

## Estudo eletrônico dos processos de redução de Complexos de Pt(IV) à Pt(II).

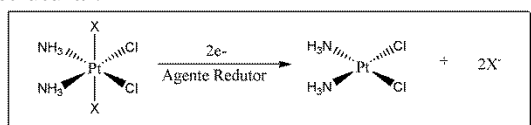
Bruna Lemes Silva (PG), Juliana Fedoce Lopes (PQ)

*LaQC- Laboratório de Química Computacional, Universidade Federal de Itajubá, Av. BPS nº1303, Bairro: Pinheirinho, 37500-903, Itajubá, MG, Brasil; brunalemessilva@gmail.com*

Palavras-chave: Complexos de Pt(IV), Orbitais Moleculares, reações de redução.

### INTRODUÇÃO

Atualmente, existe um grande interesse no desenvolvimento de uma nova geração de drogas anticâncer à base de platina incluindo complexos de Pt(IV), a fim de superar ou minimizar os efeitos tóxicos da cisplatina e carboplatina e/ou expandir o espectro terapêutico de câncer.<sup>1</sup> Apesar do mecanismo de ação desses compostos não ser totalmente conhecido, acredita-se que a redução destas espécies de Pt(IV) à complexos de Pt(II) seja uma etapa que determina a atividade anticâncer.<sup>2</sup> Em geral, variam-se os ligantes axiais e equatoriais, para alterar a lipofilicidade, carga, seletividade, segmentação e absorção celular dos complexos.<sup>3</sup> O mecanismo padrão de redução para complexos de Pt(IV) octaédricos estabelece a saída dos ligantes axiais, o que seria explicado pela simetria  $dz^2$  dos orbitais LUMO de complexos do tipo  $d^6$ . Com a redução, este orbital seria populado com elétrons, desestabilizando as ligações na direção axial e liberando os ligantes axiais. Estudos recentes sobre redução de complexos de Pt(IV) evidenciam, entretanto, ser possível a saída dos ligantes equatoriais.<sup>4,5</sup> Por envolverem a saída de ligantes, estes complexos apresentam comportamento de redução irreversível, e desta forma os potenciais padrão de redução são difíceis de serem determinados experimentalmente. Nesse sentido, metodologias de química teórica auxiliam na compreensão dos resultados experimentais obtidos, podendo, inclusive indicar o mecanismo provável de redução. Na reação do **esquema 1**, a redução está associada à saída de ligantes da esfera de coordenação e portanto, acontece um rearranjo estrutural.



**Esquema 1.** Conversão dos complexos de Pt<sup>+4</sup> em Pt<sup>+2</sup> por redução.

A redução da platina (IV) para platina (II) envolve a mudança de um arranjo octaédrico – hexacoordenado, para uma espécie quadrático-plana, envolvendo de acordo com o mecanismo clássico da química inorgânica a saída dos ligantes axiais. O objetivo deste trabalho é compreender eletronicamente os processos de redução envolvidos por meio de complexos modelo de Pt(IV), indicando possíveis mecanismos para a redução.

### MÉTODOS

Os cálculos foram feitos com o programa Gaussian 09 utilizando as metodologias DFT (funcional M06-2x) e MP2. O conjunto de funções de base 6-31g(d,p) foi aplicado para os átomos leves e o pseudopotencial LANL2DZ para o átomo de platina. Foram realizados cálculos de otimização de geometria, análise vibracional e eletrônica por meio do cálculo de população para os complexos octaédricos *cis* e *trans*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>, [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+1</sup>, [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>+2</sup>, [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>Cl]<sup>+3</sup>, [Pt(NH<sub>3</sub>)Cl<sub>5</sub>]<sup>-1</sup> e [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>]<sup>+4</sup> seguindo a análise NBO.

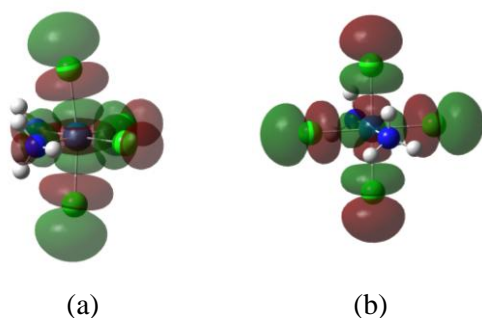
### RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os complexos tiveram suas geometrias otimizadas e foram caracterizados como mínimos locais em ambos os níveis de teoria utilizados. Todos se mantêm na geometria octaédrica, com as ligações no eixo axial mais alongadas do que as similares no plano equatorial. Utilizando cálculos NBO, verificou-se a energia dos orbitais moleculares ocupados (HOMO) e desocupados (LUMO). Nos processos de redução, os elétrons são adicionados no orbital LUMO, portanto a simetria e a energia destes orbitais se associam com o mecanismo da reação.

De forma geral, as energias dos orbitais LUMO e LUMO+1, determinados no MP2, são mais altas do que às calculadas no DFT. Em contrapartida, os orbitais HOMO são mais

estáveis no MP2 do que os obtidos pelo funcional M06-2X. Este fato faz com que o *gap* HOMO-LUMO seja sempre maior quando determinado pelo método MP2.

As superfícies que indicam as simetrias dos LUMO para os complexos *cis* e *trans* Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> estão representados na **Figura 1**.



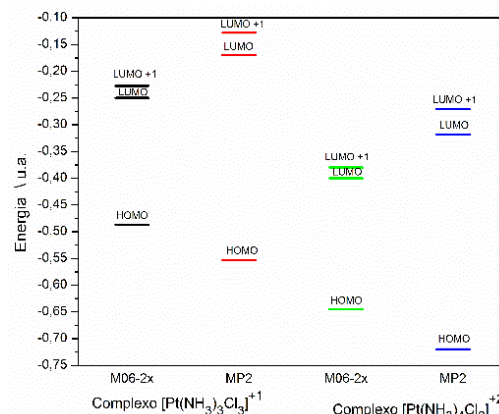
**Figura 1.** Diagrama de energia dos complexos *cis* e *trans* Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>. MP2/6-31g(d,p), isovalor=0,02.

As simetrias são confirmadas pela análise das regiões definidas e também pela composição destes orbitais descritas na análise NBO. Para o complexo *cis*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> tanto no nível M06-2X quanto para o MP2 o orbital mais energético desocupado – LUMO, a simetria descrita por esse é do tipo dz<sup>2</sup>, o que indica que aconteceria a saída dos ligantes do plano axial. O orbital LUMO +1 de simetria dx<sup>2</sup>-y<sup>2</sup>, tem energia superior ao LUMO em mais de 0,02 u.a. (M06-2x) o que garante este mecanismo. Já para o complexo *trans*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> tanto para o nível M06-2x quanto para o MP2, o orbital LUMO apresenta simetria dx<sup>2</sup>-y<sup>2</sup>, e contribuição dos orbitais atômicos p dos ligantes cloro, indicando um mecanismo de redução alternativo aos mecanismos clássicos de redução para compostos d<sup>6</sup> com geometria octaédrica. Desta forma, é possível que os ligantes do plano equatorial saiam. Para o nível LUMO +1 a simetria do tipo d<sub>z</sub><sup>2</sup>, entretanto esta energia é superior em 0,03 u.a. (M06-2x) e 0,05 u.a. (MP2) como descrito na **tabela 1**. Na Tabela 1 Δ<sub>(L+1,L)</sub>: indica a diferença energética entre os orbitais LUMO+1 e LUMO e o Δ<sub>L,H</sub> indica a diferença energética entre os orbitais LUMO e HOMO.

**Tabela 1.** Diferença energética<sup>a</sup> em u.a. (Hartree) entre orbitais para os complexos *cis* e *trans* Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>

	<i>cis</i> -Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub>		<i>trans</i> -Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub>	
	M06-2X	MP2	M06-2X	MP2
Δ <sub>L+1,L</sub>	0,02	0,03	0,03	0,05
Δ <sub>L,H</sub>	0,23	0,38	0,23	0,38

Na aproximação NBO os orbitais ligantes, mesmo que desocupados são "populados" para definição da ligação química envolvida. Por isso alguns valores de energia são negativos, mesmo definidas para orbitais desocupados.



**Figura 2.** Diagrama de energia dos complexos [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+1</sup> e [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>+2</sup>

Para o complexo triaminotricloroplatina (IV) em ambos níveis de cálculo a simetria que descreve o orbital LUMO é dz<sup>2</sup>, indicando a possível saída dos ligantes axiais. Também para o complexo tetraminodichloroplatina (IV) o orbital LUMO de simetria dz<sup>2</sup> em ambos níveis de cálculo indica a saída dos ligantes do eixo axial.

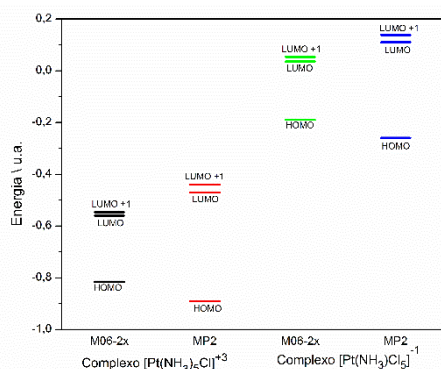
**Tabela 2.** Diferença energética em u.a. (Hartree) entre orbitais para os complexos [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+1</sup> e [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>+2</sup>

	[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ] <sup>+1</sup>		[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ] <sup>+2</sup>	
	M06-2X	MP2	M06-2X	MP2
Δ <sub>L+1,L</sub>	0,02	0,04	0,02	0,05
Δ <sub>L,H</sub>	0,24	0,38	0,24	0,40

O orbital LUMO +1 tem energia superior ao LUMO em 0,02 u.a. (M06-2x) e 0,04 u.a. (MP2) para o complexo [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+1</sup> e 0,02 u.a. (M06-2x) e 0,05 u.a. (MP2) para o complexo [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>+2</sup>, como descrito na **Tabela 2**. Por a diferença energética entre o LUMO e o LUMO+1 é relativamente alta, 12,55 kcal mol<sup>-1</sup> (M06-2x) pode-se dizer que a reação de redução em ambos complexos aconteceria ocupando o LUMO, indicando a saída dos ligantes axiais, como prevê o mecanismo convencional.

Na Figura 3, são apresentados os níveis de energia para os íons complexos [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>Cl]<sup>+3</sup> e [Pt(NH<sub>3</sub>)Cl<sub>5</sub>]<sup>-1</sup>. Para o complexo pentaminocloroplatina(IV) tanto no nível M06-2X quanto para o MP2 o orbital mais energético desocupado – LUMO, a simetria descrita por esse é do tipo dz<sup>2</sup>, o que indica que aconteceria a saída dos ligantes do eixo axial. Para o complexo

aminopentacloroplatina (IV) o orbital LUMO é descrito pela simetria  $dx^2-y^2$ , mais uma vez indicando que um mecanismo alternativo ao clássico pode acontecer.



**Figura 3.** Diagrama de energia dos complexos  $[Pt(NH_3)_5Cl]^{+3}$  e  $[Pt(NH_3)Cl_5]^{-1}$

**Tabela 3.** Diferença energética entre orbitais para os complexos  $[Pt(NH_3)_5Cl]^{+3}$  e  $[Pt(NH_3)Cl_5]^{-1}$

	$[Pt(NH_3)_5Cl]^{+3}$		$[Pt(NH_3)Cl_5]^{-1}$	
	M06-2X	MP2	M06-2X	MP2
$\Delta_{L+1,L}$	0,01	0,03	0,02	0,03
$\Delta_{L,H}$	0,26	0,42	0,23	0,37

O orbital LUMO +1 tem energia superior ao LUMO em 0,01 u.a. (M06-2x) e 0,03 u.a. (MP2) para o complexo  $[Pt(NH_3)_5Cl]^{+3}$ , novamente, analisando a diferença de energia entre os orbitais LUMO e LUMO+1, pode-se dizer que a reação de redução aconteceria com a entrada dos dois elétrons ocupando apenas o LUMO, de menor energia. No complexo  $[Pt(NH_3)Cl_5]^{-1}$  o orbital LUMO+1 tem energia superior ao LUMO em 0,02 u.a. (M06-2x) e 0,03 u.a. (MP2), neste caso a reação aconteceria preferencialmente com a saída dos ligantes equatoriais, de acordo com a simetria  $dx^2-y^2$  deste orbital.

Completando a série destes complexos "modelo", realizamos também a análise para o complexo hexaminoplatina (IV). tanto no nível M06-2X quanto para o MP2 o orbital mais energético desocupado – LUMO, a simetria descrita por esse é do tipo  $dz^2$ , entretanto a simetria do LUMO+1 é  $dx^2-y^2$ .

**Tabela 4.** Diferença energética entre orbitais para o complexo  $[Pt(NH_3)_6]^{+4}$

	$[Pt(NH_3)_6]^{+4}$	
	M06-2X	MP2
$\Delta_{L+1,L}$	0,00	0,00
$\Delta_{L,H}$	0,36	0,53

Os orbitais LUMO e LUMO +1 apresentam energias praticamente degeneradas (como mostrado na **tabela 4**), e desta forma conclui-se que ambos os mecanismos poderão ocorrer, com a saída dos ligantes equatoriais e/ou axiais.

Como perspectivas futuras, há pretensão de se incluir o efeito do solvente (água e plasma), para se entender os processos de redução em solução. A perspectiva é que a simetria dos orbitais não se altere, mas que a energia seja modulada pelos efeitos do solvente. Outro aspecto a ser estudado, é a alteração de outros ligantes que podem ser doadores ou receptores de elétrons, para prever como estes mudam as propriedades eletrônicas e estruturais. Estes cálculos já estão sendo conduzidos e espera-se obter os resultados para apresentação no evento.

## CONCLUSÃO

O entendimento dos processos de redução é extremamente importante para elucidar o mecanismo de ação destas moléculas modelo. Portanto, estudar as propriedades de simetria e energia envolvem os orbitais de fronteira, sabendo-se que a energia do LUMO pode ser relacionada com o potencial de redução, e que sua simetria está relacionada com o complexo de Pt(II) a ser gerado, novas relações poderão ser obtidas para estabelecer estrutura na síntese de novos compostos poderá ser feita. Além disso, o mecanismo de ação deverá ser explorado, no sentido de incluir o mecanismo não tradicional que envolve a saída dos ligantes equatoriais.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à CAPES, FAPEMIG, CNPq, RQ-MG e ao PPGMQ-MG pelo apoio.

<sup>1</sup> Ren, Y; *et al. Transition Met Chem*, v.40: p.347–353, 2015.

<sup>2</sup> Silva, G.B.; Vargas, M.D. *Revista Virtual Química*, v.4: p.102-117, 2012

<sup>3</sup> Wexselblatt, E., E. Yavin, and D. Gibson. *Angewandte Chemie International Edition*. v.52: p. 6059-6062, 2013.

<sup>4</sup> Nemirovski, A., Gibson, D. et.al; *Chem. Commun.*, v.46:p.1842–1844, 2010.

<sup>5</sup> Lippard. S.J, Graf, N., *Advanced Drug Delivery Review.*, p.993-1004, 2012.