

Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais.
Universidade Federal de Itajubá-UNIFEI

Desenvolvimento de Parâmetros Intermoleculares para
o Estudo de Carboplatina e Oxaliplatina em Solução
Aquosa.

Lucas Chuman Santana

Itajubá
2019

Lucas Chuman Santana

Desenvolvimento de Parâmetros Intermoleculares para o Estudo
de Carboplatina e Oxaliplatina em Solução Aquosa.

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação Multicêntrico em Química de
Minas Gerais como requisito parcial para a
obtenção do grau de Mestre em Química.

Orientadora: Juliana Fedoce Lopes

Itajubá
2019

*"Happiness is only real, when shared".
Christopher McCandless – Into the Wild.*

Dedico esta dissertação aos meus pais,
Aparecido e Eliane, e a meu irmão, Rafael, pela
confiança e suporte em tudo.

Agradecimentos

É indescritível o meu sentimento de gratidão a minha orientadora Juliana Fedoce Lopes, a sua orientação, preocupação e sempre pensando no melhor para os seus filhos científicos.

Aos meus pais, Aparecido e Eliane, por toda confiança, ao meu irmão Rafael, sempre me ajudando imensamente. Aos meus familiares, Elenir, Hugo, Evandro, Janaína e Aparecida pelos conselhos e estando sempre disponíveis.

A família LaQC pela convivência de muitos anos, amizade e companheirismo, com todos os seus integrantes, cada qual com uma personalidade ímpar. Pudim, Bruna, Marina, Walber, Selma, Bonatto, Mateus, Catarina, Vilela e a agregada Larissa.

Aos meus queridos irmãos de república (REP ESPARTA), Vinícius, Matheus, Higor, Lucas, Leonardo, Guilherme, Walber e André, pela a convivência e por fazerem com que eu enxergasse a república como a minha segunda casa.

Ao meu mestre André e amigos do Taekwondo, que me proporcionaram um aprendizado incrível. Ao professor Hélio Ferreira dos Santos e ao NEQC da UFJF na disponibilização de computadores e ajuda com os cálculos de Scan.

A professora Kaline Coutinho por disponibilizar atualizações do software DICE.

Agradeço as agências de fomento CAPES, CNPq e FAPEMIG pelo auxílio durante o mestrado assim como fomento ao laboratório, a FAPEMIG e Pró Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação no auxílio de eventos.

Resumo

Este trabalho tem como objetivo determinar um conjunto de parâmetros intermoleculares de Lennard-Jones (12-6) para as moléculas de Carboplatina e Oxaliplatina em água. Os parâmetros foram desenvolvidos para o estudo dos compostos em solução aquosa.

Neste trabalho utilizou-se uma nova metodologia de obtenção dos parâmetros, o novo procedimento se fundamenta, primeiramente, na execução de uma simulação previa dos compostos em água. Com a posição do solvente em torno dos compostos, avalia-se a aproximação de cada posição da água, tomando como referência $Pt \cdots O_{água}$, gerando diversas curvas de energia potencial (PEC's). As PEC's foram obtidas por metodologias quânticas, produzindo um banco de dados como padrão. Por fim, realiza a parametrização com software da literatura atualizado pelo grupo.

A metodologia se diferencia pela posição das águas obtidas por simulação previa, originando curvas com caráter atrativo forte, atrativo intermediário e repulsivo, dessa forma as curvas caracterizam o comportamento do solvente.

A análise das curvas indicou que a interação $Pt \cdots H_{água}$ é mais estável que $Pt \cdots O_{água}$, sendo que a primeira é estabilizada por cargas caracterizando a interação não-clássica de ligação de hidrogênio, solvatação inversa, em acordo com a literatura.

Ao parametrizar as curvas obteve-se um novo conjunto de parâmetros para todos os átomos próximos a esfera de coordenação (C, N, O e H), em específico para o átomo de platina o novo conjunto de parâmetros de Lennard-Jones é $\varepsilon_{Pt} = 6,9880$ e $\sigma_{Pt} = 2,5603$. Os parâmetros são os mesmos para os dois compostos, pois foi avaliada a sua transferabilidade.

Os parâmetros obtidos são promissores para o estudo dos complexos em solução, porém ainda necessitam de validação, isto é, quando uma simulação, utilizando os novos parâmetros, concordarem com a literatura (dados quânticos ou experimentais).

Palavras Chave: Carboplatina, Oxaliplatina, Parâmetros de Lennard-Jones.

Abstract

The main goal of this work is to determine a set of intermolecular parameters of Lennard-Jones (12-6) for Carboplatin and Oxaliplatin molecules in water. The parameters were developed for the study of the compounds in aqueous solution.

In this work we used a new methodology to obtain the parameters, the new procedure is based, first, on the execution of a preliminary simulation of the compounds in water. With the position of the solvent around the compounds, the approximation of each position of the water was evaluated, taking as reference $Pt \cdots O_{\hat{a}gua}$, generating several potential energy curves (PEC's). The PECs were obtained by quantum methodologies, producing a database as standard. Finally, it performs parameterization with literature software updated by the group.

The methodology is distinguished by the position of the waters obtained by previous simulation, giving rise to curves with strong attractive character, attractive intermediate and repulsive, in this way the curves characterize the behavior of the solvent.

The analysis of the curves indicated that the interaction $Pt \cdots H_{\hat{a}gua}$ is more stable than $Pt \cdots O_{\hat{a}gua}$, and the first is stabilized by charges characterizing the non-classical interaction of hydrogen bonding, inverse solvation, according to the literature.

When parameterizing the curves a new set of parameters was obtained for all the atoms near the coordinating sphere (C, N, O and H), specific for the platinum atom the new set of Lennard-Jones parameters is $\varepsilon_{Pt} = 6.9880$ and $\sigma_{Pt} = 2.5603$. The parameters are the same for the two compounds, as their transferability has been evaluated.

The obtained parameters are promising for the study of the complexes in solution, but still require validation, that is, when a simulation, using the new parameters, agrees with the literature (quantum or experimental data).

Keywords: Carboplatin, Oxaliplatin, Lennard-Jones Parameters.

Lista de Figuras

1.1	Fórmula estrutural da cisplatina (a), Carboplatina (b) e Oxaliplatina (c).	1
1.2	Reação de substituição dos ligantes cloro por ligantes aquo na cisplatina.	2
2.1	Tipos de átomos a serem tratados por pares para a molécula de Carboplatina (a) e Oxaliplatina (b).	18
2.2	Posições em que a molécula de água foi disposta em torno dos complexos CBPt e OXPt.	21
3.1	Estruturas da Carboplatina (a) e Oxaliplatina (b) otimizadas na fase gás, e Carboplatina (c) e Oxaliplatina (d) otimizadas com efeito solvente IEFPCM no nível MP2/ 6-31+G(2df,p) e função de base específica para o átomo de platina.	24
3.2	Etapa de termalização em preto e etapa de médias em azul da Carboplatina otimizada com MP2/ 6-31+G(2df,p) e função de base específica para o átomo de platina, cargas ChelpG na fase gás e conjunto 1 de parâmetros.	25
3.3	RDF referente a análise entre $CM \cdots CM$ do sistema $CBPt \cdots H_2O$, com parâmetros geométricos e de cargas calculados na fase gás com conjunto 1 (preto) e conjunto 2 (azul escuro), com os parâmetros com efeito solvente e conjunto 1 (cinza) e conjunto 2 (azul claro).	26
3.4	RDF referente a análise entre átomo \cdots átomo do sistema $CBPt \cdots H_2O$ com conjunto 1 (a) e conjunto 2 (b). Carboplatina otimizada com MP2/ 6-31+G(2df,p) e função de base específica para o átomo de platina, cargas ChelpG na fase gás.	27
3.5	Etapa de termalização em preto e etapa de médias em azul da Oxaliplatina otimizada com MP2/ 6-31+G(2df,p) e função de base específica para o átomo de platina, cargas ChelpG na fase gás e conjunto 1 de parâmetros.	28
3.6	RDF referente a análise entre $CM \cdots CM$ do sistema $OXPt \cdots H_2O$, com parâmetros geométricos e de cargas calculados na fase gás com conjunto 1 (preto) e conjunto 2 (azul escuro), com os parâmetros com efeito solvente e conjunto 1 (cinza) e conjunto 2 (azul claro).	29
3.7	RDF referente a análise entre átomo \cdots átomo do sistema $OXPt \cdots H_2O$ com conjunto 1 (a) e conjunto 2 (b). Oxaliplatina otimizada com MP2/ 6-31+G(2df,p) e função de base específica para o átomo de platina, cargas ChelpG na fase gás.	29
3.8	Representação das 100 posições de um molécula de água em torno da CBPt (a) e especificação as posições em que a água foi colocada, ora com o hidrogênio, ora com o oxigênio voltado para o complexo (b).	31

3.9	Curvas de energia potencial do sistema $CBPt \cdots \acute{a}gua$ referente as 100 configurações distintas, extraídas da simulação previa realizada com o conjunto 1 de parâmetros.	31
3.10	Curvas de energia potencial referente a aproximação do sistema $CBPt \cdots \acute{a}gua$, tomando como referência para aproximação o átomo de Pt do complexo e O da molécula de água. Curvas com energia abaixo de $-4,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (a), Curvas com energia entre o intervalo de 0,0 a $-4,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (b) e Curvas com energia acima zero (c).	32
3.11	Curvas de energia potencial referentes a aproximação da molécula de água na configuração 9, 61 e 95.	33
3.12	Representação estrutural de uma interação das curvas de energia potencial 9 (a), 61 (b) e 95 (c).	33
3.13	Separação dos tipos de interação intermolecular em referência a curva quântica, descrição para as PEC's 9, 61 e 95.	34
3.14	Curvas de energia potencial do sistema $CBPt \cdots \acute{a}gua$ referente as 18 configurações distintas, extraídas da simulação previa realizada com o conjunto 1 de parâmetros.	35
3.15	Curvas de energia potencial referente a aproximação do sistema $CBPt \cdots \acute{a}gua$, tomando como referência para aproximação o átomo de Pt do complexo e O da molécula de água. Curvas com energia abaixo de $-4,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (a), Curvas com energia entre o intervalo de 0,0 a $-4,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (b) e Curvas com energia acima zero (c).	35
3.16	Curvas de energia potencial referentes a aproximação da molécula de água na configuração 2, 18 e 7.	36
3.17	Representação estrutural de uma interação das curvas de energia potencial 2 (a), 18 (b) e 7 (c).	36
3.18	Separação dos tipos de interação intermolecular em referência a curva quântica, descrição para as PEC's 2, 18 e 7.	37
3.19	Representação das 139 posições de um molécula de água em torno da $OXPt$ (a) e especificação as posições em que a água foi colocada, ora com o hidrogênio, ora com o oxigênio voltado para o complexo (b).	38
3.20	Curvas de energia potencial do sistema $OXPt \cdots \acute{a}gua$ referente as 139 configurações distintas, extraídas da simulação previa realizada com o conjunto 1 de parâmetros.	38
3.21	Curvas de energia potencial referente a aproximação do sistema $OXPt \cdots \acute{a}gua$, tomando como referência para aproximação o átomo de Pt do complexo e O da molécula de água. Curvas com energia abaixo de -8 kcal.mol^{-1} (a), Curvas com energia entre o intervalo de 0,0 a $-8,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (b) e Curvas com energia acima zero (c).	39
3.22	Curvas de energia potencial referentes a aproximação da molécula de água na configuração 16, 110 e 65.	39
3.23	Representação estrutural de uma interação das curvas de energia potencial 16 (a), 110 (b) e 65 (c).	40
3.24	Separação dos tipos de interação intermolecular em referência a curva quântica, descrição para as PEC's 16, 110 e 65.	40
3.25	Curvas de energia potencial do sistema $OXPt \cdots \acute{a}gua$ referente as 15 configurações distintas, extraídas da simulação previa realizada com o conjunto 1 de parâmetros.	41

3.26	Curvas de energia potencial referente a aproximação do sistema <i>OXBPt</i> ... <i>água</i> , tomando como referência para aproximação o átomo de Pt do complexo e O da molécula de água. Curvas com energia abaixo de -8 kcal.mol^{-1} (a), Curvas com energia entre o intervalo de 0,0 a $-8,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (b) e Curvas com energia acima zero (a).	41
3.27	Curvas de energia potencial referentes a aproximação da molécula de água na configuração 8, 1 e 10.	42
3.28	Representação estrutural de uma interação das curvas de energia potencial 8 (a), 1 (b) e 10 (c).	42
3.29	Separação dos tipos de interação intermolecular em referência a curva quântica, descrição para as PEC's 8, 1 e 10.	43
3.30	Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 9, representante da região atrativa.	45
3.31	Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 61, representante da região intermediária.	46
3.32	Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 95, representante da região repulsiva.	47
3.33	Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 9, 61 e 95, representantes de cada região das 100 curvas.	48
3.34	Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 2, representante da região atrativa.	49
3.35	Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 18, representante da região intermediária.	50
3.36	Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 7, representante da região repulsiva.	51
3.37	Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 2, 18 e 7, representantes de cada região das 18 curvas.	52
3.38	Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 16, representante da região atrativa.	54
3.39	Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 110, representante da região intermediária.	55
3.40	Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 65, representante da região repulsiva.	55
3.41	Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 16, 110 e 65, representantes de cada região das 139 curvas.	56
3.42	Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 8, representante da região atrativa.	57
3.43	Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 1, representante da região intermediária.	58
3.44	Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 10, representante da região repulsiva.	59
3.45	Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 8, 1 e 10, representantes de cada região das 15 curvas.	60
3.46	Comparação entre as curvas clássicas geradas pelo conjunto de parâmetros ajustados 2 com as curvas quânticas 9, 61 e 95, representantes das 100 curvas da CBPt.	62

3.47	Comparação entre as curvas clássicas geradas pelo conjunto de parâmetros ajustados 2 com as curvas quânticas 2, 8 e 7, representantes das 18 curvas da CBPt.	62
3.48	Comparação entre as curvas clássicas geradas pelo conjunto de parâmetros ajustados 2 com as curvas quânticas 8, 1 e 10, representantes das 15 curvas da OXPt.	62
A.1	Certificado de apresentação na modalidade de pôster no XXXI ERSBQ-MG.	72
A.2	Certificado de apresentação na modalidade comunicação oral no XIX SBQT	73
A.3	Certificado de apresentação na modalidade de pôster no XIX BMIC.	74
A.4	Certificado de apresentação na modalidade de pôster no XXXII ERSBQ-MG.	74

Lista de Tabelas

2.1	Parâmetros de Lennard-Jonnes da literatura utilizados para os complexos. A carga foi calculada pela metodologia ChelpG, MP2/6-31G+(2df,p) e função específica para platina, os parâmetros ε são fornecidos em $kcal.mol^{-1}$ e σ em Å.	19
3.1	Carga atômica, calculado pela metodologia ChelpG, MP2/6-31G+(2df,p) e função específica para platina.	24
3.2	Quatro conjuntos de parâmetros iniciais utilizados na parametrização da Carboplatina.	44
3.3	Novo conjunto de parâmetros para Carboplatina referente a descrição das 35 curvas atrativas.	45
3.4	Novo conjunto de parâmetros para Carboplatina referente a descrição das 53 curvas intermediárias.	46
3.5	Novo conjunto de parâmetros para Carboplatina referente a descrição das 100 curvas.	48
3.6	Novo conjunto de parâmetros para Carboplatina referente a descrição das 6 curvas atrativas.	49
3.7	Novo conjunto de parâmetros para Carboplatina referente a descrição das 8 curvas intermediárias.	50
3.8	Novo conjunto de parâmetros para Carboplatina referente a descrição das 4 curvas repulsivas.	51
3.9	Novo conjunto de parâmetros para Carboplatina referente a descrição das 18 curvas.	52
3.10	Quatro conjuntos de parâmetros iniciais utilizados na parametrização da Oxaliplatina.	53
3.11	Novo conjunto de parâmetros para Oxaliplatina referente a descrição das 31 curvas atrativas.	54
3.12	Novo conjunto de parâmetros para Oxaliplatina referente a descrição das 90 curvas intermediárias.	55
3.13	Novo conjunto de parâmetros para Oxaliplatina referente a descrição das 18 curvas repulsivas.	56
3.14	Novo conjunto de parâmetros para Oxaliplatina referente a descrição das 139 curvas.	57
3.15	Novo conjunto de parâmetros para Oxaliplatina referente a descrição das 4 curvas atrativas.	58
3.16	Novo conjunto de parâmetros para Oxaliplatina referente a descrição das 6 curvas intermediárias.	59

3.17	Novo conjunto de parâmetros para Oxaliplatina referente a descrição das 5 curvas repulsivas.	60
3.18	Novo conjunto de parâmetros para Oxaliplatina referente a descrição das 15 curvas.	61
4.1	Novo conjunto de parâmetros de Lennard-Jones (12-6) e Coulomb para descrever os complexos Carboplatina e Oxaliplatina em água.	65

Conteúdo

Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	v
Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	xi
1 Introdução.	1
1.1 Contextualização da cisplatina, Carboplatina e Oxaliplatina.	1
1.2 Estudo computacional em solução dos complexos de Pt(II).	3
1.3 Potenciais de Lennar-Jones aplicados a complexos de Pt(II).	4
2 Metodologia de Execução e Referencial Teórico.	6
2.1 Referencial Teórico.	6
2.1.1 Aproximação de Born-Oppenheimer.	6
2.1.2 Método de Hatree-Fock.	7
2.1.3 Teoria de Pertubação de Møller-Plesset.	10
2.1.4 Função de Base.	12
2.1.5 Metodologia de Monte Carlo.	14
2.1.6 Campo de Força.	15
2.1.7 Parâmetros de Lennard-Jones.	16
2.2 Metodologia de Execução.	18
2.3 Software de Ajuste.	21
3 Resultados e Discussão.	23
3.1 Análise Estrutural da Carboplatina e Oxaliplatina.	23
3.2 Simulação da Carboplatina.	25
3.3 Simulação da Oxaliplatina.	28
3.4 Curvas de Energia Potencial da Carboplatina.	30
3.5 Curvas de Energia Potencial da Oxaliplatina.	37
3.6 Parametrização da Carboplatina.	43
3.7 Parametrização da Oxaliplatina.	53
3.8 Transferabilidade dos Parâmetros da Oxaliplatina.	61
4 Considerações Finais.	64
A Apêndice	72

Capítulo 1

Introdução.

Neste capítulo será apresentado brevemente o histórico dos compostos de platina, Carboplatina e Oxaliplatina, e estudos teóricos aplicados a esses complexos.

1.1 Contextualização da cisplatina, Carboplatina e Oxaliplatina.

Os complexos de Platina(II), em específico a cisplatina (cis-DDP), Carboplatina (CBPt) e Oxaliplatina (OXPt) são objetos de estudo por sua atuação no tratamento do câncer[1, 2, 3]. Os complexos apresentam geometria quadrático plana, ligantes dispostos com isomeria cis, são neutros e a carga do átomo de platina é +2. A Figura 1.1 apresenta a estrutura química dos complexos citados.

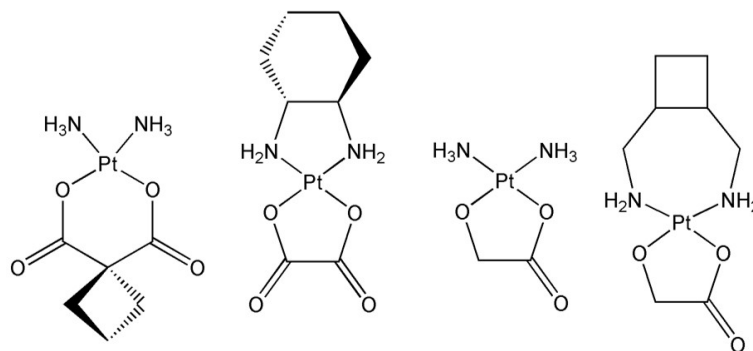


Figura 1.1: Fórmula estrutural da cisplatina (a), Carboplatina (b) e Oxaliplatina (c).

Historicamente, descobriu-se, em 1965, a potencial atividade de inibição celular da cisplatina, o que gerou grande interesse na utilização desse complexo para o tratamento de determinados sarcomas[4]. Em 1978 a cisplatina teve seu lançamento comercial, e, devido as suas propriedades, uma nova geração de fármacos foram desenvolvidas, entre estes compostos destacasse a CBPt e OXPt[4, 5].

Os pontos positivos de cada composto que justificam a sua utilização de um em comparação ao outro, em um tratamento, são inúmeras. Comumente avalia-se a sua toxicidade, sua taxa de cura e espectro de atuação[6]. A cisplatina apresenta um baixo custo de produção, amplo espectro de atuação, com alta taxa de cura, por isso ainda é um dos

1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO DA CISPLATINA, CARBOPLATINA E OXALIPLATINA.

compostos mais utilizados no tratamento do câncer[6]. A parte negativa de sua utilização está associada a toxicidade colateral do composto, podendo levar a parada do coração, dos rins, ouvido, entre outros. Outro complicador é o desenvolvimento de resistência ao fármaco tornando-o ineficaz[6].

Por isso, a nova geração de compostos de Pt(II) foi planejada para minimizar os aspectos negativos e destacam-se pela menor toxicidade, apresentam atividade em casos que se desenvolve resistência pela cisplatina e atuação específica. Para a CBPt um de seus pontos positivos é a menor toxicidade que a cisplatina no tratamento do câncer de próstata, já a OXPt é o único complexo de Pt(II) com ação no câncer colo retal[6, 7].

A primeira e importante etapa no mecanismo de ação desses complexos é a reação de substituição de ligantes[8]. A Figura 1.2 apresenta a reação de substituição dos ligantes para a cisplatina.

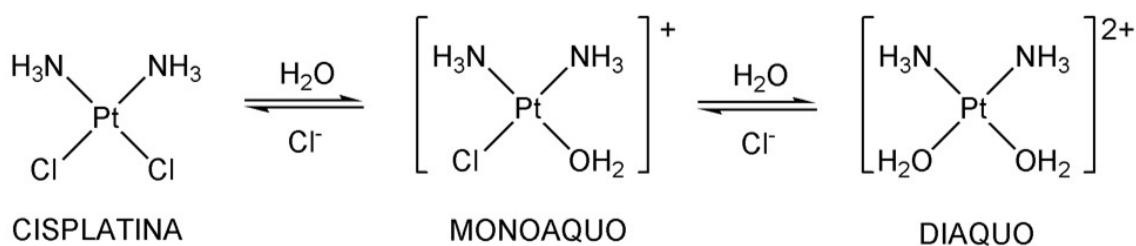


Figura 1.2: Reação de substituição dos ligantes cloro por ligantes aquo na cisplatina.

Nessa reação é formado, primeiramente, o complexo cis-diaminoaquocloroplatina(II), denominado de mono-aquo. Posteriormente, ocorre a substituição do segundo ligante cloro por outra molécula de água, formando o complexo cis-diaminodiaquoplatina(II), diaquo. A mesma reação de substituição é descrita para CBPt e OXPt. No caso da OXPt, há formação do complexo diaquo com presença do grupo 1,2-DACH[8].

Destaca-se que a água é o reagente e solvente na primeira etapa do mecanismo de ação, tornando importante a sua descrição no estudo dos complexos. Neste caso, o estudo dos complexos, no âmbito da química computacional, deve ser sempre associado com efeito solvente.

O efeito solvente pode ser tratado de forma explícita, ou seja, colocando as moléculas do solvente no sistema, ou de forma implícita, não tratando o solvente pontualmente, e sim por um campo em torno do soluto. As duas formas de simular o solvente não são excludentes, podendo ser utilizadas simultaneamente. Como citado, as moléculas de água atuam como reagente e solvente, logo, a sua aproximação e interação com o complexo são importantes, em consequência, a descrição da molécula de água por metodologia explícita é preferível neste trabalho[9].

O solvente explícito pode ser simulado por mecânica quântica, ou mecânica clássica, ou até mesmo utilizando uma metodologia híbrida em que parte do solvente é descrito por mecânica quântica e as outras moléculas por um campo de força, assim, devido a diversidade de possibilidade em se abordar o estudo de complexos de Pt(II) com efeito solvente gera-se, portanto, uma enorme quantidade de trabalhos na literatura. Uma breve discussão desses trabalhos será feita a seguir.

1.2 Estudo computacional em solução dos complexos de Pt(II).

A química computacional tem sido uma potente ferramenta para compreender o processo de reação e até mesmo para avaliar as interações entre o complexo e o solvente, contribuindo com a estrutura dos estados de transição, energia livre de Gibbs, espontaneidade da reação. Para a cisplatina há diversos trabalhos avaliando a termodinâmica da reação de substituição de ligantes[10, 11, 12, 13], da mesma forma para CBPt[14] e OXPt[15, 16]. Estes trabalhos são realizados na fase gás, ou com inclusão do solvente pelo modelo contínuo, metodologias que, em suma, não colocam explicitamente o solvente. Em alguns trabalhos, tem-se a descrição por dinâmica molecular quântica *Car-Parrinello*, entretanto não foram encontrados trabalhos que descrevam a reação de substituição com solvente explícito.

O estudo em solução estabiliza as espécies carregadas (complexos mono aquo e diaquo que possuem carga +1 e +2, respectivamente) em comparação com estudos na fase gás e torna-se importante avaliar a aproximação do solvente. Assim, torna-se importante avaliar a reação de substituição de ligantes com efeito solvente explícito. Outro motivo é a substituição dos ligantes ser justificada no meio biológico por um deslocamento de equilíbrio intracelular e extracelular, assim a negligência do efeito solvente na descrição da reação estaria superestimando os parâmetros termodinâmicos.

Não somente a reação de substituição é avaliada por metodologias contínuas, como a própria descrição dos complexos. Os trabalhos encontrados na literatura com cisplatina iniciam-se com a elucidação da estrutura do complexo em comparação com dados experimentais[17] e, posteriormente, o mesmo tipo de análise com cálculos *ab initio*, ou seja, cálculos que utilizam puramente mecânica quântica para obter as informações estruturais e eletrônicas[18, 19].

De forma análoga, o estudo da Carboplatina e Oxaliplatina inicia-se com análise de geometria e estabilidade por cálculos *ab initio*. Posteriormente são realizados cálculos de orbitais moleculares, mapa de potencial eletrostático, entre outras propriedades em diversos níveis de cálculo, indicando a melhor função de base e melhor funcional para cálculo *ab initio*[12]. Destacam-se os cálculos que descrevem a termodinâmica da reação de hidrólise por DFT da cisplatina e de seus análogos[10, 13, 14, 16], juntamente com a caracterização do estado de transição e determinação da cinética de reação de hidrólise[18, 20].

Somente para a cisplatina há descrição em água com simulações clássicas utilizando solvente explícito, um conjunto de parâmetros para a cisplatina foi apresentado por Lopes[21, 22]. Trabalhos atuais envolvendo compostos de platina em comparação com a cisplatina, tratando o solvente explicitamente por simulação clássica, são apresentados por Jomma e colaboradores[23]. Este trabalho cita a utilização de parâmetros para o átomo de platina, para descrever a interação de Van der Waals, entretanto esses parâmetros são associados a um campo de força mais geral, AMBER[24, 25]. Isso indica um desconhecimento da comunidade científica a respeito de parâmetros específicos para platina, em especial para Carboplatina e Oxaliplatina, complexos nos quais não se encontrou parâmetros de LJ (12-6), em consequência para esses complexos uma alternativa é continuar sua análise com tratamento quântico.

Alexander e colaboradores[26], em trabalho atual de 2018, apresentam comparação de novos complexos de platina com cisplatina, Carboplatina e Oxaliplatina por DFT sem inclusão do efeito solvente explícito, ou seja, ainda há uma necessidade de descrever os complexos por metodologias quânticas devido ausência de parâmetros para CBPt e OXPt.

Com a descrição do solvente explícito para cisplatina observa-se o efeito de hidratação inversa[27]. Este caso é considerado atípico, pois o átomo de platina que possui carga +2 deveria atrair o oxigênio da água, que é detentor da maior densidade de carga negativa da molécula de água, entretanto em muitos trabalhos é identificado uma interação mais forte com o Hidrogênio da água, ou seja, a interação mais forte é entre polos positivos[28, 29, 30].

Uma justificativa para a hidratação inversa é a presença dos orbitais vazios da Pt(II). Dessa forma o átomo de platina recebe densidade eletrônica da água e, na hidratação inversa essa doação é intermediada pelo átomo de hidrogênio. O nome também é devido ao fato da interação $Pt \cdots H - OH$ ser mais forte e estabilizada em uma menor distância[28, 29].

Esse efeito é identificado experimentalmente por espectroscopia EXAFS[31] ou utilizando descrição quântica do solvente explícito[32], apontando a presença da meia concha (*meso-shell*). A descrição explícita do solvente, no caso do estudo teórico, é importante, pois fornece as informações estruturais e termodinâmicas mais compatíveis com dados experimentalmente, como aponta Ciancetta na descrição termodinâmica da Carboplatina[33]. Outro ponto positivo da utilização de campo de força na descrição do solvente se dá pelo tempo gasto nas simulações, sendo um tempo muito menor ao realizar uma simulação clássica em comparação a mesma simulação realizada com metodologias quânticas.

Entretanto, tem-se uma dificuldade intrínseca de utilização de solvatação explícita por simulações clássicas que é a dependência de parâmetros, intramolecular e intermolecular, que descrevam corretamente o sistema.

1.3 Potenciais de Lennar-Jones aplicados a complexos de Pt(II).

As simulações clássicas necessitam de um campo de força que descreve o comportamento e a energia do sistema, incluindo, por exemplo, um conjunto de parâmetros relativos às interações intermoleculares e cargas atômicas que podem descrever interações eletrostáticas, como será discutido posteriormente no referencial teórico.

Um primeiro conjunto de parâmetros de platina(II) foi determinado por Naidoo[34], posteriormente dois diferentes parâmetros intermoleculares de Pt(II), específico à cisplatina, foram desenvolvidos por Lopes[21, 22], como citado. Entretanto, a transferabilidade desses parâmetros não foi avaliada para Carboplatina e Oxaliplatina, assim como indicação de um conjunto específico para descrever o grupo Carboxilato.

Para Carboplatina e Oxaliplatina não foi identificado um conjunto específico de parâmetros de LJ em água, por meio das ferramentas de busca utilizadas. Os trabalhos que citam parâmetros para esses complexos são referentes a outros meios[35, 36], ou com os complexos já coordenados ao DNA[37, 38, 39], ou ainda a descrição do meio solvente por metodologias quânticas[40, 41, 42].

Assim como foi realizado a parametrização para complexos quadráticos planos de platina(II) por Lopes, este trabalho tem como objetivo geral, utilizando a química computacional, desenvolver e parametrizar os potenciais de interação de Lennard-Jones para o sistema $CBPt \cdots \text{água}$ e $OXPt \cdots \text{água}$. Ajustando os parâmetros com cálculos de Mecânica Quântica e validando as simulações com os novos parâmetros com dados experimentais.

1.3. POTENCIAIS DE LENNAR-JONES APLICADOS A COMPLEXOS DE PT(II).

A fim de atingir o objetivo geral, de parametrizar um conjunto de parâmetros de LJ à Carboplatina e Oxaliplatina, tem-se como objetivos específicos:

- ✓ Otimização e análise vibracional da Carboplatina e Oxaliplatina na fase gás e com efeito solvente (IEFPCM).
- ✓ Cálculo de cargas dos átomos nas diferentes geometrias obtidas na fase gás e com efeito solvente.
- ✓ Simulação dos complexos em água com metodologia explícita de solvatação.
- ✓ Determinação das orientações das moléculas de água em torno dos complexos de interesse, definindo os sistemas $CBPt \cdots H_2O$ e $OXPt \cdots H_2O$.
- ✓ Cálculo das Curvas de Energia Potencial dos sistemas $CBPt \cdots H_2O$ e $OXPt \cdots H_2O$.
- ✓ Ajuste e Parametrização dos Potenciais de Lennard-Jones com *software* atualizado pelo grupo, obtendo os parâmetros (Mecânica Clássica) a partir das Curvas de Energia Potencial (Mecânica Quântica).
- ✓ Simulação de Monte Carlo com os novos parâmetros obtidos.

Capítulo 2

Metodologia de Execução e Referencial Teórico.

Neste capítulo serão apresentados o referencial teórico e as etapas de execução do trabalho. O referencial teórico apresenta a descrição das metodologias quânticas e clássicas utilizadas e as etapas de execução descrevem a sequência de para obtenção dos parâmetros de Lennard-Jones.

2.1 Referencial Teórico.

Para resolver sistemas moleculares por meio da mecânica quântica foram desenvolvidos métodos e aproximações matemáticas. A primeira aproximação empregada na equação de Schrödinger para tratar sistemas mais complexos é a aproximação de Born-Oppenheimer.

2.1.1 Aproximação de Born-Oppenheimer.

A aproximação de Born-Oppenheimer se fundamenta em duas premissas. A primeira é fundamentada no fato de que a massa do núcleo é muito maior que a massa do elétron ($m_N \gg m_e$), e a segunda, que a energia cinética do elétron é muito maior que a energia cinética do núcleo ($E_{ee} \gg E_{eN}$)[43].

Assim, quando o núcleo varia sua posição no espaço, os elétrons se adequam praticamente instantaneamente. Dessa forma, pode-se considerar que em relação aos elétrons o núcleo está praticamente parado[43].

Portanto, a aproximação de Born-Oppenheimer gera uma simplificação do Hamiltoniano aplicado a função de onda do sistema, podendo desconsiderar a energia cinética do núcleo. A Eq. 2.1 apresenta a descrição do Hamiltoniano (\hat{H}) para uma molécula, e a descrição do Hamiltoniano pela aproximação de Born-Oppenheimer ($\hat{H}_{B.O.}$)[43].

$$\hat{H} = \hat{T}_{c_N} + \hat{T}_{c_e} + \hat{U}_{e-N} + \hat{U}_{e-e} + \hat{U}_{N-N} \quad (2.1)$$

$$\hat{H}_{B.O.} = \hat{T}_{c_e} + \hat{U}_{e-N} + \hat{U}_{e-e} + \hat{U}_{N-N}$$

o termo \hat{T}_{c_N} representa a energia cinética do núcleo, \hat{T}_{c_e} a energia cinética do elétron, \hat{U}_{e-N} a energia potencial referente a interação elétron e o núcleo, \hat{U}_{e-e} o potencial elétron-elétron e \hat{U}_{N-N} energia potencial núcleo-núcleo. Observa-se que o hamiltoniano que utilizada aproximação de B.O. ($\hat{H}_{B.O.}$) não contempla a descrição da energia cinética do núcleo \hat{T}_{c_N} .

Essa simplificação do hamiltoniano implica na facilitação de alguns cálculos, em especial de problemas com três corpos, entretanto, não é suficiente para resolver sistemas polieletrônicos, necessitando de outras aproximações.

Uma aproximação largamente utilizada na química computacional e que consegue resolver problemas polieletrônicos (não analiticamente) é a aproximação de Hartree-Fock.

2.1.2 Método de Hatree-Fock.

O método de Hartree-Fock (HF) é um método ab initio e precursor para calcular sistemas polieletrônicos[44].

A proposta da aproximação de Hartree é abordar o elétron individualmente se movendo em um potencial médio gerado pelas interações eletrostáticas com os outros elétrons e sugere que independente da aproximação, esta será tratada por um potencial efetivo, ou seja, a interação elétron-elétron, na verdade, é a interação de um elétron com um campo produzido pelos outros elétrons[9].

Dessa forma, ao descrever um elétron interagindo com um campo produzido pelos outros elétrons simplifica-se o hamiltoniano, separando-o com a descrição de um elétron e o potencial dos outros faz-se isso combinando todos os elétrons do sistema[9]. O Hamiltoniano é dado pela Eq. 2.2[43].

$$\hat{H} = -\frac{\nabla_{e_1}^2}{2} - \frac{\nabla_{e_2}^2}{2} + U_{ne_1} + U_{ne_2} + U_{e_1e_2} \quad (2.2)$$

no Hamiltoniano o primeiro termo é energia cinética do elétron 1, imediatamente a descrição da energia cinética do elétron 2, a interação elétron-núcleo para o elétron 1 e 2, e por fim, a interação elétron-elétron.

O método Hartree separa o Hamiltoniano e a interação elétron-elétron ($U_{e_1e_2}$) é substituída por um potencial efetivo (U_{eff}), conforme Eq.2.3[44].

$$\begin{aligned} \hat{H} &= \hat{h}_1 + \hat{h}_2 \\ \hat{H} &= \left[-\frac{\nabla_{e_1}^2}{2} + U_{ne_1} + U_{eff}\right] + \left[-\frac{\nabla_{e_2}^2}{2} + U_{ne_2} + U_{eff}\right] \end{aligned} \quad (2.3)$$

O potencial efetivo esta descrito pela Eq. 2.4[9].

$$\nabla_{eff} = \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \int \frac{|\phi_i(r')|^2}{|r_1 - r'|} dr' \quad (2.4)$$

$|\phi_1|^2$ é o campo (densidade eletrônica) apresentado por um grupo de elétrons que está há uma distância média r' do elétron 1 r_1 , tomado como referência.

A sua principal consequência é na descrição da função de onda, por exemplo, ao avaliar o átomo de Hélio com dois elétrons, é necessário utilizar uma função onda que contemple a descrição dos dois elétrons, ao se aplicar a aproximação de Hartree não faz-se necessário uma função que contemple a descrição dos dois elétrons e utiliza-se duas funções de onda, uma para cada elétron, caracterizando o produto de Hartree, formando orbitais individuais (aproximação orbital).

Em 1926, Heisenberg e Dirac, concluíram, de forma independente, que a função de onda necessita ser antissimétrica, com inclusão do spin, Eq. 2.5[45].

$$\psi = \phi_\alpha^\alpha(1)\phi_\alpha^\beta(1) \quad (2.5)$$

Isso implica que a função de onda total ψ deve diferenciar os elétrons com spin “up” $\phi_\alpha^\alpha(1)$ e os elétrons com spin “down” $\phi_\alpha^\beta(2)$, denominadas funções spin-orbitais.

Em 1930, Fock e Slater, também de forma independente indicaram a aplicação das propriedades de determinantes para garantir a antissimetria, ou seja, evitar que elétrons com mesmo spin estejam no mesmo orbital, e garantindo a provável troca de spin. O determinante é conhecido como determinante de Slater, Eq. 2.6[43, 45, 46].

$$\psi_{(x_1, x_2, \dots, x_N)} = \frac{1}{\sqrt{N_e!}} \begin{bmatrix} \phi_\alpha^\alpha(1) & \phi_\alpha^\beta(1) & \dots & \phi_z^\beta(1) \\ \phi_\alpha^\alpha(2) & \phi_\alpha^\beta(2) & \dots & \phi_z^\beta(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_\alpha^\alpha(N_e) & \phi_\alpha^\beta(N_e) & \dots & \phi_z^\beta(N_e) \end{bmatrix} \quad (2.6)$$

Dessa forma, basta substituir o determinante de Fock no processo de Hartree para encontrar a energia do estado fundamental do sistema. Com isso o processo começa a se chamar então de Hartree-Fock, a Eq. 2.6[46].

$$\hat{F}\phi = \epsilon\phi \quad (2.7)$$

\hat{F} é o Hamiltoniano de Fock, ϕ a função de onda e ϵ a energia.

O Hamiltoniano de Fock contém três contribuições, o operador de caroço, interação de coulomb e interação de troca, que descrevem o sistema e a sua aplicação na função de onda (que não pode ser nula), Eq. 2.8[43, 44].

$$\begin{aligned}\hat{h}(r_n) &= -\frac{\nabla_n^2}{2} - \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_n^N \frac{|\phi_i(r')|^2}{|r_n - r'|} dr' \\ \langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle &= \sum_n \langle \psi | \hat{h}(r_n) | \psi \rangle + \sum_{n,m} \langle \psi | \frac{1}{r_{nm}} | \psi \rangle \\ \langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle &= \sum_n \langle \psi | \hat{h}(r_n) | \psi \rangle + \frac{1}{2} \sum_{n,m}^N (\langle \psi_n \psi_m | \frac{1}{r_{nm}} | \psi_n \psi_m \rangle - \langle \psi_n \psi_m | \frac{1}{r_{nm}} | \psi_m \psi_n \rangle)\end{aligned}\tag{2.8}$$

Com aplicação do Hamiltoniano verifica-se as três relações, a primeira o operador de 1 elétron, a segunda como a integral de Coulomb (J_{mn}) associada as interações eletrostáticas e a terceira a integral de troca (K_{mn}) que é associada as propriedades de antissimetria da função de onda. As integrais de coulomb e de troca estão apresentadas respectivamente na Eq. 2.9[44].

$$\begin{aligned}J_{mn} &= \langle \psi_n \psi_m | \frac{1}{r_{nm}} | \psi_n \psi_m \rangle \\ K_{mn} &= \langle \psi_n \psi_m | \frac{1}{r_{nm}} | \psi_m \psi_n \rangle\end{aligned}\tag{2.9}$$

A associação dessa metodologia com o método Variacional, consegue-se obter de forma auto consistente a energia do estado fundamental de sistemas[46]. De forma simplificada o método variacional parte de uma função de onda tentativa, que é dependente de um conjunto de parâmetros, que aplicada ao Hamiltoniano obtém o menor valor de energia possível. Considerando o sistema dado pela Eq. 2.10.

$$\psi = \sum C_n \phi_n(r_n) \therefore \hat{h}_n \phi_n(r_n) = \epsilon_n \phi_n\tag{2.10}$$

onde ψ é uma função de onda ideal (exata), esta é reescrita como uma combinação de funções de onda ($C_n \phi_n(r_n)$) que aplicadas ao Hamiltoniano fornece a energia (ϵ_n).

A energia pelo método variacional é obtida, como apresenta Eq. 2.11[46].

$$E_0 \leq E_{variacional} = \frac{\int \psi^* \hat{H} \psi}{\int \psi^* \psi} d\tau\tag{2.11}$$

A aproximação de Hartree-Fock descreve a correlação eletrônica, entretanto de uma forma muito pobre. Dessa forma, há sistemas que necessitam de uma descrição mais rica da interação elétron-elétron.

A teoria de Perturbação de Møller-Plesset de segunda ordem é cronologicamente a aproximação que oferece uma melhor descrição da correlação eletrônica que Hartree-Fock.

2.1.3 Teoria de Perturbação de Møller-Plesset.

A metodologia MP2, em referência aos seus desenvolvedores Christian Møller e Milton S. Plesset, foi apresentada em 1934[47]. A teoria de perturbação de Møller-Plesset (MPPT-MP2) é a primeira metodologia pós Hartree-Fock que fornece uma melhor correção eletrônica para sistemas, em reação ao método de HF, e possui forte impacto sobre o desenvolvimento de métodos quânticos *ab initio*[48]. A metodologia MP2 fundamenta-se na utilização do Hamiltoniano de Fock[46].

Considerando um problema físico cuja equação de Schrödinger é dada como na Eq. 2.12[44, 47].

$$\hat{H}|\psi_n^{(0)}\rangle = E_n^{(0)}|\psi_n^{(0)}\rangle \quad (2.12)$$

em que \hat{H} é o Hamiltoniano do sistema, $\psi_n^{(0)}$ a função de onda no estado fundamental, e $E_n^{(0)}$ a energia no estado fundamental.

Ao ser resolvido, esse sistema fornece um conjunto de autofunções ortonormais, representadas na Eq. 2.13[9], tais que $\psi_n^{(0)}$ assume 0, quando $\psi_n^{(0)} \neq \psi_m^{(0)}$, e 1, quando $\psi_n^{(0)} = \psi_m^{(0)}$.

$$\langle \psi_n^{(0)} | \psi_m^{(0)} \rangle = \delta_{nm} \quad (2.13)$$

Ao colocar um potencial externo perturbando o sistema, o Hamiltoniano total pode ser desmembrado como uma parte não perturbada mais uma parte perturbada, Eq. 2.14[44, 47].

$$\hat{H} = \hat{H}^{(0)} + \lambda \hat{H}' \quad (2.14)$$

\hat{H} é o Hamiltoniano total, $\hat{H}^{(0)}$ contempla a parte não perturbada e \hat{H}' é associado a parte perturbada, em que λ varia de 0 a 1, modulando a descrição da parte perturbada. Quando $\lambda = 0$ não tem perturbação e quando $\lambda = 1$ a perturbação é total.

Dessa forma o problema inicial torna-se, Eq. 2.15[44].

$$(\hat{H}^{(0)} + \lambda \hat{H}')|\psi_n^{(0)}\rangle = E_n^{(0)}|\psi_n^{(0)}\rangle \quad (2.15)$$

A função de onda presente no nível n , sendo um nível qualquer, pode ser expandida em uma série de Taylor. Na Eq. 2.16 é apresentado a função de onda e a energia em função da expansão de Taylor[43].

$$\begin{aligned} \psi_n &= \psi_n^{(0)} + \lambda \left. \frac{\partial \psi_n^{(0)}}{\partial \lambda} \right|_{\lambda=n} + \frac{1}{2!} \lambda^2 \left. \frac{\partial^2 \psi_n^{(0)}}{\partial \lambda^2} \right|_{\lambda=n} + \frac{1}{3!} \lambda^3 \left. \frac{\partial^3 \psi_n^{(0)}}{\partial \lambda^3} \right|_{\lambda=n} + \dots \\ E_n &= E_n^{(0)} + \lambda \left. \frac{\partial E_n^{(0)}}{\partial \lambda} \right|_{\lambda=n} + \frac{1}{2!} \lambda^2 \left. \frac{\partial^2 E_n^{(0)}}{\partial \lambda^2} \right|_{\lambda=n} + \frac{1}{3!} \lambda^3 \left. \frac{\partial^3 E_n^{(0)}}{\partial \lambda^3} \right|_{\lambda=n} + \dots \end{aligned} \quad (2.16)$$

Com E_n o autovalor de ψ_n quando aplicado ao Hamiltoniano. De forma a facilitar a notação em série de Taylor, as autofunções e os autovalores podem ser reescritos, como na Eq. 2.17[43, 44].

$$\begin{aligned}\psi_n &= \psi_n^{(0)} + \lambda\psi_n^{(1)} + \lambda^2\psi_n^{(2)} + \lambda^3\psi_n^{(3)} + \dots \\ E_n &= E_n^{(0)} + \lambda E_n^{(1)} + \lambda^2 E_n^{(2)} + \lambda^3 E_n^{(3)} + \dots\end{aligned}\quad (2.17)$$

Assim, considerando a expansão do Hamiltoniano em perturbado e não perturbado, mais a expansão da função de onda e seu autovalor (energia), o problema inicial pode ser reescrito de forma completa pela Eq. 2.18[43, 44].

$$\begin{aligned}(\hat{H}^{(0)} + \lambda\hat{H}')|\psi_n^{(0)} + \lambda\psi_n^{(1)} + \lambda^2\psi_n^{(2)} + \lambda^3\psi_n^{(3)} + \dots\rangle = \\ E_n^{(0)} + \lambda E_n^{(1)} + \lambda^2 E_n^{(2)} + \lambda^3 E_n^{(3)} + \dots |\psi_n^{(0)} + \lambda\psi_n^{(1)} + \lambda^2\psi_n^{(2)} + \lambda^3\psi_n^{(3)} + \dots\rangle\end{aligned}\quad (2.18)$$

Para uma ordem zero de perturbação a Eq. 2.18 é simplificada, como demonstra a Eq. 2.19.

$$\hat{H}^{(0)}|\psi_n^{(0)}\rangle = E_n^{(0)}|\psi_n^{(0)}\rangle\quad (2.19)$$

Assim a energia de ordem zero não contempla correlação eletrônica, como a metodologia fundamenta-se na utilização de um Hamiltoniano de Fock, logo a energia é a energia de Fock, como apresenta a Eq. 2.20[43, 45].

$$E_{MP0} = E_{HF} = \langle\psi_n^{(0)}|\hat{H}^{(0)}|\psi_n^{(0)}\rangle\quad (2.20)$$

Para o caso da primeira ordem de perturbação, a equação geral assume a forma apresentada na Eq. 2.21[44].

$$\hat{H}^{(0)}|\psi_n^{(1)}\rangle + \hat{H}'|\psi_n^{(0)}\rangle = E_n^{(0)}|\psi_n^{(1)}\rangle + E_n^{(1)}|\psi_n^{(0)}\rangle\quad (2.21)$$

Ao multiplicar por $\psi_n^{(0)}$ e integrando o lado esquerdo da equação se cancela, dando origem a energia de primeira ordem de perturbação, Eq. 2.22[49].

$$E_n^{(1)} = \langle\psi_n^{(0)}|\hat{H}'|\psi_n^{(0)}\rangle = \int_{\text{Todo o espao}} \psi_n^{(0)} \hat{H}' \psi_n^{(0)} d\tau\quad (2.22)$$

Ao multiplicar por $\psi_m^{(0)}$ tem-se a correção da função de onda de primeira ordem. A Eq. 2.23[49] apresenta a adição da função $\psi_m^{(0)}$ ao sistema e a correção da função de onda para o estado excitado $\psi_n^{(1)}$.

$$\begin{aligned}
 (E_m^{(0)} - E_n^{(0)})\langle \psi_m^{(0)} | \psi_n^{(1)} \rangle &= -\langle \psi_m^{(0)} | \hat{H}' | \psi_n^{(0)} \rangle \\
 \psi_n^{(1)} &= \sum_m a_m |\psi_m^{(0)} \rangle \\
 \psi_n^{(1)} &= \frac{\langle \psi_m^{(0)} | \hat{H}' | \psi_n^{(0)} \rangle}{E_n^{(0)} - E_m^{(0)}} |\psi_m^{(0)} \rangle
 \end{aligned} \tag{2.23}$$

A segunda ordem de perturbação tem-se a adição do hamiltoniano referente a perturbação do sistema, o sistema é descrito pela Eq. 2.24[44].

$$\hat{H}^{(0)}|\psi_n^{(2)}\rangle + \hat{H}^{(1)}|\psi_n^{(1)}\rangle = E_n^{(0)}|\psi_n^{(2)}\rangle + E_n^{(1)}|\psi_n^{(1)}\rangle + E_n^{(2)}|\psi_n^{(0)}\rangle \tag{2.24}$$

De forma análoga extrai-se a energia referente a segunda ordem de perturbação conforme apresenta Eq. 2.25.

$$E_n^{(2)} = \sum_{m \neq n} \frac{|\langle \psi_m^{(0)} | \hat{H}' | \psi_n^{(0)} \rangle|^2}{E_n^{(0)} - E_m^{(0)}} \tag{2.25}$$

Dessa forma a energia total é dada conforme Eq. 2.26[44].

$$\begin{aligned}
 E &= E_n^{(0)} + E_n^{(1)} + E_n^{(2)} \\
 E_{Total} &= E_{MP0} + E_{MP1} + E_{MP2}
 \end{aligned} \tag{2.26}$$

A E_{MP1} , conforme teorema de Brillouin, é zerada. Por isso, a primeira ordem de perturbação é a energia de Hartree-Fock, já que a perturbação de ordem zero não possui perturbação no Hamiltoniano de Fock, fornecendo mesma energia de Hartree-Fock[43, 46].

O potencial de perturbação transforma o potencial harmônico em anarmônico, ou seja, descreve melhor o sistema a curtas e longas distâncias.

2.1.4 Função de Base.

As funções de base são utilizadas na expansão de orbitais moleculares (OM) obtidos pela combinação linear de orbitais atômicos (CLOA), sendo descrito por um orbital espacial ϕ_a , Eq. 2.27[50].

$$\phi_a = \sum_{\mu=1}^k C_{\mu a} \varphi_{\mu} \tag{2.27}$$

O termo $C_{\mu a}$ é a contribuição do orbital atômico φ_{μ} . O orbital espacial é descrito por duas vertentes, a primeira é por orbitais do tipo Slater (*Slater Type Orbital-STO*), representado por Eq. 2.28[43, 46].

$$\varphi_s = NY(\theta, \phi)r_a e^{-\epsilon r_a} \tag{2.28}$$

Na equação, N é uma constante de normalização, Y uma função de harmônicos esféricos, r_a a distância do elétron ao núcleo e ε a constante relativa a carga nuclear efetiva.

A segunda maneira de descrever o orbital espacial é por funções polinomiais descritas no plano cartesiano (x, y, z) , com uma exponencial em r^2 , este tipo de função atômica é denominada gaussiana (*Gaussian Type Orbital-GTO*), comumente utilizada em cálculos *ab initio*. Este tipo de função descrito por Eq. 2.29[9].

$$g_{(i,j,k)} = Nx^i y^j z^k e^{-\alpha r_a^2} \quad (2.29)$$

Para o caso em que os índices “ i, j e k ” forem zero, descreve-se um orbital atômico do tipo “ s ”, quando a somatória dos índices for 1 ($i + j + k = 1$) tem-se a descrição de um orbital atômico do tipo “ p ” e um orbital atômico “ d ” quando a soma desses índices for igual a 2.

As funções de onda do tipo STO descrevem bem o sistema, entretanto ela oferece uma dificuldade intrínseca de integração e implementação em química computacional. Dessa forma, o custo computacional com a utilização das funções do tipo STO é maior do que quando se utiliza uma função do tipo GTO.

Já as GTO são mais utilizadas pela comunidade científica, já que sua integração é mais fácil e melhor implementada em relação a STO. Entretanto devido a sua forma gaussiana ela não descreve bem o sistema a curtas distâncias, já que são centradas em torno do átomo de interesse. Isto traz uma dificuldade para descrever a densidade eletrônica entre os átomos.

Em consequência os orbitais atômicos podem ser descritos por combinação linear das GTO, ou seja, uma série de funções GTO originando novas funções, que são funções contraídas (CGTO), Eq. 2.30[50].

$$\phi_a = \sum_{\mu=1}^k C_{\mu a} \sum_r d_{\mu r} g_r \quad (2.30)$$

Em que g_r são as funções gaussianas (GTO), $d_{\mu r}$ é o coeficiente de expansão.

A função representante do orbital espacial é um conjunto de funções STO, CGTO e GTO que formam um conjunto completo de bases. Nos cálculos *ab initio*, utilizam-se uma série de funções gaussianas, isto porque constituem um bom conjunto inicial para descrever os orbitais, se tornando aplicável no procedimento de campo auto consistente (SCF).

De forma a entender esses conceitos a função de base 6-31G(d,p), por exemplo, possui os orbitais da camada interna descritos por 1 CGTO de seis gaussianas primitivas (6 GTO) e duas CGTO de três gaussianas primitivas (3 GTO) e uma gaussiana primitiva (1 GTO). Tem-se a adição de funções gaussianas polarizadoras do tipo $1d$ para átomos diferentes do Hidrogênio e funções gaussianas polarizadoras do tipo $1p$ para o átomo de Hidrogênio.

A função de base expandida, 6-31+G(2df,p), utilizada nesse trabalho, acrescenta uma função difusa (representada pelo sinal +) para os átomos diferentes do hidrogênio, funções de polarização $2d$ e $1f$ para todos os átomos e para o Hidrogênio, tornando-se uma função mais dispersa sobre os átomos. O pseudopotencial, que também é uma função de base, tem o objetivo de diminuir o custo computacional, isto porque para os átomos com muitos elétrons, como a platina, teria uma quantidade enorme de funções de base

para tratar os elétrons que não são da camada de valência. Considerando o fato de que a influência dos elétrons das camadas internas não é tão significativa dependendo da situação, dessa forma, eles podem ser tratados por um potencial físico, ou seja, são descritos de uma forma mais rudimentar. No pseudopotencial LanL2DZ ECP[51] há descrição de 18 elétrons da camada de valência por função de base e 60 elétrons da camada mais interna por um potencial físico.

Para esse trabalho utilizou-se uma função de base que descreve os elétrons mais internos da platina[52, 53, 54].

2.1.5 Metodologia de Monte Carlo.

O método de Monte Carlo, em referência ao casino em Mônaco, é uma metodologia estocástica fundamentada na distribuição de Boltzmann e desenvolvida em 1940, por Ulan no Laboratório Nacional de Los Alamos[55]. Ulan descreveu sua ideia de uma nova metodologia para obter a probabilidade de um dado evento ocorrer para John Von Neumann. O método consistia na avaliação da quantidade de vezes que tal evento aconteceria, partindo de tentativas aleatórias e a ideia foi compilada no artigo original com Nicholas Metropolis[56]. Posteriormente John Von Neumann programou o ENIAC implementando o método para solução de problemas envolvendo nêutrons[56].

A metodologia atual utiliza cadeia Markovianas, nas quais se fundamentam no fato de que em um processo estocástico, o próximo estado do sistema depende apenas do estado atual, e se o processo não tem a sua probabilidade alterada, tende a convergir para o equilíbrio, ou seja, um resultado compatível com aquele gerado pelo cálculo probabilístico[57, 58].

Como o próximo estado não depende do anterior nas cadeias Markovianas justifica a eficiência do algoritmo de Metropolis, já que trabalha na razão entre as probabilidades de dois casos ocorrerem a fim de gerar a probabilidade média, isso facilita o processo, pois não é necessário conhecer a probabilidade de um estado ocorrer em detrimento do seu anterior e sim a razão entre os estados, conforme Eq. 2.31[46].

$$\frac{P_m}{P_n} = \frac{e^{\left(-\frac{U_m}{k_b T}\right)}}{e^{\left(-\frac{U_n}{k_b T}\right)}} = e^{\left(-\frac{U_m - U_n}{k_b T}\right)} \quad (2.31)$$

Gera-se uma configuração aleatória inicial, definida como configuração C_n . Posteriormente, cria-se uma nova configuração, C_m , cujas coordenadas são diferentes da anterior. Se a energia de C_n for menor que C_m , ela é aceita no processo, caso a energia seja maior, é gerado um número aleatório entre 0 e 1. Quando o número aleatório gerado possui energia menor que $\frac{P_m}{P_n}$ ele é aceito, gerando uma nova configuração. O processo de geração de novas configurações e comparação com a energia da configuração anterior é repetido ate atingir um critério de parada. Cada ciclo é denominado como um passo de Monte Carlo[9].

Devido ao fato de se fundamentarem na distribuição de Boltzmann e partir de um processo aleatório, a metodologia de Monte Carlo é aplicada juntamente com campos de força a fim de descrever processos em solução na Química.

2.1.6 Campo de Força.

A simulação do efeito solvente pode ser realizada por mecânica quântica, utilizando metodologias contínuas de solvatação como IEFPCM, SMx, ou por meio de equações clássicas que descrevem campos de força intramoleculares e intermoleculares, além de incluírem os efeitos de muitos corpos da fase líquida. É possível a junção das duas metodologias, clássicas e quânticas, de forma sequencial ou simultâneas.

A utilização de uma metodologia ou outra se dá em função do problema de interesse e disponibilidade de computadores que tenham capacidade de realização dos cálculos. A metodologia contínua de solvatação tem como desvantagem a não descrição do solvente explicitamente e o fato de não tratar problemas que envolvam cavidades.

O tratamento do solvente explícito por mecânica quântica é limitante na quantidade de moléculas de solvente em que se consegue tratar no sistema e o alto tempo para finalizar a simulação, isso se dá pelo fato de as moléculas do solvente não estarem ligadas covalentemente, em consequência, o grau de liberdade do sistema aumenta, deixando o cálculo muito caro computacionalmente. Com uma menor quantidade de moléculas de solvente existe uma superestimação das interações, como visto no trabalho de Coutinho, descrevendo a solvatação da cetona[59].

Uma forma de abordar grandes quantidades de moléculas de solvente explicitamente é por meio de simulações clássicas, dependentes de campo de força. O campo de força possui um conjunto de parâmetros específico para o sistema de interesse, fornecendo a energia potencial do sistema.

Os parâmetros clássicos de simulação, ou seja, os campos força de moléculas comumente utilizados são CHARMM[60], OPLS[61], AMBER[62], UFF[63], entre outros. Neste trabalho, utilizou-se os parâmetros do BOSS[64]. Entretanto, estes campos de força não suprem a necessidade de simulações específicas, quando há centros metálicos, devido a especificidade do sistema, necessitando de um novo parâmetro para uma boa descrição do sistema.

Para casos em que há presença de centros metálicos, como no caso dos complexos estudados Carboplatina e Oxaliplatina, há uma dificuldade intrínseca na transferibilidade dos parâmetros, isto porque os metais possuem número de oxidação variável. No caso da platina carga 2+ e 4+ o que acarreta em diferente número de coordenação e, dependendo da mudança do sistema para mesma carga e número de coordenação, uma geometria diferente. Para a Pt(II) há possibilidade de coordenação quadrático plana, ou tetragonal, entretanto devido ao átomo de platina ser volumoso a coordenação preferencialmente é quadrático plana.

Há situações em que se consegue utilizar o mesmo conjunto de parâmetros em outros complexos, um exemplo disso, é o trabalho de Fu[65] que descreve a solvatação da cisplatina e transplatina pelo mesmo conjunto de parâmetros proposto por Lopes[21, 22].

O campo de força pode ser obtido por meio de informações experimentais do sistema, ou por cálculos de mecânica quântica. O campo de força é descrito como Eq. 2.32[46, 49].

$$V_{Total} = \sum V_{Intramolecular} + \sum V_{Intermolecular} \quad (2.32)$$

Sendo a somatória da parte intramolecular e intermolecular, respectivamente. A contribuição intramolecular descreve as ligações da molécula, basicamente, já a contribuição intermolecular avalia sua interação com outra molécula, ou seja, interações externas. Para descrição da molécula, no potencial intramolecular, descreve-se os modos vibracionais, an-

gulares, torcionais (associado a movimentos de diedros), os modos angulares e torcionais são descritos em moléculas envolvendo mais dois e três átomos, respectivamente. A descrição externa pode ser descrita pelo potencial de Lennard-Jones, para descrição da interação não eletrostática, e Coulomb, para descrever as interações eletrostáticas. A Eq. 2.33 descreve as contribuições intramoleculares e intermoleculares. intermoleculares[46, 49].

$$V_{Total} = \sum V_{Ligação} + \sum V_{Angular} + \sum V_{Torção} + \sum V_{Lennard-Jones} + \sum V_{Coulomb} \quad (2.33)$$

A parte intramolecular é formulada, como Eq. 2.34[46, 49].

$$V_{Total} = \sum_{Ligações} k_r(r - r_0)^2 + \sum_{\hat{angulos}} k_\theta(\theta - \theta_0)^2 + \sum_{n,diédros} k_\phi[1 + \cos(n\phi - \delta)] \quad (2.34)$$

Todos esses termos associados a descrição intramolecular são fornecidos para descrever estruturalmente a molécula de interesse, sendo que, neste trabalho, a geometria da Carboplatina e Oxaliplatina são obtidas por cálculos de mecânica quântica. Os parâmetros de Carga do potencial de Coulomb também são determinados por mecânica quântica pela metodologia ChelpG. Os parâmetros de Lennard-Jones serão discutidos posteriormente.

2.1.7 Parâmetros de Lennard-Jones.

Os potenciais de interação intermolecular inicialmente foram desenvolvidos por Van der Waals, em sua descrição do gás perfeito, assim passa a descrever de forma geral todas as forças que atuam no sistema, Eq. 2.35[66].

$$(P + \frac{a}{V^2})(V - b) = NkT \quad (2.35)$$

Na equação do gás real P é a pressão, V o volume, N número de mols do gás, T temperatura e k é a constante de Boltzmann. No termo $\frac{a}{V^2}$, a é o coeficiente de Van der Waals referente as interações atrativas do sistema e b as interações repulsivas.

De forma a isolar as interações presentes em um sistema, tem-se primeiramente, a descrição dos termos atrativos, classificados como interação eletrostática, indução e dispersão.

A interação eletrostática foi definida por um potencial de interação intermolecular por Kessom, no qual descreve interação dipolo-dipolo, para isso seu potencial relaciona a média das cargas (q), dipolos (μ) e quadropolos (Q) entre duas moléculas, essa interação está descrita pela Eq. 2.36[66].

$$U_{ab}(r) = \frac{q_a q_b}{r} - \frac{1}{KT} \left[\frac{q_a^2 \mu_b^2}{3r^4} + \frac{q_a^2 Q_b^2}{20r^6} + 2 \frac{\mu_a^2 \mu_b^2}{3r^6} + \frac{\mu_a^2 Q_b^2}{r^8} + 7 \frac{Q_a^2 Q_b^2}{40r^{10}} + \dots \right] \quad (2.36)$$

Posteriormente, Debye-Langevin avalia a interação com presença de dipolos permanentes e com dipolos induzidos, Eq. 2.37[66], esta interação é de origem quântica.

$$U_{ab}(r) = -\frac{1}{2}\alpha_a \left[\frac{q_b^2}{r^4} + 2\frac{\mu_b^2}{r^6} + 3\frac{Q_b^2}{r^8} + \dots \right] - \frac{1}{2}\alpha_b \left[\frac{q_a^2}{r^4} + 2\frac{\mu_a^2}{r^6} + 3\frac{Q_a^2}{r^8} + \dots \right] \quad (2.37)$$

Em que α_a é a polarizabilidade eletrônica estática, dependente da temperatura, conforme apresentado na Eq. 2.38[66].

$$\alpha = \alpha_a + \frac{\mu^2}{3KT} \quad (2.38)$$

Observa-se que em sistemas que não são carregados, o primeiro termo da equação de Debye-Langevin é zero. A polarizabilidade é associada predominantemente ao termo r^{-6} , originada da interação dipolo-permanente dipolo-induzido, conhecida como interação de Debye.

De forma geral, a descrição de London é referente a dipolos momentâneos criados à medida que ocorre a aproximação entre duas moléculas apolares, ou seja, dipolo induzido-dipolo induzido, apresentando uma função de polarização. A dispersão de London é fundamentada na teoria de perturbação, ou seja, a interação também é fundamentada em mecânica quântica. A dispersão das moléculas que geram este tipo de interação é dada por Eq. 2.39[49].

$$U_{ab}(r) = -\frac{3}{2} \frac{\alpha_a \alpha_b}{r^6} \frac{\hbar \omega_a \omega_b}{(\omega_a + \omega_b)} \quad (2.39)$$

O termo \hbar é a constante de Planck e ω a energia média de absorção eletrônica da molécula.

Para o estudo de sistemas líquidos, normalmente, as interações intermoleculares são descritas pelo potencial de Lennard-Jones, desenvolvido em 1920, a relação mais usual desse potencial para líquidos é 12-6, como indicado pela Eq. 2.40[46, 49, 66].

$$U_{classico}(r_{ab}, \varepsilon_a \varepsilon_b, \sigma_a \sigma_b) = 4 \sum_a^A \sum_b^B \left[\left(\frac{\sigma_a \sigma_b}{r_{ab}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_a \sigma_b}{r_{ab}} \right)^6 \right] \quad (2.40)$$

No potencial de Lennard-Jones a parte atrativa $\left(\frac{\sigma_a \sigma_b}{r_{ab}}\right)^6$ contempla as interações eletrostáticas, de indução e dispersão simultaneamente. As interações estão contidas nos parâmetros de Van de Waals, $\varepsilon_a \varepsilon_b$ e $\sigma_a \sigma_b$, intrínsecos de cada caso. A parte repulsiva do potencial $\left(\frac{\sigma_a \sigma_b}{r_{ab}}\right)^{12}$ é associada a repulsão entre as densidades eletrônicas do sistema. Sua descrição é fundamentada em um crescimento abrupto da energia à medida que ocorre aproximação das moléculas que estão interagindo. Sua formulação é puramente quântica, de forma que a o índice $\left(\frac{1}{r_{ab}}\right)^{12}$ foi determinado por ter melhor compatibilidade com o índice $\left(\frac{1}{r_{ab}}\right)^6$ para descrição de sistemas líquidos, em comparação com cálculos teóricos e resultados experimentais.

Os parâmetros de LJ são dependentes da temperatura e da viscosidade, sendo parametrizado para um sistema de interesse a uma dada temperatura. Caso ocorra uma transição de fase estes parâmetros se alteram, logo, os parâmetros de LJ são específicos para cada caso.

A Figura 2.1 apresenta os tipos de átomos determinados para a CBPt e OXPt.

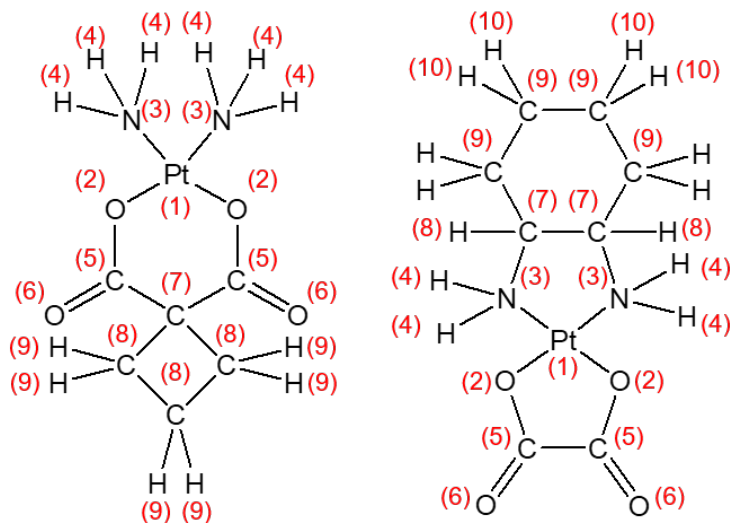


Figura 2.1: Tipos de átomos a serem tratados por pares para a molécula de Carboplatina (a) e Oxaliplatina (b).

Cada tipo de átomo possui um par de parâmetros ε e σ , logo, átomos do mesmo tipo possuem os mesmos parâmetros. Assim, para os complexos, CBPt e OXPt, é feita uma combinação de parâmetros em pares com os parâmetros da molécula de água. Ao substituir esses parâmetros na equação de Lennard-Jones (Eq. 2.40), consegue descrever o tipo de interação intermolecular que está ocorrendo (atrativa, ou repulsiva).

A molécula de água pode aproximar-se dos complexos em diversas orientações diferentes, em consequência, tem-se diferentes curvas de energia potencial, e diferentes interações possíveis de ocorrerem em solução. Considerando a complexidade para gerar as curvas de energia potencial e tratar ao mesmo tempo várias curvas em uma mesma, logo, determinar os parâmetros de LJ individuais para cada átomo torna-se um processo difícil.

Portanto, o grupo de pesquisa realizou modificações no software desenvolvido por Lopes, a fim de derivar os parâmetros individuais de cada átomo dos complexos de interesse.

2.2 Metodologia de Execução.

Foram tomadas algumas etapas, como protocolo utilizado, para obter um novo conjunto de parâmetros de Lennard-Jones para Carboplatina e Oxaliplatina. Inicialmente, realizou-se a otimização e análise vibracional da Carboplatina e Oxaliplatina na fase gás com software Gaussian 09[67], metodologia MP2, função de base 6-31+G(2df,p) para os átomos leves e função de base específica para o átomo de platina[52, 53, 54]. Em seguida, fez-se o mesmo processo de otimização e análise vibracional com inclusão do efeito solvente contínuo, IEFPCM[68].

A partir da geometria otimizada na fase gás e com efeito solvente contínuo para os dois complexos fez-se o cálculo de carga ChelpG[69, 70].

Dessa forma, obteve-se quatro conjuntos de parâmetros geométricos, dois para a Carboplatina e dois para Oxaliplatina, referentes ao cálculo na fase gás e com efeito solvente, respectivamente com os valores de cargas atômicas ChelpG para cada geometria.

Em seguida, realizou-se as simulações clássicas dos complexos em água. Os parâmetros de LJ utilizados nas simulações para o átomos de Platina, Nitrogênio e Hidrogênio foram

2.2. METODOLOGIA DE EXECUÇÃO.

retirados da literatura[21, 22]. Os parâmetros dos átomos leves, Carbono, Oxigênio e Hidrogênio da parte orgânica, foram descritos pelo BOSS[64] e os parâmetros da molécula de água foram descritos pelo campo de força TIP3P[71].

As posições dos átomos (geometria) e a carga dos átomos foram obtidas do processo descrito anteriormente. Os parâmetros utilizados para descrever os complexos são apresentados na Tabela 2.1.

Tabela 2.1: Parâmetros de Lennard-Jonnes da literatura utilizados para os complexos. A carga foi calculada pela metodologia ChelpG, MP2/6-31G+(2df,p) e função específica para platina, os parâmetros ε são fornecidos em $kcal.mol^{-1}$ e σ em Å.

	Átomo	Carga		Conjunto 1		Conjunto 2	
		Carga	IEFPCM	ε_1	σ_1	ε_2	σ_2
Carboplatina	Pt	0,016385	0,170657	1,0550	3,6590	7,0100	2,5590
	N-Pt	-0,395360	-0,295135	0,0455	3,3783	2,7915	2,4510
	H-N	0,252987	0,254129	0,0185	0,0936	0,0613	0,4100
	C=O	0,520868	0,696807	0,1050	3,7500	0,1050	3,7500
	O-C	-0,547045	-0,683621	0,2100	2,9600	0,2100	2,9600
	O-Pt	-0,421671	-0,567191	0,1700	3,0000	0,1700	3,0000
	C-CH₂	-0,243709	-0,221781	0,0660	3,5000	0,0660	3,5000
	H-CH₂	-0,023796	0,030016	0,0300	2,5000	0,0300	2,5000
Oxaliplatina	Pt	0,072196	0,164028	1,0550	3,6590	7,0100	2,5590
	N-Pt	-0,458041	-0,419267	0,0455	3,3783	2,7915	2,4510
	H-N	0,323175	0,333857	0,0185	0,0936	0,0613	0,4100
	C=O	0,627600	0,677517	0,1050	3,7500	0,1050	3,7500
	O-C	-0,553570	-0,688570	0,2100	2,9600	0,2100	2,9600
	O-Pt	-0,489566	-0,534769	0,1700	3,0000	0,1700	3,0000
	C-CH₂	-0,082669	-0,087285	0,0660	3,5000	0,0660	3,5000
	H-CH₂	0,057831	0,076277	0,0300	2,5000	0,0300	2,5000

Os parâmetros de Lennard-Jones utilizados inicialmente foram desenvolvidos especificamente para a cisplatina, sendo um bom conjunto de parâmetros iniciais. Foram desenvolvidos dois conjuntos de e para cisplatina, definidos como Conjunto 1 e Conjunto 2, eles diferem-se no modo como foram parametrizados para a cisplatina. O Primeiro faz a correção do erro de sobreposição de função de base (*Bases set superposition error-BSSE*), enquanto o segundo não apresenta essa correção BSSE.

Para realizar as simulações utilizou-se o *software* Dice[66] com a metodologia de Monte Carlo com 500.000 passos, aplicada a um sistema de caixa cúbica, *ensemble* NPT (Número de moléculas, Pressão e temperatura constantes), 1000 moléculas de água para uma molécula do soluto, pressão de 1,00 atm e temperatura de 298,15 K, fornecendo a entalpia configuracional.

A simulação foi realizada em duas etapas, a primeira de termalização e a segunda de equilíbrio. A etapa de termalização parte de uma estrutura aleatória com abaixamento de energia. Após isso, realiza-se a simulação do estágio de equilíbrio, mantendo-se as outras características do sistema.

Em seguida, utilizou-se os programas auxiliares Order e Correlation a fim de determinar o intervalo de correlação estatística das configurações e orientação relativa entre as moléculas do soluto e solvente.

O intervalo de configurações é determinado por uma função de autocorrelação, cujo ajuste é dado por uma função de decaimento exponencial, Eq. 2.41, e denomina-se passo ou tempo de correlação τ .

$$C(i) = \sum_j^n C_j e^{-\frac{i}{\tau_j}} \quad (2.41)$$

Onde i é o intervalo entre as configurações da simulação de MC. O passo de correlação é dado pela integração da Eq. 2.41, como indicado pela Eq. 2.42.

$$\tau = \int_0^{\text{inf}} C(i) di \quad (2.42)$$

A função ajuste utilizada está indicada pela Eq. 2.43, com $C_0 = 0$ e $\tau_1 \ll \tau_2$.

$$C(i) = C_0 + C_1 e^{-\frac{i}{\tau_1}} + C_2 e^{-\frac{i}{\tau_2}} \quad (2.43)$$

Logo a integração da Eq. 2.43 fornece o tempo de correlação. O resultado da integração é indicado pela Eq. 2.44.

$$\tau = \tau_1 C_1 + \tau_2 C_2 \quad (2.44)$$

A decorrelação é necessária, pois, consegue-se extrair um menor número de configurações para avaliar, em comparação ao número de configurações gerados na simulação. Ao realizar esse processo, ou seja, pegar um grupo de configurações a fim de representar a simulação, tem-se um erro associado. Um erro menor é diretamente proporcional ao aumento das configurações, dessa forma retirar configurações do sistema com o cálculo da decorrelação obtém-se um erro aceitável e com menor quantidade de configurações.

A partir das simulações, têm-se as posições distintas da molécula de água em torno do soluto. Separou-se, em cada uma das posições decorrelacionadas, deixando apenas uma molécula do complexo de interesse e uma molécula de água. Para cada uma das configurações avaliou a energia de interação variando a distância de 10,0 Å a 2,0 Å entre o átomo de *Pt* do complexo e *O*_{água}, com passo de 0,1 Å totalizando em 80 pontos em cada Curva de Energia Potencial (PEC). As curvas foram calculadas na mesma metodologia quântica citada para obter as estruturas dos complexos.

A metodologia de parametrização se caracteriza justamente por ter várias PEC's que representem o comportamento do solvente a partir da simulação prévia. Além das posições da molécula de água extraídas das simulações de Monte Carlo, colocou-se algumas moléculas de água pontualmente no sistemas, ora com o *O*_{água} e ora com o *H*_{água} voltados para o átomo de platina, como apresentado pela Figura 2.2.

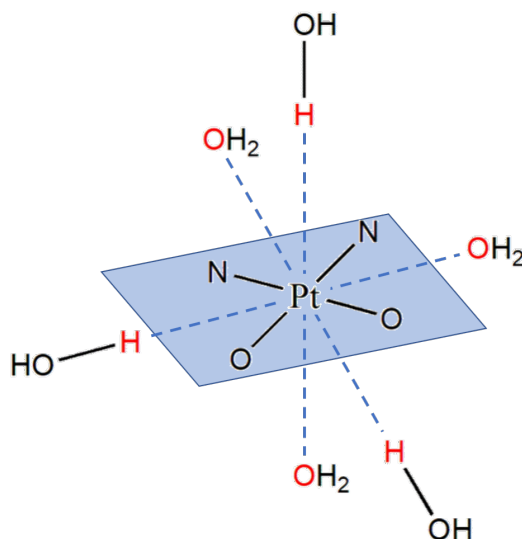


Figura 2.2: Posições em que a molécula de água foi disposta em torno dos complexos CBPt e OXPt.

Essas curvas são importantes por gerarem interações mais específicas com o átomo de platina, isto é visto nas aproximações da água, pois neste caso é perpendicular ao plano do complexo. Verifica-se que nas aproximação das posições da água geradas pela simulação, além do átomo de platina a molécula de água interage também com o grupo amino e carboxilato.

2.3 Software de Ajuste.

Para o desenvolvimento deste trabalho modificou-se o software de ajuste criado por Lopes para parametrizar a cisplatina[21]. As modificações tornaram o programa mais geral, podendo tratar mais átomos no sistema, inclusão de uma energia de corte para facilitar análise de interação intermolecular e geração de input automática, o que facilitou extremamente o processo de parametrização. Estas melhorias no programa foram realizadas pelo grupo de pesquisa.

A generalização da quantidade e tipos de átomos a serem tratados é interessante, por conseguir parametrizar novos sistemas e sistemas maiores, nesse caso a Carboplatina e Oxaliplatina.

Ao colocar uma energia de corte de 10 kcal.mol^{-1} facilita no processo de parametrização, isto porque a curtas distâncias as curvas aumentam na ordem $(\frac{\sigma_a \sigma_b}{r_{ab}})^{12}$ acarretando em curvas com valores de energia extremamente altos, para OXPt e CBPt foram encontradas interações a curtas distâncias na ordem de $600 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Assim, uma menor energia de corte diminui a quantidade de pontos e o erro associado entre a curva quântica e a curva clássica, com descrição físico-quimicamente aceitável do sistema. Caso essa energia de corte não tivesse implementada o usuário teria que remover cada ponto acima de 10 kcal.mol^{-1} manualmente e de forma individual.

A geração de input's de forma automática é uma facilidade para o usuário. Para cada cálculo de energia potencial foram tomados 81 pontos de interação. Cada ponto descreve

as coordenadas do sistema para a geração dos parâmetros de LJ, já que os parâmetros são dependentes da distância entre os átomos. O programa gera as coordenadas de cada ponto e a energia associada a cada interação em sequência. O usuário apenas indica os parâmetros iniciais para iniciar o processo, a quantidade de interações desejadas e o erro mínimo que se quer obter.

Dessa forma, tem-se toda a geração de input automatizada, com participação ativa do usuário na parametrização e obtenção de curvas com melhor erro que represente seu sistema.

Capítulo 3

Resultados e Discussão.

O capítulo de resultados apresenta a análise estrutural dos compostos e sua simulação em água. Feito isso avalia as posições das águas em torno do complexo e a energia dada pela aproximação da molécula de água nas diversas posições. As curvas de energia potencial agem como banco de dados para o processo de parametrização, que se processa para a CBPt e OXPt.

3.1 Análise Estrutural da Carboplatina e Oxaliplatina.

As estruturas calculadas da Carboplatina e Oxaliplatina são semelhantes a dados de cristalografia de raios x[72, 73], não apresentando discrepância significativa na estrutura, até mesmo na descrição do ciclobutano e ciclohexano presentes na estrutura dos ligantes nos complexos. As estruturas Otimizadas da Carboplatina e Oxaliplatina estão representadas na Figura 3.1.

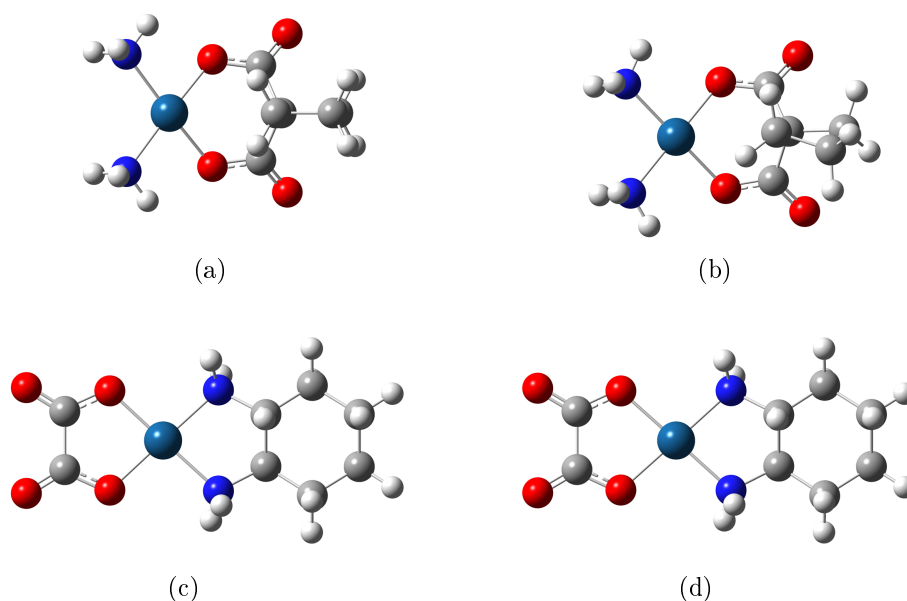


Figura 3.1: Estruturas da Carboplatina (a) e Oxaliplatina (b) otimizadas na fase gás, e Carboplatina (c) e Oxaliplatina (d) otimizadas com efeito solvente IEFPCM no nível MP2/ 6-31+G(2df,p) e função de base específica para o átomo de platina.

A geometria quadrático-plana que caracteriza os complexos é mantida. Os ligantes estão coordenados diretamente ao átomo de platina em isomeria cis com comprimento de ligação de 1,94 Å entre Pt–O e de 2,02 Å entre Pt–N para a Carboplatina e 1,94 Å entre Pt–O e de 2,00 Å entre Pt–N para a Oxaliplatina. Experimentalmente para a Carboplatina[73] a distância entre Pt–O e Pt–N é de 2,02 Å e 2,02 Å, respectivamente, e para Oxaliplatina[72] de 2,02 Å e 2,03 Å. A variação entre o comprimento de ligação pode ser associada ao fato de o cálculo ter sido realizado com uma molécula isolada, enquanto que experimentalmente tem-se interações intermoleculares, por estar na fase sólida.

Os complexos quando reotimizadas com solvente implícito (IEFPCM) não apresentaram mudanças significativas na estrutura, em especial próximo a esfera de coordenação com a platina. Com as novas estruturas em solução, tem-se, portanto, novos valores de cargas atômicas. As cargas atômicas dos complexos na fase gás e com efeito solvente estão apresentadas na Tabela 3.1.

Tabela 3.1: Carga atômica, calculado pela metodologia ChelpG, MP2/6-31G+(2df,p) e função específica para platina.

Átomo	BOSS	Carboplatina		Oxaliplatina	
		Fase Gás	IEFPCM	Fase Gás	IEFPCM
Pt	-	0,016	0,171	0,072	0,164
N	-0,300	-0,396	-0,515	-0,458	-0,419
O(C)	-0,440	-0,547	-0,714	-0,554	-0,689
O(C)	-0,530	-0,422	-0,541	-0,490	-0,535
C	-0,520	-0,522	-0,680	0,628	0,678

Os valores encontrados na fase gás e com efeito solvente (IEFPCM) para o átomo

Carbono são próximos aos valores apresentados pelo BOSS[64], entretanto para os átomos de Oxigênio e Nitrogênio há maior divergência. O fato de a carga do átomo de Oxigênio e Nitrogênio serem diferentes da apresentada na literatura, se justifica pela coordenação ser direta ao átomo de platina(II), sendo que não há essa descrição com um metal pelo BOSS. Para o átomo de Platina os valores de carga em IEFPCM se aproximam mais do descrito na literatura, de 0,22 calculado pela carga de Mulliken para Pt na Carboplatina[74] e 0,81 calculado pela carga Natural para Pt na Oxaliplatina[75].

Com a otimização dos complexos e análise de cargas consegue-se avaliar a interação entre complexo e água, simulando o efeito do solvente explícito, como discutido no próximo capítulo.

3.2 Simulação da Carboplatina.

Com o cálculo de otimização e cargas, extrai-se as coordenadas (x, y, z) , ou seja, a posição dos átomos e as cargas atômicas, que são utilizadas nas simulações. As simulações foram realizadas com *software* Dice[66], metodologia de Monte Carlo com 500.000 passos, aplicada a um sistema de caixa cúbica, *ensemble* NPT, com 1000 moléculas de água para uma molécula do soluto, pressão de 1,00 atm e temperatura de 298,15 K. Nessas condições a concentração da CBPt é de aproximadamente $0,055 \text{ mol.L}^{-1}$.

Como análise inicial da simulação, avalia-se a etapa de termalização e posteriormente a etapa de equilíbrio. A Figura 3.2 representa a variação da Entalpia ao longo da simulação da Carboplatina. É apresentado somente uma curva que utiliza o Conjunto 1 de parâmetros de LJ (2.1) e cargas ChelpG calculadas na fase gás, as outras simulações apresentam resultados similares.

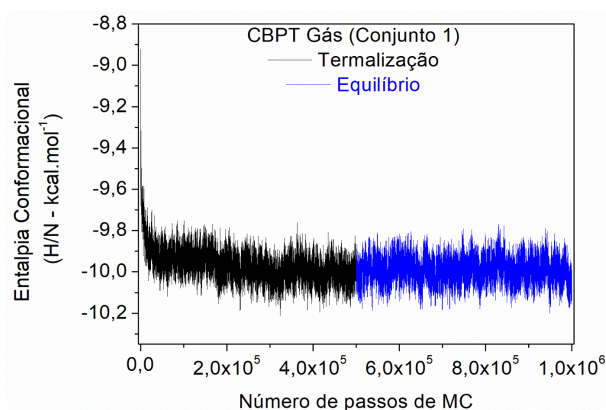


Figura 3.2: Etapa de termalização em preto e etapa de médias em azul da Carboplatina otimizada com MP2/ 6-31+G(2df,p) e função de base específica para o átomo de platina, cargas ChelpG na fase gás e conjunto 1 de parâmetros.

Na etapa de termalização, parte-se de uma configuração aleatória do solvente. Imediatamente ocorre um abaixamento de energia, o sistema então fica oscilando em torno de uma média até que a simulação atinja o equilíbrio. Com 300.000 passos de Monte Carlo já é apresentado uma convergência do sistema. Como nessa etapa ainda está ocorrendo a equilibração do sistema, os valores e parâmetros termodinâmicos dessa etapa da simulação são negligenciados.

Imediatamente, pega-se a última configuração gerada na etapa de termalização e inicia-se uma nova simulação, denominada etapa de médias, nessa etapa não ocorre equilibração

3.2. SIMULAÇÃO DA CARBOPLATINA.

do sistema, em consequência toda simulação varia em torno de uma média. Por causa disso, a etapa de médias fornece os parâmetros termodinâmicos confiáveis (com erro relativamente baixo quando comparado com a etapa de termalização), e avalia-se o comportamento do solvente.

Uma forma de avaliar a média das posições relativas das moléculas de água em relação ao complexo de interesse é por meio de uma função de distribuição radial. Na própria etapa de médias é gerada a Função de Distribuição Radial (RDF), a análise da RDF se divide entre centro de massa (CM) do soluto com centro de massa do solvente, ou com foco em átomos específicos, denominada análise átomo...átomo. A Figura 3.3 apresenta a RDF $CM \cdots CM$ do sistema $CBPt \cdots H_2O$ das quatro simulações que utilizam a Carboplatina otimizada com a função de base para todos os elétrons da platina, cargas ChelpG na fase gás e com efeito solvente (IEFPCM), e Conjuntos 1 e 2 de parâmetros de LJ (2.1).

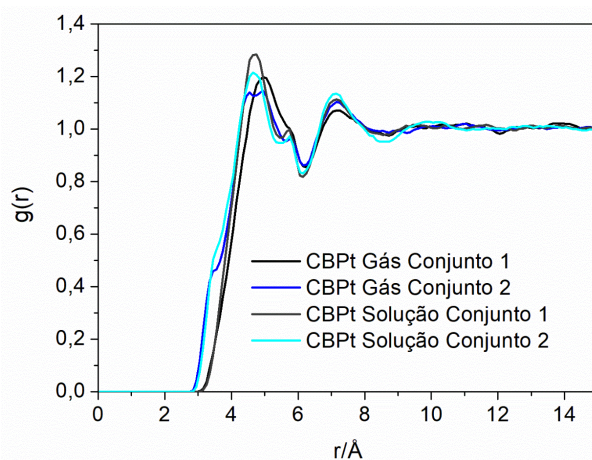


Figura 3.3: RDF referente a análise entre $CM \cdots CM$ do sistema $CBPt \cdots H_2O$, com parâmetros geométricos e de cargas calculados na fase gás com conjunto 1 (preto) e conjunto 2 (azul escuro), com os parâmetros com efeito solvente e conjunto 1 (cinza) e conjunto 2 (azul claro).

As RDF's $CM \cdots CM$ do sistema $CBPt \cdots H_2O$ estão adequadas, isso é identificado pelo fato de as curvas terem picos definidos e convergirem para 1,0. Os picos retratam a probabilidade de as moléculas de água estarem a uma distância específica do complexo.

A RDF em preto da Figura 3.3 indica a primeira molécula de água em 3,85 Å da Carboplatina, com início da primeira camada de solvatação em 3,05 Å e termino em 6,25 Å, contemplando número de coordenação (NC) de 28 moléculas de água. A segunda camada de solvatação possui 86 moléculas de água terminando em 8,65 Å.

Verifica-se que a diferença entre as RDF's se fundamenta em diferentes parâmetros, ou seja, na utilização do conjunto 1 e conjunto 2 (2.1), com e sem correção de superposição de base. Isto porque não há grande diferença na estrutura à medida que se altera o nível de cálculo na otimização dos complexos.

Ao analisar a RDF do complexo cujos parâmetros estruturais foram extraídos de cálculos na fase gás e com modelo contínuo (IEFPCM), que possui os diferentes valores de carga (3.1), não observa mudança significativa no seu perfil, ou seja, a RDF que não apresenta ombro continua sem essa inflexão e a RDF com ombro permanece com o mesmo. Isto indica que a mudança no perfil da RDF (com e sem ombro) é relativo aos conjuntos de parâmetros LJ diferentes e não aos parâmetros estruturais e de carga.

O segundo conjunto de parâmetros tem concordância entre a solvatação teórica e ex-

3.2. SIMULAÇÃO DA CARBOPLATINA.

perimental da cisplatina em água[27, 76]. A descrição da literatura da primeira camada de solvatação da cisplatina com o conjunto 2 de parâmetros, as moléculas de água se dispõem em cima e em baixo do plano do complexo, definindo uma meia concha, ou *meso-shell* em inglês[22, 20].

A indicação do comportamento do solvente em forma de *meso-shell* é visto na RDF pela presença de uma inflexão que indique a distribuição média de duas moléculas de água.

Ao analisar a interação átomo... átomo da simulação, Figura 3.4, a distância $Pt \cdots O_{\text{água}}$ (4,25 Å), em média é mais próxima que distância $Pt \cdots H_{\text{água}}$ (4,75 Å). Entretanto, tem-se um ombro na RDF que indica que há uma interação mais próxima (2,85 Å) e mais forte entre $Pt \cdots H_{\text{água}}$ do que $Pt \cdots O_{\text{água}}$. Esse tipo de interação é indicado na literatura como hidratação reversa[77]. Isto porque ao invés de a molécula de água ser responsável pela estabilização do complexo o átomo de platina que realiza a estabilização da molécula de água, em função de seu orbital d_{z^2} estar vazio, apresentando uma região de densidade eletrônica que estabiliza a molécula de água em uma distância próxima de uma ligação de hidrogênio convencional entre $O_{\text{água}} \cdots H_{\text{água}}$, em torno de 1,8-2,0 Å.

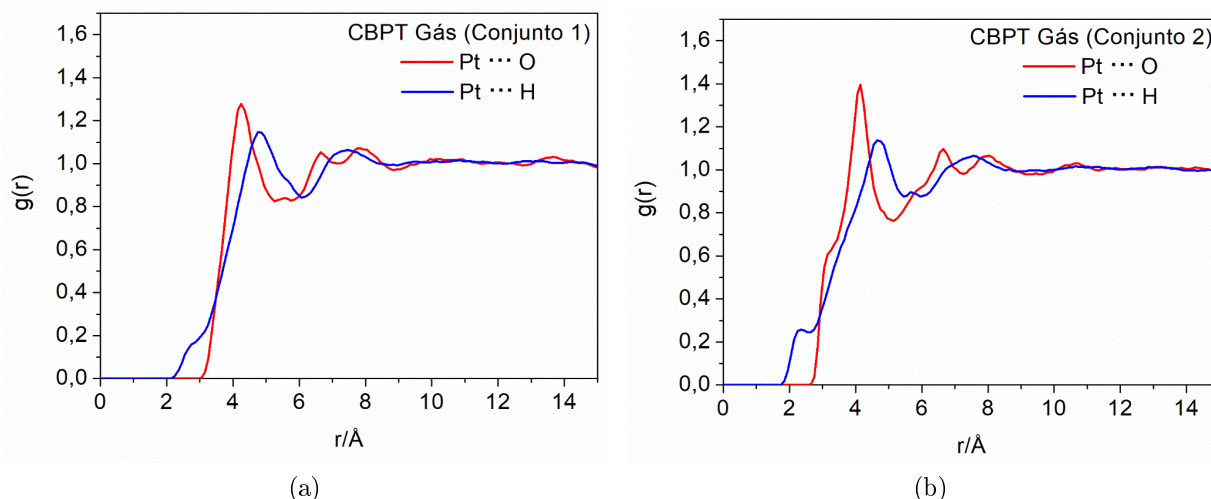


Figura 3.4: RDF referente a análise entre átomo... átomo do sistema $CBPt \cdots H_2O$ com conjunto 1 (a) e conjunto 2 (b). Carboplatina otimizada com MP2/ 6-31+G(2df,p) e função de base específica para o átomo de platina, cargas ChelpG na fase gás.

Assim como na RDF $CM \cdots CM$ apresenta um perfil diferente entre as simulações, a átomo... átomo apresenta o mesmo padrão, pois, com o segundo conjunto de parâmetros, a RDF também apresenta uma inflexão, caracterizando a *meso-shell*. A presença do ombro é melhor visualizada pela RDF $Pt \cdots O_{\text{água}}$ em 3,35 Å, e a inflexão $Pt \cdots H_{\text{água}}$ em 2,35 Å.

Após analisar a RDF $CM \cdots CM$ e átomo... átomo com descrição entre o soluto e o solvente, verifica-se a posição das moléculas de água, correlacionando as configurações iguais. Como a simulação foi realizada com 500.000 passos de MC e intervalo de amostragem de 100 passos, logo, tem-se ao final do processo 5.000 configurações.

Como o número de configurações é muito alto, logo utilizou-se o software auxiliar Correlation, cuja finalidade é correlacionar (agrupar) as configurações semelhantes, tomando uma como representante do grupo, obtendo ao final uma configuração representante de cada grupo, ou seja, fornecendo configurações descorrelacionadas (distintas) para o cálculo de mecânica quântica. As configurações foram extraídas pegando o valor de 3τ fornecendo

3.3. SIMULAÇÃO DA OXALIPLATINA.

para a CBPt 100 configurações, nesse caso o erro propagado na energia ao pegar essas configurações é de 10,22 %.

3.3 Simulação da Oxaliplatina.

É apresentado para a Oxaliplatina a simulação com o Conjunto 1 de parâmetros de LJ, assim como apresentado para CBPt. A Figura 3.5 apresenta a simulação da Oxaliplatina, com as duas etapas da simulação, a primeira etapa, de termalização, e a segunda etapa, de Equilíbrio.

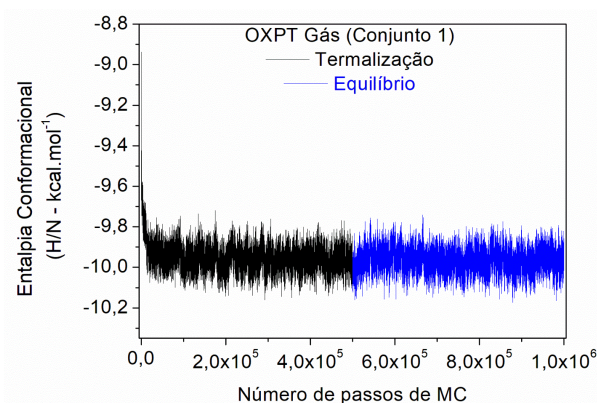


Figura 3.5: Etapa de termalização em preto e etapa de médias em azul da Oxaliplatina otimizada com MP2/ 6-31+G(2df,p) e função de base específica para o átomo de platina, cargas ChelpG na fase gás e conjunto 1 de parâmetros.

A simulação da Oxaliplatina oferece um comportamento à termalização e equilíbrio similar a Carboplatina, realizando um abaixamento da energia e posteriormente a oscilação em torno de uma média.

A RDF $CM \cdots CM$, apresentada pela Figura 3.6, apresenta uma solvatação definida por três picos definidos, caracterizando três camadas de solvatação para este complexo.

3.3. SIMULAÇÃO DA OXALIPLATINA.

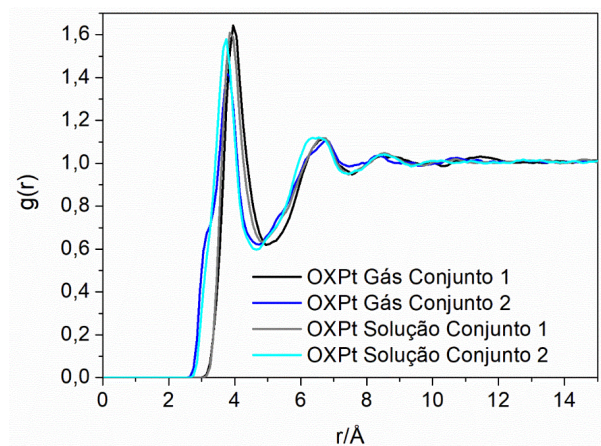


Figura 3.6: RDF referente a análise entre $CM \cdots CM$ do sistema $\text{OXPt} \cdots \text{H}_2\text{O}$, com parâmetros geométricos e de cargas calculados na fase gás com conjunto 1 (preto) e conjunto 2 (azul escuro), com os parâmetros com efeito solvente e conjunto 1 (cinza) e conjunto 2 (azul claro).

Assim como analisado no caso da Carboplatina, a RDF apresenta dois comportamentos em função do tipo de parâmetros utilizados, Conjunto 1 e Conjunto 2. As RDF's em preto e cinza utilizam o Conjunto 1, com correção BSSE, e nesse caso não apresenta inflexão (ombro).

A primeira camada de solvatação para a RDF em preto inicia-se em 3,15 Å, com término em 4,95 Å, contemplando 12 moléculas de água, em cinza se tem a adição do efeito solvente implícito, esta modificação não acarreta significativamente no perfil e valores da RDF. Ao avaliar a RDF em Azul escuro, descrita com Conjunto 2 de parâmetros de LJ, percebe-se uma inflexão em 3,15 Å com uma molécula de água, a primeira camada com 11 moléculas de água inicia-se em 2,65 Å e com término em 4,75 Å.

A Figura 3.7 representa a análise da interação da OXPt com a água por RDF entre o átomo de Pt da CBPt e os átomos de hidrogênio e oxigênio da água.

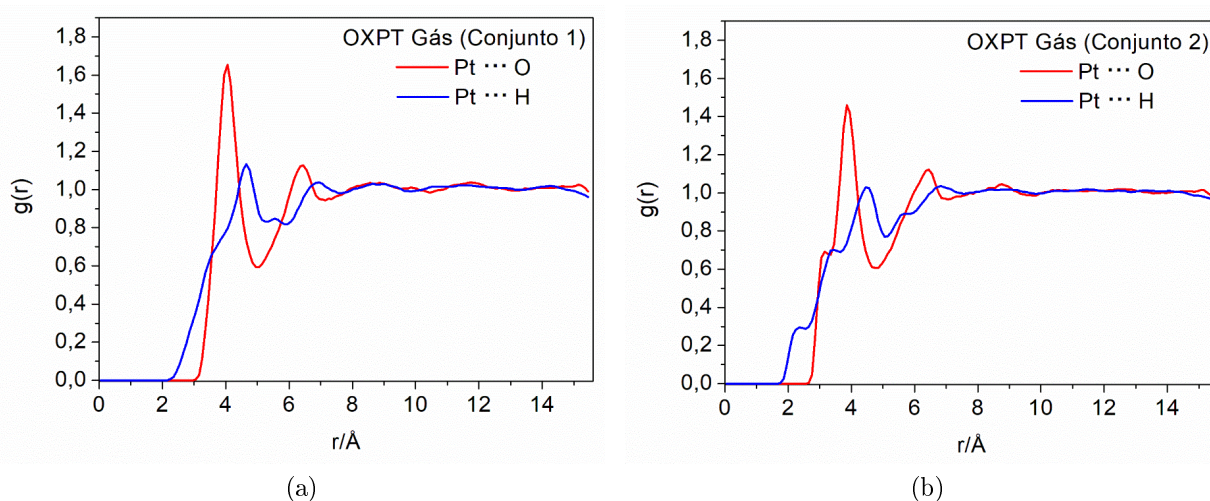


Figura 3.7: RDF referente a análise entre átomo \cdots átomo do sistema $\text{OXPt} \cdots \text{H}_2\text{O}$ com conjunto 1 (a) e conjunto 2 (b). Oxaliplatina otimizada com MP2/ 6-31+G(2df,p) e função de base específica para o átomo de platina, cargas ChelpG na fase gás.

Ao analisar a interação átomo...átomo, a distância $Pt \cdots O_{\text{água}}$ (4,05 Å) em média é mais próxima que distância $Pt \cdots H_{\text{água}}$ (4,65 Å), para o caso da RDF descrita pelo Conjunto 1, porém há uma inflexão referente a interação $Pt \cdots H_{\text{água}}$ (3,55 Å), que por ser mais próxima que a interação $Pt \cdots O_{\text{água}}$ indica ser uma interação mais forte.

No caso da RDF em azul descrita pelo Conjunto 2, assim como visto na RDF $CM \cdots CM$, tem-se um ombro para interação $Pt \cdots O_{\text{água}}$ e para o caso da interação $Pt \cdots H_{\text{água}}$ são observadas duas inflexões. Para $Pt \cdots O_{\text{água}}$ a distância de sua interação é de 3,15 Å, o primeiro ombro referente a interação $Pt \cdots H_{\text{água}}$ está em 3,35 Å e a segunda inflexão em 2,35 Å, cuja distância de interação é muito próxima a ligação de hidrogênio, na ordem de 1,8-2,0 Å, caracterizando a solvatação reversa.

Em todos os casos a RDF converge para 1, indicando que no infinito cada configuração, ou seja, cada posicionamento das moléculas tem a mesma probabilidade em relação ao soluto. Para extrair as configurações da simulação de OXPt também utilizou-se de 3τ , fornecendo 139 configurações, com erro de 11,30 %.

3.4 Curvas de Energia Potencial da Carboplatina.

Utilizando as 100 configurações obtidas por meio da simulação, selecionou-se apenas uma molécula de água. Esta única molécula de água, em 100 posições diferentes, é usada para avaliar a energia de interação, sendo esta atrativa, ou repulsiva. Além das 100 posições obtidas pela simulação, foram geradas mais 18 posições em que a água. A Figura 3.8 representa as diversas posições em que a molécula de água se encontra em relação ao complexo.

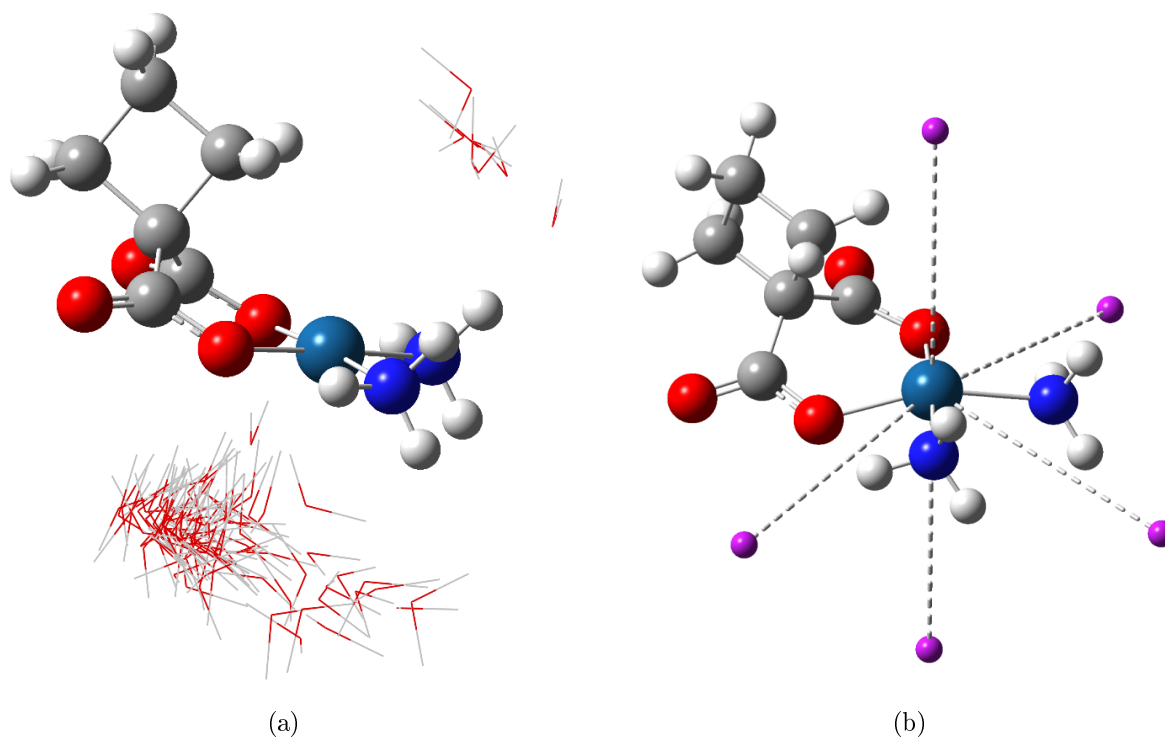


Figura 3.8: Representação das 100 posições de um molécula de água em torno da CBPt (a) e especificação as posições em que a água foi colocada, ora com o hidrogênio, ora com o oxigênio voltado para o complexo (b).

Cada interação gera uma curva de energia potencial, logo as 100 curvas de energia potencial, obtidas com a água em posições determinadas pela simulação, e as 18 curvas, com a água posicionada em posições de específicas, formam um banco de dados, utilizado como padrão para o processo de ajuste da CBPt. As 100 curvas de energia potencial estão apresentadas na Figura 3.9.

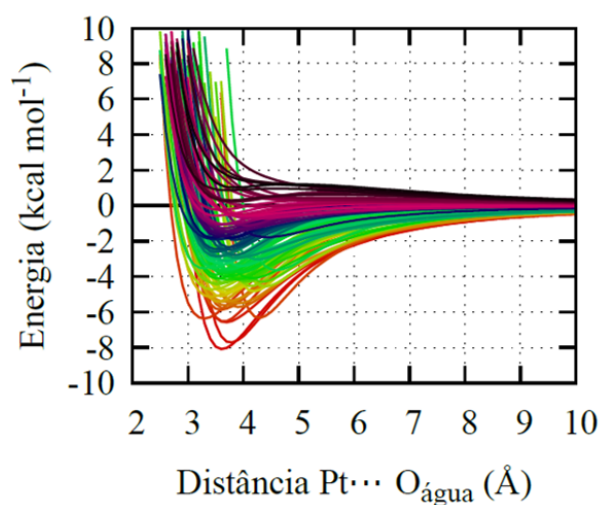


Figura 3.9: Curvas de energia potencial do sistema $CBPt \cdots \text{água}$ referente as 100 configurações distintas, extraídas da simulação previa realizada com o conjunto 1 de parâmetros.

Observa que grande maioria das curvas possuem caráter atrativo. As curvas foram

3.4. CURVAS DE ENERGIA POTENCIAL DA CARBOPLATINA.

caracterizadas pela energia de seu poço, a fim de facilitar sua análise. Para este caso da CBPt, separou as 100 curvas em 3 grupos. A Figura 3.10 apresenta as curvas nos três grupos.

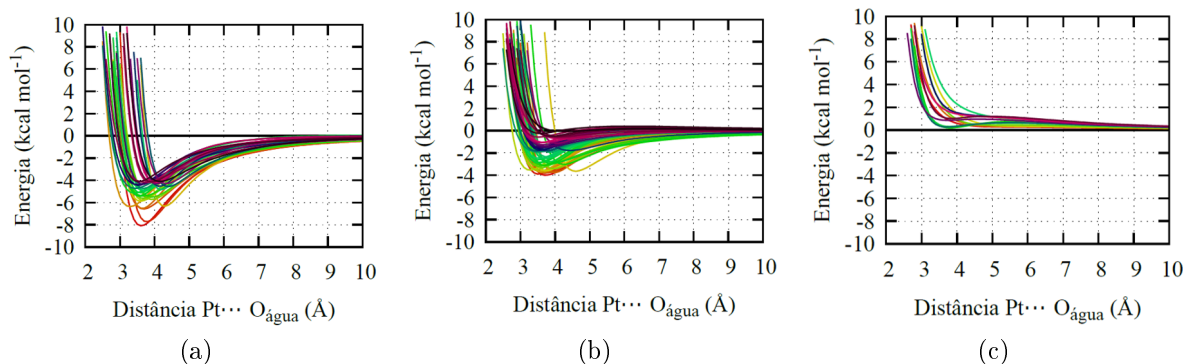


Figura 3.10: Curvas de energia potencial referente a aproximação do sistema $CBPt \cdots \text{água}$, tomando como referência para aproximação o átomo de Pt do complexo e O da molécula de água. Curvas com energia abaixo de $-4,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (a), Curvas com energia entre o intervalo de $0,0$ a $-4,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (b) e Curvas com energia acima zero (c).

O primeiro grupo, a energia do poço é inferior a $-4,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, esse grupo foi definido como atrativo, já que as energias são negativas. A região atrativa contempla 35 curvas.

O segundo grupo, a energia do poço está definida entre $0,0$ e $-4,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, nesse caso há uma estabilização intermediária, sendo chamado, portanto, de região intermediária. A região intermediária possui 53 curvas.

As 12 curvas restantes possuem caráter repulsivo, logo estão na região repulsiva, com energia acima de $0,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

Para cada região foi tomada uma única curva como representante, isto quer dizer que as regiões sempre serão analisadas por completo, mas será representado apenas uma curva para cada região. A mesma metodologia será utilizada quando for analisada as 100 curva juntas, isto é, serão apresentadas apenas três curvas (uma de cada região), entretanto se está comparando todas as curvas.

A Figura 3.11 apresenta as curvas selecionadas como representantes de cada região, e quando apresentadas as três juntas significa que as 100 curvas estão sendo analisadas simultaneamente.

3.4. CURVAS DE ENERGIA POTENCIAL DA CARBOPLATINA.

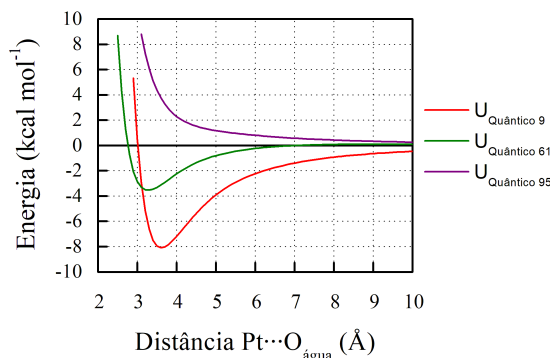


Figura 3.11: Curvas de energia potencial referentes a aproximação da molécula de água na configuração 9, 61 e 95.

Esta informação é importante para os estudos a seguir envolvendo a parametrização dessas curvas, porém será retomado esse conceito, indicando quando se está avaliando uma região ou todas as curvas.

A diferença entre o perfil das curvas é referente a forma que a molécula de água realiza a aproximação, fornecendo diferentes interações entre os átomos envolvidos. As interações que geram as curvas de energia potencial estão representadas na Figura 3.12.

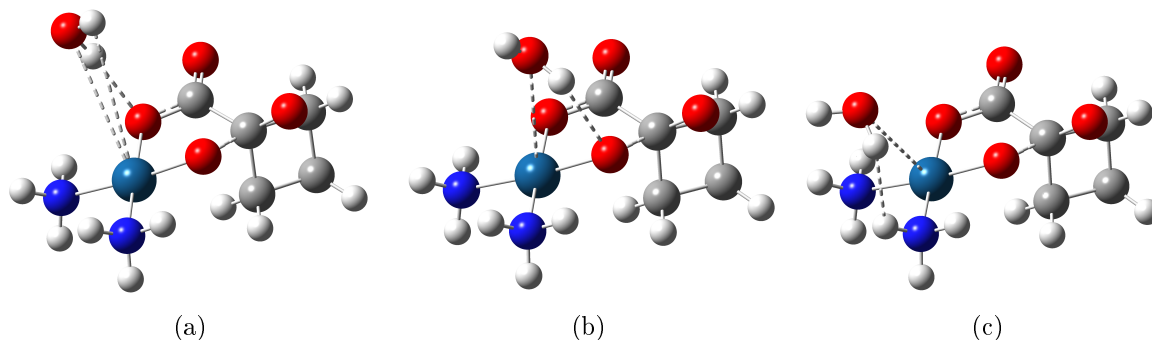


Figura 3.12: Representação estrutural de uma interação das curvas de energia potencial 9 (a), 61 (b) e 95 (c).

A curva mais estável $-8,08 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (PEC 9) a interação responsável pela estabilização é entre o hidrogênio da molécula de água com o oxigênio do ligante Carboxilato, o oxigênio da água com a platina e do segundo hidrogênio da molécula de água com o átomo de platina. As distâncias de interação são de $2,06 \text{ \AA}$ para $O_{\text{Carboxilato}} \cdots H_{\text{água}}$, $3,7 \text{ \AA}$ para $Pt \cdots O_{\text{água}}$ e $3,8 \text{ \AA}$ para $Pt \cdots H_{\text{água}}$.

A estabilização na ordem de $-3,54 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (PEC 61), é dada pela ligação de hidrogênio provinda da interação molécula de água com o oxigênio do grupo Carboxilato e interação do oxigênio da água com o átomo de platina, a ligação de hidrogênio formada possui distância de $2,3 \text{ \AA}$ entre $O_{\text{Carboxilato}} \cdots H_{\text{água}}$ e a distância $Pt \cdots O_{\text{água}}$.

Por fim, o caráter repulsivo (95) é dado pela interação do hidrogênio da molécula de água com hidrogênio do ligante amino, distância entre os hidrogênios é de $1,2 \text{ \AA}$, apesar de o oxigênio estar voltado para o átomo de platina, o que causa estabilização do sistema, a forma como ocorre a aproximação da molécula de água favorece a repulsão.

A identificação do caráter de cada uma das curvas é vista pela separação da contribuição eletrostática e não-eletrostática, denomina LJ', assim é visto se as interações entre

3.4. CURVAS DE ENERGIA POTENCIAL DA CARBOPLATINA.

$Pt \cdots O_{\text{água}}$, $Pt \cdots H_{\text{água}}$ e $O_{\text{Carboxilato}} \cdots H_{\text{água}}$ são estabilizadas por efeito de carga ou LJ'. A Figura 3.13 apresenta a separação das interações envolvidas.

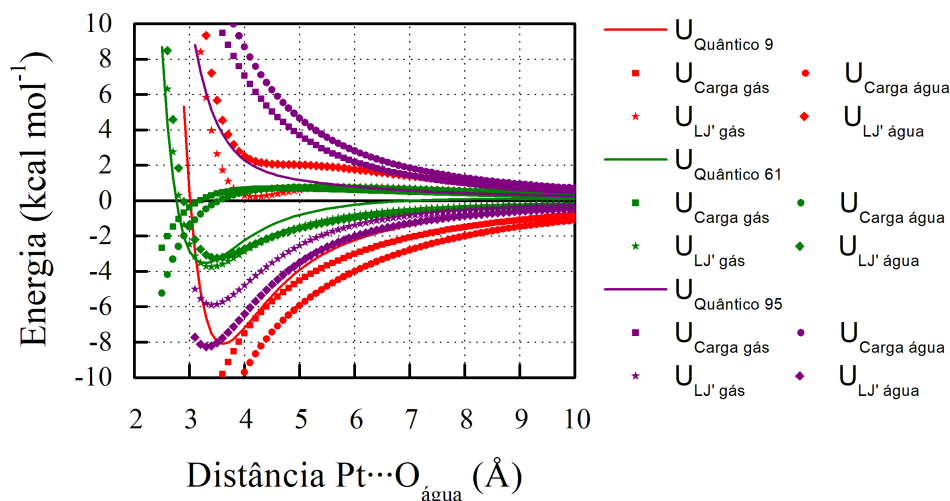


Figura 3.13: Separação dos tipos de interação intermolecular em referência a curva quântica, descrição para as PEC's 9, 61 e 95.

Pode-se concluir que na região de mínimo, quando a carga é majoritariamente responsável pela estabilização, por ser acentuada, a parte não-eletrostática possui efeito contrário, de desestabilização. A contribuição não-eletrostática toma maiores proporções a distâncias menores.

Verifica-se que a curva 9 apresenta estabilização predominantemente por carga, em consequência LJ' tem-se pouca contribuição na estabilização, e é responsável pela repulsão a curtas distâncias. A curva 61, em sua região de mínimo verifica-se que a estabilização é dada principalmente por LJ' e também responsável pela repulsão a curtas distâncias. Por fim, a curva 95, possui majoritariamente a repulsão descrita por efeitos de carga, a estabilização por LJ' é acentuada a curtas distâncias.

O mesmo tipo de análise é feito para as 18 curvas da Carboplatina com aproximação e orientação específica da água, as 18 PEC's da CBPt com essa condição está representada na Figura 3.14.

3.4. CURVAS DE ENERGIA POTENCIAL DA CARBOPLATINA.

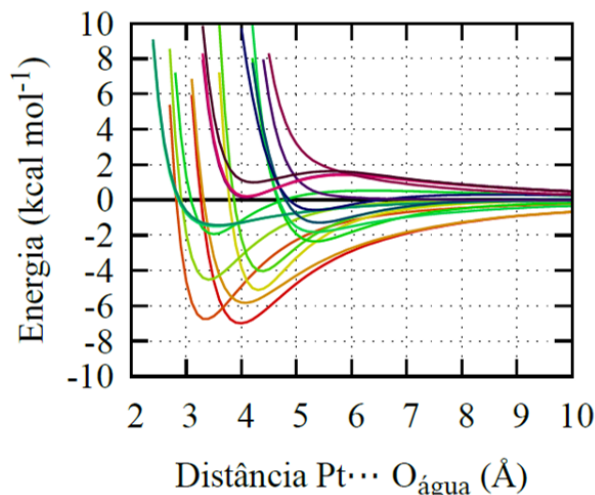


Figura 3.14: Curvas de energia potencial do sistema $CBPt \cdots \text{água}$ referente as 18 configurações distintas, extraídas da simulação previa realizada com o conjunto 1 de parâmetros.

Igualmente a análise anterior, as 18 curvas foram separadas em três grupos, considerando os mesmos valores de energia para se fazer a distinção das regiões de análise. A Figura 3.15 apresenta as 18 curvas separadas em três regiões, atrativa, intermediária e repulsiva, respectivamente.

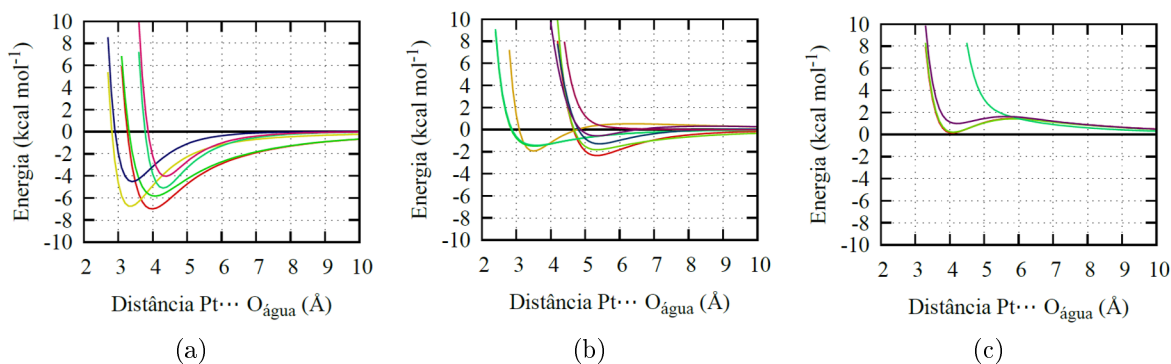


Figura 3.15: Curvas de energia potencial referente a aproximação do sistema $CBPt \cdots \text{água}$, tomando como referência para aproximação o átomo de Pt do complexo e O da molécula de água. Curvas com energia abaixo de $-4,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (a), Curvas com energia entre o intervalo de $0,0$ a $-4,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (b) e Curvas com energia acima zero (c).

O primeiro grupo, a energia do poço é inferior a $-4,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, essa região classificada como atrativa contempla 6 curvas. O segundo grupo, região intermediária, cujas curvas estão no intervalo de energia entre $0,0$ e $-4,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, possui 8 curvas. A região nomeada repulsiva, com as 4 curvas restantes, apresenta curvas com energia acima de $0,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

As curvas das configurações 2, 7 e 18 foram tomadas como representante de cada região. A Figura 3.16 evidencia as três curvas.

3.4. CURVAS DE ENERGIA POTENCIAL DA CARBOPLATINA.

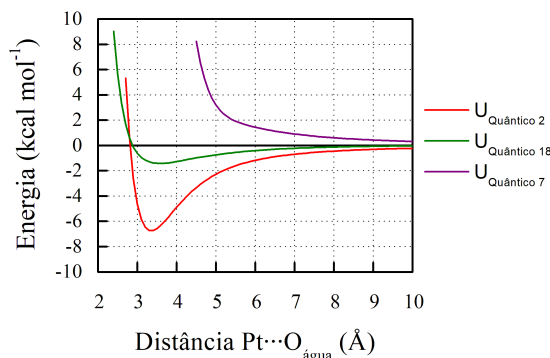


Figura 3.16: Curvas de energia potencial referentes a aproximação da molécula de água na configuração 2, 18 e 7.

As interações que geram as curvas de energia potencial estão representadas na Figura 3.17.

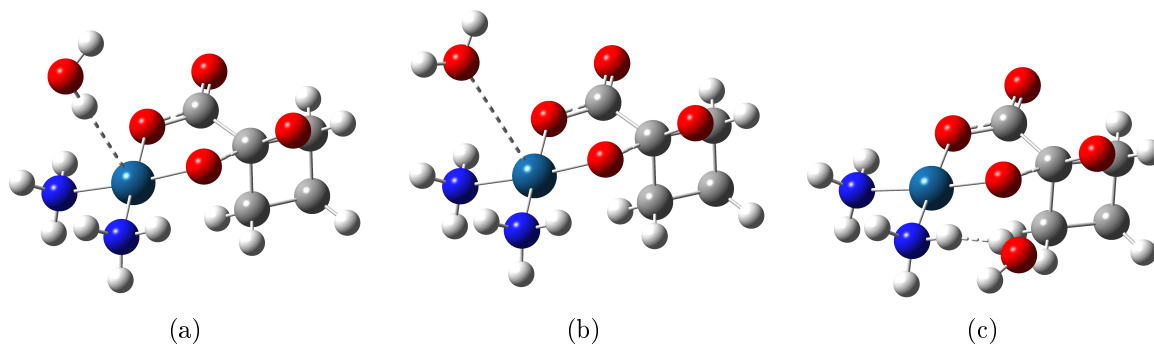


Figura 3.17: Representação estrutural de uma interação das curvas de energia potencial 2 (a), 18 (b) e 7 (c).

Dentre as três configurações apresentadas, duas configurações a molécula de água se aproxima perpendicularmente ao plano do complexo e uma configuração a molécula de água se aproxima no plano do complexo. As configurações com aproximação perpendicular ao plano da molécula (na direção do orbital z^2), são configurações com interação mais direcionada ao átomo de platina e o caráter da estabilização dado preponderantemente pelo átomo de Platina.

A configuração 2 possui caráter atrativo ($-6,74 \text{ kcal.mol}^{-1}$), o hidrogênio está voltado diretamente ao átomo de platina com distância de $2,34 \text{ \AA}$, como esta PEC é mais estável em relação as outras curvas, logo, nesta situação a interação entre $Pt \cdots H_{\text{água}}$ é mais estável que a interação entre $Pt \cdots O_{\text{água}}$. A maior estabilização dada com hidrogênio concorda com o comportamento do solvente, em que a interação com o hidrogênio é preferida, caracterizando a solvatação inversa.

A configuração 18, representante da região intermediária ($-1,43 \text{ kcal.mol}^{-1}$), o oxigênio está voltado diretamente ao átomo de platina com distância de $3,60 \text{ \AA}$ no ponto de mínimo da curva.

A curva 7 com caráter somente repulsivo não possui distância de mínimo local.

A análise das contribuições eletrostáticas e LJ' para cada curva está representada na Figura 3.18.

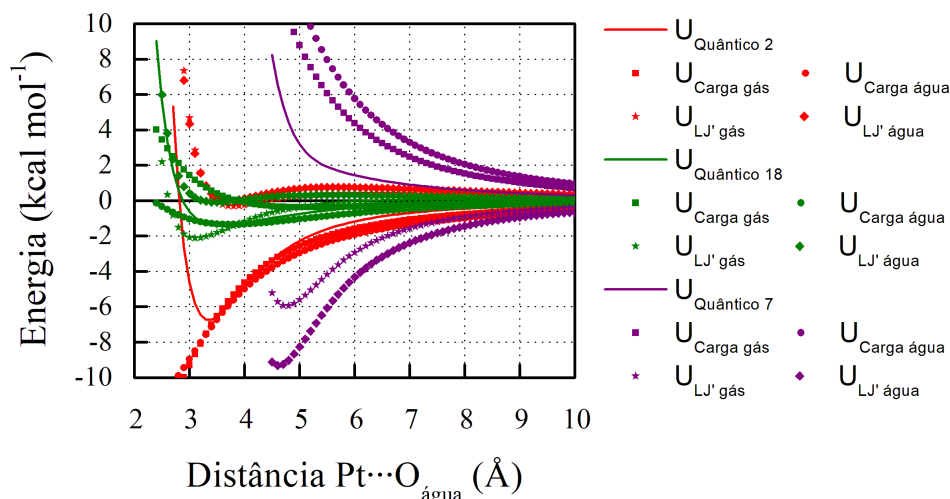


Figura 3.18: Separação dos tipos de interação intermolecular em referência a curva quântica, descrição para as PEC's 2, 18 e 7.

Por meio dessa análise verifica-se que a interação entre $Pt \cdots H_{\text{água}}$, responsável pela solvatação inversa, é mais estabilizada por efeito de carga, já a interação entre $Pt \cdots O_{\text{água}}$ é regida por LJ'. Esses resultados concordam com a literatura, em que a interação entre $Pt \cdots H_{\text{água}}$ é caracterizada como uma ligação de hidrogênio não clássica[28, 29].

Uma ligação de hidrogênio clássica é caracterizada por estabilização eletrostática, envolvendo um halogênio com hidrogênio da água, $X^- \cdots H - OH$ [78]. Nesse caso corre doação de densidade eletrônica do halogênio para o $H_{\text{água}}$ estabilizando a interação.

Para os compostos de Pt(II), em especial a cisplatina, a constante de hidrólise indica a formação de ligação de hidrogênio, e experimentalmente é caracterizado o $H_{\text{água}}$ voltado para o átomo de platina, isto é justificado pelo fato de a Pt(II) ser bom aceitador de ligação de hidrogênio[41, 79, 80, 31]. Como a Pt(II) do complexo possui seu orbital z^2 vazio, o hidrogênio doa densidade eletrônica para o metal, caracterizando uma ligação de hidrogênio não clássica. Pelo fato de o hidrogênio doar densidade eletrônica, esse processo é chamado de hidratação inversa[28, 29].

Portanto, assim como citado na literatura para compostos de Pt(II) a CBPt também possui estabilização preponderantemente por efeitos de carga, quando o hidrogênio está voltado para o átomo de platina, isto justifica o fato de essa interação ser mais estável em relação ao oxigênio, já que a ligação de hidrogênio é mais forte que a interação não eletrostática. Como citado, a interação $Pt \cdots H_{\text{água}}$ é estabilizada por carga e caracteriza a solvatação inversa (ligação de hidrogênio não clássica).

3.5 Curvas de Energia Potencial da Oxaliplatina.

Para a Oxaliplatina, por meio das simulações previas, foram geradas 139 posições, ou configurações descorrelacionadas. Além das posições obtidas pela simulação gerou-se 15 posições específicas da água. A Figura 3.19 representa as posições da molécula de água em relação a Oxaliplatina.

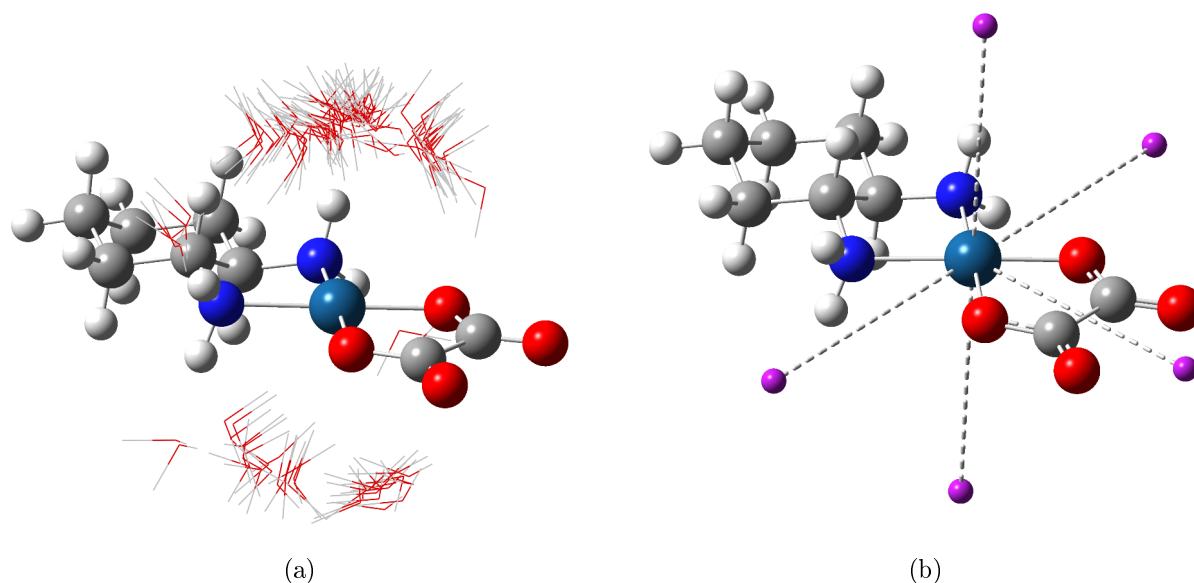


Figura 3.19: Representação das 139 posições de um molécula de água em torno da OXPt (a) e especificação as posições em que a água foi colocada, ora com o hidrogênio, ora com o oxigênio voltado para o complexo (b).

A Figura 3.20 representa a curva de energia potencial para as 139 aproximações da molécula de água. Estas curvas formam o banco de dados para parametrização da Oxaliplatina.

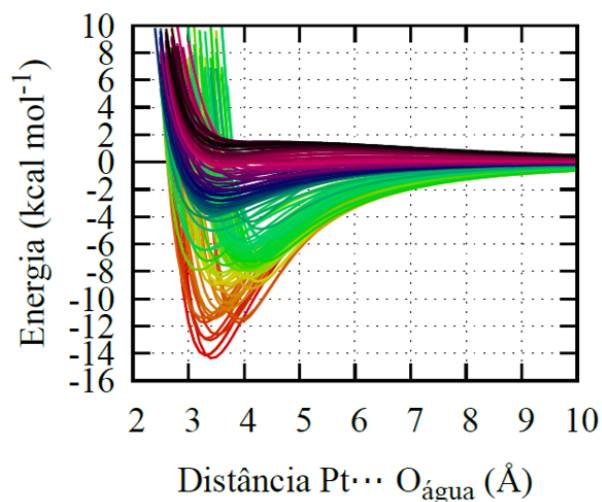


Figura 3.20: Curvas de energia potencial do sistema $OXPt \cdots \text{água}$ referente as 139 configurações distintas, extraídas da simulação previa realizada com o conjunto 1 de parâmetros.

Assim como para a Carboplatina, para a OXPt dividiu-se as 139 em três grupos, entretanto, os valores de energia para separação das curvas diferem da CBPt. A Figura 3.21 apresenta a divisão das 139 curvas nos três grupos.

3.5. CURVAS DE ENERGIA POTENCIAL DA OXALIPLATINA.

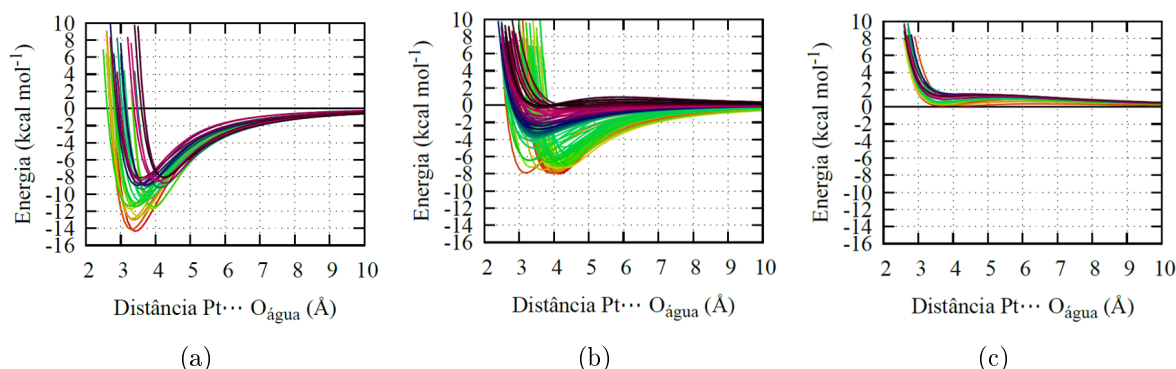


Figura 3.21: Curvas de energia potencial referente a aproximação do sistema $OXPt \cdots \text{água}$, tomando como referência para aproximação o átomo de Pt do complexo e O da molécula de água. Curvas com energia abaixo de -8 kcal.mol^{-1} (a), Curvas com energia entre o intervalo de $0,0$ a $-8,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (b) e Curvas com energia acima zero (c).

O primeiro grupo possui 31 curvas com energia inferior a $-8,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, considerado como região atrativa. O segundo grupo de curvas contempla 90 curvas com energia entre 0 e $-8,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, sendo a região intermediária. O último grupo, região repulsiva, engloba 18 curvas com energia acima de $0,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

As curvas 16, 65 e 110 foram tomadas como representantes dessas regiões, e utilizadas simultaneamente para representar as 139 curvas de energia potencial. A Figura 3.22 apresenta as curvas representativas.

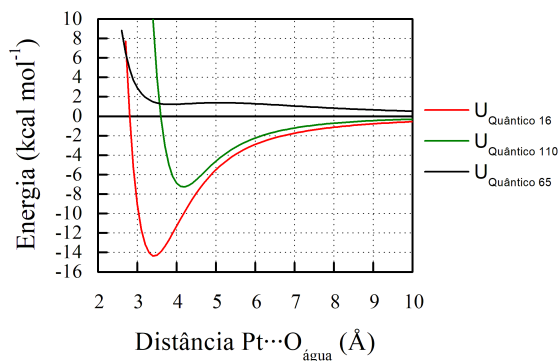


Figura 3.22: Curvas de energia potencial referentes a aproximação da molécula de água na configuração 16, 110 e 65.

As interações que geram as curvas com perfil de estabilização atrativa, intermediária e repulsiva, são as curvas 16, 110 e 65 respectivamente. As interações estão representadas na Figura 3.23.

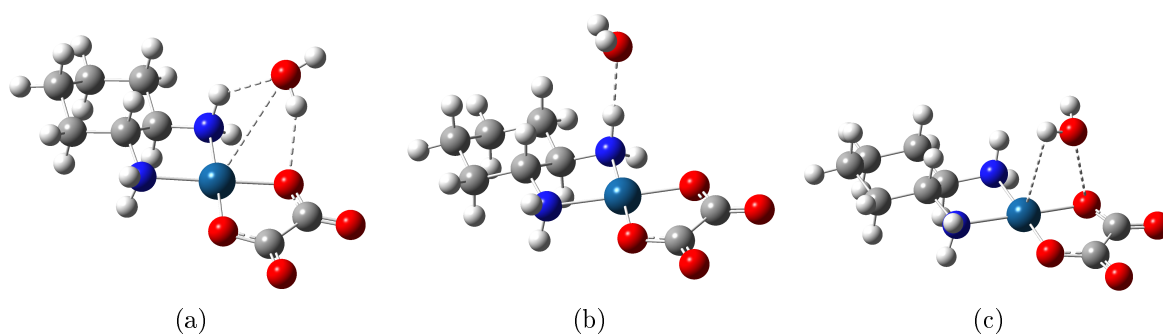


Figura 3.23: Representação estrutural de uma interação das curvas de energia potencial 16 (a), 110 (b) e 65 (c).

Na curva 16 ($-14,35 \text{ kcal.mol}^{-1}$) a estabilização se dá pela aproximação $Pt \cdots O_{\text{água}}$ com distância de $3,4 \text{ \AA}$, porém, especula-se que a principal contribuição para estabilização é referente a $O_{\text{Carboxilato}} \cdots H_{\text{água}}$ com distância de $2,6 \text{ \AA}$, caracterizada como distância de ligação de hidrogênio.

A curva em verde 110 ($-6,44 \text{ kcal.mol}^{-1}$), no mínimo da curva, o oxigênio da água está interagindo mais com o hidrogênio do grupo amino do que efetivamente com o metal, a distância entre $H_{\text{Amino}} \cdots O_{\text{água}}$ é de $2,07 \text{ \AA}$.

Por fim, a curva em preto 65 ($1,22 \text{ kcal.mol}^{-1}$) é avaliada como repulsiva em função da aproximação oxigênio \cdots oxigênio. Mesmo sendo uma região repulsiva, a curva apresenta um poço, a distância entre $Pt \cdots H_{\text{água}}$ é de $3,80 \text{ \AA}$, e de $3,60 \text{ \AA}$ entre $O_{\text{Carboxilato}} \cdots O_{\text{água}}$.

A análise dos tipos de interações envolvidas nas curvas de energia potencial está representada na Figura 3.24.

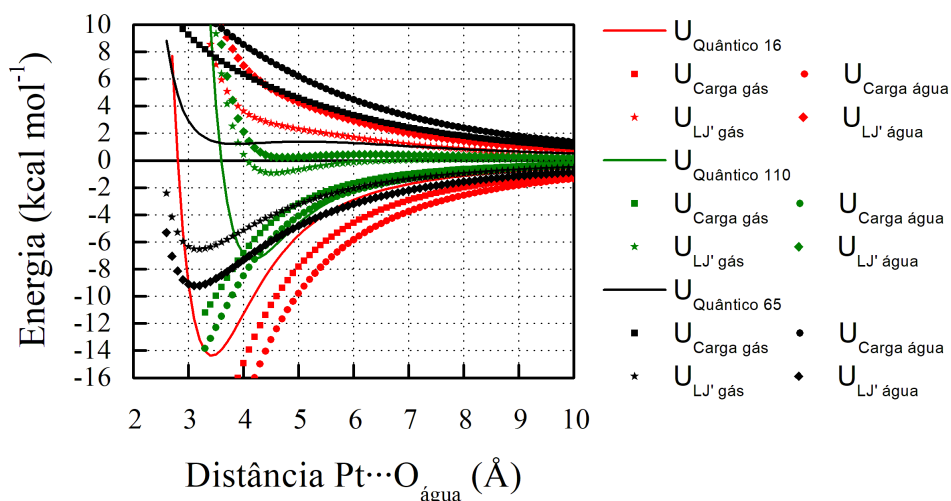


Figura 3.24: Separação dos tipos de interação intermolecular em referência a curva quântica, descrição para as PEC's 16, 110 e 65.

Verifica-se que a estabilização é dada preponderantemente por efeito de cargas nas três curvas de energia potencial analisadas, formadas por interações providas de dipolos positivo-negativo, entre $O_{\text{Carboxilato}} \cdots H_{\text{água}}$ da curva 16 e $H_{\text{Amino}} \cdots O_{\text{água}}$ referente a curvas 110, e polo negativo-negativo entre $O_{\text{Carboxilato}} \cdots O_{\text{água}}$ apresentado pela curva 65.

O mesmo tipo de análise é feito para as 15 curvas da Oxaliplatina, com aproximação e

3.5. CURVAS DE ENERGIA POTENCIAL DA OXALIPLATINA.

orientação específica da água, as 15 PEC's da OXPt com essa condição está representada na Figura 3.25.

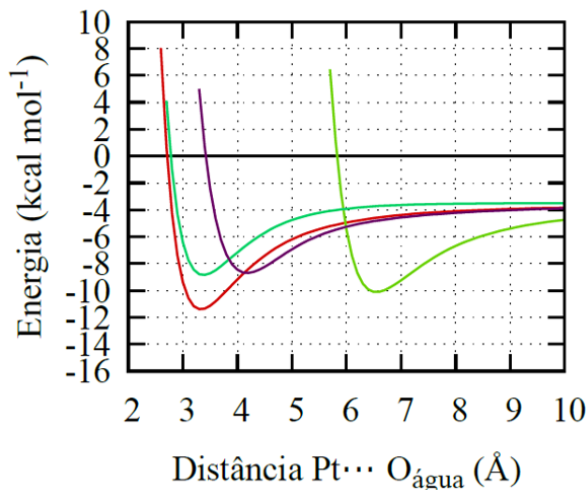


Figura 3.25: Curvas de energia potencial do sistema *OXPt...água* referente as 15 configurações distintas, extraídas da simulação previa realizada com o conjunto 1 de parâmetros.

Da mesma forma as 15 curvas da OXPt foram separadas em três grupos. A Figura 3.26 apresenta as três regiões das 15 curvas de energia potencial.

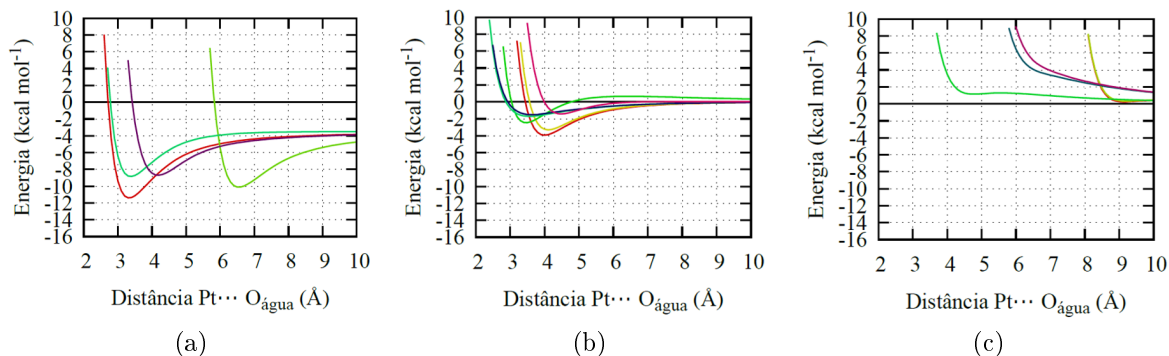


Figura 3.26: Curvas de energia potencial referente a aproximação do sistema *OXBPt...água*, tomando como referência para aproximação o átomo de Pt do complexo e O da molécula de água. Curvas com energia abaixo de -8 kcal.mol^{-1} (**a**), Curvas com energia entre o intervalo de 0,0 a $-8,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (**b**) e Curvas com energia acima zero (**a**).

As Três regiões, atrativa, intermediária e repulsiva, são representadas pelas curvas 8, 1 e 10 respectivamente. A Figura 3.27 apresenta as curvas representantes das três regiões.

3.5. CURVAS DE ENERGIA POTENCIAL DA OXALIPLATINA.

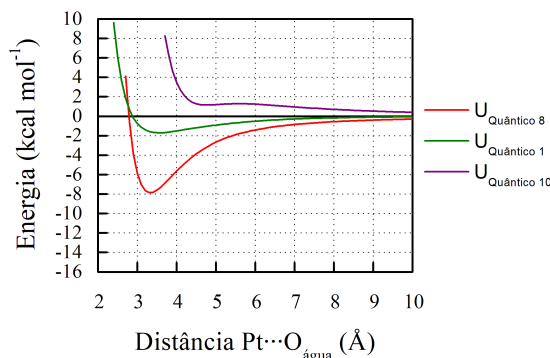


Figura 3.27: Curvas de energia potencial referentes a aproximação da molécula de água na configuração 8, 1 e 10.

As interações que geram estabilização atrativa, intermediária e repulsiva estão descritas pelas curvas 8, 1 e 10, respectivamente. A Figura 3.28 apresenta as interações citadas.

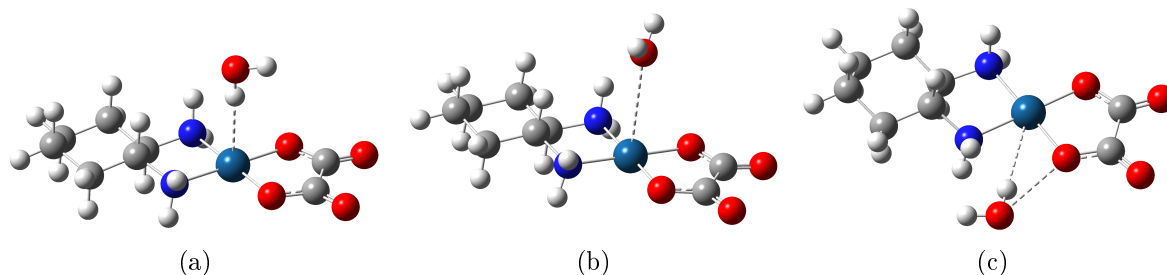


Figura 3.28: Representação estrutural de uma interação das curvas de energia potencial 8 (a), 1 (b) e 10 (c).

Como a posição da água, determinada em relação da Oxaliplatina, foi realizada de modo a ser similar as posições apresentadas na CBPt, tem-se, portanto, o mesmo tipo de aproximação com o hidrogênio e oxigênio voltados para o átomo de platina, que são as duas configurações aproximando perpendicularmente ao plano da molécula e uma no plano da molécula.

A configuração 8 possui caráter atrativo ($-7,63 \text{ kcal.mol}^{-1}$), o hidrogênio está voltado diretamente ao átomo de platina com distância de $2,34 \text{ \AA}$, como esta PEC é mais estável em relação as outras curvas, logo, a interação entre $Pt \cdots H_{\text{água}}$ é mais estável que a interação entre $Pt \cdots O_{\text{água}}$. Compara-se esse tipo de interação com a mesma aproximação apresentada pela CBPt, para a OXPt a energia mais estável é de $-7,63 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e para CBPt de $-6,74 \text{ kcal.mol}^{-1}$, logo a OXPt traz uma melhor estabilização para água.

A configuração 1 ($-1,71 \text{ kcal.mol}^{-1}$), representante da região intermediária, o oxigênio está voltado diretamente ao átomo de platina com distância de $3,60 \text{ \AA}$ no ponto de mínimo da curva.

A curva 10, apesar de apresentar caráter repulsivo possui uma região de estabilização, o ponto de mínimo ($1,14 \text{ kcal.mol}^{-1}$) apresenta uma distância de $3,84 \text{ \AA}$ entre $Pt \cdots H_{\text{água}}$ e $3,76 \text{ \AA}$ entre $O_{\text{Carboxilato}} \cdots O_{\text{água}}$.

A análise dos tipos de interações envolvidas nas curvas de energia potencial está representada na Figura 3.29.

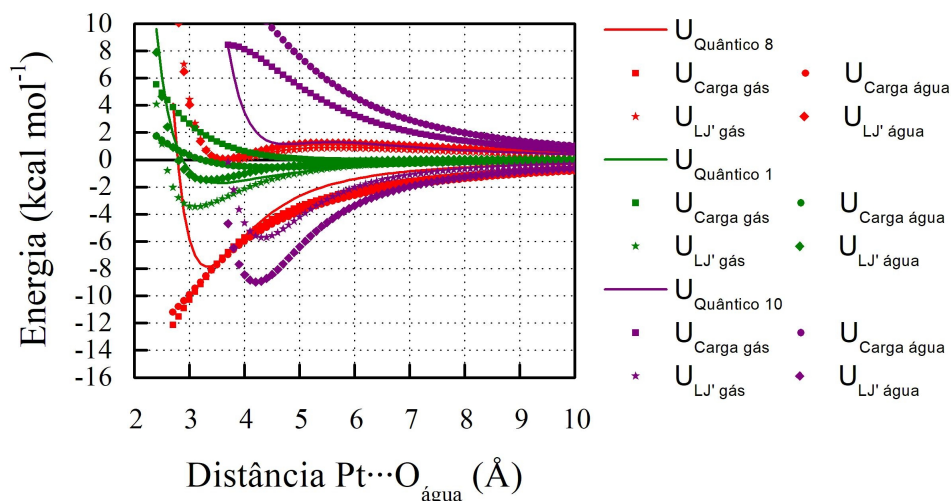


Figura 3.29: Separação dos tipos de interação intermolecular em referência a curva quântica, descrição para as PEC's 8, 1 e 10.

Para a OXPt chega-se a mesma conclusão que a CBPt, ou seja, a interação entre $Pt \cdots H_{\text{água}}$, responsável pela solvatação inversa, é mais estabilizada por efeito de carga, já a interação entre $Pt \cdots O_{\text{água}}$ é regida por LJ'. Um segundo ponto é o fato de a interação com o hidrogênio ser mais estável em relação a aproximação com oxigênio. Os resultados concordam com a literatura, podendo caracterizar a interação entre $Pt \cdots H_{\text{água}}$ como uma ligação de hidrogênio não clássica. A curva repulsiva também possui sua descrição, majoritariamente, por contribuição eletrostática.

3.6 Parametrização da Carboplatina.

Tendo uma situação em que todas as curvas estão descritas por um único conjunto de parâmetros de LJ, cujo erro é o menor possível, as propriedades quânticas não são transferidas para os parâmetros clássicos, entretanto o comportamento do solvente, nesse caso, seria o mesmo com os parâmetros de LJ, ou por descrição quântica. Logo, de certa forma, as propriedades não eletrostáticas das curvas de energia potencial conseguem ser descritas por parâmetros clássicos, estando, portanto, embutidas nos parâmetros de LJ.

Por tal motivo, este capítulo e o capítulo seguinte buscam ajustar as curvas clássicas às curvas quânticas, a fim de conseguir um conjunto de parâmetros que consiga descrever o efeito solvente com mesma eficiência que uma simulação quântica.

Como citado na metodologia utilizou-se dois conjuntos de parâmetros de LJ da literatura e dois conjuntos de cargas calculados neste trabalho, em consequência possui-se quatro conjuntos de parâmetros iniciais de partida, ou seja, os parâmetros iniciais são uma combinação dos parâmetros apresentados na Tabela 2.1. Os quatro conjuntos iniciais estão indicados na Tabela 3.2.

3.6. PARAMETRIZAÇÃO DA CARBOPLATINA.

Tabela 3.2: Quatro conjuntos de parâmetros iniciais utilizados na parametrização da Carboplatina.

Átomo	Conjunto Inicial 1			Conjunto Inicial 2		
	ε (<i>kcal.mol</i> ⁻¹)	σ (Å)	q (gás)	ε (<i>kcal.mol</i> ⁻¹)	σ (Å)	q (gás)
Pt	1,0550	3,6590	0,016	7,0100	2,5590	0,016
O-Pt	0,1700	3,0000	-0,422	0,1700	3,0000	-0,422
N-Pt	0,0455	3,3783	-0,395	2,7915	2,4510	-0,395
C=O	0,1050	3,7500	0,521	0,1050	3,7500	0,521
H-N	0,0300	2,5000	0,252	0,0613	0,4100	0,252

Átomo	Conjunto Inicial 1			Conjunto Inicial 2		
	ε (<i>kcal.mol</i> ⁻¹)	σ (Å)	q (gás)	ε (<i>kcal.mol</i> ⁻¹)	σ (Å)	q (gás)
Pt	1,0550	3,6590	0,171	7,0100	2,5590	0,171
O-Pt	0,1700	3,0000	-0,567	0,1700	3,0000	-0,567
N-Pt	0,0455	3,3783	-0,295	2,7915	2,4510	-0,295
C=O	0,1050	3,7500	0,697	0,1050	3,7500	0,697
H-N	0,0300	2,5000	0,254	0,0613	0,4100	0,254

A fim de avaliar o comportamento dos parâmetros de LJ em regiões, separando as PEC's conforme seu perfil, ou seja, curvas mais estáveis e mais repulsivas, logo as curvas obtidas para CBPt foram divididas em três grupos: atrativa, intermediária e repulsiva. Esta denominação de regiões se refere diretamente ao tipo de interação intermolecular envolvida na aproximação da água com o complexo, em que curvas atrativas possuem valores de energia negativos, já as interações repulsivas apresentam valores de energia positivas.

A descrição da região atrativa, utilizando conjuntos de parâmetros iniciais, tem-se erro de 5,3; 1,7; 4,8 e 2,5, pelo processo de ajuste, os novos parâmetros de LJ denominados parâmetros ajustado 1, ajustado 2, ajustado 3 e ajustado 4. O erro com esses novo conjuntos de parâmetros é de 1,8; 1,7; 1,45 e 2,5, respectivamente. Lembrando que a análise do erro indica que quanto menor for o valor do erro mais o perfil da curva clássica se aproxima da curva quântica, o erro discutido é adimensional. Os parâmetros ajustados 2 e 4 não tiveram alterações em relação aos parâmetros iniciais, permanecendo com o mesmo erro.

A Figura 3.30 apresenta a comparação das curvas ajustadas em relação a curva quântica 9, tomada como padrão para representar a região atrativa.

3.6. PARAMETRIZAÇÃO DA CARBOPLATINA.

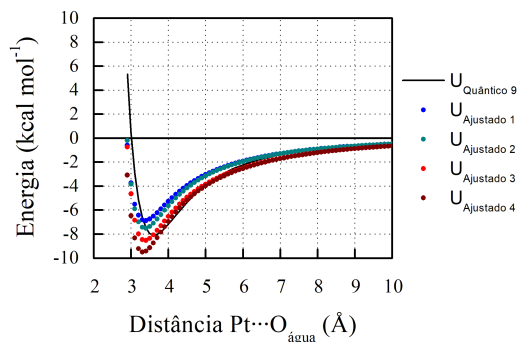


Figura 3.30: Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 9, representante da região atrativa.

Essa região engloba 35 curvas com perfil semelhante a curva 9, cujo valores de energia não ultrapassam $-4,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Os parâmetros ajustados para esta região, atrativa, estão indicados na Tabela 3.3.

Tabela 3.3: Novo conjunto de parâmetros para Carboplatina referente a descrição das 35 curvas atrativas.

Átomo	$\epsilon_{Ajustado1}$ (kcal.mol^{-1})	$\sigma_{Ajustado1}$ (Å)	$\epsilon_{Ajustado2}$ (kcal.mol^{-1})	$\sigma_{Ajustado2}$ (Å)
Pt	0,8768	3,4144	7,0100	2,5590
O-Pt	0,0834	2,8890	0,1700	3,0000
N-Pt	0,0287	3,2777	2,7915	2,4510
C=O	0,1050	4,0157	0,1050	3,7500
H-N	0,0101	0,0511	0,0613	0,4100

Átomo	$\epsilon_{Ajustado1}$ (kcal.mol^{-1})	$\sigma_{Ajustado1}$ (Å)	$\epsilon_{Ajustado2}$ (kcal.mol^{-1})	$\sigma_{Ajustado2}$ (Å)
Pt	0,8882	3,3020	7,0100	2,5590
O-Pt	0,1455	3,0040	0,1700	3,0000
N-Pt	0,0925	3,2029	2,7915	2,4510
C=O	0,0525	2,9566	0,1050	3,7500
H-N	0,0184	0,0932	0,0613	0,4100

Como os parâmetros 2 e 4 não tiveram seus valores de LJ alterados, se diferenciando pelos valores de cargas, em consequência a estabilização maior para o conjunto 4 se dá pelos valores de cargas dos complexos. As cargas atômicas obtidas em solução (IEFPCM) apresentam, com os mesmos conjuntos de LJ, valores mais estáveis de energia para as PEC's. O conjunto ajustado 3 é melhor indicado para descrever essa região, pelo fato de ter boa concordância no perfil entre as curvas clássicas e quânticas, e o erro ser o menor dentre os quatro ajustes executados.

Essa variação de perfil da curva clássica gerada em função da carga, como discutido na Figura 3.30, se dá pelo fato de que a região mais atrativa, em específico a curva 9, possui grande efeito de estabilização em função da carga, como discutido.

A curva intermediária possui uma análise inicial dos parâmetros, indicando um erro de 7,34; 0,98; 8,68 e 1,58 para os quatro conjuntos de parâmetros. Os erros finais se tornam de 1,71 e 1,91, para os parâmetros ajustados 1 e ajustados 3, no caso do ajuste 2 e 4, assim

3.6. PARAMETRIZAÇÃO DA CARBOPLATINA.

como na curva atrativa, não houve alteração dos parâmetros de LJ, em consequência o erro é mantido. A Figura 3.31 representa a comparação das curvas clássicas com a curva representante da região de estabilização intermediária.

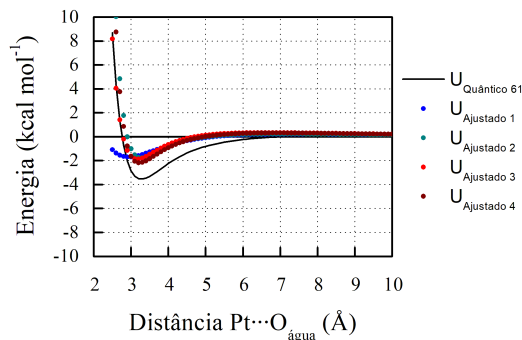


Figura 3.31: Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 61, representante da região intermediária.

Essa região engloba 53 curvas com perfil semelhante a curva 61, cujo valores de energia não são superiores a $0,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Os parâmetros ajustados para essa região, intermediária, estão indicados na Tabela 3.4.

Tabela 3.4: Novo conjunto de parâmetros para Carboplatina referente a descrição das 53 curvas intermediárias.

Átomo	$\varepsilon_{Ajustado1}$ (kcal.mol^{-1})	$\sigma_{Ajustado1}$ (Å)	$\varepsilon_{Ajustado2}$ (kcal.mol^{-1})	$\sigma_{Ajustado2}$ (Å)
Pt	0,0000	0,0000	7,0100	2,5590
O-Pt	0,0000	0,0000	0,1700	3,0000
N-Pt	0,0000	0,0000	2,7915	2,4510
C=O	3,9394	3,5520	0,1050	3,7500
H-N	0,0000	0,0000	0,0613	0,4100

Átomo	$\varepsilon_{Ajustado1}$ (kcal.mol^{-1})	$\sigma_{Ajustado1}$ (Å)	$\varepsilon_{Ajustado2}$ (kcal.mol^{-1})	$\sigma_{Ajustado2}$ (Å)
Pt	0,0000	0,0000	7,0100	2,5590
O-Pt	4,5464	2,4368	0,1700	3,0000
N-Pt	0,0002	0,0006	2,7915	2,4510
C=O	0,0000	0,0000	0,1050	3,7500
H-N	0,0000	0,0000	0,0613	0,4100

Para o ajuste 1 praticamente todos os valores de LJ do complexo são zerados, o que é matematicamente aceito, entretanto, isso não possui significado químico muito aceitável. O átomo de carbono é o único que não possui parâmetros nulos, isso indica que é o único responsável pela estabilização de Van de Waals do sistema, o que não é verdade, já que os outros átomos participam na estabilização e interação do sistema.

Para as próximas análises dos parâmetros foram tomadas as mesmas conclusões, que valores zerados para praticamente todos os átomos, especialmente Pt, O, C e N não são

3.6. PARAMETRIZAÇÃO DA CARBOPLATINA.

quimicamente aceitos, o hidrogênio é uma exceção, podendo ter seus parâmetros zerados. valores muito altos indicam que determinado átomo é majoritariamente responsável pela estabilização conseqüentemente ajustes que originam parâmetros zerados, ou extremamente altos, serão omitidos nas próximas tabelas.

No ajuste 3 foram feitas as mesmas considerações, com o fato de que apenas os parâmetros do átomo de oxigênio não foram zerados.

Ao avaliar os parâmetros ajustado 2 e 4, que possuem os mesmos valores de LJ, com diferenciação nos parâmetros de carga, verifica-se que a curva descrita com os parâmetros ajustados 4 possui maior estabilização em relação ao ajustado 2, entretanto essa estabilização é bem sensível, logo as curvas tem seu perfil regido majoritariamente pelo parâmetros de LJ, o que justifica o caso de serem semelhantes. Assim, tanto o conjunto 2 ou o conjunto ajustado 4, que são os parâmetros de LJ da literatura[22], podem ser utilizados para descrever essa região, com os valores de cargas calculados na fase gás com menor erro, logo o conjunto ajustado 2 é melhor.

A região repulsiva da análise das interações da CBPt com a água, apresenta, para os quatro ajustes, erro inicial de 5,25; 0,59; 8,1 e 1,61. Novamente os parâmetros ajustados 2 e 4, não tiveram seus valores alterados em relação aos parâmetros de entrada. Para os parâmetros ajustados 1 e 3 o erro final é de 1,15 e 1,96, respectivamente. A Figura 3.32 representa a comparação das curvas clássicas com a curva representante da região de estabilização repulsiva.

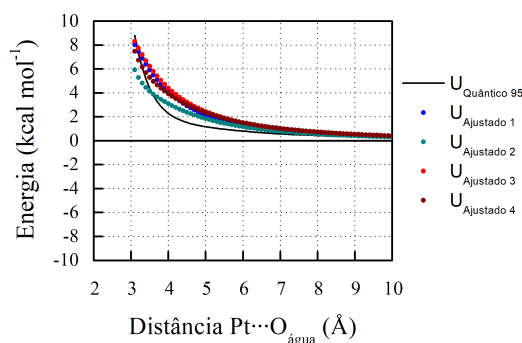


Figura 3.32: Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 95, representante da região repulsiva.

Essa região com 12 curvas de perfil semelhante a curva 95, apresentam valores de energia superiores a $0,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

Para essa região os parâmetros 1 e 3 que foram ajustados não apresentam significado químico, restando os parâmetros ajustados 2 e 4. Entretanto, esses parâmetros são os mesmos apresentados por Lopes[22]. Assim como no caso anterior a descrição dessa região com as cargas calculadas na fase gás apresentam um menor erro, ou seja, o conjunto ajustado 2 é mais indicado.

Conclui-se, para a análise das três regiões da CBPt, que a região atrativa pode ser descrita com o conjunto de parâmetros ajustado 3, a região repulsiva e a região intermediária não possui um novo conjunto de parâmetros, sendo descritas pelos mesmos parâmetros da literatura[22], sendo que os parâmetros de cargas calculados na fase gás em combinação com esses parâmetros oferecem o menor erro.

Isso indica a complexidade da superfície na qual está tentando executar o ajuste, em um primeiro caso os mínimos locais apresentam parâmetros sem significados químicos, ou

3.6. PARAMETRIZAÇÃO DA CARBOPLATINA.

seja, não é indicado utilizarem os parâmetros ajustados em simulações, e como segunda situação permanece na região de mínimo com os mesmos valores de ε e σ iniciais (da literatura), ou seja, não encontrou um novo mínimo local.

A parametrização envolvendo todas as 100 curvas é, de certa forma, mais interessante, pois somente com um conjunto de parâmetros que represente todas as curvas de energia potencial. Tem-se, por consequência, uma representação adequada do efeito solvente já que consegue descrever as energias das diversas interações e posições que o solvente pode assumir em relação ao soluto. Os erros iniciais dos parâmetros utilizados são de 6,38; 1,19; 7,26 e 1,91, em que somente os parâmetros ajustados 1 e 3 variaram no processo, originando novos valores de erro, 1,09 e 2,22. A Figura 3.33 representa a comparação das curvas clássicas com uma representante de cada região, ressalta-se que o ajuste envolve todas as 100 curvas de forma simultânea.

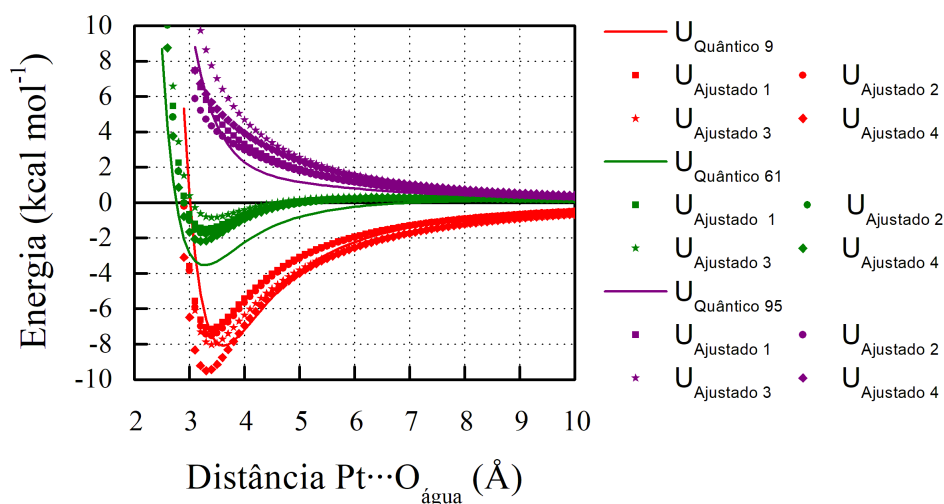


Figura 3.33: Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 9, 61 e 95, representantes de cada região das 100 curvas.

Os parâmetros ajustados que descrevem as 100 PEC's da CBPt simultaneamente estão indicados na Tabela 3.5.

Tabela 3.5: Novo conjunto de parâmetros para Carboplatina referente a descrição das 100 curvas.

Átomo	$\varepsilon_{Ajustado2}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado2}$ (Å)	$\varepsilon_{Ajustado3}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado3}$ (Å)	$\varepsilon_{Ajustado4}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado4}$ (Å)
Pt	7,0100	2,5590	0,5100	3,0550	7,0100	2,5590
O-Pt	0,1700	3,0000	0,0953	3,1671	0,1700	3,0000
N-Pt	2,7915	2,4510	0,0217	4,0451	2,7915	2,4510
C=O	0,1050	3,7500	0,0243	3,8920	0,1050	3,7500
H-N	0,0613	0,4100	0,0112	0,0568	0,0613	0,4100

A curva descrita pelos parâmetros ajustados 2, com as cargas calculadas na fase gás, apresenta a melhor descrição para a CBPt, indicando portanto que não foram encontrados

3.6. PARAMETRIZAÇÃO DA CARBOPLATINA.

um conjunto de parâmetros de LJ que melhor descreva interação entre CBPt e água em relação aos parâmetros apresentados por Lopes[22].

No caso das curvas com a posição da água aproximando em direções específicas, fez-se a mesma análise. Primeiramente, avaliou-se o comportamento dos ajustes em cada região conforme (atrativa, intermediária e repulsiva) e, posteriormente, a parametrização de todas as 18 curvas.

A região atrativa da análise das interações da CBPt com a água em posições específicas, apresenta, para os quatro ajustes um erro inicial de 1,62; 2,57; 1,87 e 2,79 para os conjuntos 1,2,3 e 4, respectivamente. Com a parametrização, o erro de cada um desses conjuntos foi de 0,39; 2,57; 1,76 e 1,32. Nesse caso, o conjunto 2 não teve seus parâmetros alterados em relação ao conjunto inicial utilizado. A Figura 3.34 ilustra as curvas clássicas, comparadas com a curva quântica 2 representantes da região atrativa analisada.

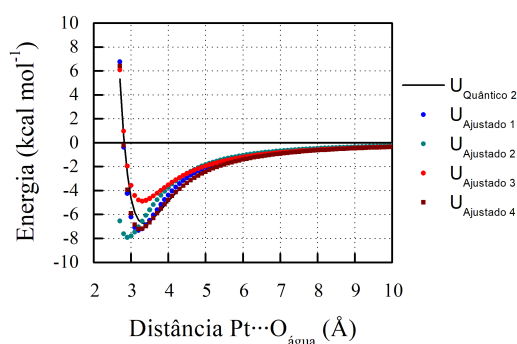


Figura 3.34: Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 2, representante da região atrativa.

Para esse caso aceita-se o conjunto de parâmetros 4, mesmo não apresentando o menor erro, para descrever a região atrativa, com 6 curvas de perfil semelhante a curva 2, apresentam valores de energia menores que $-4,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Os parâmetros ajustados para esta região estão indicados na Tabela 3.6.

Tabela 3.6: Novo conjunto de parâmetros para Carboplatina referente a descrição das 6 curvas atrativas.

Átomo	$\epsilon_{Ajustado2}$ (kcal.mol^{-1})	$\sigma_{Ajustado2}$ (Å)	$\epsilon_{Ajustado3}$ (kcal.mol^{-1})	$\sigma_{Ajustado3}$ (Å)	$\epsilon_{Ajustado4}$ (kcal.mol^{-1})	$\sigma_{Ajustado4}$ (Å)
Pt	7,0100	2,5590	0,9386	3,4969	5,3179	3,1869
O-Pt	0,1700	3,0000	0,1707	2,6326	0,5717	3,0073
N-Pt	2,7915	2,4510	0,0507	3,3081	0,3857	2,8595
C=O	0,1050	3,7500	0,1050	2,4189	3,9026	4,4821
H-N	0,0613	0,4100	0,0109	0,0554	0,0094	0,0631

A parametrização da região intermediária inicia com erros de 43,3; 2,68; 41,4 e 3,57. O erros finais ao ajustar as curvas são de 1,09; 2,30; 2,95 e 2,40. A Figura 3.35 ilustra as curvas clássicas comparadas com a curva quântica 18, representantes da região intermediária analisada.

3.6. PARAMETRIZAÇÃO DA CARBOPLATINA.

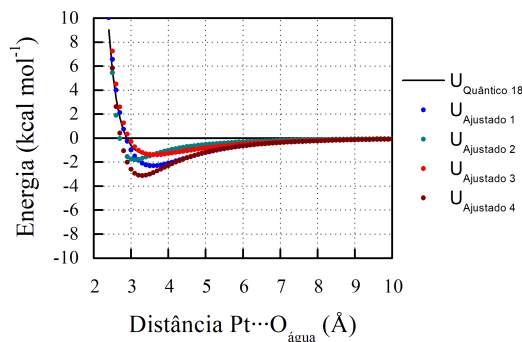


Figura 3.35: Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 18, representante da região intermediária.

Essa região com 8 curvas de perfil semelhante a curva 18, apresentam valores de energia menores que $0,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Os parâmetros ajustados para esta região intermediária estão indicados na Tabela 3.7.

Tabela 3.7: Novo conjunto de parâmetros para Carboplatina referente a descrição das 8 curvas intermediárias.

Átomo	$\varepsilon_{Ajustado2}$ (kcal.mol^{-1})	$\sigma_{Ajustado2}$ (Å)
Pt	5,4062	2,4502
O-Pt	0,1424	2,9572
N-Pt	12,1049	2,0851
C=O	0,1015	2,9262
H-N	0,0339	0,2272

Pela comparação entre as curvas e o significado químico dos parâmetros, o conjunto 2 é indicado para descrever essa região intermediária.

A região repulsiva tem erros iniciais de 0,58; 1,58; 2,42 e 1,99, após o ajuste esses valores foram atualizados para 0,20; 1,58; 2,42 e 1,99, indicando que o conjunto 2, conjunto 3 e conjunto 4, na verdade, não tiveram seus valores modificados, apresentando mesmo erro. A Figura 3.36 representa a comparação das curvas clássicas com a curva representante da região repulsiva.

3.6. PARAMETRIZAÇÃO DA CARBOPLATINA.

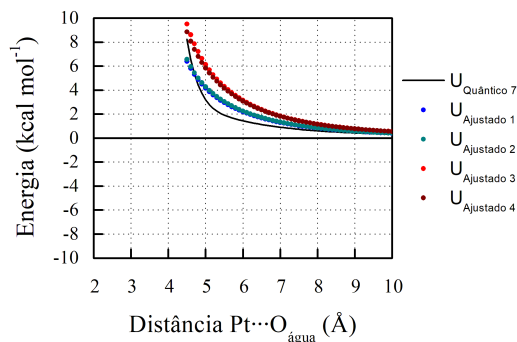


Figura 3.36: Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 7, representante da região repulsiva.

Essa região com 4 curvas de perfil semelhante a curva 7, apresentam valores de energia maiores que $0,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Os parâmetros ajustados para esta região, repulsiva, estão indicados na Tabela 3.8.

Tabela 3.8: Novo conjunto de parâmetros para Carboplatina referente a descrição das 4 curvas repulsivas.

Átomo	$\epsilon_{Ajustado2}$ (kcal.mol^{-1})	$\sigma_{Ajustado2}$ (Å)	$\epsilon_{Ajustado3}$ (kcal.mol^{-1})	$\sigma_{Ajustado3}$ (Å)	$\epsilon_{Ajustado4}$ (kcal.mol^{-1})	$\sigma_{Ajustado4}$ (Å)
Pt	7,0100	2,5590	1,0550	3,6590	7,0100	2,5590
O-Pt	0,1700	3,0000	0,1700	3,0000	0,1700	3,0000
N-Pt	2,7915	2,4510	0,0455	3,3783	2,7915	2,4510
C=O	0,1050	3,7500	0,1050	3,7500	0,1050	3,7500
H-N	0,0613	0,4100	0,0185	0,0936	0,0613	0,4100

Pelo fato de os conjuntos finais, quimicamente aceitos, serem os mesmos que os iniciais, logo não foram encontrados novos parâmetros para a descrição dessa região. Dessa forma, o conjunto 2 (por apresentar menor erro) é melhor indicado para descrever essa região, esse conjunto é o mesmo conjunto proposto por Lopes22 com as cargas para CBPt calculadas na fase gás.

Como último caso de análise da CBPt, tem um erro inicial de 19,54; 2,05; 19,22 e 2,95, e um erro final de 2,24; 1,80; 2,35 e 2,66 para as 18 curvas simultâneas da CBPt. A Figura 3.37 representa a comparação das curvas clássicas com uma representante de cada região, ressalta-se que o ajuste envolve todas as curvas de forma simultânea.

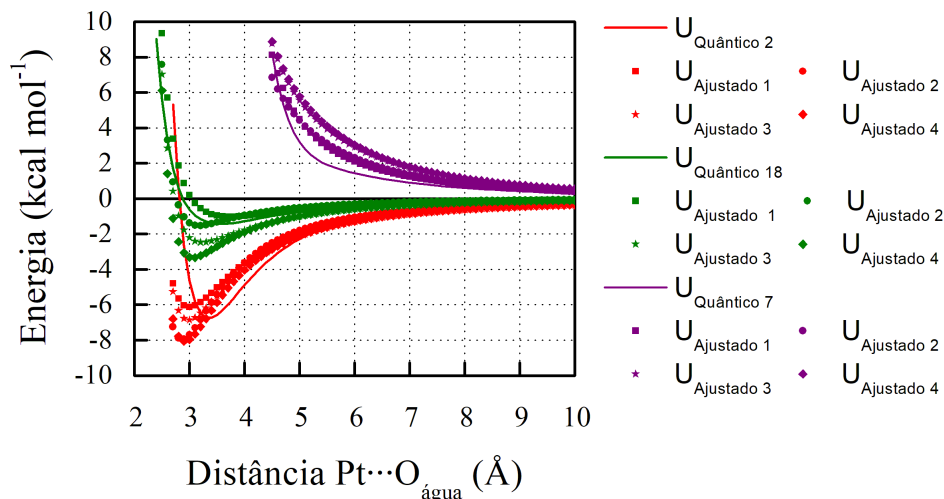


Figura 3.37: Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 2, 18 e 7, representantes de cada região das 18 curvas.

Os parâmetros ajustados que descrevem simultaneamente as 18 PEC's da CBPt estão indicados na Tabela 3.9.

Tabela 3.9: Novo conjunto de parâmetros para Carboplatina referente a descrição das 18 curvas.

Átomo	$\varepsilon_{Ajustado2}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado2}$ (\AA)	$\varepsilon_{Ajustado4}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado4}$ (\AA)
Pt	7,6427	2,4357	8,9450	2,4546
O-Pt	0,1700	3,0000	0,1700	3,0000
N-Pt	1,1660	2,5785	1,7769	2,5450
C=O	0,1050	2,7080	0,1445	4,0653
H-N	0,0434	0,2915	0,0353	0,2380

O conjunto ajustado 2, apresenta uma descrição das curvas clássicas mais próxima das curvas quânticas, apresentando o menor erro de 1,80. Portanto, acredita-se que esse conjunto também é suficiente para descrever a CBPt em solução. Os parâmetros obtidos utilizando as 100 curvas apresentam um erro menor (1,09) do que a parametrização com as 18 curvas. Conclui-se que a parametrização com mais curvas pode fornecer, no processo de ajuste, parâmetros mais confiáveis.

De forma geral verifica-se que, para o processo de ajuste, ao partir do conjunto de parâmetros 2 se consegue um melhor ajuste dos parâmetros, ou melhor descrição do sistema, indicando que o conjunto de Lopes[22] é melhor para descrever a interação da CBPt com água. Isso, porque o conjunto 2 foi parametrizado considerando curvas de energia potencial sem correção BSSE, assim como neste trabalho. Já o conjunto 1 possui correção BSSE, que são curvas com propriedades diferentes.

A descrição das curvas repulsivas apresentam um menor erro inicial partindo do conjunto 1 do que o conjunto 2, indicando que os parâmetros obtidos pelo ajuste de curvas com correção BSSE são melhores para descrever as interações repulsivas.

3.7 Parametrização da Oxaliplatina.

A parametrização da Oxaliplatina segue o mesmo modelo apresentado para Carboplatina, em que parâmetros de LJ nulos serão descartados da discussão e tem como objetivo identificar o conjunto de parâmetros que forneça o menor erro entre as curvas (clássicas e quânticas), e com valores quimicamente aceitáveis.

Os parâmetros para OXPt também foram divididos em quatro grupos, conforme apresentado na Tabela 3.10.

Tabela 3.10: Quatro conjuntos de parâmetros iniciais utilizados na parametrização da Oxaliplatina.

Átomo	Conjunto Inicial 1			Conjunto Inicial 2		
	ϵ ($kcal.mol^{-1}$)	σ (Å)	q (gás)	ϵ ($kcal.mol^{-1}$)	σ (Å)	q (gás)
Pt	1,0550	3,6590	0,072	7,0100	2,5590	0,072
O-Pt	0,1700	3,0000	-0,490	0,1700	3,0000	-0,490
N-Pt	0,0455	3,3783	-0,458	2,7915	2,4510	-0,458
C=O	0,1050	3,7500	0,627	0,1050	3,7500	0,627
H-N	0,0300	2,5000	0,323	0,0613	0,4100	0,323

Átomo	Conjunto Inicial 1			Conjunto Inicial 2		
	ϵ ($kcal.mol^{-1}$)	σ (Å)	q (gás)	ϵ ($kcal.mol^{-1}$)	σ (Å)	q (gás)
Pt	1,0550	3,6590	0,164	7,0100	2,5590	0,164
O-Pt	0,1700	3,0000	-0,534	0,1700	3,0000	-0,534
N-Pt	0,0455	3,3783	-0,419	2,7915	2,4510	-0,419
C=O	0,1050	3,7500	0,677	0,1050	3,7500	0,677
H-N	0,0300	2,5000	0,333	0,0613	0,4100	0,333

Partindo desses quatro grupos de parâmetros obtém-se os erros 7,87; 2,09; 6,01 e 4,2 ao aplica-los na região atrativa das 139 curvas da OXPt. Para os parâmetros ajustados 1, 2, 3 e 4 os novos erros são de 2,31; 1,51; 1,99 e 2,08, respectivamente. A Figura 3.38 representa a comparação das curvas clássicas com a curva representante da região de estabilização atrativa.

3.7. PARAMETRIZAÇÃO DA OXALIPLATINA.

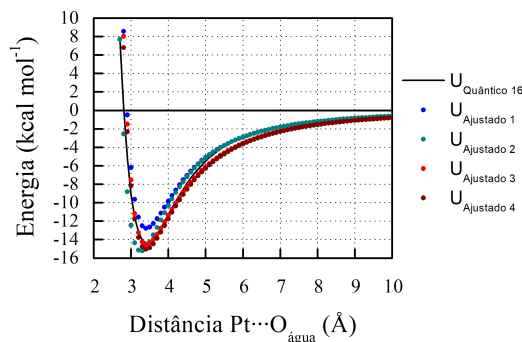


Figura 3.38: Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 16, representante da região atrativa.

Essa região engloba 31 curvas com perfil semelhante a curva 16, cujo valores de energia não ultrapassam $-8,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Os parâmetros ajustados para esta região, atrativa, estão indicados na Tabela 3.11.

Tabela 3.11: Novo conjunto de parâmetros para Oxaliplatina referente a descrição das 31 curvas atrativas.

Átomo	$\epsilon_{Ajustado3}$ (kcal.mol^{-1})	$\sigma_{Ajustado3}$ (Å)	$\epsilon_{Ajustado4}$ (kcal.mol^{-1})	$\sigma_{Ajustado4}$ (Å)
Pt	2,4956	2,6974	1,0226	1,3940
O-Pt	0,1183	3,1595	0,2154	2,8287
N-Pt	0,0297	3,6364	0,5667	2,9126
C=O	0,0041	4,1163	0,1171	5,5822
H-N	0,0170	0,0560	0,0157	1,0874

O ajuste 3 praticamente sobrepõe a curva 16, usada como representante da região atrativa, se apresentando como um bom conjunto de parâmetros para descrever a região atrativa da OXPt com 31 curvas.

Ao tentar descrever a região intermediária com os quatro conjuntos iniciais da literatura, os erros entre curvas clássicas e quânticas são de 13,66; 1,71; 13,72 e 3,00. Após parametrizar os quatro conjuntos apresentam erros de 0,59; 0,61; 0,84 e 3,00. Nesse caso, o conjunto 4 não teve seus parâmetros alterados, pois possui o mesmo valor inicial. A Figura 3.39 representa a comparação das curvas clássicas com a curva representante da região de estabilização intermediária.

3.7. PARAMETRIZAÇÃO DA OXALIPLATINA.

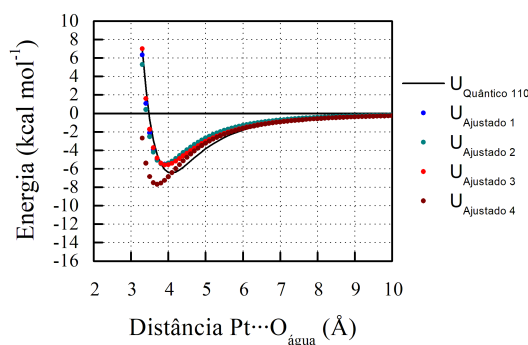


Figura 3.39: Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 110, representante da região intermediária.

Essa região possui 90 curvas com perfil semelhante a curva 110, cujo valores de energia não são ultrapassam a $0,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Os parâmetros ajustados para essa região, intermediária, estão indicados na Tabela 3.12.

Tabela 3.12: Novo conjunto de parâmetros para Oxaliplatina referente a descrição das 90 curvas intermediárias.

Átomo	$\varepsilon_{Ajustado2}$ (kcal.mol^{-1})	$\sigma_{Ajustado2}$ (Å)	$\varepsilon_{Ajustado4}$ (kcal.mol^{-1})	$\sigma_{Ajustado4}$ (Å)
Pt	4,3341	2,6675	7,0100	2,5590
O-Pt	0,1009	3,3037	0,1700	3,0000
N-Pt	1,7819	2,7188	2,7915	2,4510
C=O	0,0728	0,0195	0,1050	3,7500
H-N	0,1705	0,1818	0,0613	0,4100

A curva 2 apresenta um conjunto de parâmetros bastante promissor para representar o comportamento do solvente em interações intermediárias, pois descreve 90 curvas clássicas com erro de 0,61 em relação as curvas quânticas, apresentando uma boa sobreposição com a curva representante desse grupo (curva 110).

A região repulsiva tem-se erros iniciais de 13,00; 0,62; 18,09 e 2,47, que após o ajuste são de 0,38; 0,52; 1,19 e 0,90. A Figura 3.40 representa a comparação das curvas clássicas com a curva representante da região repulsiva.

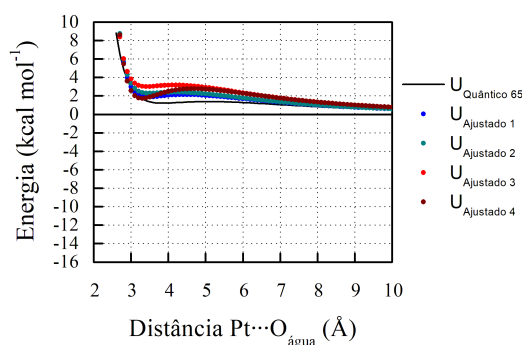


Figura 3.40: Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 65, representante da região repulsiva.

3.7. PARAMETRIZAÇÃO DA OXALIPLATINA.

Essa região com 18 curvas de perfil semelhante a curva 65, apresentam valores de energia superiores a $0,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Os parâmetros ajustados para esta região, repulsiva, estão indicados na Tabela 3.13.

Tabela 3.13: Novo conjunto de parâmetros para Oxaliplatina referente a descrição das 18 curvas repulsivas.

Átomo	$\varepsilon_{Ajustado4}$ (kcal.mol^{-1})	$\sigma_{Ajustado4}$ (Å)
Pt	12,8437	2,4823
O-Pt	9,2432	2,4050
N-Pt	15,5075	3,1413
C=O	0,0152	4,6706
H-N	0,0440	0,1609

O conjunto ajustado 4 descreve melhor essa região, os valores dos parâmetros encontrados são maiores que para os outros conjuntos, isto indica que os átomos com maiores valores são responsáveis pela repulsão entre complexo e água.

A parametrização simultânea de todas as 139 curvas da Oxaliplatina possui um erro inicial de 12,29; 1,65; 12,59 e 3,20 ao utilizar os quatro conjuntos de parâmetros iniciais. Ao realizar o ajuste, a atualização desses parâmetros faz com que o erro torne-se 1,18; 1,31; 1,37 e 3,20. A Figura 3.41 representa a comparação das curvas clássicas com as curvas representantes de cada região das 139 curvas da OXPt.

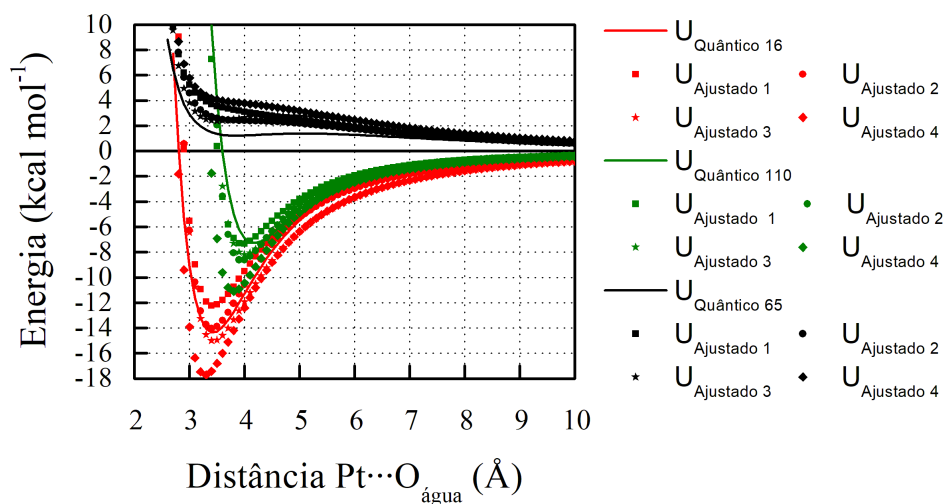


Figura 3.41: Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 16, 110 e 65, representantes de cada região das 139 curvas.

Os parâmetros ajustados que descrevem as 139 PEC's da OXPt simultaneamente estão indicados na Tabela 3.14.

3.7. PARAMETRIZAÇÃO DA OXALIPLATINA.

Tabela 3.14: Novo conjunto de parâmetros para Oxaliplatina referente a descrição das 139 curvas.

Átomo	$\varepsilon_{Ajustado2}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado2}$ (Å)	$\varepsilon_{Ajustado4}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado4}$ (Å)
Pt	6,9880	2,5603	7,0100	2,5590
O-Pt	0,1547	2,9655	0,1700	3,0000
N-Pt	3,0393	2,6019	2,7915	2,4510
C=O	0,1513	3,9904	0,1050	3,7500
H-N	0,1533	0,6861	0,0613	0,4100

Observa-se uma semelhança muito grande entre a curva quântica e a curva que utiliza o conjunto de parâmetros ajustado 2. Como um erro de 1,31 para descrever todas as 139 curvas é relativamente baixo, isso torna esse conjunto muito promissor para descrever o comportamento da água em torno da Oxaliplatina. Esse é um conjunto com valores próximos aos parâmetros de LJ da literatura[22], entretanto, como visto pela curva ajustado 4 os parâmetros de Lopes, apesar de serem próximos não apresentam uma boa concordância com as curvas quânticas, com valor de erro maior a curva ajustado 2, o erro da curva que utiliza os parâmetros ajustado 4 é de 3,20.

A análise das curvas com a água aproximando em posições específicas, e não com sua posição determinada pela simulação, apresentam erros iniciais de 2,16; 3,87; 3,45 e 3,35. Ao parametrizar as curvas da região atrativa das 15 curvas da OXPt com água em posições específicas, tem-se o erro de 2,16; 3,30; 3,45 e 3,35. A Figura 3.42 representa a comparação das curvas clássicas com a curva representante da região de estabilização atrativa, com a água aproximando da OXPt em posições especificadas manualmente, não por meio da simulação.

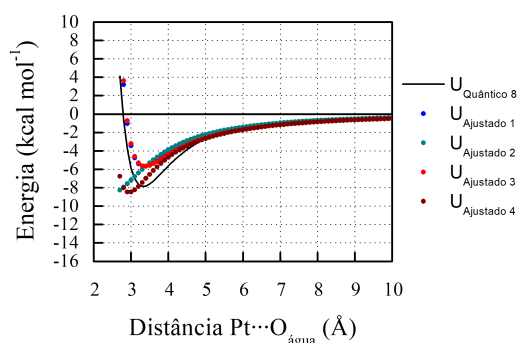


Figura 3.42: Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 8, representante da região atrativa.

Essa região com 4 curvas de perfil semelhante a curva 8, apresentam valores de energia menores que $-4,0 kcal.mol^{-1}$. Os parâmetros ajustados para esta região, atrativa, estão indicados na Tabela 3.15.

3.7. PARAMETRIZAÇÃO DA OXALIPLATINA.

Tabela 3.15: Novo conjunto de parâmetros para Oxaliplatina referente a descrição das 4 curvas atrativas.

Átomo	$\varepsilon_{Ajustado1}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado1}$ (Å)	$\varepsilon_{Ajustado2}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado2}$ (Å)
Pt	1,0550	3,6590	0,1023	1,9888
O-Pt	0,1700	3,0000	0,0066	3,5025
N-Pt	0,0455	3,3783	0,1587	3,1735
C=O	0,1050	3,7500	0,1300	3,6921
H-N	0,0300	2,5000	0,0001	0,0006

Átomo	$\varepsilon_{Ajustado3}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado3}$ (Å)	$\varepsilon_{Ajustado4}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado4}$ (Å)
Pt	1,0550	3,6590	7,0100	2,5590
O-Pt	0,1700	3,0000	0,1700	3,0000
N-Pt	0,0455	3,3783	2,7449	2,4510
C=O	0,1050	3,7500	0,1050	3,7500
H-N	0,0300	2,5000	0,0613	0,4100

O conjunto 1, dentre os parâmetros analisados para essa região, apresenta o menor erro, sendo mais indicado para descrever as curvas atrativas das 15 aproximações da água em relação a OXPt.

As curvas intermediárias apresentam erro inicial de 34,63; 2,76; 34,29 e 2,32, com seus parâmetros ajustados os erros se tornaram 3,33; 1,84; 4,42 e 1,65. A Figura 3.43 representa a comparação das curvas clássicas com a curva quântica representante da região de estabilização intermediária.

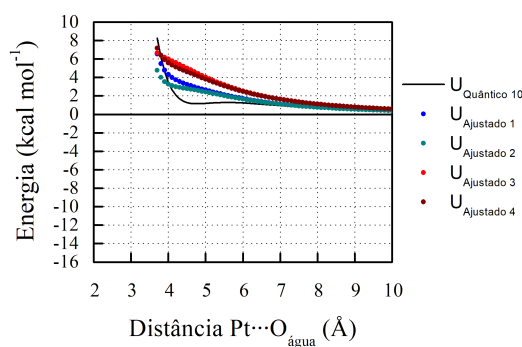


Figura 3.43: Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 1, representante da região intermediária.

Essa região com 6 curvas de perfil semelhante a curva 1, apresentam valores de energia menores que $0,0 kcal.mol^{-1}$. Os parâmetros ajustados para esta região, intermediária, estão indicados na Tabela 3.16.

3.7. PARAMETRIZAÇÃO DA OXALIPLATINA.

Tabela 3.16: Novo conjunto de parâmetros para Oxaliplatina referente a descrição das 6 curvas intermediárias.

Átomo	$\varepsilon_{Ajustado1}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado1}$ (Å)	$\varepsilon_{Ajustado2}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado2}$ (Å)
Pt	0,7641	2,8927	8,0186	2,3951
O-Pt	0,5573	2,5014	0,1196	2,3567
N-Pt	5,8695	2,5555	3,7496	2,1827
C=O	0,7917	3,7868	0,3893	3,0220
H-N	0,0362	0,02428	0,0461	0,3114

Átomo	$\varepsilon_{Ajustado3}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado3}$ (Å)	$\varepsilon_{Ajustado4}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado4}$ (Å)
Pt	0,2731	0,6110	7,4323	2,4689
O-Pt	2,1380	1,7816	0,1279	3,0041
N-Pt	0,0400	1,8591	1,5769	2,2545
C=O	2,8751	5,4227	0,1640	4,4266
H-N	0,0038	0,0194	0,0639	0,4272

Para esse ajuste a curva descrita com os parâmetros ajustado 2 apresenta o menor erro (1,84), ao comparar com a curva quântica. Há uma equivalência bastante pronunciada da no perfil das duas curvas (clássica e quântica), indicando um bom conjunto de parâmetros.

A região repulsiva com erro inicial de 1,45; 1,44; 5,87 e 5,61, coma parametrização, passa a ter seus erros finais de 1,45; 1,44; 5,62 e 5,56. Para essa parametrização não houve mudança significativa do erro.

A Figura 3.44 apresenta a comparação das curvas clássicas com a curva representante da região repulsiva.

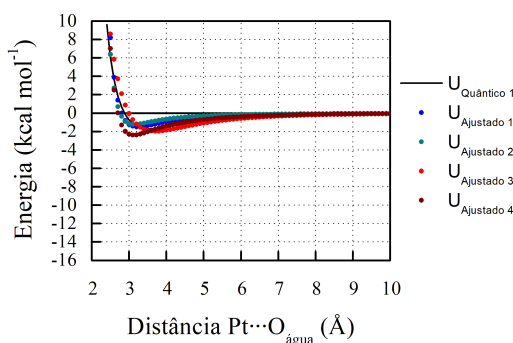


Figura 3.44: Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 10, representante da região repulsiva.

Essa região com 5 curvas de perfil semelhante a curva 10, apresentam valores de energia acima de $0,0 kcal.mol^{-1}$. Os parâmetros ajustados para a região repulsiva, estão indicados na Tabela 3.17.

3.7. PARAMETRIZAÇÃO DA OXALIPLATINA.

Tabela 3.17: Novo conjunto de parâmetros para Oxaliplatina referente a descrição das 5 curvas repulsivas.

Átomo	$\epsilon_{Ajustado1}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado1}$ (Å)	$\epsilon_{Ajustado2}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado2}$ (Å)
Pt	1,0550	3,6590	7,0100	2,5590
O-Pt	0,1700	3,0000	0,1700	3,0000
N-Pt	0,0455	3,3783	2,7915	2,4510
C=O	0,1050	3,7500	0,1050	3,7500
H-N	0,0300	2,5000	0,0613	0,4100

Átomo	$\epsilon_{Ajustado3}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado3}$ (Å)	$\epsilon_{Ajustado4}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado4}$ (Å)
Pt	1,0550	3,6590	4,1296	1,5806
O-Pt	0,2774	2,2117	0,1457	2,1210
N-Pt	0,0346	2,5829	4,7449	2,5077
C=O	0,8163	2,2117	0,8988	2,0621
H-N	0,0117	0,0592	0,0416	0,2781

O conjunto 2, dentre os parâmetros analisados para essa região, apresenta o menor erro, sendo mais indicado para descrever as curvas repulsivas das 15 aproximações da água em relação a OXPt.

Como última análise da OXPt, avalia-se simultaneamente as 15 curvas com a água posicionada em pontos específicos. Os erros iniciais das 15 curvas são 19,25; 2,81; 19,06 e 3,63, após parametrizar as curvas os erros finais são 2,52; 2,74; 3,21 e 3,62. A Figura 3.45 representa a comparação das curvas clássicas com as curvas representantes de cada região das 15 curvas da OXPt.

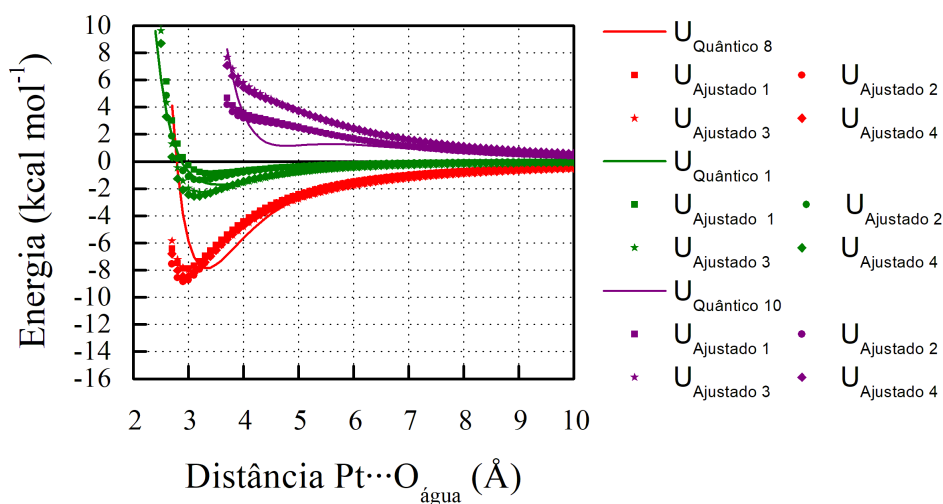


Figura 3.45: Curvas ajustadas 1, 2, 3 e 4 comparadas com a curva 8, 1 e 10, representantes de cada região das 15 curvas.

Os parâmetros ajustados que descrevem as 15 PEC's da OXPt simultaneamente estão indicados na Tabela 3.18.

3.8. TRANSFERIBILIDADE DOS PARÂMETROS DA OXALIPLATINA.

Tabela 3.18: Novo conjunto de parâmetros para Oxaliplatina referente a descrição das 15 curvas.

Átomo	$\varepsilon_{Ajustado1}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado1}$ (Å)	$\varepsilon_{Ajustado2}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado2}$ (Å)
Pt	0,9163	2,9081	7,6712	2,5259
O-Pt	0,4708	2,6932	0,2933	2,9395
N-Pt	0,1031	2,8622	2,8559	2,1573
C=O	1,5816	3,5632	0,1923	3,6301
H-N	0,0181	0,0914	0,0271	0,1823
Átomo	$\varepsilon_{Ajustado3}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado3}$ (Å)	$\varepsilon_{Ajustado4}$ ($kcal.mol^{-1}$)	$\sigma_{Ajustado4}$ (Å)
Pt	0,9387	2,9441	7,2127	2,5513
O-Pt	0,3856	2,5655	0,1704	2,9503
N-Pt	0,0168	3,6287	2,6623	2,3930
C=O	4,6312	3,5597	0,1434	3,7216
H-N	0,0163	0,0826	0,0616	0,4122

Para as 15 curvas específicas da CBPt o conjunto 1 apresenta o menor erro com uma boa descrição das curvas. Entretanto o erro encontrado no ajuste dessas curvas é maior que a parametrização utilizando as 139 curvas, em consequência o conjunto ajustado 2, que foi obtido com as 139 curvas, é considerado o melhor conjunto de parâmetros para descrever a OXPt em água, devido análise do perfil das curvas e do erro em comparação as curvas quânticas.

Por isso, esse novo conjunto de parâmetros é tomado como base para avaliar a descrição de outros sistemas, como as 100 PEC's da CBPt, as 18 PEC's da CBPt e 15 PEC's da OXPt, avaliando sua transferibilidade e, conseqüentemente, o erro entre as curvas clássicas geradas com esse novo conjunto em relação as curvas quânticas. Essa discussão será apresentada a seguir.

3.8 Transferibilidade dos Parâmetros da Oxaliplatina.

A transferibilidade se trata da utilização de um conjunto de parâmetros de LJ de determinada molécula para outra molécula. Diz-se que os parâmetros são transferíveis quando se tem uma boa descrição do sistema com esses parâmetros.

Como foi encontrado um conjunto de parâmetros para OXPt, espera que este consiga descrever também a CBPt, já que as moléculas apresentam os mesmos grupos funcionais, caracterizando o mesmo ambiente químico. Por isso, aplicou-se esse conjunto de parâmetros para as 100 curvas da CBPt, 18 curvas da CBPt e 15 curvas da OXPt.

Para as 100 curvas da CBPt utilizando o conjunto ajustado 2 tem-se um erro de 1,14, apresentando uma boa concordância entre as curvas clássicas e quânticas, de forma a concluir que os parâmetros são transferíveis. A Figura 3.46 apresenta as curvas da CBPt com o conjunto de parâmetros ajustado 2.

3.8. TRANSFERIBILIDADE DOS PARÂMETROS DA OXALIPLATINA.

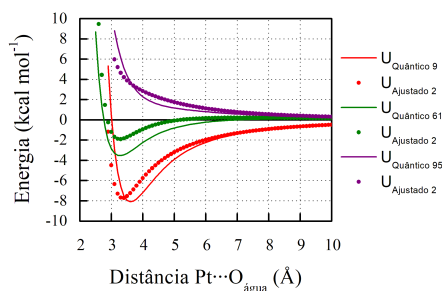


Figura 3.46: Comparação entre as curvas clássicas geradas pelo conjunto de parâmetros ajustados 2 com as curvas quânticas 9, 61 e 95, representantes das 100 curvas da CBPt.

Ao aplicar o conjunto de parâmetros ajustados 2 nas 18 curvas da CBPt, o erro é de 2,10. A Figura 3.47 apresenta a comparação das curvas clássicas e quânticas.

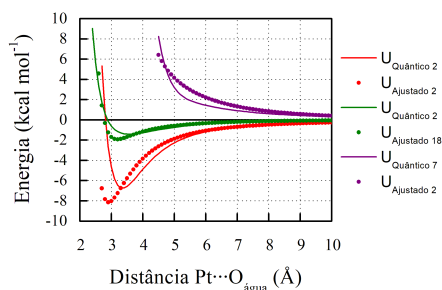


Figura 3.47: Comparação entre as curvas clássicas geradas pelo conjunto de parâmetros ajustados 2 com as curvas quânticas 2, 8 e 7, representantes das 18 curvas da CBPt.

Por fim tem-se um erro de 2,81 ao avaliar a transferibilidade para as 15 curvas da OXPt. A Figura 3.48 apresenta a comparação das curvas clássicas e quânticas.

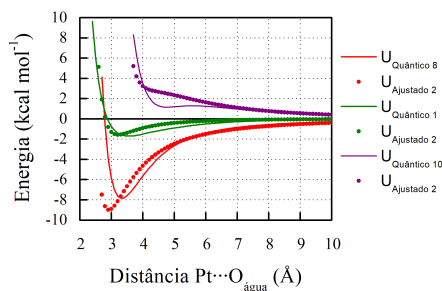


Figura 3.48: Comparação entre as curvas clássicas geradas pelo conjunto de parâmetros ajustados 2 com as curvas quânticas 8, 1 e 10, representantes das 15 curvas da OXPt.

Esperaria um erro menor para descrever as 18 curvas da CBPt e 15 curvas da OXPt, justamente por utilizar uma quantidade menores de curvas, entretanto, as curvas com a água em posições específicas abordam de forma mais acentuada a interação entre a platina e o hidrogênio da água, podendo ter uma certa deficiência em descrever essa interação devido ao fato de o erro ser maior (1,14 para as 100 curvas e 2,10 para descrever as 18 curvas da CBPt).

Observa que os parâmetros descrevem uma situação estática, ou seja, um caso forçado de aproximação rígida da molécula de água. Em uma simulação clássica a aproximação

3.8. TRANSFERABILIDADE DOS PARÂMETROS DA OXALIPLATINA.

da molécula de água não é estática, em consequência, a confirmação e validação dos parâmetros, só é dada quando feita uma simulação e o comportamento do solvente for compatível com a literatura.

Capítulo 4

Considerações Finais.

Este trabalho teve como objetivo principal descrever um conjunto de parâmetros intermoleculares para as moléculas de carboplatina e oxaliplatina. As simulações prévias, realizadas com o objetivo de descrever orientações entre as moléculas de soluto e solvente presentes em solução aquosa, mostraram que, para o conjunto de parâmetros 2 há estruturação da meso-shell para as soluções CBPt-água e OXPt-água, como previsto em alguns estudos teóricos e experimentais.

Essas configurações, ou diferentes posições do solvente em relação ao soluto foram utilizadas para cálculos de energia potencial regidos por mecânica quântica, que descrevem a aproximação rígida entre essas moléculas. As curvas foram utilizadas como padrão no processo de ajuste. Gerou-se, também, curvas para os complexos com o solvente aproximando em posições específicas.

De acordo com a aproximação do solvente foram gerados diferentes perfis de curvas de energia potencial, verificando que a aproximação da molécula de água próximo ao grupo carboxilato apresenta um perfil atrativo quando o hidrogênio da água está voltado para esse grupo, quando o oxigênio da água está direcionado para o carboxilato. Ao avaliar a aproximação da água com o grupo amino, a interação é atrativa com $H_{amino} \cdots O_{água}$ e repulsiva com o hidrogênio da água voltado para o grupo amino. A interação $Pt \cdots H_{água}$ é mais estável que $Pt \cdots O_{água}$, sendo que o tipo de interação $Pt \cdots H_{água}$ é majoritariamente estabilizada por efeitos de carga, enquanto $Pt \cdots O_{água}$ é estabilizada por LJ³, estas interações foram melhor analisadas com a aproximação da água preposicionadas.

A descrição das curvas quânticas obtidas com os parâmetros da literatura forneceram um erro significativo, pois as curvas clássicas geradas não descrevem bem o potencial, indicando a necessidade de um novo conjunto de parâmetros.

Ao eparametrizar as curvas partindo do conjunto 1, obteve-se um pior resultado. Um novo conjunto de parâmetros obtidos para os compostos CBPt e OXPt foram obtidos partindo do conjunto 2. As curvas calculadas neste trabalho não foram realizadas correções BSSE, assim como o conjunto 2 da literatura, justificando a melhor concordância da utilização do conjunto 2 para gerar novos parâmetros, já que em ambos os trabalhos não há correção BSSE. Já o conjunto 1 realiza correção de BSSE, caracterizando um grupo de curvas com propriedades diferentes, o que pode justificar o fato de não ter conseguido novos parâmetros para CBPt e OXPt partindo desse conjunto.

A parametrização avaliou três regiões, atrativa, intermediária e repulsiva, da quantidade total de curvas dos complexos. De todas as parametrizações realizadas, o melhor conjunto de parâmetros foi identificado para descrever as 139 curvas clássicas da Oxaliplatina com erro de 1,31. Esse mesmo conjunto de parâmetros foi avaliado para a

Carboplatina, oferecendo a melhor descrição das 100 curvas desse composto com erro de 1,14. O novo conjunto de parâmetros para descrever os novos complexos em água está indicado na Tabela 4.1.

Tabela 4.1: Novo conjunto de parâmetros de Lennard-Jones (12-6) e Coulomb para descrever os complexos Carboplatina e Oxaliplatina em água.

Átomo	CBPt e OXPt		CBPt	OXPt
	ε (<i>kcal.mol</i> ⁻¹)	σ (Å)	q (gás)	q (gás)
Pt	6,9880	2,5603	0,016	0,072
O -Pt	0,1547	2,9655	-0,422	-0,490
N -Pt	3,0393	2,6019	-0,395	-0,458
C =O	0,1513	3,9904	0,521	0,627
H -N	0,1533	0,6861	0,252	0,323

Por fim, somente com a realização das simulações com o novo conjunto de parâmetros obtidos, avaliando as interações com dados quânticos e experimentais, se consegue validá-los.

Bibliografia

- [1] Elizabeth R Jamieson and Stephen J Lippard. Structure, recognition, and processing of cisplatin- dna adducts. *Chemical reviews*, 99(9):2467–2498, 1999.
- [2] Rebecca A Alderden, Matthew D Hall, and Trevor W Hambley. The discovery and development of cisplatin. *Journal of chemical education*, 83(5):728, 2006.
- [3] Timothy C Johnstone, Kogularamanan Suntharalingam, and Stephen J Lippard. The next generation of platinum drugs: targeted pt (ii) agents, nanoparticle delivery, and pt (iv) prodrugs. *Chemical reviews*, 116(5):3436–3486, 2016.
- [4] George B Kauffman, Raffaele Pentimalli, Matthew D Hall, et al. Michele peyrone (1813-1883), discoverer of cisplatin. *Platinum Metals Review*, 54(4):250–256, 2010.
- [5] Lloyd Kelland. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 7(8):573, 2007.
- [6] Raymond B Weiss and Michaele C Christian. New cisplatin analogues in development. *Drugs*, 46(3):360–377, 1993.
- [7] Marc S Robillard and Jan Reedijk. Platinum-based anticancer drugs. *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, 2006.
- [8] Viktor Brabec, Ondrej Hrabina, and Jana Kasparkova. Cytotoxic platinum coordination compounds. dna binding agents. *Coordination Chemistry Reviews*, 351:2–31, 2017.
- [9] Christopher J Cramer and FM Bickelhaupt. Essentials of computational chemistry. *ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION IN ENGLISH-*, 42(4):381–381, 2003.
- [10] Justin Kai-Chi Lau and Dirk V Deubel. Hydrolysis of the anticancer drug cisplatin: pitfalls in the interpretation of quantum chemical calculations. *Journal of chemical theory and computation*, 2(1):103–106, 2006.
- [11] Justin Kai-Chi Lau and Bernd Ensing. Hydrolysis of cisplatin—a first-principles metadynamics study. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 12(35):10348–10355, 2010.
- [12] OE Polozhentsev, VK Kochkina, VL Mazalova, and AV Soldatov. Molecular and electronic structure of hydrolyzed platinum anticancer drugs as revealed by x-ray absorption, ir, uv-vis spectroscopies and dft calculations. *Journal of Structural Chemistry*, 57(7):1477–1484, 2016.
- [13] Yong Zhang, Zijian Guo, and Xiao-Zeng You. Hydrolysis theory for cisplatin and its analogues based on density functional studies. *Journal of the American Chemical Society*, 123(38):9378–9387, 2001.
- [14] Matěj Pavelka, Maria Fatima A Lucas, and Nino Russo. On the hydrolysis mechanism of the second-generation anticancer drug carboplatin. *Chemistry—A European Journal*, 13(36):10108–10116, 2007.

- [15] Marta E Alberto, Valeria Butera, and Nino Russo. Which one among the pt-containing anticancer drugs more easily forms monoadducts with g and a dna bases? a comparative study among oxaliplatin, nedaplatin, and carboplatin. *Inorganic chemistry*, 50(15):6965–6971, 2011.
- [16] Maria Fatima A Lucas, Mateij Pavelka, Marta E Alberto, and Nino Russo. Neutral and acidic hydrolysis reactions of the third generation anticancer drug oxaliplatin. *The Journal of Physical Chemistry B*, 113(3):831–838, 2008.
- [17] GHW Milburn and Mary R Truter. The crystal structures of cis-and trans-dichlorodiammineplatinum (ii). *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical*, pages 1609–1616, 1966.
- [18] Zhenyang Lin and Michael B Hall. Theoretical studies of inorganic and organometallic reaction mechanisms. 2. the trans effect in square-planar platinum (ii) and rhodium (i) substitution reactions. *Inorganic chemistry*, 30(4):646–651, 1991.
- [19] PNV Pavankumar, Peddaiahgari Seetharamulu, S Yao, Jeffrey D Saxe, Dasharatha G Reddy, and Frederick H Hausheer. Comprehensive ab initio quantum mechanical and molecular orbital (mo) analysis of cisplatin: structure, bonding, charge density, and vibrational frequencies. *Journal of computational chemistry*, 20(3):365–382, 1999.
- [20] Z Chval and M Sip. Pentacoordinated transition states of cisplatin hydrolysis—ab initio study. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 532(1-3):59–68, 2000.
- [21] Juliana Fedoce Lopes, Victor Ströele de A. Menezes, Hélio A Duarte, Willian R Rocha, Wagner B De Almeida, and Hélio F Dos Santos. Monte carlo simulation of cisplatin molecule in aqueous solution. *The Journal of Physical Chemistry B*, 110(24):12047–12054, 2006.
- [22] Juliana Fedoce Lopes, Willian R Rocha, Hélio F Dos Santos, and Wagner B De Almeida. Theoretical study of the potential energy surface for the interaction of cisplatin and their aquated species with water. *The Journal of chemical physics*, 128(16):04B621, 2008.
- [23] Mohammed Yagoub Jomaa, Saeed Ahmad, Adam AA Seliman, Saheed A Popoola, Abdul Rajjak Shaikh, Abdulaziz A Al-Saadi, Gaurav Bhatia, Jatinder Singh, and Anvarhusein A Isab. Synthesis, spectroscopic characterization and in vitro cytotoxic as well as docking studies of cis-diammine platinum (ii) complexes of thiones. *Inorganica Chimica Acta*, 484:347–351, 2019.
- [24] Shijie Yao, John P Plastaras, and Luigi G Marzilli. A molecular mechanics amber-type force field for modeling platinum complexes of guanine derivatives. *Inorganic Chemistry*, 33(26):6061–6077, 1994.
- [25] Katrin Spiegel, Ursula Rothlisberger, and Paolo Carloni. Cisplatin binding to dna oligomers from hybrid car-parrinello/molecular dynamics simulations. *The Journal of Physical Chemistry B*, 108(8):2699–2707, 2004.
- [26] Carlson Alexander, A Nithyakumar, M Wilson Bosco Paul, and N Arockia Samy. Platinum (ii) complexes of imidazophenanthroline-based polypyridine ligands as potential anticancer agents: synthesis, characterization, in vitro cytotoxicity studies and a comparative ab initio, and dft studies with cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 23(5):833–848, 2018.
- [27] Ondrej Kroutil, Milan Predota, and Zdenek Chval. Pt... h nonclassical interaction in water-dissolved pt (ii) complexes: Coaction of electronic effects with solvent-assisted stabilization. *Inorganic chemistry*, 55(7):3252–3264, 2016.

- [28] Jacqueline Bergès, Jacqueline Caillet, Jacqueline Langlet, and Jiří Kozelka. Hydration and inverse hydration of platinum (ii) complexes: an analysis using the density functionals pw91 and blyp. *Chemical physics letters*, 344(5-6):573–577, 2001.
- [29] Silvia Rizzato, Jacqueline Bergès, Sax A Mason, Alberto Albinati, and Jiří Kozelka. Dispersion-driven hydrogen bonding: Predicted hydrogen bond between water and platinum (ii) identified by neutron diffraction. *Angewandte Chemie*, 122(41):7602–7605, 2010.
- [30] Jacqueline Berges, Isabelle Fourre, Julien Pilme, and Jiri Kozelka. Quantum chemical topology study of the water-platinum (ii) interaction. *Inorganic chemistry*, 52(3):1217–1227, 2013.
- [31] Lionel A Truflandier, Kiplangat Sutter, and Jochen Autschbach. Solvent effects and dynamic averaging of ^{195}Pt nmr shielding in cisplatin derivatives. *Inorganic chemistry*, 50(5):1723–1732, 2011.
- [32] Elizabeth C Beret, Jose M Martinez, Rafael R Pappalardo, Enrique Sánchez Marcos, Nikos L Doltsinis, and Dominik Marx. Explaining asymmetric solvation of pt (ii) versus pd (ii) in aqueous solution revealed by ab initio molecular dynamics simulations. *Journal of chemical theory and computation*, 4(12):2108–2121, 2008.
- [33] Antonella Ciancetta, Cecilia Coletti, Alessandro Marrone, and Nazzareno Re. Activation of carboplatin by carbonate: a theoretical investigation. *Dalton Transactions*, 41(41):12960–12969, 2012.
- [34] Achim Lienke, Günter Klatt, David J Robinson, Klaus R Koch, and Kevin J Naidoo. Modeling platinum group metal complexes in aqueous solution. *Inorganic chemistry*, 40(10):2352–2357, 2001.
- [35] Jurgen Lange, Fernando Gomes de Souza, Marcio Nele, Frederico Wanderley Tavares, Iuri Soter Viana Segtovich, Guilherme Carnerio Queiroz da Silva, and José Carlos Pinto. Molecular dynamic simulation of oxaliplatin diffusion in poly (lactic acid-co-glycolic acid). part a: Parameterization and validation of the force-field cvff. *Macromolecular Theory and Simulations*, 25(1):45–62, 2016.
- [36] Jing Yang, Jing Chen, and Zibiao Li. Structural basis for the structure–activity behaviour of oxaliplatin and its enantiomeric analogues: A molecular dynamics study of platinum-dna intrastrand crosslink adducts. *Australian Journal of Chemistry*, 69(4):379–387, 2016.
- [37] Eric D Scheeff, James M Briggs, and Stephen B Howell. Molecular modeling of the intrastrand guanine-guanine dna adducts produced by cisplatin and oxaliplatin. *Molecular Pharmacology*, 56(3):633–643, 1999.
- [38] Shantanu Sharma, Peng Gong, Brenda Temple, Debadeep Bhattacharyya, Nikolay V Dokholyan, and Stephen G Chaney. Molecular dynamic simulations of cisplatin-and oxaliplatin-d (gg) intrastand cross-links reveal differences in their conformational dynamics. *Journal of molecular biology*, 373(5):1123–1140, 2007.
- [39] Seifollah Jalili, Mina Maddah, and Jeremy Schofield. Molecular dynamics simulation and free energy analysis of the interaction of platinum-based anti-cancer drugs with dna. *Journal of Theoretical and Computational Chemistry*, 15(06):1650054, 2016.
- [40] Paolo Carloni, Michiel Sprik, and Wanda Andreoni. Key steps of the cis-platin-dna interaction: density functional theory-based molecular dynamics simulations. *The Journal of Physical Chemistry B*, 104(4):823–835, 2000.

- [41] K Provost, EC Beret, D Bouvet Muller, A Michalowicz, and E Sánchez Marcos. Exafs debye-waller factors issued from car-parrinello molecular dynamics: Application to the fit of oxaliplatin and derivatives. *The Journal of chemical physics*, 138(8):02B612, 2013.
- [42] Karine Provost, Diane Bouvet-Muller, Sylvie Crauste-Manciet, Jacques Moscovici, Luca Olivi, Gilberto Vlaic, and Alain Michalowicz. Exafs structural study of platinum-based anticancer drugs degradation in presence of sulfur nucleophilic species. *Biochimie*, 91(10):1301–1306, 2009.
- [43] Mindy Levine, A Heath, et al. Quantum chemistry. 1991.
- [44] Attila Szabo and Neil S Ostlund. *Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory*. Courier Corporation, 2012.
- [45] Peter W Atkins and Ronald S Friedman. *Molecular quantum mechanics*. Oxford university press, 2011.
- [46] Lucjan Piela. *Ideas of quantum chemistry*. Elsevier, 2006.
- [47] Chr Møller and Milton S Plesset. Note on an approximation treatment for many-electron systems. *Physical review*, 46(7):618, 1934.
- [48] Dieter Cremer. Møller–plesset perturbation theory: from small molecule methods to methods for thousands of atoms. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 1(4):509–530, 2011.
- [49] Nelson H Morgon and Kaline Rabelo Coutinho. Métodos de química teórica e modelagem molecular. 2007.
- [50] Sigeru Huzinaga. Gaussian-type functions for polyatomic systems. i. *The Journal of chemical physics*, 42(4):1293–1302, 1965.
- [51] P Jeffrey Hay and Willard R Wadt. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. potentials for k to au including the outermost core orbitals. *The Journal of Chemical Physics*, 82(1):299–310, 1985.
- [52] Andreas Bergner, Michael Dolg, Wolfgang Küchle, Hermann Stoll, and Heinzwerner Preuß. Ab initio energy-adjusted pseudopotentials for elements of groups 13–17. *Molecular Physics*, 80(6):1431–1441, 1993.
- [53] JV Burda, M Zeizinger, J Šponer, and J Leszczynski. Hydration of cis-and trans-platin: A pseudopotential treatment in the frame of a g3-type theory for platinum complexes. *The Journal of Chemical Physics*, 113(6):2224–2232, 2000.
- [54] Willian TG Novato, Pedro Henrique F Stroppa, Adilson D Da Silva, Naiara P Botezine, Flávia C Machado, Luiz Antônio S Costa, and Hélio F Dos Santos. Reaction between the pt (ii)-complexes and the amino acids of the β -amyloid peptide. *Chemical Physics Letters*, 667:4–8, 2017.
- [55] Christian P. Robert. *Monte Carlo Methods*, pages 1–13. American Cancer Society, 2016.
- [56] Roger Eckhardt. Stan ulam, john von neumann, and the monte carlo method. *Los Alamos Science*, 15(131-136):30, 1987.
- [57] Nicholas Metropolis, Arianna W Rosenbluth, Marshall N Rosenbluth, Augusta H Teller, and Edward Teller. Equation of state calculations by fast computing machines. *The journal of chemical physics*, 21(6):1087–1092, 1953.

- [58] W Keith Hastings. Monte carlo sampling methods using markov chains and their applications. 1970.
- [59] Kaline Coutinho and Sylvio Canuto. The sequential monte carlo-quantum mechanics methodology. application to the solvent effects in the stokes shift of acetone in water. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 632(1-3):235–246, 2003.
- [60] Bernard R Brooks, Robert E Bruccoleri, Barry D Olafson, David J States, S a Swaminathan, and Martin Karplus. Charmm: a program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. *Journal of computational chemistry*, 4(2):187–217, 1983.
- [61] William L Jorgensen and Julian Tirado-Rives. The opls [optimized potentials for liquid simulations] potential functions for proteins, energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin. *Journal of the American Chemical Society*, 110(6):1657–1666, 1988.
- [62] Wendy D Cornell, Piotr Cieplak, Christopher I Bayly, Ian R Gould, Kenneth M Merz, David M Ferguson, David C Spellmeyer, Thomas Fox, James W Caldwell, and Peter A Kollman. A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules. *Journal of the American Chemical Society*, 117(19):5179–5197, 1995.
- [63] Anthony K Rappé, Carla J Casewit, KS Colwell, William A Goddard III, and WM Skiff. Uff, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations. *Journal of the American chemical society*, 114(25):10024–10035, 1992.
- [64] William L Jorgensen. Boss, version 4.9. *New Haven, CT: Yale University*, 2014.
- [65] Cen-Feng Fu and Shan Xi Tian. Molecular dynamics study of solvation differences between cis-and transplatin molecules in water. *The Journal of chemical physics*, 132(17):174507, 2010.
- [66] Kaline Rabelo Coutinho and Mário José de Oliveira. Modelo discreto de solvente: solvato-cromismo no espectro de absorção molecular. 1997.
- [67] MJ Frisch, GW Trucks, HB Schlegel, GE Scuseria, MA Robb, JR Cheeseman, G Scalmani, V Barone, B Mennucci, GA Petersson, et al. Gaussian 09 (revision a. 02)[computer software]. *Gaussian Inc., Wallingford CT*, 2009.
- [68] Jacopo Tomasi, Benedetta Mennucci, and Roberto Cammi. Quantum mechanical continuum solvation models. *Chemical reviews*, 105(8):2999–3094, 2005.
- [69] Lisa Emily Chirlian and Michelle Miller Francl. Atomic charges derived from electrostatic potentials: A detailed study. *Journal of Computational Chemistry*, 8(6):894–905, 1987.
- [70] Curt M Breneman and Kenneth B Wiberg. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. the need for high sampling density in formamide conformational analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 11(3):361–373, 1990.
- [71] William L Jorgensen, Jayaraman Chandrasekhar, Jeffry D Madura, Roger W Impey, and Michael L Klein. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *The Journal of chemical physics*, 79(2):926–935, 1983.
- [72] Michael A Bruck, Robert Bau, Masahide Noji, Kenji Inagaki, and Yoshinori Kidani. The crystal structures and absolute configurations of the anti-tumor complexes pt (oxalato)(1r, 2r-cyclohexanediamine) and pt (malonato)(1r, 2r-cyclohexanediamine). *Inorganica chimica acta*, 92(4):279–284, 1984.

- [73] B Beagley, DWJ Cruickshank, CA McAuliffe, RG Pritchard, AM Zaki, RL Beddoes, RJ Cernik, and OS Mills. The crystal and molecular structure of cis-diammine-1, 1-cyclobutanedicarboxoplatinum (ii)[cis-pt (nh₃)₂cbdca]. dynamic puckering of the cyclobutane ring. *Journal of Molecular Structure*, 130(1-2):97–102, 1985.
- [74] Rafał Wysokiński, Janina Kuduk-Jaworska, and Danuta Michalska. Electronic structure, raman and infrared spectra, and vibrational assignment of carboplatin. density functional theory studies. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 758(2-3):169–179, 2006.
- [75] Prateek Tyagi, Pragya Gahlot, and Rita Kakkar. Structural aspects of the anti-cancer drug oxaliplatin: A combined theoretical and experimental study. *Polyhedron*, 27(18):3567–3574, 2008.
- [76] Farideh Jalilehvand and Luke J Laffin. Structure of the hydrated platinum (ii) ion and the cis-diammineplatinum (ii) complex in acidic aqueous solution: An exafs study. *Inorganic chemistry*, 47(8):3248–3254, 2008.
- [77] José M Martínez, Francisco Torrico, Rafael R Pappalardo, and Enrique Sanchez Marcos. Understanding the hydration structure of square-planar aquaions: the [pd (h₂o)₄]²⁺ case. *The Journal of Physical Chemistry B*, 108(40):15851–15855, 2004.
- [78] Linus Pauling. *The Nature of the Chemical Bond...*, volume 260. Cornell university press Ithaca, NY, 1960.
- [79] Jo Vinje, Einar Sletten, and Jiří Kozelka. Influence of dt20 and [d (at) 10] 2 on cisplatin hydrolysis studied by two-dimensional [1h, 15n] hmqc nmr spectroscopy. *Chemistry–A European Journal*, 11(13):3863–3871, 2005.
- [80] Abel M Maharramov, Kamran T Mahmudov, Maximilian N Kopylovich, and Armando JL Pombeiro. *Non-covalent interactions in the synthesis and design of new compounds*. John Wiley & Sons, 2016.

Apêndice A

Apêndice

Este trabalho foi apresentado em quatro eventos. Primeiramente este trabalho foi apresentado no XIX Simpósio Brasileiro de Química Teórica na cidade de Águas de Lindóia, entre os dias 12-17 de novembro de 2017 na sessão coordenada do evento. A segunda apresentação foi dada na forma de pôster no XXXI Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química de Minas Gerais, ocorrido nos dias 24-26 de novembro de 2017. A terceira apresentação, na forma de pôster, ocorreu no XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry em Fortaleza, entre 24-28 de setembro de 2018. A última apresentação, também na forma de pôster, foi dada no XXXI Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química de Minas Gerais, na cidade de Juiz de fora de 09-11 de novembro de 2018.



CERTIFICADO DE APRESENTAÇÃO

Certificamos que o trabalho

PARAMETRIZAÇÃO DOS POTENCIAIS INTERMOLECULARES DE LENNARD-JONES PARA A CARBOPLATINA E OXALIPLATINA EM SOLUÇÃO AQUOSA.

dos autores

LUCAS CHUMAN SANTANA, JULIANA FEDOCE LOPES, HÉLIO FERREIRA DOS SANTOS

foi apresentado na Sessão de Pôster, no XXXI Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, ocorrido nos dias 24 a 26 de novembro de 2017.

Itajubá/MG, 26 de novembro de 2017.

*Prof. Dr. Maurício Silva dos Santos
Presidente do XXXI ERSBQ*

*Prof. Dra. Márcia Matiko Kondo
Presidente da Comissão Científica*

Figura A.1: Certificado de apresentação na modalidade de pôster no XXXI ERSBQ-MG.



CERTIFICADO DE APRESENTAÇÃO

Certificamos que o Trabalho

Evaluation of Intermolecular Potentials for Carboplatin and Oxaliplatin in Aqueous Solution.

de autoria de

Lucas Chuman Santana
Hélio F. dos Santos
Juliana Fedoce Lopes

foi apresentado durante as atividades do XIX SIMPÓSIO BRASILEIRO DE QUÍMICA TEÓRICA, ocorrido entre os dias 12 e 17 de novembro de 2017, realizado nas dependências do Hotel Majestic, Águas de Lindóia/SP no período de 12 a 17 de Novembro de 2017.

São Paulo, 15 de Novembro de 2017

Professora Dra. Kaline Coutinho
Coordenadora do XIX SBQT

Figura A.2: Certificado de apresentação na modalidade comunicação oral no XIX SBQT



We certify that the work

Development of Lennard-Jones Parameters of Carboplatin and Oxaliplatin in Aqueous Solution.

Author(s): **Lucas Chuman SANTANA, Juliana Fedoce Lopes and Hélio Ferreira dos Santos**

was presented as **Poster** at the XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry | VI Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry | VII Brazilian Meeting on Rare Earths, held in Fortaleza, Brazil, from September 24th - 28th, 2018.


Luiz G. F. Lopes
 BMIC/LABIC/RE Chair



Victor M. Deflon
 SBQ Inorganic Chemistry Division

Figura A.3: Certificado de apresentação na modalidade de pôster no XIX BMIC.



Figura A.4: Certificado de apresentação na modalidade de pôster no XXXII ERSBQ-MG.