



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Giset Yuliana Sanchez Delgado

**ESTRUTURA E REATIVIDADE DE COMPLEXOS
ORGANOMETÁLICOS DE Au(III)**

Juiz de Fora

2017

Giset Yuliana Sanchez Delgado

ESTRUTURA E REATIVIDADE DE COMPLEXOS
ORGANOMETÁLICOS DE Au(III)

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Química, área de concentração:
Físico-Química, da Universidade
Federal de Juiz de Fora, como
requisito parcial para a obtenção do
título de Mestre em Química.

Orientador: Hélio Ferreira dos Santos

Juiz de Fora

2017

*A Dios, a mi madre y abuela,
por brindarme la vida y la gran oportunidad
de formarme tanto académica como integralmente.*

AGRADECIMENTOS

A Minha mãe, a minha avó e toda a minha família por seu amor e apoio ao longo dos anos.

Ao meu orientador Helio Ferreira dos Santos pela paciência, pelo apoio e pela excelente orientação que me deu durante estes dois anos.

Aos meus amigos de laboratório, Júlio, Willian, Lucas, Luã, Nathália, Arthur e demais alunos com os que compartilhamos muitos momentos no NEQC.

A Jordana e Bruna pela amizade e apoio durante estes dois anos.

Ao professor Luiz Antônio S. Costa, pelo apoio e amizade.

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

Ao Professor Hernán Gutiérrez, que um dia me mostrou a química como uma grande oportunidade para o meu desenvolvimento profissional.

À Universidade Federal de Juiz de Fora, em especial ao programa de pós-graduação em química pela confiança.

À Universidad del Quindío, onde cursei a graduação.

*“Un hombre sólo tiene derecho a mirar a otro hacia
abajo, cuando ha de ayudarlo a levantarse”*

Gabriel García Márquez

RESUMO

Na última década, os complexos de Au(III) tornaram-se uma classe importante de compostos com promissores efeitos anticancerígenos. Geralmente, em condições fisiológicas, os complexos de Au(III) são bastante reativos devido à alta afinidade dos íons de ouro em relação aos nucleófilos celulares e devido à instabilidade através das reações redox intracelulares. Métodos da teoria do funcional da densidade (DFT) foram aplicados no presente trabalho para calcular o potencial de redução padrão de nove complexos organometálicos de Au(III) do tipo $[Au^{3+}(R-C^N^C)L]^n$, usando dados experimentais disponíveis como referência. Em geral, os métodos DFT levaram a resultados satisfatórios com um erro médio absoluto inferior a 170 mV. O funcional CAM-B3LYP em combinação com o modelo de solvatação SMD, foi superior aos resultados de wB97xD, M11-L e B3LYP, com um erro médio absoluto de 81 mV em relação ao par redox ferroceno/ferrocênio (Fc^+/Fc). No entanto, apesar do maior erro encontrado para os resultados B3LYP, a tendência qualitativa encontrada na série de moléculas estudadas foi a mais próxima daquela observada experimentalmente, o que permitiu propor um modelo de escalonamento usando o potencial de redução experimental como variável dependente e a energia livre de Gibbs calculada como variável independente. A regressão linear foi estatisticamente aceitável ($R^2=0,8$) no nível B3LYP levando a um erro de apenas 35 mV. Além disso, a metodologia “*the variable-temperature H-atom addition/abstraction (VT-HAA)*” foi aplicada para os pares redox com cargas não equivalentes (complexos contendo cloreto como ligante), levando a uma melhora significativa na previsão do potencial de redução. O erro médio absoluto foi de apenas 87 mV, inferior ao encontrado com o protocolo padrão (144 mV). Na sequência, a reatividade dos complexos de Au(III) foi estudada abordando dois diferentes caminhos para a redução do complexo $[Au^{3+}(C^N^C)Cl]$, os quais incluem reações de troca de ligantes associadas a processos de redução na presença de bionucleófilos de interesse (H_2O , CH_3SH , CH_3SeH e *meim-4*). Os resultados DFT mostraram que o caminho de reação mais favorável passa em primeiro lugar através da troca do cloreto ($k=2,59 M^{-1} s^{-1}$ para CH_3SeH) e, em seguida, o metabólito de Au(III) é reduzido ao análogo correspondente de Au(I) implicando na abertura do quelato ($\epsilon^\circ=+0,33 V$ para o derivado de CH_3SeH).

PALAVRAS -CHAVE: Complexos de Au(III), câncer, potencial de redução, DFT.

ABSTRACT

In the last decade, Au(III) complexes become an important class of compounds with promising anticancer effects. Generally, under physiological conditions the Au(III) complexes are quite reactive due to the high affinity of gold ions toward cellular nucleophiles, and due to the instability through the intracellular redox reactions. Density functional theory (DFT) methods were herein applied to calculate the standard reduction potential of nine Au(III) organometallic complexes of the type $[\text{Au}^{3+}(\text{R}-\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{L}]^n$, using available experimental data as benchmark. Overall, the DFT methods lead to satisfactory results, with absolute error lower than 170 mV. The CAM-B3LYP functional in combination with the SMD solvation model was superior to wB97xD, M11-L and B3LYP results, with absolute error of 81 mV relative to ferrocene/ferrocenium (Fc^+/Fc) redox couple. However, in spite of the larger error found for B3LYP results, the qualitative trend was closer to the observed one, which allowed the proposal of a scaling model using the experimental reduction potential as dependent variable and the calculated reaction Gibbs free energy as independent variable. The linear regression was statistically acceptable ($R^2=0.8$) at B3LYP level and lead to an average error of only 35 mV. Besides, the variable-temperature H-atom addition/abstraction (VT-HAA) approach was applied for the redox couples with non-equivalent charges (complexes containing chloride as ligand), leading to a significant improvement in the reduction potential prediction. The mean absolute error was only 87 mV without any scaling procedure, which is much lower than found for standard approach, 144 mV. Moreover, the reactivity of Au(III) complexes was studied including two different pathways to the reduction of the $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{Cl}]$ complex, which involve ligand exchange reactions associated with reduction processes in the presence of bionucleophiles of interest (H_2O , CH_3SH , CH_3SeH e meim-4). The DFT results show that the most favorable reaction path passes firstly through chloride-exchange ($k=2.59 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ for CH_3SeH) and then the Au(III) metabolite is promptly reduced to the corresponding Au(I) analogue with ring-opening ($\epsilon^\circ=+0.33 \text{ V}$ for CH_3SeH derivative).

KEYWORDS: Au(III) complexes, cancer, reduction potential, DFT.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Exemplos de ligantes usados para a síntese de complexos de Au(III) com atividade anticâncer.....	17
Figura 2: Possíveis caminhos de reação de complexos de Au(III) em ambiente celular.....	19
Figura 3. Complexos organometálicos com formula geral $[Au^{3+}(C^N^C)L]^n$ (n=0 ou +1) estudados no presente trabalho.....	23
Figura 4. Definição da cavidade com superposição de esferas.....	41
Figura 5. Representação de um complexo de Au(III) inserido em uma cavidade de esferas sobrepostas incluindo a solvatação pelo contínuo dielétrico.....	42
Figura 6. Ciclo termodinâmico utilizado para estimar o potencial de redução (ϵ_2^0) para os complexos 1a , 1e , 2a usando a metodologia VT-HAA.....	50
Figura 7. Representação do gráfico $-T_o\Delta G_{diag}/T \times T_o/T$ para a obtenção do termo entre parêntese 2ϵ na Eq. 4.17.....	53
Figura 8. Caminhos de reação analisados para $[Au^{3+}(C^N^C)Cl]$ no presente trabalho. A primeira rota inicia pelo processo de ativação I e a segunda via começa pelo processo de redução (1).....	54
Figura 9. Estruturas B3LYP otimizadas para o complexo 1a na forma oxidada (a) e reduzida (b) (duas vistas diferentes são mostradas).....	59
Figura 10. Comparação entre os potenciais de redução calculados a partir dos modelos de solvatação SMD e CPCM. (a) Potencial de redução calculado utilizando o protocolo B3LYP/Def2-TZVP/6-31+G(2df) e (b) Potencial de redução calculado utilizando o protocolo wB97xD/Def2-TZVP/6-31+G(2df).....	62
Figura 11. a) Potencias de Redução para o sistema eletroquímico Au(III)/Au(I) em diferentes níveis de teoria e b) Erros médios absolutos (MUE) nos diferentes níveis de teoria. Estes valores calculados incluem o solvente através do modelo de solvatação SMD.....	65
Figura 12. Potencial de redução do sistema eletroquímico Au(III)/Au(I) em relação	

ao eletrodo padrão de ferroceno/ferrocênio. (a) Valores B3LYP (calculado – Calc. e escalado – Escal.) e valores experimentais. (b) Modelo de correlação proposto para escalonar o potencial de redução B3LYP calculado em solução de DMF.....	67
Figura 13. Gráficos lineares VT-HAA usados para obter 2ε de acordo com as equações (4.14)-(4.15).....	69
Figura 14. Curvas de energia potencial para o caminho da reação de troca $\text{Cl}^-/\text{H}_2\text{O}$. (a) Energia eletrônica relativa em função do passo de otimização de TS_I em ambas as direções na fase gasosa. (b) Perfil da energia livre com intermediários e os produtos de equilíbrio em solução aquosa.....	71
Figura 15. Geometrias otimizadas para as espécies reativas nas diferentes reações com água. $\mathbf{R} \rightarrow \mathbf{R}'$ e $\mathbf{P}' \rightarrow \mathbf{P}$ representam as reações redox onde R é o reagente oxidado, R' representa o reagente reduzido, P' o produto oxidado, P o produto reduzido e TS os estados de transição.....	73
Figura 16. Coordenada intrínseca da reação $[\text{Au}^{+1}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})]^{-1} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow [\text{Au}^{+1}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{CH})(\text{OH})]^{-}$ com abertura do anel em solução aquosa.....	77
Figura 17. Perfil energético dos caminhos de reação propostos para o complexo 1a frente à água como nucleófilo.....	78
Figura 18. Geometrias otimizadas para as espécies reativas nas diferentes reações frente ao nucleófilo CH_3SH).....	81
Figura 19. Geometrias otimizadas para as espécies reativas nas diferentes reações frente ao nucleófilo CH_3SeH	82
Figura 20. Geometrias otimizadas para as espécies reativas nas diferentes reações frente ao nucleófilo N_3H (meim-4).....	83
Figura 21. Geometrias otimizadas para as espécies reativas nas diferentes reações frente ao nucleófilo N_1H (meim-4).....	84
Figura 22. Geometrias otimizadas para os estados de transição (TS) para as reações de troca de água ($\text{H}_2\text{O}/\text{Nu}$). (a) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{SeH}$), (b) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{SH}$), (c) ($\text{H}_2\text{O}/\text{N}_3\text{H}$) e (d) ($\text{H}_2\text{O}/\text{N}_1\text{H}$).....	86
Figura 23. Representação da reação geral de troca $\text{Cl}^-/\text{H}_2\text{O}/\text{NuH}$ em solução.....	87

Figura 24. Curva de energia potencial representando os caminhos de reação propostos para $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{Cl}]$	91
Figura 25. Mecanismo 1 de ação global de complexos organometálicos Au(III) do tipo $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{L}]^n$ como inibidores da TrxR.....	93
Figura 26. Mecanismo 2 de ação global de complexos organometálicos Au(III) do tipo $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{L}]^n$ como inibidores da TrxR.....	94

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros geométricos calculados no nível B3LYP/Def2-TZVPP/6-31+G(2df) em fase gasosa para os complexos $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{L}]^n$	57
Tabela 2. Parâmetros geométricos calculados no nível wB97xD/Def2-TZVPP/6-31+G(2df) em fase gasosa para os complexos $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{L}]^n$	57
Tabela 3. Contribuições para a energia livre de Gibbs em solução e potenciais de redução calculados para complexos de Au(III) utilizando o nível B3LYP/Def2-TZVP/6-31G(2df) com os modelos de solvatação CPCM e SMD.....	60
Tabela 4. Contribuições para a energia livre de Gibbs em solução e potenciais de redução calculados para complexos de Au(III) utilizando o nível wB97xD/Def2-TZVP/6-31G(2df) com os modelos de solvatação CPCM e SMD.....	61
Tabela 5. Energia livre de reação ($\Delta G_{\text{Au},\text{sol}}^{\circ}$) e potenciais de redução ($\epsilon_{\text{calc}}^{\circ}$) para o sistema eletroquímico Au(III/I).....	64
Tabela 6. Potenciais de redução calculados para os complexos 1d e 2c e seus respectivos análogos com $\text{L}=\text{PH}_3$ no nível DFT-SMD/Def2-TZVP/6-31G(2df).....	65
Tabela 7. Potencial de redução (ϵ_2°) VT-HAA calculado para os complexos de Au(III) contendo $\text{L}=\text{Cl}^-$ no nível B3LYP/Def2-TZVP/6-31+G(2df) com o modelo de solvatação SMD.....	68
Tabela 8. Parâmetros estruturais calculados em fase gasosa para as espécies envolvidas nos processos I e II frente à água.....	70
Tabela 9. Parâmetros cinéticos e termodinâmicos calculados para os processos I (troca de ligante) e II (abertura do anel) com água em solução aquosa a 298 K.....	74
Tabela 10. Energias livres de Gibbs e potenciais de redução padrão nas diferentes reações com água.....	75
Tabela 11. Parâmetros estruturais calculados em fase gasosa para as espécies reativas que participam dos processos de ativação I (troca de ligantes) e II (abertura do anel).....	79

Tabela 12. Parâmetros cinéticos e termodinâmicos calculados para os processos de troca de ligante I e I' em solução aquosa a 298 K.....	85
Tabela 13. Energia livre de Gibbs e potencial de redução padrão para os metabólitos de Au(III) contendo nucleófilos fortes.....	87
Tabela 14. Propriedades cinéticas e termodinâmicas calculadas para o processo de abertura do anel em solução aquosa a 298 K.....	89

LISTA DE ABREVIATURAS

GR	Glutaciona redutase
TrxR	Tioredoxina redutase
GSH	Glutaciona
Cys	Cisteína
Sec	Selenocisteína
His	Histidina
SHE	Standard hydrogen electrode
DFT	Density functional theory
ECP	Effective core potential
PCM	Polarizable continuum model
CPCM	Conductor-like polarizable continuum model
COSMO-RS	Conductor-like screening model for realistic solvents
SMD	Solvation model based on density
C ^N C	2,6- difenilpiridina
Ph-C ^N C	2,6-difenil(p-fenilpiridina)
Np-C ^N C	2,6-(naftaleno-2-il)piridina)
meim-1	1-metilimidazol
meim-4	4-metilimidazol
VT-AAH	The variable-temperature H-atom addition/abstraction
NHC	N-Heterociclocarbeno
DKH2	Douglas-Kroll-Hess calculation
MUE	Mean Unsigned Error

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO	16
1.1. ESTRUTURA E REATIVIDADE DE COMPLEXOS DE OURO	16
1.2. ELETROQUÍMICA COMPUTACIONAL: PREDIÇÃO DO POTENCIAL PADRÃO DE REDUÇÃO	20
2- OBJETIVOS	24
2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
3 – FUNDAMENTOS TEÓRICOS	25
3.1. A TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE.....	27
3.1.1. Teoremas de Hohenberg e Kohn.....	27
3.2. MODELOS CONTÍNUOS DE SOLVATAÇÃO.....	39
3.2.1. Modelo universal de solvente baseado na densidade eletrônica, SMD	42
4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
4.1. METODOLOGIA UTILIZADA	47
4.1.1. Cálculo do potencial padrão de redução: $\varepsilon^0(\text{Au}^{3+} \rightarrow \text{Au}^+)$	47
4.1.2. Cálculo da energia livre de reação $\Delta G_{\text{Au},\text{sol}}^0$	48
4.1.3. Cálculo do potencial de redução com a metodologia VT-HAA	50
4.1.4. Metodologia para o estudo das reações dos complexos de Au(III) com bio-nucleófilos.....	53
4.2. ANÁLISE DOS RESULTADOS	56
4.2.1. Estruturas e parâmetros geométricos	56
4.2.2. Cálculo do potencial de redução.	59
4.2.3. Potencial de redução (ε_2^0) VT-HAA calculado para complexos de Au(III).....	67
4.3. ESTUDO DOS POSSÍVEIS CAMINHOS DE REAÇÃO PARA COMPLEXOS DE Au(III) COM BIO-NUCLEOFILOS.....	69
4.3.1. Reações de $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{Cl}]$ com H_2O	69
4.3.2. Reações do complexo $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{Cl}]$ com nucleófilos contendo S, Se e N	78
5 - CONCLUSÕES	95

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	98
APÊNDICE 1 - PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O MESTRADO.....	108

1-INTRODUÇÃO

1.1. ESTRUTURA E REATIVIDADE DE COMPLEXOS DE OURO

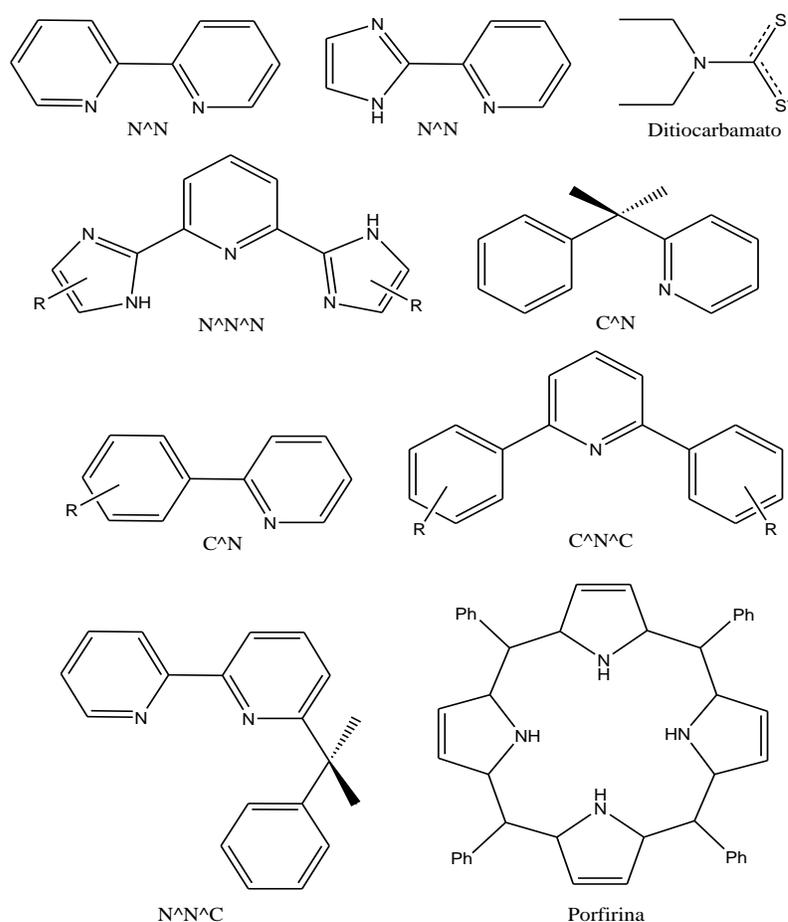
Complexos metálicos quadráticos planos contendo íons metálicos com configuração eletrônica de valência d^8 , são conhecidos por apresentarem atividade anticâncer por intercalação com pares de bases de DNA, e/ou a inibição enzimática (YAN, *et. al.*, 2010; BERNERS-PRICE, & FILIPOVSKA, 2011). Um exemplo disto são os medicamentos a base de Pt(II), tais como cisplatina ou oxaliplatina que são amplamente utilizados na quimioterapia do câncer atual. No entanto, efeitos colaterais graves e desenvolvimento frequente de mecanismos de resistência complicam e dificultam a aplicação clínica (WHEATE, *et. al.*, 2010). Uma estratégia muito promissora para superar estes obstáculos é a utilização de moléculas carreadoras e a mudança do centro de Pt por outros metais de transição (LIU, *et. al.*, 2011).

Complexos de Au(III) por terem geometria quadrática plana e serem isoeletrônicos dos complexos de Pt(II), têm sido considerados como outra classe de compostos promissores para o tratamento do câncer (YAN, *et. al.*, 2010; BERNERS-PRICE, & FILIPOVSKA, 2011; SUN, *et. al.*, 2013; ZOU, *et. al.*, 2015). Complexos de ouro exibem uma elevada propensão às enzimas, especialmente aquelas que contêm grupos tióis. Esta característica é atribuída à forte afinidade de ligação dos íons de ouro com tióis (LI, *et. al.*, 2006; BERNERS-PRICE, & FILIPOVSKA, 2011). A maioria das enzimas que contêm tióis, tais como tioredoxina redutase (TrxR), glutathion redutase (GR) e cisteína protease, encontram-se altamente expostas em células cancerosas proporcionando assim alvos potenciais para a terapia com complexos de ouro (ZOU, *et. al.*, 2015). Várias estruturas de adutos de Au(I)-proteína tem sido estudadas usando cristalografia de raios X. A maioria destas estruturas apresentam interações de ligação $Cys-S-Au-S-Cys$ e/ou $Cys-S-Au$ -ligante no sítio ativo da enzima, pelo que acredita-se que a ligação Au-S seja responsável pela forte inibição observada da atividade enzimática (ZOU, *et. al.*, 2015; ZOU, 2015). GR e TrxR são dissulfeto-redutases que contêm grupos tióis (TrxR também contém um resíduo selenocisteína - Sec) no sítio ativo. Ambas as enzimas desempenham um papel fundamental na regulação redox de importantes processos celulares, como síntese de DNA, transcrição, crescimento celular e resistência a fármacos (ZOU, 2015). No caso da TrxR, acredita-se que sua inibição pode causar um estresse oxidativo celular devido à acumulação de H_2O_2 o que, posteriormente, leva à liberação de sinalizadores de apoptose

causando a morte celular (BERNERS-PRICE, & FILIPOVSKA, 2011; SUN, *et. al.*, 2013). Em contraste com os complexos de Pt(II), complexos de Au(III) são menos estáveis em condições fisiológicas, devido a isso, na última década, cresceu o interesse particular na síntese de estruturas mais estáveis para estes complexos (LI, *et. al.*, 2006; ZOU, *et. al.*, 2015).

A estabilidade dos complexos metálicos é geralmente melhorada por ligantes quelantes multidentados, por isso a maioria dos compostos de Au(III) com potencial anticancerígeno desenvolvidos atualmente contêm ligantes multidentados incluindo N^N, N^NN, C^N, C^NN, C^NC, porfirinas, e ditiocarbamatos, representados na Figura 1.

Figura 1. Exemplos de ligantes usados para a síntese de complexos de Au(III) com atividade anticâncer.

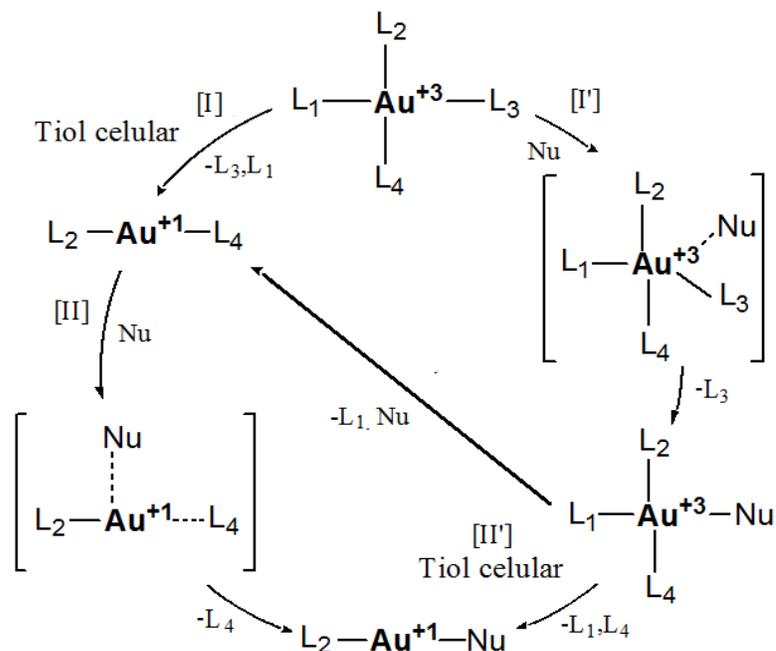


FONTE: Adaptado de ZOU, *et. al.*, 2015.

A maioria destes complexos Au(III) são estáveis em solução aquosa porque contêm átomos de carbono desprotonados doadores (C^- -carbânion) exibindo estabilidade redox contra agentes redutores celulares como por exemplo ácido ascórbico e glutathione (GSH) (LI, *et. al.*, 2006; BERNERS-PRICE, & FILIPOVSKA, 2011). Li C.K-L e colaboradores mostraram que após o tratamento com GSH o complexo $[Au^{3+}(C^N^C)(meim-1)]^+$ (meim-1=1-metilimidazol) não sofreu demetalção em um período de 24 horas demonstrando sua elevada estabilidade em solução. Em geral, a introdução de ligações C-Au torna os compostos mais lipofílicos e, assim, facilita a captação intracelular. No entanto, a capacidade de interagir com os grupos tióis ou selenois de proteínas parece ser reduzida (BERTRAND & CASINI, 2014). Posterior ao desenvolvimento de estruturas estáveis de Au(III) contendo ligantes multidentados, interessantes resultados inibitórios da enzima TrxR foram relatados, por isso torna-se necessário entender de forma mais detalhada a relação estrutura-atividade/reatividade de complexos de Au(III) em ambientes químico e biológico (ZOU, *et. al.*, 2015).

Uma reação de troca de ligantes com nucleófilos presentes no citoplasma pode ocorrer após a entrada dos complexos de Au na célula devido à alta afinidade por bionucleófilos, incluindo resíduos presentes em algumas enzimas como a TrxR. É conhecido que em condições fisiológicas, a redução de Au(III) em Au(I) ocorre rapidamente, e as espécies formadas de Au(I) podem sofrer reações de troca de ligantes. A Fig. 2, mostra dois possíveis vias de reação para um complexo de Au(III) uma vez que ingresse na célula.

Figura 2. Possíveis caminhos de reação de complexos de Au(III) em ambiente celular.



FONTE: SÁNCHEZ DELGADO, *et. al.*, 2017.

Como os complexos de Au(III) são geralmente tetra-coordenados e complexos de Au(I)/Au(0) geralmente contém menos de quatro ligantes coordenados (geralmente são estruturas lineares), a redução do Au(III) será acompanhada pela liberação de ligantes (ZOU, *et. al* 2013; BERTRAND & CASINI, 2014; SÁNCHEZ DELGADO, *et. al.*, 2017). Possíveis caminhos de reação são propostos na Figura 2. Na etapa I, mostra-se a redução de um complexo Au(III) tetra-coordenado até Au(I) di-coordenado, acompanhado da liberação de ligantes. Posteriormente, a etapa II representa a reação de troca de ligante com nucleófilo através de um estado de transição trigonal plano. Considerando o caminho de reação na direção oposta, na etapa I' o complexo de Au(III) tetra-coordenado sofre primeiramente uma reação de substituição nucleofílica através de um estado de transição penta-coordenado e depois é reduzido a Au(I) (etapa II') considerando duas reduções com liberação de ligantes (incluindo a liberação do nucleófilo).

1.2. ELETROQUÍMICA COMPUTACIONAL: PREDIÇÃO DO POTENCIAL PADRÃO DE REDUÇÃO

O potencial de redução é uma medida da tendência das espécies químicas de adquirir elétrons e, portanto, serem reduzidas. Cada espécie possui um potencial redox intrínseco, quanto mais positivo for esse valor, maior a tendência da espécie para adquirir elétrons e ser reduzida. No entanto, na prática, a elevada reatividade de alguns compostos (por exemplo, radicais orgânicos), ou a irreversibilidade de uma semi-reação, complicam as medições experimentais através dos potenciais de redução correspondentes, por vezes tais medidas se tornam difíceis ou inviáveis (HO, *et. al.*, 2013). A química computacional fornece uma alternativa para simular tais condições. Os recentes avanços permitiram uma maior precisão nas previsões de muitas propriedades de equilíbrio e cinética da reação na fase gasosa. Os estudos teóricos dos processos em solução também têm se tornado cada vez mais comuns como resultado do desenvolvimento de modelos contínuos de solventes mais precisos, além da combinação de métodos quânticos e mecânica molecular para obtenção de valores de energia livre (ROKOB, *et. al.*, 2012; HO, *et. al.*, 2013; MARENICH, *et. al.*, 2014).

Cálculos teóricos de potenciais de redução têm atraído a atenção dos químicos computacionais por muitos anos. Estes esforços foram impulsionados principalmente pela possibilidade de unir os dados experimentais com diversas representações de possíveis estruturas dos sistemas estudados. Uma interpretação estrutural bem sucedida dos dados eletroquímicos experimentais pode ajudar na elucidação dos mecanismos de reação redox de sistemas bioinorgânicos ou reações eletroquímicas. Além disso, os cálculos teóricos podem ser potencialmente úteis na previsão de valores para compostos desconhecidos (possivelmente poupando alguns esforços sintéticos) (ROKOB, *et. al.*, 2012; MARENICH, *et. al.*, 2014).

Nos últimos anos, vários trabalhos sobre cálculos teóricos do potencial de redução têm sido realizados; em geral, boas estimativas de potenciais de redução foram feitas especialmente para espécies químicas menores (ROKOB, *et. al.*, 2012; ISEGAWA, *et. al.*, 2014). Porém, uma boa precisão para sistemas maiores não é tão simples de alcançar. É conhecido que a variação da energia livre de Gibbs (ΔG_{sol}) associada com o processo redox pode ser determinada a partir da energia eletrônica mais a repulsão nuclear, correções térmicas para a energia livre e a energia livre de solvatação, de modo que os potenciais de redução obtidos desta forma são sensíveis a todos os

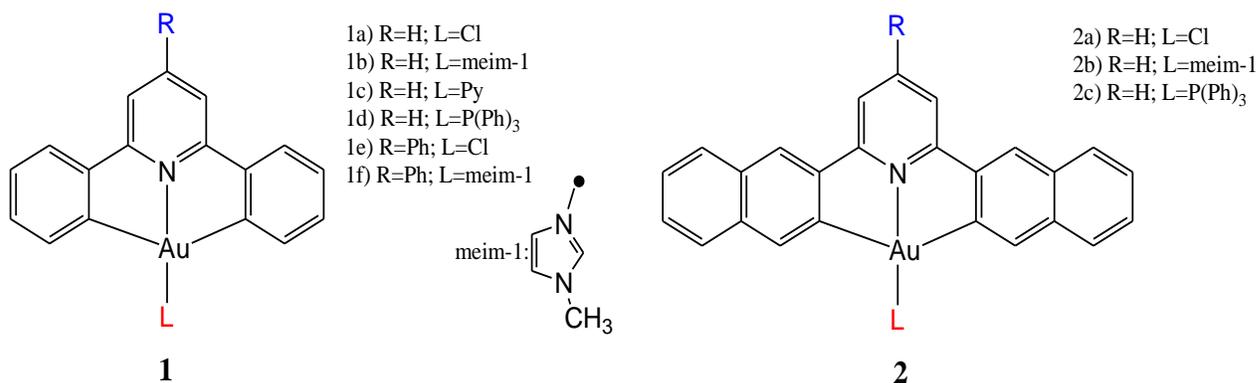
termos que contribuem para ΔG_{sol} (ROKOB, *et. al.*, 2012; SRNEC, *et. al.*, 2008). Descrições de estruturas e cálculos de energia para os sistemas, incluindo sistemas bioinorgânicos de ouro foram realizadas a partir da teoria do funcional da densidade (DFT) (HO, *et. al.*, 2013; DOS SANTOS, *et. al.*, 2016). A DFT tem demonstrado que com um pequeno conjunto de funções de base, pode prever geometrias de equilíbrio e frequências vibracionais satisfatórias quando escalonadas apropriadamente, mas não é geralmente suficiente para energias de reação (HO, *et. al.*, 2013; MARENICH, *et. al.*, 2014).

Srnc e colaboradores encontraram que o erro do potencial de redução com respeito aos seus valores experimentais é significativo para complexos octaédricos de Ru e Os. Devido a isto, estudos posteriores foram realizados incluindo efeitos relativísticos, onde foi mostrado que, especialmente para complexos $Os^{2+/3+}$, a inclusão de efeitos relativísticos é necessária para evitar erros sistemáticos no potencial de redução calculado (SRNEC, *et. al.*, 2008). Mais recentemente, estudos têm surgido avaliar diferentes metodologias no cálculo de energias livres de reação e potenciais de redução quando há interações entre metais e ligantes biomoleculares (GUTTEN, *et. al.*, 2011; GUTTEN, *et. al.*, 2013; DOS SANTOS, *et. al.*, 2016). Os resultados mostram que alguns problemas podem afetar a exatidão dos valores calculados, como as descrições da energia de solvatação de espécies carregadas (ROKOB, *et. al.*, 2012; HO, *et. al.*, 2013; MARENICH, *et. al.*, 2014). Em 2013, Rulíšek, realizou um estudo sobre a precisão no cálculo do potencial de redução de complexos octaédricos de Fe, Ru, e Os com diversos ligantes, com o objetivo de aplicar os métodos modernos de solvatação COSMO-RS (Conductor-like Screening Model for Realistic Solvents) e o modelo baseado na densidade de carga SMD, para calcular energias de solvatação mais precisas em espécies altamente carregadas (espécies catiônicas e aniônicas). O modelo COSMO-RS foi selecionado como o método mais adequado para os cálculos de energias de solvatação nas formas oxidada e reduzida, com resultados que diferiram em menos de 100 mV nos pares redox $2+/3+$ das espécies estudadas. Os resultados mostraram que os métodos contemporâneos de solvatação implícita ainda não são suficientemente eficientes para o cálculo do potencial de redução em sistemas que envolvem espécies carregadas, devido aos grandes valores de energias de solvatação (SRNEC, *et. al.*, 2008; ROKOB, *et. al.*, 2012, RULÍŠEK, 2013). Um protocolo semelhante ao dos complexos de Fe, Ru, e Os foi utilizado para prever os potenciais de redução para espécies de alta carga, tais como os pares redox $[M(CN)_6]^{4-/3-}$ e $[MCl_6]^{4-/3-}$, mostrando erros significativos (SRNEC, *et. al.*, 2008; RULÍŠEK, 2013). Com o objetivo de melhorar os

resultados de processos redox os quais envolvem espécies de alta carga, foi proposto recentemente uma nova metodologia denominada adição/abstração de átomos-H com temperatura variável (VT-HAA) (BÍM, *et. al.*, 2016) e empregada para calcular o potencial de redução de vários complexos, incluindo as espécies 4-/3-. Em geral, o método VT-HAA permite obter o potencial de redução do complexo iônico em função do potencial de redução das suas formas protonadas ou desprotonadas. A vantagem é que as energias de solvatação de espécies iônicas são calculadas para moléculas com cargas equivalentes e têm a mesma magnitude, obtendo pequenos erros na predição da diferença de energia de solvatação (ΔG_{solv}) e, portanto, minimizando o erro na mudança de energia livre de Gibbs (BÍM, *et. al.*, 2016).

É conhecido na literatura que o elemento Au é um metal com um alto potencial de redução, sendo +1,50 V para a redução de Au^{3+} a $Au_{(s)}$ e +1,40 V para a redução de Au^{3+} a Au^{1+} (LIDE, 2004), o que torna interessante estudar a capacidade de redução para alguns dos complexos organometálicos de Au(III) sintetizados nas últimas décadas, considerando que esta é uma informação relevante para o entendimento dos mecanismos de reação destes complexos e sua atividade como inibidores enzimáticos. No presente trabalho, cálculos quânticos foram utilizados para prever os potenciais de redução para uma série de complexos organometálicos de Au(III) com fórmula geral $[Au^{3+}(R-C^N^C)L]^n$, com o ligante L sendo N-doador, fosfinas e halogênios (ver Figura 3). Ka-Lei Li e colaboradores encontraram que esta série de compostos exibiram alta citotoxicidade com valores de IC_{50} entre 0,04 e 84 μM . Tomando como modelo o complexo análogo $[Au^{3+}(C^N^C)(meim-1)]^+$, foi mostrado que a citotoxicidade induzida desta série de compostos ocorre através de apoptose. Este é um importante passo no desenvolvimento de novos compostos estáveis de Au(III), e o estabelecimento de relações de estrutura-capacidade redutora.

Figura 3. Complexos organometálicos com formula geral $[Au^{3+}(C^N^C)L]^n$ ($n=0$ ou $+1$) estudados no presente trabalho. Estruturas cristalográficas para os complexos **1a**, **1c**, **1e**, **2a** e **2c** estão disponíveis em Li *et al.*, 2006. $C^N^C=2,6$ - difenilpiridina, $Ph-C^N^C=2,6$ -difenil(*p*-fenilpiridina), $Np-C^N^C=2,6$ -(naftaleno-2-il)piridina). Cl=Cloreto, meim-1=1-metilimidazol, Py=piridina e $P(Ph)_3$ =trifenilfosfina.



FONTE: SÁNCHEZ DELGADO, *et. al.*, 2017.

“A estabilidade fisiológica na presença de tióis é uma questão chave para os complexos de ouro contra processos de redução e de troca de ligantes” (ZOU, *et. al* 2015) pelo que processos de redução associados aos mecanismos de troca de ligantes são fundamentais para entender a ação biológica de compostos de coordenação e organometálicos. Potenciais de redução, propriedades cinéticas e termodinâmicas calculados a partir da DFT são relatados e discutidos no presente trabalho. Este estudo aborda processos sequenciais de substituição-redução para complexos anticâncer de Au(III) na presença de bionucleófilos. Os resultados podem proporcionar informações importantes para o estabelecimento de relações estrutura-reatividade na busca de uma melhor compreensão da ação biológica intracelular e sua atividade como inibidores enzimáticos.

2– OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo geral estudar os processos de redução de complexos organometálicos de Au(III) contendo ligantes multidentados C^NC e do tipo N-doador, fosfinas e halogênios. A meta é propor relações quantitativas entre a estrutura química e a reatividade dessa classe de compostos, as quais podem ser úteis para a investigação do modo de ação deste tipo de moléculas em enzimas que desempenham funções no ciclo de vida das células.

2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Ajustar a metodologia de cálculo do potencial de redução para complexos organometálicos de Au(III) do tipo $[Au^{3+}(R-C^N^C)L]^n$ onde L representa ligantes N-doadores, fosfinas e halogênios.
- Calcular os potenciais de redução para o complexo protótipo $[Au^{3+}(C^N^C)Cl]$ e as espécies formadas do tipo $[Au^{3+}(C^N^C)Nu]^n$ em solução aquosa. É importante notar que Nu representa os nucleófilos envolvidos nos processos de troca de ligantes, p.e., Sec (Selenocisteína), Cys (Cisteína), His (Histidina), H₂O.
- Estudar o mecanismo de troca de ligantes do complexo $[Au^{3+}(C^N^C)Cl]$ e seus análogos de Au(I), frente a bionucleófilos de interesse.

3 – FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Os métodos de cálculo da estrutura eletrônica da matéria incluindo átomos, moléculas e sólidos, baseiam-se, em geral, no conceito de orbitais, assumindo os elétrons independentes se movimentando num campo médio. Elétrons são partículas muito leves e não podem ser descritos corretamente, mesmo qualitativamente pela mecânica clássica, portanto uma boa aproximação é considerar que os elétrons se movem independentemente uns dos outros no campo do núcleo, considerando-o fixo, o qual é conhecido como a aproximação de Born-Oppenheimer (ALCACER, 2007). Valores aproximados para a energia do sistema de interesse podem ser calculados, em princípio, pela resolução da equação de Schrödinger independente do tempo não relativista:

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (3.1)$$

Onde \hat{H} é o operador Hamiltoniano para o sistema de elétrons e núcleos do sistema, E é a energia total de uma partícula de massa determinada e ψ é a função de onda associada a essa partícula.

O Hamiltoniano para o sistema molecular com a aproximação de Born-Oppenheimer contém os termos de energia cinética dos elétrons (e), a atração entre os elétrons e o núcleo (n), as interações entre os vários elétrons e, no caso de moléculas, a repulsão entre os núcleos como é representado na equação (3.2) (SZABO & OSTLUND, 1989; ANTUNES, *et al.*, 1999; ALCACER, 2007).

$$\hat{H} = -\sum_a^e \frac{1}{2} \nabla_a^2 - \sum_A^n \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_A^n \sum_a^e \frac{Z_A}{r_{Aa}} + \sum_{a>b}^e \sum_b^e \frac{1}{r_{ab}} + \sum_{A>B}^n \sum_B^n \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (3.2)$$

Devido à aproximação de Born-Oppenheimer, a qual considera o núcleo fixo durante o movimento dos elétrons, as distâncias inter-nucleares R_{AB} são constantes para uma configuração nuclear particular. Consequentemente, é conveniente expressar o hamiltoniano com apenas as partes do operador em termos de elétrons e adicionando a repulsão entre núcleos como uma constante.

$$\hat{H}_{elet} = - \sum_a^e \frac{1}{2} \nabla_a^2 - \sum_A^n \sum_a^e \frac{Z_A}{r_{Aa}} + \sum_{a>b}^e \sum_b^e \frac{1}{r_{ab}} + \sum_{A>B}^n \sum_B^n \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (3.3)$$

A energia eletrônica da molécula é obtida pela resolução da equação de Schrödinger não relativista a partir do hamiltoniano eletrônico:

$$\hat{H}_{elet} \psi_{elet} = E_{elet} \psi_{elet} \quad (3.4)$$

A energia total da molécula também deve incluir esta constante nuclear de repulsão e, portanto proporciona um potencial para cada movimento nuclear (SZABO & OSTLUND, 1989).

$$E_{total} = E_{elet} + \sum_{A>B}^n \sum_B^n \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (3.5)$$

Nos métodos de Hartree-Fock (HF) define-se uma função de onda para átomos de múltiplos elétrons, resolvendo o problema eletrônico a partir da aproximação do campo auto-consistente de Hartree-Fock (HF-SCF). Nesta aproximação o operador Hamiltoniano eletrônico efetivo descreve a energia cinética e a energia potencial de cada elétron e inclui os efeitos de repulsão elétron-elétron de alguma forma média. \hat{H} é o somatório de Hamiltonianos de um elétron e a função de onda é o produto antissimetrizado de spin-orbitais para cada elétron. A energia total é então dada pelo somatório das energias de cada spin-orbital mais termos determinados pelo operador de Coulomb e o operador não-clássico de troca (MUELLER, 2001; PASCHOAL, 2010).

Todos os métodos *ab initio* começam com a aproximação Hartree-Fock (HF) que resulta em orbitais de spin, e então a correlação eletrônica é levada em consideração através de métodos pós-HF como a teoria de perturbação, interação de configurações, etc. Embora os resultados de tais cálculos sejam confiáveis, a principal desvantagem é que eles são computacionalmente intensivos e não podem ser facilmente aplicados a grandes moléculas de interesse (MUELLER, 2001).

A teoria do funcional de densidade ou DFT, por sua abreviatura em inglês, *density functional theory*, aplicada a sistemas eletrônicos, é um procedimento variacional alternativo à solução da equação de Schrödinger, onde o funcional da energia eletrônica é minimizado com respeito à

densidade eletrônica em vez da função de onda (ALCACER, 2007). DFT fornece uma rota alternativa que, em geral mostra resultados comparáveis aos resultados obtidos por métodos de interação de configurações (IC) e MP2; com a diferença que os cálculos DFT podem ser feitos em moléculas com alto número de átomos incluindo átomos pesados (MUELLER, 2001).

3.1. A TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE

A origem da teoria do funcional de densidade encontra-se em um modelo desenvolvido por Llewellyn Thomas e Enrico Fermi a final dos anos 1920 (HOHENBERG & KOHN, 1964). Porém, em meados dos anos 1960 as contribuições de Pierre Hohenberg, Walter Kohn e Lu Sham estabeleceram o formalismo teórico no qual se baseia o método usado atualmente. Em 1964 Hohenberg e Kohn demonstraram que a energia total de um sistema de elétrons é um funcional exato da densidade eletrônica, $E(\rho_{(r)})$ e que, além disso, a densidade do sistema minimiza este funcional. Portanto, a partir de $\rho_{(r)}$ pode-se determinar um potencial externo e o número de elétrons do sistema, sendo possível encontrar também o Hamiltoniano molecular do sistema (HOHENBERG & KOHN, 1964; KOCH & HOLTHAUSEN, 2001).

3.1.1. Teoremas de Hohenberg e Kohn

Primeiro Teorema

No artigo de 1964, Pierre Hohenberg e Walter Kohn (HK) consideraram um sistema de N -elétrons descrito pelo Hamiltoniano não relativístico:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}_e + \hat{U} \quad (3.6)$$

Onde \hat{T} é o operador da energia cinética, \hat{V}_e o operador de repulsão elétron-elétron o qual inclui a repulsão Coulombiana e todos os termos não clássicos (troca e correlação) e \hat{U} é chamado de potencial externo que atua no elétron i , já que é produzido por cargas externas ao sistema de elétrons como às cargas dos núcleos:

$$\hat{U} = \sum_{i=1}^N \sum_{\alpha}^M -\frac{Z_{\alpha}}{|R_{\alpha} - r_i|} = \sum_i^N v(r_i) \quad (3.7)$$

Onde r_{α} e r_i são termos relativos às coordenadas nucleares e eletrônicas, respectivamente e Z_{α} é a carga nuclear do átomo α .

Sabendo então, que para sistemas não degenerados no seu estado fundamental a densidade de probabilidade eletrônica do estado fundamental determina este potencial externo e o número de elétrons ($\int \rho_o(r) dr = N$), então a função de onda do estado fundamental e a energia estão determinadas pela densidade de elétrons do estado fundamental (LEVINE, 2012), sendo:

$$\rho_o(r_i) = \int \dots \int \psi_o(r_1, r_2, \dots, r_N)^* \psi_o(r_1, r_2, \dots, r_N) dr_2, dr_3, \dots, dr_N \quad (3.8)$$

$$E_0 = \int \psi_o^* \hat{H} \psi_o dr_1 dr_2 \dots dr_N = \langle \psi_o | \hat{H} | \psi_o \rangle \quad (3.9)$$

Onde $\psi_o(r_1, r_2, \dots, r_N)$ é a autofunção do estado fundamental e E_0 a energia total do sistema.

O potencial externo pode ser separado em um funcional trivial da densidade eletrônica, e a energia total terá a forma:

$$E_0 = \int \psi_o^* (\hat{T} + \hat{V}_e) \psi_o dr_1 dr_2 \dots dr_N + \int \rho_o(r) v(r) dr \quad (3.10)$$

Onde cada um dos valores médios nesta equação é funcional de $\rho_o(r)$:

$$E_0 = E_v[\rho_o] = \hat{T}[\rho_o] + \hat{V}_e[\rho_o] + \int \rho_o(r) v(r) dr \quad (3.11)$$

Ao escrever $E_v[\rho_o]$ se faz ênfase na dependência de E_0 sobre o potencial externo v . A forma do operador de energia cinética e do operador da repulsão eletrônica é a mesma para qualquer sistema eletrônico com um dado número de partículas e potencial externo. Assim define-se um

funcional da forma: $F[\rho_o] = \langle \psi_o | \hat{T} + \hat{V}_e | \psi_o \rangle$ chamado de funcional universal de ρ_o e é independente do potencial externo, $\mathbf{v}(\mathbf{r})$. Desta maneira a equação 3.11 pode ser reescrita como:

$$E_0 = E_v[\rho_o] = F[\rho_o] + \int \rho_o(r)v(r)dr \quad (3.12)$$

Resumindo, o primeiro teorema de HK estabelece que, com exceção de uma constante aditiva, o potencial externo é determinado pela densidade eletrônica do estado fundamental, já que para dois sistemas não degenerados de N elétrons cujos potenciais externos diferem por mais de uma constante, suas funções devem ser distintas.

Segundo Teorema

O segundo teorema estabelece que para cada densidade eletrônica tentativa, $\rho_t(r)$ que satisfaz $\int \rho_t(r) dr = N$ e $\rho_t(r) \geq 0$ para todo r , é válida a seguinte desigualdade:

$$E_v[\rho_t] \geq E_v[\rho_o] = E_0 \quad (3.13)$$

Onde E_v é a energia funcional da energia total na equação 3.11 e portanto ρ_o é a densidade eletrônica exata do estado fundamental (HOHENBERG & KOHN, 1964; LEVINE, 2012).

Pelo teorema de Hohenberg-Kohn, $\rho_t(r)$ determina seu próprio $v_t(r)$, e por sua vez, determina a função de onda $\psi_t(r_1, r_2, \dots, r_N)$ correspondente a $\rho_t(r)$ e conseqüentemente o Hamiltoniano \hat{H}_t . No entanto, esta condição é só verdadeira se $\rho_t(r)$ é v -representável, ou seja, se existe um potencial externo $v_t(r)$ que dê origem a uma função de onda antisimétrica que corresponda a $\rho_t(r)$ (AVELINO DE ABREU, 2004; DUARTE, 2009; LEVINE, 2012). As condições para “ N -representabilidade” para qualquer densidade eletrônica foram propostas por Gilbert em 1975. Assim, qualquer densidade eletrônica razoável é “ N -representável”, se satisfaz as seguintes condições:

$$\begin{aligned}
\rho_t(r) &\geq 0 \\
\rho_t(r)dr &= N \\
\int \left| \nabla \rho_t(r)^{\frac{1}{2}} \right|^2 dr &< \infty
\end{aligned} \tag{3.14}$$

O problema da “ N -representabilidade” é resolvido pelo teorema variacional já que o uso de uma função de prova ψ_t adequada e normalizada diferente de ψ fará com que a integral variacional $\langle \psi_t | \hat{H} | \psi_t \rangle$ seja maior do que a energia total E_0 e que o estado fundamental seja não degenerado (AVELINO DE ABREU, 2004; DUARTE, 2009; LEVINE, 2012). No entanto, acontece que nem todas as densidades definidas ($\rho_t(r)$) são v -representáveis, o que poderia causar certas restrições práticas para a aplicação de DFT. Porém, este problema foi resolvido por Levy, realizando uma reformulação dos teoremas HK com o objetivo de eliminar a necessidade desta v -representabilidade. Este método proposto por Levy, denominado “Levy Constrained Search”, basei-se em testar todas as $\rho_t(r)$, tentando encontrar funções de onda ψ_t que minimizem o funcional $F[\rho_t]$ (LEVY & PERDEW, 1985; AVELINO DE ABREU, 2004; DUARTE, 2009). Desta maneira, usando ψ_t para a molécula com Hamiltoniano \hat{H}_t , temos que a reformulação do teorema dá como resultado:

$$F[\rho_t] = \langle \psi_t | \hat{T} + \hat{V}_e | \psi_t \rangle = \left\langle \psi_t \left| \hat{T} + \hat{V}_e + \sum_i^N v(r_i) \right| \psi_t \right\rangle \geq E_v[\rho_o] = E_o \tag{3.15}$$

Usando a equação 3.11 com ψ_o substituído por ψ_t , a equação 3.15 pode ser reescrita como:

$$\hat{T}[\rho_t] + \hat{V}_e[\rho_t] + \int \rho_t(r)v(r)dr \geq E_v[\rho_o] = E_o \tag{3.16}$$

Comparando as equações 3.11 e 3.16, vemos que o lado esquerdo só difere pelo fato de ter substituído a densidade eletrônica fundamental, ρ_o pela densidade eletrônica tentativa, ρ_t :

$$E_v[\rho_t] \geq E_v[\rho_o] = E_o \tag{3.17}$$

A desigualdade representada na equação 3.17, é conhecida como o segundo teorema de HK, o qual prova que nenhuma densidade eletrônica usada como prova, pode dar uma energia do estado fundamental menor do que a energia real do sistema; porém, Hohenberg e Kohn demonstraram seus teoremas só para estados fundamentais não degenerados restringindo o acesso à energia de estados degenerados. Posteriormente, esta limitação também foi abordada por Levy demonstrando os teoremas HK para estados degenerados (PARR & YANG, 1989; LEVINE, 2012).

Uma vez definidos os teoremas HK ficou claro que em princípio é possível calcular todas as propriedades moleculares do estado fundamental se conhecemos ρ_o sem necessidade de encontrar a função de onda. No entanto, até este ponto, ainda não é possível calcular E_0 já que o funcional universal $F[\rho_o]$ é desconhecido e além disso, é necessário achar uma forma de obter ρ_o sem ter que encontrar primeiro a função de onda molecular. Foi então em 1965, quando Kohn e Sham desenvolveram um método prático para encontrar $\rho_o(r)$ e a energia correspondente a partir desta densidade eletrônica. Este método considera um sistema de referência hipotético de partículas independentes, que não interagem entre si, mas que experimentam a mesma função de energia do potencial externo, $v_s(r)$ (o subscrito s denota o sistema de referência não interagente) fazendo que $\rho_s(r) = \rho_o(r)$ onde $\rho_s(r)$ representa a densidade do estado fundamental da molécula de interesse (KOHN & SHAM, 1965; LEVINE, 2012). Kohn e Sham reescreveram a equação do funcional de energia (Eq. 3.11), explicitando o termo clássico da repulsão eletrônica:

$$E_v[\rho] = \hat{T}_s[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr dr' + \Delta\hat{T}[\rho] + \Delta\hat{V}_e[\rho] \int v(r)\rho(r) dr \quad (3.18)$$

Onde o funcional de energia cinética tem sido definido como a diferença entre a energia cinética para o sistema de elétrons que interage (energia cinética exata) e a do sistema de hipotético de referência, $\Delta\hat{T}[\rho] = \hat{T}[\rho] - \hat{T}_s[\rho]$, tendo ambos os funcionais a mesma densidade eletrônica do sistema interagente. Note-se que o subscrito zero foi omitido da densidade e não aparecerá nas posteriores equações por efeitos práticos.

Uma vez que os funcionais $\Delta\hat{T}[\rho]$ e $\Delta\hat{V}_e[\rho]$ são desconhecidos um novo funcional é definido como o funcional de energia de troca e correlação, $E_{xc}[\rho]$, sendo:

$$E_{xc}[\rho] = \Delta\hat{T}[\rho] + \Delta\hat{V}_e[\rho] \quad (3.19)$$

E agora a energia pode ser expressa em quatro termos:

$$E_v[\rho] = \hat{T}_s[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} drdr' + \int v(r)\rho(r)dr + E_{xc}[\rho] \quad (3.20)$$

Onde os três primeiros termos incluem as principais contribuições para a energia eletrônica do estado fundamental e podem ser calculados facilmente a partir de $[\rho]$, enquanto que para o funcional de troca e correlação devem se fazer aproximações (LEVINE, 2012).

Para calcular cada um dos termos da equação 3.20, o primeiro passo deve ser encontrar a densidade eletrônica do estado fundamental (lembrar que, $\rho_s(r) = \rho(r)$). A matriz de densidade de elétrons de um sistema de N partículas é determinada a partir dos orbitais Kohn-Sham, ψ_i conforme indicado na seguinte expressão:

$$\rho(r) = \rho_s(r) = \sum_{i=1}^N |\psi_i^{KS}|^2 \quad (3.21)$$

A energia cinética $\hat{T}_s[\rho]$ pode ser calculada através de um procedimento autoconsistente.

$$\hat{T}_s[\rho] = \sum_i^N \left\langle \psi_i^{KS} \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 \right| \psi_i^{KS} \right\rangle \quad (3.22)$$

Onde os orbitais são autofunções do Hamiltoniano Kohn-Sham de um elétron:

$$\hat{H}_i^{KS} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(r_i) \quad (3.23)$$

Usando o potencial externo como na Eq. 3.1, a expressão da energia da Eq. 3.20 se transforma em:

$$E_v[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_i^N \langle \psi_i^{KS} | \nabla^2 | \psi_i^{KS} \rangle - \sum_\alpha^M Z_\alpha \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} d(r) + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr dr' + E_{xc}[\rho] \quad (3.24)$$

Variando os orbitais ortonormais KS podemos determinar a densidade pela Eq. 3.21 onde estes orbitais KS minimizam a expressão da energia na Eq. 3.24 e, portanto a energia do estado fundamental para um sistema de N -elétrons satisfaz:

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla^2 - \sum_\alpha^M \frac{Z_\alpha}{r_\alpha} + \int \frac{\rho(r')}{rr'} dr' + v_{xc} \right] \psi_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \psi_i^{KS} \quad (3.25)$$

Onde,

$$v_s(r) = v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + v_{xc}(r) \quad (3.26)$$

E o potencial de correlação e troca é encontrado como a derivada do funcional da energia de correlação e troca:

$$v_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r)} \quad (3.27)$$

Logo, os orbitais Kohn-Sham (KS), ψ_i^{KS} , são obtidos a partir da equação de Schrödinger de um elétron:

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + v_s \right) \psi_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \psi_i^{KS} \quad (3.28)$$

$$\hat{H}_i^{KS} \psi_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \psi_i^{KS} \quad (3.29)$$

As Equações (3.21), (3.26) e (3.27) representam o esquema Kohn-Sham autoconsistente (KS-SCF). Como o potencial efetivo, $v_s(r)$, depende da densidade eletrônica, $\rho(r)$, as equações de Kohn-Sham são resolvidas através de um procedimento autoconsistente (AVELINO DE ABREU, 2004). Inicialmente, é necessária uma densidade para que E_{xc} possa ser computado, mas para obter

a densidade do estado fundamental, são necessários os orbitais Kohn-Sham. Como o operador \hat{H}_i^{KS} para um elétron na Eq. 3.29 é o mesmo como o operador Fock nas equações HF, os orbitais podem ser obtidos exatamente como no método HF (LEVINE, 2012). A partir da função em termos de E_{xc} , a densidade e o termo v_{xc} são calculados. As equações Kohn-Sham são então resolvidas para obter um conjunto melhorado de orbitais Kohn-Sham. O conjunto melhorado de orbitais Kohn-Sham é então usado para calcular uma melhor densidade. Este processo iterativo é repetido até que a energia de correlação-troca e a densidade alcancem o critério de convergência preestabelecido (MUELLER, 2001).

Para que seja possível utilizar as Equações de Kohn-Sham é necessário determinar uma boa aproximação para o termo de troca e correlação, que é o termo de interpretação física mais difícil da DFT. Entre as aproximações mais utilizadas para este termo desconhecido estão a Aproximação da Densidade Local (LDA) e um aperfeiçoamento chamado de Aproximação do Gradiente Generalizado (GGA).

Na LDA a energia de troca e correlação é escrita como:

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}[\rho] dr \quad (3.30)$$

Onde $\rho(r)$ é a densidade eletrônica no ponto r e $\varepsilon_{xc}[\rho]$ é a energia de troca e correlação por partícula de um gás homogêneo de elétrons com densidade ρ . O termo de troca e correlação $\varepsilon_{xc}[\rho(r)]$ pode ser subdividido em duas partes, a parte da troca e a de correlação:

$$E_{xc}[\rho(r)] = \varepsilon_x[\rho(r)] + \varepsilon_c[\rho(r)] \quad (3.31)$$

A parte de troca, ε_x , por partícula é igual à forma encontrada por Slater (MORGON, 1995; AVELINO DE ABREU, 2004) em sua aproximação do termo de troca de Hartree-Fock e foi originalmente derivada por Dirac em 1930 e é dada por:

$$\varepsilon_x[\rho(r)] = -\frac{3}{4} \sqrt{\frac{3\rho(r)}{\pi}} \quad (3.32)$$

Não é conhecida nenhuma forma explícita para o termo de correlação, ε_c , entretanto, vários autores como Vosko, Wilk, and Nusair (VOSKO, *et al.*, 1980) têm calculado $\varepsilon_c[\rho(r)]$, o qual é expressado como uma função bastante complexa, denominada como ε_c^{VWN} .

Quando consideramos a LDA, estamos tratando apenas de sistemas de camada fechada, ou seja, um sistema onde todos os elétrons estão emparelhados. Dessa forma, expressamos a densidade eletrônica sem considerar separadamente as densidades de spin; $\rho_\alpha(r)$ e $\rho_\beta(r)$, com $\rho_\alpha(r) + \rho_\beta(r) = \rho(r)$ (AVELINO DE ABREU, 2004). Se estivermos tratando de um sistema de camada aberta, torna-se necessário levar em conta a densidade de spin, e a aproximação local da densidade de spin, LSD, é expressa como:

$$E_{xc}^{LSD}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}(\rho_\alpha(r), \rho_\beta(r)) dr \quad (3.33)$$

A LSD é uma aproximação insuficiente para maioria das aplicações em química. Por muitos anos a LDA era a única aproximação disponível para E_{xc} e dessa forma a aplicação da DFT estava muito limitada tendo pouco impacto na química computacional (CHIGO & RIVAS, 2005). Conseqüentemente, uma nova aproximação foi desenvolvida, a Aproximação do Gradiente Generalizado (GGA). Esta aproximação considera, além da densidade $\rho(r)$ eletrônica no ponto r , o gradiente da densidade eletrônica $\nabla\rho(r)$, neste ponto, onde a densidade de energia de troca e correlação está sendo calculada. Assim, o termo de troca e correlação é escrito como:

$$E_{xc}[\rho(r)] = \int \varepsilon_{xc}[\rho(r), \nabla\rho(r)] dr \quad (3.34)$$

Ao contrário da aproximação LDA, onde existe um único $\varepsilon_{xc}[\rho(r)]$ correto, na aproximação GGA existem diferentes parametrizações para $\varepsilon_{xc}[\rho(r), \nabla\rho(r)]$ que originam funcionais diferentes (AVELINO DE ABREU, 2004). Funcionais GGA podem ser escritos como:

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = \frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \int dr \rho^{4/3}(s) \quad (3.35)$$

Onde,

$$S = \frac{|\nabla\rho(r)|}{(2k_F\rho)} \quad (3.36)$$

E

$$k_F = (3\pi^2\rho)^{1/3} \quad (3.37)$$

Os diferentes funcionais GGA são definidos pela forma de modelar o termo $F(s)$.

Sabendo então que não existe uma função única para definir a energia E_{xc}^{GGA} , atualmente existem diversos funcionais contendo parâmetros empíricos (semi-empíricos) e outros baseados só nos primeiros princípios conhecidos como funcionais puros. Dentre os funcionais puros mais utilizados atualmente encontra-se o funcional PBE proposto por Perdew–Burke–Ernzerhof em 1996, amplamente utilizado em cálculos DFT para sólidos (LEVINE, 2012). O funcional PBE0 é conhecido como o funcional híbrido de Perdew–Burke–Ernzerhof já que mistura a energia de troca de PBE e a energia de troca Hartree-Fock em uma relação de 3 a 1, em conjunto com a energia de correlação PBE. Algumas considerações e exemplos de funcionais híbridos serão abordados mais para frente.

Funcionais Meta-GGA

Os funcionais GGA (Eq. 3.35) dependem da densidade de probabilidade do elétron no estado fundamental ρ e suas primeiras derivadas. Uma forma de melhorar estes funcionais é usar funcionais que também dependam das segundas derivadas da densidade e/ou de uma quantidade chamada densidade de energia cinética. Esses funcionais são chamados de meta-GGA (MGGA) e têm a seguinte forma:

$$E_{xc}^{MGGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f[\rho^\alpha, \rho^\beta, \nabla\rho^\alpha, \nabla\rho^\beta, \nabla^2\rho^\alpha, \nabla^2\rho^\beta, \tau^\alpha, \tau^\beta] dr \quad (3.38)$$

Onde τ^α e τ^β representam as energias cinéticas Kohn-Sham para as densidades de spin ρ^α e ρ^β respectivamente. A maioria dos funcionais meta-GGA omitem o termo das segundas derivadas da equação 3.38 e a dependência destes sobre as energias cinéticas τ^α e τ^β pode ocorrer na parte da troca, na parte da correlação, ou em ambas as partes do funcional (LEVINE, 2012). O funcional

meta-GGA de Becke, B95 é um dos mais representativos desta família mostrando bons resultados para uma ampla variedade de propriedades.

Funcionais Híbridos

Atualmente existem diversos funcionais híbridos disponíveis para diferentes tipos de sistemas. De forma geral, os funcionais híbridos misturam a energia de troca e correlação ϵ_{xc} LSDA (Eq. 3.31) com a energia ϵ_{xc} GGA ou meta-GGA. O funcional híbrido GGA mais popular, é conhecido como B3LYP o qual combina o funcional de troca proposto por Becke (onde 3 indica uma função de três parâmetros diferentemente definidos) com o funcional de correlação desenvolvido por Lee, Yang e Parr.

$$E_{xc}^{B3LYP} = (0,80)E_x^{LSDA} + (0,20)E_x^{exact} + (0,72)\Delta E_{xc}^{B88} + (0,19)E_c^{VWN} + (0,81)E_c^{LYP} \quad (3.39)$$

Onde E_x^{exact} , é a energia de troca de Hartree Fock pelo que também este termo é usualmente denotada como E_x^{HF} e ΔE_{xc}^{B88} é a abreviação para a correção de gradiente B88 (funcional GGA desenvolvido por Becke em 1988) para E_x^{LSDA} ($\Delta E_x^{B88} = E_x^{B88} - E_x^{LSDA}$) (AVELINO DE ABREU, 2004; LEVINE 2012). Este funcional foi utilizado amplamente para o desenvolvimento da presente dissertação de mestrado.

Como tentativa para melhorar os funcionais híbridos, Becke propôs o funcional híbrido GGA B97 da forma:

$$E_{xc} = E_x^{GGA} + c_x E_x^{exact} + E_c^{GGA} \quad (3.40)$$

Sendo c_x é um parâmetro e E_x^{GGA} e E_c^{GGA} são funcionais GGA com seis e três parâmetros definidos respectivamente. Este novo funcional mostrou valores de energia bastante concordantes com energias experimentais de 55 átomos testados. O funcional PBE0 já mencionado, é um funcional deste tipo o qual inclui um 25% da energia exata.

Um dos maiores problemas dos funcionais discutidos anteriormente, é a pobre representação das forças intermoleculares de dispersão entre átomos não ligados. Estas interações se fazem mais

significativas à medida que se aumenta o tamanho da molécula de interesse e podem levar a grandes erros na predição de energias. Devido a isto, posteriores funcionais surgiram adicionando um termo de correção empírico para a dispersão (CHAI & HEAD-GORDON, 2008; LEVINE 2012). Esta abordagem é conhecida como DFT-D,

$$E_{DFT-D} = E_{DFT} + E_{Disp} \quad (3.41)$$

Onde o termo geral da correção para a dispersão é:

$$E_{Disp} = - \sum_{AB} \frac{C_{AB}}{R_{AB}^6} f(R_{AB}) \quad (3.42)$$

Na equação anterior a soma vai sobre todos os pares de átomos A e B, C_{AB} é uma constante, R_{AB} é a distância entre A e B, e $f(R_{AB})$ é uma função de amortecimento que faz com que E_{Disp} tenda a zero quando $f(R_{AB})$ tende a zero.

Outros termos como correções de longo alcance (LC) tem sido incluídas em funcionais mais atuais. Em 1996, Savin sugeriu um esquema de correção de longo alcance para funcionais LDA. Neste esquema, o operador de dois elétrons, $\frac{1}{r_{12}}$, é separado nas partes de curto e de longo alcance, usando a função de erro padrão erf tal que:

$$\frac{1}{r_{12}} = \frac{1 - \text{erf}(\omega r_{12})}{r_{12}} + \frac{\text{erf}(\omega r_{12})}{r_{12}} \quad (3.43)$$

Onde $r_{12} \equiv r_{12} = r_1 - r_2$ em unidades atômicas e ω é um parâmetro que determina a proporção destas. No lado direito da Eq. 3.34, o primeiro termo é o do longo alcance, enquanto o segundo é termo de curto alcance. Com base na equação anterior, a interação de troca de longo alcance E_x^{LC} , é descrita pela integral de troca HF. Dentre estes funcionais híbridos LC, encontram-se os funcionais CAM-B3LYP, os funcionais Minnesota meta-GGA (Mysz) sendo M06 o mais popular e suas recentes versões Mysz-L onde L significa "local" indicando que nenhuma troca exata está incluída. Outros funcionais híbridos LC importantes atualmente são os desenvolvidos por Chai e Head Gordon como os conhecidos wB97x e wB97xD, onde este último também inclui correções

empíricas de dispersão átomo-átomo. O funcional meta-GGA M11-L (0% troca HF) também foi utilizado no presente trabalho assim como também o funcional híbrido wB97xD.

3.2. MODELOS CONTÍNUOS DE SOLVATAÇÃO

No mundo da química, a maioria das reações é estudada na fase líquida. Em um grande número de sistemas moleculares, o meio de reação exerce um papel fundamental já que este pode influenciar na velocidade com que acontecem estas reações assim como também modificar as estruturas das espécies participantes (PLIEGO, 2006). Deste modo, existe bastante interesse no desenvolvimento de métodos computacionais que representem adequadamente o comportamento de moléculas em solução. Os modelos de solvente desenvolvidos atualmente podem ser divididos basicamente em dois grupos dependendo de como o solvente é tratado. Aqueles que consideram as moléculas de solvente explicitamente são conhecidos como modelos discretos, os quais se baseiam na descrição atomística do solvente. Por outro lado, os modelos que consideram o solvente como um meio contínuo, são conhecidos como modelos contínuos. Ambos os modelos possuem vantagens e desvantagens e o uso destes mesmos depende do sistema de estudo e das propriedades de interesse. Existem também métodos híbridos que combinam ambas as metodologias para tratar o solvente (TRZESNIAK, 2002).

As interações eletrostáticas entre o soluto e o solvente são comumente modeladas com base na abordagem eletrostática do contínuo. Nessa aproximação, a distribuição de carga do soluto gera uma polarização elétrica no solvente a qual interage com densidade de carga do soluto. Em 1936, Onsager introduziu o conceito de campo elétrico exercido pelo meio polarizado na distribuição de cargas do soluto, uma aproximação útil para o início do estudo de interações eletrostáticas (ONSAGER, 1936). O campo de reação é o campo elétrico exercido pelo meio polarizado na distribuição de cargas do soluto. O solvente é tratado como um dielétrico-contínuo, homogêneo e isotrópico, onde este último significa que as propriedades do solvente não variam em função da direção. O solvente é caracterizado geralmente por apenas um único valor, a constante dielétrica (ϵ) (CRAMER & TRUHLAR, 1999).

Em 1920 Born desenvolveu um modelo para calcular a energia livre de íons esféricos no qual o solvente polar é representado como um meio dielétrico sem estrutura definida. Este modelo quantifica a diferença de energia eletrostática da transferência de uma carga do vácuo para um meio com uma constante dielétrica definida. Posteriormente, foi definido o modelo para o tratamento de distribuições arbitrárias de carga dentro de uma cavidade esférica. Tal aproximação pode ser considerada limitada, porém a facilidade de utilização de tais modelos, disponibilidade e relativo sucesso, fez com que tais modelos fossem amplamente utilizados para diversos sistemas tornando-se a base inicial para o desenvolvimento de atuais modelos de solvente contínuos (PLIEGO, 2006; MORGON & COUTINHO, 2007).

Os modelos contínuos são baseados na equação de Poisson, que relaciona a distribuição de cargas, ρ , o potencial eletrostático, φ , e a constante dielétrica ε :

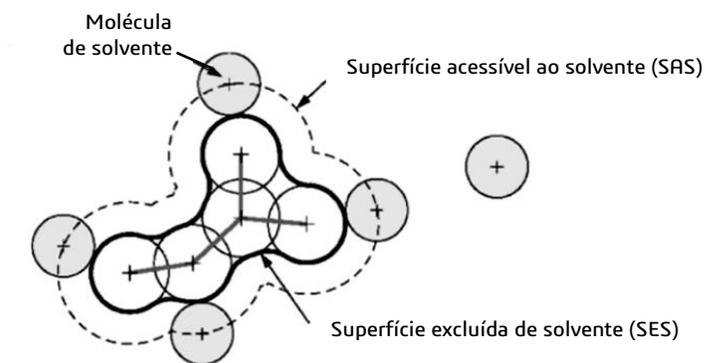
$$\nabla^2 \varphi(\vec{r}) = -\frac{4\pi\rho(\vec{r})}{\varepsilon} \quad (3.44)$$

Esta expressão é válida tanto dentro do dielétrico como no vácuo, portanto a resolução desta pode ser utilizada para obter o potencial eletrostático total φ . O potencial total é dado pela soma da contribuição do soluto (φ_s) mais a contribuição do dielétrico (φ_d), ($\varphi = \varphi_s + \varphi_d$). O potencial gerado pelo soluto, φ_s , é obtido pela distribuição de carga do soluto, desta maneira, ao encontrar o potencial total gerado, φ , podemos determinar φ_d . Este potencial eletrostático gerado pelo dielétrico é usado para calcular a energia livre de solvatação do sistema de interesse (PLIEGO, 2006).

Tais modelos tem se mostrado práticos e precisos principalmente quando cavidades com formatos moleculares são usadas para acomodar o soluto. As moléculas de soluto estão incorporadas em cavidades formadas por esferas interligadas e centradas nos átomos de soluto ou grupos atômicos. A superfície é suavizada adicionando algumas outras esferas, não centradas em átomos, para simular a chamada superfície excluída de solvente (SES) como se representa na Figura 4. A superfície da cavidade é dividida em pequenos domínios, chamados de *tesserae*. A divisão da superfície da cavidade eletrônica em *tesserae* é geralmente feita pela projeção de selecionados poliedros inscrita em cada esfera (BARONE & COSSI, 1998). Portanto, a superfície de cavidade é dada em termos de um conjunto de *tesserae* suficientemente pequenas para

considerar a carga de superfície quase constante. O método anterior é conhecido como *método das cargas aparentes de superfície* (ASC) (CRAMER, 2012).

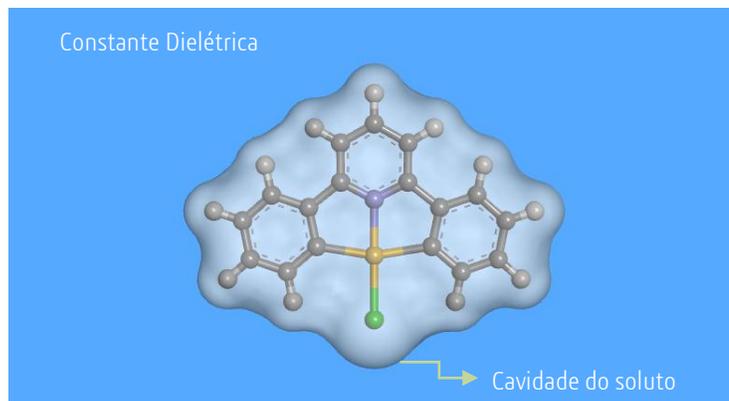
Figura 4. Definição da cavidade com superposição de esferas.



FONTE: Adaptado de MITRA, L. *et. al.*, 2006.

Um dos métodos que aborda esta divisão de cavidade é comumente conhecido como PCM. O modelo contínuo polarizável, PCM (do inglês, *Polarizable Continuum Model*), desenvolvido por Tomasi e colaboradores em 1981, é um dos modelos mais utilizados atualmente. O PCM trata o soluto via mecânica quântica, calculando a energia e a função de onda no vácuo e, posteriormente, incluindo a resposta do campo do dielétrico contínuo do solvente no Hamiltoniano do soluto. O Hamiltoniano modificado é empregado em um novo cálculo de energia do soluto e o ciclo se repete até que um resultado consistente seja obtido (CRAMER & TRUHLAR, 1999; MORGON & COUTINHO, 2007; CRAMER, 2012). Cada núcleo da molécula do soluto é acomodado em uma esfera cujo tamanho pode ser igual a 1,2 vezes o raio de van der Waals, a depender do sistema em questão, e a sobreposição dessas esferas gera, então, o formato da cavidade para a acomodação do soluto no solvente a qual é conhecida como superfície acessível ao solvente (SAS) (ver Fig. 4) (BARONE & COSSI, 1998; MARENICH, *et al.*, 2009).

Figura 5. Representação de um complexo de Au(III) inserido em uma cavidade de esferas sobrepostas incluindo a solvatação pelo contínuo dielétrico.



FONTE: Elaborada pelo próprio autor.

3.2.1. Modelo universal de solvente baseado na densidade eletrônica, SMD

Em 2009, Marenich e colaboradores desenvolveram um modelo de solvatação contínuo baseado na densidade de carga de uma molécula de soluto interagindo com uma descrição contínua do solvente, chamado de SMD. "D" denota "densidade" onde a densidade eletrônica do soluto é usada sem definir cargas atômicas parciais (MARENICH, *et al.*, 2009). SMD é um modelo de solvente universal o qual pode ser aplicado a qualquer soluto carregado ou não carregado já que foi extensamente parametrizado avaliando ΔG_{sol} com diversos solutos neutros e iônicos em água em solventes orgânicos.

O modelo separa a energia livre de solvatação observável em duas componentes principais: a primeira componente é a contribuição eletrostática que envolve a solução da equação de Poisson não homogênea através do formalismo da equação integral (IEF-PCM). As cavidades são definidas por superposições de esferas centradas no núcleo. A segunda componente é chamada de termo de cavidade-dispersão-estrutura do solvente e é a contribuição proveniente de interações de curto alcance entre o soluto e as moléculas de solvente na primeira esfera de solvatação. Essa contribuição é uma soma de termos que são proporcionais às áreas superficiais acessíveis ao solvente dos átomos individuais do soluto (MARENICH *et al.*, 2009). Estes termos não

eletrostáticos resultam mais significantes para moléculas de maior tamanho. O modelo SMD é recomendado pelo Gaussian 09 para cálculos de ΔG_{sol} principalmente pelos baixos erros obtidos que podem variar entre 0,6 a 1,0 kcal/mol para solutos neutros e ao redor 4 kcal/mol para solutos iônicos (MARENICH *et al.*, 2009; Gaussian 09 User's Reference, 2016).

A energia livre de solvatação do estado padrão é dividida de acordo com a seguinte equação:

$$\Delta G_{solv}^* = \Delta G_{ENP} + \Delta G_{CDS} + \Delta G_{conc}^o \quad (3.45)$$

O subscrito ENP denota as componentes eletrônicas (E), nucleares (N) e de polarização (P). Se a geometria é assumida como a mesma na fase gasosa e na fase líquida, então o termo ENP torna-se apenas no termo EP. O subscrito CDS denota a mudança de energia livre associada à cavidade do solvente (C), mudanças na energia de dispersão (D) e possíveis mudanças na estrutura do solvente local (S) (MARENICH, *et al.*, 2009). O termo final na equação explica a variação da concentração entre o estado padrão da fase gasosa e a fase líquida. Onde ΔG_{conc}^o corresponde a 1,89 kcal mol⁻¹ para um estado padrão de fase gasosa de 1 mol (MARENICH, *et al.*, 2009; MARENICH, *et al.*, 2012).

Geralmente, as interações soluto-solvente calculadas por programas como Gaussian 09 e GAMESS são reportadas como energias livres padrão de concentração fixa 1 atm. Estes resultados são quantificados dissolvendo um gás ideal a uma concentração 1 mol L⁻¹ em uma solução ideal a uma concentração de 1 mol L⁻¹. O potencial químico padrão (ou energia livre de Gibbs) de qualquer espécie em solução é dado por:

$$\mu_{sol}^* = \mu_g^o + \Delta G_{solv}^* \quad (3.46)$$

Onde o primeiro termo no lado direito da Eq. 3.46 é o potencial químico de determinado soluto na fase gasosa a 1 mol L⁻¹ e o segundo termo é a energia livre de solvatação devido ao potencial gerado pela interação entre o soluto e as moléculas solventes (RIVEROS & PLIEGO, 2005). Vemos que para obter um valor confiável da energia livre padrão de cada espécie participante de uma reação química, é importante uma determinação confiável das contribuições da fase de gasosa e solução (Eq. 3.46).

Geralmente, os programas de estrutura eletrônica provém a energia livre na fase gasosa a 1 atm. Desta maneira, o primeiro termo da Eq. 3.46 corresponderia à energia livre padrão gasosa a 1 atm e portanto ao tomar o valor da contribuição da fase gasosa do arquivo de saída do programa de cálculo, deve ser adicionada uma correção para passar do estado padrão da fase gás 1 atm para o estado padrão em solução 1 M a 298 K e assim evitar erros na predição da energia livre. A expressão correta da Eq. 3.46 é:

$$\mu_{sol}^* = \mu_g^o + \Delta G_{solv}^* + 1,89 \text{ kcal mol}^{-1} \quad (3.47)$$

A equação anterior 3.47, mostra que o modelo de solvente SMD, adiciona este fator ($\Delta G_{conc}^o = 1,89 \text{ kcal mol}^{-1}$) na determinação energia livre de solvatação.

Do anterior, dizemos então que o potencial químico ou energia livre molar para a espécie i é expresso como:

$$\mu_i^*(c = 1 \text{ mol L}^{-1}) = \mu_i^o(p = 1 \text{ atm}) + 1,89 \text{ kcal mol}^{-1} \quad (3.48)$$

Onde o subscrito (*) denota o estado do gás ideal a uma concentração de 1 M, e o subscrito (°) representa o estado do gás a 1atm. Para entender melhor a expressão da Eq. 3.48, podemos iniciar falando sobre o potencial químico de qualquer constituinte i em uma mistura de gás ideal o qual é determinado por sua pressão parcial, p_i (AMBASTA, 2012):

$$\mu_i^o = \mu_i^o + RT \ln p_i \quad (3.49)$$

Onde o primeiro termo (μ_i^o) é a energia do gás puro o qual depende tanto da temperatura e da natureza do gás e o segundo termo ($RT \ln p_i$) corresponde a componente que representa o efeito da mistura.

Desde que cada constituinte i na mistura se comporte como gás ideal, podemos dizer que (AMBASTA, 2012):

$$p_i V = n_i RT \quad (3.50)$$

Onde agora a equação de estado para um gás ideal está expressa em concentração molar.

$$p_i = \frac{n_i}{V} RT = c_i RT \quad (3.51)$$

Substituindo o valor de p_i de 3.51 em 3.48, obtemos:

$$\mu_i^* = \mu_i^o + RT \ln(c_i RT) \quad (3.52)$$

Ou

$$\mu_i^* = \mu_i^o + RT \ln c_i + RT \ln RT \quad (3.53)$$

Assim, se a concentração molar do constituinte i corresponde a 1 mol L^{-1} o segundo termo do lado direito da Eq. 3.53 cancela-se e a equação é reescrita como:

$$\mu_i^* = \mu_i^o + RT \ln RT \quad (3.54)$$

Usando o estado padrão da fase gás de 1 atm a 298 K, a Eq. (3.47) é expressa da seguinte maneira (AMBASTA, 2012; CRAMER, 2012; MARENICH, *et al.*, 2102):

$$\mu_i^* = \mu_i^o + RT \ln 24,46 \quad (3.55)$$

Assim, se a concentração da fase líquida é expressa em kcal mol^{-1} , encontramos a expressão para o potencial químico da espécie i , que é concordante com a Eq. 3.47:

$$\mu_i^* = \mu_i^o + 1,89 \text{ Kcal mol}^{-1} \quad (3.56)$$

Com base nesta correção, podemos tomar como exemplo a relação entre a barreira de energia livre para os estados padrão de 1 mol L^{-1} e 1 atm, a qual é dada por:

$$\Delta G^{*\ddagger} = \Delta G^{o\ddagger} - (1,89kcal/mol). (n - 1) \quad (3.57)$$

Onde n é o número de espécies reagentes, assim, para reações bimoleculares ($A + B \Rightarrow TS$), a correção é $-1,89 \text{ kcal mol}^{-1}$. Podemos observar que, quanto maior o número de espécies envolvidas na reação, maior é o valor da correção. No caso da reação de Morita Baylis-Hillman estudada por Plata e Singleton em 2015, a etapa determinante da velocidade envolve quatro espécies ($4 \rightarrow 1$) e portanto o valor do termo de correção é $-5,67 \text{ kcal mol}^{-1}$ pelo que o erro na barreira de energia seria significativo se a correção não é adicionada (RIVEROS & PLIEGO, 2005).

4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. METODOLOGIA UTILIZADA

Nove complexos organometálicos do tipo $[\text{Au}^{3+}(\text{R}-\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{L}]^n$ foram estudados inicialmente com o propósito de calibrar o protocolo computacional (ver Figura 3 na Pag. 22). Eles foram descritos anteriormente por Ka-Lei Li e colaboradores em 2006 os quais reportaram dados eletroquímicos. Além disso, esta série de compostos ciclometálicos de Au(III) exibiram citotoxicidade, incluindo em uma variante de células resistentes à cisplatina. As estruturas cristalinas para os complexos **1a**, **1c**, **1e**, **2a** e **2c** também foram relatadas (LI, *et al.*, 2006) e utilizadas para avaliar o nível de teoria para previsão da estrutura de complexos de Au(III).

4.1.1. Cálculo do potencial padrão de redução: $\varepsilon^{\circ}(\text{Au}^{3+} \rightarrow \text{Au}^{+})$

O cálculo do potencial padrão de redução (ε°) para os complexos de Au(III) foi feito baseado na semi-reação da célula eletroquímica em relação ao eletrodo padrão ferroceno/ferrocênio (Fc^{+}/Fc).



Na equação (4.1), L representa os ligantes liberados no processo de redução devido à mudança da geometria na esfera de coordenação do ouro desde Au(III), quadrático plano, até Au(I), linear. A energia livre de reação ($\Delta G_{\text{Au},\text{sol}}^{\circ}$) é o valor padrão em solução na concentração de 1 mol L^{-1} . Tomando o eletrodo (Fc^{+}/Fc) como referência, o potencial da célula eletroquímica, $\varepsilon_{\text{cell}}^{\circ}$, corresponde ao potencial padrão do eletrodo de ouro.

$$\varepsilon_{\text{cell}}^{\circ} = \varepsilon^{\circ}(\text{Au}^{3+} \rightarrow \text{Au}^{+}) = -\frac{\Delta G_{\text{Au},\text{sol}}^{\circ}}{2F} + \frac{\Delta G_{(\text{Fc}^{+}/\text{Fc}),\text{sol}}^{\circ}}{F} \quad (4.3)$$

$$\varepsilon^{\circ}(\text{Au}^{3+} \rightarrow \text{Au}^{+}) = -\frac{\Delta G_{\text{Au},\text{sol}}^{\circ}}{2} - \varepsilon_{(\text{Fc}^{+}/\text{Fc}),\text{sol}}^{\circ} \quad (4.4)$$

Na Eq. 4.4, a energia do primeiro termo do lado direito é expressa em eV e os potenciais de redução correspondentes em V. F é constante de Faraday em unidades de $\text{KJ mol}^{-1}\text{V}^{-1}$.

Em soluções não-aquosas, não existe um eletrodo de referência primário equivalente ao eletrodo padrão de hidrogênio (SHE). Eletrodos de prata contendo nitrato de prata ou perclorato são usados como referência para soluções não-aquosas; no entanto, detalhes sob a atual concentração de Ag^+ ou do sal do ânion no Ag^+/Ag não são relatados em algumas ocasiões, o que torna difícil comparar diretamente potenciais obtidos de diferentes estudos (HO, *et al.*, 2013). Apesar de que eletrodos de referência aquosos são frequentemente utilizados para sistemas não-aquosos, o potencial de junção líquida entre soluções aquosas e não-aquosas pode afetar as medições. Por estas razões, a comissão em eletroquímica da IUPAC tem recomendado usar o eletrodo ferroceno/ferrocênio (Fc^+/Fc) como referência interna para relatar potenciais de eletrodo em soluções não-aquosas (HO, *et al.*, 2013; MARENICH, *et al.*, 2014).

O $\varepsilon_{(\text{Fc}^+/\text{Fc}),\text{sol}}^0$ pode ser obtido a partir da energia livre da reação para o processo representado na equação (4.2) no nível de teoria desejável (NAMAZIAN, , *et al.*, 2010). Valores experimentais e calculados foram fornecidos na literatura nas soluções de acetonitrila, 1,2-dicloroetano e dimetilsulfóxido, variando entre 4,03-5,10 V (NAMAZIAN, *et al.*, 2010; HO, *et al.*, 2013; MARENICH, *et al.*, 2014). No presente estudo, o valor de $\varepsilon_{(\text{Fc}^+/\text{Fc}),\text{sol}}^0$ foi calculado em DMF seguindo o formalismo descrito por Namazian e colaboradores no seu artigo de 2010. As geometrias e energias foram obtidas no nível de B3LYP/Def2-TZVP/6-31+G(2df) (ANDRAE, *et al.*, 1990; BECKE, 1993; WEIGEND & AHLRICHS, 2005) onde o primeiro conjunto de base foi usado para Fe e o segundo para os átomos mais leves (todos os cálculos foram realizados utilizando as funções puras Gaussianas 5D e 7F). A energia de solvatação da reação foi estimada através do formalismo da equação integral IEFPCM com raios calculados por Truhlar e colaboradores (MARENICH, *et al.*, 2009), chamado SMD.

4.1.2. Cálculo da energia livre de reação $\Delta G_{\text{Au},\text{sol}}^0$

As geometrias de todas as espécies envolvidas na reação representadas pela equação (4.1) foram otimizadas em fase gasosa no nível DFT (B3LYP e wB97xD) (BECKE, 1993; CHAI & HEAD-GORDON, 2008) usando o potencial efetivo de caroço (ECP) para os 60 elétrons internos

do átomo de ouro e o conjunto de base triple-zeta de valência para os 19 elétrons de valência. Esta base é referenciada como Def2-TZVP (ANDRAE, *et al.*, 1990; WEIGEND & AHLRICHS, 2005). Para os átomos não metálicos, foi usado o conjunto de funções de base 6-31+G(2df). Para esta etapa todos os cálculos também foram efetuados utilizando funções gaussianas puras ou esféricas 5D e 7F. Este mesmo nível de teoria foi aplicado para o cálculo das frequências vibracionais e previsão da energia livre de Gibbs a 1 atm e 298,15 K. A energia livre de reação foi calculada usando o ciclo termodinâmico padrão, obtendo a energia eletrônica mais repulsão nuclear (ΔE_{ele}), correções térmicas para a energia livre ($\Delta G_T = \Delta U - T\Delta S$) e energia livre de solvatação ($\delta\Delta G_{solv}$) como mostra a equação (4.5). O fator de correção 1,89 kcal/mol (0,08196 eV) é adicionado para mudar o estado padrão do gás ideal a 1 atm para solução de 1 mol L⁻¹ (RIVEROS & PLIEGO, 2005; MARENICH, *et al.*, 2009).

$$\Delta G_{Au,sol}^o = \Delta E_{Au,g} + \Delta G_{T,g}^o + \delta\Delta G_{solv} \quad (4.5)$$

Apesar da simplicidade da equação (4.5), alguns trabalhos recentes têm discutido as dificuldades em calcular energias livre associadas com processos envolvendo complexos de coordenação (GUTTEN, *et al.*, 2011; GUTTEN, *et al.*, 2013). A precisão no cálculo de processo redox depende da correta descrição das alterações na estrutura eletrônica que acompanham o evento de redox, bem como, da interação das espécies reativas com o solvente (HO, *et al.*, 2013; MARENICH, *et al.*, 2014). No presente estudo o solvente foi incluído (dimetilformamida, DMF) através da abordagem do modelo contínuo polarizável (PCM) usando duas variações distintas: o modelo condutor CPCM (BARONE & COSSI, 1998) com o raio atômico otimizado para COSMO-RS (KLAMT, *et al.*, 1998), e o modelo baseado na densidade, SMD (MARENICH, *et al.*, 2009).

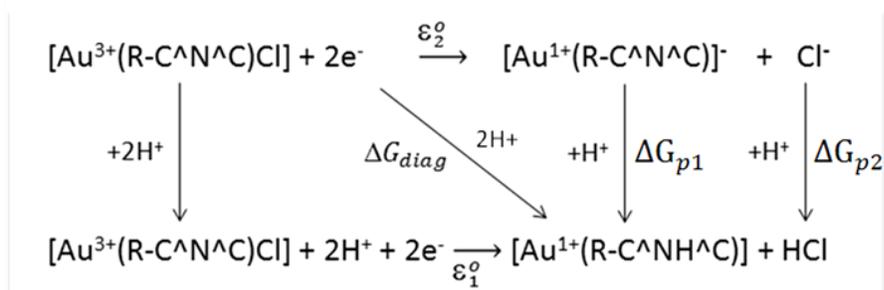
A fim de avaliar o papel do funcional de densidade sobre a propriedade, cálculos da energia eletrônica “single-point” ($\Delta E_{Au,g}$ na Eq. 4.5) foram realizados usando os funcionais CAM-B3LYP (YANAI, *et al.*, 2004), wB97xD (CHAI & HEAD-GORDON, 2008) e M11-L (PEVERATI & TRUHLAR, 2012). Em todas as aproximações citadas, os demais termos do lado direito da equação (4.5), correções térmicas e energia de solvatação, foram tomados do nível B3LYP.

Efeitos relativísticos foram incluídos na energia da reação através da abordagem escalar de segunda ordem Douglas-Kroll-Hess (DKH2). Os métodos aplicados aqui foram usados como implementado no programa Gaussian 09 Revisão D.01 (FRISCH, *et al.*, 2009).

4.1.3. Cálculo do potencial de redução com a metodologia VT-HAA

A metodologia VT-HAA (BÍM, *et al.*, 2016) foi aplicada para os complexos com L=Cl⁻ (**1a**, **1e**, **2a**), cujos pares redox não apresentam cargas equivalentes. O ciclo termodinâmico representado na Figura 6 foi utilizado para obter o potencial de redução desejado (ϵ_2^0) em função de (ϵ_1^0) e de ΔG_{diag} , que representa a diferença de energia livre "diagonal" para a reação $[Au^{3+}(R-C^{\wedge}N^{\wedge}C)Cl] + 2e^- + 2H^+ \rightarrow [Au^{1+}(R-C^{\wedge}NH^{\wedge}C)] + HCl$.

Figura 6. Ciclo termodinâmico utilizado para estimar o potencial de redução (ϵ_2^0) para os complexos **1a**, **1e**, **2a** usando a metodologia VT-HAA.



FONTE: SÁNCHEZ DELGADO, *et al.*, 2017.

Seguindo o ciclo termodinâmico da Figura 6, a energia livre diagonal é definida como:

$$\Delta G_{diag} = G[Au^{1+}(R-C^{\wedge}NH^{\wedge}C)] + HCl) - G[Au^{3+}(R-C^{\wedge}N^{\wedge}C)Cl] \quad (4.6)$$

E o potencial de redução auxiliar ϵ_1^0 em referência ao eletrodo padrão Fc⁺/Fc é:

$$\epsilon_1^0 = G[Au^{1+}(R-C^{\wedge}NH^{\wedge}C)] + HCl) - G[Au^{3+}(R-C^{\wedge}N^{\wedge}C)Cl] + 2G(H^+) - \epsilon_{(Fc^+/Fc)}^0 \quad (4.7)$$

Definindo como potencial de “hidrogenação” (E_H) ao potencial de redução calculado desde ΔG_{diag} na Eq. 4.6, temos:

$$E_H^o = \frac{-\Delta G_{diag}}{2} + G(H^+) - \varepsilon_{(Fc^+/Fc)}^o = \varepsilon_1^o \quad (4.8)$$

Mas E_H também pode ser definido em função do potencial de redução ε_2^o menos o termo dos produtos de protonação reduzidos ΔG_{p1} e ΔG_{p2} :

$$E_H^o = \varepsilon_1^o = \varepsilon_2^o - \frac{1}{2}(\Delta G_{p1} + \Delta G_{p2}) \quad (4.9)$$

Somando duas vezes E_H^o , temos:

$$2E_H^o = \varepsilon_1^o + \varepsilon_2^o - \frac{1}{2}(\Delta G_{p1} + \Delta G_{p2}) \quad (4.10)$$

Dividindo por 2 todos os termos da anterior equação,

$$E_H^o = \frac{1}{2}(\varepsilon_1^o + \varepsilon_2^o) - \frac{1}{4}(\Delta G_{p1} + \Delta G_{p2}) \quad (4.11)$$

Igualando as Equações (4.8) e (4.11), obtemos:

$$\frac{-\Delta G_{diag}}{2} + G(H^+) - \varepsilon_{(Fc^+/Fc)}^o = \frac{1}{2}(\varepsilon_1^o + \varepsilon_2^o) - \frac{1}{4}(\Delta G_{p1} + \Delta G_{p2}) \quad (4.12)$$

Reescrevendo a equação anterior, obtemos:

$$-\Delta G_{diag} = \varepsilon_1^o + \varepsilon_2^o - 2G(H^+) + 2\varepsilon_{(Fc^+/Fc)}^o - \frac{1}{2}(\Delta G_{p1} + \Delta G_{p2}) \quad (4.13)$$

Onde os termos do lado direito são chamados como:

$$2\varepsilon = \varepsilon_1^o + \varepsilon_2^o - 2G(H^+) + 2\varepsilon_{(Fc^+/Fc)}^o \quad (4.14)$$

$$b = -\frac{1}{2}(\Delta G_{p1} + \Delta G_{p2}) \quad (4.15)$$

Dividindo por T a Eq. 4.13, temos:

$$\frac{-\Delta G_{diag}}{T} = \frac{2\varepsilon}{T} + b \quad (4.16)$$

Na Eq. 4.16, ΔG_{diag} é dependente da temperatura e supondo que 2ε , definido pela Eq. 4.14, é independente da temperatura, (válido para pequenas variações de temperatura), o termo $\frac{-\Delta G_{diag}}{T}$ é linearmente dependente sobre $1/T$.

Redefinindo a variável $\frac{1}{T}$ como $\frac{T_o}{T}$, sendo $T_o = 298$ K, agora a equação 4.16 pode ser reescrita como:

$$T_o \frac{-\Delta G_{diag}}{T} = \frac{2\varepsilon}{T} T_o + b \quad (4.17)$$

A constante b contém informações sobre os processos de protonação dos produtos reduzidos mostrados na Figura 6.

Derivando a Eq. 4.17 em função de T , encontramos que:

$$2\varepsilon = \Delta G_{diag}(T_o) - T_o \left. \frac{d(\Delta G_{diag})}{dT} \right|_{T=T_o} \quad (4.18)$$

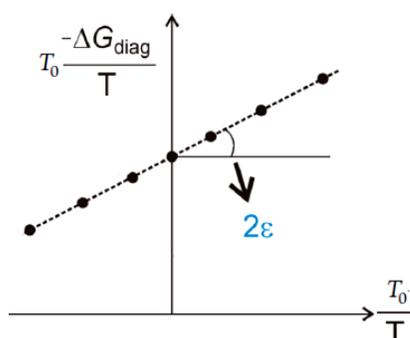
Na Equação (4.18), $T_o=298$ K e ΔG_{diag} foi calculado para temperaturas na faixa de 290-310 K. Substituindo 2ε desde a Eq. (4.14) em (4.19), podemos encontrar o potencial de redução de nosso interesse, ε_2^o a partir da seguinte Equação:

$$\varepsilon_2^o = \left(\Delta G_{diag}(T_o) - T_o \left. \frac{d(\Delta G_{diag})}{dT} \right|_{T=T_o} \right) + 2G(H^+) - 2\varepsilon_{(Fc^+/Fc)}^o - \varepsilon_1^o \quad (4.19)$$

Por tanto, os termos entre parênteses no lado direito da Eq. (4.19) são obtidos a partir da inclinação do gráfico $-T_o \Delta G_{diag}/T \times T_o/T$ o qual é uma função linear representada pela Eq. 4.17

como mostra a Fig. 7 (BÍM, *et al.*, 2016; SÁNCHEZ-DELGADO, *et al.*, 2017). A energia livre de solvatação experimental do próton não está disponível em DMF, portanto, considerando os valores da constante dielétrica de DMF (37,219) e acetonitrila (35,688), tomou-se $G(H^+) = 11,28$ eV, calculado por Truhlar e colaboradores em solvente acetonitrila.

Figura 7. Representação do gráfico $-T_0 \Delta G_{diag} / T \times T_0 / T$ para a obtenção do termo entre parêntese 2ε na Eq. 4.17

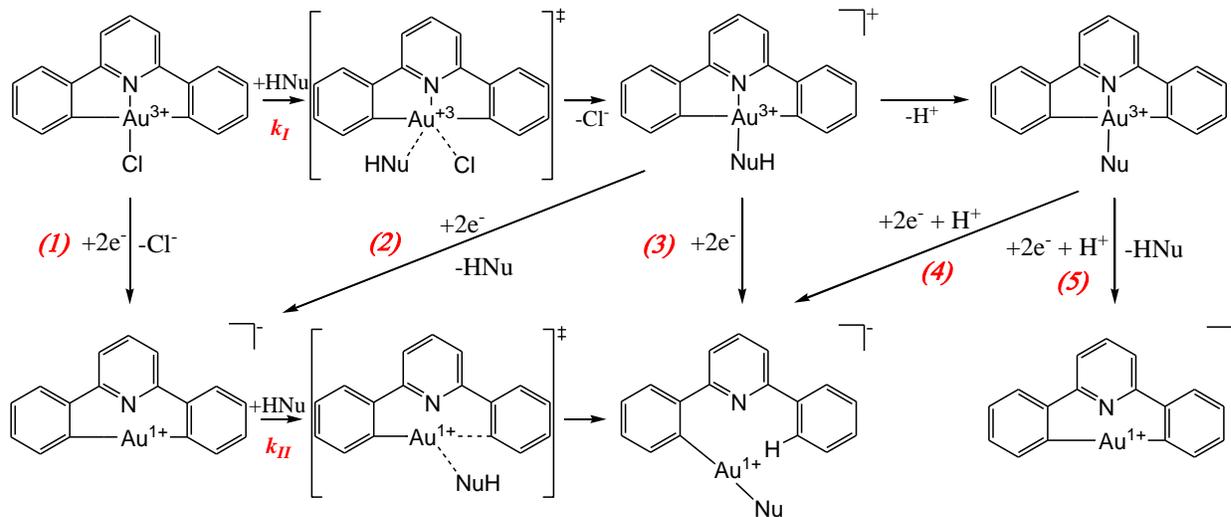


FONTE: Adaptada de Bím, *et al.*, 2016.

4.1.4. Metodologia para o estudo das reações dos complexos de Au(III) com bio-nucleófilos

Os diferentes caminhos de reação para o complexo $[Au^{3+}(C^N^C)Cl]$ ilustrados na Figura 8, foram estudados frente aos nucleófilos: água (H_2O), metanotiol (CH_3SH), metanoselenol (CH_3SeH), e os tautômeros de 4-metilimidazol ($N3H/N1H$), onde estes últimos três são tomados como análogos da cisteína (Cys), selenocisteína (Sec) e histidina (Hys), respectivamente. Os processos de ativação: Processo I, reações de troca de ligante (Cl^-/Nu) e o Processo II, abertura do anel, foram analisados e associados às reações de redução do sistema eletroquímico $Au(III)/Au(I)$ (representadas pelas reações (1), (2), (3), (4) e (5)), resultando em 10 processos de ativação e 25 potenciais de redução explorados.

Figura 8. Caminhos de reação analisados para $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{Cl}]$ no presente trabalho. A primeira rota inicia pelo processo de ativação I e a segunda via começa pelo processo de redução (1).



HNu = H_2O ; CH_3SH ; CH_3SeH ; meim-4 (N1H, N3H)

FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

a) Processos de ativação

Inicialmente para a reação de troca de ligante (Cl^-/Nu), foram propostas estruturas de estados transição (TS) baseadas num mecanismo associativo padrão para os complexos quadráticos planos de $\text{Au}(\text{III})$ e complexos lineares de $\text{Au}(\text{I})$. Para os complexos quadráticos planos, os TS foram propostos a partir de uma geometria bipiramidal-trigonal e para os complexos lineares estes são representados como uma estrutura trigonal-plana distorcida.

As geometrias dos TS foram otimizadas e caracterizadas como pontos de sela na superfície de energia potencial (PES). Cada caminho de reação foi seguido pela coordenada intrínseca de reação (IRC) com 30 pontos calculados ao longo de cada direção com passo de $0,1 \text{ a.m.u}^{1/2} \text{ Bohr}$. O IRC é usado para localizar as espécies intermediárias I_1 (lado do reagente) e I_2 (lado do produto). Estas espécies intermediárias são complexos moleculares cuja estabilidade depende dos ligantes de entrada e saída os quais foram obtidos aqui apenas para confirmar o percurso de reação. Os intermediários localizados foram então otimizados para garantir a plena convergência geométrica e caracterizados como um mínimo verdadeiro na PES no mesmo nível de teoria utilizado para as geometrias dos TS.

A constante de velocidade de segunda ordem (k_i) foi obtida através do formalismo de Eyring-Polanyi (Eq. 4.20), onde k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura (a 298,15 K), h é a constante de Planck, c^o é a concentração padrão (1 mol L⁻¹) e ΔG^\ddagger é a energia livre de ativação expressa em kcal mol⁻¹. A energia livre e entalpia de reação também foram calculadas.

$$k_i = \frac{k_B T}{h c^o} e^{\left(-\frac{\Delta G_i^\ddagger}{RT}\right)} \quad (4.20)$$

Todos os cálculos apresentados aqui foram realizados usando o funcional híbrido B3LYP. A otimização das geometrias foi realizada na fase gasosa com o mesmo conjunto de base utilizado no cálculo do potencial de redução, i.e., o conjunto de funções de bases com potenciais de caroço efetivo (ECP) Def2-TZVP para Au, e a base 6-31G+(2df) para os demais átomos. O efeito do solvente foi incluído no cálculo da energia, utilizando as geometrias otimizadas em fase gasosa e empregando o modelo de solvatação SMD.

É importante esclarecer que todas as reações estudadas tanto para os cálculos dos potenciais de redução como para a determinação dos parâmetros cinéticos e termodinâmicos, contam com o fator de correção, adicionado na energia eletrônica, para mudar o estado padrão do gás ideal em 1 atm para solução de 1 mol L⁻¹. Este fator já foi descrito anteriormente no item 3.2.1.

b) Reações de redução

Como é no meio aquoso que ocorrem os principais processos bioquímicos, é importante determinar o potencial de redução neste meio. Tendo em conta o anterior, realizou-se o cálculo do potencial de redução (ε^o) no meio aquoso para o complexo **1a** [Au³⁺(C[^]N[^]C)Cl], (reação (1)) e também para os produtos da reação de troca (Cl⁻/Nu) (reações (2), (3), (4) e (5) da Figura 8). O potencial de redução calculado foi baseado na semi-reação da célula em relação ao eletrodo padrão de hidrogênio (SHE).



A energia livre de Gibbs ($\Delta G_{i,aq}^o$) é o valor padrão em solução na concentração de 1 mol L⁻¹. Considerando o eletrodo SHE como referência, o potencial da célula eletroquímica, ε_{cell}^o , corresponde ao potencial do eletrodo de ouro, $\varepsilon^o(\text{Au}^{3+} \rightarrow \text{Au}^+)$.

$$\varepsilon^o(\text{Au}^{3+} \rightarrow \text{Au}^+) = -\frac{\Delta G_{Au,aq}^o}{2} - \varepsilon_{SHE,aq}^o \quad (4.23)$$

O ultimo termo da Eq. (4.23) possui valores entre 4,2-4,5 V (ISSE & GENNARO, 2010; HO, *et al.*, 2013; MARENICH, *et al.*, 2014). Para esta fase, o valor de $\varepsilon_{SHE,aq}^o$ usado foi 4,28 V calculado e recomendado por Isse e Gennaro. De acordo com a Eq. (4.23), o potencial de redução padrão para o processo de redução de Au(III/I) pode ser obtido a partir da energia livre de Gibbs calculada em solução para o processo representado na Eq. (4.21) e o valor de $\varepsilon_{SHE,aq}^o$ para o eletrodo SHE utilizado como referência.

4.2. ANÁLISE DOS RESULTADOS

4.2.1. Estruturas e parâmetros geométricos

Como já foi mencionado, nove estruturas foram otimizadas na sua forma reduzida e oxidada em fase gasosa nos níveis B3LYP e wB97xD. Distâncias e ângulos de ligação para os complexos de Au(III) são resumidos nas Tabelas 1 e 2. Os comprimentos de ligação B3LYP e wB97xD em fase gasosa, na esfera de coordenação, são superestimados em 1-4% apresentando um desvio máximo de 0,068 Å para B3LYP e 0,052 Å para wB97xD. Esta estimativa é satisfatória tendo em conta que os valores previstos foram calculados para as moléculas isoladas, estando dentro da margem de erro para qualquer método DFT relativo aos dados experimentais no estado sólido.

Tabela 1. Parâmetros geométricos calculados no nível B3LYP/Def2-TZVPP/6-31+G(2df) em fase gasosa para os complexos $[Au^{3+}(C^N^C)L]^n$.

	Comprimento de ligação/Å			Ângulos de ligação/graus	
	Au-N	Au-C(ph)	Au-L	(ph)C-Au-C(ph)	N-Au-L
1a	2,008 [1,984]	2,091 [2,094]	2,301 [2,282]	162,20 [163,32]	179,99 [180,00]
1b	1,990	2,099	2,046	162,67	179,91
1c	1,989 [1,980]	2,097 [2,080]	2,062 [2,042]	162,80 [163,75]	180,00 [178,23]
1d	2,054	2,127	2,354	159,30	175,06
1e	2,004 [1,978]	2,092 [2,110]	2,303 [2,286]	161,98 [156,86]	180,00 [180,00]
1f	1,985	2,099	2,047	162,48	179,89
2a	2,009 [1,941]	2,088 [2,087]	2,303 [2,269]	162,74 [163,52]	180,00 [179,63]
2b	1,990	2,094	2,046	163,31	179,98
2c	2,054 [2,040]	2,122 [2,088]	2,352 [2,297]	159,74 [161,20]	174,63 [176,33]

Valores de raios-X apresentados entre parênteses. Valores experimentais tomados de Li, et al., 2006.

FONTE: SÁNCHEZ DELGADO, *et. al.*, 2017.

Tabela 2. Parâmetros geométricos calculados no nível wB97xD/Def2-TZVPP/6-31+G(2df) em fase gasosa para os complexos $[Au^{3+}(C^N^C)L]^n$.

	Comprimento de ligação/Å			Ângulos de ligação/graus	
	Au-N	Au-C(ph)	Au-L	(ph)C-Au-C(ph)	N-Au-L
1a	1,990 [1,984]	2,072 [2,094]	2,281 [2,282]	162,711 [163,32]	180,00 [180,00]
1b	1,973	2,076	2,023	163,37	179,80
1c	1,970 [1,980]	2,071 [2,080]	2,041 [2,042]	163,66 [163,75]	180,00 [178,23]
1d	2,031	2,101	2,316	159,98	173,65
1e	1,987 [1,978]	2,073 [2,110]	2,282 [2,286]	162,53 [156,86]	180,00 [180,00]
1f	1,968	2,076	2,025	163,203	179,843
2a	1,993 [1,941]	2,069 [2,087]	2,282 [2,269]	163,33 [163,52]	180,00 [179,63]
2b	1,974	2,071	2,023	164,076	179,603
2c	2,033 [2,040]	2,093 [2,088]	2,316 [2,297]	160,44 [161,20]	173,13 [176,33]

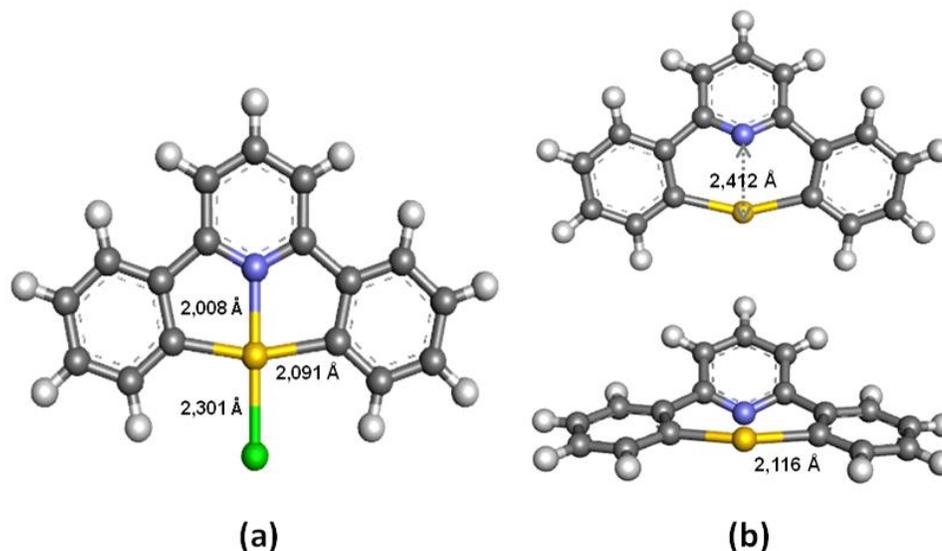
Valores de raios-X apresentados entre parênteses. Valores experimentais tomados de Li, et al., 2006.

FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

Nas geometrias wB97xD (Tabela 2) pode-se observar um leve decréscimo nas distâncias das ligações Au-N (piridil) e Au-L, as quais são um pouco mais próximas aos valores experimentais. Em ambos os níveis, a ligação Au-N, *trans* em relação ao ligante L, aumenta na ordem **1b**(L=meim-1)<**1c**(L=Py)<**1a**(L=Cl)<**1d**(L=P(Ph)₃) que é a mesma tendência esperada para o efeito *trans* diretor de L: P(Ph)₃>Cl⁻>Py. Para a fosfina, o efeito *trans* também afeta as ligações Au-C, as quais são previstas serem maiores para o complexo **1d**. O efeito do grupo fenil nos complexos **1e** e **1f** (Ph-C[^]N[^]C) pode ser avaliado por comparação com os dados correspondentes para **1a** e **1b**, respectivamente. Os valores dos comprimentos de ligação reportados nas Tabelas 1 e 2 mostram que as distâncias Au-N, Au-C e Au-L não mudam significativamente e são consistentes com o fraco efeito eletrônico do grupo fenil. Isto também é válido para os complexos com o ligante Np-C[^]N[^]C (complexos **2a**, **2b** e **2c**; Figura 3), porém, nota-se uma leve alteração na ligação Au-C, as quais foram encontradas mais curtas do que para os análogos com C[^]N[^]C.

Os ângulos de ligação ∠C-Au-C e ∠N-Au-L são também apresentados na Tabela 1 e mostram que a geometria de coordenação é um quadrado plano distorcido, principalmente na direção C-Au-C cujo ângulo esteve cerca de 20° fora do arranjo linear. Estas características também são observadas experimentalmente suportando as previsões teóricas. O desvio relativo médio entre dados teóricos e dados experimentais foi ~1% para os ângulos de ligação. Quando os complexos Au(III) são reduzidos, o ligante L é liberado e a ligação Au-N se rompe. Para os complexos Au(I), o comprimento da ligação Au-N foi de ~2,4 Å e para a ligação Au-C foi ~2,1 Å. O ∠C-Au-C também diminui para ~153°. As estruturas otimizadas B3LYP para o complexos **1a** nas formas oxidada e reduzida são representadas na Figura 9.

Figura 9. Estruturas B3LYP otimizadas para o complexo **1a** na forma oxidada (a) e reduzida (b) (duas visões diferentes são mostradas).



FONTE: SÁNCHEZ DELGADO, *et. al.*, 2017.

4.2.2. Cálculo do potencial de redução.

O $\varepsilon_{(\text{Fc}^+/\text{Fc})_{\text{sol}}}^0$ em DMF foi primeiramente calculado a partir da reação (4.2). O valor obtido com o funcional B3LYP foi 4,97 V, o qual está dentro da mesma faixa observada experimentalmente (4,98-5,01 V) (NAMAZIAN, *et al.*, 2010). O potencial absoluto para o elétrodo de referência foi utilizado na equação (4.4) para prever o potencial de redução (ε°) para o sistema eletroquímico Au(III)/Au(I). Os resultados B3LYP e wB97xD são apresentados nas Tabelas 3 e 4 os quais incluem todas as contribuições individuais para a energia livre de Gibbs em solução.

Para o conjunto de moléculas estudadas, a principal contribuição provém da energia eletrônica ($\Delta E_{\text{Au,g}}$), exceto quando o ânion Cl^- é o ligante de saída (complexos **1a**, **1e** e **2a**). Para esses complexos, a energia de solvatação é a principal contribuição para a energia livre. A correção térmica ($\Delta G_{\text{T,g}}^0$) se estimou ao redor de 0,5-0,9 eV para todos os compostos em ambos funcionais.

A energia de solvatação foi sensível ao modelo de solvente usado, obtendo-se valores maiores de $\delta\Delta G_{\text{solv}}$ com o modelo SMD, como pode ser visto a partir dos dados obtidos com os ambos os modelos (CPCM e SMD) mostrados nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3. Contribuições para a energia livre de Gibbs em solução e potenciais de redução calculados para os complexos de Au(III) utilizando o nível B3LYP/Def2-TZVP/6-31G(2df) com os modelos de solvatação CPCM e SMD.

	$-\Delta E_{\text{Au,g}}$	$-\Delta G_{\text{T,g}}^{\circ}$	$-\delta\Delta G_{\text{solv}}$ (CPCM)	$-\delta\Delta G_{\text{solv}}$ (SMD)	$-\Delta G_{\text{Au,sol}}^{\circ}$ (CPCM)	$-\Delta G_{\text{Au,sol}}^{\circ}$ (SMD)	$\varepsilon_{\text{calc}}^{\circ}$ (CPCM)	$\varepsilon_{\text{calc}}^{\circ}$ (SMD)	$\varepsilon_{\text{exp}}^{\circ}$
1a	2,13	0,53	4,59	4,29	7,36	6,95	-1,29	-1,50	-1,73
1b	5,99	0,78	0,55	0,27	7,37	7,04	-1,28	-1,45	-1,60
1c	6,26	0,77	0,45	0,07	7,50	7,10	-1,22	-1,42	-1,43
1d	5,78	0,87	0,66	0,35	7,34	6,99	-1,30	-1,47	-1,54
1e	2,18	0,52	4,55	4,21	7,35	6,92	-1,30	-1,51	-1,74
1f	5,94	0,77	0,60	0,29	7,34	7,00	-1,30	-1,47	-1,58
2a	2,33	0,53	4,41	4,09	7,38	6,95	-1,28	-1,50	-1,71
2b	6,08	0,78	0,48	0,18	7,37	7,03	-1,28	-1,45	-1,60
2c	5,89	0,88	0,61	0,26	7,37	7,03	-1,29	-1,46	-1,60

Todos os termos de energia são expressos em eV e o potencial de redução em V (o fator de correção $1,89 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($0,08196 \text{ eV}$) foi adicionado à energia livre). Os dados experimentais são tomados de Li, et al., 2006.

FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

Tabela 4. Contribuições para a energia livre de Gibbs em solução e potenciais de redução calculados para os complexos de Au(III) utilizando o nível wB97xD/Def2-TZVP/6-31G(2df) com os modelos de solvatação CPCM e SMD.

	$-\Delta E_{\text{Au,g}}$	$-\Delta G_{\text{T,g}}^{\circ}$	$-\delta\Delta G_{\text{solv}}$ (CPCM)	$-\delta\Delta G_{\text{solv}}$ (SMD)	$-\Delta G_{\text{Au,sol}}^{\circ}$ (CPCM)	$-\Delta G_{\text{Au,sol}}^{\circ}$ (SMD)	$\varepsilon_{\text{calc}}^{\circ}$ (CPCM)	$\varepsilon_{\text{calc}}^{\circ}$ (SMD)	$\varepsilon_{\text{exp}}^{\circ}$
1a	1,95	0,50	4,76	4,33	7,21	6,78	-1,37	-1,58	-1,73
1b	5,55	0,79	0,68	0,35	7,02	6,69	-1,46	-1,62	-1,60
1c	5,85	0,79	0,57	0,18	7,21	6,82	-1,37	-1,56	-1,43
1d	4,86	0,85	0,79	0,45	6,51	6,16	-1,72	-1,89	-1,54
1e	1,96	0,52	4,74	4,31	7,22	6,79	-1,36	-1,58	-1,74
1f	5,50	0,80	0,73	0,39	7,02	6,69	-1,46	-1,62	-1,58
2a	2,13	0,49	4,61	4,17	7,22	6,79	-1,36	-1,57	-1,71
2b	5,65	0,78	0,60	0,26	7,03	6,69	-1,46	-1,63	-1,60
2c	4,92	0,84	0,70	0,36	6,47	6,13	-1,74	-1,91	-1,60

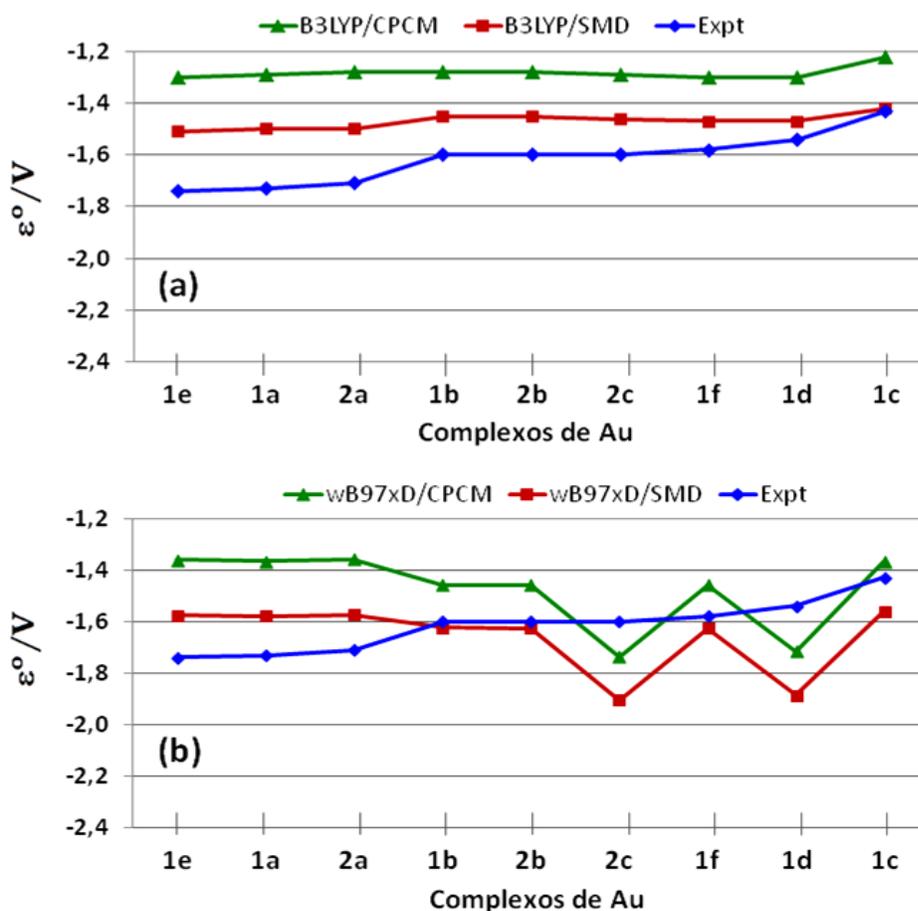
Todos os termos de energia são expressos em eV e o potencial de redução em V (o fator de correção 1,89 kcal mol⁻¹ (0,08196 eV) foi adicionado à energia livre). Os dados experimentais são tomados de Li, et al., 2006.

FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

Em geral, comparando as três últimas colunas das Tabelas 3 e 4, o modelo SMD leva a um melhor acordo com os dados experimentais do potencial de redução, com um erro absoluto médio (MUE) de 144 mV (CPCM, MUE = 332 mV) para B3LYP e 164 mV (CPCM, MUE = 208 mV) para wB97xD. A tendência geral para a série de moléculas analisadas está representada na Figura 10, que inclui os resultados CPCM e SMD além dos valores experimentais para o potencial de redução. Apesar do desvio absoluto, a Figura 10(a) mostra que a ordem de estabilidade eletroquímica prevista não é muito diferente da observada experimentalmente. Duas discrepâncias podem ser observadas, **1f** e **1d**, para os quais o potencial de redução foi predito com o mesmo valor (-1,47 V) e inferior aos potenciais preditos para os complexos **2b** e **2c** (-1,45 e -1,46 V). Experimentalmente, os valores correspondentes (em V) são -1,60 (**2b** e **2c**), -1,58 (**1f**) e -1,54 (**1d**). É também notável na Figura 10(a), que os dados B3LYP são menos sensíveis à estrutura do que os observados experimentalmente, e a diferença entre os valores calculados e experimentais aumenta com o valor absoluto de ε° . Para B3LYP, a correlação entre os valores teóricos e experimentais é

satisfatória com $R^2=0,84$ (usando o modelo de solvatação SMD), e a estabilidade dos complexos de Au(III) pode ser ordenada de acordo à natureza do ligante L: $\text{Cl}^- > \text{meim-1} \sim \text{P(Ph)}_3 > \text{Py}$, como é observado experimentalmente.

Figura 10. Comparação entre os potenciais de redução calculados a partir dos modelos de solvatação SMD e CPCM. (a) Potencial de redução calculado utilizando o protocolo B3LYP/Def2-TZVP/6-31+G(2df) e (b) Potencial de redução calculado utilizando o protocolo wB97xD/Def2-TZVP/6-31+G(2df).



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

O complexo **1d** cujo ligante é P(Ph)_3 , tem uma estrutura semelhante ao complexo **2c**, portanto, seria esperado um potencial de redução próximo a este último, como é previsto pelo método B3LYP. Experimentalmente, o complexo **2c** é ligeiramente mais estável do que **1d**,

diferindo no seu potencial de redução em apenas 60 mV (inferior ao nível de confiança dos métodos aqui aplicados). Deve-se ter em conta que a medida experimental é muito sensível a fatores externos, como temperatura e, portanto, uma pequena oscilação pode ser esperada.

Por outro lado, nos resultados wB97xD (Figura 10(b)) encontramos que o potencial de redução é bastante negativo para os complexos **1d** e **2c** os quais contém L=P(Ph)₃. Na Tabela 4, podemos observar que os valores da energia eletrônica ($\Delta E_{Au,g}$) wB97xD para estes dois complexos são maiores do que os ($\Delta E_{Au,g}$) B3LYP da Tabela 3, mostrando um diferença ao redor de 1 eV. Consequentemente, as reações de redução dos complexos **1d** e **2c** são menos espontâneas mostrando um potencial de redução bastante negativo em torno de -1,90 V. Este efeito também foi encontrado para os complexos que contém L=meim-1, o qual é o segundo ligante mais volumoso da série. Na Fig. 10(b) observa-se uma queda do potencial de redução para **1b**, **2b** e **1f**, onde os valores preditos dos potenciais de redução por wB97xD para estes três compostos foram mais negativos do que os obtidos por B3LYP. Como consequência, a tendência observada entre os potenciais wB97xD e os experimentais é significativa (ver Fig. 10(b)), porém, para estes compostos o resultado B3LYP está em melhor acordo com a tendência observada. A discussão anterior sugere uma super-estabilização para os complexos oxidados de Au(III) mencionados no nível wB97xD. Podemos ver que em geral, a inclusão da correção empírica de dispersão de longo alcance ao funcional híbrido não melhora os resultados e leva a um comportamento inesperado para ligantes volumosos, principalmente para P(Ph)₃. Uma avaliação de este efeito será discutida posteriormente.

A partir das análises anteriores nos níveis B3LYP e wB97xD, concluímos que as contribuições $\Delta E_{Au,g}$ e $\delta\Delta G_{solv}$ desempenham o papel mais importante para a energia livre de Gibbs e para o potencial de redução. Vimos que com a exceção dos complexos (**1a**, **1e** e **2a**) a energia eletrônica ($\Delta E_{Au,g}$) representa a principal contribuição para a energia livre de reação, assim torna-se importante fazer uma comparação entre diferentes métodos DFT e outros níveis de teoria para avaliar o efeito nesta grandeza.

Com o objetivo de avaliar o papel do nível de teoria no potencial de redução, os cálculos de energia (“single-point”) foram realizados nos níveis CAM-B3LYP//, wB97xD// e M11L// (as barras duplas significam que é um cálculo “single point” usando a geometria e contribuições $\Delta G_{T,g}^0$ e $\delta\Delta G_{solv}$ (SMD) obtidas no nível B3LYP). Os resultados são resumidos na Tabela 5 e

representados na Figura 11 com os dados experimentais e incluindo novamente os resultados B3LYP para comparação.

Tabela 5. Energia livre de reação ($\Delta G_{\text{Au,sol}}^{\circ}$) e potenciais de redução ($\varepsilon_{\text{calc}}^{\circ}$) para o sistema eletroquímico Au(III/I).

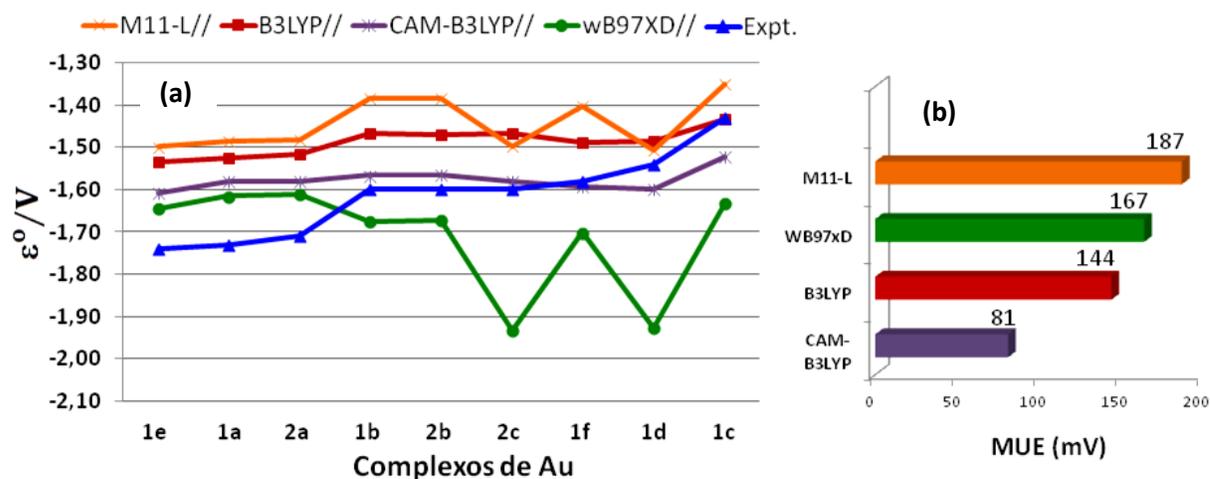
	$-\Delta G_{\text{Au,sol}}^{\circ}$ (wB97xD//)	$-\Delta G_{\text{Au,sol}}^{\circ}$ (CAM-B3LYP//)	$-\Delta G_{\text{Au,sol}}^{\circ}$ (M11-L//)	$\varepsilon_{\text{calc}}^{\circ}$ (wB97xD//)	$\varepsilon_{\text{calc}}^{\circ}$ (B3LYP//)	$\varepsilon_{\text{calc}}^{\circ}$ (M11-L)	$\varepsilon_{\text{expt}}^{\circ}$
1a	6,77	6,84	7,03	-1,59	-1,55	-1,46	-1,73
1b	6,62	6,84	7,20	-1,66	-1,55	-1,37	-1,60
1c	6,70	6,92	7,27	-1,62	-1,51	-1,34	-1,43
1d	6,11	6,77	6,95	-1,92	-1,59	-1,50	-1,54
1e	6,69	6,76	6,98	-1,62	-1,59	-1,48	-1,74
1f	6,57	6,78	7,17	-1,69	-1,58	-1,39	-1,58
2a	6,76	6,82	7,02	-1,59	-1,56	-1,46	-1,71
2b	6,63	6,84	7,20	-1,66	-1,55	-1,37	-1,60
2c	6,10	6,80	6,97	-1,92	-1,57	-1,49	-1,60

Todos os termos de energia são expressos em eV e o potencial de redução em V (o fator de correção $1,89 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($0,08196 \text{ eV}$) foi adicionado à energia livre). Os dados experimentais são tomados de Li, et al., 2006. As barras duplas significam que é um cálculo “single point” usando a geometria e contribuições $\Delta G_{T,g}^{\circ}$ e $\delta \Delta G_{\text{solv}}$ (SMD) B3LYP.

FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

A análise geral do erro médio absoluto foi (em mV): 81 (CAM-B3LYP), 144 (B3LYP), 167 (wB97xD) e 187 (M11-L), com resultados satisfatórios encontrados para CAM-B3LYP. O maior erro foi encontrado para M11-L, principalmente para os dois derivados com ligante $L=P(\text{Ph})_3$ (**1d** e **2c**). Para estes compostos, o potencial de redução é muito mais negativo do que os complexos derivados de metilimidazol, devido a uma maior estabilização dos complexos de Au(III). Esta superestabilização é ainda mais significativa para wB97xD, como se pode ver claramente na Figura 11. Novamente, para os análogos **1b** e **2b** no funcional wB97xD, ε° vai na direção oposta ao valor experimental.

Figura 11. (a) Potências de redução para o sistema eletroquímico Au(III)/Au(I) em diferentes níveis de teoria e (b) Erros médios absolutos (MUE) nos diferentes níveis de teoria. Os valores dos potenciais de redução calculados incluem o solvente através do modelo de solvatação SMD.



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

Para avaliar a magnitude do efeito do funcional na estabilidade dos complexos Au(III), foi feito o cálculo de potencial de redução para os análogos com $L=PH_3$. Além de que as características eletrônicas são distintas entre PH_3 e $P(Ph)_3$, o volume do primeiro é significativamente menor. Resultados do potencial de redução para os ligantes $L=PH_3$ e $L=P(Ph)_3$ são reportados na Tabela 6.

Tabela 6. Potenciais de redução calculados para os complexos **1d** e **2c** e seus respectivos análogos com $L=PH_3$ no nível DFT-SMD/Def2-TZVP/6-31G(2df).

	$\Delta G_{Au,sol}^{\circ}/eV$			E_{calc}°/V		
	B3LYP	wB97xD//	M11-L//	B3LYP	wB97xD//	M11-L//
1 $[Au^{3+}(C^{\wedge}N^{\wedge}C)PH_3]^{+1}$	-6,93	-6,60	-7,22	-1,50	-1,67	-1,37
2 $[Au^{3+}(Np-C^{\wedge}N^{\wedge}C)PH_3]^{+1}$	-6,94	-6,63	-7,24	-1,50	-1,65	-1,36
1d $[Au^{3+}(C^{\wedge}N^{\wedge}C)P(Ph)_3]^{+1}$	-6,99	-6,11	-6,95	-1,47	-1,94	-1,50
2c $[Au^{3+}(NpC^{\wedge}N^{\wedge}C)P(Ph)_3]^{+1}$	-7,03	-6,10	-6,97	-1,46	-1,92	-1,49

FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

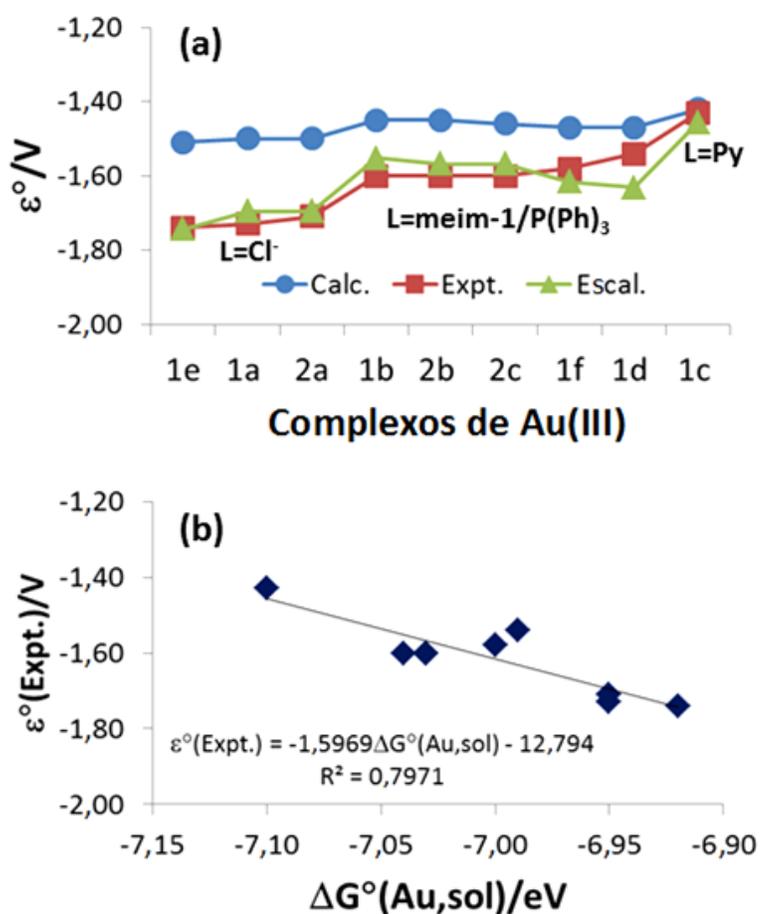
No nível B3LYP vemos que os valores de $\Delta G_{\text{Au,sol}}^{\circ}$ dos análogos menores (**1** e **2**) são próximos aos estimados para os compostos **1c** e **2d**, pelo que os resultados dos ε° para estes análogos são comparáveis aos previstos para **1c** e **2d**. Nos níveis M11-L e wB97xD $\Delta G_{\text{Au,sol}}^{\circ}$ dos análogos com L=PH₃ são significativamente menores às estimadas para os compostos **1d** e **2c**. No nível M11-L esta diferença de energia entre análogos (**1-1d** e **2-2d**) é de 0,27 eV enquanto que para o nível wB97xD, esta diferença aumenta ao redor do dobro, sendo (em eV) 0,49 entre **1** e **1d** e 0,53 entre **2** e **2d**; conseqüentemente os valores dos potenciais entre análogos mostram uma ampla diferença sendo esta mais relevante para o funcional wB97xD, (em V): -1,67 e -1,65 V (**1** e **2**; L=PH₃) e -1,94 e -1,92 V (**1d** e **2c**; L=P(Ph)₃). Por conseguinte, a análise anterior nos confirma que a inclusão de correções de longo alcance como nos funcionais wB97xD e M11-L superestima a estabilidade da forma oxidada do complexo Au(III) para os compostos **1d** e **2c**, porém, o sobrepeso das forças de dispersão entre ligantes volumosos aumenta este efeito para o nível wB97xD. De fato, já observamos este efeito anteriormente para complexos de Au(I) contendo ligantes NHC volumosos (DOS SANTOS, *et al.*, 2016), onde tal efeito era de alguma forma importante para predizer sua conformação molecular.

Finalmente, os cálculos relativísticos DKH2 no nível DFT não alteraram significativamente a energia de reação e, portanto, não tiveram efeito no potencial de redução em todos os níveis DFT. Os resultados mostram melhora entre 10 e 11 mV para o complexo **1a** nos resultados CAM-B3LYP e wB97xD e ao redor de 2 e 3,5 mV para os complexos com L=P(Ph)₃ (**1d** e **2c**) em todos os níveis. Para os demais complexos a melhora foi ao redor de 1 mV.

Os dados relatados nas Tabelas 4 e 5 e representados na Figura 10 nos motivaram a propor um modelo de escalonamento baseado em bases físicas. De acordo com a equação (4.4), $\varepsilon^{\circ}(\text{Au}^{3+}/\text{Au}^+)$ deve ser uma função linear de $\Delta G_{\text{Au,sol}}^{\circ}$ com inclinação negativa. Os dados experimentais para $\varepsilon^{\circ}(\text{Au}^{3+}/\text{Au}^+)$ foram plotados contra $\Delta G_{\text{Au,sol}}^{\circ}$ calculada nos diferentes níveis estudados. Apenas o modelo de regressão linear B3LYP foi fisicamente consistente e estatisticamente satisfatório com base no coeficiente de correlação ($R^2 = 0,797$), como é mostrado na Figura 12b. Aplicando de volta o modelo B3LYP para prever o potencial de redução, o MUE foi de apenas 35 mV (ver Figura 12a). Portanto, o modelo de escalonamento B3LYP proposto na Figura 12b poderia ser considerado uma opção para prever o potencial de redução absoluto Au³⁺/Au⁺ com base no protocolo computacional padrão usado aqui, ou seja, usando o nível B3LYP/Def2-

TZVP/6-31+G(2df) para geometria e energias na fase gasosa, e SMD para as contribuições da energia de solvatação.

Figura 12. Potencial de redução do sistema eletroquímico $\text{Au}^{3+}/\text{Au}^+$ em relação ao eletrodo padrão de ferroceno/ferrocênio. (a) Valores B3LYP (calculado – Calc. e escalonado – Escal.) e valores experimentais. (b) Modelo de correlação proposto para escalonar o potencial de redução B3LYP calculado em solução de DMF.



FONTE: SÁNCHEZ DELGADO, *et. al.*, 2017.

4.2.3. Potencial de redução (ϵ_2°) VT-HAA calculado para complexos de Au(III)

A equação (4.17), baseada no método VT-HAA, foi utilizada como uma tentativa para melhorar o potencial de redução dos complexos **1a**, **1e** e **2a**, cujo par redox possui cargas não equivalentes (ver Figura 6). Os dados importantes, incluindo o potencial de redução de VT-HAA são incluídos na Tabela 7.

Tabela 7. Potencial de redução (ε_2^o) VT-HAA calculado para os complexos de Au(III) contendo L=Cl⁻ no nível B3LYP/Def2-TZVP/6-31+G(2df) com o modelo de solvatação SMD.

	2ε	ε_1^o/V	ε_2^o/V	$\varepsilon_{expt.}^o/V$	Error/V
1a	29,777	-1,063	-1,67 [-1,50]	-1,73	0,06
1e	29,763	-1,081	-1,66 [-1,51]	-1,74	0,08
2a	29,726	-1,094	-1,69 [-1,50]	-1,71	0,02
				<MUE>/V	0,053

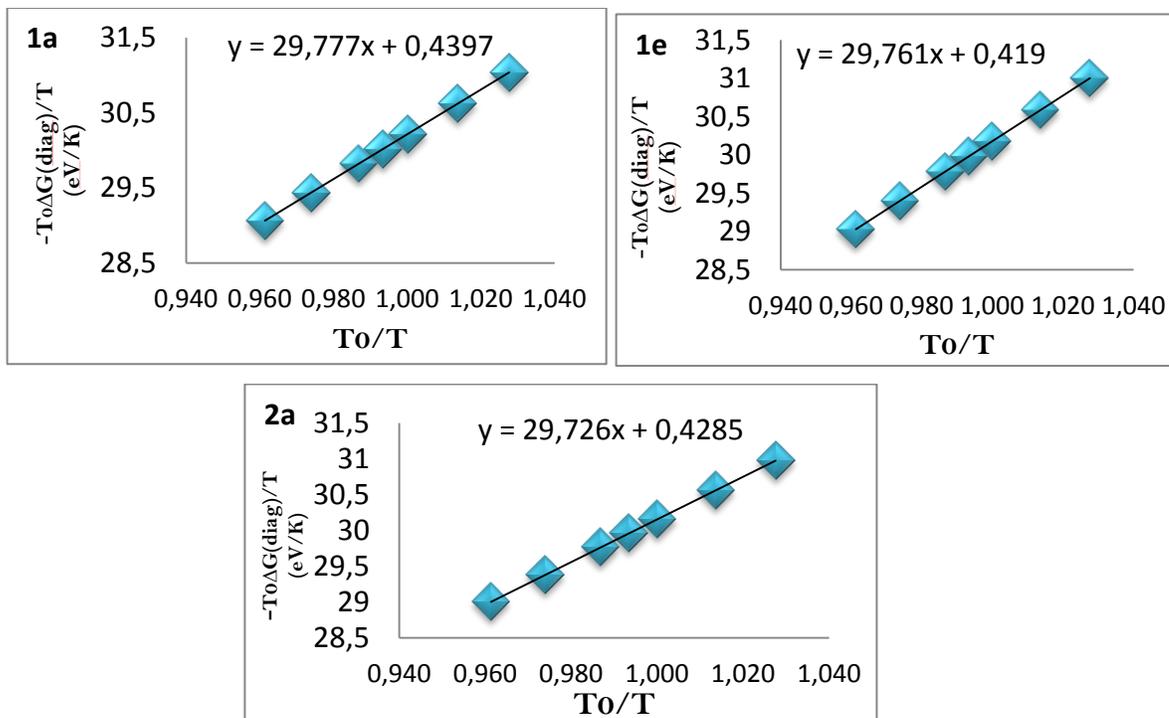
As quantidades de 2ε e ε_1^o são definidas nas Eqs. (4.17)-(4.19). Os dados entre colchete são os potenciais de redução obtidos desde o protocolo padrão B3LYP reportados na Tabela 3.

FONTE: SÁNCHEZ DELGADO, *et. al.*, 2017.

O valor de 2ε foi obtido a partir do ajuste linear mostrado na Figura 13. Comparando o potencial de redução das Tabelas 3 (método padrão) e 7 (método VT-HAA) observa-se uma melhora significativa nos valores para os complexos contendo cloreto como ligante de saída. O desvio médio em relação aos dados experimentais diminuiu de 223 mV para 53 mV considerando apenas os complexos **1a**, **1e** e **2a**. Quando todos os complexos da série são considerados, o erro médio foi de apenas 87 mV após a aplicação do método VT-HAA. Portanto, a abordagem proposta por Bím e colaboradores melhora significativamente o potencial de redução quando o par redox Au(III)/Au(I) possui cargas não equivalentes, inclusive se pequenas espécies carregadas estão envolvidas. O método VT-HAA foi também aplicado para os demais complexos com L= ligante neutro, Py, meim-1 e P(Ph)₃ (Figura 3), mas os potenciais de redução não mudaram significativamente dos previstos desde o protocolo padrão. Isto, provavelmente porque para esses complexos os reagentes e produtos possuem a mesma magnitude de carga líquida (+1 e -1, respectivamente), e desta maneira os modelos de solvente conseguem calcular com maior precisão

suas correspondentes energias de solvatação e conseqüentemente, melhorando a predição da energia livre de redução quando a metodologia padrão é considerada.

Figura 13. Gráficos lineares VT-HAA usados para obter 2ε de acordo com as equações (4.15)-(4.16).



FONTE: SÁNCHEZ DELGADO, *et. al.*, 2017.

4.3. ESTUDO DOS POSSÍVEIS CAMINHOS DE REAÇÃO PARA COMPLEXOS DE Au(III) COM BIO-NUCLEOFILOS.

4.3.1. Reações de $[Au^{3+}(C^{\wedge}N^{\wedge}C)Cl]$ com H_2O

A estabilidade do complexo **1a** em H_2O (nucleófilo fraco) é discutida em primeiro lugar. A troca de ligante Cl/H_2O (I) é um processo importante para fármacos à base de metais contendo ligantes lábeis (DOS SANTOS, *et al.*, 2012) e é comumente chamada em inglês como “aquation”,

entretanto, não há uma tradução oficial para o português, devido a isto o termo “hidrólise” tem sido aceito para sua representação (COSTA, 2005; LOPES, 2009). Na célula, o processo é conduzido pela diminuição da concentração de cloreto desde fora (100 mmol L⁻¹) para dentro da célula (5-20 mmol L⁻¹), que desloca o equilíbrio em direção ao produto aqua. Para a cisplatina e alguns derivados de Pt(II), o produto da hidrólise (*cis*-[Pt(NH₃)₂(H₂O)₂]²⁺) é de fato considerada a droga ativa que se coordena ao DNA. Os complexos Au(III) também reagem com H₂O com barreiras energéticas ainda menor do que os complexos de Pt(II), o qual depende do ligante (DOS SANTOS, *et al.*, 2012). Os dados estruturais para as espécies reativas (R (reagentes), TS (estado de transição) e P (produtos)) são compilados na Tabela 8. As estruturas intermediárias I₁ e I₂ foram obtidas a partir dos pontos finais da otimização do estado de transição (TS_i) em ambas as direções da reação. O caminho de reação em conjunto com as estruturas dos intermediários é mostrado na Fig. 14.

Tabela 8. Parâmetros estruturais calculados em fase gasosa para as espécies envolvidas nos processos I e II frente à água.

	Processo I – Troca de ligante [Au ³⁺ (C [^] N [^] C)Cl]+H ₂ O→[Au ³⁺ (C [^] N [^] C)(H ₂ O)]+Cl ⁻					Processo II – Abertura do anel [Au ¹⁺ (C [^] N [^] C)] ⁻ +H ₂ O→[Au ¹⁺ (C [^] N [^] CH)(HO)] ⁻			
	R (1a)	I ₁	TS _I	I ₂	P'	R	I ₁	TS _{II}	P
Au-Cl	2,301 [2,282]	2,310	2,876	4,315	-	-	-	-	-
Au-O	-	4,151	2,203	1,999	2,125	-	3,387	2,610	2,053
Au-N	2,008 [1,984]	2,005	1,989	1,993	1,965	2,412	2,371	2,595	3,134
Au-C1(ph)	2,091 [2,094]	2,091	2,082	2,081	2,095	2,116	2,113	2,047	2,021
Au-C2(ph)	2,091 [2,094]	2,093	2,093	2,096	2,095	2,116	2,113	2,895	3,948
∠O-Au-C(ph)	-	-	100,24	-	98,10	-	-	62,07	64,13
∠O-Au-Cl	-	-	65,76	-	-	-	-	-	-
τ	-	-	0,04	-	-	-	-	-	-

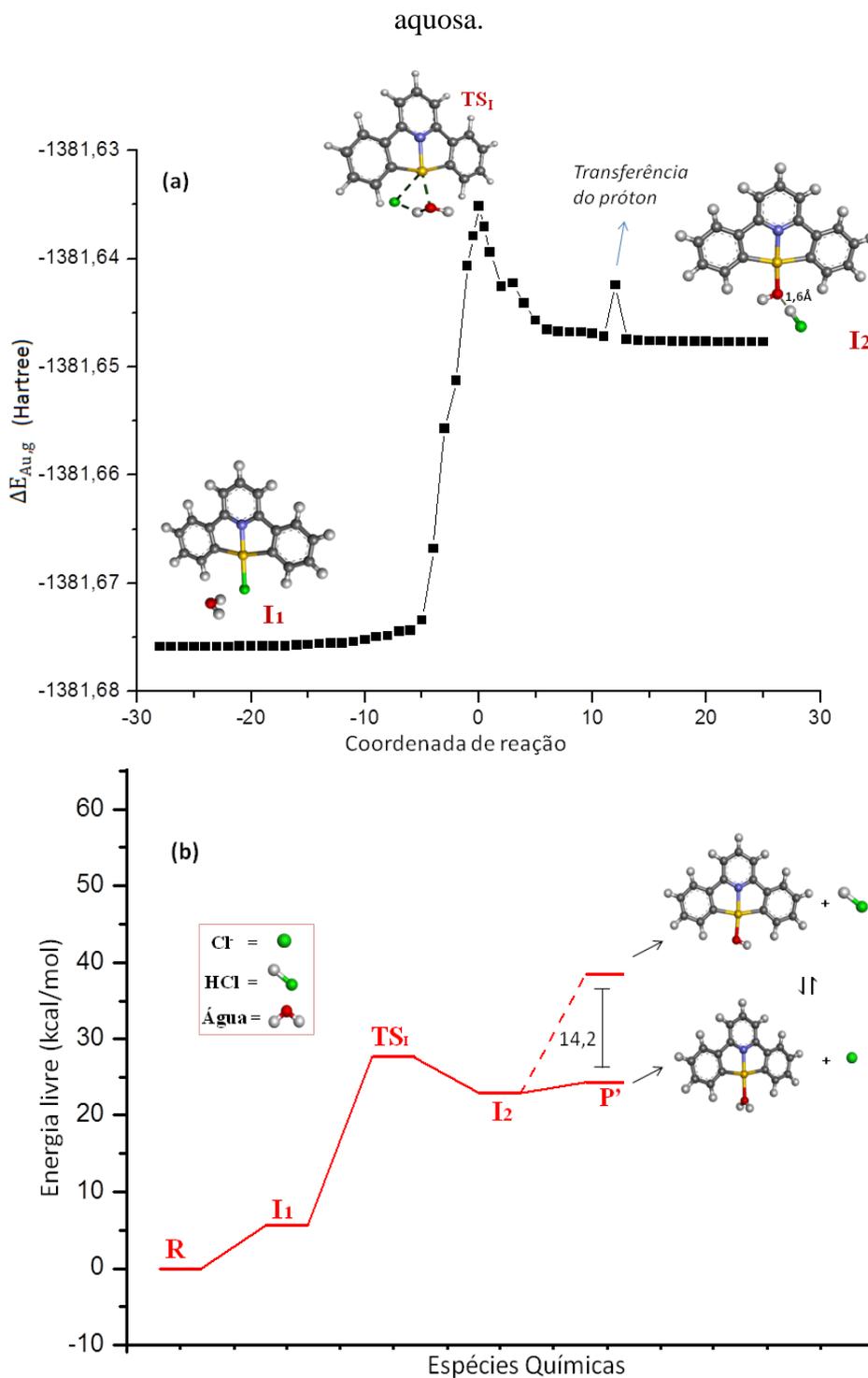
Comprimentos de ligação em Å e ângulos em graus.

Os dados de raios X tomados de Li, *et al.*, 2006, são indicados entre colchetes. As estruturas intermediárias (I₁ e I₂) foram obtidas a partir dos pontos finais em ambas as direções do IRC ou através dos pontos finais da otimização do TS em ambas as direções da reação.

FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 14. Curvas de energia potencial para o caminho da reação de troca Cl/H₂O.

(a) Energia eletrônica relativa em função do passo de otimização de TS₁ em ambas as direções na fase gasosa. (b) Perfil da energia livre com intermediários e os produtos de equilíbrio em solução aquosa.



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

É conhecido que o grau de trigonalidade (τ) pode ser avaliado através da expressão $\tau=(\beta-\alpha)/60$, onde β é o ângulo formado pelos ligantes axiais (maior ângulo de ligação) e α é o maior ângulo no plano equatorial (segundo maior ângulo de ligação). Se $\tau=1$, a estrutura apresentará uma geometria bipirâmide trigonal “perfeita”. Caso, $\tau=0$, a estrutura exibirá uma geometria pirâmide de base quadrada (ADDISON, *et al.*, 1984). O TS_I foi caracterizado como um ponto de sela na PES apresentando uma frequência imaginária de 113,51i cm⁻¹ e sua estrutura foi designada como uma pirâmide de base quadrada distorcida ($\tau=0,04$), com um ângulo de ligação $\angle\text{O-Au-Cl}$ relativamente pequeno (65,76°). Este valor está dentro da faixa calculada para a troca Cl⁻/H₂O na série de complexos [Au³⁺(R-dien)Cl]²⁺ estudados por Dos Santos e colaboradores em 2012 (63,4-71,7°), o qual estava de alguma forma correlacionado com a reatividade dos complexos. Trabalhos prévios desenvolvidos por pesquisadores do nosso grupo NEQC (DOS SANTOS, *et al.*, 2012) mostraram que a energia livre de ativação para a troca do ligante Cl⁻/H₂O diminui com o aumento do ângulo de reação $\angle\text{O-Au-Cl}$.

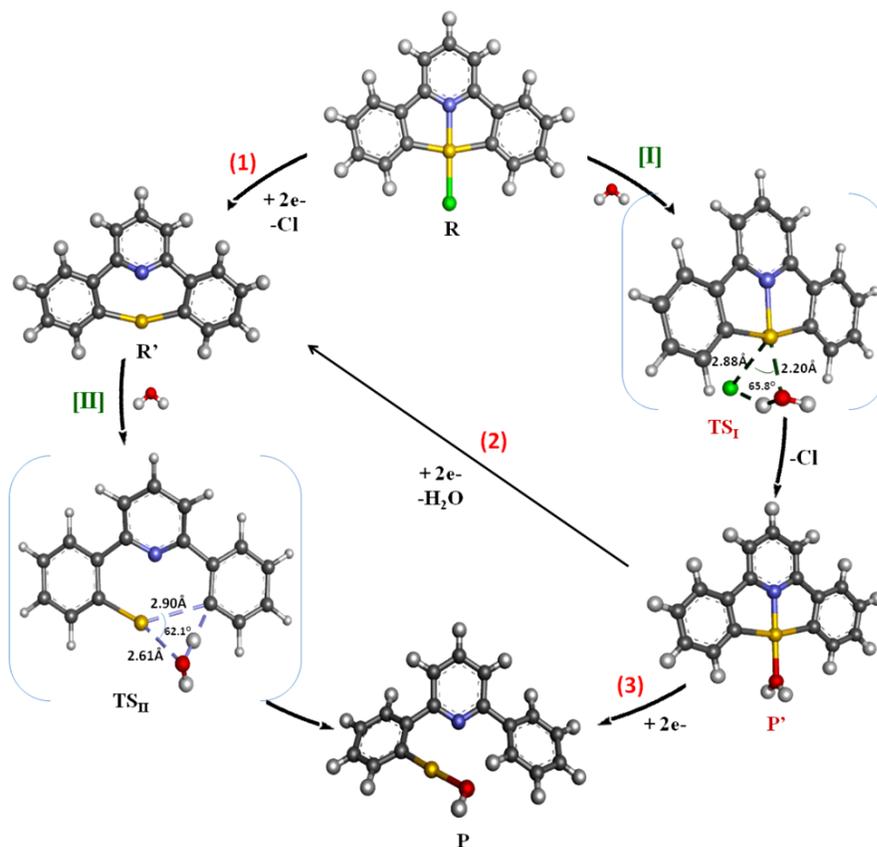
A otimização das geometrias em ambas as direções do caminho de reação para o processo I mostrou que o mecanismo de troca de ligante ocorre com a transferência de próton, pelo menos em fase gasosa, onde o produto final contém o hidroxil (OH⁻) coordenado ao centro de metálico e consequentemente liberando-se HCl. Um intermediário, I₂, (ver Figura 14(a)) é formado mostrando uma interação H...O de 1,61 Å entre os grupos cloreto de hidrogênio e hidróxido. Este intermediário apresenta maior estabilidade do que os produtos de equilíbrio, ([Au⁺³(C[^]N[^]C)OH] + HCl) e ([Au⁺³(C[^]N[^]C)H₂O]⁺ + Cl⁻), onde a diferença entre estes dois últimos foi de ~14,2 kcal mol⁻¹ como mostra o perfil energético da figura 14(b). O produto hidroxil [Au⁺³(C[^]N[^]C)OH] é neutro e, portanto, esta espécie é menos estável em solução aquosa. Só a espécie aquosa foi considerada para calcular a energia livre de Gibbs ($\Delta G_{R,I}^0$).

A análise global com base nos dados da Tabela 8 mostra que a ligação Au-Cl aumenta de 2,301 (R, **1a**) a 2,876 Å (TS_I) e as ligações Au-O decrescem de 2,303 (TS_I) a 2,125 Å (P^o), respectivamente. Estas variações podem ser utilizadas para atribuir o mecanismo global de acordo com a importância da quebra e formação da ligação na troca de ligantes (ROTZINGER, 2005; DOS SANTOS, *et al.*, 2012). Usando a quantidade obtida a partir da expressão $\Delta\Sigma=\{d(\text{Au-Cl})_{\text{TS}}-d(\text{Au-Cl})_{\text{R}}\}-\{d(\text{Au-O})_{\text{TS}}-d(\text{Au-O})_{\text{P}^o}\}$ o mecanismo é classificado como "concertado" se $\Delta\Sigma=0$, de "intercâmbio associativo" para $\Delta\Sigma<0$, onde a formação de ligação é mais pronunciada do que a quebra de ligação e de "intercâmbio dissociativo" para $\Delta\Sigma>0$ onde a quebra de ligação domina.

Para o processo de troca Cl⁻/H₂O encontramos ΔΣ=0,4 e, portanto, o mecanismo é atribuído como de “intercâmbio dissociativo” onde a quebra da ligação Au-Cl desempenha um papel primordial para o processo de troca de ligantes.

As geometrias otimizadas das espécies reativas nas diferentes reações propostas na Fig. 8 com água como nucleófilo são representadas na Figura 15. Por razões de clareza, apenas o produto [Au³⁺(C^NC)H₂O]⁺ é mostrado, representado como P'.

Figura 15. Geometrias otimizadas para as espécies reativas nas diferentes reações com água. R→R' e P'→P representam as reações redox onde, R é o reagente oxidado, R' representa o reagente reduzido, P' o produto oxidado, P o produto reduzido e TS os estados de transição.



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

Parâmetros cinéticos e termodinâmicos para os processos de troca Cl⁻/H₂O são incluídos na Tabela 9. Os dados mostram que a reação de troca Cl⁻/H₂O é altamente endotérmica com o valor

de entalpia de reação ($\Delta H_{R,I}^\circ$) de 22,12 kcal mol⁻¹. A entropia diminui ligeiramente para o processo R→P' e conseqüentemente, esta reação é predita como não espontânea com um valor de $\Delta G_{R,I}^\circ$ de 24,34 kcal mol⁻¹. Este processo de hidrólise mostra-se lento para complexos de Au(III) apresentando uma energia livre de ativação de 27,66 kcal mol⁻¹ e uma constante de velocidade de 3,25×10⁻⁸ M⁻¹ s⁻¹. Infelizmente, dados experimentais não se encontram disponíveis para este complexo. No entanto, comparando com os dados reportados por Dos Santos e colaboradores para a série de complexos [Au(R-dien-H)Cl]⁺ (dien=3-aza-pentano-1,5-diamina), vemos que os valores calculados para as energias de ativação estiveram entre 23-27 kcal mol⁻¹ dependendo do grupo alquil R. Porém, vemos que o complexo **1a** é ligeiramente mais estável devido à natureza do ligante C[^]N[^]C que contém grupos carbânion fortemente doadores de elétrons. Para a série de complexos [Au(R-dien-H)Cl]⁺, a barreira de energia aumenta devido ao impedimento estérico do grupo R, causando uma blindagem no centro do ouro para a aproximação de nucleófilo. Estas reações se mostraram desfavoráveis com valores de energia livre entre 18-23 kcal mol⁻¹. No nosso caso, a energia livre de reação para o processo de hidrólise é de 24,34 kcal mol⁻¹ (reportada na Tabela 9) e a reação geral é predita desfavorável.

Tabela 9. Parâmetros cinéticos e termodinâmicos calculados para os processos I (troca de ligante) e II (abertura do anel) com água em solução aquosa a 298 K.

Processo I – Troca de ligante	ΔG_I^\ddagger	k_I	$\Delta H_{R,I}^\circ$	$\Delta G_{R,I}^\circ$
[Au ⁺³ (C [^] N [^] C)Cl] + H ₂ O → [Au ⁺¹ (C [^] N [^] C)H ₂ O] + HCl	27,66	3,25 x 10 ⁻⁸	22,12	24,34
Processo II – Abertura do anel	ΔG_{II}^\ddagger	k_{II}	$\Delta H_{R,II}^\circ$	$\Delta G_{R,II}^\circ$
[Au ⁺¹ (C [^] N [^] C)] ⁻¹ + H ₂ O → [Au ⁺¹ (C [^] N [^] CH)(OH)] ⁻	30,27	4,03x10 ⁻¹⁰	-35,97	-27,78

FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

Seguindo na ordem da Figura 8, depois de ter ocorrido a troca de ligante, é importante avaliar como este processo altera o potencial de redução do complexo **1a**. Como já foi mencionado, o processo de redução Au(III)/Au(I) leva a uma mudança de geometria na esfera de coordenação. Dois possíveis caminhos de redução para o metabólito (P') foram estudados. As reações (2)-(4) representam a redução do metabólito implicando liberação de nucleófilo, enquanto

que (3)-(5) representam a redução envolvendo a abertura do quelato. As estruturas otimizadas dos produtos destas reações também são mostradas na Figura 15.

Os valores de todos os potenciais de redução calculados são reportados na Tabela 10. Para a reação de redução (3), o potencial calculado foi positivo com um valor de +0,35 V. Por outro lado, a reação de redução a qual implica liberação de H₂O (2), mostrou este caminho de redução menos favorável, com um valor de ϵ^0 ligeiramente negativo (-0,25V). Portanto, de acordo com esses resultados, o metabólito P' de Au(III) deveria reduzir-se espontaneamente com a abertura do anel. Na Figura 13, pode-se observar que a abertura do anel é acompanhada pela transferência de próton, o qual é necessário para neutralizar o carbânion livre e estabilizar a estrutura de Au(I). Resultados similares são previstos para o produto hidroxil [Au³⁺(C[^]N[^]C)OH], com potenciais de -0,19 V e +0,41 V para as reações (4) e (5) respectivamente. Ambos os processos encontrados foram mais favoráveis do que os previstos para as reações (2) e (3) correspondentes (ver Tabela 10). Vemos então que um meio ácido favorece ainda mais a redução do metabólito P'.

Tabela 10. Energias livres de Gibbs e potenciais de redução padrão nas diferentes reações com água.

Reação de redução	$\Delta G_{Au,aq}^0$	ϵ_{calc}^0
(1) [Au ³⁺ (C [^] N [^] C)Cl] + 2e ⁻ → [Au ¹⁺ (C [^] N [^] C)] ⁻ + Cl ⁻	-7,003	-0,78 [-1,13]
(2) [Au ³⁺ (C [^] N [^] C)(H ₂ O)] ⁺ + 2e ⁻ → [Au ¹⁺ (C [^] N [^] C)] ⁻ + H ₂ O	-8,058	-0,25
(3) [Au ³⁺ (C [^] N [^] C)(H ₂ O)] ⁺ + 2e ⁻ → [Au ¹⁺ (C [^] N [^] CH)(OH)] ⁻	-9,263	+0,35
(4) [Au ³⁺ (C [^] N [^] C)(OH)] + H ⁺ + 2e ⁻ → [Au ¹⁺ (C [^] N [^] C)] ⁻ + H ₂ O	-8,179	-0,19
(5) [Au ³⁺ (C [^] N [^] C)(OH)] + H ⁺ + 2e ⁻ → [Au ¹⁺ (C [^] N [^] CH)(OH)] ⁻	-9,384	+0,41

Energia livre de Gibbs em eV calculado no estado padrão de 1 mol L⁻¹.

Potencial de redução padrão em V em relação a SHE.

Potencial de redução calculado a partir da metodologia VT-HAA é dado entre colchetes.

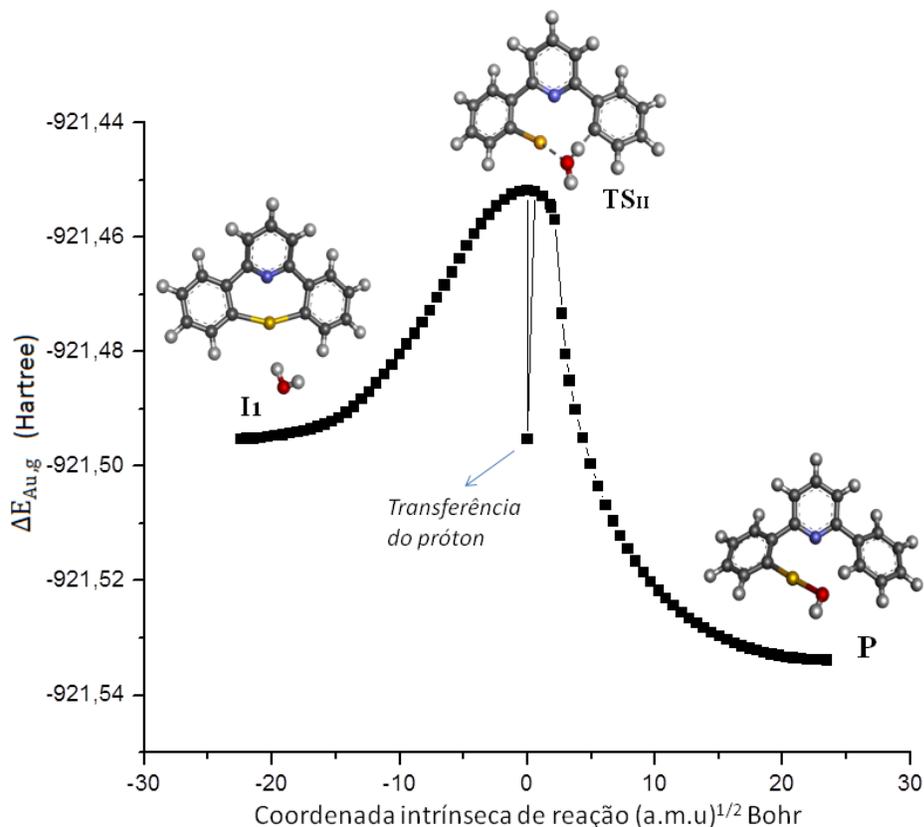
FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

Usando um caminho de reação diferente, o complexo **1a** poderia ser reduzido inicialmente (reação (1), Tabela 10) e, em seguida, o derivado de Au(I) reage com H₂O através de um processo de abertura do anel (II). Esta redução inicial do complexo [Au³⁺(C[^]N[^]C)Cl] versus SHE em

solução aquosa, exibiu um valor de $\varepsilon^0 = -0,78\text{V}$ com uma energia livre de $35,83\text{ kcal mol}^{-1}$ para a reação global da célula eletroquímica. O anterior nos mostra que o ligante Cl^- estabiliza mais do que H_2O o complexo de Au(III). Nos resultados da seção 4.2.2 já notamos esta alta capacidade estabilizadora do ligante Cl^- para a série de complexos $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{L}]$. Ao aplicar a metodologia VT-HAA da seção 4.1.3 para esta reação (1) em solução aquosa ($[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{Cl}] + 2\text{e}^- \rightarrow [\text{Au}^{1+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})]^- + \text{Cl}^-$), se obtém um potencial ainda mais negativo ($\varepsilon^0 = -1,13\text{ V}$). Tendo em conta isto, podemos evidenciar como o $\varepsilon_{(1)}^0$ para a reação de redução inicial de **1a** ($-0,78$ [-1,13] V) se diferencia significativamente do potencial calculado após sua metabolização ($\varepsilon_{(2)}^0 = -0,25\text{ V}$) com uma diferença de $0,53\text{V}$, entretanto, se temos em conta o potencial corrigido desde o método VT-HAA, então a diferença é de $0,88\text{V}$.

O caminho de reação II também se encontra representado na Figura 15, incluindo o processo de redução (1). Os parâmetros estruturais das espécies reativas se encontram incluídos na Tabela 8. Os dados geométricos para o intermediário (I_1) são relatados também com o objetivo de mostrar a mudança na ligação Au-O durante o trajeto de reação. É importante mencionar que I_1 é menos estável que os reagentes separados ($[\text{Au}^{1+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})]^- + \text{H}_2\text{O}$). O caminho de reação da análise IRC para este processo II é mostrado na Fig. 16, na qual a estrutura otimizada de I_1 também é incluída. Durante esta reação de abertura do anel, a água exibiu desprotonação por parte do carbânion do grupo fenil devido à sua elevada basicidade e, conseqüentemente, a ligação Au-C2(ph) aumenta em $1,05\text{ \AA}$ de TS_{II} para P (ver Tabela 8). O TS_{II} apresentou uma frequência imaginária de $177,33i\text{ cm}^{-1}$, com seu centro reativo se organizando em uma forma trigonal-plana distorcida com um ângulo de reação de $62,07^\circ$. Para a série de complexos Au(I)-NHC analisados em trabalhos anteriores (DOS SANTOS, *et al.*, 2016), o ângulo de reação foi maior de 70° . O pequeno valor encontrado para este ângulo no TS_{II} é principalmente devido à transferência de próton que ocorre durante a abertura do anel, o que força o ligante água a se manter perto do carbânion. Usando o valor de $\Delta\Sigma$ calculado com os dados de comprimentos de ligação reportados na Tabela 8, sugere-se um mecanismo geral associativo demonstrando que a quebra da ligação Au-C2(ph) é dominante ($\Delta\Sigma=0,22$).

Figura 16. Coordenada intrínseca da reação $[\text{Au}^{+1}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})]^{-} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow [\text{Au}^{+1}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{CH})(\text{OH})]^{-}$ com abertura do anel em solução aquosa.



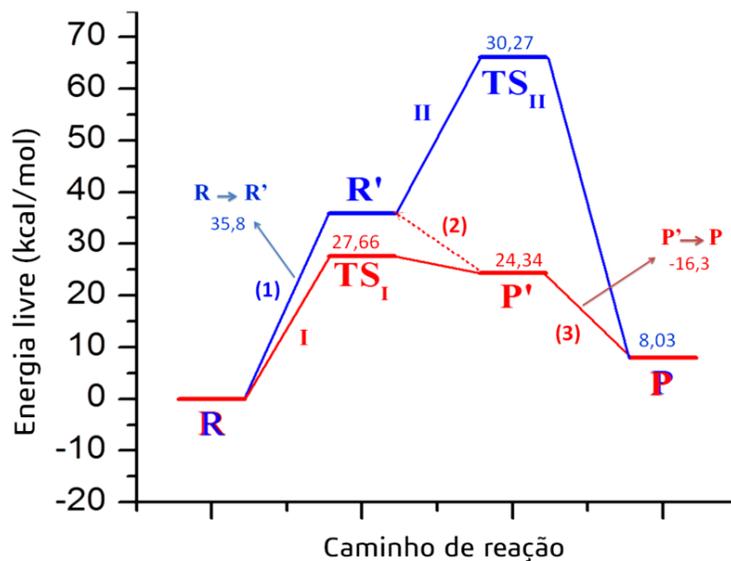
FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

Contrário ao processo I de troca de ligante, esta reação é predita como exotérmica com um valor de energia livre de Gibbs de $-27,78 \text{ kcal mol}^{-1}$ como mostram os dados da Tabela 9. Entretanto, os parâmetros cinéticos mostram que para o processo II a barreira de ativação foi maior que para o processo I, com um valor de $30,27 \text{ kcal mol}^{-1}$. Uma conclusão semelhante foi dada anteriormente para a reação do complexo de Au(III) $[\text{Au}(\text{dien-H})\text{Cl}]^{+}$, cujas barreiras de ativação foram $18,04 \text{ kcal mol}^{-1}$ para a troca $\text{Cl}^{-}/\text{H}_2\text{O}$ e $32,34 \text{ kcal mol}^{-1}$ para a abertura do anel (DOS SANTOS, *et al.*, 2012).

A Figura 17 ilustra o perfil energético de ambos os caminhos de reação propostos na Figura 8 com água como nucleófilo, resumindo os resultados analisados anteriormente. O diagrama sugere que o caminho de reação do processo I (representado com cor vermelha) é mais favorável

para o complexo de Au(III), o que sugere que o complexo sofreria primeiramente a hidrólise e posteriormente o metabolito (P') seria reduzido a Au(I) espontaneamente envolvendo a abertura do anel (reação de redução (2)).

Figura 17. Perfil energético dos caminhos de reação propostos para o complexo **1a** frente à água como nucleófilo. R representa o reagente oxidado $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{Cl})]$, R', o reagente reduzido $[\text{Au}^{+1}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})]^{-}$, P', o produto oxidado $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{H}_2\text{O})]$, e P representa o produto reduzido $[\text{Au}^{+1}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{CH})\text{OH}]^{-}$. $\text{R} \rightarrow \text{R}'$ e $\text{P}' \rightarrow \text{P}$ representam reações redox frente ao eletrodo padrão de Hidrogênio (SHE) usando $\Delta G_{\text{SHE,aq}}^0 = -413,1 \text{ kJ mol}^{-1}$ tomado de ISSE & GENNARO, 2010.



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

4.3.2. Reações do complexo $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{Cl}]$ com nucleófilos contendo S, Se e N

A água é o nucleófilo mais abundante presente no organismo, e os processos discutidos na última seção são sem dúvida relevantes para qualquer medicamento à base de metal. No entanto, a hipótese aceita é que a resposta biológica dos metalofármacos provém da interação com biomoléculas que contém nos sítios ativos nucleófilos fortes. Os resíduos que contém S e Se são os principais alvos para os complexos de ouro devido à maciez desses grupos, como na enzima TrxR, a qual contém Cys e Sec no sítio ativo (BINDOLI, *et al.*, 2009; BERNERS-PRICE &

FILIPOVSKA, 2011). Porém, interações entre complexos de ouro e histidina também foram encontradas evidenciando-se adutos como $N_{\text{His}}\text{-Au-L}$ e $N_{\text{His}}\text{-Au-}N_{\text{His}}$ (MESSORI, *et al.*, 2014). Tendo em conta o anterior, os processos representados na Figura 8 também foram estudados com os compostos CH_3SH , CH_3SeH e meim-4 (nas formas tautoméricas N1H e N3H) como nucleófilos, tomados como modelos análogos da Cys, Sec e His, respectivamente. Parâmetros estruturais para os processos I e II são reportados na Tabela 11.

Tabela 11. Parâmetros estruturais calculados em fase gasosa para as espécies reativas que participam dos processos de ativação I (troca de ligantes) e II (abertura do anel).

	Processo I – Troca de ligante					Processo II – Abertura do anel			
	$[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{Cl}]+\text{CH}_3\text{SH}\rightarrow$ $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{CH}_3\text{SH})]+\text{Cl}^-$					$[\text{Au}^{1+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})]+\text{CH}_3\text{SH}\rightarrow$ $\rightarrow[\text{Au}^{1+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{CH})(\text{CH}_3\text{S})]^-$			
	R (1a)	I ₁	TS _I	I ₂	P'	R	I ₁	TS _{II}	P
Au-Cl	2,301 [2,282]	2,307	2,827	4,929	-	-	-	-	-
Au-S(H)CH ₃	-	4,038	2,432	2,335	2,343	-	3,656	2,505	2,361
Au-N	2,008 [1,984]	2,006	2,023	2,041	2,008	2,412	2,370	2,694	4,677
Au-Cl(ph)	2,091 [2,094]	2,091	2,096	2,098	2,105	2,116	2,115	2,077	2,068
Au-C2(ph)	2,091 [2,094]	2,092	2,102	2,104	2,107	2,116	2,115	2,807	7,176
$\angle\text{CH}_3\text{S(H)-Au-C(ph)}$	-	-	103,38	-	96,15	-	-	70,61	-
$\angle\text{CH}_3\text{S(H)-Au-Cl}$	-	-	74,93	-	-	-	-	-	-
τ			0,04	-	-	-	-	-	-
	$[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{Cl}]+\text{CH}_3\text{SeH}\rightarrow$ $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{CH}_3\text{SeH})]+\text{Cl}^-$					$[\text{Au}^{1+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})]+\text{CH}_3\text{SeH}\rightarrow$ $[\text{Au}^{1+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{CH})(\text{CH}_3\text{Se})]^-$			
	R (1a)	I ₁	TS _I	I ₂	P'	R	I ₁	TS _{II}	P
Au-Cl	2,301	2,309	2,770	2,990	-	-	-	-	-
Au-Se(H)CH ₃	-	3,724	2,517	2,450	2,445	-	3,338	2,622	2,473
Au-N	2,008	2,007	2,020	2,017	2,014	2,412	2,385	2,644	4,671
Au-Cl(ph)	2,091	2,091	2,093	2,096	2,104	2,116	2,114	2,080	2,071
Au-C2(ph)	2,091	2,091	2,099	2,102	2,107	2,116	2,114	2,745	7,177
$\angle\text{CH}_3\text{Se(H)-Au-C(ph)}$	-	-	101,65	-	102,67	-	-	66,91	-
$\angle\text{CH}_3\text{Se(H)-Au-Cl}$	-	-	70,77	-	-	-	-	-	-
τ			0,03						
	$[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{Cl}]+\text{N3H}\rightarrow$ $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{N3H})]+\text{Cl}^-$					$[\text{Au}^{1+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})]+\text{N3H}\rightarrow$ $[\text{Au}^{1+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{CH})(\text{N3})]^-$			
	R (1a)	I ₁	TS _I	I ₂	P'	R	I ₁	TS _{II}	P
Au-Cl	2,301	2,307	2,614	2,950	-	-	-	-	-
Au-N1	-	4,150	2,260	2,061	2,047	-	5,576	2,377	2,083
Au-N	2,008	2,006	2,017	1,993	1,989	2,412	2,362	2,748	3,301
Au-Cl(ph)	2,091	2,092	2,087	2,091	2,096	2,116	2,113	2,068	2,035
Au-C2(ph)	2,091	2,092	2,087	2,091	2,096	2,116	2,113	2,803	4,253
$\angle\text{N1-Au-C(ph)}$	-	-	97,76	-	98,60	-	-	80,52	79,41
$\angle\text{N1-Au-Cl}$	-	-	85,36	-	-	-	-	-	-
τ			0,26						
	$[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{Cl}]+\text{N1H}\rightarrow$ $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})(\text{N1H})]+\text{Cl}^-$					$[\text{Au}^{1+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})]^-+\text{N1H}\rightarrow$ $[\text{Au}^{1+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{CH})(\text{N1})]^-$			
	R (1a)	I ₁	TS _I	I ₂	P'	R	I ₁	TS _{II}	P
Au-Cl	2,301	2,307	2,608	2,938	-	-	-	-	-
Au-N3	-	4,032	2,264	2,063	2,047	-	5,543	2,367	2,086

Au-N	2,008	2,005	2,020	1,994	1,990	2,412	2,359	2,756	3,278
Au-Cl(ph)	2,091	2,092	2,088	2,091	2,096	2,116	2,112	2,069	2,037
Au-C2(ph)	2,091	2,092	2,088	2,091	2,096	2,116	2,114	2,812	4,192
∠N3-Au-C(ph)	-	-	97,79	-	98,61	-	101,93	80,40	77,11
∠N3-Au-Cl	-	-	85,73	-	-	-	-	-	-
τ	-	-	0,27	-	-	-	-	-	-

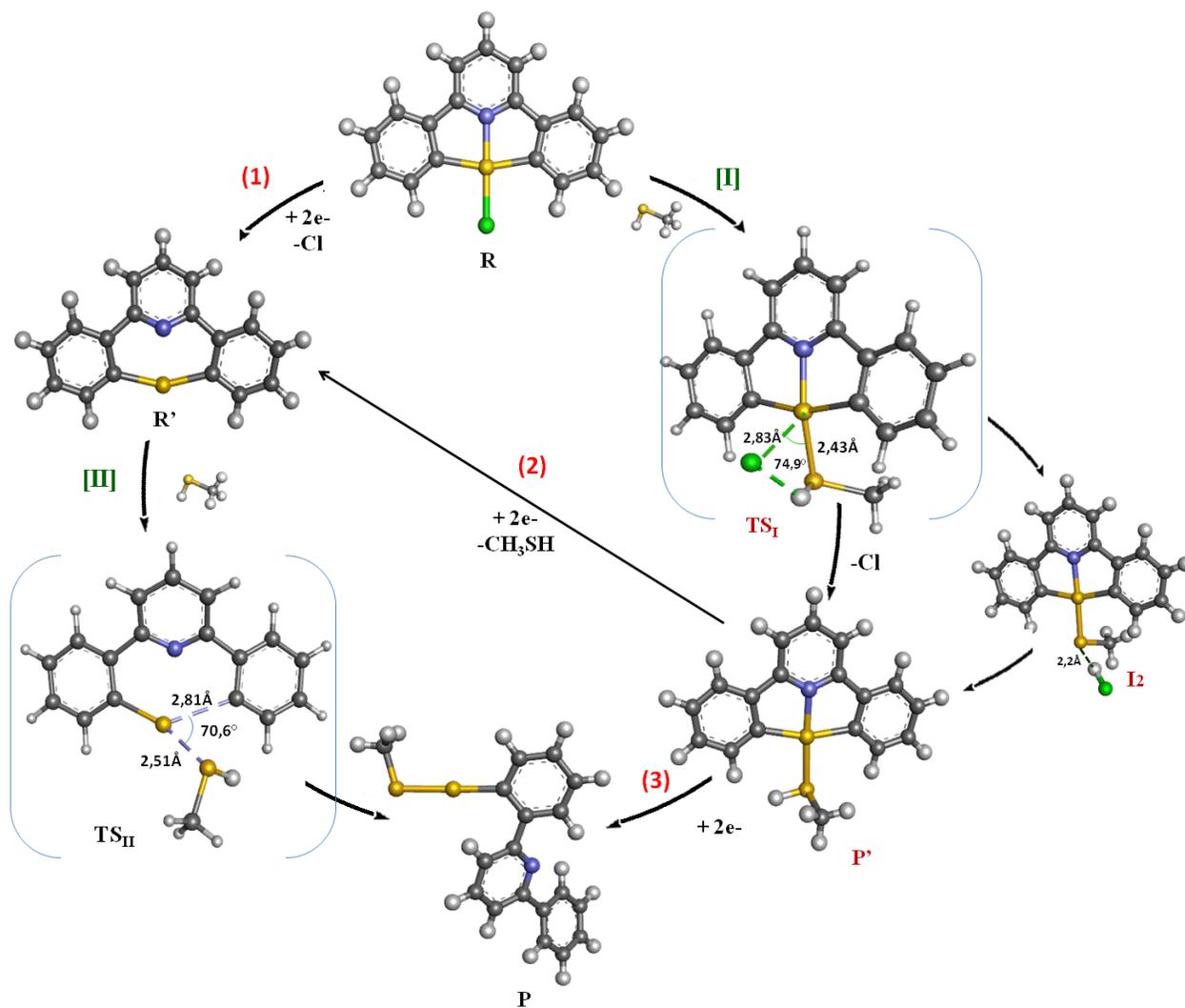
Comprimentos de ligação em Å e ângulos em graus.

Os dados de raios X tomados de Li, et al., 2006, são indicados entre colchetes. As estruturas intermediárias (I_1 e I_2) foram obtidas a partir dos pontos finais em ambas as direções do IRC ou através dos pontos finais da otimização do TS em ambas as direções da reação.

FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

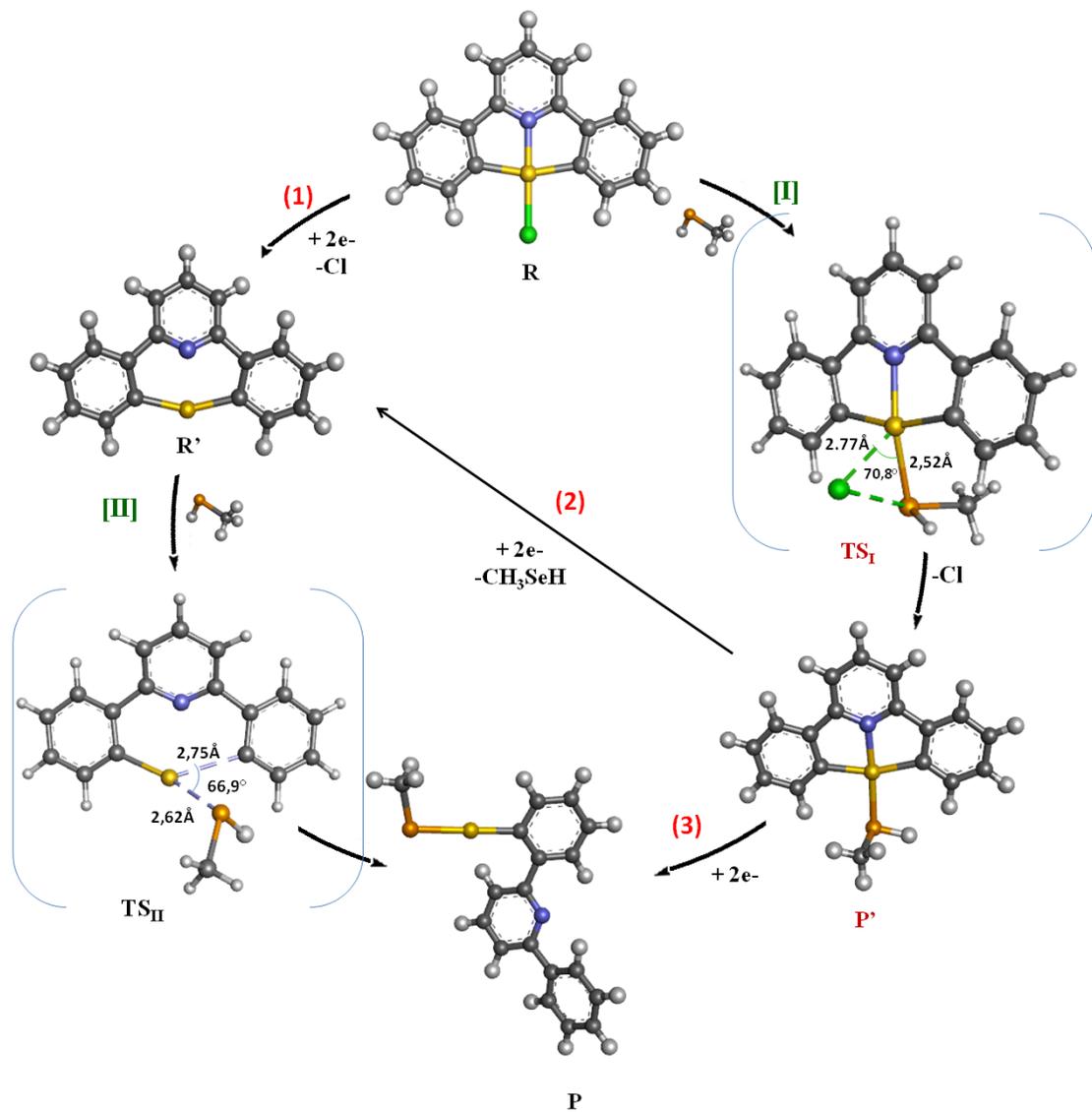
Considerando o processo I de troca de ligantes, as variações de comprimentos de ligação mostraram que os mecanismos para os nucleófilos de S e Se são atribuídos como associativos do tipo "intercâmbio dissociativo" com um valor de $\Delta\Sigma$ ao redor de 0,4 como também foi previsto para o processo de hidrólise; enquanto que, para os nucleófilos de N, o mecanismo de troca de ligante é muito mais próximo de um mecanismo concertado, sendo $\Delta\Sigma \sim 0,1$. As geometrias otimizadas para as estruturas que participam das reações com os nucleófilos de S e Se são mostradas nas Figuras 18 e 19. Para o nucleófilo CH_3SH , a troca do ligante ocorreu com a transferência de prótons, como também foi visto para a reação com a água. De maneira similar com a reação de troca com água, a troca $\text{Cl}^-/\text{CH}_3\text{SH}$ na fase gasosa ocorre com a transferência de próton, formando-se um intermediário (I_2) $[\text{Au}^{+3}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{Se}\dots\text{HCl}]$ (ver Fig. 18). No entanto, a espécie mais estável em solução entre os produtos de equilíbrio $[\text{Au}^{+3}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{Se}] + \text{HCl} \rightleftharpoons [\text{Au}^{+3}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{SeH}]^+ + \text{Cl}^-$ é a espécie protonada $[\text{Au}^{+3}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{SeH}]^+ + \text{Cl}^-$. A transferência de próton não foi encontrada para a reação com CH_3SeH devido, provavelmente, ao tamanho do Se, o que não permite um arranjo adequado na estrutura TS_1 para uma transferência concertada do próton.

Figura 18. Geometrias otimizadas para as espécies reativas nas diferentes reações frente ao nucleófilo CH_3SH .



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

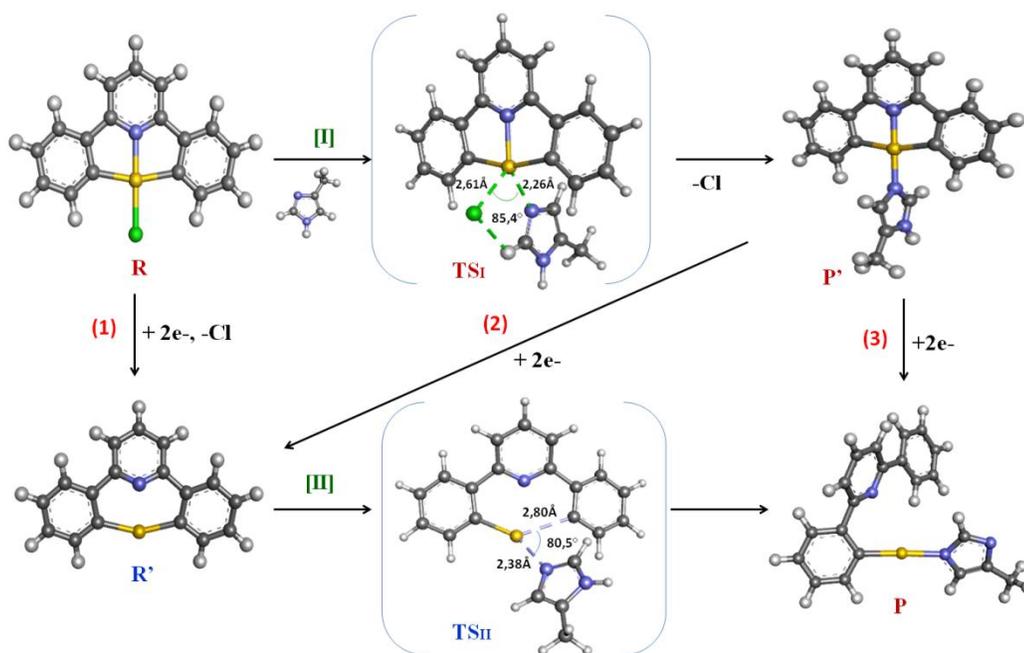
Figura 19. Geometrias otimizadas para as espécies reativas nas diferentes reações frente ao nucleófilo CH_3SeH .



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

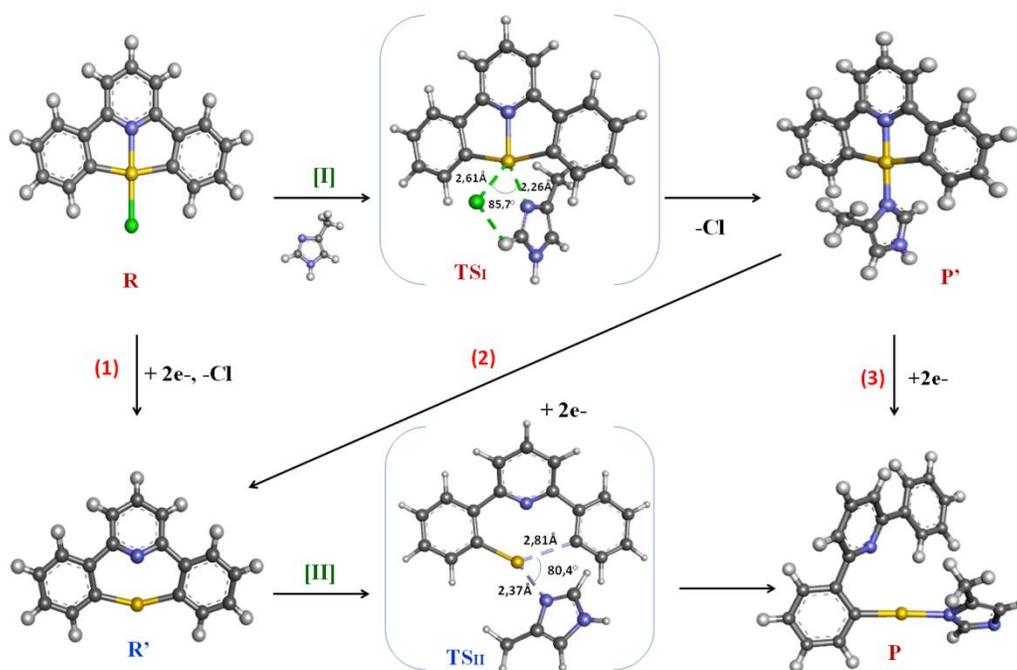
Os valores do grau de trigonalidade para as estruturas TS_I são incluídos na Tabela 11. As estruturas TS_I para os nucleófilos de S e Se também foram atribuídas como uma pirâmide de base quadrada distorcida com os seguintes valores: $\tau=0,04$ para o TS_I do S e $\tau=0,03$ para o TS_I do Se. Como consequência da transferência do próton para na troca Cl⁻/CH₃SH, o ângulo de reação na estrutura TS_I para S foi de 74,93°, maior do que para Se, 70,77°. Observou-se também que devido ao grande tamanho desses nucleófilos, o ângulo de reação foi muito maior do que na estrutura do TS_I para troca Cl⁻/H₂O (ver Tabela 11). Para o ligante contendo N, o ângulo de reação foi de ~85° e a troca do ligante ocorreu sem transferência de próton. Nesse caso, os valores do grau de trigonalidade (τ) estiveram ao redor de 0,30 para ambas as estruturas TS_I devido ao maior ângulo de reação encontrado como consequência do volume dos ligantes meim-4 (N3H/N1H). As geometrias otimizadas para as estruturas que participam das reações com os nucleófilos de N são mostradas nas Figuras 20 e 21.

Figura 20. Geometrias otimizadas para as espécies reativas nas diferentes reações frente ao nucleófilo N3H (meim-4).



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 21. Geometrias otimizadas para as espécies reativas nas diferentes reações frente ao nucleófilo N1H (meim-4).



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

De acordo com as energias de ativação (ΔG_1^\ddagger) reportadas na Tabela 12, a ordem de reatividade para o processo de substituição Cl^-/Nu é $\text{Nu}=\text{CH}_3\text{SeH} > \text{CH}_3\text{SH} \sim \text{N3H}/\text{N1H}$ a qual está de acordo com a reação mais rápida de diferentes complexos de Au(I) com aminoácidos de Se (Sec) comparados com aqueles que contém S (Cys) (DOS SANTOS, 2014). A troca de cloreto resultou bastante rápida para o nucleófilo de Se, com um valor de constante de velocidade de $2,59 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Os ligantes contendo S e N apresentaram uma constante de velocidade semelhante ($\sim 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$). Essas reações são pelo menos três ordens de grandeza mais rápidas do que a troca $\text{Cl}^-/\text{H}_2\text{O}$ sugerindo que a substituição direta entre Cl^- e nucleófilos mais fortes domina frente a uma reação inicial de hidrólise em termos cinéticos. Apesar de que a energia de ativação do processo de troca de ligante com o nucleófilo CH_3SH foi muito semelhante aquelas com $\text{N3H}/\text{N1H}$, a cinética deste perfil poderia mudar no ambiente enzimático devido a interações favoráveis com resíduos complementares no sítio ativo.

Tabela 12. Parâmetros cinéticos e termodinâmicos calculados para os processos de troca de ligante I e I' em solução aquosa a 298 K

HNu	Processo I – Troca de ligante				Processo I' – Troca de água			
	[Au ³⁺ (C [^] N [^] C)Cl]+HNu→[Au ³⁺ (C [^] N [^] C)(HNu)] ⁺ +Cl ⁻ [Au ³⁺ (C [^] N [^] C)(H ₂ O)] ⁺ +HNu→[Au ³⁺ (C [^] N [^] C)(HNu)] ⁺ +H ₂ O							
	ΔG_I^\ddagger	k_I	$\Delta H_{R,I}^\circ$	$\Delta G_{R,I}^\circ$	$\Delta G_{I'}^\ddagger$	$k_{I'}$	$\Delta H_{R,I}^\circ$	$\Delta G_{R,I'}^\circ$
CH ₃ SH	23,54	3,45 x 10 ⁻⁵	8,46	11,93	10,63	10 x 10 ⁴	-13,65	-12,41
CH ₃ SeH	16,89	2,59	-0,96	2,03	5,72	3,97x10 ⁸	-23,06	-22,31
N3H	24,18	1,18x10 ⁻⁵	-0,67	4,19	13,14	1,45x10 ³	-22,77	-20,15
N1H	23,54	3,46x10 ⁻⁵	-1,05	4,25	13,50	7,94 x 10 ²	-23,16	-20,08

Energias dadas em kcal mol⁻¹ e constantes de velocidade em M⁻¹ s⁻¹.

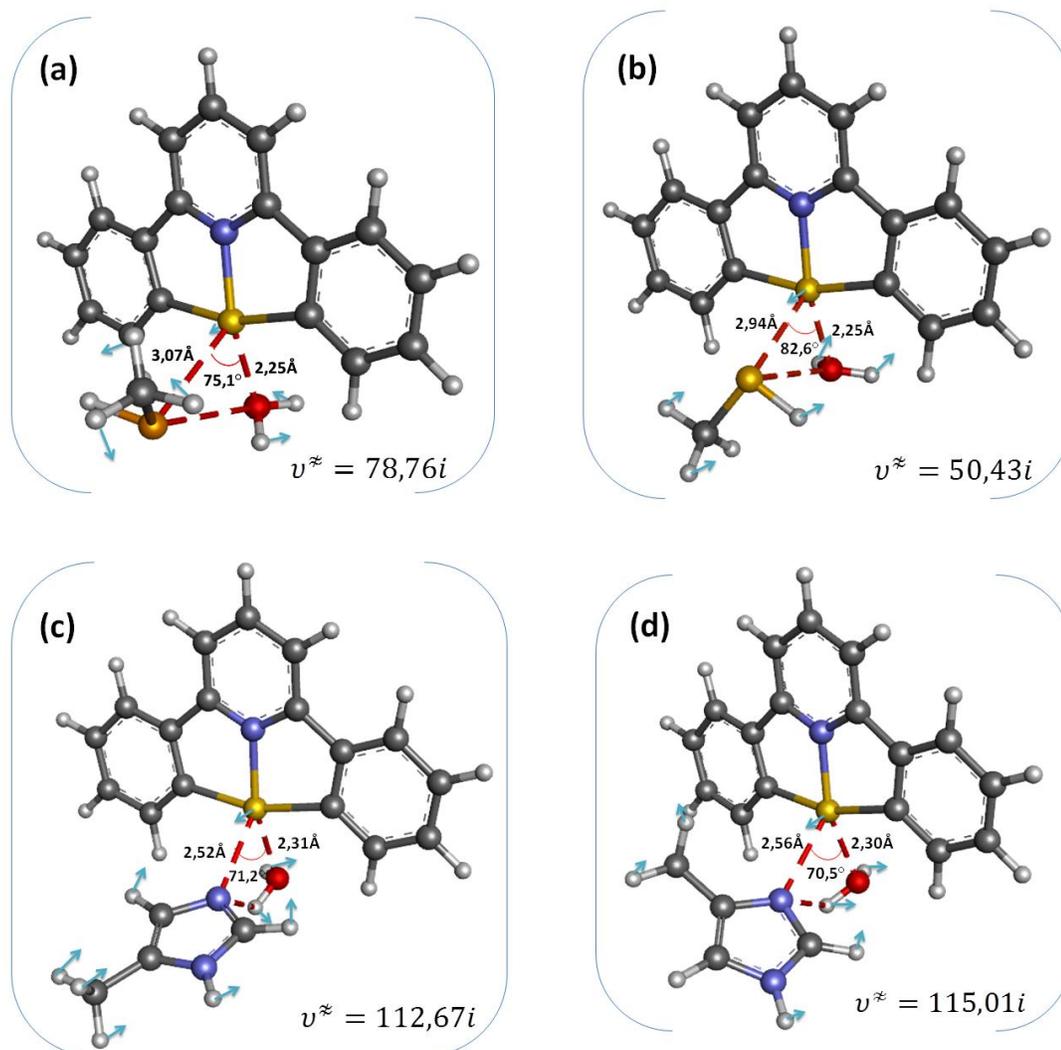
FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

Por outro lado, os resultados termodinâmicos mostraram mais favorável a reação com o nucleófilo de Se, com energia livre de Gibbs ($\Delta G_{R,I}^\circ$) de 2,03 kcal mol⁻¹. A ordem para a espontaneidade da reação é CH₃SeH>N3H/N1H>CH₃SH, onde a reação para o nucleófilo de N mostrou menor caráter endotérmico do que a reação com o nucleófilo de S, apresentando uma diferença na energia livre de Gibbs de ~7,7 kcal mol⁻¹. Interessantemente, as reações com estes nucleófilos mais fortes foram também mais favoráveis do que o processo correspondente para H₂O, embora a energia livre de reação seja ainda positiva para todos os nucleófilos avaliados.

Vemos então que, combinando a rápida reação de troca de Cl⁻/CH₃SeH com a sua espontaneidade, podemos concluir que o complexo de Au(III) é susceptível de se ligar aos resíduos disponíveis no organismo que contém Se, como na enzima TrxR humana e, conseqüentemente, causar uma resposta biológica.

Considerando que reações de hidrólise (troca Cl⁻/H₂O) podem ser facilitadas por um deslocamento de equilíbrio devido à alta concentração de água no meio celular em comparação com nucleófilos mais fortes, também se estudou a troca de ligantes para a reação de nucleófilos contendo S, Se e N com o produto P=[Au³⁺(C[^]N[^]C)H₂O]⁺. Em outras palavras, considerando que inicialmente o cloreto do complexo de Au(III) é substituído por uma molécula de água e posteriormente a água é substituída por um nucleófilo mais forte. As estruturas dos estados de transição (TS_{I'}) estão representadas na Figura 22 com as respectivas representações do modo vibracional e frequência imaginária. Os dados cinéticos e termodinâmicos encontram-se incluídos na Tabela 12 (Processo I').

Figura 22. Geometrias otimizadas para os estados de transição (TS₁) para as reações de troca de água (H₂O/Nu). (a) (H₂O/CH₃SeH), (b) (H₂O/CH₃SH), (c) (H₂O/N3H) e (d) (H₂O/N1H).

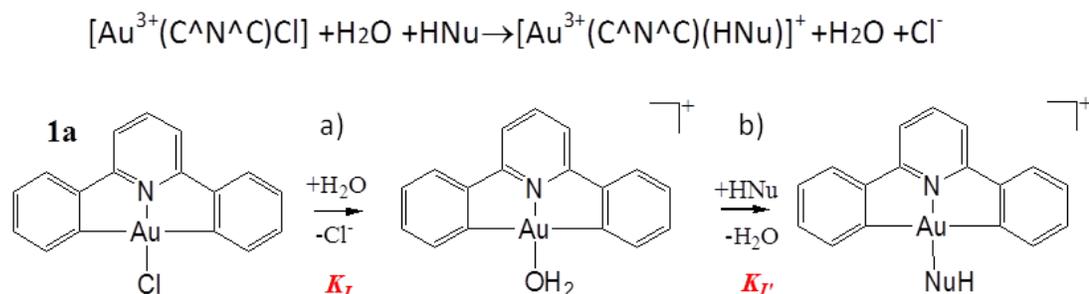


FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

Conforme os resultados, a troca de H₂O/HNu ocorre muito rápido, com uma constante de velocidade com ordem de magnitude maior que 10², sendo encontrada 3,96x10⁸ M⁻¹s⁻¹ para reação com CH₃SeH. Interessantemente, através desta via de reação, a troca geral de ligantes é favorável, com valores de $\Delta G_{R,I}^{\circ}$ variando desde -0,49 kcal mol⁻¹ para CH₃SH até -20,28 kcal mol⁻¹ para CH₃SeH. Então, como acontece também com os complexos de Pt(II) (NOVATO *et al.*, 2017), a

troca do ligante também pode ser acompanhada pelo processo de hidrólise como etapa determinante (ver Fig. 23).

Figura 23. Representação da reação geral de troca Cl⁻/H₂O/NuH em solução. a) Etapa determinante da reação. b) Etapa rápida da reação.



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

O próximo passo após da reação I é a redução do metabólito de Au(III) que contém o nucleófilo. Os potenciais de redução padrão ϵ_2^0 e ϵ_4^0 são relatados na Tabela 13. Conforme encontrado para a redução das espécies $[\text{Au}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{H}_2\text{O}]^+$ e $[\text{Au}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{OH}]$, a redução com a liberação do nucleófilo é desfavorável com potencial negativo, independentemente do tipo de ligante. Os potenciais de redução correspondentes para o processo (2) foram -0,52 V, -0,69 V e -0,73 V para os metabólitos CH₃SH, N3H/N1H e CH₃SeH, respectivamente, mostrando que o derivado de Se foi muito estável, semelhante ao complexo inicial **1a**.

Tabela 13. Energia livre de Gibbs e potencial de redução padrão para os metabólitos de Au(III) contendo nucleófilos fortes.

	(2)[Au ³⁺ (C [∧] N [∧] C)(HNu)]+2e ⁻ →[Au ¹⁺ (C [∧] N [∧] C)] ⁺ +HNu		(3)[Au ³⁺ (C [∧] N [∧] C)(HNu)]+2e ⁻ →[Au ¹⁺ (C [∧] N [∧] CH)(Nu)] ⁺		(4)[Au ³⁺ (C [∧] N [∧] C)(Nu)] +H ⁺ +2e ⁻ →[Au ¹⁺ (C [∧] N [∧] C)] ⁺ +HNu		(5)[Au ³⁺ (C [∧] N [∧] C)(Nu)]+H ⁺ +2e ⁻ →[Au ¹⁺ (C [∧] N [∧] CH)(Nu)] ⁺	
HNu	$\Delta G_{\text{Au,aq},2}^0$	ϵ_2^0	$\Delta G_{\text{Au,aq},3}^0$	ϵ_3^0	$\Delta G_{\text{Au,aq},4}^0$	ϵ_4^0	$\Delta G_{\text{Au,aq},5}^0$	ϵ_5^0
CH ₃ SH	-7,520	-0,52	-9,424	+0,43	-7,564	-0,50	-9,486	+0,45
CH ₃ SeH	-7,090	-0,73	-9,229	+0,33	-7,257	-0,65	-9,396	+0,42
N3H	-7,184	-0,69	-8,733	+0,09	-8,061	-0,25	-9,610	+0,53
N1H	-7,187	-0,69	-8,700	+0,07	-8,108	-0,23	-9,621	+0,53

Energia livre de Gibbs em eV calculado no estado padrão de 1 mol L⁻¹.

Potencial de redução padrão em V em relação a SHE.

FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

Tomando os metabólitos de água como referência, a ordem de estabilidade redox foi estabelecida como Cl->Se->N->S->H₂O. Esta tendência geral é particularmente interessante porque mostra que, uma vez que os complexos de Au(III) são introduzidos no organismo, a estabilidade redox diminui após a metabolização do fármaco, o qual é concordante com as estruturas de Au-proteínas relatadas onde Au(I) é sempre encontrado como produto mesmo quando é administrado um complexo de Au(III) (BINDOLI, *et al.*, 2009; ZOU, *et al.*, 2013; MESSORI, *et al.*, 2014). Continuando com a análise redox, o processo (3) foi favorável, com valores de potenciais de redução (ϵ_3^0) iguais a +0,43 V, +0,33 V e ao redor de +0,08 V para os metabólitos de CH₃SH, CH₃SeH e N3H/N1H, respectivamente. Nota-se que a redução por abertura do anel (3) é menos favorável para os ligantes de N, mesmo comparada com a redução correspondente para o metabólito de água. As estruturas para o produto reduzido (P) estão representadas nas Figuras 18-21. Se a forma desprotonada do metabolito é considerada antes da redução, os potenciais de redução calculados correspondentes aos processos (4)/(5) são (em V): -0,50/+0,45 (para CH₃SH), -0,65/+0,42 (CH₃SeH), -0,25/+0,53 (N3H) e -0,23/+0,53 (N1H) o que mostra que os dois caminhos de redução (por abertura de anel e liberação do Nu) são ligeiramente favorecidos na forma desprotonada. No caso dos metabolitos meim-4 (N3H/N1H), sua redução se faz muito mais favorável devido à baixa estabilidade de suas espécies desprotonadas $P^{\ominus}=[Au^{3+}(C^{\wedge}N^{\wedge}C)N3/N1]^+$, no entanto, uma forma totalmente desprotonada do anel de imidazol (o íon de imidazolato) seria formada apenas acima de um pH 14, e, portanto, não é fisiologicamente relevante (EICHER & HAUPTMANN, 2003). Comparando estes valores de potenciais (Tabela 13) com ϵ_1^0 da redução inicial (1) (-0,78 V), vemos então que a reação de troca de ligante com resíduos de proteínas/enzimas poderia aumentar a tendência à redução de complexos estáveis de Au(III) por parte de agentes redutores celulares.

Na direção oposta da Figura 8, a via de reação implica primeiramente a redução do complexo **1a** (reação (1)), cujo potencial é -0,78 V como já mencionamos anteriormente. Esta redução inicial é seguida da abertura do anel através do processo de ativação II (ver Figuras 18-21). Os parâmetros geométricos para as espécies envolvidas neste processo II encontram-se incluídas na Tabela 11.

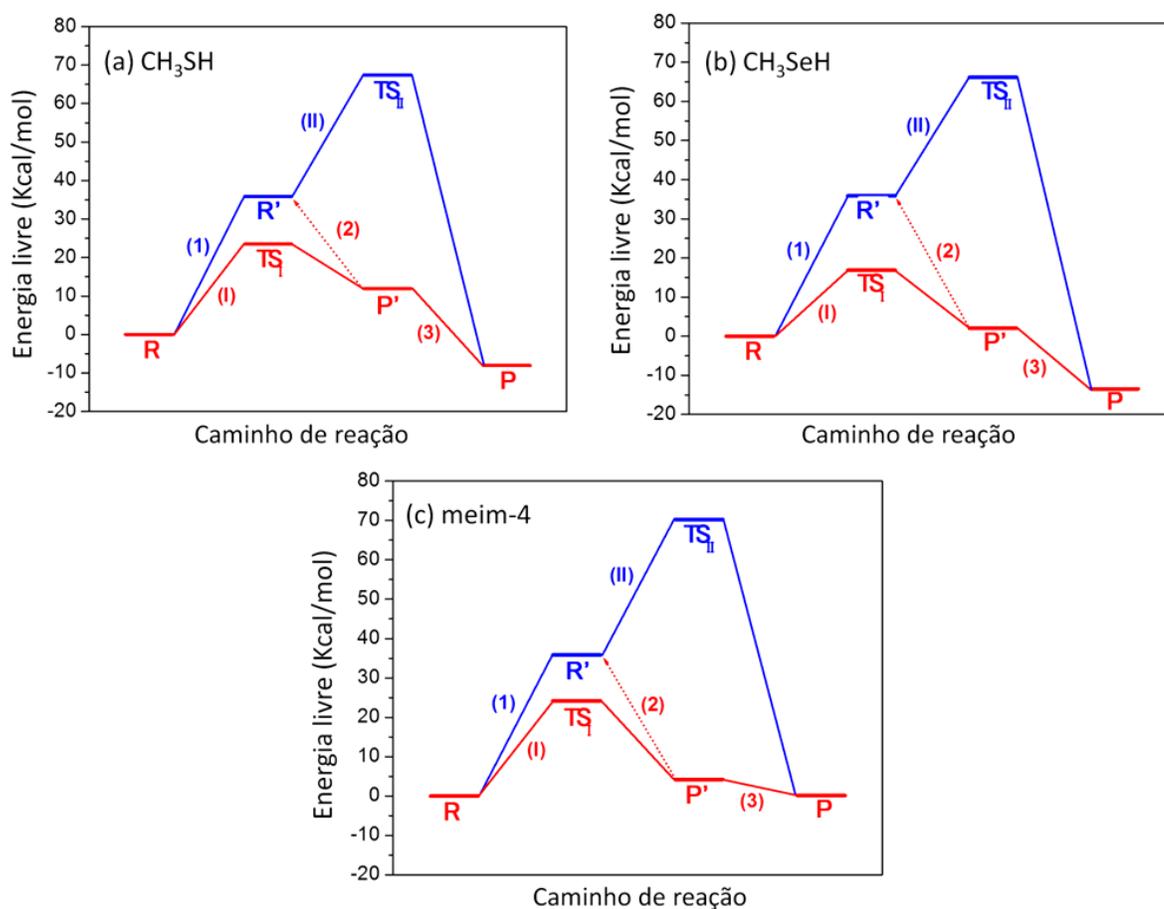
As estruturas das espécies TS_{II} foram otimizadas e caracterizadas como estados de transição de primeira ordem através da análise vibracional, para os quais foram encontradas frequências imaginárias de similar magnitude para os três nucleófilos (em cm⁻¹): 91,95i (Se-), -89,59i/88,52i

energia livre de $-49,3 \text{ kcal mol}^{-1}$. Incluindo os resultados anteriores para abertura do anel e coordenação da água, a ordem de reatividade a partir dos resultados cinéticos e termodinâmicos foi $\text{Se} \rightarrow, \text{S} \rightarrow, \text{N3H/N1H} \rightarrow, \text{H}_2\text{O}$ (ver Tabela 14).

Sabe-se que o pKa da Sec (5,2) é inferior ao da Cys (8,3), portanto, no pH fisiológico, os grupos chamados selenatos RSe^- estão disponíveis para ataque nucleofílico. Os resíduos de cisteína em proteínas possuem valores de pKa menores, próximos da neutralidade, portanto, parte da Cys também pode se encontrar em sua forma reativa, tiolato RS^- , na célula (BARNARD & BERNERS-PRICE, 2007; BINDOLI, *et al.*, 2009). Na Tabela 14 também estão incluídos dados cinéticos e termodinâmicos (entre parênteses) para a reação de abertura do anel com os nucleófilos CH_3S^- e CH_3Se^- . Estes resultados mostram que a reação é muito mais rápida e favorável quando a ocorre diretamente com os nucleófilos desprotonados. Portanto vemos que a alta barreira de energia encontrada para os nucleófilos de $-\text{SH}$ e $-\text{SeH}$ pode estar superestimada. Com base nos resultados obtidos para o processo II, acredita-se que os resultados cinéticos e termodinâmicos relatados para o processo I também podem estar superestimados já que a reação com os nucleófilos de S e Se na sua forma desprotonada não foram obtidos, devido à dificuldade de encontrar seus respectivos TS_I . Testes de análise vibracional nos indicam que a frequência de vibração que representa a diminuição das ligações Au-S/Se e aumento simultâneo de Au-Cl é muito pequena, provavelmente porque a barreira de energia é significativamente menor para a reação com os nucleófilos desprotonados. Devido ao anterior, ambas os processos de ativação para os nucleófilos de S e Se foram analisados considerando a forma CH_3SH e CH_3SeH .

Finalmente, a Figura 24 representa as variações de energia livre para os dois caminhos propostos na Figura 8 frente aos nucleófilos mais fortes. Como foi descrito para a água na Figura 14, a via química mais favorável para a redução do complexo **1a** é passando primeiramente pelo processo de ativação I de troca de ligante (cor vermelha). De acordo a figura também podemos ver que este caminho tem maior tendência a ocorrer na presença de nucleófilos de S e Se, para os quais se encontrou uma reação geral ($\text{R} \rightarrow \text{P}$) exotérmica sendo $-8,07 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o nucleófilo CH_3SH e $-13,49 \text{ kcal mol}^{-1}$ para CH_3SeH . As reações gerais para os nucleófilos de N mostaram-se endotérmicas com energia livre de $0,1$ e $0,9 \text{ kcal mol}^{-1}$ para N3H e N1H respectivamente.

Figura 24. Curva de energia potencial representando os caminhos de reação propostos para $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{Cl}]$. O primeiro caminho de reação (cor vermelha) envolve o processo de ativação (I) e finaliza com o processo de redução (3). O segundo caminho de reação (cor azul) inicia com a redução (1) seguido pelo processo de ativação (II).



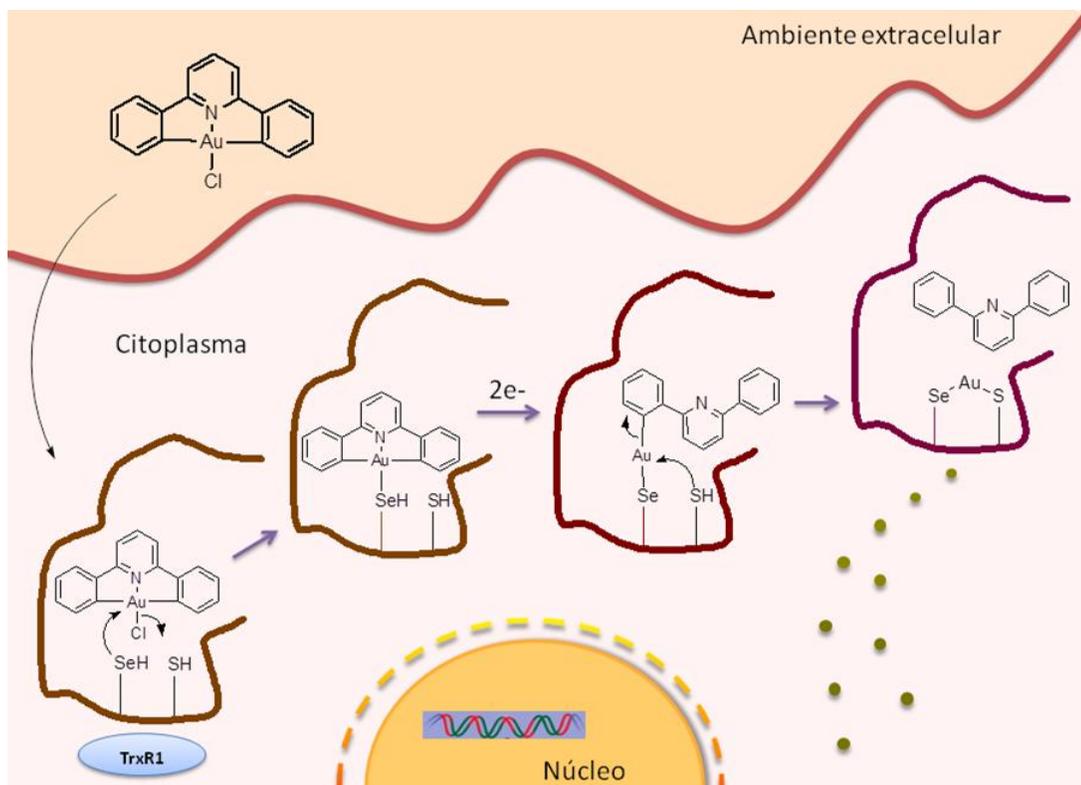
FONTE: Elaborada pelo próprio autor.

Em resumo, os dados coletados no presente estudo nos permitem desenhar mecanismos aproximados para o complexo **1a** $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{Cl}]$ ao entrar em contato com bionucleófilos de Cys, Sec, His ou água, considerando que todas as moléculas reagentes são tratadas como espécies isoladas. Devido a seu caráter lipofílico, o complexo **1a** tem facilidade para entrar na célula mantendo-se como Au^{3+} por sua alta estabilidade. O primeiro mecanismo proposto inicia com a troca do cloreto produzindo o metabólito $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{HNU}]^+$, que poderia ser formado por meio

de uma troca direta de ligante ou através da espécie que contém a água como ligante, $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{H}_2\text{O}]^+$. Posteriormente, o metabólito formado seria reduzido a Au^{1+} com a abertura do anel levando ao produto $[\text{Au}^{1+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{CH})\text{Nu}]^-$ que poderia reagir novamente com um segundo nucleófilo liberando o ligante tridentado $\text{HC}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{CH}$ para o meio como é representado na Figura 25 para o mecanismo 1. Este mecanismo é concordante com a primeira via de reação proposta na Fig. 8, a qual também passa primeiramente pela de troca de ligante e posteriormente pela redução do metabólito formado. Se ambos os nucleófilos fizerem parte da mesma fração enzimática como, por exemplo, o resíduo SeCys-497-Cys-498 do braço C-terminal da TrxR o produto final conteria o íon Au(I) preso pelas ligações Se-Au-S, como frequentemente é observado experimentalmente para estruturas Au-proteína (ILARI, *et al.*, 2012; ZOU, *et al.*, 2013; ZOU, *et al.*, 2015).

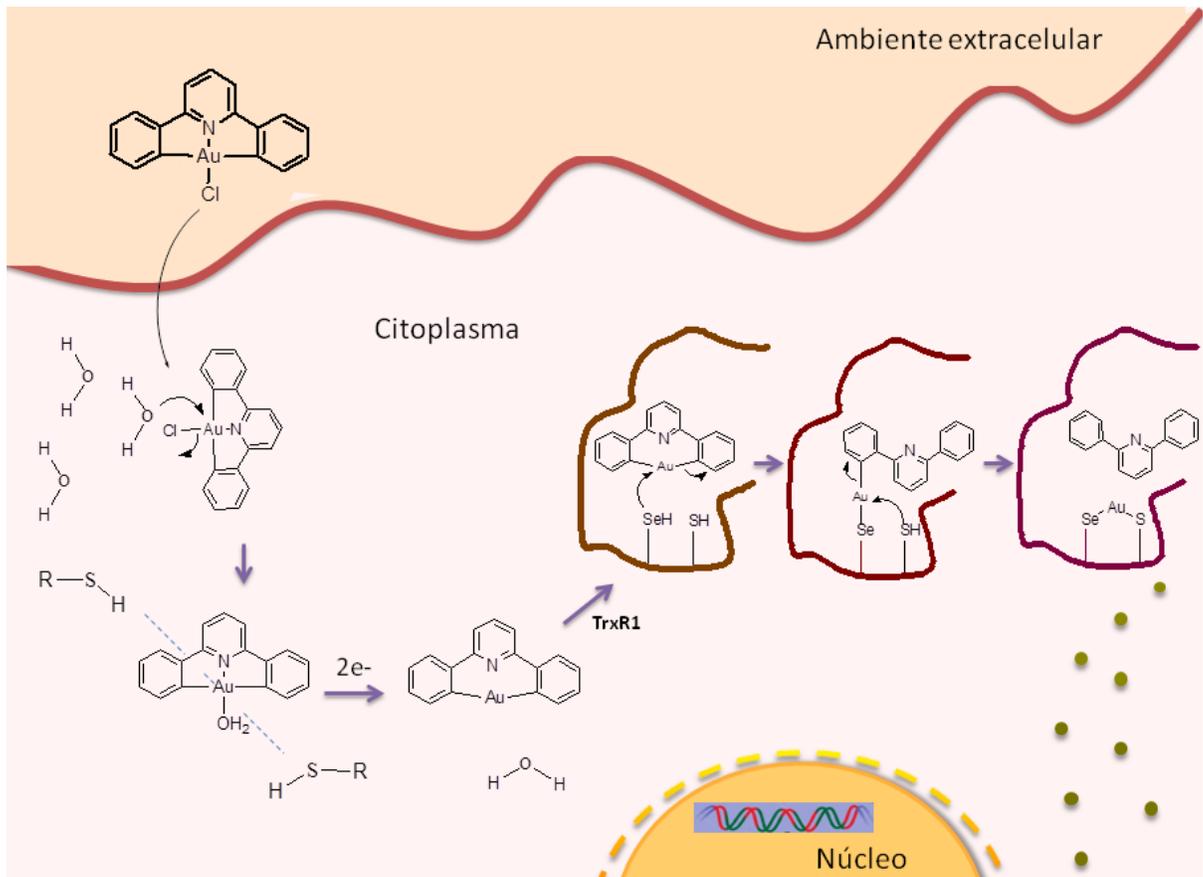
Nos resultados da reação de redução (2) com liberação de ligante, encontramos que o complexo aqua $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{H}_2\text{O}]^+$ é mais facilmente reduzido comparado com os complexos contendo nucleófilos mais fortes, incluindo o Cl^- . Uma hidrólise inicial poderia diminuir a estabilidade redox do complexo **1a** deixando este mais suscetível à redução por parte de agentes redutores celulares. O mecanismo 2 da Fig. 26 propõe que o complexo **1a** sofre inicialmente uma reação de troca $\text{Cl}^-/\text{H}_2\text{O}$ formando a espécie $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{H}_2\text{O}]^+$, a qual posteriormente é reduzida por tíois celulares liberando o ligante água e formando o análogo de Au^{1+} , $[\text{Au}^{1+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})]^-$. Ao estar ligado por carbânions fortemente doadores de elétrons, o complexo de Au(I) mantém seu estado de oxidação até a interação enzimática. Desta maneira, $[\text{Au}^{1+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})]^-$ sofre a troca de ligante com o Se- (resíduo SeCys-497-Cys-498) com a abertura do anel e seguidamente com o nucleófilo próximo de S- liberando o ligante tridentado $\text{HC}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{CH}$ e formando-se a estrutura Se-Au-S. Ambos os mecanismos levariam à inibição da enzima causando a emissão de sinalizadores de apoptose.

Figura 25. Mecanismo 1 de ação global de complexos organometálicos de Au(III) do tipo $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{L}]^n$ como inibidores da TrxR.



FONTE: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 26. Mecanismo 2 de ação global de complexos organometálicos de Au(III) do tipo $[\text{Au}^{3+}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{L}]^n$ como inibidores da TrxR.



FONTE: Elaborada pelo próprio autor.

5 - CONCLUSÕES

Potenciais de redução de nove complexos organometálicos de Au(III) do tipo $[\text{Au}^{3+}(\text{R}-\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{L}]^n$ foram calculados no nível DFT em relação ao eletrodo padrão de ferroceno/ferrocênio. Entre os protocolos avaliados o CAM-B3LYP//B3LYP-SMD/Def2-TZVP(Au)/6-31+G(2df)(demais átomos) mostrou-se o mais adequado, produzindo um erro médio absoluto de apenas 81 mV. Para os outros métodos, o erro médio foi (em mV): 144 (B3LYP), 167 (wB97xD) e 187 (M11-L). Surpreendentemente, o funcional wB97xD// produziu um erro médio bastante grande devido principalmente aos dois complexos contendo o ligante volumoso de trifenilfosfina. Para esses complexos, o funcional wB97xD// superestimou a estabilidade para a forma oxidada devido às forças de dispersão ligante-ligante.

A energia de reação em fase gasosa para o processo $[\text{Au}^{3+}(\text{R}-\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{L}]^n + 2e^- \rightarrow [\text{Au}^+(\text{R}-\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})]^n + \text{L}$ é a contribuição principal para a energia livre de Gibbs da reação em solução, exceto quando o ligante abandonador L é um íon (Cl^-), no qual a energia de solvatação domina. De acordo com os resultados obtidos no presente trabalho, o modelo de solvente SMD é recomendado para calcular a energia de solvatação da reação. Apesar do estreito intervalo do potencial de redução experimental utilizado como referência (~300 mV) o protocolo computacional B3LYP conseguiu classificar satisfatoriamente as moléculas de acordo com a natureza do ligante L, sendo os complexos de Au(III) mais estáveis aqueles com $\text{L}=\text{Cl}^-$ seguido por $\text{P}(\text{Ph})_3$ e Py, respectivamente. Pode-se evidenciar que na redução de complexos nos quais se formam produtos iônicos, é mais difícil prever e reproduzir com precisão os potenciais de redução pelos protocolos computacionais utilizados, portanto, os métodos de solvatação devem continuar sendo estudados com maior ênfase para encontrar uma melhor representação da solvatação de solutos iônicos.

Uma primeira tentativa para melhorar a previsão foi feita propondo um modelo de escala baseado na regressão linear usando o potencial de redução experimental medido para os complexos de ouro como variável dependente e a energia livre de Gibbs calculada como variável independente. No método B3LYP, o modelo foi estatisticamente aceitável com um $R^2=0,8$ e, portanto, poderia ser aplicado de volta para prever o potencial de redução. O erro médio absoluto foi de apenas 35 mV, o que é considerado como um nível muito alto de precisão. Apesar dos poucos complexos utilizados como referência, o modelo de escalonamento proposto pode ser útil para prever o potencial de redução de complexos de ouro com o protocolo padrão computacional

usado aqui. Uma abordagem muito recente chamada VT-HAA foi usada como uma segunda tentativa de melhorar os resultados. Esta nova metodologia foi útil apenas para os complexos cujo par redox apresentava cargas moleculares não equivalentes (complexos contendo $L=Cl^-$ **1a**, **1e** e **2a**). O potencial de redução B3LYP foi significativamente melhorado encontrando um erro inferior a 100 mV para esses três complexos. Considerando toda a série de complexos de ouro, com potencial de redução VT-HAA para análogos **1a**, **1e** e **2a**, o erro médio final foi de 87 mV, bastante inferior ao encontrado com o protocolo padrão (144 mV).

Na segunda parte do projeto, dois diferentes caminhos para a redução do complexo de Au(III) até o derivado de Au(I) foram estudadas em solução aquosa frente a nucleófilos de S, Se e N. O objetivo foi obter informações importantes na elucidação de mecanismos de reação redox para complexos organometálicos de Au(III) em sistemas bioinorgânicos. O complexo $[Au(C^N^C)Cl]$ foi utilizado como sonda e os potenciais de redução foram estimados em relação ao SHE. O primeiro caminho de reação avaliado foi a troca de ligante (Cl^-/Nu) seguido de processos de redução de Au(III/I) e a segunda via envolveu a redução direta de Au(III/I) com liberação de cloreto, seguida da reação com o nucleófilo. Considerando as primeiras etapas de ambos os caminhos de reação, a energia de ativação para a troca de cloreto (16,88-27,66 kcal mol⁻¹) foi menor do que a energia necessária para a redução direta de Au(III/I) (35,83 kcal mol⁻¹), sugerindo que o processo de ativação (Processo I) mostra-se mais provável a ocorrer em solução aquosa do que a redução inicial independentemente do nucleófilo. Para esta etapa, as barreiras de energia livre aumentaram na ordem $Se < S < N < H_2O$. Após a troca de ligante, a estabilidade redox do metabolito formado, contendo ao respectivo nucleófilo coordenado ao centro de ouro, diminuiu. O potencial de redução com liberação do nucleófilo aumentou de -0,78 V (complexo inicial **1a**) até -0,25 V ($Nu=H_2O$). O derivado (P') contendo o ligante de Se foi o mais estável entre os nucleófilos avaliados, seguido por o derivado de N-, S- e H_2O , respectivamente. Interessantemente, se a redução de Au(III/I) for considerada com a abertura do anel, quebrando a ligação Au-C(ph), o processo é favorecido com um potencial de redução previsto na faixa de 0,07-0,43 V dependendo do metabolito. Portanto, resumindo, um primeiro mecanismos de reação provável passaria pela troca de cloreto seguido da redução de Au(III/I) com a abertura do anel, sendo a reação mais provável a ocorrer com nucleófilos que contêm Se como é o caso da enzima TrxR. Um segundo mecanismo de reação sofreria inicialmente uma hidrólise e posteriormente seria reduzido liberando a água onde análogo de Au(I) formado passaria por um processo de ativação implicando abertura

do anel com nucleófilos de Se da enzima TrxR. Este processo global poderia explicar as estruturas observadas de Au-proteína que muitas vezes não contêm os ligantes originais, onde o último passo seria a reação de ativação do produto Au(I) com um segundo nucleófilo descrito no presente trabalho, liberando o ligante restante.

Estudos mais detalhados de como ocorre esta redução em meio celular ainda não foram abordados. Como perspectivas futuras, espera-se realizar uma modelagem efetiva das reações de ativação e redução de complexos de Au(III) envolvidos pela enzima TrxR, elucidando os mecanismos que podem ocorrer entre o complexo de Au(III)-TrxR e Au(I)-TrxR ao variar a esfera de coordenação do composto de ouro. Esperamos obter informações relevantes sobre os mecanismos de reação enzimática, incluindo processos de redução, para diferentes complexos de Au(III), buscando relações entre a estabilidade e a capacidade redutora.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADDISON, A. W.; NAGESWARA RAO, T.; REEDIJK, J.; VAN RIJN, J.; GERRIT C. V. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, v. 0, p. 1349-1356, 1984.

ALCACER, L.; *Introdução à Química Quântica Computacional*. IST Press: Lisboa, 2007.

AMBASTA, B.K. *Chemistry for Engineers*. 4^a edição. Delhi. Editora University Science and Laxmi publications. 2012.

ANDRAE, D.; HAUSSERMANN, U.; DOLG, M.; STOLL, H. P.; PREUSS, H. Energy-adjusted *ab initio* pseudopotentials for the second and third row transition elements. *Theoretica Chimica Acta Journal*, v. 77, p. 123-141, 1990.

ANTUNES, A.; SANTOS, A.S.; SILVA, M.F.; RAGI, R.; BAGNATO, S. Método de Hartree-Fock: Dois Exemplos Analiticamente Solúveis. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 21, p. 2, 1999.

AVELINO DE ABREU, H. *Estudo de sistemas químicos aplicando-se a Teoria do Funcional de Densidade*. Tese (Doutorado em Química), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.

BARNARD, P. J., BERNERS-PRICE, S. J. Targeting the mitochondrial cell death pathway with gold compounds. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 251, p. 1889-1902, 2007.

BARONE, V.; COSSI, M. Quantum Calculation of Molecular Energies and Energies Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 102, p. 1995-2001, 1998.

BECKE, A.D. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *The Journal Chemical Physical*, v. 98, p. 5648-5652, 1993.

BERNERS-PRICE, S. J.; FILIPOVSKA, A. Gold compounds as therapeutic agents for human diseases. *Metallomics*, v. 3, p. 863-873, 2011.

BERTRAND, B.; CASINI, A. A golden future in medicinal inorganic chemistry: the promise of anticancer gold organometallic compounds. *Dalton Transactions*, v. 43, p. 4209- 4219, 2014.

BÍM, D.; RULÍŠEK, L.; SRNEC, M. Accurate prediction of one-electron reduction potentials in aqueous solution by Variable-Temperature H-Atom Addition/Abstraction Methodology. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, v.7, p. 7-13, 2016.

BINDOLI, A.; PIA RIGOBELLO, M.; SCUTARI, G.; GABBIANI, C.; CASINI, A.; MESSORI, L. Thioredoxin reductase: A target for gold compounds acting as potential anticancer drugs. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 253, p. 1692-1707, 2009.

CEPERLY, D. M.; ALDER, B. J., Ground State of the Electron Gas by a Stochastic Method. *Physical Review Letters*, v. 45, p. 566-569, 1980.

CHAI, J. D.; HEAD-GORDON. M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 10, p. 6615-6620, 2008.

CHAI, J. D.; HEAD-GORDON. M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 10, p. 6615-6620, 2008.

CHIGO ANOTA, E.; RIVAS SILVA, J.F. Fallas de la aproximación LDA (Local Density Aproximation) en la teoría DFT. *Revista Colombiana de Física*, v. 37, p. 2, 2005.

COSTA, L. A. S. *Estudos Computacionais dos Mecanismos de Ação Antitumoral da cisplatina e seus Análogos*. Tese (Doutorado em Química), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Implicit Solvation Models: Equilibria, Structure, Spectra, and Dynamics. *Chemical Reviews*, v.99, p. 2161-2202, 1999.

CRAMER, J.C. *Essentials of Computational Chemistry. Theories and Models*. 2ª edição. USA. Editora Wiley. 2012.

DIRAC, P. A. M., Note on exchange phenomena in the Thomas atom. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, v. 26, p. 376-385, 1930.

DOS SANTOS, H. F. Reactivity of auranofin with S-, Se- and N-containing amino acids. *Computational and Theoretical Chemistry*, v. 1048, p. 95-101, 2014.

DOS SANTOS, H. F.; PASCHOAL, D.; BURDA, J.V. Exploring the potential energy surface for interaction of a trichloro (diethylenetriamine) gold(III) complex with strong nucleophiles. *Chemical Physics Letters*, v. 548, p. 64-70, 2012.

DOS SANTOS, H. F.; PASCHOAL, D.; BURDA, J.V. Exploring the Potential Energy Surface for the Interaction of Sterically Hindered Trichloro(diethylenetriamine)gold(III) Complexes with Water. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 116, p. 11015-11024, 2012.

DOS SANTOS, H. F.; VIEIRA, M. A.; SANCHEZ DELGADO, G.Y.; PASCHOAL, D. Ligand Exchange Reaction of Au(I) R-N-Heterocyclic Carbene Complexes with Cysteine. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 120, p. 2250-2259, 2016.

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.

ĐUROVIĆ, M. D.; BUGARČIĆ, Z. D.; HEINEMANN, F. W.; ELDIK, R.VAN. Substitution versus redox reactions of gold(III) complexes with L-cysteine, L-methionine and glutathione. *Dalton Trans*, v. 43, p. 3911-3921, 2014.

EICHER, T.; HAUPTMANN, S. *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*. 2ª edição. Nova York. Editora John Wiley and Sons, pag. 166, 2003.

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.; *et al.* *Gaussian 09*, revisão D.01.; *Gaussian, Inc.*:Wallingford, CT, 2009.

GUTTEN, O.; BESSEOVÁ, I.; RULÍŠEK, L. Interaction of metal ions with biomolecular ligands: How accurate are calculated free energies associated with metal ion complexation? *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 115, p. 11394-11402, 2011.

GUTTEN, O.; RULÍŠEK, L. Predicting the stability constants of metal-ion complexes from first principles. *Inorganic Chemistry*, v. 52, p. 10347, 2013.

HO, J.; COOTE, M. L.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. *In Theoretical Calculation of Reduction Potentials*. Cap. 4, 5^{ta} edição. Flórida: Editorias, CRC Press: Boca Raton. 2013.

ILARI, A.; BAIOTTO, P.; MESSORI, L.; FIORILLO, A.; BOFFI, A.; GRAMICCIA, M.; DI MUCCIO, T.; COLOTTI, G. A gold-containing drug against parasitic polyamine metabolism: the X-ray structure of trypanothione reductase from *Leishmania infantum* in complex with auranofin reveals a dual mechanism of enzyme inhibition. *Amino Acids*, v. 42, p. 803-811, 2012.

ISEGAWA, M.; NEESE, F.; PANTAZIS D. A. Ionization Energies and Aqueous Redox Potentials of Organic Molecules: Comparison of DFT, Correlated ab Initio Theory and Pair Natural Orbital Approaches. *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 12, p. 2272-2284, 2016.

ISSE, A. A.; GENNARO, A. Absolute Potential of the Standard Hydrogen Electrode and the Problem of Interconversion of Potentials in Different Solvents. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 114, p. 7894-7899, 2010.

KELLY, C.P.; CRAMER, C.J.; TRUHLAR, D.G. Single-Ion solvation free energies and the normal hydrogen electrode potential in methanol, acetonitrile, and dimethyl sulfoxide. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 111 p. 408-422, 2007.

KLAMT, A.; JONAS, V.; BÜRQUER, T.; LOHRENZ, J. C. W. Refinement and Parametrization of COSMO-RS. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 102, p. 5074-5085, 1998.

KOHN, W.; SHAM, L.J.; Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review*, v. 140, n. 4, p. 1133-1138, 1965.

LEVINE, I. N. *Quantum Chemistry*. 7^a edição. New York. Editora Pearson. 2012.

LEVY, M; PERDEW, J. P. Hellmann-Feynman, virial, and scaling requisites for the exact universal density functionals. Shape of the correlation potential and diamagnetic susceptibility for atoms. *Physical Review A*, v. 32, p. 2010, 1985.

LI, C.K-L.; Sun, R.W-Y.; KUI, S.C-F.; ZHU, N.; CHE, C.-M. Anticancer cyclometalated $[Au(C^N^C)L]^{n+}$ compounds: synthesis and cytotoxic properties. *Chemistry- A European Journal*, v. 12, p. 5253– 5266, 2006.

LIDE, D. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. Edição 85. Flórida: Editorias, CRC Press: Boca Raton, 2004.

LIU, W.; BENSDFORF, K.; PROETTO, M.; ABRAM, U.; HAGENBACH, A.; GUST, R. NHC Gold halide complexes derived from 4, 5-Diarylimidazoles: Synthesis, structural analysis, and pharmacological investigations as potential antitumor agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 54, p. 8605-8615, 2011.

LOPES, J. F. *Estudo teórico das interações da cisplatina em análogos em solução*. Tese (Doutorado em Química), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

MARENICH, A. V.; HO, J.; COOTE, M. L.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Computational electrochemistry: prediction of liquid-phase reduction potentials. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 16, p. 15068, 2014.

MARENICH, A. V.; KELLY, C. P.; THOMPSON, J. D.; HAWKINS, G. D.; CHAMBERS, C. C.; GIESEN, D. J.; WINGET, P.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. MINNESOTA. *Solvation Database-version 2012*, University of Minnesota, Minneapolis, 2012.

MARENICH, A.V.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 113, p. 6378-6396, 2009.

MESSORI, L.; CINELLU M.A.; MERLINO, A. Protein Recognition of Gold-Based Drugs: 3D Structure of the Complex Formed When Lysozyme Reacts with Aubipy. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, v. 5, p. 1110-1113, 2014.

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

MORGON, N. H.; COUTINHO, S.; *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*. 1ª edição. São Paulo. Editora Livraria da Física. 2007.

MUELLER, M. *Fundamentals of Quantum Chemistry. Molecular Spectroscopy and Modern Electronic Structure Computations*. Kluwer Academic Publishers, Indiana, 2001.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review Letters*, v. 136, B864, 1964.

NAMAZIAN, M.; LIN, C. Y.; COOTE, M. L. Benchmark Calculations of Absolute Reduction Potential of Ferricinium/Ferrocene Couple in Nonaqueous Solutions. *Journal of Chemical Theory and Computational*, v. 6, p. 2721-2725, 2010.

NOVATO, T.G. W.; STROPPA, P.H. F.; DA SILVA, A. D.; BOTEZINE, N. P.; MACHADO, F.; COSTA, L.A. S.; DOS SANTOS, H. F. Reaction between the Pt(II)-complexes and the amino acids of the β -amyloid peptide. *Chemical Physics Letters*, v. 667, p. 4-8, 2017.

MITRA, L.; SMOLIN, N.; RAVINDRA, R.; ROYER, C.; WINTE, R. Pressure perturbation calorimetric studies of the solvation properties and the thermal unfolding of proteins in solution-experiments and theoretical interpretation. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 8, p. 1249-1265, 2006.

ONSAGER, L.; Electric Moments of Molecules in Liquids. *Journal of the American Chemical Society*, v. 58, p. 1486-1493, 1936.

PARR, R. G.; YANG, W.; *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, Oxford, 1989.

PASCHOAL, D. *Fundamentos e Aplicações de Química Quântica*. 1ªed. UFJF, Juiz de Fora, 2010.

PEVERATI, R.; TRUHLAR, D. G. M11-L: A Local Density Functional That Provides Improved Accuracy for Electronic Structure Calculations in Chemistry and Physics. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, v. 3(1), p. 117-124, 2012.

PLIEGO, J. R.; Modelos Contínuos do Solvente: Fundamentos. *Química. Nova*, v. 29, n. 3, p. 535-542, 2006.

RIVEROS, J. M., PLIEGO, J. R. *Modeling ionic reactions from the gas-phase to solution. The 230th ACS National Meeting*, WASHINGTON, DC: Editora, AMER CHEMICAL SOC, 2005 (Vol. 230, pp. U2972-U2973).

ROKOB, T.A.; SRNEC, M.; RULÍŠEK, L. Theoretical calculations of physico-chemical and spectroscopic properties of bioinorganic systems: current limits and perspectives. *Dalton Transactions*, v. 41, p. 5754-5768, 2012.

ROTZINGER, F. P. Treatments of substitution and rearrangement mechanisms of transition metal complexes with quantum chemical methods. *Chemical Reviews*, v. 105, p. 2003-2038, 2005.

RULÍŠEK, L. On the accuracy of calculated reduction potentials of selected group 8 (Fe, Ru, and Os) octahedral complexes. *The Journal of Physical Chemistry C*, v. 117, p. 16871-16877, 2013.

SÁNCHEZ DELGADO, G.Y.; PASCHOAL, D., DOS SANTOS, H.F. Predicting standard reduction potential for anticancer Au(III)-complexes: A DFT study. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1108, 86-92, 2017.

SÁNCHEZ DELGADO, G.Y.; PASCHOAL, D.; DOS SANTOS, H.F. Predicting standard reduction potential for anticancer Au(III)-complexes: A DFT study. *Computational and Theoretical Chemistry*, v, 1108, p. 86-92, 2017.

SAVIN, A. *In recent developments and applications of modern density functional theory*. Editora J. M. Seminario (Elsevier), Amsterdam, 1996.

SRNEC, M.; CHALUPSKY, J.; FOJTA, M.; ZENDLOVA, L.; HAVRAN, L.; HOCEK, M.; KÝVALA, M.; RULÍŠEK, L. Effect of spin-orbit coupling on reduction potentials of octahedral Ruthenium(II/III) and Osmium(II/III) complexes. *Journal of the American Chemical Society*, v. 130, p. 10947-10954, 2008.

SUN, R.W-Y.; LOK, C-N.; FONG, T. T-H.; LI, C. K-L.; YANG, C. F.; ZOU, T.; SIU, A. F-M.; CHE. C. M. A dinuclear cyclometalated gold(III)–phosphine complex targeting thioredoxin reductase inhibits hepatocellular carcinoma in vivo. *Chemical Science*, v. 4, p. 1979–1988, 2013.

SZABO, A. OSTLUND, N.S. *Modern Quantum Chemistry – Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*, Dover. 1^oed. New York, 1989.

TOMASI, J.; PERSICO, M.; Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent. *Chemical Reviews*, v. 94, n. 7, p. 2027-2094, 1994.

TRZESNIAK, D. *Métodos Teóricos em Química Molecular*. Dissertação (Mestrado em Física), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

VOSKO; WILK. L; NUSAIR. M. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Canadian Journal of Physics*, v. 58, p. 1200, 1980.

WEIGEND, F.; AHLRICHS, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v.7, p. 3297-3305, 2005.

WHEATE, N. J.; WALKER, S.; CRAIG, G. E.; Oun, Rabbab. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. *Dalton Transactions*, v. 39, p. 8113-8127, 2010.

YAN, J.J; CHOW. A. L-F.; C-H.; LEUNG, C.H.; SUN, R.W-Y.; MA. D. L.; CHE. M.-C. Cyclometalated gold(III) complexes with N-heterocyclic carbene ligands as topoisomerase I poisons. *Chemical Communications*, v. 46, p. 3893-3895, 2010.

YANAI, T.; TEW, D. P.; HANDY, N. C. A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). *Chemical Physics Letters*, v. 393, p. 51-57, 2004.

ZOU, T.; LUM, C. T. C.; LOK, C.-N.; ZHANG, J.-J.; CHE, C.-M. Chemical biology of anticancer gold(III) and gold(I) complexes. *Chemical Society Reviews*, v. 44, p. 8786-8801, 2015.

ZOU, T.; LUM, C. T.; CHUI, S.S-Y.; CHE, C.-M. Gold(III) Complexes Containing N-Heterocyclic Carbene Ligands: Thiol “Switch-on” Fluorescent Probes and Anti-Cancer Agents. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 52, p. 2930-2933, 2013.

APÊNDICE 1 - PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O MESTRADO

The theoretical study of reduction potential for organometallic complexes Au(III) of the type $[\text{Au}^{3+}(\text{R}-\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{L}]^n$

Giset Yuliana Sánchez Delgado, Mateus Bertolino, Hélio Ferreira dos Santos. I Workshop do Grupo de Excelência em Simulação Computacional – GESC, 2016, Belo Horizonte, MG.

Apresentação de Pôster.

ARTIGOS CIENTÍFICOS:

Ligand Exchange Reaction of Au(I) R-N-Heterocyclic Carbene Complexes with Cysteine.

H. F. Dos Santos, M. A. Vieira, G. Y. Sánchez Delgado, D. Paschoal.

Journal of Physical Chemistry B, 120, 2250–2259, 2016.

(Colaboração)

Predicting standard reduction potential for anticancer Au(III)-complexes: A DFT study.

G. Y. Sánchez Delgado, D. Paschoal, H. F. Dos Santos.

Computational and Theoretical Chemistry, 1108, 86-92, 2017.

Understanding the stability of the $[\text{Au}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})\text{Cl}]$ anticancer complex in the presence of N-, S- and Se-containing nucleophiles.

G. Y. Sánchez Delgado, D. Paschoal, H. F. Dos Santos.

(Em preparação).