

Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química

Juliana Fedoce Lopes

ESTUDO TEÓRICO DAS INTERAÇÕES
DA CISPLATINA E ANÁLOGOS
EM SOLUÇÃO.

Orientador: Wagner Batista De Almeida
Co-Orientador: Hélio Ferreira Dos Santos-UFJF

Belo Horizonte
2009

UFMG-ICEx/DQ 760^a.
T. 315^a.

Juliana Fedoce Lopes

ESTUDO TEÓRICO DAS INTERAÇÕES DA CISPLATINA E ANÁLOGOS EM SOLUÇÃO.

Tese apresentada ao
Departamento de Química do
Instituto de Ciências Exatas da
Universidade Federal de Minas
Gerais como requisito parcial
para a obtenção do grau de
Doutor em Ciências - Química

Belo Horizonte
2009

ÍNDICE

Índice de Figuras.	i
Índice de Tabelas.	vi
Abreviações.	viii
Resumo.	x
Abstract.	xi
1 Introdução.	
1.1 Cisplatina: Um breve histórico.	1
1.2 Relações entre estrutura e atividade biológica.	2
1.3 Análogos da cisplatina.	3
1.4 Câncer e o tratamento quimioterápico.	4
1.5 Mecanismo de ação da cisplatina e seus análogos.	5
1.6 Cisplatina e análogos: experimentos e cálculos teóricos.	10
1.7 Referências Bibliográficas.	14
2 Fundamentos Teóricos.	
2.1 Introdução à química quântica.	18
2.2 O método de Hartree-Fock.	21
2.3 Métodos <i>ab initio</i> e conjunto de funções de base.	25
2.4 Modelos correlacionados.	30
2.5 Erro de superposição de funções de base.	35
2.6 Solvatação e métodos teóricos para incluir o efeito do solvente.	38
2.7 Referências bibliográficas.	51
3 Interações cisplatina-água.	
3.1 Análise das curvas de energia potencial para os sistemas <i>cis-ddp</i> -água, <i>madp</i> -água e <i>dap</i> -água.	53
3.2 Análise das contribuições para a correlação eletrônica, dispersão, indução e repulsão para as CEPs <i>cis-DDP</i> ...água.	71
3.3 Efeitos do erro de superposição de base para a energia de interação entre os sistemas <i>cis-DDP</i> ...H ₂ O.	86
3.4 Referências bibliográficas.	106
4 Hidrólise da cisplatina em solução.	
4.1 Estudo da reação de troca de cloretos por água (hidrólise) em fase gasosa.	108
4.2 Estudo da reação de troca de cloretos por água (hidrólise) em solução.	117
4.3 Estudo da Reação de hidrólise através de simulações clássicas de Monte Carlo.	124
4.4 Referências Bibliográficas.	159
5 Considerações Finais e Perspectivas.	161
6 Apêndice: Produção Científica durante o período (2005-2008).	
6.1 Participações em eventos científicos durante o período (2005-2008)	164
6.2 Artigos Científicos durante o período (2005-2008)	165
6.3 Colaborações em artigos	165

Lopes, Juliana Fedoce

L864e Estudo teórico das interações da cisplatina e
2009 análogos em solução./ Juliana Fedoce Lopes. 2009.

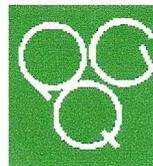
T

xvi; 166 f. : il.

Orientador: Wagner Batista de Almeida
Co-Orientador: Hélio Ferreira dos Santos
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Minas
Gerais. Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1.Físico-química - Teses 2.Química inorgânica -
Teses 3.Cisplatina - Teses 4.Cálculos teóricos -
Teses I.Almeida, Wagner Batista de, Orientador
II.Santos, Hélio Ferreira dos, Co-Orientador
III.Título

CDU 043



"Estudo Teórico das Interações da Cisplatina e Análogos em Solução"

Juliana Fedoce Lopes

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Wagner Batista de Almeida - Orientador
UFMG

Prof. Hélio Ferreira dos Santos - Co-Orientador
UFJF

Prof. Francisco Elias Jorge
UFES

Prof. Rogério Custódio
UNICAMP

Prof. Elene Cristina Pereira Maia
UFMG

Prof. Hélio Anderson Duarte
UFMG

Dedico esta tese aos meus pais Cosme e Jô, e ao Fred, pelo amor incomensurável e por serem meus exemplos, de tudo e sempre.

Agradecimentos

À Deus que me inspira, apóia, suporta e responde.

À meus pais, minha irmã Dani, e as crianças, Gabriel, Eduardinho e Guilherme que só me trazem alegria. Agradeço especialmente ao meu pai, por acreditar cegamente em meu potencial e ser minha agência de fomento particular no primeiro ano do doutorado.

Ao Fred, pelo amor e presença constantes, pela paciência diária, pelo incentivo e parceria. Obrigada por estar presente em minha vida. Agradeço também à família que ganhei, Luciano, Lenise, Leandro, Luciana e Arnaldo.

Ao Professor Wagner Batista De Almeida, por me receber em seu laboratório, pela orientação regada com frases de otimismo, estímulo, ciência e paciência.

Ao Professor Hélio Ferreira Dos Santos, pelo incentivo e confiança de sempre e pela amizade.

Ao Professor Willian Ricardo Rocha, pela amizade, colaborações científicas e cobranças sempre bem-vindas e bem humoradas. Algum progresso aí?

Aos meus inúmeros amigos, que me apóiam em todos os momentos acadêmicos ou não.

Aos amigos de laboratório, Bruno, Charles, Dalva, Fabiana, Júlio, Mateus, Mauro, Roberta e Rodrigo. Aos amigos do NEQC/UFJF. Aos amigos e irmãos científicos, Clebio, Cleber e Luiz Antonio. Ao Clebio, por tudo, nossa amizade é muito valiosa. Ao Cleber, pelas doses de otimismo superestimadas e exageradas. Ao Luiz pela amizade, conselhos e conversas importantes. À Luciana pela amizade, pelas conversas e por dividir comigo algumas dúvidas sejam acadêmicas ou cotidianas.

As “meninas” da secretaria da pós-graduação do DQ/UFMG, Paulete, Cátia e Lílian, pela atenção, dedicação, paciência e claro pelo bom-humor.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

Índice de Figuras.

Figura 1.1	<i>cis</i> -diaminodichloroplatina(II), <i>cis</i> -DDP e seu isômero <i>trans</i> -DDP	1
Figura 1.2	Análogos carboxilatos da cisplatina: (I)- carboplatina, (II)-oxaliplatina e (III)-nedaplatina	3
Figura 1.3	Exemplos de estruturas dos compostos de Platina(IV) Satraplatina e Iproplatina	4
Figura 1.4	Representação esquemática da reação de hidrólise da cisplatina	6
Figura 1.5	Reações envolvidas no mecanismo de ativação da carboplatina	8
Figura 1.6	Ligações de hidrogênio entre as bases guanina e citosina e adenina e timina. Os nitrogênios “N7” das bases guanina e adenina são apresentados em destaque	9
Figura 2.1	Fluxograma do ciclo autoconsistente de Hartree-Fock-Roothaan para a determinação da energia	25
Figura 2.2	Representação do procedimento CP para o cálculo do BSSE no sistema cisplatina...água	37
Figura 2.3	Representação do ciclo termodinâmico que descreve o processo de solvatação	39
Figura 2.4	Evolução da descrição da cavidade no método contínuo de solvatação. a) Modelo de Onsager. b) PCM	43
Figura 2.5	Gráfico do potencial de Lennard-Jones para um líquido atômico hipotético	47
Figura 2.6	Função de autocorrelação e a função ajustada para a simulação da cisplatina	49
Figura 3.1	Representação das orientações estudadas para o sistema (<i>cis</i> -ddp...H ₂ O).	56
Figura 3.2	Curvas de energia potencial para as orientações DDP-I e DDP-II.	57
Figura 3.3	Curvas de energia potencial para as orientações DDP-III e DDP-IV.	58
Figura 3.4	Curvas de energia potencial para as orientações DDP-V e DDP-VI.	58
Figura 3.5	Curvas de energia potencial para as orientações DDP-VII e DDP-VIII.	59
Figura 3.6	Representação das orientações estudadas para o sistema (madp...H ₂ O). As setas para as estruturas I, II, III e IV, indicam o ângulo de ligação, cuja bissetriz é contemplada na orientação especificada.	60
Figura 3.7	Curvas de energia potencial no nível MP2 para as orientações MADP-I e V.	62
Figura 3.8	Curvas de energia potencial para as orientações MADP-VII e IX no nível MP2.	63
Figura 3.9	Curvas de energia potencial para as orientações MADP-XV e XVI no nível MP2.	64
Figura 3.10	Orientações definidas para a interação dap...H ₂ O.	64
Figura 3.11	Curvas de energia potencial para as orientações DAP-I e DAP-III no nível MP2.	66
Figura 3.12	Curvas de energia potencial para as orientações DAP-VI e IX no nível MP2.	66
Figura 3.13	Curvas de energia potencial para as orientações DAP-X e XI no nível MP2.	67
Figura 3.14	Curvas de energia potencial para algumas orientações (madp...H ₂ O) estudadas.	68
Figura 3.15	Curvas de energia potencial para algumas orientações (dap...H ₂ O) estudadas.	69

Figura 3.16	Contribuições não-eletrostáticas calculadas para algumas orientações dos sistemas $\text{madp}\cdots\text{H}_2\text{O}$ e $\text{dap}\cdots\text{H}_2\text{O}$.	70
Figura 3.17	Representação para os sistemas estudados. Relação entre os vetores dipolos dos monômeros isolados é ressaltada. a) $(\text{H}_2\text{O})_2$. b) A orientação DDP-I é utilizada como exemplo: cisplatina (A) e água (B)..	73
Figura 3.18	Contribuições para a energia de interação. Estrutura DDP-I.	80
Figura 3.19	Contribuições para a energia de interação. Dímero de água.	81
Figura 3.20	Contribuições para a energia de interação. Estrutura DDP-II.	81
Figura 3.21	Contribuições para a energia de interação. Estrutura DDP-III.	82
Figura 3.22	Contribuições para a energia de interação. Estrutura DDP-IV.	83
Figura 3.23	Contribuições para a energia de interação. Estrutura DDP-V.	83
Figura 3.24	Contribuições para a energia de interação. Estrutura DDP-VI.	84
Figura 3.25	Contribuições para a energia de interação. Estrutura DDP-VII.	84
Figura 3.26	Contribuições para a energia de interação. Estrutura DDP-VIII.	85
Figura 3.27	Valores de energia relativa ($\Delta(\Delta E)/\text{kcal mol}^{-1}$) com relação à estrutura mais estável.	86
Figura 3.28	Porcentagem de correção BSSE para a <i>cis</i> -DDP no ponto de mínimo das orientações estáveis DDP-II, IV, V e VI. Resultados 6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f).	89
Figura 3.29	Porcentagem de correção BSSE para a <i>cis</i> -DDP no ponto de mínimo das orientações II, IV, V e VI. Resultados MP2.	92
Figura 3.30	Varição do BSSE em relação à distância intermolecular $r(\text{Pt}\cdots\text{Ow})$, para a orientação DDP-I a) e c) 6-31G(d,p)/LANL2DZ. b) e d) 6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f).	93
Figura 3.31	Varição do BSSE em relação à distância intermolecular $r(\text{Pt}\cdots\text{Ow})$, para a orientação DDP-VI a) e c) 6-31G(d,p)/LANL2DZ. b) e d) 6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f).	95
Figura 3.32	(a) Valores para a energia de interação (ΔE), Erro de superposição de funções de base (BSSE) e energia de interação corrigida (ΔE^{BSSEc}) para o dímero da água (b) Contribuições de cada monômero para o BSSE	96
Figura 3.33	Energias de interação relativas MP2 e DFT-PBE1PBE para DDP-I a VIII. a) Energia sem correção ($\Delta E/\text{kcal mol}^{-1}$). b) Energia de interação corrigida ($\Delta E^{\text{BSSEc}}/\text{kcal mol}^{-1}$)	98
Figura 3.34	Distâncias de equilíbrio MP2 e DFT-PBE para as orientações DDP-I a VIII.	99

Figura 3.35	Curva de energia potencial de Lennard-Jones (12-6) mais Coulomb parametrizada (linha sólida) através de curvas <i>ab initio</i> MP2/6-31G(d,p)/LANL2DZ com e sem correção do BSSE para a orientação DDP-I.	101
Figura 3.36	Curvas de energia potencial, LJ' e curvas de energia potencial clássicas de Lennard-Jones (12-6) para as espécies hidrolisadas.	102
Figura 3.37	Estruturas otimizadas partindo-se das orientações DDP-II, DDP-V e DDP-VI no nível MP2/6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f)	103
Figura 4.1	Representação da reação de hidrólise da cisplatina	109
Figura 4.2	Representação do modo vibracional imaginário para o TS1. $\nu=199i$ cm ⁻¹ calculada no nível: MP2/LANL2DZ/6-31G(d,p)	110
Figura 4.3	Representação das espécies cis-DDP, TS1 e madp.	110
Figura 4.4	Representações do modo imaginário para o TS2. $\nu=183i$ cm ⁻¹ calculada no nível: MP2/LANL2DZ/6-31G(d,p) em fase gás.	113
Figura 4.5	Representação da espécie cis-DDP, TS1 e madp.	114
Figura 4.6	Barreiras de energia da reação de hidrólise da cisplatina. (a)-Primeira etapa. (b)-Segunda etapa. Resultados MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ	115
Figura 4.7	Diferenças de rotação do grupo amino. (a) estruturas da fase gás e HF/PCM/UAO e (b) PCM utilizando os modelos de raio UAHF e UFF no nível HF/6-31g(d,p).	119
Figura 4.8	Etapa de termalização de 3,0. 10 ⁵ passos MC para a cisplatina em água. Variação da entalpia configuracional (Hc·N ⁻¹) ao longo da etapa.	127
Figura 4.9	Funções de distribuição radial para a simulação NPT da água. (a)-g(r)cm..cm.e (b)- RDF's g(r) Ow...Ow e g(r)Ow...Hw.	127
Figura 4.10	Funções de distribuição radial g(r)cm...cm para a simulação NPT da cisplatina em água. (a) Conjunto 1 (b) Conjunto 2.	128
Figura 4.11	Funções de distribuição radial g(r)Pt...H ₂ O para as simulações NPT da cisplatina em água. (a)Conjunto 1 (b)Conjunto 2.	129
Figura 4.12	Funções de distribuição radial g(r)Cl...H ₂ O para as simulações NPT da cisplatina em água. (a)Conjunto 1 (b) Conjunto 2.	130
Figura 4.13	Funções de distribuição radial g(r)NH ₃ ...H ₂ O para as simulações NPT da cisplatina em água. (a) Conjunto 1 (b) Conjunto 2.	130
Figura 4.14	Representação do reagente intermediário da primeira etapa (R11).	131
Figura 4.15	FDRs das interações entre os centros de massa para as simulações R11 em água. (a) Conjunto 1 (b) Conjunto 2.	132
Figura 4.16	FDRs para as interações Pt...H ₂ O para as simulações da espécie R11 em água. (a) Conjunto 1 (b) Conjunto 2.	133

Figura 4.17	Funções de distribuição radial para $\text{Cl}\cdots\text{H}_2\text{O}$ para as simulações NPT da espécie RI1 em água. (a) Conjunto 1 (b) Conjunto 2.	133
Figura 4.18	FDRs para as interações $\text{NH}\cdots\text{H}_2\text{O}$ para as simulações da espécie RI1 em água. (a) Conjunto 1 (b) Conjunto 2.	134
Figura 4.19	Funções de distribuição radial $g(r)\text{cm}\cdots\text{cm}$, para as simulações NPT do estado de transição TS1 em água. a – Conjunto 1, b – Conjunto 2.	135
Figura 4.20	FDRs para a interação platina-solvente para as simulações NPT do estado de transição TS1 em água. a – Conjunto 1, b – Conjunto 2.	136
Figura 4.21	FDRs para as interações $\text{Cl}-\text{H}_2\text{O}$ e $\text{NH}_3-\text{H}_2\text{O}$, para as simulações NPT do estado de transição TS1 em água. a e c – Conjunto 1, b e d – Conjunto 2.	137
Figura 4.22	Funções de distribuição radial para a interação centro de massa soluto- centro de massa solvente para a espécie PI1. a- Conjunto 1 e b - Conjunto 2	138
Figura 4.23	FDRs para as interações $\text{Pt}\cdots\text{H}_2\text{O}$ para as simulações da espécie PI1 em água. a - Conjunto 1 e b - Conjunto 2	138
Figura 4.24	FDRs para as interações $\text{Cl}\cdots\text{H}_2\text{O}$ para as simulações da espécie PI1 em água. a - Conjunto 1 e b - Conjunto 2.	139
Figura 4.25	Funções de distribuição radial das interações entre os centros de massa para as simulações NPT da madp em água.	140
Figura 4.26	FDRs para as interações $\text{Pt}-\text{H}_2\text{O}$ nas simulações da madp em água. a-Conjunto 1. b-Conjunto 2.	141
Figura 4.27	FDRs para as interações $\text{Cl}-\text{H}_2\text{O}$ nas simulações madp em água. a-Conjunto 1. b-Conjunto 2.	142
Figura 4.28	Funções de Distribuição Radial para as interações entre os centros de massa. Simulações do Cl^- em água. a-Conjunto 1; b-Conjunto 2.	143
Figura 4.29	FDRs para as interações $\text{Cl}\cdots\text{H}_2\text{O}$ nas simulações do cloreto em água. a-Conjunto 1; b-Conjunto 2.	143
Figura 4.30	FDRs para as interações entre os centros de massa do soluto e do solvente para as simulações dos reagentes intermediários da segunda etapa.	146
Figura 4.31	Funções de distribuição radial para a simulação NPT do estado de transição TS2 em água. a) $g(r)\text{cm}\cdots\text{cm}$ conjunto 1; b) $g(r)\text{cm}\cdots\text{cm}$ conjunto 2; c) $g(r)\text{Pt}\cdots\text{H}_2\text{O}$ conjunto 1 e d) $g(r)\text{Pt}\cdots\text{H}_2\text{O}$ conjunto 2.	148
Figura 4.32	Funções de distribuição radial para as simulações NPT do estado de transição TS2 em água. a) $g(r)\text{N}\cdots\text{H}_2\text{O}$ conjunto 1 e b) $g(r)\text{N}\cdots\text{H}_2\text{O}$ conjunto 2.	149
Figura 4.33	FDRs para as interações $\text{Cl}\cdots\text{H}_2\text{O}$ nas simulações para a espécie TS2 em água.	150
Figura 4.34	FDRs para as interações centros de massa na simulação da espécie PI2 em solução aquosa. a) conjunto 1 e b) conjunto 2.	150

Figura 4.35	FDR's para as interações Pt...H ₂ O. a) conjunto 1 e b) conjunto 2	151
Figura 4.36	FDR's para as interações Cl...H ₂ O para as simulações da espécie PI2. a-conjunto 1 e b- conjunto 2.	152
Figura 4.37	FDR's para as interações entre os centros de massa para as simulações da espécie DAP em água. a) conjunto 1 e b) conjunto 2.	152
Figura 4.38	FDR's para as interações Pt...H ₂ O para a dap em solução aquosa. a)conjunto 1 e b) conjunto 2.	153
Figura 4.39	FDR's para as interações NH ₃ ...H ₂ O para a dap em solução aquosa. a-conjunto 1 e b-conjunto 2.	154
Figura 4.40	Representação do ciclo termodinâmico para o cálculo da energia de solvatação da reação.	154

Índice de Tabelas.

Tabela 3.1	Parâmetros estruturais <i>cis-ddp</i> ^b (C2v).	53
Tabela 3.2	Parâmetros estruturais para a espécie <i>madp</i> .	54
Tabela 3.3	Parâmetros estruturais para a espécie <i>dap</i> .	54
Tabela 3.4	Mínimos para as curvas de energia potencial para o sistema <i>cis</i> -DDP...H ₂ O. U/kcal.mol ⁻¹ e r(Pt...O _w)/Å.	56
Tabela 3.5	Mínimos ^a de energia nas curvas de energia potencial MP2 para o sistema <i>madp</i> ...H ₂ O ^a . U/kcal mol ⁻¹ e d(Pt...O _w)/Å.	61
Tabela 3.6	Mínimos de energia nas curvas de energia potencial MP2 para o sistema <i>dap</i> ...H ₂ O ^a U/kcal mol ⁻¹ e d(Pt...O)/Å.	65
Tabela 3.7	Parâmetros do potencial Intermolecular LJ (12-6) para compostos de platina. Os valores para os parâmetros do potencial TIP3P ^a para a água também são incluídos.	71
Tabela 3.8	Valores de energia de interação ($\Delta U/\text{kcal mol}^{-1}$) e R_{eq} / Å, em parênteses, no nível 6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f) para o sistema <i>cis</i> -DDP...H ₂ O e (H ₂ O) ₂ .	74
Tabela 3.9	Contribuição da energia de correlação às energias de interação DFT, utilizando a função de base 6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f). A porcentagem de correlação é fornecida em parênteses.	76
Tabela 3.10	Propriedades elétricas para as espécies isoladas. Momento de dipolo ($\mu/10^{-30}\text{cm}$) Momento quadrupolo elétrico ($\Theta/10^{-40}\text{cm}^2$), Polarizabilidade ($\bar{\alpha}^0/10^{-40}\text{C}^2\text{m}^2\text{J}^{-1}$). Energias de ionização (E_A /eV).	77
Tabela 3.11	Contribuições a longa distância para a energia de interação (kcal.mol ⁻¹). Energia eletrostática (U_{El}), Energia de dispersão (U_{Disp}) energia de indução (U_{Induc}). As distâncias intermoleculares, R_{eq} e R_{vdW^+} (Å) e as energias <i>ab initio</i> MP4(SDTQ)/6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f) são também apresentadas	79
Tabela 3.12	Energia de interação ($\Delta E/\text{kcal.mol}^{-1}$), distâncias de equilíbrio (r(Pt...O _w)/Å), e BSSE (kcal.mol ⁻¹) calculados no nível HF para as orientações do sistema cisplatina-água. As contribuições individuais ao BSSE são também incluídas	88
Tabela 3.13	Energia de interação ($\Delta E/\text{kcal.mol}^{-1}$), distâncias de equilíbrio (r(Pt...O _w)/Å), e BSSE (kcal/mol) calculados no nível DFT/6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f) com os funcionais estudados, para as orientações do sistema cisplatina-água. As contribuições individuais ao BSSE são também incluídas	90
Tabela 3.14	Energia de interação ($\Delta E/\text{kcal.mol}^{-1}$), distâncias de equilíbrio (r(Pt...O _w)/Å), e BSSE (kcal/mol) calculados no nível MP2 para as orientações do sistema cisplatina-água. As contribuições individuais ao BSSE são também incluídas	91
Tabela 3.15	Parâmetros do potencial Intermolecular Lennard-Jones (12-6) para a cisplatina.	100

Tabela 3.16	Energias de interação / kcal·mol ⁻¹ , r(Pt···O _w)/Å, e BSSE/kcal·mol ⁻¹ , antes (SO) e depois (O) da otimização. Resultados no nível MP2/6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f), as contribuições individuais são também incluídas.	105
Tabela 4.1	Dados estruturais para as espécies da primeira etapa de hidrólise. Estruturas otimizadas no nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ em fase gás	111
Tabela 4.2	Dados estruturais para as espécies da segunda etapa de hidrólise, Estruturas otimizadas no nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ em fase gás.	114
Tabela 4.3	Dados termodinâmicos, a 298K, para a reação em fase gás para a hidrólise da <i>cis</i> -DDP, (MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ), ΔH e ΔG em kcal.mol ⁻¹ e ΔS em cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹ .	116
Tabela 4.4	Dados estruturais para a cisplatina, Estruturas otimizadas com a função de base 6-31g(d,p)/LANL2DZ, em variações do método PCM	118
Tabela 4.5	Dados estruturais para a TS1. Estruturas otimizadas com a função de base 6-31g(d,p)/LANL2DZ, em variações do método PCM. Comprimentos de ligação/Å e ângulos de ligação/°.	119
Tabela 4.6	Dados estruturais para a madp, Estruturas otimizadas com a função de base 6-31g(d,p)/LANL2DZ, em variações do método PCM.	120
Tabela 4.7	Dados estruturais para a espécie dap, Estruturas otimizadas com a função de base 6-31g(d,p)/LANL2DZ, em variações do método PCM.	120
Tabela 4.8	Dados termodinâmicos em solução para a primeira etapa da reação de hidrólise da <i>cis</i> -DDP, resultados 6-31g(d,p)/LANL2DZ). São incluídos os valores que incluem cálculos PCM sem otimização (ΔG _{sol}) e com otimização ΔG _{solv} (OPT).	123
Tabela 4.9	Parâmetros atômicos do potencial intermolecular de Lennard-Jones para todas as espécies envolvidas na hidrólise utilizados nas simulações clássicas de Monte Carlo.	126
Tabela 4.10	Cargas atômicas CHelpG (q / e) calculadas no nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ para as espécies ^a da primeira etapa da hidrólise.	126
Tabela 4.11	Cargas atômicas CHelpG (q/e) calculadas no nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ para as espécies ^a da segunda etapa da hidrólise.	145
Tabela 4.12	Alguns dados para as funções de distribuição radial encontradas para os reagentes intermediários da segunda etapa da hidrólise.	147
Tabela 4.13	Valores de entalpia de solvatação obtidas nas simulações NPT em água.	155
Tabela 4.14	Simulações realizadas com 100.000 MC cada e cálculo das médias das propriedades termodinâmicas através do EPM.	157

Lista de Abreviações.

BLYP	Funcional de troca de Becke e de correlação de Lee, Yang e Parr.
B3LYP	Funcional híbrido de troca de Becke e de correlação de Lee, Yang e Parr.
BP86	Funcional de troca de Becke e de correlação de Perdew.
BSSE	<i>Basis Set Superposition Error.</i>
CC	<i>Coupled Cluster.</i>
CEP	Curva de Energia Potencial.
CGTO	<i>Contracted Gaussian Type Orbital.</i>
CHA	<i>Chemical Hamiltonian Approach.</i>
CHelpG	Charge electrostatic.
CI	<i>Configuration Interaction.</i>
<i>cis</i> -DDP	<i>cis</i> -diaminodicloroplatina (II), cisplatina.
<i>cis</i> -DEP	<i>cis</i> -etilenodiaminodicloroplatina(II).
<i>cis</i> -DPHPt	<i>cis</i> -fenilenodiaminodicloroplatina.
<i>cis</i> -DPP	<i>cis</i> -propilenodiaminodicloroplatina(II).
CM	Centro de massa.
CP	<i>Counterpoise.</i>
CPCM	<i>Conductor-like Polarizable Continuum Model.</i>
DAP	<i>cis</i> -diaminodiaquoplatina(II).
DNA	Ácido desoxirribonucleico.
DFT	<i>Density Functional Theory.</i>
DM	Dinâmica Molecular.
DPCM	<i>Dielectric Polarizable Continuum Model.</i>
ECP	<i>Effective Core Potential.</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration.</i>
FDR	Função de distribuição radial.
GTO	<i>Gaussian Type Orbital.</i>
HF	Hartree-Fock.
IEFPCM	<i>Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model.</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer.
LCAO	<i>Linear Combination of Atomic Orbitals</i>
MBPT	<i>Many Body Perturbation Theory.</i>
MADP	<i>cis</i> -diaminoaquocloroplatina(II).
MC	Monte Carlo.
MM	Mecânica Molecular.
MP2	<i>Second Order Møller-Plesset Perturbation Theory.</i>
MP3	<i>Third Order Møller-Plesset Perturbation Theory.</i>
MP4	<i>Fourth Order Møller-Plesset Perturbation Theory.</i>
NBO	<i>Natural Bond Orbital.</i>
NPT	Ensemble, N:Número de moléculas, P:pressão e T: temperatura constantes.
OA	Orbital atômico.
OM	Orbital Molecular.
OMS	Organização Mundial de Saúde.
PES	<i>Potential Energy Surface.</i>
PBE1PBE	Funcional de Troca e correlação de PBE: Perdew, Burke e Ernzerhof.
PCM	<i>Polarizable Continuum Model.</i>
PW91	Funcional de troca Perdew e Wang.

RECP *Relativistic Effective Core Potential.*
SAPT *Symmetry Adapted Perturbation Theory.*
SCF *Self-Consistent Field.*
SCRF *Self-Consistent Reaction Field.*
STO *Slater Type Orbital.*
trans-DDP *trans*-diaminodichloroplatina (II), transplatina.

RESUMO

Neste trabalho, através de diferentes metodologias teóricas foi estudada a reação de substituição de ligantes da cisplatina, bem como processos de interação com a água que antecedem a reação de substituição. As curvas de energia potencial (CEP) entre a cisplatina, e espécies análogas, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{OCl}]^{+1}$ e $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})]^{+2}$ e a água foram detalhadamente estudadas, caracterizando as principais interações intermoleculares envolvidas na reação. Foram realizados inúmeros cálculos *ab initio* de alto nível, analisando o comportamento e as contribuições para 32 CEPs. O efeito da correção do erro de superposição de base nestas curvas também foi avaliado, através do procedimento de “Counterpoise”, principalmente em relação ao uso do pseudopotencial de caroço para o átomo de platina. As contribuições de indução, dispersão e eletrostática para a energia de interação total entre a cisplatina e a água, foram investigadas através do método clássico de expansão de multipolos. Estes resultados foram comparados com as contribuições eletrostática e de correlação eletrônica, obtidas através de métodos *ab initio* de alto nível fornecendo um bom acordo. Foi determinada a extrema importância da descrição do potencial eletrostático para descrever as interações, principalmente no que se refere às espécies ionizadas madp e dap.

O estudo da reação de substituição foi conduzido em fase gás e em solução. Variações do modelo do contínuo polarizável foram utilizadas, incluindo otimização de geometria em solução e utilização das propriedades do meio biológico (constante dielétrica e força iônica) no qual ocorre a reação. Os resultados em solução apresentam um melhor acordo com o experimento quando os reagentes e produtos são as espécies intermediárias da reação e quando se utiliza o nível MP2. Após a otimização em solução, não ocorrem mudanças expressivas para a energia livre de ativação e de reação em relação à fase gás. A inclusão implícita dos efeitos do meio biológico também não alterou significativamente os resultados em solução.

Dois conjuntos de parâmetros Lennard-Jones (LJ) desenvolvidos para a cisplatina foram testados quanto à transferabilidade para as espécies madp e dap. O conjunto 1 ($\epsilon_{\text{Pt}}=1,055$ e $\sigma_{\text{Pt}}=3,659$) foi derivado de curvas de energia potencial corrigidas do BSSE. O conjunto 2 ($\epsilon_{\text{Pt}}=7,010$ e $\sigma_{\text{Pt}}=2,559$) foi obtido através de CEPs sem correção do BSSE. Foi observado que o melhor acordo geral é obtido através do conjunto de parâmetros sem o envolvimento da correção do BSSE. Apesar deste resultado preliminar, simulações clássicas de Monte Carlo foram conduzidas para a reação utilizando os dois conjuntos de parâmetros LJ. Após toda a análise estrutural das espécies em solução, foi demonstrado que a presença de duas moléculas de água axiais necessárias para estabilizar as estruturas em solução é observada apenas nos resultados sem a correção do BSSE, atestando que o conjunto 2 de parâmetros LJ é o mais adequado para o estudo de cisplatina e análogos em solução.

ABSTRACT

In this work, different theoretical methods were used to study the cisplatin substitution reaction, as well as the intermolecular interactions that occur before this reaction. Potential energy curves (PEC) between cisplatin and water, and its hydrolyzed species, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{OCl}]^{+1}$ and $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})]^{+2}$, were studied in details, providing the major intermolecular interactions involved in the hydrolysis reaction. High level *ab initio* calculations were carried out, observing the PECs contributions. The effects of the correction due to basis set superposition error, BSSE, were evaluated through the Counterpoise method, particularly concerning to the use of effective core potential for platinum atom. In this same stage, the induction, dispersion and electrostatic contributions were described through the classical method of multipoles expansion. These results are in good agreement with electronic correlation contributions obtained with high level *ab initio* calculations. The importance of the electrostatic potential description, mainly for the charged species madp and dap was also found.

The substitution reaction study was carried out in gas phase and in solution. Some polarizable continuum model variations were used, including geometry optimization in solution and biological medium properties as the dielectric constant and ionic strength. The results calculated in solution are in the best agreement with the experimental data, when the reactant and products are the intermediary species of the reaction at the MP2 theoretical level. After the optimization in solution, no expressive changes were found. In the same way, the implicit inclusion of biological medium effects did not alter the results in solution.

Two sets of Lennard-Jones (LJ) parameters developed for cisplatin molecule were tested for transferability to the madp and dap species. The set 1, ($\epsilon_{\text{Pt}}=1.055$ and $\sigma_{\text{Pt}}=3.659$), was obtained through PECs with BSSE correction. The set 2 ($\epsilon_{\text{Pt}}=7.010$ and $\sigma_{\text{Pt}}=2.559$), was developed through PECs without BSSE correction. The best general agreement was obtained when the set without BSSE correction was used. In spite of this result, classical Monte Carlo simulations were carried out for the cisplatin reaction using both LJ parameters sets. After all structural analysis of the species in solution only for the results without BSSE correction, were found two axial water molecules that is needed to stabilize these structures in solution. This fact confirms that set 2 of LJ parameters is the most applicable to the study of cisplatin and analogues in solution.

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO.

1.1-Cisplatina: Um breve histórico.

A cisplatina é um dos fármacos mais utilizados na quimioterapia do câncer. Nas últimas três décadas, a *cis*-diaminodicloroplatina (II), cisplatina ou *cis*-DDP, representada na Figura 1.1, tem sido extensivamente estudada devido à sua ação terapêutica¹. A cisplatina foi sintetizada por Peyrone em 1845, ver referência [2], e seu isômero, a transplatina (*trans*-DDP) já havia sido obtida por Reiset em 1844 (ver referência [3]). Entretanto, as propriedades estruturais destas moléculas somente foram investigadas por Alfred Werner em 1893², caracterizando os isômeros (Figura 1.1) e elucidando a geometria quadrático-plana destas moléculas. Em 1966 Milburn e Truter reportaram o primeiro estudo de cristalografia de raios-X para as espécies *cis* e transplatina⁴.

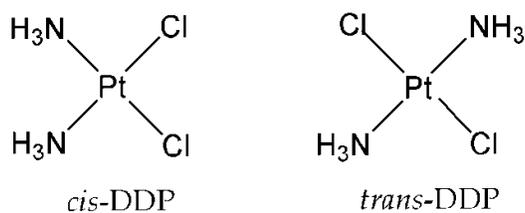


Figura 1.1: *cis*-diaminodicloroplatina(II) (*cis*-DDP) e seu isômero *trans*-DDP.

A atividade anticancerígena da cisplatina foi descoberta de forma acidental. Em 1965, Rosenberg e colaboradores⁵ observaram a ação de complexos de platina sobre a indução do crescimento de filamentos em células bacterianas e verificaram que tais complexos inibiam a divisão celular⁶. A partir desta investigação, Rosenberg afirmou que tais complexos poderiam agir de maneira semelhante para inibir a divisão celular em células tumorais. Desde então, complexos de platina têm sido temática relevante ao longo da história da Química Bioinorgânica.

Apesar de alguns compostos inorgânicos serem estudados por apresentarem potencial carcinogênico, as observações de Rosenberg foram consolidadas, e a partir da década de 70⁶, estes compostos passaram a servir à comunidade médica na forma da cisplatina. A *cis*-DDP foi o primeiro composto inorgânico com notável sucesso como agente antineoplásico citotóxico. O termo “agente citotóxico” aplica-se a qualquer fármaco que danifica ou mata células. Mais especificamente, fármacos que inibem a divisão celular e são potencialmente úteis na quimioterapia do câncer. O lançamento comercial da *cis*-DDP ocorreu primeiramente nos Estados Unidos, no ano de 1978^{5,6}, sendo inicialmente empregada no tratamento de

tumores testiculares e ovarianos. Atualmente é utilizada auxiliando no tratamento de outros tipos de câncer.

O esforço para entender o mecanismo da atividade anticancerígena destes compostos é intenso e envolve praticamente todas as áreas da química, como por exemplo, físico-química e química orgânica, além de outros ramos da ciência como a biologia e a física molecular. Estes estudos são também motivados pela alta toxicidade da cisplatina, o que incentiva a busca por fármacos alternativos com efeito terapêutico similar, com menores efeitos colaterais e que não apresentem resistência ao longo do tratamento. Além da toxicidade, nefro e neurotoxicidade principalmente, o uso clínico da *cis-DDP* possui outro obstáculo que é a baixa solubilidade ($2,53\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ à 25°C) exigindo sua administração por via intravenosa⁷. Atualmente, admite-se que a coordenação com a molécula do DNA seja a principal causa da ação citotóxica da cisplatina^{2,6}. A partir desta observação, vários trabalhos científicos têm sido realizados com o objetivo de entender os aspectos estruturais, cinéticos e termodinâmicos envolvidos neste processo de ligação⁸⁻¹⁰. Uma das etapas que antecedem à coordenação com o DNA celular é a reação de substituição dos ligantes cloretos por água, ou hidrólise^a que origina duas espécies ionizadas *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{OCl}]^{1+}$ e *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ que efetivamente participam da coordenação com o ácido nucléico. Neste ponto cabe ressaltar que a definição correta para a reação de substituição de ligantes cloretos por ligantes aquo, em inglês, é “*aquation*” entretanto, não há uma tradução oficial para o português. A reação de hidrólise seria entendida como uma terceira etapa de adição de água, produzindo espécies $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{OH})\text{Cl}]$ e $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{OH})_2]$. Devido à ausência de um termo adequado em português, a palavra hidrólise é utilizada ao longo de todo o texto representando a troca do cloreto pela água.

1.2-Relações entre estrutura e atividade biológica.

Devido à toxicidade e aos mecanismos de resistência ao fármaco, a síntese de moléculas análogas à *cis-DDP* é ainda tema de diversos trabalhos. Com isso, moléculas de segunda e terceira gerações foram sintetizadas e submetidas a testes biológicos. De forma geral, a síntese de moléculas análogas é baseada em análises preliminares da relação estrutura-atividade, como exemplo, na constatação de que os isômeros “*cis*” seriam ativos, enquanto as respectivas espécies *trans* não seriam eficazes^{6,8,11-16}.

Após várias investigações de atividade biológica de muitas moléculas análogas sintetizadas, algumas generalizações puderam ser feitas: (i) os compostos devem ser eletricamente neutros; (ii) a configuração *cis* deve garantir a atividade biológica; (iii) os grupos abandonadores devem possuir labilidade moderada podendo ser mono ou bidentados; e (iv)

os ligantes que se mantêm coordenados à platina são normalmente aminas relativamente inertes, preferencialmente primárias e com o átomo de nitrogênio diretamente ligado ao metal⁶.

A neutralidade dos análogos facilitará o transporte através da membrana celular e diminuirá a possibilidade da molécula ser carregada pelo plasma sanguíneo uma vez que espécies não ionizadas são menos reativas. A configuração *cis* destes compostos pode garantir a citotoxicidade do fármaco, intrinsecamente dependente da mudança estrutural do DNA após a ligação com o metal. A natureza do grupo abandonador é especialmente importante, já que a etapa de coordenação ao DNA depende da velocidade de saída destes ligantes¹⁷. Utilizando os pré-requisitos supracitados, vários análogos foram sintetizados e caracterizados originando inúmeros trabalhos de química inorgânica e orgânica^{12,18,19}. Estes requisitos são provenientes de estudos do mecanismo de ação e da atividade biológica de moléculas análogas à cisplatina^{16,20}. No entanto, tais considerações são muito gerais do ponto de vista químico, e a verificação de todas estas regras puramente empíricas não garante a atividade biológica. Por outro lado, existem complexos que não obedecem a todos estes critérios e apresentam atividade citotóxica^{14,20}.

1.3-Análogos da cisplatina.

Os primeiros análogos sintetizados mantiveram o cloreto como grupo abandonador, tendo suas propriedades terapêuticas avaliadas pela investigação de taxas de hidrólise⁶. A *cis*-etilenodiaminodicloroplatina(II), *cis*-propilenodiaminodicloroplatina(II) e a *cis*-fenilenodiaminodicloroplatina(II), são exemplos destes compostos. A *cis*-etilenodiaminodicloroplatina(II) foi sintetizada ainda pelo grupo de Rosenberg e manteve as características estruturais que pressupõem a atividade, entretanto é menos citotóxica que a *cis*-DDP⁶ e não chegou a ser lançada comercialmente.

Outros análogos apresentam grupos abandonadores diferentes, como várias moléculas com ligantes carboxilatos (Figura 1.2), e apesar de sofrerem hidrólise mais lentamente, esta classe de moléculas foi a mais promissora e forneceu o primeiro fármaco de segunda geração aprovado para uso clínico em 1989²⁰⁻²², a carboplatina (diamin(1,1-ciclobutanodicarboxilato)platina(II)), que possui ação semelhante à cisplatina e mesmo não sendo eficiente em células que apresentam resistência à *cis*-DDP, a carboplatina apresenta efeitos colaterais reduzidos e possui maior solubilidade em água²³.

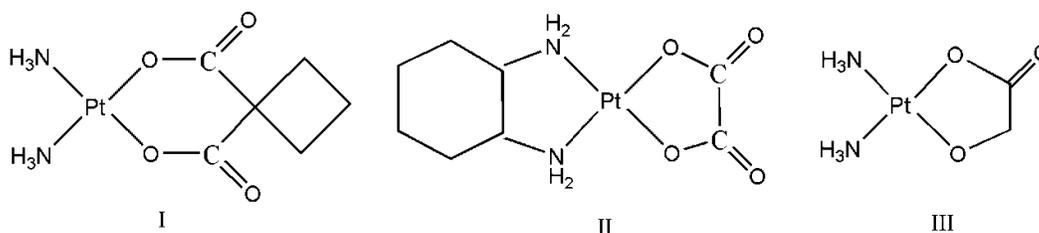


Figura 1.2: Análogos da cisplatina: (I)- carboplatina, (II)-oxaliplatina e (III)-nedaplatina.

Além da carboplatina, outros análogos com ligantes carboxilatos foram sintetizados e alguns destes compostos, após serem submetidos a testes biológicos, foram aprovados para comercialização. Algumas destas moléculas são apresentadas na Figura 1.2. Dentre estas, a oxaliplatina (*trans*-L-1,2-diaminociclohexanoalatoplatina(II)), que já foi aprovada para uso comercial em 2002 pela FDA “*Food and Drug Administration*”²¹. Alguns estudos *in vivo*²⁴ demonstraram que a oxaliplatina apresenta menor toxicidade que a cisplatina em estudos pré-clínicos e atividade contra culturas de células resistentes à cisplatina. O último análogo registrado é a nedaplatina^{22,25} (*cis*-diaminoglicolatoplatina(II)) que já está em uso clínico no Japão mas se encontra em fase de testes por organizações internacionais de regulamentação e pesquisa de fármacos como a Organização Mundial de Saúde (OMS) e pela FDA^{20-22,26}.

Compostos de platina(IV) também foram sintetizados com o intuito de encontrar quimioterápicos alternativos à cisplatina. Alguns exemplos, como a iproplatina^{20,27} e a satraplatina²⁸, representadas na Figura 1.3, atingiram a fase de testes pré-clínicos. A iproplatina, (*cis*-dicloro-*trans*-dihidroxo-bispropilaminoplatina(IV)), foi recentemente descontinuada na fase III de testes clínicos²⁷ e a satraplatina, (*bis*(acetato)aminodicloro(ciclohexilamino)platina(IV)), atingiu a fase III de testes clínicos²⁹. Existem ainda, complexos de isomeria *trans*, outros envolvendo platina com número de oxidação (II) e (IV) e estruturas polinucleares de platina²⁰.

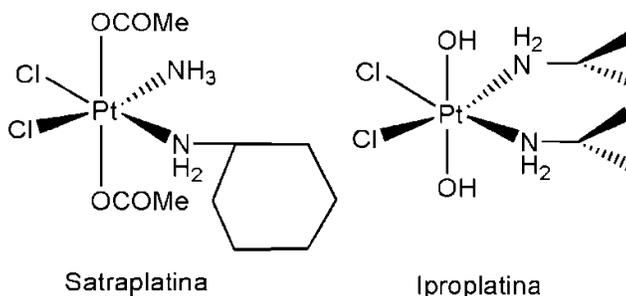


Figura 1.3: Exemplos de estruturas dos compostos de Platina(IV) Satraplatina e Iproplatina.

1.4- Câncer e o tratamento quimioterápico.

De acordo com a OMS, o câncer afeta uma expressiva porcentagem da população mundial. A cada ano, pelo menos nove milhões de pessoas em todo o mundo são acometidas com algum tipo de câncer³⁰. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) atesta que o número de casos novos esperados, somente de câncer de mama, no Brasil em 2008 é de 49.400³⁰.

Câncer, tumor maligno e neoplasia maligna são sinônimos para definir a doença que provoca multiplicação e propagação celular desordenadas. As células cancerosas diferenciam-se das normais pela capacidade de metástase (espalhar-se para outras partes do corpo), poder de invasão e multiplicação desordenada. A comunidade médica acredita que se descoberta no início, a doença pode ser curável, entretanto, o tratamento do câncer é muitas vezes invasivo, provocando sérios efeitos colaterais para o paciente. De maneira geral, a terapia é feita através de cirurgia (extração de tumores), radioterapia, quimioterapia ou transplante de medula óssea (no caso de leucemia). Em muitos casos, é necessário combinar essas modalidades de tratamento³⁰.

A quimioterapia faz uso de fármacos para destruir as células malignas, entretanto, cada medicamento age de forma diferenciada no corpo humano. A citotoxicidade para agentes alquilantes é verificada quando há formação de ligações covalentes com o DNA interferindo na replicação e/ou transcrição do DNA, processos essenciais para a divisão celular. Dentre os agentes alquilantes a cisplatina é uma das moléculas utilizadas na quimioterapia do câncer³⁰.

A cisplatina foi inicialmente aprovada como quimioterápico no tratamento de tumores testiculares e ovarianos²⁰, porém, devido à sua alta toxicidade, outros medicamentos são necessários no combate dos efeitos colaterais, além de hidratação preventiva aos danos renais provocados pela ação do fármaco. A nefrotoxicidade é o principal fator limitante de dosagem terapêutica e torna extremamente importante o monitoramento das funções renais ao longo do tratamento quimioterápico. Além da toxicidade renal, são também freqüentemente relatadas a neuro e ototoxicidade²⁰. Na tentativa de extinguir ou diminuir os efeitos colaterais, novas moléculas de platina foram introduzidas na quimioterapia do câncer. A carboplatina foi inicialmente utilizada em 1980 em testes clínicos e aprovada para comercialização em 1985, a oxaliplatina em 2002³¹ e a nedaplatina somente no Japão em 1995³². Apesar destas novas moléculas constituírem uma alternativa ao uso da cisplatina, os fármacos de primeira geração ainda se mantêm como o principal quimioterápico desta classe de moléculas.

A resistência³³ ao medicamento é uma das principais razões para a descontinuidade da quimioterapia. No caso específico da cisplatina, acredita-se que o desenvolvimento da resistência esteja relacionado ao acúmulo celular da droga e à renovação da capacidade de reparação dos adutos Pt-DNA^{8,34,35}.

1.5-Mecanismo de ação da cisplatina e seus análogos.

A administração clínica da cisplatina ocorre por *via* intravenosa na forma de solução de cloreto de sódio. Uma vez na corrente sanguínea, a molécula se mantém intacta devido à alta concentração relativa de íons cloreto e grande parte das moléculas é eliminada na forma original, a maior parcela (de 75 a 85%) é ligada a algumas proteínas presentes no plasma sanguíneo, sem atingir o estágio celular²⁰, podendo dessa forma, ocorrer reações de substituição ainda fora da célula³⁶ e apenas 5 a 10 % da droga administrada se coordena ao alvo final, o DNA celular.

A cisplatina atinge a parte interna da célula por difusão ou transporte ativo²⁵, e no meio intracelular a *cis*-DDP sofre substituição dos ligantes cloretos por moléculas de água (representada na Figura 1.4). Nesta reação de substituição de ligantes, representada esquematicamente na Figura 1.4, os ligantes cloretos são substituídos por moléculas de água originando espécies carregadas positivamente: *cis*-diaminoaquocloroplatina(II) e *cis*-diaminodiaquoplatina(II) de agora em diante denominados monoquo e diaquo, respectivamente.

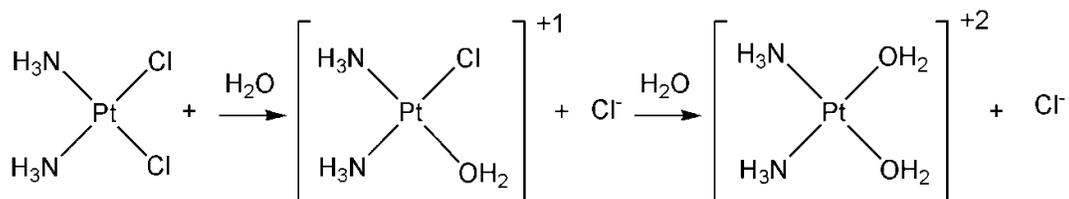


Figura 1.4: Representação esquemática da reação de hidrólise da cisplatina.

Esta etapa do mecanismo de ação da cisplatina é muito importante, uma vez que apenas as espécies monoquo e diaquo vão efetivamente interagir com a molécula de DNA. A reação é facilitada por um deslocamento de equilíbrio complexo devido à composição diversificada do líquido intracelular. Em resumo, a substituição dos ligantes é favorecida pela diminuição da concentração de íons cloreto³⁷ (de $103 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ no plasma sanguíneo para apenas $4 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ no citoplasma) e pela alta concentração de moléculas de água. O mecanismo envolvido nesta substituição é denominado associativo e envolve estados de transição de geometria bipirâmide trigonal distorcida^{25,38,39} de forma que, a ligação com o grupo de entrada é totalmente formada antes da saída do grupo abandonador, originando um estado de transição com geometria mencionada. No caso específico da cisplatina, os grupos cloretos são substituídos por moléculas de água. Alguns autores acreditam que a carboplatina e a classe de derivados carboxilatos atuem apenas como uma pró-droga, ou seja, ao ser metabolizada ela produziria cisplatina e depois da hidrólise as formas monoquo e diaquo seriam obtidas^{23,25}. Para a carboplatina, um complexo com a abertura do anel dicarboxilato é

formado na presença de cloreto. A substituição completa do dicarboxilato por cloreto demora cerca de 250 horas²³, sugerindo assim que o derivado mono-substituído possa atingir o alvo molecular com maior eficácia.

As espécies hidrolisadas atingem então alguns alvos celulares, como proteínas e enzimas (que contém enxofre em sua estrutura química), mitocôndrias, e os ácidos nucleicos RNA e DNA²⁵. A ligação destas moléculas à glutathione, por exemplo, que está presente em altas concentrações na célula (de 0,5 a $10 \cdot 10^{-3} \text{mol.L}^{-1}$)⁴⁰, pode estar associada à resistência adquirida do fármaco^{41,42} e estas reações que ocorrem paralelamente, competem termodinâmica e cineticamente com a coordenação ao DNA⁴³.

A carboplatina (Figura 1.2, I) é a molécula mais utilizada da segunda geração de compostos anticancerígenos derivados da cisplatina. O uso clínico da carboplatina acarreta em uma atenuação dos efeitos colaterais desagradáveis em relação ao uso da cisplatina. Não são relatados, por exemplo, diminuição ou perda da frequência cardíaca, assim como nefrotoxicidade ou neurotoxicidade significativas. Estas diferenças são atribuídas à menor reatividade da carboplatina devido à presença do ligante quelato-bidentado (biscarboxilato), o que torna seu processo de hidrólise muito mais lento quando comparado ao da cisplatina. Um complexo com abertura do anel é identificado na presença de cloreto. Entretanto, como já foi mencionado, esta substituição total do dicarboxilato por cloretos é demasiadamente demorada²³. Para a carboplatina também são sugeridas reações não-enzimáticas atuando paralelamente ao mecanismo de ação, além de alguns estudos sugerirem a possibilidade da coordenação direta ao DNA⁴⁴, assim, a carboplatina não atuaria como pró-droga e teria um mecanismo de ação independente da reação de substituição do anel carboxilato. Na Figura 1.5 apresentam-se de forma esquemática algumas reações que podem ocorrer com estes análogos carboxilatos, representando basicamente, reações de substituição de ligantes conduzidas através de mecanismos associativos.

A oxaliplatina (Figura 1.2, II) é biotransformada rapidamente. Pode também, através de reações não enzimáticas, originar várias espécies incluindo complexos com cloreto, água, aminoácidos e proteínas, como a metionina e glutathione, além de reações de substituição dos ligantes oxalatos⁴⁵. A oxaliplatina possui um tempo de meia vida curto e reage vagarosamente com o DNA *in vitro*. Por isso, é razoável supor que os produtos das reações subsequentes à administração da droga sejam responsáveis também pela citotoxicidade. O complexo diaquo da oxaliplatina tem se mostrado com maior citotoxicidade do que a oxaliplatina *in vitro*²⁴. Apenas 3% da oxaliplatina é convertida ao dicloro complexo o que é coerente com os resultados *in vivo*. Não se pode afirmar, contudo, se a oxaliplatina pode ser convertida à espécie substituída pelo cloreto dentro do núcleo celular, onde a concentração de cloreto é consideravelmente maior do que no citoplasma e dessa forma reagir com o DNA.

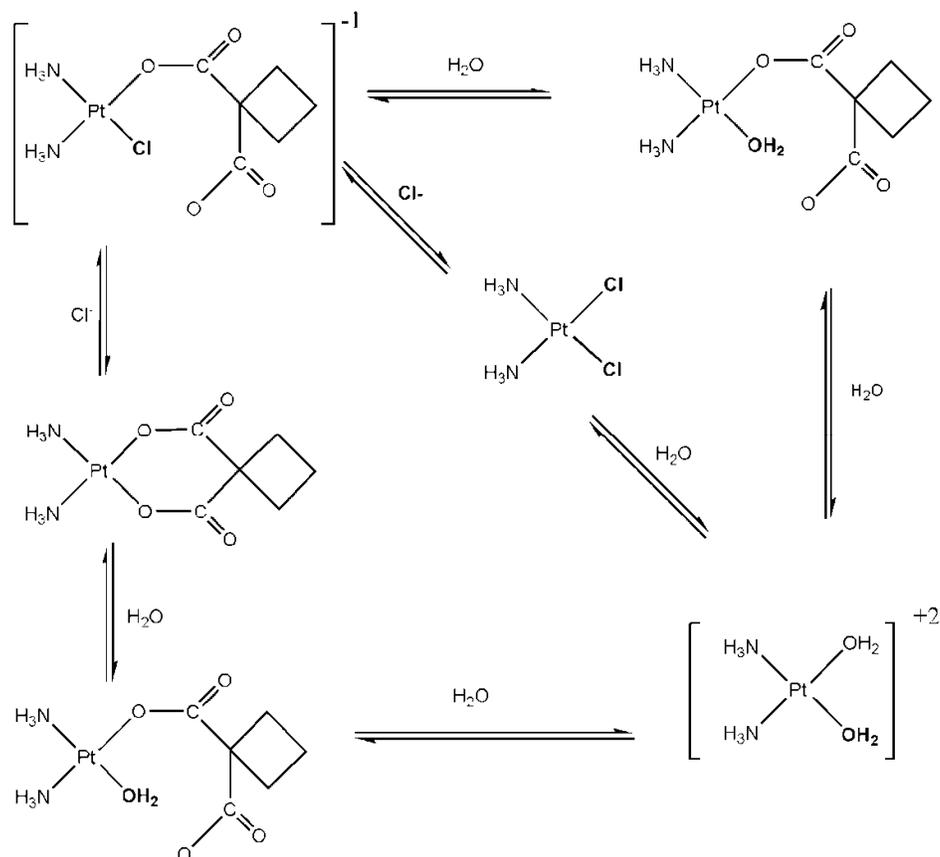


Figura 1.5. Reações envolvidas no mecanismo de ativação da carboplatina.

Para a nedaplatina (Figura 1.2, III), as reações devem ser semelhantes, porém, a maioria dos trabalhos experimentais com este análogo pertence ainda à área biológica⁴⁶⁻⁴⁸. No mecanismo de ação de todos os análogos mencionados estão envolvidas reações que ocorrem paralelamente aos processos de hidrólise, ou antes, destes. Assim, existem algumas outras propostas de ativação para estas moléculas. O grupo carboxilato, por exemplo, pode ser substituído antes de atingir o meio celular originando os derivados monoclora e a cisplatina, ou sofrer hidrólise e assim complexar com o DNA. A substituição dos ligantes pode ocorrer ainda no meio plasmático, o que pode favorecer o mecanismo de ação (se ocorrer a substituição por íons cloretos) ou facilitar a excreção da droga (consequência da substituição por grupos fosfatos, ou carbonatos⁴⁴) antes de sua ação terapêutica.

A interação destas moléculas com o DNA ocorre no núcleo da célula, e acredita-se estar nesta ligação a “chave” para o entendimento de toda a ação citotóxica. A entrada das moléculas monoaquo e diaquo através da membrana nuclear é facilitada, devido ao fato de serem espécies ionizadas. A partir deste ponto, novas reações de substituição ocorrem e a platina se coordena a molécula do ácido nucléico para formar os complexos (adutos) Pt-DNA.

O ácido desoxirribonucléico, DNA, é um oligonucleotídeo no qual cada unidade monomérica é constituída basicamente por três tipos de estruturas: uma molécula de açúcar, a 2-desoxi-D-ribose, um radical fosfato e uma base nitrogenada, que pode ser púrica (purina) ou pirimídica (pirimidina). Dentre estas bases temos a guanina (G) e a adenina (A) sendo bases púricas, e citosina (C) e timina (T) pirimídicas (Figura 1.6). Os nucleotídeos que compõem o DNA se organizam estruturalmente em duas fitas através de ligações glicosídicas entre os grupos fosfatos, açúcares e bases. As bases nitrogenadas adjacentes ainda contribuem para a manutenção da estabilidade estrutural da dupla hélice do DNA, pois propiciam a formação de ligações de hidrogênio em toda a biomolécula (ligações de Watson e Crick)⁴⁹.

Os complexos Pt-DNA envolvem principalmente os átomos de nitrogênio das bases nitrogenadas do DNA, mais especificamente os átomos “N7” das bases purinas (guanina e adenina) que estão estruturalmente mais disponíveis para a coordenação (Figura 1.6). Os outros átomos de nitrogênio estão envolvidos em ligações de hidrogênio inter e intramoleculares e são responsáveis pela manutenção estrutural do DNA, ou por executarem ligações glicosídicas com as moléculas de ribose.

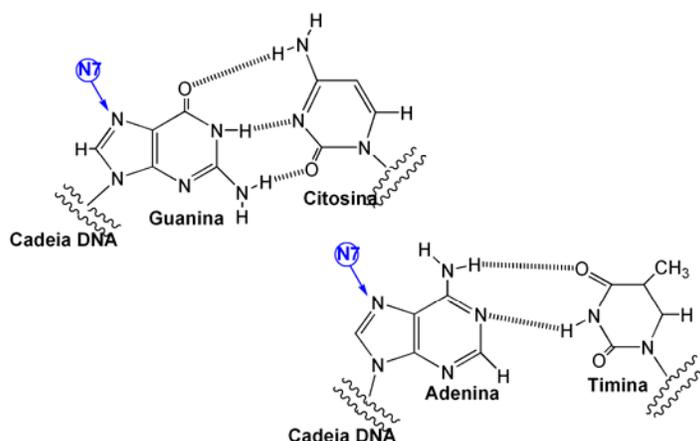


Figura 1.6: Ligações de hidrogênio entre as bases guanina e citosina e adenina e timina. Os nitrogênios “N7” das bases guanina e adenina são apresentados em destaque.

Vários tipos de adutos podem ser formados envolvendo coordenação interfita e intrafita, com ligações definidas em bases nitrogenadas adjacentes ou não. Em 1995, as estruturas de raios-X de alguns complexos de oligonucleotídeos e platina³⁴ foram elucidadas, ratificando algumas considerações sobre as ligações envolvidas na formação dos adutos.

Alguns estudos^{8,34} definem como sendo o mais importante o aduto formado em coordenação intrafita envolvendo bases purinas adjacentes, originando adutos 1,2-intrafita. Destas bases as mais comumente apresentadas são as guaninas. As ligações intrafita formadoras dos complexos $cis\text{-[Pt(NH}_3\text{)]-d(GpG)]}^{2+}$ correspondem aproximadamente a 50% do número total de adutos Pt-DNA formados e os complexos $cis\text{-[Pt(NH}_3\text{)]-d(ApG)]}^{2+}$ somam

aproximadamente 25% dos adutos. A geometria *cis* do complexo 1,2-intrafito, que diz respeito às posições dos ligantes amônia, está relacionada, a princípio, com a citotoxicidade, por isso complexos do tipo 1,2-intrafito *trans*-[Pt(NH₃)₂-DNA] são ineficazes à atividade antitumoral. Em alguns casos estudados, a formação dos adutos leva a célula a criar sistemas inúteis de reparação do DNA modificado. Uma vez percebida a ineficácia do mecanismo de reparação, a célula morre de forma programada. Este processo é chamado de apoptose^{8,25}. Outro mecanismo de extinção celular observado é a necrose celular (falência celular).

1.6- Cisplatina e análogos: experimentos e estudos teóricos.

A cisplatina foi sintetizada em 1845 e sua atividade biológica foi descoberta somente 120 anos depois por Rosenberg (1965). Antes desta data, diversos estudos experimentais foram realizados envolvendo a caracterização da molécula, síntese de análogos e derivados, além de estudos termodinâmicos, cinéticos e espectroscópicos^{4,20,50-60}. É provável que uma análise estrutural realizada por Milburn e Truter⁴ seja o primeiro estudo teórico envolvendo a cisplatina, antes da descoberta do seu potencial quimioterápico em 1966. Neste trabalho, os autores definiram estruturalmente as espécies *cis* e *trans*platina por métodos experimentais e computacionais.

Nos últimos 20 anos, compostos de platina e suas interações com o DNA são tema de estudos teóricos utilizando Mecânica Molecular (MM), principalmente devido à complexidade estrutural dos adutos que a cisplatina e análogos formam com o DNA. Assim, alguns tipos de adutos já foram investigados por MM^{61,62}, originando inúmeros trabalhos, inclusive algumas revisões^{16,17,63}. A interação com o ácido nucléico é objeto de muitos dos estudos teóricos e também experimentais¹⁷ envolvendo esta classe de moléculas, com enfoque na formação de tais adutos e sua caracterização estrutural.

Em Mecânica Molecular, existem alguns campos de força de aplicação específica, como é caso do AMBER⁶⁴ que foi desenvolvido pela primeira vez em 1984 para o estudo estrutural e conformacional de ácidos nucléicos e proteínas. A este campo de força foram adicionados parâmetros para o estudo de interações de nucleotídeos e platina⁶⁵.

Os primeiros estudos envolvendo mecânica molecular avaliando esse tipo de interação foram realizados por Kozelka e colaboradores em 1985⁶⁶ e 1987⁶⁷. Neste último, foram caracterizadas as ligações entre complexos de platina e bases nitrogenadas como a purina. Neste contexto, vários outros estudos foram e estão sendo realizados para a investigação das interações envolvendo Pt-DNA^{68,69}. No entanto, a grande maioria dos campos de força não inclui os termos de van der Waals em sua parametrização, sendo que alguns estudos relatam as interações entre átomos não ligados através de definições bastante empíricas como o raio de van der Waals para a platina e outros parâmetros geométricos⁶⁹.

Trabalhos teóricos envolvendo a cisplatina têm sido direcionados para a interação da mesma com o DNA e outros tópicos que abordam estudos estruturais do mecanismo de ação. Pavankumar e colaboradores⁷⁰ publicaram um extenso estudo no qual verificaram o comportamento de diversas metodologias teóricas *ab initio* na análise de estrutura, densidade de carga e frequências vibracionais da molécula de cisplatina. Por ser uma molécula relativamente pequena, conter átomo de metal de transição e ter extrema relevância biológica, a cisplatina é utilizada como referência para análise e comparação de metodologias teóricas recentes e outras já bem estabelecidas⁷¹.

Outras etapas do mecanismo de ação da cisplatina e análogos, como a hidrólise, têm sido investigadas principalmente por estudos teóricos cinéticos e termodinâmicos⁷²⁻⁷⁵. A maioria dos trabalhos citados, não inclui o efeito do meio solvente, o que é importante para a elucidação do processo de hidrólise. As etapas envolvendo as interações das moléculas isoladas (cisplatina e água) foram estudadas, em alguns casos, envolvendo sistemas miméticos⁷⁶, ou metodologias que incluem implicitamente o efeito do solvente^{77,78}. A formação do estado de transição na reação de hidrólise, com geometria bipirâmide trigonal, foi estudada por Chval e Sip em 2000⁷⁹, posteriormente outros autores publicaram trabalhos semelhantes com alterações nos métodos teóricos utilizados. Neste contexto, o análogo *cis*-DEP também foi investigado por Costa e colaboradores⁷² e em um outro trabalho, foi publicado pelos mesmos autores, um estudo envolvendo cálculos cinéticos e termodinâmicos com a inclusão do solvente através de Modelos Contínuos de Solvatação⁷³. Neste trabalho, Costa e colaboradores efetuaram o estudo da hidrólise da *cis*-DEP utilizando o modelo PCM (*Polarizable Continuum Method*) para a inclusão dos efeitos do solvente. Recentemente, um trabalho foi realizado enfatizando os possíveis erros que podem acontecer quando as espécies *cis*-[Pt(NH₃)₂(OH)₂]²⁺ e *cis*-[Pt(NH₃)₂(OH)(OH)]¹⁺ são envolvidas nos cálculos termodinâmicos da reação de substituição de cloretos por moléculas de água⁸⁰, uma vez que em muitos artigos teóricos, tem-se a constatação de que a segunda etapa da reação de substituição “Cl-H₂O” é fortemente endotérmica. Em um trabalho bastante recente⁸¹, o efeito do solvente sobre a reatividade dos complexos foi estudado ao nível DFT. Neste trabalho, descritores gerais de reatividade, como dureza e potencial químico foram calculados para a cisplatina, carboplatina e oxaliplatina.

No tocante a efeitos explícitos do solvente, normalmente são utilizados cálculos de simulação computacional Monte Carlo ou dinâmica molecular. Essas metodologias envolvem o desenvolvimento de campos de força que parametrizados, possam reproduzir adequadamente as interações entre soluto e solvente. Neste aspecto, estudos envolvendo simulação quântica⁸² (Car-Parrinello) foram realizados por um grupo de pesquisa da IBM baseado em cálculos envolvendo Teoria do Funcional Densidade^{82,83}. Utilizando esta mesma metodologia, clusters de platina com biomoléculas de oligonucleotídeos foram estudados, além disso, foi investigado

o comportamento de dímeros e trímeros de platina em solução aquosa⁸⁴. O método Car-Parrinello é, no entanto, uma metodologia de altíssimo custo computacional, o que inviabiliza de certa forma sua utilização.

Alguns campos de força já foram parametrizados para o estudo de compostos de platina em solução. Nestes estudos, o mesmo campo de força é aplicado a compostos iônicos e neutros de Pt (II), Pt (IV), Pd (II) e Rh (IV)^{85,86}.

Recentemente, nosso grupo publicou os parâmetros Lennard-Jones para a platina(II), assim como para todo o conjunto de átomos presentes na molécula de cisplatina (Cl, N, H)⁸⁷. Para isso, um banco de dados quanto-mecânicos (superfície de energia potencial) de referência foi descrito e um programa foi especialmente escrito, em linguagem Fortran, para auxiliar o processo de ajuste. Estes parâmetros foram avaliados quanto à sua transferabilidade para outras moléculas, análogas a *cis*-DDP (*cis*-DEP, *cis*-DPP e *cis*-DPHPt), e utilizados em simulação computacional (Monte Carlo). Os resultados, sem precedentes na literatura, abrem caminho para o estudo teórico de todas as reações envolvidas no mecanismo de ação da cisplatina, incluindo explicitamente o efeito do solvente, e seus parâmetros cinéticos e termodinâmicos.

Os análogos carboxilatos também foram inseridos como tema de publicações em periódicos da área médica⁸⁸⁻⁹⁰, farmacológica^{32,45} e química^{33,91-96}. Para a carboplatina, existem trabalhos que versam sobre estudos experimentais estruturais^{91,93}, cinéticos⁹², termodinâmicos^{43,94}, síntese de análogos^{91,92} e um número ainda incipiente de trabalhos teóricos que contemplam basicamente análise estrutural e vibracional da carboplatina^{95,97} e as reações envolvidas no mecanismo de ação⁹².

Frey e colaboradores²³ mostraram que o íon carbonato pode rapidamente deslocar uma coordenação do ligante CBDCA da carboplatina, para formar um produto “*ring-opened*”²³ ligado ao carbonato⁴⁴. Uma vez que tanto a carboplatina quanto a cisplatina reagem em meios biológicos que possuem altas concentrações de carbonato para produzir espécies carregadas negativamente, a existência de complexos Pt-carbonato em meios fisiológicos pode ajudar no entendimento dos mecanismos de ação, da citotoxicidade e das propriedades de transporte celular para estes compostos.

A oxaliplatina também é tratada em diversos trabalhos nos quais são encontrados principalmente estudos estruturais⁹³, síntese de novas moléculas^{98,99} e correlações com o mecanismo de ação da molécula^{100,101}. Para a nedaplatina, que ainda não foi registrada para uso clínico pela comunidade internacional, foram relatados muitos estudos sobre as fases de testes obrigatórias ao processo de aprovação da droga^{21,30}, porém, estudos experimentais que abordem conceitos estruturais, cinéticos ou termodinâmicos ainda não são encontrados. Para estes análogos carboxilatos há uma carência de tratamento teórico, principalmente no que se refere ao estudo do mecanismo de ação destas drogas. Em um trabalho publicado muito

recentemente, foram estudados os mecanismos de substituição do oxalato por ligantes cloretos¹⁰². Nesse trabalho, foram realizados cálculos DFT, em fase gás e cálculos de energia para avaliar o efeito do solvente com modelo contínuo de solvatação. Para a nedaplatina não há ainda, estudo teórico algum que contemple qualquer propriedade sobre essa molécula, seja estrutural, cinético ou termodinâmico.

As reações de substituição de ligantes, envolvidas em todo o mecanismo de ação destas drogas, são conduzidas através de processos associativos e ocorrem em um meio biológico complexo que muitas vezes dificulta a interpretação de resultados experimentais. Assim, essas reações de deslocamentos de ligantes podem ser mais bem compreendidas através de investigações teóricas, que contemplem propriedades eletrônicas e estruturais ao nível molecular podendo inclusive elucidar as estruturas dos estados de transição envolvidos e traçar o caminho mais provável da reação.

Um dos principais objetivos deste trabalho é estudar as propriedades cinéticas, e principalmente termodinâmicas e estruturais, das reações envolvidas nos processos de ativação das drogas anticancerígenas de platina, utilizando metodologias teórico-computacionais que permitam incluir o efeito do solvente, já que o meio exerce papel fundamental nestas substituições.

Estudar as reações envolvidas no modo de ação da cisplatina principalmente no tocante a participação e efeito do solvente é o tema principal desta tese. A etapa inicial incluiu a validação e ampliação da metodologia desenvolvida para a obtenção dos parâmetros intermoleculares de Lennard-Jones para a cisplatina. Foi avaliada ainda, a transferência destes parâmetros e/ou parametrização para os análogos em questão, para que procedimentos de simulação computacional Monte Carlo possam ser úteis na obtenção das propriedades estruturais, termodinâmicas e eletrônicas em solução das reações que fazem parte do mecanismo de ação destas drogas. A discussão destas considerações fez com que os objetos iniciais de estudo desta tese mudassem, já que muitos aspectos relevantes a serem estudados surgiram ao longo das primeiras análises. A importância do pseudopotencial aplicado ao átomo de platina, o efeito do erro de superposição de base sobre o conjunto de parâmetros de Lennard-Jones e a descrição das cargas atômicas utilizadas na simulação são alguns exemplos que foram avaliados e serão discutidos ao longo deste texto.

Para a hidrólise da cisplatina, o efeito do solvente foi contemplado através de cálculos com modelos contínuos de solvatação envolvendo a otimização de geometria em fase condensada de todas as espécies envolvidas na reação. Avaliaram-se ainda os efeitos do meio biológico no qual a reação deve acontecer, através da utilização, no modelo contínuo de solvatação, da constante dielétrica e da força iônica do plasma sanguíneo. Outra forma de contemplar a hidrólise em solução foi realizada através de cálculos de simulação computacional clássica de Monte Carlo envolvendo a descrição da estrutura da solução. Esta

última etapa serviu ainda para solidificar toda a análise detalhada das curvas de energia potencial que tratam das interações entre a cisplatina e a molécula de água.

1.7- Referências

- (1) Hambley, T. W. *Science* **2007**, 318, 1392-1393.
- (2) Lippard, S. J. *Science* **1982**, 218, 1075-1082.
- (3) Walter, C. *Platinum Metals Review* **2004**, 48, 91-100.
- (4) Milburn, G. H. W.; Truter, M. R. *Journal of the Chemical Society a -Inorganic Physical Theoretical* **1966**, 1609-1611.
- (5) Rosenberg, B.; Vancamp, L.; Krigas, T. *Nature* **1965**, 205, 698-&.
- (6) Farrel, N. P. *Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents*; Reidel-Kluwer Academic Publishers. Inc., **1990**.
- (7) Maryadele J. O'Neil, A. S., Patricia E. Heckelman, Susan Budavari, Merck *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals (Merck Index)*; 13th edition ed.; John Wiley & Sons, **2001**.
- (8) Jamieson, E. R.; Lippard, S. J. *Chemical Reviews* **1999**, 99, 2467-2498.
- (9) Jung, Y. W.; Lippard, S. J. *Chemical Reviews* **2007**, 107, 1387-1407.
- (10) Natile, G.; Marzilli, L. G. *Coordination Chemistry Reviews* **2006**, 250, 1315-1331.
- (11) Kozelka, J.; Legendre, F.; Reeder, F.; Chottard, J. C. *Coordination Chemistry Reviews* **1999**, 192, 61-82.
- (12) Lippert, B. *Coordination Chemistry Reviews* **1999**, 182, 263-295.
- (13) Basolo, F. *Coordination Chemistry Reviews* **1996**, 154, 151-161.
- (14) Natile, G.; Coluccia, M. *Coordination Chemistry Reviews* **2001**, 216, 383-410.
- (15) Kalinowska-Lis, U.; Ochocki, J.; Matlawska-Wasowska, K. *Coordination Chemistry Reviews* **2008**, 252, 1328-1345.
- (16) Hambley, T. W. *Coordination Chemistry Reviews* **1997**, 166, 181-223.
- (17) Hambley, T. W.; Jones, A. R. *Coordination Chemistry Reviews* **2001**, 212, 35-59.
- (18) Couri, M. R.; de Almeida, M. V.; Fontes, A. P.; Chaves, J. D. S.; Cesar, E. T.; Alves, R. J.; Pereira-Maia, E. C.; Garnier-Suillerot, A. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2006**, 1868-1874.
- (19) Silva, H.; Barra, C. V.; da Costa, C. F.; de Almeida, M. V.; Cesar, E. T.; Silveira, J. N.; Garnier-Suillerot, A.; de Paula, F. C. S.; Pereira-Maia, E. C.; Fontes, A. P. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2008**, 102, 767-772.
- (20) Wong, E.; Giandomenico, C. M. *Chemical Reviews* **1999**, 99, 2451-2466.
- (21) Disponível em <http://www.fda.org>. Acesso em outubro de 2008.
- (22) Desoize, B.; Madoulet, C. *Critical Reviews in Oncology Hematology* **2002**, 42, 317-325.
- (23) Frey, U.; Ranford, J. D.; Sadler, P. J. *Inorganic Chemistry* **1993**, 32, 1333-1340.
- (24) Jerremalm, E.; Hedeland, M.; Wallin, I.; Bondesson, U.; Ehrsson, H. *Pharmaceutical Research* **2004**, 21, 891-894.
- (25) Fuertes, M. A.; Alonso, C.; Perez, J. M. *Chemical Reviews* **2003**, 103, 645-662.
- (26) Disponível em <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00197444>; Acesso em outubro de 2008.
- (27) Volckova, E.; Weaver, E.; Bose, R. N. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 43, 1081-1084.
- (28) Latif, T.; Wood, L.; Connell, C.; Smith, D. C.; Vaughn, D.; Lebwohl, D.; Peereboom, D. *Investigational New Drugs* **2005**, 23, 79-84.

- (29) Hall, M. D.; Mellor, H. R.; Callaghan, R.; Hambley, T. W. *Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, *50*, 3403-3411.
- (30) Disponível em <http://www.inca.gov.br>, Acesso em outubro de 2008.
- (31) Disponível em <http://www.cancer.gov>, Acesso em outubro de 2008.
- (32) Lebowitz, D.; Canetta, R. *European Journal of Cancer* **1998**, *34*, 1522-1534.
- (33) Brabec, V.; Kasparkova, J. *Drug Resistance Updates* **2002**, *5*, 147-161.
- (34) Takahara, P. M.; Frederick, C. A.; Lippard, S. J. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 12309-12321.
- (35) Chaney, S. G.; Campbell, S. L.; Temple, B.; Bassett, E.; Wu, Y. B.; Faldu, M. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2004**, *98*, 1551-1559.
- (36) Pereira-Maia, E.; Garnier-Suillerot, A. *Journal of Biological Inorganic Chemistry* **2003**, *8*, 626-634.
- (37) Fontes, A. P. S.; De Almeida, S. G.; Nader, L. D. *Quimica Nova* **1997**, *20*, 398-406.
- (38) Rotzinger, F. P. *Chemical Reviews* **2005**, *105*, 2003-2037.
- (39) Richens, D. T. *Chemical Reviews* **2005**, *105*, 1961-2002.
- (40) Liang, X. J.; Shen, D. W.; Gottesman, M. M. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2004**, *98*, 1599-1606.
- (41) Qu, Y.; Scarsdale, N. J.; Tran, M. C.; Farrell, N. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2004**, *98*, 1585-1590.
- (42) Wozniak, K.; Blasiak, J. *Acta Biochimica Polonica* **2002**, *49*, 583-596.
- (43) Summa, N.; Schiessl, W.; Puchta, R.; Hommes, N. V.; van Eldik, R. *Inorganic Chemistry* **2006**, *45*, 2948-2959.
- (44) Di Pasqua, A. J.; Goodisman, J.; Kerwood, D. J.; Toms, B. B.; Dubowy, R. L.; Dabrowiak, J. C. *Chemical Research in Toxicology* **2006**, *19*, 139-149.
- (45) Allain, P.; Heudi, O.; Cailleux, A.; Le Bouil, A.; Larra, F.; Boisdron-Celle, M.; Gamelin, E. *Drug Metabolism and Disposition* **2000**, *28*, 1379-1384.
- (46) Jingu, K.; Nemoto, K.; Matsushita, H.; Takahashi, C.; Ogawa, Y.; Sugawara, T.; Nakata, E.; Takai, Y.; Yamada, S. *Bmc Cancer* **2006**, *6*.
- (47) Kawanishi, K.; Miyagi, Y.; Yamamoto, J.; Miyagi, Y.; Nakamura, K.; Kodama, J.; Hongo, A.; Yoshinouchi, M.; Kudo, T. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* **2001**, *47*, 303-308.
- (48) Yokoyama, Y.; Takano, T.; Nakahara, K.; Shoji, T.; Sato, H.; Yamada, H.; Yaegashi, N.; Okamura, K.; Kurachi, H.; Sugiyama, T.; Tanaka, T.; Sato, A.; Tase, T.; Mizunuma, H. *Oncology Reports* **2008**, *19*, 1551-1556.
- (49) Watson, J. D.; Crick, F. H. C. *Nature* **1953**, *171*, 737-738.
- (50) Miller, S. E.; Gerard, K. J.; House, D. A. *Inorganica Chimica Acta* **1991**, *190*, 135-144.
- (51) Banerjee, D.; Basolo, F.; Pearson, R. G. *Journal of the American Chemical Society* **1957**, *79*, 4055-4062.
- (52) Lee, K. W.; Martin, D. S. *Inorganica Chimica Acta* **1976**, *17*, 105-110.
- (53) Reishus, J. W.; Martin, D. S. *Journal of the American Chemical Society* **1961**, *83*, 2457-&.
- (54) Poulet, H.; Delorme, P.; Mathieu, J. P. *Spectrochimica Acta* **1964**, *20*, 1855-1863.
- (55) Nakamoto, K.; McCarthy, P. J.; Fujita, J.; Condrate, R. A.; Behnke, G. T. *Inorganic Chemistry* **1965**, *4*, 36-&.
- (56) Miller, S. E.; House, D. A. *Inorganica Chimica Acta* **1989**, *161*, 131-137.
- (57) Miller, S. E.; House, D. A. *Inorganica Chimica Acta* **1989**, *166*, 189-197.
- (58) Miller, S. E.; House, D. A. *Inorganica Chimica Acta* **1990**, *173*, 53-60.
- (59) Miller, S. E.; House, D. A. *Inorganica Chimica Acta* **1991**, *187*, 125-132.

- (60) Miller, S. E.; Wen, H.; House, D. A.; Robinson, W. T. *Inorganica Chimica Acta* **1991**, *184*, 111-118.
- (61) Cundari, T. R.; Fu, W.; Moody, E. W.; Slavin, L. L.; Snyder, L. A.; Sommerer, S. O.; Klinckman, T. R. *Journal of Physical Chemistry* **1996**, *100*, 18057-18064.
- (62) P. Comba, T. W. H. *Molecular Modeling of Inorganic Compounds*; VCH: New York, **1995**.
- (63) Comba, P.; Remenyi, R. *Coordination Chemistry Reviews* **2003**, *238*, 9-20.
- (64) Disponível em <http://www.amber.ucsf.edu>. Acesso em outubro de 2008.
- (65) Yao, S. J.; Plastaras, J. P.; Marzilli, L. G. *Inorganic Chemistry* **1994**, *33*, 6061-6077.
- (66) Kozelka, J.; Petsko, G. A.; Lippard, S. J.; Quigley, G. J. *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107*, 4079-4081.
- (67) Kozelka, J.; Archer, S.; Petsko, G. A.; Lippard, S. J.; Quigley, G. J. *Biopolymers* **1987**, *26*, 1245-1271.
- (68) Scheeff, E. D.; Briggs, J. M.; Howell, S. B. *Molecular Pharmacology* **1999**, *56*, 633-643.
- (69) Hambley, T. W. *Inorganic Chemistry* **1998**, *37*, 3767-3774.
- (70) Pavankumar, P. N. V.; Seetharamulu, P.; Yao, S.; Saxe, J. D.; Reddy, D. G.; Hausheer, F. H. *Journal of Computational Chemistry* **1999**, *20*, 365-382.
- (71) Dans, P. D.; Crespo, A.; Estrin, D. A.; Coitino, E. L. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2008**, *4*, 740-750.
- (72) Costa, L. A. S.; Rocha, W. R.; De Almeida, W. B.; Dos Santos, H. F. *The Journal of Chemical Physics* **2003**, *118*, 10584-10592.
- (73) Costa, L. A. S.; Rocha, W. R.; De Almeida, W. B.; Dos Santos, H. F. *Chemical Physics Letters* **2004**, *387*, 182-187.
- (74) Robertazzi, A.; Platts, J. A. *Journal of Computational Chemistry* **2004**, *25*, 1060-1067.
- (75) Yuan, Q. H.; Zhou, L. X.; Gao, Y. *Journal of Theoretical & Computational Chemistry* **2008**, *7*, 381-395.
- (76) Kozelka, J.; Berges, J.; Attias, R.; Fraitag, J. *Angewandte Chemie-International Edition* **2000**, *39*, 198-201.
- (77) Torrico, F.; Pappalardo, R. R.; Marcos, E. S.; Martinez, J. M. *Theoretical Chemistry Accounts* **2006**, *115*, 196-203.
- (78) Burda, J. V.; Michal, Z.; Jerzy, L. *Journal of Computational Chemistry* **2005**, *26*, 907-914.
- (79) Chval, Z.; Sip, M. *Journal of Molecular Structure-Theochem* **2000**, *532*, 59-68.
- (80) Lau, J. K. C.; Deubel, D. V. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2006**, *2*, 103-106.
- (81) Sarmah, P.; Deka, R. C. *International Journal of Quantum Chemistry* **2008**, *108*, 1400-1409.
- (82) Carloni, P.; Sprik, M.; Andreoni, W. *Journal of Physical Chemistry B* **2000**, *104*, 823-835.
- (83) Spiegel, K.; Rothlisberger, U.; Carloni, P. *Journal of Physical Chemistry B* **2004**, *108*, 2699-2707.
- (84) Ciacchi, L. C.; Mertig, M.; Pompe, W.; Meriani, S.; De Vita, A. *Platinum Metals Review* **2003**, *47*, 98-107.
- (85) Lienke, A.; Klatt, G.; Robinson, D. J.; Koch, K. R.; Naidoo, K. J. *Inorganic Chemistry* **2001**, *40*, 2352-2357.
- (86) Naidoo, K. J.; Klatt, G.; Koch, K. R.; Robinson, D. J. *Inorganic Chemistry* **2002**, *41*, 1845-1849.

- (87) Lopes, J. F.; Menezes, V. S. D.; Duarte, H. A.; Rocha, W. R.; De Almeida, W. B.; Dos Santos, H. F. *Journal of Physical Chemistry B* **2006**, *110*, 12047-12054.
- (88) Utsuki, T.; Brem, H.; Pitha, J.; Loftsson, T.; Kristmundsdottir, T.; Tyler, B. M.; Olivi, A. *Journal of Controlled Release* **1996**, *40*, 251-260.
- (89) McAlpine, J. N.; Kelly, M. G.; O'Malley, D. M.; Azodi, M.; Coombe, K.; Schwartz, P. E.; Rutherford, T. J. *Gynecologic Oncology* **2006**, *103*, 288-292.
- (90) Jones, R.; Ryan, M.; Friedlander, M. *Gynecologic Oncology* **2003**, *89*, 112-115.
- (91) Haines, R. I.; Hutchings, D. R.; McCormack, T. M. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2001**, *85*, 1-7.
- (92) Hay, R. W.; Miller, S. *Polyhedron* **1998**, *17*, 2337-2343.
- (93) Spingler, B.; Whittington, D. A.; Lippard, S. J. *Inorganic Chemistry* **2001**, *40*, 5596-5602.
- (94) Tercero, J. M.; Matilla, A.; Sanjuan, M. A.; Moreno, C. F.; Martin, J. D.; Walmsley, J. A. *Inorganica Chimica Acta* **2003**, *342*, 77-87.
- (95) Wysokinski, R.; Michalska, D. *Journal of Computational Chemistry* **2001**, *22*, 901-912.
- (96) Kleine, M.; Wolters, D.; Sheldrick, W. S. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2003**, *97*, 354-363.
- (97) Tornaghi, E.; Andreoni, W.; Carloni, P.; Hutter, J.; Parrinello, M. *Chemical Physics Letters* **1995**, *246*, 469-474.
- (98) Galanski, M.; Yasemi, A.; Jakupec, M. A.; Von Keyserlingk, N. G.; Keppler, B. K. *Monatshefte Fur Chemie* **2005**, *136*, 693-700.
- (99) Valiahdi, S. M.; Galanski, M.; Habala, L.; Nazarov, A. A.; Slaby, S.; Yasemi, A.; Jakupec, M. A.; von Keyserlingk, N. G.; Keppler, B. K. *Clinical Cancer Research* **2005**, *11*, 9018S-9019S.
- (100) Videhult, P.; Yachnin, J.; Jerremalm, E.; Lewensohn, R.; Ehrsson, H. *Cancer Letters* **2002**, *180*, 191-194.
- (101) Woynarowski, J. M.; Faivre, S.; Herzig, M. C. S.; Arnett, B.; Chapman, W. G.; Trevino, A. V.; Raymond, E.; Chaney, S. G.; Vaisman, A.; Varchenko, M.; Juniewicz, P. E. *Molecular Pharmacology* **2000**, *58*, 920-927.
- (102) Alberto, M. E.; Lucas, M. F.; Pavelka, M.; Russo, N. *Journal of Physical Chemistry B* **2008**, *112*, 10765-10768.

CAPÍTULO 2: FUNDAMENTOS TEÓRICOS.

Neste Capítulo, alguns conceitos serão apresentados, pois são fundamentais para o entendimento e interpretação dos resultados obtidos através do uso de metodologias teóricas. A discussão sobre os métodos *ab initio* mais comuns não será aprofundada, uma vez que estes assuntos são discutidos com rigor em várias referências¹⁻⁴, as quais podem ser fonte de consulta para uma leitura mais detalhada. Neste texto, serão discutidos de forma um pouco mais detalhada, os métodos de solvatação utilizados neste trabalho, assim como detalhes técnicos que devem ser observados na execução dos métodos computacionais utilizados que foram de suma importância no desenvolvimento do trabalho.

A química teórica pode ser considerada como a base de modelos que aplicados ao estudo de fenômenos químicos, obtém resultados quantitativos ou semiquantitativos⁵. Já a química computacional abrange os métodos matemáticos, bem desenvolvidos, que são automatizados através da implementação numérica em um computador^{5,6}. Os dois termos são muitas vezes utilizados juntos, já que o desenvolvimento de programas de fácil execução e o avanço computacional de equipamentos alavanca o crescimento da química teórica.

No contexto da química teórica, a descrição de fenômenos físicos e químicos pode ser feita qualitativamente e em muitos casos, bons resultados quantitativos podem ser obtidos. Entretanto, estes resultados são dependentes das aproximações matemáticas utilizadas e desta forma, não podem ser considerados numericamente exatos. Estas aproximações são decorrentes da dificuldade matemática em resolver equações algebricamente rigorosas, no entanto não devem comprometer o resultado de um cálculo teórico. Assim, apesar da mecânica quântica fornecer uma descrição correta do comportamento eletrônico de um sistema⁶, a resolução das equações matemáticas é extremamente dependente de técnicas e aproximações também matemáticas.

2.1-Introdução à química quântica^{1,7}.

A maioria dos problemas da química quântica é resolvida através da equação de Schrödinger independente do tempo:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad 2.1$$

Se as soluções para esta equação são encontradas sem alguma referência experimental, os métodos teóricos são definidos como *ab initio* (em latim: do início). Em contrapartida, os modelos semi-empíricos, por exemplo, utilizam parâmetros ajustados para reproduzir

propriedades do sistema determinadas experimentalmente^{1,8}. Neste trabalho, não foram utilizadas metodologias semi-empíricas para obtenção de resultados de energia eletrônica. Por isso, estes não serão discutidos neste texto.

A função de onda descrita na equação 2.1 depende das coordenadas de todas as partículas que constituem o sistema, assim é dependente das coordenadas eletrônicas (r) e nucleares (R). Uma vez obtida a solução desta equação, pode-se estudar teoricamente a estrutura e diversas propriedades de um sistema molecular. Na equação 2.2, o operador \hat{H} é denominado Hamiltoniano Molecular, e é aplicado à função de onda do sistema, obtendo-se assim a energia, E, relacionada àquela função de onda.

$$\hat{H}\Psi(r,R) = E\Psi(r,R) \quad 2.2$$

A descrição do Hamiltoniano é proveniente da intuição clássica e define as interações entre as partículas através dos termos de energia cinética e potencial, representados pelos respectivos operadores descritos na equação 2.3.

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} \quad 2.3$$

Na equação 2.3, os operadores atuam sobre núcleos e elétrons, contemplando a energia cinética dos núcleos, dos elétrons, a energia potencial de atração núcleo-elétron, de repulsão intereletrônica e repulsão internuclear. Os termos deste somatório são descritos na equação 2.4, na qual unidades atômicas foram empregadas.

$$\hat{H} = -\sum_A \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_i \sum_A^M \frac{Z_A}{R_{iA}} + \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A>B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad 2.4$$

Na equação 2.4 os índices N, i e j estão relacionados com os elétrons e os índices M, A e B com os núcleos. Este Hamiltoniano, no entanto, negligencia as correções relativísticas para a massa e as interações spin-órbita. Através desta descrição é possível resolver exatamente a equação de Schrödinger para o átomo de hidrogênio ou para sistemas de um elétron. Neste sentido, vários modelos e aproximações foram desenvolvidos para tornarem possível a resolução da equação de Schrödinger para sistemas polieletrônicos.

A primeira aproximação realizada com esse intuito foi a aproximação de Born-Oppenheimer. Esta aproximação consiste basicamente na separação da equação de Schrödinger em duas partes, eletrônica e nuclear, utilizando como respaldo o fato de que os elétrons se movem muito mais rápido do que os núcleos devido à grande diferença de massa existente entre

estas partículas ($m_p=1836m_e$). Desta forma, o movimento dos elétrons dependerá das posições instantâneas dos núcleos, ou seja, os movimentos dos elétrons e dos núcleos são considerados desacoplados. A equação original (equação 2.2) é então escrita assumindo a seguinte expressão:

$$\hat{H}\Psi_{\text{total}}(r,R) = E\Psi_{\text{total}}(r,R) \text{ onde } \Psi_{\text{total}} = \Psi_e(r;R)\Psi_n(R) \quad 2.5$$

Assim, a equação de Schrödinger é definida para o movimento dos N elétrons no campo de M cargas pontuais, os núcleos instantaneamente fixos. A função de onda eletrônica, Ψ_e , descreve o movimento dos elétrons e depende explicitamente das coordenadas eletrônicas (r) e parametricamente das coordenadas do núcleo (R) e desta forma, a energia eletrônica dependerá apenas das coordenadas relativas dos núcleos. Devido a essa dependência paramétrica, para diferentes arranjos dos núcleos, obtém-se uma função de onda diferente para as coordenadas eletrônicas. As coordenadas nucleares (R) não aparecem explicitamente na função de onda eletrônica, mas a energia total do sistema inclui a contribuição da repulsão nuclear, representada pelo último termo do segundo membro da equação 2.6

$$E_{\text{total}} = E_e + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad 2.6$$

O problema eletrônico é o interesse inicial. Uma vez resolvida a parte eletrônica é subsequente possível resolver a equação para o movimento dos núcleos sobre a mesma resolução adotada para solucionar o problema eletrônico. Como os elétrons se movem muito mais rápido do que os núcleos, uma aproximação razoável é substituir as coordenadas eletrônicas por seus valores médios, medidos sobre a função de onda eletrônica (Teorema do Valor Médio)^{1,7}. Isto gera um Hamiltoniano nuclear para o movimento dos núcleos definido em um campo médio dos elétrons:

$$\hat{H} = -\sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + E_{\text{total}}(\{R_A\}) \quad 2.7$$

A Energia total (E_{total}) representa um potencial para o movimento nuclear descrevendo a variação da energia com as coordenadas nucleares, definindo assim uma superfície de energia potencial (PES). Os núcleos, na aproximação de Born-Oppenheimer, se movem em uma superfície de energia potencial obtida pela solução da parte eletrônica.

2.2-O método de Hartree-Fock^{1,2,7}.

O método de Hartree ou SCF (“self-consistent-field”) foi desenvolvido por Douglas R. Hartree em 1928. Hartree definiu o potencial de repulsão intereletrônica por um elétron que se move em um campo médio produzido pelos outros (Z-1) elétrons, ao invés de produzirem uma interação instantânea uns com os outros.

A função de onda eletrônica (Ψ_e) pode ser definida por um conjunto de funções de onda espacial (ϕ_i) e de spin representada por α , quando o momento angular de spin (m_s) for igual a +1/2, ou por β quando m_s for igual a -1/2. As funções de onda espacial e de spin originam funções denominadas spin-orbital do tipo $\phi_i\alpha$ ou $\phi_i\beta$. A função deve obedecer alguns critérios matemáticos devido a imposições de conceitos químicos como é o caso do princípio de exclusão de Pauli.

O princípio de exclusão de Pauli determina que em um átomo multieletrônico não há mais de um elétron ocupando o mesmo estado quântico, um postulado que é independente da mecânica quântica. Para garantir a validade deste princípio, um sistema constituído de vários elétrons deve ser descrito por uma função de onda antissimétrica. Matematicamente, uma função de onda antissimétrica tem seu sinal alterado quando ocorre troca de coordenadas entre quaisquer dois elétrons, como representado na equação 2.8.

$$\Psi(1,2,\dots,i,\dots,j,\dots,n) = -\Psi(1,2,\dots,j,\dots,i,\dots,n) \quad 2.8$$

Para garantir a indistinguibilidade dos elétrons e a antissimetria da função de onda, Fock sugeriu que a função de onda fosse definida por uma combinação linear de determinantes de Slater, que garantiriam estas duas propriedades⁷. Nestes determinantes, a troca das coordenadas de dois elétrons acarreta na troca de duas linhas matriciais, resultando “automaticamente” na troca de sinal da função de onda eletrônica, garantindo a antissimetria. Para dois elétrons, o determinante é definido pela equação 2.9:

$$\Psi_0 = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{vmatrix} \Psi_\alpha^{(1)} & \Psi_\beta^{(1)} \\ \Psi_\alpha^{(2)} & \Psi_\beta^{(2)} \end{vmatrix} \rightarrow \Psi_0 = \frac{1}{\sqrt{2}} [\Psi_\alpha(1)\Psi_\beta(2) - \Psi_\beta(1)\Psi_\alpha(2)] \quad 2.9$$

Uma vez obtida a função de onda definida por determinantes de Slater, a seguinte expressão para a energia eletrônica do estado fundamental pode ser definida:

$$E_0 = \int \Psi_0^* \hat{H}_e \Psi_0 d\tau \quad \therefore E_0 = \left\langle \Psi_0 \left| \hat{H}_e \right| \Psi_0 \right\rangle \quad 2.10$$

O teorema variacional^{1,2} define a energia como sendo exata dentro do limite do método. A flexibilidade variacional determina a escolha do melhor conjunto de spins-orbitais para descrever a função de onda através da minimização da energia. Assim, a energia eletrônica pode ser descrita como dependente destes orbitais. Desta forma estes orbitais podem originar, para cada elétron, uma solução da seguinte equação:

$$f(1)\phi_a(1) = \varepsilon_a \phi_a(1) \quad 2.11$$

Esta expressão é a equação de Fock na qual ε_a é a energia do orbital ϕ_a e $f(1)$ é um *operador de um elétron*, definido como Operador de Fock e descrito na equação 2.12.

$$f(1) = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_A \frac{Z_A}{R_{1A}} + V^{\text{HF}}(1) \quad 2.12$$

O potencial V^{HF} pode ser entendido como:

$$V_{12}^{\text{HF}} = \frac{Q_1 Q_2}{r_{12}} \quad \text{onde} \quad \left\{ \begin{array}{l} Q_1 = e \\ Q_2 = e \int_{\tau_2} |\phi_b(2)|^2 d\tau_2 \end{array} \right\} \quad 2.13$$

Onde o termo Q_2 é originado na aproximação de Hartree Fock (HF). Assim, V^{HF} é escrito como:

$$V^{\text{HF}}(1) = \sum_{b \neq a} \int_{\tau_2} |\phi_b(2)|^2 r_{12}^{-1} d\tau_2 - \sum_{b \neq a} K_b(1) \quad 2.14$$

Nesta equação dois operadores podem ser identificados: *Operador de Coulomb* (J_b) e o *Operador de Troca* (K_b). Ainda com $b \neq a$, temos:

$$J_b(1)\phi_a(1) = \left[\int_{\tau_2} \phi_b^*(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_b(2) d\tau_2 \right] \phi_a(1) \quad 2.15$$

$$K_b(1)\phi_a(1) = \left[\int_{\tau_2} \phi_b^*(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_a(2) d\tau_2 \right] \phi_b(1)$$

O operador de troca existe devido à necessidade da antissimetria da função de onda, e é derivado em consequência da utilização de determinantes de Slater no método de HF. As integrais de Coulomb e de Troca são definidas sobre todas as coordenadas espaciais dos elétrons "1" e "2". Para definirmos novamente o *Operador de Fock* deve-se ter na equação 2.15 $b \neq a$. Desta forma:

$$f(1) = h(1) + \sum_{b \neq a} J_b(1) - \sum_{b \neq a} K_b(1) \quad 2.16$$

Nesta equação, $h(1)$, é o *Operador de core*, relativo à energia cinética do elétron "1" e à energia potencial de atração entre o elétron "1" e o núcleo. Desta forma pode-se resolver um problema multieletrônico como uma série de operações acopladas de apenas um elétron.

É preciso notar que o operador Hamiltoniano "verdadeiro" e sua função de onda relacionada, envolvem as coordenadas de todos os n -elétrons. O Operador Hamiltoniano de Hartree-Fock (Operador de Fock), envolve as coordenadas de apenas um elétron, ou seja, é um operador de um elétron. Como só existem duas funções de spin, $\alpha(\chi_a = \phi_a \alpha)$ e $\beta(\chi_a = \phi_a \beta)$, não há como ser realizada a expansão do spin, e por esta razão o Operador de Fock atua apenas na parte espacial. Novamente sendo ε_a a energia do orbital, temos:

$$f(1)\phi_a(1) = \varepsilon_a \phi_a(1) \quad 2.17$$

Multiplicando esta equação por $\phi_b^*(1)$, e integrando a expressão para a energia do orbital (ε_a) é obtida pela equação 2.18:

$$\varepsilon_a = \int \phi_b^*(1) f(1) \phi_b(1) d\nu_1 \rightarrow \varepsilon_a = h_{aa} + \sum_a^{N/2} \sum_b^{N/2} 2J_{ab} - K_{ab} \quad 2.18$$

Efetuada o somatório sobre todos os orbitais ocupados, encontra-se a expressão para a energia total:

$$E_{\text{HF}} = 2 \sum_a^{N/2} \varepsilon_a - \sum_a^{N/2} \sum_b^{N/2} (2J_{ab} - K_{ab}) + V^{\text{NN}} \quad 2.19$$

Como dito anteriormente, existirá uma equação para cada orbital calculado. Este orbital dependerá dos outros através do operador de Fock. Desta forma, as soluções serão obtidas através de um processo iterativo. Para tornar o cálculo das funções de onda de Hartree-Fock mais factível, Roothaan⁹ propôs que os orbitais moleculares fossem representados por uma combinação linear de orbitais atômicos (LCAO-*Linear Combination of Atomic orbitals*) centrados em cada átomo do sistema estudado. Assim uma expansão dos orbitais espaciais ϕ_a é definida como uma série de funções de orbitais atômicos φ_μ , para um elétron.

$$\phi_a = \sum_{\mu=1}^k c_{\mu a} \varphi_\mu, \text{ com } a = 1, 2, \dots, k \quad 2.20$$

De acordo com a equação 2.20, a forma exata dos orbitais espaciais ϕ_a seria obtida se fosse realizada a soma até uma série completa. No entanto o resultado define a solução “mais exata” possível dentro do limite do método. A substituição da série de Roothaan nas equações de HF traz as seguintes expressões:

$$f(1) \sum_{\mu} c_{\mu a} \phi_{\mu}(1) = \varepsilon_a \sum_{\mu} c_{\mu a} \phi_{\mu}(1) \tag{2.21}$$

$$\sum_{\mu} c_{\mu a} \int_{E_1} \phi_{\nu}^*(1) f(1) \phi_{\mu}(1) dv_1 = \varepsilon_a \sum_{\mu} c_{\mu a} \int_{\tau_1} \phi_{\mu}^*(1) \phi_{\nu}(1) d\tau_1$$

Nestas expressões, o coeficiente $c_{\mu a}$ pode ser entendido como sendo a contribuição do orbital atômico “ μ ” para a formação do orbital molecular “ a ”. A expressão 2.22 é denominada *Equação de Roothaan* e define os elementos da Matriz de Fock ($F_{\mu\nu}$) e a integral de Sobreposição ($S_{\mu\nu}$) dos orbitais atômicos ϕ_{μ} e ϕ_{ν} definidos na equação 2.21, apresentada anteriormente.

$$\sum_{\mu} c_{\mu a} F_{\mu\nu} = \varepsilon_a \sum_{\mu} c_{\mu a} S_{\mu\nu} \tag{2.22}$$

$$\sum_{\mu} c_{\mu a} (F_{\mu\nu} - \varepsilon_a S_{\mu\nu}) = 0 \tag{2.23}$$

Para esta equação existe uma solução trivial: $c_{1a}=c_{2a}=...=0$ que não é a desejada, pois todos os coeficientes serão nulos e a soma deve ser realizada sobre todos os orbitais moleculares ocupados. A solução não-trivial vem pela resolução do determinante secular (equação 2.24).

$$\det(F_{\mu\nu} - \varepsilon_a S_{\mu\nu}) = 0 \tag{2.24}$$

Este determinante pode ser resolvido por um processo iterativo (Figura 2.1) onde os elementos da matriz de Fock ($F_{\mu\nu}$) dependem dos orbitais ϕ_i , que por sua vez dependem dos coeficientes $c_{\mu\nu}$. Em notação matricial simples:

$$FC = SC\varepsilon \tag{2.25}$$

Após o cálculo dos elementos da matriz de Fock, o determinante secular é resolvido obtendo-se os valores para as energias ε_i e a matriz de coeficientes $C_{\mu\nu}$ é determinada. Com a nova matriz C realiza-se uma nova expansão e o processo se repete até que ocorra convergência. Por ser um processo cíclico e iterativo, o procedimento Hartree-Fock é denominado Método do

Campo Autoconsistente (SCF). O procedimento SCF está sinteticamente representado na Figura 2.1.

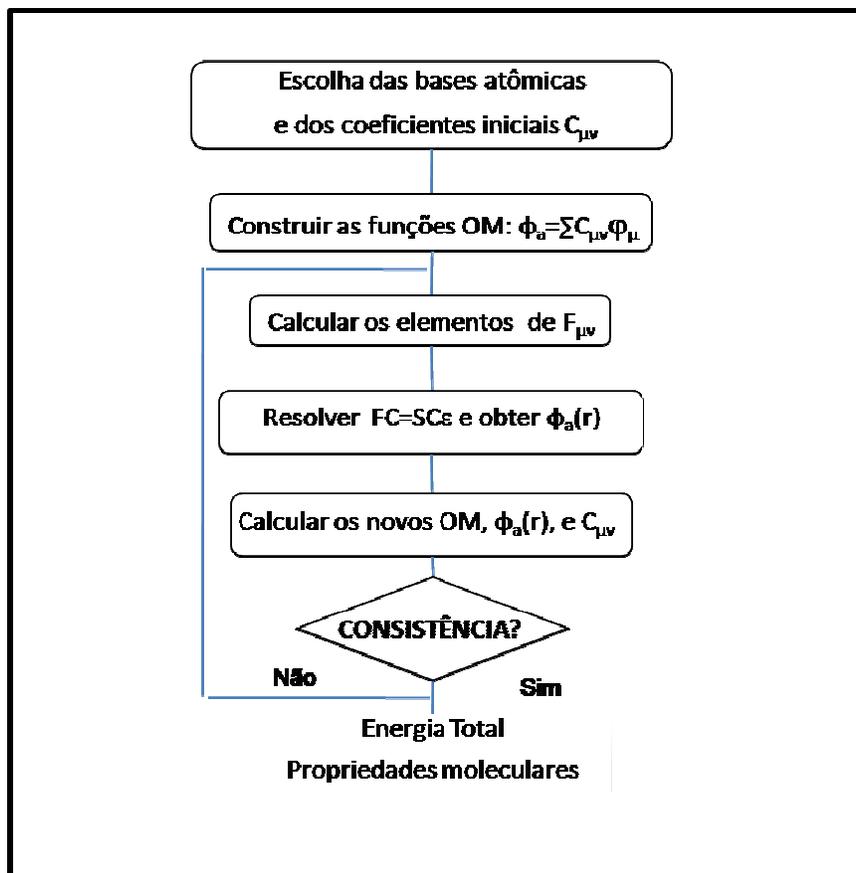


Figura 2.1: Fluxograma do ciclo autoconsistente de Hartree-Fock-Roothaan para a determinação da energia. (Adaptado da ref. [7])

2.3-Métodos *ab initio* e conjunto de funções de base^{4,7}.

A utilização do método de Hartree-Fock na formulação de outras metodologias teóricas geram, métodos *ab initio*¹⁰. Essencialmente, isto significa que o método usa a aproximação de Hartree-Fock para expandir um orbital molecular (OM) em uma base de funções de orbitais atômicos (OA). A contribuição de Roothaan determina que um conjunto de autofunções do operador de Fock serve para definir exatamente o orbital espacial individual ϕ_a :

$$\phi_a = \sum_{\mu=1}^k C_{\mu a} \phi_{\mu} \quad 2.26$$

Na equação 2.26, C_μ são coeficientes de expansão do orbital molecular e fornecem a descrição do orbital com alguma flexibilidade, podendo ser gerados e modificados de acordo com a necessidade do método. Por outro lado, não permitem uma descrição completa a menos que a função de base φ defina uma série completa. A vantagem está em reduzir o problema de encontrar descrições completas para o orbital individual, que tem três dimensões, para encontrar apenas uma série finita de coeficientes lineares para cada orbital, sendo:

$$\varphi_\mu = NY(\theta, \phi)r_a^l e^{-\epsilon r_a} \quad 2.27$$

A equação 2.27 define um orbital do tipo Slater (STO-“*Slater Type Orbital*”), onde N é uma constante de normalização, Y é uma função de harmônicos esféricos. Como exemplo, podemos definir uma função para o orbital 1s:

$$\varphi_{1s} = \left(\frac{\epsilon^3}{\pi} \right)^{1/2} e^{-\epsilon r_a} \quad 2.28$$

Além dos STO, outro tipo de função, formada por orbitais do tipo gaussiana (GTO- “*Gaussian Type Orbitals*”) é mais utilizada em cálculos *ab initio*. As funções gaussianas foram introduzidas em cálculos computacionais principalmente pela facilidade em calcular integrais de dois elétrons com este tipo de função. Estas funções compreendem um polinômio em coordenadas cartesianas (x, y, z) seguido por uma exponencial em r^2 . Uma função GTO é representada na equação 2.29.

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

Na equação 2.29, α determina a extensão radial do orbital, N é uma constante de normalização, e os índices i, j e k são números inteiros positivos ou iguais a zero que definem os orbitais s, p e d. Se $(i + j + k=0)$, a GTO representa o orbital atômico s. Quando $(i + j + k=1)$, a GTO descreve os orbitais p e no caso de $(i + j + k =2)$, a GTO define os orbitais atômicos do tipo d.

Esta função é em geral, definida sobre o átomo a e possui distribuição gaussiana (equação 2.29). A escolha de locais centrados em átomos para a atuação da função restringe a capacidade de descrever a distribuição eletrônica entre os núcleos, ou seja, limita o entendimento no tocante às ligações. Devido a esta implicação matemática, a descrição dos orbitais atômicos pode ser feita através de combinações lineares de GTO, originando novas funções que são denominadas de funções contraídas (CGTO). A função orbital espacial é definida então por um conjunto de funções que combinadas podem formar um conjunto completo de bases.

$$\phi_a = \sum_{\mu} C_{\mu a} \sum_r d_{\mu r} g_r \quad 2.30$$

Nesta equação $d_{\mu r}$ são novos coeficientes de expansão e g_{μ} são as funções gaussianas originais (GTO), denominadas de primitivas. Por razões práticas, os cálculos baseados em funções HF fazem uso de séries de funções do tipo Gaussianas, pois estas são um bom conjunto inicial para ser utilizado no procedimento SCF. Podemos denominar as bases pelo número de gaussianas que as formam. Uma base é denominada *base mínima* quando uma única função CGTO é necessária para descrever um orbital. Isto abrange apenas aquelas funções que requerem a ocupação de todos os elétrons do átomo, enquanto permanecem mantendo a simetria esférica. Na prática, envolve uma única função (1s) para os átomos de hidrogênio e hélio e uma série de cinco funções (1s, 2s, 2px, 2py, 2pz) do lítio até o átomo neônio. Uma *base estendida* existe quando cada orbital de valência é definido por duas ou mais funções de base.

Cada função de base na representação STO-3G é expandida em termos de três gaussianas, nas quais os expoentes “gaussianos” e os coeficientes lineares foram determinados pelo ajuste, por mínimos quadrados, às funções do tipo Slater¹⁰. Existem dois inconvenientes da base mínima. Um deles é que todas as funções de base são esféricas (função “s”) ou formam séries que se forem completas, definem uma esfera (funções “p”). Como consequência, moléculas que incorporarem apenas átomos com características esféricas serão melhores descritas do que moléculas com simetria “não esférica”.

Para entender como o código de uma base representa suas funções primitivas e contraídas, observe como exemplo a função 3-21G¹¹. O primeiro número (no caso, 3) remete ao número de gaussianas primitivas (GTO) utilizadas na construção da função contraída (CGTO), aplicada aos orbitais atômicos de camada interna. O segundo algarismo (neste caso igual a 2) representa o número de GTO formadoras da função contraída aplicada a parte interna dos orbitais atômicos de valência. Por último, representado pelo número 1, tem-se o número de funções primitivas que formam a CGTO representante da parte externa dos orbitais de valência.

Uma função split-valence, ou de base de valência estendida, representa os orbitais atômicos de camada interna por uma série de funções simples. As bases mais simples deste tipo são 3-21G e 6-31G¹². A base 6-31G é construída com os orbitais de camada interna representados por 1 CGTO, gerado a partir de seis gaussianas primitivas (6 GTO) e os orbitais de valência estendida são definidos por duas CGTO, uma constituída por três primitivas (3 GTO) e outra com apenas 1 função GTO difusa. A função 6-311G¹³ representa os orbitais atômicos

internos da mesma forma que a função 6-31G, mas estende as funções de valência em três partes ao invés de duas, ou seja, mais uma função difusa é acrescentada à camada de valência.

Além das bases de valência estendida, alguns tipos de átomos exigem que funções adicionais do tipo “d” sejam aplicadas, principalmente, no caso dos principais grupos de metais pesados. Pode-se também incluir funções polarizadoras do tipo “p” sobre o hidrogênio. Estas operações permitem a expansão da distribuição da função de base fora das posições nucleares. A polarização representa orbitais de camada interna por uma série simples e orbitais atômicos de camada de valência por duas ou mais séries de funções, além de uma série que inclui as funções de polarização do tipo “d”. As bases de polarização mais comuns são 6-31G(d) e 6-311G(d) que são construídas a partir das funções 6-31G e 6-311G respectivamente. Isto é feito pela adição de seis funções gaussianas do tipo “d” para cada átomo diferente do hidrogênio. A polarização dos orbitais “p” sobre o átomo de hidrogênio é necessária para uma descrição mais correta das ligações químicas, particularmente aquelas que envolvem ligações de hidrogênio. As funções de base difusas são muito utilizadas em cálculos envolvendo ânions e estados excitados, mas podem ser aplicadas a outros sistemas. Às funções de base conhecidas são incorporadas funções difusas (do tipo s e p, para átomos diferentes do hidrogênio) que são representadas por “+” originando funções como 6-31+G(d), por exemplo. Esses conjuntos de funções de base são aplicáveis, a átomos leves e para alguns átomos pesados, que se encontram até o terceiro período da tabela periódica. Para átomos pesados, outro tipo de abordagem é utilizada em cálculos eletrônicos.

2.3.1-Pseudopotencial (ECP-Effective Core Potential)^{8,14-17}.

Uma das principais dificuldades em tratar sistemas multieletrônicos, principalmente os que contêm átomos de metais de transição, é a dependência entre o número de integrais calculadas, e o número de orbitais moleculares envolvidos. Normalmente, átomos de metais de transição possuem um número muito grande de elétrons e desta forma, um número consideravelmente grande de funções de base deve ser utilizado. Geralmente, a maioria dos elétrons presentes nos metais de transição é de camada interna (*core*) e, a princípio, não estão diretamente envolvidos em formação (ou quebra) de ligações químicas. Para o átomo de platina, podemos distinguir as camadas internas e de valência através dos 78 elétrons: **Pt (Z=78):** $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^6 5s^2 4d^{10} 5p^6 4f^{14} 5d^9 6s^1$, Neste caso, os orbitais de valência são representados por $5s^2 5p^6, 5d^9, 6s^1$ que serão tratados de forma explícita. Os outros orbitais de *core* são tratados por um pseudopotencial.

Uma aproximação bastante utilizada para simplificar o uso de funções de base, principalmente em metais de transição, é a substituição destes orbitais internos por pseudopotenciais de caroço e tratar explicitamente apenas os elétrons presentes na camada de valência. Neste caso são utilizados os Potenciais efetivos de caroço, ou ECP (*Effective Core Potentials*). Essencialmente, estes potenciais de caroço são utilizados para substituir os operadores de *core* (Coulomb e troca) que atuam nas camadas eletrônicas internas, por um potencial efetivo na equação do Operador de Fock que é descrito pela expressão definida na seção 2.2:

$$f(1) = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_A \frac{Z_A}{R_{iA}} + V^{\text{HF}}(1) \quad 2.31$$

V^{HF} pode ser dividido em duas partes: Uma parte para tratar os elétrons de camada interna ($V_{\text{int}}^{\text{HF}}$) e outra que contempla os elétrons de valência ($V_{\text{val}}^{\text{HF}}$) como descreve a equação 2.32:

$$V^{\text{HF}} = \left[\sum_a^{N_{\text{int}}} (J_{\text{int}} - K_{\text{int}}) + \sum_b^{N_{\text{val}}} (J_{\text{val}} - K_{\text{val}}) \right] \quad 2.32$$

$$V^{\text{HF}} = \left[V_{\text{int}}^{\text{HF}} + V_{\text{val}}^{\text{HF}} \right]$$

Na equação 2.32, o operador $V_{\text{int}}^{\text{HF}}$ é substituído por um potencial efetivo (V_{eff}) que atua apenas sobre os elétrons internos, e inclui as interações entre os elétrons internos e de valência de forma implícita. Este potencial também deve reproduzir os orbitais atômicos de valência gerando um pseudo-orbital de valência que deve ser equivalente ao orbital original dentro da “região de valência”. Existem alguns potenciais efetivos de caroço desenvolvidos na literatura¹⁴⁻¹⁷ e em sua maioria possuem definições matemáticas (analíticas) baseadas em expansões de funções gaussianas.

Para os elementos de transição e sistemas maiores, que possuem níveis d e f, pode-se tratar os elétrons de camada interna com pseudopotenciais relativísticos. Isso é importante, pois algumas mudanças relacionadas aos orbitais internos têm consequência direta sobre os orbitais de valência, como por exemplo, a contração de orbitais s e p de valência, acarretando, por exemplo, em menores comprimentos de ligação. A obtenção deste tipo de ECP (RECP-*relativistic effective core potentials*) é análoga à definição supramencionada. A diferença principal, onde reside a dificuldade de entendimento destes potenciais, está no fato de que tais RECP são baseados na resolução da equação de Dirac-Hartree-Fock⁴, porém algumas ferramentas matemáticas devem ser utilizadas para que estes potenciais obtidos dentro de

conceitos da mecânica quântica relativística sejam confiavelmente aplicados a estudos teóricos essencialmente não relativísticos.

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

2.4-Modelos correlacionados^{1,2}.

O método de Hartree-Fock trata os movimentos individuais dos elétrons como sendo, instantaneamente, independentes em relação aos outros elétrons. Se a energia exata E_{exata} é a solução numérica da equação de Schrödinger não relativística, então a energia de correlação eletrônica (E_{corr}), é definida :

$$E_{\text{corr}} = E_{\text{exata}} - E_{\text{HF}} \quad 2.33$$

Na equação acima E_{HF} é o valor para energia obtido pelo procedimento Hartree-Fock, utilizando um conjunto completo de funções de base. Quando se inclui a correlação eletrônica, que leva em consideração o acoplamento dos movimentos eletrônicos individuais há uma contribuição para a diminuição da repulsão elétron-elétron diminuindo então a energia total¹⁰.

Existem vários métodos que contemplam a correlação eletrônica e que fundamentalmente se baseiam no método de Hartree-Fock. Com exceção da Teoria do Funcional de Densidade, estes métodos correlacionados envolvem a mistura de funções de onda do estado fundamental com funções de onda de estados excitados.

Os métodos mais conhecidos atualmente são a Teoria de Perturbação de Muitos Corpos (MBPT-“*Many Body Perturbation Theory*”), Interação de configurações (CI-“*Configuration Interaction*”) e o método “*Coupled Cluster*” (CC). A Teoria de perturbação consiste basicamente em inserir no Hamiltoniano molecular um termo de perturbação atuando no potencial de interação intereletrônica. O método CI envolve substituições de orbitais ocupados, definidos para o estado fundamental (pelo método de Hartree-Fock), por orbitais desocupados (virtuais). Na prática isto implica na promoção de elétrons de orbitais que estão ocupados na função de onda HF para orbitais virtuais (não ocupados), assim são formadas configurações obtidas por excitações do sistema eletrônico que podem ser simples, duplas etc. O método *Coupled-Cluster* consiste, de

forma bem geral, em tratar um sistema multieletrônico dividindo-o em vários aglomerados (clusters) que contém poucos elétrons¹⁰.

Além dos métodos supramencionados, existe ainda a Teoria do Funcional de Densidade, DFT, que faz uso da densidade eletrônica do sistema, somado ao uso de funcionais que representam os operadores de troca e correlação. A maior fonte de polêmica da DFT está justamente na construção destes funcionais, os quais envolvem ajustes matemáticos e aproximações. Além disso, existe outra restrição que reside na descrição da energia de dispersão pela DFT¹⁸. Este fato foi resolvido com a inclusão de correções empíricas para os termos de van der Waals, que foram desenvolvidos por Grimme em 2004¹⁹ fornecendo resultados bastante animadores através da denominada DFT-D.

Neste trabalho foram utilizados muitos destes modelos correlacionados além da teoria do funcional de densidade. Estes métodos serão brevemente descritos neste texto e detalhes sobre estes podem ser encontrados em excelentes textos nas referências^{1,3,4,10}.

2.4.1-Teoria de perturbação de muitos corpos¹.

Dentro do contexto de métodos que envolvem correlação eletrônica, a teoria de perturbação (PT) é muito utilizada. Se comparada com o método de interação de configurações, por exemplo, percebe-se que a perturbação não leva necessariamente a um resultado de energia mais alto que o valor exato, o que define a teoria de perturbação como um procedimento não variacional. Uma das grandes vantagens da teoria de perturbação é o fato da energia variar linearmente com o número de partículas do sistema estudado (*size-consistent*), ou seja, é um *método extensivo*⁶. A formulação teórica deste método consiste basicamente na definição de um Hamiltoniano eletrônico generalizado:

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda \hat{V} \tag{2.34}$$

Na equação 2.34, \hat{H} é o Hamiltoniano exato do sistema e λ é um parâmetro adimensional que reflete a perturbação realizada. Analisando a equação anterior, é fácil perceber que se nenhuma perturbação for incluída, ou seja $\lambda = 0$, teremos $\hat{H} = \hat{H}_0$. Por outro lado a perturbação é máxima, quando $\lambda = 1$. A função de onda eletrônica perturbada (Ψ_λ) e a energia E_λ são dependentes do parâmetro de perturbação. Desta forma a equação de Schrödinger, assume a forma da equação 2.35.

$$\hat{H}\Psi_\lambda(\mathbf{R},\mathbf{r},\lambda) = E_\lambda(\lambda)\Psi_\lambda(\mathbf{R},\mathbf{r},\lambda) \quad 2.35$$

A equação 2.35 é uma representação geral da equação de Schrödinger incluindo a perturbação. Na verdade, os termos são expandidos em uma série de Taylor em potências de λ . Assim, correções de ordem “n”, são encontradas através da igualdade dos coeficientes de mesma potência para λ e, obviamente, a correção para $n=0$ (correção de ordem zero) nos remete a equação original.

2.4.1.1-Modelos Møller-Plesset (MP)^{1,7,20}.

A teoria de perturbação de Møller-Plesset aplicada a sistemas multieletrônicos consiste na definição da função de onda não perturbada como sendo a função de onda eletrônica Hartree-Fock. Assim, a descrição inicial do Hamiltoniano geral na equação 2.34 se torna:

$$\begin{aligned} \hat{H} &= \hat{H}_0 + \hat{V} \\ \hat{H}_0 &= \sum_i f(i) = \sum_i [h(i) + V^{HF}(i)] \\ \hat{V} &= \sum_{i \neq j} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i V^{HF}(i) \end{aligned} \quad 2.36$$

Neste caso podemos definir a energia de ordem zero através da equação de Schrödinger:

$$H_0|\Psi_0\rangle = E_0^0|\Psi_0\rangle \therefore E_0^0 = \sum_a \epsilon_a \quad 2.37$$

E também a energia de primeira ordem:

$$E_0^1 = \langle \Psi_0^0 | V | \Psi_0^0 \rangle = \left\langle \Psi_0^0 \left| \sum_{i \neq j} \frac{1}{r_{ij}} \right| \Psi_0^0 \right\rangle - \left\langle \Psi_0^0 \left| \sum_i V^{HF}(i) \right| \Psi_0^0 \right\rangle \quad 2.38$$

Nas equações 2.37e 2.38 define-se Ψ_0^0 como sendo a função de onda HF. Pode-se então descrever as integrais do segundo termo da equação 2.38 como produtos antissimetrizados de funções spin-orbital. A energia é definida utilizando-se estados eletrônicos (orbitais ocupados) do sistema e usando o teorema variacional. Desta forma, a energia definida para a correção de primeira ordem é a própria energia HF. De maneira similar, a energia corrigida de segunda ordem pode ser obtida através da equação 2.39. Na qual r e s representam orbitais virtuais, não

ocupados, e ϵ_r e ϵ_s as energias destes orbitais virtuais. Os orbitais moleculares ocupados são representados pelos índices a e b.

$$E_0^2 = \frac{1}{4} \sum_{a < b}^{\text{orbitais ocupados}} \sum_{r < s}^{\text{orbitais virtuais}} \frac{|\langle rs || ab \rangle|^2}{(\epsilon_a + \epsilon_b - \epsilon_r - \epsilon_s)} \quad 2.39$$

Serão contabilizadas as integrais $\langle rs || ab \rangle$ que levam em consideração as mudanças na interação intereletrônica como um dos resultados da promoção eletrônica dos orbitais ocupados (a,b), para estados virtuais (r e s). A teoria Møller-Plesset de segunda ordem (MP2) é talvez o modelo mais simples de excitação eletrônica que permite o avanço sobre a teoria HF. Sua execução exige um custo computacional de médio porte, sendo o cálculo das integrais de dois elétrons e a utilização de bases de orbitais moleculares, os fatores preponderantes para a definição do custo computacional destes cálculos. Modelos de correções de ordens superiores (MP3, MP4) são formulados, e permitindo excitações simples, duplas, triplas e quádruplas, entretanto sua utilização é limitada ao tamanho do sistema estudado devido à dependência da capacidade computacional disponível.

2.4.2-Teoria do Funcional Densidade^{3,21}

A Teoria do Funcional Densidade, DFT, tornou-se uma alternativa aos métodos perturbativos pós-HF, para o cálculo de propriedades eletrônicas de sistemas moleculares. A maior vantagem do uso da DFT está na economia de custo computacional quando comparado a métodos usuais de correlação eletrônica como MPn, e até mesmo “*coupled cluster*”. Na DFT, a correlação eletrônica é implicitamente incluída nos funcionais de correlação.

De acordo com os teoremas de Hohenberg e Kohn²², a densidade eletrônica determina um potencial externo, que é produzido pelos núcleos atômicos, e também o número de elétrons (N) do sistema, através da equação 2.40.

$$\int \rho(r) dr = N \quad 2.40$$

Na equação 2.40, $\rho(r)$ é a densidade eletrônica. Com a determinação do potencial externo, e do número de elétrons do sistema, a partir de $\rho(r)$ pode-se encontrar também o Hamiltoniano molecular do sistema. A DFT define uma interdependência de suas variáveis principais, determinadas pela densidade eletrônica para encontrar a energia eletrônica do sistema ou outras

propriedades requeridas. A energia eletrônica do estado fundamental E_0 é um funcional da densidade eletrônica do estado fundamental:

$$E_0 = E_0[\rho_0] \quad 2.41$$

Além dessa descrição, o segundo teorema introduzido por Hohenberg e Kohn, segue o princípio variacional da energia, no qual a energia total será sempre maior ou igual que a energia exata do sistema. Assim, a densidade eletrônica que descreve o sistema é aquela que minimiza a energia E_0 . A energia do estado fundamental é então calculada através de funcionais que contêm as interações eletrônicas, de acordo com a equação 2.42.

$$E_0[\rho_0] = \int \rho_0(r)v(r)dr + HK[\rho_0] \quad 2.42$$

Nesta equação, descreve-se o funcional de Hohenberg e Kohn (HK) que inclui o funcional energia cinética e o funcional de interação intereletrônica, de acordo com a equação 2.43 a seguir:

$$HK[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad 2.43$$

As idéias iniciais, desenvolvidas por Hohenberg e Kohn²², mostravam que a densidade de probabilidade eletrônica do estado fundamental de um sistema molecular, determinava todas as propriedades eletrônicas relacionadas a ele, entre essas a energia eletrônica e a função de onda. Kohn e Sham²³ desenvolveram então, métodos para contemplar os efeitos de troca e correlação, através de procedimentos semelhantes às equações HF. Este método parte de um hamiltoniano que exclui as interações elétron-elétron, e do pressuposto que a densidade eletrônica deste sistema de elétrons não interagentes é idêntica à densidade eletrônica exata do sistema real de elétrons interagentes. Assim, define-se o funcional de troca e correlação, como a soma de contribuições que aparentemente não tem relações entre si: a energia de interação elétron-elétron e a diferença entre a energia cinética exata do sistema (definida pelo sistema de elétrons que interagem) e a energia cinética dos elétrons não interagentes. Assim, o funcional HK definido na equação 2.43 assume a forma da equação 2.44.

$$HK[\rho_0] = T[\rho_0] + J[\rho_0] + E_{tc}[\rho_0] \quad 2.44$$

Na equação 2.44, T continua sendo o funcional energia cinética do sistema e J representa a interação Coulombiana clássica, somado ao funcional de troca e correlação E_{tc} , definido o funcional total, são procurados orbitais, que minimizem o funcional energia descrito na equação 2.42. Assim como no método HF, as equações de Kohn e Sham são definidas para cada elétron

do sistema e são resolvidas iterativamente. Entretanto, a definição do funcional E_{tc} traz a determinação de um potencial de troca e correlação cuja expressão analítica é desconhecida. Por essa razão, os funcionais de troca e correlação utilizados são derivados de aproximações que tendem a fornecer resultados os mais corretos possíveis.

2.5- Erro de superposição de funções de base^{24,25}.

Como foi dito anteriormente, conjuntos de funções de base finitas são utilizados no cálculo da energia eletrônica, quando se utiliza a expansão dos orbitais moleculares do sistema molecular a ser estudado. Essas funções de base são geralmente centradas sobre os átomos que as originam, e cada átomo pode ser representado por um conjunto de funções idênticas ou diferentes entre si.

Quando se deseja estudar interações intermoleculares entre dois sistemas através do método da supermolécula, e utilizando metodologias quanto-mecânicas que empregam conjuntos de funções de base, a proximidade entre as espécies envolvidas na formação do complexo intermolecular leva à um erro na energia de interação oriundo da superposição das funções de base, chamado BSSE²⁴.

Este erro está associado com a incompletude das funções de base das espécies isoladas levando a uma estabilização artificial e superestimada do complexo. Diferentes aproximações podem ser aplicadas para minimizar ou extinguir o BSSE. Estas podem ser divididas em correções *a priori*, que envolvem resultados para a energia de interação livres de BSSE, tais como a aproximação do Hamiltoniano Químico, “*Chemical Hamiltonian Approach*” (CHA)^{26,27} e a Teoria de Perturbação da simetria adaptada “*Symmetry-Adapted Perturbation Theory*” (SAPT)²⁸ e também em correções *a posteriori*. Uma das metodologias mais utilizadas para correções *a posteriori* é a correção de “*counterpoise*” (CP) desenvolvido por Boys e Bernardi²⁴. A palavra “*counterpoise*” em inglês significa contrabalancear, ou seja, uma vez que algo não está em equilíbrio, ou “balanceado”, torna-se a voltar ao equilíbrio desejado.

No método CP, a energia de cada monômero é calculada separadamente com as funções de base da outra subunidade, retirando-se seus núcleos e elétrons, utilizando assim orbitais “fantasmas” na geometria de equilíbrio do complexo. No início, este procedimento era utilizado para avaliar a energia de interação de homodímeros, e para complexos muito simples²⁹. O uso do método CP, foi estendido para sistemas maiores³⁰ e também para complexos maiores que dímeros³¹.

Algumas considerações podem ser feitas em relação ao BSSE. O erro de superposição é maior quando um conjunto pequeno de funções de base é utilizado, conseqüentemente, é menor quando o conjunto é aumentado³⁰. O BSSE é discutido intensivamente na literatura, com revisões bem documentadas como aquela da referência [25]. Seu uso e aplicações vêm sendo avaliados e empregados à novas abordagens, como por exemplo a ocorrência do BSSE intramolecular envolvendo, interações não-covalentes na mesma molécula^{31,32}.

Dentre os exemplos da literatura, a correção CP para o BSSE funciona muito bem para interações intermoleculares envolvendo fragmentos orgânicos. Entretanto, o problema se agrava quando ao menos um dos fragmentos, contém um átomo pesado que imponha a restrição técnica ao conjunto de funções de base aplicável. Para átomos de metais de transição, por exemplo, um pseudopotencial relativístico de caroço é utilizado para contemplar os elétrons de camada interna além das funções de base que tratam explicitamente os elétrons de valência. No caso específico deste trabalho, esse conjunto de funções de base, irá se sobrepor ao conjunto de origem completamente diferente que é aplicado à água. A energia de interação calculada quanto-mecanicamente (ΔE) é avaliada através da equação 2.45 de acordo com a aproximação da supermolécula.

$$\Delta E(r) = E_{\text{cpX}}(r) - (E_A + E_B) \quad 2.45$$

Nesta equação, $E_{\text{cpX}}(r)$ representa a energia eletrônica somada a energia de repulsão nuclear, calculada para o complexo cisplatina-água, que é função das distâncias entre os monômeros interagentes. E_A e E_B correspondem às energias dos monômeros livres calculadas no vácuo. As geometrias de A e de B permanecem rígidas e apenas a distância intermolecular é alterada. O BSSE é avaliado levando em consideração a aproximação padrão CP. A energia de interação BSSE corrigida (ΔE^{BSSEc}) é avaliada segundo a equação 2.46.

$$\Delta E^{\text{BSSEc}}(r) = E_{\text{cpX}}(r) - (E_A^{(B)} + E_B^{(A)}) \quad 2.46$$

Os termos $E_A^{(B)}$ e $E_B^{(A)}$ são avaliados através de cálculos com átomos fantasmas sobre os monômeros A e B. Os átomos fantasmas pertencem aos subsistemas indicados nos parênteses sobrescritos e apresentam carga nuclear nula e nenhum elétron. Entretanto, contém as funções de base pertencentes a ele, localizadas sobre as posições atômicas correspondentes na geometria do complexo. A Figura 2.2 representa de forma pictórica, como é feito na prática o cálculo do BSSE através do procedimento counterpoise para a interação da cisplatina com uma molécula de água.

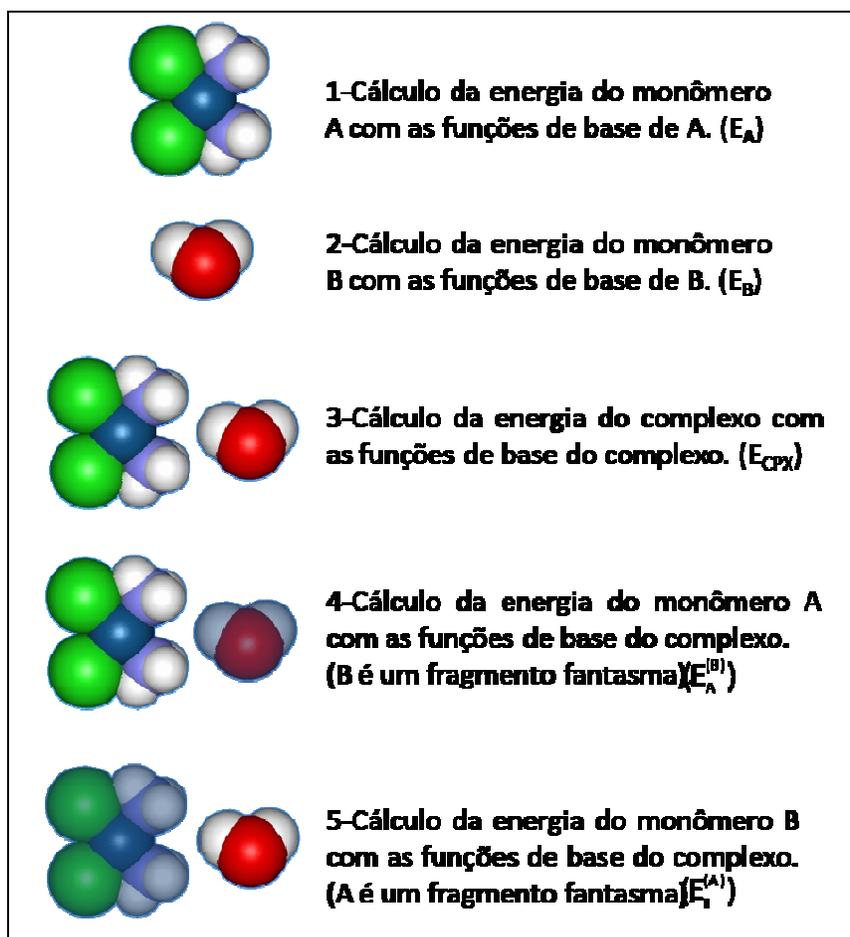


Figura 2.2. Representação do procedimento CP para o cálculo do BSSE no sistema cisplatina...água.

Através dos cálculos das equações 2.45 e 2.46, o valor do BSSE é obtido pela diferença entre a energia corrigida e a calculada inicialmente ΔE :

$$BSSE = \Delta E^{BSSEc}(r) - \Delta E(r) \quad 2.47$$

Utilizando as equações 2.45, 2.46 e 2.47, podemos separar as contribuições individuais de cada subunidade ao BSSE como mostrado nas equações abaixo:

$$BSSE = [E_{cpx}(r) - (E_A^{(B)} + E_B^{(A)})] - [E_{cpx}(r) - (E_A + E_B)]$$

$$BSSE = E_A - E_A^{(B)} + E_B - E_B^{(A)} \quad 2.48$$

$$BSSE = BSSE_A + BSSE_B$$

Na equação 2.48 e na Figura 2.2, E_A e E_B representam as energias para os monômeros isolados A e B respectivamente. As contribuições $E_A^{(B)}$ e $E_B^{(A)}$ são as energias dos monômeros com a função de base do complexo. Acessar essas contribuições é particularmente interessante em pelo menos duas situações. Uma, quando se tem subunidades diferentes entre si participando de uma interação intermolecular e a outra quando se utiliza diferentes conjuntos de funções de base para cada uma delas. O caso da interação cisplatina-água envolve estas duas considerações e será abordado no próximo capítulo.

2.6 Solvatação e métodos teóricos para incluir o efeito do solvente³³⁻³⁵.

A importância de estudar o efeito do solvente deve-se ao fato de a maioria dos processos químicos ocorrerem em solução. Entre eles, reações de síntese, processos industriais, e quase a totalidade de reações bioquímicas ocorrem em solução. Além disso, a cinética e a termodinâmica das reações químicas são afetadas pelo solvente. O solvente pode se apresentar nos três estados físicos da matéria, entretanto, neste texto será abordado somente o solvente na fase líquida. Algumas características podem ser definidas do solvente líquido, que seriam alta densidade molecular, mobilidade e desordem além da capacidade de dissolver outras substâncias e com isso alterar suas propriedades. Além de substâncias simples, misturas binárias, macromoléculas e ambientes biológicos também podem ser definidos como solvente.

Uma definição formal, mais específica ao uso de termodinâmica é proveniente da definição de Ben-Naim³³. A solvatação é o processo de transferência de uma molécula na fase gás para a fase condensada. Neste processo, o soluto é transferido de uma posição fixa na fase gás, para uma posição fixa em solução, mantendo-se constantes a pressão, a temperatura e a composição do solvente. A energia livre de solvatação (ΔG_{solv}) é o trabalho necessário para realizar essa transferência. Para um processo geral, no qual A produz B, a energia livre em solução do processo é calculada através do ciclo termodinâmico representado na Figura 2.3.

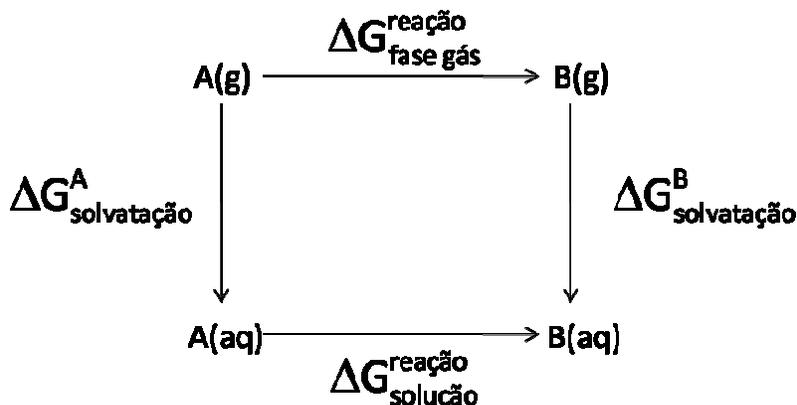


Figura 2.3: Representação do ciclo termodinâmico que descreve o processo de solvatação.

De acordo com a Figura 2.3, o processo é avaliado na fase gás, a partir da qual se obtém a variação de energia livre em fase gás. Deve se avaliar então, a solvatação de A e a solvatação de B, obtendo suas respectivas energias livre de solvatação. Definindo-se as duas quantidades,

$\Delta G_{\text{fase gás}}^{\text{reação}}$ e $\Delta G_{\text{solução}}^{\text{reação}}$ tem-se:

$$\Delta G_{\text{fase gás}}^{\text{reação}} = G_{\text{fase gás}}^{\text{B}} - G_{\text{fase gás}}^{\text{A}} \quad 2.49$$

$$\Delta G_{\text{solução}}^{\text{reação}} = G_{\text{solução}}^{\text{B}} - G_{\text{solução}}^{\text{A}} \quad 2.50$$

Assim e através de manipulações matemáticas simples, chega-se a expressão para o cálculo da energia livre em solução.

$$\Delta G_{\text{solução}}^{\text{reação}} = \Delta G_{\text{fase gás}}^{\text{reação}} + \Delta G_{\text{solvatação}}^{\text{reação}} \quad 2.51$$

A energia livre de solvatação também pode ser definida através das contribuições principais para o processo, sendo estas o termo de cavitação, contribuições de interações de repulsão e dispersão e contribuições eletrostáticas.

$$\Delta G_{\text{solução}}^{\text{reação}} = G_{\text{cav}} + G_{\text{ele}} + G_{\text{disp-rep}} \quad 2.52$$

O termo de cavitação, leva em consideração que no volume do solvente em equilíbrio, uma cavidade deve ser criada para acomodar o soluto. Este termo contempla não somente o trabalho necessário para criar esta cavidade, como também as mudanças que ocorrem nas interações solvente-solvente após a criação da cavidade. Os outros termos são mais familiares, e definem as

contribuições eletrostáticas, de dispersão e repulsão envolvidas nas interações soluto-solvente e solvente-solvente após a dissolução.

Um sistema em solução envolve vários átomos e moléculas, composto não somente pelo soluto como principalmente por várias moléculas do solvente, no intuito de representar o volume de moléculas que estão interagindo em solução. Um primeiro obstáculo que surge naturalmente é reproduzir teoricamente as propriedades termodinâmicas em solução que são reflexo de sistemas macroscópicos. Para isso, precisamos possuir modelos e aproximações, que descrevam adequadamente as interações soluto-solvente.

Os métodos teóricos de solvatação podem ser divididos em: Modelos contínuos de solvatação, Aproximação da supermolécula e Métodos de simulação computacional (Monte Carlo e Dinâmica Molecular). Estes métodos podem ser também divididos pela forma como o solvente é contemplado, implícita ou explicitamente. O solvente é definido implicitamente quando é representado por alguma propriedade macroscópica do meio, como por exemplo, constante dielétrica, viscosidade ou índice de refração e explicitamente quando as moléculas do solvente são realmente incluídas no cálculo teórico. Além disso, existem metodologias que combinam métodos de mecânica quântica e clássica que são denominados métodos híbridos que também são utilizadas para contemplar a solvatação.

2.6.1-Métodos de Solvatação Implícita³⁴.

Nos modelos contínuos de solvatação, o solvente é representado implicitamente por um contínuo infinito, definido por propriedades macroscópicas características do meio. Assim, não há estrutura do solvente definida. As primeiras aproximações descreviam apenas o efeito eletrostático da solvatação incluindo o soluto em um meio contínuo e polarizável, representado por sua constante dielétrica. Os trabalhos de Born³⁶, Kirkwood³⁷ e Onsager³⁸ são pioneiros neste aspecto. Todos esses trabalhos definem uma polarização no solvente, através de distribuições de cargas do soluto.

Born definiu que a distribuição de cargas do soluto poderia ser representada por cargas pontuais, descrevendo razoavelmente sistemas como íons em solução. Já Kirkwood fez generalizações da aproximação de Born, fazendo com que a distribuição de cargas do soluto pudesse ser representada por expansão de multipolos, expandindo a definição da cavidade, na qual se encontra o soluto, para esférica ou elipsoidal. Onsager em 1936, apesar de definir a distribuição de cargas como o momento de dipolo do soluto, e descrever a cavidade esférica, seu pioneirismo reside na introdução do conceito de campo de reação descrito na equação 2.53.

$$R = \frac{2(\epsilon-1) \mu}{2\epsilon + 1 a} \quad 2.53$$

O campo de reação (R), definido através da equação 2.53, é dependente da constante dielétrica do solvente (ϵ), do momento dipolo do soluto (μ), e do raio (a) da esfera na qual o soluto está incluído. A distribuição de cargas do soluto é representada pelo seu momento de dipolo. O meio dielétrico contínuo é então polarizado pelo campo elétrico gerado pelo dipolo do soluto. A resultante dessa polarização dá origem, então, ao campo de reação que atua sobre o soluto. Os problemas desta abordagem é que somente a polarização instantânea do soluto é avaliada, e se a molécula possuir momento de dipolo igual a zero, o campo de reação também será nulo. Estes modelos de Born, Kirkwood e Onsager fazem uso da equação de Poisson para calcular o potencial eletrostático, através da densidade de distribuição de cargas do soluto, dependente do raio da cavidade e da constante dielétrica do solvente.

$$\nabla \phi(r) = \frac{-4\pi\rho(r)}{\epsilon} \quad 2.54$$

É preciso ressaltar, que nestes modelos originais, nenhuma operação quanto-mecânica é realizada, estas expressões são triviais e muitas delas podem ser calculadas analiticamente. Apesar de possuir algumas limitações, vale ressaltar a simplicidade destes modelos, uma vez que através deles consegue-se avaliar o efeito do solvente de maneira razoável. Além disso, partindo-se destes, puderam ser desenvolvidos os modelos contínuos atuais que incluem, por exemplo, a descrição quanto-mecânica do soluto.

Com a idéia original do campo de reação de Onsager³⁸, foi desenvolvido o campo de reação autoconsistente, (SCRIF – “*Self consistent Reaction Field*”)³⁴ no qual se define que: a distribuição de cargas do soluto gera uma polarização no solvente e este por sua vez gera uma nova polarização no soluto, entretanto isso não é apenas instantâneo, polarizações sucessivas são geradas, até que não haja mais modificações no campo de reação. Além disso, o soluto é tratado quanto-mecanicamente. Apesar do avanço na inclusão da polarização da interação soluto-solvente, a cavidade utilizada para acomodação do soluto ainda era esférica ou de alta simetria, fazendo com que a solvatação de moléculas que não possuíssem tais simetrias não fosse estudada da forma mais adequada.

Atualmente, o modelo contínuo de solvatação mais popular é o PCM (“*Polarizable Continuum Model*”) ou modelo do contínuo polarizável desenvolvido no grupo de Jacopo Tomasi no início da década de 80³⁹. No modelo PCM, o soluto é representado por uma distribuição de

cargas (calculada quanto-mecanicamente) e o solvente continua representado por um dielétrico contínuo. A distribuição de cargas do soluto polariza o dielétrico ao seu redor e induz novas cargas aparentes sobre a superfície da cavidade que envolve o soluto. Essas cargas induzidas geram o campo de reação que é introduzido no hamiltoniano molecular do soluto como uma perturbação.

A diversificação deste modelo com várias modificações ao longo dos anos, fez com que ele se tornasse conhecido como PCMs, no plural. Estes modelos contemplam, além dos efeitos eletrostáticos, as contribuições de cavitação, dispersão e repulsão. Além disso, permitem a criação de cavidades mais flexíveis à simetria da molécula o que aumenta a aplicabilidade destes métodos. Existem outros métodos de solvatação implícita, se diferenciam pela criação da cavidade e pela descrição do potencial eletrostático de interação soluto-solvente.

No PCM, o avanço para a criação de cavidades mais realísticas foi realizado através da sobreposição de esferas concêntricas as posições dos átomos, descritas pelos raios de van der Waals. Estes modelos são bastante utilizados atualmente no cálculo de diversas propriedades em solução. De acordo com a equação 2.52, a energia livre de solvatação é descrita através das contribuições de cavitação, eletrostática, dispersão e repulsão. A Energia livre de cavitação no PCM é definida de acordo com a equação 2.55

$$G_{cav} = \sum_I^{Esferas} \frac{A_I}{4\pi R_I^2} G_I^{HS} \quad 2.55$$

Na equação 2.55, I define a esfera que está sendo contemplada na criação da cavidade. R é o raio da cavidade I , A_I é a área desta cavidade que será exposta ao solvente, e G^{HS} é a energia de cavitação para uma esfera de raio R_I . A Figura 2.4 representa a evolução na descrição da cavidade utilizada para acondicionar o soluto, desde a cavidade esférica definida por Onsager, até a definição da cavidade de superposição de esferas concêntricas nos átomos do soluto, definida pelo modelo contínuo de solvatação.

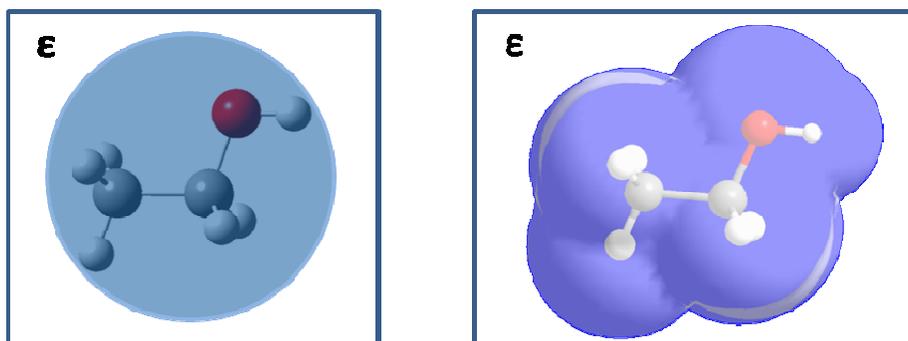


Figura 2.4. Evolução da descrição da cavidade no método contínuo de solvatação. a) Modelo de Onsager. b) PCM.

A área superficial de cada cavidade A_i que será exposta ao solvente, é definida por um conceito muito peculiar ao PCM que é o conceito de “*Tesserae*”. A localização e o cálculo das superfícies de cargas são aproximados à sucessiva e sistemática divisão da superfície esférica como um todo, em pequenas regiões, de área conhecida. Desta forma, define-se um ponto de carga por cada elemento de superfície conhecido. Cada elemento de superfície é denominado por “*Tesserae*”, um termo inglês que define mosaico. Assim, cada peça desse mosaico é construída para abrigar um ponto de carga e definir a superfície da cavidade que envolve o soluto.

As contribuições de dispersão e repulsão são provenientes das interações soluto-solvente e são usualmente contempladas pela aproximação clássica proposta por Tomasi³⁹:

$$G_{\text{dis-rep}} = \sum_a^{\text{átomos soluto}} \sum_s^{\text{átomos solvente}} \rho_s \sum_i^{\text{tesserae}} a_i \Gamma_{as} \quad 2.56$$

Na equação 2.56, (ρ_s) é o número de átomos por unidade de volume do solvente, (a_i) é a área do “*tesserae*” (i) e a interação soluto-solvente é definida pelo termo (Γ_{as}) dependente de uma série de fatores de interações átomo-átomo proposta por Caillet e Claverie⁴⁰ baseados em dados cristalográficos de diversas moléculas.

Para se calcular o efeito do solvente, inclui-se no Hamiltoniano molecular do soluto, um potencial eletrostático, que descreve as interações soluto-solvente como uma perturbação. A resolução da equação de Schrödinger para este novo Hamiltoniano do soluto também é auto-consistente, incluindo o PCM nos métodos de campo de reação auto-consistente. A equação 2.57 mostra como o Hamiltoniano em solução é formado.

$$\hat{H} = \hat{H}_{\text{vácuo}} + \hat{V}_{\text{ele}} \quad 2.57$$

Assim a soma do hamiltoniano aplicado no vácuo $\hat{H}_{\text{vácuo}}$ com o operador de interação eletrostática \hat{V}_{ele} define o Hamiltoniano molecular em solução. O operador \hat{V}_{ele} é definido em termos de uma série de “cargas de solvatação” localizadas no meio dos elementos de superfícies (“*Tesserae*”) que estão na posição r_i .

$$\hat{V}_{\text{ele}}(r) = \sum_i \frac{q_i}{|r - r_i|} \quad 2.58$$

Assim, a contribuição para a energia livre eletrostática é definida pela seguinte expressão:

$$G_{\text{ele}} = \left\langle \Psi \left| \hat{H}_{\text{vácuo}} \right| \Psi \right\rangle + V_{\text{NN}} + \frac{1}{2} \sum_i \frac{q_i}{|r - r_i|} \quad 2.59$$

Na qual V_{NN} representa a energia de repulsão nuclear do soluto, e Ψ é a função de onda do soluto, perturbada pelo solvente. O fator 1/2 leva em consideração o trabalho para polarizar o solvente e garante que a quantidade final terá dimensão de energia livre. As cargas de solvatação são dependentes da função de onda do soluto e também influenciam a função de onda do soluto através de um procedimento auto-consistente. As diferentes versões do PCM se diferem, principalmente, nas aproximações utilizadas para determinar essas cargas de solvatação. A expressão geral para encontrar as cargas de solvatação é apresentada na equação 2.60.

$$Dq = -b_{\text{sol}} \quad 2.60$$

Na equação 2.60, (D) é uma matriz quadrada que relaciona os parâmetros geométricos da cavidade e a constante dielétrica do solvente. O vetor (q) contém as cargas de solvatação. Para o método original, a formulação através do modelo dielétrico, que atualmente é denominada de DPCM, b_{sol} contempla as componentes normais à superfície do campo elétrico do soluto. No modelo condutor, CPCM, e no modelo do formalismo da equação integral, IEFPCM, b_{sol} contempla o potencial eletrostático do soluto. Maiores detalhes sobre as versões do PCM podem ser encontradas na referência [34]

Além dessa descrição mais geral sobre PCM, cabe mencionar as aplicações para solventes anisotrópicos e a possibilidade de incluir a força iônica nos cálculos PCM. A força iônica é definida pela Lei de Debye-Hückel⁴¹ para soluções muito diluídas, mas que apresentam desvios da idealidade devido às atrações a longa distância e às repulsões entre os íons presentes. A força iônica (I) é dada pela equação 2.61:

$$I = \frac{1}{2} \sum_j z_j^2 m_j \quad 2.61$$

Na equação 2.61, (z) representa a carga do íon j e (m) a concentração deste íon na solução. O trabalho de Cossi e Tomasi, no qual, utiliza-se o formalismo do PCM adicionalmente à força iônica data de 1998⁴². De acordo com a equação 2.58, o potencial eletrostático obedece à equação de

Poisson dentro da cavidade e para o solvente, o potencial eletrostático obedece à equação linearizada de Poisson, representada na equação 2.62.

$$-\varepsilon\nabla^2V + \varepsilon k^2V = 0 \quad 2.62$$

Nesta equação, ε é a constante dielétrica do solvente, e k é uma constante que depende de ε , da constante de Faraday (F) e da força iônica (I), através da expressão 2.63 abaixo:

$$k = \frac{8\pi IF}{\varepsilon RT} \quad 2.63$$

A força iônica somente pode ser contemplada através do formalismo da equação integral dentro do modelo contínuo, IEFPCM.

2.6.2-Modelos de Solvatação explícita³⁵.

Os modelos de solvatação explícita contemplam o efeito do solvente através da inclusão de moléculas do solvente no cálculo teórico. Essa inclusão pode ser contemplada através do modelo da supermolécula, de métodos de simulação computacional e também através de metodologias híbridas.

O modelo da supermolécula consiste em adicionar algumas moléculas do solvente a estrutura do soluto. Apesar de tratar o solvente explicitamente, algumas perguntas devem ser respondidas para este modelo. Quantas moléculas de solvente devem ser inseridas e qual a disposição mais adequada destas? Essa adição pode ser realizada de forma aleatória baseada em senso químico e na formação de interações intermoleculares, como por exemplo, ligação de hidrogênio, para promover a estabilização do sistema. Além disso, a adição de moléculas do solvente pode ser realizada tomando como estruturas de partida, configurações geradas por métodos de simulação computacional. A partir desta estrutura inicial do sistema solvatado, procede-se normalmente cálculos de otimização de geometria e de propriedades desejadas. Assim, os resultados “em solução” são obtidos diretamente e as interações específicas soluto-solvente são observadas. No entanto, ainda restará a dúvida se a estrutura resultante é a mais representativa do sistema em solução, e a certeza de que os efeitos de médio e longo alcance não serão contemplados no cálculo.

A estrutura do líquido é mais bem representada por várias configurações que descrevem de forma mais realística a natureza dinâmica do solvente. Nos métodos de simulação computacional a complexidade do arranjo estrutural do solvente (fase líquida) é contemplada

através de métodos estatísticos. As moléculas do solvente são tratadas explicitamente e as interações moleculares são descritas por potenciais clássicos³⁵. As configurações obtidas descrevem as interações entre as moléculas, que através da mecânica estatística são utilizadas para o cálculo de propriedades macroscópicas do sistema³⁵.

Existem, essencialmente, duas metodologias para gerar estas configurações estruturais, Dinâmica Molecular (DM) e Monte Carlo (MC). A dinâmica molecular é descrita por uma metodologia determinística, na qual as configurações são geradas sucessivamente através da resolução de equações da mecânica Newtoniana possuindo dependência temporal³⁵. No método de Monte Carlo, as estruturas são definidas de forma aleatória, através de um processo estocástico. A simplicidade de implementação e a rapidez das simulações são algumas vantagens desta metodologia em relação à DM. Em simulações infinitamente longas estes dois métodos devem produzir resultados bastante semelhantes. Neste trabalho foram utilizadas apenas simulações clássicas de MC, para avaliar o efeito do solvente. Atualmente existem as variantes quânticas para essas duas metodologias mencionadas anteriormente, a dinâmica molecular quântica e o Monte Carlo quântico². A principal diferença destes métodos é que não exigem parâmetros intermoleculares para a descrição das interações soluto-solvente, uma vez que essas são calculadas quantomecanicamente, e a desvantagem está justamente no custo computacional para executar esta tarefa.

O método de Monte Carlo consiste na escolha aleatória de pontos no espaço de configurações, o que torna este processo mais rápido do que a escolha seqüencial da Dinâmica Molecular. Para definir o espaço de configurações o MC utiliza a técnica de amostragem de Metrópolis a partir da diferença de energia, entre as configurações, como regra de seleção para a aceitação de uma nova configuração. A energia de cada configuração é definida por uma soma de interações entre os sítios distribuídos sobre todo o sistema descrito por um potencial intermolecular. O potencial de interação despreza as contribuições intramoleculares, já que as estruturas são, isoladamente, rígidas. O potencial intermolecular mais utilizado em simulações clássicas do solvente na fase líquida é o potencial de Lennard-Jones (equação 2.64), somado ao potencial de Coulomb que define cada sistema molecular através do conjunto de parâmetros ϵ , σ e carga atômica.

O potencial de Lennard-Jones foi desenvolvido em 1920⁴³ e é o potencial mais usado para descrever interações intermoleculares entre sistemas em fase líquida^{44,45}.

$$U_{cl}^k(r, \epsilon_{ij}, \sigma_{ij}) = 4 \sum_i^A \sum_j^B \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad 2.64$$

Descreve-se o potencial em dois somatórios que envolvem sítios de interação i presentes em um sistema molecular A e sítios j contidos em um sistema B. Esta expressão define dois termos da interação: Um termo repulsivo $\left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} \right]$ e outro atrativo $\left[- \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right]$. Os parâmetros de van der Waals são ϵ_{ij} e σ_{ij} . Em líquidos atômicos estes parâmetros têm uma interpretação bem definida. A energia de ligação tem seu valor em ϵ e a distância onde a energia potencial é nula é definida por σ que é definido por $\sigma = (2^{1/6} r_m)^{-1}$ onde r_m é a distância de equilíbrio⁴⁴.

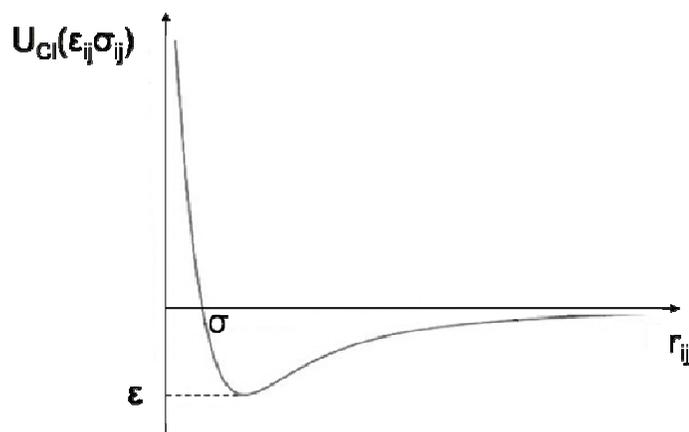


Figura 2.5: Gráfico do potencial de Lennard-Jones para um líquido atômico hipotético.

Analisando a Figura. 2.5, podemos notar que o potencial é atrativo a longas distâncias, devido a fraca interação entre as nuvens eletrônicas dos átomos. O poço de energia potencial é também caracterizado pela atração. O rápido crescimento da energia é decorrente do aparecimento do potencial repulsivo causado pela intensa repulsão intereletrônica e internuclear a curtas distâncias interatômicas.

Cabe ressaltar que, para um sistema ser bem descrito pelo potencial de Lennard-Jones, é essencial uma escolha eficiente dos parâmetros ϵ e σ para garantir a qualidade das investigações posteriores. No nosso caso, é imprescindível inferir sobre a qualidade do conjunto de parâmetros para garantir a qualidade da simulação computacional clássica.

Depois de realizada a simulação computacional, um número menor de configurações deve ser selecionado do conjunto total de configurações gerado pela simulação de Monte Carlo, para que possam ser efetuados cálculos quânticos subsequentes sem haver prejuízo à qualidade do cálculo computacional. As configurações geradas no final da simulação são pré-selecionadas através de um intervalo determinado no arquivo de entrada da simulação. Por exemplo, se for

realizada uma simulação com 150.000 passos MC e utilizando um intervalo de amostragem de 200 passos, serão armazenadas, no final do procedimento, 750 configurações. Porém este número de estruturas ainda é substancialmente grande para a realização de cálculos quânticos. Para reduzirmos ainda mais este espaço de configurações devemos determinar uma variável estatística que torne esta seleção confiável. Esta variável restringe o espaço configuracional em estruturas descorrelacionadas entre si, ou seja, elimina as configurações que apresentem correlação estatística. Este espaço de correlação é determinado através de um ajuste da função de autocorrelação à uma função de decaimento exponencial (equação 2.65) e denomina-se, passo ou tempo de correlação τ .

$$C(t) = \sum_i^n C_i e^{-t/\tau_i} \quad 2.65$$

Onde t , é o intervalo das configurações obtidas no MC. O tempo de correlação é então definido pela integração da expressão descrita na equação 2.66.

$$\tau = \int_0^{\infty} C(t) dt \quad 2.66$$

A função $C(t)$ é ajustada de acordo com a equação 2.67, e os coeficientes são determinados:

$$C(t) = C_1 e^{-t_1/\tau_1} + C_2 e^{-t_2/\tau_2} \quad 2.67$$

O valor de τ , definido por $C_1 t_1 + C_2 t_2 = \tau$, é então obtido utilizando os parâmetros ajustados. Na Figura 2.6, são representadas a função de correlação temporal, $C(t)$, e a curva ajustada para uma simulação genérica da cisplatina em água. Coeficientes determinam o tempo de correlação. $C_1=0,460$, $C_2=0,285$, $t_1=158,726$ e $t_2=4081,445$, garantindo a relação de $t_2 > t_1$ ³⁵.

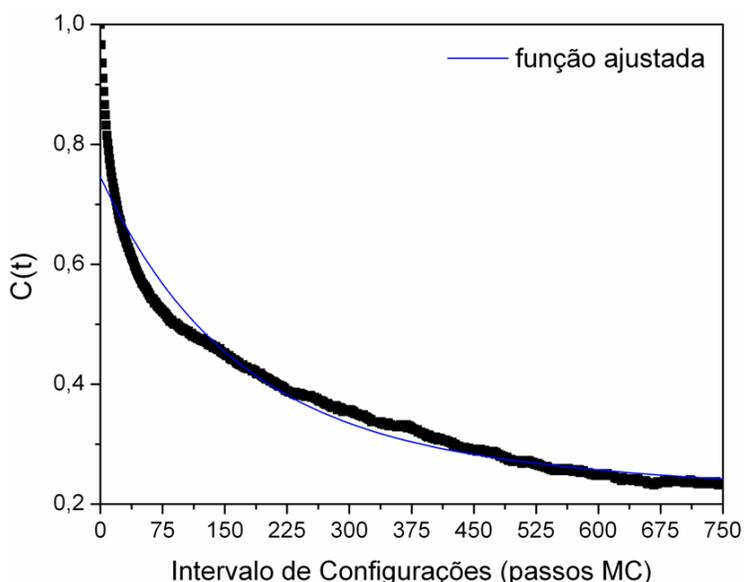


Figura 2.6: Função de autocorrelação e a função ajustada para a simulação da cisplatina.

As simulações que foram conduzidas ao longo deste trabalho, tiveram como objetivo estudar a reação de hidrólise, contemplando o efeito do solvente. Para isso foi necessário possuir um conjunto de parâmetros intermoleculares aplicado às espécies envolvidas. Inicialmente, testaram-se os conjuntos desenvolvidos para cisplatina^{46,47}, alterando-se apenas as cargas atômicas, que foram obtidas anteriormente para cada molécula através de cálculos quânticos. Para se avaliar o comportamento das curvas clássicas, com os parâmetros conhecidos e as cargas adaptadas, utilizou-se o programa PANDORA⁴⁸ desenvolvido em nosso laboratório. O código numérico foi especialmente implementado para efetuar o ajuste da curva descrita pelo potencial de Lennard-Jones+Coulomb (equação 2.68) às curvas determinadas através dos cálculos quânticos. Além disso, o programa é uma ferramenta útil para obter curvas de interação puramente eletrostáticas, desde que seja fornecido um conjunto inicial de cargas previamente otimizadas e obtidas quanticamente, além da coordenada variável da curva.

$$U_{Cl}^k(r, \epsilon_{ij}, \sigma_{ij}) = 4 \sum_i^A \sum_j^B \left\{ \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \right\} \quad 2.68$$

O código numérico foi implementado na linguagem computacional Fortran⁴⁹ e o método *quasi-Newton*⁴⁹, que é uma variação ao método de Newton-Raphson, foi utilizado. A descrição

detalhada dos métodos e da implementação se encontra na referência [48]. Uma função erro (função teste) descreve, fundamentalmente, a diferença entre o potencial clássico (U_{Cl}^k), potencial de Lennard-Jones + Coulomb (equação 2.67) e o potencial quântico (U_Q^k). É importante ressaltar que cargas não são ajustadas e, no final do procedimento, são obtidos os parâmetros ótimos de Lennard-Jones, epsilon (ϵ) e sigma (σ).

$$F(\sigma_{ij}, \epsilon_{ij}) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n w^k (U_{Cl}^k - U_Q^k)^2 \quad 2.69$$

O procedimento de parametrização é longo e demanda muito esforço e dedicação. Dentro de um contexto geral, o procedimento pode ser dividido em algumas etapas: (i) definição da forma funcional do potencial, (ii) obtenção dos dados de referência, (iii) ajuste numérico, (iv) transferibilidade dos parâmetros obtidos e (v) validação dos resultados. O problema reside nas etapas (ii) e (iii). O ajuste, apesar de ser automatizado pela utilização do programa, possui uma série de detalhes, que exige dedicação integral do usuário até obter resultados numericamente satisfatórios para a função descrita na equação 2.68. Além disso, a etapa de obtenção dos dados de referência também é exaustiva, principalmente quando se deseja investigar a qualidade destes dados através da análise das curvas de energia potencial. Por estas razões, foi avaliada a possibilidade de se utilizar os conjuntos de parâmetros definidos para a cisplatina^{46,47} para as outras espécies envolvidas na reação. Com o conjunto ϵ , σ e q (carga) definidos, cálculos de simulação computacional também foram realizados levando em consideração o efeito explícito do solvente sobre a reação de hidrólise da cisplatina.

Neste trabalho serão utilizados os modelos de solvatação implícita através de algumas variantes do PCM, além de simulação computacional clássica de Monte Carlo para contemplar o efeito do solvente na hidrólise da cisplatina e das reações da nedaplatina. Os resultados obtidos através destas metodologias serão mostrados nos próximos capítulos.

2.7-Referências bibliográficas

- (1) Levine, I. N. *Quantum Chemistry*; Prentice-Hall International, Inc., **1991**.
- (2) Morgon, N. H.; Coutinho, K. *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular* Livraria da Física: São Paulo, **2007**.
- (3) Parr, R. G.; Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: Oxford, **1989**.
- (4) Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. v. R.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; John Wiley & Sons, Inc., **1986**.
- (5) Hall, N. *Neoquímica. A química moderna e suas aplicações*; Bookman: Porto Alegre, **2004**.
- (6) Jensen., F. *Introduction to Computational Chemistry*; John Wiley & Sons Inc., **2003**.
- (7) Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry, Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*; Dover Publications: New York, **1996**.
- (8) Grant, G. H.; Richards, W. G. *Computational Chemistry*; Oxford Science Publications, **1998**.
- (9) Roothaan, C. C. J. *Reviews of Modern Physics* **1951**, 23, 69-89.
- (10) Young, D. *Computational Chemistry-A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*; Wiley Interscience, 2001.
- (11) Binkley, J. S.; Pople, J. A.; Hehre, W. J. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, 102, 939-947.
- (12) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *The Journal of Chemical Physics* **1972**, 56, 2257-2261.
- (13) Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *The Journal of Chemical Physics* **1980**, 72, 650-654.
- (14) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *The Journal of Chemical Physics* **1985**, 82, 299-310.
- (15) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *The Journal of Chemical Physics* **1985**, 82, 270-283.
- (16) Wadt, W. R.; Hay, P. J. *The Journal of Chemical Physics* **1985**, 82, 284-298.
- (17) Kahn, L. R.; Baybutt, P.; Truhlar, D. G. *The Journal of Chemical Physics* **1976**, 65, 3826-3853.
- (18) Tkatchenko, A.; von Lilienfeld, O. A. *Physical Review B* **2008**, 78.
- (19) Grimme, S. *Journal of Computational Chemistry* **2004**, 25, 1463-1473.
- (20) Møller, C.; Plesset, M. S. *Physical Review* **1934**, 46, 618.
- (21) Morgon, N. H.; Custodio, R. *Química Nova* **1995**, 18, 44-55.
- (22) Hohenberg, P.; Kohn, W. *Physical Review B* **1964**, 136, B864-&.
- (23) Kohn, W.; Sham, L. J. *Physical Review* **1965**, 140, 1133-&.
- (24) Boys, S. F.; Bernardi, F. *Molecular Physics* **1970**, 19, 553-&.

- (25) van Duijneveldt, F. B.; van Duijneveldt-van-de-Rijdt, J.G.C.M.; van Lenthe, J. H. *Chemical Reviews* **1994**, *94*, 1873-1885.
- (26) Mayer, I. *International Journal of Quantum Chemistry* **1983**, *23*, 341-363.
- (27) Mayer, I.; Valiron, P. *The Journal of Chemical Physics* **1998**, *109*, 3360-3373.
- (28) Jeziorski, B.; Moszynski, R.; Szalewicz, K. *Chemical Reviews* **1994**, *94*, 1887-1930.
- (29) Turi, L.; Dannenberg, J. J. *Journal of Physical Chemistry* **1993**, *97*, 2488-2490.
- (30) Hobza, P.; Zahradnik, R. *Chemical Reviews* **1988**, *88*, 871-897.
- (31) Valdés, H.; Klusák, V.; Pitonák, M.; Exner, O.; Starý, I.; Hobza, P.; Rulísek, L. *Journal of Computational Chemistry* **2008**, *29*, 861-870.
- (32) Jensen, F. *Chemical Physics Letters* **1996**, *261*, 633-636.
- (33) Ben-Naim, A. *Molecular Theory of Solutions*; Oxford University Press Inc.: New York, **2006**.
- (34) Mennucci, B; Cammi, R. *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications* John Wiley & Sons, **2007**.
- (35) Allen, M. P.; Tildesley, D. J. *Computer Simulation of Liquids*; Oxford University Press Inc.: New York, **1987**.
- (36) Born, M. *Z. M. Phys.* **1920**, *1*.
- (37) Kirkwood, J. G. *The Journal of Chemical Physics* **1934**, *2*, 351-361.
- (38) Onsager, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1486-1493.
- (39) Miertus, S.; Scrocco, E.; Tomasi, *The Journal of Chemical Physics* **1981**, *55*, 117-129.
- (40) Caillet, J.; Claverie, P.; Pullman, B. *Acta Crystallographica Section B-Structural Science* **1978**, *34*, 3266-3272.
- (41) Atkins, P. *Físico-Química - Fundamentos* LTC Editora: Rio de Janeiro, 2003.
- (42) Cossi, M.; Barone, V.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *The Chemical Physics Letters* **1998**, *286*, 253-260.
- (43) Schuster, P. *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1981**, *20*, 546-568.
- (44) Stone, A. J. *The Theory of Intermolecular Forces*; Clarendon Pres, **1996**.
- (45) Norrby, P. O.; Brandt, P. *Coordination Chemistry Reviews* **2001**, *212*, 79-109.
- (46) Lopes, J. F.; Menezes, V. S. D.; Duarte, H. A.; Rocha, W. R.; De Almeida, W. B.; Dos Santos, H. F. *Journal of Physical Chemistry B* **2006**, *110*, 12047-12054.
- (47) Lopes, J. F.; Rocha, W. R.; Santos, H. F. D.; De Almeida, W. B. *The Journal of Chemical Physics* **2008**, *128*, 165103-14.
- (48) Fedoce., J., L. , *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Juiz de Fora, 2004.
- (49) *Numerical Recipes in Fortran 77 and 90: The Art of Scientific Computing*; Cambridge University Press: Cambridge, **1992**.

CAPÍTULO 3: INTERAÇÕES CISPLATINA-ÁGUA.

Nesta seção, serão detalhados todos os resultados obtidos, necessários à caracterização mais completa possível das interações da cisplatina e suas espécies hidrolisadas com a molécula de água. A análise da correção do erro de superposição de base (BSSE) foi imprescindível para inferir na qualidade das curvas de energia potencial geradas para as interações Pt...água. O objetivo final é a definição do potencial intermolecular que melhor caracterize as interações entre as espécies envolvidas na reação de hidrólise, e o solvente e que possa ser utilizado em simulações de Monte Carlo subseqüentes.

3.1: Análise das curvas de energia potencial para os sistemas *cis*-ddp-água, madp-água e dap-água.

A cisplatina, a monoaquo e a espécie diaquo foram completamente otimizadas em vários níveis de teoria para que pudessem ser construídas as curvas de energia potencial (CEP) para as espécies derivadas da substituição, e também a análise detalhada das contribuições para a energia de interação *cis*-ddp...H₂O. As Tabelas, 3.1, 3.2 e 3.3 apresentam alguns resultados estruturais para essas espécies. O conjunto de funções de base 6-311++(2df,p) foi utilizado juntamente com o pseudopotencial de caroço LANL2DZ com um conjunto de funções de polarização f ($\alpha=0,993$)²⁴ a mais para a camada de valência. Todas as três espécies se apresentaram como estruturas de mínimos na geometria quadrático-plana, como esperado para espécies de coordenação de platina (II).

Tabela 3.1: Parâmetros estruturais *cis*-ddp (C2v)

	Experimental ^a	6-31g(d,p)/ LANL2DZ		6-311++(2df,p)/ LANL2DZ (f)	
		MP2	MP2	B3LYP	MP4
Pt-Cl ₍₁₎ /Å	2,33	2,34 [0,01]	2,26 [0,07]	2,31 [0,02]	2,29[0,04]
Pt-N ₍₁₎ /Å	2,01	2,09 [0,08]	2,00 [0,01]	2,10 [0,09]	2,03 [0,02]
Cl ₍₁₎ -Pt-Cl ₍₂₎ /°	91,9	95,2 [3,3]	95,1 [3,2]	95,4 [3,5]	95,4 [3,5]
Cl ₍₂₎ -Pt-N ₍₂₎ /°	88,5	83,7 [4,8]	83,6 [4,9]	83,2 [5,3]	83,8 [4,7]
N ₍₂₎ -Pt-N ₍₁₎ /°	87,0	97,5 [10,5]	97,7 [10,7]	98,3 [11,3]	97,0 [10,0]
N ₍₁₎ -Pt-Cl ₍₁₎ /°	92,0	83,7 [8,3]	83,6 [8,4]	83,2 [8,8]	83,8 [8,2]

^aExtraídos da referência [1]

Os resultados experimentais¹ para a cisplatina são apresentados na segunda coluna da tabela 3.1. Entre colchetes, as diferenças entre os valores calculados e o valor

experimental. Pode-se perceber que com o menor conjunto de funções de base, o acordo é razoável, entretanto a ligação Pt-N não é muito bem descrita, o que acontece também ao nível B3LYP/6-311++(2df,p)/LANL2DZ(f). No geral, a melhor descrição para a geometria da cisplatina é obtida com o nível MP4/6-311++(2df,p)/LANL2DZ(f). Para a espécie monoaquo, podemos comparar nossos resultados com outras geometrias obtidas teoricamente². Através da análise da Tabela 3.2, atesta-se a diferenciação entre os grupos amino que estão vizinhos à água ligante ou ao cloreto. Estes apresentam comprimentos de ligações Pt-N mais longos e aqueles apresentam ligações menores.

Tabela 3.2: Parâmetros estruturais para a espécie *madp*

	6-31g(d,p)/ LANL2DZ		6-311++g(2df,p)/LANL2DZ(f)	
	MP2		MP2	B3LYP MP4
Pt-Cl/Å	2,32		2,24	2,29 2,26
Pt-N ₍₁₎ /Å	2,04 / 2,11		1,95 / 2,02	2,03 / 2,12 1,98 / 2,05
Pt-O/Å	2,11		2,07	2,12 2,08
Cl ₍₁₎ -Pt-N ₍₁₎ /°	87,5		87,0	87,0 87,4
N ₍₁₎ -Pt-N ₍₂₎ /°	96,1		95,6	96,4 95,4
N ₍₂₎ -Pt-O ₍₁₎ /°	87,1		87,5	87,1 87,6
O-Pt-Cl/°	89,7		89,9	89,5 89,6

Os grupos NH₃ efetuam ligações de hidrogênio com o ligante água e com o ligante cloreto sendo dNH₃...Cl=dNH₃...OH₂=2,59Å (MP2/6-31g(d,p)). Em todos os níveis calculados, os hidrogênios da água ligante estão voltados para o cloreto, situados simetricamente acima e abaixo do plano de coordenação da platina.

Tabela 3.3: Parâmetros estruturais para a espécie *dap*

	6-31g(d,p)/LANL2DZ		6-311++(2df,p)/LANL2DZ(f)	
	MP2		MP2	B3LYP MP4
Pt-O ₍₁₎ /Å	2,12		2,07	2,11 2,08
Pt-N ₍₁₎ /Å	2,04		1,96	2,03 1,98
O ₍₁₎ -Pt-O ₍₂₎ /°	96,0		94,3	94,7 93,6
O ₍₂₎ -Pt-N ₍₂₎ /°	85,2		86,4	85,7 86,7
N ₍₂₎ -Pt-N ₍₁₎ /°	93,6		92,8	93,8 92,9
N ₍₁₎ -Pt-O ₍₁₎ /°	85,2		86,4	85,7 86,7

Um estudo recente de EXAFS³, forneceu detalhes sobre as estruturas das espécies hidrolisadas da cisplatina. Os resultados, obtidos em solução aquosa para [Pt(NH₃)₂(H₂O)₂]²⁺

(dap), contemplam principalmente as interações platina-oxigênio. A média das ligações Pt-O e Pt-N é reportada como 2,02Å. Podemos considerar um acordo razoável com nossos resultados, uma vez que no experimento, existem as interações em solução e os resultados apresentados na Tabela 3.3, foram realizados em fase gás. Essa discussão será retomada no próximo capítulo. A dap também apresenta os grupos NH₃ realizando ligações de hidrogênio com as águas coordenadas, com dNH₃...OH₂=2,48Å. Os resultados estruturais para a molécula de água estão de acordo com o resultado experimental, independente do nível teórico utilizado. Ao nível MP2/6-31g(d,p), os parâmetros geométricos para a água são: rO-H=0,96Å e ∠H-O-H=103,9°.

Para o cálculo das curvas de energia potencial, algumas orientações foram definidas contemplando diferentes aproximações entre os sistemas (ver Figuras 3.1, 3.6 e 3.10). As espécies são mantidas rígidas, com suas estruturas previamente otimizadas, e se aproximam ao longo da variável $r(\text{Pt}\cdots\text{O}_W)$ no intervalo de 10,0 a 2,0Å, perfazendo um total de 81 pontos calculados ao longo de cada curva de energia potencial. A energia potencial de interação (U_Q) é calculada como descrito na equação 3.1, na qual E_{CPX} é a energia do complexo formado e E_A e E_B são as energias isoladas para as subunidades A e B.

$$U_Q(r) = E_{\text{CPX}}(r) - (E_A + E_B) \quad 3.1$$

A análise das curvas de energia potencial já havia sido realizada⁴, entretanto, apenas ao nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ. Nesse trabalho, foi observado que a correção do BSSE tornava a energia de interação menos atrativa, provocando resultados bastante diferentes nos processos de parametrização ao potencial de interação intermolecular de Lennard-Jones (12-6). Desta forma, resolveu-se explorar a correção do BSSE em outros níveis de teoria e utilizando conjuntos maiores de funções de base. Uma vez realizada a correção devido ao BSSE para as curvas do sistema *cis*-DDP...H₂O e buscando entender de forma mais detalhada as contribuições para a energia de interação de cada uma das aproximações definidas, uma análise muito mais minuciosa foi realizada apenas para o sistema *cis*-DDP...H₂O, incluindo cálculos MP4 e DFT, com os funcionais BLYP, B3LYP, BP86, PBE1PBE e PW91. A primeira parte da análise incluirá então as curvas de energia potencial para as orientações do sistema cisplatina-água, que são apresentadas na Figura 3.1. Na Figura 3.2 em diante, são apresentadas as CEPs para as estruturas do sistema *cis*-DDP...água aos níveis MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ e MP2, MP4 e B3LYP utilizando a função de base 6-311++g(2df,p)/LANL2DZ(f). Para estes sistemas, cálculos com outros níveis de teoria foram realizados (HF e outros funcionais) e serão discutidos, nas últimas sessões deste capítulo. Uma análise mais geral foi realizada para as curvas de energia potencial descritas pelas interações das espécies hidrolisadas, madp e dap, com a água.

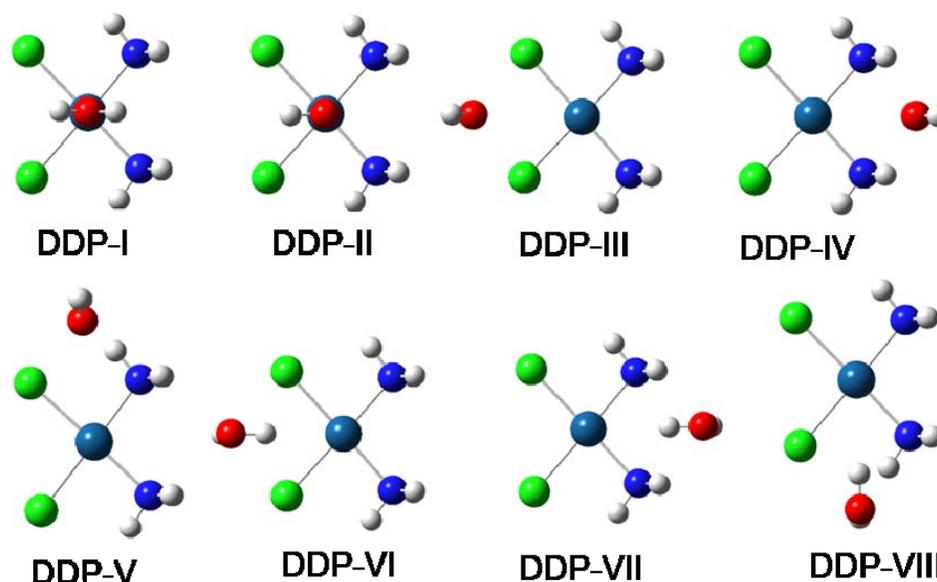


Figura 3.1: Representação das orientações estudadas para o sistema (*cis*-DDP...H₂O).

Na Tabela 3.4 são compilados alguns dos resultados obtidos para as curvas de energia potencial, descritas pelas orientações definidas na Figura 3.1.

Tabela 3.4: Mínimos para as curvas de energia potencial para o sistema *cis*-DDP...H₂O. U/kcal·mol⁻¹ e r(Pt...O_w)/Å. Resultados 6-311++g(2df,p)/LANL2DZ(f).

	B3LYP		MP2		MP4(SDQ)	
	r(Pt...O _w)	U _{PEC}	r(Pt...O _w)	U _{PEC}	r(Pt...O _w)	U _{PEC}
DDP-I	3,1 (3,3)	-1,713 (-1,111)	3,2	-1,458
DDP-II	3,4	-5,343	3,3 (3,3)	-10,028 (-8,730)	3,4	-8,624
DDP-IV	4,2	-5,017	4,0 (4,0)	-8,001 (-7,920)	4,1	-7,670
DDP-V	4,8	-0,913	4,6 (4,6)	-2,573 (-1,139)	4,7	-2,223
DDP-VI	4,9	-3,586	4,7 (4,7)	-5,165 (-5,027)	4,8	-4,846
DDP-VII	4,5 (4,1)	0,219 (1,622)	4,6	0,538
DDP-VIII	5,9	-0,103	5,5 (5,4)	-0,885 (-0,503)	5,5	-0,748

^aOs valores em parênteses são resultados 6-31g(d,p)/LANL2DZ. A curva, DDP-III é completamente repulsiva e foi omitida da tabela.

A primeira análise é focada nas aproximações ortogonais da molécula de água em relação ao plano de coordenação da platina representadas pelas estruturas DDP-I e DDP-II. A orientação DDP-I representa a interação Pt...OH₂ e DDP-II define Pt...HOH. Na Figura 3.2

são apresentadas as CEPs para essas orientações. Pode-se observar que para DDP-I, apenas os níveis MPn fornecem mínimos de energia potencial com valores iguais a $-1,71$ e $-1,46 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ para MP2 e MP4 respectivamente na maior função de base utilizada. Essa estabilização não é encontrada aos níveis B3LYP e HF, que fornecem curvas repulsivas.

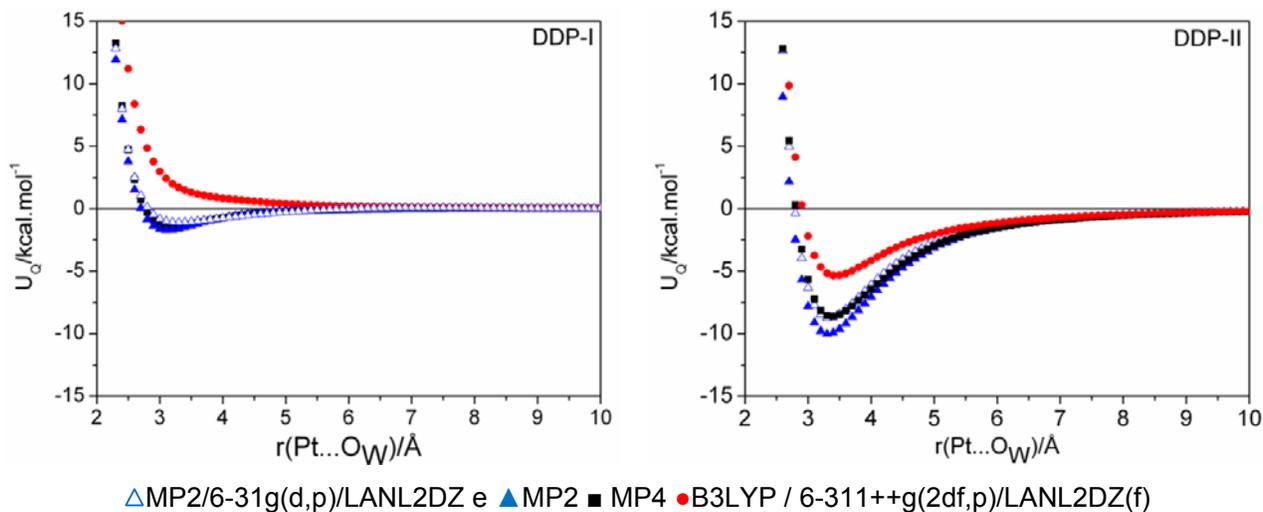
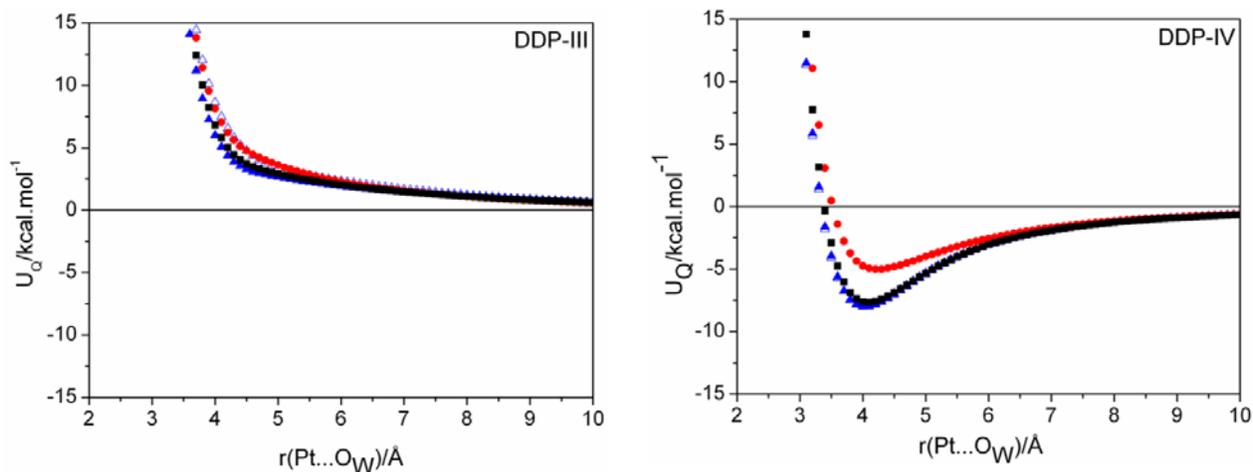


Figura 3.2. Curvas de energia potencial para as orientações DDP-I e DDP-II.

A interação DDP-II é muito estável e nesta orientação, a platina age como aceitador de próton. Assim, todos os níveis de teoria utilizados definem um mínimo de energia para esta interação que oscila entre valores de energia de $-3,19$ (HF) até $-10,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (MP2) para a função de base 6-311++g(2df,p)/LANL2DZ. As interações do tipo DDP-I e DDP-II já foram idealizadas para outras moléculas quadrático-planas de Pt e Pd(II), principalmente para espécies iônicas⁵⁻¹⁰ como por exemplo $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$, $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ e $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4]^{4+}$. Langlet e colaboradores⁸ demonstraram que a interação do tipo $\text{Pt}\cdots\text{OH}_2$ era estabilizada principalmente por uma contribuição eletrostática enquanto que $\text{Pt}\cdots\text{HOH}$ é estabilizada por contribuições eletrostática e de dispersão.

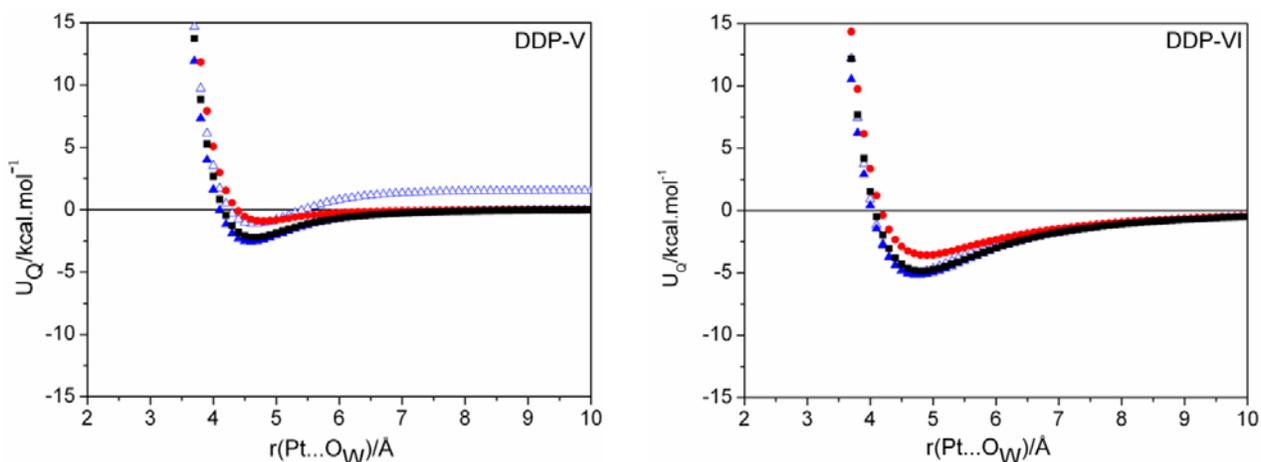
Na Figura 3.3, são apresentadas as CEPs para DDP-III e IV. A Estrutura DDP-III apresenta uma CEP repulsiva para todos os níveis de teoria estudados. Isto acontece porque o oxigênio da água está voltado para os ligantes cloretos. A proximidade entre o par de elétrons livres do oxigênio e os cloretos é a causa da repulsão de caráter eletrostático. No caso da orientação DDP-IV, a interação $\text{Pt}\cdots\text{OH}_2$ ocorre entre os grupos amino, fornecendo uma interação estável devido à formação de ligações de hidrogênio, $\text{H}_\text{N}\cdots\text{OH}_2=2,72\text{Å}$ para a distância de mínimo $r(\text{Pt}\cdots\text{O}_\text{W})=4,0\text{Å}$, ao nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ.



△MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ e ▲MP2 ■ MP4 ●B3LYP / 6-311++g(2df,p)/LANL2DZ(f)

Figura 3.3. Curvas de energia potencial para as orientações DDP-III e DDP-IV.

Na Figura 3.4 são apresentadas as curvas para as orientações DDP-V e VI. As duas orientações apresentam mínimos de energia. Para DDP-V, a orientação favorece a formação de ligações de hidrogênio do tipo $\text{H}_2\text{O}\cdots\text{H}_3\text{N}$, entretanto a proximidade do oxigênio com o cloreto causa uma desestabilização eletrostática e o mínimo não é tão profundo como no caso, por exemplo, da DDP-IV. Além disso, a repulsão oxigênio-cloreto, é observada através da longa distância de interação Pt-OH₂, de 4,6Å ao nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ. As ligações de hidrogênio também são responsáveis pela forte interação encontrada na orientação DDP-VI.



△MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ e ▲MP2 ■ MP4 ●B3LYP / 6-311++g(2df,p)/LANL2DZ(f)

Figura 3.4. Curvas de energia potencial para as orientações DDP-V e DDP-VI.

A diferença entre DDP-III e DDP-VI, deixa clara a importância das orientações Pt...HOH para estabilizar a aproximação da molécula de água entre os ligantes cloretos.

Por fim, são apresentadas na Figura 3.5, as curvas para as estruturas DDP-VII e DDP-VIII. Para a orientação Pt...HOH, observada para DDP-VII, os métodos MPn apresentam um mínimo positivo de energia, localizado em distâncias de interação intermediárias. O funcional B3LYP, no entanto, apresenta uma curva completamente repulsiva para esta interação. O mínimo positivo ocorre provavelmente devido a uma competição entre as contribuições de atração, entre o hidrogênio da água e o cloreto, e da repulsão que ocorre entre os hidrogênios da água e do grupo amino.

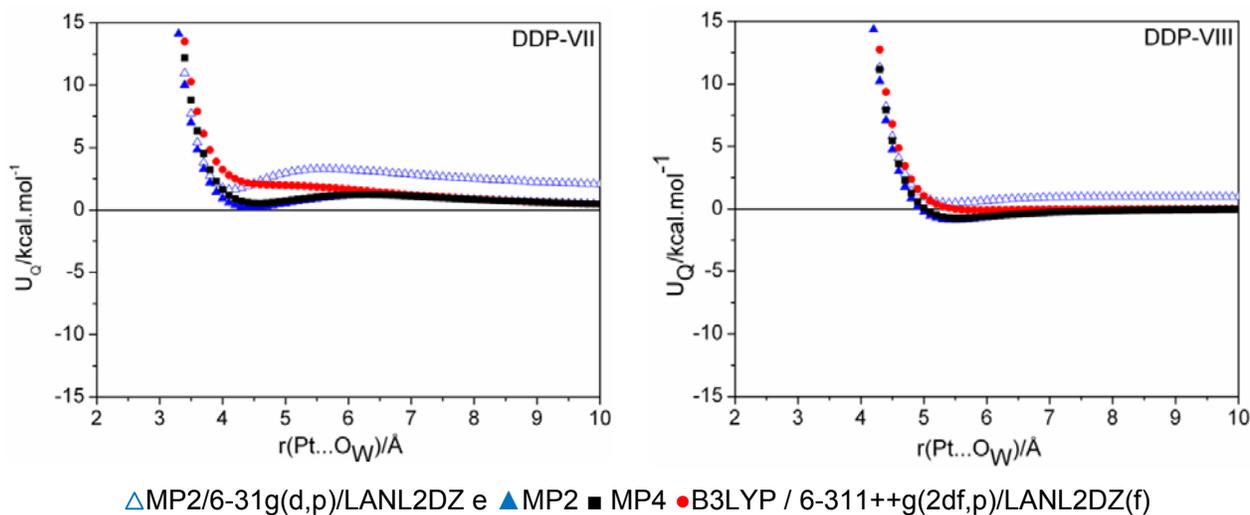


Figura 3.5. Curvas de energia potencial para as orientações DDP-VII e DDP-VIII.

A orientação DDP-VIII também apresenta uma interação do tipo Pt...HOH que resulta em uma fraca estabilização com o mínimo localizado a grandes distâncias de interação (>5,0Å). Uma discussão mais detalhada sobre as contribuições para a energia de interação envolvidas na orientações *cis*-DDP...água, além da questão do erro de superposição de base para estas, será encontrada nas seções 3.2 e 3.3 deste capítulo.

Para as espécies madp e dap os cálculos foram realizados aos níveis de teoria MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ e MP2/6-311++g(2df,p)/LANL2DZ(f). Na Figura 3.6 são apresentadas as orientações estudadas para o sistema madp...água. A aproximação da molécula de água através das aproximações MADP-I a VIII são realizadas no plano acima da espécie monoaquo, fazendo com que a platina e o átomo de oxigênio da água formem um eixo imaginário perpendicular ao plano de coordenação do metal.

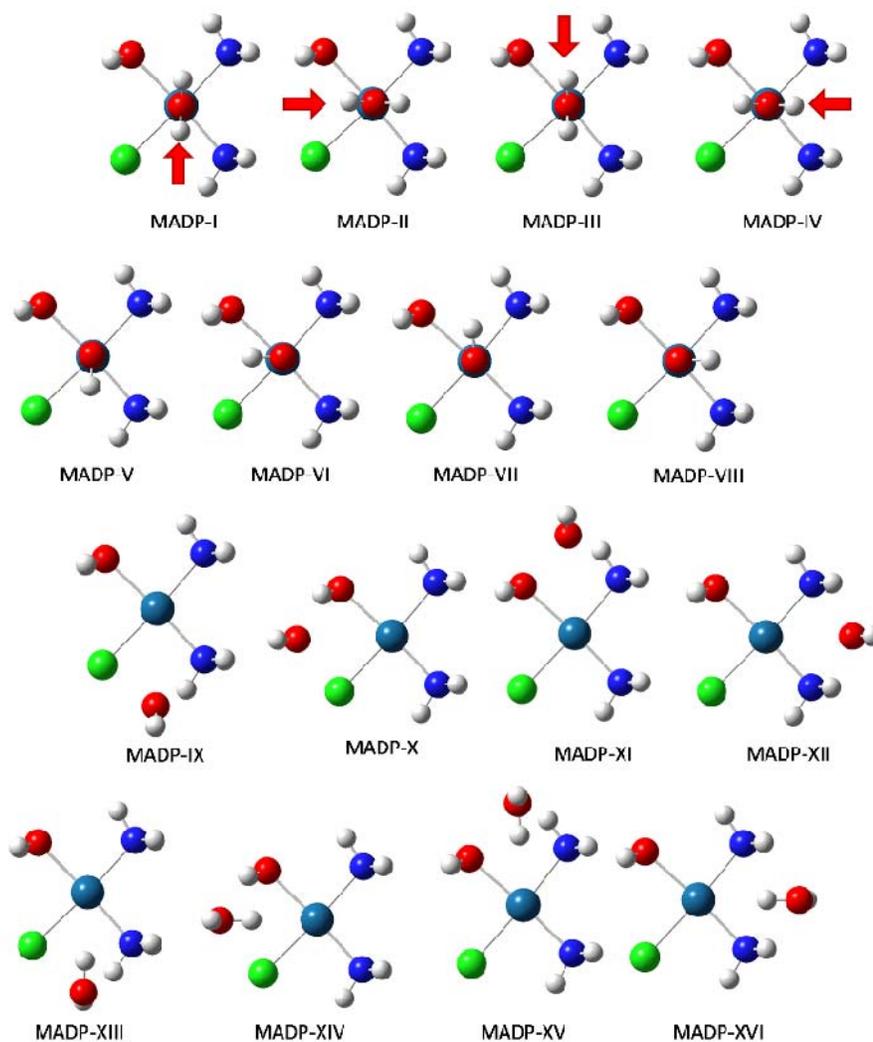


Figura 3.6: Representação das orientações estudadas para o sistema (madp...H₂O). As setas para as estruturas I, II, III e IV, indicam o ângulo de ligação, cuja bissetriz é contemplada na orientação especificada.

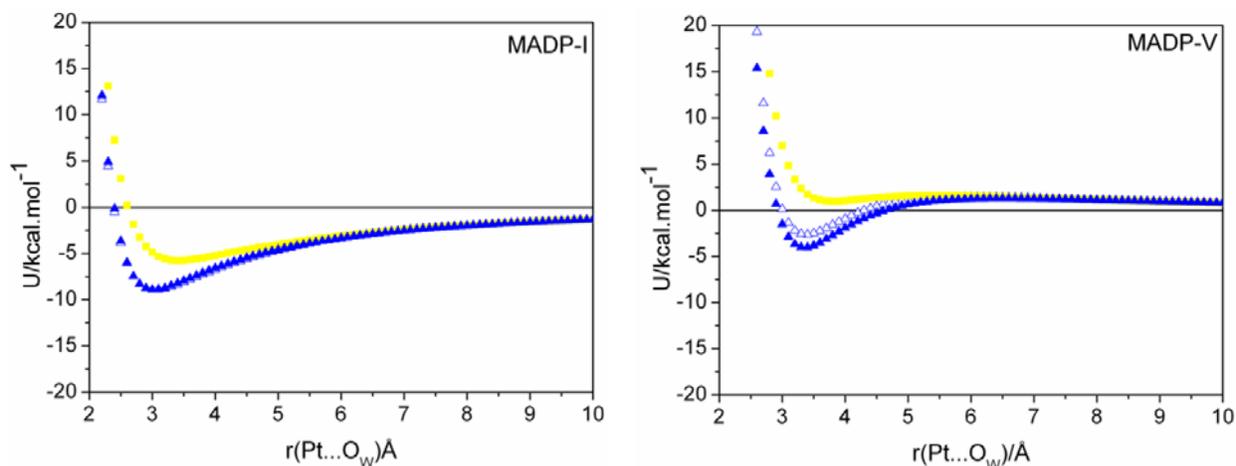
Nas Figuras. 3.7 a 3.12 são apresentadas algumas das 16 curvas de energia potencial (CEPs) obtidas para a interação da espécie monoaquo com a água. Na Tabela 3.5, encontram-se apresentados os valores obtidos para os mínimos de energia e distâncias de equilíbrio entre os dois sistemas para os dois conjuntos de funções de base utilizados. São descritas também as contribuições para a correção do erro de superposição de base para a energia de interação calculada ao nível MP2/6-31g(d,p).

Tabela 3.5. Mínimos^a de energia nas curvas de energia potencial MP2 para o sistema madp...H₂O^a. U/kcal mol⁻¹ e r(Pt...O_W)/Å.

	6-31g(d,p) /LANL2DZ		6-31g(d,p)/LANL2DZ BSSE corrigida		6-311++G(2df,p) /LANL2DZ(f)	
	r(Pt...O _W)	U _{PEC}	r(Pt...O _W)	U _{PEC}	r(Pt...O _W)	U _{PEC}
MADP-I	3,1	-8,905	3,4	-5,751	3,0	-8,897
MADP-II	3,1	-8,278	3,5	-5,286	3,1	-8,019
MADP-III	3,1	-8,799	3,4	-6,576	3,0	-8,910
MADP-IV	3,1	-8,278	3,5	-5,286	3,1	-8,119
MADP-V	3,4	-2,618	3,8	0,984	3,4	-4,009
MADP-VI	3,4	-2,467	3,8	1,092	3,4	-3,752
MADP-VII	3,4	-0,459	(...)	(...)	3,4	-2,007
MADP-VIII	3,5	0,118	(...)	(...)	3,4	-1,223
MADP-IX	4,3	-9,589	4,4	-7,232	4,3	-9,048
MADP-X	4,4	-7,801	4,5	-5,833	4,1	-7,379
MADP-XI	4,1	-13,449	4,2	-11,044	4,1	-12,367
MADP-XII	3,9	-14,409	4,1	-11,898	4,0	-14,118
MADP-XIII	(...)	(...)	(...)	(...)	5,0	1,043
MADP-XIV	4,8	1,819	(...)	(...)	(...)	(...)
MADP-XV	(...)	(...)	(...)	(...)	4,9	3,069
MADP-XVI	4.,3	3,419	(...)	(...)	(...)	(...)

^aOs resultados representados por (...) atestam curvas repulsivas.

De acordo com a Tabela 3.5, a correção devido ao BSSE no ponto de mínimo, se mantém em uma faixa entre 2,0 e 3,6 kcal.mol⁻¹, em todas as CEPs, indicando que esta é mais dependente da função de base utilizada do que do sistema estudado. As curvas para as orientações MADP-I a IV fornecem resultados bastante parecidos. As distâncias de equilíbrio são coincidentes e iguais a 3,1Å e a energia de interação oscila de -8,3 a -8,9 kcal.mol⁻¹, ao nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ, sendo que a curva MADP-IV é idêntica à MADP-II. Por esta razão, na Figura 3.7 são apresentadas as CEPs para as orientações MAPD-I e MADP-V. Para MADP-I, o mínimo de energia de -8,9 kcal.mol⁻¹ é encontrado a uma distância curta r(Pt...O_W)=3,1Å com MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ. Estes valores, quando comparados aos resultados para a DDP-I, U_Q=-1,11 kcal.mol⁻¹ em 3,3Å, calculados no mesmo nível de teoria, indicam a importância da atração eletrostática nesse sistema, que contribui para estabilizar ainda mais este tipo de interação para a espécie iônica madp. A correção dos efeitos da superposição de base diminui a estabilidade do complexo, mas continua descrevendo a orientação com grande estabilidade, em 3,4 Å e -5,751kcal.mol⁻¹.



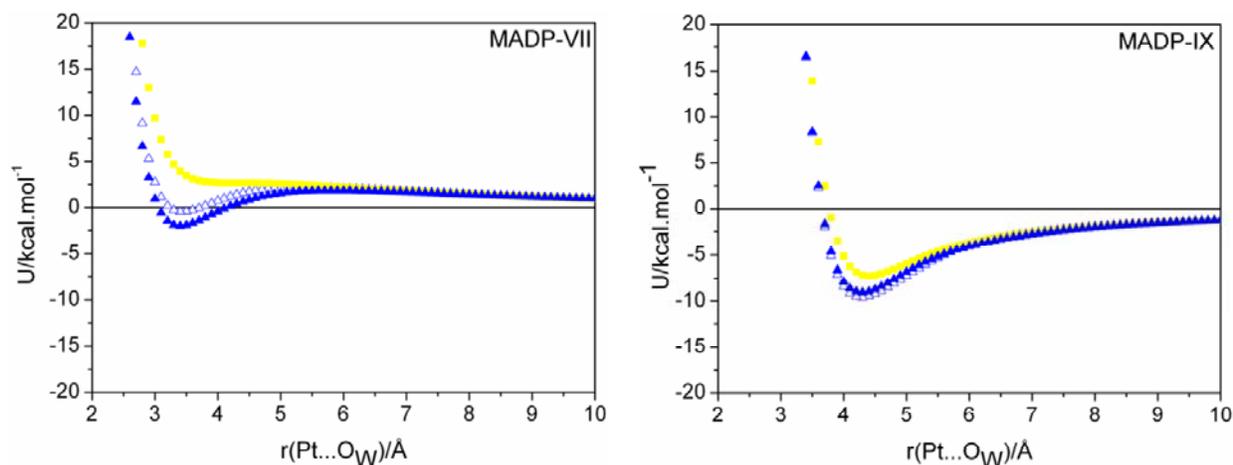
△6-31g(d,p)/LANL2DZ ■6-31g(d,p)/LANL2DZ corrigida e ▲6-311++g(2df,p)/LANL2DZ(f)

Figura 3.7. Curvas de energia potencial ao nível MP2 para as orientações MADP-I e V.

Os arranjos MADP-V a VIII são mais sensíveis à posição relativa da molécula de água. As orientações MADP-V e VI apresentam um comportamento bastante peculiar e são semelhantes entre si. Observando a Figura 3.7, a CEP para MADP-V, é descrita por um potencial atrativo, que a longas distâncias é positivo, e apresenta um mínimo raso de $-2,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ em $r(\text{Pt}\cdots\text{O}_w)=3,4\text{Å}$ ao nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ, que pode ser atribuído a uma interação eletrostática com o cloreto ligante. Entretanto, essas orientações descrevem mínimos positivos nas curvas de MP2 corrigidas. Este comportamento é diferente da estrutura similar calculada para a cisplatina, com o hidrogênio voltado de forma perpendicular para platina (DDP-II) a qual é fortemente estabilizada. Na Figura 3.8, são apresentadas as CEPs para as orientações MADP-VII e IX.

As orientações MADP-VII (apresentada na Figura 3.8) e MADP-VIII são fracamente ligadas ao nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ. Na estrutura MADP-VII, A curva MP2 traz um mínimo pouco negativo, $-0,46 \text{ kcal.mol}^{-1}$, localizado em $3,4\text{Å}$. Entretanto, após a correção BSSE, define uma interação completamente repulsiva, a energia atinge $3,9\text{kcal.mol}^{-1}$ em $3,4\text{Å}$, sem caracterizar mínimo algum.

A aproximação MADP-VIII também apresenta um mínimo levemente positivo, e quando a correção é efetuada, fornece uma curva repulsiva. Este comportamento pode ser explicado pela repulsão entre os átomos de hidrogênio da molécula de água, que se aproxima, e os hidrogênios presentes nos grupos ligantes amino e aquo. O aumento da função de base, entretanto, faz com que sejam definidos novamente, mínimos nestas curvas de energia potencial. Para a MADP-VII, $-2,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e para MADP-VIII $-1,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$, ambos em uma distância de equilíbrio $r(\text{Pt}\cdots\text{O}_w)=3,4 \text{ Å}$.

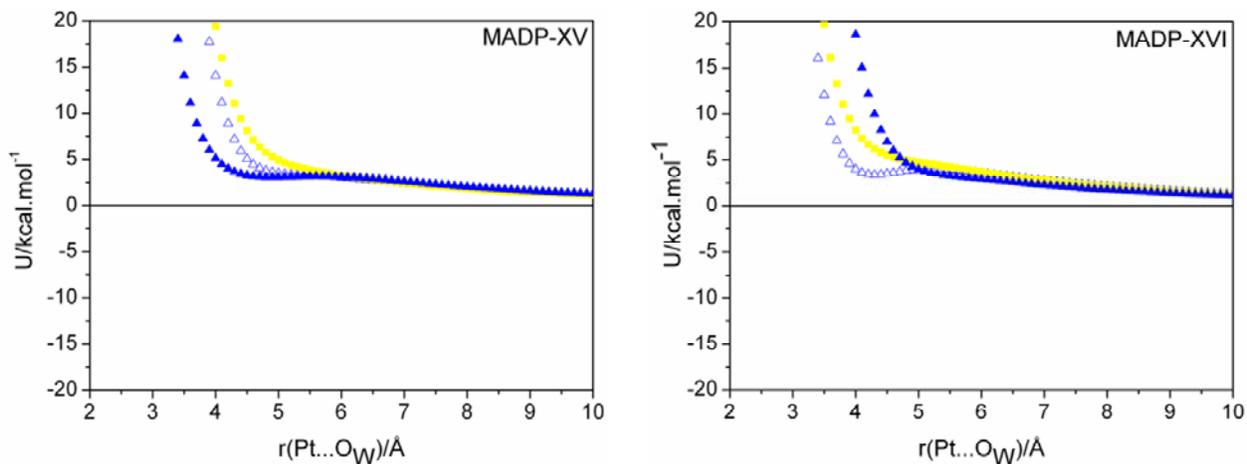


△6-31g(d,p)/LANL2DZ ■6-31g(d,p)/LANL2DZ corrigida e ▲6-311++g(2df,p)/LANL2DZ(f)

Figura 3.8. Curvas de energia potencial para as orientações MADP-VII e IX ao nível MP2.

As curvas que tratam as aproximações no plano da molécula, com a água orientada pelo oxigênio, ($\text{Pt}\cdots\text{OH}_2$) são as mais estáveis apresentando energias de interação de -9,5 a -14 kcal.mol^{-1} . Os mínimos expressivos das curvas MADP-IX (Figura 3.8), X, XI e XII, podem ser constatados na Tabela 3.5. Um fato relevante, é que este comportamento é reproduzido pelas curvas MP2 corrigidas. As orientações MADP-IX e X são menos estáveis devido à repulsão entre o átomo de oxigênio da molécula de H_2O e o cloro ligante o que aumenta levemente as energias de interação. Em contrapartida, as curvas MADP-XI e XII são as mais estáveis devido à formação de ligações de hidrogênio da molécula de água, que se aproxima, com os hidrogênios dos grupos amino e aquo ligantes. Essa estabilização é também observada para os cálculos MP2/6-311++g(2df,p)/LANL2DZ(f).

Em contrapartida à estabilização das orientações $\text{Pt}\cdots\text{OH}_2$ no plano, representadas pelas estruturas MADP-IX a XII, todas as curvas que representam as aproximações pelo hidrogênio, ($\text{Pt}\cdots\text{HOH}$), no plano da molécula, descrevem potenciais repulsivos quando são analisadas as curvas corrigidas. As curvas MP2, para as orientações MADP-XIV e MADP-XVI (esta última apresentada na Figura 3.9), possuem mínimos positivos em 1,82 e 3,42 kcal.mol^{-1} , respectivamente, ao nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ. Provavelmente ocorre uma concorrência entre atração e repulsão que define esse comportamento, resultando nestes mínimos positivos, situados em distâncias de equilíbrio relativamente longas de 4,8 e 4,3Å. Entretanto, quando se aumenta a função de base estes mínimos positivos desaparecem. Para as orientações MADP-XV (Figura 3.9) e MADP-XIII, o contrário acontece. Mínimos positivos são descritos para o maior conjunto de funções de base, e as curvas calculadas com 6-31g(d,p)/LANL2DZ, são totalmente repulsivas.



△6-31g(d,p)/LANL2DZ ■6-31g(d,p)/LANL2DZ corrigida e ▲6-311++g(2df,p)/LANL2DZ(f)

Figura 3.9. Curvas de energia potencial para as orientações MADP-XV e XVI ao nível MP2.

As orientações para o complexo $\text{dap}\cdots\text{H}_2\text{O}$ são apresentadas na Figura 3.10. Devido à simetria da espécie dap , apenas 11 estruturas diferentes foram definidas.

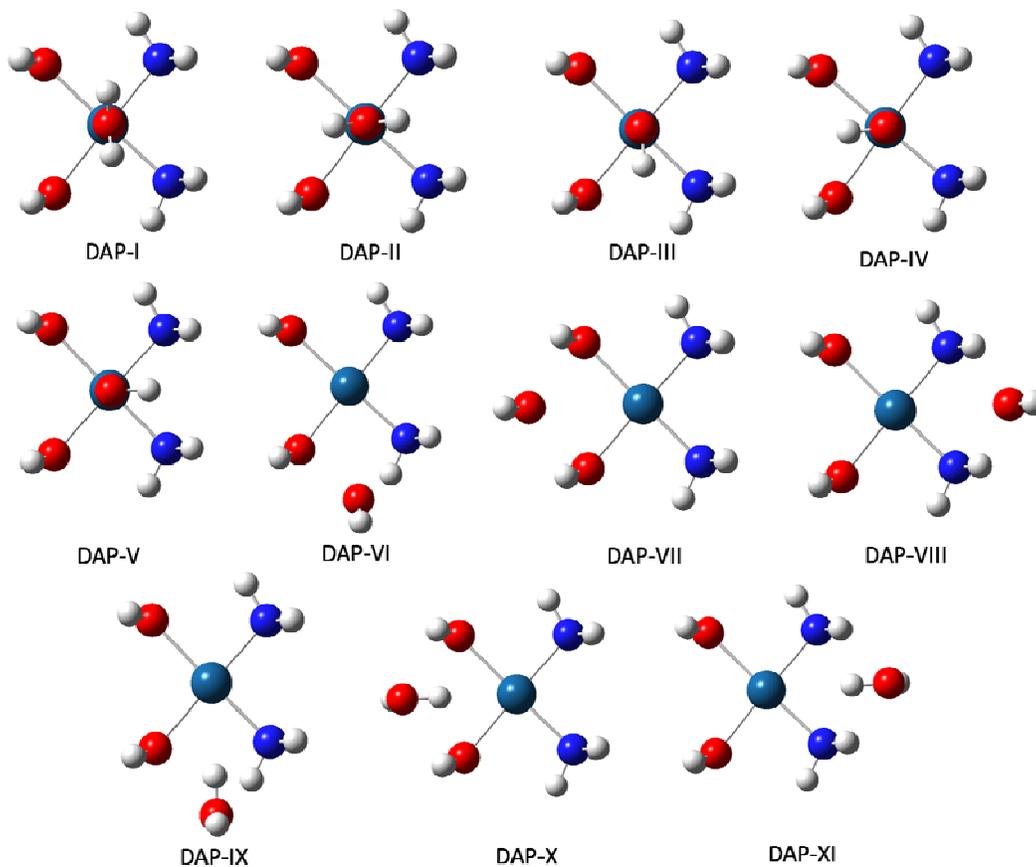


Figura 3.10: Orientações definidas para a interação $\text{dap}\cdots\text{H}_2\text{O}$

Na Tabela 3.6, são apresentados os valores para o mínimo de energia e a distância de equilíbrio entre os sistemas dap e H₂O.

Tabela 3.6. Mínimos de energia nas curvas de energia potencial MP2 para o sistema dap...H₂O^a U/kcal mol⁻¹ e r(Pt...O)/Å.

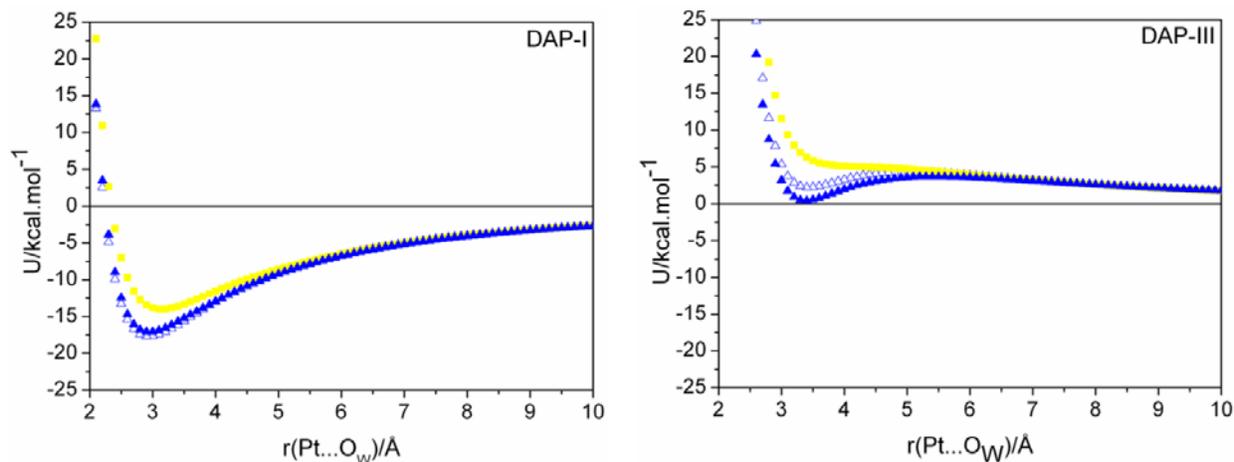
	6-31g(d,p) /LANL2DZ		6-31g(d,p)/LANL2DZ BSSE corrigida		6-311++G(2df,p) /LANL2DZ(f)	
	r(Pt...O _w)	U _{PEC}	r(Pt...O _w)	U _{PEC}	r(Pt...O _w)	U _{PEC}
DAP-I	2,9	-17,650	3,1	-13,982	2,9	-17,075
DAP-II	3,0	-17,016	3,2	-13,424	3,0	-16,303
DAP-III	3,4	2,223	(...)	(...)	3,4	0,432
DAP-IV	3,4	2,487	(...)	(...)	3,4	0,733
DAP-V	3,5	2,531	(...)	(...)	3,4	1,041
DAP-VI	4,1	-21,465	4,1	-18,823	4,0	-20,207
DAP-VII	3,9	-19,413	4,1	-16,739	4,0	-17,339
DAP-VIII	3,9	-21,747	4,0	-19,072	3,9	-21,123
DAP-X	4,1	3,127	(...)	(...)	4,3	3,500
DAP-XI	4,9	6,239	(...)	(...)	(...)	(...)

^a (...) Representa uma curva repulsiva. Para a estrutura DAP-IX, a curva é repulsiva em todos os níveis de teoria e foi omitida da Tabela.

Analisando a Tabela 3.6, observa-se a grande estabilização, para as curvas DAP-I (apresentada na Figura 3.11) e DAP-II. Esta estabilização é originada, devido à atração entre o oxigênio da água com os hidrogênios disponíveis dos ligantes amino e aquo. Desta forma são obtidos mínimos de -17,7, para a DAP-I, e -17,0 kcal.mol⁻¹ para a DAP-II, em distâncias de 2,9 e 3,0Å, respectivamente, ao nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ. A correção BSSE e o aumento da função de base desestabilizam os mínimos, mas ainda atestam a forte atração mencionada. No caso das curvas DAP-III, IV e V, os mínimos positivos ocorrem devido à disputa atração-repulsão ao nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ. O átomo de hidrogênio da água que se aproxima é atraído pela platina, mas é ao mesmo tempo repellido pelos outros hidrogênios dos ligantes. Entretanto, os mínimos positivos não são encontrados nas curvas corrigidas, e nos cálculos realizados ao nível 6-311++g(2df,p)/LANL2DZ(f), os mínimos apresentam energias de interação menores.

As CEPs calculadas ao nível MP2, e as curvas que incluem a correção BSSE são encontrados nas Figuras 3.11, 3.12 e 3.13. As curvas oriundas das aproximações (dap...H₂O) podem ser divididas em duas classes: uma que é formada pelas orientações estáveis caracterizadas por mínimos menores que -15 kcal.mol⁻¹, ao nível MP2, sendo composta pelas curvas DAP-I, II, VI, VII e VIII. Outra classe contempla as curvas que

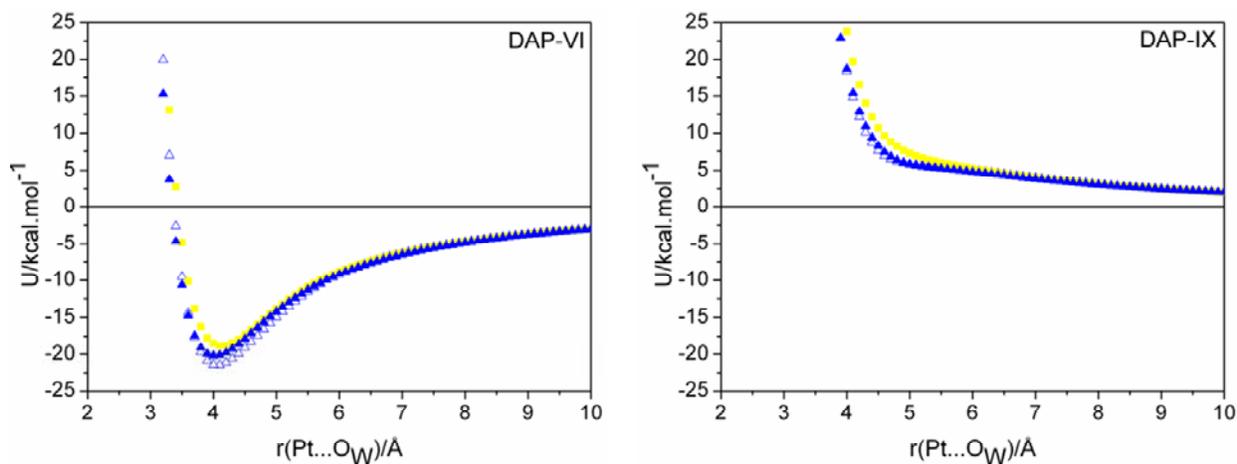
apresentam mínimos positivos: DAP-III, IV, V, X e XI. A curva DAP-IX é a exceção e apresenta comportamento repulsivo em qualquer análise.



▲ 6-31g(d,p)/LANL2DZ ■ 6-31g(d,p)/LANL2DZ corrigida e ▲ 6-311++g(2df,p)/LANL2DZ(f)

Figura 3.11. Curvas de energia potencial para as orientações DAP-I e DAP-III ao nível MP2.

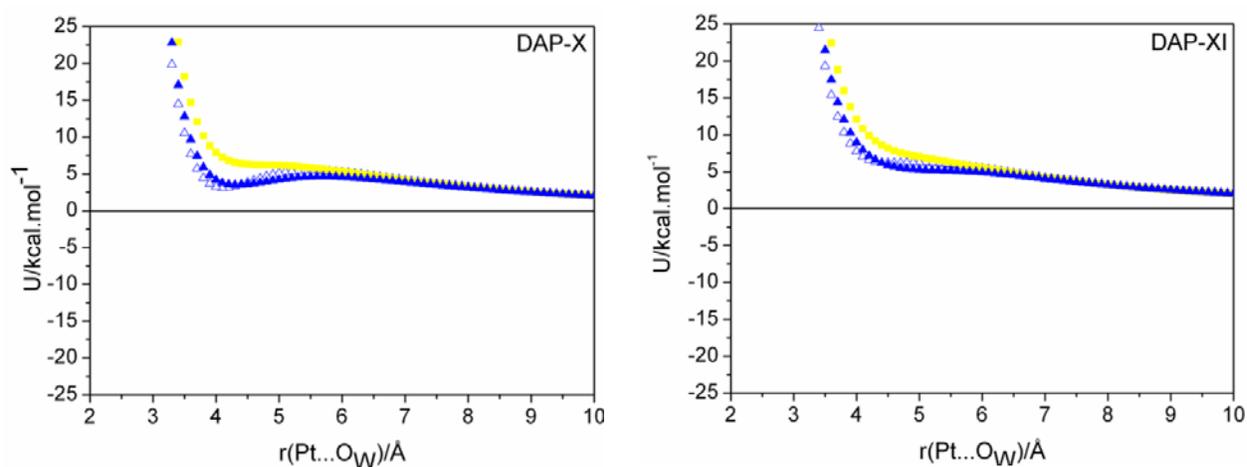
Novamente fortes interações, entre o oxigênio da água e hidrogênios dos ligantes na aproximação $\text{Pt}\cdots\text{OH}_2$, são evidenciadas através das curvas DAP-VI, VII e VIII. Assim como para as espécies $\text{MADP}\cdots\text{H}_2\text{O}$, estas aproximações, no plano da molécula, foram as mais estabilizadas. As energias de interação são iguais a $-19,4$ a $-21,7\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ao nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ e $-17,3$ a $-21,1\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ao nível MP2/6-311++g(2df,p)/LANL2DZ(f). Os mínimos, no entanto, estão localizados a uma distância $r(\text{Pt}\cdots\text{O}_W)$ maior, $4,1\text{\AA}$, para a DAP-VI e $3,9\text{\AA}$ para as outras duas, DAP-VII e VIII, o que deve ocorrer por impedimento estérico na aproximação da molécula de água pelo plano da espécie dap.



▲ 6-31g(d,p)/LANL2DZ ■ 6-31g(d,p)/LANL2DZ corrigida e ▲ 6-311++g(2df,p)/LANL2DZ(f)

Figura 3.12. Curvas de energia potencial para as orientações DAP-VI e IX ao nível MP2.

A repulsão apresentada na curva de energia potencial DAP-IX (Figura 3.12) deve-se provavelmente à aproximação dos hidrogênios ao longo da orientação definida tornando a CEP completamente repulsiva em qualquer nível teórico estudado. Seguindo este raciocínio, as curvas DAP-X e DAP-XI, apresentadas na Figura 3.13, deveriam assemelhar-se às curvas para a estrutura DAP-IX, o que não acontece no caso das curvas MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ. Nestas, mínimos positivos podem ser encontrados. Em tais orientações, a correção BSSE origina apenas CEPs completamente repulsivas. Entretanto, quando a função de base é aumentada para 6-311++g(2df,p)/LANL2DZ(f), apenas a curva para a estrutura DAP-X continua a apresentar o mínimo positivo. Isto pode ser atribuído à posição da molécula de água na distância de interação 4,3Å, na qual a molécula de água que se aproxima está muito perto das moléculas de água coordenadas. As distâncias de interação entre os hidrogênios (da água isolada e águas coordenadas) são iguais a 2,37Å e do hidrogênio da água isolada e oxigênios das águas coordenadas é de 2,45Å ao nível teórico mais alto utilizado.



△6-31g(d,p)/LANL2DZ ■6-31g(d,p)/LANL2DZ corrigida e ▲6-311++g(2df,p)/LANL2DZ(f)

Figura 3.13. Curvas de energia potencial para as orientações DAP-X e XI ao nível MP2.

Para compreender as características das interações que definem as orientações estudadas para os sistemas (madp...H₂O) e (dap...H₂O), foram calculadas curvas de interação puramente eletrostáticas, com o auxílio do programa PANDORA¹¹, para as seguintes orientações: MADP-I, V, IX, e XIII, DAP-I, III, VI e X. As cargas atômicas para as espécies madp e dap foram obtidas através de cálculos quânticos utilizando os modelos Mülliken, CHelpG¹² e NBO¹³ ao nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ. O raio atômico utilizado para o átomo de platina é igual a 1,72Å^{14,15}. As cargas para a molécula de água não coordenada, são as definidas pelo potencial TIP3P: q(O_W)=-0,834e e q(H_W)=0,417e. Uma vez encontradas, as cargas foram utilizadas para calcular as curvas eletrostáticas que são

apresentadas na Figura 3.14 (para as espécies $\text{madp}\cdots\text{água}$) e na Figura 3.15 (espécies $\text{dap}\cdots\text{água}$). Nestes gráficos, são apresentadas as curvas MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ e MP2 corrigida dos efeitos do BSSE para comparação.

Através da análise dos gráficos apresentados nas Figuras 3.14 e 3.15, pode-se perceber que os três modelos de carga forneceram resultados bastante semelhantes, no que diz respeito ao comportamento do potencial eletrostático. O modelo CHelpG se diferencia um pouco do potencial NBO e Mülliken, principalmente nas regiões de maior interação ($<4,0\text{\AA}$). Os mínimos eletrostáticos para os sistemas $\text{madp}\cdots\text{água}$ e $\text{dap}\cdots\text{água}$, são sempre menores do que -10kcal.mol^{-1} indicando a importância do potencial eletrostático na definição da energia de interação das espécies hidrolisadas com a molécula de água. No caso dos sistemas *cis*-DDP-água as interações são muitas vezes governadas por forças de repulsão-dispersão.

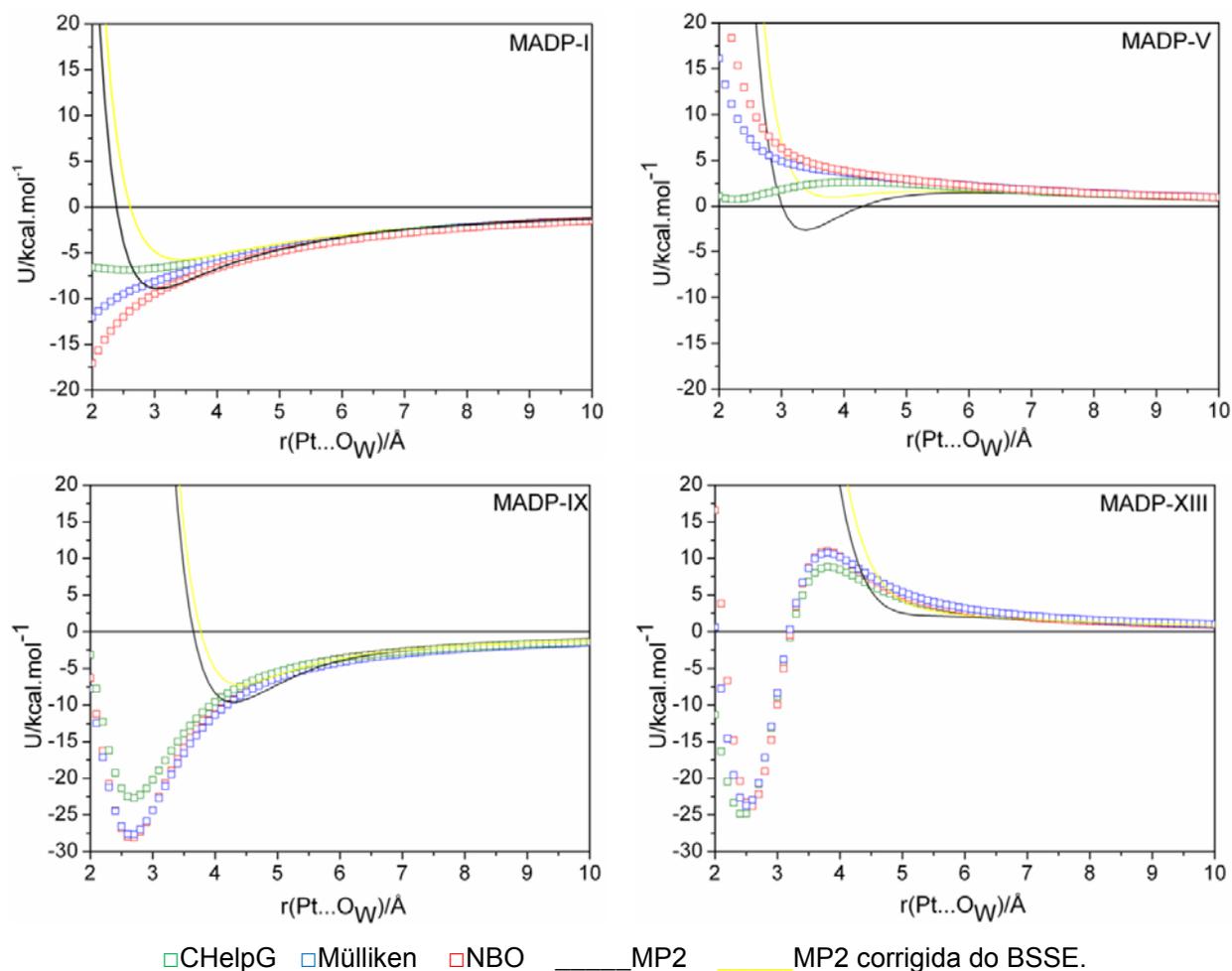


Figura 3.14. Curvas de energia potencial para algumas orientações ($\text{madp}\cdots\text{H}_2\text{O}$) estudadas.

As interações das estruturas ($\text{madp}\cdots\text{H}_2\text{O}$) e ($\text{dap}\cdots\text{H}_2\text{O}$), descritas nas Figuras 3.14

e 3.15 atestam que o comportamento do potencial é fortemente governado pela contribuição eletrostática. A componente de dispersão atua com maior importância, apenas na região mais repulsiva das curvas de energia potencial, diferenciando o potencial intermolecular total do potencial eletrostático. Na curva MADP-XIII, por exemplo, a repulsão eletrostática é bem caracterizada de 10,0 a 3,8Å para todos os modelos de carga, e a partir de 3,7Å o potencial eletrostático fornece um mínimo de aproximadamente $-25,0\text{kcal.mol}^{-1}$. Neste caso, a repulsão, originada pelo potencial de dispersão, é suficientemente maior para produzir a curva totalmente repulsiva.

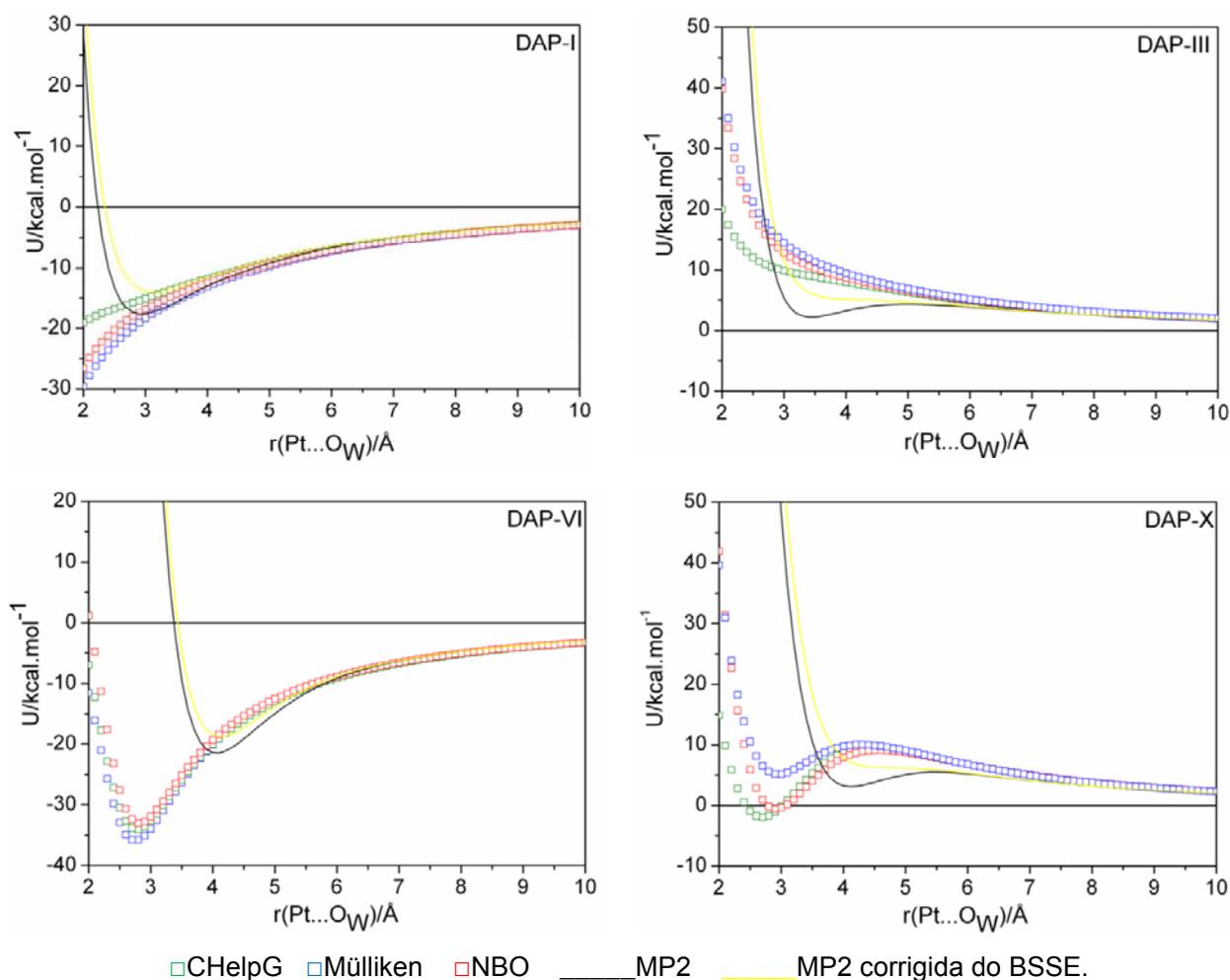


Figura 3.15. Curvas de energia potencial para algumas orientações (dap...H₂O) estudadas.

As curvas eletrostáticas apresentam mínimos bem caracterizados que chegam até $-35,79\text{kcal.mol}^{-1}$ na orientação DAP-VI. Estes mínimos se apresentam deslocados em relação ao potencial total, ocorrendo sempre a uma distância $r(\text{Pt}\cdots\text{O}_W)$ menor. Através das curvas eletrostáticas da orientação DAP-X, apresentada na Figura 3.15, observa-se uma disputa de atração eletrostática e repulsão da parte total do potencial, o que provavelmente

origina o mínimo positivo observado no potencial MP2. Na curva MADP-IX, por exemplo, o mínimo da curva MP2 está localizado em 4,3Å, já as curvas eletrostáticas encontram o menor valor de energia em $r(\text{Pt}\cdots\text{O}_W)=2,7\text{Å}$. É interessante ressaltar que em 4,3Å, o potencial eletrostático se aproxima do valor de energia determinado pela curva MP2, $-9,59\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, com os resultados: $U_{\text{el}} = -9,31\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ para o modelo de Mülliken e $-8,32\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ para as cargas NBO.

As contribuições não eletrostáticas também foram calculadas para as estruturas MADP-I, MADP-IX, DAP-I e DAP-VI que são as mais estáveis do grupo destacado anteriormente. Essas contribuições foram avaliadas através de duas abordagens diferentes, e as curvas são apresentadas na Figura 3.16.

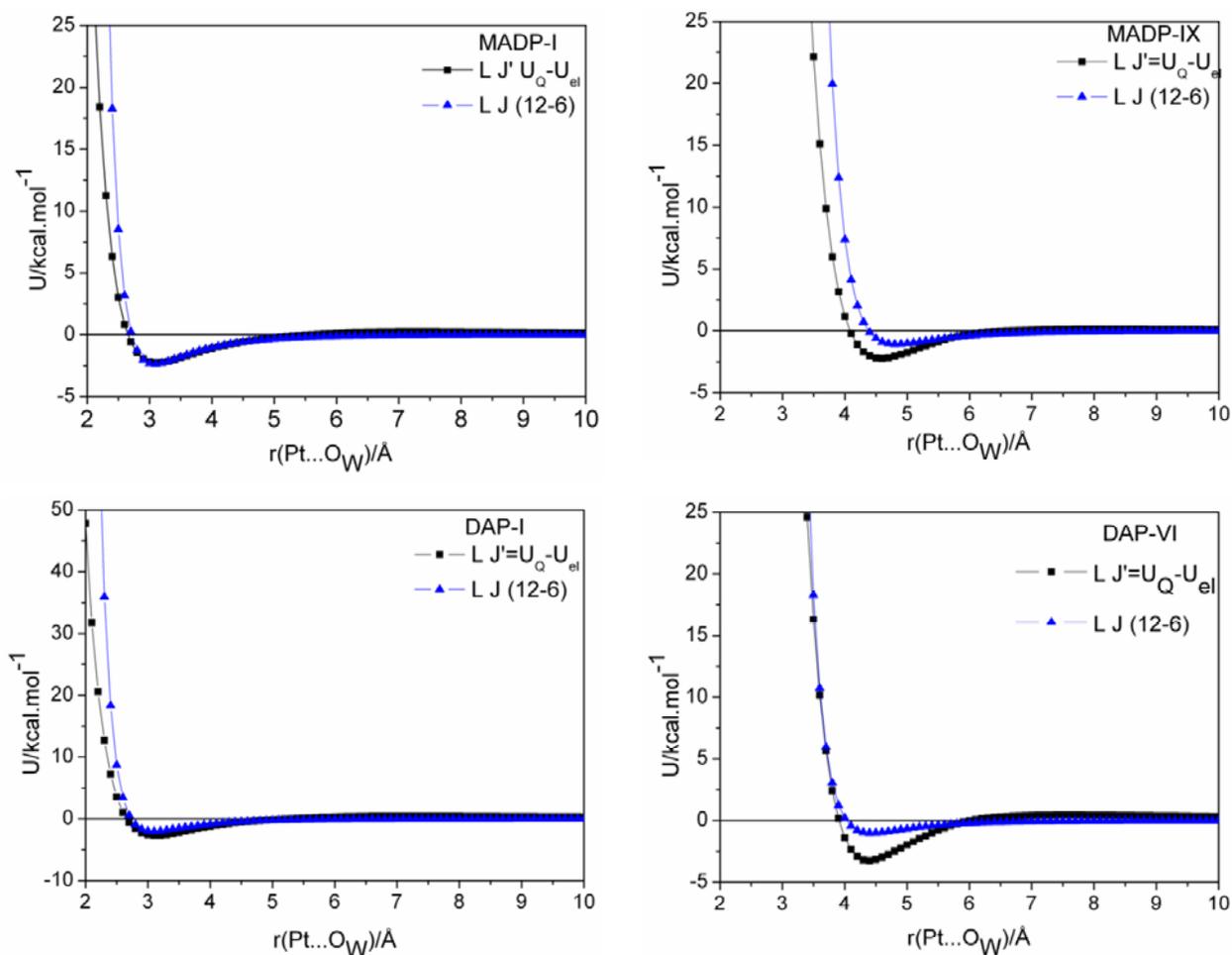


Figura 3.16: Contribuições não-eletrostáticas calculadas para algumas orientações dos sistemas $\text{madp}\cdots\text{H}_2\text{O}$ e $\text{dap}\cdots\text{H}_2\text{O}$.

O potencial LJ' é obtido pela subtração da contribuição eletrostática, calculada pelo potencial de Coulomb, da energia quanto-mecânica. E através do cálculo do potencial clássico Lennard-Jones (12-6) com os parâmetros do potencial intermolecular fornecidos na

Tabela 3.7. O potencial de Coulomb foi obtido utilizando as cargas CHelpG calculadas ao nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ. A comparação entre essas curvas também é útil para avaliar a transferabilidade destes parâmetros desenvolvidos para a molécula da cisplatina quando aplicados para as espécies hidrolisadas.

Tabela 3.7. Parâmetros do potencial Intermolecular LJ (12-6) para compostos de platina. Os valores para os parâmetros do potencial TIP3P^a para a água também são incluídos

	$\epsilon/\text{kcal.mol}^{-1}$	$\sigma/\text{\AA}$
Pt	7,010	2,559
Cl	1,7913	3,460
N	2,7915	2,451
H _N	0,0613	0,410
O _w (q=-0,834e) ^a	0,152 ^a	3,151 ^a
H _w (q=0,417e) ^a	0,00 ^a	0,00 ^a

^aReferência [16].

Analisando a Figura 3.16, para a MADP-I ambos os potenciais são praticamente coincidentes com o LJ' fornecendo um desvio de -0,23 kcal.mol⁻¹ para o mínimo localizado em 3,1Å em relação ao potencial LJ. Este bom acordo também pode ser visualizado para a estrutura DAP-I. Para as outras curvas, a diferença é em torno de 2,0 kcal.mol⁻¹ o que pode ser considerado um acordo bastante satisfatório considerando que este resultado previne uma parametrização específica para cada uma das espécies hidrolisadas.

Com a conclusão prévia de que a contribuição eletrostática do potencial governa as interações da água com as espécies hidrolisadas madp e dap, a etapa de parametrização do potencial intermolecular foi adiada, e simplesmente, foram utilizados os parâmetros desenvolvidos e aplicáveis a cisplatina. Os parâmetros apresentados na Tabela 3.7, no entanto, são aqueles obtidos através de curvas de energia potencial MP2/6-31g(d,p) sem correção para o BSSE. Na última seção deste capítulo, discutiremos as diferenças entre os dois conjuntos de parâmetros, obtidos com e sem a correção do BSSE, para a cisplatina e a transferabilidade desses para as espécies hidrolisadas, monoaquo e diaquo.

3.2-Análise das contribuições para a correlação eletrônica, dispersão, indução e repulsão para as CEPs *cis*-DDP---água.

A interação da cisplatina com água foi estudada também com o objetivo de investigar o efeito da contribuição da correlação eletrônica para a energia de interação das orientações definidas (Figura 3.1). Para isso, além dos níveis de teoria utilizados na primeira fase de cálculos, foram realizados cálculos de energia ao nível MP4 com o conjunto de funções de base 6-311++G(2df,p) e pseudopotencial de caroço LANL2DZ(f) para o átomo de platina.

Uma análise da contribuição a longas distâncias também foi realizada baseada no método de expansão de multipolos para acessar a importância relativa das contribuições de dispersão e eletrostática para a energia de interação.

Na seção anterior foi mostrado que um nível de teoria pós-HF é o mais recomendado para ser utilizado para o cálculo das CEPs para a interação da cisplatina e água. As interações de compostos de platina com água já foram descritas como tendo uma forte contribuição de dispersão em trabalhos anteriores⁹.

O método da expansão de multipolos¹⁷⁻¹⁹ é um modelo simples, geralmente aplicado a modelos de esferas rígidas, mas pode ser extremamente útil para fornecer descrições qualitativas de interações do tipo de interesse deste trabalho. Esta aproximação foi bastante utilizada para investigar contribuições de forças de dispersão em compostos fracamente ligados nos quais uma boa correlação era obtida entre a quantidade de correlação eletrônica e os valores de energia de dispersão através da expansão de multipolos²⁰. A energia de interação a longas distâncias é decomposta em contribuições eletrostática (ou coulômbica) U_{ele} , indução (U_{ind}) e dispersão (U_{disp}).

A cisplatina e a água isoladas foram completamente otimizadas aos níveis Hartree-Fock (HF), MP2 e MP4(SDQ) utilizando a função de base 6-311++G(2df,p)^{21,22} para os átomos leves e o pseudopotencial de caroço LANL2DZ²³ para a platina, acrescido de um conjunto de funções f de polarização ($\alpha=0,9930$)²⁴. Com o objetivo de melhorar a descrição da correlação eletrônica, cálculos de energia aos níveis MP4(SDTQ)²⁵ e CCSD nas geometrias de equilíbrio MP4(SDQ), localizadas sobre as CEPs, foram também realizados. Além disso, utilizou-se o dímero da água para comparação com os resultados atuais, pois este representa uma interação estável (ligação de hidrogênio) com contribuições bem definidas e estabelecidas, auxiliando na interpretação dos novos resultados. Além dos métodos perturbativos e o “*Coupled Cluster*”, uma série de cálculos DFT foi realizada, com o objetivo de verificar a aplicabilidade de alguns funcionais na descrição da contribuição de dispersão. Os seguintes funcionais foram utilizados: B3LYP²⁶⁻²⁸, BLYP^{26,27,29}, BP86^{29,30}, PBE^{31,32} e PW91^{32,33}.

As forças atrativas e repulsivas entre moléculas são de natureza eletromagnética¹⁹. As interações a curtas distâncias têm origem na sobreposição das funções de onda individuais das espécies interagentes e nos requerimentos de simetria baseados no princípio de exclusão de Pauli. As forças a longa distância são provenientes das interações entre multipolos elétricos de distribuição de cargas de duas moléculas quando existe pouca ou nenhuma sobreposição das funções de onda. Entretanto, para grandes separações, a energia de interação pode ser entendida como uma perturbação na energia de duas moléculas isoladas, desde que a sobreposição de funções de onda seja pequena. Cálculos de perturbação de forças a longas distâncias são usualmente baseados em duas

considerações: a troca eletrônica e a sobreposição da distribuição de cargas nos dois monômeros são negligenciadas¹⁸. A distribuição de cargas se torna negligenciável quando a distância intermolecular é maior que a soma dos raios de van der Waals dos monômeros, seguindo a predição de Bondi^{14,15}. Esta distância “ideal” será chamada neste texto de $R_{vdW†}$. Se esta condição for satisfeita, a expansão de multipolos do Hamiltoniano de interação pode ser utilizada com o coeficiente de U sendo independente da distância e descrevendo a interação dos momentos de multipolos elétricos diferentes de zero dos monômeros interagentes de acordo com a equação 3.2:

$$U(R) = \sum_n U_n R^{-n} \quad 3.2$$

As contribuições individuais a longas distâncias (coulômbicas, indução e dispersão) são definidas em relação aos multipolos permanentes e induzidos das duas moléculas¹⁸. Alguns parâmetros estruturais são necessários para especificar o arranjo espacial entre os dois monômeros A e B (cisplatina e água). A distância intermolecular R_{AB} , os ângulos θ_A , θ_B e o ângulo diedro ϕ envolvendo os vetores momento de dipolo são definidos na Figura 3.17.

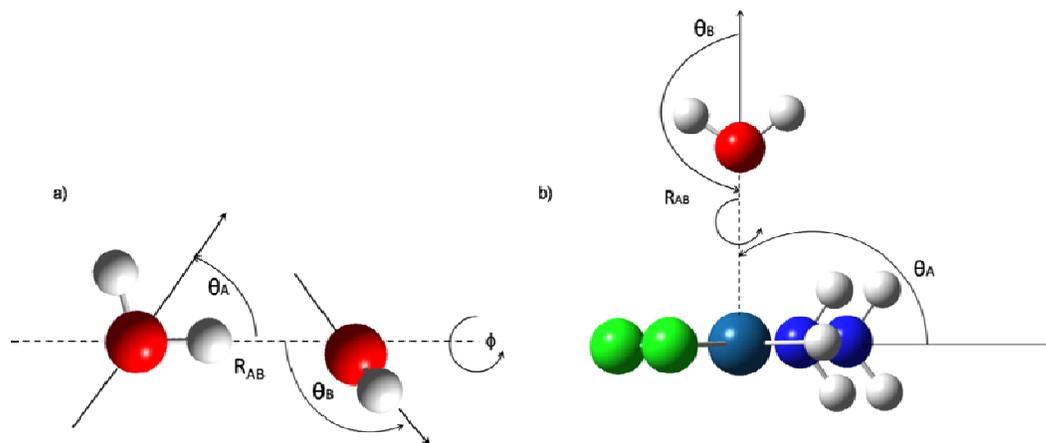


Figura 3.17: Representação para os sistemas estudados. Relação entre os vetores dipolos dos monômeros isolados é ressaltada. a) (H₂O)₂. b) A orientação DDP-I é utilizada como exemplo: cisplatina (A) e água (B).

A energia de interação é separada nas contribuições de acordo com a equação 3.3 abaixo:

$$U(R) = U_{\text{dip-dip}} + U_{\text{dip-quad}} + U_{\text{quad-quad}} + U_{\text{induc}} + U_{\text{disp}} \quad 3.3$$

A equação 3.3 inclui a contribuição para os dipolos moleculares, interações dipolo-quadrupolo e quadrupolo-quadrupolo. Essas energias são proporcionais à terceira, quarta e quinta potências de R , respectivamente e são acrescentadas das contribuições de indução e

dispersão. A componente de dispersão pode ser avaliada em um somatório em termos da variação radial proporcionais a R^{-6} , R^{-8} e R^{-10} como descreve a equação 3.4.

$$U_{\text{disp}} = U_{R6}^{\text{Disp}} + U_{R8}^{\text{Disp}} + U_{R10}^{\text{Disp}} \quad 3.4$$

O termo de indução também depende de R^{-6} e é proporcional ao produto do momento de dipolo e polarizabilidade dos monômeros, enquanto a dispersão é proporcional ao produto das polarizabilidades de acordo com a aproximação de London^{17,18}.

A avaliação das contribuições a longas distâncias foi realizada através das equações matemáticas trazidas na ref.[20] implementadas em um programa desenvolvido em Fortran no LQC-MM. Os momentos de dipolo e quadrupolo foram calculados utilizando o programa GAMESS³⁴. As distâncias intermoleculares de equilíbrio R_{eq} avaliadas aos níveis de teoria MP2, MP4(SDQ), HF, B3LYP, BLYP, BP86, PBE e PW91, empregando a função de base 6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f) são apresentadas na Tabela 3.8 em parênteses com os ângulos intermoleculares (θ_A , θ_B e ϕ) que estão apresentados na Figuras seguintes.

Tabela 3.8. Valores de energia de interação ($\Delta U/\text{kcal mol}^{-1}$) e R_{eq} / Å, em parênteses, ao nível 6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f) para o sistema *cis*-DDP...H₂O e (H₂O)₂.

	DDP-I	DDP-II	DDP-III ^c	DDP-IV	DDP-V	DDP-VI	DDP-VII	DDP-VIII	(H ₂ O) ₂
MP2	-1,71 (3,1)	-10,03 (3,3)	6,00 (4,0)	-8,00 (4,0)	-2,57 (4,6)	-5,17 (4,7)	0,22 (4,5)	-0,89 (5,5)	-5,85 (2,91)
HF ^{Cont} _{MP2} ^a	2,20	-1,88	10,88	-4,97	-0,05	-3,10	3,31	0,36	-4,19
MP4(SDQ)	-1,46 (3,2)	-8,62 (3,4)	6,89 (4,0)	-7,67 (4,1)	-2,22 (4,7)	-4,85 (4,8)	0,54 (4,6)	-0,75 (5,5)	-5,53 (2,935)
HF ^{Cont} _{MP4(SDQ)} ^a	1,58	-2,51	10,93	-5,26	-0,32	-3,38	3,13	0,38	-4,19
MP4(SDTQ)	-1,78	-9,67	5,83	-8,07	-2,63	-5,15	0,06	-0,98	-5,81
HF	0,13 (4,0) ^b	-3,19 (3,8)	10,99 (4,0)	-5,63 (4,4)	-0,69 (5,0)	-3,64 (5,1)	3,35 (4,5) ^b	-0,17 (6,7)	-4,41 (3,026)
B3LYP	1,47 (3,4) ^b	-5,34 (3,4)	8,14 (4,0)	-5,02 (4,2)	-0,91 (4,8)	-3,59 (4,9)	2,09 (4,5) ^b	-0,10 (5,9)	-5,40 (2,911)
BLYP	1,92 (3,4) ^b	-5,44 (3,4)	8,36 (4,0)	-4,32 (4,3)	-0,58 (4,9)	-3,14 (4,9)	2,19 (4,5) ^b	-0,07 (6,1)	-5,05 (2,936)
BP86	1,93 (3,4) ^b	-6,10 (3,4)	7,83 (4,0)	-4,04 (4,3)	-0,5 (4,8)	-3,16 (4,8)	2,26 (4,5) ^b	0,03 (6,1)	-5,12 (2,894)
PBE1PBE	0,84 (3,4) ^b	-6,27 (3,4)	7,10 (4,0)	-5,61 (4,2)	-1,49 (4,7)	-4,23 (4,8)	1,5 (4,6)	-0,42 (5,7)	-5,81 (2,885)
PW91	0,44 (3,4) ^b	-7,65 (3,3)	6,01 (4,0)	-5,74 (4,2)	-1,91 (4,7)	-4,53 (4,8)	0,64 (4,4)	-0,97 (5,5)	-6,36 (2,876)

^a Contribuição Hartree-Fock para energia MPn; ^b CEP repulsiva, distância foi selecionada para comparação. ^c A curva para a estrutura Ddp-III é sempre repulsiva independente do nível de cálculo utilizado.

De acordo com a Tabela 3.8 pode-se observar que as distâncias R_{eq} MP2 e MP4(SDQ) são quase coincidentes, e os valores correspondentes HF são consideravelmente maiores. Os resultados DFT mostram uma pequena variação em relação aos resultados MP4, especialmente para os funcionais PBE1PBE e PW91. Os parâmetros geométricos podem ser satisfatoriamente obtidos ao nível DFT utilizando o funcional PBE1PBE ou PW91, exceto pela estrutura DDP-I para a qual a CEP é repulsiva ao nível HF e DFT, devido a forte contribuição de dispersão para essa orientação, tanto para o sistema cisplatina-água quanto para $[Pt(OH)_2(NH_3)_2]^{2+} \cdots \text{água}^9$.

Os valores das distâncias intermoleculares para o dímero da água estão também apresentados na Tabela 3.8 e um acordo bem razoável com os resultados experimentais é encontrado ao nível MP2 utilizando a função de base 6-311++G(2df,p). O acordo é melhor para os ângulos intermoleculares quando se utiliza a função de base 6-311++G(2d,2p)²⁰. O melhor resultado, quando comparado com o experimento^{35,36} é obtido quando se utiliza uma função de base de qualidade quadruplo-zeta³⁷.

As energias de interação são também fornecidas na Tabela 3.8. As orientações de menor energia são: DDP-II, IV e VI, apresentando valores de -9,67, -8,07 e -5,15 kcal·mol⁻¹ respectivamente nos cálculos no ponto MP4(SDTQ). Os outros complexos, DDP-I, V e VIII são fracamente ligados com energias de interação de -1,78, -2,63 e -0,98 kcal mol⁻¹. A CEP para a estrutura DDP-III é completamente repulsiva em todos os níveis de cálculo enquanto que para a orientação VII, um mínimo positivo é encontrado aos níveis MPn, PBE e PW91. Os outros funcionais e o nível HF apresentam uma CEP repulsiva para a DDP-VII. A orientação, DDP-VII é no mínimo intrigante. A energia de interação MP4(SDTQ) é muito pouco positiva ($\Delta E = 0,06$ kcal·mol⁻¹) caracterizando uma espécie muito fracamente ligada, na qual as forças de van der Waals são predominantes e então, um nível teórico altamente correlacionado deve ser requerido. No que se refere ao desempenho dos métodos DFT observa-se que o melhor acordo com os resultados para a energia de interação MP4(SDTQ) é conseguido com o uso dos funcionais PBE1PBE e PW91 que possuem o comportamento de superestimar consistentemente a energia de interação. Uma comparação semelhante para os dados do dímero da água revela novamente o perfeito acordo entre a energia de estabilização MP4(SDTQ) e o resultado PBE1PBE. É preciso mencionar que a energia de estabilização PW91 é superestimada em 0,5 kcal·mol⁻¹ comparada com o valor MP4(SDTQ).

A contribuição da correlação eletrônica para a energia de interação também foi avaliada. A energia de correlação é definida como a diferença entre a energia exata e a energia calculada no limite do HF²⁵. Em cálculos quanto-mecânicos, a energia exata pode ser substituída por cálculos altamente correlacionados (pós-HF) e a energia de correlação é calculada pela diferença entre esta energia e a contribuição HF (U_{HF}^{Cont}).

Para determinarmos a contribuição da correlação eletrônica para as estruturas estudadas algumas equações são úteis. A energia de correlação (E^{CORR}) é definida de acordo com a equação:

$$E^{\text{CORR}} = E^{\text{EXATA}} - E^{\text{HF-EXATA}} \quad 3.5$$

Para a energia calculada ao nível MP4(SDTQ), a contribuição para a correlação é trazida:

$$U_{\text{MP4(SDTQ)}}^{\text{CORR}} = U_{\text{MP4(SDTQ)}} - U_{\text{HF}}^{\text{CONT}} \quad 3.6$$

De forma análoga, pode-se definir a contribuição de correlação eletrônica obtida pelos funcionais da DFT de acordo com a equação 3.7:

$$U_{\text{DFT}}^{\text{CORR}} = U_{\text{DFT}} - U_{\text{HF}} \quad 3.7$$

Estas contribuições devem ser avaliadas utilizando-se o mesmo conjunto de funções de base. As contribuições da correlação eletrônica para as energias de interação DFT para os sistemas *cis*-DDP...H₂O, usando o conjunto de funções de base 6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f), são apresentadas na Tabela 3.9. A porcentagem é sempre comparada com a energia de correlação avaliada ao nível MP4(SDTQ) na distância de equilíbrio das CEPs (R_{eq}) como referência.

Tabela 3.9. Contribuição da energia de correlação às energias de interação DFT, nos pontos de mínimos, utilizando a função de base 6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f). A porcentagem de correlação é fornecida em parênteses.

	DDP-I ^a	DDP-II	DDP-III ^a	DDP-IV	DDP-V	DDP-VI	DDP-VII	DDP-VIII	(H ₂ O) ₂
$U_{\text{MP4(SDTQ)}}^{\text{Corr}}$	-3,36	-7,16 (74%)	-5,10 ^b	-2,81 (35%)	-2,31 (88%)	-1,77 (34%)	-3,07 ^b	-1,36 (100%)	-1,62 (28%)
$U_{\text{B3LYP}}^{\text{Corr}}$	1,34	-2,15 (40%)	-2,85	0,61 ^c	-0,22 (24%)	0,05 ^c	-1,26 ^a	0,07 ^e	-0,99 (18%)
$U_{\text{BLYP}}^{\text{Corr}}$	1,79	-2,25 (41%)	-2,63	1,31 ^a	0,11 (19%)	0,50 ^a	-1,16 ^a	0,10 ^a	-0,64 (13%)
$U_{\text{BP86}}^{\text{Corr}}$	1,80	-2,91 (48%)	-3,16	1,59 ^a	0,18 (35%)	0,48 ^a	-1,09 ^a	0,20 ^a	-0,71 (14%)
$U_{\text{PBE}}^{\text{Corr}}$	0,71	-3,08 (49%)	-3,89	0,02 ^a	-0,80 (54%)	-0,59 ^a	-1,84 ^a	-0,25 ^a	-1,40 (24%)
$U_{\text{PW91}}^{\text{Corr}}$	0,31	-4,46 (58%)	-4,98	-0,11 ^a	-1,22 (64%)	-0,89 ^a	-2,71 ^a	-0,80 ^a	-1,95 (31%)

^a Ambas energias de interação HF e B3LYP são repulsivas então não é um sistema ligado.

^b As energias de interação HF e MPn são repulsivas, então não há um ponto para analisar a energia de correlação.

^c A energia de correlação é positiva, desestabilizando o complexo.

Na Tabela 3.9, para as estruturas DDP-I e VIII, calculadas ao nível MP4(SDTQ), a contribuição HF para a energia de interação MP2 é repulsiva então, os resultados da energia de ligação são provenientes, em sua totalidade da energia de correlação. Neste caso, atestar a contribuição eletrostática como a predominante, apenas pela observação da energia HF, significaria negligenciar que a estabilização é totalmente proveniente da contribuição da energia de dispersão. Por este motivo, ela é definida na Tabela 3.9, como sendo 100%.

Analisando os resultados na Tabela 3.9, pode ser observado que os funcionais PBE1PBE e PW91 são os melhores para descrever os efeitos de correlação eletrônica, apesar dos grandes desvios em relação aos valores MP4(SDTQ). O funcional PW91 apresenta uma grande contribuição atingindo a porcentagem de correlação de 58% e 64% para as espécies DDP-II e III respectivamente. Comparando com os valores MP4(SDTQ) de 74% (DDP-II) e 88% (DDP-III), o funcional ainda exibe o mesmo comportamento relativo entre as duas referidas orientações. Para o dímero da água, por exemplo, a porcentagem de contribuição dos funcionais PBE1PBE e PW91 são respectivamente 24% e 31% mostrando um bom acordo com o valor MP4(SDTQ) de 28%. Entretanto, o funcional PW91 mostra um excesso de correlação incoerentemente maior que o nível MP4(SDTQ). Desta forma, dentre os cinco funcionais utilizados, pode-se definir o funcional PBE1PBE como o que fornece a contribuição de correlação eletrônica de forma mais razoável. Além disso, os resultados fornecem mais um indício de que a aplicabilidade de métodos DFT para estudar interações intermoleculares é válida quando tais interações exibem um caráter predominantemente eletrostático tais como ligações de hidrogênio.

Para o método da expansão de multipolos, as propriedades elétricas da cisplatina e da água foram definidas e estão compiladas na Tabela 3.10.

Tabela 3.10. Propriedades elétricas para as espécies isoladas. Momento de dipolo ($\mu/10^{-30}\text{cm}$), momento quadrupolo elétrico ($\Theta/10^{-40}\text{cm}^2$), polarizabilidade ($\bar{\alpha}^0/10^{-40}\text{C}^2\text{m}^2\text{J}^{-1}$). Energias de ionização (E_A/eV). Resultados MP2/6-311++G(2df,p)

	μ	Θ_{zz}	Θ_{yy}	Θ_{xx}	$\bar{\alpha}^0$	α_{\perp}	α_{\parallel}	E_A
H ₂ O	7,07	-0,46	8,38	-8,84	1,21	1,14	1,34	13,890
H ₂ O: Téorico ^a	6,36	-0,34	8,82	-8,48	1,58	1,55	1,65	13,856
H ₂ O: Experimental ^a	6,17	-0,43±0,10	8,77±0,07	-8,34±0,07	1,65	-	-	12,607
Cisplatina	39,25	18.,25	-11,66	-6,58	13,95	10,22	15,81	9,664

^a Valores extraídos da referência [20]

Os resultados apresentados, na Tabela 3.10, para a cisplatina foram calculados ao nível MP2/6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f). O eixo principal para as duas moléculas é definido como sendo o eixo z. Tanto para a água quanto para a cisplatina, o eixo z é coincidente com o eixo de simetria C_{2v} . As três componentes da polarizabilidade ao longo do eixo principal são: (a, b, c): $\alpha_{aa} = 10,22$; $\alpha_{bb} = 15,29$; $\alpha_{cc} = 16,33$. Para a molécula de água, as propriedades elétricas e a energia de ativação, foram calculadas ao nível MP2/6-311++G(2d,2p). A polarizabilidade para a água, obtida através de cálculos com a função de base aug-cc-pVTZ, foi retirada da referência [20]. Os valores experimentais²⁰ disponíveis para a molécula de água são também descritos para comparação. Analisando estes resultados, pode ser observado que para a água, as propriedades elétricas calculadas com o nível de teoria MP2/6-311++G(2df,p) estão em bom acordo com os dados experimentais.

A partir dos dados da Tabela 3.10 e dos dados estruturais entre as espécies *cis*-DDP e água, foram calculados então, os termos da expansão de multipolos de dipolo-dipolo, quadrupolo-quadrupolo e dipolo-quadrupolo. A soma desses termos define a contribuição eletrostática (U_{Ei}) para a energia de interação intermolecular. A quantidade U_{Ei} tem o significado clássico, sendo a energia coulômbica clássica atrativa ou repulsiva entre as cargas e multipolos dos subsistemas envolvidos.

Os termos do dipolo e quadrupolo foram derivados assumindo que os dois monômeros possuem uma distribuição de carga axialmente simétrica. O eixo de simetria C_{2v} é utilizado para a cisplatina e para a água como sendo a direção do dipolo (de acordo com a definição da Figura 3.17). Como dito anteriormente, a expansão de multipolos só é válida para uma distância de interação maior que $R_{vdW\uparrow}$. Entretanto, os cálculos foram também realizados nas distâncias de equilíbrio R_{eq} , ou seja na distância de equilíbrio nas CEPs calculadas quanto-mecanicamente.

Na Tabela 3.11 são apresentadas as contribuições a longas distâncias para a energia de interação, com os correspondentes valores obtidos através de cálculos *ab initio* MP4(SDTQ) para R_{eq} e para $R_{vdW\uparrow}$ e pode-se observar que as distâncias $R_{vdW\uparrow}$ são maiores do que R_{eq} . Os valores de U_{Ei} calculados na distância $R_{vdW\uparrow}$ mostram um bom acordo geral com a correspondente contribuição HF à energia calculada ao nível MP4(SDTQ). O acordo é especialmente bom para as estruturas DDP-III (0,88), V (0,65), VI (0,12) e VIII (-0,29), sendo os valores entre parênteses o desvio do valor MP4(SDTQ). A maior diferença, -3,55 kcal mol⁻¹, é observada para DDP-IV, enquanto que para DDP-I, II e VII o desvio médio é de apenas 1,0 kcal mol⁻¹, bastante semelhante ao dímero da água. Para esse resultado, a contribuição HF para a energia MPn corresponde à contribuição eletrostática para a energia de interação.

3-Interações cisplatina-água

Tabela 3.11. Contribuições a longa distância para a energia de interação (kcal·mol⁻¹). Energia eletrostática (U_{EI}), Energia de dispersão (U_{Disp}) energia de indução (U_{Induc}). As distâncias intermoleculares, R_{eq} e R_{v_dW_†} (Å) e as energias *ab initio* MP4(SDTQ)/ 6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f) são também apresentadas.

	DDP-I	DDP-II	DDP-III ^b	DDP-IV	DDP-V	DDP-VI	DDP-VII	DDP-VIII	(H ₂ O) ₂
R _{eq}	3,2	3,2	3,9	4,3	4,7	4,5	4,6	5,4	2,91
HF _{MP4(SDTQ)} ^{Cont}	1,58	-2,51	10,93	-5,26	-0,32	-3,38	3,13	0,38	-4,19
U _{MP4(SDTQ)} ^{Corr}	-3,36 (>100%)	-7,16 (74%)	-5,10	-2,81 (35%)	-2,31 (88%)	-1,77 (34%)	-3,07	-1,36 (> 100%)	-1,62 (28%)
U _{MP4(SDTQ)}	-1,78	-9,67	5,83	-8,07	-2,63	-5,15	0,06	-0,98	-5,81
U _{Dip+Quad} ^{EI}	0,47	-9,12	9,93	-10,7	0,18	-4,04	4,91	-0,06	-3,80
U _{R6+R8+R10} ^{Disp} + U ^{Induc}	-18,0	-17,0	-5,08	-2,80	-1,05	-2,06	-1,59	-0,37	-2,08 (35%)
U ^{Induc}	-2,72	-2,03	-1,97	-1,15	-0,28	-0,84	-0,67	-0,09	-0,36
U ^{total}	-17,5	-26,1	4,85	-13,5	-0,87	-6,10	3,32	-0,43	-5,88
R _{v_dW_†}	4,0	4,0	4,3	4,6	5,1	4,7	4,9	5,5	3,65
HF _{MP4(SDTQ)} ^{Cont}	1,25	-3,28	6,70	-5,44	-0,54	-3,57	2,88	0,23	-2,99
U _{MP4(SDTQ)} ^{Corr}	-2,79 (>100%)	-4,05 (55%)	-3,19	-2,14 (28%)	-1,37	-1,24 (26%)	-2,51	-0,99 (>100%)	-0,62 (17%)
U _{MP4(SDTQ)}	-1,54	-7,33	3,51	-7,58	-1,91	-4,81	0,37	-0,76	-3,61
U _{Dip+Quad} ^{EI}	-0,02	-4,68	7,58	-8,99	0,11	-3,45	4,18	-0,06	-1,92
U _{R6+R8+R10} ^{Disp} + U ^{Induc}	-2,90 (99%)	-3,29 (41%)	-2,59	-1,85 (17%)	-0,59 (> 100%)	-1,41 (29%)	-1,12	-0,32 (84%)	-0,43 (18%)
U ^{Induc}	-1,90	-0,73	-1,10	-0,82	-0,17	-0,60	-0,49	-0,08	-0,093
U ^{total}	-2,92	-7,97	4,98	-10,8	-0,49	-4,86	3,06	-0,38	-2,35

Analisando a Tabela 3.11, podemos observar a predominância da contribuição de dispersão nas distâncias de interação iguais a R_{eq} e $R_{vdW\dagger}$. Além disso, pode ser atestado o excelente acordo entre os resultados *ab initio* $U_{MP4(SDTQ)}^{CORR}$ e os valores $U_{R6+R8+R10}^{DISP} + U^{IND}$ calculados para $R_{vdW\dagger}$. A porcentagem de correlação (valores MP4(SDTQ)) e a contribuição de dispersão-indução, calculados pelo método clássico, são comparáveis, o que é formidável levando em consideração a simplicidade deste modelo clássico. As relações em porcentagens de correlação entre os resultados dos métodos para o dímero da água (17% / 18%) e também para as estruturas DDP-II (55% / 41%), DDP-IV (28% / 17%) e DDP-VI (26% / 29%) atestam esta análise.

É interessante observar também como as contribuições para energia de interação variam em relação à distância intermolecular. As curvas que representam os termos de dispersão, indução e coulômbico em função de $r(\text{Pt}\cdots\text{O}_W)$ para as estruturas cisplatina-água e para o dímero da água são descritas nas próximas figuras. Os parâmetros geométricos, utilizados para o cálculo, são também mostrados nessas figuras. As estruturas são apresentadas, através do modelo CPK, com $r(\text{Pt}\cdots\text{O}_W) = R_{vdW\dagger}$. A separação entre os dois subsistemas é definida no intervalo de 10,0 a 2Å, contemplando as regiões de curta, média e longa distância da CEP. Os ângulos intermoleculares calculados ao nível MP2/6-311++g(2df,p)/LANL2DZ(f) são também apresentados.

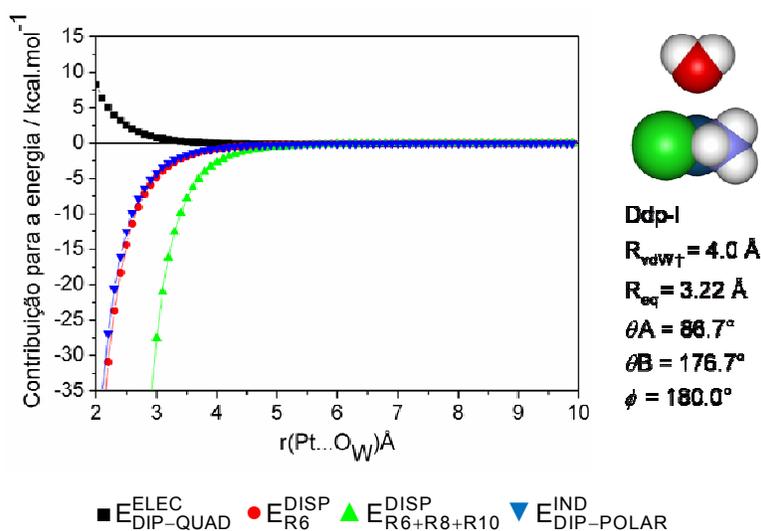


Figura 3.18. Contribuições para a energia de interação. Estrutura DDP-I.

Na Figura 3.18, observam-se os resultados para a orientação DDP-I. A orientação entre os momentos de dipolo dos subsistemas resulta em uma interação eletrostática repulsiva na região de curtas e médias distâncias, atingindo um valor nulo no ponto igual $R_{vdW\dagger}$. Por isso, pode-se dizer que a estabilização dessa orientação é completamente originada por efeitos de dispersão (100%), o que também é verdade para os cálculos MP4(SDTQ) descritos na Tabela 3.11. Este resultado, já era esperado, uma vez que a contribuição da correlação eletrônica é

extremamente importante para estabilizar a estrutura DDP-I, e todos os resultados HF e DFT não fornecem mínimo para a curva de energia potencial que descreve a aproximação $\text{Pt}\cdots\text{OH}_2$ nesta orientação.

Na Figura 3.19, são apresentados os resultados para o dímero da água, com os valores experimentais^{35,36} para os parâmetros estruturais mostrados em colchetes. Os valores para θ_A e ϕ calculados aos níveis MP4(SDQ), HF e DFT para o dímero da água não diferem significativamente dos resultados MP2.

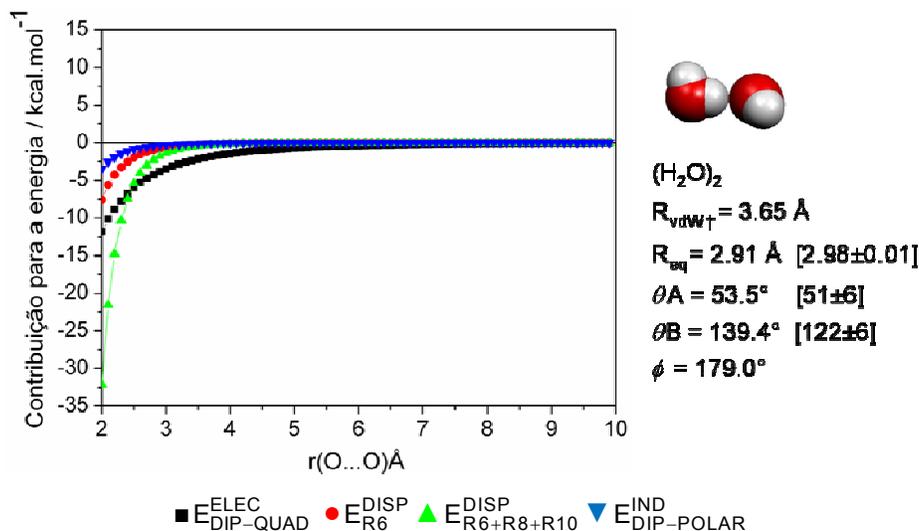


Figura 3.19. Contribuições para a energia de interação. Dímero de água.

As curvas obtidas para o dímero da água podem ser comparadas juntamente com aquelas obtidas para a orientação DDP-II, apresentadas na Figura 3.20.

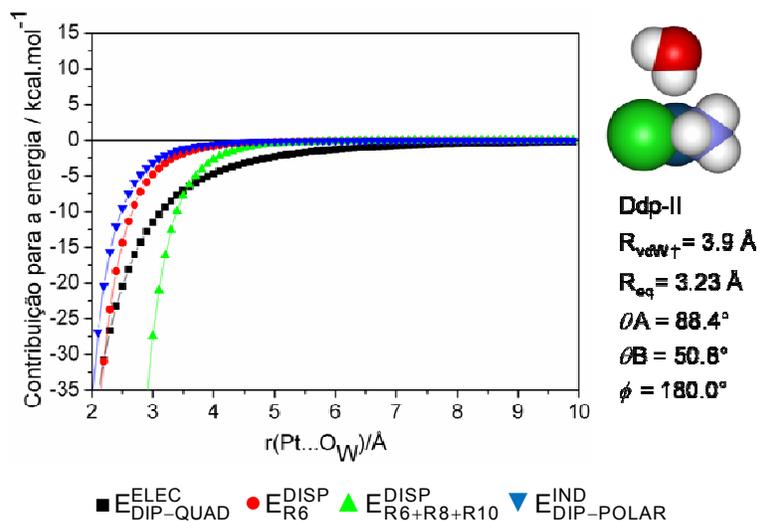


Figura 3.20. Contribuições para a energia de interação. Estrutura DDP-II.

Analisando estes gráficos, pode ser observada a grande semelhança de perfis para as curvas do dímero (H_2O)₂ e para a estrutura DDP-II. Ambas apresentam a predominância da contribuição eletrostática, consideravelmente atrativa, sobre a contribuição de dispersão, nas regiões vizinhas à $R_{\text{vdW}\uparrow}$. Contudo, a contribuição eletrostática é responsável por mais de 80% da energia de interação intermolecular no dímero da água (no ponto $R_{\text{vdW}\uparrow}$) e no caso da DDP-II a porcentagem correspondente atinge aproximadamente 60%. Desta forma, efeitos de indução e dispersão são também adjuvantes na estabilização desta orientação e devem ser descritos através de um nível de cálculo que contemple corretamente essas contribuições.

Nas Figuras 3.21, 3.22 e 3.23 são apresentadas as contribuições para as estruturas DDP-III, DDP-IV e DDP-V. Essas orientações são definidas com aproximações da água no plano da molécula da cisplatina.

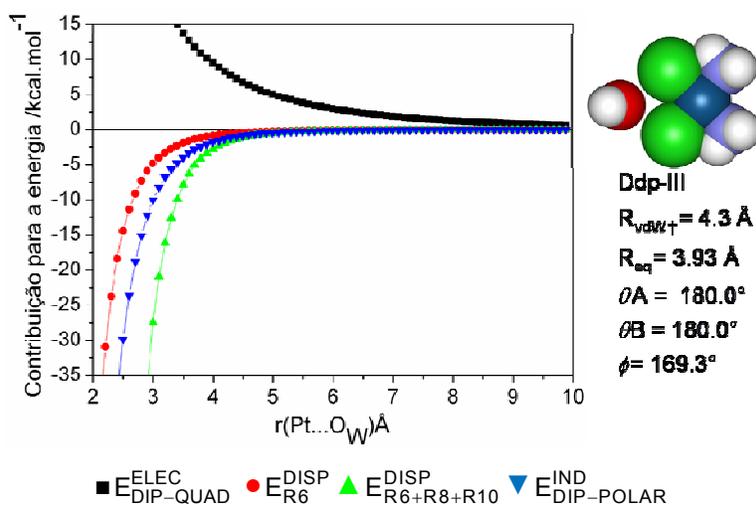


Figura 3.21. Contribuições para a energia de interação. Estrutura DDP-III.

Através da abordagem clássica do método de expansão de multipolos, ratifica-se o forte caráter eletrostático da orientação DDP-III, apresentada na Figura 3.21, que é responsável pela curva repulsiva gerada em qualquer um dos níveis teóricos estudados, HF, MPn, DFT e CCSD. Esse comportamento é explicado, pela aproximação direta do par eletrônico não-ligante do oxigênio, com a distribuição de cargas negativas localizadas sobre os cloretos ligantes. Através do gráfico da Figura 3.21 pode se observar que a repulsão atinge 5,0 kcal.mol⁻¹ a uma longa distância de interação de 5,0Å.

Na Figura 3.22 são apresentadas as contribuições para orientação DDP-IV. As curvas derivadas da expansão de multipolos para a estrutura DDP-IV mostram que uma contribuição coulômbica muito atrativa resulta neste complexo energeticamente favorável. Essa contribuição eletrostática é inclusive comparável com a estabilização apresentada para orientação DDP-II.

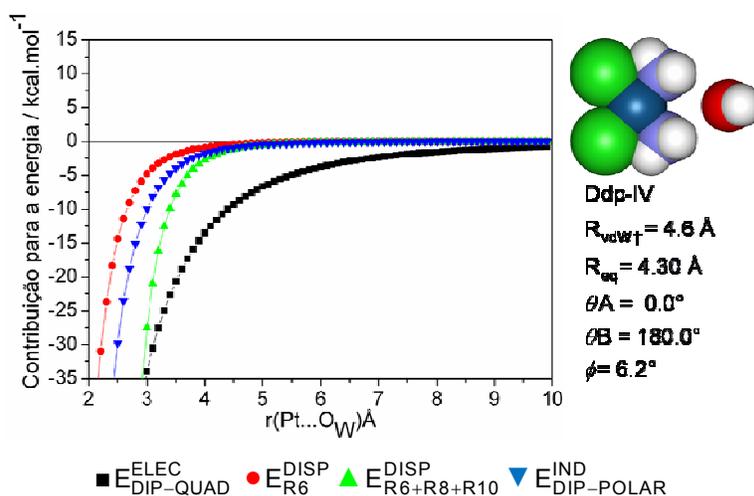


Figura 3.22. Contribuições para a energia de interação. Estrutura DDP-IV.

Para a orientação DDP-V (Figura 3.23) a curva de energia de interação total descrita é moderadamente repulsiva e de acordo com as curvas obtidas para as contribuições clássicas, observa-se uma compensação entre os termos de dispersão e indução fazendo com que a estrutura permaneça fracamente ligada na distância $R_{vdW†}$. A contribuição de dispersão (R6+R8+R10) atua sobre esta orientação a partir de distâncias de interação mais longas do que os outros termos.

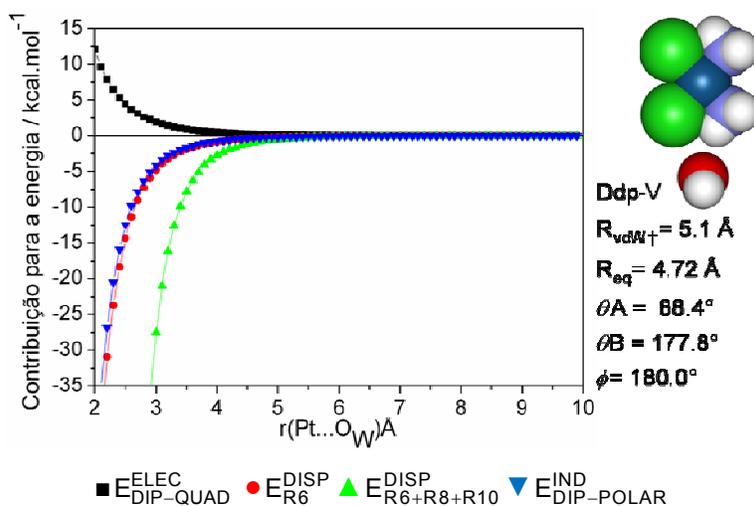


Figura 3.23. Contribuições para a energia de interação. Estrutura DDP-V.

Os resultados para as orientações: DDP-VI, VII e VIII são apresentados nas Figuras 3.24, 3.25 e 3.26 respectivamente.

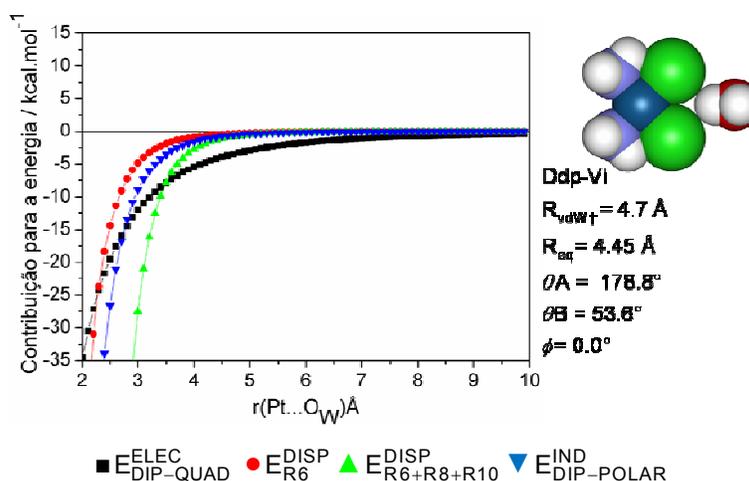


Figura 3.24. Contribuições para a energia de interação. Estrutura DDP-VI.

Observando as curvas apresentadas na Figura 3.24, percebe-se que uma contribuição coulômbica muito atrativa é responsável pela grande estabilização da estrutura DDP-VI. Mais uma vez se torna claro que essa contribuição eletrostática é proveniente da formação de ligações de hidrogênio do tipo $\text{HOH}\cdots\text{Cl}$.

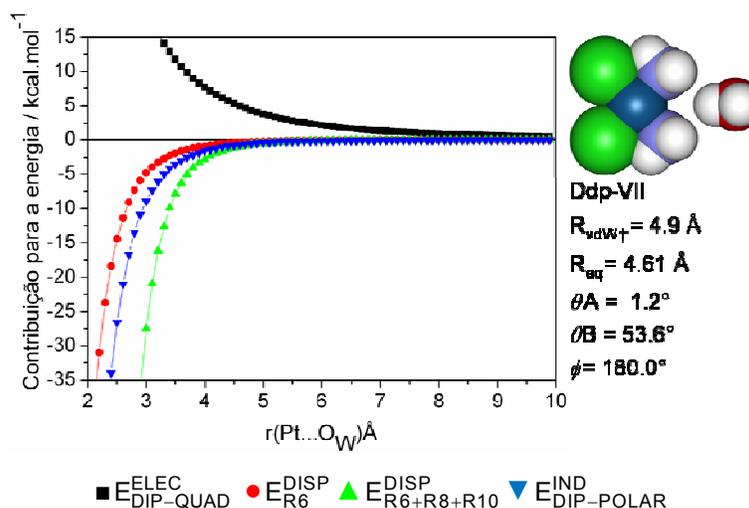


Figura 3.25. Contribuições para a energia de interação. Estrutura DDP-VII.

Analisando as curvas da Figura 3.25, mais uma vez, fica claro que a razão para a curva repulsiva aos níveis HF e DFT e o mínimo positivo encontrado para os MPn incluindo a CEP MP4(SDTQ), para a orientação DDP-VII, é devido a uma fortíssima contribuição eletrostática que age mesmo a longas distâncias na energia de interação. Para os métodos altamente correlacionados, a contribuição de dispersão, ambos os termos, devem se intensificar. Tal estabilização, no entanto, não é suficiente para tornar a interação atrativa, caracterizando o mínimo positivo.

Os resultados para a orientação DDP-VIII são apresentados na Figura. 3.26. O complexo resultante é fracamente ligado, mostrando um mínimo a uma grande distância de equilíbrio ($R_{eq} = 5,4\text{\AA}$ e $R_{vdW\dagger} = 5,5\text{\AA}$). A energia de estabilização calculada ao nível *ab initio* MP4(SDTQ) em $R_{vdW\dagger}$ é igual $-0,76\text{ kcal mol}^{-1}$ e a correspondente para energia de interação calculada através do modelo clássico é $-0,38\text{ kcal mol}^{-1}$. Comparando esses valores e considerando a diferença entre as abordagens, pode-se dizer que é um acordo muito bom. Como pode ser observado na Figura 3.26, para a orientação DDP-VIII, as forças de dispersão, são responsáveis pela suave estabilização encontrada. Entretanto, a fraca atração fornecida pela contribuição eletrostática, provavelmente devido à formação da interação $\text{HOH}\cdots\text{Cl}$, mesmo à longa distância, também contribui para estabilizar essa orientação.

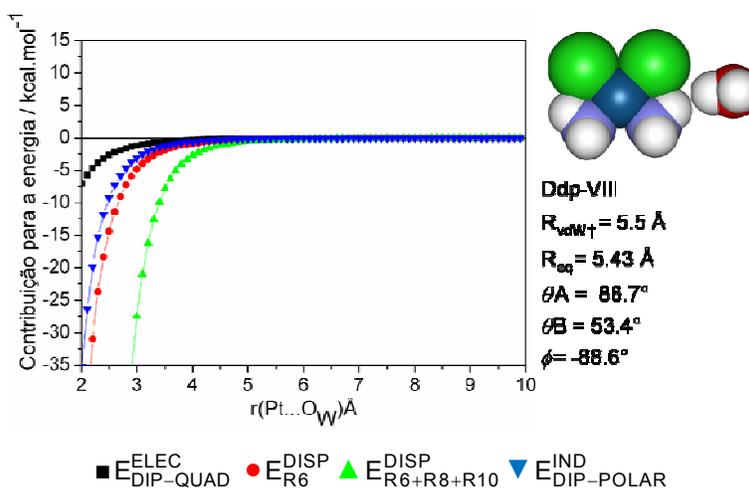


Figura 3.26. Contribuições para a energia de interação. Estrutura DDP-VIII.

Através de todos esses resultados, é possível inferir sobre a capacidade dos funcionais DFT para estudar esses sistemas. Estes métodos são computacionalmente econômicos, entretanto são também tema de diversas discussões na literatura no tocante a eficácia para tratar sistemas cuja estabilização é dependente da correlação eletrônica. Na Figura 3.27, é apresentado o perfil energético para os oito modos de interação dos sistemas *cis*-DDP \cdots H₂O, mostrando claramente que a estabilização relativa entre as espécies é prevista por qualquer um dos níveis teóricos utilizados, principalmente ao comparar-se o perfil dos funcionais DFT com os resultados obtidos ao nível MP4(SDTQ). Isto é uma garantia bastante razoável quando se deseja, por exemplo, saber a ordem de estabilidade relativa entre estruturas de interesse. Entretanto, quando se deseja obter um perfil completo da interação, principalmente a dependência dessa interação com a distância, os métodos DFT podem não ser os mais adequados, por justamente não conseguirem descrever as contribuições a longas distâncias.

A contribuição total, a longas distâncias U_{LD}^{TOTAL} , para a energia de interação avaliada na distância $R_{vdW\dagger}$ é também mostrada na Figura 3.27 para comparação. Pode ser observado, que

os valores MP4(SDTQ) e U_{LD}^{TOTAL} exibem o mesmo perfil, com acordo quantitativo muito melhor quando calculados na distância R_{vdwt} , o que é no mínimo surpreendente, julgando o caráter clássico da aproximação de multipolos. Os resultados BLYP e BP86 ficaram muito próximos dos valores B3LYP e por isso foram omitidos da figura.

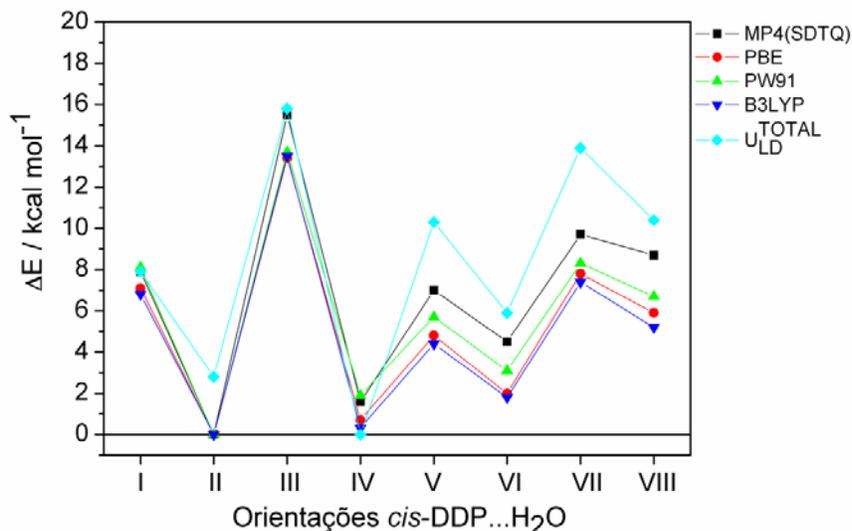


Figura 3.27. Valores de energia relativa ($\Delta(\Delta E)/kcal\ mol^{-1}$) com relação à estrutura mais estável.

A análise das contribuições a longas distâncias para a energia de interação, avaliada utilizando o método de expansão de multipolos, fornece um entendimento qualitativo da natureza das interações intermoleculares baseado apenas nas propriedades intrínsecas das espécies isoladas, das orientações entre os dipolos e das distâncias intermoleculares entre os subsistemas para uma geometria de equilíbrio. É admirável concluir que um método tão simples em sua concepção e execução forneça interpretações físicas semelhantes às obtidas através de cálculos *ab initio* de alto nível. Apesar da simplicidade do modelo adotado, o objetivo de entender as contribuições para a energia de interação que atuam na estabilização destes complexos, foi atingido. Esta análise qualitativa mostra que para se ter acesso a uma curva de energia potencial bem descrita a longas, médias e curtas distâncias, deve-se utilizar níveis teóricos correlacionados. A descrição da CEP quântica é essencial para a posterior parametrização do potencial de Lennard-Jones.

3.3-Efeitos do erro de superposição de base para a energia de interação entre os sistemas *cis*-DDP...H₂O

O mecanismo de ação da cisplatina tem sido tema de estudos de química teórica^{4,24,38-40}. Entretanto, algumas questões técnicas, que envolvem os trabalhos de química computacional

não são discutidas. Se a metodologia possui alguma limitação, ou aproximação, é sempre apropriado investigar a sua aplicabilidade ao sistema em questão. No nosso caso, entender como as CEPs são geradas, quais as contribuições para a energia de interação e se essas contribuições estão sendo contempladas pelos níveis teóricos estudados são questões muito importantes para a certificação da metodologia correta que será usada para ajustar essas curvas ao potencial clássico de Lennard-Jones (12-6). A preocupação específica surgiu, quando o procedimento, recomendado universalmente, para correção do erro de superposição de base foi efetuado. Dois conjuntos de curvas de energia potencial foram obtidos, com e sem correção do BSSE. Estas apresentam diferenças consideráveis e em muitos casos têm o seu perfil alterado, fornecendo, então, conjuntos diferentes para os parâmetros de LJ(12-6) para a interação cisplatina-água. Por isso, fez-se necessário entender a ação da correção do BSSE para as CEPs estudadas.

Nesta seção os cálculos de correção do BSSE serão apresentados, através do procedimento “*Counterpoise*” CP, utilizando o pseudopotencial de caroço LANL2DZ para a platina. Mais uma vez, por ser um sistema bem comportado e bem descrito, utilizou-se o dímero de água para comparação, principalmente por ser um dímero de uma das subespécies envolvidas na interação principal (cisplatina-água) e por obviamente não necessitar o uso do ECP. Além disso, as contribuições individuais ao BSSE para cada monômero foram acessadas, avaliando assim o peso de cada espécie para o erro de superposição de base. É importante ressaltar que, o estudo de compostos de metais de transição em solução, utilizando métodos clássicos de Dinâmica Molecular e/ou Monte Carlo, sempre irá requerer a utilização de parâmetros intermoleculares que muitas vezes não são disponíveis. O conjunto de dados para a parametrização é formado por CEPs calculadas quanticamente através de metodologias *ab initio*. Desta forma os efeitos da correção do BSSE terão importante atuação na qualidade dos parâmetros gerados.

O mesmo protocolo para construir as CEPs, e já apresentado nas seções anteriores foi empregado. Vários níveis de teoria foram utilizados: HF, DFT com os funcionais PBE1PBE³¹, PW91^{32,33}, BLYP^{26,27,29}, B3LYP^{26,28,29} e BP86^{29,30} e MP2 empregando os seguintes conjuntos de funções de base 6-31G(d,p), 6-311++G(2df,p) e 6-311++G(2df,2p)²² para a água e os átomos dos ligantes.

Os 60 elétrons de camada interna da platina foram substituídos por um pseudopotencial de caroço, LANL2DZ desenvolvido por Hay e Wadt²³. Os elétrons da camada de valência foram explicitamente incluídos no cálculo e são descritos por duas aproximações distintas: (i) utilizando a função de base double- ξ associada ao ECP LANL2DZ, (ii) A função double- ξ do LANL2DZ acrescida por uma série de funções de polarização f (expoente: $\alpha=0,9930^{24}$).

Uma forma alternativa para tratar o metal foi também utilizada, como sugerido por Burda, representa uma melhora na função de base para a platina, que será denominado aqui de ECP*⁴¹. Este pseudopotencial de caroço inclui três séries de funções de polarização f , e duas

séries de funções de polarização g para a camada de valência. Com as modificações realizadas por Burda⁴¹, o ECP* fornece 29 funções de base para os elétrons de valência. O potencial de caroço continua avaliando 60 elétrons internos. Mais detalhes do procedimento de obtenção deste ECP podem ser encontrados na referência [41].

Os resultados HF para as energias de interação, distâncias de equilíbrio e correções ao BSSE estão descritos na Tabela 3.12.

Tabela 3.12: Energia de interação ($\Delta E/\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), distâncias de equilíbrio ($r(\text{Pt}\cdots\text{O}_w/\text{\AA})$), e BSSE ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) calculados ao nível HF para as orientações do sistema cisplatina-água. As contribuições individuais ao BSSE são também incluídas.

	6-31G(d,p)/LANL2DZ							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
$r(\text{Pt}\cdots\text{O}_w)$	3,8	3,7	4,0	4,3	4,9	5,0	4,5	5,4
ΔE	-0,45	-3,66	11,9	-6,66	-1,27	-3,74	2,84	0,64
BSSE	1,10	1,12	1,55	1,22	0,96	0,48	1,14	0,50
BSSE _{cis-DDP}	0,06	0,19	0,16	0,12	0,11	0,12	0,22	0,15
	(6%)	(17%)	(10%)	(10%)	(12%)	(25%)	(19%)	(30%)
BSSE _{water}	1,04	0,93	1,39	1,22	0,85	0,36	0,92	0,35
	(94%)	(83%)	(90%)	(90%)	(88%)	(75%)	(81%)	(70%)
	6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f)							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
$r(\text{Pt}\cdots\text{O}_w)$	4,0	3,8	4,0	4,4	5,0	5,1	4,5	6,7
ΔE	0,13	-3,19	10,9	-5,63	-0,69	-3,64	3,35	-0,17
BSSE	0,16	0,46	0,65	0,63	0,31	0,35	0,40	0,12
BSSE _{cis-DDP}	0,12	0,27	0,33	0,22	0,15	0,24	0,13	0,07
	(72%)	(59%)	(51%)	(35%)	(47%)	(69%)	(33%)	(60%)
BSSE _{water}	0,04	0,19	0,32	0,41	0,16	0,11	0,27	0,05
	(28%)	(41%)	(49%)	(65%)	(53%)	(31%)	(67%)	(40%)

No nível HF, a distância $r(\text{Pt}\cdots\text{O}_w)$ não é alterada significativamente com o aumento da função de base, assim como os valores para a energia de interação no mínimo. As mudanças consideráveis são para as estruturas DDP-I, que se torna completamente repulsiva com a função de base maior, e para a DDP-VIII na qual uma estrutura levemente ligada ($\Delta E=-0,17$ kcal/mol) é encontrada para a função de base maior. Analisando os valores BSSE ao nível HF, pode ser observado como a correção afeta a energia de interação. Observando apenas as estruturas estáveis em ambas as funções de base, II, IV, V, VI, a correção BSSE afeta a energia de interação calculada em 31, 18, 76 e 13%, respectivamente, quando se utiliza o nível HF/6-31G(d,p)/LANL2DZ. O aumento da função de base para 6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f) diminui essa correção para 14, 11, 45 e 10%, respectivamente. Para este último conjunto de funções de base, a orientação DDP-VIII também mostra um mínimo suave, entretanto a correção atinge 70% da energia de interação.

Além do efeito geral do BSSE sobre a energia de interação calculada, é importante,

analisar a contribuição individual de cada fragmento interagente para o BSSE. Estes valores são também apresentados na Tabela 3.12 em seus valores absolutos ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) e em porcentagem trazida entre parênteses. Para o menor conjunto de funções de base, a contribuição para água é sempre maior que $>70\%$ para todas as estruturas *cis*-ddp...água. Este valor atinge 90% para a estrutura de menor energia ao nível HF, a orientação DDP-IV. Quando o conjunto de funções de base é aumentado, incluindo funções de polarização e funções difusas (além da função de polarização f, na camada de valência para o átomo de platina), a contribuição da água para o BSSE diminui significativamente na maioria das orientações, sendo menor que 50%, exceto nas orientações DDP-IV, V e VII. Para estas o $\text{BSSE}_{\text{H}_2\text{O}}$ é aproximadamente 60%. A razão para este comportamento é interessante, e pode, em um primeiro momento, ser atribuída à função de base aplicada ao átomo de platina que está longe da completude tornando a diferença maior quando uma função de base mais completa é utilizada para os átomos leves.

Os resultados trazidos pelos funcionais DFT são apresentados na Tabela 3.13, obtidos através do uso do conjunto de funções de base 6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f). É possível notar, observando a Tabela 3.13, que os resultados DFT são bastante similares aos resultados HF mostrando uma pequena variação entre os funcionais de troca-correlação utilizados. Para as estruturas estáveis apresenta-se a seguinte ordem de estabilidade: IV>VI>II>V ao nível HF e a ordem é II>IV>VI>V para todos funcionais DFT. As correções DFT BSSE para estes 4 arranjos são, em média, 16, 13, 54 e 12%, respectivamente, e se tornam menores no funcional PW91 (15, 9, 28 e 10%). O resultado médio, obtido pela DFT é muito próximo da predição do HF (14, 11, 45 e 10%). As contribuições relativas ao BSSE da cisplatina e da água são também similares aos valores HF com a mesma função de base. A comparação entre os resultados HF e DFT está compilada na Figura 3.27.

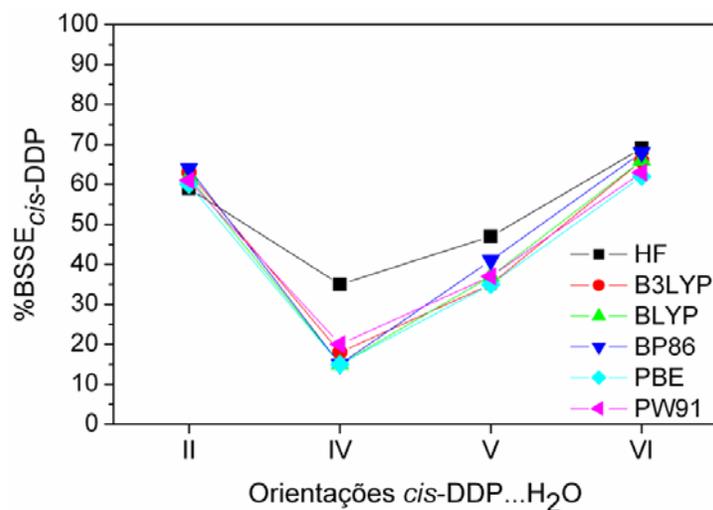


Figura 3.28: Porcentagem de correção BSSE para a *cis*-DDP no ponto de mínimo das orientações estáveis DDP-II, IV, V e VI. Resultados 6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f).

Tabela 3.13: Energia de interação ($\Delta E/\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), $r(\text{Pt}\cdots\text{O}_w/\text{\AA}$), e BSSE (kcal/mol) calculados ao nível DFT/6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f) com os funcionais estudados, para as orientações do sistema cisplatina-água. As contribuições individuais ao BSSE são também incluídas.

B3LYP								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
$r(\text{Pt}\cdots\text{O}_w)$	3,4	3,4	4,0	4,2	4,8	4,9	4,5	5,9
ΔE	1,47	-5,34	8,14	-5,02	-0,91	-3,59	2,09	-0,10
BSSE	0,48	0,85	0,77	0,67	0,51	0,43	0,45	0,20
$\text{BSSE}_{\text{cis-DDP}}$	0,26 (53%)	0,53 (63%)	0,34 (44%)	0,12 (18%)	0,18 (35%)	0,28 (66%)	0,16 (35%)	0,10 (51%)
$\text{BSSE}_{\text{water}}$	0,22 (47%)	0,32 (37%)	0,43 (56%)	0,55 (82%)	0,33 (65%)	0,15 (34%)	0,29 (65%)	0,09 (49%)
BLYP								
$r(\text{Pt}\cdots\text{O}_w)$	3,4	3,4	4,0	4,3	4,9	4,9	4,5	6,1
ΔE	1,92	-5,44	8,36	-4,32	-0,58	-3,14	2,19	-0,07
BSSE	0,30	0,93	0,61	0,64	0,36	0,41	0,47	0,08
$\text{BSSE}_{\text{cis-DDP}}$	0,09 (31%)	0,58 (62%)	0,14 (23%)	0,10 (15%)	0,13 (37%)	0,27 (66%)	0,18 (37%)	0,04 (44%)
$\text{BSSE}_{\text{water}}$	0,21 (69%)	0,35 (38%)	0,47 (77%)	0,54 (85%)	0,23 (63%)	0,14 (34%)	0,29 (63%)	0,05 (56%)
BP86								
$r(\text{Pt}\cdots\text{O}_w)$	3,4	3,4	4,0	4,3	4,8	4,8	4,5	6,1
ΔE	1,93	-6,10	7,83	-4,04	-0,51	-3,16	2,26	0,03
BSSE	0,48	0,99	0,71	0,63	0,43	0,44	0,43	0,21
$\text{BSSE}_{\text{cis-DDP}}$	0,28 (59%)	0,64 (64%)	0,29 (41%)	0,10 (15%)	0,17 (41%)	0,30 (68%)	0,15 (35%)	0,13 (63%)
$\text{BSSE}_{\text{water}}$	0,20 (41%)	0,35 (36%)	0,42 (59%)	0,53 (85%)	0,26 (59%)	0,14 (32%)	0,28 (64%)	0,08 (37%)
PBE								
$r(\text{Pt}\cdots\text{O}_w)$	3,4	3,4	4,0	4,2	4,7	4,8	4,6	5,7
ΔE	0,84	-6,27	7,10	-5,61	-1,49	-4,23	1,51	-0,42
BSSE	0,49	0,85	0,73	0,61	0,56	0,45	0,41	0,28
$\text{BSSE}_{\text{cis-DDP}}$	0,27 (56%)	0,51 (60%)	0,31 (42%)	0,09 (15%)	0,20 (35%)	0,28 (62%)	0,12 (29%)	0,16 (56%)
$\text{BSSE}_{\text{water}}$	0,22 (44%)	0,34 (40%)	0,42 (58%)	0,52 (85%)	0,36 (65%)	0,17 (38%)	0,29 (71%)	0,12 (44%)
PW91								
$r(\text{Pt}\cdots\text{O}_w)$	3,4	3,3	4,0	4,2	4,7	4,8	4,4	5,5
ΔE	0,44	-7,65	6,01	-5,74	-1,91	-4,53	0,64	-0,97
BSSE	0,49	1,11	0,74	0,57	0,53	0,53	0,52	0,18
$\text{BSSE}_{\text{cis-DDP}}$	0,30 (61%)	0,67 (61%)	0,30 (40%)	0,11 (20%)	0,19 (37%)	0,32 (60%)	0,17 (33%)	0,04 (24%)
$\text{BSSE}_{\text{water}}$	0,19 (39%)	0,44 (39%)	0,44 (60%)	0,46 (80%)	0,34 (63%)	0,21 (40%)	0,35 (67%)	0,14 (76%)

Através da Figura 3.28 e dos resultados da Tabela 3.13, pode ser observado que a contribuição BSSE é proveniente do conjunto de funções de base da cisplatina (acima de 50%) para os arranjos Pt...HOH direcionados à platina (DDP-II, ortogonalmente ao plano da cisplatina e DDP-VI no plano da molécula). Para as estruturas de arranjo Pt...OH₂ estáveis, (DDP-IV e V), mais que 50% do BSSE é proveniente da contribuição da água. A diferença entre os resultados HF e DFT é mais pronunciada para estas as orientações nas quais a água interage com a cisplatina através do átomo de oxigênio.

Uma análise similar para a contribuição BSSE da interação cisplatina-água foi realizada ao nível MP2 utilizando o mesmo conjunto de funções de base e também com a combinação do pseudopotencial de caroço ECP*. Os valores calculados estão apresentados na Tabela 3.14 e na Figura 3.28.

Tabela 3.14. Energia de interação ($\Delta E/\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), distâncias de equilíbrio ($r(\text{Pt}\cdots\text{O}_w/\text{\AA})$), e BSSE ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) calculados ao nível MP2 para as orientações do sistema cisplatina-água. As contribuições individuais ao BSSE são também incluídas

6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f)								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
$r(\text{Pt}\cdots\text{O}_w)$	3,1	3,3	4,0	4,0	4,6	4,7	4,5	5,5
ΔE	-1,71	-10,03	6,00	-8,00	-2,57	-5,17	0,22	-0,89
BSSE	3,71	5,23	2,00	2,41	1,68	1,39	1,91	0,85
$\text{BSSE}_{\text{cis-DDP}}$	2,86 (77%)	4,45 (85%)	1,15 (57%)	1,25 (52%)	0,86 (51%)	1,01 (73%)	1,22 (64%)	0,57 (67%)
$\text{BSSE}_{\text{water}}$	0,85 (23%)	0,78 (15%)	0,85 (43%)	1,16 (48%)	0,82 (49%)	0,38 (27%)	0,69 (36%)	0,28 (33%)
6-311++G(2df,p)/ECP*								
$r(\text{Pt}\cdots\text{O}_w)$	3,6	3,3	4,0	4,1	4,6	4,8	4,3	5,6
ΔE	-0,42	-7,93	6,34	-7,04	-2,24	-4,72	0,63	-0,58
BSSE	1,21	2,12	1,63	1,56	1,21	0,89	1,30	0,52
$\text{BSSE}_{\text{cis-DDP}}$	0,46 (38%)	1,00 (47%)	0,67 (41%)	0,32 (21%)	0,31 (26%)	0,48 (54%)	0,41 (32%)	0,21 (40%)
$\text{BSSE}_{\text{water}}$	0,75 (62%)	1,12 (53%)	0,96 (59%)	1,24 (79%)	0,90 (74%)	0,41 (46%)	0,89 (68%)	0,31 (60%)
6-311++G(2df,2p)/ECP*								
$r(\text{Pt}\cdots\text{O}_w)$	3,7	3,3	4,0	4,1	4,7	4,7	4,3	5,5
ΔE	-0,23	-7,81	6,40	-6,47	-1,86	-4,68	0,40	-0,66
BSSE	0,81	2,03	1,24	1,00	0,73	0,92	1,11	0,51
$\text{BSSE}_{\text{cis-DDP}}$	0,44 (54%)	1,25 (61%)	0,73 (59%)	0,31 (31%)	0,30 (41%)	0,59 (64%)	0,45 (40%)	0,24 (47%)
$\text{BSSE}_{\text{water}}$	0,37 (46%)	0,79 (39%)	0,51 (41%)	0,69 (69%)	0,43 (59%)	0,33 (36%)	0,66 (60%)	0,27 (53%)

Analisando os dados da Tabela 3.14, pode ser observado que as distâncias de equilíbrio

não mudam de forma significativa, quando o ECP* é utilizado. Contudo, a energia de interação (ΔE) é maior que quando a combinação LANL2DZ(f) é utilizada para a platina. Como encontrado para os resultados DFT, a estrutura DDP-II é a que apresenta menor energia de estabilização ao nível MP2 em todos os conjuntos de funções de base utilizados. A ordem de estabilidade se completa por IV, VI e V respectivamente. Para estas estruturas, o BSSE ao nível MP2 é consideravelmente maior que aqueles calculados aos níveis HF e DFT sendo iguais a 52, 30, 65 e 27% da energia de interação para as estruturas II, IV, V e VI quando o pseudopotencial de caroço LANL2DZ(f) é utilizado para o átomo de platina. A melhora nas funções de base aplicadas à camada de valência no ECP*, faz com que esses valores de BSSE mudem para 27, 22, 54 e 20%. Então, pode-se concluir que, quando o conjunto de funções de base é aumentado para a platina, todos os valores caem, especialmente para a orientação DDP-II que cai de 52 para 27%. O comportamento das contribuições individuais foi também avaliado ao nível MP2. Na Figura 3.29, a contribuição relativa para a cisplatina é trazida para as orientações estáveis, DDP-II, IV, V e VI.

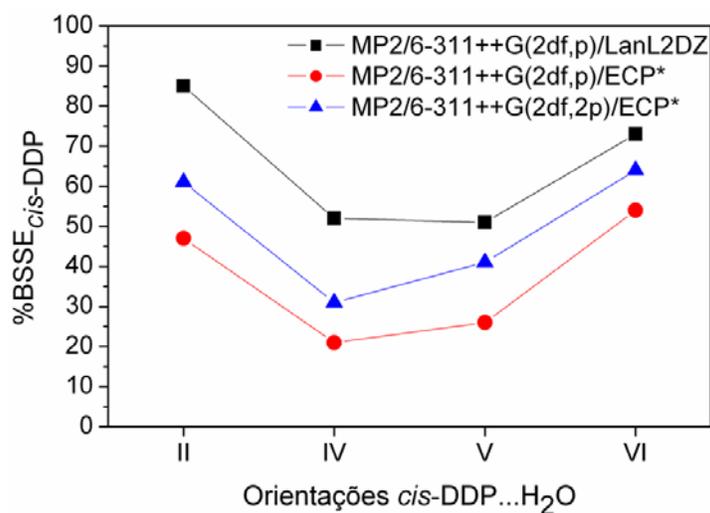


Figura 3.29: Porcentagem de correção BSSE para a *cis*-DDP no ponto de mínimo das orientações estáveis DDP-II, IV, V e VI. Resultados MP2.

Uma melhor descrição das funções de base para o átomo de metal de transição parece equilibrar as contribuições BSSE da cisplatina e da água. O fato é observado mesmo para aquelas estruturas que mostraram uma maior contribuição para a molécula de água, como por exemplo, a DDP-IV que apresentou 31% para a cisplatina e 69% para a molécula de água.

A variação do BSSE em relação à distância entre os monômeros também foi avaliada. Utilizou-se um intervalo menor, que contemplasse trechos importantes da CEP variando $r(\text{Pt}\cdots\text{O}_w)$ de 3,5 a 6,5Å. A correção BSSE diminui consistentemente, como esperado, com a separação entre os subsistemas, como mostrado na Figura 3.30 para a DDP-I. As contribuições individuais para a cisplatina e água também seguem o mesmo comportamento. Entretanto, a

análise das contribuições relativas para cada subsistema em relação à distância apresenta uma oscilação durante o intervalo calculado como pode ser observado na Figura 3.30.

Para a orientação DDP-I, todos os níveis de teoria utilizados apresentam comportamento similar com a variação da distância intermolecular quando o conjunto de funções de base 6-31G(d,p) é utilizado, (Figura 3.30a e c), entretanto, para o conjunto de funções de base mais completo, o nível MP2, apresenta um crescimento maior do BSSE para distâncias de interação médias e curtas.

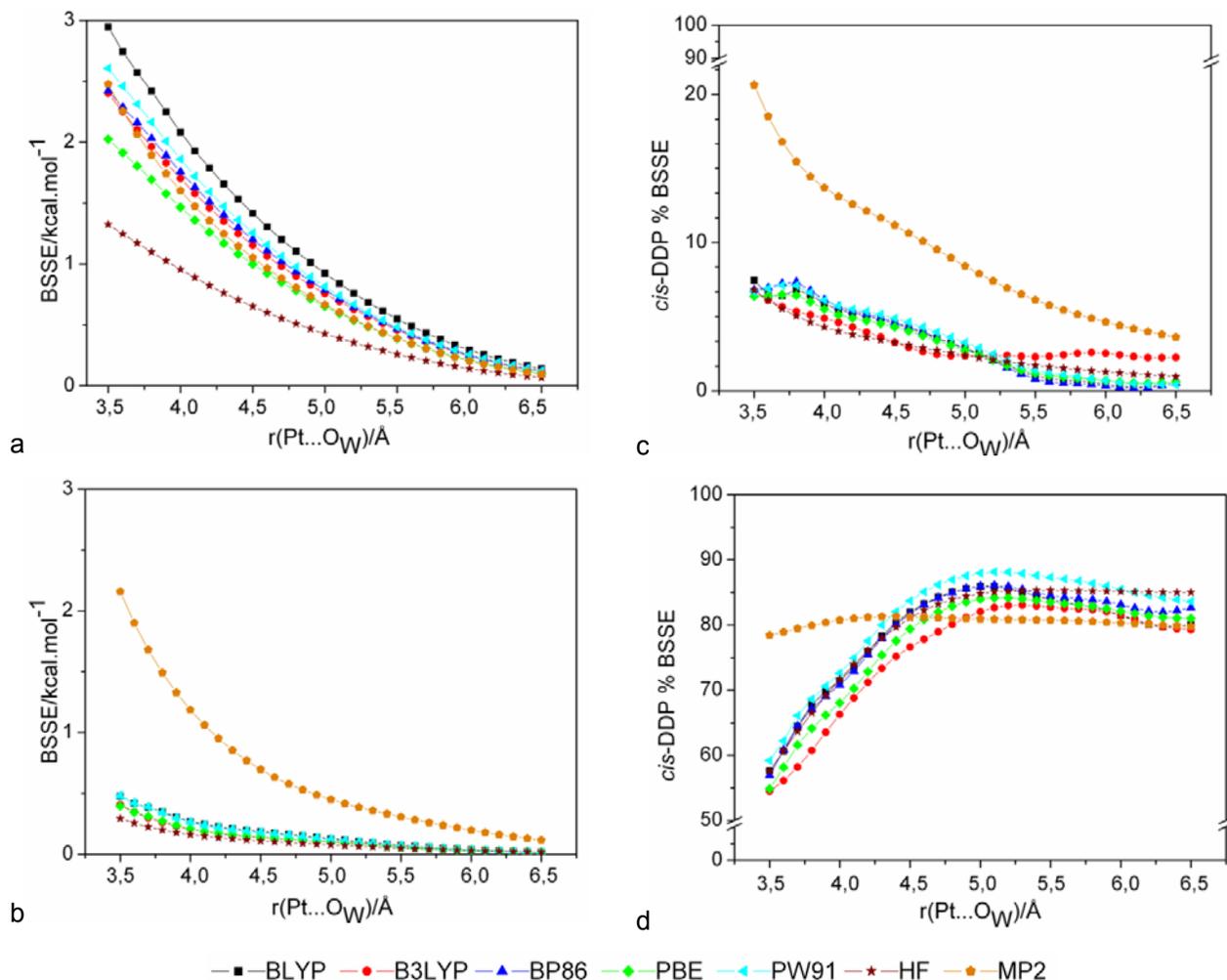


Figura 3.30: Variação do BSSE em relação à distância intermolecular $r(\text{Pt}\cdots\text{O}_W)$, para a orientação DDP-I a) e c) 6-31G(d,p)/LANL2DZ. b) e d) 6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f).

Como esperado, os menores valores para a correção BSSE são encontrados para os resultados HF, independente do conjunto de funções utilizado. O comportamento assintótico ao eixo-y do BSSE é esperado, uma vez que quanto maior a separação entre os monômeros, menor será a superposição de funções de base.

Analisando as contribuições individuais, (Figuras 3.30b e d) nas quais apenas a

contribuição relativa da cisplatina é apresentada, podemos perceber que a essas contribuições são mais sensíveis à distância de interação que o valor do BSSE total. Para o gráfico apresentado na Figura 3.30b, que contempla as interações calculadas através da combinação 6-31G(d,p)/LANL2DZ, é notório que a contribuição da cisplatina aumenta, ao longo da aproximação entre os monômeros, entretanto, permanece menor que 50% até o limite avaliado. Mais uma vez, de forma menos evidente, é possível observar o crescimento mais rápido da contribuição da *cis*-DDP através do nível MP2.

Quando a função de base é aumentada para 6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f), a diminuição no BSSE é muito mais evidente para os resultados HF e DFT que apresentam valores de correção sempre abaixo de 0,5 kcal·mol⁻¹. As curvas MP2/6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f) mostram um perfil mais suave em relação as distâncias de interação maiores que 4,1Å, o que não é visto para as curvas HF e DFT. A análise das contribuições individuais para o conjunto de base mais completo mostra novamente a mudança nas contribuições relativas à base menor. As curvas HF e DFT apresentam um crescimento da contribuição relativa da cisplatina entre 3,5 até 5,0Å, mantendo, após esse intervalo, uma linearidade em relação à variação da distância. Para os resultados MP2, esta constância dos valores relativos permanece ao longo de todo o intervalo estudado. É preciso ressaltar, como foi discutido nas Tabelas 3.14 e 3.15 que quando a função de base é melhorada a contribuição relativa majoritária para o BSSE muda da água para a cisplatina.

Os resultados para o BSSE total e para as contribuições individuais em relação à distância também foram estudados para a estrutura DDP-VI e são apresentados na Figura 3.31. A primeira análise que deve ser feita é em relação à mudança de comportamento do BSSE em relação à orientação relativa dos monômeros. Isso pode ser facilmente observado pelas Figuras 3.30 e 3.31, comparando a mesma análise para as estruturas DDP-I e DDP-VI. Para a orientação DDP-VI os valores de BSSE MP2/6-31G(d,p)/LANL2DZ são consideravelmente maiores ao longo da variação com a distância. A contribuição relativa com a distância mostra, para MP2/6-31G(d,p)/LANL2DZ, uma inversão nas porcentagens de contribuição próximo a 6,0Å para o funcional PBE, 5,7Å para o nível HF e 5,3Å para os resultados MP2. Os outros níveis de teoria não mostram essa inversão para longas distâncias, entretanto, a tendência de igualar as contribuições para maiores distâncias de interação é mantida.

A análise para o conjunto de funções de base 6-311G++(2df,p)/LANL2DZ(f) é caracterizada por uma diminuição considerável nos valores de correção do BSSE obtidos aos níveis HF e DFT. Os valores HF e DFT, mesmo em pequenas distâncias de interação, apresentam resultados menores que 1,0 kcal·mol⁻¹ para os valores de BSSE.

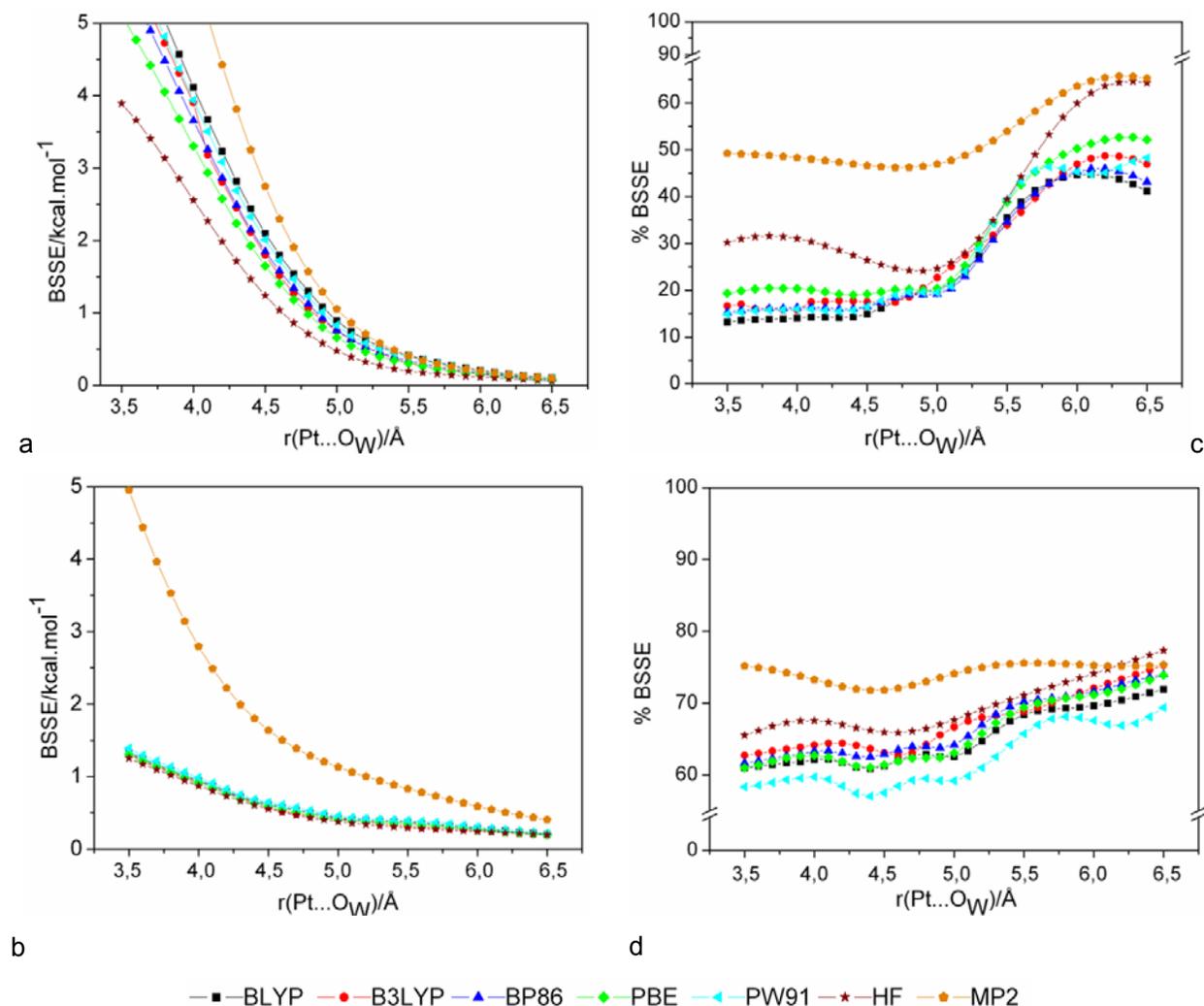


Figura 3.31: Variação do BSSE em relação à distância intermolecular $r(\text{Pt}\cdots\text{O}_W)$, para a orientação DDP-VI a) e c) 6-31G(d,p)/LANL2DZ. b) e d) 6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f).

Através destes gráficos, observa-se a diminuição lenta da curva MP2 em relação ao aumento da distância. Isso acontece provavelmente devido ao fato do método com correlação eletrônica descrever, a uma distância de interação maior, a superposição entre as nuvens eletrônicas dos átomos mais envolvidos na interação no plano (principalmente os cloretos e o hidrogênio da água). Para as contribuições relativas, o valor da cisplatina é sempre maior que a para a água na faixa de distância estudada. Entretanto, o comportamento “oscilante” da curva de contribuição relativa, não pode ser diretamente explicado neste momento. Analisando as diferenças dos valores absolutos e relativos do BSSE para as orientações DDP-I e DDP-VI, assim como os outros resultados apresentados nas Tabelas 3.12, 3.13 e 3.14, é fácil perceber que a correção do BSSE é sensível ao arranjo espacial entre os monômeros e não simplesmente à distância de interação entre eles, e ao conjunto de funções de base utilizado.

Focando na distância de equilíbrio obtida para a interação cisplatina-água, pode-se

inferir que esta pode ser obtida por estudos de simulação computacional clássica ou quântica. Em um trabalho realizado através de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello³⁹ a molécula de água está sempre a uma distância maior que 3,8Å do átomo de platina. Através da simulação clássica de Monte Carlo para a cisplatina em solução aquosa⁴, a primeira molécula de água está 3,75Å do centro metálico. Para tais distância de interação, todos os resultados HF e DFT com o conjunto de funções de base 6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f) assim como os resultados obtidos com o nível MP2 são satisfatórios sem contemplar a correção BSSE.

Na Figura 3.32, apresenta-se de forma esquemática, a análise do BSSE para o dímero da água através das várias combinações de níveis teóricos e conjuntos de funções de base utilizados.

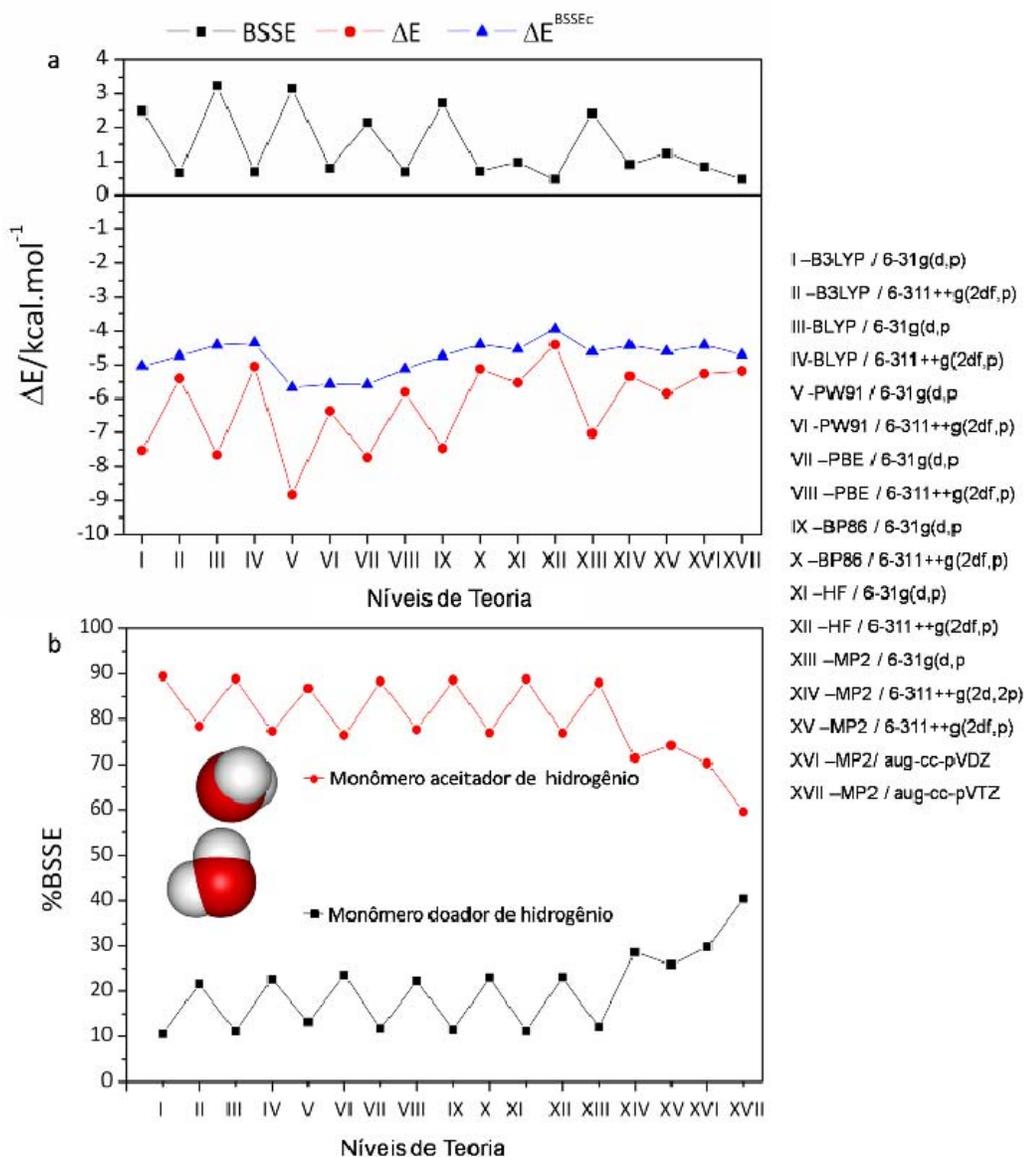


Figura 3.32: (a) Valores para a energia de interação (ΔE), Erro de superposição de funções de base (BSSE) e energia de interação corrigida (ΔE^{BSSEc}) para o dímero da água (b) Contribuições de cada monômero para o BSSE.

Os resultados para o dímero de água serão apresentados, para um melhor entendimento de como as contribuições individuais ao BSSE afetam homodímeros com energia de interação bastante conhecidas. A análise das contribuições individuais para cada monômero de água envolvido na ligação de hidrogênio que estabiliza a estrutura do dímero é apresentada a seguir.

Para o dímero da água, a energia de interação diminui quando o conjunto de funções de base aumenta ao nível HF, em todos os funcionais DFT e ao nível MP2. A única exceção ocorre quando a função de base é aumentada de 6-311++G(2d,2p) para 6-311++G(2df,2p) ao nível MP2 com a energia de interação aumentando levemente de $-5,34 \text{ kcal mol}^{-1}$ para $-5,85 \text{ kcal mol}^{-1}$. Observando a Figura 3.32a pode-se concluir que, apesar dos níveis de teoria fornecerem valores diferentes para ΔE e BSSE, a energia corrigida (ΔE^{BSSEc}) exhibe pequenas variações como resultado de efeitos compensatórios entre estas duas contribuições.

As contribuições individuais dos monômeros, também fornecem resultados interessantes para a interação do dímero da água. Por mais simples que possa parecer essa interação, que caracteriza uma ligação de hidrogênio, o monômero próton aceitador, contribui mais para a correção do BSSE, uma vez que seu heteroátomo, o oxigênio mais eletronegativo, está participando diretamente da interação eletrônica entre os orbitais de valência. Já o monômero próton doador, contribui com aproximadamente 10% da contribuição do BSSE para os níveis DFT, HF e MP2 utilizando as funções de base menores e oscila em torno de 20% para o conjunto de funções 6-311++G(2d,2p). As funções de base de Dunning fornecem uma correção do BSSE menor que as funções de base triplo-zeta ao nível MP2 ($<1,0 \text{ kcal mol}^{-1}$) além de fornecer um equilíbrio maior entre as contribuições dos monômeros. O monômero aceitador de hidrogênio contribui com 70% do BSSE para a função de base aug-cc-pVDZ e 60% para aug-cc-pVTZ. Esta última função de base, fornece, uma correção MP2 de apenas $0,4 \text{ kcal mol}^{-1}$, e o uso da função de base quadruplo-zeta acrescida de funções difusas⁴² leva a correção de apenas $0,1 \text{ kcal mol}^{-1}$. O conjunto de funções de base correspondente à quintuplo-zeta preverá uma correção de BSSE negligenciável, se aproximando então do comportamento de um conjunto completo de funções de base.

Os resultados até aqui indicam que conjuntos pequenos de funções de base utilizados com pseudopotencial de caroço (LANL2DZ), levam a valores de energia de interação corrigida para complexos cisplatina-água, com algumas diferenças em relação a cálculos com conjuntos maiores de funções de base. O uso do pseudopotencial de caroço conduz a um BSSE substancial mesmo quando grandes funções de base são utilizadas para os átomos leves nos cálculos MP2. O pseudopotencial melhorado, ECP*, proposto por Burda⁴¹, reduz satisfatoriamente o BSSE, apesar de elevar muito o custo computacional. Entretanto, as energias corrigidas (ΔE^{BSSEc}), nos respectivos pontos de mínimo das CEPs estudadas, utilizando o ECP* não diferem muito daqueles valores calculados utilizando o pseudopotencial “padrão”, LANL2DZ com o mesmo conjunto de funções de base triplo-zeta.

A Figura 3.33 traz esta abordagem comparativa, apresentando a energia relativa entre as oito estruturas que representam as orientações do complexo cisplatina-água. O que podemos observar é que, com ou sem correção BSSE, qualquer um dos níveis de teoria avaliados é capaz de prever a ordem de estabilização relativa entre as orientações. A maior diferença apresentada é de 2 kcal mol^{-1} entre os resultados MP2/6-311++G(2df,2p)/ECP* e PBE/6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f) para a orientação II.

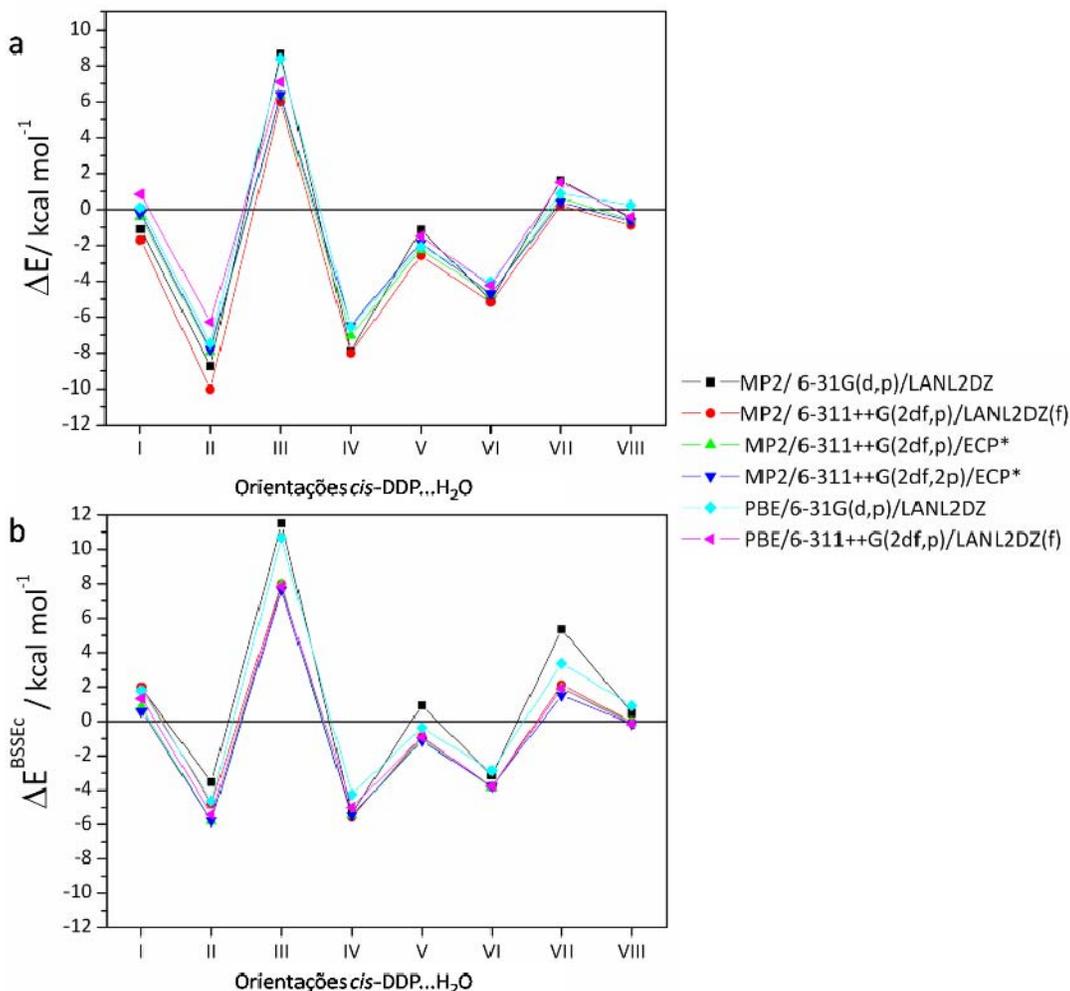


Figura 3.33. Energias de interação relativas MP2 e PBE1PBE para DDP-I a VIII. a) Energia sem correção ($\Delta E/\text{kcal mol}^{-1}$). b) Energia de interação corrigida ($\Delta E^{\text{BSSEC}}/\text{kcal mol}^{-1}$).

Na Figura 3.33, a energia PBE1PBE para a orientação DDP-I é repulsiva, e para a curva DDP-III, todos os níveis de cálculo definem uma curva repulsiva. Para estas estruturas, uma distância aleatória foi selecionada para comparação. Além do comportamento da energia relativa entre os níveis de teoria, um comportamento semelhante é observado quando se analisa as distâncias de interação intermolecular para os pontos de mínimo, ou para aqueles pontos selecionados para comparação nas curvas repulsivas, por isso a DDP-III apresenta sempre $r(\text{Pt}\cdots\text{O}_w)=4,0\text{\AA}$. Estes resultados são apresentados na Figura 3.34, apenas para os

níveis DFT-PBE1PBE e MP2. Deste gráfico, percebe-se a maior diferença entre as duas combinações PBE1PBE, principalmente para as estruturas DDP-I, DDP-IV e DDP-VII, sendo que apenas para a DDP-I, o cálculo realizado com o maior conjunto de funções de base fornece uma distância de interação mais longa, enquanto que para as outras estruturas o oposto acontece.

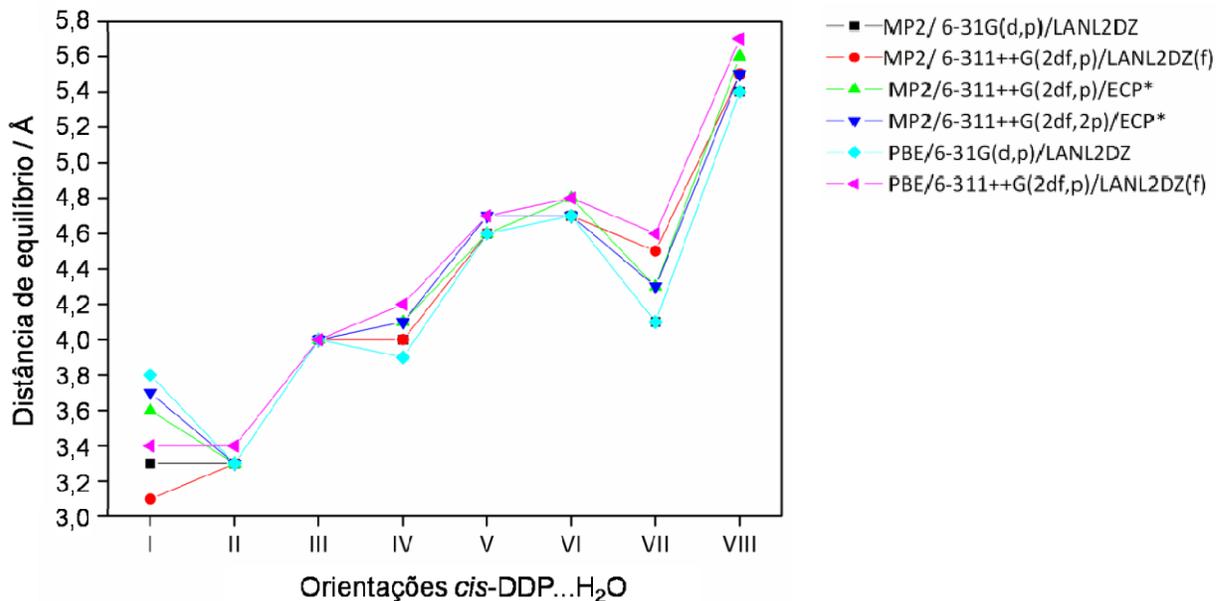


Figura 3.34. Distâncias de equilíbrio MP2 e DFT-PBE para as orientações DDP-I a VIII.

Toda esta análise, sobre os efeitos do BSSE sobre as energias de interação dos complexos cisplatina...água, em vários níveis de teoria, foi realizada levando-se em consideração a aproximação da supermolécula, que é utilizada para o cálculo da energia de interação. Entretanto, para contemplar a importância dessa avaliação, principalmente no tocante a estudos futuros de complexos de platina, ou até mesmo para outros metais de transição, devem-se fazer algumas considerações sobre a metodologia a ser utilizada; principalmente no que se refere a aspectos práticos. Se o foco é estudar interações intermoleculares de relevância biológica, envolvendo complexos de considerável tamanho e massa molecular, o uso de métodos correlacionados *ab initio* Pós-HF com um conjunto expressivo de funções de base é bastante proibitivo. Desta forma, e tendo em mente os resultados apresentados, a sugestão seria utilizar cálculos DFT, com no mínimo uma função de base de qualidade triplo-zeta, empregando o pseudopotencial de caroço LANL2DZ. Esta consideração é feita principalmente baseando-se nos resultados para as energias de interação calculadas no mínimo das curvas de energia potencial. Além disso, utilizando o funcional adequado, por exemplo, o funcional PBE1PBE, os cálculos DFT exibiram uma correção BSSE muito pequena, em torno de 0,5 – 1,0 kcal mol⁻¹ para as interações estudadas, o que pode ser desprezado, exceto para as orientações que apresentam energias de interação também muito

pequenas.

Apesar destes pontos positivos, avalia-se com cautela a qualidade das energias de interação calculadas através do DFT, para as quais o efeito de correlação eletrônica é importante, independente da correção BSSE. Desta forma, os funcionais seriam úteis, por exemplo, para fornecer possíveis sítios de interação e/ou complexação entre duas espécies.

Outra questão, relacionada a estudos futuros, que é de particular interesse, é a determinação de parâmetros empíricos requeridos em estudos de simulação computacional clássica. Neste caso, há a necessidade de uma boa descrição de toda a curva de energia potencial. Para distâncias intermoleculares grandes, ao longo das quais forças de longa distância operam, o efeito da correlação eletrônica pode ser muito importante para avaliar valores de energia de interação, e, neste caso, os métodos DFT convencionais, não seriam adequados. Além disso, o efeito do BSSE sobre o cálculo da curva de energia potencial, principalmente nas regiões de longas e curtas distâncias de interação, faz com que as CEPs com e sem correção ao BSSE apresentem perfis diferentes. Estas alterações no perfil da curva quanto-mecânica refletirão em conjuntos de parâmetros diferentes, os quais produzirão resultados diferentes nas simulações clássicas.

Na Tabela 3.15, são apresentados os parâmetros de Lennard-Jones (ϵ e σ) resultados da parametrização obtidos a partir de curvas de energia potencial com⁴ e sem correção do BSSE⁴³.

Tabela 3.15: Parâmetros do potencial Intermolecular Lennard-Jones (12-6) para a cisplatina.

	Sem correção BSSE		Com correção BSSE	
	$\epsilon/\text{kcal mol}^{-1}$	$\sigma/\text{\AA}$	$\epsilon/\text{kcal mol}^{-1}$	$\sigma/\text{\AA}$
Pt	7,010	2,559	1,0550	3,6590
Cl	1,7913	3,460	0,0381	4,6272
N	2,7915	2,451	0,0455	3,3783
H	0,0613	0,410	0,0185	0,0936

Em uma primeira análise podemos perceber a diferença numérica entre os parâmetros obtidos para cada átomo. Essa diferença é mais ressaltada para o parâmetro que está relacionado ao poço de energia potencial ϵ . Assim como o BSSE tem um efeito global de diminuir a energia de interação, o procedimento de parametrização com as curvas corrigidas resulta em ϵ bem menores em valor absoluto que no procedimento calculado com curvas de energia potencial sem correção. Na Figura 3.35 são apresentadas as curvas quânticas e clássicas ajustadas no procedimento de parametrização. O processo de ajuste é realizado através de um único arquivo de entrada, o qual contém os dados de energia de interação ponto a ponto e as geometrias de cada ponto, para as diversas orientações calculadas, ou seja,

incluindo todos os cálculos tem-se um total de 648 pontos.

Este conjunto de dados é então ajustado ao potencial de Lennard-Jones(12-6), ou seja, todas as orientações são incluídas simultaneamente, para que os parâmetros possam reproduzir os diversos tipos de interações intermoleculares que existem em solução. Na Figura 3.35, as curvas são apresentadas apenas para a orientação DDP-I facilitando a comparação.

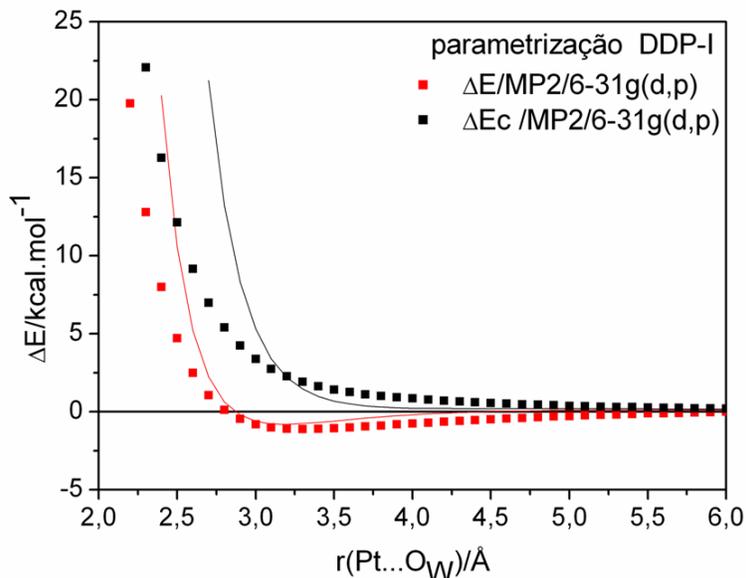


Figura 3.35. Curva de energia potencial de Lennard-Jones (12-6) mais Coulomb parametrizada (linha sólida) através de curvas *ab initio* MP2/6-31G(d,p)/LANL2DZ com e sem correção do BSSE para a orientação DDP-I.

Analisando a Figura 3.35, podemos perceber que os dois conjuntos apresentam ajuste razoável, principalmente na região de longas distâncias e até 4,0Å. Entretanto, as características da curva quanto-mecânica são melhores descritas pelo conjunto de parâmetros obtidos através de CEPs não corrigidas. Esse melhor acordo é vislumbrado não somente na região do mínimo, em 3,3Å, ressaltando que este só existe para a curva não corrigida, neste nível de teoria. Isto também é vislumbrado na região repulsiva do potencial intermolecular, nesta, a curva corrigida do BSSE, apresenta um crescimento rápido na energia de interação dificultando que seu comportamento seja reproduzido pelo potencial de Lennard-Jones.

Além dos parâmetros específicos obtidos para a molécula de cisplatina, deve-se também avaliar a transferabilidade destes para moléculas análogas. Como o objetivo principal é o estudo da reação de hidrólise da cisplatina, avaliou-se a transferabilidade para os produtos monoaquo e diaquo. Na Figura 3.36, a curva de potencial clássica representada pelo potencial de Lennard-Jones 12-6 (definido por LJ) e a curva quanto-mecânica excluída a parte eletrostática (descrito como LJ'), são comparadas para as espécies hidrolisadas monoaquo e diaquo, através das estruturas MADP-I e DAP-I. Essas curvas são úteis para avaliar a transferabilidade dos parâmetros obtidos para a cisplatina. Neste cálculo, para a curva de

potencial clássica, foram utilizados os parâmetros do potencial TIP3P¹⁶ tanto para a água ligante quanto para a água que interage com a espécie hidrolisada. A contribuição eletrostática, que representa o potencial de Coulomb nas duas curvas, foi calculada a partir de cargas atômica calculadas no método *ab initio* CHelpG⁴³.

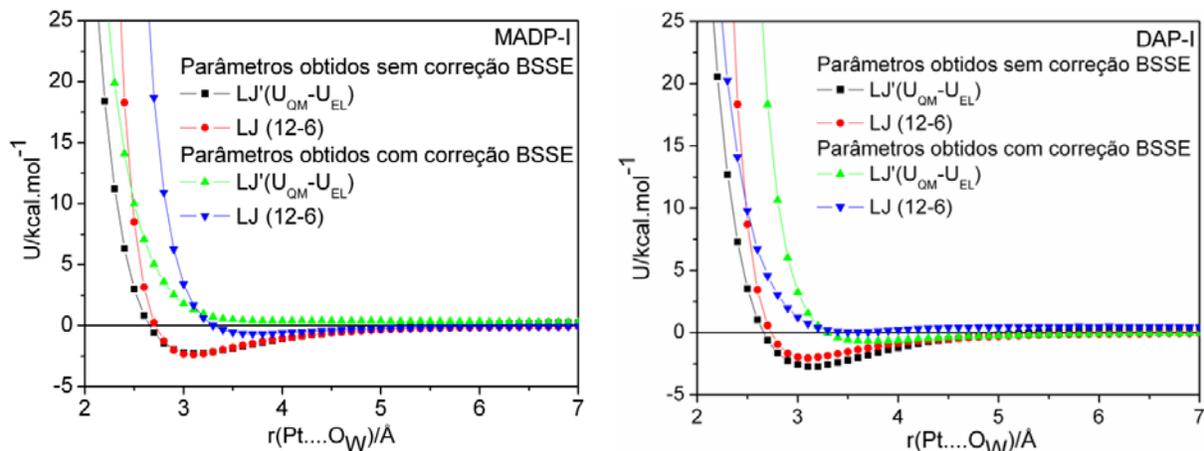


Figura 3.36. Curvas de energia potencial, LJ' e curvas de energia potencial clássicas de Lennard-Jones (12-6) para as espécies hidrolisadas.

Observando os gráficos apresentados na Figura. 3.36, pode-se indicar que, as curvas apresentam um melhor acordo para o conjunto que não envolve correção do BSSE, principalmente quando se analisa a curva ao longo de toda aproximação, de 6,0 a 2,0 Å. Mais uma vez, as regiões que caracterizam os parâmetros de Lennard-Jones (poço de energia potencial e distância na qual a energia de interação é nula) não são bem descritas pelo conjunto que envolve a correção do BSSE. Estes resultados, para a cisplatina, e para espécies hidrolisadas, indicam o efeito do uso de parâmetros empíricos, corrigidos através do procedimento CP sobre simulações de Monte Carlo, que serão discutidos no próximo capítulo. A comparação destes resultados poderá inferir de forma conclusiva sobre qual é o melhor conjunto de parâmetros a ser utilizado.

A aproximação rígida entre a cisplatina e água é útil para construir um banco de dados de energia potencial quanto-mecânica, para uso posterior no ajuste matemático que determinará os parâmetros de Lennard-Jones. Entretanto, com o objetivo de analisar os mínimos da superfície de energia potencial definida para o complexo *cis-ddp*...água, foram realizados cálculos de otimização de geometria para as orientações mais relevantes, a partir da geometria de mínimo obtida na curva de energia potencial. Avaliou-se então o efeito da relaxação de geometria do monômero sobre a correção BSSE com o objetivo de encontrar o efeito da deformação da geometria do monômero, ($\Delta E_{\text{Mon-Def}}$) sobre a formação do complexo. As orientações analisadas são as mais estáveis DDP-II, IV, V e VI. Estas foram otimizadas sem nenhuma restrição de simetria ou geometria aos níveis MP2 e PBE1PBE, utilizando o conjunto

de funções de base 6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f). A orientação DDP-IV, quando otimizada converge para a mesma estrutura encontrada para a DDP-II quando otimizada. Os resultados são compilados na Tabela 3.17 com exceção da estrutura DDP-IV.

Na discussão anterior acerca do BSSE, não há contribuição da deformação de geometria das subunidades, uma vez que estas são mantidas fixas. As estruturas otimizadas são descritas na Figura 3.37 e alguns parâmetros geométricos intermoleculares calculados ao nível MP2 são também apresentados. Os resultados PBE são bastante semelhantes aos obtidos com MP2.

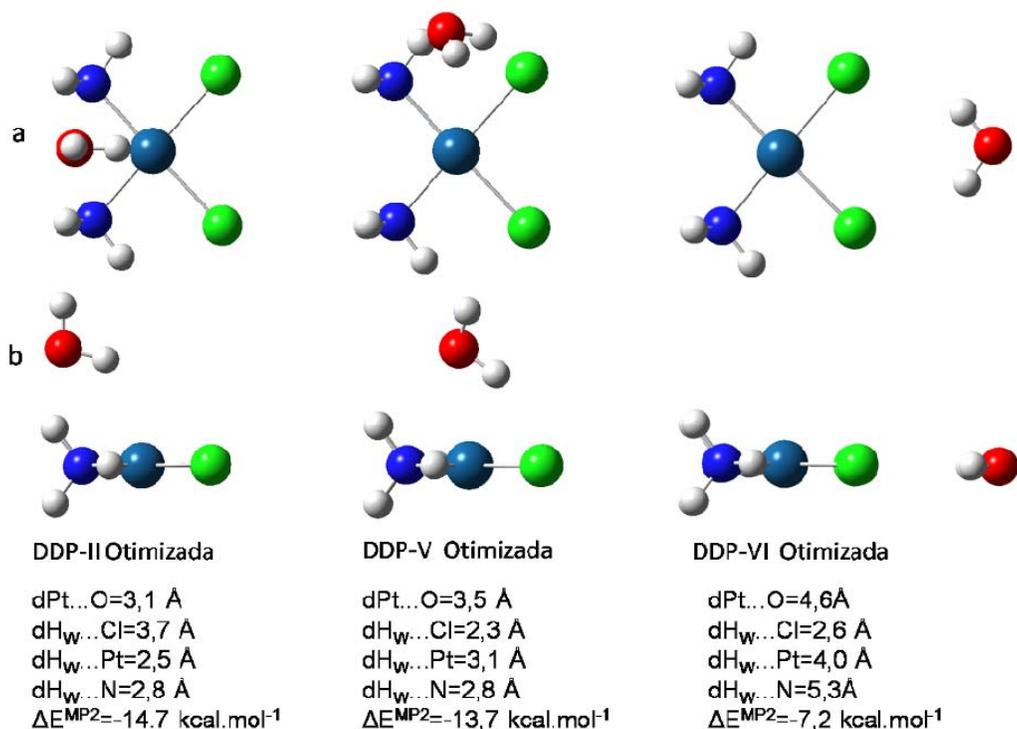


Figura 3.37. Estruturas otimizadas partindo-se das orientações DDP-II, DDP-V e DDP-VI ao nível MP2/6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f).

De acordo com a equação 3.8 as contribuições individuais para o BSSE podem ser escritas como:

$$\begin{aligned} \text{BSSE}_A &= E_A - E_A^{(B)} \\ \text{BSSE}_B &= E_B - E_B^{(A)} \end{aligned} \quad 3.8$$

Nas quais, E_A e E_B representam as energias para os monômeros isolados A e B, respectivamente. $E_A^{(B)}$ e $E_B^{(A)}$ são as energias dos monômeros, calculadas com as funções de base do complexo na sua geometria de equilíbrio. (Independentemente se ocorrem a deformação das geometrias das subunidades A e B após a formação do complexo). A contribuição para a energia de deformação pode ser definida através da equação 3.9.

$$\Delta E_{\text{Mon-Def}} = \Delta E_{\text{Mon-Def-A}}^{(A)} + \Delta E_{\text{Mon-Def-B}}^{(B)} \quad 3.9$$

Sendo que os termos do segundo membro da equação 3.9 definem-se:

$$\begin{aligned} \Delta E_{\text{Mon-Def-A}}^{(A)} &= E_{\text{A-cpx}}^{(A)} - E_{\text{A}}^{(A)} \\ \Delta E_{\text{Mon-Def-B}}^{(B)} &= E_{\text{B-cpx}}^{(B)} - E_{\text{B}}^{(B)} \end{aligned} \quad 3.10$$

A equação 3.9 foi primeiramente proposta por Emsley^{44,45}. Quando a deformação da geometria do monômero é ignorada, todos os valores convergem para BSSE calculado de acordo com a equação convencional. Neste estudo, as contribuições de deformação são muito pequenas (o maior valor é obtido para DDP-II, é 0,2 kcal.mol⁻¹), não afetando de forma significativa os cálculos BSSE para os complexos estudados.

A energia de interação (ΔE) é definida como a diferença entre a energia do complexo completamente otimizado e a soma das energias das subunidades livres em suas geometrias completamente otimizadas. Já a energia de interação corrigida pelo BSSE (ΔE^{BSSEc}) é calculada levando em consideração as geometrias das subunidades deformadas quando na formação do complexo (através do cálculo de otimização da geometria do complexo). O detalhe é que este último cálculo é realizado não com os subsistemas reais, e sim com orbitais fantasmas fisicamente localizados nas posições reais. Entretanto, parece mais apropriado avaliar a energia de interação corrigida em relação às estruturas livres, como definido na equação 3.11.

$$\Delta E^{\text{BSSEc}} = \Delta E + \text{BSSE}_1 = E_{\text{cpx}}^{(AB)} + \left(E_{\text{A-cpx}}^{(A)} - E_{\text{A}}^{(A)} \right) + \left(E_{\text{B-cpx}}^{(B)} - E_{\text{B}}^{(B)} \right) - E_{\text{A-cpx}}^{(AB)} - E_{\text{B-cpx}}^{(AB)} \quad 3.11$$

Isto porque uma distorção da geometria de equilíbrio é um fato natural quando um complexo molecular é formado, e também pelo fato de que a força de uma interação intermolecular é definida pelo quanto às espécies são estabilizadas em relação à suas formas isoladas.

Nesta aproximação, e para os valores apresentados nas Tabelas 3.13 a 3.14, as expressões em parênteses são iguais a zero. Os resultados para as espécies otimizadas, apresentados na Tabela 3.16, mostra que a energia de deformação para estes complexos é pequena correspondendo a menos que 5% da energia de interação (menos que 20% da correção BSSE). E desta forma, a correção BSSE permanece virtualmente sem variação para os complexos DDP-II e VI, e aumentada em 1,7 kcal mol⁻¹ para DDP-V. Os resultados de BSSE obtidos com o funcional PBE1PBE apresentam uma pequena variação correspondente. O perfil de energia, previsto pelo funcional PBE1PBE, relacionado com os resultados MP2 é bastante similar a aquele apresentado na Figura 3.33.

Tabela 3.16: Energias de interação / kcal·mol⁻¹, r(Pt...O_w)/Å, e BSSE/kcal·mol⁻¹, antes (SO) e depois (O) da otimização. Resultados ao nível MP2/6-311++G(2df,p)/LANL2DZ(f), as contribuições individuais são também incluídas.

	DDP-II		DDP-V		DDP-VI	
	SO	O	SO	O	SO	O
r(Pt...O _w) ^{MP2}	3,3	3,1	4,6	3,5	4,7	4,6
r(Pt...O _w) ^{PBE}	3,4	3,2	4,7	3,7	4,8	4,6
ΔE ^{MP2}	-10,0 (-9,1) ^a	-14,7	-2,6 (26,7) ^a	-13,7	-5,2 (-5,1) ^a	-7,2
BSSE ₁ ^{MP2}	5,2 (6,1) ^a	5,1	1,7 (5,2) ^a	3,2	1,4 (1,5) ^a	1,7
BSSE ₂ ^{MP2}	-	4,9	-	3,2	-	1,6
BSSE ₃ ^{MP2}	-	4,4	-	2,6	-	1,5
ΔE _{Mon-Def} ^{MP2}	-	0,7	-	0,6	-	0,2
BSSE _{cis-DDP} ^{MP2} [%]	4,5 [85]	3,9 [76]	0,9 [51]	2,0 [62]	1,0 [73]	1,2 [71]
ΔE ^{PBE}	-6,3 (-5,8) ^a	-10,9	-1,5 (14,7) ^a	-11,3	-4,2 (-4,0) ^a	-6,2
BSSE ^{PBE}	0,9 (1,0) ^a	0,97	0,6 (1,5) ^a	0,9	0,5 (0,5) ^a	0,7
ΔE _{Mon-Def} ^{PBE}	-	0,6	-	1,2	-	0,2
BSSE _{cis-DDP} ^{PBE} [%]	0,5 [60]	0,4 [43]	0,2 [35]	0,3 [36]	0,3 [62]	0,4 [57]

^a Valores calculados na aproximação da supermolécula, na distância Pt...O_w de equilíbrio encontrada após a otimização.

Na Figura 3.36 pode-se observar que há significativa reestruturação quando a otimização completa do complexo é realizada. A molécula de água tende a permanecer no plano acima da cisplatina, exceto para a orientação de partida DDP-VI na qual a molécula de água permanece no plano da cisplatina com os átomos de hidrogênio voltados cada um para os cloretos ligantes. Aumentando a função de base para uma triplo-zeta (6-311++G(2df,p)) apenas para os átomos leves, não é suficiente para diminuir a correção BSSE nos cálculos MP2. Melhorando a descrição do ECP, tal como proposto por Burda⁴¹ (ECP*), os resultados BSSE MP2 são consideravelmente diminuídos ao custo de um esforço computacional muito maior. Ainda assim, estes valores permanecem duas vezes maiores do que os correspondentes calculados ao nível DFT/PBE1PBE.

A consequência prática destes resultados, é que se deve se fazer uma escolha, que contemple todos os possíveis fatores relacionados com o seu objeto de estudo uma vez que:

- i) MP2 que descreve adequadamente os efeitos de correlação eletrônica, mas utilizando ECPs melhorados, pode significar alto custo computacional e
- ii) DFT que tem limitações em descrever a correlação eletrônica, mas que pode apresentar valores de BSSE negligenciáveis e com custo computacional muito mais modesto.

3.4-Referências bibliográficas.

- (1) Milburn, G. H. W.; Truter, M. R. *Journal of the Chemical Society a -Inorganic Physical Theoretical* **1966**, 1609-1611.
- (2) Chval, Z.; Sip, M. *Journal of Molecular Structure-Theochem* **2000**, 532, 59-68.
- (3) Jalilehvand, F.; Laffin, L. J. *Inorganic Chemistry* **2008**, 47, 3248-3254.
- (4) Lopes, J. F.; Menezes, V. S. D.; Duarte, H. A.; Rocha, W. R.; De Almeida, W. B.; Dos Santos, H. F. *Journal of Physical Chemistry B* **2006**, 110, 12047-12054.
- (5) Ayala, R.; Marcos, E. S.; Diaz-Moreno, S.; Sole, V. A.; Munoz-Paez, A. *Journal of Physical Chemistry B* **2001**, 105, 7588-7593.
- (6) Martinez, J. M.; Torrico, F.; Pappalardo, R. R.; Marcos, E. S. *Journal of Physical Chemistry B* **2004**, 108, 15851-15855.
- (7) Torrico, F.; Pappalardo, R. R.; Marcos, E. S.; Martinez, J. M. *Theoretical Chemistry Accounts* **2006**, 115, 196-203.
- (8) Langlet, J.; Berges, J.; Caillet, J.; Kozelka, J. *Theoretical Chemistry Accounts* **2000**, 104, 247-251.
- (9) Kozelka, J.; Berges, J.; Attias, R.; Fraitag, J. *Angewandte Chemie-International Edition* **2000**, 39, 198-201.
- (10) Berges, J.; Caillet, J.; Langlet, J.; Kozelka, J. *Chemical Physics Letters* **2001**, 344, 573-577.
- (11) Fedoce., J., L. , Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Juiz de Fora, **2004**.
- (12) Breneman, C. M.; Wiberg, K. B. *Journal of Computational Chemistry* **1990**, 11, 361-373.
- (13) NBO 3.0, E. D. Glendening, A. E. R., J. E. Carpenter, and F. Weinhold.
- (14) Bondi, A. *Journal of Physical Chemistry* **1964**, 68, 441-&.
- (15) Bondi, A. *Journal of Physical Chemistry* **1966**, 70, 3006-&.
- (16) Jorgensen, W. L.; Chandrasekhar, J.; Madura, J. D.; Impey, R. W.; Klein, M. L. *Journal of Chemical Physics* **1983**, 79, 926-935.
- (17) Hirschfelder, J. O.; Curtiss, C. F.; Bird, R. B. *MOLECULAR THEORY OF GASES AND LIQUIDS*; John Wiley & Sons:: New York, **1954**.
- (18) Hobza, P.; Zahradník, R. *Studies in Physical and Theoretical chemistry: WEAK INTERMOLECULAR INTERACTIONS IN CHEMISTRY AND BIOLOGY*; Elsevier Scientific Publishing Co.: : Amsterdam, **1980**.
- (19) Maitland, G. C.; Rigby, M.; Smith, E. B.; Wakeham, W. A. *INTERMOLECULAR FORCES: Their Origin and Determination*, ; Oxford University Press: Oxford, **1981**.
- (20) De Almeida, W. B. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2005**, 16, 345-361.
- (21) Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *The Journal of Chemical Physics* **1971**, 54, 724-728.
- (22) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *The Journal of Chemical Physics* **1972**, 56, 2257-2261.
- (23) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *The Journal of Chemical Physics* **1985**, 82, 299-310.

- (24) Burda, J. V.; Zeizinger, M.; Sponer, J.; Leszczynski, J. *The Journal of Chemical Physics* **2000**, *113*, 2224-2232.
- (25) Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry, Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*; Dover Publications: New York, **1996**.
- (26) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Physical Review B* **1988**, *37*, 785.
- (27) Miehlich, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H. *Chemical Physics Letters* **1989**, *157*, 200-206.
- (28) Becke, A. D. *The Journal of Chemical Physics* **1993**, *98*, 5648-5652.
- (29) Becke, A. D. *Physical Review A* **1988**, *38*, 3098-3100.
- (30) Perdew, J. P. *Physical Review B* **1986**, *33*, 8822-8824.
- (31) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Physical Review Letters* **1996**, *77*, 3865-3868.
- (32) Perdew, J. P.; Burke, K.; Wang, Y. *Physical Review B* **1996**, *54*, 16533-16539.
- (33) Burke, K.; Perdew, J. P.; Wang, Y. *Electronic Density Functional Theory: Recent Progress and New Directions.*; Springer, **1988**.
- (34) Schmidt, M. W.; Baldridge, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S. J.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Montgomery, J. A. *Journal of Computational Chemistry* **1993**, *14*, 1347-1363.
- (35) Dyke, T. R.; Mack, K. M.; Muentner, J. S. *The Journal of Chemical Physics* **1977**, *66*, 498-510.
- (36) Dyke, T. R.; Muentner, J. S. *The Journal of Chemical Physics* **1974**, *60*, 2929-2930.
- (37) De Almeida, W.B. *Resultados não publicados*.
- (38) Burda, J. V.; Michal, Z.; Jerzy, L. *Journal of Computational Chemistry* **2005**, *26*, 907-914.
- (39) Carloni, P.; Sprik, M.; Andreoni, W. *Journal of Physical Chemistry B* **2000**, *104*, 823-835.
- (40) Costa, L. A. S.; Hambley, T. W.; Rocha, W. R.; De Almeida, W. B.; Dos Santos, H. F. *International Journal of Quantum Chemistry* **2006**, *106*, 2129-2144.
- (41) Leszczynski, J. *Computational Chemistry. Reviews on Current Trends*; World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.: Singapore, **2006**; Vol. 10.
- (42) De Almeida, W. B., *Resultados não publicados*.
- (43) Lopes, J. F.; Rocha, W. R.; Dos Santos, H. F.; De Almeida, W. B. *The Journal of Chemical Physics* **2008**, *128*, 165103-14.
- (44) Emsley, J.; Hoyte, O. P. A.; Overill, R. E. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, *100*, 3303-3306.
- (45) Sordo, J. A. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2001**, *537*, 245-251.

CAPÍTULO 4: HIDRÓLISE DA CISPLATINA EM SOLUÇÃO

Neste capítulo, serão descritos os resultados obtidos para a hidrólise da cisplatina em solução. Em um primeiro momento, as duas etapas envolvidas na reação são calculadas na fase gás, ponto de partida para os estudos em solução. Após esta análise, variações do método PCM são utilizadas para analisar a hidrólise tanto através de cálculos de energia de solvatação no ponto, quanto por cálculos de otimização de geometria em solução. Serão discutidas as validades destas variações assim como as implicações para as geometrias das espécies e da termodinâmica da reação. Serão também apresentados resultados de simulação computacional clássica de Monte Carlo, analisando todas as espécies da hidrólise direcionando a discussão para a estrutura da solução e para as diferenças entre os dois conjuntos de parâmetros LJ(12-6) desenvolvidos para a cisplatina e mencionadas no capítulo anterior.

4.1: Estudo da reação de troca de cloretos por água (hidrólise) em fase gás:

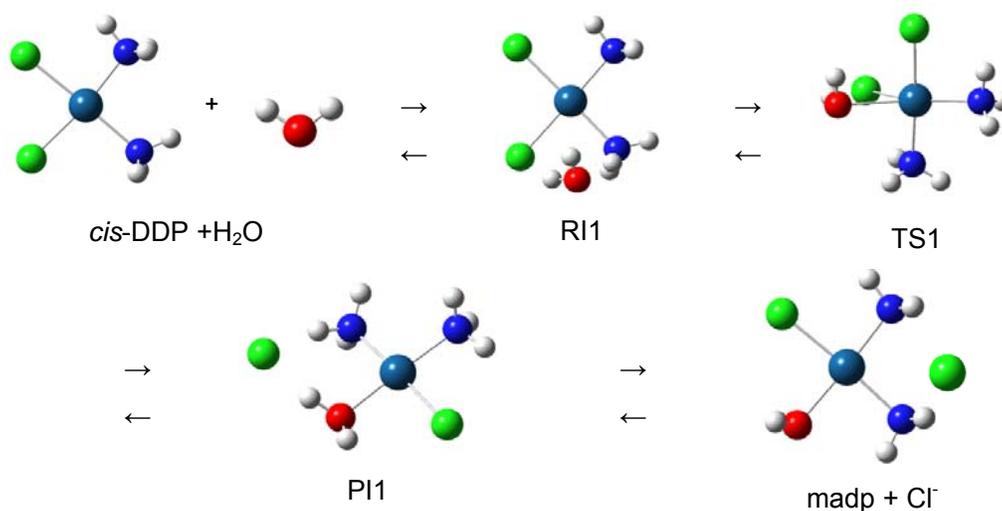
Todas as estruturas presentes na primeira e segunda etapas da reação de hidrólise foram completamente otimizadas ao nível MP2, seguindo a aproximação do carço congelado, utilizando a função de base 6-31g(d,p)¹ para os átomos de cloro, nitrogênio, oxigênio e hidrogênio e o pseudopotencial relativístico LANL2DZ²⁻⁴ para a platina. Para essas mesmas espécies foram calculadas as frequências harmônicas, caracterizando os pontos estacionários como mínimos, que possuem todas as frequências vibracionais reais, ou como estados de transição de primeira ordem que apresentam uma frequência imaginária (negativa). Os cálculos apresentados nessa seção foram realizados utilizando o programa Gaussian 2003, versão D.01⁵.

4.1.1-Análise Estrutural

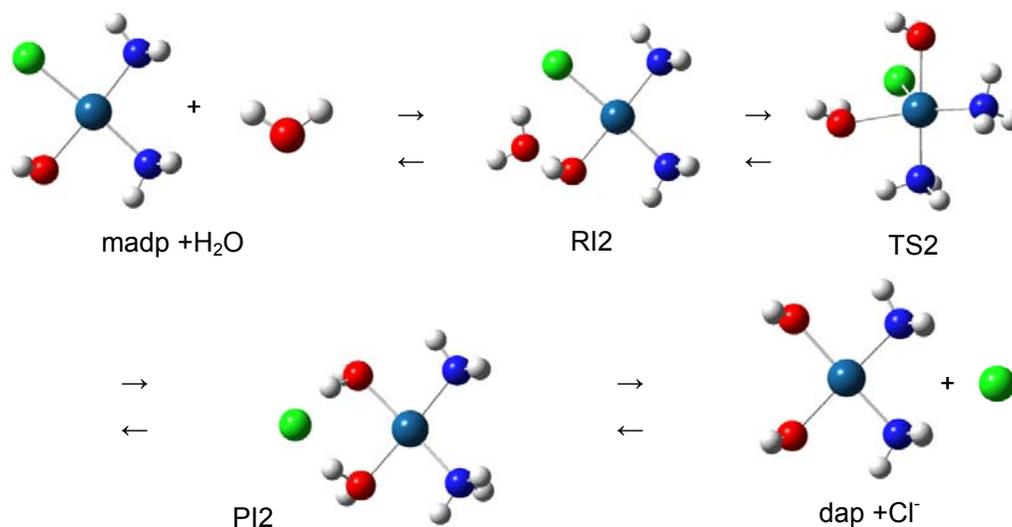
A Figura 4.1 apresenta as espécies envolvidas e deixa claro o mecanismo associativo envolvido na reação de substituição. As espécies hidrolisadas monoaquodiaminocloroplatina(II) e diaquodiaminoplatina(II) são novamente nomeadas de madp e dap. Os intermediários da reação serão denominados de RI1 (reagente) e PI1 (produto) para a primeira etapa da reação e RI2 e PI2 para a segunda etapa, assim como os respectivos estados de transição TS1 e TS2.

Para a primeira etapa foram encontrados cinco pontos estacionários ao longo da coordenada de reação. O reagente principal, a cisplatina, possui geometria quadrático-plana e a estrutura otimizada apresenta um dos hidrogênios de cada grupo amina, voltado para o

plano da molécula e formando um ângulo diedro (H-N-Pt-Cl)=0,007°.



(a) Primeira etapa.



(b) Segunda etapa.

Figura 4.1: Representação da reação de hidrólise da cisplatina.

A estrutura otimizada da madp, também apresenta estas interações intermoleculares. Um hidrogênio, do grupo (-NH₃), está situado no plano da molécula (H-N-Pt-Cl)=0,019°, e voltado para o átomo de cloro com $r(\text{H}_N \cdots \text{Cl})=2,59\text{Å}$. O grupo amina, mais próximo à molécula de água, também interage com esta da mesma forma. O hidrogênio do plano ((H-N-Pt-O)=0,04°) está voltado para o oxigênio da água coordenada à uma distância $r(\text{H}_N \cdots \text{O})=2,59\text{Å}$. Nesta disposição estrutural, os hidrogênios da água estão voltados para o cloreto, situados simetricamente acima e abaixo do plano da molécula.

Nas estruturas otimizadas dos intermediários, ligações de hidrogênio são

encontradas estabilizando os complexos. No caso do RI1, a molécula de água forma duas ligações de hidrogênio uma com o grupo NH_3 , atuando como aceitador de próton formando um ângulo de $\angle(\text{N-O-H})=17,9^\circ$ e comprimento de ligação $r(\text{H}_\text{N}\cdots\text{O})=1,89\text{\AA}$ e outra com o cloreto definida por $r(\text{H}_\text{O}\cdots\text{Cl})=2,34\text{\AA}$ e $\angle(\text{Cl-O-H})=21,3^\circ$. Para a estrutura do intermediário PI1, o cloreto que foi substituído pela molécula de água se mantém estabilizado por duas interações intermoleculares, uma com a água ligante, $r(\text{H}_\text{O}\cdots\text{Cl})=1,80\text{\AA}$, e ângulo $\angle(\text{Cl-O-H})=8,2^\circ$ e outra com o grupo amina em $r(\text{H}_\text{N}\cdots\text{Cl})=2,04\text{\AA}$ e $\angle(\text{Cl-N-H})=11,9^\circ$.

A estrutura da espécie TS1 foi otimizada e confirmada como estado de transição de primeira ordem, através da análise vibracional, na qual foi encontrada uma frequência imaginária de $199i\text{ cm}^{-1}$. O modo vibracional responsável por esta frequência, indica a saída do cloreto axial e a formação da ligação Pt-OH_2 , e está apresentado na Figura 4.2. Para garantir que o estado de transição é a conexão verdadeira entre os reagentes e produtos da reação estudada, os cálculos IRC (“*Intrinsic reaction coordinate*”) foram realizados, seguindo a coordenada da reação através da estrutura do TS1, e confirmando sua estrutura.

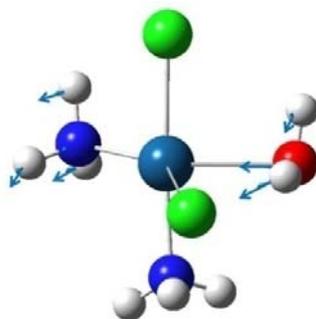


Figura 4.2: Representação do modo vibracional imaginário para o TS1. $\nu=199i\text{ cm}^{-1}$ calculada no nível: MP2/LANL2DZ/6-31G(d,p).

Os resultados estruturais obtidos para as espécies envolvidas na primeira etapa da hidrólise estão sumarizados na Tabela 4.1, incluindo alguns dados experimentais e outros teóricos para comparação. A Figura 4.3 serve de referência para a definição dos parâmetros geométricos da Tabela 4.1.

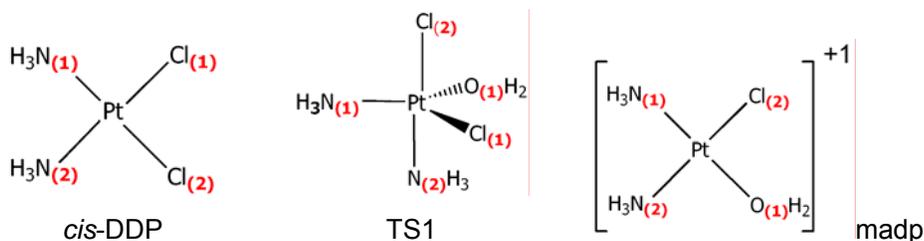


Figura 4.3: Representação das espécies *cis*-DDP, TS1 e madp.

Tabela 4.1: Dados estruturais para as espécies da primeira etapa de hidrólise. Estruturas otimizadas ao nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ em fase gás.

Parâmetro	<i>cis</i> -ddp ^b	TS1 ^a	madp
Pt-Cl ₍₁₎ /Å	2,344 [2,33]	2,721 (2,716)	
Pt-Cl ₍₂₎ /Å	2,344 [2,33]	2,354 (2,356)	2,323
Pt-N ₍₁₎ /Å	2,092 [2,01]	2,065 (2,068)	2,036
Pt- N ₍₂₎ /Å	2,092 [2,01]	2,078 (2,078)	2,108
Pt-O ₍₁₎ /Å		2,386 (2,386)	2,113
Cl ₍₁₎ -Pt-Cl ₍₂₎ /°	95,2 [91,9]	102,3 (101,8)	
Cl ₍₂₎ -Pt-N ₍₂₎ /°	83,7 [88,5]	176,7 (176,5)	
N ₍₂₎ -Pt-N ₍₁₎ /°	97,5 [87]	97,8 (97,6)	96,1
N ₍₁₎ -Pt-Cl ₍₁₎ /°	83,7 [92]	139,4 (139,2)	87,5
Cl ₍₁₎ -Pt-O /°		69,4 (70,0)	89,2
O-Pt-N ₍₂₎ /°		88,9 (88,9)	87,1
O-Pt-N ₍₁₎ /°		151,2 (150,8)	
O- Pt-Cl ₍₂₎ /°		87,8 (87,6)	
N ₍₁₎ -Pt-Cl ₍₂₎ /°		85,1 (85,3)	
N ₍₂₎ -Pt-Cl ₍₁₎ /°		76,6 (77,2)	

a-Entre parênteses, os valores calculados na referência [6] ao nível: MP2/6-31g(d)/LANL2DZ.

b-Entre colchetes resultados experimentais de difração de raios-X, obtidos na referência [7].

O TS1 apresenta uma geometria bipirâmide trigonal distorcida, e é bastante similar ao resultado obtido por Chval e Sip⁶. O grau de trigonalidade⁸ (τ) pode ser avaliado através da seguinte expressão: $\tau = (\beta - \alpha) / 60^\circ$. β é o ângulo formado pelos ligantes axiais e α é o maior ângulo no plano equatorial. Se $\tau = 1$, a estrutura terá uma simetria D_{3h}, ou seja, uma bipirâmide trigonal “perfeita”. Caso, $\tau = 0$, a simetria será C_{4v}, com geometria pirâmide de base quadrada. Normalmente, estruturas pentacoordenadas encontradas como estados de transição apresentam grau de trigonalidade intermediário. De acordo com os resultados apresentados na Tabela 4.1, a estrutura TS1 apresenta $\tau = 0,62$, mais próximo de uma simetria D_{3h}, bipirâmide trigonal.

Como esperado, as principais mudanças estruturais ocorrem no plano equatorial da espécie de transição, o que é uma consequência do fato de, em complexos bipirâmide trigonal d⁸, existir uma maior interação dos orbitais preenchidos d π com ligantes equatoriais que com ligantes axiais⁹. Assim, há uma diminuição da repulsão entre os orbitais d do metal e os pares eletrônicos dos ligantes de entrada e de saída. Nesta reação, a geometria do

produto principal é semelhante a do reagente (quadrático-plana) e é determinada pela capacidade *trans* diretora do grupo *trans* ao cloreto abandonador, fazendo com que a coordenação da molécula de água se dê na posição adjacente ao grupo amina *trans* diretor.

Para a segunda etapa foram encontrados seis pontos estacionários na curva de energia potencial, incluindo dois reagentes intermediários (RI2A e RI2B), caracterizados como mínimos reais, e duas estruturas que apresentaram freqüência imaginária, TS2' e TS2. Apenas a estrutura TS2 foi caracterizada como estado de transição da segunda etapa da hidrólise, uma vez que conecta reagente e produto da reação requerida.

No caso do RI2A, a molécula de água, não coordenada, forma duas ligações de hidrogênio intramoleculares. Uma ligação de hidrogênio é formada com o ligante aquo, que atua como doador de próton formando um ângulo de $\angle(\text{O-O-H})=7,7^\circ$ e comprimento de ligação $r(\text{H}_\text{O}\cdots\text{O})=1,75\text{\AA}$ e outra interação é formada com o cloro ligante definida por $r(\text{H}_\text{W}\cdots\text{Cl})=2,63\text{\AA}$ e $\angle(\text{Cl-O-H})=38,9^\circ$.

O estado de transição que conecta os dois reagentes intermediários, TS2' possui uma geometria bastante semelhante a estes. Na verdade, as três estruturas basicamente apresentam as possíveis posições de estabilização da molécula de água sobre a segunda esfera de coordenação da madp. No caso do RI2A, a molécula de água está situada entre os ligantes cloreto e água, de acordo com as definições mencionadas acima.

Na estrutura do TS2' a molécula de água é estabilizada através de uma interação intramolecular com o cloreto ligante em $r(\text{H}_\text{W}\cdots\text{Cl})=2,61\text{\AA}$, e, neste caso, o plano da molécula é mantido pelo ângulo diedro $\angle(\text{N-N-O-Cl})=-1,92^\circ$. Esta estrutura, no entanto, apresenta uma freqüência imaginária igual a $-100i\text{ cm}^{-1}$, que a define como um estado de transição, além disso, pode ser considerada uma espécie pentacoordenada uma vez que a molécula de água está localizada em $r(\text{Pt}\cdots\text{O}_\text{W})=2,92\text{\AA}$.

Na estrutura do intermediário RI2B, outra posição estável da molécula de água é observada, na qual a molécula se encontra entre um grupo amina e o cloreto novamente, formando ligações intramoleculares com ambos ligantes. Neste caso, o átomo de nitrogênio atua como doador de próton, formando uma ligação $r(\text{H}_\text{N}\cdots\text{O}_\text{W})=1,74\text{\AA}$ e $\angle(\text{O-N-H})=12,3^\circ$, fazendo com que o grupo amina sofra uma rotação da posição original do complexo madp. A outra interação define os parâmetros: $r(\text{H}_\text{W}\cdots\text{Cl})=2,63\text{\AA}$ e $\angle(\text{O-H-Cl})=39,4^\circ$.

A estrutura do estado de transição, TS2, foi otimizada e confirmada, através do cálculo vibracional, no qual se obteve uma freqüência imaginária de $-183i\text{ cm}^{-1}$. O TS2 também apresenta uma geometria bipirâmide trigonal distorcida, novamente semelhante à estrutura obtida por Chval e Sip⁶. O modo vibracional responsável pela freqüência imaginária está apresentado na Figura 4.4, e indica justamente a saída do átomo de cloro e a formação de mais uma ligação Pt-OH₂. Mais uma vez, garante-se que o TS2 é a conexão

verdadeira entre reagente e produto, da segunda etapa da hidrólise, através dos cálculos IRC. Neste caso, o IRC comprova que o estado de transição TS2 é a conexão entre os intermediários RI2B e PI2. Partindo do pressuposto que o TS2 seria a estrutura mais provável do estado de transição da segunda etapa de hidrólise, não foram realizados cálculos IRC com o TS2' encontrado anteriormente.

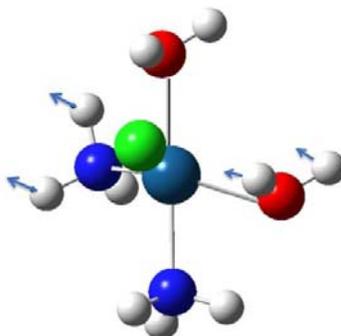


Figura 4.4: Representações do modo imaginário para o TS2. $\nu=183i \text{ cm}^{-1}$ calculada ao nível: MP2/LANL2DZ/6-31G(d,p) em fase gás.

Os resultados são confirmados através da análise da barreira de reação para as duas etapas da reação de hidrólise, que são mostradas nos gráficos da Figura 4.6. A geometria do TS2 apresenta $\tau=0,2$ sendo mais semelhante a uma pirâmide de base quadrada. Para a estrutura do intermediário PI2, o íon cloreto, que foi totalmente substituído pela segunda molécula de água, é estabilizado por duas interações intermoleculares principais com as águas coordenadas. Estas interações estabilizam o cloreto em uma posição simétrica em relação aos dois ligantes aquo, formando duas ligações definidas por $r(\text{H}_w \cdots \text{Cl})=1,76\text{\AA}$ e ângulo $\angle(\text{Cl}-\text{O}-\text{H})=12,1^\circ$.

Os resultados estruturais obtidos para madp, TS2 e dap, espécies da última etapa da hidrólise são apresentados na Tabela 4.2, incluindo dados teóricos já publicados para comparação. A Figura 4.5 orienta a disposição estrutural definida. A estrutura otimizada da espécie dap, apresenta duas principais interações intermoleculares, que envolvem a participação de um hidrogênio, de cada grupo amina (situado no plano da molécula), e as moléculas de água coordenadas. Estas ligações formam ângulos diedros $(\text{H}-\text{N}-\text{Pt}-\text{O})=0,02^\circ$ e $0,14^\circ$, e com interações idênticas em $r(\text{H}_N \cdots \text{O}_W)=2,48\text{\AA}$. Nesta disposição, os hidrogênios da água estão voltados na direção oposta dos grupos amins e situados simetricamente acima e abaixo do plano da molécula assim como a água coordenada na madp.

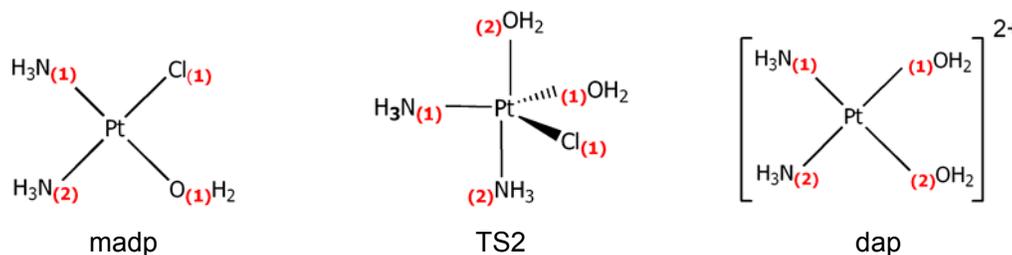


Figura 4.5: Representação das espécies madp, TS2 e dap.

Tabela 4.2: Dados estruturais para as espécies da segunda etapa de hidrólise, Estruturas otimizadas ao nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ em fase gás.

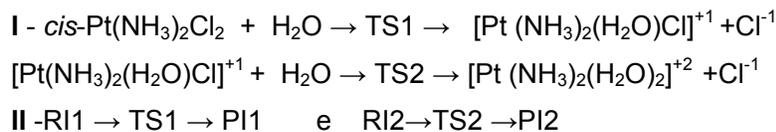
Parâmetro	madp	TS2 ^a	dap
Pt-Cl ₍₁₎ /Å	2,323	2,688 (2,688)	
Pt-N ₍₁₎ /Å	2,036	2,071 (2,073)	2,040
Pt-N ₍₂₎ /Å	2,108	2,033 (2,035)	2,040
Pt-O ₍₁₎ /Å	2,113	2,316 (2,316)	2,119
Pt-O ₍₂₎ /Å		2,105 (2,107)	2,119
Cl ₍₁₎ -Pt-O ₍₁₎ /°	89,2	70,3 (70,9)	
Cl ₍₁₎ -Pt-O ₍₂₎ /°		75,4 (76,2)	
Cl ₍₁₎ -Pt-N ₍₂₎ /°		98,1 (97,6)	
N ₍₂₎ -Pt-N ₍₁₎ /°	96,1	96,5 (96,5)	93,6
N ₍₁₎ -Pt-Cl ₍₁₎ /°	87,5	128,9 (128,7)	
N ₍₁₎ -Pt-O ₍₁₎ /°		160,8 (160,5)	85,2
N ₍₁₎ -Pt-O ₍₂₎ /°		85,9 (85,6)	
N ₍₂₎ -Pt-O ₍₁₎ /°	87,1	78,6 (78,5)	85,2
N ₍₂₎ -Pt-O ₍₂₎ /°		173,1 (173,3)	
O ₍₁₎ -Pt-O ₍₂₎ /°		101,1 (101,5)	96,0

a-Entre parênteses, os valores calculados na referência [6] ao nível MP2/6-31g(d)/LANL2DZ.

4.1.2-Análise Termodinâmica

O cálculo de parâmetros termodinâmicos de cada espécie em fase gás foi realizado a temperatura de 298K. Os resultados para as variações de energia livre (ΔG), entalpia (ΔH) e entropia (ΔS) são apresentados para as duas etapas da reação, e sob dois aspectos: o primeiro determina como reagentes as espécies *cis*-DDP e uma molécula de água e como produtos a espécie madp e o cloreto (I); A segunda alternativa trará como reagente e produto os intermediários da reação (II). Os processos são determinados pelos seguintes

esquemas:



Na Figura 4.6, são apresentados os gráficos que mostram as barreiras de energia para as duas etapas da reação de hidrólise.

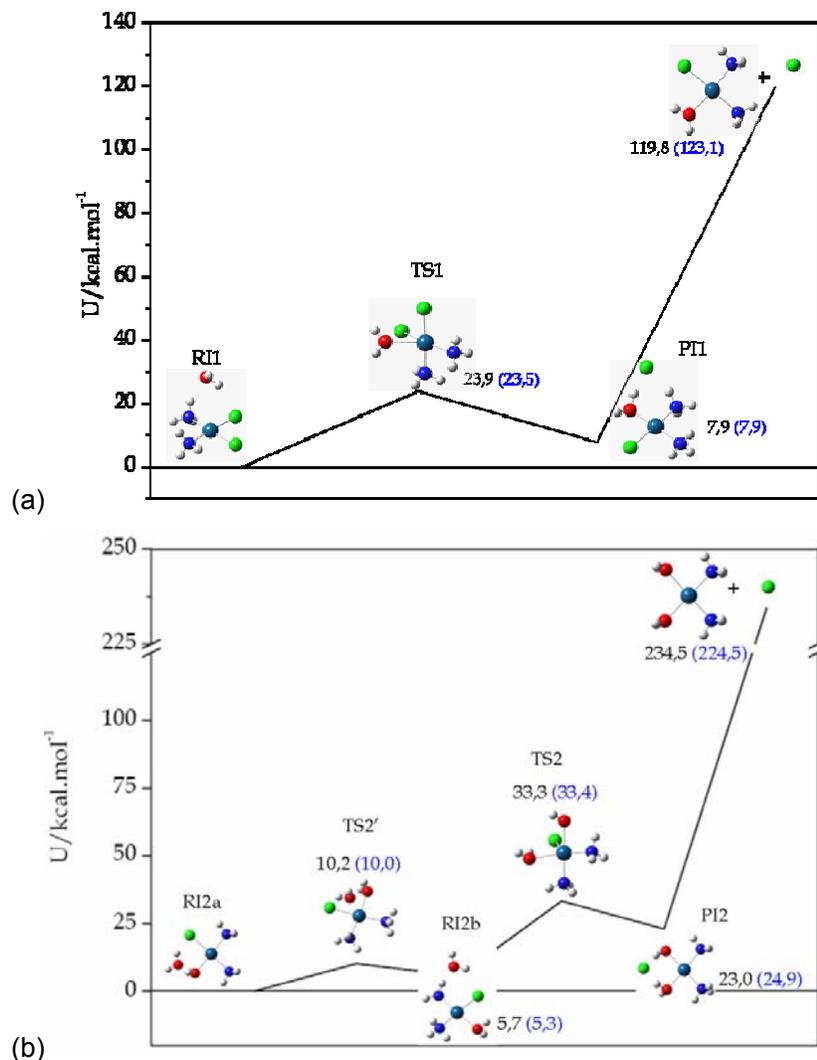


Figura 4.6: Barreiras de energia da reação de hidrólise da cisplatina. (a)-Primeira etapa. (b)-Segunda etapa. Resultados MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ.

As diferenças de energia partem do reagente intermediário e contemplam como produtos da primeira (Figura 4.1a) e segunda (Figura 4.1b) etapas da reação, as espécies hidrolisadas madp e dap e o cloreto substituído. No caso da segunda etapa, foram avaliados

também os dois reagentes intermediários e o estado de transição TS2'.

Os resultados para as variações da energia livre (ΔG), entalpia (ΔH) e entropia (ΔS) são apresentados na Tabela 4.3, na qual são omitidos os valores para as etapas: RI2a até TS2' e TS2' até RI2b. O referencial para as etapas são os reagentes principais, *cis*-DDP e água para a primeira etapa, e madp e água para a segunda na análise "I". Na análise "II" os reagentes intermediários RI1e R2a são referências para os cálculos de variação de energia.

Tabela 4.3-Dados termodinâmicos, a 298K, para a reação de hidrólise da *cis*-DDP em fase gás, (MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ), ΔH e ΔG em kcal.mol⁻¹ e ΔS em cal.mol⁻¹.K⁻¹.

	I	II	Experimental
		1 ^a . etapa	
ΔH^\ddagger	10,86	23,11 (22,46)	[19,5 -21,5] ^a / 20 ^b
ΔG^\ddagger	22,00	24,58 (23,63)	24,21 ^c /24,2 ^b
ΔG	120,36 (126,01)	8,14 (3,58)	3,6 ^b
ΔH	118,32 (123,50)	6,99 (2,77)	19,64 ^a
ΔS	-6,85 (-8,42)	-3,86 (-2,71)	13,9 ^a
		2 ^a . etapa	
ΔH^\ddagger	13,22	33,31 (35,39)	20 ^b
ΔG^\ddagger	25,14	37,65 (36,57)	23,3 ^b
ΔG	217,88 (217,55)	24,69 (24,08)	20,3 ^a
ΔH	215,06 (214,37)	23,02 (23,28)	17,4 ^a
ΔS	-9,46 (-10,67)	-5,60 (-2,66)	-6,97

Os valores entre parênteses foram retirados da referência [10].

a - Referências [11-16].

b - Referência [17].

c -Referência [9].

De acordo com a Tabela 4.3, os valores para ΔG e ΔH , para o processo denominado como I, são excessivamente altos quando comparados aos valores experimentais definidos na literatura, mas estão em bom acordo com os resultados teóricos, obtidos por Zhang e colaboradores¹⁰ e Cooper e colaboradores¹⁸, utilizando DFT para descrever as propriedades termodinâmicas da hidrólise da cisplatina.

Os resultados apresentados na Tabela 4.3, e os dados teóricos encontrados na literatura concordam em definir o processo "II", que determina a reação pelos intermediários RI e PI, como aquele que representaria o mecanismo da reação experimental. No entanto, um estudo recente de Lau e Debel¹⁹ atesta que estes intermediários são estruturas estáveis somente em fase gás e não existiriam em solução aquosa. Para os autores, esses intermediários são usados como estados de referência na reação, sem levar em conta os erros de superposição de base, o efeito do solvente e a correção entrópica que deve ser feita. De fato, é difícil imaginar que no caso do intermediário PI1, por exemplo, o íon cloreto

permaneça preso à segunda esfera de coordenação da platina e não seja mais estável afastado, quando estivesse completamente solvatado.

A maioria dos trabalhos teóricos apresenta adicionalmente a estes resultados em fase gás, cálculos em solução definidos por modelos contínuos, que incluem implicitamente o efeito do meio solvente, representado pela sua constante dielétrica. Os resultados se aproximam dos resultados experimentais, como por exemplo, no trabalho de Cooper¹⁸ os valores $\Delta G^\ddagger=26,23 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $\Delta H^\ddagger=21,14\text{kcal.mol}^{-1}$. Entretanto, estes trabalhos não fornecem informações estruturais relevantes das espécies em solução.

4.2: Estudo da reação de troca de cloretos por água (hidrólise) em solução.

A análise das propriedades estruturais destas espécies em solução aquosa se faz necessária para a compreensão do seu mecanismo de ação. Para isso, foram realizados cálculos de otimização de geometria através do método de solvatação implícita, o PCM.

A otimização PCM da forma como está implementada no programa Gaussian⁵, ainda apresenta alguns problemas relacionados à convergência, e readaptação das cavidades descritas ao longo da otimização. Na literatura vigente não existe claramente uma forma de calcular o ΔG de solvatação para um processo em solução que tenha sido calculado a partir de cálculos de otimização com o PCM. O método realiza a análise vibracional utilizando aproximações para calcular as frequências vibracionais. Este fato faz com que análise vibracional origine resultados inconsistentes. Um exemplo são as frequências imaginárias encontradas para espécies reconhecidamente mínimos locais na superfície de energia potencial em fase gás. Desta forma, ainda não é confiável utilizar os parâmetros termodinâmicos que são obtidos pela análise vibracional, mas ainda assim, os resultados são bastante úteis para entender os efeitos da solvatação na mudança estrutural dos solutos e na conseqüente variação dos valores da energia livre em solução. Foram avaliados ainda três modelos de raio atômicos utilizados na criação da cavidade do modelo contínuo: UAO, UAHF e UFF.

Na Tabela 4.4, são apresentados os parâmetros estruturais para a cisplatina, otimizada em várias combinações de PCM, incluindo cálculos com a constante dielétrica do plasma sanguíneo humano²⁰ ($\epsilon=66,5$), meio através do qual a cisplatina atinge o nível celular. Os resultados para a inclusão da força iônica ($\mu=0,15 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-3}$)²¹ foram também avaliados, mas a geometria utilizada é aquela obtida ao nível IEFPCM/UAHF seja ao nível HF ou MP2. Isso porque não é possível realizar otimização de geometria com solvente anisotrópico na implementação disponível do programa Gaussian.

Tabela 4.4: Dados estruturais para a cisplatina, Estruturas otimizadas com a função de base 6-31g(d,p)/LANL2DZ, em variações do método PCM.

	Pt-Cl/Å	Pt-N /Å	Cl-Pt-Cl/°	Cl-Pt-N/°	N-Pt-N/°
HF					
IEFPCM-UAO	2,44	2,08	93,4	88,8	89,3
IEFPCM-UAHF	2,41	2,08	93,9	87,3 / 88,2	90,6
IEFPCM-UFF	2,45	2,09	93,4	87,6 / 88,2	90,8
IEFPCM-UAHF-DIEL	2,41	2,08	93,9	87,3/ 88,2	90,6
CPCM-UAO	2,44	2,08	93,4	88,8	89,2
CPCM-UAHF	2,41	2,08	93,9	87,3 / 88,2	90,5
CPCM-UFF	2,45	2,09	93,5	87,6 / 88,3	90,6
MP2					
IEFPCM-UAO	2,39	2,05	93,7	88,3	89,6
IEFPCM-UAHF	2,38	2,06	94,0	88,0	90,1
IEFPCM-UFF	2,39	2,05	93,8	87,9	90,5
IEFPCM-UAHF-DIEL	2,38	2,06	94,0	87,9	90,1
CPCM-UAO	2,39	2,05	93,7	88,3	89,6
CPCM-UAHF	2,38	2,05	94,0	88,0	88,0
CPCM-UFF	2,40	2,05	93,8	87,9	90,4
FG/MP2	2,34	2,09	95,2	83,7	97,5
Dado Experimental	2,33	2,01	91,9	88,5 / 92	87

A geometria da cisplatina em solução também já havia sido obtida através do procedimento de dinâmica molecular de Car-Parrinello, utilizando 35 moléculas de água explícitas²². Através deste estudo, os autores chegaram aos seguintes valores para os parâmetros estruturais: Pt-Cl=(2,36-2,39)Å, Pt-N=(2,03-2,06)Å, Cl-Pt-Cl=(94-98)° Cl-Pt-N=(88-92)° e N-Pt-N=(98-91)°. Dos resultados apresentados aqui, os que mostram melhor acordo com a DM são os calculados ao nível MP2/PCM. A partir da Tabela 4.4, pode-se observar que, em geral, os comprimentos das ligações Pt-Cl são mais longos e Pt-N ligeiramente mais curtos que na fase gás. O primeiro caso pode ser explicado pela interação mais forte do cloreto com o meio solvente. As diferenças entre os modelos de raio atômicos ficam mais evidente quando se realiza o cálculo ao nível HF. Para os cálculos realizados com o modelo UAO, tanto para IEFPCM quanto CPCM, a estrutura otimizada é bastante semelhante à da fase gás, como se pode perceber na Figura 4.6. A rotação que acontece na ligação Pt-N faz com que os hidrogênios de um grupo amino se reorganizem para formar uma ligação de hidrogênio com o nitrogênio do outro ligante amino. Essa modificação estrutural acontece apenas quando se utiliza os modelos UAHF e UFF fazendo que surjam pequenas alterações no ângulo Cl-Pt-NH₃ que são apresentadas na Tabela 4.4. Este fato não acontece para as geometrias calculadas ao nível MP2. Estes resultados estruturais em solução diferem um pouco dos valores obtidos através da aproximação da supermolécula

com 10 moléculas de água posicionadas através de análise da superfície de potencial eletrostático da cisplatina²³. Os valores obtidos para o comprimento de ligação Pt-Cl são maiores (2,46Å) que os avaliados aqui. Isto é devido ao efeito da aproximação da supermolécula superestimar as interações solvente-soluto.

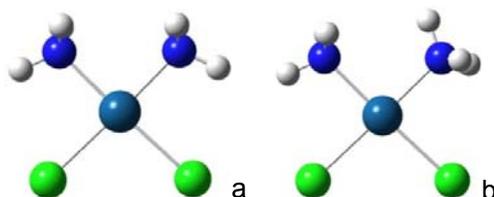


Figura 4.7: Diferenças de rotação do grupo amino. (a) estruturas da fase gás e HF/PCM/UAO e (b) PCM utilizando os modelos de raio UAHF e UFF ao nível HF/6-31g(d,p).

A análise estrutural para o estado de transição da primeira etapa, a espécie TS1 em solução encontra-se na Tabela 4.5.

Tabela 4.5. Dados estruturais para TS1. Estruturas otimizadas com a função de base 6-31g(d,p)/LANL2DZ, em variações do método PCM. Comprimentos de ligação/Å e ângulos de ligação/°.

	Pt-Cl _{eq}	Pt-Cl _{ax}	Pt-N	Pt-O	Cl _{eq} -Pt-O	O-Pt-N _{eq}	N _{eq} -Pt-Cl _{eq}	N _{ax} -Pt-Cl _{ax}	τ
HF									
IEFPCM-UAO	2,87	2,43	2,07/2,07	2,54	72,0	143,6	143,8	179,2	0,59
IEFPCM-UAHF	2,89	2,41	2,07/2,08	2,54	69,2	146,9	143,3	179,2	0,54
IEFPCM-UFF	2,90	2,43	2,07/ 2,07	2,60	68,3	145,1	146,2	178,9	0,55
IEFPCM-UAHF-DIEL	2,89	2,41	2,08/ 2,08	2,54	69,2	147,0	143,3	179,2	0,54
CPCM-UAO	2,87	2,43	2,07/ 2,07	2,54	72,1	143,5	143,8	179,2	0,59
CPCM-UAHF	2,89	2,41	2,07/ 2,08	2,54	69,2	146,9	143,3	179,1	0,54
CPCM-UFF	2,96	2,43	2,07/ 2,07	2,58	67,5	148,1	141,7	178,7	0,51
MP2									
IEFPCM-UAO	2,73	2,39	2,04	2,43	71,1	146,1	142,2	177,8	0,53
IEFPCM-UAHF	2,77	2,38	2,04/2,05	2,44	68,6	149,2	142,0	178,7	0,49
IEFPCM-UFF	2,75	2,40	2,04/2,05	2,46	69,1	147,4	143,0	178,0	0,51
IEFPCM-UAHF-DIEL	2,77	2,38	2,04/2,05	2,45	68,6	149,2	141,9	178,7	0,49
CPCM-UAO	2,73	2,39	2,04	2,43	71,2	146,1	142,2	177,8	0,53
CPCM-UAHF	2,77	2,38	2,04/2,05	2,45	68,5	149,1	142,0	178,7	0,49
CPCM-UFF	2,75	2,39	2,04/ 2,05	2,46	69,4	147,3	143,1	178,1	0,51
FG/MP2	2,72	2,35	2,07/2,08	2,39	87	88,9	139,4	176,7	0,62

Analisando os resultados da Tabela 4.5, podemos perceber que as ligações Pt-Cl e Pt-O são mais longas quando calculadas em solução. Os cálculos realizados ao nível HF

mostram comprimentos de ligação Pt-Cl_(eq) ainda mais longos que aqueles calculados em fase gás nível MP2. A principal mudança na estrutura do estado de transição calculado em solução é justamente o rearranjo que acontece no plano equatorial em relação aos ângulos de ligação. O ângulo envolvido diretamente na reação, Cl_(eq)-Pt-O, se torna mais agudo e o ângulo O-Pt-N_(eq) passa a ser o maior ângulo no plano equatorial, posição ocupada pelo N_(eq)-Pt-Cl_(eq) na estrutura calculada na fase gás. As estruturas em solução são diferentes daquela encontrada em fase gás, entretanto, não existem grandes diferenças entre as variações de PCM utilizada dentro de um mesmo nível de cálculo. O grau de trigonalidade é útil neste caso para percebermos que, os resultados HF/PCM são mais próximos de uma simetria D3h enquanto que os resultados MP2/PCM, juntamente com o modelo de raio atômico UAHF apresenta valores para o $\tau=0,49$, o que o torna levemente mais próximo de uma simetria C4v.

Tabela 4.6 Dados estruturais para a madp, Estruturas otimizadas com a função de base 6-31g(d,p)/LANL2DZ, em variações do método PCM.

	Pt-Cl/Å	Pt-N/Å	Pt-O/Å	Cl-Pt-O/°	Cl-Pt-N/°	N-Pt-N/°	N-Pt-O/°
HF							
IEFPCM-UAO	2,43	2,07 / 2,08	2,12	91,6	90,8	90,5	87,1
IEFPCM-UAHF	2,40	2,06 / 2,08	2,11	91,2	90,8	90,6	87,3
IEFPCM-UFF	2,44	2,06 / 2,09	2,13	91,7	90,3	91,3	86,7
IEFPCM-UAHF-DIEL	2,40	2,06 / 2,08	2,11	91,2	90,8	90,6	87,3
CPCM-UAO	2,43	2,07 / 2,08	2,12	91,6	90,9	90,5	87,1
CPCM-UAHF	2,40	2,06 / 2,08	2,11	91,2	90,8	90,6	87,3
CPCM-UFF	2,44	2,06 / 2,09	2,13	91,7	90,4	91,3	86,7
MP2							
IEFPCM-UAO	2,39	2,03 / 2,05	2,11	92,2	92,2	90,7	86,5
IEFPCM-UAHF	2,37	2,02 / 2,05	2,10	92,0	90,5	90,8	86,7
IEFPCM-UFF	2,39	2,03 / 2,05	2,13	92,4	89,9	91,6	86,1
IEFPCM-UAHF-DIEL	2,37	2,02 / 2,05	2,10	92,1	90,4	90,9	86,6
CPCM-UAO	2,39	2,03 / 2,05	2,10	92,2	90,6	90,7	86,5
CPCM-UAHF	2,37	2,02 / 2,05	2,10	92,1	90,4	90,8	86,7
CPCM-UFF	2,39	2,03 / 2,05	2,12	92,5	89,9	91,6	86,0
FG/MP2	2,33	2,03 / 2,11	2,11	89,2	87,5	96,1	87,1

De acordo com os dados apresentados na Tabela 4.6, percebe-se que os comprimentos de ligação Pt-Cl obtidos aos níveis MP2/PCM são maiores do que o encontrado em fase gás (FG/MP2). Isto é ainda mais ressaltado aos níveis HF/PCM. Para a ligação Pt-N, desde a fase gás temos que o grupo amino vizinho ao cloreto realiza ligações com a platina ligeiramente menores que aquele que está mais próximo da água coordenada.

No caso dos níveis HF/PCM, as duas ligações Pt-N tendem a igualar-se e os cálculos MP2/PCM mantêm a diferença encontrada na fase gás. Os comprimentos da ligação Pt-O não são alterados de forma significativa da fase gás. A espécie monoaquô também foi avaliada no estudo de DM Car-Parrinello²² e os valores encontrados para os parâmetros geométricos foram: Pt-O=(2,10-2,18)Å, Pt-Cl=(2,33-2,38)Å, Pt-N=(2,03-2,07)Å, Cl-Pt-O=(86-89)° Cl-Pt-N=(88-92)° e N-Pt-N=(91-95)°, N-Pt-O=(94-96)°. Novamente, os resultados que melhor concordam com este estudo anterior, são aqueles calculados aqui com o nível MP2/PCM. Na Tabela 4.7, são apresentados os resultados estruturais para a espécie dap.

Tabela 4.7 Dados estruturais para a espécie dap, Estruturas otimizadas com a função de base 6-31g(d,p)/LANL2DZ, em variações do método PCM.

	Pt-O/Å	Pt-N/Å	O-Pt-O/°	O-Pt-N/°	N-Pt-N/°
HF					
IEFPCM-UAO	2,12	2,06	92,7	87,8	91,5
IEFPCM-UAHF	2,11	2,06	92,4	88,0	91,6
IEFPCM-UFF	2,13	2,06	93,3	87,3	92,2
IEFPCM-UAHF-DIEL	2,11	2,06	92,4	88,0	91,6
CPCM-UAO	2,12	2,07	92,6	88,0	91,5
CPCM-UAHF	2,11	2,06	92,4	88,1	91,5
CPCM-UFF	2,14	2,07	93,4	87,3	92,5
MP2					
IEFPCM-UAO	2,11	2,03	95,0	86,6	91,9
IEFPCM-UAHF	2,10	2,02	94,8	86,7	91,7
IEFPCM-UFF	2,12	2,03	96,3	85,3	93,0
IEFPCM-UAHF-DIEL	2,10	2,02	94,9	86,7	91,7
CPCM-UAO	2,11	2,03	94,9	86,6	91,9
CPCM-UAHF	2,10	2,02	94,8	86,6	91,7
CPCM-UFF	2,12	2,03	96,3	85,4	92,9
FG/MP2	2,12	2,04	96,0	85,2	93,6

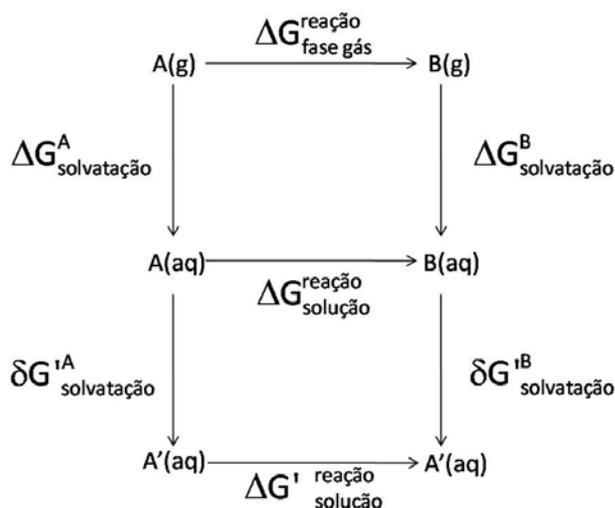
De acordo com a Tabela 4.7, pode-se observar para a espécie diaquô existem poucas diferenças estruturais da geometria obtida em fase gás [FG/MP2/6-31g(d,p)] com aquelas otimizadas utilizando o PCM. Um estudo bastante recente de EXAFS²⁴ em solução atesta os valores 2,01-2,02 para o comprimento médio das ligações Pt-O e Pt-N. Os resultados apresentados aqui, não estão em bom acordo numérico com estes valores, entretanto, nenhuma informação relacionada aos ângulos de ligação é fornecida através do experimento EXAFS, apenas comprimentos médios das duas ligações.

As outras espécies envolvidas na reação de hidrólise também foram otimizadas e as mudanças estruturais após a otimização em solução são pequenas. Uma maior atenção

será dada à questão termodinâmica envolvendo os resultados em solução.

Na Tabela 4.8, são apresentados os resultados para a variação da energia livre em solução para a primeira etapa da reação de hidrólise, a partir dos resultados da fase gás, e dos resultados da solvatação, através das variações do PCM, incluindo apenas o cálculo de solvatação na geometria obtida em fase gás.

Para utilizar os resultados dos cálculos PCM envolvendo otimização em solução foi proposto um ciclo termodinâmico alternativo, descrito no esquema abaixo, que inclui a otimização em solução como uma parcela da relaxação da geometria do soluto em solução.



Esquema 4.1-Proposta de ciclo termodinâmico para incluir os resultados da otimização PCM.

De acordo com o esquema 4.1, a variação da energia livre de solvatação seria calculada de acordo com a seguinte equação:

$$\Delta G_{\text{solução}}^{\text{reação}} = \Delta G_{\text{th-fase gás}}^{\text{reação}} + \Delta \Delta G_{\text{solvatação}}^{\text{reação}} + \delta \delta G_{\text{solvatação}}^{\text{reação}} \quad 4.1$$

De acordo com a descrição da equação 4.1, as quantidades $\delta \delta G'$ refletem a variação da energia livre quando a espécie já solvatada tem sua geometria otimizada em solução. Da forma como a equação 4.1 é descrita, a contribuição térmica que é incluída no cálculo da energia livre de solvatação é ainda aquela trazida pela geometria da fase gás. Essa opção é no mínimo a mais segura, uma vez que, como já foi mencionado, o cálculo de frequências vibracionais e das contribuições térmicas no PCM fornece alguns resultados inconsistentes.

Através dos dados da tabela 4.8, pode-se perceber que não há um acordo satisfatório com o resultado experimental através da inclusão do efeito do solvente pelas variações do método PCM ao nível HF.

4-Hidrólise da cisplatina em solução

Tabela 4.8-Dados termodinâmicos em solução para a primeira etapa da reação de hidrólise da *cis*-DDP, resultados 6-31g(d,p)/LANL2DZ). Foram incluídos valores de cálculos PCM sem otimização (ΔG_{sol}) e com otimização $\Delta G_{sol}(OPT)$.

$\Delta G/kcal.mol^{-1}$	ΔG_{sol}				$\Delta G_{sol}(OPT)$			
	$\Delta G^\ddagger(I)$	$\Delta G^\ddagger(II)$	$\Delta G(I)$	$\Delta G(II)$	$\Delta G^\ddagger(I)$	$\Delta G^\ddagger(II)$	$\Delta G(I)$	$\Delta G(II)$
Resultados HF								
IEFPCM-UAO	35,54	26,54	-0,65	-0,14	32,16	22,82	2,16	-1,56
IEFPCM-UAHF	37,79	28,81	-2,46	2,45	32,04	22,79	-1,45	2,22
IEFPCM-UFF	39,17	31,35	2,31	0,07	32,92	24,13	3,42	-1,96
IEFPCM-UAHF-DIEL	37,81	28,86	-2,22	2,46	32,05	22,85	-1,2	2,25
IEFPCM-UAHF-FI	37,82	28,85	-2,92	2,52	31,97	22,74	-2,26	2,29
CPCM-UAO	35,51	26,47	-0,57	-0,13	32,13	22,77	2,28	-1,51
CPCM-UAHF	37,75	28,73	-2,39	2,45	31,99	22,62	-1,36	2,16
CPCM-UFF	39,17	31,36	2,37	0,13	32,56	24,72	3,56	-1,03
Resultados MP2								
IEFPCM-UAO	28,48	21,99	5,29	0,19	28,34	22,10	4,35	-0,58
IEFPCM-UAHF	28,74	22,63	3,43	5,96	28,68	22,73	1,80	3,65
IEFPCM-UFF	28,35	22,52	9,50	1,61	28,26	22,60	10,68	0,39
IEFPCM-UAHF-DIEL	28,71	21,57	4,61	5,95	30,43	22,70	4,44	3,89
IEFPCM-UAHF-FI	28,77	22,28	3,59	6,01	29,14	23,55	1,88	3,66
CPCM-UAO	28,53	22,53	5,38	0,20	28,58	22,68	4,29	0,08
CPCM-UAHF	28,78	22,45	4,44	5,94	28,76	22,65	1,92	3,54
CPCM-UFF	28,39	22,45	8,78	1,96	28,25	22,53	9,34	0,42

Resultados para a fase gás: $\Delta G^\ddagger(I)=22$; $\Delta G^\ddagger(II)= 24,58$ [23,63] $\Delta G(I)= 120,36$ [126,01] $\Delta G(II)= 8,14$ [3,58]. Resultados entre colchetes ref. [6].
 Resultados experimentais: $\Delta G^\ddagger = 24,21^9, 24,2^{17}$. $\Delta G=4,2^9 / 3,6^{17}$

Para os resultados obtidos ao nível HF, os parâmetros de ativação são bem maiores e os resultados para o ΔG da primeira etapa prevêm em sua maioria a reação exotérmica, o contrário do que é observado no resultado experimental. Em geral, os resultados MP2 estão em melhor acordo com os dados experimentais. A solvatação tende a tornar os dois processos, (I e II) mais equilibrados fazendo com que a diferença termodinâmica entre os reagentes e produtos isolados e seus respectivos intermediários não exista em solução. Dentre os modelos de raio atômico adotado, o UAHF é o que melhor descreve os parâmetros termodinâmicos quando comparados com o resultado experimental. Não há nenhuma alteração significativa quando são utilizadas as condições do meio fisiológico através do uso da constante dielétrica ou da força iônica se comparados com o cálculo IEFPCM/UAHF.

De acordo com os resultados da otimização, os valores calculados mostram um acordo satisfatório para os parâmetros de ativação, assim como os encontrados sem otimização PCM. Os parâmetros de ativação são levemente reduzidos em relação aos resultados sem otimização. Quando se observa os resultados para a reação, encontra-se valor exotérmico somente para o caso da utilização do modelo IEFPCM/UAO e levemente endotérmico, (0,08) para CPCM no mesmo modelo de raio atômico. Os outros resultados, principalmente ao nível MP2 estão mais coerentes com o resultado experimental, principalmente para os processos calculados com o modelo de raio atômico UAHF. Entretanto, os resultados UFF tendem a superestimar a variação da energia livre da reação em solução.

Os resultados PCM incluindo otimização devem ser analisados com muito cuidado. Por exemplo, as energias de solvatação para o produto da reação, MADP, podem estar sendo superestimadas, uma vez que a espécie é ionizada e isso torna as interações soluto-solvente mais fortes. Alguns trabalhos, que utilizam solvatação implícita, atestam que para estudar a solvatação de espécies ionizadas o melhor caminho é utilizar algumas moléculas de água explícitas juntamente com o soluto. Essa alternativa de otimização PCM pode ser somada às camadas de solvatação obtida através dos resultados de simulação computacional clássica de Monte Carlo (resultados discutidos na próxima seção) para descrever as moléculas de água explícitas que seriam utilizadas em uma aproximação da supermolécula adicionalmente aos efeitos de longa distância contemplados pelo modelo contínuo.

4.3: Estudo da Reação de hidrólise através de simulações clássicas de Monte Carlo.

Para o estudo da reação de hidrólise incluindo o efeito do solvente, foram realizados cálculos de simulação computacional clássica Monte Carlo (MC) além dos resultados do

modelo contínuo de solvatação. Novamente, o objetivo é estudar os dois processos (I e II) para a hidrólise da cisplatina contemplando os reagentes e produtos intermediários e as espécies principais. Os cálculos de simulação computacional clássica (MC) foram realizados utilizando o programa DICE²⁵. Devido à carência de trabalhos experimentais que relatam dados termodinâmicos envolvendo o estudo isolado destas espécies hidrolisadas em solução, o foco de nossa discussão será restrito à análise estrutural da solução e aos resultados das variações termodinâmicas das propriedades, apenas quando se tratar da reação de hidrólise.

O protocolo da simulação é definido pelo ensemble isobárico-isotérmico (NPT), utilizando uma caixa cúbica com 1000 moléculas do solvente (H₂O) para uma molécula de soluto, a temperatura fixa em 298 K e pressão a 1atm. O número de moléculas do solvente foi escolhido após a realização de três simulações com a cisplatina em água, com 500, 1000 e 2000 moléculas de água. Nesta análise, concluiu-se que 500 moléculas de solvente não eram suficientes para garantir a análise estrutural desta espécie em solução e a simulação com 2000 moléculas de solvente apresentou resultados praticamente coincidentes com a simulação com 1000 moléculas. Os parâmetros de Lennard-Jones (LJ-12-6) utilizados na simulação do solvente, que pertencem ao potencial TIP3P²⁶, são os seguintes: $\epsilon=0,152\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\sigma=3,151\text{\AA}$ e $q=-0,834e$ para o átomo de oxigênio e $\epsilon=0,000\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\sigma=0,000\text{\AA}$ e $q=0,417e$ para o átomo de hidrogênio.

Os parâmetros de LJ(12-6) para os solutos foram definidos a partir da parametrização específica para a cisplatina com as cargas atômicas calculadas, para cada espécie, com modelo CHelpG ao nível de teoria MP2/6-31g(d,p). O raio de van der Waals utilizado para a platina foi igual a $1,72\text{\AA}$ ^{27,28}. Por todas as razões enumeradas e discutidas no capítulo anterior, decidiu-se prosseguir o estudo de simulação clássica com os dois conjuntos de parâmetros determinados para a cisplatina. O Conjunto 1 é aquele derivado através das curvas de energia potencial corrigidas do BSSE²⁹. O conjunto 2 é o originalmente obtido das curvas sem correção^{30,31}. Estes valores são apresentados novamente na Tabela 4.9. Para as estruturas que apresentam a água como ligante, foram utilizados os parâmetros ϵ e σ do potencial TIP3P com as cargas atômicas CHelpG calculadas da forma supramencionada. A Tabela 4.10 apresenta os resultados para as cargas atômicas utilizadas nas simulações.

As estruturas dos solutos de todas as simulações foram aquelas obtidas no procedimento de otimização de geometria ao nível MP2/6-31g(d,p), apresentadas na sessão anterior. Serão apresentados resultados para as simulações que envolvem a primeira e a segunda etapa da reação de hidrólise, levando em consideração todas as espécies envolvidas incluindo os reagentes e produtos intermediários caracterizados na etapa de cálculos *ab initio*.

Tabela 4.9: Parâmetros atômicos do potencial intermolecular de Lennard-Jones para todas as espécies envolvidas na hidrólise utilizados nas simulações clássicas de Monte Carlo.

	Conjunto 1		Conjunto 2	
	$\epsilon/\text{kcal.mol}^{-1}$	$\sigma/\text{Å}$	$\epsilon/\text{kcal.mol}^{-1}$	$\sigma/\text{Å}$
Pt	1,0550	3,6590	7,0100	2,559
Cl	0,0381	4,6272	1,7913	3,460
N	0,0455	3,3783	2,7915	2,451
H	0,0185	0,0936	0,0613	0,410

Tabela 4.10 Cargas atômicas CHelpG (q/e) calculadas ao nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ para as espécies^a da primeira etapa da hidrólise.

	<i>cis</i> -DDP ^a	R11	TS1	PI1	MADP
Pt	0,06905	0,068206	0,183660	0,135428	0,104461
Cl _(ax)	-0,37495	-0,388603	0,392101	-0,399936	-0,310521
Cl _(eq)	-0,37495	-0,362937	-0,610803	-0,673555	(...)
N _(eq)	-0,41047	-0,406531	-0,577302	-0,562176	-0,560156
H	0,25604	0,261392	0,288291	0,295504	-0,227180
H	0,23882	0,239711	0,287964	0,306330	0,331005
H	0,25604	0,259788	0,335907	0,314285	0,331048
N _(ax)	-0,41047	-0,483492	0,468084	-0,315674	-0,225099
H	0,25604	0,269422	0,285050	0,239167	0,229768
H	0,23882	0,271813	0,267571	0,229698	0,224926
H	0,25604	0,267318	0,274775	0,209838	0,329809
O	(...)	-0,713348	-0,707329	-0,543486	-0,527237
H	(...)	0,357706	0,434553	0,350391	0,424395
H	(...)	0,359557	0,397847	0,414184	0,424583

^a-O íon cloreto livre, possui carga igual a -1e

Todas as etapas de termalização foram realizadas com 300.000 passos Monte Carlo. O gráfico da Figura 4.8, apresenta a termalização para a simulação da cisplatina em água. As etapas de médias envolveram 500.000 passos MC. Foram realizadas duas simulações para cada espécie envolvida na hidrólise, com os dois conjuntos de parâmetros fornecendo um total de 25 simulações clássicas. Através da Figura 4.8, podemos observar que a etapa de termalização de 300.000 passos MC foi suficiente para equilibrar o sistema. Além disso,

atesta-se o comportamento da energia média ao longo da simulação que indica a qualidade e estabilidade do potencial utilizado.

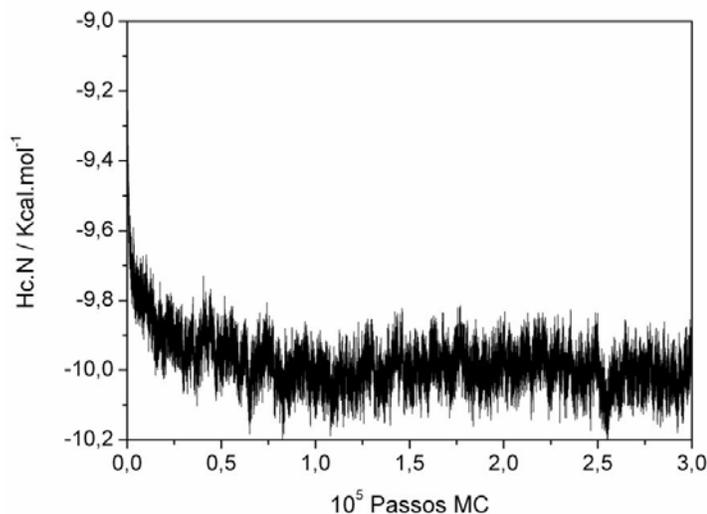


Figura 4.8: Etapa de termalização de 3,0. 10^5 passos MC para a cisplatina em água. Variação da entalpia configuracional ($H_c \cdot N^{-1}$) ao longo da etapa.

4.3.1-Simulação NPT para água:

A simulação para o solvente deve ser realizada separadamente. Neste estudo, a água ainda participa da reação de hidrólise. A simulação foi realizada seguindo o mesmo protocolo descrito anteriormente. As funções de distribuição radial (FDR's) obtidas na simulação do solvente são apresentadas na Figura 4.9.

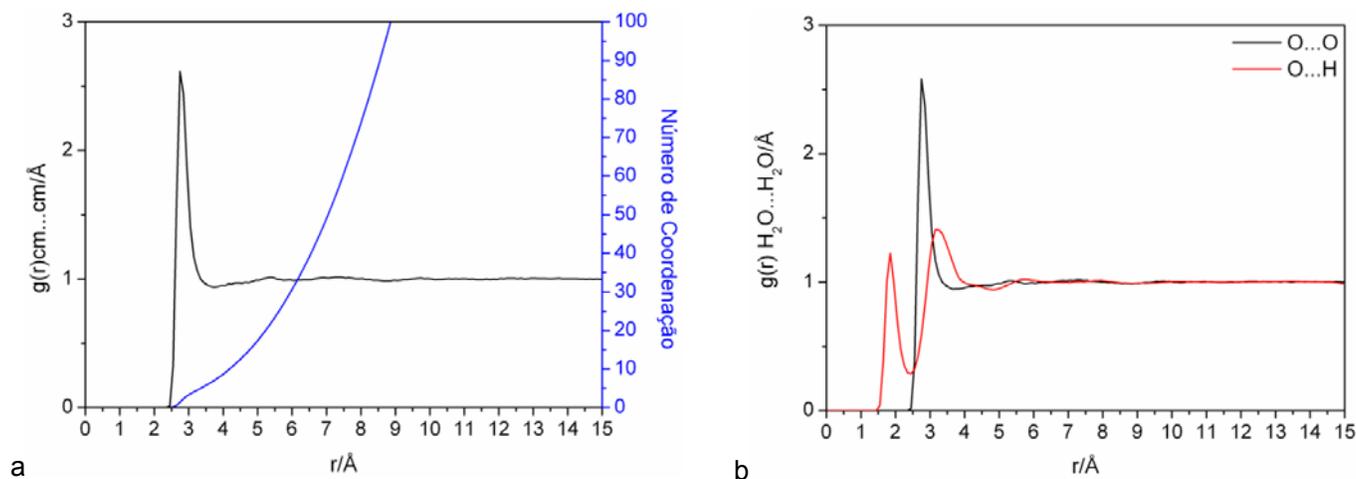


Figura 4.9: Funções de distribuição radial para a simulação NPT da água. (a)- $g(r) \text{cm}^3 \cdot \text{cm} / \text{Å}$ (b)- FDR's $g(r) \text{O}_w \cdots \text{O}_w$ e $g(r) \text{O}_w \cdots \text{H}_w$.

A curva representada na Figura 4.9a determina as camadas de solvatação do solvente. A Figura 4.9b representa as FDRs $g(r)_{O_w \cdots O_w}$ e $g(r)_{O_w \cdots H_w}$, que possuem os primeiros picos centrados em $r(O-O)=2,75\text{\AA}$ e $r(O-H)=1,85\text{\AA}$, respectivamente. Estes valores estão em excelente acordo com os valores obtidos experimentalmente²⁶: $r(O-O)=2,8\text{\AA}$ e $r(O-H)=1,9\text{\AA}$. A FDR que define as interações entre os centros de massa atesta uma camada de solvatação contendo 7 moléculas de água.

4.3.2– Simulação NPT para a molécula de cisplatina.

A simulação é composta de uma molécula de soluto, cisplatina, que é mantida rígida em sua geometria otimizada, envolvida por 1000 moléculas de solvente, no ensemble NPT.

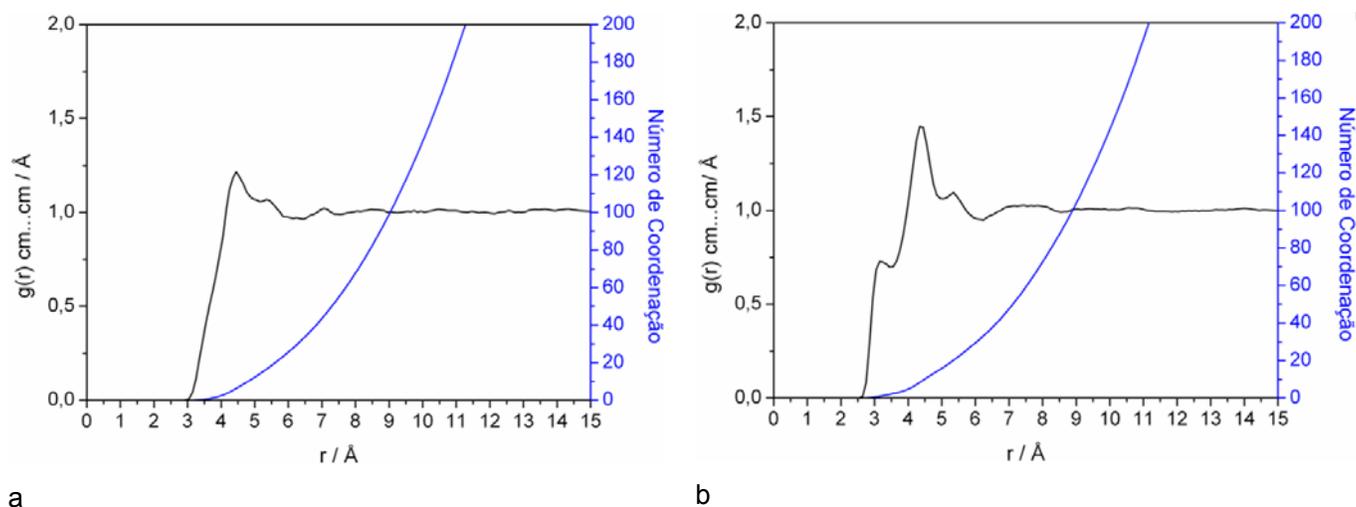


Figura 4.10: Funções de distribuição radial $g(r)_{\text{cm} \cdots \text{cm}}$ para a simulação NPT da cisplatina em água. (a) Conjunto 1 (b) Conjunto 2.

A Figura 4.10a, apresenta a FDR que define o número de coordenação do solvente ao soluto, ou seja, as camadas de solvatação. Para o conjunto 1, a primeira molécula de água está localizada na segunda esfera de coordenação da platina em $3,75\text{\AA}$. A primeira camada de solvatação é bem definida de $3,75\text{\AA}$ até $5,15\text{\AA}$ contemplando 14 moléculas de água. Uma segunda camada de solvatação é observada, atinge $6,45\text{\AA}$ e contém 33 moléculas de água. Na simulação para o conjunto 2, pode-se perceber a formação de um pico de baixa intensidade centrado em $3,15\text{\AA}$, que define a primeira camada de solvatação que se estende até $3,45\text{\AA}$ compreendendo 2 moléculas de água. A presença desta camada de solvatação é o grande diferencial entre a estrutura das duas soluções.

Como será visto a seguir, este fato se repete nas outras simulações que envolvem solutos de geometria quadrático-plana. A segunda camada de solvatação é também bem

descrita, estendendo-se até 5,05Å e abrange 16 moléculas de água. Uma terceira camada de solvatação é definida até 6,25 contendo 33 moléculas de água.

A Figura 4.11, mostra as FDRs para as interações Pt-H₂O. Para o conjunto 1, a $g(r)_{\text{Pt}\cdots\text{O}_w}$ tem seu primeiro pico centrado em 4,25Å e a $g(r)_{\text{Pt}\cdots\text{H}_w}$ em 4,85Å sendo ligeiramente menores que os valores obtidos na simulação NVT para a cisplatina em água²⁹, $g(r)_{\text{Pt}\cdots\text{O}_w}=4,45\text{Å}$ $g(r)_{\text{Pt}\cdots\text{H}_w}=4,95\text{Å}$ para o mesmo conjunto de parâmetros. Para o conjunto 2, a $g(r)_{\text{Pt}\cdots\text{O}_w}$ apresenta o primeiro pico em 4,25Å e um segundo pico, de intensidade mais baixa pode ser observado em 5,65Å. Para a $g(r)_{\text{Pt}\cdots\text{H}_w}$ são observados dois picos, em 4,75 e 7,05Å respectivamente. Entretanto, duas inflexões podem ser observadas, refletindo interações Pt⋯H₂O mais curtas, em $r=2,45\text{Å}$ para $g(r)_{\text{Pt}\cdots\text{H}_w}$ e 3,35Å para $g(r)_{\text{Pt}\cdots\text{O}_w}$.

Estes resultados indicam que a interação é mais forte, ou pelo menos acontece a uma distância menor quando o conjunto 2 é utilizado para a simulação. Para a simulação obtida através do conjunto 2 de parâmetros LJ, a primeira molécula de água está a 3,25Å do centro metálico, este resultado é um pouco menor que o valor de 3,8Å encontrado através de uma dinâmica quântica de Car-Parrinello²².

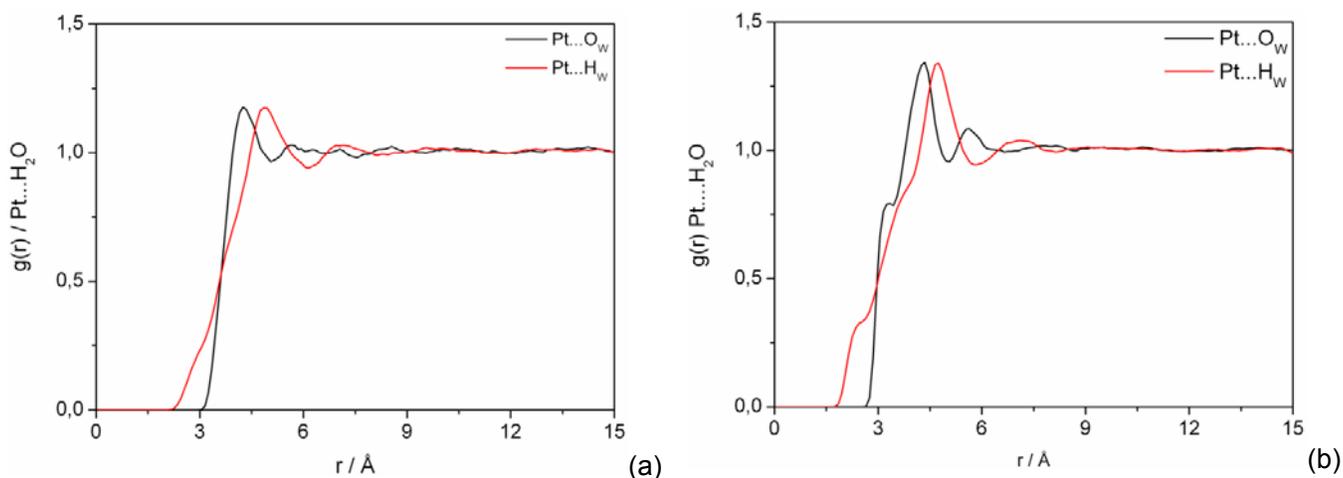


Figura 4.11: Funções de distribuição radial $g(r)_{\text{Pt}\cdots\text{H}_2\text{O}}$ para as simulações NPT da cisplatina em água. (a)Conjunto 1 (b)Conjunto 2.

Nas Figuras 4.12, 4.13 seguintes, são apresentadas as funções de distribuição radial para as interações $\text{Cl}\cdots\text{H}_2\text{O}$ e $\text{NH}_3\cdots\text{H}_2\text{O}$.

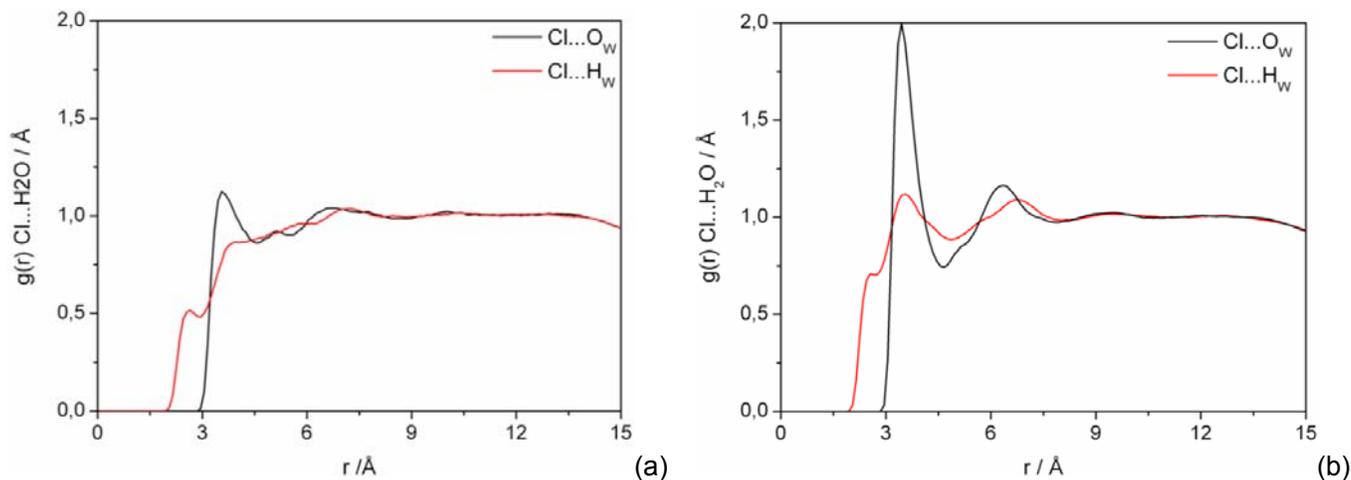


Figura 4.12 Funções de distribuição radial $g(r)\text{Cl}\cdots\text{H}_2\text{O}$ para as simulações NPT da cisplatina em água. (a)Conjunto 1 (b) Conjunto 2.

Entre os resultados apresentados para o conjunto 1, a $g(r)\text{Cl}\cdots\text{O}_w$ e a $g(r)\text{Cl}\cdots\text{H}_w$ apresentam apenas um pico bem descrito para cada FDR, centrados em 3,55 e 2,65Å respectivamente. Para o conjunto 2, dois picos são bem descritos para a interação $\text{Cl}\cdots\text{O}_w$. O primeiro centrado em 3,45Å e o segundo em 6,35Å. Para a $g(r)\text{Cl}\cdots\text{H}_w$ são apresentados, uma inflexão em 2,55Å e dois outros picos centrados em 3,55Å e 6,75Å. No resultado DM Car-Parrinello²² para a cisplatina, a primeira molécula de água aparece em 2,5Å dos átomos de cloro, enquanto que os resultados das simulações MC apresentadas aqui fornecem 2,75Å para o conjunto 2 e 2,95Å para o conj. 1. Apesar da pequena diferença entre estes últimos valores, o conjunto 2, fornece resultados mais coerentes com a dinâmica quântica.

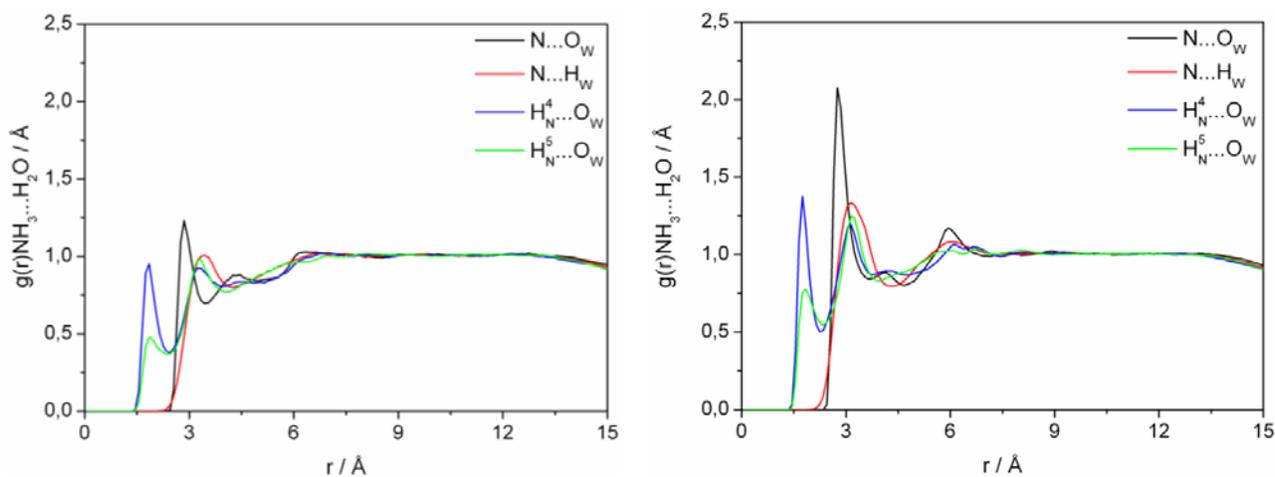


Figura 4.13 Funções de distribuição radial $g(r)\text{NH}_3\cdots\text{H}_2\text{O}$ para as simulações NPT da cisplatina em água. (a) Conjunto 1 (b) Conjunto 2.

Para as FDRs que caracterizam as interações dos grupos amino com o solvente, percebe-se que os picos para o conjunto 2 são mais intensos, apresentando números de coordenação maiores que para o conjunto 1. Para as curvas do conjunto 1 são encontrados picos $g(r)N\cdots O_W$ em 2,85Å e $g(r)N\cdots H_W$ centrado em 3,45Å. Estes valores atestam que as ligações de hidrogênio que ocorrem entre os grupos amino e água apresentam o átomo de nitrogênio atuando como doador de próton. Isto é ratificado pelas FDRs $g(r)H^4_N\cdots O_W$ e $g(r)H^5_N\cdots O_W$ com picos centrados em 1,85Å. Para estas mesmas FDRs, o segundo pico é encontrado em 3,25Å. Para o conjunto 2 os valores para a localização do pico são ligeiramente mais curtos. A curva $g(r)N\cdots O_W$ tem seu primeiro pico centrado em 2,75Å e $g(r)N\cdots H_W$ em 3,15Å. As FDRs para os hidrogênios H4 e H5 são também levemente diferentes apresentando seus primeiros picos centrados em 1,75 e 1,85Å, respectivamente. Mais uma vez, a conclusão geral é que o conjunto 2 fornece resultados estruturais que atestam uma maior interação soluto-solvente.

4.3.3—Simulação NPT para a espécie do reagente intermediário da primeira etapa (RI1).

Nas simulações conduzidas para o reagente intermediário, representado na Figura 4.14, foram diferenciados os hidrogênios H9 e H5, mantendo os hidrogênios H7=H6 e diferenciados os nitrogênios N4 e N8. Os cloretos ligantes também foram diferenciados em relação à proximidade e interação intermolecular com a molécula de água situada na segunda esfera de coordenação do átomo de platina.

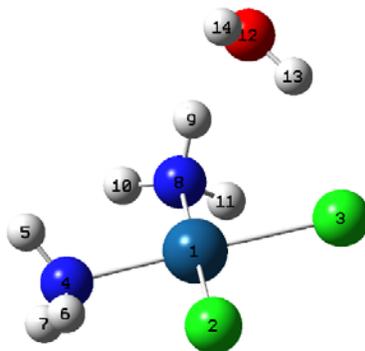


Figura 4.14: Representação do reagente intermediário da primeira etapa (RI1).

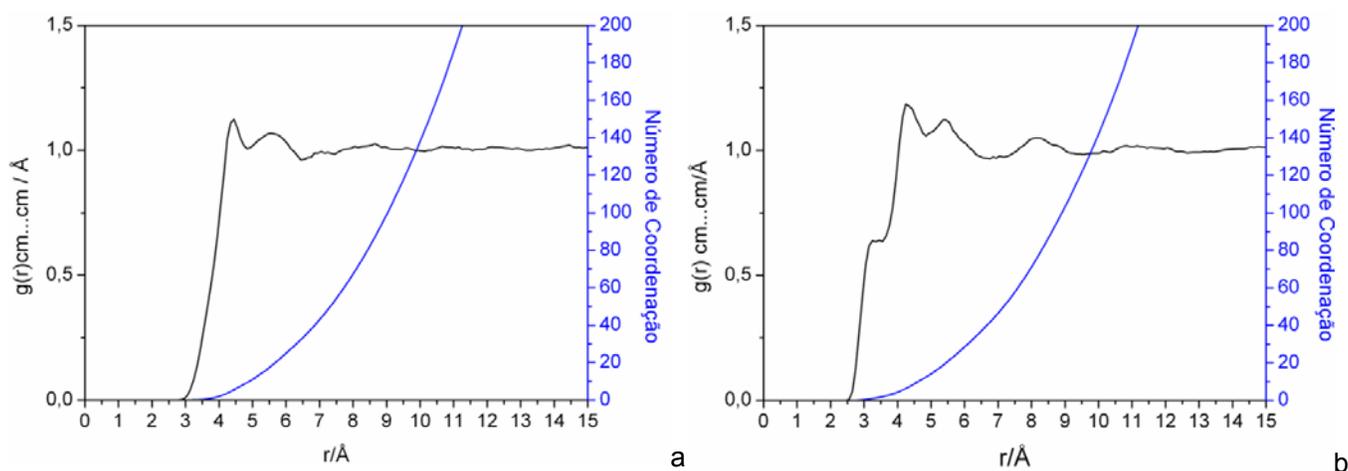


Figura 4.15: FDRs das interações entre os centros de massa para as simulações RI1 em água. (a) Conjunto 1 (b) Conjunto 2.

De acordo com os gráficos apresentados na Figura 4.15, a primeira molécula de água se encontra a uma distância de 3,85Å do soluto, enquanto que este valor é 3,25Å para o conjunto 2. Para o conjunto 1, são definidas claramente duas camadas de solvatação. A primeira é definida até 4,85Å e contém 9 moléculas de água. A segunda estende-se até 6,45Å contendo 32 moléculas de água. Mais uma vez, pode-se atestar a presença de uma inflexão descrita apenas pelo conjunto 2. Esta camada estende-se até 3,55Å e contém também duas moléculas de H₂O. É preciso ressaltar, que, a molécula de água estabilizada através de ligações intermoleculares à cisplatina é parte do soluto, RI1, e não deve ser vislumbrada como solvente. A segunda camada de solvatação é definida até 4,85Å abrangendo 12 moléculas de água. Uma terceira camada de solvatação é descrita, e atinge 6,75Å contendo 42 moléculas de água. Em uma análise geral, os valores diferentes para os parâmetros do potencial LJ(12-6) afetam principalmente a distância de interação entre o soluto e o solvente. Estas interações são mais curtas para o conjunto 2 e mais longas para o conjunto 1. Na Figura 4.16, encontram-se as FDRs para a interação do átomo de platina com as moléculas de água do solvente.

Para o conjunto 1, apresentado na Figura 4.16a podemos observar que as curvas são menos detalhadas e apresentam dois picos definidos para cada FDR. O primeiro pico para $g(r)_{Pt \cdots O_w}$ está centrado em 4,25Å e o segundo em 5,85Å. Já a $g(r)_{Pt \cdots H_w}$ apresenta os seguintes valores: 4,95 Å para o primeiro pico e 7,15Å para o segundo. Ao comparar estes valores com os resultados para a *cis*-DDP, observam-se estes picos praticamente coincidentes. Entretanto, o segundo pico para a interação $Pt \cdots O_w$ é mais bem definido do que para a *cis*-DDP. Este fato pode ser devido à presença da molécula de água na segunda esfera de coordenação da cisplatina no RI1.

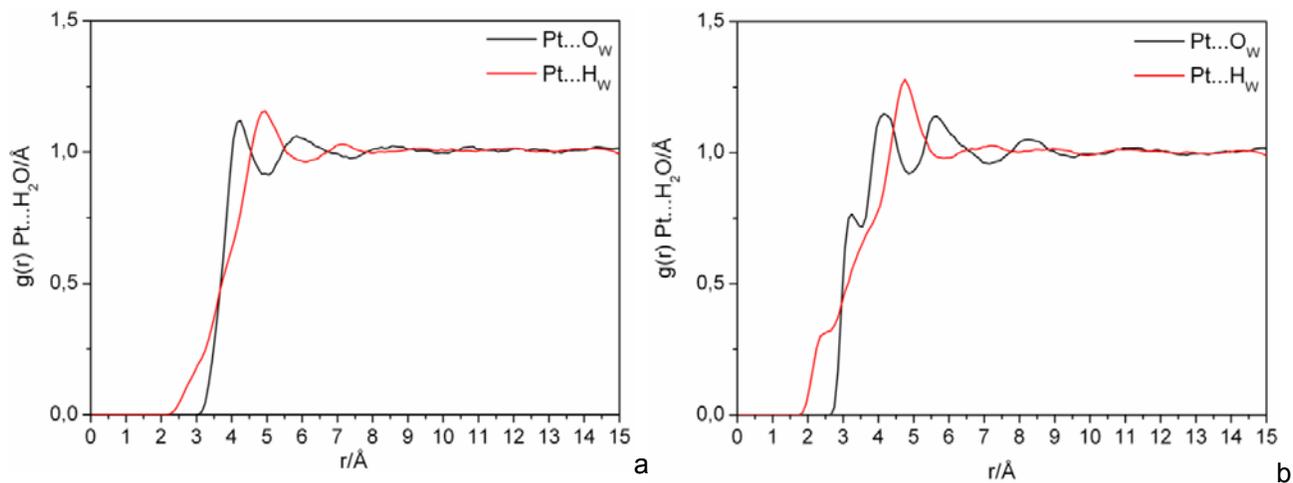


Figura 4.16. FDRs para as interações Pt...H₂O para as simulações da espécie RI1 em água.
(a) Conjunto 1 (b) Conjunto 2.

A primeira comparação que pode ser feita entre as FDRs que apresentam as interações entre cloretos e o solvente é a diferença entre os dois conjuntos de parâmetros. As FDRs obtidas pelo conjunto 2 (Figura 4.17b) são muito mais intensas com picos descritos mais detalhadamente. Os dois conjuntos são capazes de refletir na FDRs a singela diferença estrutural que existe entre os dois cloretos ligantes. No caso da espécie RI1, o Cl₍₃₎ está realizando ligações de hidrogênio com a molécula de água e, portanto está menos disponível para as interações com o solvente como mostram as FDRs $g(r)\text{Cl}\cdots\text{H}_\text{W}$. A primeira molécula de água do solvente está próxima do Cl(3) a 2,85Å e do Cl(2) a 2,55Å de acordo com os dados da simulação com o conjunto 2.

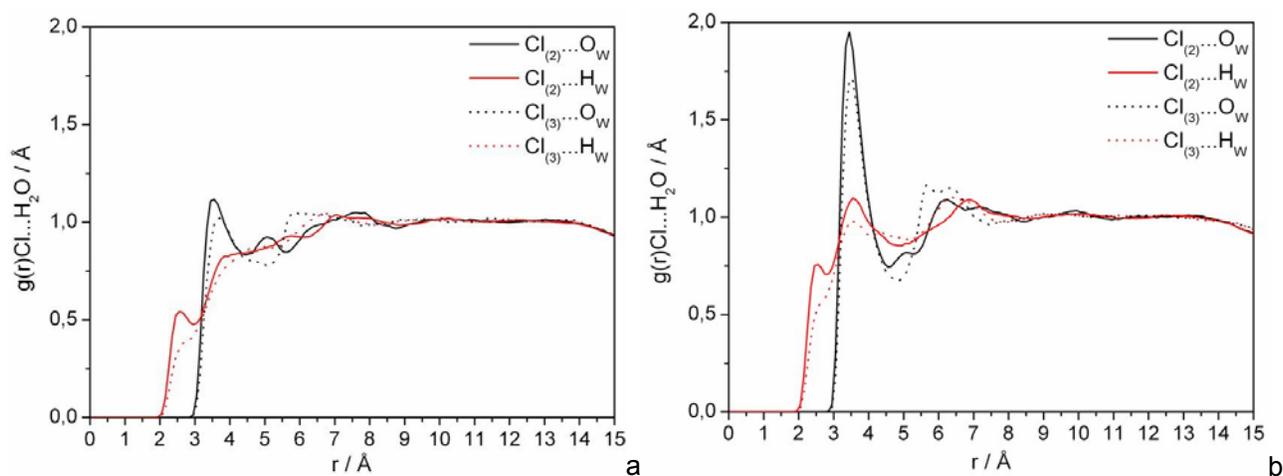


Figura 4.17. Funções de distribuição radial para Cl...H₂O para as simulações NPT da espécie RI1 em água. (a) Conjunto 1 (b) Conjunto 2.

Para o conjunto 1, dois picos podem ser observados para a $g(r)Cl_{(2)}\cdots O_W$ centrados em 3,55 e 5,05Å. Já para a $g(r)Cl_{(3)}\cdots O_W$ apenas um pico é bem descrito centrado em 3,75Å. Para a $g(r)Cl_{(2)}\cdots H_W$ apenas um pico é descrito e centrado em 2,55. Os resultados apresentados para o conjunto 2 atestam dois picos para $g(r)Cl_{(2)}\cdots O_W$ centrados em 3,45 e 6,25Å. A $g(r)Cl_{(3)}\cdots O_W$ apresenta seu primeiro pico coincidente com a $g(r)Cl_{(2)}\cdots O_W$ e outros dois picos quase sobrepostos centrados em 5,65 e 6,35Å. Para a $g(r)Cl_{(2)}\cdots H_W$ são encontrados três picos bem descritos centrados em 2,55, 3,55 e 6,85Å. E a análise da FDR $g(r)Cl_{(3)}\cdots H_W$ fornece dois picos, centrados em 3,55 e 6,35Å. Na Figura 4.18 abaixo são apresentadas as FDRs para as interações entre os grupos amino e as moléculas de água do solvente. Apenas as $g(r)NH\cdots O_W$ serão utilizadas para análise.

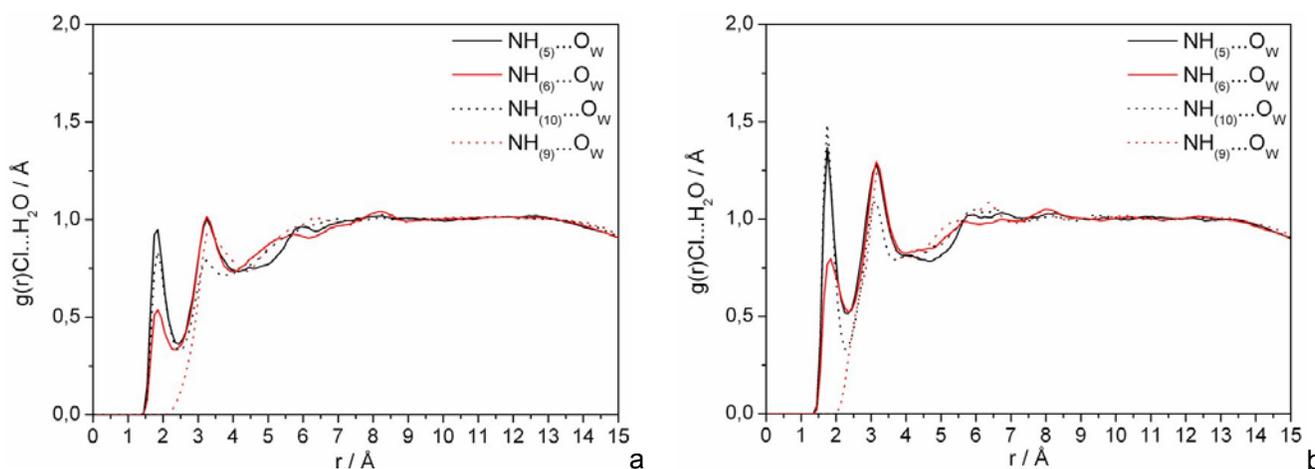


Figura 4.18: FDRs para as interações $NH\cdots H_2O$ para as simulações da espécie RI1 em água. (a) Conjunto 1 (b) Conjunto 2.

De acordo com a Figura 4.18, os hidrogênios dos grupos amino foram diferenciados da seguinte forma: $H_{(5)}\neq H_{(6)}=H_{(7)}$ e $H_{(9)}\neq H_{(10)}=H_{(11)}$ e a diferença principal está em relação ao átomo de hidrogênio $H_{(9)}$ que é aquele ligado à água na segunda esfera de coordenação da platina. Esta ligação faz com que o $H_{(9)}$ esteja menos disponível para ligações com as moléculas de solvente, o que é evidenciado para os dois conjuntos de FDRs. No caso do conjunto 1, a primeira molécula de solvente está a uma distância $NH_{(9)}\cdots O_W=3,15\text{Å}$ para o conjunto 1 e $2,85\text{Å}$ para o conjunto 2. Mais uma vez, estes gráficos mostram que o soluto interage com o solvente em distâncias mais curtas para a simulação conduzida com o conjunto 2 de parâmetros LJ.

4.3.4– Simulação NPT para o estado de transição TS1.

Na simulação do estado de transição da primeira etapa da hidrólise, foram diferenciados os dois átomos de cloro e os dois átomos de nitrogênio presentes na estrutura. Além disso, foram definidas, para essa espécie em solução, funções de distribuição radial que caracterizam as interações da água, já coordenada o metal, com as moléculas livres do solvente. A molécula de água ligada a platina é diferenciada das moléculas do solvente pela definição das cargas atômicas para os átomos de oxigênio e hidrogênios, como foi apresentado na Tabela 4.10.

As curvas representadas na Figura 4.19 determinam as camadas de solvatação do soluto para os dois conjuntos estudados. Para o conjunto 1 (a) foram bem definidas duas camadas de solvatação. A primeira se inicia 3,85Å e se estende até 4,95Å e é composta por 11 moléculas de água. Uma segunda camada de solvatação pode ser observada até 6,25Å contemplando 30 moléculas de água.

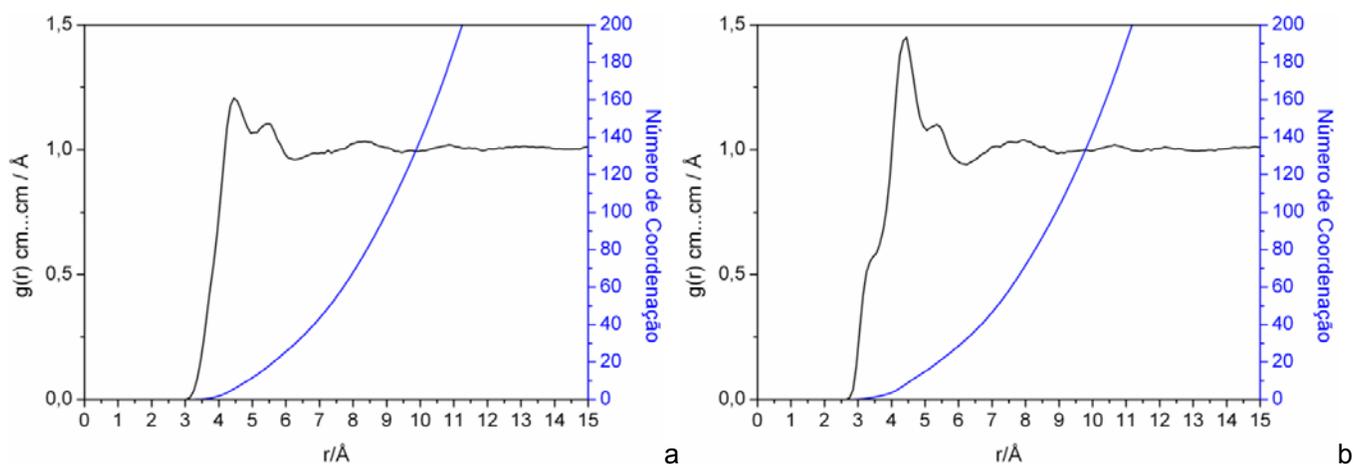


Figura 4.19: Funções de distribuição radial $g(r)\text{cm}^3\cdot\text{cm}^{-3}$, para as simulações NPT do estado de transição TS1 em água. a – Conjunto 1, b – Conjunto 2.

Para o conjunto 2, são observadas duas camadas de solvatação bem definidas e uma inflexão em 3,65Å coincidente com a presença de aproximadamente duas moléculas de água. A primeira camada de solvatação atinge 5,05Å e contém 15 moléculas de água. A segunda camada de solvatação estende-se até 6,25Å abrangendo 32 moléculas de solvente.

Na Figura 4.20, são apresentadas as FDR's $g(r)\text{Pt}\cdots\text{O}_w$ e $g(r)\text{Pt}\cdots\text{H}_w$. Para o conjunto 1, estas FDRs possuem os primeiros picos centrados em 4,25Å e 4,85Å respectivamente. Para o conjunto 2, os valores são iguais a 4,25Å ($\text{Pt}\cdots\text{O}$) e 4,75Å ($\text{Pt}\cdots\text{H}$).

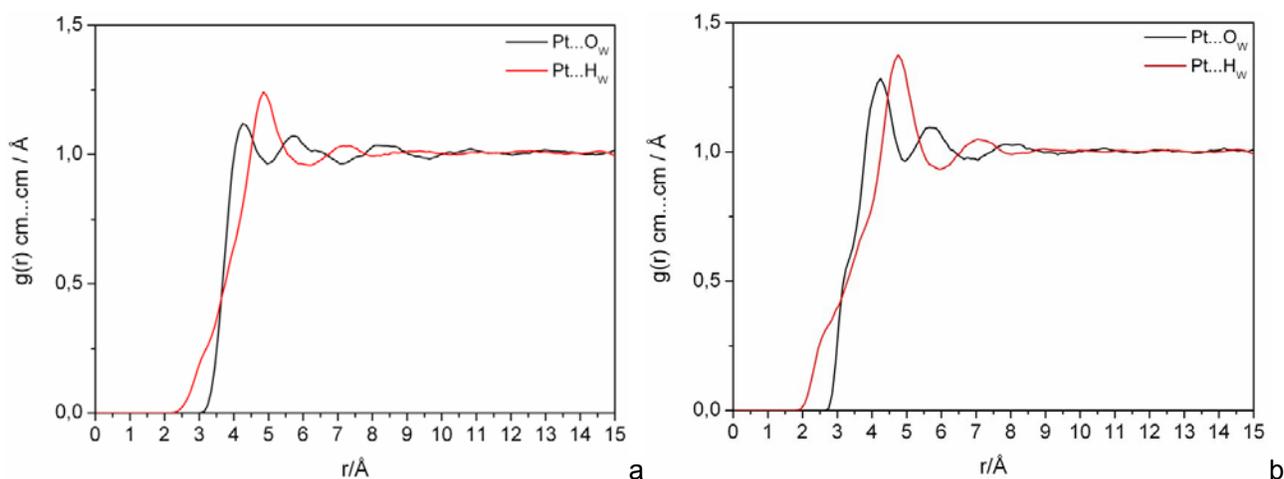


Figura 4.20: FDRs para a interação platina-solvente para as simulações NPT do estado de transição TS1 em água. a – Conjunto 1, b – Conjunto 2.

É preciso ressaltar que estes resultados das FDR's são os mesmos obtidos na simulação para a cisplatina, para ambos os conjuntos e se diferenciam pela intensidade dos picos apresentados. As curvas entre os dois conjuntos são bastante semelhantes diferenciando-se apenas pela intensidade dos picos e pela distância na qual é encontrada a primeira molécula de solvente, 3,55Å no conjunto 1 e 3,05Å para o conjunto 2, valores retirados das FDRs $g(r)_{Pt\cdots H_W}$.

De acordo com a Figura 4.21 especialmente os gráficos a e b (referentes às interações cloreto-solvente), podem ser observados os efeitos da mudança estrutural que ocorre no estado de transição, através das interações com o solvente, dos ligantes axiais e equatoriais. A diferença é mais pronunciada para os cloretos uma vez que o comprimento da ligação Pt-Cl é bastante diferente para o cloreto axial e o cloreto equatorial. O cloreto equatorial está mais disponível para realizar ligações de hidrogênio com as moléculas do solvente por estar mais distante da esfera de coordenação da platina. A FDR $g(r)_{Cl_{AX}\cdots H_W}$, por exemplo, mostra a primeira molécula de água a 3,05Å para o conj.1 e 2,75Å para o conjunto 2. No caso do cloreto equatorial essas distâncias são iguais a 2,75Å e 2,55Å respectivamente.

Os grupos amino axial e equatorial do estado de transição não são diferenciados em solução, uma vez que os comprimentos de ligação Pt-N são pouco diferentes. Entretanto, estão disponíveis para efetuarem ligações de hidrogênio com o solvente. Através das FDRs da Figura 4.21 percebe-se que os cloretos atuam como aceitadores de próton e os átomos de nitrogênio como doadores para as ligações de hidrogênio que são estabilizadas com o solvente.

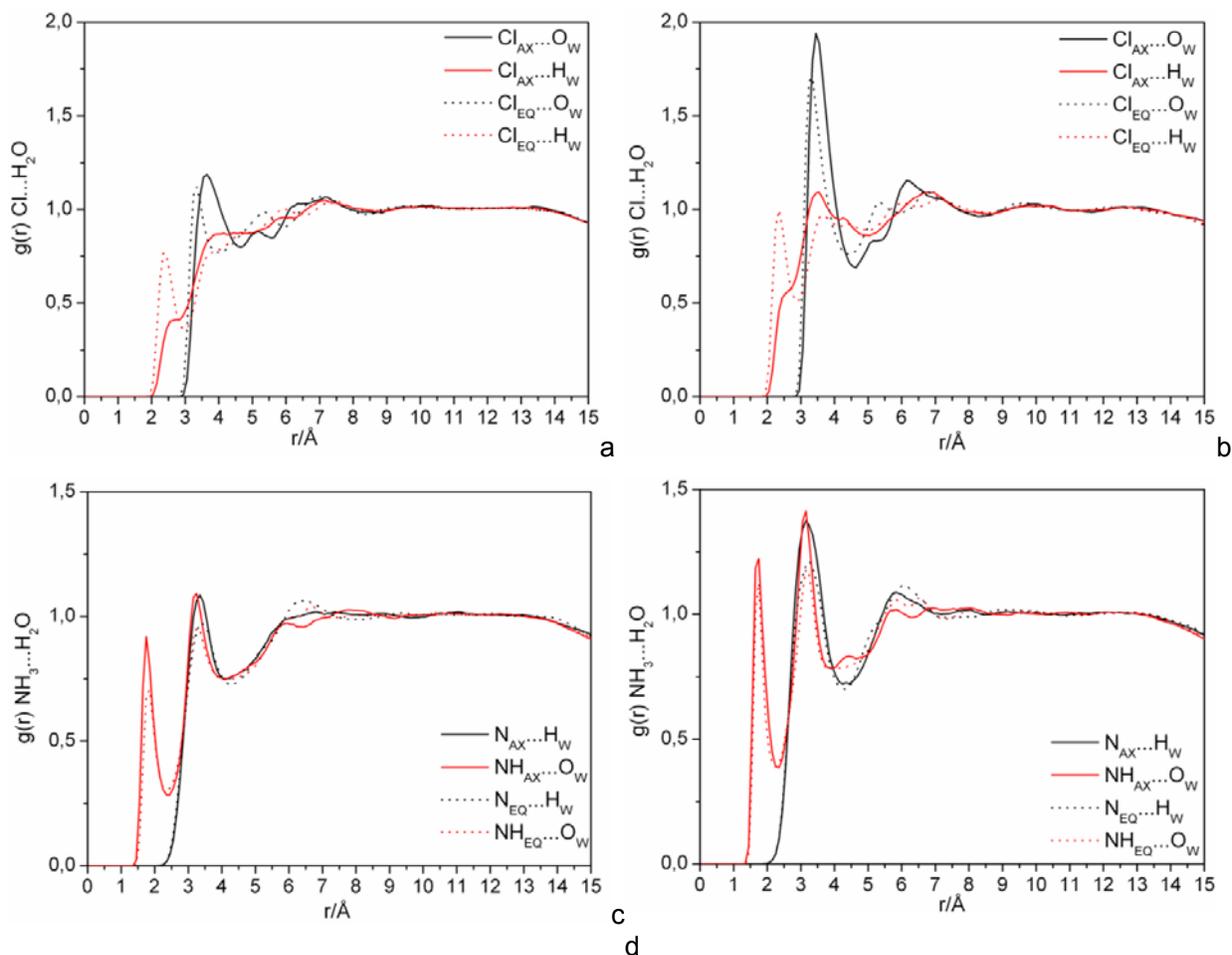


Figura 4.21: FDRs para as interações Cl-H₂O e NH₃-H₂O, para as simulações NPT do estado de transição TS1 em água. a e c – Conjunto 1, b e d – Conjunto 2.

4.3.5– Simulação NPT para o produto intermediário da primeira etapa (PI1).

Para as simulações realizadas do PI1 em água, foram diferenciados os átomos de cloro representando o cloreto que permanece ligado e o cloreto que é estabilizado, através de ligações de hidrogênio, na segunda esfera de coordenação do átomo de platina. Além disso, os dois grupos amino são também diferenciados, uma vez que estão envolvidos com a ligação de hidrogênio que estabiliza o cloreto. Na Figura 4.22 são apresentadas as funções de distribuição radial que avaliam as interações entre os centros de massa do soluto e do solvente.

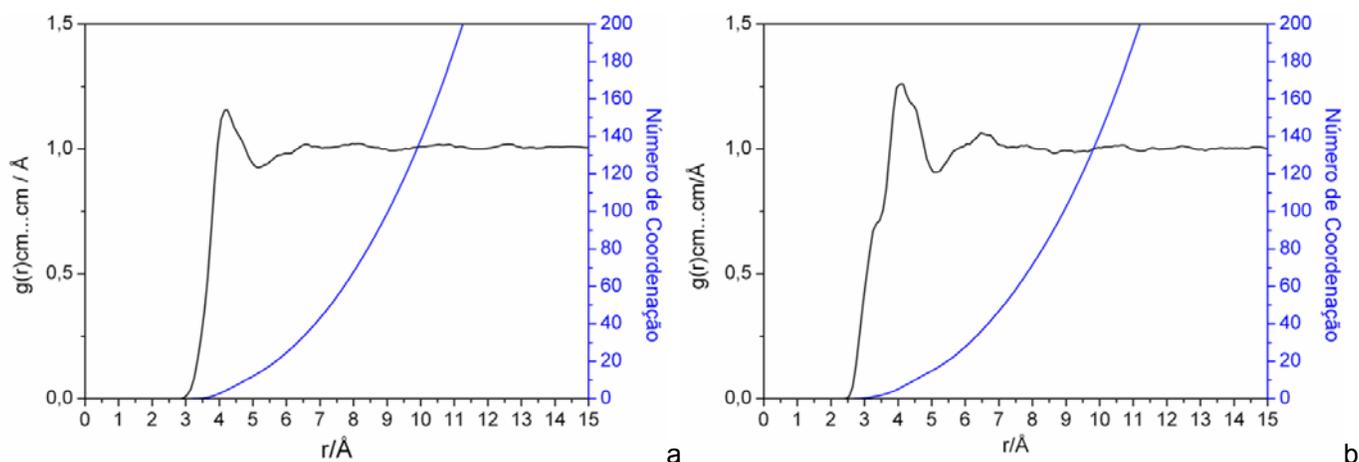


Figura 4.22- Funções de distribuição radial para a interação centro de massa soluto- centro de massa solvente para a espécie PI1. a - Conjunto 1 e b - Conjunto 2.

De acordo com a Figura 4.22, pode ser observada apenas uma camada de solvatação para o conjunto 1. Esta atinge $5,15\text{\AA}$ e contempla 14 moléculas de água. Para esta mesma FDR a primeira molécula de solvente pode ser observada a $3,75\text{\AA}$ do centro de massa do soluto. Para o conjunto 2, uma inflexão é encontrada em $3,45\text{\AA}$ na qual são observadas em média, 1,73 moléculas de água. A segunda camada de solvatação é definida até $5,15\text{\AA}$, coincidente com a análise para o conjunto1, entretanto compreende 16 moléculas de água. A primeira molécula de água para o conjunto 2 está a uma distância $0,5\text{\AA}$ menor que para o conjunto1. Na Figura 4.23 abaixo são apresentadas as FDRs para as interações do átomo de platina com o solvente na espécie PI1.

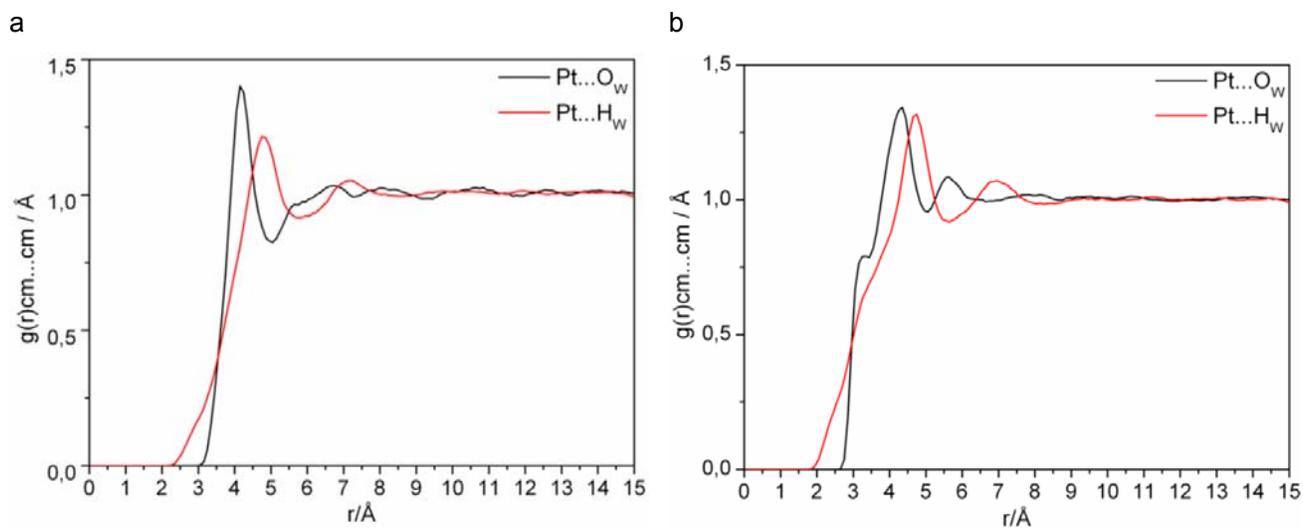


Figura 4.23: FDRs para as interações $\text{Pt}\cdots\text{H}_2\text{O}$ para as simulações da espécie PI1 em água. a - Conjunto 1 e b - Conjunto 2.

Para o conjunto 1, são apresentados claramente, um pico para a $g(r) \text{Pt}\cdots\text{O}_W$, centrado em 4,15Å e dois para a $g(r) \text{Pt}\cdots\text{H}_W$ localizados em 4,75 e 7,15Å. Para o conjunto 2 as diferenças se apresentam na similaridade entre as intensidades dos picos das $g(r) \text{Pt}\cdots\text{O}_W$ e $\text{Pt}\cdots\text{H}_W$ além da presença da inflexão em 3,45Å. Nesta distância são encontradas duas moléculas de água. Os picos para as FDRs do conjunto 2 estão centrados em 4,35 e 4,75Å para $g(r) \text{Pt}\cdots\text{O}_W$ e $g(r) \text{Pt}\cdots\text{H}_W$, respectivamente. Na Figura 4.24, são apresentadas as FDRs para as interações com os cloretos, o coordenado e o que está estabilizado na segunda esfera de coordenação da platina.

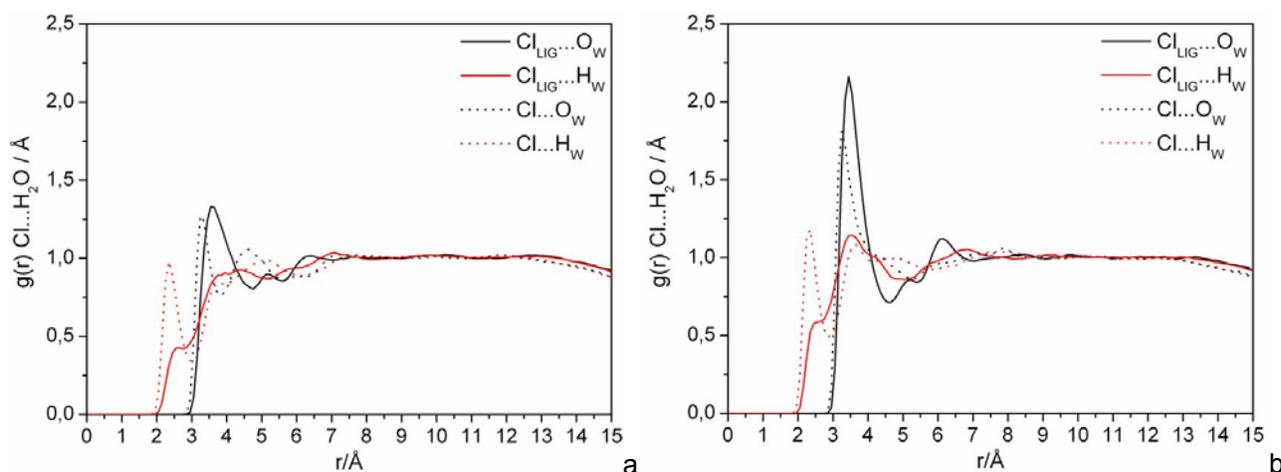


Figura 4.24: FDRs para as interações $\text{Cl}\cdots\text{H}_2\text{O}$ para as simulações da espécie PI1 em água.

a - Conjunto 1 e b - Conjunto 2.

Para o conjunto 1 o primeiro pico para $g(r)\text{Cl}\cdots\text{H}_W$ está centrado em 2,35Å. Este valor é coincidente para a mesma $g(r)$ na análise das curvas para o conjunto 2. Um segundo pico pode ser observado para $g(r)\text{Cl}\cdots\text{H}_W$ centrado em 3,65Å para o conjunto 2. Na FDR obtida pelo conjunto 1, nesta mesma distância apresenta-se apenas um pico muito suave. Os primeiros picos para $g(r)\text{Cl}\cdots\text{O}_W$ estão centrados em 3,25Å para os dois conjuntos de parâmetros. Um segundo pico é encontrado para o conjunto 1, centrado em 4,55Å.

Para o cloreto coordenado, as interações com a água são mais longas. A $g(r)\text{Cl}_{\text{LIG}}\cdots\text{H}_W$ para o conj.1 apresenta seu primeiro pico centrado em 2,65Å e um outro ponto de máximo pode ser encontrado, caracterizado mais por um patamar, centrado em 4,05Å. Já para o conjunto 2, uma inflexão é encontrada em 2,55Å para a $g(r)\text{Cl}_{\text{LIG}}\cdots\text{H}_W$. O primeiro pico bem descrito para esta FDR está centrado em 3,55Å. Os picos para $g(r)\text{Cl}_{\text{LIG}}\cdots\text{O}_W$ estão centrados em 3,55 e 3,45Å, respectivamente, para os conjuntos 1 e 2. Outro pico pode ser encontrado para ambos os conjuntos centrados à mesma distância de interação, 5,15Å.

O mesmo estudo que foi conduzido para a cisplatina, a simulação DM de Car-

Parrinello foi também realizado para a espécie monoaquado adicionada ao cloreto solvatado, ou seja, uma espécie intermediária do produto. Neste trabalho os resultados para o primeiro pico da $g(r)Cl \cdots H_W$ mostram este centrado em 2,3Å, valor que está em bom acordo com o encontrado aqui, obtido pelos conjuntos 1 e 2. Nesta mesma distância, os autores atestam a presença de uma inflexão para a $g(r)Cl_{LIG} \cdots H_W$. Além disso, existe um segundo pico centrado em 2,45Å. Este estudo de Car-Parrinello levou em consideração apenas 35 moléculas de água e abrange as interações até 4,0Å o que provavelmente superestima as interações soluto-solvente, apesar do sofisticado tratamento através de procedimentos quântico-mecânicos.

As funções de distribuição radial para as interações $NH_3 \cdots H_2O$ não apresentam, grandes diferenças entre as simulações realizadas com os diferentes conjuntos. Os primeiros picos das $g(r)N \cdots H_W$ estão centrados em 3,35Å para o conjunto 1 e 3,15 para o conjunto 2. As FDRs $g(r)NH \cdots O_W$ apresentam picos coincidentes em 1,75Å.

4.3.6– Simulação NPT para a monoaquomonoclorodiaminoplatina(II) (MADP).

A simulação para a espécie monoaquado foi conduzida através de protocolo idêntico aos mencionados anteriormente. Nas Figuras seguintes encontram-se as funções de distribuição radial obtidas através destas simulações e a análise estrutural desta espécie em solução.

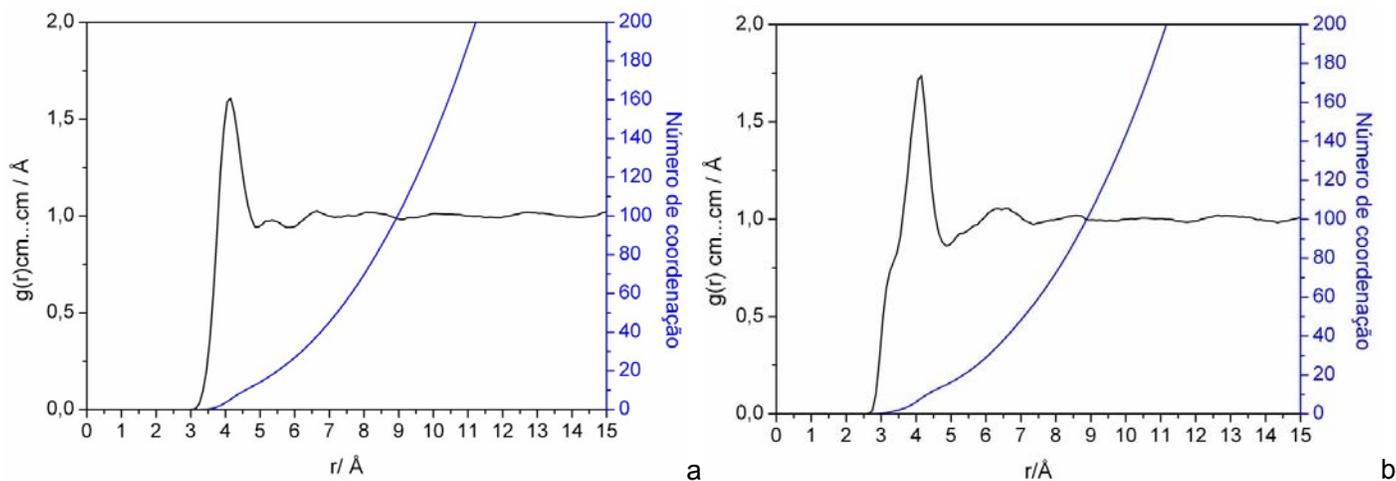


Figura 4.25: Funções de distribuição radial das interações entre os centros de massa para as simulações NPT da madp em água.

Através das curvas apresentadas na Figura 4.25 observam-se as camadas de solvatação que são formadas ao redor do soluto. Para o conjunto 1, (Figura 4.25a), tem-se

uma primeira camada de solvatação bem definida que inicia-se em 3,75Å (primeira molécula do solvente) e atinge 4,95Å contemplando 14 moléculas de água. Uma segunda camada pode ser observada até 5,85Å contendo 25 moléculas de água. Para o conjunto 2, além de duas camadas de solvatação é observada novamente a inflexão em 3,45Å distância na qual são encontradas, em média, 2 moléculas de água. A primeira camada de solvatação é estendida até 4,85 com 15 moléculas de água e a segunda atinge 7,35Å contendo 56 moléculas de água.

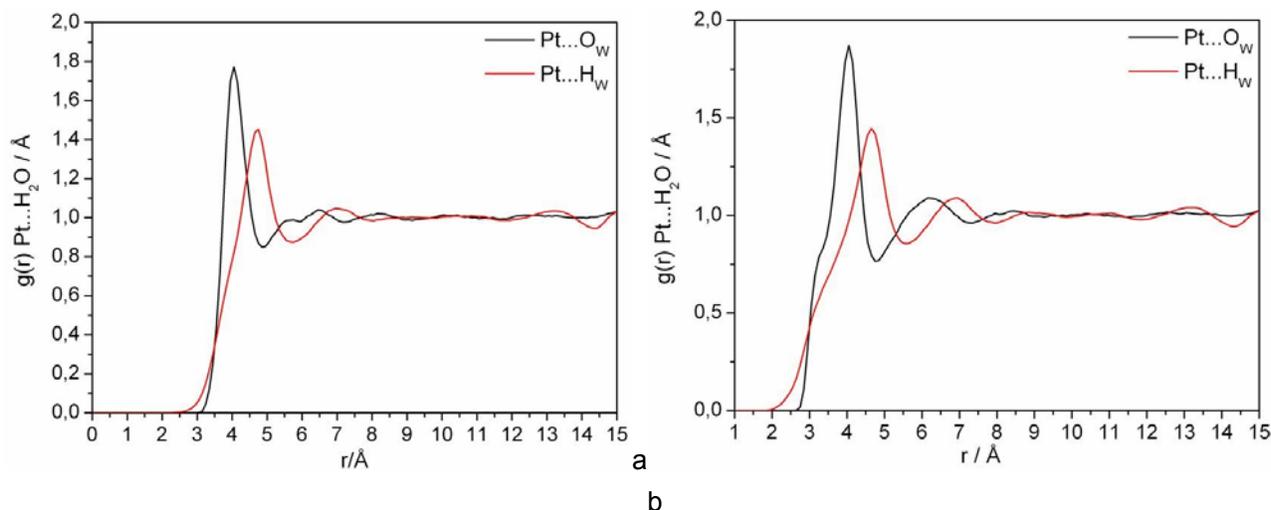


Figura 4.26- FDRs para as interações Pt-H₂O nas simulações da madp em água.

a-Conjunto 1. b-Conjunto 2.

Analisando as curvas apresentadas na Figura 4.26, percebe-se a similaridade entre os dois conjuntos de parâmetros LJ. Entretanto as FDRs para o conjunto 2 iniciam-se em distâncias menores que para o conjunto 1. A primeira molécula de água aparece a $Pt\cdots O_w = 3,25\text{Å}$ para o conjunto 2 e a $Pt\cdots O_w = 3,65$ para o conj. 1. Os primeiros picos das FDRs para o conjunto 1 estão centrados em 4,05 para $g(r)Pt\cdots O_w$ e 4,75Å para $g(r)Pt\cdots H_w$. Já para o conjunto 2 esses valores são 4,05 para $g(r)Pt\cdots O_w$ e 4,65Å para $g(r)Pt\cdots H_w$. Diferente do que acontece para as interações Pt-H₂O na cisplatina, as intensidades dos picos das FDR $Pt\cdots O_w$ e $Pt\cdots H_w$ são bem diferentes. No caso da monoaquo, as interações do átomo de platina com o oxigênio da água se mostram através de picos mais intensos ratificando a análise realizada no capítulo anterior, onde foi mostrado que as curvas de energia potencial com aproximação do tipo $Pt\cdots OH_2$ são as mais estáveis, fornecendo energias de interação de até $-14,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (MADP-XII, ao nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ). Na Figura 4.27, são encontradas as FDRs que definem as interações cloreto-solvente.

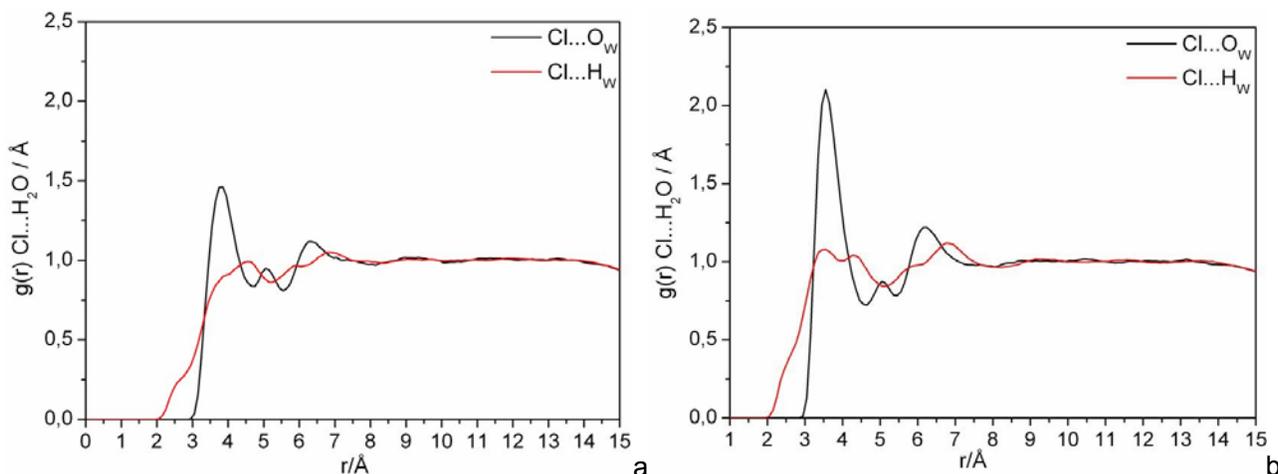


Figura 4.27: FDRs para as interações Cl-H₂O nas simulações madp em água.

a-Conjunto 1. b-Conjunto 2.

Para o conjunto 1, Os primeiros picos das FDR's $g(r)Cl\cdots O_W$ e $g(r)Cl\cdots H_W$ estão centrados em 3,85Å e 4,55Å respectivamente. Para o conjunto 2, estes picos estão centrados em 3,55 para as duas curvas $g(r)Cl\cdots O_W$ e $g(r)Cl\cdots H_W$. A diferença entre os dois conjuntos de curvas está basicamente na maior intensidade dos picos para o conjunto 2 e nas menores distâncias de interação cloreto-solvente.

Apesar dos átomos de nitrogênio também serem diferenciados ao longo da simulação, as diferenças não são tão visíveis apesar das interações intermoleculares com os ligantes aquo e cloreto. Sendo os átomos $N_{(3)}$ e $H_{(5)}$ vizinhos ao cloreto e os nitrogênios $N_{(4)}$ e $H_{(6)}$ mais próximos à água coordenada, os primeiros picos das FDRs para a $g(r)H_{(5)}\cdots O_W$ estão centrados em 1,75Å para o conj.1 e 1,65Å para o conj.2. Para as $g(r)N_{(3)}\cdots H_W$, temos picos centrados em 3,35Å (conj.1) e 3,15Å (conj.2). Já para as FDR'S correspondentes ao $N_{(4)}$, os primeiros picos foram observados em 3,35Å ($g(r)N_{(4)}\cdots H_W$) para o conj.1 e 3,25 para o conj.2. As FDRs $g(r)H_{(6)}\cdots O_W$ apresentam os primeiros picos centrados em 1,85Å para o conj.1 e 1,75Å para o conj.2.

4.3.7 - Simulação NPT para Cloreto (Cl).

Seguindo o mesmo protocolo para a simulação do cloreto livre em água, a análise estrutural é descrita através das funções de distribuição radial originadas da simulação. A Figura 4.28 apresenta as duas funções de distribuição radial para as interações entre os centros de massa do soluto e do solvente, nas simulações com os dois conjuntos de parâmetros.

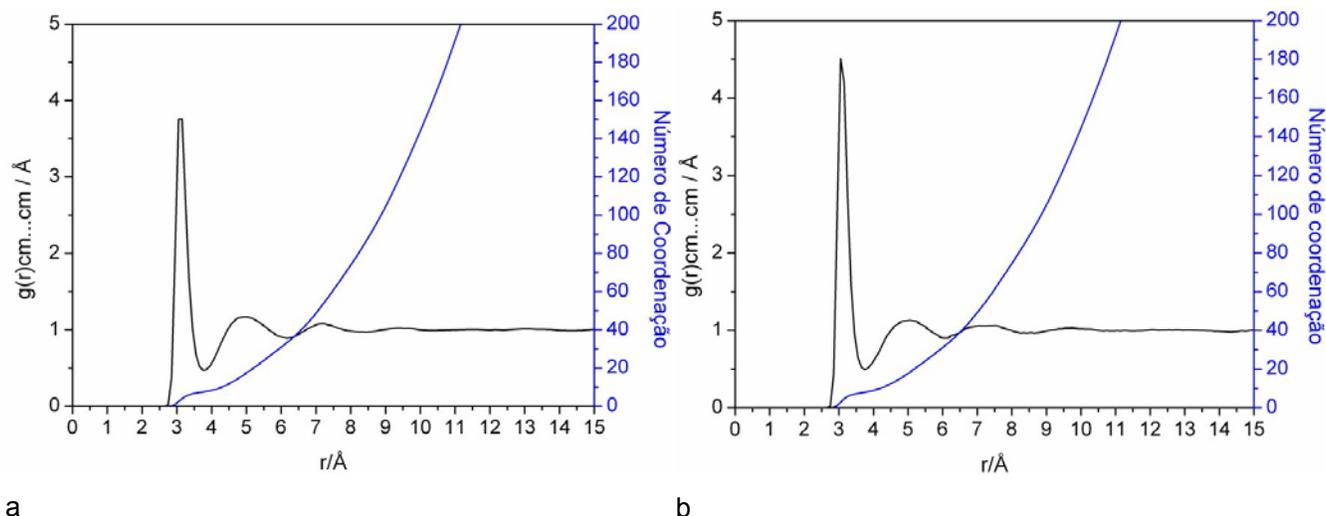


Figura 4.28: Funções de Distribuição Radial para as interações entre os centros de massa. Simulações do Cl⁻ em água. a-Conjunto 1; b-Conjunto 2.

As duas curvas apresentadas na Figura 4.28 são bastante semelhantes para os dois conjuntos de parâmetros, produzindo três camadas de solvatação. A diferença entre elas está apenas na intensidade do primeiro pico que define a primeira camada de solvatação. As primeiras camadas de solvatação compreendem o intervalo até 3,75Å e são formadas, em média, por 7 moléculas de água para o conjunto 1 e 8 moléculas de água para o conj.2. A segunda camada de solvatação pode ser observada até 6,15Å (para ambos os conjuntos de parâmetros) contemplando 33 moléculas de água.

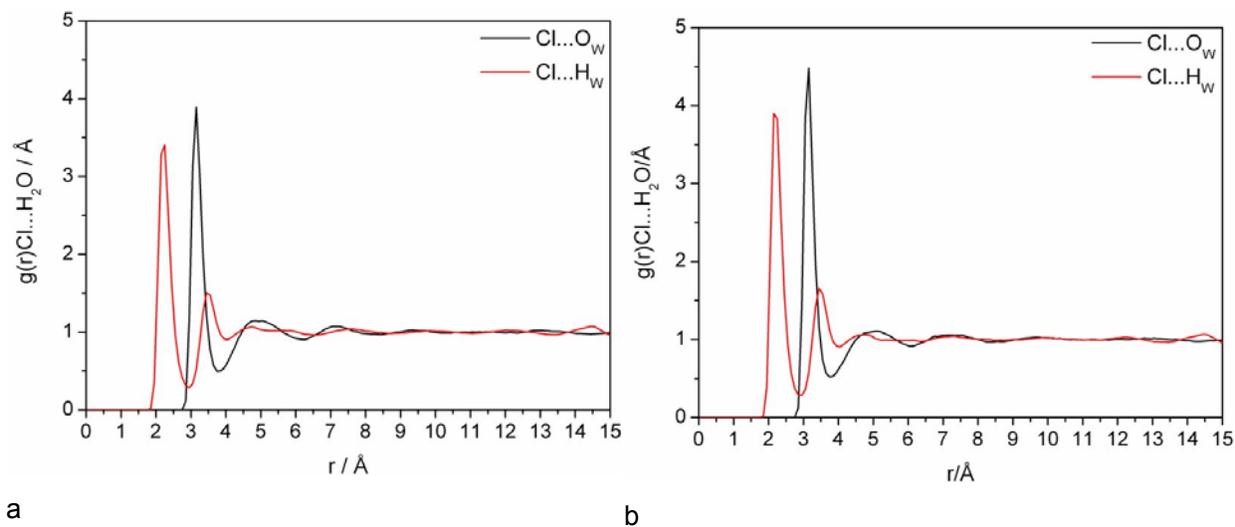


Figura 4.29: FDRs para as interações Cl⁻·H₂O nas simulações do cloreto em água. a-Conjunto 1; b-Conjunto 2.

Os máximos dos primeiros picos das FDRs $g(r)Cl\cdots H_W$ e $g(r)Cl\cdots O_W$ para os conjuntos 1 e 2 também são muito similares. Os primeiros picos para $g(r)Cl\cdots H_W$ estão localizados em 2,25Å e 2,15Å respectivamente para os conjuntos 1 e 2. Já para a $g(r)Cl\cdots O_W$, as funções de distribuição apresentam os primeiros picos centrados em 3,15 para ambos os conjuntos de parâmetros LJ utilizados.

Considerando a faixa de 3,16-3,20Å, para o valor máximo do primeiro pico da $g(r)Cl\cdots O_W$, que foi encontrada em um trabalho utilizando o potencial TIP4P³² para o solvente e, que determinou para diversos eletrólitos em solução aquosa, o número de coordenação do cloreto de 5,0 a 8,0 moléculas de água³³, os resultados apresentados aqui, 7-8 moléculas de água para as primeiras camadas de solvatação, podem ser considerados bastante satisfatórios.

O ensemble NPT fornece vários resultados termodinâmicos que podem caracterizar a boa qualidade da simulação. Para a entalpia de solvatação do cloreto os valores, $\Delta H_{sol} = -74 \pm 4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (conjunto 1) e $-83 \pm 4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (conjunto 2) foram encontrados, sendo que o resultado experimental é $-82 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Outro resultado conhecido, obtido através de simulação de Monte Carlo^{33,34} é $-80 \pm 5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ que também está de bom acordo com os resultados obtidos aqui especialmente para o conjunto 2.

É interessante ressaltar, que no caso do cloreto livre em solução, os parâmetros intermoleculares utilizados são diferentes dos apresentados na literatura, diferentes entre si, e ainda assim fornecem bons resultados em comparação com dados já publicados.

4.3.7-Simulações para as espécies da segunda etapa da reação de hidrólise da cisplatina.

Seguindo o mesmo protocolo, foram conduzidas as simulações em água para as espécies da segunda etapa da hidrólise da cisplatina, incluindo reagentes e produtos intermediários. Na Tabela 4.11 são apresentadas as cargas atômicas calculadas ao nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ e utilizadas nas simulações. Observando a Tabela 4.11 pode-se perceber a variação das cargas atômicas ao longo da reação. A carga do átomo de platina, por exemplo, aumenta progressivamente (com exceção da estrutura TSAB) até atingir 0,43 na espécie DAP que é um cátion de carga 2+. A diferença estrutural nas espécies também pode ser avaliada através das cargas atômicas dos átomos de nitrogênio. Nas espécies dos reagentes intermediários, o grupo amino mais próximo ao cloreto, apresenta o nitrogênio com carga atômica mais negativa do que o outro, mais próximo à água coordenada. Já na espécie PI2, os nitrogênios voltam a posições de mesma simetria e suas cargas atômicas são novamente equilibradas.

Tabela 4.11: Cargas atômicas CHelpG (q/e) calculadas ao nível MP2/6-31g(d,p)/LANL2DZ para as espécies^a da segunda etapa da hidrólise.

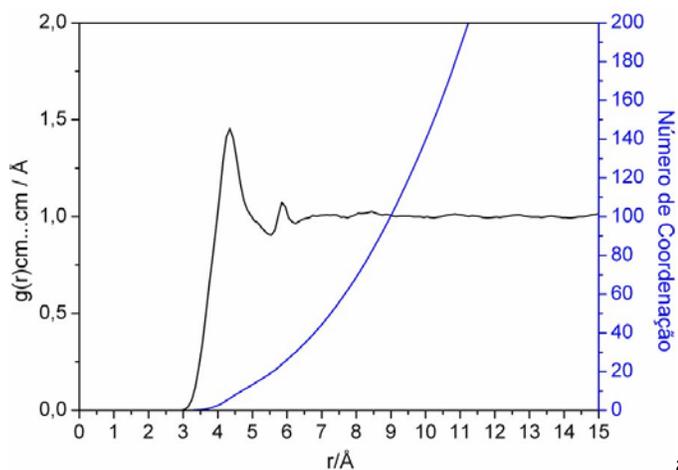
	RI2A	TSAB	RI2B	TS2	PI2	DAP
Pt	0,369942	0,322969	0,384600	0,432087	0,435195	0,431309
Cl	-0,422492	-0,412121	-0,423515	-0,604544	-0,563244	...
N	-0,704942	-0,656161	-0,704532	-0,567254	-0,538879	-0,587474
H	0,353976	0,339625	0,399610	0,292596	0,289994	0,353230
H	0,348743	0,343452	0,320815	0,318879	0,316940	0,352691
H	0,354027	0,343781	0,352530	0,338152	0,323358	0,352830
N	-0,361301	-0,305609	-0,394119	-0,619212	-0,539407	-0,587573
H	0,249155	0,224679	0,253667	0,336255	0,316763	0,352893
H	0,259510	0,259762	0,270232	0,327523	0,290260	0,352756
H	0,255388	0,244016	0,267526	0,355273	0,323671	0,353181
O _{LIG}	-0,598476	-0,588352	-0,607384	-0,696973	-0,597714	-0,608977
H _{LIG}	0,392934	0,428203	0,429536	0,416191	0,364953	0,461000
H _{LIG}	0,445194	0,432167	0,439039	0,428873	0,404941	0,461047
O	-0,840958	-0,769644	-0,891549	-0,591620	-0,598709	-0,608912
H	0,420997	0,376202	0,424066	0,396576	0,365993	0,461005
H	0,478302	0,417031	0,479477	0,437199	0,405885	0,460993

a-O íon cloreto livre, possui carga igual a -1e

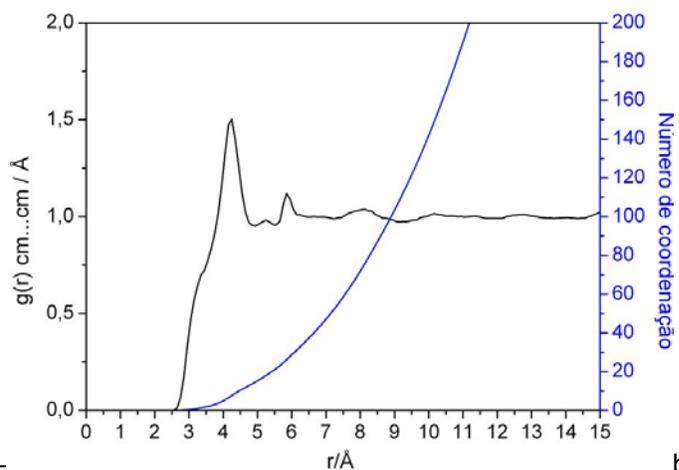
As espécies RI2A, TSAB e RI2B são variantes para o reagente intermediário, no qual a molécula de água pode ser estabilizada em três posições diferentes, de acordo com as ligações de hidrogênio que são formadas. Assim, a espécie TSAB, como discutido na seção anterior, é um estado de transição que conecta as duas espécies RI2A e RI2B. Foram realizadas simulações separadas para cada uma destas espécies, entretanto devido à similaridade estrutural, essas três espécies serão analisadas na mesma seção.

4.3.8-Simulações NPT para as espécies intermediárias RI2A, TSAB e RI2B.

As espécies de reagentes intermediários foram estudadas separadamente de acordo com o protocolo de simulação já mencionado. Na Figura 4.30 são apresentadas as funções de distribuição radial para as interações entre os centros de massa dos solutos e solvente.

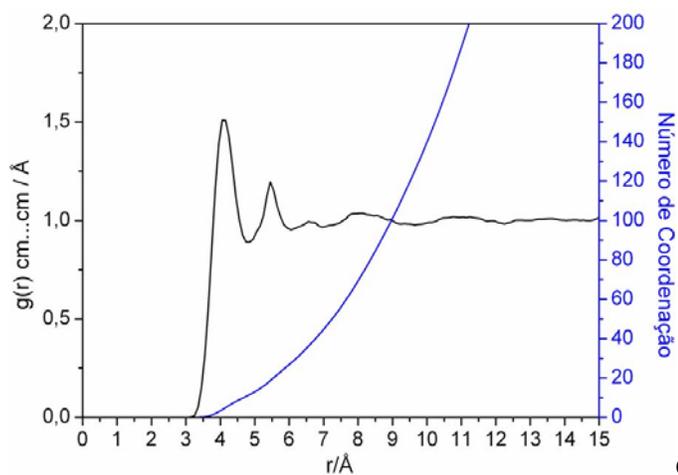


a-



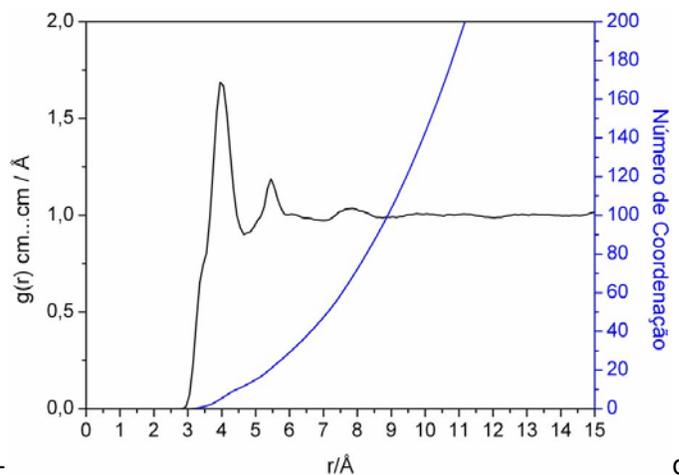
b-

RI2A, conjunto 1.



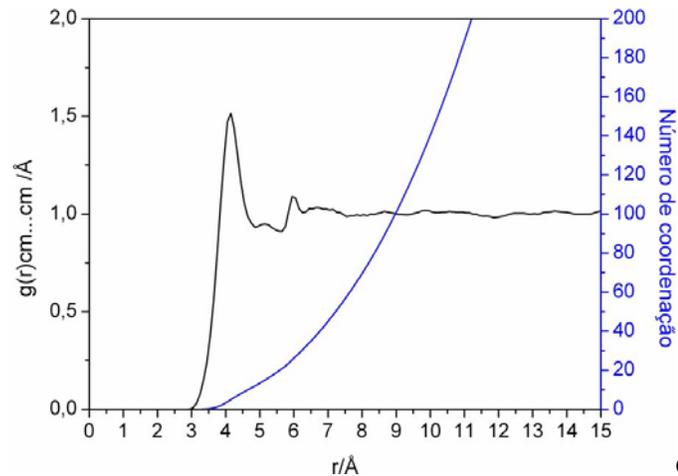
c-

RI2A, conjunto 2.



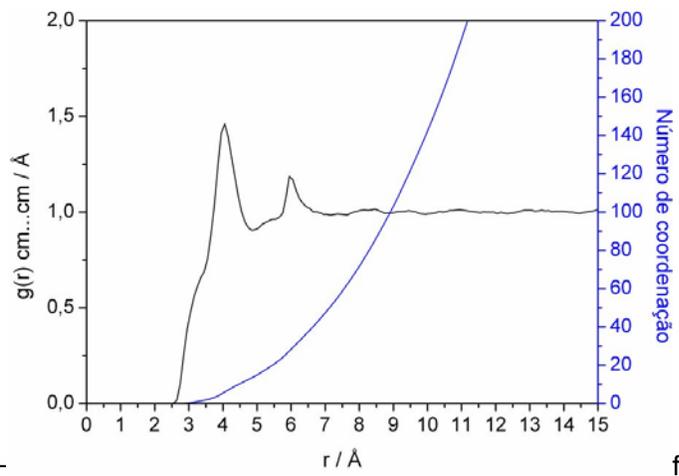
d-

TS2AB, conjunto 1.



e-

TS2AB, conjunto 2.



f-

RI2B, conjunto 1.

RI2B, conjunto 2.

Figura 4.30: FDRs para as interações entre os centros de massa do soluto e do solvente para as simulações dos reagentes intermediários da segunda etapa.

Na Tabela 4.12 são apresentados os dados para as FDRs $g(r)$ cm \cdots cm e para outras FDRs para as espécies RI2A, TS2AB e RI2B. Através dos gráficos apresentados na Figura 4.30, e nos dados da Tabela 4.11 pode-se observar que as semelhanças estruturais entre estas estruturas são também observadas na estrutura das soluções que formam. As inflexões encontradas nas FDRs para o conjunto 2, nítidas para outras espécies não é tão bem descrita para estas. Ainda assim, consta na tabela abaixo os pontos nos quais elas ocorrem e o número de moléculas de água encontra-se entre parênteses.

Tabela 4.12. Alguns dados para as funções de distribuição radial encontradas para os reagentes intermediários da segunda etapa da hidrólise.

$g(r) / \text{Å}$	RI2A		TS2AB		RI2B	
	LJ1	LJ2	LJ1	LJ2	LJ1	LJ2
cm \cdots cm		3,55 (2)		3,65 (2)	4,85 (12)	3,55 (2)
	5,55 (19)	4,95 (15)	4,85 (12)	4,65 (12)	5,65 (21)	4,85 (13)
	6,25(30)	5,55 (22)	6,05 (28)	5,95 (28)	6,25 (30)	7,65 (62)
Pt \cdots O _w		3,35*		3,55*		3,15
	4,45	4,05	4,05	3,95	4,05	3,95
	6,15	6,05	5,65	5,65	6,25	6,15
Pt \cdots H _w				3,45*		3,55*
	4,75	4,65	4,65	4,65	4,65	4,65
	6,85	6,75	6,65	6,35	6,85	6,85
Cl \cdots O _w	3,85	3,55	3,85	3,55	3,75	3,55
	5,15	6,25	6,35	6,15	5,65	5,65
	2,85*	2,75*	2,75*	2,75*	2,85*	2,75*
Cl \cdots H _w	4,45	3,55	4,45	3,35	4,45	3,65
	5,85	6,55	6,45	4,35	6,35	6,25

As duas moléculas de água, coordenada e a estabilizada por ligações intermoleculares, se diferenciam pela presença de um pico na $g(r)$ O \cdots H_w para a água não coordenada centrado, por exemplo, em 1,75Å (RI2B, conj.2) muito próximo ao valor encontrado para a simulação da água livre.

4.3.9 – Simulação NPT para o estado de transição TS2.

Na simulação do estado de transição da segunda etapa da hidrólise (TS2), foram diferenciados os dois átomos de nitrogênio presentes na estrutura e também as duas

moléculas de água. A posição equatorial ou axial destes átomos deve diferenciar as suas interações com o solvente. A Figura 4.31a, apresenta as camadas de solvatação do TS2, na simulação do conjunto com BSSE. As sutis diferenças entre as duas curvas se resumem no primeiro pico mais afastado, e na primeira camada de solvatação que atinge 5,15Å e contém 15 moléculas de água. O segundo pico, não é tão evidente e a terceira camada de solvatação se estende até 7,45Å contendo 55 moléculas de água. A curva representada na Figura 4.31b determina as camadas de solvatação do TS2, na simulação do conjunto sem BSSE. A primeira camada de solvatação é bem definida e se estende até 4,95Å contendo também 15 moléculas de água. De 4,95 até 5,65 pode ser observado um pequeno pico que contempla juntamente com a primeira camada de solvatação, 23 moléculas de água. Uma terceira camada de solvatação pode ser observada, até 7,75, que contém 65 moléculas de água.

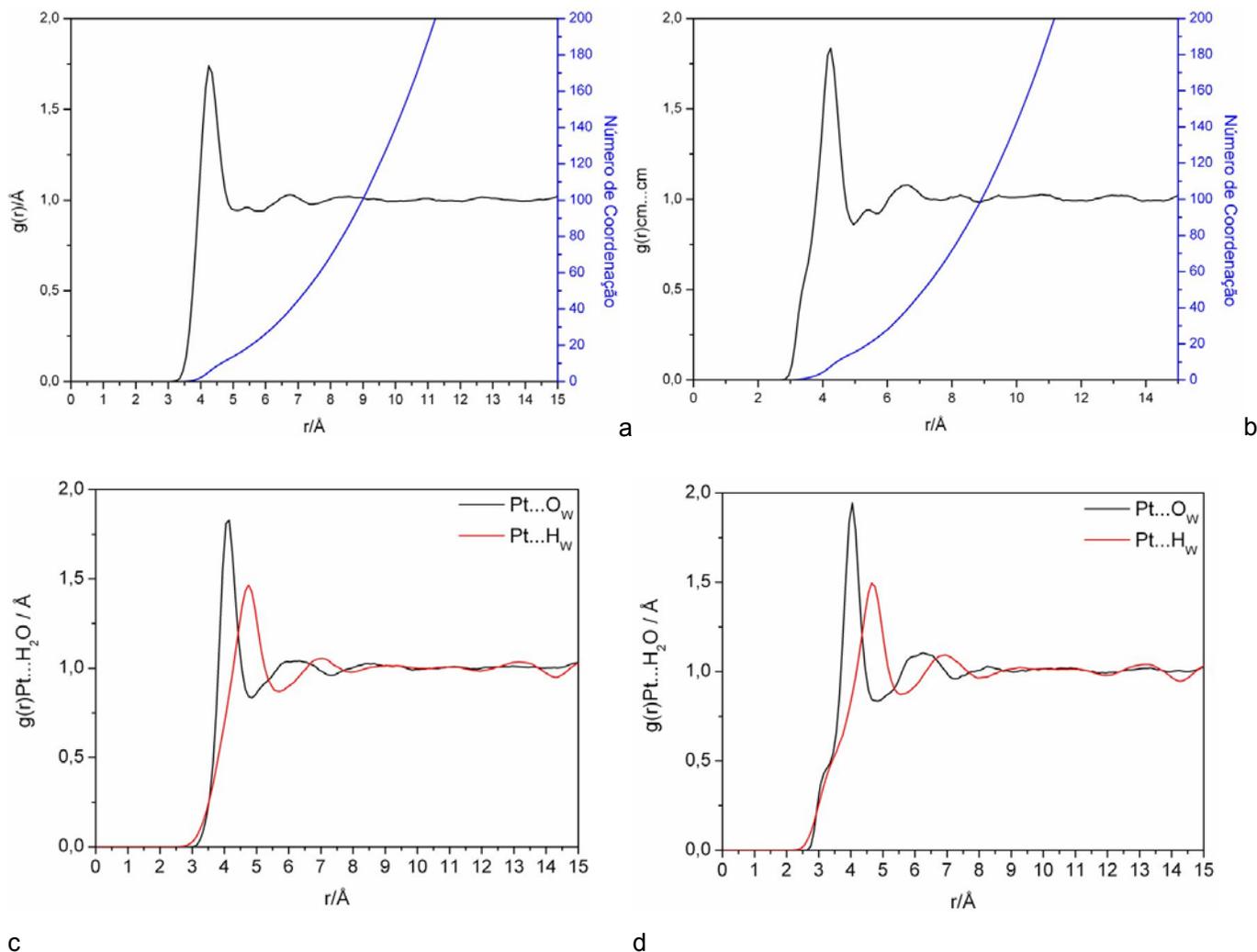


Figura 4.31: Funções de distribuição radial para a simulação NPT do estado de transição TS2 em água. a) $g(r)$ cm...cm conjunto 1; b) $g(r)$ cm...cm conjunto 2; c) $g(r)$ Pt...H₂O conjunto 1 e d) $g(r)$ Pt...H₂O conjunto 2.

A Figura 4.31c apresenta as FDRs $g(r)\text{Pt}\cdots\text{O}_w$ e $g(r)\text{Pt}\cdots\text{H}_w$ que possuem os primeiros picos centrados em 4,05Å e 4,65Å respectivamente. Novamente, as diferenças entre as simulações com e sem BSSE estão no pequeno distanciamento dos picos das FDRs. Para $g(r)\text{Pt}\cdots\text{O}_w$ e $g(r)\text{Pt}\cdots\text{H}$ são apresentados valores de 4,15Å e 4,75Å. Além disso, duas quase imperceptíveis inflexões podem ser observadas nas FDR's obtidas na simulação sem BSSE.

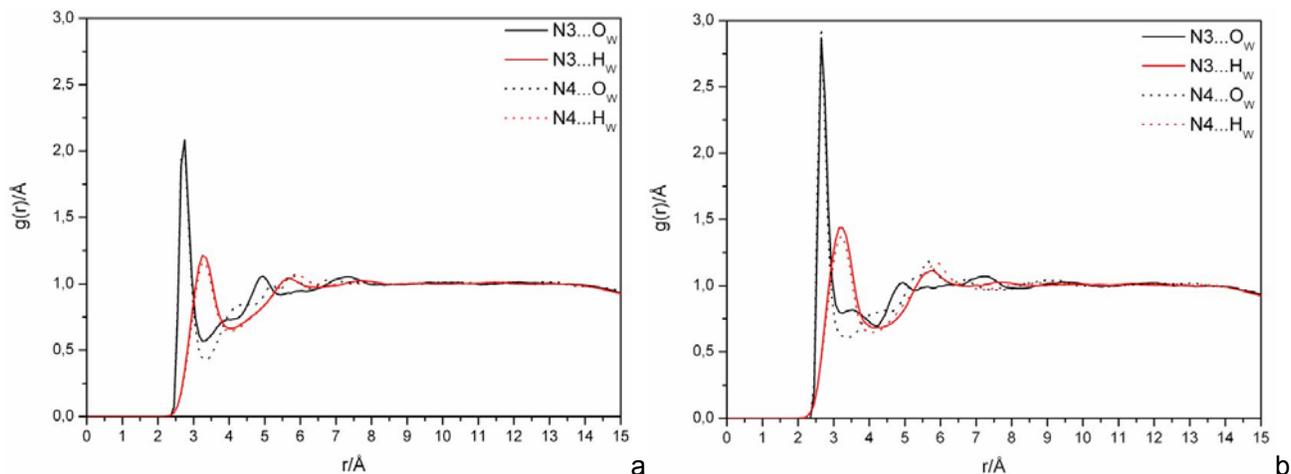


Figura 4.32: Funções de distribuição radial para as simulações NPT do estado de transição TS2 em água. a) $g(r)\text{N}\cdots\text{H}_2\text{O}$ conjunto 1 e b) $g(r)\text{N}\cdots\text{H}_2\text{O}$ conjunto 2.

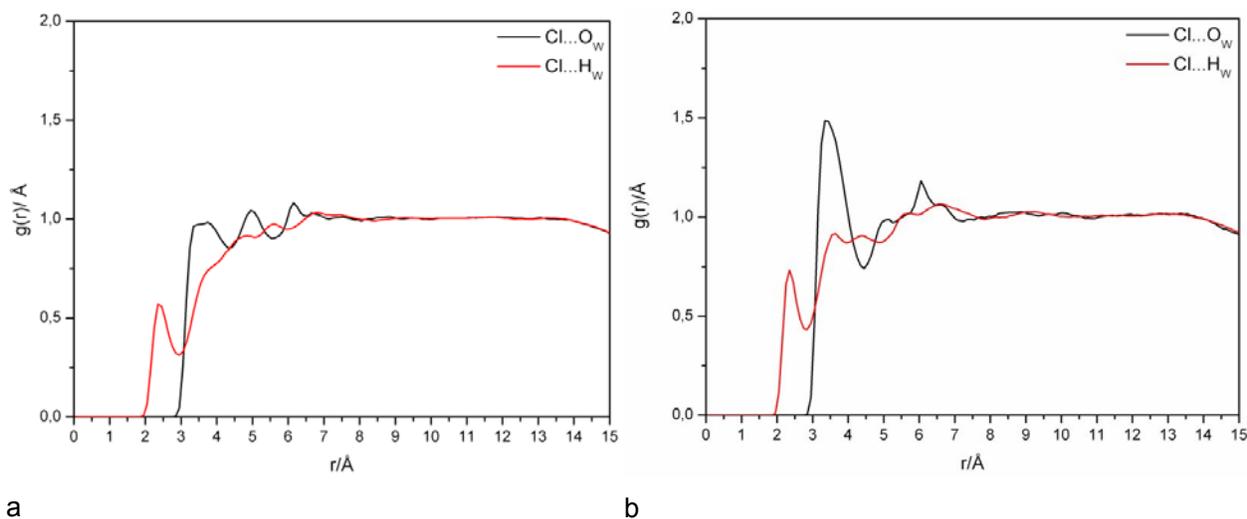
As diferenças entre os nitrogênios axiais e equatoriais para o TS2 não são tão pronunciadas como para o TS1. Neste caso, ambos apresentam FDR's bastante semelhantes, com picos centrados em 2,65Å para $r(\text{N}\cdots\text{O}_w)$ e 3,25 para $r(\text{N}\cdots\text{H}_w)$. As curvas obtidas através do conjunto 2 também não se diferenciam pelas posições dos nitrogênios, mas em relação às curvas obtidas no conjunto 1, apresentando intensidades maiores, principalmente para os primeiros picos ($\text{N}\cdots\text{O}_w$).

A diferença dos parâmetros LJ(12-6) se faz presente nas FDRs para as interações $\text{Cl}\cdots\text{H}_2\text{O}$. No caso da Figura 4.32a, os parâmetros obtidos com e sem BSSE definem a interação $r(\text{Cl}\cdots\text{H}_w)$ em 2,35Å, representado pelo primeiro pico desta FDR.

O Primeiro pico para a $g(r)r(\text{Cl}\cdots\text{O}_w)$ surge como um patamar, localizado entre 3,35Å e 3,75Å, para o conjunto 1 (Figura 4.33). Para o conjunto 2, um pico é bem descrito e centrado em 3,35Å. Em relação aos outros átomos do TS2, o cloreto é efetivamente o que mais interage com o solvente, proposta mais adequada ao mecanismo de ação da droga.

O TS2 apresenta estrutura próxima a uma pirâmide de base quadrada ($\tau=0,21$). Isto faz com que os ligantes amônia não apresentem grandes diferenças, no tocante a interação

com o solvente, em relação aos outros ligantes idênticos no plano axial caso a molécula fosse uma bipirâmide trigonal.



a b
Figura 4.33: FDRs para as interações $\text{Cl}\cdots\text{H}_2\text{O}$ nas simulações para a espécie TS2 em água. a) conjunto 1 e b) conjunto 2.

4.3.10– Simulação NPT para o produto intermediário da segunda etapa PI2.

Para o produto intermediário da segunda etapa foram diferenciados apenas os hidrogênios dos ligantes aquo, que estão formando ligações de hidrogênio com o cloreto. Na Figura 4.34, são apresentadas as funções de distribuição radial para as interações entre os centros de massa soluto e solvente para os dois conjuntos de parâmetros de LJ(12-6).

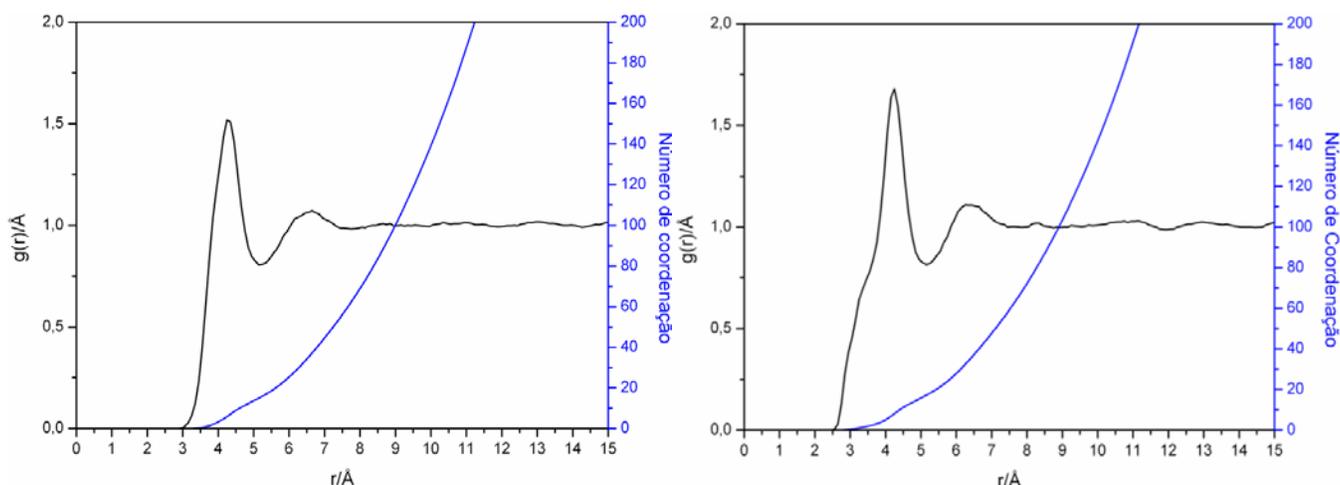


Figura 4.34: FDRs para as interações centros de massa na simulação da espécie PI2 em solução aquosa. a) conjunto 1 e b) conjunto 2.

As duas funções de distribuição radial definem duas camadas de solvatação. Para a $g(r)$ cm \cdots cm do conjunto 1, a primeira camada de solvatação se estende até 5,15Å contendo 17 moléculas de água. A segunda camada atinge 7,85Å contemplando 68 moléculas de água. Para o conjunto 2, a FDR define a primeira camada de solvatação até a mesma distância 5,15, com menos moléculas de solvente, 15. A segunda camada é definida até 7,75Å com 62 moléculas de água. Na Figura 4.35 são apresentadas as FDRs para as interações do átomo de platina com o solvente. Podemos observar que apesar de apresentarem perfis bastante semelhantes, algumas diferenças podem ser notadas entre os dois conjuntos de curvas. Principalmente na presença de uma inflexão para a FDR Pt \cdots O $_W$ sem os efeitos do BSSE. Esta inflexão ocorre em 3,15Å, e o primeiro e segundo picos em 4,05Å e 6,45Å sendo esses últimos picos coincidentes com a FDR do conjunto 1.

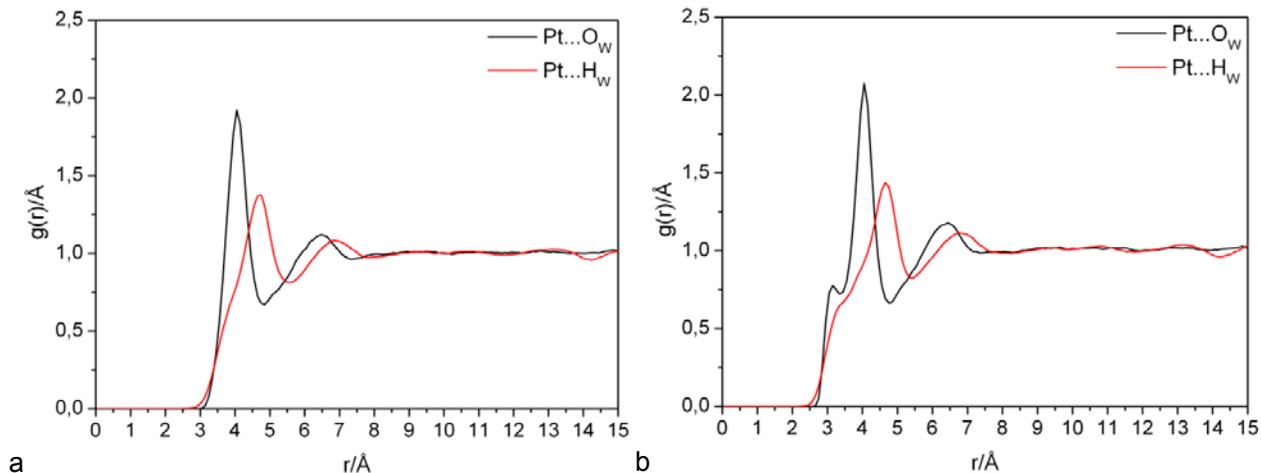


Figura 4.35. FDR's para as interações Pt \cdots H $_2$ O. a) conjunto 1 e b) conjunto 2.

Os picos para o conjunto 1 na FDR Pt \cdots H $_W$ estão centrados em 4,75Å e 6,85Å e para o conjunto 2, 4,65 e 6,75Å. Para a FDR Pt \cdots O $_W$ um pico aparece antes, centrado em 3,15Å. O número de coordenação para esta distância é igual a 1, ou seja, uma molécula de água está localizada nesta distância.

Na Figura 4.36 são apresentadas as FDR's para o cloreto, que no produto intermediário se encontra estabilizado através de duas ligações de hidrogênios com os ligantes aquo. Os picos da FDR Cl \cdots O $_W$ se apresentam de uma forma mais uniforme para o conjunto 2.

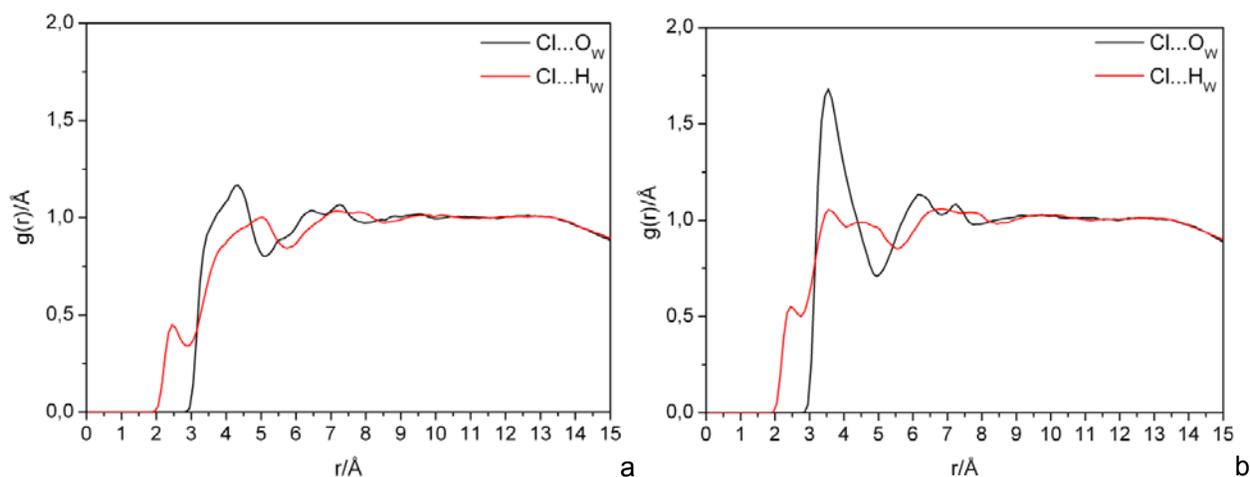


Figura 4.36: FDR's para as interações $\text{Cl}\cdots\text{H}_2\text{O}$ para as simulações da espécie PI2. a-conjunto 1 e b- conjunto 2.

4.3.11– Simulação NPT para o produto final da segunda etapa da hidrólise. DAP.

Para a espécie diaquo, DAP, produto final da hidrólise da cisplatina, todos os átomos de mesmo número atômico foram considerados iguais. Na Figura 4.37, são apresentadas as funções de distribuição radial para as interações entre os centros de massa soluto e solvente para os dois conjuntos de parâmetros de LJ(12-6).

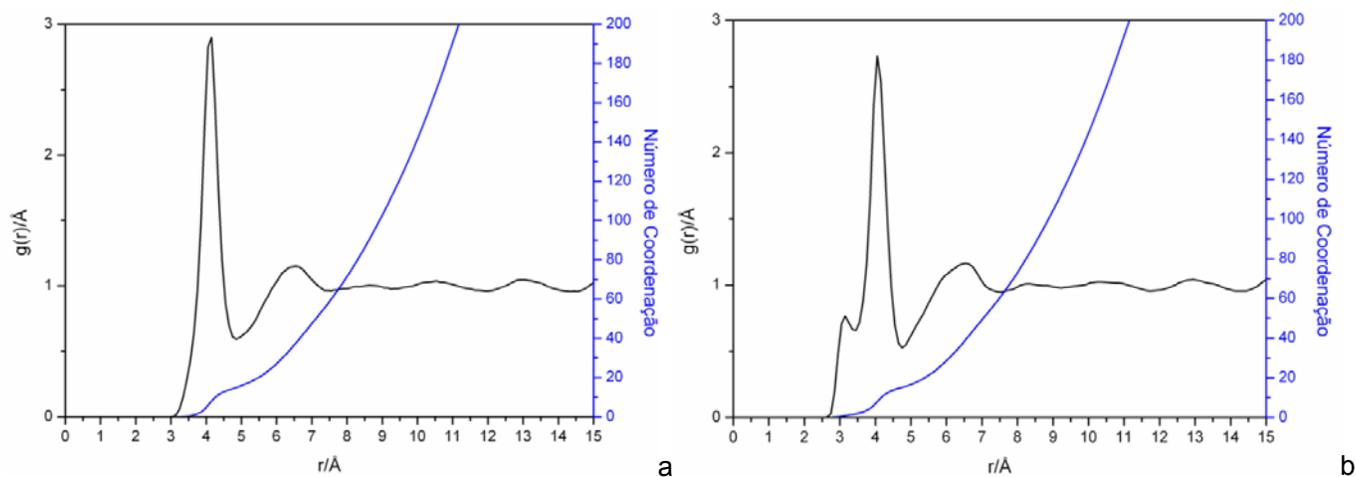


Figura 4.37: FDR's para as interações entre os centros de massa para as simulações da espécie DAP em água. a) conjunto 1 e b) conjunto 2.

A função de distribuição radial define três camadas de solvatação para a simulação descrita pelo conjunto 2 (sem BSSE). A primeira camada de solvatação se estende até 3,45Å formando um pico de baixa intensidade que contempla aproximadamente 2 moléculas

de água. Um estudo de EXAFS²⁴, em solução para a dap, mostrou a existência de duas moléculas de água axiais em relação ao plano formado pela platina. Essas duas moléculas se localizam a uma distância de interação Pt...O de 2,37Å. A segunda camada de solvatação atinge 4,75Å e abrange 15 moléculas de água. Esse número de moléculas de água para a segunda camada de solvatação parece se repetir para as espécies da segunda etapa. No entanto, a espécie dap é um cátion de carga 2+, então as moléculas do solvente se aproximam mais do soluto. A última camada de solvatação é definida até 7,55Å descrevendo 61 moléculas de água. Para a $g(r)$ cm...cm do conjunto 1, a primeira camada de solvatação se estende até 4,85Å contendo 15 moléculas de água. A segunda camada do conjunto 1 coincide com a terceira camada apresentada na $g(r)$ cm...cm para o conjunto 2, até 7,55Å contemplando 60 moléculas de água.

Na Figura 4.38 são apresentadas as FDRs para as interações do átomo de platina com o solvente. Pode-se observar que apesar de apresentarem perfis bastante semelhantes, algumas diferenças são notadas entre os dois conjuntos de curvas.

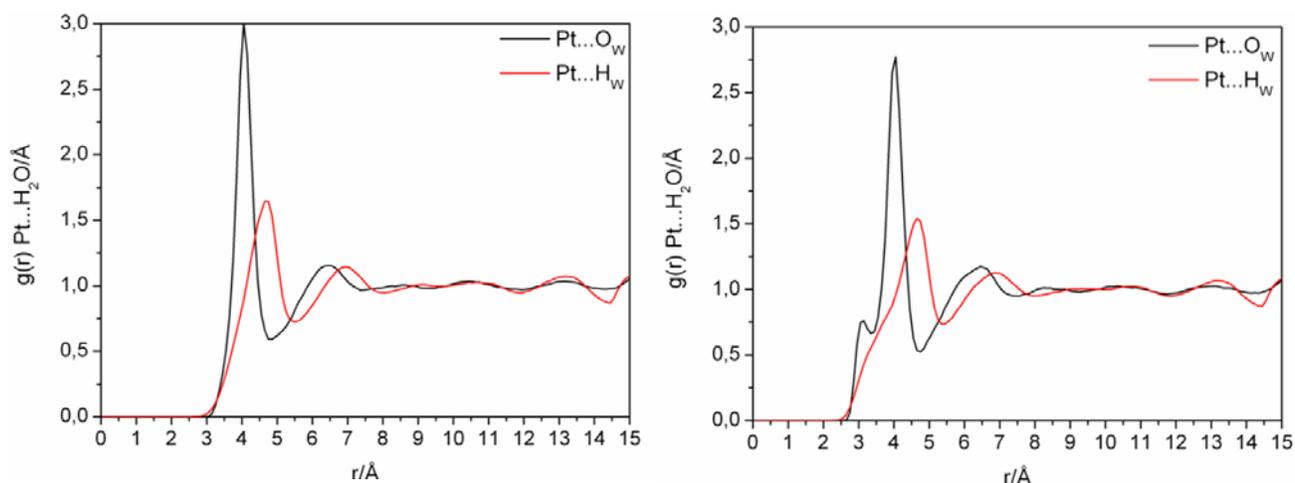


Figura 4.38: FDR's para as interações Pt...H₂O para a dap em solução aquosa.

a) conjunto 1 e b) conjunto 2.

Para a FDR do conjunto 1, apresentam-se picos centrados em 4,05 e 4,65 para Pt...O_w e Pt-H_w respectivamente. A inflexão para a FDR Pt...O_w sem os efeitos do BSSE ocorre novamente para a simulação da espécie dap. Esta inflexão ocorre em 3,15Å, e o primeiro e segundo picos em 4,05Å e 6,45Å. Através das Figuras 4.37 e 4.38 pode-se perceber que o solvente, tem uma interação mais curta com o soluto através da utilização do conjunto 2.

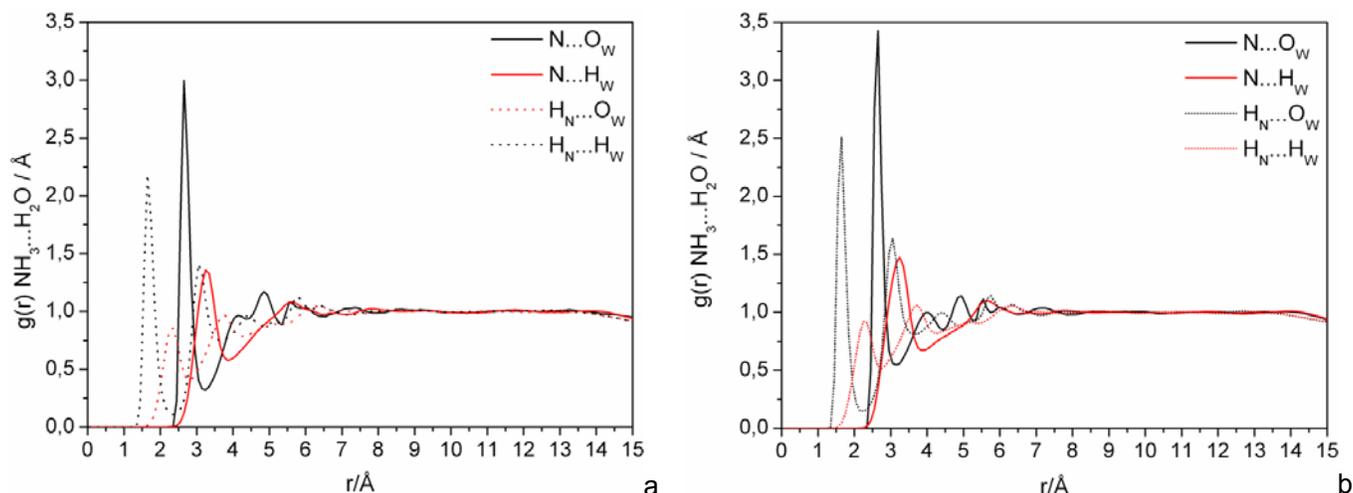


Figura 4.39: FDR's para as interações $\text{NH}_3 \cdots \text{H}_2\text{O}$ para a dap em solução aquosa. a-conjunto 1 e b-conjunto 2.

As FDR para $\text{NH}_3 \cdots \text{H}_2\text{O}$, apresentadas na Figura 4.39, são bastante semelhantes. Os picos, praticamente idênticos, se diferenciam apenas pela intensidade. Os parâmetros para a água ligante são os mesmos nos dois conjuntos, portanto nenhuma diferença entre FDR's é observada.

4.3.12-Análise Termodinâmica.

A Tabela 4.13, apresenta os resultados de entalpia de hidratação, para as espécies em solução, obtidas através das simulações realizadas. Os resultados para o cálculo do ΔH da reação seguem o ciclo termodinâmico esquematizado abaixo:

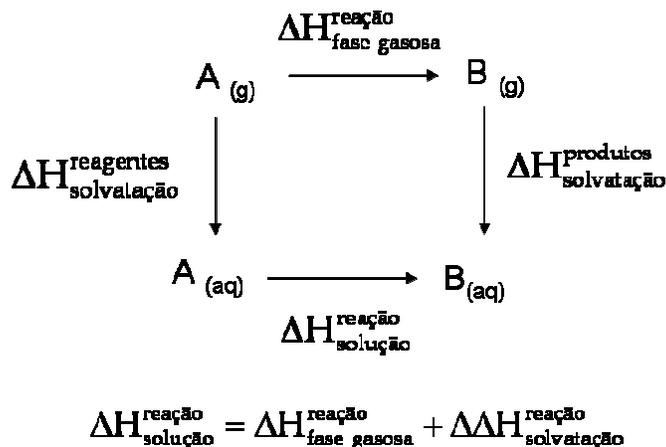


Figura 4.40: Representação do ciclo termodinâmico para o cálculo da energia de solvatação da reação.

Tabela 4.13: Valores de entalpia de solvatação obtidas nas simulações NPT em água.

	Espécies	Energia potencial soluto solvente		Energia potencial solvente-solvente	
		<U _{xs} >/ kcal.mol ⁻¹		<U _{ss} >/ kcal.mol ⁻¹	
		Conjunto 1	Conjunto 2		
1 ^a . Etapa	<i>cis</i> -DDP	-58,1 ± 5,6	-94,5 ± 6,2	-9905,9 ± 73,2	-9916,8 ± 66,0
	H ₂ O	-19,9 ± 3,4		-9944,4 ± 51,4	
	RI1	-57,7 ± 5,6	-92,2 ± 6,2	-9925,0 ± 50,4	-9932,3 ± 51,9
	TS1	-65,6 ± 6,0	-101,1 ± 6,4	-9924,7 ± 49,2	-9929,0 ± 51,3
	PI1	-69,6 ± 6,2	-106,2 ± 6,7	-9917,5 ± 49,9	-9896,6 ± 59,3
	madp	-141,6 ± 8,4	-170,2 ± 8,8	-9894,7 ± 52,8	-9901,1 ± 49,9
	Cl ⁻	-148,2 ± 9,1	-165,5 ± 9,7	-9877,4 ± 51,8	-9866,3 ± 56,6
2 ^a . Etapa	RI2A	-136,0 ± 8,4	-164,9 ± 8,7	-9893,7 ± 52,3	-9900,7 ± 51,3
	TS2AB	-143,5 ± 8,8	-172,2 ± 8,8	-9895,7 ± 49,7	-9909,1 ± 50,9
	RI2B	-143,0 ± 8,6	-169,7 ± 8,8	-9902,7 ± 50,3	-9905,2 ± 50,6
	TS2	-157,6 ± 9,1	-186,6 ± 9,2	-9890,1 ± 51,7	-9891,2 ± 49,9
	PI2	-162,8 ± 9,1	-192,1 ± 9,5	-9889,9 ± 50,1	-9897,6 ± 51,6
	DAP	-392,9 ± 14,1	-415,6 ± 14,4	-9787,5 ± 50,7	-9791,7 ± 51,3
	Cl ⁻	-148,2 ± 9,1	-165,5 ± 9,65	-9877,4 ± 51,8	-9866,3 ± 56,6

A entalpia de solvatação³⁵, $\Delta H_{\text{solvatação}}$ pode ser calculada através da equação 4.2:

$$\Delta H_{\text{solvatação}} = U_{\text{SX}} + \Delta U_{\text{SS}^*} - RT \quad 4.2$$

Sendo U_{SX} a energia potencial de interação soluto-solvente, ΔU_{SS^*} o termo de relaxação do solvente, R a constante dos gases e T a temperatura na qual foi realizada a simulação. De acordo com os resultados da Tabela 4.12, percebe-se que as duas grandezas principalmente envolvidas nos cálculos da entalpia de solvatação possuem valores médios e seus respectivos desvios obtidos diretamente da simulação clássica MC no ensemble NPT.

A primeira análise será realizada para o entendimento do termo de relaxação do solvente ΔU_{SS^*} . Essa contribuição é definida pela diferença da energia potencial solvente-solvente (U_{SS}) para a solução do soluto requerido e a energia potencial solvente-solvente na simulação do solvente puro. Entretanto, pode-se observar que estes termos possuem valores proporcionais ao número de moléculas do solvente utilizadas na simulação e os desvios associados a estes valores são muito altos. O termo ΔU_{SS} calculado para a

cisplatina, por exemplo, através dos resultados do conj.1 seria igual a $38,5 \pm 89,5$, um resultado incoerente no qual o desvio é maior do que o valor da grandeza. Isso acontece porque a convergência estatística do termo U_{SS} é bastante lenta, proporcionando erros associados muito grandes. Existem algumas alternativas para se evitar esta questão. Pode-se, por exemplo, não considerar o termo de relaxação do solvente no cálculo da entalpia em solução ou realizar simulações longas o suficiente para tornar o erro associado à relaxação do solvente razoável para as operações matemáticas requeridas. Não considerar o efeito de relaxação do solvente seria o mais conveniente neste caso, uma vez que simulações muito longas para cada uma das espécies estudadas aqui inviabilizaria de certa forma, a conclusão dos resultados. Por outro lado, é necessário avaliar se a relaxação pode ou não ser desconsiderada. Na tentativa de diminuirmos esse erro, fizemos algumas simulações para o mesmo soluto, alterando apenas a semente geradora dos números aleatórios utilizada no arquivo de entrada do cálculo. Os resultados foram então tratados através do erro padrão da média (EPM) trazido na equação 4.3 abaixo:

$$EPM = \frac{s}{\sqrt{n}} \quad 4.3$$

Na equação 4.3, s é o valor médio dos desvios de cada medida e n representa o número de medidas. O cálculo do EPM é baseado no fato de que o cálculo das médias depende do tamanho da amostra e da variabilidade dos dados. As médias baseadas em um grande número de casos variam menos do que as baseadas em um pequeno número de ocorrências. Da mesma forma, médias de propriedades com menor variabilidade variam menos. Isso acontece, pois, estatisticamente, quando a amostra é razoavelmente grande, a amostra se aproxima mais da população observada. De acordo com a Tabela 4.14, podemos acompanhar os resultados obtidos através de 6 simulações MC, para a cisplatina utilizando o conjunto 1 de parâmetros Lennard-Jones.

Tabela 4.14: Simulações realizadas com 100.000 MC cada e cálculo das médias das propriedades termodinâmicas através do EPM.

Simulação	U _{xs}	U _{ss}
1	-58,8 ± 5,4	-9923,0 ± 51,0
2	-57,7 ± 5,4	-9925,7 ± 49,3
3	-58,4 ± 5,5	-9915,6 ± 45,8
4	-58,5 ± 5,3	-9922,2 ± 50,7
5	-59,2 ± 5,6	-9930,6 ± 52,9
6	-58,6 ± 5,2	-9926,0 ± 53,0
M±EPM	-58,5 ± 2,2	-9923,9 ± 20,6

$$EPM = \frac{s}{\sqrt{n}} \quad \sqrt{6} \approx 2,45$$

De acordo com a tabela, para diminuir o erro por aproximadamente a metade, devem ser obtidas 6 simulações. Para diminuir ainda mais este desvio, pelo menos em uma ordem de grandeza, devem-se ter resultados de 36 simulações para cada uma das espécies envolvidas. Isto seria computacionalmente viável apenas se houver redução, sem prejuízo à qualidade da simulação, do número de passos MC de cada um dos procedimentos, o que deve ser avaliado em um futuro próximo.

Avaliando os termos da energia potencial de interação soluto-solvente nas simulações, resultados apresentados na Tabela 4.13, observa-se que o conjunto 2, apresenta valores para U_{xs} sempre menores que aqueles encontrados utilizando o conjunto 1. Apesar das cargas atômicas serem idênticas nos dois conjuntos, e a parte eletrostática do potencial de interação intermolecular ser bastante importante nos cálculos desta contribuição soluto-solvente, a parte de dispersão, trazida pelo potencial de Lennard-Jones é primordial para caracterizar a energia potencial de interação soluto-solvente. A importância dessa contribuição foi discutida no capítulo anterior e é ratificada neste capítulo.

Se a variação da entalpia de hidratação for calculada somente com os resultados para a energia potencial de interação soluto-solvente, somada a -RT (constante e igual a -0,5925 kcal.mol⁻¹), seriam obtidos os seguintes valores: a entalpia de ativação em solução da primeira etapa, através do processo I, seria ΔH[‡]=23,8 kcal.mol⁻¹. Isto, utilizando os valores obtidos com o conjunto 1. Se forem utilizados os dados obtidos com o conjunto 2, o valor seria ΔH[‡]=24,7 kcal.mol⁻¹. Ambos os resultados estariam de acordo com a faixa obtida experimentalmente [19,5 -21,5]¹¹⁻¹⁶. Entretanto esse acordo não é observado quando se avalia a entalpia da reação em solução. ΔH=-93,6 kcal.mol⁻¹, utilizando os mesmos reagentes, e como produtos as espécies madp e cloreto, para os resultados com o conjunto

1. Este resultado não está em acordo com o valor experimental de $\Delta H=19,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Tomando como reagentes e produtos da reação, as espécies intermediárias, o resultado melhora, entretanto ainda apresenta uma reação exotérmica como $\Delta H=-4,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

Desta forma, fica claro que não se pode desconsiderar o termo de relaxação para o cálculo das propriedades termodinâmicas em solução através dos resultados das simulações clássicas de Monte Carlo. Outro fator, que pode estar contribuindo para a grande diferença entre as duas aproximações (reagentes e produtos diretos ou intermediários de reação) é inerente ao fato que as espécies intermediárias são complexos de carga total igual a zero. Já os produtos diretos da primeira etapa da reação, madp e cloreto, por exemplo, são íons, o que provoca uma superestimação do valor da energia potencial de interação soluto-solvente. Então, para avaliar corretamente essas espécies em solução, poderia ser realizado, para cada espécie, ciclos de polarização de cargas atômicas, através de sucessivas simulações clássicas e cálculos quanto-mecânicos de cargas subseqüentes para melhorar a descrição da parte eletrostática do potencial de interação intermolecular.

No entanto, é necessário avaliar a viabilidade computacional dessas modificações. Uma primeira alternativa que se mostra bastante viável é a realização de cálculos através da aproximação da supermolécula, utilizando algumas moléculas de água explícitas que tratariam do efeito do solvente de curto alcance, acoplado ao uso de um modelo contínuo, para contemplar os efeitos da solvatação a longo alcance. As moléculas de água explícitas poderiam ser incluídas de acordo com as camadas de solvatação definidas através das simulações realizadas e apresentadas aqui. Apesar da análise termodinâmica não estar concluída, através dos resultados das simulações, a discussão estrutural das espécies em solução, forneceu fortes indícios que o conjunto 2 de parâmetros de Lennard-Jones (12-6), desenvolvido para a cisplatina sem a correção BSSE para a energia é o recomendado para estudos futuros destas espécies em solução.

4.4 Referências bibliográficas.

- (1) Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. v. R.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, John Wiley & Sons, Inc., **1986**.
- (2) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *The Journal of Chemical Physics* **1985**, *82*, 299-310.
- (3) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *The Journal of Chemical Physics* **1985**, *82*, 270-283.
- (4) Wadt, W. R.; Hay, P. J. *The Journal of Chemical Physics* **1985**, *82*, 284-298.
- (5) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, J. A.; Montgomery, Jr., M. J.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Scalmani, N.; Rega, G.; Petersson, G. A.; Hada, M.; Ehara, K.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, O.; Kitao, H.; Nakai, M.; Li, X.; Li, J. E.; Knox, H. P.; Hratchian, J. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, E.; Ochterski, J.; P. Y. Ayala, K. M.; G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. D., A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. M., A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. O., Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. S., G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. M., D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. N., M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. C., M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, ; Gaussian, Inc.: Wallingford CT **2004**.
- (6) Chval, Z.; Sip, M. *Journal of Molecular Structure-Theochem* **2000**, *532*, 59-68.
- (7) Milburn, G. H. W.; Truter, M. R. *Journal of the Chemical Society a -Inorganic Physical Theoretical* **1966**, 1609-1613.
- (8) Addison, A. W.; Rao, T. N.; Reedijk, J.; Vanrijn, J.; Verschoor, G. C. *Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions* **1984**, 1349-1356.
- (9) Rotzinger, F. P. *Chemical Reviews* **2005**, *105*, 2003-2037.
- (10) Zhang, Y.; Guo, Z. J.; You, X. Z. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 9378-9387.
- (11) Miller, S. E.; Wen, H.; House, D. A.; Robinson, W. T. *Inorganica Chimica Acta* **1991**, *184*, 111-118.
- (12) Miller, S. E.; House, D. A. *Inorganica Chimica Acta* **1991**, *187*, 125-132.
- (13) Miller, S. E.; House, D. A. *Inorganica Chimica Acta* **1990**, *173*, 53-60.
- (14) Miller, S. E.; House, D. A. *Inorganica Chimica Acta* **1989**, *166*, 189-197.
- (15) Miller, S. E.; House, D. A. *Inorganica Chimica Acta* **1989**, *161*, 131-137.
- (16) Miller, S. E.; Gerard, K. J.; House, D. A. *Inorganica Chimica Acta* **1991**, *190*, 135-144.
- (17) Coe, J. S. *MTP Int. Rev. Sci.: Inorg. Chem., Ser.* **1974**, *2*.
- (18) Cooper, J.; Ziegler, T. *Inorganic Chemistry* **2002**, *41*, 6614-6622.
- (19) Lau, J. K. C.; Deubel, D. V. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2006**, *2*, 103-106.

- (20) Kashyap, S. C. *Electronics Letters* **1981**, *17*, 713-714.
- (21) Hacht, B. *Journal of Solution Chemistry* **2008**, *37*, 155-163.
- (22) Carloni, P.; Sprik, M.; Andreoni, W. *Journal of Physical Chemistry B* **2000**, *104*, 823-835.
- (23) Robertazzi, A.; Platts, J. A. *Journal of Computational Chemistry* **2004**, *25*, 1060-1067.
- (24) Jalilehvand, F.; Laffin, L. J. *Inorganic Chemistry* **2008**, *47*, 3248-3254.
- (25) Coutinho, K.; Canuto, S.; Universidade de São Paulo: São Paulo, 1997.
- (26) Jorgensen, W. L.; Chandrasekhar, J.; Madura, J. D.; Impey, R. W.; Klein, M. L. *The Journal of Chemical Physics* **1983**, *79*, 926-935.
- (27) Bondi, A. *Journal of Physical Chemistry* **1964**, *68*, 441-448.
- (28) Bondi, A. *Journal of Physical Chemistry* **1966**, *70*, 3006-3011.
- (29) Lopes, J. F.; Menezes, V. S. D.; Duarte, H. A.; Rocha, W. R.; De Almeida, W. B.; Dos Santos, H. F. *Journal of Physical Chemistry B* **2006**, *110*, 12047-12054.
- (30) Lopes, J. F.; Rocha, W. R.; Dos Santos, H. F.; De Almeida, W. B. *The Journal of Chemical Physics* **2008**, *128*, 165103-14.
- (31) Fedoce., J., L. , Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Juiz de Fora, 2004.
- (32) Chandrasekhar, J.; Spellmeyer, D. C.; Jorgensen, W. L. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, *106*, 903-910.
- (33) Migliore, M.; Corongiu, G.; Clementi, E.; Lie, G. C. *The Journal of Chemical Physics* **1988**, *88*, 7766-7771.
- (34) Yu, H. A.; Karplus, M. *The Journal of Chemical Physics* **1988**, *89*, 2366-2379.
- (35) Guedes, R. C.; Coutinho, K.; Cabral, B. J. C.; Canuto, S.; Correia, C. F.; dos Santos, R. M. B.; Simoes, J. A. M. *Journal of Physical Chemistry A* **2003**, *107*, 9197-9207.

5-Considerações Finais.

Este trabalho de doutoramento teve como objetivo entender as interações entre a cisplatina e água, visando sempre que esta primeira interação é o início para o mecanismo de ação da droga que se processa através da reação de hidrólise. O alvo final é o estudo teórico da reação de hidrólise em solução. Para isto, uma análise minuciosa e detalhada foi realizada com o objetivo de estar da direção o mais correta possível.

Em um primeiro momento, um estudo muito mais completo a respeito das curvas de energia potencial entre a cisplatina, suas espécies hidrolisadas e a água, caracterizando uma das principais etapas da reação de hidrólise e formando um banco de dados para a parametrização do potencial clássico. Nesta etapa, descrita no capítulo 3, foram realizados inúmeros cálculos *ab initio*, envolvendo os níveis de teoria HF, MP2, MP4(SDT) diversos funcionais da teoria do funcional densidade e ainda alguns cálculos CCSD e MP4(SDTQ). Esses resultados serviram para avaliar o comportamento das 32 curvas analisadas em relação ao nível de teoria. Além disso, foram realizados vários cálculos no intuito de avaliar a correção do erro de superposição de base nestas curvas. Foi necessário o entendimento de como tal correção afeta as contribuições para a energia potencial total. Além disso, como obstáculos técnicos, como a utilização do ECP para átomos de metais de transição como a platina, influenciariam no cálculo da correção do BSSE através do procedimento de *Counterpoise*. Após toda esta análise, pode-se recomendar a utilização do nível de cálculo MP2/6-31g(d,p) para uma descrição razoável destas curvas de energia potencial, principalmente levando-se em consideração a relação custo computacional/qualidade do cálculo.

Durante esta etapa, foram realizados cálculos *ab initio* para caracterizar as curvas de potencial eletrostático para cis-DDP, madp e dap e suas interações com a água. Para isso foram utilizadas as metodologias Mulliken, CHelpG e NBO, e concluiu-se a importância da descrição do potencial eletrostático para descrever tais interações, principalmente no que se refere às espécies ionizadas madp e dap. Além disso, efetuou-se um estudo, envolvendo método clássico de expansão de multipolos, através do qual foi possível avaliar qualitativamente as contribuições de indução, dispersão e eletrostática para as interações da cisplatina com água. Estes resultados foram comparados com as contribuições de correlação eletrônica obtida através de métodos *ab initio* de alto nível como MP4 e CCSD. O acordo da metodologia clássica com os resultados quânticos foi formidável, tornando a expansão de multipolos uma excelente alternativa para se avaliar qualitativamente contribuições para a energia potencial total de complexos de interação intermolecular que envolve metais de transição. Para concluir esta etapa, foi avaliada, de forma qualitativa, a transferibilidade para as espécies madp e dap, dos dois conjuntos de parâmetros de

Lennard-Jones desenvolvidos para a cisplatina. O primeiro conjunto havia sido obtido através do ajuste numérico de curvas de energia potencial sem correção do BSSE ao potencial clássico LJ(12-6) de acordo com os resultados obtidos no mestrado. O segundo conjunto foi obtido através destas curvas de energia potencial corrigidas do erro de superposição de funções de base. O melhor acordo geral para as espécies madp e dap foi obtido através do conjunto de parâmetros sem o envolvimento da correção do BSSE.

Apesar deste resultado preliminar, as simulações clássicas de Monte Carlo foram conduzidas para todas as espécies envolvidas na hidrólise da cisplatina (primeira e segunda etapa) utilizando os dois conjuntos de parâmetros LJ. Após toda a análise estrutural das espécies em solução e a comparação com estudos experimentais para complexos de platina(II) e o íon Pt^{2+} e principalmente um estudo bastante recente de EXAFS em solução para a cisplatina e para a espécie DAP, que confirmam a existência de duas moléculas de água axiais para estabilizar essas estruturas em solução. Este fato é justamente o que diferencia as RDFs entre os dois conjuntos e desta forma, pode-se atestar que o melhor conjunto para reproduzir a estrutura dessas soluções é o conjunto obtido sem a correção do BSSE. Para outros processos, principalmente aqueles que envolverem outras espécies, o recomendável é realizar uma análise quanto-mecânica rigorosa, incluindo a descrição das curvas de energia potencial com cálculos de alto nível, que contemplem a correlação eletrônica especialmente para descrever corretamente a parte atrativa do potencial quanto-mecânico e conseqüentemente do potencial clássico de interação intermolecular.

O estudo da reação em fase gás e em solução, incluindo variações do método PCM, apresentou resultados diferentes em relação ao processo estudado, quando reagentes e produtos diretos eram utilizados, ou espécies intermediárias da reação. Quando os reagentes da reação são representados pela cisplatina e água, e os produtos são as espécies madp e cloreto, os resultados, mesmo quando se inclui o efeito solvente através de modelos contínuos, não são satisfatórios. E apesar de existirem controvérsias, os intermediários da reação cumprem um melhor papel nesse sentido, mesmo quando são avaliadas as estruturas otimizadas com o PCM. Por isso, um estudo mais detalhado destas estratégias, para o cálculo das propriedades termodinâmicas da reação, deve ser realizado. A inclusão dos efeitos da constante dielétrica do citoplasma e da força iônica do meio não altera significativamente os resultados em solução. A análise termodinâmica para os resultados das otimizações PCM mostrou que, para um melhor acordo com o experimento, o nível MP2 deve ser utilizado, e que a otimização não altera significativamente os resultados para a energia livre de ativação e de reação em solução.

Em linhas gerais, esta tese contemplou inúmeros cálculos realizados com o intuito de compreender de maneira mais clara e definitiva, as interações da cisplatina com a água, passo principal para a reação de hidrólise que é etapa do mecanismo de ação deste

fármaco. A estas informações, somam-se os resultados relacionados às espécies hidrolisadas, a análise dos efeitos da correção do BSSE, e todos os resultados da simulação. Com este conjunto de novos dados este trabalho contribui de forma decisiva na determinação do melhor conjunto de parâmetros LJ(12-6) para o estudo da cisplatina e análogos em solução. Conclui-se ainda que a parametrização de potenciais intermoleculares é extremamente dependente da série de curvas de energia potencial utilizada para o ajuste numérico e que inferir sobre a qualidade do conjunto desenvolvido não é uma tarefa trivial, devendo ser sempre analisada diante de um novo resultado.

Apêndice: Produção Científica durante o período (2005-2008).

6-1-Participações em eventos científicos:

1-Parametrização de potenciais intermoleculares para o estudo teórico da cisplatina e seus análogos em solução aquosa. (Apresentação de pôster)

Juliana Fedoce Lopes, W. R. Rocha, H. F. Dos Santos, W. B. De Almeida.

28^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, MG, maio de 2005.

2-Simulação de Monte Carlo da cisplatina em solução aquosa.

(Apresentação de pôster e Apresentação oral).

Juliana Fedoce Lopes, W. R. Rocha, H. F. Dos Santos, W. B. De Almeida.

28^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, MG, maio de 2005.

3-Método *Quasi-Newton*: Uma alternativa eficiente para a parametrização do potencial de Lennard-Jones (12-6). (Apresentação de pôster).

Juliana Fedoce Lopes, H. F. Dos Santos, W. B. De Almeida.

XIII Simpósio Brasileiro de Química Teórica, Águas de São Pedro, SP, novembro de 2005.

4-Cisplatin hydrolysis: A Monte Carlo Study. (Apresentação de pôster).

Juliana Fedoce Lopes, H. F. Dos Santos, W. B. De Almeida.

XIII Brazilian Meeting of Inorganic Chemistry, Fortaleza, CE, setembro de 2006.

5-Cisplatina e suas espécies hidrolisadas: A importância do potencial eletrostático na interação com o solvente. (Apresentação de pôster).

Juliana Fedoce Lopes, H. F. Dos Santos, W. B. De Almeida.

30^o Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia, SP, maio de 2007.

6-Estudo Teórico dos Processos de Ativação da Nedaplatina. (Apresentação de pôster).

F. P. Sousa, V. J. Da Silva, Juliana Fedoce Lopes, H. F. Dos Santos, W. B. Almeida.

XIV Simpósio Brasileiro de Química Teórica, Poços de Caldas, MG, novembro de 2007.

7-Competitive Substitution reactions of Nedaplatin: Theoretical study in aqueous and physiological medium. (Apresentação de pôster).

Juliana Fedoce Lopes, F. P. Sousa, H. F. Dos Santos, W. B. De Almeida.

XIV Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry-BMIC and I Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry LABIC, Foz do Iguaçu, PR, setembro 2008.

6.2-Artigos Científicos:

1-Monte Carlo Simulation of Cisplatin Molecule in Aqueous Solution.

Juliana Fedoce Lopes, V. S. de Andrade Menezes, H. A. Duarte, W. R. Rocha, W. B. De Almeida, H. F. Dos Santos.

Journal of Physical Chemistry B, 110, 12047-12054, 2006.

2-Theoretical study of the potential energy surface for the interaction of cisplatin and their aquated species with water.

Juliana Fedoce Lopes, W. R. Rocha, H. F. Dos Santos, W. B. De Almeida

Journal of Chemical Physics, 128, 165103-165114, 2008.

3-Ab initio Interaction Energies for the Cisplatin-Water Complexes: An Investigation of the BSSE Effect.

Juliana Fedoce Lopes, W. R. Rocha, H. F. Dos Santos, W. B. De Almeida

Submetido em 06 de dezembro de 2008 para o periódico THEOCHEM.

4-Understanding dispersion effects on the interaction between cisplatin and water: ab initio post-HF and long range contribution analysis.

Juliana Fedoce Lopes, W. R. Rocha, H. F. Dos Santos, W. B. De Almeida

Artigo em preparação.

5-Competitive substitution reactions of Nedaplatin: Theoretical Study in aqueous and physiological medium.

Juliana Fedoce Lopes, H. F. Dos Santos, W. B. De Almeida

Artigo em preparação.

6-Theoretical study of the inclusion reaction: β CD/Fluoxetine complex.

Juliana Fedoce Lopes, F. B. Sousa H. F. Dos Santos, R. D. Sinisterra, W. B. De Almeida, ,

Artigo em preparação.

6.3-Colaborações em artigos:

1-An Efficient Methodology Approach to Study Alfa-Cyclodextrin Clusters: Application to alpha-CD monomer, dimer, trimer and tetramer.

C.S. Nascimento Jr, C.P.A. Anconi, J.F. Lopes, H.F. Dos Santos, W. B. De Almeida.
Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 59, 265-277, 2007.

2-Ab initio Calculations on Low-energy Conformers of alpha-cyclodextrin.

C.P.A. Anconi, C.S. Nascimento Jr, J. F. Lopes, H.F. Dos Santos, W. B. De Almeida.
Journal of Physical Chemistry A, 111, 12127-12135, 2007.

3-Supramolecular Complex of Fluoxetine with beta-cyclodextrin: An Experimental and Theoretical Study.

F.B. Sousa, A.M.L. Denadai, I.S.Lula, J.F.Lopes, H.F. Dos Santos, W.B. De Almeida, R.D. Sinisterra.
International Journal of Pharmaceutics, 353, 160-169, 2007.