

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO**  
**EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS**

**ESTUDO COMPUTACIONAL DE MECANISMOS DE PROCESSOS**  
**DE REDUÇÃO DE PLATINA (IV) A PLATINA (II)**

**Bruna Lemes Silva**

**2017**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO**  
**EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS**

**BRUNA LEMES SILVA**

**ESTUDO COMPUTACIONAL DE MECANISMOS DE PROCESSOS**  
**DE REDUÇÃO DE PLATINA (IV) A PLATINA (II)**

**Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais, da Universidade Federal de Itajubá como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.**

**Área de concentração: Química**

**Orientadora: Juliana Fedoce Lopes**

**26 de maio de 2017**  
**Itajubá**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO  
EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS

BRUNA LEMES SILVA

ESTUDO COMPUTACIONAL DE MECANISMOS DE PROCESSOS  
DE REDUÇÃO DE PLATINA (IV) A PLATINA (II)

Dissertação aprovada por banca examinadora em 26 de maio de 2017, conferindo a autora o título de *Mestre em Química em nome do Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais*.

**Banca Examinadora:**

Professora Dra. Juliana Fedoce Lopes (Orientadora)

Professor Dr. Guilherme Ferreira de Lima

Professor Dr. Fábio da Silva Lisboa

Itajubá  
2017

**Dedico esta dissertação aos meus amados pais Rogério e Maria Eunice, ao meu anjo-namorado André pela companhia, compreensão e paciência.**

## Agradecimentos

À Deus, por iluminar e abençoar minha trajetória.

Aos meus pais Rogério e Maria Eunice pelo amor incondicional e o apoio, desde o dia que decidiram em que me receberiam e pelo “nunca mais ela vai sair daqui”;

Ao meu namorado André, pela paciência, dedicação, amor, nesses sete anos que nos conhecemos, ‘*Just Breathe*’.

À família Lemes e Vilas Boas, que sempre acreditaram em mim.

À minha madrinha Fatinha, por se fazer presente em todos momentos de dificuldade encontrados e os em momentos felizes também. Te agradeço por fazer parte da minha história e por colocar a Fer em minha vida.

Aos meus eternos amigos, Alex, Julia e Gabriela que apesar da distância estão sempre em pensamento, e das poucas vezes que nos vemos, é como se o tempo não tivesse passado.

À minha orientadora Juliana Fedoce Lopes (Ju), por me ajudar a crescer profissionalmente e emocionalmente. Por sempre acreditar em mim, por me mostrar que eu sempre consigo. Você me inspira...

Aos amigos do Laboratório de Química Computacional (LaQC) pelas inúmeras discussões produtivas. Em especial a Selma, pela delicadeza e sinceridade; ao Guilherme, pelos ‘ticaratica tica ta’ que fazem os meus dias mais felizes; ao Vinícius (Bonito) pelas conversas e o apoio diários. E por fim, o meu melhor amigo Walber, pela força incondicional nos momentos em que eu não sei muito bem como me expressar, mas ele sabe que com seu grande abraço, de alguma forma me ajuda e protege.

À Vanessa, pelas suas palavras de conforto e por sua amizade.

Aos professores Guilherme Ferreira e Frederico, pela minha formação enquanto educanda e futura educadora.

Ao professor Eder, pela cumplicidade e pelos conselhos nos momentos de desespero.

À CAPES pela bolsa concedida.

Nesse período enfrentei muitas dificuldades, mas, como diria o meu eterno companheiro de viagem David Guilmour “*But I’ve got high hopes, it takes me back to when we started*”.

Se, na verdade, não estou no mundo para simplesmente a ele me adaptar, mas para transformá-lo; se não é possível mudá-lo sem um certo sonho ou projeto de mundo, devo usar toda possibilidade que tenha para não apenas falar de minha utopia, mas participar de práticas com ela coerentes.

**Paulo Freire**

## Resumo

Fármacos à base de platina são muito efetivos no tratamento de câncer. Cerca de 50% de todos os tratamentos quimioterápicos do câncer utilizam algum composto de platina. Os estudos de complexos metálicos para o uso na quimioterapia do câncer tiveram um grande crescimento depois da descoberta acidental da *cis*-diaminodicloroplatina (II), mais conhecida como cisplatina. O mecanismo de ação da cisplatina baseia-se na sua ligação covalente com o DNA, o que interfere nos processos de transcrição e replicação celular, levando à morte celular ou apoptose. No entanto, por ser um agente citotóxico causa diversos efeitos colaterais e a dose que pode ser administrada aos pacientes é limitada. Nesse sentido, uma nova linha de fármacos a base de platina (IV) como potenciais pró-drogas, vem sendo estudada para minimizar os efeitos tóxicos dos complexos de platina (II). A primeira etapa do mecanismo de ação desses complexos seria a redução à Pt(II). Pelo mecanismo de redução não ser completamente entendido, metodologias de química teórica podem auxiliar na elucidação das espécies envolvidas. Os mecanismos de redução desses complexos envolvem a saída de ligantes da esfera de coordenação e com isso, eles apresentam comportamento irreversível, dificultando a determinação experimental dos potenciais de redução. Nesse sentido, o objetivo desse trabalho é utilizar métodos computacionais, por meio de cálculos de estrutura eletrônica e propriedades termodinâmicas, elucidar os mecanismos envolvidos na redução de compostos de platina (IV). Para esse estudo foram escolhidos 14 complexos octaédricos para análise, sendo que quatro desses já passaram por testes clínicos e os outros são variantes da cisplatina, com a adição ou remoção de ligantes cloro ou amino da esfera de coordenação (complexos modelo). Dos complexos analisados, quatro apresentaram simetria do LUMO tipo  $dz^2$ , indicando assim que sairiam ligantes axiais, como é previsto pelos mecanismos clássicos de redução de complexos octaédricos,  $d^6$ ; sete complexos apresentaram simetria do LUMO do tipo  $dx^2-y^2$  indicando uma nova possibilidade de redução, com a saída de ligantes presentes no plano equatorial, o que consiste em uma justificativa eletrônica para alguns experimentos relatados na literatura. Os outros três apresentaram pouca diferença energética, ou são degenerados, entre os orbitais moleculares desocupados analisados (LUMO e LUMO +1) indicando que o mecanismo de redução pode acontecer tanto com saída dos ligantes axiais quanto equatoriais. A análise estrutural e eletrônica mostrou que os níveis de cálculo utilizados, HF, DFT e MP2 apresentam resultados semelhantes, exceto pela energia negativa encontrada para os LUMOs sistematicamente por meio da metodologia DFT. Resultados com o meio solvente também forneceram resultados semelhantes tanto na simetria dos orbitais quanto na ordem de estabilidade relativa. Com a análise da energia dos primeiros orbitais moleculares desocupados e suas simetrias, foram pensados os possíveis produtos de redução, com saída dos ligantes axiais e também dos equatoriais. Por fim, os parâmetros termodinâmicos da reação de redução com diferentes saídas de ligantes da esfera de coordenação e o potencial de redução foram descritos e interpretados. Os dados termodinâmicos isoladamente, entretanto, não são suficientes para deliberação dos produtos formados, o que indica, neste caso, que a metodologia computacional pode ser melhorada adicionando, por exemplo, solvatação explícita.

**Palavras-chave:** complexos de Pt(IV), reações de redução, orbitais moleculares de fronteira.

## Abstract

Platinum-based drugs are very effective in the treatment of cancer. About 50% of all cancer chemotherapy treatments use a platinum compound. Studies of metal complexes for use in cancer chemotherapy have shown great growth following the accidental discovery of *cis*-diaminodichloroplatinum (II), better known as cisplatin. The mechanism of action of cisplatin is based on a covalent bond with the DNA, which interferes with the processes of transcription and cell replication leading to cell death or apoptosis. However, being a cytotoxic agent causes several side effects the dose that can be administered to patients is limited. Therefore, a new line of platinum(IV)-based compounds, as potential prodrugs have been studied to minimize the toxic effects observed by platinum (II) complexes. It is hypothesized that the first phase of the mechanism of action is reduction to platinum (II). Since the reduction mechanism of these complexes is not completely understood, theoretical chemistry methodologies could assist that elucidation of the species involved. The mechanisms of reduction for these complexes involve the release of ligands from the coordination sphere and so they show irreversible electrochemical behavior, making difficult an experimental determination of reduction potentials. In this sense, the goal of this work is to use computational methods, through calculations of electronic structure and thermodynamic properties, to elucidate the mechanisms involved in the reduction of platinum (IV) compounds. For this study, 14 octahedral complexes were chosen for analysis, four of these complexes have already undergone clinical trials and some of them are cisplatin analogous, with an addition or removal of chlorine or amino ligands from the coordination sphere. Among the complex analyzed, four presented LUMO symmetry type as  $dz^2$ , indicating that ligands would come out of the axial axis, as always predicted by the classical mechanism of octahedral,  $d^6$ . Seven Pt(IV) complexes had LUMO symmetry type as  $dx^2-y^2$  indicating a new possibility of reduction, with two equatorial ligands are released, which constitute an electronic justification for some experiments reported in the literature. The other three complexes showed little or no energy difference between the unoccupied molecular orbitals analyzed (LUMO and LUMO +1) indicating that the mechanism of reduction can occur with either axial or equatorial ligands exit. A structural and electronic analysis showed that the regardless calculation level used, HF, DFT and MP2 shows similar results, except for the negative energy systematically found for the LUMOs through the DFT methodology. Results with the solvent effect also providing the same data even for the orbitals symmetry and of relative stability order. With the analysis of the energy of the first unoccupied molecular orbitals and their symmetries, the possible reduction products were thought with the released axial and equatorial ligand. Finally, the thermodynamic parameters of the reduction reaction with different ligands of the coordination sphere ligands and the reduction potential were described and interpreted. The thermodynamic data isolated, however, are not sufficient for deliberation of the formed products, which indicates, in this case, that the computational methodology can be improved by adding, for example, explicit solvation.

**Keywords:** Pt(IV) complexes, reduction reactions, frontier molecular orbitals.

## Lista de Figuras

Figura 1. Representação estrutural da cis-diaminodicloroplatina (II).....	2
Figura 2. Representação estrutural dos complexos de Platina (IV) que chegaram à testes clínicos .....	3
Figura 3. Representação da reação de redução de complexos octaédricos de Pt(IV) .....	5
Figura 4. Possíveis mecanismos de ação dos complexos de Pt(IV).....	5
Figura 5. Representação do mecanismo de ação da Cisplatina e algumas possíveis reações paralelas com outras biomoléculas .....	6
Figura 6. Possíveis produtos de redução do complexo $[\text{PtCl}_2(^{13}\text{CH}_3\text{CO}_2)_2(^{15}\text{NH}_3)(\text{NBA})]$ por ascorbato – adaptado da fonte[32] *NBA=butilamina .....	7
Figura 7. Representação estrutural dos complexos neutros do estudo.....	25
Figura 8. Representação estrutural dos complexos com carga do estudo.....	25
Figura 9. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo <i>cis</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$ .....	27
Figura 10. Orbitais moleculares para o complexo <i>cis</i> -diaminotetracloroplatina(IV): LUMO +1 a) visão pelo plano xy e b) visão pelo eixo z; e LUMO c) visão pelo plano xy e d) visão pelo eixo z. Superfícies geradas com o isovalor: $0,02e^-/a03$ .....	28
Figura 11. Energias dos LUMO e LUMO +1 do complexo <i>cis</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$ para as diferentes metodologias utilizadas. ....	29
Figura 12. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo <i>trans</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$ .....	30
Figura 13. a) Diagrama energia dos orbitais moleculares LUMO e LUMO +1 do complexo <i>trans</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$ . b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor: $0,02e^-/a03$ .....	31
Figura 14. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo Iproplatina .....	32
Figura 15. a) Diagrama energia dos LUMO e LUMO +1 do complexo Iproplatina. b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor: $0,02e^-/a03$ .....	33
Figura 16. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo Ormaplatina .....	34
Figura 17. a) Diagrama energia dos LUMO e LUMO +1 do complexo Ormaplatina. b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor: $0,02e^-/a03$ .....	35
Figura 18. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo <i>ctc</i> - $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2(\text{NH}_3)(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)]$ .....	36
Figura 19. a) Diagrama energia para LUMO e LUMO +1 do complexo $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{NH}_3)]$ b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor: $0,02e^-/a03$ .....	37
Figura 20. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo Satraplatina .....	38
Figura 21. a) Diagrama energia dos LUMO e LUMO +1 do complexo Satraplatina. b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor: $0,02e^-/a03$ .....	40
Figura 22. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ .....	40
Figura 23. Diagrama de energia dos LUMO e LUMO +1 do complexo $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ .....	41
Figura 24. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_6]^{4+}$ .....	41
Figura 25. a) Diagrama energia dos LUMO e LUMO +1 do complexo $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_6]^{4+}$ .....	42
Figura 26. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{3+}$ .....	43

Figura 27. a) Diagrama energia dos LUMO e LUMO +1 do complexo $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{3+}$ b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor: $0,02e^-/a03$ .....	44
Figura 28. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo $\text{cis-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ .....	44
Figura 29. a) Diagrama energia dos LUMO e LUMO +1 do complexo $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2]^{2+}$ b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor: $0,02e^-/a03$ .....	45
Figura 30. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo $\text{trans-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ .....	46
Figura 31. a) Diagrama energia dos LUMO e LUMO +1 do complexo $\text{trans-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2]^{2+}$ b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor: $0,02e^-/a03$ .....	47
Figura 32. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo $\text{mer-}[\text{PtCl}_3(\text{NH}_3)_3]^+$ .....	47
Figura 33. a) Diagrama energia dos LUMO e LUMO +1 do complexo $\text{mer-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_3]^+$ b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor: $0,02e^-/a03$ .....	48
Figura 34. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo $\text{fac-}[\text{PtCl}_3(\text{NH}_3)_3]^+$ .....	49
Figura 35. a) Diagrama energia dos LUMO e LUMO +1 do complexo $\text{fac-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_3]^+$ b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor: $0,02e^-/a03$ .....	50
Figura 36. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo $[\text{PtCl}_5(\text{NH}_3)]^-$ .....	50
Figura 37. a) Diagrama energia dos orbitais moleculares LUMO e LUMO +1 do complexo $[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_5]^-$ b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor: $0,02e^-/a03$ .....	51
Figura 38. Conversão dos complexos de platina (IV) à platina (II) por redução, com liberação dos ligantes axiais.....	55
Figura 39. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4$ .....	56
Figura 40. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo $\text{trans-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4$ .....	57
Figura 41. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo Iproplatina .....	58
Figura 42. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(\text{NBA})(\text{OCOCH}_3)_2$ .....	60
Figura 43. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo Ormaplatina. ....	61
Figura 44. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo Satraplatina .....	62
Figura 45. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ .....	63
Figura 46. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_6]^{4+}$ .....	64
Figura 47. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{3+}$ .....	65
Figura 48. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2]^{2+}$ .....	66

Figura 49. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo <i>trans</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup> .....	67
Figura 50. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo <i>mer</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> .....	68
Figura 51. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo <i>fac</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> .....	69
Figura 52. Ciclo termodinâmico da redução de Pt(IV).....	72
Figura 53. Comparação entre os potenciais de redução calculados (eixo y) potenciais de redução obtidos experimentalmente (eixo y), de acordo com a saída dos ligantes da esfera de coordenação .....	75

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Dados estruturais para o complexo <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ], com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus .....	27
Tabela 2. Dados estruturais para o complexo <i>trans</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ], com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus .....	30
Tabela 3. Dados estruturais para o complexo Iproplatina, com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus .....	32
Tabela 4. Dados estruturais para o complexo Ormaplatina, com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus .....	34
Tabela 5. Dados estruturais para o complexo <i>ctc</i> -[PtCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )(NH <sub>3</sub> )], com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus .....	36
Tabela 6. Dados estruturais para o Satraplatina, com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus. ....	39
Tabela 7. Dados estruturais para o complexo [Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> ] <sup>4+</sup> , com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus .....	42
Tabela 8. Dados estruturais para o complexo [PtCl(NH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> ] <sup>3+</sup> , com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus .....	43
Tabela 9. Dados estruturais para o complexo <i>cis</i> -[PtCl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ] <sup>2+</sup> , com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus .....	45
Tabela 10. Dados estruturais para o complexo <i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ] <sup>2+</sup> , com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus.....	46
Tabela 11. Dados estruturais para o complexo <i>mer</i> -[PtCl <sub>3</sub> (NH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> , com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus .....	48
Tabela 12. Dados estruturais para o complexo <i>fac</i> -[PtCl <sub>3</sub> (NH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus .....	49
Tabela 13. Dados estruturais para o complexo [PtCl <sub>5</sub> (NH <sub>3</sub> )] <sup>-</sup> , com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus .....	51
Tabela 14. Tipo de orbital LUMO dos complexos de Pt(IV) neutros e diferença energética entre LUMO +1 e LUMO em kcal mol <sup>-1</sup> para os complexos neutros. Dados em solução são apresentados em parênteses. ...	52
Tabela 15. Tipo de orbital LUMO dos complexos de Pt(IV) com carga e diferença energética entre os orbitais moleculares de fronteira LUMO e LUMO +1 em kcal mol <sup>-1</sup> para os complexos com carga. Os resultados em solução são apresentados em parênteses.....	52
Tabela 16. Energia dos orbitais LUMO dos complexos neutros em kcal mol <sup>-1</sup> . Os resultados em solução são apresentados em parênteses. ....	53
Tabela 17. Diferença energética entre os orbitais moleculares de fronteira LUMO e LUMO +1 em kcal.mol <sup>-1</sup> para os complexos neutros utilizando função de base completa para Platina e energia dos orbitais LUMO (DFT-M06-2x).....	54
Tabela 18. Dados termodinâmicos em kcal.mol <sup>-1</sup> dos produtos de redução do complexo <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ]. T=298,15 K .....	56

Tabela 19. Dados termodinâmicos em kcal mol <sup>-1</sup> dos produtos de redução do complexo <i>trans</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ]. T=298,15 K .....	57
Tabela 20. Dados termodinâmicos em kcal.mol <sup>-1</sup> dos produtos de redução do complexo Iproplatina. T=298,15 K .....	59
Tabela 21. Dados termodinâmicos em kcal.mol <sup>-1</sup> dos produtos de redução do complexo 4. T=298,15 K....	60
Tabela 22. Dados termodinâmicos em kcal.mol <sup>-1</sup> dos produtos de redução do complexo Ormaplatina. T=298,15 K .....	61
Tabela 23. Dados termodinâmicos em kcal.mol <sup>-1</sup> dos produtos de redução do complexo Satraplatina. T=298,15 K .....	62
Tabela 24. Dados termodinâmicos em kcal.mol <sup>-1</sup> dos produtos de redução do complexo [PtCl <sub>6</sub> ] <sup>2-</sup> . T=298,15 K.....	63
Tabela 25. Dados termodinâmicos em kcal.mol <sup>-1</sup> dos produtos de redução do complexo [Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> ] <sup>4+</sup> . T=298,15 K .....	64
Tabela 26. Dados termodinâmicos em kcal.mol <sup>-1</sup> dos produtos de redução do complexo [Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> Cl] <sup>3+</sup> . T=298,15 K .....	65
Tabela 27. Dados termodinâmicos em kcal.mol <sup>-1</sup> dos produtos de redução do complexo <i>c</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup> . T=298,15 K .....	66
Tabela 28. Dados termodinâmicos em kcal.mol <sup>-1</sup> dos produtos de redução do complexo <i>t</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup> . T=298,15 K .....	67
Tabela 29. Dados termodinâmicos em kcal.mol <sup>-1</sup> dos produtos de redução do complexo <i>mer</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> . T=298,15 K .....	69
Tabela 30. Dados termodinâmicos em kcal.mol <sup>-1</sup> dos produtos de redução do complexo <i>fac</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> . T=298,15 K .....	69
Tabela 31. Dados termodinâmicos em kcal.mol <sup>-1</sup> dos produtos de redução do complexo [Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> Cl] <sup>-</sup> . T=298,15 K .....	70
Tabela 32. Valores de potencial de redução calculado e experimental para o complexo <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] .	73
Tabela 33. Valores de potencial de redução calculado e experimental para o <i>trans</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ] .....	73
Tabela 34. Valores de potencial de redução calculado e experimental para o complexo Iproplatina.....	73
Tabela 35. Valores de potencial de redução calculado e experimental para o complexo [PtCl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> )(NBA)(OCOCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ].....	73
Tabela 36. Valores de potencial de redução calculado e experimental para o complexo Ormaplatina .....	73
Tabela 37. Valores de potencial de redução calculado e experimental para o complexo Satraplatina .....	73

## Lista de Símbolos e Abreviações

FDA	<i>Food and drugs administration</i>
JM216	Satraplatina
GMP	Guanosina monofostato
DNA	Ácido desoxirribonucleico
CTR1	Transportadores de cobre
TCO	Transportadores catiônicos orgânicos
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
RMN	Ressonância magnética nuclear
NBA	Butilamina
HF	Hartree-Fock
DFT	<i>Density Functional Theory</i> Teoria do Funcional de densidade
MPBTP	<i>Many Perturbed Bond Theory</i> Teoria de múltiplos corpos
CI	Configuration Interaction Interação de configuração
CC	<i>Coupled Cluster</i>
PT	<i>Perturbation Theory</i> Teoria de perturbação
MP	Möller-Plesset
MP2	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>
FG	Fase gás
FA	Fase aquosa

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>Introdução .....</b>	<b>2</b>
1.1.	Breve histórico dos complexos de Platina(II) e Platina(IV) .....	2
1.2.	Complexos de Platina(IV) como pró-fármacos e possível mecanismo de ação no meio biológico .....	4
1.3.	Mecanismo de redução de complexos de Platina(IV) a Platina(II).....	6
<b>2.</b>	<b>Objetivos.....</b>	<b>10</b>
2.1.	Objetivo geral .....	10
2.2.	Objetivos específicos .....	10
<b>3.</b>	<b>Metodologia .....</b>	<b>12</b>
3.1.	Fundamentos teóricos .....	12
3.2.	Introdução à química quântica .....	12
3.3.	O método Hartree-Fock .....	14
3.4.	Teoria do funcional de densidade .....	16
3.5.	Métodos correlacionados .....	17
3.5.1.	Teoria de perturbação de muitos corpos .....	18
3.5.2.	Modelos Möller-Plesset (MP).....	19
3.6.	Funções de base .....	20
3.7.	Pseudopotencial ou ECP ( <i>Effective Core Potential</i> ).....	21
3.8.	Modelos Contínuos de Solvatação.....	23
<b>4.</b>	<b>Resultados e Discussões .....</b>	<b>25</b>
4.1.	Análise estrutural e eletrônica dos complexos estudados. ....	26
4.1.1.	Complexo 1: <i>cis</i> -diaminotetracloroplatina(IV) .....	27
4.1.2.	Complexo 2: <i>trans</i> -diaminotetracloroplatina(IV) .....	30
4.1.3.	Complexo 3: Iproplatina .....	32
4.1.4.	Complexo 4: Ormaplatina .....	34
4.1.5.	Complexo 5: <i>ctc</i> -[PtCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )(NH <sub>3</sub> )] .....	35
4.1.6.	Complexo 6: Satraplatina.....	38
4.1.7.	Complexo 7: [PtCl <sub>6</sub> ] <sup>2-</sup> .....	40
4.1.8.	Complexo 8: [Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> ] <sup>4+</sup> .....	41
4.1.9.	Complexo 9: [Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> Cl] <sup>+3</sup> .....	43
4.1.10.	Complexo 10: <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ] <sup>+2</sup> .....	44
4.1.11.	Complexo 11: <i>trans</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ] <sup>+2</sup> .....	46
4.1.12.	Complexo 12: <i>mer</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> .....	47
4.1.13.	Complexo 13: <i>fac</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> .....	49
4.1.14.	Complexo 14: [Pt(NH <sub>3</sub> )Cl <sub>5</sub> ] <sup>-</sup> .....	50
4.2.	Análise termodinâmica das reações de redução dos complexos de Pt(IV).....	55
4.2.1.	Complexo 1: <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ] .....	55
4.2.2.	Complexo 2: <i>trans</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ] .....	56
4.2.3.	Complexo 3: Iproplatina .....	58
4.2.4.	Complexo 4: [PtCl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> )(NBA)(OCOCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ].....	59
4.2.5.	Complexo 5: Ormaplatina .....	61

4.2.6. Complexo 6: Satraplatina.....	61
4.2.7. Complexo 7: $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ .....	63
4.2.8. Complexo 8: $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_6]^{4+}$ .....	63
4.2.9. Complexo 9: $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{3+}$ .....	64
4.2.10. Complexo 10: <i>cis</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2]^{2+}$ .....	66
4.2.11. Complexo 11: <i>trans</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2]^{2+}$ .....	67
4.2.12. Complexo 12: <i>mer</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_3]^+$ .....	68
4.2.13. Complexo 13: <i>fac</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_3]^+$ .....	69
4.2.14. Complexo 14: $[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_5]^-$ .....	70
4.3. Potencial de redução das reações de Pt(IV) $\rightarrow$ Pt(II).....	72
<b>5. Considerações Finais.....</b>	<b>78</b>
6.1. Apêndice.....	81
6.1.1. APÊNDICE A - Função de Base Completa para o átomo de Platina[80].....	81
6.1.2. APÊNDICE B - Cargas Mülliken e NBO.....	82
<b>7. Referências Bibliográficas.....</b>	<b>94</b>
<b>8. Anexos.....</b>	<b>102</b>
8.1. Apresentação de Trabalhos em Eventos.....	102

---

Capítulo 1:

Introdução

---

## 1. Introdução

### 1.1. Breve histórico dos complexos de Platina(II) e Platina(IV)

Os complexos de coordenação de platina foram identificados como agentes citotóxicos por Rosenberg e seus colaboradores, na década de 60, quando estes estudavam o crescimento de uma bactéria de *Escherichia Coli* na presença de campo elétrico [1]. Rosenberg observou que, apesar de as bactérias crescerem, não mais se reproduziam, sendo a *cis*-diaminodicloroplatina(II) ou cisplatina, a responsável por interromper esse processo [2].



Figura 1. Representação estrutural da *cis*-diaminodicloroplatina (II)

A cisplatina entrou em testes clínicos de fase I, em 1971. Já em 1978 recebeu o aval do órgão americano da *Food and Drugs Administration* (FDA) para o uso no tratamento de cânceres geniturinários. Pouco tempo depois seu uso se popularizou nos Estados Unidos, sendo liberada para uso médico [3].

As propriedades quimioterápicas da cisplatina e de seus análogos estão relacionadas com a geometria quadrático-plana ( $d^8$ ) e isomeria do tipo “*cis*” destes complexos. A ligação Pt–N é cineticamente inerte e termodinamicamente estável, enquanto que os ligantes cloro são melhores grupos abandonadores. Além disso, no meio biológico, há um deslocamento de equilíbrio relacionado à diferença de concentração de íons cloreto dentro e fora da célula fazendo com que os ligantes cloro sejam substituídos por água num processo conhecido comumente como “hidrólise” ou “aquação” [2,4].

Apesar de possuir atividade terapêutica, o uso da cisplatina apresenta alguns obstáculos. Sua baixa solubilidade, por exemplo, faz com que ela seja administrada por via intravenosa. Existem ainda graves efeitos colaterais, como a perda de audição, a nefrotoxicidade, a neurotoxicidade, entre outros, e, por ser uma molécula não seletiva, ela também age em células saudáveis [5]. Além da cisplatina, apenas dois outros compostos à base de platina (II) são aprovados pela FDA para terapia do câncer, carboplatina e a oxaliplatina [6–8].

Devido aos efeitos colaterais, existe um grande interesse no desenvolvimento de uma nova geração de drogas anticâncer à base de platina, incluindo pró-fármacos de Pt (IV), a fim de superar ou minimizar os efeitos tóxicos da cisplatina e expandir o espectro terapêutico para diversos tipos de cânceres [9,10].

Vários estudos envolvendo complexos de Pt (IV) foram realizados. Após mais de 45 anos de pesquisa, somente três drogas à base de platina(IV): satraplatina, iproplatina e ormaplatina (Figura 2), chegaram a ser aplicadas em testes clínicos [3,4,8,11–13].

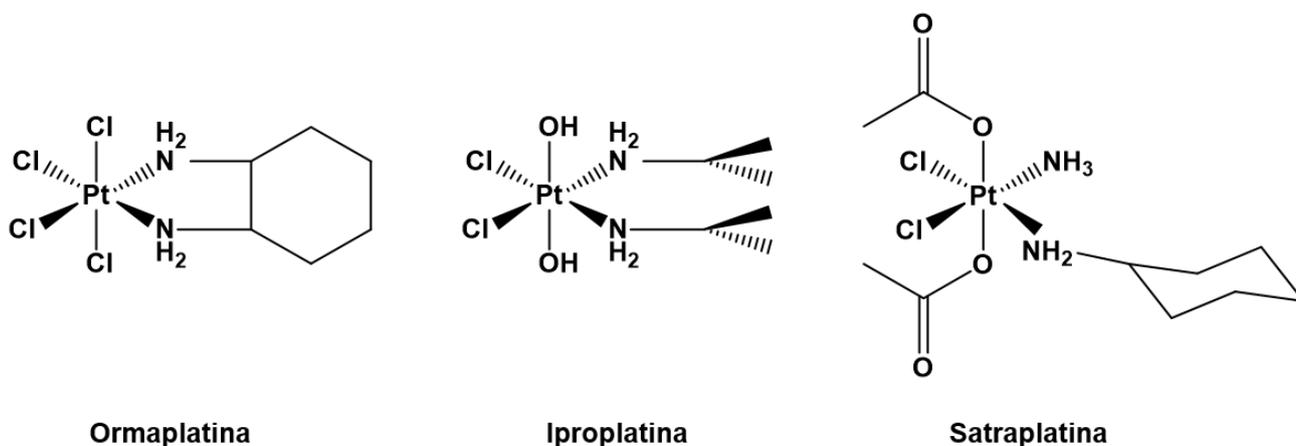


Figura 2. Representação estrutural dos complexos de Platina (IV) que chegaram à testes clínicos

Embora esses complexos, apresentados na figura 2, sejam os mais citados na literatura, alguns pesquisadores investigaram a redução de complexos de platina (IV) análogos com diferentes grupos abandonadores ( $^{-}\text{OCOCF}_3$ ,  $\text{Cl}^{-}$ ,  $^{-}\text{OCOCH}_3$ ,  $^{-}\text{OCOC}_3\text{H}_7$  e  $\text{OH}^{-}$ ). Eles observaram que a taxa de redução do complexo de platina(IV) para complexos coordenados a ligantes bidentados, como por exemplo a etilenodiamina (en), utilizando ascorbato como redutor seguia uma ordem:  $\text{OH} < \text{OCOCH}_3 < \text{Cl}$  do menor potencial de redução para o maior, indicando que complexos com hidroxilas axiais, são reduzidos mais lentamente[13,14]. A Oxoplatina ( $\text{ctc-}[\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{NH}_3)_2]$ ) não era reduzida por ascorbato, enquanto a Iproplatina que tem grupos hidroxilas, assim como a Oxoplatina, era reduzida lentamente [4,15]. Entre os complexos de Pt(IV) citados na literatura, os mais notáveis são os que contêm ligantes carboxilatos nas posições axiais. Nas posições equatoriais, geralmente, ficam os ligantes amino e cloretos [13,16]

Os complexos de Pt(IV) são todos de configuração  $d^6$ , spin-baixo (de acordo com a teoria do campo cristalino) em geometria octaédrica, sendo assim mais estáveis e conseqüentemente mais inertes às reações de substituição com espécies do meio biológico do que os complexos análogos de Pt (II). Isso aumenta a possibilidade do complexo alcançar o alvo celular sem reações paralelas indesejáveis. Os compostos de platina(IV), devido ao seu estado de oxidação, possuem energia de estabilização do campo ligante muito alta, tornando-os menos susceptíveis à substituição de ligantes. Já para os complexos de platina (II),  $d^8$ , suas barreiras de ativação são mais baixas, fazendo com que reações de substituição de ligantes ocorram mais rapidamente. Neste caso, os ligantes são classificados como labéis, um exemplo são os ligantes cloreto[17,18].

Essa característica dos complexos de Pt(IV) também podem permitir que o complexo passe de forma inerte pelo trato digestivo. Logo, os fármacos à base de Pt(IV) podem ser administrados por via oral, diminuindo consideravelmente riscos e efeitos colaterais advindos da administração intravenosa dos fármacos de platina(II).

Dos complexos octaédricos de Pt (IV),  $d^6$ , com acetatos nas posições axiais, o bis(acetato)aminodiclora(ciclo-hexilamina)platina(IV), também conhecido como satraplatina ou JM216 [19–21] é bastante estudado devido à sua reconhecida atividade e seu potencial anticâncer [3]. Devido à sua alta estabilidade, esse foi o primeiro complexo a ser administrado oralmente [16,22].

## **1.2. Complexos de Platina(IV) como pró-fármacos e possível mecanismo de ação no meio biológico**

Uma das maneiras para tentar diminuir as desvantagens da cisplatina no tratamento do câncer é utilizar os complexos de platina(IV) como pro-fármacos. Eles são administrados na forma inativa ou substancialmente menos ativas, e sofrerão uma biotransformação *in vivo*, passando a produzir metabólitos ativos. Além das vantagens potenciais citadas anteriormente em relação aos análogos de Pt (II) os compostos de Pt (IV) são mais passíveis de modificações estruturais por meio de reações envolvendo principalmente os ligantes axiais visando a melhora das propriedades farmacológicas [4,6,23]. Em geral, variando-se os ligantes axiais e equatoriais, altera-se a lipofilicidade, carga, seletividade e absorção celular dos complexos [24]. Desta forma, os complexos poderiam ser ativos especificamente para grupos semelhantes de células.

Apesar das expectativas gerais, o mecanismo de ação dos complexos de Pt(IV) não é totalmente conhecido. Há relatos sobre a coordenação direta deste com o DNA [25,26]. No entanto, vários autores afirmam que não há coordenação da Pt (IV) com o DNA ou com proteínas como a GMP – 5'-guanosina monofostato [14,26]. A coordenação direta com o DNA foi avaliada *in vitro* sem redutores presentes [27], mas o mecanismo dessas reações pode ser desconsiderado porque eles têm meia-vidas muito superiores às da redução [27]. Reafirmando que é pouco provável que os complexos de Pt (IV) “sobrevivam” ao meio de redutores *in vivo*, para chegarem intactos as células [13]. Acredita-se então que para que os complexos se tornarem ativos, deve haver a redução prévia destes complexos [4–6,15], como representado na figura 3.

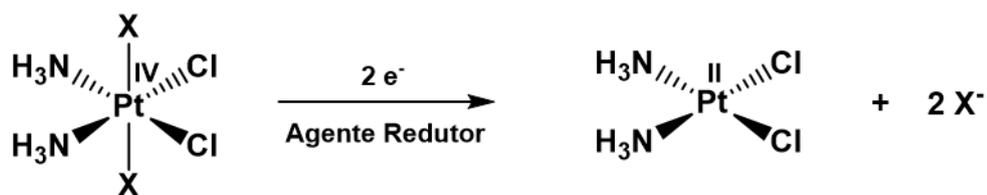


Figura 3. Representação da reação de redução de complexos octaédricos de Pt(IV)

Inicialmente, pensava-se que a redução dos complexos de platina (IV) ocorria extracelularmente. O ácido ascórbico e as proteínas contendo grupamentos tióis seriam exemplos de agentes biorredutores mais prováveis. Em seguida, o complexo de Pt (II) entraria na célula e se coordenaria ao DNA, levando ao processo de morte celular conhecido como apoptose atuando, portanto, através de um mecanismo de ação semelhante ao da cisplatina e de seus análogos e já bem descrito na literatura [3].

Atualmente, sabe-se que os complexos de platina(IV) podem sofrer redução dentro ou fora da célula, gerando assim os complexos de platina(II) (figura 4) [14,28]. Uma vez dentro da célula, os complexos de Pt(IV) são reduzidos, há um deslocamento do equilíbrio favorecendo o acúmulo celular dos complexos de Pt(IV) e, conseqüentemente, um aumento da concentração dos complexos de Pt(II) intracelularmente. Existem muitos potenciais agentes redutores no interior das células e, de forma geral, os agentes redutores são espécies de baixo peso molecular presentes no meio biológico, como por exemplo, glutathiona e ácido ascórbico [13].

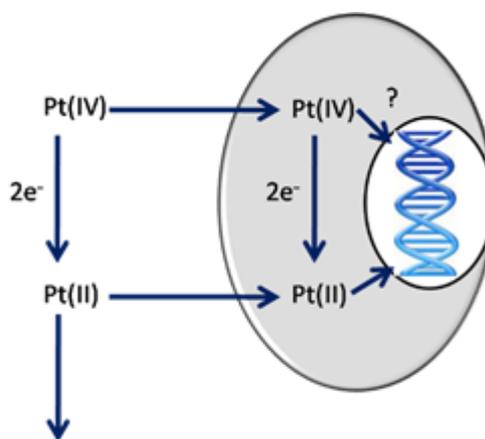


Figura 4. Possíveis mecanismos de ação dos complexos de Pt(IV)

Ambos complexos de Pt (II) e Pt (IV) são acumulados intracelularmente pela ação dos transportadores de cobre (CTR1), ou transportadores catiônicos orgânicos (TCO) que são reguladores do processo de influxo celular. Em contrapartida são retirados da célula pela ação dos exportadores de cobre à base de adenosina trifosfato que regulam o efluxo celular [3,4,6].

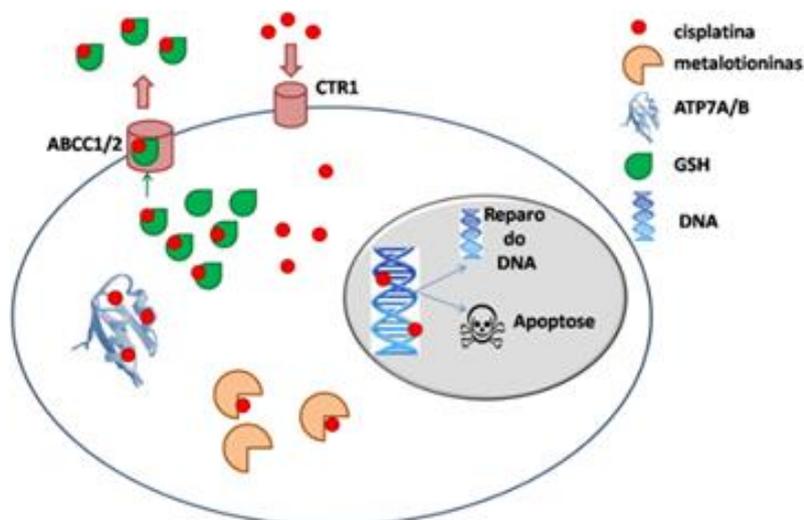


Figura 5. Representação do mecanismo de ação da Cisplatina e algumas possíveis reações paralelas com outras biomoléculas

Como a concentração de íons cloreto no meio intracelular é muito menor do que no meio extracelular, os complexos sofrem uma troca de ligantes, formando as espécies *cis*-[PtCl(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> e *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>. Esses aquacomplexos de platina se coordenam com o nitrogênio do DNA resultando na ação citotóxica [3,29].

### 1.3. Mecanismo de redução de complexos de Platina(IV) a Platina(II)

O mecanismo padrão de redução para complexos de Pt (IV) octaédricos estabelece a saída dos ligantes axiais, o que seria explicado pela simetria  $d_{z^2}$  dos orbitais desocupados de menor energia – LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) de complexos do tipo  $d^6$  [17,18]. Com a redução, estes orbitais seriam populados com elétrons, desestabilizando as ligações na direção axial, eixo z, liberando os ligantes [6].

Alguns trabalhos experimentais que monitoraram a redução de complexos de Pt (IV) por meio de ressonância magnética nuclear (RMN) sugerem, superficialmente, que seria possível a saída dos ligantes equatoriais, diferentemente do mecanismo clássico, que sugere a saída dos ligantes do plano axial [16,22,30,31]. Uma explicação possível é que a redução se procede por várias maneiras. Assim, foram detectados quatro produtos de redução para [PtCl<sub>2</sub>(<sup>13</sup>CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(<sup>15</sup>NH<sub>3</sub>)(NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)] por ascorbato. Os possíveis produtos são: um complexo com perda do ligante axial acetato, com perda do ligantes equatorial (com a saída do cloro) ou ainda, com saída dos dois ligantes equatoriais. (figura 6) [16]. Para o análogo Satraplatina era esperado apenas um produto com a perda dos dois ligantes axiais acetatos, mas outros produtos também foram detectados [30].

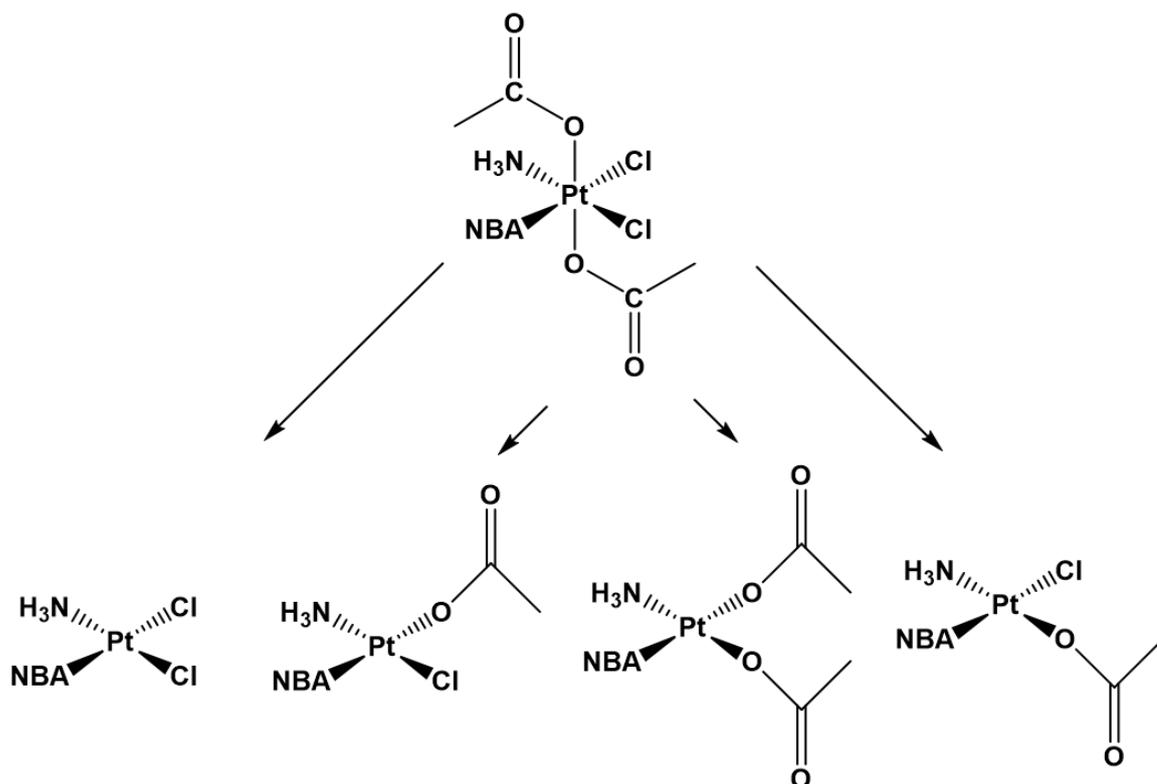


Figura 6. Possíveis produtos de redução do complexo  $[\text{PtCl}_2(^{13}\text{CH}_3\text{CO}_2)_2(^{15}\text{NH}_3)(\text{NBA})]$  por ascorbato – adaptado da fonte[32] \*NBA=butilamina

Existem potenciais de redução medidos para diferentes combinações axiais e equatoriais de ligantes e também a sua correlação com citotoxicidade [14,22]. Estudos concluíram que há algumas tendências entre o potencial de redução e as velocidades de reação, bem como os efeitos biológicos. No entanto, até agora, não foi possível encontrar na literatura conclusão definitiva sobre esta questão. Há, no entanto, certo consenso no sentido de que o ligante axial é determinante nessas propriedades. Complexos com cloretos axiais mostram fácil redução, enquanto os hidróxidos apresentaram redução mais difícil [22].

Existem vários trabalhos publicados envolvendo compostos de platina do ponto de vista teórico[33,34]. Geralmente, eles são mais focados nos mecanismos de ação destes compostos, principalmente as reações de troca de ligantes que acontecem no meio biológico e estudam complexos de platina(II) [35,36].

Apesar dos complexos à base de Pt (IV) serem apontados como a possível nova classe de fármacos anticâncer, poucas investigações teóricas aparecem em literatura. Até mesmo os estudos computacionais mais simples para os aspectos estruturais são insuficientes ou fornecem informações incompletas. Em relação à trabalhos conduzidos especialmente para explicar certas características relacionadas com a atividade biológica destes compostos, pode-se citar o trabalho de Nemukhin e colaboradores, no qual a reação de redução do complexo *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$  é estudada usando o ânion metiltiolato ( $\text{SCH}_3^-$ ) como um modelo para a glutathione que é um agente redutor [37]. Além

dos estudos citados, existem trabalhos teóricos publicados que indicam parâmetros estruturais sobre alguns complexos de Pt(IV), dentre eles o *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>], Pt(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e alguns complexos com etilenodiamina como o [Pt(en)Cl<sub>4</sub>][38,39].

Recentemente, um trabalho[38] envolvendo cálculos cinéticos e termodinâmicos foi publicado com a intenção de estudar não somente as espécies reduzidas de platina assim como as espécies oxidadas envolvidas nos processos de redução, também um estudo teórico[40] investigou a inércia associada à hidrólise de complexos de platina (IV), ambos foram realizados utilizando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT). Com relação a redução, foram comparados alguns potenciais de redução teóricos e os obtidos experimentalmente de uma série de compostos de platina com diferentes ligantes axiais[41].

Algumas perguntas sobre a reação de redução ainda estão sem resposta. Por exemplo, não existe uma relação direta estabelecida entre a natureza dos ligantes axiais e o potencial de redução. Esses mecanismos são também ditos como processos eletroquímicos irreversíveis, para os quais a termodinâmica envolve a transferência de elétrons e também a quebra da ligação entre o metal e o ligante. Logo, a redução destes complexos apresenta comportamento irreversível, e, desta forma, os potenciais padrão de redução são difíceis de serem determinados experimentalmente [6]. Como há essa característica particular sobre o mecanismo de redução destes complexos octaédricos este tipo de efeito eletrônico pode ser compreendido por meio de um estudo computacional. Nesse sentido, a química teórica pode contribuir significativamente com os resultados existentes, e, ainda fornecer novos dados, de modo a indicar um possível mecanismo de redução, identificando quais estruturas podem participar.

---

Capítulo 2:

Objetivos

---

## 2. Objetivos

### 2.1. Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo geral indicar possíveis mecanismos de reação de redução de complexos de Pt(IV), incluindo aqueles que são alternativos aos tradicionais.

### 2.2. Objetivos específicos

- Otimização de geometria de todas espécies envolvidas nas reações de redução;
- Descrever parâmetros eletrônicos dos sistemas de interesse, como as energias de orbitais de fronteira;
- Descrever parâmetros termodinâmicos, como variação de energia de Gibbs a entalpia e entropia das reações de redução;
- Incluir o efeito do solvente por meio de metodologia contínua de solvatação;
- Analisar as cargas atômicas nos complexos de Pt(IV) octaédricos;
- Determinar os potenciais de redução das reações.

---

# Capítulo 3:

# Metodología

---

### 3. Metodologia

#### 3.1. Fundamentos teóricos

Neste capítulo, serão abordados alguns conceitos teóricos, necessários para o entendimento e interpretação dos resultados obtidos.

#### 3.2. Introdução à química quântica

A química computacional tornou-se mais utilizada nas últimas décadas, e isso deve-se mais ao avanço tecnológico dos computadores e melhora da interface dos programas do que ao estudo da química teórica por usuários não treinados tecnicamente. O crescimento da comunidade científica, popularização de pacotes computacionais de química, implementação de algoritmos matemáticos e métodos teóricos mais eficientes; e equipamentos com desempenho melhorado refletem no aumento de números de trabalhos publicados em eventos [42,43].

Com essas melhorias, os métodos computacionais permitem a análise de sistemas moleculares maiores e mais complexos, o que reflete diretamente na qualidade das propriedades de interesse. Esses métodos são divididos em dois grandes grupos principais: clássicos ou métodos baseados em mecânica clássica e quânticos formulados com conceitos da mecânica quântica [42].

Os métodos clássicos baseiam-se em resultados experimentais e leis da mecânica clássica a fim de descrever as propriedades estruturais e físico-químicas de sistemas químicos. Já os métodos de química quântica podem ser do tipo *ab initio* (do latim: do início), que não se fundamentam em dados experimentais e os semi-empíricos que fazem algumas implicações que se baseiam em resultados experimentais [42,44]. Além destes métodos, existem os métodos híbridos que aliam as vantagens de dois ou mais métodos para estudar sistemas mais complexos [44]. Nesse sentido, para uma descrição mais detalhada da estrutura eletrônica e da formação de ligações químicas utiliza-se preferencialmente métodos de química quântica, que é a abordagem utilizada nesse trabalho.

A química quântica tem como objetivo principal resolver a equação de Schrödinger [45], representada na **equação 1**, para encontrar as propriedades dos sistemas atômicos e moleculares [42,44,46].

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

Onde,  $\hat{H}$  é o operador da função de onda, e  $E$  é a energia total correspondente do sistema.  $\Psi$  é a função de onda, depende das coordenadas espaciais das partículas que constituem o sistema (coordenadas eletrônicas,  $\vec{r}$  e coordenadas nucleares,  $\vec{R}$ ). Nesse sentido a equação 1, pode ser reescrita como (equação 2):

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}, \vec{R}) = E \Psi(\vec{r}, \vec{R}) \quad [2]$$

Sendo que o hamiltoniano que descreve todo o sistema pode ser re-escrito como:

$$\hat{H} = \hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn} \quad [3]$$

Onde:  $\hat{T}_e$  é o operador da energia cinética dos elétrons;  $\hat{T}_n$  é o operador da energia cinética nuclear;  $\hat{V}_{ne}$  é o operador potencial núcleo-elétron;  $\hat{V}_{nn}$  é o operador da energia potencial entre núcleo-núcleo e, por fim,  $\hat{V}_{ee}$  que é o operador da energia potencial entre elétron-elétron. A equação ainda pode ser reescrita para uma molécula poliatômica com N elétrons e M núcleos:

$$\hat{H} = -\sum_A \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_i^N \sum_A^M \frac{Z_A}{R_{iA}} + \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A>B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad [3]$$

Na equação 3,  $\overrightarrow{R_{AB}}$  determina a distância entre os núcleos A e B;  $\vec{r}_{iA}$  representa a distância entre o núcleo A e o elétron i;  $\vec{r}_{ij}$  é a distância entre os elétrons i e j;  $Z_A$  é o número atômico do átomo A e  $M_A$  é a massa do núcleo A.

Apesar das diversas tentativas para a resolução, ainda há algumas limitações matemáticas na resolução da equação de Schrödinger [42]. Por isso, vários modelos e aproximações foram desenvolvidos para tentar resolver a equação para sistemas polieletrônicos.

A primeira aproximação com esse objetivo foi a aproximação de Born-Oppenheimer. Ela consiste em separar as variáveis eletrônicas e nucleares da equação, utilizando o fato de que os elétrons se movem muito mais rápido que o núcleo por causa da diferença entre as massas. Considerando que a energia cinética do núcleo pode ser desprezada, o termo de repulsão entre os núcleos, é constante e a equação pode ser escrita da seguinte forma:

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} \quad [4]$$

Ou seja, o hamiltoniano é puramente eletrônico. Mesmo assim, não é possível aplicar a equação desta forma para um sistema com n-elétrons por meio desta equação e outras aproximações são necessárias.

### 3.3. O método Hartree-Fock

Dos vários métodos utilizados em química teórica, o Hartree-Fock, HF, é o método *ab initio* mais conhecido [44,47] e permite a resolução da equação de Schrödinger para sistemas com mais de um elétron. Para problemas que envolvam muitos elétrons, o método HF fornece uma solução aproximada, porém, tem a vantagem de servir ser um ponto inicial para outros métodos mais sofisticados [44,48,49].

A teoria prediz que o potencial de repulsão intereletrônica é definido de modo que um elétron se mova em um campo médio produzido pelos outros (N-1) elétrons, ao invés de produzirem uma interação instantânea uns com os outros. Ou seja, o método permite que calcular separadamente a interação de cada elétron com o potencial médio para um sistema com N elétrons [50].

A função de onda eletrônica ( $\Psi_e$ ) é definida como um conjunto de funções de onda espaciais ( $\phi_i$ ) e de spin que pode ser representada por  $\alpha$  – quando o momento angular de spin ( $m_s$ ) for igual a +1/2 ou por  $\beta$  quando o momento angular for -1/2. As funções de onda espacial e de spin formam um conjunto de funções denominados como spin-orbital que são do tipo  $\phi_i\alpha$  ou  $\phi_i\beta$ .

A função de onda tem que obedecer alguns critérios matemáticos devido ao atrelamento com conceitos químicos, como o princípio de exclusão de Pauli, que determina que em um átomo multieletrônico não pode haver mais de um elétron ocupando o mesmo estado quântico. Para que o postulado seja validado, o sistema constituído de vários elétrons deve ser descrito por uma função de onda antissimétrica que tem seu sinal alterado quando acontece a troca de coordenadas entre quaisquer dois elétrons, como representado na equação 5:

$$\Psi(1,2,\dots,i,\dots,j,\dots,n) = - \Psi(1,2,\dots,i,\dots,j,\dots,n) \quad [5]$$

Para que a indistinguibilidade dos elétrons seja garantida e antissimetria da função de onda também, Fock disse que a função de onda tinha que ser definida por uma combinação de determinantes, conhecidos como determinantes de Slater para que se assegurasse as duas propriedades. Como a troca de coordenadas de dois elétrons é como se trocassem duas linhas do determinante, isso implica que o sinal da função de onda será trocado automaticamente, garantido a assimetria. Para dois elétrons o determinante é definido pela equação 6:

$$\Psi_0 = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{vmatrix} \Psi_\alpha^{(1)} & \Psi_\beta^{(2)} \\ \Psi_\alpha^{(2)} & \Psi_\beta^{(1)} \end{vmatrix} \rightarrow \Psi = \frac{1}{\sqrt{2}} [\Psi_\alpha^{(1)}\Psi_\beta^{(2)} - \Psi_\beta^{(1)}\Psi_\alpha^{(2)}] \quad [6]$$

Depois de definido a função de onda pelo determinante de Slater é possível obter a expressão da energia eletrônica para o estado fundamental:

$$E_0 = \int \Psi_0^* \widehat{H}_e \Psi_0 d\tau \quad [7]$$

Para encontrar o valor exato dessa energia precisa-se conhecer as funções spin-orbital que minimizem a energia, para isso utiliza-se o teorema variacional. Este teorema diz que, em um dado sistema com o operador Hamiltoniano  $\hat{H}$ , e, se  $\Psi$  é uma função de onda qualquer, que seja normalizada e satisfaça as condições de contorno, pode-se mostrar que esta função corresponderá a uma resolução que é sempre maior ou igual a energia exata,  $E_0$ , que corresponde ao hamiltoniano.

O método de HF combina então o princípio variacional com a hipótese de que a função de onda que descreve o sistema é um determinante de Slater. Então, pode-se dizer que a melhor função de onda, ou seja, aquela que se mais se aproxima da solução exata é aquela que conduz ao um mínimo do valor médio do Hamiltoniano, que neste caso, é um funcional dos spin-orbitais moleculares. Assim, a energia eletrônica pode ser descrita como dependente desses orbitais e esses originam para cada elétron, uma solução da seguinte equação:

$$f(1)\chi_a(1) = \varepsilon_a\chi_a(1) \quad [8]$$

Essa expressão é a chamada de equação canônica de Hartree-Fock, na qual  $\varepsilon_a$  é a energia do orbital  $\chi_a$  também conhecido como spin-orbital e  $f(1)$  é um operador do elétron "1", definido como o operador de Fock.

$$f(1) = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_A \frac{Z_A}{R_{1A}} \quad [9]$$

O potencial  $V^{HF}$  pode ser entendido como o potencial médio experimentado por um elétron devido a presença dos demais elétrons e pode ser expresso como:

$$V_{12}^{HF} = \frac{Q_1 Q_2}{r_{12}} \text{ onde } = \left\{ \begin{array}{l} Q_1 = e \\ Q_2 = e |\chi_b(2)|^2 d\tau_2 \end{array} \right\} \quad [10]$$

Onde  $Q_1$  é a carga do elétron 1 e  $Q_2$  é a distribuição devido ao elétron 2 que é originado na aproximação de HF. Então,  $V^{HF}$  pode ser escrito:

$$V^{HF}(1) = \sum_{b \neq a} \int_{\tau_2} |\chi_b(2)|^2 r_{12}^{-1} d\tau_2 - \sum_{b \neq a} K_b(1) \quad [11]$$

Na equação 11 tem-se  $K_b$  como o operador de troca. O método Hartree-Fock também é conhecido como método de campo autoconsistente (SCF), que obtém soluções para as funções de onda a partir de uma tentativa.

### 3.4. Teoria do funcional de densidade

No método Hartree-Fock as propriedades moleculares são obtidas a partir da função de onda, porém existe uma certa limitação relacionada a ignorar a correlação entre os elétrons. Para o tratamento com maior precisão de sistemas moleculares e reduzir o custo computacional, outros foram desenvolvidos. Dentre eles, o método da teoria do funcional da densidade surgiu como uma alternativa aos tradicionais conhecidos como *ab initio* e semi-empíricos, e, tem a vantagem de ganho de velocidade computacional e espaço em memória e inclusão da correlação eletrônica indiretamente. Enquanto que para métodos Hartree-Fock e pós-Hartree-Fock, o esforço e, conseqüentemente, o custo computacional de um sistema com  $n$  funções de base aumenta por um termo de  $n^4$  ou  $n^5$ , na DFT aumenta por um fator de  $n^3$ , o que possibilita o estudo de sistemas de tamanho moderado a grande [44]. Na DFT a densidade eletrônica é uma entidade básica e ela que descreve a distribuição de carga em uma molécula e faz com que, em teoria, diminua significativamente o problema multi-eletrônico [51].

Enquanto que o número de funções de onda é proporcional ao número de elétrons envolvidos, a densidade eletrônica não é, sendo dependente apenas das três coordenadas,  $x, y, z$  e apresenta a vantagem de incluir efeitos de correlação eletrônica, o que não é computacionalmente vantajoso se fazer em métodos baseados em funções de onda.

A descrição de um sistema multieletrônico pode ser determinada usando-se funcionais. O nome “funcional” vem do fato que a energia depende de uma função, ou seja,  $E[\rho,(\vec{r})]$ . Não se pode esquecer que nos métodos baseados em função de onda, a energia também é um funcional, porque depende da função de onda,  $E[\psi(r)]$ . O que nos garante que a densidade eletrônica pode exercer um papel de variável fundamental são dois teoremas propostos por Hohenberg e Kohn [52][51]. O primeiro teorema diz que a função de onda é o estado fundamental  $[\rho_0(\vec{r})]$  e partir dela, todas as

propriedades deste estado são funcionais da densidade eletrônica –  $\rho(\vec{r})$  e o segundo diz que, a energia do estado fundamental de um sistema com muitos elétrons sob um dado potencial externo  $v(r)$  é mínima para a densidade exata.

Neste sentido, o primeiro postulado garante que a energia pode ser escrita como um funcional único da densidade ( $E=E[\rho]$ ) e o segundo que a energia do estado fundamental tem a propriedade do princípio variacional, onde  $E[\rho_0] < E[\rho]$ . Portanto, de acordo com os teoremas de Hohenberg e Kohn, pode-se dizer que a densidade eletrônica determina um potencial eletrônico externo, que é produzido pelos núcleos atômicos e pelo número de elétrons do sistema. Com a determinação do potencial externo e do número de elétrons pode-se encontrar também o Hamiltoniano molecular do sistema. Além disto, sendo a energia total do sistema sempre maior ou igual a energia exata do mesmo, a densidade eletrônica que descreve esse sistema é aquela que minimiza a energia eletrônica no estado fundamental. E escreve-se a energia total como:

$$E[\rho] = T[\rho] + V[\rho] + V_{ext}[\rho] \quad [12]$$

Na equação 12,  $T[\rho]$  representa a energia cinética do sistema,  $V[\rho]$  o potencial de interação entre elétrons e núcleos e  $V_{ext}[\rho]$  o potencial externo gerado pela interação entre os elétrons. De modo geral, pode-se dizer que a DFT inclui, indiretamente os efeitos de correlação eletrônica por meio da densidade eletrônica. Os métodos que incluem explicitamente a interação instantânea de pares de elétrons são chamados métodos correlacionados e são descritos brevemente a seguir.

### 3.5. Métodos correlacionados

O método de Hartree-Fock trata os elétrons como sendo, instantaneamente, independentes em relação aos outros elétrons. Se a energia exata ( $E_{exata}$ ) é a solução numérica da equação de Schrödinger independente do tempo, com conjunto completo de funções de base, então tem-se que a energia de correlação é ( $E_{corr}$ ):

$$E_{corr} = E_{exata} - E_{HF} \quad [13]$$

Na equação 13  $E_{HF}$  é o valor para energia obtido pelo procedimento Hartree-Fock utilizando um conjunto completo de funções de base. Quando se inclui a correlação eletrônica, que leva em consideração o acoplamento dos movimentos eletrônicos individuais há uma contribuição para a diminuição da repulsão elétron-elétron diminuindo, então, a energia total. Existem alguns métodos

para determinar a energia de correlação, e baseiam-se no método de Hartree-Fock, conhecidos como métodos pós-HF ou perturbativos [53]. Estes métodos envolvem a mistura de funções de onda do estado fundamental com funções de onda do estado excitado. Os métodos mais conhecidos são a teoria de perturbação de muitos corpos (MPBTP-*Many Perturbed Bond Theory*): consiste basicamente em inserir o hamiltoniano molecular de perturbação no potencial de interação intereletrônica; Interação de Configuração (CI-*Configuration Interaction*): faz substituições de orbitais ocupados, por orbitais desocupados; e, por fim e o método *Coupled Cluster* (CC): trata o sistema multieletrônico dividindo-o em aglomerados que contém poucos elétrons. Neste trabalho foi utilizado apenas o método MPBTP, além do DFT e HF.

### 3.5.1. Teoria de perturbação de muitos corpos

Uma abordagem muito utilizada para incluir os efeitos de correlação eletrônica, a teoria de perturbação (PT)[54,55], é incluída ao método de Hartree-Fock, adicionando ordens maiores de excitações à teoria de HF como uma correção não iterativa através do conceito de determinantes substituídos, usando as técnicas da teoria de perturbação de muitos corpos[56]. Essa teoria é seguramente o método de abordagem da correlação eletrônica mais tradicional e de uso mais difundido entre os usuários dos métodos químico-quânticos.

Quando comparada com o método de interação de configurações, por exemplo, percebe-se que a perturbação não leva necessariamente a um resultado de energia mais alto que o valor exato, o que define a teoria de perturbação como um procedimento não variacional[44]. Uma das grandes vantagens da teoria de perturbação é o fato da energia variar linearmente com o número de partículas do sistema estudado (*size-consistent*), ou seja, é um *método extensivo*. A formulação teórica deste método consiste basicamente na definição de um Hamiltoniano eletrônico generalizado.

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda \hat{v} \quad [14]$$

Na equação acima,  $\hat{H}$  corresponde ao hamiltoniano exato do sistema e  $\lambda$  é um parâmetro adimensional que reflete a perturbação realizada. Então, percebe-se que se nenhuma perturbação for incluída,  $\lambda=0$ , tem-se que  $\hat{H} = \hat{H}_0$ . Quando  $\lambda=1$ , é considerado perturbação máxima. A função de onda perturbada e a energia são dependentes do parâmetro de perturbação e, assim, a equação de Schrödinger fica em função desse novo parâmetro.

### 3.5.2. Modelos Möller-Plesset (MP)

A teoria de perturbação de Moller-Plesset aplicada à sistemas multieletrônicos consiste na definição de função de onda não perturbada como sendo a função de onda eletrônica Hartree-Fock. A teoria de perturbação é seguramente o método de abordagem da correlação eletrônica mais tradicional e de uso mais difundido entre os usuários dos métodos químico-quânticos. A descrição inicial do hamiltoniano geral se torna:

$$\begin{aligned}\hat{H} &= \hat{H}_0 + \hat{V} \\ \hat{H} &= \sum_l f(i) = \sum_i [h(i) + V^{HF}(i)] \\ \hat{V} &= \sum_{i \neq j} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i V^{HF}(i)\end{aligned}\quad [15]$$

Neste caso a energia pode ser definida como de ordem zero:

$$H_0 |\Psi_0\rangle = E_0^0 |\Psi_0\rangle \therefore E_0^0 = \sum_a \varepsilon_a \quad [16]$$

E também a energia de primeira ordem como:

$$E_0^1 = \langle \Psi_0^0 | V | \Psi_0^0 \rangle = \left\langle \Psi_0^0 \left| \sum_{i \neq j} \frac{1}{r_{ij}} \right| \Psi_0^0 \right\rangle - \langle \Psi_0^0 | \sum_i V^{HF}(i) | \Psi_0^0 \rangle \quad [17]$$

As equações 16 e 17 definem  $\Psi_0^0$  como sendo a função de onda HF. Então, descrevem-se as integrais do segundo termo da equação 17 como produtos antissimetrizados de funções spin-orbital. A energia é definida utilizando-se estados eletrônicos do sistema (orbitais ocupados) e usando o teorema variacional. Desta forma, a energia definida para a correção de primeira ordem é a própria energia HF e não inclui, de fato, a correlação eletrônica. De maneira similar, a energia corrigida de segunda ordem pode ser obtida através da equação 18.

$$E_0^1 = \frac{1}{4} \sum_{a < b}^{\substack{\text{orbitais} \\ \text{ocupados}}} \sum_{r < s}^{\substack{\text{orbitas} \\ \text{virtuais}}} \frac{\langle rs || ab \rangle^2}{(\varepsilon_a + \varepsilon_b - \varepsilon_r - \varepsilon_s)} \quad [18]$$

Na equação 18,  $r$  e  $s$  representam orbitais virtuais,  $\epsilon_r$  e  $\epsilon_s$  as energias desses orbitais virtuais. E os orbitais moleculares são definidos por  $a$  e  $b$ . Serão contabilizadas nas integrais  $\langle rs||ab \rangle$  que levam em consideração as mudanças na interação intereletrônica com o resultado da promoção eletrônica dos orbitais ocupados ( $a,b$ ), para os virtuais ( $r,s$ ).

A teoria de segunda ordem (MP2) é o avanço mais simples que contemplar a excitação eletrônica permite sobre o método HF. As correções de energia de ordens maiores ( $n > 2$ ) já foram desenvolvidas, para  $n=3$  e  $n=4$ , terceira e quarta ordem, respectivamente. Na prática o aumento da ordem, não necessariamente está ligado a melhora na correção de energia, desta forma não compensa a demanda computacional [44]. Os outros métodos não foram descritos neste capítulo, pois não foram realizados cálculos com eles.

### 3.6. Funções de base

Orbitais atômicos são soluções da equação de Hartree-Fock para o átomo de hidrogênio e o termo orbital atômico pode ser substituído pelo termo função de base, podendo então dizer que estas são as funções que descrevem os elétrons nos átomos. Os dois tipos mais usados em química computacional são as funções orbitais do tipo Slater (*STO-Slater Type Orbital*) e as funções orbitais do tipo Gaussiana (*GTO-Gaussian Type Orbital*), sendo essa segunda mais utilizada em cálculos *ab initio*.

As GTO são funções descritas por polinômios em coordenadas cartesianas ( $x, y, z$ ) seguido por uma exponencial em  $r^2$ . Elas são representadas pela equação 18:

$$g_{ijk} = Nx^i y^j z^k e^{-\alpha r^2} \quad [18]$$

Quando os índices “ $i, j, k$ ” forem zero, descreve-se um orbital atômico tipo  $s$ , quando forem 1; tem-se a descrição de um orbital  $p$  e um orbital atômico  $d$  quando estes índices forem 2. Essas funções são geralmente centradas no átomo de interesse, fazendo com que exista uma dificuldade para descrever a densidade eletrônica entre átomos, ou seja a ligação química. Por essa implicação, os orbitais atômicos podem ser definidos pela combinação linear de GTO, originando novas funções que são conhecidas como funções contraídas (CGTO). A função representante do orbital espacial então, fica definida como um conjunto de funções que juntas podem formar um conjunto completo de bases[56].

Por razões práticas, os cálculos baseados no método HF fazem uso de séries de funções do tipo Gaussianas, isto porque elas são um bom conjunto inicial para ser utilizado no procedimento

SCF. Pode-se denominar as bases pelo número de gaussianas que as formam. Uma base é denominada base mínima quando uma única função é utilizada para descrever um orbital. Isso abrange apenas aquelas funções que requerem a ocupação de todos os elétrons do átomo, enquanto permanecem mantendo a simetria esférica. Na prática, envolve uma única função (1s) para os átomos de hidrogênio e hélio e uma série de cinco funções (1s, 2s, 2px, 2py, 2pz) do lítio até o átomo neônio. Uma base estendida, também conhecida como valência estendida, é aquela que existe quando cada orbital de valência é definido por duas ou mais funções de base.

Um conjunto de base mínimo contém apenas o número de funções necessário para acomodar todos os elétrons de um átomo, podendo-se conseguir uma maior flexibilidade na acomodação dos elétrons usando os chamados conjunto de bases de valência dividida, onde as funções dos elétrons de valência são divididas em componentes. Essa divisão, na sua maneira mais simples, é formada por uma função gaussiana mais interna e compacta e outra mais externa e difusa. A nomenclatura dos vários métodos define o modo da subdivisão das funções de base.

Uma função de base estendida, representa os orbitais atômico de camada interna por uma série de funções simples. As bases mais simples deste tipo são as 3-21G e 6-31G [57]. Por exemplo, no caso da função de base 6-31G, os orbitais de camada interna são representados por 1 CGTO de 6 gaussianas primitivas (6-GTO) e os orbitais de valência são divididos em dois conjuntos, ou 2 CGTO, representados por respectivamente, 3 primitivas e 1 difusa.

Além das bases de valência estendida, alguns tipos de átomos exigem funções de base adicionais, ou seja, funções de número quântico secundário maior, que podem ser funções do tipo polarizadas “p” para átomos de hidrogênio e funções tipo “d” para o caso dos elementos mais pesados. As adições destas funções permitem a deformação dos orbitais para fora do eixo internuclear, bem como uma descrição mais correta das ligações químicas, particularmente aquelas que envolvem ligações de hidrogênio, melhorando a modelagem[56,57].

### **3.7. Pseudopotencial ou ECP (*Effective Core Potential*)**

As ligações químicas e as reações químicas são descritas envolvendo essencialmente os elétrons mais externos dos átomos envolvidos. Dessa forma, o átomo pode ser representado razoavelmente como composto por um caroço interno e pelos seus elétrons de valência. A parte interna é composta pelo núcleo e os elétrons que estão mais próximos a ele, já que esses elétrons pouco participam das ligações químicas. Já os elétrons mais externos estão diretamente relacionados com a quebra ou formação das ligações químicas seriam avaliados individualmente

Quando se estuda os sistemas multieletrônicos, principalmente quando se envolve os metais de transição uma das principais dificuldades é a dependência entre o número de integrais calculadas e o número de orbitais moleculares do sistema. Os metais de transição apresentam um número muito grande de elétrons normalmente, e, assim, um número bem grande de funções de base é necessário. No caso do átomo de platina, que contém 78 elétrons, pode ser representada pela seguinte distribuição eletrônica  $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^6 5s^2 4d^{10} 5p^6 6s^1 4f^{14} 5d^9$ . Portanto, os elétrons de valência são representados por  $5s^2 5p^6 5d^9 6s^1$  que serão tratados preferencialmente de forma explícita. Os outros orbitais de *core* ou internos pelo pseudopotencial[58].

Os pseudopotenciais são normalmente incluídos para simplificar os cálculos de estrutura eletrônica [59]. Por isso, eles são essencialmente utilizados para substituir os operadores do *core* (coloumb e troca) que atuam sobre as camadas eletrônicas internas. A equação do Operador de Fock que é descrito pela equação 19 que já foi definida anteriormente:

$$f(1) = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_A \frac{Z_A}{R_{1A}} + V^{HF} \quad [19]$$

Onde  $V^{HF}$  pode ser dividida em uma parte que tratará a camada interna ( $V_{int}^{HF}$ ) e a outra contemplará os elétrons de valência ( $V_{val}^{HF}$ ) como pode ser descrito pela equação 20:

$$V^{HF} = \left[ \sum_a^{N_{int}} (J_{int} - K_{int}) + \sum_b^{N_{val}} (J_{val} - K_{val}) \right] \quad [20]$$

$$V^{HF} = [V_{int}^{HF} + V_{val}^{HF}]$$

Na equação acima, o operador  $V_{int}^{HF}$  é substituído por um potencial efetivo ( $V_{eff}$ ) que vai atuar apenas sobre os elétrons internos e incluirá as interações entre os elétrons internos e de valência de forma implícita. Este potencial também deve reproduzir os orbitais atômicos de valência gerando um pseudo-orbital de valência que deve ser equivalente ao orbital original dentro da região de valência.

Existem algumas considerações para o uso de ECPs para átomos de metais de transição. A seleção da camada de valência, por exemplo, para qual não será aplicado o potencial efetivo de caroço é de especial importância. Normalmente, utilizam-se os elétrons  $(n-1)s^2$ ,  $(n-1)p^6$ ,  $(n-1)d^x$  e  $(n)s^y$  como a camada de valência. Novamente para o átomo de platina que é o único átomo de metal de transição utilizado neste trabalho, o ECP Lanl2DZ 18 elétrons serão tratados de forma explícita[60].

### 3.8. Modelos Contínuos de Solvatação

Entre as abordagens de destaque para descrever computacionalmente processos em solução, os modelos nos quais o solvente é descrito como um contínuo dielétrico têm sido bastante utilizados [61].

Os modelos contínuos consideram o solvente de maneira implícita, são simples e muito utilizados por fornecerem bons resultados quando comparados com dados experimentais. Além disso, são principalmente utilizados devido ao seu menor custo computacional quando comparados aos métodos que utilizam solventes descritos de forma explícita. Há diferentes métodos que tratam o solvente implicitamente, entre os mais famosos estão o PCM (“Polarizable Continuum Model”), desenvolvido por Tomasi e colaboradores [61–63] e a série de métodos SMx que foi desenvolvida por Thrular, Cramer e colaboradores [61,63].

O PCM é baseado na solução da equação de Poisson para sistemas dielétricos, moldando as equações da mecânica quântica com cargas superficiais aparentes em superfície gerada por meio de uma cavidade que abrange o soluto [61,64]. Nesse modelo, a energia livre de solvatação se subdivide em três principais contribuições: a) termo eletrostático, b) termo de cavitação e c) termo de dispersão-repulsão. As duas últimas contribuições são calculadas de forma indireta e adicionadas ao resultado do termo eletrostático.

Nesse trabalho foi utilizado o método IEFPCM sendo que IEF descreve “*Integral Equation Formalism*”, o modelo mais próximo de uma solução analítica para a equação de Poisson. Nos métodos IEFPCM e CPCM as cavidades são construídas a partir de esferas de van der Waals sobrepostas e interligadas centradas nos átomos do soluto formando a superfície que envolve o soluto [61]. Não existe consenso sobre qual o melhor valor para os raios dessas esferas, pois a cavidade eletrostática ideal pode variar com a carga da molécula e o ambiente químico de cada átomo.

Neste capítulo não se teve a intenção de tratar com profundidade todos os métodos usados utilizados em química computacional e sim apresentar conceitos introdutórios de química teórica usados nesta dissertação.

---

## Capítulo 4:

# Resultados e Discussões

---

#### 4. Resultados e Discussões

Nesse capítulo serão apresentados e discutidos os resultados que foram obtidos em cada etapa do trabalho. Serão mostrados os complexos escolhidos para o estudo, que incluem moléculas modelo e compostos sintetizados e submetidos à testes biológicos por autores da área [30,65,66]. Além disso, apresentar-se-á a metodologia de execução para cada etapa do trabalho de mestrado. Foram alvos do estudo os complexos neutros de Pt(IV), apresentados na Figura 7 e os complexos com carga são exibidos na Figura 8.

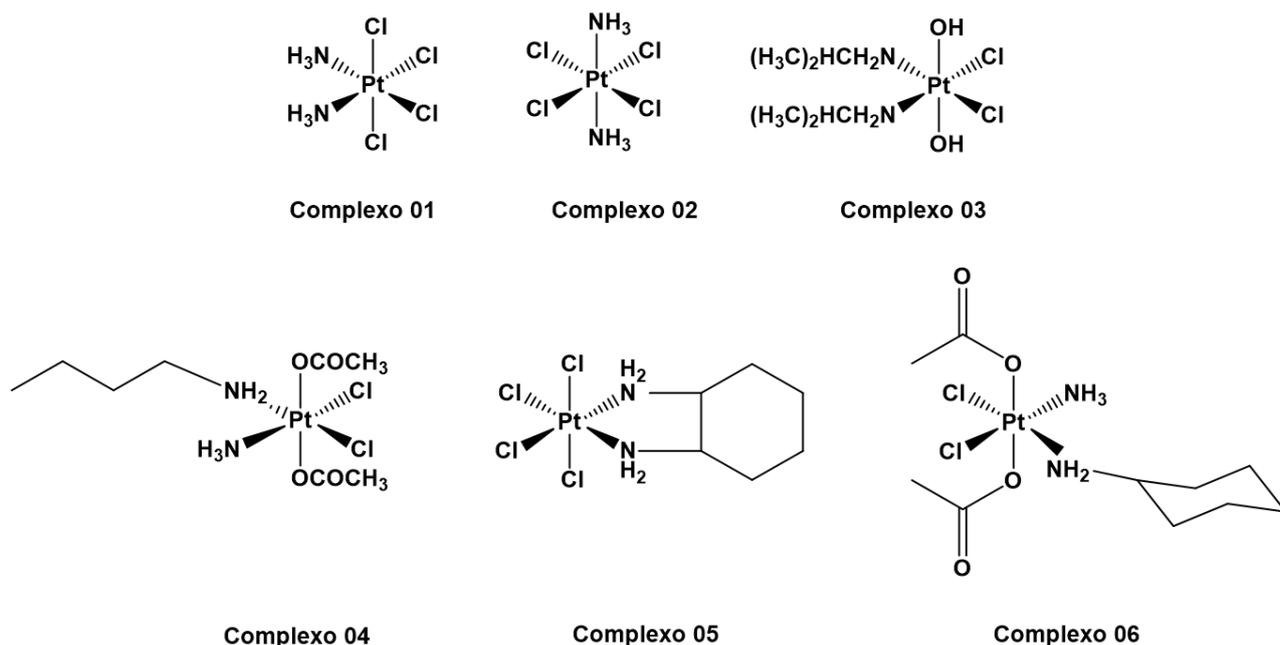


Figura 7. Representação estrutural dos complexos neutros do estudo.

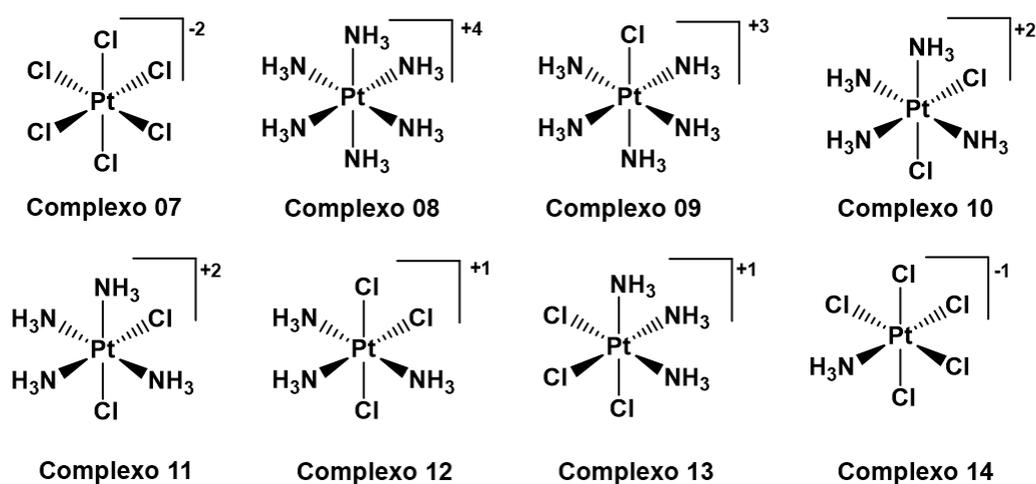


Figura 8. Representação estrutural dos complexos com carga do estudo.

#### 4.1. Análise estrutural e eletrônica dos complexos estudados.

Inicialmente, foram realizados cálculos de otimização de geometria e análise vibracional para os complexos de Pt(IV), Pt(II) e os respectivos produtos das reações estudadas. Todos cálculos foram realizados no *software* Gaussian 09 [67] utilizando os métodos: HF, DFT(funcional M06-2x) e MP2; com função de base do tipo 6-31g(d,p) para os átomos leves e pseudopotencial do tipo LanL2dz para o átomo de platina. A multiplicidade de spin utilizada corresponde ao estado singlete ( $S=0$  e  $M_S=1$ ) para as moléculas estudadas. Além disso, foram realizados alguns cálculos com função de base completa para o átomo de platina, principalmente para verificar os efeitos desta nos orbitais moleculares de fronteira que apresentam grandes contribuições dos orbitais atômicos d do metal. De forma geral, para os complexos de platina(IV), foram encontrados complexos com geometria octaédrica, e, quadrático-plana como esperado para coordenação de platina (II). Todas as estruturas foram caracterizadas como mínimos locais na superfície de energia potencial, e, desta forma, verificou-se os comprimentos e ângulos de ligação. Em sequência os cálculos de população eletrônica foram realizados com o objetivo de analisar os orbitais moleculares e cargas atômicas.

A análise dos orbitais moleculares foi feita utilizando o método NBO [*Natural Bond Orbital*]. Esse tipo de análise transforma os orbitais moleculares canônicos deslocalizados do tipo Hartree-Fock (HF), ou os correspondentes orbitais naturais de uma descrição correlacionada, em orbitais localizados, os quais são mais próximos aos conceitos de ligação química. [68,69].

Para as reações de redução dos compostos  $d^6$  com geometria octaédrica, a saída dos ligantes do eixo axial é prevista de acordo com os diagramas de orbitais moleculares para estes tipos de complexos descritos pela literatura tradicional de química inorgânica [17,18]. A justificativa para este mecanismo é decorrente da simetria do orbital LUMO destes complexos, majoritariamente atribuída ao orbital atômico do tipo  $dz^2$  do metal. Com a redução, este orbital seria ocupado por dois elétrons, perturbando as ligações nesta direção e culminando na saída dos ligantes axiais[6,18].

Para os complexos de Pt (IV) estudados, foram então gerados os orbitais moleculares desocupados de menor energia (LUMO) e também o LUMO +1. Esses orbitais determinam a energia necessária para que sejam ocupados por elétrons e, indicam a simetria envolvida com a saída dos ligantes na redução. Os resultados a seguir apresentam, as regiões de densidades eletrônicas desses orbitais moleculares e os respectivos diagramas de energia. Todas as regiões de densidade eletrônica foram apresentadas utilizando um isovalor de  $0,02e^-/a_0^3$ .

Além das otimizações de geometria realizadas em fase gás, foram realizados cálculos de otimização e frequência incluindo o efeito implícito do solvente por meio da metodologia PCM. Nos resultados, os dados em fase gás estão representados por "FG" e os cálculos com efeito do solvente

em solução aquosa estão representados por "FA". A seguir, são apresentados os resultados para cada complexo estudado.

#### 4.1.1. Complexo 1: *cis*-diaminotetracloroplatina(IV)

Na Figura 9 é apresentada a estrutura otimizada para o complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>], utilizando a metodologia DFT.

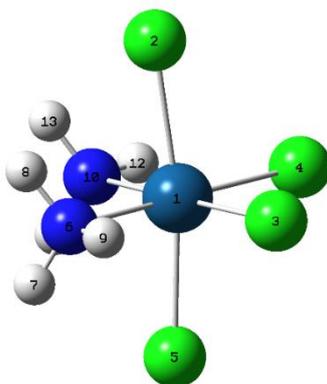


Figura 9. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]

Observando a figura 9, é possível notar uma ligeira distorção da geometria octaédrica regular que é provocada pela interação entre os ligantes cloro axiais Cl<sub>(2)</sub> e Cl<sub>(5)</sub> e os hidrogênios dos ligantes amino, resultando em ângulo menor do que 180°.

Na tabela 1, são apresentados os resultados estruturais obtidos e comparados com dados da literatura obtidos experimentalmente[70] e no nível de HF/6-31+G(p)[37]. As numerações dos átomos indicados na tabela 1 seguem a figura 9.

Tabela 1. Dados estruturais para o complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>], com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus

Parâmetros	HF <sup>a</sup>		M06-2x <sup>a</sup>		MP2 <sup>a</sup>		HF 6-31+G(p) <sup>b</sup>		Dados experimentais <sup>c</sup>
	FG	FA	FG	FA	FG	FA	FG	FA	
Pt—Cl <sub>(axial)</sub>	2,37	2,37	2,37	2,37	2,38	2,38	2,35	2,36	2,322
Pt—Cl <sub>(eq)</sub>	2,33	2,38	2,33	2,38	2,35	2,38	2,34	2,39	2,318
Pt—N <sub>(10)</sub>	2,10	2,04	2,10	2,05	2,09	2,05	2,07	2,03	2,059
Cl <sub>(2)</sub> —Pt—Cl <sub>(5)</sub>	171,8	176,6	171,0	176,5	170,9	175,4	172,4	178,9	179,2
Cl <sub>(3)</sub> —Pt—Cl <sub>(4)</sub>	92,6	92,4	93,2	92,2	92,9	92,9	92,9	92,3	90,8
Cl <sub>(2)</sub> —Pt—Cl <sub>(3)</sub>	92,8	91,0	93,0	91,1	93,1	91,7	92,6	90,3	88,3
Cl <sub>(4)</sub> —Pt—N <sub>(10)</sub>	86,2	88,5	85,0	88,5	85,4	88,6	86,2	88,4	88,5
N <sub>(6)</sub> —Pt—N <sub>(10)</sub>	94,8	90,9	96,5	90,2	96,3	90,3	94,6	90,7	92,2

[a] Dados obtidos neste trabalho. [b] Dobrogorskaia-Méreau, IA.; Nemukhin, A. V. *Journal of Computational Chemistry*. **2005**, 26, 865-870. [c] Li, C. D.; Jiang, L. J.; Tang, W. X. *Spectroc. Acta Pt. A-Mol. Biomolec. Spect.* 1993, 49, 339-343.

Em geral, os comprimentos de ligação são um pouco maiores para os cálculos realizados nos níveis M06-2x e MP2, quando comparados com os dados experimentais [70].

Analisando a tabela 1, observa-se que há pequena diferenciação para a ligação Pt—Cl nos ligantes axiais e equatoriais, o que não é observado no dado experimental devido, provavelmente, à presença de interações intermoleculares no estado sólido. De forma geral, os resultados estruturais obtidos em fase aquosa comparam melhor com os resultados já descritos na literatura. A partir da estrutura otimizada, foi realizada a análise da simetria e energia dos dois primeiros orbitais desocupados de menor energia: LUMO e LUMO+1 cujas regiões representativas de densidade eletrônica são apresentadas em detalhes na Figura 10.

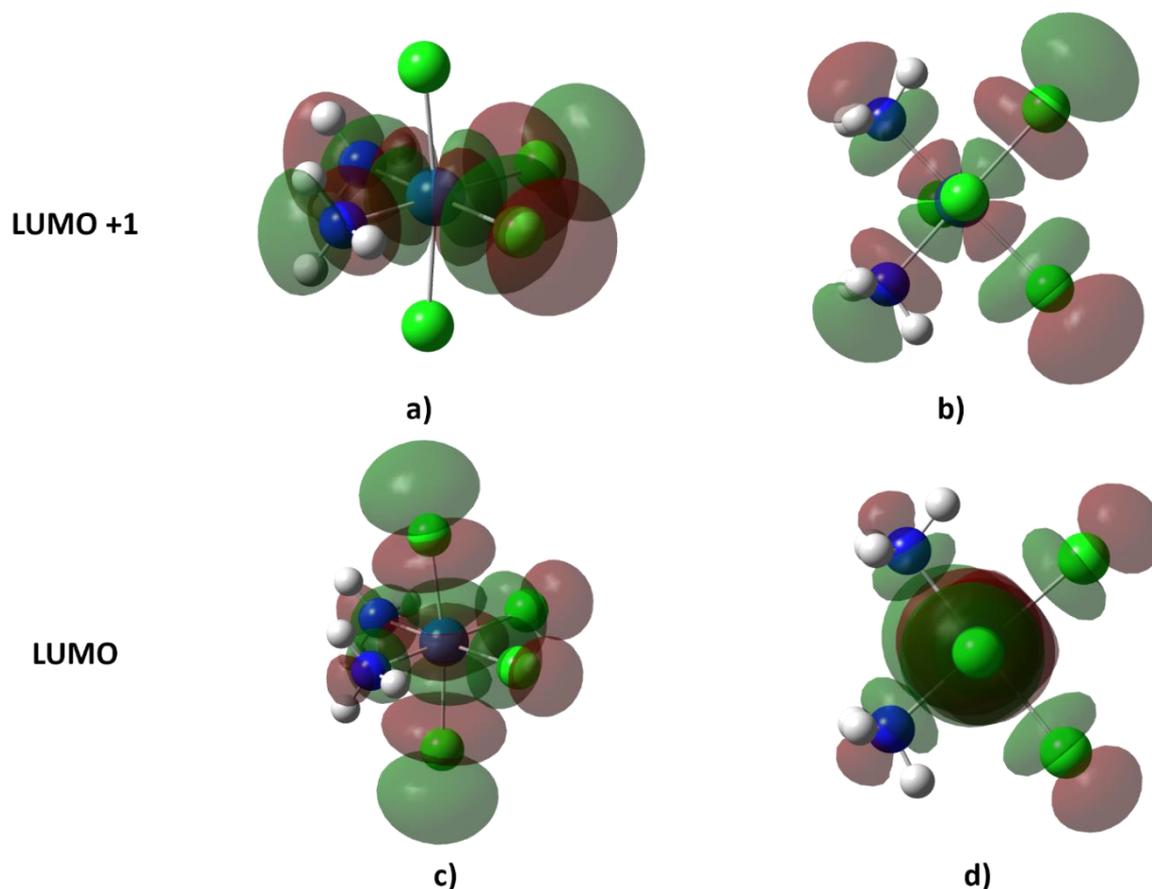


Figura 10. Orbitais moleculares para o complexo *cis*-diaminetetracloroplatina(IV): LUMO +1 a) visão pelo plano xy e b) visão pelo eixo z; e LUMO c) visão pelo plano xy e d) visão pelo eixo z. Superfícies geradas com o isovalor:  $0,02e^{-}/a_0^3$

Na figura 10, imagens 10c e 10d, observa-se que o complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] apresenta o LUMO com simetria do tipo  $d_{z^2}$  com a densidade eletrônica distribuída principalmente na direção do eixo z, considerando o metal como o centro de um sistema de coordenadas cartesianas. Nota-se na

imagem 10d, a região de densidade eletrônica característica deste orbital e definida no plano xy do complexo, que coincide com o plano equatorial de coordenação. De forma semelhante, o LUMO+1 é representado pela simetria  $dx^2-y^2$  evidenciada pela distribuição simétrica da densidade eletrônica na região do centro metálico e as contribuições significativas das densidades eletrônicas dos orbitais atômicos e/ou moleculares dos ligantes do plano equatorial.

Apesar da nomenclatura axial e equatorial ser muito utilizada na Química Inorgânica em compostos octaédricos esses eixos podem interconverter-se. Portanto, tomamos com referência o eixo z contemplando os orbitais  $dz^2$ .

É importante ressaltar que a simetria dos orbitais estudados para esse e os demais complexos apresentados neste capítulo, não se alteram independentemente do nível de cálculo utilizado. A energia desses orbitais, entretanto, varia de acordo com a metodologia utilizada e estes resultados para o complexo *cis*-diaminotetracloroplatina(IV) são apresentados no gráfico da figura 11.

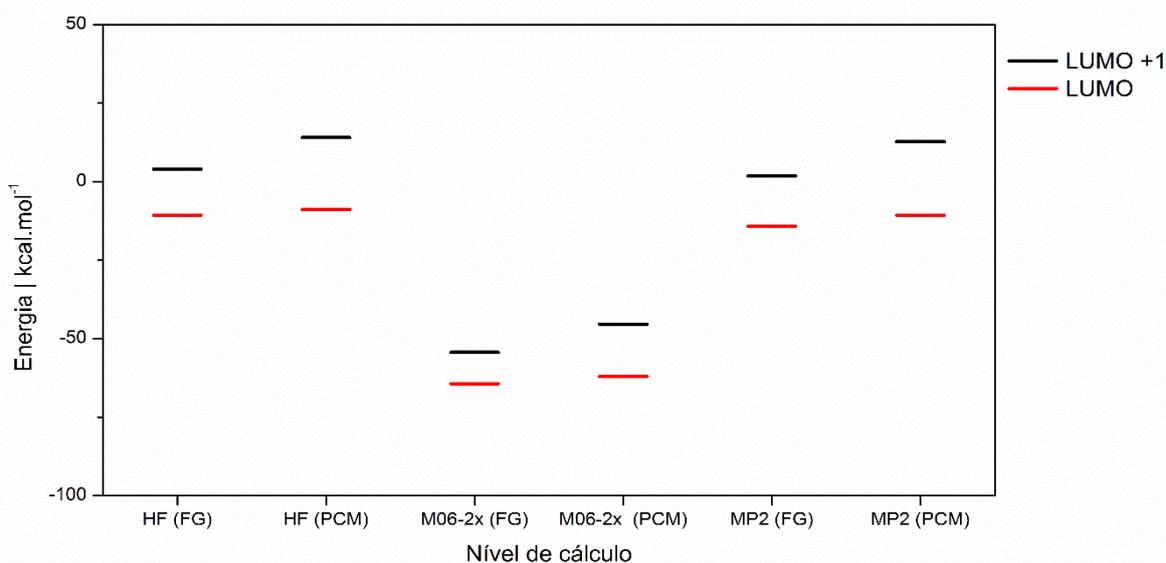


Figura 11. Energias dos LUMO e LUMO +1 do complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] para as diferentes metodologias utilizadas.

Observando a Figura 11, pode-se notar que a diferença energética entre os orbitais LUMO e LUMO +1 é superior em pelo menos 10 kcal mol<sup>-1</sup>. Os resultados DFT mostram energias muito negativas para ambos orbitais desocupados, o que pode estar relacionado com a origem destes orbitais do tipo Kohn-Sham que são indiretamente obtidos pelo funcional da densidade eletrônica, distribuindo parte desta densidade sobre os orbitais vazios e resultando nessa energia para OMs ocupados. Já para as metodologias que utilizam-se da combinação linear de orbitais atômicos para gerar OMs, HF e MP2, ainda assim o orbital LUMO apresentou energias negativas, o que pode estar associado a função de base para o metal (Pt) que esta pequena, e que também, isso pode ter efeito nos cálculos DFT.

A redução de compostos de Pt(IV) à Pt(II) envolve a entrada de dois elétrons no orbital desocupado de menor energia, LUMO. Com a ocupação desse orbital, ocorre uma reorganização eletrônica perturbando as ligações de coordenação contempladas pela região de densidade eletrônica do LUMO. Dessa forma, para o complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] a simetria  $dz^2$  do LUMO e a diferença de energia desse orbital para o LUMO+1 indicam um mecanismo tradicional, com a saída de ligantes axiais[17,18]. Nesse caso, espera-se que os ligantes cloro saiam da esfera de coordenação, dando origem a um produto quadrático-plano de Pt(II) [71,72].

#### 4.1.2. Complexo 2: *trans*-diaminotetracloroplatina(IV)

Na Figura 12 é apresentada a estrutura otimizada para o complexo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>], utilizando a metodologia DFT.

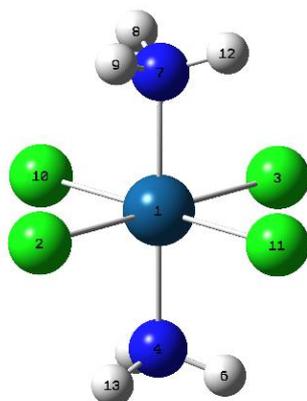


Figura 12. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]

Para o complexo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] não há menção na literatura sobre seus dados estruturais, então foram usados para comparação os parâmetros estruturais encontrados na literatura para o seu isômero *cis* [70,73] analisado na sessão anterior. A Tabela 2 apresenta esses dados estruturais e os obtidos neste trabalho. As numerações dos átomos indicados na tabela 2 seguem a figura 12.

Tabela 2. Dados estruturais para o complexo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>], com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus

Parâmetros	HF <sup>a</sup>		M06-2x <sup>a</sup>		MP2 <sup>a</sup>		HF 6-31+G(p) <sup>b</sup>		Dados experimentais <sup>c</sup>
	FG	FA	FG	FA	FG	FA	FG	FA	
Pt—Cl <sub>(eq)</sub>	2,37	2,37	2,36	2,37	2,38	2,38	2,34	2,39	2,318
Pt—N <sub>(ax)</sub>	2,05	2,05	2,05	2,05	2,04	2,05	2,07	2,03	2,059
Cl <sub>(2)</sub> —Pt—Cl <sub>(3)</sub>	180,0	180,0	179,8	180,0	180,0	180,0	172,4	178,9	179,2
Cl <sub>(2)</sub> —Pt—Cl <sub>(10)</sub>	90,0	90,0	90,3	90,0	89,9	90,0	92,9	92,3	90,8
Cl <sub>(11)</sub> —Pt—N <sub>(4)</sub>	90,7	91,0	89,7	90,8	90,4	91,1	86,2	88,4	88,5

$N_{(7)}-Pt-N_{(4)}$	180,0	180,0	179,6	179,9	180,00	180,0	-	-	-
----------------------	-------	-------	-------	-------	--------	-------	---	---	---

[a] Dados obtidos neste trabalho. [b] Dobrogorskaia-Méreau, IA.; Nemukhin, A. V. Journal of Computational Chemistry. **2005**, 26, 865-870. [c] Li, C. D.; Jiang, L. J.; Tang, W. X. Spectroc. Acta Pt. A-Mol. Biomolec. Spect. 1993, 49, 339-343.

Analisando os valores apresentados na Tabela 12, pode-se notar que os comprimentos das ligações Pt—Cl e Pt—N em fase gás e fase aquosa, são praticamente idênticos, mostrando que não há diferenças significativas entre as metodologias utilizadas. Os ângulos de ligação se mantêm a 180,0° ou 90° indicando que não há distorções significativas da geometria octaédrica prevista e diferenças substanciais entre os diferentes níveis de cálculo desse trabalho para os valores da literatura, principalmente se considerarmos a diferença de isomeria. Seguindo para a análise de população e distribuição de densidade eletrônica, a Figura 13 apresenta as representações do LUMO e LUMO+1 assim como os valores para estas energias nas diferentes metodologias estudadas.

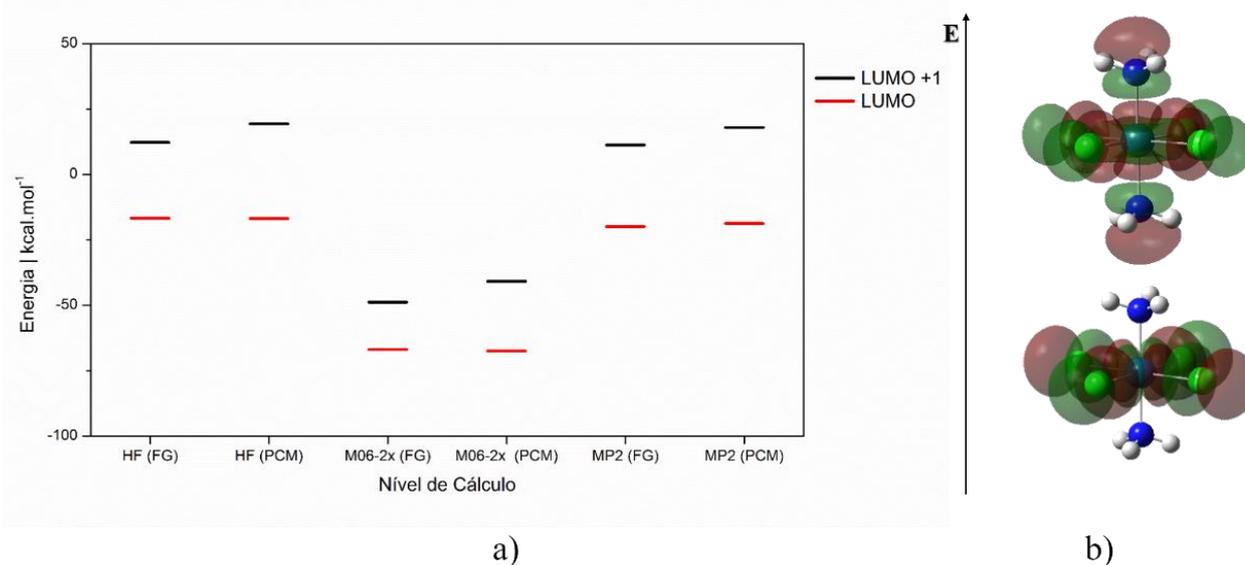


Figura 13. a) Diagrama energia dos orbitais moleculares LUMO e LUMO +1 do complexo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>].  
b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor: 0,02e<sup>-</sup>/a<sub>0</sub><sup>3</sup>

Observando a figura 13a, a análise energética é similar a já realizada para o isômero *cis*. A figura 13b indica para o complexo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] que a simetria do LUMO é do tipo dx<sup>2</sup>-y<sup>2</sup> e a do LUMO +1 dz<sup>2</sup>. Com diferença energética entre esses orbitais sendo superior a 18 kcal mol<sup>-1</sup>, um mecanismo alternativo de redução para compostos d<sup>6</sup> seria vislumbrado. Nesse caso, espera-se que os ligantes cloro saiam do plano equatorial. É importante ressaltar que este complexo durante a redução irá perder dois cloretos e a reorganização da estrutura gera duas possibilidades de produto de platina(II), a cisplatina e transplatina. O segundo complexo não é ativo contra o câncer como relatado na literatura[3,74,75].

### 4.1.3. Complexo 3: Iproplatina

Na Figura 14 é apresentada a estrutura otimizada para o complexo Iproplatina, utilizando a metodologia DFT. O complexo apresenta dois ligantes hidroxio nas posições axiais e dois ligantes isopropilamino em posição *cis*.

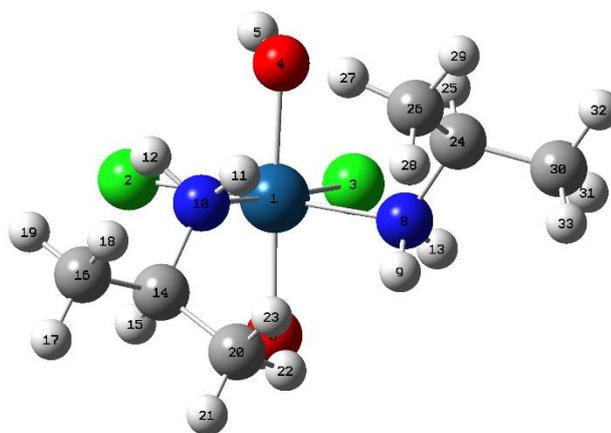


Figura 14. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo Iproplatina

Como pode ser observado na Figura 14, os ligantes amino apresentam flexibilidade devido a rotação livre da ligação C—N, e a geometria otimizada do mínimo local obtido apresenta interações entre os átomos de hidrogênio dos grupos -CH<sub>3</sub> com os átomos de oxigênio dos ligantes hidroxio, o que provavelmente garante uma estabilidade adicional a esta estrutura. A análise estrutural do complexo Iproplatina foi baseada em um recente trabalho publicado por Sadeghi e colaboradores [76]. Os cálculos foram realizados no Gaussian 09 [67] utilizando para os átomos leves, a função de base 6-311G(d,p) e para a platina o pseudopotencial de Wadt and Hay por meio do funcional MPW1PW1. Além disso, foi incluído o efeito do solvente (PCM), mas não foram realizados cálculos com a água. As numerações dos átomos indicados na tabela 3 seguem a figura 14.

Tabela 3. Dados estruturais para o complexo Iproplatina, com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus

Parâmetros	HF <sup>a</sup>		M06-2x <sup>a</sup>		MP2 <sup>a</sup>		MPW1PW1 <sup>b</sup>
	FG	FA	FG	FA	FG	FA	FG
Pt—O <sub>(6)</sub>	1,97	1,98	2,01	2,02	2,03	2,04	1,99
Pt—N <sub>(10)</sub>	2,07	2,03	2,08	2,04	2,07	2,04	2,08
Pt—Cl <sub>(3)</sub>	2,36	2,42	2,35	2,41	2,36	2,40	2,30
O <sub>(6)</sub> —Pt—O <sub>(4)</sub>	171,8	175,9	172,2	176,1	172,3	175,6	-
O <sub>(6)</sub> —Pt—N <sub>(10)</sub>	92,0	92,7	91,8	93,2	93,2	93,9	-
O <sub>(6)</sub> —Pt—N <sub>(8)</sub>	82,4	84,4	83,0	84,2	81,6	80,0	-
O <sub>(6)</sub> —Pt—Cl <sub>(3)</sub>	91,5	90,3	91,0	89,4	90,6	89,4	92,3
O <sub>(6)</sub> —Pt—Cl <sub>(2)</sub>	94,1	92,4	94,3	92,9	94,7	93,2	-

$N_{(10)}-Pt-Cl_{(3)}$	176,2	176,9	176,6	89,4	175,9	176,6	-
$N_{(10)}-Pt-Cl_{(2)}$	85,8	88,0	84,3	87,1	84,7	87,3	84,5
$N_{(10)}-Pt-N_{(8)}$	95,8	92,7	97,3	92,7	96,9	92,8	97,9
$Cl_{(2)}-Pt-Cl_{(3)}$	92,7	91,4	93,8	92,6	93,7	92,6	92,4

[a] Dados obtidos neste trabalho. [b] Sadegui, N., et al. *Journal of Applied Spectroscopy*, 909-916, 2017.

Analisando a Tabela 3, todas metodologias descrevem razoavelmente a geometria do Iproplatina. As ligações Pt—N diminuem seu comprimento quando em solução em todos os níveis de teoria estudados, diferentemente do comprimento de Pt—Cl que além descrever um comprimento de ligação maior, já em fase gás, aumentou mais ainda quando o efeito do solvente foi simulado. Este aumento é provavelmente proveniente da polarização do campo do solvente no ligante cloro que apresenta carga negativa e pode indicar que o grupo cloreto nesse meio poderá sair mais facilmente da esfera de coordenação. A figura 15 apresenta as energias dos orbitais obtidos e as regiões representativas destes.

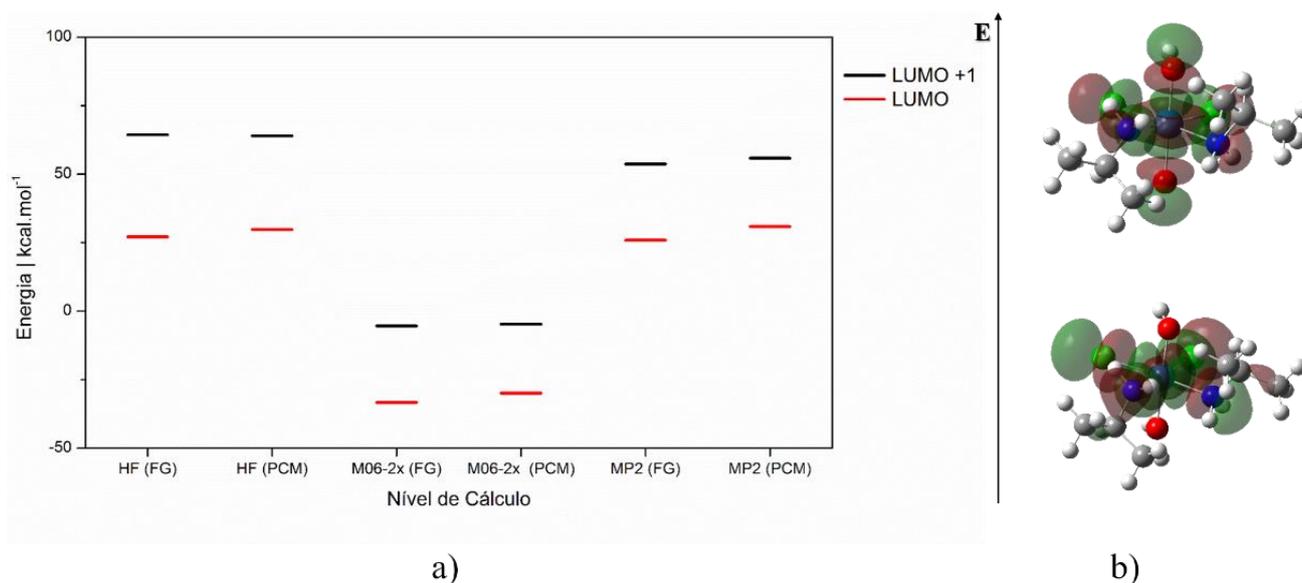


Figura 15. a) Diagrama energia dos LUMO e LUMO +1 do complexo Iproplatina. b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor:  $0,02e/a_0^3$

Observando a figura 15, as considerações energéticas descritas nos complexos anteriores se repetem para os cálculos DFT. Os resultados HF e MP2 no entanto, mostram energias para o LUMO positivas, o que é esperado de acordo com a teoria dos orbitais moleculares. Para o complexo Iproplatina o LUMO apresenta simetria do tipo  $dx^2-y^2$  (figura 15b). O mesmo tipo de simetria para o LUMO foi encontrado por Sadeghi e colaboradores[76]. Esse tipo de orbital indica que existe um mecanismo alternativo de redução, para o qual seria esperado que os ligantes OH permaneceriam na estrutura reduzida.

#### 4.1.4. Complexo 4: Ormaplatina

Na Figura 16 é apresentada a estrutura otimizada para o complexo Ormaplatina, ou Tetraplatina, utilizando a metodologia DFT. Diferentemente dos complexos apresentados anteriormente, um ligante aminado bidentado, o 1,2-diaminociclohexano (DACH) é utilizado no plano equatorial. Esta diferença estrutural pode resultar numa estabilidade adicional aos ligantes do plano equatorial na redução.

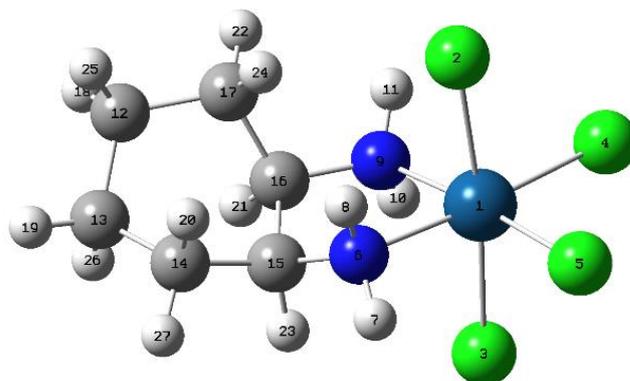


Figura 16. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo Ormaplatina

A geometria otimizada indica um octaedro levemente distorcido assim como o observado para o complexo 1. A conformação do ligante DACH se apresentou como barco torcido ao invés da conformação cadeira mais estável para derivados de ciclohexano. Os pesquisadores Ejehi e Ariafard encontraram o DACH na conformação cadeira em seus trabalhos com este mesmo complexo [31,77,78]. Os dados estruturais estão apresentados na tabela 4. As numerações dos átomos indicados na tabela 4 seguem a figura 16.

Tabela 4. Dados estruturais para o complexo Ormaplatina, com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus

Parâmetros	HF <sup>a</sup>		M06-2x <sup>a</sup>		MP2 <sup>a</sup>		B3LYP
	FG	FA	FG	FA	FG	FA	6-31g(d) <sup>b</sup>
Pt—Cl <sub>(ax)</sub>	2,37	2,37	2,37	2,37	2,38	2,38	2,368
Pt—Cl <sub>(eq)</sub>	2,33	2,40	2,33	2,39	2,35	2,40	2,367
Pt—N	2,06	2,02	2,08	2,04	2,06	2,04	
Cl <sub>(2)</sub> —Pt—Cl <sub>(3)</sub>	174,4	178,8	173,5	178,3	173,3	177,4	
Cl <sub>(4)</sub> —Pt—Cl <sub>(5)</sub>	94,9	92,8	94,9	93,1	95,9	96,2	
Cl <sub>(2)</sub> —Pt—Cl <sub>(5)</sub>	91,8	90,4	92,1	90,6	92,4	90,8	
Cl <sub>(5)</sub> —Pt—N <sub>(6)</sub>	91,1	92,1	90,4	91,9	89,7	91,4	
N—Pt—N	83,2	83,3	83,5	83,5	84,0	83,4	

[a] Dados obtidos neste trabalho. [b] Burda, J. V.; Sebesta, F. *Chem. European Journal*. 2016, 1037-1047.

Os comprimentos de ligação Pt—Cl axial apresentaram os mesmos valores para a fase gás e em solução aquosa além do bom acordo com o cálculo realizado no nível DFT (B3LYP) com efeito do solvente[38]. Já os ângulos N—Pt—N são menores quando são comparados com os complexos que não tem o ligante aminado bidentado como por exemplo na Iproplatina e *cis*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> que apresentam valores iguais a 97° e 95° respectivamente no nível MP2 em fase gás. Esta diminuição é um efeito de restrição causado pelo modo de coordenação bidentado. Com a estrutura otimizada do complexo, foram realizados os cálculos de população eletrônica por meio do NBO. Os resultados em destaque são apresentados na Figura 17.

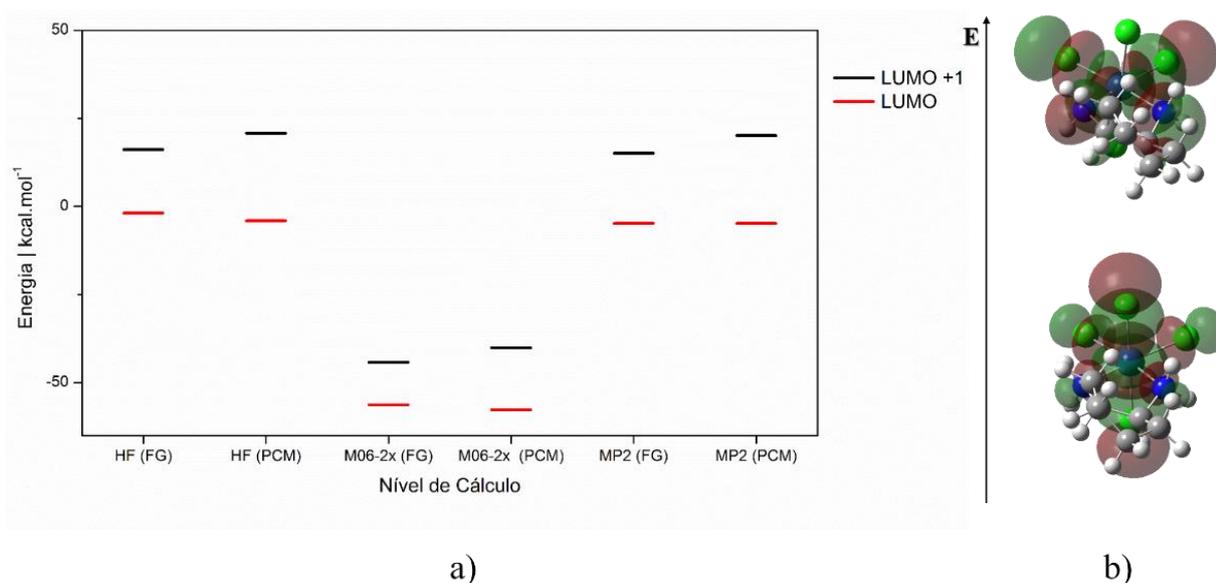


Figura 17. a) Diagrama energia dos LUMO e LUMO +1 do complexo Ormaplatina. b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor:  $0,02e/a_0^3$

A análise das energias dos orbitais representada no gráfico 17a, segue o mesmo comportamento discutido previamente. Observando as superfícies dos OMs, o LUMO é do tipo  $d_z^2$  e os valores de energia calculados indicam, então, que após a redução ocorrerá a saída dos ligantes do eixo axial. Esta simetria para o LUMO, também foi encontrada em um trabalho recente, utilizando o nível B3LYP-D3 com a função de base def2-QVZP para a Pt e o conjunto de funções 6-311+G(2d,p) para os átomos leves [31]. Entretanto o valor absoluto de energia para o LUMO não foi apresentado para auxiliar a discussão desse texto.

#### 4.1.5. Complexo 5: *ctc*-[PtCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(NH<sub>3</sub>)]

Na Figura 18 é apresentada a estrutura otimizada para o complexo *bis*(acetato)amino(*n*-butilamino)dichloroplatina(II), utilizando a metodologia DFT. O ligante *n*-butilamino, NBA, representa uma cadeia de amina alifática com grande liberdade conformacional. Esse complexo, que contém ligantes acetatos no eixo axial, foi estudado extensivamente por Gibson e colaboradores

como possível pró-fármaco [16,30]. Os estudos da redução desse composto, por meio de experimentos sofisticados de RMN em duas dimensões e espectrometria de massas, suscitou a dúvida sobre mecanismos alternativos de redução [30].

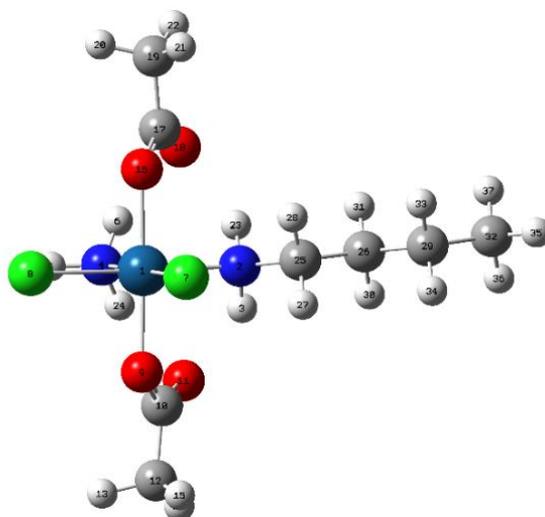
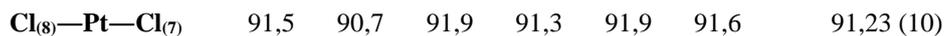


Figura 18. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo *ctc*-[PtCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)]

Analisando a figura 18, verifica-se a geometria octaédrica, com os átomos de oxigênio livres dos ligantes acetato voltados para os grupos NH<sub>3</sub>. Estas interações estão presentes nos experimentos disponíveis, utilizados para comparação com os dados calculados e apresentados na tabela 5.

Tabela 5. Dados estruturais para o complexo *ctc*-[PtCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(NH<sub>3</sub>)], com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus

Parâmetros	HF <sup>a</sup>		M06-2x <sup>a</sup>		MP2 <sup>a</sup>		Dados experimentais <sup>b</sup>
	FG	FA	FG	FA	FG	FA	
Pt—O	1,99	1,99	2,03	2,02	2,03	2,03	2,030 (6)
Pt—N <sub>(4)</sub>	2,08	2,03	2,09	2,04	2,09	2,05	2,049 (6)
Pt—N <sub>(2)</sub>	2,09	2,04	2,10	2,05	2,09	2,06	-
Pt—Cl <sub>(8)</sub>	2,36	2,41	2,35	2,40	2,37	2,40	2,318 (2)
C <sub>(10)</sub> —O <sub>(9)</sub>	1,28	1,30	1,30	1,31	1,30	1,32	1,303 (11)
C <sub>(10)</sub> —O <sub>(11)</sub>	1,21	1,20	1,24	1,22	1,25	1,23	1,213 (11)
C <sub>(10)</sub> —C <sub>(12)</sub>	1,50	1,50	1,51	1,51	1,50	1,50	1,502 (14)
O <sub>(9)</sub> —Pt—O <sub>(16)</sub>	175,6	174,3	174,9	174,7	173,5	173,4	176,7 (3)
O <sub>(9)</sub> —Pt—N <sub>(2)</sub>	91,4	91,2	92,5	91,7	92,0	93,1	97,6 (2)
O <sub>(9)</sub> —Pt—N <sub>(4)</sub>	91,8	91,9	91,7	91,8	92,6	91,9	84,8 (2)
O <sub>(9)</sub> —Pt—Cl <sub>(8)</sub>	88,8	88,2	88,4	88,0	88,2	87,4	85,3 (2)
O <sub>(9)</sub> —Pt—Cl <sub>(7)</sub>	88,2	88,3	88,0	87,6	87,3	88,7	92,3 (2)
N <sub>(2)</sub> —Pt—Cl <sub>(8)</sub>	174,9	178,2	174,9	178,5	174,6	178,7	177,1 (2)
N <sub>(2)</sub> —Pt—Cl <sub>(7)</sub>	93,5	90,9	93,0	90,1	93,4	89,5	89,1 (2)
N <sub>(2)</sub> —Pt—N <sub>(4)</sub>	88,0	92,2	88,4	92,5	88,0	93,6	90,7 (4)



[a] Dados obtidos neste trabalho. [b] Chen, L.; Lee P. F.; Rangford, J. D.; Vittal, J. J.; Wong, S. Y. *J.Chem Soc.,Dalton Trans.* 1999, 1202-1212. \*( ) – Erro associado.

Para os complexos que contêm os ligantes carboxilato no eixo axial, a literatura mostra que estas interações intramoleculares ( $\text{H}_2\text{NH}\cdots\text{OCOR}$ ) são do tipo ligação de hidrogênio e são responsáveis pela estabilização dos mínimos locais.[79]. Para os complexos similares de forma  $[\text{Pt}(\text{en})\text{Cl}_2(\text{L})_2]$  com grupos  $\text{COOH}$  axiais, existem também duas ligações de hidrogênio entre o oxigênio terminal dos ligantes axiais carboxilatos e os hidrogênios do grupo amino do ligante etano-1,2-diamina [80], apresentando o mesmo padrão observado para a estrutura de raios-X para o complexo  $c,c,t\text{-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{OCOCH}_3)_2$ [79].

Analisando a tabela 5, pode-se observar que o acordo de todas as metodologias teóricas com o experimento é bastante satisfatório. Assim como para os outros complexos não há diferenças significativas entre os resultados estruturais obtidos em fase gás e em solução. Na Figura 19, a seguir, são apresentados os resultados para os orbitais desocupados de mais baixa energia para o complexo 5.

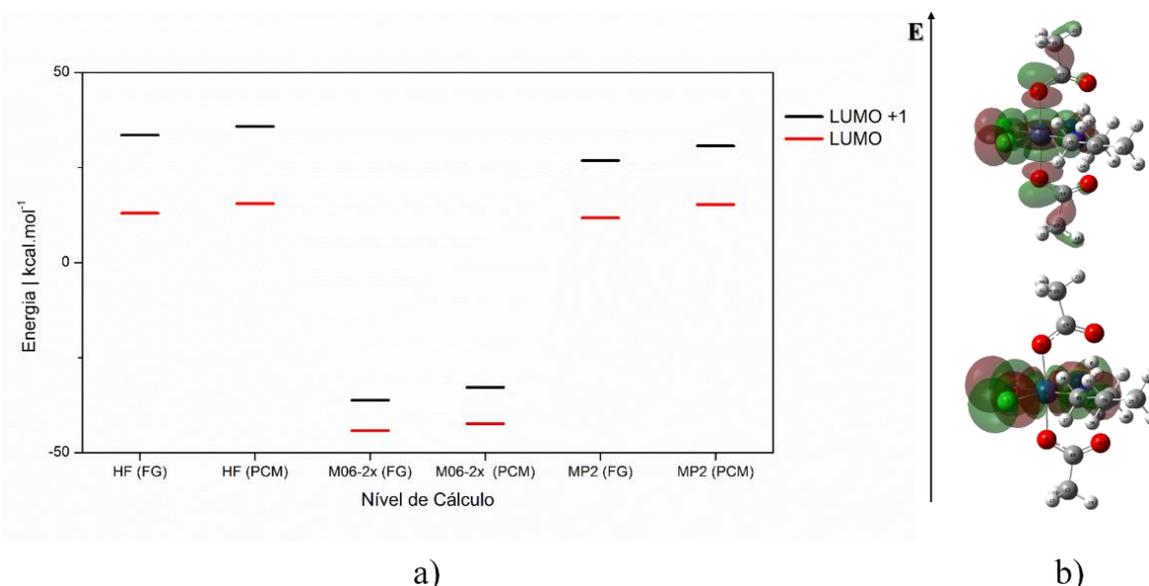


Figura 19. a) Diagrama energia para LUMO e LUMO +1 do complexo  $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{NH}_3)]$   
 b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor:  $0,02e/a_0^3$

Avaliando os resultados apresentados na Figura 19, observa-se a mesma tendência encontrada para as energias do complexo Iproplatina, ou seja, apenas os resultados DFT determinam LUMOs estabilizados. Observando a imagem 19b, podemos indicar que o complexo  $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(\text{NBA})(\text{OCOCH}_3)_2$  tem simetria do tipo  $dx^2-y^2$  para o LUMO, e com diferença energética superior a  $0,35 \text{ eV}$  ( $8,2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) em relação ao LUMO +1, pode-se indicar que o mecanismo de saída será preferencialmente com os ligantes do plano equatorial.

#### 4.1.6. Complexo 6: Satraplatina

Na Figura 20 é apresentada a estrutura otimizada para o Satraplatina, bis(acetato)aminodiclorociclohexilaminaplatina(IV), ou ainda JM216, utilizando a metodologia DFT. Este composto é constituído por dois grupos acetatos axiais ao plano equatorial de coordenação no qual encontram-se dois ligantes cloretos, um ligante amino e outro ciclohexilamino. O Satraplatina é o composto de Pt(IV) que mais avançou em testes clínicos dentre os análogos sintetizados [30].

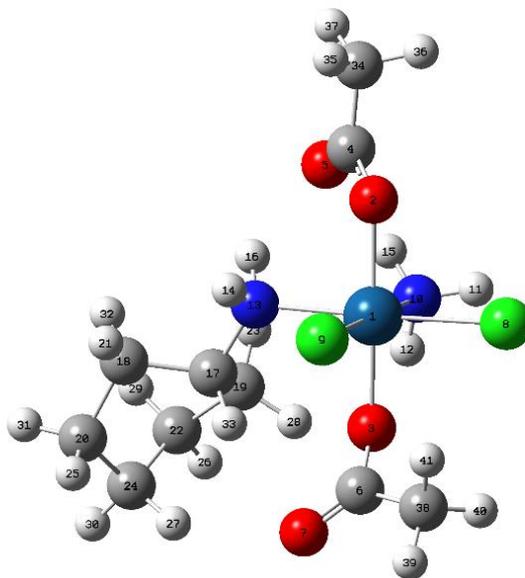


Figura 20. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo Satraplatina

Analisando a Figura 20, verifica-se a que a estrutura está em geometria octaédrica como o esperado. Experimentalmente, foi observado que o ângulo entre os nitrogênios e o átomo de platina é de aproximadamente  $90^\circ$ . Além disso, foi relatado que os ligantes amina fazem interações intramoleculares com os átomos de oxigênio, o que explicaria a conformação adotada pelos acetatos em relação aos plano equatorial de coordenação. A orientação do ciclohexano é assimétrica em relação aos grupos acetato, o que pode dificultar o ataque indesejado de metabólitos[81].

No caso da geometria otimizada neste trabalho, o ligante OAc (inferior ao plano de observação da figura 20 não interage com o grupo amina e sim, se apresenta em forma distorcida em relação ao eixo z, descrito pelos átomos O—Pt—O. Além dessa diferença estrutural, a conformação do grupo ciclohexilamina está em cadeira no resultado cristalográfico. Os resultados deste experimento, são utilizados para comparação estrutural com os dados calculados neste trabalho e apresentados na tabela 6.

Tabela 6. Dados estruturais para o Satraplatina, com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus.

Parâmetros	HF <sup>a</sup>		M06-2x <sup>a</sup>		MP2 <sup>a</sup>		Dados experimentais <sup>b</sup>
	FG	FA	FG	FA	FG	FA	
Pt—O <sub>(3)</sub>	1,98	2,00	2,00	2,02	2,02	2,03	2,010(2)
Pt—N <sub>(10)</sub>	2,06	2,02	2,07	2,04	2,07	2,04	2,060(2)
Pt—Cl <sub>(9)</sub>	2,35	2,40	2,34	2,39	2,36	2,39	2,312(3)
C <sub>(6)</sub> —O <sub>(3)</sub>	1,33	1,30	1,34	1,32	1,36	1,34	1,280*
C <sub>(6)</sub> —O <sub>(7)</sub>	1,19	1,20	1,21	1,22	1,22	1,23	1,230*
C <sub>(6)</sub> —C <sub>(38)</sub>	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,440*
O <sub>(3)</sub> —Pt—O <sub>(2)</sub>	175,7	178,2	175,0	178,5	175,4	178,5	174,7(3)
O <sub>(3)</sub> —Pt—N <sub>(10)</sub>	82,7	83,9	81,9	83,3	81,2	81,6	89,4(6)
O <sub>(3)</sub> —Pt—N <sub>(13)</sub>	91,5	91,3	89,7	90,2	90,4	90,8	92,6(6)
O <sub>(3)</sub> —Pt—Cl <sub>(9)</sub>	95,7	94,6	96,4	94,5	96,9	95,9	91,8(2)
O <sub>(3)</sub> —Pt—Cl <sub>(8)</sub>	91,6	92,8	92,6	92,8	92,7	92,9	86,7(3)
N <sub>(10)</sub> —Pt—Cl <sub>(9)</sub>	178,4	178,4	178,2	177,5	178,1	177,4	177,1(3)
N <sub>(10)</sub> —Pt—Cl <sub>(8)</sub>	86,1	86,2	85,7	86,8	85,0	85,8	86,9(3)
N <sub>(10)</sub> —Pt—N <sub>(13)</sub>	94,3	93,2	94,8	93,9	95,3	92,7	94,3(4)
Cl <sub>(9)</sub> —Pt—Cl <sub>(8)</sub>	93,5	93,4	95,0	94,5	95,5	95,1	90,4(10)

[a] Dados obtidos neste trabalho. [b] Neidle, S.; Snook, C. F. *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*, 822-824, 1995. O erro associado às medidas está entre parênteses. \*valores retirados do arquivo cif, sem descrição do erro experimental.

Observando os dados apresentados na tabela 6, que descreve as principais medidas relacionadas à coordenação dos ligantes ao metal, pode-se observar que o acordo de todas as metodologias teóricas com o experimento é bastante satisfatório, apesar das diferenças conformacionais de alguns ligantes listadas no parágrafo anterior. Assim como para os outros complexos não há diferenças significativas entre os resultados estruturais obtidos em fase gás e em solução. Na Figura 21, a seguir, são apresentados os resultados para os orbitais desocupados de mais baixa energia para o complexo 6.

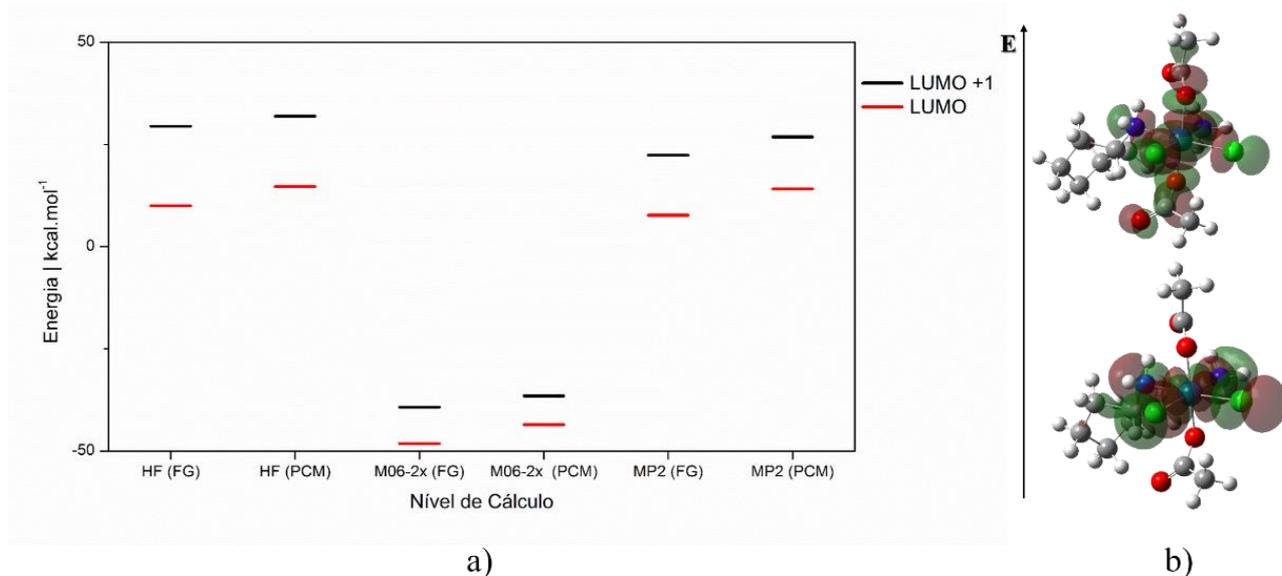


Figura 21. a) Diagrama energia dos LUMO e LUMO +1 do complexo Satraplatina. b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor: 0,02e-/a<sub>0</sub><sup>3</sup>

A figura 21a, indica novamente que apenas os resultados DFT apresentam o LUMO e LUMO+1 com energias negativas. O complexo Satraplatina em todos os níveis de teoria, apresenta simetria do tipo  $dx^2-y^2$  para o orbital LUMO (imagem 21b), indicando a desestabilização de ligações e saída de ligantes no plano equatorial. A diferença energética entre os orbitais LUMO e LUMO +1 ultrapassam 0,30 eV (6,9 kcal mol<sup>-1</sup>, no nível M06-2x fase aquosa), é possível inferir então, que essa diferença garante a ocupação do LUMO. A análise dos LUMO e LUMO +1 desse composto corrobora com dos dados obtidos experimentalmente por Gibson [16], nos quais encontrou complexos de Pt(II) com acetatos no produto de redução.

#### 4.1.7. Complexo 7: [PtCl<sub>6</sub>]<sup>2-</sup>

A partir dessa seção serão analisados os complexos iônicos. Na figura 22 é apresentada a estrutura otimizada para o complexo [PtCl<sub>6</sub>]<sup>2-</sup> utilizando a metodologia DFT. Esse é um composto que pertence ao grupo de ponto Oh, também conhecido como octaedro regular [17].

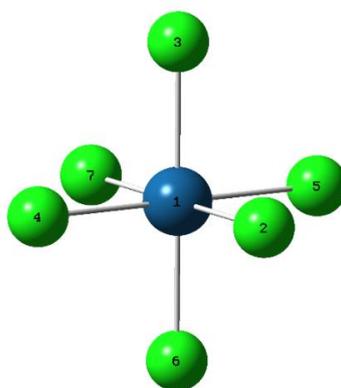


Figura 22. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo [PtCl<sub>6</sub>]<sup>2-</sup>

Como esperado, a figura 22 apresenta uma geometria octaédrica, com os ângulos entre os átomos que estão no plano são de 90° graus entre si, em todas as metodologias computacionais utilizadas, e os ângulos entre os ligantes axiais sempre iguais à 180°. Além disso, em todos os níveis os comprimentos de ligação variam entre 2,38Å (HF e M062x/FA) a 2,40 Å no nível MP2 com meio solvente. Os valores de energia para os orbitais moleculares estudados são apresentados na Figura 23.

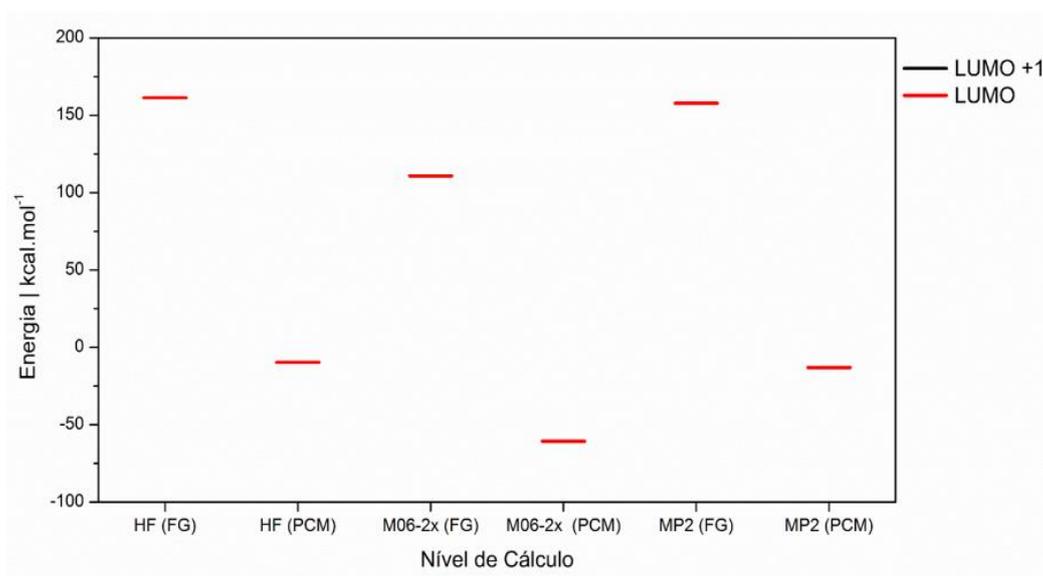


Figura 23. Diagrama de energia dos LUMO e LUMO +1 do complexo  $[\text{PtCl}_6]^{2-}$

Devido a simetria desse complexo, a figura 23 apresenta a degenerescência entre os primeiros orbitais moleculares desocupados para o complexo  $[\text{PtCl}_6]^{2-}$  cujas simetrias são do tipo  $dx^2-y^2$  e  $dz^2$ .

#### 4.1.8. Complexo 8: $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_6]^{4+}$

Na Figura 24 é apresentada a estrutura otimizada para o complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_6]^{4+}$ , utilizando a metodologia DFT. Este complexo também apresenta 6 ligantes idênticos, com simetria Oh.

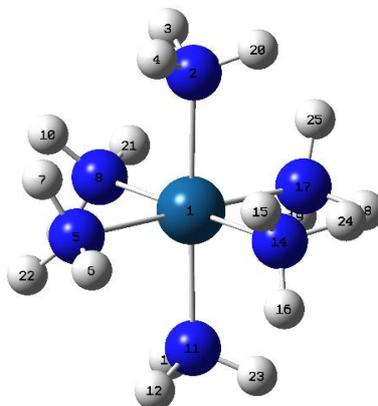


Figura 24. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_6]^{4+}$

Apesar de o complexo hexaminoplatina(IV) também apresentar os seis ligantes iguais, parte da simetria é perdida quando se considera a liberdade de rotação dos grupos amino em relação à ligação Pt—N. Isto pode ser observado na análise dos dados estruturais calculados, sem restrição de simetria, apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Dados estruturais para o complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_6]^{4+}$ , com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus

Parâmetros	HF		M06-2x		MP2	
	FG	FA	FG	FA	FG	FA
Pt—N	2,12	2,06	2,13	2,06	2,14	2,07
$\text{N}_{(\text{ax})} - \text{Pt} - \text{N}_{(\text{ax})}$	178,2	178,4	178,2	178,4	178,0	178,2
$\text{N}_{(2)} - \text{Pt} - \text{N}_{(5)}$	91,3	91,0	91,2	90,7	91,4	91,2
$\text{N}_{(5)} - \text{Pt} - \text{N}_{(8)}$	88,7	89,1	88,7	89,5	88,6	89,0

Pela análise da Tabela 7, pode-se perceber que ocorre perda da simetria Oh, porém a geometria estabelecida continua como octaédrica. Novamente, não há diferenças notáveis entre as metodologias computacionais utilizadas. A construção dos orbitais moleculares não é afetada de sobremaneira pelas posições relativas dos hidrogênios dos grupo amino, e as diferenças de energia entre os orbitais, apresentadas na Figura 25 a seguir, são negligenciáveis.

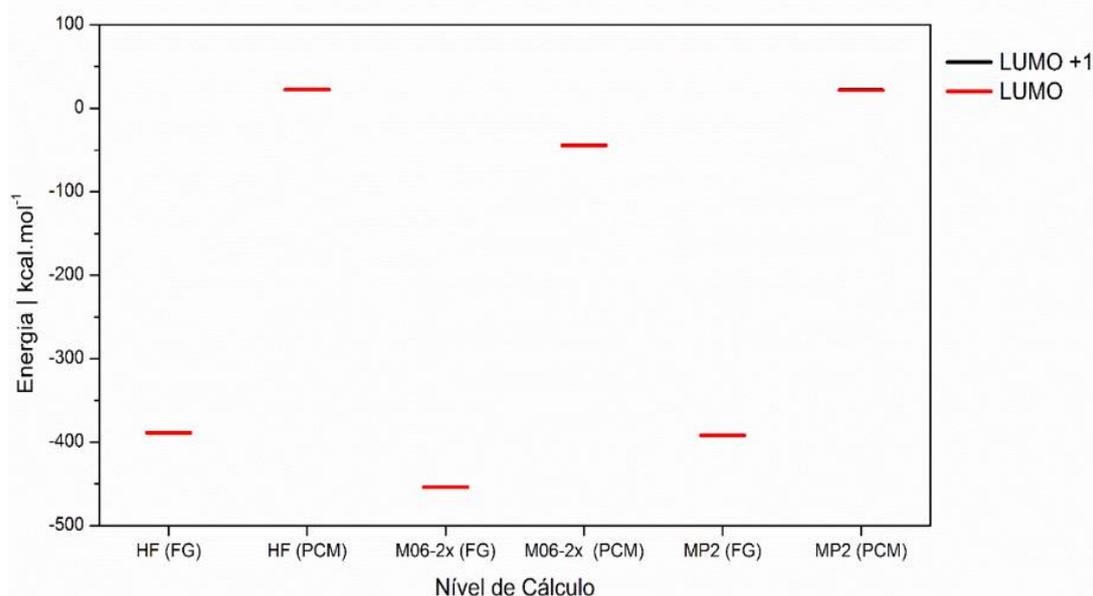


Figura 25. a) Diagrama energia dos LUMO e LUMO +1 do complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_6]^{4+}$

Assim como para o complexo hexacloro, os orbitais desocupados de menor energia podem ser considerados degenerados e apresentam a simetria esperada para complexos Oh, d<sup>6</sup>. É importante ressaltar que nos cálculos com a inclusão do efeito do solvente, as energias nos três níveis são superiores em aproximadamente 100 kcal mol<sup>-1</sup>, indicando que o solvente não estabiliza os orbitais. No entanto, os valores no meio aquoso (HF e MP2) são positivos como o previsto para orbitais

desocupados. Além disso, este resultado indica um problema das metodologias de solvatação implícita para contemplar espécies com carga, principalmente altas cargas positivas.

#### 4.1.9. Complexo 9: $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{3+}$

Na Figura 26 é apresentada a estrutura otimizada para o complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{3+}$ , utilizando a metodologia DFT.

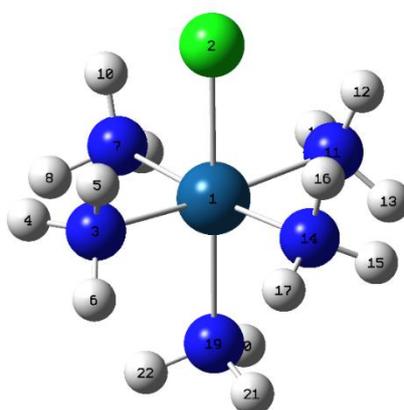


Figura 26. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{3+}$

Os dados utilizados na análise estrutural desse complexo estão na tabela 8.

Tabela 8. Dados estruturais para o complexo  $[\text{PtCl}(\text{NH}_3)_5]^{3+}$ , com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus

Parâmetros	HF		M06-2x		MP2	
	FG	FA	FG	FA	FG	FA
Pt—Cl <sub>(ax)</sub>	2,32	2,37	2,31	2,37	2,35	2,36
Pt—N	2,19	2,04	2,20	2,06	2,20	2,06
Cl <sub>(2)</sub> —Pt—N <sub>(19)</sub>	179,5	179,0	179,5	178,9	179,3	179,3
Cl <sub>(2)</sub> —Pt—N <sub>(3)</sub>	86,8	90,4	86,9	90,4	86,3	90,1
N <sub>(3)</sub> —Pt—N <sub>(7)</sub>	89,5	90,1	90,7	90,1	90,6	89,9

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 8, os comprimentos de ligação Pt—Cl do complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{3+}$  alongaram-se e os Pt—N diminuíram levemente com efeito do solvente. No geral, as metodologias fornecem resultados semelhantes. Prosseguindo com a análise eletrônica, as primeiras energias dos orbitais desocupados assim como as superfícies que os representam estão apresentadas na Figura 27.

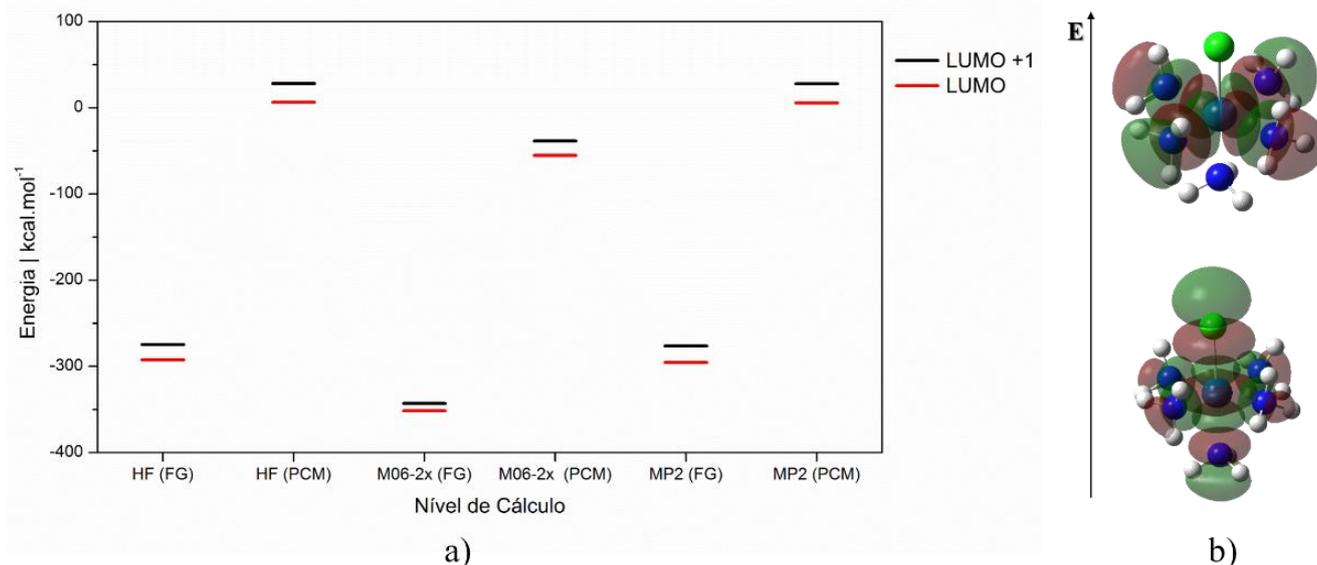


Figura 27. a) Diagrama energia dos LUMO e LUMO +1 do complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{3+}$  b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor:  $0,02e^-/a_0^3$

Analisando a Figura 27, percebe-se a perda de degenerescência entre os orbitais ocasionada pela perda de simetria com o ligante cloro. Para o complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{3+}$  o LUMO apresenta simetria do tipo  $d_{z^2}$  indicando preferencialmente a saída dos ligantes cloro ou amino que estão no eixo axial. As considerações sobre os valores absolutos das energias seguem a discussão realizada para o complexo 8.

#### 4.1.10. Complexo 10: $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2]^{2+}$

Na Figura 28 é apresentada a estrutura otimizada para o complexo  $\text{cis-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ , utilizando a metodologia DFT.

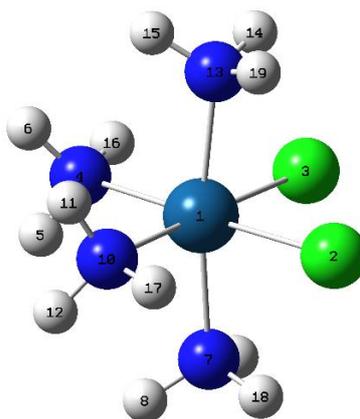


Figura 28. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo  $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2]^{2+}$

A Tabela 9 apresenta os principais resultados estruturais analisados para esse complexo.

Tabela 9. Dados estruturais para o complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus

Parâmetros	HF		M06-2x		MP2	
	FG	FA	FG	FA	FG	FA
Pt—Cl <sub>(eq)</sub>	2,32	2,38	2,31	2,37	2,34	2,38
Pt—N <sub>(eq)</sub>	2,08	2,04	2,16	2,05	2,15	2,06
Pt—N <sub>(ax)</sub>	2,15	2,05	2,08	2,06	2,09	2,06
N <sub>(7)</sub> —Pt—N <sub>(13)</sub>	173,1	178,4	171,6	179,1	171,3	178,7
Cl <sub>(2)</sub> —Pt—Cl <sub>(3)</sub>	91,6	91,7	91,9	92,1	91,4	92,3
Cl <sub>(2)</sub> —Pt—N <sub>(10)</sub>	86,7	87,8	85,9	88,0	86,1	87,7
N <sub>(4)</sub> —Pt—N <sub>(10)</sub>	94,9	90,6	96,0	90,9	96,3	90,7

Analisando os dados da Tabela 9, é importante destacar que os ângulos de ligação entre os nitrogênios do eixo axial e a platina se aproximaram de 180° em solução, porém observa-se uma pequena distorção em solução, mostrando uma interação entre os hidrogênios do grupo amino e o cloretos. Na Figura 29, a seguir, são apresentados os principais resultados derivados da análise eletrônica.

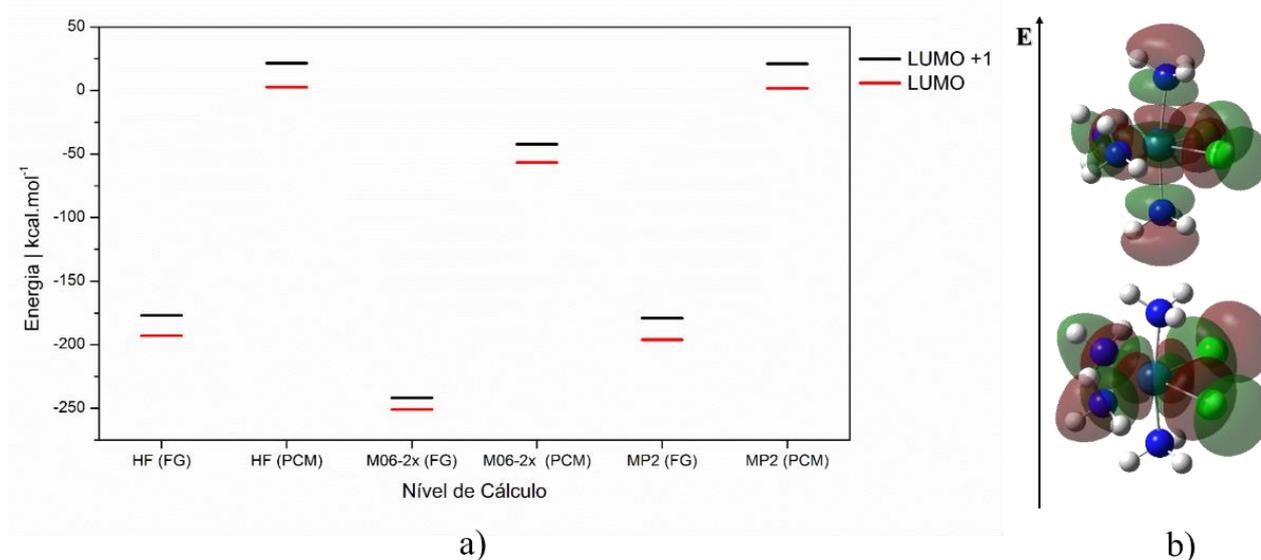


Figura 29. a) Diagrama energia dos LUMO e LUMO +1 do complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor: 0,02e<sup>-</sup>/a<sub>0</sub><sup>3</sup>

De acordo com a observação da Figura 29, atesta-se que para o complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> o LUMO apresenta simetria do tipo dx<sup>2</sup>-y<sup>2</sup> nos níveis estudados. Espera-se então, que aconteça a saída dos ligantes cloro ou dos ligantes amino do plano equatorial. Pelo diagrama de orbitais moleculares observa-se que os valores de energia na fase gás desses orbitais são exageradamente mais estáveis do que quando se comparados ao da fase aquosa, o que pode ser também um efeito da concentração de carga positiva, 2+, menor que nos complexos anteriores, mas ainda evidente.

#### 4.1.11. Complexo 11: *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>

Na Figura 30 é apresentada a estrutura otimizada para o complexo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, utilizando a metodologia DFT.

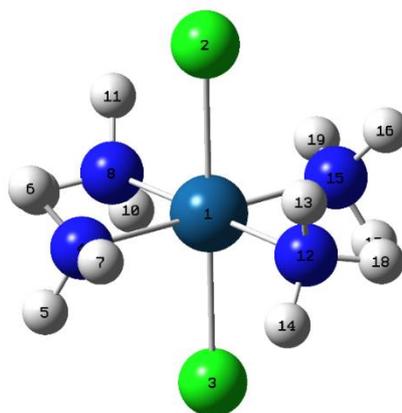


Figura 30. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>

A Tabela 10 compila todos os dados estruturais analisados para esse complexo.

Tabela 10. Dados estruturais para o complexo *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]<sup>2+</sup>, com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus

Parâmetros	HF		M06-2x		MP2	
	FG	FA	FG	FA	FA	FG
Pt—Cl (ax)	2,35	2,37	2,35	2,36	2,38	2,38
Pt—N	2,07	2,05	2,08	2,06	2,08	2,06
Cl <sub>(2)</sub> —Pt—Cl <sub>(3)</sub>	180,0	179,8	179,9	179,8	179,9	179,8
Cl <sub>(2)</sub> —Pt—N <sub>(8)</sub>	90,7	90,7	90,1	90,0	90,7	90,3
Cl <sub>(2)</sub> —Pt—N <sub>(4)</sub>	89,2	89,0	89,7	89,2	89,2	89,0
N <sub>(4)</sub> —Pt—N <sub>(8)</sub>	90,0	89,7	90,0	88,7	90,0	88,5

Analisando os dados da tabela 10, mais uma vez, observa-se que os níveis teóricos utilizados são satisfatórios em descrever a geometria do complexo. Não existem, ainda, diferenças significativas entre os comprimentos de ligação de coordenação encontrados para o isômero *cis* (complexo 10) apresentado no último item. A Figura 31, apresenta o diagrama de energia para os primeiros orbitais moleculares desocupados, assim como as regiões de densidade eletrônica que os representam.

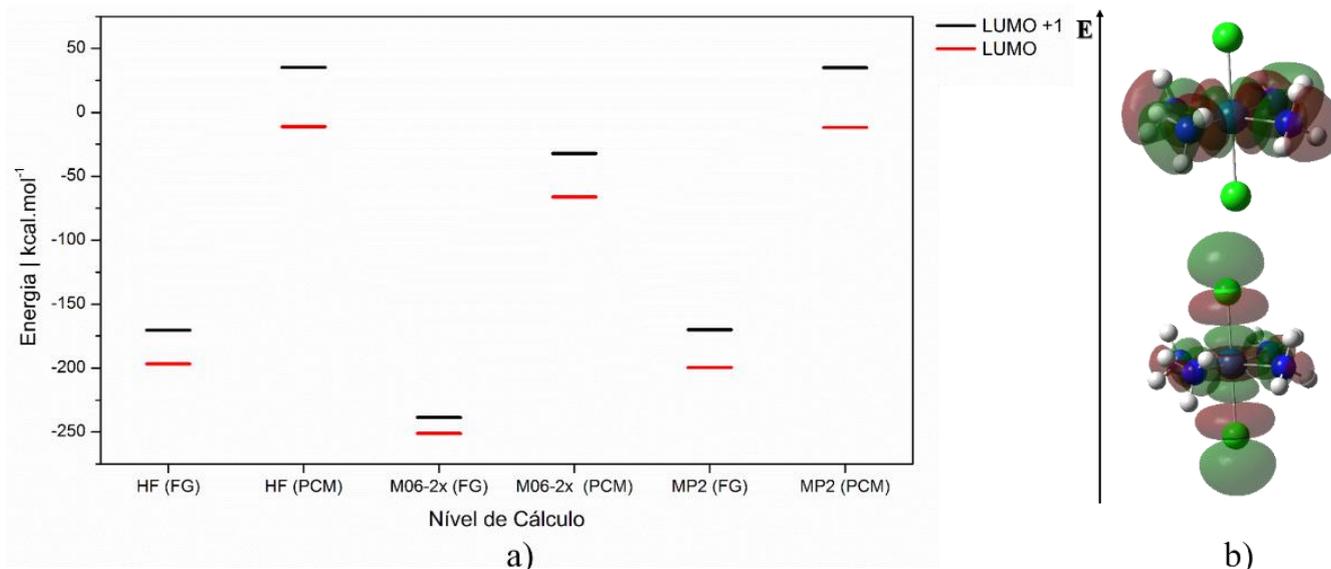


Figura 31. a) Diagrama energia dos LUMO e LUMO +1 do complexo  $trans-[Pt(NH_3)_4Cl_2]^{2+}$  b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor:  $0,02e/a_0^3$

Por meio da análise da Figura 31, verifica-se que para o isômero  $trans-[Pt(NH_3)_4Cl_2]^{2+}$  nos níveis HF, M06-2x e MP2, fase gás e solução, o LUMO apresenta simetria do tipo  $dz^2$ , indicando que o mecanismo de redução, seria preferencialmente com a saída dos ligantes cloro que estão no eixo axial. Pelo diagrama de energia é possível observar que os orbitais LUMO e LUMO +1, se tornam mais instáveis quando são observados com efeito do solvente implícito.

#### 4.1.12. Complexo 12: $mer-[Pt(NH_3)_3Cl_3]^+$

Na Figura 32 é apresentada a estrutura otimizada para o complexo  $mer-[Pt(NH_3)_3Cl_3]^+$ , utilizando a metodologia DFT.

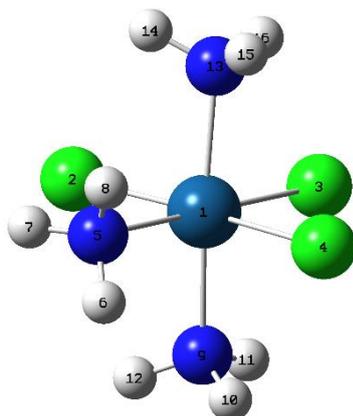


Figura 32. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo  $mer-[Pt(NH_3)_3Cl_3]^+$

A Tabela 11 apresenta os resultados estruturais para esse complexo.

Tabela 11. Dados estruturais para o complexo  $mer\text{-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_3]^+$ , com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus

Parâmetros	HF <sup>a</sup>		M06-2x		MP2	
	FG	FA	FG	FA	FG	FA
Pt—Cl <sub>(eq)</sub>	2,35	2,38	2,36	2,37	2,38	2,38
Pt—N <sub>(13)</sub>	2,06	2,05	2,06	2,06	2,06	2,06
Pt—N <sub>(5)</sub>	2,15	2,04	2,13	2,05	2,12	2,05
Cl <sub>(2)</sub> —Pt—Cl <sub>(4)</sub>	175,0	177,9	174,4	177,8	174,5	177,2
Cl <sub>(4)</sub> —Pt—N <sub>(5)</sub>	87,0	87,7	87,1	88,3	87,0	87,8
Cl <sub>(3)</sub> —Pt—Cl <sub>(4)</sub>	92,6	91,2	92,9	91,2	92,8	91,4
N <sub>(9)</sub> —Pt—N <sub>(13)</sub>	175,3	178,6	174,4	179,4	174,3	178,9

Analisando a Tabela 11, verifica-se que todas metodologias computacionais apresentam resultados semelhantes e todas indicam a geometria octaédrica para o complexo. Na Figura 33 apresenta-se o resumo da análise eletrônica.

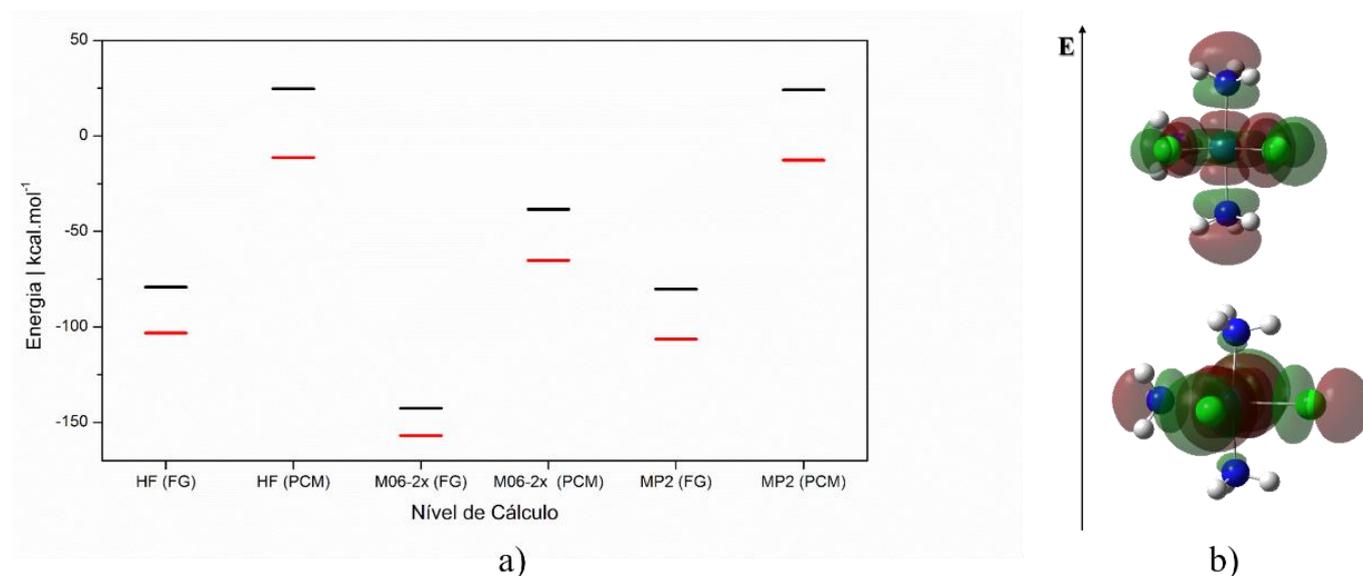


Figura 33. a) Diagrama energia dos LUMO e LUMO +1 do complexo  $mer\text{-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_3]^+$  b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor:  $0,02e/a_0^3$

Analisando a Figura 33, percebe-se que para o complexo  $mer\text{-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_3]^+$  o LUMO apresenta simetria do tipo  $dx^2-y^2$ . A simetria desse orbital indica um mecanismo alternativo de redução para esse complexo, com saída de dois ligantes equatoriais. Pelo diagrama de orbitais moleculares observa-se que os LUMO e LUMO+1 em fase gás são mais estáveis que quando simulados com efeito do solvente implícito, o que sistematicamente indica um efeito da carga positiva concentrada no complexo.

#### 4.1.13. Complexo 13: *fac*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

Na Figura 34 é apresentada a estrutura otimizada para o complexo *fac*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, utilizando a metodologia DFT.

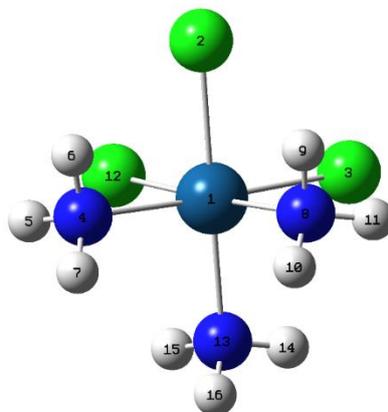


Figura 34. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo *fac*-[Pt (NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

A Tabela 12 apresenta os dados estruturais estudados para o complexo. A ligação Pt—Cl<sub>(eq)</sub> no complexo *fac*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+</sup> apresentou um alongamento em fase aquosa, nos níveis de teoria HF, DFT e MP2. Já a ligação Pt—N mostrou-se menor em solução.

O ângulo de ligação entre os cloretos equatoriais e a platina diminuíram em solução nos níveis HF e M06-2x, e, teve um aumento no MP2, o mesmo foi observado no trabalho teórico. O ângulo de ligação entre os nitrogênios do plano equatorial e a platina tiveram diminuição em fase aquosa e o mesmo foi observado no cálculo em HF, o ângulo experimental os em solução calculados permaneceram bem próximos.

Tabela 12. Dados estruturais para o complexo *fac*-[Pt (NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+</sup> com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus

Parâmetros	HF		M06-2x		MP2	
	FG	FA	FG	FA	FG	FA
Pt—Cl <sub>(ax)</sub>	2,32	2,38	2,32	2,37	2,35	2,38
Pt—Cl <sub>(eq)</sub>	2,32	2,38	2,32	2,37	2,35	2,38
Pt—N	2,12	2,04	2,13	2,05	2,13	2,06
Cl <sub>(3)</sub> —Pt—Cl <sub>(12)</sub>	92,4	92,2	92,7	91,9	92,2	92,7
Cl <sub>(2)</sub> —Pt—Cl <sub>(3)</sub>	92,3	92,2	92,7	92,3	92,2	92,6
Cl <sub>(3)</sub> —Pt—N <sub>(8)</sub>	86,1	88,9	85,3	89,2	85,6	88,6
N <sub>(4)</sub> —Pt—N <sub>(8)</sub>	94,9	91,4	96,4	90,3	96,4	91,1

Na Figura 35 são apresentados os dados da análise eletrônica.

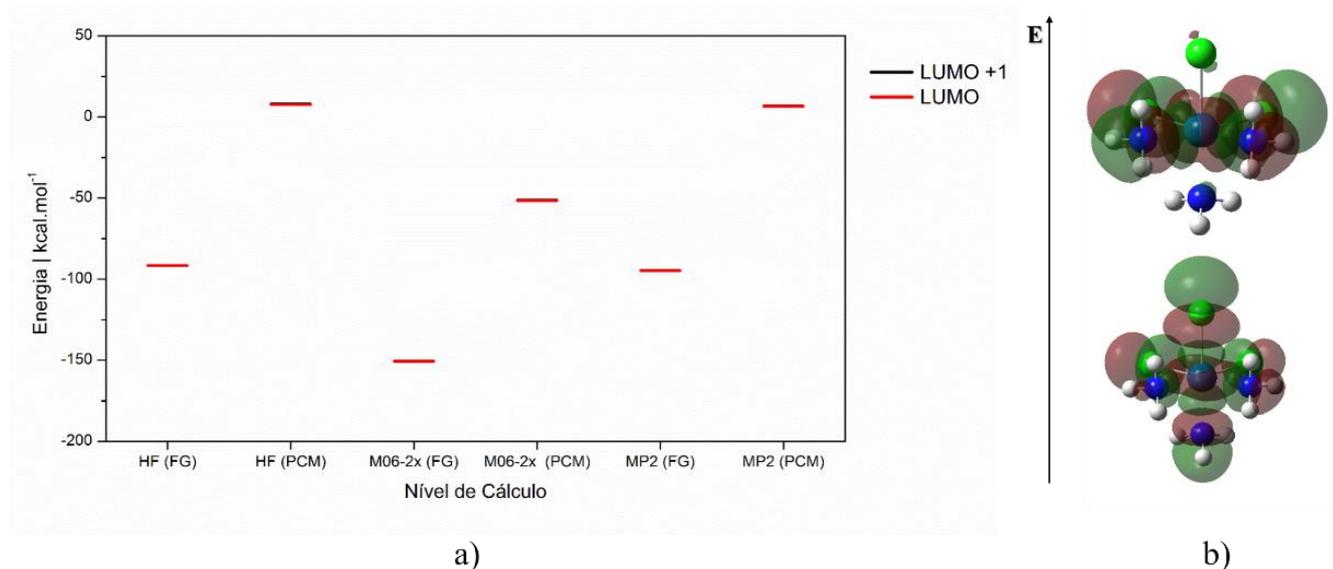


Figura 35. a) Diagrama energia dos LUMO e LUMO +1 do complexo *fac*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+</sup> b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor: 0,02e<sup>-</sup>/a<sub>0</sub><sup>3</sup>

Para o complexo *fac*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+</sup> observando o diagrama de energia é possível inferir que os orbitais LUMO e LUMO +1 apresentam-se bem próximos energeticamente, para os níveis de teoria estudados, não há diferença energética entre os orbitais de fronteira, portanto, a redução poderia acontecer tanto com saída dos ligantes axiais quanto equatoriais.

#### 4.1.14. Complexo 14: [Pt(NH<sub>3</sub>)Cl<sub>5</sub>]<sup>-</sup>

Na Figura 36 é apresentada a estrutura otimizada para o complexo [Pt(NH<sub>3</sub>)Cl<sub>5</sub>]<sup>-</sup>, utilizando a metodologia DFT.

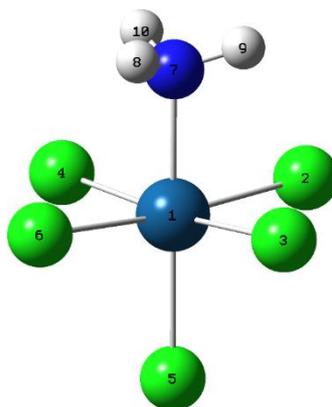


Figura 36. Estrutura otimizada DFT (M06-2x/6-31g(d,p)) do complexo [Pt (NH<sub>3</sub>)Cl<sub>5</sub>]<sup>-</sup>

A Tabela 13 apresenta os dados estruturais utilizados para análise.

Tabela 13. Dados estruturais para o complexo  $[\text{PtCl}_5(\text{NH}_3)]^-$ , com os comprimentos de ligação em Å e ângulo de ligação em graus

Parâmetros	HF		M06-2x		MP2	
	FG	FA	FG	FA	FG	FA
Pt—Cl <sub>(axial)</sub>	2,34	2,40	2,33	2,40	2,35	2,39
Pt—Cl <sub>(eq)</sub>	2,38	2,38	2,37	2,37	2,39	2,40
Pt—N	2,08	2,03	2,08	2,04	2,07	2,04
Cl <sub>(2)</sub> —Pt—Cl <sub>(4)</sub>	89,8	89,9	89,8	89,9	89,8	89,8
Cl <sub>(4)</sub> —Pt—Cl <sub>(5)</sub>	92,8	91,3	93,2	91,4	93,3	91,8
Cl <sub>(4)</sub> —Pt—N <sub>(7)</sub>	86,7	87,9	86,8	88,0	86,9	87,3

A ligação Pt—Cl<sub>(ax)</sub> no complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_5]^-$  apresentou um alongamento em fase aquosa, nos três níveis de teoria estudados. A ligação Pt—N mostrou-se menor em solução nos três níveis, assim como no trabalho em HF (tabela 13). O ângulo de ligação entre os cloretos equatoriais 2 e 4 e a platina se manteve o mesmo em fase gás e aquosa. O ângulo entre Cl<sub>(4)</sub>—Pt—Cl<sub>(5)</sub> em solução teve uma ligeira diminuição da fase gás para o efeito do solvente. Seguindo a análise eletrônica, os dados são apresentados na Figura 37;

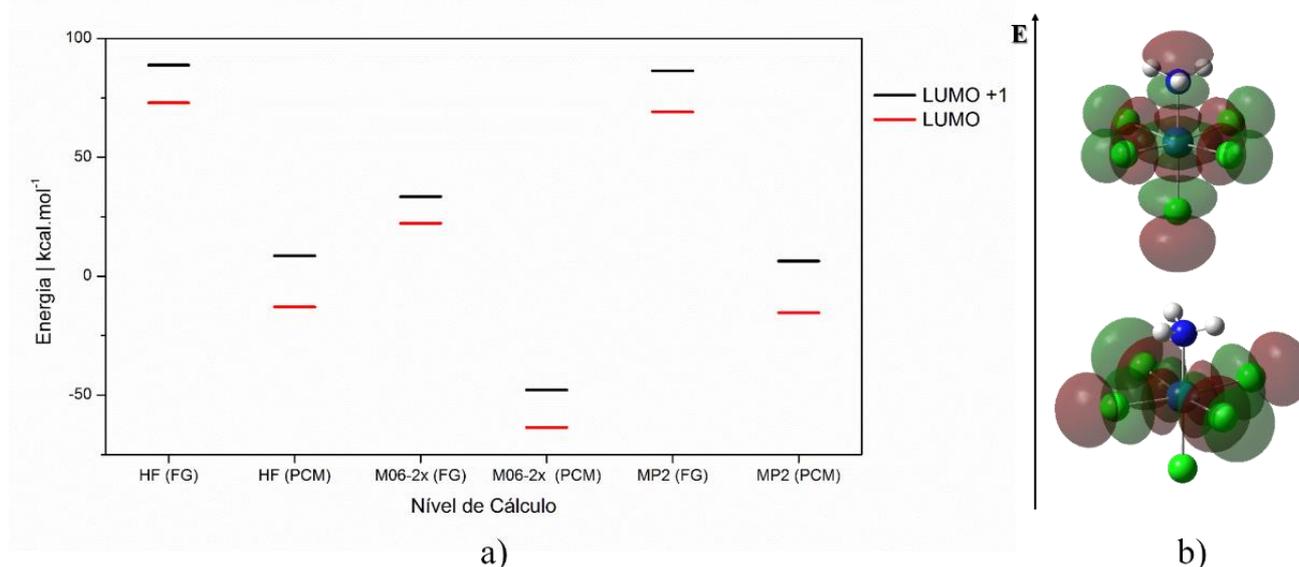


Figura 37. a) Diagrama energia dos orbitais moleculares LUMO e LUMO +1 do complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_5]^-$  b) Regiões de densidade eletrônica: M06-2x / 6-31g(d,p) / isovalor:  $0,02e^-/a_0^3$

Por fim, o último complexo com carga, apresenta LUMO do tipo  $dx^2-y^2$ , nos níveis de teoria estudados, indicando que aconteceria a saída dos ligantes cloro do plano equatorial, como mostrado pelas regiões de densidade eletrônica (figura 37). Para esse complexo, observou-se que a inclusão do efeito do solvente estabilizou os LUMO, indicando que quando são comparados a fase gás, ele são mais estáveis.

Em resumo dos dados apresentados nesta seção, para os complexos neutros escolhidos para serem discutidos no trabalho, além da simetria dos LUMO, que indica quais ligantes permanecerão ou sairão da estrutura durante a redução, a característica dos ligantes axiais cloro, hidróxido ou acetato são pontos sinérgicos para definição do mecanismo de redução. As tabelas 14 e 15 mostram qual a simetria do orbital LUMO e a diferença energética em kcal mol<sup>-1</sup> entre os orbitais LUMO e LUMO +1 para prever quais ligantes sairão preferencialmente na redução. Os dados apresentados em parênteses indicam os resultados em solução.

Tabela 14. Tipo de orbital LUMO dos complexos de Pt(IV) neutros e diferença energética entre LUMO +1 e LUMO em kcal mol<sup>-1</sup> para os complexos neutros. Dados em solução são apresentados em parênteses.

Complexo	Simetria do LUMO	HF	DFT (M06-2x)	MP2
<i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ]	dz <sup>2</sup>	14,63 (22,90)	9,91 (16,62)	16,04 (23,44)
<i>trans</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ]	dx <sup>2</sup> -y <sup>2</sup>	28,93 (36,23)	18,10 (26,67)	31,16 (36,70)
<b>Iproplatina</b>	dx <sup>2</sup> -y <sup>2</sup>	37,21 (34,17)	27,92 (25,22)	27,79 (24,93)
<b>Ormaplatina</b>	dz <sup>2</sup>	18,06 (24,85)	12,07 (17,60)	19,92 (24,94)
<b>Satraplatina</b>	dx <sup>2</sup> -y <sup>2</sup>	19,47 (17,19)	8,87 (7,04)	14,66 (12,73)
<b>PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b>	dx <sup>2</sup> -y <sup>2</sup>	20,59 (20,27)	7,96 (9,54)	15,08 (15,43)

Pela análise eletrônica, os complexos que possuem LUMO do tipo dz<sup>2</sup>, são aqueles que apresentam ligantes cloro nas posições axiais, como os compostos *cis* e *trans* Pt (NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> e a Ormaplatina. Já os complexos que tem orbital LUMO tipo dx<sup>2</sup>-y<sup>2</sup>, possuem ligantes oxigenados (OH<sup>-</sup> e OAc<sup>-</sup>), que como são bons doadores de densidade eletrônica, estabilizando a ligação coordenada com o metal e ratificando a saída dos ligantes equatoriais, preferencialmente a de bons grupos abandonadores, como cloretos. Ressaltando, que, os cloretos estão sempre com densidade eletrônica, independente da simetria, portanto eles serão preferencialmente os ligantes de saída dos complexos. Como a diferença entre os orbitais moleculares para os complexos neutros estudados foram maiores que 0,22eV (ou 4 kcal mol<sup>-1</sup>) é possível inferir que a reação de redução se procederá com a saída dos ligantes que estão contemplados pela densidade eletrônica nos orbitais LUMO. Estes resultados explicam os dados experimentais inéditos de Gibson e colaboradores para o derivado NBA, complexo 4 e também para a Satraplatina e Iproplatina [30]. Nestes trabalhos, os resultados experimentais da redução destes complexos de redução carecem de explicação química. Os resultados apresentados aqui poderiam fornecer justificativas eletrônicas para estes dados. A Tabela 5 a seguir apresenta os resultados para os complexos com carga.

Tabela 15. Tipo de orbital LUMO dos complexos de Pt(IV) com carga e diferença energética entre os orbitais moleculares de fronteira LUMO e LUMO +1 em kcal mol<sup>-1</sup> para os complexos com carga. Os resultados em solução são apresentados em parênteses.

Complexo	Simetria LUMO	HF	DFT (M06-2x)	MP2
[PtCl <sub>6</sub> ] <sup>2-</sup>	OMs degenerados	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> ] <sup>+4</sup>	OMs degenerados	0,00 (0,10)	0,01 (0,20)	0,00 (0,07)
[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> Cl] <sup>+3</sup>	dz <sup>2</sup>	17,78 (21,79)	8,49 (16,60)	19,09 (22,08)
<i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ] <sup>+2</sup>	dx <sup>2</sup> -y <sup>2</sup>	16,00 (18,82)	9,10 (14,50)	16,94 (19,18)
<i>trans</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ] <sup>+2</sup>	dz <sup>2</sup>	26,31 (46,32)	12,59 (34,08)	29,59 (46,83)
<i>mer</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	dx <sup>2</sup> -y <sup>2</sup>	24,02 (35,94)	14,29 (26,72)	26,14 (36,75)
<i>fac</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	OMs degenerados	0,01 (0,22)	0,06 (0,23)	0,00 (0,20)
[Pt(NH <sub>3</sub> )Cl <sub>5</sub> ] <sup>-</sup>	dx <sup>2</sup> -y <sup>2</sup>	15,89 (21,50)	11,19 (15,81)	17,28 (21,77)

Quando essa diferença for inferior ou igual a 0,042eV ou (1 kcal mol<sup>-1</sup>), não é possível garantir o mecanismo de saída de ligantes, assim como demonstrado na tabela 15. Apenas para os complexos [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>]<sup>+4</sup>, [PtCl<sub>6</sub>]<sup>2-</sup> e *fac*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+</sup> a diferença energética entre os orbitais LUMO e LUMO+1 foram muito pequenas, cerca de 0,0001 kcal mol<sup>-1</sup>, indicando que esses orbitais são degenerados. Portanto, indicam que durante o processo de redução, os orbitais moleculares de fronteira LUMO e LUMO+1, que receberão a densidade eletrônica do agente redutor, poderão ser tanto do tipo dz<sup>2</sup> quanto dx<sup>2</sup>-y<sup>2</sup> de acordo com o apresentado na tabela 15.

Tabela 16. Energia dos orbitais LUMO dos complexos neutros em kcal mol<sup>-1</sup>. Os resultados em solução são apresentados em parênteses.

Complexo	LUMO	HF	DFT (M06-2x)	MP2
<b>Satraplatina</b>	dx <sup>2</sup> -y <sup>2</sup>	9,99 (29,78 )	-48,14 (-29,96)	7,69 (30,89)
<b>PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b>	dx <sup>2</sup> -y <sup>2</sup>	12,98 (15,54)	-44,16 (-42,36)	11,77 (15,27)
<b>Iproplatina</b>	dx <sup>2</sup> -y <sup>2</sup>	27,13 (14,70)	-33,35 (-43,55)	25,92 (14,11)
<b>Ormaplatina</b>	dz <sup>2</sup>	-1,91 (-4,07)	-56,28 (-57,68)	-4,81 (-4,79)
<i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ]	dz <sup>2</sup>	-10,69 (-8,91)	-64,33 (-62,05)	-14,29 (-10,77)
<i>trans</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ]	dx <sup>2</sup> -y <sup>2</sup>	-16,70 (-16,86)	-66,89 (-67,46)	-19,90 (-18,72)

Todos orbitais LUMO no nível DFT apresentaram energias negativas. Nos níveis HF e MP2 apenas os complexos que apresentam cloretos nas posições axiais apresentam valores negativos para o orbital desocupado de mais baixa energia. Pelo diagrama de orbitais moleculares do composto PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> observa-se que na fase gás a energia destes orbitais é ligeiramente mais estável que quando comparados ao da fase aquosa. Esse complexo, assim como a Iproplatina, apresenta grupos doadores de densidade eletrônica, e, assim eles estabilizam o centro metálico (platina), fazendo com que os ligantes permaneçam na estrutura após a redução.

Uma tentativa para resolver a questão das energias negativas para o LUMO foi incluir a descrição completa para os orbitais do átomo de platina. Para os cálculos com função de base completa[82] para o átomo de platina, no nível DFT(M06-2x), esperou-se que o sistema fosse melhor descrito. Como não foram observadas variações das regiões de densidade eletrônica dos orbitais LUMO e LUMO +1 quando foram realizados os cálculos com pseudopotencial LanL2DZ. O orbital molecular de fronteira menos energético indica com que facilidade esse complexo irá reduzir.

Tabela 17. Diferença energética entre os orbitais moleculares de fronteira LUMO e LUMO +1 em kcal.mol<sup>-1</sup> para os complexos neutros utilizando função de base completa para Platina e energia dos orbitais LUMO (DFT-M06-2x)

Complexos	1	2	3	4	5	6
$\Delta E_{(LUMO+1 - LUMO)}$ (Fase gás)	10,11	18,55	31,90	9,56	12,22	10,05
$E_{(LUMO)}$	-52,42	-54,83	-22,83	-31,75	-45,25	-32,24
$\Delta E_{(LUMO+1 - LUMO)}$ (Com efeito do solvente)	16,61	29,11	29,04	11,68	17,75	11,38
$E_{(LUMO)}$	-49,77	-55,94	-19,11	-30,40	-46,50	-31,77

Observando a tabela 17, é possível perceber que a função de base para todos os elétrons da Platina utilizando a DFT todos os valores de energia para o LUMO continuam negativos, e desta forma, o fator da função de base para todos os elétrons para o átomo de platina não foi suficiente, e indicam que a construção dos orbitais Kohn Sham pode ser o fator principal para o sinal desta energia. Analisando estes valores em escala relativa, entretanto, percebe-se que a diferença encontrada entre os orbitais se mantém acima de 9 kcal/mol e asseguram a ocupação dos dois elétrons no LUMO. De acordo com os valores dos LUMOs, podemos inferir a seguinte ordem de estabilização: Complexo 2 > Complexo 1 > Complexo 5 > Complexo 6 > Complexo 4 > Complexo 3. Assim, o complexo *trans*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> tem o orbital LUMO mais estável, como nos cálculos que não foi incluída a função de base completa para Platina, e seria o mais facilmente reduzido e a Iproplatina (complexo 3) seria o de mais difícil redução. Nas próximas seções serão apresentados e analisados os resultados termodinâmicos para as reações de redução dos complexos estudados, assim como o potencial de redução calculado para estes.

## 4.2. Análise termodinâmica das reações de redução dos complexos de Pt(IV)

De modo geral, é descrito na literatura que para os complexos de platina se tornem ativos, eles precisam ser reduzidos no meio celular, como representado pelo esquema abaixo:

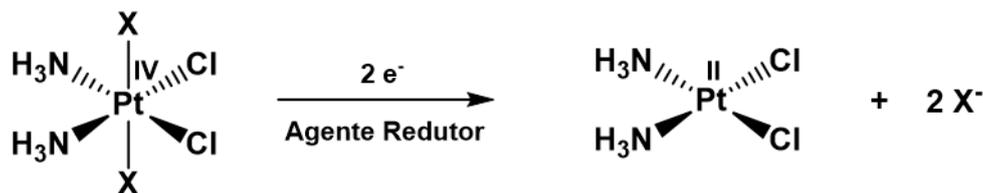


Figura 38. Conversão dos complexos de platina (IV) à platina (II) por redução, com liberação dos ligantes axiais

A figura 38 mostra o mecanismo padrão de redução para complexos octaédricos, o qual estabelece a saída dos ligantes axiais (representados por X), o que seria explicado pela simetria do tipo  $d_{z^2}$  dos LUMOs de complexos do tipo  $d^6$  de simetria  $O_h$ . Na redução, o LUMO seria populado com elétrons, desestabilizando as ligações na direção axial e assim, liberando os ligantes [18]. Porém, para alguns complexos estudados neste trabalho, foram observadas simetrias do LUMO do tipo  $dx^2-y^2$  que não obedeceriam ao mecanismo tradicional [83].

Independentemente da análise eletrônica realizada e discutida na seção anterior, os produtos da redução foram simulados observando a possibilidade de ocupação de um dos orbitais moleculares mais estáveis e vazios dos complexos de Pt(IV). Assim, os produtos indicados como A, representam a saída dos ligantes do eixo axial; os produtos indicados como B, representam a saída de ligantes do plano equatorial ( $dx^2-y^2$ ) que poderiam assumir a geometria do tipo *cis* e por fim; os produtos indicados por C, são aqueles que também representam a saída dos ligantes do plano equatorial, mas com a geometria tipo *trans* quando no estado reduzido. Em alguns casos, produtos idênticos foram, obviamente suprimidos da análise. Os dados que estão em parênteses são os obtidos em solução.

### 4.2.1. Complexo 1: *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]

A figura 39 apresenta as estruturas otimizadas dos produtos analisados na redução do complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>], conhecidos como cisplatina (P1A) e transplatina (P1B).

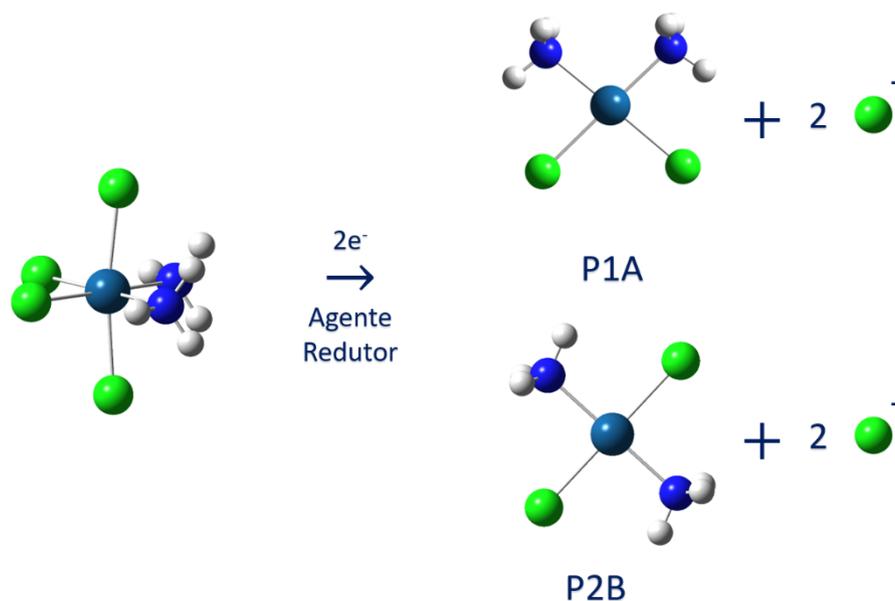


Figura 39. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo *cis*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>

No caso destas possibilidades, é preciso ressaltar que teremos separação de cargas nos produtos, uma vez que tanto a cisplatina quanto a transplatina são neutros e os ligantes são cloretos. Os dados termodinâmicos calculados para os produtos encontram-se na tabela 18.

Tabela 18. Dados termodinâmicos em kcal.mol<sup>-1</sup> dos produtos de redução do complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]. T=298,15 K

<b>P1A</b>	<b>ΔG</b>	<b>ΔH</b>	<b>TΔS</b>
<b>HF</b>	-104,32 (-267,20)	-86,61 (-248,39)	17,71 (19,31)
<b>M06-2x</b>	-92,42 (-252,85)	-75,06 (-235,61)	17,36 (17,24)
<b>MP2</b>	-52,61 (-213,86)	-35,50 (-196,24)	17,11 (17,62)
<b>P2B</b>	<b>ΔG</b>	<b>ΔH</b>	<b>TΔS</b>
<b>HF</b>	-122,06 (-269,55)	-103,10 (-249,69)	18,95 (19,85)
<b>M06-2x</b>	-106,90 (-254,94)	-88,75 (-237,01)	18,14 (17,92)
<b>MP2</b>	-67,65 (-216,10)	-49,25 (-196,83)	18,40 (19,27)

A análise da tabela 18 revela que todas as metodologias fornecem, para todos produtos, processos exergônicos, exotérmicos com aumento de entropia. Nos níveis de teoria estudados (fase gás) as reações de redução que dão origem ao produto P2B são mais espontâneas. Com efeito do solvente, todos os cálculos tenderam a ser mais espontâneos do que em fase gasosa, entretanto a estabilização parece desproporcional devido a presença das cargas nos produtos. Neste caso, é importante indicar a possível importância que o solvente explícito pode ter neste tipo de análise termodinâmica, principalmente para estabilizar os produtos cloretos.

#### 4.2.2. Complexo 2: *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]

Nos cálculos do complexo *trans*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> foi observado a simetria dx<sup>2</sup>-y<sup>2</sup> para o orbital LUMO. Com a saída dos ligantes equatoriais, os possíveis produtos de redução seriam a cisplatina

(P2B) ou a transplatina (P2C). Considerando a simetria do orbital LUMO +1,  $dz^2$ , os produtos de redução seriam aqueles com saída dos ligantes amino do plano equatorial, dando origem ao quadrático-plano  $[\text{PtCl}_4]^{2-}$  (P2A), as reações de redução estão na imagem 40.

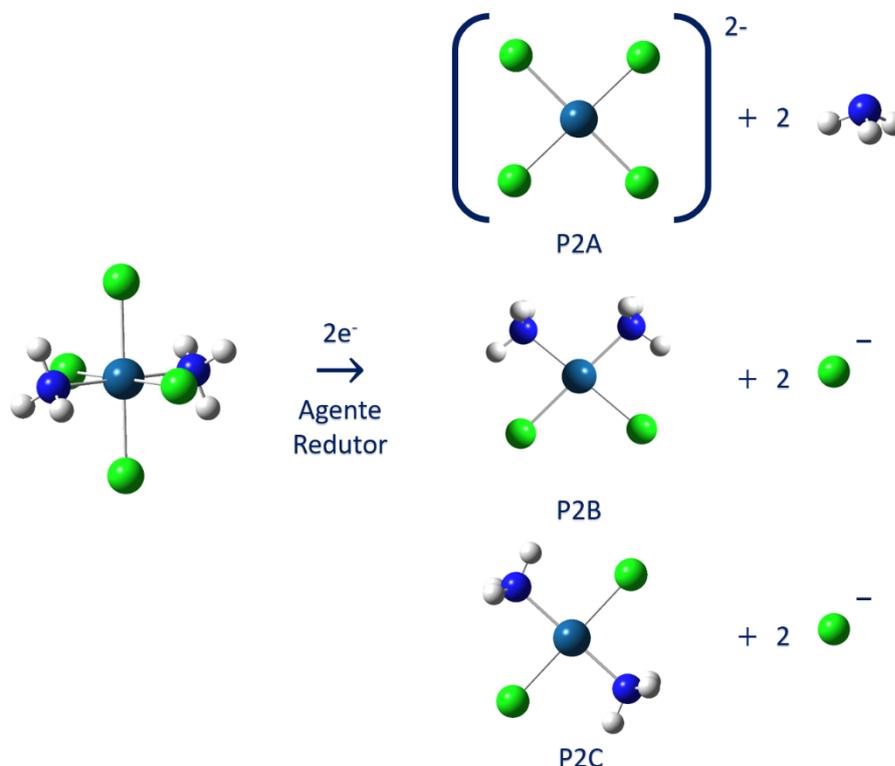


Figura 40. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo  $trans\text{-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4$

A análise da tabela 19 revela que todas as metodologias fornecem, para todos produtos, processos exergônicos, exotérmicos com aumento de entropia. Com a inclusão do efeito do solvente, os parâmetros termodinâmicos são mais evidenciados (tabela 19).

Tabela 19. Dados termodinâmicos em  $\text{kcal mol}^{-1}$  dos produtos de redução do complexo  $trans\text{-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$ .  $T=298,15\text{ K}$

<b>P2A</b>	<b><math>\Delta G</math></b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b><math>T\Delta S</math></b>
<b>HF</b>	-86,04 (-251,55)	-65,28 (-230,06)	20,76 (21,48)
<b>M06-2x</b>	-75,83 (-233,54)	-55,78 (-212,21)	20,05 (21,33)
<b>MP2</b>	-34,08 (-202,92)	-15,22 (-181,13)	18,86 (21,79)
<b>P2B</b>	<b><math>\Delta G</math></b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b><math>T\Delta S</math></b>
<b>HF</b>	-90,81 (-265,62)	-73,83 (-247,13)	16,97 (18,49)
<b>M06-2x</b>	-79,47 (-250,74)	-64,62 (-233,89)	14,85 (16,85)
<b>MP2</b>	-40,35 (-211,80)	-25,53 (-194,94)	14,82 (16,86)
<b>P2C</b>	<b><math>\Delta G</math></b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b><math>T\Delta S</math></b>
<b>HF</b>	-108,54 (-267,46)	-90,33 (-248,43)	18,21 (19,03)
<b>M06-2x</b>	-93,95 (-252,82)	-78,32 (-235,29)	15,63 (17,53)
<b>MP2</b>	-55,39 (-214,05)	-39,28 (-195,54)	16,11 (18,51)

A análise da tabela 19 revela que todas as metodologias fornecem, para todos produtos, processos exergônicos, exotérmicos com aumento de entropia. O produto  $[\text{PtCl}_4]^{2-}$  indicam que esta reação é menos favorecida, nos níveis de cálculo estudados. Já os produtos (P2B e P2C) que são esperados pela análise eletrônica do LUMO ( $dx^2-y^2$ ) do complexo, são os mais estáveis. Nos níveis de teoria HF e M06-2x, o produto transplatina (P2C) se mostrou mais estável, tanto em fase gás quanto em fase aquosa. Com a inclusão do efeito do solvente implícito, todas as reações apresentam parâmetros termodinâmicos mais pronunciados.

#### 4.2.3. Complexo 3: Iproplatina

Para o complexo 3 foram calculados três produtos de redução: A – com saída dos ligantes hidroxila do eixo axial, B – saída do ligante cloro dando origem ao produto *cis* e C – com saída do ligante cloro dando origem ao produto *trans* (figura 41).

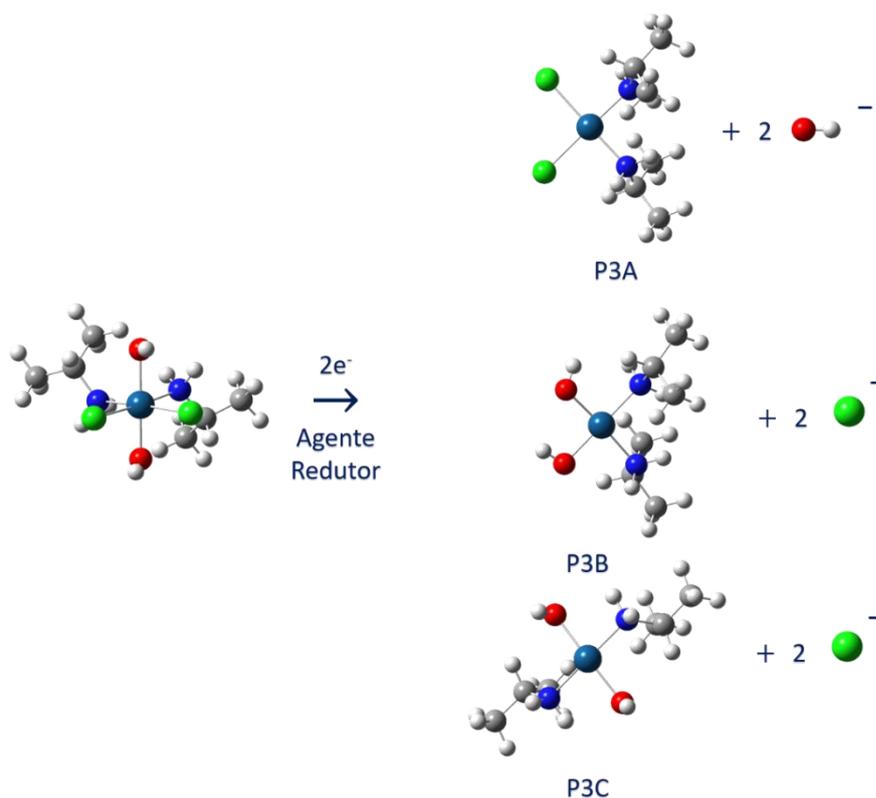


Figura 41. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo Iproplatina

Na Figura 41, a simetria  $dx^2-y^2$  para o LUMO indicaria a saída dos ligantes equatoriais cloretos, que são reconhecidamente melhores abandonadores, dando origem aos produtos *cis* (P3B) e *trans* (P3C). Para a simular também a saída dos ligantes axiais, os ligantes hidroxila saíram da esfera de coordenação do complexo gerando o produto P3A.

Tabela 20. Dados termodinâmicos em kcal.mol<sup>-1</sup> dos produtos de redução do complexo Iproplatina. T=298,15 K

<b>P3A</b>	<b>ΔG</b>	<b>ΔH</b>	<b>TΔS</b>
<b>HF</b>	-106,78 (-366,54)	-85,04 (-345,28)	21,74 (21,26)
<b>M06-2x</b>	-101,04 (-353,47)	-78,92 (-332,21)	22,12 (21,26)
<b>MP2</b>	-55,73 (-311,22)	-34,95 (-290,46)	20,78 (20,76)
<b>P3B</b>	<b>ΔG</b>	<b>ΔH</b>	<b>TΔS</b>
<b>HF</b>	-86,52 (-241,33)	-67,19 (-222,48)	19,33 (18,85)
<b>M06-2x</b>	-79,86 (-235,36)	-60,90 (-216,32)	18,96 (19,04)
<b>MP2</b>	-40,20 (-194,86)	-21,62 (-176,37)	18,58 (18,49)
<b>P3C</b>	<b>ΔG</b>	<b>ΔH</b>	<b>TΔS</b>
<b>HF</b>	-90,29 (-241,18)	-70,98 (-221,85)	19,31 (19,32)
<b>M06-2x</b>	-81,02 (-234,30)	-62,50 (-214,81)	18,51 (19,48)
<b>MP2</b>	-42,73 (-193,80)	-24,18 (-174,88)	18,55 (18,92)

A análise termodinâmica indica que todas as reações são espontâneas e os produtos da redução são estabilizados com a inclusão do efeito do solvente. Os dados termodinâmicos do P3A revelam que essa reação é a mais favorável de acontecer, mas não está de acordo com a análise eletrônica (LUMO de simetria  $dx^2-y^2$ ). Entre os complexos P3B e P3C, que determinam a saída dos ligantes cloro do plano equatorial, o complexo *trans* é o mais estável, provavelmente devido ao impedimento espacial entre os ligantes isopropilamino ser menor do que no produto P3B.

#### 4.2.4. Complexo 4: [PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]

Para o complexo 4 foram calculados três produtos de redução: A – com saída dos ligantes acetato do plano axial, B – saída do ligante cloro dando origem ao produto *cis* e C – com saída do ligante cloro dando origem ao produto *trans* (figura 42). O orbital LUMO encontrado para esse complexo tem simetria  $dx^2-y^2$ . Para essa simetria, os produtos esperados seriam aqueles com a saída dos cloretos do plano equatorial dando origem aos produtos *cis* (P4B) e *trans* (P4C) e para simetria do orbital LUMO +1, a simetria do tipo  $dz^2$ , com saída dos ligantes acetatos do plano axial (P4A). Este complexo, foi o primeiro que, ao ser estudado experimentalmente apresentou a possibilidade de saída dos ligantes equatoriais com a redução e produtos de Pt(II) não esperados pela química inorgânica tradicional.

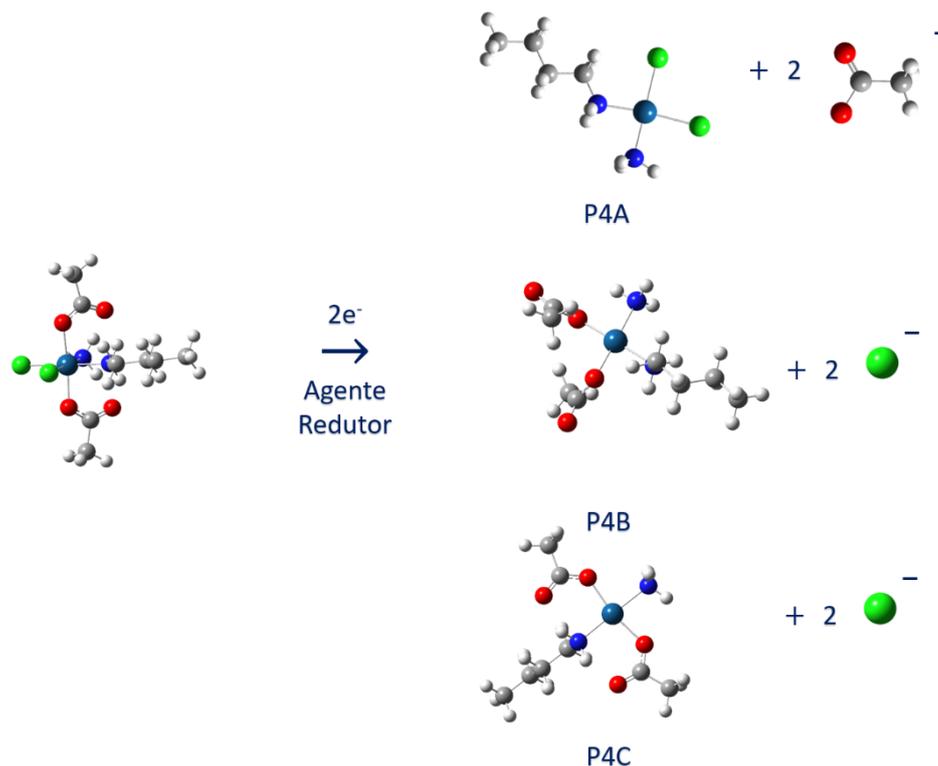


Figura 42. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo  $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(\text{NBA})(\text{OCOCH}_3)_2$

A análise termodinâmica mostra que as reações se mostram espontâneas, exotérmicas ( $\Delta H < 0$ ) e com aumento de entropia sendo que estes valores com efeito do solvente são mais evidenciados (tabela 21).

Tabela 21. Dados termodinâmicos em  $\text{kcal.mol}^{-1}$  dos produtos de redução do complexo 4.  $T=298,15 \text{ K}$

<b>P4A</b>	<b><math>\Delta G</math></b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b><math>T\Delta S</math></b>
<b>HF</b>	-246,65 (-417,91)	-216,54 (-387,54)	30,11 (30,37)
<b>M06-2x</b>	-240,00 (-403,96)	-211,86 (-375,28)	28,14 (28,68)
<b>MP2</b>	-193,13 (-355,71)	-165,37 (-326,84)	27,76 (28,87)
<b>P4B</b>	<b><math>\Delta G</math></b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b><math>T\Delta S</math></b>
<b>HF</b>	-99,13 (-253,17)	-79,02 (233,85)	20,10 (19,32)
<b>M06-2x</b>	-63,94 (-239,83)	-45,40 (221,45)	18,54 (18,38)
<b>MP2</b>	-34,18 (-198,51)	-16,11 (180,03)	18,07 (18,48)
<b>P4C</b>	<b><math>\Delta G</math></b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b><math>T\Delta S</math></b>
<b>HF</b>	-107,17 (-261,95)	-87,02 (-241,24)	20,15 (20,71)
<b>M06-2x</b>	-92,55 (-247,69)	-73,76 (-227,48)	18,79 (20,21)
<b>MP2</b>	-53,01 (-206,04)	-33,47 (-185,55)	19,54 (20,49)

Os dados termodinâmicos do P4A revelam que esse é o mais estável. Este é o produto de redução com saída dos ligantes acetatos (axiais), e isso, não foi encontrado por meio da análise eletrônica do LUMO. Para esse produto no nível HF, mostrou-se mais estável tanto em fase gás

quanto em fase aquosa. Os produtos P4B e P4C que seriam esperados pela análise eletrônica (LUMO) do complexo, também se mantiveram mais estáveis no nível HF, seguido do M06-2x.

#### 4.2.5. Complexo 5: Ormaplatina

Para o complexo 5 foi calculado o produto de redução: A – com saída dos ligantes cloro, tanto do plano axial quanto do plano equatorial (figura 43).

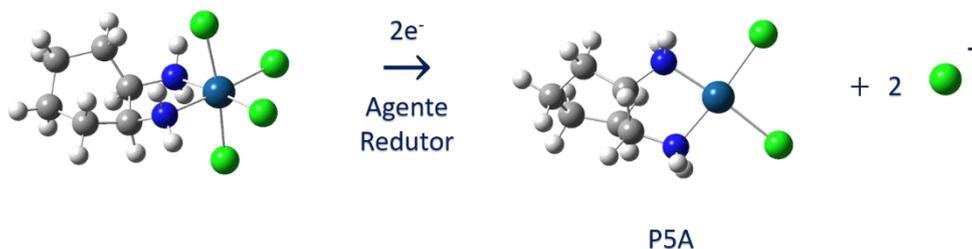


Figura 43. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo Ormaplatina.

Além do Ormaplatina apresentar o LUMO com simetria  $dz^2$  para todos níveis de teoria estudados, a simetria do complexo permite apenas um produto, P5A. Os dados termodinâmicos obtidos são apresentados na Tabela 22.

Tabela 22. Dados termodinâmicos em  $\text{kcal.mol}^{-1}$  dos produtos de redução do complexo Ormaplatina.  $T=298,15\text{ K}$

P5A	$\Delta G$	$\Delta H$	$T\Delta S$
HF	-246,65 (-417,91)	-216,54 (-387,54)	30,11 (30,37)
M06-2x	-240,00 (-403,96)	-211,86 (-375,28)	28,14 (28,68)
MP2	-193,13 (-355,71)	-165,37 (-326,84)	27,76 (28,87)

Os dados termodinâmicos da reação de redução da Ormaplatina indicam que o  $\Delta G$  reação é sempre negativo, o processo é exotérmico e termo entrópico da reação é positivo. Assim como nos outros casos, a presença de cargas isoladas promovem uma superestimação na energia do produto, refletindo em um valor negativo exacerbado para a energia eletrônica-nuclear e as consequentes contribuições termodinâmicas.

#### 4.2.6. Complexo 6: Satraplatina

Para o complexo 6 foram calculados três produtos de redução: A – com saída dos ligantes acetato do plano axial, B – saída do ligante cloro dando origem ao produto *cis* e C – com saída do ligante cloro dando origem ao produto *trans* (figura 44).

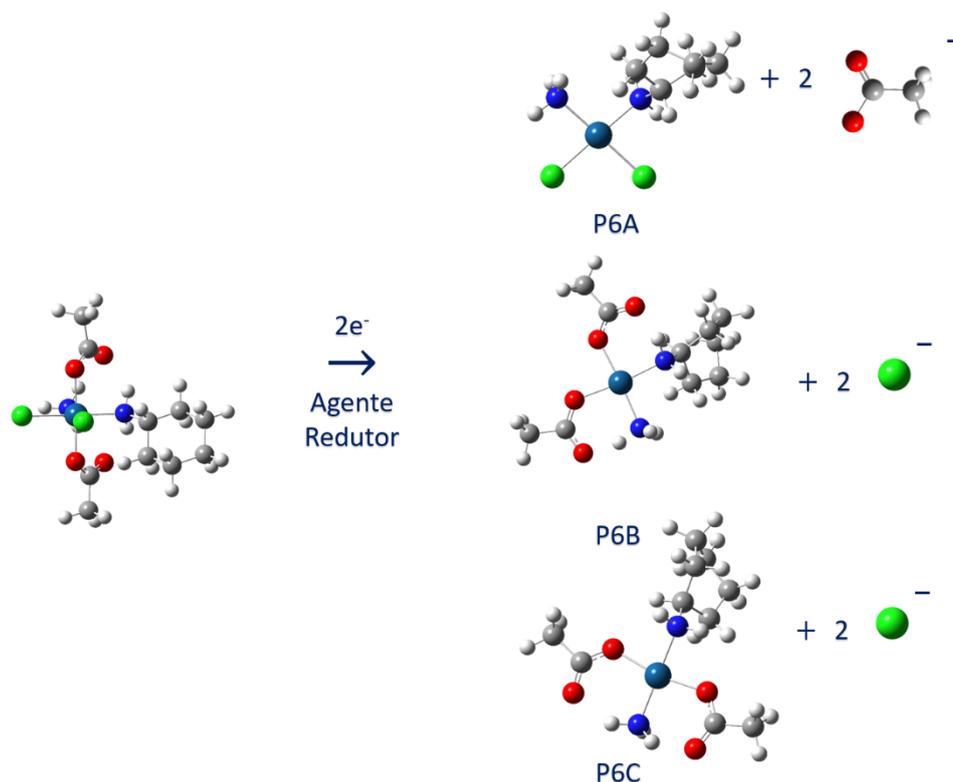


Figura 44. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo Satraplatina

O Satraplatina apresentou LUMO com simetria  $dx^2-y^2$ . Para essa simetria, os produtos esperados seriam àqueles com a saída dos cloretos do plano equatorial, dando origem ao *cis* (P6B) e *trans* (P6C). Com saída dos ligantes acetatos do plano axial (P4A) o produto quadrático-plano seria semelhante a cisplatina[81,84], diferindo apenas do ligante que contém o nitrogênio. Os dados termodinâmicos para as reações estão na tabela 23.

Tabela 23. Dados termodinâmicos em  $\text{kcal.mol}^{-1}$  dos produtos de redução do complexo Satraplatina.  $T=298,15\text{ K}$

<b>P6A</b>	<b><math>\Delta G</math></b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b>T<math>\Delta S</math></b>
<b>HF</b>	-264,47 (-435,47)	-234,86 (-406,05)	29,61 (29,42)
<b>M06-2x</b>	-258,29 (-421,62)	-228,90 (-393,48)	29,39 (28,14)
<b>MP2</b>	-210,72 (-373,97)	-182,20 (-346,38)	28,52 (27,59)
<b>P6B</b>	<b><math>\Delta G</math></b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b>T<math>\Delta S</math></b>
<b>HF</b>	-109,69 (-270,96)	-90,04 (-249,41)	19,65 (21,55)
<b>M06-2x</b>	-98,72 (-254,64)	-78,54 (-235,34)	20,18 (19,30)
<b>MP2</b>	-56,02 (-263,74)	-37,16 (-244,70)	18,86 (19,04)
<b>P6C</b>	<b><math>\Delta G</math></b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b>T<math>\Delta S</math></b>
<b>HF</b>	-117,72 (-270,81)	-97,51 (-250,17)	20,21 (20,64)
<b>M06-2x</b>	-103,78 (-255,14)	-82,82 (-235,29)	20,96 (19,85)
<b>MP2</b>	-61,82 (-207,13)	-42,46 (-195,64)	19,36 (11,49)

A análise termodinâmica revela que em todos os níveis de teoria estudados, as reações se mostram espontâneas ( $\Delta G < 0$ ), exotérmicas ( $\Delta H < 0$ ) e a formação de produto é favorável pois o valor de  $\Delta S$  aumenta, estes valores com efeito do solvente são mais evidenciados.

Os dados termodinâmicos do P6A revelam que este é o mais estável, este produto é o da redução com saída dos ligantes do plano axial, e, se assemelha ao LUMO +1 ( $dz^2$ ), para esse produto no nível HF o mostrou-se mais estável em ambos meios. Os produtos P4B e P4C que seriam esperados pela redução do complexo, de acordo com o orbital LUMO, também se mantiveram mais estáveis no nível HF, seguido do M06-2x.

#### 4.2.7. Complexo 7: $[\text{PtCl}_6]^{2-}$

Para o complexo 7 foi calculado o produto de redução: A – com saída de dois ligantes cloreto. Nos cálculos do complexo 7 não houve diferença energética entre os orbitais LUMO e LUMO+1. E como o complexo possui os seis ligantes idênticos, seria possível apenas um produto de redução. Este complexo apresentou reações espontâneas ( $\Delta G < 0$ ), e exotérmicas ( $\Delta H < 0$ ) e todas são favorecidas com inclusão do efeito de solvente (tabela 24).

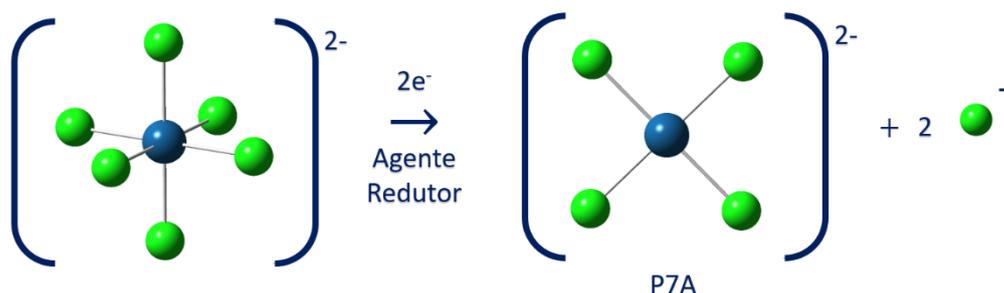


Figura 45. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo  $[\text{PtCl}_6]^{2-}$

Tabela 24. Dados termodinâmicos em  $\text{kcal.mol}^{-1}$  dos produtos de redução do complexo  $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ .  $T=298,15 \text{ K}$

	P7A	$\Delta G$	$\Delta H$	TAS	
HF	-99,41	(-274,53)	-80,48	(-255,05)	18,93 (19,48)
M06-2x	-84,42	(-248,70)	-65,43	(-229,90)	18,99 (18,80)
MP2	-43,12	(-215,81)	-25,14	(-197,45)	17,98 (18,36)

Analisando os resultados da tabela 24, podemos indicar que existe um cancelamento de erros parcial da superestimação da energia eletrônica, uma vez que existem cargas isoladas nos produtos e nos reagentes.

#### 4.2.8. Complexo 8: $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_6]^{4+}$

Para o complexo 8 foi calculado o produto de redução: A – com saída de dois ligantes amino. Nos cálculos do complexo 8 não houve diferença energética entre os orbitais LUMO e LUMO+1. E

como o complexo possui os seis ligantes idênticos, seria possível apenas um produto de redução. Este complexo apresentou reações espontâneas ( $\Delta G < 0$ ), e exotérmicas ( $\Delta H < 0$ ). Neste caso o efeito do solvente tornou as reações menos favorecidas.

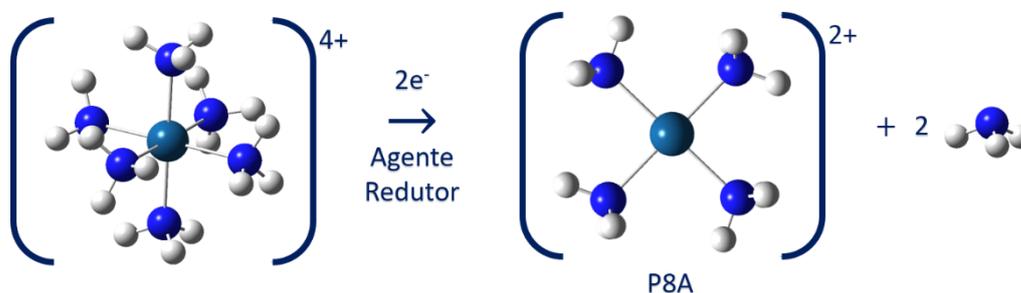


Figura 46. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_6]^{4+}$

Tabela 25. Dados termodinâmicos em  $\text{kcal.mol}^{-1}$  dos produtos de redução do complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_6]^{4+}$ .  $T=298,15 \text{ K}$

P8A	$\Delta G$	$\Delta H$	T $\Delta S$
<b>HF</b>	-799,47 (-236,40)	-776,08 (-212,28)	23,39 (24,12)
<b>M06-2x</b>	-790,98 (-234,47)	-770,30 (-210,26)	20,68 (24,21)
<b>MP2</b>	-760,40 (-202,51)	-737,69 (-177,41)	22,71 (25,10)

A tabela 25 indica, uma estabilização preferencial em fase gás para o complexo com alta carga positiva provavelmente devido ao desbalanceamento das cargas no reagente para o produto.

#### 4.2.9. Complexo 9: $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{3+}$

Para o complexo 9 foram calculados dois produtos de redução: A – com do ligante cloro e amino do plano axial, B – saída dos ligante amino dando origem ao produto  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}]^+$ .

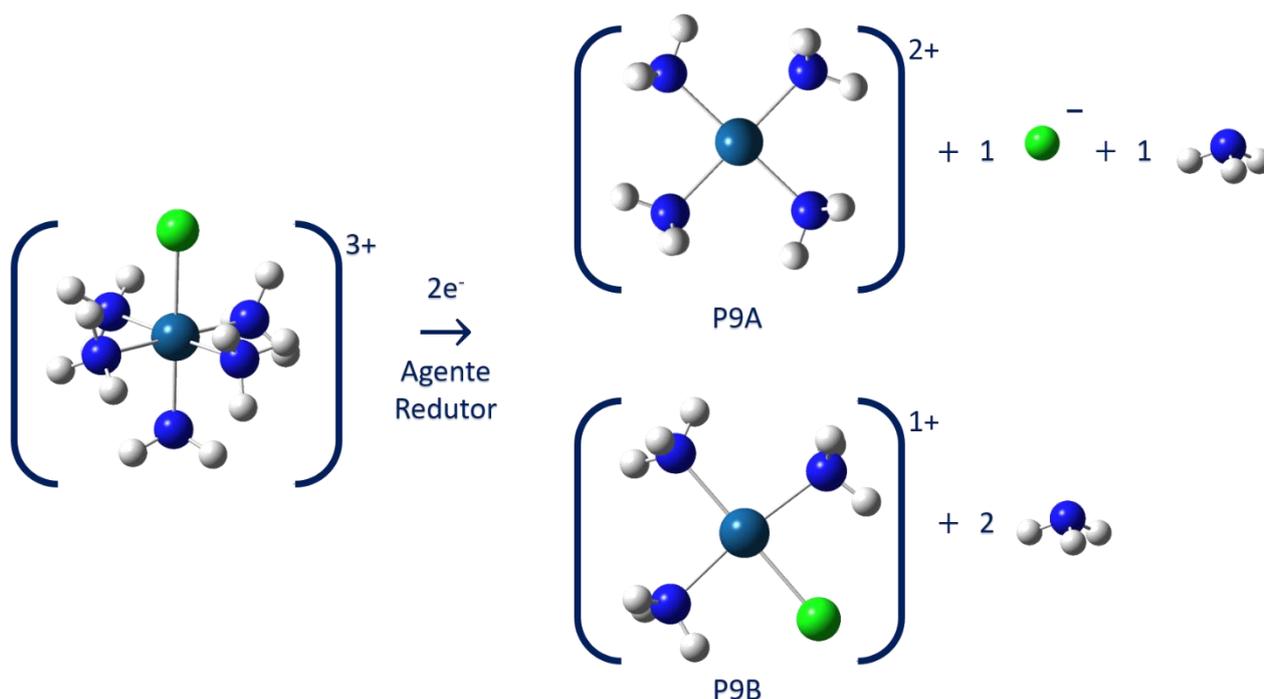


Figura 47. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{3+}$

O orbital LUMO do complexo 9 apresentou simetria do tipo  $dz^2$ . Para o orbital LUMO +1, a simetria encontrada foi do tipo  $dx^2-y^2$ , indicando a saída dos ligantes do plano equatorial, dando origem ao produto P9B. Os dados termodinâmicos da reação seguem na tabela 26.

Tabela 26. Dados termodinâmicos em  $\text{kcal.mol}^{-1}$  dos produtos de redução do complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{3+}$ .  $T=298,15\text{ K}$

<b>P9A</b>	<b><math>\Delta G</math></b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b><math>T\Delta S</math></b>
<b>HF</b>	-416,77 (-249,81)	-396,71 (-227,97)	20,06 (21,84)
<b>M06-2x</b>	-405,75 (-242,92)	-386,32 (-222,17)	19,43 (20,75)
<b>MP2</b>	-369,23 (-207,95)	-350,21 (-186,20)	19,02 (21,75)
<b>P9B</b>	<b><math>\Delta G</math></b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b><math>T\Delta S</math></b>
<b>HF</b>	-605,00 (-232,82)	-582,39 (-208,85)	22,61 (23,97)
<b>M06-2x</b>	-600,11 (-228,45)	-578,06 (-205,43)	22,05 (23,02)
<b>MP2</b>	-565,24 (-1199,29)	-543,38 (-1175,33)	21,86 (23,96)

A análise termodinâmica dos possíveis produtos revela que em todos os níveis de teoria todas as reações se mostram exergônicas, indicando a possibilidade de as reações serem espontâneas, exotérmicas e com  $T\Delta S > 0$ . Nota-se que os dois produtos são carregados positivamente, porém com diferentes desbalanceamentos de cargas entre os reagentes e produtos, o que reflete na estabilização destes produtos.

#### 4.2.10. Complexo 10: $cis-[Pt(NH_3)_4Cl_2]^{2+}$

Para o complexo 10 foram calculados dois produtos de redução: A – com saída dos ligantes amino do plano axial, B – saída dos ligante cloro dando origem ao produto  $[Pt(NH_3)_4]^{2+}$ .

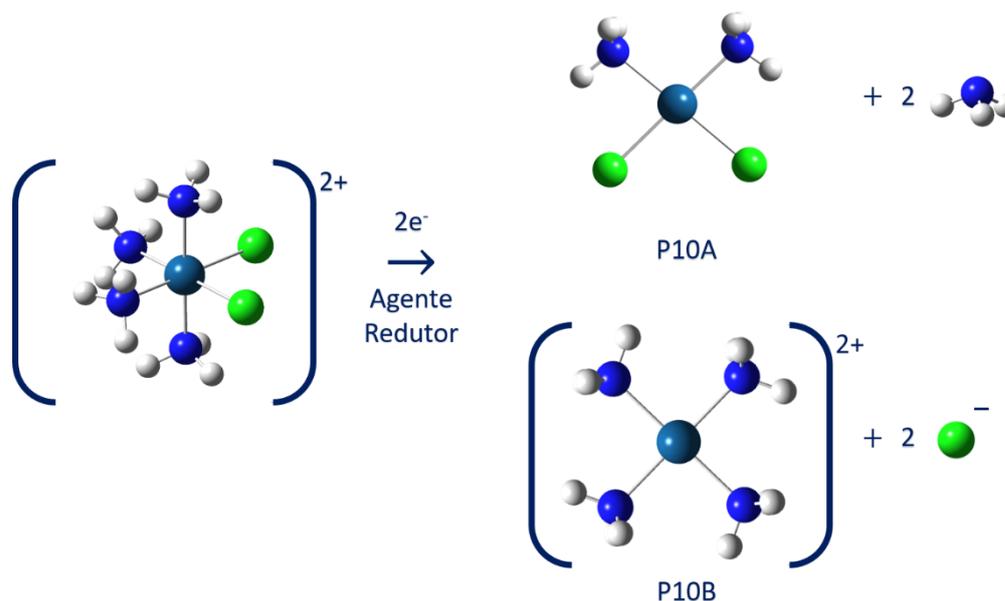


Figura 48. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo  $cis-[Pt(NH_3)_4Cl_2]^{2+}$

Nos cálculos para o complexo 10 foi observado a simetria  $dx^2-y^2$  para o orbital LUMO. Para essa simetria, o primeiro produto de redução (P10B) seria complexo  $[Pt(NH_3)_4]^{2+}$ ; já para simetria do orbital LUMO +1, a simetria do tipo  $dz^2$ , com saída dos ligantes do plano axial, o produto esperado seria a cisplatina (P10A). A análise termodinâmica revela que em ambos níveis de teoria as reações se mostram espontâneas ( $\Delta G < 0$ ), exotérmicas ( $\Delta H < 0$ ) e a formação de produto é favorável pois o valor de  $\Delta S$  está aumentando (tabela 27).

Tabela 27. Dados termodinâmicos em  $kcal.mol^{-1}$  dos produtos de redução do complexo  $c-[Pt(NH_3)_4Cl_2]^{2+}$ . T=298,15 K

<b>P10A</b>	<b><math>\Delta G</math></b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b>T<math>\Delta S</math></b>
<b>HF</b>	-415,27 (-228,14)	-393,31 (-205,31)	21,95 (23,81)
<b>M06-2x</b>	-408,75 (-223,55)	-387,91 (-200,03)	21,96 (22,83)
<b>MP2</b>	-375,16 (-163,39)	-351,35 (-163,39)	20,84 (23,52)
<b>P10B</b>	<b><math>\Delta G</math></b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b>T<math>\Delta S</math></b>
<b>HF</b>	-129,76 (-265,76)	-112,04 (-246,23)	17,72 (19,53)
<b>M06-2x</b>	-114,20 (-255,39)	-96,52 (-236,69)	17,68 (18,70)
<b>MP2</b>	-74,79 (-217,05)	-57,71 (-198,35)	17,08 (18,70)

A reação que dá origem a cisplatina (P10A) mostrou-se mais favorecida em fase gás. E a reação que dá origem ao produto 10B, foi favorecida com efeito do solvente. Observando o orbital LUMO deste complexo, o produto que seria esperado seria o 10B, mas este apresenta-se mais estável

que o produto que perde os ligantes do plano axial. Portanto com a inclusão do efeito do solvente, a análise eletrônica concorda com a análise termodinâmica.

#### 4.2.11. Complexo 11: *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>

Para o complexo 11 foram calculados três produtos de redução: A – com saída dos ligantes cloro do plano axial, B – saída do ligante amino dando origem ao produto *cis* e C – com saída do ligante amino dando origem ao produto *trans*. Nos cálculos do complexo 11 foi observado a simetria  $dz^2$  para o orbital LUMO em ambos níveis de teoria. Para essa simetria, o primeiro produto de redução (P11A) seria o complexo [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]<sup>+</sup>; e simetria do tipo  $dx^2-y^2$  para o LUMO +1, com saída dos ligantes do plano equatorial, poderia dar origem tanto à cisplatina (P11B) quanto à transplatina (P11C).

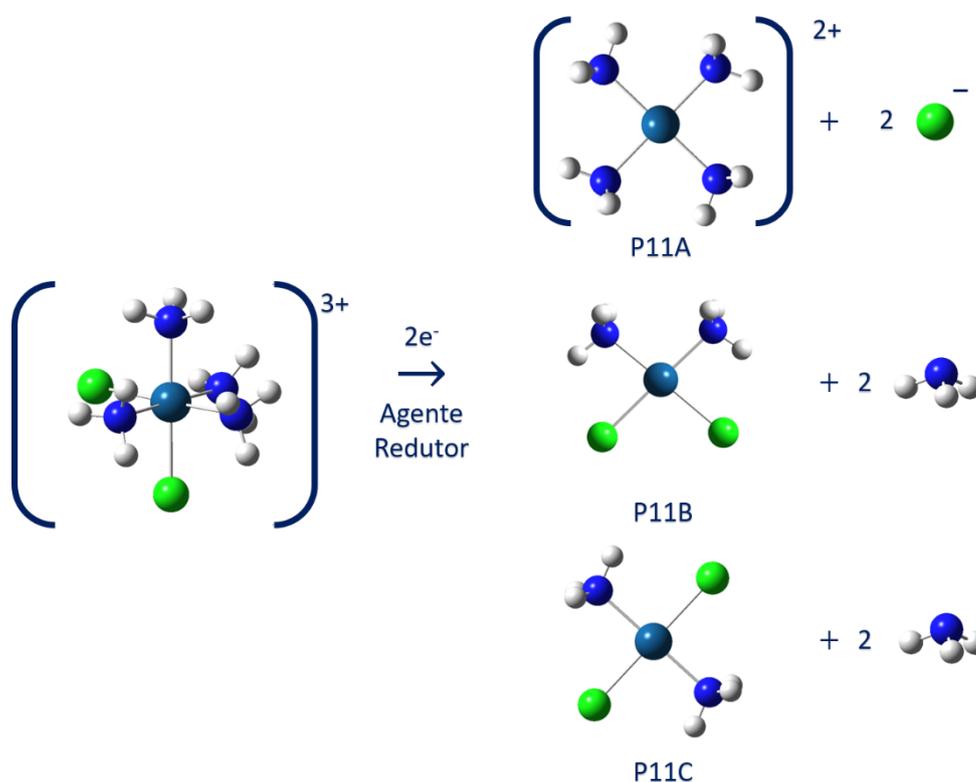


Figura 49. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>

A análise termodinâmica destas reações de redução indica que as reações são espontâneas ( $\Delta G < 0$ ), exotérmicas ( $\Delta H < 0$ ) e a formação de produto é favorável pois o valor de  $\Delta S$  está aumentando.

Tabela 28. Dados termodinâmicos em kcal.mol<sup>-1</sup> dos produtos de redução do complexo *t*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>. T=298,15 K

	P11A	$\Delta G$	$\Delta H$	T $\Delta S$	
HF	-122,37	(-263,61)	-103,84	(-244,82)	18,53 (18,79)
M06-2x	-108,52	(-253,12)	-90,95	(-234,90)	17,57 (18,22)
MP2	-70,18	(-214,26)	-52,23	(-196,44)	17,95 (17,82)

P11B	$\Delta G$	$\Delta H$	T $\Delta S$
HF	-407,87 (-226,97)	-385,11 (-203,90)	22,76 (23,07)
M06-2x	-404,18 (-220,59)	-382,33 (-198,24)	21,85 (22,35)
MP2	-367,58 (-184,11)	-345,87 (-161,47)	21,71 (22,64)
P11C	$\Delta G$	$\Delta H$	T $\Delta S$
HF	-425,61 (-228,82)	-401,61 (-205,21)	24,00 (23,61)
M06-2x	-418,66 (-222,67)	-396,03 (-199,64)	22,63 (23,03)
MP2	-382,62 (186,35)	-359,62 (-162,06)	23,00 (24,29)

O produto esperado pela saída dos ligantes do plano axial são mais favorecidos em fase aquosa, porém não é o produto mais estável, indo contra o que é esperado pela análise do orbital LUMO. Entre as reações que indicam saída dos ligantes do plano equatorial, a que forma o produto *trans*platina se mostrou ser a mais espontânea tanto em fase gás quanto em fase aquosa.

#### 4.2.12. Complexo 12: *mer*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

Para o complexo 12 foram calculados dois produtos de redução: A – com saída dos ligantes amino do plano axial, B – saída dos ligante cloro dando origem ao produto [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl]<sup>-</sup>.

Os cálculos do complexo *mer*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+</sup> mostram que o orbital LUMO possui simetria do tipo dx<sup>2</sup>-y<sup>2</sup>, para essa simetria o produto quadrático-plano formado poderia ser o [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl]<sup>+</sup>. Para o orbital LUMO +1 a simetria observada é do tipo dz<sup>2</sup>, com saída dos ligantes amino do plano axial e formando então o produto [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl]<sup>-</sup>. O produto de redução P12B se mostrou mais estável com efeito do solvente, diferentemente do produto P12A.

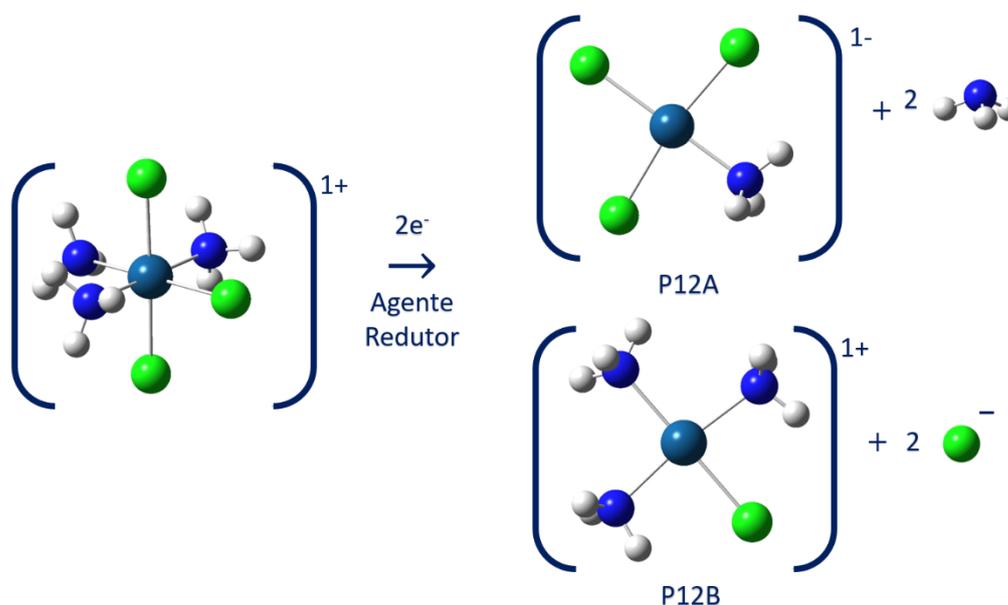


Figura 50. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo *mer*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

Todas as reações de redução estudadas para esse complexo indicam que as reações são espontâneas, exotérmicas ( $\Delta H < 0$ ) e a formação de produto é favorável pois o valor de  $\Delta S$  está aumentando (tabela 29).

Tabela 29. Dados termodinâmicos em  $\text{kcal.mol}^{-1}$  dos produtos de redução do complexo  $\text{mer-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_3]^+$ . T=298,15 K

<b>P12A</b>	<b><math>\Delta G</math></b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b>T<math>\Delta S</math></b>
<b>HF</b>	-238,63 (-232,84)	-215,54 (-209,85)	23,09 (22,99)
<b>M06-2x</b>	-229,49 (-224,95)	-207,29 (-203,14)	22,20 (21,81)
<b>MP2</b>	-191,32 (-1726,96)	-168,83 (-1703,66)	22,49 (23,30)
<b>P12B</b>	<b><math>\Delta G</math></b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b>T<math>\Delta S</math></b>
<b>HF</b>	-112,92 (-265,83)	-94,48 (-246,60)	18,44 (19,23)
<b>M06-2x</b>	-100,33 (-253,11)	-82,91 (-235,44)	17,42 (17,67)
<b>MP2</b>	-61,98 (-214,21)	-43,79 (-196,38)	18,19 (17,83)

#### 4.2.13. Complexo 13: $\text{fac-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_3]^+$

Para o complexo 13 foram calculados dois produtos de redução: A – com saída dos ligantes cloro e amino do plano axial, B – saída dos ligantes cloro dando origem ao produto  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}]^+$ .

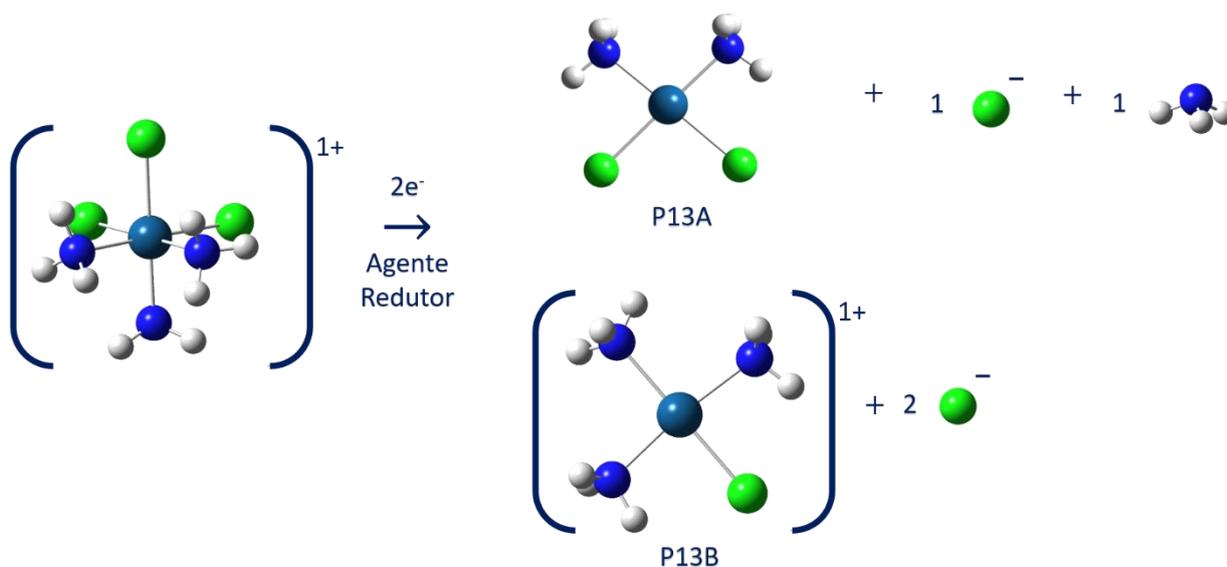


Figura 51. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo  $\text{fac-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_3]^+$

Tabela 30. Dados termodinâmicos em  $\text{kcal.mol}^{-1}$  dos produtos de redução do complexo  $\text{fac-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_3]^+$ . T=298,15 K

<b>P13A</b>	<b><math>\Delta G</math></b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b>T<math>\Delta S</math></b>
<b>HF</b>	-221,67 (-247,70)	-201,57 (-226,14)	20,10 (21,56)
<b>M06-2x</b>	-211,72 (-237,71)	-191,60 (-217,35)	20,12 (20,36)
<b>MP2</b>	-172,22 (-199,06)	-153,01 (-178,97)	19,21 (20,09)
<b>P13B</b>	<b><math>\Delta G</math></b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b>T<math>\Delta S</math></b>
<b>HF</b>	-124,40 (-267,34)	-105,98 (-247,93)	18,42 (19,41)
<b>M06-2x</b>	-110,42 (-255,78)	-91,96 (-237,28)	18,46 (18,50)
<b>MP2</b>	-70,84 (-215,61)	-52,55 (-198,13)	18,29 (17,48)

O complexo  $[fac\text{-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_3]^+$  apresentou simetria do tipo  $dz^2$  para o orbital LUMO e  $dx^2-y^2$  para o orbital LUMO +1. Para simetria  $dz^2$  o produto de redução esperado seria a cisplatina, esta reação em ambos níveis de teoria mostrou ser espontânea, favorecida com efeito do solvente. O produto P13B em solução mostrou-se ligeiramente mais estável nos níveis HF e M06-2x, e muito mais no nível MP2.

De modo geral, a análise termodinâmica destas reações de redução indica que as reações são espontâneas ( $\Delta G < 0$ ), exotérmicas ( $\Delta H < 0$ ) e a formação de produto é favorável para ambos produtos, pois o valor de  $\Delta S$  está aumentando.

#### 4.2.14. Complexo 14: $[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_5]^-$

Nas reações com o complexo 14 foram calculados dois produtos de redução: A – com saída dos ligantes cloro e amino do plano axial, B – saída dos ligantes cloro dando origem ao produto  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_3]^-$ .

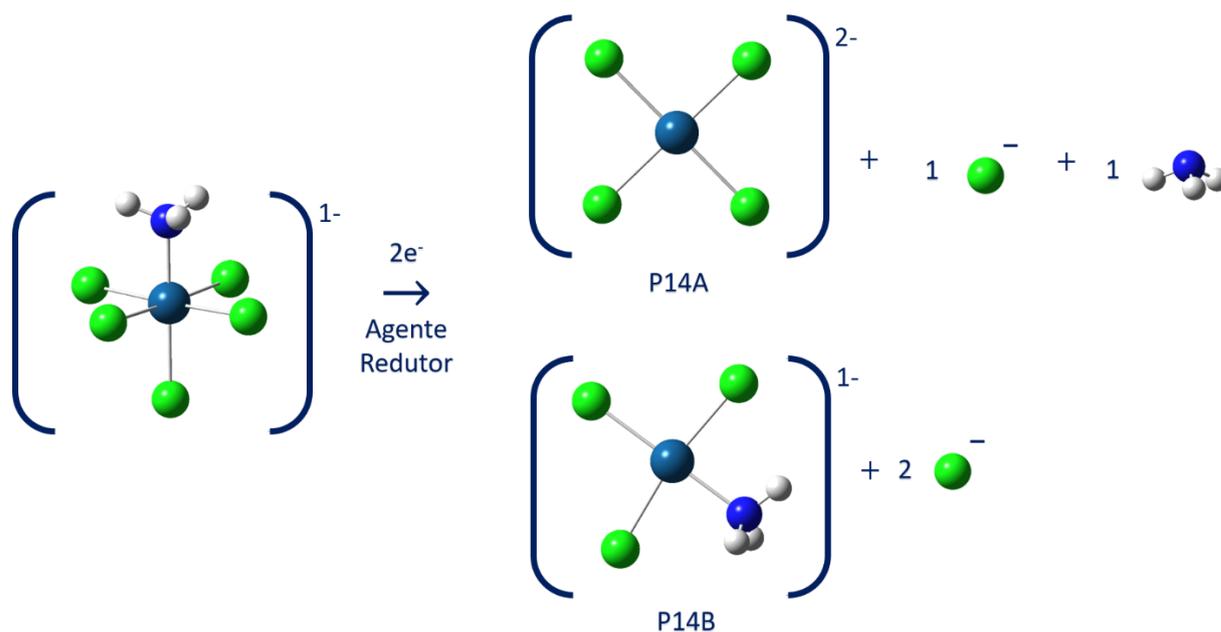


Figura 51. Representação do esquema de redução utilizado para o estudo termodinâmico do complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^-$

As reações de redução estudadas para esse complexo indicam que as reações são espontâneas, exotérmicas e a formação de produto é favorável pois o valor de  $\Delta S$  está aumentando (tabela 31). A única exceção foi para o produto P14A no nível MP2, em fase gás.

Tabela 31. Dados termodinâmicos em  $\text{kcal.mol}^{-1}$  dos produtos de redução do complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^-$ . T=298,15 K

P14A	$\Delta G$	$\Delta H$	T $\Delta S$
HF	-41,99 (-242,81)	-23,38 (-223,24)	18,61 (19,57)
M06-2x	-28,69 (-221,72)	-9,34 (-201,71)	19,35 (20,01)

<b>MP2</b>	15,23 (-188,16)	31,86 (-168,90)	16,63 (19,26)
<b>P14B</b>	<b><math>\Delta G</math></b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b>T<math>\Delta S</math></b>
<b>HF</b>	-101,24 (-270,91)	-83,55 (-252,72)	17,69 (18,19)
<b>M06-2x</b>	-87,60 (-256,25)	-70,33 (-238,44)	17,27 (17,81)
<b>MP2</b>	-46,38 (-188,14)	-30,41 (-171,00)	15,97 (17,14)

O complexo 14 apresentou para o orbital LUMO observado a simetria  $dx^2-y^2$  e  $dz^2$  para o LUMO +1, em todos os níveis de teoria. A reação mais estável é a que dá origem ao produto P14B e que está ligado com a simetria do orbital LUMO. A reação que dá origem ao produto com saída dos ligantes do eixo axial, menos no nível MP2, se mostrou espontânea e foi favorecida com a inclusão do solvente. A análise termodinâmica revela que em ambos níveis de teoria as reações que dão origem ao produto P14B se mostrou espontânea ( $\Delta G < 0$ ), exotérmicas ( $\Delta H < 0$ ) e a formação deste produto é favorável pois o valor de  $\Delta S$  aumenta, estes valores com efeito do solvente são mais evidenciados, para todos níveis de cálculo.

Observado a termodinâmica das reações estudadas, em sua maioria, as reações que dão origem ao produto de redução que se assemelha ao tipo de orbital LUMO, não são as mais estáveis. Apenas a reação de redução do complexo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] mostrou ter produtos mais estáveis, seguindo o tipo de orbital LUMO, neste caso  $dx^2-y^2$ . Uma consideração geral que pode ser feita é que não utilizamos outros processos para representar as reações de redução. Por exemplo, utilizar os produtos em suas formas supermoleculares nas quais os produtos interagem por meio de interações intermoleculares. Este tipo de estratégia é quimicamente aceitável para representar reagentes e/ou produtos de uma reação e normalmente fornece estruturas mais estáveis do que as moléculas calculadas separadamente. Nesse tipo de procedimento, as cargas isoladas são mais distribuídas pela superfície da supermolécula. Uma outra questão é relacionada com a metodologia de solvatação utilizada, que não contempla as interações intermoleculares diretamente e superestima os termos das contribuições íon-dipolo.

Por fim, apesar de analisarmos a redução do ponto de vista eletrônico e do ponto de vista termodinâmico, consideramos que a análise por meio dos orbitais moleculares é mais confiável. Isso porque, de acordo com a Teoria dos orbitais moleculares, a simetria do LUMO é controlada pelo ambiente de coordenação e pelos efeitos eletrônicos dos ligantes coordenados, esta simetria dificilmente seria alterada em solução ou em outras condições do ambiente químico. Além disso, utilizamos de uma termodinâmica no equilíbrio, calculando estes potenciais como se fossem reversíveis, o que comprovadamente não é o caso.

### 4.3. Potencial de redução das reações de Pt(IV) → Pt(II)

Complexos de platina (IV) apresentam comportamento de redução irreversível, sendo que, quando os ligantes são abandonados da esfera de coordenação, eles não mais retornam. Como consequência, experimentalmente, os potenciais de redução não são determinados facilmente. A medida do potencial de redução é então feita por voltametria cíclica, mas, ao invés, do potencial de redução, obtém-se apenas o potencial catódico[41].

Com isso, o potencial calculado dos complexos é obtido pela equação de Nernst, que representa o equilíbrio de uma reação reversível, que não é o caso desses processos. Desta forma, para determinar o potencial de redução teoricamente, é preciso associá-lo a energia livre de Gibbs. Quando ocorre o estudo em solução, independentemente do modelo teórico aplicado determina-se um a energia livre de Gibbs como o apresentado na figura 52, a fim de mostrar como a adição dos dois elétrons nos complexos de Pt(IV) resultariam no produto de Pt(II).

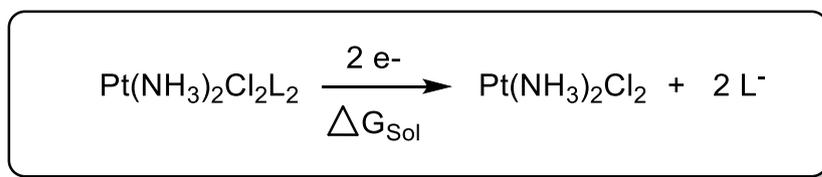


Figura 52. Ciclo termodinâmico da redução de Pt(IV)

O potencial eletroquímico e a energia livre de Gibbs da reação de redução se relacionam através da equação 21:

$$\Delta G_{\text{redução}} = -nFE^\circ \quad [21]$$

Na equação 21, o potencial de redução é representado por  $E^\circ$ ,  $F$  é a constante de Faraday e  $n$  o número de elétrons transferidos durante a redução.

Os potenciais de redução para os complexos octaédricos de platina (IV) foram obtidos usando a equação 21. Para comparação dos valores calculados com os resultados experimentais, foi utilizado o eletrodo padrão de hidrogênio (NHE), o valor de -4,43 V é somado ao resultado da equação 22 apresentada. Existem poucos dados na literatura sobre os potenciais de redução, e os que relatam, usam condições experimentais diferentes umas das outras. Os valores podem variar a partir de experiências realizadas por um mesmo grupo de pesquisa, por exemplo, o potencial de redução para o complexo *c,t*-[Pt(en)Cl<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>] foi publicado por Hambley e seus colaboradores como -687 mV [80], -664 mV [13] e -613 mV [85].

Choi e seus colaboradores [14] apresentaram resultados eletroquímicos para alguns complexos de Pt(IV), que também mostram desvios padrão para três experiências sucessivas, sendo que os erros variam entre 20 e 100 mV. As diferenças entre as medidas experimentais podem ser

consideradas pequenas, apesar de quando consideradas podem alterar a ordem do potencial de redução relativo entre os complexos. Para mais comparações, os valores experimentais são os obtidos por voltametria cíclica, com taxa de variação de  $100\text{mV}\cdot\text{s}^{-1}$ . As condições como pH, temperatura e concentração do composto são ligeiramente diferentes [86–88]. Nas tabelas 32 a 37 a seguir serão apresentados os potenciais de redução para os complexos estudados. A discussão será realizada em bloco, após a apresentação das tabelas. Os resultados em parênteses indicam os potenciais de redução calculado com a inclusão do efeito do solvente.

Tabela 32. Valores de potencial de redução calculado e experimental para o complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]

Complexo 1	E <sup>0</sup> /V Teórico			E <sup>cat</sup> /V <sup>1</sup>
	P2A	P2B	P2C	
HF	-2,17 (1,37)	-2,17 (1,37)	-1,78 (1,41)	
M06-2x	-2,43 (1,05)	-2,43 (1,05)	-2,11 (1,10)	0,063
MP2	-3,29 (0,21)	-3,29 (0,21)	-4,26 (0,26)	

[1] Hall, M. D.; Amjadi, S.; Zhang, M.; Beale, P. J.; Hambley, T. W. *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, 98, 1614-1624

Tabela 33. Valores de potencial de redução calculado para o *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]

Complexo 2	E <sup>0</sup> /V Teórico		
	P1A	P1B	P1C
HF	-2,56 (1,02)	-2,46 (1,33)	-2,08 (1,37)
M06-2x	-2,79 (0,63)	-2,71 (1,01)	-2,39 (1,05)
MP2	-3,69 (-0,03)	-3,56 (0,16)	-4,52 (0,21)

Tabela 34. Valores de potencial de redução calculado e experimental para o complexo Iproplatina

Complexo 3	E <sup>0</sup> /V Teórico			E <sup>cat</sup> /V Experimental <sup>1</sup>
	P3A	P3B	P3C	
HF	-2,11 (3,52)	-2,55 (0,80)	-2,47 (0,80)	-0,683
M06-2x	-2,24 (3,23)	-2,70 (0,67)	-2,67 (0,65)	
MP2	-3,22 (2,32)	-3,56 (-0,20)	-3,50 (-0,23)	

[1] Hall, M. D.; Amjadi, S.; Zhang, M.; Beale, P. J.; Hambley, T. W. *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, 98, 1614-1624

Tabela 35. Valores de potencial de redução calculado para o complexo [PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]

Complexo 4	E <sup>0</sup> /V Teórico		
	P4A	P4B	P4C
HF	0,92 (4,63)	-2,28 (1,06)	-2,11 (1,25)
M06-2x	0,77 (4,33)	-3,04(0,77)	-2,42 (0,94)
MP2	-0,24 (3,28)	-3,69(-0,13)	-3,28 (0,04)

Tabela 36. Valores de potencial de redução calculado e experimental para o complexo Ormaplatina

Complexo 5 (P5A)	E <sup>0</sup> /V Teórico	E <sup>cat</sup> /V <sup>1</sup>
HF	-2,22 (1,26)	
M06-2x	-2,51 (0,99)	-0,224
MP2	-3,40 (0,09)	

[1] Ellis, L.T., Er, M.H.; Hambley, T.W. *Aust. J. Chem.*, 1995, 48, 793-806-1624.

Tabela 37. Valores de potencial de redução calculado e experimental para o complexo Satraplatina

Complexo 6	E <sup>0</sup> /V Teórico			E <sup>cat</sup> /V <sup>1</sup>
	P6A	P6B	P6C	
HF	1,30 (5,01)	-2,05 (1,44)	-1,88 (1,44)	-0,438

<b>M06-2x</b>	1,17 (4,71)	-2,29 (1,09)	-2,18 (1,10)
<b>MP2</b>	0,14 (3,68)	-3,22 (1,29)	-3,09 (0,06)

[1] Hall, M. D.; Amjadi, S.; Zhang, M.; Beale, P. J.; Hambley, T. W. *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, *98*, 1614-1624.

De acordo com as Tabelas, não existem potenciais de redução relatados na literatura para os complexos 2 (*trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]) e 4 ([PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]). É importante mencionar que, os potenciais calculados neste trabalho resultam no potencial absoluto, um valor essencialmente termodinâmico e, portanto, deve ser comparado com a média dos picos anódicos e catódicos, como em uma experiência de voltametria cíclica para reações redox reversíveis.

Como a redução dos complexos de Pt(IV) mostram um comportamento irreversível, os resultados experimentais relatam apenas o pico de potencial catódico [89]. Estes valores estão localizados em uma região mais negativa que os potenciais de redução padrão devem ser. para facilitar a análise dos potenciais de redução calculados, foi construído o gráfico da figura 53 com comparação dos resultados experimentais disponíveis. Na figura 53 observa-se que o ponto de valor 3,23 (representando pelo triângulo) e o ponto 4,71 (representado pela estrela) são referentes à saída de ligantes axiais da Iproplatina e Satraplatina, quando os pontos são excluídos e faz regressão linear obtém-se um R<sup>2</sup> igual à 0,78, indicando que os potenciais de redução calculados e o teórico estão em acordo.

A comparação dos potenciais de redução calculados com os determinados experimentalmente dos complexos apresentados no gráfico da Figura 53 indicam que: para os complexos Iproplatina e Satraplatina, a redução ocorre resultando na saída dos ligantes do plano equatorial, assim como determina a simetria dx<sup>2</sup>-y<sup>2</sup> do orbital LUMO desses complexos. O mesmo foi observado para os complexos *cis*-[PtCl<sub>4</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] e Ormaplatina que apresentam simetria do orbital LUMO do tipo dz<sup>2</sup> e potencial de redução mais facilitado com saída dos ligantes do plano axial.

A comparação com os potenciais de redução, determinados experimentalmente também indica quais saídas são preferenciais/favorecidas. Para exemplificar, uma comparação entre os complexos *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] e a Ormaplatina, ambos com LUMO do tipo dz<sup>2</sup> mostrou que os potenciais de redução calculados desses complexos com saída de ligantes axial são melhores comparados com os resultados experimentais. Além da simetria do LUMO, isso é assegurado pela diferença energética que os orbitais LUMO e LUMO +1, respectivamente de 0,72 eV e 0,76 eV para esses complexos. Apesar de os dados termodinâmicos calculados neste trabalho indicarem resultados próximos para os dois mecanismos da *cis*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>, a análise eletrônica por meio da simetria do orbital LUMO é determinante. Vale ressaltar que o produto de redução do complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] para os cálculos aqui apresentados, está em configuração geométrica de isomeria *trans*.

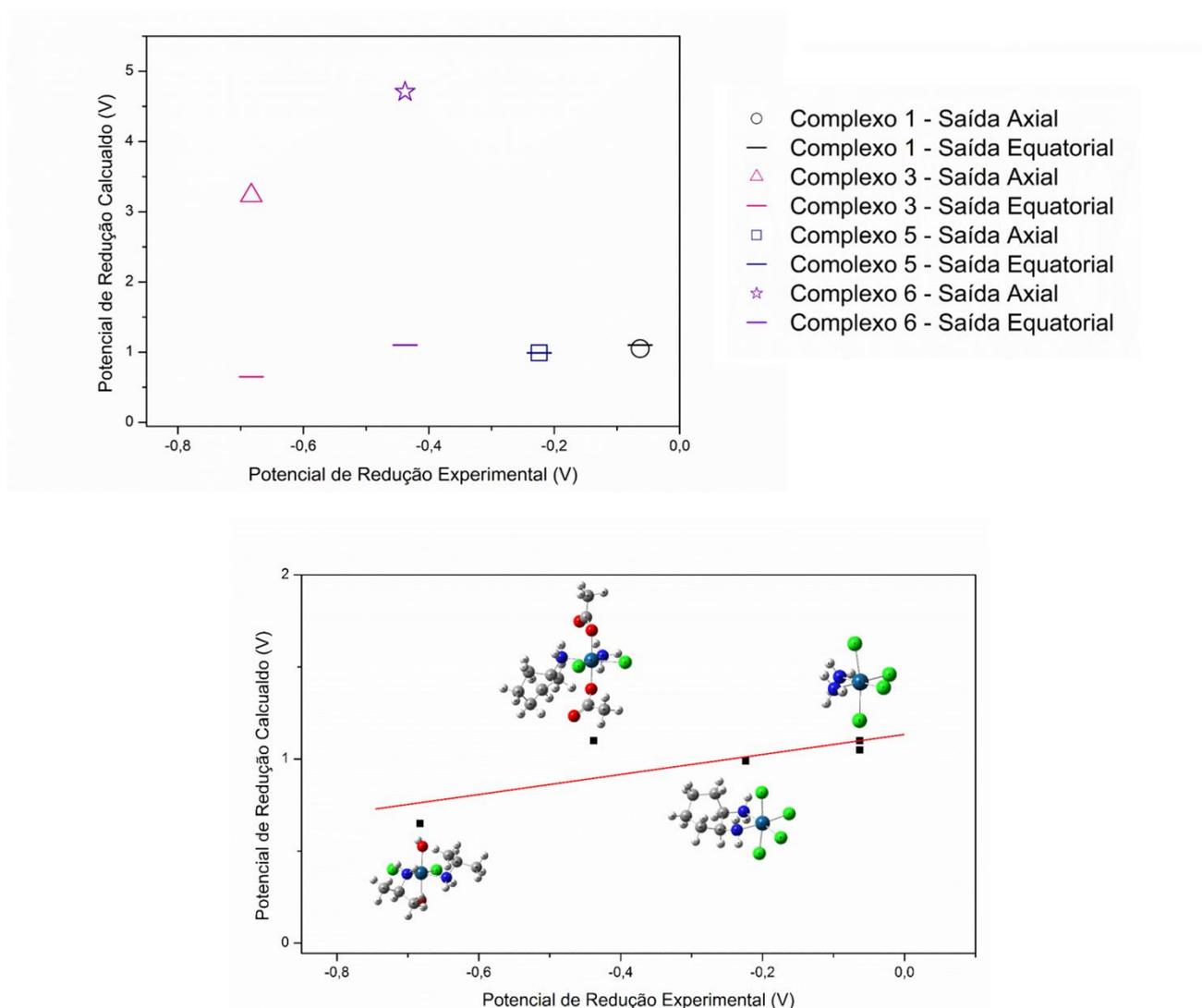


Figura 53. Comparação entre os potenciais de redução calculados (eixo y) potenciais de redução obtidos experimentalmente (eixo x), de acordo com a saída dos ligantes da esfera de coordenação

As cargas atômicas foram calculadas para todos os complexos de Pt(IV) estudados e estão apresentadas no Apêndice B. Em relação às cargas atômicas calculadas para os complexos estudados é possível dizer que as cargas Mulliken não produzem valores satisfatórios. Para a platina nos níveis M06-2x e MP2 os valores de carga (complexo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]) são respectivamente, -0,271 e -0,170; em fase gás e -0,164 e -0,077 com inclusão do efeito do solvente.

Para os complexos que possuem acetatos e hidroxilas axiais, a platina apresenta carga mais positiva quando é incluído o efeito do solvente. A platina da Iproplatina no nível MP2 em fase gás apresenta carga NBO igual à 0,628 e 0,685 com o efeito de solvente. O mesmo acontece para a Satraplatina e [PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. Para os complexos *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] e *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] existe uma pequena diferenciação entre os ligantes axiais e equatoriais. Com relação às suas cargas NBO, em fase aquosa os cloretos axiais do *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] são relativamente mais

negativos que os cloretos equatoriais quando os valores são comparados às cargas em fase gás. Devido ao fato de a metodologia em fase gás e com o modelo contínuo não contemplarem razoavelmente os efeitos do solvente que existem no sistema, acredita-se que o modelo possa ser melhorado, com a inclusão explícita do efeito do solvente.

---

## Capítulo 5:

# Considerações Finais

---

## 5. Considerações Finais

Todas as estruturas obtidas por cálculo de otimização e cálculo de frequência vibracional apresentaram comprimentos de ligação, ângulo entre os átomos, semelhantes aos valores de disponíveis na literatura, tanto experimental quanto cálculo teórico. Além disso, os dados entre as 6 combinações de métodos computacionais não apresentaram diferenças significativas na determinação das geometrias dos 14 complexos estudados.

Os cálculos dos orbitais moleculares LUMO e LUMO +1 apresentaram simetria do tipo  $dz^2$  ou  $dx^2-y^2$  e, com isso, indicaram que existe um possível mecanismo alternativo de saída de ligantes da esfera de coordenação, não previsto na literatura para complexos octaédricos,  $d^6$ . Ressaltando, que ainda, alguns complexos deste estudo, que já passaram por testes clínicos e/ou já são utilizados no tratamento do câncer, mostram outros produtos de redução, que se assemelham com a simetria do tipo  $dx^2-y^2$ , ou seja, com saída de ligantes equatoriais. Nos níveis de cálculo realizados, conclui-se que o DFT (funcional M06-2x) obtiveram-se orbitais LUMO mais estáveis, entretanto essa estabilidade está associada com a construção dos orbitais DFT e fornecem valores negativos. Entretanto, resultados HF fornecem simetrias e energias muito próximas com os resultados MP2, enfatizando que é possível realizar os cálculos com menor custo computacional. A simetria dos LUMO e LUMO +1 não se alteram utilizando diferentes níveis e/ou função de base.

Com relação à parte termodinâmica, dos quatorze complexos estudados os valores das energias livres de Gibbs das reações se mostraram espontâneas ( $\Delta G < 0$ ), com exceção da reação o complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_5]^{-1}$ , que em MP2 (fase gás), apresentou  $\Delta G = 15,23 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Todas reações apresentaram valores de entalpia menores que zero, mostrando assim que a mudança de geometria de octaédrica para quadrático-plano, com quebra de duas ligações, são exotérmicas, apenas para o  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_5]^{-1}$  no nível MP2 (fase gás) apresentou-se endotérmica. Neste trabalho foi evidenciado que a inclusão do efeito do solvente mostrou resultados muito semelhantes aos disponíveis na literatura, reforçando a importância da metodologia de solvatação. Como não foram incluídas as estruturas dos agentes redutores nas reações de óxido-redução, os valores de entropia apresentam-se sempre positivas.

A comparação dos potenciais de redução calculados quando comparados com os experimentais mostram uma boa correlação, apesar de que se calculou definindo quantidades termodinâmicas que correspondem à um processo reversível em condições de quase equilíbrio. Além do interesse em calcular os potenciais de redução dos complexos de Pt(IV) e os orbitais moleculares desocupados (LUMO e LUMO +1), também é importante entender como a redução ocorre para cada complexo. Os mecanismos de reações de redução de complexos de Pt(IV) envolvem a transferência de dois

elétrons. Isso pode ser compreendido como dois passos na reação de redução, uma vez que, é impedido que dois elétrons tenham a mesma energia. No entanto, é esperado que o segundo elétron entre mais facilmente que o primeiro. Pode-se concluir que a análise eletrônica é mais confiável para indicar os produtos da reação de redução, uma vez que a simetria dos orbitais moleculares é controlada pelo ambiente de coordenação e pelos efeitos eletrônicos dos ligantes coordenados. Considerando que a simetria desses orbitais não seria alterada em solução ou em ambiente biológico, deveríamos nos atentar para as possíveis diferenças de energia entre os primeiros orbitais desocupados que, no caso dos resultados apresentados aqui, indicam que tais diferenças serão mantidas independente do meio utilizado.

---

# Apêndices

---

## 6. Apêndice

### 6.1. APÊNDICE A - Função de Base Completa para o átomo de Platina[82]

Pt 0

S 10 1.00

2791808.07651936	0.0001912
882487.585263010	0.0003840
278953.393928960	0.0024520
83026.9057573900	0.0085909
33189.8704027900	0.0224299
13267.5966580400	0.0692804
5303.70016346000	0.1778766
2181.30805267000	0.3446446
928.843254870000	0.3819050
395.519464140000	0.1386252

S 1 1.00

168.419855230000	1.0000000
------------------	-----------

S 1 1.00

71.7164392800000	-1.0000000
------------------	------------

S 2 1.00

30.5382501100000	-0.7235654
13.0037789000000	-0.3033501

S 2 1.00

5.53726114000000	-0.8210469
2.35787314000000	-0.1990625

S 2 1.00

1.00402809000000	0.8144542
0.42753462000000	0.2062038

S 1 1.00

0.18205253000000	-1.0000000
------------------	------------

S 1 1.00

0.07752150000000	1.0000000
------------------	-----------

P 7 1.00

25389.7289708500	0.0010889
7404.32819925000	0.0067513
2613.69445646000	0.0326401
1062.96770831000	0.1105762
472.6711195580000	0.2705927
218.476837050000	0.4331482
100.983789100000	0.3039923

P 2 1.00

46.6764614400000	0.6234384
21.5746712600000	0.4190589

P 2 1.00

9.97218782000000	0.4786935
4.60931843000000	0.5652918

P 2 1.00

2.13050704000000	0.3684168
0.98475736000000	0.6718918

P 1 1.00

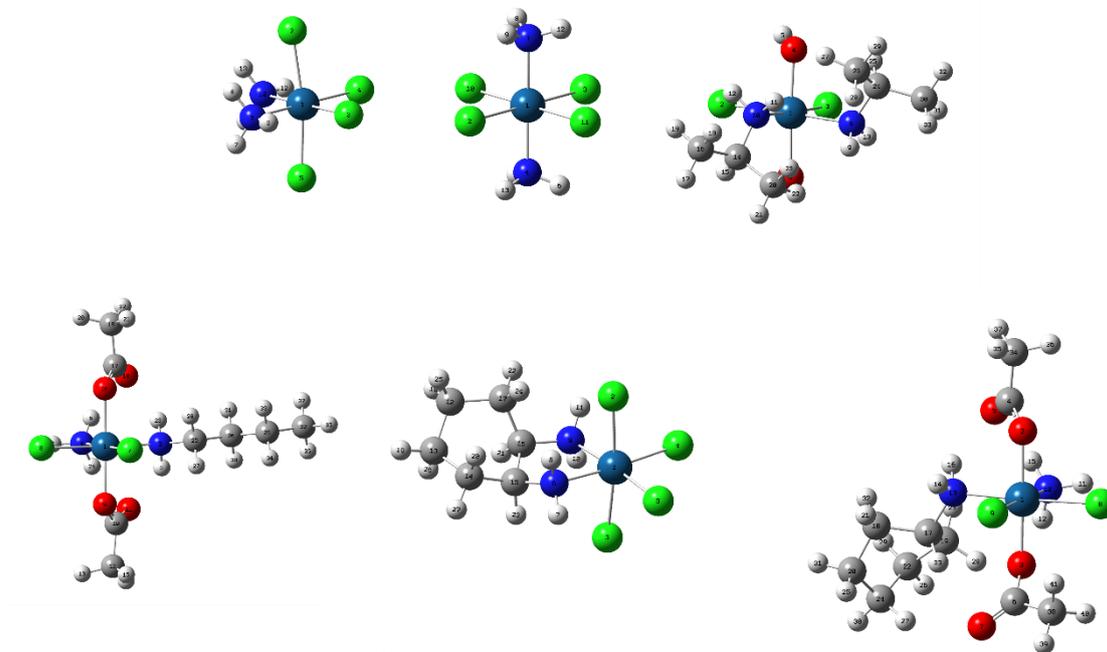
0.45517196000000	1.0000000
------------------	-----------

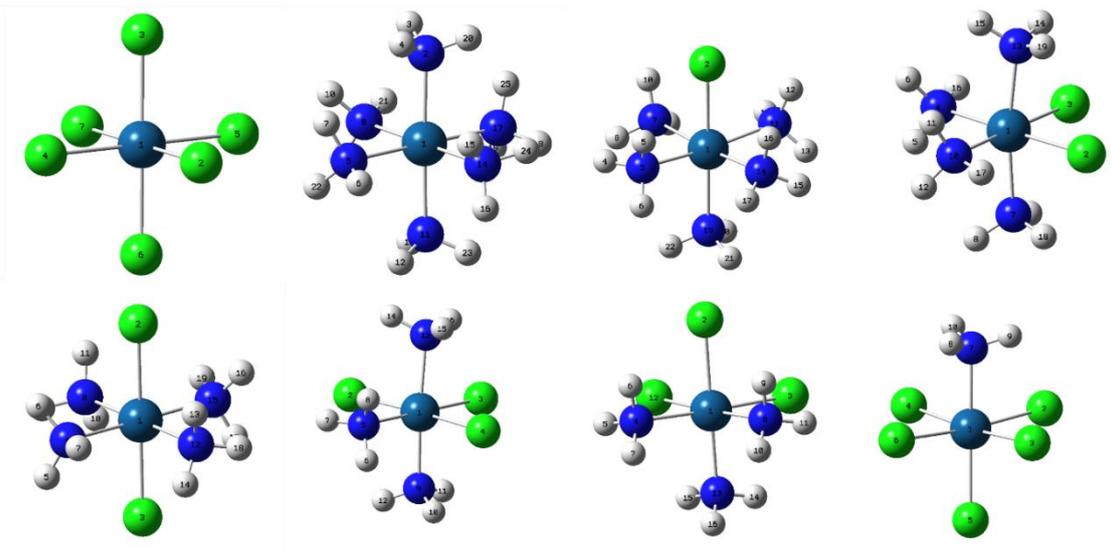
P 1 1.00

0.12639299000000	1.0000000
------------------	-----------

P 1 1.00		
0.04712598000000	1.0000000	
D 5 1.00		
944.749676680000	0.0142384	
298.598541310000	0.0954306	
113.415719320000	0.3318852	
46.7212923600000	0.5063913	
20.4982599100000	0.2514720	
D 2 1.00		
7.62902460000000	0.8834692	
2.83936376000000	0.1643180	
D 1 1.00		
1.05675194000000	1.0000000	
D 1 1.00		
0.39330102000000	1.0000000	
D 1 1.00		
0.14637843200000	1.0000000	
F 4 1.00		
81.7135631700000	0.0793122	
26.0146541400000	0.3352332	
9.24164592000000	0.5453495	
3.08336027000000	0.3452752	
F 1 1.00		
0.84883040000000	1.0000000	

## 6.2. APÊNDICE B - Cargas Mülliken e NBO



Tabela 1. Cargas Mulliken em fase gás para o complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (ax)	-0,201 (Cl <sub>2</sub> e Cl <sub>5</sub> )	-0,138 (Cl <sub>2</sub> e Cl <sub>5</sub> )	-0,156 (Cl <sub>2</sub> e Cl <sub>5</sub> )
Pt-Cl (eq)	-0,120 (Cl <sub>3</sub> e Cl <sub>4</sub> )	-0,058 (Cl <sub>3</sub> e Cl <sub>4</sub> )	-0,081 (Cl <sub>3</sub> e Cl <sub>4</sub> )
Pt-N (eq)	-0,838 (N <sub>6</sub> e N <sub>10</sub> )	-0,743 (N <sub>6</sub> e N <sub>10</sub> )	-0,729 (N <sub>6</sub> e N <sub>10</sub> )
Pt	0,087	-0,283	-0,180

Tabela 2. Cargas Mulliken em fase aquosa para o complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (ax)	-0,243 (Cl <sub>2</sub> )	-0,184 (Cl <sub>2</sub> )	*
	-0,246 (Cl <sub>5</sub> )	-0,186 (Cl <sub>5</sub> )	
Pt-Cl (eq)	-0,282 (Cl <sub>3</sub> )	-0,219 (Cl <sub>3</sub> )	*
	-0,283 (Cl <sub>4</sub> )	-0,219 (Cl <sub>4</sub> )	
Pt-N (eq)	-0,877 (N <sub>6</sub> )	-0,774 (N <sub>6</sub> )	*
	-0,879 (N <sub>10</sub> )	-0,773 (N <sub>10</sub> )	
Pt	0,270	-0,142	*

Tabela 3. Cargas NBO em fase gás para o complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (ax)	-0,322 (Cl <sub>2</sub> e Cl <sub>5</sub> )	-0,283 (Cl <sub>2</sub> e Cl <sub>5</sub> )	-0,275 (Cl <sub>2</sub> e Cl <sub>5</sub> )
Pt-Cl (eq)	-0,261 (Cl <sub>3</sub> e Cl <sub>4</sub> )	-0,219 (Cl <sub>3</sub> e Cl <sub>4</sub> )	-0,210 (Cl <sub>3</sub> e Cl <sub>4</sub> )
Pt-N (eq)	-0,999 (N <sub>6</sub> e N <sub>10</sub> )	-0,997 (N <sub>6</sub> e N <sub>10</sub> )	-0,955 (N <sub>6</sub> e N <sub>10</sub> )
Pt	0,427	0,244	0,204

Tabela 4. Cargas NBO em fase aquosa para o complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (ax)	-0,346 (Cl <sub>2</sub> )	-0,310 (Cl <sub>2</sub> )	*
	-0,347 (Cl <sub>5</sub> )	-0,312 (Cl <sub>5</sub> )	
Pt-Cl (eq)	-0,406 (Cl <sub>3</sub> e Cl <sub>4</sub> )	-0,360 (Cl <sub>3</sub> e Cl <sub>4</sub> )	*
Pt-N (eq)	-0,988 (N <sub>6</sub> e N <sub>10</sub> )	-0,986 (N <sub>6</sub> e N <sub>10</sub> )	*
Pt	0,512	0,315	*

Tabela 5. Cargas Mulliken em fase gás para o complexo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (equatorial)	-0,183 (Cl <sub>2</sub> e Cl <sub>3</sub> )	-0,132 (Cl <sub>2</sub> )	-0,140 (Cl <sub>2</sub> e Cl <sub>3</sub> )
	-0,182 (Cl <sub>10</sub> e Cl <sub>11</sub> )	-0,111 (Cl <sub>3</sub> )	-0,140 (Cl <sub>10</sub> e Cl <sub>11</sub> )
		-0,124 (Cl <sub>10</sub> )	
Pt-N (axial)	-0,842 (N <sub>4</sub> e N <sub>7</sub> )	-0,749 (N <sub>4</sub> e N <sub>7</sub> )	-0,739 (N <sub>4</sub> e N <sub>7</sub> )
Pt	0,110	-0,271	-0,170

Tabela 6. Cargas Mulliken em fase aquosa para o complexo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl(equatorial)	-0,245 (Cl <sub>2</sub> e Cl <sub>3</sub> )	-0,186 (Cl <sub>2</sub> e Cl <sub>3</sub> )	-0,200 (Cl <sub>2</sub> e Cl <sub>3</sub> )
	-0,244 (Cl <sub>10</sub> e Cl <sub>11</sub> )	-0,186 (Cl <sub>2</sub> e Cl <sub>11</sub> )	-0,199 (Cl <sub>10</sub> e Cl <sub>11</sub> )
Pt-N (axial)	-0,874 (N <sub>4</sub> e N <sub>7</sub> )	-0,777 (N <sub>4</sub> e N <sub>7</sub> )	-0,764 (N <sub>4</sub> e N <sub>7</sub> )
Pt	0,232	-0,164	-0,077

Tabela 7. Cargas NBO em fase gás para o complexo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (eq)	-0,313 (Cl <sub>2</sub> )	-0,283 (Cl <sub>2</sub> )	-0,269 (Cl <sub>2</sub> )
	-0,313 (Cl <sub>3</sub> )	-0,270 (Cl <sub>3</sub> )	-0,269 (Cl <sub>3</sub> )
	-0,313 (Cl <sub>10</sub> )	-0,278 (Cl <sub>10</sub> )	-0,269 (Cl <sub>10</sub> )
	-0,313 (Cl <sub>11</sub> )	-0,275 (Cl <sub>11</sub> )	-0,269 (Cl <sub>11</sub> )
Pt-N (ax)	-0,976 (N <sub>4</sub> e N <sub>7</sub> )	-0,972 (N <sub>4</sub> e N <sub>7</sub> )	-0,931 (N <sub>4</sub> e N <sub>7</sub> )
Pt	0,430	0,248	0,212

Tabela 8. Cargas NBO em fase aquosa para o complexo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl(equatorial)	-0,349 (Cl <sub>2</sub> e Cl <sub>3</sub> )	-0,314 (Cl <sub>2</sub> e Cl <sub>3</sub> )	-0,304 (Cl <sub>2</sub> e Cl <sub>3</sub> )
	-0,349 (Cl <sub>2</sub> e Cl <sub>11</sub> )	-0,314 (Cl <sub>10</sub> e Cl <sub>11</sub> )	-0,304 (Cl <sub>10</sub> e Cl <sub>11</sub> )
Pt-N (axial)	-1,012 (N <sub>4</sub> e N <sub>7</sub> )	-1,005 (N <sub>4</sub> e N <sub>7</sub> )	-0,961 (N <sub>4</sub> e N <sub>7</sub> )
Pt	0,488	0,299	0,259

Tabela 9. Cargas Mulliken em fase gás para o complexo Iproplatina

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-OH (ax)	-0,879 (O <sub>4</sub> )	-0,727 (O <sub>4</sub> )	-0,697 (O <sub>4</sub> )
	-0,879 (O <sub>6</sub> )	-0,728 (O <sub>6</sub> )	-0,697 (O <sub>6</sub> )
Pt-Cl(eq)	-0,198 (Cl <sub>2</sub> )	-0,133 (Cl <sub>2</sub> )	-0,147 (Cl <sub>2</sub> )
	-0,198 (Cl <sub>3</sub> )	-0,134 (Cl <sub>3</sub> )	-0,148 (Cl <sub>3</sub> )
Pt-N (eq)	-0,844 (N <sub>8</sub> )	-0,661 (N <sub>8</sub> )	-0,679 (N <sub>8</sub> )
	-0,844 (N <sub>10</sub> )	-0,660 (N <sub>10</sub> )	-0,679 (N <sub>10</sub> )
Pt	0,928	0,340	0,335

Tabela 10. Cargas Mulliken em fase aquosa para o complexo Iproplatina

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-OH (ax)	-0,920 (O <sub>4</sub> )	-0,771 (O <sub>4</sub> )	-0,743 (O <sub>4</sub> )
	-0,920 (O <sub>6</sub> )	-0,770 (O <sub>6</sub> )	-0,742 (O <sub>6</sub> )
Pt-Cl (eq)	-0,367 (Cl <sub>2</sub> )	-0,307 (Cl <sub>2</sub> )	-0,292 (Cl <sub>2</sub> )
	-0,367 (Cl <sub>3</sub> )	-0,306 (Cl <sub>3</sub> )	-0,293 (Cl <sub>3</sub> )
Pt-N (eq)	-0,888 (N <sub>8</sub> )	-0,698 (N <sub>8</sub> )	-0,709 (N <sub>8</sub> )
	-0,889 (N <sub>10</sub> )	-0,698 (N <sub>10</sub> )	-0,707 (N <sub>10</sub> )
Pt	1,119	0,488	0,455

Tabela 11. Cargas NBO em fase gás para o complexo Iproplatina

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-OH (ax)	-1,002 (O <sub>4</sub> )	-0,931 (O <sub>4</sub> )	-0,885 (O <sub>4</sub> )
	-1,002 (O <sub>6</sub> )	-0,930 (O <sub>6</sub> )	-0,885 (O <sub>6</sub> )
Pt-Cl(eq)	-0,374 (Cl <sub>2</sub> )	-0,325 (Cl <sub>2</sub> )	-0,311 (Cl <sub>2</sub> )
	-0,374 (Cl <sub>3</sub> )	-0,326 (Cl <sub>3</sub> )	-0,311 (Cl <sub>3</sub> )
Pt-N (eq)	-0,806 (N <sub>8</sub> )	-0,778 (N <sub>8</sub> )	-0,741 (N <sub>8</sub> )
	-0,806 (N <sub>10</sub> )	-0,778 (N <sub>10</sub> )	-0,741 (N <sub>10</sub> )
Pt	0,995	0,730	0,628

Tabela 12. Cargas NBO em fase aquosa para o Complexo Iproplatina

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-OH(ax)	-1,034 (O <sub>4</sub> )	-0,964 (O <sub>4</sub> )	-0,918 (O <sub>4</sub> )
	-1,033 (O <sub>6</sub> )	-0,964 (O <sub>6</sub> )	-0,918 (O <sub>6</sub> )
Pt-Cl(eq)	-0,497 (Cl <sub>2</sub> )	-0,454 (Cl <sub>2</sub> )	-0,423 (Cl <sub>2</sub> )
	-0,497 (Cl <sub>3</sub> )	-0,453 (Cl <sub>3</sub> )	-0,424 (Cl <sub>3</sub> )
Pt-N (eq)	-0,810 (N <sub>8</sub> )	-0,781 (N <sub>8</sub> )	-0,742 (N <sub>8</sub> )
	-0,810 (N <sub>10</sub> )	-0,781 (N <sub>8</sub> )	-0,742 (N <sub>10</sub> )
Pt	1,070	0,798	0,685

Tabela 13. Cargas Mulliken em fase gás para o Complexo PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-O (ax)	-0,770 (O <sub>9</sub> )	-0,551 (O <sub>9</sub> )	-0,529 (O <sub>9</sub> )
	-0,770 (O <sub>16</sub> )	-0,551 (O <sub>16</sub> )	-0,529 (O <sub>16</sub> )
Pt-Cl(eq)	-0,138 (Cl <sub>7</sub> )	-0,072 (Cl <sub>7</sub> )	-0,102 (Cl <sub>7</sub> )
	-0,152 (Cl <sub>8</sub> )	-0,086 (Cl <sub>8</sub> )	-0,115 (Cl <sub>8</sub> )
Pt-NBA (eq)	-0,895 (N <sub>2</sub> )	-0,701 (N <sub>2</sub> )	-0,712 (N <sub>2</sub> )
Pt-N (eq)	-0,885 (N <sub>4</sub> )	-0,767 (N <sub>4</sub> )	-0,754 (N <sub>4</sub> )
Pt	0,940	0,372	0,408

Tabela 14. Cargas Mulliken em fase aquosa para o Complexo PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-O (ax)	-0,827 (O <sub>9</sub> )	-0,613 (O <sub>9</sub> )	-0,597 (O <sub>9</sub> )
	-0,829 (O <sub>16</sub> )	-0,613 (O <sub>16</sub> )	-0,597 (O <sub>16</sub> )
Pt-Cl(eq)	-0,298 (Cl <sub>7</sub> )	-0,229 (Cl <sub>7</sub> )	-0,234 (Cl <sub>7</sub> )
	-0,304 (Cl <sub>8</sub> )	-0,243 (Cl <sub>8</sub> )	-0,247 (Cl <sub>8</sub> )
Pt-NBA (eq)	-0,893 (N <sub>2</sub> )	-0,693 (N <sub>2</sub> )	-0,695 (N <sub>2</sub> )
Pt-N (eq)	-0,868 (N <sub>4</sub> )	-0,752 (N <sub>4</sub> )	-0,737 (N <sub>4</sub> )
Pt	1,090	0,485	0,477

Tabela 15. Cargas NBO em fase gás para o Complexo PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-O (ax)	-0,742 (O <sub>9</sub> )	-0,618 (O <sub>9</sub> )	-0,571 (O <sub>9</sub> )
	-0,742 (O <sub>16</sub> )	-0,620 (O <sub>16</sub> )	-0,571 (O <sub>16</sub> )
Pt-Cl (eq)	-0,313 (Cl <sub>7</sub> )	-0,266 (Cl <sub>7</sub> )	-0,258 (Cl <sub>7</sub> )
	-0,333 (Cl <sub>8</sub> )	0,286 (Cl <sub>8</sub> )	-0,279 (Cl <sub>8</sub> )
Pt-NBA (eq)	-0,826 (N <sub>2</sub> )	-0,797 (N <sub>2</sub> )	-0,755 (N <sub>2</sub> )
Pt-N (eq)	-1,015 (N <sub>4</sub> )	-1,009 (N <sub>4</sub> )	-0,966 (N <sub>4</sub> )
Pt	0,973	0,720	0,633

Tabela 16. Cargas NBO em fase aquosa para o Complexo PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(NBA)(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-O (ax)	-0,783 (O <sub>9</sub> )	-0,668 (O <sub>9</sub> )	-0,624 (O <sub>9</sub> )
	-0,781 (O <sub>16</sub> )	-0,666 (O <sub>16</sub> )	-0,626 (O <sub>16</sub> )
Pt-Cl (eq)	-0,445 (Cl <sub>7</sub> )	-0,397 (Cl <sub>7</sub> )	-0,376 (Cl <sub>7</sub> )
	-0,458 (Cl <sub>8</sub> )	-0,413 (Cl <sub>8</sub> )	-0,394 (Cl <sub>8</sub> )
Pt-NBA (eq)	-0,800 (N <sub>2</sub> )	-0,769 (N <sub>2</sub> )	-0,727 (N <sub>2</sub> )
Pt-N (eq)	-0,977 (N <sub>4</sub> )	-0,973 (N <sub>4</sub> )	-0,931 (N <sub>4</sub> )
Pt	1,035	0,770	0,671

Tabela 17. Cargas Mulliken em fase gás para o Complexo Ormaplatina

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (ax)	-0,205 (Cl <sub>2</sub> )	-0,138 (Cl <sub>2</sub> )	-0,152 (Cl <sub>2</sub> )
	-0,200 (Cl <sub>3</sub> )	-0,138 (Cl <sub>3</sub> )	-0,153 (Cl <sub>3</sub> )
Pt-Cl(eq)	-0,132 (Cl <sub>4</sub> )	-0,062 (Cl <sub>4</sub> )	-0,089 (Cl <sub>4</sub> )
	-0,128 (Cl <sub>5</sub> )	-0,058 (Cl <sub>5</sub> )	-0,085 (Cl <sub>5</sub> )
Pt-N (eq)	-0,831 (N <sub>6</sub> )	-0,665 (N <sub>6</sub> )	-0,670 (N <sub>6</sub> )
	-0,843 (N <sub>9</sub> )	-0,673 (N <sub>6</sub> )	-0,680 (N <sub>9</sub> )
Pt	0,098	-0,308	-0,216

Tabela 18. Cargas Mulliken em fase aquosa para o Complexo Ormaplatina

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (ax)	-0,250 (Cl <sub>2</sub> )	-0,187 (Cl <sub>2</sub> )	-0,199 (Cl <sub>2</sub> )
	-0,247 (Cl <sub>3</sub> )	-0,188 (Cl <sub>2</sub> )	-0,199 (Cl <sub>3</sub> )
Pt-Cl (eq)	-0,318 (Cl <sub>4</sub> )	-0,253 (Cl <sub>2</sub> )	-0,251 (Cl <sub>4</sub> )
	-0,313 (Cl <sub>5</sub> )	-0,249 (Cl <sub>2</sub> )	-0,247 (Cl <sub>5</sub> )
Pt-N (eq)	-0,866 (N <sub>6</sub> )	-0,694 (N <sub>6</sub> )	-0,689 (N <sub>6</sub> )
	-0,881 (N <sub>9</sub> )	-0,702 (N <sub>9</sub> )	-0,698 (N <sub>9</sub> )
Pt	0,299	-0,146	-0,101

Tabela 19. Cargas NBO em fase gás para o complexo Ormaplatina

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (ax)	-0,328 (Cl <sub>2</sub> )	-0,289 (Cl <sub>2</sub> )	-0,274 (Cl <sub>2</sub> )
	-0,326 (Cl <sub>3</sub> )	-0,289 (Cl <sub>3</sub> )	-0,277 (Cl <sub>3</sub> )
Pt-Cl (eq)	-0,291 (Cl <sub>4</sub> )	-0,241 (Cl <sub>4</sub> )	-0,234 (Cl <sub>4</sub> )
	-0,286 (Cl <sub>5</sub> )	-0,236 (Cl <sub>5</sub> )	-0,229 (Cl <sub>5</sub> )
Pt-N (eq)	-0,808 (N <sub>6</sub> )	-0,788 (N <sub>6</sub> )	-0,746 (N <sub>6</sub> )
	-0,808 (N <sub>9</sub> )	-0,787 (N <sub>9</sub> )	-0,746 (N <sub>9</sub> )
Pt	0,453	0,263	0,205

Tabela 20. Cargas NBO em fase aquosa para o complexo Ormaplatina

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (ax)	-0,354 (Cl <sub>2</sub> )	-0,317 (Cl <sub>2</sub> )	-0,302 (Cl <sub>2</sub> )
	-0,354 (Cl <sub>3</sub> )	-0,319 (Cl <sub>3</sub> )	-0,305 (Cl <sub>3</sub> )
Pt-Cl (eq)	-0,445 (Cl <sub>4</sub> )	-0,401 (Cl <sub>4</sub> )	-0,378 (Cl <sub>4</sub> )
	-0,440 (Cl <sub>5</sub> )	-0,397 (Cl <sub>5</sub> )	-0,374 (Cl <sub>5</sub> )
Pt-N (eq)	-0,798 (N <sub>6</sub> )	-0,775 (N <sub>6</sub> )	-0,733 (N <sub>6</sub> )
	-0,797 (N <sub>9</sub> )	-0,771 (N <sub>9</sub> )	-0,729 (N <sub>9</sub> )
Pt	0,540	0,337	0,267

Tabela 21. Cargas Mulliken em fase gás para o complexo Satraplatina

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-O (ax)	-0,775 (O <sub>2</sub> )	-0,555 (O <sub>2</sub> )	-0,534 (O <sub>2</sub> )
	-0,872 (O <sub>3</sub> )	-0,643 (O <sub>3</sub> )	-0,638 (O <sub>3</sub> )
Pt-Cl (eq)	-0,156 (Cl <sub>8</sub> )	-0,095 (Cl <sub>8</sub> )	-0,123 (Cl <sub>8</sub> )
	-0,142 (Cl <sub>9</sub> )	-0,085 (Cl <sub>9</sub> )	-0,108 (Cl <sub>9</sub> )
Pt-N (eq)	-0,879 (N <sub>10</sub> )	-0,760 (N <sub>10</sub> )	-0,751 (N <sub>10</sub> )
Pt-N-Anel (eq)	-0,887 (N <sub>13</sub> )	-0,690 (N <sub>13</sub> )	-0,700 (N <sub>13</sub> )
Pt	0,952	0,379	0,398

Tabela 22. Cargas Mulliken em fase aquosa para o complexo Satraplatina

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-O (ax)	-0,824 (O <sub>2</sub> )	-0,608 (O <sub>2</sub> )	-0,591 (O <sub>2</sub> )
	-0,858 (O <sub>3</sub> )	-0,626 (O <sub>3</sub> )	-0,627 (O <sub>3</sub> )
Pt-Cl (eq)	-0,296 (Cl <sub>8</sub> )	-0,236 (Cl <sub>8</sub> )	-0,239 (Cl <sub>8</sub> )
	-0,290 (Cl <sub>9</sub> )	-0,220 (Cl <sub>9</sub> )	-0,226 (Cl <sub>9</sub> )
Pt-N (eq)	-0,887 (N <sub>10</sub> )	-0,768 (N <sub>10</sub> )	-0,751 (N <sub>10</sub> )
Pt-N-Anel (eq)	-0,912 (N <sub>13</sub> )	-0,712 (N <sub>13</sub> )	-0,718 (N <sub>13</sub> )
Pt	1,106	0,494	0,485

Tabela 23. Cargas NBO em fase gás para o Complexo Satraplatina

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-O (ax)	-0,751 (O <sub>2</sub> )	-0,630 (O <sub>2</sub> )	-0,582 (O <sub>2</sub> )
	-0,829 (O <sub>3</sub> )	-0,717 (O <sub>3</sub> )	-0,682 (O <sub>3</sub> )
Pt-Cl (eq)	-0,344 (Cl <sub>8</sub> )	-0,299 (Cl <sub>8</sub> )	-0,290 (Cl <sub>8</sub> )
	-0,327 (Cl <sub>9</sub> )	-0,285 (Cl <sub>9</sub> )	-0,271 (Cl <sub>8</sub> )
Pt-N (eq)	-0,996 (N <sub>10</sub> )	-0,991 (N <sub>10</sub> )	-0,948 (N <sub>10</sub> )
Pt-N-Anel (eq)	-0,808 (N <sub>13</sub> )	-0,776 (N <sub>13</sub> )	-0,732 (N <sub>13</sub> )
Pt	0,984	0,731	0,637

Tabela 24. Cargas NBO em fase aquosa para o complexo Satraplatina

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-O (ax)	-0,775 (O <sub>2</sub> )	-0,661 (O <sub>2</sub> )	-0,619 (O <sub>2</sub> )
	-0,824 (O <sub>3</sub> )	-0,712 (O <sub>3</sub> )	-0,675 (O <sub>3</sub> )
Pt-Cl (eq)	-0,452 (Cl <sub>8</sub> )	-0,407 (Cl <sub>8</sub> )	-0,385 (Cl <sub>8</sub> )
	-0,441 (Cl <sub>9</sub> )	-0,389 (Cl <sub>9</sub> )	-0,369 (Cl <sub>9</sub> )
Pt-N (eq)	-0,983 (N <sub>10</sub> )	-0,982 (N <sub>10</sub> )	-0,936 (N <sub>10</sub> )
Pt-N-Anel (eq)	-0,802 (N <sub>13</sub> )	-0,771 (N <sub>13</sub> )	-0,728 (N <sub>13</sub> )
Pt	1,047	0,782	0,682

Tabela 25. Cargas Mulliken em fase gás para o complexo [PtCl<sub>6</sub>]<sup>2-</sup>

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl	-0,319	-0,266	-0,278
Pt	-0,082	-0,403	-0,333

Tabela 26. Cargas Mulliken em fase aquosa para o Complexo [PtCl<sub>6</sub>]<sup>2-</sup>

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl	-0,302	-0,250	-0,261
Pt	0,184	-0,501	-0,428

Tabela 27. Cargas NBO em fase gás para o Complexo [PtCl<sub>6</sub>]<sup>2-</sup>

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl	-0,379	-0,351	-0,344
Pt	0,273	0,106	0,062

Tabela 28. Cargas NBO em fase aquosa para o Complexo [PtCl<sub>6</sub>]<sup>2-</sup>

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl	-0,366	-0,338	-0,332
Pt	0,198	0,029	-0,010

Tabela 29. Cargas Mulliken em fase gás para o Complexo [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>]<sup>4+</sup>

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-N	-0,859	-0,755	-0,737
Pt	1,411	0,871	0,917

Tabela 30. Cargas Mulliken em fase aquosa para o Complexo [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>]<sup>4+</sup>

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-N	-0,895	-0,782 (N <sub>2</sub> )	-0,900
	-0,896 (N <sub>2</sub> e N <sub>5</sub> )	-0,784 (N <sub>8</sub> , N <sub>14</sub> e N <sub>17</sub> )	
Pt	1,589	-0,785 (N <sub>5</sub> e N <sub>11</sub> )	1,546
		0,975	

Tabela 31. Cargas NBO em fase gás para o Complexo [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>]<sup>4+</sup>

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-N	-1,023	-1,009	-0,958
Pt	1,088	0,881	0,819

Tabela 32. Cargas NBO em fase aquosa para o Complexo [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>]<sup>4+</sup>

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-N	-1,030	-1,019 (N <sub>2</sub> )	-0,972 (N <sub>2</sub> )
	-1,031 (N <sub>11</sub> e N <sub>17</sub> )	-1,020	-0,973
Pt	1,138	0,924	0,886

Tabela 33. Cargas Mulliken em fase gás para o Complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{3+}$ 

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (ax)	0,176 (Cl <sub>2</sub> )	0,224 (Cl <sub>2</sub> )	0,183 (Cl <sub>2</sub> )
Pt-N (ax)	-0,871 (N <sub>19</sub> )	-0,777 (N <sub>19</sub> )	-0,780 (N <sub>19</sub> )
	-0,852 (N <sub>3</sub> )	-0,752 (N <sub>3</sub> )	-0,735 (N <sub>3</sub> )
Pt-N (eq)	-0,859 (N <sub>7</sub> )	-0,757 (N <sub>7</sub> )	-0,743 (N <sub>7</sub> )
	-0,857 (N <sub>11</sub> )	-0,752 (N <sub>11</sub> )	-0,736 (N <sub>11</sub> )
	-0,860 (N <sub>14</sub> )	-0,753 (N <sub>14</sub> )	-0,741 (N <sub>14</sub> )
Pt	0,934	0,460	0,546

Tabela 34. Cargas Mulliken em fase aquosa para o complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{3+}$ 

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (ax)	-0,181 (Cl <sub>2</sub> )	-0,108 (Cl <sub>2</sub> )	-0,114 (Cl <sub>2</sub> )
Pt-N (ax)	-0,917 (N <sub>19</sub> )	-0,797 (N <sub>19</sub> )	-0,788 (N <sub>19</sub> )
	-0,892 (N <sub>3</sub> )	-0,782 (N <sub>3</sub> )	-0,774 (N <sub>3</sub> )
Pt-N (eq)	-0,887 (N <sub>7</sub> )	-0,780 (N <sub>7</sub> )	-0,771 (N <sub>7</sub> )
	-0,891 (N <sub>11</sub> )	-0,782 (N <sub>11</sub> )	-0,774 (N <sub>11</sub> )
	-0,886 (N <sub>14</sub> )	-0,779 (N <sub>14</sub> )	-0,770 (N <sub>14</sub> )
Pt	1,206	0,640	0,743

Tabela 35. Cargas NBO em fase gás para o complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{3+}$ 

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (ax)	-0,081 (Cl <sub>2</sub> )	-0,044 (Cl <sub>2</sub> )	-0,038 (Cl <sub>2</sub> )
Pt-N (ax)	-1,054 (N <sub>19</sub> )	-1,043 (N <sub>19</sub> )	-0,997 (N <sub>19</sub> )
	-1,012 (N <sub>3</sub> )	-1,000 (N <sub>3</sub> )	-0,953 (N <sub>3</sub> )
Pt-N (eq)	-1,014 (N <sub>7</sub> )	-1,000 (N <sub>7</sub> )	-0,954 (N <sub>7</sub> )
	-1,015 (N <sub>11</sub> )	-1,000 (N <sub>11</sub> )	-0,953 (N <sub>11</sub> )
	-1,015 (N <sub>14</sub> )	-1,001 (N <sub>14</sub> )	-0,954 (N <sub>14</sub> )
Pt	0,872	0,675	0,628

Tabela 36. Cargas NBO em fase aquosa para o complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{3+}$ 

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (axial)	-0,373 (Cl <sub>2</sub> )	-0,318 (Cl <sub>2</sub> )	-0,297 (Cl <sub>2</sub> )
Pt-N (axial)	-1,006 (N <sub>19</sub> )	-0,999 (N <sub>19</sub> )	-0,955 (N <sub>19</sub> )
	-1,027 (N <sub>3</sub> )	-1,017 (N <sub>3</sub> )	-0,970 (N <sub>3</sub> )
Pt-N (eq)	-1,024 (N <sub>7</sub> )	-1,015 (N <sub>7</sub> )	-0,968 (N <sub>7</sub> )
	-1,026 (N <sub>11</sub> )	-1,017 (N <sub>11</sub> )	-0,970 (N <sub>11</sub> )
	-1,025 (N <sub>14</sub> )	-1,015 (N <sub>14</sub> )	-0,968 (N <sub>14</sub> )
Pt	0,977	0,763	0,721

Tabela 37. Cargas Mulliken em fase gás para o complexo  $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2]^{2+}$ 

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (eq)	0,061 (Cl <sub>2</sub> )	0,121 (Cl <sub>2</sub> )	0,089 (Cl <sub>2</sub> )
	0,061 (Cl <sub>3</sub> )	0,122 (Cl <sub>3</sub> )	0,089 (Cl <sub>3</sub> )
Pt-N (ax)	-0,854 (N <sub>7</sub> )	-0,753 (N <sub>7</sub> )	-0,739 (N <sub>7</sub> )
	-0,854 (N <sub>13</sub> )	-0,752 (N <sub>13</sub> )	-0,739 (N <sub>13</sub> )
Pt-N (eq)	-0,861 (N <sub>4</sub> )	-0,766 (N <sub>4</sub> )	-0,751 (N <sub>4</sub> )
	-0,861 (N <sub>10</sub> )	-0,766 (N <sub>10</sub> )	-0,751 (N <sub>10</sub> )
Pt	0,542	0,116	0,223

Tabela 38. Cargas Mulliken em fase aquosa para o complexo  $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2]^{2+}$ 

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (eq)	-0,214 (Cl <sub>2</sub> )	-0,146 (Cl <sub>2</sub> )	-0,150 (Cl <sub>2</sub> )
	-0,213 (Cl <sub>3</sub> )	-0,147 (Cl <sub>3</sub> )	-0,151 (Cl <sub>3</sub> )
Pt-N (ax)	-0,885 (N <sub>7</sub> )	-0,780 (N <sub>7</sub> )	-0,771 (N <sub>7</sub> )
	-0,884 (N <sub>13</sub> )	-0,779 (N <sub>13</sub> )	-0,770 (N <sub>13</sub> )
Pt-N (eq)	-0,906 (N <sub>4</sub> )	-0,788 (N <sub>4</sub> )	-0,778 (N <sub>4</sub> )
	-0,900 (N <sub>10</sub> )	-0,785 (N <sub>10</sub> )	-0,774 (N <sub>10</sub> )
Pt	0,866	0,350	0,439

Tabela 39. Cargas NBO em fase gás para o complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (eq)	-0,156 (Cl <sub>2</sub> )	-0,111 (Cl <sub>2</sub> )	-0,101 (Cl <sub>2</sub> )
	-0,156 (Cl <sub>3</sub> )	-0,111 (Cl <sub>2</sub> )	-0,101 (Cl <sub>2</sub> )
Pt-N (ax)	-1,004 (N <sub>7</sub> )	-0,994 (N <sub>7</sub> )	-0,948 (N <sub>7</sub> )
	-1,004 (N <sub>13</sub> )	-0,993 (N <sub>13</sub> )	-0,948 (N <sub>13</sub> )
Pt-N (eq)	-1,033 (N <sub>4</sub> )	-1,025 (N <sub>4</sub> )	-0,981 (N <sub>4</sub> )
	-1,033 (N <sub>10</sub> )	-1,025 (N <sub>10</sub> )	-0,981 (N <sub>10</sub> )
Pt	0,684	0,492	0,449

Tabela 40. Cargas NBO em fase aquosa para o complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (eq)	-0,383 (Cl <sub>2</sub> )	-0,332 (Cl <sub>2</sub> )	-0,310 (Cl <sub>2</sub> )
	-0,382 (Cl <sub>3</sub> )	-0,331 (Cl <sub>3</sub> )	-0,310 (Cl <sub>3</sub> )
Pt-N (ax)	-1,021 (N <sub>7</sub> )	-1,013 (N <sub>7</sub> )	-0,966 (N <sub>7</sub> )
	-1,021 (N <sub>13</sub> )	-1,013 (N <sub>13</sub> )	-0,966 (N <sub>13</sub> )
Pt-N (eq)	-1,001 (N <sub>4</sub> )	-0,994 (N <sub>4</sub> )	-0,951 (N <sub>4</sub> )
	-0,999 (N <sub>10</sub> )	-0,993 (N <sub>10</sub> )	-0,950 (N <sub>10</sub> )
Pt	0,822	0,611	0,564

Tabela 41. Cargas Mulliken em fase gás para o complexo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (ax)	-0,021 (Cl <sub>2</sub> )	0,042 (Cl <sub>2</sub> )	0,014 (Cl <sub>2</sub> )
	-0,021 (Cl <sub>3</sub> )	0,043 (Cl <sub>3</sub> )	0,013 (Cl <sub>3</sub> )
Pt-N (eq)	-0,850 (N <sub>4</sub> )	-0,753 (N <sub>4</sub> )	-0,741 (N <sub>4</sub> )
	-0,850 (N <sub>8</sub> )	-0,753 (N <sub>8</sub> )	-0,741 (N <sub>8</sub> )
	-0,850 (N <sub>12</sub> )	-0,753 (N <sub>12</sub> )	-0,741 (N <sub>12</sub> )
	-0,850 (N <sub>15</sub> )	-0,753 (N <sub>15</sub> )	-0,741 (N <sub>15</sub> )
Pt	0,599	0,157	0,256

Tabela 42. Cargas Mulliken em fase aquosa para o complexo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (axial)	-0,185 (Cl <sub>2</sub> )	-0,120 (Cl <sub>2</sub> )	-0,136 (Cl <sub>2</sub> )
	-0,186 (Cl <sub>3</sub> )	-0,123 (Cl <sub>3</sub> )	-0,138 (Cl <sub>3</sub> )
	-0,882 (N <sub>4</sub> )	-0,777 (N <sub>4</sub> )	-0,767 (N <sub>4</sub> )
Pt-N (eq)	-0,882 (N <sub>8</sub> )	-0,778 (N <sub>8</sub> )	-0,767 (N <sub>8</sub> )
	-0,882 (N <sub>12</sub> )	-0,778 (N <sub>12</sub> )	-0,768 (N <sub>12</sub> )
	-0,882 (N <sub>15</sub> )	-0,779 (N <sub>15</sub> )	-0,768 (N <sub>15</sub> )
Pt	0,802	0,312	0,414

Tabela 43. Cargas NBO em fase gás para o complexo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (axial)	-0,235 (Cl <sub>2</sub> )	-0,193 (Cl <sub>2</sub> )	-0,185 (Cl <sub>2</sub> )
	-0,235 (Cl <sub>3</sub> )	-0,0193 (Cl <sub>3</sub> )	-0,185 (Cl <sub>3</sub> )
	-0,996 (N <sub>4</sub> )	-0,987 (N <sub>4</sub> )	-0,943 (N <sub>4</sub> )
Pt-N (eq)	-0,996 (N <sub>8</sub> )	-0,987 (N <sub>8</sub> )	-0,943 (N <sub>8</sub> )
	-0,996 (N <sub>12</sub> )	-0,987 (N <sub>12</sub> )	-0,943 (N <sub>12</sub> )
	-0,996 (N <sub>15</sub> )	-0,987 (N <sub>15</sub> )	-0,943 (N <sub>15</sub> )
Pt	0,701	0,509	0,468

Tabela 44. Cargas NBO em fase aquosa para o complexo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (axial)	-0,332 (Cl <sub>2</sub> )	-0,290 (Cl <sub>2</sub> )	-0,278 (Cl <sub>2</sub> )
	-0,333 (Cl <sub>3</sub> )	-0,290 (Cl <sub>3</sub> )	-0,278 (Cl <sub>3</sub> )
	-1,020 (N <sub>4</sub> )	-1,012 (N <sub>4</sub> )	-0,966 (N <sub>4</sub> )
Pt-N (eq)	-1,021 (N <sub>8</sub> )	-1,012 (N <sub>8</sub> )	-0,966 (N <sub>8</sub> )
	-1,020 (N <sub>12</sub> )	-1,012 (N <sub>12</sub> )	-0,966 (N <sub>12</sub> )
	-1,021 (N <sub>15</sub> )	-1,012 (N <sub>15</sub> )	-0,967 (N <sub>15</sub> )
Pt	0,799	0,594	0,555

Tabela 45. Cargas Mulliken em fase gás para o complexo *mer*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (eq)	-0,117 (Cl <sub>2</sub> )	-0,054 (Cl <sub>2</sub> )	-0,074 (Cl <sub>2</sub> )
	-0,030 (Cl <sub>3</sub> )	0,032 (Cl <sub>3</sub> )	0,011 (Cl <sub>3</sub> )
	-0,114 (Cl <sub>4</sub> )	-0,048 (Cl <sub>4</sub> )	-0,068 (Cl <sub>4</sub> )
Pt-N (ax)	-0,849 (N <sub>9</sub> e N <sub>13</sub> )	-0,752 (N <sub>9</sub> ) -0,753 (N <sub>13</sub> )	-0,738 (N <sub>9</sub> e N <sub>13</sub> )
Pt-N (eq)	-0,841 (N <sub>5</sub> )	-0,746 (N <sub>5</sub> )	-0,728 (N <sub>5</sub> )
Pt	0,301	-0,105	-0,014

Tabela 46. Cargas Mulliken em fase aquosa para o complexo *mer*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (eq)	-0,214 (Cl <sub>2</sub> )	-0,153 (Cl <sub>2</sub> )	-0,168 (Cl <sub>2</sub> )
	-0,245 (Cl <sub>3</sub> )	-0,183 (Cl <sub>3</sub> )	-0,186 (Cl <sub>3</sub> )
	-0,216 (Cl <sub>4</sub> )	-0,153 (Cl <sub>4</sub> )	-0,168 (Cl <sub>4</sub> )
Pt-N (ax)	-0,879 (N <sub>9</sub> ) -0,878 (N <sub>13</sub> )	-0,779 (N <sub>9</sub> ) -0,777 (N <sub>13</sub> )	-0,767 (N <sub>9</sub> e N <sub>13</sub> )
Pt-N (eq)	-0,888 (N <sub>5</sub> )	-0,778 (N <sub>5</sub> )	-0,765 (N <sub>5</sub> )
Pt	0,517	0,068	0,156

Tabela 47. Cargas NBO em fase gás para o complexo *mer*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (eq)	-0,282 (Cl <sub>2</sub> )	-0,242 (Cl <sub>2</sub> )	-0,233 (Cl <sub>2</sub> )
	-0,209 (Cl <sub>3</sub> )	-0,163 (Cl <sub>3</sub> )	-0,154 (Cl <sub>3</sub> )
	-0,281 (Cl <sub>4</sub> )	-0,239 (Cl <sub>4</sub> )	-0,231 (Cl <sub>4</sub> )
Pt-N (ax)	-0,989 (N <sub>9</sub> e N <sub>13</sub> )	-0,982 (N <sub>9</sub> ) -0,983 (N <sub>13</sub> )	-0,939 (N <sub>9</sub> e N <sub>13</sub> )
Pt-N (eq)	-1,008 (N <sub>5</sub> )	-1,004 (N <sub>5</sub> )	-0,961 (N <sub>5</sub> )
Pt	0,547	0,360	0,319

Tabela 48. Cargas NBO em fase aquosa para o complexo *mer*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (eq)	-0,338 (Cl <sub>2</sub> )	-0,300 (Cl <sub>2</sub> )	-0,289 (Cl <sub>2</sub> )
	-0,384 (Cl <sub>3</sub> )	-0,347 (Cl <sub>3</sub> )	-0,327 (Cl <sub>3</sub> )
	-0,340 (Cl <sub>4</sub> )	-0,301 (Cl <sub>4</sub> )	-0,289 (Cl <sub>4</sub> )
Pt-N (ax)	-1,017 (N <sub>9</sub> ) -1,016 (N <sub>13</sub> )	-1,010 (N <sub>9</sub> ) -1,009 (N <sub>13</sub> )	-0,964 (N <sub>9</sub> e N <sub>13</sub> )
Pt-N (eq)	-0,994 (N <sub>5</sub> )	-0,989 (N <sub>5</sub> )	-0,947 (N <sub>5</sub> )
Pt	0,652	0,451	0,407

Tabela 49. Cargas Mulliken em fase gás para o complexo  $fac-[Pt(NH_3)_3Cl_3]^+$ 

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (axial)	-0,038 (Cl <sub>2</sub> )	0,026 (Cl <sub>2</sub> )	-0,000018 (Cl <sub>2</sub> )
Pt-Cl (eq)	-0,038 (Cl <sub>3</sub> e Cl <sub>12</sub> )	0,026 (Cl <sub>3</sub> ) 0,026 (Cl <sub>12</sub> )	-0,000034 (Cl <sub>3</sub> ) -0,000040 (Cl <sub>12</sub> )
Pt-N (axial)	-0,853 (N <sub>13</sub> )	-0,774 (N <sub>13</sub> )	-0,742 (N <sub>13</sub> )
Pt-N (eq)	-0,853 (N <sub>4</sub> e N <sub>8</sub> )	-0,756 (N <sub>4</sub> ) -0,756 (N <sub>8</sub> )	-0,742 (N <sub>8</sub> ) -0,742 (N <sub>4</sub> )
Pt	0,243	-0,150	-0,036

Tabela 50. Cargas Mulliken em fase aquosa para o complexo  $fac-[Pt(NH_3)_3Cl_3]^+$ 

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (axial)	-0,246 (Cl <sub>2</sub> )	-0,183 (Cl <sub>2</sub> )	-0,184 (Cl <sub>2</sub> )
Pt-Cl (eq)	-0,249 (Cl <sub>3</sub> ) -0,248 (Cl <sub>12</sub> )	-0,181 (Cl <sub>3</sub> ) -0,180 (Cl <sub>12</sub> )	-0,187 (Cl <sub>3</sub> ) -0,186 (Cl <sub>12</sub> )
Pt-N (axial)	-0,893 (N <sub>13</sub> )	-0,778 (N <sub>13</sub> )	-0,769 (N <sub>13</sub> )
Pt-N (eq)	-0,889 (N <sub>4</sub> e N <sub>8</sub> )	-0,782 (N <sub>4</sub> e N <sub>8</sub> )	-0,767 (N <sub>4</sub> ) -0,766 (N <sub>8</sub> )
Pt	0,570	0,098	0,171

Tabela 51. Cargas NBO em fase gás para o complexo  $fac-[Pt(NH_3)_3Cl_3]^+$ 

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (axial)	-0,215 (Cl <sub>2</sub> )	-0,170 (Cl <sub>2</sub> )	-0,159 (Cl <sub>2</sub> )
Pt-Cl (eq)	-0,215 (Cl <sub>3</sub> e Cl <sub>12</sub> )	-0,170 (Cl <sub>3</sub> e Cl <sub>12</sub> )	-0,159 (Cl <sub>3</sub> e Cl <sub>12</sub> )
Pt-N (axial)	-1,018 (N <sub>13</sub> )	-1,012 (N <sub>13</sub> )	-0,969 (N <sub>13</sub> )
Pt-N (eq)	-1,018 (N <sub>4</sub> e N <sub>8</sub> )	-1,012 (N <sub>4</sub> e N <sub>8</sub> )	-0,969 (N <sub>4</sub> e N <sub>8</sub> )
Pt	0,529	0,342	0,299

Tabela 52. Cargas NBO em fase aquosa para o complexo  $fac-[Pt(NH_3)_3Cl_3]^+$ 

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (axial)	-0,392 (Cl <sub>2</sub> )	-0,344 (Cl <sub>2</sub> )	-0,323 (Cl <sub>2</sub> )
Pt-Cl (eq)	-0,394 (Cl <sub>3</sub> ) -0,393 (Cl <sub>12</sub> )	-0,344 (Cl <sub>3</sub> e Cl <sub>12</sub> )	-0,324 (Cl <sub>3</sub> e Cl <sub>12</sub> )
Pt-N (axial)	-0,995 (N <sub>13</sub> )	-0,988 (N <sub>13</sub> )	-0,947 (N <sub>13</sub> )
Pt-N (eq)	-0,992 (N <sub>4</sub> ) -0,993 (N <sub>8</sub> )	-0,990 (N <sub>4</sub> ) -0,991 (N <sub>8</sub> )	-0,946 (N <sub>4</sub> e N <sub>8</sub> )
Pt	0,676	0,467	0,416

Tabela 53. Cargas Mulliken em fase gás para o complexo  $[Pt(NH_3)_3Cl_5]^-$ 

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (axial)	-0,197 (Cl <sub>5</sub> )	-0,135 (Cl <sub>5</sub> )	-0,157 (Cl <sub>5</sub> )
Pt-Cl (eq)	-0,260 (Cl <sub>2</sub> ) -0,259 (Cl <sub>3</sub> ) -0,265 (Cl <sub>4</sub> ) -0,265 (Cl <sub>6</sub> )	-0,201 (Cl <sub>2</sub> ) -0,199 (Cl <sub>3</sub> ) -0,210 (Cl <sub>4</sub> ) -0,208 (Cl <sub>6</sub> )	-0,216 (Cl <sub>2</sub> ) -0,215 (Cl <sub>3</sub> ) -0,222 (Cl <sub>4</sub> ) -0,221 (Cl <sub>6</sub> )
Pt-N (axial)	-0,825 (N <sub>7</sub> )	-0,734 (N <sub>7</sub> )	-0,720 (N <sub>7</sub> )
Pt	-0,028	-0,372	-0,284

Tabela 54. Cargas Mulliken em fase aquosa para o complexo  $[Pt(NH_3)_3Cl_5]^-$ 

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (axial)	-0,336 (Cl <sub>5</sub> )	-0,277 (Cl <sub>5</sub> )	-0,275 (Cl <sub>5</sub> )
Pt-Cl (eq)	-0,277 (Cl <sub>2</sub> ) -0,280 (Cl <sub>3</sub> ) -0,275 (Cl <sub>4</sub> ) -0,279 (Cl <sub>6</sub> )	-0,223 (Cl <sub>2</sub> ) -0,225 (Cl <sub>3</sub> ) -0,219 (Cl <sub>4</sub> ) -0,221 (Cl <sub>6</sub> )	-0,234 (Cl <sub>2</sub> ) -0,236 (Cl <sub>3</sub> ) -0,232 (Cl <sub>4</sub> ) -0,235 (Cl <sub>6</sub> )
Pt-N (axial)	-0,877 (N <sub>7</sub> )	-0,777 (N <sub>7</sub> )	-0,755 (N <sub>7</sub> )
Pt	0,037	-0,326	-0,260

Tabela 55. Cargas NBO em fase gás para o complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_5]^-$ 

Fase Gás	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (axial)	-0,304 (Cl <sub>5</sub> )	-0,264 (Cl <sub>5</sub> )	-0,257 (Cl <sub>5</sub> )
	-0,350 (Cl <sub>2</sub> )	-0,315 (Cl <sub>2</sub> )	-0,309 (Cl <sub>2</sub> )
Pt-Cl (eq)	-0,349 (Cl <sub>3</sub> )	-0,314 (Cl <sub>3</sub> )	-0,308 (Cl <sub>3</sub> )
	-0,352 (Cl <sub>4</sub> )	-0,321 (Cl <sub>4</sub> )	-0,312 (Cl <sub>4</sub> )
	-0,352 (Cl <sub>6</sub> )	-0,320 (Cl <sub>6</sub> )	-0,312 (Cl <sub>6</sub> )
Pt-N (axial)	-0,985 (N <sub>7</sub> )	-0,988 (N <sub>7</sub> )	-0,948 (N <sub>7</sub> )
Pt	0,342	0,166	0,127

Tabela 56. Cargas NBO em fase aquosa para o complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_5]^-$ 

PCM	HF	M06-2x	MP2
Pt-Cl (axial)	-0,436 (Cl <sub>5</sub> )	-0,396 (Cl <sub>5</sub> )	-0,375 (Cl <sub>5</sub> )
	-0,359 (Cl <sub>2</sub> )	-0,327 (Cl <sub>2</sub> )	-0,318 (Cl <sub>2</sub> )
Pt-Cl (eq)	-0,359 (Cl <sub>3</sub> )	-0,328 (Cl <sub>3</sub> )	-0,318 (Cl <sub>3</sub> )
	-0,358 (Cl <sub>4</sub> )	-0,326 (Cl <sub>4</sub> )	-0,318 (Cl <sub>4</sub> )
	-0,359 (Cl <sub>6</sub> )	-0,327 (Cl <sub>6</sub> )	-0,319 (Cl <sub>6</sub> )
Pt-N (axial)	-0,992 (N <sub>7</sub> )	-0,991 (N <sub>7</sub> )	-0,949 (N <sub>7</sub> )
Pt	0,361	0,177	0,130

---

## Capítulo 7:

# Referências Bibliográficas

---

## 7. Referências Bibliográficas

- [1] Rosengerg, B.; Vancamp, L.; et al. Inhibition of Cell Division in Escherichia Coli By Electrolysis Products From a Platinum Electrode. **Nature**, v. 205, n. 4972, p. 698–699, 1965.
- [2] Lippard, S. 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.
- [3] Silva, G.B. da; Vargas, M.D. Pt 4+ Complexes: Molecular Approach Against Cancer. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 2, p. 102–117, 2012.
- [4] Wexselblatt, E.; Gibson, D. What do we know about the reduction of Pt(IV) pro-drugs? **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 117, p. 220–229, 2012.
- [5] Dilruba, S.; Kalayda, G. V. Platinum-based drugs: past, present and future. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, 2016.
- [6] Johnstone, T.C.; Suntharalingam, K.; et al. 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.
- [7] Todd, R.C.; Lippard, S.J. Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds. **Metallomics**, v. 1, n. 4, p. 280, 2009.
- [8] Boulikas, T.; Pantos, A.; et al. Designing platinum compounds in cancer: structures and mechanisms. **Cancer Therapy Vol Cancer Therapy**, v. 5, n. 5, p. 537–583, 2007.
- [9] Ren, Y.; Dong, J.; 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.
- [10] Zheng, Y.-R.R.; Suntharalingam, K.; 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.
- [11] Wheate, N.J.; Walker, S.; et al. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. **Dalton Transactions**, v. 39, n. 35, p. 8113, 2010.
- [12] Alderden, R.A.; Hall, M.D.; et al. The Discovery and Development of Cisplatin. **Journal of Chemical Education**, v. 83, n. 5, p. 728, 2006.
- [13] 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.
- [14] Choi, S.; Filotto, C.; et al. Reduction and Anticancer Activity of Platinum(IV) Complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 37, n. 10, p. 2500–2504, 1998.
- [15] Choi, S.; Filotto, C.; et al. Reduction and Anticancer Activity of Platinum(IV) Complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 37, n. 10, p. 2500–2504, 1998.

- [16] Gibson, D. The mechanism of action of platinum anticancer agents--what do we really know about it? **Dalton transactions**, n. 48, p. 10681–9, 2009.
- [17] Miessler, G.L. **Química Inorgânica**. São Paulo: 2014.
- [18] Huheey, J. E.; Keiter, E. A.; Keiter, R.L. **Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity**. New York: 1993.
- [19] Kelland, L.R.; Abel, G.; et al. Preclinical Antitumor Evaluation of Bis-acetato-ammine-dichloro-cyclohexylamine Platinum(IV): an Orally Active Platinum Drug. **Cancer Res.**, v. 53, n. 11, p. 2581–2586, 1993.
- [20] Latif, T.; Wood, L.; et al. Phase II study of oral bis(aceto)ammine-dichloro (cyclohexamine)platinum (IV) (JM-216,BMS-182751) given daily x5 in hormone refractory prostate cancer (HRPC). **Investigational New Drugs**, v. 23, n. 1, p. 79–84, 2005.
- [21] Nemirovski, A.; Vinograd, I.; et al. New reduction pathways for *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(Am)] anticancer prodrugs. **Chemical communications (Cambridge, England)**, v. 46, n. 11, p. 1842, 2010.
- [22] Nemirovski, A.; Kasherman, Y.; et al. Reduction of *cis,trans,cis*-[PtCl<sub>2</sub>(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] by aqueous extracts of cancer cells. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 50, n. 23, p. 5554–6, 2007.
- [23] Wexselblatt, E.; Yavin, E.; et al. Platinum(IV) Prodrugs with Haloacetato Ligands in the Axial Positions can Undergo Hydrolysis under Biologically Relevant Conditions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 23, p. 6059–6062, 2013.
- [24] Hall, M.D.; Mellor, H.R.; et al. Basis for Design and Development of Platinum(IV) Anticancer Complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 50, n. 15, p. 3403–3411, 2007.
- [25] Roat, R.; Reedijk, J. Reaction of *mer*-trichloro(diethylenetriamine)-platinum (IV) chloride , (*mer*-[Pt(dien)Cl<sub>3</sub>]Cl), with Purine Nucleosides and Nucleotides Results in Formation of Platinum (II) as well as Platinum(IV) Complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 214, p. 263–274, 1993.
- [26] Talman, E.G.; Bru, W.; et al. Crystal and Molecular Structures of Asymmetric *cis*- and *trans*-Platinum (II/IV) Compounds and Their Reactions with DNA Fragments. **Inorganic Chemistry**, New York, v. 1669, n. 6, p. 854–861, 1997.
- [27] Hall, M. D.; Dolman, R.; Hambley, T.W. Platinum (IV) anticancer complexes. **Metal ions in biological systems**, n. February 2004, 2006.
- [28] Choi, S.; Filotto, C.; et al. Reduction and Anticancer Activity of Platinum(IV) Complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 37, n. 10, p. 2500–2504, 1998.
- [29] Neves, A.P.; Vargas, M.D. Platinum(II) Complexes in Cancer Therapy. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 3, p. 196–209, 2011.
- [30] Gibson, D. Platinum (IV) anticancer prodrugs – hypotheses and facts. **Dalton Transactions**,

2016.

[31] Ejeji, Z.; Ariafard, A. A computational mechanistic investigation into the reduction of Pt(IV) prodrugs with two axial chlorides by biological reductants. **Chem. Commun.**, v. 53, n. 8, p. 1413–1416, 2017.

[32] Nemirovski, A.; Vinograd, I.; et al. New reduction pathways for ctc-[PtCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(Am)] anticancer prodrugs. **Chemical Communications**, v. 46, n. 11, p. 1842, 2010.

[33] Lau, J.K.C.; Deubel, D. V. Hydrolysis of the anticancer drug cisplatin: Pitfalls in the interpretation of quantum chemical calculations. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 2, n. 1, p. 103–106, 2006.

[34] Zhang, Y.; Guo, Z.; et al. Hydrolysis theory for cisplatin and its analogues based on density functional studies. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 38, p. 9378–9387, 2001.

[35] Zimmermann, T.; Zeizinger, M.; et al. Cisplatin interaction with cysteine and methionine, a theoretical DFT study. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 99, n. 11, p. 2184–2196, 2005.

[36] Lopes, J.F.; Rocha, W.R.; et al. An investigation of the BSSE effect on the evaluation of Ab Initio interaction energies for cisplatin-water complexes. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 5, p. 887–896, 2010.

[37] 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 methyl thiolate anion. **Journal of Computational Chemistry**, v. 26, n. 9, p. 865–870, 2005.

[38] Šebesta, F.; Burda, J. V. Reduction Process of Tetraplatin in the Presence of Deoxyguanosine Monophosphate (dGMP): A Computational DFT Study. **Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)**, v. 22, n. 3, p. 1037–1047, 2016.

[39] Bradac, O.; Zimmermann, T.; et al. Can Satraplatin be hydrated before the reduction process occurs? the DFT computational study. **Journal of Molecular Modeling**, v. 19, n. 11, p. 4669–4680, 2013.

[40] Ritacco, I.; Mazzone, G.; et al. Investigation of the Inertness to Hydrolysis of Platinum(IV) Prodrugs. **Inorganic Chemistry**, v. 55, n. 4, p. 1580–1586, 2016.

[41] McCormick, M.C.; Keijzer, K.; et al. Understanding intrinsically irreversible, non-nernstian, two-electron redox processes: A combined experimental and computational study of the electrochemical activation of Platinum(IV) antitumor prodrugs. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 25, p. 8992–9000, 2014.

[42] Morgon, N.H. Computação em Química Teórica: Informações técnicas. **Química Nova**, v. 24, n. 5, p. 676–682, 2001.

[43] Coelho, L.W.; Junqueira, G.M.A.; et al. Aplicação de mecânica molecular em química inorgânica. **Química Nova**, v. 22, n. 3, p. 396–404, 1999.

- [44] MORGON, N.H.E.K.C. (ORGS) **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular**. São Paulo: Editora Livraria de Física: 2007.
- [45] Griffiths, D.J. **Mecânica Quântica**. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2011.
- [46] Custodio, R.; Politi, J.R. dos S.; et al. Quatro alternativas para resolver a equação de Schrödinger para o átomo de hidrogênio. **Química Nova**, v. 25, n. 1, p. 159–170, 2002.
- [47] Hartree, D.R. The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methods. **Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society**, v. 24, n. 1, p. 89, 1928.
- [48] Custodio, R. A SIMPLIFIED ROUTE TO OBTAIN THE HARTREE AND HARTREE-FOCK EQUATIONS. **Química Nova**, 2015.
- [49] Monte, S.A. do; Ventura, E. A importância do método de Hartree no ensino de química quântica. **Química Nova**, v. 34, n. 3, p. 527–534, 2011.
- [50] Sherrill, C.D. An Introduction to Hartree-Fock Molecular Orbital Theory What Problem Are We Solving? Motivation and the Hartree Product. **School of Chemistry and Biochemistry, Georgia Institute of Technology**, p. 1–8, 2000.
- [51] Custodio, R. & Morgon, N.H. [1995]. The Density-Functional Theory. *Quimica Nova*, 18, 44–55.
- [52] Kryachko, E.S. Hohenberg-Kohn Theorem. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 18, p. 1029–1035, 1980.
- [53] Sant’Anna, C.M.R. Molecular modeling methods in the study and design of bioactive compounds: An introduction. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 1, 2009.
- [54] Ehlers, A.W.; et al. Density Functional Theory in Quantum Chemistry. **Química Nova**, v. 34, n. 3, p. 527–534, 2014.
- [55] Levine, I.N. [1991]. Quantum chemistry. 629.
- [56] Lopes, J.F. [2009]. Estudo teórico das interações da Cisplatina e análogos em solução.
- [57] Hehre, W.J.; Ditchfield, R.; et al. Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian—Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. **The Journal of Chemical Physics**, v. 56, n. 5, p. 2257–2261, 1972.
- [58] 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, 1985.
- [59] Hamann, D.R.; Schlüter, M.; et al. Norm-Conserving Pseudopotentials. **Physical Review Letters**, v. 43, n. 20, p. 1494–1497, 1979.
- [60] Roy, L.E.; Hay, P.J.; et al. Revised Basis Sets for the LANL Effective Core Potentials.

**Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 4, n. 7, p. 1029–1031, 2008.

[61] Pliego, J.R. Modelos Contínuos Do Solvente: Fundamentos. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 535–542, 2006.

[62] 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.

[63] Cramer, C.J.; Truhlar, D.G. Implicit Solvation Models: Equilibria, Structure, Spectra, and Dynamics. **Chemical reviews**, v. 99, n. 8, p. 2161–2200, 1999.

[64] Pliego, J.R.; Riveros, J.M. Parametrization of the PCM model for calculating solvation free energy of anions in dimethyl sulfoxide solutions. **Chemical Physics Letters**, v. 355, n. 5–6, p. 543–546, 2002.

[65] Dong, J.; Ren, Y.; et al. Reduction of ormaplatin and cis-diamminetetrachloroplatinum( iv ) by ascorbic acid and dominant thiols in human plasma: kinetic and mechanistic analyses. **Dalton Trans.**, v. 45, n. 28, p. 11326–11337, 2016.

[66] Ritacco, I.; Mazzone, G.; et al. Investigation of the Inertness to Hydrolysis of Platinum(IV) Prodrugs. **Inorganic Chemistry**, v. 55, n. 4, p. 1580–1586, 2016.

[67] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenb, D.J. [2009]. Gaussian 09, Revision A.02.

[68] Vilcachagua, J.D. [2007]. INTERAÇÕES DE ORBITAIS E SEUS EFEITOS NOS ACOPLAMENTOS 2JHH E 1JCH EM 1,3,5-TRIOXANO, 1,3,5- TRITIANO E 1,3,5-TRITIANOS MONOSUBSTITUÍDOS: UM ESTUDO TEÓRICO E EXPERIMENTAL.

[69] Weinhold, F.; Landis, C.R. Natural Bond Orbitals and Extensions of Localized Bonding Concepts. **Chemistry Education Research and Practice in Europe**, v. 2, n. 2, p. 91–104, 2001.

[70] Chong-de, L.; Li-juan, J.; et al. Vibrational spectra and normal coordinate analysis for cis-diamminetetrachloroplatinum. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy**, v. 49, n. 3, p. 339–343, 1993.

[71] Lippard, S. 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.

[72] Alderden, R. a; Hall, M.D.; et al. Products of Chemistry The Discovery and Development of Cisplatin. **Journal of Chemical Education**, v. 83, n. 5, p. 728–734, 2006.

[73] Dobrogorskaia-Mereau, 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 methyl thiolate anion. **Journal of Computational Chemistry**, v. 26, n. 9, p. 865–870, 2005.

[74] Alderden, R. a; Hall, M.D.; et al. Products of Chemistry The Discovery and Development of

Cisplatin. **Journal of Chemical Education**, v. 83, n. 5, p. 728–734, 2006.

[75] Neves, A.P.; Vargas, M.D. Platinum(II) Complexes in Cancer Therapy. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 3, p. 196–209, 2011.

[76] Sadeghi, N.; Ghiasi, R.; et al. Quantum Chemical Study of the Solvent Effect on the Anticancer Active Molecule of Iproplatin: Structural, Electronic, and Spectroscopic Properties (IR, <sup>1</sup>H NMR, UV). **Journal of Applied Spectroscopy**, v. 83, n. 6, p. 909–916, 2017.

[77] Ariafarid, A.; Ghohe, N.M.; et al. Theoretical Investigation into the Mechanism of 3'-dGMP Oxidation by [Pt. v. 4, n. ii, 2013.

[78] Ariafarid, A.; Tabatabaie, E.S.; et al. Density functional theory studies on the oxidation of 5'-dGMP and 5'-dAMP by a platinum(IV) complex. **Inorganic Chemistry**, v. 51, n. 15, p. 8002–8013, 2012.

[79] Chen, L.; Lee, P.F.; et al. Reduction of the anti-cancer drug analogue *cis,trans,cis*-[PtCl<sub>2</sub>(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] by L-cysteine and L-methionine and its crystal structure †. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, v. 2, n. 8, p. 1209–1212, 1999.

[80] Ellis, L.; Er, H.; et al. The Influence of the Axial Ligands of a Series of Platinum(IV) Anti-Cancer Complexes on Their Reduction to Platinum(II) and Reaction With DNA. **Australian Journal of Chemistry**, v. 48, n. 4, p. 793, 1995.

[81] Neidle, S.; Snook, C.F.; et al. Bis(acetato)amminedichloro(cyclohexylamine)platinum(IV), an Orally Active Anticancer Drug. **Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications**, v. 51, n. 5, p. 822–824, 1995.

[82] Paschoal, D.; Marcial, B.L.; et al. The role of the basis set and the level of quantum mechanical theory in the prediction of the structure and reactivity of cisplatin. **Journal of computational chemistry**, v. 33, n. 29, p. 2292–302, 2012.

[83] Gibson, D. The mechanism of action of platinum anticancer agents—what do we really know about it? **Dalton Transactions**, n. 48, p. 10681, 2009.

[84] Poon, G.K.; Raynaud, F.I.; et al. Metabolic studies of an orally active platinum anticancer drug by liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 712, n. 1, p. 61–66, 1995.

Hall, M.D. Hambley, T.W. Platinum(IV) antitumour compounds: Their bioinorganic chemistry. **Coordination Chemistry Reviews**, 232(1–2), 49–67, 2002.

[86] Dhar, S.; Lippard, S.J. Mitaplatin, a potent fusion of cisplatin and the orphan drug dichloroacetate. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 52, p. 22199–204, 2009.

[87] Hall, M.D.; Amjadi, S.; et al. The mechanism of action of platinum(IV) complexes in ovarian cancer cell lines. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 98, n. 10, p. 1614–1624, 2004.

[88] Hall, M.D.; Martin, C.; et al. Comparative efficacy of novel platinum(IV) compounds with established chemotherapeutic drugs in solid tumour models. **Biochemical Pharmacology**, v. 67, n. 1, p. 17–30, 2004.

[89] 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.

---

# Anexos

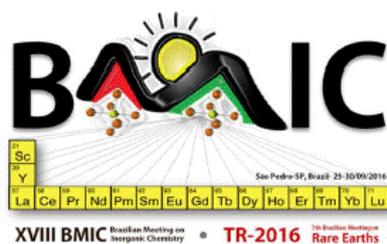
---

## 8. Anexos

### 8.1. Apresentação de Trabalhos em Eventos

São apresentados a seguir os comprovantes de trabalhos realizados durante o mestrado.





## Certificate of Presentation

*We certify that the work entitled **Platinum (IV) complexes Reduction: a electronic and thermodynamical study**, by **SILVA, B. L.; LOPES, J. F** was presented as a Poster at the XVIII BMIC - Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry and 7<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Rare Earths, held at Hotel Colina Verde, São Pedro – SP, Brazil, from September, 25-30<sup>th</sup>, 2016.*

  
 Sidney J.L. Ribeiro  
 (Chair)

