



**UFRJ**  
UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO DE JANEIRO



**instituto de**  
**ciências farmacêuticas**  
Universidade Federal do Rio de Janeiro - Macaé

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO MULTIDISCIPLINAR UFRJ – MACAÉ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CATHERINE RODRIGUES SIQUEIRA DE SOUZA

ESTUDO COMPUTACIONAL DE PROPRIEDADES FÍSICO-  
QUÍMICAS DE COMPLEXOS DE PALÁDIO COM POTENCIAL  
ANTITUMORAL

MACAÉ

2022

Catherine Rodrigues Siqueira de Souza

ESTUDO COMPUTACIONAL DE PROPRIEDADES FÍSICO-  
QUÍMICAS DE COMPLEXOS DE PALÁDIO COM POTENCIAL  
ANTITUMORAL

Trabalho de conclusão de curso (TCC)  
apresentado ao Curso de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio de Janeiro –  
Campus Macaé, como requisito para obtenção do  
título de farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. Diego Fernando da Silva Paschoal

MACAÉ

2022

## CIP - Catalogação na Publicação

S729

Souza, Catherine Rodrigues Siqueira de

Estudo computacional das propriedades físico químicas de complexos de paládio com potencial antitumoral / Catherine Rodrigues Siqueira de Souza - Macaé, 2022.

51 f.

Orientador(a): Diego Fernando da Silva Paschoal.

Trabalho de conclusão de curso (graduação) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Ciências Farmacêuticas, Bacharel em Farmácia, 2022.

1. Cancêr. 2. Protocolo de redes de computador. 3. Teoria do funcional de densidade (DFT). 4. Propriedades físico-químicas. I. Paschoal, Diego Fernando da Silva, orient. II. Título.

CDD 615

Catherine Rodrigues Siqueira de Souza

ESTUDO COMPUTACIONAL DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE  
COMPLEXOS DE PALÁDIO COM POTENCIAL ANTITUMORAL

Trabalho de conclusão de curso (TCC) defendido e aprovado como requisito para  
obtenção do título de farmacêutico.

Macaé, 04 de agosto de 2022.

Comissão Avaliadora:

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

CM UFRJ-Macaé

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

Prof. Dr. Thiago Barth

CM UFRJ-Macaé

<http://lattes.cnpq.br/2954810429809063>

Prof. Dr. Willian Tássio Gomes Novato

CM UFRJ-Macaé

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

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado a oportunidade de estar realizando esse sonho, por ter me dado forças para enfrentar todas as adversidades e por ter me permitido chegar até aqui.

Agradeço aos meus pais, Alcione e Alcineia, que são meus maiores exemplos, por estarem ao meu lado, não somente nesta etapa, mas em todos os momentos da minha vida, me dando amor e suporte sempre que preciso.

Agradeço ao meu orientador, Diego Paschoal, por todo conhecimento e orientações passados, pela paciência e por todo o suporte, que foram essenciais durante minha caminhada acadêmica.

Agradeço aos meus amigos, que mesmo de longe se mantiveram perto, em especial Giovana, Moniely, Tatiana e Thaís. Obrigada pela amizade de sempre e pela cumplicidade. Agradeço também aos amigos que Macáe me deu, Anna Beatriz, Marina, Matheus e Nathalia, meus companheiros de faculdade que tornaram essa jornada mais leve e gostosa. Obrigada por estarem ao lado nos momentos que mais precisei.

Por fim, agradeço a todos que direta e indiretamente contribuíram para a minha formação.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.” (Arthur Schopenhauer)

## RESUMO

**Introdução:** Os complexos de paládio (Pd) passaram a ser vistos como uma alternativa para o tratamento do câncer devido aos diversos efeitos adversos da cisplatina. Contrariando as expectativas iniciais, os complexos de Pd apresentam-se como compostos promissores, visto que apresentam menos efeitos adversos e desempenham atividade antitumoral significativa. Os métodos *in silico* podem ser empregados no planejamento de fármacos, visando minimizar custos e tornar o processo menos demorado. Os cálculos computacionais permitem a obtenção de propriedades físico-químicas que fornecem informações referentes a estrutura analisada e, conseqüentemente, sobre sua atividade, otimizando o processo de busca por novos fármacos e auxiliando os procedimentos experimentais indicando moléculas promissoras. **Objetivo:** O trabalho visa o estudo computacional de complexos de Pd(II) com atividade antitumoral, envolvendo análise de propriedades físico-químicas, e suas relações com a atividade. **Metodologia:** Inicialmente, um protocolo computacional para a previsão da energia livre de Gibbs de ativação ( $\Delta G_a$ ) para a reação de aquação do complexo  $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+$  foi construído utilizando o programa ORCA 4.1.2. Um conjunto de 29 protocolos computacionais foram testados, considerando o nível DFT B3LYP, 14 funções de base para o Pd (PDBS), 4 funções de base para os ligantes (LBS), os efeitos do solvente através da aproximação implícita CPCM e relativísticos por meio do método DKH2. Posteriormente, um protocolo computacional foi selecionado para o estudo de propriedades tais como logaritmo do coeficiente de partição ( $\log P$ ),  $\epsilon_{\text{HOMO}}$ ,  $\epsilon_{\text{LUMO}}$ ,  $\Delta\epsilon$  (*gap* de energia) etc. visando a correlação com a atividade biológica ( $\text{CC}_{50}$ ) de um conjunto de sete compostos de Pd(II) contra a linhagem celular K562, utilizando o programa GAUSSIAN 16 Rev. C.01. **Resultados e Discussão:** Os resultados mostraram que a inclusão dos efeitos do solvente na previsão de  $\Delta G_a$  é de fundamental importância. No geral, os desvios relativos (DR) em relação ao valor experimental de  $\Delta G_a$  variaram entre 1,4% e 25,9%, com o protocolo B3LYP/Paschoal-DZP/def2-SVP/CPCM, que apresentou um DR de 1,6% e um menor custo computacional, sendo selecionado para o estudo das propriedades dos demais compostos de Pd(II). Em relação as propriedades físico-químicas, observou-se que, de maneira geral, grupos mais lipofílicos auxiliam na atividade citotóxica. O  $\log P$  apresentou uma fraca correlação com  $\text{CC}_{50}$  ( $R^2 = 0,3788$ ), enquanto os parâmetros eletrônicos apresentaram uma forte correlação com  $\text{CC}_{50}$ , apresentando  $R^2$  igual a 0,9912 ( $\epsilon_{\text{HOMO}}$ ), 0,9700 ( $\epsilon_{\text{LUMO}}$ ) e 0,9852 ( $\Delta\epsilon$ ). **Conclusão:** O presente trabalho mostrou que a inclusão do efeito do solvente e uma boa relação PDBS/LBS é essencial para a correta descrição dos complexos de Pd(II), com protocolo B3LYP/Paschoal/DZP/def2-SVP/CPCM sendo uma excelente alternativa para o estudo de compostos de Pd(II). Além disso, a avaliação das propriedades físico-químicas mostra um forte indicativo de correlação com a atividade biológica, no entanto, para maiores confirmações faz-se necessário um estudo considerando um maior número de complexos.

**Palavras-chave:** câncer, complexos de Pd, protocolo computacional, DFT, funções de base, propriedades físico-químicas.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES E GRÁFICOS

<b>Figura 1.</b> Incidência (A) e mortalidade (B) para os dez principais tipos de câncer em todo o mundo considerando ambos os sexos.....	11
<b>Figura 2.</b> Complexos de Pt(II) aprovados para uso clínico.....	13
<b>Figura 3.</b> Mecanismo de ação da cisplatina.....	14
<b>Figura 4.</b> Estrutura química do TOOKAD®, em (a) 2D e (b) 3D.....	16
<b>Figura 5.</b> Estrutura do complexo clorodietilenotriaminopaládio(II), [Pd(dien)Cl] <sup>+</sup> , em (a) 2D e (b) 3D.....	24
<b>Figura 6.</b> Mecanismo de reação empregado no estudo da reação de aquação do complexo de Pd(II) [Pd(dien)Cl] <sup>+</sup> .....	25
<b>Figura 7.</b> Energia livre de Gibbs de ativação ( $\Delta G_a$ ) calculada para a reação de aquação do complexo [Pd(dien)Cl] <sup>+</sup> considerando os 28 protocolos computacionais (Tabela 3) estudados.....	32
<b>Figura 8.</b> Estrutura 3D otimizada no nível B3LYP/Paschoal-DZP/def2-SVP/IEF-PCM(UFF) dos sete complexos de Pd(II) estudados.....	35
<b>Figura 9.</b> Correlação entre log P (calculado no nível B3LYP/Paschoal-DZP/def2-SVP/IEF-PCM(UFF)) e o CC <sub>50</sub> dos sete complexos de Pd(II) estudados.....	37
<b>Figura 10.</b> Regressão linear entre (a) $\epsilon_{\text{HOMO}}$ x CC <sub>50</sub> , (b) $\epsilon_{\text{LUMO}}$ x CC <sub>50</sub> , (c) $\Delta\epsilon$ x CC <sub>50</sub> , (d) $q_{\text{Pd}}$ x CC <sub>50</sub> , (e) $\mu$ x CC <sub>50</sub> , e (f) $\omega$ x CC <sub>50</sub> . As propriedades foram calculadas no nível B3LYP/Paschoal-DZP/def2-SVP/IEF-PCM(UFF).....	40



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Funções de base utilizadas para o átomo de paládio (PDBS) e para os ligantes (LBS) no estudo da reação de aquação do complexo $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+$ .....	26
<b>Tabela 2.</b> Estrutura (2D) dos complexos de Pd(II) estudados e seus respectivos valores de $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) para a linhagem celular K562.....	27
<b>Tabela 3.</b> Protocolos computacionais empregados no estudo computacional da reação de aquação do complexo $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+$ .....	31
<b>Tabela 4.</b> Energia livre de Gibbs de ativação ( $\Delta G_a$ , em $\text{kcal mol}^{-1}$ ) calculada para a reação de aquação do complexo $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+$ nos níveis B3LYP/PDBS/LBS/CPCM e B3LYP-DKH2/PDBS/LBS/CPCM.....	33
<b>Tabela 5.</b> Propriedades físico-químicas calculadas no nível B3LYP/Paschoal-DZP/def2-SVP/IEF-PCM(UFF) para os sete compostos de Pd(II) estudados no presente trabalho. Os valores experimentais de $\text{CC}_{50}$ também são apresentados.....	38
<b>Tabela 6.</b> Representação gráfica dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) para os sete complexos de Pd(II) estudados.....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- CPCM – (do inglês, *Conductor-like Polarizable Continuum Model*)
- DFT - Teoria do Funcional de Densidade (do inglês, *Density Functional Theory*)
- DKH2- *Douglas-Kroll-Hess* de 2ª Ordem
- DNA - Ácido desoxirribonucleico (do inglês, *Deoxyribonucleic Acid*)
- ECP – potencial de caroço efetivo (do inglês, *Effective Core Potential*)
- $\epsilon_{\text{HOMO}}$  - Energia do orbital molecular ocupado de maior energia
- $\epsilon_{\text{LUMO}}$  - Energia do orbital molecular desocupado de menor energia
- h - Constante de Planck
- HOMO - Orbital molecular ocupado de maior energia (do inglês, *highest occupied molecular orbital*)
- I1 – Intermediário 1
- CC<sub>50</sub> – Concentração citotóxica 50%
- IEF-PCM – (do inglês, *Integral Equation Formalism for Polarizable Continuum Method*)
- INCA - Instituto Nacional do Câncer
- IRC - Coordenada de Reação Intrínseca (do inglês, *Intrinsic Reaction Coordinate*)
- k<sub>2</sub> – constante de velocidade de segunda ordem
- k<sub>B</sub> - constante de Boltzmann
- LBS – função de base dos ligantes (do inglês, *Ligands Basis Set*)
- LUMO - Orbital molecular desocupado de menor energia (do inglês, *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*)
- NHC – carbeno N-heterocíclico (do inglês, *N-Heterocyclic Carbene*)
- NR – não relativístico
- Pd – Paládio
- PDBS – função de base para o paládio (do inglês, *Palladium Basis Set*)
- Pt - Platina
- R - Constante dos gases ideais
- REL - relativístico
- SEP – Superfície de energia potencial
- SMD - Modelo de solvatação baseado na densidade (do inglês, *Solvation Model Density*)
- TS – Estado de transição (do inglês, *transition state*)
- UFF – (do inglês, *Universal Force Field*)
- k<sub>B</sub> é a constante de Boltzmann

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\eta$  – Dureza

$\omega$  – Eletrofilicidade

$\mu$  – Potencial Químico

$\chi$  – Eletronegatividade

$\Delta\varepsilon$  – Diferença de energia entre os orbitais de fronteira

$\Delta G_a$  – Energia livre de Gibbs de ativação

$\Delta G^{\circ}_{o/w}$  – Energia livre de Gibbs octanol/água

$G^{\circ}_o$  – Energia livre de Gibbs em octanol

$G^{\circ}_w$  – Energia livre de Gibbs em água

## SUMÁRIO

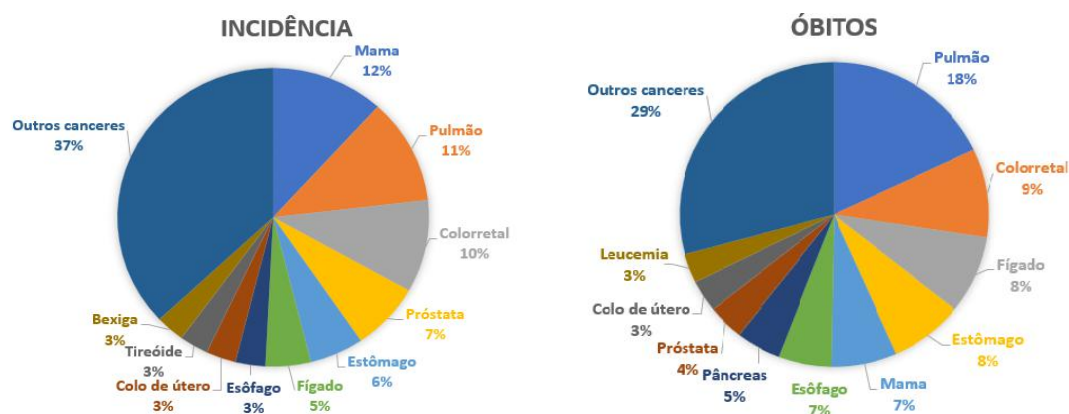
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
1.1 CÂNCER.....	11
1.2 QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER .....	12
1.3 COMPLEXOS DE PALÁDIO E SUAS APLICAÇÕES ANTITUMORAIS ..	15
1.4 ESTUDOS COMPUTACIONAIS .....	17
1.5 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE FÁRMACOS .....	18
<b>1.5.1 Lipofilicidade</b> .....	18
<b>1.5.2 Orbitais Moleculares</b> .....	19
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	22
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	23
3.1 OBJETIVOS GERAIS .....	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	23
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	24
4.1 ESTUDO DA CINÉTICA DA REAÇÃO DE AQUAÇÃO .....	24
4.2 AVALIAÇÃO DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS .....	27
<b>4.2.1 Coeficiente de Partição</b> .....	28
<b>4.2.2 Orbitais de Fronteira</b> .....	29
<b>4.2.3 Potencial Químico</b> .....	29
<b>4.2.4 Dureza Absoluta</b> .....	29
<b>4.2.5 Eletronegatividade</b> .....	30
<b>4.2.6 Eletrofilicidade</b> .....	30
<b>5 RESULTADOS</b> .....	31
5.1 REAÇÃO DE AQUAÇÃO DO COMPLEXO $[Pd(dien)Cl]^+$ .....	31
5.2 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS .....	34
<b>5.2.1 Coeficiente de Partição</b> .....	36
<b>5.2.2 Parâmetros Eletrônicos</b> .....	39
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	42
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	44

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CÂNCER

“Câncer” é um termo utilizado para se referir a um conjunto de doenças que podem atingir todo o corpo humano, caracterizado pelo crescimento desordenado e exagerado das células (INCA, 2020). No processo de multiplicação celular descontrolada as células formadas possuem anormalidades e mesmo ao fim de estímulos fisiológicos, continuam se proliferando de forma acelerada. O crescimento incontrolável dessas células leva a formação de tumores, que podem atingir outras partes do corpo ao se desprenderem do local inicial, originando um processo conhecido como metástase. A formação do câncer é denominada carcinogênese e ocorre de forma lenta, podendo levar anos para a percepção do tumor (THULER, 2011).

**Figura 1.** Incidência e mortalidade para os dez principais tipos de câncer em todo o mundo considerando ambos os sexos.



Fonte: Adaptado de SUNG et al. (2021).

Apesar dos avanços e esforços, o câncer é um dos principais responsáveis por óbitos no mundo. Em 2020 estimou-se 19,3 milhões de novos casos e 10 milhões de óbitos em todo o mundo, sendo o continente europeu o principal responsável por novos casos e mortes, seguido pela América, Ásia e África. Na Figura 1 são indicados os 10 tipos de câncer mais incidentes em todo o mundo, bem como os principais responsáveis por óbitos. Os cânceres de mama (12%), pulmão (11%) e colorretal (10%) apresentam-se como os mais incidentes na população, enquanto em relação a óbitos os cânceres de pulmão (18%), fígado (9%) e colorretal (8%) se destacam (SUNG, 2021). No panorama brasileiro, de acordo com o INCA (Instituto Nacional do Câncer), espera-se a ocorrência de 625 mil

novos casos entre 2020 e 2022 (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2019). Os tipos de câncer mais incidentes no Brasil são câncer de próstata e câncer de mama na população masculina e feminina, respectivamente (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2019). Acredita-se que um aumento de 47% de novos casos aconteça até 2040. O aumento da incidência dessa doença deve-se a fatores como crescimento populacional, aumento da expectativa de vida e predominância de fatores de risco (SUNG, 2021).

Os agentes causadores do câncer podem estar relacionados ao meio ambiente ou a fatores genéticos. No entanto a grande parte dos casos é decorrente de fatores ambientais e do estilo de vida do indivíduo, sendo, na sua maioria, evitáveis. Dentre os hábitos relacionados ao desenvolvimento de câncer, a alimentação encontra-se como um dos principais. Estudos demonstram que uma dieta balanceada e equilibrada reduz as chances do aparecimento de tumores. O álcool favorece o aparecimento do câncer, tendo o risco relacionado com a dose, portanto, quanto maior a dose ingerida, maior a chance do desenvolvimento de câncer. De modo semelhante ao álcool, o consumo de tabaco também se apresenta como um fator de risco. Apesar do mecanismo não ser claramente conhecido, sabe-se dos danos celulares causados e da grande quantidade de substâncias mutagênicas contidas. Ademais, o tabaco apresenta efeito sinérgico quando utilizado juntamente com o álcool (BALDUCCI e EXTERMANN, 2000). Além disso, de acordo com Balducci e Extermann (2000), indivíduos mais velhos são mais suscetíveis ao desenvolvimento de tumores. Tal fato pode ser explicado devido a alterações sofridas a nível molecular durante toda a vida do indivíduo e o consequente envelhecimento natural, possibilitando a origem de mutações.

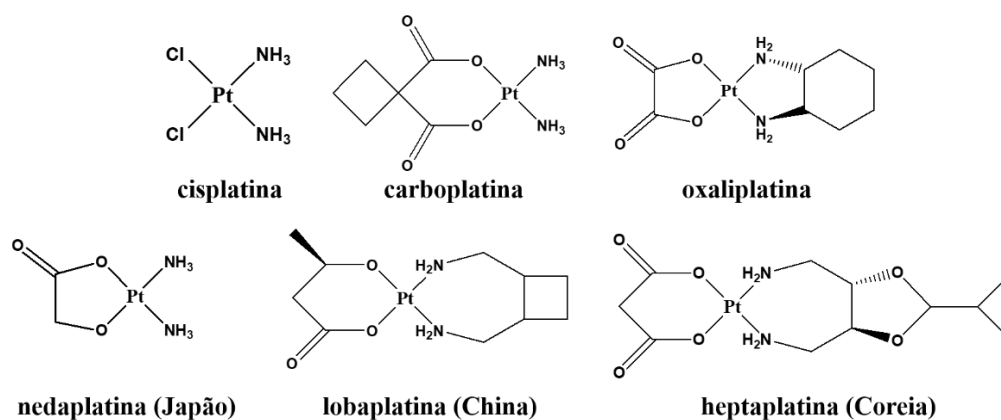
A prevenção do câncer consiste na adoção de medidas que diminuem a exposição aos fatores cancerígenos. Dentre as ações preventivas, podemos citar a prática de exercício físico regularmente, alimentação balanceada, evitar o uso de tabaco e de bebidas alcólicas. Além das medidas citadas anteriormente, o acompanhamento médico apresenta-se como um importante aliado para a prevenção do câncer. Exames e consultas de rotina podem identificar lesões pré-cancerígenas ou até mesmo câncer em estágio inicial. A detecção precoce possibilita maiores chances de sobrevivência, visto que o câncer terá maior probabilidade de responder aos tratamentos e, portanto, maiores as chances de cura (THULER, 2011).

## 1.2 QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER

Após o diagnóstico do câncer, é necessário que ocorra o estadiamento, ou seja, a avaliação da extensão da doença, permitindo identificar o tipo de tumor e sua taxa de crescimento. A partir desta análise é possível determinar as melhores condutas terapêuticas a serem seguidas (THULER, 2011). Existem quatro terapias convencionais utilizadas no tratamento do câncer: quimioterapia, radioterapia, cirurgia e imunoterapia. (NICOLUSSI e SAWADA, 2011; ZUGAZAGOITIA et al., 2016). Normalmente, esses tratamentos são utilizados concomitantemente. A quimioterapia é um tratamento sistêmico no qual são administrados agentes quimioterápicos, que possuem o objetivo de destruir as células cancerígenas. Esse tratamento pode ser feito utilizando-se apenas um medicamento quimioterápico ou uma combinação. Dentre as classes de quimioterápicos podemos citar os análogos da platina, que tem ganhado destaque desde a descoberta da atividade antitumoral da cisplatina (BRASIL, 2021).

A cisplatina (Figura 2) é um dos principais quimioterápicos utilizados na terapia do câncer. Suas propriedades antitumorais foram descobertas na década de 60 por Rosenberg e colaboradores, após observar a inibição da divisão celular de *Escherichia coli* (*E. coli*) (ROSENBERG et al., 1965; 1969). Desde então, a cisplatina passou a ser alvo de diversos estudos e empregada principalmente nos casos de câncer de testículo e ovário (FONTES e ALMEIDA, 1996). Visto o grande sucesso obtido através da utilização da cisplatina, diversos complexos contendo o metal foram sintetizados e testados, no entanto, apenas cinco foram aprovados para uso clínico, sendo eles: carboplatina, oxaliplatina, nedaplatina, lobaplatina e heptaplatina (Figura 2) (APPS et al., 2015).

**Figura 2.** Complexos de Pt(II) aprovados para uso clínico.

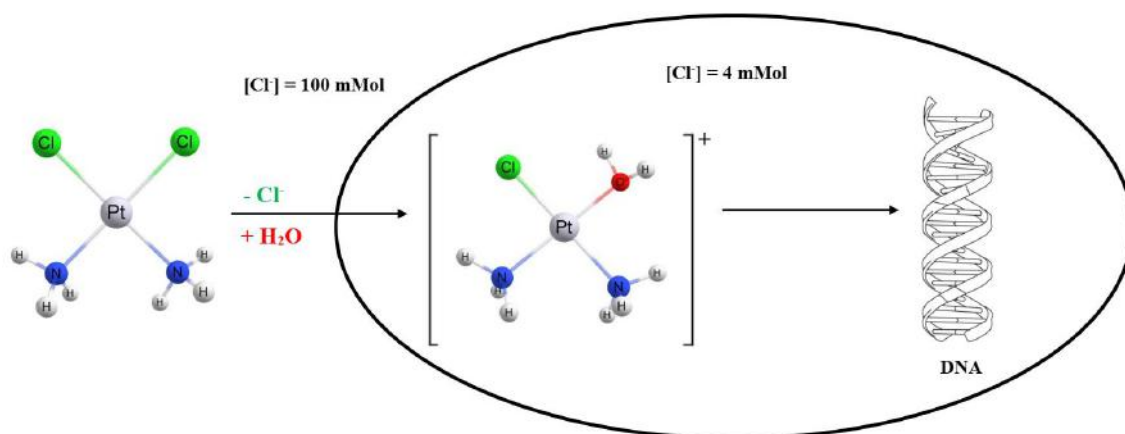


FONTE: Adaptado (APPS et al., 2015)

A cisplatina, a carboplatina (2ª geração) e a oxaliplatina (3ª geração) são aprovadas para uso clínico a nível mundial, inclusive no Brasil. Já a nedaplatina (2ª geração), lobaplatina (3ª geração) e heptaplatina (3ª geração) têm seus usos limitados a Japão, China e Coreia, respectivamente. O desenvolvimento dos fármacos de 2ª geração teve como principal objetivo a obtenção de compostos com menor toxicidade que a cisplatina e que pudessem ser utilizados nos tumores resistentes a cisplatina. Já os fármacos de 3ª geração tiveram como foco o uso nos tumores resistentes a cisplatina e carboplatina. Porém, devido a limitada eficácia, a cisplatina continua sendo o quimioterápico escolhido para grande parte dos casos (DILRUBA e KALAYDA, 2016).

O alvo biológico dos complexos de platina é o material genético, mais especificamente, ocorre uma ligação covalente com o N7 da guanina. (FONTES e ALMEIDA, 1996). A interação do complexo metálico com o DNA (ácido desoxirribonucleico) provoca lesões que interrompem os processos de replicação e transcrição, induzindo a apoptose celular (MARQUES, 2013). Antes de interagir com DNA, o complexo necessita sofrer uma ativação celular através da reação de substituição de ligantes, ocorrendo a troca do ligante cloreto por uma molécula de água, devido a diferença de concentração do íon cloreto do meio extracelular para o meio intracelular (Figura 3) (BURDA e ZEIZINGER, 2004; FANELLI, 2016). Essa reação é denominada reação de aquação e é fundamental para a atividade do fármaco (BURDA e ZEIZINGER, 2004). Alguns estudos já relacionaram a velocidade dessa reação com a atividade citotóxica dos compostos, demonstrando a importância do estudo da cinética da reação de aquação. Desta forma, esta etapa tem sido utilizada como referência para avaliar o potencial de novos análogos (COSTA, 2005).

**Figura 3.** Reação de aquação da molécula de cisplatina



Fonte: Elaborado pela própria autora



### 1.3 COMPLEXOS DE PALÁDIO E SUAS APLICAÇÕES ANTITUMORAIS

Apesar de todo o sucesso apresentado pela cisplatina durante esses anos, a falta de seletividade deste complexo possibilita a sua interação com células saudáveis do organismo, originando efeitos adversos como neurotoxicidade e nefrotoxicidade. Além disso, o desenvolvimento de resistência tumoral e a especificidade para determinados tipos de tumores também se apresentam como desvantagens deste agente quimioterápico (LAZAREVIC, 2017). Neste contexto, o desenvolvimento de novos fármacos antitumorais a base de metal passa a ser incentivado, visando superar as desvantagens apresentadas pela cisplatina e seus análogos de Pt(II). Dentre os principais metais estudados encontra-se o paládio (Pd). Este metal pertence ao grupo da platina e apresenta configuração eletrônica  $[\text{Kr}]4d^8$ . Seus complexos apresentam geometria semelhante aos complexos de platina devido à similaridade dos raios atômicos destes metais (RUIZ, 2005). O interesse na atividade antitumoral dos complexos de paládio originou-se nos últimos anos, e tem crescido principalmente devido a resultados promissores, que indicam em diversos casos uma atividade mais significativa do que a apresentada por complexos de platina (KAPDI e FAIRLAMB, 2014).

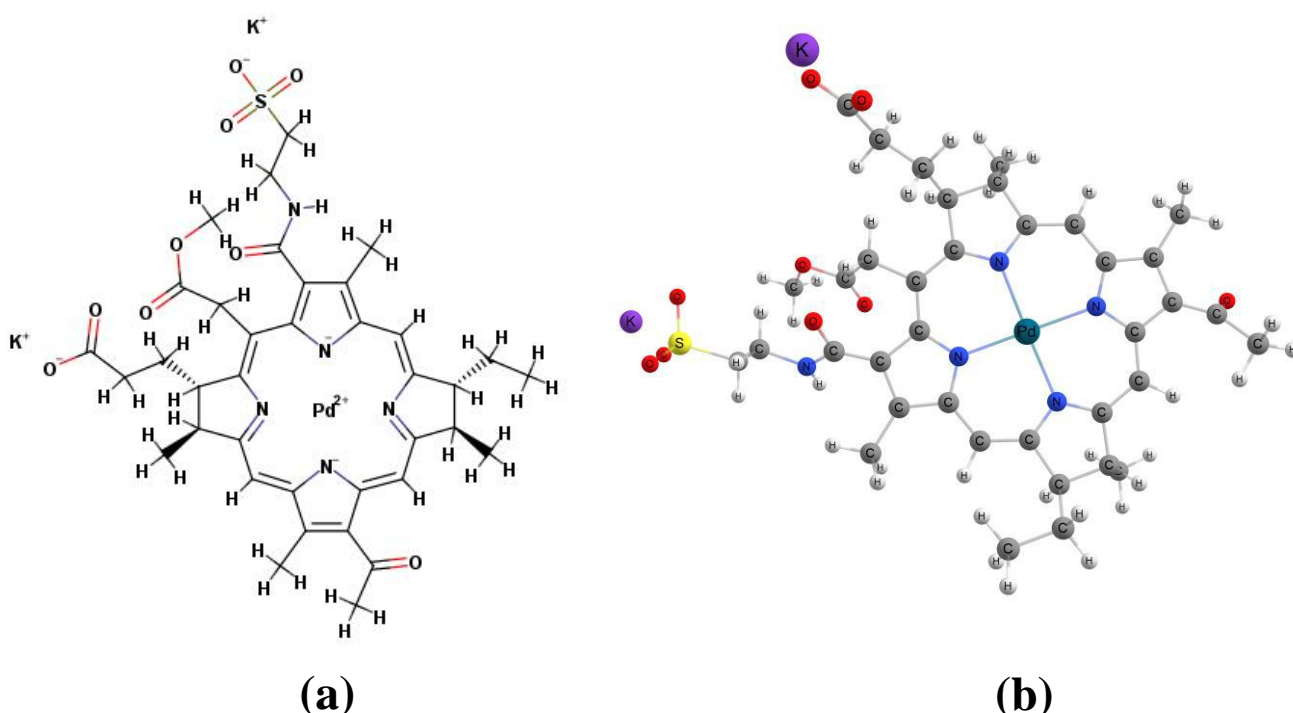
Dentre as vantagens da utilização do paládio podemos citar menor toxicidade renal, diminuindo os efeitos adversos, melhor solubilidade aquosa e possibilidade de mecanismos de ação diferentes dos complexos de platina. No entanto, a grande limitação destes complexos encontra-se na reação de troca dos ligantes, responsável pela ativação do fármaco no organismo (SCATTOLIN, 2020). Em geral, nos compostos de Pd(II) essa reação ocorre de  $10^4$  a  $10^5$  vezes mais rápida quando comparada aos compostos de Pt(II). Sendo assim, o composto não consegue atingir o seu alvo farmacológico e desempenhar sua atividade. Um dos meios de contornar essa dificuldade é através da utilização de ligantes quelantes, capazes de formar complexos de coordenação estáveis. A escolha dos ligantes apresenta-se como uma etapa essencial para o desenvolvimento de um fármaco antitumoral, pois o fator estrutural influencia a eficácia do mesmo (MARQUES, 2013).

No trabalho de Scattolin et al. (2021), uma revisão sobre os principais complexos de paládio estudados nos últimos anos é apresentada, além da análise sobre a relação estrutura-atividade, evidenciando os ligantes mais favoráveis. Os autores destacam a importância da presença de ligantes quelantes, que permitem a estabilização dos compostos no meio fisiológico. Os ligantes NHC (do inglês, *N-Heterocyclic Carbene*) apresentam-se como promissores, exibindo excelente atividade antitumoral. Por fim, uma

relação estrutura-atividade e o mecanismo de ação foi relatado, onde complexos aniônicos tendem a induzir a apoptose ao afetar a cadeia respiratória através de alterações na membrana mitocondrial, e complexos neutros possuem o DNA como alvo, formando ligações covalentes com guanina ou adenina.

Em 2016, uma revisão da literatura feita por Jahromi et al. (2016) relata os complexos de paládio com propriedades antitumorais e a comparação das suas atividades com a cisplatina e outros análogos de Pt. De acordo com os autores, os principais fatores estruturais que influenciam a atividade do complexo envolvem as características dos ligantes, evidenciando a importância de (1) ligantes volumosos que permitem a diminuição da taxa de aquação do complexo, (2) ligantes lipofílicos, facilitando a entrada através da membrana celular, e (3) ligantes contendo o átomo de enxofre, em geral, apresentam potente atividade antitumoral. Somado a isso, os complexos com geometria quadrática-plana possuem o melhor arranjo molecular para se intercalarem com o DNA. Outra revisão abrangente caracteriza 847 complexos de paládio sintetizados até 2010, classificando-os de acordo com sua atividade antitumoral. É possível observar que diversas moléculas apresentam atividade mais significativa quando comparadas aos medicamentos atualmente utilizados, demonstrando o enorme potencial dos complexos de paládio (ALAM e HUQ, 2016).

**Figura 4.** Estrutura química do TOOKAD®, em (a) 2D e (b) 3D.



Fonte: Elaborada pela própria autora

Atualmente, apenas um complexo de paládio possui aprovação para uso clínico. O TOOKAD® (Figura 4), também conhecido como paládio-bacteriofeoforbida, é um medicamento indicado para indivíduos com adenocarcinoma da próstata unilateral, sendo utilizado para o tratamento focal. O método de terapia fotodinâmica é empregado, no qual o TOOKAD® é o agente fotossensibilizante administrado no paciente. Posteriormente, uma luz laser é irradiada, juntamente com oxigênio. A ativação do complexo no organismo gera a produção de espécies reativas de oxigênio, originando hipóxia e desencadeando processos fisiológicos que resultarão em necrose local (WEERSINK, 2005). O TOOKAD® foi aprovado para uso clínico até o momento pelo México (GOBIERNO DE MÉXICO, 2015) e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA, 2022).

#### 1.4 ESTUDOS COMPUTACIONAIS

Diante do contexto apresentado, evidencia-se que o desenvolvimento de novos fármacos antitumorais se faz necessário. No entanto, o desenvolvimento de medicamentos consiste em um processo longo e custoso, uma vez que diversas pesquisas são essenciais. A etapa inicial consiste na fase pré-clínica, onde a molécula de interesse será testada através de testes *in vitro*, com o objetivo de simular o organismo humano, e testes *in vivo* para a avaliação das atividades biológicas. Caso a molécula apresente resultados positivos, seguirá para a fase clínica. Nesta fase iniciam-se os testes em humanos, visando obter informações sobre toxicidade, eficácia e segurança (INCA, 2021). A pesquisa por novos medicamentos demanda altos investimentos financeiros, que diversas vezes são desperdiçados, visto que poucas moléculas realmente conseguem apresentar-se eficientes para ser comercializadas. Somado aos altos gastos, estima-se que o tempo necessário para que o medicamento chegue ao mercado seja em torno de 15 anos (SHEKHAR, 2008).

Visando contornar este problema, os métodos *in silico* apresentam-se como uma ferramenta vantajosa, permitindo a diminuição do número de compostos sintetizados e, consequentemente, os recursos investidos e tempo. O advento da química computacional para o desenvolvimento de fármacos ocorreu nos anos 1970 e foi incentivado pelos avanços tecnológicos (SHEKKAR, 2008; VESSECHI; GALEMBECK, 2008). Além de atuar como um instrumento de suporte, a química teórica possibilita a obtenção de informações que, diversas vezes, não podem ser obtidas de forma experimental. Fatores

como o aumento da comunidade científica, computadores mais potentes e desenvolvimento de técnicas eficientes proporcionam a obtenção de resultados com melhor qualidade, garantindo maior confiabilidade. Na área de físico-química, os cálculos computacionais têm sido largamente aplicados, uma vez que propriedades termodinâmicas, estruturais e cinéticas podem ser descritas (MORGON, 2001).

Na literatura estudos teóricos envolvendo complexos de paládio são encontrados, como o trabalho de Burda e Zeizinger (2004), no qual uma análise cinética foi realizada para a cisplatina e o cispaládio. Os cálculos foram realizados com o nível de teoria CCSD/6-31++G(d,p)//MP2/6-31+G(d), envolvendo os reagentes, estados de transição e produto final. Informações sobre a geometria dos complexos e a velocidade da reação de aquação foram apresentados, demonstrando que o cispaládio possui uma cinética de troca dos ligantes mais rápida em relação a cisplatina. Em 2010, Fiuza et al. avaliaram teoricamente o cispaládio, empregando diferentes conjuntos de funções de base para avaliar a estrutura e parâmetros vibracionais. O método mPW1PW demonstrou-se eficiente, e a utilização de funções de base com adição de funções difusas auxiliaram na correta descrição do complexo. Trabalhos como os descritos acima são essenciais para o estudo computacional de complexos de paládio, uma vez que fornecem informações para a correta descrição de suas estruturas e para a obtenção de parâmetros importantes.

## 1.5 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE FÁRMACOS

A ação terapêutica de um fármaco é influenciada por fatores que estão relacionados com a sua estrutura química. Fatores hidrofóbicos, eletrônicos e estéricos podem afetar a interação do fármaco com o alvo biológico, além de influenciar a farmacocinética de tal molécula. Uma vez existente a relação estrutura-atividade, é essencial o conhecimento e descrição de propriedades físico-químicas (TAVARES, 2004).

### 1.5.1 Lipofilicidade

O termo biodisponibilidade refere-se à quantidade de um fármaco capaz de atingir a circulação sistêmica, estando disponível para exercer sua ação terapêutica. A absorção do fármaco para a corrente sanguínea depende de propriedades como forma farmacêutica, via de administração e lipofilicidade (KATZUNG e TREVOR, 2017).

A lipofilicidade destaca-se como uma das principais propriedades capazes de alterar o perfil farmacológico de uma molécula, estando envolvida não somente nos processos de absorção, mas também de distribuição e eliminação. Fármacos muito lipofílicos podem ficar retidos na bicamada lipídica, não atingindo o interior da célula, ou ficarem fortemente ligados as proteínas plasmáticas, afetando sua distribuição no organismo e conseqüente eficácia (KATZUNG e TREVOR, 2017). Além disso, o aumento exagerado da lipofilicidade pode afetar etapas anteriores relacionadas a fase farmacêutica, como dissolução e solubilização, diminuindo a absorção do fármaco (RODRIGUES, 2021).

Esta característica é geralmente descrita através do coeficiente de partição (log P), definido como a razão da distribuição de determinado soluto entre a fase orgânica e a fase aquosa. Para o cálculo do coeficiente de partição o n-octanol é amplamente empregado como fase orgânica devido sua similaridade com componentes da bicamada lipídica (BARREIRO e FRAGA, 2008). Dados da literatura demonstram que compostos mais lipofílicos, com valores de log P entre 12 e 14, não apresentam atividade, enquanto compostos que possuem uma relação de equilíbrio entre as características hidrofílicas e lipofílicas, com log P entre 1 e 3, desempenham atividade significativa (SCATTOLIN, 2021; RODRIGUES, 2021).

### **1.5.2 Orbitais Moleculares**

As energias dos orbitais são importantes descritores moleculares, estando diretamente relacionados com a reatividade. A mobilidade dos elétrons determina as diferentes propriedades observadas nas moléculas. Esse descritor molecular tem sido amplamente estudado e sua importância pode ser percebida através do aumento do número de publicações envolvendo orbitais moleculares (PEREIRA, 2016).

Os orbitais de fronteira são conhecidos como HOMO (do inglês, *Highest Occupied Molecular Orbital*), orbital molecular ocupado de maior energia, e LUMO (do inglês, *Lowest Occupied Molecular Orbital*), orbital molecular desocupado de menor energia. Esses orbitais fornecem informações sobre o caráter eletrônico de uma molécula, onde o orbital HOMO mede o caráter elétron-doador e o orbital LUMO mede o caráter elétron-receptor. Portanto, quanto maior a energia do orbital HOMO, maior a capacidade de doar elétron, e quando menor a energia do orbital LUMO, maior a capacidade de

aceitar elétrons. Os cálculos envolvendo orbitais moleculares são aplicados para obter parâmetros químicos e farmacológicos (ARROIO, 2010).

A diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO indica o GAP energético ( $\Delta\epsilon$ ), que é utilizado para indicar a estabilidade da molécula. Grandes diferenças entre os orbitais de fronteira (maior  $\Delta\epsilon$ ) indicam moléculas estáveis e pouco reativas, enquanto pequenas diferenças (menor  $\Delta\epsilon$ ) indicam moléculas instáveis e altamente reativas (ZHANG, 2007). Em sua tese, Bandeira (2017) demonstrou através de cálculos computacionais a relação entre a diferença de energia entre os orbitais de fronteira e a reatividade de complexos de platina. Através dos resultados foi possível observar que a reação de aquação proporciona um aumento da reatividade dos complexos, uma vez que ocorre a diminuição do GAP energético entre os orbitais HOMO-LUMO (BANDEIRA, 2017).

Através dos orbitais moleculares de fronteira também é possível obter outros índices que descrevem a reatividade dos complexos, como a dureza ( $\eta$ ), eletrofilicidade ( $\omega$ ), potencial químico ( $\mu$ ) e eletronegatividade ( $\chi$ ) (ARSHAD, 2015).

A dureza química é definida através dos conceitos de ácido e base de Lewis, no qual o ácido consiste na espécie que recebe elétrons e a base a espécie que doa elétrons. De acordo com o conceito de Pearson, ácidos duros tendem a interagir com bases duras e bases moles tendem a interagir com ácidos moles. As espécies duras apresentam uma nuvem eletrônica pouco polarizável, geralmente decorrente de espécies pequenas, onde o núcleo atrai fortemente os elétrons. Na interação de ácidos duros com bases duras observa-se uma grande diferença entre os orbitais HOMO-LUMO. Enquanto as espécies moles irão apresentar uma elevada polarizabilidade e uma pequena diferença de energia entre os orbitais HOMO-LUMO (ARROIO, 2010). Sendo assim, a dureza indica a resistência de determinada espécie em sofrer deformações, enquanto a maciez, indica a facilidade com que isso ocorrerá (PEARSON, 1992).

A eletronegatividade foi definida por Linus Pauling como “o poder de um átomo em uma molécula de atrair elétrons para si mesmo” (PRITCHARD e SKINNER, 1954). Na década de 50, pesquisadores propuseram a relação da eletronegatividade com a estrutura do átomo, mais especificamente com o tamanho atômico (SANDERSON, 1951; ALLRED, 1958). De acordo com a tabela periódica, o aumento da carga nuclear efetiva ocorre da esquerda para a direita, proporcionando uma maior atração dos elétrons para o núcleo atômico. Esse aumento resulta na contração da nuvem eletrônica e redução do raio atômico. Como resultado, uma alta afinidade eletrônica é gerada, sendo necessário uma

grande quantidade de energia para remover um elétron. Portanto, quanto maior a eletronegatividade do átomo, maior será a atração entre o núcleo e os elétrons, e mais facilmente a espécie receberá elétrons em sua camada externa (SANTOS, 2011).

A eletrofilicidade consiste na capacidade de um eletrófilo em atrair elétrons. Esta propriedade é intrínseca de cada molécula e se relaciona com a quantidade de elétrons presentes nos átomos da molécula (LIU, 2014).

O potencial químico descreve a tendência dos elétrons de saírem do estado de equilíbrio, representando a transferência de carga dentro de um sistema. Quanto maior o potencial químico do composto, maior a reatividade. Juntamente com a dureza química, esta propriedade descreve aspectos relacionados a termodinâmica e reatividade do sistema (CASTRO, 2018).

## 2 JUSTIFICATIVA

O câncer encontra-se entre as principais doenças e agravos responsáveis por óbitos no mundo, tornando a busca por novos fármacos antitumorais uma necessidade. Embora os complexos de platina apresentem-se como o principal tratamento utilizado na quimioterapia do câncer, as dificuldades enfrentadas por tais complexos são bem conhecidas, entre elas podemos citar a resistência adquirida e efeitos adversos severos. Sendo assim, a busca por novos tratamentos mais eficazes e que superem as desvantagens apresentadas pelos complexos de platina é incentivada. Nos últimos anos o interesse pelos complexos de paládio tem crescido, sendo impulsionado por resultados promissores que indicam a capacidade de induzir a morte de células cancerígenas. Os complexos de paládio apresentam melhor solubilidade e menos efeitos adversos, além de, em diversos casos, apresentarem melhor atividade quando comparados aos complexos de platina. Visando o desenvolvimento de novos agentes antitumorais, o conhecimento das propriedades físico-químicas permite a compreensão do perfil estrutural e eletrônico das moléculas, fatores estes que influenciam diretamente na atividade biológica. Ademais, a velocidade da reação de troca dos ligantes apresenta relação com a atividade citotóxica dos complexos, sendo essencial o seu estudo durante o desenvolvimento de novos fármacos. Nesse contexto, os cálculos computacionais apresentam-se como uma ferramenta poderosa para o desenvolvimento de novos fármacos, diminuindo o tempo de pesquisa e os recursos investidos. Somado a isso, os métodos *in silico* permitem a obtenção de parâmetros físico-químicos essenciais para o melhor entendimento da atividade dos complexos estudados. Desta forma, o presente trabalho visa o estudo de complexos de paládio que apresentam dados de atividade biológica, buscando correlacionar sua atividade com propriedades físico-químicas.



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVOS GERAIS

O presente trabalho visa o estudo computacional de complexos de paládio com atividade antitumoral, envolvendo análise de propriedades físico-químicas, e suas relações com a atividade.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Como objetivos específicos, o presente trabalho busca:

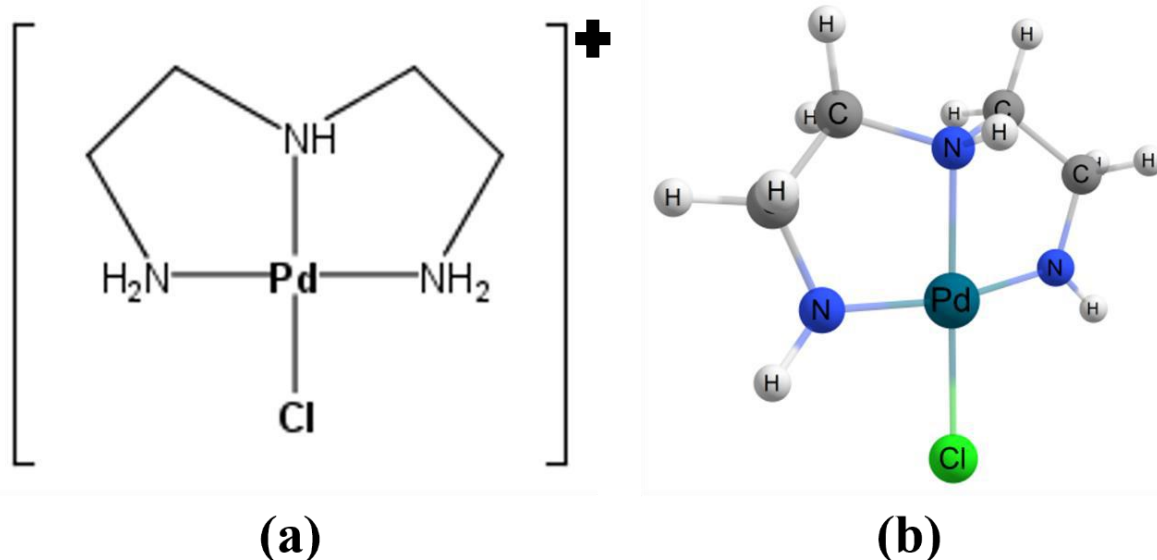
- Obter um protocolo computacional o estudo da cinética de reação de complexos de Pd(II);
- Avaliar o coeficiente de partição de complexos de Pd(II) com atividade biológica;
- Calcular as energias dos orbitais de fronteira (HOMO-LUMO) de complexos de Pd(II) atividade biológica.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 ESTUDO DA CINÉTICA DA REAÇÃO DE AQUAÇÃO

Inicialmente, o complexo  $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+$  (Figura 5) foi selecionado por apresentar na literatura dado experimental para reação de aquação (BADDLEY e BASOLO, 1966).

**Figura 5.** Estrutura do complexo clorodietilenotriaminopaládio(II),  $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+$ , em (a) 2D e (b) 3D.



Fonte: Elaborada pela própria autora.

O estudo da cinética de reação foi realizado de acordo com o formalismo da Teoria do Estado de Transição e a equação de Eyring-Polanyi (EVANS e POLANYI, 1935; EYRING, 1935) foi utilizada para o cálculo da constante de velocidade da reação. Um mecanismo associativo foi proposto no estudo da reação do complexo com a água, o estado de transição (TS) foi caracterizado pela existência de uma frequência imaginária, com o modo vibracional representando a quebra e a formação da ligação. Para o cálculo da energia livre de Gibbs de ativação ( $\Delta G_a$ , eq. 01), a aproximação da supermolécula foi considerada, com os intermediários reacionais sendo obtidos através de um cálculo de coordenada intrínseca de reação (IRC) (FUKUI, 1981), utilizado para identificar os mínimos conectados ao estado de transição. Após, o intermediário 1 (I1) encontrado foi otimizado e caracterizado como ponto de mínimo na Superfície de Energia Potencial através do cálculo de frequências harmônicas (PASCHOAL et al., 2012). A Figura 6 apresenta um esquema da metodologia empregada para o cálculo do  $\Delta G_a$ .

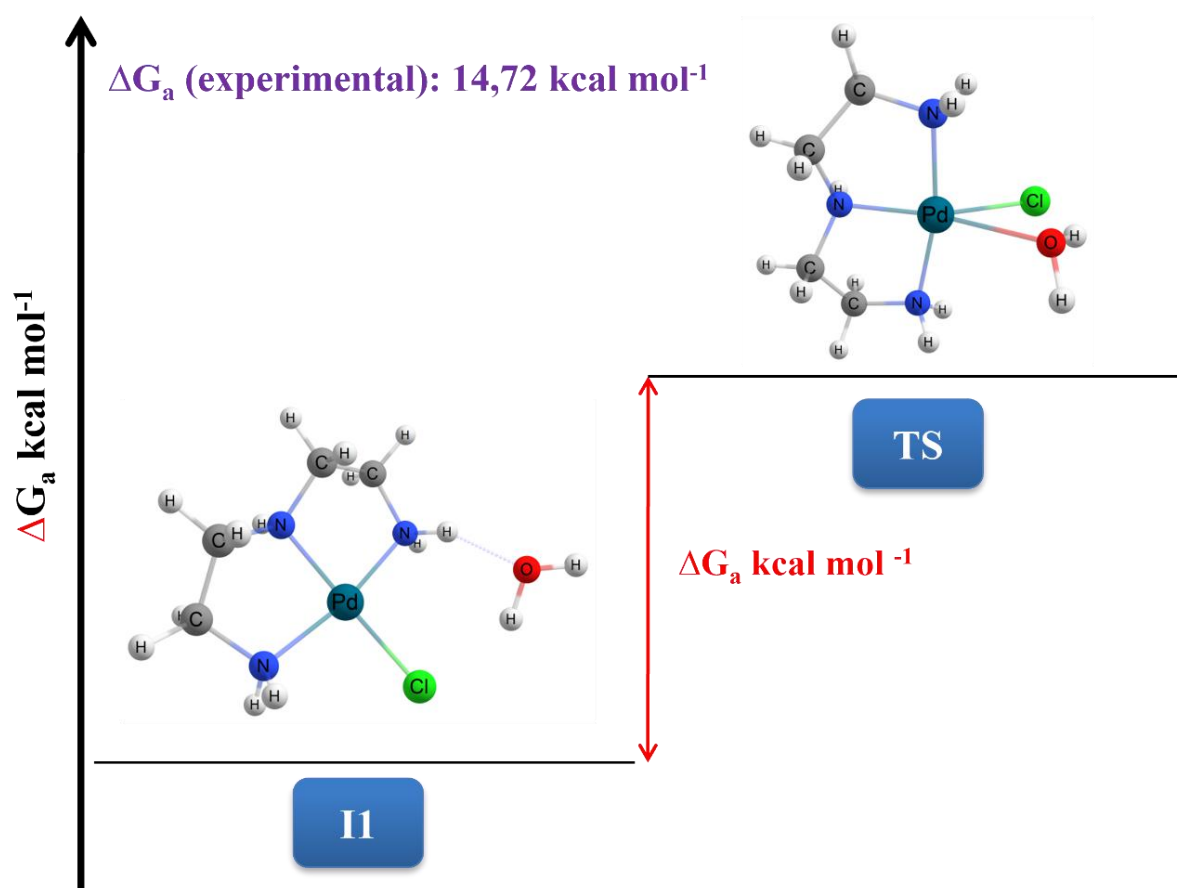
$$\Delta G_a = G(\text{TS}) - G(\text{I1}) \quad (01)$$

Onde I1 é a estrutura do intermediário reacional e TS é a estrutura do estado de transição. A constante de velocidade da reação foi calculada de acordo com a de Eyring-Polanyi (eq. 02), nas condições padrão de  $T = 298,15 \text{ K}$ ,  $c^0 = 1 \text{ mol L}^{-1}$  e  $p = 1 \text{ atm}$ .

$$k_2 = \frac{k_B T}{hc^0} \exp\left(-\frac{\Delta G_a}{RT}\right) \quad (02)$$

Onde  $k_B$  é a constante de Boltzmann,  $h$  é a constante de Planck e  $R$  é a constante dos gases ideais.

**Figura 6.** Mecanismo de reação empregado no estudo da reação de aquação do complexo de Pd(II)  $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+$ .



Fonte: Elaborada pela própria autora.

Os cálculos foram realizados utilizando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) com o funcional híbrido B3LYP

(STEPHENS et al., 1994). O funcional B3LYP foi utilizado uma vez que já vem sendo usado com excelentes resultados no estudo da reação de aquação da cisplatina (PASCHOAL et al., 2012, 2021). Foram realizados cálculos com Hamiltonianos não relativísticos e *quasi* relativísticos utilizando a aproximação Douglas-Kroll-Hess de 2ª ordem (DKH2) (DOUGLAS e KROLL, 1978; HESS, 1985, 1986; JANSEN e HESS, 1989; VISSCHER e DYALL, 1997; BARYSZ e SADLEJ, 2001; DE JONG et al., 2001). Cálculos considerando o efeito do solvente também foram realizados utilizando o modelo implícito de solvatação C-PCM (do inglês *Conductor-like Polarizable Continuum Model*) (BARONI e COSSI, 1998). Os conjuntos de funções de base utilizados para o átomo de Pd (PDBS) e para os átomos ligantes (LBS) são apresentados na Tabela 1. Os protocolos computacionais utilizados podem ser nomeados como B3LYP/PDBS/LBS/CPCM e B3LYP-DKH2/PDBS/LBS/CPCM.

**Tabela 1.** Funções de base utilizadas para o átomo de paládio (PDBS) e para os ligantes (LBS) no estudo da reação de aquação do complexo [Pd(dien)Cl]<sup>+</sup>.

<b>Funções de base para o Paládio (PDBS)</b>		
<b>ECP</b>	<b>“All-electron” Não Relativística</b>	<b>“All-electron” Relativística</b>
def2-SVP <sup>a,b</sup>	jorge-DZP <sup>f</sup>	jorge-DZP-DKH <sup>f</sup>
def2-TZVP <sup>a,b</sup>	jorge-TZP <sup>g</sup>	jorge-TZP-DKH <sup>g</sup>
LANL2DZ <sup>c</sup>	Sapporo-DZP-2012 <sup>h</sup>	Sapporo-DKH3-DZP-2012 <sup>h</sup>
LANL2TZ <sup>c,d</sup>	Sapporo-TZP-2012 <sup>h</sup>	Sapporo-DKH3-TZP-2012 <sup>h</sup>
LANL2TZ(f) <sup>c,d,e</sup>	Paschoal-DZP <sup>i</sup>	
<b>Funções de base para os ligantes (LBS)</b>		
	<b>Não Relativística</b>	<b>Relativística</b>
	jorge-DZP <sup>f</sup>	jorge-DZP-DKH <sup>f</sup>
	def2-SVP <sup>a,b</sup>	DKH-def2-SVP <sup>j</sup>

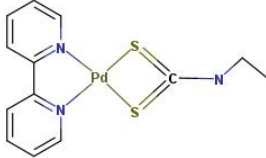
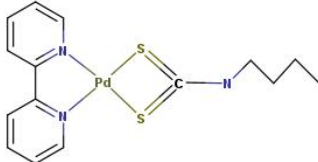
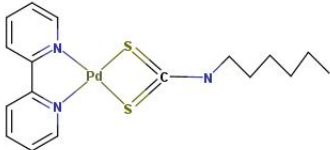
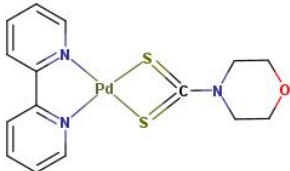
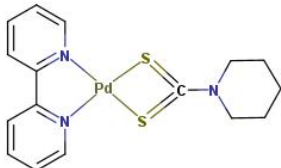
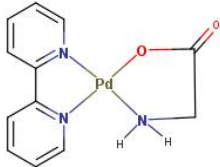
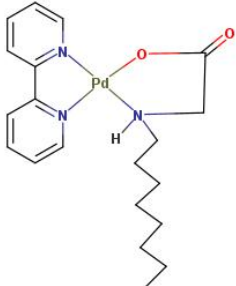
As funções de base foram desenvolvidas por: <sup>a</sup>Andrae, et al. (1990); <sup>b</sup>Weigend, et al. (2005); <sup>c</sup>Hay, et al. (1985); <sup>d</sup>Roy, et al. (2008); <sup>e</sup>Ehlers, et al. (1983); <sup>f</sup>Barros, et al. (2010); <sup>g</sup>Campos, et al. (2013); <sup>h</sup>Noro, et al. (2012); <sup>i</sup>DE SOUZA, et al. (em fase de elaboração); <sup>j</sup>Basis sets used as implemented in ORCA 4.1.2 program (NEESE, 2020).

Fonte: Elaborada pela própria autora.

Todos os cálculos foram realizados utilizando o programa ORCA 4.1.2 (NEESE, 2020).

## 4.2 AVALIAÇÃO DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

**Tabela 2.** Estrutura (2D) dos complexos de Pd(II) estudados e seus respectivos valores de  $CC_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) para a linhagem celular K562.

Complexo de Pd(II)	Estrutura 2D	$CC_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
C1		55,0 (ISLAMI-MOGHADDAM, 2009),
C2		14,0 (DIVSALAR, 2007)
C3		36,0 (DIVSALAR, 2007)
C4		26,0 (MANSOURI-TORSHIZI, 2009)
C5		10,5 (MANSOURI-TORSHIZI, 2011)
C6		345 (DIVSALAR, 2010)
C7		320 (DIVSALAR, 2007)

Fonte: Elaborada pela própria autora.

Um conjunto de sete complexos de Pd(II) que apresentam atividade antitumoral para a linhagem celular K562 (leucemia mieloide crônica) foram selecionados (JAHROMI, 2016; AL-ALLAF, 1998). Esta linhagem celular foi escolhida através de uma revisão da literatura, na qual observou-se que grande parte dos complexos de paládio apresentam atividade promissora contra estas células. As estruturas dos complexos de paládio são representadas na Tabela 2, bem como seus valores de concentração citotóxica 50% (CC<sub>50</sub>).

Para o cálculo das propriedades físico-químicas, as geometrias dos sete complexos de Pd(II) selecionados foram otimizadas e caracterizadas como um ponto de mínimo na superfície SEP através do cálculo de frequências harmônicas. O protocolo computacional que apresentou a melhor descrição (relação custo computacional x desvio relativo em relação ao valor experimental) da reação de aquação do complexo [Pd(dien)Cl]<sup>+</sup> foi empregado. O efeito do solvente foi considerado utilizando o modelo implícito de solvatação IEF-PCM (do inglês *Integral Equation Formalism for Polarized Continuum Method*) com o raio ajustado para UFF (do inglês *Universal Force Field*) (SCALMANI e FRISCH, 2010) e a constante dielétrica ajustada para a água ( $\epsilon = 78,3553$ ).

Todos os cálculos foram realizados com o programa GAUSSIAN 16 Rev. C.01 (GAUSSIAN, 2016).

#### 4.2.1 Coeficiente de Partição

O logaritmo do coeficiente de partição (log P) foi calculado de acordo com a eq. (03) (MARENICH, 2009). Para determinação desta propriedade, os cálculos de otimização de geometria e frequência foram realizados considerando a constante dielétrica ajustada para água ( $\epsilon = 78,3553$ ) e para n-octanol ( $\epsilon = 9,8629$ ), considerando o modelo de solvatação IEF-PCM(UFF). Além disso, o log P também foi calculado para a molécula de cisplatina, no nível B3LYP/Pt-mDP/def2-SVP/IEF-PCM(UFF) (PASCHOAL et al., 2012), para que uma comparação dos valores obtidos para os complexos de Pd(II) possa ser realizada.

$$\log P_{o/w} = \frac{-\Delta G^{\circ}_{o/w}}{2,303RT} \quad (03)$$

Onde “o” representa o solvente n-octanol e “w” representa o solvente água, com  $\Delta G^\circ_{o/w}$  sendo dado pela eq. (04).

$$\Delta G^\circ_{o/w} = G^\circ_o - G^\circ_w \quad (04)$$

#### 4.2.2 Orbitais de Fronteira

Para calcular a estabilidade dos complexos analisados, a diferença de energia dos orbitais HOMO-LUMO, definida como *gap* de energia ( $\Delta\varepsilon$ ), foi calculada através da eq. (5) (FEIZI-DEHNA YEBI, 2021).

$$\Delta\varepsilon = \varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO} \quad (05)$$

Além disso, as energias dos orbitais HOMO e LUMO também foram empregadas para calcular outras propriedades, que atuam como importantes descritores da reatividade dos complexos analisados.

#### 4.2.3 Potencial Químico

O potencial químico ( $\mu$ ) representa a capacidade que uma espécie possui em sofrer mudanças e foi definido através da eq. (06) (FEIZI-DEHNA YEBI, 2021).

$$\mu = \frac{\varepsilon_{LUMO} + \varepsilon_{HOMO}}{2} \quad (06)$$

#### 4.2.4 Dureza Absoluta

O conceito de dureza absoluta ( $\eta$ ) esclarece a tendência de reação dos compostos. Através das energias dos orbitais de fronteira é possível determinar esta propriedade, uma vez que quanto menor a diferença entre os orbitais de fronteira, mais mole o composto será. A dureza é calculada através da eq. (07) (EL-SONBATI, 2014).

$$\eta = \frac{\epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}}}{2} \quad (07)$$

#### 4.2.5 Eletronegatividade

Através da eletronegatividade ( $\chi$ ) é possível avaliar a capacidade que determinado núcleo possui em atrair elétrons. Esta propriedade relaciona-se com o tamanho do raio atômico dos átomos, uma vez que consiste em uma propriedade periódica. É definida como o inverso do potencial químico (eq. 08) (PARR, 1983).

$$\chi = -\mu \quad (08)$$

#### 4.2.6 Eletrofilicidade

Visando avaliar a força eletrofílica de cada composto, ou seja, a capacidade que possuem em receber elétrons, a eq. (09) (PARR, 1999) foi utilizada para calcular a eletrofilicidade ( $\omega$ ).

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (09)$$



## 5 RESULTADOS

### 5.1 REAÇÃO DE AQUAÇÃO DO COMPLEXO $[Pd(dien)Cl]^+$

**Tabela 3.** Protocolos computacionais empregados no estudo computacional da reação de aquação do complexo  $[Pd(dien)Cl]^+$ .

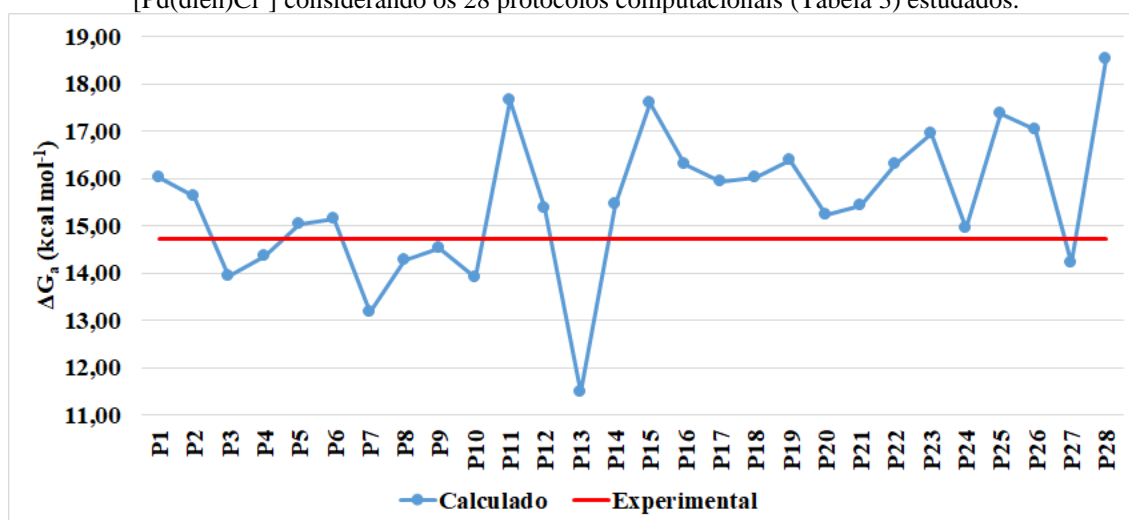
Protocolos Computacionais	
P0	B3LYP/def2-SVP/jorge-DZP/GASOSO
P1	B3LYP/def2-SVP/jorge-DZP/CPCM
P2	B3LYP/def2-TZVP/jorge-DZP/CPCM
P3	B3LYP/LANL2DZ/jorge-DZP/CPCM
P4	B3LYP/LANL2TZ/jorge-DZP/CPCM
P5	B3LYP/LANL2TZ(f)/jorge-DZP/CPCM
P6	B3LYP/jorge-DZP/jorge-DZP/CPCM
P7	B3LYP/jorge-TZP/jorge-DZP/CPCM
P8	B3LYP/Sapporo-DZP-2012/jorge-DZP/CPCM
P9	B3LYP/Sapporo-TZP-2012/jorge-DZP/CPCM
P10	B3LYP/Paschoal-DZP/jorge-DZP/CPCM
P11	B3LYP-DKH2/jorge-DZP-DKH/jorge-DZP-DKH/CPCM
P12	B3LYP-DKH2/jorge-TZP-DKH/jorge-DZP-DKH/CPCM
P13	B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM
P14	B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-TZP-2012/jorge-DZP-DKH/CPCM
P15	B3LYP/def2-SVP/def2-SVP/CPCM
P16	B3LYP/def2-TZVP/def2-SVP/CPCM
P17	B3LYP/LANL2DZ/def2-SVP/CPCM
P18	B3LYP/LANL2TZ/def2-SVP/CPCM
P19	B3LYP/LANL2TZ(f)/def2-SVP/CPCM
P20	B3LYP/jorge-DZP/def2-SVP/CPCM
P21	B3LYP/jorge-TZP/def2-SVP/CPCM
P22	B3LYP/Sapporo-DZP-2012/def2-SVP/CPCM
P23	B3LYP/Sapporo-TZP-2012/def2-SVP/CPCM
P24	B3LYP/Paschoal-DZP/def2-SVP/CPCM
P25	B3LYP-DKH2/jorge-DZP-DKH/DKH-def2-SVP/CPCM
P26	B3LYP-DKH2/jorge-TZP-DKH/DKH-def2-SVP/CPCM
P27	B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-DZP-2012/DKH-def2-SVP/CPCM
P28	B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-TZP-2012/DKH-def2-SVP/CPCM

Fonte: Elaborada pela própria autora.

O complexo  $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+$  apresenta o valor experimental de  $14,72 \text{ kcal mol}^{-1}$  (BADDLEY e BASOLO, 1966) para a reação de aquação, que foi usado como referência para a avaliação dos protocolos computacionais. Visando avaliar a importância do conjunto de funções de base (Paládio/Ligantes), dos efeitos do solvente e relativísticos, na previsão da energia livre de Gibbs de ativação ( $\Delta G_a$ ) para a reação de aquação do complexo  $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+$ , 29 protocolos computacionais foram empregados (Tabela 3). Foram consideradas 14 funções de base para o átomo de paládio, entre potenciais de caroço efetivo (ECP), funções de base completas não relativísticas e relativísticas, e quatro funções de base para os átomos ligantes, sendo as funções de base não relativísticas jorge-DZP e def2-SVP, e suas respectivas análogas relativísticas, jorge-DZP-DKH e DKH-def2-SVP.

Inicialmente, o efeito do solvente na descrição da reatividade do complexo foi analisado. Para isso, foram realizados cálculos com o mesmo nível de teoria, B3LYP/def2-SVP/def2-SVP, com diferença apenas no meio considerado, estado gasoso (P1) ou considerando o efeito implícito do solvente com aproximação CPCM (P2). O  $\Delta G_a$  de  $27,32 \text{ kcal mol}^{-1}$  obtido com o protocolo P1 apresenta um desvio relativo (DR) de 85,6% em relação ao valor experimental de  $14,72 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Por outro lado, quando o efeito do solvente foi incluído, protocolo P2, um DR de 8,73% ( $\Delta G_a = 16,01 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) foi encontrado, demonstrando a influência da consideração do solvente para a correta descrição da reatividade do complexo. Assim, o modelo implícito de solvatação CPCM foi considerado nos demais protocolos empregados (P1 a P28).

**Figura 7.** Energia livre de Gibbs de ativação ( $\Delta G_a$ ) calculada para a reação de aquação do complexo  $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+$  considerando os 28 protocolos computacionais (Tabela 3) estudados.



Fonte: Elaborada pela própria autora.

No geral, os valores calculados para o  $\Delta G_a$  (Figura 7), mostram que existe uma relação PDBS/LBS, indicando que a definição de um protocolo computacional deve levar em consideração ambas as funções de base (Paládio/Ligantes), ou seja, PDBS e LBS não devem ser analisadas separadamente. Quando as funções de base para os ligantes foram jorge-DZP (NR) e jorge-DZP-DKH (REL), os DR calculados variaram de 1,4% (P9) a 22,1% (P13), enquanto quando LBS foram def2-SVP (NR) e DKH-def2-SVP (REL), os DR calculados variaram de 1,6% (P24) a 25,9% (P28).

**Tabela 4.** Energia livre de Gibbs de ativação ( $\Delta G_a$ , em kcal mol<sup>-1</sup>) calculada para a reação de aquação do complexo [Pd(dien)Cl]<sup>+</sup> nos níveis B3LYP/PDBS/LBS/CPCM e B3LYP-DKH2/PDBS/LBS/CPCM.

<b>B3LYP/PDBS/LBS/CPCM</b>	<b>LBS = jorge-DZP</b>		<b>LBS = def2-SVP</b>	
<b>PDBS</b>	<b><math>\Delta G_a</math></b>	<b>DR</b>	<b><math>\Delta G_a</math></b>	<b>DR</b>
def2-SVP	16,01	8,8%	17,59	19,5%
def2-TZVP	15,62	6,1%	16,29	10,7%
LANL2DZ	13,94	5,3%	15,92	8,2%
LANL2TZ	14,36	2,4%	16,02	8,8%
LANL2TZ(f)	15,02	2,0%	16,37	11,2%
jorge-DZP	15,13	2,8%	15,22	3,4%
jorge-TZP	13,16	10,6%	15,42	4,8%
Sapporo-DZP-2012	14,26	3,1%	16,29	10,7%
Sapporo-TZP-2012	14,51	1,4%	16,94	15,1%
Paschoal-DZP	13,91	5,5%	14,95	1,6%
<b>B3LYP-DKH2/PDBS/LBS/CPCM</b>	<b>LBS = jorge-DZP-DKH</b>		<b>LBS = DKH-def2-SVP</b>	
<b>PDBS</b>	<b><math>\Delta G_a</math></b>	<b>DR</b>	<b><math>\Delta G_a</math></b>	<b>DR</b>
jorge-DZP-DKH	17,64	19,8%	17,36	17,9%
jorge-TZP-DKH	15,38	4,5%	17,02	15,6%
Sapporo-DKH3-DZP-2012	11,47	22,1%	14,22	3,4%
Sapporo-DKH3-TZP-2012	15,45	5,0%	18,53	25,9%
<b>Experimental<sup>a</sup></b>	<b>14,72</b>	<b>-</b>	<b>14,72</b>	<b>-</b>

<sup>a</sup>Valor experimental obtido por Baddley e Basolo (1966). Fonte: Elaborada pela própria autora.

A influência do tamanho da função de base para o paládio também foi avaliada, o que pode ser mais evidenciado quando LBS = jorge-DZP e jorge-DZP-DKH. Os resultados calculados (Tabela 4) mostram que quando PDBS é aumentada de qualidade duplo-zeta para triplo-zeta, uma melhor descrição da reatividade é observada. Os DR diminuíram de 8,8% (P1 – def2-SVP) para 6,1% (P2 – def2-TZVP), 5,3% (P3 –

LANL2DZ) para 2,0% (P5 – LANL2TZ(f)), 3,1% (P8 – Sapporo-DZP-2012) para 1,4% (P9 – Sapporo-TZP-2012), 19,8% (P11 – jorge-DZP-DKH) para 4,5% (P12 – jorge-TZP-DKH), e de 22,1% (P13 – Sapporo-DKH3-DZP-2012) para 5,0% (P14 – Sapporo-DKH3-TZP-2012).

Com relação a inclusão dos efeitos relativísticos, os valores calculados mostram que uma adequada descrição da região de valência do átomo de paládio é mais importante, com potenciais de caroço efetivo (ECP) e funções de base completas não relativísticas apresentando uma descrição da reação de aquação com qualidade até superior ao apresentado pelos protocolos computacionais onde a aproximação *quasi* relativística DKH2 foi empregada. No geral, quando a aproximação DKH2 é empregada, uma PDBS com qualidade triplo-zeta é necessária para uma melhor descrição de  $\Delta G_a$ , com o DR diminuindo de 19,8% (P11 – jorge-DZP-DKH) para 4,5% (P12 – jorge-TZP-DKH), e de 22,1% (P13 – Sapporo-DKH3-DZP-2012) para 5,0% (P14 – Sapporo-DKH3-TZP-2012).

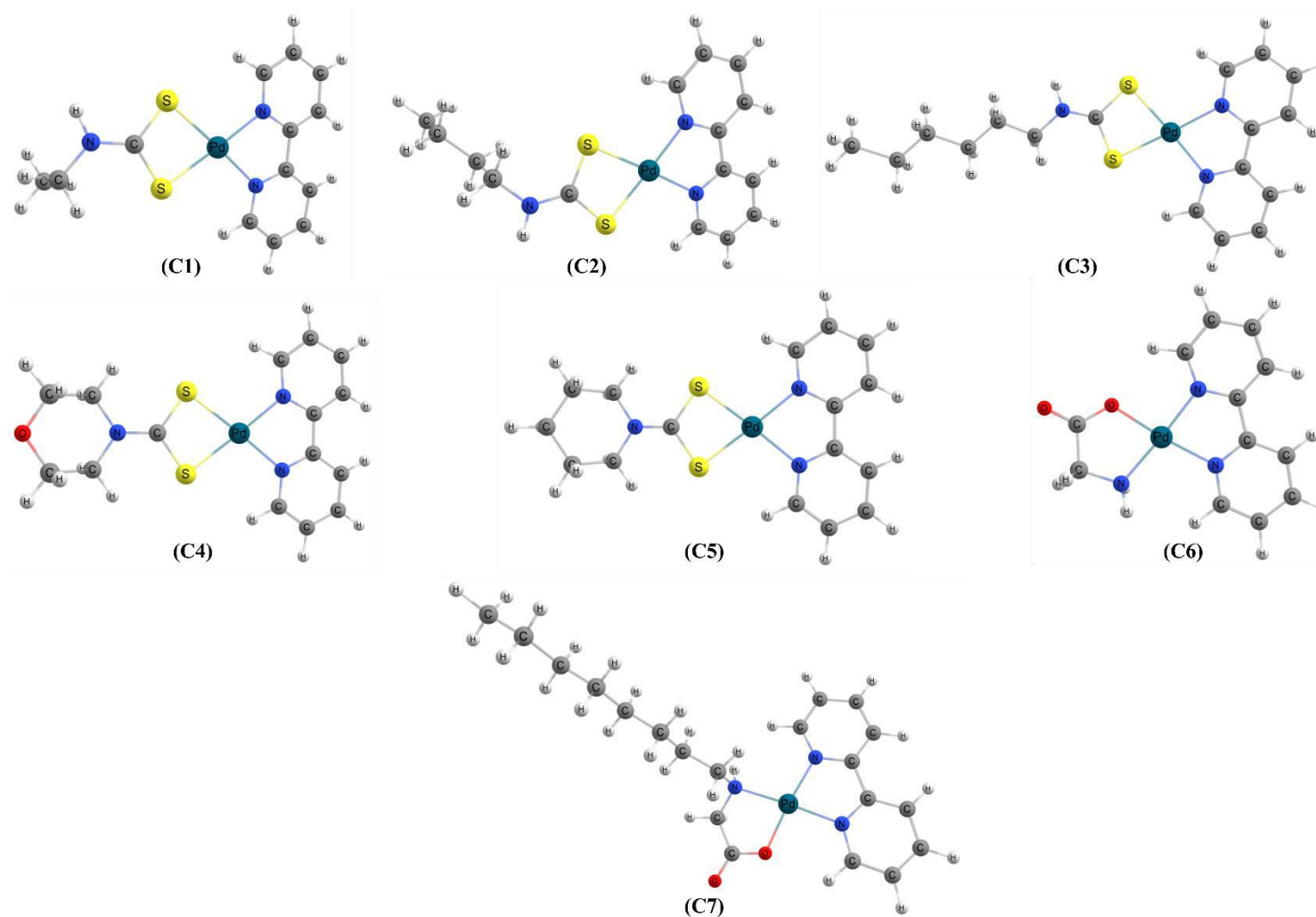
Por fim, é importante destacar os resultados calculados com PDBS Paschoal-DZP, que apresentaram para P10 e P24 um DR de 5,5% e 1,6%, respectivamente, ou seja, a função de base Paschoal-DZP apresentou uma boa descrição independente da função de base utilizada para os ligantes. Considerando os DR calculados, os protocolos computacionais P9, P24 e P5, que apresentaram DR de apenas 1,4%, 1,6% e 2,0%, respectivamente, são excelentes alternativas para o estudo da reatividade de complexos de Pd(II).

O protocolo computacional P24 – B3LYP/Paschoal-DZP/def2-SVP/CPCM que apresenta a melhor relação custo computacional/qualidade do resultado foi escolhido para os demais estudos a serem realizados no presente trabalho.

## 5.2 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

A estrutura otimizada dos sete complexos de Pd(II) avaliados é apresentada na Figura 8. Propriedades físico-químicas como logaritmo do coeficiente de partição ( $\log P$ ), energia do orbital HOMO ( $\epsilon_{\text{HOMO}}$ ), energia do orbital LUMO ( $\epsilon_{\text{LUMO}}$ ), *gap* de energia ( $\Delta\epsilon$ ), carga do Pd ( $q_{\text{Pd}}$ ), momento de dipolo ( $\mu_{\text{D}}$ ), massa molecular, dureza ( $\eta$ ), potencial químico ( $\mu$ ), eletronegatividade ( $\chi$ ) e eletrofilicidade ( $\omega$ ), foram calculadas, e correlações com a atividade biológica ( $\text{CC}_{50}$ ) descrita na literatura para os complexos foram tentadas. Os resultados desses estudos são discutidos a seguir.

**Figura 8.** Estrutura 3D otimizada no nível B3LYP/Paschoal-DZP/def2-SVP/IEF-PCM(UFF) dos sete complexos de Pd(II) estudados.



Fonte: Elaborado pela própria autora.

Os complexos C1, C2, C3, C4 e C5 possuem em sua estrutura o grupo 2,2'-bipiridina e o grupo ditiocarbamato. Esses ligantes são amplamente empregados em complexos de paládio, visto que estudos indicam boa atividade de complexos contendo tais ligantes. A bipiridina e o ditiocarbamato permitem a formação de quelatos e consequente estabilização dos complexos. A bipiridina é responsável pela ligação do complexo ao DNA através de intercalação, enquanto o ditiocarbamato diminui a toxicidade causada pelos agentes metálicos. Esse ligante preserva o metal de interagir com macromoléculas, protegendo o tecido normal sem alterar a toxicidade do complexo.

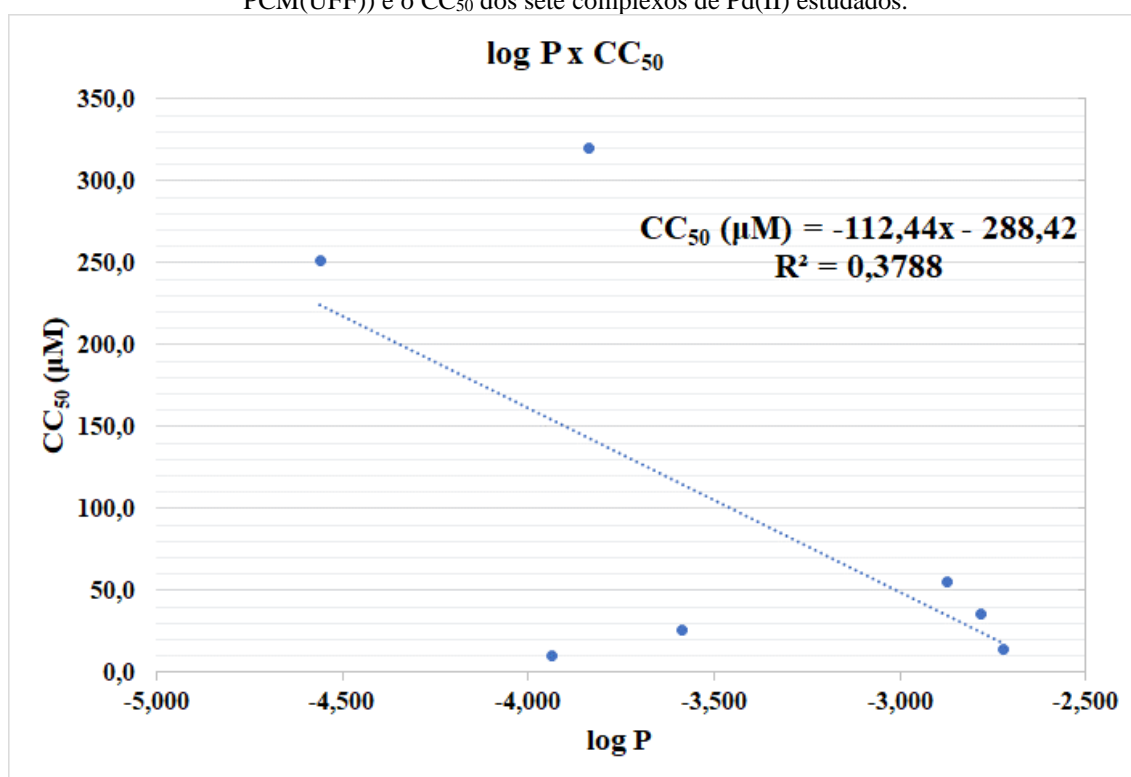
Já os complexos C1, C2 e C3 possuem alteração apenas na cadeia de hidrocarbonetos ligada a porção ditiocarbamato, sendo suficiente para gerar grandes alterações no  $CC_{50}$ . Tal fato indica que a cadeia carbônica interfere na atividade dos complexos, uma vez que confere maior hidrofobicidade ao complexo, auxiliando na passagem através da membrana lipídica. Isto pode ser visto através de C1, que possui a menor cadeia carbônica e o maior valor de  $CC_{50}$  (55,0  $\mu\text{M}$ ). Apesar de C3 possuir uma cadeia carbônica maior do que a de C2, o seu  $CC_{50}$  é maior, 36,0  $\mu\text{M}$  e 14,0  $\mu\text{M}$ , indicando que não apenas o tamanho da cadeia carbônica é determinante para a lipofilicidade, que também não é determinante para a atividade citotóxica do composto.

### 5.2.1 Coeficiente de Partição

O coeficiente de partição ( $\log P_{o/w}$ ) é um importante parâmetro farmacocinético utilizado para avaliar a lipofilicidade de um composto. Compostos mais lipofílicos tendem a penetrar a membrana fosfolipídica com mais facilidade. Para fins de comparação, a cisplatina, que apresenta um  $CC_{50} = 154 \mu\text{M}$  ((JAHROMI, 2016) contra a linhagem celular K562 apresentou um valor calculado de  $\log P = -3,20$  no nível B3LYP/Pt-mDZP/def2-SVP/IEF-PCM(UFF). Os valores calculados para  $\log P$  dos sete complexos de Pd(II) estudados são apresentados na Tabela 5. Os valores calculados mostram que o composto C6 que apresenta o menor valor de  $\log P$  (mais hidrofílico) apresentando o segundo maior valor de  $CC_{50}$ , e com o composto C2 que apresenta um valor de  $\log P$  maior do que a cisplatina (mais lipofílico) apresentando o segundo menor valor de  $CC_{50}$ . A melhor atividade de alguns compostos de Pd(II) em relação a cisplatina, pode ser explicada pela maior lipofilicidade dos mesmos, resultando em uma melhor penetração dos complexos de Pd(II) na membrana celular, o que aumenta a sua concentração na célula, resultando em uma maior citotoxicidade.

Considerando que uma relação entre  $\log P$  e  $CC_{50}$  foi observada, uma regressão linear entre  $\log P$  e  $CC_{50}$  foi realizada para os sete complexos de Pd(II) estudados (Figura 9). Os resultados calculados mostram um coeficiente de determinação ( $R^2$ ) igual a 0,3788, indicando uma fraca correlação ( $R^2 < 0,4$ ) entre as variáveis analisadas (VARBANOV et al., 2013), ou seja, o  $\log P$  não se apresentou como uma propriedade adequada para se avaliar teoricamente a atividade biológica dos compostos de Pd(II). No entanto, para uma melhor validação estatística, o estudo precisa ser ampliado considerando um número maior de complexos de Pd(II).

**Figura 9.** Regressão linear entre  $\log P$  (calculado no nível B3LYP/Paschoal-DZP/def2-SVP/IEF-PCM(UFF)) e o  $CC_{50}$  dos sete complexos de Pd(II) estudados.



Fonte: Elaborada pela própria autora.

**Tabela 5.** Propriedades físico-químicas calculadas no nível B3LYP/Paschoal-DZP/def2-SVP/IEF-PCM(UFF) para os sete compostos de Pd(II) estudados no presente trabalho. Os valores experimentais de CC<sub>50</sub> também são apresentados.

	<b>C1</b>	<b>C2</b>	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>C5</b>	<b>C6</b>	<b>C7</b>
<b><math>\epsilon_{\text{HOMO}}</math> (eV)</b>	-6,613	-6,612	-6,605	-6,613	-6,569	-7,208	-7,119
<b><math>\epsilon_{\text{LUMO}}</math> (eV)</b>	-2,772	-2,767	-2,758	-2,749	-2,735	-2,872	-2,870
<b><math>\Delta\epsilon</math> (eV)</b>	3,841	3,844	3,847	3,864	3,835	4,336	4,250
<b>Dureza (<math>\eta</math>) (eV)</b>	1,921	1,922	1,923	1,932	1,917	2,168	2,125
<b>Potencial Químico (<math>\mu</math>) (eV)</b>	-4,693	-4,690	-4,681	-4,681	-4,652	-5,040	-4,994
<b>Eletronegatividade (<math>\chi</math>) (eV)</b>	4,693	4,690	4,681	4,681	4,652	5,040	4,994
<b>Eletrofilicidade (<math>\omega</math>) (eV)</b>	5,733	5,721	5,696	5,672	5,644	5,858	5,870
<b>Carga Pd (<math>q_{\text{Pd}}</math>) (u)</b>	0,399	0,400	0,399	0,408	0,398	0,505	0,463
<b>Massa Molecular (u)</b>	382,867	410,890	438,912	424,894	422,901	336,679	448,770
<b>Coefficiente de Partição (log P)</b>	-2,872	-2,721	-2,783	-3,585	-3,934	-4,559	-3,839
<b>CC<sub>50</sub> (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>55,0</b>	<b>14,0</b>	<b>36,0</b>	<b>26,0</b>	<b>10,5</b>	<b>345</b>	<b>320</b>

\*O log P calculado para a cisplatina no nível B3LYP/Pt-mDZP/def2-SVP/IEF-PCM(UFF) foi igual a -3,20. \*\*O valor de CC<sub>50</sub> experimental para a cisplatina é de 154  $\mu\text{M}$  (JAHROMI, 2016). Fonte: Elaborada pela própria autora.



### 5.2.2 Parâmetros Eletrônicos

Os valores calculados para os parâmetros eletrônicos considerados também são apresentados na Tabela 5. Além disso, uma regressão linear entre alguns dos parâmetros com a atividade biológica ( $CC_{50}$ ) também foi realizada (Figura 10).

Os orbitais moleculares HOMO e LUMO (Tabela 6) são importantes parâmetros que permitem determinar a reatividade das moléculas através da diferença de energia entre esses orbitais, conhecida como *gap* energético ( $\Delta\epsilon$ ). Além disso, possibilitam a obtenção de descritores de reatividade como dureza, potencial químico, eletronegatividade e eletrofilicidade. A Figura 10 mostra que existe uma forte correlação entre  $\epsilon_{HOMO}$  x  $CC_{50}$  ( $R^2 = 0,9912$ ),  $\epsilon_{LUMO}$  x  $CC_{50}$  ( $R^2 = 0,9700$ ) e  $\Delta\epsilon$  x  $CC_{50}$  ( $R^2 = 0,9852$ ), indicando que estes parâmetros são excelente descritores de atividade dos compostos de Pd(II). Somado a isso, os valores calculados de  $\Delta\epsilon$  (Tabela 5), mostram que o complexo C5, que apresenta o menor valor de  $CC_{50}$  (10,5  $\mu$ M), apresentou o menor valor de  $\Delta\epsilon$  (3,835 eV), enquanto o complexo C6, que apresenta o maior valor de  $CC_{50}$  (345  $\mu$ M), apresentou o maior valor de  $\Delta\epsilon$  (4,336 eV), indicando que C5 é o composto mais reativo e C6 é mais estável e pouco reativo, o que pode explicar a melhor atividade biológica do composto C5.

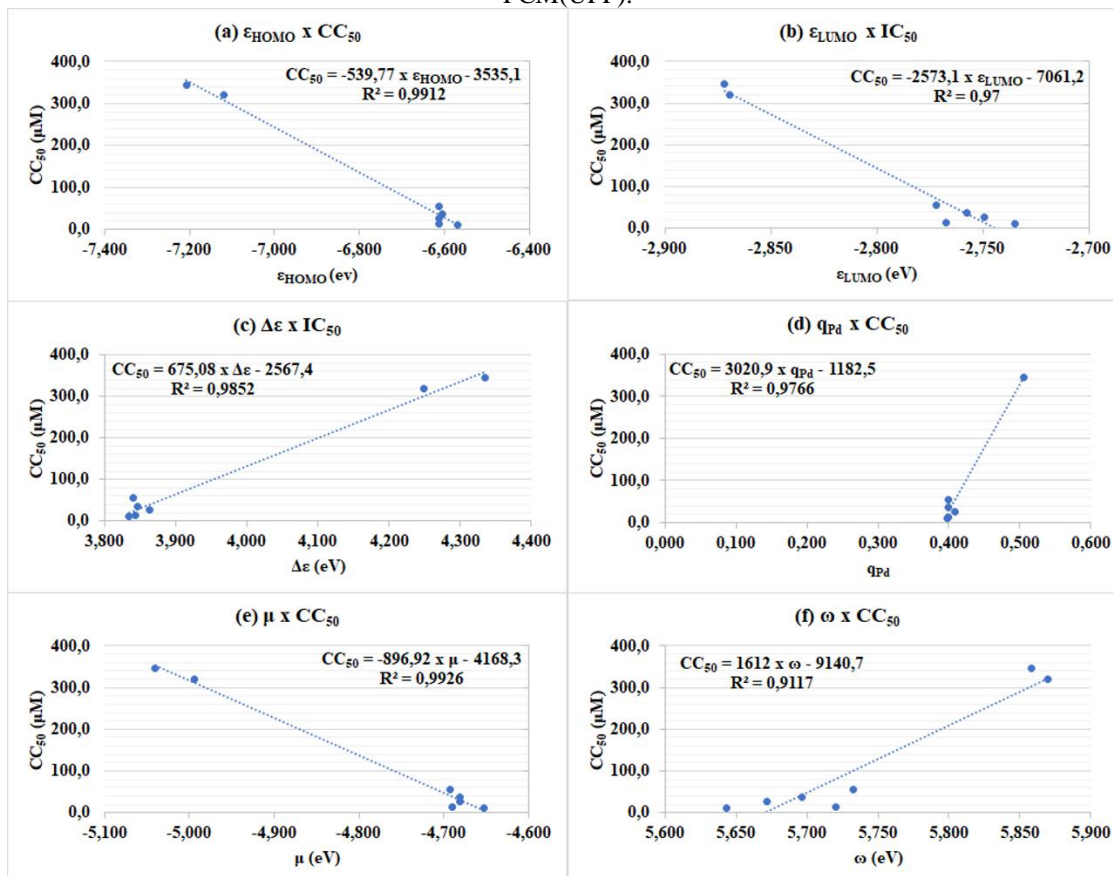
Uma análise das cargas atômicas parciais utilizando o método de Mulliken também foi realizada para o átomo de Pd ( $q_{Pd}$ ). As cargas de Mulliken indicam a densidade eletrônica da molécula, informando onde os elétrons encontram-se mais concentrados. No geral, os complexos analisados apresentam valores próximos para a carga do átomo de paládio, exceto os compostos C6 e C7, que apresentam valores mais destoantes. Além disso, os resultados calculados mostram que o composto C5, que apresentou o menor  $CC_{50}$ , possuir a menor  $q_{Pd}$ , e o composto C6, que apresenta o maior  $CC_{50}$ , possuir a maior  $q_{Pd}$ . A regressão linear entre a  $q_{Pd}$  e o  $CC_{50}$  também apresentou uma forte correlação ( $R^2 = 0,9766$ ).

Os cálculos para valores de dureza demonstraram o complexo C5 como mais macio e reativo, e o complexo C6 apresentando maior dureza e menor reatividade, confirmando a análise anterior em relação ao *gap* energético ( $\Delta\epsilon$ ).

Em relação ao potencial químico ( $\mu$ ) observa-se que todos os compostos apresentaram valor negativo, indicando a estabilidade dos compostos e que não se decompõem em fragmentos de forma espontânea. Novamente, pode ser observada a relação entre os compostos com menor e maior atividade biológica, com o composto C6

possuindo o menor potencial químico, -5,040, e o composto C5 possuindo o menor potencial químico, -4,652. A regressão linear entre  $\mu$  e  $CC_{50}$  apresentou uma forte correlação, com  $R^2 = 0,9926$  (Figura 10).

**Figura 10.** Regressão linear entre (a)  $\epsilon_{HOMO}$  x  $CC_{50}$ , (b)  $\epsilon_{LUMO}$  x  $CC_{50}$ , (c)  $\Delta\epsilon$  x  $CC_{50}$ , (d)  $q_{Pd}$  x  $CC_{50}$ , (e)  $\mu$  x  $CC_{50}$ , e (f)  $\omega$  x  $CC_{50}$ . As propriedades foram calculadas no nível B3LYP/Paschoal-DZP/def2-SVP/IEF-PCM(UFF).

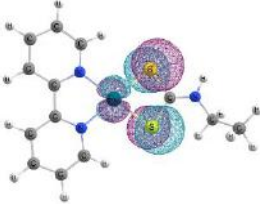
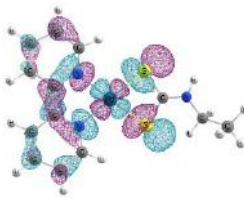
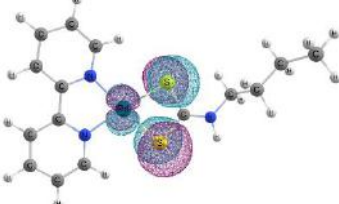
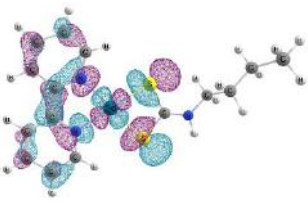
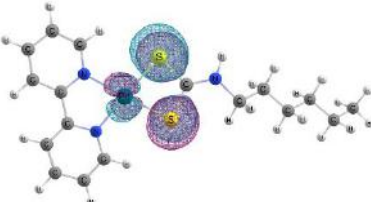
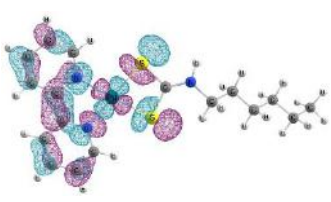
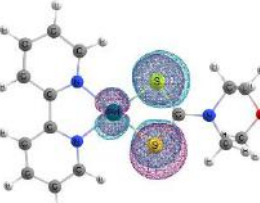
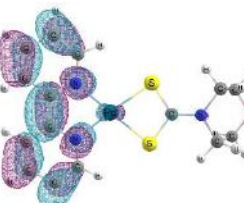
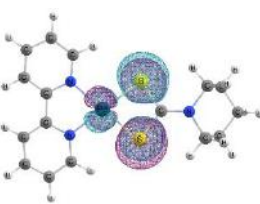
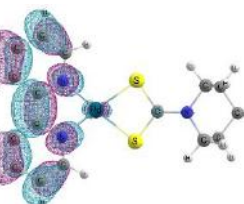
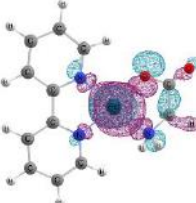
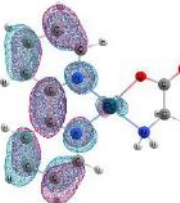
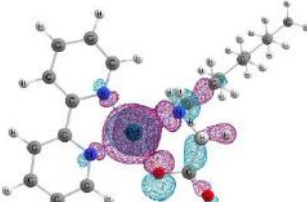
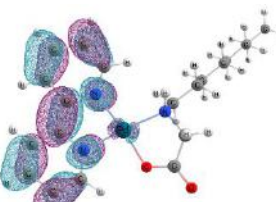


Fonte: Elaborada pela própria autora.

Os valores de eletrofilicidade ( $\omega$ ) indicam a capacidade significativa dos compostos em atrair elétrons. Os compostos apresentaram valores que variaram de 5,644 a 5,870. Apesar da correlação entre  $\omega$  e  $CC_{50}$  ser menor ( $R^2 = 0,9117$ ) (Figura 10), no geral, pode ser observado que os compostos com maiores valores de  $\omega$  apresentam os maiores valores de  $CC_{50}$ .

No geral, apesar de um número maior de compostos de Pd(II) ser necessário para uma melhor avaliação da relação dos parâmetros eletrônicos com a atividade biológica dos compostos, os resultados obtidos mostram que as correlações podem ser feitas envolvendo os parâmetros eletrônicos com a atividade biológica ( $CC_{50}$ ).

**Tabela 6.** Representação gráfica dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) para os sete complexos de Pd(II) estudados.

Complexo de Pd(II)	HOMO	LUMO
C1		
C2		
C3		
C4		
C5		
C6		
C7		

Fonte: Elaborada pela própria autora.

## 6 CONCLUSÕES

No presente trabalho foi realizado um estudo computacional de importantes parâmetros físico-químicos visando o desenvolvimento de novos compostos de Pd(II) com propriedades antitumorais.

Inicialmente, um protocolo computacional para a previsão da energia livre de Gibbs de ativação ( $\Delta G_a$ ) da reação de aquação do complexo  $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+$  foi construído. Essa reação é de fundamental importância na busca por novos compostos de Pd(II) com propriedades antitumorais, uma vez que é considerada a etapa de ativação desses compostos no meio intracelular. Assim, 29 protocolos computacionais no nível DFT B3LYP, considerando um conjunto de 14 funções de base para o paládio (PDBS), 4 funções de base para os ligantes (LBS), e uma avaliação dos efeitos do solvente e relativísticos, foram testados. Os resultados calculados mostraram a importância de se incluir os efeitos do solvente na previsão de  $\Delta G_a$ , além da importância de se avaliar em conjunto as funções PDBS/LBS. Os desvios relativos (DR) calculados, em relação ao valor experimental, variaram entre 1,4% e 25,9%. O protocolo computacional B3LYP/Paschoal-DZP/def2-SVP/CPCM, que apresentou um DR de 1,6%, além de um menor custo computacional, se apresenta como uma excelente alternativa no estudo da reatividade de complexos de Pd(II).

Posteriormente, propriedades físico-químicas de um conjunto de nove complexos de Pd(II) com dados de  $\text{CC}_{50}$  contra a linhagem celular K562 foram calculadas no nível B3LYP/Paschoal-DZP/def2-SVP/IEF-PCM(UFF). estudados. Os resultados calculados mostraram que o coeficiente de partição possui uma fraca correlação com os dados de  $\text{CC}_{50}$ , apresentando um coeficiente de determinação ( $R^2$ ) de 0,3788. Quando os valores de  $\log P$  para os compostos de Pd são comparados ao da cisplatina, os resultados mostram que o  $\log P$  não é a única propriedade determinante para explicar a melhor atividade dos compostos de paládio em relação a cisplatina.

Parâmetros eletrônicos como os relacionados aos orbitais moleculares de fronteira também foram avaliados. Os resultados obtidos mostraram que a  $\epsilon_{\text{HOMO}}$ ,  $\epsilon_{\text{LUMO}}$ ,  $\Delta\epsilon$  (*gap* de energia) e  $\mu$  (potencial químico) apresentaram uma forte correlação com os dados de  $\text{CC}_{50}$ ,  $R^2$  igual a 0,9912, 0,9700, 0,9852 e 0,9926, respectivamente. Além disso, outros parâmetros como  $q_{\text{Pd}}$ , dureza ( $\eta$ ) e eletrofilicidade ( $\omega$ ), também foram calculados, apresentando resultados em bom acordo com o observado experimentalmente.

A avaliação das propriedades físico-químicas foi capaz de explicar, principalmente, a diferença de atividade entre o composto com melhor atividade estudado, C5 ( $CC_{50} = 10,5 \mu\text{M}$ ), e o composto com a pior atividade, C6 ( $CC_{50} = 345 \mu\text{M}$ ). Além disso, os resultados confirmam as energias dos orbitais de fronteira como importantes descritores da atividade antitumoral dos compostos de Pd(II).

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ANDRAE, D., et al. Energy-adjusted *ab initio* pseudopotentials for the second and third row transition elements, **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 7, n. 2, p. 123 – 141, 1990.

APPS, M. G.; CHOI, E. H. Y.; WHEATE, N. J. The state-of-play and future of platinum drugs. **Endocrine-Related Cancer**, v. 22, n. 4, p. 219-233, 2015.

AL-ALLAF, T. A. K.; RASHAN, L. J. Synthesis and cytotoxic evaluation of the first *trans*-palladium(II) complex with naturally occurring alkaloid harmine. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 33, n. 10, p. 817-820, 1998.

ALAM, M. N.; HUQ, F. Comprehensive review on tumour active palladium compounds and structure–activity relationships, **Coordination Chemistry Reviews**, v. 316, p. 36 – 67, 2013.

ALLRED, A. L.; ROCHOW, E. G. A scale of electronegativity based on electrostatic force, **Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry**, v. 5, n. 4, p. 264-268, 1958.

ARROIO, A., et al. Propriedades químico-quânticas empregadas em estudos das relações estrutura-atividade. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 694-699, 2010.

BADDLEY, W. H.; BASOLO, F. Preparation and Kinetic Study of Some Sterically Hindered Palladium (II) Complexes, **Journal of the American Chemical Society**, v. 88, p. 2944-2950, 1966.

BALDUCCI, L.; EXTERMANN, M. Cancer and Aging: An Evolving Panorama. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 14, n. 1, p. 1–16, 2000.

BANDEIRA, S. W. T. **Estudo teórico de compostos de platina usados na terapia anti-câncer**. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Maranhão. São Luís, 2017.

BARONI, 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, n. 11, p. 1995-2001, 1998.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, A. M. **Química Medicinal: As bases Moleculares da Ação dos Fármacos**. 2ª Edição. Porto Alegre: Artmed, 2008.

BARROS, C. L. et al. Gaussian basis set of double zeta quality for atoms Rb through Xe: application in non-relativistic and relativistic calculations of atomic and molecular properties, **Molecular Physics**, v. 108, p. 1965 – 1972, 2010

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, n. 1-3, p. 181-200, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde: Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS – Sistema de informações ambulatoriais – 28ª edição, 2021.

BURDA, J. V.; ZEIZINGER, M. 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, 2004.

CAMPOS, C. T.; JORGE, F. E. Triple zeta quality basis sets for atoms Rb through Xe: application in CCSD(T) atomic and molecular property calculations, **Molecular Physics**, v. 111, p. 167 – 173, 2013.

CASTRO, A. N. **Hiperpolarizabilidade molecular de segunda ordem e HOMO-LUMO dos derivados de cumarinas e neolignanas**. Dissertação (Mestrado em Ciências Moleculares – Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, 2018.

COSTA, L. A. S., et al. Linear free energy relationship for 4-substituted (o-phenylenediamine)platinum(II) dichloride derivatives using quantum mechanical descriptors, **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 99, p. 575-583, 2005

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, n. 1, p. 48, 2001.

DE SOUZA, C. R. S.; DOS SANTOS, H. F.; PASCHOAL, D. F. S. Assessment of a computational protocol for predicting the structure and reactivity of cispalladium. Em fase de elaboração.

DILRUBA, S.; KALAYDA, G. V. Platinum-based drugs: past, present and future, **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 77, p. 1103-1124, 2016.

DIVSALAR, A., et al. Spectroscopic and cytotoxic studies of the novel designed palladium(II) complexes:  $\beta$ -Lactoglobulin and K562 as the targets, **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 40, n. 4, p. 381–386, 2007.

DIVSALAR, A., et al. Investigation of effects of newly synthesized Pt(II) complex against human serum albumin and leukemia cell line of K562, **Korea Society for Biochemistry and Molecular Biology**, v. 43, n. 11, p. 766-771, 2010.

DOUGLAS, M.; KROLL, N. M. Quantum electrodynamical corrections to the fine structure of helium, **Annals of Physics**, v. 82, n. 1, p. 89-155, 1974.

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

EL-SONBATI, A. Z., et al. Supramolecular spectroscopic and thermal studies of azodye complexes, **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 127, p. 310–328, 2014.

EMA: European Medicines Agency. Tookad, 2022. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tookad>>. Acesso em 05 de ago. de 2022.

EVANS, M. G.; POLANYI, M. Some applications of the transition state method to the calculation of reaction velocities, especially in solution, **Transactions of the Faraday Society**, v. 31, p. 875-894, 1935.

EYRING, H. The Activated Complex in Chemical Reactions, **The Journal of Chemical Physics**, v. 3, p. 107, 1935.

FANELLI, M., et al. New trends in platinum and palladium complexes a antineoplastic agentes, **Coordination Chemistry Reviews**, v. 310, n. 1, p. 41-79, 2016.

FEIZI-DEHNAYEBI, M., et al. A novel palladium(II) antitumor agent: Synthesis, characterization, DFT perspective, CT-DNA and BSA interaction studies via in-vitro and in-silico approaches, **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 249, p. 1 – 17, 2021.

FIUZA, S. M., et al. Conformational Q1 and vibrational study of cis-diamminedichloropalladium(II), **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 12, p. 1-13, 2010.

FONTES, A, P. S.; ALMEIDA, S. G. Compostos de Platina em Quimioterapia do Câncer. **Química Nova**, v. 20, n. 4, p. 398 – 406, 1996.

FUKUI, K. The path of chemical reactions - the IRC approach, **Accounts of Chemical Research**, v. 14, n. 12, p. 363-368, 1981.

GAUSSIAN 16, Revision C. 01, FRISCH, M. J. et al.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

GOBIERNO DE MÉXICO. La Secretaría de Salud autoriza 27 nuevas medicinas para tratar enfermedades crónicas, 2015. Disponível em: <<https://www.gob.mx/cofepris/prensa/la-secretaria-de-salud-autoriza-27-nuevas-medicinas-para-tratar-enfermedades-cronicas-50965>>. Acesso em 05 de ago. de 2022.

HAY, P. J.; WADT, W. R. Ab initio effective core potentials for molecular calculations Potentials for K to Au including the outermost core orbitals, **The Journal of Chemical Physics**, v. 82, p. 299 – 310, 1985

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, 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, 1986.



INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil): **Câncer**. [Brasília, DF]: Instituto Nacional do Câncer, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Acesso: 21/07/2022.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil): **Estimativa 2020 – Incidência de câncer no Brasil**. [Rio de Janeiro, RJ]: Instituto Nacional do Câncer, 2019.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil): **Fases de desenvolvimento de um novo medicamento**. [Brasília, DF]: Instituto Nacional do Câncer, 2021.

ISLAMI-MOGHADDAM, M., et al. Synthesis, Characterization, Cytotoxic and DNA Binding Studies of Diimine Platinum(II) and Palladium(II) Complexes of Short Hydrocarbon Chain Ethyldithiocarbamate Ligand, **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 6, n. 3, p. 552-569, 2009.

JAHROMI, E. Z., et al. Palladium complexes: new candidates for anti-cancer drugs, **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 13, p. 967-989, 2016.

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

KAPDI, A. N.; FAIRLAMB, I. J. S. Anti-cancer palladium complexes: a focus on PdX<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, palladacycles and related complexes, **Royal Society of Chemistry**, v. 43, p. 4751-4777, 2014.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 13ª edição. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017

LAZAREVIC, T., et al. Platinum, palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and future perspectives, **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 142, p. 8-31, 2017.

LIU, S. et al. Information Conservation Principle Determines Electrophilicity, Nucleophilicity, and Regioselectivity **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 118, p. 3698–3704, 2014.

MANSOURI-TORSHIZI, H., et al. Diimine Platinum(II) and Palladium(II) Complexes of Dithiocarbamate Derivative as Potential Antitumor Agents: Synthesis, Characterization, Cytotoxicity, and Detail DNA-Binding Studies, **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 26, n. 5, p. 575-586, 2009.

MANSOURI-TORSHIZI, H., et al. DNA-Binding Studies of Some Potential Antitumor 2,2'-bipyridine Pt(II)/Pd(II) Complexes of piperidinedithiocarbamate. Their Synthesis, Spectroscopy and Cytotoxicity, **Acta Chimica Slovenica**, v.58, p. 811 – 822, 2011.

MARENICH, A. V., et al. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions, **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 113, p. 6378–6396, 2009.

MARQUES, M. P. M. Platinum and Palladium Polyamine Complexes as Anticancer Agents: The Structural Factor, **ISRN Spectroscopy**, v. 2013, p. 1-29, 2013.

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

NEESE, F. et al. The ORCA quantum chemistry program package, **The Journal of Chemical Physics**, v. 152, n. 22, p. 224108, 2020.

NICOLUSSI, A. C. e SAWADA, N. O. Qualidade de vida de pacientes com câncer de mama em terapia adjuvante. **Revista Gaúcha Enfermagem**. Porto Alegre (RS), v. 32(4), p. 759-66, 2011.

NORO, T. S.; MASHIRO, K. T. Segmented contracted basis sets for atoms H through Xe: Sapporo-(DK)-nZP sets (n = D, T, Q), **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 131, p. 1- 8, 2012.

PARR, R. G. et al. Electrophilicity Index, **Journal of the American Chemistry Society**, v. 121, n. 9, p. 1922–1924, 1999.

PARR, R. G.; PEARSON, R. G. Absolute Hardness: Companion Parameter to Absolute Electronegativity, **Journal of the American Chemistry Society**, v. 105, p 7512 – 7516, 1983.

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, n. 29, p. 2292-2302, 2012.

PASCHOAL, D. F. S. et al. Basis sets for heavy atoms. *In*: PERLT, E. (eds.). **Lecture Notes in Chemistry: Basis sets in Computational Chemistry**. Springer, 2021. v. 107, p. 183-214.

PEARSON, R. G.; PALKE, W. E. Support of maximum hardness, **The Journal of Physical Chemistry**, v. 96, p. 3283-3285, 1992.

PEREIRA, D. H., et al. Novas Perspectivas sobre o Papel dos Orbitais Moleculares de Fronteira no Estudo Da Reatividade Química: Uma Revisão, **Química Nova**, v. 8, n. 2, p. 425-453, 2016.

PRITCHARD, H. O.; SKINNER, H. A. The concept of electronegativity. **Chemical Reviews**, v. 55, n. 4, p. 745-786, 1955.

PRITCHARD, B. P. et al., New Basis Set Exchange: An Open, Up-to-Date Resource for the Molecular Sciences Community, **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 59, n. 11, p. 4814-4820, 2019.

RODRIGUES, G. S., et al. O Uso de Softwares Livres em Aula Prática sobre Filtros Moleculares de Biodisponibilidade Oral de Fármacos, **Química Nova**, v. 44, n. 8, p. 1036-1044, 2021.

ROSENBERG, B.; VAN CAMP, L.; KRIGAS, T. Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode, **Nature**, v. 205, p. 698-699, 1965.

ROSENBERG, B. et al. Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents, **Nature**, v. 222, p. 385-386, 1969.

ROY, L. E., et al. Revised Basis Sets for the LANL Effective Core Potentials, **Journal of Chemical Theory and Computacion**, v. 4, p. 1029 – 1031, 2008.

RUIZ, J., et al. New Palladium(II) and Platinum(II) Complexes with the Model Nucleobase 1-Methylcytosine: Antitumor Activity and Interactions with DNA, **Inorganic Chemistry**, v. 44, n. 21, p. 7365–7376, 2005

SANDERSON, R. T. An Interpretation of Bond Lengths and a Classification of Bonds, **Science**, v. 114, p 670-672, 1951.

SANTOS, C. M. A. et al. O conceito de eletronegatividade na educação básica e no ensino superior, **Química Nova**, v. 34, n. 10, p. 1846-1851, 2011.

SCALMANI, G.; FRISCH, M. J. Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation. I. General formalism, **The Journal of Chemical Physics**, v.132, n. 11, 114110, 2010.

SCATTOLIN, T. et al. A critical review of palladium organometallic anticancer agentes, **Cell Reports Physical Science**, v. 2, n. 6, p. 1–29, 2021.

SCATTOLIN, T. et al. Allyl palladium complexes bearing carbohydrate-based N-heterocyclic carbenes: Anticancer agents for selective and potent in vitro cytotoxicity, **Applied Organometallic Chemistry**, p. 1–18, 2020.

SHEKHAR, C. In Silico Pharmacology: Computer-Aided Methods Could Transform Drug Development, **Chemistry and Biology**, v. 15, p. 413–414, 2008.

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, n. 45, 11623-11627, 1994.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, p. 209-249, 2021

TAVARES, L. C. QSAR: A Abordagem de Hansch, **Química Nova**, v. 27, n. 4, 631-639, 2004.

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.

VARBANOV, H. P. et al. Theoretical Investigations and Density Functional Theory Based Quantitative Structure–Activity Relationships Model for Novel Cytotoxic Platinum(IV) Complexes, **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, p. 330-344, 2013.

VESSECHI, R.; GALEMBECK, S. E. Aplicação da Química Quântica Computacional no Estudo de Processos Envolvidos em Espectroscopia de Massas, **Química Nova**, v. 31, n. 4, p. 840-853, 2008.

VISSCHER, L.; DYALL, K. G. Dirac–Fock atomic electronic structure calculations using different nuclear charge distributions, **Atomic Data and Nuclear Data Tables**, v. 67, n. 2, p. 207-224, 1997.

WEERSINK, R. A., et al. Techniques for delivery and monitoring of TOOKAD (WST09)-mediated photodynamic therapy of the prostate: Clinical experience and practicalities, **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 79, p. 211 – 222, 2005.

WEIGEND, F.; AHLRICHS, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy, **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 7, n. 18, p. 3297 – 3305, 2005

ZHANG, G.; MUSGRAVE, C. B. Comparison of DFT Methods for Molecular Orbital Eigenvalue Calculations, **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, p. 1554-1561, 2007.

ZUGAZAGOITIA, J. et al. Current Challenges in Cancer Treatment, **Clinical Therapeutics**, v. 38, n. 7, p. 1551-1566, 2016.