



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ**



**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MULTICÊNTRICO  
EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS**

**Mateus Vinícius Nascimento da Silva**

Estudo computacional dos mecanismos de redução de compostos de Platina(IV)  
a Platina(II) em solução aquosa

17 de março de 2023

Itajubá – MG

**Mateus Vinícius Nascimento da Silva**

Estudo computacional dos mecanismos de redução de compostos de Platina(IV) a Platina(II)  
em solução aquosa

Dissertação de mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-graduação em Multicêntrico  
em Química de Minas Gerais como requisito  
para obtenção do grau de Mestre em Química.  
Orientadora: Profa. Dra. Juliana Fedoce Lopes

17 de março de 2023

Itajubá – MG

# Agradecimentos

Primeiramente, é imprescindível e sem tamanha descrição do agradecimento a minha orientadora Juliana Fedoce Lopes. Que iniciamos essa orientação com a pandemia e apesar de todas as limitações e dificuldades, esteve disponível sempre para me auxiliada melhor maneira possível. Além de todos os conselhos, científicos e pessoais, que muitas vezes quando quis desistir ou não me sentia capaz, esteve ali para me apoiar e me dar forças.

Agradeço aos meus pais, Rita e Luiz, pelo apoio desde sempre, pela confiança e sempre acreditarem em mim para chegar no fim de mais um ciclo. Aos meus irmãos Rafael e Ana Beatriz por também todo o suporte e conversas nos momentos mais difíceis.

Agradeço aos colegas de laboratórios, Lucas, Hércules, Pedro, João, Juliano, Débora, Beatriz, Rogério e Ana Beatriz pelo tempo que passamos juntos e ajudas quando precisei.

Agradeço ao professor Jaraslov Burda por me receber em Praga e me orientar durante meus 3 meses de estágio. Uma experiência incrível e enriquecedora.

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

Compostos de platina são amplamente utilizados como quimioterápicos ao redor do mundo. Um dos mais importantes é a *cis*-diaminodichloroplatina(II), conhecida como cisplatina. No entanto, ela apresenta efeitos colaterais e há limitações sobre sua administração. Neste sentido, uma nova classe de compostos a base de platina(IV) vêm sendo estudada seguindo uma abordagem pró-fármaco em seu desenvolvimento. Acredita-se que para esses compostos tornarem-se terapeuticamente ativos, é necessário que sofram uma redução prévia, de Pt(IV) para Pt(II). Porém, o que acontece nesse processo de redução ainda é pouco explorado na literatura e há diversas dúvidas. A abordagem pró-fármaco indica que num processo de redução, há a saída de ligantes axiais da esfera de coordenação da platina, formando um composto com característica irreversível. Neste trabalho, foram utilizados métodos computacionais para investigar esse processo de redução de dois compostos de platina(IV): a *cis*-diaminotetracloroplatina(IV) e *bis*(acetato)amino(*n*-butilamino)dichloroplatina(IV), este último, em duas conformações diferentes. Foram estudadas suas características estruturais, eletrônicas e termodinâmicas afim de elucidar esse caminho de redução. Para a realização dos cálculos acima, foram utilizados os níveis de teoria MP2 e DFT (funcional M06-2x), em fase gás e com a inclusão do solvente pelo método IEFPCM. O primeiro composto, apresenta orbital LUMO com simetria  $dz^2$ , sugerindo o mecanismo de redução tradicional para compostos octaédricos,  $d^6$ . Já o segundo composto, apresenta orbital LUMO com simetria  $dx^2-y^2$ , que pode indicar um mecanismo de redução, diferente do tradicional, com a saída de ligantes equatoriais. As análises termodinâmicas realizadas indicam processos com diminuição de  $\Delta G$  e com aumento de entropia para a maioria dos compostos estudados. Demais análises eletrônicas e termodinâmicas também foram feitas e interpretadas. Resultados semelhantes foram obtidos com a inclusão do efeito do solvente. Também foram realizados cálculos com método de solvatação explícita pela metodologia de Monte Carlo. Tais cálculos trazem resultados que indicam a estabilização dos produtos em fase aquosa, a formação de pelo menos 2 camadas de solvatação nos compostos estudados, e possíveis ligações de hidrogênio. Análises de correlação estatística foram feitas para se extrair o menor número possível de configurações que representem as interações das águas com o soluto. Os resultados foram obtidos pela combinação de funcionais, buscando o melhor método, porém encontrou-se limitações nos cálculos, provavelmente pelo alto grau de liberdade do sistema e problemas de convergência.

## ABSTRACT

Platinum compounds are widely used as chemotherapeutics worldwide. One of the most important is cis-diamminedichloroplatinum(II), known as cisplatin. However, it has side effects and there are limitations on its administration. In this sense, a new class of platinum(IV) compounds has been studied following a prodrug approach in their development. It is believed that for these compounds to become therapeutically active, they must undergo prior reduction from Pt(IV) to Pt(II). However, what happens in this reduction process is still poorly explored in the literature, and there are several doubts. The prodrug approach indicates that in a reduction process, axial ligands leave the coordination sphere of platinum, forming a compound with irreversible characteristics. In this work, computational methods were used to investigate the reduction process of two platinum(IV) compounds: *cis*-diamminetetrachloroplatinum(IV) and bis(acetato)amino(*n*-butylamino)dichloroplatinum(IV), the latter in two different conformations. Their structural, electronic, and thermodynamic characteristics were studied to elucidate this reduction pathway. The MP2 and DFT levels of theory (M06-2x functional) were used for calculations in gas phase and with solvent inclusion by the IEFPCM method. The first compound has a LUMO orbital with  $dz^2$  symmetry, suggesting the traditional reduction mechanism for octahedral compounds,  $d^6$ . The second compound has a LUMO orbital with  $dx^2-y^2$  symmetry, which may indicate a different reduction mechanism from the traditional one, with the departure of equatorial ligands. The thermodynamic analyses performed indicate processes with a decrease in  $\Delta G$  and an increase in entropy for most of the compounds studied. Other electronic and thermodynamic analyses were also performed and interpreted. Similar results were obtained with the inclusion of the solvent effect. Calculations were also performed with explicit solvation method by Monte Carlo methodology. These calculations yield results that indicate the stabilization of products in the aqueous phase, the formation of at least 2 solvation layers in the compounds studied, and possible hydrogen bonding. Statistical correlation analyses were performed to extract the smallest possible number of configurations that represent water-solute interactions. The results were obtained by combining functionals to find the best method, but limitations were found in the calculations, probably due to the high degree of freedom of the system and convergence problems.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> cis-diaminodicloroplatina(II)(cis-DDP) e seu isômero trans-diaminodicloroplatina(II) (trans-DDP).....	2
<b>Figura 2:</b> Compostos de Pt(II) análogos a cisplatina aprovados pela FDA .....	3
<b>Figura 3:</b> Composição estrutural de compostos de Pt(IV). Figura adaptada da referência (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016).....	4
<b>Figura 4:</b> Compostos de Pt(IV) que chegaram aos testes clínicos .....	5
<b>Figura 5:</b> Possíveis mecanismos de ação dos complexos de Pt(IV).....	6
<b>Figura 6:</b> Provável processo de redução cis-diaminotetracloroplatina (IV).....	7
<b>Figura 7:</b> Estruturas moleculares da (a) cis-diaminotetracloroplatina (IV) e (b) bis(acetato)amino(n-butilamino)dicloroplatina(IV).....	8
<b>Figura 8:</b> Representação do soluto (genérico) e solvente (água). (a) solvente representado com um contínuo dielétrico $\epsilon$ (modelo implícito); (b) solvente tratado de maneira explícita. ....	27
<b>Figura 9:</b> Nomenclatura tratada para identificar os átomos na (a) cis-[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ], (b) c,c-[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] e, (c) água.....	33
<b>Figura 10:</b> Estruturas otimizadas em fase gás (MP2/LANL2DZ/6-31g(d,p)) da molécula cis-[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] com a carga total da molécula de (a) 0, (b) 1- e (c) 2-. ....	36
<b>Figura 11:</b> Coordenada intrínseca de reação para o composto cis-[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] de Pt(III) calculados no nível MP2/FG .....	38
<b>Figura 12:</b> Simetria dos orbitais LUMO e LUMO+1 da cis-[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ], com visões pelos eixos z e xy. Superfícies geradas com o isovalor: 0,02 e <sup>-</sup> /a <sup>3</sup> .....	40
<b>Figura 13:</b> Valores de $\Delta E$ em kcal/mol dos orbitais LUMO+1, HOMO e HOMO-1,tendo o orbital LUMO do complexo cis-[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ]. Valores de energia do orbitalLUMO foram ajustados a zero como referência para cada nível de cálculo estudado. ....	41
<b>Figura 14:</b> Cargas atômicas do composto cis-[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] em fase gás e fase aquosa, com os 3 estados de oxidação da platina, utilizando diferentes os métodos a) MP2/CHelpG; b) M06-2x/CHelpG; c) MP2/NBO e; d) M06-2x/NBO .....	42
<b>Figura 15:</b> Etapas de termalização e equilíbrio calculadas para o sistema cis-[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] e H <sub>2</sub> O, com parâmetros geométricos e de carga calculadas em Fase Gás.....	46
<b>Figura 16:</b> Etapa de termalização calculada para o sistema cis-[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] e H <sub>2</sub> O, com parâmetros geométricos e de carga calculadas em fase aquosa .....	47

<b>Figura 17:</b> RDF referentes às análises CM•••CM do sistema cis-[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] e H <sub>2</sub> O, com parâmetros geométricos e de carga calculadas em Fase Gás .....	48
<b>Figura 18:</b> RDF referentes às análises Pt•••H e Pt•••O do sistema cis-[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] e H <sub>2</sub> O, com parâmetros geométricos e de carga calculadas em Fase Gás.....	49
<b>Figura 19:</b> RDF referentes às análises Cl•••H do sistema cis-[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] e H <sub>2</sub> O, com parâmetros geométricos e de carga calculadas em Fase Gás .....	50
<b>Figura 20:</b> RDF referentes às análises NH <sub>3</sub> •••H <sub>2</sub> O do sistema cis-[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] e H <sub>2</sub> O, com parâmetros geométricos e de carga calculadas em fase gás .....	51
<b>Figura 21:</b> Decaimento exponencial referente a simulação da cis-[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ].....	52
<b>Figura 22:</b> Primeira camada solvatação do composto cis-[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] com 108 configurações sobrepostas .....	52
<b>Figura 23:</b> Variação das energias em kcal/mol das 108 configurações do sistema cis-[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] e água.....	53
<b>Figura 24:</b> Otimização da estrutura de menor energia pelo método HF .....	54
<b>Figura 25:</b> Otimização da estrutura de menor energia pelo método PM6.....	55
<b>Figura 26:</b> Otimização da estrutura de menor energia pelo método PM6/IEFPCM.....	55
<b>Figura 27:</b> Conformações estruturais estudadas para o composto c,c-[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] .....	57
<b>Figura 28:</b> Estruturas otimizadas em fase gás (MP2/LANL2DZ/6-31g(d,p)) da molécula c,c-[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] com a conformação A, e com cargas 0, -1 e -2, respectivamente. ....	58
<b>Figura 29:</b> Estruturas otimizadas em fase gás (MP2/LANL2DZ/6-31g(d,p)) da molécula c,c-[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] com a conformação B, e com cargas (a) 0, (b) -1 e (c) -2.....	60
<b>Figura 30:</b> Simetria dos orbitais LUMO e LUMO+1 da c,c-[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] nas conformações A e B no nível de cálculo MP2, com visões pelo eixo z. Superfícies geradas com o isovalor: 0,02 e <sup>-</sup> /a <sup>3</sup> .....	62
<b>Figura 31:</b> Valores de ΔE em kcal/mol dos orbitais LUMO+1, HOMO e HOMO-1, tendo o orbital LUMO do complexo c,c-[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] nas conformações A e B. Valores de energia do orbital LUMO foram ajustados a zero como referência para cada nível de cálculo estudado.....	63
<b>Figura 32:</b> Cargas atômicas do composto c,c-[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] na conformação A,	

em fase gás com os 3 estados de oxidação da platina, utilizando diferentes os métodos a) MP2/CHelpG; b) M06-2x/CHelpG; c) MP2/NBO e; d) M06-2x/NBO.....	65
<b>Figura 33:</b> Cargas atômicas do composto c,c-[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] na conformação B, em fase gás com os 3 estados de oxidação da platina, utilizando diferentes os métodos a) MP2/CHelpG; b) M06-2x/CHelpG; c) MP2/NBO e; d) M06-2x/NBO.....	66
<b>Figura 34:</b> Etapas de termalização e equilíbrio calculadas para o sistema c,c-[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] e H <sub>2</sub> O, com parâmetros geométricos e de carga calculadas em Fase Gás.....	69
<b>Figura 35:</b> RDF referentes às análises CM•••CM do sistema c,c- [Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] e H <sub>2</sub> O, com parâmetros geométricos e de carga calculadas em Fase Gás .....	70
<b>Figura 36:</b> RDF referentes às análises Pt•••H, Pt•••O, Cl <sub>2</sub> •••H e Cl <sub>3</sub> •••H do sistema c,c-[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] e H <sub>2</sub> O, com parâmetros geométricos e de carga calculadas em fase gás.....	71
<b>Figura 37:</b> RDF's referentes às análises N <sub>14</sub> •••H, H <sub>15</sub> •••O, N <sub>16</sub> •••H e H <sub>17</sub> •••O do sistemac,c-[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] e H <sub>2</sub> O, com parâmetros geométricos e de carga calculadas em fase gás.....	72
<b>Figura 38:</b> RDF referentes às análises O <sub>4</sub> •••H e O <sub>9</sub> •••H do sistema c,c-[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] e H <sub>2</sub> O, com parâmetros geométricos e de carga calculadas em Fase Gás.....	73
<b>Figura 39:</b> Decaimento exponencial referente a simulação da c,c-[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ].....	74
<b>Figura 40:</b> Primeira camada solvatação do composto c,c-[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] com 115 configurações sobrepostas.....	74



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Parâmetros de Lennard-Jones da literatura utilizados para a <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ], a <i>c,c</i> -[PtCl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> ] e, a água .....	34
<b>Tabela 2:</b> Dados estruturais da <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] e seus produtos de redução, com os comprimentos de ligação em Å e ângulos de ligação e diedro em graus. ....	37
<b>Tabela 3:</b> Dados termodinâmicos em kcal.mol <sup>-1</sup> e potencial de redução, dos produtos de redução do complexo <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] com diferentes níveis de cálculo em fase gás e IEFPCM (entre parênteses) (T=298,15 K). Eq. Químicas: [Eq. 51] e [Eq. 52]. ....	44
<b>Tabela 4:</b> Valores CM•••CM em Angstrom e número de coordenação para o complexo <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] em água .....	48
<b>Tabela 5:</b> Distâncias em Å das interações da água com a <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] .....	56
<b>Tabela 6:</b> Dados estruturais da <i>c,c</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] com a conformação A, e seus produtos de redução, com os comprimentos de ligação em Å (Angstrom) e ângulos de ligação e diedro em graus. ....	59
<b>Tabela 7:</b> Dados estruturais da <i>c,c</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] com a conformação B, e seus produtos de redução, com os comprimentos de ligação em Å (Angstrom) e ângulos de ligação e diedro em graus. ....	60
<b>Tabela 8:</b> Dados termodinâmicos em kcal.mol <sup>-1</sup> e potencial de redução, dos produtos de redução do complexo <i>c,c</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] com diferentes níveis de cálculo em fase gás (T=298,15 K). Equações Químicas: [Eq. 53], [Eq. 54], [Eq. 55] e [Eq. 56]. ....	67
<b>Tabela 9:</b> Valores CM•••CM em Angstrom e número de coordenação para o complexo <i>c,c</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] em água .....	70
<b>Tabela 10:</b> Cargas CHelpG do complexo <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] variando os estados de oxidação da platina, com o método MP2 em fase gás e fase aquosa, em parênteses .....	85
<b>Tabela 11:</b> Cargas CHelpG do complexo <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] variando os estados de oxidação da platina, com o método M06-2x em fase gás e fase aquosa, em parênteses .....	85
<b>Tabela 12:</b> Cargas NBO do complexo <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] variando os estados de oxidação da platina, com o método MP2 em fase gás e fase aquosa, em parênteses .....	86
<b>Tabela 13:</b> Cargas NBO do complexo <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] variando os estados de oxidação da platina, com o método M06-2x em fase gás e fase aquosa, em parênteses .....	86
<b>Tabela 14:</b> Cargas CHelpG do complexo <i>c,c</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] com a conformação	

A, variando os estados de oxidação da platina, com o método MP2 e M06-2x em parênteses, calculados em fase gás ..... 86

**Tabela 15:** Cargas NBO do complexo  $c,c$ -[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] com a conformação A, variando os estados de oxidação da platina, com o método MP2 e M06-2x em parênteses, calculados em fase gás ..... 87

**Tabela 16:** Cargas CHelpG do complexo  $c,c$ -[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] com a conformação B, variando os estados de oxidação da platina, com o método MP2 e M06-2x em parênteses, calculados em fase gás ..... 87

**Tabela 17:** Cargas NBO do complexo  $c,c$ -[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] com a conformação B, variando os estados de oxidação da platina, com o método MP2 e M06-2x em parênteses, calculados em fase gás ..... 88

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDDP	<i>cis</i> -diaminodicloroplatina(II)
FDA	<i>Food and drugs administration</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
HOMO	<i>Highest occupied molecular orbital</i> Orbital molecular ocupado de maior energia
LUMO	<i>Lowest unoccupied molecular orbital</i> Orbital molecular desocupado de menor energia
NBA	Butilamina
ABO	Aproximação de Born-Oppenheimer
HF	Hartree-Fock
DFT	<i>Density Functional Theory</i> Teoria do Funcional de densidade
IRC	<i>Intrinsic Reaction Coordinate</i>
MPBT	<i>Many Perturbed Bond Theory</i>
CI	<i>Configuration Interaction</i>
CC	<i>Coupled Cluster</i>
MP	Teoria de perturbação
MP2	Möller-Plesset Teoria de perturbação de segunda ordem
STO	<i>Slater Type Orbital</i>
GTO	<i>Gaussian Type Orbital</i>
CGTO	<i>Contracted Gaussian Type Orbital</i>
SCF	<i>Self-consistent Field</i>
ECP	<i>Effective core potential</i>
OA	Orbitais Atômicos
Myz	Funcionais de Minnesota
meta-GGA	<i>meta</i> -Aproximação de Gradiente Generalizada <i>meta-Generalized Gradient Approximation</i>
CHELP	<i>Charges from Electrostatic Potential</i>
NBO	<i>Natural Bond Orbitals</i>
NAO	<i>Natural Atomic Orbitals</i>
NHO	<i>Natural Hybrids Orbitals</i>
LCAO	<i>Linear Combination of Atomic Orbitals</i>
LCBO	<i>Linear Combination of Bond Orbitals</i>
SCRf	<i>Self-Consistent Reaction-Field</i>
PCM	<i>Polarizable Continuum Model</i>
FG	Fase gás
FA	Fase aquosa
ET	Estado de transição

# SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 Cisplatina: breve histórico.....	1
1.2 Compostos análogos a cisplatina.....	2
1.3 Possíveis mecanismos de ação de compostos de Pt(IV).....	6
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
2.1 Objetivo Geral .....	10
2.2 Objetivos Específicos .....	10
<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>11</b>
3.1 Fundamentos teóricos.....	11
3.1.1 Introdução a Química Quântica.....	11
3.1.2 Método Hartree-Fock (HF) .....	14
3.1.4 Função de Base.....	17
3.1.5 Pseudopotencial ( <i>Effective Core Potential</i> - ECP).....	18
3.2 Modelos correlacionados.....	19
3.1.3 Teoria de Perturbação de Muitos Corpos .....	20
3.1.4 Modelos de Möller-Plesset (MP).....	21
3.2 Teoria do Funcional de Densidade.....	22
3.2.1 Funcionais de Minnesota (Myz).....	24
3.5 Cargas atômicas.....	25
3.5.1 Cargas CHELP/CHELPG .....	26
3.5.2 Cargas NBO .....	26
3.6 Modelos de Solvatação.....	27
3.6.1 Modelos contínuos de solvatação.....	27
3.6.2 Método de Monte Carlo Clássico.....	29
3.7 Metodologia de execução.....	30
3.7.2 Simulações de Monte Carlo.....	33
<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>4.1 Molécula <i>cis</i>-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] .....</b>	<b>36</b>
4.1.1 Análise Estrutural.....	36
4.1.2 Análise de simetria e energia de orbitais.....	39
4.1.3 Análise de cargas.....	42
4.1.4 Análise termodinâmica e potencial de redução da reação .....	43
4.2 Simulações de Monte Carlo para a molécula <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ].....	45
4.2.1 Termalização e equilíbrio.....	45
4.2.2 Função de distribuição radial (RDF) .....	47

4.1.3	Descorrelação estatística .....	51
4.3	Molécula c,c-[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ].....	57
4.3.2	Análise de simetria e energia de orbitais .....	61
4.3.3	Análise de cargas.....	64
4.3.4	Análise termodinâmica e potencial de redução da reação .....	67
4.4	Simulações de Monte Carlo para molécula c,c-[Pt(NH <sub>3</sub> )(NBA)(OAc) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ].....	68
4.4.1	Termalização e equilíbrio.....	68
4.4.2	Função de Distribuição Radial (RDF).....	69
4.4.3	Descorrelação estatística .....	73
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>		<b>76</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>		<b>78</b>
<b>APÊNDICE.....</b>		<b>85</b>
7.1	Cargas CHELPG e NBO.....	85
7.2	Apresentação de trabalhos em eventos.....	88

# CAPÍTULO 1

## INTRODUÇÃO

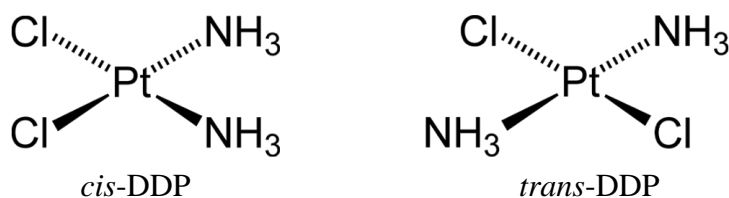
---

### 1.1 Cisplatina: breve histórico

Compostos de platina são objetos de estudos da química inorgânica, e da bioinorgânica principalmente, devido as reações de substituição de ligantes que podem ocorrer dentro do organismo humano após sua administração como fármacos (GIBSON,2021). As reações mais importantes envolvendo estes complexos, são as que acarretam em propriedades terapêuticas para o combate ao câncer (GIBSON, 2021; LIPPARD, 1982; REN et al., 2015; SILVA; VARGAS, 2012). Essas propriedades tem sido amplamente estudadas nas últimas 4 décadas, principalmente para o composto *cis*-diaminodicloroplatina(II) (JIA et al., 2021; PETRUZZELLA et al., 2018; ROTTENBERG; DISLER; PEREGO, 2021).

A *cis*-diaminodicloroplatina(II), ou simplesmente cisplatina (*cis*-DDP), como é comumente conhecida, possui ação terapêutica no combate ao câncer (PETRUZZELLA et al., 2018). Também, há o conhecimento de seu isômero *trans*-diaminodicloroplatina(II), conhecida como transplatina (*trans*-DDP), porém, o composto *trans* apresenta nenhuma ou pouca atividade terapêutica (CLEARE, 1974).

A primeira síntese relatada da *cis*-DDP e *trans*-DDP foi por Peyrone em 1845 (KAUFFMAN et al., 2010). Já o primeiro estudo que se tem na literatura sobre as propriedades estruturais de tais compostos, foi relatado por Werner (1893). Ambos os complexos (Figura 1), apresentam geometria quadrática plana com a platina apresentando configuração  $d^8$  e carga  $2+$  (ROTTENBERG; DISLER; PEREGO, 2021).



**Figura 1:** *cis*-diaminodichloroplatina(II) (*cis*-DDP) e seu isômero *trans*-diaminodichloroplatina(II) (*trans*-DDP)

A partir do estudo de Rosenberg e colaboradores, foi descoberto a potencial atividade de inibição celular da cisplatina, sobre a indução do crescimento de filamentos em células bacterianas (ROSENBERG; CAMP; KRIGAS, 1965). Tal descoberta gerou grande interesse da comunidade científica em estudar esse composto no tratamento de tumores (KAUFFMAN et al., 2010; ROSENBERG; CAMP; KRIGAS, 1965), sendo uma temática de grande interesse de estudo, até os dias atuais, na Química Bioinorgânica. Ainda, em sua pesquisa, Rosenberg também relatou um complexo octaédrico de Pt(IV), contendo 6 ligantes cloretos e a molécula com carga total -2. Porém não foi observado nenhuma atividade citotóxica deste composto, mas sim uma atividade antibacteriana (ROSENBERG; CAMP; KRIGAS, 1965). Inicialmente, esse complexo foi negligenciado e os estudos se voltaram exclusivamente para a cisplatina.

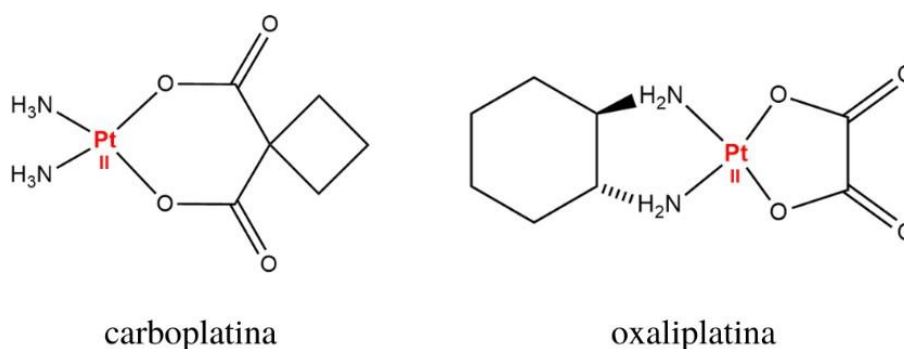
Entretanto, há alguns obstáculos no uso clínico da cisplatina, como baixa solubilidade em água (2,53mg/mL à 25 °C, sendo necessária uma administração intravenosa), sua baixa seletividade celular e seus efeitos colaterais (como a perda de audição, a nefrotoxicidade, neurotoxicidade, entre outros) (DILRUBA; KALAYDA, 2016; KAUFFMAN et al., 2010). Mas outro fator importante é a resistência que as células cancerígenas podem adquirir a este medicamento (ROTTENBERG; DISLER; PEREGO, 2021).

A cisplatina consegue inibir a replicação de células cancerosas ao se ligar nos sítios positivos da adenina e guanina do DNA (JUNG; LIPPARD, 2007; ZHANG; NIU; ZHOU, 2010; ZHOU et al., 2020). Porém, devido aos obstáculos encontrados, são realizados estudos a fim de diminuir os impactos da cisplatina, ou da substituição do mesmo por compostos análogos, além de expandir seu efeito terapêutico para outros tipos de câncer (BARNARD, 1989; DILRUBA; KALAYDA, 2016).

## 1.2 Compostos análogos a cisplatina

A cisplatina é um fármaco de primeira geração e, como já relatado, os obstáculos apresentados por ela geraram novas pesquisas com o intuito de obter novas moléculas análogas. Essas, além de surgirem com o intuito de minimizar os efeitos colaterais, também têm

importância devido a resistência que as células cancerosas podem apresentar sobre a cisplatina. Compostos de Pt(II) análogos a cisplatina são estudados e, para uso farmacológico, apenas outros dois compostos envolvendo complexos de Pt(II) (compostos de segunda geração), são aprovados pela *Food and Drugs Administration* (FDA): a carboplatina e oxaliplatina (DILRUBA; KALAYDA, 2016; REN et al., 2015). A estruturas desses compostos está mostrada na Figura 2:



**Figura 2:** Compostos de Pt(II) análogos a cisplatina aprovados pela FDA

A carboplatina e a oxaliplatina apresentam algumas vantagens em relação a cisplatina. A carboplatina apresenta melhor ação contra o câncer de próstata e oxilaplatina é o único composto estudado que apresentou ação contra o câncer de colo retal (GIBSON, 2021; ZHENG et al., 2014).

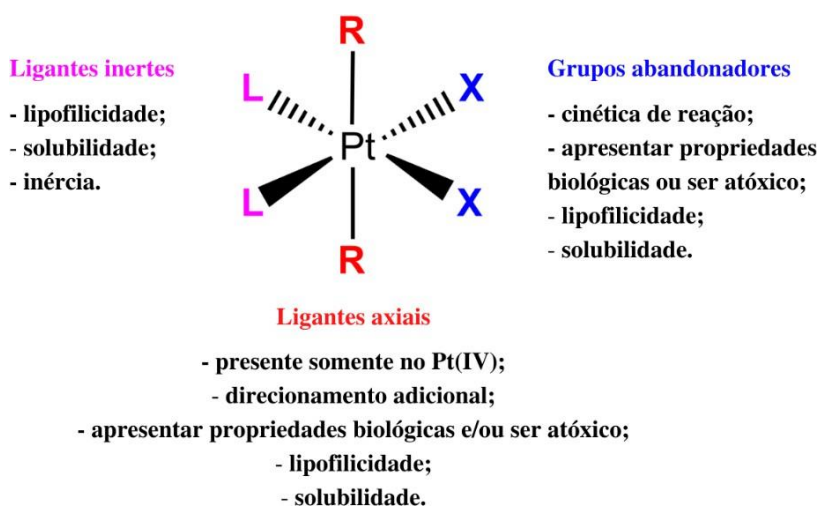
Além dos compostos de Pt(II), uma nova classe de compostos análogos a cisplatina, com a modificação do estado de oxidação da platina para 4+, têm chamado a atenção da comunidade científica e vêm sendo amplamente estudados nos últimos anos (ABET et al., 2017; DONG et al., 2016; GIBSON, 2021; JIA et al., 2021; JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2015, 2016; WHEATE et al., 2010). Essa mudança do estado de oxidação da platina gera mudança de geometria na molécula, geralmente para a octaédrica.

Acredita-se que para esses compostos apresentarem ação farmacológica, é necessário que sofram uma redução prévia, de Pt(IV) para Pt(II). Por isso, estes compostos são estudados seguindo a abordagem de pró-fármaco. A adição de diferentes ligantes, dependendo de sua escolha, pode trazer benefícios, como: *i*) melhorar a solubilidade do composto em água; *ii*) reduzir os efeitos colaterais; *iii*) melhorar a permeabilidade na membrana celular e; *iv*) melhorar o direcionamento e liberação (ABET et al., 2017; JIA et al., 2021; JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2015, 2016).

A representação geral da possível estrutura destes compostos segue um modelo, com os



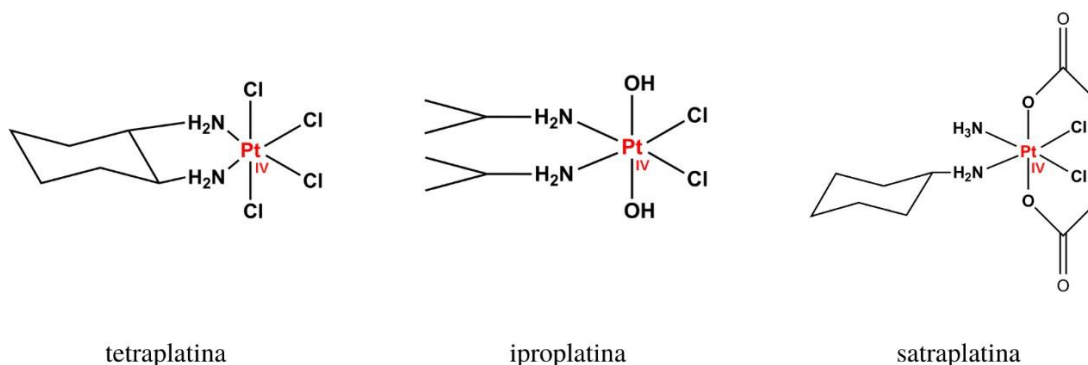
ligantes tendo características específicas, como mostra a Figura 3.



**Figura 3:** Composição estrutural de compostos de Pt(IV). Figura adaptada da referência (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016)

De acordo com a estrutura básica desses compostos, apresentada na Figura 3, segue a escolha estratégica dos ligantes. Os compostos com 6 ligantes, com configuração  $d^8$ , podem ser mais inertes às reações de substituição de ligantes em comparação com os compostos quadráticos planos (geometria  $d^6$ ), auxiliando para que o composto não sofra redução de maneira prematura e não seja eliminado pelo corpo antes de se coordenar ao DNA (HALL; HAMBLEY, 2002; JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016; ZHENG et al., 2014). Ainda, pode diminuir (ou eliminar) os efeitos colaterais, além de poder ajustar suas propriedades biológicas, como lipofilicidade e solubilidade (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016; SILVA; VARGAS, 2012). Porém, que na Figura 3, está representada a estrutura de acordo com os estudos mais clássicos com relação a estes compostos, pensando na saída dos ligantes axiais.

Diversos compostos de Pt(IV), como a tetraplatina, iproplatina e saraplatina, vêm sendo estudados e, até então, nenhum composto de Pt(IV) obteve aprovação clínica, sendo atribuído, em parte, pela baixa seletividade celular desses complexos e/ou sua rápida redução em ambientes biológicos por redutores endógenos (CHEN; HAMBLEY, 2019; HAMBLEY, 2019; WHEATE et al., 2010). A estrutura destes 3 compostos está representada na Figura 4:



**Figura 4:** Compostos de Pt(IV) que chegaram aos testes clínicos

A tetraplatina (*cis*-tetracloro(1,2-ciclohexilamina)platina(IV)) e iproplatina (*bis*(isopropilamina)dihidroxidicloroplatina(IV)) não foram aprovadas por apresentarem uma redução muito rápida, e seus metabólitos apresentam alta citotoxicidade e baixa atividade (DONG et al., 2016; JIA et al., 2021; WHEATE et al., 2010).

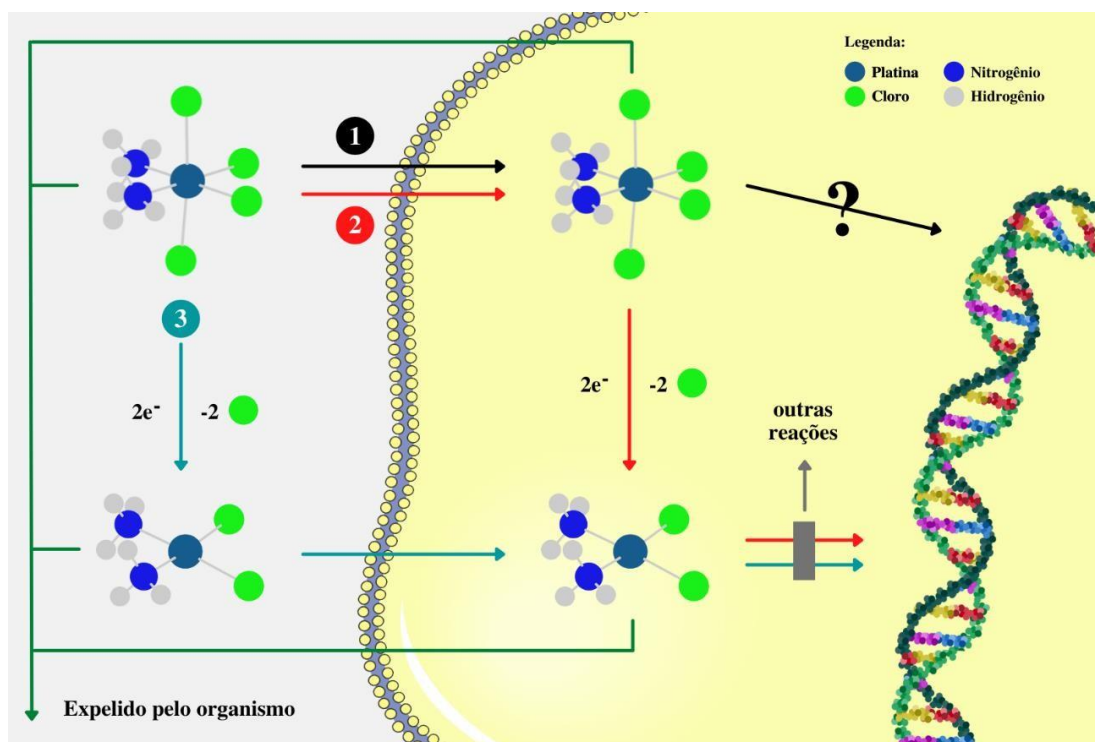
Já a satraplatina (*bis*(acetato)aminodicloro(ciclo-hexilamina)platina(IV)), foi o primeiro composto a ser administrado oralmente, uma vantagem em comparação aos tratamentos padrão na quimioterapia que apresenta diversas barreiras (DOSHI; SONPAVDE; STERNBERG, 2012). Seu principal metabólito (aminodicloro(ciclo-hexilamina)platina(II)) apresenta diversas vantagens, como não ter efeitos colaterais nefrotóxicos e neurológicos e exibir maior atividade que a cisplatina (BARNARD et al., 1996; MURRER et al., 1993).

Sabe-se que este composto tem um caminho de ação diferente do caminho clássico conhecido, porém ainda não elucidado completamente, e que a característica assimétrica de seus ligantes inertes, a amina e ciclohexilamina, pode contornar a resistência à cisplatina pois seus adutos formados com o DNA, podem não ser reconhecidos por proteínas de reparo de incompatibilidade, além de não se ligar a proteínas de grupo de alta mobilidade (CHOY; PARK; YAO, 2008; KELLAND, 2007; KURATA et al., 2000). Apesar das diversas vantagens da satraplatina, ela não obteve, até o momento, a aprovação da FDA devido a sua capacidade de suprimir o sistema imune e não aumentara sobrevida geral do paciente (CHOY, 2006; DOSHI; SONPAVDE; STERNBERG, 2012; JIA et al., 2021).

Apesar da não aprovação destes compostos, é crucial conhecer seus mecanismos de ação, para que assim se possa pensar em novas estratégias na formulação de novos compostos análogos.

### 1.3 Possíveis mecanismos de ação de compostos de Pt(IV)

A Figura 5, esquematiza, em termos gerais, quais caminhos que os compostos de Pt(IV) podem percorrer dentro do organismo até sua possível coordenação com o DNA.



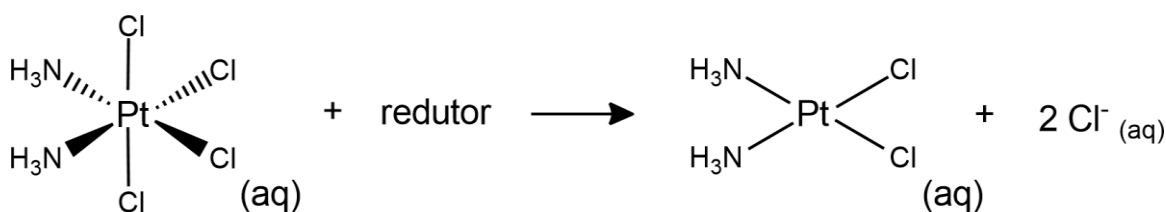
**Figura 5:** Possíveis mecanismos de ação dos complexos de Pt(IV)

Nessa figura, é importante observar que no processo de redução da Pt(IV) para Pt(II) existem possíveis caminhos diferentes. Não existe um consenso científico, porém existe a possibilidade da Pt(IV) adentrar na célula e interagir com o DNA mesmo sem sofrer redução (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016), como mostrado no caminho 1. Como mostrado no caminho 2 e 3, também pode acontecer a redução dos compostos de Pt(IV) dentro ou fora da célula (ZHENG et al., 2014). É importante observar que a redução dentro da célula pode ser favorecida em células tumorais por ser um ambiente com baixa concentração de oxigênio (ambiente hipóxico) (ZHOU et al., 2020).

Visto que as reações de oxidação demandam de mais oxigênio para ocorrerem, como no caso de células saudáveis, e o inverso (redução) é favorecido em células tumorais, já que elas são extremamente energéticas e consomem muito oxigênio do organismo, assim a quantidade de oxigênio disponível é baixa favorecendo reações de redução (KLEIN; FRENKEL; COSTA, 1991). Outra via possível é que o composto também pode ser expelido no organismo em qualquer uma das etapas.

Após a reação de redução, ocorrem outras reações, não são o foco deste trabalho. Como por exemplo, uma reação de substituição de ligantes, onde os ligantes equatoriais, grupos abandonadores, são substituídos por ligantes aquo, podendo acontecer dentro ou fora da célula. Por fim, uma outra reação pode acontecer, havendo uma nova substituição com os ligantes aquo, para enfim o composto se coordenar ao DNA.

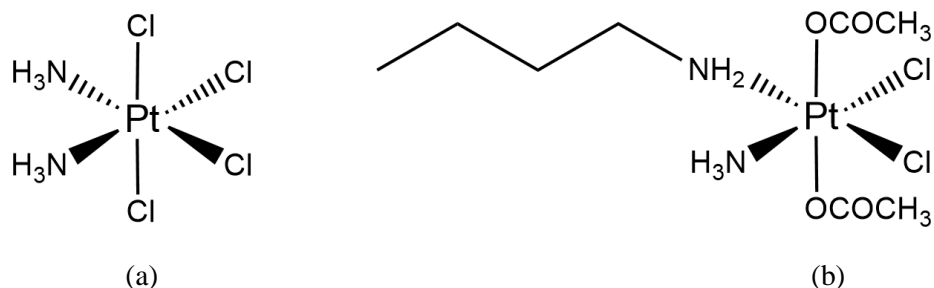
Existe a possibilidade de que, uma vez que a molécula de interesse está no organismo, ela sofrerá redução por agentes bio-redutores ali presentes. Dentro da célula estes agentes podem ser o ácido ascórbico e glutatona (RENnet al., 2015; ROTTENBERG; DISLER; PEREGO, 2021; SHAVITT, 1998). Fora da célula, os agentes bio-redutores mais prováveis seriam também o ácido ascórbico e proteínas contendo grupamentos tióis (SILVA, 2017). Um exemplo de um provável processo de redução da molécula *cis*-diaminotetracloroplatina (IV) está na Figura 6.



**Figura 6:** Provável processo de redução *cis*-diaminotetracloroplatina (IV)

O mecanismo padrão de redução sugere que um composto de Pt(IV) octaédrico, ao sofrer redução, liberaria os ligantes axiais devido a sua simetria  $d_{z^2}$  dos orbitais LUMO nos complexos  $d^6$  (HALL; HAMBLEY, 2002). Outros trabalhos experimentais sugerem também a saída de ligantes equatoriais devido a uma possível simetria  $d_{x^2-y^2}$  do orbital LUMO, contrariando a simetria dos orbitais e mecanismos tradicionais (EJEHI; ARIAFARD, 2017; GIBSON, 2016). Acredita-se assim, que para se tornarem ativos, os compostos de platina (IV) precisam sofrer essa redução prévia (GIBSON, 2021; JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016).

Encontram-se diversos estudos (CHEN et al., 1999; DOBROGORSKAIA- MÉREAU; NEMUKHIN, 2005; EJEHI; ARIAFARD, 2017; GIBSON, 2009; SILVA, 2017) que utilizam de outros compostos análogos da cisplatina (mas o que acontece na reação de redução desses compostos ainda é desconhecido), como é o caso da *cis*-diaminotetracloroplatina(IV) (*cis*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>(IV)) e a *bis*(acetato)amino(*n*-butilamino)dicloroplatina(II) (*c,c*-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]), que serão os objetos de estudo deste trabalho. As estruturas moleculares dos dois compostos estão representadas na Figura 7.



**Figura 7:** Estruturas moleculares da (a) cis-diaminetetracloroplatina (IV) e (b) bis(acetato)amino(n-butilamino)dicloroplatina(IV)

A escolha destes compostos se pauta por já haver trabalhos experimentais e teóricos que os abordam, e indicam parâmetros estruturais de tais complexos (DOBROGORSKAIA-MÉREAU; NEMUKHIN, 2005; GIBSON, 2016; ŠEBESTA; BURDA, 2016; SILVA, 2017). Ainda, esses dois compostos podem apresentar mecanismos de redução diferentes entre si, sendo por saída de ligantes axiais (Figura 7a) e por saída de ligantes equatoriais (Figura 7b) (DOBROGORSKAIA-MÉREAU; NEMUKHIN, 2005; EJEHI; ARIAFARD, 2017; GIBSON, 2009, 2016; SILVA, 2017).

O composto da Figura 7a é semelhante a cisplatina, apresentando apenas dois ligantes cloretos a mais e, como já mostrado na Figura 6, sua redução resultaria no composto de cisplatina. Enquanto o composto mostrado na Figura 7b apresenta dois ligantes acetatos no eixo axial e um ligante n-butilamino no eixo equatorial. Essas diferenças podem aumentar as possibilidades no processo de redução. Alguns estudos anteriores mostraram que para os compostos representados na Figura 7a e 7b provavelmente ocorreria a saída de ligantes axiais e equatoriais, respectivamente (DOBROGORSKAIA-MÉREAU; NEMUKHIN, 2005; GIBSON, 2009; ŠEBESTA; BURDA, 2016; SILVA, 2017).

Alguns estudos experimentais e teóricos indicam que no caso da molécula apresentada na Figura 7a, a estrutura apresentaria uma simetria  $dz^2$  dos orbitais LUMO, indicando que provavelmente ocorreria a saída dos dois ligantes cloretos das posições axiais, originando um complexo quadrático plano de Pt(II) e, no caso da molécula apresentada na Figura 7b (composto com LUMO de simetria  $dx^2-y^2$ ), a molécula apresentaria ligantes carboxilatos no eixo axial responsável por ligações de hidrogênio e estabilização de mínimos locais, o que sugere que na redução estes ligantes iriam permanecer na estrutura (CHEN et al., 1999; DOBROGORSKAIA-MÉREAU; NEMUKHIN, 2005; GIBSON, 2009; SILVA, 2017).

Ainda que os mecanismos de redução precisem ser estudados, é importante ressaltar que os diferentes valores de pH do organismo também podem influenciar, principalmente na

cinética de reação (KASTNER et al., 2019). É importante considerar os locais de ação desses compostos a serem estudados, principalmente na corrente sanguínea ( $\text{pH} \approx 7,3$ ) e em células cancerosas ( $\text{pH} \approx 8,0$ ) (KASTNER et al., 2019).

Como já observado para a cisplatina, a água tem um papel extremamente importante, pois ela age como um solvente e pode também ser reagente ao mesmo tempo (LIPPARD, 1982). Em simulações computacionais, é possível analisar o efeito do solvente de maneira implícita (molécula de interesse em fase gasosa), sem a presença da molécula de água, ou de maneira explícita, considerando a presença de tais moléculas.

Ainda, através de simulações computacionais, os mecanismos de redução dos compostos foram estudados tendo como principal motivação conhecer seus mecanismos de redução já que, essa é uma etapa fundamental para ação farmacológica do composto.

# CAPÍTULO 2

## OBJETIVOS

---

### 2.1 Objetivo Geral

Estudar a redução dos complexos *cis*-diaminotetracloroplatina(IV) e *bis*(acetato)amino(*n*-butilamino)dicloroplatina(II) em solução aquosa.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Descrever as propriedades estruturais e eletrônicas dos complexos de Pt(IV), e descrever os processos reativos em fase gasosa por meio de cálculos de química quântica;
- Adequar os parâmetros de interações intermoleculares dos complexos de Pt(II) aos complexos de Pt(IV);
- Verificar como ocorrerá a interação dos complexos de Pt(IV) com água por cálculos de Monte Carlo;
- Estudar os mecanismos da reação de redução e de substituição de ligantes dos complexos de Pt(IV) em solução aquosa.

# CAPÍTULO 3

## METODOLOGIA

---

*Este capítulo não tem como objetivo se aprofundar nas teorias que serão apresentadas, mas sim, realizar uma visão geral. O aprofundamento nas teorias pode ser realizado consultando as referências deste capítulo.*

### 3.1 Fundamentos teóricos

#### 3.1.1 Introdução a Química Quântica

Ao longo das últimas décadas, a química computacional vem ganhando seu espaço na comunidade científica, principalmente com o avanço das tecnologias da área de computação e na evolução das metodologias teóricas, e pode ser considerada um dos maiores avanços do século XX (ARROIO et al., 2005), complementando o entendimento de fenômenos com resultados não contemplados por métodos experimentais. Assim, com a melhoria dos métodos computacionais, é possível estudar sistemas mais complexos utilizando diferentes metodologias. Esses métodos podem ser separados em: métodos baseados em mecânica clássica e métodos baseados em mecânica quântica (NELSON HENRIQUE MORGON, 2001).

De forma geral, os métodos clássicos se baseiam em resultados das leis da mecânica clássica, principalmente nas leis de Newton. Enquanto os métodos quânticos se baseiam principalmente na resolução da equação de Schrödinger (ES). Os métodos baseados em mecânica quântica podem ser de três tipos: i) métodos *ab initio* (do latim: do início) que se baseiam nas funções spin-orbital; ii) métodos semi-empíricos que resolvem a ES mas que utiliza alguns resultados experimentais e a; iii) Teoria do funcional da densidade, que utiliza a



densidade eletrônica para descrever um sistema molecular (MORGON & COUTINHO, 2007; NELSON HENRIQUE MORGON, 2001; SILVA, 2010). E ainda, existem os métodos híbridos que unem as vantagens de dois ou mais métodos para se obter resultados mais detalhados de sistemas mais complexos (MORGON & COUTINHO, 2007).

O principal objetivo de métodos computacionais baseados em química quântica, é a resolução da equação de Schrödinger independente do tempo (Eq. 1), sendo ela uma expressão puramente matemática utilizada para encontrar propriedades dos sistemas atômicos e moleculares.

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad [\text{Eq. 1}]$$

Sendo  $\hat{H}$  o operador hamiltoniano, um operador diferencial que depende do sistema estudado e descreve a energia total do sistema;  $E$  é a energia dos estados deste sistema, que geralmente corresponde ao estado de menor energia; e  $\Psi$  é a função de onda que descreve o sistema molecular dependente de coordenadas espaciais que fazem parte do sistema (sendo  $\vec{r}$  as coordenadas eletrônicas e  $\vec{R}$  as coordenadas nucleares (CUSTODIO et al., 2002; MORGON & COUTINHO, 2007). Essa descrição teórica de moléculas é necessária para descrever diversas informações sobre a(s) molécula(s) de estudo, como a quantidade de átomos, geometria molecular, natureza da ligação, energia, interações químicas e outros (MORGON & COUTINHO, 2007). Para moléculas polieletrônicas, a equação de Schrödinger pode ser reescrita conforme a Eq. 2:

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_M) = E\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_M) \quad [\text{Eq. 2}]$$

O hamiltoniano é o termo que contém toda a informação necessária que desejamos que sejam calculadas para obter informações sobre nosso sistema. Ele pode ser escrito a partir de contribuições das energias cinética e potencial do sistema, como mostra a Eq. 3:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\vec{r}_{iA}|} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>1}^N \frac{1}{|\vec{r}_{ij}|} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\vec{R}_{AB}|} \quad [\text{Eq. 3}]$$

Onde:  $M_A$  é a razão entre a massa do núcleo **A** e um de seus elétrons;  $Z_A$  é o número atômico do núcleo **A**; e  $\nabla$  é o operador Laplaciano. O termo  $\vec{R}_{AB}$  determina a distância entre os núcleos **A** e **B**;  $\vec{r}_{iA}$  representa a distância entre o núcleo **A** e o elétron **i**; e o termo  $\vec{r}_{ij}$  é a distância entre os elétrons **i** e **j**. Os dois primeiros termos da equação indicam, respectivamente, a energia cinética dos elétrons e dos núcleos, o terceiro termo indica a interação coulômbica núcleo-elétron; e o quarto e quinto termo indicam, respectivamente, as repulsões elétron-elétron e núcleo-núcleo.

A Equação 3 é muito complexa de ser resolvida, então, faz-se necessário realizar diversas aproximações. A mais famosa é a Aproximação de Born-Oppenheimer (ABO). Como os núcleos de um átomo possuem uma massa cerca de 1800 vezes maior que a de seus elétrons, pode-se então desconsiderar o movimento nuclear em comparação com o movimento eletrônico, já que, tendo o elétron como referencial, o núcleo não apresenta movimento significativo (MORGON & COUTINHO, 2007). Com essa aproximação, pode-se então desconsiderar a energia cinética dos núcleos (segundo termo da Eq. 3) e ainda, considerar como constante a repulsão eletrostática entre os núcleos (quinto termo da Eq. 3). A equação pode ser reescrita como mostrada na Eq. 4 abaixo:

$$\hat{H}_{elet} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\vec{r}_{iA}|} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>1}^N \frac{1}{|\vec{r}_{ij}|} \quad [\text{Eq. 4}]$$

Ao utilizar o hamiltoniano eletrônico, a equação de Schrödinger fornece a função de onda (Eq. 5) e a energia eletrônica (Eq. 6), que dependem das posições nucleares e eletrônicas:

$$\Psi_{elet} = \Psi_{elet}(\vec{r}_i, \{\vec{R}_A\}) \quad [\text{Eq. 5}]$$

$$E_{elet} = E_{elet}\{\vec{R}_A\} \quad [\text{Eq. 6}]$$

A energia total pode ser calculada como a energia eletrônica somada ao potencial eletrostático núcleo-núcleo. Podendo assim, este termo ser adicionado à solução inicial, já que o mesmo é uma constante localizada no hamiltoniano (Eq. 7):

$$E_{total} = E_{elet}\{\vec{R}_i\} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\vec{R}_{AB}|} \quad [\text{Eq. 7}]$$

Quando deseja-se analisar os efeitos rotacionais-vibracionais da molécula, essa equação é útil pois considera o hamiltoniano nuclear. Mesmo assim, apesar do operador hamiltoniano levar em consideração quase que apenas efeitos eletrônicos, a ABO, não é suficiente para analisar um sistema com n-elétrons, já que matematicamente, é inviável a resolução do terceiro termo da Eq. 3 que representa os efeitos da repulsão eletrostática dos elétrons. Torna-se necessário outras aproximações, como o método Hartree-Fock (MORGON & COUTINHO, 2007).

### 3.1.2 Método Hartree-Fock (HF)

A partir da equação de Schrödinger independente do tempo, sabe-se que a função de onda depende somente de coordenadas espaciais, porém, para uma melhor concordância com os resultados experimentais, é necessário especificar as propriedades de *spin* dos elétrons. Assim, duas funções são introduzidas,  $\alpha(\omega)$  e  $\beta(\omega)$  que correspondem, respectivamente, aos estados possíveis de *spin*. Depois, gera-se uma nova coordenada que depende de 3 coordenadas espaciais  $\vec{r}$ , uma de *spin*  $\vec{x}$ , e a variável  $\omega$ , como mostra a Eq. 8:

$$\vec{x} = \vec{x}(\vec{r}, \omega) \quad [\text{Eq. 8}]$$

A função de onda também deve ser assimétrica, então é necessário a troca de sinal quando houver troca na coordenada dos elétrons. Como mostra a Eq. 9:

$$\Psi(x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_j, \dots, x_N) = -\Psi(x_1, x_2, \dots, x_j, \dots, x_i, \dots, x_N) \quad [\text{Eq. 9}]$$

O produto de Hartree, Eq. 10, foi uma das tentativas na construção de uma função de onda a partir de um produto assimétrico de funções *spin*-orbital.

$$\Psi(x_1, x_2, \dots, x_N) = \chi_i(x_1)\chi_j(x_2) \dots \chi_i(x_N) \quad [\text{Eq. 10}]$$

Porém, tal proposta violaria o princípio da antissimetria. Para resolver este problema, foi aplicado o determinante de Slater. Como mostrado nas Eq. 11 e 12:

$$\chi(\vec{x}) = \Psi(\vec{x})\alpha(\omega) \quad \text{ou} \quad \chi(\vec{x}) = \Psi(\vec{x})\beta(\omega) \quad [\text{Eq. 11}]$$

$$\Psi_{DS}(x_1, x_2, \dots, x_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{bmatrix} \chi_i(x_1) & \chi_j(x_1) & \cdots & \chi_k(x_1) \\ \chi_i(x_2) & \chi_j(x_2) & \cdots & \chi_k(x_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_i(x_N) & \chi_j(x_N) & \cdots & \chi_k(x_N) \end{bmatrix} \quad [\text{Eq. 12}]$$

No determinante de Slater, as linhas são associadas aos elétrons e as colunas ao *spin*-orbital. Assim, ao inverter as coordenadas de dois elétrons que ocupam o mesmo *spin*-orbital, também se inverte duas das linhas do determinante que, conseqüentemente, inverte o seu sinal da função, respeitando o princípio de exclusão de Pauli.

A resolução da equação da Schrödinger independente do tempo a partir da ABO pode ser aproximada através do Método de HF, com os elétrons descritos pelo determinante de Slater. Assim, o terceiro termo da Eq. 3 é substituído por uma função que descreve o potencial médio experimentado por um elétron devido à presença dos demais (SZABO, 1982). O potencial médio pode então ser omitido da equação e então é aplicado o determinante de Slater no hamiltoniano eletrônico, que leva em consideração a interação do elétron como um campo médio central dos elétrons restantes. Essas operações geram o operador HF, como mostra a Eq. 13:

$$\hat{H}_{HF} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\vec{r}_{iA}|} + v_{HF} \quad [\text{Eq. 13}]$$

A aplicação do determinante de Slater gera dois novos termos, chamados, respectivamente, de operadores de Coulomb e de Troca, como mostra a Eq. 14:

$$v_{HF} = \sum_i^N (\hat{J}_i(x_1) - \hat{K}_i(x_1)) \quad [\text{Eq. 14}]$$

O operador de Coulomb  $\hat{J}_i(x_1)$  representa o potencial colombiano médio que o elétron  $\chi_i$  na posição  $\chi_j$  experimenta devido a distribuição média de carga de um outro elétron no *spin* orbital  $\chi_j$ ; o segundo termo, o operador de Troca  $\hat{K}_i(x_1)$ , aparece somente devido a utilização do determinante de Slater e não possui análogo clássico (KOCH, 2005).

A partir da minimização de energia pelo Teorema Variacional, é possível obter a energia do estado fundamental e as equações de HF (SZABO, 1982), como mostrado nas Eq. 15 e 16:

$$E_0^{HF} = \langle \Psi_s \rangle \quad [\text{Eq. 15}]$$

$$\hat{H}_{HF}\chi_i = \varepsilon_i \chi_i \quad \text{ou} \quad f_i\chi_i = \varepsilon_i \chi_i \quad i = 1, 2, \dots, N \quad [\text{Eq. 16}]$$

Onde  $\hat{H}_{HF}$  ou  $f_i$  é o operador de Fock para  $N$  elétrons;  $\varepsilon_i$  é a energia do *spin*-orbital  $\chi_i$ . A principal limitação da aproximação de HF é que ela era inviável na resolução de um sistema com muitos elétrons. Nesse sentido, Roothaan contribuiu na aplicação de  $N$  funções de base,  $\theta_i$ , para expandir a parte espacial da função *spin*-orbital. Como mostrado na Eq. 17:

$$\chi_i = \sum_i^N c_{iv} \theta_i(\vec{r}) \quad [\text{Eq. 17}]$$

Onde,  $c_{iv}$  são os coeficientes de expansão que devem ser determinados nessa série de funções. A grande dificuldade na resolução dessa equação é determinar quais funções de base serão utilizadas, mas as que trouxeram melhores resultados seriam as funções gaussianas. Assim, pode-se substituir a Eq. 17 na Eq. 16, gerando uma nova equação algébrica de pseudo-autovalor, como segue na Eq. 18:

$$FC = SC\varepsilon \quad [\text{Eq. 18}]$$

Onde,  $F$  é a matriz de Fock, sendo seus elementos dados por  $F_{\mu\nu} = \langle \theta_\nu \rangle$ ;  $S$  é a matriz de sobreposição, sendo seus elementos dados por  $S_{\mu\nu} = \langle \theta_\nu \rangle$ ;  $C$  é a matriz de coeficientes da combinação linear de orbitais atômicos (*Linear Combination of Atomic Orbitals* - LCAO);  $\varepsilon$  é a matriz diagonal formada pelas energias dos orbitais  $\chi_i$ . Como a matriz de Fock depende dos coeficientes, esta equação não é linear e as funções não são ortogonais, assim, a matriz  $S$  não é identidade. Tal problema é resolvido a partir da ortogonalização das funções de base, assim, a Eq. 17 torna-se um problema de auto-valor, que pode ser resolvido a partir do método do Campo-

Alto Consistente (*Self Consistent Field* – SCF). Esse procedimento permite a obtenção das autofunções  $\chi_i$ , que podem ser interpretadas quimicamente como os orbitais atômicos, e dos autovalores  $\varepsilon_i$  que correspondem às energias desses orbitais.

### 3.1.4 Função de Base

A equação de Hartree-Fock é resolvida analiticamente apenas para o átomo de hidrogênio, sendo possível descrever com maior precisão o orbital atômico (OA) 1s do mesmo. Com o aumento do número de elétrons, os orbitais obtidos tornam-se cada vez mais difusos, perdendo então a precisão na descrição dos AO (SZABO, 1982). Os orbitais atômicos podem ser descritos então por Funções de Base, estas são as funções que descrevem os elétrons do sistema estudado. Há dois tipos de conjuntos de funções que são mais utilizadas, as funções orbitais do tipo Slater (*Slater Type Orbital* - STO) e as funções orbitais do tipo Gaussiana (*Gaussian Type Orbital* - GTO).

Em métodos *ab initio*, as funções GTO são as mais usadas, sendo descritas em coordenadas cartesianas polinomiais ( $x$ ,  $y$  e  $z$ ), seguido de uma exponencial, como segue a Eq. 19:

$$g_{ijk} = Nx^i y^j z^k e^{-\alpha r^2} \quad [\text{Eq. 19}]$$

Nesta equação,  $\alpha$  determina a extensão radial do orbital,  $N$  é uma constante de normalização e os índices “ $i$ ,  $j$  e  $k$ ” são números inteiros positivos ou zero e podem definir orbitais  $s$ ,  $p$  e  $d$ . Quando a soma dos índices “ $i$ ,  $j$  e  $k$ ” forem zero, descreve-se um orbital atômico tipo  $s$ ; quando forem 1, tem-se a descrição de um OA tipo  $p$  e; quando forem 2, descreve-se um OA tipo  $d$ . Ainda, por causa da dependência de  $r^2$  no expoente, as GTOs são mais localizadas, descrevendo melhor os OA. Em contrapartida, essa mesma dependência com o  $r^2$ , também leva a interpretações equivocadas do comportamento dos elétrons próximo ao núcleo. Assim, a gaussiana leva a uma representação incompleta de funções de onda para os elétrons que estão distantes no núcleo (JENSEN, 2007).

Uma outra limitação das GTO's é a escolha de locais centrados no átomo para a representação dos orbitais atômicos. Ou seja, essa distribuição restringe o entendimento de ligações químicas, já que, muitas vezes, a centralização dos orbitais moleculares gerados não ocorrem no centro do átomo. Esse problema é corrigido a partir da combinação linear de GTO que gera novas funções de onda, denominadas de funções contraídas (CGTO) (SZABO, 1982).

$$\Phi_a = \sum C_{\mu a} \sum d_{\mu r} g_r \quad [\text{Eq. 20}]$$

Nesta equação,  $d_{\mu r}$  são novos coeficientes de expansão e  $g_r$  são as funções gaussianas originais (GTO) e assim são denominadas de primitivas.

De maneira geral, as funções de Slater, apresentam melhores resultados do que as GTO, porém as STO requerem grande custo computacional. Assim, as GTO tentam se aproximar das STO a partir de uma série de aplicações de GTO que gera um novo conjunto de bases com notações do tipo STO-XG (X indica o número de gaussianas utilizadas na representação de uma única função de Slater), denominadas de bases mínimas, neste caso, uma única função é utilizada para descrever um orbital (SZABO, 1982).

O código de uma função de base, como a 6-31G(d,p), pode ser definido como 6 gaussianas primitivas (GTO) utilizadas na construção da função contraída (CGTO); o algarismo 3, representa o número de GTO's formadoras da função contraída aplicada nos orbitais atômicos de valência; e o algarismo 1, representa o número de funções primitivas difusas que formam a CGTO representante dos orbitais de valência (PRITCHARD et al., 2019). A nomenclatura dos orbitais d e p, significa que além das funções de base estendidas, há a necessidade das descrições de funções polarizadas do tipo “d” e “p”. Essa aplicação é importante principalmente na descrição mais correta de ligações químicas.

### 3.1.5 Pseudopotencial (*Effective Core Potential - ECP*)

Como já visto no tópico anterior, as Funções de Base são utilizadas para descreverem os elétrons de um átomo. Isso funciona muito bem de maneira geral, porém, para sistema mais complexos, com muitos elétrons, essa descrição pode aumentar o custo computacional. Assim, os Potenciais Efetivo de Carço (*Effective Core Potential – ECP*) são muito úteis para substituírem a descrição dos elétrons de camadas mais internas (que, a princípio, não participam efetivamente da ligação química) por um potencial efetivo, também chamado de pseudopotencial. Esses pseudopotenciais são incluídos por simplificarem cálculos de estrutura eletrônica (HAY; WADT, 1985).

Por exemplo, para o átomo de Platina ( $Z=78$ ) no seu estado fundamental, temos a seguinte distribuição eletrônica:  $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^6 5s^2 4d^{10} 5p^6 4f^{14} 5d^9 6s^1$ . Neste caso, os orbitais de *core*  $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^6 4d^{10} 4f^{14}$  são descritos pelo Potencial Efetivo de Carço, enquanto os orbitais de valência  $5s^2 5p^6 5d^9 6s^1$  são tratados de forma explícita por Funções de Base (HAY; WADT, 1985).

Esses potenciais de carço são utilizados, essencialmente, para substituírem os operadores de *core* (Coulomb e Troca) que atuam em camadas eletrônicas mais internas, por um potencial efetivo na equação do operador de Fock. Tal expressão é descrito na Eq.21:

$$f(\mathbf{1}) = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_A \frac{Z_A}{R_{1A}} + V^{HF} \quad [\text{Eq. 21}]$$

O operador  $V^{HF}$  pode ser dividido em duas partes. Uma parte descreverá os orbitais de *core* ( $V_{int}^{HF}$ ), e outra parte os orbitais de valência ( $V_{val}^{HF}$ ), como representado nas Eq. 22.a e 22.b a seguir:

$$V^{HF} = \sum_a^{N_{int}} (J_{int} - K_{int}) + \sum_a^{N_{val}} (J_{val} - K_{val}) \quad [\text{Eq. 22.a}]$$

$$V^{HF} = [V_{int}^{HF} + V_{val}^{HF}] \quad [\text{Eq. 22.b}]$$

Onde,  $V_{int}^{HF}$  pode ser substituído por  $V_{eff}$

$$V^{HF} = [V_{eff} + V_{val}^{HF}] \quad [\text{Eq. 23}]$$

### 3.2 Modelos correlacionados

O método Hartree-Fock trata o movimento dos elétrons, instantaneamente, independentes entre si. Assim, a energia de repulsão eletrônica contribui com um valor muito alto para a energia total. Se a resolução da Equação de Schrödinger independente do tempo fornece a energia exata ( $E_{exata}$ ), então a energia de correlação ( $E_{correlação}$ ) pode ser definida pela expressão abaixo:

$$E_{correlação} = E_{exata} - E_{HF} \quad [\text{Eq. 24}]$$



A  $E_{HF}$  é obtida a partir da resolução pelo método Hartree-Fock. Já para se obter a  $E_{correlação}$  é necessário levar em consideração o acoplamento eletrônico, que contribui para a diminuição da repulsão elétron-elétron, assim, diminuindo a energia total (YOUNG, 2001). Há alguns métodos para se determinar a energia de correlação, conhecidos como métodos pós-HF ou perturbativos. Os métodos mais conhecidos são a Teoria de Perturbação de Muitos Corpos (*Many Perturbed Bond Theory* – MPBT), Interação de Configuração (*Configuration Interaction* – CI): faz substituições de configurações eletrônicas em orbitais ocupados por orbitais desocupados (SHAVITT, 1998); e o método *Coupled Cluster* (CC): divide um sistema multieletrônico em vários aglomerados com menos elétrons (BARTLETT, 2010). Neste trabalho, foi utilizado apenas o método MP2, além da Teoria do Funcional da Densidade.

### 3.1.3 Teoria de Perturbação de Muitos Corpos

A MPBT surge com o propósito de melhorar os resultados físicos e químicos do método HF. Tal modelo, trata sistemas de muitas partículas que interagem entre si (como elétrons em átomos ou moléculas) através de métodos perturbativos no hamiltoniano de HF (EHLERS, 2014; LEVINE, 2000).

A teoria é dita não variacional, já que a adição de perturbação no hamiltoniano não leva a valores de energia mais alto do que a energia exata. Nessa teoria, a energia varia linearmente com o número de partículas (*size-consistent*), por isso o método é dito como extensivo (*size-extensive*) (SZABO, 1982). A formulação da teoria define um termo adimensional ( $\lambda$ ) que indica a perturbação no sistema na definição do hamiltoniano exatodo sistema.

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda \hat{V} \quad [\text{Eq. 25}]$$

Na equação,  $\hat{H}$  é o hamiltoniano exato do sistema, e percebe-se que se não tem nenhuma perturbação incluída ( $\lambda=0$ ), têm-se  $\hat{H} = \hat{H}_0$ . Esse novo termo adimensional, torna a energia e a função de onda perturbada dependentes dele. Assim, a Equação geral de Schrödinger fica definida como:

$$\hat{H}\Psi_\lambda(R, r, \lambda) = E_\lambda\Psi_\lambda(R, r, \lambda) \quad [\text{Eq. 26}]$$

Os termos podem ser expandidos em séries de Taylor com ordens “n”. Para n=0, têm-se a equação original. O somatório de energias de n=0 e n=1 são equivalentes a energia definida pelo método Hartree-Fock

$$E_0^0 + E_0^1 = E_{HF} \quad [\text{Eq. 27}]$$

Essa resolução idêntica a HF mostra que correções de primeira ordem não altera o resultado final do sistema. Porém, os modelos de Möller-Plesset começam a inserir perturbações de segunda ordem, mostrando resultados mais satisfatórios do que ao de HF.

### 3.1.4 Modelos de Möller-Plesset (MP)

A teoria de perturbação é seguramente o método de abordagem de correlação eletrônica mais utilizada entre os usuários de métodos mecânico-quântico, devido ao seu excelente custo computacional e resultados.

A MP, define uma função de onda não perturbada como a função de onda eletrônica de HF.

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \hat{V}$$

$$\hat{H} = \sum_I f(i) = \sum_i [h(i) + V^{HF}(i)]$$

$$\hat{V} = \sum_{1 \neq j} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i V^{HF}(i) \quad [\text{Eq. 28}]$$

A energia de ordem zero (n=0) é definida como:

$$H_0|\Psi_0\rangle = E_0^0|\Psi_0\rangle$$

$$E_0^0 = \sum_a \varepsilon_a \quad [\text{Eq. 29}]$$

Paralelamente, a energia de primeira ordem (n=1) é

$$E_0^1 = \langle \Psi_0^0 | V | \Psi_0^0 \rangle = \left\langle \Psi_0^0 \left| \sum_{i \neq j} \frac{1}{r_{ij}} \right| \Psi_0^0 \right\rangle - \langle \Psi_0^0 | \sum_{i \neq j} V^{HF}(i) | \Psi_0^0 \rangle \quad [\text{Eq. 30}]$$

Na equação acima  $T_0^0$  é definida como a função de onda no modelo HF. Assim, as integrais de segunda ordem garantem a antissimetria das funções spin-orbital. A partir dos estados eletrônicos e do teorema variacional, a energia pode ser definida. Dessa forma, a energia é definida pela própria função de onda do HF.

$$E_0^1 = \langle \Psi_0^0 \rangle = \langle \Psi_0^0 \rangle - \langle \Psi_0^0 \rangle \quad [\text{Eq. 31}]$$

Para a energia de segunda ordem (n=2), têm-se

$$E_0^2 = \frac{1}{4} \sum_{a < b}^{\text{orbitais ocupados}} \sum_{r < s}^{\text{orbitais virtuais}} \frac{\langle rs || ab \rangle^2}{(\varepsilon_a + \varepsilon_b - \varepsilon_r - \varepsilon_s)} \quad [\text{Eq. 32}]$$

Na equação 32,  $a$  e  $b$  representam os orbitais ocupados e,  $r$  e  $s$  os orbitais virtuais. Os valores  $\varepsilon_a$ ,  $\varepsilon_b$ ,  $\varepsilon_r$  e  $\varepsilon_s$  são, respectivamente, a energia destes orbitais. A integral  $\langle rs || ab \rangle^2$  representa a contabilização das mudanças na interação intereletrônica gerada pela promoção dos elétrons dos orbitais ocupados ( $a$  e  $b$ ) para os virtuais ( $r$  e  $s$ ).

Neste trabalho, é utilizada a teoria de perturbação de segunda ordem (MP2) por contemplar um avanço mais simples sobre a excitação eletrônica, trazendo bons custos computacionais. Há outros métodos que expandem a série de Taylor em n=3 e n=4, porém, o aumento da ordem não está necessariamente ligado a melhoria dos resultados obtidos, não havendo necessidade de utilização destes métodos, por isso, não estão aqui descritos (MORGON & COUTINHO, 2007).

### 3.2 Teoria do Funcional de Densidade

Diferente do método Hartree-Fock, que utiliza a função de onda para obter as propriedades calculadas, a Teoria do Funcional da Densidade (*Density Functional Theory* – DFT) utiliza da densidade eletrônica do sistema, por meio de funcionais que representam operadores de troca e correlação, para calcular as propriedades desejadas. A densidade

eletrônica como entidade básica, descreve a distribuição de cargas de uma molécula e diminui, consideravelmente, o problema multieletrônico (MORGON; CUSTODIO, 1995).

A DFT, apresenta vantagens por reduzir o custo computacional, comparado com métodos *ab initio* ou semiempíricos, e aplica também a correlação eletrônica indiretamente. Enquanto o custo computacional para sistemas estudados por modelos HFe pós-HF aumentam na ordem de  $n^4$  e  $n^5$ , na DFT aumenta por um fator de  $n^3$ , o que faz com que a DFT possibilite estudos de sistemas maiores (MORGON & COUTINHO, 2007).

Os teoremas de Hohenberg e Kohn (1964) propõem que a densidade eletrônica determina um potencial externo, esse produzido pelos núcleos atômicos e números de elétrons de um sistema. Essa relação é descrita na integral abaixo.

$$\int \rho(r) dr = N \quad [\text{Eq. 33}]$$

Onde,  $\rho(r)$  é a densidade eletrônica e  $N$  é o número de elétrons. A partir dessa equação é possível determinar o hamiltoniano molecular. A DFT define uma interdependência de suas variáveis, assim, a energia eletrônica do estado fundamental é um funcional da densidade eletrônica no estado fundamental.

$$E_0 = E_0[\rho_0] \quad [\text{Eq. 34}]$$

A DFT também segue o princípio variacional da energia. Assim, a densidade eletrônica é descrita pela minimização da energia  $E_0$ . O cálculo da densidade eletrônica é descrito por funcionais que contém interações eletrônicas. A integral desta relação está mostrada abaixo.

$$E_0[\rho_0] = \int \rho_0(r)v(r)dr + HK[\rho_0] \quad [\text{Eq. 35}]$$

O funcional de Hohenberg e Kohn ( $HK$ ) inclui funcional de energia cinética ( $T[\rho_0]$ ) e o funcional de interação intereletrônica ( $V_{ee}[\rho_0]$ ).

$$HK[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad [\text{Eq. 36}]$$

Além das ideias propostas por Hohenberg e Kohn (1964), Kohn e Sham (1965) desenvolveram procedimentos semelhantes ao de HF que contemplassem os efeitos de troca e correlação. Nesta proposta, foi-se excluída as interações elétron-elétron, pois eles partiam do pressuposto que na densidade eletrônica, a energia relacionada aos elétrons não interagentes é idêntica a energia de densidade eletrônica exata de um sistema onde setem elétrons interagentes. Assim, define-se um funcional com as contribuições da energia de interação elétron-elétron, a diferença entre a energia cinética exata do sistema dos elétrons interagentes e a energia cinética dos elétrons não interagentes. Pode-se então reescrever a Equação 36.

$$HK[\rho_0] = T[\rho_0] + J[\rho_0] + E_{tc}[\rho_0] \quad [\text{Eq. 37}]$$

Nesta nova equação,  $J[\rho_0]$  é definido pela interação Coulombiana clássica e  $E_{tc}[\rho_0]$  pela energia de troca e correlação. Assim, é possível encontrar soluções que minimizem o funcional energia  $HK[\rho_0]$ . De modo geral, é possível dizer que a DFT inclui indiretamente os efeitos de correlação eletrônica por meio da densidade eletrônica, como exposto pelo desenvolvimento das equações.

Essas teorias permitiram o desenvolvimento de diversos funcionais na DFT. O funcional utilizado neste trabalho, é o funcional M06-2x um dos funcionais desenvolvidos mais recentemente e amplamente utilizado na comunidade científica (PEVERATI; TRUHLAR, 2012; ZHAO; TRUHLAR, 2006, 2008).

### 3.2.1 Funcionais de Minnesota (Myz)

Os Funcionais de Minnesota (Myz) são funcionais semiempíricos do tipo *meta*-Aproximação de Gradiente Generalizada (*meta-Generalized Gradient Approximation – meta-GGA*) desenvolvidos pelo grupo de pesquisa do Professor Truhlar, na Universidade de Minnesota, EUA (MARDIROSSIAN; HEAD-GORDON, 2017; ZHAO; TRUHLAR, 2008). Um funcional do tipo *meta*-GGA utiliza de Laplacianos de segunda ordem da densidade ou a densidade da energia cinética, além da densidade e da magnitude do gradiente de densidade (TAO et al., 2003). Há diversos Funcionais de Minnesota, os mais utilizados encontra-se na classe M06, nos quais há o funcional M06-2x que é utilizado neste trabalho (ZHAO; TRUHLAR, 2008). Esse funcional é utilizado para estudos de termoquímica, cinética, interações não-covalentes, estados excitados e metais de transição.

Esse funcional depende de três variáveis: densidade de spin ( $\rho_\sigma$ ), gradiente de

densidade de spin reduzido ( $x_\sigma$ ) e densidade de energia cinética de spin ( $\tau_\sigma$ ).

$$x_\sigma = \frac{|\nabla\rho_\sigma|}{\rho_\sigma^{4/3}} \quad \sigma = \alpha, \beta \quad [\text{Eq. 38}]$$

$$\tau_\sigma = \frac{1}{2} \sum_i^{\text{ocupado}} |\nabla\Psi_{i\sigma}|^2 \quad [\text{Eq. 39}]$$

No caso do funcional M06-2x, há a adição da energia de correlação de troca híbrida, escrita por:

$$E_{XC}^{hib} = \frac{X}{100} E_X^{HF} + \left(1 - \frac{X}{100}\right) E_X^{DFT} + E_C^{DFT} \quad [\text{Eq. 40}]$$

Onde  $E_X^{HF}$  é a energia de troca Hartree-Fock não local,  $X$  é a porcentagem de troca Hartree-Fock no funcional híbrido,  $E_X^{DFT}$  é a energia de troca DFT local e  $E_C^{DFT}$  é a energia de correlação de DFT local. No funcional M06-2x, a porcentagem de troca é de 54% ( $X=54\%$ ) (ZHAO; TRUHLAR, 2008).

### 3.5 Cargas atômicas

As cargas atômicas nada mais são do que a divisão da carga da molécula por átomo. Como as cargas são calculadas a partir da densidade eletrônica, portanto, elas não dependem da função de onda, já que a densidade eletrônica pode ser interpretada fisicamente. Porém, essa não dependência da função de onda, faz com que esses valores sejam altamente sensíveis e apresentem valores arbitrários que variam com o método e funções de base utilizadas (GUADAGNINI; BRUNS, 1995).

Apesar da arbitrariedade, as cargas devem satisfazer alguns critérios: *i*) a soma das cargas atômicas deve ser igual a carga total da molécula; *ii*) devem estar de acordo com a simetria da molécula e não variar de acordo com a rotação e translação da molécula; *iii*) devem ser compatíveis com a intuição química; *iv*) não serem obtidas por métodos com custo computacional alto; *v*) não serem dependentes dos conjuntos de função de base utilizadas e; *vi*) devem reproduzir o momento dipolar e o potencial eletrostático da molécula

(GUADAGNINI; BRUNS, 1995).

Dos diversos tipos de cargas atômicas que podem ser obtidas, neste trabalho serão analisadas as cargas do tipo CHELP e NBO.

### 3.5.1 Cargas CHELP/CHELPG

O método CHELP (*Charges from Electrostatic Potential*) utiliza de um conjunto de cargas pontuais do potencial eletrostático ao redor de uma molécula para gerar cargas derivadas do potencial. Esse potencial eletrostático é ajustado utilizando uma esfera de 14 pontos distribuídos simetricamente ao redor do núcleo de um átomo a uma distância de 1 Å. Pontos que estão dentro do raio de *van der Waals* de qualquer átomo são excluídos devido a região predominantemente positiva que causa grandes distorções quando dois ou mais núcleos se aproximam, assim, com os números de pontos selecionados, o volume é aumentado para 3 Å, considerando cerca de 100 a 300 pontos (CHIRLIAN; FRANCL, 1987).

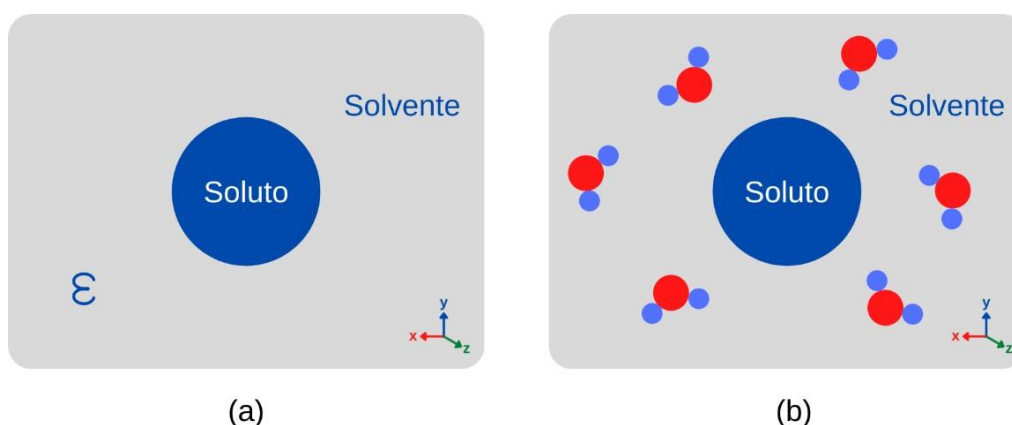
Já o método CHELPG, pode ser visto como uma melhoria do método CHELP. A principal diferença se dá na escolha do algoritmo para a seleção dos pontos, sendo um algoritmo mais sofisticado (MURRAY; POLITZER, 2011). Essa melhoria, define um cubo ao redor da molécula, com pontos igualmente espaçados dentro do raio de *van der Waals*, descartando pontos maiores que o raio e aumentando a quantidade de pontos cerca de 20 vezes (GUADAGNINI; BRUNS, 1995; MURRAY; POLITZER, 2011).

### 3.5.2 Cargas NBO

As cargas no tipo NBO (*Natural Bond Orbitals*) são descritas por uma combinação linear de orbitais atômicos (LCAO – *Linear Combination of Atomic Orbitals*) ou de ligação (LCBO – *Linear Combination of Bond Orbitals*). Eles são obtidos a partir da criação de NAO (*Natural Atomic Orbitals*), seguido da obtenção de NHO (*Natural Hybrid Orbitals*) para enfim obter os NBO (FOSTER; WEINHOLD, 1980; REED; WEINHOLD, 1983). A descrição de cada uma destas etapas pode ser feita consultando as referências. Uma das vantagens do NBO é refletir a diferença de eletronegatividade interatômica além de incorporar as alterações de hibridização e polarização (REED; WEINHOLD; CURTISS, 1988).

### 3.6 Modelos de Solvatação

Incluir os efeitos dos solventes é importante para diversos processos em química. Em geral, existem dois tipos de solvatação que podem ser usados em química computacional, há aqueles para os quais o solvente é tratado de maneira explícita, e aqueles onde são tratados de maneira implícita nos quais solventes são representados por uma propriedade físico-química global, como por exemplo a constante dielétrica, representado na Figura 8 (LEVINE, 2000; PLIEGO, 2006).



**Figura 8:** Representação do soluto (genérico) e solvente (água). (a) solvente representado com um contínuo dielétrico  $\epsilon$  (modelo implícito); (b) solvente tratado de maneira explícita.

Existem alguns métodos utilizados para se descrever solventes. Neste trabalho os solventes serão descritos de maneira implícita e explícita. De maneira implícita será utilizado o modelo contínuo de solvatação IEFPCM (*Integral Equation Formalism for the Polarizable Continuum Model*), e de maneira explícita será utilizada o método de MonteCarlo Clássico com amostragem de Metrópolis.

#### 3.6.1 Modelos contínuos de solvatação

Neste tipo de solvatação, o solvente é substituído por uma constante dielétrica, que é virtualmente infinita. Do ponto de vista da mecânica quântica, a adição da interação do soluto com a constante dielétrica, prevê a adição de mais um termo no hamiltoniano da equação (LEVINE, 2000). Como a solvatação é dinâmica, a metodologia quanto- mecânica é descrita como *Self-Consistent Reaction-Field* (SCRF).



Esses modelos são relativamente simples e oferecem um excelente custo computacional. Entre os mais famosos dos métodos, está o método PCM (*Polarizable Continuum Model*), desenvolvido por Tomasi e colaboradores (PLIEGO, 2006; TOMASI; PERSICO, 1994). A interação entre o soluto e o solvente pode ser descrita usando o modelo de campo de reação Onsager. Esse modelo descreve o sistema pela Equação de Poisson (Eq. 41):

$$\nabla^2 \varphi(r) = -\frac{4\pi\rho(r)}{\varepsilon} \quad [\text{Eq. 41}]$$

Essa equação constitui em uma alternativa para a obtenção do potencial eletrostático de um sistema ( $\varphi$ ). Podendo ser determinado pela densidade de carga ( $\rho(r)$ ) e a permissividade elétrica ( $\varepsilon$ ) (YOUNG, 2001). Porém, essa equação descreve o solvente como homogêneo, mas sabemos que isso não é verdade. Uma alternativa é usar a equação de Poisson-Boltzmann para descrever a separação de cargas do solvente (Eq. 42).

$$\nabla^2 \varphi(r) = -\frac{4\pi \left\{ \rho(r) + \lambda(r) \sum_i q_i n_i \exp \left[ \frac{-q_i \varphi(r)}{k_B T} \right] \right\}}{\varepsilon} \quad [\text{Eq. 42}]$$

onde  $n_i$  é a densidade de íons do tipo  $i$  por unidade de volume em uma dada região do espaço;  $q_i$  a carga correspondente a cada íon;  $\varphi$  o potencial eletrostático em uma dada região do espaço;  $k_B$  a constante de Boltzmann e  $T$  a temperatura absoluta;  $\lambda$  pode ser 1 em regiões acessíveis a íons móveis e 0 nas outras regiões (SOARES; FERREIRA, 2004).

Neste trabalho foi utilizada a metodologia IEFPCM, que é uma resolução mais aproximada da resolução analítica da Equação de Poisson. Neste método, as cavidades são construídas a partir de esferas de *van der Waals* de cada átomo, sobrepostas entre si, descrevendo melhor a superfície ao redor do soluto (PLIEGO, 2006). Porém, não existe consenso científico para qual seria o melhor valor para o raio de *van der Waals*, já que este pode depender da carga da molécula e do ambiente no qual está inserido.

### 3.6.2 Método de Monte Carlo Clássico

O método de Monte Carlo é um método estatístico baseado na distribuição de Boltzmann, frequentemente usado na solução de problemas de natureza macroscópica, como líquidos e soluções (ANGELOTTI et al., 2008).

Um dos algoritmos mais utilizados na descrição do método de Monte Carlo na química computacional, é o de Metropolis (METROPOLIS et al., 1953), que utiliza a razão da probabilidade para que dois casos ocorram, assim, gerando uma probabilidade Média ( $\frac{P_m}{P_n}$ ), como mostra a Equação 43.

$$\frac{P_m}{P_n} = \frac{e\left(\frac{-U_m}{k_b T}\right)}{e\left(\frac{-U_n}{k_b T}\right)} = e\left(\frac{-U_m - U_n}{k_b T}\right) \quad [\text{Eq. 43}]$$

O método consiste basicamente em estimar a probabilidade para que um evento aconteça. Por exemplo, têm-se uma configuração inicial de um sistema, descrito com o soluto e solventes. Essa configuração inicial tem diversas propriedades atreladas a ela, como a energia. Se a configuração inicial tem um valor de energia, a próxima configuração vai possuir outro valor de energia, assim, se terá uma média entre as duas energias. Esse valor poderá ser aceito ou não. Visto que a intenção é minimizar a energiado sistema, o próximo valor só será aceito se a média entre o segundo e terceiro valor for menor que a média anterior. Esses passos serão repetitivos de maneiras consecutivas e aleatoriamente até se obter valores que flutuam sobre uma média. Cada um desses passos é chamado de “passos de Monte de Carlo” (CHRISTOPHER J. CRAMER, 2002; YORIYAZ, 2009).

Para descrever processos de solução no método Monte Carlo, são necessários diversos parâmetros, dentre eles as cargas atômicas e os campos de força. O campo de força possui parâmetros específicos para descrever o sistema, fornecendo assim a energia potencial do sistema. Um campo de força pode ser descrito pela equação 44.

$$V_T = \sum V_{intramolecular} + \sum V_{intermolecular} \quad [\text{Eq. 44}]$$

A contribuição intramolecular descreve as ligações da molécula, enquanto a contribuição intermolecular descreve as interações com outras moléculas do sistema. A

Equação 44 pode ser ainda decomposta pelos parâmetros que descrevem as contribuições intra (parte azul) e intermolecular (parte vermelha).

$$V_T = \sum V_{Ligação} + \sum V_{Angular} + \sum V_{Torção} + \sum V_{Lennard-Jones} + \sum V_{Coulomb} \quad [\text{Eq. 45}]$$

Onde,  $V_{Ligação}$  descreve os modos vibracionais e comprimentos de ligação,  $V_{Angular}$  descreve os ângulos das moléculas,  $V_{Torção}$  descreve os ângulos de diedro,  $V_{Lennard-Jones}$  descreve as interações não eletrostáticas e  $V_{Coulomb}$  as interações eletrostáticas.

A parte intramolecular ainda pode ser reestruturada:

$$V_{intra} = \sum_{Ligações} k_r(r - r_0)^2 + \sum_{ângulos} k_\theta(\theta - \theta_0)^2 + \sum_{n,diedros} k_\phi(1 + \cos(n\Phi - \delta))^2 \quad [\text{Eq. 46}]$$

Todos estes termos são utilizados para descreverem a estrutura da molécula. Há diversos campos de força clássico que são utilizados, como o CHARM, OPLS, AMBER, BOSS, UFF, entre outros (BROOKS et al., 1983; CORNELL et al., 1995; JORGENSEN; HAVEN, 2013; JORGENSEN; TIRADO-RIVES, 1988; RAPPÉ et al., 1992). Para os compostos de Platina, como podem ser encontrados parâmetros em diferentes estados de oxidação (principalmente Pt(IV) e Pt(II)) que acarretam em diferentes cargas da molécula e geometria, serão utilizados parâmetros desenvolvidos por Lopes (LOPES et al., 2006, 2008).

### 3.7 Metodologia de execução

Para os cálculos quanto-mecânicos foram utilizados os níveis de cálculo MP2 e DFT (com o funcional M06-2X) e função de base 6-31g(d,p) para os átomos leves e para o átomo de platina foi utilizado o pseudopotencial LANL2DZ, com 18 elétrons sendo tratados de forma explícita (ROY; HAY; MARTIN, 2008). Os cálculos foram realizados em fase gás e fase aquosa (IECPCM). A partir dos resultados, foram explorados os dados estruturais, eletrônicos e termodinâmicos. Todos os cálculos foram realizados utilizando o *software* Gaussian 09 (FRISCH et al. 2009).

Para se estudar a possível reação de redução dos compostos, foi necessário simularos diferentes estados de oxidação da platina, em Pt(IV), Pt(III) e Pt(II). Para isso, o sistema octaédrico inicial, teve suas cargas totais estudadas, respectivamente, em 0, -1 e -2. A multiplicidade de spin utilizada corresponde a singlete ( $S=0$  e  $M_S=1$ ) para a molécula com Pt(IV) e Pt(II) e, duplete ( $S=1/2$  e  $M_S=2$ ) para a molécula com Pt(III).

Essas estruturas foram otimizadas e tiveram suas características avaliadas por meio de análise vibracional confirmando se eram mínimos e/ou estados de transição. O modelo de platina Pt(III), foi estudada como um possível estado de transição na reação de redução, considerando o afastamento dos ligantes axiais ou equatoriais. Foram realizados cálculos complementares de estudo de estado de transição, como: otimização a partir do método Berny e QST3, além da coordenada intrínseca de reação (sigla em inglês IRC – *intrinsic reaction coordinate*).

Para os cálculos de carga foram usados os métodos ChelpG e NBO, assumindo que a platina possui um raio de van der Waals de 1,72 Å (BONDI, 1964).

A análise termodinâmica, compreendeu o estudo das variações da Energia Livre de Gibbs ( $\Delta G$ ), Entalpia ( $\Delta H$ ) e Entropia ( $\Delta S$ ). O  $\Delta G$  e  $\Delta H$  foram calculados seguindo o método tradicional, conforme equações abaixo:

$$\Delta G = \sum G_{(produtos)} - \sum G_{(reagentes)} \quad [\text{Eq. 47}]$$

$$\Delta H = \sum H_{(produtos)} - \sum H_{(reagentes)} \quad [\text{Eq. 48}]$$

Já o cálculo do  $\Delta S$ , utilizou-se a equação:

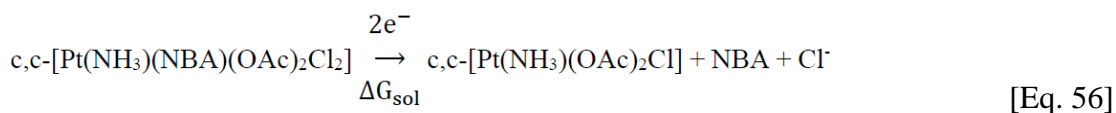
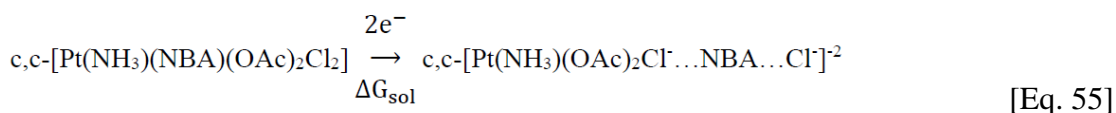
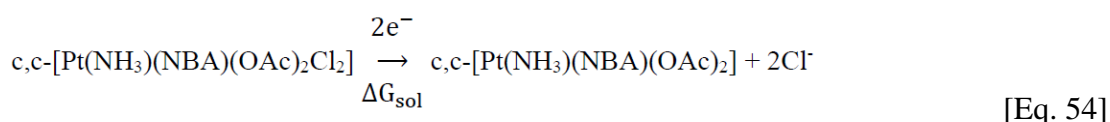
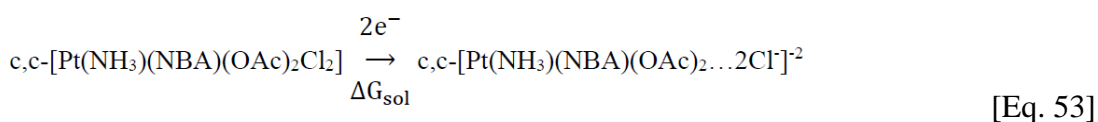
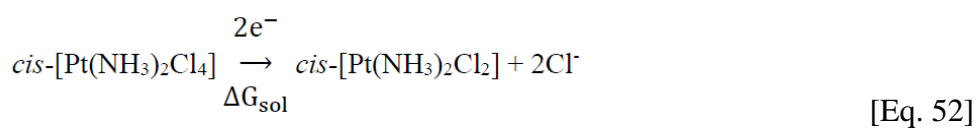
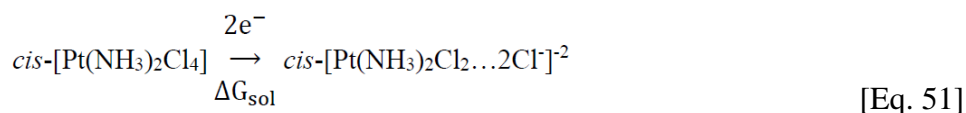
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad [\text{Eq. 49}]$$

Para calcular-se o potencial padrão de redução, é necessário levar em consideração que o potencial eletroquímico de redução da célula, se relaciona diretamente com a Energia Livre de Gibbs da reação de redução através da equação 50:

$$\Delta G_{\text{redução}} = -nFE^\circ \quad [\text{Eq 50}]$$

Nessa equação, o potencial de redução é representado por  $E^\circ$ ,  $F$  é a constante de Faraday e  $n$  o número de elétrons transferidos durante a reação. Assim, é possível obter os potenciais de redução para os compostos octaédricos de Pt(IV). Os resultados teóricos foram comparados com os disponíveis na literatura, para isso, foi utilizado o eletrodo padrão de hidrogênio, sendo somado -4,43 V ao valor encontrado com a equação 50.

Por fim, para se fazer o cálculo de todos esses parâmetros termodinâmicos, levou-se em consideração diferentes equações químicas no processo de redução, para tentar melhor reproduzir o sistema estudado e suas variações estruturais. As equações incluem a presença do grupo abandonador na redução interagindo com o centro de platina, e também sem essa interação. Também foram considerados mecanismos diferentes de redução para o segundo composto. Essas representações estão nas equações químicas 51-56:

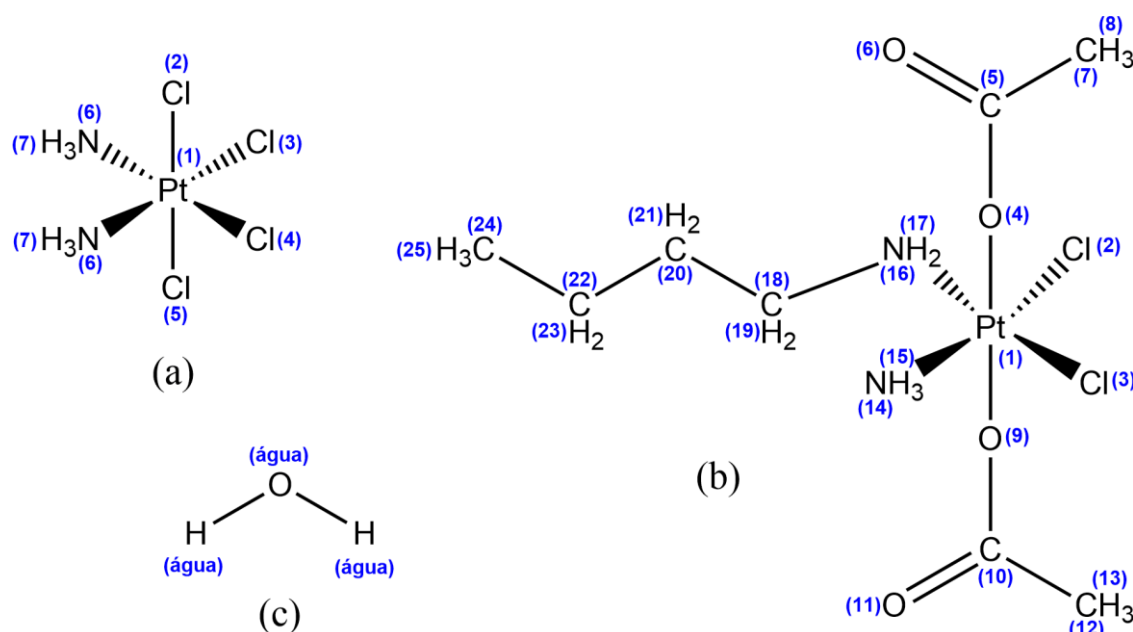


A análise dessas reações por essas diferentes equações é importante pois não se sabe exatamente qual(is) caminho(s) de redução que cada composto irá sofrer, e se existirem mais de um. Então estuda-se as possibilidades pelas equações descritas acima.

### 3.7.2 Simulações de Monte Carlo

Para as simulações clássicas de Monte Carlo foram utilizados alguns parâmetros para descrever o soluto e o solvente: dados estruturais em coordenadas cartesianas, cargas atômicas CHELPG e parâmetros intermoleculares de Lennard-Jones (Epsilon e Sigma). Os dados da foram divididos em dois grupos: o grupo FG com os parâmetros estruturais e de cargas calculados em Fase Gás, e o grupo FA, parâmetros estruturais e de cargas calculados em Fase Aquosa. Esses dados foram calculados neste trabalho e serão apresentados no próximo capítulo.

Para as simulações, os átomos do sistema foram identificados conforme a Figura 9.



**Figura 9:** Nomenclatura tratada para identificar os átomos na (a) cis-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>], (b) c,c-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] e, (c) água

Essas nomenclaturas são importantes, pois, a partir delas serão construídos gráficos e tabelas para se estudar as interações entre as moléculas de interesse (*a* e *b*) e seus respectivos átomos, com a água.

Os parâmetros de Lennard-Jones  $\epsilon$  e  $\sigma$  foram obtidos na literatura e estão representados na Tabela 1. Para os átomos de platina, cloro, nitrogênio e hidrogênio da amina, foram descritos segundo Lopes (LOPES et al., 2006, 2008). Enquanto os parâmetros de LJ do carbono, oxigênio e hidrogênio da parte orgânica da espécie c,c- [Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] foram descritos segundo Boss (JORGENSEN; HAVEN, 2013). Por fim, a água foi descrita pelo campo de força TIP3P (JORGENSEN et al., 1983).

**Tabela 1:** Parâmetros de Lennard-Jones da literatura utilizados para a *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>], a *c,c*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>] e, a água

Espécie	Átomo	$\epsilon$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	$\sigma$ (Å)
<i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ]	Pt	7,0100	2,5590
	Cl-Pt	1,7913	3,4600
	N-Pt	2,7915	2,4510
	H-N	0,0613	0,4100
<i>c,c</i> -[PtCl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> )(NBA)(OCOCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	Pt	7,0100	2,5590
	Cl-Pt	1,7913	3,4600
	N-Pt	2,7915	2,4510
	H-N	0,0613	0,4100
	H-C	0,0300	2,5000
	C	0,0660	3,5000
	O-C	0,2100	2,9600
Água	C=O	0,1050	3,7500
	O	0,1550	3,1650
	H	0,0000	0,0000

Assim, para realizar o cálculo, inicialmente parte-se de uma configuração inicial aleatória do solvente. Logo em seguida, há mudanças nessas configurações a fim de se obter um abaixamento na energia do sistema até que a simulação atinja um equilíbrio. Essa primeira etapa é chamada de Termalização. Após finalizada essa etapa, descarta-se todas as propriedades termodinâmicas e utiliza-se da última configuração gerada para calcular a etapa de Equilíbrio. Ao final dessa etapa, se terá um gráfico com valores que flutuarão numa média da energia de entalpia conformacional.

Tais cálculos foram realizados utilizando do *software* Dice. O procedimento de Monte Carlo, consistiu na utilização de 1 molécula de Pt(IV) como soluto, para 1000 moléculas de água como solvente. A simulação foi realizada com 500.000 passos, usando uma caixa cúbica, *ensemble* NPT (número de moléculas, pressão e temperatura constantes), pressão de 1 atm e temperatura de 298,15 K, sendo possível obter a entalpia configuracional do sistema.

Utilizando-se a interface gráfica DiceWin, foi determinado o intervalo de correlação estatística das configurações e, com o *software* Order, as posições relativas entre as moléculas de soluto com o solvente.

O intervalo de configurações, corresponde ao intervalo entre passos de MC, para que uma nova configuração descorrelacionada estatisticamente das anteriores seja gerada. Dessa forma, apenas configurações com informações estruturais relevantes para a média em solução serão contempladas. Esse intervalo, denominado  $\tau$ , pode ser obtido pela análise da curva de correlação estatística expressa pela Equação 53:

$$C(t) = \frac{\langle \delta E_i \delta E_{i+t} \rangle}{\langle \delta E^2 \rangle} = \frac{\sum_i (E_i - \langle E \rangle)(E_{i+t} - \langle E \rangle)}{\sum_i (E_i - \langle E \rangle)^2} \quad [\text{Eq 55}]$$

Onde  $E_i$  é a energia de uma configuração  $i$  e  $E_{i+t}$  é a energia da configuração gerada após  $t$  passos de MC. O ajuste dessa equação é dado por um decaimento exponencial, onde o tempo de correlação é expresso pela letra  $r$ . Na prática, duas configurações só poderão ser consideradas descorrelacionadas, se o intervalo que as separa for igual ou superior a  $2r$ .

Para aplicações,  $C(t)$  pode ser descrito por uma exponencial dupla

$$C(t) = C_1 e^{\frac{-t}{\tau_1}} + C_2 e^{\frac{-t}{\tau_2}} \quad \text{onde } \tau_2 \gg \tau_1 \quad [\text{Eq 56}]$$

Neste caso,  $\tau$  pode ser calculado pela integração de  $C(t)$  de zero ao infinito, por fim, obtendo a expressão

$$\tau = C_1 \tau_1 + C_2 \tau_2 \quad [\text{Eq 57}]$$

A seleção das configurações extraídas da simulação obedece ao critério da informação da correlação estatística obtida da autocorrelação da energia (COUTINHO EMORGON, 2007). Essa descorrelação é necessária para se extrair uma menor quantidade de configurações geradas na simulação e que sejam estatisticamente relevantes para a análise sequencial de química quântica.

A partir das estruturas extraídas da descorrelação estatística, foram realizados posteriormente cálculos de *single point* (SP) utilizando cálculos de química quântica como *software* Gaussian 09. Essa análise é importante pois, essas estruturas extraídas apresentam águas como a primeira camada de solvatação e essa abordagem permite analisar parâmetros termodinâmicos importantes, como a energia total do sistema, entalpia, energia livre de Gibbs e entropia total, uma vez que a redução é uma propriedade importante e exige esse tipo de abordagem, pois somente a partir dela é possível estudar, por exemplo, a transferência de elétrons.



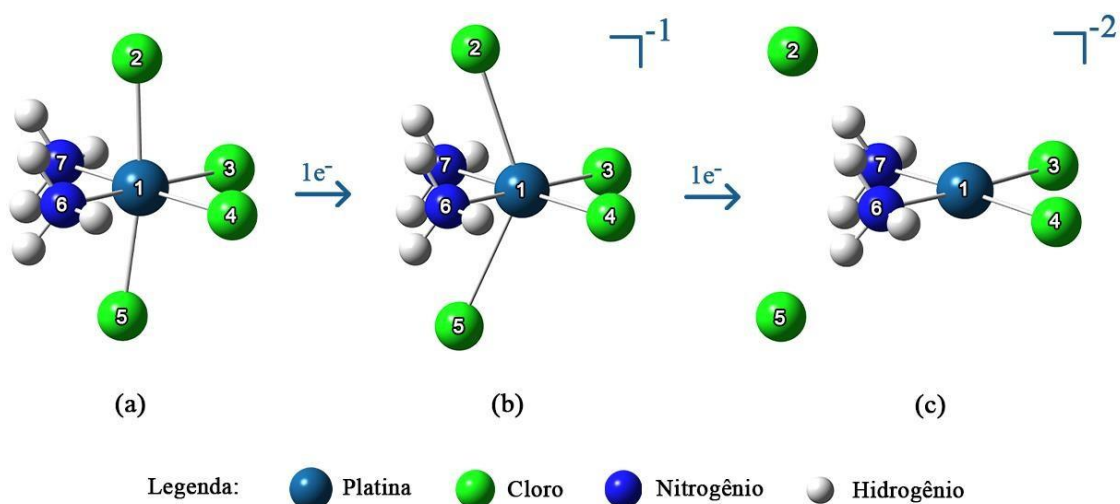
# CAPÍTULO 4

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Molécula *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]

#### 4.1.1 Análise Estrutural

A Figura 10 ilustra os resultados obtidos a partir das otimizações da molécula *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>], variando o estado de oxidação da platina, dando enfoque principalmente na alteração de geometria da molécula. De maneira geral, os dados em FG e FA pelos 2 níveis de cálculo utilizados (MP2 e M06-2x), apresentaram resultados semelhantes. Por este motivo, na Figura 10, só está representado o resultado obtido pelo método MP2 em Fase Gás.



**Figura 10:** Estruturas otimizadas em fase gás (MP2/LANL2DZ/6-31g(d,p)) da molécula *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] com a carga total da molécula de (a) 0, (b) 1- e (c) 2-.

A figura acima, nos traz um resultado qualitativo sobre a mudança estrutural que ocorre ao mudar os estados de oxidação da platina. A tabela mostra a variação dos parâmetros estruturais das moléculas otimizadas. Os resultados na fase aquosa estão representados entre parênteses.

**Tabela 2:** Dados estruturais da *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] e seus produtos de redução, com os comprimentos de ligação em Å e ângulos de ligação e diedro em graus.

Parâmetros	Pt(IV)			Pt(III)		Pt(II)		
	MP2	M06-2x	Exp <sup>(a)</sup>	MP2	M06-2x	MP2	M06-2x	Exp <sup>(b)</sup>
Pt-Cl <sub>(axial)</sub>	2,39 (2,39)	2,37 (2,37)	2,32	2,82 (2,66)	2,82 (2,72)	>4	>4	-
Pt-Cl <sub>(eq)</sub>	2,35 (2,37)	2,33 (2,36)	2,32	2,37 (2,40)	2,37 (2,40)	2,41 (2,40)	2,43 (2,42)	2,32
Pt-N <sub>(eq)</sub>	2,10 (2,07)	2,11 (2,07)	2,06	2,08 (2,07)	2,08 (2,07)	2,04 (2,04)	2,05 (2,05)	2,05
Cl <sub>(2)</sub> -Pt-Cl <sub>(3)</sub>	93,13 (91,71)	93,07 (91,47)	88,3	103,98 (95,58)	103,98 (96,89)	-	-	-
Cl <sub>(3)</sub> -Pt-Cl <sub>(4)</sub>	92,92 (92,68)	93,18 (92,64)	90,8	95,10 (93,58)	95,10 (94,19)	96,86 (94,77)	97,29 (94,65)	92,0
Cl <sub>(2)</sub> -Pt-Cl <sub>(5)</sub>	170,92 (174,69)	171,06 (175,34)	-	130,05 (163,68)	138,05 (159,70)	-	-	-
Cl <sub>(3)</sub> -Pt-N <sub>(6)</sub>	178,33 (179,43)	178,28 (179,84)	178,3	179,93 (178,52)	179,93 (178,54)	173,09 (175,50)	173,69 (176,45)	178,4
Cl <sub>(3)</sub> -Pt-N <sub>(7)</sub>	85,41 (87,87)	85,09 (87,52)	88,5	84,98 (87,90)	84,98 (87,26)	90,02 (89,73)	89,02 (88,86)	-
N <sub>(6)</sub> -Pt-N <sub>(7)</sub>	96,27 (91,58)	96,63 (92,32)	92,2	94,95 (90,61)	94,95 (91,28)	83,07 (85,78)	84,67 (87,62)	90,5
Cl <sub>(3)</sub> -Cl <sub>(4)</sub> -N <sub>(6)</sub> -N <sub>(7)</sub>	- (0,18)	- (0,02)	-	-	-	- (0,07)	- (0,31)	-

(a) CHONG-DE, et al., (1993)

(b) GEORGIEVA et al., (2017)

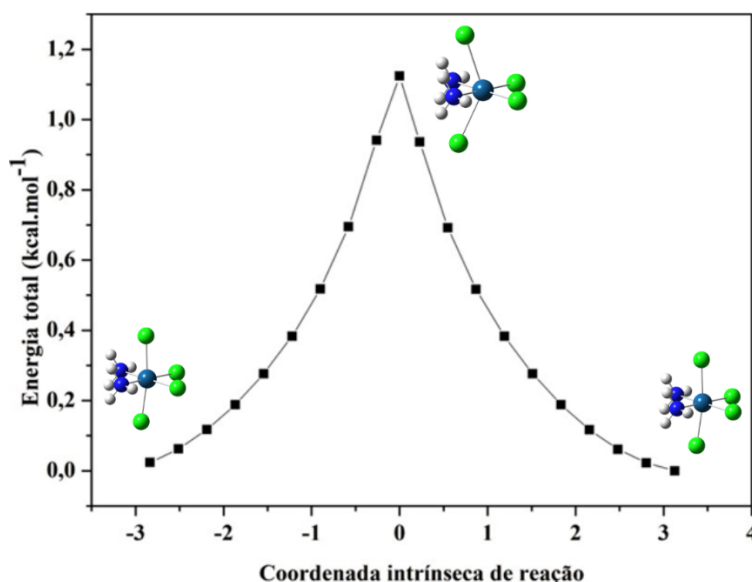
De acordo com os dados apresentados, a principal mudança estrutural que é possível observar são as alterações nas posições dos ligantes cloretos axiais (2 e 5), evidenciadas pelo aumento dos comprimentos de ligações e distorções angulares quando se altera a carga total da molécula de 0, para 1- e 2-. No caso dos compostos de Pt(III) e Pt(II), o distanciamento dos cloretos axiais é, respectivamente, em média 2,5 Å e >4 Å. Isso evidencia a possível saída destes ligantes da esfera de coordenação interna da platina. Os resultados obtidos em Fase Gás e Aquosa são satisfatórios quando se compara com os resultados experimentais.

É importante ressaltar que a espécie de Pt(II), com exceção dos cloretos axiais, é semelhante a cisplatina (*cis*-ddp), por isso, a comparação com os dados experimentais é feita com os dados da *cis*-ddp disponível na literatura. Com isso, nos cálculos computacionais, todos

os parâmetros calculados levam em consideração a presença dos dois cloretos axiais. Num ambiente biológico, estes cloretos estariam em solução e, provavelmente, alguns parâmetros seriam alterados. A utilização do IEFPCM torna os resultados apresentados mais próximos dos experimentais por incluírem a constante dielétrica da água na simulação.

A molécula de Pt(III) foi estudada como um possível estado de transição da reação de redução. A partir da análise vibracional, obteve-se as seguintes frequências imaginárias: MP2/FG =  $-100,98 \text{ cm}^{-1}$ ; MP2/FA =  $-161,64 \text{ cm}^{-1}$ ; M06-2X/FG =  $-54,88 \text{ cm}^{-1}$  e; M06-2X/FA =  $-135,71 \text{ cm}^{-1}$ . Do ponto de vista da química computacional, estas frequências imaginárias podem caracterizar estados de transição (SCHLEGEL, 1987). Porém ao se analisar as vibrações correspondentes a estas frequências, nota-se que os vetores representam rotações dos hidrogênios dos grupos aminos. De acordo com o estado de transição que procuramos, esperava-se que essas vibrações representassem os estiramentos das ligações dos cloros axiais, o que não foi observado. Por isso, chega-se a conclusão de que tais frequências imaginárias encontradas não caracterizam o estado de transição procurado.

A partir da coordenada intrínseca de reação (IRC), é possível conectar o estado de transição a outras espécies que podem ser os reagentes e produtos, ou até mesmo não conseguir encontra-las. O cálculo foi realizado, porém não obtivemos sucesso na conexão ao produto esperado. A curva do IRC está representada abaixo.



**Figura 11:** Coordenada intrínseca de reação para o composto cis-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] de Pt(III) calculados no nível MP2/FG

A partir da Figura 11, destaca-se que pelos cálculos realizados, as estruturas obtidas apresentam menores energias em comparação ao da estrutura inicial estudada. A partir da análise de energia e estrutura, percebe-se que no caminho de reação proposto, as duas estruturas obtidas apresentam energias próximas e estruturas semelhantes aos da estrutura octaédrica inicial de Pt(IV). Apesar do possível estado de transição estudado ter uma frequência imaginária e ter sido possível fazer o IRC, as diferenças de energias são muito pequenas e não conseguem descrever quebras e formação de ligações. Assim, através do cálculo de IRC, não foi possível simular o caminho de reação para o produto esperado, como um composto de Pt(II) com afastamento dos ligantes cloretos axiais, com energia significativamente menor que a do reagente.

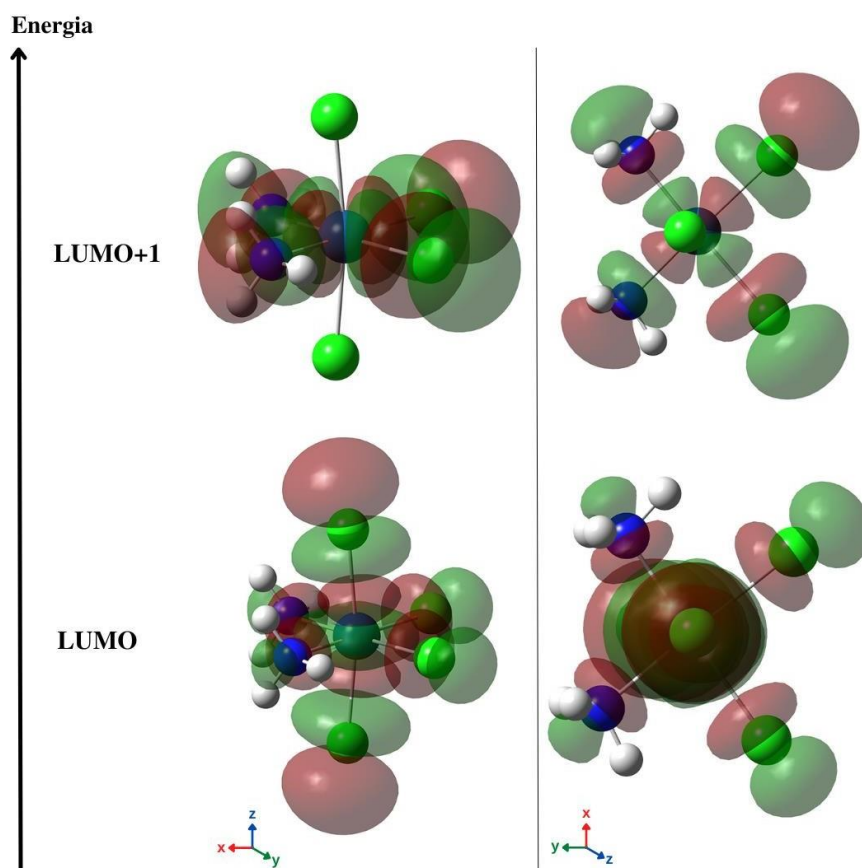
Este resultado está em inconformidade com o que se espera na caracterização de um estado de transição, e supõe-se que este pode estar relacionado com a mudança de carga no mecanismo de reação, associado à mudança do estado de oxidação com a chegada de dois elétrons. Algo que se mostra, inicialmente, de difícil simulação pelos métodos computacionais utilizados.

#### **4.1.2 Análise de simetria e energia de orbitais**

A partir das estruturas otimizadas das espécies *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>], foi realizada a análise da energia dos orbitais de fronteira, LUMO+1 e HOMO-1, além da análise da simetria dos orbitais.

Para se considerar quais são os eixos equatoriais e axiais neste complexo, tem-se como referência o eixo z como o contemplado pelo orbital do tipo dz<sup>2</sup>, este, determinado computacionalmente. Ainda, é importante ressaltar que a simetria dos orbitais estudados neste capítulo, não se alteram independentemente do método utilizado.

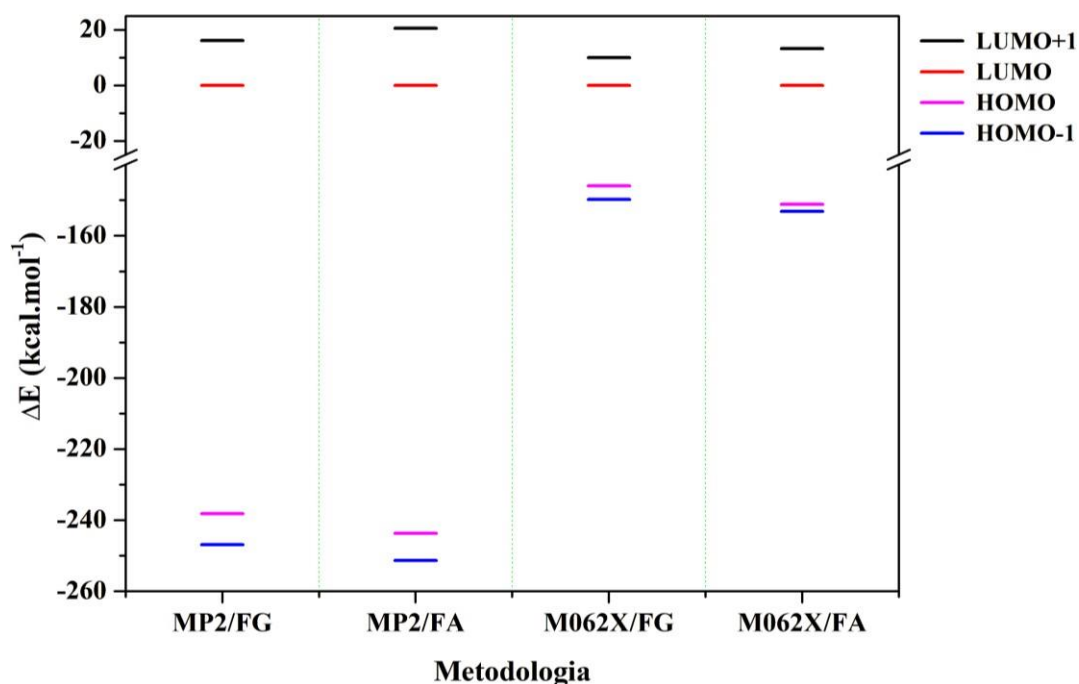
A Figura 12 apresenta a simetria dos orbitais LUMO e LUMO+1 da espécie *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>].



**Figura 12:** Simetria dos orbitais LUMO e LUMO+1 da *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>], com visões pelos eixos z e xy. Superfícies geradas com o isovalor:  $0,02 e^- / a_0^3$

A região de densidade eletrônica nos informa que a espécie possui orbital LUMO com simetria  $dz^2$  e o orbital LUMO+1 com simetria  $dx^2-y^2$ . Nota-se que no orbital LUMO há uma região de densidade eletrônica concentrada principalmente no eixo z que conecta as ligações axiais, e também regiões de densidade no eixo xy, contemplado pelas ligações equatoriais. No orbital LUMO+1 a região de densidade eletrônica está distribuída simetricamente sobre os eixos das ligações equatoriais.

Também é necessário estudar a energia dos orbitais deste composto, representados na Figura 13 abaixo.



**Figura 13:** Valores de  $\Delta E$  em kcal/mol dos orbitais LUMO+1, HOMO e HOMO-1, tendo o orbital LUMO do complexo cis-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]. Valores de energia do orbital LUMO foram ajustados a zero como referência para cada nível de cálculo estudado.

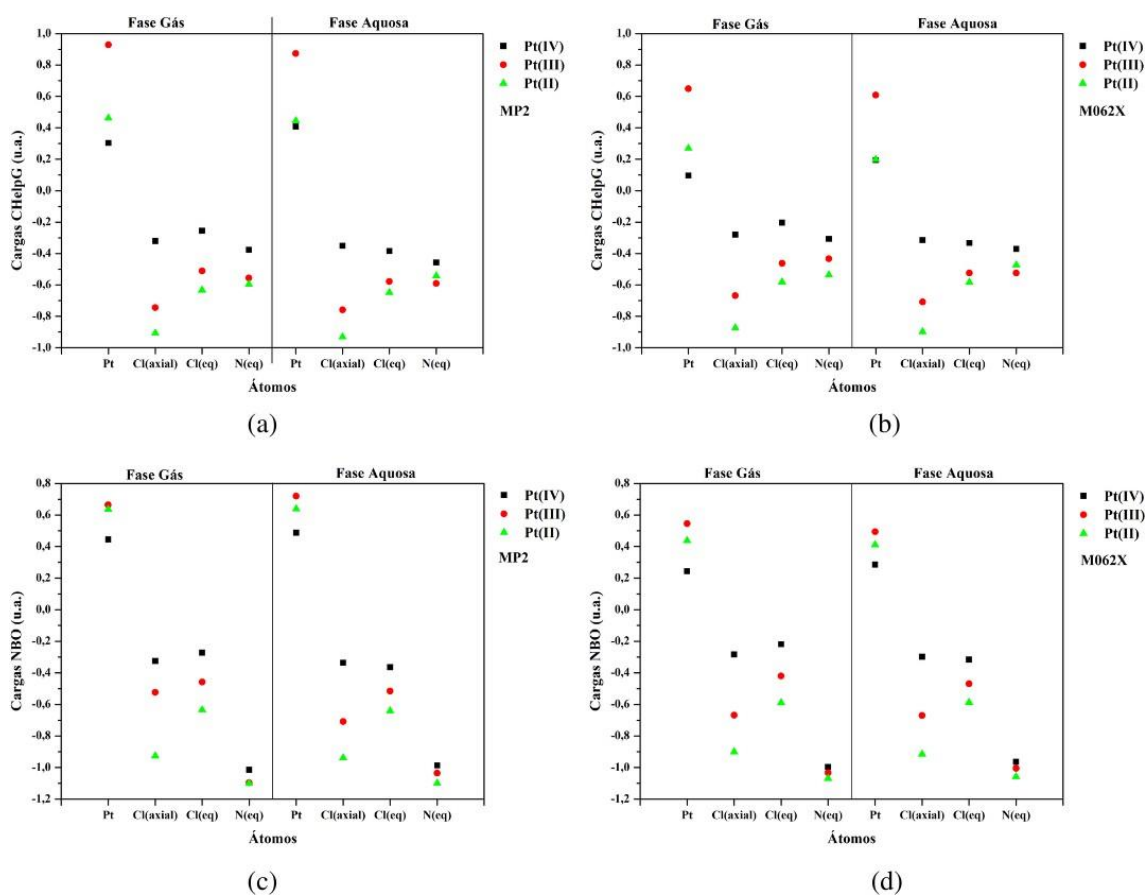
Em todos os métodos utilizados, é evidente a separação de energia entre os orbitais de fronteira, sendo essa separação menor no método M06-2x. A diferença de energia entre os orbitais LUMO e LUMO+1 é de pelo menos 10 kcal/mol (16,10 kcal/mol para MP2/FG; 10,01 kcal/mol para MP2/FA; 20,50 kcal/mol para M06-2x/FG e; 13,28 kcal/mol para M06-2x/FA). Para melhor representação no gráfico, os valores de energia do orbital LUMO foi ajustado a zero em todos os métodos, analisou-se a energia dos orbitais através de valores de delta. Pois os resultados dos cálculos retornaram valores negativos para os orbitais LUMO e LUMO+1, o que não era esperado devido a estes serem orbitais desocupados. Essa é uma questão ainda sobre investigação do grupo de pesquisa, apesar de já ter sido encontrada em outras situações (SILVA, 2017). Nossa hipótese é que pode ser um efeito na energia dos orbitais devido a incompletude da descrição eletrônica trazida pelo ECP, e por isso fizemos a normalização das energias, tomando como referência a energia do orbital LUMO em cada nível de cálculo (HAY; WADT, 1985). Outra possibilidade desse resultado é o fato que, de maneira geral, os métodos baseados em DFT, tendem a diminuir a energia do sistema por não englobarem efeitos multieletrônicos diretamente, já que a função de onda é obtida a partir da densidade eletrônica do sistema (MORGON; CUSTODIO, 1995).

Ao se pensar numa reação de redução, espera-se que a entrada de elétrons ocorra

orbital desocupado de menor energia, o LUMO. Além de neste caso, a simetria do orbital LUMO ser do tipo  $dz^2$ , espera-se que haja a saída de ligantes axiais, respeitando o mecanismo tradicional, gerando consequentemente um composto quadrático plano mantendo a simetria dos ligantes já presentes no plano equatorial antes da redução.

#### 4.1.3 Análise de cargas

Para se realizar a análise eletrônica dos compostos, a Figura 14 a seguir, apresenta as cargas atômicas calculadas pelos métodos CHelpG e NBO, para o composto *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>], com os 3 estados de oxidação da platina e, utilizando diferentes métodos.



**Figura 14:** Cargas atômicas do composto *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] em fase gás e fase aquosa, com os 3 estados de oxidação da platina, utilizando diferentes os métodos a) MP2/CHelpG; b) M06-2x/CHelpG; c) MP2/NBO e; d) M06-2x/NBO

Para a análise de cargas atômicas, foi levado em consideração apenas os átomos de platina, cloro e nitrogênio. As cargas CHelpG e NBO apresentam comportamentos semelhantes, tanto para os métodos MP2 e M06-2x. Observa-se que o átomo de platina em todos os estados

de oxidação apresenta cargas positivas. A platina com estado de oxidação 3+ apresenta carga mais positiva do que com os outros estados de oxidação. A platina com estado de oxidação 2+ tendo uma energia intermediária, e a platina com estado de oxidação 4+ uma energia mais baixa. Esse comportamento, pode ser explicado devido a alteração do número de oxidação da platina, onde o composto de Pt(IV) tem uma menor carga positiva devido a eletronegatividade de 4 ligantes cloretos, enquanto o composto de Pt(II) têm a contribuição direta de apenas dois cloretos, então a platina apresentaria uma maior carga positiva. No caso da Pt(III), a alta carga positiva sobre o átomo de platina, pode ser por esse composto apresentar um estiramento nas ligações axiais (porém ainda não há a quebra de ligação), então a platina no estado de oxidação 3+ apresenta uma maior carga líquida do que a na platina com estado de oxidação 4+.

Por fim, os resultados de Fase Aquosa apresentaram cargas semelhantes para os átomos de Pt(IV) e Pt(II), podendo ser explicado principalmente pela estabilização do sistema pela inclusão do efeito do solvente.

Os átomos de cloro, apresentam um comportamento esperado, com a diminuição de suas cargas conforme se diminui o estado de oxidação da platina. Principalmente no caso da Pt(II), onde a carga dos cloros axiais se aproxima de -1, ou seja, da carga atômica do cloreto, devido principalmente à sua saída da esfera de coordenação. Por fim, não há uma alteração tão significativa na carga dos nitrogênios, o que era esperado devido a inercia dos ligantes aminos.

Qualitativamente, os métodos NBO e CHelpG apresentam comportamentos semelhantes. Entretanto, as diferenças quantitativas, principalmente para o átomo de platina, ocorrem pois o método NBO está mais relacionado com a carga a partir da densidade eletrônica obtida pela combinação dos orbitais atômicos, enquanto o CHelpG reflete a carga pontual dos átomos devido ao seu método utilizar pontos que definem o potencial eletrostático da molécula, além de considerar o raio de *van der Waals*.

#### **4.1.4 Análise termodinâmica e potencial de redução da reação**

A tabela 3 apresenta alguns parâmetros termodinâmicos e os potenciais de redução calculados, onde os valores entre parênteses foram obtidos em fase aquosa.



**Tabela 3:** Dados termodinâmicos em kcal.mol<sup>-1</sup> e potencial de redução, dos produtos de redução do complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] com diferentes níveis de cálculo em fase gás e IEFPCM (entre parênteses) (T=298,15 K). Eq. Químicas: [Eq. 51] e [Eq. 52].

Método	Equação	$\Delta G$	$\Delta H$	-TAS	E°/V *
MP2	[Eq. 51]	-58,88 (-203,8)	-57,38 (-201,1)	-1,50 (-2,8)	1,28 (4,42)
	[Eq. 52]	-52,58 (-204,0)	-35,50 (-186,7)	-17,52 (-17,3)	1,14 (4,42)
M06-2x	[Eq. 51]	-102,03 (-246,1)	-99,81 (-243,5)	-2,22 (-2,6)	2,21 (5,34)
	[Eq. 52]	-92,78 (-243,7)	-75,23 (-226,1)	-17,55 (-17,6)	2,01 (5,28)

\* Valor experimental: E<sup>cat</sup>/V= 0,063 (HALL et al., 2004)

Segundo a tabela 3, todas as metodologias utilizadas levam a processos com diminuição de  $\Delta G$  e com aumento de entropia, independente do produto considerado nos mecanismos estudados.

De maneira geral, que os cálculos realizados em Fase Aquosa, apresentaram menores valores de  $\Delta G$  e  $\Delta H$ . Para ambos, a ordem crescente de energia indica o maior trabalho útil, necessitando assim de um valor menor de energia para a reação acontecer. As diferenças numéricas ao se comparar cada método nas equações não são significativamente relevantes, o que pode significar que para essa propriedade, a descrição do produto em um ou dois sistemas diferentes, não afeta os resultados numéricos encontrados. Já os valores obtidos nos métodos descritos pela inclusão da constante dielétrica da água, pode indicar a importância da descrição do efeito do solvente neste cálculo, que trouxe uma maior estabilização para a molécula.

Além disso, em fase gás o produto com carga tem uma energia eletrônica+nuclear proporcionalmente maior devido à instabilidade dessa carga isolada sem nenhuma interação eletrostática e/ou intermolecular com o meio. Essa abordagem, acaba impactando no valor da variação da energia livre de Gibbs, mas não impacta na análise termodinâmica geral.

Os valores de  $\Delta S$  maiores que zero, garantem a irreversibilidade da reação. Já os valores numéricos, correspondem a energia do sistema em uma dada configuração. Isso quer dizer que as configurações com maiores pesos estatísticos, possuem valores maiores de entropia, valores esses que conferem maior estabilidade para o sistema, com a melhor configuração.

Os métodos utilizados para se realizar os cálculos não refletem qualitativamente no potencial e na solvatação. Porém, tratar os dois produtos no mesmo sistema traz menor possibilidade de configurações espaciais, o que diminui a entropia, e quando se trata de maneira separada, aumenta a entropia já que haverá maiores possibilidades de configurações espaciais

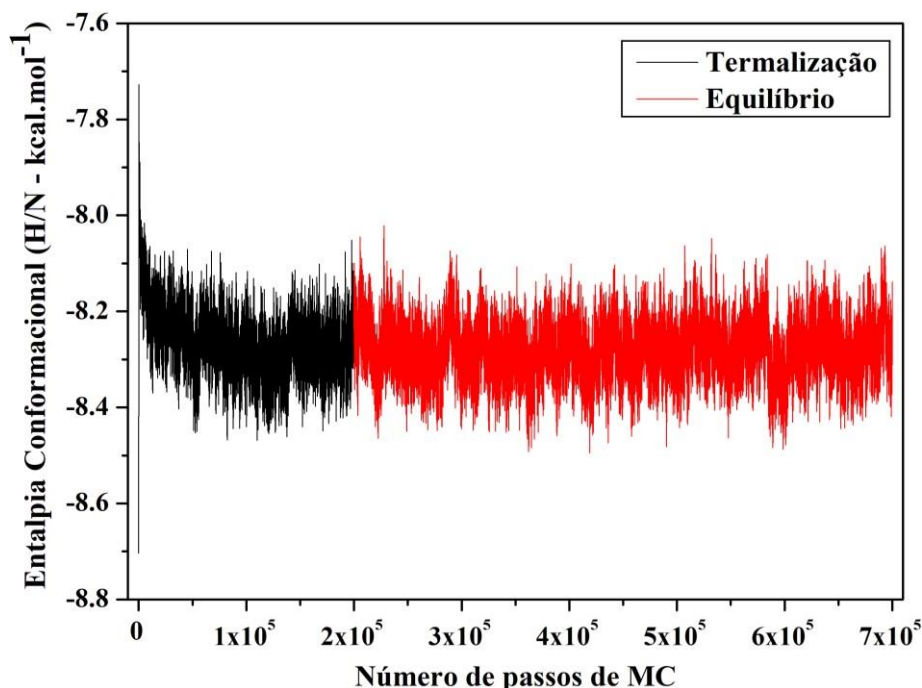
para o sistema e com maiores pesos estatísticos do que para um único sistema com os dois produtos. Por isso, recomenda-se que todos os cálculos sejam feitos com o mesmo nível de teoria.

Para os valores de potencial de redução, como se trata de uma reação irreversível, os valores calculados correspondem apenas ao pico de potencial catódico (HALL; HAMBLEY, 2002). Os resultados obtidos pelo método MP2 em Fase Gás foram mais próximos ao experimental. Como os valores de potencial de redução se relacionam diretamente com a energia livre de Gibbs, há um aumento do potencial de acordo com a diminuição do  $\Delta G$ . Visto as observações já feitas para os valores de  $\Delta G$ , isso indica que a metodologia de cálculo deve ser cuidadosamente escolhida para uma comparação entre um conjunto maior de complexos de Pt(IV). A comparação com o resultado experimental não é direta, uma vez que o valor estimado teoricamente representa o potencial de redução e que o experimento determina o potencial de pico catódico. Além disso, deve-se considerar as diferentes condições experimentais como eletrodos padrão, concentrações das soluções trabalhadas entre outras (HALL; HAMBLEY, 2002).

## **4.2 Simulações de Monte Carlo para a molécula *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]**

### **4.2.1 Termalização e equilíbrio**

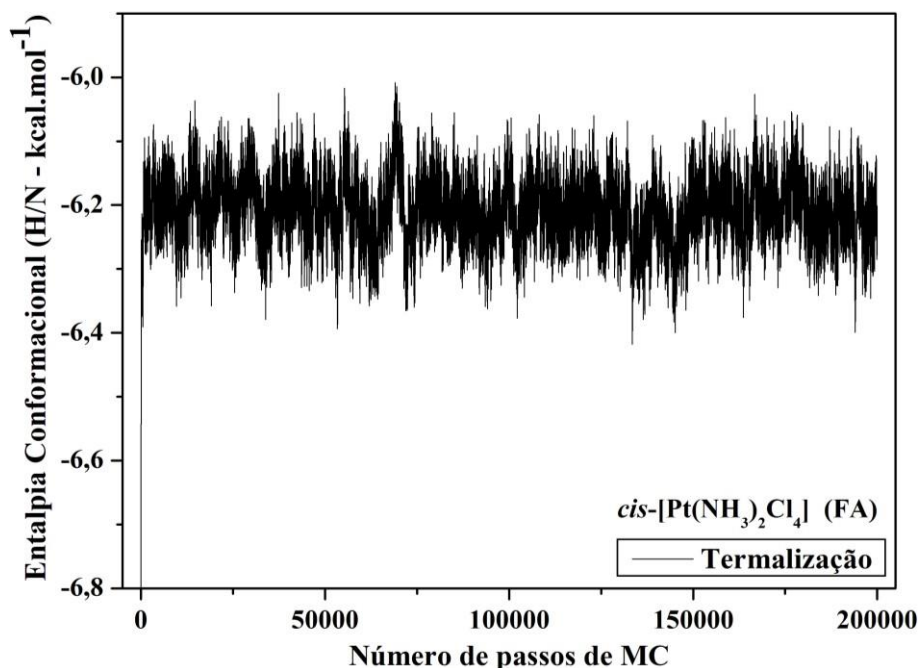
Uma das etapas iniciais da simulação com o solvente explícito, é avaliar a estabilidade do soluto em água. Na Figura 15 é apresentada a variação da entalpia conformacional ao longo da simulação com a molécula de *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] com 700 mil passos de Monte Carlo. Os primeiros 200 mil passos correspondem a etapa de termalização e os demais 500 mil a etapa de equilíbrio.



**Figura 15:** Etapas de termalização e equilíbrio calculadas para o sistema  $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$  e  $\text{H}_2\text{O}$ , com parâmetros geométricos e de carga calculadas em Fase Gás

Na Figura 15, na utilização de parâmetros obtidos com a molécula de soluto e água calculados em Fase Gás, é possível observar que o equilíbrio pode ser atingido com a realização de 200 mil passos de Monte Carlo. Mas como ainda está ocorrendo o equilíbrio do sistema, são ignorados todos os parâmetros termodinâmicos destes passos e, a partir da última configuração da etapa de termalização, são realizados mais 500 mil passos para verificar o equilíbrio do sistema. Assim, é possível observar que na simulação realizada, o complexo  $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$  apresenta relativa estabilidade em água, com sua entalpia conformacional flutuando em torno de uma média. Por fim, os passos da etapa de equilíbrio geram médias configuracionais da qual são extraídas as propriedades que são estudadas a seguir.

Antes de prosseguir com as análises de RDF, destaca-se que as simulações de Monte Carlo para o sistema  $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$  e  $\text{H}_2\text{O}$ , com parâmetros geométricos e de carga calculadas em fase aquosa, também foi realizada. A Figura 16 ilustra este resultado.



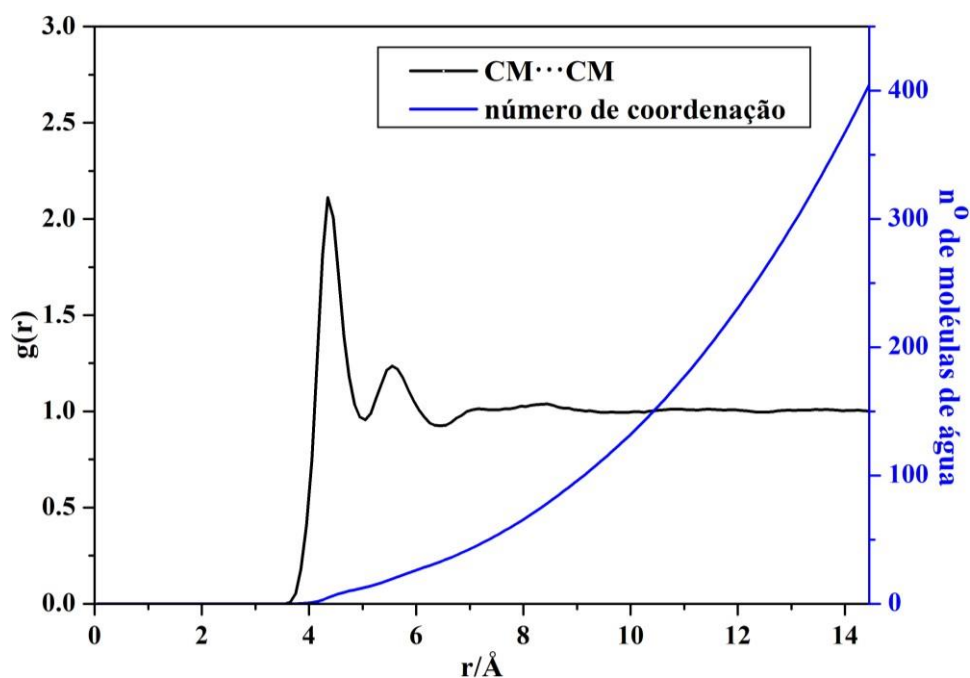
**Figura 16:** Etapa de termalização calculada para o sistema  $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$  e  $\text{H}_2\text{O}$ , comparâmetros geométricos e de carga calculadas em fase aquosa

Como parte-se de uma configuração soluto-solvente inicial aleatória e espera-se encontrar o equilíbrio do sistema, a etapa de termalização apresenta um aumento brusco de energia, o que não é esperado. Destaca-se que na figura em questão, é apresentado o resultado da termalização calculada com o ensemble NPT e 150 etapas de resfriamento. Para tentar solucionar o problema, foram realizados mais dois cálculos, o qual no primeiro manteve-se o *ensemble* NPT e alterou-se o número de etapas de resfriamento para 1000, e no segundo caso, utilizou-se 150 etapas de resfriamento, mas mudou-se o *ensemble* para NVT. O *ensemble* NVT não foi testado com 1000 etapas de resfriamento, como para o *ensemble* NPT, o que se pretende fazer posteriormente. Porém apesar das alterações realizadas, os resultados não sofreram alterações significativas, e o aumento de energia continuou sendo observado. Por este motivo, não se prosseguiu com as análises de RDF's desta simulação.

#### 4.2.2 Função de distribuição radial (RDF)

Primeiro, é realizada uma análise da distribuição radial dos centros de massa do soluto com os centros de massa da água. A Figura 16, mostra a RDF CM•••CM do sistema  $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$  e  $\text{H}_2\text{O}$ , que utiliza dos parâmetros estruturais e de carga calculados em Fase Gás, utilizando o nível de cálculo MP2 com cargas CHELPG, calculadas com a função de base

6-31G(d,p) para os átomos leves e o ECP LANL2DZ para o átomo de platina.



**Figura 17:** RDF referentes às análises CM...CM do sistema  $cis$ - $[Pt(NH_3)_2Cl_4]$  e  $H_2O$ , com parâmetros geométricos e de carga calculadas em Fase Gás

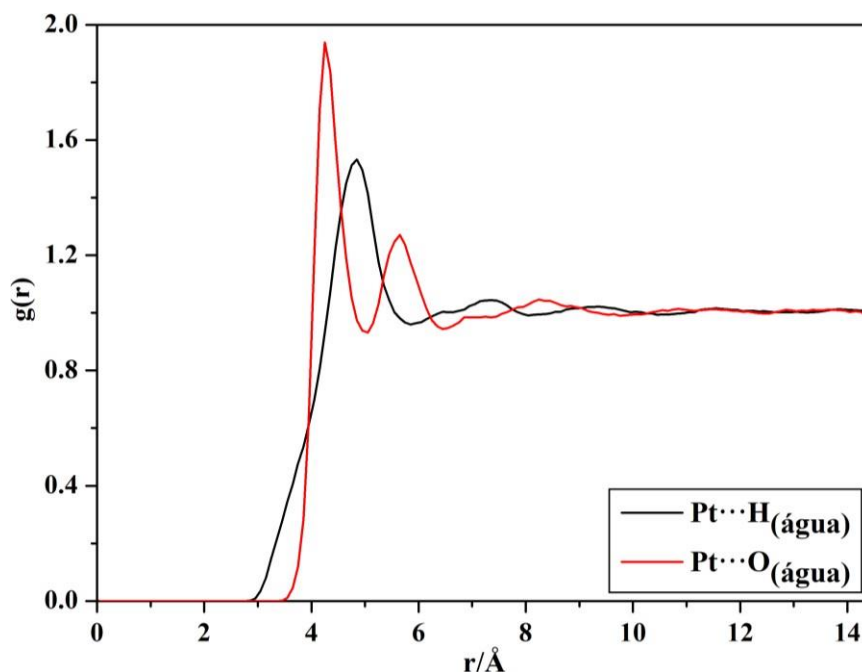
Nesta figura, com a função  $g(r)$  e a curva de integração, é possível determinar o número aproximado de moléculas de solvente e suas distâncias, sendo possível definir camadas de solvatação. Ambos resultados apresentam picos bem definidos e seus valores de raio, entre os centros de massa  $cis$ - $[Pt(NH_3)_2Cl_4]$  e  $H_2O$  e o número de coordenação das camadas de solvatação, podem ser consultados na Tabela 4.

**Tabela 4:** Valores CM...CM em Angstrom e número de coordenação para o complexo  $cis$ - $[Pt(NH_3)_2Cl_4]$  em água

Complexo	Camada de Solvatação	r/Å	Nº de H <sub>2</sub> O
<i>cis</i> - $[Pt(NH_3)_2Cl_4]$	1 <sup>a</sup>	até 5,05	12
	2 <sup>a</sup>	5,05 – 6,45	33

Assim, é possível definir 2 camadas de solvatação para o complexo  $cis$ - $[Pt(NH_3)_2Cl_4]$ . Para primeira camada de solvatação, obteve-se 12 moléculas de água. Esses valores indicam que, supostamente, há duas moléculas de água para cada um dos ligantes do composto, que são 6.

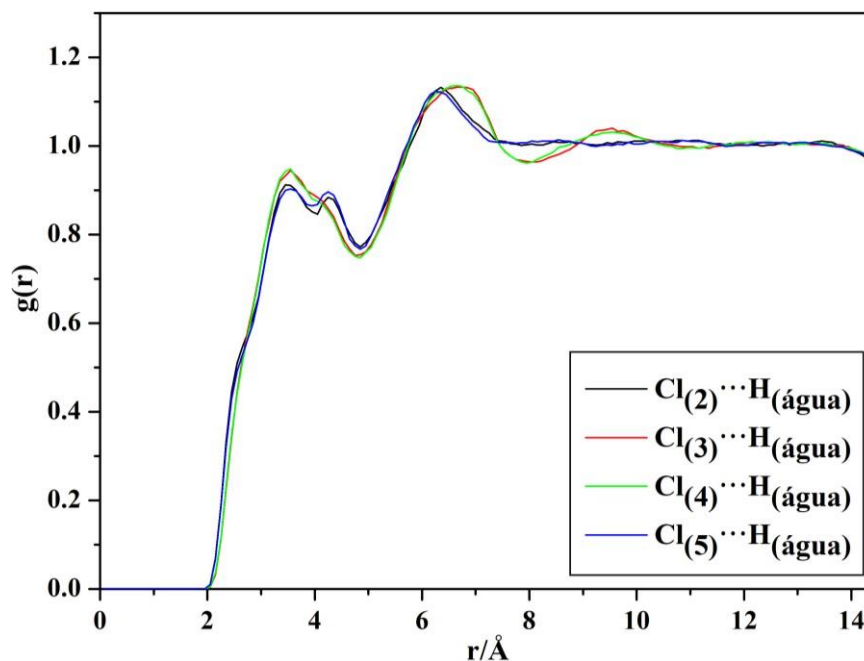
Também é possível analisar a interação átomo-átomo. Na Figura 18, são apresentadas as RDFs da interação da platina com os átomos de oxigênio e hidrogênio da água.



**Figura 18:** RDF referentes às análises Pt...H e Pt...O do sistema cis-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] e H<sub>2</sub>O, com parâmetros geométricos e de carga calculadas em Fase Gás

As RDF indicam que as distâncias entre a platina e oxigênio (4,25 Å) são mais curtas do que as distâncias entre a platina e o hidrogênio (4,85 Å). Porém, a curva da interação Pt...H se inicia antes do que da Pt...O. Isso pode indicar que apesar, em média, a distância de interação ser menor para Pt...O, há pelo menos uma interação Pt...H que é mais próxima e forte.

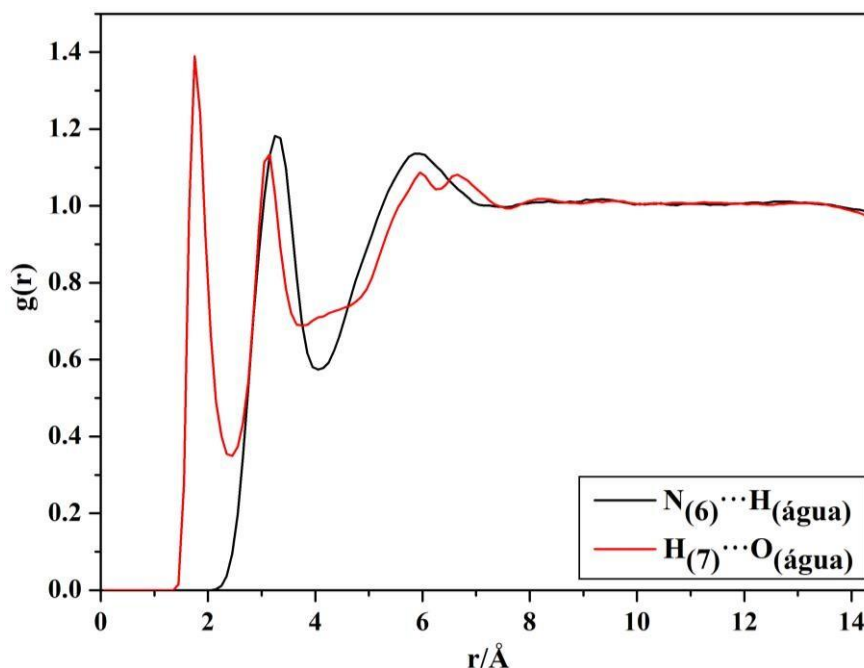
A partir das RDF, também é possível analisar a interação dos ligantes com a água. A Figura 19 representa a interação dos ligantes cloretos com os átomos de hidrogênio e oxigênio da água.



**Figura 19:** RDF referentes às análises Cl...H do sistema cis-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] e H<sub>2</sub>O, com parâmetros geométricos e de carga calculadas em Fase Gás

Nas simulações realizadas com os parâmetros calculados, as curvas Cl<sub>(3,4)</sub>...H<sub>(água)</sub> apresentam um único pico na mesma faixa de distância que a curva Cl<sub>(2,5)</sub>...H<sub>(água)</sub> que apresenta 2 picos. Essa diferença pode ser resultado das interações com os ligantes axiais Cl<sub>(2,5)</sub>, já que o orbital LUMO do composto apresenta simetria do tipo dz<sup>2</sup>, com região distribuída principalmente sobre o eixo z da molécula.

Por fim, também é possível analisar as interações da água com o grupo amino do soluto. As RDF's estão representadas na Figura 20:



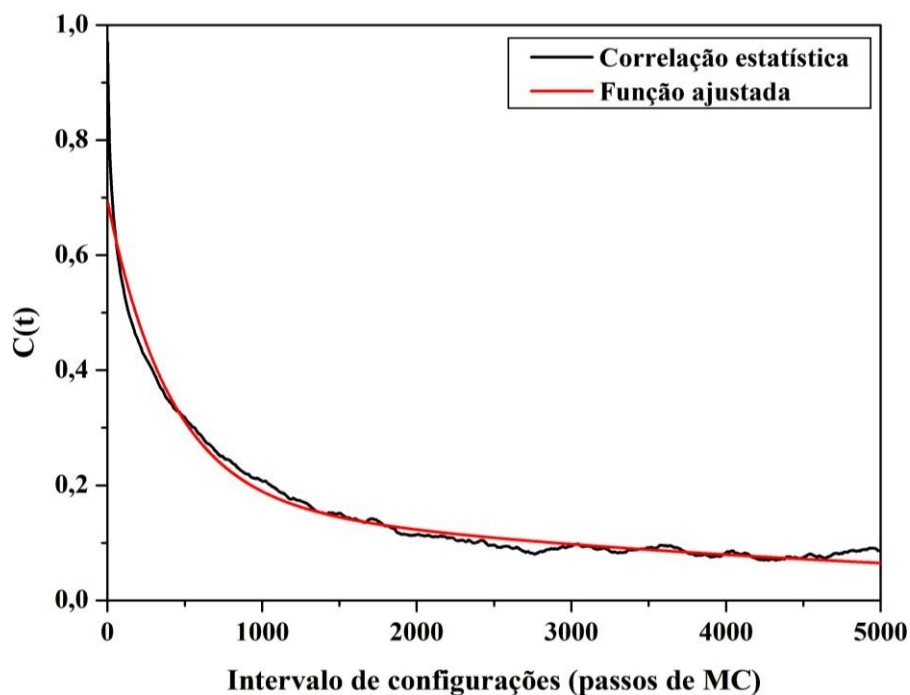
**Figura 20:** RDF referentes às análises  $\text{NH}_3 \cdots \text{H}_2\text{O}$  do sistema  $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$  e  $\text{H}_2\text{O}$ , com parâmetros geométricos e de carga calculadas em fase gás

A partir da análise das RDF acima, constata-se a possibilidade de ligação de hidrogênio principalmente entre o hidrogênio do grupo amino e o oxigênio da água, representada pela curva vermelha. A ligação encontra-se, aproximadamente, em 1,75 Å. Também há uma ligação mais distante, entre o hidrogênio da água e nitrogênio do grupo amino (curva preta) em 3,35 Å, porém, muito próximas da segunda camada de solvatação, semelhantes as ligações de hidrogênio entre o hidrogênio do grupo amino e o oxigênio da água na segunda camada de solvatação.

#### 4.1.3 Descorrelação estatística

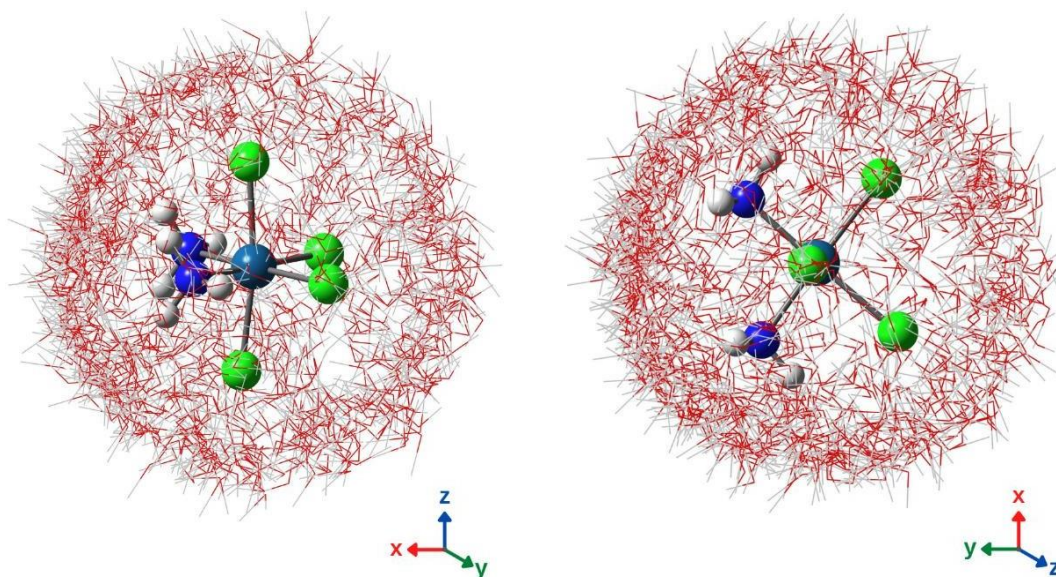
A figura 21 traz o decaimento exponencial referente a simulação, com função de ajuste:  $C_1 = 0,17$ ;  $\tau_1 = 4914,94$ ;  $C_2 = 0,52$  e  $\tau_2 = 403,44$ . Com esses parâmetros, têm-se o tempo de correlação de 1089 passos de MC.





**Figura 21:** Decaimento exponencial referente a simulação da cis-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]

A partir da função ajustada à equação 57 pode-se encontrar o intervalo decorrelação que é de 108 configurações. A figura 22 traz uma representação da primeira camada de solvatação do composto, com as 108 configurações sobrepostas.

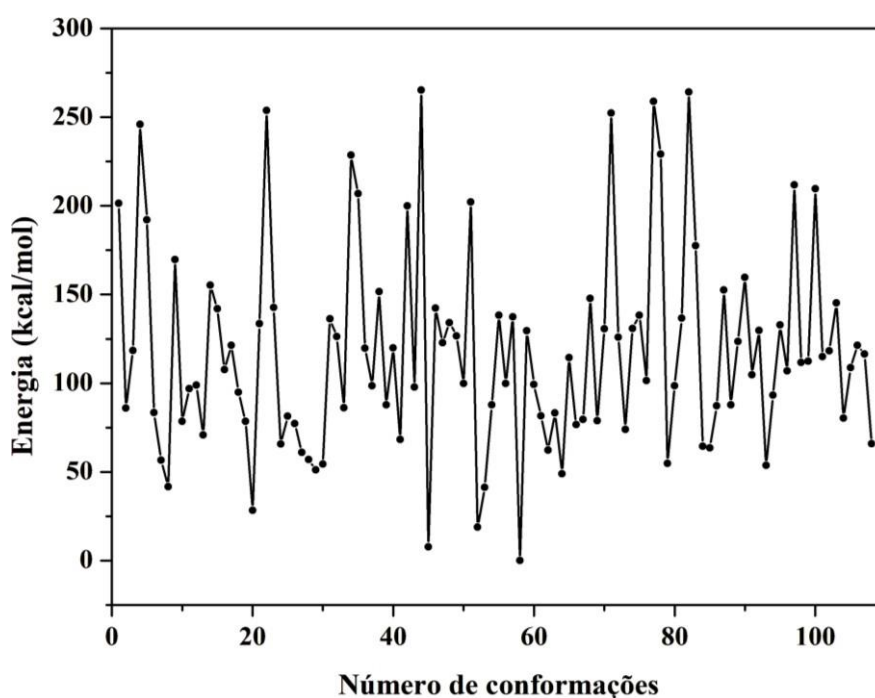


**Figura 22:** Primeira camada solvatação do composto cis-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] com 108 configurações sobrepostas

É possível observar que a primeira camada de solvatação apresenta um formato esférico e compreende toda a molécula, como já era esperado devido aos dados obtidos

pelas RDFs e as distâncias das ligações. Essa informação encontra-se em conformidade com os dados apresentados anteriormente, pois sabe-se que as distâncias da platina com seus ligantes vão de 2,07 Å a 2,39 Å, e a distância CM•••CM que define a primeira camada de solvatação vai até 5,05. É notório também a orientação específica na organização das moléculas de solvente nessa distribuição, com os oxigênios voltados para o interior quando se aproximam dos grupos amino e com os hidrogênios voltados para o interior da camada quando a aproximação ocorre na direção dos ligantes cloro.

É possível obter dados das energias *single point*, no nível M06-2x, dessas configurações para entender a variação de energia conforme altera-se a posição das águas.

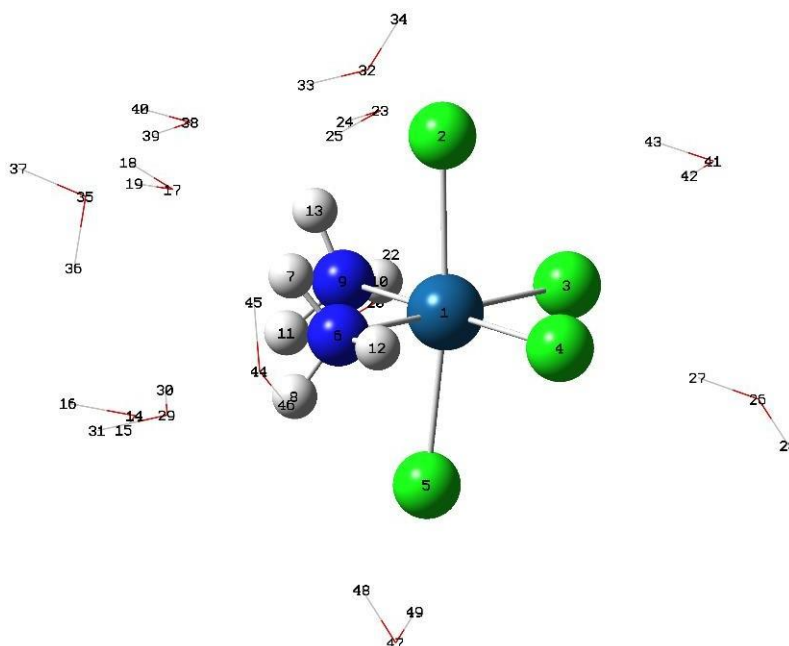


**Figura 23:** Variação das energias em kcal/mol das 108 configurações do sistema cis-  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$  e água

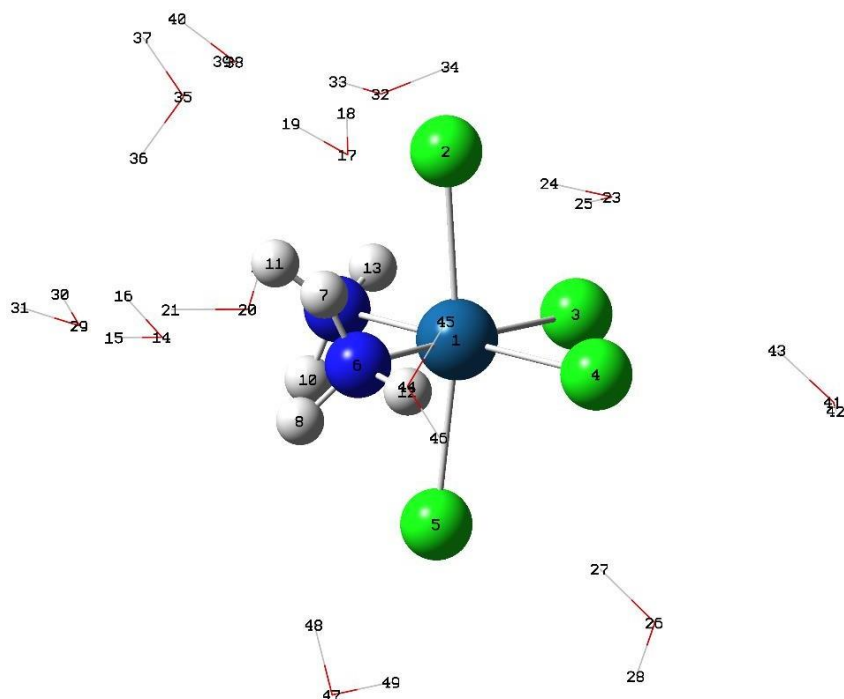
Ajustando-se o valor da estrutura de menor energia em zero, é possível obter alguns valores importantes de energia, como a variação que vai de 0 a 265,25 kcal/mol em um valor médio de 117,14 kcal/mol. Esses valores são relativamente grandes e evidenciam que somente o cálculo *single point* não é suficiente para analisar essas interações.

Para se prosseguir com as análises, planejou-se otimizações por mecânica quântica, para estudar com mais detalhes as variações da energia e distâncias de ligações.

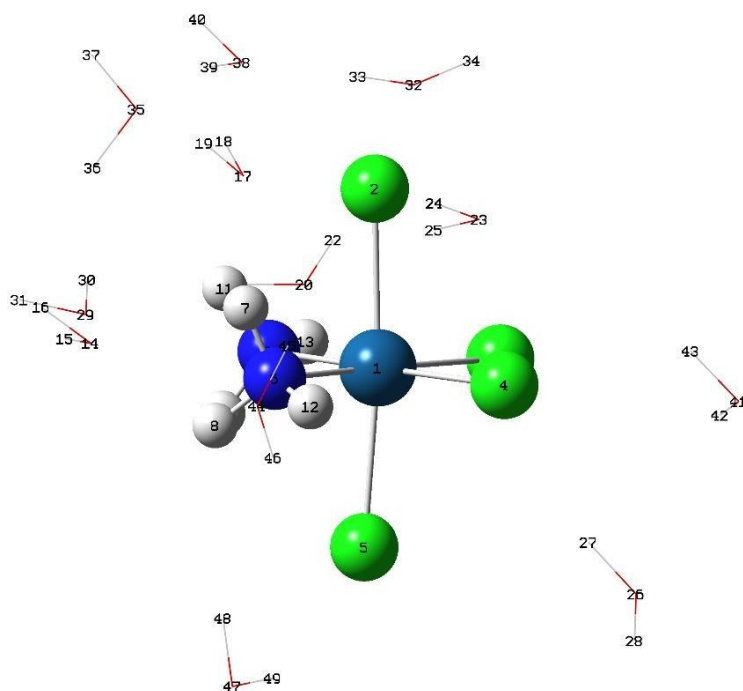
Por se tratar de um número considerável de moléculas, foi construído um programa em linguagem python para poder gerar os inputs dos cálculos a serem realizados pelo método oniom, para assim diminuir o trabalho manual e custo computacional. Foram testadas as combinações do funcional M06-2x usado para descrever o soluto com os métodos HF, PM6 e PM6/IEFPCM para descrever as moléculas do solvente, e utilizou-se apenas as estruturas de menor energia de cada nível de teoria ONIOM. Nas figuras 24-26 são representadas as estruturas de menor energia estudada pelos métodos citados.



**Figura 24:** Otimização da estrutura de menor energia pelo método HF



**Figura 25:** Otimização da estrutura de menor energia pelo método PM6



**Figura 26:** Otimização da estrutura de menor energia pelo método PM6/IEFPCM

Esses cálculos foram realizados congelando a molécula do soluto e deixando apenas as águas livres. As alterações nas posições das águas podem ser visualizadas

qualitativamente pelas figuras anteriores, e na tabela abaixo, são apresentados valores numéricos levando em consideração as menores distâncias encontradas.

**Tabela 5:** Distâncias em Å das interações da água com a *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]

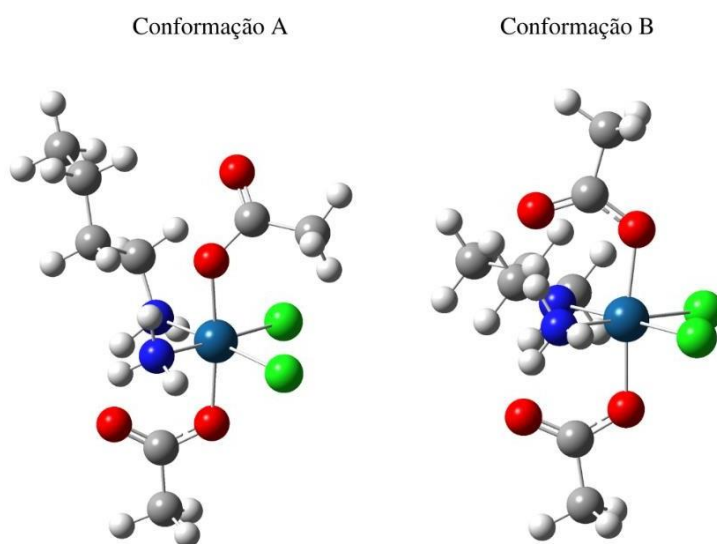
Parâmetros	Nível de cálculo HF	Parâmetros	Nível de cálculo PM6	Parâmetros	Nível de cálculo PM6/IEFPCM
H <sub>(12)</sub> -O <sub>(44)</sub>	2,56		2,48		1,99
H <sub>(8)</sub> -O <sub>(14)</sub>	2,19		2,20		1,99
H <sub>(7)</sub> -O <sub>(17)</sub>	1,98		2,03		1,85
H <sub>(13)</sub> -O <sub>(35)</sub>	3,14	H <sub>(7)</sub> -O <sub>(35)</sub>	3,15	H <sub>(11)</sub> -O <sub>(35)</sub>	2,28
H <sub>(13)</sub> -O <sub>(38)</sub>	2,44	H <sub>(11)</sub> -O <sub>(38)</sub>	2,60	H <sub>(11)</sub> -O <sub>(38)</sub>	3,12
H <sub>(11)</sub> -O <sub>(29)</sub>	2,14		2,58	H <sub>(10)</sub> -O <sub>(29)</sub>	2,32
H <sub>(10)</sub> -O <sub>(20)</sub>	1,93		2,22	H <sub>(13)</sub> -O <sub>(20)</sub>	2,21
H <sub>(13)</sub> -O <sub>(32)</sub>	2,97		2,45		3,82
Cl <sub>(4)</sub> -H <sub>(43)</sub>	3,05		2,52		2,51
Cl <sub>(5)</sub> -H <sub>(48)</sub>	3,21	Cl <sub>(5)</sub> -H <sub>(27)</sub>	2,64		2,80
Cl <sub>(3)</sub> -H <sub>(27)</sub>	2,34		3,20		2,69
Cl <sub>(2)</sub> -H <sub>(24)</sub>	2,66		2,55		2,70

De maneira geral, os resultados pelo nível de cálculo PM6/IEFPCM é o que trouxe melhores resultados. Foram observadas algumas interações mais curtas, porém outras interações foram encontradas com valores acima de 3 Å. O ideal, como estuda-se probabilidade de ligações de hidrogênio, é que essas distâncias fossem menores. Por isso, como alternativa, novamente foram realizados novos cálculos e com todo o sistema livre, soluto+solvente. Porém a maioria desses cálculos não finalizaram e encontraram problemas de convergência devido ao alto grau de liberdade do sistema, e os que finalizaram, obteve-se ao menos 5 frequências imaginárias, que do ponto de vista computacional não faz sentido e não traz nenhuma informação sobre o sistema. Outras alternativas serão estudadas para superar esse problema.

### 4.3 Molécula c,c-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]

#### 4.3.1 Análise Estrutural

Para as análises estruturais foram utilizadas duas conformações diferentes do composto c,c-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], mudando as posições dos acetatos axiais e do grupo n-butilamino. Trabalhou-se com duas conformações, após perceber-se que os resultados da primeira conformação apresentavam resultados diferentes do experimental, assim, partiu-se em busca de novas estruturas mais estáveis para comparar os resultados com diferentes conformações. Em especial, a segunda estrutura, foi obtida considerando os trabalhos de Burda com a Satraplatina (ŠEBESTA; BURDA, 2018). As duas estruturas estudadas estão representadas na Figura 23.

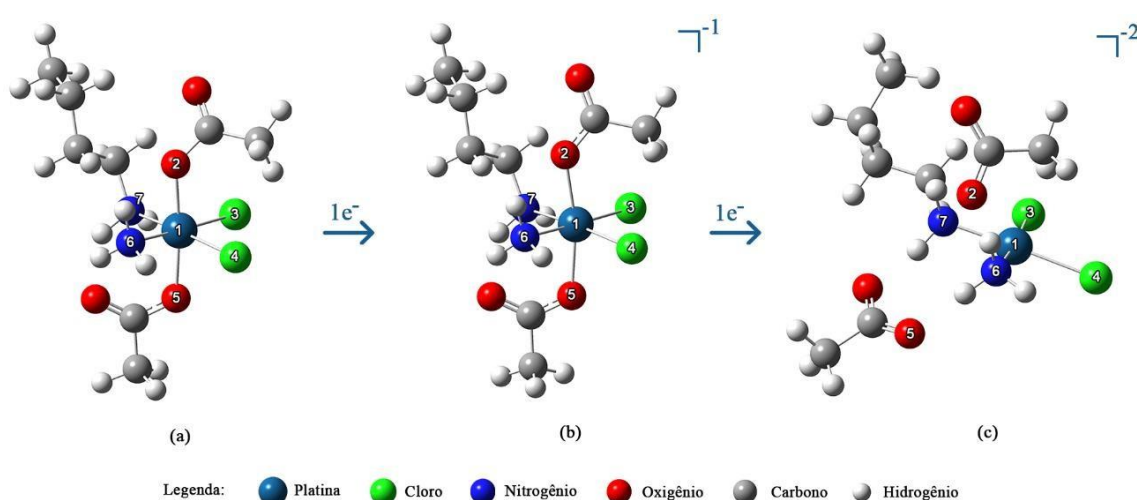


**Figura 27:** Conformações estruturais estudadas para o composto c,c-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]

As duas estruturas apresentadas foram estudadas por simulações realizadas em fase gás. Optou-se por não realizar simulações com o solvente implícito, devido à complexidade do sistema e o custo computacional associado. Sabe-se ainda, que a partir dos cálculos de otimização e frequência, a estrutura de conformação B apresenta menor energia total do sistema em valores absolutos, apesar da variação das energias das conformações serem bem próximas para os níveis de teoria considerados ( $\Delta E/MP2=10,13$  kcal/mol;  $\Delta E/M06-2x= 9,28$  kcal/mol), podendo ser entendida como uma conformação mais estável. Porém, para fins de mecanismos de reações químicas, incluindo, principalmente a flexibilidade dos ligantes NBA e Acetato, as

duas estruturas são relevantes.

Seguindo para as análises individuais de cada conformação, a Figura 28 ilustra os resultados obtidos a partir das otimizações da molécula  $c,c$ -[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] com a conformação A, variando o estado de oxidação da platina, dando enfoque principalmente na alteração de geometria da molécula. De maneira geral, os dados obtidos pelos 2 métodos utilizados (MP2 e M06-2x), apresentam resultados semelhantes. Por estemotivo, na Figura 28, só está representado o resultado obtido pelo método MP2 em fase gás.



**Figura 28:** Estruturas otimizadas em fase gás (MP2/LANL2DZ/6-31g(d,p)) da molécula  $c,c$ -[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] com a conformação A, e com cargas 0, -1 e -2, respectivamente.

A figura acima, nos traz um resultado qualitativo sobre a mudança estrutural que ocorre ao se mudar os estados de oxidação da platina. É possível observar a mudança de posição dos ligantes axiais acetatos, indicados pelos números dos oxigênios 2 e 5. A tabela 6 traz resultados numéricos, que nos ajudam a estudar a mudança estrutural do composto.

**Tabela 6:** Dados estruturais da  $c,c$ -[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] com a conformação A, e seus produtos de redução, com os comprimentos de ligação em Å (Angstrom) e ângulos de ligação e diedro em graus.

Parâmetros	Pt(IV)			Pt(III)		Pt(II)	
	MP2	M06-2x	Exp <sup>(a)</sup>	MP2	M06-2x	MP2	M06-2x
Pt-O <sub>(2)</sub>	2,02	2,01	2,03	2,13	2,32	> 4	> 4
Pt-Cl <sub>(3)</sub>	2,36	2,35	2,32	2,49	2,39	2,41	2,41
Pt-N <sub>(6)</sub>	2,07	2,08	2,05	2,17	2,07	2,04	2,07
Pt-N <sub>(7)</sub>	2,09	2,10	-	2,17	2,09	2,04	2,05
O <sub>(2)</sub> -Pt-Cl <sub>(3)</sub>	97,3	96,2	92,3	100,3	103,7	-	-
Cl <sub>(3)</sub> -Pt-Cl <sub>(4)</sub>	95,8	95,2	91,2	100,3	95,9	96,4	97,4
O <sub>(2)</sub> -Pt-O <sub>(5)</sub>	174,3	174,4	176,7	168,71	154,4	-	-
Cl <sub>(3)</sub> -Pt-N <sub>(6)</sub>	178,4	178,5	177,1	177,1	178,4	175,7	175,3
N <sub>(6)</sub> -Pt-N <sub>(7)</sub>	96,3	95,8	90,7	96,4	93,7	88,9	86,9
Cl <sub>(3)</sub> -Cl <sub>(4)</sub> -N <sub>(6)</sub> -N <sub>(7)</sub>	3,37	2,82	-	2,63	2,56	0,21	0,34

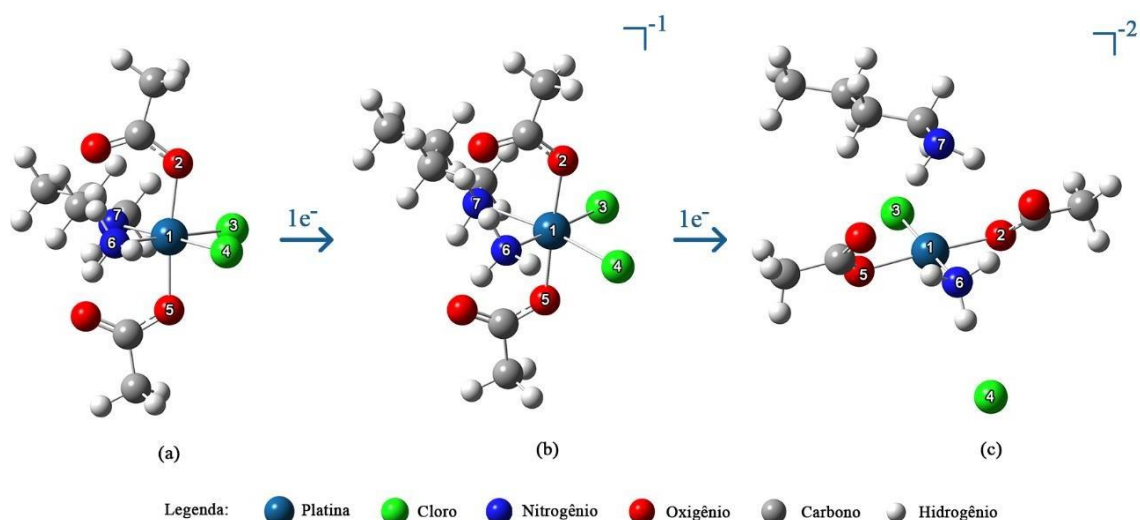
(a) CHEN et al., (1999)

De acordo com os dados apresentados, observa-se um comportamento bemsemelhantes ao composto anterior estudado. É possível observar o distanciamento dos ligantes axiais conforme se altera a carga total da molécula, indicando uma possível saída destes ligantes da esfera de coordenação da platina. Não foram encontrados resultados experimentais para o composto de Pt(II). Assim, prosseguiu-se com a análise de simetria e energia de orbitais.

A molécula de Pt(III) foi estudada como um possível estado de transição da reação de redução. A partir da análise vibracional, obteve-se as seguintes frequências imaginárias: MP2 = -70,56 cm<sup>-1</sup> e; M06-2x = -31,67 cm<sup>-1</sup>. Assim como para a molécula anterior, o modo de rotação dos hidrogênios dos grupos acetatos não representam os estados de transição que estamos procurando.

De maneira análoga, os mesmos procedimentos foram realizados para a molécula  $c,c$ -[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] com a conformação B. Os resultados qualitativos de mudança estrutural estão representados na Figura 25.





**Figura 29:** Estruturas otimizadas em fase gás (MP2/LANL2DZ/6-31g(d,p)) da molécula c,c-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] com a conformação B, e com cargas (a) 0, (b) -1 e (c) -2.

Nessa conformação, é possível observar que os distanciamentos dos ligantes ocorre de maneira diferente do que a conformação A. No atual caso, os ligantes Cl<sub>(4)</sub> e o grupamento n-butilamino se afastam da esfera de coordenação interna da platina, e os acetatos permanecem. A Tabela 7 traz valores numéricos que possibilitam uma melhor compreensão dos distanciamentos observados.

**Tabela 7:** Dados estruturais da c,c-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] com a conformação B, e seus produtos de redução, com os comprimentos de ligação em Å (Angstrom) e ângulos de ligação e diedro em graus.

Parâmetros	Pt(IV)			Pt(III)		Pt(II)	
	MP2	M06-2x	Exp <sup>(a)</sup>	MP2	M06-2x	MP2	M06-2x
Pt-O <sub>(2)</sub>	2,03	2,03	2,03	2,06	2,06	2,04	2,05
Pt-Cl <sub>(3)</sub>	2,36	2,34	2,32	2,40	2,39	2,41	2,43
Pt-Cl <sub>(4)</sub>	2,37	2,35	-	2,65	2,71	> 4	> 4
Pt-O <sub>(5)</sub>	2,04	2,03	-	2,06	2,06	2,04	2,07
Pt-N <sub>(6)</sub>	2,09	2,09	2,05	2,08	2,08	2,05	2,06
Pt-N <sub>(7)</sub>	2,09	2,10	-	2,39	2,45	3,75	3,63
O <sub>(2)</sub> -Pt-Cl <sub>(3)</sub>	87,33	87,85	92,3	88,24	88,74	88,50	89,85
O <sub>(2)</sub> -Pt-Cl <sub>(4)</sub>	88,23	88,65	-	89,65	89,68	-	-
Cl <sub>(3)</sub> -Pt-Cl <sub>(4)</sub>	91,95	91,91	91,2	102,30	103,64	-	-
O <sub>(2)</sub> -Pt-O <sub>(5)</sub>	173,49	174,85	176,7	176,17	177,04	175,10	176,43
O <sub>(5)</sub> -Pt-N <sub>(6)</sub>	92,62	92,11	-	91,78	91,83	90,81	89,31
O <sub>(5)</sub> -Pt-N <sub>(7)</sub>	92,02	91,54	-	90,81	89,20	-	-

<b>Cl<sub>(4)</sub>-Pt-N<sub>(7)</sub></b>	174,60	174,79	165,26	164,18	-	-
<b>N<sub>(6)</sub>-Pt-N<sub>(7)</sub></b>	87,99	88,41	90,7	85,97	86,26	-
<b>Cl<sub>(3)</sub>-Cl<sub>(4)</sub>-N<sub>(6)</sub>-N<sub>(7)</sub></b>	0,00	0,00	0,00	0,00	1,18	-
<b>O<sub>(2)</sub>-Cl<sub>(3)</sub>-O<sub>(5)</sub>-N<sub>(6)</sub></b>	-	-	-	-	-	3,93

(a) CHEN et al., (1999)

É possível analisar quantitativamente os distanciamento do ligante Cl<sub>(4)</sub> que inicialmente está a uma distância de 2,37 Å e depois apresenta uma distância maior do que 4 Å. A partir dessa distância, é possível considerar que não há mais uma ligação química da platina com o cloreto. O mesmo acontece com o grupamento n-butilamino, que inicialmente se encontra a uma distância de 2,09 Å e após o processo de redução, está a 3,63 Å. Devido a ser um grupamento volumoso e apresentar várias interações intramoleculares, o distanciamento ainda é menor comparado ao Cl<sub>(4)</sub>, mas ainda assim é possível evidenciar sua saída da esfera de coordenação interna da platina.

Nota-se também que o possível produto quadrático plano gerado é distinto entre as duas conformações estudadas. No caso B, é indicado a possibilidade de deformação de um composto trans. É importante ressaltar que foram realizados cálculos em busca de frequências imaginárias para o composto de Pt(III), porém não foi possível observar esses valores a partir da metodologia utilizada. Assim, seguiu-se para a análise de simetria e energia de orbitais.

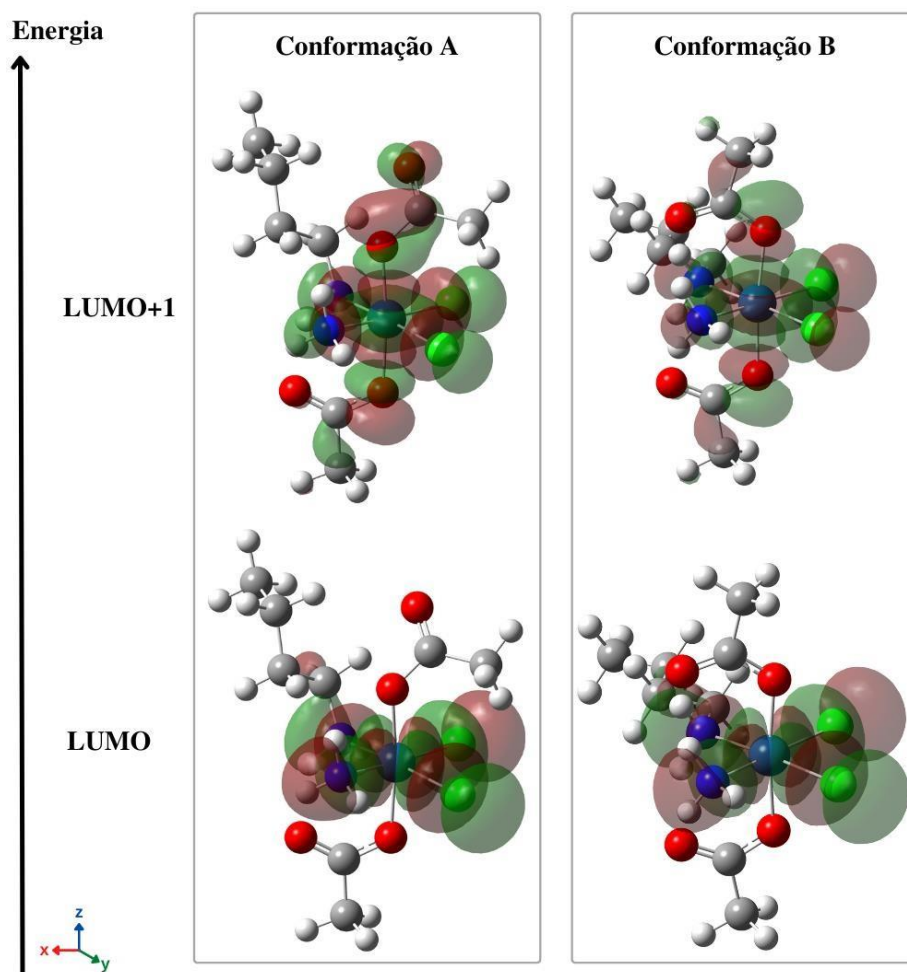
Ao se comparar os dados estruturais das conformações A e B, as principais diferenças são observadas nos grupos acetatos e n-butilamino. Como já relatado que a rotação do acetato na conformação B confere maior estabilidade energética para o composto, provavelmente o grupo é estabilizado pelas interações intramoleculares (possíveis ligações de hidrogênio) entre o átomo de oxigênio do acetato e os átomos de hidrogênio do ligante n-butilamino. Essa alteração no grupo acetato, também confere uma conformação diferente para o n-butilamino, já que na conformação A o grupo NBA apresenta uma estrutura mais fechada, por consequência, maior interação intramolecular, enquanto que na conformação B, a estrutura em zigue-zague do grupo NBA garante maior liberdade para os hidrogênios do grupo.

### 4.3.2 Análise de simetria e energia de orbitais

A partir das estruturas otimizadas das espécies c,c-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] com as conformações A e B, foram realizadas as análises da energia dos orbitais de fronteira, LUMO+1 e HOMO-1, e de simetria dos orbitais. Para se considerar quais são os eixos

equatoriais e axiais neste complexo, tem-se como referência o mesmo utilizado na análise da molécula anterior. Ainda, é importante ressaltar que a simetria dos orbitais estudados neste capítulo, não se alteram independentemente do método utilizado.

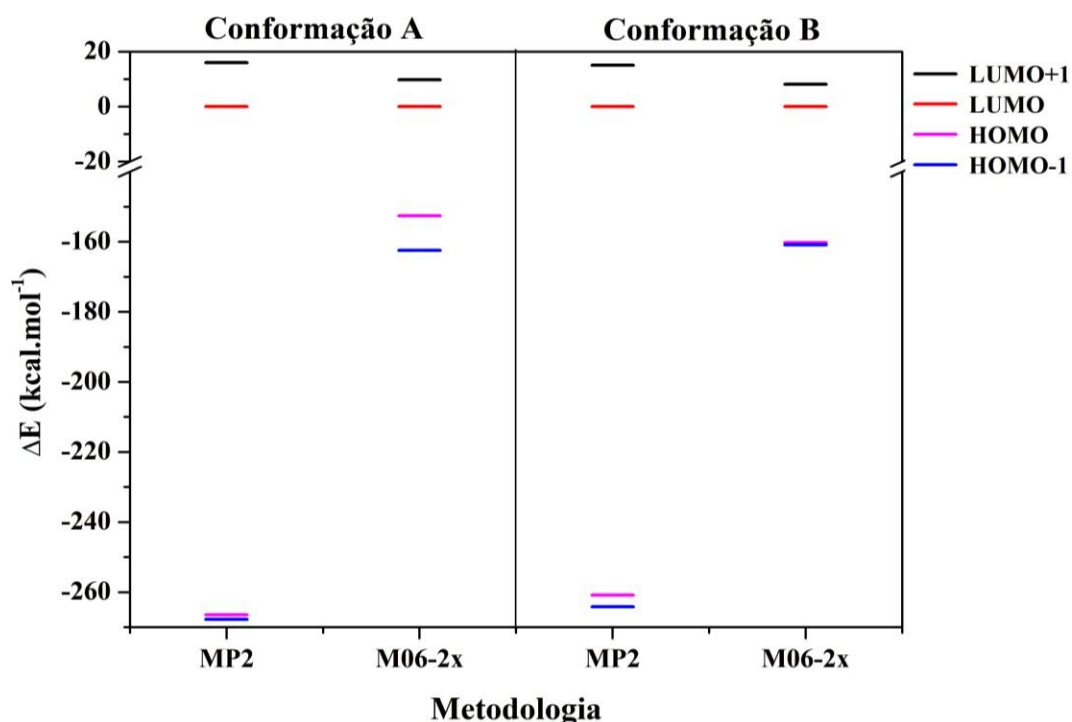
A Figura 30 apresenta as simetrias dos orbitais LUMO e LUMO+1 da espécie *c,c*-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] nas conformações A e B.



**Figura 30:** Simetria dos orbitais LUMO e LUMO+1 da *c,c*-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] nas conformações A e B no nível de cálculo MP2, com visões pelo eixo z. Superfícies geradas com o isovalor: 0,02  $e^-/a^3$

Primeiro, é possível notar que os cálculos de simetria trouxeram resultados semelhantes para ambas as conformações estudadas. Nota-se que no orbital LUMO+1 há uma região de densidade eletrônica concentrada principalmente no eixo z, no plano das ligações axiais, e também regiões de densidade no plano xy, contemplado pelas ligações equatoriais, conferindo a este orbital uma simetria do tipo  $dz^2$ . No orbital LUMO a região de densidade eletrônica está distribuída simetricamente sobre os eixos das ligações no plano equatorial, conferindo uma simetria do tipo  $dx^2-y^2$ . Ao se comparar com a molécula anterior, percebe-se que há uma inversão

na energia destes orbitais se focarmos a análise nas simetrias esperadas tradicionalmente para uma espécie octaédrica  $d^6$ , com o LUMO tendo simetria  $dz^2$ . Essa inversão, é um indicativo de que o mecanismo de redução deste composto, poder ser diferente do que o mecanismo tradicional mais relatado, tendo então a saída de ligantes equatoriais. Sobre esta hipótese, é necessário fazer algumas observações, mas primeiro, também é necessário estudar as energias dos orbitais deste composto, representados na figura 31.



**Figura 31:** Valores de  $\Delta E$  em kcal/mol dos orbitais LUMO+1, HOMO e HOMO-1, tendo o orbital LUMO do complexo c,c-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] nas conformações A e B. Valores de energia do orbital LUMO foram ajustados a zero como referência para cada nível de cálculo estudado.

Assim como para o composto anterior, em todos os métodos utilizados, é evidente a separação de energia entre os orbitais de fronteira, sendo essa separação menor no método M06-2x. A diferença de energia entre os orbitais LUMO e LUMO+1 é de pelo menos 16,02 kcal/mol para MP2 e 9,74 kcal/mol para M06-2x na conformação A e, é de pelo menos 15,09 kcal/mol para MP2 e 8,06 kcal/mol para M06-2x na conformação B. Mostrando que não há diferenças significativas de energia entre os orbitais LUMO e LUMO+1 independente dos métodos utilizados.

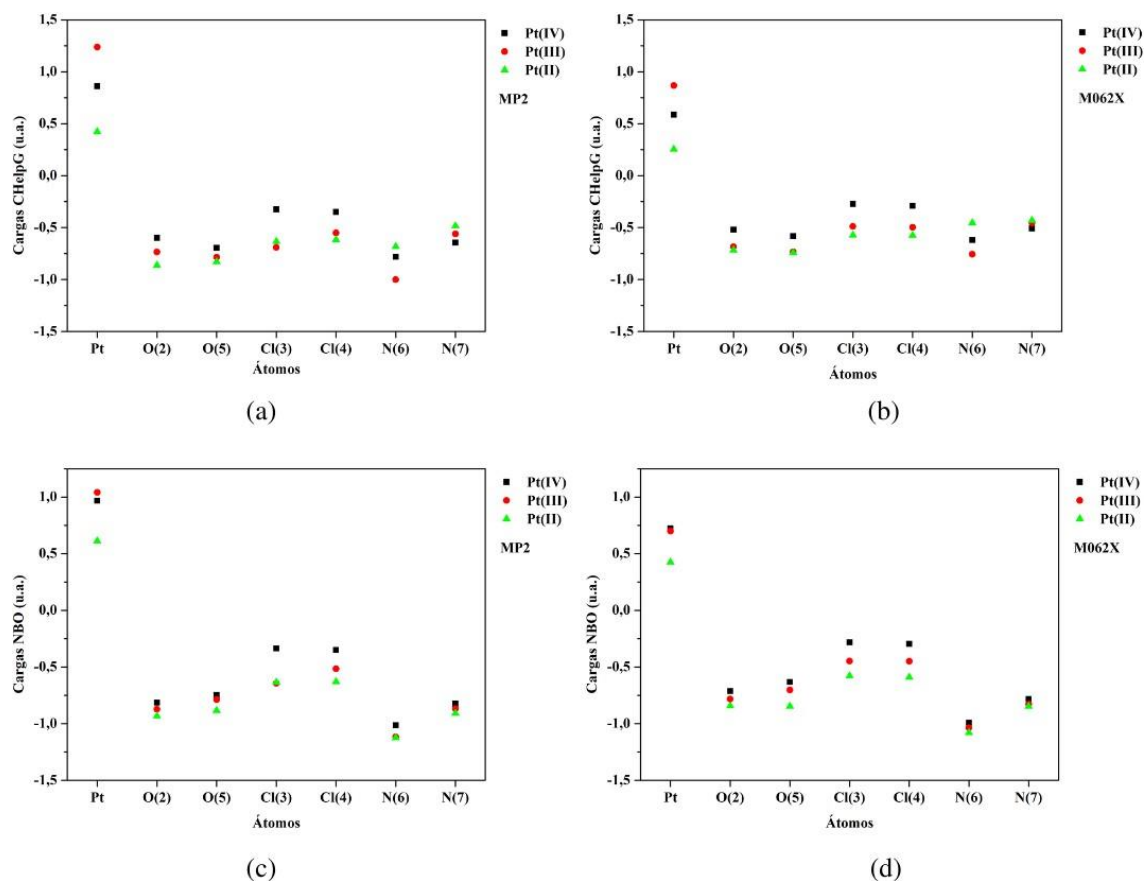
Assim como para a molécula anterior, para a *c,c*-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] nas duas conformações apresentadas, os orbitais LUMO e LUMO+1 apresentam energias negativas, em ambos os métodos estudados, o que também não era esperado. Provavelmente, a justificativa segue a mesma para a *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>].

As análises de geometrias realizadas no tópico 5.3.1, apontam a saída de ligantes acetatos para o composto com a conformação A, contrariando os dados encontrados para os orbitais moleculares. Esta diferença nos resultados dos cálculos, pode ser um problema numérico ou também, a simplicidade do sistema estudado, visto que foram cálculos realizados em fase gás. Em meio biológico, há diversos outros fatores que, a priori, aumentariam o custo computacional da simulação. Visto isso, alguns outros parâmetros podem ser adicionados de maneira a aumentar a complexidade do sistema e estudar como outros fatores podem influenciar na redução do composto, tendo um relativo bom custo-benefício computacional. Enquanto isso, a simetria dos orbitais para o composto na conformação B, indicam a saída de ligantes equatoriais, como é demonstrado nas análises de geometria realizadas também no tópico 5.3.1.

Alguns trabalhos experimentais publicados por Gibson indicam a possibilidade da presença dos ligantes acetatos na estrutura de Pt(II) após a redução (GIBSON, 2016, 2021). O que corrobora para as suposições feitas na conformação A e, faz-se necessário cálculos mais complexos para analisar a redução deste composto. E para a conformação B, confirmam os resultados experimentais apresentados por Gibson (2016, 2021).

#### **4.3.3 Análise de cargas**

Para se realizar a análise eletrônica dos compostos, a Figura 32, apresenta as cargas atômicas calculadas pelos métodos CHelpG e NBO, para o composto *c,c*-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] na conformação A, com os 3 estados de oxidação da platina e, utilizando diferentes métodos.



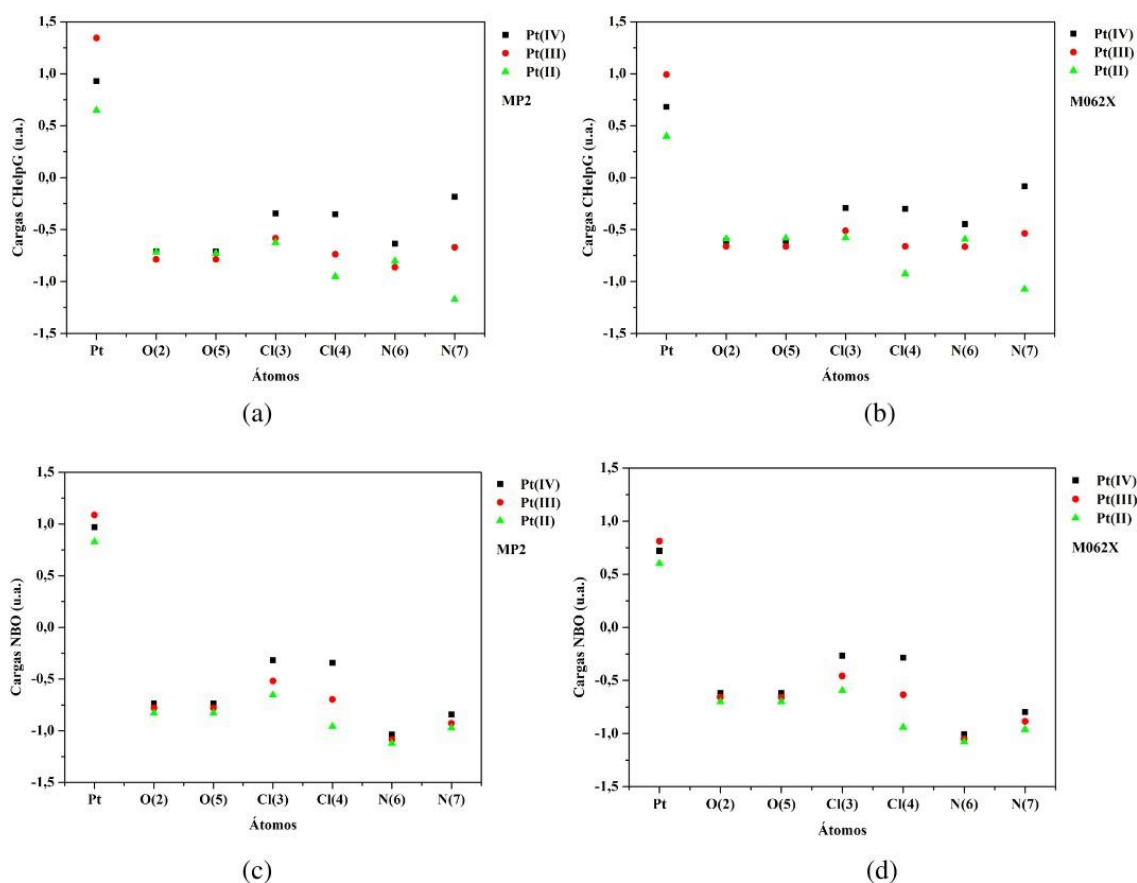
**Figura 32:** Cargas atômicas do composto  $c,c$ -[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] na conformação A, em fase gás com os 3 estados de oxidação da platina, utilizando diferentes os métodos a) MP2/CHelpG; b) M06-2x/CHelpG; c) MP2/NBO e; d) M06-2x/NBO

Para a análise de cargas atômicas, foi levado em consideração apenas os átomos de platina, cloro e nitrogênio e oxigênio. As cargas CHelpG e NBO apresentam comportamentos semelhantes, tanto para os métodos MP2 e CHelpG. Observa-se que o átomo de platina em todos os estados de oxidação apresenta cargas positivas. Assim como para o composto anterior, a platina com estado de oxidação 3+ apresenta carga mais positiva do que com os outros estados de oxidação. A platina com estado de oxidação 2+ tendo uma energia intermediária, e a platina com estado de oxidação 4+ uma energia mais baixa.

Esse comportamento está atrelado as alterações do estado de oxidação da platina em 4+ e 2+. E no caso da Pt(III), a alta carga positiva sobre o átomo de platina segue a mesma justificativa do composto anterior, por esse composto apresentar um estiramento nas ligações axiais (porém ainda não há a quebra de ligação), então a platina no estado de oxidação 3+ apresenta uma maior carga líquida do que a na Pt 4+.

Os átomos de oxigênio, apresentam um comportamento esperado, com a diminuição de suas cargas conforme se diminui o estado de oxidação da platina. Principalmente no caso do Pt(II), onde a carga dos oxigênios axiais se aproxima de -1, que seria a carga parcial de cada átomo de oxigênio. Por fim, O N(7) apresenta uma menor carga do que o N(6) devido a maior eletronegatividade do carbono ligado diretamente ao N(7), que o deixa menos eletronegativo. As justificativas para as diferenças quantitativas nos métodos NBO e CHelpG segue o mesmo raciocínio do composto anterior.

Seguindo o mesmo raciocínio, a Figura 33, apresenta as cargas atômicas calculadas pelos métodos CHelpG e NBO, para o composto  $c,c$ -[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] na conformação B, com os 3 estados de oxidação da platina e, utilizando diferentes métodos.



**Figura 33:** Cargas atômicas do composto  $c,c$ -[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] na conformação B, em fase gás com os 3 estados de oxidação da platina, utilizando diferentes os métodos a) MP2/CHelpG; b) M06-2x/CHelpG; c) MP2/NBO e; d) M06-2x/NBO

As cargas do composto com a conformação B, de maneira geral, têm comportamento semelhante comparado as cargas atômicas da conformação anterior. Mas é importante destacar as mudanças apresentadas. Os átomos O(2) e O(5) apresentam

menores cargas atômicas conforme se muda a carga total da molécula em todos os casos, isso pode ser explicado devido a esses grupos permanecerem na estrutura, e não há alterações em seus grupamentos. E no caso do átomo N(7) nos métodos MP2/M06-2x/CHelpG, há uma evidente separação das cargas conforme se altera-se a carga da molécula, tornando o átomo de nitrogênio mais eletronegativo conforme se diminui o estado de oxidação. Esse comportamento é esperado devido a carga CHelpG representar as cargas atômicas (diferente do NBO que não é possível observar essa separação), e, esse nitrogênio sai da esfera de coordenação interna da platina, assumindo caráter mais eletronegativo.

#### 4.3.4 Análise termodinâmica e potencial de redução da reação

A tabela 8 apresenta alguns parâmetros termodinâmicos e potenciais de redução da reação de redução.

**Tabela 8:** Dados termodinâmicos em kcal.mol<sup>-1</sup> e potencial de redução, dos produtos de redução do complexo c,c-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] com diferentes níveis de cálculo em fase gás (T=298,15 K). Equações Químicas: [Eq. 53], [Eq. 54], [Eq. 55] e [Eq. 56].

Método	Equação	$\Delta G$	$\Delta H$	$-T\Delta S$	$E^\circ/V$
MP2	[Eq. 53]	-47,78	-42,49	-5,29	1,04
	[Eq. 54]	-39,68	-9,67	-30,20	0,86
	[Eq. 55]	-40,09	-32,92	-7,17	1,54
	[Eq. 56]	-33,07	-5,92	-40,32	1,02
M062X	[Eq. 53]	-84,83	-80,83	-4,00	1,84
	[Eq. 54]	-71,70	-45,60	-26,11	1,55
	[Eq. 55]	-70,81	-67,46	-3,35	0,87
	[Eq. 56]	-65,45	-29,85	-27,37	0,61

Segundo a tabela 8, todas as metodologias utilizadas, fornecem, para todos os produtos, processos com diminuição de  $\Delta G$  e com aumento de entropia. Ao se comparar com os dados do composto anterior, a maioria das justificativas seguem as mesmas.

Para o  $\Delta G$ , significa que, como todos os valores são negativos, a reação ocorre de maneira espontânea. Os métodos baseados em DFT, como o M06-2x, tendem a diminuir a energia do sistema, por isso os valores são menores. O sistema I apresenta menor energia, essa diferença pode ser por uma melhor descrição do sistema com a estabilização das cargas pela inclusão do efeito do solvente.



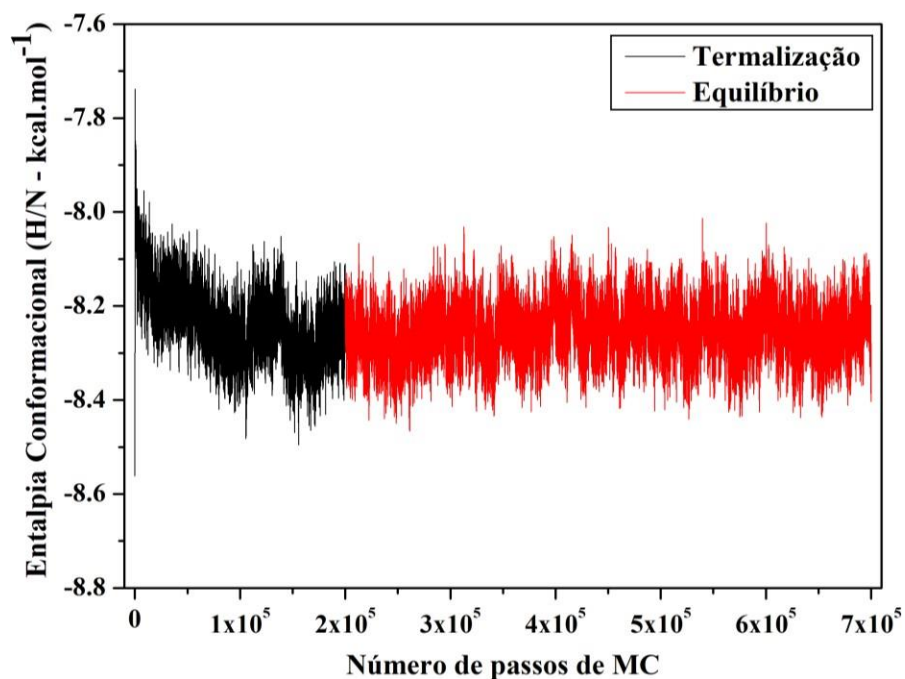
Para o  $\Delta H$ , observa-se um comportamento semelhantes aos valores de  $\Delta G$ . Os valores negativos garantem que os processos são exotérmicos. Por fim, os valores de  $\Delta S$  maiores que zero, garantem a irreversibilidade da reação. Já os valores numéricos, correspondem a energia do sistema em uma dada configuração. Isso quer dizer que as configurações com maiores pesos estatísticos, possuem valores maiores de entropia, valores esses que conferem maior estabilidade para o sistema, com a melhor configuração.

Como os valores de potencial de redução se relacionam diretamente com a energia livre de Gibbs, há um aumento do potencial de acordo com que se diminui o  $\Delta G$ . Não foram encontrados resultados experimentais dos potenciais de redução para comparação.

#### **4.4 Simulações de Monte Carlo para molécula *c,c*-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]**

##### **4.4.1 Termalização e equilíbrio**

De maneira similar do que foi realizado com a molécula de *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>], a Figura 34 apresentada a variação da entalpia conformacional ao longo da simulação com 700 mil passos de Monte Carlo, para a molécula *c,c*-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] com a conformação B. Os cálculos de Monte Carlo foram realizados apenas com essa conformação devido a ela apresentar menor energia em comparação a conformação A, então esta seria a mais estável. Os primeiros 200 mil passos correspondem a etapa de termalização e os demais 500 mil a etapa de equilíbrio.

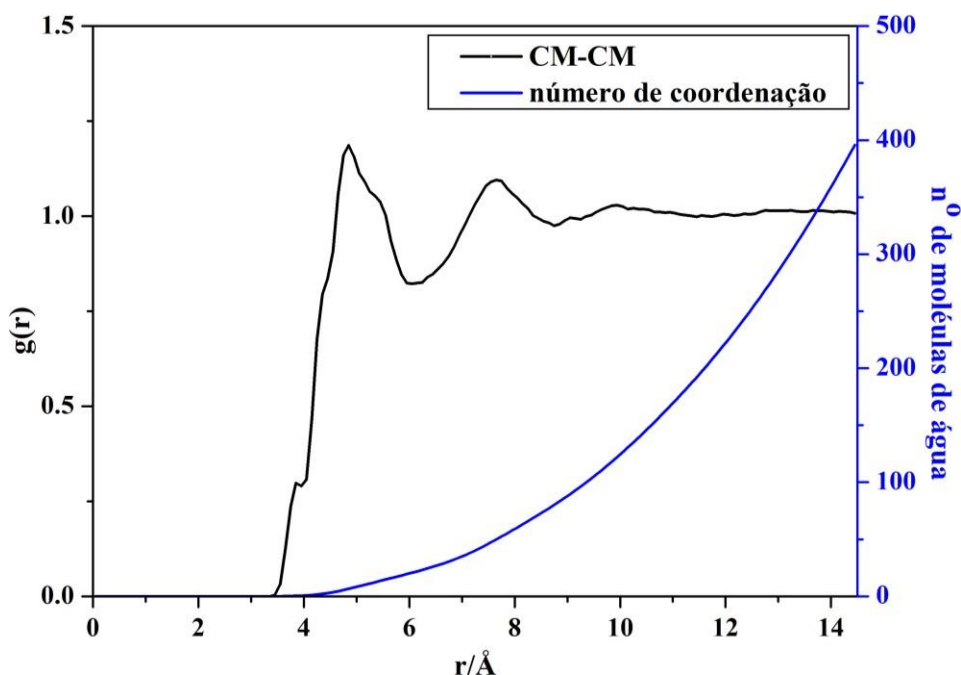


**Figura 34:** Etapas de termalização e equilíbrio calculadas para o sistema c,c-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] e H<sub>2</sub>O, com parâmetros geométricos e de carga calculadas em Fase Gás

Assim como para a molécula anterior, é possível observar que nessa simulação realizada, o complexo, apresenta relativa estabilidade em água, evidenciado pela flutuação da entalpia conformacional em torno de uma média na etapa de equilíbrio. Assim, com as médias configuracionais geradas, são extraídas as propriedades que são estudadas a seguir.

#### 4.4.2 Função de Distribuição Radial (RDF)

Primeiro, é realizado uma análise da distribuição radial dos centros de massas dosoluto e solvente, como mostrado na Figura 35. Os cálculos utilizaram-se de parâmetros previamente calculados em Fase Gás, com o nível de cálculo MP2 e cargas CHELPG, função de base 6-31G(d,p) para os átomos leves e o ECP LANL2DZ para o átomo de platina.



**Figura 35:** RDF referentes às análises CM•••CM do sistema c,c- [Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] e H<sub>2</sub>O, com parâmetros geométricos e de carga calculadas em Fase Gás

É possível observar qualitativamente a presença de 1 ombro e 2 picos. Os picos representam as primeiras camadas de solvatação do sistema. Para compreender melhor essas observações, a partir da função  $g(r)$  e a curva de integração, é possível determinar um número de aproximado de moléculas de solvente e suas respectivas distâncias relativas, para definir assim as distâncias médias das camadas de solvatação.

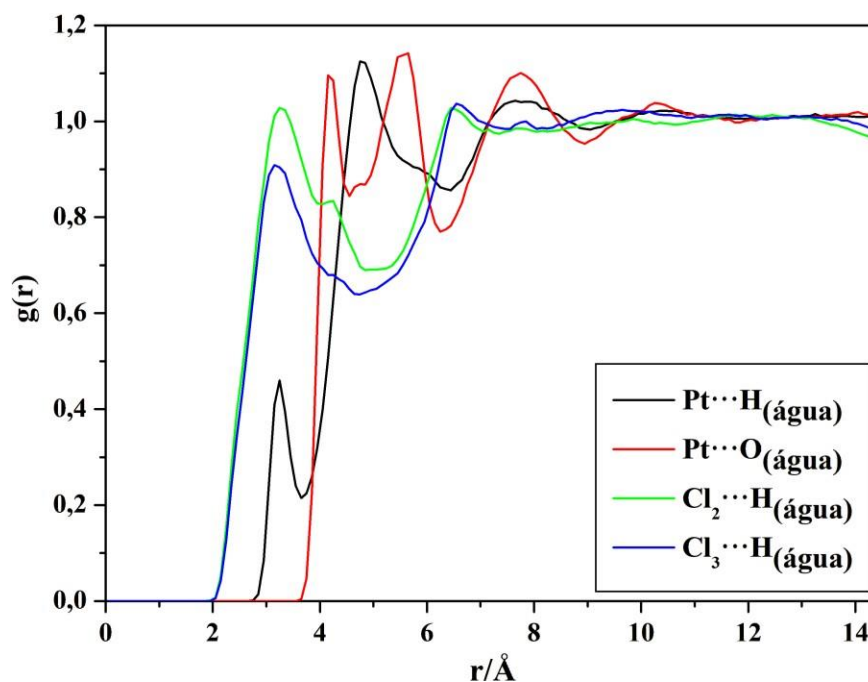
**Tabela 9:** Valores CM•••CM em Angstrom e número de coordenação para o complexo c,c- [Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] em água

Camada de Solvatação	$r/\text{Å}$	Nº de H <sub>2</sub> O
1 <sup>a</sup>	até 6,05	19
2 <sup>a</sup>	6,05 – 8,75	80

A partir da função  $g(r)$  é possível definir as duas primeiras camadas de solvatação pela presença dos dois primeiros picos bem definidos. Não é possível definir uma terceira camada, isso pode significar que a partir de 8,75 Å começa a não haver mais distinção das moléculas de água e não há outras camadas de solvatação após ela. A presença do “ombro” no início da curva numa distância de aproximadamente 3,85 Å a 3,95 Å e, pode indicar que das 20 moléculas presentes na primeira camada de solvatação, pelo menos uma delas está a uma distância mais

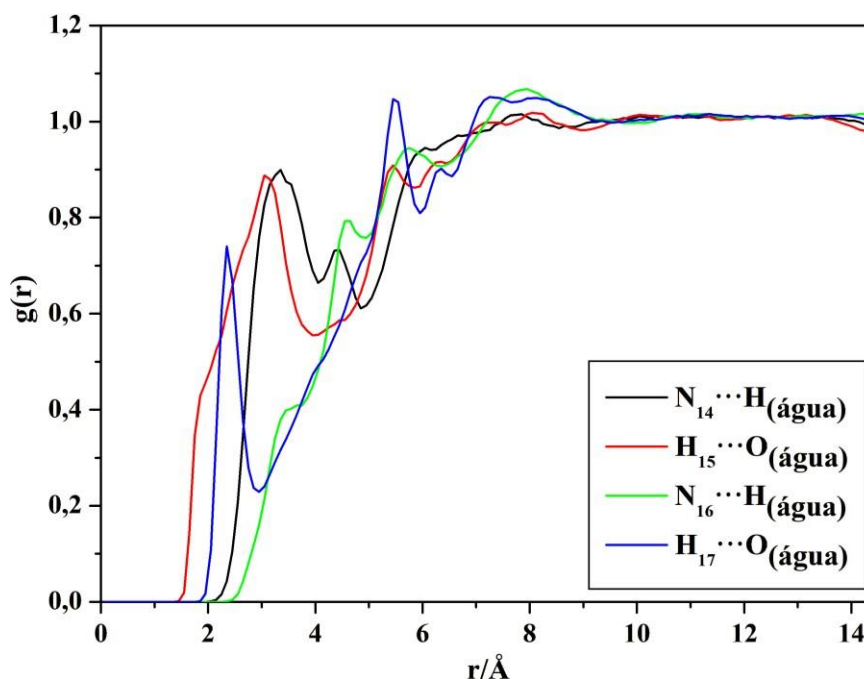
curta do que as demais moléculas de água, de acordo com a curva de integração.

Assim, é possível seguir para as análises de interação entre átomos, primeiro, analisando as interações da platina e cloro com a água. Ressalta-se que a posição do cloro 2 está trans ao grupo  $\text{NH}_3$ , enquanto o cloro 3 está trans ao grupo n-butilamino.



**Figura 36:** RDF referentes às análises  $\text{Pt}\cdots\text{H}$ ,  $\text{Pt}\cdots\text{O}$ ,  $\text{Cl}_2\cdots\text{H}$  e  $\text{Cl}_3\cdots\text{H}$  do sistema c,c-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] e H<sub>2</sub>O, com parâmetros geométricos e de carga calculadas em fase gás

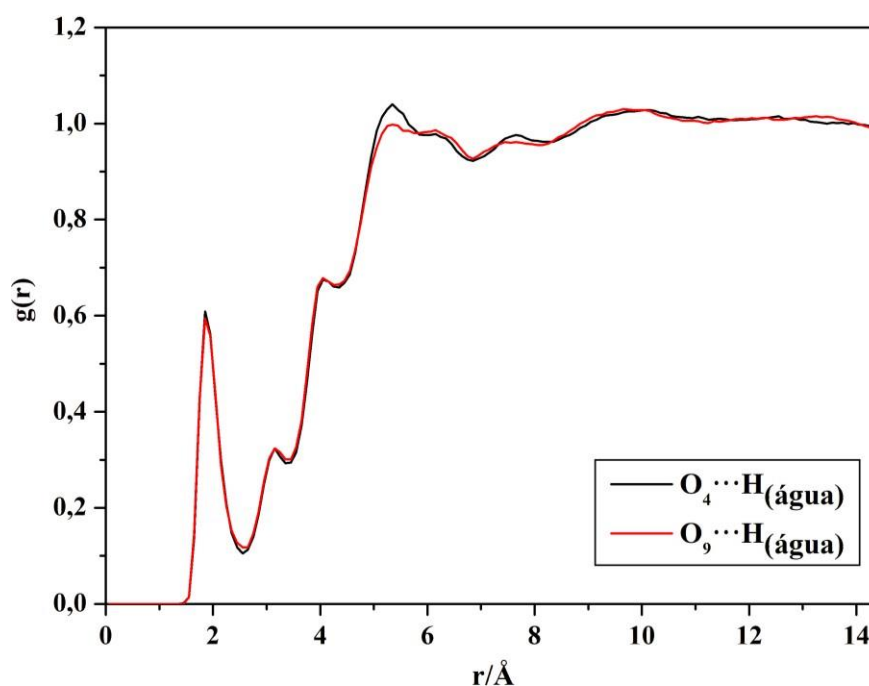
A partir das RDF  $\text{Pt}\cdots\text{H}$  e  $\text{Pt}\cdots\text{O}$  é possível concluir que as distâncias de interações da platina com a água são mais curtas a partir dos átomos de hidrogênio (3,25 Å), do que com as de oxigênio (4,15 Å). Sobre as interações dos cloretos 2 e 3 com a água, é possível concluir que são ligações de hidrogênios e estão a distâncias similares das águas. Em seguida, analisou-se as interações dos grupamentos aminos com a água.



**Figura 37:** RDF's referentes às análises  $N_{14}\cdots H$ ,  $H_{15}\cdots O$ ,  $N_{16}\cdots H$  e  $H_{17}\cdots O$  do sistema  $c,c$ -[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] e H<sub>2</sub>O, com parâmetros geométricos e de carga calculadas em fase gás.

Na Figura 37, as interações  $N_{14}\cdots H$ ,  $H_{15}\cdots O$  se referem ao grupo amino, enquanto  $N_{16}\cdots H$  e  $H_{17}\cdots O$  ao n-butilamino. Primeiro, ao se olhar para as curvas  $g(r)$  do grupo amino, percebe-se que a ligação de hidrogênio entre o  $H_{15}\cdots O$  (3,05 Å) é um pouco mais curta do que  $N_{14}\cdots H$  (3,35 Å), o que já era esperado devido ao impedimento espacial causado pelos hidrogênios. Já para o grupo n-butilamino, percebe-se uma ligação de hidrogênio entre o  $H_{17}\cdots O$  relativamente mais curta (2,35 Å) do que até com as do grupo amino. Enquanto que, para ligações de hidrogênio  $N_{16}\cdots H$  são difíceis de serem definidas, devido principalmente pelo grande volume do ligante em questão, dificultando assim a aproximação da água. Para compreender melhor as interações do grupamento n-butilamino com o solvente, analisou-se também as RDF do restante da cadeia carbônica, apesar de se saber que grupos hidrocarbonetos são hidrofóbicos.

Por fim, realizou-se análise das interações com os grupos acetatos, conforme figura 38.

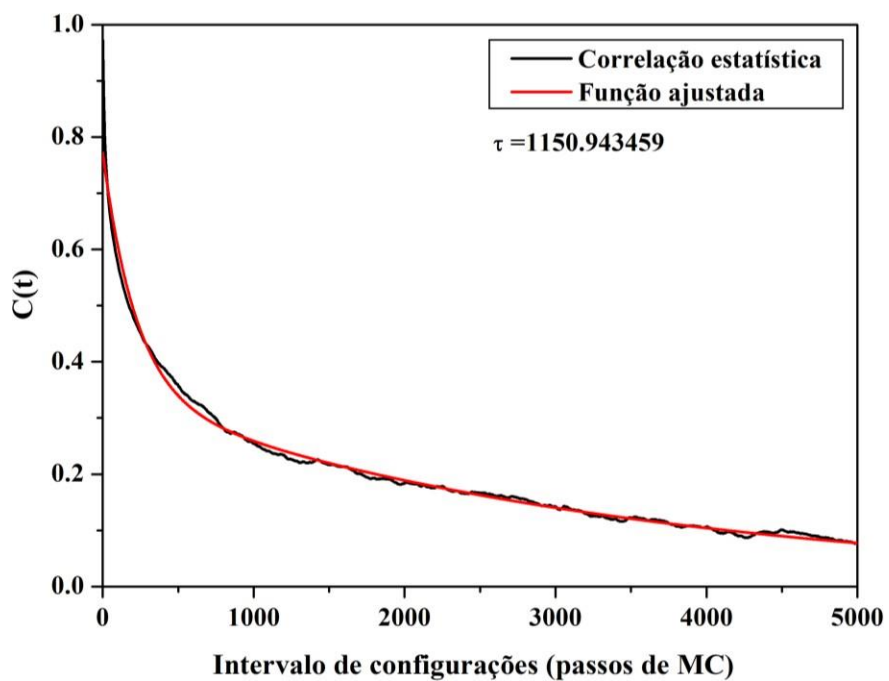


**Figura 38:** RDF referentes às análises  $O_4 \cdots H$  e  $O_9 \cdots H$  do sistema c,c-  $[Pt(NH_3)(NBA)(OAc)_2Cl_2]$  e  $H_2O$ , com parâmetros geométricos e de carga calculadas em Fase Gás

As curvas RDF das interações dos oxigênios 4 e 9 com a água são praticamente semelhantes, o que já era esperado devido à simetria do composto. Ambos indicam que as ligações de hidrogênio começam antes de 2 Å, sendo uma ligação forte e relativamente curta, caracterizando uma ligação de hidrogênio.

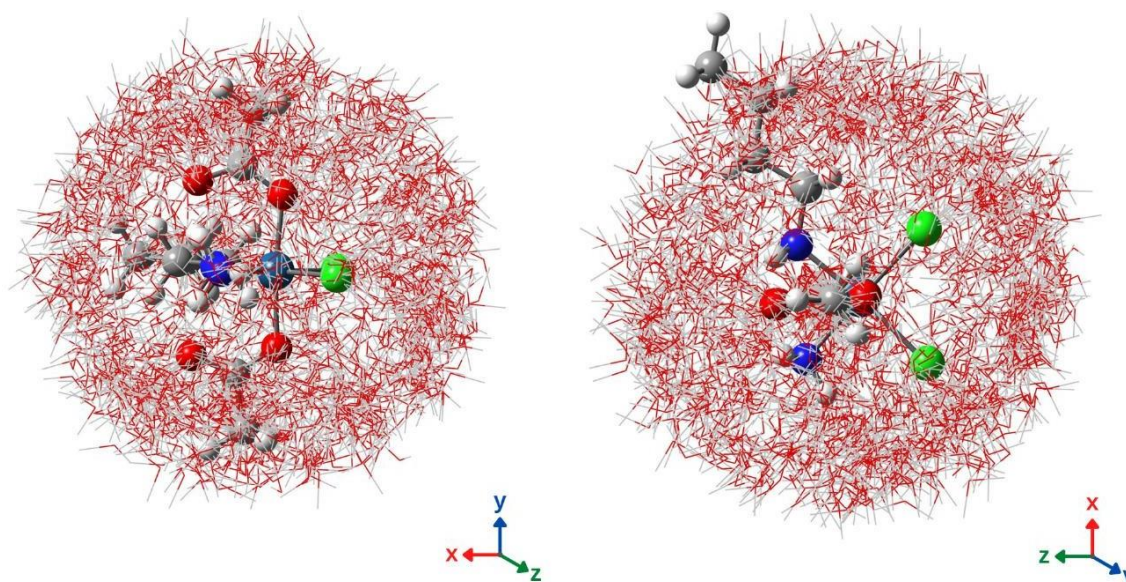
#### 4.4.3 Descorrelação estatística

A figura 39 traz o decaimento exponencial referente à simulação, com função de ajuste:  $C_1 = 0,43$ ;  $\tau_1 = 220,76$ ;  $C_2 = 0,34$  e  $\tau_2 = 3359,44$ . Com esses parâmetros, tem-se o intervalo de correlação de 1150 passos de MC.



**Figura 39:** Decaimento exponencial referente a simulação da c,c-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]

A partir disso, pode-se obter uma representação da primeira camada de solvatação do composto, com 115 configurações sobrepostas.



**Figura 40:** Primeira camada solvatação do composto c,c-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] com 115 configurações sobrepostas.

É possível observar, assim como a estrutura anterior, que a primeira camada de solvatação apresenta um formato esférico, porém ela não compreende toda a molécula. Ao analisar essas informações, sabe-se que as distâncias Pt•••C<sub>24</sub> e Pt•••C<sub>7</sub>, são de 6,96 Å e 4,29 Å, e a distância CM•••CM que define a primeira camada de solvatação vai até 6,05. Com, sabe-se que cerca de 0,9 Å do grupo n-butilamino não compreende a primeira camada de solvatação.

Assim como para a molécula anterior, também se realizou cálculos *single point* dessas configurações, também apenas para a conformação B, afim de entender a variação de energia conforme altera-se a posição das águas. Porém, a maioria dos cálculos não foram finalizados, e acredita-se também que seja um problema de convergência de devido ao alto grau de liberdade do sistema. Por isso, ainda será estudado meios de solucionar esse problema para complementar essas informações.



# CAPÍTULO 5

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

Todos os cálculos de otimização e frequência trouxeram estruturas que estão em conformidade com os dados experimentais disponíveis na literatura. Tanto os valores de comprimento de ligação, ângulo de ligação e diedro. Além disso, ao se comparar os métodos teóricos entre si, não houve diferenças significativas.

As análises dos orbitais LUMO e LUMO+1 para a molécula *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] apresentam simetria do tipo dz<sup>2</sup> e dx<sup>2</sup>-y<sup>2</sup>, respectivamente. Isso indica uma possível saída dos ligantes axiais da molécula numa reação de redução, como esperado para complexos octaédricos, d<sup>6</sup>. No caso da molécula *c,c*-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], há uma inversão da simetria dos orbitais LUMO e LUMO+1. Essa inversão pode indicar um mecanismo diferente do mecanismo tradicional mais estudado. Ainda, a energia dos orbitais, de maneira geral, foram mais estáveis para os cálculos DFT, o que pode ser relacionado com a natureza do método, que tende a oferecer energias mais negativas.

Com relação aos dados termodinâmicos, todos os dois compostos estudados, e o segundo composto com duas conformações diferentes, apresentam processos espontâneos (exergônicos), com liberação de energia (exotérmicos) e com aumento de entropia, além dos resultados de potencial de redução satisfatórios, em todos os métodos utilizados. Porém as metodologias de cálculos indicam que o método deve ser cuidadosamente escolhido para uma comparação entre um conjunto maior de complexos de Pt(IV). Os resultados de cargas, trazem resultados de acordo com o esperado.

As análises pelo método de Monte Carlo indicam uma estabilização do composto *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] em água e, possíveis ligações de hidrogênio entre os Cl do *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] e

H da água, e o H do *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] e O da água. Esses mesmos cálculos para o composto *c,c*-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] na conformação B, apresenta uma estabilização do composto em água, com possíveis ligações de hidrogênio, e também que a primeira camada de solvatação não compreende toda a molécula. Ainda, provavelmente há uma molécula de água com ligação mais curta do que a média, devido ao ombro apresentado pela RDF.

Também foi realizado um estágio na Universidade de Charles em Praga, na república Tcheca, e os resultados estão sendo compilados em um artigo científico, por isso, não estão sendo apresentados no presente texto. Porém, ocorreram mudanças de metodologia que se tornou inviável a análise dos resultados para serem apresentadas na presente dissertação. Esses estudos incluem a avaliação do pH nos resultados das reações de redução. Já que, o processo de redução estudado ocorre em solução líquida, sendo o principal solvente a água e ocorre a saída de ligantes que podem interferir no equilíbrio ácido-base do solvente, principalmente na região de interação com o complexo resultante da redução. Assim a análise de mais um fator no sistema permitirá analisar melhor o que poderá acontecer no processo de redução dos compostos.

# REFERÊNCIAS

---

- ABET, V. et al. Prodrug approach: An overview of recent cases. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 127, p. 810–827, 2017.
- ANGELOTTI, W. F. D. et al. A simplified approach to the quantum Monte Carlo method: From the solution of integrals to the electronic distribution problem. **Química Nova**, v. 31, n. 2, p. 433–444, 2008.
- ARROIO, A. et al. The teaching of quantum chemistry and the computer from the perspective projects. **Química Nova**, v. 28, n. 2, p. 360–363, 2005.
- BARNARD, C. F. J. Platinum Anti-Cancer Agents. **Platinum metals review**, v. 33, n. 4, p. 162–167, 1989.
- BARNARD, C. F. J. et al. Studies on the oral anticancer drug JM-216: Synthesis and characterization of isomers and related complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 35, n. 11, p. 3280–3284, 1996.
- BARTLETT, R. J. The coupled-cluster revolution. **Molecular Physics**, v. 108, n. 21–23, p. 2905–2920, 2010.
- BONDI, A. van der Waals Volumes and Radii. **J. Phys. Chem**, v. 68, n. 3, p. 441–451, 1964.
- BROOKS, B. R. et al. CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. **Journal of Computational Chemistry**, v. 4, n. 2, p. 187–217, 1983.
- CHEN, C. K. J.; HAMBLEY, T. W. The impact of highly electron withdrawing carboxylato ligands on the stability and activity of platinum(IV) pro-drugs. **Inorganica Chimica Acta**, v. 494, n. April, p. 84–90, 2019.
- CHEN, L. et al. Reduction of the anti-cancer drug analogue. v. 2, p. 1209–1212, 1999.
- CHIRLIAN, L. E.; FRANCL, M. M. Atomic charges derived from electrostatic potentials: A detailed study. **Journal of Computational Chemistry**, v. 8, n. 6, p. 894–905, 1987.
- CHONG-DE, L.; LI-JUAN, J.; WEN-XIA, T. Vibrational spectra and normal coordinate analysis for cis-diamminetetrachloroplatinum. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy**, v. 49, n. 3, p. 339–343, 1993.

CHOY, H. Satraplatin: An orally available platinum analog for the treatment of cancer. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 6, n. 7, p. 973–982, 2006.

CHOY, H.; PARK, C.; YAO, M. Current status and future prospects for satraplatin, an oral platinum analogue. **Clinical Cancer Research**, v. 14, n. 6, p. 1633–1638, 2008.

CHRISTOPHER J. CRAMER. **Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models**. [s.l.] John Wiley & Sons, 2002.

CLEARE, M. J. Transition metal complexes in cancer chemotherapy. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 12, n. 4, p. 349–405, 1974.

CORNELL, W. D. et al. A Second Generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 177, n. 19, p. 5179–5197, 1995.

CUSTODIO, R. et al. Four alternatives to solve Schrödinger equation. **Quimica Nova**, v. 25, n. 1, p. 159–170, 2002.

DILRUBA, S.; KALAYDA, G. V. Platinum-based drugs: past, present and future. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 77, n. 6, p. 1103–1124, 17 Jun. 2016.

DOBROGORSKAIA-MÉREAU, I. I.; NEMUKHIN, A. V. Quantum chemical modeling of the reduction of cis-diammineplatinum(IV) tetrachloride [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] by methylthiolate anion. **Journal of Computational Chemistry**, v. 26, n. 9, p. 865–870, 2005.

DONG, J. et al. Reduction of ormaplatin and cis-diamminetetrachloroplatinum(IV) by ascorbic acid and dominant thiols in human plasma: Kinetic and mechanistic analyses. **Dalton Transactions**, v. 45, n. 28, p. 11326–11337, 2016.

DOSHI, G.; SONPAVDE, G.; STERNBERG, C. N. Clinical and pharmacokinetic evaluation of satraplatin. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, v. 8, n. 1, p. 103–111, 2012.

EJEHI, Z.; ARIAFARD, A. A computational mechanistic investigation into the reduction of Pt(IV) prodrugs with two axial chlorides by biological reductants. **Chemical Communications**, v. 53, n. 8, p. 1413–1416, 2017.

FOSTER, J. P.; WEINHOLD, F. Natural Hybrid Orbitals. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, n. 24, p. 7211–7218, 1980.

GEORGIEVA, I. et al. DFT study of the molecular and crystal structure and vibrational analysis of cisplatin. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 176, p. 58–66, 2017.

GIBSON, D. The mechanism of action of platinum anticancer agents—what do we really know

about it? **Dalton Transactions**, n. 48, p. 10660–10669, 2009.

GIBSON, D. Platinum(IV) anticancer prodrugs-hypotheses and facts. **Dalton Transactions**, v. 45, n. 33, p. 12983–12991, 2016.

GIBSON, D. Pt(IV) Anticancer Prodrugs – A Tale of Mice and Men. **ChemMedChem**, v. 16, n. 14, p. 2188–2191, 2021.

GUADAGNINI, P. H.; BRUNS, R. E. **Cargas Atômicas em Moléculas Química Nova**, 1995.

HALL, M. D. et al. The mechanism of action of platinum(IV) complexes in ovarian cancer cell lines. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 98, n. 10 SPEC. ISS., p. 1614–1624, 2004.

HALL, M. D.; HAMBLEY, T. W. Platinum(IV) antitumour compounds: Their bioinorganic chemistry. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 232, n. 1–2, p. 49–67, 2002.

HAMBLEY, T. W. Transporter and protease mediated delivery of platinum complexes for precision oncology. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 24, n. 4, p. 457–466, 2019.

HAY, P. J.; WADT, W. R. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for the transition metal atoms Sc to Hg. **The Journal of Chemical Physics**, v. 82, n. 1, p. 270–283, 1985.

JIA, C. et al. Platinum(IV) antitumor complexes and their nano-drug delivery. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 429, p. 213640, 2021.

JOHNSTONE, T. C.; SUNTHARALINGAM, K.; LIPPARD, S. J. Third row transition metals for the treatment of cancer Subject Areas: Author for correspondence: **Philosophical Transactions of the Royal Society A**, v. 373, n. ii, p. 1–12, 2015. JOHNSTONE, T. C.; SUNTHARALINGAM, K.; LIPPARD, S. J. The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 5, p. 3436–3486, 2016.

JORGENSEN, W. L. et al. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. **The Journal of Chemical Physics**, v. 79, n. 2, p. 926–935, 1983.

JORGENSEN, W. L.; HAVEN, N. BOSS Version 4.9 Manual. n. January, 2013. JORGENSEN, W. L.; TIRADO-RIVES, J. The OPLS Potential Functions for Proteins. Energy Minimizations for Crystals of Cyclic Peptides and Crambin. **JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY**, v. 110, n. 6, p. 1657–1666, 1988.

JUNG, Y.; LIPPARD, S. J. Direct Cellular Responses to Platinum-Induced DNA Damage. **Chem. Rev.**, v. 107, n. 5, p. 1387–1407, 2007.

KASTNER, A. et al. A Dogma in Doubt: Hydrolysis of Equatorial Ligands of Pt-IV Complexes

under Physiological Conditions. **Angewandte Chemie**, v. 131, n. 22, p. 7542–7547, 2019.

KAUFFMAN, G. B. et al. Michele Peyrone (1813-1883), discoverer of Cisplatin. **Platinum Metals Review**, v. 54, n. 4, p. 250–256, 2010.

KELLAND, L. Broadening the clinical use of platinum drug-based chemotherapy with new analogues: Satraplatin and picoplatin. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 16, n. 7, p. 1009–1021, 2007.

KLEIN, C. B.; FRENKEL, K.; COSTA, M. The Role of Oxidative Processes in Metal Carcinogenesis. **Chem. Res. Toxicol.**, v. 4, n. 6, p. 592–604, 1991.

KURATA, T. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of bis-acetato- ammine-dichloro-cyclohexylamine-platinum(IV) (JM216) administered once a day for five consecutive days: A phase I study. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 9, p. 377–384, 2000.

LIPPARD, S. J. New chemistry of an old molecule: cis-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. **Science**, v. 218, n. 4577, p. 1075–1082, 1982.

LOPES, J. F. et al. Monte Carlo simulation of cisplatin molecule in aqueous solution. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 110, n. 24, p. 12047–12054, 2006.

LOPES, J. F. et al. Theoretical study of the potential energy surface for the interaction of cisplatin and their aquated species with water. **Journal of Chemical Physics**, v. 128, n. 16, p. 165103–14, 2008.

MARDIROSSIAN, N.; HEAD-GORDON, M. Thirty years of density functional theory in computational chemistry: An overview and extensive assessment of 200 density functionals. **Molecular Physics**, v. 115, n. 19, p. 2315–2372, 2017.

METROPOLIS, N. et al. **Equation of state calculations by fast computing machines**. [s.l.: s.n.]. v. 21.

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

MURRAY, J. S.; POLITZER, P. The electrostatic potential: An overview. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 1, n. 2, p. 153–163, 2011.

MURRER, B. A. et al. Preclinical Antitumor Evaluation of Bis-acetato-ammine-dichloro-cyclohexylamine Platinum(IV): An Orally Active Platinum Drug. **Cancer Research**, v. 53, n. 11, p. 2581–2586, 1993.

NELSON HENRIQUE MORGON. COMPUTAÇÃO EM QUÍMICA TEÓRICA: INFORMAÇÕES TÉCNICAS. **Quim. Nova**, v. 24, n. 5, p. 676–682, 2001.

PETRUZZELLA, E. et al. Triple action Pt(IV) derivatives of cisplatin: A new class of potent anticancer agents that overcome resistance. **Chemical Science**, v. 9, n. 18, p. 4299–4307, 2018.

PEVERATI, R.; TRUHLAR, D. G. M11-L: A local density functional that provides improved accuracy for electronic structure calculations in chemistry and physics. **Journal of Physical Chemistry Letters**, v. 3, n. 1, p. 117–124, 2012.

PLIEGO, J. R. Modelos contínuos do solvente: Fundamentos. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 535–542, 2006.

PRITCHARD, B. P. et al. New Basis Set Exchange: An Open, Up-to-Date Resource for the Molecular Sciences Community. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 59, n. 11, p. 4814–4820, 2019.

RAPPÉ, A. K. et al. UFF, a Full Periodic Table Force Field for Molecular Mechanics and Molecular Dynamics Simulations. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 114, n. 25, p. 10024–10035, 1992.

REED, A. E.; WEINHOLD, F. Natural bond orbital analysis of near-Hartree-Fock water dimer. **The Journal of Chemical Physics**, v. 78, n. 6, p. 4066–4073, 1983.

REED, A. E.; WEINHOLD, F.; CURTISS, L. A. Intermolecular Interactions from a Natural Bond Orbital, Donor-Acceptor Viewpoint. **Chemical Reviews**, v. 6, n. September 1988, p. 899–926, 1988.

REN, Y. et al. Reduction of ormaplatin by a dithiol model compound for the active site of thioredoxin: Stopped-flow kinetic analysis. **Transition Metal Chemistry**, v. 40, n. 4, p. 347–353, 2015.

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

ROTTENBERG, S.; DISLER, C.; PEREGO, P. The rediscovery of platinum-based cancer therapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 21, n. 1, p. 37–50, 2021.

ROY, L. E.; HAY, P. J.; MARTIN, R. L. Revised basis sets for the LANL effective core potentials. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 4, n. 7, p. 1029–1031, 2008.

SCHLEGEL, H. B. Optimization of Equilibrium Geometries and Transition Structures. **Advances in Chemical Physics**, v. 67, p. 249–286, 1987.

ŠEBESTA, F.; BURDA, J. V. Reduction Process of Tetraplatin in the Presence of

Deoxyguanosine Monophosphate (dGMP): A Computational DFT Study. **Chemistry - A European Journal**, v. 22, n. 3, p. 1037–1047, 2016.

ŠEBESTA, F.; BURDA, J. V. Interactions of Ascorbic Acid with Satraplatin and its transAnalog JM576: DFT Computational Study. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2018, n. 13, p. 1481–1491, 2018.

SHAVITT, I. The history and evolution of configuration interaction. **Molecular Physics**, v. 94, n. 1, p. 3–17, 1998.

SILVA, B. L. Estudo computacional de mecanismos de processos de redução de platina(IV) a platina (II). [s.l.] Universidade Federal de Itajubá, 2017.

SILVA, G. B.; VARGAS, M. D. Pt<sup>4+</sup> Complexes: Molecular approach against cancer. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 2, p. 102–117, 2012.

SOARES, T. A.; FERREIRA, R. APLICAÇÃO DA EQUAÇÃO DE POISSON-BOLTZMANN AO CÁLCULO DE PROPRIEDADES DEPENDENTES DO pH EM PROTEÍNAS. **Quim. Nova**, v. 27, n. 4, p. 640–647, 2004.

TAO, J. et al. Climbing the density functional ladder: Nonempirical meta-generalized gradient approximation designed for molecules and solids. **Physical Review Letters**, v. 91, n. 14, p. 3–6, 2003.

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

WHEATE, N. J. et al. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. **Dalton Transactions**, v. 39, n. 35, p. 8113–8127, 2010.

YORIYAZ, H. Monte Carlo Method: principles and applications in Medical Physics. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 3, n. 1, p. 141–149, 2009.

ZHANG, R.; NIU, Y.; ZHOU, Y. Increase the cisplatin cytotoxicity and cisplatin-induced DNA damage in HepG2 cells by XRCC1 abrogation related mechanisms. **Toxicology Letters**, v. 192, n. 2, p. 108–114, 2010.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. **Journal of Chemical Physics**, v. 125, n. 19, p. 1–19, 2006.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and



transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 120, n. 1–3, p. 215–241, 2008.

ZHENG, Y. R. et al. Pt(IV) prodrugs designed to bind non-covalently to human serum albumin for drug delivery. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 24, p.8790–8798, 2014.

ZHOU, M. et al. Hypoxia-activated nanomedicines for effective cancer therapy. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 195, p. 112274, 2020.

# APÊNDICE

## 7.1 Cargas CHELPG e NBO

**Tabela 10:** Cargas CHelpG do complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] variando os estados de oxidação da platina, com o método MP2 em fase gás e fase aquosa, em parênteses

Átomo	Pt(IV)	Pt(III)	Pt(II)
Pt	0,304 (0,408)	0,928 (0,873)	0,462 (0,445)
Cl <sub>axial</sub>	-0,320 (-0,351)	-0,744 (-0,759)	-0,906 (-0,931)
Cl <sub>eq</sub>	-0,255 (-0,384)	-0,511 (-0,578)	-0,633 (-0,648)
Neq	-0,377 (-0,457)	-0,556 (-0,590)	-0,596 (-0,542)

**Tabela 11:** Cargas CHelpG do complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] variando os estados de oxidação da platina, com o método M06-2x em fase gás e fase aquosa, em parênteses

Átomo	Pt(IV)	Pt(III)	Pt(II)
Pt	0,096 (0,195)	0,649 (0,608)	0,270 (0,199)
Cl <sub>axial</sub>	-0,280 (-0,315)	-0,668 (-0,708)	-0,873 (-0,898)
Cl <sub>eq</sub>	-0,204 (-0,333)	-0,462 (-0,524)	-0,581 (-0,583)
Neq	-0,307 (-0,371)	-0,433 (-0,524)	-0,535 (-0,473)

**Tabela 12:** Cargas NBO do complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] variando os estados de oxidação da platina, com o método MP2 em fase gás e fase aquosa, em parênteses

Átomo	Pt(IV)	Pt(III)	Pt(II)
Pt	0,445 (0,488)	0,664 (0,720)	0,636 (0,639)
Cl <sub>axial</sub>	-0,325 (-0,336)	-0,523 (-0,709)	-0,926 (-0,939)
Cl <sub>eq</sub>	-0,272 (-0,364)	-0,458 (-0,516)	-0,635 (-0,641)
N <sub>eq</sub>	-1,015 (-0,986)	-1,096 (-1,035)	-1,100 (-1,099)

**Tabela 13:** Cargas NBO do complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] variando os estados de oxidação da platina, com o método M06-2x em fase gás e fase aquosa, em parênteses

	Pt(IV)	Pt(III)	Pt(II)
Pt	0,244 (0,285)	0,545 (0,494)	0,438 (0,411)
Cl <sub>axial</sub>	-0,284 (-0,298)	-0,668 (-0,670)	-0,900 (-0,915)
Cl <sub>eq</sub>	-0,219 (-0,316)	-0,420 (-0,469)	-0,589 (-0,587)
N <sub>eq</sub>	-0,997 (-0,964)	-1,033 (-1,005)	-1,069 (-1,058)

**Tabela 14:** Cargas CHelpG do complexo *c,c*-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] com a conformação A, variando os estados de oxidação da platina, com o método MP2 e M06-2x em parênteses, calculados em fase gás

	Pt(IV)	Pt(III)	Pt(II)
Pt	0,861 (0,587)	1,237 (0,867)	0,423 (0,255)
O(2)	-0,598 (-0,520)	-0,734 (-0,683)	-0,862 (-0,717)
O(5)	-0,695 (-0,582)	-0,784 (-0,732)	-0,829 (-0,741)
Cl(3)	-0,324 (-0,272)	-0,691 (-0,488)	-0,633 (-0,572)
Cl(4)	-0,349 (-0,291)	-0,550 (-0,496)	-0,617 (-0,575)
N(6)	-0,780 (-0,619)	-1,001 (-0,756)	-0,682 (-0,453)
N(7)	-0,644 (-0,508)	-0,560 (-0,455)	-0,484 (-0,430)

**Tabela 15:** Cargas NBO do complexo  $c,c$ -[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] com a conformação A, variando os estados de oxidação da platina, com o método MP2 e M06-2x em parênteses, calculados em fase gás

	<b>Pt(IV)</b>	<b>Pt(III)</b>	<b>Pt(II)</b>
<b>Pt</b>	0,967 (0,724)	1,040 (0,699)	0,612 (0,425)
<b>O(2)</b>	-0,815 (-0,712)	-0,872 (-0,783)	-0,933 (-0,843)
<b>O(5)</b>	-0,747 (-0,632)	-0,787 (-0,703)	-0,883 (-0,846)
<b>Cl(3)</b>	-0,335 (-0,282)	-0,644 (-0,447)	-0,634 (-0,578)
<b>Cl(4)</b>	-0,350 (-0,295)	-0,516 (-0,449)	-0,629 (-0,590)
<b>N(6)</b>	-1,013 (-0,992)	-1,116 (-1,036)	-1,123 (-1,079)
<b>N(7)</b>	-0,824 (-0,782)	-0,867 (-0,828)	-0,908 (-0,846)

**Tabela 16:** Cargas CHelpG do complexo  $c,c$ -[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] com a conformação B, variando os estados de oxidação da platina, com o método MP2 e M06-2x em parênteses, calculados em fase gás

	<b>Pt(IV)</b>	<b>Pt(III)</b>	<b>Pt(II)</b>
<b>Pt</b>	0,929 (0,681)	1,343 (0,992)	0,648 (0,398)
<b>O(2)</b>	-0,711 (-0,608)	-0,787 (-0,662)	-0,717 (-0,589)
<b>O(5)</b>	-0,711 (-0,608)	-0,787 (-0,663)	-0,729 (-0,581)
<b>Cl(3)</b>	-0,344 (-0,292)	-0,582 (-0,512)	-0,624 (-0,577)
<b>Cl(4)</b>	-0,353 (-0,301)	-0,738 (-0,662)	-0,951 (-0,926)
<b>N(6)</b>	-0,636 (-0,447)	-0,863 (-0,666)	-0,803 (-0,593)
<b>N(7)</b>	-0,184 (-0,084)	-0,671 (-0,537)	-1,171 (-1,073)

**Tabela 17:** Cargas NBO do complexo *c,c*-[Pt(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OAc)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] com a conformação B, variando os estados de oxidação da platina, com o método MP2 e M06-2x em parênteses, calculados em fase gás

	<b>Pt(IV)</b>	<b>Pt(III)</b>	<b>Pt(II)</b>
<b>Pt</b>	0,969 (0,720)	1,086 (0,811)	0,828 (0,602)
<b>O(2)</b>	-0,735 (-0,619)	-0,779 (-0,658)	-0,828 (-0,701)
<b>O(5)</b>	-0,735 (-0,619)	-0,779 (-0,658)	-0,828 (-0,700)
<b>Cl(3)</b>	-0,318 (-0,267)	-0,518 (-0,458)	-0,654 (-0,595)
<b>Cl(4)</b>	-0,343 (-0,286)	-0,698 (-0,635)	-0,957 (-0,941)
<b>N(6)</b>	-1,037 (-1,009)	-1,087 (-1,050)	-1,121 (-1,077)
<b>N(7)</b>	-0,843 (-0,797)	-0,928 (-0,886)	-0,973 (-0,961)

## 7.2 Apresentação de trabalhos em eventos

I. Computational study of the reduction mechanisms of platinum (IV) to platinum (II) compounds in aqueous solution. Mateus Vinícius Nascimento da Silva, Juliana Fedoce Lopes. Virtual Winter School on Computational Chemistry, fevereiro de 2021.

II. Computational study of the reduction mechanisms of platinum (IV) to platinum (II) compounds in gas phase. Mateus Vinícius Nascimento da Silva, Juliana Fedoce Lopes. XXI Simpósio Brasileiro de Química Teórica – SBQT, novembro de 2021.

III. Compostos de Platina(IV) em solução aquosa: um estudo computacional. Mateus Vinícius Nascimento da Silva, Juliana Fedoce Lopes. 34º Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química – ERSBQ-MG, dezembro de 2022.