

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

Nathália Magalhães Paixão

**ESTUDO TEÓRICO DE INTERAÇÕES NÃO  
COVALENTES ENTRE COMPLEXOS  
TRINUCLEARES DE PLATINA (II) E DNA.**

Juiz de Fora

2017

Nathália Magalhães Paixão

ESTUDO TEÓRICO DE INTERAÇÕES NÃO COVALENTES ENTRE  
COMPLEXOS TRINUCLEARES DE PLATINA (II) E DNA.

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

Orientador: Luiz Antônio Sodré Costa

Juiz de Fora

2017

À minha mãe (Margarete), minha avó (Raeth), minhas irmãs (Lívia e Vanessa) e meu noivo (Pablo) pelo amor e paciência durante todo o tempo.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da minha vida e por me fortalecer em todos os momentos.

Aos meus pais, irmãos e familiares pelo apoio e incentivo.

Ao Pablo, por todo amor dedicado e por sempre acreditar na minha vitória.

Ao meu cunhado Márcio Luiz e afilhado Márcio Lopes pelos momentos de alegria que compartilhamos.

À minha tia Ruth (*in memoriam*) pelo incentivo e carinho.

Ao meu tio Guilherme pelo exemplo de pesquisador e por incentivar o meu ingresso na vida acadêmica.

Ao meu orientador Luiz Antônio S. Costa pelo apoio e amizade durante todos esses anos, contribuindo em grande parte na minha formação acadêmica.

Aos meus amigos de laboratório, Arthur, Willian, Lucas, Yuliana e demais alunos que dividiram muitos momentos no NEQC.

Ao professor Hélio F. dos Santos, pelas diversas contribuições no desenvolvimento desse trabalho.

A todos os meus amigos que direta ou indiretamente contribuíram para a minha vitória.

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

À Universidade Federal de Juiz de Fora, onde cursei a graduação e o Mestrado.

*“O que prevemos raramente ocorre; o que menos esperamos geralmente acontece. ”*

**Benjamin Disraeli**

## RESUMO

Câncer é um processo de crescimento e disseminação incontrolado de células e tem sido considerado como uma questão de saúde pública. Os compostos polinucleares de Platina (II) têm se mostrado muito promissores contra células cancerosas devido a interações mais rápidas e efetivas em comparação com os compostos mononucleares, como por exemplo, o complexo BBR3464. A partir disso, diversos estudos vêm sendo realizados com intuito de descrever os modos de interação de tais compostos. Este trabalho tem como objetivo fornecer um estudo teórico sistemático do complexo trinuclear de platina (II), AH78, através do uso de diferentes níveis de cálculo. Os compostos trinucleares de platina (II) estudados nesse trabalho não são capazes de formar ligações covalentes com o DNA, interagindo através da formação de grampos de fosfato, que são preferencialmente interações de hidrogênio e eletrostáticas. Dessa forma, este trabalho teve como motivação avaliar a interação dos complexos trinucleares de platina (II) não covalentes com o DNA por meio da formação de grampos de fosfato, analisadas através de modelos miméticos demonstrando presença de tais interações a partir de uma análise mais rápida e eficaz. Foram obtidas estruturas contendo uma fração de DNA que contém 6 pares de bases nitrogenadas e o complexo AH78, utilizando o método ONIOM, que comprovam a existência dos grampos de fosfato entre o complexo e o DNA.

**PALAVRAS-CHAVE:** Complexos Trinucleares de Platina (II), ONIOM, Modelos Miméticos, Grampos de fosfato.

## ABSTRACT

Cancer is a process of uncontrolled growth and spread of cells and has now been considered a public health issue. Polynuclear Platinum (II) Complexes (PPCs) have shown very promising against cancer cells because of faster and more effective interactions compared to mononuclear compounds, such as the BBR3464 complex. From this, several studies have been carried out to describe the modes of interaction of such compounds. This work provides an extensive and systematic theoretical study of the platinum (II) trinuclear complex, AH78, using different base set functions for C, N and H atoms, including diffusive and polarization functions and different ECPs for platinum. The platinum (II) trinuclear compounds studied in this work are not able to form covalent bonds with DNA, interacting by the formation of phosphate bonds, which are preferably hydrogen type and electrostatic interactions. Thus, this work had the motivation to evaluate the interaction of non-covalent platinum (II) trinuclear complexes with DNA by means of the formation of phosphate clamps, analyzed using mimetic models, demonstrating that the presence of such interactions from a faster analysis is efficient. Structures containing a DNA fraction were obtained with six purine base pairs and AH78 complex using the ONIOM method, which demonstrate the existence of the phosphate clamps between the complex and the DNA.

**KEYWORDS:** Trinuclear Platinum (II) Complexes, ONIOM, Mimetic Models, Phosphate Clamps.

## LISTA DE FIGURAS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Figura 1.</b> Estimativa mundial de mortalidade a cada 100.000 habitantes, para todos os tipos de câncer, exceto de pele do tipo não-melanoma em mulheres (a) e homens (b) .....  | <b>17</b> |
| <b>Figura 2.</b> Fórmula estrutural plana do composto <i>cis</i> -diaminodichloroplatina (II) .....  | <b>19</b> |
| <b>Figura 3.</b> Estruturas dos complexos de Platina (II) aprovados para uso clínico: (a) Carboplatina; (b) Oxaliplatina; (c) Nedaplatina; (d) Lobaplatina; (e) Heptaplatina....   | <b>20</b> |
| <b>Figura 4.</b> Fórmula estrutural plana do composto BBR3464.....   | <b>22</b> |
| <b>Figura 5.</b> Complexos trinucleares de Platina (II) não covalentes. (a) AH78P; (b) AH78; (c) AH78H.....  | <b>23</b> |
| <b>Figura 6.</b> Estrutura geral de um grupo de fosfato formado entre um centro de platina não covalente e um grupo fosfato.....   | <b>25</b> |
| <b>Figura 7.</b> Representação esquemática da reação de hidrólise da cisplatina.....   | <b>26</b> |
| <b>Figura 8.</b> Complexo AH78 em uma cavidade de esferas sobrepostas incluindo a solvatação pelo contínuo dielétrico.....   | <b>39</b> |
| <b>Figura 9.</b> Diagrama esquemático da divisão das camadas no método ONIOM. ....   | <b>42</b> |
| <b>Figura 10.</b> Diagrama esquemático da divisão de três camadas no método ONIOM.....   | <b>43</b> |
| <b>Figura 11.</b> Modelo A - complexo AH78 disposto entre as duas fitas de um fragmento de DNA que contém 6 pares de bases nitrogenadas.....   | <b>48</b> |
| <b>Figura 12.</b> Modelo B - complexo AH78 disposto ao longo de uma fita de um fragmento de DNA que contém 6 pares de bases nitrogenadas.....  | <b>49</b> |
| <b>Figura 13.</b> Estrutura otimizada do complexo AH78 (B3LYP/6-31G(2d,p)/DZP), mostrando os átomos correlacionados Pt1, Pt2 e Pt3. (A) vista frontal; (B) vista lateral.....  | <b>50</b> |
| <b>Figura 14.</b> Esquema da posição de interação entre o complexo AH78 com o DNA...   | <b>52</b> |
| <b>Figura 15.</b> Comprimentos e ângulos de ligação utilizados para a análise dos parâmetros geométricos.....  | <b>53</b> |
| <b>Figura 16.</b> Diferenças percentuais ( $\Delta\%$ ) obtidas para valores das (a) principais distâncias entre átomos de platina (II) e os átomos circundantes e (b) ângulos de ligação em torno da esfera de coordenação..... | <b>55</b> |



|  |           |
|--|-----------|
| <b>Figura 17.</b> Energia livre de Gibbs, em unidades atômicas, em relação ao número de funções contraídas.....  | <b>56</b> |
| <b>Figura 18.</b> Estruturas otimizadas dos Complexos Trinucleares de Platina (II): (a) AH78P; (b) AH78H.....  | <b>59</b> |
| <b>Figura 19.</b> Conformações preferenciais definidas para os ângulos diedros.....  | <b>60</b> |
| <b>Figura 20.</b> Possíveis configurações para dois ângulos diedros consecutivos.....  | <b>60</b> |
| <b>Figura 21.</b> Ângulos diedros analisados nos complexos (a) AH78P, (b) AH78 e (c) AH78H.....  | <b>61</b> |
| <b>Figura 22.</b> Modelos Míméticos que incluem o centro de Pt(II), o grupo fosfato e os nucleotídeos cujas bases nitrogenadas são Timina(T), Adenina (A), Guanina (G) e Citosina (C), respectivamente, onde todos os átomos foram mantidos livres.....  | <b>63</b> |
| <b>Figura 23.</b> (a) Estrutura otimizada do Modelo 1, todos os átomos foram mantidos livres; (B) Modelo 1 onde os átomos de O, P, N e Pt foram mantidos fixos no espaço; (C) Modelo 2; (D) Modelo 3; (E) Modelo 4; (F) Modelo 5. As geometrias obtidas foram calculadas otimizadas usando a base LANL2DZ.....   | <b>64</b> |
| <b>Figura 24.</b> (a) Estrutura otimizada do Modelo 1, todos os átomos foram mantidos livres; (B) Modelo 1 onde os átomos de O, P, N e Pt foram mantidos fixos no espaço; (C) Modelo 2; (D) Modelo 3; (E) Modelo 4; (F) Modelo 5. As geometrias obtidas foram calculadas otimizadas usando a base Def2-QZVP..... | <b>65</b> |
| <b>Figura 25.</b> Estrutura otimizada do Modelo A.....   | <b>69</b> |
| <b>Figura 26.</b> Estrutura otimizada do Modelo A utilizando o funcional wB97XD mantendo os átomos fixos.....  | <b>70</b> |
| <b>Figura 27.</b> Estrutura otimizada do Modelo A utilizando o funcional wB97XD mantendo os átomos dos grupos fosfatos em questão livres.....  | <b>71</b> |
| <b>Figura 28.</b> Distâncias e ângulos analisados para os grampos de fosfatos presentes no Modelo A.....   | <b>72</b> |
| <b>Figura 29.</b> Distâncias e ângulos de ligação analisados.....  | <b>73</b> |

## LISTA DE TABELAS

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tabela 1.</b> Distâncias internucleares para as conformações do complexo AH78.....   | <b>51</b> |
| <b>Tabela 2.</b> Valores experimentais dos comprimentos de ligação.....   | <b>53</b> |
| <b>Tabela 3.</b> Valores experimentais dos ângulos de ligação.....  | <b>54</b> |
| <b>Tabela 4.</b> Comprimentos de ligação entre átomos de Platina (II) e átomos circundantes para os complexos AH78P, AH78, AH78H e os valores experimentais para o complexo AH78..... | <b>57</b> |
| <b>Tabela 5.</b> Ângulos de ligação entre átomos de Platina (II) e átomos circundantes para os complexos AH78P, AH78, AH78H e os valores experimentais para o complexo AH78.....      | <b>58</b> |
| <b>Tabela 6.</b> Valores de distâncias de ligação encontradas para os modelos miméticos estudados.....  | <b>66</b> |
| <b>Tabela 7.</b> Valores das cargas chelpg obtidos para os principais átomos envolvidos na formação dos grampos de fosfato.....   | <b>67</b> |
| <b>Tabela 8.</b> Valores das cargas NBO obtidos para os principais átomos envolvidos na formação dos grampos de fosfato.....  | <b>67</b> |
| <b>Tabela 9.</b> Valores das cargas Mulliken obtidos para os principais átomos envolvidos na formação dos grampos de fosfato.....   | <b>68</b> |
| <b>Tabela 10.</b> Distâncias de ligação dos grampos de fosfatos presentes no Modelo A.....  | <b>72</b> |
| <b>Tabela 11.</b> Ângulos de ligação dos grampos de fosfatos presentes no Modelo A.....   | <b>73</b> |
| <b>Tabela 12.</b> Distâncias e ângulos de ligação envolvidos nos grampos de fosfato.....  | <b>74</b> |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                   |  |
|-------------------|--|
| OMS               | Organização Mundial da Saúde   |
| HPV               | Human Papiloma Virus   |
| <i>cis</i> -DDP   | <i>cis</i> -diaminodicloroplatina (II)                                 |
| <i>trans</i> -DDP | <i>trans</i> -diaminodicloroplatina (II)                               |
| FDA               | Food and Drug Administration   |
| DACH              | 1,2-diaminociclohexano   |
| PPC               | Polynuclear Platinum Complexes   |
| PDB               | Protein Data Bank  |
| DFT               | Density Functional Theory  |
| GF                | Grupo de fosfato   |
| MQ                | Mecânica Quântica  |
| <i>cis</i> -DEP   | <i>cis</i> -dichloro(ethylenediamine)platinum(II)                      |
| HK                | Hohenberg e Kohn   |
| KS                | Kohn-Sham  |
| LDA               | Aproximação da Densidade Local   |
| GGA               | Aproximação do Gradiente Generalizado                                  |
| PCM               | Polarizable Continuum Model  |
| IMOMM             | Integrated Molecular Orbital (MO) + Molecular Mechanics                |
| MO                | Orbital Molecular  |
| MM                | Mecânica Molecular   |
| IMOMO             | Integrated Molecular Orbital + Molecular Orbital                       |
| ONIOM             | Our Own n-layered Integrated Molecular Orbital and Molecular Mechanics |
| ECP               | Effective Core Potential   |
| MOE               | Molecular Operating Environment  |
| RMSD              | Root Mean Square Deviation   |

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| <b>1 – INTRODUÇÃO</b> .....   | 14 |
| 1.1. CÂNCER .....   | 15 |
| 1.1.1. <i>Estimativas</i> .....   | 16 |
| 1.1.2. <i>Tratamento</i> .....  | 17 |
| 1.2. COMPLEXOS METÁLICOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER.....                                     | 19 |
| 1.3. COMPOSTOS POLINUCLEARES DE PLATINA (II) .....  | 21 |
| 1.4. GRAMPOS DE FOSFATO .....   | 25 |
| 1.5. ESTUDOS TEÓRICOS DE COMPLEXOS DE PLATINA .....                                       | 27 |
| <b>2 – OBJETIVOS</b> .....  | 29 |
| <b>3 - FUNDAMENTOS TEÓRICOS</b> .....   | 30 |
| 3.1. TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE .....   | 31 |
| 3.2. MODELOS CONTÍNUOS DE SOLVATAÇÃO .....  | 37 |
| 3.3. ONIOM.....   | 40 |
| 3.4. MECÂNICA MOLECULAR .....   | 45 |
| <b>4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....   | 47 |
| 4.1. METODOLOGIA UTILIZADA .....  | 47 |
| 4.2. ANÁLISE DOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS E ENERGIA LIVRE DE GIBBS DO COMPLEXO AH78 .....   | 49 |
| 4.3. COMPLEXOS AH78P E AH78H .....  | 57 |
| 4.4. INTERAÇÕES NÃO-COVALENTES ENTRE AH78 E DNA .....                                     | 62 |
| 4.4.1. <i>Modelos Miméticos</i> .....   | 62 |
| 4.4.2. <i>Interações Entre O Complexo AH78 E DNA Utilizando A Metodologia ONIOM</i> ..... | 68 |
| <b>5 - CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS</b> .....                                      | 76 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....  | 78 |
| APÊNDICE 1 - PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O MESTRADO.....                                  | 89 |
| ARTIGO .....  | 89 |

**APÊNDICE 2 - DESCRIÇÃO DOS PSEUDOPOTENCIAIS E ALGUMAS  
FUNÇÕES DE BASES PARA O ÁTOMO DE PLATINA(II) UTILIZADOS NA  
ANÁLISE DOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS DO COMPLEXO AH78. 90**

# 1 – INTRODUÇÃO

De maneira geral, a Química é considerada uma ciência experimental. A química teórica, contudo, tem se destacado nos últimos anos por atuar como uma importante ferramenta de apoio na análise e interpretação de dados experimentais, através de informações que muitas vezes não são acessadas a partir desses experimentos. Além disso, a química teórica ganhou destaque nas últimas duas décadas, especialmente, na previsão de diferentes propriedades. Cálculos teóricos permitem prever a energia envolvida em alguns processos químicos, calcular com precisão a geometria e estabelecer a superfície de energia potencial de moléculas, determinar estados de transição e intermediários de forma a descrever o caminho da reação com grande precisão.

Estudos de diferentes sistemas através da química teórica vêm crescendo substancialmente devido ao desenvolvimento de algoritmos cada vez mais eficientes, bem como com o aumento dos recursos computacionais. A partir disso, a realização, por exemplo, de cálculos *ab initio*, isto é, cálculos realizados onde uma aproximação em particular é rigorosamente definida com base nos primeiros princípios (teoria quântica) e, então, é solucionada com uma margem de erro que é previamente conhecida, tem se tornado viável (MORGON, 2001). Assim, tem sido possível a realização de cálculos de sistemas moleculares cada vez maiores fornecendo resultados mais precisos que complementam com os resultados obtidos através dos experimentos.

A química teórica, basicamente compreendida em quântica e clássica, tem sido amplamente utilizada nas últimas décadas (ZHOU, 2009; CHEN & ZHOU, 2015; ESTEVES, *et. al.*, 2015; SOUZA, *et. al.*, 2016; NOVATO, *et. al.*, 2017). Esse aumento é devido em parte ao crescimento da comunidade científica, a popularização de pacotes computacionais de química teórica, a implementação de algoritmos matemáticos e métodos teóricos mais eficientes e equipamentos (computadores e periféricos) com melhor desempenho em processamento e transmissão de dados, e a custos menores (MORGON, 2001).

A química teórica tem se mostrado uma ferramenta útil no estudo de diferentes sistemas. Dessa forma, o presente trabalho visa realizar o estudo de complexos trinucleares de platina (II), através de métodos bem difundidos na química teórica. Nas próximas seções o leitor terá acesso ao tema central deste trabalho e à perspectiva de se estudar complexos polinucleares de platina (II).

## 1.1. CÂNCER

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é um processo de crescimento e disseminação incontrolado de células. Pode aparecer praticamente em qualquer lugar do corpo. O tumor pode invadir o tecido circundante e provocar metástase em pontos distantes do organismo. Muitos tipos de câncer podem ser prevenidos evitando a exposição a fatores de risco como, por exemplo, o cigarro. Uma porcentagem importante dos tipos de cânceres pode ser curada através de cirurgia, radioterapia e quimioterapia, especialmente se são detectados em uma fase inicial da doença. (OMS, 2016)

As causas do câncer podem ser diversas, mas estão principalmente relacionadas a dois tipos de fatores: externos e internos. As causas externas estão relacionadas com o meio ambiente e hábitos ou costumes próprios de um ambiente social e cultural. As causas internas são, na maioria das vezes, geneticamente pré-determinadas e ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões. As causas podem interagir, aumentando a probabilidade de transformações malignas nas células. Cerca de 5% a 10% de todos os tumores malignos têm relação com as características genéticas dos pacientes (FUNDAÇÃO DO CÂNCER, 2016).

O câncer pode ser prevenido através de ações que permitam reduzir os riscos de ter a doença, ou seja, diminuir a chance de uma pessoa sadia, exposta a determinados fatores, ambientais ou hereditários, desenvolver a doença. Existem dois principais tipos de prevenções: primária e secundária. A prevenção primária tem como objetivo impedir que o câncer se desenvolva, adquirindo um modo de vida saudável e evitando a exposição a substâncias causadoras de câncer. A prevenção secundária do câncer consiste em detectar e tratar doenças pré-malignas (por exemplo, lesão causada pelo vírus HPV ou pólipos nas paredes do intestino) ou cânceres assintomáticos iniciais (INCA, 2016a).

No caso do câncer, as primeiras manifestações da doença podem surgir após muitos anos de uma exposição única ou contínua aos fatores de risco, por exemplo, a exposição solar prolongada sem proteção adequada durante a infância pode ser uma das causas do câncer de pele no adulto. Os fatores de risco podem estar associados ao ambiente físico, herdados ou resultado de hábitos ou costumes próprios de um determinado ambiente social e cultural. Os fatores de risco mais comuns para o câncer são o tabagismo, alimentação, fatores ocupacionais, bebidas alcoólicas, exposição solar, radiações, entre outros.

### *1.1.1. Estimativas*

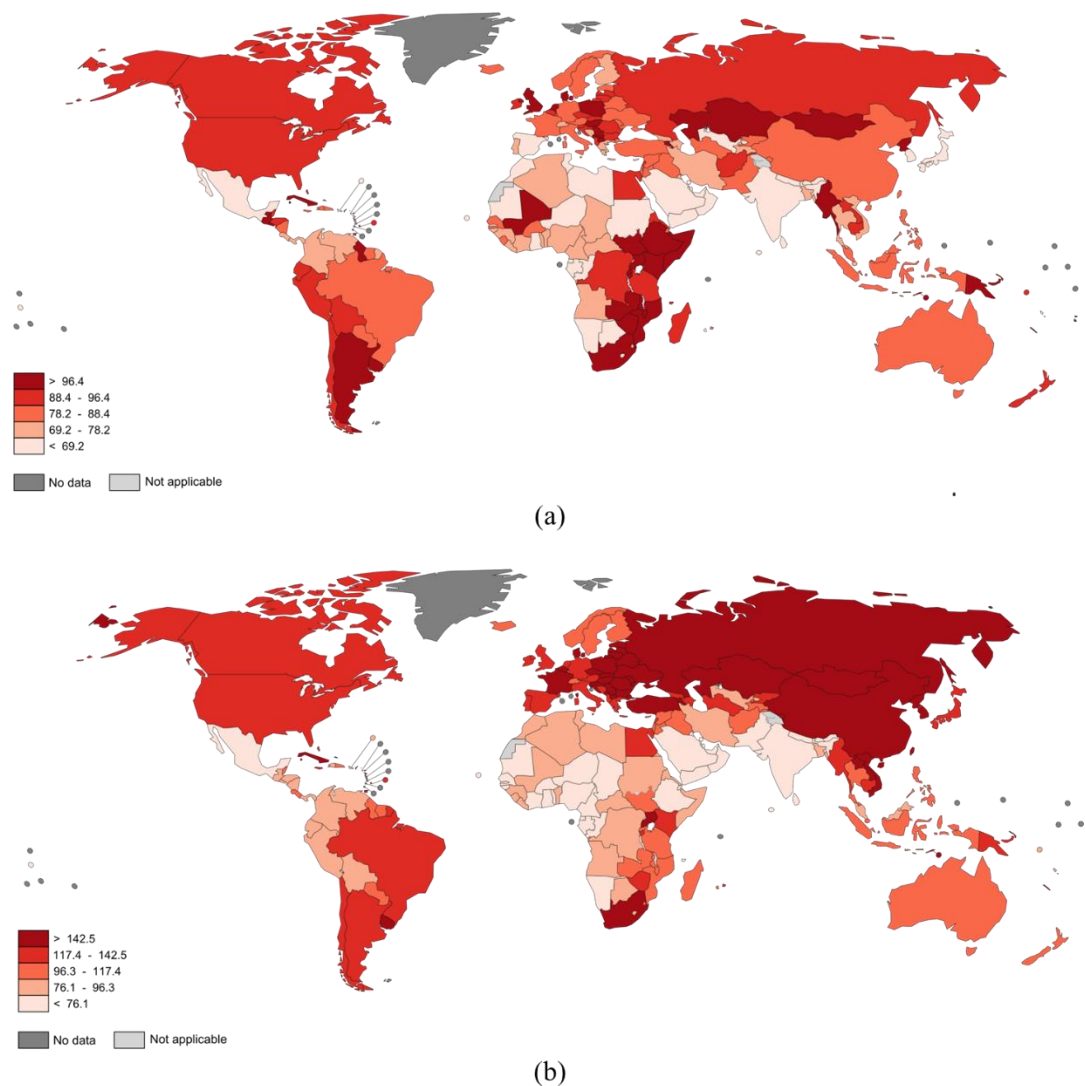
O câncer é considerado atualmente como uma questão de saúde pública pela OMS, principalmente nos países em desenvolvimento, onde estima-se que no ano de 2025, o impacto do câncer na população seja cerca de 80% dos 20 milhões de novos casos. Em 2012, o projeto Globocan/Iarc realizou uma estimativa mundial onde dos 14 milhões de casos novos, cerca de 57% ocorreram em países em desenvolvimento. Para a mortalidade, a situação agrava-se quando se constata que, dos 8 milhões de óbitos previstos, 65% ocorreram nesses mesmos países. (IARC, 2016)

Os tipos de câncer mais incidentes no mundo foram pulmão, mama, intestino e próstata. Nos homens, os mais frequentes foram pulmão (16,7%), próstata (15,0%), intestino (10,0%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Em mulheres, as maiores frequências encontradas foram mama (25,2%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago (4,8%). A figura 1 mostra a estimativa mundial de mortalidade para todos os tipos de câncer, exceto câncer de pele do tipo não melanoma em mulheres (a) e homens (b). Em termos de mortalidade, há menos variabilidade regional do que para a incidência, as taxas são 15% superior nos países mais desenvolvidos do que nas regiões menos desenvolvidas nos homens, e 8% maior em mulheres. Nos homens, as taxas são mais elevadas no leste da Europa e na Europa Central (173 em 100.000) e menor na África Ocidental (69). Em contraste, as taxas mais elevadas em mulheres são na Melanésia (119) e na África Oriental (111), e o menor na América Central (72) e Centro-Sul da Ásia (65). (IARC, 2016)

Estima-se para o Brasil, durante o biênio 2016-2017, a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos de câncer. Excluindo o câncer de pele não melanoma (aproximadamente 180 mil casos novos), ocorrerão cerca de 420 mil casos novos de câncer. Sem contar os casos de câncer de pele não melanoma, os tipos mais frequentes em homens serão próstata (28,6%), pulmão (8,1%), intestino (7,8%), estômago (6,0%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, os cânceres de mama (28,1%), intestino (8,6%), colo do útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%) figurarão entre os principais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).



**Figura 1.** Estimativa mundial de mortalidade a cada 100.000 habitantes, para todos os tipos de câncer, exceto de pele do tipo não-melanoma em mulheres (a) e homens (b).



FONTE: Adaptado de IARC, 2016.

### 1.1.2. *Tratamento*

O tratamento do câncer pode ser feito através de diferentes abordagens como cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou transplante de medula óssea. Em muitos casos, é necessário combinar mais de uma modalidade.

A cirurgia é indicada principalmente quando o câncer está em sua fase inicial, com o objetivo de controlar e/ou curar a doença quando este é o tratamento indicado para o caso. O tratamento cirúrgico é indicado com objetivo curativo nos casos iniciais da maioria dos tumores sólidos e compreende na remoção do tumor primário com uma

margem de segurança e, se indicada, a retirada dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão-sede do tumor primário. (INCA, 2016b)

A quimioterapia consiste em introduzir na circulação sanguínea, compostos químicos, chamados quimioterápicos, para combater o câncer. A medicação pode ser administrada de diferentes formas como por via oral onde o medicamento é ministrado em forma de comprimidos, cápsulas e líquidos; por via intravenosa na qual a medicação é aplicada na veia por meio de cateter, na forma de injeções ou diluída ao soro; via intramuscular, quando a medicação é aplicada por meio de injeções no músculo; via subcutânea na qual a medicação é aplicada por meio de injeção no tecido gorduroso acima do músculo; via intratecal quando aplicação é feita no líquido, o líquido da espinha, sendo administrada pelo médico, em uma sala própria ou no centro cirúrgico; tópico quando o medicamento é líquido ou pomada, e é aplicado diretamente sobre a pele. Na quimioterapia os medicamentos se misturam com o sangue e são levados a todas as partes do corpo, destruindo as células doentes que estão formando o tumor e impedindo que se espalhem pelo organismo. Os quimioterápicos são utilizados com quatro finalidades, curativa, adjuvante na prevenção de metástases e recaída do tumor, prévia ou neoadjuvante utilizada na redução do tumor para posterior cirurgia ou radioterapia e paliativa utilizada para dar melhoria na qualidade de vida e aumento da sobrevivência do paciente. (CCC, 2016a)

Já a radioterapia consiste em um tratamento no qual se utilizam radiações ionizantes (raio-X, por exemplo), um tipo de energia direcionada, para destruir ou impedir que as células do tumor aumentem e durante a aplicação o paciente não sente nada. A maioria dos pacientes com câncer pode ser tratada com radioterapia e os resultados costumam ser positivos. Cada paciente reage de forma diferente ao tratamento, podendo ou não surgir efeitos colaterais comuns à radioterapia, como por exemplo, cansaço, reações de pele, perda de apetite e dor ao engolir. A radioterapia pode ser feita de duas formas, a radioterapia externa ou teleterapia onde a radiação é emitida por um aparelho direcionado ao local a ser tratado com o paciente deitado com aplicações diárias e a braquiterapia na qual aplicadores são colocados pelo médico, próximo ao tumor a ser tratado, e a radiação é emitida do aparelho para os aplicadores, esse tratamento é feito no ambulatório de uma a duas vezes por semana e pode requerer anestesia (CCC, 2016b).

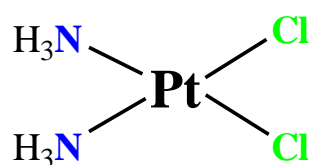
No caso de algumas doenças que afetam as células do sangue, como as leucemias e os linfomas, o tipo de tratamento proposto é o transplante de medula óssea, que consiste na substituição de uma medula óssea doente, ou deficitária, por células normais da medula

óssea, com o objetivo de reconstituição de uma nova medula saudável. É na medula óssea que se localizam as células-tronco hematopoéticas, responsáveis pela geração de todo o sangue (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas). Essas são as células substituídas no transplante de medula. (REDOME, 2016)

## 1.2. COMPLEXOS METÁLICOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER

O estudo de complexos metálicos para uso na quimioterapia teve grande impulso depois da descoberta das propriedades antitumorais *cis*-diaminodicloroplatina (II), comumente denominada como cisplatina, ou *cis*-DDP (Figura 2). A cisplatina foi sintetizada pela primeira vez por Peyrone em 1845 (KAUFFMAN, *et. al.*, 2012), e o isômero transplatina (*trans*-DDP) já havia sido obtido por Reiset em 1844 (LIPPARD, 1982). A atividade da cisplatina foi descoberta acidentalmente, em 1965, por Rosenberg e colaboradores, através da observação da ação de complexos de platina sobre a indução do crescimento de filamentos em células bacterianas, onde verificaram que tais complexos inibiam a divisão celular. Com isso, Rosenberg concluiu que esses complexos poderiam agir de maneira semelhante na inibição da divisão celular em células tumorais. Desde então, complexos de platina têm sido o foco de diversos estudos (ROSENBERG, *et. al.*, 1965; ROSENBERG & VANCAMP, 1970).

**Figura 2.** Fórmula estrutural plana do composto *cis*-diaminodicloroplatina (II).

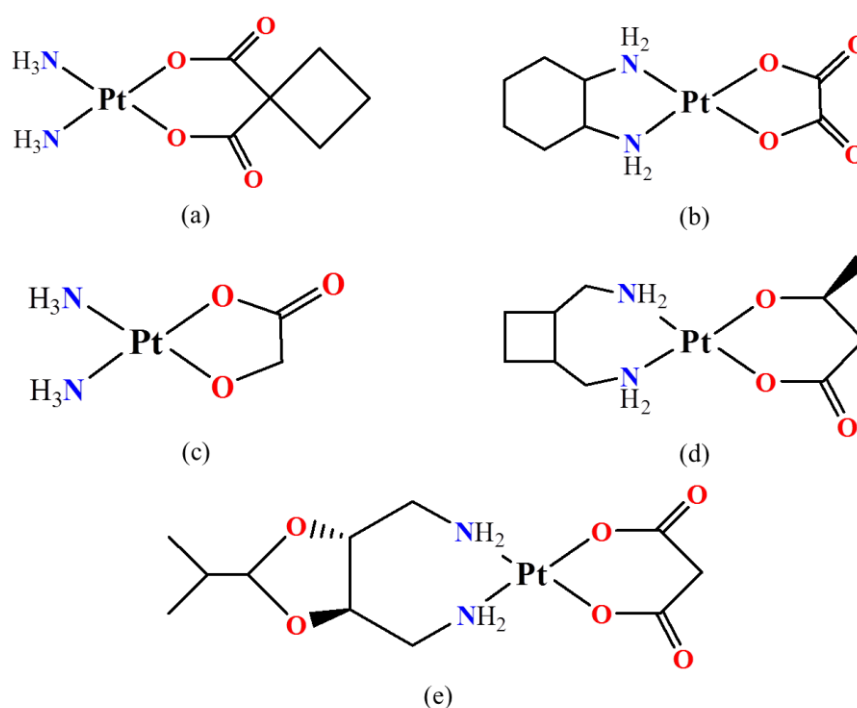


FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

A cisplatina entrou em testes clínicos de fase I em 1971 e foi aprovada para o tratamento do câncer de próstata em dezembro de 1978. Neste tipo de câncer, a taxa de cura pode atingir 90% dos casos diagnosticados na fase inicial. A cisplatina também é altamente eficaz no tratamento de câncer de ovário, podendo atuar em outros tipos de cânceres, como os de esôfago, colorretal, pulmão, linfoma, melanoma, entre outros (JUNG & LIPPARD, 2007; PETRELLI, *et. al.*, 2016).

As drogas anticâncer a base de platina são os agentes citotóxicos mais amplamente prescritos e são usados como componentes de quase metade de todos os tratamentos de câncer. Atualmente, contamos com três complexos de platina aprovados mundialmente, a cisplatina, a carboplatina (Figura 3(a)) e oxaliplatina (Figura 3(b)) e outros agentes com aprovação mais restrita, como a nedaplatina (Figura 3(c)), aprovada apenas no Japão, lobaplatina (Figura 3(d)) e heptaplatina (Figura 3(e)) aprovadas na China e Coreia, respectivamente (OLSZEWSKI & HAMILTON, 2010).

**Figura 3.** Estruturas dos complexos de Platina (II) aprovados para uso clínico: (a) Carboplatina; (b) Oxaliplatina; (c) Nedaplatina; (d) Lobaplatina; (e) Heptaplatina.



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

O composto 2-(*cis*-diamino(2-ciclobutanodicarboxilato)platina(II)), comumente denominado como carboplatina, recebeu a aprovação pela FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*) em 1985 para uso clínico (PASETTO, *et. al.*, 2006). Sua estrutura possui ligantes do tipo carboxilato no lugar dos ligantes abandonadores cloreto presentes na cisplatina. Tal diferença confere maior solubilidade em água em comparação à cisplatina. A carboplatina é menos reativa, ligando-se em menor extensão às proteínas do plasma e é mais facilmente excretada pela urina. Devido a esses fatores, a carboplatina possui toxicidade reduzida permitindo que uma dose maior da droga seja tolerada pelo

organismo (WHEATE, *et. al.*, 2010). Porém, uma desvantagem da carboplatina é que este fármaco é menos ativo que a cisplatina contra alguns tipos de cânceres, como os de cabeça, pescoço e bexiga, mas possui eficácia similar à da cisplatina em carcinoma de pulmão (PASETTO, *et. al.*, 2006).

A oxaliplatina (*trans*-1R,2R-diaminociclohexano(DACH)-oxalatoplatina(II)) foi a primeira droga aprovada que foi capaz de superar a resistência a cisplatina. Os dois ligantes amino foram substituídos por um único ligante bidentado. Acredita-se que a resistência causada pela cisplatina seja superada pela oxaliplatina devido à formação de diferentes adutos com DNA, sendo estes mais volumosos e hidrofóbicos do que os adutos formados pela cisplatina devido a presença do anel DACH na sua estrutura (WOYNAROSWSKI, *et. al.*, 2000). Os adutos de platina formados neste caso não são reconhecidos pelo sistema de reparo do DNA, fazendo com que este fármaco seja ativo em linhagens de células resistentes à cisplatina. O ligante oxalato também reduz grandemente a severidade dos efeitos secundários do fármaco, em comparação com cisplatina. A oxaliplatina foi aprovada pela primeira vez na França em 1996, nos EUA, em 2002 e no Japão em 2005. Possui atualmente ampla aprovação para o tratamento de câncer colorretal (WHEATE, *et al.*, 2010).

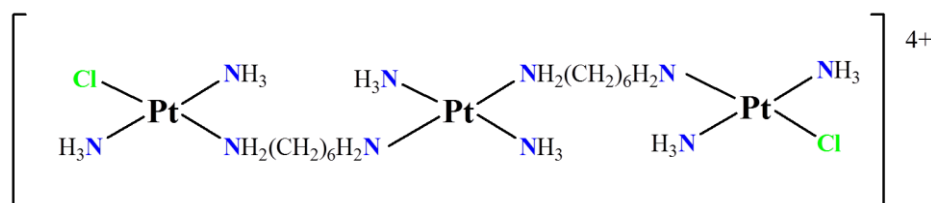
Os compostos de platina, sozinhos ou em combinação com outros fármacos, são bastante usados no tratamento de diferentes tipos de câncer, o que comprova a importância destes compostos para o tratamento desta doença, e encoraja a busca por novos fármacos mais eficientes.

### 1.3. COMPOSTOS POLINUCLEARES DE PLATINA (II)

O desenvolvimento de compostos polinucleares de platina (do inglês, *Polynuclear Platinum Complexes, PPCs*) vem crescendo ao longo dos últimos anos devido à possibilidade desses complexos interagirem à longas distâncias com o DNA permitindo um dano mais severo e menos facilmente reparável (FARRELL, *et. al.*, 1990). Farrell e colaboradores (FARRELL, *et. al.*, 1990) propuseram a ideia de compostos polinucleares, questionando como diferentes conformações poderiam influenciar na atividade anticâncer de compostos que possuem centros de platina com orientação *cis* e *trans*. Inicialmente os compostos polinucleares foram sendo propostos de forma análoga à cisplatina, contendo grupos abandonadores, com intuito de interagir de forma covalente com o DNA. Espera-se que o espectro de ação dos compostos com mais de um núcleo de platina seja bastante

distinto do apresentado pela cisplatina e seus análogos mononucleares, pois à interação de tais complexos com o DNA ocorre de forma mais rápida e mais efetiva que nos casos de complexos mononucleares, já que apresentam mais de um centro de platina disponível para se coordenar (BRABEC, *et. al.*, 1999). O sucesso desta abordagem foi comprovado pelo avanço do composto trinuclear de platina, BBR3464 (Figura 4), que possui carga +4, cujos adutos são estruturalmente diferentes dos formados pelas drogas mononucleares. Este composto atingiu a Fase II dos ensaios clínicos em seres humanos, o único composto que não é análogo direto da cisplatina a ser introduzido para testes em seres humanos (FARRELL, 2015).

**Figura 4.** Fórmula estrutural plana do composto BBR3464.



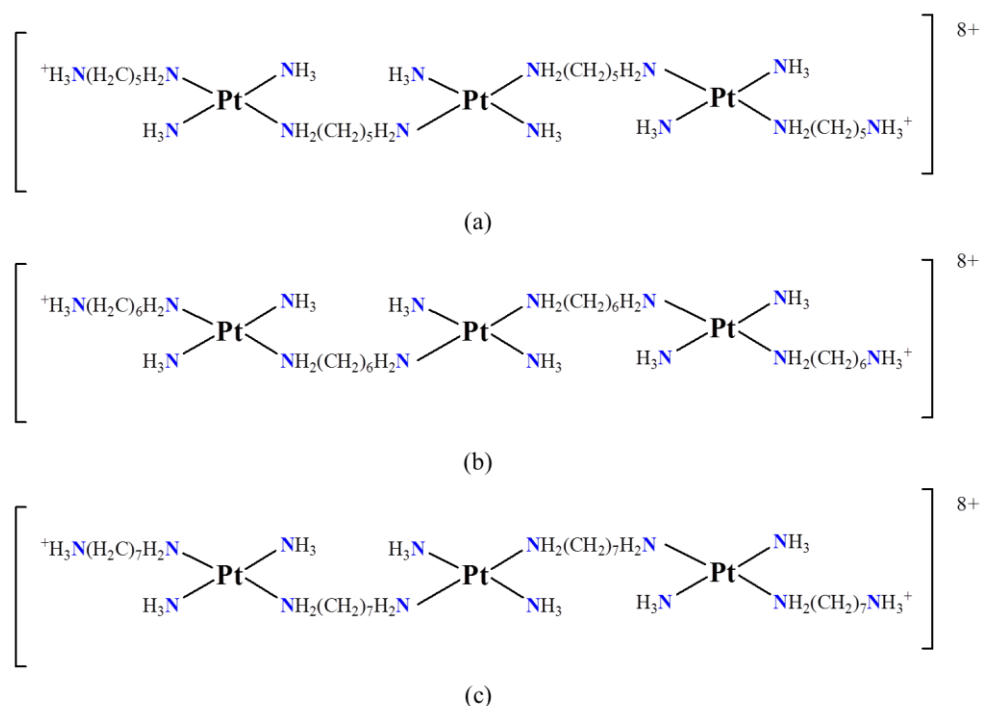
FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

O composto BBR3464 é um agente citotóxico excepcionalmente potente, com valores de IC50 pelo menos 20 vezes mais baixos do que a cisplatina para uma gama muito ampla de tumores humanos sensíveis e resistentes à cisplatina (MANZOTTI, *et. al.*, 2000). O complexo apresenta dois ligantes abandonadores cloreto que são substituídos pelas bases do DNA no interior da célula gerando dois adutos monofuncionais com o DNA, ligando-se no sulco maior, através de ligações cruzadas flexíveis, intra e interfitas de longo alcance, sendo as ligações interfitas as mais incidentes. Esta interação causa leves distorções no DNA, impedindo que tais adutos sejam reconhecidos por proteínas do sistema biológico (KASPARKOVA, *et. al.* 2002). BBR3464 é mais eficaz do que a cisplatina em todas as linhagens de células tumorais testadas, com uma atividade comparável de 1/500 da dose de cisplatina *in vitro* e é capaz de superar a resistência da cisplatina. Porém o desenvolvimento clínico do BBR3464 foi interrompido devido às baixas taxas de resposta relatadas nos ensaios de fase II (OLSZEWSKI & HAMILTON, 2010).

A alta carga do BBR3464 e dos PPCs semelhantes, que contém esferas de coordenação do tipo [PtClN<sub>3</sub>], resultam algumas interações do tipo ligações de hidrogênio

e interações eletrostáticas com diferentes biomoléculas como por exemplo, DNA, albumina de soro humano e fosfolípidos devido a uma porção central onde a esfera de coordenação do átomo de platina não possui o ligante cloreto (RUHANYEL, *et. al.*, 2009; HEGMANS, *et. al.*, 2004). A partir disso, alguns compostos foram propostos com intuito de interagir com o DNA de forma não covalente. Esses compostos são comumente denominados compostos não covalentes e tiveram os ligantes abandonadores cloreto substituídos por ligantes  $\text{NH}_3$  ou diaminas do tipo  $-\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}_3^+$ . Dentre esses compostos não covalentes destacam-se 3 compostos trinucleares de platina (II) com carga +8 denominados como AH78P, AH78 e AH78H (Figura 5). Acredita-se que esses compostos não covalentes consigam contornar os problemas associados à desativação através da ligação com biomoléculas contendo enxofre, estas interações podem contribuir para os efeitos secundários tóxicos associados com os tratamentos baseados em platina (WANG & GUO, 2007). Os complexos trinucleares de platina não covalentes, como a classificação indica, não interagem de forma covalente com os resíduos de guanina como os compostos de platina tradicionais e interagem preferencialmente em regiões de guanina e adenina presentes no sulco menor do DNA.

**Figura 5.** Complexos trinucleares de Platina (II) não covalentes. (a) AH78P; (b) AH78; (c) AH78H.



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

O desenvolvimento de PPCs representa uma abordagem para alterar sistematicamente a resposta celular induzida pela cisplatina, alterando a natureza e estrutura da lesão induzida no DNA. Sabe-se que os principais parâmetros farmacológicos da citotoxicidade dos compostos de platina são a frequência e natureza dos adutos formados com o DNA, a extensão da inativação metabólica da droga por biomoléculas e a eficiência da absorção celular da platina, dessa forma compostos que apresentem avanços nesses parâmetros têm sido alvo de diversos estudos. Os compostos trinucleares de platina (II) não covalentes têm demonstrado uma elevada absorção celular quando comparado com outros compostos. Harris e colaboradores relataram uma absorção celular do composto AH78 cerca de 5 vezes maior que seu análogo BBR3464 para células de tumor de ovário (HARRIS, *et al.*, 2005).

Os compostos de platina polinucleares, em particular o complexo AH78, possuem propriedades biológicas interessantes, incluindo toxicidade *in vitro* para várias linhas celulares de carcinoma do ovário, alta acumulação celular, e a seletividade celular elevada (KELLAND & FARRELL, 2000; HARRIS, *et al.*, 2005; HARRIS, *et al.*, 2006). Um paradigma que persistiu durante muitos anos na química de platina era que a forma neutra da cisplatina seria a responsável pela atividade de tal composto. Por esta razão, o desenvolvimento de compostos de segunda geração, como a carboplatina estavam focados sobre espécies neutras. O composto BBR3464, bem como os demais compostos multinucleares já citados, especialmente o AH78, foram um desafio significativo mostrando que não apenas esses compostos extensos e altamente carregados entram nas células, mas também que o aumento da carga está relacionado com o aumento na absorção celular (HARRIS, *et al.*, 2006).

Acreditava-se que as interações covalentes entre os compostos de platina e DNA eram essenciais para citotoxicidade dos mesmos, porém o composto AH78 com carga elevada (+8) contraria outro paradigma demonstrando citotoxicidade no intervalo micromolar, comparável à cisplatina e seus análogos, devido à formação de interações não covalentes do tipo grampos de fosfato (do inglês, *Phosphate Clamps*) entre os centros de platina e os grupos fosfato presentes na dupla hélice do DNA.

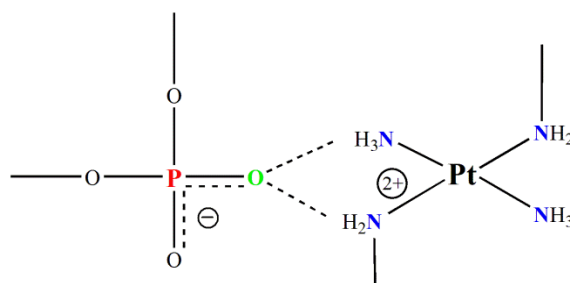


#### 1.4. GRAMPOS DE FOSFATO

O modo de ação do DNA com o complexo AH78 foi classificado como terceiro modo de interação: um modo não covalente de interação entre um fármaco e o ácido nucléico. A estrutura deste complexo do tipo platina-DNA mostra que o AH78 tem seletividade para os átomos de oxigênio presentes nos grupos fosfato do DNA interagindo através de ligações de hidrogênio formadas entre os grupos amino presentes no complexo trinuclear de platina com os átomos de oxigênio dos grupos fosfato, formando uma estrutura bidentada do tipo  $\text{NH}\cdots\text{O}\cdots\text{HN}$ . Essas estruturas bidentadas são comumente denominadas como grampos de fosfato (KOMEDA, *et al.*, 2006; PIZARRO & SADLER, 2009).

Um grampo de fosfato (Figura 6) é uma estrutura cíclica em que um único átomo de oxigênio forma duas interações não covalentes do tipo ligações de hidrogênio com dois ligantes amino na posição *cis* de um determinado centro de Pt(II). A orientação *cis* dos ligantes amino é fundamental para a formação de tal estrutura, pois ligantes na posição *trans* encontram-se a uma distância muito grande entre os doadores de ligação, que impede a formação dos grampos de fosfato (KOMEDA, *et al.*, 2006). Além disso, os grupos envolvidos são Pt-NH<sub>3</sub> e Pt-NH<sub>2</sub>R (KOMEDA, *et al.*, 2011). Komeda e colaboradores relataram que a alta frequência e a regularidade da geometria dessas estruturas sugere que as unidades de Pt(II) são utilizadas como elementos de ligação com os ácidos nucleicos, dessa forma acredita-se que esses elementos podem ser estruturados de forma a maximizar a aproximação com os grupos fosfatos (KOMEDA, *et al.*, 2006).

**Figura 6.** Estrutura geral de um grampo de fosfato formado entre um centro de platina não covalente e um grupo fosfato.



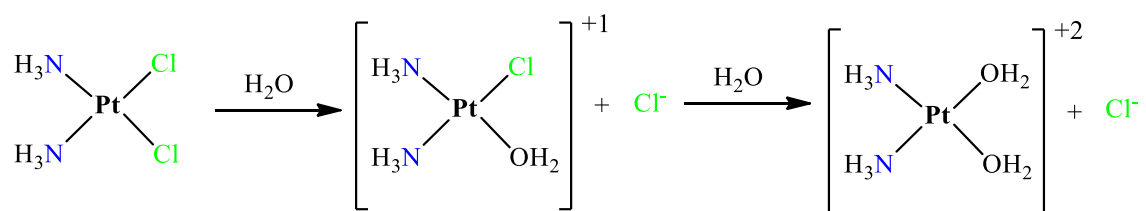
FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

O composto AH78 apresenta alta seletividade entre os grupos amino presentes na esfera de coordenação do átomo de platina com os átomos de oxigênio dos grupos fosfato

do DNA (KOMEDA, et. al., 2006). De acordo com Komeda e colaboradores, a estrutura depositada no banco de dados PDB, de código 2DYW demonstra a presença de 11 interações do tipo ligação de hidrogênio entre o complexo de platina (II) e átomos de oxigênio presentes no DNA, onde 10 dessas ocorrem com átomos de oxigênio presentes nos grupos fosfato. A única exceção é a existência de uma ligação de hidrogênio com um átomo de oxigênio de uma guanina. A mesma estrutura apresenta três grampos de fosfato envolvendo duas esferas de coordenação de platina do complexo AH78 (KOMEDA, et. al., 2011).

Os complexos trinucleares de platina não covalentes interagem com o DNA através da formação dos grampos de fosfato devido à ausência de ligantes abandonadores, como o cloreto no caso da cisplatina. No caso da cisplatina, quando esta passa para o meio intracelular sofre substituição dos ligantes cloretos por moléculas de água. Essa reação de substituição de ligantes, representada na figura 7, origina as espécies carregadas positivamente *cis*-diaminoaquocloroplatina(II) e *cis*-diaminodiaquoplatina(II), comumente denominados monoaquo e diaquo, respectivamente.

**Figura 7.** Representação esquemática da reação de hidrólise da cisplatina.



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

Esta etapa do mecanismo de ação da cisplatina é muito importante, pois apenas as espécies monoaquo e diaquo que vão efetivamente interagir com a molécula de DNA (FONTES, et. al., 1997). No caso dos complexos trinucleares de Platina, a ausência dos ligantes cloretos faz com que esses complexos não sofram reação de substituição no interior da célula, interagindo diretamente com os grupos fosfato presentes no DNA através da formação dos grampos de fosfato. A partir disso, acredita-se que modificar as distâncias entre os centros de platina possa aumentar a sobreposição dos complexos com o DNA, favorecendo a formação dos grampos de fosfato.

## 1.5. ESTUDOS TEÓRICOS DE COMPLEXOS DE PLATINA

Nas últimas décadas compostos de platina e suas interações com o DNA têm sido o tema de diferentes estudos teóricos, como a avaliação do mecanismo de reação de tais complexos com o DNA (BAIK, *et. al.*, 2003; RABER, *et. al.*, 2005; ALBERTO, *et. al.*, 2009) e processo de hidrólise da cisplatina e análogos, principalmente através de estudos teóricos cinéticos e termodinâmicos (COSTA, *et. al.*, 2003; ALBERTO, *et. al.*, 2009; HUSSAIN, *et. al.*, 2016). No contexto do estudo do processo de hidrólise da cisplatina e análogos, o complexo *cis*-DEP foi investigado por Costa e colaboradores (COSTA, *et. al.*, 2003). Os mesmos autores publicaram um estudo envolvendo cálculos cinéticos e termodinâmicos incluindo o solvente através do uso de Modelos Contínuos de Solvatação. O mecanismo de hidrólise da *cis*-DEP foi avaliado utilizando o modelo PCM (do inglês, Polarizable Continuum Method) para a inclusão dos efeitos do solvente (COSTA, *et. al.*, 2004).

Parâmetros de Lennard-Jones foram obtidos para a cisplatina por Lopes e colaboradores (LOPES, *et. al.*, 2006), tais parâmetros foram relevantes para a descrição da solução aquosa da cisplatina através de simulações de Monte Carlo. Uma análise estatística das interações solutos-solventes foi realizada, observando-se que os grupos  $\text{NH}_3$  estão envolvidos em 53% das ligações de hidrogênio calculadas com uma contribuição significativa de cloretos (41%) e apenas 6% envolvendo o centro Pt.

Pavankumar e colaboradores (PAVANKUMAR, *et. al.*, 1998) publicaram um extenso estudo no qual verificaram o comportamento de diversas metodologias teóricas na análise estrutura, ligações, densidade de carga e frequências vibracionais para a cisplatina. Devido à importância biológica e por conter o átomo de um metal de transição, a cisplatina foi alvo de estudos de comparação de metodologias teóricas (DANS, *et. al.*, 2008).

O estudo realizado por Novato e colaboradores (NOVATO, *et. al.*, 2017) realizou análises experimental e teórica da interação entre dois complexos de Pt(II) e os aminoácidos encontrados no peptídeo beta-amiloide, que é considerado um alvo potencial para a quimioterapia da doença de Alzheimer. Tal estudo teve como objetivo identificar os principais locais de ligação no peptídeo de acordo com os fundamentos cinético e termodinâmico.

Mukherjee e colaboradores (MUKHERJEE, *et. al.*, 2016) avaliaram a citotoxicidade, interação com o DNA e outros parâmetros através de um teórico e

experimental de complexos de platina mononucleares, bem como suas interações com moléculas contendo átomos de enxofre. A interação entre os centros de platina e os átomos de enxofre foram confirmadas por análises de IR e NBO.

Reações de substituição entre a cisplatina e os novos complexos polinucleares de platina (II) (BBR3005 e BBR3464) com biomoléculas doadoras de enxofre, como por exemplo, glutatona, metionina e cisteína, e as bases de purina (guanina e adenina) do DNA foram avaliadas através de um estudo teórico por diferentes metodologias mostrando que o funcional B3LYP pode ser mais adequado para o cálculo do sistema de platina-DNA, quando comparado com o funcional M06. Os resultados demonstraram também que GSH é o alvo intracelular mais favorável do que as bases purinas do DNA para o complexo BBR3464, confirmando que a platina (II) tem elevada afinidade por biomoléculas contendo átomos de enxofre (CHEN & ZHOU, 2015).

O processo de hidrólise de um complexo dinuclear de platina, a bisplatina foi estudado através da utilização da teoria do funcional de densidade (DFT) com a análise do papel do arranjo do grupo espaçador nos valores de energia livre por Esteves e colaboradores. Os resultados apontam que o mecanismo de hidrólise pode seguir caminhos diferentes para cada conformação e cada um deles contribui para a barreira de energia observada (ESTEVES, *et. al.*, 2015).

## 2 – OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo avaliar, por meio da Teoria do Funcional Densidade (DFT), as estruturas do complexo trinuclear de platina (II), AH78, utilizando diferentes funcionais e funções de bases, bem como elucidar as interações não covalentes presentes entre os centros de platina (II) e os átomos de oxigênio dos grupos fosfatos utilizando modelos miméticos e métodos híbridos como, por exemplo, a metodologia ONIOM.

Os objetivos específicos são:

- i) Estudo detalhado das estruturas dos complexos trinucleares de Platina (II), através de diferentes níveis de cálculo.
- ii) Avaliação das interações não covalentes através de modelos miméticos, contendo o centro de Pt(II).
- iii) Estudo das interações não covalentes entre os compostos trinucleares de Platina (II) com o DNA através da metodologia ONIOM.

### 3 - FUNDAMENTOS TEÓRICOS

A Mecânica Quântica (MQ) foi construída na década de 20 para descrever o comportamento do átomo. Para explicar a mecânica dos átomos e dos sistemas nucleares, foram desenvolvidas, a partir de 1900, diversas teorias. A MQ é um conjunto de teoria dos sistemas atômicos e nucleares. Este conjunto não é unitário, mas sim uma sucessão de diversas teorias, umas complementares das outras. Estas teorias surgiram e desenvolveram-se a partir da Física Clássica, particularmente da mecânica newtoniana e da teoria eletromagnética de Maxwell.

Em 1926, o físico austríaco Erwin Schrödinger, inspirado na tese de Louis de Broglie e na teoria de Hamilton-Jacobi (uma versão da mecânica clássica), desenvolveu a equação de onda da mecânica ondulatória (ALCACER, 2007). Aplicou essa equação ao modelo do átomo de Bohr e demonstrou que os valores das energias assim quantizadas estavam de acordo com os resultados experimentais e eram exatamente iguais aos que tinham sido obtidos por um método mais abstrato desenvolvido um ano antes por Heisenberg (ALCACER, 2007). A grande maioria dos problemas da química quântica é resolvida a partir da resolução da equação de Schrödinger independente do tempo. A equação independente do tempo é suficiente para resolver os chamados problemas estacionários, que constituem muitos dos problemas da química (equação 1).

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \qquad \text{Equação 1}$$

Onde,  $\hat{H}$  é um operador matemático, chamado hamiltoniano, dado pela seguinte expressão:  $\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2 + V(x, y, z)$ .  $E$  é a energia total de uma partícula de massa  $m$  e  $\Psi$  é a função de onda associada a partícula. Na maior parte dos problemas de química, o que se pretende é calcular os valores possíveis da energia do sistema,  $E$ .

Neste Capítulo, serão apresentados alguns conceitos fundamentais para o entendimento e interpretação dos resultados obtidos através do uso de metodologias teóricas. Serão discutidos de forma um pouco mais detalhada, a Teoria do Funcional de Densidade, os métodos de solvatação utilizados neste trabalho, bem como a metodologia ONIOM.

### 3.1. TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE

A Teoria do Funcional de Densidade (do inglês, *Density Functional Theory* - DFT) como é utilizada nos dias de hoje surgiu em 1964, quando Hohenberg e Kohn publicaram seu trabalho na *Physical Review*. Os teoremas comprovados em tal trabalho representam os principais pilares teóricos em que a DFT está fundamentada (KOCH & HOLTHAUSEN, 2001).

Em meados de 1964, os físicos teóricos Pierre Hohenberg e Walter Kohn (HOHENBERG & KOHN, 1964) publicaram dois teoremas que fornecem os fundamentos da Teoria do Funcional de Densidade. O primeiro é baseado na noção de que a energia total de um sistema é um funcional único da densidade eletrônica (KOCH & HOLTHAUSEN, 2001). De acordo com o teorema de Hohenberg e Kohn, a densidade eletrônica determina um potencial externo, que é produzido pelos núcleos atômicos, e também o número de elétrons ( $N$ ) do sistema, dado por:

$$\int \rho(r) dr = N \quad \text{Equação 2}$$

Onde  $\rho(r)$  é a densidade eletrônica. A partir de  $\rho(r)$  pode-se determinar o potencial externo e o número de elétrons do sistema, dessa forma torna-se possível encontrar também o Hamiltoniano molecular do sistema. A partir disso, é definido que a energia eletrônica do estado fundamental é um funcional da densidade eletrônica do estado fundamental:

$$E_0 = E_0[\rho_0] \quad \text{Equação 3}$$

O segundo postulado afirma que o mínimo desse funcional é a energia do estado fundamental. Hohenberg e Kohn propuseram que a densidade eletrônica verdadeira é aquela que minimiza o funcional da densidade. Dessa forma, existe um funcional da densidade eletrônica que descreve a energia total de um sistema eletrônico.

No primeiro teorema Hohenberg e Kohn consideraram um sistema de N-elétons descrito pelo Hamiltoniano não relativístico:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}_e + \hat{U} \quad \text{Equação 4}$$

Onde  $\hat{T}$  é a energia cinética, e  $\hat{V}_e$  o operador de repulsão elétron-elétron que inclui a repulsão Coulombiana e todos os termos de troca e correlação e  $\hat{U}$  é o potencial externo com respeito aos elétrons, devido às cargas dos núcleos  $Z_\alpha$ , dado por:

$$\hat{U} = \sum_i^N \sum_\alpha -\frac{Z_\alpha}{|r_\alpha - r_i|} = \sum_i v(r_i) \quad \text{Equação 5}$$

Em que  $r_\alpha$  e  $r_i$  são termos relativos a coordenadas nucleares e eletrônicas, respectivamente.  $Z_\alpha$  é a carga nuclear do átomo a.

A densidade eletrônica pode ser definida da seguinte forma:

$$\rho(r_i) = \int \dots \int \psi(r_1, r_2, \dots, r_n)^* \psi(r_1, r_2, \dots, r_n) dr_2, dr_3, \dots, dr_n \quad \text{Equação 6}$$

Onde  $\psi(r_1, r_2, \dots, r_n)$  é a solução do estado fundamental do Hamiltoniano, que originalmente, foi suposto não degenerado, de forma que a energia total do sistema é então dada por:

$$E_0 = \int \psi^* \hat{H} \psi dr_1 dr_2 \dots dr_n = \langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle \quad \text{Equação 7}$$

O potencial externo pode ser separado em um funcional trivial da densidade eletrônica, dessa forma:

$$E_0 = \int \psi^* (\hat{T} + \hat{V}) \psi dr_1 dr_2 \dots dr_n + \int \rho(r) v(r) dr \quad \text{Equação 8}$$

$\hat{T}$  e  $\hat{V}_e$  aplicam-se universalmente a todos os sistemas eletrônicos. O número de elétrons, N, e o potencial externo,  $\hat{U}$ , definem o sistema de muitos elétrons. Resumindo,



o primeiro teorema de HK estabelece que o potencial externo,  $\hat{U}$ , é um funcional único de  $\rho(r)$ , além de uma constante aditiva.

O segundo teorema (HOHENBERG & KOHN, 1964) estabelece que qualquer aproximação da densidade eletrônica,  $\rho(r)$ , de forma que  $\rho(r) \geq 0$  e  $\int \rho(r) dr = N$ , a energia total  $E[\rho] \geq E[\rho] = E_0$ . A forma do operador de energia cinética e do operador da repulsão eletrônica é a mesma para qualquer sistema eletrônico com um dado número de partículas e potencial externo. Assim define-se um funcional universal da forma:

$$F[\rho] = \langle \psi | \hat{T} + \hat{V}_e | \psi \rangle \quad \text{Equação 9}$$

Observa-se que  $\tilde{\rho}(r)$  define seu próprio  $\tilde{v}(r)$ , e, conseqüentemente, o Hamiltoniano,  $\tilde{H}$  e  $\tilde{\psi}(r_1, r_2, \dots, r_n)$ . A função  $\tilde{\psi}(r_1, r_2, \dots, r_n)$ , por sua vez, pode ser usada como uma função tentativa para o sistema com o potencial externo  $\tilde{v}(r)$ .

Os dois teoremas de Hohenberg e Kohn mostram como determinar o estado fundamental de um sistema, com um dado potencial externo, usando a densidade eletrônica tridimensional como variável básica ao invés de usar a função de onda de N-elétrons.

A Teoria do Funcional da Densidade surgiu como uma alternativa aos métodos *ab initio* e semi-empíricos no estudo de propriedades do estado fundamental de sistemas moleculares. Tem como principal vantagem o ganho em velocidade e memória. Como dito anteriormente, a entidade básica da DFT é a densidade eletrônica, que descreve a distribuição de carga em uma molécula. Em termos genéricos, o método do funcional de densidade pode ser representado por postulados básicos:

1. A função de onda do estado fundamental, e, portanto, todas as propriedades deste estado são funcionais da densidade eletrônica.
2. A energia do estado fundamental de um sistema multieletrônico sob um dado potencial externo pode ser escrita como:

$$E_\psi[\rho(r)] = \int v(r)\rho(r)dr + F[\rho] \quad \text{Equação 10}$$

Onde F é o funcional universal de  $\rho$ , independente do potencial externo,  $v(r)$ . (MORGON & CUSTÓDIO, 1995)

Em 1965, o químico austríaco-americano Walter Kohn e o físico chinês Lu Jeu Sham, (KOHN & SHAM,1965) propuseram o primeiro método DFT que permitia aplicações práticas baseado na densidade eletrônica substituindo o problema de uma função de onda de  $N$  elétrons que contém  $4n$  coordenadas, sendo 3 variáveis para cada elétron, mais a parte de spin, pela densidade eletrônica, que é definida como o quadrado da função de onda integrada sobre  $(n-1)$  das coordenadas eletrônicas.

O formalismo da Teoria do Funcional da Densidade foi estabelecido a partir dos dois teoremas de Hohenberg e Kohn. Em princípio a densidade eletrônica contém toda a informação que pode ser obtida da função de onda de muitos elétrons, de forma que o conhecimento da densidade do estado fundamental de um sistema de muitos elétrons permite deduzir o potencial externo no qual os elétrons residem (HOHENBERG & KOHN, 1964). Utilizando os teoremas e sabendo-se que todos os outros termos do hamiltoniano que representa um sistema de muitos elétrons podem ser escritos, em princípio, como um funcional único da densidade eletrônica, conclui-se que conhecendo a densidade eletrônica do estado fundamental é possível determinar o problema de um sistema de muitos corpos. Enquanto a função de onda necessita de  $3N$  variáveis (função de onda para cada elétron) mais a parte de spin para a sua descrição, a densidade é uma função real de 3 variáveis (densidade em três dimensões). Dessa forma, a densidade eletrônica depende apenas de três coordenadas, independentemente do número de elétrons. Uma importante ideia introduzida por Kohn e Sham é usar o conceito de um sistema de referência de partículas independentes, que não interagem, definindo uma nova função universal  $G(r)$ :

$$E_{\rho}[\rho] = G[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} + \int v(r)\rho(r)dr \quad \text{Equação 11}$$

Onde,

$$G[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad \text{Equação 12}$$

Onde,  $T_s[\rho]$  é o funcional de energia cinética de um sistema de elétrons que não interagem tendo a mesma densidade eletrônica do sistema que interage.  $E_{xc}$  inclui o termo de interação elétron-elétron, troca e correlação, mais a parte residual da energia cinética,

$T[\rho] - T_s[\rho]$ , onde  $T[\rho]$  é a energia cinética exata para o sistema de elétrons que interagem (DUARTE, 2001).

A energia cinética pode ser calculada, através de um procedimento auto-consistente utilizando o orbital de um elétron, da seguinte forma:

$$T_s[\rho] = \sum_i^N \langle \psi_i | -1/2 \nabla^2 | \psi_i \rangle \quad \text{Equação 13}$$

Os orbitais são auto-funções do Hamiltoniano KS efetivo de um elétron:

$$H_{KS} = -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{eff}(r) \quad \text{Equação 14}$$

Onde,

$$v_{eff}(r) = v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r - r'|} dr' + v_{xc}(r) \quad \text{Equação 15}$$

Sendo,

$$v_{eff}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r)} \quad \text{Equação 16}$$

A densidade eletrônica é dada por:

$$\rho(r) = \sum_i^N |\psi_i(r)|^2 \quad \text{Equação 17}$$

Portanto, os orbitais Kohn-Sham (KS),  $\psi_i$ , são obtidos a partir da equação de Schrödinger de um elétron:

$$\left( \frac{1}{2} \nabla^2 + v_{eff} \right) \psi_i = \varepsilon_i \psi_i \quad \text{Equação 18}$$

Sabendo que o potencial efetivo,  $v_{eff}(r)$  é dependente da densidade eletrônica,  $\rho(r)$ , as equações de Kohn-Sham podem ser resolvidas através de um procedimento auto-consistente.

Pode-se notar que as equações de Kohn-Sham são exatas, e produzem uma densidade exata, são um conjunto de equações de uma única partícula e, portanto, são mais fáceis de resolver do que a equação de Schrödinger acoplada, especialmente para um grande número de elétrons. Embora o potencial KS seja único pelo teorema de Hohenberg-Kohn (aplicado a elétrons não interativos), existem exemplos conhecidos em que tal potencial não pode ser encontrado (BURKE, *et. al.*, 2007).

A densidade do estado fundamental, no esquema Kohn-Sham para um sistema de elétrons que interagem é calculada a partir da solução de um problema auxiliar de um sistema de elétrons que não interagem de forma a fornecer a mesma densidade do estado fundamental. A grande vantagem é o potencial de troca-correlação local, isto significa que as integrais de quatro centros do método de Hartree-Fock usadas para calcular o termo de troca (que é um operador não local) não precisam ser realizadas, reduzindo-se desta forma o custo computacional.

A parte mais difícil para resolver as equações KS é determinar o funcional de troca-correlação (XC),  $v_{xc}(r)$ , devido à forma analítica exata do potencial de troca-correlação não ser conhecida, os funcionais de troca e correlação utilizados são derivados de aproximações que tendem a fornecer resultados os mais corretos possíveis.

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

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

$$E_{xc}[\rho(r)] = \int \rho(r) e_{xc}[\rho(r)] dr \quad \text{Equação 19}$$

Onde  $\rho(r)$  é a densidade eletrônica no ponto  $r$  e  $e_{xc}[\rho(r)]$  é a energia de troca e correlação por partícula de um gás homogêneo de elétrons com densidade  $\rho$ .

O termo de troca e correlação  $e_{xc}[\rho(r)]$ , pode ser subdividido em duas partes:

$$e_{xc}[\rho(r)] = e_x[\rho(r)] + e_c[\rho(r)] \quad \text{Equação 20}$$

A parte de troca,  $e_x$ , por partícula é igual a forma encontrada por Slater (ROOTHANN, 1951) em sua aproximação do termo de troca de Hartree-Fock e foi originalmente derivada por Dirac (DIRAC, 1930) e é dada por:

$$e_x[\rho(r)] = -\frac{3}{4} \sqrt{\frac{3\rho(r)}{\pi}} \quad \text{Equação 21}$$

Não é conhecida nenhuma forma explícita para o termo de correlação,  $e_c$ , entretanto simulações de Monte Carlo extremamente precisas para o gás homogêneo de elétrons podem ser estudadas a partir do trabalho de Ceperly e Alder (CEPERLY & ALDER, 1980).

A LDA é adequada para descrever bem sistemas onde a densidade eletrônica é aproximadamente uniforme. Se a densidade eletrônica for fortemente não uniforme, será necessário utilizar a Aproximação do Gradiente Generalizado.

A Aproximação do Gradiente Generalizado (GGA) considera, além da densidade  $\rho(r)$  eletrônica no ponto  $r$ , o gradiente da densidade eletrônica  $\nabla\rho(r)$ , neste ponto, onde a densidade de energia de troca e correlação está sendo calculada. Assim, o termo de troca e correlação é escrito como:

$$E_{xc}[\rho(r)] = \int e_{xc}[\rho(r), \nabla\rho(r)] dr \quad \text{Equação 22}$$

Ao contrário da aproximação LDA, onde existe um único  $e_{xc}[\rho(r)]$  correto, na aproximação GGA existem diferentes parametrizações para  $e_{xc}[\rho(r), \nabla\rho(r)]$  que originam funcionais diferentes.

### 3.2. MODELOS CONTÍNUOS DE SOLVATAÇÃO

Uma metodologia teórica que pode ser usada para avaliar a influência do solvente em sistemas químicos é o método baseado em uma representação contínua do solvente. É sabido que os principais processos químicos ocorrem no meio líquido; inúmeras reações químicas que são essenciais para a vida só ocorrem se estiverem em meio aquoso, de

forma que o solvente pode influenciar significativamente nas propriedades das moléculas (MORGON & COUTINHO, 2007). Logo, existe uma grande importância em se tratar de forma adequada o ambiente molecular.

Existem duas principais formas, desenvolvidas até hoje, para se tratar o solvente de maneira adequada: (i) o modelo contínuo, que é um método que descreve de forma contínua o dielétrico de um meio e, (ii) o modelo discreto, que se baseia na descrição atomística do solvente. O trabalho em questão irá abordar a descrição do modelo contínuo de solvatação.

Os modelos contínuos surgiram nas décadas de 1920 e 1930, com os trabalhos de Born, Kirkwood e Onsager, respectivamente. Em 1936, Onsager (ONSAGER, 1936) publicou um estudo teórico a respeito dos momentos elétricos das moléculas em líquidos, definindo um modelo do solvente como sendo um meio dielétrico contínuo, onde moléculas de soluto é inserida em uma cavidade de solvente e suas interações são calculadas. Em tais modelos os solventes são tratados como um material dielétrico, caracterizado pela sua constante dielétrica,  $\epsilon$  (MORGON & COUTINHO, 2007). Tal aproximação pode ser considerada limitada, porém a facilidade de utilização de tais modelos, disponibilidade e relativo sucesso, fez com que tais modelos fossem extremamente utilizados para diversos sistemas.

No modelo contínuo, as moléculas explícitas de solvente são substituídas por dipolos pontuais, considerando que cada molécula tem um dipolo. A contribuição eletrostática surge da interação do dipolo do solvente com a distribuição de carga do soluto.

Os modelos contínuos são baseados na equação de Poisson, que relaciona a distribuição de cargas,  $\rho$ , o potencial eletrostático,  $\phi$ , e a constante dielétrica  $\epsilon$ :

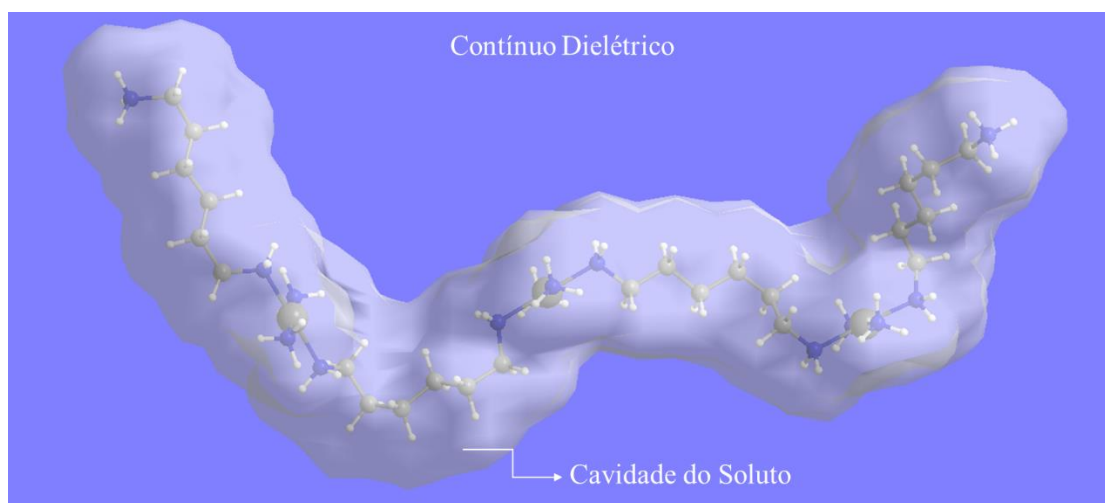
$$\nabla^2(\phi) = -\frac{4\pi\rho(r)}{\epsilon} \quad \text{Equação 23}$$

Tais modelos consideram o soluto em uma cavidade, onde  $\epsilon=1$ , circundada por um dielétrico de constante  $\epsilon$ . Dessa forma, uma etapa fundamental é a criação da cavidade dentro de um contínuo dielétrico. Existem diversas maneiras de se criar as cavidades (TOMASI & PERSICO, 1994). Cavidades esféricas e elipsoidais são matematicamente

atrativas para a resolução analítica das equações que descrevem a interação do soluto com o dielétrico. Vale destacar, no entanto, que essas cavidades não descrevem bem o espaço ocupado pelo soluto na solução, bem como sua interação com o solvente, o que leva a valores pouco acurados da energia livre de solvatação. O formato da cavidade pode ser um problema, visto que a maioria das moléculas não possui forma esférica ou elipsoidal, que pode ser resolvido utilizando uma cavidade formada pela união de esferas centradas nos átomos (Figura 8). Assim a forma da cavidade se aproxima do formato da molécula a ser estudada. Porém o tamanho dessas esferas necessita muitas vezes de algum ajuste. Um dos métodos que aborda esse tipo de cavidade é comumente conhecido como PCM (MORGON & COUTINHO, 2007).

O modelo contínuo polarizável, PCM (do inglês, Polarizable Continuum Model) (MIERTUŠ; SCROCCO; TOMASI, 1981), é um dos modelos mais utilizados. Foi desenvolvido por Tomassi e colaboradores, cuja abordagem representa a cavidade molecular como esferas sobrepostas, uma para cada átomo, cujo raio depende do átomo em questão (PLIEGO Jr., 2006). Cada núcleo da molécula do soluto é acomodado em uma esfera cujo tamanho pode ser igual a 1,2 vezes o raio de van der Waals, a depender do sistema em questão, e a sobreposição dessas esferas gera, então, o formato da cavidade para a acomodação do soluto no solvente (SAS, superfície acessível ao solvente).

**Figura 8.** Complexo AH78 imerso em uma cavidade de esferas sobrepostas incluindo a solvatação pelo contínuo dielétrico.



FONTE: Elaborada pelo próprio autor.

Um ponto fraco do modelo PCM bastante discutido é a falta de interações específicas no que diz respeito a interação soluto-solvente. O fato de substituir o solvente por um dielétrico é uma boa aproximação quando se leva em conta os efeitos de longa distância que envolvem soluto e solvente. Porém as interações de curta distância como, por exemplo, ligações de hidrogênio não são descritas por esses métodos. Cramer e Truhlar (CRAMER & TRUHLAR, 1999), destacaram a importância de se tratar de forma especial as moléculas da primeira esfera de solvatação, deve-se considerar que tais moléculas do solvente apresentam um comportamento físico e químico diferente das moléculas de solvente que se encontram mais distantes do soluto, onde essas diferenças podem estar relacionadas principalmente com as interações específicas como ligação de hidrogênio, interações de dispersão e interações do tipo íon-dipolo.

### 3.3. ONIOM

Nos últimos anos diversos métodos sofisticados e funções de base extensas vêm sendo desenvolvidos para descrever diferentes sistemas eletrônicos, porém a realização de cálculos que envolvam sistemas que possuam um grande número de partículas ainda é uma tarefa dispendiosa computacionalmente. Apesar dos avanços da química computacional, continua sendo extremamente difícil calcular com precisão a estrutura e as propriedades dos sistemas moleculares grandes e complexos utilizando métodos puramente quanto-mecânicos. Muitos esforços têm sido realizados para tornar tais cálculos viáveis. Diversos esforços estão voltados para o desenvolvimento de métodos híbridos. Em um método híbrido, um sistema grande é dividido em vários fragmentos de forma que métodos teóricos diferentes são aplicados aos diferentes fragmentos. Essa estratégia tem tido sucesso e tornado possível a abordagem mais precisa de sistemas químicos relativamente grandes combinando a mecânica quântica (QM) e a mecânica molecular (MM) (HEERDT & MORGON, 2011).

Em 1995, Maseras e colaboradores (MASERAS & MOROKUMA, 1995) propuseram e desenvolveram um método híbrido QM/MM alternativo, denominado Integrated Molecular Orbital (MO) + Molecular Mechanics (IMOMM). O método IMOMM pode ser considerado como a primeira geração dos métodos ONIOM desenvolvidos pela Morokuma e colaboradores. IMOMM é um método "subtrativo" ou "extrapolativo", onde a energia total do sistema ("real") é avaliada como o MO (ou QM)



do sistema modelo ( $E_{QM,modelo}$ ) mais a energia MM do sistema real ( $E_{MM,real}$ ) e menos a energia MM do sistema modelo ( $E_{MM,modelo}$ ):

$$E_{IMOMM} = E_{QM,modelo} + E_{MM,real} - E_{MM,modelo} \quad \text{Equação 24}$$

O método IMOMM procura descrever um determinado sistema, denominado de “real” a partir da definição de um sistema simples, chamado “modelo” e de como estes sistemas são “integrados”, nesse caso, como descrito anteriormente, usam-se os métodos MO e MM, entretanto os métodos não são restritos à combinação de métodos quânticos e de mecânica molecular. Um método integrado constituído de métodos MO em diferentes níveis de aproximação foi desenvolvido por Humbel e colaboradores (HUMBEL, 1996), estendendo a filosofia do passo de extrapolação para um novo método híbrido denominado IMOMO (do inglês, *Integrated Molecular Orbital + Molecular Orbital*).

Os bons resultados obtidos os métodos IMOMM e IMOMO mostraram a importância no estabelecimento de um terceiro método, que pudesse ser uma generalização destes. Este método geral, que pode ser ilustrado como uma superposição de camadas de uma “cebola” ficou conhecido como ONIOM. Os métodos IMOMM, IMOMO e ONIOM são ferramentas poderosas para o tratamento teórico de grandes sistemas moleculares onde diferentes níveis de teoria são aplicados a diferentes partes de uma molécula (DAPPRICH, *et. al.*, 1999).

O método ONIOM (do inglês, *Our Own n-layered Integrated Molecular Orbital and Molecular Mechanics*), desenvolvido por Morokuma e colaboradores, é um método que permite combinar uma variedade de métodos quânticos com um método de mecânica molecular em múltiplas camadas (MOROKUMA, 2003). O método pode ser descrito como uma superposição de cálculos como numa cebola, de forma que qualquer sistema molecular pode ser dividido em diferentes níveis ligados seguindo uma ordem mais conveniente ao problema em questão. Cada camada pode ser tratada por qualquer nível de cálculo e ao integrarem-se os resultados, obtém-se valores de energia mais precisos sobre todo o sistema. Na escolha da divisão das camadas, a melhor forma é separar os sistemas modelo e real se não houver ligações covalentes entre eles (CHUNG, *et. al.*, 2015). Porém, em diversas vezes essa divisão não é possível, dessa forma torna-se necessário “cortar” ligações. Para isso, deve-se escolher cortar ligações que sejam pouco

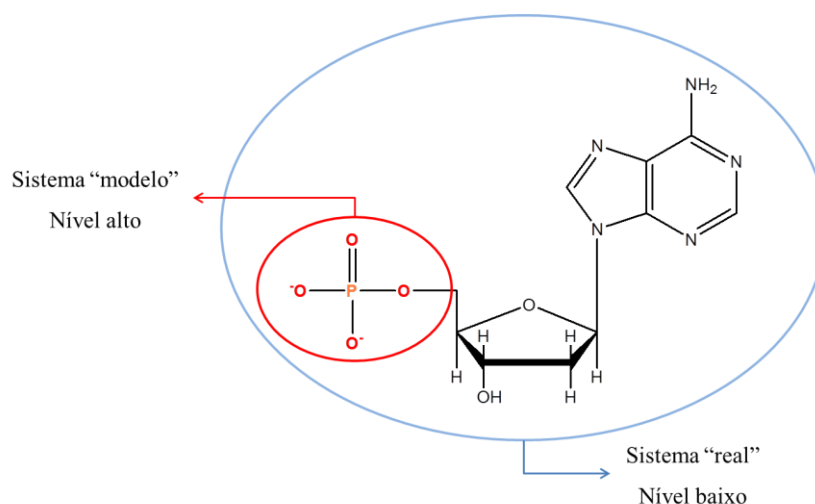
polares e pouco polarizáveis, como por exemplo ligações C-C, entre carbonos  $sp^3$  (MORGON & COUTINHO, 2007). A figura 9 ilustra um diagrama esquemático da divisão das camadas no método ONIOM considerando dois níveis de cálculo diferentes.

Dessa forma, a equação para a energia final de um sistema contendo 2 camadas é escrita como:

$$E = E_{H,S_{modelo}} + E_{L,S_{real}} - E_{L,S_{modelo}} \quad \text{Equação 25}$$

Onde H (do inglês, *high*) e L (do inglês, *low*) referem-se aos níveis de teoria “alto” e “baixo” de aproximação, respectivamente, enquanto  $S_{modelo}$  e  $S_{Real}$  referem-se aos sistemas de tamanho “modelo” e “real”, respectivamente (CHUNG, *et. al.*, 2015). A operação subtrativa remove a dupla contagem da contribuição do nível baixo.

**Figura 9.** Diagrama esquemático da divisão das camadas no método ONIOM.

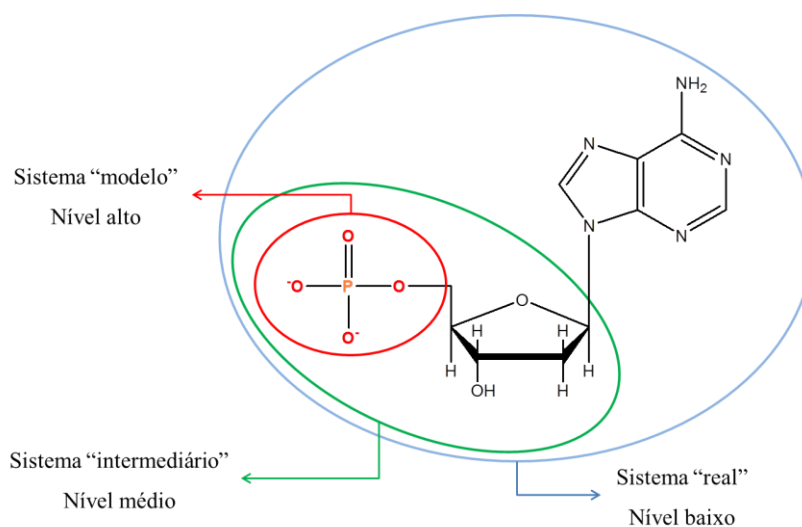


FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

O esquema extrapolativo do ONIOM não é restrito a duas camadas, podendo ser dividido em 3 camadas, por exemplo. O diagrama esquemático para um sistema dividido em 3 níveis é mostrado na figura 10, onde o sistema é dividido em modelo, intermediário e real. A equação da energia aproximada do sistema real no nível alto para um sistema dividido em 3 camadas é dada por:

$$E = E_{H,S_{modelo}} + E_{M,S_{interm}} - E_{M,S_{modelo}} + E_{L,S_{real}} - E_{L,S_{interm}} \quad \text{Equação 26}$$

**Figura 10.** Diagrama esquemático da divisão de três camadas no método ONIOM.



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

No método ONIOM, todo o sistema é dividido em pequenos modelos ou regiões. Por exemplo, para um sistema dividido em duas camadas é adequado separar os sistemas "modelo" e "real" se não houver ligação covalente entre eles. Tomando um dímero de água como exemplo (MOROKUMA & PEDERSEN, 1968), uma das moléculas de água pode ser tratada como sistema modelo utilizando métodos QM, e todo o dímero pode ser tratado como o sistema real por métodos MM, sem complicações. Usando a mesma abordagem para CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>, por exemplo, podemos dividir as camadas de forma que um grupo CH<sub>3</sub> seja o sistema modelo e toda a molécula seja o sistema real, dessa forma seria necessário cortar a ligação C-C, isto pode introduzir complicações devido à fronteira não-física. Em muitos casos esse corte de fronteira QM/MM é inevitável. Nesse caso o ONIOM utiliza átomos de hidrogênio para completar as ligações que foram cortadas (SINGH & KOLLMAN, 1986).

O efeito do solvente é significativamente importante para diversas propriedades físicas e químicas. Existem duas formas de se incluir o solvente no método ONIOM. Uma é a inclusão do solvente explícito, que descreve moléculas explícitas de solvente no nível baixo, ONIOM-xs. Outra abordagem é o modelo de solvente implícito, que descreve o solvente como contínuo, ONIOM-PCM. No trabalho em questão, optou-se por incluir o solvente de forma implícita através o ONIOM-PCM, onde os efeitos de solvatação podem

ser descritos implicitamente usando o modelo contínuo de polarização. Nesse modelo, o solvente é representado como um contínuo polarizado homogêneo com uma determinada permissividade e o soluto é representado em termos da densidade de carga contida na cavidade construída no meio contínuo. Para utilizar o PCM no ONIOM, a cavidade é definida baseada no sistema real e a integração da distribuição de carga do soluto é calculada usando a forma extrapolativa.

$$\rho_{ONIOM} = \rho_{H,S_{modelo}} + \rho_{L,S_{real}} - \rho_{L,S_{modelo}} \quad \text{Equação 27}$$

A superfície de carga aparente deve ser calculada usando o potencial obtido pela integração da equação 19. Nesse método a função de onda e a superfície de carga aparente não podem ser otimizadas simultaneamente, de forma que serão obtidas depois que três subcálculos forem completados, denominada de ONIOM-PCM/A.

$$E_{ONIOM-PCM/A} = E_{H,S_{modelo}}(\rho_{ONIOM}) + E_{L,S_{real}}(\rho_{ONIOM}) - E_{L,S_{modelo}}(\rho_{ONIOM})$$

$$\text{Equação 28}$$

Essa otimização é computacionalmente muito exigente, foram propostas outras três aproximações, ONIOM-PCM/B, ONIOM-PCM/C e ONIOM-PCM/X. Em ONIOM-PCM/B a distribuição de carga determinada no nível baixo para o sistema real é usado para os sistemas modelo e real.

$$E_{ONIOM-PCM/B} = E_{H,S_{modelo}}(\rho_{L,S_{real}}) + E_{L,S_{real}}(\rho_{L,S_{real}}) - E_{L,S_{modelo}}(\rho_{L,S_{real}})$$

$$\text{Equação 29}$$

A segunda aproximação é o ONIOM-PCM/C, em que os efeitos do solvente são incluídos somente nos cálculos no nível baixo, os cálculos do sistema modelo são realizados no vácuo.

$$E_{ONIOM-PCM/C} = E_{H,S_{modelo}} + E_{L,S_{real}}(\rho_{L,S_{real}}) - E_{L,S_{modelo}}$$

$$\text{Equação 30}$$

A outra aproximação, ONIOM-PCM/X é uma aproximação para a correção do ONIOM-PCM/A. A mesma cavidade baseada no sistema real é usada para os três subcálculos, mas cada subcálculo tem sua superfície de carga aparente.

$$E_{ONIOM-PCM/B} = E_{H,S_{modelo}}(\rho_{H,S_{modelo}}) + E_{L,S_{real}}(\rho_{L,S_{real}}) - E_{L,S_{modelo}}(\rho_{L,S_{modelo}})$$

*Equação 31*

ONIOM-PCM/X pode ser considerado uma alternativa ao ONIOM-PCM/A, mas não é uma simplificação. (CHUNG, *et. al.*, 2015)

### 3.4. MECÂNICA MOLECULAR

Os primeiros cálculos de mecânica molecular foram realizados por Jacob e colaboradores (JACOB, *et. al.*, 1967), onde analisaram a influência de interações na energia e geometria molecular para hidrocarbonetos. Boyd e colaboradores (BOYD, 1968) estudaram um método para obter a conformação do mínimo para a energia potencial e funções termodinâmicas para compostos orgânicos. Allinger e Sprague (ALLINGER & SPRAGUE, 1973) desenvolveram o campo de força MM26 para hidrocarbonetos, no qual incluíram posteriormente os termos de torção que o aprimorou, gerando o campo de força MM37 para compostos orgânicos oxigenados. Desde então mecânica molecular vem sendo utilizada no estudo de diferentes sistemas.

Mecânica molecular (MM) é um método que calcula a estrutura e a energia das moléculas com base nos movimentos dos núcleos. Os elétrons não são considerados explicitamente, assume-se que eles encontrarão uma distribuição ótima, uma vez que se sabe as posições dos núcleos. Esta metodologia é baseada na aproximação de Born-Oppenheimer, onde os movimentos dos núcleos e dos elétrons podem ser tratados separadamente. Na mecânica molecular supõe-se que a densidade eletrônica se ajusta instantaneamente a qualquer alteração na configuração geométrica dos núcleos, assumindo que os núcleos possuem movimento livre e que todas as interações nucleares são aditivas. Na mecânica molecular, a superfície de Born-Oppenheimer, é conhecida como superfície de energia potencial, sendo multidimensional, que descreve a energia de

uma molécula em termos das posições nucleares, possuindo mínimos locais em relação a uma ou algumas conformações moleculares estáveis. A molécula é descrita pela estrutura correspondente ao mínimo global da superfície potencial (COELHO, *et. al.*, 1998).

O modelo da mecânica molecular considera as moléculas como uma coleção de átomos ligados entre si por forças elásticas ou harmônicas, tratando as moléculas como esferas conectadas por molas, onde as esferas representam os núcleos e as molas as ligações entre os átomos. Estas forças são descritas pelas funções de energia potencial considerando as contribuições estruturais, como por exemplo, comprimentos de ligação ( $r$ ), ângulos de ligação ( $\theta$ ), ângulos diedros ( $\phi$ ) e interações não ligadas ( $d$ ). O conjunto destas funções é conhecido como campo de força empírico. O conjunto destas funções potenciais é conhecido como campo de força empírico.

A maioria dos campos de força empíricos são capazes de descrever com precisão os grupos funcionais orgânicos. Porém o uso desses campos de força para compostos inorgânicos e bioinorgânicos se torna um desafio, de forma que a mecânica molecular vem sendo aprimorada ao longo do tempo. Isto é devido, principalmente aos compostos inorgânicos serem formados pela interação entre um metal e diferentes ligantes. Necessitando dessa forma que o campo de força empírico tenha parâmetros específicos para a descrição do metal.

No trabalho em questão foi escolhido o campo de força universal desenvolvido por Rappé e colaboradores (RAPPÉ, *et. al.*, 1992), onde o conjunto de parâmetros é estimado através de relações matemáticas simples, construídas em função, somente, do elemento químico (raio covalente e parâmetros de van der Waals), da sua hibridização (ângulos de ligação) e a da sua conectividade, originando o que é denominado de conjunto de parâmetros por tipo de átomo. Nesse caso a energia potencial é expressa como uma soma das interações ligadas e não ligadas:

$$E = E_R + E_\theta + E_\phi + E_\omega + E_{vdw} + E_{el} \quad \text{Equação 32}$$

Onde as interações ligadas correspondes a comprimentos de ligação ( $E_R$ ), ângulos de ligação ( $E_\theta$ ), ângulos diedros ( $E_\phi$ ) e termos de inversão ( $E_\omega$ ). As interações não ligadas incluem os termos de van der Waals ( $E_{vdw}$ ) e eletrostáticos ( $E_{el}$ ).

## 4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. METODOLOGIA UTILIZADA

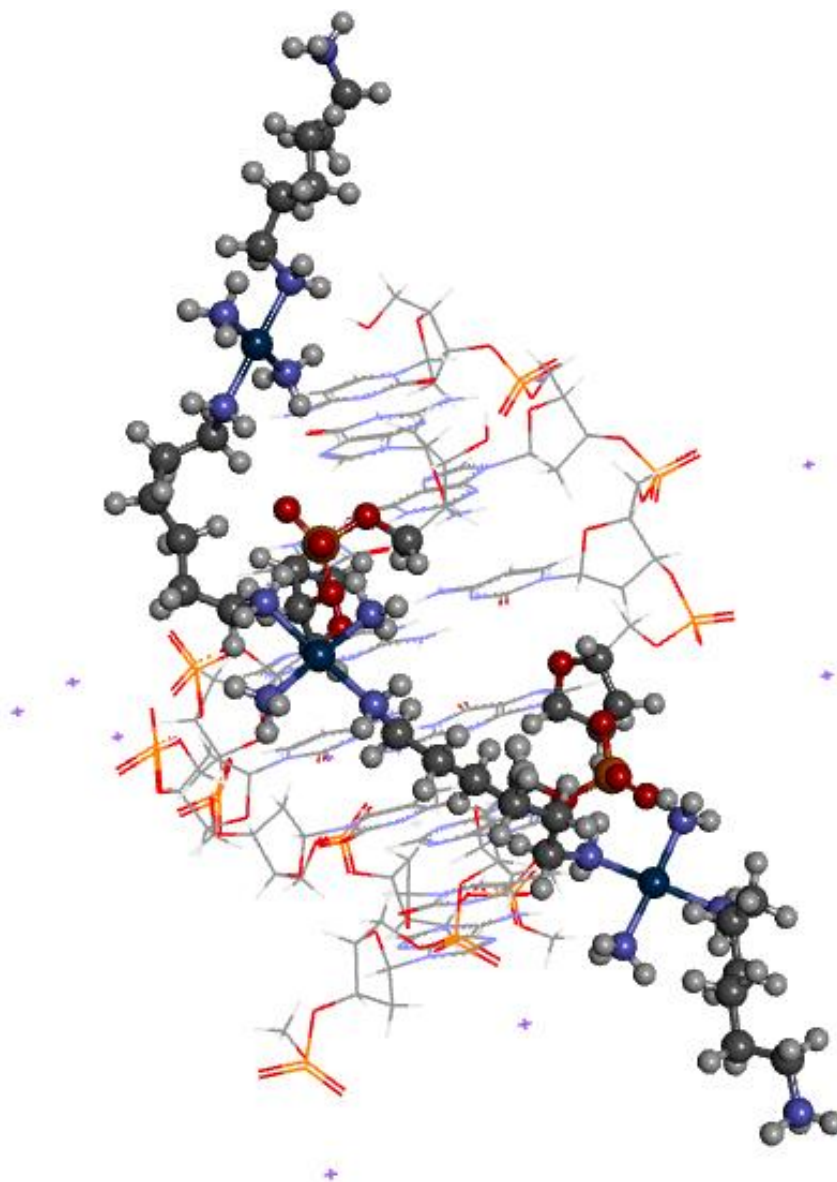
Para a análise dos parâmetros geométricos do complexo AH78 os cálculos foram realizados utilizando o funcional híbrido popularmente conhecido como B3LYP de Becke, Lee, Yang e Parr (BECKE, 1993; LEE, *et. al.*, 1988) para diversos conjuntos de função de base 6-31G (HERE, *et. al.*, 1972), 6-311G, incluindo funções difusas (FRISCH, *et. al.*, 1984), 6-31+G, 6-31++G, 6-311+G, e funções de polarização (FRISCH, *et. al.*, 1984), 6-31G(d), 6-31G(d, p), 6-31+G(d), 6-31G (d, p), 6-31++G(d), 6-31++G(d, p), 6-311G(d) (MCLEAN & CHANDLER, 1980), 6-311G (d,p) (KRISHNAN, *et. al.*, 1980), 6-311+G(d), 6-311+G(d,p) e 6-31+G(2df) para todos os átomos não metálicos. Para os átomos de Pt (II), foram utilizados os pseudopotenciais (ECP) LANL2DZ (HAY & WADT, 1985), LANL2TZ (ROY, *et. al.* 2008), LANL2TZ(F) (EHLERS, *et. al.*, 1993) DEF2-TZVP, DEF2-QZVP (WEIGENDA & AHLRICHS, 2005), bem como o conjunto de base preparados por Jorge e colaboradores, chamado DZP, que foi utilizado devido aos bons resultados obtidos para a estrutura de cisplatina com diferentes funcionais, demonstrando que é amplamente aplicado para o estudo da estrutura dos complexos de platina (II) (BERREDO & JORGE, 2010). Além disso, as estruturas foram obtidas com a inclusão do efeito do solvente, mediante a utilização de modelos contínuos, os quais serão descritos no próximo tópico. A estrutura inicial foi obtida por PriseCaru e colaboradores, relatada no banco de dados PDB, código: 2DYW. (KOMEDA, *et. al.*, 2006)

O método híbrido ONIOM foi utilizado para avaliar as interações não-covalentes entre um fragmento de DNA composto por 6 pares de bases nitrogenadas e o complexo AH78 disposto de duas formas diferentes, uma com o complexo disposto entre as duas fitas de DNA, Modelo A (Figura 11) e outra com o complexo colocado ao longo de uma mesma fita do fragmento de DNA, Modelo B (Figura 12). Tais estruturas foram baseadas em resultados relatadas por PriseCaru e colaboradores (PRISECARU, *et. al.*, 2014). As estruturas foram obtidas, definindo para a camada alta os funcionais BHandH e wB97XD, com o conjunto de funções de base 6-31+G(d,p) para os átomos não metálicos e SDD para os átomos de platina. Para a camada baixa está sendo utilizado o campo de força UFF. Átomos de sódio foram adicionados próximos dos grupos fosfatos que não estão

envolvidos na formação dos grampos de fosfato com o intuito de diminuir as cargas de cada camada.

Todas as estruturas dos complexos foram completamente otimizadas utilizando-se o modelo PCM para incluir o solvente de forma contínua, considerando a molécula do soluto inserida em um meio de constante dielétrica igual ao da água ( $\epsilon = 78,35^*$ ). Todos os cálculos foram realizados utilizando o programa GAUSSIAN 09. (GAUSSIAN 09, 2009)

**Figura 11.** Modelo A - complexo AH78 disposto entre as duas fitas de um fragmento de DNA que contém 6 pares de bases nitrogenadas.

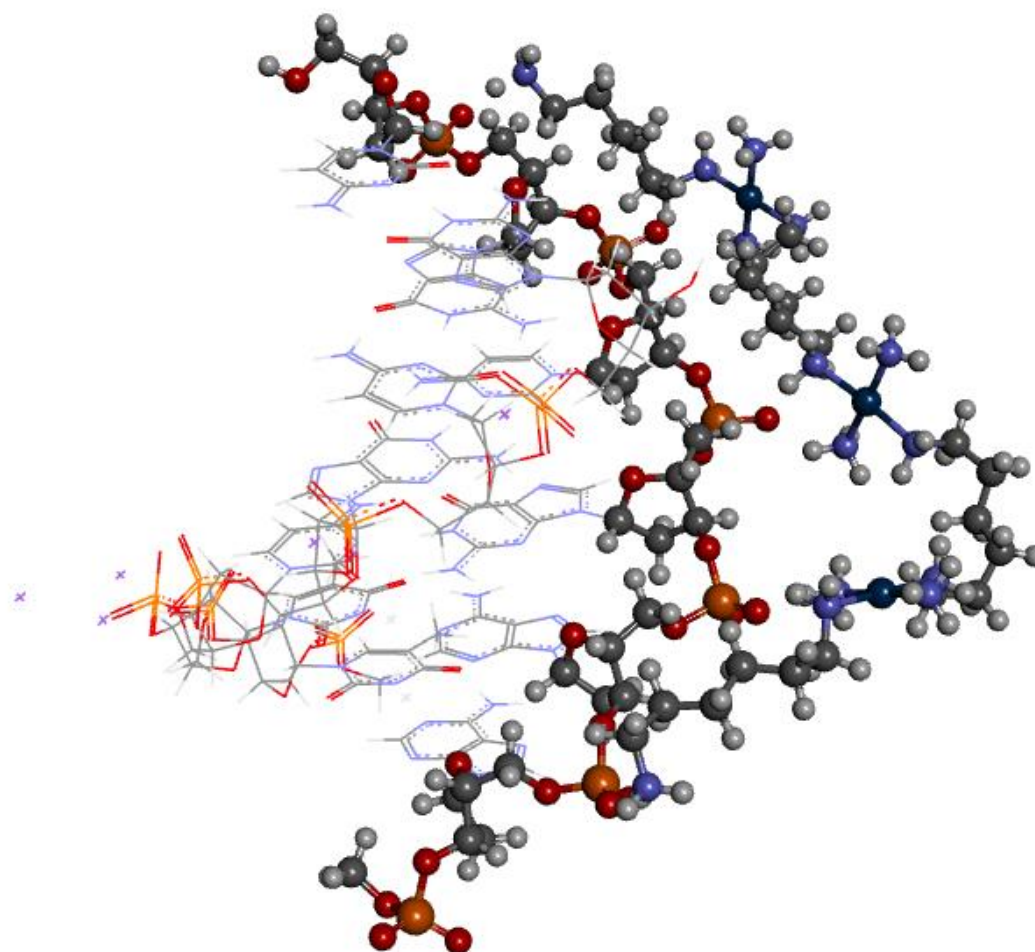


FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

\*Valor utilizado pelo programa Gaussian.



**Figura 12.** Modelo B - complexo AH78 disposto ao longo de uma fita de um fragmento de DNA que contém 6 pares de bases nitrogenadas.



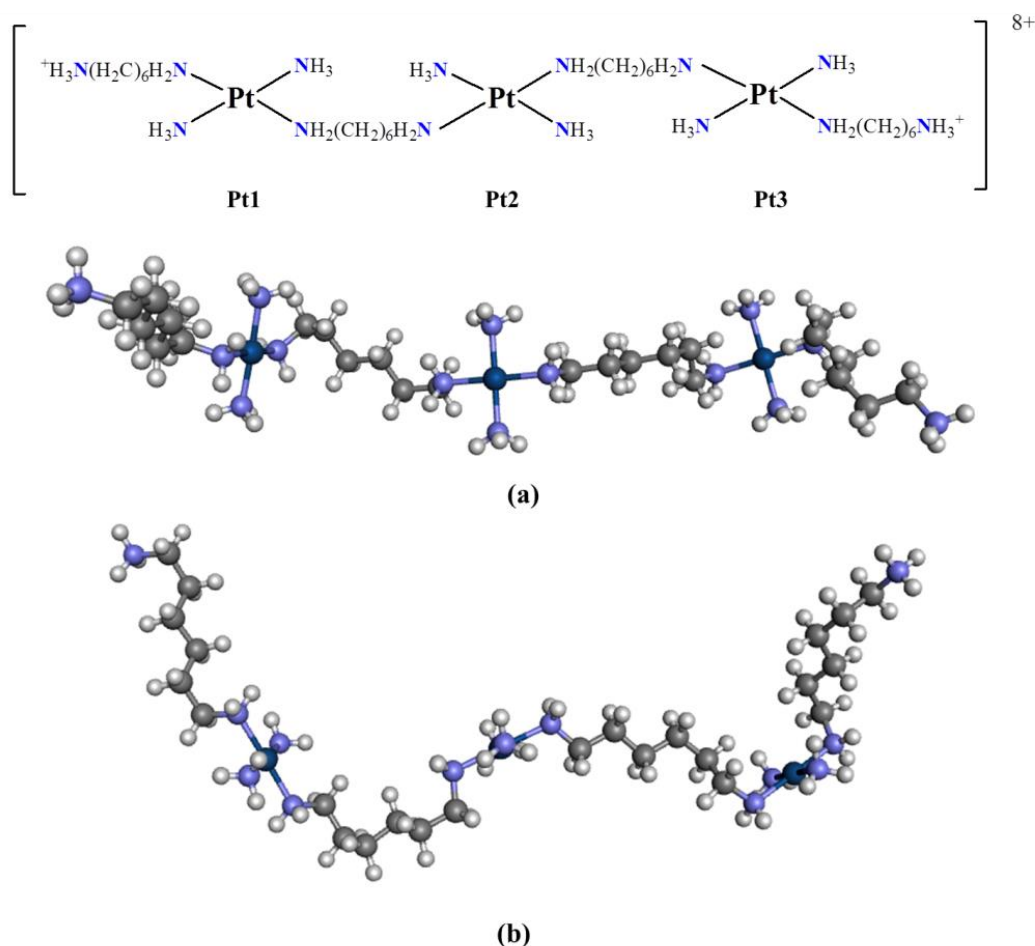
FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

#### 4.2. ANÁLISE DOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS E ENERGIA LIVRE DE GIBBS DO COMPLEXO AH78

Com o objetivo de encontrar o conjunto de funções de base que melhor descrevesse a estrutura dos complexos trinucleares de platina (II), inicialmente foram realizados cálculos de otimização e frequência para o complexo AH78 para diferentes conjuntos de funções de base e pseudopotenciais. A Figura 13 mostra a estrutura do complexo AH78 otimizada utilizando o funcional B3LYP com o conjunto de funções de base 6-31G(2d,p) definido para os átomos de C, N e H, e DZP para os átomos de platina.

Observou-se que a estrutura permanece semelhante à original obtida a partir da base de dados PDB (KOMEDA, et. al., 2006), em que o complexo AH78 demonstra interagir de forma não covalente com o DNA de acordo com o esquema mostrado na Figura 14, através dos grupos fosfatos presentes no sulco maior da dupla hélice do DNA. Assim, as estruturas obtidas possuem a conformação em C distorcido para melhor se adequar a dupla hélice do DNA.

**Figura 13.** Estrutura otimizada do complexo AH78 (B3LYP/6-31G(2d,p)/DZP), mostrando os átomos correlacionados Pt1, Pt2, e Pt3. (a) vista frontal; (b) vista lateral. Os átomos foram definidos por cores: carbono-cinza; nitrogênio-azul; platina-azul escuro e hidrogênio-branco.



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

Em colaboração com o doutor James A. Platts, da Universidade de Cardiff, a flexibilidade conformacional de AH78 foi analisada usando mecânica molecular com o campo de força MMFF94 (DEETH, *et. al.*, 2009) implementado no MOE (do inglês, *Molecular Operating Environment*). A estrutura do complexo AH78 foi extraída do banco de dados PDB, código: 2DYW, e os prótons foram adicionados manualmente. A singularidade das conformações foi avaliada por um corte de RMSD de 0,25Å e uma janela de energia de 100 kcal/mol. A energia de cada um deles foi recalculada usando o método semi-empírico PM6-DH2 (REZÁČ, *et. al.*, 2009) utilizando o MOPAC (MOPAC2009), e comparada com a das coordenadas de raio X após minimização com o mesmo campo de força. O conjunto de conformações foi caracterizado por um conjunto de distâncias, como descrito na Tabela 1, que demonstram a flexibilidade do AH78. A distância entre extremidades (N ... N) varia entre 10 e 38Å, com um valor médio de 24,5Å, as distâncias Pt1 ... Pt3 mais longas exibem níveis de variação semelhantes. Em contraste, duas distâncias curtas entre Pt ... Pt mostram variações menores, o que por sua vez sugere que os centros Pt poderiam agir como "dobradiças" que aumentam a flexibilidade em relação ao esperado das cadeias de alquilo que se juntam a eles.

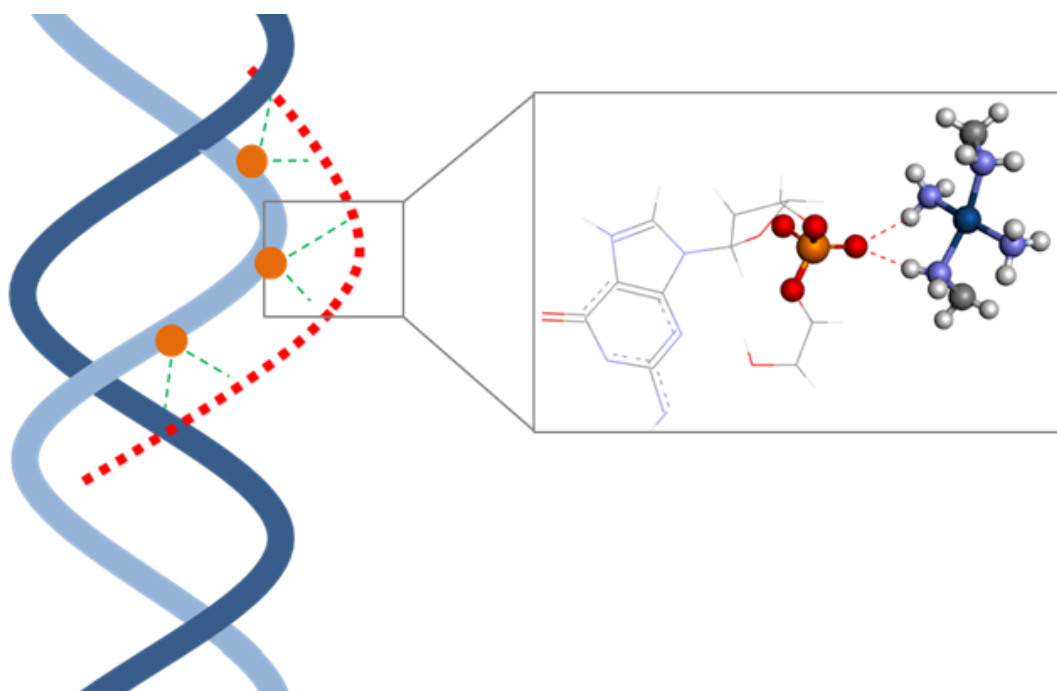
**Tabela 1.** Distâncias internucleares para as conformações do complexo AH78.

|                  | <i>Distâncias / Å</i> |            |              |               |
|------------------|-----------------------|------------|--------------|---------------|
|                  | <b>Min</b>            | <b>Max</b> | <b>Média</b> | <b>Desvio</b> |
| <b>N...N</b>     | 10.38                 | 38.01      | 24.49        | 5.91          |
| <b>Pt1...Pt2</b> | 8.70                  | 12.06      | 9.98         | 0.60          |
| <b>Pt2...Pt3</b> | 8.03                  | 11.61      | 9.98         | 0.64          |
| <b>Pt1...Pt3</b> | 10.27                 | 22.32      | 16.22        | 2.67          |

FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

A conformação de raios X prevê ser 1,96 kcal mol<sup>-1</sup> maior em energia do que a conformação de energia mais baixa encontrada. No total, foram encontradas 74 conformações com menor energia que a observada. Os dados demonstram, portanto, que a conformação que liga ao DNA é um conjunto de conformações possíveis e que a energia necessária para distorcer nesta forma a partir da estrutura energética mais baixa localizada é suficientemente pequena para ser facilmente superada à temperatura ambiente/corporal.

**Figura 14.** Esquema da posição de interação entre o complexo AH78 com o DNA, baseada na estrutura PDB, código: 2DYW. A dupla hélice do DNA é mostrada em azul claro e escuro; complexo AH78 aparece em vermelho; fosfato é o ponto alaranjado; e os grampos de fosfato são mostrados como pontilhado verde. A região em torno Pt2 está destacada.



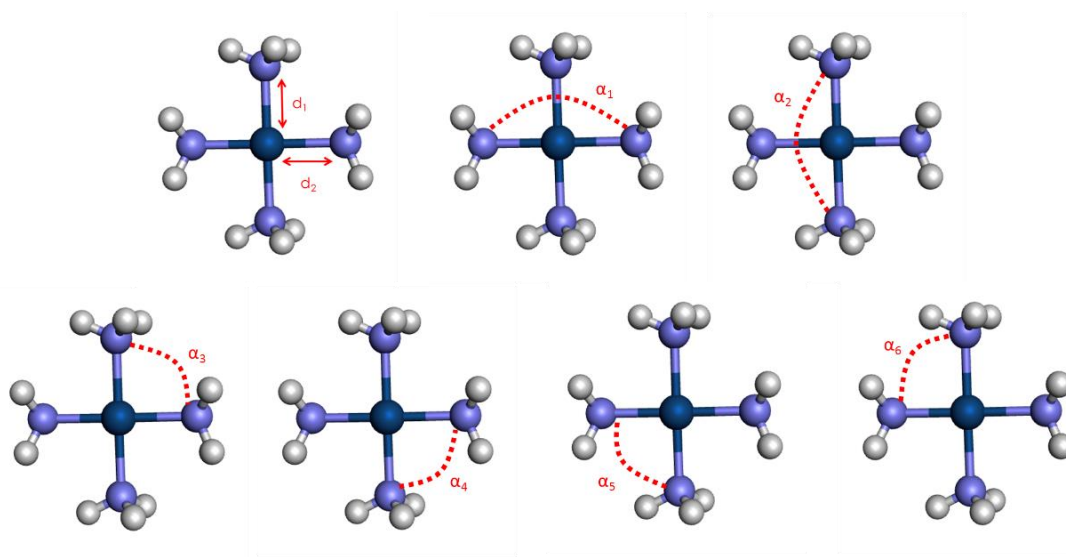
FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

Uma análise dos parâmetros geométricos foi realizada, com base em cálculos realizados por Pavankumar e colaboradores (PAVANKUMAR, *et. al.*, 1999), onde os parâmetros geométricos da cisplatina são comparados através de desvios obtidos para cada parâmetro a partir da diferença entre os valores teóricos e experimentais ( $\Delta_{t-e}$ ). A fim de tornar possível uma avaliação mais clara dos resultados considerando o funcional B3LYP e diferentes conjuntos de função de base, em relação aos parâmetros experimentais para o complexo AH78, foram usadas as diferenças percentuais para cada parâmetro em questão obtidas a partir da equação a seguir:

$$\Delta_{\%} = \frac{1}{n} \left[ \left( \frac{\Delta_{t-e}}{P_{exp}} \times 100 \right)_{n_1} + \left( \frac{\Delta_{t-e}}{P_{exp}} \times 100 \right)_{n_2} + \dots \right] \quad \text{Equação 27}$$

Onde  $\Delta_{t-e} = |P_{teor} - P_{exp}|$ . Os comprimentos e ângulos de ligação utilizados para a análise descrita anteriormente estão dispostos na figura 15.

**Figura 15.** Comprimentos (representados por  $d$ ) e ângulos de ligação (representados por  $\alpha$ ) utilizados para a análise dos parâmetros geométricos.



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

Note-se que  $P_{exp}$  é o valor experimental do parâmetro e os índices  $n=1, n=2, \dots$  são referentes a cada parâmetro estudado, sendo que foram utilizados dois valores de comprimentos de ligação e seis valores de ângulos de ligação diferentes para a obtenção do desvio percentual analisado. Os parâmetros analisados na equação 27 foram as ligações Pt-N em torno do centro de Pt(II), bem como os ângulos  $\angle N-Pt-N$ . Os valores experimentais utilizados foram retirados da estrutura relatada no banco de dados PDB por Komeda e colaboradores e estão dispostos nas tabelas a seguir:

**Tabela 2.** Valores experimentais dos comprimentos de ligação, em ångström.

|                      | Distâncias / Å |      |      |
|----------------------|----------------|------|------|
|                      | Pt1            | Pt2  | Pt3  |
| <b>d<sub>1</sub></b> | 1,98           | 1,98 | 1,97 |
| <b>d<sub>2</sub></b> | 1,98           | 1,96 | 1,99 |

FONTE: KOMEDA, et. al., 2006

**Tabela 3.** Valores experimentais dos ângulos de ligação, em grau.

|                              | <i>Ângulos / °</i> |            |            |
|------------------------------|--------------------|------------|------------|
|                              | <b>Pt1</b>         | <b>Pt2</b> | <b>Pt3</b> |
| <b><math>\alpha_1</math></b> | 179,6              | 168,7      | 173,4      |
| <b><math>\alpha_2</math></b> | 176,3              | 177,9      | 161,7      |
| <b><math>\alpha_3</math></b> | 90,8               | 89,6       | 91,6       |
| <b><math>\alpha_4</math></b> | 89,5               | 87,9       | 90,0       |
| <b><math>\alpha_5</math></b> | 88,5               | 91,4       | 90,4       |
| <b><math>\alpha_6</math></b> | 91,1               | 90,6       | 90,0       |

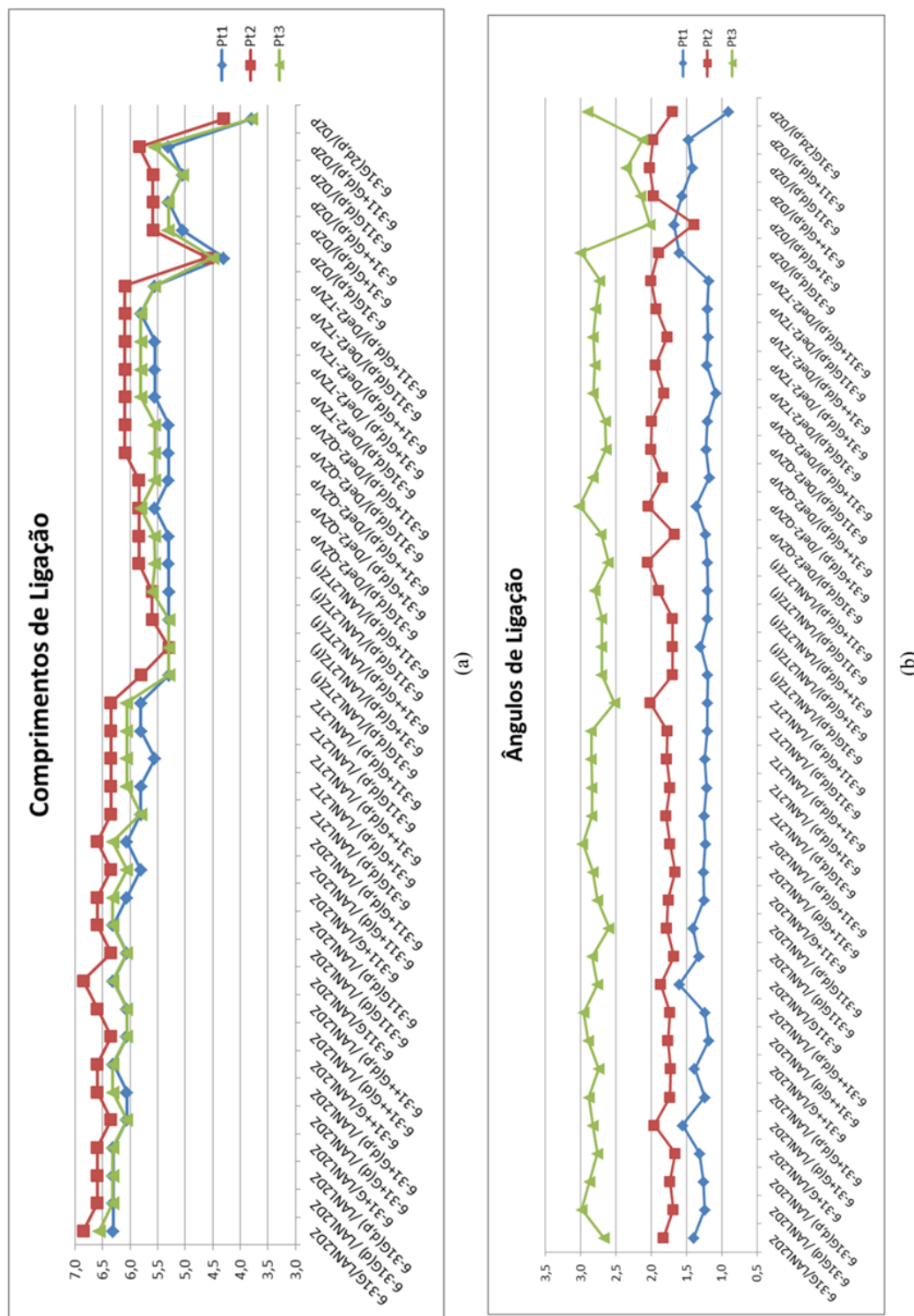
FONTE: KOMEDA, et. al., 2006

Os resultados obtidos para os parâmetros estruturais, tais como distâncias de ligação e ângulos, são mostrados na Figura 16, onde Pt1, Pt2 e Pt3 correspondem aos três respectivos centros de platina presentes no complexo. Observando os resultados apresentados no gráfico para os comprimentos de ligação, apresentado na Figura 16(a), é possível observar que os menores desvios estão relacionados com a metodologia 6-31G(2d,p)/DZP que mostra que a base DZP de Jorge e colaboradores (BERREDO & JORGE, 2010) é a que melhor descreve os comprimentos de ligação envolvidos no centro de platina (II) quando em comparação com os valores experimentais obtidos a partir da estrutura retirada do banco de dados PDB. Os comprimentos de ligação são mais longos, com valores de  $\Delta_0\%$  maiores para o ECP LAN2DZ do que para as outras metodologias abordadas.

Em todos os três centros de platina observa-se que os desvios obtidos são semelhantes quando comparados entre si, mostrando um determinado padrão, mesmo para diferentes metodologias. Nota-se que os desvios encontrados são menores quando são acrescentadas funções difusas e de polarização analisando os resultados obtidos para um mesmo ECP, o LANL2DZ, mas quando comparado com outros resultados, apresentaram os maiores desvios em relação aos outros métodos utilizados para os átomos de platina. Dessa forma os conjuntos de funções de base associados aos menores desvios foram selecionados para a obtenção das estruturas com diferentes ECPs. Os valores de desvios variam entre 3,8 e 6,9, sendo o menor valor referente aos centros de platina Pt1 e

Pt3 utilizando a metodologia B3LYP/6-31G(2d,p)/DZP e o maior valor, referente ao centro de platina Pt2 quando foi utilizado a metodologia B3LYP/6-31G/LANL2DZ.

**Figura 16.** Diferenças percentuais ( $\Delta\%$ ) obtidas para valores das (a) principais distâncias entre átomos de platina (II) e os átomos circundantes e (b) ângulos de ligação em torno da esfera de coordenação dos átomos de platina (II).



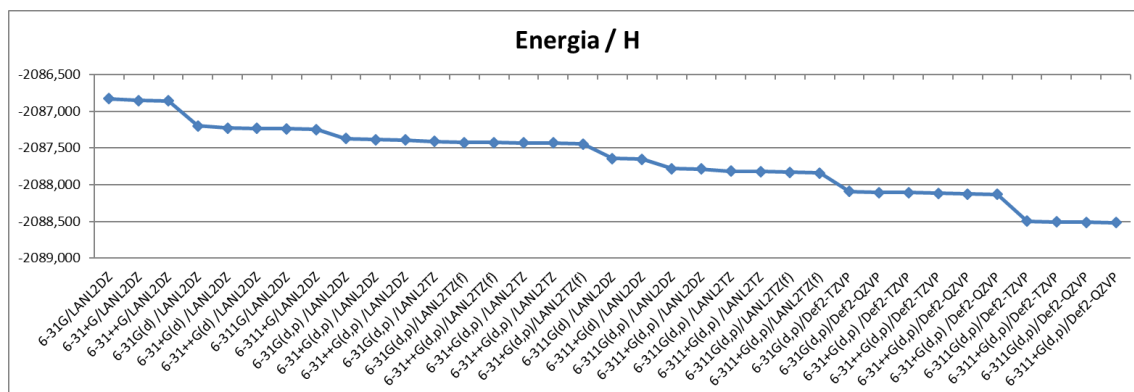
Os valores obtidos para os ângulos  $\text{H}_2\text{N-Pt-NH}_2$  estão cerca de  $0,4^\circ$  a  $1,9^\circ$  acima do valor experimental, a menor diferença ( $\Delta_{t-e} = 0,4^\circ$ ) foi encontrada para a metodologia

6-311+G(d)/LANL2DZ. Para ângulos  $H_3N-Pt-NH_3$  os valores diferem entre cerca de  $6^\circ$  a  $10,9^\circ$ , onde o menor desvio foi conseguido quando se utiliza DZP para o átomo de platina. Observou-se que os ângulos  $H_2N-Pt-NH_3$  apresentam desvios entre  $-0,5^\circ$  a  $1,8^\circ$  e que são os valores mais baixos obtidos a partir dos ângulos analisados.

Para os ângulos analisados pode-se notar que os maiores desvios são verificados para o centro Pt3. De maneira semelhante ao analisado para os comprimentos de ligação, observou-se que os menores desvios para os ângulos de ligação foram os obtidos com o conjunto de funções DZP para dois, dos três centros de platina presentes no complexo. Observa-se que os desvios obtidos ficam menores quando o nível de cálculo é melhorado, especialmente, quando se considera os ECPs Def2-TZVP e DZP e para o átomo de platina.

A Figura 17 mostra os valores absolutos das energias livres de Gibbs para o complexo AH78 em relação ao número de funções contraídas para cada nível de cálculo utilizado. Observa-se que o valor de energia mais baixo foi obtido para o ECP DEF2-QZVP. O valor de energia livre de Gibbs referente ao conjunto base DZP foi omitido porque tal valor era cerca de 20 vezes menor do que os valores obtidos por outros métodos. Jorge e colaboradores relatam que este conjunto mostrou grande eficiência em comparação com outros métodos para a estrutura de cisplatina e carboplatina. Dessa forma, este conjunto de funções foi eficiente para os parâmetros geométricos como comprimentos e ângulos de ligação.

**Figura 17.** Energia livre de Gibbs, m unidades atômicas, em relação ao número de funções contraídas.



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.



O gráfico da fig. 17 está em concordância com os gráficos apresentados na figura q6, no que diz respeito ao ECP Def2-QZVP, pois os menores desvios encontrados para os comprimentos e ângulos de ligação correspondem aos conjuntos de funções de base, definidos para os átomos não metálicos, 6-311G(d,p) e 6-311+G(d,p), que correspondem aos menores valores de energia apresentados na fig. 17.

#### 4.3. COMPLEXOS AH78P E AH78H

Os complexos AH78P e AH78H tiveram suas geometrias obtidas utilizando o funcional B3LYP, com o conjunto de funções de base 6-31+G(d,p) e o pseudopotencial LANL2DZ. A diferença entre ambas as estruturas está no número de carbonos da ponte alcano-diamina (5 e 7 carbonos, respectivamente). A estrutura inicial do complexo AH78 foi obtida do banco de dados PDB, porém, as estruturas dos complexos AH78P e AH78H que foram estudadas inicialmente eram lineares. A figura 18 mostra as estruturas otimizadas desses complexos. As tabelas 4 e 5 apresentam os valores dos principais comprimentos e ângulos de ligação envolvidos nos centros de platina (II) dos complexos AH78P, AH78 e AH78H, bem como os valores experimentais retirados da estrutura relatada no banco de dados PDB, cujo código é 2DYW.

**Tabela 4.** Comprimentos de ligação, em ângström, entre átomos de Platina (II) e átomos circundantes para os complexos AH78P, AH78, AH78H e os valores experimentais para o complexo AH78.

|                           | <i>Distâncias / Å</i> |                      |                      |                      |                      |                      |
|---------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                           | <b>Pt1</b>            |                      | <b>Pt2</b>           |                      | <b>Pt3</b>           |                      |
|                           | <b>d<sub>1</sub></b>  | <b>d<sub>2</sub></b> | <b>d<sub>1</sub></b> | <b>d<sub>2</sub></b> | <b>d<sub>1</sub></b> | <b>d<sub>2</sub></b> |
| <b>AH78P</b>              | 2,10                  | 2,11                 | 2,09                 | 2,11                 | 2,09                 | 2,11                 |
| <b>AH78</b>               | 2,09                  | 2,10                 | 2,10                 | 2,10                 | 2,10                 | 2,11                 |
| <b>AH78H</b>              | 2,10                  | 2,11                 | 2,09                 | 2,11                 | 2,09                 | 2,11                 |
| <b>AH78<sub>exp</sub></b> | 1,98                  | 1,98                 | 1,96                 | 1,98                 | 1,99                 | 1,97                 |

FONTE: KOMEDA, et. al., 2006

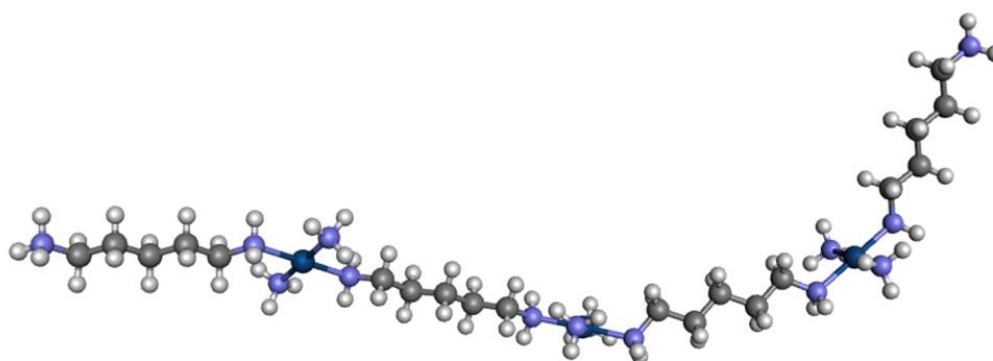
Os valores dos comprimentos de ligação analisados apresentam pouca diferença entre os complexos analisados. O mesmo pode ser observado para os ângulos de ligação analisados, exceto quando se considera o centro de platina (II) Pt3, onde pode-se notar uma diferença significativa em alguns ângulos, como por exemplo, para o ângulo  $\alpha_2$  que apresenta cerca de 17,7° de diferença para o centro de platina Pt3.

**Tabela 5.** Ângulos de ligação, em grau, entre átomos de Platina (II) e átomos circundantes para os complexos AH78P, AH78, AH78H e os valores experimentais para o complexo AH78.

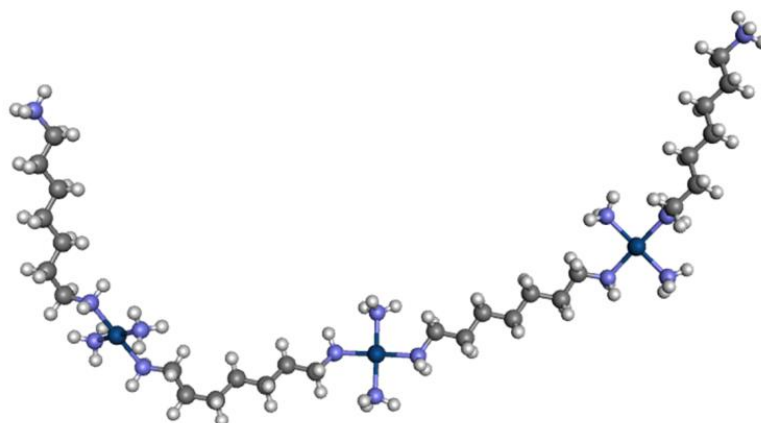
|     |            | Ângulos / ° |       |       |                     |
|-----|------------|-------------|-------|-------|---------------------|
|     |            | AH78P       | AH78  | AH78H | AH78 <sub>exp</sub> |
| Pt1 | $\alpha_1$ | 179,7       | 177,7 | 179,7 | 179,6               |
|     | $\alpha_2$ | 179,1       | 178,8 | 179,4 | 176,3               |
|     | $\alpha_3$ | 92,6        | 92,7  | 92,9  | 90,8                |
|     | $\alpha_4$ | 86,8        | 88,3  | 86,5  | 89,5                |
|     | $\alpha_5$ | 93,4        | 89,4  | 93,7  | 88,5                |
|     | $\alpha_6$ | 87,1        | 89,5  | 86,8  | 91,1                |
| Pt2 | $\alpha_1$ | 177,3       | 179,5 | 178,9 | 168,7               |
|     | $\alpha_2$ | 179,0       | 178,9 | 179,3 | 177,9               |
|     | $\alpha_3$ | 88,3        | 89,5  | 93,8  | 89,6                |
|     | $\alpha_4$ | 90,9        | 89,6  | 86,7  | 87,9                |
|     | $\alpha_5$ | 86,9        | 90,6  | 92,2  | 91,4                |
|     | $\alpha_6$ | 93,8        | 90,2  | 87,2  | 90,6                |
| Pt3 | $\alpha_1$ | 179,6       | 178,3 | 178,1 | 173,4               |
|     | $\alpha_2$ | 178,9       | 178,4 | 179,4 | 161,7               |
|     | $\alpha_3$ | 90,3        | 89,8  | 89,2  | 91,6                |
|     | $\alpha_4$ | 89,6        | 90,7  | 90,3  | 90,0                |
|     | $\alpha_5$ | 90,4        | 89,3  | 87,8  | 90,4                |
|     | $\alpha_6$ | 89,5        | 90,1  | 92,6  | 90,0                |

FONTE: KOMEDA, et. al., 2006.

**Figura 18.** Estruturas otimizadas dos Complexos Trinucleares de Platina (II): (a) AH78P; (b) AH78H. Os átomos foram definidos por cores: carbono-cinza; nitrogênio-azul; platina-azul escuro e hidrogênio-branco.



(a)

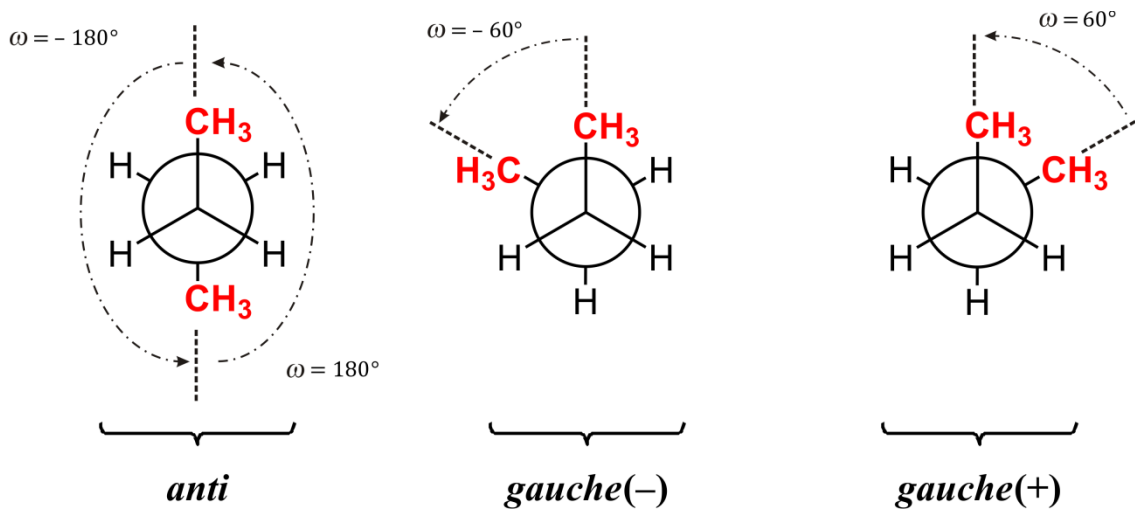


(b)

FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

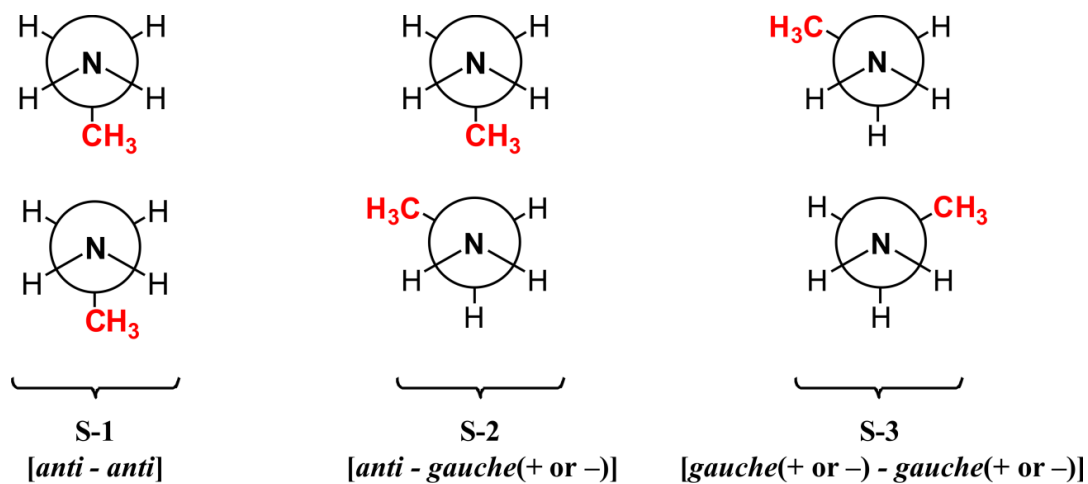
A partir dos dados estruturais dos complexos foi realizada uma análise dos ângulos diedros baseada em um trabalho realizado anteriormente por Esteves e colaboradores (ESTEVES, *et. al.*, 2015), onde os diedros N-C-C-C e C-C-C-N podem apresentar três configurações preferenciais definidas para os ângulos diedros (Figura 19)  $\omega$  denominadas por *anti* ( $\omega=180^\circ$  ou  $-180^\circ$ ), *gauche(-)* ( $\omega= -60^\circ$ ) e *gauche (+)* ( $\omega = 60$ ). Dessa forma, torna-se possível classificar os ligantes presentes em tal complexo através de três combinações possíveis (Figura 20) onde S1 é o grupo que compreende dois diedros com configurações *anti*, S2 o grupo que consiste em um diedro com configuração *anti* e um com configuração *gauche* e o último grupo, denominado por S3 que possui dois diedros com a configuração *gauche*.

**Figura 19.** Conformações preferenciais definidas para os ângulos diedros.



FONTE: ESTEVES, *et. al.*, 2015.

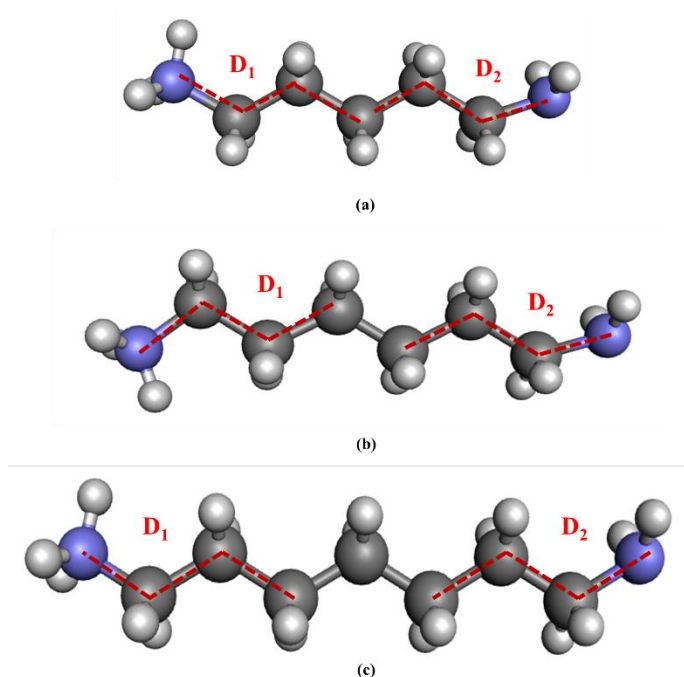
**Figura 20.** Possíveis configurações para dois ângulos diedros consecutivos.



FONTE: ESTEVES, *et. al.*, 2015.

Os ângulos diedros que foram utilizados para a análise estão mostrados na figura 21. Deve-se levar em conta que nos complexos AH78P e AH78H os ligantes possuem 5 e 7 átomos de carbono respectivamente, de forma que no complexo AH78P um dos átomos de carbono é contabilizado nos dois diedros e no complexo AH78H, um dos átomos de carbono não é contabilizado para tal análise.

**Figura 21.** Ângulos diedros analisados nos complexos (a) AH78P, (b) AH78 e (c) AH78H.



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

A análise dos ângulos diedros dos complexos AH78P, AH78 e AH78H, onde o ligante terminal ligado ao átomo de platina Pt1 é denominado como L1, o ligante entre os átomos de platina Pt1 e Pt2 é denominado como L2, o ligante entre os átomos Pt2 e Pt3 como L3, e o ligante terminal ligado a Pt3 como L4, concluiu que para os complexos AH78P e AH78H todos os diedros analisados apresentaram classificação S1, apenas o complexo AH78 apresentou os ligantes L1 e L2 com configuração S3, L3 com configuração S1 e L4 configuração S2. Acredita-se que essa configuração é devido à estrutura ser inicialmente linear quando comparada com o complexo AH78 que foi obtida

do banco de dados PBD. O complexo AH78 em sua estrutura inicial já possuía diedros com classificações diferentes da configuração linear.

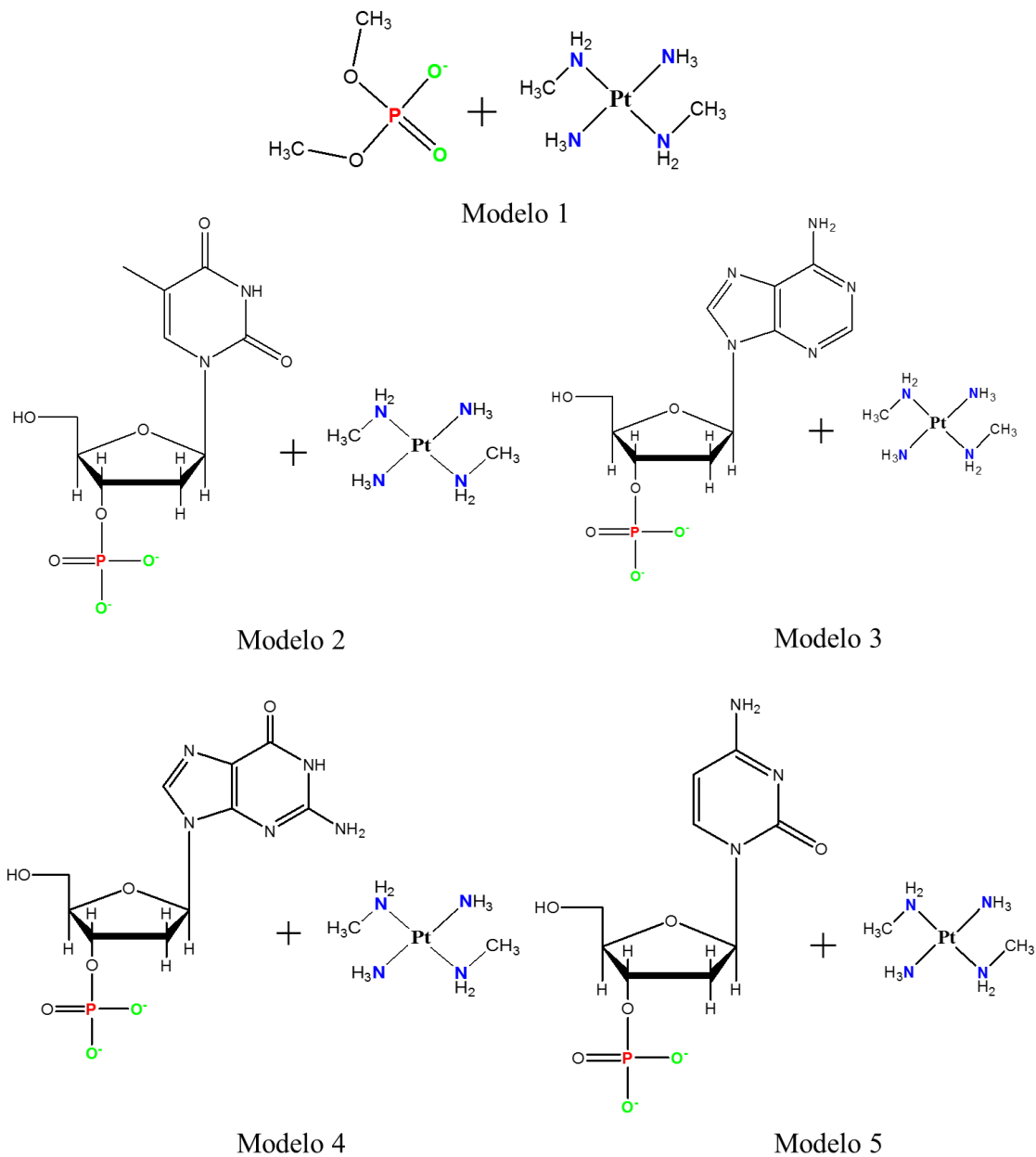
#### 4.4. INTERAÇÕES NÃO-COVALENTES ENTRE AH78 E DNA

##### 4.4.1. Modelos Miméticos

Diversos esforços têm sido realizados na tentativa de analisar as interações entre complexos de platina e seus respectivos alvos celulares. A busca por novas metodologias, que permitam avaliar de forma rápida e eficaz tais interações, têm sido intensamente realizada devido a sistemas cada vez maiores, como por exemplo, enzimas e DNA. Sabemos que o DNA é um alvo biológico importante, pois está diretamente interligado a atividade de diversos compostos que são ou podem ser utilizados no tratamento do câncer, porém sua estrutura é complexa e a realização de cálculos com sistemas que possuem frações de DNA pode se tornar dispendiosa e demorada.

Uma estratégia muito utilizada para a modelagem de sistemas grandes é a construção de modelos químicos menores que são capazes de representar a parte do sistema em questão que se deseja estudar. Tais modelos são normalmente denominados de modelos miméticos e tem como objetivo facilitar o estudo de tais sistemas, permitindo uma análise preliminar desses sistemas. Os modelos miméticos abordados nesse trabalho consistem no centro de platina (II) dos complexos citados anteriormente juntamente com os nucleotídeos e os grupos fosfatos presentes na fita do DNA. O uso desses modelos nos permite realizar uma análise mais apurada das interações de hidrogênio entre os grupos amino presentes nos centros de Pt(II) e os átomos de oxigênio dos grupos fosfatos do DNA. A Fig. 22 mostra as estruturas dos modelos miméticos abordados nesse trabalho. As geometrias do Modelo 1 foram obtidas por duas formas diferentes, a primeira onde todos os átomos foram deixados livres e a segunda onde alguns átomos de oxigênio, nitrogênio, fosforo e platina foram fixados. Os Modelos 2 a 5 consistem no centro de Pt(II) e os nucleotídeos cujas bases nitrogenadas são Timina(T), Adenina (A), Guanina (G) e Citosina (C), respectivamente, onde todos os átomos foram mantidos livres.

**Figura 22.** Modelos Miméticos que incluem o centro de Pt(II), o grupo fosfato e os nucleotídeos cujas bases nitrogenadas são Timina (T), Adenina (A), Guanina (G) e Citosina (C), respectivamente, onde todos os átomos foram mantidos livres.

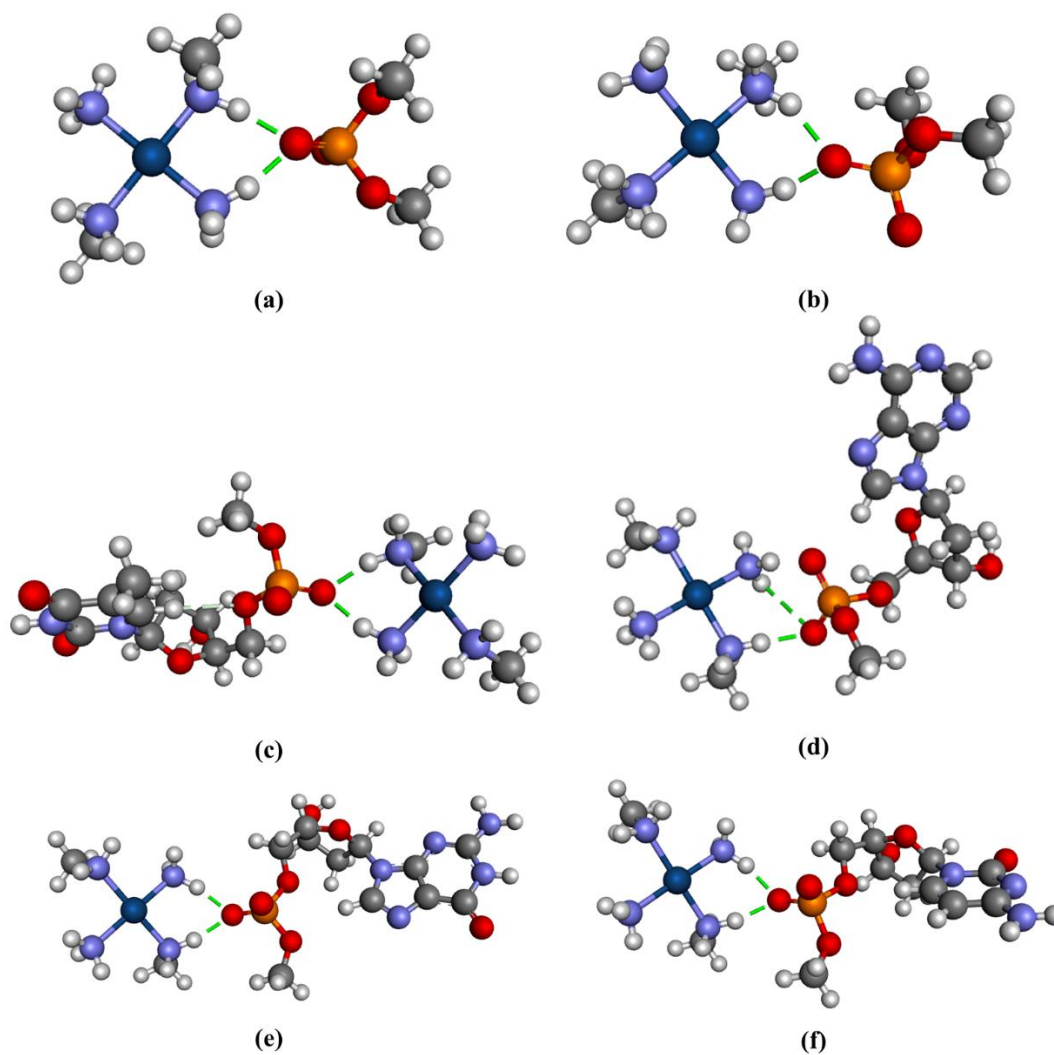


FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

As geometrias dos modelos foram obtidos através de cálculos de otimização usando o funcional B3LYP com os pseudopotenciais LANL2DZ e Def2-QZVP para o átomo de platina e 6-31+G(d,p) para os demais átomos. A carga e a multiplicidade dos modelos analisados é 1, devido a carga +2 do átomo de platina e -1 do grupo fosfato.

Todos os cálculos foram realizados utilizando o modelo contínuo de solvatação, PCM, utilizando a água como solvente para todas as estruturas obtidas. A Figura 23 mostra as estruturas obtidas para os modelos de 1 a 5, utilizando o ECP LANL2DZ, com as respectivas interações entre os átomos de hidrogênio dos grupos amino presentes no centro de platina com os átomos de oxigênio presentes nos grupos fosfato do DNA.

**Figura 23.** (a) Estrutura otimizada do Modelo 1, todos os átomos foram otimizados sem nenhuma restrição; (b) Modelo 1 onde os átomos de O, P, N e Pt foram mantidos fixos no espaço; (c) Modelo 2; (d) Modelo 3; (e) Modelo 4; (f) Modelo 5. As geometrias obtidas foram calculadas otimizadas usando a base LANL2DZ.



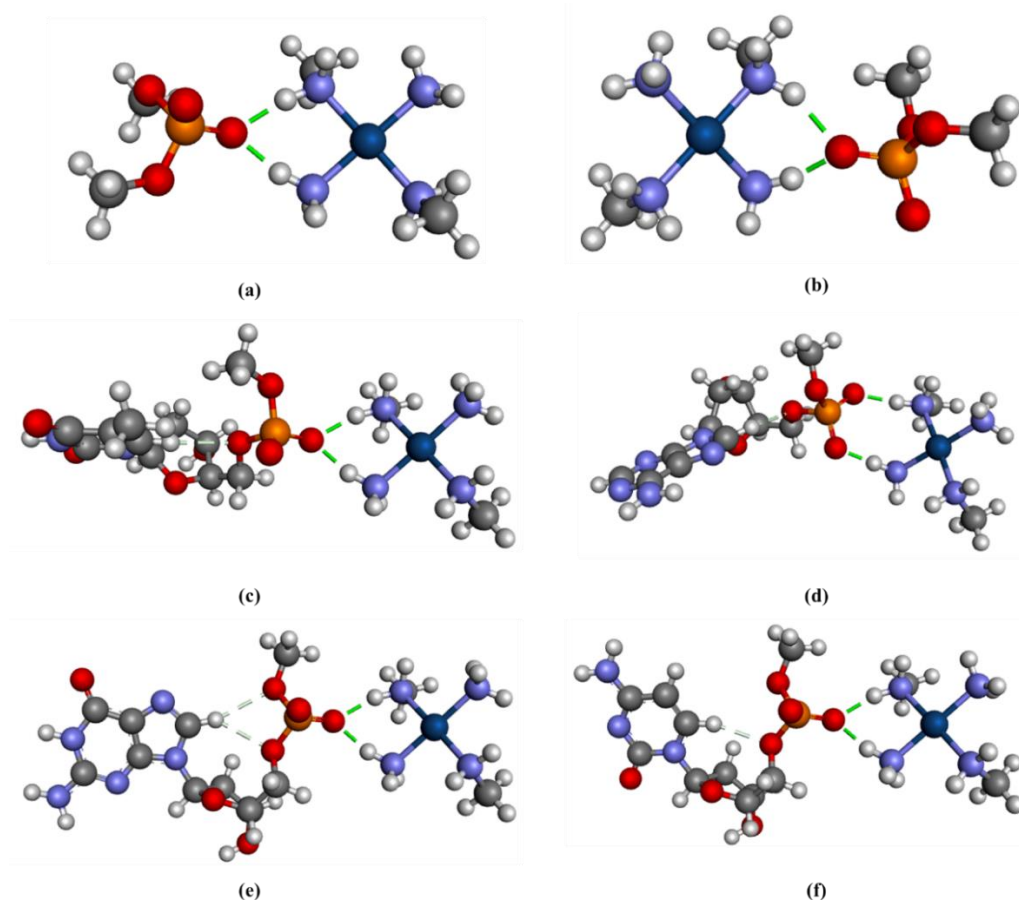
FONTE: Elaborado pelo próprio autor.



De acordo com Komeda e colaboradores (KOMEDA, *et. al.*, 2006), um grampo de fosfato é uma estrutura cíclica com um único átomo de oxigênio do grupo fosfato, que interage através de duas ligações de hidrogênio derivadas de dois ligantes amino presentes em um único centro de Pt(II). Dessa forma foi possível observar tais estruturas através da formação de interações de hidrogênio do tipo grampos de fosfato presentes em todos os modelos estudados com distâncias que variam a partir de 1,62 Å a 2,89 Å.

A figura 24 mostra as estruturas obtidas para os modelos de 1 a 5, utilizando os ECP Def2-QZVP para os átomos de platina, com as respectivas interações de hidrogênio, demonstrando a formação das estruturas dos grampos de fosfato. Pode-se notar a presença dos grampos de fosfato em todas as estruturas, exceto para o modelo 4 (Fig. 24 (d)). As distâncias variam entre 1,62 Å e 2,02 Å.

**Figura 24.** (a) Estrutura otimizada do Modelo 1, todos os átomos foram otimizados sem nenhuma restrição; (b) Modelo 1 onde os átomos de O, P, N e Pt foram mantidos fixos no espaço; (c) Modelo 2; (d) Modelo 3; (e) Modelo 4; (f) Modelo 5. As geometrias obtidas foram calculadas otimizadas usando a base Def2-QZVP.



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

A tabela 5 mostra os valores das distâncias de ligação para as estruturas mostradas nas figuras 23 e 24. Nota-se que os valores das distâncias encontradas para o modelo 1, quando alguns átomos foram mantidos fixos, são iguais para ambas as metodologias utilizadas. Os valores experimentais referentes a estrutura relatada no banco de dados PDB, código: 2DYW, ficam entre 1,99Å e 2,45Å, dessa forma os valores obtidos encontram-se abaixo dos valores experimentais, exceto para as distâncias de ligação  $d_2$  igual a 2,02Å, obtidas para o modelo 1, quando os átomos de O, P, N e Pt foram mantidos fixos, que é próximo do valor experimental de 2,01Å.

**Tabela 6.** Valores de distâncias de ligação encontradas para os modelos miméticos estudados.

|                      | Distâncias / Å       |                      |                      |                      |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                      | LANL2DZ              |                      | Def2-QZVP            |                      |
|                      | <b>d<sub>1</sub></b> | <b>d<sub>2</sub></b> | <b>d<sub>1</sub></b> | <b>d<sub>2</sub></b> |
| <b>Modelo 1</b>      | 1,79                 | 1,77                 | 1,79                 | 1,78                 |
| <b>Modelo 1-fixo</b> | 1,62                 | 2,02                 | 1,62                 | 2,02                 |
| <b>Modelo 2</b>      | 1,80                 | 1,82                 | 1,82                 | 1,79                 |
| <b>Modelo 3</b>      | 1,79                 | 2,89                 | -                    | -                    |
| <b>Modelo 4</b>      | 1,79                 | 1,82                 | 1,79                 | 1,83                 |
| <b>Modelo 5</b>      | 1,80                 | 1,81                 | 1,79                 | 1,81                 |

FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

A formação das estruturas de grampos de fosfato demonstra a necessidade da orientação *cis* dos ligantes nitrogenados de modo que ligantes em *trans* não participam dos grampos de fosfato, uma vez que os grupos *trans* estão muito distantes para a ocorrência de uma interação com um único átomo de oxigênio do grupo fosfato. As interações dos grupos *trans* são preferencialmente do tipo garfo de arginina, termo comumente utilizado quando as interações entre os átomos de hidrogênio são provenientes de grupos amino na posição *trans* do centro metálico com dois átomos de oxigênio do grupo fosfato. Assim, os ligantes que participam dos grampos de fosfato são os grupos Pt-NH<sub>2</sub> e Pt-NH<sub>3</sub>.

Uma análise das cargas chelpg (BRENNEMAN & WIBERG, 1990), NBO (FOSTER & WEINHOLD, 1980) e Mulliken, foi realizada para os modelos obtidos utilizando o funcional MP2, com o conjunto de funções de base 6-31+G(d,p) para os

átomos não metálicos e o ECP LAN2DZ para os átomos de platina (II). Os dados obtidos estão nas tabelas 6, 7 e 8. Os valores encontrados embora não apresentem uma tendência conclusiva, mantêm-se positivos para os átomos de platina. Os valores obtidos por NBO e Mulliken parecem ser mais razoáveis do que os valores chelpg, no sentido de se aproximarem de uma carga mais aparente. É bom lembrar que carga não é um observável e, portanto, os métodos podem diferir sensivelmente na forma de como calculá-la. De forma semelhante, para os demais átomos as cargas apresentam os sinais esperados. Cabe lembrar que o valor da carga elementar é de  $1,602 \times 10^{-19} \text{ C}$ .

**Tabela 7.** Valores das cargas obtidas pelo método chelpg para os principais átomos envolvidos na formação dos grampos de fosfato.

| <b>CHELPG</b>          |           |           |           |           |           |          |           |           |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|
| <i>MODELOS</i>         | <b>Pt</b> | <b>N1</b> | <b>N2</b> | <b>O1</b> | <b>O2</b> | <b>P</b> | <b>H1</b> | <b>H2</b> |
| <b>Modelo 1</b>        | 0,112     | 0,136     | -0,428    | 0,825     | -0,932    | 1,526    | 0,130     | 0,213     |
| <b>Modelo 1 - fixo</b> | 0,137     | 0,103     | -0,499    | -0,943    | -0,989    | 1,636    | 0,126     | 0,324     |
| <b>Modelo 2</b>        | 0,123     | 0,157     | -0,523    | -0,803    | -0,912    | 1,512    | 0,069     | 0,275     |
| <b>Modelo 3</b>        | 0,154     | -0,569    | -0,864    | -0,919    | -0,864    | 1,466    | 0,299     | 0,192     |
| <b>Modelo 4</b>        | 0,122     | -0,590    | 0,097     | -0,927    | -0,950    | 1,588    | 0,350     | 0,135     |
| <b>Modelo 5</b>        | 0,109     | -0,578    | 0,13      | -0,876    | -0,94     | 1,597    | 0,324     | 0,107     |

FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

**Tabela 8.** Valores das cargas obtidas pelo método NBO para os principais átomos envolvidos na formação dos grampos de fosfato.

| <b>NBO</b>             |           |           |           |           |           |          |           |           |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|
| <i>MODELOS</i>         | <b>Pt</b> | <b>N1</b> | <b>N2</b> | <b>O1</b> | <b>O2</b> | <b>P</b> | <b>H1</b> | <b>H2</b> |
| <b>Modelo 1</b>        | 0,903     | -0,944    | -1,138    | -1,307    | -1,292    | 2,839    | 0,496     | 0,493     |
| <b>Modelo 1 - fixo</b> | 0,902     | -0,938    | -1,143    | -1,308    | -1,299    | 2,832    | 0,484     | 0,499     |
| <b>Modelo 2</b>        | 0,903     | -1,136    | -0,943    | -1,300    | -1,289    | 2,835    | 0,494     | 0,491     |
| <b>Modelo 3</b>        | 0,901     | -1,134    | -0,946    | -1,299    | -1,293    | 2,845    | 0,452     | 0,498     |
| <b>Modelo 4</b>        | 0,904     | -1,136    | -0,942    | -1,307    | -1,289    | 2,833    | 0,490     | 0,494     |
| <b>Modelo 5</b>        | 0,903     | -1,136    | 0,946     | -1,136    | -1,290    | 2,833    | 0,494     | 0,491     |

FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

**Tabela 9.** Valores das cargas obtidas pelo método de Mulliken para os principais átomos envolvidos na formação dos grampos de fosfato.

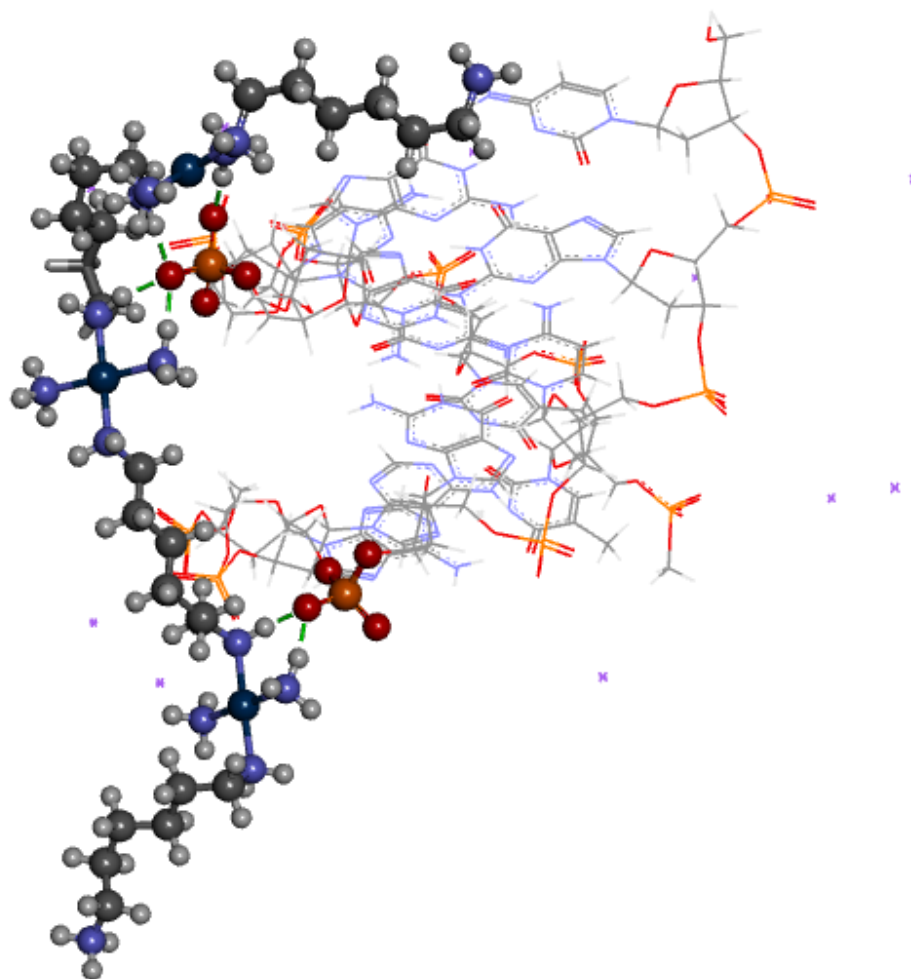
| MULLIKEN               |       |        |        |        |        |       |       |       |
|------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|
| MODELOS                | Pt    | N1     | N2     | O1     | O2     | P     | H1    | H2    |
| <b>Modelo 1</b>        | 1,012 | -0,822 | -1,031 | -1,340 | -1,122 | 2,646 | 0,482 | 0,479 |
| <b>Modelo 1 - fixo</b> | 1,019 | -0,766 | -1,042 | -1,356 | -1,158 | 2,663 | 0,443 | 0,510 |
| <b>Modelo 2</b>        | 1,003 | -1,000 | -0,792 | -1,289 | -1,098 | 2,644 | 0,476 | 0,472 |
| <b>Modelo 3</b>        | 0,994 | -0,995 | -0,812 | -1,192 | -1,124 | 2,380 | 0,379 | 0,484 |
| <b>Modelo 4</b>        | 0,967 | -1,004 | -0,763 | -1,313 | -1,082 | 2,696 | 0,469 | 0,478 |
| <b>Modelo 5</b>        | 0,992 | -0,998 | -0,786 | -1,292 | -1,088 | 2,619 | 0,473 | 0,480 |

FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

#### 4.4.2. Interações Entre O Complexo AH78 E DNA Utilizando A Metodologia ONIOM

A figura 25 mostra a estrutura otimizada obtida para o Modelo A utilizando o funcional BHandH. Segundo Chung e colaboradores (CHUNG, *et. al.*, 2015) os parâmetros estruturais para um complexo entre DNA e cisplatina apresentaram bom acordo com os dados experimentais utilizando o funcional BHandH para a camada alta e o campo de força AMBER para a camada baixa, porém não foi possível obter resultados utilizando o campo de força AMBER, e por isso foi utilizado o campo de força universal UFF para a camada baixa. É possível observar a formação de dois grampos de fosfato entre o complexo AH78 e átomos de oxigênio provenientes de grupos fosfatos de duas bases nitrogenadas guanina. As interações do tipo ligações de hidrogênio presentes possuem distâncias entre os átomos de hidrogênio e oxigênio variam entre 1,61Å e 2,41Å.

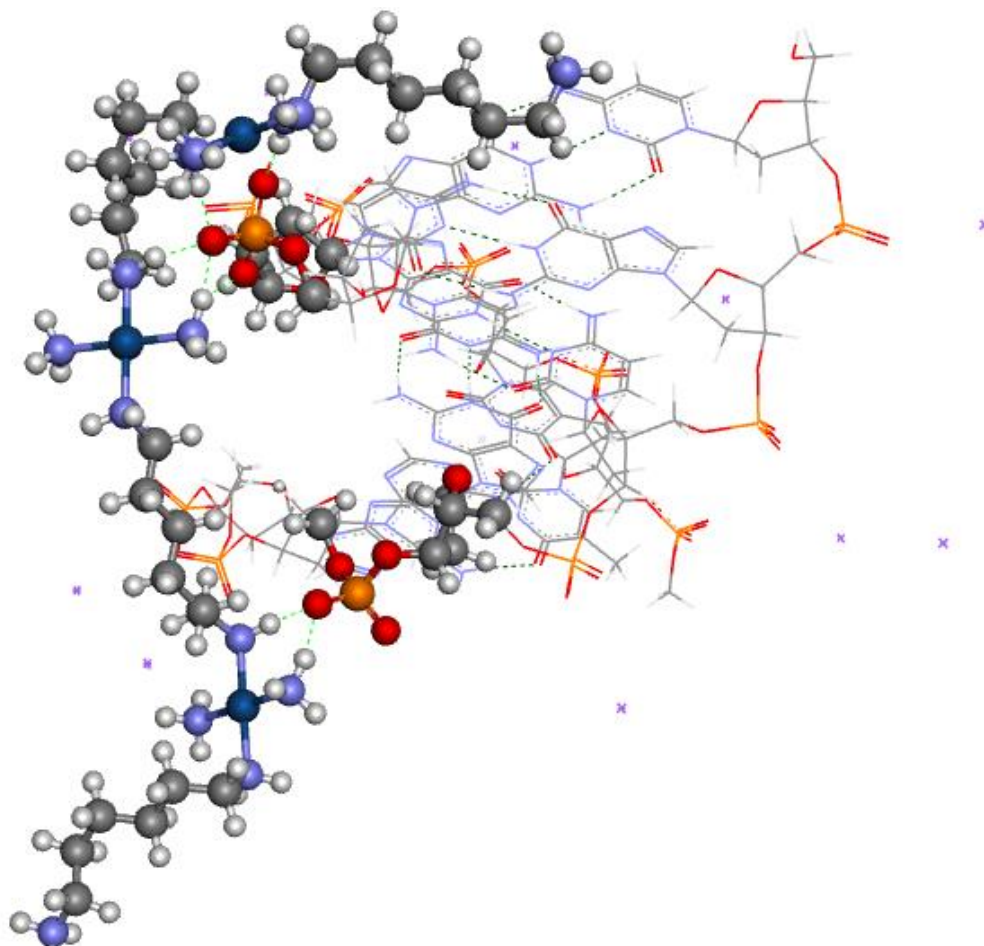
**Figura 25.** Estrutura otimizada do Modelo A.



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

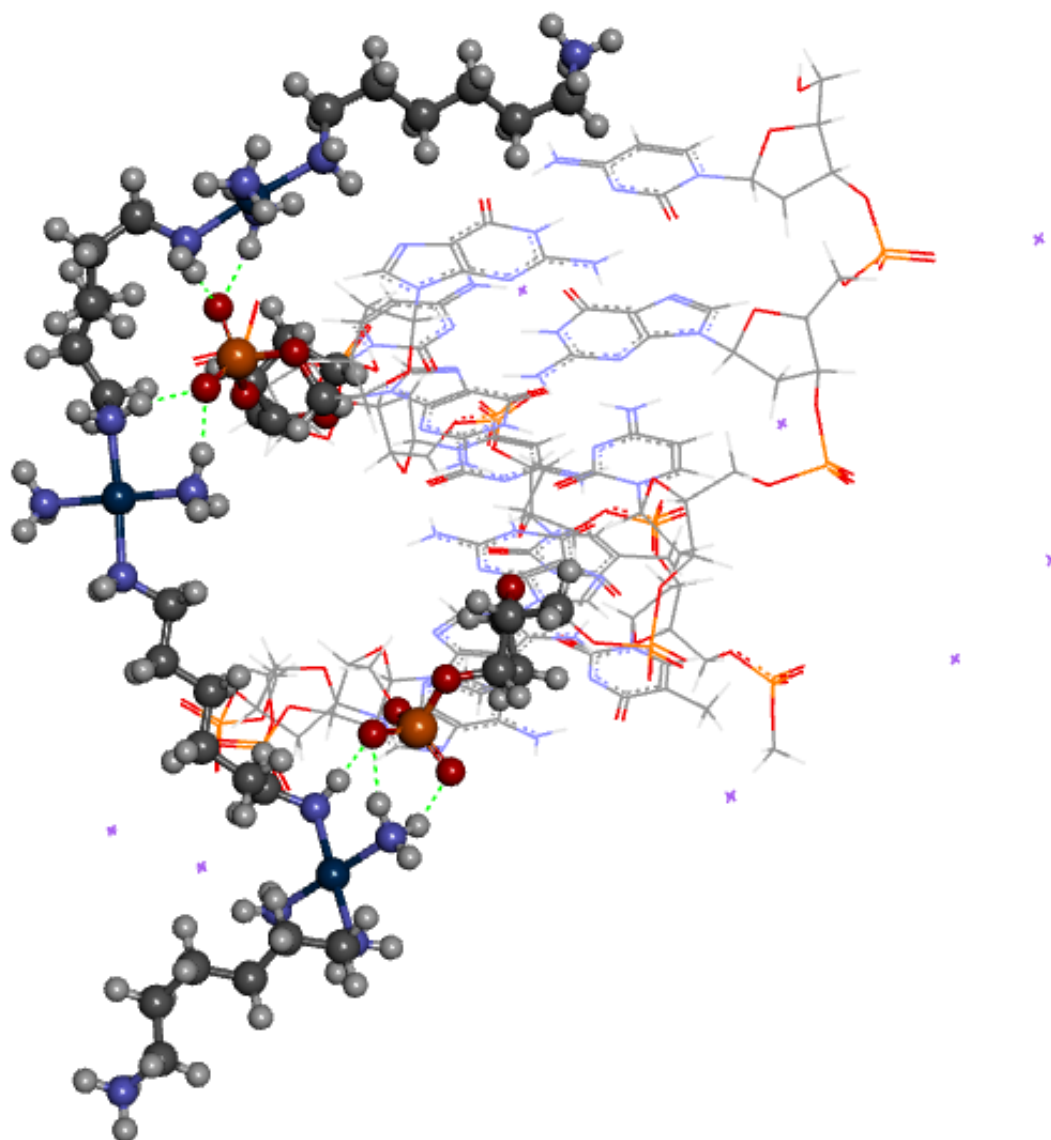
Com o objetivo de comparar as estruturas dos grupos de fosfato observadas o Modelo A foi obtido utilizando dois funcionais diferentes, BHandH e wB97XD, mantendo os átomos do DNA fixos, sendo que para o funcional wB97XD a estrutura foi obtida por duas formas diferentes, a primeira com todos os átomos do fragmento de DNA fixos (Figura 26) e a segunda mantendo apenas os átomos presentes nos grupos fosfatos envolvidos na formação dos grupos de fosfato livres (Figura 27).

**Figura 26.** Estrutura otimizada do Modelo A utilizando o funcional wB97XD mantendo os átomos fixos.



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 27.** Estrutura otimizada do Modelo A utilizando o funcional wB97XD mantendo os átomos dos grupos fosfatos em questão livres.

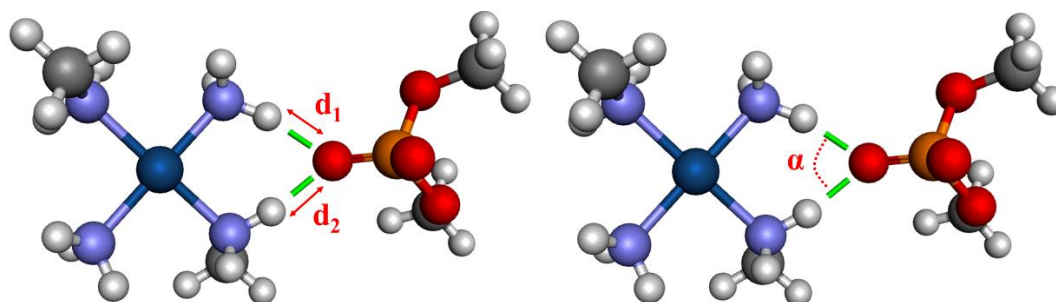


FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

Os parâmetros geométricos analisados estão dispostos nas tabelas 5 e 6, onde entre parênteses encontram-se os valores das distâncias de interação para o funcional wB97xD deixando os átomos dos grupos fosfatos livres. As distâncias e ângulos de interação analisados estão dispostos na figura 28. Os resultados demonstram a presença de interações não covalentes entre o complexo AH78 e o DNA através da formação de

ligações de hidrogênio entre os átomos de hidrogênio dos grupos amina presentes no centro de platina com os átomos de oxigênio dos grupos fosfatos presentes no DNA.

**Figura 28.** Distâncias e ângulos analisados para os grampos de fosfatos presentes no Modelo A.



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

**Tabela 10.** Distâncias de ligação, em angström, dos grampos de fosfatos presentes no Modelo A.

| Método | Distâncias / Å |            |            |            |
|--------|----------------|------------|------------|------------|
|        | GF1            |            | GF2        |            |
| BHandH | 1,69           | 1,73       | 1,72       | 1,71       |
| wB97xD | 1,75(1,77)     | 1,82(1,86) | 1,81(1,80) | 1,74(2,15) |

FONTE: KOMEDA, *et. al.*, 2006.

A tabela 5 apresenta os valores das distâncias de interação entre os átomos de hidrogênio e oxigênio que formam o grupo de fosfato. Os valores experimentais variam entre 1,99Å e 2,45Å (KOMEDA, *et. al.*, 2006). Os valores obtidos encontram-se abaixo dos dados experimentais, exceto para uma das interações presentes no terceiro grupo de fosfato analisado (GF3), no qual os valores encontram-se próximo do valor experimental de 2,45Å.



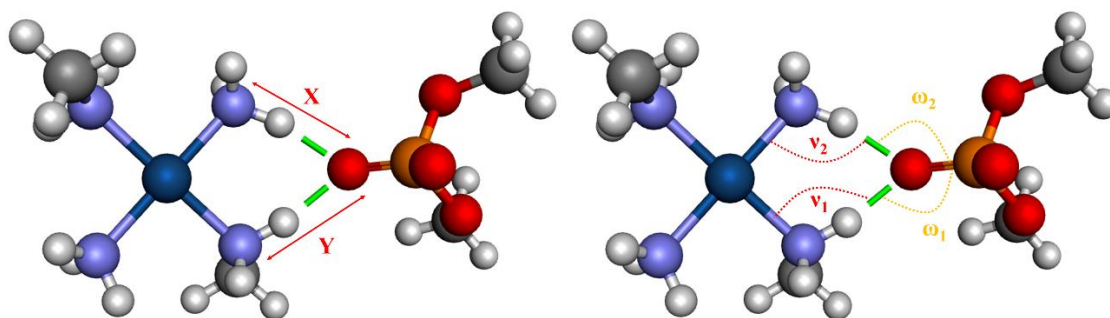
**Tabela 11.** Ângulos de ligação, em grau, dos grampos de fosfatos presentes no Modelo A.

| Método        | Ângulos / ° |            |
|---------------|-------------|------------|
|               | GF2         | GF3        |
| <b>BHandH</b> | 70,2        | 73,6       |
| <b>wB97xD</b> | 69,0(71,5)  | 72,8(71,3) |

FONTE: KOMEDA, *et. al.*, 2006.

Os valores dos ângulos mostrados na tabela 6 encontram-se acima dos valores experimentais de 65,3° e 54,5°, observados na estrutura disposta no banco de dados PDB, código: 2DYW. Komeda e colaboradores (KOMEDA, *et. al.*, 2006) relataram os comprimentos e ângulos de ligação para uma estrutura semelhante à do modelo A. A figura 29 mostra os ângulos e distâncias analisados e a tabela 7 apresenta os valores obtidos juntamente com os valores experimentais da literatura (KOMEDA, *et. al.*, 2006).

**Figura 29.** Distâncias e ângulos de ligação analisados.



FONTE: Elaborado pelo próprio autor.

**Tabela 12.** Distâncias (em ångström) e ângulos de ligação (em grau) envolvidos nos grampos de fosfato.

|                                   | Grupo de fosfato | Distâncias / Å |      | Ângulos / °    |                |                |                |
|-----------------------------------|------------------|----------------|------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                                   |                  | x              | y    | v <sub>1</sub> | v <sub>2</sub> | ω <sub>1</sub> | ω <sub>2</sub> |
| <b>BHandH</b>                     | <b>GF1</b>       | 2,73           | 2,73 | 101,5          | 101,8          | 121,5          | <b>127,7</b>   |
|                                   | <b>GF2</b>       | 2,75           | 2,72 | 103,3          | 104,4          | 126,6          | 111,5          |
| <b>wB97XD</b>                     | <b>GF1</b>       | 2,81           | 2,78 | 102,4          | 103,8          | 118,8          | 126,1          |
|                                   | <b>GF2</b>       | 2,84           | 2,79 | 103,4          | 105,1          | 126,7          | 112,5          |
| <b>wB97XD</b><br>Fosfato<br>livre | <b>GF1</b>       | 2,83           | 2,86 | <b>104,8</b>   | 103,8          | 104,5          | 96,1           |
|                                   | <b>GF2</b>       | 2,86           | 2,79 | 101,8          | 104,5          | 114,2          | 120,4          |
|                                   | <b>GF3</b>       | 2,81           | 2,79 | 96,0           | 96,9           | 115,1          | 134,2          |
| <b>Exp.</b>                       | <b>GF1</b>       | 2,88           | 2,84 | <b>105,0</b>   | 107,0          | 113,0          | <b>128,0</b>   |
|                                   | <b>GF2</b>       | 3,22           | 2,83 | 104,0          | 96,0           | 115,0          | 150,0          |
|                                   | <b>GF3</b>       | 2,96           | 3,05 | 101,0          | 98,0           | 144,0          | 146,0          |

FONTE: KOMEDA, *et. al.*, 2006.

Os valores de distâncias e ângulos observados encontram-se em sua maioria abaixo dos valores experimentais, sendo os ângulos v<sub>1</sub> e ω<sub>2</sub> para os grampos de fosfato GF1 utilizando o funcional wB97XD onde os grupos fosfatos foram mantidos livres e GF1 usando o funcional BHandH, respectivamente, que apresentaram os valores mais próximos dos relatados na literatura, tais ângulos foram destacados na tabela 7. A orientação *cis* dos grupos amina é essencial para a formação dos grampos de fosfato. Nota-se que um dos grupos fosfatos definidos em camada alta interage com dois centros de platina, formando duas estruturas de grampos de fosfatos e são estabilizados por mais duas ligações de hidrogênio, quando a estrutura foi obtida utilizando o funcional wB97XD. O composto AH78 apresenta seletividade notável com átomos de oxigênio do DNA, preferencialmente com os átomos de oxigênio do fosfato do que com os outros átomos de oxigênio presentes no DNA (KOMEDA, *et. al.*, 2011). Dessa forma, foram observadas entre 7 e 8 ligações de hidrogênio, todas entre átomos de hidrogênio provenientes dos grupos amina com átomos de oxigênios de grupos fosfatos.

Até o momento da escrita dessa dissertação, a estrutura do Modelo B (Figura 10) ainda se encontrava em fase de otimização, observa-se que tal estrutura está convergindo para uma energia mínima, porém a execução de tais cálculos tem sido longa devido ao

tamanho do sistema em questão. Tal modelo está sendo obtido através de cálculos utilizando a metodologia ONIOM, onde a camada alta é definida pelos funcionais BHandH e wb97xD com o conjunto de funções de base 6-31+G(d,p) para os átomos não metálicos e SDD para os átomos de platina.

## 5 - CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Este trabalho de mestrado teve como objetivo inicial estudar através de estudos teóricos a estrutura do complexo AH78 através de diferentes metodologias com intuito de se obter a que melhor descrevesse tal complexo. O objetivo final é o estudo teórico das interações não covalentes entre o complexo trinuclear de platina com os grupos fosfato presentes no DNA.

Este trabalho forneceu um estudo teórico extenso e sistemático do complexo trinuclear de platina (II), AH78, através do uso de diferentes conjunto de funções de base para os átomos não metálicos C, N e H, incluindo funções difusas e de polarização e diferentes ECPs para átomos de platina. Os resultados obtidos foram comparados com os dados experimentais da estrutura cristalina encontrados na literatura para o complexo AH78 e demonstram que, entre os métodos utilizados, o que melhor descreveu o complexo AH78 a partir de uma análise estrutural foi o B3LYP/6-31G(2d,p)/DZP, que apresenta os desvios mais baixos para os comprimentos de ligação. Em geral, é possível sugerir o mesmo para ângulos de ligação. Os desvios calculados foram diminuindo enquanto o nível de teoria aumenta, especialmente quando são utilizados o ECP Def2-TZVP e a base DZP para átomos de platina, especialmente para os centros de Pt1 e Pt2. Os valores absolutos de energia livre de Gibbs também foram considerados em uma comparação simples entre diferentes níveis de teoria, apontando para o uso de Def2-QZVP ou TZVP para átomos de platina. Neste caso, a inclusão de funções difusas para os outros átomos não apresenta qualquer significado.

O estudo de interações de hidrogênio responsáveis pela formação dos grampos de fosfato foi realizado através do uso de modelos miméticos. A abordagem de modelos miméticos confirma que o complexo AH78 tem a capacidade de interagir de forma não covalente com os grupos fosfato presentes no DNA, através da presença de grampos fosfato, que proporcionam a formação de um complexo bidentado entre os ligantes amino provenientes de um mesmo centro de platina e um único átomo de oxigênio do grupo fosfato.

A primeira estrutura obtida com uma fração de DNA que contém 6 pares de bases nitrogenadas e o complexo AH78, confirma a formação dos grampos de fosfato através da formação de interações de hidrogênio entre os átomos de hidrogênio provenientes de grupos amina na posição *cis* do centro de platina, com um mesmo átomo de oxigênio de

um grupo fosfato presente na fita de DNA. Os cálculos envolvendo diferentes modelos com frações de DNA contendo 6 pares de bases nitrogenadas estão sendo realizados no momento da escrita desta dissertação.

Como perspectivas futuras, espera-se concluir o trabalho em questão, avaliando diferentes modelos entre o complexo AH78 e frações de DNA, bem como realizar simulações por Dinâmica Molecular, com intuito de avaliar a formação das estruturas de grampos de fosfato.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

ALLINGER, N. L.; SPRAGE, J. T.; Conformational analysis. XC. Calculation of the Structures of Hydrocarbons Containing Delocalized Electronic Systems by the Molecular Mechanics Method. **Journal of The American Chemical Society**, v. 95, p. 3893-3907, 1973.

BAIK, M. H.; FRIESNER, R. A.; LIPPARD, S. J.; Theoretical Study of Cisplatin Binding to Purine Bases: Why Does Cisplatin Prefer Guanine over Adenine? **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, p. 14082-14092, 2003.

BECKE, A. D.; Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal Chemical Physics**, v. 98, p. 5648-52, 1993.

BERRÊDO, R. C.; JORGE, F. E.; All-electron double zeta basis sets for platinum: Estimating scalar relativistic effects on platinum(II) anticancer drugs. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v.961, p. 107-1112, 2010.

BOYD, R. H.; Method for Calculation of the Conformation of Minimum Potential-Energy and Thermodynamic Functions of Molecules from Empirical Valence-Force Potentials – Application to the Cyclophanes. **The journal of Chemical Physics**, v. 49, p. 2574-2583, 1968.

BRABEC, V.; *et. al.* DNA Modifications by a novel bifunctional trinuclear platinum phase I anticancer agent. **Biochemistry**, v. 38, p. 6781-6790, 1999.

BRENEMAN, C. M.; WIBERG, K. B.; Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials – the need for high sampling density in formamide conformational-analysis, **Journal of Computational Chemistry**, v. 11, p. 361-373, 1990.

BURKE, K. *et. al.* **The ABC of DFT**. Disponível em: <<http://dft.uci.edu/doc/g1.pdf>> Acessado em: 18 de novembro de 2016.

CCC, CENTRO DE COMBATE AO CÂNCER. **O que é quimioterapia**. Disponível em: <<http://cccancer.net/tratamento/o-que-e-quimioterapia/>> Acessado em: 22 de agosto de 2016a.

CCC, CENTRO DE COMBATE AO CÂNCER. **O que é radioterapia**. Disponível em: <<http://cccancer.net/tratamento/o-que-e-radioterapia/>> Acessado em: 01 de setembro de 2016b.

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

CHEN, B.; ZHOU, L.; Computational study on mechanisms of the anticancer drug: Cisplatin and novel polynuclear platinum(II) interaction with sulfur-donor biomolecules and DNA purine bases. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 1074, p. 36–49, 2015.

CHUNG, L. W.; *et. al.* The ONIOM Method and Its Applications. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 12, p. 5678–5796, 2015.

COELHO, L. W.; *et. al.*; Aplicação de Mecânica Molecular em Química Inorgânica. **Química Nova**, v. 22, p. 396-404, 1999.

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

CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G., Implicit Solvation Models: Equilibria, Structure, Spectra, and Dynamics. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2161-2200, 1999.

CUNHA-FILHO, M.S.S.; SÁ-BARRETO, L.C.L, Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.**, v. 28, n.1, p.1-9, 2007.

DANS, P. D.; *et. al.*; Structural and Energetic Study of Cisplatin and Derivatives: Comparison of the Performance of Density Functional Theory Implementations. *Journal Chemical Theory and Computation*, v. 4, p. 740–750, 2008.

DAPPRICH, S.; A new ONIOM implementation in Gaussian98. Part I. The calculation of energies, gradients, vibrational frequencies and electric field derivatives. **Journal of Molecular Structure Theochem**, v. 461-462, p. 1-21, 1999.

DE SOUZA, L. A., *et. al.* . Inclusion complex between cisplatin and single-walled carbon nanotube: an integrated experimental and theoretical approach. **Inorganica Chimica Acta**, v. 447, p. 38-44, 2016.

DEETH, R. J.; *et. al.*, Molecular modelling for transition metal complexes: Dealing with d-electron effects. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, p. 795–816, 2009.

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

DUARTE, H. A.; Índices de Reatividade Química a Partir da Teoria do Funcional de Densidade: Formalismo e Perspectivas. **Química Nova**, v. 24, n. 4, p. 501-508, 2001.

EHLERS, A. W.; *et. al.* A set of f-polarization functions for pseudo-potential basis sets of the transition metals SC-Cu, Y-Ag and La-Au. **Chemical Physics Letters**, v. 208, n. 1,2, p. 111-114, 1993.

ESTEVEZ, L. F.; SANTOS, H. F.; COSTA, L. A. S.; The conformation effect of the diamine bridge on the stability of dinuclear platinum(II) complexes and their hydrolysis. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 61, p. 290–296, 2015.

FARRELL, N. P.; Multi-platinum anti-cancer agents. Substitution-inert compounds for tumor selectivity and new targets. **Chemical Society Reviews**, v. 44, p. 8773-8785, 2015.

FARRELL, N. P.; QU, Y.; HACKER, M. P.; Cytotoxicity and antitumor activity of bis(platinum) complexes. A novel class of platinum complexes active in cell lines resistant to both cisplatin and 1,2-diaminocyclohexane complexes. **Journal Medicinal Chemistry**, v. 33, n. 8, p. 2179-2184, 1990.



FONTES, A. P. S.; DE ALMEIDA, S. G.; NADER, L. D.; Compostos de platina em quimioterapia do câncer. **Química Nova**, v. 20, p. 398-406, 1997.

FOSTER, J. P.; WEINHOLD, F.; Natural hybrid orbitals. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, p. 7211-7218, 1980.

FRISCH, M.; POPLE, J. A.; BINKLEY, J. S.; Self-consistent molecular orbital methods XXV. Supplementary functions for Gaussian basis sets. **The Journal of Chemical Physics**, v. 80, p. 3265-3269, 1984.

FUNDAÇÃO DO CÂNCER, **Sobre o câncer**. Disponível em: <<http://cancer.org.br/sobre-o-cancer/>> Acessado em: 22 de agosto de 2016.

Gaussian 09, Revision D.01 e A.02, 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.; SONNENBERG, J. L.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; MONTGOMERY, J. A., JR.; PERALTA, J. E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M.; HEYD, J. J.; BROTHERS, E.; KUDIN, K. N.; STAROVEROV, V. N.; KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A.; BURANT, J. C.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; REGA, N.; MILLAM, J. M.; KLENE, M.; KNOX, J. E.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; MARTIN, R. L.; MOROKUMA, K.; ZAKRZEWSKI, V. G.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; FARKAS, Ö.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CIOSLOWSKI, J.; FOX, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

HARRIS, A. L.; et. al.; Biological Consequences of Trinuclear Platinum Complexes: Comparison of  $[\{\text{trans-PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2\mu\text{-(trans-Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{-NH}_2)_2)]^{4+}$  (BBR 3464) with Its Noncovalent Congeners. **Molecular Pharmacology**, v. 69, p. 666–672, 2006.

HARRIS, A. L.; et. al.; Synthesis, Characterization, and Cytotoxicity of a Novel Highly Charged Trinuclear Platinum Compound. Enhancement of Cellular Uptake with Charge. **Inorganic Chemistry**, v. 44, p. 9598-9600, 2005.

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, p. 270-283, 1985.

HEERDT, G.; MORGON, N. H.; Validação Computacional de Métodos Compostos no Estudo de Propriedades Moleculares. **Química Nova**, v. 34, n. 5, p. 868-873, 2011.

HEGMANS, A.; et. al. Long Range 1,4 and 1,6-Interstrand Cross-Links Formed by a Trinuclear Platinum Complex. Minor Groove Preassociation Affects Kinetics and Mechanism of Cross-Link Formation as Well as Adduct Structure. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, p. 2166-2180, 2004.

HERE, W. J.; DITCHFIELD, R.; POPLE, J. A.; 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, p. 2257-2261, 1972.

HOHENBERG, P.; KOHN, W.; Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review**, v. 136, n. 3, p. 864-871, 1964.

HUMBEL, S.; SIEBER, S.; MOROKUMA, K. J.; The IMOMO Method: Integration of Different Levels of Molecular Orbital Approximations for Geometry Optimization of Large Systems: Test for n-butane Conformation and S<sub>N</sub>2 Reaction: RCl+Cl<sup>-</sup>. **The Journal of Chemical Physics**, v. 105, p. 1959-1967, 1996.

HUSSAIN, I.; GOUR, N. K.; DEKA, R. Ch.; Kinetics and thermochemistry of hydrolysis mechanism of a novel anticancer agent trans-[PtCl<sub>2</sub>(dimethylamine)(isopropylamine)]: A DFT study. **Chemical Physics Letters**, v. 651, p. 216-220, 2016.

IARC, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, **Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012**. Disponível em: <[http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)> Acessado em: 01 de setembro de 2016.

INCA, INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Prevenção**. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/prevencao-fatores-de-risco>>

Acessado em: 22 de agosto de 2016a.

INCA, INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Tratamento cirúrgico**. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=98](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=98)> Acessado em 22 de agosto de 2016b.

JACOB, E. J.; THOMPSON, B.; BARTELL, L. S.; Influence of Nonbonded Interactions on Molecular Geometry and Energy: Calculations for Hydrocarbons Based on Urey-Bradley Field. **The Journal of Chemical Physics**, v. 47, p. 3736-3753, 1967.

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

KASPARKOVA, J.; ZEHNULOVA, J.; FARRELL, N.P.; BRABEC, V.; DNA Interstrand Cross-links of the Novel Antitumor Trinuclear Platinum Complex BBR3464. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 50, p. 48076–48086, 2002.

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

KELLAND, L. R.; FARRELL, N. P.; Cancer Drug Discovery And Development. *In*: TEICHER, B. A.. **Platinum-Based Drugs In Cancer Therapy**. Totowa: Humana, 2000. p. 321-338.

KOCH, W.; HOLTHAUSEN, C.; A Chemistry Guide to Density Funcional Theory. WILEY-VCH, Weinheim, 2001.

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

KOMEDA, S.; MOULAEI, T.; CHIKUMA, M.; ODANI, A.; KIPPING, R.; FARRELL, N. P.; WILLIAMS, L. D.; The phosphate clamp: a small and independent motif for nucleic acid backbone recognition. **Nucleic Acids Research**, v. 39, n. 1, p. 325-336, 2011.

KOMEDA, S.; MOULAEI, T.; WOODS, K.K.; CHIKUMA, M.; FARREL, N. P.; WILLIAMS, L. D.; A Third Mode of DNA Binding: Phosphate Clamps by a Polynuclear Platinum Complex. **Journal of The American Chemical Society**, v. 126, p. 16092-16103, 2006.

KRISHNAN, R.; BINKLEY, J. S.; SEEGER, R.; POPLE, J. A.; Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 72, p. 650-654, 1980.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G.; Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, p. 785-89, 1988.

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

LOPES, J. F.; *et. al.*; Monte Carlo Simulation of Cisplatin Molecule in Aqueous Solution. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 110, p. 12047-12054, 2006.

MANZOTTI, C.; *et. al.* BBR 3464: A Novel Triplatinum Complex, Exhibiting a Preclinical Profile of Antitumor Efficacy Different from Cisplatin. **Clinical Cancer Research**. v. 6, p. 2626-2634, 2000.

MASERAS, F.; MOROKUMA, K. J.; IMOMM: A new integrated ab initio + molecular mechanics geometry optimization scheme of equilibrium structures and transition states. **Journal of Computational Chemistry**, v. 16, p. 1170-1179, 1995

MCLEAN, A. D.; CHANDLER, G. S.; Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11–18. **The Journal of Chemical Physics**, v. 72, p. 5639-5648, 1980.

MIERTUŠ, S.; SCROCCO, E.; TOMASI, J. Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. **Chemical Physics**, v. 55, p.117-129, 1981.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Estimativa 2016 Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, **INCA**, 2015.

MOPAC2009, J.P.J. STEWART, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net), 2008.

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

MORGON, N. H.; Computação Em Química Teórica: Informações Técnicas. **Química Nova**, v. 24, n. 5, p. 676-682, 2001.

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

MOROKUMA, K.; ONIOM and Its Applications to Material Chemistry and Catalyses. **Bulletin Korean Chemical Society**, v. 24, n. 6, p. 797-801, 2003.

MOROKUMA, K.; PEDERSEN, L.; Molecular-Orbital Studies of Hydrogen Bonds. An Ab Initio Calculation for Dimeric H<sub>2</sub>O. **The Journal of Chemical Physics** v. 48, p. 3275-3282, 1968.

MUKHERJEE, S.; *et. al.*; Cytotoxic, DNA binding and drug reservoir property of Pt-sulfur complexes: In-vitro kinetics, mechanism with bio-relevant molecules in aqueous médium and a theoretical approach. **Polyhedron**, v. 119, p. 84-97, 2016.

NOVATO, W. T. G. ; *et. al.* Reaction between the Pt(II)-complexes and the amino acids of the  $\beta$ -amyloid peptide. **Chemical Physics Letters**, v. 667, p. 4-8, 2017.

OLSZEWSKI, U.; HAMILTON, G.; A Better Platinum-Based Anticancer Drug Yet to Come? **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 10, p. 293-301, 2010.

OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Cancer**. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/cancer/en/>> Acessado em 22 de agosto de 2016.

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

PAIXÃO, N. M.; ESTEVES, L. F.; ANCONI, C. P. A.; NASCIMENTO JR., C. S.; ALMEIDA, W. B.; SANTOS, H. F.; COSTA, L. A. S. Theoretical Study of Inclusion of

a Dinuclear Platinum(II) Complex in  $\alpha$ ,  $\beta$ , and  $\gamma$ -Cyclodextrins. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 112, p. 3403-3408, 2012.

PASETTO, L. M.; *et. al.*; The development of platinum compounds and their possible combination. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 60, p. 59–75, 2006.

PAVANKUMAR, P. N. V.; SEETHARAMULU, P.; YAO, S.; SAXE, J. D.; REDDY, D. G.; HAUSHEER, F. H.; Comprehensive Ab Initio Quantum Mechanical and Molecular Orbital (MO) Analysis of Cisplatin: Structure, Bonding, Charge Density, and Vibrational Frequencies. **Journal of Computational Chemistry**, v. 20, n. 3, p. 365-382, 1999.

PETRELLI, F.; *et. al.*, Platinum salts in advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 160, p. 425-437, 2016.

PIZARRO A. M.; SADLER, P. J.; Metal Ion–Nucleic Acid Interactions in Disease and Medicine. *In*: HUD, N. V.. **Nucleic Acid–Metal Ion Interactions**. Cambridge: RSC Biomolecular Sciences, 2009. p. 350-398.

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

PRISECARU, A.; MOLPHY, Z.; KIPPING, R. G.; PETERSON, E. J.; QU, Y.; KELLETT, A.; FARRELL, N. P.; The Phosphate Clamp: Sequence Selective Nucleic Acid Binding Profiles and Conformational Induction of Endonuclease Inhibition by Cationic Triplatin Complexes, **Nucleic Acid Research**, p. 1-14, 2014.

RABER, J.; ZHU, C.; ERIKSSON, L. A.; Theoretical Study of Cisplatin Binding to DNA: The Importance of Initial Complex Stabilization. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 109, p. 11006-11015, 2005.

RAPPÉ, A. K.; *et. al.*; UFF, a Full Periodic Table Force Field for Molecular Mechanics and Molecular Dynamics Simulations. **Journal of the American Chemical Society**, v. 114, p. 10024-10035, 1992.

REDOME, REGISTRO NACIONAL DE DOADORES VOLUNTARIOS DE MEDULA ÓSSEA, **O que é o transplante de medula óssea**. Disponível

em:<<http://redome.inca.gov.br/medula-ossea/o-que-e-o-transplante-de-medula-ossea/>>

Acessado em: 01 de setembro de 2016.

REZÁČ, J., *et. al.*; Semiempirical Quantum Chemical PM6 Method Augmented by Dispersion and H-Bonding Correction Terms Reliably Describes Various Types of Noncovalent Complexes. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 5, p. 1749–1760, 2009.

ROOTHANN, C. C. J., New Developments in Molecular Orbital Theory. **Reviews of Modern Physics**, v. 23, p. 69-88, 1951.

ROSENBERG B.; VANCAMP L.; KRIGAS T.; Inhibition of Cell Division in Escherichia Coli by Electrolysis Products from a Platinum. **Nature**, n. 13, v. 205, p. 698-9, 1965.

ROSENBERG B.; VANCAMP L.; The Successful Regression of Large Solid Sarcoma 180 Tumors by Platinum Compounds. **Cancer Research**, v. 30, p. 1799-1802, 1970.

ROY, L. E.; HAY, P. J.; MARTIN, R. L.; Revised Basis Sets for the LANL Effective Core Potentials. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 4, n. 7, p. 1029-1031, 2008.

RUHANYEL, R. A.; *et. al.* Factors Affecting DNA-DNA Interstrand Cross-Links in the Antiparallel 3'-3' Sense: A Comparison with the 5'-5' Directional Isomer. **Chemistry - A European Journal**, v. 15, p. 9365-9374, 2009.

SINGH, U. C.; KOLLMAN, P. A.; A Combined *Ab Initio* Quantum Mechanical and Molecular Mechanical Method for Carrying out Simulations on Complex Molecular Systems: Applications to the CH<sub>3</sub>Cl + Cl<sup>-</sup> Exchange Reaction and Gas Phase Protonation of Polyethers. **Journal of Computational Chemistry**, v. 7, n. 6, p. 718-730 1986.

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.

WANG, X.; GUO, Z.; The Role of Sulfur in Platinum Anticancer Chemotherapy. **Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 1, p. 19-34, 2007.

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

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

WOYNAROWSKI, J. M.; *et. al.* Oxaliplatin-Induced damage of cellular DNA. **Molecular Pharmacology**, v.58, n. 5, p. 920-927, 2000.

ZHOU, L.; Theoretical analysis on the transition state of the anticancer drug *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(isopropylamine)<sub>2</sub>] and Its *cis* isomer binding to DNA purine bases. **The Journal Physical Chemistry B**, v. 113, p. 2110–2127, 2009.



## APÊNDICE 1 - PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O MESTRADO

### **Estudos Teóricos de Complexos Trinucleares de Platina (II): Estrutura e Interações de Hidrogênio.**

Nathália Magalhães Paixão e Luiz Antônio Sodré Costa. Físico-Química na América Latina (FQAL16), 2016, Juiz de Fora, MG.

*Apresentação de Pôster.*

### **Estudos Teóricos de Complexos Trinucleares de Platina (II): Estrutura e Interações de Hidrogênio.**

Nathália Magalhães Paixão e Luiz Antônio Sodré Costa. I Workshop do Grupo de Excelência em Simulação Computacional – GESC, 2016, Belo Horizonte, MG.

*Apresentação de Pôster.*

### **Theoretical study of non-covalent Interactions between trinuclear Platinum(II) complexes and DNA.**

Nathália Magalhães Paixão e Luiz Antônio Sodré Costa. International Conference on Coordination Chemistry, 2016, Brest, France.

*Apresentação de Pôster.*

## **ARTIGO**

### **Theoretical study of the structure and hydrogen bonding of trinuclear platinum (II) complexes.**

Nathália M. Paixão, James A. Platts, Luiz Antônio S. Costa.

*Em Preparação*

**APÊNDICE 2 - DESCRIÇÃO DOS PSEUDOPOTENCIAIS E ALGUMAS  
FUNÇÕES DE BASES PARA O ÁTOMO DE PLATINA(II) UTILIZADOS NA  
ANÁLISE DOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS DO COMPLEXO AH78.**

LANL2DZ

|      |   |           |                |             |    |               |
|------|---|-----------|----------------|-------------|----|---------------|
| **** |   |           | PT             | 0           |    |               |
| Pt   | 0 |           | PT-ECP         | 4           | 60 |               |
| S    | 3 | 1.00      | g-ul potential |             |    |               |
|      |   | 2.5470000 | 5              |             |    |               |
|      |   | 1.6140000 | 1              | 728.934056  |    | -0.1619268    |
|      |   | 0.5167000 | 2              | 320.6567800 |    | -1320.2873852 |
|      |   | 0.3922319 | 2              | 52.8680174  |    | -298.3178135  |
| S    | 4 | 1.00      | 2              | 12.0280128  |    | -87.5837065   |
|      |   | 2.5470000 | 2              | 3.5238913   |    | -8.1493274    |
|      |   | 1.6140000 |                |             |    |               |
|      |   | 0.5167000 |                |             |    |               |
|      |   | 0.2651000 |                |             |    |               |
|      |   | 1.3426596 |                |             |    |               |
| S    | 1 | 1.00      | s-ul potential |             |    |               |
|      |   | 0.0580000 | 6              |             |    |               |
|      |   | 1.0000000 | 0              | 409.4437358 |    | 2.7334218     |
| P    | 3 | 1.00      | 1              | 274.5419231 |    | 59.7024329    |
|      |   | 2.9110000 | 2              | 127.5658570 |    | 891.4589550   |
|      |   | 1.8360000 | 2              | 32.9036631  |    | 368.4467656   |
|      |   | 0.5982000 | 2              | 5.0593880   |    | 238.0263090   |
|      |   | 0.5438632 | 2              | 4.1506556   |    | -107.0556454  |
| P    | 2 | 1.00      | p-ul potential |             |    |               |
|      |   | 0.6048000 | 4              |             |    |               |
|      |   | 0.0996000 | 0              | 466.1728892 |    | 1.8878568     |
| P    | 1 | 1.00      | 1              | 120.7888259 |    | 76.0138629    |
|      |   | 0.0290000 | 2              | 36.4118791  |    | 343.5511116   |
| D    | 2 | 1.00      | 2              | 5.6985408   |    | 119.4911786   |
|      |   | 1.2430000 |                |             |    |               |
|      |   | 0.4271000 |                |             |    |               |
|      |   | 0.5511090 |                |             |    |               |
| D    | 1 | 1.00      | d-ul potential |             |    |               |
|      |   | 0.1370000 | 5              |             |    |               |
|      |   | 1.0000000 | 0              | 249.5650763 |    | 2.9343678     |
| **** |   |           | 1              | 126.6678585 |    | 59.3306571    |
|      |   |           | 2              | 63.1430586  |    | 452.4445194   |
|      |   |           | 2              | 17.9059470  |    | 210.4769479   |
|      |   |           | 2              | 4.2239373   |    | 58.6254112    |
|      |   |           | f-ul potential |             |    |               |
|      |   |           | 5              |             |    |               |
|      |   |           | 0              | 121.8158799 |    | 3.9534253     |
|      |   |           | 1              | 60.8757030  |    | 53.8555182    |
|      |   |           | 2              | 31.4767147  |    | 247.4305133   |
|      |   |           | 2              | 9.8811751   |    | 127.8187976   |
|      |   |           | 2              | 2.7319874   |    | 15.3772046    |

LANL2TZ

```

****
Pt      0
S 1 1.00      2.5470000      1.0000000
S 1 1.00      1.6140000      1.0000000
S 1 1.00      0.5167000      1.0000000
S 1 1.00      0.2651000      1.0000000
S 1 1.00      0.0580000      1.0000000
P 1 1.00      2.9110000      1.0000000
P 1 1.00      1.8360000      1.0000000
P 1 1.00      0.5982000      1.0000000
P 1 1.00      0.0996000      1.0000000
P 1 1.00      0.0290000      1.0000000
D 1 1.00      1.2430000      1.0000000
D 1 1.00      0.4271000      1.0000000
D 1 1.00      0.1370000      1.0000000
****

PT      0
PT-ECP  4      60
g-ul potential
5
1 728.9394056      -0.1619268
2 320.6567800     -1320.2873852
2 52.8680174      -298.3178135
2 12.0280128      -87.5837065
2 3.5238913       -8.1493274
s-ul potential
6
0 409.4437358      2.7334218
1 274.5419231      59.7024329
2 127.5658570      891.4589550
2 32.9036631       368.4467656
2 5.0593880        238.0263090
2 4.1506556       -107.0556454
p-ul potential
4
0 466.1728892      1.8878568
1 120.7888259      76.0138629
2 36.4118791       343.5511116
2 5.6985408        119.4911786
d-ul potential
5
0 249.5650763      2.9343678
1 126.6678585      59.3306571
2 63.1430586       452.4445194
2 17.9059470       210.4769479
2 4.2239373        58.6254112
f-ul potential
5
0 121.8158799      3.9534253
1 60.8757030       53.8555182
2 31.4767147       247.4305133
2 9.8811751        127.8187976
2 2.7319874        15.3772046

```

LANL2TZ(F)

```

****
Pt      0
S  1    1.00
      2.5470000      1.0000000
S  1    1.00
      1.6140000      1.0000000
S  1    1.00
      0.5167000      1.0000000
S  1    1.00
      0.2651000      1.0000000
S  1    1.00
      0.0580000      1.0000000
P  1    1.00
      2.9110000      1.0000000
P  1    1.00
      1.8360000      1.0000000
P  1    1.00
      0.5982000      1.0000000
P  1    1.00
      0.0996000      1.0000000
P  1    1.00
      0.0290000      1.0000000
D  1    1.00
      1.2430000      1.0000000
D  1    1.00
      0.4271000      1.0000000
D  1    1.00
      0.1370000      1.0000000
F  1    1.00
      0.9930000      1.0000000
****

PT      0
PT-ECP  4      60
g-ul potential
  5
  1  728.9394056      -0.1619268
  2  320.6567800     -1320.2873852
  2   52.8680174     -298.3178135
  2   12.0280128     -87.5837065
  2    3.5238913     -8.1493274
s-ul potential
  6
  0  409.4437358       2.7334218
  1  274.5419231       59.7024329
  2  127.5658570      891.4589550
  2   32.9036631      368.4467656
  2    5.0593880      238.0263090
  2    4.1506556     -107.0556454
p-ul potential
  4
  0  466.1728892       1.8878568
  1  120.7888259       76.0138629
  2   36.4118791      343.5511116
  2    5.6985408      119.4911786
d-ul potential
  5
  0  249.5650763       2.9343678
  1  126.6678585       59.3306571
  2   63.1430586      452.4445194
  2   17.9059470      210.4769479
  2    4.2239373       58.6254112
f-ul potential
  5
  0  121.8158799       3.9534253
  1   60.8757030       53.8555182
  2   31.4767147      247.4305133
  2    9.8811751      127.8187976
  2    2.7319874       15.3772046

```

DEF2-QZVP

```

****
Pt      0
S      4  1.00
      23.465507222
0.55150926143
      20.657091116  -
1.2690274107
      15.725107858
1.1215145470
      7.9297463605  -
0.42250178029
S      1  1.00
      4.6667116243  1.0000000
S      1  1.00
      1.4202522633  1.0000000
S      1  1.00
      0.66786671541  1.0000000
S      1  1.00
      0.19745059689  1.0000000
S      1  1.00
      0.92573920368E-01
1.0000000
S      1  1.00
      0.38895936899E-01
1.0000000
P      4  1.00
      15.500000000  -
0.15672718629
      14.000000000
0.23853412989
      6.1161212339  -
0.31041379733
      1.5715586385
0.56473525089
P      1  1.00
      0.75132510781
1.0000000
P      1  1.00
      0.33306466812
1.0000000
P      1  1.00
      0.91000000000E-01
1.0000000
P      1  1.00

0.35000000000E-01
1.0000000
D      3  1.00
      8.3207937611
0.62945508668E-01
      7.4207226520  -
0.90271154330E-01
      1.6570410639
0.16812340903
D      1  1.00
      0.73943569960  1.0000000
D      1  1.00
      0.30508290090  1.0000000
D      1  1.00
      0.11350435924  1.0000000
F      1  1.00
      1.6402500  1.0000000
F      1  1.00
      0.6681300  1.0000000
F      1  1.00
      0.2721500  1.0000000
G      1  1.00
      1.0162300  1.0000000
****
PT      0
PT-ECP  3  60
f-ul potential
  1
  2  3.30956857  24.31437573
s-ul potential
  3
  2  13.42865130  579.22386092
  2  6.71432560  29.66949062
  2  3.30956857  -24.31437573
p-ul potential
  3
  2  10.36594420  280.86077422
  2  5.18297210  26.74538204
  2  3.30956857  -24.31437573
d-ul potential
  3
  2  7.60047949  120.39644429
  2  3.80023974  15.81092058
  2  3.30956857  -24.31437573

```

DEF2-TZVP

```

****
Pt      0
S      3      1.00
        30.000000000      0.27148263900
        27.000000000     -0.42226758774
        14.408318564      0.44361581995
S      1      1.00
        5.5335788010      1.00000000
S      1      1.00
        1.2986438223      1.00000000
S      1      1.00
        0.58759393108      1.00000000
S      1      1.00
        0.13845587261      1.00000000
S      1      1.00
        0.49204459888E-01  1.00000000
P      4      1.00
        15.500000000     -0.15672718629
        14.000000000      0.23853412989
        6.1161212339     -0.31041379733
        1.5715586385      0.56473525089
P      1      1.00
        0.75132510781      1.00000000
P      1      1.00
        0.33306466812      1.00000000
P      1      1.00
        0.57000000000E-01  1.00000000
D      4      1.00
        8.3207937611      0.62945798646E
        7.4207226520     -0.90271847072E
        1.6570410639      0.16812526416
        0.73943569960      0.25045416970
D      1      1.00
        0.30510856008      1.00000000
D      1      1.00
        0.11350405268      1.00000000
F      1      1.00
        0.6681300         1.00000000
****

```

```

PT      0
PT-ECP      3      60
f-ul potential
  1
  2      3.30956857      24.31437573
s-ul potential
  3
  2      13.42865130      579.22386092
  2      6.71432560      29.66949062
  2      3.30956857     -24.31437573
p-ul potential
  3
  2      10.36594420      280.86077422
  2      5.18297210      26.74538204
  2      3.30956857     -24.31437573
d-ul potential
  3
  2      7.60047949      120.39644429
  2      3.80023974      15.81092058
  2      3.30956857     -24.31437573

```

DZP

|      |                  |            |             |            |
|------|------------------|------------|-------------|------------|
| **** |                  |            | 0.39330102  | 1.00000000 |
| Pt   | 0                |            | F 4 1.00    |            |
| S    | 10               | 1.00       | 81.71356317 | 0.0793122  |
|      | 2791808.07651936 | 0.0001912  | 26.01465414 | 0.3352332  |
|      | 882487.58526301  | 0.0003840  | 9.24164592  | 0.5453495  |
|      | 278953.39392896  | 0.0024520  | 3.08336027  | 0.3452752  |
|      | 83026.90575739   | 0.0085909  | F 1 1.00    |            |
|      | 33189.87040279   | 0.0224299  | 0.8488304   | 1.00000000 |
|      | 13267.59665804   | 0.0692804  | ****        |            |
|      | 5303.70016346    | 0.1778766  |             |            |
|      | 2181.30805267    | 0.3446446  |             |            |
|      | 928.84325487     | 0.3819050  |             |            |
|      | 395.51946414     | 0.1386252  |             |            |
| S    | 2                | 1.00       |             |            |
|      | 30.53825011      | -0.7235654 |             |            |
|      | 13.00377890      | -0.3033501 |             |            |
| S    | 2                | 1.00       |             |            |
|      | 5.53726114       | -0.8210469 |             |            |
|      | 2.35787314       | -0.1990625 |             |            |
| S    | 2                | 1.00       |             |            |
|      | 1.00402809       | 0.8144542  |             |            |
|      | 0.42753462       | 0.2062038  |             |            |
| S    | 1                | 1.00       |             |            |
|      | 168.41985523     | 1.0000000  |             |            |
| S    | 1                | 1.00       |             |            |
|      | 71.71643928      | 1.0000000  |             |            |
| S    | 1                | 1.00       |             |            |
|      | 0.18205253       | 1.0000000  |             |            |
| S    | 1                | 1.00       |             |            |
|      | 0.07752150       | 1.0000000  |             |            |
| P    | 7                | 1.00       |             |            |
|      | 25389.72897085   | 0.0010889  |             |            |
|      | 7404.32819925    | 0.0067513  |             |            |
|      | 2613.69445646    | 0.0326401  |             |            |
|      | 1062.96770831    | 0.1105762  |             |            |
|      | 472.67119558     | 0.2705927  |             |            |
|      | 218.47683705     | 0.4331482  |             |            |
|      | 100.98378910     | 0.3039923  |             |            |
| P    | 2                | 1.00       |             |            |
|      | 46.67646144      | 0.6234384  |             |            |
|      | 21.57467126      | 0.4190589  |             |            |
| P    | 2                | 1.00       |             |            |
|      | 9.97218782       | 0.4786935  |             |            |
|      | 4.60931843       | 0.5652918  |             |            |
| P    | 2                | 1.00       |             |            |
|      | 2.13050704       | 0.3684168  |             |            |
|      | 0.98475736       | 0.6718918  |             |            |
| P    | 1                | 1.00       |             |            |
|      | 0.45517196       | 1.0000000  |             |            |
| P    | 1                | 1.00       |             |            |
|      | 0.12639299       | 1.0000000  |             |            |
| P    | 1                | 1.00       |             |            |
|      | 0.04712598       | 1.0000000  |             |            |
| D    | 5                | 1.00       |             |            |
|      | 944.74967668     | 0.0142384  |             |            |
|      | 298.59854131     | 0.0954306  |             |            |
|      | 113.41571932     | 0.3318852  |             |            |
|      | 46.72129236      | 0.5063913  |             |            |
|      | 20.49825991      | 0.2514720  |             |            |
| D    | 2                | 1.00       |             |            |
|      | 7.62902460       | 0.8834692  |             |            |
|      | 2.83936376       | 0.1643180  |             |            |
| D    | 1                | 1.00       |             |            |
|      | 1.05675194       | 1.0000000  |             |            |
| D    | 1                | 1.00       |             |            |