

Universidade Federal de Minas Gerais

Instituto de Ciências Exatas

Departamento de Química

Leonardo Aparecido de Souza

**Modelagem Computacional de Sistemas de Liberação
Controlada de Complexos de Platina(II) com Atividade
Antitumoral Formados por Nanocompostos de Carbono**

Belo Horizonte

2015

UFMG-ICEx/DQ. 01084^a

D. 0492^a

LEONARDO APARECIDO DE SOUZA

**MODELAGEM COMPUTACIONAL DE SISTEMAS DE
LIBERAÇÃO CONTROLADA DE COMPLEXOS DE PLATINA(II)
COM ATIVIDADE ANTITUMORAL FORMADOS POR
NANOCOMPOSTOS DE CARBONO**

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

**Belo Horizonte
2015**

S719m Souza, Leonardo Aparecido de
2015 Modelagem computacional de sistemas de liberação
D controlada de complexos de platina(II) com atividade
antitumoral formados por nanocompostos de carbono
[manuscrito] / Leonardo Aparecido de Souza. 2015.
[xiii], 156 f. : il.

Orientador: Wagner Batista de Almeida.
Coorientador: Hélio Ferreira dos Santos.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas
Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografias e apêndices.

1. Físico-química - Teses 2. Nanotubos de carbono -
Teses 3. Agentes antineoplásicos - Teses 4.
Nanotecnologia - Teses 5. Ressonância Magnética
Nuclear - Teses 6. Funcionais de densidade - Teses I.
Almeida, Wagner Batista de, Orientador II. Santos,
Hélio Ferreira dos, Coorientador III. Título.

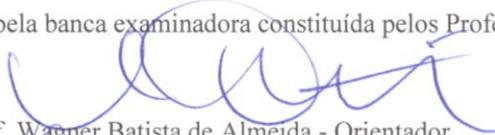
CDU 043

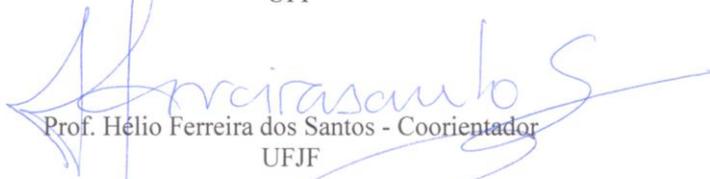


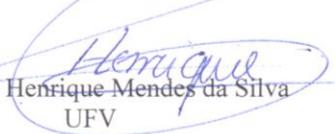
"Modelagem Computacional de Sistemas de Liberação Controlada de Complexos de Platina(II) com Atividade Antitumoral Formados por Nanocompostos de Carbono"

Leonardo Aparecido de Souza

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

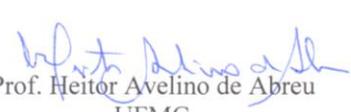

Prof. Wagner Batista de Almeida - Orientador
UFF


Prof. Hélio Ferreira dos Santos - Coorientador
UFJF


Prof. Luis Henrique Mendes da Silva
UFV


Prof. Dalva Ester da Costa Ferreira
UFVJM


Prof. Hállen Daniel Rezende Calado
UFMG


Prof. Heitor Avelino de Abreu
UFMG

Belo Horizonte, 31 de março de 2015.

Este trabalho foi desenvolvido sob a orientação dos Prof. Wagner B. De Almeida e co-orientação do Prof. Hélio F. Dos Santos.

A ciência é aquilo que aprendemos sobre como não deixar enganar a nós mesmos.

(Richard Feynman)

Dedico esta Tese a minha família, em especial a minha madrinha Rose pelo suporte ao qual sem ele eu não teria conseguido cursar minha faculdade e chegar até a esta etapa tão importante da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pelo suporte espiritual por me manter íntegro durante esta longa jornada de minha formação profissional. Ao meu pai Milton e minha mãe Ângela (*in memoriam*) sempre presente em meus pensamentos e no imenso amor que sinto. Às minhas irmãs Simone e Josilene pelo apoio, cuidado e por estarem sempre presentes em minha vida. Aos meus sobrinhos Caio, Maria Lina e Vitor que são uma das minhas principais razões para continuar esta caminhada e assim, olhar por eles no futuro. Assim como minhas irmãs, sempre poderão contar comigo. À minha madrinha Rose por ter acreditado em mim desde muito jovem e por todo tipo de suporte pelo qual não teria concluído esta última etapa da minha formação como pesquisador e educador do ensino de Química. Amo todos vocês!

Ao Professor Wagner Batista De Almeida por ter me recebido em seu laboratório, pela orientação, amizade, paciência e dedicação repleta de otimismo e ensinamentos desta ciência que nos encanta.

Ao Professor Hélio Ferreira Dos Santos, quem me despertou o interesse pela área de Química Computacional ainda no final de minha graduação, pela amizade, paciência e confiança na execução deste trabalho.

Ao Professor Willian Ricardo Rocha por também ter me recebido em seu laboratório, pela amizade, momentos bem humorados e colaborações científicas para o grupo.

Às minhas melhores amigas, as Professoras Bruna Luana Marcial e Elgte Elmin Borges de Paula que hoje mesmo longe sempre se fazem presente em minha vida e serão sempre exemplos de vida repletas de conquistas às quais pude presenciar e que me dão força para acreditar e continuar a correr atrás dos meus sonhos.

A Professora Juliana Fedoce Lopes quem me recebeu de braços abertos juntamente com seu esposo, o Professor Frederico Barros de Sousa nos primeiros dois anos após minha chegada em Belo Horizonte, pela amizade, apoio, atenção, dedicação e colaborações ao longo destes últimos anos.

A minha aluna de iniciação científica e mais do que isso, minha amiga Camila Alves Santos Nogueira, que teve toda paciência deste mundo em trabalhar comigo neste trabalho desafiador e que sabe muito bem de todas as nossas dificuldades enfrentadas para sua realização. Agradeço pela sua dedicação e amizade sincera ao longo destes últimos anos.

Aos meus amigos Gustavo Ribeiro e Leonardo Quintão, pela amizade sincera, atenção, altas risadas ao telefone ou nos bares e baladas desde que me mudei para Belo Horizonte. A minha amiga Kaori Myata pelos cuidados, carinho, risadas e amizade nestes últimos dois anos de convivência em nossa casa.

Aos amigos de laboratório do LQC-MM pelas trocas de informações científicas, colaborações, amizade e risadas. Nós sabemos que sempre iremos torcer uns pelos outros e que nossas amizades prevalecerão.

Aos professores do Departamento de Química da UFMG que contribuíram para a minha formação durante o doutoramento, em especial a Professora Hallen Daniel Rezende Calado e o Professor Rodrigo Lassarote Lavall, juntamente com seu aluno de doutorado Paulo Ortega, pela colaboração experimental e difícil missão de produzir os complexos de inclusão com cisplatina e nanotubos de carbono idealizados neste trabalho.

Aos funcionários da secretaria da pós-graduação do DQ-UFMG, em especial a Paulete pela atenção, dedicação, paciência e respeito com todos nós alunos de pós-graduação do DQ.

Finalmente agradeço a agência de fomento à pesquisa CNPQ pela bolsa concedida durante a execução deste trabalho.

ÍNDICE

Índice de Figuras.	i
Índice de Tabelas.	viii
Lista de Abreviações.	x
Resumo.	xii
Abstract.	xiii
1 Introdução	
1.1 Nanotecnologia: Um Breve Histórico.	1
1.2 Nanotubos de Carbono: Aspectos Gerais.	2
1.3 Nanochifres de Carbono: Aspectos Gerais.	8
1.4 Os Complexos Antitumorais de Platina(II).	15
1.5 Nanocompostos de Carbono como Sistemas de Liberação Controlada de Drogas Antitumorais.	19
1.6 Objetivos.	24
1.7 Referências Bibliográficas.	25
2 Fundamentos Teóricos	
2.1 Introdução à Química Quântica.	31
2.2 O Método de Hartree-Fock.	34
2.3 Funções de Base.	39
2.4 O Método de Pseudopotencial.	43
2.5 A Teoria do Funcional de Densidade.	44
2.6 Referências Bibliográficas.	53
3 Estrutura e Estabilidade dos Nanohorns	
3.1 A Modelagem Molecular dos <i>Nanohorns</i> .	54
3.2 Estrutura e Estabilidade dos <i>Nanohorns</i> .	57
3.3 Referências Bibliográficas.	64
4 Os Complexos de Inclusão Formados por Cisplatina e <i>Nanohorn</i>	
4.1 A Construção dos Modelos de Complexo de Inclusão cDDP@NH.	66
4.2 Estrutura e Estabilidade dos Complexos de Inclusão cDDP@NH.	68
4.3 Espectros Teóricos de RMN de ^{13}C , ^1H e ^{15}N para os Complexos cDDP@NH.	75
4.4 Construção, Estrutura e Estabilidade dos Complexos de Adsorção Externa cDDP#NH.	82
4.5 Espectros Teóricos de RMN de ^{13}C , ^1H e ^{15}N para os Complexos cDDP#NH.	84
4.6 Referências Bibliográficas.	87
5 Os Complexos de Inclusão Formados por Bisplatina e <i>Nanohorn</i>	
5.1 Análise Conformacional do Grupo Espaçador 1,4-butanodiamina.	90
5.2 Estrutura e Estabilidade dos Confôrmers do Grupo Espaçador 1,4-diaminobutano.	98

5.3	A Inclusão dos Centros Metálicos de Platina(II) nas Conformações Estudadas para o Grupo Espaçador 1,4-diaminobutano.	101
5.4	A Construção dos Modelos de Complexo de Inclusão bisPt@NH.	104
5.5	Estrutura e Estabilidade dos Complexos de Inclusão bisPt@NH.	106
5.6	Referências Bibliográficas.	112
6	Os Complexos de Inclusão formados por Cisplatina e Nanotubo de carbono	
6.1	A Construção dos Modelos de Complexo de Inclusão cDDP@NTC.	114
6.2	Estrutura e Estabilidade dos Complexos de Inclusão cDDP@NTC.	116
6.3	Espectros Teóricos de RMN de ^{13}C , ^1H e ^{15}N para os Complexos cDDP@NTC.	122
6.4	Referências Bibliográficas.	130
7	<i>Nanohorns</i> e Nanotubos de Carbono Oxidados	
7.1	A Construção dos Modelos Oxidados NTCox e NHox.	132
7.2	Aspectos Estruturais e Energéticos dos Modelos Oxidados NTCox e NHox.	135
7.3	Referências Bibliográficas.	150
8	Considerações Finais e Perspectivas	152
9	Apêndice: Produção Científica Durante o Período 2011-2015	
9.1	Participações em Eventos Científicos.	155
9.2	Artigos Científicos.	155

Índice de Figuras

- Figura 1.1 Imagem de HRTEM dos nanotubos de grafite identificados por Iijima e denominados como nanotubos de carbono de múltiplas paredes. 3
- Figura 1.2 Modelo de nanotubo de carbono de múltiplas paredes do tipo $a(4,4)@a(8,8)@a(12,12)$ em (a) e de nanotubo de carbono parede única do tipo $a(12,12)$ em (b). 3
- Figura 1.3 Modelo do qual são obtidos os vetores quiral (\vec{C}_h) e de translação (\vec{T}) a partir dos parâmetros de rede (\vec{a}_1 e \vec{a}_2) da folha bidimensional do grafeno. 4
- Figura 1.4 Nanotubo de carbono do tipo *armchair*(5,5) em (a), *zig-zag*(9,0) em (b) e quiral(6,4) em (c). 5
- Figura 1.5 Modelo teórico de uma unidade molecular de *nanohorn* com ângulo de abertura do cone de aproximadamente 20° . Observe que cerca de 70% da estrutura corresponde à região tubular formada por hexágonos de carbono iguais aos dos nanotubos de carbono. As extremidades aberta e fechada (onde nesta última, estão localizados os arranjos pentagonais de carbono) correspondem cada uma cerca de 15% da nanoestrutura. 9
- Figura 1.6 Flor japonesa de dália em (a), modelo teórico do agregado molecular formado por *nanohorns* em (b), imagem de microscopia eletrônica de transmissão (*Transmission Electron Microscopy* – TEM) de “dálías” formadas por aglomerados de NH em (c) e parte da imagem ampliada em (d). Cada aglomerado molecular mostrado pode chegar a ter até 2000 unidades de NH. 10
- Figura 1.7 Modelo teórico da construção de um *nanohorn* com um arranjo pentagonal. Em (a) tem-se o corte de uma seção de 60° no disco de grafite e em (b) a visão superior do *nanohorn* formado com um pentágono (destacado em vermelho). 11
- Figura 1.8 Defeitos estruturais do tipo Stone-Wales em (a), buracos formados por octógono em (b) e eneágono irregular de carbono em (c) observados em alguns *nanohorns* estudados por Hawelek *et al.* 13
- Figura 1.9 Simulação da inversão de configuração de um *nanohorn* com apenas um sitio pentagonal pressionado por um indentador esférico. A energia interna (linha preta contínua) inclui apenas as contribuições referentes as ligações químicas do modelo de *nanohorn* de acordo com o potencial de

	Tersoff-Brenner; enquanto a energia total (linha preta pontilhada) inclui as interações entre o indentador e o <i>nanohorn</i> .	14
Figura 1.10	Complexo de cisplatina em (a) e seus derivados oxaloplatina em (b), carboplatina em (c) e dinucleares de Pt(II) em (d).	16
Figura 1.11	Esquema mostrando o caminho citotóxico da cisplatina. Após entrar na célula, a molécula de cDDP perde seus ligantes cloretos e o complexo catiônico $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]^+$ liga-se ao DNA da célula.	17
Figura 1.12	Possíveis formas de interação da cisplatina com o DNA da célula. Na legenda, as letras designam os aminoácidos adenina (A), timina (T), citosina (C) e guanina (G).	18
Figura 1.13	Mecanismo de penetração do complexo de inclusão PTX@SWCNT na membrana de DPFC. Em (a) o complexo PTX@SWCNT está inicialmente posicionado a 1 nm da membrana e posteriormente é movido a uma velocidade de $0,1 \text{ \AA ps}^{-1}$ em direção a membrana perfurando-a em (b). Em (c) as caldas lipídicas apolares da DPFC são estiradas tendendo a envolver o nanotubo após a passagem do mesmo pela membrana.	21
Figura 1.14	Imagens de HRTEM de uma dália de <i>nanohorns</i> em (a), ampliação local da imagem anterior, focando uma unidade de <i>nanohorn</i> em (b), dália de <i>nanohorns</i> contendo <i>clusters</i> de cisplatina em (c) e sua ampliação local, focando o <i>cluster</i> da droga inserida numa unidade de <i>nanohorn</i> em (d).	23
Figura 1.15	Imagens de microscopia óptica de células de câncer de pulmão incubadas por 48 horas em (a). Com a adição dos complexos CDDP@NH ($12\mu\text{M}$ de cDDP) em (b), grande parte das células sofrem apoptose e isso foi atribuído ao ataque pela droga devido à liberação de dentro dos <i>nanohorns</i> . A adição somente das dalias de <i>nanohorns</i> (pontos pretos) em (c) não possuem atividade antitumoral.	23
Figura 2.1	Fluxograma representando o ciclo autoconsistente de Hartree-Fock-Roothaan para o cálculo da energia total (Figura adaptada).	38
Figura 2.2	Procedimento autoconsistente para a DFT (Figura adaptada).	50
Figura 3.1	Procedimento geral usado para construir as estruturas de <i>nanohorns</i> . A estrutura nomeada 4d que possui quatro pentágonos na sua ponta (destacados em verde) é usada como modelo.	55

Figura 3.2	Algumas etapas do processo de modelagem molecular do modelo de <i>nanohorn</i> com um pentágono na ponta do cone (estrutura nomeada 1a).	56
Figura 3.3	Geometrias dos <i>nanohorns</i> estudados calculadas no nível de teoria B3LYP/3-21G. Os pentágonos (destacados em verde) mostram as diferentes topologias.	59
Figura 3.4	Blocos de construção das regiões de defeito que constituem as distintas topologias da extremidade fechada dos <i>nanohorns</i> estudados. Todos os comprimentos de ligações são dados em Å.	60
Figura 3.5	Estabilidade DFT dos <i>nanohorns</i> estudados. O grafeno é a molécula mais estável e sua geometria foi obtida no mesmo nível de teoria adotada para os <i>nanohorns</i> , ou seja, B3LYP/3-21G.	61
Figura 4.1	Definições das coordenadas usadas para a geração da curva de energia potencial para a inclusão da droga no <i>nanohorn</i> .	67
Figura 4.2	CEP de formação dos complexos cDDP@NH calculada no nível B3LYP/3-21G/LANL2DZ. As setas mostram a localização da cisplatina para cada ponto de mínimo.	70
Figura 4.3	Geometrias otimizadas e orbitais HOMO e LUMO do <i>nanohorn</i> livre em (a) e dos complexos I em (b) e II em (c), obtidos no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ.	71
Figura 4.4	Espectros teóricos de RMN de ^{13}C para o <i>nanohorn</i> livre em (a), ^1H e ^{15}N para a cisplatina livre em (b) e (c), respectivamente.	78
Figura 4.5	Espectros teóricos de RMN de ^{13}C em (a), ^1H em (b) e ^{15}N em (c) para o complexo I.	
Figura 4.6	Espectros teóricos de RMN de ^1H em (a) e ^{15}N em (b) para o complexo II.	79
Figura 4.7	Diferenças do deslocamento químico de RMN de ^{13}C do complexo I em relação ao <i>nanohorn</i> livre.	80
Figura 4.8	Diferenças de deslocamento químico de RMN de ^1H e ^{15}N do complexo I em (a) e complexo II em (b) em relação ao <i>nanohorn</i> e cisplatina livres.	81
Figura 4.9	Complexo I otimizado no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ mostrando os átomos de carbono indicados no espectro da Figura 4.7. Os átomos de carbono do complexo indicados são aqueles em que no espectro de RMN de ^{13}C mostraram maior desvio de deslocamento químico em relação ao <i>nanohorn</i> livre.	82

- Figura 4.10 Orbitais HOMO e LUMO calculados a partir do complexo de adsorção cDDP#NH otimizado em (a). Em (b) é observado o alinhamento diagonalizado da ligação N1-Pt-C11 em relação à ligação C-C em destaque da superfície do *nanohorn*. 84
- Figura 4.11 Espectros de RMN de ^{13}C em (a) e (d), ^1H em (b) e (e) e, ^{15}N em (c) e (f) obtidos a partir de um cálculo de SP no nível B3LYP/6-31G(d,p)//B3LYP/3-21G para os complexos de adsorção externa cDDP#NH e de inclusão cDDP@NH, respectivamente. 86
- Figura 5.1 Poliaminas biogênicas alquiladas do tipo putrescina (1,4-diaminobutano) em (a), espermidina em (b), espermina em (c) e bis(etil)espermina em (d). 89
- Figura 5.2 Confômero I em *anti* da molécula de 1,4-diaminobutano otimizada no nível B3LYP/6-31G(d,p). Em c e d são mostradas as visões da molécula em torno das ligações C1-C2 (ou C3-C4) e C2-C3, respectivamente. 91
- Figura 5.3 Estruturas propostas para otimização de geometria a partir do confômero *anti* otimizado e mostrado na Figura 5.2. 92
- Figura 5.4 Confômeros resultantes para o 1,4-diaminobutano após a otimização do grupo de moléculas da Figura 5.3. Em (a) temos confômero I *anti*, em (b) o conformero II com o grupo amino-N2 *gauche* em relação ao grupo amino-N1 e em (c) o confômero III com o grupo aminometila *gauche* em relação ao grupo amino-N1. 92
- Figura 5.5 Estruturas propostas para otimização de geometria a partir do confômero II da Figura 5.4b variando o diedro $\angle \text{N2C4C3C2}$. O confômero II de partida é mostrada em torno do ângulo de torção da ligação C4-C3. 94
- Figura 5.6 Estruturas propostas para otimização de geometria a partir do confômero II da Figura 5.4b variando o diedro $\angle \text{C1C2C3C4}$. O conformero II de partida é mostrada em torno do ângulo de torção da ligação C2-C3. 95
- Figura 5.7 Confômeros resultantes para o 1,4-diaminobutano após a otimização do grupo de moléculas das Figuras 5.5 e 5.6. Em (a) temos o confômero IV com o grupo etila (-CH₂-CH₂-) *gauche* em relação ao grupo amino-N1, em (b) temos o confômero V com o grupo aminoetila (-CH₂-CH₂-NH₂) *gauche* em relação ao grupo amino-N1, em (c) e (d)

	temos os confôrmeros VI e VII, respectivamente, o grupo aminometila (-CH ₂ -NH ₂) <i>gauche</i> em relação ao grupo amino-N1.	96
Figura 5.8	Estruturas propostas para otimização de geometria a partir do confôrmero III da Figura 5.4c variando o diedro \angle N1C1C2C3. A confôrmero III de partida é mostrada em torno da ligação C2-C3.	97
Figura 5.9	Esquema ilustrativo do processo final da análise conformacional da molécula de 1,4-diaminobutano. São mostrados os sete confôrmeros obtidos e os respectivos diedros que sofreram variação durante o cálculo de otimização de geometria realizado no nível B3LYP/6-31G(d,p).	98
Figura 5.10	Orbitais HOMO e LUMO calculados no nível B3LYP/6-31G(d,p) dos confôrmeros de 1,4-diaminobutano.	100
Figura 5.11	Estabilidades relativa em função da distância entre os grupos amino dentre os confôrmeros de 1,4-diaminobutano. Os dados foram ajustados conforme uma curva de decaimento exponencial de segunda ordem obtendo-se o melhor fator de correlação (R=0,96321).	101
Figura 5.12	Complexos dinucleares de platina(II) contendo um ligante lábil em cada centro em (a) e dois ligantes lábeis em cada centro em (b), onde n=2-6.	102
Figura 5.13	Estruturas otimizadas do complexos de bisplatina (1,1/t,t) no nível de teoria B3LYP/6-31G/LANL2DZ.	103
Figura 5.14	Esquema ilustrativo para a modelagem molecular dos complexos de bisPt@NH.	105
Figura 5.15	(Parte I) Geometria otimizada no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ dos complexos bisPt@NH.	107
	(Parte II) Geometria otimizada no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ dos complexos bisPt@NH.	108
Figura 6.1	Definições das coordenadas usadas para a geração da curva de energia potencial para a inclusão da droga no nanotubo de carbono zig-zag (12,0).	115
Figura 6.2	CEP calculada no nível de teoria B3LYP/3-21G/LANL2DZ para a formação do complexo cDDP@NTCF partindo dos monômeros isolados. As geometrias mostradas representam o mínimo de energia da curva marcados com um círculo em azul.	117

Figura 6.3	Complexos de inclusão cDDP@NTCF em (a) a (c) e, de adsorção externa cDDP#NTCF em (d), otimizados no nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ.	119
Figura 6.4	Complexos de inclusão cDDP@NTCA em (a) a (c) e, de adsorção externa cDDP#NTCA em (d), otimizados no nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ.	120
Figura 6.5	Espectros teóricos de RMN de ^1H e ^{15}N para a cisplatina livre em (a) e, de ^{13}C para os nanotubos semifechado e aberto isolados em (b) e (c), respectivamente.	123
Figura 6.6	Espectros teóricos de RMN de ^{13}C para o nanotubo semifechado e, ^1H e ^{15}N para a cisplatina nos complexos cDDP@NTCF.	126
Figura 6.7	Espectros teóricos de RMN de ^{13}C para o nanotubo aberto e, ^1H e ^{15}N para a cisplatina nos complexos cDDP@NTCA.	128
Figura 7.1	Mecanismo do processo oxidativo previamente proposto através de estudos teóricos citados nas referências 11, 14 e 15. Em (f) é mostrada a posição relativa dos grupos carboxila, carbonila e hidroxila formados e adotados para construir os modelos de NTCox e NHox.	133
Figura 7.2	Resumo esquemático do cálculo da energia de oxidação levando em consideração o número de estágios completos de oxidação durante a modelagem dos modelos propostos de NTCox e NHox.	135
Figura 7.3	Estrutura otimizada no nível B3LYP/6-31G do NTC <i>zig-zag</i> (12,0) usado para construir os modelos de NTCox. Os valores mostrados correspondem a média relativa das ligações C-C em Å.	136
Figura 7.4	Estrutura otimizada no nível B3LYP/6-31G do NH usado para construir os modelos de NHox. Os valores mostrados correspondem a média relativa das ligações C-C em Å.	137
Figura 7.5	Modelos estruturais das moléculas de NTCox otimizados no nível B3LYP/6-31G. Partindo da forma pristine do NTC, foram modeladas as espécies oxidadas compreendendo até três estágios completos do mecanismo oxidativo da Figura 7.1.	138
Figura 7.6	Modelos estruturais das moléculas de NHox otimizados no nível B3LYP/6-31G. Partindo da forma pristine do NH, foram modeladas as espécies oxidadas compreendendo até quatro estágios completos do mecanismo oxidativo da Figura 7.1.	139

- Figura 7.7 Variação observada entre os defeitos gerados pelo avanço dos estágios de oxidação adotados para gerar as estruturas finais de NTCox-III oxidadas nas regiões da tampa e tubular. 146
- Figura 7.8 Variação observada entre os defeitos gerados pelo avanço dos estágios de oxidação adotados para gerar as estruturas finais de NHox-IV oxidadas nas regiões da tampa e tubular. 147

Índice de Tabelas

Tabela 1.1	Diâmetro (d_t) e ângulo quiral (θ) de alguns tipos nanotubos de carbono.	7
Tabela 1.2	Número de arranjos pentagonais, ângulos de disclinação e do cone para cada tipo de <i>nanohorn</i> .	12
Tabela 3.1	Fórmulas moleculares, número de ligações C-C e C-H dos modelos de <i>nanohorns</i> estudados.	57
Tabela 3.2	Parâmetros estruturais para cada conjunto de <i>nanohorns</i> estudados. Os valores mostrados representam a média da série de estruturas de cada conjunto n .	58
Tabela 3.3	<i>Gap</i> de energia e momento de dipolo intrínseco total das moléculas de NH estudados. Os valores foram calculados no nível B3LYP/6-31G(d,p).	63
Tabela 4.1	Energia de formação dos complexos CDDP@NH e sua correção BSSE. A energia de interação também é mostrada e todos os valores são dados em kcal mol ⁻¹ .	72
Tabela 4.2	Análise de cargas ChelpG (em u.a.) calculadas no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ para a cisplatina isolada e quando inserida no <i>nanohorn</i> para formar o complexo I.	74
Tabela 5.1	Parâmetros estruturais dos confômeros I a VII para o grupo espaçador de 1,4-diaminobutano calculados no nível B3LYP/6-31G(d,p).	99
Tabela 5.2	Parâmetros estruturais calculados no nível B3LYP/6-31G/LANL2DZ das moléculas de bisplatina obtidas a partir dos confômeros estudados para o grupo espaçador 1,4-diaminobutano.	103
Tabela 5.3	Parâmetros estruturais calculados no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ das moléculas de bisplatina após inclusão no <i>nanohorn</i> .	109
Tabela 5.4	Energia de formação dos complexos bisPt@NH e sua correção BSSE calculados no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ. Todos os valores são dados em kcal mol ⁻¹ .	110
Tabela 5.5	Cargas ChelpG (em u.a.) calculadas no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ para as moléculas de bisplatina nos complexos BisPt@NH e para os átomos de carbono próximos do <i>nanohorn</i> mais próximos.	112
Tabela 6.1	Energia de formação para os complexos moleculares formados entre cisplatina e o NTC zig-zag (12,0).	122
Tabela 6.2	Diferença de deslocamento químico ($\Delta\delta = \delta_{free} - \delta_{complex}$) do RMN da	

	molécula de cisplatina calculado no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ devido a formação dos complexos com os modelos de NTC zig-zag (12,0) empregados.	125
Tabela 7.1	Comprimentos de ligação (r) calculados para a região da tampa oxidada do modelo NTCox-III. Os parâmetros calculados se referem a numeração adotada no esquema da região oxidada anexado abaixo.	141
Tabela 7.2	Comprimentos de ligação (r) calculados para a região tubular oxidada do modelo NTCox-III. Os parâmetros calculados se referem a numeração adotada no esquema da região oxidada anexado abaixo.	142
Tabela 7.3	Comprimentos de ligação (r) calculados para a região da tampa oxidada do modelo NHox-IV. Os parâmetros calculados se referem a numeração adotada no esquema da região oxidada anexado abaixo.	143
Tabela 7.4	Comprimentos de ligação (r) calculados para a região tubular oxidada do modelo NHox-IV. Os parâmetros calculados se referem a numeração adotada no esquema da região oxidada anexado abaixo.	144
Tabela 7.5	Energias de formação das espécies oxidadas (ΔE_{oxi}) de NTCox e NHox para cada estágio oxidativo. Todos os valores estão em kcal mol ⁻¹ .	149

Lista de Abreviações

AFM	<i>Atomic Force Microscope</i>
B3LYP	Funcional híbrido de troca de Becke e de correlação de Lee-Yang-Parr
bisPt	Complexo dinuclear de platina(II) ou Bisplatina
bisPt@NH	Complexo de inclusão formado com a bisplatina e o <i>nanohorn</i>
BLYP	Funcional de troca de Lee-Yang-Parr-Becke
BSSE	<i>Basis Set Superposition Error</i>
cDDP	<i>cis</i> -diaminodichloroplatina(II) ou cisplatina
cDDP#NH	Complexo de adsorção externa formado com a cisplatina e o <i>nanohorn</i>
cDDP#NTC	Complexo de adsorção externa formado com a cisplatina e o nanotubo de carbono
cDDP@NH	Complexo de inclusão formado com a cisplatina e o <i>nanohorn</i>
cDDP@NTC	Complexo de inclusão formado com a cisplatina e o nanotubo de carbono
CEP	Curva de energia Potencial
CGTO	<i>Contracted Gaussian Type Orbital</i>
CHelpG	<i>Charge Eletrostatic</i>
CNH	<i>Carbon Nanohorn</i>
CP	<i>Counterpoise</i>
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DM	Dinâmica molecular
DMD	Dinâmica molecular dirigida
DPFC	Dipalmitoilfosfatidicolina
ECP	<i>Effective Core Potentials</i>
EDS	<i>Energy Dispersive Spectroscopy</i>
ESR	<i>Electron Spin Resonance</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GGA	<i>Generalized Gradient Approximation</i>
GIAO	<i>Gauge-Independent Atomic Orbital</i>
GTO	<i>Gaussian Type Orbitals</i>
HF	<i>Hartree-Fock</i>
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HRTEM	<i>High Resolution Transmission Electron Microscopy</i>
LCAO	<i>Linear Combination of Atomic Orbitals</i>
LDA	<i>Local Density Approximation</i>

LSDA	<i>Local Spin-Density Approximation</i>
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
M06-2x	Funcional híbrido de troca da família de funcionais Minnesota 06
MWCNTs	<i>Mult Walled Carbon Nanotubes</i>
NH	<i>Nanohorn</i>
NHox	<i>Nanohorn oxidado</i>
NTC	Nanotubos de carbono
NTCA	Nanotubo de carbono aberto
NTCF	Nanotubo de carbono semifechado
NTCox	Nanotubo de carbono oxidado
OM	Orbitais moleculares
PBE	Funcional de troca e correlação de Perdew-Burke-Erzenhof
PBs	Poliaminas biogênicas
PCM	<i>Polarizable Continuum Model</i>
PND	<i>Pulsed Neutron Diffraction</i>
PTX	Paclitaxel
PW91	Funcional de troca de Perdew-Wang
QT	Química teórica
REBO	<i>Reactive Empirical Bond Order</i>
RMN	Ressonância magnética nuclear
SCF	<i>Self Consistent Field</i>
SEP	Superfície de energia potencial
SP	<i>Single Point</i>
STM	<i>Scanning Tunneling Microscope</i>
STO	<i>Slater Type Atomic Orbitals</i>
SWCNTs	<i>Single Walled Carbon Nanotubes</i>
TEM	<i>Transmission Electron Microscopy</i>
TMS	Trimetilsilano
VDZ	<i>Valence Double Zeta</i>
VTZ	<i>Valence Triple Zeta</i>

RESUMO

Neste trabalho, uma investigação baseada em química quântica foi realizada para estudar complexos de inclusão formados entre as estruturas de *nanohorn* (NH) e nanotubo de carbono (NTC) com as moléculas de cisplatina (cDDP) e seu derivado dinuclear de platina(II) ou bisplatina (bisPt), usando a teoria do funcional de densidade. A inclusão da droga em moléculas hospedeiras tais como NH e NTC, reduz a toxicidade e aumenta a eficácia da cisplatina. Realizou-se uma busca para as estruturas de mínimo de energia através da curva de energia potencial (CEP) para as interações cDDP-NH e cDDP-NTC, e destas, calculou-se a energia de estabilização e os espectros de RMN que mostram ser uma boa ferramenta para identificação experimental dos compostos de inclusão. Nossos resultados indicaram que o NH e o NTC com a cDDP podem formar complexos de inclusão estáveis, com os deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{15}N calculados para os átomos da cDDP revelando mudanças significativas devido a formação do complexo (~20 ppm) que podem ser facilmente observados, sendo úteis na atribuição de espectros e elucidação estrutural dos compostos de inclusão. Para a formação dos complexos de inclusão bisPt@NH, inicialmente, a influência do arranjo conformacional da cadeia espaçadora de 1,4-diaminobutano foi realizada antes de idealizar as moléculas de bisplatina. Nossos resultados mostraram que todos os sete complexos bisPt@NH formados são estáveis e, bem como para os complexos cDDP@NH, a energia de estabilização corrigida pelo BSSE leva a uma estabilização mais realística dos complexos. As análises de cargas ChelpG indicaram que interações eletrostáticas são provavelmente dominantes para estabilizar os complexos de inclusão. Finalmente, os primeiros resultados das moléculas de NH e NTC oxidados (NHox e NTCox, respectivamente) foram mostrados. As topologias oxidadas foram construídas e a influência dos grupos orgânicos presentes nas regiões da tampa e tubular do NHox e NTCox foi avaliada na relação estrutura-estabilidade destas nanoestruturas.

Palavras-Chave: Cisplatina, Nanotubo de carbono, *Nanohorn*, RMN, DFT.

ABSTRACT

In this work, a quantum chemical investigation was performed to study the inclusion complexes formation between a carbon nanohorn (NH) and nanotube (CNT) structures with cisplatin (cDDP) and its derivative dinuclear platinum(II) or bis(platinum) (bisPt) molecules, using the density functional theory (DFT) with the B3LYP functional and 6-31G(d,p)/LANL2DZ standard basis sets. The inclusion of the drugs in host molecules such as CNH and CNT, aims to reduce the toxicity and enhance the effectiveness of cisplatin. The search for minimum energy structures on the potential energy curve (PEC) for NH-cDDP and CNT-cDDP interactions were carried out, and then calculated the stabilization energy and NMR spectra, which can be of great aid for experimental identification of the inclusion compound. Our results indicated that the NH and CNT with cDDP can indeed form stable inclusion complex, with the calculated ^1H NMR and ^{15}N NMR chemical shifts for cDDP atoms revealing very substantial changes due to complex formation (~ 20 ppm) that can be easily experimentally observed, which is helpful to the spectra assignment and the inclusion compounds structural elucidation. For the formation of bisPt@NH inclusion complexes, initially, the influence of the conformational arrangement of the 1,4-diaminebutane spacer chain was performed before idealize the bis(platinum) molecules. Our results show that all seven bisPt@NH inclusion complexes formed are stable, and as well as for the cDDP@NH complexes, the stabilization energy BSSE corrected, provides a more realistic of the stabilization of the complexes. The ChelpG charge analysis indicates that the electrostatic interactions are probably dominant to stabilize the inclusion complexes. Finally, the first results of the oxidized carbon nanohorn and nanotube (NHox and CNTox, respectively) were shown. The oxidizing topologies were built and the influence of the organic groups amount presents on the cap and tubular region of CNTox and CNCox were evaluated in the structure-stability relationship of these nanostructures.

Keywords: Cisplatin, Carbon Nanotube, Nanohorn, NMR, DFT.

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO

1.1 Nanotecnologia: Um Breve Histórico

A nanotecnologia a cada ano que segue mostra-se como uma tecnologia promissora revolucionando a ciência e englobando várias áreas de pesquisas como a física, ciência de materiais, química e biologia. Em grego, o termo “nano” significa “anão” e em notação científica é usado para expressar uma grandeza da ordem de um bilionésimo (10^{-9}) do metro¹⁻⁴. Portanto, a nanotecnologia representa a tecnologia de manipular a matéria numa escala atômica buscando-se desenvolver e aplicar suas inovações no nosso mundo macroscópico. Já a nanociência refere-se aos estudos dos fenômenos ligados a manipulação dos materiais em escala atômica, molecular e macromolecular².

Inicialmente interpretada por alguns como ficção, a nanotecnologia foi apresentada pela primeira vez à sociedade científica pelo físico Richard Feynman em 1959 numa palestra de sua autoria à Sociedade Americana de Física^{1,3,4}. Feynman, hoje considerado o “Pai da Nanotecnologia”, defendeu a ideia de que assim como o homem foi capaz de manipular o barro para fabricar objetos e construir casas, o homem também seria capaz de manipular os átomos e construir novos materiais que não são oferecidos pela natureza⁴. A nanociência surgiu mais precisamente após a invenção do microscópio de varredura por tunelamento (*Scanning Tunneling Microscope* – STM) em 1981, uma técnica capaz de enxergar e manipular os átomos, aspectos nunca imaginados até aquele momento¹. Em seguida, vários trabalhos começaram a ser publicados relatando imagens de moléculas biológicas. O microscópio rendeu aos seus inventores, Gerd Binnig e Heinrich Rohrer, o Prêmio Nobel de Física de 1986. Gerd Binnig ainda no ano de 1986 inventou o microscópio de força atômica (*Atomic Force Microscope* – AFM) aumentando grandemente a resolução atômica¹. Desse modo, novos tipos de medição direta e manipulação na escala atômica foram possíveis, com destaque para o campo da nanotecnologia do DNA, introduzida pelo cristalógrafo americano Ned Seeman⁵.

As nanoformas de carbono começam a surgir em 1985 com a descoberta dos fulerenos pelos químicos Harold Walter Kroto e Richard Errett Smalley⁶. O fulereno é a terceira forma alotrópica mais estável do carbono, após o diamante e o grafite, sendo rapidamente popularizado devido a seu arranjo estrutural esférico e versatilidade para

produzir novos compostos químicos. Esta descoberta rendeu aos cientistas o Prêmio Nobel de Química de 1996. No ano de 1991, o físico japonês Sumio Iijima⁷ trabalhando para a *NEC Corporation* relatou a obtenção dos nanotubos de carbono (NTC), atribuído como a quarta forma alotrópica do carbono. Assim como os fulerenos, as várias formas identificadas para os nanotubos de carbono (com extremidades abertas e/ou fechadas, única ou múltiplas paredes) promoveram um intenso número de pesquisas relacionadas à sua síntese, caracterização, modificação química e promissoras aplicações destas nanoestruturas.

Atualmente, espera-se que a crescente evolução das pesquisas no ramo da nanotecnologia e de seus mais diversificados nanomateriais sejam capazes de provocar uma revolução nos diversos setores da indústria, principalmente aquelas ligadas à telecomunicação, computação e farmacêutica. Estudar sistemas nanométricos é sem dúvida um desafio.

1.2 Nanotubos de Carbono: Aspectos Gerais

Conforme dito anteriormente, em 1991, Sumio Iijima⁷ através da técnica de microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução (*High Resolution Transmission Electron Microscopy* – HRTEM) identificou a partir de um material de carbono produzido pelo método de descarga por arco, agregados moleculares constituídos por arranjos hexagonais de átomos de carbono sp^2 dispostos na forma de superfícies cilíndricas coaxiais (Figura 1.1), que foram denominadas de nanotubos de carbono de múltiplas paredes (*Mult Walled Carbon Nanotubes* – MWCNTs) (Figura 1.2a). De acordo com Iijima, foram observadas de 2 a 50 folhas de grafite enroladas concentricamente e separadas uma da outra em até 0,34 nm e com diâmetros no intervalo de 4,8 a 5,5 nm. Observações experimentais posteriores foram publicadas em 1993 por Iijima e Ichihashi⁸ e Bethune *et al.*⁹ retratando a obtenção dos nanotubos de carbono de parede única (*Single Walled Carbon Nanotubes* – SWCNTs) (Figura 1.2b). Com relação aos aspectos estruturais, as extremidades dos nanotubos de carbono podem ser abertas ou constituídas por formas semiesféricas (hemifulerenos), formas cônicas ou poliédricas¹⁰. Além disso, hoje estas nanoestruturas podem ser encontradas com diâmetros de poucos nanômetros e

comprimentos da ordem de micrometros^{11,12} sugerindo diferentes e potenciais aplicações¹³⁻¹⁵.

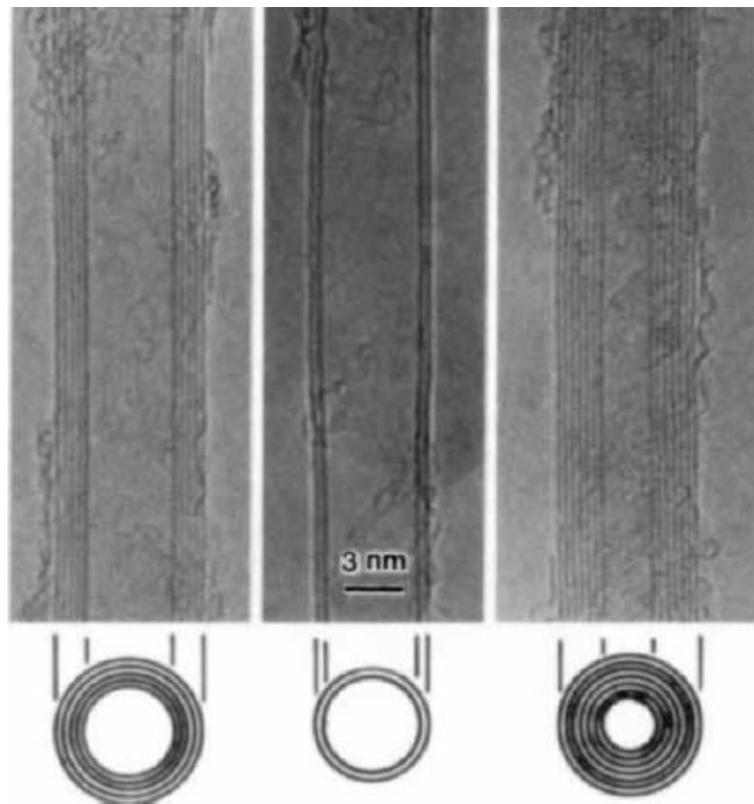


Figura 1.1 Imagem de HRTEM dos nanotubos de grafite identificados por Iijima e denominados como nanotubos de carbono de múltiplas paredes⁷.

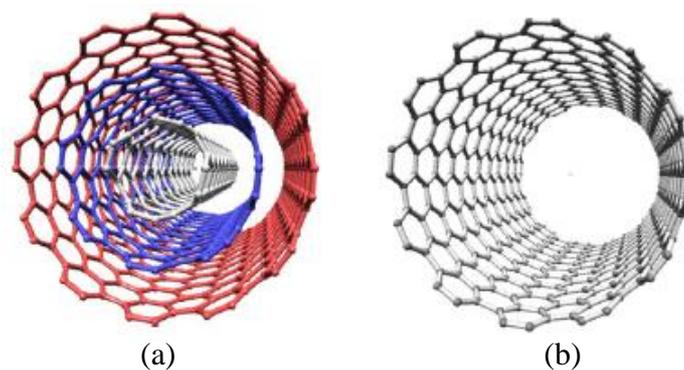


Figura 1.2 Modelo de nanotubo de carbono de múltiplas paredes do tipo $a(4,4)@a(8,8)@a(12,12)$ em (a) e de nanotubo de carbono parede única do tipo $a(12,12)$ em (b).

Do ponto de vista teórico, é utilizado um modelo no qual se admite que cada camada dos tubos corresponda a uma folha de grafeno (Figura 1.3) envolta numa direção axial¹⁶. Considerando a rede bidimensional do grafeno, pode-se descrevê-la através dos vetores quiral \vec{C}_h e de translação \vec{T} . O vetor quiral conecta dois pontos cristalograficamente equivalentes ao longo da circunferência do tubo, sendo este definido em termos dos parâmetros de rede do grafeno \vec{a}_1 e \vec{a}_2 por meio da relação:

$$\vec{C}_h = n\vec{a}_1 + m\vec{a}_2 \quad (1.1)$$

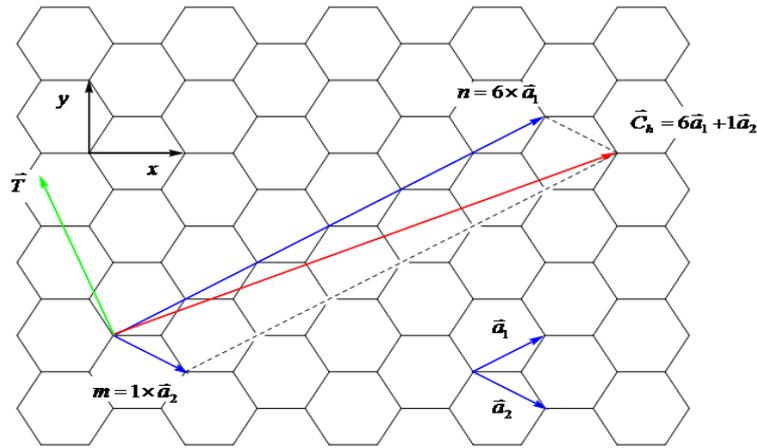


Figura 1.3 Modelo do qual são obtidos os vetores quiral (\vec{C}_h) e de translação (\vec{T}) a partir dos parâmetros de rede (\vec{a}_1 e \vec{a}_2) da folha bidimensional do grafeno.

As grandezas (n,m) são denominadas índices de Hamada e definem a direção do vetor quiral tomado em relação à folha de grafeno, podendo-se dividir as estruturas de acordo com esta direção em três tipos: *armchair* (n=m), *zig-zag* (n,0) e quiral (n≠m) com $n > m > 0$ (Figura 1.4). O vetor translação, ortogonal ao vetor quiral, indica a direção axial dos tubos, na qual as estruturas podem ser formadas através da projeção de suas respectivas células unitárias. Assim como o vetor quiral, o vetor translação também é definido em termos dos parâmetros de rede \vec{a}_1 e \vec{a}_2 conforme a seguir:

$$\vec{T} = t_1\vec{a}_1 + t_2\vec{a}_2 \quad (1.2)$$

As grandezas t_1 e t_2 na Equação 1.2 são números naturais, calculadas em função de n e m . Como os vetores quiral e translacional são perpendiculares entre si, igualando a zero o produto escalar entre eles, obtém-se:

$$t_1 = \frac{2m + n}{d_r} \quad (1.3)$$

$$t_2 = -\frac{2n + m}{d_r} \quad (1.4)$$

onde d_r é o número correspondente ao máximo divisor comum entre $2m + n$ e $2n + m$.

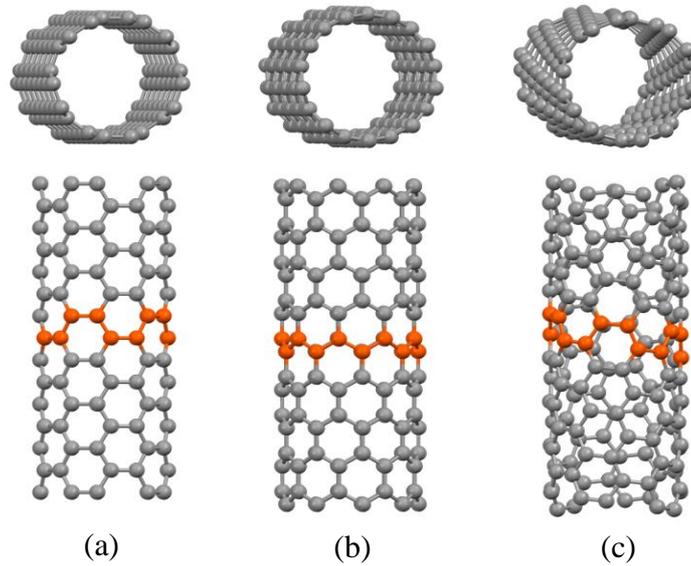


Figura 1.4 Nanotubo de carbono do tipo *armchair*(5,5) em (a), *zig-zag*(9,0) em (b) e quiral(6,4) em (c).

Os parâmetros de rede do grafeno possuem módulos iguais, cujo valor é:

$$|a_1| = |a_2| = \sqrt{3}a_{cc} = a = \sqrt{3} \cdot 1,42 = 2,46 \text{ \AA} \quad (1.5)$$

A grandeza a_{cc} refere-se à distância média entre os átomos de carbono no grafeno ($1,42 \text{ \AA}$)¹⁶. Caso o efeito de curvatura sobre esta grandeza seja desprezado, é possível estimar o diâmetro (d_t) de um SWCNT através de seu comprimento circunferencial (L), sendo este, definido como o módulo do vetor quiral (\vec{C}_h).

$$d_t = \frac{L}{\pi} = \frac{|\vec{C}_h|}{\pi} = \frac{\sqrt{n^2 + m^2 + nm}}{\pi} a \quad (1.6)$$

O ângulo quiral (θ) é o menor ângulo formado entre o vetor quiral e um dos vetores de rede do grafeno, possuindo valores iguais a 0° e 30° para os nanotubos do tipo *zig-zag* e *armchair*, respectivamente, e para o nanotubo quiral, $0^\circ < \theta < 30^\circ$. A partir dos parâmetros n e m , obtém-se o ângulo θ conforme a seguir:

$$\theta = \cos^{-1} \left(\frac{n + \frac{m}{2}}{\sqrt{n^2 + m^2 + nm}} \right) \quad (1.7)$$

A Tabela 1.1 mostra os valores estimados do diâmetro e do ângulo quiral (θ) de alguns tipos de SWCNT, calculados conforme as Equações 1.6 e 1.7, respectivamente. Observa-se que o aumento dos valores dos índices de Hamada (n,m) levam a diâmetros maiores independentemente do tipo de nanotubo. Já o ângulo quiral diminui apenas quando consideramos nanotubos de carbono do tipo quiral.

Tabela 1.1 Diâmetro (d_t) e ângulo quiral (θ) de alguns tipos nanotubos de carbono.

Nanotubos de Carbono		d_t (Å)	θ (°)
<i>Armchair</i>	(5,5)	6,8	30
	(10,10)	13,6	30
<i>Zig-zag</i>	(7,0)	9,5	0
	(9,0)	12,2	0
Quiral	(6,4)	6,7	23,1
	(8,4)	8,3	19,4

As propriedades eletrônicas dos nanotubos de carbono são fortemente influenciadas pelo seu diâmetro e quiralidade, pois a forma em que a folha de grafite é enrolada influencia diretamente no *gap* de energia entre os orbitais moleculares de fronteira HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital* ou orbital molecular mais alto ocupado) e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital* ou orbital molecular mais baixo não ocupado)¹⁷. Desta forma, os nanotubos apresentam comportamento metálico (*gap* bem próximo de zero) ou semicondutor (*gap* diferente de zero) de acordo com sua simetria. Os nanotubos do tipo *armchair* são classificados como metálicos e os demais tipos são ditos semicondutores. Bonard *et al.*¹⁸ observaram que um *gap* de energia da ordem de 0,4-1,0 eV foram observados para SWCNTs semicondutores com diâmetros entre 0,6 e 1,6 nm. O acoplamento entre nanotubos semicondutores ou semicondutor-metálico tem atraído um grande interesse na elaboração de dispositivos eletro-ópticos, estocagem de gás e energia, capacitores e sensores¹³⁻¹⁵. Contudo, os NTC possuem algumas desvantagens significativas relacionadas a sua insolubilidade^{19,20}, não dispersão em água²¹ e toxicologia, que são propriedades essenciais para aplicação prática nos campos biológico e médico^{19,22-23}. A manipulação química destas nanoestruturas é um fator importante para superar tais problemas. Isso pode ser feito através da dopagem com diferentes átomos (N, P, S, dentre outros) durante a fase de crescimento do tubo²⁴⁻²⁶, adsorção física ou química diretamente sobre a superfície do tubo²⁷⁻³⁰ ou ainda por meio da inserção covalente de grupos substituintes sobre a superfície oxidada dos nanotubos^{31,32}. Alguns dos primeiros esforços para a dispersão de nanotubos de carbono em solventes orgânicos foram realizadas usando a funcionalização covalente incluindo

grupos orgânicos nas regiões da ponta e tubular^{33,34}. No entanto, a modificação covalente muda a rede de carbono sp^2 do grafeno alterando o deslocamento de elétrons ao longo da superfície do NTC. É importante enfatizar que, é difícil estabelecer um meio eficiente para manipular nanoestruturas de carbono sem correr o risco de sua destruição parcial. Uma alternativa seria a funcionalização não covalente que pode ocorrer através de interações fracas de van der Waals ou eletrostáticas que não afetam diretamente as propriedades eletrônicas que dependem de seus elétrons conjugados^{28,29,35}. Sendo assim, podemos dizer que os nanotubos de carbono apresentam propriedades especiais devido à combinação de sua dimensionalidade, estrutura e topologia despertando um campo fascinante de pesquisas que refletem atualmente no crescimento exponencial de publicações científicas a cada ano.

1.3 Nanochifres de Carbono: Aspectos Gerais

Desde a caracterização dos nanotubos de carbono em 1991⁷ a investigação de nanocompostos de carbono tem sido intensificada, contribuindo para o crescimento da nanociência e nanotecnologia. Como resultado do acúmulo de conhecimento e desenvolvimento de técnicas poderosas, a produção destes compostos é hoje melhor controlada e, sua modificação química e caracterização tem constantemente evoluído, sendo foco de estudos constantes, permitindo um planejamento e aplicação de propostas divulgadas por muitos trabalhos acadêmicos.

Os nanochifres ou nanocones de carbono (mais conhecidos na literatura como *Carbon Nanohorn* – CNH ou simplesmente, *nanohorns*), denominados como um novo alótropo do carbono foram identificados por Iijima *et al.*³⁶ em 1999 como um produto da ablação a *laser* de grafite, em atmosfera de gás Ar sob temperatura e pressão ambientes. Trata-se de nanoestruturas de carbono de forma cônica distorcida, que apresentam arranjos pentagonais de carbono na extremidade fechada. Ao longo do texto desta tese, os nanochifres de carbono serão mencionados através do termo mais usual na literatura, ou seja, denominados de *nanohorn* (NH). A Figura 1.5 representa o modelo molecular³⁷ de uma unidade de *nanohorn* com um ângulo de abertura do cone (θ) de aproximadamente 20°. Unidades singulares de *nanohorns* deste tipo foram observados experimentalmente por Bandow *et al.*³⁸ com cerca de 40 nm de comprimento, 1-2 nm de

diâmetro interno (extremidade fechada) e 4-5 nm de diâmetro externo (extremidade aberta). Estas nanoestruturas foram observadas na forma de agregados moleculares³⁶ de carbono constituídos por uma estrutura quase esférica de diâmetro em torno de 80 nm organizados no espaço de forma semelhante a flor japonesa de dália como é mostrado na Figura 1.6. Hoje, a produção de *nanohorns* alcança um nível de pureza superior a 90%, sendo que as impurezas mais encontradas são partículas de grafite da ordem de micrômetros e quantidades traço de fulerenos C₆₀³⁹. As unidades singulares e o tamanho dos agregados de NH (Figuras 1.6b e 1.6c) são influenciados pelas condições de pressão e atmosfera gasosa empregada durante a síntese. Kasuya *et al.*⁴⁰ a partir de estudos experimentais sobre a produção seletiva e mecanismo de formação de agregados de *nanohorns*, observaram que quando os NH são produzidos em baixa pressão de gás Ar, a parte cônica é encurtada e sua parte tubular torna-se mais fina e irregular. A mesma modificação estrutural foi observada quando a natureza do gás é alterada para He ou N₂.

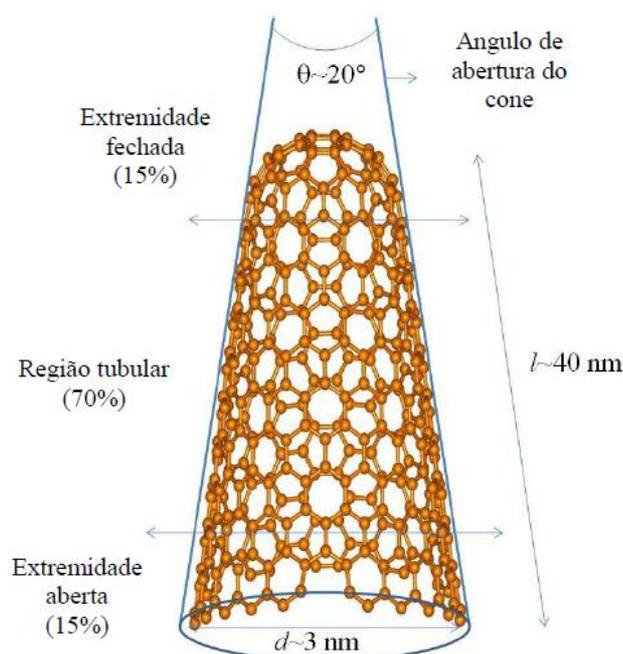
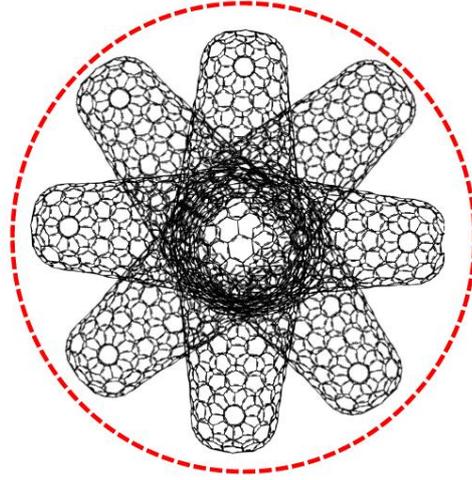


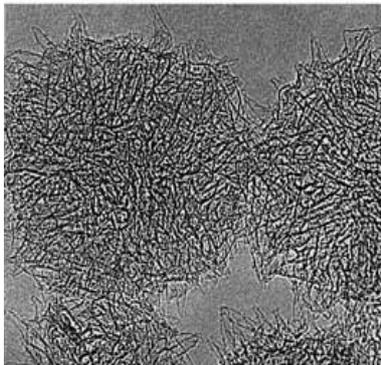
Figura 1.5 Modelo teórico³⁷ de uma unidade molecular de *nanohorn* com ângulo de abertura do cone de aproximadamente 20°. Observe que cerca de 70% da estrutura corresponde à região tubular formada por hexágonos de carbono iguais aos dos nanotubos de carbono. As extremidades aberta e fechada (onde nesta última, estão localizados os arranjos pentagonais de carbono) correspondem cada uma cerca de 15% da nanoestrutura.



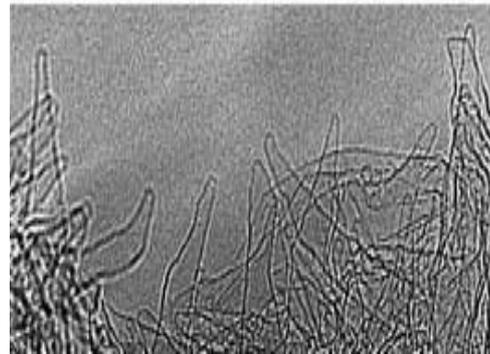
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 1.6 Flor japonesa de dália em (a), modelo teórico do agregado molecular formado por *nanohorns* em (b), imagem de microscopia eletrônica de transmissão (*Transmission Electron Microscopy* – TEM) de “dálías” formadas por aglomerados de NH em (c)³⁹ e parte da imagem ampliada em (d)³⁹. Cada aglomerado molecular mostrado pode chegar a ter até 2000 unidades de NH.

Teoricamente, um *nanohorn* pode ser construído a partir do corte de uma seção de 60° de um disco de grafite, conforme mostra a Figura 1.7a. De acordo com o teorema de Euler⁴¹, o ângulo total de corte, chamado ângulo de disclinação (D) do cone, é definido pela Equação 1.8:

$$D = n \left(\frac{\pi}{3} \right) \forall 0 \leq n \leq 6 \quad (1.8)$$

onde n é um número inteiro e indica o número de cortes de seção de 60° realizados no disco de grafeno, conseqüentemente, dará origem ao mesmo número de pentágonos na extremidade fechada do *nanohorn*. Ou seja, um corte de seção de 60° em um disco simétrico de grafeno gera um pentágono no ápice do *nanohorn* (Figura 1.7b), um corte de 120° (ou dois de 60°) gera dois pentágonos no ápice do *nanohorn* e a localização destes, depende da posição dos cortes feitos e assim segue o raciocínio para a formação de estruturas com maior número de arranjos pentagonais de carbono. O ângulo de disclinação (D) está relacionado com o ângulo de abertura do cone (θ) (ver definição na Figura 1.5) conforme a Equação 1.9:

$$\theta = 2 \sin^{-1} \left(1 - \frac{n}{6} \right) \quad \forall 0 \leq n \leq 6 \quad (1.9)$$

onde $n = 0$ implicará $\theta = 180^\circ$, ou seja, temos uma folha plana de grafeno; para $n = 6$ temos $\theta = 0^\circ$ e uma estrutura cilíndrica, tal como o nanotubo de carbono semifechado por um hemifulereno é gerado; para $0 < n < 6$ temos o *nanohorn* com valores de θ próximos de 19° , 39° , 60° , 85° e 113° como observados experimentalmente por Krishnan *et al.*⁴² numa amostra de carbono gerada através da pirólise de hidrocarbonetos.

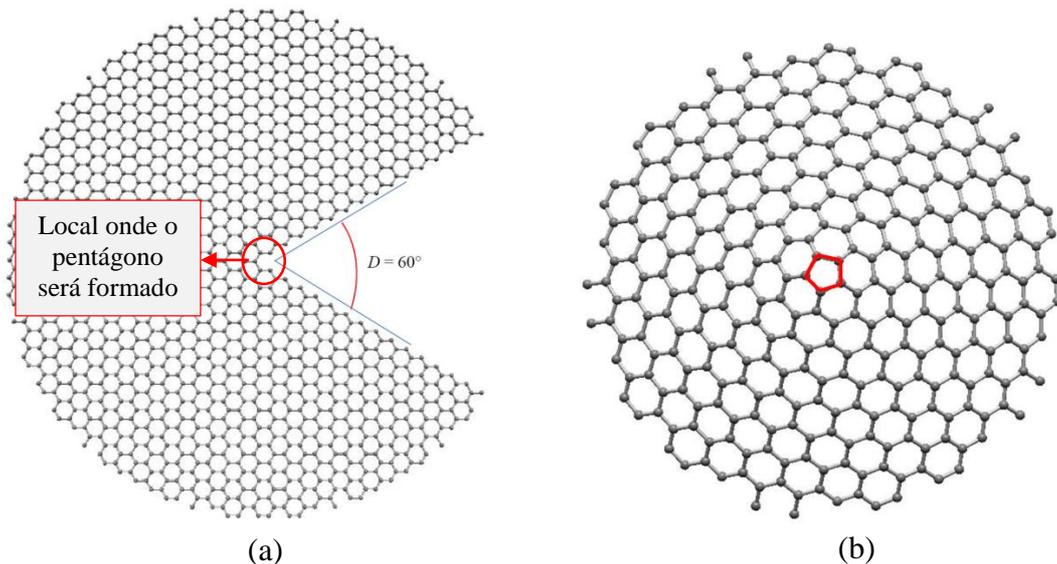


Figura 1.7 Modelo teórico da construção de um *nanohorn* com um arranjo pentagonal. Em (a) tem-se o corte de uma seção de 60° no disco de grafite e em (b) a visão superior do *nanohorn* formado com um pentágono (destacado em vermelho).

A Tabela 1.2 resume a dependência dos ângulos do cone e de disclinação com o número de pentágonos existentes em cada nanoestrutura. Observe que são possíveis cinco tipos de *nanohorns*, e assim, acompanhando o raciocínio da Equação 1.9, temos que à medida que o ângulo θ diminui, a abertura do cone que forma o *nanohorn* também diminui. Logo, quanto maior o número n de pentágonos no ápice do *nanohorn*, mais fechada é sua estrutura.

Tabela 1.2 Número de arranjos pentagonais, ângulos de disclinação e do cone para cada tipo de *nanohorn*.

Número de pentágonos (n)		Ângulo de disclinação (D)	Ângulo do cone (θ)
0	Folha de grafeno	0°	180°
1		60°	113°
2		120°	85°
3	NH	180°	60°
4		240°	39°
5		300°	19°
6	NTC	360°	0°

Os *nanohorns* de uma mesma classe n de pentágonos podem diferir entre si, dependendo de como estes pentágonos estão arranjados na estrutura. Para $\theta = 113^\circ$, por exemplo, há somente um pentágono localizado no centro do ápice do *nanohorn*, e, portanto somente uma configuração é possível. Os demais ângulos de cone levam à dois ou mais isômeros com pentágonos organizados de diversas maneiras. Hawelek *et al.*⁴³ realizaram um estudo interessante de defeitos topológicos de *nanohorns* com $\theta = 19^\circ$ através da técnica de difração de nêutrons pulsada (*Pulsed Neutron Diffraction* – PND) e simulação de dinâmica molecular (DM) de *nanohorns* produzidos em laboratório por ablação a laser de CO₂ de grafite. Para os cálculos de DM foi usado o potencial de ordem de ligação reativa empírica (*Reactive Empirical Bond Order* – REBO), onde uma função de ordem de ligação parametrizada é usada para contabilizar efeitos de muitos átomos e ligação, potencial este, muito empregado para descrever interações entre átomos de carbono em simulações de nanoestruturas. Através de um fator de correlação estabelecido pelos autores entre as duas técnicas empregadas, foram mostradas uma boa precisão nos resultados de estrutura molecular tanto para as espécies de *nanohorns* pristines (ou seja,

nanohorns sem defeitos adicionais além daqueles gerados pelos pentágonos em seu ápice), como também, para as espécies de *nanohorns* com defeitos topológicos na região tubular do tipo Stone – Wales (pentágonos intercalados com heptágonos) ou com “buracos” (presença de octógonos e eneágonos irregulares condensados ora a pentágonos e/ou hexágonos de carbono), conforme mostra a Figura 1.8 extraída do referente trabalho.

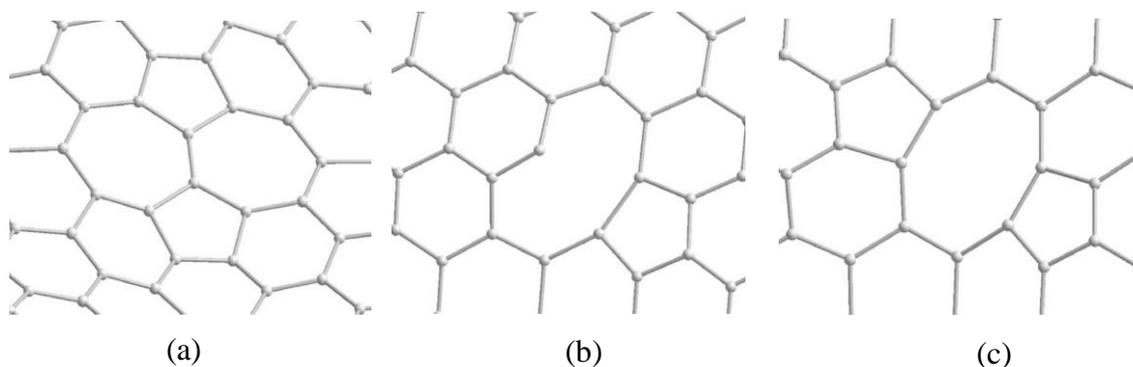


Figura 1.8 Defeitos estruturais do tipo Stone-Wales em (a), buracos formados por octógonos em (b) e eneágonos irregulares de carbono em (c) observados em alguns *nanohorns* estudados por Hawelek *et al*⁴³.

Do ponto de vista mecânico, estudos^{17,39,44} revelam que os *nanohorns* apresentam considerável “elasticidade” se comparado aos nanotubos de carbono, principalmente devido a presença dos sítios pentagonais em sua seção cônica, responsáveis por afetar a resistência e a rigidez estrutural destas nanoestruturas. Os *nanohorns* com maior número de pentágonos em seu ápice são mais rígidos, e, portanto, mais difíceis de serem deformados. Um estudo interessante de mecânica molecular retratado por Jordan *et al.*⁴⁴ mostrou um *nanohorn* apresentando inversão quiral quando comprimido, por exemplo, pela ação de um indentador esférico (simulado a partir de um método de relaxamento de coordenadas atômicas). Na Figura 1.9 extraída do referente trabalho, os autores mostram que um *nanohorn* com apenas um pentágono sofre uma perturbação mecânica, respondendo inicialmente como uma mola que segue a lei de Hooke (região I), porém, para distorções suficientemente grandes esta resposta passa a ser não linear, e desse modo, ondulações irregulares em sua seção cônica são observadas. Na região II da Figura 1.9 é mostrado que quando o indentador toca o cone, a energia total aumenta de forma quadrática, porém, a região parcialmente amassada ainda é relativamente rígida, devido

a uma concentração de energia interna nesta região. Em seguida, o cone é abruptamente deformado, produzindo uma dobra circular que define a zona de transição entre a região tubular do *nanohorn* e a parte deformada. Na região III é observada uma descontinuidade maior da energia interna do cone em relação a energia total, uma vez que, a tensão de compressão na ponta do cone é aliviada. A partir deste instante é iniciado um regime de força constante onde a região dobrada tem uma energia quase constante por unidade de comprimento no valor próximo de $0,7 \text{ eV } \text{\AA}^{-1}$.

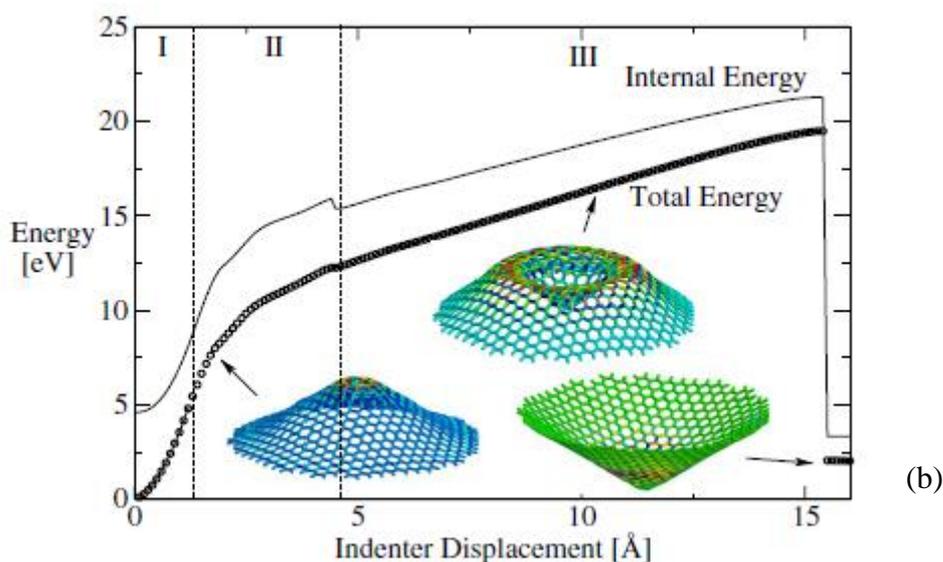


Figura 1.9 Simulação da inversão de configuração de um *nanohorn* com apenas um sítio pentagonal pressionado por um indutor esférico. A energia interna (linha preta contínua) inclui apenas as contribuições referentes as ligações químicas do modelo de *nanohorn* de acordo com o potencial de Tersoff-Brenner; enquanto a energia total (linha preta pontilhada) inclui as interações entre o indutor e o *nanohorn*⁴⁴.

As propriedades eletrônicas dos *nanohorns* tem despertado uma considerável atenção da comunidade teórica^{17,39,41,45}. Garaj *et al.*¹⁷ através de uma investigação experimental usando a técnica de ressonância de spin eletrônico (*Electron Spin Resonance* – ESR), revelaram que há condução eletrônica considerável entre as estruturas desordenadas no interior dos agregados de dalias de *nanohorns*. Os elétrons saltam interdalias e essa susceptibilidade eletrônica é aumentada quando durante a síntese dos *nanohorns* há dopagem com potássio. De acordo com Charlier *et al.*⁴⁵ por meio de

cálculos *ab initio* para determinar a densidade eletrônica de *nanohorns*, uma densidade eletrônica local de carga acumulada pode ser encontrada na ponta do cone e esta propriedade depende sensivelmente do número e disposição dos sítios pentagonais. Assim como para os nanotubos de carbono, a manipulação química dos *nanohorns* tem como objetivo aumentar sua solubilidade em solventes orgânicos e dispersão em solventes polares como a água⁴⁶⁻⁵². Uma importante vantagem dos *nanohorns* sobre os nanotubos de carbono é a ausência total de metais de transição como impurezas durante sua produção, permitindo processos de purificação menos agressivos, evitando possíveis danos superficiais com a menor alteração possível de suas propriedades eletrônicas^{53,54}.

Na literatura é possível encontrar muitos estudos sobre potenciais aplicações para os *nanohorns*. Estes podem atuar como estocadores e adsorventes de gás metano⁵⁵ em células de armazenamento de combustível e outros gases como H₂⁵⁶, gases nobres⁵⁷ e H₂O⁵⁸. Outros estudos mostram ainda os *nanohorns* como suporte de catalisadores de platina em eletrodos de célula de combustível, na composição de dispositivos eletrônicos atuando como minúsculas pontas emissoras de elétrons⁵⁹ e em sondas de digitalização⁴⁵. Outra possível aplicação para os *nanohorns*, assim como, para os nanotubos de carbono, muito divulgada na literatura por meio de trabalhos experimentais é o armazenamento, transporte e liberação controlada de diversos tipos de fármacos, com destaque para drogas antitumorais. Contudo, antes de expor alguns resultados de trabalhos científicos divulgados na literatura em relação a este tema, vale a pena discutir um pouco sobre as drogas formadas por complexos de platina(II) que em conjunto com os nanotubos e os *nanohorns* constituem o foco desta Tese.

1.4 Os Complexos Antitumorais de Platina(II)

Atualmente, as pesquisas de agentes quimioterápicos a base de platina tem apresentado um crescente avanço. Porém, a *cis*-diaminodicloroplatina(II) ou cisplatina ou somente cDDP e seus análogos ainda são as drogas mais utilizadas em tratamentos clínicos contra câncer, mesmo com o conhecimento de todas as suas desvantagens⁶⁰.

A cisplatina (Figura 1.10a) foi sintetizada em 1845 por Peyrone⁶¹ e a elucidação de sua estrutura química foi atribuída a Werner em 1893⁶¹. Quase 70 anos depois, mais precisamente em 1961, o físico Rosemberg *et al.*^{60,61} estudando os efeitos da aplicação de

campo elétrico numa colônia de bactérias do tipo *Escherichia coli* observaram que a divisão celular das mesmas era inibida quando os eletrodos, que continham platina, eram imersos no meio de cultura com presença de sais de amônio. Após várias investigações, foi constatada a presença de complexos octaédricos de Pt(IV) e cDDP no meio, os quais foram considerados como agentes responsáveis pelo fenômeno observado. A partir de então, houve o interesse em pesquisas da atividade antitumoral dos complexos de platina.

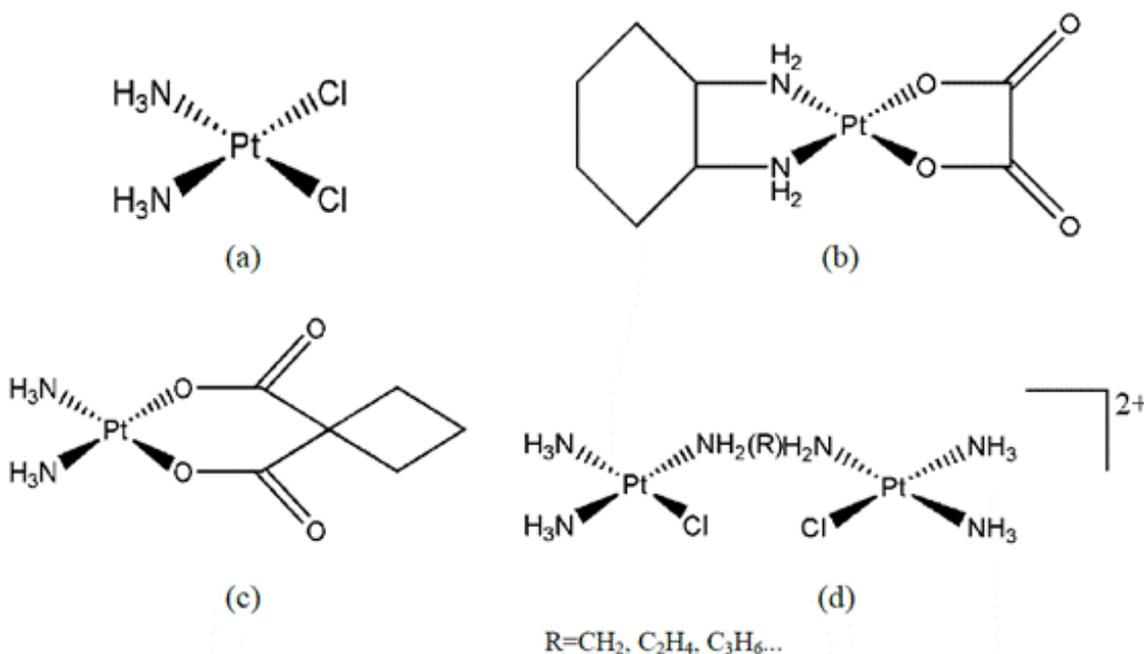


Figura 1.10 Complexo de cisplatina em (a) e seus derivados oxaloplatina em (b), carboplatina em (c) e dinucleares de Pt(II) em (d).

A cisplatina possui geometria quadrática plana, com dois grupos cloretos lábeis e dois grupos amino relativamente inertes. Uma das propriedades físico-químicas que limita seu uso clínico é a baixa solubilidade em água e, por isso, é administrada via intravenosa ao paciente com câncer⁶¹. Acredita-se que a cisplatina exerce sua função antitumoral pela interação com o DNA, induzindo a morte da célula por apoptose. Quando presente na corrente sanguínea e ainda no meio extracelular, a cisplatina mantém-se neutra devido à alta concentração de íons cloretos no meio^{61,62}. Uma vez dentro da célula (menor concentração de íons cloreto), a droga pode perder seus grupos cloretos e formar as espécies catiônicas do complexo $[Pt(NH_3)_2Cl(H_2O)]^+$ e $[Pt(NH_3)_2(H_2O)_2]^{2+}$ com moléculas de água coordenadas ao centro metálico. Estas espécies podem reagir com

diferentes nucleófilos, tais como as proteínas, RNA e o DNA⁶¹. Durante a reação com o DNA as espécies catiônicas da cisplatina reagem mais precisamente com o sítio N7 da guanina (Figura 1.11) e em menor proporção com o sítio N7 da adenina⁶³. Esta ligação pode ocorrer intrafita ou interfita conforme mostra a Figura 1.12. Desse modo, distorções no DNA são observadas, podendo estas serem reparadas por proteínas reparadoras, e caso isso não ocorra, a célula morre por apoptose.

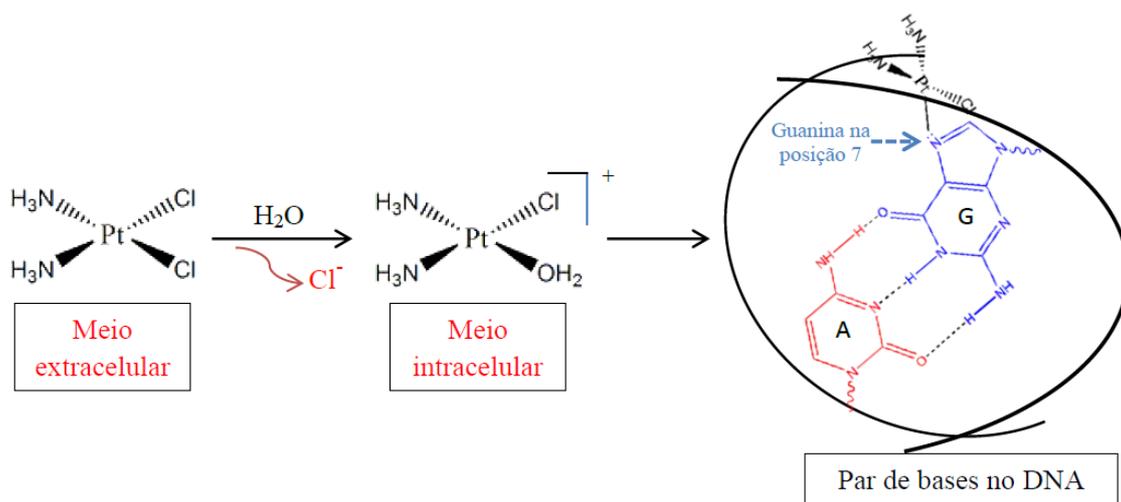


Figura 1.11 Esquema mostrando o caminho citotóxico da cisplatina. Após entrar na célula, a molécula de cDDP perde seus ligantes cloretos e o complexo catiônico [Pt(NH₃)₂Cl(H₂O)]⁺ liga-se ao DNA da célula.

Entretanto, os agentes quimioterápicos de platina, atuam de forma não específica, lesando tanto células doentes quanto saudáveis, particularmente as células de crescimento rápido, como as gastrointestinais, capilares e do sistema imunológico, além de atacar proteínas e outras biomoléculas que garantem a atividade metabólica de forma normalizada. Tais proteínas são consideradas responsáveis pela desativação da droga, refletindo na maior parte dos efeitos colaterais da quimioterapia, tais como, náuseas, perda de cabelo, susceptibilidade maior às infecções e até efeitos mais indesejados como a nefrotoxicidade (alteração da função renal) e neurotoxicidade (alteração do sistema nervoso), que são efeitos limitantes ao uso da droga quando apresentadas pelo paciente.

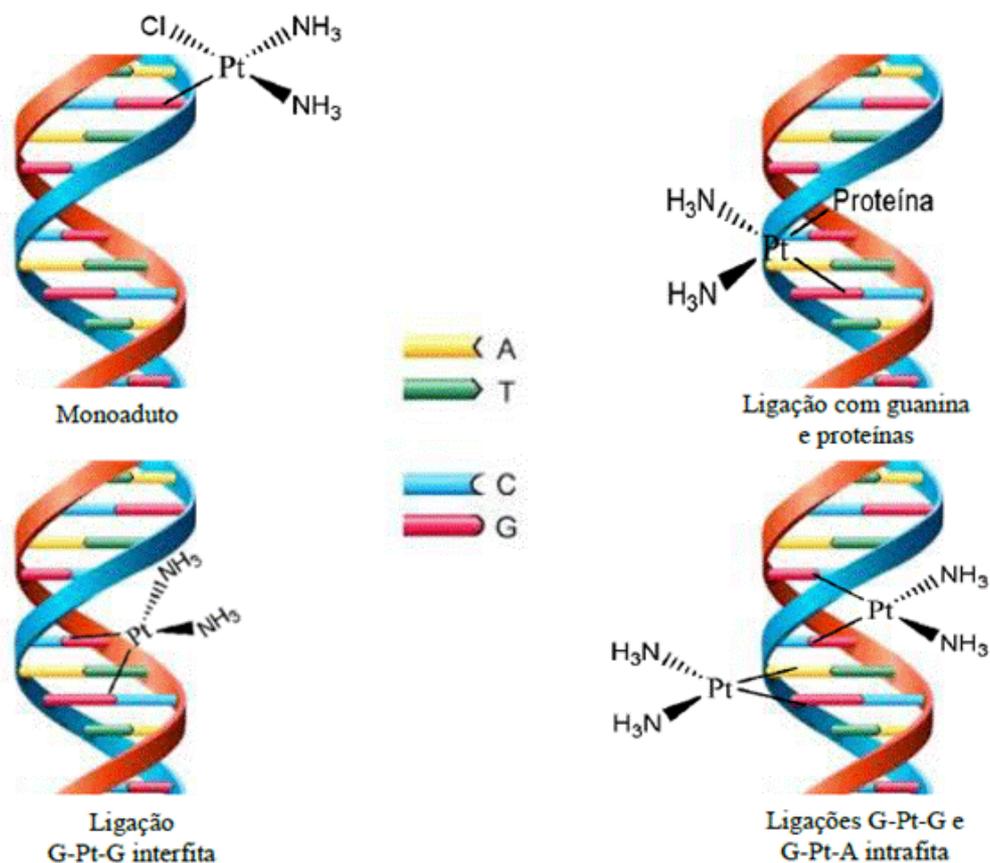


Figura 1.12 Possíveis formas de interação da cisplatina com o DNA da célula. Na legenda, as letras designam os aminoácidos adenina (A), timina (T), citosina (C) e guanina (G).

Análogos da cisplatina, como o (1R,2R)-diamino(ciclohexanooxalato)platina(II) (oxaloplatina, Figura 1.10b) e o diamino(1,1-ciclobutadicarboxilato)platina(II) (carboplatina, Figura 1.10c) surgiram como uma alternativa para aqueles pacientes que não se adaptaram ao uso da cDDP e, atualmente são usados em tratamentos clínicos contra certos tipos de câncer^{61,64-66}. A oxaloplatina e a carboplatina também formam adutos com o DNA, apresentando algumas vantagens em relação à cisplatina, porém os diversos efeitos colaterais e resistência de algumas células ainda persistem, sendo utilizados para determinados tipos e grau de avanço de tumores. Eisenhauer *et al.*⁶⁷ mostraram recentemente através de estudos de fase II que a combinação da carboplatina com gencitabina (uma droga orgânica análoga de nucleosídeo) tem apresentado atividade antitumoral satisfatória, com dosagens e toxicidade moderadas no tratamento de câncer de ovário. Já a combinação cisplatina-gencitabina é uma opção eficaz com boa toxicidade

no tratamento de câncer de pulmão localmente avançado ou metastático⁶⁸. Além das mais diversas combinações entre as drogas de platina e outros compostos químicos, a literatura tem divulgado, em sua grande maioria, trabalhos envolvendo sua síntese, estudos espectroscópicos, cinéticos e termodinâmicos, mas poucos chegam à fase de teste biológico. Um grupo de complexos que tem tido destaque na área de antitumorais, visando diferentes modos de ligação com o DNA e que tem demonstrado atividade considerável em linhas de células resistentes à cisplatina são os complexos multinucleares de platina(II)^{61,64,69}, tal como o complexo dinuclear de platina(II) ou bisplatina (Figura 1.10d). Este complexo é formado por dois núcleos de platina ligados por poliaminas como grupo espaçador, podendo realizar ligações cruzadas intrafita e interfitas com o DNA. O complexo pode se ligar à duas bases de cadeias diferentes distando em pelo menos quatro bases, além disso, a presença da carga global do complexo aumenta ainda mais a afinidade eletrostática com o DNA, vantagens estas, que causam severos danos a sua transcrição e replicação⁷⁰.

Na tentativa de encontrar possíveis soluções para os efeitos colaterais das drogas usuais, pesquisadores têm levado em consideração a inclusão de agentes antitumorais em moléculas hospedeiras com a finalidade de proteger as drogas de reações paralelas que podem levar a sua desativação antes mesmo de atingir o alvo, no caso o DNA, além de liberá-las lentamente dentro do organismo levando a um maior rendimento de sua ação. Dentre estas moléculas hospedeiras, os nanotubos de carbono⁷¹⁻⁷³ e os *nanohorns*⁷⁴⁻⁷⁶ tem sido alvo de pesquisas recentes.

1.5 Nanocompostos de Carbono como Sistemas de Liberação Controlada de Drogas Antitumorais

Os sistemas de armazenamento e liberação controlada de fármacos formados por nanoestruturas de carbono são uma área bastante atraente que ainda carece de estudos mais aprofundados e específicos. Na literatura é possível encontrar em grande maioria estudos experimentais que envolvem nanotubos de carbono e *nanohorns* como moléculas hospedeiras de vacinas⁷⁷ e drogas⁷² importantes para o tratamento de diversos tipos de doenças, podendo-se citar a cisplatina e seus análogos^{75,78-82} para tratamentos quimioterápicos contra o câncer.

Guven *et al.*⁸¹ realizaram a preparação experimental, caracterização e testes *in vitro* de uma classe de SWCNTs ultracurtos com cisplatina encapsulada (cDDP@SWCNT). Os autores confirmaram a formação do sistema de liberação de drogas através de técnicas experimentais sofisticadas como a HRTEM e espectroscopia de energia dispersiva (*Energy Dispersive Spectroscopy* – EDS). Os estudos de diálise realizadas em solução salina tamponada com fosfato a 37 °C comprovaram a liberação controlada da droga, a qual foi subsequentemente realizada em testes *in vitro* com duas linhas diferentes de células de câncer de mama, MCF-7 e MDA-MB-231. Uma elevada citotoxicidade em comparação com a cDDP livre no meio de cultura após 24 horas quando os complexos de inclusão cDPP@SWCNT são utilizados foi observada. Li *et al.*⁸² estudaram os MWCNTs como um dispositivo capaz de aprisionar seletivamente complexos de platina(IV), liberar a forma ativa de complexos de platina(II) através da redução química. Os resultados experimentais mostraram que o complexo de platina(IV) permaneceu no interior do MWCNT por meio de interações hidrofóbicas e, com uma inversão de hidrofobicidade após redução química, a liberação da droga foi facilitada. Testes *in vitro* foram realizados para avaliar a liberação da droga na presença de monofosfato deoxiguanosina (MFG), adotado como modelo para examinar a ligação do DNA através do aduto Pt-MFG formado. Os autores revelaram que em contraste com a cisplatina, a droga de platina(IV) é liberada seletivamente após reduzida na presença do agente redutor, mostrando uma citotoxicidade funcional semelhante à da cisplatina.

A química teórica e a modelagem molecular têm avançado juntamente com os estudos experimentais envolvendo as áreas de nanotecnologia e medicina. Cálculos de química quântica permitem uma investigação com maior riqueza de detalhes da natureza de formação, interação, estabilidade e caracterização de muitos dos sistemas biológicos estudados, frequentemente auxiliando e orientando experimentalistas nesta área. Neste sentido, Rungnim *et al.*⁸³ realizou simulações de dinâmica molecular com solvatação implícita para investigar o efeito do comprimento da droga biopolimérica quitosana e sua interação com SWCNTs contendo a droga anticâncer gencitabina inserido em sua cavidade. A quitosana é um polímero catiônico natural, tendo propriedades antimicrobianas e cicatrizantes e que tem sido empregada em sistemas de liberação de drogas para aumentar a solubilidade de nanotubos de carbono. Os autores mostraram que a superfície externa do SWCNT não foi suficientemente envolvida pelo biopolímero

contendo 30 unidades de *D*-glicosamina (monômero constituinte do polímero) no período determinado por um fator de crescimento epidérmico predefinido. Por outro lado, o objetivo foi alcançado quando o biopolímero foi aumentado para 60 unidades do monômero, envolvendo completamente a superfície do tubo. Os autores também revelaram que o aumento da temperatura no intervalo de 27-180 °C influencia a forma helicoidal da quitosana envolta na superfície do nanotubo, mas a droga anticâncer gencitabina ainda permaneceu na cavidade do mesmo. Mousavi *et al.*⁸⁴ realizaram uma interessante investigação de dinâmica molecular dirigida (DMD) sobre a penetração da droga anticâncer paclitaxel (PTX) altamente polar encapsulada dentro de um SWCNT (PTX@SWCNT) através de uma membrana de bicamada lipídica de dipalmitoilfosfatidicolina (DPFC), conforme ilustrado na Figura 1.13 extraída e adaptada do referente trabalho. De acordo com os autores, as interações do PTX com o SWCNT e do PTX com as moléculas de água de solvatação têm efeitos significativos no processo de penetração da droga pela membrana. A presença da molécula de PTX aumenta o módulo da força de tração em direção a região polar da bicamada de DPFC forçando a passagem do nanotubo através da membrana. As interações de van der Waals presentes entre a molécula da droga e o SWCNT e também, entre as moléculas de DPFC que entram através das extremidades do tubo durante o processo, além das ligações de hidrogênio presentes, desempenham um papel importante na estabilidade e transporte da droga.

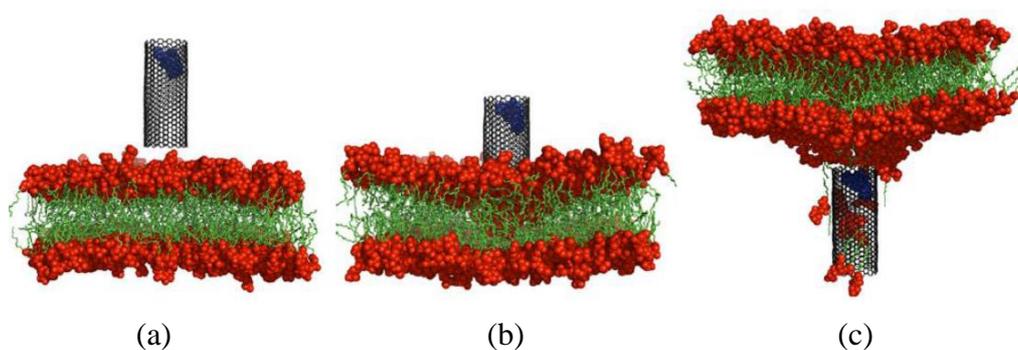


Figura 1.13 Mecanismo de penetração do complexo de inclusão PTX@SWCNT na membrana de DPFC. Em (a) o complexo PTX@SWCNT está inicialmente posicionado a 1 nm da membrana e posteriormente é movido a uma velocidade de $0,1 \text{ \AA ps}^{-1}$ em direção a membrana perfurando-a em (b). Em (c) as caldas lipídicas apolares da DPFC são estiradas tendendo a envolver o nanotubo após a passagem do mesmo pela membrana⁸⁴.

Em relação aos estudos de sistemas de transporte de drogas formados por *nanohorns*, Nakamura *et al.*⁷² realizaram um estudo da aplicação de prednisolona, um anti-inflamatório esteroide, adsorvida dentro e fora de *nanohorns* oxidados, em ratos com artrite induzida por colágeno. Num período de duas a cinco horas a droga foi liberada e sua concentração local no tarso (região superior da pata do animal) dos ratos dependia do tamanho e da quantidade de buracos na superfície dos *nanohorns* oxidados. Os autores observaram uma regressão da doença em comparação aos métodos de controle adotados em seus experimentos, sendo comprovada pela análise histológica da articulação do rato. Ajima *et al.*⁷⁵ através de estudos *in vitro* com células de câncer de pulmão mostraram que *nanohorns* oxidados são eficazes como sistemas de liberação controlada de cisplatina (cDDP@NH). Após 48 horas de incubação da cultura de células a 37 °C, foram adicionados os complexos cDDP@NH como pode ser visto na Figura 1.14 extraída do referente trabalho, e os autores comprovaram que a estrutura da cDDP não sofre alteração durante a liberação mantendo assim sua atividade antitumoral, ao passo que os *nanohorns* sem a droga não possuem tal efeito (Figura 1.15 extraída do referente trabalho). Em estudos posteriores⁷⁹ do mesmo tipo de sistema, com o objetivo de aperfeiçoar o procedimento experimental da síntese dos complexos, o tipo de solvente utilizado foi alterado, passando de dimetilformamida (DMF) para água. Os autores comprovaram que a incorporação da droga dentro dos *nanohorns* aumentou de 15% para 46% e que a quantidade liberada da droga aumentou de 60% para até 100%. Ao mesmo tempo, foi constatado que a eficiência dos complexos cDDP@NH, foi aumentada de 4 a 6 vezes em relação à cisplatina injetada isoladamente em tumores transplantados de ratos. A partir de imagens de microscopia óptica, os autores mostraram que os *nanohorns* oxidados contendo a droga aderem à superfície do tumor liberando-a, conseqüentemente aumentando sua concentração local.

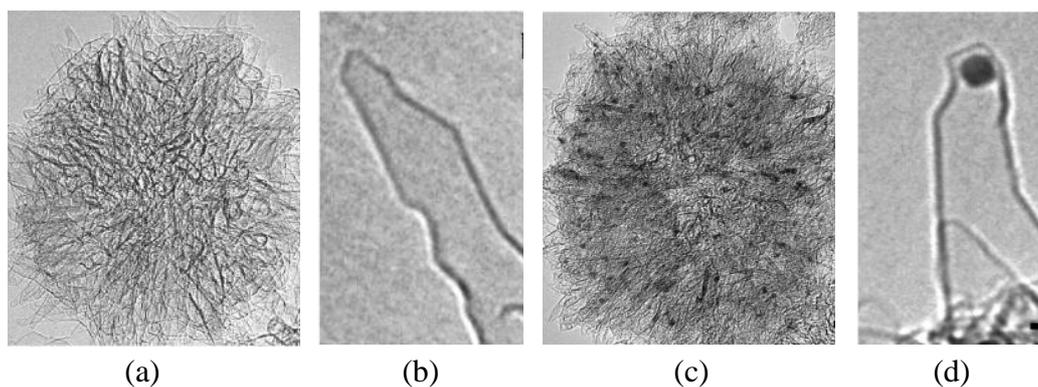


Figura 1.14 Imagens de HRTEM de uma dália de *nanohorns* em (a), ampliação local da imagem anterior, focando uma unidade de *nanohorn* em (b), dália de *nanohorns* contendo *clusters* de cisplatina em (c) e sua ampliação local, focando o *cluster* da droga inserida numa unidade de *nanohorn* em (d)⁷⁵.

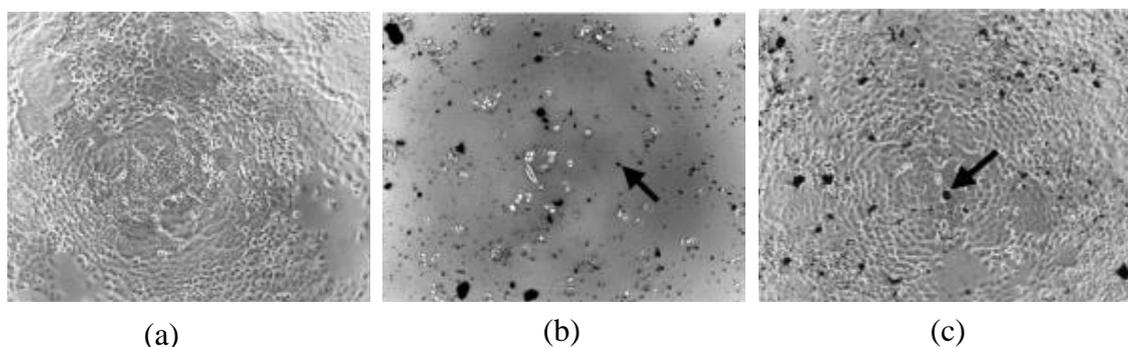


Figura 1.15 Imagens de microscopia óptica de células de câncer de pulmão incubadas por 48 horas em (a). Com a adição dos complexos CDDP@NH (12 μ M de cDDP) em (b), grande parte das células sofrem apoptose e isso foi atribuído ao ataque pela droga devido à liberação de dentro dos *nanohorns*. A adição somente das dalias de *nanohorns* (pontos pretos) em (c) não possuem atividade antitumoral⁷⁵.

Para finalizar, algumas questões relevantes com relação à toxicidade, biocompatibilidade, biodistribuição, confiabilidade dos sistemas de transporte e liberação controlada de drogas formadas por nanoestruturas de carbono tem sido consideradas⁸⁵⁻⁸⁹. A FDA⁹⁰ (*Food and Drug Administration*) como uma agência reguladora de medicamentos, dispositivos médicos e agentes biológicos tem se empenhado em examinar esta perspectiva de sistemas nanovetores de drogas visando sua multifuncionalidade. Pelas regulamentações atuais, é esperada a aprovação regulamentar

de cada agente em específico e sua adequação para uso clínico. Miyawaki *et al.*⁸⁹ realizaram um estudo *in vivo* envolvendo testes cutâneos primários e observaram que os *nanohorns* não são irritantes. Além disso, os resultados negativos da atividade mutagênica e clastogênica dos *nanohorns* sugeriram que os mesmos não são cancerígenos. Em outro teste considerado importante, os autores constataram que os *nanohorns* não danificam o tecido pulmonar de ratos durante 90 dias após a administração, no entanto, os autores relatam que uma pigmentação negra referente a um acúmulo das nanoestruturas foi observada por imagens de microscopia óptica.

1.6 Objetivos

Um dos principais objetivos desta tese foi estudar através de cálculos químicos quânticos usando a teoria do funcional de densidade (*Density Functional Theory* – DFT) a formação de complexos de inclusão envolvendo a droga cisplatina e de um de seus análogos multinucleares com nanoestruturas de carbono, tais como os nanotubos e os *nanohorns*. No caso dos nanotubos foi utilizado um modelo molecular de SWCNT do tipo *zig-zag* (12,0) com suas duas extremidades abertas ou com uma delas fechadas por um hemifulereno. Este modelo de nanotubo de carbono mostrou-se o mais adequado dentro do nível de teoria adotado para encapsular a droga, sendo que, outros tipos desta nanoestrutura foram testados. Já o modelo molecular de *nanohorn* empregado, num primeiro momento, foi escolhido a partir de uma análise prévia de várias estruturas com diferentes topologias dos sítios pentagonais levando em consideração os ângulos de abertura do cone descritos no item 1.3 deste capítulo. Cálculos dos espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram realizados para caracterizar os compostos de inclusão formados com cisplatina como uma possível ferramenta para auxiliar a detecção experimental dos mesmos. Finalmente, um estudo inicial da modelagem molecular de nanotubos e *nanohorns* oxidados foi realizado de acordo com um mecanismo previamente estudado por nosso grupo, onde procurou-se avaliar os aspectos estruturais e energéticos destas moléculas oxidadas.

1.7 Referências Bibliográficas

- (1) Lindsay, S. M. Introduction to Nanoscience, *Oxford University Press*, NY, EUA (2011).
- (2) Buzea, C.; Pacheco, I. I.; Robbie, K., *Biointerphases* (2007) 2, 4.
- (3) Da Silva, G. A., A tecnologia do futuro. *Jornal da Ciência*, SP, Brasil (2005). Disponível em: <http://www.jornaldaciencia.org.br/Detalhe.jsp?id=31018>. Acesso em outubro de 2014.
- (4) Cadioli, L. P.; Salla, L. D., *Revista de C. Exatas e Tecnologia* (2006) 1, 1.
- (5) Seeman, N. C, *Nature* (2003) 421, 427.
- (6) Kroto, H. W.; Heath, J. R.; O'Brien, S. C.; Curl, R. F.; Smalley, R. E., *Nature* (1985) 318, 162.
- (7) Iijima, S. *Nature* (1991) 354, 56.
- (8) Iijima, S.; Ichihashi, T. *Nature* (1993) 363, 603.
- (9) Bethune, D. S.; Kiang, C. H.; De Vries, M. S.; Gorman, G.; Savoy, R.; Vazquez, J.; Beyers, R. *Nature* (1993) 363, 605.
- (10) Trzaskowski, B.; Jalbout, A. F.; Adamowicz, L. *Chem. Phys. Lett.* (2007) 444, 314.
- (11) Tripisciano, C.; Borowiak-Palen, E. *Phys. Status Solidi B* (2008) 245, 1979.
- (12) Tripisciano, C.; Costa, S.; Kalenczuk, R. J.; Borowiak-Palen, E. *Eur. Phys. J. B* (2010) 75, 141.
- (13) Maiti, U. N.; Lee, W. J.; Lee, J. M.; Oh, Y.; Kim, J. Y.; Kim, J. E.; Shim, J.; Han, T. H.; Kim, S. O., *Adv. Mater.* (2014) 26, 40.
- (14) Nakanishi, R.; Kitaura, R.; Warner, J. H.; Yamamoto, Y.; Arai, S.; Miyata, Y.; Shinohara, H. *Sci Rep* (2013) 3, 6.
- (15) Gohier, A.; Dhar, A.; Gorintin, L. Bondavalli, P.; Bonnassieux, Y.; Cojocaru, C. S. *Appl. Phys. Lett.* (2011) 98, 3.
- (16) Dresselhaus, M. S.; Dresselhaus, G.; Salto, R. *Carbon* (1995) 33, 883.
- (17) Terrones, H.; Terrones, M. *New J. Phys.* (2003) 5, 126.1.
- (18) Bonard, J. M.; Kind, H.; Stöckli, T.; Nilsson, L. O. *Solid-State Eletron* (2001) 45, 893.
- (19) Adeli, M.; Soleyman, R.; Beiranvand, Z.; Madani, F. *Chem. Soc. Rev.* (2013) 42, 5231.

- (20) Nxumalo, E. N.; Msomi, P. F.; Mhlanga, S. D.; Mamba, B. B. *Mater. Lett.* (2013) 100, 66.
- (21) Sesis, A.; Hodnett, M.; Memoli, G.; Wain, A. J.; Jurewicz, I.; Dalton, A. B.; Carey, J. D.; Hinds, G. *J. Phys. Chem. B* (2013) 117, 15141.
- (22) Qu, G.; Bai, Y.; Zhang, Y.; Jia, Q.; Zhang, W.; Yan, B. *Carbon* (2009) 47, 2060.
- (23) Elsaesser, A.; Howard, C. V. *Adv. Drug Delivery Rev.* (2012) 64, 129.
- (24) Maciel, I. O.; Anderson, N.; Pimenta, M. A.; Hartschuh, A.; Qian, H.; Terrones, M.; Terrones, H.; Campos-Delgado, J.; Rao, A. M.; Novotny, L.; Jorio, A. *Nat. Mater.* (2008) 7, 878.
- (25) Ayala, P.; Arenal, R.; Rümmele, M.; Rubio, A.; Pichler, T. *Carbon* (2010) 48, 575.
- (26) Wang, H.; Maiyalagan, T.; Wang, X.; *ACS Catal.* (2012) 2, 781.
- (27) Yeung, C. S.; Liu, L. V.; Wang, Y. A. *J. Phys. Chem. C* (2008) 112, 7401.
- (28) Basiuk, E. V.; Basiuk, V. A.; Santiago, P.; Puente-Lee, I. *J. Nanosci. Nanotechnol.* (2007) 7, 1530.
- (29) De Souza, L. A.; Da Silva Jr., A. M.; Junqueira, G. M. A.; Carvalho, A. C. M.; Dos Santos, H. F. *J. Mol. Struct. Theochem* (2010) 959, 92.
- (30) Machado, A. E. A.; De Souza, L. A.; Dos Santos, H. F.; De Almeida, W. B. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* (2011) 49, 1410.
- (31) Da Silva Jr., A. M.; Junqueira, G. M. A.; Dos Santos, H. F. *Quím. Nova* (2009) 32, 315.
- (32) Da Silva Jr., A. M.; Junqueira, G. M. A.; Anconi, C. P. A.; Dos Santos, H. F. *J. Phys. Chem. C* (2009) 113, 10079.
- (33) Hamon, M. A.; Chen, J.; Hu, H.; Chen, Y. S.; Itkis, M. E.; Rao, A. M.; Eklund, P. C.; Haddon, R. C. *Adv. Mater.* (1999) 10, 834.
- (34) Pantarotto, D.; Partidos, C. D.; Graff, R.; Hoebeke, J.; Briand, J. P.; Prato, M.; Bianco, A. *J. Am. Chem. Soc.* (2001) 123, 5059.
- (35) Kasperski, A.; Weibel, A.; Estournes, C.; Laurent, C.; Peigney, A. *Scr. Mater.* (2014) 75, 46.
- (36) Iijima, S.; Yudasaka, M.; Yamada, R.; Bandow, S.; Suenaga, K.; Kokai, F.; Takahashi, K. *Chem. Phys. Lett.* (1999) 309, 165.
- (37) Dos Santos, H. F.; De Souza, L. A.; De Almeida, W. B.; Heine, T. *J. Phys. Chem. C* (2014) 118, 24761.

- (38) Bandow, S.; Kokai, F.; Takahashi, K.; Yudasaka, M.; Qin, L.; Iijima, S. *Chem. Phys. Lett.* (2000) 321, 514.
- (39) Yudasaka, M.; Iijima, S.; Crespi, V. H. *Topics Appl. Physics* (2008) 111, 605.
- (40) Kasuya, D.; Yudasaka, M.; Takahashi, K.; Kokai, F.; Iijima, S. *J. Phys. Chem. B* (2002) 106, 4947.
- (41) Berber, S.; Kwon, Y. -K.; Tomanek, D. *Phys. Rev. B* (2000) 62, 2291.
- (42) Krishnan, A.; Dujardin, E.; Treacy, M. M. J.; Hugdahl, J.; Lynum, S.; Ebbesen, T. W. *Nature* (1997) 388, 451.
- (43) Hawelek, L.; Wrzalik, W.; Brodka, A.; Dore, J. C.; Hannon, A. C.; Iijima, S.; Yudasaka, M.; Ohba, T.; Kaneko, K.; Burian, A. *Chem. Phys. Lett.* (2011) 502, 87.
- (44) Jordan, S. P.; Crespi, V. H. *Phys. Rev. Lett.* (2004) 93, 255504-1.
- (45) Charlier, J.-C.; Rignanese, G.-M. *Phys. Rev. Lett.* (2001) 86, 5970.
- (46) Harada, M.; Inagaki, T.; Bandow, S.; Iijima, S. *Carbon* (2008) 46, 766.
- (47) Sun, L.; Wang, C.; Zhou, Y.; Zhang, X.; Cai, B.; Qiu, J. *Appl. Surf. Sci.* (2013) 277, 88.
- (48) Dai, J.; Giannozzi, P.; Yuan, J. *Surf. Sci.* (2009) 603, 3234.
- (49) Da Silva Jr., A. M.; Dos Santos, H. F.; Giannozzi, P. *Chem. Phys. Lett.* (2013) 582, 123.
- (50) Silva, W. M.; Ribeiro, H.; Seara, L. M.; Calado, H. D. R.; Ferlauto, A. S.; Paniago, R. M.; Leite, C. F.; Silva, G. G. *J. Braz. Chem. Soc.* (2012) 23, 1078.
- (51) Silva, W. M.; Ribeiro, H.; Neves, J. C.; Calado, H. D. R.; Garcia, F. G.; Silva, G. G. *J Therm. Anal. Calorim.* (2014) 115, 1021.
- (52) Pramoda, K.; Moses, K.; Ikram, M.; Vasu, K.; Govindaraj, A.; Rao, C. N. R. *J Clust Sci* (2014) 25, 173.
- (53) Pagona, G.; Mountrichas, G.; Rotas, G.; Karousis, N.; Pispas, S.; Tagmatarchis, N. *Int. J. Nanotechnol.* (2009) 6, 176.
- (54) Zhang, M.; Yudasaka, M.; Miyawaki, J.; Fan, J.; Iijima, S. *J. Phys. Chem. B* (2005) 109, 22201.
- (55) Bekyarova, E.; Murata, K.; Yudasaka, M.; Kasuya, D.; Iijima, S.; Tanaka, H.; Kahoh, H.; Kaneko, K. *J. Phys. Chem. B* (2003) 107, 4681.
- (56) Tanaka, H.; Kanoh, H.; Yudasaka, M.; Iijima, S.; Kaneko, K. *J. Am. Chem. Soc.* (2005) 127, 7511.

- (57) Zambano, A. Z.; Talapatra, S.; Kafdi, K.; Aziz, M. T.; McMillin, W.; Shaugnnessy, G.; Migone, A. D.; Yudasaka, M.; Iijima, S.; Kokai, F.; Takahashi, K. *Nanotechnology* (2002) 13, 201.
- (58) Bekyarova, E.; Kaneko, K.; Yudasaka, M.; Murata, K.; Kasuya, D.; Iizima, K. *Adv. Mater.* (2002) 14, 973.
- (59) Sano, N.; Ukita, S. *Mater. Chem. Phys.* (2006) 99, 447.
- (60) Harper, B. W.; Krause-Heuer, A. M.; Grant, M. P.; Madhura, M.; Garbutcheon-Singh, K. B.; Aldrich-Wright, J. R. *Chem. Eur. J.* (2010) 16, 7064.
- (61) Alderden, R. A.; Hall, M. D.; Hambley, T. W. *J. Chem. Edu.* (2006) 83, 728.
- (62) Fuertes, M. A.; Alonso, C.; Perez, J. M. *Chem. Rev.* (2003) 103, 645.
- (63) Legendre, F.; Chottard, J.-C. Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug, *Ed. Verlag Helvetica Chimica Acta*, Zurich, Germany (1999).
- (64) Harper, B. W.; Krause-Heuer, A. M.; Grant, M. P.; Madhura, M.; Garbutcheon-Singh, K. B.; Aldrich-Wright, J. R. *Chem. Eur. J.* (2010) 16, 7064.
- (65) Allain, P.; Heudi, O.; Cailleux, A.; Le Bouil, A.; Larra, F.; Boisdrion-Celle, M.; Gamelin, E. *Drug Metab. Dispos.* (2000) 28, 1379.
- (66) Spingler, B.; Whittington, D. A.; Lippard, S. J. *Inorg. Chem.* (2001) 40, 5596.
- (67) Eisenhauer, E. L.; Zanagnolo, V.; Cohn, D. E.; Salani, R.; O'Malley, D. M.; Sutton, G.; Callahan, M. J.; Cobb, B.; Fowler, J. M.; Copeland, L. J. *Gynecol. Oncol.* (2014) 134, 262.
- (68) Smit, E. F.; van Meerbeeck, J. P. A. M.; Lianes, P.; Debruyne, C.; Legrand, C.; Schramel, F.; Gaafar, R.; Manegold, C.; Neymark, N.; Giaccone, G. *J. Clin. Oncol.* (2003) 21, 3909.
- (69) Wu, C.; Han, D.; Chen, T.; Peng, L.; Zhu, G.; You, M.; Qiu, L.; Sefah, K.; Zhang, X.; Tan, W. *J. Am. Chem. Soc.* (2013) 135, 18644.
- (70) Farrell, N. P.; Spinelli, S., Uses of Inorganic Chemistry in Medicine, *Royal Society of Chemistry, Cambridge*, England (1999).
- (71) Dhar, S.; Liu, Z.; Thomale, J.; Daí, H.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* (2008) 130, 11467.
- (72) Nakamura, M.; Tahara, Y.; Ikehara, Y.; Murakami, T.; Tsuchida, K.; Iijima, S.; Waga, I.; Yudasaka, M., *Nanotechnology* (2011) 22, 102.

- (73) Tan, J. M.; Karthivashan, G.; Arulselvan, P.; Fakurazi, S.; Hussein, M. Z. *J. Nanomaterials* (2014) 2014, 1.
- (74) Zhu, S.; Xu, G. *Nanoscale* (2012) 2, 2538.
- (75) Ajima, K.; Yudasaka, M.; Murakami, T.; Maign, A.; Shiba, K.; Iijima, S. *Mol. Pharm.* (2005) 2, 475.
- (76) Zhang, J.; Sun, Q.; Bo, J.; Huang, R.; Zhang, M.; Xia, Z.; Ju, L.; Xiang, G. *Int. J. Nanomed.* (2014) 9, 759.
- (77) Bianco, A.; Kostarelos, K.; Prato, M. *Curr. Opin. Chem. Bio.* (2005) 9, 674.
- (78) Ajima, K.; Yudasaka, M.; Maigné, A.; Miyawaki, J.; Iijima, S. *J. Phys. Chem. B* (2006) 110, 5773.
- (79) Ajima, K.; Murakami, T.; Mizoguchi, Y.; Tsuchida, K.; Ichihashi, T.; Iijima, S.; Yudasaka, M. *ACS Nano* (2008) 2, 2057.
- (80) Flahaut, E. Carbon Nanotubes for Biomedical Applications, Springer, Berlin, Germany, (2011).
- (81) Guven, A.; Rusakova, I. A.; Lewis, M. T.; Wilson, L. J. *Biomaterials* (2012) 33, 1455.
- (82) Li, J.; Yap, S. Q.; Chin, C. F.; Tian, Q.; Yoong, S. L.; Pastorin, G.; Ang, W. H. *Chem. Sci.* (2012) 3, 2083.
- (83) Rungnim, C.; Rungrotmongkol, T.; Hannongbua, S.; Okumura, H. *J. Mol. Graphics Modell.* (2013) 39, 183.
- (84) Mousavi, S. Z.; Amjad-Iranagh, S.; Nademi, Y.; Modarress, H. *J. Membrane Biol.* (2013) 243, 697.
- (85) Liu, Z.; Tabakman, S.; Welsher, K.; Dai, H. *Nano Res.* (2009), 2, 85.
- (86) Tahara, Y.; Miyawaki, J.; Zhang, M.; Yang, M.; Waga, I.; Iijima, S.; Irie, H.; Yudasaka, M. *Nanotechnology* (2011) 22, 265106.
- (87) Whitney, J. R.; Sarkar, S.; Zhang, J.; Do, T.; Young, T.; Manson, M. K.; Campbell, T. A.; Poretzky, A. A.; Rouleau, C. M.; More, K. L.; Geohegan, D. B.; Rylander, C. G.; Dorn, H. C.; Rylander, M. N. *Lasers Surg Med* (2011) 43, 43.
- (88) Fan, X.; Tan, J.; Zhang, G.; Zhang, F. *Nanotechnology* (2007) 18, 195103.
- (89) Miyawaki, J.; Yudasaka, M.; Azami, T.; Kubo, Y.; Iijima, S. *ACS NANO* (2008) 2, 213.

(90) U.S. Food and Drug Administration. Disponível em:
<http://www.fda.gov/default.htm>. Acesso em outubro de 2014.

CAPÍTULO 2: FUNDAMENTOS TEÓRICOS

A química teórica (QT) pode ser basicamente estruturada em cálculos de química quântica que abrangem métodos tais como os semi-empíricos, *ab initio*, teoria do funcional de densidade dentre outros e também, cálculos mecânicos clássicos tais como a dinâmica molecular clássica e os métodos de Monte Carlo. Com o passar dos anos esta ciência tem se tornado uma ferramenta muitas das vezes esclarecedoras no desvendamento de muitas propriedades físico-químicas dos mais diversos sistemas a nível molecular. O crescimento da comunidade científica de QT pode ser atribuído a fatores como a grande popularização dos mais diversos pacotes computacionais de química teórica, a implementação de algoritmos matemáticos e métodos teóricos mais eficientes, além do melhor desempenho dos computadores encontrados hoje no mercado capazes de processar e transmitir os dados mais rapidamente ao estudante e pesquisador na área. Conseqüentemente, são alcançados resultados de cálculos de propriedades moleculares com maior precisão química, permitindo a extensão de estudos de sistemas de interesse experimental, com destaque para moléculas de tamanho médio e mais complexas como proteínas, e atualmente com grande destaque na previsão da afinidade entre fármacos e uma determinada molécula alvo. Dessa forma, a QT e os seus métodos de cálculo tem se firmado como área respeitável atuando em conjunto com os experimentalistas nos estudos dos mais diversos sistemas químicos de interesse ambiental, tecnológico e biológico.

Neste capítulo serão abordados alguns dos fundamentos teóricos necessários para o entendimento e interpretação dos resultados alcançados através da metodologia teórica utilizada para a execução deste trabalho. Os assuntos aqui discutidos poderão ser encontrados com mais rigor nas referências citadas ao longo do texto.

2.1 Introdução à Química Quântica¹

Os modelos teóricos têm por objetivo descrever quanticamente a estrutura molecular e as propriedades químicas dependentes, por sua vez, de movimentos e interações entre núcleos e elétrons que constituem as moléculas. Essas propriedades

podem ser obtidas a partir da resolução da equação de Schrödinger independente do tempo:

$$\hat{H}\Psi(r, R) = E\Psi(r, R) \quad (2.1)$$

onde \hat{H} é operador hamiltoniano de energia total e Ψ é a função de onda total dependente das coordenadas eletrônicas r e nucleares R . Quando as soluções para a Equação 2.1 são encontradas sem qualquer referência experimental, os modelos teóricos empregados são denominados *ab initio* (em latim, seu significado é: do princípio). Mas, se algumas aproximações e parâmetros experimentais são usados, os métodos empregados são denominados semi-empíricos, podendo muitas vezes serem adequados para o tratamento de grandes moléculas com um baixo custo computacional. A primeira aproximação considerada para obter soluções analíticas para a Equação 2.1 é chamada Aproximação de Born-Oppenheimer. Em termos qualitativos essa aproximação consiste basicamente na separação dos movimentos nucleares e eletrônicos, ou seja, considera-se o fato do núcleo ser muito mais pesado que os elétrons e por consequência os elétrons se movem muito mais rapidamente que os núcleos, portanto, pode se considerar que os elétrons se movem num campo onde os núcleos estão fixos e a função de onda total pode ser descrita como o produto das funções de onda eletrônica $\Psi_e(r; R)$ e nuclear $\Psi_n(R)$ na forma:

$$\Psi(r, R) = \Psi_e(r; R)\Psi_n(R) \quad (2.2)$$

O Hamiltoniano define as interações entre as partículas em termos dos operadores energia cinética e potencial conforme mostrado na equação a seguir:

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

Na Equação 2.3, os operadores \hat{T} e \hat{V} descrevem, respectivamente, a energia cinética dos núcleos e elétrons e a energia potencial da atração elétron-núcleo, repulsões intereletrônica e internuclear. O Hamiltoniano puramente eletrônico que descreve o

movimento de N elétrons num campo de M cargas pontuais pode ser escrito conforme a Equação 2.4 em unidades atômicas:

$$\hat{H}_e = -\frac{1}{2} \sum_i^N \nabla_i^2 - \sum_\alpha^M \sum_i^N \frac{Z_\alpha}{r_{i\alpha}} + \sum_j^{N-1} \sum_{i>j}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.4)$$

onde a primeira parcela representa a energia cinética total dos elétrons, e as segunda e terceira parcelas, representam respectivamente, as energias totais de interação eletrostática entre os pares elétron-núcleo e elétron-elétron. A equação de Schrödinger eletrônica pode, portanto, ser escrita como:

$$\hat{H}_e \Psi_e(r; R) = E_e(R) \Psi_e(r; R) \quad (2.5)$$

Na Equação 2.5 o hamiltoniano eletrônico \hat{H}_e opera sobre as coordenadas eletrônicas r , e a função de onda total $\Psi_e(r; R)$ depende parametricamente das coordenadas nucleares R . Dessa forma, para diferentes arranjos dos núcleos, ou seja, diferentes valores de R obtém-se uma função diferente das coordenadas eletrônicas. Devido a essa dependência, a energia total (Equação 2.6) para os sistemas numa determinada configuração (núcleos fixos) inclui a contribuição da repulsão nuclear, embora as coordenadas nucleares não apareçam explicitamente na função de onda eletrônica.

$$E_{Total}(R) = E_e(R) + \sum_\alpha \sum_{\beta>\alpha} \frac{Z_\alpha Z_\beta}{r_{\alpha\beta}} \quad (2.6)$$

Uma vez resolvido o problema eletrônico é possível resolver a equação para o movimento nuclear. Como os elétrons se movem mais rapidamente que o núcleo, este interage com os elétrons como se os mesmos constituíssem uma nuvem de carga, enquanto que os elétrons sentem a presença do núcleo como se este estivesse estático (Aproximação de Born-Oppenheimer). Portanto, um hamiltoniano nuclear para o

movimento dos núcleos pode ser definido em um campo médio dos elétrons, quando é considerada a substituição das coordenadas eletrônicas por seus valores médios.

$$\hat{H}_n = \sum_{\alpha} \frac{1}{2} \nabla_{\alpha}^2 + E_{Total} \quad (2.7)$$

Resolvendo-se o problema eletrônico para um conjunto de coordenadas nucleares (R), obtemos uma superfície de energia potencial (SEP), através da qual pode se calcular a função de onda dos núcleos que descreve o movimento nuclear, ou seja, a rotação, vibração e translação da molécula.

2.2 O Método de Hartree-Fock^{2,3}

Para resolver a Equação 2.5 para sistemas de muitos elétrons, utiliza-se a aproximação de *Hartree-Fock* (HF). O método de HF se baseia na determinação de uma função de onda geral Ψ_e na forma de um produto antissimétrico de funções de onda de um elétron. De acordo com a teoria de orbitais moleculares (OM), a cada elétron está associado uma função spin-orbital $\phi_{i\alpha}$ ou $\phi_{i\beta}$, em que ϕ_i é a função de onda espacial e de spin representada por α , quando o momento angular de spin m_s for igual a $+1/2$, ou β quando m_s for igual a $-1/2$. Esta função obedece a alguns critérios matemáticos devido a imposições químicas como o caso do princípio de exclusão de Pauli. Este princípio estabelece que um átomo multieletrônico não possui mais de um elétron ocupando o mesmo estado quântico, e para garantir este princípio, um sistema contendo vários elétrons deve ser descrito por uma função de onda antissimétrica tendo seu sinal alterado quando ocorre troca de coordenadas entre dois elétrons quaisquer, como mostrado na Equação 2.8:

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

Como forma de garantir a indistinguibilidade dos elétrons e a antissimetria da função de onda a aproximação de HF sugere que a função de onda eletrônica deve ser

definida por uma combinação linear de determinantes de Slater. Desta forma, a troca das coordenadas de dois elétrons leva a troca de duas linhas da matrix, resultando na troca de sinal da função de onda eletrônica, garantindo por sua vez a antissimetria da mesma. Para dois elétrons, o determinante de Slater pode ser definido de acordo com a 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 pelo determinante de Slater, o valor exato dentro do limite do método para a energia depende das funções spin-orbitais que minimizam a mesma, e assim, utiliza-se o teorema variacional. A expressão para a energia eletrônica no estado fundamental pode ser descrita conforme a Equação 2.10:

$$E_0 \leq \int \Psi_0^* \hat{H}_e \Psi_0 d\tau \quad (2.10)$$

Esta equação mostra que o valor esperado será no mínimo, igual ao valor exato da energia. Mediante as considerações feitas, para uma determinada função de onda eletrônica aproximar-se ao máximo da energia exata, deve-se minimizar a energia eletrônica total em relação às funções spin-orbital utilizadas. Utilizando as Equações 2.4, 2.9 e 2.10 obtém-se a energia de HF escrita como:

$$E = E_{HF} = \sum_{i=1}^{n/2} \varepsilon_i - \sum_{i=1}^{n/2} \sum_{j=1}^{n/2} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (2.11)$$

onde para sistemas de camada fechada, J_{ij} e K_{ij} representam as integrais de Coulomb e de troca, respectivamente, e são escritas conforme a seguir:

$$J_{ij} = \iint \phi_i^*(1)\phi_j^*(2)r_{12}^{-1}\phi_i(1)\phi_j(2)d\tau_1d\tau_2 \quad (2.12)$$

$$K_{ij} = \iint \phi_i^*(1)\phi_j^*(2)r_{12}^{-1}\phi_i(2)\phi_j(1)d\tau_1d\tau_2 \quad (2.13)$$

e ε_i é o autovalor da equação de Fock (Equação 2.14), representando a energia dos orbitais.

$$\hat{F}\phi_i = \varepsilon_i\phi_i \quad (2.14)$$

Na Equação 2.14, \hat{F} é o operador de Fock definido na Equação 2.15:

$$\hat{F}(i) = \hat{H}(i) + \sum_{j=1}^n [2\hat{J}_j(i) - \hat{K}_j(i)] \quad (2.15)$$

onde $\hat{H}(i)$ é o operador Hamiltoniano relativo à energia cinética do i -ésimo elétron (i) e a energia potencial de atração entre o mesmo e o núcleo, n é o número total de orbitais ocupados do sistema, $\hat{J}_j(i)$ é o operador de Coulomb e $\hat{K}_j(i)$ o operador de troca, que definem respectivamente, a força de repulsão entre os elétrons i e j no sistema e o efeito quântico produzido pela troca de dois elétrons. O operador de troca refere-se a necessidade da antissimetria da função de onda, como consequência da utilização do determinante de Slater. É importante dizer que, o operador Hamiltoniano (Equação 2.4) e sua função de onda relacionada envolvem as coordenadas de todos os n elétrons do sistema. Já o operador Hamiltoniano do operador de Fock (Equação 2.15) está relacionado às coordenadas de apenas um elétron, ou seja, é um operador de um elétron. Como só existem duas funções de spin, α e β , não há como ser realizada a expansão do spin-orbital, e por esta razão o Operador de Fock atua apenas na parte espacial. A solução numérica da equação de Hartree-Fock para átomos ou sistemas moleculares maiores não é trivial. Para tornar mais factível a resolução das funções de onda HF, Roothaan⁴ propôs que os orbitais moleculares poderiam ser representados por uma combinação linear de orbitais atômicos (*Linear Combination of Atomic Orbitals* - LCAO) centrados em cada átomo do sistema. O método parte de uma proposta inicial para a função de onda eletrônica total, e através de ajustes numéricos desta função, estimam-se de forma aproximada, as energias relacionadas aos estados de interesse do sistema considerado.

Matematicamente, o método LCAO, consiste em uma expansão dos orbitais espaciais ϕ_i como uma série de funções de orbitais atômicos χ_μ para um elétron.

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^k c_{\mu i} \chi_\mu \quad \forall \quad i = 1, 2, 3 \dots k/2 \quad (2.16)$$

onde $c_{\mu i}$ é a contribuição do orbital atômico μ para o orbital molecular i , e k é o número de orbitais atômicos usados na expansão. De acordo com a Equação 2.16, a forma exata dos orbitais espaciais ϕ_i seria obtida se fosse realizada a soma até o infinito, ou seja, $k = \infty$. Entretanto, o resultado define a solução mais exata possível dentro do limite do método. Substituindo a Equação 2.16 na Equação 2.14 obtemos as equações de Roothaan:

$$\sum_{\mu=1}^k c_{\mu i} (F_{\mu\nu} - \varepsilon_i S_{\mu\nu}) = 0 \quad (2.17)$$

onde $F_{\mu\nu}$ são os elementos da matriz da Fock e $S_{\mu\nu}$ as integrais de sobreposição do orbital atômico χ_μ e χ_ν . Existe uma solução trivial, porém não desejada para a Equação 2.17: $c_{1i} = c_{2i} = (\dots) = 0$; assim todos os coeficientes serão nulos e a soma deve ser realizada sobre todos os orbitais moleculares ocupados. A solução não trivial para a Equação 2.15 vem pela resolução do determinante secular (Equação 2.18):

$$\det(F_{\mu\nu} - \varepsilon_i S_{\mu\nu}) = 0 \quad (2.18)$$

Este determinante é resolvido por um processo iterativo (Figura 2.1), conhecido como método do campo autoconsistente (*Self Consistent Field* – SCF), uma vez que os elementos da matriz de Fock $F_{\mu\nu}$ dependem dos orbitais ϕ_i que por sua vez depende dos coeficientes $c_{\mu i}$. A Equação 2.18 pode ser representada mais simplificadamente na forma:

$$FC = SC\varepsilon \quad (2.19)$$

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 $c_{\mu i}$ é determinada. Com os novos valores de $c_{\mu i}$ da matriz C realiza-se uma nova expansão e o processo se repete até que ocorra a convergência da energia.

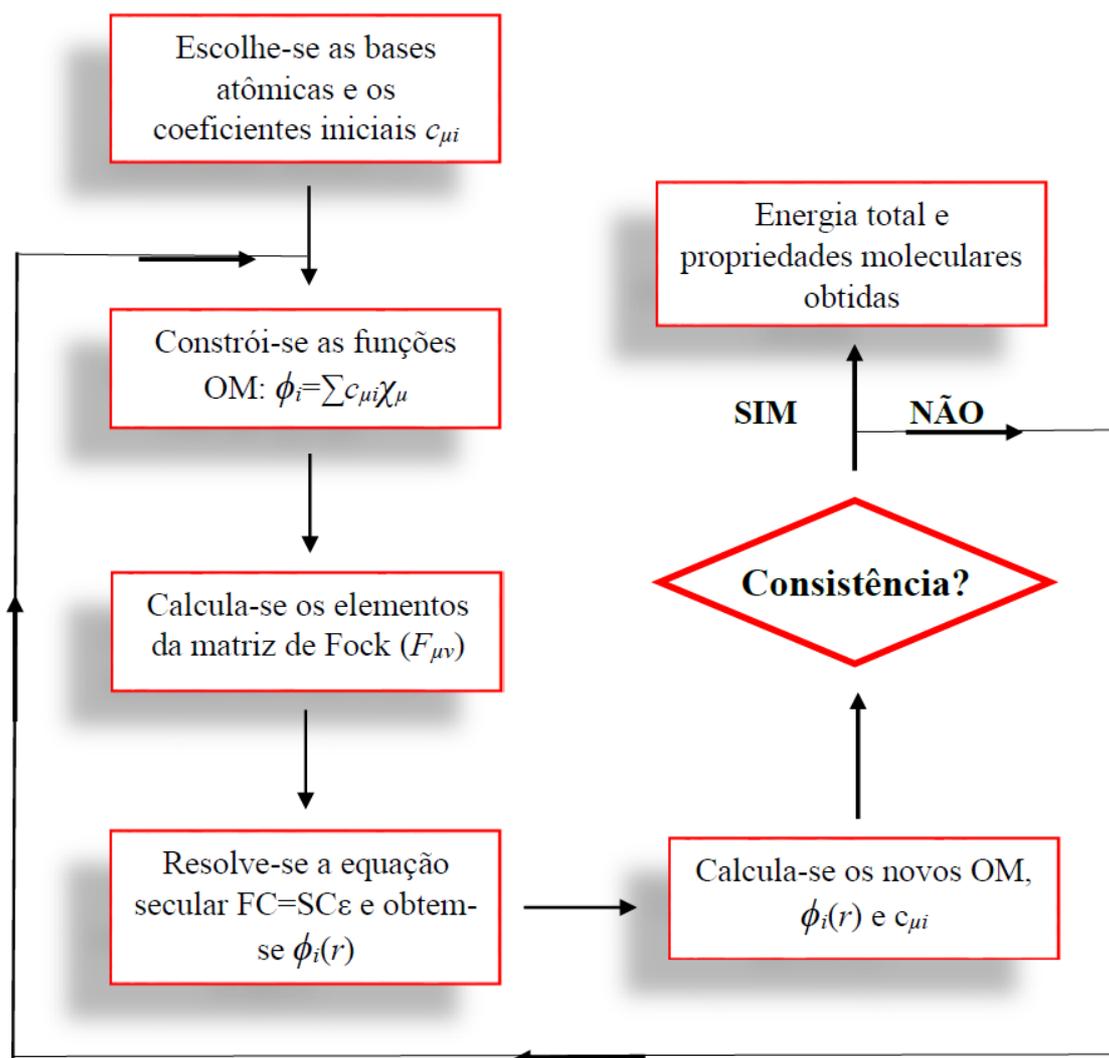


Figura 2.1 Fluxograma representando o ciclo autoconsistente de Hartree-Fock-Roothaan para o cálculo da energia total⁵ (Figura adaptada).

2.3 Funções de Base^{6,7}

Os métodos que não possuem em suas equações parâmetros empíricos ou semi-empíricos, e portanto, derivados diretamente de princípios teóricos, são chamados de métodos *ab initio*. Isso não implica que a solução da equação de Schrödinger é exata, mas serão cálculos aproximados de mecânica quântica. O método de HF é o método *ab initio* mais simples para cálculo de estrutura eletrônica. As metodologias pós-Hartree-Fock usam a aproximação de Fock para expandir um orbital molecular em uma base de funções de orbitais atômicos. As funções χ_μ (Equação 2.16) constituem a base de funções e representam orbitais semelhantes àqueles do átomo de hidrogênio, contendo as partes radial e angular. As funções de base atômicas usadas em cálculos de orbitais moleculares podem ser basicamente de dois tipos: orbitais atômicos do tipo Slater (*Slater Type Orbitals* – STO) e os orbitais atômicos do tipo gaussiana (*Gaussian Type Orbitals* – GTO).

A STO representa uma forma simplificada da parte radial das funções hidrogenóides, sendo representada pela Equação 2.20:

$$\chi_\mu = NY_{l,m}(\theta, \phi)r^{n-1}e^{-\zeta r} \quad (2.20)$$

onde N é uma constante de normalização, $Y_{l,m}$ é um harmônico esférico e $\zeta = \frac{Z-W}{n}$ é uma constante. O termo $Z - W$ representa a carga nuclear efetiva, onde W é uma constante de blindagem. Os expoentes ζ são números positivos e determinam as características das funções. Para $\zeta > 1$ temos uma representação aproximada dos orbitais mais contraídos, ou seja, aqueles nos quais a distribuição de densidade de probabilidade está mais concentrada perto do núcleo. Embora a parte exponencial da Equação 2.20 represente bem a dependência da distância entre núcleo e o elétron para o átomo de hidrogênio, ela não tem nenhum nó radial. Este é introduzido fazendo-se combinações lineares de orbitais atômicos STO. A dependência exponencial garante uma rápida convergência com o aumento do número de funções, contudo, o cálculo de integrais de dois elétrons de três e quatro centros não pode ser feito analiticamente. Dessa forma, o uso de STO é apropriado

para o cálculo de propriedades físicas e químicas de até sistemas diatômicos com alta precisão nos resultados.

A maioria dos cálculos quânticos utilizam funções do tipo GTO porque, embora menos realísticas, o custo computacional para resolução das integrais eletrônicas é bem menor. Estas funções são escritas na forma de um polinômio em coordenadas cartesianas seguido por uma exponencial em r^2 conforme representada na Equação 2.21:

$$\chi_{ijk} = Nx^i y^j z^k e^{-\epsilon r^2} \quad (2.21)$$

onde N é a constante de normalização e i, j, k são números inteiros positivos ou zero e podem definir os orbitais s, p, d . Se $i + j + k = 0$, a GTO representa o orbital atômico s ; se $i + j + k = 1$ o orbital representado é p e no caso de $i + j + k = 2$ trata-se de um orbital atômico d e assim por diante. A escolha de locais centrados em átomos para a atuação da função restringe a capacidade da mesma descrever a distribuição eletrônica entre núcleos, ou seja, limita o entendimento com relação às ligações químicas. Desta forma, a descrição dos orbitais atômicos pode ser realizada por uma combinação linear de funções gaussianas originando novas funções chamadas funções de base gaussiana contraídas (*Contracted Gaussian Type Orbital* – CGTO) representadas pela Equação 2.22:

$$\chi_{\mu} = \sum_{\nu} d_{\nu r} g_r \quad (2.22)$$

onde $d_{\nu r}$ são os novos coeficientes de expansão e g_r são as funções gaussianas originais (GTO). Assim, o termo contraído refere-se ao fato de cada função χ_{μ} poder ser formada por um subconjunto de outras funções de base, denominadas funções primitivas. A contração é especialmente útil para orbitais que descreve elétrons internos, desde que eles requerem um número relativamente grande de funções para representar a função de onda perto do núcleo e, além disso, são pouco afetados pelo ambiente externo do sistema atômico. A contração de um conjunto de base sempre tende a aumentar a energia, porque ela restringe o número de parâmetros variacionais, e faz o conjunto de base ser menos flexível, porém, em geral, reduz significativamente o custo computacional. A decisão de

se realizar uma contração deve ponderar entre a perda de precisão e o ganho em eficiência computacional.

As funções de base podem ser classificadas pelo número de funções gaussianas que as formam. Uma função de base é dita mínima quando uma única função CGTO é necessária para descrever o orbital. A base mínima abrange as funções que requerem a ocupação de todos os elétrons do átomo que mantém a simetria esférica. Ou seja, envolve uma única função (1s) para os átomos de hidrogênio e hélio e cinco funções (1s, 2s, 2p_x, 2p_y, 2p_z) para o átomo de lítio ao neônio. Um exemplo de base mínima é a função STO-3G, na qual é utilizada uma função contraída STO para representar orbitais internos à camada de valência, formada por uma primitiva STO, e uma função contraída, formada por três funções gaussianas primitivas, para representar orbitais de valência. Uma função de base é estendida quando cada orbital é definido por mais de um conjunto de funções contraídas para representar elétrons de valência. Pode-se citar como exemplo, as bases de Pople, cuja notação geral é k-nlm+G(x). Na base de Pople, a letra k representa o número de funções GTO primitivas utilizadas na formação de uma função contraída para representar cada orbital interno. As letras n, l e m indicam, separadamente, o número de funções GTO primitivas utilizadas na formação das funções contraídas para representar cada orbital de valência. Caso somente duas dessas letras possuam valores numéricos correspondentes, a base é dita *Valence Double Zeta* (VDZ), como exemplo, temos a função de base 3-21G⁸. Nesta função de base temos os orbitais atômicos mais internos sendo representados por uma função gaussiana contraída (CGTO) gerada a partir de três gaussianas primitivas (GTO) e os orbitais atômicos de valência são descritos por duas CGTO; destas últimas, uma é gerada por duas gaussianas primitivas que descrevem a parte interna dos orbitais de valência e a outra é gerada a partir de uma gaussiana primitiva que representa a parte externa dos orbitais de valência. Outro exemplo de VDZ é a base 6-31G⁹ onde os orbitais de camada interna são representados por uma CGTO gerada a partir de seis primitivas GTO e os orbitais de valência são definidos por duas CGTO, uma construída por três primitivas GTO (parte interna) e a outra por apenas uma primitiva GTO difusa (parte externa). Se existirem os três valores numéricos correspondentes para n, l e m, a base é dita *Valence Triple Zeta* (VTZ), como exemplo, temos a função de base 6-311G¹⁰. Esta função 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, é acrescentada mais uma função GTO difusa à camada de valência.

Devido às deformações que surgem nos orbitais que participam de uma ligação química, muitas vezes é necessário o emprego de funções de polarização, que são funções de momento angular maior do que os considerados nos orbitais atômicos ocupados. Por exemplo, o estudo de sistemas que envolvem grupos de metais pesados requer a adição de funções de polarização d para uma melhor descrição de seus elétrons de valência; pode-se também, incluir funções polarizadoras do tipo p para o hidrogênio. Desta forma, esta operação permite 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 de base 6-31G e 6-311G, respectivamente. Isto é feito pela adição de seis funções gaussianas do tipo d para cada átomo que não seja o átomo de hidrogênio. A polarização dos orbitais p sobre o átomo de hidrogênio é necessária para uma descrição mais correta das ligações químicas, principalmente aquelas que envolvem ligações de hidrogênio.

Uma desvantagem da função de base ser otimizada pela energia é o fato de que ela depende da função de onda na região das camadas eletrônicas mais internas. Os elétrons mais internos contribuem em grande parte para a energia total, e quando considerado na minimização da energia, esta tenderá tornar a base mais apropriada para os elétrons internos e menos para os elétrons de valência. Contudo, sabe-se que, as ligações químicas dependem principalmente dos elétrons de valência e, além disso, muitas propriedades, como, por exemplo, a polarizabilidade dependem, principalmente, da parte mais externa da função de onda (mais longe da região nuclear) que é energeticamente de pouca importância. Ao invés dos conjuntos de bases serem totalmente otimizados em relação a energia do átomo no estado fundamental, eles são geralmente aumentados com funções ditas difusas. Estas funções são necessárias sempre que elétrons ligados fracamente estão presentes no sistema, como exemplo, estudos de sistemas aniônicos ou no estado excitado ou quando a propriedade de interesse depende da parte mais externa da função de onda. Um exemplo de função de base com incorporação de funções difusas é a 6-31+G(d). Nesta base, funções difusas do tipo s e p para átomos diferentes do hidrogênio são

adicionadas e são representadas na base pelo símbolo “+”. 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 os átomos mais pesados, outro tipo de abordagem é utilizado em cálculos de propriedades eletrônicas.

2.4 O Método de Pseudopotencial¹¹⁻¹⁴

Um dos principais problemas de se estudar sistemas multieletrônicos, particularmente aqueles que contem átomos de metais de transição é a dependência entre o número de integrais calculadas e o número de orbitais moleculares envolvidos para o cálculo da energia. Normalmente, os átomos de metais de transição possuem um grande número de elétrons que para serem descritos num cálculo quântico, um número consideravelmente grande de funções de base deveria ser utilizado. O método de pseudopotencial é uma ferramenta indispensável no estudo de propriedades eletrônicas de sistemas moleculares com a presença de átomos pesados. Nesta aproximação somente os elétrons de valência são tratados explicitamente, substituindo-se os elétrons do caroço (*core*) por um pseudopotencial. Uma justificativa para a introdução deste método é devido ao fato de que a maioria das propriedades químicas e físicas importantes em moléculas e materiais são determinadas pelos elétrons da camada de valência. Dessa forma, os elétrons da camada interna atuam simplesmente como um campo médio para os elétrons de valência, independentemente do ambiente químico no qual o átomo se encontra. O átomo de platina, por exemplo, possui 78 elétrons de acordo com a configuração: 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, de acordo com método do pseudopotencial, os orbitais de valência seriam representados por $5s^2 5p^6$, $5d^9$, $6s^1$ que são tratados de forma explícita, já os demais orbitais de *core* seriam tratados por um pseudopotencial.

Matematicamente, de acordo com o método do pseudopotencial são utilizados os potenciais efetivos de caroço (*Effective Core Potentials* – ECP). Estes potenciais são utilizados para substituir os operadores de *core* (operadores de Coulomb e de troca) que atuam nas camadas eletrônicas internas, por um potencial efetivo na Equação 2.15 do operador de Fock que também pode ser escrita na forma da Equação 2.23:

$$\hat{F}(1) = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_A \frac{Z_A}{R_{iA}} + V^{HF} \quad (2.23)$$

onde o primeiro e segundo termo da equação representa a energia cinética e V^{HF} representa o potencial de Fock, descrito em termos dos operadores J e K que passa a ser dividido em duas partes: uma trata os elétrons de camada interna (V_{Int}^{HF}) e a outra contempla os elétrons de valência (V_{Val}^{HF}) como mostra as Equações 2.24:

$$V^{HF} = \left[\sum_a^{N_{Int}} (J_{Int} - K_{Int}) + \sum_b^{N_{Val}} (J_{Val} - K_{Val}) \right] \quad (2.24)$$

$$V^{HF} = [V_{Int}^{HF} + V_{Val}^{HF}]$$

Na Equação 2.24, o operador V_{Int}^{HF} é substituído por um potencial efetivo (V_{ef}) que atua apenas sobre os elétrons internos incluindo as interações entre os elétrons internos e os de valência de forma implícita. Este potencial também reproduz os orbitais atômicos de valência gerando um “pseudo-orbital” de valência que deve ser equivalente ao orbital original dentro da camada de valência. Existem alguns potenciais efetivos de caroço desenvolvidos na literatura¹¹⁻¹⁴ que em sua maioria possuem definições matemáticas baseadas em expansões de funções gaussianas.

2.5 A Teoria do Funcional de Densidade^{3,5,15}

A teoria do funcional de densidade (*Density Functional Theory* – DFT) é um dos métodos mais usados para o estudo da estrutura eletrônica de sistemas sólidos e moleculares. Isso se deve ao menor custo computacional que a teoria apresenta quando comparada aos métodos *ab initio* convencionais. De acordo com a literatura¹⁶, a DFT tem produzido resultados bastante satisfatórios quando comparadas com os obtidos pelos métodos perturbativos pós-HF convencionais.

O formalismo DFT surgiu em 1964 com a publicação dos teoremas de Hohenberg-Kohn¹⁷. Estes teoremas apontavam para a possibilidade da resolução da equação de Schrödinger, tendo a energia como um funcional da densidade eletrônica. Em 1965, Kohn e Shan¹⁸ estabeleceram uma forma de contornar o problema de se encontrar o funcional da energia cinética exato (método KS), que permitiu desse modo, a realização de cálculos DFT.

O primeiro teorema de Hohenberg-Kohn afirma que a energia do estado fundamental é completamente determinada pela densidade eletrônica. Ou seja, existe uma correspondência entre a densidade eletrônica de um dado sistema e a energia. Uma vez que a energia do estado fundamental é um funcional da densidade eletrônica, ρ_0 , as componentes individuais da energia do sistema também devem ser, portanto, a energia do estado fundamental pode ser escrita conforme a Equação 2.25:

$$E_0[\rho_0] = T[\rho_0] + E_{e-e}[\rho_0] + E_{N-e}[\rho_0] \quad (2.25)$$

onde o primeiro termo da equação após a igualdade corresponde ao funcional da energia cinética, seguido pelos funcionais de potencial de repulsão elétron-elétron e de atração elétron-núcleo, respectivamente. O termo de atração elétron-núcleo é representado conforme a seguir:

$$E_{N-e}[\rho_0] = - \sum_a^{N_{nuc}} \int \frac{Z_a(R_a)\rho_0(r)}{|R_a - r|} dr \quad (2.26)$$

onde N_{nuc} é o número de núcleos. A Equação 2.26 pode ser reescrita de forma mais simplificada como:

$$E_{N-e}[\rho_0] = \int \rho_0(r) V_{N-e} dr \quad (2.27)$$

onde V_{N-e} é conhecido como potencial externo, neste caso desprezando a repulsão entre os núcleos com base na aproximação de Born-Oppenheimer. Substituindo a Equação 2.27 na Equação 2.25, tem-se que:

$$E_0[\rho_0] = \int \rho_0(r) V_{N-e} dr + T[\rho_0] + E_{e-e}[\rho_0] \quad (2.28)$$

Na Equação 2.28, os dois últimos termos são conhecidos como termos universais, pois podem ser aplicados a todos os sistemas eletrônicos visto que, essas quantidades não dependem do potencial externo. Logo, define-se o chamado funcional universal, $F[\rho_0]$, como sendo a soma dos termos de energia cinética e repulsão eletrônica. Matematicamente tem-se que:

$$F[\rho_0] = T[\rho] + E_{e-e}[\rho] = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{e-e} | \Psi \rangle \quad (2.29)$$

Na Equação 2.29 a parte que contém a repulsão elétron-elétron, $E_{e-e}[\rho]$, carrega em si a contribuição da repulsão clássica, descrita pela integral de Coulomb, e as contribuições não clássicas (troca e correlação). Em termos da densidade eletrônica, a integral de Coulomb é escrita da seguinte forma:

$$J[\rho_0] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho_0(r)\rho_0(r')}{|r-r'|} dr dr' \quad (2.30)$$

O segundo teorema de Hohenberg-kohn afirma que a energia do estado fundamental, $E_0[\rho]$, é mínima para a densidade $\rho(r)$ exata. Esse teorema mostra que a teoria do funcional de densidade segue o princípio variacional. Então o uso de qualquer densidade eletrônica aproximada, $\tilde{\rho}(r)$, satisfazendo as seguintes condições:

$$\tilde{\rho}(r) \geq 0 \quad (2.31)$$

$$\int \tilde{\rho}(r) dr = N \quad (2.32)$$

leva a energia total a ser escrita como:

$$E[\tilde{\rho}] \geq E[\rho] = E_0 \quad (2.33)$$

onde N na Equação 2.32 corresponde ao número total de elétrons do sistema e E_0 é a energia do estado fundamental. Com a determinação do potencial externo e do número de elétrons do sistema, a partir de $\tilde{\rho}(r)$ pode-se encontrar também o Hamiltoniano molecular do sistema. A DFT define uma independência de suas variáveis principais determinadas pela densidade eletrônica para encontrar a energia eletrônica do sistema ou outras propriedades de interesse. De forma mais geral, aplicando o princípio variacional para o funcional de energia descrito pela Equação 2.28 e fazendo uso do funcional universal (Equação 2.29), vem que:

$$E_0 = E_v[\rho] = F[\rho] + \int \rho(r)v(r)dr \leq E_v[\tilde{\rho}] = F[\tilde{\rho}] + \int \tilde{\rho}(r)v(r)dr \quad (2.34)$$

onde o índice v indica a dependência explícita da energia em relação ao potencial externo. Os teoremas de Hohenberg-Kohn fornecem as bases teóricas para a DFT, porém, eles não indicam qual a forma da dependência do funcional de energia com a densidade. Com o uso do princípio variacional (que garante que a energia total será sempre maior ou igual que a energia exata do sistema) é possível determinar a $\rho(r)$ para um dado potencial externo $v(r)$, e não o caminho oposto, ou seja, tendo um dado potencial externo não é possível determinar a densidade que representa este potencial. De fato, o primeiro teorema de Hohenberg-Kohn assegura que através da $\rho(r)$ é possível determinar $v(r)$, mas, para uma dada densidade aproximada $\tilde{\rho}(r)$ o que garantiria que este $v(r)$ seja representável? Ou seja, essa densidade aproximada determina um potencial externo fisicamente aceitável? Em 1979, Mel Levy¹⁹ provou que o potencial universal $F[\rho]$ para as densidades eletrônicas representáveis pode ser definido através de uma procura restrita na forma:

$$F[\rho] = \min_{\Psi \rightarrow \rho} \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{e-e} | \Psi \rangle \quad (2.35)$$

onde \hat{T} e \hat{V}_{e-e} são os operadores de energia cinética e de interação elétron-elétron. De acordo com a formação de Levy, o funcional universal realiza uma busca por todas as funções de onda correspondentes à densidade eletrônica que conduzem ao valor mínimo da integral acima. A pesquisa restrita de Levy permite determinar o potencial universal exato e também formular o princípio variacional para uma dada densidade eletrônica representável,

$$F[\rho] = \min_{\rho} \left(F[\rho] + \int \rho(r) v(r) dr \right) \quad (2.36)$$

sendo esta equação a base para formulação da maioria dos métodos DFT.

O problema da formulação variacional da DFT está na avaliação imprecisa do funcional de energia cinética $T[\rho]$. Neste sentido, Kohn e Shan em 1965 desenvolveram uma forma de abranger os efeitos de troca e correlação através de um procedimento semelhante às equações HF. Este método consiste no emprego de um Hamiltoniano que exclui as interações elétron-elétron e parte do pressuposto que a densidade eletrônica de um sistema de elétrons não interagentes é idêntica à densidade eletrônica exata do sistema real de elétrons interagentes. Nesta formulação, Kohn e Sham separou do funcional universal $F[\rho]$ a parte coulombiana clássica, de tal forma que:

$$F[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr dr' + G[\rho] \quad (2.37)$$

onde $G[\rho]$ é também chamado de funcional universal, sendo escrito conforme a Equação 2.38:

$$G[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (2.38)$$

Na Equação 2.38 o termo $T_s[\rho]$ representa o funcional de energia cinética de um sistema de elétrons fictícios que não interagem e possuem a mesma densidade eletrônica do sistema real de elétrons que interagem. O termo $E_{xc}[\rho]$ é chamado funcional de troca e correlação que inclui o termo de interação elétron-elétron, além de uma parte residual da energia cinética devido a escolha de um modelo no qual os elétrons não interagem. Este termo residual do funcional de energia cinética é escrito na forma da diferença $T[\rho] - T_s[\rho]$, onde $T[\rho]$ é o funcional de energia cinética exata para o sistema de elétrons que interagem. Aplicando o teorema variacional tomando o funcional de energia $E[\rho]$ reescrito na forma da Equação 2.39 (onde o primeiro termo da desigualdade da Equação 2.34 foi substituído pela Equação 2.37) com o vínculo de que o número total de elétrons seja fixo (Equação 2.32) tem-se da condição da Equação 2.40:

$$E[\rho] = \int v(r)\rho(r)dr + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} drdr' + G[\rho] \quad (2.39)$$

$$\int \delta\rho(r) \left\{ \frac{\delta T_s}{\delta\rho} + v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + v_{xc}[\rho] - v \right\} dr = 0 \quad (2.40)$$

onde v_{xc} é definido como a derivada do funcional de energia de troca-correlação, ou seja,

$$v_{xc}[\rho] = \frac{\delta E_{xc}}{\delta\rho} \quad (2.41)$$

Escrevendo $T_s[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_i^N \psi_i^* \nabla^2 \psi_i$, a solução da Equação 2.40, satisfazendo a

Equação 2.32 (densidade eletrônica definida em termos de um número total e fixo de elétrons) é obtida resolvendo a equação de Schrödinger de um elétron:

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + v^{KS}[\rho] \right) \psi_i(r) = \varepsilon_i \psi_i(r) \quad (2.42)$$

ou, simplificadamente,

$$\hat{h}^{KS} \psi_i(r) = \varepsilon_i \psi_i(r) \quad (2.43)$$

onde ε_i são os autovalores de Kohn-Sham e ψ_i as autofunções de Kohn-Sham. A Equação 2.42 é conhecida como equação de Kohn-Sham e o termo $v^{KS}[\rho]$ é o potencial efetivo de Kohn-Sham (KS) descrito por

$$v^{KS}[\rho] = v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + v_{xc}[\rho] \quad (2.44)$$

Então, pode se dizer que minimizar o funcional de energia em termos da densidade eletrônica é equivalente a resolução da equação do tipo Schrödinger com um potencial efetivo. As equações de Kohn-Sham são resolvidas por meio de um procedimento autoconsistente similar ao utilizado no método Hartree-Fock, calculando o funcional de energia de troca e correlação E_{xc} a cada ciclo. A Figura 2.2 ilustra este processo.

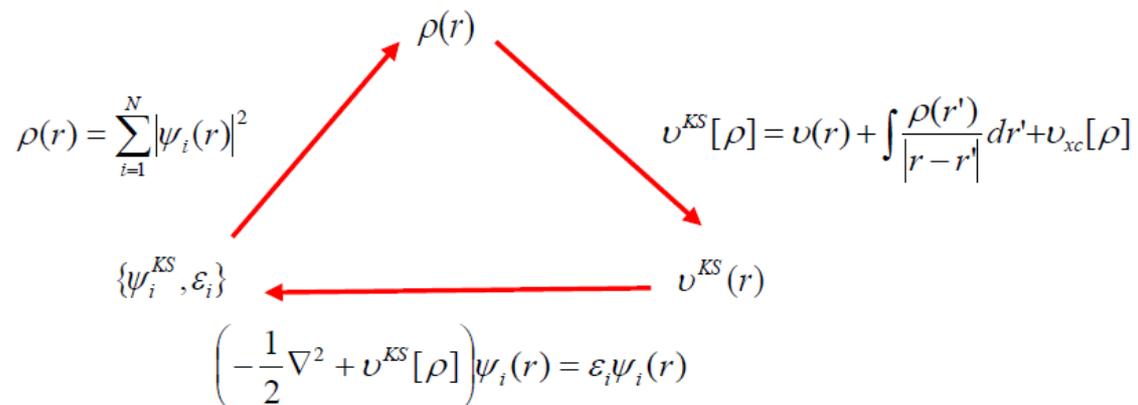


Figura 2.2 Procedimento autoconsistente para a DFT⁵ (Figura adaptada).

De acordo com a Figura 2.2, dado uma escolha arbitrária de funções de onda de um elétron ψ_i^{KS} , pode-se determinar uma densidade eletrônica preliminar $\rho(r)$, que alimenta a Equação 2.44, de onde pode-se obter o potencial efetivo sentido por cada elétron do sistema. Através deste potencial, a equação de Schrödinger monoelétrica, para o

sistema de elétrons não interagentes, passa a ter o seu Hamiltoniano totalmente determinado, o que permite a obtenção de novas funções de onda monoelétrônicas ψ_i^{KS} e suas respectivas energias ε_i . Com a nova função obtida, passa a ser possível o cálculo de uma nova densidade eletrônica, o que pode reiniciar o ciclo.

Os resultados da metodologia proposta por Kohn e Sham mostram que as equações de KS serão exatas apenas se o termo de troca-correlação for exato. Mas, a forma exata desse funcional de troca-correlação não é conhecida. Desse modo, a qualidade final dos resultados DFT depende intrinsecamente do potencial de troca-correlação usado. Uma vez que não se conhece a forma exata do funcional de troca-correlação a forma de se determinar este funcional é através de algumas aproximações. A aproximação da densidade local (*Local Density Approximation* – LDA) consiste em expressar a energia de troca e correlação por elétron em um ponto r como aquela em um gás homogêneo que tem a mesma densidade $\rho(r)$ em r . Essa aproximação funciona bem para sistemas cujas densidades eletrônicas não variam rapidamente dentro de uma região pequena. Já a aproximação da densidade de spin local (*Local Spin-Density Approximation* – LSDA), considerada uma generalização direta da formulação LDA, inclui o gradiente da densidade eletrônica, $\nabla\rho(r)$, considerando a não-homogeneidade da densidade eletrônica. Outra formulação é a aproximação do gradiente generalizado (*Generalized Gradient Approximation* – GGA) que é empregada para os casos onde a densidade eletrônica varia no espaço de forma menos suave, e assim, inclui-se a dependência da primeira derivada espacial da densidade. Nela, a energia de troca e correlação por elétron é substituída por uma função local da densidade eletrônica e do gradiente da densidade, desse modo, com o termo do gradiente da densidade eletrônica presente no funcional de troca e correlação espera-se uma melhor descrição dos sistemas não homogêneos. Neste sentido, pode se destacar os funcionais GGA de Perdew-Burke-Erzenhof (funcional PBE)²⁰, Lee-Yang-Parr-Becke (funcional BLYP)^{21,22} e Perdew-Wang (funcional PW91)²³. Um dos funcionais muito usados em cálculos DFT são aqueles obtidos a partir da combinação entre o termo de troca do método HF com o termo de troca de outros funcionais puros da DFT caracterizando os funcionais híbridos, com destaque para o funcional híbrido de troca de Becke e de correlação de Lee-Yang-Parr (B3LYP)²². Atualmente, o desenvolvimento de novos funcionais de troca-correlação tem sido

realizado e implementados em pacotes computacionais de uso nas áreas de física e química teóricas²⁴.

2.6 Referências Bibliográficas

- (1) Griffiths, D. J. *Mecânica Quântica 2e*, Pearson, São Paulo, Brasil (2011).
- (2) Levine, I. *Quantum Chemistry*, Prentice Hall, New Jersey, EUA (2000).
- (3) Morgon, N. H.; Coutinho, K. *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*, Livraria da Física, São Paulo, Brasil (2007).
- (4) Roothaan, C. C. J. *Rer. Mod. Phys.* (1951) 23, 69.
- (5) Vianna, J. D. M.; Fazzio, A.; Canuto, S. *Teoria Quântica de Moléculas e Sólidos*, Livraria da Física, São Paulo, Brasil (2004).
- (6) Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*, Dover Publications, New York, EUA (1996).
- (7) Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. V. R.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, John Wiley & Sons, New York, EUA (1986).
- (8) Binkley, J. S.; Pople, J. A.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* (1980) 102, 939.
- (9) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *The J. Chem. Phys.* (1972) 56, 2257.
- (10) Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* (1980) 72, 650.
- (11) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *The J. Chem. Phys.* (1985) 82, 299.
- (12) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* (1985) 82, 270.
- (13) Wadt, W. R.; Hay, P. J. *J. Chem. Phys.* (1985) 82, 284.
- (14) Kahn, L. R.; Baybutt, P.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* (1976) 65, 3826.
- (15) Morgon, N. H.; Custódio, R. *Quim. Nova* (1995) 18, 44.
- (16) Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev. B* (1964) 136, B864.
- (17) Cohen, A. J.; Mori-Sanchez, P.; Yang, W. *Chem. Rev.* 112 (2012) 289.
- (18) Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* (1965) 140, 1133.
- (19) Levy, M. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1979) 76, 6062.
- (20) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* (1996) 77, 3865.
- (21) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* (1988) 38, 3098.
- (22) Lee, C. T.; Yang, W. T.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* (1988) 37, 785.
- (23) Perdew, J. P.; Wang, Y. *Phys. Rev. B* (1992) 45, 13244.
- (24) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* (2008) 120, 215.

CAPÍTULO 3: ESTRUTURA E ESTABILIDADE DOS *NANOHORNS*

Neste capítulo, serão detalhados os resultados obtidos sobre a construção, estrutura e estabilidade dos modelos moleculares de *nanohorns* considerando todos os cinco possíveis ângulos do cone e as distintas topologias que resultaram numa proposta final de 12 estruturas diferenciadas abrangendo de 310 a 402 átomos de carbono. O objetivo final foi a seleção de uma destas estruturas para os estudos de formação dos complexos de inclusão com a cisplatina e seu derivado dinuclear de Pt(II).

3.1 A Modelagem Molecular dos *Nanohorns*

Partindo de um disco de grafeno, as formas dos cones que definem os *nanohorns* foram idealizadas através do corte de secções de ângulos de 60° (ângulo de disclinação) e conectando as extremidades resultantes¹. O procedimento realizado para a construção inicial das estruturas² de NH está ilustrado na Figura 3.1 para o derivado **4d**. Inicialmente, é escolhido um tamanho desejado para o disco de grafeno obtido através do *software* pago *Nanotube Modeler* (no caso da estrutura **4d**, o raio do disco é de aproximadamente 22 \AA – ver Figura 3.1a), em seguida, é especificada a geometria da ponta do cone de acordo com número de pentágonos (n) e suas posições relativas ($n=4$ para a estrutura **4d**). As secções são cortadas removendo-se os átomos de carbono inseridos nas áreas que definem os ângulos de disclinação (Figura 3.1b). O número de secções define o número de pentágonos (n) na ponta do cone, o qual assume valores inteiros de 1 a 5, conforme mostrado na Tabela 1.2 do Capítulo 1. A seguir, os átomos de carbono nas extremidades opostas de cada uma das secções são conectados por ligações simples (Figura 3.1c) e a geometria do *nanohorn* resultante é obtida a partir de um cálculo simples e rápido de mecânica molecular. O disco de grafeno plano obtido e mostrado na Figura 3.1d é então submetido a uma simulação de dinâmica molecular curta (100 ps a 300 K no vácuo), originando a forma do cone de NH representada na Figura 3.1e, que é utilizada como uma proposta inicial de estrutura para a otimização de geometria em um maior nível de teoria. A Figura 3.2 exemplifica um esquema das etapas de formação do derivado **1a** de NH ($n=1$ para a estrutura **1a**) observadas durante a etapa de simulação de dinâmica molecular desta estrutura. Na etapa 1 tem-se o disco de grafeno com um corte de seção de 60° e na etapa

2 são realizadas as ligações entre os átomos de carbono das bordas resultantes que dá origem a um pentágono (localizado no centro do disco) e oito hexágonos subsequentes fechando novamente o disco, como é observado na etapa 3. Até a obtenção da proposta inicial de estrutura do derivado **1a** são observadas várias estruturas intermediárias semelhantes àsquelas encontradas por Jordan *et al.*³ durante um estudo teórico da deformação molecular de *nanohorns* mencionados no final item 1.3 do Capítulo 1 e ilustrado pela Figura 1.9 extraída da referência citada.

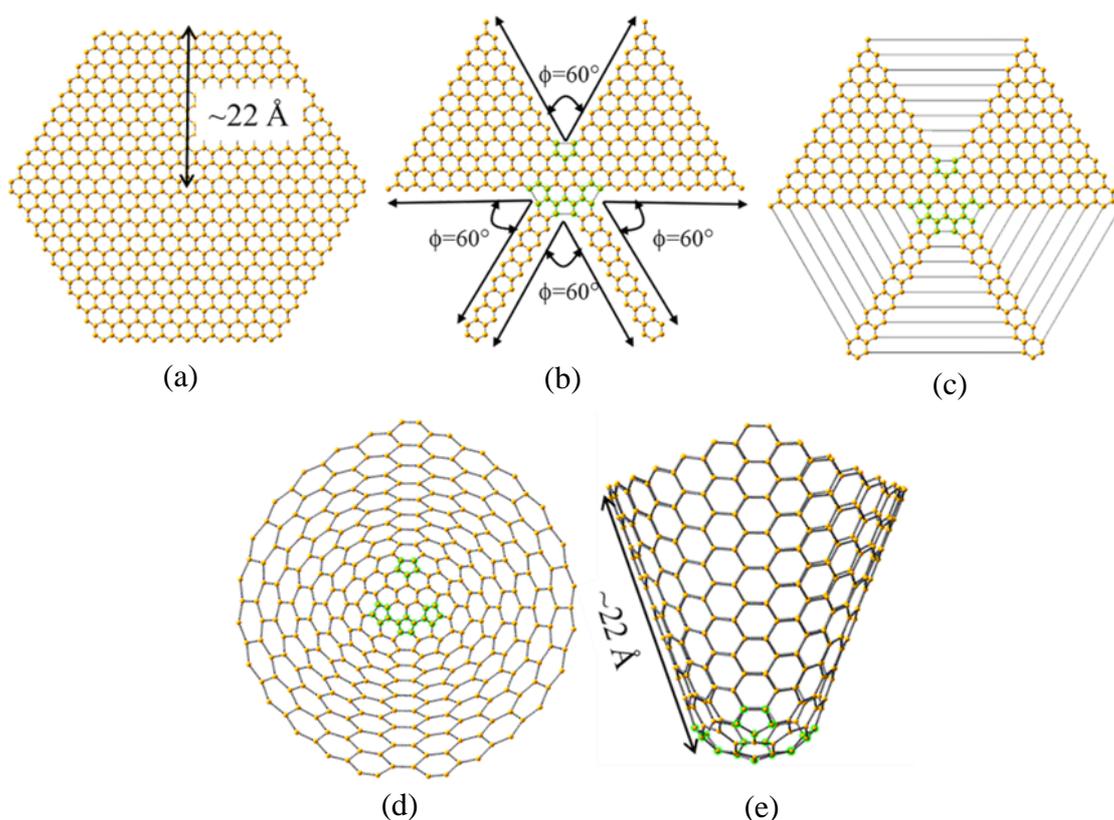


Figura 3.1 Procedimento geral usado para construir as estruturas de *nanohorns*. A estrutura nomeada **4d** que possui quatro pentágonos na sua ponta (destacados em verde) é usada como modelo².

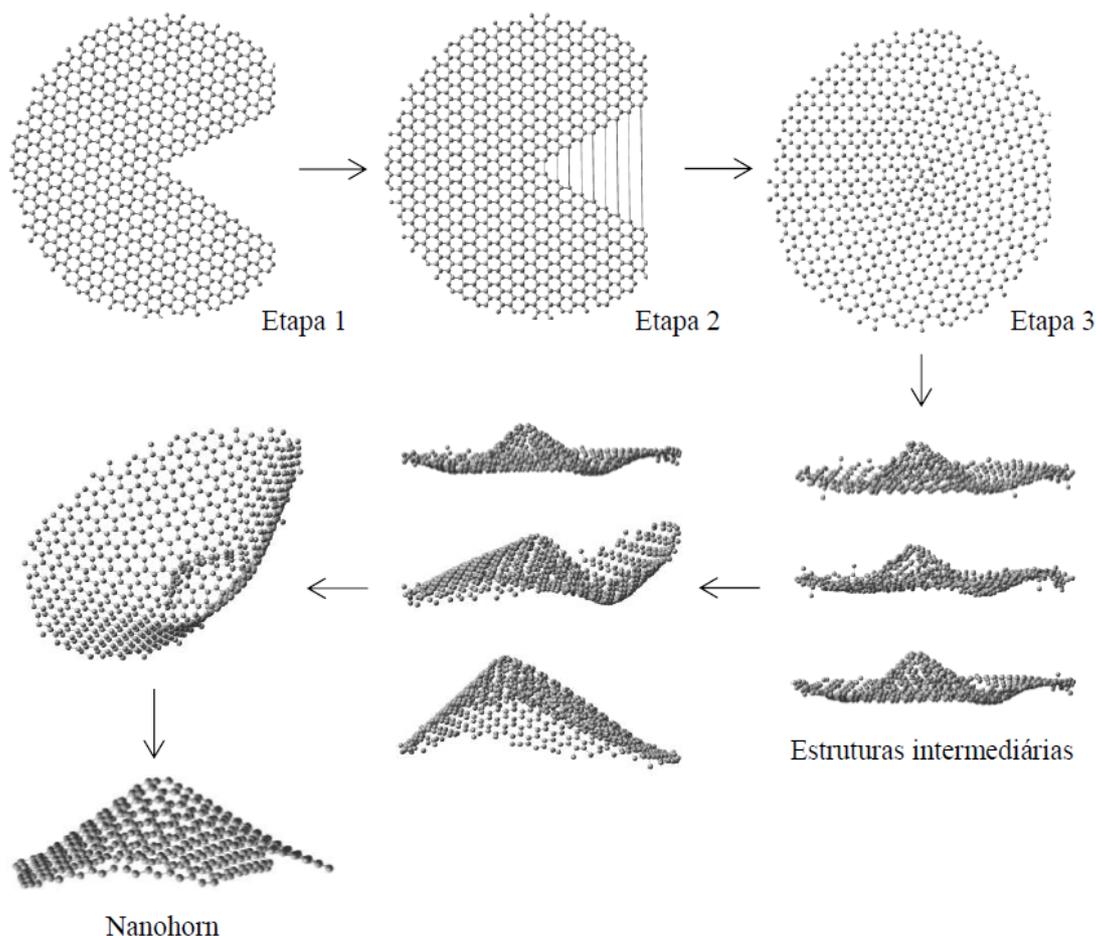


Figura 3.2 Algumas etapas do processo de modelagem molecular do modelo de *nanohorn* com um pentágono na ponta do cone (estrutura nomeada **1a**).

Neste trabalho, ao todo foram geradas 12 geometrias de *nanohorns* que foram otimizadas no nível DFT utilizando o funcional de densidade B3LYP em conjunto com a função de base 3-21G (nomeado B3LYP/3-21G) implementados no pacote computacional Gaussian09⁴ (*software* usado para todos os cálculos desta tese), sendo que átomos de hidrogênio foram adicionados aos átomos de carbono da extremidade aberta dos modelos de NH para completar a valência dos mesmos. As fórmulas moleculares dos *nanohorns* estudados estão dispostas na Tabela 3.1, assim como o número de ligações carbono-carbono (N_{C-C}) e carbono-hidrogênio (N_{C-H}). As moléculas são classificadas de acordo com o número de pentágonos na extremidade fechada ($n=1, 2, \dots, 5$) e com a disposição geométrica dos mesmos para cada grupo n de moléculas (a, b, ...). Observando a Tabela 3.1 nota-se que o número de átomos de hidrogênio incluídos é o mesmo em cada

conjunto de moléculas, nomeado em função do número n de pentágonos. Como exemplo, o grupo de moléculas para $n=3$, possui as estruturas **3a** e **3b**, ambas com 38 ligações do tipo C-H na extremidade aberta do *nanohorn*.

Tabela 3.1 Fórmulas moleculares, número de ligações C-C e C-H dos modelos de *nanohorns* estudados.

Molécula	Fórmula Molecular	N _{C-C}	N _{C-H}
1a	C ₄₀₀ H ₅₀	399	50
2a	C ₃₁₄ H ₃₆	313	36
2b	C ₃₁₀ H ₃₆	309	36
3a	C ₃₇₀ H ₃₈	369	38
3b	C ₄₀₂ H ₃₈	401	38
4a	C ₃₅₂ H ₃₀	351	30
4b	C ₃₅₄ H ₃₀	353	30
4c	C ₃₅₄ H ₃₀	353	30
4d	C ₃₅₆ H ₃₀	355	30
5a	C ₃₇₂ H ₂₄	359	24
5b	C ₃₇₂ H ₂₄	371	24
5c	C ₃₆₈ H ₂₄	367	24

3.2 Estrutura e Estabilidade dos *Nanohorns*

As geometrias otimizadas no nível DFT das moléculas de *nanohorns* estudadas e listadas na Tabela 3.1 são mostradas na Figura 3.3 em visões frontal e lateral. As disposições dos pentágonos (destacados em verde) definem as distintas topologias das extremidades fechadas dos *nanohorns*. Os parâmetros estruturais calculados tais como o diâmetro interno médio (d_I), o diâmetro externo médio (d_E), o comprimento da região tubular (l_T) e número de fileiras de carbono estão dispostos na Tabela 3.2. Estes valores representam a média destas propriedades de todas as estruturas de cada conjunto definido por n . O diâmetro interno médio para cada estrutura foi calculado a partir da quarta fileira de carbono para as estruturas $n=1-3$ e quinta fileira para $n=4-5$ partindo da ponta do NH. Por exemplo, os parâmetros mensurados para as quatro moléculas com $n=4$ são encontrados na seguinte faixa: 14,2 – 14,8 Å (d_I), 21,2 – 22,3 Å (d_E) e 20,8 – 21,7 Å (l_T). É importante salientar que as moléculas estudadas neste trabalho são muito pequenas se comparadas àquelas observadas experimentalmente⁵ que apresentam comprimento e diâmetro médio em torno de 400 e 20 Å, respectivamente. Considerando as estruturas

mais comumente observadas em trabalhos experimentais^{6,7} que são aquelas com $n=5$, nosso modelo molecular possui valores médios $l_T=24,5$ Å e $d_I=12,1$ Å, podendo ser considerado como um todo, uma boa representação da extremidade fechada dos *nanohorns* obtidos experimentalmente. Esta região é considerada muito reativa devido a presença dos defeitos gerados pelos sítios pentagonais na rede hexagonal de carbono, favorecendo diversos tipos de processos químicos como oxidação⁷⁻¹⁰ e adsorção^{8,9,11}.

Tabela 3.2 Parâmetros estruturais para cada conjunto de *nanohorns* estudados. Os valores mostrados representam a média da série de estruturas de cada conjunto n .

n	Fileiras	$d_I / \text{Å}$	$d_E / \text{Å}$	$l_T / \text{Å}$
1	8	21,0	32,9	18,5
2	8	16,8	26,2	17,8
3	8	19,7	26,1	19,3
4	11	14,4	21,7	21,1
5	12	12,1	16,1	24,5

A análise local das estruturas foi realizada considerando os comprimentos e ângulos de ligação C-C. O esquema da Figura 3.4 mostra os principais blocos de construção das regiões de defeito (extremidade fechada) que dão origem às distintas topologias. Os valores incluem a média das ligações mensuradas de todos os conjuntos de moléculas propostas. Para os sítios pentagonais, os comprimentos de ligação foram de 1,43-1,44 Å e as ligações C-C que conectam dois pentágonos (Figura 3.4a e 3.4c) ou pentágono-hexágono (Figura 3.4b e 3.4d) estão na faixa de 1,36-1,41 Å. A região tubular corresponde à maior parte da estrutura e apresenta uma média de ligação C-C em torno de 1,42 Å independentemente do ângulo do cone (θ) e do tipo de topologia. Todos estes valores estão em boa concordância com os resultados teóricos obtidos por Berber *et al.*¹ com modelos de *nanohorns* do tipo $n=5$. Os resultados de estrutura mostram que a constituição dos nossos modelos corresponde de 13-20% como região de defeito e 73-79% como região tubular, onde estes valores concordam com os dados experimentais de 15% e 70%, respectivamente⁷. Estes resultados confirmam que os modelos moleculares propostos, embora pequenos, todos eles mantêm a proporção relativa entre as regiões da ponta e tubular. Por fim, o ângulo médio C-C-C calculado foi de 119° para todas as estruturas e um valor inferior (~108°) foi encontrado nos sítios pentagonais da extremidade fechada.

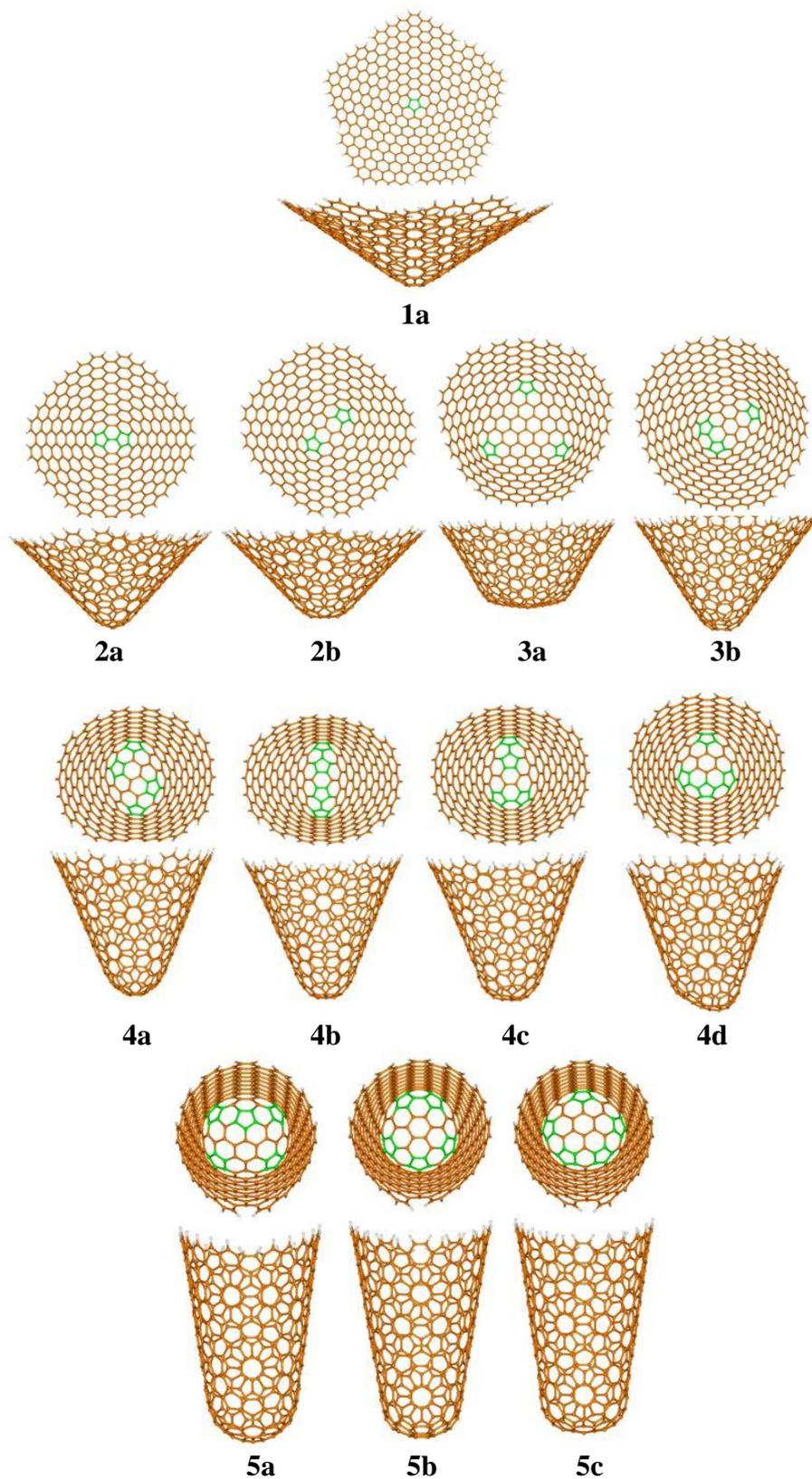


Figura 3.3 Geometrias dos *nanohorns* estudados calculadas no nível de teoria B3LYP/3-21G. Os pentágonos (destacados em verde) mostram as diferentes topologias.

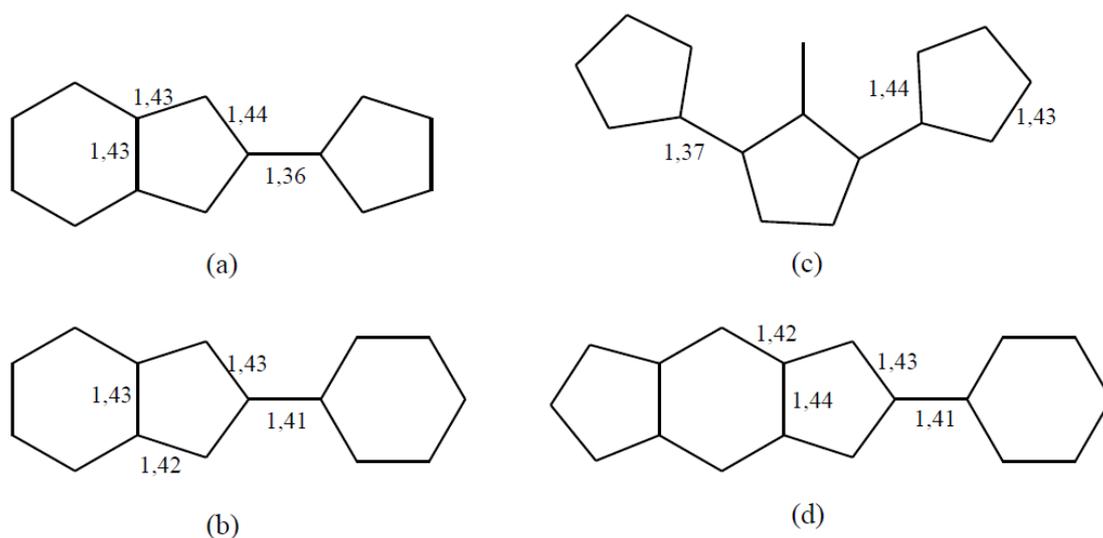


Figura 3.4 Blocos de construção das regiões de defeito que constituem as distintas topologias da extremidade fechada dos *nanohorns* estudados. Todos os comprimentos de ligações são dados em Å.

O estudo da estabilidade molecular dos *nanohorns* propostos e os fatores que influenciam esta propriedade foram realizados. As moléculas não são isômeras, portanto, uma escala normalizada de energia foi pensada para comparações de estabilidade das estruturas. Foi utilizada a quantidade resultante da energia total (E_T) dividida pelo número de ligações C-C (veja N_{C-C} na Tabela 3.1) de cada estrutura. O gráfico da Figura 3.5 mostra uma diminuição da energia total normalizada com o aumento do ângulo de abertura do cone, que está de acordo com o comportamento esperado, uma vez que, o disco de grafeno ($N_{C-C}=372$, $N_{C-H}=48$, $\theta=180^\circ$) é a estrutura mais estável. Os dados foram ajustados conforme uma curva de decaimento exponencial de segunda ordem obtendo-se o melhor valor de fator de correlação ($R=0,92816$). Considerando cada conjunto n de moléculas, é observada uma variação maior de energia entre as estruturas para $n=3$ com valor próximo a $6,7 \text{ kcal mol}^{-1}$ e uma variação média menor ($\sim 0,8 \text{ kcal mol}^{-1}$) é encontrada entre as moléculas para $n=4$. Utilizando estes resultados é possível ordenar as estruturas dentro de cada conjunto n , de acordo com a estabilidade das mesmas: **2b** (0,0) > **2a** (1,5); **3a** (0,0) > **3b** (6,7); **4a** (0,0) > **4c** (0,6) > **4b** (0,7) > **4d** (1,1); **5a** (0,0) > **5c** (0,4) > **5b** (2,0). Os valores entre parênteses são as energias normalizadas relativas em kcal mol^{-1} ligação $^{-1}$. Estes valores foram calculados através da diferença das energias relativas entre o modelo de menor energia e os demais modelos para cada grupo n de moléculas. Para

facilitar a compreensão da ordem de estabilidade estabelecida, o valor zero foi atribuído para a estrutura de menor energia dentro de cada grupo.

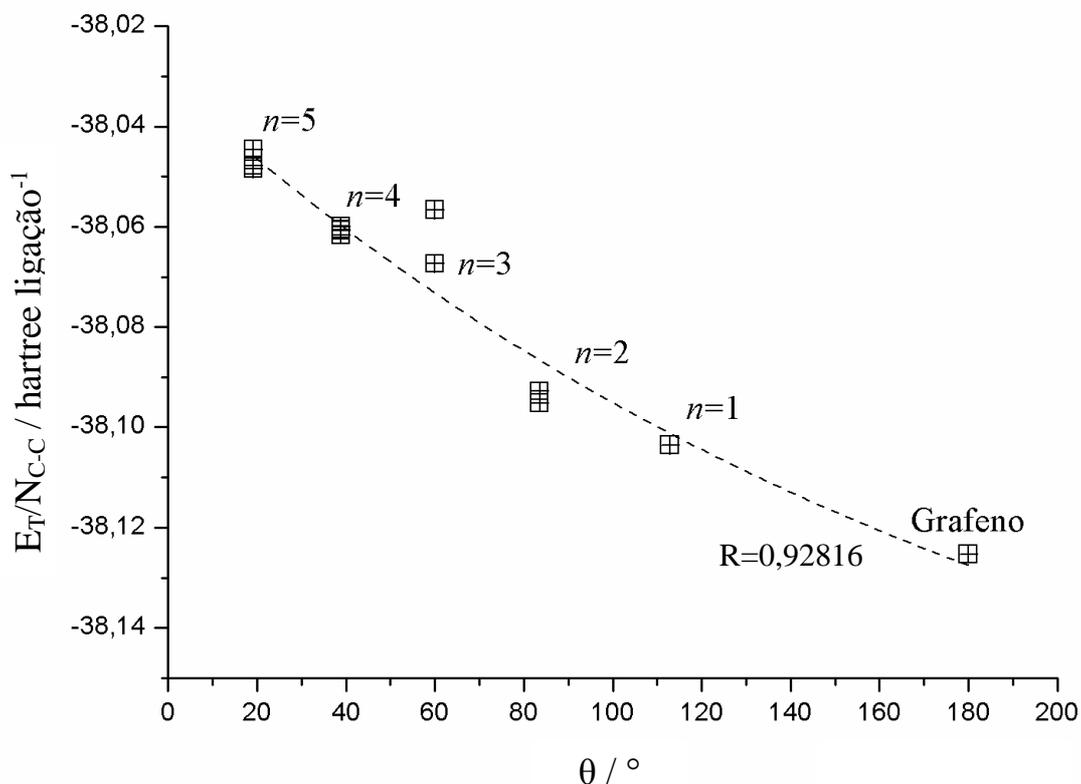


Figura 3.5 Estabilidade DFT dos *nanohorns* estudados. O grafeno é a molécula mais estável e sua geometria foi obtida no mesmo nível de teoria adotada para os *nanohorns*, ou seja, B3LYP/3-21G.

Observando novamente a Figura 3.4 nota-se que a ordem de estabilidade estabelecida anteriormente é determinada principalmente pelo número de ligações pentágono-pentágono, que não existem para as moléculas **2b**, **3a**, **4a**, **5a** e **5c** caracterizadas como as estruturas mais estáveis, cada uma dentro de seu conjunto *n*. Portanto, assim como a regra do pentágono isolado, estabelecida num estudo experimental da estabilidade de fulerenos por Kroto¹², nossos resultados sugerem que pentágonos de carbono adjacentes na extremidade fechada dos *nanohorns* é um fator importante para a estabilidade relativa dos mesmos.

Os orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO calculados no nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p) estão apresentados na Tabela 3.3 através do *gap* de energia calculado pela diferença $E^{\text{LUMO}} - E^{\text{HOMO}}$ para os modelos estudados. Analisando a Tabela 3.3, a

partir do nível de teoria usado não foi possível estabelecer uma dependência entre a geometria da tampa dos cones que formam as espécies de *nanohorns* com os valores de *gap* calculados para as espécies de *nanohorns*. Porém, foi observado um ligeiro aumento do *gap* de energia com a diminuição do ângulo de abertura do cone (θ). As estruturas pertencentes aos conjuntos $n=1-3$ são condutoras de elétrons mais forte do que aquelas para $n=4-5$, se comparadas ao grafeno cujo *gap* é próximo de zero, sendo denominado como uma nanoestrutura metálica. Desse modo, o aumento do número de pentágonos na tampa do cone diminui a natureza metálica do *nanohorn*. Os momentos de dipolo intrínseco total (μ_T) para as moléculas de NH foram calculados no vácuo e são mostradas na última coluna da Tabela 3.3. Esta propriedade pode ser apontada como um indicativo da distribuição de carga ao longo da superfície dos *nanohorns*. Considerando cada grupo n de moléculas em particular, foi observado que mesmo com magnitudes de μ_T bem próximas umas das outras, aquelas estruturas com geometrias onde os sítios pentagonais estão mais afastados um dos outros (veja as estruturas **2b**, **3a**, **4a** e **5a** na Figura 3.3), possuem uma assimetria de distribuição de carga mais acentuada se comparada às estruturas em que os sítios pentagonais estão mais próximos um dos outros. Na Tabela 3.3 os valores de μ_T em destaque representam as moléculas com maior assimetria de carga. Uma proximidade dos valores de μ_T entre a estrutura **1a** e as estruturas para $n=2$ é observada, contudo, pode-se notar que o momento de dipolo intrínseco das moléculas aumenta ligeiramente com o número de pentágonos na tampa do NH. Dessa forma, podemos dizer que o número de sítios pentagonais e sua disposição na tampa do *nanohorn*, além de influenciar na rigidez estrutural como mostrado nos estudos de Jordan *et al.*³, na estabilidade molecular como discutido anteriormente, podem afetar também as propriedades eletrônicas destas nanoestruturas e, conseqüentemente, outras propriedades dependentes, como por exemplo, sua reatividade química⁷⁻¹¹.

Tabela 3.3 *Gap* de energia e momento de dipolo intrínseco total das moléculas de NH estudados. Os valores foram calculados no nível B3LYP/6-31G(d,p).

<i>Nanohorns</i>	E^{gap} / eV	μ_T / Debye
1a	0,19	20,33
2a	0,24	23,54
2b	0,27	24,11
3a	0,23	35,14
3b	0,27	32,40
4a	0,38	30,12
4b	0,39	27,77
4c	0,45	28,10
4d	0,48	27,20
5a	0,32	39,25
5b	0,38	37,02
5c	0,33	33,64

↓
Diminuição do caráter metálico

3.3 Referências Bibliográficas

- (1) Berber, S.; Kwon, Y. -K.; Tomanek, D. *Phys. Rev. B* (2000) 62, 2291.
- (2) Dos Santos, H. F.; De Souza, L. A.; De Almeida, W. B.; Heine, T. *J. Phys. Chem. C* (2014) 118, 24761.
- (3) Jordan, S. P.; Crespi, V. H. *Phys. Rev. Lett.* (2004) 93, 255504-1.
- (4) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian09 – Revision A.1, Gaussian, Inc., Wallingford CT, EUA* (2009).
- (5) Bandow, S.; Kokai, F.; Takahashi, K.; yudasaka, M.; Qin, L.; Iijima, S. *Chem. Phys. Lett.* (2000) 321, 514.
- (6) Iijima, S.; Yudasaka, M.; Yamada, R.; Bandow, S.; Suenaga, K.; kokai, F.; Takahashi, K. *Chem. Phys. Lett.* (1999) 309, 165.
- (7) Pagona, G.; Mountrichas, G.; Rotas, G.; Karousis, N.; Pispas, S.; Tagmatarchis, N. *Int. J. Nanotechnol.* (2009) 6, 176.
- (8) Ajima, K.; Yudasaka, M.; Maigné, A.; Miyawaki, J.; Iijima, S. *J. Phys. Chem. B* (2006) 110, 5773.
- (9) Ajima, K.; Yudasaka, M.; Murakami, T.; Maigné, A.; Shiba, K.; Iijima, S. *Mol. Pharm.* (2005) 2, 475.
- (10) Petsalakis, I. D.; Pagona, G.; Theodorakopoulos, G.; Tagmatarchis, N.; Yudasaka, M.; Iijima, S. *Chem. Phys. Lett.* (2006) 429, 194.

(11) Ajima, K.; Murakami, T.; Mizoguchi, Y.; Tsuchida, K.; Ichihashi, T.; Iijima, S.; Yudasaka, M. *ACS Nano* (2008) 2, 2057.

(12) Kroto, H. W. *Nature* (1987) 329, 529.

CAPÍTULO 4: OS COMPLEXOS DE INCLUSÃO FORMADOS POR CISPLATINA E NANOHORN

A modelagem de sistemas transportadores de drogas por meio de nanocompostos de carbono requer uma atenção especial para alguns aspectos como o tamanho do sistema, a presença ou não de metais e ainda, a natureza metálica (condução eletrônica), que são relevantes para a escolha do nível de teoria. Estudos como o nosso, tornam-se ainda mais difíceis uma vez que há uma “carência” de trabalhos teóricos na área se comparado ao número crescente de publicações experimentais¹⁻⁷.

Neste capítulo, serão discutidos os resultados alcançados com relação a construção dos sistemas híbridos formados pelo *nanohorn* como molécula hospedeira da droga antitumoral de cisplatina (cDDP@NH). Além das discussões de seus parâmetros estruturais e energéticos, foi realizado o cálculo teórico dos espectros de RMN como uma possível forma de identificação da formação dos complexos de inclusão.

4.1 A Construção dos Modelos de Complexo de Inclusão cDDP@NH

Para a construção do complexo de inclusão cDDP@NH formado pela molécula de cisplatina inserida dentro do *nanohorn*, optamos por utilizar o modelo **4d** (veja Figura 3.3 do Capítulo 3) que apresenta comprimento e diâmetro interno (d_1) específicos, iguais a 22,3 Å e 14,8 Å, respectivamente. As espécies de *nanohorns* mais encontradas experimentalmente de acordo com Bandow *et al.*⁸ são aquelas com 4 e 5 pentágonos na tampa do cone e possuem até 400 Å de comprimento. A espécie **4d** foi escolhida por possuir maior diâmetro interno em relação às demais espécies de seu conjunto para $n=4$ e também em relação as do conjunto $n=5$. Este parâmetro estrutural é importante, pois caracteriza a região mais interna do *nanohorn*, próxima da tampa do cone, local onde a droga na maioria das vezes fica alojada^{1,2,9} e protegida de reações com outras biomoléculas, evitando a diminuição de sua biodisponibilidade e aumentando sua eficiência no combate às células tumorais.

Inicialmente, as estruturas do *nanohorn* **4d** e cDDP foram otimizadas isoladamente usando o funcional B3LYP em conjunto com a função de base 3-21G para os átomos mais leves e o pseudopotencial LANL2DZ¹⁰ para o átomo de platina. A partir das

geometrias otimizadas, foi calculada a curva de energia potencial (CEP) no nível B3LYP/3-21G/LANL2DZ simulando a inclusão da droga através de um eixo fixo, que passa através do centro de massa do NH e do átomo de carbono situado na extremidade fechada da nanoestrutura (veja a Figura 4.1), com ambas as moléculas “congeladas”. Neste tipo de cálculo a CEP é gerada sem que haja a otimização de geometria do sistema a cada ponto do cálculo, ou seja, os parâmetros estruturais como comprimento de ligação, ângulos e diedros de cada molécula que compõe o sistema interagente mantém-se inalterados; para a construção do modelo cDDP@NH, apenas as coordenadas relacionadas à distância entre as moléculas de cDDP e NH é considerada como variável no cálculo. Neste sentido, um ganho no tempo computacional para se obter os resultados é garantido. Três diferentes orientações para a inclusão da droga foram consideradas (Figura 4.1) resultando em três complexos cDDP@NH. Assim, para formar os complexos, a molécula de cDDP foi deslocada em direção a um ponto de referência localizado aproximadamente 5,0 Å da tampa do *nanohorn*. Para formar os complexos I e II a droga deslocou-se 17,0 Å (19,0 Å no caso do complexo III) ao longo do eixo fixo. A geometria correspondente ao ponto de mínimo de energia da CEP calculada foi otimizada usando os conjunto de funções de base 3-21G/LANL2DZ e 6-31G(d,p)/LANL2DZ.

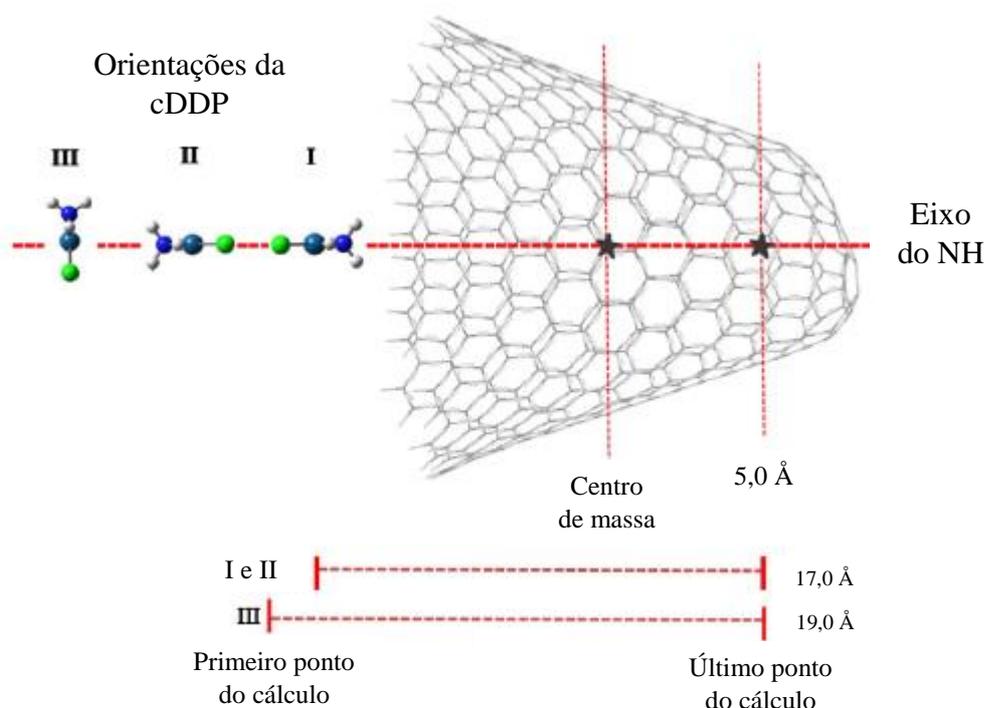


Figura 4.1 Definições das coordenadas usadas para a geração da curva de energia potencial para a inclusão da droga no *nanohorn*.

As energias de formação (ΔE_F) e de interação (ΔE_I) dos complexos otimizados foram calculadas de acordo com as Equações 4.1 e 4.2:

$$\Delta E_F = E_{Complexo} - (E_{cDDP} + E_{NH}) \quad (4.1)$$

$$\Delta E_I = E_{Complexo} - (E_{cDDP} + E_{NH})_{Geometria-complexo} \quad (4.2)$$

onde os termos $E_{Complexo}$ nas Eqs. 4.1 e 4.2, E_{cDDP} e E_{NH} na Eq. 4.1 correspondem respectivamente, a energia total do complexo molecular, das moléculas de cisplatina e do *nanohorn* otimizados isoladamente. Já os termos E_{cDDP} e E_{NH} na Eq. 4.2 correspondem a energia obtida por um cálculo B3LYP no ponto (*Single-Point* – SP) para a molécula de cisplatina na geometria do complexo (sem o *nanohorn*) e para o *nanohorn* na geometria do complexo molecular otimizado (sem a cisplatina), respectivamente. Além disso, o cálculo do erro de superposição de funções de base (*Basis Set Superposition Error* – BSSE) usando a aproximação *counterpoise* (CP)¹¹ foi realizado para os níveis de teoria B3LYP/3-21G/LANL2DZ e B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ como uma forma de se obter valores mais realísticos das energias de formação calculadas para os complexos de inclusão. Buscando um entendimento da interação molecular que estabiliza os complexos, a análise dos orbitais moleculares e das cargas atômicas obtidas de acordo com o modelo ChelpG (*Charge Eletrostatic*)¹² foram realizados. Finalmente, o método GIAO (*Gauge-Independent Atomic Orbital*) implementado por Wolinski *et al.*¹³ foi usado para calcular as constantes de blindagem magnéticas (σ) de ¹³C, ¹H e ¹⁵N, no nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ com os deslocamentos químicos (δ), obtidos com a escala de δ relativo experimental do composto trimetilsilano (TMS) e cloreto de amônio (NH₄Cl), tidos como referência.

4.2 Estrutura e Estabilidade dos Complexos de Inclusão cDDP@NH

As geometrias das moléculas de cisplatina e *nanohorn* foram primeiramente otimizadas isoladamente. A geometria da molécula de cisplatina é quadrática plana com comprimento médio de ligação Cl-Pt e N-Pt em torno de 2,40 Å e 2,10 Å,

respectivamente. A região tubular do *nanohorn* (formada por arranjos hexagonais de carbono) apresentou ligação média C-C em torno de 1,42 Å e para a região formada pelos pentágonos, foi encontrado 1,44 Å. A partir destas estruturas foi possível calcular a curva de energia potencial para a interação entre as moléculas de cDDP e NH, conforme descrito no item 4.1. As curvas de energia para a formação dos complexos I, II e III, obtidas no nível de teoria B3LYP/3-21G/LANL2DZ são mostradas na Figura 4.2, onde o ponto de mínimo da curva de energia em cada caso é representado pelas posições correspondentes da molécula de cisplatina dentro do *nanohorn*. Analisando as estruturas de mínimo de energia da CEP calculada, observou-se que a molécula de cDDP encontra-se mais próximo da extremidade fechada do *nanohorn* nos complexos I e II. Já a orientação da cisplatina no complexo III, a estrutura correspondente ao mínimo de energia é aquela em que a droga está localizada mais próxima da abertura do cone.

As geometrias do *nanohorn* livre e dos complexos I e II foram otimizados nos níveis de teoria B3LYP/6-31G(d,p) e B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ, respectivamente, e estão dispostas na Figura 4.3, assim como a representação dos seus orbitais HOMO e LUMO. Do ponto de vista biológico, é importante enfatizar que após a otimização dos complexos não foram observadas mudanças significativas na geometria da molécula de cisplatina quando inserida no *nanohorn*, o que eventualmente não afetaria sua atividade antitumoral. A molécula de cDDP apenas sofre algumas rotações e é transladada para mais próximo da superfície interna do *nanohorn* durante o cálculo de otimização de geometria. Além disso, o mínimo de energia referente à estrutura III da CEP mostrada na Figura 4.2c, depois de otimizada, constituiu a forma do complexo I, sendo assim, concluímos que para as orientações de inclusão da droga consideradas, há a formação de apenas dois dos três complexos propostos inicialmente, denominando-os de complexos I e II (Figura 4.3b e 4.3c).

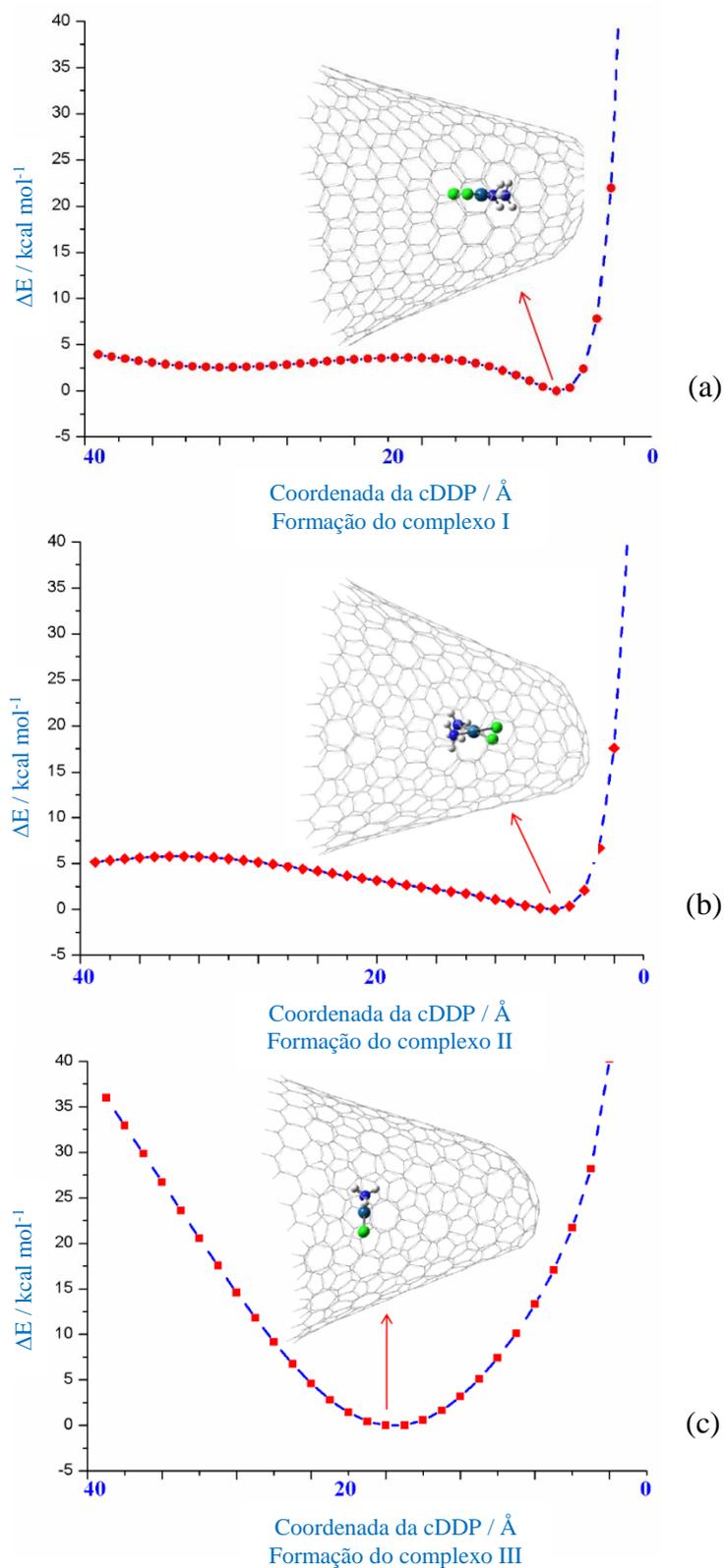


Figura 4.2 CEP de formação dos complexos cDDP@NH calculada no nível B3LYP/3-21G/LANL2DZ. As setas mostram a localização da cisplatina para cada ponto de mínimo.

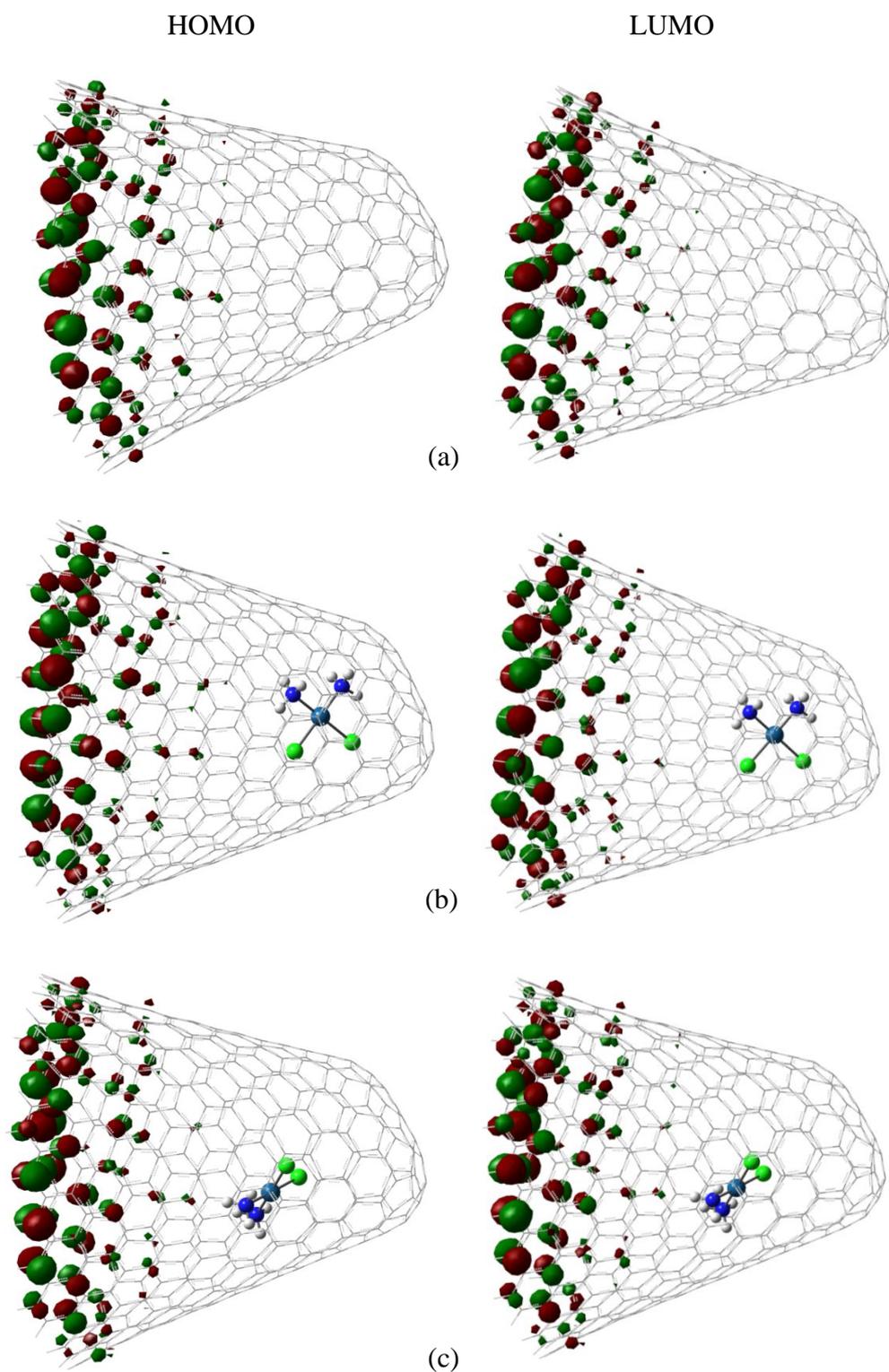


Figura 4.3 Geometrias otimizadas e orbitais HOMO e LUMO do *nanohorn* livre em (a) e dos complexos I em (b) e II em (c), obtidos no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ.

As energias de formação (ΔE_F) e de interação (ΔE_I) dos complexos foram calculadas de acordo com as Equações 4.1 e 4.2 e são mostradas na Tabela 4.1. Observando a tabela nota-se que a formação do complexo I é energeticamente mais favorecida do que a formação do complexo II, isso considerando os dois conjuntos de função de base 3-21G e 6-31G(d,p). Os valores da energia de interação, relacionados à interação intermolecular entre as moléculas de cisplatina e *nanohorn* revelam que o complexo I está quase duas vezes mais fortemente ligado do que o complexo II.

Tabela 4.1 Energia de formação dos complexos cDDP@NH e sua correção BSSE. A energia de interação também é mostrada e todos os valores são dados em kcal mol⁻¹.

Estruturas	B3LYP/3-21G			B3LYP/6-31G(d,p)			
	ΔE_F	ΔE_F^{BSSEc}	BSSE	ΔE_I	ΔE_F	ΔE_F^{BSSEc}	BSSE
Complexo I	-14,1	-4,7	9,4	-27,1	-11,1	-8,8	2,3
Complexo II	-8,7	-2,4	6,3	-15,7	-5,8	-3,7	2,1

Como discutido no item 2.3 do Capítulo 2, as funções de base são utilizadas para calcular a energia eletrônica quando é utilizada a expansão dos orbitais moleculares do sistema molecular. Tais funções são centradas sobre os átomos e cada um deles pode ser representado por um conjunto de funções de base idênticas ou não. No estudo de interações intermoleculares entre dois monômeros isolados, com o uso de metodologias teóricas que empregam funções de base, a proximidade entre as espécies leva à um erro no cálculo da energia de formação devido à superposição de funções de base (BSSE)¹¹. Desta forma, uma estabilização aparente e superestimada do complexo é obtida, principalmente, quando um conjunto pequeno de funções de base, como 3-21G e 6-31G(d,p) são utilizadas. Contudo, o BSSE será menor quando a função de base é aumentada sendo que isso muitas vezes não é o ideal dependendo do tamanho do sistema, o que pode elevar o custo computacional (tempo de cálculo maior). O método CP aqui empregado para calcular o BSSE admite que a energia de cada monômero é calculada separadamente com as funções de base do outro, retirando-se seus núcleos e elétrons e adicionando orbitais “fantasmas” na geometria de equilíbrio do complexo. A energia BSSE corrigida (ΔE_F^{BSSEc}) na Tabela 4.1 é calculada conforme a Equação 4.3:

$$\Delta E^{BSSEc} = E_{Complexo} - (E_{cDDP}^{NH} + E_{NH}^{cDDP}) \quad (4.3)$$

onde E_{cDDP}^{NH} e E_{NH}^{cDDP} são avaliados através de cálculos com “átomos fantasmas” sobre os monômeros de NH e cDDP. Tais átomos pertencem as subunidades indicadas em sobrescrito apresentando carga nuclear nula e nenhum elétron, mas, contém as funções de base pertencentes a cada um deles, localizados sobre as posições atômicas correspondentes na geometria do complexo. O valor BSSE (Equação 4.4) também apresentado na Tabela 4.1 é obtido pela diferença entre as energias BSSE corrigida e de formação calculadas pelas Equações 4.3 e 4.1, respectivamente:

$$BSSE = \Delta E^{BSSEc} - \Delta E_F \quad (4.4)$$

De acordo com a Tabela 4.1, a correção BSSE da energia de formação é consideravelmente maior para a menor função de base empregada 3-21G, sendo de aproximadamente 20% para o complexo I e 35% para o complexo II quando é aumentado o nível de teoria com o uso da função de base 6-31G(d,p). Sendo assim, foi considerado que a energia de formação calculada no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ corrigida pelo BSSE, denominada ΔE_F^{BSSEc} , corresponde ao melhor resultado, proporcionando uma melhor da energia de formação do complexo cDDP@NH. Neste ponto, acredita se que o nível de cálculo adotado pode ser o ideal para grandes complexos moleculares envolvendo nanoestruturas de carbono como o estudado neste trabalho. Qualquer tentativa de usar um nível de teoria Pós-Hartree-Fock, onde são incluídos os efeitos de correlação eletrônica, como o método de perturbação de segunda ordem MP2, e o uso de funções de base maiores incluindo efeito de polarização e funções difusas, é inapropriado do ponto de vista computacional para sistemas grandes, tal como moléculas com cerca de 400 átomos.

As cargas ChelpG calculadas no nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ para a cisplatina isolada e para a droga no complexo I estão na Tabela 4.2. Resultados semelhantes foram encontrados para o complexo II, e por isso não são mostrados. A soma das cargas dos átomos de carbono próximos a molécula de cisplatina mostra um valor negativo de aproximadamente -0,11e. A soma de cargas total de todos os átomos do

complexo é zero, ou seja, o sistema em si é neutro. Observando a Tabela 4.2 nota-se que há uma separação de cargas devido à formação do complexo, e isto, está de acordo com a dimensão da energia de interação citada na Tabela 4.1, sugerindo uma interação de natureza eletrostática que estabiliza o complexo de inclusão. Além disso, os orbitais moleculares HOMO e LUMO para o *nanohorn* foram analisados no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ. Comparando as Figuras 4.3a e 4.3b anteriores, nossos resultados indicam que os orbitais de fronteira do NH praticamente não sofrem mudanças após a formação do complexo cDDP@NH, estando estes concentrados na extremidade aberta da nanoestrutura. O *gap* de energia calculado para os complexos I e II possuem o mesmo valor, 0,48 eV em relação ao do *nanohorn* isolado. Portanto, qualquer propriedade do *nanohorn* que depende da disposição dos orbitais HOMO e LUMO não seria alterada devido à formação do complexo com a cisplatina.

Tabela 4.2 Cargas ChelpG (em u.a.) calculadas no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ para a cisplatina isolada e quando inserida no *nanohorn* para formar o complexo I.

Átomo	Isolada	Complexo I
	Carga	Carga
Pt	0,19	0,11
N	-0,54	-0,42
N	-0,54	-0,79
Cl	-0,39	-0,36
Cl	-0,39	-0,23
\sum H	1,67	1,77
\sum Total	zero	+0,08
		Soma das cargas
Soma das cargas dos átomos de C perto da Pt: dist ~ 4,4 Å	-	-0,10
Soma das cargas dos átomos de C perto do N: dist ~ 3,5 Å	-	-0,02
Soma das cargas dos átomos de C perto do N: dist ~ 3,6 Å	-	-0,03
Soma das cargas dos átomos de C perto do Cl: dist ~ 3,9 Å	-	0,002
Soma das cargas dos átomos de C perto do Cl: dist ~ 3,7 Å	-	-0,007
\sum Total	-	-0,11

4.3 Espectros Teóricos de RMN de ^{13}C , ^1H e ^{15}N para os Complexos cDDP@NH

Como uma forma de caracterizar os modelos dos compostos de inclusão propostos, o cálculo do espectro de RMN de ^{13}C , ^1H (prótons do grupo NH_3) e ^{15}N para os complexos I e II, assim como, para os monômeros livres de *nanohorn* e cisplatina foram obtidos no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ. Na Figura 4.4 são mostrados os espectros de RMN de ^{13}C para o *nanohorn* e de ^1H e ^{15}N para a molécula de cisplatina livres. Nas Figuras 4.5 e 4.6 estão dispostos respectivamente, os espectros de RMN de ^{13}C , ^1H e ^{15}N para o complexo I e, ^1H e ^{15}N para o complexo II. Em todos os casos o efeito do solvente (água, $\epsilon = 78,39$) foi contabilizado usando o modelo contínuo de polarização (*Polarizable Continuum Model* – PCM) através de cálculos SP das estruturas otimizadas no vácuo, conforme mencionado anteriormente. Para o cálculo dos valores dos deslocamentos químicos foi utilizado como referência os compostos de TMS (tetrametilsilano) para ^{13}C e ^1H e, NH_4Cl (cloreto de amônio) para os núcleos de ^{15}N . O cálculo GIAO dos tensores de blindagem magnética nuclear foram dimensionados (1,06 e 0,83, respectivamente para os deslocamentos químicos de ^1H e ^{15}N) para facilitar a comparação com os espectros de RMN experimentais dos compostos de referência, procedimento este, muito comum e usado na determinação teórica do deslocamento químico como relatado na literatura¹⁴⁻¹⁶. É importante mencionar que a escala dos tensores das referências de TMS e NH_4Cl não afeta a determinação da variação do deslocamento químico e a posição relativa do sinal de cada um dos núcleos do complexo.

Os valores dos deslocamentos químicos calculados para os dois átomos de hidrogênio em posições distintas na cisplatina livre, próximo ao átomo de cloro (H_a) e oposto ao outro átomo de cloro (H_b), são respectivamente 3,8 e 4,0 ppm (Figura 4.4b). Este resultado está de acordo com valor experimental¹⁷, medido numa solução de 5 mmol dm^{-3} contendo cisplatina em 95% de H_2O (5% de D_2O) e pH 4,72 cujo deslocamento químico é de 4,06 ppm. O deslocamento químico calculado para os núcleos de ^{15}N da cisplatina livre (Figura 4.4c) também está próximo ao valor experimental, medido numa solução aquosa de NH_4Cl , cujo valor é de 68,7 ppm. Comparando os espectros da Figura 4.4a com o da Figura 4.5a é observado que não há nenhuma mudança significativa dos deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C do *nanohorn* quando há a formação do complexo I (resultados semelhantes foram encontrados para o complexo II). Assim, os dados de

RMN de ^{13}C podem vir a não contribuir para a identificação estrutural deste tipo de complexo de inclusão, uma vez que, as alterações observadas devido à formação dos complexos são muito pequenas. Por outro lado, os deslocamentos químicos para os átomos de hidrogênio da cisplatina (grupo NH_3) exibiram uma grande variação de aproximadamente 20 ppm (região de campo alto) devido a formação dos complexos (ver Figuras 4.4b, 4.5b e 4.6a), o que pode ser facilmente detectado em experiências de RMN. O RMN de ^1H avaliado do composto orgânico de referência (TMS) é sempre positivo, denominado de campo-baixo, sendo na maioria dos casos, na ordem de 1-2 ppm. No caso dos complexos de inclusão CDDP@NH, valores negativos (campo alto) foram encontrados, tal como observado experimentalmente, por exemplo, na interação de hidrogênio molecular¹⁸ e metanol¹⁹ com nanotubos de carbono. Portanto, a análise dos espectros de RMN de ^1H podem de fato ser utilizadas para confirmar a formação do complexo de inclusão em uma amostra experimental. Os átomos de hidrogênio que completam a valência dos átomos de C em nosso modelo estrutural de *nanohorn* não são relevantes para a determinação estrutural, não tendo sido afetados pela molécula de cisplatina e, portanto, não fornecem nenhuma informação útil. O deslocamento químico calculado de RMN de ^{15}N para a molécula de cisplatina livre e para os complexos I e II são mostrados nas Figuras 4.4c, 4.5c e 4.6b. Grandes variações devido à formação dos complexos foram observadas (aproximadamente 20 ppm). Logo, a análise de RMN ^{15}N também pode ser útil para experimentalistas na identificação da formação de complexos de inclusão do tipo cDDP@NH.

Os resultados mencionados acima estão mais bem resumidos nas Figuras 4.7 e 4.8 que mostram a diferença de deslocamento químico de RMN de ^{13}C , ^1H e ^{15}N calculada no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ para os complexos I e II em relação aos monômeros livres de *nanohorn* e cisplatina. As alterações nos deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para o complexo I em relação ao *nanohorn* livre estão na pequena faixa de 0-3 ppm, como mostra a Figura 4.7 (resultados semelhantes foram encontrados para o complexo II). Os átomos de carbono que exibiram maior alteração dos valores de deslocamento químico devido à formação do complexo de inclusão estão destacados na Figura 4.9 para a estrutura I otimizada. Assim, a análise dos sinais de RMN de ^{13}C para o *nanohorn* podem vir a não ser muito úteis de acordo com os resultados teóricos calculados, uma vez que existem muitos núcleos ^{13}C que tornam difíceis as atribuições

dos espectros de RMN. No entanto, para os átomos de hidrogênio (prótons do grupo NH_3) e para o núcleo de ^{15}N da cisplatina o deslocamento devido à formação dos complexos é bastante grande (cerca de 20 ppm) e pode ser prontamente observado em trabalhos experimentais (ver Figura 4.8). Na Figura 4.4b é observado que a simetria dos dois sinais de RMN de ^1H , correspondentes aos dois átomos de hidrogênio distintos da molécula de cisplatina livre (perto dos átomos de cloro e oposto a ele) é interrompida devido à formação do complexo I, com mudança de aproximadamente 3-5 ppm.

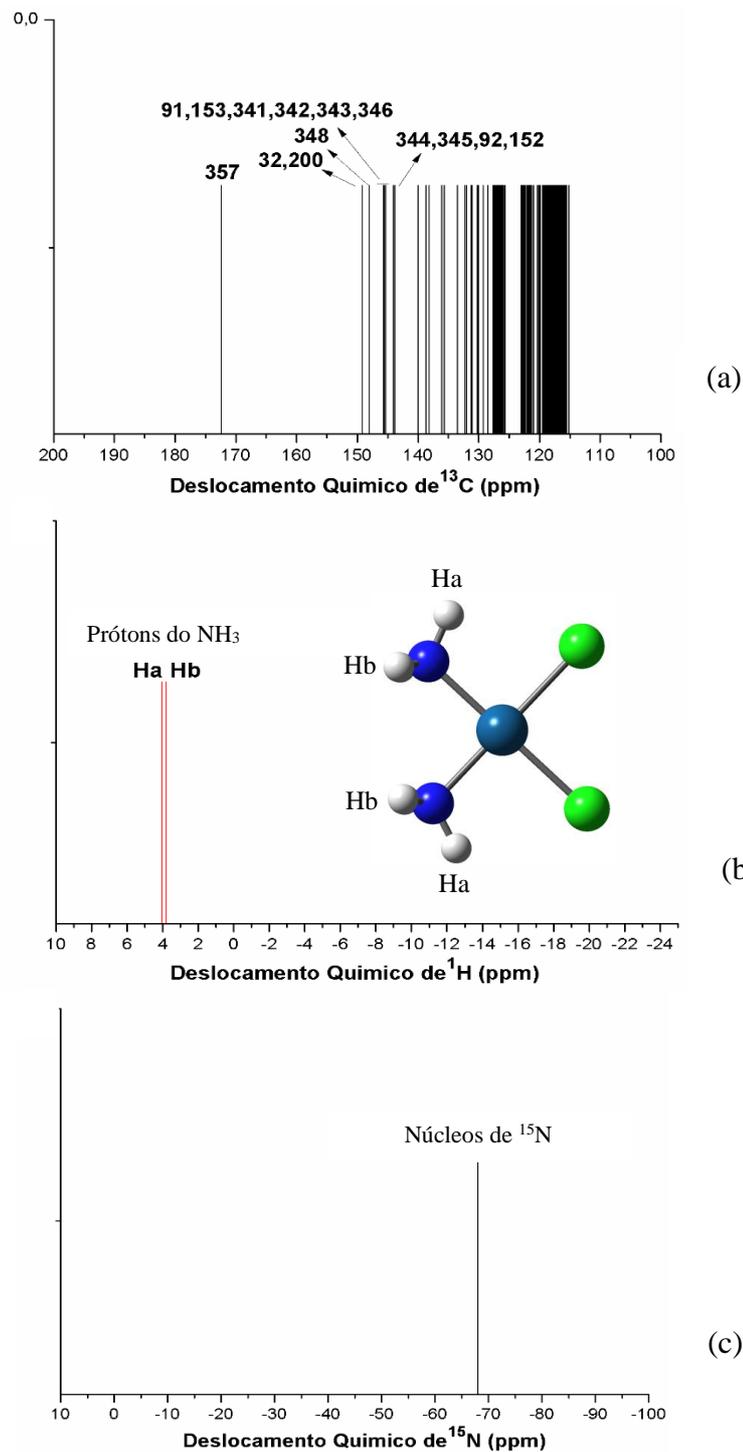


Figura 4.4 Espectros teóricos de RMN de ^{13}C para o *nanohorn* livre em (a), ^1H e ^{15}N para a cisplatina livre em (b) e (c), respectivamente.

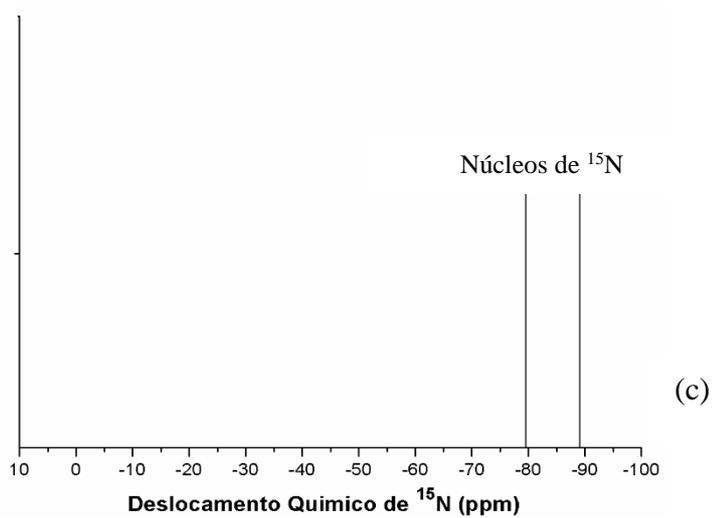
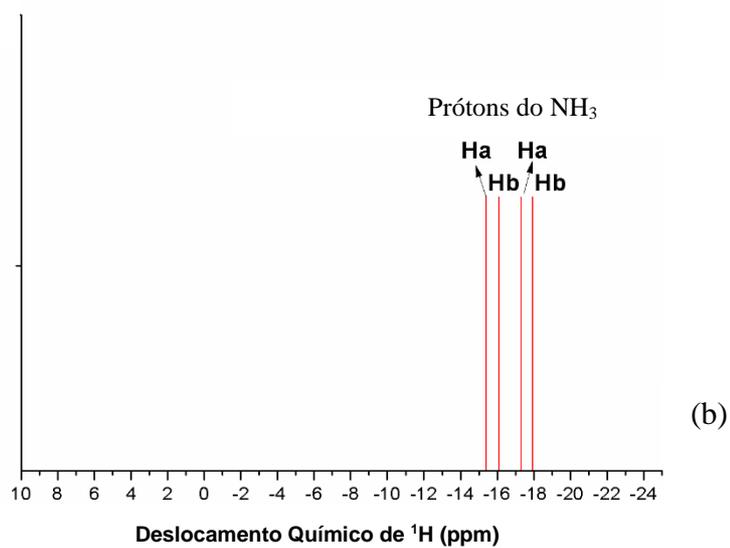
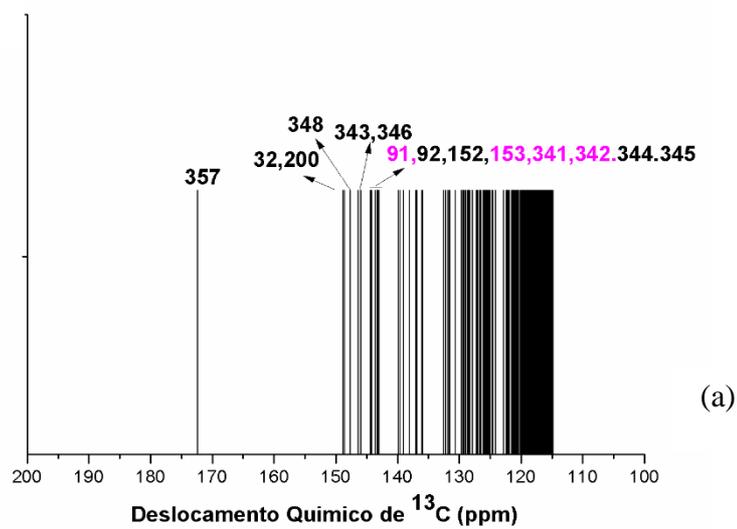


Figura 4.5 Espectros teóricos de RMN de ^{13}C em (a), ^1H em (b) e ^{15}N em (c) para o complexo I.

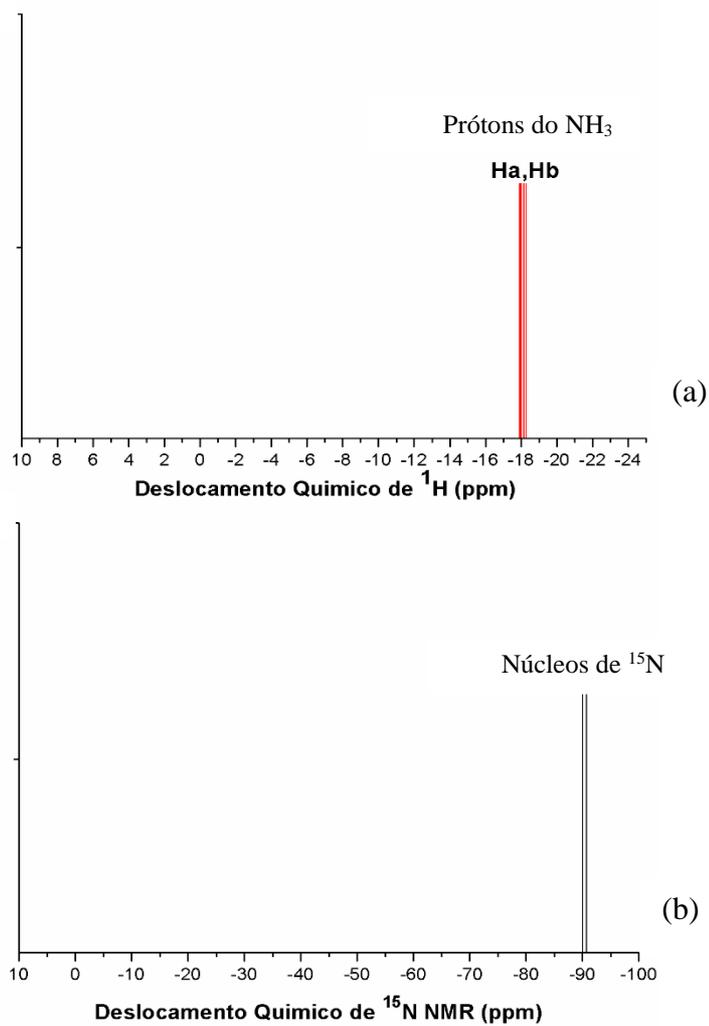


Figura 4.6 Espectros teóricos de RMN de ^1H em (a) e ^{15}N em (b) para o complexo II.

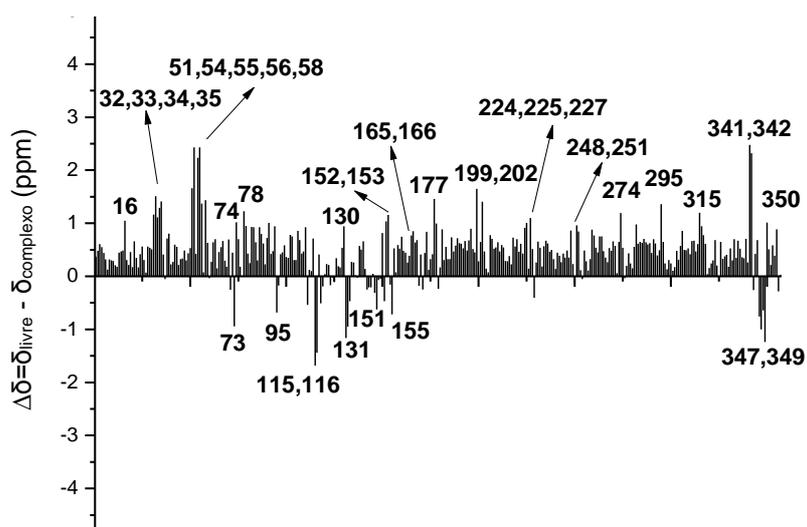


Figura 4.7 Diferenças do deslocamento químico de RMN de ^{13}C do complexo I em relação ao *nanohorn* livre.

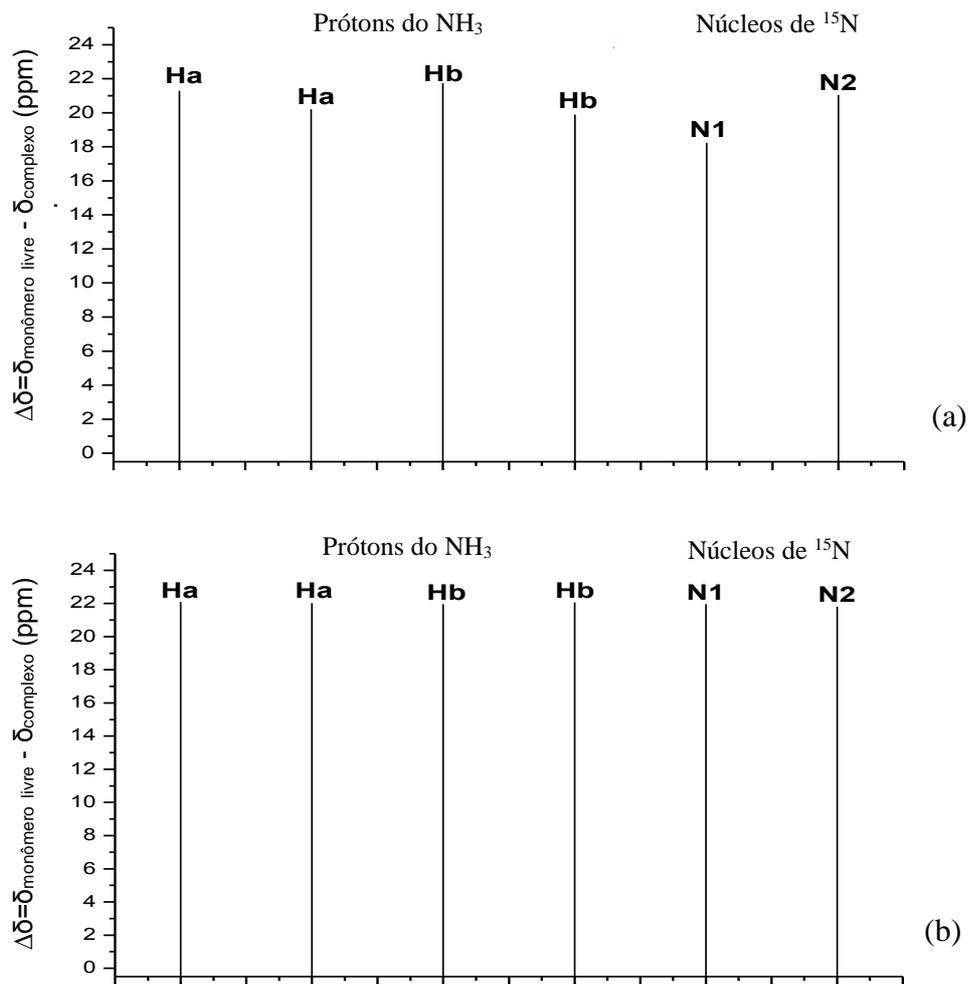


Figura 4.8 Diferenças de deslocamento químico de RMN de ^1H e ^{15}N do complexo I em (a) e complexo II em (b) em relação a *nanohorn* e cisplatina livres.

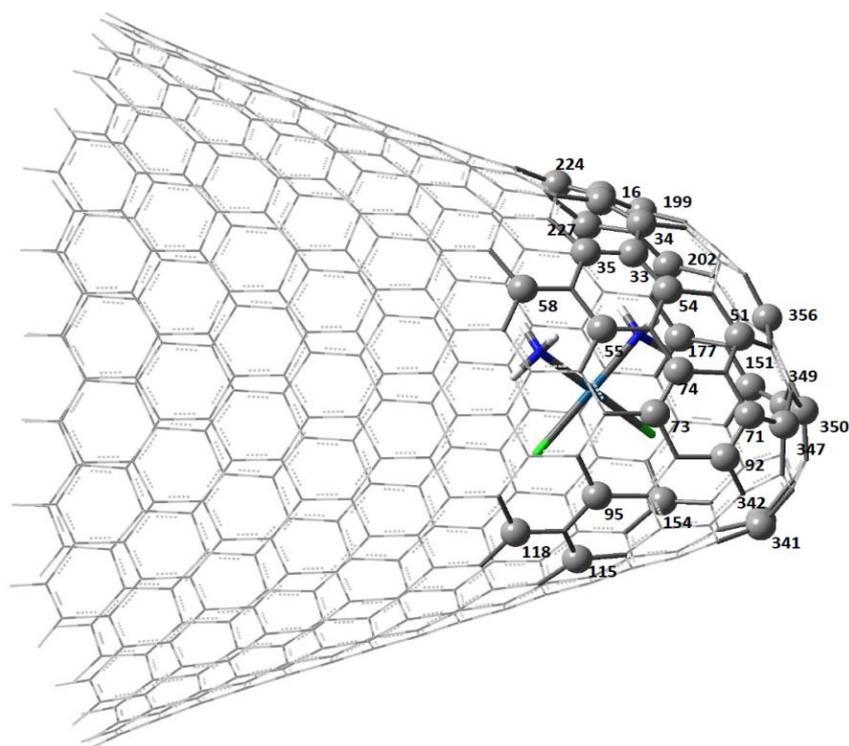


Figura 4.9 Complexo I otimizado no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ mostrando os átomos de carbono indicados no espectro da Figura 4.7. Os átomos de carbono do complexo indicados são aqueles em que no espectro de RMN de ^{13}C mostraram maior desvio de deslocamento químico em relação ao *nanohorn* livre.

O espectro de RMN de ^{13}C , ^1H e ^{15}N para um modelo de complexo de adsorção externa cDDP#NH idealizado foi também calculado como medida comparativa em relação aos mesmos espectros obtidos para o complexo de inclusão cDDP@NH. Antes de ser abordado estes resultados, serão discutidos de forma breve alguns aspectos estruturais e energético para o modelo de complexo de adsorção.

4.4 Construção, Estrutura e Estabilidade dos Complexos de Adsorção Externa cDDP#NH

A modelagem molecular do complexo cDDP#NH foi realizada basicamente pela aproximação da molécula de cisplatina na superfície externa do *nanohorn* **4d** relativamente próxima da região onde a droga ficou alojada no complexo I de inclusão. Antes de sua geometria ser otimizada, a distância intermolecular externa entre os

monômeros era de aproximadamente 4 Å e, após o cálculo de otimização de geometria no nível de teoria B3LYP/3-21G/LANL2DZ, a distância de equilíbrio intermolecular diminuiu levemente para 3,6 Å. A geometria calculada está disposta na Figura 4.10a, assim como a representação dos seus orbitais HOMO e LUMO calculados a partir de um SP no nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ. Após a formação do complexo de adsorção externa cDDP#NH, a molécula de cisplatina manteve sua geometria quadrática plana e além disso, os comprimentos de ligação C-C do *nanohorn* permaneceram os mesmos àqueles encontrados após a formação dos complexos de inclusão cDDP@NH discutidos no início do item 4.2. Porém, buscou-se caracterizar a orientação espacial da molécula de cDDP em relação à ligação C-C mais próxima do centro metálico de Pt(II) através dos diedros $\angle \text{Cl1PtCC}$ e $\angle \text{N1PtCC}$, sendo encontrados os valores de 122° e 57,2°, respectivamente. Os diedros $\angle \text{Cl1PtCC}$ e $\angle \text{N1PtCC}$ próximos a 120° e 60° respectivamente, favorecem um tipo de interação ocasionado pelo alinhamento diagonalizado da ligação N1-Pt-Cl1 da molécula de cisplatina em relação à ligação C-C do *nanohorn* destacado na Figura 4.10b.

A energia de formação do complexo cDDP#NH calculada conforme a Equação 4.1 é de aproximadamente -9,0 kcal mol⁻¹ mostrando que sua formação é favorecida energeticamente. A energia de formação corrigida pelo BSSE (ΔE_F^{BSSEc}) calculada conforme a Equação 4.3 indicou um valor energético mais realístico para o sistema na faixa de -2,5 kcal mol⁻¹ (correção de ~72% para o emprego da função de base 3-21G). As cargas ChelpG foram também calculadas no nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ da mesma forma à adotada para o complexo de inclusão. Os resultados mostraram um somatório total de carga para a cDDP no complexo em torno de +0,07e enquanto que o somatório das cargas dos átomos de carbono da superfície do *nanohorn* mais próximo da cisplatina está em torno de -0,11e; novamente estes valores sugerem uma possível interação eletrostática para o complexo. A análise dos orbitais de fronteira (Figura 4.10a) para o complexo CDDP#NH, assim como para os complexos cDDP@NH revelaram que a formação do complexo de adsorção não afeta a localização dos orbitais HOMO e LUMO, o que pode ser comprovado pelo *gap* calculado que é idêntico ao encontrado para o *nanohorn* livre (0,48 eV).

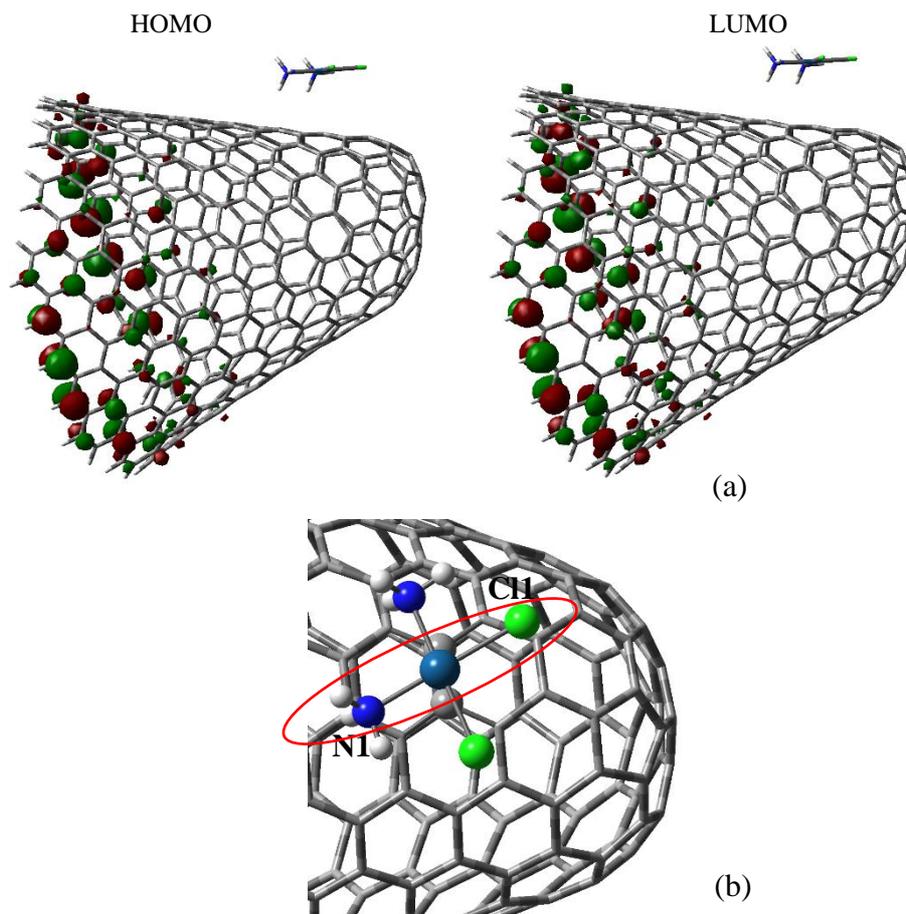


Figura 4.10 Orbitais HOMO e LUMO calculados a partir do complexo de adsorção cDDP#NH otimizado em (a). Em (b) é observado o alinhamento diagonalizado da ligação N1-Pt-Cl1 em relação à ligação C-C em destaque da superfície do *nanohorn*.

4.5 Espectros Teóricos de RMN de ^{13}C , ^1H e ^{15}N para os Complexos cDDP#NH

Finalmente, nas Figuras 4.11a, 4.11b e 4.11c são mostrados os espectros de RMN calculados no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ incluindo o efeito do solvente através da aproximação do PCM (água como solvente) para o complexo de adsorção externa cDDP#NH idealizado. Com o intuito de confrontarmos os resultados encontrados com aqueles obtidos para os complexos de inclusão cDDP@NH, foi realizado o cálculo dos espectros de RMN de ^{13}C , ^1H e ^{15}N (Figuras 4.11d, 4.11e e 4.11f) para o complexo I otimizado previamente no nível B3LYP/3-21G/LANL2DZ; lembrando que, este também foi o nível de teoria adotado para o cálculo de geometria do sistema cDDP#NH.

O uso do nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p)//B3LYP/3-21G para a determinação dos desvios químicos de RMN para os modelos pode ser justificado à luz dos resultados obtidos para o modelo teórico do complexo de coranuleno#NH publicado na referência 20. Foi mostrado que a utilização de cálculos de espectros de RMN pela DFT através de um cálculo de SP para a geometria otimizada no nível B3LYP/3-21G é uma estratégia computacionalmente eficaz. Nossos resultados indicaram que os espectros teóricos de RMN obtidos nos níveis M06-2x/6-31G(d,p), B3LYP/6-31G(d,p) e B3LYP/6-31G(d,p)//B3LYP/3-21G para o coranuleno e cisplatina livres, e também, para modelo de complexo coranuleno#NH são muito similares.

Os espectros de RMN do complexo de adsorção cDDP#NH (Figuras 4.11a, 4.11b e 4.11c) se assemelham muito com o perfil dos espectros de RMN calculados para os monômeros livres (Figuras 4.4). Portanto, podemos dizer que tais estruturas podem não ser facilmente identificadas através de experimentos via RMN de ^{13}C , ^1H e ^{15}N . Comparando os espectros de RMN da Figura 4.5 com os correspondentes espectros das Figura 4.11d, 4.11e e 4.11f pode ser visto que há uma boa concordância de resultados, confirmando a utilidade do cálculo dos desvios químicos para o complexo de inclusão usando um menor nível de teoria de otimização. Esta observação é de grande utilidade na área de química computacional. Como pode ser visto, há uma grande alteração dos desvios químicos em relação aos monômeros livres (veja a Figura 4.4) devido a formação apenas do caso do complexo I de inclusão cDDP@NH, como resultado do efeito de cavidade da nanoestrutura.

Assim, de acordo com os resultados teóricos relatados neste capítulo, os complexos de inclusão e de adsorção externa podem ser formados, sendo o complexo de inclusão mais estabilizado do que o de adsorção externa. O modo de complexação mostra que mudanças consideráveis nos espectros de RMN podem ser observadas, tornando mais favorável a detecção experimental. Além disso, considerou-se satisfatória a precisão encontrada para estes tipos de cálculos, levando a uma validação dos cálculos DFT para os espectros de RMN de moléculas orgânicas e de complexos de inclusão envolvendo nanoestruturas de carbono.

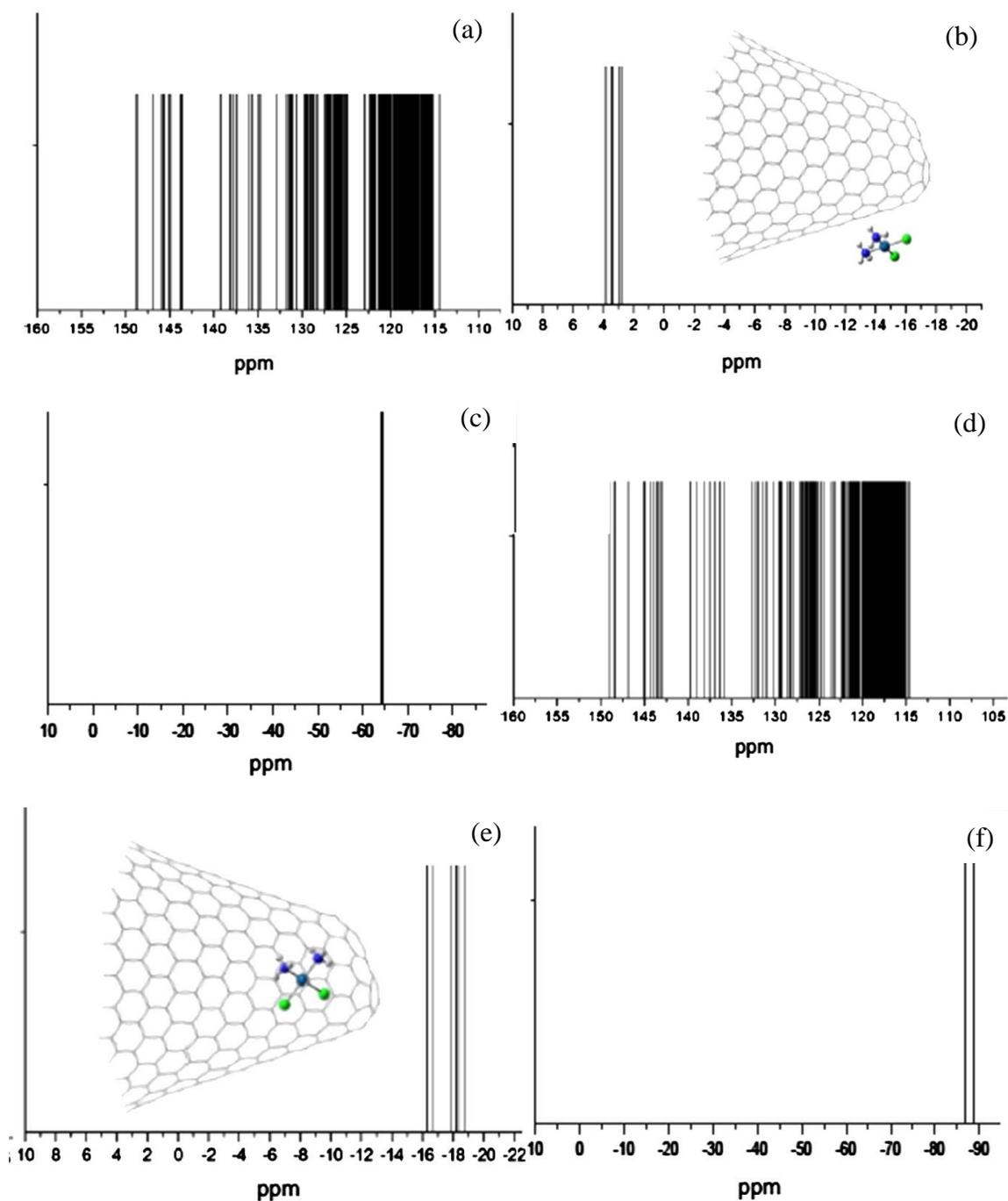


Figura 4.11 Espectros de RMN de ^{13}C em (a) e (d), ^1H em (b) e (e) e, ^{15}N em (c) e (f) obtidos a partir de um cálculo de SP no nível B3LYP/6-31G(d,p)//B3LYP/3-21G para os complexos de adsorção externa cDDP#NH e de inclusão cDDP@NH, respectivamente.

4.6 Referências Bibliográficas

- (1) Ajima, K.; Yudasaka, M.; Maigné, A.; Miyawaki, J.; Iijima, S. *J. Phys. Chem. B* (2006) 110, 5773.
- (2) Ajima, K.; Yudasaka, M.; Murakami, T.; Maigné, A.; Shiba, K.; Iijima, S. *Mol. Pharm.* (2005) 2, 475.
- (3) Zhu, S.; Xu, G. *Nanoscale* (2010), 2, 2538.
- (4) Hilder, T. A.; Hill, J. M. *Nanotechnology* (2007) 18, 275704.
- (5) Dhar, S.; Liu, Z.; Thomale, J.; Daí, H.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* (2008) 130, 11467.
- (6) Thakare, V. S.; Das, M.; Jain, A. K.; Patil, S.; Jain, S. *Nanomedice* (2010) 5, 1277.
- (7) Arlt, M.; Haase, D.; Hampel, S.; Oswald, S.; Bachmatiuk, A.; Klingeler, R.; Schulze, R.; Ritschel, M.; Leonhardt, A.; Fuessel, S.; Büchner, B.; Kraemer, K.; Wirth, M. P. *Nanotechnology* (2010) 21, 335101.
- (8) Bando, S.; Kokai, F.; Takahashi, K.; yudasaka, M.; Qin, L.; Iijima, S. *Chem. Phys. Lett.* (2000) 321, 514.
- (9) Ajima, K.; Murakami, T.; Mizoguchi, Y.; Tsuchida, K.; Ichihashi, T.; Iijima, S.; Yudasaka, M. *ACS Nano* (2008) 2, 2057.
- (10) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* (1985) 82, 299.
- (11) Boys, S. F.; Bernardi, F. *Molec. Phys.* (1970) 19, 553.
- (12) Breneman, C. M.; Wiberg, K. B. *J. Comput. Chem.* (1990) 11, 361.
- (13) Wolinski, K.; Hilton, J.F.; Pulay, P. *J. Am. Chem. Soc.* (1990) 112, 8251.
- (14) De Almeida, M.V.; De Assis, J.V.; Couri, M.R.C.; Anconi, C.P.A.; Guerreiro, M.C.; Dos Santos, H.F.; De Almeida, W.B. *Org. Lett.* (2010) 12, 5458.
- (15) De Almeida, M.V.; Couri, M.R.C.; De Assis, J.V.; Anconi, C.P.A.; Dos Santos, H.F.; De Almeida, W.B. *Mag. Res. Chem.* (2012) 50, 608.
- (16) De Assis, J.V.; Teixeira, M.G.; Soares, C.G.P.; Lopes, J.F.; Carvalho, G.S.L.; Lourenço, M.C.S.; De Almeida, M.V.; De Almeida, W.B.; Fernandes S.A., *Eur. J. Pharm. Sci.* (2012) 47, 539.
- (17) Berners-Price, S.J.; Frenkiel, T.A.; Frey, U.; Ranford, J.D.; Sadler, P.J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1992) 789.

- (18) Anderson, R.J.; McNicholas, T.P.; Kleinhammes, A.; Wang, A.; Liu, J.; Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* (2010) 132, 8618.
- (19) Liu, X.; Pan, X.; Wanling, S.; Ren, P.; Han, X.; Bao, X. *J. Phys. Chem. C* (2012) 116, 7803.
- (20) De Souza, L. A.; Nogueira, C. A. S.; Lopes, J. F.; Dos Santos, H. F.; Almeida, W. *B. J. Inorg. Biochem.* (2013) 129, 71.

CAPÍTULO 5: OS COMPLEXOS DE INCLUSÃO FORMADOS POR BISPLATINA E NANOHORN

A molécula de 1,4-diaminobutano faz parte de uma classe de moléculas policatiônicas denominadas poliaminas biogênicas (PBs) (Figura 5.1) que são essenciais para os processos de diferenciação e crescimento celular, sendo reconhecidas por estarem estritamente relacionadas com processos neoplásicos¹. Atualmente, as PBs têm sido sintetizadas em laboratório para sua utilização na quimioterapia do câncer, através de modificações químicas de sua estrutura, alquilando-as simétrica ou assimetricamente através de seus átomos de nitrogênio terminais ou por meio de complexação com diversos metais como Pt(II), Pt(IV), Pd(II), Ru(II) e Ru(III) para o *design* de drogas². Estudos comprovam³, que as alterações estruturais das PBs podem comprometer sua atividade biológica no que diz respeito ao seu catabolismo e transporte. Assim, um estudo conformacional destas moléculas é necessário principalmente quando é pretendido sua complexação com metais de transição⁴⁻⁶. Neste sentido, a síntese de complexos multinucleares de platina(II) tem tido um progresso considerável principalmente com relação à redução de seus efeitos tóxicos e de resistência a algumas linhas de células cancerígenas. Dentre estes complexos, o composto BBR3464^{7,8} em 1999 já possuía estudos pré-clínicos⁹ que demonstravam uma maior eficácia que a cDDP em células de osteosarcoma. Atualmente, a literatura dispõe de vários estudos destes tipos de complexos como fortes candidatos à drogas para o tratamento de diversos tipos de câncer¹⁰⁻¹⁵.

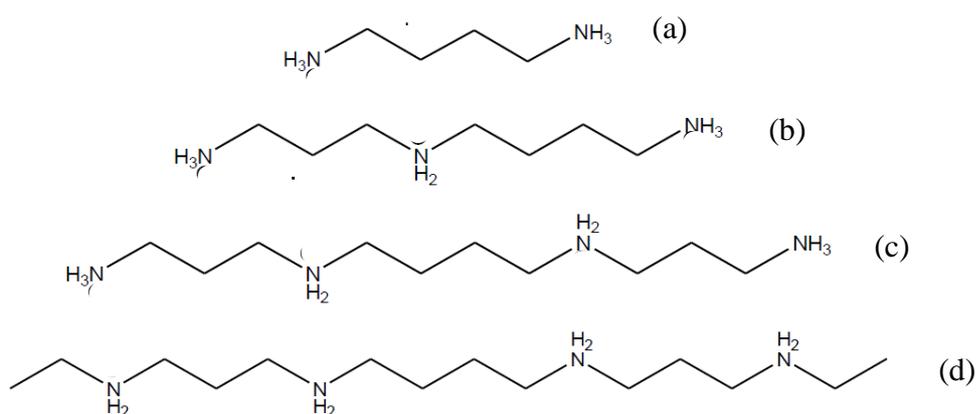


Figura 5.1 Poliaminas biogênicas alquiladas do tipo putrescina (1,4-diaminobutano) em (a), espermidina em (b), espermina em (c) e bis(etil)espermina em (d).

Nesta secção serão mostrados os resultados de estrutura e estabilidade dos complexos de inclusão formados pelas moléculas de bisplatina (bisPt) constituídas pelo grupo espaçador 1,4-diaminobutano e *nanohorn*, denominados bisPt@NH. Foi escolhido esse tipo de bisplatina, mostrando ser a mais adequada para incluir na cavidade do modelo de *nanohorn* **4d**. Contudo, uma análise prévia conformacional foi realizada para o grupo espaçador visando obter uma série de confôrmeros de bisplatina após complexado com o metal, para posteriormente serem utilizados na modelagem molecular dos complexos de inclusão.

5.1 Análise Conformacional do Grupo Espaçador 1,4-diaminobutano

As conformações de uma molécula são dadas pelo arranjo espacial dos seus átomos. A análise conformacional pode ser definida como o estudo das conformações de uma molécula e suas influências nas propriedades da mesma¹⁶. Este tipo de análise é comumente realizado pela rotação em torno de uma ligação simples entre átomos, com mudança dos diedros das ligações. Neste sentido, foi realizado um estudo conformacional sistemático e mais simplificado para a molécula de 1,4-diaminobutano. Esta molécula atua como grupo espaçador no planejamento de complexos dinucleares de platina(II) com potencial atividade antitumoral¹⁷. Este tipo de busca explora parte do espaço conformacional da molécula fazendo-se mudanças regulares e previsíveis a partir de uma conformação inicial. Dessa forma, foram seguidas as seguintes etapas:

- (i) Inicialmente, todas as rotações possíveis das ligações foram identificadas;
- (ii) O cálculo de otimização de geometria da estrutura de partida foi realizado a fim de se determinar as distâncias interatômicas e ângulos de ligação;
- (iii) Os grupos em torno das ligações de interesse são girados sistematicamente partindo de um incremento angular fixo de 30°;
- (iv) As conformações geradas foram otimizadas a fim de se obter as geometrias não equivalentes de menor energia.

Primeiramente, a conformação em *anti* para o grupo 1,4-diaminobutano foi otimizada no nível B3LYP/6-31G(d,p), conforme mostra a Figura 5.2. Todos os ângulos diedros possíveis do confôrmero I obtido estão em torno de 180°.

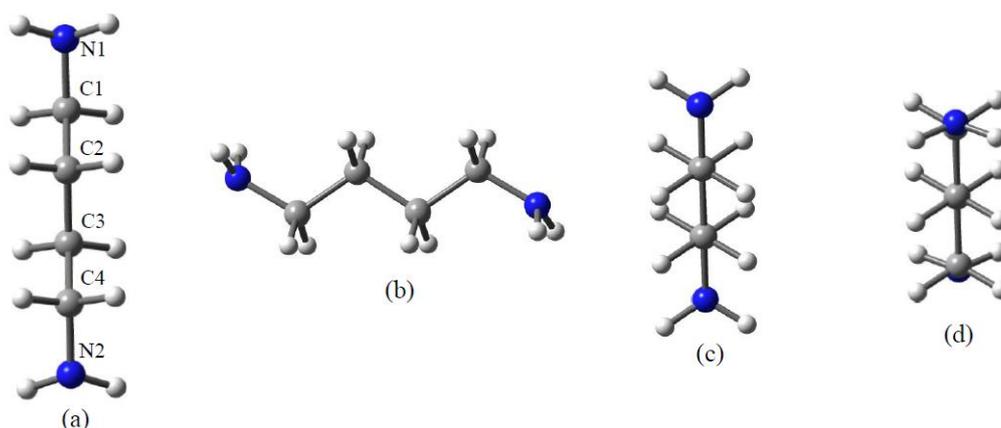


Figura 5.2 Confômero I em *anti* da molécula de 1,4-diaminobutano otimizada no nível B3LYP/6-31G(d,p). Em c e d são mostradas as visões da molécula em torno das ligações C1-C2 (ou C3-C4) e C2-C3, respectivamente.

A segunda parte da análise conformacional foi realizada partindo confômero I em *anti* rotacionando em 30° as ligações C1-C2 (mantendo fixo o diedro da ligação C2-C3, definido por $\angle C1C2C3C4$) ou a ligação C2-C3 (mantendo fixo o diedro $\angle N1C1C2C3$ que define a torção da ligação C1-C2) compreendendo um intervalo de 0 a 180° . Como a molécula é simétrica, os diedros $\angle N1C1C2C3$ e $\angle N2C4C3C2$ são equivalentes, e assim, torções das ligações C4-C3 geram estruturas semelhantes àquelas derivadas da rotação em torno da ligação C1-C2. Esta segunda análise gerou as estruturas mostradas na Figura 5.3 que foram otimizadas no nível B3LYP/6-31G(d,p). A rotação da ligação C-N não foi considerada, pois acredita-se que esta torção pode estar correlacionada com efeitos estéricos futuros após a coordenação da platina nos grupos amino. As estruturas 5.3a e 5.3g propostas após otimizadas voltaram à estrutura do confômero I de partida (Figura 5.2a). As estruturas eclipsadas 5.3b, 5.3f, 5.3h e 5.3m também voltaram a esta conformação de menor energia. Isso ocorre, pois nas conformações eclipsadas predominam as interações repulsivas máximas entre os elétrons de ligação (sobreposição de ligações C-H de grupos subsequentes) aumentando sua energia potencial, sendo assim, uma mudança conformacional para a forma *anti* de menor energia é esperada. Já as estruturas derivadas das rotações de 90° , 120° e 150° (Figuras 5.3c, 5.3d e 5.3l, respectivamente) após a otimizadas deram origem a dois tipos de confômeros de equilíbrio em relação aos diedros considerados. Sendo assim, além do confômero I já obtido, na Figura 5.4b é mostrado o confômero II onde o grupo amino-N2 ($-NH_2$) está

62,7° em relação ao grupo amino-N1 e a Figura 5.4c mostra o confôrmero III em que o grupo aminometila (-CH₂NH₂) está 70,0° em relação ao grupo amino-N1. Portanto, três configurações possíveis foram encontradas nesta primeira etapa da análise conformacional para o 1,4-diaminobutano.

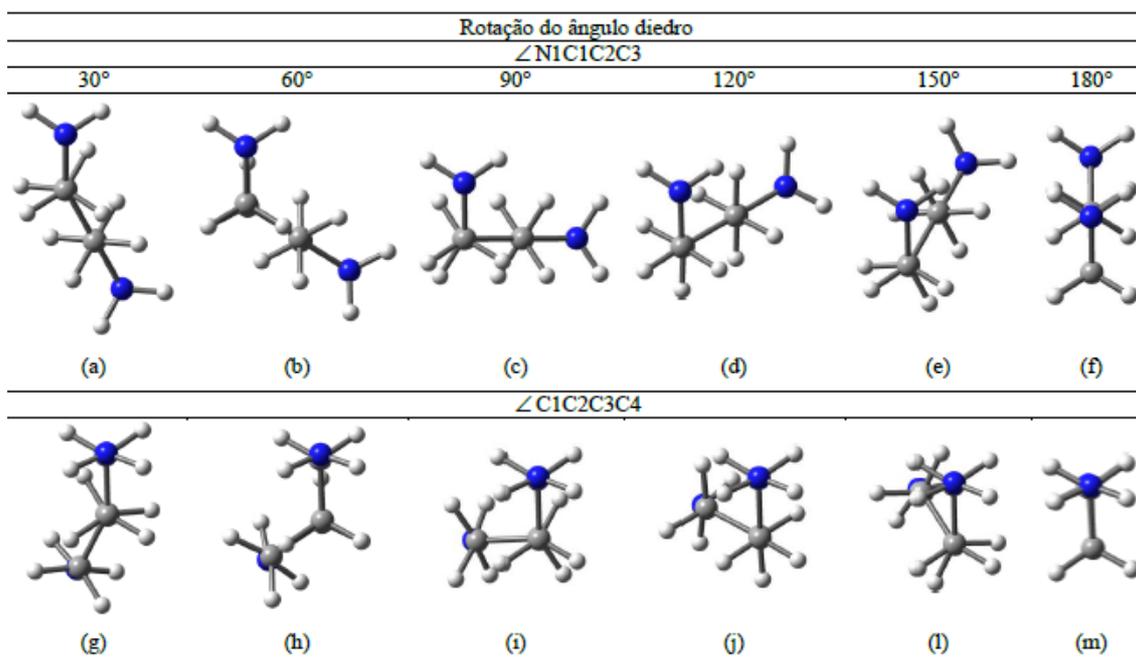


Figura 5.3 Estruturas propostas para otimização de geometria a partir do confôrmero *anti* otimizado e mostrado na Figura 5.2.

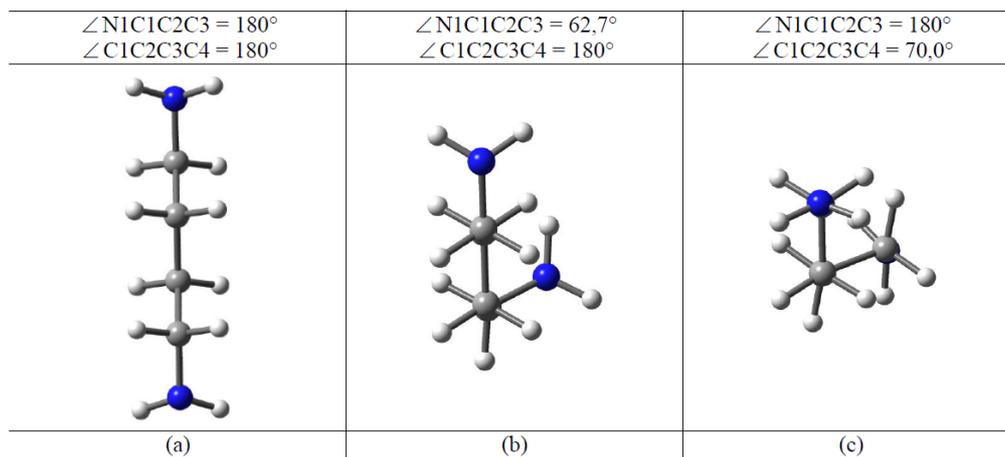


Figura 5.4 Confôrmers resultantes para o 1,4-diaminobutano após a otimização do grupo de moléculas da Figura 5.3. Em (a) temos confôrmero I *anti*, em (b) o confôrmero II com o grupo amino-N2 *gauche* em relação ao grupo amino-N1 e em (c) o confôrmero III com o grupo aminometila *gauche* em relação ao grupo amino-N1.

A partir dos confôrmeros II e III (Figuras 5.4b e 5.4c, respectivamente) deu-se continuidade a análise conformacional do grupo espaçador. A terceira parte desta análise foi realizada partindo do confôrmero II variando-se separadamente os diedros \angle N2C4C3C2 e \angle C1C2C3C4 responsáveis pelo ângulo de torção das ligações C4-C3 e C2-C3 da cadeia alifática, respectivamente. Em ambos os casos o intervalo considerado foi de 0° a 360° , com torsões a cada 30° . As geometrias propostas derivadas desta análise são mostradas nas Figuras 5.5 e 5.6. Após a otimização de geometria no nível B3LYP/6-31G(d,p) do grupo de moléculas representadas nas Figuras 5.5 e 5.6, foram observadas a formação de outras quatro possíveis conformações diferentes para o grupo espaçador 1,4-diaminobutano. Das conformações propostas, as estruturas correspondentes as Figuras 5.5a, 5.5b, 5.5j, 5.5l e 5.5m depois de otimizadas voltaram para a conformação de partida, ou seja, o confôrmero II (Figura 5.4b). As estruturas das Figuras 5.5c, 5.5d e 5.5e geraram um novo confôrmero, o confôrmero IV (Figura 5.7a). Já as estruturas propostas correspondentes às Figuras 5.5f, 5.5g, 5.5h e 5.5i levam a formação do novo confôrmero V (Figura 5.7b). Já as estruturas propostas na Figura 5.6 depois de otimizadas geraram outras duas estruturas conformações para o grupo espaçador, que são as mostradas na Figura 5.7c, o confôrmero VI, advindo das estruturas propostas das Figuras 5.6c, 5.6d, 5.6e e 5.6f e, na Figura 5.7d, o confôrmero VII, advindo das estruturas propostas das Figuras 5.6g, 5.6h e 5.6i. As demais conformações propostas na Figura 5.6 depois de otimizadas voltaram ao confôrmero II de partida.

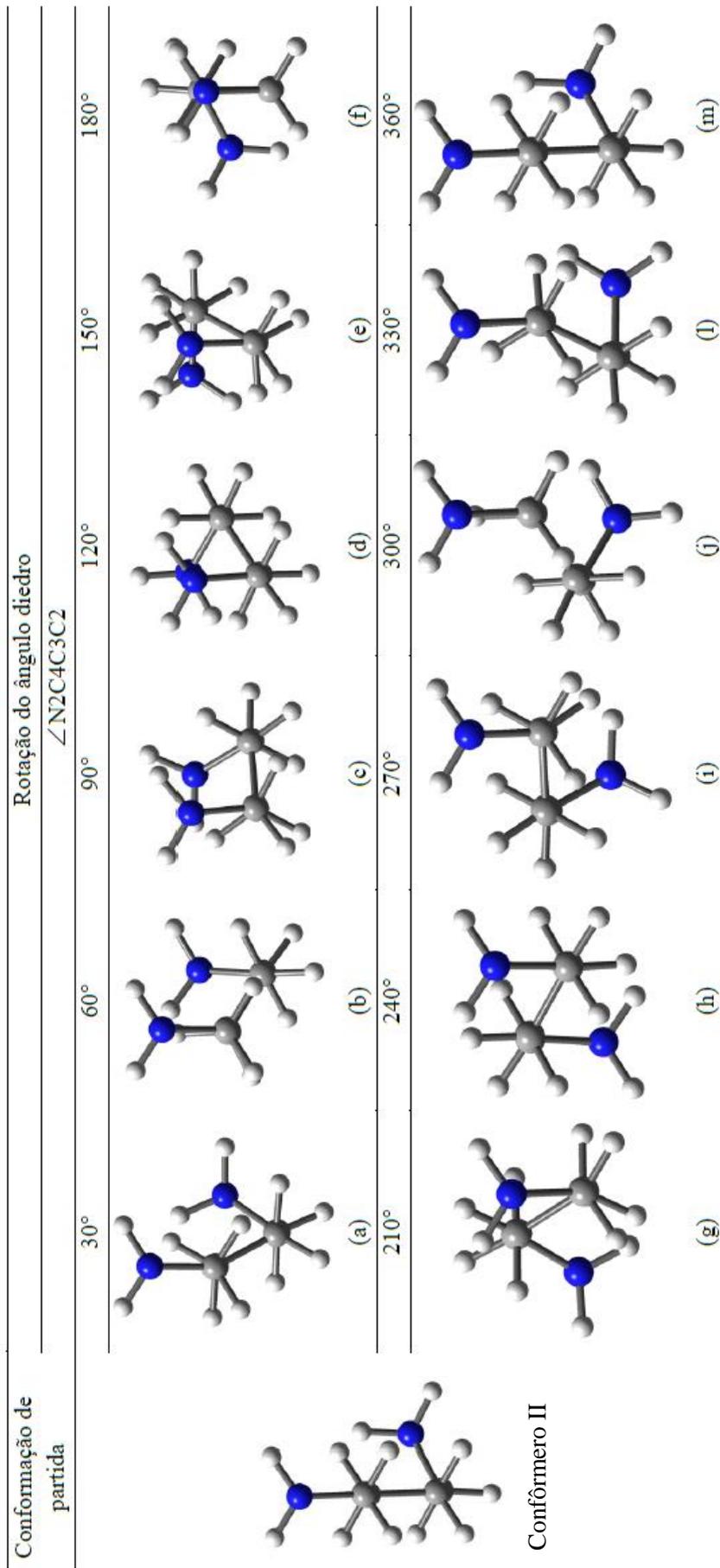


Figura 5.5 Estruturas propostas para otimização de geometria a partir do conformero II da Figura 5.4b variando o diedro $\angle N2C4C3C2$. O conformero II de partida é mostrada em torno do ângulo de torção da ligação C4-C3.

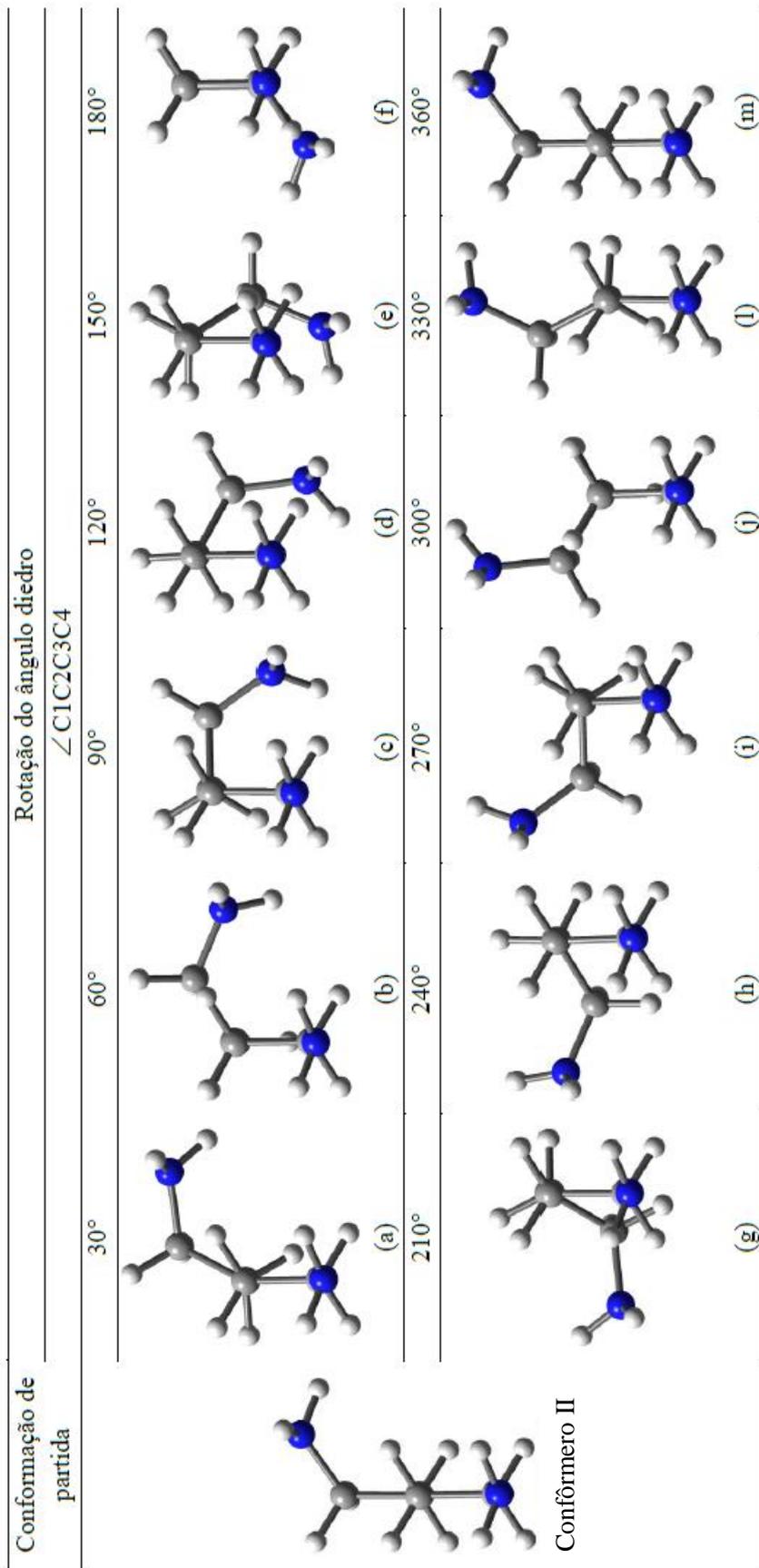


Figura 5.6 Estruturas propostas para otimização de geometria a partir do conformero II da Figura 5.4b variando o diedro $\angle C1C2C3C4$.

O conformero II de partida é mostrada em torno do ângulo de torção da ligação C2-C3.

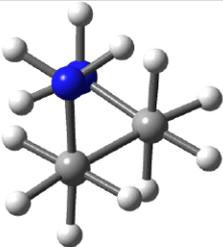
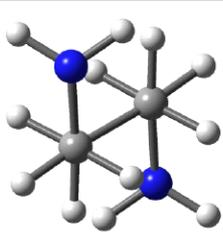
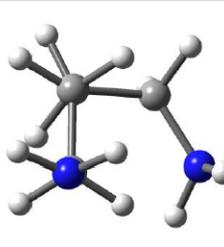
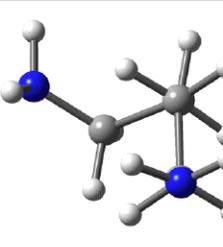
$\angle \text{N1C1C2C3} = 63^\circ$ $\angle \text{N2C4C3C2} = 63^\circ$ $\angle \text{C1C2C3C4} = -177^\circ$	$\angle \text{N1C1C2C3} = -63^\circ$ $\angle \text{N2C4C3C2} = 63^\circ$ $\angle \text{C1C2C3C4} = 180^\circ$	$\angle \text{N1C1C2C3} = -178,3^\circ$ $\angle \text{N2C4C3C2} = 63,8^\circ$ $\angle \text{C1C2C3C4} = -86,1^\circ$	$\angle \text{N1C1C2C3} = 178,5^\circ$ $\angle \text{N2C4C3C2} = 61,6^\circ$ $\angle \text{C1C2C3C4} = 70,1^\circ$
			
(a)	(b)	(c)	(d)

Figura 5.7 Confôrmeros resultantes para o 1,4-diaminobutano após a otimização do grupo de moléculas das Figuras 5.5 e 5.6. Em (a) temos o confôrmero IV com o grupo etila (-CH₂-CH₂-) *gauche* em relação ao grupo amino-N1, em (b) temos o confôrmero V com o grupo aminoetila (-CH₂-CH₂-NH₂) *gauche* em relação ao grupo amino-N1, em (c) e (d) temos os confôrmeros VI e VII, respectivamente, o grupo aminometila (-CH₂-NH₂) *gauche* em relação ao grupo amino-N1.

A quarta e última parte da análise conformacional do grupo espaçador, foi realizada partindo do confôrmero III (Figura 5.4c) variando-se o diedro $\angle \text{N1C1C2C3}$ responsável pelo ângulo de torção da ligação C1-C2 da cadeia alifática (manteve-se fixo o diedro $\angle \text{C1C2C3C4}$ responsável pela torção da ligação C2-C3). Assim como na análise anterior, o intervalo considerado foi de 0° a 360° com ângulos de torções a cada 30°. As geometrias propostas para otimização são mostradas na Figura 5.8. Após a otimização de geometria deste grupo de moléculas no nível B3LYP/6-31G(d,p) não foram observadas novas conformações para o grupo espaçador em relação as já obtidas nas análises anteriores. Verificou-se que as estruturas 5.8a, 5.8j, 5.8l e 5.8m propostas após otimizadas voltaram para a geometria de partida, ou seja, o confôrmero III. As estruturas das Figuras 5.8b, 5.8c, 5.8d e 5.8e transformaram-se na geometria confôrmero VII (Figura 5.7d) e, as estruturas das Figuras 5.8f, 5.8g, 5.8h, e 5.8i propostas, após otimizadas transformaram-se na geometria do confôrmero VI (Figura 5.7c) obtidos na terceira parte da análise conformacional. O esquema da Figura 5.9 resume a análise conformacional realizada mostrando todos os confôrmeros obtidos, assim como os diedros que sofreram variação durante a otimização de geometria.

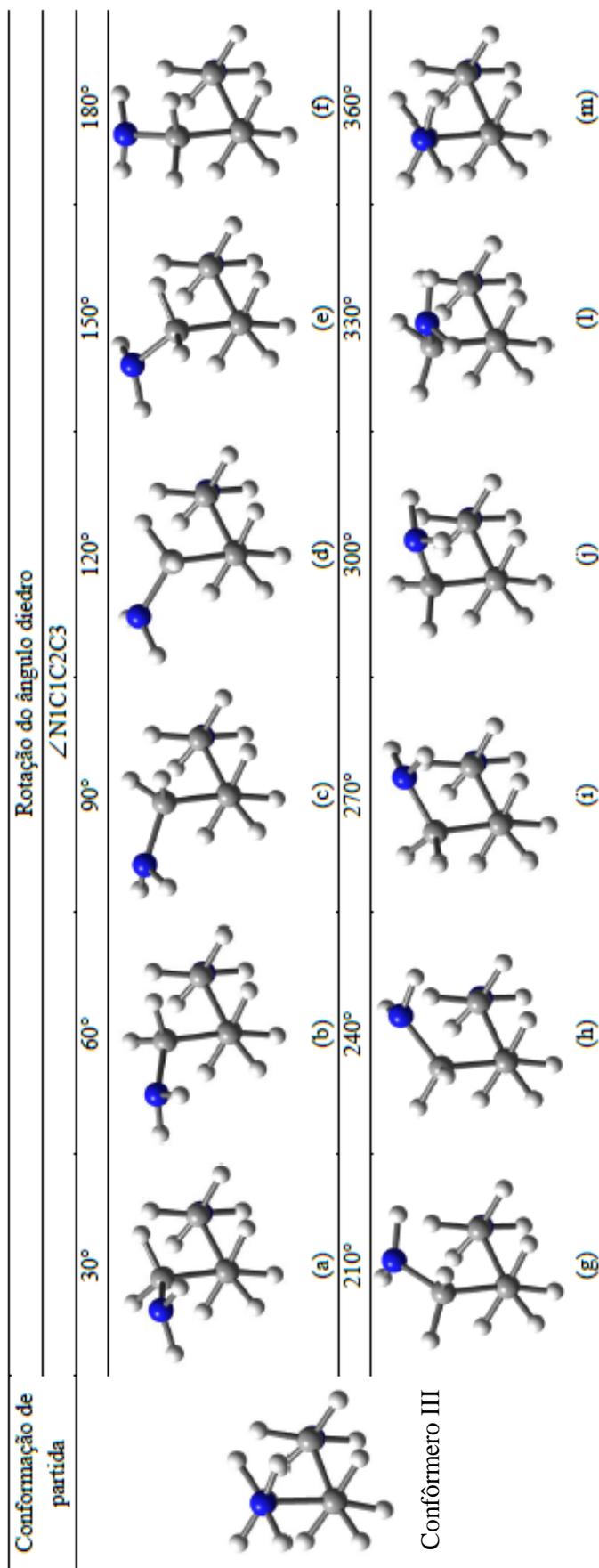


Figura 5.8 Estruturas propostas para otimização de geometria a partir do conformero III da Figura 5.4c variando o diedro $\angle \text{NIC1C2C3}$. A conformero III de partida é mostrada em torno da ligação C2-C3.

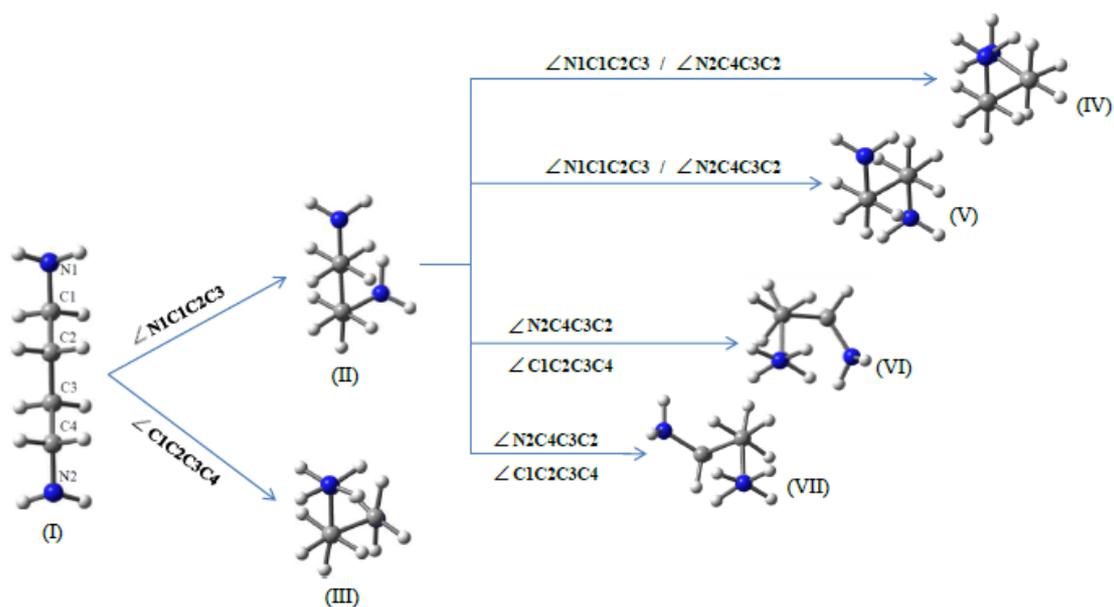


Figura 5.9 Esquema ilustrativo do processo final da análise conformacional da molécula de 1,4-diaminobutano. São mostrados os sete confôrmeros obtidos e os respectivos diedros que sofreram variação durante o cálculo de otimização de geometria realizado no nível B3LYP/6-31G(d,p).

5.2 Estrutura e Estabilidade dos Confôrmeros do Grupo Espaçador de 1,4-diaminobutano

Na Tabela 5.1 são mostrados os parâmetros estruturais calculados para cada um dos confôrmeros obtidos para a molécula de 1,4-diaminobutano, incluindo a distância entre os átomos de N dos grupos amino (d_{N-N}) e, os diedros $\angle N1C1C2C3$, $\angle N2C4C3C2$ e $\angle C1C2C3C4$ que se referem a torção em torno das ligações C1-C2, C4-C3 e C2-C3, respectivamente. A extensão molecular do grupo espaçador é dada em função da dependência da distância entre os átomos de N dos grupos amino com a variação dos ângulos diedros da cadeia alifática. Analisando a Tabela 5.1, nota-se que o confôrmero I possui os três diedros calculados iguais a 180° e, portanto, é o mais estendido com d_{N-N} em torno de 6,41 Å, seguido pelos confôrmeros III e II com apenas um de seus ângulos diedros inferiores a 180° . Por sua vez, os confôrmeros IV e VI são os menos estendidos com suas cadeias alifáticas 22% e 27,5% menores em extensão molecular em relação ao confôrmero I. É esperado que as moléculas mais estendidas contribuam para a formação

dos complexos de bisplatina mais estáveis, de modo que, haja menor efeito de repulsão eletrônica entre os centros metálicos.

Tabela 5.1 Parâmetros estruturais dos confôrmeros I a VII para o grupo espaçador de 1,4-diaminobutano calculados no nível B3LYP/6-31G(d,p).

Confôrmero	$d_{N-N} / \text{Å}$	$\angle N1C1C2C3 / ^\circ$	$\angle N2C4C3C2 / ^\circ$	$\angle C1C2C3C4 / ^\circ$
I	6,41	180	180	180
II	5,55	63	180	180
III	6,00	180	180	70
IV	5,00	63	63	177
V	5,53	-63	63	180
VI	4,66	-178	63	86
VII	5,05	178	62	70

As análises de cargas ChelpG mostram um acúmulo de carga negativa da ordem de $-1,02e$ nos átomos de N dos grupos amino do 1,4-diaminobutano, exceto o confôrmero V que possui o equivalente a $-0,6e$. A Figura 5.10 mostra os orbitais de fronteira calculados para cada confôrmero. A presença de maiores lóbulos distribuídos nas proximidades dos átomos de nitrogênio na constituição dos orbitais HOMO dos confôrmeros confirma o acúmulo de carga negativa nesta região o que facilita a coordenação com a platina. O *gap* de energia calculado para todas as estruturas é de aproximadamente $0,3 \text{ eV}$.

O confôrmero I em *anti*, com sua cadeia mais estendida leva a um efeito de tensão estérica menor entre os átomos de hidrogênio, além de menores interações repulsivas entre os elétrons de ligação, portanto, é o conformero de menor energia. A Figura 5.11 mostra a diferença de energia relativa (δ) em função do parâmetro d_{N-N} entre os confôrmeros estudados. De acordo com o gráfico da Figura 5.11, em geral, percebe-se que a variação energética entre todas estruturas é pequena, e esta diferença é ainda menor entre as formas I e III, II e V e, IV e VII. O valor de δ diminui com o aumento do parâmetro d_{N-N} , ou seja, a estabilidade dos confôrmeros aumenta a medida que eles se aproximam mais da espécie menos distorcida (confôrmero I). O confôrmero VI segue como o menos estável com uma energia relativa de aproximadamente 2 kcal mol^{-1} superior a do confôrmero I, principalmente devido a maior proximidade de seus grupos amino ($d_{N-N}=4,66 \text{ Å}$). Resumindo, uma ordem decrescente de estabilidade entre os confôrmeros pode ser expressa (em kcal.mol^{-1}): I (0,00) > III (0,16) > II (0,25) > V (0,37) > VII (0,97) > IV (1,12) > VI (2,02).

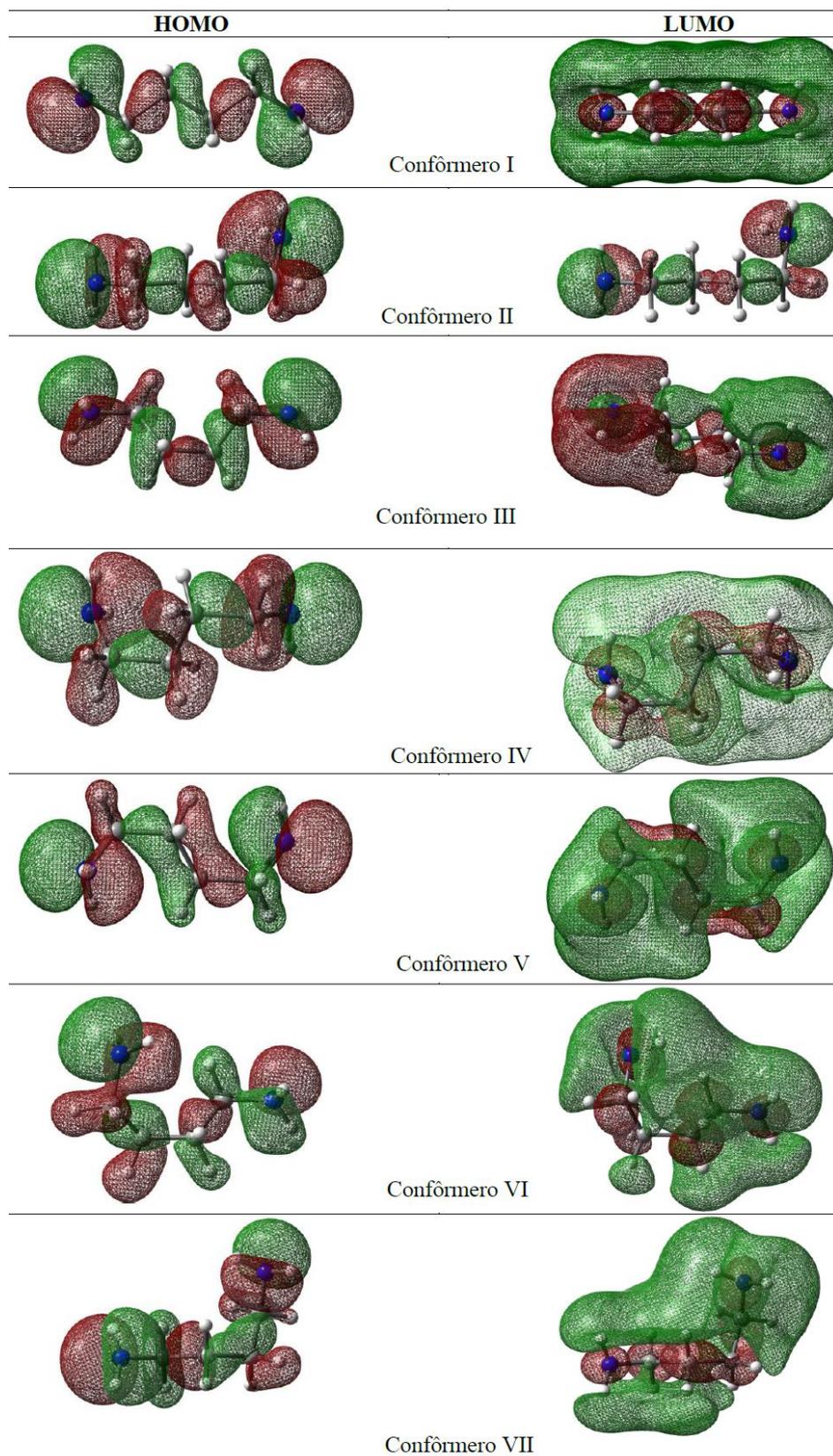


Figura 5.10 Orbitais HOMO e LUMO calculados no nível B3LYP/6-31G(d,p) dos confôrmeros de 1,4-diaminobutano.

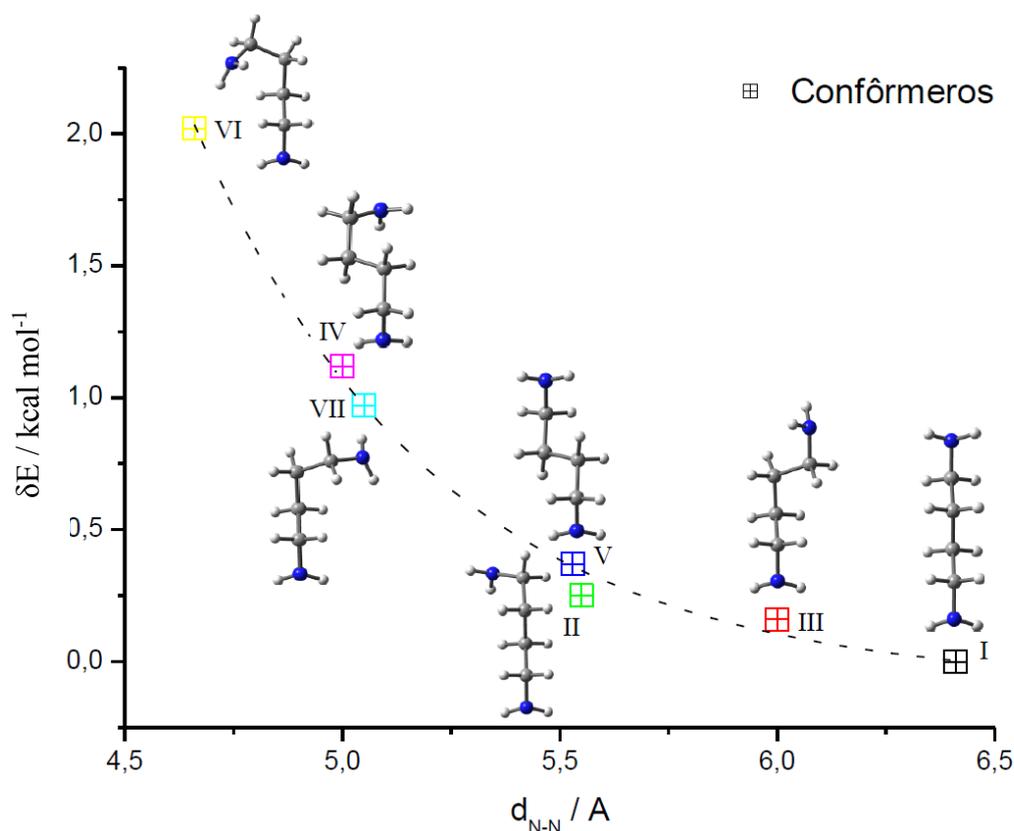


Figura 5.11 Estabilidades relativa em função da distância entre os grupos amino dentre os conformêros de 1,4-diaminobutano. Os dados foram ajustados conforme uma curva de decaimento exponencial de segunda ordem obtendo-se o melhor valor de fator de correlação ($R=0,96321$).

5.3 A Inclusão dos Centros Metálicos de Platina(II) nas Conformações Estudadas para o Grupo Espaçador 1,4-diaminobutano

Os complexos dinucleares de platina(II) podem ser classificados de acordo com o número de ligantes lábeis conectados ao centro metálico, são eles: os complexos monofuncionais e bifuncionais¹⁷. Os complexos monofuncionais geralmente são aqueles que apresentam um ligante lábil, tal como, um ligante cloreto fazendo com que o complexo em si adquira carga (veja o exemplo da Figura 5.12a); seu mecanismo de ação é um pouco diferenciado em relação à cisplatina, uma vez que uma unidade do complexo pode se ligar em duas bases de cadeias diferentes (ligações interfita) distando de quatro a seis bases, além disso, a presença da carga no complexo aumenta sua afinidade pelo

2,10 Å e 2,10 Å, respectivamente, assim como para as ligações equivalentes da molécula de cDDP otimizada usada para formar os complexos de inclusão cDDP@NH.

Tabela 5.2 Parâmetros estruturais calculados no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ das moléculas de bisplatina obtidas a partir dos confôrmeros estudados para o grupo espaçador 1,4-diaminobutano.

Bisplatina	$d_{N-N} / \text{Å}$	$\angle N1C1C2C3 / ^\circ$	$\angle N2C4C3C2 / ^\circ$	$\angle C1C2C3C4 / ^\circ$
I	6,42	179	179	-179
II	5,78	74	177	174
III	6,16	173	173	78
IV	5,37	67	67	160
V	5,65	-71	70	180
VI	5,77	-73	-178	172
VII	5,73	173	173	90

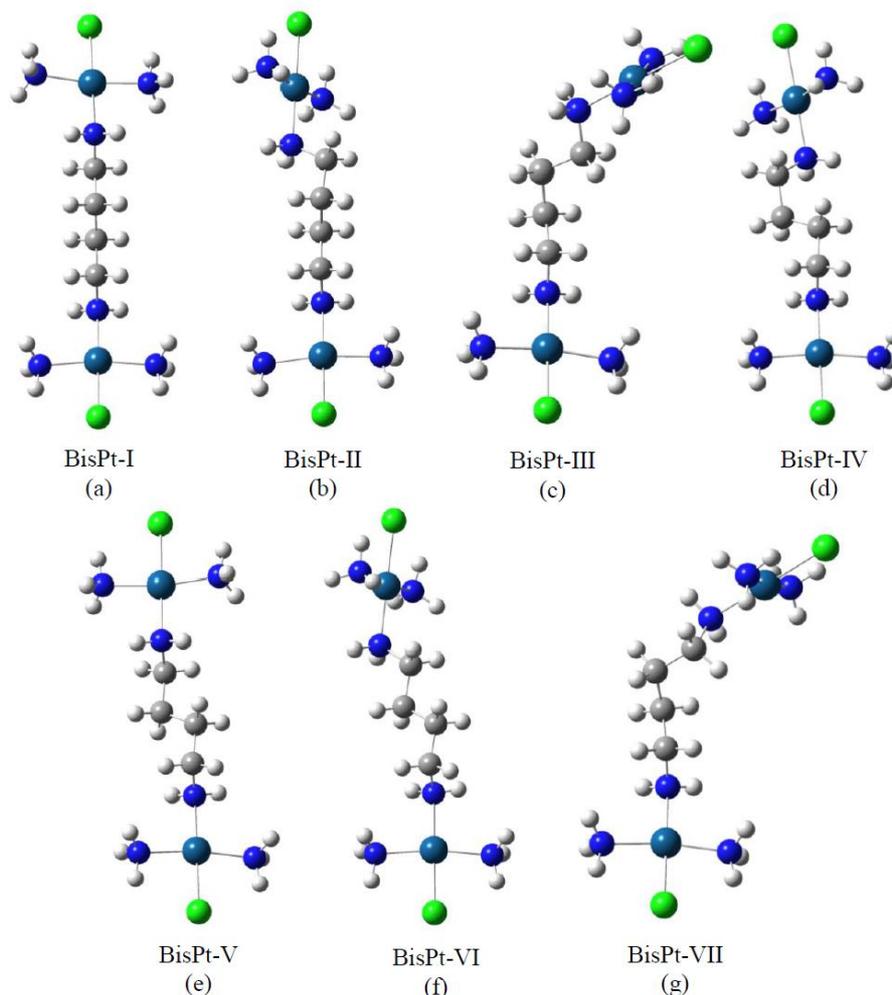


Figura 5.13 Estruturas otimizadas dos complexos de bisplatina (1,1/t,t) no nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ.

A forma mostrada na Figura 5.13a para o complexo de bisplatina é a mais estável dentre as outras moléculas otimizadas. Com a inclusão do metal, a estabilidade entre as espécies é um pouco diferente se comparada com aquela estabelecida anteriormente para os confôrmeros de 1,4-diaminobutano. Agora, para os complexos de bisplatina, tem se a seguinte ordem decrescente de energia relativa (δ) entre as espécies (valores em kcal mol⁻¹): I (0,00) > III (3,07) > II (3,13) ~ VI (3,14) > VII (4,57) > V (5,47) > IV (6,34). O confôrmero VI para o grupo espaçador que era o mais distorcido e menos estável, após a complexação com a platina formou uma espécie de bisPt mais estável com uma distância entre os grupos amino cerca de 20 % maior em relação à forma não complexada. Assim, acredita se que a metodologia adotada para o estudo conformacional do grupo espaçador 1,4-diaminobutano, por mais “simples” que seja em relação a outros métodos existentes, nos permitiu identificar sete formas para o complexo de bisplatina mostrando a correlação entre estrutura e estabilidade das mesmas. Desta forma, seguimos o nosso propósito para a construção dos complexos de inclusão do tipo bisPt@NH que será exposto no próximo tópico.

5.4 A Construção dos Modelos de Complexo de Inclusão bisPt@NH

A construção dos complexos de inclusão formados pelas moléculas de bisplatina I a VII (Figura 5.13) com o modelo molecular do *nanohorn* **4d** não foi realizada a partir do cálculo da curva de energia potencial para a interação entre os monômeros. Visando minimizar o custo computacional, foi adotado a seguinte metodologia: sob o eixo que passa pelo centro de massa do *nanohorn*, o modelo de bisPt-**n** (**n**=I, II...,VII) foi incluído na cavidade do *nanohorn*, de modo que, o centro metálico de platina localizado mais internamente na cavidade da nanoestrutura estivesse situado a uma distância de 5 Å do átomo de carbono da tampa que é transpassado pelo eixo, conforme pode ser visto o esquema ilustrativo da Figura 5.14. As geometrias dos complexos bisPt-**n**@NH foram otimizadas no nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ.

As energias de formação e seus valores corrigidos pelo BSSE para os complexos bisPt-**n**@NH foram calculadas de acordo com as Equações 5.1 e 5.2, respectivamente:

$$\Delta E_F = E_{Complexo} - (E_{bisPt} + E_{NH}) \quad (5.1)$$

$$\Delta E^{BSSEc} = E_{Complexo} - (E_{bisPt}^{NH} + E_{NH}^{bisPt}) \quad (5.2)$$

onde os termos $E_{Complexo}$ nas Eqs. 5.1 e 5.2, E_{bisPt} e E_{NH} na Eq. 5.1 correspondem respectivamente, a energia total do complexo molecular, das moléculas de bisplatina e do *nanohorn* otimizados isoladamente. Na Equação 5.2, os termos E_{bisPt}^{NH} e E_{NH}^{bisPt} são avaliados através de cálculos com “átomos fantasmas” sobre os monômeros de NH e bisPt. Tais átomos pertencem as subunidades indicadas em sobrescrito apresentando carga nuclear nula e nenhum elétron, mas, contém as funções de base pertencentes a cada um deles, localizados sobre as posições atômicas correspondentes na geometria do complexo. O valor BSSE foi calculado conforme a Equação 4.4 do Capítulo 4. Mais uma vez, como forma de entender a natureza da interação molecular que estabiliza os complexos de bisPt-*n*@NH, a análise dos orbitais moleculares e o cálculo das cargas atômicas obtidas de acordo com o modelo CHelpG foram realizados.

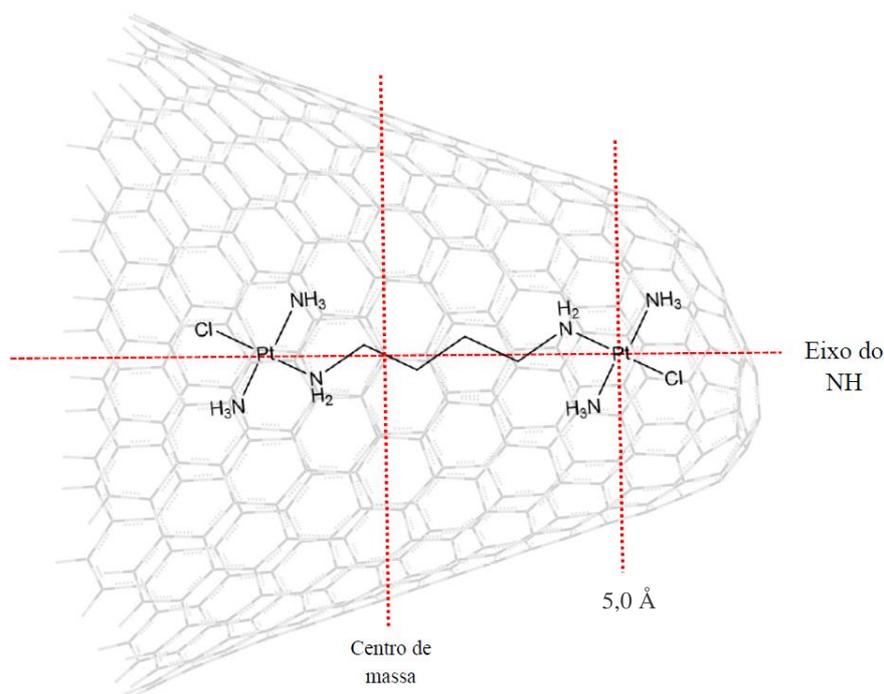


Figura 5.14 Esquema ilustrativo para a modelagem molecular dos complexos de bisPt@NH.

5.5 Estrutura e Estabilidade dos Complexos bisPt@NH.

A Figura 5.15 (Parte I e II) mostra a geometria otimizada dos sete complexos bisPt@NH com visões lateral e sobre a extremidade aberta do *nanohorn* focalizando a posição de alojamento da droga em relação a superfície interna da nanoestrutura. Após a otimização de geometria dos complexos de inclusão, foi observado que todas as moléculas de bisplatina se deslocam do eixo que passa pelo centro de massa do *nanohorn* e se aproximam da superfície interna do mesmo. Porém, de modo geral, pode-se dizer que, visualmente, é um pouco difícil notar as diferenças sofridas pelas moléculas de bisplatina após a inclusão das mesmas no *nanohorn*, devido à complexidade do sistema. Mas, comparando as Figuras 5.13a e 5.13b com as Figuras 5.15a e 5.15b nota-se a semelhança estrutural direta entre as formas da droga antes e depois da inclusão, respectivamente. Uma comparação entre os dados da Tabela 5.3 que mostra os parâmetros estruturais do grupo espaçador das moléculas de bisPt após a formação dos complexos de inclusão com os dados anteriores da Tabela 5.2 permitem identificar as possíveis diferenças estruturais sofridas pela droga. Observou-se que o parâmetro d_{N-N} para as moléculas de bisPt I a III sofreu um pequeno aumento ($\sim 0,3 \text{ \AA}$) acompanhado pela pequena variação de seus diedros deixando as moléculas da droga levemente mais estendidas. Os valores de d_{N-N} para as demais estruturas de bisPt diminuíram na mesma proporção, deixando a cadeia espaçadora levemente mais distorcida, principalmente, no caso da molécula de bisPt-VII no complexo de inclusão bisPt-VII@NH onde os diedros $\angle N2C4C3C2$ e $\angle C1C2C3C4$ variaram significativamente em relação à forma isolada da droga, passando, respectivamente, de 173° e 90° para 72° e 155° após a inclusão. Em todos, os complexos bisPt@NH os centros metálicos de platina mantiveram-se com a geometria quadrática plana com os comprimentos de ligação Pt-Cl, Pt-N (NH_3) e Pt-N (NH_2-R) iguais a da forma isolada. As ligações C-C da rede hexagonal da superfície interna do *nanohorn* mais próxima das moléculas de bisPt, assim como, as ligações C-C dos sítios pentagonais da tampa não sofreram variações significativas em relação à nanoestrutura otimizada isoladamente no mesmo nível de teoria.

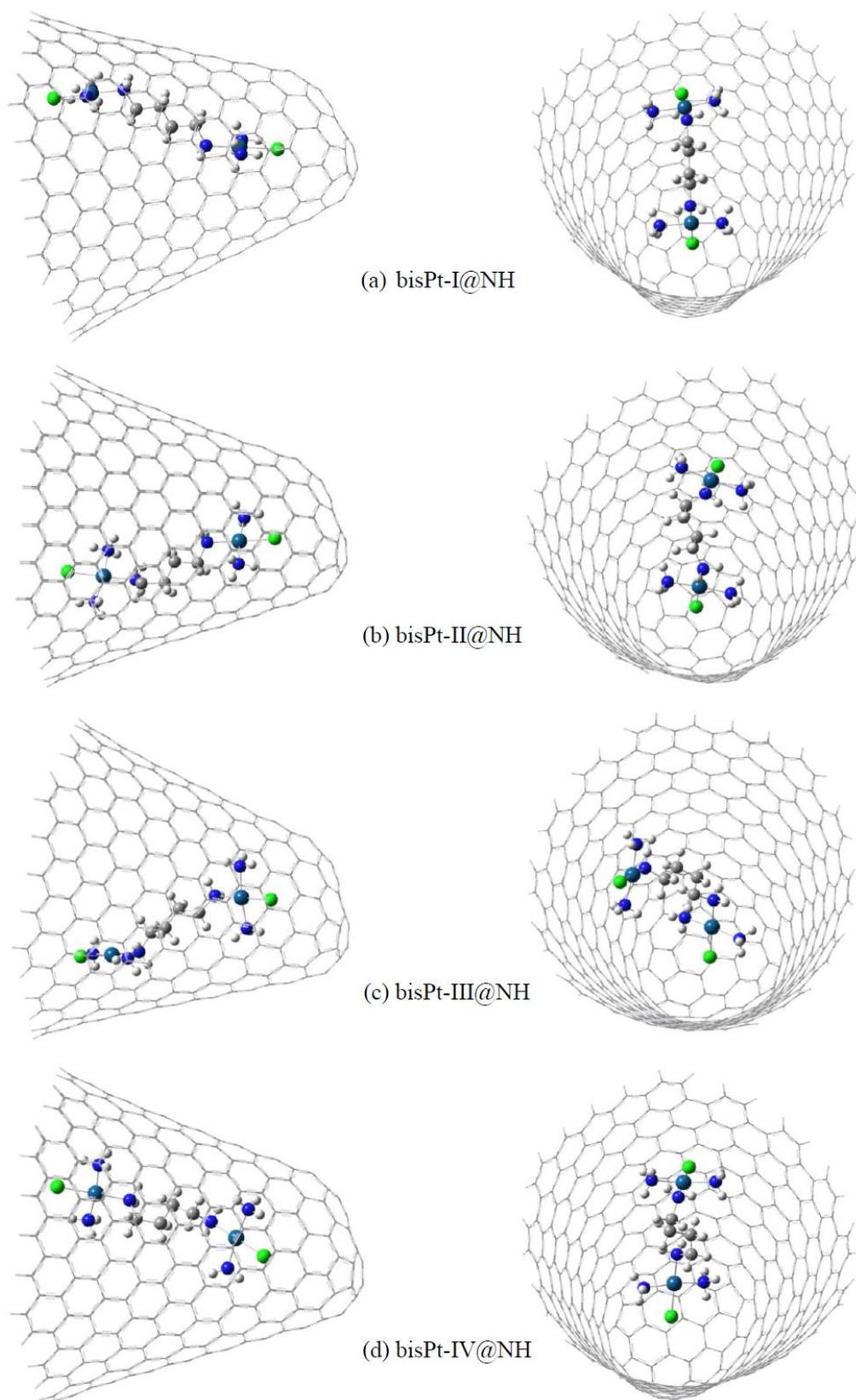


Figura 5.15 (Parte I) Geometria otimizada no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ dos complexos bisPt@NH.

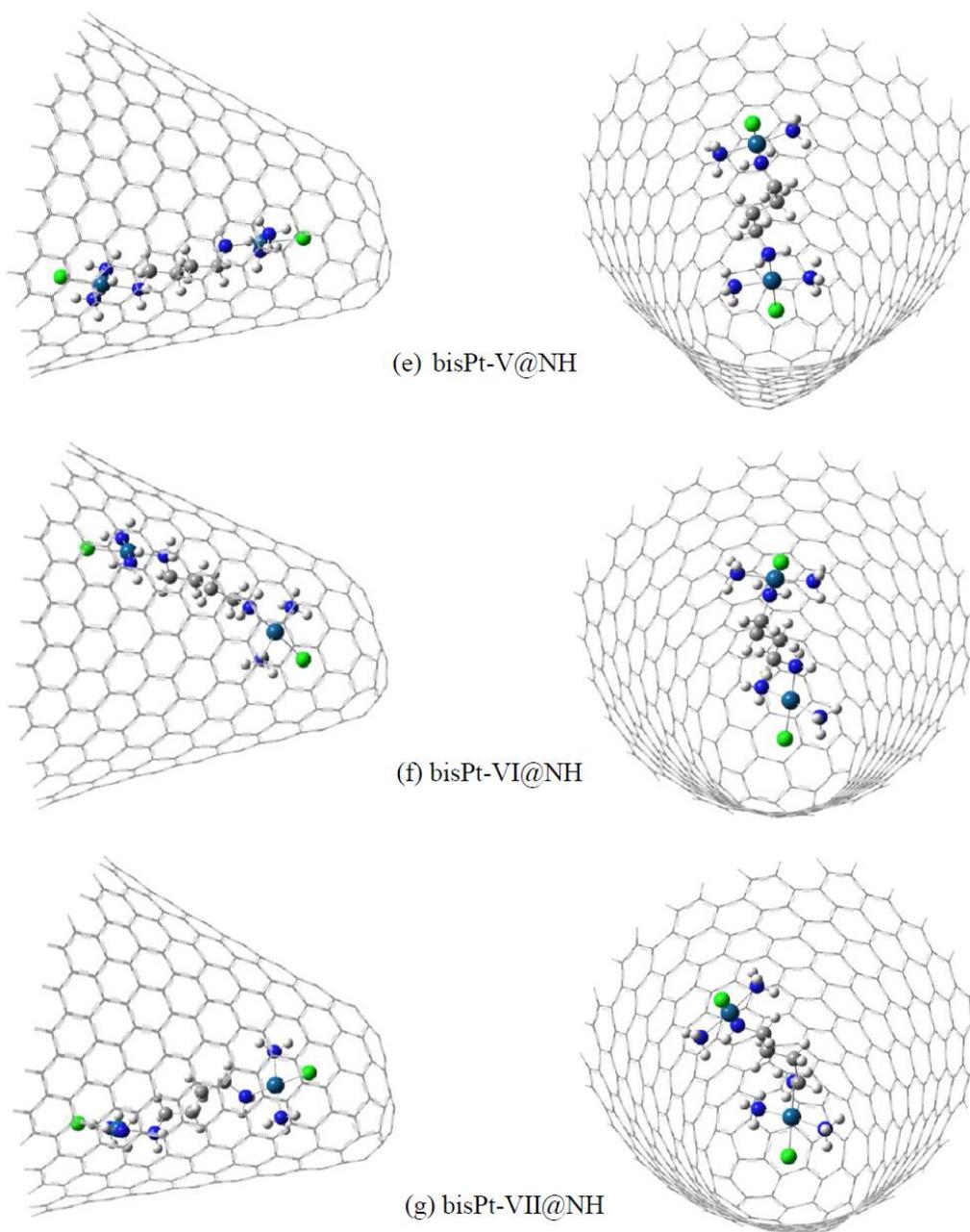


Figura 5.15 (Parte II) Geometria otimizada no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ dos complexos bisPt@NH.

Tabela 5.3 Parâmetros estruturais calculados no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ das moléculas de bisplatina após inclusão no *nanohorn*.

Bisplatina no complexo	$d_{N-N} / \text{Å}$	$\angle N1C1C2C3 / ^\circ$	$\angle N2C4C3C2 / ^\circ$	$\angle C1C2C3C4 / ^\circ$
I	6,39	-179	179	179
II	5,74	76	173	178
III	6,14	-178	165	81
IV	5,45	68	66	151
V	5,62	-72	71	-173
VI	5,8	72	-180	162
VII	5,78	-180	72	155

As energias de formação (ΔE_F) e seus valores corrigidos pelo método do BSSE (ΔE_F^{BSSEc}) dos complexos foram calculados de acordo com as Equações 5.1 e 5.2 e são mostradas na Tabela 5.4. Primeiramente, através da Tabela 5.4 percebe-se que a diferença entre as energias de formação dos complexos é relativamente pequena, sendo de aproximadamente 5 kcal mol^{-1} entre o complexo mais favorecido energeticamente (bisPt-V@NH) e o menos favorecido (bisPt-VI@NH). Em segundo, uma vez que o mesmo modelo de *nanohorn* foi utilizado, a comparação direta dos valores de ΔE_F entre o complexo I de cDDP@NH e o complexo bisPt-V@NH implica numa diferença de 16 kcal mol^{-1} que está devidamente relacionada a adição de um novo centro metálico espaçado pela molécula de 1,4-diaminobutano para constituir a droga de bisplatina e também, ao grau de interação entre os monômeros na formação dos complexos de inclusão. Como já esperado, os valores das energias corrigidas pelo BSSE são mais positivos e representa nosso melhor resultado, pois a quantidade de energia superestimada devido ao erro de sobreposição para a função de base 6-31G(d,p) empregada é levado em consideração no valor de ΔE_F . A correção BSSE da energia foi de aproximadamente 21% para os complexos bisPt@NH formados com as bisplatinas I, II, III e V e, em torno de 10% para os complexos com as bisplatinas IV, VI e VII. Mais uma vez é possível afirmar que para a dimensão do sistema estudado, o nível de teoria adotado para os cálculos de estrutura e energia de complexos do tipo bisPt@NH pode ser o ideal em vista de outras funções de base maiores em conjunto com métodos teóricos de maior custo computacional.

Tabela 5.4 Energia de formação dos complexos bisPt@NH e sua correção BSSE calculados no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ. Todos os valores são dados em kcal mol⁻¹.

Estruturas	ΔE_F	ΔE_F^{BSSEc}	BSSE
bisPt-I@NH	-24,5	-19,8	4,7
bisPt-II@NH	-23,3	-18,5	4,8
bisPt-III@NH	-26,6	-21,9	4,7
bisPt-IV@NH	-25,1	-22,7	2,4
bisPt-V@NH	-27,1	-22,4	4,7
bisPt-VI@NH	-22,1	-19,5	2,6
bisPt-VII@NH	-23,5	-21	2,5

A análise de cargas CHelpG para os modelos de bisplatina inseridas no *nanohorn*, assim como, para os átomos de carbono deste, mais próximos dos átomos que compõem a droga são mostrados na Tabela 5.5. De modo geral, os átomos de carbono da superfície do NH estão em média próximos a 3,6 Å, 4,8 Å, 3,5 Å e 4,6 Å dos átomos de N, Cl, C e Pt, respectivamente. Uma vez que, a carga total do *nanohorn* é zero, a carga total do complexo de inclusão é a mesma das moléculas de bisplatina, ou seja, carga total +2. Porém, de acordo com a Tabela 5.5 pode ser visto que há uma separação aparente de cargas devido a formação dos complexos de inclusão inferindo uma possível interação eletrostática entre os monômeros. Os valores apresentados estão de acordo com o comportamento energético mostrado pelos complexos bisPt@NH.

Tabela 5.5 Cargas CHelpG (em u.a.) calculadas no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ para as moléculas de bisplatina nos complexos BisPt@NH e para os átomos de carbono próximos do *nanohorn* mais próximos.

Estrutura	Σ Cargas	
	Bisplatina no bisPt@NH	Átomos de carbono próximos à bisplatina
bisPt-I@NH	+1,7	-1,3
bisPt-II@NH	+1,7	-1,3
bisPt-III@NH	+1,8	-1,4
bisPt-IV@NH	+1,9	-1,6
bisPt-V@NH	+1,9	-1,6
bisPt-VI@NH	+1,7	-1,3
bisPt-VII@NH	+1,8	-1,4

Assim, através dos nossos resultados teóricos expostos neste capítulo, espera-se que não só os complexos de inclusão formados por *nanohorns* e cisplatina continuem sendo investigados, mas que também, um interesse seja despertado em relação ao estudo deste tipo de sistema abrangendo também complexos dinucleares de platina. Sabe-se que, a variedade estrutural desta classe de complexos é extensa e está intimamente ligada ao tipo de cadeia espaçadora e aos ligantes lábeis conectados ao centro metálico, que por sua vez, podem estar relacionados a solubilidade destes compostos em meio aquoso e a sua atividade biológica. Desta forma, uma atenção maior deve estar voltada quando se pretende realizar a modelagem molecular destes sistemas, de modo que, o custo computacional para se alcançar os devidos resultados não seja muito elevado o que tornaria inviável tal tipo de estudo.

5.6 Referências Bibliográficas

- (1) Gerner, E. W.; Meyskens, F. L. *Nat. Rev. Cancer* (2004) 4, 781.
- (2) Galanski, M.; Arion, V. B.; Jakupec, M. A.; Keppler, B. K. *Curr. Pharm. Des.* (2003) 9, 2078.
- (3) Seiler, N. *Curr. Drug Targets* (2003) 4, 565.
- (4) Couri, M. R. C.; De Almeida, M. V.; Fontes, A. P. S.; Chaves, J. D. S.; Cesar, E. T.; Alves, R. J.; Pereira-Maia, E. C.; Garnier-Suillerot, A. *J. Inorg. Chem.* (2006) 9, 1868.
- (5) Fiuza, S. M.; Amado, A. M.; Oliveira, P. J.; Sardão, V. A.; Bastista de Carvalho, L. A. E.; Marques, M. P. M. *Lett. Drug Des. Discovery* (2006) 3, 149.
- (6) Soares, A. S.; Fiuza, S. M.; Gonçalves, M. J.; Batista de Carvalho, L. A. E.; Marques, M. P. M.; Urbano, A. M. *Lett. Drug Des. Discovery* (2007) 4, 460.
- (7) Qu, Y.; Farrel, N. *J. Inorg. Biochem.* (1990) 40, 255.
- (8) Yang, D.; van Boom, S. S. G. E.; Reedijk, J.; van Boom, J. H.; Farrel, N.; Wang, A. H. –J. *Nat. Struct. Mol. Biol.* (1995) 2, 577.
- (9) Perego, P.; Caserini, C.; Gatti, L.; Carenini, N.; Romanelli, S.; Supino, R.; Colangelo, D.; Viano, I.; Leone, R.; Spinelli, S.; Pezzoni, G.; Manzott, C.; Farrell, N.; Zunino, F. *Mol. Pharmacol.* (1999) 55, 528.
- (10) Menon, V. R.; Peterson, E. J.; Valerie, K.; Farrel, N.; Povirk, L. F. *Biochem Pharmacol.* (2013) 86, 1708.
- (11) Kjellström, J.; Oredsson, S. M.; Wennerberg, J. *Cancer Cell Inter.* (2012) 12, 1.
- (12) Chopard, C.; Lenoir, C.; Rizzato, S.; Vidal, M.; Arpalahiti, J.; Gabison, L.; Albinati, A.; Garbay, C.; Kozelka, J. *Inorg. Chem.* (2008) 47, 9701.
- (13) Brulikova, L.; Hlavac, J.; Hradil, P. *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* (2012) 19, 364.
- (14) Gaoa, C.; Xua, G.; Gou, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2011) 21, 6386.
- (15) Ruhayel, R. A.; Corry, B.; Braun, C.; Thomas, D. S.; Berners-Price, S. J.; Farrell, N. *P. Inorg. Chem.* (2010) 49, 10815.
- (16) Housecroft, C. E.; Sharpe, A. G. *Química Inorgânica, LTC*, Rio de Janeiro, Brasil (2013).
- (17) Wheate, N. J.; Collins, J. G. *Coord. Chem. Rev.* (2003) 241, 133.

(18) Farrell, N. P.; Spinelli, S., *Uses of Inorganic Chemistry in Medicine*, *Royal Society of Chemistry*, Cambridge, England (1999).

CAPÍTULO 6: OS COMPLEXOS DE INCLUSÃO FORMADOS POR CISPLATINA E NANOTUBOS DE CARBONO

Os nanotubos de carbono por terem sido identificados anteriormente em relação aos *nanohorns*, foram as primeiras nanoestruturas de carbono juntamente com os fulerenos a serem pensados como transportadores de drogas e vacinas¹⁻⁶. Na área do câncer, os estudos experimentais sobre a inclusão de cisplatina em nanotubos de carbono têm tido um crescente avanço⁷⁻⁸, porém, assim como para os complexos de inclusão formados por *nanohorns*, muitos são os problemas a serem estudados antes da viabilidade clínica de se usar estes sistemas, a citar, sua toxicidade, solubilidade e excreção dos resíduos pelo corpo humano^{9,10}.

Nesta seção, serão mostrados todos os resultados obtidos em relação a construção dos sistemas de armazenamento e liberação controlada formados pelo nanotubo de carbono como molécula hospedeira da droga de cisplatina (cDDP@NTC). Para isso, foi utilizado dois tipos de nanotubos, um deles com uma de suas extremidades fechada por um hemifulereno e outro com as duas extremidades abertas. Além das discussões dos parâmetros estruturais e energéticos dos complexos de inclusão obtidos, foi proposto também o cálculo teórico dos espectros de RMN como uma possível forma de identificação da formação destes complexos, assim como foi realizado para os complexos do tipo cDDP@NH.

6.1 A Construção dos Modelos de Complexo de Inclusão cDDP@NTc

Primeiramente, as geometrias das moléculas de nanotubo de carbono e cisplatina foram otimizadas separadamente usando o funcional de densidade B3LYP em conjunto com a função de base 3-21G para os átomos mais leves e o pseudopotencial LANL2DZ para o átomo de platina. O modelo de nanotubo de carbono usado foi do tipo *zig-zag* (12,0) com uma de suas extremidades fechadas por um hemifulereno composto por seis pentágonos intercalados regularmente por hexágonos de carbono. Similarmente à construção do modelo de complexo de inclusão cDDP@NH, partindo das geometrias otimizadas foi calculado a curva de energia potencial no nível B3LYP/3-21G/LANL2DZ simulando a inclusão da droga no nanotubo através de um eixo fixo, com ambas as

moléculas “congeladas”. Durante a simulação, a molécula de cDDP moveu-se 20 Å ao longo de um eixo fixo que passa pelo centro de massa do nanotubo e que corta um átomo de carbono de referência situado na extremidade fechada do mesmo (Figura 6.1). As geometrias correspondentes aos pontos de mínimo da CEP foram então otimizadas empregando o nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ. Estes complexos foram nomeados cDDP@NTCF, representando os complexos de inclusão formados com cisplatina e o nanotubo semifechado. Um complexo de adsorção externa (cDDP#NTCF) também foi pensado e otimizado para futuras comparações com os complexos cDDP@NTCF. O complexo cDDP#NTCF foi construído mantendo uma distância intermolecular externa entre os monômeros de aproximadamente 4 Å, com a molécula de cisplatina localizada sob o eixo perpendicular ao eixo que passa pelo centro de massa, localizado a 5 Å da tampa do nanotubo (veja definição na Figura 6.1).

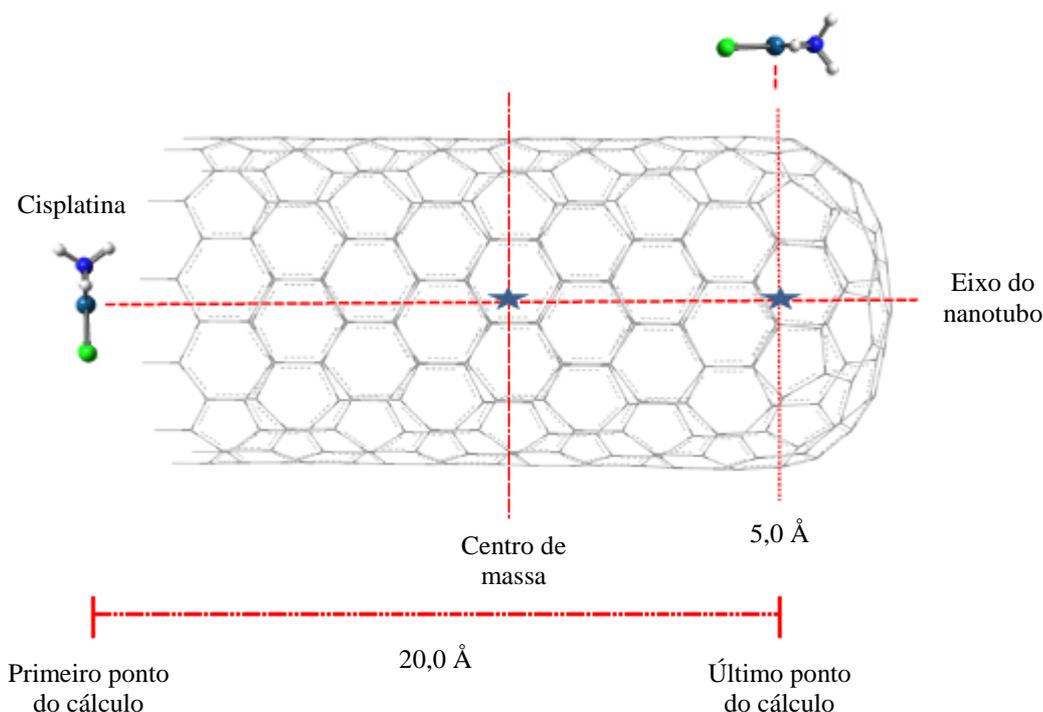


Figura 6.1 Definições das coordenadas usadas para a geração da curva de energia potencial para a inclusão da droga no nanotubo de carbono zig-zag (12,0).

Neste trabalho, foi considerado a formação dos complexos de inclusão com o mesmo modelo de nanotubo de carbono com suas extremidades abertas. Contudo, para isso, não foi realizado o cálculo da CEP para a inclusão da droga neste modelo de tubo.

Com o intuito de minimizar o custo computacional, os complexos de inclusão com o nanotubo aberto foram modelados a partir dos complexos cDDP@NTC obtidos com o tubo semifechado, removendo-se os vinte e quatro átomos de carbono que formavam a tampa do nanotubo composta pelo hemifulereno. Sendo assim, a geometria dos novos complexos obtidos foram também otimizadas no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ. Estes complexos foram nomeados cDDP@NTCA, representando os complexos de inclusão formados com a cisplatina e o nanotubo aberto.

As energias de formação (ΔE_F) dos complexos otimizados foram calculadas de acordo com a Equação 6.1:

$$\Delta E_F = E_{Complexo} - (E_{cDDP} + E_{NTC}) \quad (6.1)$$

onde os termos $E_{Complexo}$, E_{cDDP} e E_{NTC} correspondem a energia total do complexo molecular, das moléculas de cisplatina e do nanotubo de carbono otimizados isoladamente, respectivamente. Novamente o método GIAO foi usado para calcular as constantes de blindagem magnéticas (σ) de ^{13}C , ^1H e ^{15}N , no nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ com os deslocamentos químicos obtidos com a escala de δ relativo experimental do composto TMS e NH_4Cl , tidos como referência.

6.2 Estrutura e Estabilidade dos Complexos de Inclusão cDDP@NTC

A estrutura do nanotubo de carbono semifechado (NTCF), cuja fórmula molecular é $\text{C}_{240}\text{H}_{12}$, possui comprimento e diâmetro em torno de 20 Å e 9,5 Å, respectivamente. Já o modelo estrutural otimizado do nanotubo de carbono aberto (NTCA) obtido pela remoção da tampa do NTCF, com fórmula molecular igual a $\text{C}_{216}\text{H}_{24}$, possui comprimento próximo de 17 Å. Tripisciano *et al.*^{3,4} realizou estudos da encapsulação de cisplatina por nanotubos de carbono e, mostrou através de microscopia de força atômica que os tubos usados para formarem os complexos de inclusão possuíam aproximadamente 1000 Å de comprimento. Assim, nosso modelo teórico representa aproximadamente 2% das grandes estruturas observadas experimentalmente. O comprimento médio da ligação C-C da região tubular dos modelos de nanotubo usados é 1,42 Å e, no caso do nanotubo

semifechado, a ligação média C-C dos hexágonos e pentágonos localizados na tampa são 1,43 Å e 1,45 Å, respectivamente. A molécula de cisplatina otimizada possui geometria quadrático plano, com os comprimentos médios de ligação Pt-Cl e Pt-N em torno de 2,40 Å e 2,10 Å, respectivamente, resultados estes, de bom acordo com as medidas experimentais de raio X¹¹. A partir destas estruturas, foi possível calcular a CEP para a interação entre as moléculas de cisplatina e NTCF, conforme mostra o gráfico da Figura 6.2, juntamente com as estruturas correspondentes aos pontos de mínimo de energia da curva considerados.

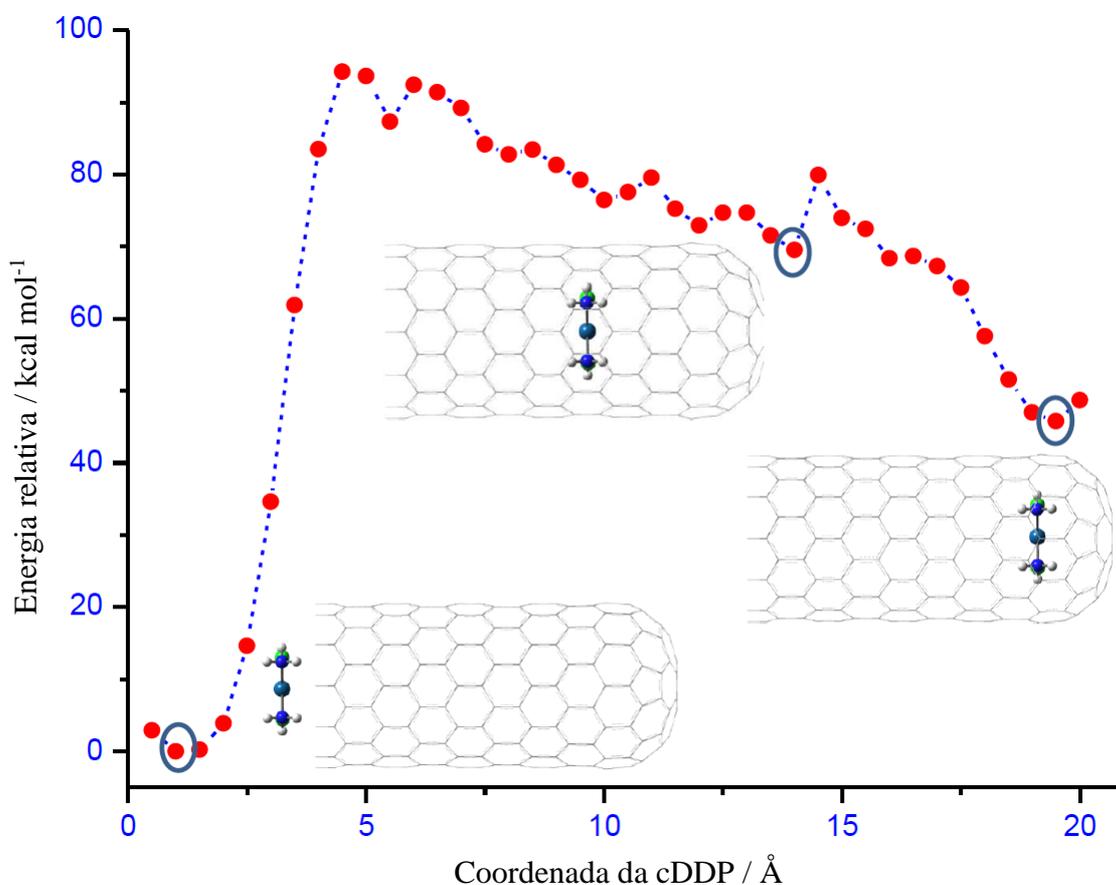
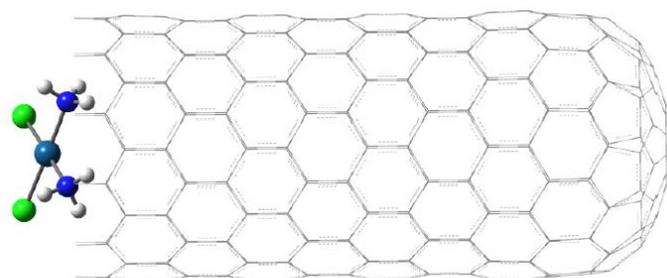


Figura 6.2 CEP calculada no nível de teoria B3LYP/3-21G/LANL2DZ para a formação do complexo cDDP@NTCF partindo dos monômeros isolados. As geometrias mostradas representam o mínimo de energia da curva marcados com um círculo em azul.

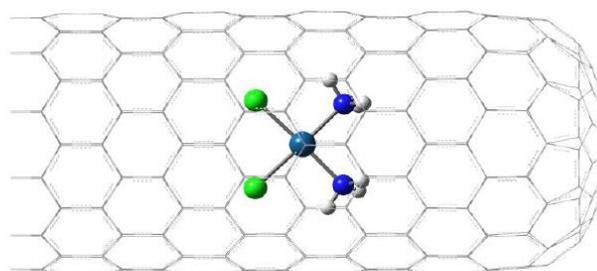
Observando a Figura 6.2 nota-se uma barreira energética bastante elevada em torno de 95 kcal mol⁻¹. A CEP não representa um perfil de coordenada de reação, sendo assim,

a barreira energética encontrada está relacionada a abordagem rígida utilizada, conforme já discutido no Capítulo 4, que não permite os possíveis modos de respiração do tudo durante a inclusão da droga. A partir da CEP calculada, consideramos os pontos de mínimo que retratam a molécula de cisplatina localizada na abertura (complexo I), no meio (complexo II) e próximo da tampa (complexo III) do NCTF. Estas geometrias foram otimizadas no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ e são mostradas na Figura 6.3. Na Figura 6.3d é mostrado a geometria otimizada do complexo de adsorção cDDP#NTCF, nomeado complexo IV. Comparando a Figura 6.2 com as Figuras 6.3b e 6.3c, foi observado que nos complexos II e III, a molécula de cisplatina rotacionou 90° em torno de um eixo imaginário perpendicular ao eixo do tubo, permanecendo aproximadamente $4,5 \text{ \AA}$ da parede interna do nanotubo. Para o complexo IV, o ângulo diedro $\angle \text{Cl-Pt-C-C}$ e a distância intermolecular calculados mostram que a droga está inclinada em torno de 53° e $3,6 \text{ \AA}$ da superfície do nanotubo, respectivamente.

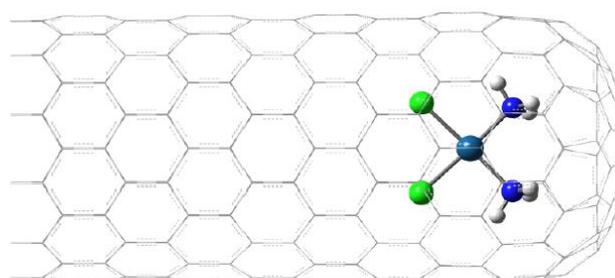
Conforme dito anteriormente, os complexos de inclusão com o nanotubo de carbono aberto foram construídos a partir da remoção da tampa dos modelos de complexos cDDP@NTCF otimizados e mostrados na Figura 6.3. As geometrias otimizadas correspondentes aos complexos cDDP@NTCA são mostradas na Figura 6.4, e foram denominados de complexos V, VI, VII e VIII. Observando a Figura 6.4, percebe-se que a molécula de cisplatina permaneceu na mesma posição relativa à encontrada nos complexos formados com o nanotubo semifechado. Para o complexo VIII de adsorção externa, o ângulo diedro $\angle \text{Cl-Pt-C-C}$ e a distância intermolecular calculados mostram que a cDDP está inclinada em torno de 73° e $3,7 \text{ \AA}$ em relação a superfície do tubo, respectivamente. As ligações médias C-C da região tubular e dos hexágonos localizados nas aberturas do tubo estão em torno de $1,42 \text{ \AA}$ e $1,41 \text{ \AA}$, respectivamente. Os cálculos de geometria mostraram que a molécula de cisplatina não influencia significativamente no diâmetro médio calculado para os modelos de NCTF e NTCA quando as formas dos complexos e os modelos de nanotubos isolados são comparados.



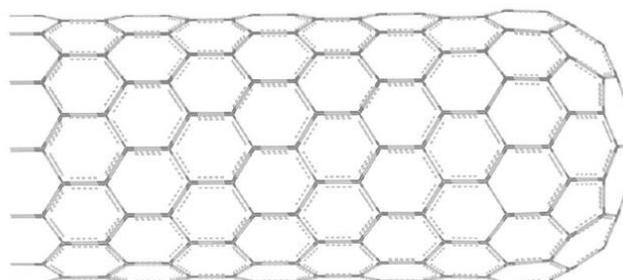
(a) Complexo I



(b) Complexo II

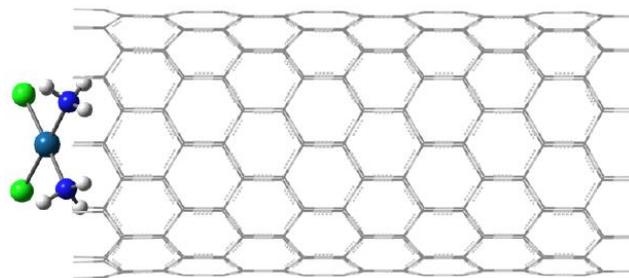


(c) Complexo III

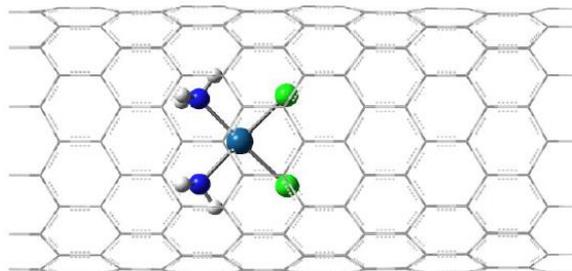


(d) Complexo IV

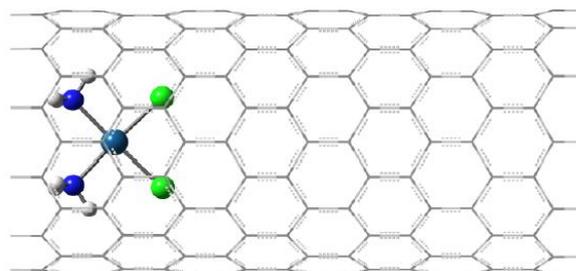
Figura 6.3 Complexos de inclusão cDDP@NTCF em (a) a (c) e, de adsorção externa cDDP#NTCF em (d), otimizados no nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ.



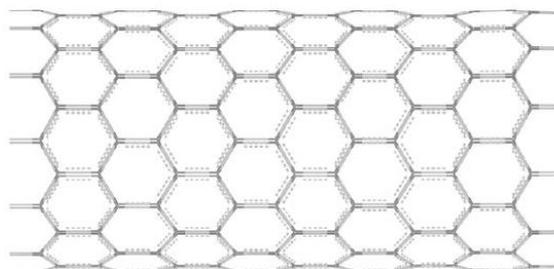
(a) Complexo V



(b) Complexo VI



(c) Complexo VII



(d) Complexo VIII

Figura 6.4 Complexos de inclusão cDDP@NTCA em (a) a (c) e, de adsorção externa cDDP#NTCA em (d), otimizados no nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ.

Na Tabela 6.1 são mostradas as energias de formação calculadas de acordo com a Equação 6.1 para todos os complexos estudados. Em relação aos complexos com o nanotubo fechado, a energia de formação calculada no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ para o complexo I mostra que o mesmo está quase quatro vezes mais fortemente ligado que o complexo III e este, é quase três vezes mais estável energeticamente do que o complexo II. Para os complexos formados com o nanotubo aberto uma tendência similar foi observada. Ainda de acordo com a Tabela 6.1, para os dois tipos de NTC empregados, as estruturas em que a cisplatina está adsorvida externamente ao tubo (complexos I, IV, V e VIII) mostraram ser energeticamente mais favoráveis usando o funcional de densidade B3LYP. Assim como ocorreu com os complexos estudados com *nanohorn*, a análise local de carga dos complexos formados com nanotubos de carbono sugerem que a interação existente entre os monômeros é de natureza eletrostática. No caso dos complexos I e V, tais interações ocorrem entre os átomos de hidrogênio que completam a valência dos átomos de carbono das extremidades do tubo e os grupos ligantes da cDDP. Já nos complexos IV e VIII a proximidade da molécula de cisplatina em relação a superfície do nanotubo, induz uma redistribuição local de carga dos átomos de carbono favorecendo este tipo de interação.

Conforme publicado recentemente¹² sobre a formação de complexos de inclusão com cisplatina e *nanohorn*, o funcional M06-2x pode levar a resultados melhores da estabilidade molecular para este tipo de sistema. Neste sentido, o nível DFT M06-2x/6-31G(d,p)/LANL2DZ foi usado para estimar as energias de formação dos complexos com nanotubo a partir de cálculos de SP das geometrias otimizadas com o funcional B3LYP. Observando a Tabela 6.1, nota-se que a estabilidade dos sistemas estudados é consideravelmente aumentada com o uso do funcional M06-2x se comparado aos valores obtidos com o funcional B3LYP. Contudo, um comportamento diferenciado entre os sistemas foi observado, uma vez que, os complexos com a cisplatina dentro da cavidade do nanotubo mostraram-se mais energeticamente favoráveis do que aqueles com a molécula adsorvida externamente ao tubo. Em relação aos complexos formados com o NTCF, a Tabela 6.1 mostra que o complexo III está quase quatro vezes mais fortemente ligado do que o complexo IV e esta diferença diminui em torno de 28% quando o comparamos com o complexo I. Para os complexos formados com o NTCA, a energia de formação dos complexos VI e VII são praticamente idênticas e implicam que estes

complexos estão quase duas vezes mais fortemente ligados do que o complexo VIII de adsorção externa. Os cálculos com o funcional M06-2x também mostraram que os complexos formados pela cisplatina localizada na abertura do nanotubo (complexos I e V) são mais energeticamente favoráveis do que aqueles em que a droga está adsorvida externamente na superfície do tubo (complexos IV e VIII). Uma vez que o funcional M06-2x corrige as interações de dispersão que desempenham um papel importante na estabilização destes complexos, assim, acredita-se que os resultados obtidos com este funcional sejam os mais realistas para os sistemas estudados.

Tabela 6.1 Energia de formação para os complexos moleculares formados entre cisplatina e o NTC *zig-zag* (12,0).

Nanotubo de carbono aberto				
ΔE_F (kcal.mol ⁻¹)	Complexo I	Complexo II	Complexo III	Complexo IV
B3LYP	-13,8	-1,3	-3,8	-6,0
M06-2x//B3LYP	-28,6	-31,6	-39,8	-11,1
Nanotubo de carbon semifechado				
ΔE_F (kcal.mol ⁻¹)	Complexo V	Complexo VI	Complexo VII	Complexo VIII
B3LYP	-13,9	-1,7	-2,8	-9,5
M06-2x//B3LYP	-29,0	-30,6	-30,2	-17,8

6.3 Espectros Teóricos de RMN de ¹³C, ¹H e ¹⁵N para os Complexos cDDP@NTC

Assim como proposto para os complexos cDDP@NH, o cálculo do espectro de RMN de ¹³C, ¹H (prótons do grupo NH₃) e ¹⁵N para todos os complexos com nanotubo de carbono e para os monômeros livres foi realizado no nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ. Da mesma forma, o cálculo GIAO dos tensores de blindagem magnética nuclear foram escalados por fatores de 1,06 e 0,83 para os deslocamentos químicos de ¹H e ¹⁵N, respectivamente, como uma possível forma de comparação com espectros experimentais. Para o cálculo dos valores dos deslocamentos químicos foi utilizado como referência os compostos de tetrametilsilano para ¹³C e ¹H e, cloreto de amônio para os núcleos de ¹⁵N.

A Figura 6.5 mostra os espectros de RMN de ¹⁵N e ¹H calculados para a cisplatina isolada e de ¹³C para os modelos de NTC *zig-zag* (12,0) usados para construir os

complexos. Conforme pode ser visto na Figura 6.5a, os valores dos deslocamentos químicos calculados para os dois átomos de hidrogênio em posições diferentes na molécula de cisplatina isolada, ou seja, o átomo H_a oposto ao átomo de cloro e o H_b próximo ao átomo de cloro, são 4,0 e 3,8 ppm, respectivamente. Estes valores estão em concordância com o valor experimental de 4,06 ppm encontrado por Berners-Price *et al.*¹² em medidas realizadas numa solução 5 mmol dm⁻³ contendo cisplatina em 95% de água (5% de D₂O) com pH 4,72. Sabendo que os nanotubos de carbono aberto e semifechado usados para construir os complexos contém apenas ligações do tipo C-H (extremidade aberta) e C-C, os deslocamentos químicos de ¹³C foram encontrados na faixa de 50 a 150 ppm (Figuras 6.5b e 6.5c).

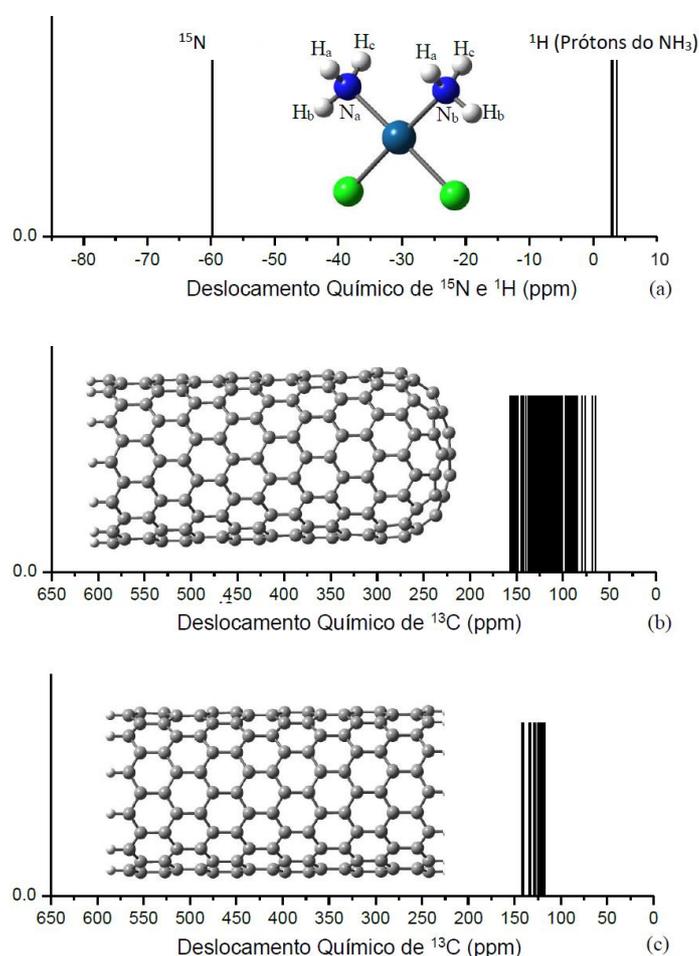


Figura 6.5 Espectros teóricos de RMN de ¹H e ¹⁵N para a cisplatina livre em (a) e, de ¹³C para os nanotubos semifechado e aberto isolados em (b) e (c), respectivamente.

Na coluna da esquerda da Figura 6.6 são mostrados os espectros de RMN de ¹³C calculados para o nanotubo semifechado (NTCF) na geometria dos complexos referidos.

Se o espectro da Figura 6.5b for comparado com os das Figuras 6.6a e 6.6g, pode se notar que não há uma diferença significativa entre os deslocamentos químicos de ^{13}C para os complexos de adsorção I e IV em relação ao modelo de NTCF isolado. Pode se dizer que neste caso, a densidade eletrônica devido à presença da molécula de cDDP não causa um efeito significativo de blindagem dos núcleos de carbono do tubo, e assim, os espectros são semelhantes. Mas, quando avaliou se as Figuras 6.6c e 6.6e alguns sinais são observados com deslocamentos químicos de ^{13}C mais positivos na faixa de 300 ppm (complexo II) e 200 ppm (complexo III) em relação ao espectro do nanotubo isolado (Figura 6.5b). Estes sinais correspondem aos núcleos de carbono mais distantes da droga. O efeito de blindagem devido à densidade eletrônica da cDDP é menos intenso sobre estes núcleos de carbono, logo, eles são detectados em regiões de campo mais baixo. Este efeito poderia ser maior caso a molécula de cDDP estivesse mais próxima da superfície interna do nanotubo. Se a molécula de cisplatina estiver inscrita numa esfera com um diâmetro de aproximadamente 5 Å (esta distância foi calculada entre o átomo de hidrogênio H_a oposto ao átomo de cloro – ver definição no espectro da Figura 6.5a), estas variações observadas nos espectros das Figuras 6.6c e 6.6e poderiam ser ainda maiores caso um modelo de nanotubo de maior diâmetro fosse usado em relação ao tubo empregado neste trabalho (ou seja, $d > 9,5$ Å) para a modelagem dos complexos de inclusão. Experimentalmente, nanotubos de carbono com 10-500 Å de diâmetro¹³⁻¹⁵ podem ser produzidos, logo, estas variações provavelmente poderiam ser observadas em experimentos de RMN.

Na coluna da direita da Figura 6.6 são mostrados os espectros de RMN de ^1H e ^{15}N calculados para a cisplatina devido a formação dos complexos. Quando comparou se estes espectros com aquele para a cDDP isolada (Figura 6.5a), deslocamentos químicos mais significativos para região de campo alto são observados para os núcleos de hidrogênio (prótons do NH_3) da droga no complexo III. As variações encontram-se na faixa de 7 ppm para o átomo H_c e 9,5 ppm para o átomo H_b (veja definição na Figura 6.5a). Pode-se dizer que os prótons da cDDP no complexo III são mais fortemente blindados pelo campo induzido do movimento dos elétrons do grande número de átomos de carbono vizinhos. Assim, de acordo com os resultados, esses prótons tendem absorver energia em campos de maior intensidade. Por outro lado, este efeito é menos intenso para os complexos I e II ($-1,2 < \Delta\delta < 3,7$) e ainda menos intenso para os prótons da cDDP adsorvida sobre a

superfície externa do NTCF (complexo IV). Um resumo destes resultados está representado na parte superior da Tabela 6.2. Os átomos de nitrogênio da cisplatina mais sensíveis são aqueles em que a droga está dentro do NTC nos complexos II e III. De acordo com a Tabela 6.2, deslocamentos químicos de RMN de ^{15}N para região de campo alto ocorrem na faixa de 18,3 ppm e 10 ppm para os complexos II e III, respectivamente. Com estes resultados, acredita-se que a análise de RMN de ^1H e ^{15}N pode ser útil para os experimentalistas na identificação de complexos de inclusão formados por cisplatina e nanotubos de carbono semifechado por hemifulerenos.

Tabela 6.2 Diferença de deslocamento químico ($\Delta\delta = \delta_{free} - \delta_{complex}$) do RMN da molécula de cisplatina calculado no nível B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ devido a formação dos complexos com os modelos de NTC *zig-zag* (12,0) empregados.

Nanotubo de carbono aberto: $\Delta\delta$ (em ppm)				
RMN	Complexo I	Complexo II	Complexo III	Complexo IV
^1H (H _b)	3,7	3,7	9,5	-0,5
^1H (H _a)	1,1	1,0	8,0	-0,7
^1H (H _c)	-1,2	-1,2	7,0	-1,7
^{15}N (N _a)	-2,3	18,3	10,2	-3,7
^{15}N (N _b)	-3,6	18,3	10,0	-2,4
Nanotubo de carbono semifechado: $\Delta\delta$ (em ppm)				
RMN	Complexo V	Complexo VI	Complexo VII	Complexo VIII
^1H (H _b)	11,8	20,5	11,4	-0,8
^1H (H _a)	4,9	19,5	5,5	-1,1
^1H (H _c)	2,5	19,2	4,7	-3,9
^{15}N (N _a)	11,3	21,1	7,5	-9,7
^{15}N (N _b)	-3,3	20,8	7,4	-9,8

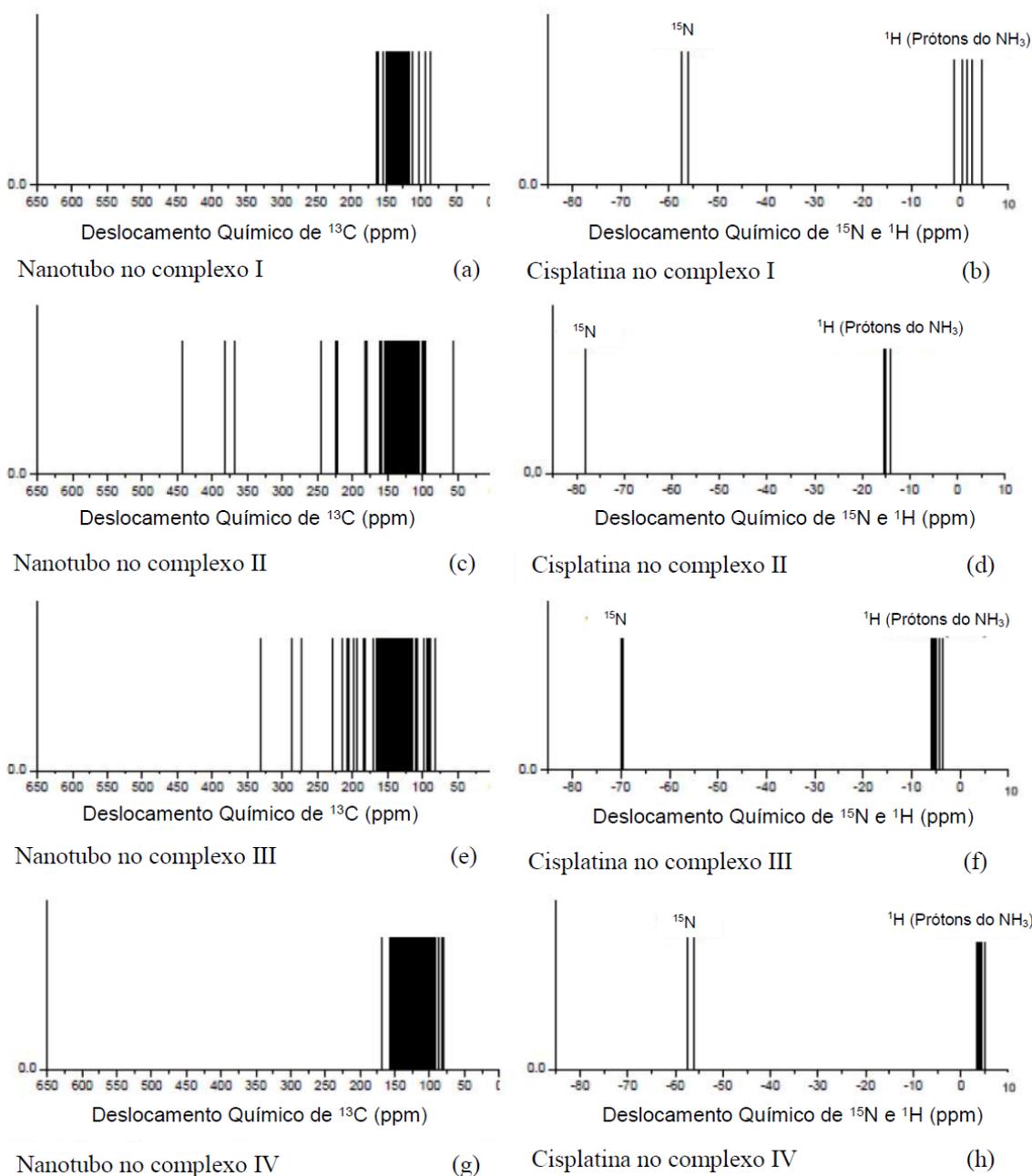


Figura 6.6 Espectros teóricos de RMN de ^{13}C para o nanotubo semifechado e, ^1H e ^{15}N para a cisplatina nos complexos cDDP@NTCF.

Na coluna da esquerda da Figura 6.7 são mostrados os espectros de RMN de ^{13}C calculados para o nanotubo aberto (NTCA) na geometria dos complexos formados. Comparando o espectro da Figura 6.7a com o da Figura 6.5c (NTCA isolado), nota-se que há uma variação de deslocamento químico numa faixa de 20 ppm e 50 ppm para regiões de campo baixo e alto, respectivamente, devido a formação do complexo V de

adsorção. Os sinais acima de 150 ppm na Figura 6.7a referem-se aos núcleos de carbono menos blindados (mais distantes) em relação a droga, enquanto os sinais deslocados para regiões de campo alto, isto é, abaixo da faixa considerada, estão relacionados aos núcleos de carbono mais próximos da cisplatina. Para o complexo VIII (Figura 6.7g) foi observado um pequeno deslocamento em torno de 50 ppm para regiões de campo baixo e se referem aos núcleos de carbono da superfície externa do NTCA mais distantes da cisplatina (menor blindagem). Analisando os espectros dos complexos VI e VII de inclusão (Figuras 6.7c e 6.7e) percebe-se que o efeito de blindagem devido a densidade eletrônica da cDDP é tão forte, de modo que, não há mudança no deslocamento químico dos núcleos de carbono do tubo quando comparado com o espectro do NTCA isolado da Figura 6.5c. Os espectros de RMN de ^1H e ^{15}N calculados para a cisplatina são mais sensíveis quando os complexos cDDP@NTCA são formados. Tais deslocamentos químicos são mostrados na coluna da direita da Figura 6.7 e estão detalhados na parte inferior da Tabela 6.2. De acordo com a Tabela 6.2, $\Delta\delta$ de aproximadamente 11,8, 20,5 e 11,4 ppm para regiões de campo baixo foram observados para os átomos de hidrogênio H_b (veja definição na Figura 6.5a) da cisplatina quando presente nos complexos V, VI e VII, respectivamente. No caso dos complexos V e VI esta variação de sinal torna-se aproximadamente três e seis vezes maior do que a mesma mudança relativa observada nos espectros das Figuras 6.6b e 6.6d dos complexos I e II (com nanotubo semifechado), respectivamente. Portanto, estes deslocamentos químicos certamente podem ser facilmente observados experimentalmente em espectros de RMN de ^1H para confirmar a formação dos complexos cDDP@OCNT. Para o complexo VIII de adsorção externa, a variação dos sinais dos núcleos de hidrogênio da cDDP são muito pequenos em comparação com os mesmos sinais observados para os demais complexos formados com o nanotubo aberto. No entanto, tais valores são ligeiramente maiores do que os respectivos sinais observados para o complexo IV formado com o nanotubo semifechado (veja Tabela 6.2). Em geral, foi observado que os sinais devido aos deslocamentos químicos dos núcleos de nitrogênio da cDDP devido a formação dos complexos cDDP@NTCA estão deslocados mais intensamente para regiões de campo mais alto do espectro se comparado com os respectivos complexos de origem do tipo cDDP@NTCF. Observando os espectros das Figuras 6.7b, 6.7d e 6.7f juntamente com a Tabela 6.2, nota-se que $\Delta\delta$ para regiões de campo alto em torno de 11,3, 21,1 e 7,5 ppm foram observados para os

complexos V, VI e VII, respectivamente, quando comparados com o deslocamento químico deste núcleo para a cisplatina livre (Figura 6.5a). Para o complexo VIII, os dois núcleos de nitrogênio da cDDP foram deslocados em aproximadamente 9,8 ppm para regiões de campo mais alto.

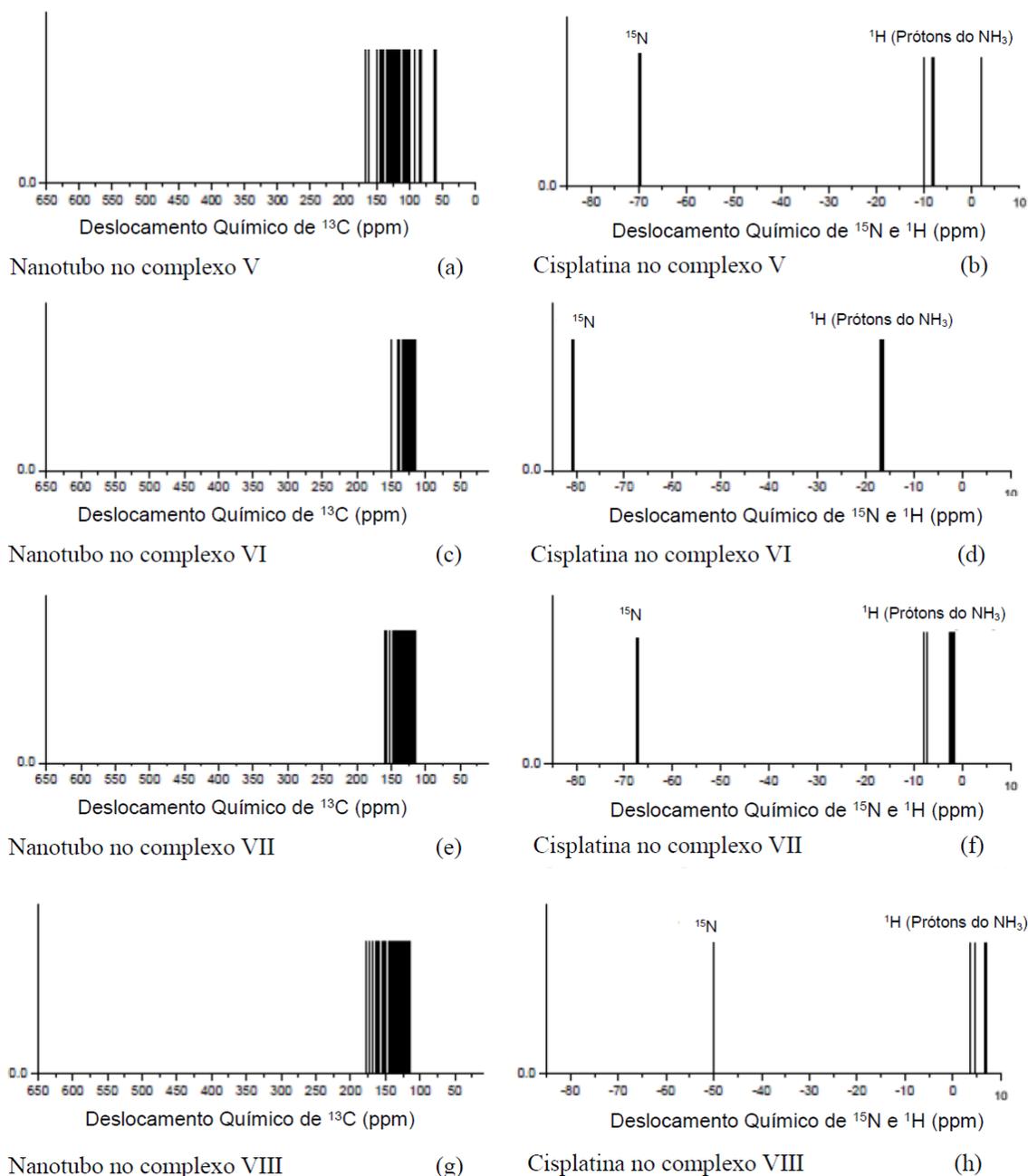


Figura 6.7 Espectros teóricos de RMN de ^{13}C para o nanotubo aberto e, ^1H e ^{15}N para a cisplatina nos complexos cDDP@NTCA.

Através dos resultados obtidos e também de outros estudos teóricos e/ou experimental com moléculas orgânicas^{16,17} e complexos de inclusão^{2,18,19}, novamente é esperado que os cálculos de deslocamento químico de RMN tais como os realizados neste trabalho através da DFT empregando a função de base 6-31G(d,p) podem ser apropriados computacionalmente para a descrição de sistemas moleculares deste porte, que combinados com experimentos de RMN, sugerem uma eficiente e promissora estratégia para identificação de sistemas de liberação controlada de drogas com platina formados por nanotubos de carbono.

6.4 Referências Bibliográficas

- (1) Adeli, M.; Soleyman, R.; Beiranvand, Z.; Madani, F. *Chem. Soc. Rev.* (2013) 42, 5231.
- (2) De Souza, L. A.; Nogueira, C. A. S.; Lopes, J. F.; Dos Santos, H. F.; De Almeida, W. B. *J. Inorg. Biochem.* (2013) 129, 71.
- (3) Tripisciano, C.; Costa, S.; Kalenczuk, R. J.; Borowiak-Palen, E. *Eur. Phys. J. B* (2010) 75, 141.
- (4) Tripisciano, C.; Borowiak-Palen, E. *Phys. Status Solidi B* (2008) 245, 1979.
- (5) Rungnim, C.; Rungrotmongkol, T.; Hannongbua, S.; Okumura, H. *J. Mol. Graph.* (2013) 39, 183.
- (6) Rungnim, C.; Arsawang, U.; Rungrotmongkol, T.; Hannongbua, S. *Chem. Phys. Lett.* (2012) 550, 99.
- (7) Ajima, K.; Yudasaka, M.; Murakami, T.; Maigne, A.; Shiba, K.; Ijima, S. *Mol. Pharm.* (2005) 2, 475.
- (8) Flahaut, E. Carbon Nanotubes for Biomedical Applications. Springer, Berlin, Alemanha (2011).
- (9) Guven, A.; Rusakova, I. A.; Lewis, M. T.; Wilson, L. J., *Biomaterials* (2012) 33, 1455.
- (10) Nxumalo, E. N.; Msomi, P. F.; Mhlanga, S. D.; Mamba, B. B. *Mater. Lett.* (2013) 100, 66.
- (11) Milburn, G. H. W.; Truter, M. R. *J. Chem. Soc. A: Inorg. Phys. Theor.* (1966) 11, 1609.
- (12) Berners-Price, S.J.; Frenkiel, T.A.; Frey, U.; Ranford, J.D.; Sadler, P.J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1992) 789.
- (13) Iijima, S. *Nature* (1991) 354, 56.
- (14) Iijima, S.; Ichihashi, T. *Nature* (1993) 363, 603.
- (15) Fragneaud, B.; Masenelli-Varlot, K.; Gonzalez-Montiel, A.; Terrones, M.; Cavaille, J. Y. *Compos. Sci. Technol.* (2008) 68, 3265.
- (16) De Almeida, M. V.; Couri, M. R. C.; De Assis, J. V.; Anconi, C. P. A.; Dos Santos, H. F.; De Almeida, W. B. *Magn. Reson. Chem.* (2012) 50, 608.
- (17) De Almeida, M. V.; De Assis, J. V.; Couri, M. R. C.; Anconi, C. P. A.; Guerreiro, M. C.; Dos Santos, H. F.; De Almeida, W. B., *Org. Lett.* (2011) 12, 5458.

(18) De Assis, J. V.; Teixeira, M. G.; Soares, C. G. P.; Lopes, J. F.; Carvalho, G. S. L.; Lourenco, M. C. S.; de Almeida, M. V.; de Almeida, W. B.; Fernandes, S. A. *Eur. J. Pharm. Sci.* (2012) 47, 539.

(19) Teixeira, M. G.; de Assis, J. o. V.; Soares, C. s. G. P.; Venãçncio, M. F.; Lopes, J. F.; Nascimento, C. S.; Anconi, C. P. A.; Carvalho, G. S. L.; Lourenãço, C. S.; de Almeida, M. V.; Fernandes, S. A.; de Almeida, W. B. *J. Phys. Chem. B* (2012) 118, 81.

CAPÍTULO 7: NANOHORNS E NANOTUBOS DE CARBONO OXIDADOS

A funcionalização de nanoestruturas de carbono muda suas propriedades mecânicas, estruturais e solubilidade. Como resultado, novos materiais são obtidos podendo ser úteis para a construção de dispositivos moleculares tais como sistemas eletrônicos^{1,2}, armazenamento de gás e energia^{3,4} e como sistemas transportadores de drogas⁵⁻⁷. Dentre as diferentes formas de funcionalização, as reações de oxidação⁸⁻¹⁴ são responsáveis por melhorar as propriedades dos *nanohorns* e nanotubos de carbono, tais como sua solubilidade em solventes orgânicos e dispersão em solventes polares como a água.

Neste último capítulo, serão mostrados nossos primeiros resultados sobre a investigação teórica no nível DFT de alguns aspectos estruturais e energéticos da oxidação dos modelos de *nanohorn* (NHox) e nanotubo de carbono (NTCox) utilizados para a formação dos complexos com cisplatina mostrados nos capítulos anteriores. Assim, avaliou se a influência dos grupos orgânicos carboxila, carbonila e hidroxila presentes nas regiões da tampa e tubular na relação estrutura-estabilidade das nanoestruturas oxidadas. A modelagem das topologias oxidadas constitui numa importante etapa para estudos futuros da simulação da liberação da molécula de cisplatina dos complexos de inclusão cDDP@NH e cDDP@NTC propostos.

7.1 A Construção dos Modelos Oxidados NTCox e NHox

O mecanismo de oxidação adotado para modelar as estruturas do NTCox e NHox foi baseado em estudos teóricos prévios publicados por Moon *et al.*¹¹ e Hamon *et al.*¹⁴ e, que continua ainda sendo estudado por Da Silva Jr. *et al.*¹⁵ retratando a reação de oxidação de um NTC *armchair* (5,5) com as moléculas de O₂ e H₂O. A Figura 7.1 ilustra um esquema do mecanismo oxidativo usado. Inicialmente, um tipo de cicloadição covalente [2+2] da molécula de O₂ é realizado¹⁴, seguido pela formação de um peróxido orgânico muito reativo que logo é convertido numa dicetona (Figura 7.1c) caracterizada pela ruptura da ligação O-O e C-C da superfície da nanoestrutura¹¹. As espécies de ressonância da Figura 7.1c, na presença de excesso de O₂ pode levar à formação da estrutura mostrada na Figura 7.1d, bem como em outras espécies oxidadas como descritas por Da Silva Jr. *et*

*al.*¹⁵. Uma etapa adicional na superfície da nanoestrutura leva à formação dos grupos cetona e lactona (Figura 7.1e). Por último, o ataque nucleofílico por uma molécula de água leva a formação local de uma carboxila e uma hidroxila ligadas ao átomo de carbono adjacente ao átomo C* destacado (Figura 7.1f). O objetivo desta etapa do trabalho não é estudar a reatividade mostrada no processo oxidativo da Figura 7.1, mas apenas modelar as estruturas finais oxidadas obedecendo a disposição dos grupos orgânicos mostrados na Figura 7.1f.

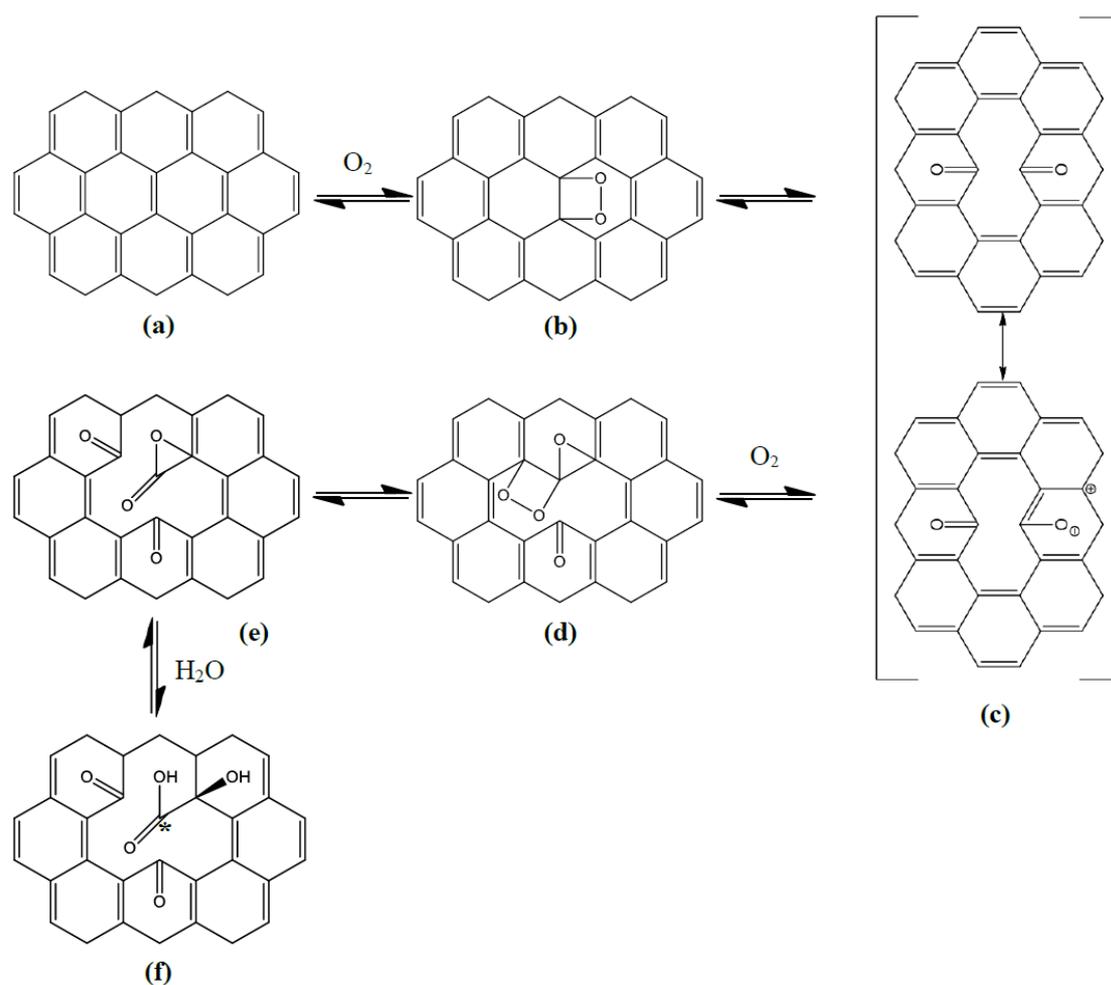


Figura 7.1 Mecanismo do processo oxidativo previamente proposto através de estudos teóricos citados nas referências 11, 14 e 15. Em (f) é mostrada a posição relativa dos grupos carboxila, carbonila e hidroxila formados e adotados para construir os modelos de NTCox e NHox.

As moléculas de NTCox foram construídas partindo do modelo *zig-zag* (12,0) com uma de suas extremidades fechadas por um hemifulereno, ou seja, foi usado o mesmo modelo de NTC empregado para formar os complexos com cDDP estudados. Já as moléculas de NHox foram construídas partindo do modelo **4d** (Figura 3.3 – Capítulo 3) que contém quatro pentágonos em sua extremidade fechada¹⁶, ou seja, usou se também o mesmo modelo de *nanohorn* empregado para formar os complexos de inclusão com cisplatina. Considerou se como um estágio completo de oxidação aquele formado pelo conjunto de etapas mostradas na Figura 7.1, partindo da nanoestrutura pristina representada pela Figura 7.1a e terminando com a forma estrutural mostrada na Figura 7.1f. Duas regiões da superfície de cada modelo pristina foram consideradas para a adição dos grupos orgânicos mostrados na Figura 7.1f: a região da tampa onde os arranjos hexágono-pentágono estão presentes e, a região tubular onde apenas arranjos hexagonais de carbono são predominantemente encontrados. Até o momento, as geometrias de NTCox e NHox obtidas foram otimizadas no nível de teoria B3LYP/6-31G e as energias de oxidação (ΔE_{oxi}) foram calculadas de acordo com a Equação 7.1:

$$\Delta E_{oxi} = E_{Mox} - (E_{MP} + 2E_{O_2} + E_{H_2O}) \quad (7.1)$$

onde E_{Mox} , E_{MP} , E_{O_2} e E_{H_2O} correspondem a energia total das moléculas do modelo oxidado, modelo pristina, oxigênio e água, respectivamente. A Figura 7.2 resume os distintos níveis de oxidação usados para calcular os valores de ΔE_{oxi} por meio da Equação 7.1. Como mostrado na Figura 7.2, os primeiros modelos oxidados de NTC e NH (identificados pelo sufixo ox-I) foram construídos pela adição dos grupos orgânicos (Figura 7.1f) e conseqüentemente pelo rompimento de ligações C-C específicas na superfície das nanoestruturas. O segundo modelo molecular oxidado (identificados pelo sufixo ox-II) foram construídos com base na geometria oxidada otimizada anterior caracterizando o segundo estágio completo de oxidação. As outras estruturas oxidadas foram criadas seguindo o mesmo procedimento como ilustrado nas Figuras 7.1 e 7.2.

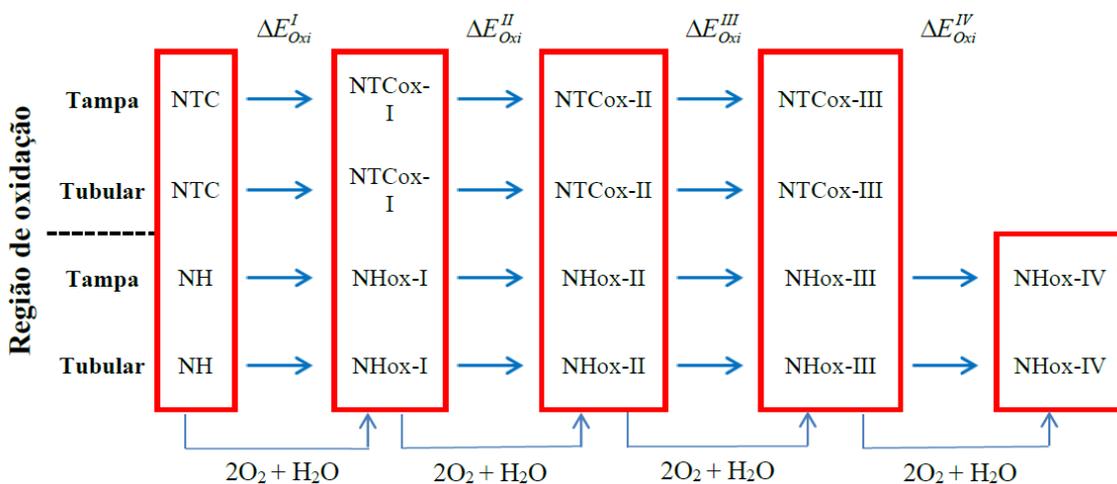


Figura 7.2 Resumo esquemático do cálculo da energia de oxidação levando em consideração o número de estágios completos de oxidação durante a modelagem dos modelos propostos de NTCox e NHox.

7.2 Aspectos Estruturais e Energéticos dos Modelos Oxidados NTCox e NHox

Como já discutido anteriormente, a extremidade fechada do NTC e NH consiste de uma rede formada de hexágonos e pentágonos de carbono. Esta região é altamente distorcida e gera tensões das ligações C-C¹⁷⁻¹⁸. Geralmente, as reações que ocorrem nas extremidades fechadas destas estruturas são derivadas de processos oxidativos através de adições nucleofílicas e eletrofílicas^{19,20}, cicloadição^{21,22} e polimerização^{23,24}. Estes processos ocorrem em tratamentos pós-síntese e geram vacâncias ou “buracos” na superfície dos nanotubos e *nanohorns* e, dependendo do procedimento oxidativo, distorções mais severas são observadas, podendo-se chegar a remoção de átomos de carbono nas formas de CO e CO₂. Grupos orgânicos como carboxilas, cetonas, fenol, hidroxilas, anidridos e quinonas podem ser formados na região da vacância.

As Figura 7.3 e 7.4 mostram os resultados estruturais obtidos para as formas pristines de NTC (C₂₄₀H₁₂) e NH (C₃₅₆H₃₀), respectivamente, calculados no nível B3LYP/6-31G. A princípio, escolheu-se este nível de teoria, considerado um pouco menor daquele adotado até então para a análise dos complexos com cDDP, como uma forma de busca e adaptação da viabilidade computacional para se estudar as espécies oxidadas. Em ambas as estruturas, a valência dos átomos de carbono da extremidade

aberta foi completada por ligações com átomos de hidrogênio. Como pode ser visto na Figura 7.3a, a geometria otimizada do NTC possui comprimento e diâmetro em torno de 20 Å e 9,5 Å, respectivamente. As Figuras 7.3c e 7.3d mostram os comprimentos médios de ligações que compõem os dois principais arranjos que caracterizam a região de defeito do NTC, região do “ombro” e da tampa, respectivamente. Definiu-se como “ombro” da nanoestrutura a região de interface entre a tampa e a parte tubular. As ligações C-C dos sítios pentagonais estão na faixa de 1,42-1,44 Å, enquanto as ligações que conectam hexágono-pentágono (Figura 7.3c) e dois hexágonos na região da tampa (Figura 7.3d) são 1,40 Å e 1,48 Å, respectivamente. De acordo com a Figura 7.4a, a geometria otimizada do NH possui 21 Å de comprimento e diâmetros médio e máximo em torno de 14,5 Å e 20,0 Å, respectivamente. A análise de estrutura local revelou que as ligações C-C da região tubular possuem em média 1,42 Å (hexágonos) com uma ligeira diminuição na faixa de 1,38-1,41 Å para as ligações na tampa. As Figuras 7.4c e 7.4d mostram os principais arranjos da região de defeito do NH, onde o comprimento médio de ligação C-C nos sítios pentagonais correspondem a aproximadamente 1,43 Å. Já as ligações que conectam hexágono-pentágono na região do ombro (Figura 7.4c) e dois pentágonos na tampa (Figura 7.4d) são encurtadas correspondendo a 1,38 Å e 1,37 Å, respectivamente.

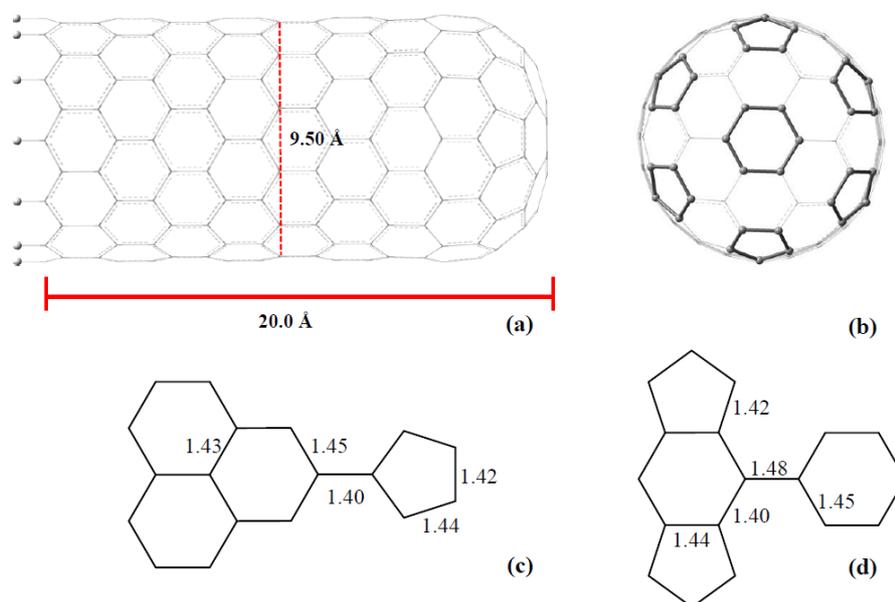


Figura 7.3 Estrutura otimizada no nível B3LYP/6-31G do NTC *zig-zag* (12,0) utilizada para construir os modelos de NTCox. Os valores mostrados correspondem a média relativa das ligações C-C em Å.

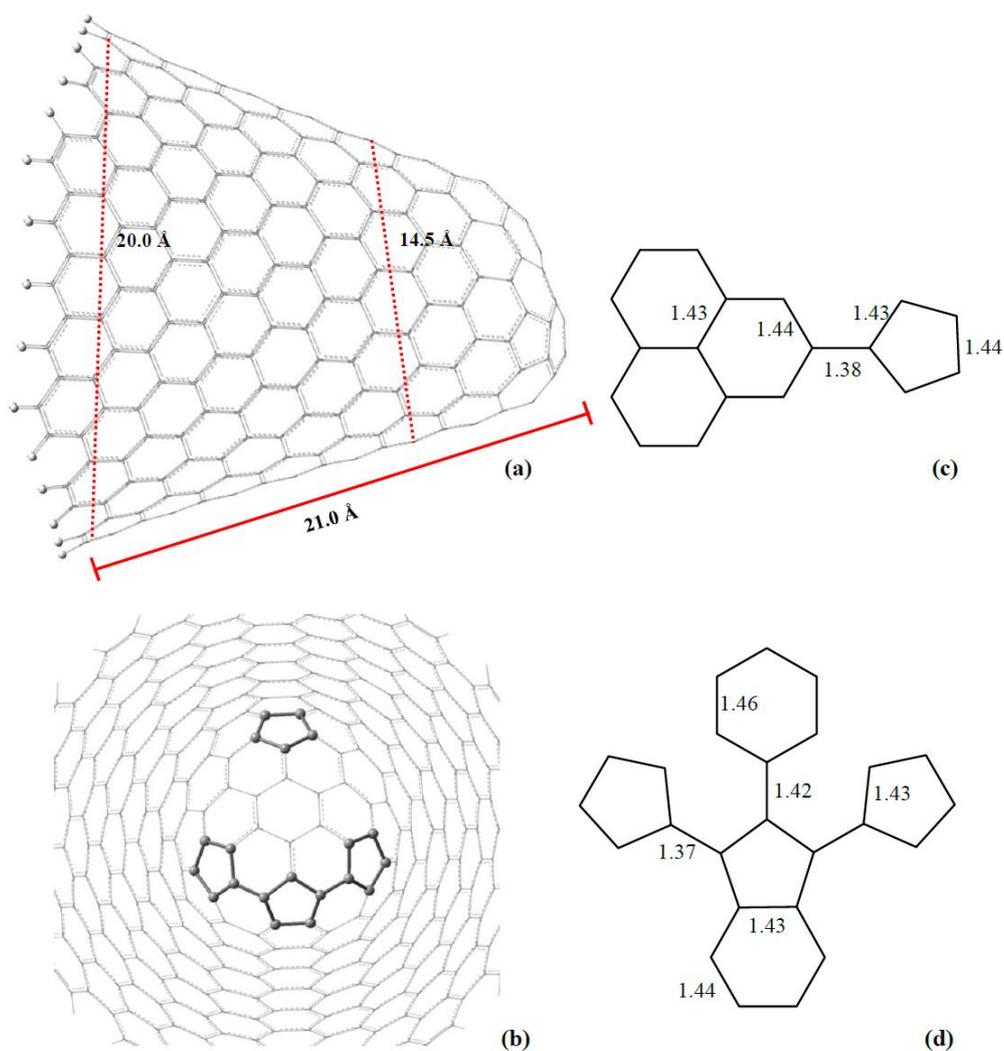


Figura 7.4 Estrutura otimizada no nível B3LYP/6-31G do NH usado para construir os modelos de NHox. Os valores mostrados correspondem a média relativa das ligações C-C em Å.

As geometrias otimizadas dos modelos de NTCox e NHox estão dispostas nas Figuras 7.5 e 7.6, respectivamente. Nas colunas da esquerda e da direita, são mostradas as moléculas oxidadas resultantes da oxidação partindo das regiões da tampa e tubular, respectivamente. As moléculas foram nomeadas como MPox-n, onde MPox representa o tipo de nanoestrutura oxidada, ou seja, NTCox ou NHox e, n=I, II... indica o estágio de oxidação (Figura 7.2) relacionado ao mecanismo usado (Figura 7.1). Cada estágio completo refere-se a adição estequiométrica 2:1 das moléculas de O₂ e H₂O na superfície

da nanoestrutura. Para o estágio $n=3$, por exemplo, observa-se um total de três carboxilas, três hidroxilas e seis carbonilas ligadas na região de vacância das superfícies oxidadas do NTCox-III e NHox-III.

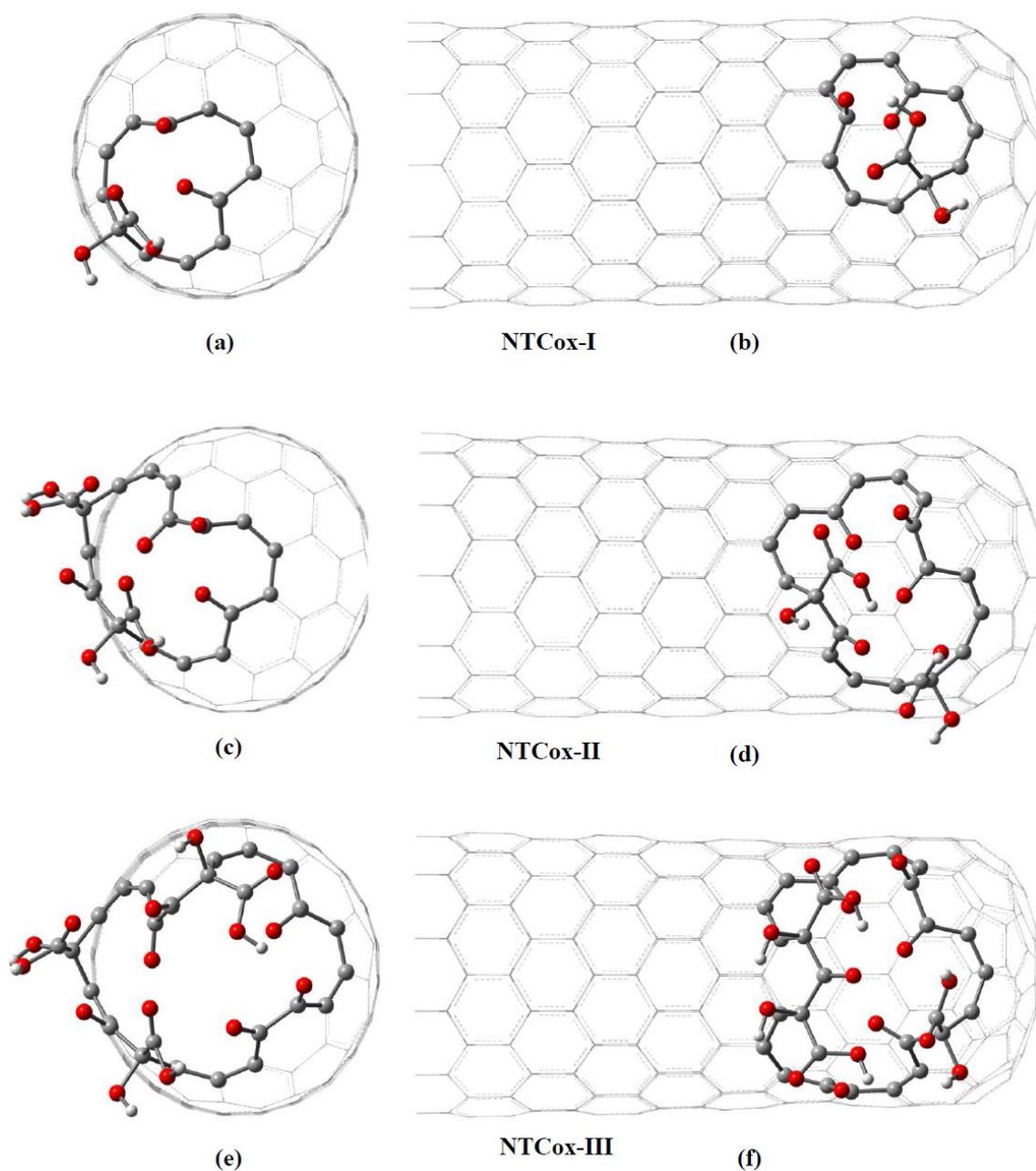


Figura 7.5 Modelos estruturais das moléculas de NTCox otimizados no nível B3LYP/6-31G. Partindo da forma pristine do NTC, foram modeladas as espécies oxidadas compreendendo até três estágios completos do mecanismo oxidativo da Figura 7.1.

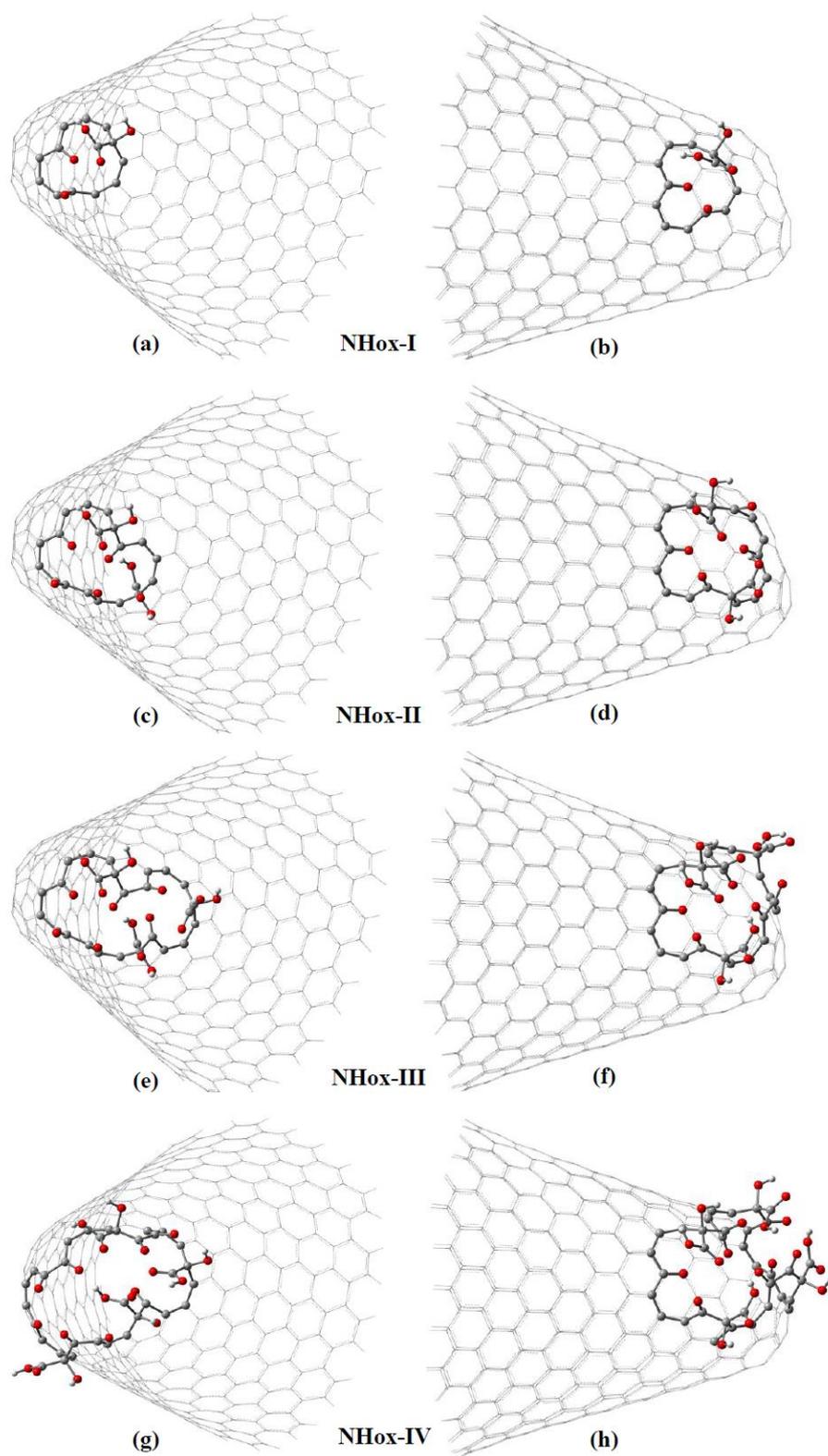


Figura 7.6 Modelos estruturais das moléculas de NHox otimizados no nível B3LYP/6-31G. Partindo da forma pristine do NH, foram modeladas as espécies oxidadas compreendendo até quatro estágios completos do mecanismo oxidativo da Figura 7.1.

Em geral, após a otimização de todas as espécies NTCox e NHox, as ligações C-C mais afastadas das regiões oxidadas não sofreram mudanças significativas sendo encontradas em torno de 1,43 Å. Contudo, devido as distorções na superfície oxidada causadas pelos grupos orgânicos adicionados, o comprimento das ligações C-C da região tubular oxidada das espécies NTCox (Figuras 7.5b, 7.5d e 7.5f) e NHox (Figuras 7.6b, 7.6d, 7.6f e 7.6h) estão compreendidas na faixa de 1,41-1,47 Å. As Tabelas 7.1, 7.2, 7.3 e 7.4 mostram respectivamente os parâmetros estruturais calculados para as regiões da tampa e tubular para as estruturas finais de NTCox-III e NHox-III, respectivamente. Em cada uma das tabelas são mostrados um esquema representativo apenas das respectivas regiões oxidadas destas moléculas, onde os átomos numerados representam aqueles usados para o cálculo das distâncias de ligação expostas nas Tabelas 7.1 a 7.4. Analisando as tabelas, de modo geral, as ligações C-C em torno dos átomos de carbonos terciários (àqueles onde as carboxilas estão ligadas) mostram-se alongadas em torno de 1,54 Å. As ligações C-C dos átomos de carbonos secundários (em torno das carbonilas) variam na faixa de 1,44-1,61 Å estando mais alongadas na região tubular oxidada das espécies de NTCox-III e NHox-III. Os esquemas anexados nas Tabelas 7.1 a 7.4 mostram que o arranjo espacial dos grupos funcionais nas superfícies oxidadas podem levar a formação de ligações de hidrogênio. Para a espécie NTCox-III oxidada na região tubular, ligações de hidrogênio de curta distância (1,72-1,74 Å) podem ser formadas entre os hidrogênios das ligações O3H e O12H com os átomos de oxigênio O7 e O2 dos grupos hidroxila e carbonila, respectivamente (veja esquema em anexo na Tabela 7.2). Ligações desta magnitude podem ser encontradas também nas regiões oxidadas da tampa (1,75 Å) e, ainda mais encurtada na região tubular (1,58 Å) entre os átomos de hidrogênio de grupos carboxilas e oxigênio O4 e O12 de carbonilas (veja esquema em anexo nas Tabelas 7.3 e 7.4, respectivamente), para as espécies NHox-IV. A formação destas ligações de hidrogênio podem dificultar o processo de dissociação dos grupos carboxilas envolvidos, afetando diretamente seus valores de pK_a ²⁵. Atualmente, estamos empenhados na readaptação da dimensão dos nossos modelos oxidados com o intuito de estimarmos o valor desta propriedade, conforme conduzido por De Abreu *et al.*²⁶ num estudo teórico em diferentes níveis de teoria sobre o cálculo dos três possíveis valores de pK_a para a molécula de histamina.

Tabela 7.1 Comprimentos de ligação (r) calculados para a região da tampa oxidada do modelo NTCox-III. Os parâmetros calculados se referem a numeração adotada no esquema da região oxidada anexado abaixo.

Grupos Orgânicos	$r / \text{Å}$	Valores
C terciários	r_{C1C2} (r_{C2C3}) [r_{C2C20}]	1,51 (1,57) [1,53]
	r_{C5C6} (r_{C6C7}) [r_{C6C21}]	1,54 (1,54) [1,53]
	r_{C10C11} (r_{C11C12}) [r_{C11C22}]	1,54 (1,54) [1,54]
C secundários	r_{C2C3} (r_{C3C4})	1,57 (1,51)
	r_{C8C9} (r_{C9C10})	1,46 (1,52)
	r_{C9C10} (r_{C10C11})	1,52 (1,57)
	r_{C13C14} (r_{C14C15})	1,46 (1,46)
	r_{C16C17} (r_{C17C18})	1,48 (1,58)
	r_{C17C18} (r_{C18C19})	1,58 (1,49)
Carbonilas entre C terciários	r_{C3O2}	1,23
	r_{C9O4} (r_{C10O5})	1,27 (1,23)
	r_{C14O7} (r_{C17O8}) [r_{C18O9}]	1,27 (1,24) [1,24]
Hidroxilas terciárias	r_{C2O1}	1,50
	r_{C6O3}	1,49
	r_{C11O6}	1,47
Carbonilas das carboxilas	r_{C20O11}	1,22
	r_{C21O12}	1,22
	r_{C22O14}	1,23
Hidroxilas das carboxilas	r_{C20O10}	1,39
	r_{C21O13}	1,38
	r_{C22O15}	1,36

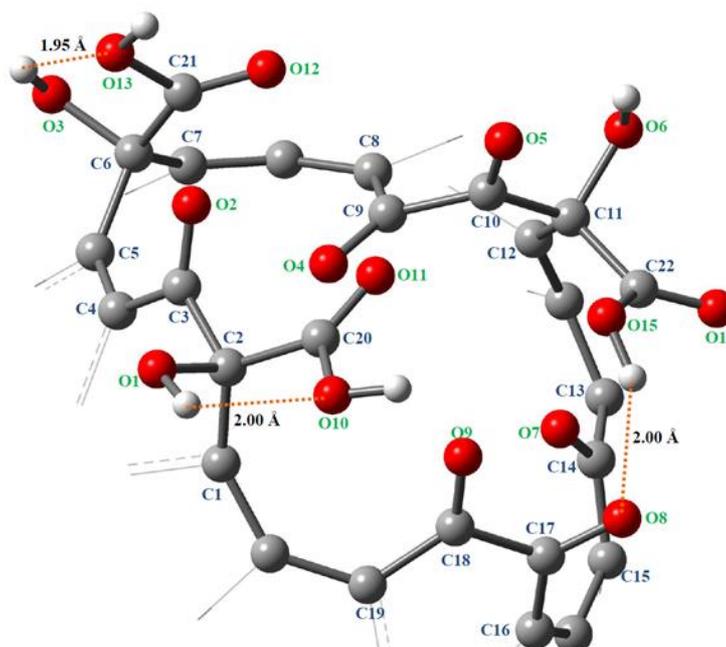


Tabela 7.2 Comprimentos de ligação (r) calculados para a região tubular oxidada do modelo NTCox-III. Os parâmetros calculados se referem a numeração adotada no esquema da região oxidada anexado abaixo.

Grupos Orgânicos	$r / \text{Å}$	Valores
C terciários	r_{C1C2} (r_{C2C3}) [r_{C2C20}]	1,53 (1,53) [1,53]
	r_{C3C4} (r_{C4C5}) [r_{C4C21}]	1,53 (1,53) [1,55]
	r_{C13C14} (r_{C14C15}) [r_{C14C22}]	1,51 (1,61) [1,53]
C secundários	r_{C2C3} (r_{C3C4})	1,55
	r_{C6C7} (r_{C7C8})	1,48
	r_{C9C10} (r_{C10C11})	1,49 (1,56)
	r_{C10C11} (r_{C11C12})	1,56 (1,49)
	r_{C14C15} (r_{C15C16})	1,61 (1,52)
Carbonilas entre C terciários	r_{C3O2}	1,24
	r_{C7O4} (r_{C10O5}) [r_{C11O6}]	1,27 (1,23) [1,24]
	r_{C15O8} (r_{C18O9})	1,23 (1,26)
Hidroxis terciárias	r_{C2O1}	1,50
	r_{C4O3}	1,50
	r_{C14O7}	1,50
Carbonilas das carboxilas	r_{C20O10}	1,24
	r_{C21O13}	1,23
	r_{C22O15}	1,24
Hidroxis das carboxilas	r_{C20O11}	1,33
	r_{C21O12}	1,35
	r_{C22O14}	1,35

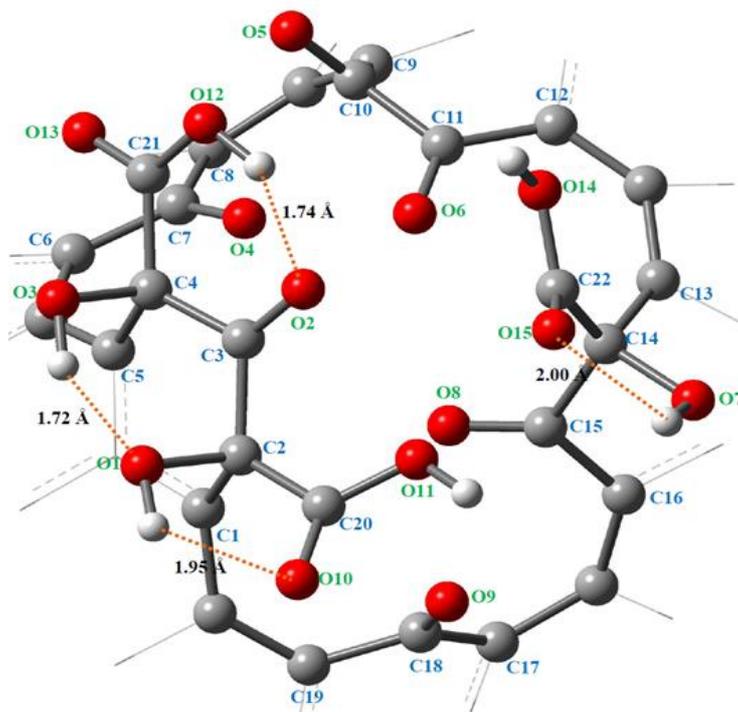


Tabela 7.3 Comprimentos de ligação (r) calculados para a região da tampa oxidada do modelo NHox-IV. Os parâmetros calculados se referem a numeração adotada no esquema da região oxidada anexado abaixo.

Grupos Orgânicos	$r / \text{Å}$	Valores
C terciários	r_{C1C2} (r_{C2C3}) [r_{C2C25}]	1,53 (1,51) [1,52]
	r_{C11C12} (r_{C12C13}) [r_{C12C26}]	1,53 (1,51) [1,55]
	r_{C16C17} (r_{C17C18}) [r_{C17C27}]	1,58 (1,57) [1,52]
	r_{C20C21} (r_{C21C22}) [r_{C21C28}]	1,56 (1,56) [1,53]
C secundários	r_{C24C1} (r_{C1C2})	1,54 [1,50]
	r_{C4C5} (r_{C5C6})	1,50 [1,50]
	r_{C7C8} (r_{C8C9})	1,48 (1,58)
	r_{C8C9} (r_{C9C10})	1,58 (1,44)
	r_{C12C13} (r_{C13C14})	1,53 [1,53]
	r_{C13C14} (r_{C14C15})	1,53 (1,46)
	r_{C19C20} (r_{C20C21})	1,52 (1,57)
	r_{C23C24} (r_{C24C1})	1,47 (1,54)
Carbonilas entre C terciários	r_{C24O11} (r_{C1O12})	1,23 (1,24)
	r_{C5O2} (r_{C8O3}) [r_{C9O4}]	1,25 (1,26) [1,28]
	r_{C13O6} (r_{C14O7})	1,24 (1,26)
	r_{C20O9}	1,23
Hidroxilas terciárias	r_{C2O1} (r_{C12O5})	1,51 (1,51)
	r_{C17O8} (r_{C21O10})	1,46 (1,44)
Carbonilas das carboxilas	r_{C25O13} (r_{C26O15})	1,23 (1,21)
	r_{C27O17} (r_{C28O19})	1,23 (1,23)
Hidroxilas das carboxilas	r_{C25O14} (r_{C26O16})	1,36 (1,41)
	r_{C27O18} (r_{C28O20})	1,35 (1,33)

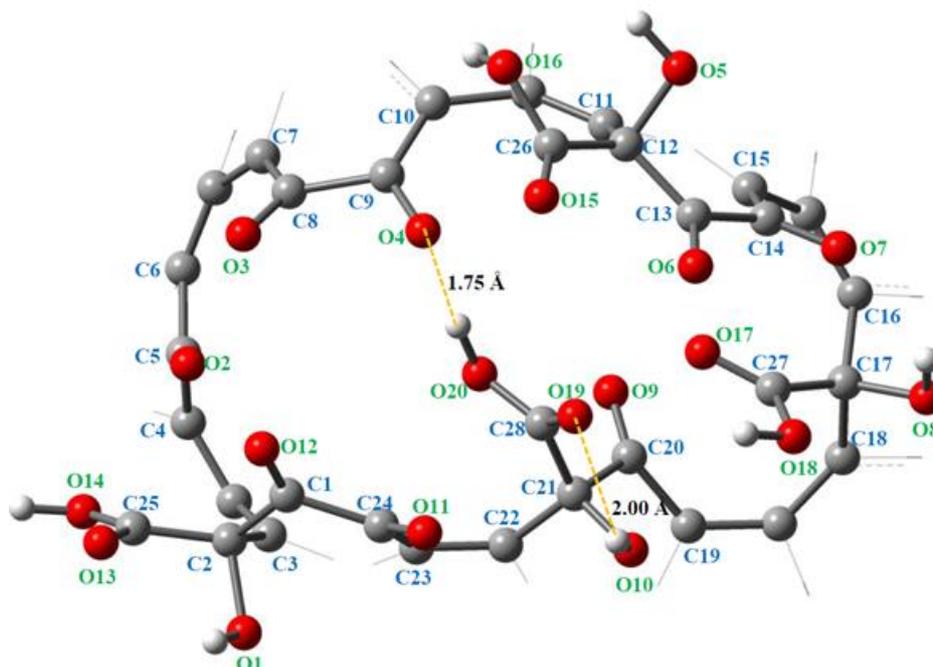
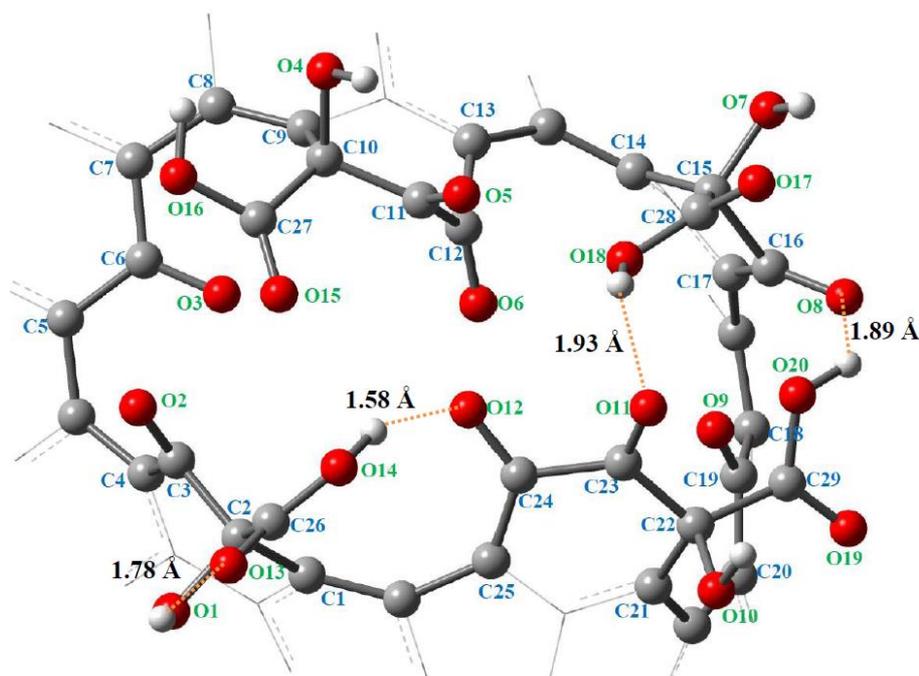


Tabela 7.4 Comprimentos de ligação (r) calculados para a região tubular oxidada do modelo NHox-IV. Os parâmetros calculados se referem a numeração adotada no esquema da região oxidada anexado abaixo.

Grupos Orgânicos	$r / \text{Å}$	Valores
C terciários	r_{C1C2} (r_{C2C3}) [r_{C2C26}]	1,55 (1,54) [1,54]
	r_{C9C10} (r_{C10C11}) [r_{C10C27}]	1,54 (1,55) [1,54]
	r_{C14C15} (r_{C15C16}) [r_{C15C28}]	1,53 (1,60) [1,54]
	r_{C21C22} (r_{C22C23}) [r_{C22C29}]	1,51 (1,56) [1,54]
C secundários	r_{C2C3} (r_{C3C4})	1,56 (1,49)
	r_{C5C6} (r_{C6C7})	1,47 (1,47)
	r_{C10C11} (r_{C11C12})	1,55 (1,50)
	r_{C11C12} (r_{C12C13})	1,50 (1,50)
	r_{C15C16} (r_{C16C17})	1,60 (1,47)
	r_{C18C19} (r_{C19C20})	1,49 (1,49)
	r_{C22C23} (r_{C23C24})	1,55 (1,55)
Carbonilas entre C terciários	r_{C23O11} (r_{C24O12})	1,24 (1,27)
	r_{C3O2} (r_{C6O3})	1,24 (1,28)
	r_{C11O5} (r_{C12O6})	1,23 (1,23)
	r_{C16O8} (r_{C19O9})	1,24 (1,28)
Hidroxilas terciárias	r_{C2O1} (r_{C10O4})	1,49
	r_{C15O7} (r_{C22O10})	
Carbonilas das carboxilas	r_{C26O13} (r_{C27O15})	1,23
	r_{C28O17} (r_{C29O19})	
Hidroxilas das carboxilas	r_{C26O14} (r_{C27O16})	1,35
	r_{C28O18} (r_{C29O20})	



Ainda, sobre os aspectos estruturais dos modelos NTCox e NHox propostos, buscou-se avaliar o tamanho da vacância gerada a medida que estágios completos e consecutivos do mecanismo oxidativo é utilizado. Para isso, foi selecionado dois pares de átomos de carbono que delimitam a região oxidada em cada estágio de oxidação considerado e o unindo-os por um segmento de reta conforme mostra as Figuras 7.7 e 7.8. Neste sentido, foi adotado a variação sofrida por estes segmentos de reta para estimar, mesmo que de forma simplista, a dimensão topológica da área superficial oxidada. Em geral, com avanço da oxidação a vacância aumenta de tamanho quando comparado as espécies pertencentes a uma mesma região de oxidação. Entretanto, no caso dos nanotubos, comparando as estruturas do estágio I (Figura 7.7a), nota-se que há uma pequena contração da superfície oxidada quando foram observadas as regiões da tampa e tubular (o mesmo ocorre entre as estruturas do estágio II – Figura 7.7b); já no estágio III o oposto é observado (Figura 7.7c). A variação média sofrida pela região tubular oxidada entre as estruturas NTCox-I e NTCox-III pode chegar a quase 3,0 Å nas duas direções de segmento de reta destacados. No caso dos *nanohorns*, a região tubular oxidada mostra-se mais contraída na direção longitudinal (reta vermelha) e mais alongada na direção transversal (reta azul) em comparação a região da tampa oxidada dentro de cada estágio. A variação média sofrida entre as estruturas NHox-I e NHox-IV oxidadas na região tubular chegam 5 Å e 2,5 Å nas direções longitudinal e transversal, respectivamente. Considerando a região da tampa oxidada estas variações estão em torno de 4 Å nas duas direções definidas. Ter uma noção da dimensão da área oxidada destas nanoestruturas é importante, principalmente em estudos do processo de liberação da molécula de cisplatina dos complexos de inclusão cDDP@NTC e CDDP@NH estudados neste trabalho. Pode se dizer que o defeito gerado pelo último estágio de oxidação considerado para as moléculas de NTCox e NHox estudadas pode ser suficiente para cálculos teóricos futuros simulando a saída da droga da cavidade destas nanoestruturas. Naturalmente, este processo pode ainda ser mais fácil aumentando-se o número de estágios completos de oxidação, desde que a molécula final oxidada seja estruturalmente e energeticamente suficientemente estável.

Nanotubo de Carbono

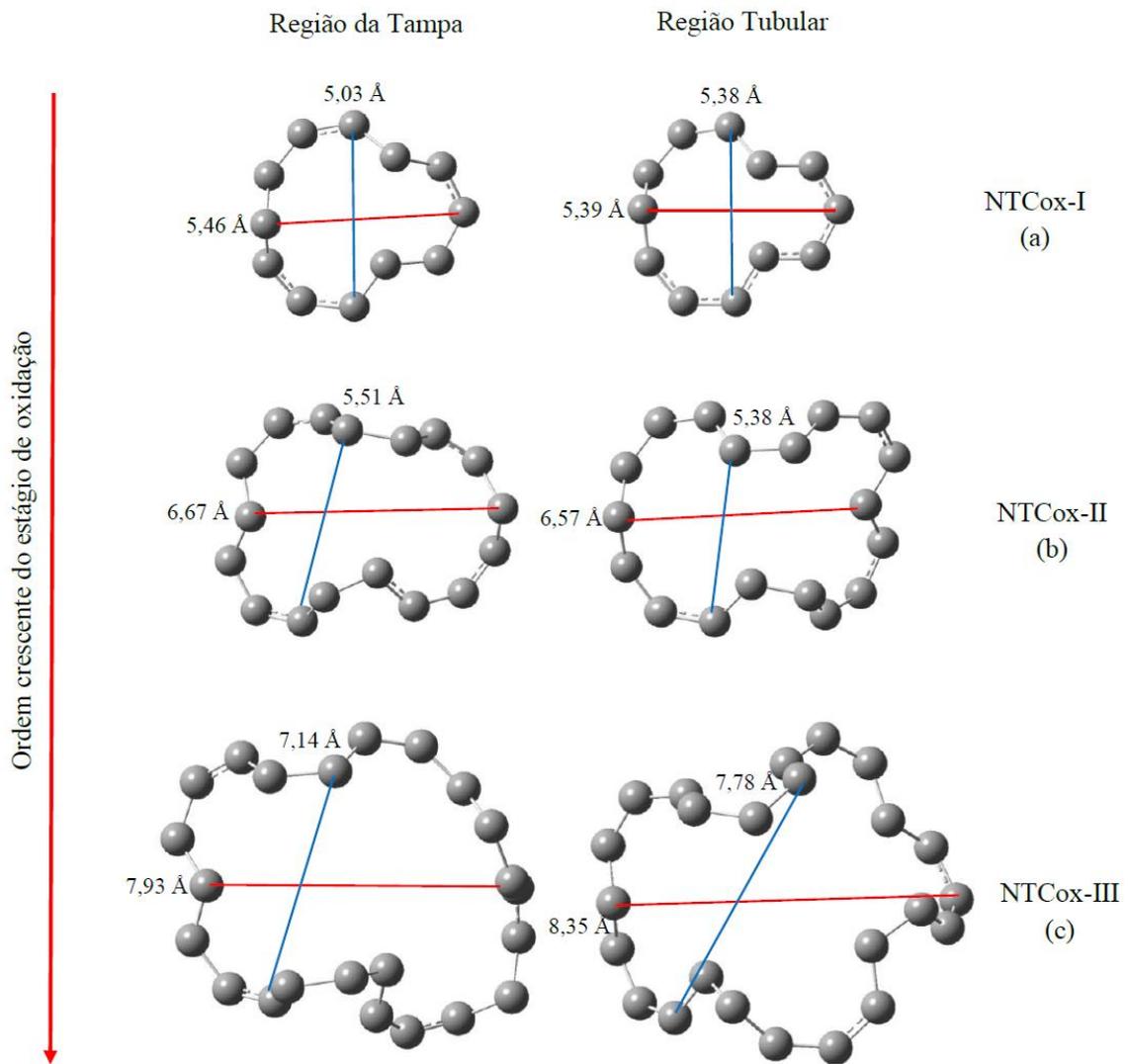


Figura 7.7 Variação observada entre os defeitos gerados pelo avanço dos estágios de oxidação adotados para gerar as estruturas finais de NTCox-III oxidadas nas regiões da tampa e tubular.

Nanohorn

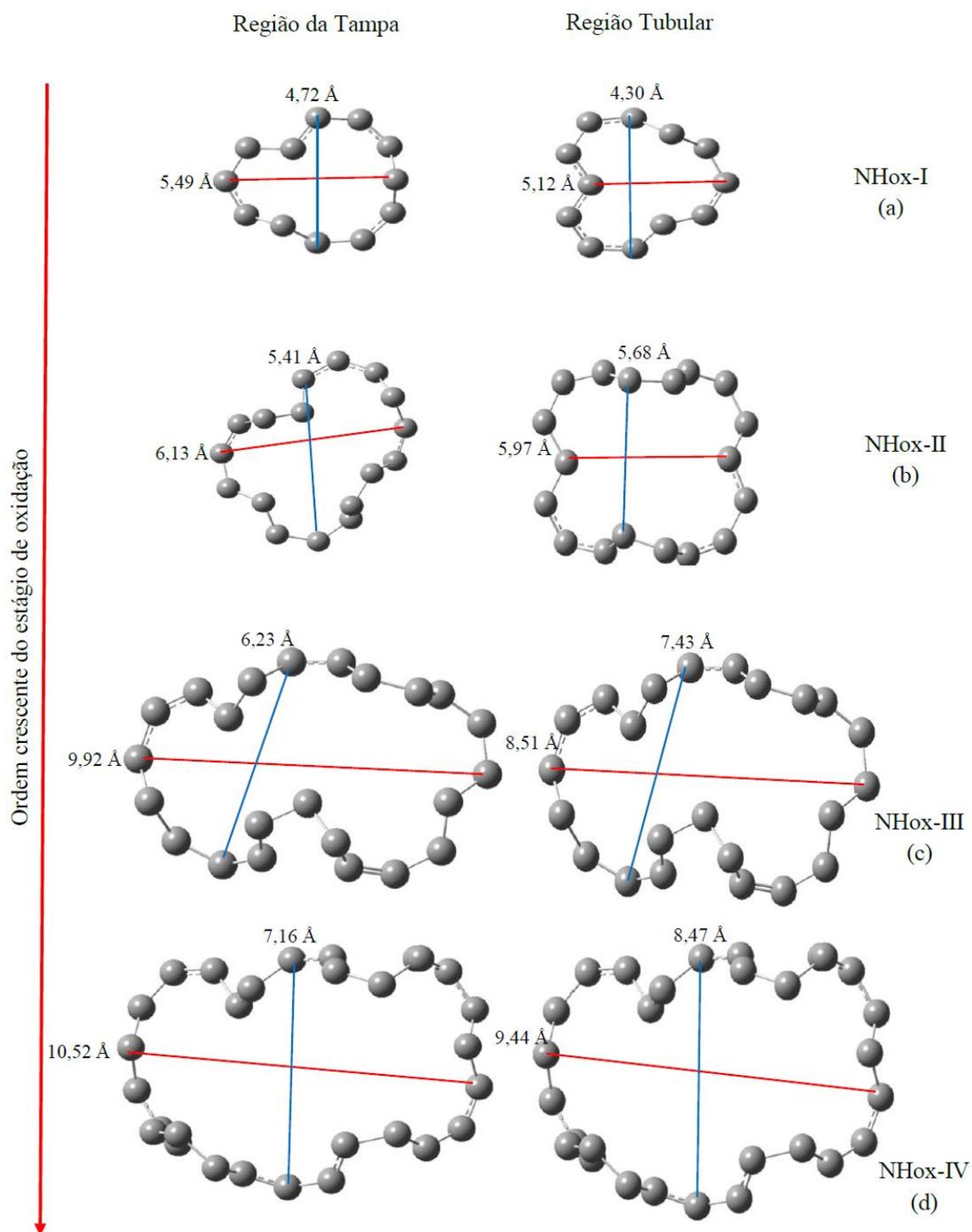


Figura 7.8 Variação observada entre os defeitos gerados pelo avanço dos estágios de oxidação adotados para gerar as estruturas finais de NHox-IV oxidadas nas regiões da tampa e tubular.

Para finalizar, as energias relativas de oxidação (ΔE_{oxi}) entre as moléculas de NTCox e NHox otimizadas no nível B3LYP/6-31G foram calculadas de acordo com a Equação 7.1 e seus valores são mostrados na Tabela 7.5. A partir desta tabela pode ser visto que todas as estruturas são energeticamente favoráveis. Uma diferença de energia de aproximadamente 77 kcal mol^{-1} foi encontrada entre os estágios I e II para formar os modelos NTCox-II e NHox-II oxidados na tampa. Para a formação da espécie NHox-II oxidada na região tubular, esta diferença chega a ser duas vezes maior ($\sim 133 \text{ kcal mol}^{-1}$). Quando a ΔE_{oxi} para formar as espécies oxidadas finais na região tubular foi considerada, foi observado que estes valores diminuem consideravelmente estando em torno de 15 kcal mol^{-1} entre as espécies NTCox-III e NTCox-II e, duas vezes maior ($\sim 35 \text{ kcal mol}^{-1}$) entre as espécies NHox-IV e NHox-III. A conversão de átomos de carbono da região de defeito (pentágonos de carbono na tampa) dos modelos NTC e NH em átomos de carbono tetragonais (como exemplo, o átomo de carbono onde há a ligação dos grupos carboxila e hidroxila nos modelos oxidados) é energeticamente favorável e, assim, a região da tampa pode ter uma maior reatividade química em relação ao restante da superfície destas nanoestruturas^{10,11}. Além disso, a oxidação na tampa alivia as tensões das ligações C-C que definem os arranjos pentagonais nesta região. Este alívio de tensão estrutural também ocorre nas espécies oxidadas na região tubular, no entanto, este efeito depende de variações estruturais mais específicas. Desta forma, os menores valores de ΔE_{oxi} na Tabela 7.5 para as espécies oxidadas na tampa pode ser justificado. Porém, um limite de relaxação estrutural foi observado durante a otimização de geometria das moléculas oxidadas finais, onde um maior número de grupos orgânicos está presente. Desta forma, as moléculas tornam-se mais rígidas e são menos sensíveis aos efeitos de alívio de tensão estrutural das ligações C-C que formam os sítios de defeito destas nanoestruturas. Isso explica a pequena diferença média ($\sim 0,75 \text{ \AA}$) entre as vacâncias formadas pela região da tampa oxidada (Figuras 7.8c e 7.8d) entre os modelos NHox-III e NHox-IV.

Tabela 7.5 Energias de formação das espécies oxidadas (ΔE_{oxi}) de NTCox e NHox para cada estágio oxidativo. Todos os valores estão em kcal mol⁻¹.

Superfície Oxidada		Processos	ΔE_{oxi} B3LYP/6-31G
Nanotubo de carbono	Tampa	CNT + 2O ₂ + H ₂ O → CNT _{ox} -I	-144,5
		CNT _{ox} -I + 2O ₂ + H ₂ O → CNT _{ox} -II	-222,1
		CNT _{ox} -II + 2O ₂ + H ₂ O → CNT _{ox} -III	-214,8
	Tubular	CNT + 2O ₂ + H ₂ O → CNT _{ox} -I	-112,9
		CNT _{ox} -I + 2O ₂ + H ₂ O → CNT _{ox} -II	-151,3
		CNT _{ox} -II + 2O ₂ + H ₂ O → CNT _{ox} -III	-166,3
Nanohorn	Tampa	CNC + 2O ₂ + H ₂ O → CNC _{ox} -I	-134,5
		CNC _{ox} -I + 2O ₂ + H ₂ O → CNC _{ox} -II	-211,8
		CNC _{ox} -II + 2O ₂ + H ₂ O → CNC _{ox} -III	-97,6
		CNC _{ox} -III + 2O ₂ + H ₂ O → CNC _{ox} -IV	-233,3
	Tubular	CNC + 2O ₂ + H ₂ O → CNC _{ox} -I	-85,8
		CNC _{ox} -I + 2O ₂ + H ₂ O → CNC _{ox} -II	-218,1
		CNC _{ox} -II + 2O ₂ + H ₂ O → CNC _{ox} -III	-154,8
		CNC _{ox} -III + 2O ₂ + H ₂ O → CNC _{ox} -IV	-189,0

7.3 Referências Bibliográficas

- (1) Jung, H. J.; Kim, Y. -J.; Han, J. H.; Yudasaka, M.; Iijima, S.; Kanoh, H.; Kim, Y. H.; Kaneko, K.; Yang, C. -M. *J. Phys. Chem. C* (2013) 117, 25877.
- (2) Yuge, R.; Miyawaki, J.; Ichihashi, T.; Kuroshima, S.; Yoshitake, T.; Ohkawa, T.; Aoki, Y.; Iijima, I.; Yudasaka, M. *ACS NANO* (2010) 4, 7337.
- (3) Antolini, E. *Appl. Catal. B* (2009) 88, 1.
- (4) Maiti, U. N. ; Lee, W. J.; Lee, J. M. ; Oh, Y.; Kim, J. Y.; Kim, J. E.; Shim, J.; Han, T. H.; Kim, S. O. *Adv. Mater.* (2014) 26, 40.
- (5) Cui, X.; Li, C. M.; Zanga, J.; Yu, S. *Biosens. Bioelectron* (2007) 22, 3288.
- (6) Guven, A.; Rusakova, I. A.; Lewis, M. T.; Wilson, L. J. *Biomaterials* (2012) 33, 1455.
- (7) De Souza, L. A.; Nogueira, C. A. S.; Lopes, J. F.; Dos Santos, H. F.; De Almeida, W. B. *J. Inorg. Biochem.* (2013) 129, 71.
- (8) Dai, J.; Giannozzi, P.; Yuan, J. *Surf. Sci.* (2009) 603, 3234.
- (9) Da Silva Jr., A. M.; Dos Santos, H. F.; Giannozzi, P. *Chem. Phys. Lett.* (2013) 582, 123.
- (10) Kuznetsova, A.; Mawhinney, D. B.; Naumenko, V.; Yates, J. T.; Liu, J.; Smalley, R. E. *Chem. Phys. Lett.* (2000) 321, 292.
- (11) Moon, C. -Y.; Kim, Y. -S.; Lee, E. -C.; Jin, Y. -G; Chang, K. J. *Phys. Rev. B: Condens. Matter. Mater. Phys.* (2002) 65, 1.
- (12) Silva, W. M.; Ribeiro, H.; Seara, L. M.; Calado, H. D. R.; Ferlauto, A. S.; Paniago, R. M.; Leite, C. F.; Silva, G. G. *J. Braz. Chem. Soc.* (2012) 23, 1078.
- (13) Silva, W. M.; Ribeiro, H.; Neves, J. C.; Calado, H. D. R.; Garcia, F. G.; Silva, G. G. *J Therm. Anal. Calorim.* (2014) 115, 1021.
- (14) Hamon, M. A.; Stensaas, K. L.; Sugar, M. A.; Tumminello, K. C.; Allred, A. K. *Chem. Phys. Lett.* (2007) 447, 1.
- (15) Da Silva Jr., A. M.; Junqueira, G. M. A.; Anconi, C. P. A.; Dos Santos, H. F. *J. Phys. Chem. C* (2009) 113, 10070.
- (16) Dos Santos, H. F.; De Souza, L. A.; De Almeida, W. B.; Heine, T. *J. Phys. Chem. C* (2014) 118, 24761.
- (17) Terrones, H.; Terrones, M. *New J. Phys.* (2003) 5, 1.
- (18) Yudasaka, M.; Iijima, S.; Crespi, V. H. *Top. Appl. Phys.* (2008) 111, 605.

- (19) Saikia, N.; Deka, R. C. *Chem. Phys. Lett.* (2010) 500, 65.
- (20) Nongnual, T.; Nokbin, S.; Khongpracha, P.; Bopp, P. A.; Limtrakul, J. *Carbon* (2010) 48, 1524.
- (21) Kumar, I.; Rana, S.; Cho, J. W. *Chem. Eur. J.* (2011) 17, 11092.
- (22) Su, Y.; Pei, S.; Du, J.; Liu, W. –B.; Liu, C.; Cheng, H. –M. *Carbon* (2013) 53, 4.
- (23) Xu, P.; Loomis, J.; Panchapakesan, B. *Appl. Phys. Lett.* (2012) 100, 1.
- (24) Feng, X.; Gao, W.; Zhou, S.; Shi, H.; Huang, H.; Song, W. *Anal. Chim. Acta* (2013) 805, 36.
- (25) Namaziam, M.; Halvani, S. *J. Chem. Thermodyn.* (2006) 38, 1495.
- (26) De Abreu, H. A.; De Almeida, W. B.; Duarte, H. A. *Chem. Phys. Lett.* (2004) 383, 47.

CAPÍTULO 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Este trabalho de doutorado teve como objetivo estudar a nível molecular os sistemas de armazenamento e liberação controlada de drogas de platina(II) formados *nanohorns* e nanotubos de carbono através da teoria do funcional de densidade. Foram avaliados seus aspectos estruturais e energéticos, além da caracterização dos complexos estudados via cálculos teóricos dos espectros de RMN.

Em um primeiro momento, um estudo de distintos modelos moleculares de *nanohorns* foi realizado abrangendo a faixa de ângulo do cone de 19° a 113° bem como o número de pentágonos relacionados que compõem as diferentes topologias da extremidade da nanoestrutura. As análises de estrutura local indicaram a presença de ligações C-C curtas (1,36-1,41 Å) para os sítios pentágono-pentágono e pentágono-hexágono e, ligações médias C-C em torno de 1,42 Å para a região tubular, em boa concordância com os resultados de cálculos *ab initio* citados na literatura. Em relação a energia das distintas espécies de NH, nossos cálculos revelaram que a estabilidade molecular está relacionada com o número de pentágonos da extremidade fechada do NH. Determinamos que as estruturas que possuem maior número de ligações pentágono-pentágono são consideradas menos estáveis.

A partir do estudo anterior, selecionamos aquela estrutura de *nanohorn* mais adequada para construirmos os primeiros modelos de complexos de inclusão do tipo cDDP@NH. A molécula de *nanohorn* nomeada **4d** foi a escolhida como hospedeira na modelagem molecular do complexo de inclusão por possuir o maior diâmetro interno (aquele medido mais próximo da extremidade fechada) capaz de alojar a droga, formando complexos mais estáveis. A correção feita pelo BSSE das energias de formação dos complexos estudados revelaram ser nossos melhores resultados de estabilização energética. Os cálculos de carga usando a metodologia CHelpG indicaram que a natureza da interação entre as moléculas de cDDP e NH pode ser do tipo eletrostática. A caracterização espectroscópica dos complexos foi feita com base em cálculos teóricos dos espectros de RMN. Foram destacados que os deslocamentos químicos de ¹H (prótons do grupo NH₃) e ¹⁵N da molécula de cisplatina na geometria do complexo podem vir a ser facilmente identificadas em experimentos de RMN para averiguar a formação dos complexos de inclusão cDDP@NH.

Utilizando o mesmo modelo de *nanohorn* **4d**, expandimos nossos estudos para a formação de complexos de inclusão com bisplatina. Uma análise prévia dos confôrmeros para o grupo espaçador 1,4-diaminobutano foi realizada com o objetivo de formarmos complexos dinucleares de platina(II) mais estáveis. Sendo assim, sete formas para a molécula de bisplatina resultante foram usadas para a construção dos complexos de inclusão bisPt@NH. De forma geral, observamos que todos complexos são favorecidos energeticamente e, novamente, as energias corrigidas pelo BSSE mostraram ser os nossos melhores resultados. A análise local de cargas CHelpg revelou que estes complexos, também podem ser estabilizados eletrostaticamente e o grau de interação encontrado está condizente com a ordem de estabilidade estabelecida entre os complexos bisPt@NH propostos. A continuidade desta parte do trabalho consiste na caracterização teórica via cálculos de RMN para os complexos mais estáveis dentre as sete formas estudadas. Assim como no caso dos complexos de cDDP@NH, esperamos futuramente que estes cálculos possam nos trazer informações importantes sobre a formação destes tipos de complexos.

O último tipo de complexo estudado foi aquele constituído pelo nanotubo de carbono como hospedeiro da droga cisplatina. Confrontamos o nível de teoria (B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ) até então adotado ao longo do trabalho com os cálculos de energia de formação dos complexos propostos a partir de cálculos de SP no nível M06-2x/6-31G(d,p)/LANL2DZ. De acordo com nossos resultados, o primeiro nível de teoria revelou que os complexos de adsorção externa cDDP#NTC eram mais estáveis; em contrapartida, as energias obtidas pelo cálculo de SP mostraram que os complexos de inclusão cDDP@NTC são os mais estáveis, destacando aquele em que a droga está alojada mais proximamente da extremidade fechada do nanotubo. Novamente, os cálculos teóricos dos espectros de RMN mostraram ser uma importante ferramenta na caracterização espectroscópica deste tipo de complexo. Deslocamentos químicos de ^1H e ^{15}N na faixa de 20-21 ppm para o complexo VI (onde a cDDP está situada internamente e no meio do nanotubo) podem vir a ser facilmente identificadas em experimentos com estes complexos. Dessa forma, concluímos que para a dimensão molecular dos complexos de inclusão formados por cisplatina com *nanohorn* e nanotubo de carbono aqui estudados, o método DFT através do seu funcional de densidade B3LYP em conjunto com a função de base 6-31G(d,p) podem ser suficientemente válidos para a investigação destes compostos.

Finalizamos este trabalho, expondo nossos primeiros resultados dos aspectos estruturais e energéticos da oxidação dos modelos de NTC e NH utilizados para formarem os complexos de inclusão. Através de um mecanismo oxidativo previamente estudado e divulgado na literatura, buscamos modelar a região oxidada (tampa e tubular) destas nanoestruturas pela adição de grupos orgânicos específicos de acordo com o mecanismo adotado. A partir do nível de teoria utilizado até o momento, concluímos que a oxidação na tampa destas nanoestruturas é mais favorecida energeticamente, uma vez que, as ligações C-C mais tensionadas correspondentes aos sítios de defeito (pentágonos) são aliviadas pela adição dos grupos orgânicos, diminuindo a energia das espécies NTCox e NHox formadas. Como continuidade desta parte do trabalho, estamos nos empenhando em redimensionar estes sistemas, de modo que, possamos viabilizar dentro de nossos recursos computacionais a realização dos cálculos teóricos dos modos vibracionais na região do IR e Raman, além de estimarmos os valores de pK_a das carboxilas geradas nas regiões oxidadas das espécies finais NTCox-III e NHox-IV. Estas estruturas oxidadas serão futuramente utilizadas para formação de novos complexos de inclusão e simulação por dinâmica molecular da liberação da cisplatina por meio das vacâncias geradas na superfície oxidada.

Diante dos resultados alcançados e de todas as dificuldades enfrentadas, esta Tese teve o intuito de compreender a possível interação entre as moléculas de cisplatina e os nanocompostos de carbono considerados na formação de complexos moleculares que se mostram promissores no tratamento quimioterápico de diversos tipos de câncer. Acreditamos que muito ainda deve ser estudado para elucidarmos da forma mais clara possível as variáveis destes sistemas, tais como, o mecanismo de liberação da droga, toxicidade e sua atividade biológica. Assim, estudar nanocompostos de carbono representa um grande desafio!

CAPÍTULO 9 APÊNDICE: PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O PERÍODO 2011-2015

9.1 Participações em Eventos Científicos

1. Structure, stability and infrared spectrum of capped carbono cones: A DFTB Study. (Apresentação de pôster)

De Souza, L. A.; Heine, T.; Dos Santos, H. F.; De Almeida, W. B.

XVI Simpósio Brasileiro de Química Teórica, Ouro Preto, MG, novembro de **2011**.

2. DFT study of complexes formed with the antitumor drug cisplatin adsorbed outside/into carbon nanohorns. (Apresentação de pôster)

De Souza, L. A.; Nogueira, C. A. S.; Lopes, J. F.; Dos Santos, H. F.; De Almeida, W. B.

XXXVIII Congress of Theoretical Chemists of Latin Expression, Natal, RN, dezembro de **2012**.

3. Theoretical study of carbono nanotubes as cisplatin hosts. (Apresentação de pôster)

Nogueira, C. A. S.; De Souza, L. A.; Lopes, J. F.; Dos Santos, H. F.; De Almeida, W. B.

XXXVIII Congress of Theoretical Chemists of Latin Expression, Natal, RN, dezembro de **2012**.

9.2 Artigos Científicos

1. DFT study of cisplatin@carbon nanohorns complexes.

De Souza, L. A.; Nogueira, C. A. S.; Lopes, J. F.; Dos Santos, H. F.; De Almeida, W. B.

Journal of Inorganic Biochemistry 129 (**2013**) 71.

2. Structure, stability, and infrared spectrum of capped carbono cones: A DFTB study.

Dos Santos, H. F.; De Souza, L. A.; De Almeida, W. B.; Heine, T.

The Journal of Physical Chemistry C 118 (**2014**) 24761.

3. Theoretical study of the formation of inclusion complex between cisplatin and single wall carbono nanotube.

De Souza, L. A.; Nogueira, C. A. S.; Lopes, J. F.; Dos Santos, H. F.; De Almeida, W. B.
Artigo aceito para publicação no The Journal of Physical Chemistry C e 25 de março de 2015.

4. Theoretical And experiemental study of the formation of inclusion complex between cisplatin and single wall carbono nanotube.

De Souza, L. A.; Ortega, P. F. R.; Nogueira, C. A. S.; Lopes, J. F.; Calado, H. D. R.; Lavall, R. L.; Silva, G. G.; Dos Santos, H. F.; De Almeida, W. B.
Artigo de colaboração em preparação.

5. Structures of oxidized single walled carbon nanotubes and nanohorns: A DFT study.

De Souza, L. A.; Nogueira, C. A. S.; De Almeida, W. B.; Dos Santos, H. F.
Artigo em preparação.