonoPt@FPX-2. O segundo centro de platina também é um dos fatores atenuantes para a ocorrência do fato, pois atuará diretamente na conformação e geometria do complexo.

Comparando os dados do TriPt@FPX com os três anteriores, percebe-se que há uma variação dos ângulos de ligação, isso se deve ao tamanho da molécula, também ao fato de conter três centros de platina, que influenciam diretamente na geometria da molécula e conseqüentemente nos ângulos e nas distancias de ligação.

Dessa forma, conclui-se que o tamanho da molécula, o número de centros de platina disponíveis para coordenação e a posição de coordenação da molécula com o FPX são fatores atenuantes que causarão a formação dos grampos e garfos de sulfato. Se comparável ao BBR3464 também é possível realizar ligações de longo alcance, porém todas serão não covalentes, diferente do BBR3464 que somente a esfera central terá interações não covalentes.

6 PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Durante a realização do mestrado, o referido trabalho e seus resultados foram apresentados em dois congressos. O primeiro foi o XX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry BMIC, que ocorreu do dia 12 a 16 de setembro de 2022 em Bento Gonçalves no estado do Rio Grande do Sul, no qual foi produzido um poster que foi levado pelo professor Dr. Luiz Antônio Sodré Costa.

No 34° Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química que ocorreu nos dias 09 a 11 de Dezembro de 2022, em Belo Horizonte-MG, mais resultados do referido trabalho foram apresentados na forma de pôster na seção de Química Inorgânica.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Este trabalho de mestrado teve como objetivo estudar através de cálculos teóricos as interações do tipo grampos e garfos de sulfato entre os complexos polinucleares de platina (II), SI-PPCs com o mimético do sulfato de heparano, conhecido como Fondaparinux.

O estudo forneceu dados estruturais como as distâncias de ligações entre os hidrogênios e os oxigênios dos grampos e garfos de sulfato, além dos ângulos entre o centro de platina e os átomos de nitrogênio ligados ao centro. Além de fornecer uma análise sobre como as correções empíricas, principalmente a correção da dispersão de London, D3-BJ, influencia na estrutura do complexo, principalmente na geometria e conformação das moléculas participantes da interação. Para isso, um estudo com um sistema menor denominado de s-MonoPt@AB-FPX foi realizado com o intuito de comprovar como a correção influencia na geometria da molécula e como se torna importante no momento de analisar as interações e ligações dos grupos constituintes do fármaco e do complexo estudado. E os resultados obtidos foram dentro do intervalo apresentado pelo estudo de Gorle e colaboradores (2021) que é entre 1,73 a 2,72 Å.

Para o estudo da interação dos SI-PPCs com o FPX, foi utilizado o método 3c desenvolvido por Stefan Grimme, no qual as correções empíricas já vêm inclusas no protocolo de cálculo e trazendo mais precisão ao estudo e diminuindo o tempo e o custo computacional. Os SI-PPCs estudados foram a monoplantina, a diplatina e a triplatina, todos interagindo com o FPX, com a intenção de investigar a formação dos grampos e garfos de sulfato, e como o tamanho da molécula, a posição de interação e o fato de terem mais centros de platina disponíveis para a coordenação influenciam na formação das interações.

O estudo destes complexos polinucleares de platina vem ganhando notoriedade devido aos seus efeitos antitumorais, antimetastáticos e na inibição da angiogênese, efeitos que podem ser causados devido aos grampos e garfos de sulfato. Esse estudo teve o intuito de colaborar com a comunidade bioinorgânica, afim de colaborar com um assunto tão complexo que é o câncer.

Como perspectivas futuras, já está em andamento um complemento desse estudo, envolvendo a técnica conhecida como *benchmarking* com o complexo menor

denominado de s-MonoPt@AB-FPX e também com outro sistema envolvendo apenas um anel do FPX o s-MonoPt@A-FPX, a fim de estudar qual o melhor protocolo de cálculo e também aprofundar nos estudos do efeito das correções empíricas no efeito da geometria e conformação da molécula. Além de produzir estudos complementares dos outros sistemas que foram alvo de estudos desse trabalho, para que mais publicações sobre esse tema sejam inseridas na comunidade, e também incentivar o uso do método aqui proposto, visto que não existem muito estudos de complexos de platina utilizando o método 3c.

8 REFERÊNCIAS

- ALCACER, L. **Introdução à Química Quântica Computacional**. IST Press: Lisboa, 2007.
- ALMEIDA, S. M. V. de.; ALCANTARA, F. F. de.; BRITO, C. G. X. de.; SOUZA, G. C. A. de.; LAFAYETTE, E. A.; SILVA, V. B. R. da.; CARVALHO, M. dos S.; LIMA, M. do C. A. de. Compostos coordenados híbridos de platina no tratamento do câncer. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n.3, p. 337-345, 2014.
- AQUINO, R. S.; PARK, P. W. Glycosaminoglycans and infection. **Frontiers in Bioscience Landmark**, v. 21, p. 1260-1277, 2016.
- BAI, L.; GAO, C.; LIU, Q.; YU, C.; ZHANG, Z.; CAI, L.; YANG, B.; QIAN, Y.; YANG, J.; LIAO, X. Research progress in modern structure of platinum complexes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 140, p. 349-382, 2017.
- BARONE, V.; COSSI, M. Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 102, p. 1995-2001, 1998.
- BECKE, A. D.; JOHNSON, E. R. A density-functional model of the dispersion interaction. **The Journal of Chemical Physics**, v. 123, p. 154101, 2005.
- BECKE, A. D.; JOHNSON, E. R. Exchange-hole dipole moment and the dispersion interaction: High-order dispersion coefficients. **The Journal of Chemical Physics**, v. 124, p. 014104, 2006.
- BOYS, S. F.; BERNARDI, F. The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some Procedures with reduced errors. **Molecular Physics**, v. 19, n. 4, p. 553-566, 1970.
- BRASIL. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. **Instituto Nacional de Câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2022.
- CASTRO, M. A.; CANUTO, S. O método Hartree-Fock. **Métodos de Química Teórica e modelagem molecular**, ed. 1, p. 522, 2007.
- CEPEDA, V.; FUERTES, M. A.; CASTILLA, J.; ALONSO, C.; QUEVEDO, C.; PÉREZ, J. M. Biochemical Mechanisms of Cisplatin Cytotoxicity. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 1, p. 3-18, 2007.
- CHIODELLI, P.; BUGATTI, A.; URBINATI, C.; RUSNATI, M. Heparin/Heparan Sulfate Proteoglycans Glycomic Interactome in Angiogenesis: Biological Implications and Therapeutical Use. **Molecules**, v. 20, p. 6342-6388, 2015.
- CUMMINGS, R. D.; PIERCE, J. M. The Challenge and Promise of Glycomics. **Chemistry & Biology**, v. 21, n. 1, p 1-15, 2014.

DILRUBA, S.; KALAYDA, G. V. Platinum-based drugs: past, present and future. **Cancer Chemother Pharmacol**, v. 77, p. 1103-1124, 2016.

DREYFUSS, J. L.; REGATIERI, C. V.; JARROUGE, T. R.; CAVALHEIRO, R. P.; SAMPAIO, L. O.; NADER, H. B. Heparan sulfate proteoglycans: structure, protein interaction and cell signaling. **Annals of the Brazilian Academy of Sciences**, v. 81, n. 3, p. 409-429, 2009.

DUARTE, H. A. Índices de Reatividade Química a Partir da Teoria do Funcional de Densidade: Formalismo e Perspectivas. **Química Nova**, v. 24, n. 4, p. 501-508, 2001.

FONTES, A. P. S.; ALMEIDA, S. G. de.; NADER, L. de A. Compostos de Platina em Quimioterapia do Câncer. **Química Nova**, v. 20, n. 4, p. 398-406, 1997.

FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. T.; BERALDO, H. A Química Inorgânica na Terapia do Câncer. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 6, p. 13-18, 2005.

FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; CARICATO, M.; LI, X.; HRATCHIAN, H. P.; IZMAYLOV, A. F.; BLOINO, J.; ZHENG, G.; SONNENBERG, J. L.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; MONTOGOMERY JR, J. A.; PERALTA, J. E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M.; HEYD, J. J.; BROTHERS, E.; KUDIN, K. N.; STAROVENOV, V. N.; KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A.; BURANT, J. C.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; REGA, N.; MILLAM, J. M.; KLENE, M.; KNOX, J. E.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; MARTIN, R. L.; MOROKUMA, K.; ZAKRZEWSKI, V. G.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; FARKAS, O.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CIOSLOWSKI, J.; FOX, D. J. **Gaussian 09**, Revision D.01, Gaussian Inc. Wallingford CT, 2009.

GORLE, A. K.; HASELHORST, T.; KATNER, S. J.; EVEREST-DASS, A. V.; HAMPTON, J. D.; PETERSON, E. J.; KOBLINSKI, J. E.; KATSUTA, E.; TAKABE, K.; ITZSTEIN, M. von.; BERNERS-PRICE, S. J.; FARRELL, N. P. Conformational Modulation of Iduronic Acid-Containing Sulfated Glycosaminoglycans by a Polynuclear Platinum Compound and Implications for Development of Antimetastatic Platinum Drugs. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 60, p. 3283-3289, 2021.

GRIMME, S. Accurate Description of van der Waals Complexes by Density Functional Theory Including Empirical Corrections. **Journal of Computational Chemistry**, v. 25, p. 1463-1473, 2004.

GRIMME, S.; ANTONY, J.; EHRlich, S.; KRIEG, H. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. **The Journal of Chemical Physics**, v. 132, p. 154104, 2010.

GRIMME, S.; BRANDENBURG, J. G.; BANNWARTH, C.; HANSEN, A. Consistent structures and interactions by density functional theory with small atomic orbital basis sets. **The Journal of Chemical Physics**, v. 143, p. 054107, 2015.

HAMBLEY, T. W. The influence of structure on the activity and toxicity of Pt anti-cancer drugs. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 166, p. 181-223, 1997.

HAY, P. J.; WADT, W. R.; Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for the transition metal atoms Sc to Hg. **The Journal of Chemical Physics**, v. 82, p. 270-283, 1985.

HOHENBERG, P.; KOHM, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review**, v. 136, n. 3B, p. 864-871, 1964.

HUMPHRIES, D. E.; WONG, G. W.; FRIEND, D. S.; GURISH, M. F.; QIU, W. T.; HUANG, C.; SHARPE, A. H.; STEVENS, R. L. Heparin Is Essential for the Storage Specific Granule Proteases in Mast Cells. **Nature**, v. 400, n. 6746, p. 769-772, 1999.

JAMIESON, E. R.; LIPPARD, S. J. Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin-DNA Adducts. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 9, p. 2467-2498, 1999.

KELLAND, L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, p. 573-584, 2007.

KLEIN, A. V.; HAMBLEY, T. W. Platinum Drug Distribution in Cancer Cells and Tumours. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 10, 2009.

KOCH, W.; HOLTHAUSEN, M. C. **A Chemist's Guide to Density Functional Theory**, 2^a ed., p. 3- 255, 2001.

KOMEDA, S.; MOULAEI, T.; WOODS, K. K.; CHIKUMA, M.; FARRELL, N. P.; WILLIAMS, L. D. A Third Mode of DNA Binding: Phosphate Clamps by a Polynuclear Platinum Complex. **Journal American Chemical Society**, v. 128, p. 16092-16103, 2006.

KRUSE, H.; GRIMME, S. A geometrical correction for the inter- and intra-molecular basis set superposition error in Hartree-Fock and density functional theory calculations for large systems. **The Journal of Chemical Physics**, v. 136, p. 154101, 2012.

LEVINE, I. N. Chapter 1- The Schödinger Equation. **Quantum Chemistry**, 7^a ed., p. 1-20, 2013.

LIMA, M. A.; CAVALHEIRO, R. P.; MENEGHETTI, M. C. Z.; NOBRE, L. T. D. B.; VIANA, G. M.; YATES, E. A.; NADER, H. B. Heparan Sulfate and Heparin: Structure and Function. **Sulfated Polysaccharides**, p. 1-16, 2015.

MAGRUM, J. B.; FARRELL, N. P. Excursions in polynuclear platinum DNA binding. **Chemical Communications**, v. 46, n. 36, p. 6640-6650, 2010.

MANZOTTI, C.; PRATESI, G.; MENTA, E.; DI DOMENICO, R.; CAVALLETTI, E.; FIEBIG, H. H.; KELLAND, L. R.; FARRELL, N.; POLIZZI, D.; SUPINO, R.; PEZZONI, G.; ZUNINO, F. BBR 3464: A Novel Triplatinum Complex, Exhibiting a Preclinical Profile of Antitumor Efficacy Different from Cisplatin. **Clinical Cancer Research**, v. 6, p. 2626-2634, 2000.

MARTEL, C. de.; GEORGES, D.; BRAY, F.; FERLAY, J.; CLIFFORD, G. M. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. **Lancet Global Health** 2020, v. 8, p. 180-190, 2020.

MORGON, N. H.; CUSTODIO, R. Teoria do Funcional de Densidade. **Química Nova**, v. 18, n. 1, p. 44-55, 1995.

NEESE, F. The ORCA program system. **WIREs Computational Molecular Science**, v. 2, n. 1, p. 73-78, 2012.

NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. Complexos de Platina (II) na Terapia do Câncer. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 3, p. 196-209, 2011.

ROSA, N. M. P.; ARVELLOS, J. A. F.; COSTA, L. A. S. Molecular dynamics simulation of non-covalent interactions between polynuclear platinum (II) complexes and DNA. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 25, p. 963-978, 2020.

ROSA, N. M. P.; FERREIRA, F. H. do C.; FARRELL, N. P.; COSTA, L. A. S. TriplatinNC and Biomolecules: Building Models Based on Non-covalent Interactions. **Frontiers in Chemistry**, v. 107, p. 1-12, 2019.

ROSENBERG, B. Some Biological Effects of Platinum Compounds: New Agents for the Control of Tumours. **Platinum Metals Review**, v. 15, n. 2, p. 42-51, 1971.

ROSENBERG, B.; VAN CAMP, L.; GRIMLEY, E. B.; THOMSON, A. J. The Inhibition of Growth or Cell Division in *Escherichia coli* by Different Ionic Species of Platinum (IV) Complexes. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 242, n. 6, p. 1347-1352, 1967.

ROSENBERG, B.; VAN CAMP, L.; KRIGAS, T. Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. **Nature**, v. 205, n. 4972, p. 698-699, 1965.

ROSENBERG, B.; VAN CAMP, L.; TROSKO, J. E.; MANSOUR, V. H. Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. **Nature**, v. 222, p. 385-386, 1969.

SCÄFER, A.; HUBER, C.; AHLRICHS, R. Fully optimized contracted Gaussian basis set of triple zeta valence quality for atoms Li to Kr. **The Journal of Chemical Physics**, v. 100, n. 8, p. 5829-5835, 1994.

SHOUP, M. OURAHMANE, A.; GINSBURG, E. P.; FARREL, N. P.; MCVOY, M. A. Substitution-inert polynuclear platinum compounds inhibit human cytomegalovirus attachment and entry. **Antiviral Research**, v. 184, p. 104957, 2020.

SOUSA, G. F. de.; WLODARCZYK, S. R.; MONTEIRO, G. Carboplatin: molecular mechanisms of action associated with chemoresistance. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 4, p. 693-701, 2014.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

TROWBRIDGE, J. M.; GALLO, R. L. Dermatan sulfate: new functions from an old glycosaminoglycan. **Glycobiology**, v. 12, n. 9, p. 117-125, 2002.

VESSECCHI, R.; GALEMBECK, S. E.; LOPES, N. P.; NASCIMENTO, P. G. B. D.; CROTTI, A. E. M. Aplicação da química quântica computacional no estudo de processos químicos envolvidos em espectrometria de massas. **Química Nova**, v. 31, n. 4, p. 840-853, 2008.

WERNER, A. Beitrag zur Konstitution anorganischer Verbindungen. **Zeitschrift für anorganische Chemie**, v. 3, n. 1, p. 267-330, 1893.

WHEATE, N. J.; WALKER, S.; CRAIG, G. E.; OUN, R. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and clinical trials. **Dalton Transactions**, v. 39, n. 35, p. 8097-8340, 2010.

WONG, E.; GIANDOMENICO, C. M. Current Status of Platinum-Based Antitumor Drugs. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 9, p. 2451-2466, 1999.