



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CAMPUS UFRJ-MACAÉ
Professor Aloísio Teixeira



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO MULTIDISCIPLINAR UFRJ-MACAÉ
INSTITUTO MULTIDISCIPLINAR DE QUÍMICA

LETÍCIA DE SOUSA AMORIM

DESENVOLVIMENTO DE PROTOCOLO COMPUTACIONAL PARA O ESTUDO DA
REAÇÃO DE AQUAÇÃO DE COMPLEXOS DE Pt(II) COM LIGANTES
NITROGENADOS COM POTENCIAL ANTINEOPLÁSICO

MACAÉ - RJ
2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO MULTIDISCIPLINAR UFRJ-MACAÉ
INSTITUTO MULTIDISCIPLINAR DE QUÍMICA

LETÍCIA DE SOUSA AMORIM

DESENVOLVIMENTO DE PROTOCOLO COMPUTACIONAL PARA O ESTUDO DA
REAÇÃO DE AQUAÇÃO DE COMPLEXOS DE Pt(II) COM LIGANTES
NITROGENADOS COM POTENCIAL ANTINEOPLÁSICO

Projeto Final de Curso apresentado como
requisito parcial para obtenção de grau de
Bacharel em Química pela Universidade
Federal do Rio de Janeiro, Centro
Multidisciplinar UFRJ-Macaé – Instituto
Multidisciplinar de Química.

ORIENTADOR: DIEGO FERNANDO DA SILVA PASCHOAL

MACAÉ - RJ
2022

CIP - Catalogação na Publicação

A524

Amorim, Leticia de Sousa

Desenvolvimento de protocolo computacional para o estudo da reação de aquação de complexos de pt (II) com ligantes nitrogenados com potencial antineoplásico / Leticia de Sousa Amorim - Macaé, 20122.

42 f.

Orientador(a): Diego Fernando da Silva Paschoal.

Trabalho de conclusão de curso (graduação) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto Multidisciplinar de Química, Bacharel em Química, 2022.

1. Câncer – tratamento. 2. Cisplatina (Química). 3. Cinética. I. Paschoal, Diego Fernando da Silva, orient. II. Título.

CDD 540

LETÍCIA DE SOUSA AMORIM

DESENVOLVIMENTO DE PROTOCOLO COMPUTACIONAL PARA O ESTUDO DA REAÇÃO DE AQUAÇÃO DE COMPLEXOS DE Pt(II) COM LIGANTES NITROGENADOS COM POTENCIAL ANTINEOPLÁSICO

Projeto Final de Curso defendido e aprovado como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Química pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé – Instituto Multidisciplinar de Química.

Macaé, 09 de março de 2022.

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Diego Fernando da Silva Paschoal (Presidente da Banca)
UFRJ/Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé
<http://lattes.cnpq.br/2814348897103695>

Prof. Dr. Willian Tássio Gomes Novato
UFRJ/Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé
<http://lattes.cnpq.br/7402297829650438>

Prof. Dr. Leonardo Aparecido de Souza
UERJ/Instituto de Química
<http://lattes.cnpq.br/8450258928061499>

AGRADECIMENTOS

Primeiramente aos meus pais, Renata e Alexandre, por todo apoio, confiança, incentivo e investimento em mim e nos meus estudos. Por me acompanharem em todos os momentos e por nunca medirem esforços para me ver bem. Ao meu irmão, Gabriel, por todos os momentos de companheirismo nessa caminhada.

Ao meu marido, Luis Felipe, por todos os anos de parceria, por todo o apoio e suporte. Por todos os dias difíceis em que estive ao meu lado. Obrigada por tudo.

A minha psicóloga, Carolina, pelo imenso suporte emocional e carinho durante todo o tempo.

Ao meu orientador, Diego, por toda a paciência, orientação, dedicação e confiança. Obrigada pelos ensinamentos desde o meu primeiro período na UFRJ.

Aos meus colegas de laboratório, em especial a Larissa pelos ensinamentos no início das pesquisas.

A todos os meus professores ao longo da minha vida acadêmica.

Aos meus amigos da UERJ que me receberam com muito carinho e com os quais eu compartilhei momentos inesquecíveis e muito felizes. Em especial a Larissa, Eduarda e Luan.

A todos os meus amigos que, mesmo a distância, me deram apoio e suporte e entenderam minhas ausências em determinados momentos.

“Entre as pequenas coisas que não fazemos e as grandes que não podemos fazer, o perigo está em não tentarmos nenhuma.”

(Confúcio)

RESUMO

Desde a década de 1960, com a descoberta das atividades antitumorais da cisplatina, medicamentos à base de Pt(II) continuam a ter uma grande relevância no tratamento contra o câncer. Estudos indicam que tais complexos são ativados no meio intracelular pela reação de aquação e seu mecanismo de ação está relacionado à sua capacidade de se ligar ao DNA. Dessa forma, o presente trabalho visa um estudo acerca da cinética da reação de aquação da cisplatina, por meio de cálculos computacionais, tendo como objetivo a obtenção de um protocolo computacional adequado para a previsão da energia livre de Gibbs de ativação (ΔG_a) e constante de velocidade de segunda ordem (k_2), visando posterior aplicação em complexos de Pt(II) com ligantes nitrogenados. A reação de aquação da cisplatina foi estudada por meio da aproximação da supermolécula, considerando um mecanismo associativo, onde o estado de transição (TS) foi proposto como uma bipirâmide trigonal distorcida e o intermediário 1 (I_1) foi encontrado através de cálculo de coordenada intrínseca de reação (IRC). O ΔG_a foi calculado utilizando a equação: $\Delta G_a = G(\text{TS}) - G(I_1)$, e k_2 foi encontrado por meio da equação de Eyring-Polanyi. Foram analisadas as influências das funções de base dos ligantes e do funcional DFT na previsão das propriedades. Além disso, distintas funções de base para a platina também foram consideradas. Os efeitos do solvente foram considerados por meio do modelo contínuo de solvatação CPCM e os efeitos relativísticos escalares foram considerados em alguns protocolos por meio da aproximação Douglas-Kroll-Hess de 2ª Ordem (DKH2). Os resultados calculados sugerem que as funções de base para os ligantes def2-SVP, jorge-DZP-DKH e cc-pVDZ-DK apresentam a melhor descrição dos parâmetros cinéticos. Com relação ao funcional DFT, os funcionais GGA PWP e Híbrido B3LYP apresentaram os menores desvios relativos (DR) em relação ao valor experimental médio ($\Delta G_a = 22,94 \text{ kcal mol}^{-1}$). O menor DR para o ΔG_a foi de 0,09% ($\Delta G_a = 22,96 \text{ kcal mol}^{-1}$) para o protocolo PWP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM. No entanto, um total de 32 protocolos computacionais apresentaram valores de ΔG_a dentro da faixa experimental disponível na literatura ($\Delta G_a = 22,55 - 23,32 \text{ kcal mol}^{-1}$), com um DR máximo de apenas 1,66%, sendo considerados adequados para aplicação no estudo da reação de aquação de outros complexos de Pt(II) nitrogenados.

Palavras-chave: Câncer, Complexos de Pt(II), Cisplatina, Cinética, Aquação, Protocolo Computacional.

ABSTRACT

Since the 1960s, with the discovery of the antitumor activities of cisplatin, Pt(II)-based drugs continue to have great relevance in cancer treatment. Studies indicate that such complexes are activated in the intracellular environment by the aquation reaction and their mechanism of action is related to their ability to bind to DNA. Thus, the present work aims at a study about the kinetics of the cisplatin aquation reaction, through computational calculations, with the objective of obtaining a suitable computational protocol for predicting of the Gibbs free energy of activation (ΔG_a) and second-order rate constant (k_2), aiming at further application in Pt(II) complexes with nitrogenous ligands. The cisplatin aquation reaction was studied through the supermolecule approximation, considering an associative mechanism, where the transition state (TS) was proposed as a distorted trigonal bipyramidal and the intermediate 1 (I_1) was found through intrinsic reaction coordinate (IRC) calculation. The ΔG_a was calculated using the equation: $\Delta G_a = G(\text{TS}) - G(I_1)$, and k_2 was found using the Eyring-Polanyi equation. The role of the ligands basis sets and DFT functional in the prediction of the properties were analyzed. In addition, different platinum basis sets were also considered. Solvent effects were considered using the CPCM continuous solvation model and scalar relativistic effects were considered in some protocols using the 2nd-Order Douglas-Kroll-Hess (DKH2) approximation. The calculated results suggest that the ligands basis sets def2-SVP, jorge-DZP-DKH and cc-pVDZ-DK present the best description of the kinetic parameters. Regarding the DFT functional, the GGA PWP and Hybrid B3LYP functionals showed the smallest relative deviations (RD) in relation to the mean experimental value ($\Delta G_a = 22.94 \text{ kcal mol}^{-1}$). The lowest RD for ΔG_a was 0.09% ($\Delta G_a = 22.96 \text{ kcal mol}^{-1}$) for the PWP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM protocol. However, a total of 32 computational protocols presented ΔG_a values within the experimental range available in the literature ($\Delta G_a = 22.55 - 23.32 \text{ kcal mol}^{-1}$), with a maximum RD of only 1.66%, being considered suitable for application in the study of the aquation reaction of other Pt(II) complexes with nitrogenous ligands.

Keywords: Cancer, Pt(II) Complexes, Cisplatin, Kinetics, Aquation, Computational Protocol.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E GRÁFICOS

Figura 1. Fármacos à base de platina aprovados para uso quimioterápico no mundo. (A) Cisplatina, (B) Carboplatina, (C) Oxaliplatina.	15
Figura 2. Fármacos à base de platina aprovadas para uso quimioterápico em países específicos. (A) Nedaplatina (Japão), (B) Heptaplatina (Coreia do Sul), (C) Lobaplatina (China).	17
Figura 3. Representação do esquema de entrada da cisplatina na célula e posterior ligação ao DNA.	18
Figura 4. Interações da cisplatina com a adenina (A) e guanina (B).	19
Figura 5. Possíveis adutos formados entre a cisplatina e o DNA. (A) Intrafita, (B) Interfita, (C) Monofuncional, (D) Intermolecular.	19
Figura 6. Representação gráfica do perfil típico de uma reação com um mecanismo associativo. (Ea) Energia de ativação, (ΔG^0) Energia livre de Gibbs, (TS) Estado de transição, (I ₁) Intermediário.	21
Figura 7. Representação da primeira etapa da reação de aquação da cisplatina.	25
Figura 8. Estruturas otimizadas do (A) intermediário de reação (I ₁) e (B) estado de transição (TS). As imagens das estruturas foram obtidas com o programa Mercury 4.1.2.	26
Gráfico 1. Energia livre de Gibbs de ativação (ΔG_a) calculada para a primeira reação de aquação da cisplatina utilizando os protocolos computacionais apresentados na Tabela 3	30
Gráfico 2. Energia livre de Gibbs de ativação (ΔG_a) calculada para a primeira reação de aquação da cisplatina nos níveis Funcional-DFT/PTBS/LBS/CPCM e Funcional-DFT-DKH2/PTBS/LBS/CPCM.	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Funções de base utilizadas para a Pt na previsão da reatividade da cisplatina.	27
Tabela 2. Funções de base utilizadas para os ligantes (H, N, O e Cl) na previsão da reatividade da cisplatina.	27
Tabela 3. Protocolos computacionais utilizados para avaliação da influência das funções de base dos ligantes na previsão da ΔG_a	28
Tabela 4. Funcionais de DFT utilizados no presente estudo.	29
Tabela 5. Protocolos computacionais selecionados para avaliação da influência do funcional DFT na previsão da ΔG_a	31
Tabela 6. Protocolos computacionais com valores de ΔG_a calculada dentro da faixa experimental adotada.....	34

APÊNDICE

APÊNDICE A - Valores calculados para a energia livre de Gibbs de ativação (ΔG_a , kcal mol⁻¹), constante de velocidade de segunda ordem (k_2 , M⁻¹ s⁻¹) e seus respectivos desvios relativos (DR, %) para a primeira reação de aquação da cisplatina com os protocolos computacionais apresentados na Tabela 3..... 41

APÊNDICE B - Valores calculados para a energia livre de Gibbs de ativação (ΔG_a , kcal mol⁻¹) e seus respectivos desvios relativos (DR, %) para a primeira reação de aquação da cisplatina nos níveis Funcional-DFT/PTBS/LBS/CPCM e Funcional-DFT-DKH2/PTBS/LBS/CPCM. 42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CGTO - Orbitais do tipo Gaussianas contraído (do inglês, Contracted Gaussian-Type Orbitals)

Cl - Cloro

CPCM - Modelo contínuo polarizável condutor (do inglês, Conductor-like Polarizable Continuum Model)

DACH – Diaminociclohexano

DFT - Teoria do Funcional de Densidade (do inglês, Density Functional Theory)

DKH - Douglas-Kroll-Hess

DNA - Ácido desoxirribonucleico

ECP – Potencial de caroço efetivo (do inglês, Effective Core Potential)

FDA - Food and Drugs Administration

GLOBOCAN - Global Cancer Statistics

HF – Hartree-Fock

I – Intermediário de reação

INCA - Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva

IRC – Coordenada intrínseca de reação (do inglês, Intrinsic Reaction Coordinate)

IUPAC – União Internacional da Química Pura e Aplicada (do inglês, International Union of Pure and Applied Chemistry)

N- Nitrogênio

Pt – Platina

SEP - Superfície de energia potencial

TS - Estado de transição (do inglês, Transition State)

LISTA DE SÍMBOLOS

Cl^- – íon cloreto

ΔG_a – energia livre de Gibbs de ativação

ΔG^0 – energia livre de Gibbs

E_a – energia de ativação

k_2 – constante de velocidade de segunda ordem

k_B – constante de Boltzmann

h – constante de Planck

R – constante universal dos gases

T – temperatura

p – pressão

c^0 – concentração molar

DR – desvio relativo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	CÂNCER.....	14
1.2	COMPLEXOS DE Pt(II) NA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA	15
1.3	MECANISMO DE AÇÃO DOS COMPLEXOS DE Pt(II)	17
1.4	REAÇÃO DE AQUAÇÃO	20
2	OBJETIVOS	24
2.1	OBJETIVOS GERAIS	24
2.1.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
3	METODOLOGIA COMPUTACIONAL	25
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
4.1	ANÁLISE DO PAPEL DA FUNÇÃO DE BASE DOS LIGANTES	30
4.2	ANÁLISE DO PAPEL DO FUNCIONAL DFT	31
5	CONCLUSÕES	35
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
	APÊNDICE A	41
	APÊNDICE B	42

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER

Atualmente, o câncer é uma das principais causas de mortes em todo o mundo. Juntamente com as doenças cardiovasculares, ele figura como um significativo fator para mortes prematuras. Estimativas do ano de 2019, acerca da mortalidade global, mostram que mais de três quartos das 20,4 milhões de mortes prematuras, que se referem aos óbitos de pessoas de 30 a 70 anos, foram devidas a doenças não comunicáveis, ou não transmissíveis. Nesse cenário, a cada dez mortes prematuras, quatro foram consequências das doenças cardiovasculares e três dos cânceres (BRAY et al., 2021). Dados do Global Cancer Statistics (GLOBOCAN, 2020), apontam que ocorreram 19,3 milhões de novos casos de câncer no mundo no ano de 2020, sendo a doença responsável por quase 10 milhões de mortes no mesmo ano. Ainda, estima-se que ocorra um aumento de 47% na incidência da doença, chegando a 28,4 milhões de novos casos em 20 anos (PENG et al., 2021). No Brasil, segundo estimativa apresentada pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), ocorrerão, para cada ano do período de 2020 a 2022, 625 mil novos casos de câncer (INCA, 2019).

Naturalmente, as células normais que compõem os tecidos do corpo humano são capazes de se multiplicar através de um processo contínuo. Em sua maioria, essas células crescem, se dividem e morrem de forma ordenada, portanto, a proliferação celular não implica necessariamente em um problema (THULER, 2011). Esse processo se torna particularmente perigoso quando as células se reproduzem de maneira desordenada, desobedecendo os limites normais da divisão celular, e invadem e ocupam locais destinados a outras células no corpo. Essas características diferem, então, as células normais das células cancerosas. Uma célula anormal que apresente aumento de massa e proliferação fora de controle origina uma neoplasia, ou tumor. Entretanto, enquanto não ocorre invasão a outras partes do corpo, além do local original, esse tumor é classificado como benigno. A malignidade do tumor, que caracteriza o câncer, vem da capacidade de invasividade, que permite com que essas células se desprendam do tecido original e percorram a corrente sanguínea ou vasos linfáticos, originando outros tumores, denominados metástases, que costumam ocasionar a morte do portador de câncer (ALBERTS et al, 2017).

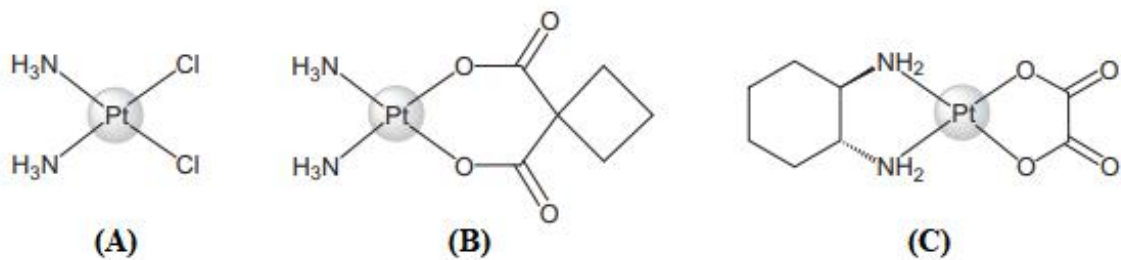
O câncer é uma doença multifatorial. A combinação de fatores genéticos e externos agindo simultaneamente é necessária para o desenvolvimento da doença (WHO, 2011). É amplamente aceito que o processo de formação do câncer, carcinogênese, se inicia por meio de

uma mutação genética, ou seja, de uma alteração no DNA da célula, e progride quando os mecanismos de reparação ou destruição celular falham (THULER, 2011). Evidências mostram que causas externas como uso de álcool e tabaco, ausência de dieta saudável, sedentarismo e exposição a agentes carcinogênicos no cotidiano são os principais fatores de risco para o câncer (INCA, 2021). Em relação ao tratamento da doença, o principal objetivo é melhorar a qualidade de vida do paciente, seja por meio da cura, da remissão da doença ou de cuidados paliativos. Existem três principais modalidades terapêuticas utilizadas no combate à doença: cirurgia, quimioterapia e radioterapia, que podem ser utilizadas em conjunto variando de acordo com a sensibilidade do tumor (THULER, 2011).

1.2 COMPLEXOS DE Pt(II) NA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

A respeito dos processos quimioterápicos, destaca-se o uso da *cis*-diaminodichloroplatina(II), ou cisplatina, um complexo de Pt(II), de geometria quadrática plana, que possui duas ligações Pt-N inertes e duas ligações Pt-Cl lábeis (Figura 1(A)) (LEGENDRE et al., 1999).

Figura 1. Fármacos à base de platina aprovados para uso quimioterápico no mundo. (A) Cisplatina, (B) Carboplatina, (C) Oxaliplatina.



Fonte: Extraída de DEO et al. (2018).

A descoberta das propriedades antitumorais da cisplatina em 1969, por Rosenberg, deu início à era dos fármacos antineoplásicos à base de platina (KLEIN e HAMBLEY, 2009). Após a cisplatina ter seu uso clínico aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), órgão americano responsável pelo controle de alimentos e medicamentos, em 1978, outros fármacos à base de platina também obtiveram a aprovação do órgão: a carboplatina, em 1989, e a oxaliplatina, em 2002 (Figura 1 (B) e (C)) (CHEFF e HALL, 2017).

A cisplatina é um dos melhores quimioterápicos à base de metal e é amplamente utilizada para tratamento de cânceres sólidos, tais como os de testículo, ovário, pulmão, colo do útero, bexiga, cabeça e pescoço. Entretanto, não é possível obter uma maior eficiência clínica com a cisplatina devido as muitas reações adversas geradas pelo seu uso. As principais reações relatadas são efeitos adversos como toxicidade gastrointestinal, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, ototoxicidade, neurotoxicidade e resistência ao fármaco (GHOSH, 2019).

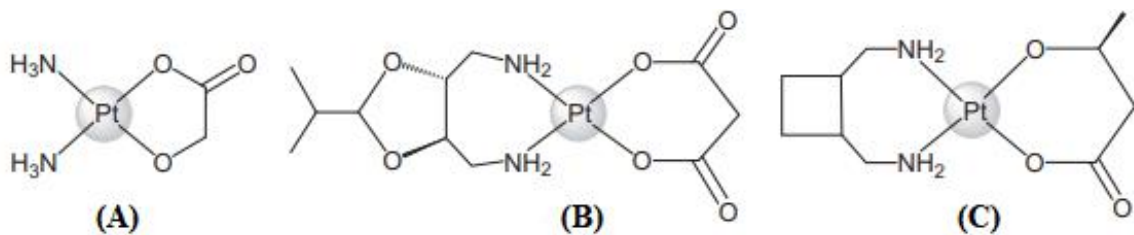
Os efeitos adversos ocorrem, pois, a maior parte dos fármacos quimioterápicos atuam de maneira inespecífica, podendo destruir também células saudáveis (CANCER RESEARCH UK, 2012). Estudos mostram que a toxicidade dos fármacos à base de platina está diretamente relacionada com a facilidade com que os grupos de saída sofrem aquação no meio intracelular. Em linhas gerais, a aquação rápida dos ligantes de saída causa uma maior ligação com as biomoléculas do organismo e maior toxicidade sistêmica, enquanto uma aquação mais lenta diminui significativamente a toxicidade, entretanto, também minimiza os efeitos antitumorais do fármaco (HAXTON e BURT, 2009). A maior parte dos efeitos adversos são temporários e desaparecem com o final do tratamento (CANCER RESEARCH UK, 2012), porém, a maior desvantagem do uso da cisplatina é a resistência natural ou adquirida que certos tipos de tumores apresentam (GHOSH, 2019). Diferentes fatores podem ocasionar a resistência à cisplatina, dentre eles a diminuição da absorção celular do fármaco, a diminuição da entrada ou aumento da saída do fármaco na célula e a desintoxicação provocada pela ligação da cisplatina aos grupos tióis no meio celular, visto a grande afinidade dos compostos de platina com ligantes contendo enxofre (GHOSH, 2019).

Essas limitações do uso da cisplatina motivaram a busca por outros complexos análogos. A carboplatina, fármaco de segunda geração, difere da cisplatina pela substituição dos ligantes cloretos por ligantes carboxilato, que apresentam uma menor velocidade de aquação. Ela se mostra mais estável e menos reativa, reduzindo, conseqüentemente, os efeitos adversos do tratamento e se mostrando mais tolerável para o paciente, entretanto, atuando na mesma gama de tumores que a cisplatina. Já a oxaliplatina apresenta, diferentemente da cisplatina, o ligante carreador diaminociclohexano (DACH) e o ligante abandonador oxalato. A presença do ligante DACH aumenta a lipofilicidade do complexo, o que resulta em uma maior entrada do fármaco na membrana celular. Além disso, os adutos formados entre a platina e o DNA apresentam uma conformação diferente das esperadas para a cisplatina e carboplatina. Essas características possibilitam que a oxaliplatina seja ativa em linhagens resistentes à cisplatina, embora em uma gama tumoral mais limitada. Cada fármaco apresenta certas vantagens sobre a cisplatina,

entretanto, não são capazes de substituir completamente sua eficácia clínica (GHOSH, 2019; PENG et al., 2021; WHEATE et al., 2010).

Nesse contexto, ressalta-se que alguns medicamentos à base de platina ainda estão em fases de testes clínicos e outros, como nedaplatina, heptaplatina e lobaplatina (Figura 2 (A), (B) e (C)), estão aprovados para uso clínico apenas em países específicos (CHEFF e HALL, 2017).

Figura 2. Fármacos à base de platina aprovadas para uso quimioterápico em países específicos. (A) Nedaplatina (Japão), (B) Heptaplatina (Coreia do Sul), (C) Lobaplatina (China).



Fonte: Extraída de DEO et al. (2018).

Os fármacos de platina continuam a desenvolver um trabalho de grande importância no combate ao câncer sendo, hoje, utilizados em aproximadamente 50% dos regimes de quimioterapia do câncer (KLEIN e HAMBLEY, 2009). Diante do cenário apresentado, é notável a grande importância e necessidade da busca por novos fármacos antineoplásicos, análogos à cisplatina, que sejam eficientes (GHOSH, 2019).

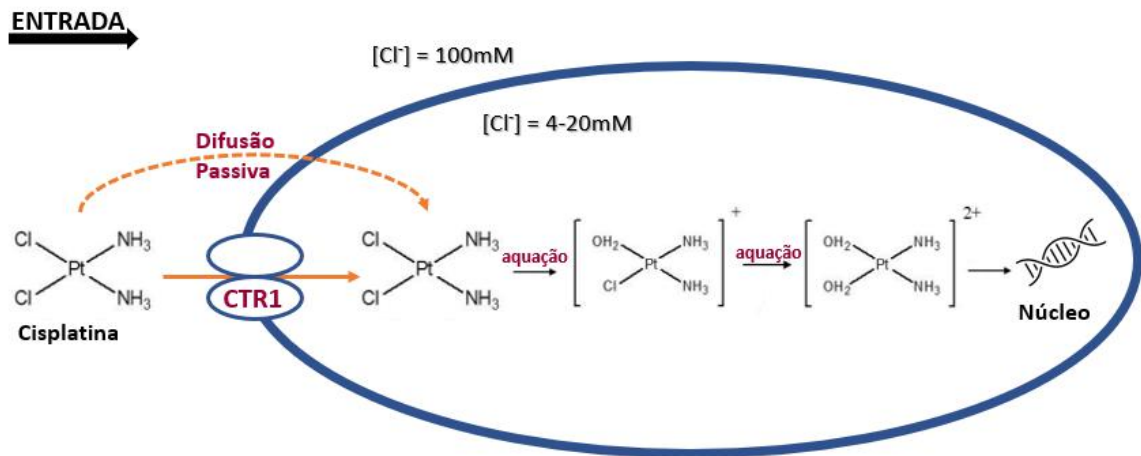
1.3 MECANISMO DE AÇÃO DOS COMPLEXOS DE Pt(II)

Os mecanismos de ação dos complexos de Pt(II) são propostos com base no mecanismo da cisplatina, o qual é melhor estudado e estruturado, já que o complexo é o metalofármaco mais eficaz no tratamento do câncer (PENG et al., 2021).

A cisplatina é administrada ao paciente por via intravenosa, em uma solução salina. Como a concentração de cloreto (Cl⁻) na corrente sanguínea é alta, aproximadamente 100mM, a cisplatina permanece neutra. No caminho percorrido até as células tumorais, a cisplatina pode se ligar às proteínas do plasma sanguíneo, resultando em desativação de grande parte aplicada, cerca de 65% a 95% (GHOSH, 2019). A cisplatina restante que chega às células doentes pode ser absorvida por duas maneiras, segundo estudos recentes: difusão passiva ou por transportadores de cobre. Na difusão passiva, a cisplatina atravessa a membrana celular como consequência da diferença de concentração entre os meios externo e interno. Já na segunda

proposta, a absorção celular ocorre devido à afinidade dos complexos de platina por proteínas transportadoras de cobre, do meio extracelular para o intracelular, mais especificamente as proteínas transportadoras de cobre de alta afinidade codificadas pelo gene CTR1. A mutação ou exclusão desse gene tem como resultado a diminuição do acúmulo e absorção da cisplatina nas células, além de aumentar a resistência celular ao complexo (GHOSH, 2019; KLEIN; HAMBLEY, 2009; PENG et al., 2021).

Figura 3. Representação do esquema de entrada da cisplatina na célula e posterior ligação ao DNA.



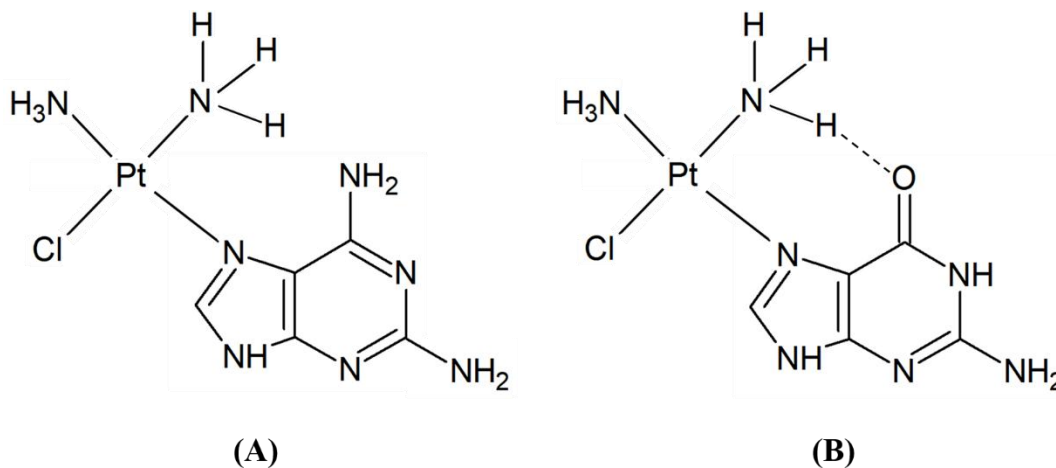
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Devido à diferença de concentração de Cl^- , que é mais baixa dentro da célula, 4-20mM, após a entrada no meio intracelular a molécula de cisplatina sofre um processo de aquação, onde um ou dois grupos Cl^- são substituídos por moléculas de água, e então se liga ao seu alvo principal, a molécula de DNA (Figura 3) (WHEATE et al., 2010). O composto mono ou diidratado é vulnerável o suficiente para se ligar às bases do DNA. Apesar das opções de potenciais sítios de ligação, estudos mostram que o composto de platina hidratado tem preferência pela posição do nitrogênio N_7 das bases purina, mais especificamente a guanina, devido à possibilidade da formação de ligação de hidrogênio do grupo amina da cisplatina com o oxigênio da guanina, o que não ocorre com a adenina (Figura 4) (AHMAD, 2017; GHOSH, 2019; KLEIN; HAMBLEY, 2009).

Após a interação do complexo com o DNA, diferentes tipos de adutos podem ser formados: monofuncionais, nos quais ocorre uma única ligação da platina com a molécula de DNA; bifuncionais, os quais podem ser formados pela ligação da platina a dois pares de bases nitrogenadas em uma mesma fita do DNA (intrafita) ou em fitas diferentes do DNA (interfita)

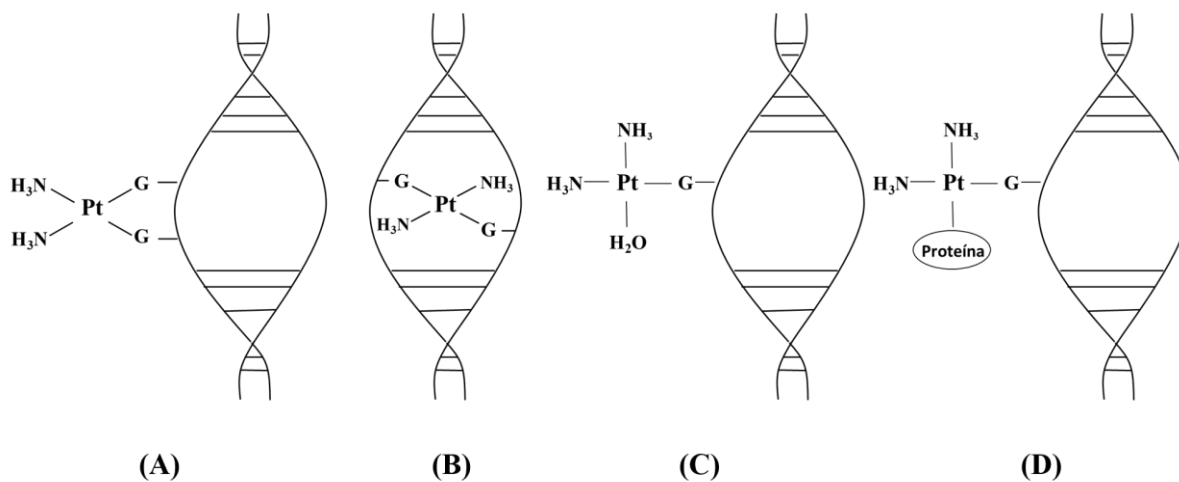
e, também, o aduto formado quando ocorre uma ligação da platina ao DNA e a uma proteína (intermolecular) (Figura 5) (AHMAD, 2017). Os adutos formados resultam em distorções na estrutura do DNA, interferindo no seu funcionamento normal, evitando processos de transcrição e replicação, resultando, dessa forma, no processo de apoptose. (WHEATE et al., 2010).

Figura 4. Interações da cisplatina com a adenina (A) e guanina (B).



Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura 5. Possíveis adutos formados entre a cisplatina e o DNA. (A) Intrafita, (B) Interfita, (C) Monofuncional, (D) Intermolecular.



Fonte: Elaborada pela própria autora.

1.4 REAÇÃO DE AQUAÇÃO

Como visto anteriormente, devido a diferença de concentração de Cl^- nos meios intra e extracelular, a cisplatina passa por substituições de ligantes. A reação de aquação é um passo fundamental para ativação do metalofármaco em condições fisiológicas, já que resulta na formação dos produtos que irão interagir com o DNA no núcleo da célula, *cis*-monoaquodiaminocloroplatina(II) e *cis*-diaquodiaminoplatina(II), e determina a velocidade na qual serão formados os adutos Pt-DNA. Para os complexos análogos à cisplatina, em geral, o processo ocorre de forma semelhante (COSTA et al., 2004, 2003).

É conhecido que, em compostos de Pt(II) com geometria quadrática plana, moléculas de água coordenadas são melhores grupos de saída do que os ligantes cloro, podendo facilmente serem substituídas por um nucleófilo mais forte (AHMAD, 2017; ARPALAHTI; MIKOLA; MAURISTO, 1993). Estudos comparando a citotoxicidade da cisplatina e de seu complexo monohidratado, $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]^+$, mostraram que a aquação resultou em significativo aumento no poder citotóxico do composto (AHMAD, 2017).

Fatores termodinâmicos e cinéticos controlam ou dimensionam as reações químicas. Os primeiros são funções de estado que regem a espontaneidade da reação, enquanto os segundos orientam em relação aos mecanismos e velocidades nos quais as reações ocorrem (ATKINS et al., 2010; MIESSLER et al., 2013).

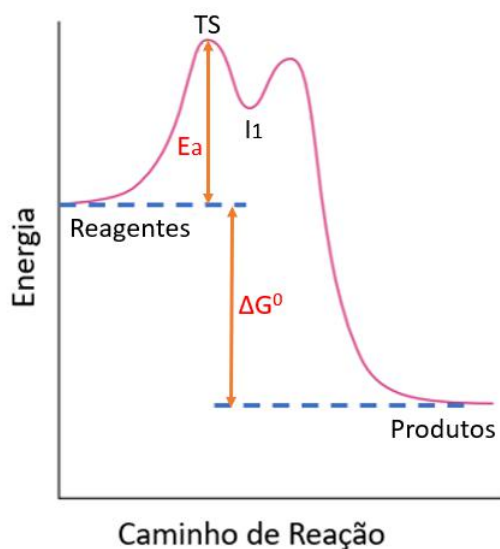
Termodinamicamente, um parâmetro fundamental na descrição de uma reação química é a energia livre de Gibbs, uma variação das energias livres dos produtos e reagentes. Quanto mais estável a espécie for, menor sua energia. Tal variação energética está relacionada com as variações de entalpia e entropia do sistema, independente do caminho da reação. A entalpia descreve as energias de quebra e formação de ligações e, em complexos metálicos, se relaciona com fatores como a energia de estabilização do campo cristalino, conformações e efeitos estéricos, energia de solvatação, entre outros. Já os efeitos entrópicos descrevem a liberdade de movimentação dos produtos e reagentes em uma reação. Uma variação de energia livre de Gibbs negativa, onde a energia livre dos produtos é menor que a dos reagentes, assume uma reação exergônica. Já uma variação de energia positiva implica em uma reação endergônica (ATKINS et al., 2010).

Cineticamente, o estudo da energia de ativação e da constante de velocidade apresenta grande importância no controle do desenvolvimento de uma reação química. Nesse contexto, a teoria do estado de transição foi desenvolvida afim de racionalizar as velocidades de reações elementares. Para tal, a teoria parte de uma condição de *quasi*-equilíbrio reacional, prevendo

uma dependência da constante de velocidade de uma reação com a temperatura, de forma que é possível determinar valores numéricos de entropia e entalpia de ativação, associadas a energia livre de Gibbs de ativação, para a formação de um estado de transição. (ANSLYN; DOUGHERTY, 2006). Um estado de transição, ou complexo ativado, é um conjunto de átomos, no topo da barreira de energia, que possui a mesma probabilidade de formar produtos ou reagentes, em uma reação elementar. (IUPAC, 2012).

O mecanismo de uma reação é a sequência de etapas elementares pela qual a reação acontece (ATKINS et al., 2010). O mecanismo envolvido nas reações de aquação de Pt(II) é denominado associativo, no qual os ligantes de entrada interagem com o complexo antes dos ligantes de saída o deixarem, originando um estado de transição (AHMAD, 2017; LOPES et al., 2009). Esse mecanismo comumente atua em reações de complexos d^8 de geometria quadrática plana (AGUILAR, 2012). As etapas do mecanismo diferem energeticamente, segundo a teoria do estado de transição. A reação se inicia em um mínimo de energia, os reagentes, passando por estruturas de energias mais altas, estados de transição e intermediários, e retornam para um ponto de mais baixa energia, os produtos, conforme representado na Figura (6) (MIESSLER et al., 2013).

Figura 6. Representação gráfica do perfil típico de uma reação com um mecanismo associativo. (Ea) Energia de ativação, (ΔG^0) Energia livre de Gibbs, (TS) Estado de transição, (I₁) Intermediário.



Fonte: Adaptado de ATKINS et al. (2010).

Em uma reação de substituição de ligantes, a energia de ativação está diretamente relacionada com a estabilidade do complexo de partida. Complexos termodinamicamente mais instáveis apresentarão uma baixa energia de ativação, reagindo com maior velocidade, enquanto

complexos com maior estabilidade termodinâmica irão reagir de forma mais lenta devido à maior energia a ser gasta para que ocorra o rompimento das ligações metal-ligante. (ATKINS et al., 2010; MIESSLER et al., 2013).

Através da Figura 6 é possível observar que a energia de ativação é consideravelmente elevada, logo a velocidade na qual a troca do primeiro ligante irá ocorrer será baixa. Isso acontece pois os complexos de Pt(II) são inertes, apresentam alta energia de estabilização do campo cristalino, sendo difícil romper as ligações metal-ligante. Como essa etapa é a mais lenta, ela é considerada a etapa determinante da velocidade (ATKINS et al., 2010). Dessa forma, para a cisplatina, é amplamente aceito que a etapa determinante da velocidade de ligação Pt-DNA é a perda do primeiro Cl⁻ e formação do complexo monohidratado. Em relação ao estado de transição formado, na reação de aquação da cisplatina, estudos sugerem uma geometria bipirâmide trigonal distorcida, afim de minimizar a repulsão entre os orbitais d da platina e os pares de elétrons dos ligantes de entrada e saída (AHMAD, 2017; LOPES et al., 2009; ZHANG; GUO; YOU, 2001).

Diante da importância da reação de aquação no processo de ativação química dos fármacos de Pt(II) no meio fisiológico, e da relação entre as taxas de velocidade de troca dos ligantes com a resposta biológica dos complexos, as propriedades termodinâmicas e cinéticas envolvidas na reação são importantes descritores a serem estudados na busca de novos complexos de Pt(II), análogos à cisplatina, com potencial antineoplásico (PASCHOAL et al., 2012). Com o vasto desenvolvimento da química computacional nos últimos anos, a modelagem teórica da química dos metais de transição demonstra fornecer descrições confiáveis acerca dos mecanismos reacionais dos complexos metálicos, auxiliando no estudo dessas reações (ZHANG; GUO; YOU, 2001).

Zhang, Guo e You, em 2001, estudaram a primeira e segunda aquação da cisplatina e a aquação do complexo [Pt(dien)Cl]⁺, em temperatura experimental, mostrando a importância da inclusão do efeito do solvente e utilizando uma gama de níveis de teoria, na qual estão incluídos métodos *ab initio* (Hartree-Fock(HF) e Pós-HF) e DFT. Pela primeira vez, foram obtidas e caracterizadas teoricamente as estruturas dos verdadeiros estados estacionários envolvidos na reação de aquação: reagente, intermediários, estado de transição e produto. Entretanto, os autores não avaliaram o efeito da utilização de diferentes conjuntos de funções de bases, incluindo relativísticas, para ligantes e metal (ZHANG; GUO; YOU, 2001).

Em 2003, Burda e colaboradores publicaram um estudo computacional *ab initio* a respeito da reação de aquação da cisplatina, transplatina e seus análogos de paládio. Foram obtidos valores de energias de Gibbs de ativação (ΔG_a) e constantes de velocidade (k). Apesar

de ter como resultados valores de ΔG_a qualitativamente coerentes com o experimental, devido a sua relação com a k ser exponencial, uma maior precisão se faz necessária. Dessa forma, uma análise abrangendo funcional DFT poderia ter sido uma alternativa para melhores resultados (BURDA et al., 2003).

Em 2012, Paschoal e colaboradores realizaram um amplo estudo acerca da influência do nível de teoria e funções de base para a previsão da estrutura e reatividade da cisplatina. Foram considerados diferentes níveis de teoria, incluindo métodos *ab initio* (HF e MP2) e DFT com distintos funcionais de densidade. Além disso, os autores propuseram uma nova função de base não relativística para todos os elétrons para o átomo de Pt, Pt-mDZP. Os resultados mostraram que os funcionais DFT híbridos apresentaram a melhor concordância com os dados experimentais, com o nível B3LYP/Pt-mDZP/6-31+G(d) apresentando um desvio relativo de apenas 0,5% para o ΔG_a da primeira reação de aquação da cisplatina. Porém, os autores não levaram em consideração em seu estudo os efeitos do solvente e relativísticos (PASCHOAL et al., 2012).

Por fim, em um estudo mais recente realizado por Paschoal e colaboradores (2021), a influência da função de base da platina e dos efeitos relativísticos na previsão da estrutura e da energia livre de Gibbs de ativação para a reação de aquação da cisplatina foi realizada, considerando também o efeito do solvente através do modelo implícito de solvatação C-PCM. Os autores mostraram que a inclusão dos efeitos do solvente tem um papel fundamental na previsão do ΔG_a . Além disso, os resultados mostram, com relação a função de base da platina, que o uso de um potencial de caroço efetivo (ECP) com uma função de base de valência de caráter triplo-zeta ou o uso de uma função de base relativística para todos os elétrons junto com o Hamiltoniano *quasi* relativístico de Douglas-Kroll-Hess de 2ª Ordem (DKH2) resultam em uma boa descrição do ΔG_a para a primeira reação de aquação da cisplatina. Apesar dos consideráveis resultados obtidos pelos autores, ainda restou uma lacuna no que se refere ao papel da função de base dos ligantes e do funcional DFT na previsão do ΔG_a (PASCHOAL et al., 2021).

Dessa forma, o presente trabalho visa estender a análise realizada por Paschoal e colaboradores (2021), avaliando a influência do funcional DFT e da função de base dos ligantes no estudo da cinética da reação de aquação da cisplatina, visando o desenvolvimento de novos fármacos antineoplásicos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

O presente trabalho tem como objetivo geral a obtenção de um protocolo computacional (Funcional DFT/Efeitos relativísticos/Função de base da platina/Função de base dos ligantes/Efeitos do solvente) adequado para a previsão da energia livre de Gibbs de ativação para a reação de aquação da cisplatina, visando a aplicação em estudos de cinética da reação de aquação de complexos de Pt(II) com ligantes nitrogenados.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

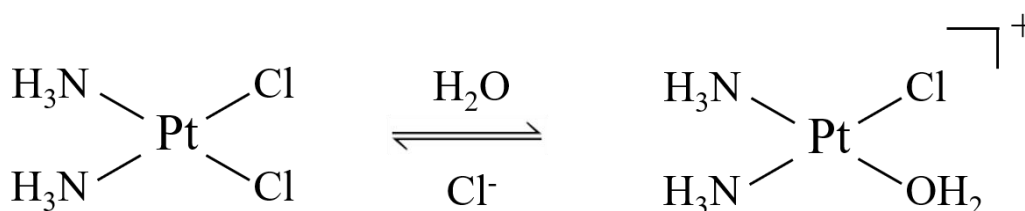
i. Avaliar a influência da função de base dos ligantes na previsão computacional da energia livre de Gibbs de ativação e constante de velocidade para a primeira reação de aquação da cisplatina.

ii. Avaliar a influência do funcional DFT na previsão computacional da energia livre de Gibbs de ativação e constante de velocidade para a primeira reação de aquação da cisplatina.

3 METODOLOGIA COMPUTACIONAL

A primeira etapa da reação de aquação da cisplatina foi analisada no presente trabalho. A Figura 7 representa o esquema reacional da etapa, onde o ligante cloreto (Cl^-) é substituído por uma molécula de água (H_2O), gerando um complexo monohidratado, o *cis*-monoaquodiaminocloroplatina(II) ($\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{OH}_2)\text{Cl}]^+$). A escolha da cisplatina foi realizada devido à literatura dispor de dados experimentais de energia livre de Gibbs de ativação (ΔG_a) para a sua reação de aquação, além de já ter sido utilizada como sistema modelos em trabalhos anteriores (PASCHOAL et al., 2012; 2021).

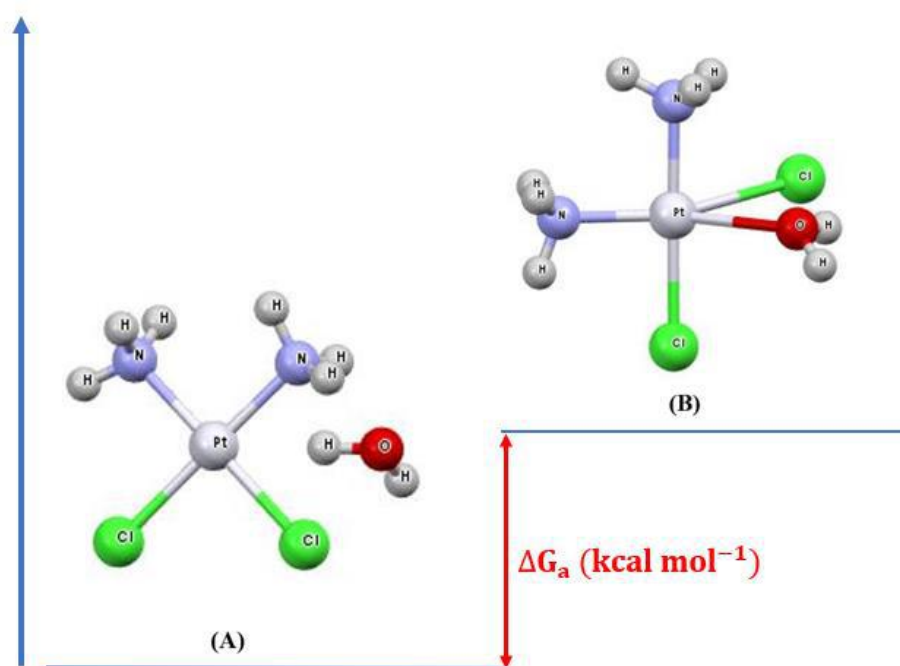
Figura 7. Representação da primeira etapa da reação de aquação da cisplatina.



Fonte: Elaborada pela própria autora.

Todas as estruturas envolvidas na reação foram totalmente otimizadas em fase gasosa e, através de cálculos de frequências harmônicas, foram caracterizadas como pontos de mínimos na superfície de energia potencial (SEP), possuindo todas as frequências vibracionais reais, ou como estados de transição caracterizados pela existência de uma frequência imaginária negativa, com o modo vibracional representando a quebra da ligação Pt-Cl e a formação da ligação Pt-OH₂. A reação foi estudada considerando a aproximação da supermolécula num mecanismo associativo, dessa forma, foi proposto, inicialmente, um estado de transição (TS) com geometria bipirâmide trigonal distorcida, onde no plano equatorial estão presentes os ligantes de entrada (H₂O) e de saída (Cl⁻). A partir da estrutura do TS, foi obtido o intermediário da reação (I₁) por meio do cálculo de coordenada intrínseca de reação (IRC). Esses cálculos foram realizados utilizando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT) com o funcional híbrido B3LYP, e a função de base def2-SVP para os átomos de platina e ligantes e, assim como todos os cálculos apresentados nesse trabalho, foram realizados utilizando o programa ORCA 4.1.2 (NEESE et al., 2020). Na Figura 8 estão representadas as estruturas do TS e I₁ otimizadas.

Figura 8. Estruturas otimizadas do (A) intermediário de reação (I₁) e (B) estado de transição (TS). As imagens das estruturas foram obtidas com o programa Mercury 4.1.2.



Fonte: Elaborada pela própria autora.

Para o cálculo da energia livre de Gibbs de ativação (ΔG_a) foi utilizada a equação (1):

$$\Delta G_a = G_{TS} - G_{I1} \quad (1)$$

Onde G_{TS} e G_{I1} são as energias livres de Gibbs do estado de transição e primeiro intermediário, respectivamente. Já a constante de velocidade de segunda ordem (k_2) foi obtida a partir da equação de Eyring-Polanyi (2), em condições normais, ou seja, $T = 298,15\text{K}$, $p = 1\text{atm}$ e $c^0 = 1\text{mol L}^{-1}$.

$$k_2 = \frac{k_B T}{h c^0} e^{(-\Delta G_a / RT)} \quad (2)$$

Na qual tem-se a constante de Boltzmann (k_B), de Planck (h), além da constante universal dos gases (R).

Inicialmente, foram selecionadas funções de base para a platina (PTBS), funções de base relativísticas e potenciais de caroço efetivo (ECP), o qual trata os 60 elétrons mais internos por um pseudopotencial de caroço e os 18 elétrons de valência com funções de base de forma

explícita, foram consideradas conforme apresentadas na Tabela 1. Tendo em vista que o presente trabalho visa a construção de um protocolo computacional para o estudo da cinética de reação de complexos de Pt(II) nitrogenados considerando todos os aspectos relevantes na previsão das propriedades de interesse, Funcional DFT/Efeitos relativísticos/Função de Base da Platina/Função de Base dos Ligantes/Efeitos do Solvente, a seleção das funções de base para a platina foi baseada nos melhores resultados obtidos por Paschoal e colaboradores (2021).

Tabela 1. Funções de base utilizadas para a Pt na previsão da reatividade da cisplatina.

Função de Base	Esquema de Contração	CGTO
<i>Potencial de caroço efetivo (ECP)</i>		
def2-SVP	[6s3p2d1f]	32
LANL2TZ(f)	[5s5p3d1f]	42
<i>Relativística</i>		
jorge-DZP-DKH	[8s7p4d2f]	63
Sapporo-DKH3-DZP-2012	[8s6p5d2f]	65
Sapporo-DKH3-TZP-2012	[10s8p6d3f1g]	94

As funções de base foram obtidas a partir do Portal Basis Set Exchange (PRITCHARD et al., 2019): <https://www.basissetexchange.org/>. Fonte: Elaborada pela própria autora.

Tabela 2. Funções de base utilizadas para os ligantes (H, N O e Cl) na previsão da reatividade da cisplatina.

Função de Base	Tipo
<i>Não relativísticas</i>	<i>Relativísticas</i>
def2-SVP	DKH-def2-SVP
DKH-def2-SVP	jorge-DZP-DKH
cc-pVDZ	cc-pVDZ-DK

As funções de base foram obtidas a partir do Portal Basis Set Exchange (PRITCHARD et al., 2019): <https://www.basissetexchange.org/>. Fonte: Elaborada pela própria autora.

Visando avaliar a influência da função de base dos ligantes (LBS) na previsão de ΔG_a , foram construídos protocolos computacionais nos níveis B3LYP/PTBS/LBS/CPCM e B3LYP-DKH2/PTBS/LBS/CPCM, onde as funções de base para os ligantes (LBS) apresentadas na Tabela 2 foram selecionadas, os efeitos do solvente foram considerados através do modelo implícito de solvatação CPCM (BARONE; COSSI, 1998) e os efeitos relativísticos escalares foram considerados por meio da aproximação Douglas-Kroll-Hess de 2ª Ordem (DKH2)

(BARYSZ; SADLEJ, 2001; DE JONG; HARRISON; DIXON, 2000; DOUGLAS; KROLL, 1974; HESS, 1985; 1986; JANSEN; HESS, 1989; VISSCHER; DYALL, 1997).

Dessa forma, considerando todas as combinações entre as funções de base da platina (5 PTBS) e dos ligantes (3 LBS) foram construídos 15 protocolos computacionais para obtenção das energias do estado de transição e primeiro intermediário, afim de verificar a influência da função de base dos ligantes na previsão das propriedades, conforme Tabela 3.

Tabela 3. Protocolos computacionais utilizados para avaliação da influência das funções de base dos ligantes na previsão da ΔG_a .

Protocolos Computacionais	
P1	B3LYP/def2-SVP/def2-SVP
P2	B3LYP/def2-SVP/jorge-DZP
P3	B3LYP/def2-SVP/cc-pVDZ
P4	B3LYP/LANL2TZ(f)/jorge-DZP
P5	B3LYP/LANL2TZ(f)/def2-SVP
P6	B3LYP/LANL2TZ(f)/cc-pVDZ
P7	B3LYP-DKH2/jorge-DZP-DKH/jorge-DZP-DKH
P8	B3LYP-DKH2/jorge-DZP-DKH/DKH-def2-SVP
P9	B3LYP-DKH2/jorge-DZP-DKH/cc-pVDZ-DK
P10	B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/jorge-DZP-DKH
P11	B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/DKH-def2-SVP
P12	B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/cc-pVDZ-DK
P13	B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-TZP-2012/jorge-DZP-DKH
P14	B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-TZP-2012/DKH-def2-SVP
P15	B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-TZP-2012/cc-pVDZ-DK

Fonte: Elaborada pela própria autora.

Por fim, uma vez obtidas as energias livres de Gibbs do estado de transição e intermediário, os valores de energia livre de Gibbs de ativação (ΔG_a) foram determinados através da equação (1), e então os protocolos que apresentaram resultados dentro da faixa experimental encontrada na literatura, ou seja, ΔG_a variando entre 22,55 e 23,32 kcal mol⁻¹, (ARPALAHTI et al., 1993; BANCROFT et al., 1990; HINDMARSH et al., 1997), foram selecionados visando a avaliação da influência do funcional DFT (Tabela 4). Para avaliar a qualidade do protocolo computacional, o desvio relativo (DR) em relação ao valor experimental médio de 22,94 kcal mol⁻¹ foi calculado de acordo com equação (3).

$$DR = \frac{|22,94 - \Delta G_{a,calc.}|}{22,94} \times 100\% \quad (3)$$

Tabela 4. Funcionais DFT utilizados no presente estudo.

GGA	Híbridos	Correção de longo alcance
BLYP	B3LYP	LC-BLYP
BP86	PBE0	CAM-B3LYP
mPWPW	PWP1	wB97X-D3
mPWLYP	mPW1PW	
PBE	mPW1LYP	
PW91	BHANDHLYP	
PWP		
B97-D3		

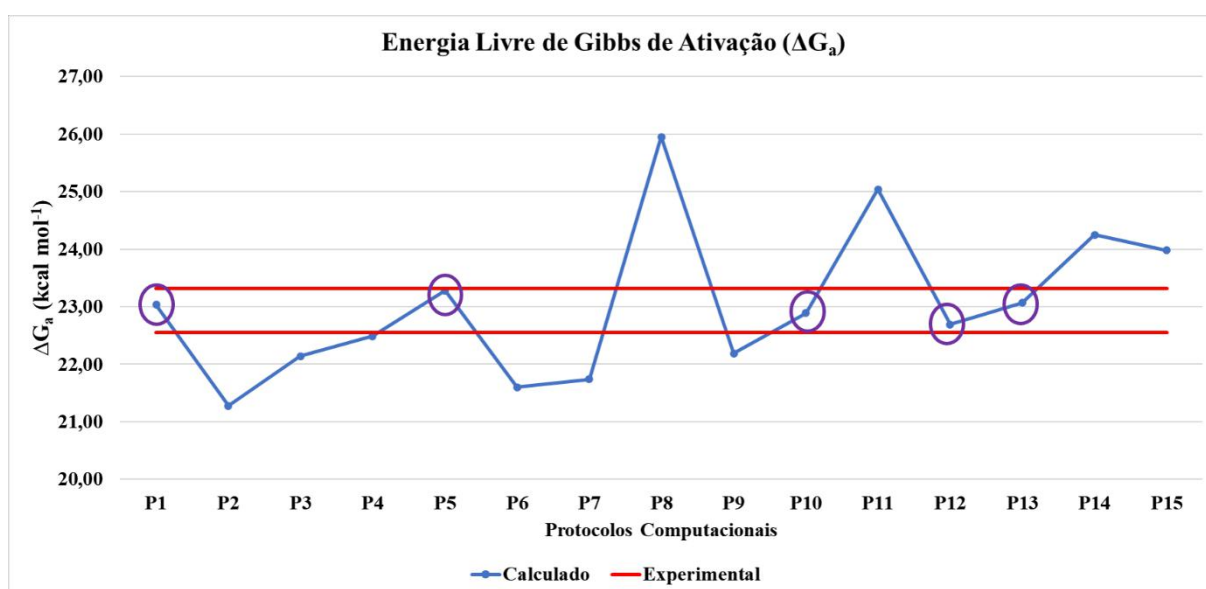
Fonte: Elaborada pela própria autora.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ANÁLISE DO PAPEL DA FUNÇÃO DE BASE DOS LIGANTES

Inicialmente, os protocolos apresentados na Tabela 3 foram aplicados na previsão da energia livre de Gibbs de ativação (ΔG_a) para a primeira reação de aquação da cisplatina (Figura 7), afim de verificar o papel da função de base dos ligantes. Os valores para o ΔG_a calculados de acordo com a equação (1) estão apresentados no Apêndice A.

Gráfico 1. Energia livre de Gibbs de ativação (ΔG_a) calculada para a primeira reação de aquação da cisplatina utilizando os protocolos computacionais apresentados na Tabela 3.



Fonte: Elaborada pela própria autora.

A partir dos valores calculados (Gráfico 1), pode ser observado que os DR variaram entre 0,22% (P10) e 13,12% (P8). Os resultados mostram que os valores calculados com LBS = jorge-DZP e DKH-def2-SVP apresentaram os maiores DR. Quando um ECP foi utilizado para a Pt, a função de base dos ligantes def2-SVP apresentou os menores DR, 0,39% e 1,48% para os protocolos P1 (def2-SVP/def2-SVP) e P5 (LANL2TZ(f)/def2-SVP), respectivamente, sendo os únicos com valores de ΔG_a dentro da faixa experimental compreendida entre 22,55 e 23,32 kcal mol⁻¹. Já quando os efeitos relativísticos escalares são considerados com a aproximação DKH2, os protocolos P10, P12 e P13 apresentaram valores de ΔG_a dentro da faixa experimental. Para LBS = jorge-DZP-DKH, os DR foram de apenas 0,22% e 0,57% para os protocolos P10 (Sapporo-DKH3-DZP-2012) e P13 (Sapporo-DKH3-TZP-2012). Com relação

a função de base da Pt, quando PTBS = jorge-DZP-DKH, nenhum protocolo apresentou valores de ΔG_a dentro da faixa experimental. Na Tabela 5 são listados os protocolos computacionais que apresentaram valores de ΔG_a dentro da faixa experimental e, posteriormente, serão considerados visando avaliar o papel do funcional DFT.

Tabela 5. Protocolos computacionais selecionados para avaliação da influência do funcional DFT na previsão de ΔG_a .

Protocolos Computacionais	
P1	B3LYP/def2-SVP/def2-SVP/CPCM
P5	B3LYP/LANL2TZ(f)/def2-SVP/CPCM
P10	B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM
P12	B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/cc-pVDZ-DK/CPCM
P13	B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-TZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM

Fonte: Elaborada pela própria autora.

No Apêndice A também são apresentados os valores calculados para a constante de velocidade (k_2). Pode ser observado que os desvios relativos em relação ao valor experimental médio variaram entre 0,39% (P13) e 1926%. Os maiores DR observados nos cálculos de k_2 são justificados pela relação exponencial entre ΔG_a e k_2 , equação (2). Assim, para uma melhor avaliação da qualidade do protocolo computacional, apenas os valores de ΔG_a serão discutidos.

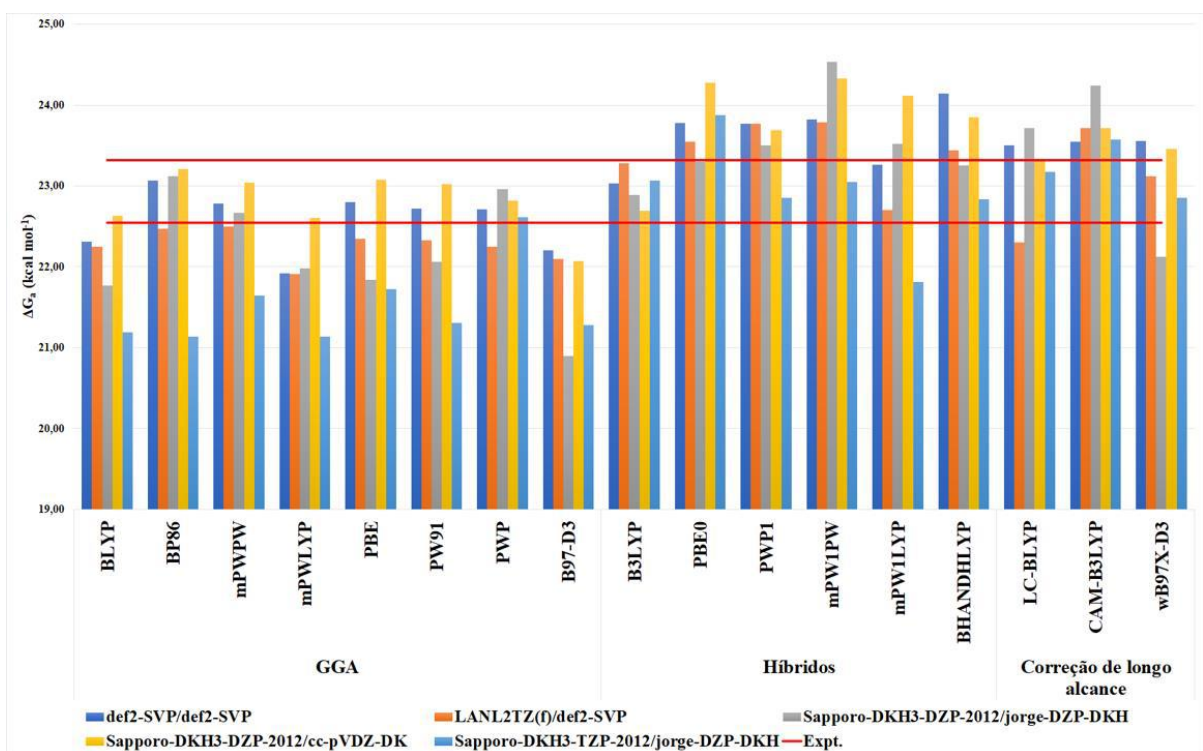
4.2 ANÁLISE DO PAPEL DO FUNCIONAL DFT

O segundo ponto de análise no presente estudo foi a avaliação do papel do funcional DFT na previsão das propriedades de interesse e, para tal, os protocolos apresentados na Tabela 5 foram empregados. Os funcionais DFT foram variados, conforme Tabela 4, e todos os resultados de ΔG_a calculados para cada protocolo, juntamente com os seus respectivos desvios relativos (DR) são apresentados no Apêndice B.

O Gráfico 2 apresenta os valores de ΔG_a obtidos para cada funcional DFT nos níveis Funcional-DFT/PTBS/LBS/CPCM e Funcional-DFT-DKH2/PTBS/LBS/CPCM. Os funcionais DFT utilizados podem ser divididos em três classes, GGA, Híbridos e com correção de longo alcance. Considerando os funcionais GGA, pode ser observado que quando o funcional PWP foi utilizado, apenas o protocolo com as funções de base LANL2TZ(f)/def2-SVP não apresentou ΔG_a dentro da faixa experimental considerada. Cabe ressaltar também, que

os valores calculados de ΔG_a com os funcionais BP86 e mPWPW para os protocolos com as funções de base def2-SVP/def2-SVP, Sapporo-DKH3-DZP-2012/jorge-DZP-DKH e Sapporo-DKH3-DZP-2012/cc-pVDZ-DK também estão dentro da faixa experimental. Por fim, quando o protocolo com as funções de base Sapporo-DKH3-DZP-2012/cc-pVDZ-DK é considerado, todos os funcionais GGA descreveram o valor de ΔG_a dentro da faixa experimental, exceto o funcional B97-D3.

Gráfico 2. Energia livre de Gibbs de ativação (ΔG_a) calculada para a primeira reação de aquação da cisplatina nos níveis Funcional-DFT/PTBS/LBS/CPCM e Funcional-DFT-DKH2/PTBS/LBS/CPCM.



Fonte: Elaborada pela própria autora.

Considerando os funcionais híbridos, apenas o funcional B3LYP apresentou valores de ΔG_a dentro da faixa experimental para todas as combinações de funções de base. Quando o protocolo com as funções de base Sapporo-DKH3-TZP-2012/jorge-DZP-DKH é considerado, os funcionais híbridos PWP1, mPW1PW e BHANDHLYP também apresentaram valores de ΔG_a dentro da faixa experimental. Já o funcional mPW1LYP apresentou valores de ΔG_a dentro da faixa experimental para os protocolos com ECP para descrever o átomo de Pt, def2-SVP/def2-SVP e LANL2TZ(f)/def2-SVP.

Por fim, quando os funcionais com correção de longo alcance são considerados, nenhum valor de ΔG_a dentro da faixa experimental foi calculado com o funcional CAM-B3LYP. Para o

funcional LC-BLYP, os protocolos com as funções de base Sapporo-DKH3-DZP-2012/cc-pVDZ-DK e Sapporo-DKH3-TZP-2012/jorge-DZP-DKH apresentaram valores de ΔG_a dentro da faixa experimental, assim como os protocolos com LANL2TZ(f)/def2-SVP e Sapporo-DKH3-TZP-2012/jorge-DZP-DKH com o funcional wB97X-D3.

No geral, pode ser observado que os DR para o cálculo de ΔG_a variaram entre 0,09% (PWP-DKH2/Sapporo-DKH2-DZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM) e 8,89% (B97-D3-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM). Considerando a faixa experimental, um DR de no máximo 1,66% é observado, com 32 protocolos computacionais (Tabela 6) apresentando valores de ΔG_a dentro da faixa considerada. Levando em consideração que 22 dos 32 protocolos computacionais selecionados são com a inclusão de correções relativísticas escalares por meio da aproximação DKH2, cabe destacar a importância dos efeitos relativísticos no estudo de complexos de metais pesados, mesmo para propriedades onde os elétrons de valência são os mais importantes.

Todos os 32 protocolos computacionais serão, futuramente, aplicados no estudo da reação de aquação de outros complexos de Pt(II) nitrogenados visando a obtenção de protocolos que descrevam essa reação com precisão para uma ampla gama de complexos de Pt(II) e, assim, possa contribuir na busca por novos complexos de Pt(II) com potencial antineoplásico.

É importante salientar que caso fossem considerados os 15 protocolos iniciais (Tabela 3) para análise da influência dos funcionais DFT, seriam obtidos 255 protocolos computacionais e, conseqüentemente, 510 cálculos para a obtenção da energia livre de Gibbs de ativação (II e TS) seriam necessários, o que acarretaria um custo computacional bastante elevado. Entretanto, a partir da análise sistemática realizada, apenas 85 combinações de protocolos (170 cálculos computacionais) foram necessárias, resultando em uma análise completa, com resultados em bom acordo os dados experimentais e com baixo custo computacional.

Tabela 6. Protocolos computacionais com valores de ΔG_a calculada dentro da faixa experimental adotada.

Protocolos Computacionais
BP86/def2-SVP/def2-SVP/CPCM
mPWPW/def2-SVP/def2-SVP/CPCM
PBE/def2-SVP/def2-SVP/CPCM
PW91/def2-SVP/def2-SVP/CPCM
PWP/def2-SVP/def2-SVP/CPCM
B3LYP/def2-SVP/def2-SVP/CPCM
mPW1LYP/def2-SVP/def2-SVP/CPCM
B3LYP/LANL2TZ(f)/def2-SVP/CPCM
mPW1LYP/LANL2TZ(f)/def2-SVP/CPCM
wB97X-D3/LANL2TZ(f)/def2-SVP/CPCM
BP86-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM
mPWPW-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM
PWP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM
B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM
PBE0-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM
BHANDHLYP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM
BLYP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/cc-pVDZ-DK/CPCM
BP86-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/cc-pVDZ-DK/CPCM
mPWPW-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/cc-pVDZ-DK/CPCM
mPWLYP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/cc-pVDZ-DK/CPCM
PBE-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/cc-pVDZ-DK/CPCM
PW91-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/cc-pVDZ-DK/CPCM
PWP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/cc-pVDZ-DK/CPCM
B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/cc-pVDZ-DK/CPCM
LC-BLYP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/cc-pVDZ-DK/CPCM
PWP-DKH2/Sapporo-DKH3-TZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM
B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-TZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM
PWP1-DKH2/Sapporo-DKH3-TZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM
mPW1PW-DKH2/Sapporo-DKH3-TZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM
BHANDHLYP-DKH2/Sapporo-DKH3-TZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM
LC-BLYP-DKH2/Sapporo-DKH3-TZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM
wB97X-D3-DKH2/Sapporo-DKH3-TZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM

Fonte: Elaborada pela própria autora.

4 CONCLUSÕES

Diante da importância da reação de aquação na ativação e propriedades biológicas dos complexos de Pt(II) utilizados em processos quimioterápicos, as propriedades termodinâmicas e cinéticas envolvidas na reação são descritores significativos na busca de novos complexos de Pt(II) com potencial antineoplásico.

Nesse cenário, foi realizado um estudo acerca do papel da função de base dos ligantes e do funcional DFT na previsão computacional da energia livre de Gibbs de ativação (ΔG_a) e constante de velocidade de segunda ordem (k_2) para a reação de aquação da cisplatina, visando a posterior aplicação em complexos nitrogenados de Pt(II).

Em relação a influência da função de base dos ligantes, observou-se que a relação função de base da platina/função de base dos ligantes é mais importante que uma análise individual da função de base da platina ou dos ligantes. No geral, as funções de base para os ligantes def2-SVP, jorge-DZP-DKH e cc-pVDZ-DK apresentaram uma boa descrição do ΔG_a para a primeira reação de aquação da cisplatina.

Já analisando a influência do funcional DFT na previsão computacional dos parâmetros cinéticos, observou-se que, assim como com relação as funções de base, a definição do protocolo computacional envolve uma relação completa do protocolo computacional, ou seja, Funcional-DFT/Função de base da platina/Função de base dos ligantes, e não de cada funcional isoladamente. No geral, os funcionais GGA PWP e Híbrido B3LYP apresentaram as melhores descrições do ΔG_a para a primeira reação de aquação da cisplatina.

Ao todo, foram estudados 85 protocolos computacionais, com o protocolo PWP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM apresentando o menor desvio relativo em relação ao valor experimental médio, 0,09%. Porém, cabe ressaltar que existe disponível na literatura diferentes valores experimentais para ΔG_a , assim, considerando a faixa experimental disponível, observou-se que 32 diferentes protocolos computacionais, com um desvio relativo máximo de apenas 1,66%, encontram-se dentro da faixa experimental e são candidatos a serem aplicados em estudos posteriores visando a busca de um protocolo que descreva com precisão os parâmetros cinéticos da aquação de uma ampla gama de complexos de Pt(II) com ligantes nitrogenados.

Por fim, como o principal objetivo é a posterior aplicação dos protocolos em outros complexos de Pt(II) com potencial antineoplásico, é bastante satisfatório a obtenção de um amplo conjunto de protocolos com diferentes características, visto que, acarreta em maiores

possibilidades de se encontrar um protocolo que seja, no mínimo, válido para todos os complexos de Pt(II) nitrogenados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUILAR, C. M. **Desenvolvimento e Aplicação de Metodologias Teóricas para o Estudo de Processos de Interesse Biológico Envolvendo Complexos de Rutênio em Solução**. 2012. Tese (Doutorado em Ciências-Química) – Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.
- AHMAD, S. Kinetic aspects of platinum anticancer agents. **Polyhedron**, v. 138, p. 109-124, 2017.
- ALBERTS, B.; JOHNSON, X.; LEWIS, J.; MORGAN, D.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P.; WILSON, J.; HUNT, T. **Biologia Molecular da Célula**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- ANSLYN, E. V.; DOUGHERTY, D. A.; **Modern Physical Organic Chemistry**. University Science Books, 2006.
- ARPALAHTI J.; MIKOLA M.; MAURISTO S. Kinetics and mechanism of the complexation of cis-diamminedichloroplatinum(II) with the purine nucleoside inosine in aqueous solution. **Inorganic Chemistry**, v. 32, n. 15, p. 3327-3332, 1993.
- ATKINS, P. W.; OVERTON, T. L.; ROURKE, J. P.; WELLER, M. T.; ARMSTRONG, F. A. **Shriver & Atkins' Inorganic Chemistry**. 5. ed. Oxford: Oxford University Press, 2010.
- BANCROFT, D. P.; LEPRE, C. A.; LIPPARD, S. J. ¹⁹⁵Pt NMR Kinetic and Mechanistic Studies of cis- and trans-Diamminedichloroplatinum(II) Binding to DNA. **Journal of American Chemical Society**, v. 112, p. 6860-6871, 1990.
- BARONE, V.; COSSI, M. Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 102, p. 1995-2001, 1998.
- BARYSZ, M.; SADLEJ, A. J. Two-component methods of relativistic quantum chemistry: from the Douglas–Kroll approximation to the exact two-component formalism. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 573, p. 181-200, 2001.
- BRAY, F.; LAVERSANNE, M.; WEIDERPASS, E.; SOERJOMATARAM, I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. **Cancer**, v. 127, n. 16, p. 3029–3030, 2021.
- BURDA, J. V.; ZEIZINGER, M.; LESZCZYNSKI, J. Activation barriers and rate constants for hydration of platinum and palladium square-planar complexes: An ab initio study. **Journal of chemical physics**, v. 120, n. 3, p. 1253-1262, 2003.
- CANCER RESEARCH UK. 2012. Disponível em <www.cancerresearchuk.org>
- CHEFF, D. M. e HALL, M. D. A Drug of such damned nature. Challenges and opportunities in translational platinum drug research. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, p. 4517, 2017.

COSTA, L. A. S.; ROCHA, W. R.; ALMEIDA, W. B.; SANTOS, H. F. The solvent effect on the aquation processes of the cis-dichloro(ethylenediamine)platinum(II) using continuum solvation models. **Chemical Physics Letters**, v. 387, n. 1–3, p. 182–187, 2004.

COSTA, L. A. S.; ROCHA, W. R.; ALMEIDA, W. B.; SANTOS, H. F. The hydrolysis process of the cis-dichloro(ethylenediamine)platinum(II): A theoretical study. **The Journal of Chemical Physics**, v. 118, n. 23, p. 10584-10592, 2003.

DE JONG, W. A.; HARRISON, R. J.; DIXON, D. A. Parallel Douglas–Kroll energy and gradients in NWChem: Estimating scalar relativistic effects using Douglas–Kroll contracted basis sets. **The Journal of Chemical Physics**, v. 114, p. 48, 2001.

DEO, K. M.; ANG D. L.; MCGHIE, B.; RAJAMANICKAM, A.; DHIMAN, A.; KHOURY, A.; HOLLAND, J.; BJELOSEVIC, A.; PAGES, B.; GORDON, C.; WRIGHT, J. R. A. Platinum coordination compounds with potent anticancer activity. **Coordination Chemistry Reviews**, 2018.

DOUGLAS, M.; KROLL, N. M. Quantum electrodynamical corrections to the fine structure of helium. **Annals of Physics**, v. 82, p. 89-155, 1974.

GHOSH, S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. **Bioorganic Chemistry**, v. 88, 102925, 2019.

HAXTON, K. J.; BURT, H. M. Polymeric drug delivery of platinum-based anticancer agents. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 7, p. 2299-2316, 2009.

HESS, B. A. Applicability of the no-pair equation with free-particle projection operators to atomic and molecular structure calculations. **Physical Review A**, v. 32, p. 756-763, 1985.

HESS, B. A. Relativistic electronic-structure calculations employing a two-component no-pair formalism with external-field projection operators. **Physical Review A**, v. 33, p. 3742-3748, 1986.

HINDMARSCH, K.; HOUSE, D. A.; TURNBULL, M. M. The hydrolysis products of cis-diamminedichloroplatinum(II) 9. Chloride and bromide anation kinetics for some $[\text{Pt}^{\text{II}}(\text{N})_2(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ complexes and the structures of $[\text{Pt}^{\text{IV}}\text{Br}_4(\text{N})_2]$ ((N)₂ = en, tn). **Inorganica Chimica Acta**, v. 257, p. 11-18, 1997.

INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY (IUPAC). **Compendium of Chemical Terminology Gold Book**. 2012.

JANSEN, G.; HESS, B. A. Revision of the Douglas-Kroll transformation. **Physical Review A**, v. 39, p. 6016-6017, 1989.

KLEIN, A. V.; HAMBLEY, T. W. Platinum drug distribution in cancer cells and tumors. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 10, p. 4911–4920, 2009.

LEGENDRE, F.; REEDER, F.; CHOTTARD, J. C. Kinetic aspects of interactions between DNA and platinum complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 190, n. 192, p.61-82, 1999.

LOPES, J. F. **Estudo teórico das interações da cisplatina e análogos em solução.** 2009. Tese (Doutorado em Ciências-Química) – Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

MISSLER, G. L.; FISCHER, P. J.; TARR, D. A. **Inorganic Chemistry.** 5. ed. Prentice Hall: Hoboken, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Ambiente, trabalho e câncer: aspectos epidemiológicos, toxicológicos e regulatórios / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.

NEESE, F.; WENMOHS, F.; BECKER, U.; RIPLINGER, C. The ORCA quantum chemistry program package. **The Journal of Chemical Physics**, v. 152, p. 224108, 2020.

PASCHOAL, D. F. S.; GOMES, M. S.; MACHADO, L. P. N.; SANTOS, H. F. Basis Sets for Heavy Atoms. *In*: PERLT, E. (eds.). **Notes in Chemistry: Basis Sets in Computational Chemistry.** Springer, 2021. v. 107, p. 183-214.

PASCHOAL, D.; MARCIEL, B. L.; LOPES, J. F.; ALMEIDA, W. B.; SANTOS H. F. The Role of the Basis Set and the Level of Quantum Mechanical Theory in the Prediction of the Structure and Reactivity of Cisplatin. **Journal of Computational Chemistry**, v. 33, p. 2292–2302, 2012.

PENG, K.; LIANG, B. B.; LIU, W.; MAO, Z. W. What blocks more anticancer platinum complexes from experiment to clinic: Major problems and potential strategies from drug design perspectives. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 449, 214210, 2021.

PRITCHARD, B. P.; ALTARAWY, D.; DIDIER, B.; GIBSON, T. D.; WINDUS, T. L. A New Basis Set Exchange: An Open, Up-to-date Resource for the Molecular Sciences Community. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 59, p. 4814-4820, 2019.

THULER, L.C. S. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Instituto Nacional de Câncer (INCA) / Ministério da Saúde. Rio de Janeiro, RJ, 2011.

VISSCHER, L.; DYALL, K. G. Dirac–Fock Atomic Electronic Structure Calculations using Different Nuclear Charge Distributions. **Atomic Data and Nuclear Data Tables**, v. 67, p. 207-224, 1997.

WHEATE, N. J.; WALKER, S.; CRAIG, G. E.; OUN, R. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. **Dalton Trans**, v. 39, p. 8113–8127, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). An overview of the evidence on environmental and occupational determinants of câncer. *In*: INTERNATIONAL CONFERENCE ON ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL DETERMINANTS OF

CANCER: interventions for primary prevention. 2011, Asturias. **Anais de eventos**. Asturias: WHO, 2011.

ZHANG, Y.; GUO, Z.; YOU, X. Z. Hydrolysis theory for cisplatin and its analogues based on density functional studies. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, p. 9378–9387, 2001.

APÊNDICE A – Valores calculados para a energia livre de Gibbs de ativação (ΔG_a , kcal mol⁻¹), constante de velocidade de segunda ordem (k_2 , M⁻¹ s⁻¹) e seus respectivos desvios relativos (DR, %) para a primeira reação de aquação da cisplatina com os protocolos computacionais apresentados na Tabela 3.

Protocolos	ΔG_a	DR	k_2	DR
P1	23,03	0,39	$8,12 \times 10^{-5}$	5
P2	21,28	7,24	$1,56 \times 10^{-3}$	1926
P3	22,14	3,49	$3,69 \times 10^{-4}$	379
P4	22,49	1,96	$2,04 \times 10^{-4}$	165
P5	23,28	1,48	$5,38 \times 10^{-5}$	30
P6	21,60	5,84	$9,16 \times 10^{-4}$	1090
P7	21,74	5,23	$7,21 \times 10^{-4}$	836
P8	25,95	13,12	$5,89 \times 10^{-7}$	99
P9	22,19	3,27	$3,36 \times 10^{-4}$	336
P10	22,89	0,22	$1,03 \times 10^{-4}$	34
P11	25,04	9,15	$2,74 \times 10^{-6}$	96
P12	22,69	1,09	$1,45 \times 10^{-4}$	88
P13	23,07	0,57	$7,67 \times 10^{-5}$	0
P14	24,25	5,71	$1,04 \times 10^{-5}$	86
P15	23,98	4,53	$1,65 \times 10^{-5}$	79
Experimental^a	22,55 – 23,32		$1,02 \times 10^{-4} – 5,20 \times 10^{-5}$	

^aARPALAHTI et al. (1993); BANCROFT et al. (1990); HINDMARSH et al. (1997).

P1: B3LYP/def2-SVP/def2-SVP/CPCM

P2: B3LYP/def2-SVP/jorge-DZP/CPCM

P3: B3LYP/def2-SVP/cc-pVDZ/CPCM

P4: B3LYP/LANL2TZ(f)/def2-SVP/CPCM

P5: B3LYP/LANL2TZ(f)/jorge-DZP/CPCM

P6: B3LYP/LANL2TZ(f)/cc-pVDZ/CPCM

P7: B3LYP-DKH2/jorge-DZP-DKH/jorge-DZP-DKH/CPCM

P8: B3LYP-DKH2/jorge-DZP-DKH/DKH-def2-SVP/CPCM

P9: B3LYP-DKH2/jorge-DZP-DKH/cc-pVDZ-DK/CPCM

P10: B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM

P11: B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/DKH-def2-SVP/CPCM

P12: B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/cc-pVDZ-DK/CPCM

P13: B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-TZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM

P14: B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-TZP-2012/DKH-def2-SVP/CPCM

P15: B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-TZP-2012/cc-pVDZ-DK/CPCM

APÊNDICE B - Valores calculados para a energia livre de Gibbs de ativação (ΔG_a , kcal mol⁻¹.) e seus respectivos desvios relativos (DR, %) para a primeira reação de aquação da cisplatina nos níveis Funcional-DFT/PTBS/LBS/CPCM e Funcional-DFT-DKH2/PTBS/LBS/CPCM.

		PTBS/LBS									
Funcional-DFT		def2-SVP/def2-SVP		LANL2TZ(f)/def2-SVP		Sapporo-DKH3-DZP-2012/jorge-DZP-DKH		Sapporo-DKH3-DZP-2012/cc-pVDZ-DK		Sapporo-DKH3-TZP-2012/jorge-DZP-DKH	
		ΔG_a	DR	ΔG_a	DR	ΔG_a	DR	ΔG_a	DR	ΔG_a	DR
		GGA	BLYP	22,31	2,75	22,25	3,01	21,77	5,10	22,63	1,35
BP86	23,07		0,57	22,47	2,05	23,12	0,78	23,21	1,18	21,14	7,85
mPWPW	22,78		0,70	22,50	1,92	22,67	1,18	23,04	0,44	21,64	5,67
mPWLYP	21,92		4,45	21,91	4,49	21,98	4,18	22,60	1,48	21,14	7,85
PBE	22,80		0,61	22,35	2,57	21,84	4,80	23,08	0,61	21,72	5,32
PW91	22,72		0,96	22,33	2,66	22,06	3,84	23,02	0,35	21,31	7,11
PWP	22,71		1,00	22,25	3,01	22,96	0,09	22,82	0,52	22,61	1,44
B97-D3	22,20		3,23	22,10	3,66	20,90	8,89	22,07	3,79	21,28	7,24
Híbridos	B3LYP	23,03	0,39	23,28	1,48	22,89	0,22	22,69	1,09	23,07	0,57
	PBE0	23,78	3,66	23,55	2,66	23,30	1,57	24,28	5,84	23,88	4,10
	PWP1	23,77	3,62	23,77	3,62	23,50	2,44	23,69	3,27	22,85	0,39
	mPW1PW	23,82	3,84	23,79	3,71	24,53	6,93	24,33	6,06	23,05	0,48
	mPW1LYP	23,26	1,39	22,70	1,05	23,52	2,53	24,12	5,14	21,81	4,93
	BHANDHLYP	24,14	5,23	23,44	2,18	23,25	1,35	23,85	3,97	22,84	0,44
Correção de longo alcance	LC-BLYP	23,50	2,44	22,30	2,79	23,72	3,40	23,32	1,66	23,17	1,00
	CAM-B3LYP	23,55	2,66	23,72	3,40	24,24	5,67	23,72	3,40	23,57	2,75
	wB97X-D3	23,56	2,70	23,12	0,78	22,12	3,57	23,46	2,27	22,85	0,39
Experimental^a		22,55 – 23,32									

^aARPALAHTI et al. (1993); BANCROFT et al. (1990); HINDMARSH et al. (1997).