



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



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CAMPUS UFRJ-MACAÉ PROFESSOR ALOÍSIO TEIXEIRA
BACHARELADO EM QUÍMICA

CAROLINE AZEVEDO DE ALMEIDA

**O PAPEL DA FUNÇÃO DE BASE E DOS EFEITOS RELATIVÍSTICOS NO
ESTUDO DA ESTRUTURA, FREQUÊNCIAS VIBRACIONAIS E CONSTANTES DE
FORÇA INTRAMOLECULAR DA CISPLATINA**

MACAÉ
2021

CAROLINE AZEVEDO DE ALMEIDA

**O PAPEL DA FUNÇÃO DE BASE E DOS EFEITOS RELATIVÍSTICOS NO
ESTUDO DA ESTRUTURA, FREQUÊNCIAS VIBRACIONAIS E CONSTANTES DE
FORÇA INTRAMOLECULAR DA CISPLATINA**

Projeto Final de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Química, Campus UFRJ-Macaé Professor Aloísio Teixeira da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos à obtenção do grau de Bacharel em Química.

Orientador: Diego Fernando da Silva Paschoal

MACAÉ
2021

dD278p de Almeida, Caroline Azevedo
O papel da função de base e dos efeitos relativísticos no estudo da estrutura, frequências vibracionais e constantes de força intramolecular da cisplatina / Caroline Azevedo de Almeida. -- Rio de Janeiro, 2021.
44 f.

Orientador: Diego Fernando da Silva Paschoal.
Trabalho de conclusão de curso (graduação) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Campus Macaé Professor Aloísio Teixeira, Bacharel em Química, 2021.

1. Cisplatina. 2. Funções de Base. 3. Efeitos Relativísticos. 4. Estrutura. 5. Frequências Vibracionais. I. Paschoal, Diego Fernando da Silva, orient. II. Título.

Caroline Azevedo de Almeida

O papel da função de base e dos efeitos relativísticos no estudo da estrutura, frequências vibracionais e constantes de força intramolecular da cisplatina

Projeto Final de Curso (PFC) defendido e aprovado como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Química.

Macaé, 05 de março de 2021.

Comissão avaliadora:

Prof. Dr. Diego Fernando da Silva Paschoal (Presidente da Banca)

UFRJ/Campus Macaé

<http://lattes.cnpq.br/2814348897103695>

Prof. Dr. Jorge Amim Júnior

UFRJ/Campus Macaé

<http://lattes.cnpq.br/1367177135743573>

Profa. Dr. Willian Tássio Gomes Novato

UFRJ/Campus Macaé

<http://lattes.cnpq.br/7402297829650438>

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela sua presença em minha vida.

Aos meus pais por me amarem incondicionalmente, por serem e fazerem tudo por mim, por não medirem esforços pela minha felicidade e por quebrarem paradigmas interiores para que eu realizasse meus sonhos. Nenhum “obrigado” seria suficiente.

Ao meu esposo por estar ao meu lado em todos os momentos, sempre com paciência e dedicação. Obrigada por acreditar em mim. Essa trajetória foi muito melhor com você.

Ao meu orientador Diego Paschoal, pela paciência, pelo incentivo, pelo conhecimento e pelo tempo dedicado em me auxiliar nesse trabalho.

Aos amigos que me acompanharam durante esse trajeto e fizeram os dias mais leves.

A toda equipe de professores da UFRJ-Macaé pelos ensinamentos transmitidos ao longo desses anos.

RESUMO

De ALMEIDA, Caroline Azevedo. O papel da função de base e dos efeitos relativísticos no estudo da estrutura, frequências vibracionais e constantes de força intramolecular da cisplatina. Macaé, 2021. Projeto Final de Curso (Bacharelado em Química) – Campus UFRJ-Macaé Professor Aloísio Teixeira, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Macaé - RJ, 2021.

No presente trabalho o papel da função de base do átomo de platina e dos efeitos relativísticos na previsão da estrutura, frequências vibracionais e constantes de força intramolecular da cisplatina é apresentado. Foram construídos protocolos computacionais não relativísticos e relativísticos nos níveis B3LYP/PTBS/jorge-DZP/C-PCM e B3LYP-DKH2/PTBS/jorge-DZP-DKH/C-PCM, respectivamente, onde para PTBS foram consideradas 19 distintas funções de base para o átomo de platina. Os resultados para estrutura mostram que apesar da estrutura não ser muito sensível a função de base da platina, a inclusão dos efeitos relativísticos melhora a descrição da estrutura da cisplatina. Além disso, uma função de base de valência de qualidade triplo-zeta e a adição de funções de polarização f resulta numa melhor estrutura. Para as frequências vibracionais, os resultados mostram que a função de base da platina e, principalmente, os efeitos relativísticos, têm um papel importante. Considerando os resultados obtidos para a estrutura e as frequências vibracionais, os protocolos computacionais B3LYP/jorge-DZP/jorge-DZP/C-PCM e B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/jorge-DZP-DKH/C-PCM, que obtiveram desvios relativos médios (DRM) de 2,4% na descrição estrutural e de 4,8% e 5,5%, respectivamente, para as frequências vibracionais, são excelentes alternativas para o estudo dessas propriedades em complexos de Pt.

Palavras-chave: Cisplatina, funções de base, efeitos relativísticos, estrutura, frequências vibracionais, DFT.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – a) <i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂], cisplatina; b) <i>trans</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂], transplatina.....	10
Figura 2 – Esquema do mecanismo de ação da cisplatina no DNA.....	11
Figura 3 – Interações da platina com a base nitrogenada guanina.....	11
Figura 4 – Estrutura 3D da cisplatina.....	22
Figura 5 – Desvios relativos ($\delta_{i,j}$, %) calculados nos níveis B3LYP/PTBS/jorge-DZP/C-PCM e B3LYP-DKH2/PTBS/jorge-DZP-DKH/C-PCM para os parâmetros estruturais da cisplatina. (a) Distâncias de ligação Pt-N e Pt-Cl e (b) Ângulos de ligação N-Pt-N, Cl-Pt-Cl e N-Pt-Cl.....	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Regiões do Infravermelho.....	17
Tabela 2 – Funções de base usadas para o átomo de Pt.....	19
Tabela 3 – Protocolos computacionais empregados no trabalho.....	20
Tabela 4 – Parâmetros estruturais calculados para a cisplatina nos níveis B3LYP/PTBS/jorge-DZP/C-PCM e B3LYP-DKH2/PTBS/jorgeDZP-DKH/C-PCM. As distâncias de ligação são apresentadas em Å e os ângulos de ligação em graus.....	24
Tabela 5 – Constantes de força de ligação (em kcal mol ⁻¹ Å ⁻²) e ângulo (em kcal mol ⁻¹ rad ⁻²) para a cisplatina calculadas com os 19 protocolos computacionais propostos no trabalho.....	25
Tabela 6 – Comparação das frequências vibracionais experimentais no IV e Raman (cm ⁻¹) com as frequências teóricas (cm ⁻¹) encontradas com os protocolos estudados. A intensidade no IV é a primeira entrada nos colchetes e a intensidade no espalhamento Raman é a segunda entrada.....	28

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	09
2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....	14
2.1 MECÂNICA QUÂNTICA MOLECULAR E QUÍMICA TEÓRICA.....	14
2.2 FUNÇÕES DE BASE.....	15
2.3 EFEITOS RELATIVÍSTICOS.....	15
2.4 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NO INFRAVERMELHO E RAMAN.....	16
3 OBJETIVOS.....	18
4 METODOLOGIA COMPUTACIONAL.....	19
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
5.1 ANÁLISE ESTRUTURAL.....	22
5.2 ANÁLISE DAS CONSTANTES DE FORÇA INTRAMOLECULAR.....	25
5.3 ANÁLISE DAS FREQUÊNCIAS VIBRACIONAIS.....	27
6 CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
ANEXO A – Espectros de IV experimental e teóricos.....	35
ANEXO B – Espectros Raman experimental e teóricos.....	40

1 INTRODUÇÃO

A palavra câncer vem do grego “karkínos” e significa caranguejo, uma analogia entre o modo de crescimento infiltrante da doença e as pernas do crustáceo, que as introduz na areia ou lama para se fixar e dificultar sua remoção. A principal característica da doença é a multiplicação desordenada das células. A maioria das células normais cresce, multiplica-se e morre de maneira ordenada, mas nem sempre da mesma forma: algumas nunca se dividem, como os neurônios; outras – como as células do tecido epitelial – dividem-se de forma rápida e contínua. A proliferação celular é um processo natural e não implica necessariamente a presença de malignidade. O crescimento das células cancerosas é diferente do crescimento das células normais pois estas, em vez de morrerem, continuam crescendo incontrolavelmente, formando outras novas células anormais que se disseminam pelo corpo através da corrente sanguínea ou linfática, provocando metástases e acarretando transtornos funcionais (INCA, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Em 2018, estimou-se que ocorreram no mundo 18 milhões de casos novos de câncer e 9,6 milhões de óbitos. O câncer de pulmão foi o mais incidente (2,1 milhões) seguido pelo câncer de mama (2,1 milhões), cólon e reto (1,8 milhão) e próstata (1,3 milhão) (BRAY *et al.*, 2018). No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2020), a estimativa para 2020 foi de 309.750 novos casos entre os homens e 316.280 novos casos entre as mulheres.

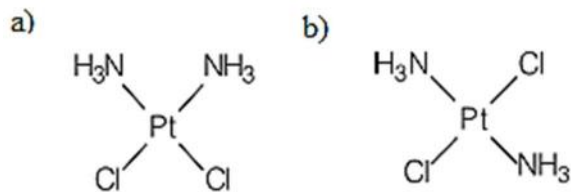
Os fatores de risco de câncer podem ser associados a causas externas e internas. Entre 80% e 90% dos casos estão associados a causas externas e são provenientes de mudanças provocadas no meio ambiente pelo próprio homem, exposição ocupacional, hábitos e o estilo de vida, que podem aumentar o risco da doença. As causas internas estão ligadas a fatores como hormônios, condições imunológicas e mutações genéticas, além do envelhecimento natural do ser humano que traz mudanças nas células e as tornam mais vulneráveis ao processo cancerígeno. Isso, somado ao fato de as células das pessoas idosas terem sido expostas por mais tempo aos diferentes fatores de risco, explica, em parte, o porquê de o câncer ser mais frequente nessa fase da vida (INCA, 2018).

Os três principais tipos de tratamento do câncer são a radioterapia, a cirurgia e a quimioterapia. A técnica cirúrgica pode levar à remoção de tumores com eficácia, se não houver metástase; a radioterapia é usada comumente em conjunto com a cirurgia, como incremento da eficiência do tratamento, ou isoladamente, a radioterapia pode diminuir tumores grandes, diminuir a recorrência e a chance de metástase. Com esses métodos, cerca de um terço dos

pacientes consegue ser curado. Contudo, grande parte dos casos é caracterizado pelo desenvolvimento precoce de micro metástases e necessita de um tratamento sistêmico através da quimioterapia (DE ALMEIDA *et al.*, 2005). Atualmente a quimioterapia do câncer utiliza tanto compostos orgânicos como por exemplo o taxol e a vimblastina quanto complexos metálicos como a cisplatina e carboplatina (FONTES, 2005).

A descoberta das propriedades antitumorais da *cis*-diaminodichloroplatina(II), mais conhecida como cisplatina – *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂], Figura 1(a), foi descoberta por Rosenberg e colaboradores enquanto estudavam os efeitos do campo elétrico em uma cultura de bactéria *Escherichia coli*. Ele observou que a divisão celular era inibida, e as células cresciam formando filamentos alongados. Buscando explicação para o fenômeno ocorrido, Rosenberg identificou que a platina do eletrodo se dissolvia no meio de cultura, que continha sais de amônio, para formar espécies complexas do metal. Foram então sintetizados os complexos *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] e *trans*-[Pt(NH₃)₂Cl₂], sendo que com o composto *cis* repetiram-se os resultados biológicos iniciais e o composto *trans*, Figura 1(b), se mostrou inativo. Essa descoberta impulsionou o estudo de compostos metálicos no tratamento do câncer e fez com que a cisplatina se tornasse um dos compostos mais utilizados na quimioterapia (FONTES, 2005).

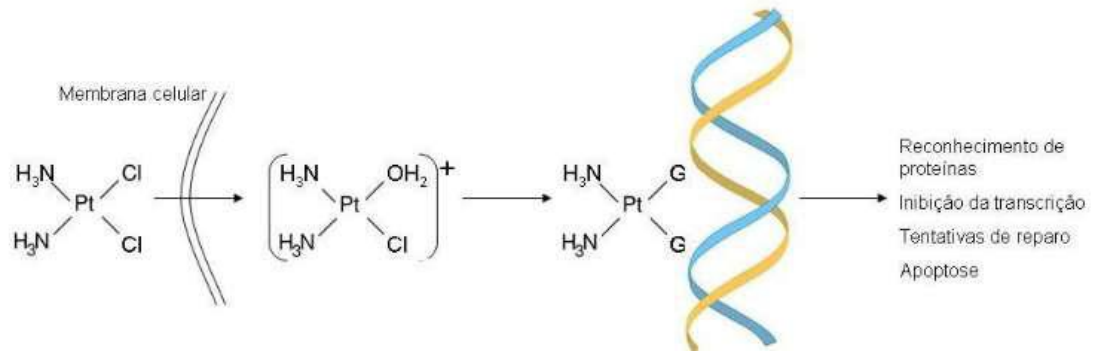
Figura 1 – a) *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂], cisplatina; b) *trans*-[Pt(NH₃)₂Cl₂], transplatina



Fonte: ADAPTADO DE FONTES (2012)

Atualmente, há um consenso de que o alvo principal da cisplatina é o DNA celular, Figura 2. O DNA é uma macromolécula constituída por uma dupla fita composta por uma sequência de nucleotídeos. O nucleotídeo é, por sua vez, composto por um açúcar, um grupo fosfato e uma base nitrogenada (guanina, adenina, citosina e timina). (FONTES, 2005) Antes da interação com o DNA, ao entrar na célula, a cisplatina sofre uma série de reações de hidrólise para formar as espécies ativadas [Pt(NH₃)₂Cl(OH₂)]⁺ e [Pt(NH₃)₂(OH₂)₂]²⁺, que reagem mais rapidamente com os alvos celulares. A baixa concentração de cloreto no interior da célula favorece a formação dessas espécies. Os mecanismos de entrada na célula envolvem a difusão passiva e a difusão ativa com a participação de transportadores de cobre e transportadores catiônicos orgânicos (TCO) (SAFAEI, 2005).

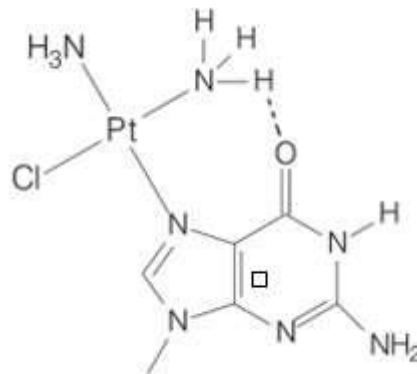
Figura 2 – Esquema do mecanismo de ação da cisplatina no DNA



Fonte: ADAPTADO DE BARNES (2004)

A *cis*-DDP pode interagir com o DNA de diversas maneiras. Estudos evidenciam que a interação mais estável ocorre com o nitrogênio da guanina, devido a possibilidade de formação de ligação de hidrogênio do grupo NH_3 da cisplatina com o oxigênio da guanina, Figura 3 (FONTES, 2012; FUERTES, 2003). Essa interação provoca lesões no DNA ao distorcer sua estrutura, impedindo a replicação celular e provocando apoptose da célula, sendo responsável pela atividade anticancerígena da cisplatina.

Figura 3 – Interações da platina com a base nitrogenada guanina



Fonte: ADAPTADO DE FONTES (2012)

Agentes quimioterápicos como a cisplatina provocam danos tanto em células malignas quanto normais. Assim, apesar da alta eficiência deste medicamento, os efeitos adversos e a resistência adquirida ao medicamento limitam a sua utilização e impulsionam a busca por novos medicamentos (FONTES, 2012; PASETTO, 2006).

Nessa busca por novos compostos de platina com atividade antineoplásica, a espectroscopia vibracional no Infravermelho e a espectroscopia Raman são poderosas

ferramentas na caracterização destes complexos de platina, principalmente quando as estruturas não podem ser determinadas por difração de raios X. Além disso, cálculos computacionais com métodos de Química Quântica da geometria molecular e dos espectros vibracionais têm um papel fundamental na elucidação estrutural.

Diversos estudos são encontrados na literatura envolvendo estrutura e espectros vibracionais da cisplatina. Uma série de estudos *ab initio* foi realizada por Pavankumar *et al.* (1999) a respeito da estrutura e das frequências vibracionais da cisplatina. Os autores concluíram que os níveis HF/PTBS/6-311G(d) e MP2/PTBS/6-311G(d) (PTBS = SBK ou LANL2DZ) dão bons resultados de estrutura e frequências vibracionais da cisplatina. Wysokinski e Michalska (2001) realizaram um estudo computacional das frequências vibracionais da cisplatina e da carboplatina nos níveis HF, MP2 e DFT (utilizando 8 diferentes funcionais de densidade). Os autores mostraram que o funcional DFT mPW1PW com a função de base LANL2DZ para o átomo de platina são devem ser consideradas na previsão das estruturas, frequências vibracionais, intensidades no IV e atividades Raman de complexos de platina. Gao *et al.* (2011) utilizaram 6 funcionais DFT e 6 funções de base no estudo da estrutura e do espectro IV da cisplatina. Os autores mostram que o nível LSDA/SDD é o mais adequado na previsão estrutural e o nível PBE1PBE/SDD é o melhor método para prever as frequências vibracionais. Posteriormente, Malik e Michalska (2014) utilizaram 10 funcionais DFT na previsão dos espectros IV e Raman da cisplatina e concluíram que os funcionais PBE0 e mPW1PW, em conjunto com a base LANL2TZ(f) para a Pt, apresentam o melhor acordo com os dados experimentais. Wang *et al.* (2015) estudaram a geometria e o espectro IV da cisplatina utilizando 3 funcionais DFT e avaliando o efeito do solvente nas propriedades de interesse. Os autores mostraram que os níveis LC- ω PBE/SDD/6-311++G(d,p) e PBE1PBE/SDD/6-311++G(d,p) foram os mais adequados para a previsão da geometria e do espectro vibracional. Georgieva *et al.* (2017) realizaram um estudo em que propuseram diferentes modelos: a cisplatina como monômero (molécula isolada), dímero (ligado por ligações de hidrogênio) e uma estrutura periódica de estado sólido, a fim de avaliar o efeito das interações intermoleculares no cristal e o quanto isso influencia as propriedades estruturais e vibracionais da cisplatina. Em um estudo mais amplo, Paschoal *et al.* (2012) discutiram a importância do nível de teoria e das funções de base (metal/ligantes) para a previsão da estrutura da cisplatina. Ao total, foram avaliados 230 esquemas de cálculo em fase gasosa, utilizando 28 níveis de teoria, 25 funções de base para o átomo de platina e 36 funções de base para os ligantes. Os resultados sugerem que os funcionais DFT híbridos são a melhor escolha para nível de teoria,

a base não relativística mDZP é a que melhor descreve a reatividade da cisplatina e para os ligantes o estudo recomenda o uso de funções de base com a inclusão de pelo menos um conjunto de funções difusas (s,p) e um conjunto de funções polarizadas (d) em átomos pesados, como a função de base 6-31+G(d), por exemplo.

Apesar de serem encontrados trabalhos na literatura relacionados ao estudo da estrutura e análise vibracional da cisplatina, há muito pouco considerando o papel da função de base da platina e a influência dos efeitos relativísticos na previsão das frequências vibracionais da cisplatina. Além disso, a parametrização das constantes de força de compostos metálicos, como a cisplatina, é de grande importância para a realização de simulações de dinâmica molecular, porém é um grande desafio computacional (YESYLEVSKYY, 2015).

2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 MECÂNICA QUÂNTICA MOLECULAR E QUÍMICA TEÓRICA

Os estudos que envolvem reações, interações e movimentos de elétrons e núcleos, processos químicos e muitas outras propriedades de uma molécula podem ser realizados pela Mecânica Quântica, um subcampo da Química Teórica. Necessitando apenas de algumas constantes físicas já conhecidas, como por exemplo massa e carga de elétrons e núcleos, velocidade da luz, entre outros, é possível prever diversos processos importantes da matéria através da aproximação *ab initio*. Todo o estudo da mecânica quântica ocorre a partir da solução da equação (1) abaixo, a equação de Schrödinger independente do tempo.

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1)$$

Onde Ψ é a função de onda associada a partícula, \hat{H} é o operador Hamiltoniano dado pela soma do operador de energia cinética (\hat{T}) e de energia potencial (\hat{V}), que fornece como autovalor a energia total do sistema (E), equação (2) (JENSEN, 2007).

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} \quad (2)$$

A solução da equação (1) não é exata para sistemas de mais de um elétron, por isso é necessário o uso de aproximações. O modelo de aproximação mais utilizado é o método Hartree-Fock (HF), que define que a função de onda total de um sistema é dada pelo produto dos orbitais que descrevem cada elétron (JENSEN, 2007). O método HF é falho pois desconsidera a energia de correlação eletrônica, ou seja, a energia referente a interação dos pares eletrônicos. Apesar desse valor ser pequeno se comparado a energia total do sistema, ela é importante da descrição de sistemas grandes, como por exemplo, os sistemas contendo metais pesados (MUELLER, 2001; MORGON E CUSTÓDIO, 1995).

A Teoria do Funcional de Densidade, DFT (em inglês, *Density Functional Theory*), é uma alternativa ao método HF, e tem como princípio a densidade eletrônica que descreve a distribuição de carga de uma molécula. Possui um Hamiltoniano bem definido, não necessita de ajustes de parâmetro ou determinação empírica e consegue descrever de forma real sistemas orgânicos e inorgânicos. A grande vantagem dessa teoria em relação a teoria de HF é o ganho

em velocidade e espaço em memória, além de recuperar uma parte da energia de correlação eletrônica (MORGON E CUSTÓDIO, 1995).

2.2 FUNÇÕES DE BASE

Em química teórica, todo o estudo é baseado no conceito da função de onda, onde estão armazenadas todas as informações de um sistema. Para a descrição das funções de onda, utiliza-se um conjunto finito de funções matemáticas, chamadas de funções de base, onde os orbitais moleculares de um elétron são expressos.

As primeiras funções de base foram propostas por Slater e são funções do tipo STO (do inglês Slater Type Orbitals). Quando deseja-se alcançar um alto nível de precisão em sistemas atômicos e diatômicos, esse tipo de função tem bons resultados. Contudo, quando o sistema molecular tem um tamanho significativo, ela apresenta limitações, devido à dificuldade de se resolver analiticamente integrais de dois elétrons de mais de um centro. Como forma de resolver as limitações das funções do tipo STO, Boys sugeriu o uso de funções Gaussianas, chamadas GTO (do inglês, Gaussian Type Orbitals), que permitiam uma solução analítica das integrais de dois elétrons, para serem usadas como funções de base. Contudo, as funções GTO apresentam deficiência para representar o comportamento apropriado na região do núcleo. As funções Gaussianas apresentam maior eficiência operacional devido a facilidade de resolução de cálculos e, por isso, é a mais utilizada atualmente (PASCHOAL, 2014).

2.3 EFEITOS RELATIVÍSTICOS

Para estudos teóricos envolvendo metais pesados, como é o caso da platina, a inclusão dos efeitos relativísticos nos cálculos é de suma importância para se obter um nível de precisão que possa ser comparado ao experimental (DE JONG *et al*, 2001).

Uma partícula não pode se mover com velocidade acima da velocidade da luz e essa é uma consequência da teoria da relatividade de Einstein. Partículas que se movem com velocidades próximas a velocidade da luz (c) tem sua massa (m) aumentada segundo a equação (3) e, como consequência, redução do raio de Bohr efetivo (a_B), segundo a equação (4).

$$m = \frac{m_0}{\left[1 - \left(\frac{v}{c}\right)^2\right]^{1/2}} \quad (3)$$

$$a_B = \frac{\hbar^2}{mc^2} \quad (4)$$

Onde m_0 é a massa de repouso, v é a velocidade do elétron e \hbar é $h/2\pi$, sendo h a constante de Planck.

Como consequência direta do efeito relativístico, tem-se a contração e a estabilização dos orbitais de caroço devido à blindagem, onde a contração dos orbitais deve influenciar o comprimento de ligação. Observa-se que as maiores contribuições vêm dos elétrons s e, conseqüentemente, as ligações s_σ são encurtadas pela relatividade. Como consequência indireta, tem-se a expansão e desestabilização energética dos orbitais externos d e f provocada pela blindagem da carga nuclear (PASCHOAL, 2014).

Os efeitos relativísticos não são incorporados no Hamiltoniano de Schrödinger. Uma alternativa para a inclusão desses efeitos é a utilização do Hamiltoniano relativístico de Dirac. Contudo, esses cálculos são de alto custo computacional. Para contornar esse problema, diversos métodos têm sido desenvolvidos a fim de recuperar os efeitos relativísticos escalares, dentre eles o método Douglas-Kroll-Hess (DKH) (DE JONG *et al*, 2001).

Uma outra forma de aproximar os dados teóricos e experimentais é a utilização de funções que consideram o Potencial de Caroço Efetivo (ECP, do inglês, *effective core potential*). Nesse método, os elétrons de caroço são tratados por uma única função e apenas os elétrons da camada de valência são tratados explicitamente. A vantagem do ECP é a redução de custo operacional e a recuperação de parte dos efeitos relativísticos escalares, que são incluídos no potencial de caroço efetivo (PASCHOAL, 2014).

2.4 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NO INFRAVERMELHO E RAMAN

A radiação eletromagnética é uma forma de energia transmitida através do espaço como um feixe de partículas discretas ou pacotes de ondas de energia, chamadas fótons, nos quais a energia é proporcional à frequência da radiação. Essa forma de enxergar a radiação, ora como partícula, ora como onda não é mutuamente excludente e sim, complementar e aplica-se também a partículas elementares como elétrons e prótons.

A espectroscopia estuda a interação dessa radiação com a matéria e como a absorção, emissão ou espalhamento de energia por moléculas, átomos ou partículas em uma determinada região do espectro eletromagnético pode alterar suas propriedades quanticamente (SKOOG, 2002; SKOOG, 2006).

A radiação na região do infravermelho refere-se à parte do espectro eletromagnético compreendida entre os números de onda 12.800 a 10 cm^{-1} . Essa região é subdividida em radiação no infravermelho próximo, médio e distante, conforme Tabela 1, sendo a região do infravermelho médio a mais utilizada, pois é onde a maioria das moléculas absorve energia (SKOOG, 2002).

Tabela 1 – Regiões do Infravermelho

Região	Número de Onda (cm^{-1})
Próximo	12800 a 4000
Médio	400 a 200
Distante	200 a 10
Mais usada	4000 a 670

Fonte: (ADAPTADO DE SKOOG, 2002).

O espectro de infravermelho se origina da variação de energia causada por transições de moléculas de um estado vibracional de energia para outro devido a absorção de radiação, gerando bandas específicas que permitem a obtenção de informações estruturais úteis através da comparação do espectro com os valores de referência de número de onda (cm^{-1}) referentes às frequências de vibração características de cada grupo funcional (SKOOG, 2002).

O número de vibrações de uma molécula poliatômica de N átomos pode ser previsto pela equação (5):

$$N^{\circ} \text{ de modos} = 3N - 6 \quad (5)$$

Assim como a espectroscopia de infravermelho, a espectroscopia de Raman também mede a interação da radiação com a matéria. Pela teoria do espalhamento Raman, o comprimento de onda visível de uma pequena fração de radiação espalhada quando essa passa por um meio transparente é diferente do comprimento de onda do feixe incidente. Esse deslocamento de comprimento de onda depende da estrutura química das moléculas responsáveis pelo espalhamento e corresponde a comprimentos de onda na região do infravermelho médio (SKOOG, 2002).

3 OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo geral estudar a estrutura e as frequências vibracionais da cisplatina. Como objetivos específicos, este trabalho visa:

- Avaliar o papel da função de base da platina e dos efeitos relativísticos na previsão da estrutura e frequências vibracionais da cisplatina;

- Avaliar o papel da função de base da platina e dos efeitos relativísticos no cálculo das constantes de força da cisplatina.

4 METODOLOGIA COMPUTACIONAL

Tabela 2 – Funções de base usadas para o átomo de Pt

Função de base ^a	Esquema de contração	GTO	CGTO
Potencial de Caroco Efetivo (ECP)			
def2-SVP	(7s6p5d1f) → [6s3p2d1f]	57	32
def2-TZVP	(8s7p6d1f) → [6s4p3d1f]	66	40
def2-TZVPP	(8s7p6d2f1g) → [6s4p3d2f1g]	82	56
Stuttgart RSC 1997	(8s7p6d) → [6s5p3d]	59	36
LANL2DZ	(8s6p3d) → [3s3p2d]	41	22
LANL2TZ	(5s5p3d) → [5s5p3d]	35	35
LANL2TZ(f)	(5s5p3d1f) → [5s5p3d1f]	42	42
All-electron não relativística			
jorge-DZP	(20s16p9d5f) → [8s7p4d2f]	148	63
jorge-ADZP	(21s17p10d6f) → [9s8p5d3f]	164	79
mDZP	(20s16p10d5f) → [8s7p5d2f]	153	68
jorge-TZP	(21s14p10d6f1g) → [9s5p5d3f1g]	164	79
jorge-ATZP	(21s15p11d7f2g) → [9s6p6d4f2g]	188	103
All-electron relativística			
jorge-DZP-DKH	(18s16p9d5f) → [8s7p4d2f]	146	54
jorge-TZP-DKH	(21s14p10d6f1g) → [9s5p5d3f1g]	164	79
Sapporo-DKH3-DZP-2012	(24s18p14d10f) → [8s6p5d2f]	218	50
Sapporo-DKH3-TZP-2012	(25s20p15d10f2g) → [10s8p6d3f1g]	248	94
Sapporo-DKH3-QZP-2012	(26s21p16d10f2g2h) → [11s9p7d4f2g1h]	279	130
SARC-DKH	(22s15p11d6f1g) → [17s11p8d3f1g]	173	104
cc-pVTZ-DK	(255s194p96d13f1g) → [9s8p6d3f1g]	1417	93

^aFunções de bases obtidas em Basis Set Exchange (FELLER, 1996; SCHURCHARDT *et al.*, 2007); Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

O presente trabalho visa avaliar o papel da função de base da platina e dos efeitos relativísticos na previsão da estrutura, das frequências vibracionais e das constantes de forças intramoleculares da cisplatina. Para isso, a cisplatina foi otimizada e caracterizada como ponto de mínimo na superfície de energia potencial (SEP) através de cálculos de frequências

harmônicas. Todos os cálculos foram realizados utilizando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT), com o funcional GGA híbrido B3LYP (LEE *et al*, 1988; BECKE, 1993; STEPHENS *et al*, 1994). O efeito do solvente foi considerado a partir do modelo implícito de solvatação C-PCM, com a constante dielétrica ajustada para água ($\epsilon = 78,2$). As funções de base jorge-DZP e jorge-DZP-DKH (JORGE, 2005; 2010) foram utilizadas para os átomos ligantes (H, N e Cl) nos cálculos não relativísticos e relativísticos, respectivamente. Foram consideradas 19 distintos conjuntos de funções de base para a platina (Tabela 2). A aproximação Douglas-Kroll-Hess de 2ª Ordem (DKH2) foi utilizada para recuperar os efeitos relativísticos escalares. Os níveis de teoria utilizado podem então ser nomeados como B3LYP/PTBS/jorge-DZP/C-PCM (não relativístico) e B3LYP-DKH2/PTBS/jorge-DZP-DKH/C-PCM (relativístico), onde PTBS refere-se à função de base da platina. Os protocolos computacionais são dados na Tabela 3.

Tabela 3 – Protocolos computacionais empregados no trabalho

Protocolo	Nível de Teoria
P1	B3LYP/def2-SVP/jorge-DZP/C-PCM
P2	B3LYP/def2-TZVP/jorge-DZP/C-PCM
P3	B3LYP/def2-TZVPP/jorge-DZP/C-PCM
P4	B3LYP/Stuttgart-RSC/jorge-DZP/C-PCM
P5	B3LYP/LANL2DZ/jorge-DZP/C-PCM
P6	B3LYP/LANL2TZ/jorge-DZP/C-PCM
P7	B3LYP/LANL2TZ(f)/jorge-DZP/C-PCM
P8	B3LYP/jorge-DZP/jorge-DZP/C-PCM
P9	B3LYP/jorge-ADZP/jorge-DZP/C-PCM
P10	B3LYP/mDZP/jorge-DZP/C-PCM/jorge-DZP/C-PCM
P11	B3LYP/jorge-TZP/jorge-DZP/ jorge-DZP/C-PCM
P12	B3LYP/ATZP/DZP/C-PCM
P13	B3LYP-DKH2/jorge-DZP-DKH/DZP-DKH/C-PCM
P14	B3LYP-DKH2/jorge-TZP-DKH/DZP-DKH/C-PCM
P15	B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/DZP-DKH/C-PCM
P16	B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-TZP-2012/DZP-DKH/C-PCM
P17	B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-QZP-2012/DZP-DKH/C-PCM
P18	B3LYP-DKH2/SARC-DKH/DZP-DKH/C-PCM
P19	B3LYP-DKH2/cc-pVTZ-DK/DZP-DKH/C-PCM

Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Para avaliar os parâmetros estruturais obtidos nos diferentes protocolos, os valores calculados foram comparados com os dados experimentais no estado sólido de difração de raios X através do cálculo do desvio relativo ($\delta_{i,j}$) e do desvio relativo médio (DRM), equações (6) e (7) respectivamente:

$$\delta_{i,j} = \frac{S_i^{\text{calc}} - S_{i,j}^{\text{expt}}}{S_i^{\text{expt}}} \times 100 \quad (6)$$

$$\text{DRM} = \frac{1}{n_k} \sum_{k=1}^{n_k} |\delta_{i,j}| \quad (7)$$

Onde i se refere ao parâmetro estrutural avaliado e j ao protocolo computacional empregado. Por exemplo, $\delta_{\text{Pt-N,P1}}$ é o erro encontrado para distância de ligação Pt–N utilizando o protocolo computacional P1.

A partir das frequências vibracionais harmônicas obtidas foram construídos espectros IV e Raman da cisplatina. Os modos normais de vibração calculados foram comparados com os obtidos experimentalmente. O DRM foi calculado de forma a avaliar o protocolo computacional mais adequado para o estudo vibracional da cisplatina.

Todos os cálculos foram realizados no programa ORCA 4.2.0 (NEESE, 2018).

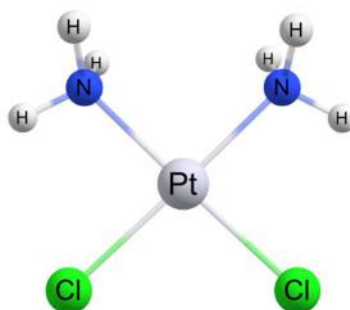
Por fim, as constantes de forças intramoleculares da cisplatina foram obtidas a partir do programa VFFDT 1.0 (ZHENG, 2016).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ANÁLISE ESTRUTURAL

A estrutura da cisplatina (Figura 4) calculada em cada um dos 19 protocolos computacionais é inicialmente discutida. Foram avaliadas as distâncias de ligação Pt-N e Pt-Cl, e os ângulos de ligação N-Pt-N, Cl-Pt-Cl e N-Pt-Cl. Os valores calculados são apresentados na Tabela 4.

Figura 4 – Estrutura 3D da cisplatina



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA

Os valores calculados para os parâmetros estruturais mostram que a estrutura é pouco sensível a função de base utilizada para a platina. Para as distâncias de ligação Pt-N e Pt-Cl (Figura 5(a)), os desvios relativos variaram entre -2,5% (jorge-DZP-DKH) e 7,1% (jorge-TZP) e entre -1,2% (jorge-DZP-DKH) e 3,5% (jorge-TZP), respectivamente, ou seja, os maiores desvios foram encontrados quando a função de base não relativística jorge-TZP é utilizada. No geral, ambas as distâncias de ligação foram sistematicamente superestimadas em relação aos valores experimentais, exceto quando a função de base relativística jorge-DZP-DKH é utilizada para a Pt. Para os ângulos de ligação (Figura 5(b)) é esperado um aumento dos ângulos N-Pt-N e Cl-Pt-Cl e uma consequente diminuição do ângulo N-Pt-Cl em relação aos dados experimentais. Isso ocorre porque os valores calculados foram obtidos em um modelo implícito de solvatação, onde a interação intramolecular N-H...Cl acarreta um aumento tanto do ângulo N-Pt-N quanto do ângulo Cl-Pt-Cl. Já na cisplatina no estado sólido (dados experimentais), a ligação intermolecular de hidrogênio ou a repulsão estérica entre as moléculas vizinhas se tornam mais importantes do que a interação intramolecular N-H...Cl, portanto, os valores experimentais dos ângulos N-Pt-N e Cl-Pt-Cl são menores que os ângulos de ligação correspondentes calculados para a cisplatina em solução. (MALIK E MISHALSKA, 2014;

WANG *et al.*, 2015). Os valores calculados mostram desvios relativos entre -3,2% (jorge-ATZP) e 5,8% (LANL2DZ), -7,7% (jorge-ATZP) e 3,1% (jorge-DZP-DKH), e -3,5% (jorge-DZP-DKH) e 5,8% (jorge-ATZP) para os ângulos N-Pt-N, Cl-Pt-Cl e N-Pt-Cl, respectivamente. Quando o desvio relativo médio (DRM) é considerado, os valores variaram entre 2,2% (cc-pVTZ-DK) e 4,6% (jorge-ATZP). Os resultados mostram que quando os efeitos relativísticos são considerados, os menores DRM são encontrados para os parâmetros estruturais. No entanto, os ECP e as funções de base *all-electron* não relativísticas também apresentaram uma boa descrição da estrutura da cisplatina, com a vantagem do baixo custo computacional de um ECP.

Figura 5 – Desvios relativos (δ_{ij} , %) calculados nos níveis B3LYP/PTBS/jorge-DZP/C-PCM e B3LYP-DKH2/PTBS/jorge-DZP-DKH/C-PCM para os parâmetros estruturais da cisplatina. (a) Distâncias de ligação Pt-N e Pt-Cl e (b) Ângulos de ligação N-Pt-N, Cl-Pt-Cl e N-Pt-Cl



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA

Tabela 4 – Parâmetros estruturais calculados para a cisplatina nos níveis B3LYP/PTBS/jorge-DZP/C-PCM e B3LYP-DKH2/PTBS/jorge-DZP-DKH/C-PCM. As distâncias de ligação são apresentadas em Å e os ângulos de ligação em graus

	PTBS	Pt-N	Pt-Cl	N-Pt-N	Cl-Pt-Cl	N-Pt-Cl	DRM
ECP	def2-SVP	2,07	2,37	90,6	93,2	88,1	2,6%
	def2-TZVP	2,07	2,36	90,6	93,2	88,1	2,4%
	def2-TZVPP	2,06	2,36	90,6	93,3	88,1	2,4%
	Stuttgart-RSC	2,07	2,38	91,8	92,8	87,7	2,9%
	LANL2DZ	2,07	2,39	92,1	93,0	87,5	3,2%
	LANL2TZ	2,07	2,37	90,6	93,2	88,1	2,5%
	LANL2TZ(f)	2,06	2,36	90,5	93,2	88,2	2,3%
All-electron NR	jorge-DZP	2,03	2,36	89,9	94,6	87,6	2,4%
	jorge-ADZP	2,10	2,39	91,8	93,1	87,6	3,3%
	mDZP	2,10	2,39	91,6	93,0	87,7	3,3%
	jorge-TZP	2,15	2,41	90,9	93,3	88,0	3,9%
	jorge-ATZP	2,11	2,36	84,2	84,9	95,5	4,6%
All-electron REL	jorge-DZP-DKH	1,96	2,30	90,8	94,8	87,2	2,9%
	jorge-TZP-DKH	2,08	2,37	90,6	93,6	87,9	2,8%
	Sapporo-DKH3-DZP-2012	2,05	2,37	90,9	93,3	87,9	2,4%
	Sapporo-DKH3-TZP-2012	2,05	2,36	90,8	93,4	87,9	2,3%
	Sapporo-DKH3-QZP-2012	2,04	2,36	90,7	93,4	88,0	2,3%
	SARC-DKH	2,05	2,36	90,7	93,2	88,1	2,3%
	cc-pVTZ-DK	2,04	2,36	90,9	93,1	88,1	2,2%
	Experimental^a	2,01	2,33	87,0	91,9	90,3	-

^aValor experimental obtido em MILBURN e TRUTUER (1966). Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

5.2 ANÁLISE DAS CONSTANTES DE FORÇA INTRAMOLECULAR

Foram calculadas as constantes de força (k) das ligações Pt-N, Pt-Cl e N-H e dos ângulos de ligação N-Pt-N, Cl-Pt-Cl, N-Pt-Cl, Pt-N-H e H-N-H. Os valores encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5 – Constantes de força de ligação (em kcal mol⁻¹ Å⁻²) e ângulo (em kcal mol⁻¹ rad⁻²) para a cisplatina calculadas com os 19 protocolos computacionais propostos no trabalho

Protocolo	k (Pt-N)	k (Pt-Cl)	k (N-H)	k (N-Pt-N)	k (Cl-Pt-Cl)	k (N-Pt-Cl)	k (Pt-N-H)	k (H-N-H)
P1	113,62	88,70	461,73	118,21	84,14	98,75	48,85	44,59
P2	118,40	96,03	461,58	121,52	85,42	100,20	48,05	44,90
P3	118,66	94,69	462,69	128,30	87,16	104,22	48,24	44,93
P4	114,48	91,23	465,02	130,00	75,00	95,05	53,05	44,16
P5	107,55	86,67	464,46	129,33	73,20	93,67	53,38	45,02
P6	115,80	89,33	460,47	117,06	81,21	95,88	48,42	44,46
P7	116,63	90,20	459,15	123,38	84,96	99,04	47,73	44,25
P8	148,37	97,84	449,58	168,39	103,59	128,37	51,37	45,13
P9	119,48	103,64	465,03	137,09	81,28	102,27	53,62	43,43
P10	116,75	99,88	463,72	132,00	80,23	99,99	53,67	44,60
P11	90,47	120,96	470,25	126,99	91,80	104,58	53,42	43,85
P12	146,63	168,12	486,62	98,72	101,78	101,19	43,70	45,34
P13	173,00	105,73	433,39	158,59	121,39	137,54	53,12	43,90
P14	106,66	106,54	464,34	121,59	89,33	102,43	48,77	43,87
P15	120,97	95,42	459,85	120,56	87,13	100,82	46,74	42,42
P16	122,17	93,11	458,51	121,80	89,34	103,57	47,71	42,99
P17	120,87	93,61	459,14	122,28	89,80	103,99	47,06	42,62
P18	121,39	94,79	460,41	123,24	89,25	102,64	47,04	43,22
P19	120,76	94,65	462,14	126,98	87,53	102,92	51,93	43,14

B3LYP/PTBS/jorge-DZP/C-PCM (P1 = def2-SVP, P2 = def2-TZVP, P3 = def2-TZVPP, P4 = Stuttgart-RSC, P5 = LANL2DZ, P6 = LANL2TZ, P7 = LANL2TZ(f), P8 = jorge-DZP, P9 = jorge-ADZP, P10 = mDZP, P11 = jorge-TZP e P12 = jorge-ATZP). B3LYP-DKH2/PTBS/jorge-DZP-DKH/C-PCM (P13 = jorge-DZP-DKH, P14 = jorge-TZP-DKH, P15 = Sapporo-DKH3-DZP-2012, P16 = Sapporo-DKH3-TZP-2012, P17 = Sapporo-DKH3-QZP-2012, P18 = SARC-DKH e P19 = cc-pVTZ-DK). Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

As constantes de força para as ligações Pt-N e Pt-Cl apresentaram valores médios de $121,52 \pm 9,92$ e $100,34 \pm 9,84$ kcal mol⁻¹Å⁻². Os valores obtidos com ECP que possuem uma função de base de valência de caráter triplo-zeta e com as funções de base relativísticas foram próximos aos valores médios. Além disso, cabe destacar que quando a função de base *all-electron* não relativística mDZP é considerada, as constantes de força calculadas também estão próximas aos valores médios. A constante de força para a distância de ligação Pt-N apresentou variação entre 90,47 kcal mol⁻¹Å⁻² (jorge-TZP) e 173,00 kcal mol⁻¹Å⁻² (jorge-DZP-DKH), enquanto para a ligação Pt-Cl a variação ficou entre 86,67 kcal mol⁻¹Å⁻² (LANL2DZ) e 168,12 kcal mol⁻¹Å⁻² (jorge-ATZP). Quando as constantes de força para os ângulos de ligação são consideradas, pode ser observado um comportamento semelhante ao observado para as distâncias de ligação. O aumento da função de base de um caráter duplo-zeta para um caráter triplo-zeta aumenta os valores calculados para as constantes de força, deixando a molécula mais rígida. Os valores médios calculados foram de $133,43 \pm 16,46$, $87,30 \pm 7,44$ e $104,36 \pm 6,02$ kcal mol⁻¹ rad⁻² para os ângulos N-Pt-N, Cl-Pt-Cl e N-Pt-Cl, respectivamente. A constante de força para o ângulo N-Pt-N foi a que apresentou a maior sensibilidade a função de base utilizada para a Pt, com uma variação entre 98,72 kcal mol⁻¹ rad⁻² (jorge-ATZP) e 168,39 kcal mol⁻¹ rad⁻² (jorge-DZP). A constante de força para o ângulo Cl-Pt-Cl variou entre 93,67 kcal mol⁻¹ rad⁻² (LANL2DZ) e 128,37 kcal mol⁻¹ rad⁻² (jorge-DZP), e para o ângulo N-Pt-Cl entre 93,67 kcal mol⁻¹ rad⁻² (LANL2DZ) e 128,37 kcal mol⁻¹ rad⁻² (jorge-DZP). Para as demais constantes de força avaliadas, N-H, Pt-N-H e H-N-H, a variação foi muito pequena em relação ao valor médio, $461,62 \pm 5,00$ kcal mol⁻¹ Å⁻² para N-H, $49,92 \pm 2,55$ kcal mol⁻¹rad⁻² para Pt-N-H e $44,03 \pm 0,67$ kcal mol⁻¹ rad⁻² para H-N-H. É interessante notar que as constantes de forças que contêm nitrogênio são mais sensíveis a função de base utilizada para a platina que aquelas contendo cloro. Também é interessante observar que a força da ligação N-H é cerca de 4 vezes maior que a força das ligações Pt-N e Pt-Cl, isso ocorre devido a diferença de eletronegatividade dos átomos envolvidos na ligação.

Considerando o valor médio das 8 constantes de força avaliadas, pode ser notado que o menor valor médio é obtido com o ECP LANL2DZ (131,58) e o maior valor médio com a função de base *all-electron* relativística jorge-DZP-DKH, (153,33). Logo, a parametrização de um campo de força com a função de base LANL2DZ deixará a cisplatina mais flexível, já com a função de base jorge-DZP-DKH deixará a molécula mais rígida.

5.3 ANÁLISE DAS FREQUÊNCIAS VIBRACIONAIS

De acordo com a regra dos modos normais (Equação 5) a cisplatina possui 27 modos vibracionais. Desses 27, foram selecionados 6 modos normais de vibração que envolvem a ligação Pt-Ligante de forma a avaliar o papel da função de base da platina e dos efeitos relativísticos. Foram avaliadas as frequências encontradas em cada um dos 19 protocolos computacionais estudados e os resultados obtidos foram comparados com os dados experimentais através da equação (7). Esses resultados e as intensidades obtidas no IV e no espalhamento Raman estão descritos na Tabela 6. Os espectros teóricos de Infravermelho e Raman encontram-se nos Anexos A e B.

Inicialmente, as frequências atribuídas aos modos de estiramento simétrico, ν_s (Pt-N), e assimétrico, ν_{as} (Pt-N), da ligação Pt-N foram analisadas. Quando um ECP é utilizado para descrever a Pt, o melhor acordo com os valores experimentais foi obtido com o ECP LANL2TZ(f), com um desvio de 20 cm^{-1} e 22 cm^{-1} , respectivamente, para ν_s (Pt-N) e ν_{as} (Pt-N). Se uma função de base *all-electron* não relativística é considerada, os erros aumentam consideravelmente, com a função de base jorge-DZP, que apresenta o melhor resultado, tendo um desvio de 34 cm^{-1} ν_s (Pt-N) e 19 cm^{-1} ν_{as} (Pt-N). Quando os efeitos relativísticos são incluídos, o melhor acordo com os dados experimentais é observado. Os valores calculados com a função de base Sapporo-DKH3-QZP-2012 apresentaram o menor desvio em relação ao valor experimental, 15 cm^{-1} ν_s (Pt-N) e 10 cm^{-1} ν_{as} (Pt-N). A função de base Sapporo-DKH3-TZP-2012 também apresentou um bom acordo com os valores experimentais, obtendo desvios de 15 cm^{-1} e 16 cm^{-1} para ν_s (Pt-N) e ν_{as} (Pt-N), respectivamente. Assim como caracterizado pelos experimentos, o espectro de IV do modo ν_s (Pt-N) apresenta uma ombro junto a banda fraca característica do modo ν_{as} (Pt-N), enquanto no espectro de Raman, essas bandas são as mais intensas.

Para os estiramentos simétrico ν_s (Pt-Cl) e assimétrico ν_{as} (Pt-Cl) da ligação Pt-Cl, o efeito da função de base de valência utilizada no ECP é claramente evidenciado com os desvios calculados com o ECP LANL2DZ de 28 cm^{-1} e 30 cm^{-1} para ν_s (Pt-Cl) e ν_{as} (Pt-Cl), respectivamente, diminuindo para 21 cm^{-1} (simétrico) e 23 cm^{-1} (assimétrico) com o ECP LANL2TZ(f). Também pode ser observado que com a função de base *all-electron* não relativística jorge-DZP os desvios apresentaram um ótimo acordo com os dados experimentais,

12 cm^{-1} $\nu_s(\text{Pt-Cl})$ e 14 cm^{-1} $\nu_{as}(\text{Pt-Cl})$. Quando os efeitos relativísticos são incluídos, para todas as funções de base relativísticas os desvios foram menores do que 20 cm^{-1} .

Tabela 6 – Comparação das frequências experimentais no IV e Raman (cm^{-1}) com as frequências teóricas (cm^{-1}) encontradas com os protocolos estudados. A intensidade no IV é a primeira entrada nos colchetes e a intensidade no espalhamento Raman é a segunda entrada

Protocolos	$\nu_s(\text{Pt-N})$	$\nu_{as}(\text{Pt-N})$	$\nu_s(\text{Pt-Cl})$	$\nu_{as}(\text{Pt-Cl})$	$\beta(\text{N-Pt-N})$	$\beta(\text{Cl-Pt-Cl})$	DRM
P1	488 [8;44]	475 [11;20]	300 [55;12]	290 [64;11]	200 [31;3]	138 [4;8]	10,1
P2	493 [6;38]	480 [8;16]	310 [55;11]	300 [64;10]	210 [42;4]	140 [3;7]	7,9
P3	664 [339;126]	489 [7;25]	352 [88;16]	311 [10;53]	268 [142;80]	173 [23;15]	9,8
P4	490 [9;43]	483 [13;20]	302 [46;12]	292 [59;9]	228 [40;4]	139 [3;7]	7,7
P5	481 [11;51]	471 [17;23]	295 [45;15]	285 [58;12]	227 [41;4]	134 [3;10]	9,7
P6	496 [8;36]	484 [12;16]	299 [61;11]	290 [61;10]	210 [37;4]	137 [3;8]	9,1
P7	499 [7;34]	489 [10;15]	302 [51;10]	292 [58;9]	213 [42;4]	140 [4;8]	8,1
P8	553 [0,1;6]	530 [0,3;0,8]	311 [36;2]	301 [52;2]	221 [42;3]	142 [1,2;2]	4,8
P9	487 [3;30]	474 [6;6]	311 [37;9]	298 [51;5]	221 [41;3]	135 [4;7]	8,2
P10	481 [4;28]	469 [7;6]	306 [38;10]	293 [51;6]	220 [44;3]	133 [4;8]	9,3
P11	424 [7;86]	392 [10;9]	337 [62;14]	330 [72;7]	204 [33;4]	136 [4;5]	13,9
P12	475 [19;49]	422 [0,06;0,4]	390 [58;33]	373 [49;9]	288 [15;0,3]	121 [13;10]	16,8
P13	613 [0,6;1,6]	600 [1;0,5]	335 [41;2]	322 [48;4]	269 [48;0,5]	150 [1,6;0,4]	8,5
P14	476 [4;47]	451 [6;17]	323 [50;10]	317 [61;8]	202 [23;0,5]	138 [5;0,2]	8,8
P15	504 [4;36]	488 [9;16]	306 [51;10]	300 [61;9]	236 [10;4]	143 [19;2]	5,5
P16	504 [4;29]	495 [8;13]	306 [48;7]	296 [59;7]	210 [28;0,2]	139 [4;0,3]	7,6
P17	504 [5;30]	501 [8;13]	309 [48;7]	299 [59;7]	219 [43;3]	139 [4;7]	6,5
P18	503 [5;36]	493 [8;15]	310 [49;9]	297 [59;8]	217 [42;0,1]	139 [4;0,2]	7,0
P19	501 [5;34]	491 [7;15]	313 [45;9]	300 [55;8]	227 [45;3]	144 [3;7]	5,6
Exp^{a,b}	519 sh 524 vs	511 w 509s	323 sh 324 vs	315 vs 318 sh	254 s 256 s	156 w 163 s	IV Raman

^aAbreviações: vs, alongamento simétrico; vas, alongamento assimétrico; β , flexão no plano; sh, ombro; w, fraca; vs, muito forte; s, forte. ^bValor experimental obtido em MALIK e MICHALSKA (2014). Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Para as deformações angulares $\beta(\text{N-Pt-N})$ e $\beta(\text{Cl-Pt-Cl})$, o menor desvio, entre 4 cm^{-1} e 14 cm^{-1} , respectivamente, foi encontrado com a função de base jorge-DZP. Além disso, quando os efeitos relativísticos são incluídos, a função de base jorge-DZP-DKH apresentou o menor desvio, 15 cm^{-1} $\beta(\text{N-Pt-N})$ e 6 cm^{-1} $\beta(\text{Cl-Pt-Cl})$. Com relação aos espectros desse protocolo, as características das bandas do IV são muito próximas ao experimental, sendo uma banda intensa para o N-Pt-N e uma banda fraca para o Cl-Pt-Cl; já analisando o espectro de Raman, não são observadas bandas intensas como esperado.

Por fim, o desvio relativo médio (DRM) também foi considerado. Os valores encontrados variam entre 16,8% (jorge-ATZP) e 4,8% (jorge-DZP). A função de base jorge-DZP foi a que apresentou o menor desvio em relação aos valores experimentais, 4,8%. No entanto, os protocolos relativísticos também apresentaram uma excelente descrição dos modos vibracionais, com os menores desvios sendo encontrados quando uma função de base relativística também é considerada, 5,5% (Sapporo-DKH3-DZP-2012). Logo, baseado nos resultados considerados, o ECP Stuttgart-RSC (DRM de 7,7%), a função de base *all-electron* não relativística jorge-DZP (DRM de 4,8%) e a função de base Sapporo-DKH3-DZP-2012 (5,5%) são excelentes alternativas no estudo das propriedades vibracionais da cisplatina.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente trabalho foi realizada uma análise do papel da função de base da platina e dos efeitos relativísticos na previsão da estrutura, frequências vibracionais e constantes de forças intramoleculares da cisplatina. As principais conclusões dos trabalhos estão resumidas abaixo:

a) os parâmetros estruturais são pouco sensíveis a função de base da platina. Os menores desvios relativos médios (2,2% a 2,9%) são encontrados quando funções de base relativísticas são consideradas.

b) as constantes de forças intramoleculares da cisplatina também se mostraram pouco sensíveis a função de base utilizada. Os resultados mostram que quando o protocolo B3LYP/LANL2DZ/jorge-DZP/C-PCM for utilizado para a construção do campo de força, a molécula estará mais flexível. Porém, no protocolo B3LYP-DKH2/jorge-DZP-DKH/jorge-DZP-DKH/C-PCM, a molécula terá um caráter mais rígido.

c) para as frequências vibracionais, observa-se um bom acordo com o experimento quando as funções de base jorge-DZP-DKH (DRM = 4,8%) e Sapporo-DKH3-DZP-2012 (DRM = 5,5%) são utilizadas para o átomo de Pt. O ECP Stuttgart-RSC (DRM = 7,7%) é uma alternativa com um bom resultado e menor custo computacional.

Por fim, o nível de teoria B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/jorge-DZP-DKH/C-PCM é sugerido como uma excelente alternativa no estudo computacional da estrutura, frequências vibracionais e constantes de força intramolecular da cisplatina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INCA. Causas do Câncer em Instituto Nacional do Câncer, publicado em 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-cao-causa-cancer>. Acesso em Abril de 2020.

INCA. O que é Câncer em Instituto Nacional do Câncer, publicado em 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-e-cancer>. Acesso em Abril de 2020.

INCA. Números do Câncer em Instituto Nacional do Câncer, publicado em 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em Abril de 2020.

BARNES, K.R.; LIPPARD, S.J. Cisplatin and related anticancer drugs: recent advances and insights. **Metal Ions in Biological Systems**, v.42, p.143-177, 2004.

BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, p. 5648-5652, 1993.

BRASIL. Ministério da Saúde. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: Inca, 2011. p. 17.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

DE ALMEIDA, V. L. *et al.* Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.

DE BERRÊDO, R. C. e JORGE, F. E. All-electron double zeta basis sets for platinum: Estimating scalar relativistic effects on platinum(II) anticancer drugs. **Journal of Molecular Structure (THEOCHEM)**, v. 961, p. 107-112, 2010.

DE BERREDO, R. C. *et al.* An augmented Gaussian basis set for calculations of molecular polarizabilities on platinum compounds. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 965, p. 236-239, 2011.

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. 48-53, 2001.

DUNNING, T. H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. **The Journal of Chemical Physics**, v. 90, n. 2, p. 1007-1023, 1989.

DUNNING, T. H.; PETERSON, K. A.; WILSON, A. K. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. X. The atoms aluminum through argon revisited. **The Journal of Chemical Physics**, v. 114, n. 21, p. 9244-9253, 2001.

FELLER, D. The role of databases in support of computational chemistry calculations. **Journal of Computational Chemistry**, v. 17, p. 1571-1586, 1996.

FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. L.; BERALDO, H. A química Inorgânica na Terapia do Câncer. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 6, p. 13-19, 2005.

FUERTES, M. A.; ALONSO, C.; PÉREZ, J. M. Biochemical Modulation of Cisplatin Mechanisms of Action: Enhancement of Antitumor Activity and Circumvention of Drug Resistance. **Chemical Reviews**, v. 103, n. 3, p. 645, 2003.

GAO, H. *et al.* Density functional theory calculations on the molecular structures and vibration spectra of platinum(II) antitumor drugs. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 78, p. 1234-1239, 2011.

GEORGIEVA, I. *et al.* DFT study of the molecular and crystal structure and vibrational analysis of cisplatin. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 176, p. 58-66, 2017.

JENSEN, F. **Introduction to Computational Chemistry**. John Wiley & Sons, 2007.

JOHNSTON, D.H. *et al.* *cis*-Diamminedichloridoplatinum(II) N,N-dimethylformamide monosolvate. **Acta Crystallographica Section E Structure Reports**, v. 68, part 7, p. m863-m864, 2012.

KENDALL, R. A.; DUNNING, T. H.; HARRISON, R. J. Electron affinities of the first-row atoms revisited. Systematic basis sets and wave functions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 96, n. 9, p. 6796-6806, 1992.

LEE, C. T.; YANG, W. T.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, p. 785-789, 1988.

MALIK, M; MICHALSKA, D. Assessment of new DFT methods for predicting vibrational spectra and structure of cisplatin: Which density functional should we choose for studying platinum(II) complexes? **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 125, p. 431-439, 2014.

MILBURN, G. H. W. e TRUTER, M. R. The crystal structure of *cis*- and *trans*-dichlorodiammineplatinum(II). **Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical**, p. 1609-1616, 1966.

MORGON, N. H.; CUSTÓDIO, R. Teoria do funcional da densidade. **Química Nova**, v. 18, p. 44-55, 1995.

MUELLER, M. **Fundamentals of Quantum Chemistry - Molecular Spectroscopy and Modern Electronic structure computations**. Kluwer Academic Publishers, Indiana, 2001.

NEESE, F. Software update: the ORCA program system, version 4.0. **WIREs Computational Molecular Science**, v. 8, p. e1327, 2018.

NETO, A. C. *et al.* Gaussian basis sets for correlated wave functions. Hydrogen, helium, first- and second-row atoms. **Journal of Molecular Structure (THEOCHEM)**, v. 718, p. 219-224, 2005.

NORO, T.; SEKIYA, M.; KOGA, T. Sapporo-(DKH3)-nZP (n = D, T, Q) sets for the sixth period s-, d-, and p-block atoms. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 132, p. 1363-1367, 2013.

PANTAZIS, D. A.; CHEN, X.-Y.; LANDIS, C. R.; NEESE, F. All-Electron Scalar Relativistic Basis Sets for Third-Row Transition Metal Atoms. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 4, p. 908-919, 2008.

PASCHOAL, D. *et al.* The role of the basis set and the level of quantum mechanical theory in the prediction of the structure and reactivity of cisplatin. **Journal of Computational Chemistry**, v. 33, p. 2292-2302, 2012.

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

PAVANKUMAR, P. N. V. *et al.* Comprehensive ab initio quantum mechanical and molecular orbital (MO) analysis of cisplatin: Structure, bonding, charge density, and vibrational frequencies. **Journal of Computational Chemistry**, v. 20, p. 365-382, 1999.

SAFAEI, R.; HOWELL, S. B. Copper transporters regulate the cellular pharmacology and sensitivity to Pt drugs. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 53, p. 13, 2005.

SKOOG, D. A. *et al.* **Fundamentos de Química Analítica**, tradução da 8ª Edição norte-americana, São Paulo: Thomson, 2006.

SKOOG, D.A.; HOLLER, F.J.; NIEMAN, T.A. **Princípios de Análise Instrumental**, 5.ed. Porto Alegre: Bookman, 2002.

STEPHENS, P. J. *et al.* Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 98, p. 11623-11627, 1994.

WANG, Y. *et al.* Molecular structure, IR spectra, and chemical reactivity of cisplatin and transplatin: DFT studies, basis set effect and solvent effect. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 150, p. 902-908, 2015.

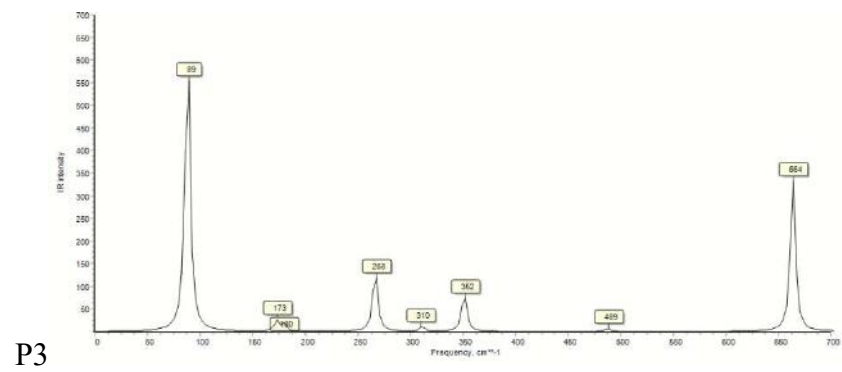
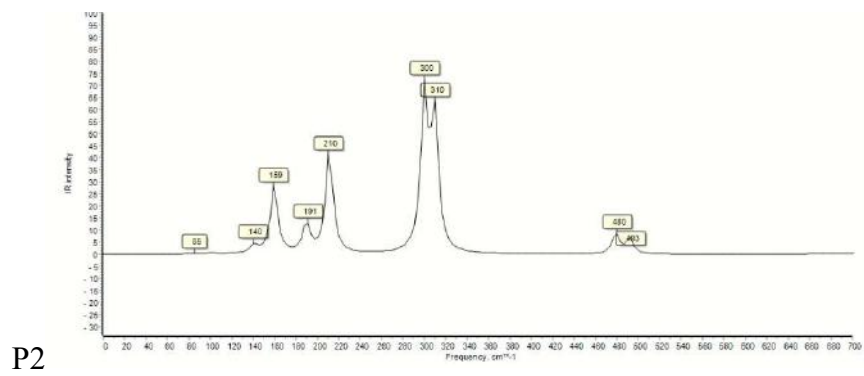
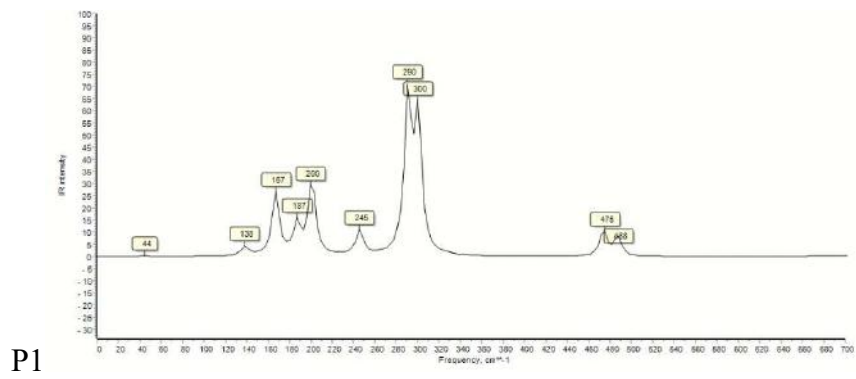
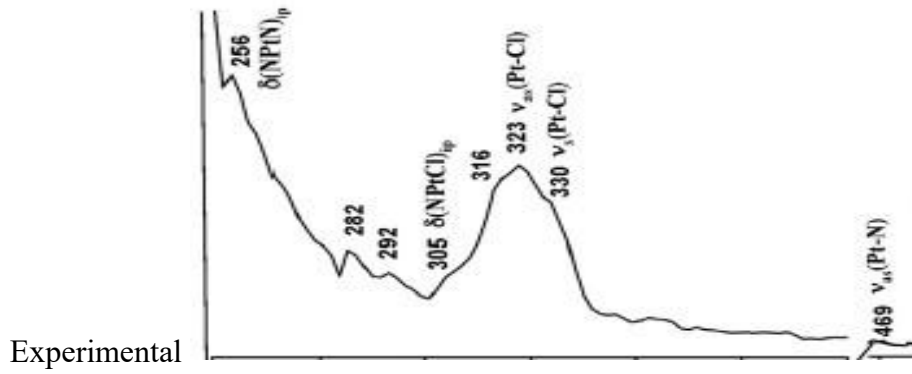
WOON, D. E.; DUNNING, T. H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. V. Core-valence basis sets for boron through neon. **The Journal of Chemical Physics**, v. 103, n. 11, p. 4572-4585, 1995.

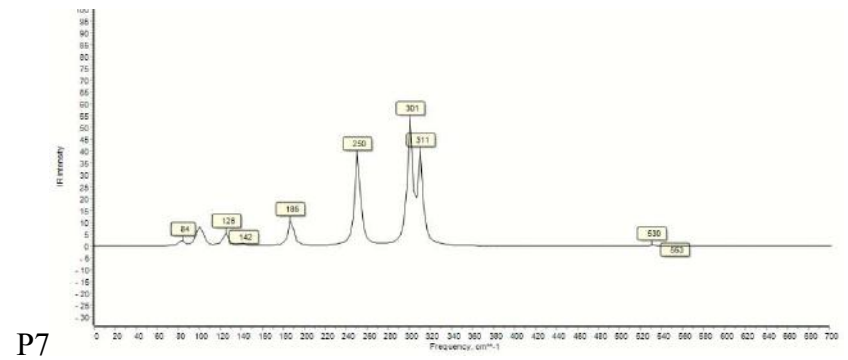
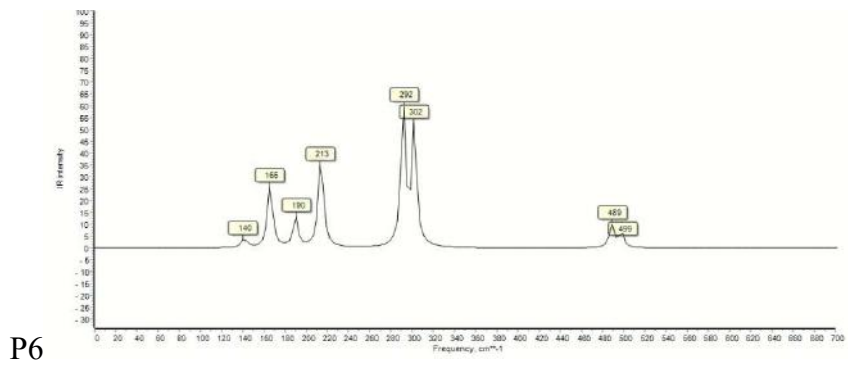
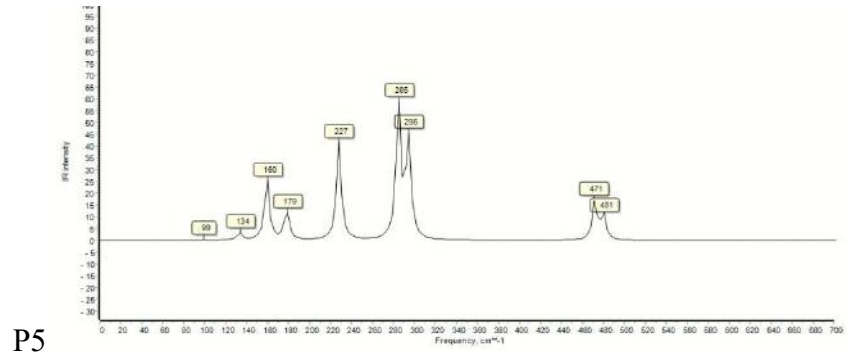
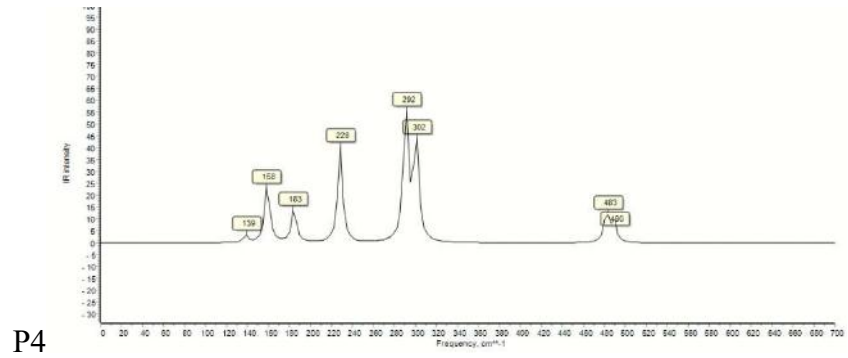
WYSOKIŃSKI, R. E MICHALSKA, D. The performance of different density functional methods in the calculation of molecular structures and vibrational spectra of platinum(II) antitumor drugs: cisplatin and carboplatin. **Journal of Computational Chemistry**, v. 22, p. 901-912, 2001.

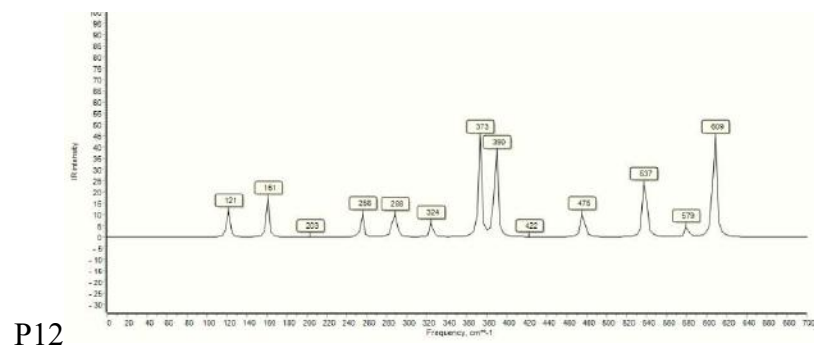
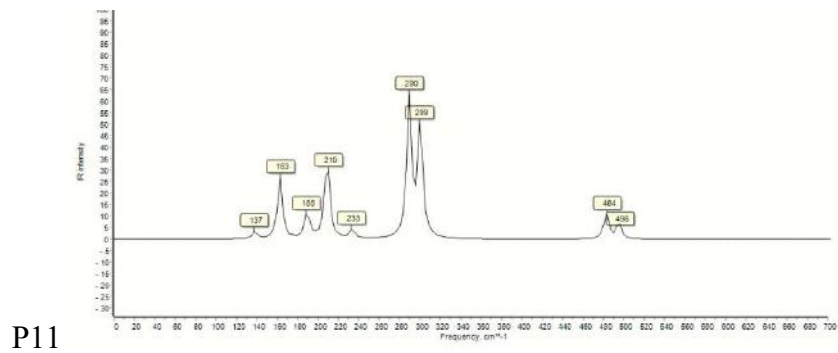
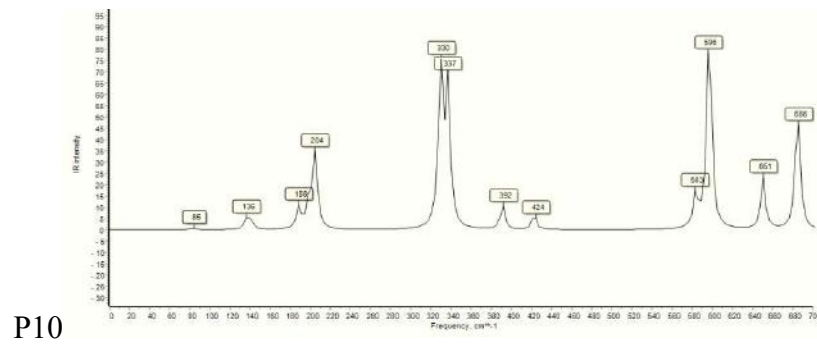
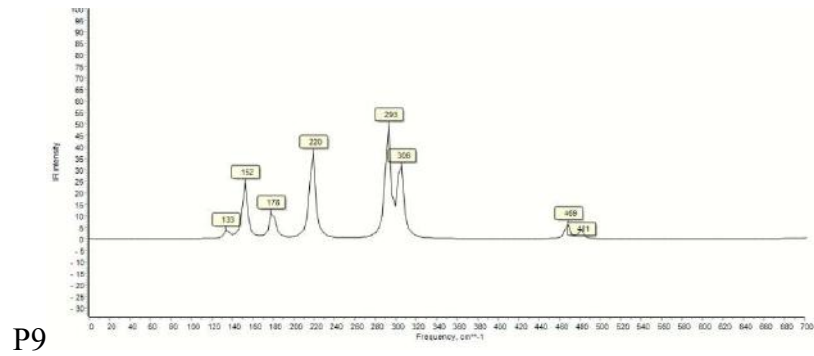
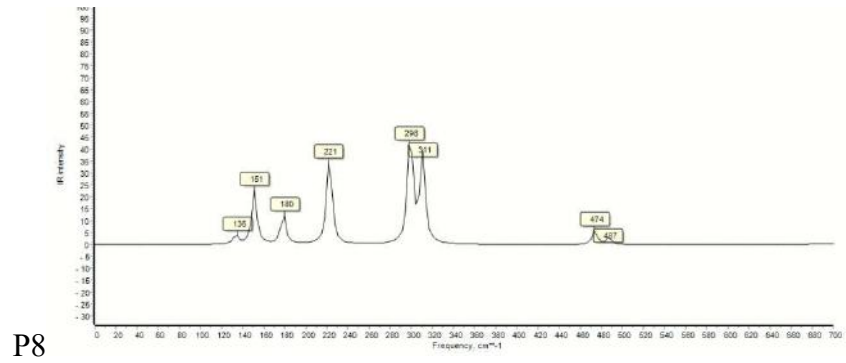
YESYLEVSKYY, S. *et al.* Empirical force field for cisplatin based on quantum dynamics data: case study of new parametrization scheme for coordination compounds. **Journal of Molecular Modeling**, v. 21, p. 268, 2015.

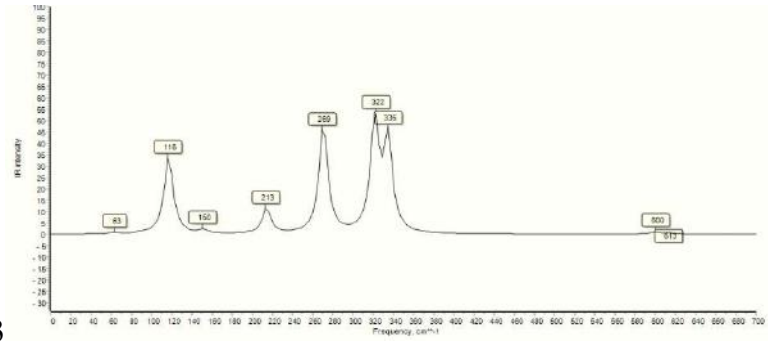
ZHENG, S. *et al.* VFFDT: A New Software for Preparing AMBER Force Field Parameters for Metal-Containing Molecular Systems. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 56, p. 811-818, 2016.

ANEXO A - Espectros de IV experimental e teóricos

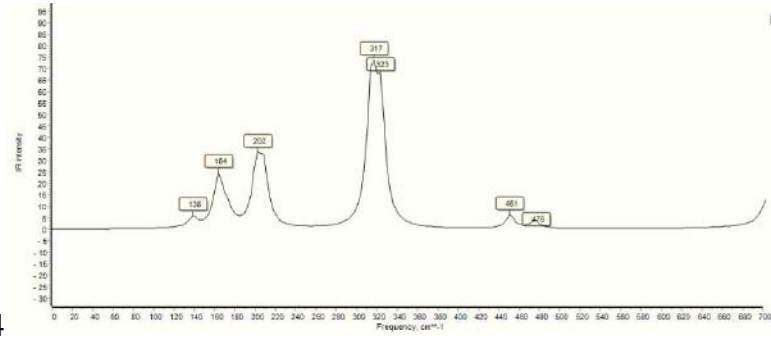




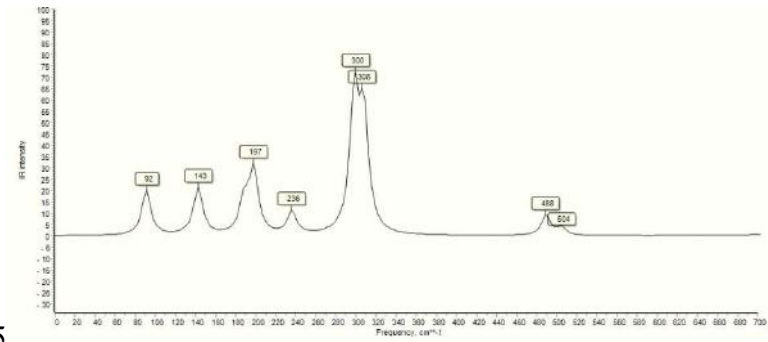




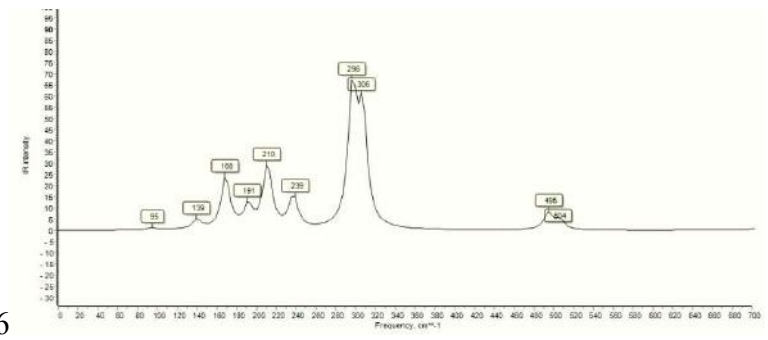
P13



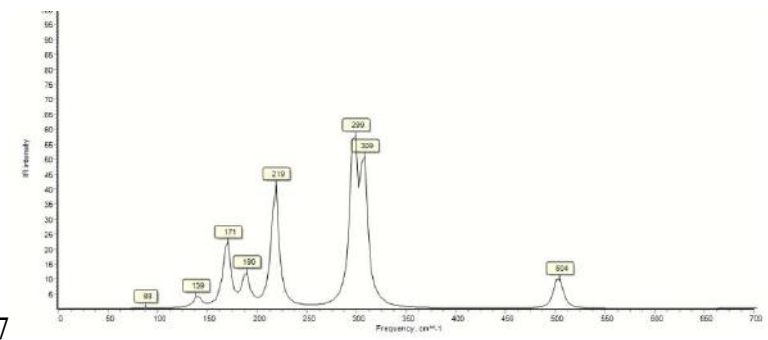
P14



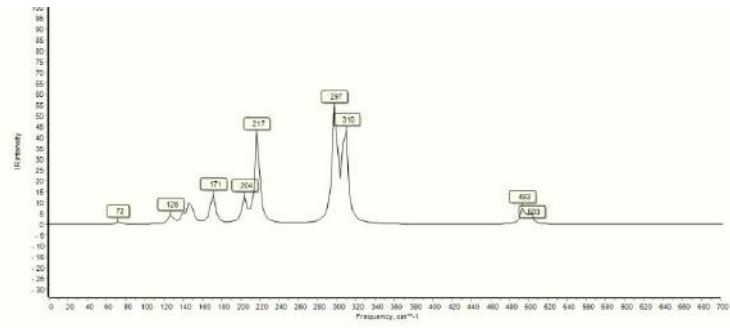
P15



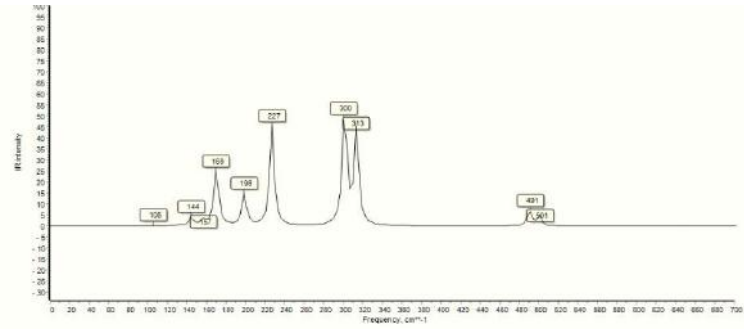
P16



P17

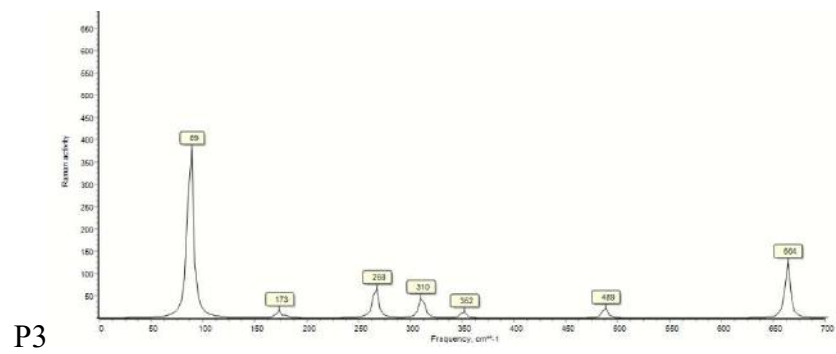
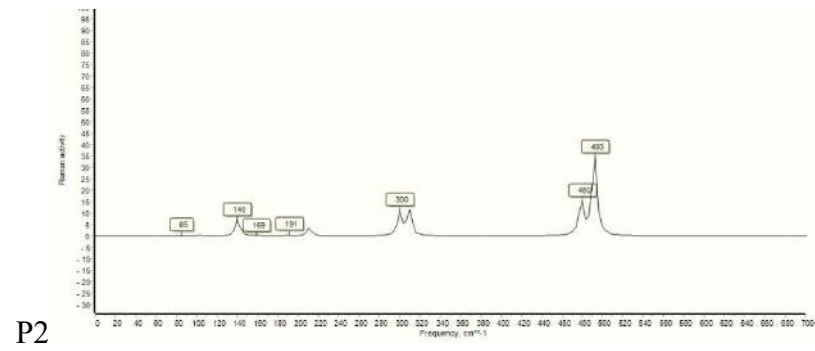
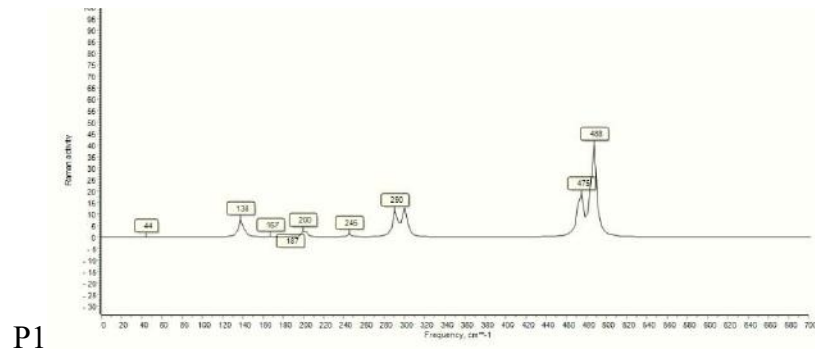
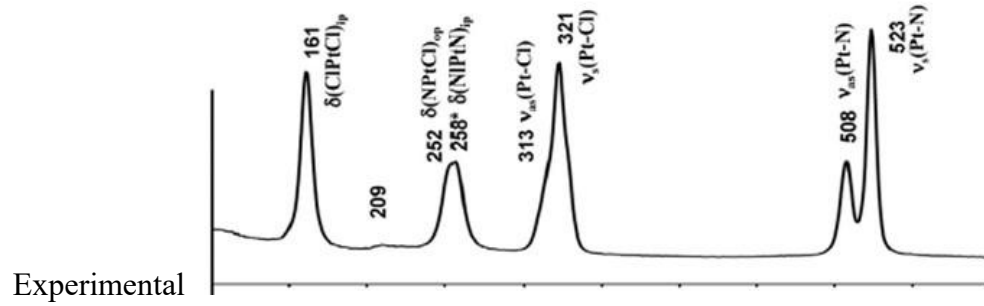


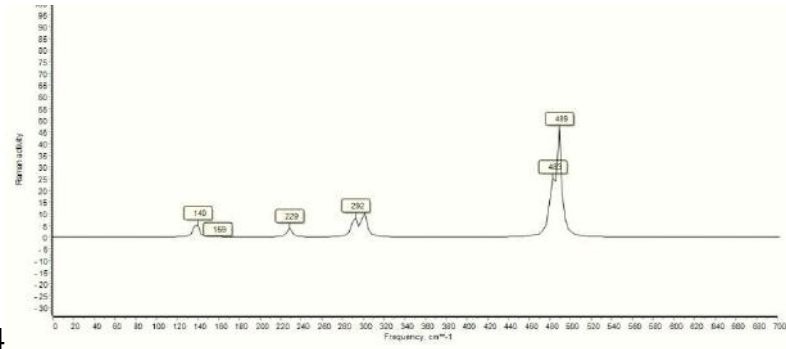
P18



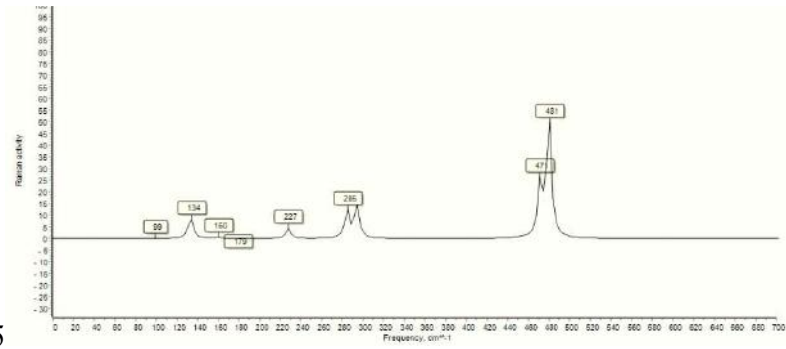
P19

ANEXO B - Espetros Raman experimental e teóricos

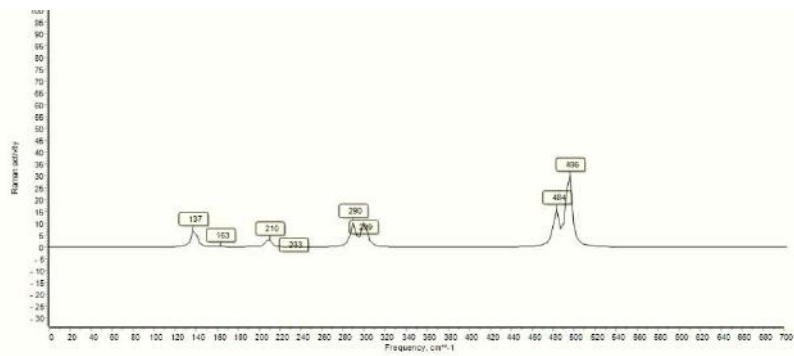




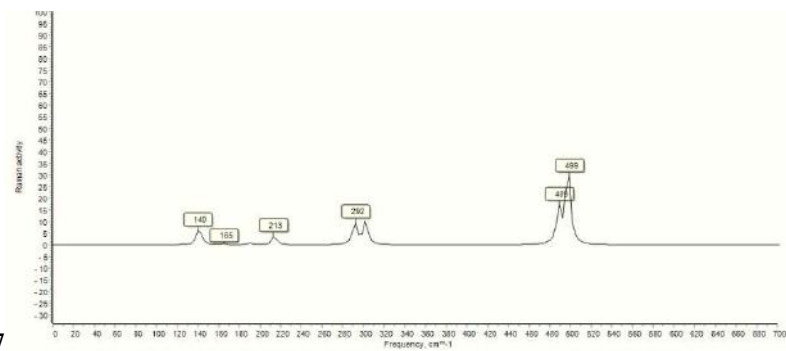
P4



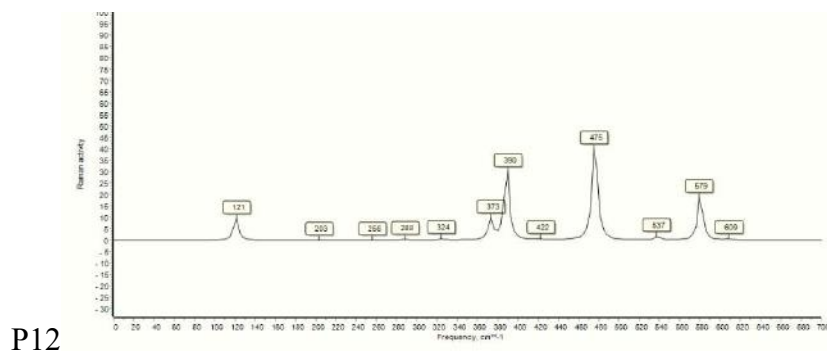
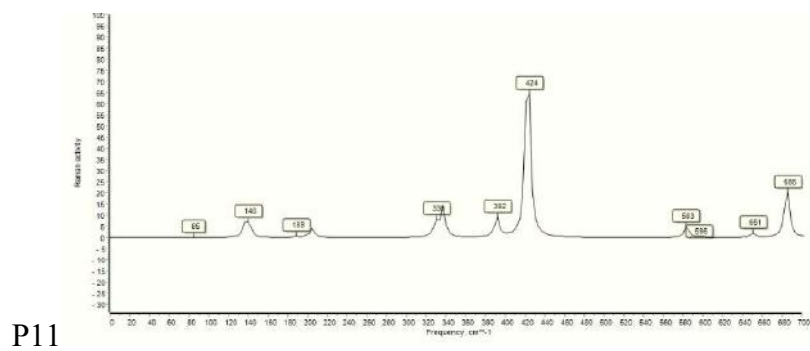
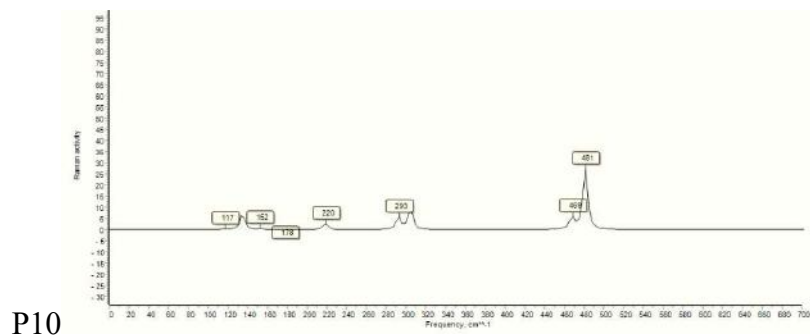
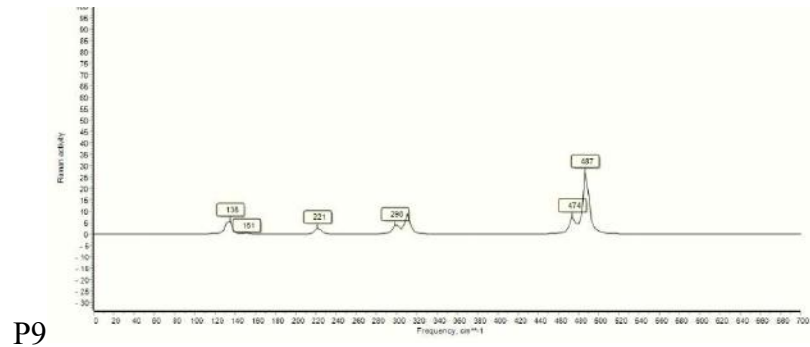
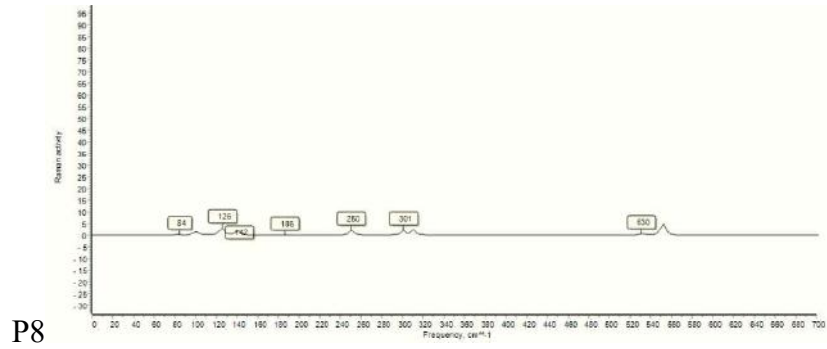
P5

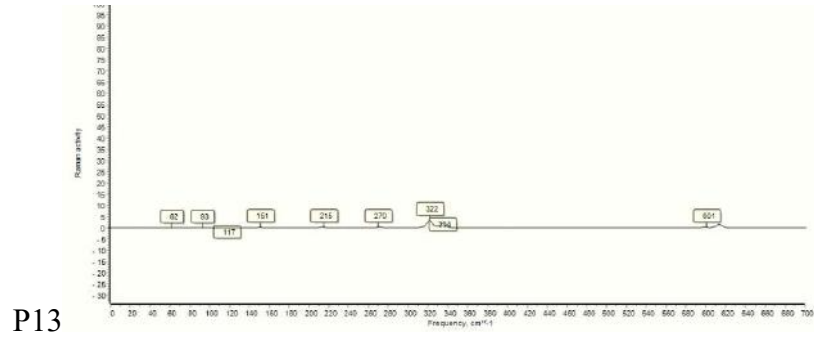


P6

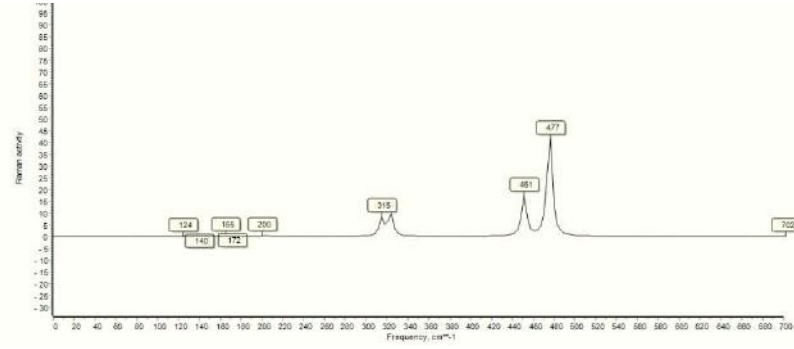


P7

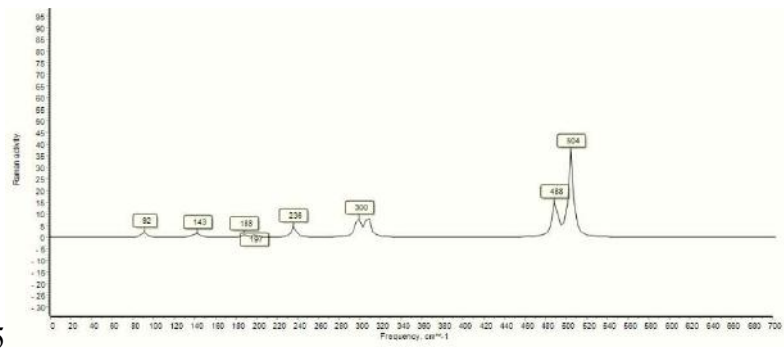




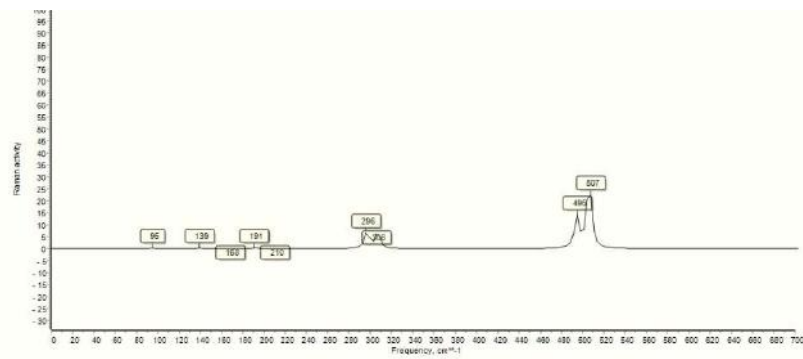
P13



P14



P15



P16

