

Estudo computacional da reação de aquação de complexos de Pt(II) com ligantes nitrogenados com potencial antineoplásico

Letícia de S. Amorim¹ (PG), Diego F. S. Paschoal^{1*} (PQ)

diegopaschoal01@gmail.com ou diegofspaschoal@macae.ufrj.br

¹Núcleo de Química Teórica e Computacional de Macaé, Polo Ajuda, Instituto Multidisciplinar de Química, Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 27.971-525, Macaé, RJ, Brasil.

Palavras Chave: Câncer, complexos de Pt(II), Aquação, DFT, Função de Base.

Introdução

Desde a descoberta das atividades antitumorais da cisplatina, na década de 1960, medicamentos à base de Pt(II) apresentam grande importância no tratamento contra o câncer. Estudos apontam que os complexos de Pt(II) são ativados no meio intracelular através da reação de aquação e seu mecanismo de ação está relacionado à sua capacidade de se ligar ao DNA¹. Deste modo, o presente trabalho visa um estudo acerca da cinética da reação de aquação da cisplatina, objetivando a obtenção de um protocolo computacional adequado para a previsão da energia livre de Gibbs de ativação (ΔG_a), para posterior aplicação em complexos de Pt(II) com ligantes nitrogenados.

Resultados e Discussão

Em um trabalho anterior, Paschoal et al.² avaliaram o papel da função de base da platina (PTBS) e dos efeitos relativísticos na previsão do ΔG_a para a reação de aquação da cisplatina. No presente trabalho, uma continuação foi realizada, com protocolos computacionais construídos visando avaliar a influência das funções de base dos ligantes (LBS) e do funcional DFT, através de cálculos não relativísticos e *quasi*-relativísticos (aproximação DKH2), considerando o efeito do solvente pela aproximação CPCM. Assim, o ΔG_a foi calculado por meio da equação: $\Delta G_a = G(\text{TS}) - G(\text{I1})$, com TS e I1 correspondendo ao estado de transição e intermediário 1, respectivamente, onde a aproximação da supermolécula foi utilizada para a obtenção das espécies. Todos os cálculos foram realizados no programa ORCA 4.1.2³.

Inicialmente, a influência das LBS na previsão do ΔG_a foi avaliada, com protocolos computacionais construídos nos níveis B3LYP/PTBS/LBS (considerando 2 PTBS e 3 LBS) e B3LYP-DKH2/PTBS/LBS (considerando 3 PTBS e 3 LBS), totalizando 15 distintos protocolos computacionais. Os valores calculados (Figura 1) mostraram que os desvios relativos (DR) variaram entre 0,22% e 13,12%, para os protocolos Sapporo-DKH3-DZP-2012/jorge-DZP-DKH e jorge-DZP-DKH/DKH-def2-SVP, respectivamente. Quando um ECP foi usado para o átomo de Pt, a LBS def2-SVP apresentou o menor DR, 0,39% para def2-SVP/def2-SVP e 1,48% para LANL2TZ(f)/def2-SVP. Quando considerados os efeitos relativísticos, os protocolos Sapporo-

DKH3-DZP-2012/jorge-DZP-DKH, Sapporo-DKH3-DZP-2012/cc-pVDZ-DK e Sapporo-DKH3-TZP-2012/jorge-DZP-DKH apresentaram valores de ΔG_a dentro da faixa experimental ($\Delta G_a = 22,55 - 23,32$ kcal mol⁻¹)⁴⁻⁶.

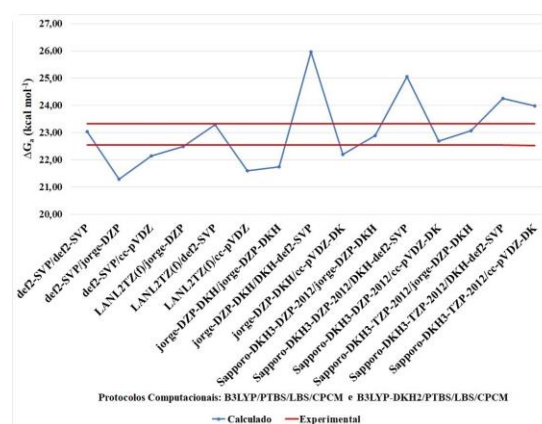


Figura 1. ΔG_a calculado com protocolos B3LYP/PTBS/LBS e B3LYP-DKH2/PTBS/LBS.

Posteriormente, os protocolos (PTBS/LBS) com valores calculados dentro da faixa experimental serão selecionados visando avaliar o papel do funcional DFT.

Conclusões

No presente estudo uma análise da função de base do ligante (LBS) na previsão computacional de ΔG_a para a primeira reação de aquação da cisplatina foi realizada. A partir dos resultados obtidos, 5 protocolos (PTBS/LBS) foram selecionados para avaliação em uma etapa posterior do papel do funcional DFT.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer as agências de fomento FAPERJ (E-26/210.070/2022 e E-26/201.336/2022 – BOLSA) e CAPES (Código de Financiamento 001) pelo apoio.

¹ Grimley E. *Inorg. Chim. Acta* **2019**, 495,118986.

² Paschoal, D. F. S. et al. *Lect. Notes. Chem.* **2021**, 107, 183.

³ Neese, F. et al. *J. Chem. Phys.* **2020**, 152, 224108.

⁴ Arpalahiti, J. et al. *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 3327.

⁵ Bancroft, D. P. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6860.

⁶ Hindmarsch, K. et al. *Inorg. Chim. Acta* **1997**, 257, 11.