



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



LUANA PESSANHA PEQUENO CUNHA

AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DOS EFEITOS RELATIVÍSTICOS NO ESTUDO
COMPUTACIONAL DA CINÉTICA DE REAÇÃO DE AQUAÇÃO DE COMPLEXOS
DE Au(III) COM POTENCIAL ANTINEOPLÁSICO

MACAÉ, RJ - BRASIL

2020

LUANA PESSANHA PEQUENO CUNHA

AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DOS EFEITOS RELATIVÍSTICOS NO ESTUDO
COMPUTACIONAL DA CINÉTICA DE REAÇÃO DE AQUAÇÃO DE COMPLEXOS
DE Au(III) COM POTENCIAL ANTINEOPLÁSICO

Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado ao Curso de
Farmácia da Universidade
Federal do Rio de Janeiro –
Campus UFRJ-Macaé Prof.
Aloísio Teixeira como um dos
requisitos para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Diego Fernando da Silva Paschoal

Coorientador: Prof. Dr. Willian Tássio Gomes Novato

MACAÉ, RJ – BRASIL

2020

C972a

Cunha, Luana Pessanha Pequeno

Avaliação da influência dos efeitos relativísticos no estudo computacional da cinética de reação de aquação de complexos de Au(III) com potencial antineoplásico. / Luana Pessanha Pequeno Cunha. -- Macaé, 2020.
43 f.

Orientador: Diego Fernando da Silva Paschoal

Coorientador: Willian Tássio Gomes Novato

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -- Universidade Federal do Rio de Janeiro, Campus Macaé Professor Aloísio Teixeira, Bacharel em Farmácia, 2020.

1. Câncer. 2. Complexos de Au(III). 3. Química computacional. I. Paschoal, Diego Fernando da Silva, orient. II. Novato, Willian Tássio Gomes, coorient. III. Título.

CDD 616.994

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)
Campus UFRJ-Macaé Professor Aloísio Teixeira
Bibliotecária Rosângela Ribeiro Magnani Diogo CRB7/3719

Luana Pessanha Pequeno Cunha

Avaliação da influência dos efeitos relativísticos no estudo computacional da cinética de reação de aquação de complexos de Au(III) com potencial antineoplásico

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

Macaé, 13 de novembro de 2020.

Comissão avaliadora:

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

UFRJ/Campus Macaé

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

Profa. Dra. Paula Alvarez Abreu

UFRJ/Campus Macaé

<http://lattes.cnpq.br/1275935652105959>

Prof. Dr. Jorge Amim Júnior

UFRJ/Campus Macaé

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

*Dedico este trabalho à minha querida mãe,
pilar da minha formação como ser humano.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus por me proporcionar perseverança, Seu fôlego de vida em mim me deu saúde e forças durante toda a minha trajetória; sempre cuidando dos mínimos detalhes com muito amor e zelo.

Agradeço à minha amada mãe e meu irmão pelos esforços investidos na minha educação, por sempre estarem ao meu lado e por toda confiança no meu progresso. À minha família, eu sou grata pelo carinho que sempre me deram durante toda a minha vida.

Meus amigos de longa data, Tainá, Geani, Dayane, Júlia, Camila, Bruna, Joyce e Marcos eu agradeço pela nossa linda amizade que por muitas vezes foram os momentos alegres com vocês que me proporcionaram forças pra seguir adiante.

As minhas amigas de curso Karolyne, Jéssica, Raíssa, Tawanne, Victória, Pamela, Bruna, Amanda, Ana e Larissa agradeço imensamente, pois compartilhamos inúmeros desafios que enfrentamos, sempre com o espírito colaborativo, e juntas conseguimos avançar e ultrapassar todos os obstáculos.

Agradeço, aos amigos que fiz do curso de engenharia, André, Igor, Pedro e Raphael pelas trocas de ideias e ajuda mútua.

Ao meu orientador e coorientador, deixo um agradecimento especial por conduzir o meu trabalho de pesquisa, pelo incentivo e pelas contribuições dadas durante todo o processo.

A todos os professores que tive no curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro - Campus Macaé, deixo meu muito obrigada pela elevada qualidade do ensino oferecido.

Por último, mas não menos importante, eu agradeço o apoio dos órgãos de fomento CNPq, CAPES e FAPERJ.

“Cada pessoa deve trabalhar para o seu aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo, participar da responsabilidade coletiva por toda a humanidade.”

Marie Curie

RESUMO

Desde a descoberta do potencial antitumoral da cisplatina em 1965, um novo caminho na busca de um tratamento para câncer foi aberto a partir de estudos envolvendo complexos de metais de transição, com os complexos de Au(III) sendo apontados como promissores para a terapia do câncer. Nessa busca por complexos de Au(III) com potencial atividade antineoplásica, a reatividade destes complexos contra importantes alvos biológicos na quimioterapia do câncer é uma importante etapa a ser estudada. Neste contexto, a Química Computacional pode auxiliar na realização desses estudos, no entanto, a literatura dedicada ao estudo computacional da reatividade de complexos de Au é ainda escassa, principalmente no que se refere a influência dos efeitos relativísticos na descrição teórica da estrutura e da cinética de processos de troca de ligantes. Assim, no presente trabalho foi realizada uma análise do papel da função de base do Au e dos efeitos relativísticos na previsão da estrutura e dos parâmetros cinéticos para a reação de aquação do complexo de Au(III) $[\text{Au}(\text{dien-H})\text{Cl}]^+$. Além disso, a influência do funcional DFT também foi avaliada. Os resultados sugerem que apesar dos parâmetros estruturais não serem sensíveis ao protocolo computacional empregado, a inclusão dos efeitos relativísticos melhora a descrição da estrutura em aproximadamente 1%. Para os parâmetros cinéticos de reação, os resultados obtidos mostram que a inclusão dos efeitos relativísticos é de fundamental importância para uma descrição adequada da cinética de reação e que a função de base do Au e o funcional DFT desempenham um importante papel na previsão desses parâmetros. No geral, o protocolo computacional BP86-DKH2/jorge-DZP-DKH/jorge-DZP-DKH/C-PCM, que apresentou um desvio relativo médio de 0,95% para os parâmetros estruturais e de 1,1% para a energia livre de Gibbs de ativação para a reação de aquação, se apresenta como uma excelente escolha para o estudo de complexos de Au(III), além de apresentar um menor custo computacional que pode ser vantajoso no estudo de sistemas maiores, como os de interesse biológico.

Palavras-chave: Câncer, Complexos de Au(III), Química Computacional, Efeitos Relativísticos, Funções de Base.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura 2D da <i>cis</i> -diaminodicloroplatina(II), cisplatina.....	13
Figura 2. Esquema do mecanismo de ação da cisplatina.....	14
Figura 3. Estrutura 2D da auranofina.....	17
Figura 4. (A) complexos de Pt(II), (B) complexos de Au(III), (C) complexos de Ru(III) e (D) complexos de Cu(II) e Zn(II).....	18
Figura 5. Complexos de Au(III) que apresentam estudos que avaliam seu potencial biológico como antineoplásicos.....	19
Figura 6. Complexo de Au(III), [Au(dien-H)Cl] ⁺ , estudado no presente trabalho.....	24
Figura 7. Reação de aquação do complexo de Au(III) [Au(dien-H)Cl] ⁺	25
Figura 8. Aproximação da supermolécula utilizada no estudo da reação de aquação do complexo de Au(III) [Au(dien-H)Cl] ⁺	25
Figura 9. Estrutura 3D do complexo [Au(dien-H)Cl] ⁺ obtida no nível B3LYP-DKH2/jorge-DZP-DKH/jorge-DZP-DKH/C-PCM.....	28
Figura 10. $\delta_{i,j}$ (eq. 3) calculado nos protocolos B3LYP/AUBS/jorge-DZP/C-PCM e B3LYP-DKH2/AUBS/jorge-DZP-DKH/C-PCM para (A) distâncias de ligação Au – N3, Au – N4 e Au – Cl e (B) ângulos de ligação N3 – Au – N5, N3 – Au – N4, N3 – Au – Cl e N4 – Au – Cl. O desvio relativo médio (DRM, eq. 4) é apresentado em (C).....	30
Figura 11. $\delta_{i,j}$ (eq. 3) calculado no protocolo Funcional-DKH2/jorge-DZP-DKH/jorge-DZP-DKH/C-PCM para (A) distâncias de ligação Au – N3, Au – N4 e Au – Cl e (B) ângulos de ligação N3 – Au – N5, N3 – Au – N4, N3 – Au – Cl e N4 – Au – Cl. O desvio relativo médio (DRM, eq. 4) é apresentado em (C).....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Funções de base utilizadas para o átomo de Au.....	26
Tabela 2. Distâncias (em Å) e ângulos (em graus) de ligação calculados para o complexo de Au(III) [Au(dien-H)Cl] ⁺ utilizando os protocolos não relativísticos (B3LYP/AUBS/jorge-DZP/C-PCM) e relativísticos (B3LYP-DKH2/AUBS/jorge-DZP-DKH/C-PCM).....	29
Tabela 3. Energia livre de Gibbs de ativação (ΔG^\ddagger , kcal mol ⁻¹) e constante de velocidade (k_2 , M ⁻¹ s ⁻¹) para a reação de aquação do complexo [Au(dien-H)Cl] ⁺ calculadas nos protocolos não relativísticos B3LYP/AUBS/jorge-DZP/C-PCM e relativísticos B3LYP-DKH2/AUBS/jorge-DZP-DKH/C-PCM. O desvio relativo ($\delta_{i,j}$, %) também é dado.....	32
Tabela 4. Distâncias (em Å) e ângulos (em graus) de ligação calculados para o complexo de Au(III) [Au(dien-H)Cl] ⁺ utilizando o protocolo relativístico Funcional-DKH2/jorge-DZP-DKH/jorge-DZP-DKH/C-PCM.....	34
Tabela 5. Energia livre de Gibbs de ativação (ΔG^\ddagger , kcal mol ⁻¹) e constante de velocidade (k_2 , M ⁻¹ s ⁻¹) para a reação de aquação do complexo [Au(dien-H)Cl] ⁺ calculadas no protocolo Funcional-DKH2/jorge-DZP-DKH/jorge-DZP-DKH/C-PCM. O desvio relativo ($\delta_{i,j}$, %) também é dado.....	36

LISTA DE ABREVIACOES

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

I1 – Intermediário 1

SIM/MS – Sistema de Informações sobre Mortalidade

INCA – Instituto Nacional do Câncer

SUS – Sistema nico de Saúde

Trx – Tiorredoxina

Prx – Peroxirredoxina

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

IARC – Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (do inglês, International Agency for Research on Cancer)

NR – Não Relativístico

REL – Relativístico

IRC – Coordenada Intrínseca de Reação

SEP – Superfície de Energia Potencial

ECP – Potencial de Caro Efeito

DFT – Teoria do Funcional de Densidade

CPCM – Conductor-like Continuum Polarization Model

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 CÂNCER.....	11
1.2 CISPLATINA.....	12
1.3 COMPLEXOS DE OURO.....	16
1.4 ESTUDOS COMPUTACIONAIS.....	20
2 JUSTIFICATIVA	22
3 OBJETIVOS	23
3.1 OBJETIVO GERAL.....	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
4 METODOLOGIA COMPUTACIONAL	24
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
5.1. PAPEL DA FUNÇÃO DE BASE DO Au E DOS EFEITOS RELATIVÍSTICOS.....	27
5.2 INFLUÊNCIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE.....	33
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER

O aumento da expectativa de vida da população mundial trouxe junto o desafio de manter a saúde estável ao longo da vida, o que nem sempre é possível. Com o processo de envelhecimento, a população começa a ser acometida por muitas doenças, com o câncer sendo uma das mais proeminentes. Logo, existe uma constante busca pelo tratamento e cura do câncer (HANAHAN e WEINBERG, 2000). Uma vez que todos os tecidos do corpo humano estão em constante crescimento e renovação, o câncer pode ser desenvolvido quando o mecanismo de reparo celular falha e deixa passar alguma mutação genética. Os mecanismos de reparos vão conferir o bom funcionamento das etapas vitais para que sejam evitadas alterações genéticas que causem dano ao organismo. Desta forma, o câncer pode ser caracterizado por uma proliferação desordenada de células que envolvem mudanças dinâmicas no genoma. A cada momento, as células afetadas ganham funções dominantes, devastando gradativamente os sistemas do indivíduo; podendo até levá-lo ao óbito (HANAHAN e WEINBERG, 2000).

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) e os Registros de Câncer do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM/MS), levantam índices que mostram o cenário da população brasileira e a gravidade do assunto. Foram notificados, somente no ano de 2018, 224.712 casos de óbitos por diferentes tipos de tumores. Para o ano de 2020, são estimados 626.030 novos casos de câncer no Brasil. (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2020).

A explicação para o crescimento de novos casos está na maior exposição dos indivíduos a fatores de risco cancerígenos. O padrão de vida da população que cada vez mais considera só o que é rápido, instantâneo e industrializado retrata a epidemiologia do câncer no Brasil e no mundo. Com a epidemiologia se tem o abastecimento e o fornecimento de dados da frequência, difusão da doença, evolução, ocorrência dos casos e o modo de distribuição que esclarecem quanto à tomada de decisão das ações para uma boa política de prevenção dos tumores (BRAY et al., 2018).

O perfil de distribuição da ocorrência pelas regiões geográficas do Brasil nos mostra que a região sudeste concentra mais de 60% da ocorrência dos tumores, logo

em seguida fica a região nordeste (27,8%) e por último a região sul (23,4%). Entretanto, há diferenças nos tipos de cânceres entre as diferentes regiões do Brasil. Nas regiões sul e sudeste, o padrão de incidência é apresentado pela predominância dos cânceres de próstata e mama feminina e, também o de pulmão e de intestino. A Região Centro-Oeste, apesar de semelhante, adiciona em seu perfil o câncer do colo do útero e o de estômago entre os principais incidentes. Nas regiões norte e nordeste, a incidência do câncer do colo do útero e de estômago tem um impacto razoável, apesar de também apresentarem os cânceres de próstata e mama feminina como notáveis nessa população (BRAY et al., 2018).

A nível mundial, o câncer é a segunda principal causa de morte e foi responsável por 9,6 milhões de mortes em 2018, o que significa que uma a cada seis mortes no mundo é atribuída a tumores. Verifica-se uma transição dos principais tipos de câncer observados nos países em desenvolvimento, com um declínio dos tipos de câncer associados a infecções e o aumento daqueles associados à melhoria das condições socioeconômicas com a incorporação de hábitos e atitudes associados à urbanização (BRAY et al., 2018). Cerca de um terço das mortes por câncer são devidas aos cinco riscos mais comuns associados à urbanização, estilo de vida comportamental e alimentar, que são eles: obesidade, ausência de uma alimentação saudável, falta de atividade física, uso de álcool e tabaco. O tabagismo é o destaque entre os fatores de risco que mais causa o câncer, sendo responsável por 22% das mortes por essa enfermidade (GBD 2015 RISK FACTORS COLLABORATORS et al., 2016; OPAS Brasil, 2018).

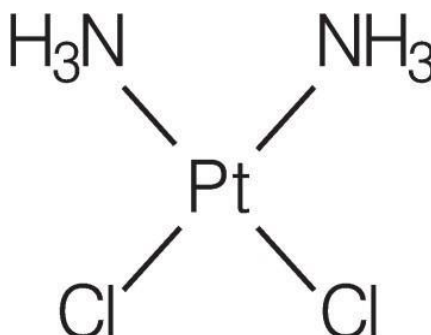
1.2 CISPLATINA

Em 1965, Barnett Rosenberg e colaboradores descobriram as propriedades antitumorais da *cis*-diaminodicloroplatina(II), cisplatina (Figura 1), que foi aprovada em 1978 pela Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (FDA – “Food and Drug Administration”) para o tratamento de tumores e, desde então, é um dos três quimioterápicos mais usados no mundo. Num primeiro momento o tratamento com a cisplatina se mostrou muito propício, porém logo se constatou que ela carece de seletividade para as células cancerígenas, causa reações adversas deletérias e observou-se o surgimento de resistência celular (FONTES,

CÉSAR e BERALDO, 2005; MÁRMOL et al., 2019; ZOU et al., 2015; YEO, OOI e TIEKINK, 2018; OTT, 2009).

Como a cisplatina induz danos na molécula de DNA de forma direta, a resposta celular ao dano no DNA é reparar o dano ou, caso não isso seja possível, induzir a morte celular (LORD, ASHWORTH, 2012). Diante disso, a capacidade que uma célula tumoral tem de lidar com as lesões do seu DNA retrata um mecanismo fundamental no estabelecimento de resistência a muitos quimioterápicos (BOUWMAN, JONKERS, 2012). Além disso, os tumores são extremamente ajustáveis e desencadeiam a ativação de vias de sinalização pró-sobrevivência e/ou a inativação da via indutora de morte que está também intrinsecamente relacionada ao mecanismo de resistência (DEBATIN, KRAMMER, 2004). Nesse sentido, mudanças genéticas e a influência do microambiente tumoral são importantes elementos que contribuem para a não eficácia de fármacos antitumorais (MAIER et al., 2005).

Figura 1. Estrutura 2D da *cis*-diaminodicloroplatina(II), cisplatina.

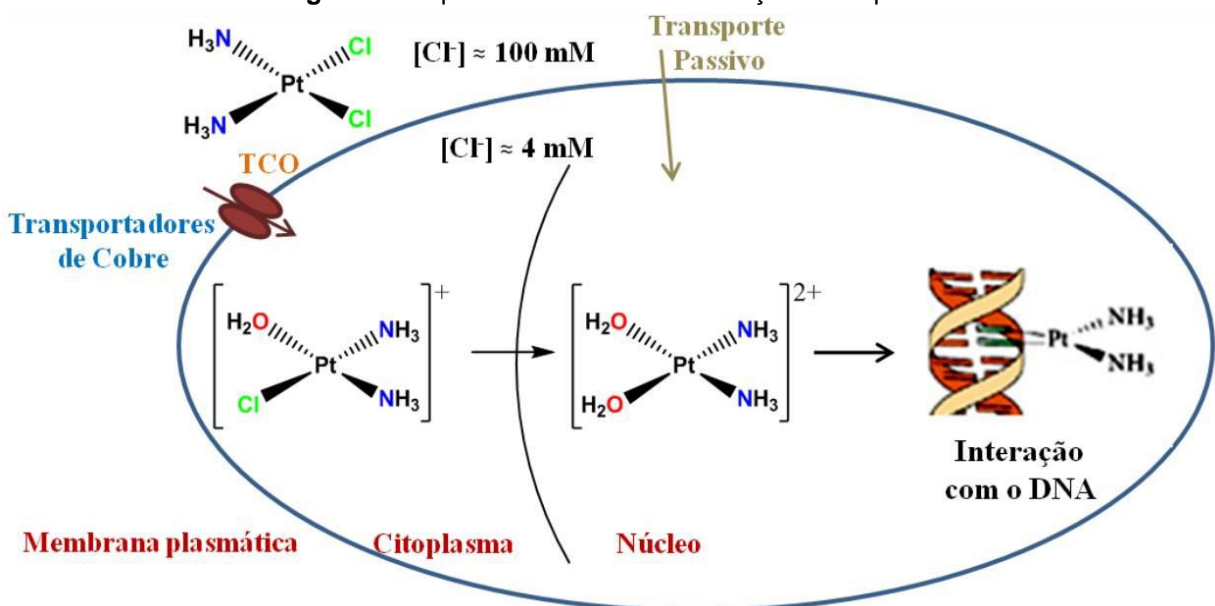


Medicamentos à base de platina foram e ainda são utilizados em larga escala. Indubitavelmente, a cisplatina, apesar de ter sido descoberta ao acaso, foi um marco histórico, pois a partir dela ocorreu o desenvolvimento da Química Inorgânica Medicinal.

A cisplatina é um complexo de metal de transição, possui um íon central de Pt^{2+} , o qual faz ligação na posição *cis* com dois átomos de cloro e duas moléculas de amônia, formando um complexo com geometria quadrado planar. Vale ressaltar o efeito da isomeria geométrica na ação farmacológica deste complexo, uma vez que o outro isômero geométrico, *trans*- $[PtCl_2(NH_3)_2]$, não apresenta ação antitumoral (FONTES, CÉSAR e BERALDO, 2005; COELHO, 2019).

A ação farmacológica da cisplatina se dá pela ligação ao DNA, ocasionando a inibição da sua replicação. A entrada da cisplatina no meio intracelular ocorre por difusão ou transporte ativo envolvendo o transportador de cobre (Ctr1 - do inglês “copper transporter”). Após a entrada na célula acontecem reações de substituição, com destaque para a reação de aquação (reação de troca de ligantes Cl⁻/H₂O), que ativa o fármaco e é favorecida devido ao deslocamento de equilíbrio, dado pela alteração da concentração de íons cloreto. Depois desse evento, a cisplatina se liga preferencialmente ao nitrogênio das bases nitrogenadas adenina ou guanina (Figura 2) (FONTES, CÉSAR e BERALDO, 2005; ISHIDA et al., 2002) desencadeando então seu efeito farmacológico contra câncer de ovário, testículos, entre outros. A cisplatina, como monoterapia ou em regimes combinados, é frequentemente utilizada como tratamento de primeira escolha (TRAPP, MATTIELLO e NETO, 2018.).

Figura 2. Esquema do mecanismo de ação da cisplatina.



Fonte: (NEVES e VARGAS, 2011).

Quando a cisplatina se liga ao nitrogênio da guanina surge a possibilidade do oxigênio dessa base púrica se ligar ao hidrogênio da amina da cisplatina, fazendo desta a ligação mais estável. As ligações podem ocorrer por meio de: adutos monofuncionais, que são aqueles em que cada átomo de platina faz uma única ligação com a dupla fita de DNA e adutos bifuncionais que são aqueles em que cada átomo de platina se liga em duas posições do DNA. Os adutos bifuncionais formados podem ser de três diferentes formas - Intrafita: ocorrem duas ligações na mesma fita do DNA, Interfitas: ocorrem ligações em fitas diferentes do DNA e Intermolecular: quando uma

ligação do átomo de platina é feita com uma proteína ou aminoácido e a outra com o DNA. As sínteses de proteínas e RNA também são inibidas, porém em menor extensão. Com a síntese dessas moléculas inibidas, não há replicação do material nuclear e nem divisão celular, causando então a morte das células cancerígenas, ou seja, o efeito citotóxico. Essa é a ação do medicamento sobre o organismo do indivíduo, a farmacodinâmica (FONTES, CÉSAR e BERALDO, 2005; ISHIDA et al., 2002).

A farmacocinética, ou seja, a ação do organismo sobre o medicamento é o percurso que a medicação realiza após a sua administração, onde incluem os eventos de absorção, distribuição, metabolização e eliminação. Como a cisplatina disponível para terapia clínica tem o modo de administração intravenoso, não perpassa pelo evento de absorção. Ao adentrar na corrente sanguínea ela fica disponível na forma de complexo metálico e tem aptidão para se acumular no plasma. Liga-se covalentemente às proteínas plasmáticas. No fígado e nos rins é encontrada a concentração mais alta de cisplatina. As concentrações mais baixas estão presentes no intestino, coração, pulmão e cérebro. Na metabolização dela a instabilidade em matrizes biológicas advém das reações de substituição que são prioritariamente feitas e não as reações enzimáticas. A eliminação da cisplatina é feita em sua maior parte pelos rins. Estes complexos são lentamente eliminados, com uma meia-vida de cinco dias ou mais (BOISDRON-CELLE et al., 2001; SANTOS, 2006; NENINGER VINAGERAS et al., 2008).

Com exceção de tumores intracerebrais, as concentrações de platina nos tumores são geralmente mais baixas que as concentrações no órgão onde o tumor está localizado. Devido ao seu acúmulo nos tecidos por um grande período, são muitas as reações adversas que ela desencadeia. Por carecer de seletividade para as células cancerígenas e desenvolver resistência, o seu efeito benéfico vem junto com efeitos adversos tais como ototoxicidade, nefrotoxicidade, neurotoxicidade e cardiotoxicidade (MOTA et al., 2007; GARCIA, IÓRIO e PETRILLI, 2003; NEVES e VARGAS, 2011; MARZANO et al., 2011).

Assim, uma vez que a cisplatina apresenta alta toxicidade e consequente efeitos adversos, resistência celular e carece de seletividade, existe uma busca por novos compostos de platina que apresentem atividade semelhante à da cisplatina, porém com menos efeitos indesejados e que sejam mais seletivos. No entanto, uma alternativa que vem sendo abordada visando melhorar a resposta biológica dos

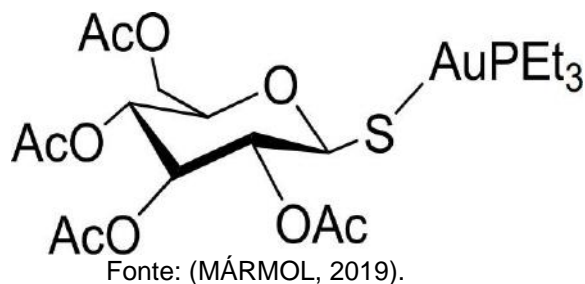
metalofármacos é a troca do metal, com complexos de ouro (Au) sendo apontados como promissores para a terapia do câncer (GABBIANI, CASINI e MESSORI, 2007; BARNARD e BERNERS-PRICE, 2007).

1.3 COMPLEXOS DE OURO

O ouro sempre foi de interesse coletivo, pois desde a antiguidade seus atributos medicinais são conhecidos. Ele possui um aspecto brilhante, é resistente à corrosão, maleável e inerte. O ouro pertence ao grupo 11, situado no 6º período da tabela periódica, possuindo configuração eletrônica $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^1$. Dentre todos os metais dos blocos d e f, o ouro é mais abundante que os elementos Irídio - Ir, ródio - Rh, rutênio - Ru, ósmio - Os e rênio - Re e pode ser encontrado em vários estados de oxidação. Historicamente, por possuir alto valor e ser um metal puro e muito precioso, há 3500 anos atrás a China e Arábia já o utilizavam na produção de remédios sem fazer um uso racional baseado em suas propriedades medicinais. Esses povos julgavam que um metal nobre traria muitos benefícios ao organismo. Os egípcios faziam uso com o intuito de estimular a mente e viver por muito mais tempo. Um médico grego fez sua indicação para servir de antídoto contra intoxicações envolvendo mercúrio. (BERALDO, 2005; JUNQUEIRA, SILVA e GUERRA, 2012).

Na corrida para encontrar medicamentos à base de metais contra doenças que assolam a sociedade, o marco inicial do ouro veio com o renomado médico alemão Robert Koch que relatou o cianeto de ouro contra tuberculose (*M. tuberculosis* em culturas, mas não em animais infectados experimentalmente). Outros compostos de ouro foram também testados para essa doença e por fim foi confirmado que essas terapias foram ineficazes (BENEDEK, 2004). Porém, em 1985 quando a auranofina (ridaura®), [(2,3,4,6,-tetra-O-acetil-1-tiol-β-D-glucopiranosato) (trietilfosfina)ouro(I)] (Figura 3), foi aprovada para o uso clínico em pacientes com artrite, os complexos de Au ficaram em evidência para outros usos clínicos (QUEIROZ e BATISTA, 1996). Desde então complexos de ouro são utilizados em pesquisas *in vitro* e *in vivo* e exibem um potencial biológico antineoplásico, antimicrobiano, anti-HIV, dentre outros (PACHECO, TIEKINK e WHITEHOUSE, 2009; LEIBFARTH e PERSELLIN, 1981; SHAW, 1999).

Figura 3. Estrutura 2D da auranofina.



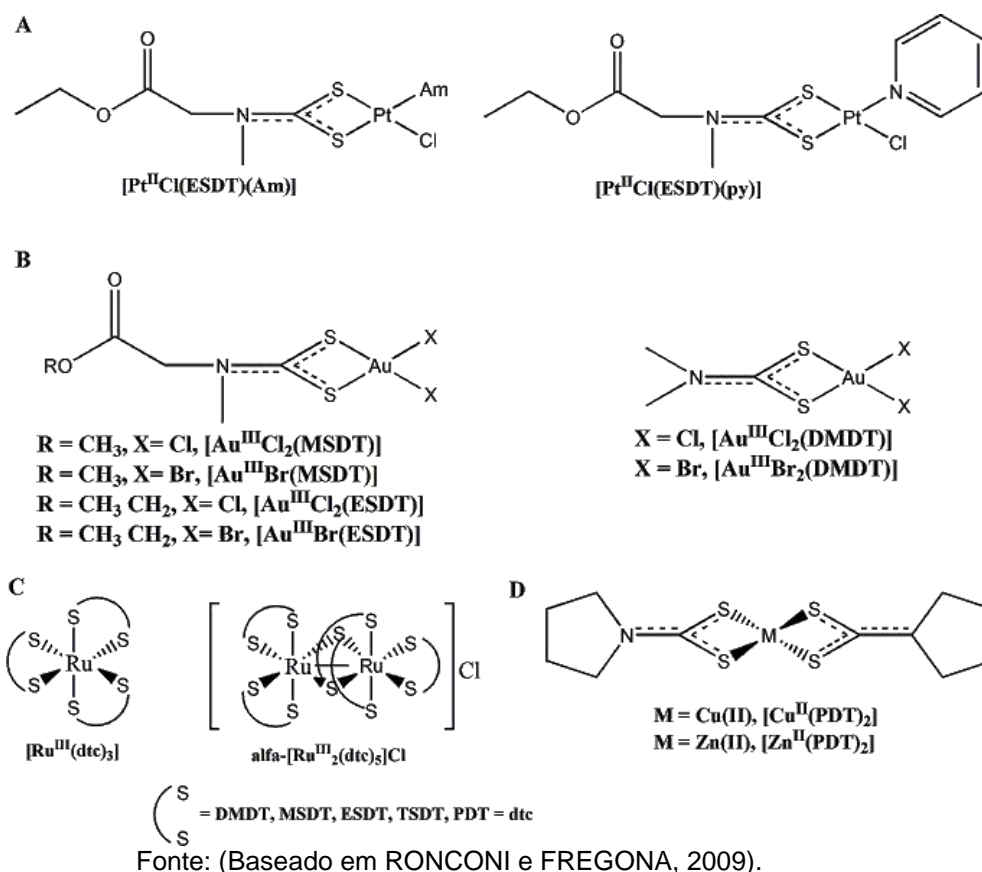
Assim, na busca por novos complexos de metais de transição com potencial anticâncer, os complexos de Au(III) vêm sendo apontados como promissores para o tratamento do câncer, uma vez que o íon metálico Au(III) é bastante interessante quando comparado ao íon metálico Pt(II). Sua configuração eletrônica é $[\text{Xe}]4f^{14}5d^8$, sendo isoeletrônico a Pt(II) e, ademais, os complexos de Au(III) também apresentam geometria quadrática plana. Após alguns estudos pré-clínicos demonstrarem o potencial dos complexos Au(III), os compostos de coordenação de ouro estão sendo vistos como uma ótima alternativa aos compostos de platina. Uma vez que os complexos de Au(III) são pouco estáveis devido ao alto potencial de redução do íon $\text{Au(III)} \rightarrow \text{Au(I)}$, o processo de redução é considerado um dos mecanismos de ação dos complexos de Au(III) no meio biológico. Além dele, um mecanismo de ação similar ao apresentado pelos complexos de Pt(II) e um mecanismo onde os complexos de Au(III) e Au(I) interagem com a enzima Tioredoxina redutase (TrxR) também têm sido estudados (MÁRMOL et al., 2019; ZOU et al., 2015; YEO, OOI e TIEKINK, 2018; OTT, 2009).

Com base em alguns complexos de platina(II) com o ligante ditiocarbamato, os derivados de ouro(III), rutênio(III), cobre(II) e zinco(II) (Figura 4) foram testados, pelo menos preliminarmente, com relação a sua atividade citotóxica *in vitro* para linhas celulares tumorais humanas. Dentre eles, os complexos de ouro(III) foram os mais promitentes para câncer de próstata, no que se diz respeito a maior atividade antitumoral *in vitro* e *in vivo* e efeito adverso nefrotóxico reduzido quando comparado com a cisplatina, em modelos animais (RONCONI e FREGONA, 2009; MARZANO et al., 2004).

Outros estudos encontrados na literatura também mostram a eficácia de complexos de ouro(III) que apresentam atividade citotóxica equivalente ou ainda maior se comparados à cisplatina contra várias linhagens de células tumorais, inclusive as resistentes à cisplatina; um exemplo é o complexo dicloro[2-(dimetilaminometil)fenil-

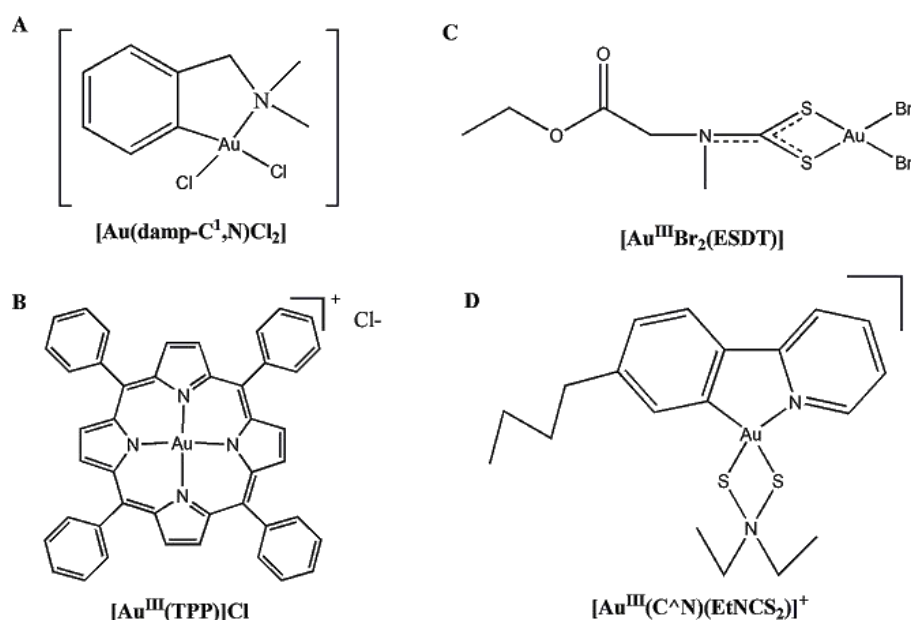
C',N]ouro(III) (Figura 5A) (CASTIÑEIRAS et al., 2009). HE et al. (2014) apontam que sistemas de nanopartículas do complexo $[\text{Au}^{\text{III}}(\text{TPP})]\text{Cl}$ (Figura 5B) alcançam maior efeito anticâncer e desencadeiam menos reações adversas que esses complexos livres. O complexo $[\text{Au}^{\text{III}}\text{Br}_2(\text{ESDT})]$ (Figura 5C) foi testado em ratos com tumor ascítico de Ehrlich (adenocarcinoma mamário), induzindo uma redução de até 74% da massa tumoral em comparação com uma inibição em volta de 50% registrada em animais tratados com cisplatina. Obtiveram também dados semelhantes para o carcinoma de pulmão de Lewis, ou seja, o complexo foi avaliado como sendo o melhor para induzir até 80% de inibição do crescimento do tumor (MARZANO et al., 2011). Relatos indicam que uma série de complexos organometálicos de Au(III)-ditiocarbamato exibem um potencial anticâncer. Por exemplo, o complexo da Figura 5D mostrou 55% de inibição de deubiquitinases em células MCF7 de carcinoma de mama. É mais citotóxico do que a cisplatina contra uma variedade de linhagens de células tumorais e induz a parada do ciclo celular (ZHANG et al., 2013).

Figura 4. A - Complexos de Pt(II). B - Complexos de Au(III). C - Complexos de Ru(III). D - Complexos de Cu(II) e Zn(II).



Logo, os compostos que têm seu centro metálico a base do ouro, têm mostrado um grande potencial em estudos pré-clínicos. Com isso, desvendar o mecanismo de ação molecular desses complexos de Au no meio intracelular é uma etapa chave na busca por novos compostos que possuam ação antineoplásica, uma vez que tal mecanismo ainda é uma incógnita. No geral, os processos redox e/ou os processos de troca de ligantes têm sido apontados como etapas fundamentais na ação biológica dos complexos de Au(III), com a TrxR sendo o principal alvo às ações citotóxicas dessas possíveis metalodrogas de ouro (MÁRMOL et al., 2019; CASINI e MESSORI, 2011).

Figura 5. Complexos de ouro(III) com atividade antineoplásica.



Fonte: (Baseado em CASTIÑEIRAS et al., 2009; HE et al., 2014; MARZANO et al., 2011; ZHANG et al., 2013).

Tendo em visto todo o potencial apresentado pelos complexos de ouro, conforme discutido acima, os complexos de ouro(III) foram escolhidos como o sistema a ser estudado no presente trabalho, e o complexo de Au(III) $[Au(dien-H)Cl]^+$ foi selecionado, inicialmente, devido a existência de dados experimentais de cinética da reação do complexo com a água e outros nucleófilos (CATTARUZZA et al., 2011; CHE e SUN, 2011; BADDLEY e BASOLO, 1964). Assim, para compreender melhor todo o potencial biológico dos complexos de Au(III) faz-se necessário estudos amplos envolvendo a síntese, caracterização e avaliação da sua atividade terapêutica. Todavia, esses são procedimentos muito custosos e demorados. Com isso, a Química Computacional se mostra uma ótima ferramenta na previsão e caracterização de estruturas; mecanismo de reações (termodinâmica e cinética) e estudos de Relação Quantitativa Estrutura-Atividade (QSAR – do inglês “Quantitative Structure-Activity

Relationship”); fatores importantes a serem avaliados na busca por um novo fármaco. Por meio de cálculos de Química Quântica é possível prever com confiabilidade tanto a reatividade quanto geometria molecular de compostos. Entretanto, algumas dificuldades computacionais são encontradas em estudos de complexos de metais de transição, como para o átomo de Au ($Z=79$), quando se deseja reproduzir propriedades moleculares dentro de uma precisão satisfatória. Isso ocorre, principalmente, devido à ausência de funções de base completas para metais de transição do terceiro período e a necessidade de se incluir correções relativísticas, além da necessidade de se utilizar métodos altamente correlacionados (DOS SANTOS, PASCHOAL e BURDA, 2012a; DOS SANTOS, PASCHOAL e BURDA, 2012b; RAMOS et al., 2011; SHARMA e GUPTA, 2009).

1.4 ESTUDOS COMPUTACIONAIS

Estudos computacionais têm sido realizados visando elucidar o mecanismo de reação e consequente reatividade de complexos de coordenação. Ana Djeković e colaboradores evidenciaram por meio de cálculos quânticos (B3LYP/LANL2DZp) que a reação de substituição do ligante imidazol nos complexos $[Au(terpy)Cl]^{2+}$ e $[Au(dien)Cl]^{2+}$ é feita por um mecanismo de intercâmbio de caráter associativo. Eles também constataram que a ligação de complexos de ouro(III) com a guanosina-5'-monofosfato, constituinte do DNA, é de grande interesse, uma vez que acredita-se que essa forte interação seja responsável por sua atividade antitumoral (DJEKOVIĆ, Ana et al., 2012). Hongli Zhao e Lixin Zhou descreveram as reações dos complexos $[Au(DMDT)(Cl)(H_2O)]^+$ e $[Au(DMDT)(H_2O)_2]^{2+}$ com bases de cisteína e DNA purina no nível B3LYP/LANL2DZ/6-31G(d,p)//6-311++G(2d,2p). Os autores mostraram que o Au(III) tem uma cinética mais favorável com o nitrogênio da cisteína em relação ao enxofre (ZHAO e ZHOU, 2012). Yanhua He e Lixin Zhou investigaram os mecanismos de complexos de ouro (III), $AuCl_3(Hpm)$ e $AuCl_2(pm)$, com cisteína, guanina e adenina no nível DFT. Eles concluíram que a guanina mostrou maior reatividade com complexos de Au(III) em comparação com a adenina e a cisteína (HE e ZHOU, 2016). Em todos os estudos, os autores realizaram otimização da geometria e cálculos de frequências na fase gasosa, incluindo o solvente apenas para correção de energia. Além disso, os estudos não visavam uma comparação dos resultados teóricos com os dados experimentais. Nesse mesmo período, dos Santos, Paschoal e Burda

estudaram a reação de troca de ligante dos complexos $[\text{Au}(\text{R-dien})\text{Cl}]^{2+}$ e $[\text{Au}(\text{R-dien-H})\text{Cl}]^+$ com H_2O e outros nucleófilos fortes no nível B3LYP/Stuttgart-RSC+1f/6-31+G(d)/IEF-PCM(UFF). Os resultados foram comparados diretamente com os dados experimentais, mostrando uma concordância satisfatória para a reação do $[\text{Au}(\text{dien-H})\text{Cl}]^+$ com H_2O ($k_{\text{calc}} = 0,36 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ e $k_{\text{exp}} = 0,6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) (DOS SANTOS, PASCHOAL e BURDA, 2012a; DOS SANTOS, PASCHOAL e BURDA, 2012b).

Porém, conforme discutido anteriormente, existe uma lacuna com relação ao desenvolvimento de protocolos computacionais para a previsão da estrutura e reatividade de complexos de Au(III). Os trabalhos computacionais encontrados na literatura envolvendo a estrutura e o estudo de reações de troca de ligantes de complexos de Au(III) não fazem uma análise detalhada a respeito da influência do nível de teoria, função de base, efeitos do solvente e relativísticos na previsão dessas propriedades. Em um trabalho anterior, Cunha e colaboradores (2020) realizou uma análise sistemática da influência do nível de teoria e da função de base do ouro e dos átomos ligantes na previsão da estrutura e dos parâmetros cinéticos da reação de aquação do complexo $[\text{Au}(\text{dien-H})\text{Cl}]^+$. No trabalho os autores construíram 115 protocolos computacionais não relativísticos, utilizando 32 níveis de teoria, 31 funções de base para o Au e 52 funções de base para os ligantes. Os resultados encontrados mostraram que a estrutura não é sensível ao protocolo computacional utilizado e que a energia livre de Gibbs de ativação da reação estudada apresenta uma dependência muito grande com o protocolo empregado. Os valores calculados apontaram o protocolo B3LYP/def2-SVP/6-31G(d,p)/IEF-PCM(UFF) como a melhor alternativa para o estudo da reação de aquação, com um erro de apenas 0,1% em relação ao valor experimental para a energia livre de Gibbs de ativação. Além disso, a função de base dos ligantes teve um papel fundamental na descrição da propriedade, com os 5 menores erros sendo obtidos com os protocolos B3LYP/def2-SVP/LBS/IEF-PCM(UFF), onde LBS corresponde às funções de base para os ligantes 6-31G(d,p), 6-31G(d), Sapporo-DZP-2012, cc-pVDZ e jorge-DZP. No entanto, apesar dos autores terem realizado um estudo amplo a respeito da estrutura e reatividade do complexo $[\text{Au}(\text{dien-H})\text{Cl}]^+$, a influência dos efeitos relativísticos na previsão das propriedades estudadas não foi avaliada. Assim, o presente trabalho visa uma ampliação do trabalho realizado por Cunha e colaboradores (2020) a partir da inclusão dos efeitos relativísticos no estudo da estrutura e reatividade do complexo de Au(III) $[\text{Au}(\text{dien-H})\text{Cl}]^+$.

2 JUSTIFICATIVA

O câncer é atualmente um dos líderes de causas de morte ao redor do mundo. De acordo com dados globais sobre o câncer fornecidos pelo Observatório Global do Câncer, 18,1 milhões de novos casos eram esperados para o ano de 2018 (BRAY et al., 2018). No Brasil, dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2020) estimam a ocorrência de 626.030 novos casos de câncer para o ano de 2020. As maiores dificuldades associadas ao tratamento quimioterápico são a elevada toxicidade dos fármacos disponíveis e o surgimento de resistência celular. Desse modo, este projeto se justifica pela importância em se buscar ferramentas que auxiliem o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos antineoplásicos.

Além disso, no que tange a Química Computacional, existem lacunas na literatura no que se refere ao estudo da reação de troca de ligantes envolvendo complexos de Au. A maioria dos métodos computacionais de química quântica empregados nos dias de hoje no cálculo de complexos de ouro são realizados usando Hamiltonianos não relativísticos. Assim, o estudo dos complexos de Au usando Hamiltonianos relativísticos são uma importante lacuna a ser preenchida na literatura que pode auxiliar significativamente na busca de novos complexos com potencial antineoplásico.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho visa avaliar a influência dos efeitos relativísticos na previsão computacional da estrutura e reatividade de complexos de Au(III) com potencial antineoplásico.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

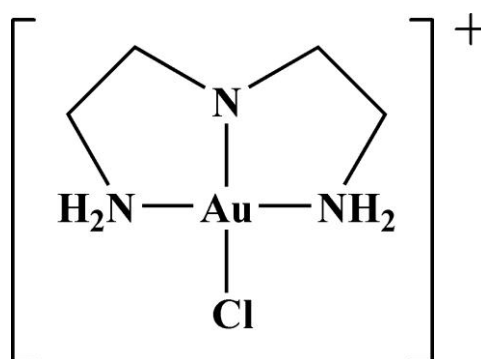
- Avaliar a influência dos efeitos relativísticos, do conjunto de funções de base do átomo de ouro e do nível de teoria na previsão computacional dos parâmetros estruturais do complexo $[\text{Au}(\text{dien-H})\text{Cl}]^+$.

- Avaliar a influência dos efeitos relativísticos, do conjunto de funções de base do átomo de ouro e do nível de teoria na previsão computacional dos parâmetros cinéticos para a reação de aquação do complexo $[\text{Au}(\text{dien-H})\text{Cl}]^+$.

4 METODOLOGIA COMPUTACIONAL

O complexo $[\text{Au}(\text{dien-H})\text{Cl}]^+$ (Figura 6) foi escolhido como sistema a ser estudado devido a existência na literatura de dados experimentais para a estrutura (NARDIN, 1980) e cinética da reação de aquação (BADDLEY, 1964). Inicialmente, a estrutura do complexo foi otimizada e caracterizada como ponto de mínimo na superfície de energia potencial (SEP) através de cálculos de frequência harmônica.

Figura 6. Complexo de Au(III), $[\text{Au}(\text{dien-H})\text{Cl}]^+$, estudado no presente trabalho.



No estudo da reação de aquação (Figura 7), a Teoria do Estado de Transição foi utilizada no cálculo da constante de velocidade da reação. O mecanismo da reação foi proposto como associativo, onde a aproximação da supermolécula (Figura 8) foi utilizada, com o estado de transição (TS) sendo proposto como uma bipirâmide trigonal distorcida e caracterizado pela presença de uma frequência imaginária, onde o modo vibracional correspondente representa a quebra e formação da ligação. Um cálculo de coordenada intrínseca de reação (IRC) foi 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 SEP. Estes cálculos foram realizados utilizando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT) com o funcional híbrido B3LYP e a função de base def2-SVP, B3LYP/def2-SVP. Para o átomo de ouro o potencial de caroço efetivo (ECP) def2-SVP considera 18 elétrons de valência. A energia livre de Gibbs de ativação da reação (ΔG^\ddagger) foi calculada de acordo com a eq. (1) e a constante de velocidade (k_2) foi obtida a partir da equação de Eyring-Polanyi, eq. 2, nas condições padrão de $T = 298,15 \text{ K}$ e $c^\circ = 1 \text{ mol L}^{-1}$ ($p = 1 \text{ atm}$) (LAIDLER e KING, 1983).

$$\Delta G_{\text{aq}}^{\ddagger} = G_{\text{aq}}(\text{TS}) - G_{\text{aq}}(\text{I1}) \quad (1)$$

$$k_2 = \frac{k_{\text{B}}T}{hc^0} \exp\left(-\frac{\Delta G^{\ddagger}}{RT}\right) \quad (2)$$

com k_{B} , h e R sendo as constantes de Boltzmann, Planck e gás ideal, respectivamente.

Figura 7. Reação de aquação do complexo de Au(III) $[\text{Au}(\text{dien-H})\text{Cl}]^+$.

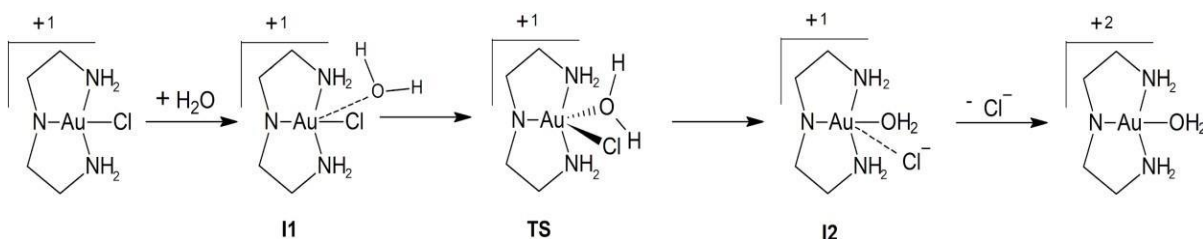
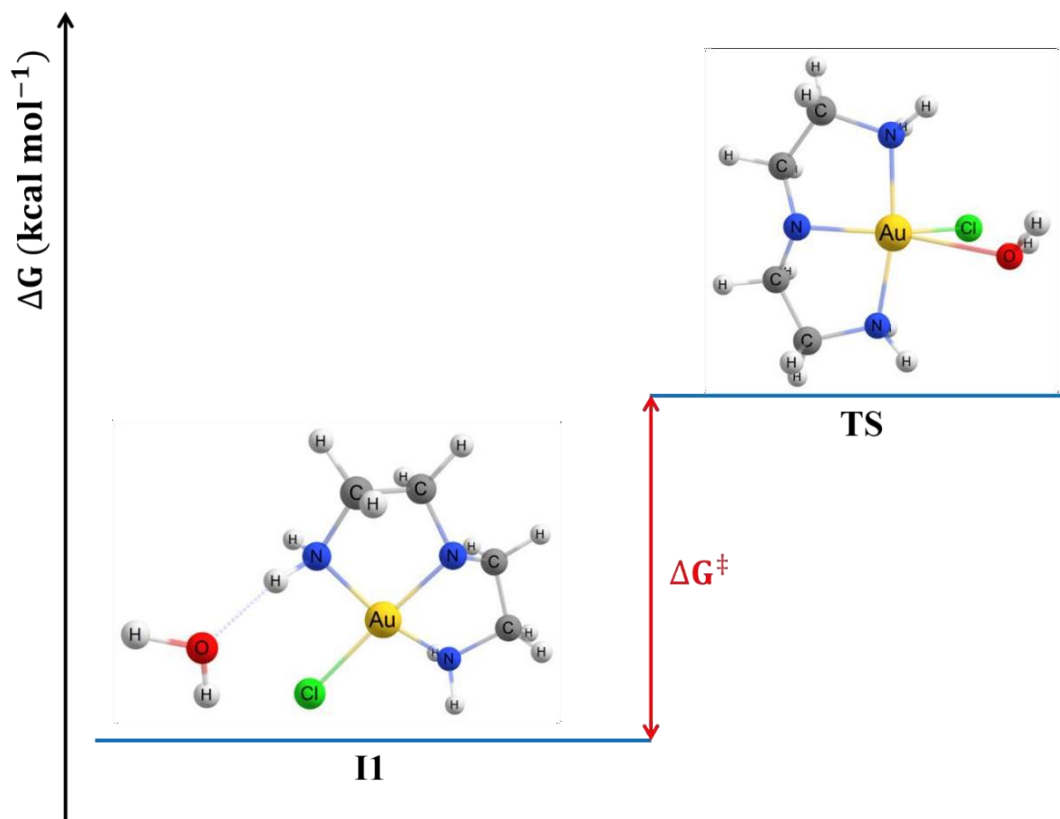


Figura 8. Aproximação da supermolécula utilizada no estudo da reação de aquação do complexo de Au(III) $[\text{Au}(\text{dien-H})\text{Cl}]^+$.



De forma a avaliar a influência dos efeitos relativísticos na descrição da estrutura e reatividade do complexo $[\text{Au}(\text{dien-H})\text{Cl}]^+$, foram construídos protocolos

computacionais não relativísticos e relativísticos utilizando a aproximação Douglas-Kroll-Hess de 2ª Ordem (DKH2) nos níveis B3LYP/AUBS/jorge-DZP/C-PCM e B3LYP-DKH2/AUBS/jorge-DZP-DKH/C-PCM, respectivamente, onde AUBS é a função de base do átomo de ouro (Tabela 1).

Além disso, a influência do nível de teoria na previsão das propriedades também foi avaliada utilizando 9 distintos funcionais de densidade (BLYP, BP86, mPWLYP, TPSS, TPSS0, TPSSh, M06, B3LYP, ω B97X).

Tabela 1. Funções de base utilizadas para o átomo de Au.

Função de base do Au (AUBS)	Esquema de Contração	CGTO¹
Não relativísticas (NR)		
jorge-DZP	(20s16p9d5f) → [8s7p4d2f]	63
jorge-ADZP	(21s17p10d6f) → [9s8p5d3f]	79
jorge-TZP	(21s15p10d6f1g) → [9s6p5d3f1g]	82
jorge-ATZP	(21s16p11d7f2g) → [9s7p6d4f2g]	106
Relativísticas (REL)		
jorge-DZP-DKH	(20s16p9d5f) → [8s7p4d2f]	63
jorge-TZP-DKH	(21s15p10d6f1g) → [9s6p5d3f1g]	82
Sapporo-DKH3-DZP-2012	(24s18p14d10f) → [8s6p5d2f]	65
Sapporo-DKH3-DZP-2012-diffuse	(25s19p15d11f) → [9s7p6d3f]	81
Sapporo-DKH3-TZP-2012	(25s20p15d10f2g) → [10s8p6d3f1g]	94
Sapporo-DKH3-TZP-2012-diffuse	(26s21p16d11f3g) → [11s9p7d4f2g]	119
SARC-DKH2	(22s15p11d6f) → [17s11p8d2f]	104

¹CGTO: Orbitais Contraídos do Tipo Gaussiana do inglês “Contracted Gaussian-Type Orbitals”. Todas as funções de base foram obtidas no Portal Basis Set Exchange (PRITCHARD, 2019).

Os efeitos do solvente foram considerados de forma implícita por meio da aproximação “Conductor-like Continuum Polarization Model” (C-PCM), com a constante dielétrica ajustada para a água ($\epsilon = 78,4$).

Todos os cálculos do trabalho foram realizados no programa ORCA 4.2.1 (NEESE, 2018).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. PAPEL DA FUNÇÃO DE BASE DO Au E DOS EFEITOS RELATIVÍSTICOS

O trabalho tem como principal objetivo avaliar a influência dos efeitos relativísticos e da função de base do átomo de ouro na previsão da estrutura e da reatividade do complexo de Au(III) $[\text{Au}(\text{dien-H})\text{Cl}]^+$. Para isso, foram construídos, usando as funções de base para o Au apresentadas na Tabela 1, 4 protocolos computacionais não relativísticos no nível B3LYP/AUBS/jorge-DZP/C-PCM e 7 protocolos computacionais relativísticos no nível B3LYP-DKH2/AUBS/jorge-DZP-DKH/C-PCM.

Inicialmente, a estrutura do complexo $[\text{Au}(\text{dien-H})\text{Cl}]^+$ (Figura 9) foi estudada usando a estrutura experimental obtida por difração de raios X como dado de referência (NARDIN, 1980). Foram avaliados todos os parâmetros estruturais em torno da esfera de coordenação do átomo de Au: as distâncias de ligação Au – N3, Au – N4 e Au – Cl e os ângulos de ligação N3 – Au – N5, N3 – Au – N4, N3 – Au – Cl e N4 – Au – Cl. Para avaliar a qualidade do protocolo computacional empregado, o desvio relativo, $\delta_{i,j}$ – eq. 3, e o desvio relativo médio, DRM – eq. 4, em relação a estrutura experimental obtida por difração de raios X foram calculados (PASCHOAL, 2012).

$$\delta_{i,j} = \frac{S_i^{\text{expt}} - S_{i,j}^{\text{calc}}}{S_i^{\text{expt}}} \times 100 \quad (3)$$

$$\text{DRM} = \frac{1}{n_k} \sum_{k=1}^{n_k} |\delta_{i,j}| \quad (4)$$

Onde o índice i indica o parâmetro estrutural avaliado e o índice j indica o protocolo computacional usado, por exemplo, $\delta_{\text{Au-Cl}, \text{B3LYP-DKH2/jorge-DZP-DKH/jorge-DZP-DKH/C-PCM}}$ represente o desvio relativo calculado para a distância de ligação Au – Cl no nível B3LYP-DKH2/jorge-DZP-DKH/jorge-DZP-DKH/C-PCM. Na eq. 4, o termo n_k representa a soma de todos os parâmetros estruturais avaliados, que no presente trabalho foram 7.

Na Tabela 2 estão apresentados os valores calculados para os parâmetros estruturais avaliados utilizando os 11 protocolos computacionais propostos. Além disso, os desvios relativos (eq. 3) e DRM (eq. 4) podem ser visualizados na Figura 10. A partir dos valores calculados pode ser observado que as distâncias de ligação Au – N3 e Au – Cl estão superestimadas em aproximadamente 2,8% e 3,4%, respectivamente, e a distância de ligação Au – N4 está subestimada em aproximadamente 2,4%, em relação aos valores experimentais, para todos os protocolos computacionais empregados, exceto o valor calculado para a ligação Au – N4 com a base não relativística jorge-ATZP que está superestimada em 0,6%. Os resultados mostram que a inclusão dos efeitos relativísticos deixa as distâncias de ligação mais curtas quando comparadas aos valores experimentais. Quando a função de base jorge-DZP (não relativística) é usada, os valores calculados para as distâncias de ligação Au – N3, Au – N4 e Au – Cl foram 2,136 Å, 2,051 Å e 2,444 Å, respectivamente. Já quando os efeitos relativísticos foram incluídos e a função de base jorge-DZP-DKH foi utilizada, as distâncias calculadas foram de 2,032 Å, 1,985 Å e 2,374 Å, respectivamente. A mesma tendência de diminuição das distâncias de ligação com a inclusão dos efeitos relativísticos foi observada para todos os protocolos computacionais relativísticos empregados.

Figura 9. Estrutura 3D do complexo $[Au(dien-H)Cl]^+$ obtida no nível B3LYP-DKH2/jorge-DZP-DKH/jorge-DZP-DKH/C-PCM.

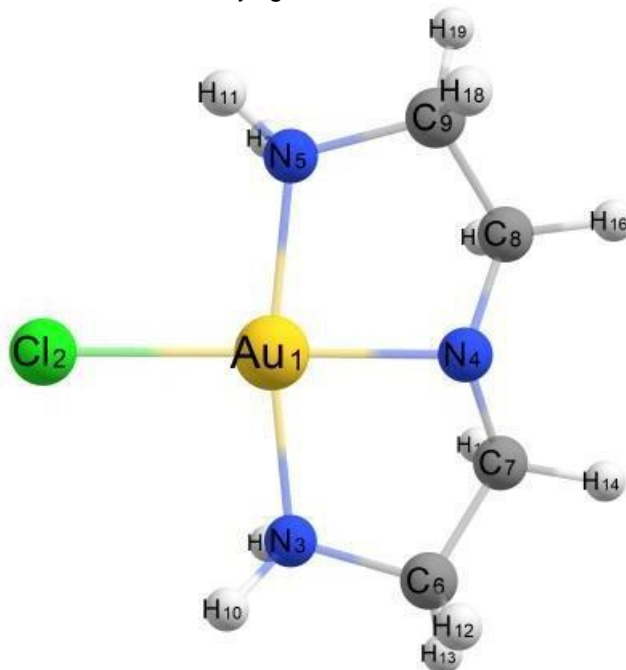


Tabela 2. Distâncias (em Å) e ângulos (em graus) de ligação calculados para o complexo de Au(III) [Au(dien-H)Cl]⁺ utilizando os protocolos não relativísticos (B3LYP/AUBS/jorge-DZP/C-PCM) e relativísticos (B3LYP-DKH2/AUBS/jorge-DZP-DKH/C-PCM).

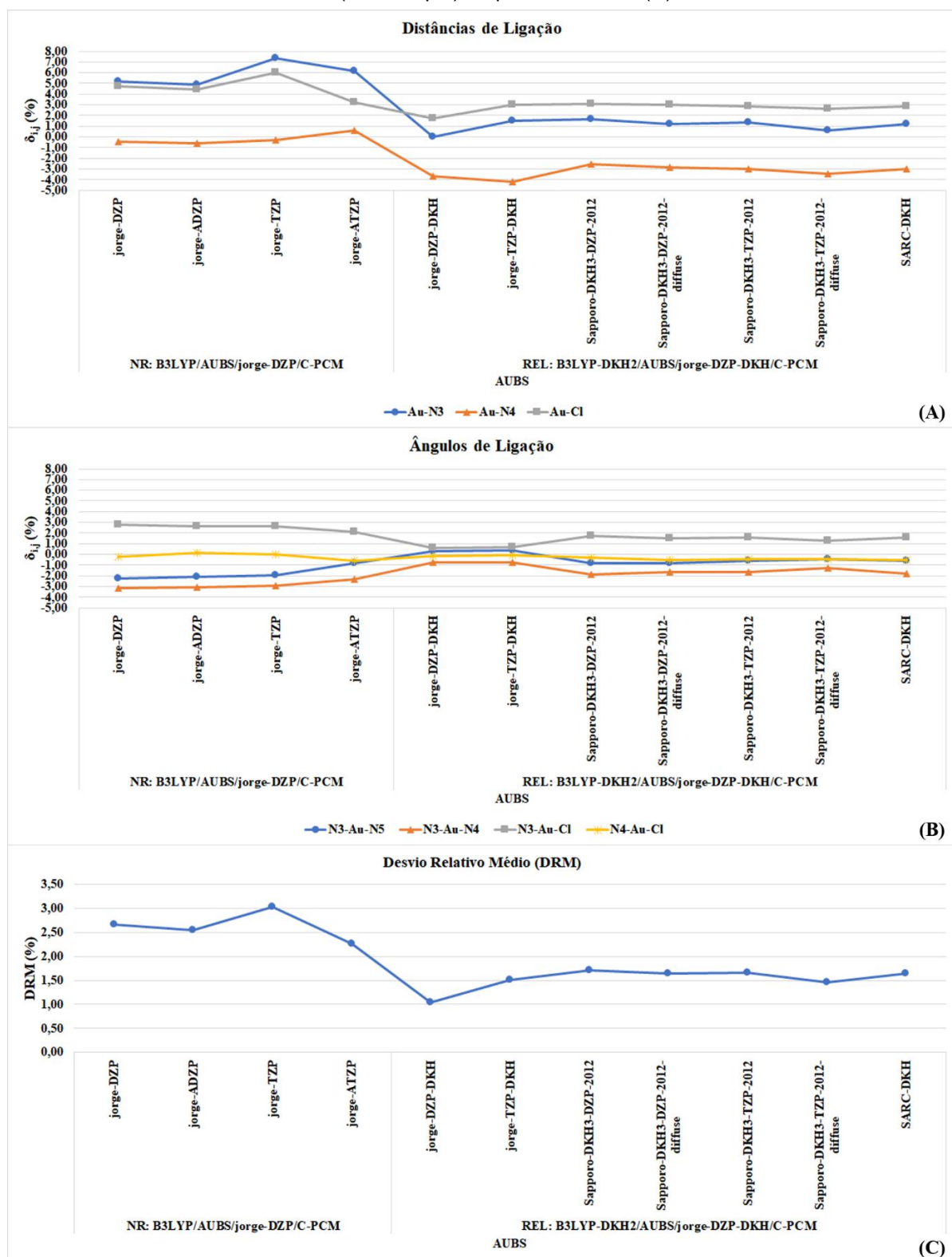
		AUBS	Au-N3	Au-N4	Au-Cl	N3-Au-N5	N3-Au-N4	N3-Au-Cl	N4-Au-Cl
NR	jorge-DZP		2,136	2,051	2,444	163,9	82,7	97,4	176,1
	jorge-ADZP		2,130	2,047	2,436	164,1	82,8	97,3	176,7
	jorge-TZP		2,180	2,054	2,473	164,3	82,9	97,3	176,5
	jorge-ATZP		2,156	2,073	2,408	166,3	83,4	96,8	175,4

	jorge-DZP-DKH		2,032	1,985	2,374	168,2	84,8	95,4	176,1
	jorge-TZP-DKH		2,062	1,973	2,404	168,2	84,8	95,4	176,3
	Sapporo-DKH3-DZP-2012		2,065	2,007	2,405	166,3	83,8	96,4	175,9
REL	Sapporo-DKH3-DZP-2012-diffuse		2,056	2,002	2,404	166,3	84,0	96,2	175,5
	Sapporo-DKH3-TZP-2012		2,059	1,998	2,400	166,6	84,0	96,3	175,6
	Sapporo-DKH3-TZP-2012-diffuse		2,044	1,989	2,395	166,9	84,3	96,0	175,6
	SARC-DKH		2,055	1,998	2,400	166,6	83,9	96,3	175,5

	Experimental^a		2,031	2,060	2,333	167,6	85,4	94,8	176,4

^aEstrutura cristalográfica obtida por Nardin et al. (1980).

Figura 10. Desvio relativo (δ_{ij} , eq. 3) calculado nos protocolos B3LYP/AUBS/jorge-DZP/C-PCM e B3LYP-DKH2/AUBS/jorge-DZP-DKH/C-PCM para (A) distâncias de ligação Au – N3, Au – N4 e Au – Cl e (B) ângulos de ligação N3 – Au – N5, N3 – Au – N4, N3 – Au – Cl e N4 – Au – Cl. O desvio relativo médio (DRM, eq. 4) é apresentado em (C).



Quando os ângulos de ligação são considerados, pode ser observado que, no geral, os ângulos N3 – Au – N5, N3 – Au – N4 e N4 – Au – Cl estão subestimados em

relação aos valores experimentais de raios X e o ângulo N3 – Au – Cl está superestimado, conforme mostrado na Figura 10B. Os desvios relativos observados foram de 1,0%, 1,9%, 1,7% e 0,3% para N3 – Au – N5, N3 – Au – N4, N3 – Au – Cl e N4 – Au – Cl, respectivamente, mostrando que os ângulos de ligação são bem menos sensíveis ao protocolo computacional empregado. A principal diferença observada está entre os protocolos não relativísticos e relativísticos, com a inclusão dos efeitos relativísticos diminuindo o desvio relativo encontrado em relação aos dados experimentais.

No geral, considerando todos os parâmetros estruturais calculados, o desvio relativo médio (DRM, eq. 4) calculado, Figura 10C, está entre 1,05% (jorge-DZP-DKH) e 3,03% (jorge-TZP), mostrando que apesar da estrutura não ser muito sensível ao protocolo computacional empregado, a inclusão dos efeitos relativísticos melhora a descrição da geometria do complexo de Au(III) com o protocolo computacional B3LYP-DKH2/jorge-DZP-DKH/jorge-DZP-DKH/C-PCM apresentando um DRM de apenas 1,05%. Com relação as funções de base do Au, quando a base de Sapporo é utilizada, pode ser observado que o aumento do caráter da base de duplo- para triplo-zeta e a inclusão de funções difusas melhora a descrição da geometria do complexo de Au(III), com o DRM variando de 1,71% (Sapporo-DKH3-DZP-2012) para 1,46% (Sapporo-DKH3-TZP-2012-diffuse).

A Figura 7 apresenta a reação de aquação do complexo de Au(III) $[\text{Au}(\text{dien-H})\text{Cl}]^+$ que foi estudada no presente trabalho. A energia livre de Gibbs de ativação (ΔG^\ddagger , eq. 1) e a constante de velocidade (k_2 , eq. 2) que são determinadas a partir da etapa $I1 \rightarrow TS$ (Figura 8) foram calculadas utilizando os mesmos 11 protocolos computacionais empregados na avaliação da estrutura do complexo de Au(III). Os valores calculados são mostrados na Tabela 3 e foram comparados com os valores experimentais de $\Delta G^\ddagger = 17,76 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $k_2 = 0,6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (BADDLEY, 1964).

Inicialmente, o efeito da inclusão dos efeitos relativísticos é discutido no estudo da reação de aquação. Os valores de ΔG^\ddagger obtidos com os protocolos computacionais não relativísticos foram significativamente inferiores ao valor experimental de $17,76 \text{ kcal mol}^{-1}$, independente da função de base usada para o Au, apresentando $\delta_{i,j}$ entre 27,9% (jorge-ADZP) e 56,7% (jorge-TZP). Já quando os efeitos relativísticos são considerados, os $\delta_{i,j}$ variaram entre 0,6% (Sapporo-DKH3-TZP-2012-diffuse) e 36,8% (jorge-TZP-DKH), com exceção do valor obtido com a base jorge-TZP-DKH, todos os

valores calculados com a inclusão dos efeitos relativísticos apresentaram desvios menores do que 10%, o que mostra a importância de se considerar os efeitos relativísticos quando uma função de base completa é usada para o átomo de Au.

Tabela 3. Energia livre de Gibbs de ativação (ΔG^\ddagger , kcal mol⁻¹) e constante de velocidade (k_2 , M⁻¹ s⁻¹) para a reação de aquação do complexo [Au(dien-H)Cl]⁺ calculadas nos protocolos não relativísticos B3LYP/AUBS/jorge-DZP/C-PCM e relativísticos B3LYP-DKH2/AUBS/jorge-DZP-DKH/C-PCM. O desvio relativo ($\delta_{i,j}$, %) também é dado.

AUBS		ΔG^\ddagger	$\delta_{i,j}$	k_2	$\delta_{i,j}$
NR	jorge-DZP	10,90	38,6	6,47x10 ⁴	10784166
	jorge-ADZP	12,81	27,9	2,57x10 ³	428164
	jorge-TZP	7,70	56,7	1,43x10 ⁷	2381900575
	jorge-ATZP	9,87	44,4	3,68x10 ⁵	61311862

	jorge-DZP-DKH	19,52	9,9	3,12x10 ⁻²	95
	jorge-TZP-DKH	11,22	36,8	3,78x10 ⁴	6294575
	Sapporo-DKH3-DZP-2012	19,10	7,5	6,41x10 ⁻²	89
REL	Sapporo-DKH3-DZP-2012-diffuse	16,61	6,5	4,24x10 ⁰	607
	Sapporo-DKH3-TZP-2012	18,49	4,1	1,79x10 ⁻¹	70
	Sapporo-DKH3-TZP-2012-diffuse	17,66	0,6	7,29x10 ⁻¹	22
	SARC-DKH	17,23	3,0	1,49x10 ⁰	148

	Experimental ^a	17,76	-	6,00x10 ⁻¹	-

^aValor experimental obtido por Baddley et al. (1964).

Com relação ao papel da função de base do Au, pode ser observado, para as funções de base de Sapporo, que o aumento do caráter da função de duplo- para triplo-zeta e a inclusão de uma função difusa diminuem o erro de 7,5% (Sapporo-DKH3-DZP-2012) para apenas 0,6% (Sapporo-DKH3-TZP-2012-diffuse). Além disso, os menores desvios foram encontrados com as funções de base de caráter triplo-zeta Sapporo-DKH3-TZP-2012 (4,1%), SARC-DKH (3,0%) e Sapporo-DKH3-TZP-2012-diffuse (0,6%), o que é um resultado esperado, uma vez que a etapa estudada envolve o estudo do complexo de Au(III) em diferentes geometrias, quadrática plana (I1) e bipirâmide trigonal (TS), logo o aumento da função de base melhora a flexibilidade do Au, permitindo uma melhor descrição das diferentes geometrias envolvidas no estudo da reatividade do complexo de Au(III).

Além do papel da função de base do Au e da inclusão dos efeitos relativísticos na previsão da estrutura e reatividade do complexo de Au(III), foi também realizada uma análise do papel do funcional de densidade na previsão das propriedades estudadas.

5.2 INFLUÊNCIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE

A partir dos resultados discutidos a respeito do papel da função de base do Au e dos efeitos relativísticos na previsão da estrutura e reatividade do complexo de Au(III) $[\text{Au}(\text{dien-H})\text{Cl}]^+$, pode ser observado que a função de base do Au jorge-DZP-DKH apresentou o menor DRM para estrutura (1,05%) e um desvio relativo de 9,9% para a previsão de ΔG^\ddagger . Tendo em vista que essa é a menor função de base utilizada no trabalho para o átomo de Au (62 CGTO) e que protocolos computacionais menos custosos são desejáveis visando o estudo de sistemas maiores, a função de base jorge-DZP-DKH para o Au e átomos ligantes foi selecionada para o estudo da influência do funcional de densidade na previsão da estrutura e reatividade do complexo de Au(III) $[\text{Au}(\text{dien-H})\text{Cl}]^+$. Foram construídos protocolos 9 protocolos computacionais no nível Funcional-DKH2/jorge-DZP-DKH/jorge-DZP-DKH/C-PCM (Funcional = BLYP, BP86, mPWLYP, TPSS, TPSS0, TPSSh, M06, B3LYP e ω B97X).

Inicialmente, o efeito do funcional DFT na previsão da estrutura foi avaliado. Os resultados calculados para os parâmetros estruturais avaliados são apresentados na Tabela 4. Considerando as distâncias de ligação do complexo de Au(III) $[\text{Au}(\text{dien-H})\text{Cl}]^+$, no geral, os valores calculados superestimaram as distâncias Au – N3 e Au – Cl em aproximadamente 0,5% e 1,7%, respectivamente, e subestimaram a distância Au – N4 em aproximadamente 3,7%, em relação aos valores experimentais de difração de raios X, conforme mostrado na Figura 11A. Quando os ângulos de ligação são considerados, conforme mostrado na Figura 11B, no geral, os ângulos N3 – Au – N5 e N3 – Au – Cl foram subestimados em aproximadamente 0,5% e os ângulos N3 – Au – N4 e N4 – Au – Cl foram superestimados em aproximadamente 0,6% e 0,2%,

Tabela 4. Distâncias (em Å) e ângulos (em graus) de ligação calculados para o complexo de Au(III) [Au(dien-H)Cl]⁺ utilizando o protocolo relativístico Funcional-DKH2/jorge-DZP-DKH/jorge-DZP-DKH/C-PCM.

	Funcional DFT	Au-N3	Au-N4	Au-Cl	N3-Au-N5	N3-Au-N4	N3-Au-Cl	N4-Au-Cl
	BLYP	2,054	2,013	2,405	167,9	84,7	95,5	175,6
GGA	BP86	2,033	1,993	2,370	168,3	84,9	95,2	175,8
	mPWLYP	2,052	2,012	2,401	167,9	84,7	95,5	175,7
meta-GGA	TPSS	2,033	1,991	2,374	168,7	85,0	95,0	176,2
	TPSS0	2,013	1,964	2,344	168,8	85,0	95,0	176,5
meta-Híbrido	TPSSh	2,025	1,980	2,362	168,7	85,0	95,0	176,3
	M06	2,032	1,967	2,386	168,8	85,0	95,1	176,4
Híbrido	B3LYP	2,032	1,985	2,374	168,2	84,8	95,4	176,1
Longo Alcance	wB97X	2,019	1,958	2,339	168,3	84,8	95,3	176,8
	Experimental^a	2,031	2,060	2,333	167,6	85,4	94,8	176,4

^aEstrutura cristalográfica obtida por Nardin et al. (1980).

Figura 11. Desvio relativo (δ_{ij} , eq. 3) calculado no protocolo Funcional-DKH2/jorge-DZP-DKH/jorge-DZP-DKH/C-PCM para (A) distâncias de ligação Au – N3, Au – N4 e Au – Cl e (B) ângulos de ligação N3 – Au – N5, N3 – Au – N4, N3 – Au – Cl e N4 – Au – Cl. O desvio relativo médio (DRM, eq. 4) é apresentado em (C).



respectivamente. Os resultados calculados mostram que as distâncias e ângulos de ligação são pouco sensíveis ao funcional de densidade utilizado, os DRM variaram entre 0,95% (TPSS) e 1,25% (BLYP), conforme mostrado na Figura 11C.

Tabela 5. Energia livre de Gibbs de ativação (ΔG^\ddagger , kcal mol⁻¹) e constante de velocidade (k_2 , M⁻¹ s⁻¹) para a reação de aquação do complexo [Au(dien-H)Cl]⁺ calculadas no protocolo Funcional-DKH2/jorge-DZP-DKH/jorge-DZP-DKH/C-PCM. O desvio relativo ($\delta_{i,j}$, %) também é dado.

Funcional DFT		ΔG^\ddagger	$\delta_{i,j}$	k_2	$\delta_{i,j}$
GGA	BLYP	17,54	1,2	$8,80 \times 10^{-1}$	47
	BP86	17,96	1,1	$4,37 \times 10^{-1}$	27
	mPWLYP	17,42	1,9	$1,08 \times 10^0$	81
meta-GGA	TPSS	16,27	8,4	$7,58 \times 10^0$	1163
meta-Híbrido	TPSS0	19,39	9,2	$3,93 \times 10^{-2}$	93
	TPSSh	18,16	2,3	$3,11 \times 10^{-1}$	48
	M06	16,37	7,8	$6,37 \times 10^0$	961
Híbrido	B3LYP	19,52	9,9	$3,12 \times 10^{-2}$	95
Longo Alcance	wB97X	18,33	3,2	$2,34 \times 10^{-1}$	61
Experimental ^a		17,76		$6,00 \times 10^{-1}$	

^aValor experimental obtido por Baddley et al. (1964).

Os mesmos protocolos computacionais utilizando os 9 distintos funcionais DFT foram utilizados no estudo da reação de aquação do complexo [Au(dien-H)Cl]⁺. Os resultados calculados para ΔG^\ddagger e k_2 são apresentados na Tabela 4. A partir dos resultados obtidos, pode ser observado que os parâmetros cinéticos são muito mais sensíveis ao funcional DFT usado do que os parâmetros estruturais. Os resultados calculados mostram que o desvio relativo inicial obtido de 9,9% quando o funcional B3LYP é utilizado pode ser melhorado significativamente quando o funcional é alterado. Os menores desvios relativos foram de 1,9%, 1,2% e 1,1% para os funcionais GGA puros mPWLYP, BLYP e BP86, respectivamente. Além disso, o desvio relativo de 3,2% encontrado com o funcional wB97X mostra que as correções de longo alcance exercem um papel importante na descrição da reatividade do complexo de Au(III).

A partir dos resultados encontrados no trabalho, o protocolo computacional relativístico BP86-DKH2/jorge-DZP-DKH/jorge-DZP-DKH/C-PCM se apresenta como uma excelente escolha para o estudo da estrutura e reatividade de complexos de Au(III). Com este protocolo computacional o DRM na estrutura foi de apenas 0,96% e o desvio relativo na previsão da energia livre de Gibbs de ativação (ΔG^\ddagger) foi de apenas 1,1%. Além disso, devido ao baixo custo computacional, este protocolo se apresenta como uma excelente alternativa no estudo de sistemas maiores.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No trabalho foi realizada uma análise da influência da função de base do ouro e dos efeitos relativísticos na previsão da estrutura e reatividade do complexo de Au(III) $[\text{Au}(\text{dien-H})\text{Cl}]^+$. Para isso, foram construídos 4 protocolos computacionais não relativísticos e 7 protocolos computacionais relativísticos.

Muitas das particularidades do ouro podem ser explicadas com os efeitos relativísticos que incidem sobre ele, por ser um elemento pesado. Uma propriedade desses efeitos está em tender a modificar significativamente a estrutura dos sistemas e a energia.

Os resultados obtidos sugerem que a inclusão dos efeitos relativísticos melhora a descrição da estrutura do complexo estudado e é de fundamental importância na previsão dos parâmetros cinéticos para a reação de aquação do complexo de Au(III). Os valores calculados para a energia livre de Gibbs de ativação da reação mostram que quando funções de base de caráter triplo-zeta são usadas para o átomo de Au o desvio relativo em relação ao valor experimental fica abaixo de 5%. Além disso, quando funções difusas são adicionadas ao átomo de Au o desvio diminui ainda mais, com o valor calculado com o protocolo B3LYP-DKH2/Sapporo-DKH3-TZP-2012-diffuse/jorge-DZP-DKH/C-PCM apresentando um desvio de apenas 0,6%.

Foi também realizada uma análise da influência do funcional DFT na previsão das propriedades de interesse. Para isso, foram testados 9 funcionais DFT e a função de base jorge-DZP-DKH foi utilizada para o átomo de Au por ter apresentado o menor DRM para a estrutura e apresentar o menor custo computacional. Os resultados mostraram que os funcionais GGA puros mPWLYP, BLYP e BP96 apresentaram os menores desvios relativos para ΔG^\ddagger .

No geral, o melhor protocolo computacional foi BP86-DKH2/jorge-DZP-DKH/jorge-DZP-DKH/C-PCM que apresentou desvios relativos de 0,95% e 1,1% para estrutura e energia livre de Gibbs de ativação, respectivamente.

REFERÊNCIAS

BADDLEY, William H.; BASOLO, Fred. A Kinetic Study of Substitution Reactions of Some Gold(III) Complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 3, n. 8, p. 1087-1091, 1964.

BARNARD, Peter J.; BERNERS-PRICE, Susan J. Targeting the mitochondrial cell death pathway with gold compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 251, n. 13-14, p. 1889-1902, 2007.

BENEDEK, Thomas G. The history of gold therapy for tuberculosis. **Journal of the history of medicine and allied sciences**, v. 59, n. 1, p. 50-89, 2004.

BERALDO, Heloisa. Contribuições da química inorgânica para a química medicinal. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, 6: 4-6, 2005.

BOISDRON-CELLE, Michèle *et al.* Pharmacokinetic properties of platinum derivatives. **Bulletin du cancer**, v. 88, n. 7, p. 14-9, 2001.

BOUWMAN, Peter; JONKERS, Jos. The effects of deregulated DNA damage signalling on cancer chemotherapy response and resistance. **Nature Reviews Cancer**, v. 12, n. 9, p. 587-598, 2012.

BRAY, Freddie *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.

CASINI, Angela; MESSORI, Luigi. Molecular mechanisms and proposed targets for selected anticancer gold compounds. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 11, n. 21, p. 2647-2660, 2011.

CASTIÑEIRAS, Alfonso *et al.* Stabilization of gold(I) and gold(III) complexes by pyridil bis(3-hexamethyleneiminythiosemicarbazone): spectroscopic, structural and computational study. **Dalton Transactions**, v. 15, p. 2731-2739, 2009.

CATTARUZZA, Lara *et al.* Antitumor activity of gold(III)-dithiocarbamate derivatives on prostate cancer cells and xenografts. **International journal of cancer**, v. 128, n. 1, p. 206-215, 2011.

CHE, Chi-Ming; SUN, Raymond Wai-Yin. Therapeutic applications of gold complexes: lipophilic gold(III) cations and gold(I) complexes for anti-cancer treatment. **Chemical Communications**, v. 47, n. 34, p. 9554-9560, 2011.

COELHO, Augusto Leite, *et al.* Química Inorgânica II. 2019.

DEBATIN, Klaus-Michael; KRAMMER, Peter H. Death receptors in chemotherapy and cancer. **Oncogene**, v. 23, n. 16, p. 2950-2966, 2004.

DJEKOVIĆ, Ana *et al.* Kinetics and mechanism of the reactions of Au (III) complexes with some biologically relevant molecules. **Dalton Transactions**, v. 41, n. 13, p. 3633-3641, 2012.

DOS SANTOS, Hélio F.; PASCHOAL, Diego; BURDA, Jaroslav V. Exploring the potential energy surface for interaction of a trichloro (diethylenetriamine) gold (III) complex with strong nucleophiles. **Chemical Physics Letters**, v. 548, p. 64-70, 2012a.

DOS SANTOS, Hélio F.; PASCHOAL, Diego; BURDA, Jaroslav V. Exploring the potential energy surface for the interaction of sterically hindered trichloro (diethylenetriamine) gold(III) complexes with water. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 116, n. 45, p. 11015-11024, 2012b.

FONTES, Ana Paula Soares; CÉSAR, Eloi Teixeira; BERALDO, Heloisa. A química inorgânica na terapia do câncer. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, v. 6, p. 13-18, 2005.

GABBIANI, Chiara; CASINI, Angela; MESSORI, Luigi. Gold (III) compounds as anticancer drugs. **Gold Bulletin**, v. 40, n. 1, p. 73-81, 2007.

GARCIA, Adriana P.; IÓRIO, Maria Cecília M.; PETRILLI, Antônio S. Monitoramento da audição de pacientes expostos à cisplatina. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 69, n. 2, p. 215-221, 2003.

GBD 2015 RISK FACTORS COLLABORATORS *et al.* Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet (London, England)**, v. 388, n. 10053, p. 1659, 2016.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. The hallmarks of cancer. **cell**, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000.

HE, Lizhen *et al.* A Cancer-Targeted Nanosystem for Delivery of Gold(III) Complexes: Enhanced Selectivity and Apoptosis-Inducing Efficacy of a Gold(III) Porphyrin Complex. **Angewandte Chemie**, v. 126, n. 46, p. 12740-12744, 2014.

HE, Yanhua; ZHOU, Lixin. A theoretical study on pyridine gold(III) complexes AuCl₃(Hpm) and AuCl₂(pm) targeting purine bases and cysteine. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 1093, p. 20-28, 2016

INCA. INCA: Estatísticas de câncer, 2018. Página inicial. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 19 de set. de 2020.

ISHIDA, Seiko *et al.* Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, n. 22, p. 14298-14302, 2002.

JUNQUEIRA, Jéssica Sousa Santos; SILVA, Priscila Pereira; GUERRA, Wendell. Ouro. **Química Nova na Escola**, 34.1: 45-46, 2012.

LAILER, Keith J.; KING, M. CHRISTINE. Development of transition-state theory. **Journal of Physical Chemistry**, v. 87, n. 15, p. 2657-2664, 1983.

LEIBFARTH, James H.; PERSELLIN, Robert H. Mechanisms of action of gold. **Agents and actions**, v. 11, n. 5, p. 458-472, 1981.

LORD, Christopher J.; ASHWORTH, Alan. The DNA damage response and cancer therapy. **Nature**, v. 481, n. 7381, p. 287-294, 2012.

MAIER, Sabine *et al.* Identifying DNA methylation biomarkers of cancer drug response. **American Journal of Pharmacogenomics**, v. 5, n. 4, p. 223-232, 2005.

MÁRMOL, Inés *et al.* Gold as a possible alternative to platinum-based chemotherapy for colon cancer treatment. **Cancers**, v. 11, n. 6, p. 780, 2019.

MARZANO, Cristina *et al.* Antitumor activity of a new platinum(II) complex with low nephrotoxicity and genotoxicity. **Chemico-biological interactions**, v. 148, n. 1-2, p. 37-48, 2004.

MARZANO, Cristina *et al.* Gold(III)-dithiocarbamate anticancer agents: Activity, toxicology and histopathological studies in rodents. **International journal of cancer**, v. 129, n. 2, p. 487-496, 2011.

MOTA, Luiz Alberto Alves *et al.* Cisplatin ototoxicity: series of cases. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53, n. 4, p. 370-373, 2007.

NARDIN, Giorgio *et al.* Comparison of structure and reactivity of bis(2-aminoethyl)

amine- and bis(2-aminoethyl)amido-chlorogold(III) complexes. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 2, p. 220-223, 1980.

NEESE, Frank. Software update: the ORCA program system, version 4.0. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 8, n. 1, p. e1327, 2018.

NENINGER VINAGERAS, Elia *et al.* Tratamiento del carcinoma de células pequeñas del pulmón y supervivencia a 5 años: Survival at 5 years. **Revista Cubana de Medicina**, v. 47, n. 4, p. 0-0, 2008.

NEVES, Amanda P.; VARGAS, Maria D. Complexos de platina(II) na terapia do câncer. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 3, p. 196-209, 2011.

OPAS Brasil. OPAS: Folha informativa – Câncer, 2018. Página inicial. Disponível em:

<https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094>. Acesso em: 31 de out. de 2019.

OTT, Ingo. On the medicinal chemistry of gold complexes as anticancer drugs. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, n. 11-12, p. 1670-1681, 2009.

PACHECO, E. A.; TIEKINK, E. R. T.; WHITEHOUSE, W. Gold compounds and their applications in medicine. In: MOHR, F. (Ed.). Gold chemistry: applications and future directions in the life sciences. **New York: Wiley**. p. 283-319, 2009.

PASCHOAL, Diego *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.

PRITCHARD, Benjamin 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.

QUEIROZ, Salete Linhares; BATISTA, A. A. Complexos fosfínicos e suas aplicações na medicina. **Química Nova**, p. 651-659, 1996.

RAMOS, O. *et al.*, "RESUMO - Harrison." p. 2001, 2011.

RONCONI, Luca; FREGONA, Dolores. The Midas touch in cancer chemotherapy: from platinum- to gold-dithiocarbamate complexes. **Dalton Transactions**, n. 48, p. 10670-10680, 2009.

DOS SANTOS, Neife Aparecida Guinaim. **Efeito da cisplatina na função, estresse oxidativo e estado redox mitocondrial renal em ratos: efeito protetor da dimetiltiouréia**. 2006. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

SHARMA, Aarti e GUPTA, Himanshu. Molecular modeling. **Journal of Pharmacy and BioAllied Sciences**, vol.1, n. 1, p.16-22, 2009.

SHAW, C. Frank. Gold-based therapeutic agents. **Chemical reviews**, v. 99, n. 9, p. 2589-2600, 1999.

TRAPP, Artur Gehres; MATTIELLO, Isadora Chiaradia; NETO, Eurico J. Dornelles. Câncer urotelial de bexiga: estadiamento e tratamento. **Acta méd. (Porto Alegre)**, p. 70-81, 2018.

YEO, Chien Ing; OOI, Kah Kooi; TIEKINK, Edward RT. Gold-based medicine: a paradigm shift in anti-cancer therapy? **Molecules**, v. 23, n. 6, p. 1410, 2018.

ZHANG, Jing-Jing *et al.* Deubiquitinases as potential anti-cancer targets for gold(III) complexes. **Chemical Communications**, v. 49, n. 45, p. 5153-5155, 2013.

ZHAO, Hongli; ZHOU, Lixin. A theoretical study on transition state of the antitumor drug: gold(III) dithiocarbamate derivative interaction with cysteine and DNA purine bases. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 979, p. 22-32, 2012.

ZOU, Taotao *et al.* Chemical biology of anticancer gold(III) and gold(I) complexes. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 24, p. 8786-8801, 2015.