

## Análise termodinâmica e cinética de reações de mecanismo de ação para Compostos de Platina (II) Análogos a cisplatina com ligantes derivados de terpenos.

Lucas Chuman Santana (IC), Juliana Fedoce Lopes(PQ)

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

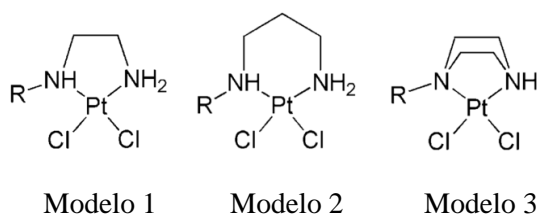
Palavras-chave: DFT, Mecanismo de ação da cisplatina, Parâmetros Termodinâmicos.

### INTRODUÇÃO

A cisplatina é uma das drogas mais eficientes e utilizadas para o tratamento do câncer<sup>1</sup>. Entretanto oferece alguns problemas, sendo baixa solubilidade e efeitos colaterais indesejados como: nefrotoxicidade, cardiotoxicidade, ototoxicidade, toxidez ao trato intestinal, entre outros<sup>2</sup>. Atualmente há mais de 3000 complexos análogos à cisplatina, porém nenhum está à altura da cisplatina<sup>3</sup>. Por esse motivo há uma busca por complexos de platina (II), a fim de que suas propriedades sejam melhoradas em relação à cisplatina e nesse contexto o estudo tem como principal objetivo utilizar a química computacional para determinar propriedades como: geometria, estabilidade energética, lipofilicidade e barreira de ativação na reação de substituição dos ligantes cloro por ligantes aquo de 12 complexos análogos a cisplatina.

### METODOLOGIA

Todos os cálculos foram realizados nos computadores do LaQC, através do software Gaussian 09, com a metodologia DFT, funcional M062x, função de base para os átomos leves 6,31g(d,p) e pseudo potencial LanL2DZ para o átomo de platina. Os 12 complexos estudados foram divididos em três modelos para a facilitação em sua identificação. De acordo com a **Fig. 1**.



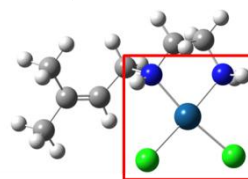
**Figura 1** – Representação simplificação dos 12 complexos estudados em três modelos base. (R=C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>, C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>)

Com os modelos representados na **Fig. 1**, e alterando somente a ramificação lateral, por

quatro derivados de óleos essenciais: Prenila, Farnesila, Geranila e seu isômero Nerila.

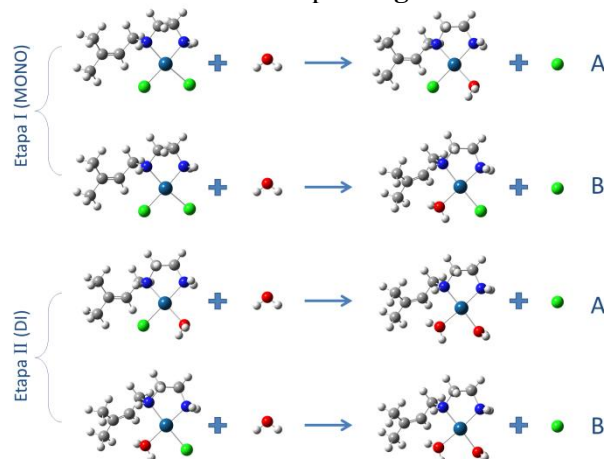
### RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste resumo são apresentados os resultados para somente um dos doze complexos cuja estrutura é a mais simplificada (MOD1-R=C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>), os outros complexos seguem o mesmo comportamento. Os complexos apresentam estrutura quadrática plana, os ligantes cloro e amino ligados de forma análoga a cisplatina, conforme ilustra a **Fig 2**.



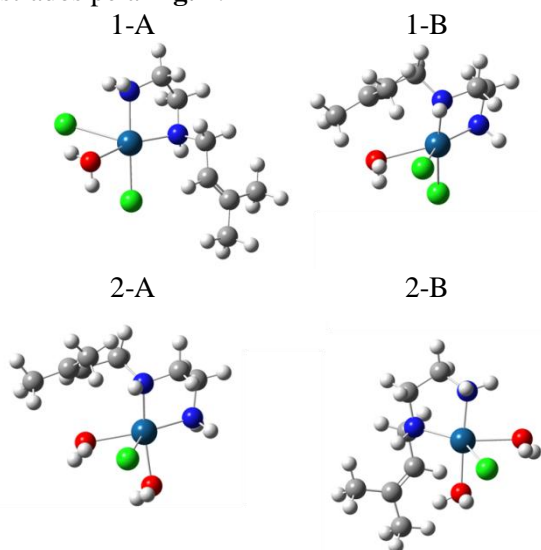
**Figura 2** - Estrutura de mínimo local para Modelo 1 -R=C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>

As reações apresentam uma etapa de substituição a mais (em relação à cisplatina) devido a não simetria destes complexos. Assim a entrada do ligante aquo fornece propriedades diferentes ao complexo, conforme a posição que este ligante ocupa no lugar do cloro. As reações envolvidas estão descritas pela **Fig. 3**.



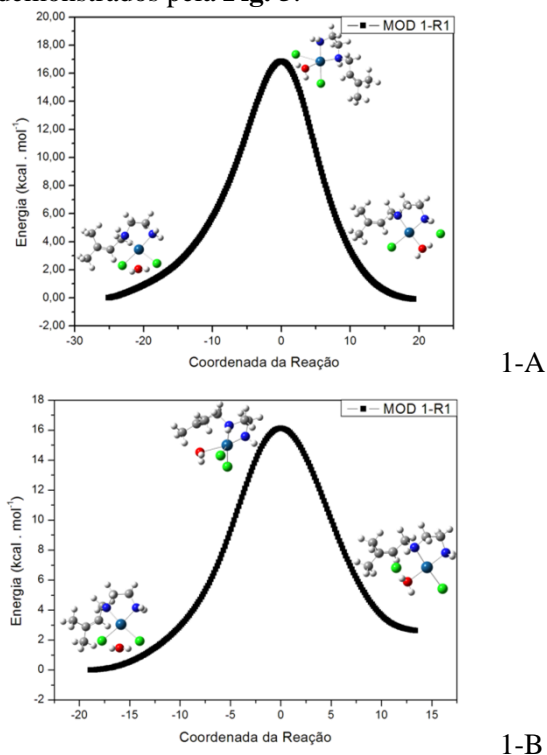
**Figura 3** – Equação representante da substituição dos ligantes cloro por ligantes amino.

Após a obtenção dos parâmetros termodinâmicos dos complexos de forma isolada, identificou os estados de transição para cada reação. Os estados de transição obtidos possuem estrutura bipirâmide trigonal, como esperado para compostos quadráticos planos. Os TS estão ilustrados pela **Fig. 4**.



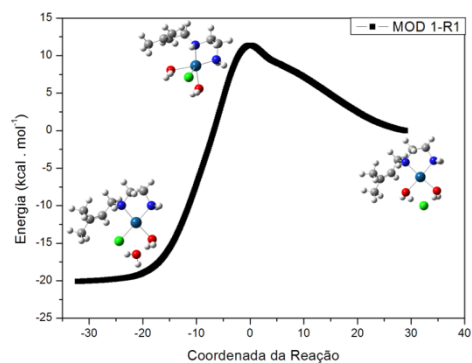
**Figura 4** - Estruturas de estados de transição do modelo 1 com ramificação R= C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>.

Em seguida com os cálculos de IRC, verificou-se como ocorreu a substituição dos ligantes, ou seja, o caminho percorrido por cada ligante. Confirmando que os TS pertencem às reações descritas, fornecendo a estrutura dos reagentes e produtos intermediários. Os cálculos de IRC estão demonstrados pela **Fig. 5**.

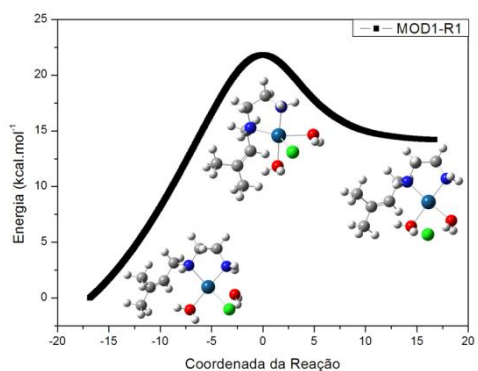


1-A

1-B



2-A

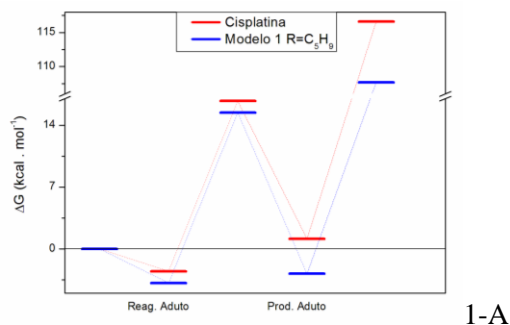


2-B

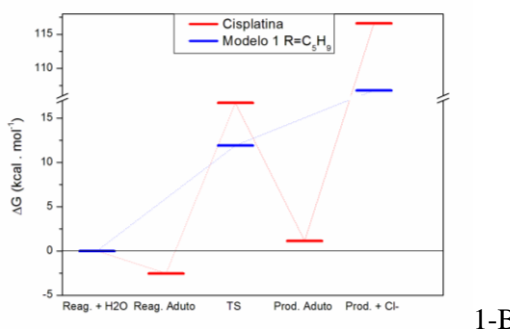
**Figura 5** - Caminho de reação das etapas reacionais.

Por fim otimizando os produtos e reagentes obtidos pelo IRC determinou os parâmetros termodinâmicos e cinéticos envolvidos na reação com reagente e produtos intermediários. A energia de ativação possui um módulo inferior ao da cisplatina, assim como a energia livre de Gibbs. Verifica-se que para o caso dos reagentes e produtos isolados tem-se um valor enorme, isto porque os produtos possuem energia superior ao estado de transição, devido ao desbalanceamento de cargas da reação, fato também observado para o processo reacional da cisplatina. Outro fator é não ter adicionado o efeito solvente para descrever melhor o sistema biológico. As barreiras de energia para as etapas estão ilustradas na **Fig. 6**. Para os 12 complexos analisados, tem-se uma energia de ativação em torno de 15 kcal mol<sup>-1</sup>, com uma variação de 5 kcal mol<sup>-1</sup> em relação a cisplatina, sendo um fator significativo na velocidade da reação, pois a velocidade de reação é descrita pela equação de Arrhenius<sup>5</sup>, ou seja, esta descrita por uma exponencial, logo torna a velocidade de reação mais sensível a qualquer variação na energia de ativação.

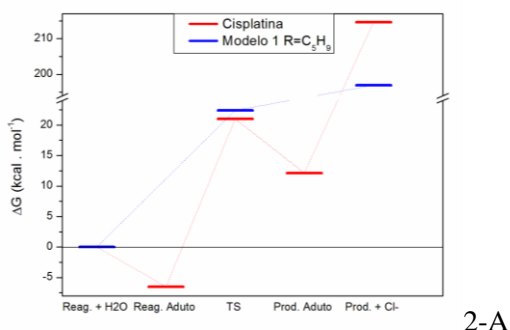
É observado para alguns complexos (etapa 2-A da **Fig. 6**) uma energia de ativação superior a da cisplatina, com 1,7 kcal.mol<sup>-1</sup>, no entanto em sua maioria os complexos apresentam menor energia de ativação, ou seja, maior velocidade de substituição que a cisplatina.



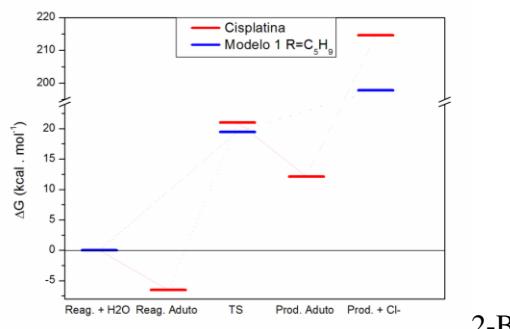
1-A



1-B



2-A



2-B

**Figura 6** - Comparação dos parâmetros termodinâmicos da cisplatina (vermelho) com os complexos (azul), em específico para o modelo 1  $R = C_5H_9$ .

Um exemplo é o complexo apresentado ao longo do trabalho (MOD1  $R=C_5H_9$ ) que apresenta a menor energia de ativação para a primeira etapa de substituição (monoquo) com energia de 11,9  $kcal.mol^{-1}$ .

Para a segunda etapa de substituição o complexo com maior velocidade de substituição é o complexo MOD3  $R=C_{15}H_{25}$ .

Em relação a variação da energia livre de Gibbs observa-se que o complexo MOD3  $R=C_{15}H_{25}$  é o mais espontâneo (mais negativo) e para a segunda etapa, tem-se o MOD3  $R=C_{10}H_{17}$ , com energia de 88,77  $kcal.mol^{-1}$  e 168,63  $kcal.mol^{-1}$  respectivamente.

Reforçando o fato de que a análise com os reagentes e produtos intermediários representam melhor a reação, por eliminar o desbalanceamento de cargas, entretanto a otimização e análise vibracional dos reagentes e produtos do IRC ainda esta em andamento.

## CONCLUSÃO

Os parâmetros termodinâmicos e cinéticos para os intermediários (adutos) descrevem melhor a reação, por não possuírem o desbalanceamento de carga.

Os parâmetros termodinâmicos e cinético dos complexos estão melhorados em relação a cisplatina, pois a energia de ativação das reações é menor e a energia livre de Gibbs mais negativa, resultando em reações mais rápidas e mais espontâneas.

## AGRADECIMENTOS

Os autores são gratos ao suporte dado pelas agencias de fomento FAPEMIG, CNPQ e RQ-MG.

<sup>1</sup> Lopes, J.F., et al., Journal of Chemical Physics, 2008. **128**(16): p. 14.

<sup>2</sup> Lippard, S. J. E.R.J., Chem. Rev, 1999. **99**: p. 2467-2498.

<sup>3</sup> Wilson, J.J., J.F. Lopes, and S.J. Lippard, Inorganic Chemistry, 2010. **49**(11): p. 5303-5315.

<sup>4</sup> Kai-Chi Lau, J. and Deubel, D. V., Journal of Computational Chemistry. 2005, 2, p. 103-106.

<sup>5</sup> Cramer, C., J., Essentials of Computational Chemistry: theories and models. 2<sup>a</sup> edition. England: John Wiley & Sons Ltd, 2004