

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
MESTRADO EM QUÍMICA

Lucas Fagundes Esteves

**INVESTIGAÇÃO TEÓRICA DO MECANISMO DE AÇÃO  
DE COMPOSTOS BINUCLEARES DE PLATINA(II)**

Juiz de Fora

2012

Lucas Fagundes Esteves

**INVESTIGAÇÃO TEÓRICA DO MECANISMO DE AÇÃO DE COMPOSTOS  
BINUCLEARES DE PLATINA(II)**

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 grau de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antônio Sodré Costa

Juiz de Fora

2012

Esteves, Lucas Fagundes.

Investigação teórica do mecanismo de ação de compostos binucleares de platina(II). – 2012.

107 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Química)-Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2012.

*Dedico esta dissertação àqueles que com muito carinho e paciência sempre estiveram ao meu lado me apoiando, minha mãe Eliane, meus irmãos Tairine e Luciano e minha namorada Fernanda.*

## AGRADECIMENTOS

- Agradeço primeiramente a Deus, o autor da vida que torna tudo isto possível.
- À minha mãe Eliane que desde o momento que nasci já batalhava para que eu tivesse uma boa educação e aos meus irmãos Tairine e Luciano.
- À minha namorada, Fernanda pelo amor dedicado, paciência, companheirismo, apoio incondicional e por acreditar tanto em mim.
- Aos companheiros e amigos do NEQC que sempre transformaram o ambiente de trabalho em um ambiente muito agradável. Antônio (Juninho) e Eduardo (Dudu) pelas discussões filosóficas sobre todos os assuntos e grande amizade; Bruna, pela ajuda científica no momento em que entrei no laboratório e pela amizade; Leonardo (Léo); Diego (Shrek) pelos momentos de tensão compartilhados durante a quântica básica e amizade, Willian pela grande amizade e discussões científicas malucas; Arthur (tutu) que me ajudou a compreender como a ironia funciona na prática; Gilson pela amizade. A todos os alunos de IC, Ingrid, Nathália, Jomara, Pedro, Paola, Alan pelo companheirismo e amizade.
- Aos amigos da graduação Sandro, Bruna, Ivo, Léo, Marianna, Thiago, Cláudia, Tati, Carol, Rita e Fred pelos bons momentos vividos durante o curso de química.
- Ao meu orientador e professor Luiz Antônio por acreditar nas minhas idéias, pelas discussões e contribuições científicas e pela amizade.
- Ao professor Hélio por me aceitar no laboratório durante o final da graduação e pela contribuição científica.
- Aos professores Alexandre Leitão e Ana Paula Soares pela contribuição durante o Exame de Qualificação.
- Aos amigos do Ministério Mãe Rainha e aos amigos de longa data, Thiago e Larissa, que estiveram presentes durante toda a minha caminhada.
- E finalmente à FAPEMIG pelo apoio financeiro concedido durante esses dois anos de mestrado.

*“Tudo vale a pena quando a alma não é pequena”*

**(Fernando Pessoa)**

*“Ninguém é Suficientemente perfeito, que não possa aprender com o outro e, ninguém é totalmente destituído de valores que não possa ensinar algo ao seu irmão.”*

**(São Francisco de Assis)**

## RESUMO

Neste trabalho foram utilizadas metodologias teóricas para a descrição do mecanismo de ação de complexos binucleares de platina(II) do tipo 1,1/c,c e 1,1/t,t. Inicialmente foi elucidada a influência do arranjo conformacional da cadeia espaçadora na estabilidade de complexos binucleares, através da construção de um parâmetro topológico chamado *grau de distorção* ( $\lambda$ ). Para a construção do parâmetro  $\lambda$ , foi realizada uma busca conformacional no nível PM3 utilizando o método de Monte Carlo (MC) para o ligante desses complexos binucleares, a molécula de 1,6-hexanodiamina. O parâmetro  $\lambda$ , correlaciona-se linearmente com a energia PM3 dos confôrmeros obtidos, aumentando o seu valor à medida que a energia total diminui. O parâmetro  $\lambda$  correlaciona-se fortemente com as energias relativas em fase gás ( $\Delta E_{(g)}$ ) e em fase aquosa ( $\Delta E_{(aq)}$ ) após a inclusão das esferas de coordenação metálica dos complexos 1,1/c,c e 1,1/t,t em determinadas conformações e posterior otimização no nível DFT com o funcional B3LYP e o conjunto de funções de base 6-31+G(d,p) para todos os átomos, exceto para a platina, a qual foi tratada com o pseudopotencial LANL2DZ. As reações de hidrólise dos complexos 1,1/c,c e 1,1/t,t foram estudadas em fase gás no nível B3LYP/6-31+G(d,p)/LANL2DZ e em fase aquosa com os modelos PCM/UAHF e PCM/Bondi. As constantes de velocidade calculadas para a reação direta em fase aquosa resultaram em valores muito próximos daqueles determinados experimentalmente, os quais são da ordem de  $10^{-5} \text{ s}^{-1}$ , para os complexos 1,1/c,c e 1,1/t,t. Durante esta dissertação também foi avaliada a influência da conformação na primeira barreira de hidrólise de complexos 1,1/c,c, mostrando que algumas conformações, que em um primeiro momento são instáveis, podem gerar barreiras de reação menores do que as conformações mais estáveis. Foram estudados os mecanismos de coordenação de complexos 1,1/c,c com a guanina em fase gás e fase aquosa no mesmo nível de teoria utilizado durante a etapa de hidrólise.

**Palavras Chave:** Complexos binucleares, complexos de platina, mecanismo de ação, hidrólise.

## ABSTRACT

In this work, theoretical methods were used to describe the action mechanism of binuclear platinum(II) complexes named 1,1/c,c and 1,1/t,t. Initially, the influence of the conformational arrangement of the diamine chain on the stability of binuclear complex was elucidated, through the construction of a new topological parameter called *distortion degree*  $\lambda$ . In order to create the  $\lambda$  parameter, were performed a conformational search at PM3 level of theory using Monte Carlo (MC) method only for the ligand of these binuclear complexes, the 1,6-hexanediamine molecule. The  $\lambda$  parameter linearly correlates with the PM3 energy of the conformers, increasing its value, as the total energy decreases. The  $\lambda$  parameter has a strong correlation with the relative energies in gas phase ( $\Delta E_{(g)}$ ) and aqueous phase ( $\Delta E_{(aq)}$ ) after the inclusion of the metallic coordination sphere of the 1,1/c,c and 1,1/t,t complexes in some specific conformations. Subsequent optimization has been carried out at DFT approach with the B3LYP functional and the 6-31+G(d,p) Pople's basis set for all atoms, except for platinum, which was treated with LANL2DZ pseudopotential. The hydrolysis reaction of 1,1/c,c and 1,1/t,t complexes were studied in gas phase at B3LYP/6-31+G(d,p)/LANL2DZ level and in aqueous phase with the PCM/UAHF and PCM/Bondi model. The calculated rate constants for the forward reaction in aqueous phase lead to values very close to those experimentally resolute, which are about  $10^{-5}\text{s}^{-1}$  for the 1,1/c,c and 1,1/t,t complexes. During this study the influence of conformation on the first hydrolysis barrier of 1,1/c,c complex were also evaluated, showing that some conformations, which at the first moment were considerable unstable, can generate lower reaction barriers than the most stable conformations. The coordination mechanism of 1,1/c,c complex with guanine in gas and aqueous phase at the same level of theory used during the hydrolysis step were also studied and compared with literature.

**Keywords:** binuclear complexes, platinum complexes, action mechanism, hydrolysis.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
1.1. Câncer .....	17
1.2. Complexos de platina na terapia do câncer .....	22
1.3. Mecanismo de ação de complexos de platina .....	25
1.4. Complexos multinucleares .....	29
<b>2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS .....</b>	<b>34</b>
2.1. A equação de Schrödinger para um sistema molecular .....	34
2.2. Teoria do Funcional da Densidade .....	38
2.3. Modelos Contínuos de Solvatação .....	48
2.4. Teoria do estado de transição ou do complexo ativado .....	51
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>55</b>
3.1. Estudo da influência da conformação do grupo espaçador na estabilidade de complexos binucleares de platina(II) do tipo 1,1/c,c .....	55
3.1.1. Estudo da distribuição conformacional da molécula de 1,6 hexanodiamina .....	56
3.1.2. Inclusão dos centros metálicos nas conformações estudadas .....	63
3.2. Estudo do mecanismo de hidrólise de complexos binucleares de platina .....	74
3.2.1. Estudo comparativo do processo de hidrólise de complexos do tipo 1,1/c,c e 1,1/t,t .....	74
3.2.2. Estudo da influência da conformação na barreira de hidrólise de complexos binucleares do tipo 1,1/c,c .....	84
3.3. Avaliação teórica do mecanismo de reação de complexos binucleares do tipo 1,1/c,c com a guanina .....	91
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS .....</b>	<b>99</b>
4.1. Produção Científica .....	101
4.1.1. Trabalhos apresentados em eventos .....	101
4.1.2. Artigos .....	102
<b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: .....</b>	<b>104</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.1.</b> Processo de divisão de celular. (a) produção de uma célula danificada com posterior eliminação. (b) produção de uma célula danificada com vantagens sobre as demais com posterior reprodução descontrolada.....	18
<b>Figura 1.2.</b> Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2012 por sexo, exceto pele não melanoma*.....	20
<b>Figura 1.3.</b> (a) Paclitaxel (Taxol®), (b) Vimbastina (Faulblastina®).....	21
<b>Figura 1.4.</b> (a) <i>cis</i> -diaminodicloroplatina(II) (b) <i>trans</i> -diaminodicloroplatina(II).....	22
<b>Figura 1.5.</b> (a) Carboplatina, (b) Oxaliplatina.....	25
<b>Figura 1.6.</b> Trajeto seguido pela cisplatina desde a absorção pela célula até a coordenação com a molécula de DNA, ou proteínas com nucleófilos de enxofre e posterior eliminação.....	26
<b>Figura 1.7.</b> (a) As quatro bases da molécula de DNA. (b) Interação entre os pares de bases nitrogenadas Guanina e Citosina, Adenina e Timina destacando o nitrogênio N <sub>7</sub> .....	27
<b>Figura 1.8.</b> Principais adutos formados entre a molécula de cisplatina e a molécula de DNA. (a) aduto monofuncional (b) aduto intrafita (c) aduto interfita.....	28
<b>Figura 1.9.</b> Caminhos possíveis para as reações de hidrólise e de coordenação às bases nitrogenadas Adenina(A) ou Guanina(G).....	29
<b>Figura 1.10.</b> (a) BBR3464 ou 1,0,1/t,t,t (b) 1,1/c,c (c) 1,1/t,t.....	30
<b>Figura 1.11.</b> Principais modos de coordenação de complexos binucleares à molécula de DNA. (a) ligação interfita, preferencial para complexos do 1,1/t,t (b) ligação intrafita preferencial para complexos do tipo 1,1/c,c (c) ligação monofuncional ao DNA e à uma proteína.....	31
<b>Figura 2.1.</b> Relação de dependência das variáveis dentro do primeiro teorema de Hohemberg-Kohn.....	40
<b>Figura 2.2.</b> Esquema autoconsistente de Kohn-Shan.....	45
<b>Figura 2.3.</b> Determinação da energia livre de reação ou ativação em fase aquosa a partir dos valores de energia livre de solvatação dos solutos, $\Delta G_{solv}$ .....	48
<b>Figura 2.4.</b> Representação do processo de solvatação de um soluto, (a) na presença de moléculas de água explícitas e (b) na presença de momentos de dipolos.....	49

<b>Figura 2.5.</b> Diagrama de energia em uma dimensão para a reação mostrada na Equação 2.3.....	52
<b>Figura 3.1.</b> Fórmula estrutural da 1,6-hexanodiamina.....	56
<b>Figura 3.2.</b> Árvore de busca em profundidade ou árvore de busca binária.....	57
<b>Figura 3.3.</b> Parâmetros estruturais considerados na definição de $\lambda$ <b>(a)</b> distância entre os átomos de nitrogênio na cadeia, dada em Angstroms (Å) e <b>(b)</b> ângulos de torção entre carbonos, dado em graus. Esses ângulos de torção assumem valores entre $-180^\circ$ e $+180^\circ$ e por esse motivo a equação 3.2, lida com a média do módulo desses ângulos.....	58
<b>Figura 3.4.</b> Estruturas com valores de $\langle \omega \rangle$ muito próximos, mas com energias muito diferentes. Note que apesar do valor muito próximo de $\langle \omega \rangle$ , o valor da distância entre os átomos de nitrogênio diferem em cerca de $3\text{Å}$ .....	58
<b>Figura 3.5.</b> Correlação entre a energia PM3 e a media dos valores absolutos dos cinco ângulos de torção entre carbonos.....	59
<b>Figura 3.6.</b> <b>(a)</b> Projeções de Newman para a definição de $\omega$ para conformações preferenciais assumidas por uma molécula como a de etano. <b>(b)</b> Possíveis conformações preferenciais entre os dois diedros C–N .....	61
<b>Figura 3.7.</b> Curva de energia potencial envolvendo o ângulo de torção da ligação C–N.....	62
<b>Figura 3.8.</b> Correlação entre a energia PM3 e $\lambda$ para os confôrmeros da molécula de 1,6-hexanodiamina com o diedro C–N na configuração <i>anti</i> . $E = (-26,7195 \pm 0,12965) + (-1,0842 \pm 0,14885)\lambda$ , $r = 0,68443$ .....	62
<b>Figura 3.9.</b> Estruturas otimizadas em fase gás do complexo binuclear (1,1/c,c), mostrando uma clara tendência de diminuição da distorção conforme há um aumento do valor de $\lambda$ .....	64
<b>Figura 3.10.</b> Correlação entre a energia relativa ( $\Delta E$ ) em fase gás (B3LYP/6-31+G(d,p)/LanL2DZ) e a energia relativa à espécie mais estável obtida em um cálculo no ponto ( <i>single point</i> ) em solução ( $\Delta E_{(aq)}$ ) utilizando o modelo PCM/UAHF com o parâmetro $\lambda$ .....	65
<b>Figura 3.11.</b> Correlação entre a energia relativa <i>single point</i> ( $\Delta E$ ) em fase gás (M06/6-31+G(d,p)/LanL2DZ) e em solução (PCM/UAHF).....	67
<b>Figura 3.12.</b> (a) Repulsão entre os núcleos utilizando os funcionais M06 e B3LYP mostrando a relação exponencial entre $\Delta E_{\text{nuc-nuc}}$ e $\lambda$ , dada pela equação: $\Delta E_{\text{nuc-nuc}} = (462845 \pm 131423)e^{-\lambda/(0,41 \pm 0,11)} - (7509 \pm 13573)$ . (b) Diferenças entre as	

energias relativas puramente eletrônicas calculadas com o funcional M06 e com o funcional B3LYP.....	68
<b>Figura 3.13.</b> Correlação entre o $\Delta G_{\text{solv}}$ calculado com o funcional B3LYP para os complexos 1,1/c,c, utilizando o modelo PCM/UAHF para a descrição da cavidade e o parâmetro $\lambda$ .....	69
<b>Figura 3.14.</b> Estruturas otimizadas em fase gás dos complexos 1,1/t,t. A tendência visual não é a mesma apresentada pelos complexos do tipo 1,1/c,c, principalmente para os complexos mais distorcidos, os quais possuem valores de $\lambda$ muito próximos (0,753 e 0,784).....	70
<b>Figura 3.15.</b> Correlação entre a energia relativa ( $\Delta E$ ) em fase gás (B3LYP/6-31+G(d,p)/LanL2DZ) e a energia de <i>single point</i> em solução utilizando o modelo PCM/UAHF.....	72
<b>Figura 3.16:</b> Correlação entre o $\Delta G_{(\text{solv})}$ para os complexos 1,1/t,t calculado com o modelo UAHF para a descrição da cavidade e o parâmetro $\lambda$ .....	73
<b>Figura 3.17.</b> Reação de Hidrólise de complexos binucleares do tipo 1,1/c,c e do tipo 1,1/t,t.....	75
<b>Figura 3.18.</b> Esquema de representação do parâmetro de Addison.....	77
<b>Figura 3.19:</b> Estruturas otimizadas dos TSs obtidos para a primeira e segunda reação de hidrólise dos complexos 1,1/c,c e 1,1/t,t.....	79
<b>Figura 3.20:</b> Curva de IRC para o processo de hidrólise, (a)1,1/c,c, (b) 1,1/t,t.....	80
<b>Figura 3.21.</b> Variação do comprimento de ligação rPt-Cl e rPt-O ao longo do caminho reacional na primeira reação de hidrólise, evidenciando a aproximação do molécula de água no intermediário I1 e o afastamento do íon cloreto no intermediário I2.....	81
<b>Figura 3.22.</b> Estruturas otimizadas dos estados de transição em fase gás. (a), (b), (c), (d) e (e) com respectivamente 0, 1, 2, 3 e 4 $ \omega $ menores do que $180^\circ$ .....	86
<b>Figura 3.23.</b> Intermediário ( <b>I2</b> ) obtidos para a reação reversa de hidrólise; ( <b>a</b> ) forma estendida ( <b>b</b> ) estrutura com três valores de $ \omega  < 180^\circ$ .....	88
<b>Figura 3.24.</b> Energias livres de Gibbs relativas dos intermediários e TSs a partir do intermediário mais estável, onde I1 refere-se ao intermediário da reação direta e I2 refere-se ao intermediário da reação reversa.....	89
<b>Figura 3.25.</b> Comparação entre as barreiras de ativação ( $\Delta G^\ddagger$ ) para a reação direta (RD) e para a reação reversa (RR).....	90
<b>Figura 3.26.</b> Etapas da reação de complexos binucleares com a molécula de guanina..	92

<b>Figura 3.27.</b> Estruturas Otimizadas dos estados de transição envolvidos no processo de reação de complexos multinucleares com a guanina.....	93
<b>Figura 3.28.</b> Perfil energético da reação de coordenação de complexos binucleares com a guanina.....	96

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Valores prováveis de $\langle  \omega  \rangle$ para os seis grupos observados na figura 3.5.....	60
<b>Tabela 2:</b> Parâmetros estruturais para os cinco confôrmeros do complexo 1,1/c,c no nível B3LYP, juntamente com as energias relativas em fase gás e fase aquosa e a energia livre de solvatação calculada nos modelos PCM/UAHF e PCM/Bondi. As energias relativas ( $\Delta E$ ) e os valores de $\Delta G_{solv}$ são dados em kcal mol <sup>-1</sup> .....	65
<b>Tabela 3:</b> Energias relativas de ponto único utilizando o funcional M06. As energias relativas ( $\Delta E$ ) e os valores de $\Delta G_{solv}$ são dados em kcal mol <sup>-1</sup> .....	66
<b>Tabela 4:</b> Parâmetros estruturais obtidos no nível B3LYP/6-31+G(d,p)/LANL2DZ para os complexos 1,1/t,t, juntamente com as energias relativas em fase gás e fase aquosa e a energia livre de solvatação. As energias relativas ( $\Delta E$ ) e os valores de $\Delta G_{solv}$ são dados em kcal mol <sup>-1</sup> .....	71
<b>Tabela 5:</b> Constantes de velocidade para a reação de hidrólise de complexos do tipo 1,1/c,c e do tipo 1,1/t,t em 15mM de solução de perclorato de sódio (298K).....	76
<b>Tabela 6:</b> Parâmetros estruturais obtidos para os estados de transição das duas reações de troca de ligantes dos complexos do tipo 1,1/c,c e 1,1/t,t, otimizados no nível B3LYP/6-31+G(d,p)/LANL2DZ. O comprimento de ligação ( $r$ ) é dado em Ângstrom (Å) e o ângulo de ligação ( $\angle$ ) é dado em graus(°). As frequências harmônicas que representam o modo vibracional imaginário ( $\nu$ ) correspondente a cada TS são dadas em cm <sup>-1</sup> .....	77
<b>Tabela 7:</b> Parâmetros cinéticos para a primeira reação de hidrólise calculados no nível B3LYP/6-31+G(d,p)/LanL2DZ em fase gás.....	82
<b>Tabela 8:</b> Parâmetros cinéticos para a primeira reação de hidrólise calculados no nível B3LYP/6-31+G(d,p)/LanL2DZ em fase gás.....	83
<b>Tabela 9:</b> Parâmetros estruturais obtidos para os estados de transição da primeira reação de troca de ligantes, otimizados no nível B3LYP/6-31+G(d,p)/LANL2DZ. O	

comprimento de ligação ( $r$ ) é dado em Ângstrom (Å) e o ângulo de ligação ( $\angle$ ) é dado em graus( $^{\circ}$ ).....	85
<b>Tabela 10:</b> Parâmetros cinéticos para a primeira reação de hidrólise calculados no nível B3LYP/6-31+G(d,p)/LanL2DZ em fase gás e em fase aquosa utilizando os modelos PCM/UAHF e PCM/Bondi.....	87
<b>Tabela 11:</b> Parâmetros cinéticos para a reação reversa, saída da molécula de H <sub>2</sub> O e entrada do íon Cl <sup>-1</sup> .....	88
<b>Tabela 12:</b> Parâmetros estruturais obtidos para os estados de transição das reações descritas na figura 3.26. O comprimento de ligação ( $r$ ) é dado em Ângstrom (Å) e o ângulo de ligação ( $\angle$ ) é dado em graus( $^{\circ}$ ).....	94
<b>Tabela 13:</b> parâmetros cinéticos para as cinco etapas da reação de complexos binucleares com a guanina.....	95

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A – Adenina

DFT – Teoria do Funcional da Densidade (*Density Functional Theory*)

DNA – Ácido desoxirribonucleico (*Deoxyribonucleic acid*)

FDA – *Food and Drugs Administration*

G – Guanina

GEA – Aproximação da expansão do Gradiente (*Gradient Expansion Approximation*)

GGA – Aproximação do gradiente generalizado (*Generalized Gradient Approximation*)

HF – Hartree-Fock

HK – Hohemberg-Kohn

INCA – Instituto Nacional de Câncer

IRC – Coordenada Intrínseca de Reação (*Intrinsic Reaction Coordinate*)

KS – Kohn Shan

LDA – Aproximação de Densidade Local (*Local Density approximation*)

LSDA – Aproximação da densidade de spin local (*Local Spin-Density Approximation*)

MC – Monte Carlo

MM – Mecânica Molecular (*Molecular Mechanics*)

NC – Número de Conformações

NCI – *National Cancer Institute*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCM – *Polarizable Continuum Model*

PES – Superfície de energia potencial (*Potential Energy Surface*)

SCF – Campo auto-consistente (*Self Consistent Field*)

SCRf – *Self Consistent Reaction Field*

TFD – Thomas-Fermi-Dirac

TS – Estado de Transição (*Transition State*)

TST – Teoria do Estado de Transição (*Transition State Theory*)

UAHF – *United Atoms for Hartree Fock*

# **Capítulo 1 – Introdução**

---

## 1. INTRODUÇÃO

A humanidade sempre lidou com as mais diversas doenças e foi na intenção de melhorar a qualidade de vida que sempre se buscou diferentes formas de se superar os malefícios causados por uma determinada disfunção no organismo. À medida que o conhecimento da humanidade foi aumentando, juntamente com os inúmeros campos de estudos, aumentou também, na mesma proporção, a busca por entendimento do funcionamento do organismo humano e das doenças que nele podem se desenvolver. Essa busca passou a ter um aspecto multidisciplinar nos últimos anos com os avanços da ciência, constituindo tema de interesse não só das ciências da saúde (como medicina, farmácia, biologia e etc.), mas também da física, matemática e química.

A temática desta dissertação é apenas uma das muitas interfaces entre os diversos campos do conhecimento para a abordagem do tema câncer. Bastante recorrente na sociedade atual, o câncer desperta particular interesse, tendo em vista que se trata de uma das doenças que mais aflige a humanidade nos tempos atuais. Nas seções seguintes serão apresentados alguns aspectos relacionados ao câncer, juntamente com as estimativas desta doença para o ano de 2012. O foco do trabalho concentra-se no estudo de novos análogos da cisplatina com atividade antitumoral e por esse motivo será realizada uma análise do ponto de vista histórico da descoberta e desenvolvimento da cisplatina juntamente com a análise do seu mecanismo de ação intracelular.

### 1.1. Câncer

O termo câncer tem sua origem atribuída ao médico grego Hipócrates (460-370 a.C) que foi o primeiro a reconhecer a diferença entre tumores malignos e benignos. Hipócrates utilizou as palavras *carcino* e *carcinoma* para designar tumores ulcerosos e não ulcerosos. Em grego, tais palavras referem-se ao nome *caranguejo* e foram traduzidas para o latim pelo enciclopedista e médico romano Celsus (25 a.C – 50 d.C), sendo então denominada *Câncer* (NCI, 2012). A associação com o caranguejo deve-se ao modo infiltrante de crescimento dos vasos o qual se assemelha às pernas deste crustáceo (ALMEIDA *et al.*, 2005).

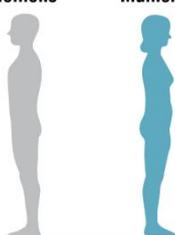


onde há a formação de um inchaço causado por uma inflamação. O processo ilustrado na figura 1.1, pode levar a formação de um tumor (neoplasma), o qual pode ser benigno ou maligno. Os neoplasmas malignos, ou cânceres, se encontram frequentemente associados à ocorrência de metástase e ao crescimento invasivo destas células.

Os tipos de câncer estão associados ao tipo de tecido onde o seu desenvolvimento se iniciou. Apesar da grande variedade de tecidos no organismo humano os cânceres podem, de modo geral, ser agrupados em quatro grandes grupos (CANCER RESEARCH UK, 2012):

- **Carcinomas:** são cânceres que tem origem em tecidos epiteliais de revestimento externo (ectodermiais) e de revestimento interno (endodermiais). Representam a maior parte dos casos. Os principais exemplos dessa classe são os cânceres de pulmão, de mama e do colo retal.
- **Sarcomas:** são cânceres que tem origem em tecidos conjuntivos ou tecidos de suporte, como os ossos, músculos e cartilagens.
- **Linfomas:** são cânceres associados às células do sistema linfóide.
- **Leucemias:** são cânceres associados às células do sistema sanguíneo.

Atualmente, as neoplasias malignas constituem a segunda causa de morte no Brasil, representando 17% dos óbitos de causa conhecida, notificados em 2007 no Sistema de Informações sobre Mortalidade. Segundo o INCA foram estimados para o biênio de 2012/2013 cerca de 518.510 novos casos de câncer no Brasil, incluindo os cânceres de pele não-melanoma, atingindo praticamente na mesma proporção os indivíduos do sexo masculino e feminino. A Figura 1.2 mostra a estimativa de casos para o ano de 2012 excluindo o câncer de pele não-melanoma (INCA, 2012a).

Localização primária	casos novos	percentual			Localização primária	casos novos	percentual
			<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>	Mama Feminina	52.680	27,9%
Próstata	60.180	30,8%			Colo do Útero	17.540	9,3%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.210	8,8%			Cólon e Reto	15.960	8,4%
Cólon e Reto	14.180	7,3%			Glândula Tireoide	10.590	5,6%
Estômago	12.670	6,5%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.110	5,3%
Cavidade Oral	9.990	5,1%			Estômago	7.420	3,9%
Esôfago	7.770	4,0%			Ovário	6.190	3,3%
Bexiga	6.210	3,2%			Corpo do Útero	4.520	2,4%
Laringe	6.110	3,1%			Linfoma não Hodgkin	4.450	2,4%
Linfoma não Hodgkin	5.190	2,7%			Sistema Nervoso Central	4.450	2,4%
Sistema Nervoso Central	4.820	2,5%					

\*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

**Figura 1.2.** Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2012 por sexo, exceto pele não melanoma\*.

Mundialmente, o câncer constitui a terceira causa de morte segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) matando cerca de 6,0 milhões de pessoas por ano, isto é, 12% do total de óbitos no mundo (ALMEIDA *et al.*, 2005). A OMS estimou que no ano de 2030, podem existir 27 milhões de casos incidentes de câncer (INCA, 2012a).

As causas do câncer podem ser variadas, estando associadas a fatores hereditários ou externos (cerca de 80% dos casos). Entende-se por fatores externos, os fatores associados ao ambiente ocupacional no qual o indivíduo está inserido (quando insalubre), ao estilo e hábitos de vida e ao tipo de consumo (alimentos e medicamentos).

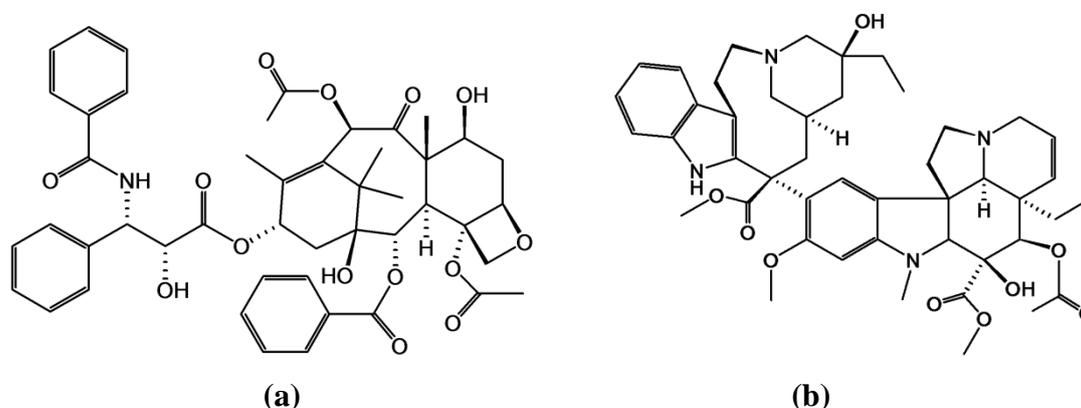
Os principais tratamentos utilizados no combate ao câncer são: a cirurgia para a remoção do tumor, a radioterapia, a quimioterapia e o transplante de medula óssea. Tais tratamentos podem ser utilizados isoladamente, ou por meio da terapia combinada (INCA, 2012b).

Dentre os tratamentos disponíveis para o câncer, o foco de interesse dos químicos concentra-se na quimioterapia, a qual consiste na utilização de substâncias químicas que levam as células neoplásicas à morte. O objetivo central da quimioterapia consiste na eliminação das células neoplásicas e preservação das células normais. No entanto, a grande maioria dos agentes antineoplásicos atua de maneira inespecífica, podendo atingir células sadias, resultando em prejuízo para o organismo. Por esta razão, a quimioterapia possui uma série de efeitos colaterais, os quais variam em função do mecanismo de ação do fármaco utilizado. No entanto, as desvantagens decorrentes do tratamento utilizando agentes quimioterápicos devem ser ponderadas com os benefícios da eliminação de um câncer.

Atualmente, existem mais de 90 tipos de fármacos que são utilizados na quimioterapia do câncer, além de existir uma busca incansável por fármacos que sejam mais eficazes e seletivos, o que faz com que esse número possa aumentar ainda mais com o tempo. A substância adequada ao tratamento depende do tipo de câncer, da localização do mesmo, da existência de metástase e da saúde do paciente (CANCER RESEARCH UK, 2012; INCA, 2012b).

Dentre as diversas substâncias aprovadas pela agência norte americana responsável pela administração de alimentos e medicamentos (*Food and Drug*

*Administration*) (FDA, 2011), alguns compostos orgânicos merecem destaque, tais como o Paclitaxel (Taxol®) e a Vimblastina (FONTES, CÉSAR *et al.*, 2005) (Figura 1.3).



**Figura 1.3.** (a) Paclitaxel (Taxol®), (b) Vimblastina (Faulblastina®).

A química inorgânica também ocupa uma posição de destaque no tratamento do câncer desde a descoberta acidental da atividade antitumoral da *cis*-diaminodicloroplatin(II), a cisplatina ou simplesmente *cis*-DDP. Os complexos metálicos, de um modo geral, oferecem diversas possibilidades para o planejamento de agentes terapêuticos que não são, em um primeiro momento, disponíveis aos compostos orgânicos. Tais compostos podem possuir diferentes números de coordenação e geometrias, diferentes estados de oxidação acessíveis, além de propriedades termodinâmicas e cinéticas bastante distintas dos compostos orgânicos ativos (BRUIJNINCX e SADLER, 2008).

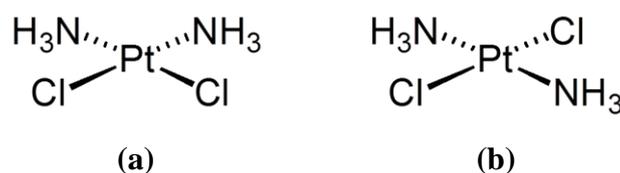
Os agentes quimioterápicos podem ser utilizados de maneira isolada, ou em terapias combinadas. No entanto, em todos os casos, estes agentes apresentam algumas desvantagens associadas à sua utilização. A principal delas encontra-se na não seletividade destes compostos, que podem atuar destruindo células saudáveis ao organismo. Por esse motivo, em diversas situações, a quimioterapia do câncer pode estar associada a quedas de cabelo e queda na imunidade do indivíduo, uma vez que as células associadas ao crescimento capilar, juntamente com as células do sistema imune, são células de divisão acelerada (CANCER RESEARCH UK, 2012). Neste sentido, a busca por novos compostos menos agressivos com manutenção das propriedades antitumorais, constitui um desafio na pesquisa e elaboração de novos candidatos a agentes antineoplásicos.

Os complexos derivados da cisplatina possuem bastante importância na quimioterapia do câncer. Na próxima seção serão abordados alguns aspectos históricos envolvendo desde a descoberta da cisplatina e descrição de seu mecanismo de ação até os esforços na busca por novos análogos mais ativos.

## 1.2. Complexos de platina na terapia do câncer

A cisplatina, cuja atividade antitumoral foi descoberta a mais de 40 anos, ainda é o fármaco inorgânico de maior importância no tratamento do câncer de ovário e câncer de testículo (KELLAND, 2007).

A cisplatina é um complexo de coordenação conhecido, desde 1844, como sal de Peyrone, ou cloreto de Peyrone, nome este que está associado ao seu descobridor Michael Peyrone (ALDERDEN, HALL *et al.*, 2006). Trata-se de um complexo quadrático plano que apresenta isomeria geométrica do tipo *cis* (Figura 1.4a). Seu isômero *trans*-diaminodicloroplatina(II), sintetizado primeiramente por Jules Reiset, é também um complexo de geometria quadrática plana (Figura 1.4b). Apesar de ambos os isômeros terem sido sintetizados no mesmo ano, suas estruturas somente foram elucidadas por Alfred Werner em 1893, o que forneceu as bases para o estabelecimento da química inorgânica estrutural (FONTES, CÉSAR *et al.*, 2005; SMITH, 2011).



**Figura 1.4.** (a) *cis*-diaminodicloroplatina(II) (b) *trans*-diaminodicloroplatina(II).

Em suas pesquisas na Universidade Estadual de Michigan o biofísico Barnett Rosenberg buscava compreender o efeito de correntes elétricas na divisão celular. Sua intuição o levava a crer que o fuso mitótico se assemelhava ao experimento onde um campo magnético gerado por um ímã era aplicado sobre limalhas de ferro espalhadas em uma folha de papel. Rosenberg aplicou uma corrente elétrica, através de eletrodos inertes de platina, a células em crescimento de *Escherichia coli* (*E. Coli*), em um meio tamponado com cloreto de amônio. A aplicação desta corrente elétrica fez com que as células da *E. Coli* aparecessem em longos filamentos que chegavam a ter comprimentos 300 vezes maiores que os de uma célula normal (ROSENBERG *et al.*, 1965). O

crescimento destes filamentos era causado pela inibição da divisão celular. Após algumas investigações, Rosenberg e seus colaboradores determinaram que tal efeito estava associado aos produtos de hidrólise dos eletrodos inertes de platina e não à corrente elétrica aplicada como eles esperavam. A partir desta observação, Rosenberg testou se outros sais contendo metais da família VIII B (grupos 8-10) da tabela periódica seriam também capazes de induzir o crescimento de filamentos em células de *E. Coli* (ROSENBERG, RENSHAW *et al.*, 1967). Esta investigação levou à conclusão de que metais como Rutênio e Ródio eram também capazes de promover o mesmo efeito observado nos experimentos iniciais, no entanto nenhum dos metais testados mostrou-se tão eficaz em induzir o crescimento de filamentos quanto o sal de platina IV  $[\text{PtCl}_4(\text{NH}_3)_2]$  na forma *cis*. O mesmo sal na forma *trans* se mostrou inativo.

Diante dos resultados obtidos, bastou um pequeno passo para testar se estes complexos poderiam também inibir o crescimento de células tumorais. Rosenberg e seus colaboradores testaram os complexos *cis*-  $[\text{PtCl}_4(\text{NH}_3)_2]$  e *cis*-  $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$  contra tumores do tipo Sarcoma-180 e Leucemia L1210 em camundongos e os resultados destes testes foram animadores. Ambos os complexos mostraram uma alta atividade inibitória do crescimento celular destes tumores e o camundongo tratado com estes complexos teve o câncer eliminado e após 6 meses não apresentou nenhum sinal de câncer. Estes resultados publicados em 1969 (ROSENBERG, VANCAMP *et al.*, 1969), levaram ao estudo clínico da atividade anti-carcinogênica da *cis*-DDP que culminou na rápida aprovação pela FDA em 1978 para o tratamento do câncer de ovário e câncer de testículo (WONG e GIANDOMENICO, 1999). Atualmente a cisplatina é uma das três drogas antitumorais mais utilizadas no mundo.

Apesar de ser amplamente utilizada, a cisplatina apresenta uma série de inconvenientes associados à sua administração, incluindo efeitos colaterais como nefrotoxicidade (rins), neurotoxicidade (sistema nervoso), vômitos e náuseas. Além disso, a cisplatina tem um espectro de atividade limitado possuindo atividade somente em alguns tipos de cânceres, tais como o câncer testicular, de ovário e de bexiga (PEREZ, 1998). Outro inconveniente encontra-se no fato de alguns tumores possuírem resistência natural à cisplatina, enquanto outros são capazes de desenvolver resistência após o início do tratamento (como ocorre no câncer de ovário), limitando ainda mais sua utilização. A cisplatina apresenta uma baixa solubilidade em água limitando a sua administração por via oral tendo que ser administrada por via endovenosa.

Estas limitações motivaram a pesquisa por análogos da cisplatina. De fato mais de 3000 compostos foram sintetizados com intuito de obter um fármaco com um perfil de toxicidade mais adequado que fosse capaz de contornar o mecanismo de resistência, ou que se aplicasse em cânceres não tratáveis com a cisplatina, como o câncer colorretal e o câncer de pâncreas.

Dentre os milhares de compostos sintetizados na busca por um análogo ativo, somente alguns alcançaram a Fase I do estudo clínico que envolve o teste em humanos (WONG e GIANDOMENICO, 1999). A maioria dos análogos propostos seguia a relação de estrutura atividade proposta por Cleare e Hoeschele (CLEARE e HOESCHELE, 1973), a qual dizia que para apresentar atividade antitumoral, o complexo deveria seguir alguns critérios tais como: (i) ter uma geometria do tipo *cis* com uma fórmula geral *cis*- [PtX<sub>2</sub>(Am)<sub>2</sub>] para complexos de platina(II) ou *cis*- [PtX<sub>2</sub>Y<sub>2</sub>(Am)<sub>2</sub>] para complexos de platina(IV), onde **X** indica o grupo lábil, ou grupo abandonador, e **Am** indica a presença de uma amina inerte com ao menos um grupo N–H, (ii) o grupo abandonador deve ser um ânion com uma força de ligação intermediária à platina, além disto o grupo lábil deve ser um ligante que apresenta um fraco efeito *trans* afim de impedir a labilização do grupo **Am**, (iii) o complexo deve ser eletricamente neutro (HAMBLEY, 1997).

A Carboplatina (Figura 1.5a) e a Oxaliplatina (Figura 1.5b) drogas de segunda e terceira geração, respectivamente, são exemplos de complexos que seguem o paradigma de estrutura atividade proposto por Cleare e Hoeschele e que se destacaram por possuírem algumas vantagens em relação à cisplatina. A Carboplatina, por exemplo, apresenta efeitos colaterais menos pronunciados sem que haja perda de atividade. Isto se deve à reatividade do grupo abandonador que torna a carboplatina mais estável que os grupos Cl<sup>-</sup> da cisplatina. Infelizmente, apesar da modificação estrutural e das vantagens evidentes em relação à *cis*-DDP, a carboplatina possui atividade anti-carcinogênica contra os mesmos tipos de tumores que a cisplatina (ABU-SURRAH e KETTUNEN, 2006). A Oxaliplatina, aprovada em 2002 pela FDA para o tratamento do câncer colorretal, faz parte de uma série de complexos cujo grupo carreador é o ligante *trans*-L-(R,R)diaminociclohexano (DACH). Aprovada previamente em alguns países da Europa em 1996, a Oxaliplatina é o único complexo de platina utilizado no tratamento do câncer colorretal (ALDERDEN, HALL *et al.*, 2006; KELLAND, 2007).

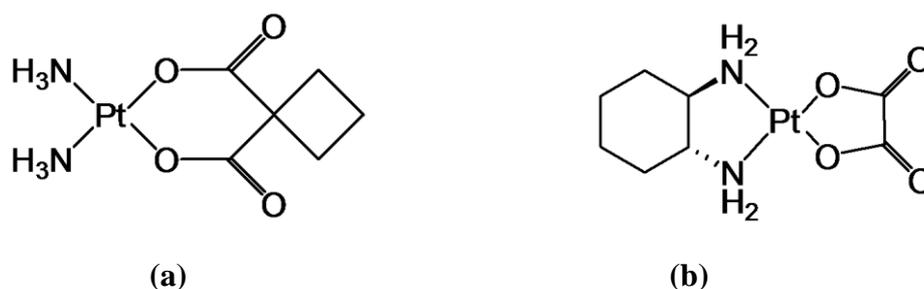
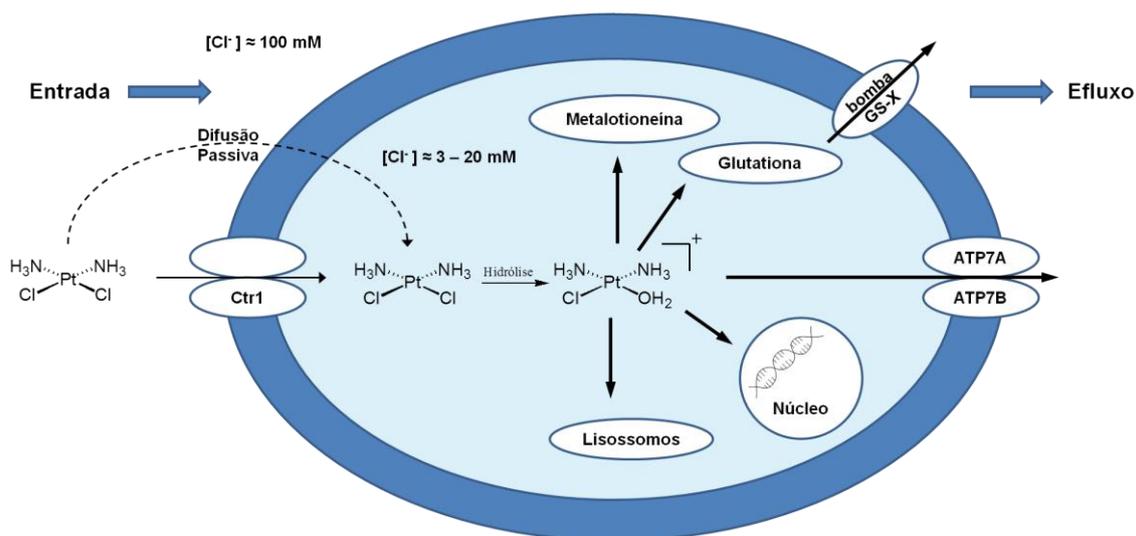


Figura 1.5. (a) Carboplatina, (b) Oxaliplatina.

### 1.3. Mecanismo de ação de complexos de platina

A cisplatina é administrada em pacientes por via endovenosa em concentrações de 50-120mg/m<sup>2</sup> durante três a quatro semanas. Como dito anteriormente, esta forma de administração é um dos muitos inconvenientes decorrentes da utilização da cisplatina e muito esforço tem sido feito com a intenção de se obter um fármaco que seja ativo por via oral.

O principal alvo responsável pelas propriedades antitumorais da cisplatina é a molécula de DNA (ácido desoxirribonucléico – ADN) situada no interior do núcleo celular. A cisplatina e seus derivados de segunda e terceira geração entram nas células por mecanismos que ainda não estão totalmente esclarecidos. Um dos mecanismos propostos para explicar a absorção celular destes complexos consiste na difusão passiva, na qual o soluto, no meio extracelular, perpassa a membrana da célula devido a uma diferença de concentração entre os meios interno e externo. Outro mecanismo sugere que os complexos de platina possuem afinidades por proteínas responsáveis pelo transporte de cobre do meio extracelular para o meio intracelular, tais como as proteínas transportadoras de cobre de alta afinidade codificadas pelo gene CTR1, o qual se mostrou determinante na absorção celular de compostos de platina. A exclusão do gene CTR1 resulta em diminuição da absorção e acumulação celular de complexos de platina, além do aumento da resistência celular (ISHIDA, LEE *et al.*, 2002; WANG e LIPPARD, 2005; KELLAND, 2007). Apesar de exercer seu efeito antitumoral através da coordenação na molécula de DNA, esse trajeto é seguido por apenas 1% das moléculas de *cis*-DDP que perpassam a membrana celular (WANG e LIPPARD, 2005). O restante das moléculas podem se ligar em algumas proteínas contendo grupos tióis, como a glutatona e a metalotioneína.



**Figura 1.6.** Trajeto seguido pela cisplatina desde a absorção pela célula até a coordenação com a molécula de DNA, ou proteínas com nucleófilos de enxofre e posterior eliminação.

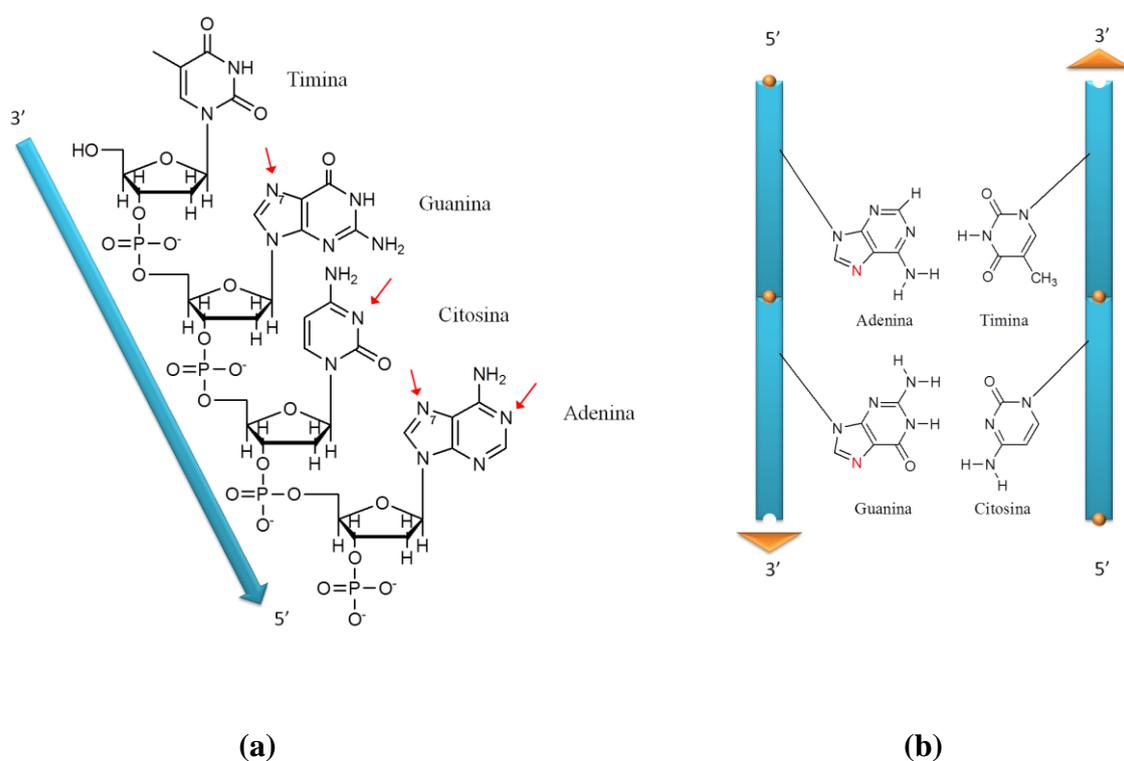
Existe um evidente consenso de que ao entrar no meio intracelular a cisplatina e seus derivados sofrem uma reação de troca de ligantes na qual os grupos lábeis são substituídos por moléculas de água, esta reação mencionada no texto como reação de hidrólise, é responsável pela ativação do complexo, pois após a coordenação da molécula de água o complexo reage mais rapidamente com as bases nitrogenadas da molécula de DNA e também com outros trajetos no interior da célula. A concentração de íons  $\text{Cl}^-$  no meio extracelular é da ordem de 100mM enquanto que no meio intracelular ela é da ordem de 3 – 20mM. Essa diferença nas concentrações promove a reação de troca de ligantes destes compostos conforme mostrado na Figura 1.6.

O mecanismo de hidrólise da cisplatina e dos seus análogos é bem descrito do ponto de vista experimental, bem como do ponto de vista computacional. As contribuições nessa área, feitas por diversos grupos de pesquisa pelo mundo, têm auxiliado no sentido de entender esse mecanismo e outros relacionados à farmacodinâmica e farmacocinética dos compostos de platina no organismo (ZHANG, GUO *et al.*, 2001; COSTA, ROCHA *et al.*, 2003; COSTA, ROCHA *et al.*, 2004; LUCAS, PAVELKA *et al.*, 2008; ALBERTO, LUCAS *et al.*, 2009; MELCHIOR, SÁNCHEZ MARCOS *et al.*, 2011).

São muitos os sítios onde a cisplatina pode reagir no organismo e desde a sua descoberta há cerca de 40 anos, muitos estudos surgiram com a intenção de estabelecer qual é o sítio de ação responsável pela citotoxicidade tanto da cisplatina quanto dos seus análogos. Dentre as biomoléculas estudadas, a molécula de DNA se mostrou como alvo

principal determinante para a atividade citotóxica de complexos de platina (BOULIKAS e VOUGIOUKA, 2003).

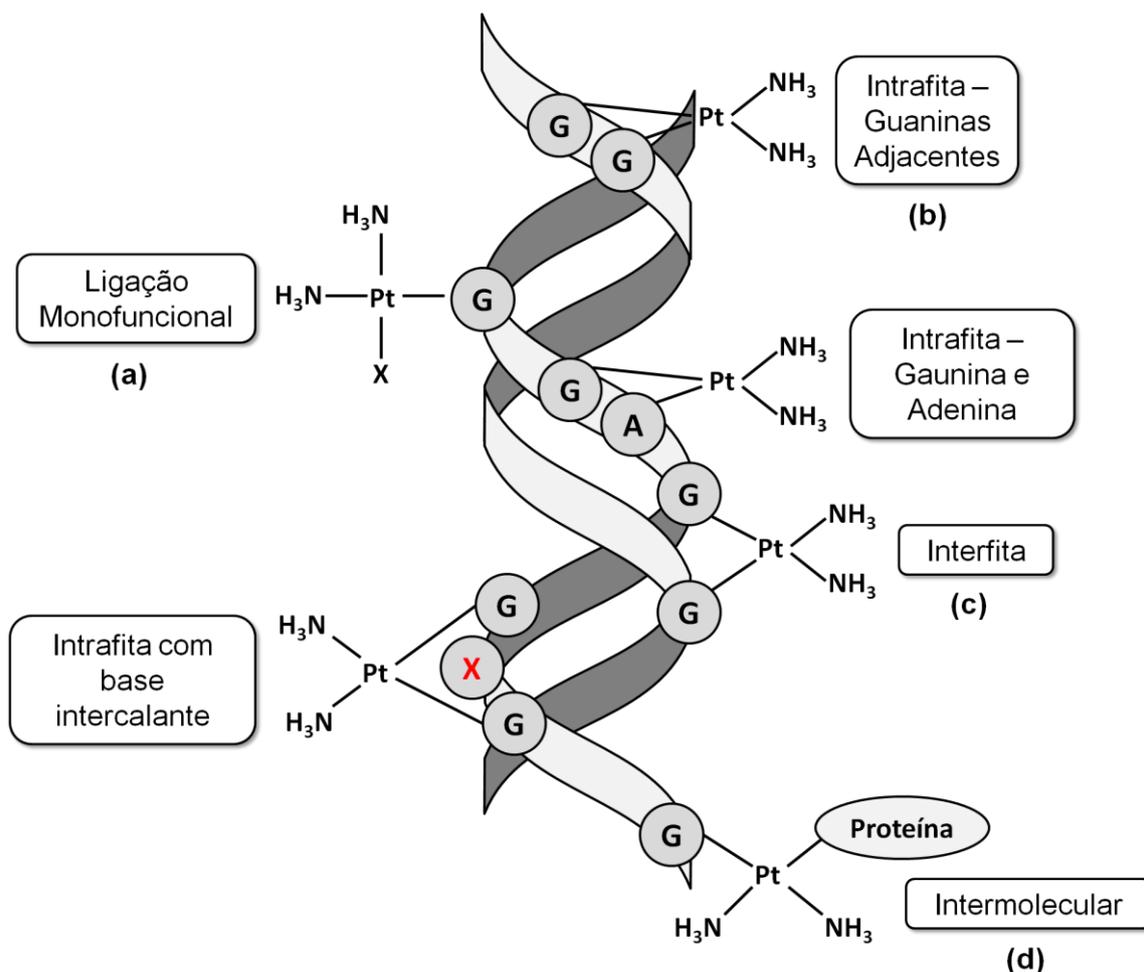
A cisplatina, ao se coordenar à molécula de DNA, impede a replicação e transcrição desta molécula interferindo também no reconhecimento por proteínas de reparo, induzindo a célula à morte programada, apoptose. A citotoxicidade da cisplatina e de seus análogos mononucleares está diretamente relacionada com a formação de ligações entre o complexo e o nitrogênio N<sub>7</sub> do anel imidazólico das bases nitrogenadas guanina e adenina. A Figura 1.7 mostra a fórmula estrutural das quatro bases nitrogenadas do DNA destacando os possíveis sítios de coordenação de complexos de platina.



**Figura 1.7.** (a) As quatro bases da molécula de DNA. (b) Interação entre os pares de bases nitrogenadas Guanina e Citosina, Adenina e Timina destacando o nitrogênio N<sub>7</sub>.

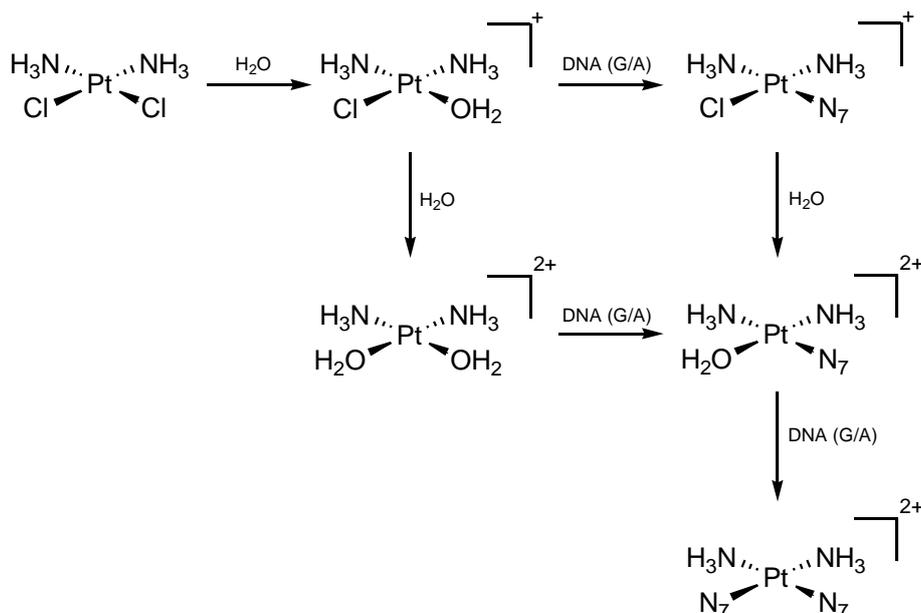
Os complexos mononucleares formam basicamente três tipos de adutos com a molécula de DNA: adutos monofuncionais, nos quais ocorre somente uma ligação da platina com a molécula de DNA (Figura 1.8a); adutos bifuncionais, os quais podem ser formados pela coordenação da platina a dois pares de bases nitrogenadas em uma mesma fita do DNA (*intrafita*) (Figura 1.8b) ou pela coordenação a dois pares de bases nitrogenadas em fitas diferentes do DNA (*interfita*) (Figura 1.8c). No entanto, há outra possibilidade de ligação que consiste na formação de adutos monofuncionais com o

DNA e ligação com uma proteína (intermolecular) (Figura 1.8d). Apesar de existirem diversos sítios de coordenação, a cisplatina exerce seu efeito citotóxico ligando-se principalmente às bases púricas Guanina (G) e Adenina (A). Ela é capaz de formar adutos bifuncionais *inter* e *intrafita* ligando-se a guaninas adjacentes (GpG), os quais representam 60-65% dos adutos formados entre a platina e o DNA, enquanto aqueles formados entre a cisplatina e as bases nitrogenadas guanina e adenina adjacentes (ApG) representam cerca de 20% dos adutos formados (LEGENDRE, BAS *et al.*, 2000; HAMBLEY, 2001).



**Figura 1.8.** Principais adutos formados entre a molécula de cisplatina e a molécula de DNA.

Após se coordenar à molécula de DNA, os complexos de platina promovem a distorção desta molécula impedimento o reconhecimento por proteínas específicas e levando à apoptose, como bem descrito por Hambley (HAMBLEY, 2001). A Figura 1.9, mostra de maneira resumida, as reações sofridas pela cisplatina ao entrar na célula e alcançar a molécula de DNA.



**Figura 1.9.** Caminhos possíveis para as reações de hidrólise e de coordenação às bases nitrogenadas Adenina(A) ou Guanina(G) (COSTA *et al.*; 2006).

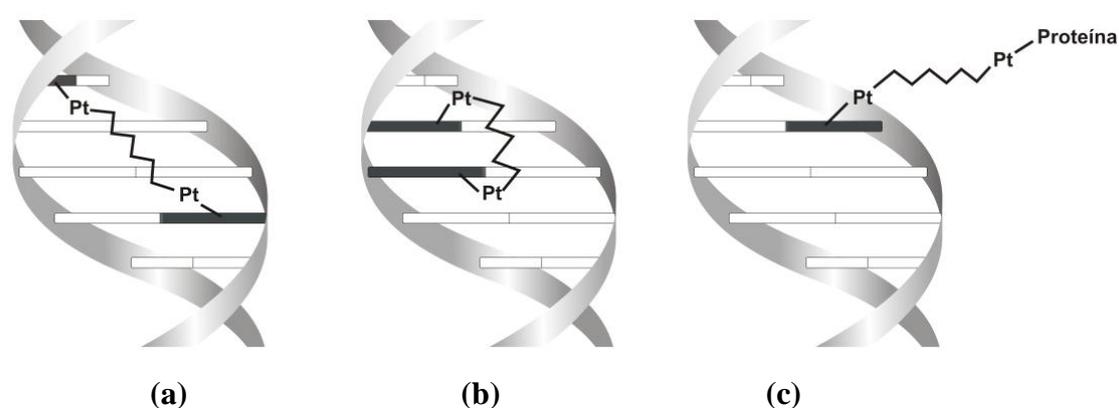
Existem várias explicações do mecanismo de resistência da cisplatina, por exemplo, a ligação a proteínas plasmáticas as quais impedem que a cisplatina entre na célula e exerçam o seu efeito citotóxico. O mecanismo de resistência é altamente influenciado pelos níveis de glutathione (GSH), uma vez que os complexos de platina se ligam avidamente nos sítios nucleofílicos contendo enxofre (PEREZ, 1998; BOULIKAS e VOUGIOUKA, 2003).

#### 1.4. Complexos multinucleares

Apesar de a maioria dos compostos aprovados para ensaios clínicos em humanos seguirem a relação de estrutura-atividade proposta por Cleare e Hoeschele, existem, no entanto, uma série de compostos que violam uma ou algumas destas relações. Dentre os vários exemplos encontram-se os complexos multinucleares extensivamente investigados pelo grupo do professor Nichollas Farrell na Universidade de Virgínia nos E.U.A. O destaque principal de seu grupo foi o composto trinuclear nomeado com o código BBR3464 (Figura 1.10a), o qual em estudos pré-clínicos já demonstrou uma maior potência do que a *cis*-DDP em linhagens celulares de osteosarcoma (US-O2) (PEREGO, CASERINI *et al.*, 1999). Este complexo, além de



cisplatina. Isto provavelmente está relacionado aos tipos de adutos formados entre estes os complexos e a molécula de DNA, uma vez que tais adutos são muito similares entre si, gerando lesões semelhantes na biomolécula de DNA. Ao contrário dos complexos mononucleares os complexos binucleares podem formar uma série de adutos com a molécula de DNA. Este certamente é um dos fatores ao qual pode ser atribuído o aumento da atividade antitumoral destes complexos em relação à *cis*-DDP. A Figura 1.11, ilustra de maneira esquemática os principais modos de coordenação de complexos binucleares à molécula de DNA (FARRELL, 1996; FARRELL e LAURENCE, 1996):



**Figura 1.11.** Principais modos de coordenação de complexos binucleares à molécula de DNA. (a) ligação interfita, preferencial para complexos do 1,1/t,t (b) ligação intrafita preferencial para complexos do tipo 1,1/c,c (c) ligação monofuncional ao DNA e à uma proteína. Figura adaptada dos artigos de revisão sobre a coordenação de complexos multinucleares ao DNA. (FARRELL, 1996; FARRELL e LAURENCE, 1996)

Ambos os complexos binucleares 1,1/c,c e 1,1/t,t, mostrados na figura 1.10b e figura 1.10c, possuem atividade antitumoral, embora suas reatividades tenham diferenças que afetam de maneira significativa sua atividade. A alteração na geometria desses complexos altera a extensão na qual as ligações *interfita* são formadas. O isômero *cis* (1,1/c,c) é mais inerte na reação com o DNA se comparado com o isômero *trans* (1,1/t,t) e é responsável por formar adutos *interfita* com uma maior eficácia se comparado ao isômero *trans* (KAŠPÁRKOVÁ, NOVÁKOVÁ *et al.*, 1999).

Os isômeros geométricos apresentam também diferenças na interação com nucleófilos de enxofre presentes em proteínas no meio intracelular. A reação com nucleófilos de enxofre, tais como a glutatona, substituem a ligação Pt–Cl do complexo

1,1/t,t. Esta perda resulta em clivagem do grupo espaçador ocasionando a perda da estrutura binuclear, contribuindo para a desativação do complexo, uma vez que este perde parte da sua capacidade de estabelecer ligações *interfitas* de comprimentos longos. O complexo 1,1/c,c no entanto, permanece intacto após a reação com a glutatona e também com a metionina (OEHLSEN, HEGMANS *ET AL.*, 2005).

O presente trabalho consiste na análise do mecanismo de ação molecular de complexos binucleares do tipo 1,1/c,c e 1,1/t,t, elucidando o mecanismo de algumas de suas reações de troca de ligantes relevantes no meio intracelular, tais como a reação de hidrólise e de coordenação às bases nitrogenadas da molécula de DNA. Durante o trabalho é proposta uma nova metodologia para analisar as estabilidades relativas destes complexos em função da estabilidade da cadeia espaçadora.

Este trabalho tem como objetivo descrever algumas reações de troca de ligantes relevantes em meio biológico, tais como a reação de hidrólise e de coordenação às bases nitrogenadas, além de entender como a conformação da cadeia espaçadora pode influenciar em algumas dessas reações através da construção de modelos capazes de prever a estabilidade das espécies participantes da reação em função de sua conformação.

## **Capítulo 2 – Fundamentos Teóricos**

---

## 2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

A descrição de sistemas moleculares é hoje uma das ferramentas de grande importância na compreensão de diversos mecanismos que ocorrem na natureza, que podem envolver grandes quantidades de matéria como os fenômenos atmosféricos, ou estarem em um espaço extremamente restrito como a célula. Um dos grandes desafios na descrição de sistemas moleculares consiste na busca de soluções da equação de Schrödinger. Os métodos *ab initio*, ou de primeiros princípios, buscam tais soluções sem se basear em resultados experimentais, isto é, fazem uso somente de ferramentas teóricas para descrever um sistema atômico/molecular. Há também métodos que combinam alguns parâmetros empíricos com resultados puramente teóricos, são os chamados métodos semi-empíricos. Os métodos nos quais as propriedades do sistema são estimadas com base em considerações da mecânica clássica são os chamados métodos de Mecânica Molecular (MM). Por último, temos a metodologia baseada na teoria do funcional da densidade (do inglês *density functional theory* – DFT), a qual consiste na utilização da densidade eletrônica como variável básica.

Neste trabalho, utilizou-se tanto de metodologias *ab initio*, quanto de metodologias semi-empíricas. A possibilidade de combinar os métodos puramente teóricos com outros que levam em consideração aspectos experimentais, simplifica a resolução do problema em muitas situações, pois evita a busca de parâmetros que apresentam pouca variação ao se alterar o tipo de sistema e que, portanto, podem ser incluídos na teoria sem nenhuma ou com pequenas alterações no resultado final.

### 2.1. A equação de Schrödinger para um sistema molecular

A solução da equação de Schrödinger independente do tempo, não-relativística (Equação 2.1), é um ponto de partida para a resolução de diversos problemas em química quântica.

$$\hat{H}\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_n, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_N) = E\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_n, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_N) \quad (2.1)$$

onde  $\vec{x}_n$  se refere à posição de cada elétron e  $\vec{R}_N$  à posição de cada núcleo. O Hamiltoniano de um sistema molecular pode então ser escrito levando em consideração a presença de todos os  $N$  núcleos e todos os  $n$  elétrons como mostrado na Equação 2.2:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \frac{\hbar^2}{2M} \sum_{A=1}^N \nabla_A^2 - \sum_{A=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_A e'^2}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n \frac{e'^2}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^{N-1} \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B e'^2}{R_{AB}} \quad (2.2)$$

Onde:

$$e'^2 = \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0}$$

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$$

Na equação 2.2,  $\hbar$  é a constante de Planck dividida por  $2\pi$ ,  $m_e$  é a massa do elétron,  $M$  a massa do núcleo,  $r_{iA}$  a distância elétron-núcleo,  $r_{ij}$  a distância elétron-elétron e  $R_{AB}$  a distância núcleo-núcleo.  $\nabla_i^2$  e  $\nabla_A^2$  representam os laplacianos para os elétrons e núcleos respectivamente.

Quando o problema envolve mais de um átomo, uma das aproximações razoáveis para a solução deste problema envolve a aproximação de Born-Oppenheimer. Os argumentos dessa aproximação consistem em dizer que o termo correspondente à energia cinética dos núcleos pode ser negligenciado, uma vez que a massa dos núcleos é muito grande se comparada à massa dos elétrons e que o último termo que envolve a repulsão núcleo-núcleo pode ser considerado constante uma vez que o movimento nuclear é muito pequeno se comparado ao movimento dos elétrons. A solução do problema passa então, por um sistema no qual os elétrons se movem em um campo gerado pelos núcleos em posições fixas. O Hamiltoniano dentro da aproximação de Born-Oppenheimer é frequentemente chamado de Hamiltoniano eletrônico. Essas considerações se encontram resumidas na Equação 2.3 a qual se encontra escrita em unidades atômicas.

$$\hat{H}_{ele} = \underbrace{-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2}_{\hat{T}} + \underbrace{\sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^M -\frac{Z_A}{r_{iA}}}_{\hat{U}} + \underbrace{\sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n \frac{1}{r_{ij}}}_{\hat{V}_e} \quad (2.3)$$

onde  $\hat{T}$  é o operador energia cinética,  $\hat{V}_e$  é o operador de repulsão elétron-elétron contendo os termos clássicos de Coulomb e não clássicos de troca e correlação e  $\hat{U}$  é o potencial externo associado aos elétrons.

A solução da equação de Schrödinger envolve a aplicação do Hamiltoniano eletrônico:

$$\hat{H}_{ele}\psi_{ele}(\vec{r};\vec{R}) = E_{ele}\psi_{ele}(\vec{r};\vec{R}) \quad (2.4)$$

A função de onda  $\psi_{ele}(\vec{r};\vec{R})$  depende explicitamente das coordenadas eletrônicas e ao mesmo depende parametricamente das coordenadas nucleares. O mesmo ocorre para a energia eletrônica. A dependência paramétrica em relação ao movimento dos núcleos na função de onda mostra que para cada arranjo nuclear a função  $\psi_{ele}(\vec{r};\vec{R})$  é uma função diferente das coordenadas eletrônicas (SZABÓ E OSTLUND, 1996). A repulsão internuclear dentro da aproximação de Born-Oppenheimer altera somente o autovalor de energia, não influenciando nas autofunções do operador, o mesmo vale para qualquer constante adicionada ao operador. A energia total com os núcleos fixos é dada pela energia eletrônica mais a repulsão entre os núcleos:

$$E_{tot} = E_{ele} + \sum_{A=1}^{M-1} \sum_{B=A+1}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (2.5)$$

Onde:  $R_{AB}$  – é a distância entre dois núcleos  $A$  e  $B$

Esta energia total permite a construção de uma superfície de energia potencial. Se analisarmos uma molécula diatômica sob a perspectiva desta aproximação, vemos que a energia total varia à medida que a distância internuclear varia. Para uma dada configuração nuclear encontra-se um valor de  $E_{ele}$  e um para a  $E_{tot}$ . A estrutura mais provável, ou simplesmente a estrutura de equilíbrio, é definida em função da posição dos núcleos que geram a menor energia total  $E_{tot}$ . Para uma molécula diatômica o que é feito então é a resolução da equação de Schrödinger para cada arranjo nuclear. Para uma

molécula poliatômica o problema passa a ter mais dimensões, no entanto o raciocínio é análogo.

Os métodos envolvidos na otimização de geometrias de sistemas poliatômicos, consistem em encontrar um ponto de mínimo em uma função de muitas variáveis. Existem alguns procedimentos matemáticos que possibilitam o encontro do mínimo local ou global dessas funções. Alguns procedimentos envolvidos na otimização de geometrias envolvem o cálculo da energia potencial ( $U$ ) para diversas coordenadas. Trata-se de um procedimento pouco eficiente, no qual é comum o cálculo de  $U$  e suas derivadas parciais associadas a cada uma das  $3N - 6$  coordenadas internas (onde  $N$  é o número de átomos do sistema). Esse conjunto de derivadas parciais é chamado de gradiente de  $U$ . Os pontos nos quais o gradiente de  $U$  vale zero são chamados de pontos críticos ou ponto estacionários, podendo se tratar de pontos de mínimos ou máximos.

Alguns métodos de otimização de geometria fazem uso da derivada segunda da energia potencial em relação às coordenadas do sistema. O conjunto das segundas derivadas de  $U$ , quando arranjado na forma de uma matriz quadrada, é chamado de matriz Hessiana, a qual consiste em uma matriz contendo as constantes de força do sistema estudado. Nos pontos críticos da função, a derivada primeira de  $U$  em relação às coordenadas internas deve valer zero e nos pontos de mínimo a derivada segunda de  $U$  em relação às coordenadas internas deve ser maior que zero.

Dentre os principais métodos para se encontrar o mínimo de funções de muitas variáveis, temos o método de Newton-Raphson, que aproxima a função por uma série de Taylor a qual é truncada após os termos quadráticos e o método quasi-Newton que utiliza-se de modificações no método de Newton-Raphson na intenção de tornar mais simples a resolução do problema evitando o cálculo analítico da derivada segunda, o que pode ser muito custoso do ponto de vista computacional. No método quasi-Newton a matriz Hessiana não é calculada diretamente, ao invés disto é proposta uma estimativa para a matriz Hessiana a qual vai sendo gradualmente melhorada a cada ciclo de otimização envolvido no método do campo auto-consistente (*SCF – Self Consistent Field*) (LEVINE, 2009).

## 2.2. Teoria do Funcional da Densidade

A utilização da densidade eletrônica como variável básica em um cálculo de mecânica quântica remonta ao ano de 1964 quando Hohenberg e Kohn publicaram dois teoremas que fundamentam a Teoria do Funcional da Densidade moderna (DFT do inglês *density functional theory*) (MORGON e COUTINHO, 2007). Estes teoremas conhecidos como teoremas de Hohenberg-Kohn (HK) mostraram que os modelos baseados no funcional de energia TFD (Thomas-Fermi-Dirac) devem ser entendidos como uma aproximação de uma teoria exata. Os teoremas de HK mostram que deve existir um funcional de energia exato para a densidade eletrônica  $E[\rho]$  e um princípio variacional exato para este funcional. Pouco tempo depois foi publicada em 1965 por Kohn e Sham uma forma de se contornar o problema de encontrar o funcional de energia exato (método KS).

A grande vantagem da DFT, que contribuiu inclusive para o seu sucesso como ferramenta no tratamento de sistemas moleculares, encontra-se no custo computacional que esta teoria pode oferecer. No método de Hartree-Fock (HF) a energia do sistema é obtida considerando que o movimento individual dos elétrons é instantaneamente independente dos outros elétrons que compõe o sistema como um todo. No entanto, ao tratar o sistema considerando que o movimento dos elétrons estão acoplados surge uma energia que minimiza a repulsão intereletrônica contribuindo para a minimização da energia total do sistema. Essa energia que não é levada em conta na aproximação HF, é conhecida como energia de correlação ( $E_{corr}$ ). A energia de correlação pode ser obtida na DFT de uma maneira mais simplificada do que nos métodos HF e pós-HF, graças à utilização de funcionais, tornando esta teoria bastante atrativa, uma vez que pode fornecer resultados em um menor intervalo de tempo, mas que, no entanto, possuem uma precisão bastante aceitável.

A utilização da densidade eletrônica como variável em sistemas eletrônicos surge no início do século XX com a aplicação da teoria cinética dos gases em elétrons em um metal, proposta por Drude. Esta teoria foi posteriormente aperfeiçoada até que se chegou ao funcional de energia TFD. Esses modelos fundamentaram no ano de 1964 os argumentos de Pierre Hohenberg e Walter Kohn, os quais provaram que as propriedades de um sistema molecular com um estado fundamental não degenerado são determinadas pela densidade de probabilidade eletrônica do estado fundamental

$\rho_0(x, y, z)$ . Os argumentos desses dois cientistas culminaram em dois teoremas conhecidos como Teoremas de Hohenberg-Kohn (HK), os quais são formam a base da teoria do funcional da densidade aplicada a átomos e moléculas (MORGON e COUTINHO, 2007).

Para entendermos esses teoremas, retornemos à Equação 2.3. Se observarmos o segundo termo desta equação, veremos que este se trata de um potencial externo  $\hat{U}$  relacionado aos elétrons, devido às cargas dos núcleos:

$$\hat{U} = \sum_{A=1}^N \sum_{i=1}^n -\frac{Z_A}{r_{iA}} = \sum_{i=1}^n v(r_i) \quad (2.6)$$

A densidade eletrônica é definida por:

$$\rho(r) = \int \dots \int \Psi(r_1, r_2, \dots, r_N)^* \Psi(r_1, r_2, \dots, r_N) dr_1 dr_2 \dots dr_N \quad (2.7)$$

A energia total do sistema dentro da aproximação de Born-Oppenheimer é obtida a partir da aplicação do Hamiltoniano desta aproximação (equação 2.3) na função de onda que é solução do estado fundamental deste Hamiltoniano.

$$E_0 = \int \Psi(r_1, r_2, \dots, r_N)^* \hat{H}_{ele} \Psi(r_1, r_2, \dots, r_N) dr_1 dr_2 \dots dr_N \quad (2.8)$$

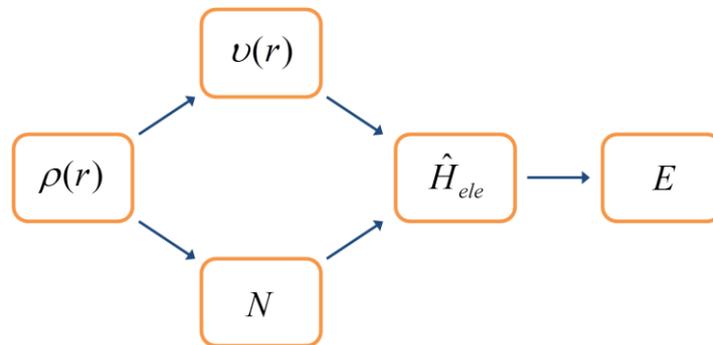
A integral em 2.8 pode ser escrita na notação de *bra-ket* como:

$$E_0 = \langle \Psi | \hat{H}_{ele} | \Psi \rangle = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_e + \hat{U} | \Psi \rangle \quad (2.9)$$

O potencial externo na equação 2.9 pode ser separado em um funcional da densidade eletrônica. Dessa forma a energia total para o estado fundamental de um dado sistema pode ser reescrita como:

$$E_0 = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_e | \Psi \rangle + \int \rho(r) v(r) dr \quad (2.10)$$

Através da análise da equação 2.10, podemos chegar ao enunciado do primeiro teorema de HK o qual diz que “o potencial externo é um funcional único da densidade eletrônica,  $\rho(r)$ ”. Uma vez que o potencial externo fixa o Hamiltoniano, podemos ver que o estado fundamental de um sistema de partículas é um funcional da densidade eletrônica. A Figura 2.1 mostra como é a dependência das variáveis dentro do primeiro teorema de HK:



**Figura 2.1.** Relação de dependência das variáveis dentro do primeiro teorema de Hohenberg-Kohn.

A densidade eletrônica determina não só o potencial externo,  $v(r)$ , determina também o número de partículas do sistema ( $N$ ), os quais juntos definem o Hamiltoniano ( $\hat{H}_{ele}$ ), que por sua vez será utilizado para a obtenção da energia na equação de Schrödinger. Portanto, a energia é determinada pela densidade eletrônica, sendo então uma função do potencial externo e um funcional da densidade eletrônica.

$$E = E_v[\rho(r)] \quad (2.11)$$

Como dito nos parágrafos anteriores, a densidade eletrônica do estado fundamental é suficiente para a obtenção de todas as propriedades de interesse do sistema. Uma das formas de se garantir que a densidade eletrônica utilizada representa a densidade eletrônica do estado fundamental é apresentada no segundo teorema de HK, também conhecido como teorema variacional da DFT, o qual diz que tomando qualquer aproximação para a densidade eletrônica do sistema  $\tilde{\rho}(r)$ , que satisfaça as condições de

$\tilde{\rho}(r) \geq 0$  e  $\int \tilde{\rho}(r) dr = N$ , a energia total será sempre maior ou igual a energia exata do sistema  $E_0$ .

Neste ponto se torna conveniente separar os termos da equação 2.10. Se observarmos esta equação é possível perceber que existem duas relações de dependência. O segundo termo depende da interação elétron-núcleo enquanto que o primeiro termo independe desta interação. Por esta razão é possível separar um funcional universal a partir do primeiro termo da equação 2.10, pois este se aplica universalmente a todos os sistemas eletrônicos:

$$F[\rho] = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_e | \Psi \rangle \quad (2.12)$$

É válido notar que  $\tilde{\rho}(r)$  define o próprio potencial externo  $\tilde{v}(r)$  e conforme mostrado na figura 2.1, define também o próprio hamiltoniano  $\tilde{H}$  e  $\tilde{\Psi}(r_1, r_2, \dots, r_N)$ . A função  $\tilde{\Psi}(r_1, r_2, \dots, r_N)$  definida pelo Hamiltoniano pode então ser utilizada como uma função tentativa para um sistema com o potencial externo  $v(r)$ .

$$E_0 = E_v[\rho] = F[\rho] + \int \rho(r)v(r)dr \leq E_v[\tilde{\rho}] = F[\tilde{\rho}] + \int \tilde{\rho}(r)v(r)dr \quad (2.13)$$

A partir dos dois teoremas de Hohenberg e Kohn surgem duas questões importantes envolvendo a densidade eletrônica tentativa. A primeira delas é como garantir que  $\tilde{\rho}(r)$ , representa o verdadeiro potencial externo  $v(r)$ ? Isto é, como garantir que a densidade eletrônica tentativa é  $v$ -representável? A outra consiste em saber se  $\tilde{\rho}(r)$  é  $N$ -representável. A densidade eletrônica será  $N$ -representável quando puder ser obtida a partir de uma função de onda antissimétrica.

Para uma densidade eletrônica ser  $N$ -representável ela deve então satisfazer as condições estabelecidas nas equações 2.14, 2.15 e 2.16:

$$\rho(r) \geq 0 \quad (2.14)$$

$$\int \rho(r) dr = N \quad (2.15)$$

$$\int |\nabla \rho(r)^{1/2}|^2 dr < \infty \quad (2.16)$$

Para contornar o problema da  $v$ -representatividade pode-se utilizar da busca restrita de Levy. Esta busca pode ser traduzida a partir da equação abaixo:

$$F[\rho] = \langle \Psi_0 | \hat{T} + \hat{V}_e | \Psi_0 \rangle = \min_{\Psi \rightarrow \rho} \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_e | \Psi \rangle \quad (2.17)$$

Em outras palavras, é realizada uma busca por todas as funções de onda antissimétricas de  $N$  elétrons permitidos. Aquela que levar ao menor valor do Hamiltoniano, conseqüentemente, levando ao menor valor de energia, será a função de onda do estado fundamental. Substituindo a equação 2.17 na equação 2.13 temos:

$$E_0 = \min_{\rho} \left\{ \min_{\Psi \rightarrow \rho} \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_e | \Psi \rangle + \int \rho(r) v(r) dr \right\} = \min_{\rho} E_v[\rho] \quad (2.18)$$

A minimização interna restringe-se a todas as funções de onda  $\Psi$  capazes de gerar  $\rho$ , enquanto que a minimização externa relaciona-se com todos os possíveis valores de  $\rho$ .

Se o funcional universal,  $F[\rho]$ , fosse conhecido de maneira exata, seria possível obter, para qualquer sistema, a solução exata da equação de Schrödinger. O funcional universal contém uma parte que corresponde à energia cinética dos elétrons,  $\hat{T}$ , e outra que corresponde à energia de interação entre os elétrons  $\hat{V}_e$ . Infelizmente, a forma exata desses funcionais é desconhecida, a única parte conhecida envolve a interação Coulombiana entre os elétrons, dentro do termo de interação  $\hat{V}_e$ . Com isso pode ser definido um novo funcional universal, o qual contém a energia cinética dos elétrons, além dos termos não clássicos de interação elétron-elétron, como o termo de troca e correlação:

$$E_v[\rho] = \underbrace{G[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2}_{F[\rho]} + \int \rho(r)v(r)dr \quad (2.19)$$

Onde:

$$G[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (2.20)$$

O termo  $T_s[\rho]$  na equação 2.19 corresponde à energia cinética de um sistema de elétrons independentes e  $E_{xc}[\rho]$  corresponde não só aos termos não clássicos de interação elétron-elétron, mas também à parte residual da energia cinética, que corresponde à diferença de energia cinética entre um sistema de elétrons não interagentes e à energia cinética de um sistema de elétrons que interagem entre si. Estas estratégias, propostas por Kohn e Sham em 1965, visam facilitar a resolução do problema, uma vez que tomam como referência um sistema de elétrons que não interagem entre si. Segundo Kohn e Sham, é possível escrever um Hamiltoniano ( $H^{KS}$ ) para um sistema de elétrons não interagentes, o qual é capaz de gerar um potencial local efetivo  $v_{ef}(r)$ :

$$H^{KS} = -\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{ef}(r) \quad (2.21)$$

A função de onda  $\Psi^{KS}$  desse sistema de elétrons que não interagem, pode ser obtida a partir dos mesmos argumentos utilizados na aproximação de Hartree-Fock, na qual a função de onda total é descrita por um determinante de Slater, com funções de um elétron. Os orbitais KS,  $\psi^{KS}$ , são então obtidos a partir da equação de Schrödinger de um elétron.

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{ef}\right)\psi_i^{KS} = \varepsilon_i\psi_i^{KS} \quad (2.22)$$

Para estabelecer a conexão entre esse sistema modelo e o sistema real basta, garantir que a escolha do potencial efetivo se dê de modo que a densidade eletrônica resultante seja a mesma densidade eletrônica do estado fundamental.

$$\rho_s(r) = \sum_i^N 2|\psi_i^{KS}(r)|^2 = \rho_o(r) \quad (2.23)$$

Da mesma forma, a energia cinética resultante pode ser obtida por meio de um procedimento autoconsistente:

$$T_s[\rho] = \sum_i^N \left\langle \psi_i^{KS} \left| -\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right| \psi_i^{KS} \right\rangle \quad (2.24)$$

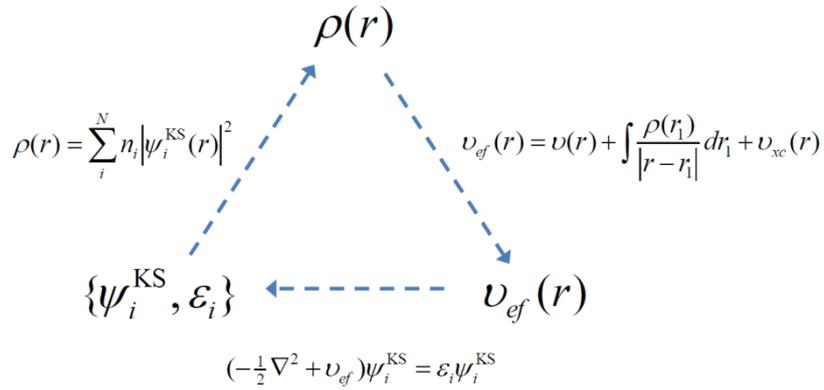
A obtenção do potencial efetivo se faz através da minimização da energia na equação 2.19, considerando que as funções de um elétron respeitem a condição de ortonormalidade.

$$v_{ef}(r) = v(r) + \int \frac{\rho(r_1)}{|r - r_1|} dr_1 + v_{xc}(r) \quad (2.25)$$

O termo  $v_{xc}(r)$  pode ser escrito como:

$$v_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r)} \quad (2.26)$$

O potencial efetivo,  $v_{ef}(r)$ , depende da densidade eletrônica do estado fundamental,  $\rho(r)$ , enquanto esta é obtida a partir de um sistema de elétrons que não interagem. Essas considerações levam a um procedimento autoconsistente, mostrado na figura 2.2:



**Figura 2.2.** Esquema autoconsistente de Kohn-Shan.

Uma das maiores críticas à metodologia envolvida na teoria do funcional da densidade é que embora haja um funcional da densidade eletrônica, este é completamente desconhecido, impedindo em certas situações a busca sistemática por melhoras em um cálculo DFT, como é possível em cálculos *ab initio* passando pelo nível Hartree-Fock para métodos que incluem a correlação eletrônica. Em muitos casos ignora-se a diferença entre as definições tradicionais de correlação eletrônica e a definição da própria DFT. A avaliação de um funcional é feita então com base em seu desempenho em reproduzir a correlação eletrônica. A escolha de um funcional é por tantas vezes feita com certo empirismo, apesar de existirem algumas restrições que tornam a escolha do funcional mais racional.

Uma das aproximações utilizadas é a *Aproximação da Densidade de Spin Local* (LSDA – *Local Spin-Density Approximation*), a qual se baseia na teoria do gás de elétrons para obter de maneira aproximada os funcionais de troca e correlação. A densidade eletrônica nos átomos e moléculas não é homogênea, constituindo uma das limitações da aproximação LSDA. Uma das saídas para este problema consiste na inclusão de correções no gradiente da densidade eletrônica  $\nabla\rho(r)$ , de modo a levar em conta a não-homogeneidade da densidade eletrônica. Uma das primeiras tentativas foi considerar o gradiente da densidade eletrônica como um termo de uma expansão de Taylor, sendo que o primeiro termo da mesma era a aproximação LSDA. No entanto, esta tentativa de expansão do gradiente (*Gradient Expansion Approximation* – GEA), fracassou, pois esse funcional não obedecia algumas restrições que o funcional exato possui. Buscaram-se então correções adicionais ao GEA, que incluíssem termos de ordem superiores e que corrigissem o seu comportamento assintótico para distâncias muito grandes, tornando possível a definição de um gradiente de densidade reduzido

adimensional, onde o termo  $s$ , está relacionado com a não-homogeneidade local da densidade.

$$s = \frac{|\nabla\rho(r)|}{(2k_F\rho)} \quad (2.27)$$

Onde:

$$k_F = (3\pi^2\rho)^{1/3} \quad (2.28)$$

O funcional de troca apresenta a seguinte forma:

$$E_x^{\text{GGA}}[\rho] = -\frac{3}{4}\left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \int \rho^{4/3}(r)F(s)dr \quad (2.29)$$

O funcional apresentado na equação 2.29, tem a mesma forma do funcional originalmente proposto no modelo de Thomas-Fermi-Dirac (TFD), exceto pelo termo  $F(s)$ . Se  $F(s) = 1$ , a equação 2.29 retorna à forma da aproximação LDA (*Local Density Approximation*), a qual apresenta o mesmo funcional de troca que o modelo TFD. Os diferentes valores de  $F(s)$  representam os diferentes tipos de funcionais de troca-correlação, dentro da aproximação do gradiente generalizado (GGA – *Generalized Gradient Approximation*).

Existem, no entanto, algumas formas de se buscar melhores funcionais de troca-correlação. Isto consiste na utilização do método da conexão adiabática, o qual se baseia em conectar um sistema de elétrons que interagem ( $\lambda = 1$ ) com um sistema de elétrons que não interagem ( $\lambda = 0$ ). O funcional utilizado ao longo deste trabalho, funcional B3LYP, é um funcional híbrido Hartree-Fock/DFT, que foi construído com base no método da conexão adiabática. A densidade eletrônica exata é encontrada em qualquer valor intermediário de  $\lambda$  entre zero e um. Segundo Parr e Yang, a conexão adiabática é expressa da seguinte forma:

$$E_{xc}[\rho] = \int_0^1 d\lambda \frac{\partial F_\lambda[\rho]}{\partial \lambda} - J[\rho] \quad (2.30)$$

Onde:

$$F_\lambda[\rho] = \langle \Psi_\rho^\lambda | \hat{T} + \lambda \hat{V}_e | \Psi_\rho^\lambda \rangle = \min_{\Psi \rightarrow \rho} \langle \Psi | \hat{T} + \lambda \hat{V}_e | \Psi \rangle \quad (2.31)$$

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr dr' \quad (2.32)$$

$E_{xc}[\rho]$  é descrito como uma função média do buraco de troca e correlação  $\bar{\rho}_{xc}(r, r')$ :

$$E_{xc}[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{1}{|r-r'|} \rho(r) \bar{\rho}_{xc}(r, r') dr dr' \quad (2.33)$$

Esta energia de correlação mostrada na equação 2.33 pode ser entendida como interação clássica de Coulomb entre a densidade eletrônica  $\rho(r)$  e uma carga efetiva  $\bar{\rho}_{xc}(r, r')$ .

Existem também outras formas de se melhorar a descrição de funcionais de troca-correlação. Uma das aproximações consiste em considerar gradientes de densidade de ordem superior, isto é, são expansões da aproximação do gradiente generalizado. Tais aproximações são capazes de levar em conta a densidade da energia cinética de um sistema de elétrons que não interagem. Os funcionais baseados nestas considerações são chamados de *meta*-GGA.

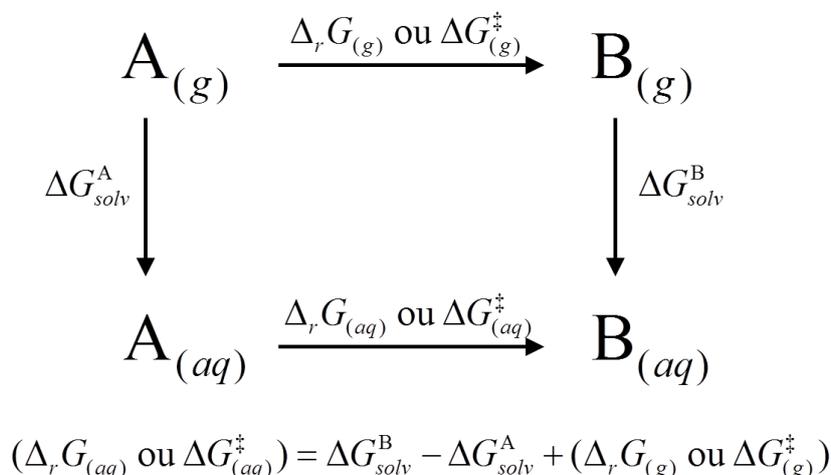
Ao longo deste trabalho foram utilizados tanto funcionais GGA, tais como o funcional B3LYP, de Becke, Lee, Yang e Parr (BECKE, 1988; LEE *et al.*, 1988), como funcionais *meta*-GGA, tais como a classe de funcionais M06, desenvolvidos por Zhao e Thrlar (2008), recentemente implementada no pacote Gaussian09® (FRISCH *et al.* 2009).

### 2.3. Modelos Contínuos de Solvatação

Durante muito tempo, a descrição de sistemas e processos químicos foi feita a partir de sistemas modelos, os quais envolviam uma ou mais moléculas em fase gasosa. Nas últimas décadas, a comunidade científica está presenciando grandes avanços nos recursos computacionais que são capazes de motivar o trabalho com sistemas cada vez maiores. Diversos dos problemas que são apresentados como desafios atualmente são encontrados nos processos que ocorrem em meio biológico. A maioria das reações envolvidas nesses processos ocorre em fase líquida, sendo então necessária a utilização de um modelo capaz de descrever a influência do meio, nas propriedades estruturais, termodinâmicas e cinéticas que envolvem tal processo (CRAMER, 2004).

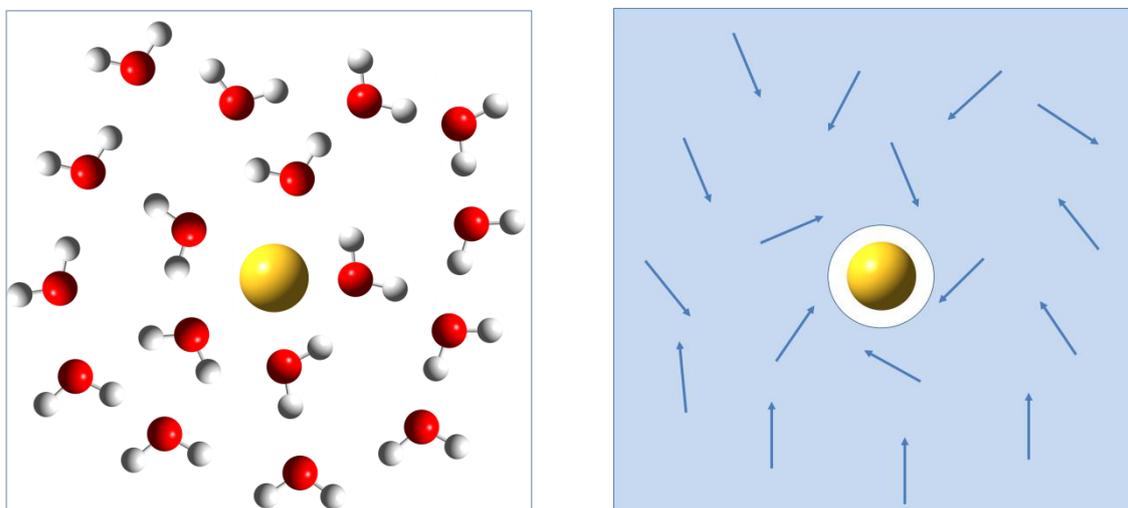
Os modelos contínuos de solvatação representam uma aproximação que busca a minimização do número de variáveis na interpretação de um problema em solução. Em todos os modelos contínuos, o solvente aparece de maneira implícita, sendo em alguns casos representado pela sua constante dielétrica.

A utilização de modelos contínuos, no trabalho apresentado nesta dissertação, é feita com a intenção de se descrever a energia livre de solvatação das diversas moléculas analisadas, comparando com as suas estabilidades em fase gás, além da busca pelo valor de barreiras de reação e de ativação em fase aquosa. Tal busca pode ser feita a partir do ciclo termodinâmico mostrado na figura 2.3, lembrando que a energia livre de Gibbs é uma função de estado e, portanto não depende do caminho escolhido, mas somente do estado inicial e final em que se encontra o sistema.



**Figura 2.3.** Determinação da energia livre de reação ou ativação em fase aquosa a partir dos valores de energia livre de solvatação dos solutos,  $\Delta G_{solv}$ .

Em uma situação real, o processo de solvatação envolve um número muito extenso de moléculas do solvente. A descrição do processo, do ponto de vista da modelagem molecular, deve então ser cautelosa, pois mesmo sabendo que são necessárias muitas moléculas do solvente para descrever a solvatação de um determinado soluto, não se sabe exatamente qual deve ser esse número. Poderíamos fazer a escolha de modo que toda a superfície da molécula do soluto ficasse rodeada por uma camada de moléculas de água, no entanto algumas interações de hidrogênio estariam sendo negligenciadas, uma vez que na situação real essa primeira camada interage com uma segunda camada de moléculas de água, que por sua vez interage com uma terceira e, assim por diante. Por esse motivo uma simulação do processo de solvatação pode levar em conta milhares de moléculas do solvente, apesar de alguns casos serem bem descritos somente com a primeira e segunda camada de solvatação. Um cálculo de mecânica quântica pode ser então extremamente caro, dependendo do número de moléculas do solvente envolvidas. Uma alternativa para contornar tal problema consiste em substituir as moléculas do solvente, por vetores individuais que representem os seus momentos de dipolo (PLIEGO, 2006).



**Figura 2.4.** Representação do processo de solvatação de um soluto, (a) na presença de moléculas de água explícitas e (b) na presença de momentos de dipolos.

Considerando uma região de volume  $\Delta V$ , que contém  $n$  moléculas do solvente, é possível definir um vetor de polarização, que contém a média dos dipolos das

moléculas dos solventes por unidade de volume, dado pela relação mostrada na equação 2.34.

$$\vec{P} = \frac{\langle \vec{\mu} \rangle}{\Delta V} \quad (2.34)$$

A equação 2.34 é utilizada com a intenção de substituir os dipolos discretos, por um campo vetorial contínuo, representado por  $\vec{P}$ . No entanto, o vetor  $\vec{P}$  não é uma boa representação microscópica do solvente, uma vez que as moléculas do solvente possuem dimensões muito próximas às do soluto; ele é adequado somente para uma representação macroscópica do mesmo. Esta limitação é ignorada no modelo contínuo e assume-se então que o vetor  $\vec{P}$  é capaz de representar os dipolos discretos (PLIEGO, 2006).

No modelo contínuo o vetor  $\vec{P}$  é obtido de uma forma simplificada. Assume-se que este vetor segue uma resposta linear à aplicação de um campo elétrico,  $\vec{E}$ , a qual é dada pela relação mostrada na equação 2.35:

$$\vec{P} = \chi \vec{E} \quad (2.35)$$

onde  $\chi$  representa a susceptibilidade elétrica do meio além de estar associado ao comportamento macroscópico do dielétrico.

Nos modelos que incluem a molécula do solvente, cada molécula (do solvente e do soluto) possui volume próprio. Nos modelos contínuos, é necessário definir uma cavidade para acomodar o soluto. Essa cavidade funciona como um “buraco” aberto no dielétrico para a inclusão do soluto. Existem basicamente duas formas de se incluir a influência do solvente utilizando modelos contínuos de solvatação, as quais estão associadas à cavidade gerada no solvente (representado pelo meio contínuo) pela inserção do soluto. No modelo SCRF (*Self Consistent Reaction Field*) de Onsager a cavidade gerada pelo soluto é esférica e a interação entre o soluto e solvente é feita a partir de uma aproximação que inclui um dipolo no centro da cavidade esférica do soluto e o meio é tratado como um dielétrico (ONSAGER, 1936). No modelo PCM (*Polarizable Continuum Model*), A cavidade gerada pela inserção do soluto possui um formato mais realístico, assumindo a forma da molécula do soluto. No modelo proposto

por Miertus, Scrocco e Tomasi (1981) cada núcleo atômico é representado por uma esfera de tamanho igual a 1,2 vezes o tamanho do raio de van der Waals do átomo em questão.

Dentro do modelo PCM, existe ainda a possibilidade de especificar o tipo de cavidade do soluto que será gerada. Neste trabalho, foram utilizados dois modelos de cavidade para a descrição dos processos analisados, o modelo UAHF (*United Atom for Hartree-Fock*) aonde cada átomo possui uma esfera associada, com a exceção dos átomos de hidrogênio, os quais são descritos pela mesma esfera do átomo ao qual se encontra ligado e o modelo *Bondi*, aonde cada átomo inclusive o átomo de hidrogênio possui uma esfera associada.

A energia total dentro do modelo contínuo de solvatação, contém basicamente três contribuições, uma contribuição eletrostática ( $E_{ele}$ ), uma contribuição da dispersão-repulsão ( $E_{dis-rep}$ ) e uma contribuição da cavidade ( $E_{cav}$ ) de modo que a energia total em fase aquosa é dada pela expressão da equação 2.36:

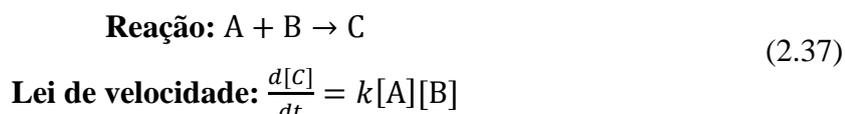
$$E_{PCM} = E_{ele} + E_{dis-rep} + E_{cav} \quad (2.36)$$

A energia para a formação da cavidade é sempre um termo positivo, pois é necessário um gasto de energia para a abertura de um “buraco” no solvente para a inserção do soluto.

#### 2.4. Teoria do estado de transição ou do complexo ativado

A teoria do estado de transição (TST), desenvolvida na década de 1930 por Henry Eyring, pode ser utilizada para prever a cinética de uma reação a partir de argumentos da termodinâmica estatística (MCQUARRIE, 1997).

Abaixo é mostrada uma reação química hipotética juntamente com a sua lei de velocidade:



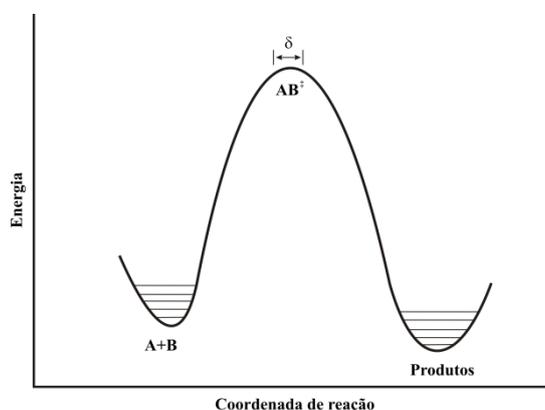
A teoria do complexo ativado propõe que os reagentes e o complexo ativado encontrem-se em equilíbrio e a reação de formação da espécie C ocorra em duas etapas:



A espécie  $AB^\ddagger$  é chamada de complexo ativado, ou estado de transição. A constante de equilíbrio do processo no qual os reagentes se convertem nesse estado de transição pode ser escrita da maneira convencional ou em função das funções de partição das espécies envolvidas:

$$K_c^\ddagger = \frac{[AB^\ddagger]/c^0}{[A]/c^0[B]/c^0} = \frac{[AB^\ddagger]c^0}{[A][B]} = \frac{(q^\ddagger/V)c^0}{(q_A/V)(q_B/V)} \quad (2.39)$$

Onde  $q_A$ ,  $q_B$  e  $q^\ddagger$  são as funções de partição das espécies envolvidas no equilíbrio e  $c^0$  é uma concentração padrão de  $1 \text{ mol L}^{-1}$ . Assume-se que o complexo ativado é estável na região de comprimento  $\delta$  no topo da Figura 2.1.



**Figura 2.5.** Diagrama de energia em uma dimensão para a reação mostrada na Equação 2.38.

A lei de velocidade para a reação pode então ser escrita como o produto da concentração do complexo ativado  $[AB^\ddagger]$  por uma frequência  $\nu_c$  que é a frequência que o complexo ativado passa pelo topo da barreira.

$$\frac{d[C]}{dt} = \nu_c [AB^\ddagger] \quad (2.40)$$

Combinando as equações 2.37, 2.39 e 2.40, chega-se no seguinte resultado:

$$k = \frac{v_c K_c^\ddagger}{c^0} \quad (2.41)$$

A partir de argumentos da termodinâmica estatística é possível obter a equação 2.7 que relaciona a barreira de energia (diferença de energia entre os reagentes envolvidos e o complexo ativado com a constante de velocidade).

$$k(T) = \frac{k_B T}{h c^0} e^{-\Delta G^\ddagger / RT} \quad (2.42)$$

A equação 2.42 é chamada de equação de Eyring e será utilizada para determinar as constantes de velocidade para as reações envolvidas neste trabalho. A equação 2.42 contém parâmetros como a constante de Boltzmann ( $k_B$ ), a constante de Planck ( $h$ ), a temperatura ( $T$ ), a constante dos gases ideais ( $R$ ) e uma constante universal ( $c_0$ ) dada em unidades de mol L<sup>-1</sup> e assumida nesse caso, como unitária.

## **Capítulo 3 – Resultados e Discussões**

---

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

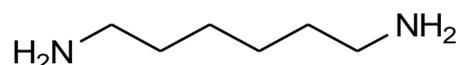
O mecanismo de ação celular de complexos multinucleares segue caminhos similares aos da cisplatina. No entanto, o perfil de ação desses compostos é completamente diferente, pois a presença de dois centros metálicos, separados pelo grupo espaçador, afeta significativamente os tipos de adutos formados entre o complexo e o DNA. Os resultados objetivam a análise do mecanismo de ação de complexos contendo dois centros de coordenação metálica, analisando inclusive a influência da conformação do grupo espaçador na estabilidade e reatividade destes complexos.

#### 3.1. Estudo da influência da conformação do grupo espaçador na estabilidade de complexos binucleares de platina(II) do tipo 1,1/c,c

Uma das primeiras etapas envolvidas no mecanismo de ação de complexos binucleares após a entrada na célula consiste na reação de troca de ligantes, frequentemente chamada de reação de hidrólise, onde os cloretos lábeis são trocados por moléculas de água no interior da célula. Após a hidrólise, estes complexos reagem mais prontamente com as bases nitrogenadas da molécula de DNA, assim como ocorre para os análogos mononucleares da cisplatina, podendo interagir também com outras biomoléculas no interior da célula.

A reação de hidrólise passa por um mecanismo associativo que envolve a formação de um estado de transição pentacoordenado, esta estrutura contribui para minimizar a repulsão entre os orbitais d do metal e entre as nuvens eletrônicas dos ligantes que estão sendo trocados (DEETH e ELDING, 1996; ZHANG, GUO *et al.*, 2001). Para os complexos binucleares contendo apenas um íon cloreto coordenado a cada centro metálico, a reação de hidrólise é afetada, principalmente, pelo isomerismo geométrico desses grupos em relação ao grupo espaçador, como descrito no Capítulo 1 - Introdução.

Antes da análise do mecanismo de hidrólise, no entanto, foi realizada uma avaliação da influência da conformação do grupo espaçador, o ligante 1,6-hexanodiamino (Figura 3.1), na estabilidade destes complexos binucleares. Tal análise se deu através da investigação do ligante isolado em um primeiro momento e, posteriormente, com a coordenação do mesmo aos centros metálicos.



**Figura 3.1.** Fórmula estrutural da molécula 1,6-hexanodiamina, usada como grupo espaçador entre os núcleos de platina para os complexos 1,1/c,c e 1,1,/t,t.

### 3.1.1. Estudo da distribuição conformacional da molécula de 1,6-hexanodiamina

A análise conformacional pode ser extremamente exaustiva do ponto de vista computacional quando as variáveis são muitas. Consideremos uma molécula com diversos ângulos de torção. Caso tenhamos a intenção de varrer todo o espaço conformacional desta molécula, teríamos de variar todos os ângulos diedros de 0 a 360°. Seguindo esta lógica, o número de conformações (NC) que seriam geradas é dado por:

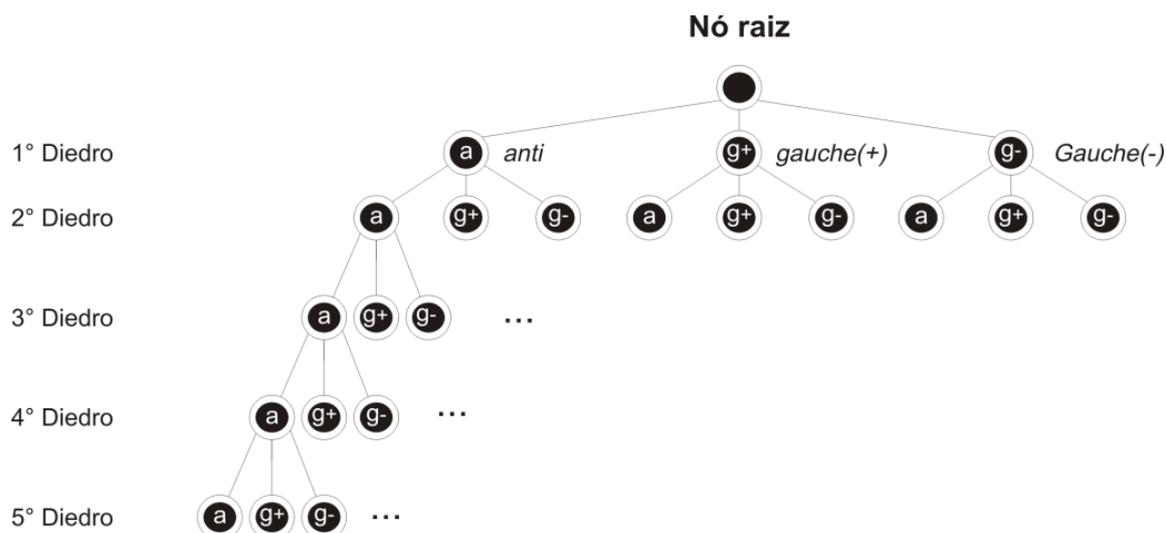
$$NC = \prod_{i=1}^N \frac{360}{\theta_i} \quad (3.1)$$

No nosso caso específico temos a molécula de 1,6-hexanodiamina, a qual possui sete ângulos de torção. Para ilustrarmos, poderíamos realizar a varredura conformacional variando cada ângulo diedro em 1° ( $\theta_i = 1^\circ$ ), como temos 7 ângulos diedros ( $N = 7$ ), seriam gerados um total de:

$$NC = 7,836 \times 10^{17} \text{ Conformações}$$

Este fenômeno é conhecido como explosão combinatorial (LEACH, 2001) e consiste em um grande empecilho na utilização da busca conformacional devido ao enorme número de dados. Outra saída para encontrarmos as estruturas que correspondem aos mínimos na superfície de energia potencial (PES, do inglês *potential energy surface*) consiste na utilização de uma *árvore de busca binária*.

Se assumirmos que os ângulos diedros entre átomos de carbono assumem somente três configurações, *gauche*(+), *gauche*(-) e *anti*, basta combinarmos cada um desses ângulos para gerar os possíveis mínimos na PES, conforme mostra a Figura 3.2:

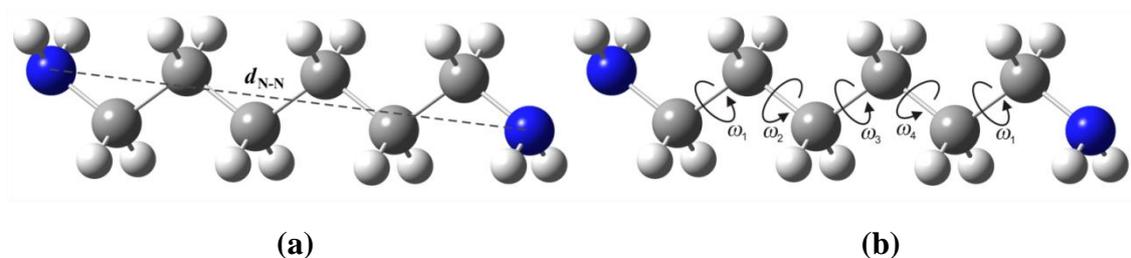


**Figura 3.2.** Árvore de busca em profundidade ou árvore de busca binária.

Na molécula de 1,6-hexanodiamina, existem 5 diedros entre os átomos de carbono. Partindo da estrutura inicial, temos três possibilidades para a escolha do primeiro diedro, *anti* (ou *trans*), *gauche(+)* e *gauche(-)*. Tendo escolhido o primeiro diedro, existem então três possibilidades para a escolha do segundo diedro. Seguindo o mesmo raciocínio para o terceiro, quarto e quinto diedros vemos que a utilização desta metodologia, nos leva agora a um total de  $3^5$  conformações, isto é 243 conformações. Se as conformações que violam princípios de estabilidade geométrica forem excluídas este número deve ser menor.

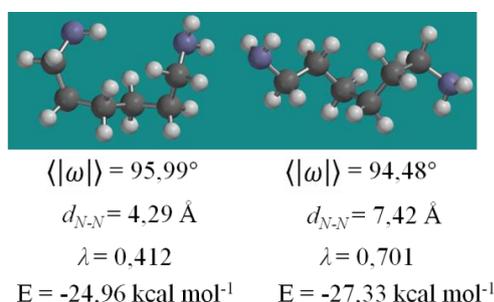
Existem diferentes possibilidades para se estudar a influência da conformação do ligante 1,6-hexanodiamina sobre a estabilidade de complexos binucleares. No entanto, ao longo desta dissertação é proposta a construção de um novo parâmetro capaz de descrever de uma maneira simplificada as diferentes conformações. Este parâmetro topológico foi nomeado *grau de distorção* ( $\lambda$ ) (equação 3.2) e contém a média do módulo dos ângulos diedros  $\langle |\omega| \rangle$  e a distância entre os átomos de nitrogênio ( $d_{N-N}$ ) da cadeia alifática diamina conforme ilustrado pela Figura 3.3.

$$\lambda = [\langle |\omega| \rangle \times d_{N-N}] / 1000^\circ \text{\AA} \quad (3.2)$$



**Figura 3.3.** Parâmetros estruturais considerados na definição de  $\lambda$  (a) distância entre os átomos de nitrogênio na cadeia, dada em Angstroms ( $\text{\AA}$ ) e (b) ângulos de torção entre carbonos, dado em graus. Esses ângulos de torção assumem valores entre  $-180^\circ$  e  $+180^\circ$  e por esse motivo a equação 3.2, lida com a média do módulo desses ângulos.

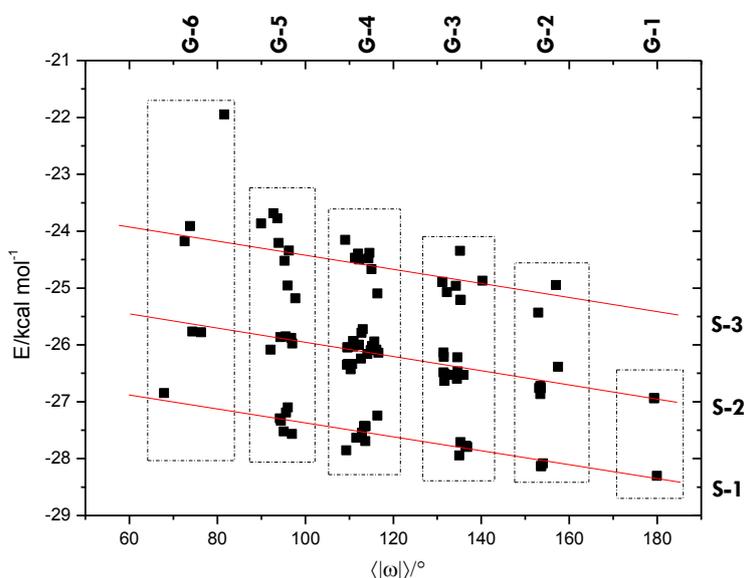
A inclusão de valores absolutos para os diedros entre carbonos está associada com os possíveis valores que tais diedros podem assumir, os quais vão de uma faixa de valores entre  $-180^\circ$  a  $+180^\circ$ . Após a utilização do módulo, a média obrigatoriamente estará em algum valor entre  $0^\circ$  e  $180^\circ$  evitando que ângulos com sinais opostos se cancelem mutuamente. Negligenciar os valores negativos dos ângulos diedros pode levar a uma descrição inadequada do *grau de distorção*, uma vez que determinadas conformações com valores próximos de  $\langle|\omega|\rangle$  podem ser muito diferentes em termos energéticos, conforme podemos ver na Figura 3.4. Para contornar este problema, foi necessário incluir a distância entre os nitrogênios como um produto, pois, mesmo que tenhamos estruturas com valores muito próximos de  $\langle|\omega|\rangle$ , estas podem possuir diferentes distâncias entre os átomos de nitrogênio. O produto entre  $\langle|\omega|\rangle$  e a distância entre os átomos de nitrogênio fornecerá uma melhor estimativa do grau de distorção da molécula. O resultado deste produto é dividido por  $1000^\circ\text{\AA}$  para gerar um parâmetro adimensional e próximo da unidade.



**Figura 3.4.** Estruturas com valores de  $\langle|\omega|\rangle$  muito próximos, mas com energias diferentes. Note que apesar do valor muito próximo de  $\langle|\omega|\rangle$ , o valor da distância entre os átomos de nitrogênio diferem em cerca de  $3\text{\AA}$ .

Vale observar que o parâmetro considera somente os diedros que estão compreendidos entre átomos de carbono. A livre rotação do ângulo diedro da ligação carbono-nitrogênio não é considerada na definição do parâmetro, pois podemos assumir que este ângulo de torção C–N encontra-se altamente correlacionado com os efeitos estéricos gerados pelo centro de coordenação metálica.

Para a construção e validação deste parâmetro foi realizada uma busca conformacional utilizando o método de Monte Carlo (MC) no nível semiempírico PM3, conforme implementado no software SPARTAN '02 (WAVEFUNCTION, 1991-2002), somente para o ligante 1,6-hexanodiamino. Nesta simulação foram gerados um total de 100 conformações em uma janela de energia de  $-5\text{kcal}$  a  $+5\text{kcal}$ . A Figura 3.5 mostra a correlação existente entre  $\langle|\omega|\rangle$  e a energia PM3 dos confôrmeros gerados:



**Figura 3.5.** Correlação entre a energia PM3 e a média dos valores absolutos dos cinco ângulos de torção entre carbonos.

A análise da Figura 3.5 nos permite inferir que à medida que a média dos valores absolutos dos ângulos diedros entre carbonos aumenta a energia PM3 diminui, indicando que as estruturas mais estendidas (maiores valores de  $\langle|\omega|\rangle$ ) são mais favoráveis em fase gás. Além disso, pode-se notar a existência de seis grupos, chamados de **G-1** a **G-6**, que estão associados com as conformações preferenciais assumidas pelos diedros entre os átomos de carbono, isto é, *gauche*(+), *gauche*(–) e *anti* (Figura 3.6a). Esses grupos destacados pelo pontilhado na vertical da Figura 3.5 podem ser classificados de acordo com o número de ângulos diedros entre carbonos cujo módulo é

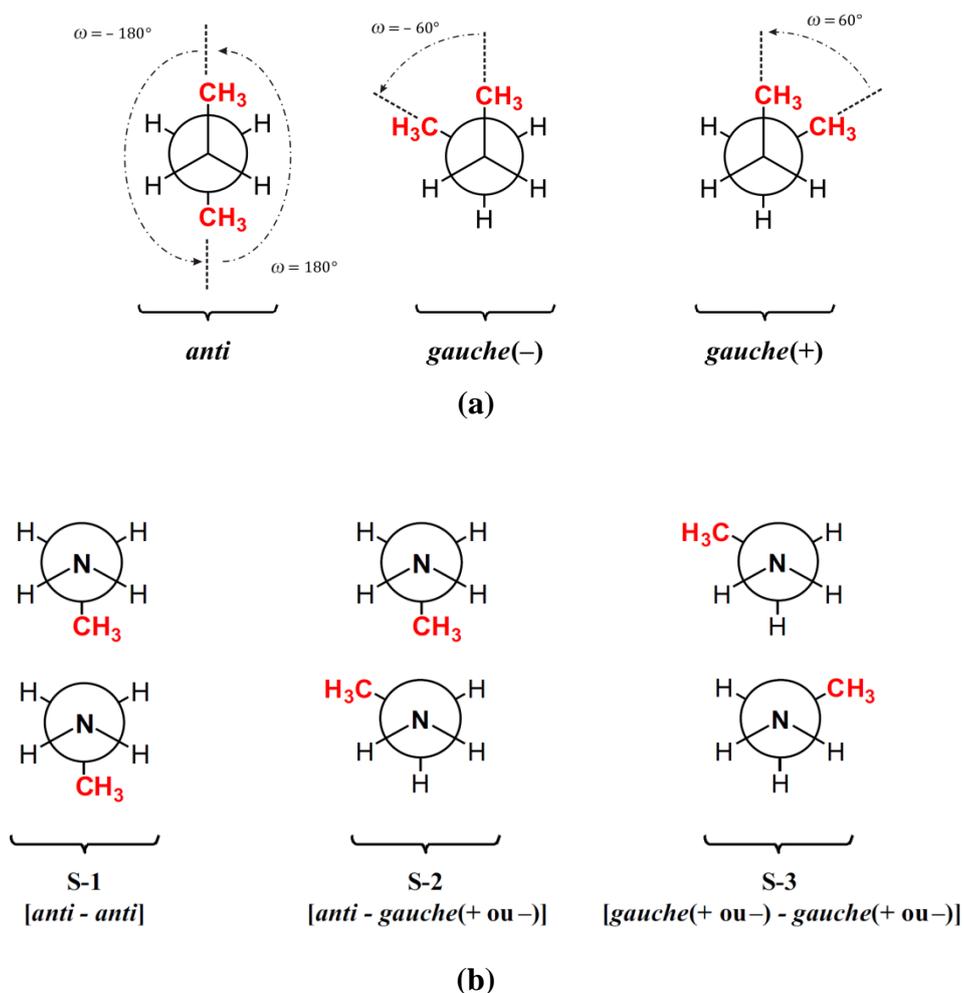
menor que  $180^\circ$ . O grupo **G-4**, por exemplo, possui 3 valores de  $|\omega|$  menores que  $180^\circ$ . Isto pode ser confirmado através do resultado de  $\langle|\omega|\rangle$ , o qual pode ser obtido através do resultado da operação  $[2 \times |180^\circ| + 3 \times |60^\circ|]/5$  que é igual a  $108^\circ$ . Observando a figura 3.5, vemos que todas as moléculas do grupo **G-4** encontram-se próximas de  $108^\circ$ . O mesmo vale para as moléculas dos outros grupos.

A Figura 3.5 mostra também que a maioria dos confôrmeros é encontrada nos grupos de **G-3** a **G-5** isto é com valores de  $\langle|\omega|\rangle$  que vão de  $80^\circ$  a  $140^\circ$ . Isto certamente está associado ao número de vezes que a combinação contendo 2, 3 ou 4 diedros é gerada, uma vez que existem diversas formas de se distribuir esses diedros em conformações *gauche* (+ ou -) em uma molécula. Se tivermos uma molécula contendo apenas 1 diedro na conformação *gauche*, este pode estar em qualquer uma das 5 posições entre átomos de carbono, havendo, portanto, somente 5 possibilidades para a molécula possuir apenas 1 diedro na conformação *gauche*. Quando se tem dois diedros em conformação *gauche* existem  $C_2^5$  possibilidades de arranjo, isto é, há no máximo 10 possibilidades de alocar dois diedros em conformação *gauche* em uma molécula contendo 5 ângulos de torção entre átomos de carbono.

**Tabela 1:** Valores prováveis de  $\langle|\omega|\rangle$  para os seis grupos observados na figura 3.5.

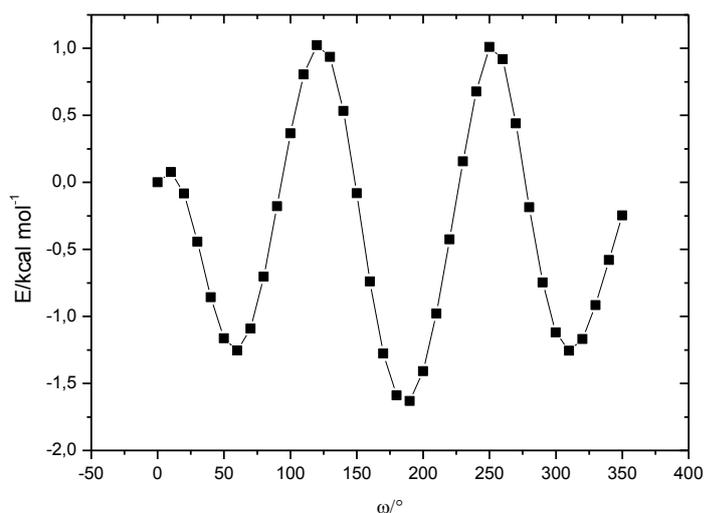
Grupo	$\langle \omega \rangle/^\circ$
G-1	~180
G-2	~156
G-3	~132
G-4	~108
G-5	~84
G-6	~60

A análise da Figura 3.5 na direção horizontal permite identificar três grupos de correlação independentes com energias ligeiramente diferentes (**S-1**, **S-2** e **S-3**). Estes grupos estão associados às possíveis conformações do diedro das ligações C–N na extremidade da cadeia (Figura 3.6b) não consideradas na definição de  $\lambda$ .



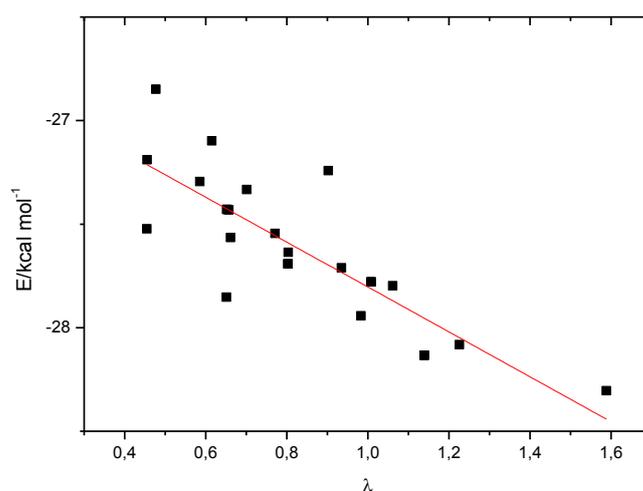
**Figura 3.6.** (a) Projeções de Newman para a definição de  $\omega$  para conformações preferenciais assumidas por uma molécula como a de etano. (b) Possíveis conformações preferenciais entre os dois diedros C–N.

Para a inclusão dos centros metálicos em ambos os lados da cadeia, somente foram consideradas as estruturas contidas no grupo **S-1**. A justificativa para esta escolha está na pequena diferença de energia entre os grupos, conforme pode ser visto na figura 3.7, além do fato de as conformações das ligações C–N estarem correlacionadas com a posição dos centros metálicos, os quais são bastante volumosos, dificultando a livre rotação destes diedros, conforme já foi comentado.



**Figura 3.7.** Curva de energia potencial envolvendo o ângulo de torção da ligação C–N.

Após a inclusão da distância entre os átomos de nitrogênio da cadeia diamina ( $d_{N-N}$ ) na correlação mostrada na Figura 3.5, os grupos verticais (**G-1** a **G-6**) desaparecem, uma vez que moléculas com diferentes arranjos conformacionais, mas com o mesmo valor de  $\langle |\omega| \rangle$ , podem possuir diferentes distâncias entre os átomos de nitrogênio da cadeia, resultando em diferentes valores de  $\lambda$ , uma vez que os diedros em conformação *gauche*(+) e *gauche*(-) não aparecem na definição de  $\langle |\omega| \rangle$ , a qual considera somente os valores absolutos de cada ângulo diedro.



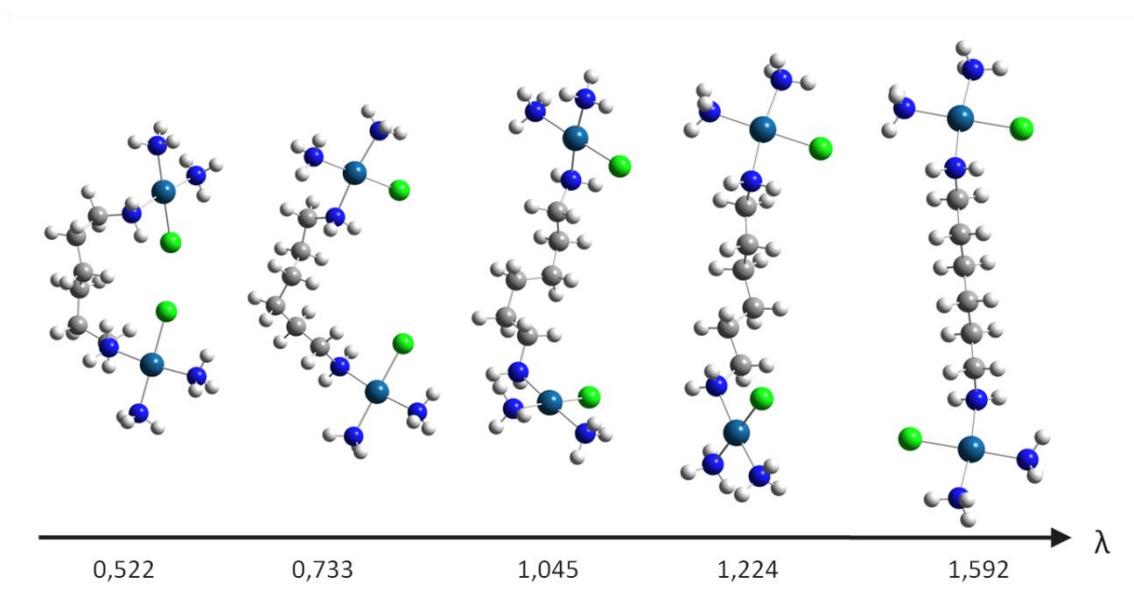
**Figura 3.8.** Correlação entre a energia PM3 e  $\lambda$  para os conformêros da molécula de 1,6-hexanodiamina com o diedro C–N na configuração *anti*.  $E = (-26,7195 \pm 0,12965) + (-1,0842 \pm 0,14885)\lambda$ ,  $r^2 = 0,68443$ .

A estabilidade da molécula 1,6-hexanodiamina aumenta na mesma proporção que o valor de  $\lambda$  seguindo uma correlação linear, ou seja, as estruturas mais estáveis são aquelas que possuem o maior valor de  $\lambda$ . O valor de  $\lambda$  próximo de 1,6 representa não só a estrutura mais estável como é possível ver na figura 3.8, mas também a estrutura mais estendida. As estruturas com valores de  $\lambda$  entre 0,4 e 0,5 são as mais distorcidas, isto é, são aquelas que apresentam o maior número de ângulos diedros em conformação *gauche* e a menor distância entre os átomos de nitrogênio.

Na próxima seção os centros de coordenação metálica serão incluídos em algumas das conformações obtidas através da busca conformacional apresentada nesta seção.

### 3.1.2. Inclusão dos centros metálicos nas conformações estudadas

O estudo da estabilidade conformacional do ligante livre foi feito para compreender a influência deste na estabilidade de complexos binucleares dos tipos 1,1/c,c e 1,1/t,t. Para a inclusão dos centros metálicos foram escolhidas somente 6 estruturas com valores específicos de  $\langle|\omega|\rangle$ . Esta escolha foi baseada nos valores de  $\langle|\omega|\rangle$  que delimitam os grupos de **G-1** a **G-6**. Desta forma as seis estruturas escolhidas possuem respectivamente 0, 1, 2, 3, 4 e 5 diedros cujos valores absolutos são menores que  $180^\circ$ . As seis estruturas foram escolhidas de maneira aleatória em cada um dos grupos pertencentes ao subgrupo **S-1**, no qual os dois ângulos de torção C–N se encontram na posição *anti* (ou *trans*). Não foi possível a inclusão do centro metálico na estrutura com 5 diedros em conformação *gauche* (com 5 valores de  $|\omega|$  menores do que  $180^\circ$ ), pois esta se mostrou extremamente distorcida, levando, após o processo de otimização, a estruturas menos distorcidas com 4 ou 3 diedros na conformação *gauche*. Em alguns casos, a distorção impedia a alocação do centro metálico.



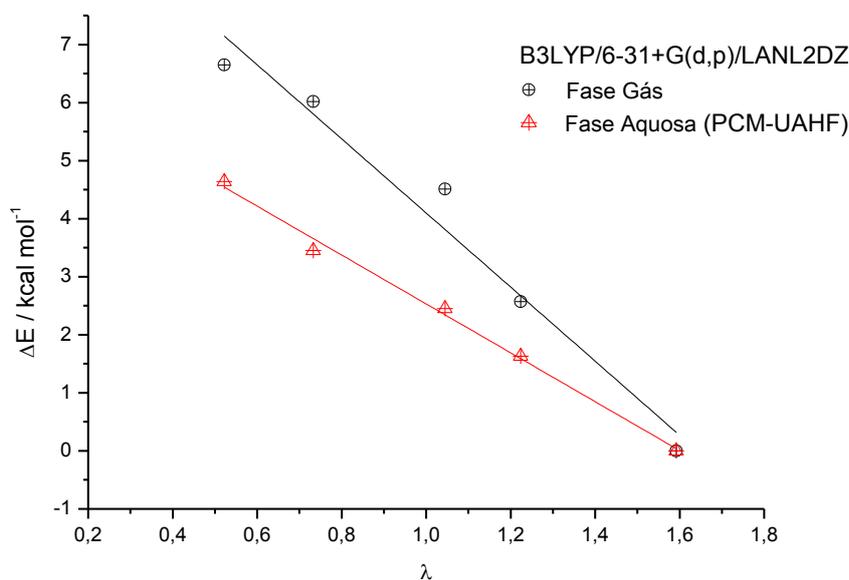
**Figura 3.9.** Estruturas otimizadas em fase gás do complexo binuclear (1,1/c,c), mostrando uma clara tendência de diminuição da distorção, conforme há um aumento do valor de  $\lambda$ .

A Figura 3.9 mostra as estruturas otimizadas no nível B3LYP com o conjunto de função de base 6-31+G(d,p) para todos os átomos exceto para o átomo de platina o qual foi tratado com o pseudopotencial LanL2DZ. Juntamente com as estruturas são apresentados os valores de  $\lambda$  calculados, utilizando a equação 3.2. Visualmente podemos perceber que a distorção do grupo espaçador aumenta com a diminuição do valor de  $\lambda$ . A Tabela 2 mostra os parâmetros estruturais dos complexos mostrados na Figura 3.9, isto é, os valores de  $\langle |\omega| \rangle$ , a distância entre os átomos de nitrogênio da cadeia espaçadora ( $d_{N-N}$ ) juntamente com os valores de  $\lambda$  calculados para cada confôrmero. Além disso, é mostrada a energia relativa à espécie mais estável em fase gás  $\Delta E_{(g)}$  e em fase aquosa  $\Delta E_{(aq)}$ . A energia em fase aquosa foi determinada utilizando-se os modelos contínuos de solvatação PCM/UAHF e PCM/Bondi a partir da diferença entre a energia em fase gás e da energia livre em fase aquosa.

**Tabela 2:** Parâmetros estruturais para os cinco conformêros do complexo 1,1/c,c no nível B3LYP, juntamente com as energias relativas em fase gás e fase aquosa e a energia livre de solvatação calculada nos modelos PCM-UAHF e PCM/Bondi. As energias relativas ( $\Delta E$ ) e os valores de  $\Delta G_{solv}$  são dados em kcal mol<sup>-1</sup>.

<i>B3LYP</i>	$ \omega  < 180^\circ$				
	0	1	2	3	4
$\langle  \omega  \rangle / ^\circ$	178,5	153,9	126,8	109,3	89,5
$d_{N-N}$	8,920	7,954	8,243	6,707	5,828
$\lambda$	1,592	1,224	1,045	0,733	0,522
$\Delta E_{(g)}$	0	2,57	4,51	6,02	6,65
$\Delta E_{(aq)}(\mathbf{UAHF})$	0	1,63	2,45	3,45	4,64
$\Delta E_{(aq)}(\mathbf{Bondi})$	0	1,51	2,45	2,82	3,51
$\Delta G_{solv}(\mathbf{UAHF})$	-196,54	-197,47	-198,63	-199,10	-198,55
$\Delta G_{solv}(\mathbf{Bondi})$	-167,61	-168,67	-169,67	-170,81	-170,74

Analisando a Tabela 2 e a Figura 3.10 é possível observar que existe uma forte correlação entre as energias relativas ( $\Delta E$ ) tanto em fase gasosa quanto em fase aquosa com o parâmetro  $\lambda$ . Na interpretação do problema da molécula de 1,6-hexanodiamina (Figura 3.7) vimos que a estabilidade do sistema aumenta na mesma proporção em que  $\lambda$  aumenta, a estabilidade dos complexos binucleares segue o mesmo padrão, ou seja, aumenta das formas mais distorcidas para as mais estendidas.



**Figura 3.10.** Correlação entre a energia relativa ( $\Delta E$ ) em fase gás (B3LYP/6-31+G(d,p)/LanL2DZ) e a energia relativa à espécie mais estável obtida em um cálculo no ponto (*single point*) em solução ( $\Delta E_{(aq)}$ ) utilizando o modelo PCM-UAHF com o parâmetro  $\lambda$ .

As equações das retas que correlacionam o valor de  $\lambda$  com as energias relativas em fase gás  $\Delta E_{(g)}$  e em fase aquosa  $\Delta E_{(aq)}$  nos modelos UAHF e Bondi são mostradas abaixo:

**(Fase Gás):**

$$\Delta E_{(g)} = (10,4798 \pm 0,71214) + (-6,3817 \pm 0,65368)\lambda, r^2 = 0,92028$$

**(UAHF):**

$$\Delta E_{(aq)} = (6,7418 \pm 0,19377) + (-4,2101 \pm 0,17787)\lambda, r^2 = 0,98585$$

**(Bondi):**

$$\Delta E_{(aq)} = (5,30558 \pm 0,43135) + (-3,17395 \pm 0,39593)\lambda, r^2 = 0,88459$$

O valor de  $\Delta E$  correlaciona-se linearmente com o valor de  $\lambda$  tanto em fase gás quanto em fase aquosa. Na fase aquosa, o modelo UAHF foi o que gerou a melhor correlação. Tais correlações comprovam que o modelo desenvolvido para o ligante livre se mantém adequado mesmo após a inclusão do centro metálico.

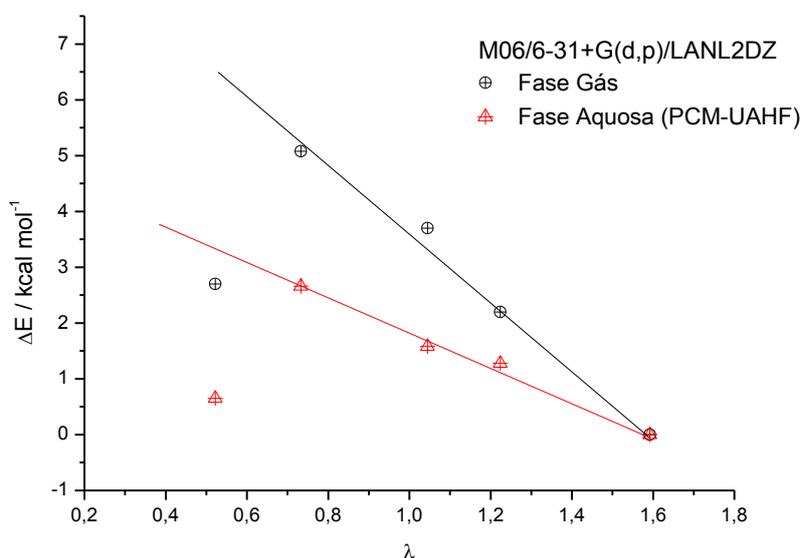
A Tabela 3 mostra os parâmetros estruturais e energéticos obtidos através de cálculos em um único ponto (*single point*) utilizando o funcional híbrido M06 com o mesmo conjunto de funções de base (6-31+G(d,p)/LanL2DZ) e com a geometria otimizada com o funcional B3LYP.

**Tabela 3:** Energias relativas *single point* utilizando o funcional M06. As energias relativas ( $\Delta E$ ) e os valores de  $\Delta G_{solv}$  são dados em kcal mol<sup>-1</sup>.

M06	$ \omega  < 180^\circ$				
	0	1	2	3	4
$\lambda$	1,592	1,224	1,045	0,733	0,521
$\Delta E_{(g)}$	0	2,20	3,70	5,08	2,70
$\Delta E_{(aq)}$ (UAHF)	0	1,28	1,58	2,66	0,65
$\Delta E_{(aq)}$ (Bondi)	0	1,19	1,63	2,07	-0,38
$\Delta G_{solv}$ (UAHF)	-195,89	-196,81	-198,02	-198,32	-197,94
$\Delta G_{solv}$ (Bondi)	-166,48	-167,48	-168,55	-169,49	-169,55

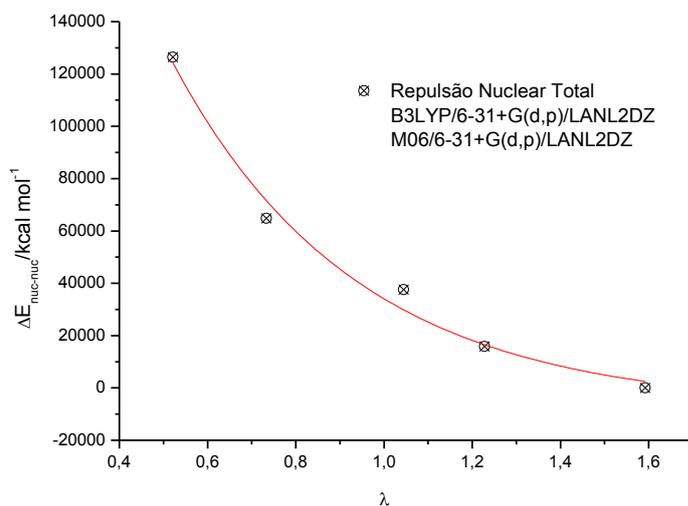
Os dados da Tabela 3 estão plotados no gráfico da Figura 3.11. A análise do gráfico permite concluir que as energias relativas dos complexos se correlacionam linearmente com o parâmetro  $\lambda$  tanto em fase gás, como em fase aquosa, seguindo o mesmo padrão obtido com o funcional B3LYP, com exceção de um ponto, aquele referente à estrutura com quatro valores de  $|\omega| < 180^\circ$ , isto é, a estrutura mais

distorcida. Esta estrutura sofreu um pequeno desvio da correlação apresentando uma estabilidade maior do que a prevista. A explicação para este ganho inesperado de estabilidade pode estar no fato de o funcional M06 levar em conta algumas interações de curto alcance que não são consideradas no funcional B3LYP.

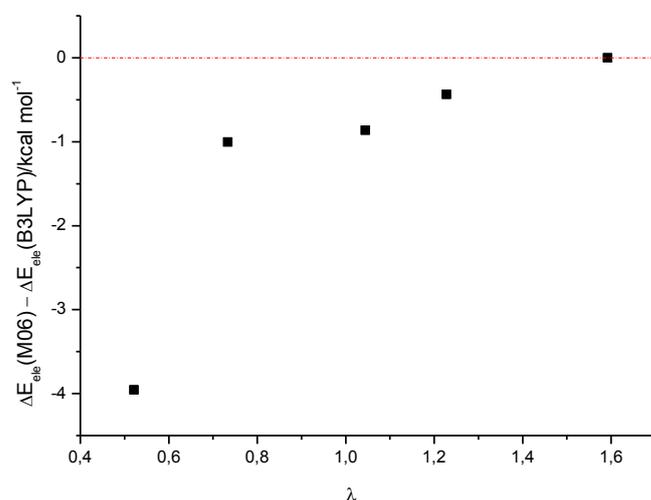


**Figura 3.11.** Correlação entre a energia relativa *single point* ( $\Delta E$ ) em fase gás (M06/6-31+G(d,p)/LanL2DZ) e em solução (PCM-UAHF).

A comprovação de que tal desvio de comportamento se deve a fatores eletrônicos se dá ao analisar separadamente as contribuições da repulsão nuclear e da energia eletrônica para a energia total do sistema. A energia de repulsão núcleo-núcleo é a mesma tanto com o funcional B3LYP quanto com o M06, uma vez que a geometria utilizada é a mesma.



(a)



(b)

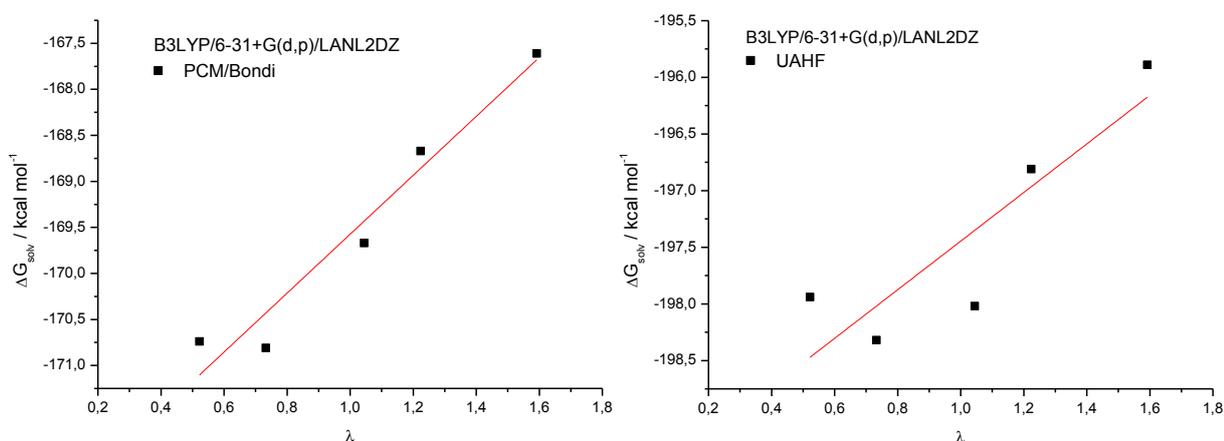
**Figura 3.12.** (a) Repulsão entre os núcleos utilizando os funcionais M06 e B3LYP mostrando a relação exponencial entre  $\Delta E_{\text{nuc-nuc}}$  e  $\lambda$ , dada pela equação:  $\Delta E_{\text{nuc-nuc}} = (462845 \pm 131423)e^{-\lambda/(0,41 \pm 0,11)} - (7509 \pm 13573)$ . (b) Diferenças entre as energias relativas puramente eletrônicas calculadas com o funcional M06 e com o funcional B3LYP.

O comportamento exponencial da repulsão nuclear em função de  $\lambda$  é completamente aceitável do ponto de vista físico, tendo em vista que à medida que a molécula se torna mais distorcida, mais pronunciada deve se tornar a repulsão. A Figura 3.12b mostra a correlação de  $\Delta(\Delta E_{\text{ele}})$  obtida a partir da equação 3.3 com o parâmetro  $\lambda$ .

$$\Delta(\Delta E_{\text{ele}}) = \Delta E_{\text{M06}} - \Delta E_{\text{B3LYP}} \quad (3.3)$$

A leitura do gráfico mostra que os complexos ficam cada vez menos estáveis com o funcional B3LYP em relação ao M06 à medida que se tornam mais distorcidos. À medida que passamos das estruturas estendidas para as estruturas mais distorcidas a energia eletrônica relativa calculada com o funcional B3LYP, a qual mede a estabilidade em relação à estrutura de menor energia, vai se tornando cada vez maior do que aquela calculada com o funcional M06, indicando que os complexos se tornam cada vez mais instáveis com o funcional B3LYP. Em outras palavras com o funcional M06 há um ganho de estabilidade eletrônica muito pronunciado à medida que a molécula se distorce.

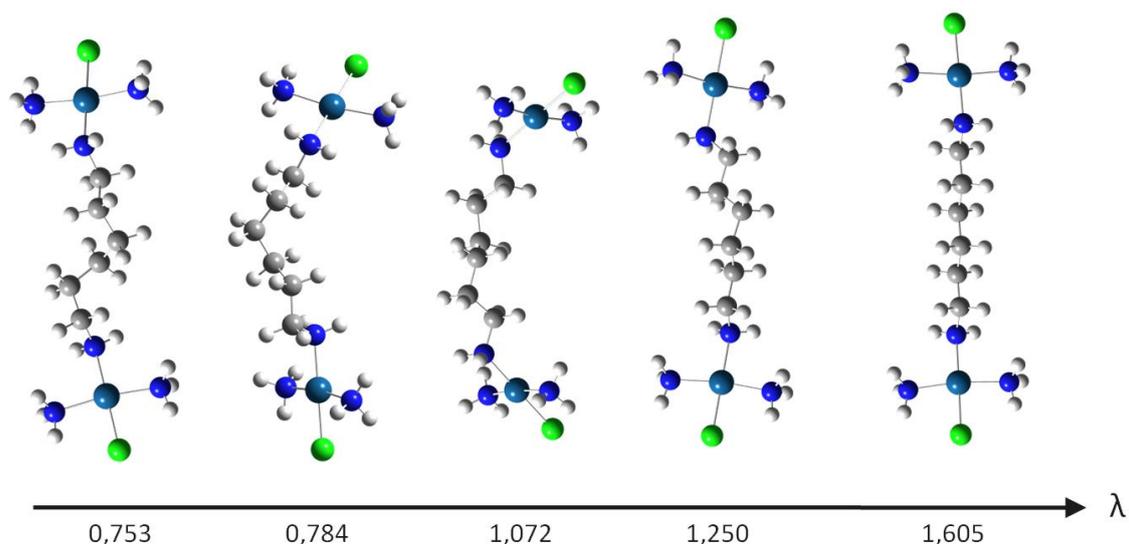
Uma última observação interessante que pode ser extraída desses resultados está na correlação do  $\Delta G_{\text{solv}}$  calculado com os modelos PCM/UAHF e PCM/Bondi e o parâmetro  $\lambda$ . A energia de solvatação se correlaciona linearmente com o grau de distorção ( $\Delta G_{\text{solv}} = (-172,77 \pm 0,45) + (3,20 \pm 0,42)\lambda$ ,  $r^2 = 0,934$ ) utilizando o modelo Bondi, porém de uma maneira contrária à energia relativa em fase gás e fase aquosa conforme indicado pelo coeficiente angular positivo, ou seja, o  $\Delta G_{\text{solv}}$  aumenta com o aumento de  $\lambda$ . No entanto, em todos os níveis calculados, a estrutura mais distorcida ( $\lambda = 0,522$ ), mostrou um ligeiro aumento na energia de solvatação como mostrado na Figura 3.13:



**Figura 3.13.** Correlação entre o  $\Delta G_{\text{solv}}$  calculado com o funcional B3LYP para os complexos 1,1/c,c, utilizando o modelo PCM/Bondi para a descrição da cavidade e o parâmetro  $\lambda$ .

A estrutura mais distorcida é ligeiramente menos solvatada do que o esperado pela correlação. Este desvio é observado nos dois níveis de teoria utilizados e com a troca do modelo para descrição da cavidade. Utilizando o modelo PCM/UAHF o desvio fica muito mais pronunciado, isto é o ganho de estabilidade pela estrutura mais distorcida em solução é menor do que o esperado, apresentando um comportamento assintótico, ou seja, à medida que a estrutura se torna distorcida sua energia de solvatação tende a aumentar.

A influência da conformação na estabilidade de complexos do tipo 1,1/t,t também foi avaliada em fase gás e fase aquosa, com a utilização de modelos contínuos de solvatação. Os complexos 1,1/t,t seguem a mesma tendência apresentada pelos complexos 1,1/c,c, isto é, a estabilidade desses complexos aumenta linearmente com o valor de  $\lambda$ . A figura 3.14, mostra as estruturas otimizadas dos complexos 1,1/t,t juntamente com a valor de  $\lambda$  correspondente a cada estrutura.



**Figura 3.14.** Estruturas otimizadas em fase gás dos complexos 1,1/t,t. A tendência visual não é a mesma apresentada pelos complexos do tipo 1,1/c,c, principalmente, para os complexos mais distorcidos, os quais possuem valores de  $\lambda$  muito próximos (0,753 e 0,784).

O valor de  $\lambda$  para os complexos do tipo 1,1/t,t é ligeiramente maior do que aqueles obtidos para os complexos 1,1/c,c. Note também que a estrutura contendo 4 valores de  $|\omega| < 180^\circ$  em conformação *gauche*, possui um arranjo conformacional diferente do complexo 1,1/c,c. Naquele complexo a estrutura contendo 4 valores de  $|\omega| < 180^\circ$  possuía esses diedros em conformação *gauche* ocupando as extremidades da cadeia, enquanto que nos complexos do tipo 1,1/t,t, não foi possível obter essa

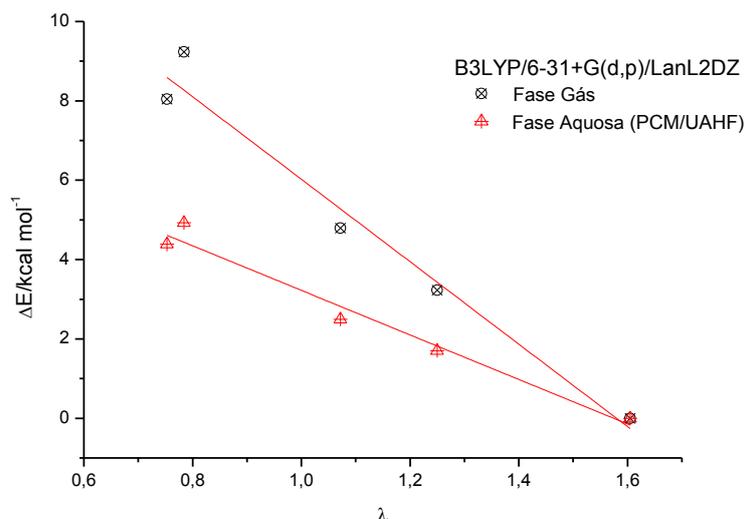
estrutura otimizada, pois após o processo de otimização ela se convertia em uma estrutura contendo 3 valores de  $|\omega| < 180^\circ$ . Os quatro diedros em conformação *gauche*, foram então rearranjados para tornar possível a obtenção de uma estrutura contendo 4 valores de  $|\omega| < 180^\circ$ .

A tabela 4 mostra os valores para os cinco ângulos de torção entre átomos de carbono juntamente com a distância entre os átomos de nitrogênio do ligante 1,6-hexanodiamina. Também são apresentadas as energias relativas em fase gás e fase aquosa dos complexos obtidos em relação à estrutura estendida.

**Tabela 4:** Parâmetros estruturais obtidos no nível B3LYP/6-31+G(d,p)/LANL2DZ para os complexos 1,1/t,t, juntamente com as energias relativas em fase gás e fase aquosa e a energia livre de solvatação. As energias relativas ( $\Delta E$ ) e os valores de  $\Delta G_{solv}$  são dados em  $\text{kcal mol}^{-1}$ .

<i>B3LYP</i>	$ \omega  < 180^\circ$				
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
$\langle  \omega  \rangle / ^\circ$	179,480	154,534	128,736	106,364	96,071
$d_{\text{N-N}}$	8,945	8,092	8,326	7,366	7,838
$\lambda$	1,605	1,250	1,072	0,784	0,753
$\Delta E_{(g)}$	0	3,23	4,79	9,24	8,04
$\Delta E_{(aq)}(\text{UAHF})$	0	1,70	2,49	4,93	4,39
$\Delta E_{(aq)}(\text{Bondi})$	0	1,53	2,34	4,82	4,43
$\Delta G_{solv}(\text{UAHF})$	-202,97	-204,49	-205,27	-207,28	-206,62
$\Delta G_{solv}(\text{Bondi})$	-174,34	-176,03	-176,79	-178,75	-177,96

A figura 3.15, mostra a correlação entre o parâmetro  $\lambda$  e a energia relativa em fase gás e fase aquosa para os complexos do tipo 1,1/t,t.



**Figura 3.15.** Correlação entre a energia relativa ( $\Delta E$ ) em fase gás (B3LYP/6-31+G(d,p)/LanL2DZ) e a energia *single point* em solução utilizando o modelo PCM/UAHF com o parâmetro  $\lambda$ .

Note que a estrutura contendo 4 valores de  $|\omega| < 180^\circ$ , possui um valor de  $\lambda$  muito próximo do valor de  $\lambda$  da estrutura que contém 3 valores de  $|\omega| < 180^\circ$ , apesar de a média dos valores absolutos dos ângulos diedros destas estruturas diferirem em cerca de  $10^\circ$ , como foi mostrado na tabela 4. Estas duas estruturas possuem valores de energia muito similares, sendo que a estrutura mais distorcida é ligeiramente mais estável. Mesmo assim, há uma forte correlação linear entre o valor de  $\lambda$  e as energias relativas em fase gás e fase aquosa, conforme mostrado pelas equações das retas obtidas em cada uma das situações.

**Fase Gás:**

$$\Delta E_{(g)} = (16,41668 \pm 1,16821) + (-10,39188 \pm 1,02701)\lambda, r^2 = 0,96204$$

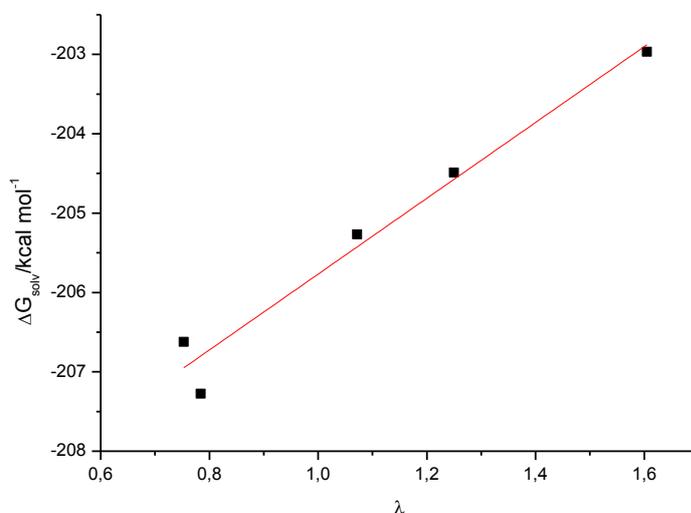
**UAHF:**

$$\Delta E_{(aq)} = (8,83725 \pm 0,61792) + (-5,61322 \pm 0,54323)\lambda, r^2 = 0,96356$$

**Bondi:**

$$\Delta E_{(aq)} = (8,76331 \pm 0,65402) + (-5,61717 \pm 0,57489)\lambda, r^2 = 0,95938$$

A figura 3.16 mostra a correlação entre o  $\Delta G_{solv}$  e o valor de  $\lambda$  para cada um dos complexos obtidos.



**Figura 3.16:** Correlação entre o  $\Delta G_{(solv)}$  para os complexos 1,1/t,t calculado com o modelo UAHF para a descrição da cavidade e o parâmetro  $\lambda$ .

O  $\Delta G_{(solv)}$  se correlaciona linearmente com o parâmetro  $\lambda$ , assim como ocorreu para os complexos do tipo 1,1/c,c (ver equações abaixo), mantendo também uma inclinação positiva da curva. Contudo, esse padrão é diferente da correlação com as energias relativas em fase gás e fase aquosa, as quais possuem uma inclinação negativa. O mesmo comportamento linear é observado utilizando o modelo Bondi para a descrição da cavidade gerada pelo soluto.

**UAHF:**

$$\Delta G_{(solv)} = (-210,547 \pm 0,56689) + (4,77866 \pm 0,49837)\lambda, r^2 = 0,95787$$

**Bondi:**

$$\Delta G_{(solv)} = (-181,987 \pm 0,6235) + (4,77043 \pm 0,54814)\lambda, r^2 = 0,94920$$

### **3.2. Estudo do mecanismo de hidrólise de complexos binucleares de platina**

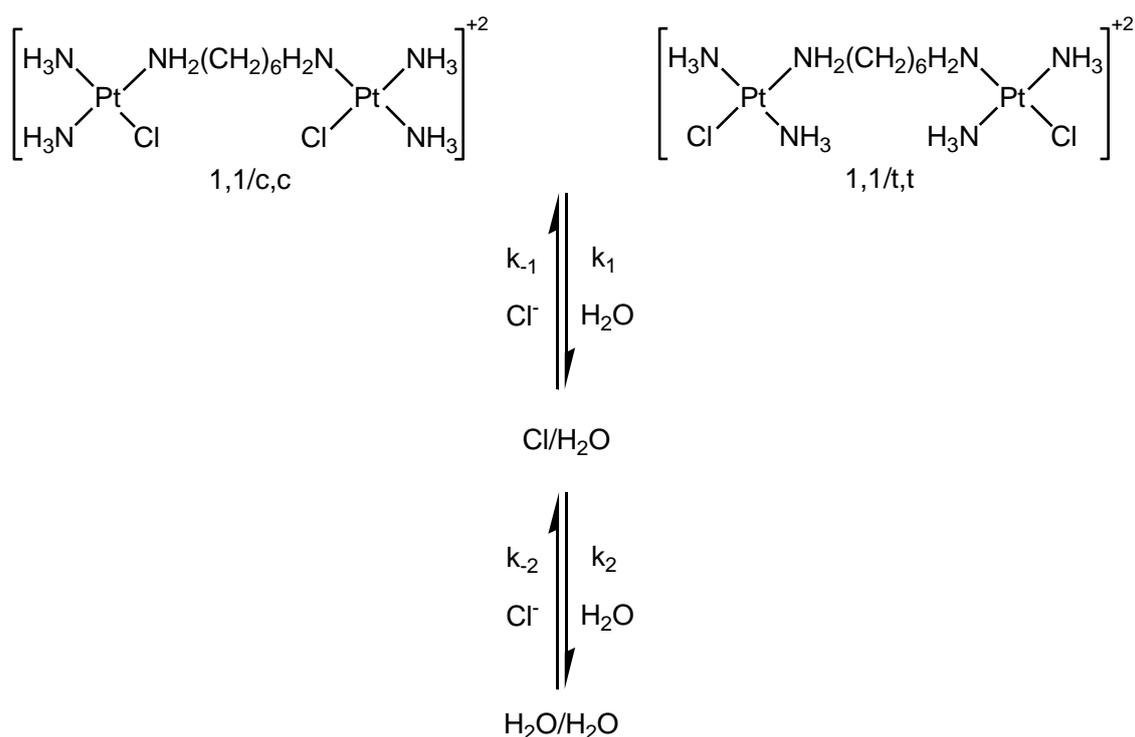
Como discutido na seção 1.1, a etapa de hidrólise constitui-se como uma etapa fundamental na ativação intracelular de complexos de platina. Os complexos multinucleares também passam por essa etapa, uma vez que estão submetidos a condições similares dos análogos mononucleares da cisplatina. As seções seguintes promovem uma análise comparativa do processo de hidrólise de complexos 1,1/t,t e 1,1/c,c além de um estudo inédito que mostra qual é a influência da conformação do grupo espaçador destes complexos binucleares na barreira de ativação para a reação de hidrólise.

#### **3.2.1. Estudo comparativo do processo de hidrólise de complexos do tipo 1,1/c,c e 1,1/t,t**

Os complexos de platina são ativados após uma reação de troca de ligantes, chamada de reação de hidrólise, na qual os grupos cloretos coordenados à platina são trocados por moléculas de água devido a diferenças no gradiente de concentração entre o meio extracelular e o meio intracelular. Os complexos multinucleares também devem passar por esta etapa de ativação para posteriormente se coordenarem às bases nitrogenadas da molécula de DNA. A reação de hidrólise tem papel determinante no mecanismo de ação de complexos de platina, de modo que qualquer modificação estrutural na molécula, que altere o perfil da cinética desta reação, deve alterar também o mecanismo de ação do composto. Os complexos binucleares contendo somente um grupo lábil em cada centro metálico, podem existir de duas formas, uma forma chamada de 1,1/c,c (figura 1.10b) e outra chamada de 1,1/t,t (figura 1.10c). As diferenças estruturais destes complexos são evidentes e o perfil de suas reações de hidrólise certamente deve ser diferente. A influência do isomerismo geométrico no processo de hidrólise de complexos binucleares foi estudada do ponto de vista experimental por Zhang *et al.* em solução 15mM de perclorato, acetato ou fosfato utilizando a espectroscopia de RMN [ $^1\text{H},^{15}\text{N}$ ] HSQC 2D (ZHANG, THOMAS *et al.*, 2005). O objetivo desta parte do trabalho está no entendimento mais amplo do ponto de vista

cinético-molecular deste processo multivariável que é a hidrólise de complexos binucleares de platina.

Devido aos muitos graus de liberdade, a reação de hidrólise pode seguir por diversos caminhos. Os principais fatores que influenciam a reação de hidrólise destes complexos são o isomerismo geométrico dos grupos abandonadores, o comprimento da cadeia espaçadora e a sua conformação. O esquema mostrado na figura 3.17 mostra as várias etapas para a reação de hidrólise destes complexos.



**Figura 3.17.** Reação de hidrólise de complexos binucleares do tipo 1,1/c,c e do tipo 1,1/t,t.

Somente foram estudados os complexos cujo grupo espaçador é a cadeia de 1,6-hexanodiamina, a qual teve suas possíveis conformações analisadas na etapa apresentada na seção 3.1.1 com a construção de um parâmetro topológico capaz de descrever a estabilidade conformacional em função da distorção total da molécula.

Inicialmente, foi feito um estudo do perfil cinético da reação de hidrólise, para complexos do tipo 1,1/c,c e 1,1/t,t, sem analisar os efeitos da conformação do ligante sobre estas reações. A tabela 5 extraída do artigo de Zhang *et al.*, mostra como se comporta o perfil cinético da primeira e segunda reação de hidrólise desses complexos (Figura 3.17).

**Tabela 5:** Constantes de velocidade para a reação de hidrólise de complexos do tipo 1,1/c,c e do tipo 1,1/t,t em 15mM de solução de perclorato de sódio (298K) (ZHANG, THOMAS *et al.*, 2005).

Parâmetro / $10^{-5} \text{s}^{-1}$	1,1/c,c	1,1/t,t
$k_1$	$2,26 \pm 0,08$	$4,77 \pm 0,03$
$k_{-1}$	$0,503 \pm 0,021$	$0,435 \pm 0,004$
$k_2$	$5,27 \pm 1,0$	$7,5 \pm 0,2$
$k_{-2}$	$1,6 \pm 0,4$	$0,69 \pm 0,02$

Experimentalmente, os complexos do tipo 1,1/c,c reagem mais lentamente se comparados aos complexos 1,1/t,t durante a reação de hidrólise, sendo esta etapa a determinante da velocidade global do processo. Os complexos do tipo 1,1/c,c são também cineticamente mais inertes que os complexos 1,1/t,t na reação com as bases nitrogenadas da molécula de DNA. No entanto, são capazes de produzir um maior número de adutos do tipo intrafita se comparado aos complexos do tipo 1,1/t,t. Os adutos intrafita são menos sensíveis ao reparo resultando em maior citotoxicidade dos complexos 1,1/c,c se comparado aos complexos 1,1/t,t (MELLISH, QU *et al.*, 1997; KAŠPÁRKOVÁ, NOVÁKOVÁ *et al.*, 1999; ZHANG, THOMAS *et al.*, 2005). Por essa razão a influência da conformação na barreira de hidrólise somente foi analisada para os complexos do tipo 1,1/c,c.

As duas reações de hidrólise mostradas na figura 3.17, passam por estados de transição pentacoordenados. Os quatro estados de transição foram construídos a partir das estruturas otimizadas dos complexos 1,1/c,c e 1,1/t,t, otimizados e caracterizados como sendo de primeira ordem, cada um possuindo uma única frequência imaginária harmônica, conforme mostrado na tabela 6.

A tabela 6, mostra alguns parâmetros estruturais importantes envolvendo os estados de transição para a primeira e segunda reação de hidrólise de complexos binucleares do tipo 1,1/c,c e 1,1/t,t. Juntamente com esses parâmetros estruturais encontra-se o parâmetro de Addison (ADDISON, RAO *et al.*, 1984), bastante útil na descrição de sistemas pentacoordenados. Este parâmetro, também chamado de grau de trigonalidade ( $\tau$ ), deve conter os dois maiores ângulos entre os ligantes  $\alpha$  e  $\beta$ , conforme mostra a Figura 3.18. Um grau de trigonalidade próximo ou igual a 1 indica uma geometria do tipo bipirâmide trigonal com um grupo pontual  $D_{3h}$ , enquanto que um grau de trigonalidade próximo ou igual a zero indica uma geometria piramidal de base quadrada com um grupo pontual  $C_{4v}$ . Os valores intermediários indicam que o sistema

pentacoordenado é distorcido com uma geometria intermediária entre bipirâmide trigonal e pirâmide de base quadrada. A equação 3.4, mostra a relação que define o grau de trigonalidade ( $\tau$ ).

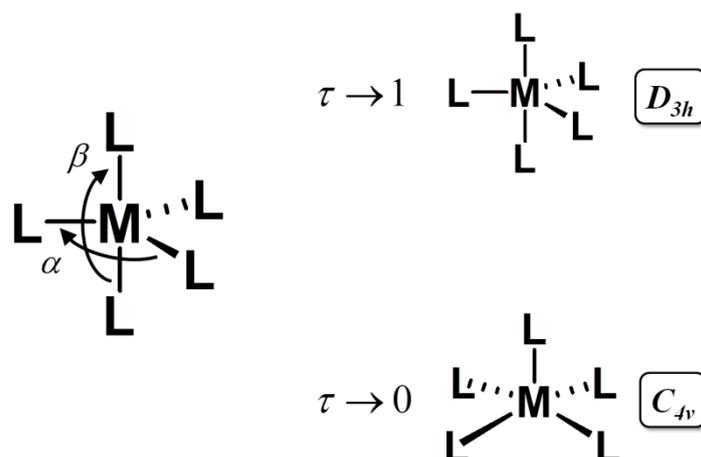


Figura 3.18. Esquema de representação do parâmetro de Addison.

$$\tau = (\beta - \alpha)/60^\circ \quad (3.4)$$

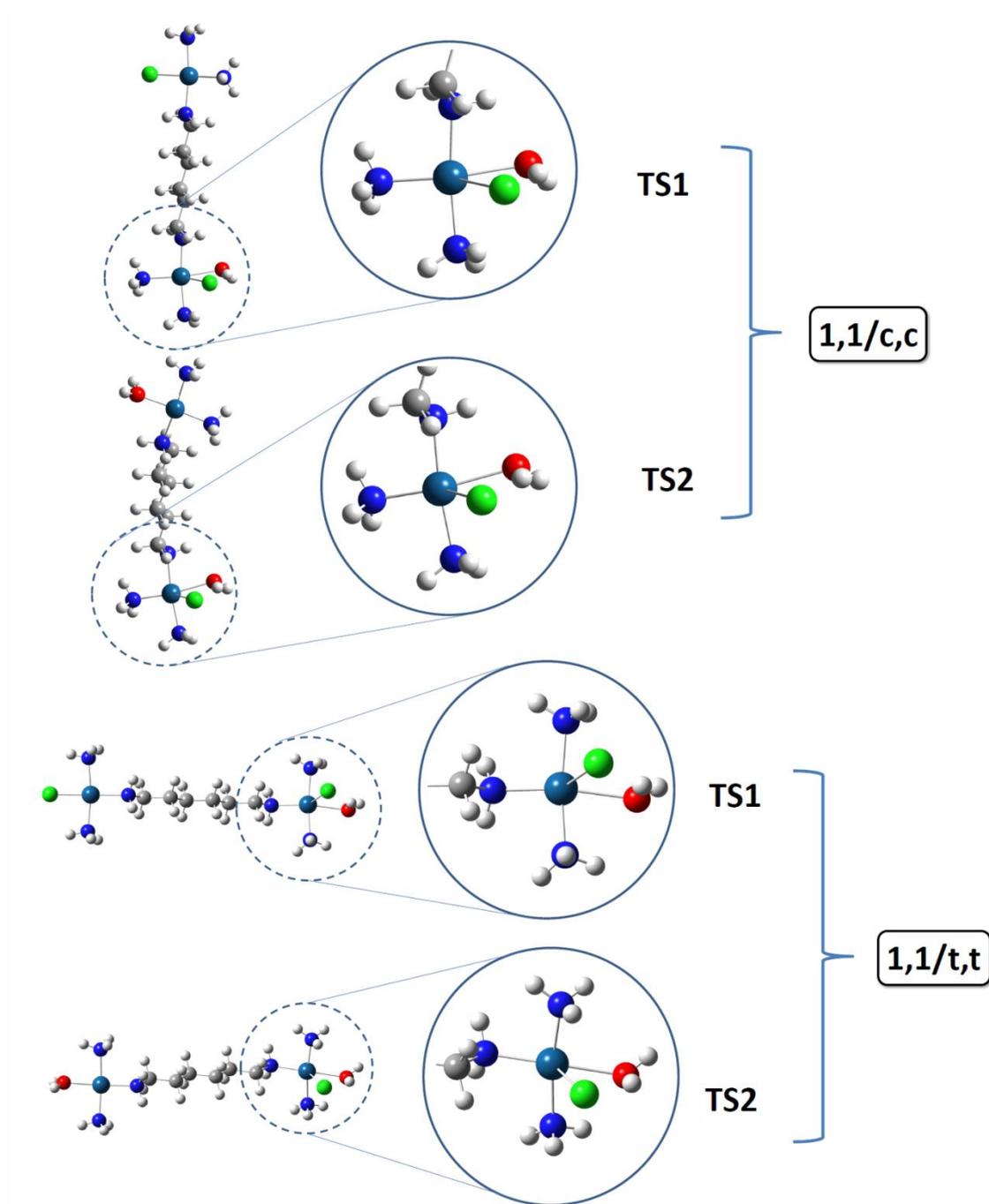
**Tabela 6:** Parâmetros estruturais obtidos para os estados de transição das duas reações de troca de ligantes dos complexos do tipo 1,1/c,c e 1,1/t,t, otimizados no nível B3LYP/6-31+G(d,p)/LANL2DZ. O comprimento de ligação ( $r$ ) é dado em Ângstrom (Å) e o ângulo de ligação ( $\angle$ ) é dado em graus( $^\circ$ ). As frequências harmônicas que representam o modo vibracional imaginário ( $\nu$ ) correspondente a cada TS são dadas em  $\text{cm}^{-1}$ .

	1,1/c,c		1,1/t,t	
	TS1	TS2	TS1	TS2
rPt-Cl	2,84	2,86	2,79	2,74
rPt-O	2,31	2,31	2,31	2,31
rPt-N <sub>dc</sub> <sup>(a)</sup>	2,09	2,10	2,11	2,13
rPt-N <sub>eq</sub> <sup>(b)</sup>	2,11	2,11	rPt-N <sub>ax1</sub> <sup>(d)</sup>	2,08
rPt-N <sub>ax</sub> <sup>(c)</sup>	2,10	2,10	rPt-N <sub>ax2</sub> <sup>(e)</sup>	2,09
$\angle$ O-Pt-Cl	66,25	65,99	$\angle$ O-Pt-Cl	67,95
$\angle$ O-Pt-N <sub>eq</sub>	162,29	161,91	$\angle$ O-Pt-N <sub>dc</sub>	165,01
$\angle$ N <sub>eq</sub> -Pt-Cl	131,27	132,00	$\angle$ N <sub>dc</sub> -Pt-Cl	126,35
$\angle$ N <sub>dc</sub> -Pt-N <sub>ax</sub>	171,56	171,15	$\angle$ N <sub>ax1</sub> -Pt-N <sub>ax2</sub>	170,13
$\tau$ <sup>(f)</sup>	0,154	0,154	$\tau$ <sup>(f)</sup>	0,085
$\nu$	170,92i	166,64i	$\nu$	144,91i

<sup>(a)</sup>N<sub>dc</sub> refere-se ao átomo de nitrogênio do grupo espaçador; <sup>(b)</sup>N<sub>eq</sub> refere-se ao átomo de nitrogênio no plano equatorial da molécula;

<sup>(c)</sup>N<sub>ax</sub> refere-se ao átomo de nitrogênio na posição axial em relação ao grupo espaçador; <sup>(d), (e)</sup> referem-se aos dois nitrogênios em posições axiais nos complexos do tipo 1,1/t,t. <sup>(f)</sup> Calculado utilizando a equação 3.4.

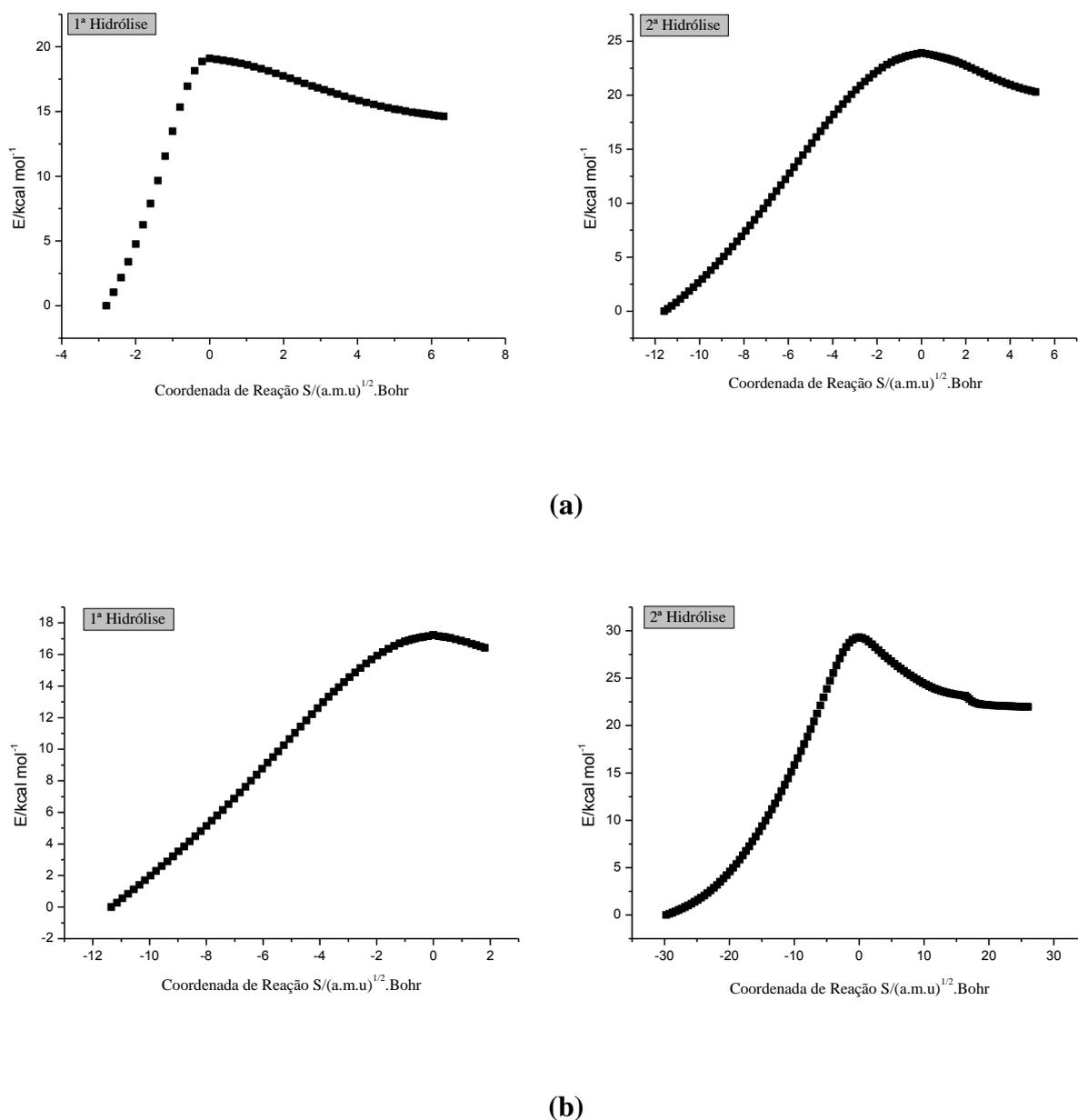
Analisando os parâmetros estruturais mostrados na tabela 6, é possível perceber que praticamente não há modificações na estrutura do estado de transição considerando somente um tipo de complexo. Os dois **TSs** para os complexos do tipo 1,1/c,c possuem todos os parâmetros estruturais bastantes similares. A principal diferença entre estes dois tipos de complexo encontra-se nos nitrogênios. Enquanto os complexos do tipo 1,1/c,c possuem o nitrogênio situado na ponta da cadeia espaçadora na posição axial, os complexos 1,1/t,t possuem esse mesmo nitrogênio na posição equatorial. Como o modo vibracional correspondente à troca dos ligantes encontra-se no plano equatorial, este fator estrutural deve resultar em diferenças na reatividade destes complexos. Em todos os **TSs** obtidos, os nitrogênios em posições axiais tendem a ficar mais próximos do centro metálico se comparado ao nitrogênio em posição equatorial. A análise da tabela 6, mostra que o comprimento de ligação  $r_{Pt-Cl}$  é maior para os complexos do tipo 1,1/c,c. Esta diferença entre os complexos se justifica com base no isomerismo geométrico, pois nos complexos do tipo 1,1/c,c o átomo de cloro se encontra muito próximo de um grupo espaçador volumoso (em posição *cis*) se comparado às vizinhanças do átomo de cloro nos complexos 1,1/t,t. Por essa razão, na formação do **TS** o íon cloreto coordenado à platina tende a se afastar mais nos complexos 1,1/c,c. Os valores obtidos para o grau de trigonalidade mostrou que todos os **TSs** possuem uma geometria muito próxima de uma pirâmide de base quadrada. Os valores de  $\tau$  são menores para os complexos 1,1/t,t (0,085 e 0,058) se comparado com os complexos 1,1/c,c (0,154 e 0,154), indicando que os **TSs** daqueles complexos possuem geometrias mais próximas de uma pirâmide de base quadrada do que os complexos 1,1/c,c, os quais são formados por uma mistura de cerca de 85% pirâmide de base quadrada e 15% bipirâmide trigonal. A figura 3.19, mostra as estruturas otimizadas para os estados de transição obtidos.



**Figura 3.19:** Estruturas otimizadas dos TSs obtidos para a primeira e segunda reação de hidrólise dos complexos 1,1/c,c e 1,1/t,t.

Após a obtenção dos **TSs** foram realizados cálculos de coordenada intrínseca de reação (IRC) com a finalidade de se obter os intermediários da reação para a

determinação dos parâmetros cinéticos desta reação. A figura 3.20, mostra as curvas de IRC, para as duas reações de hidrólise de complexos binucleares.

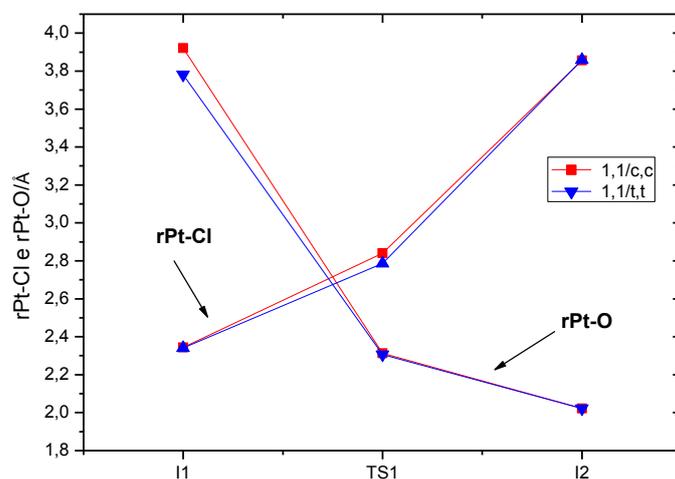


**Figura 3.20:** Curva de IRC para o processo de hidrólise, (a)1,1/c,c, (b) 1,1/t,t.

A curva de IRC correspondente à segunda hidrólise de complexos 1,1/t,t apresenta uma anomalia no processo reverso, há um pequeno pico na curva, próximo à região onde ocorre a formação da supermolécula com o íon cloreto aproximando-se do complexo após a coordenação da molécula de água. Esse ponto indica a ionização da molécula de água coordenada à platina pelo íon cloreto, ou seja, o íon cloreto ( $\text{Cl}^-$ )

arranca um íon hidrogênio da molécula de água formando uma molécula de HCl e deixa uma hidroxila (OH<sup>-</sup>) coordenada à platina. As outras curvas de IRC não resultaram neste mesmo tipo de problema, no entanto após a otimização do intermediário ocorreu o mesmo tipo de problema. Este problema pode estar associado ao fato de tanto o cálculo de IRC, quanto a otimização da geometria dos intermediários terem sido inteiramente conduzidas em fase gás, pois o íon cloreto, gerado na formação do intermediário, é bastante instável em fase gasosa. Uma alternativa para a correção deste problema seria descrever o TS e a supermolécula na presença de algumas moléculas de água explícitas, ou conduzir todas as otimizações de geometria e cálculos de IRC em fase aquosa.

Após a obtenção dos intermediários de reação, nos cálculos de IRC, os mesmos foram submetidos a cálculos de otimização e frequência de acordo com a aproximação da supermolécula. A figura 3.21, mostra como variam os comprimentos das ligações Pt-Cl e Pt-O à medida que a reação ocorre. Os comprimentos de ligação ao longo do caminho reacional variam de maneira similar para os dois tipos de complexos. No complexo 1,1/t,t, é possível perceber uma maior aproximação da molécula de água, indicando que a substituição é estruturalmente mais favorável para complexos com os grupos lábeis em posições *trans*.



**Figura 3.21.** Variação do comprimento de ligação  $r_{Pt-Cl}$  e  $r_{Pt-O}$  ao longo do caminho reacional na primeira reação de hidrólise, evidenciando a aproximação do molécula de água no intermediário I1 e o afastamento do íon cloreto no intermediário I2.

De posse da energia livre dos **TSS** e dos intermediários e, conseqüentemente, da barreira da energia livre de ativação  $\Delta G^\ddagger$  (Equação 3.5), a constante de velocidade pode ser calculada através do formalismo de Eyring (ver Equação 2.42, Fundamentos Teóricos).

$$\Delta G^\ddagger = G_{\text{TS}} - G_{\text{int}}, \text{ onde int} = \text{I1 ou I2} \quad (3.5)$$

A partir dos dados cinéticos expostos na tabela 7, é possível estabelecer uma comparação da cinética da reação desses dois complexos.

**Tabela 7:** Parâmetros cinéticos para a primeira reação de hidrólise calculados no nível B3LYP/6-31+G(d,p)/LanL2DZ em fase gás.

	1,1/c,c	1,1/t,t
$\Delta_r G^\ddagger_{1(\text{g})}$ <sup>(a)</sup>	33,04	32,58
$\Delta_r G^\ddagger_{-1(\text{g})}$	10,24	9,64
$\Delta_r G^\ddagger_{2(\text{g})}$	33,40	34,75
$\Delta_r G^\ddagger_{-2(\text{g})}$	9,18	10,15
$k_{1(\text{g})}$ <sup>(b)</sup>	$3,71 \cdot 10^{-12}$	$8,14 \cdot 10^{-12}$
$k_{-1(\text{g})}$	$1,92 \cdot 10^5$	$5,33 \cdot 10^5$
$k_{2(\text{g})}$	$2,02 \cdot 10^{-12}$	$2,07 \cdot 10^{-13}$
$k_{-2(\text{g})}$	$1,16 \cdot 10^6$	$2,24 \cdot 10^5$

<sup>(a)</sup> Os valores de  $\Delta G^\ddagger$  são dados em kcal mol<sup>-1</sup>. <sup>(b)</sup> Calculado com a equação 2.42.

Os resultados apresentados na tabela não seguem a mesma tendência experimental mostrada na tabela 5, uma vez que as constantes de velocidades calculadas para as reações direta e reversa da segunda reação de hidrólise são maiores para os complexos 1,1/t,t. Além disso, os valores das constantes encontram-se muito distantes dos valores experimentais. Esta discordância certamente se deve ao ambiente aonde a reação realmente ocorreu e onde foi simulada. A reação representada na figura 3.17 foi inteiramente simulada no vácuo. Para a inclusão do efeito do solvente no processo reacional foram utilizados modelos contínuos de solvatação. As estruturas otimizadas em fase gás foram submetidas a cálculos de ponto (*single point*) com o intuito de se obter a energia em fase aquosa, para posterior obtenção da energia de solvatação. De posse da energia de solvatação utilizou-se o ciclo termodinâmico apresentado na figura 2.3 (Seção 2.3 – Fundamentos Teóricos) para a obtenção das barreiras de ativação em fase aquosa. A tabela 8 mostra as energias de ativação em fase aquosa utilizando os modelos UAHF e Bondi para a descrição da cavidade.

**Tabela 8:** Parâmetros cinéticos para a primeira reação de hidrólise calculados no nível B3LYP/6-31+G(d,p)/LanL2DZ em fase aquosa.

	<b>1,1/c,c</b>	<b>1,1/t,t</b>
$\Delta_r G^\ddagger_{1(aq)}/\text{UAHF}$	22,25 [23,8]	22,12 [23,3]
$\Delta_r G^\ddagger_{-1(aq)}/\text{UAHF}$	4,28 [24,7]	1,94 [24,8]
$\Delta_r G^\ddagger_{2(aq)}/\text{UAHF}$	<b>21,83 [23,3]</b>	<b>25,00 [23,1]</b>
$\Delta_r G^\ddagger_{-2(aq)}/\text{UAHF}$	3,54 [24,0]	2,68 [24,5]
$\Delta_r G^\ddagger_{1(aq)}/\text{Bondi}$	21,95	21,12
$\Delta_r G^\ddagger_{-1(aq)}/\text{Bondi}$	3,54	1,47
$\Delta_r G^\ddagger_{2(aq)}/\text{Bondi}$	<b>21,84</b>	<b>23,99</b>
$\Delta_r G^\ddagger_{-2(aq)}/\text{Bondi}$	2,73	2,30
$k_{1(aq)}^{(b)}/\text{UAHF}$	$3,01 \cdot 10^{-4}$	$3,79 \cdot 10^{-4}$
$k_{-1(aq)}/\text{UAHF}$	$4,53 \cdot 10^9$	$2,33 \cdot 10^{11}$
$k_{2(aq)}/\text{UAHF}$	$6,19 \cdot 10^{-4}$	$2,91 \cdot 10^{-6}$
$k_{-2(aq)}/\text{UAHF}$	$1,58 \cdot 10^{10}$	$6,74 \cdot 10^{10}$
$k_{1(aq)}^{(b)}/\text{Bondi}$	$4,99 \cdot 10^{-4}$	$2,04 \cdot 10^{-3}$
$k_{-1(aq)}/\text{Bondi}$	$1,58 \cdot 10^{10}$	$5,15 \cdot 10^{11}$
$k_{2(aq)}/\text{Bondi}$	$6,05 \cdot 10^{-4}$	$1,62 \cdot 10^{-5}$
$k_{-2(aq)}/\text{Bondi}$	$6,14 \cdot 10^{10}$	$1,27 \cdot 10^{11}$

<sup>(a)</sup> Os valores de  $\Delta G^\ddagger$  são dados em kcal mol<sup>-1</sup>. <sup>(b)</sup> Calculado com a equação 2.42. Os valores entre colchetes referem-se aos valores experimentais para as barreiras de ativação envolvidas em cada etapa da reação de hidrólise.

Com a inclusão do solvente a constante de velocidade calculada pela equação de Eyring, se aproxima do valor experimental para as reações em sentido direto, isto é, aquelas onde há a entrada da molécula de água, pois os valores experimentais são todos da ordem de  $10^{-5}\text{s}^{-1}$ . Tanto o modelo UAHF quanto o modelo Bondi se mostraram adequados para a descrição das duas reações de hidrólise, pelas quais passam os complexos 1,1/c,c e 1,1/t,t. Como é possível ver na tabela 5, as constantes de velocidade determinadas experimentalmente para a segunda reação de hidrólise são menores para os complexos 1,1/c,c. No entanto, nos dois modelos, UAHF e Bondi, as barreiras de ativação correspondentes à segunda reação de hidrólise destacadas na tabela 8, não seguiram a mesma tendência experimental, pois os complexos 1,1/c,c deveriam possuir as maiores barreiras de ativação para possuírem as menores constantes de hidrólise. Os valores correspondentes à primeira reação de hidrólise seguem perfeitamente a tendência experimental, nos dois modelos utilizados. Os valores correspondentes à reação reversa desviam significativamente do valor experimental. Provavelmente, isto se deve ao tipo de intermediário obtido, já que o intermediário envolve a aproximação de uma espécie com carga, o íon cloreto. Esta é certamente uma das limitações do modelo adotado, o qual considera o solvente de forma implícita. Se as moléculas do

solvente fossem incluídas de maneira explícita, certamente os intermediários correspondentes às reações reversas, seriam mais estáveis do que o previsto pelos modelos contínuos, podendo gerar um maior valor para a barreira de ativação e, conseqüentemente, uma menor constante de velocidade. Além disso, em todos os intermediários da reação reversa, ocorreu a ionização do hidrogênio da molécula de água coordenada à platina pelo íon cloreto, ficando um íon  $\text{OH}^-$  coordenado à platina e uma molécula de HCl na posição do íon cloreto, conforme comentado anteriormente.

### **3.2.2. Estudo da influência da conformação na barreira de hidrólise de complexos binucleares do tipo 1,1/c,c**

Para o estudo da influência da conformação do grupo espaçador na reação de hidrólise foram utilizadas as estruturas otimizadas no nível B3LYP/6-31+G(d,p)/LanL2DZ dos complexos do tipo 1,1/c,c estudados na etapa 3.1.2. (Figura 3.9.). Os estados de transição (**TSS**) foram construídos e submetidos a cálculos de otimização e frequência no mesmo nível de teoria e foram posteriormente caracterizados, possuindo apenas uma frequência imaginária. Os resultados referentes ao processo de hidrólise do complexo do tipo 1,1/c,c já foram apresentados para a forma estendida da molécula na seção anterior, no entanto, serão apresentados novamente nas tabelas à seguir, para efeito de comparação.

A tabela 9 mostra alguns parâmetros estruturais relevantes para as estruturas dos cinco **TSS** obtidos para a primeira reação de hidrólise juntamente com o parâmetro de Addison, ou grau de trigonalidade ( $\tau$ ), (Equação 3.4).

**Tabela 9:** Parâmetros estruturais obtidos para os estados de transição da primeira reação de troca de ligantes, otimizados no nível B3LYP/6-31+G(d,p)/LANL2DZ. O comprimento de ligação ( $r$ ) é dado em Ângstrom (Å) e o ângulo de ligação ( $\angle$ ) é dado em graus( $^{\circ}$ ).

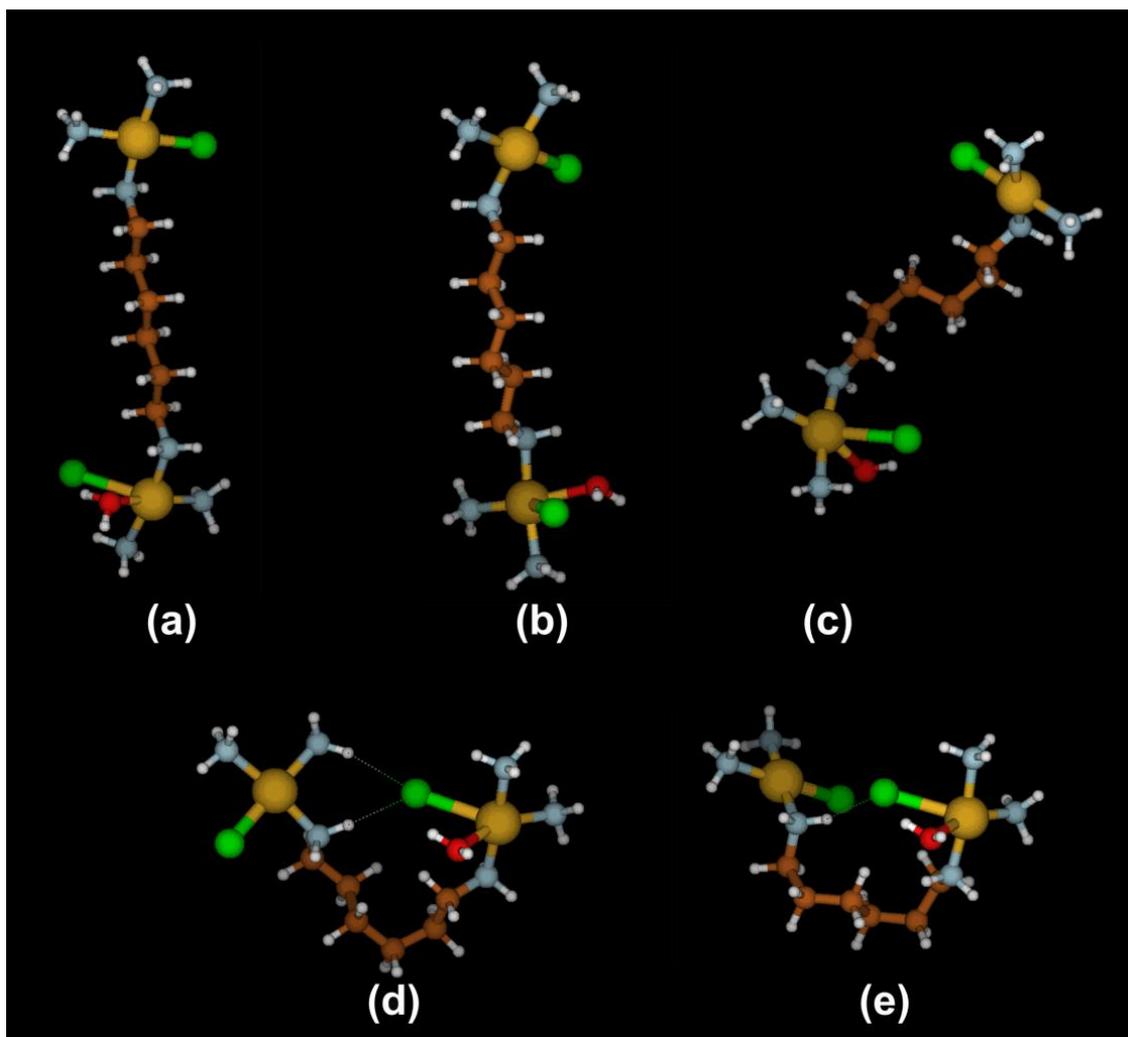
<i>TSI</i>	$ \omega  < 180^{\circ}$				
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>rPt-Cl</b>	2,84	2,84	2,85	2,82	2,84
<b>rPt-O</b>	2,31	2,31	2,28	2,40	2,35
<b>rPt-N<sub>dc</sub><sup>(a)</sup></b>	2,09	2,09	2,10	2,09	2,08
<b>rPt-N<sub>eq</sub><sup>(b)</sup></b>	2,11	2,11	2,11	2,11	2,11
<b>rPt-N<sub>ax</sub><sup>(c)</sup></b>	2,10	2,10	2,09	2,10	2,11
<b><math>\angle</math>O-Pt-Cl</b>	66,25	66,26	76,77	68,50	66,69
<b><math>\angle</math>O-Pt-N<sub>eq</sub></b>	162,29	162,62	162,06	152,07	156,91
<b><math>\angle</math>N<sub>eq</sub>-Pt-Cl</b>	131,27	130,95	129,97	139,20	136,25
<b><math>\angle</math>N<sub>dc</sub>-Pt-N<sub>ax</sub></b>	171,56	171,48	172,15	175,83	172,43
<b><math>\tau</math><sup>(d)</sup></b>	0,154	0,148	0,168	0,396	0,259

<sup>(a)</sup>N<sub>dc</sub> refere-se ao átomo de nitrogênio do grupo espaçador; <sup>(b)</sup>N<sub>eq</sub> refere-se ao átomo de nitrogênio no plano equatorial da molécula;

<sup>(c)</sup>N<sub>ax</sub> refere-se ao átomo de nitrogênio na posição axial em relação ao grupo espaçador; <sup>(d)</sup> Calculado utilizando a equação 3.4.

Os dados da tabela 9 indicam que os estados de transição para todas as espécies encontram-se mais próximos de uma geometria piramidal de base quadrada. Observa-se também uma tendência de afastamento desta geometria à medida que o grupo espaçador se torna mais distorcido isto é, à medida que o valor de  $\lambda$  diminui.

As estruturas otimizadas para os **TSs** da primeira reação de troca de ligantes, referentes a cada um dos conformeros, são mostrados na figura 3.22.



**Figura 3.22.** Estruturas otimizadas dos estados de transição em fase gás. (a), (b), (c), (d) e (e) com 0, 1, 2, 3 e 4  $|\omega|$  menores do que  $180^\circ$ , respectivamente.

A análise das estruturas otimizadas dos **TSS** na figura 3.22 mostra que algumas interações de curto alcance podem ser responsáveis por uma estabilização do sistema podendo levar a modificações na geometria do estado de transição e também influenciar no valor da barreira de hidrólise. O estudo da influência da conformação nas barreiras de hidrólise considerou os confôrmeros em separado, no entanto todas as estruturas podem se converter umas nas outras. Dessa forma, um estado de transição que possui vários diedros em conformação *gauche* (+ ou -) pode gerar um intermediário com um número menor de ângulos de torção em conformação *gauche* (+ ou -), ou seja, uma estrutura menos distorcida. Tais fatores tornam a análise do processo reacional bastante complicada a partir da aproximação da IRC, uma vez que a superfície de energia potencial, envolvendo os reagentes, os produtos, os estados de transição e os intermediários de reação, deve possuir vários mínimos, sendo muito complexa.

A partir das estruturas otimizadas dos **TSSs**, foram realizados os cálculos de IRC, para a obtenção dos intermediários de reação, assim como feito na seção 3.2.1. Após os cálculos de IRC, os intermediários foram otimizados em fase gás no mesmo nível de teoria e, posteriormente, submetidos a cálculos de frequência. Para a obtenção da barreira de ativação e da constante de velocidade em fase gás, seguiu-se a mesma metodologia apresentada na seção 3.2.1. Para a determinação da barreira de ativação em fase aquosa, foram realizados cálculos de ponto utilizando o modelo PCM/UAHF e PCM/Bondi com as estruturas dos intermediários e estados de transição otimizadas em fase gás. As barreiras de ativação em fase aquosa foram determinadas através da utilização do ciclo termodinâmico apresentado na figura 2.3 (Seção 2.3 – Fundamentos teóricos). Os valores das barreiras de ativação em fase gás e fase aquosa da reação de entrada da primeira molécula de água nos cinco confôrmeros estudados são mostrados na tabela 10, juntamente com as constantes de velocidades calculadas através do formalismo de Eyring (Equação 2.42 – Fundamentos Teóricos).

**Tabela 10:** Parâmetros cinéticos para a primeira reação de hidrólise calculados no nível B3LYP/6-31+G(d,p)/LanL2DZ em fase gás e em fase aquosa utilizando os modelos PCM/UAHF e PCM/Bondi.

<i>Reação Direta - 1ª. Hidrólise</i>	$ \omega  < 180^\circ$				
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
$\Delta_r G^\ddagger_{1(g)}$	33,04	33,17	33,67	31,78	33,35
$\Delta_r G^\ddagger_{1(aq)}/\text{UAHF}$	23,64	23,56	23,97	25,59	28,89
$\Delta_r G^\ddagger_{1(aq)}/\text{Bondi}$	21,20	21,10	20,63	-	28,33
$k_{1(g)}^{(b)*}$	$3,71 \cdot 10^{-12}$	$2,98 \cdot 10^{-12}$	$1,30 \cdot 10^{-12}$	$3,13 \cdot 10^{-11}$	$2,20 \cdot 10^{-12}$
$k_{1(aq)}/\text{UAHF}$	$2,90 \cdot 10^{-5}$	$3,33 \cdot 10^{-5}$	$1,66 \cdot 10^{-5}$	$1,08 \cdot 10^{-6}$	$4,12 \cdot 10^{-9}$
$k_{1(aq)}/\text{Bondi}$	$1,78 \cdot 10^{-3}$	$2,12 \cdot 10^{-3}$	$4,6 \cdot 10^{-3}$	-	$1,06 \cdot 10^{-8}$

<sup>(a)</sup> Os valores de  $\Delta G^\ddagger$  são dados em kcal mol<sup>-1</sup>. <sup>(b)</sup> Calculado com a equação 2.42. \* ( $k_{1(\text{exp})} = [2,26 \pm 0,08] \cdot 10^{-5}$ )

Os valores para a constante de velocidade em fase gasosa não se encontram em perfeita concordância com o resultado experimental, como esperado. No entanto, as constantes de velocidade calculadas com o modelo PCM/UAHF geram valores que se encontram bastante próximos do valor obtido experimentalmente indicando que a influência do solvente é fundamental para uma descrição adequada do mecanismo de hidrólise, tendo em vista que estas reações não ocorrem no vácuo.

Para a obtenção dos parâmetros cinéticos da reação reversa, isto é, a reação de entrada do íon cloreto e saída da molécula de água, foi necessário otimizar e realizar cálculos de frequência para o segundo intermediário obtido no IRC. Tendo os valores de energia livre para o segundo intermediário, aplica-se a Equação 3.5 a fim de se obter a

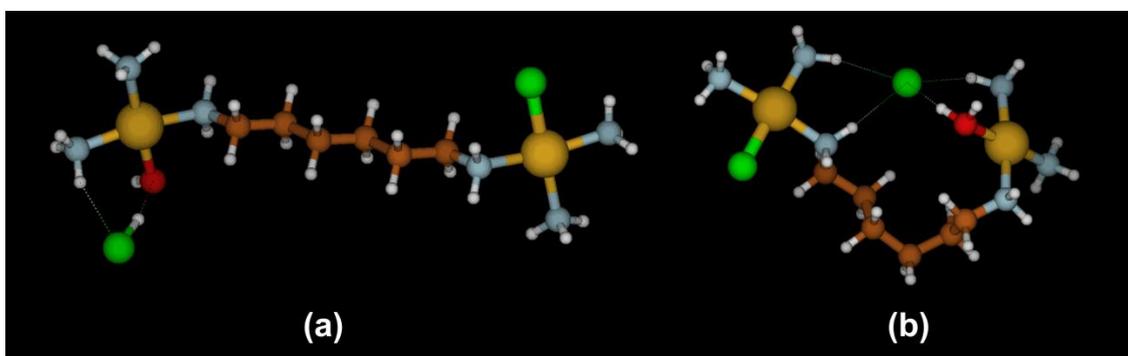
barreira de ativação da reação reversa. Os parâmetros cinéticos da reação reversa são mostrados na tabela 11.

**Tabela 11:** Parâmetros cinéticos para a reação reversa, saída da molécula de H<sub>2</sub>O e entrada do íon Cl<sup>-</sup>.

Reação Reversa – 1 <sup>a</sup> . Hidrólise	$ \omega  < 180^\circ$				
	0	1	2	3	4
$\Delta_r G^\ddagger_{-1(g)}$	10,24	8,16	9,89	8,29	8,41
$k_{-1(g)}^*$	$1,92 \cdot 10^5$	$6,44 \cdot 10^6$	$3,51 \cdot 10^5$	$5,17 \cdot 10^6$	$4,27 \cdot 10^6$

$(k_{-1(\text{exp})} = [0,503 \pm 0,021])$

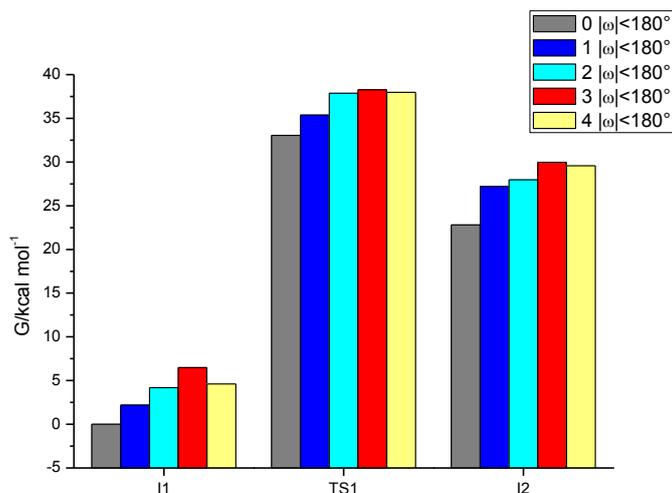
Os valores das barreiras de ativação em fase gás para a reação reversa não reproduzem o valor experimental das constantes de velocidade, assim como ocorreu no estudo do mecanismo de hidrólise de complexos 1,1/c,c e 1,1/t,t na seção 3.2.1. Em algumas das moléculas do intermediário o cloreto lábil se liga covalentemente ao átomo de hidrogênio formando uma supermolécula de HCl que interage com uma molécula do complexo com uma hidroxila coordenada ao centro metálico como mostra a Figura 3.23a. Em outras, esse cloreto lábil é estabilizado por interações intermoleculares que certamente influenciam no valor da barreira de ativação para a reação (Figura 3.23b).



**Figura 3.23.** Intermediário (I2) obtidos para a reação reversa de hidrólise; (a) forma estendida (b) estrutura com três valores de  $|\omega| < 180^\circ$ .

Como já discutido na seção 3.2.1, estes problemas provavelmente serão minimizados ao se estudar a reação de hidrólise na presença de moléculas explícitas de água. Dentre os intermediários obtidos para a reação reversa, somente o que possuía três valores de  $|\omega| < 180^\circ$  gerou um intermediário que não promoveu a desprotonação da molécula de água como é possível visualizar na Figura 3.23b. Apesar disto, este

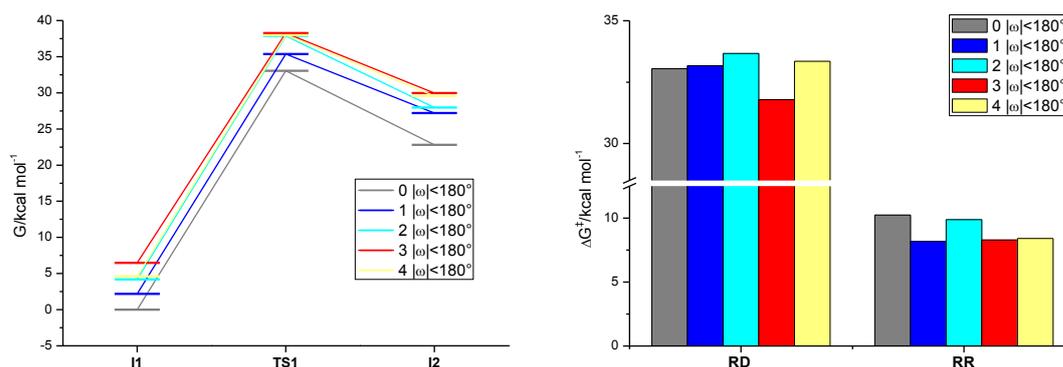
intermediário teve uma energia absoluta muito próxima dos demais, como é possível verificar na figura 3.24.



**Figura 3.24.** Energias livres de Gibbs relativas dos intermediários e TSs a partir do intermediário mais estável, onde I1 se refere ao intermediário da reação direta e I2 se refere ao intermediário da reação reversa.

Dentre todas as estruturas, aquelas com três valores de  $|\omega|$  menores que  $180^\circ$  se mostraram as mais instáveis tanto para as espécies intermediárias, quanto para o estado de transição. No entanto, a partir da análise da Figura 3.23b, espera-se que esta estrutura seja a mais estável devido ao número de interações que contribuem para diminuir a energia do sistema. No modelo adotado, os sistemas aonde o íon cloreto promove a ionização da molécula de água coordenada à platina, correspondem a estruturas mais estáveis do que uma supermolécula contendo um íon cloreto interagindo com um centro metálico.

A Figura 3.25 mostra a comparação entre as barreiras de ativação em fase gás para a reação de hidrólise e para a reação inversa à hidrólise. Apesar de a estrutura com três valores de  $|\omega| < 180^\circ$  ser a mais instável, a sua barreira de ativação tanto para a reação de hidrólise quanto para a reação reversa, é ligeiramente menor do que para as outras espécies.



**Figura 3.25.** Comparação entre as barreiras de ativação ( $\Delta G^\ddagger$ ) para a reação direta (RD) e para a reação reversa (RR).

Não há uma correlação clara dos valores das barreiras de ativação para as reações direta e reversa com o parâmetro  $\lambda$  desenvolvido na seção 3.1. Certamente isto está relacionado ao fato de que o *grau de distorção* é um parâmetro que leva em conta apenas variáveis da mecânica molecular (MM) em sua formulação, não sendo possível prever com precisão propriedades que dependem de variáveis da mecânica quântica. Contudo, é possível fazer uma descrição qualitativa da influência da conformação da cadeia espaçadora de complexos binucleares do tipo 1,1/c,c na barreira de ativação para a reação de hidrólise e também para a reação reversa à hidrólise.

A barreira de ativação é afetada diretamente principalmente pela força das interações intramoleculares como podemos ver na Figura 3.25 para as estruturas com 3 e 4 valores de  $|\omega| < 180^\circ$ . Se a estrutura do TS é estabilizada por interações intramoleculares, enquanto que a estrutura do intermediário não o é, a barreira de ativação tende a diminuir. Outro fator pode influenciar de maneira significativa a barreira de ativação se lembrarmos que todas as estruturas são interconversíveis, pois a única diferença entre elas se encontra na conformação do grupo espaçador. Se considerarmos o intermediário II com três valores de  $|\omega| < 180^\circ$  na figura 3.24, vemos que ele é o mais instável das supermoléculas onde a água se aproxima do centro metálico. Durante a reação, essa espécie pode se converter em um estado de transição na forma estendida, o qual representa o mais estável dos TSs obtidos. Obviamente, isto resultaria em uma superfície de energia potencial ainda mais complexa, que, no entanto

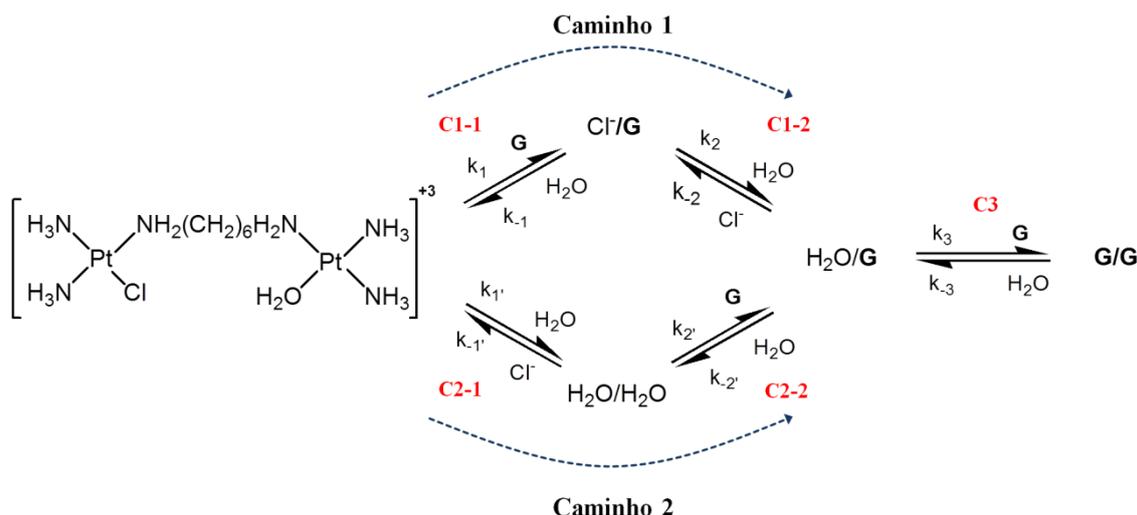
representaria um dos múltiplos caminhos tomados pelos complexos multinucleares do tipo 1,1/c,c durante a reação de hidrólise.

### **3.3. Avaliação teórica do mecanismo de reação de complexos binucleares do tipo 1,1/c,c com a guanina**

Os complexos de platina dotados de atividade antitumoral possuem como alvo comum a molécula de DNA, apesar de poderem interagir com outras moléculas presentes no meio intracelular. Os complexos binucleares que possuem apenas um cloreto lábil em cada centro metálico são capazes de formar adutos bifuncionais com a molécula de DNA bastante diferentes daqueles apresentados pela molécula de cisplatina (ver Figura 1.11 – Introdução). O principal sítio de coordenação desses complexos é o mesmo da cisplatina (ver Figura 1.9 – Introdução), isto é, o nitrogênio N7 do anel imidazólico das bases púricas Adenina (**A**) e Guanina (**G**) na molécula de DNA.

Neste sentido, a presente etapa tem como objetivo a avaliação do perfil cinético da reação de coordenação às bases nitrogenadas da molécula de DNA. O estudo concentra-se na reação de complexos multinucleares do tipo 1,1/c,c com a molécula de guanina. A justificativa para a utilização somente da molécula de guanina encontra-se no fato de que a maioria dos adutos formados com a molécula de DNA situa-se entre guaninas adjacentes ou espaçadas por um par de bases nitrogenadas. (ver Figura 1.7 – Introdução). O modelo utilizado neste trabalho leva em consideração somente as bases nitrogenadas livres. Para um entendimento mais completo do processo reacional será necessário incluir sequências nucleotídicas. Esta inclusão permite inclusive a avaliação das variações estruturais que podem ocorrer na molécula de DNA após a coordenação com a molécula do complexo binuclear.

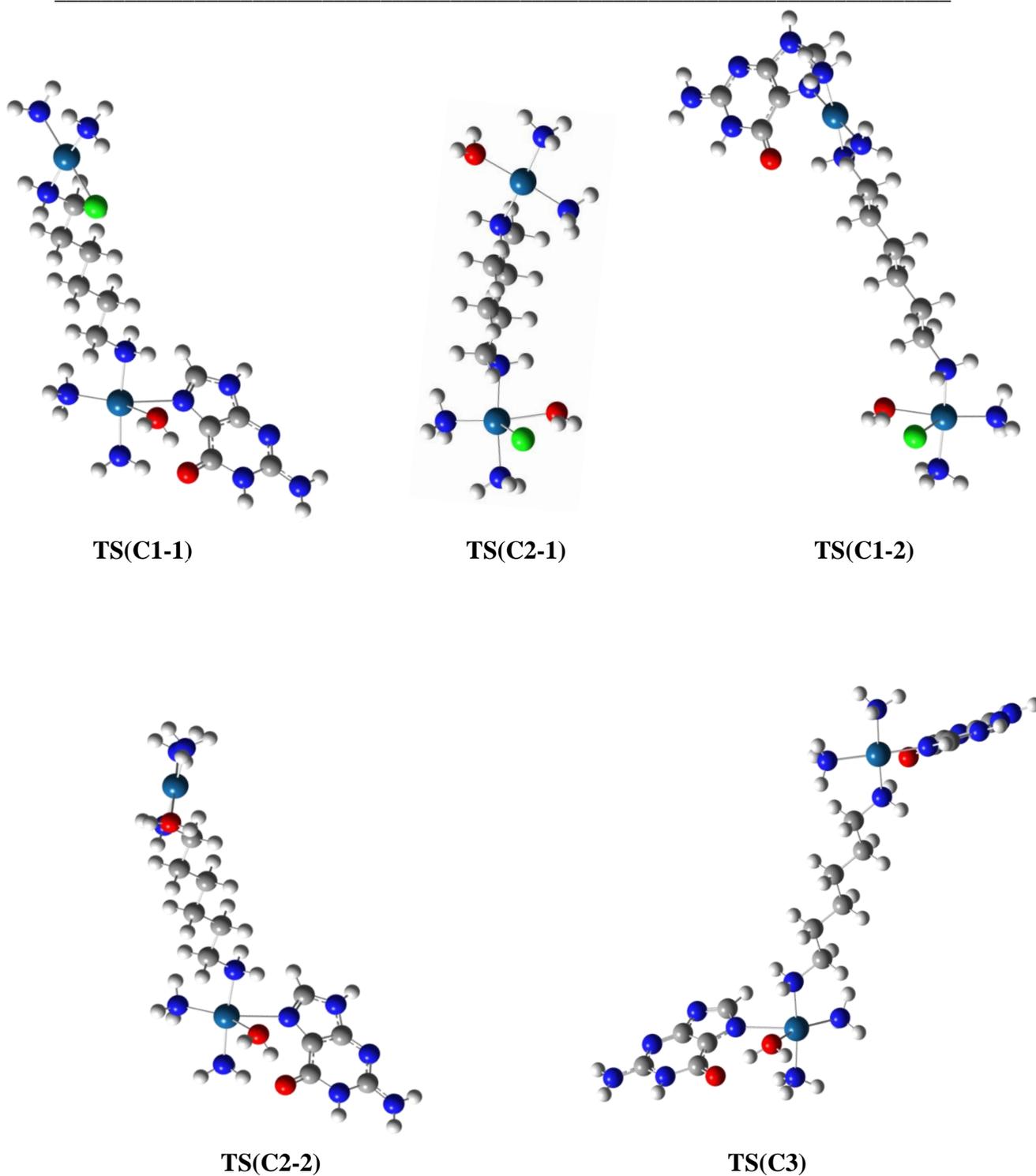
Considerando somente a reação dos complexos 1,1/c,c com a guanina, o mecanismo é similar ao descrito na figura 1.9 para a cisplatina. A figura 3.26 mostra os possíveis caminhos para o processo reacional de complexos 1,1/c,c com a molécula de guanina.



**Figura 3.26.** Etapas da reação de complexos binucleares com a molécula de guanina.

O Caminho 1 envolve a reação de troca da molécula de água pela a molécula de guanina (**C1-1**) e em seguida a reação de hidrólise do complexo já coordenado à molécula de guanina (**C1-2**), enquanto que o caminho 2 se inicia com a segunda reação de hidrólise (**C2-1**) para em seguida se coordenar à guanina (**C2-2**). Os dois caminhos chegam ao mesmo intermediário, que possui uma molécula de guanina coordenada a um centro metálico e uma molécula de água em outro centro, o qual sofre a última reação de troca de ligantes com a entrada da segunda molécula de guanina (**C3**).

A metodologia adotada nesta etapa é similar à da etapa 3.2. Foram feitos cálculos de otimização e frequência no nível DFT com o funcional B3LYP e com o conjunto de função de bases 6-31+G(d,p) para todos os átomos exceto para o átomo de platina, o qual foi tratado com um pseudopotencial LANL2DZ. O processo reacional mostrado na figura 3.26, passa por cinco estados de transição, os quais foram otimizados e caracterizados com uma única frequência negativa. A figura 3.27 mostra a estrutura otimizada dos cinco **TSS**.



**Figura 3.27.** Estruturas otimizadas dos estados de transição envolvidos no processo de reação de complexos multinucleares com a guanina.

Os parâmetros estruturais dos estados de transição mostrados na figura 3.27, encontram-se na tabela 12, juntamente com o grau de trigonalidade  $\tau$  desses complexos, o qual foi calculado a partir da equação 3.4. (ver Figura 3.18).

**Tabela 12:** Parâmetros estruturais obtidos para os estados de transição das reações descritas na figura 3.26. O comprimento de ligação ( $r$ ) é dado em Ângstrom (Å) e o ângulo de ligação ( $\angle$ ) é dado em graus( $^\circ$ ).

	TS(C1-1)	TS(C1-2)	TS(C2-1)	TS(C2-2)	TS(C3)
<b>rPt-O</b>	2,41	2,30	2,31	2,42	2,39
<b>rPt-N7</b>	2,54	–	–	2,53	2,54
<b>rPt-N<sub>ax</sub></b>	2,10	2,10	2,10	2,09	2,11
<b>rPt-N<sub>eq</sub></b>	2,11	2,11	2,11	2,12	2,11
<b>rPt-N<sub>dc</sub></b>	2,10	2,09	2,10	2,11	2,10
<b>rPt-Cl</b>	–	2,83	2,86	–	–
<b><math>\angle</math>O-Pt-N7</b>	74,36	–	–	74,64	75,89
<b><math>\angle</math>O-Pt-Cl</b>	–	66,24	65,99	–	–
<b><math>\angle</math>O-Pt-N<sub>eq</sub></b>	147,16	164,30	161,91	146,98	148,08
<b><math>\angle</math>N<sub>eq</sub>-Pt-N7</b>	138,47	–	–	138,37	135,97
<b><math>\angle</math>N<sub>eq</sub>-Pt-Cl</b>	–	129,15	132,00	–	–
<b><math>\angle</math>N<sub>ax</sub>-Pt-N<sub>dc</sub></b>	172,79	169,26	171,15	172,35	173,03
<b><math>\tau</math></b>	0,427	0,083	0,154	0,423	0,416

Os estados de transição que envolvem a reação de troca do ligante cloreto pela molécula de água (**TS(C1-2)** e **TS(C2-1)**), possuem um grau de trigonalidade próximo de zero, indicando que suas geometrias encontram-se mais próximas de uma pirâmide de base quadrada. Nesses complexos, o maior ângulo no plano equatorial é aquele formado entre o átomo de oxigênio da molécula de água, o átomo de platina e o átomo de nitrogênio do grupo amino do plano equatorial,  $\angle$ O-Pt-N<sub>eq</sub>, 164,3 e 169,9, respectivamente. Nos **TSs** onde a troca de ligantes se dá entre a molécula de água coordenada à platina e a guanina (**TS(C1-1)**, **TS(C2-2)** e **TS(C3)**), o grau de trigonalidade indica uma mistura das geometrias bipirâmide trigonal e pirâmide de base quadrada, ainda assim mais próximo da geometria pirâmide de base quadrada. Essa diferença é justificada através do valor do maior ângulo do plano equatorial cujo valor é da ordem de 147°, cerca de 15° a menos que o maior ângulo no plano equatorial dos estados de transição **TS(C1-2)** e **TS(C2-1)**.

As estruturas dos **TSs** obtidos nesta etapa foram submetidas a cálculos de IRC para a obtenção dos intermediários de reação. De posse das energias livres dos intermediários de reação e dos estados de transição, foi possível determinar os valores das barreiras de ativação em fase gás envolvidas nos processos descritos na figura 3.26. A tabela 13 mostra os valores das barreiras de ativação envolvidas em cada uma das

etapas do processo reacional, juntamente com a constante de velocidade calculada com base no formalismo de Eyring descrito na equação 2.42 (Fundamentos Teóricos).

**Tabela 13:** Parâmetros energéticos e cinéticos para as cinco etapas da reação de complexos binucleares com a guanina.

	Caminho Reacional				
	C1-1	C1-2	C2-1	C2-2	C3
$\Delta G_{1(g)}^{\ddagger}$ <sup>(a)</sup>	20,45	30,99	33,40	27,87	15,72
$\Delta G_{-1(g)}^{\ddagger}$	29,17	12,39	9,53	27,78	30,51
$\Delta G_{1(aq)/UAHF}^{\ddagger}$	13,48	22,56	21,82	13,98	14,44
$\Delta G_{-1(aq)/UAHF}^{\ddagger}$	27,71	10,79	4,19	26,62	27,23
$k_{1(g)}$ <sup>(b)</sup>	$6,38 \cdot 10^{-3}$	$1,18 \cdot 10^{-10}$	$2,03 \cdot 10^{-12}$	$2,32 \cdot 10^{-8}$	$1,85 \cdot 10^1$
$k_{-1(g)}$	$2,59 \cdot 10^{-9}$	$5,15 \cdot 10^3$	$6,40 \cdot 10^5$	$2,68 \cdot 10^{-8}$	$2,67 \cdot 10^{-10}$
$k_{1(aq)/UAHF}$	$8,14 \cdot 10^2$	$1,82 \cdot 10^{-4}$	$6,33 \cdot 10^{-4}$	$3,53 \cdot 10^2$	$1,62 \cdot 10^2$
$k_{-1(aq)/UAHF}$	$3,02 \cdot 10^{-8}$	$7,70 \cdot 10^4$	$5,31 \cdot 10^9$	$1,92 \cdot 10^{-7}$	$6,87 \cdot 10^{-8}$

<sup>(a)</sup> Os valores de  $\Delta G^{\ddagger}$  são dados em kcal mol<sup>-1</sup>. <sup>(b)</sup> Calculado com a equação 2.42.

A análise da tabela 13 mostra que as etapas onde ocorre a segunda reação de hidrólise (**C1-2** e **C2-1**), possuem as maiores barreiras de ativação sendo que a etapa (**C2-1**), onde essa reação que ocorre na ausência da molécula de guanina (**C2-1**) apresenta a maior barreira. Em ambos os caminhos ocorrem a coordenação de apenas uma molécula de guanina. No caminho 1, a molécula de guanina entra logo na primeira etapa (**C1-1**) para em seguida passar pela reação de hidrólise; enquanto que no caminho 2, a entrada da molécula de guanina ocorre após a reação de hidrólise (**C2-2**). A maior barreira de ativação foi encontrada para a coordenação da guanina pelo caminho 2 (**C2-2**). A figura 3.28, mostra o perfil energético das barreiras de ativação de cada uma das reações mostradas na tabela 13.

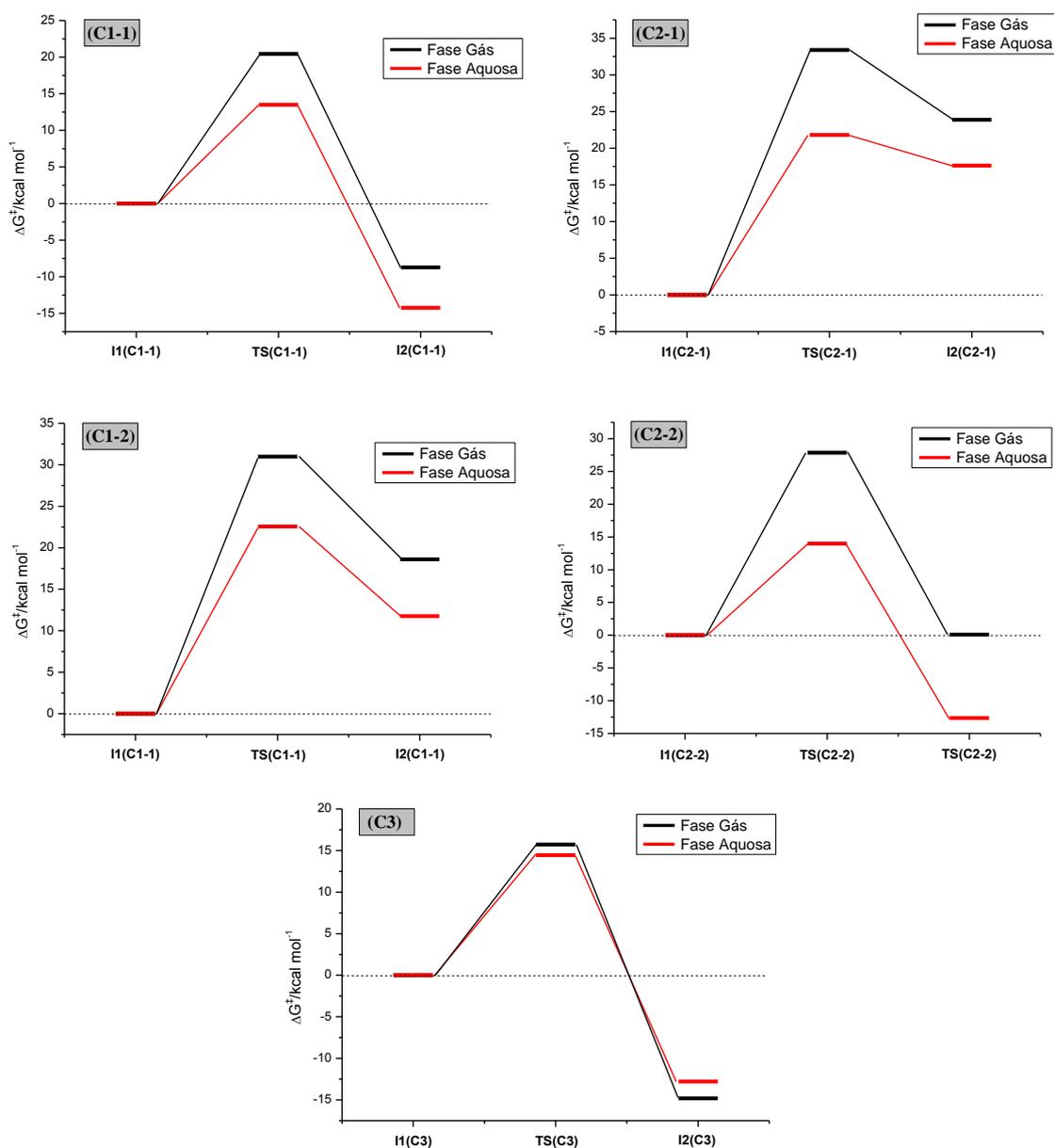


Figura 3.28. Perfil energético da reação de coordenação de complexos binucleares com a guanina.

A grande limitação para a descrição adequada do perfil reacional de complexos multinucleares com a molécula de guanina encontra-se no fato de os intermediários formados em cada etapa serem diferentes, por exemplo, o final da etapa **C1-2** é o início da etapa **C3** como mostra a figura 3.26; no entanto, o intermediário no final da etapa **C1-2** é diferente do intermediário do início da etapa **C3**. Para uma descrição mais adequada do processo esses fatores devem ser levados em conta.

Existem alguns estudos que comparam a reação de complexos 1,1/t,t e 1,1/c,c os quais mostram que os complexos 1,1/c,c são menos reativos com as bases

nitrogenadas do DNA do que os complexos 1,1/t,t (MELLISH, QU *et al.*, 1997). No entanto, faltam estudos que evidenciam a cinética da reação desses complexos. Neste sentido, os dados podem ser comparados com aqueles obtidos para a cisplatina. Os dados teóricos extraídos do artigo de Costa *et. al.*, no qual são avaliados alguns aspectos estruturais e cinéticos da interação da cisplatina com a guanina, mostram que a etapa de hidrólise também é a etapa determinante da cinética do processo possuindo a menor constante de velocidade, a qual é igual a  $0,9 \cdot 10^{-6} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  (PCM – BhandH/6-311G\*/LANL2DZ) e possui uma boa correlação com o valor experimental ( $1,10 \cdot 10^{-6} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) (COSTA, HAMBLEY *et al.*, 2006). O processo estudado nesta etapa do trabalho envolve dois caminhos para a coordenação com a guanina: no caminho 1, a coordenação da guanina ocorre com o complexo monoaquo e, em seguida, ocorre uma segunda reação de hidrólise; no caminho 2, a coordenação da guanina ocorre com o complexo diaquo após a reação de hidrólise, conforme já foi dito. Em ambos os caminhos a etapa de hidrólise se mostrou a etapa limitante do processo, com as menores constantes de velocidade do caminho 1 ( $1,82 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  – B3LYP/6-31+G(d,p)/LANL2DZ, PCM-UAHF) e do caminho 2 ( $6,33 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  – B3LYP/6-31+G(d,p)/LANL2DZ, PCM-UAHF). As constantes de velocidade calculadas para o processo que envolve a entrada da segunda molécula de guanina no complexo binuclear em fase gás ( $1,85 \cdot 10^1 \text{ s}^{-1}$ ) e fase aquosa ( $1,62 \cdot 10^2$ ) se distanciaram significativamente dos valores experimentais ( $3,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) e teóricos ( $2,99 \cdot 10^{-4} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) obtidos para a cisplatina. Talvez isso se deva às diferenças existentes nas duas esferas de coordenação, tendo em vista que na cisplatina as duas moléculas de guanina entram na mesma esfera de coordenação, enquanto que no complexo binuclear cada guanina entra em um centro metálico, tornando o processo mais favorável do ponto de vista estérico, gerando assim barreiras de ativação menores do que aquelas determinadas para a cisplatina.

## **Capítulo 4 – Considerações Finais e Perspectivas Futuras**

---

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

O objetivo central desta dissertação concentrou-se na elucidação do mecanismo de ação molecular de complexos binucleares de platina(II), nomeados como 1,1/c,c e 1,1/t,t. Tais compostos podem agir de maneira significativamente diferente dos análogos mononucleares da cisplatina, uma vez que violam alguns dos paradigmas de relação estrutura atividade, por se tratarem de compostos carregados, contendo mais de um núcleo de platina que podem possuir apenas um grupo abandonador em cada centro de coordenação. Alguns fatores estruturais como: o comprimento da cadeia espaçadora, o número de grupos lábeis em cada centro metálico e a conformação da cadeia espaçadora, podem afetar de maneira significativa a citotoxicidade destes complexos. Neste sentido, o presente trabalho foi conduzido de modo a avaliar a influência de alguns desses parâmetros estruturais na estabilidade e reatividade destes complexos em fase gás e fase aquosa.

Para a análise da influência da conformação na estabilidade de complexos binucleares, foi realizada uma análise em separado para o seu grupo espaçador: a molécula de 1,6-hexanodiamina. Após a geração de 100 estruturas em uma busca conformacional utilizando a simulação de Monte Carlo no nível PM3, foi proposta a construção de um parâmetro capaz de descrever a estabilidade desses complexos, que considera somente parâmetros estruturais, tais como ângulos de torção e comprimentos de ligação. Este parâmetro, nomeado *grau de distorção* ( $\lambda$ ), correlaciona-se linearmente com a energia total dos confôrmeros obtidos, indicando que pode ser um modelo adequado para prever a estabilidade de complexos binucleares.

O estudo da influência da conformação do grupo espaçador na estabilidade de complexos binucleares foi feito utilizando o modelo criado para o ligante livre. Após a inclusão do centro metálico em algumas conformações escolhidas com base nos critérios apresentados na etapa 3.1.1, observou-se uma forte correlação entre o parâmetro  $\lambda$  e a energia relativa dos complexos binucleares calculados no nível B3LYP/6-31+g(d,p)/LANL2DZ, indicando que o modelo construído para o ligante livre se mostrou adequado para a descrição da estabilidade de complexos binucleares tanto em fase gás, quanto em fase aquosa, utilizando modelos contínuos de solvatação. Além de se correlacionar linearmente com a energia relativa desses complexos, o *grau de distorção* mostrou uma forte correlação com a energia livre de solvatação para os

complexos 1,1/c,c e 1,1/t,t. As estruturas mais distorcidas apresentaram pequenos desvios dessa correlação, resultando em estruturas menos solvatadas do que o previsto.

Após o estudo da influência da conformação na estabilidade de complexos binucleares, foi avaliado o mecanismo que envolve a cinética de reações de troca de ligantes, tais como a reação de hidrólise e de coordenação à bases nitrogenadas utilizando a aproximação da supermolécula. A reação de hidrólise foi inicialmente estudada em fase gás e fase aquosa comparando os complexos 1,1/c,c e 1,1/t,t na sua forma estendida. Os resultados das constantes de velocidade para a reação direta, obtidos com a utilização do modelo UAHF para a descrição da cavidade, estão de acordo com os valores experimentais, os quais são da ordem de  $10^{-5}\text{s}^{-1}$ . Os resultados teóricos para a reação direta corroboram os dados experimentais, uma vez que os cálculos envolvendo a cinética da reação de hidrólise teve o complexo 1,1/c,c como sendo mais inerte do que o complexo 1,1/t,t. O mecanismo envolvido na análise da reação reversa, gerou resultados que se distanciam dos resultados previstos experimentalmente, com constantes de velocidade da ordem de  $10^{10}$ , sendo que o valor experimental também é da ordem de  $10^{-5}\text{s}^{-1}$ . Estes problemas podem ser contornados com a inclusão de moléculas explícitas do solvente, as quais podem contribuir estabilizando as supermoléculas envolvidas na reação reversa.

Durante o trabalho foi proposta uma abordagem inédita para a análise da primeira etapa de hidrólise de complexos 1,1/c,c, a qual consistiu na análise da influência da conformação do grupo espaçador na barreira de hidrólise destes complexos. Foi encontrado que as diferentes conformações podem contribuir estabilizando ou desestabilizando as espécies envolvidas na primeira reação de hidrólise. A estrutura contendo três diedros entre carbonos em conformação *gauche* teve a menor barreira de ativação em fase gás para a reação direta ( $31,78\text{ kcal mol}^{-1}$ ). A justificativa para este valor está no fato de que a conformação escolhida atua desestabilizando a supermolécula e estabilizando o estado de transição, gerando assim uma menor barreira de ativação. O modelo adotado para o estudo da reação reversa, também precisa ser revisto no estudo do mecanismo de hidrólise dos confôrmeros, pois ocorreu o mesmo tipo de problema que nos complexos 1,1/c,c e 1,1/t,t na forma estendida.

O mecanismo da reação do complexo 1,1/c,c com a base nitrogenada livre também foi avaliado em fase gás e fase aquosa utilizando o modelo PCM no mesmo nível de teoria que a reação de hidrólise. A reação de coordenação com a guanina passa

por dois caminhos, cada um contendo duas etapas. Em ambos os caminhos estudados, a etapa que envolveu a reação de hidrólise constituiu-se como a etapa lenta do processo possuindo a maior barreira de ativação para a reação direta ( $30,99 \text{ kcal mol}^{-1}$  – **C1-2** e  $33,40 \text{ kcal mol}^{-1}$  – **C2-1**). O caminho 1, se mostrou cineticamente mais favorável que o caminho 2, com barreiras de ativação ligeiramente menores para reação de hidrólise e para a reação de coordenação à guanina. Esta etapa, no entanto, constitui-se como base para a elucidação do mecanismo completo da reação de coordenação à molécula de DNA. Somente após a avaliação da cinética desse processo na presença da sequência nucleotídica será possível afirmar qual dos dois caminhos propostos é o mais favorável em meio biológico. Uma das propostas consiste na utilização do modelo ONIOM (*N-Layered integrated molecular orbital and molecular mechanics*) para a descrição dos adutos formados entre o complexo binuclear e a molécula de DNA.

#### **4.1. Produção Científica**

##### **4.1.1. Trabalhos apresentados em eventos**

#### **Estudo Computacional do Mecanismo de Hidrólise de Compostos Multinucleares de Platina(II)**

Lucas Fagundes Esteves, Bruna Luana Marcial, Hélio Ferreira dos Santos e Luiz Antônio Sodré Costa  
XXIV Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química - MG, 2010, Viçosa, MG.

#### **Estudo da Influência da Conformação do Grupo Espaçador na Estabilidade de Complexos Multinucleares de Platina(II)**

Lucas Fagundes Esteves, Hélio Ferreira dos Santos e Luiz Antônio Sodré Costa  
34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2011, Florianópolis, SC.

#### **The Conformational Influence of the Diamine Chain on the Hydrolysis Rate Constants of Binuclear Platinum(II) Complex**

Lucas Fagundes Esteves, Hélio Ferreira dos Santos e Luiz Antônio Sodré Costa  
ICBIC 15, 2011, Vancouver, Canadá.

## **Theoretical Evaluation of the Reaction Mechanism of (*Bis*)Platinum Complex with Guanine**

Lucas Fagundes Esteves, Hélio Ferreira dos Santos e Luiz Antônio Sodré Costa

XVI Simpósio Brasileiro de Química Teórica, 2011, Ouro Preto, MG.

### **4.1.2. Artigos**

#### **The Effect of the Conformation of the Diamine Bridge on the Stability of Binuclear Platinum(II) Complexes**

Lucas Fagundes Esteves, Hélio Ferreira dos Santos e Luiz Antônio Sodré Costa

Status: Submetido - PCCP.

#### **The Role Played by the Conformational Arrangement on the Hydrolysis Barrier of the Binuclear Platinum(II) Complex 1,1/c,c**

Lucas Fagundes Esteves, Hélio Ferreira dos Santos e Luiz Antônio Sodré Costa

Status: Em preparação.

## **5 – Referências Bibliográficas**

---

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ABU-SURRAH, A. S.; KETTUNEN, M. Platinum Group Antitumor Chemistry: Design and development of New Anticancer Drugs Complementary to Cisplatin. *Current Medicinal Chemistry*, v. 13, n. 11, p. 1337-1357, 2006.

ADDISON, A. W. *et al.* Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen-sulphur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(N-methylbenzimidazol-2[prime or minute]-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, n. 7, p. 1349-1356, 1984.

ALBERTO, M. E. *et al.* The Second-Generation Anticancer Drug Nedaplatin: A Theoretical Investigation on the Hydrolysis Mechanism. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 113, n. 43, p. 14473-14479, 2009.

ALDERDEN, R. A.; HALL, M. D.; HAMBLEY, T. W. The Discovery and Development of Cisplatin. *Journal of Chemical Education*, v. 83, n. 5, p. 728-null, 2006.

ALMEIDA, V. L. D. *et al.* Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Química Nova*, v. 28, p. 118-129, 2005.

BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical Review A*, v. 38, n. 6, p. 3098, 1988.

BOULIKAS, T.; VOUGIOUKA, M. Cisplatin and platinum drugs at the molecular level. *ONCOLOGY REPORTS*, v. 10, p. 1663-1682, 2003.

BRUIJNINCX, P. C. A.; SADLER, P. J. New trends for metal complexes with anticancer activity. *Current Opinion in Chemical Biology*, v. 12, n. 2, p. 197-206, 2008.

CANCER RESEARCH UK. 2012. Disponível em: < [www.cancerresearchuk.org](http://www.cancerresearchuk.org) >.

CLEARE, M. J.; HOESCHELE, J. D. Anti-tumour Platinum Compounds Relationship Between Structure and Activity. *Platinum Metals Review* v. 17, n. 1, p. 2-13, 1973.

COSTA, L. A. S. *et al.* The hydrolysis process of the cis-dichloro ethylenediamine platinum II: A theoretical study. *Journal of Chemical Physics* v. 118, n. 23, p. 10584-10592, 2003.

COSTA, L. A. S. *et al.* The solvent effect on the aquation processes of the cis-dichloro(ethylenediamine)platinum(II) using continuum solvation models. *Chemical Physics Letters*, v. 387, n. 1-3, p. 182-187, 2004.

COSTA, L. A. S. *et al.* Kinetics and Structural Aspects of the Cisplatin Interaction With Guanine: A Quantum Mechanical Description. *International Journal of Quantum Chemistry*, v. 106, n. 9, p. 2129-2144, 2006.

CRAMER, C. J. Essentials of Computational Chemistry - Theories and Models, Second Edition. John Wiley & Sons, 2004. ISBN 0470091819.

DEETH, R. J.; ELDING, L. I. Theoretical Modeling of Water Exchange on  $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ ,  $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ , and *trans*- $[\text{PtCl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ . Inorganic Chemistry, v. 35, n. 17, p. 5019-5026, 1996.

FARRELL, N. DNA Binding Of Dinuclear Platinum Complexes. Advances in DNA Sequence Specific Agents, v. 2, p. 187-216, 1996.

FARRELL, N.; LAURENCE, H. H. A. J. B. C. DNA binding of dinuclear platinum complexes. In: (Ed.). Advances in DNA Sequence-Specific Agents: Elsevier, v. Volume 2, 1996. p.187-216.

FDA. Food and Drugs Administration. 2011. Disponível em: < [www.fda.gov](http://www.fda.gov) >.

FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. T.; BERALDO, H. A Química Inorgânica na Terapia do Câncer. Cadernos Temáticos de Química Nova Na Escola v. 6, n. 5, p. 13-18, Julho 2005.

FRISCH, M. J. *et al.* **Gaussian 09, Revision A.02**, Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT. Wallingford CT 2009.

HAMBLEY, T. W. Platinum binding to DNA: structural controls and consequences. Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions, n. 19, p. 2711-2718, 2001.

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

INCA. Estimativa 2012 - Incidência de Câncer no Brasil. 2012a. Disponível em: < [www.inca.gov.br/estimativa/2012](http://www.inca.gov.br/estimativa/2012) >.

INCA. [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br). 2012b.

ISHIDA, S. *et al.* Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 99, n. 22, p. 14298-14302, 2002.

KAŠPÁRKOVÁ, J. *et al.* Effect of Geometric Isomerism in Dinuclear Platinum Antitumor Complexes on DNA Interstrand Cross-Linking Biochemistry, v. 38, n. 34, p. 10997-11005, 1999.

KELLAND, L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. Nat Rev Cancer, v. 7, n. 8, p. 573-584, 2007.

LEACH, A. Molecular Modelling: Principles and Applications (2nd Edition). Prentice Hall, 2001. ISBN 0582382106.

LEE, C.; YANG, W. *et al.* Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, v. 37, n. 2, p. 785, 1988.

LEGENDRE, F. *et al.* A Complete Kinetic Study of GG versus AG Platination Suggests That the Doubly Aquated Derivatives of Cisplatin Are the Actual DNA Binding Species. *Chemistry – A European Journal*, v. 6, n. 11, p. 2002-2010, 2000.

LEVINE, I. N. *Quantum chemistry*. Pearson Prentice Hall, 2009. ISBN 9780136131069.

LUCAS, M. F. A. *et al.* Neutral and Acidic Hydrolysis Reactions of the Third Generation Anticancer Drug Oxaliplatin. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 113, n. 3, p. 831-838, 2008.

MCQUARRIE, D. A.; SIMON, J. D. *Physical Chemistry a Molecular Approach*, University Science Books, 1997. ISBN 978093572996.

MELCHIOR, A. *et al.* Comparative study of the hydrolysis of a third- and a first-generation platinum anticancer complexes. *Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta)*, v. 128, n. 4, p. 627-638, 2011.

MELLISH, K. J. *et al.* Effect of geometric isomerism in dinuclear platinum antitumor complexes on the rate of formation and structure of intrastrand adducts with oligonucleotides. *Nucleic Acids Research*, v. 25, n. 6, p. 1265-1271, 1997.

MIERTUS, S.; SCROCCO, E.; TOMASI, *Journal of Chemical Physics*, v. 55, p. 117-129, 1981.

MORGON, N. H.; COUTINHO, K. R. *Métodos de química teórica e modelagem molecular*. Editora Livraria da Física, 2007. ISBN 9788588325876.

NCI. *The History of Cancer*. 2012. Disponível em: < <http://www.cancer.org/> >.

OEHLSEN, M. *et al.* Effects of geometric isomerism in dinuclear antitumor platinum complexes on their interactions with N-acetyl-L-methionine. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, v. 10, n. 5, p. 433-442, 2005.

ONSAGER, L. Electric Moment of Molecules in Liquids. *Journal of the American Chemical Society*, v. 58, n.8, p. 1486-1493, 1936.

PEREGO, P. *et al.* A Novel Trinuclear Platinum Complex Overcomes Cisplatin Resistance in an Osteosarcoma Cell System. *Molecular Pharmacology*, v. 55, n. 3, p. 528-534, 1999.

PEREZ, R. P. Cellular and molecular determinants of cisplatin resistance. *European Journal of Cancer*, v. 34, n. 10, p. 1535-1542, 1998.

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

ROSENBERG, B. *et al.* Platinum-Induced Filamentous Growth in Escherichia coli. J. Bacteriol., v. 93, n. 2, p. 716-721, 1967.

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

ROSENBERG, B. *et al.* Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. Nature, v. 222, n. 5191, p. 385-386, 1969.

SMITH, A. Chemcases. 2011. Disponível em: < <http://www.chemcases.com/cisplat/> >.

SZABÓ, A.; OSTLUND, N. S. Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory. Dover Publications, 1996. ISBN 9780486691862.

WANG, D.; LIPPARD, S. J. Cellular processing of platinum anticancer drugs. Nat Rev Drug Discov, v. 4, n. 4, p. 307-320, 2005.

WAVEFUNCTION. SPARTAN '02. Irvine, CA 92612 1991-2002.

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

ZHANG, J. *et al.* Effects of geometric isomerism in dinuclear platinum antitumor complexes on aquation reactions in the presence of perchlorate, acetate and phosphate. Journal of Biological Inorganic Chemistry, v. 10, n. 6, p. 652-666, 2005.

ZHANG, Y.; GUO, Z.; YOU, X.-Z. Hydrolysis Theory for Cisplatin and Its Analogues Based on Density Functional Studies. Journal of the American Chemical Society, v. 123, n. 38, p. 9378-9387, 2001.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Functionals. Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta), v. 120, n. 1, p. 215-241, 2008.