

Universidade do Estado do Rio de Janeiro Programa de Pós-Graduação em Química Instituto de Química

Lisandra Paulino dos Santos

Estabilidade molecular de compostos de inclusão baseados em ciclodextrinas e complexos de platina(ii) com atividade antitumoral

Rio de Janeiro 2024 Lisandra Paulino dos Santos

# Estabilidade molecular de compostos de inclusão baseados em ciclodextrinas e complexos de platina(II) com atividade antitumoral



Orientador: Prof. Dr. Leonardo Aparecido de Souza

Coorientador: Prof. Dr. Leonardo Baptista

Rio de Janeiro 2024

## CATALOGAÇÃO NA FONTE UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CTC/Q

S237	Santos, Lisandra Paulino dos.
	Estabilidade molecular de compostos de inclusão baseados em ciclodextrinas e complexos de platina(II) com atividade antitumoral. – 2024. 116 f.
	Orientador (a): Leonardo Aparecido de Souza Leonardo Baptista
	Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Química.
	1. Ciclodextrinas – Teses. 2. Câncer – Teses. I. Souza, Leonardo Aparecido de. II. Baptista, Leonardo. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Química. IV. Título.

CDU 547.454

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Sandr Assinatura

18 de fevereiro 2025 Data

Lisandra Paulino dos Santos

# Estabilidade molecular de compostos de inclusão baseados em ciclodextrinas e complexos de platina(II) com atividade antitumoral

Dissertação apresentada, como requisito para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em: 22/07/2024

Banca Examinadora:

Prof.º Dr. Leonardo Aparecido de Souza (Orientador)

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

parelin

Prof.<sup>a</sup> Dra. Jaqueline Dias Senra Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Prof.º Dr. Thiago Messias Cardozo

Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Rio de Janeiro

2024

# DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe e meu irmão, que são a base de tudo que eu sou.

#### AGRADECIMENTOS

A Leonardo Aparecido de Souza, meu orientador e amigo, por me acolher nessa nova fase, se dedicar ao trabalho e aos seus alunos, por acreditar em mim e me incentivar a dar o meu melhor. Sua presença segura e estimulante foi imprescindível para a elaboração e desenvolvimento deste trabalho.

A Leonardo Baptista, meu coorientador, cujo apoio e incentivo foram imprescindíveis para o início dessa etapa tão importante para minha carreira acadêmica.

A agência de fomento CAPES pela bolsa de mestrado.

A coordenação do PPGQ pela oportunidade e fins para desenvolver esse trabalho.

Aos meus amigos do PPGQ, Sabrina Teixeira e Renan Tostes, que estiveram ao meu lado, me incentivaram e me acolheram durante esses últimos três meses de preparação para a qualificação e defesa.

Aos meus amigos de longa data, Jessica, Thaisa, Henrique, Ana Carolina e Guilherme, que mesmo de longe se fizeram presente e comemoraram comigo a finalização desse ciclo.

A minha mãe, Elisangela, pelo apoio e incentivo para não desistir de seguir a carreira que eu realmente quero.

Em algum lugar, há algo incrível esperando para ser descoberto. *Carl Sagan* 

#### RESUMO

SANTOS, L. P. dos. *Estabilidade molecular de compostos baseados em ciclodextrinas e complexos de platina(II) com atividade antitumoral*. 2024. 116 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

O complexo de cisplatina e alguns de seus derivados são amplamente empregados como fármacos no tratamento de vários tipos de câncer. Apesar de sua eficácia, esses compostos apresentam inúmeros efeitos colaterais que podem limitar sua administração durante a quimioterapia. Entretanto, diversos estudos propõem melhorias da atividade biológica dessas substâncias a fim de causar menos desconforto para o paciente. Uma destas abordagens é a formação de compostos de inclusão com ciclodextrinas. Em geral, o composto de inclusão tem como objetivo aumentar a solubilidade em água de fármacos menos polares, transportá-los e liberá-los controladamente. Neste trabalho de dissertação, foram realizados cálculos da teoria do funcional de densidade (DFT) para avaliar a relação estrutura-estabilidade em fase gasosa e aquosa de 44 estruturas de compostos de inclusão formados pelos fármacos de cisplatina, carboplatina, nedaplatina, oxaliplatina, heptaplatina e lobaplatina e as macromoléculas hospedeiras de β-ciclodextrina e y-ciclodextrina. Os resultados demonstraram que o anel da ciclodextrina se deforma após o processo de inclusão a fim de minimizar efeitos eletrônicos repulsivos e ao mesmo tempo favorecer a formação de ligações de hidrogênio intermoleculares entre os ligantes dos complexos de platina(II) e os grupos oxigenados da ciclodextrina. Ligações de hidrogênio intramolecular entre as hidroxilas secundárias da ciclodextrina também contribuíram para a estabilidade molecular dos compostos estudados. O modelo de reação adotado revelou que a formação de todos os compostos de inclusão foi termodinamicamente favorável em meio aquoso, considerando o efeito implícito do solvente quando o nível M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP foi empregado. Isso sugere que as geometrias obtidas para os compostos de inclusão podem representar um pequeno conjunto das estruturas que podem existir em equilíbrio dinâmico em fase aquosa. Os cálculos dos deslocamentos químicos de RMN de <sup>1</sup>H em fase aquosa revelaram ser possível estimar a posição relativa do complexo de platina(II) na cavidade da ciclodextrina e identificar as deformações estruturais sofridas pela macromolécula hospedeira.

Palavras-chave: complexos de platina(II); câncer. ciclodextrinas; DFT; RMN de <sup>1</sup>H.

#### ABSTRACT

SANTOS, L. P. dos. *Molecular stability of compounds based on cyclodextrins, and platinum(II) complexes compounds with antitumor activity.* 2024. 116 p. Dissertation (Master's Degree in Chemistry) - Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Cisplatin and its derivatives are widely used as antitumor agents to treat several types of cancers. Despite their efficacy, these compounds have several side effects that can interrupt the treatment. Nonetheless, various studies propose modifications to reduce these disadvantages associated with platinum(II) complexes. A quite simple approach is the encapsulation of the drug in cyclodextrins. The inclusion complexes have the goal of improving the aqueous solubility of apolar drugs, in addition to preventing their deactivation before achieving their cellular target. In this dissertation project, density functional calculations were performed to evaluate the relation between structure-stability in the gaseous and aqueous phase of 44 inclusion compounds of the drugs cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, nedaplatin, lobaplatin, and heptaplatin with host macromolecules  $\beta$ -cyclodextrin and  $\gamma$ -cyclodextrin. After the optimization calculations, it was possible to notice a ring deformation on the cyclodextrins associated with a minimization of repulsive electronic effects while favoring intermolecular hydrogen bonds between the monomers. Intramolecular hydrogen bonds of the secondary hydroxyl groups in the cyclodextrins also contribute to the system stabilization. With the model reaction considered, all the inclusion compounds were thermodynamically favorable in the aqueous phase, applying the implicit solvent model in association with M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP level. This result suggests that the chemical structures could represent a small set of structures in a dynamic equilibrium of the system in an aqueous phase. The calculations of <sup>1</sup>H NMR chemical shifts in the aqueous phase revealed that it was possible to estimate the relative position of the platinum(II) complex in the cyclodextrin cavity and identify the structural deformations suffered by the host macromolecule.

Keywords: platinum(II) complexes; cancer. cyclodextrin; DFT; <sup>1</sup>H NMR.

- Figura 2.1 Esquema da reação de troca de ligantes da cisplatina em meio aquoso. 23
   Os complexos 2 e 4 são os precursores do aduto formado com o DNA.....
- Figura 2.2 Representação dos principais adutos formados entre a cisplatina e o 24 DNA, sendo a ocorrência desses adutos em 65%, 25% e 3-5%, respectivamente.....
- Figura 2.3 Estruturas propostas para a interação de cisplatina monossubstituída (a- 24 d) e dissubstituída (e-h) com as bases nitrogenadas guanina (1, 3, 5 e 7) e adenina (2, 4, 6 e 8) no nível de teoria B3LYP/LACVP\*\*/6-31G(d,p).....
- Figura 2.4 Estrutura química de outros complexos de platina(II) com atividade 27 antitumoral aprovados mundialmente (carboplatina e oxaliplatina) e em países específicos (nedaplatina lobaplatina, heptaplatina, miriplatina e dicicloplatina).....
- Figura 2.5 Estruturas das ciclodextrinas com as respectivas dimensões geométricas 32 obtidas por difração de raios-x das três espécies naturais mais usadas.....
- Figura 2.6 Possíveis relações estequiométricas hóspede-hospedeiro em compostos 34 de inclusão formados com CD.....
- Figura 3.1 Geometrias de partida dos componentes utilizados para compor os 40 modelos dos compostos de inclusão Pt(II)@CD.....
- Figura 3.2 Esquema ilustrando a modelagem das estruturas de partida dos 41 compostos de inclusão em função da orientação dos grupos transportador (GT) e de saída (GS) dos complexos de platina(II).....
- Figura 4.1 Estruturas dos complexos de platina(II) otimizadas em fase gasosa no 46 nível de teoria M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP.....
- Figura 4.2 Esquema representando a definição dos ângulos avaliados na esfera de 47 coordenação dos complexos de platina(II).....

## Figura 4.3 – Ciclodextrinas isoladas otimizadas no nível M06-2X/LANL2DZ/def2- 48 SVP. (a) Esquema para determinação do perímetro dos polígonos

definidos na cavidade da  $\beta$ -CD e  $\gamma$ -CD. (b) Esquema de identificação dos ângulos de torsão.....

- Figura 4.4 Estruturas dos compostos de inclusão otimizadas no nível M06- 50 2X/LANL2DZ/def2-SVP formadas pela β-CD e os fármacos cisplatina, carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina.....
- Figura 4.5 Estruturas dos compostos de inclusão otimizadas no nível M06- 51 2X/LANL2DZ/def2-SVP formadas pela γ-CD e os fármacos cisplatina, carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina.....
- Figura 4.6 Estruturas do complexo lobaplatina isolado e os compostos formados 55 com a β-CD para os dois níveis teóricos usados.....
- Figura 4.7 Estruturas do complexo lobaplatina isolado e os compostos formados 56 com a γ-CD para os dois níveis teóricos usados.....
- Figura 4.8 Estruturas do complexo heptaplatina isolado e os compostos formados 57 com a β-CD para os dois níveis teóricos usados.....
- Figura 4.9 Estruturas do complexo heptaplatina isolado e os compostos formados 58 com a γ-CD para os dois níveis teóricos usados.....
- Figura 4.10 Estruturas dos compostos de inclusão com maior desvio do ângulo 60
  diedro das ciclodextrinas empregadas.....
- Figura 4.11 Estruturas dos compostos de inclusão classificados como mais e menos 63
   estáveis eletronicamente obtidas com o nível teórico M06-2X/LANL2DZ/6-31G(d,p).....
- Figura 4.12 Curvas de energia livre de Gibbs de solvatação obtidas com a 76
   abordagem SMD das estruturas otimizadas com o nível teórico M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP...
- Figura 4.13 Deslocamentos químicos calculados para os núcleos de <sup>1</sup>H da molécula 80
   de cisplatina isolada (a) e na geometria do composto de inclusão formado com a β-CD (b) ......
- Figura 4.14 Deslocamentos químicos calculados para os núcleos de <sup>1</sup>H da molécula 82
   carboplatina isolada (a) e na geometria do composto de inclusão formado com a β-CD...
- Figura 4.15 Deslocamentos químicos calculados para os núcleos de <sup>1</sup>H da molécula 84
   oxaliplatina isolada (a) e na geometria do composto de inclusão formado com a β-CD......

- Figura 4.16 Deslocamentos químicos calculados para os núcleos de <sup>1</sup>H da molécula 86
   carboplatina isolada (a) e na geometria do composto de inclusão formado com a β-CD......
- Figura 4.17 Identificação dos núcleos de <sup>1</sup>H dos anéis de glicose para a análise do 87
   RMN de <sup>1</sup>H da β-CD.....
- Figura A1 Estruturas dos compostos de inclusão otimizadas no nível M06- 105 2X/LANL2DZ/6-31G(d,p) formadas pela β-CD e os fármacos de platina(II) cisplatina, carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina.....
- Figura A2 Estruturas dos compostos de inclusão otimizadas no nível M06- 106 2X/LANL2DZ/6-31G(d,p) formadas pela γ-CD e os fármacos de platina(II) cisplatina, carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina.....
- Figura A3 Distribuição das cargas CHelpG para os complexos de lobaplatina e 107 heptaplatina otimizados isoladamente para os dois níveis teóricos utilizados.....
- Figura A4 Deslocamentos químicos de <sup>1</sup>H calculados para os núcleos de H da β- 108
   CD isolada (a) e nas geometrias dos compostos de inclusão formados com cisplatina (b), carboplatina (c) e oxaliplatina (d).....

## LISTA DE TABELAS

Tabela	Complexos de platina(II) estudados com a identificação dos seus	41	
3.1 –	respectivos grupos de saída (GS – ligantes aniônicos) e grupos		
	transportadores (GT – ligantes nitrogenados)		
Tabela	Valores médios das distâncias de ligação (Å) e dos ângulos (°) da esfera de	52	
4.1 –	coordenação dos complexos de platina(II) após o processo de		
	inclusão		
Tabela	Parâmetros energéticos em kcal mol-1 (p= 1 atm, T=298,15 K) para os	66	
4.2 –	compostos Pt(II)@β-CD otimizados no nível M06-2X/LANL2DZ/6-		
	31G(d,p)		
Tabela	Parâmetros energéticos em kcal mol-1 (p= 1 atm, T=298,15 K) para os	67	
4.3 –	compostos Pt(II)@y-CD otimizados no nível M06-2X/LANL2DZ/6-		
	31G(d,p)		
Tabela	Parâmetros energéticos em kcal mol-1 (p= 1 atm, T=298,15 K) para os	70	
4.4 –	compostos Pt(II)@β-CD otimizados no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-		
	SVP		
Tabela	Parâmetros energéticos em kcal mol-1 (p= 1 atm, T=298,15 K) para os	73	
4.5 –	compostos Pt(II)@y-CD otimizados no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-		
	SVP		
Tabela	Identificação dos grupos funcionais dos núcleos de H avaliados na análise	88	
4.6 –	de RMN de <sup>1</sup> H da $\beta$ -CD e seus valores experimentais de $\delta^{1}$ H		
Tabela	Esquema ilustrando a modelagem das estruturas de partida dos compostos 89		
4.7 –	de inclusão em função da orientação dos grupos transportador (GT) e de		
	saída (GS) dos complexos de		
	platina(II)		
Tabela	Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) médios da esfera de	109	
A1 –	experimentais		
Tabela	Ligações de hidrogênio intramoleculares presentes nas ciclodextrinas	109	
A2 –	isoladas para os dois níveis teóricos empregados M06-2X/LANL2DZ/6-		
	31G(d,p) e M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP		

Tabela	Valores dos ângulos diedros (°) dos ligantes nitrogenados nos complexos	110
A3 –	de lobaplatina e heptaplatina antes e após o processo de	
	inclusão	
Tabela	Valores dos ângulos diedro ∠C1O*C4C5 e ∠O**C4C5C6 para os anéis	111
A4 –	de glicose das ciclodextrinas utilizadas para os compostos de	
	inclusão	
Tabela	Ligações de hidrogênio intra e intermoleculares observadas nos compostos	112
A5 –	de inclusão com a β-CD	
Tabela	Ligações de hidrogênio intra e intermoleculares observadas nos compostos	113
A6 –	de inclusão com a γ-CD	
Tabela	Energia livre de Gibbs de solvatação em água e o momento de dipolo para	114
A7 –	os componentes isolados (ciclodextrinas e complexos de platina(II)) e para	
	os compostos de inclusão obtidos com o nível teórico M06-	
	2X/LANL2DZ/def2-SVP usando a abordagem SMD	
Tabela	$\delta^{1}$ H experimentais e os valores obtidos no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-	115
A8 –	TZVP-(PCM H <sub>2</sub> O) para os complexos de platina(II) isolados e nas	
	geometrias dos compostos de inclusão com a β-CD	
Tabela	$\delta^{1}$ H experimentais e os valores obtidos no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-	116
A9 –	TZVP-(PCM H2O) para os complexos de platina(II) isolados e nas	
	geometrias dos compostos de inclusão com a β-CD	

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

α-CD	Alfa-Ciclodextrina
β-CD	Beta-ciclodextrina
γ-CD	Gama-Ciclodextrina
BSSE	Erro de Superposição das Funções de Base
CD	Ciclodextrinas
cDDP	Cisplatina
СР	Counterpoise
DNA	Ácido desoxirribonucleico
$\delta^{1}\mathrm{H}$	Deslocamento químico do núcleo de <sup>1</sup> H
DFT	Density Functional Theory
ECP	Potenciais do Caroço Efetivo
FDA	Food and Drugs Administration
GLOBOCAN	Global Cancer Statistics
GS	Grupo de saída
GT	Grupo transportador
HF	Hartree-Fock
НОМО	Highest occupied molecular orbital
HP-β-CD	Hidroxipropil-Beta-Ciclodextina
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
mM	Mili molar
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCM	Polarizable Continuum Model
RM-β-CD	Randomized methylated-Beta-Ciclodextrina
RMN	Ressonância magnética nuclear
SB-β-CD	Sulfobutil-Beta-Ciclodextrina
SEP	Superficie de energia potencial
SP	Single point

# SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	18
1	OBJETIVOS	20
1.1	Objetivo geral	20
1.2	Objetivos específicos	20
2	REVISÃO BIBLIOFRÁFICA	21
2.1	Câncer	21
2.2	Cisplatina e sua atividade antitumoral	22
2.3	Relação estrutura-atividade-efeitos colaterais de fármacos de platina(II)	26
2.4	Alternativas para a redução da inespecificidade de complexos de platina(II)	29
2.4.1	Alterações da estrutura química de complexos de platina(II)	30
242	Aprimoramento da atividade biológica de fármacos por meio de compostos de	31
2.4.2	inclusão ou encapsulamento	
2.5	Caracterização de sistemas hospedeiro-hóspede por RMN <sup>1</sup> H	37
3	METODOLOGIA	39
3.1	Modelagem molecular dos compostos de inclusão Pt(II)@CD	39
2.2	Cálculos dos parâmetros energéticos e termodinâmicos de formação dos	42
3.2	compostos de inclusão	
2.2	Reconhecimento molecular hospedeiro-hóspede dos compostos de inclusão	45
5.5	Pt(II)@β-CD por RMN de <sup>1</sup> H	
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	46
4.1	Análise estrutural dos complexos Pt(II) e ciclodextrinas isolados	46
4.2	Análise estrutural dos compostos de inclusão	49
4.3	Estabilidade molecular dos compostos de inclusão	62
4.4	Energia livre de Gibbs de solvatação de compostos de inclusão	75
4.5	Reconhecimento molecular hóspede-hospedeiro por RMN de <sup>1</sup> H	77
4 5 1	<u>δ <sup>1</sup>H dos complexos de platina(II) isolados e na forma dos compostos Pt(II)@β-</u>	78
4.5.1	<u>CD</u>	
4.5.1.1	Complexo de cisplatina e seu composto de inclusão cisplatina@β-CD	78
4.5.1.2	Complexo de carboplatina e seu composto de inclusão carboplatina@ $\beta$ -CD(A)	81
4.5.1.3	Complexo de oxaliplatina e seu composto de inclusão oxaliplatina@β-CD(A)	83

	Complexo de nedaplatina e seu composto de inclusão nedaplatina@ $\beta$ -CD(A)	85
4.5.2	<u>δ <sup>1</sup>H da β-CD isolada e na geometria dos compostos de inclusão Pt(II)@β-CD</u>	87
	CONCLUSÕES	91
	REFERÊNCIAS	94
	APÊNDICE: Resultados adicionais	105

#### INTRODUÇÃO

18

O câncer é uma doença com alta taxa de ocorrência ao redor do mundo e as previsões indicam um aumento generalizado de sua incidência nos próximos anos. Sua causa definitiva ainda é incerta, mas pode ser influenciada por fatores genéticos, ambientais e alguns hábitos como alimentação baseada em produtos ultraprocessados, exposição intensa a radiação solar, entre outros (Frick et al., 2023). Dentre os casos de pacientes afetados por tumores sólidos localizados nas regiões do tronco, pescoço e cabeça, estima-se que cerca de 50% deles são submetidos a um tratamento quimioterápico com algum fármaco de platina(II). Neste contexto, apesar da cisplatina ou cis-(diaminodicloro)platina(II) ou cDDP ainda ser considerado o metalofármaco de platina(II) de maior eficácia, seu uso contínuo pode causar efeitos colaterais severos no organismo. Isso ocorre pois o complexo não é seletivo, podendo interagir com proteínas e outras biomoléculas, em particular com aquelas que possuem um grupo tiol livre. Estas reações indesejadas são responsáveis por desativar o fármaco e diminuir sua biodisponibilidade no alvo principal, o DNA da célula cancerígena (Deng et al., 2023). A fim de minimizar efeitos adversos causados pela cisplatina, diversos complexos derivados dela têm sido sintetizados e testados in vitro e in vivo nas últimas décadas (Ciarimboli, 2021). Existem outros dois metalofármacos de platina(II) utilizados para o tratamento de câncer a nível mundial, que são a carboplatina e oxaliplatina. Além deles, várias outras substâncias estão em fase de teste de acordo com a FDA (Food and Drug Administration), como por exemplo a nedaplatina, heptaplatina e lobaplatina, que já são aprovadas para uso clínico na Japão, Coreia e China respectivamente. Essas substâncias demonstraram ser mais solúveis em água e apresentam menos efeitos colaterais em relação à cisplatina, mas o paciente ainda está sujeito a reações adversas (Deng et al., 2023). Na literatura é possível encontrar vários trabalhos que visam propor uma solução alternativa para os principais compostos utilizados nos protocolos atuais de tratamento de câncer. Considerando a linha de pesquisa de metalofármacos de platina(II), o que se tem proposto é a substituição dos ligantes aniônicos e amino do complexo por outros grupos a fim de potencializar a atividade biológica seletiva desses candidatos à fármacos. Além disso, alguns estudos têm sido realizados a fim de avaliar o efeito sinergético entre os metalofármacos de platina(II) e outros agentes antitumorais (principalmente, substâncias orgânicas) na citotoxicidade contra células cancerígenas. Neste sentido, muitas pesquisas têm sido feitas utilizando biomoléculas naturais como os flavonoides e/ou antiinflamatórios (Deng *et al.*, 2023). A literatura também dispõe de alguns trabalhos voltados para o aumento da solubilidade e biodisponibilidade de complexos de platina(II) através da sua inclusão em macromoléculas hospedeiras. Pode-se destacar estudos que envolvem a encapsulação de cisplatina e alguns de seus derivados em ciclodextrinas (CD) e nanoestruturas de carbono funcionalizadas (De Souza *et al.*, 2021; Kali *et al.*, 2024; Zhang *et al.*, 2016). Os principais objetivos do encapsulamento do fármaco é aumentar sua estabilidade molecular e solubilidade em meio aquoso e protegê-lo da interação com outras biomoléculas. No caso dos compostos de inclusão formados com ciclodextrinas, deve-se escolher o modelo com tamanho de cavidade mais apropriado para acomodar o fármaco, de modo que as forças fracas de van der Waals e/ou interações de hidrogênio possam estabilizar o composto de inclusão. Além das ciclodextrinas naturais ( $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD e  $\gamma$ -CD), existem as estruturas funcionalizadas em que átomo de hidrogênio de um grupo hidroxila pode ser substituído por grupos metil (RM- $\beta$ -CD), sulfobutílicos (SB- $\beta$ -CD) e hidroxipropilicos (HP- $\beta$ -CD), que são responsáveis por alterar propriedades específicas das CD de acordo com sua aplicação desejada (Desai *et al.*, 2021).

Considerando os problemas relacionadas ao emprego dos fármacos de platina(II) em tratamentos quimioterápicos contra o câncer, esta dissertação tem como objetivo estudar a estabilidade molecular de diferentes compostos de inclusão formados por fármacos de platina(II) e dois modelos naturais de ciclodextrinas utilizando cálculos de mecânica quântica e técnicas de modelagem molecular. A relação estrutura-estabilidade em fase gasosa e aquosa de 44 estruturas de compostos de inclusão foram avaliados a fim de se propor uma base de dados capaz de auxiliar químicos experimentalistas e/ou teóricos da área de desenvolvimento de fármacos contra o câncer.

#### **1 OBJETIVOS**

#### 1.1 Objetivo geral

Esta dissertação tem como objetivo geral aplicar métodos de Mecânica Quântica e técnicas de Modelagem Molecular para estudar a estabilidade de compostos de inclusão formados por ciclodextrinas e complexos de platina(II) com atividade antitumoral comprovada.

#### 1.2 Objetivos específicos

• Modelar as estruturas dos compostos de inclusão a partir da interação entre as macromoléculas de  $\beta$ -CD e  $\gamma$ -CD e os complexos de cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, nedaplatina, lobaplatina e heptaplatina;

 Analisar a relação estrutura-estabilidade molecular em fase gasosa e aquosa dos compostos de inclusão a partir dos cálculos de energia total eletrônica e dos parâmetros termodinâmicos de reação;

 Caracterizar os compostos de inclusão por meio dos cálculos de deslocamentos químicos de RMN de <sup>1</sup>H em fase aquosa.

#### 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 2.1 Câncer

O câncer está entre as quatro principais causas de mortalidade na maioria dos países (INCA, 2023). No ano de 2020, em todo o mundo, foram diagnosticados cerca de 19,3 milhões de novos casos e um total de quase 10 milhões de mortes (Sung *et al.*, 2021). O Brasil apresenta uma grande contribuição de doenças infecciosas para a taxa de mortalidade nacional, porém doenças não infecciosas, como o câncer e problemas cardiovasculares, ocupam a segunda posição nesse ranking (ONU, 2022, 2020; van Seventer; Hochberg, 2016).

De acordo com a definição da Organização Mundial de Saúde (OMS), câncer é um amplo grupo de doenças que podem se desenvolver em qualquer parte do corpo quando células anormais começam a se replicar de forma incontrolável pelo organismo invadindo tecidos próximos ou outros órgãos (ONU, 2019). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se que no Brasil haverá 704 mil novos casos da doença entre os anos de 2023-2025. A estimativa divulgada não está relacionada à homogeneidade da distribuição de casos nas regiões do país, mas está previsto que o sul e o sudeste do Brasil podem representar cerca de 70% deles (INCA, 2022).

Na maioria das vezes, o câncer é tratado de forma convencional baseando-se nos procedimentos de quimioterapia, radioterapia e cirurgia, apesar de existirem pesquisas propondo procedimentos alternativos, como por exemplo, o transplante de medula óssea (Yang *et al.*, 2023). Atualmente, o protocolo mais indicado continua sendo a cirurgia seguida de radioterapia e/ou quimioterapia, estas últimas são responsáveis por uma série de efeitos colaterais. No caso da quimioterapia, o maior problema é a resistência adquirida aos fármacos utilizados, principalmente os fármacos de platina(II) devido à falta de seletividade desses compostos em relação a biomoléculas, principalmente aquelas que possuem grupos tióis e fosfatos (Makovec, 2019). Apesar disso, estes fármacos ainda são muito empregados de forma isolada (Debela *et al.*, 2021) ou combinados com outros medicamentos. Para isso podem ser feitas combinações com até outros 28 medicamentos, compreendendo antraciclinas, inibidores de microtúbulos, inibidores da topoisomerase, agentes alquilantes, antimetabólitos, taxanos e anticorpos monoclonais (Boulikas *et al.*, 2007; Oun *et al.*, 2018). Dessa forma, torna-se claro a

necessidade de uma compreensão maior sobre os mecanismos responsáveis pelos efeitos colaterais dessas substâncias.

#### 2.2 Cisplatina e sua atividade antitumoral

A cisplatina teve a sua atividade antitumoral descoberta em 1965 por Barnett Rosenberg e seus colaboradores na Universidade Estadual de Michigan, Estados Unidos. Essa descoberta aconteceu em três etapas: o efeito inibitório na divisão celular das bactérias *Echerichia coli* associado a exposição de campos elétricos gerados por eletrodos de platina; a busca pelo agente associado a esse comportamento e, por fim, a descoberta da atividade biológica do complexo metálico (Muggia *et al.*, 2015). O primeiro agente produzido pela eletrólise é a espécie (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>, que passa por uma alteração fotoquímica no meio bacteriano. Esse meio se torna mais potente, tendo como produto o complexo octaédrico *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>], sendo que ambas as espécies *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] e *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] promoveram a inibição celular *in vitro* das bactérias (Boulikas *et al.*, 2007). Esse foi então o primeiro metalofármaco que apresentou atividade antitumoral (Higby *et al.*, 1974; Muggia *et al.*, 2015).

O mecanismo de ação da cisplatina consiste na perda dos seus ligantes aniônicos que são substituídos por até duas moléculas de água. O esquema da reação dessa troca é apresentado na Figura 2.1, sendo que em condições fisiológicas (pH ~7,4) é observado um equilíbrio entre as estruturas 1, 2 e 4 (Miller; House, 1989). Esse complexo substituído apresenta maior reatividade que a cisplatina e, consequentemente é a espécie suscetível às reações com as bases nitrogenadas do DNA e outras espécies biológicas. Quando a reação ocorre com o DNA é possível serem formados adutos mono ou bifuncionais, com ligações inter e intrafita para a espécie bifuncional. Apesar de ser a forma de ativação do fármaco, a reação de troca de ligantes gera as espécies protonadas do complexo, que é mais suscetível às reações de desativação no organismo e geralmente associadas aos efeitos colaterais observados. A coordenação ao DNA causa uma distorção da dupla fita, interrompendo o ciclo celular e, consequentemente, levando ao processo de apoptose, que é a morte celular programada (Zajda et al., 2023). As possibilidades de adutos formados a partir da cDDP e as bases nitrogenadas guanina e adenina do DNA são apresentadas na Figura 2.2. Sabe-se que a molécula de cisplatina liga-se preferencialmente à guanina, devido a formação de uma ligação de hidrogênio mais forte entre o grupo carbonila da base nitrogenada e um dos átomos de hidrogênio do grupo amino do fármaco. Essa interação já foi amplamente discutida na literatura e suas estruturas químicas elucidadas através de cálculos de mecânica quântica (Baik *et al.*, 2003; Cohen; Lippard, 2001; Fuertes *et al.*, 2002). A formação da ligação de hidrogênio entre as espécies depende da orientação do complexo mono ou dissubstituído que reage com a base nitrogenada. Ligações de hidrogênio mais curtas foram observadas nas estruturas 2.3(a) e 2.3(b) (Figura 2.3) com a guanina obtidas a partir de cálculos teóricos da DFT no nível B3LYP/LACVP\*\*/6-31G\*\* (BAIK *et al.*, 2003).

**Figura 2.1** – Esquema da reação de troca de ligantes da cisplatina em meio aquoso. Os complexos 2 e 4 são os precursores do aduto formado com o DNA.



Fonte: Boulikas et. al., 2007.





Fonte: Adaptada de Rocha et al., 2018.

**Figura 2.3** – Estruturas propostas para a interação da cisplatina monossubstituída (a-d) e dissubstituída (e-h) com as bases nitrogenadas guanina (1, 3, 5 e 7) e adenina (2, 4, 6 e 8) no nível de teoria B3LYP/LACVP\*\*/6-31G\*\*.



Fonte: Baik et al., 2003.

A cisplatina pode ter como sítio alvo outras estruturas celulares, como a mitocôndria e lisossomos. Quando o fármaco interage com a mitocôndria é desencadeada a produção de espécies reativas de oxigênio. Em relação aos lisossomos, o mecanismo de ação consiste na destruição deles, que induz a liberação de uma proteína responsável por degradar o retículo endoplasmático, ocasionando a desregulação do armazenamento de cálcio e o desdobramento de proteínas (Yaghobi Joybari et al., 2014). A cisplatina causa efeitos colaterais mais brandos, que podem ser considerados toleráveis, como náuseas, vômitos e perda de cabelo, e efeitos mais severos como ototoxicidade, nefrotoxicidade e neurotoxicidade que limitam o uso clínico do medicamento. O efeito nefrotóxico da cisplatina pode ser associado à formação de espécies reativas radicalares de oxigênio como superóxidos e hidroxilas após a saída de seus ligantes cloretos no meio intracelular (Figura 2.1) (Berners-Price; Appleton, 2000). Essas espécies altamente reativas geralmente causam danos vasculares e distúrbios metabólicos, como o acúmulo intracelular de cálcio e geração de radicais livres e alterações nos lipídeos da membrana celular. Altas dosagens de cisplatina no organismo podem causar necrose aguda das células epiteliais, reduzir o fluxo sanguíneo renal, posteriormente diminuindo a taxa de filtração glomerular e lesão isquêmica (Williams et al., 2021). Muitas vezes, esses quadros adversos podem fazer com que a dosagem do fármaco seja diminuída drasticamente ou até suspendida durante o tratamento. Outro problema associado à administração da cDDP é a reincidência do tumor ou da malignidade devido à resistência celular adquirida (Romani, 2022). A resistência celular pode ocorrer devido a (i) diminuição do acúmulo intracelular do fármaco, reduzindo o ataque ao DNA no interior da célula cancerígena; (ii) reações com outras macromoléculas intracelulares contendo enxofre, já que o fármaco apresenta uma interação de até 90% com uma variedade de outras moléculas, como cisteínas, metalotioneínas e glutationa; (iii) aumento do reparo do DNA por proteínas e enzimas reparadoras que desfazem as ligações químicas presentes no aduto cisplatina-DNA; (iv) a ação das enzimas transportados de cobre que reduz a concentração da cisplatina e seus derivados no meio celular (Chu, 1994; Dmitriev, 2011; Jamieson; Lippard, 1999; Wang; Lippard, 2005; Kelland, 2007; Romani, 2022).

#### 2.3 Relação estrutura-atividade-efeitos colaterais de fármacos de platina(II)

A eficácia do tratamento quimioterápico com a cisplatina desencadeou nas últimas décadas uma série de estudos com objetivo de sintetizar novos complexos derivados de sua estrutura química com citotoxicidade semelhante ou superior e com menos efeitos colaterais (Štarha; Křikavová, 2024). Assim, estabeleceu-se critérios gerais para que um complexo de platina(II) apresentasse ação citotóxica semelhante, são eles: o complexo deve ter geometria molecular quadrática plana, ser eletricamente neutro, apresentar dois ligantes aminos e dois ligantes aniônicos na posição cis (Salim Abu-Surrah; Kettinen, 2006). Esses ligantes podem ser substituídos por grupos quelantes diamino ou dicarboxilato, respectivamente, já que o efeito quelato contribui para a estabilidade do complexo frente a reação de troca de ligantes no meio intracelular. A presenca do grupo quelante no complexo carboplatina, por exemplo, pode contribuir para a um mecanismo de ativação diferente no interior da célula, o que consequentemente reduz o ataque a células saudáveis do organismo (Berners-Price; Appleton, 2000). Deve-se ter em mente que os ligantes aniônicos não podem apresentar uma afinidade muito forte pelos íons Pt<sup>2+</sup>, pois isso diminuiria significativamente a atividade do composto, mas também não podem ser muito lábeis, já que isso aumenta a reatividade do complexo causando mais toxicidade (Tylkowski et al., 2018).

Existem outros dois fármacos de platina(II) aprovados para uso mundial, a carboplatina e a oxaliplatina. De acordo com a literatura, existem também cerca de outros cinco fármacos aprovados para uso clínico em alguns países, são eles: nedaplatina e miriplatina (Japão), lobaplatina e dicicloplatina (China) e heptaplatina (Coréia). As estruturas químicas desses complexos são apresentadas na Figura 2.4 (Jahde; Buss, 2011; Yu *et al.*, 2020). Essas substâncias são utilizadas para tratar uma grande variedade de tipos de câncer, como carcinomas testiculares e ovarianos, melanoma, câncer de pulmão, mielomas e linfomas (Apps *et al.*, 2015).

**Figura 2.4** – Estrutura química de outros complexos de platina(II) com atividade antitumoral aprovados mundialmente (carboplatina e oxaliplatina) e em países específicos (nedaplatina, lobaplatina, heptaplatina, miriplatina e dicicloplatina).



Fonte: O Autor, 2024.

A *cis*-(diamino)-1,1-ciclobutano-dicarboxilatoplatina(II) ou carboplatina é um fármaco de platina(II) de segunda geração que também forma adutos com o DNA, diferindo da molécula de cDDP devido a presença de um grupo abandonador do tipo carboxilato, que forma uma ligação quelato com o íon Pt<sup>2+</sup>. A presença do grupo bidentado reduz a reatividade do complexo em comparação a cDDP e, consequentemente, os efeitos colaterais assim como a ação antitumoral do composto (Canetta *et al.*, 1985). Apesar de ter a ação antitumoral menor que a cisplatina em doses equivalentes, a carboplatina reage diretamente com moléculas biológicas contendo grupos tiol, possibilitando uma rota alternativa de ataque ao DNA que resulta na apoptose (Berners-Price; Appleton, 2000). Contudo, a mielotoxicidade é o efeito colateral limitante ao uso deste fármaco, causando danos às células tronco ou mais precisamente, uma deficiência de plaquetas e glóbulos brancos (Yu *et al.*, 2019). Outro fármaco de segunda geração é a oxaliplatina ou [(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamino-N,N'](etanodioato- O,O')platina(II), o primeiro fármaco de platina aprovado para o tratamento de câncer colorretal. Seu mecanismo de ação está associado, para além da formação de adutos com o DNA, com um mecanismo de

estresse nucleolar, que consiste em eventos que afetam a biogênese dos ribossomos, causando à morte celular. Uma propriedade melhorada em relação a cDDP e carboplatina é a sua solubilidade, possibilitando a diminuição do volume de infusão injetada no paciente (O'Dowd et al., 2023). Apesar dessa vantagem, a oxaliplatina provoca um severo efeito colateral, a neuropatia periférica. Este efeito pode se manifestar na forma de formigamentos, dormência e sensação de queimação nas extremidades do corpo do paciente. Esse quadro pode levar à interrupção do tratamento a fim de se evitar danos neurológicos persistentes (Zribi et al., 2020). Outros três compostos de platina(II) aprovados para usos locais são a nedaplatina ou cisdiamino(glicolato)platina(II), lobaplatina ou 1 - [(1R, 2R) - 2 -(aminometil)ciclobutil]metanamina(2S)-2-oxidopropanoatoplatina(II) e, a heptaplatina ou cis-[(4R,5R)-4,5-bis(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano](malonato) platina(II). A lobaplatina, por exemplo, tem como grupo abandonador uma molécula de ácido lático. Seu efeito colateral limitante é a trombocitopenia, responsável por uma diminuição da concentração de plaquetas abaixo da quantidade ideal na corrente sanguínea (Tylkowski et al., 2018). O complexo miriplatina apresenta dois ligantes derivados do ácido graxo mirístico e podem ser associados a uma maior absorção através da camada lipídica da célula (Wang et al., 2023). Já o composto dicicloplatina ou DCP, é um composto supramolecular formado por uma molécula de carboplatina interagindo com uma molécula de ácido ciclobutanocarboxilato através de ligações de hidrogênio (Yu et al., 2019).

A reatividade e a toxicidade estão relacionadas de acordo com a labilidade dos grupos de saída dos complexos, quanto mais facilmente os ligantes são trocados, mais reativo e mais efeitos colaterais o fármaco de platina(II) causará. Além disso, a redução dos efeitos colaterais pode ser realizada garantindo o mínimo de substituição do composto durante as etapas de formulação e administração (Oun *et al.*, 2018). O processo de troca de ligantes com o meio aquoso é também responsável pela solubilidade desses compostos na corrente sanguínea. Considerando que a concentração média de íons cloreto no sangue é de cerca de 105 mM, a reação de troca de um ou dois ligantes cloretos na cisplatina, não é naturalmente favorecida. Especificamente, as infusões de cDDP têm uma concentração de íons cloreto maior que a da corrente sanguínea mantendo a integridade química do fármaco, uma vez que é desejável que o processo de troca dos ligantes cloretos por moléculas de água, ocorra no interior da célula (Makovec, 2019). No geral, os fármacos aprovados para uso mundial são administrados por via intravenosa, com um volume relativamente grande por um curto período, geralmente cerca de minutos, ou através de infusão intravenosa lenta. É amplamente difundido que os complexos de platina(II) não se mantêm estáveis na corrente sanguínea e podem interagir com

biomoléculas do nosso organismo, como proteínas séricas, especialmente a albumina (Ivanov *et al.*, 1998). A albumina apresenta um grupo tiol (uma base macia) que possui grande afinidade química pelo íon  $Pt^{2+}$  (um ácido macio). Essa biomolécula participa ativa e passivamente de processos de transporte biológico, além de ser determinante em diversos processos de oxirredução, como a modulação do plasma e do fluido intercelular (Belinskaia *et al.*, 2020). A interação da cisplatina e oxaliplatina com essa proteína é predominantemente irreversível, mas é reversível no caso da carboplatina (Kato *et al.*, 2019).

Além dos efeitos colaterais que limitam a utilização dos três fármacos de platina aprovados para uso mundial, ao total já foram notificados cerca de 40 efeitos colaterais em pacientes submetidos a tratamento com essas substâncias. Esses efeitos colaterais ocorrem devido à falta de seletividade do sítio de platina(II) que tende a atacar biomoléculas dos tecidos com ciclo de crescimento acelerado, como mucosas da boca, garganta, estômago, intestino, assim como as células da medula óssea (Apps *et al.*, 2015).

#### 2.4 Alternativas para a redução da inespecificidade de complexos de platina(II)

Fatores como a maior seletividade, estabilidade molecular e solubilidade em água são considerados essenciais no desenvolvimento de novos candidatos a fármacos derivados de complexos de platina(II). A presença de um grupo bioativo conjugado ao complexo é uma forma de alterar os mecanismos envolvidos na desativação antecipada do fármaco. Esses grupos podem ser agentes direcionadores ao tumor, tais como esteroides, unidades de glicose, peptídeos e proteínas, agentes antitumorais secundários que agem sinergicamente com o fármaco, um grupo modificador da resposta celular ao complexo ou ainda um ligante imuno modulante (Okamoto *et al.*, 2021). Além disso, são vários os estudos sobre potenciais compostos de inclusão capazes de proteger, transportar e liberar controladamente complexos de platina(II) a partir de estruturas químicas hospedeiras como nanoestruturas de carbono funcionalizadas e ciclodextrinas (Santos *et al.*, 2021; Almeida *et al.*, 2023).

#### 2.4.1 Alterações da estrutura química de complexos de platina(II)

A diferença no metabolismo de uma célula saudável para uma célula cancerígena deve ser considerada durante o processo de desenvolvimento de tratamentos mais eficazes contra o câncer. O processo que ocorre em um tecido tumoral consiste na oxidação das moléculas de glicose por fermentação, produzindo lactose e trifosfato de adenosina mesmo na presença de oxigênio, devido a um mal funcionamento do processo respiratório nesse tecido. Essa via metabólica é conhecida como Efeito Warburg (Lebelo et al., 2019). Atualmente há certa contradição em relação a causa dessa alteração metabólica, sendo consequência de uma disfunção mitocondrial ou devido à instabilidade e deformidades genéticas (Vaupel e Multhoff, 2021). Levando em consideração a relevância da interação da via glicolítica nos tumores e a vasta disponibilidade de glicose e seus derivados, é possível encontrar na literatura complexos de platina(II) com ligantes gliconjugados derivados da cDDP, carboplatina e oxaliplatina, como demonstrado por Hartinger e seus colaboradores (2008) (Hartinger et al., 2008). O resultado dessa substituição foi o aumento da biocompatibilidade, seletividade e aprimoramento da solubilidade do complexo em meio aquoso, além de uma boa tolerabilidade in vivo e melhor atividade antitumoral do que a cisplatina (Vaidya e Patra, 2023). Além da adição de uma ou duas moléculas de glicose, também são usados polissacarídeos funcionalizados como grupo aniônico ou grupo de saída (GS) a fim de diminuir a reatividade do fármaco de platina e possibilitar uma ação sinergética de ambas as estruturas, já que os polissacarídeos são propostos como tratamento antitumoral alternativo (Li et al., 2021; Yang et al., 2023).

Cerca de 25% dos casos de câncer são associados a algum episódio de inflamação crônica não tratada. A relação entre os processos inflamatórios e o desenvolvimento de tumores depende do tipo de duração desse quadro inflamatório, podendo contribuir ou inibir a iniciação e desenvolvimento de quadros tumorais. A substituição de um ligante convencional em um fármaco de platina, como grupos cloretos, amino ou carboxilatos por moléculas anti-inflamatórias pode reduzir o risco e a mortalidade em quadros clínicos de câncer de cólon e mama (Liu *et al.*, 2023). A adição de anti-inflamatórios não esteroidais é uma alternativa proposta para o aprimoramento de compostos mais tradicionais com atividade citotóxica. A síntese de complexos derivados da carboplatina e oxaliplatina com moléculas de ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco e etodolac foi realizada por Zang e seus colaboradores (2022). Essa alteração de ligante proporcionou uma maior seletividade e possibilitou a superação de alguns mecanismos de resistência já estudados para a cisplatina (Zang *et al.*, 2022). A literatura

especializada também dispõe de trabalhos de síntese, caracterização e estudos de atividade biológica in vitro e in vivo de complexos metálicos derivados de ligantes flavonoides. Os flavonoides são compostos polifenólicos amplamente conhecidos por suas atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas e antitumorais (Sahoo et al., 2022; Tavsan e Kayli, 2019). Essas substâncias são facilmente encontradas em muitos alimentos de consumo diário como vegetais de coloração escura, produtos derivados do cacau, frutas e folhas de chá. Por apresentarem certa atividade antitumoral na forma isolada, os flavonoides têm despertado interesse em estudos da sua conjugação com fármacos utilizados nos protocolos quimioterápicos. O mecanismo de ação para essas moléculas consiste no interrompimento dos processos oxidativos em condições normais e como agentes pró-oxidantes nas células cancerígenas, levando-as à apoptose (Kopustinskiene et al., 2020). A narigina, quercetina e apigenina são moléculas que foram propostas como ligantes conjugados à cisplatina e a carboplatina, sendo que um melhor desempenho na atividade antitumoral dos fármacos foi conseguido com a apigenina (Sahib Thamer et al., 2023). Na literatura também há estudos sobre a atividade antitumoral in vitro e possibilidade de se evitar ou superar o mecanismo de resistência à atividade citotóxica da cisplatina, usando-se complexos de rutênio(II) e platina(II) com aminoflavonas. As análises conduzidas utilizaram culturas de carcinoma ovariano humano (Fabijańska et al., 2021).

## 2.4.2 <u>Aprimoramento da atividade biológica de fármacos por meio de compostos de inclusão</u> <u>ou encapsulamento</u>

Na literatura podemos encontrar vários estudos sobre a inclusão de fármacos ou candidatos a fármacos em macromoléculas com os objetivos de potencializar a solubilidade, minimizar reações paralelas desativadoras e ainda liberar controladamente a biomolécula de interesse. Esses sistemas hospedeiros podem ser inorgânicos, como nanopartículas de óxidos de ferro, ou orgânicos, como lipossomos, micelas poliméricas, dendrímeros e ciclodextrinas (Zhang *et al.*, 2023). As vantagens do processo de inclusão consistem na estabilização do fármaco dentro do organismo prolongando seu tempo de circulação na corrente sanguínea, aumento da solubilidade e diminuição da sua degradação precocemente (Silva *et al.*, 2023). Além disso, ainda é possível ocorrer uma redução na toxicidade sistêmica ao se trabalhar com uma estratégia de liberação controlada por meio de estímulos específicos. Assim, é possível

aumentar a biodisponibilidade do fármaco por meio da acumulação passiva, devido a maior permeabilidade e retenção das células do tecido carcinogênico. Em sistemas de liberação controlada de fármacos é possível também integrar reagentes marcadores a fim de mapear o processo de transporte e ação do fármaco ou candidato a fármaco nos tecidos afetados (Zhang *et al.*, 2023).

Dentre as várias macromoléculas utilizadas para o encapsulamento, existe uma classe de compostos que é amplamente empregada em várias formulações farmacêuticas: as ciclodextrinas. Elas foram descobertas pelo químico e farmacêutico francês Antoine Villiers em 1891. Ele obteve uma pequena quantidade de um composto cristalino durante uma reação de degradação enzimática do amido, via digestão bacteriana com *Bacillus amylobacter* (Poulson *et al.*, 2021). Essas substâncias são oligossacarídeos cíclicos no formato de um cone truncado, formadas por ligações  $\alpha$ -1,4-o-glicosídicas entre seis, sete e oito monômeros de glicose. Estes modelos são denominados como  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD e  $\gamma$ -CD, respectivamente (Figura 2.5).

**Figura 2.5** – Estruturas das ciclodextrinas com as respectivas dimensões geométricas obtidas por difração de raios x das três espécies naturais mais usadas.



Fonte: Adaptado de Saffarionpour, 2019.

As ciclodextrinas apresentam uma cavidade interna lipofílica e uma superfície externa

relativamente hidrofílica, devido a presença de grupos hidroxilas (Crini, 2014; Loftsson e Brewster, 1996; Szejtli, 1988). A ordem de solubilidade emágua das CD mais usadas é: a γ-CD (232 g/L), seguida da  $\alpha$ -CD (145 g/L) e a  $\beta$ -CD (18,5 g/L), que é a menos solúvel das três. Essa ordem pode ser justificada pelas ligações de hidrogênio relativamente fortes formadas entre as unidades de glicose intra-CD. Consequentemente, o número de unidades de glicose presente pode colaborar estericamente para a formação dessas ligações (Jambhekar e Breen, 2016). Esse grupo de macromoléculas pode ser modificado a fim de se aumentar a sua solubilidade, realizando uma substituição nos grupos hidroxila com grupos polares que não formam ligações de hidrogênio intramoleculares. As CD funcionalizadas mais empregadas são a 2-hidroxipropil- $\beta$ -CD ou HP- $\beta$ - CD com uma solubilidade de mais de 600g/L e, ainda, a sulfobutil- $\beta$ -CD ou SB-β-CD com solubilidade de 500g/L. As formas HP-β-CD e SB-β-CD, são geralmente reconhecidas como seguras pelos órgãos regulamentadores dos Estados Unidos e da União Europeia. Apesar disso, elas podem causar efeitos colaterais como diarreia e bioacumulação no plasma se administradas acima das doses diárias permitidas (Saokham et al., 2018). Além da adição de grupos polares, pode-se utilizar ainda grupos alquila. Nesse caso, o derivado mais utilizado é a β-CD substituída aleatoriamente por grupos metila, denominada RM-β-CD (do inglês randomized methylated-β-CD) com uma solubilidade acima de 500g/L (Kali et al., 2024). Os derivados com maior caráter polar das CD são seguros para uso interno como excipientes em comprimidos ou para aplicação parenteral, enquanto os derivados com maior caráter apolar são utilizados apenas em aplicações tópicas e em sprays nasais (MEDICINES AGENCY, 2017).

A característica lipofílica da superfície interna da ciclodextrina possibilita a interação com moléculas hóspedes apolares ou menos polares que a água, sendo o diâmetro da sua cavidade, um parâmetro essencial na escolha do modelo a ser empregado para a constituição do composto de inclusão (Sehgal *et al.*, 2024). Esse caráter pode ser explorado como uma proposta utilizada para modificar estruturas com baixa solubilidade em meio aquoso e baixa biodisponibilidade no organismo (Poulson *et al.*, 2021). O encapsulamento em solução aquosa pode estar relacionado à uma grande liberação de energia ( $\Delta H < 0$ ) e aumento da entropia da reação quando a molécula do fármaco interage com a CD. Isso porque as moléculas de água presentes na cavidade da CD, mantidas por um equilíbrio de forças de van der Waals e eletrostáticas, são expulsas da mesma diminuindo a energia livre de Gibbs associada a formação do composto de inclusão (Santos *et al.*, 2021). É possível acompanhar esse processo experimentalmente a partir de medidas de RMN de <sup>1</sup>H (Nalluri *et al.*, 2003). A Figura 2.6 mostra alguns modelos de compostos de inclusão que podem ser formados em solução em função da estequiometria fármaco-CD. As proporções apresentadas dependem do tamanho da molécula a ser encapsulada, já que as interações formadas entre hóspede-hospedeiro alteram a estrutura da ciclodextrina (Shinde *et al.*, 2023). Entre os protocolos beneficiados pela formação de compostos de inclusão com ciclodextrinas, pode-se citar os diversos tratamentos para doenças do sistema nervoso central, doenças renais, infecções bacterianas resistentes aos fármacos tradicionais e tumores (Saha; Rafe, 2023; Santos *et al.*, 2019; Sharma *et al.*, 2023).

**Figura 2.6** – Possíveis relações estequiométricas hóspede-hospedeiro em compostos de inclusão formados com ciclodextrinas.



Fonte: Shinde et al., 2023.

Simsek e colaboradores (2018), realizaram um estudo experimental e teórico para avaliar a inclusão dos ácidos fenólicos de ácido caféico, ácido trans-ferúlico e ácido p-cumárico na  $\beta$ -CD. A inclusão teve como objetivo aumentar a solubilidade destes compostos e garantir sua estabilidade diante de condições adversas de temperatura, luz e meios oxidativos (Simsek *et al.*, 2018). O método semiempírico PM6 foi utilizado para obtenção da estrutura de inclusão de menor energia, cálculo da energia de ligação e variação de entalpia de interação entre os componentes. De acordo com os autores, o composto de inclusão mais estável foi aquele contendo a molécula de ácido p-cumárico@ $\beta$ -CD, com uma diferença de -3 kcal mol<sup>-1</sup> em relação aos outros compostos (Simsek *et al.*, 2018).

Os fármacos a base de canabinoides são uma alternativa eficaz para diversos tipos de quadros clínicos, desde transtornos psiquiátricos a tratamentos antitumorais, e são amplamente explorados na atualidade. Compostos de inclusão com as substâncias canabidiol e delta9tetrahidrocanabinol e β-CD com estequiometrias 1:1 e 2:1 foram estudados por Triamchaisri e seus colaboradores (Triamchaisri et al., 2023). Esse estudo foi realizado utilizando uma combinação da técnica de docking molecular e cálculos DFT. A primeira técnica foi utilizada a fim de propor possíveis modos de inclusão e a energia de interação. Já os cálculos DFT, com o funcional M06-2X em combinação com a função de base 6-31G(d,p), foram utilizados para a obtenção das energias de complexação, o gap de energia entre os orbitais HOMO e LUMO e as energias de deformação dos complexos. A análise dos parâmetros obtidos com o método da DFT indicou que a proporção 2:1 é a mais favorável energeticamente, mas a energia de deformação dos dímeros de ciclodextrinas estudados apontou que a o processo na verdade é mais provável de ocorrer com uma estequiometria 1:1 (Triamchaisri et al., 2023). Além de técnicas quânticas, esses sistemas de inclusão podem ser avaliados considerando a abordagem clássica, como a dinâmica molecular (DM), já que as interações não covalentes entre hóspedehospedeiro se alteram no decorrer da simulação. As principais características determinadas por estudos por DM sobre compostos de inclusão com ciclodextrinas são: (i) a CD natural que forma compostos mais estáveis é a  $\beta$ -CD; (ii) a CD funcionalizada com a maior energia de interação é a HP-β-CD; (iii) a força motriz para esse processo são as interações de van der Waals; (iv) mas as ligações de hidrogênio são o fator principal de estabilização (Mazurek et al., 2021). O maior desafio dentro da dinâmica molecular é a obtenção dos parâmetros de Lennard-Jones e a parametrização dos campos de força para descrever metais pesados, como a platina. Consequentemente, os campos de força necessários para descrição da interação entre complexos de platina(II) e estruturas hospedeiras, como ciclodextrinas, ainda estão em desenvolvimento (Paschoal et al., 2022).

As interações entre os componentes de um composto de inclusão podem ser do tipo não covalente, como as interações hidrofóbicas, interações de van der Waals, interações eletrostáticas e ligações de hidrogênio (Khan; Lee, 2021). As ligações de hidrogênio são um tipo específico de interação intermolecular, que combinam a força de uma interação eletrostática com a direcionalidade de uma interação dipolo. O grupo doador é um átomo eletronegativo ligado a um átomo de hidrogênio e, um grupo receptor é caracterizado pela presença de um par isolado em um átomo eletronegativo (Mills; Dean, 1996). As forças dessas interações dependem da distância e do caráter polar das espécies envolvidas, do doador e o receptor de hidrogênio (Szalewicz, 2003). Apesar de serem interações com energias

significativamente menores que as ligações químicas, essas ligações são determinantes para diversas funções biológicas, sendo observada entre as bases nitrogenadas do DNA e mantendo sua estrutura na forma de dupla fita (Fernández, 2020), também está presente em interações entre as enzimas-substratos e antígenos-anticorpos (Li *et al.*, 2023).

Dentre os trabalhos disponíveis na literatura, um artigo relevante na área de modelagem molecular aplicada ao estudo de encapsulamento de complexos de platina(II) foi publicado por Anconi e seus colaboradores (Anconi et al., 2011). Os autores conduziram um estudo DFT (funcional B3LYP) sobre a estabilidade de compostos de inclusão formados por  $\alpha$ -CD e os três fármacos de platina(II) aprovados parauso mundial. Seus resultados demonstraram que a estabilidade molecular dos compostos de inclusão se deve às interações intermoleculares não covalentes, principalmente as ligações de hidrogênio, cuja formação das mesmas depende da orientação do fármaco dentro da cavidade interna da α-CD (Anconi et al., 2011). Em um trabalho experimental, Zhang e seus colaboradores (2016) sintetizaram e caracterizaram compostos de inclusão formados por oxaliplatina com a  $\beta$ -CD, HP- $\beta$ -CD e  $\gamma$ -CD. Os autores concluíram que a estequiometria de inclusão de 1:1 apresentou valores mais favoráveis da energia livre de Gibbs de reação. Eles observaram um aumento da solubilidade do composto de inclusão oxaliplatina@β-CD quando comparada ao fármaco livre. A ação citotóxica dos compostos de inclusão foi avaliada frente às células cancerígenas de cólon e de mama. Os compostos de inclusão apresentaram cerca do dobro de ação antitumoral em relação ao fármaco isolado (Zhang et al., 2016).

Além dos trabalhos já realizados principalmente com cisplatina, carboplatina e oxaliplatina, também é importante uma avaliação mais minuciosa dos protocolos de estudos, tais como os mencionados nesta revisão bibliográfica, para os metalofármacos de platina(II) aprovados para usos locais, como a nedaplatina, heptaplatina e lobaplatina. Neste sentido, no presente trabalho pretendeu-se utilizar metodologias teóricas baseadas na mecânica quântica para analisar as estabilidades moleculares de compostos de inclusão do tipo Pt(II)@CD, abrangendo os fármacos de platina(II) citados e ciclodextrinas.

### 2.5 Caracterização de sistemas hospedeiros-hóspede por RMN de <sup>1</sup>H
O surgimento de novas doenças e modificações celulares de organismos patogênicos leva a uma necessidade constante de aprimoramento das técnicas envolvidas no desenvolvimento e otimização de fármacos, tanto nas etapas de identificação estrutural quanto na avalição de interação com o alvo celular (Emwas et al., 2020). Uma dessas técnicas é a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), muito utilizada na química orgânica e bioinorgânica. A partir das diferenças dos deslocamentos químicos, que fornecem os sinais correspondentes aos núcleos dentro da molécula, é possível elucidar como os átomos estão ligados entre si em uma molécula, incluindo os tipos de átomos (carbono, hidrogênio, nitrogênio, entre outros) e seu ambiente químico molecular. É possível também obter dados quantitativos, como a concentração de um composto em uma mistura ou ainda acompanhar a cinética de uma reação (Pavia et al., 2015; Pessine et al., 2012). Além da informação estrutural e qualitativa do sistema ainda é possível caracterizar interações inter e intramoleculares observadas em sistemas complexos como aqueles formados com ciclodextrinas, indicando então a inclusão de moléculas hóspedes dentro dessas macromoléculas hospedeiras. Essa complexação leva a uma mudança no deslocamento químico do núcleo <sup>1</sup>H ( $\delta$  <sup>1</sup>H), conforme observado no trabalho experimental desenvolvido por Schneider e seus colaboradores (Souza et al., 2016; Schneider et al., 1998; Silva et al., 2020; Simsek et al., 2020). Estudos teóricos utilizando a teoria do funcional da densidade apresentaram uma boa eficácia para descrever os deslocamentos químicos, devido a sua precisão associada a eficácia da descrição da correlação eletrônica (Souza et al., 2021; Freitas et al., 2020; Still et al., 2007).

O estudo experimental desenvolvido por Thiabaud e colaboradores (2019) avaliou a formação de um composto de inclusão constituído por um complexo de platina(IV) derivado do fármaco oxaliplatina com ligantes axiais ferroceno funcionalizados com um grupo amidacarboxílico e a  $\beta$ -CD a partir da análise de espectros de RMN de <sup>1</sup>H em solução de DMSO-d<sub>6</sub>, preparada com quantidades crescentes de água deuterada (D<sub>2</sub>O) (Thiabaud *et al.*, 2019). É possível identificar a inclusão do ferroceno na cavidade da ciclodextrina devido ao deslocamento de aproximadamente 0,13 ppm para a região de campo baixo do espectro sofrido pelos núcleos de H ligados a dois átomos de carbono do anel glicosídico. Esse pequeno deslocamento foi atribuído a blindagem que estes núcleos sofrem devido a presença da densidade eletrônica ressonante dos anéis ciclopentadienílicos do ferroceno. A mesma abordagem foi empregada para caracterizar a inclusão do antibiótico isoniazida utilizado para o tratamento de tuberculose (Rahim *et al.*, 2020). A interação intermolecular na estrutura do composto de inclusão isoniazida@ $\beta$ -CD foi confirmada a partir dos  $\delta$  <sup>1</sup>H de -0,04 ppm e -0,02 ppm para os núcleos H5 da ciclodextrina e do núcleo Ha (NH<sub>2</sub>NHaCOC<sub>5</sub>NH<sub>4</sub>) do fármaco. A possível orientação do hóspede foi obtida pela análise do núcleo de hidrogênio associada à técnica de RMN NOESY (do inglês, *nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*), que demonstrou a inclusão do grupo hidrazida do fármaco na cavidade da  $\beta$ -CD indicando que o composto de inclusão é formado a partir de interações hidrofóbicas (Rahim *et al.*, 2020).

A inclusão do flavonoide categuina, um composto natural com atividade antioxidante, anti-inflamatória e potencial atividade antitumoral, na cavidade da  $\beta$ -CD foi avaliada através do cálculo da DFT no nível B3LYP/6-31G(d,p)-(PCM H<sub>2</sub>O) por Da Silva e seus colaboradores (Da Silva et al., 2021). As estruturas moleculares possivelmente presentes em solução aquosa foram determinadas a partir da comparação entre os resultados de  $\delta$  <sup>1</sup>H calculados e experimentais medidos em D<sub>2</sub>O. Dentre os modos de complexação analisados pelos autores, um possível equilíbrio foi observado entre as estruturas com estequiometria 1:1, com o anel B do categuina perpendicular a abertura menor da ciclodextrina, perpendicular a abertura maior e adsorvido lateralmente fora da cavidade da β-CD (Silva et al., 2021). A simulação de espectros teóricos de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>195</sup>Pt também foi realizada por De Souza e seus colaboradores (Souza et al., 2021) para avaliar a formação de compostos de inclusão constituídos por cisplatina e nanotubos/ nanocones de carbono oxidados. Os valores dos  $\delta^{1}$ H e  $\delta^{195}$ Pt calculados no nível de teoria PBEPBE/NMR-DKH/IEF-PCM(UFF) apresentaram erros de cerca de 5% em comparação com os dados experimentais da cisplatina livre em solução aquosa de  $D_2O$ . Os deslocamentos químicos observados para os núcleos de H da cisplatina foram de -5,1 ppm, -6,0 ppm e -8,2 ppm, indicando que após a inclusão esses núcleos são mais blindados pela densidade eletrônica ressonante local da parede das nanoestruturas de carbono (Souza et al., 2021).

## **3 METODOLOGIA**

#### 3.1 Modelagem molecular dos compostos de inclusão Pt(II)@CD

A Figura 3.1 mostra as estruturas químicas iniciais envolvidas na formação do sistema de inclusão "hospedeiro-hóspede", as macromoléculas de β-CD e γ-CD, e os complexos de platina(II). Todas as estruturas deste trabalho foram construídas no software Gaussview 6.0 (Dennington et al., 2016) e os cálculos teóricos realizados no pacote computacional Gaussian 16 (Frisch et al., 2016). Os hóspedes e as moléculas hospedeiras foram otimizados isoladamente e caracterizados como pontos de mínimo na superfície de energia potencial (SEP) via cálculos de frequência vibracional harmônica em fase gasosa. Para isso, foram utilizados dois níveis de teoria empregando o funcional de densidade eletrônica M06-2X (Zhao e Truhlar, 2008) da DFT (Yang; Parr, 1989). No primeiro nível foi usado o pseudopotencial LANL2DZ (Hay; Yang, 1985) para tratar os elétrons do átomo de platina e as funções de base gaussianas 6-31G(d,p) (Scheleyer et al., 1986), e segundo nível de teoria fez uso da base def2-SVP (Pritchard et al., 2019) para tratar os elétrons dos átomos de C, H, O, N e Cl. A função de base def2-SVP foi obtida através do site "Basis Set Exchange" (Feller; Schuchardt, 2007). Desta forma, dois níveis de teoria foram empregados para os estudos de estrutura eletrônica e estabilidade energética dos compostos de inclusão, nomeados como M06-2X/LANL2DZ/6-31G(d,p) e M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP.

Partindo dos componentes otimizados, foi realizado o processo de inclusão do complexo de platina(II) na cavidade da  $\beta$ -CD e  $\gamma$ -CD, posicionando o centro de massa do complexo sobre o centro de massa da ciclodextrina. Conforme mostrado na Figura 4.2, duas orientações para a inclusão das moléculas dos fármacos foram adotadas: (i) inclusão A – o grupo de saída (GS) está direcionado para a abertura menor da CD e (ii) inclusão B – o grupo transportador (GT) está direcionado para a abertura menor da CD. A identificação destes grupos em cada complexo pode ser vista na Tabela 3.1. Assim, foram geradas um total de 44 estruturas de compostos de inclusão, sendo 22 estruturas formadas com a  $\beta$ -CD e outras 22 estruturas formadas com a  $\gamma$ -CD. Como foram empregados dois níveis de teoria para os cálculos teóricos, para cada tipo de ciclodextrina, 11 estruturas foram otimizadas e caracterizadas como ponto de mínimo na SEP no nível M06-2X/LANL2DZ/6-31G(d,p)e outras 11 estruturas foram calculadas no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP.

**Figura 3.1** – Geometrias de partida dos componentes utilizados para compor os modelos dos compostos de inclusão Pt(II)@CD.



Fonte: O Autor, 2024.

**Figura 3.2** - Esquema ilustrando a modelagem das estruturas de partida dos compostos de inclusão em função da orientação dos grupos transportador (GT) e de saída (GS) dos complexos de platina(II).



Fonte: O Autor, 2024.

**Tabela 3.1** – Complexos de platina(II) estudados com a identificação dos seus respectivos grupos de saída (GS – ligantes aniônicos) e grupos transportadores (GT – ligantes nitrogenados).

Complexo	GT	GS
Cisplatina	Amino	Cloreto
Carboplatina	Amino	Ciclobutanodicarboxilato (CBD)
Oxaliplatina	Diaminociclohexano (DACH)	Etanodioato
Nedaplatina	Amino	Hidroxiacetato
Lobaplatina	Diaminometilciclobutano (DAMCB)	Lactato
Heptplatina	Aminometil-2-isopropil-1,3-dioxolano (AMID)	malonato

Fonte: O Autor, 2024.

Após o processo de otimização das estruturas de inclusão, as geometrias foram submetidas ao processo de busca por ligações de hidrogênio no *software* Chimera X (Pettersen *et al.*, 2004) com a ferramenta *FindHBond*. Esse ferramenta usa os critérios baseados no estudo desenvolvido por Mills e Dean (Mills; Dean, 1996). Neste trabalho, os autores propuseram uma forma estatística para se obter a distribuição 3D de grupos que formam esse tipo de interação e a probabilidade de formação da mesma utilizando o banco de dados *Cambridge Structural Database* (CSD), que contêm dados cristalográficos de várias estruturas de proteínas e pequenas moléculas. A definição de grupo doador é um átomo eletronegativo, nitrogênio ou

oxigênio, ligado a um átomo de hidrogênio e o grupo receptor é caracterizado pela presença de um par de elétrons isolado em um átomo eletronegativo (N, O e S). Os parâmetros para a caracterização de uma ligação de hidrogênio consideram a distância entre os três centros envolvidos e o ângulo formado entre eles (Mills; Dean, 1996). As ligações de hidrogênio indicadas pelo pacote computacional *Chimera X* foram posteriormente refinadas utilizando o *software* GAUSSVIEW 6.0 (Denningtion *et al.*, 2016) e caracterizadas considerando apenas a distância entre o átomo receptor e o átomo de hidrogênio, da seguinte forma:

1. Ligações de hidrogênio de curto alcance: distância menores que 1,75 Å;

- 2. Ligações de hidrogênio de médio alcance: distâncias entre 1,75 e 1,95 Å;
- 3. Ligações de hidrogênio de longo alcance: distâncias acima de 1,95 Å.

Essa classificação auxiliará numa possível explicação da tendência de força de interação entre os hóspedes e as hospedeiras nas geometrias otimizadas dos compostos de inclusão.

# 3.2 Cálculos dos parâmetros energéticos e termodinâmicos de formação dos compostos de inclusão

As energias eletrônicas (em Hartree) em fase gasosa dos componentes isolados e dos compostos de inclusão Pt(II)@CD foram obtidas a partir das suas geometrias otimizadas nos níveis teóricos utilizados. Para o cálculo da variação de energia eletrônica total da reação de formação ( $\Delta E_F^g$ ) dos compostos de inclusão, utilizou-se um modelo de reação (Equação 4.1) adotado por De Souza e seus colaboradores (Souza *et al.*, 2013, 2015, 2016, 2018, 2021) em estudos do processo de inclusão de cisplatina em nanotubos e nanocones de carbono. A reação da Equação 4.1 foi nomeada como reação de formação para fins práticos no presente trabalho, onde o produto consiste em uma única molécula do sistema de inclusão formado por hóspede e hospedeiro (hóspede@hospedeiro). Portanto, a definição utilizada no desenvolvimento dessa dissertação não há relação com o conceito de reação de formação descrito pela termodinâmica química clássica. Desta forma,  $\Delta E_F^g$  em kcal mol<sup>-1</sup> pôde ser calculado pela diferença mostrada na Equação 3.2 após a conversão de unidades.

$$Pt(II) + CD \rightarrow Pt(II)@CD$$
 (3.1)

$$\Delta E_{\rm F} = E_{\rm Pt(II)@CD} - \left(E_{\rm Pt(II)} + E_{\rm CD}\right) \quad (3.2)$$

Os parâmetros termodinâmicos em fase gasosa das reações de formação foram calculados pelas Equações 3.3 a 3.5 considerando as equações padrões da termodinâmica estatística implementadas no software GAUSSIAN 16 (Frisch *et al.*, 2016; MCQuarrie, 1973; Ochterski, 2000). A variação de entalpia de formação ( $\Delta H_F^g$  – Equação 3.3) e a variação de energia livre de Gibbs de formação ( $\Delta G_F^g$  – Equação 3.4) foram calculadas a partir de suas correções térmicas,  $\Delta H_T^g$  e  $\Delta G_T^g$ , respectivamente. As correções térmicas de cada componente da reação de formação (Equação 3.1) são obtidos pelos cálculos de suas frequências harmônicas vibracionais, necessários para verificar se as estruturas otimizadas correspondem a pontos de mínimo na SEP. A correção térmica da entalpia é dada por  $H_T^g = E_{Total} + k_B T$  onde  $E_{Total}$  é a energia térmica interna ( $E_{Total} = E_{translacional} + E_{rotacional} + E_{vibracional} + E_{eletrônico}$ ),  $k_B$  é a constante de Boltzmann e T a temperatura do sistema. A correção da energia livre de Gibbs é dada por  $G_T^g = H_T - TS_{Total}$ , onde  $S_{Total} = S_{translacional} + S_{rotacional} + S_{vibracional} + S_{eletrônico}$ . Desta forma, seus valores são calculados seguindo o mesmo esquema da Equação 3.2. A contribuição entrópica (TAS) para o valor de  $\Delta G_F^g$  foi calculada a partir da Equação 3.5.

 $\Delta H_{F} = \Delta E_{F} + \Delta H_{T} \quad (3.3)$  $\Delta G_{F} = \Delta E_{F} + \Delta G_{T} \quad (3.4)$ 

$$\Delta G_{\rm F} = \Delta H_{\rm F} - T\Delta S \quad (3.5)$$

Quando estudamos a interação entre duas moléculas (hóspede-hospedeiro) que foram previamente otimizadas utilizando um número diferente de funções de base, a proximidade entre as espécies na estrutura do composto formado pode levar a um erro no cálculo da energia total devido à superposição de funções de base (*Basis Set Superposition Error* – BSSE) (van Duijneveldt *et al.*, 1994). Este erro está associado aos conjuntos de bases utilizados para os componentes individuais que não são totalmente adequados para tratar o sistema completo (composto de inclusão). O BSSE ocorre frequentemente em cálculos de interações intermoleculares não covalentes, como forças de van der Waals, ligações de hidrogênio ou

empilhamentos  $\pi$ - $\pi$  (De Souza *et al.*, 2013, 2015, 2016, 2018, 2021). Nestes casos, as funções de base usadas para descrever o comportamento dos elétrons de um componente podem interagir com as do outro, levando a uma superestimação da energia eletrônica total de interação (Cramer, 2004). Portanto, neste trabalho de dissertação foi usada a aproximação *counterpoise* (CP) (Bernard; Boys, 1970) como uma forma de se obter valores mais realísticos das energias eletrônicas totais de formação ( $\Delta E_F^{BSSE}$ ) calculadas em fase gasosa para cada um dos modelos de compostos de inclusão estudados.

Para estimarmos os parâmetros termodinâmicos em fase aquosa, foram realizados cálculos de *single-point* (SP) das geometrias otimizadas em fase gasosa incluindo o efeito solvente (água) implicitamente utilizando o modelo do contínuo polarizável (*Polarizable Continuum Model* – PCM) (Tomasi *et al.*, 1997). Quando estes cálculos são realizados, assumese que a geometria de equilíbrio otimizada em fase gasosa pode ser uma das geometrias adotadas pela molécula num equilíbrio dinâmico em meio do solvente (Trhular; Cramer, 1999). De forma geral, os modelos de solvatação implícita aproximam o efeito do ambiente do solvente no soluto, considerando as propriedades contínuas do solvente, como sua constante dielétrica e polaridade (Pliego Jr., 2006). Assim, o cálculo de SP fornece um instantâneo da energia total do soluto no ambiente do solvente escolhido. Esta informação pode ser valiosa para compreender como o solvente afeta as propriedades moleculares, tais como estabilidade, reatividade ou estrutura (Cramer, 2004; Pliego Jr., 2006; Trhular e Cramer, 1999). A abordagem PCM fornece uma maneira computacionalmente eficiente de estimar as propriedades termodinâmicas de solutos em solução.

A partir dos valores corrigidos das energias eletrônicas na presença do solvente implícito de cada componente da reação de formação dos compostos de inclusão estudados (Equação 3.1), os valores de  $\Delta E_F^{PCM}$  foram estimados seguindo o mesmo princípio Equação 4.2. Para estimarmos os valores de  $\Delta H_F^{PCM}$  (Equação 3.6) e  $\Delta G_F^{PCM}$  (Equação 3.7), usamos os valores corrigidos de  $\Delta E_F^{PCM}$  no lugar de  $\Delta E_F$  e mantemos as correções térmicas para a entalpia e a energia livre de Gibbs calculadas em fase gasosa. As constantes teóricas de formação (k<sub>F</sub>) dos compostos de inclusão termodinamicamente favoráveis de serem formados em fase aquosa de acordo com o modelo de reação proposto, foram estimadas pela Equação 3.8.

$$\Delta H_F^{PCM} = \Delta E_F^{PCM} + \Delta H_T \quad (3.6)$$

$$\Delta G_{F}^{PCM} = \Delta E_{F}^{PCM} + \Delta G_{T} \quad (3.7)$$
$$\ln K_{F} = \frac{-\Delta G_{F}}{RT} \quad (3.8)$$

# 3.3 Reconhecimento molecular hospedeiro-hóspede dos compostos de inclusão Pt(II)@ $\beta$ -CD por RMN de <sup>1</sup>H

Para a obtenção dos deslocamentos químicos de ressonância magnética nuclear do núcleo de hidrogênio dos ligantes dos complexos de platina(II), e dos núcleos de H da  $\beta$ -CD, a constante de blindagem ( $\sigma$ ) foi calculada utilizando o método GIAO (*Gauge-Independent Atomic Orbital*) (Wolinkski *et al.*, 1990). O nível de teoria M06-2X/LANL2DZ/def2-TZVP-PCM(H<sub>2</sub>O) foi escolhido para se calcular os valores de  $\delta$  <sup>1</sup>H dos complexos de platina(II), estimados em uma escala relativa ao do TMS ou tetrametilsilano, comumente utilizado na literatura como referência interna (Silva *et al.*, 2020; Souza *et al.*, 2021). Para o cálculo do  $\delta$  <sup>1</sup>H da  $\beta$ -CD, utilizou-se a constante  $\sigma$  da água monodeuterada (HOD) como referência (Di Pasqua *et al.*, 2011; Floare *et al.*, 2022). Assim, os  $\delta$  <sup>1</sup>H foram estimados conforme a Equação 4.9.

$$\delta_{\text{calculado}}(\text{ppm}) = \sigma_{\text{referência}} - \sigma_{\text{calculada}}$$
 (3.9)

-

#### **4 RESULTADOS E DISCUSSÕES**

#### 4.1 Análise estrutural dos complexos Pt(II) e ciclodextrinas isolados

A primeira etapa da modelagem dos compostos de inclusão consistiu na otimização das geometrias dos complexos de platina(II) e a macromolécula de ciclodextrina, em fase gasosa. As geometrias otimizadas no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP são mostradas na Figura 4.1. Os parâmetros estruturais de comprimento e ângulo de ligação foram medidos para todas as estruturas, e por não apresentarem diferenças significativas entre os dois níveis de teoria adotados, calculou-se seus valores médios que estão dispostos na Tabela A1 (Apêndice A). Estes valores foram comparados com os dados de difração de raios x dos complexos de platina(II) encontrados na literatura (Torres *et al.*, 2018).

**Figura 4.1** - Estruturas dos complexos de platina(II) otimizadas em fase gasosa no nível de teoria M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP.



Dentre os parâmetros analisados mostrados na Tabela A1, os três ângulos de ligação calculados que apresentaram desvios relativos acima de 5% em relação aos dados experimentais são apresentados na Figura 4.2. Os desvios foram observados para os compostos: (i)  $\angle$ N-Pt-N – cisplatina, carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina; (ii)  $\angle$ O-Pt-O – carboplatina, e (iii)  $\angle$ N-

Pt-O – carboplatina e nedaplatina. Estas diferenças podem estar relacionadas com o fato de as estruturas terem sido otimizadas isoladamente no estado gasoso, cujo modelo não contempla possíveis interações intermoleculares presentes no arranjo cristalino dos complexos. Até a redação deste texto, não foram encontrados os dados de cristalografia de raios x dos complexos lobaplatina e heptaplatina.

**Figura 4.2** – Esquema representando a definição dos ângulos na esfera de coordenação dos complexos de platina(II).



Fonte: O Autor, 2024.

As geometrias das ciclodextrinas otimizadas no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP são apresentadas na Figura 4.3. Dois parâmetros foram utilizados para caracterizar suas estruturas, ambos são importantes para descrever a formação dos compostos de inclusão estudados. O primeiro deles está associado ao perímetro do heptágono ( $\beta$ -CD) e octógono ( $\gamma$ -CD) cujos lados foram definidos em termos da distância entre os átomos de oxigênios envolvidos nas ligações glicosídicas, como demonstrados nas Figura 4.3(a) e (b), respectivamente. Esse parâmetro foi escolhido devido à sua influência direta sobre o volume da cavidade da macromolécula hospedeira. Os valores médios obtidos foram 30,7 Å para a β-CD e 35,5 Å para a γ-CD, sem variações significativas entre os dois níveis teóricos utilizados. O segundo parâmetro estrutural consistiu na análise do ângulo de ∠C1O\*\*C4C5, mostrado na Figura 4.3(c), que envolve a ligação glicosídica. Para a β-CD, esse ângulo diedro apresentou uma variação de 102º -118º (função 6-31G(d,p)) e 99°-120° (função def2-SVP). Para a  $\gamma$ -CD, os valores correspondentes variaram de 101°-128° e de 101°-132°, quando as funções de base 6-31G(d,p) e def2-SVP foram empregadas, respectivamente. O aumento da faixa de variação do ângulo diedro observado entre os dois níveis teóricos pode estar relacionado com o efeito de polarização das funções de base empregadas. A função def2-SVP apresenta um peso maior na descrição da polarização eletrônica (Otero-de-la-Roza; Dilabio, 2020; Weigend; Ahlrichs, 2005) dos átomos dos anéis glicosídicos. Devido a presença de uma unidade glicosídica adicional, essa ciclodextrina apresenta mais flexibilidade estrutural, sendo suscetível então a mais alterações no ângulo diedro avaliado. Associada a utilização da função de base def2-SVP, que descreve melhor a polarização dos átomos, pode-se associar uma maior variação do ângulo de torção da ligação glicosídica a fim de favorecer interações intermoleculares estabilizadoras do sistema, como as ligações de hidrogênio.

Figura 4.3 – Ciclodextrinas isoladas otimizadas no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP. (a) Esquema para determinação do perímetro dos polígonos definidos na cavidade da β-CD e γ-CD. (b) Esquema de identificação do ângulo de torsão.



(c) Ângulo de torsão ou rotação da ligação -C1-O\*\*

Fonte: O Autor, 2024.

As ligações de hidrogênio intramoleculares formadas entre as hidroxilas das ciclodextrinas são apresentadas na Tabela A2 (Apêndice). É possível observar que a utilização

da função de base def2-SVP favoreceu um aumento do número dessas ligações na geometria otimizada da β-CD, que tendem a estabilizar eletronicamente sua estrutura química.

# 4.2 Análise estrutural dos compostos de inclusão

A partir das estruturas das ciclodextrinas otimizadas isoladamente, foi realizada a inclusão dos complexos de platina(II) em suas cavidades, conforme descrito no item 3.1. As geometrias de partida dos compostos Pt(II)@CD foram então otimizadas e suas frequências vibracionais calculadas. As estruturas dos compostos de inclusão resultantes da otimização de geometria no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP são apresentadas nas Figuras 4.4 e 4.5 para os complexos de cisplatina, carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina encapsulados com a  $\beta$ -CD e  $\gamma$ -CD, respectivamente. As estruturas otimizadas destes compostos no nível M06-2X/LANL2DZ/6-31G(d,p) são mostradas no Apêndice A, Figuras A1 e A2, respectivamente. Observando as imagens das estruturas otimizadas nas Figuras 4.4 e 4.5, nota-se que em muitos casos, os complexos de platina(II) se deslocaram em direção a parede da cavidade da  $\beta$ -CD e da  $\gamma$ -CD. Esta adsorção interna pode ser favorecida por algumas interações intermoleculares que tendem a estabilizar o composto de inclusão, como as interações eletrostáticas e hidrofóbicas, ligações de hidrogênio e forças de van der Waals (Castronuovo; Niccoli, 2006; Guedes *et al.*, 2020; Liu; Guo, 2002).

A fim de tornar mais claro a descrição estrutural das geometrias calculadas, primeiramente foram avaliados alguns parâmetros característicos da esfera de coordenação dos complexos de platina(II) e, em seguida, foram discutidos alguns parâmetros importantes que auxiliam no entendimento das conformações adotadas pelas ciclodextrinas quando estão nas geometrias dos compostos de inclusão.

Figura 4.4 – Estruturas dos compostos de inclusão otimizadas no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP formadas pela  $\beta$ -CD e os fármacos cisplatina, carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina.



Fonte: O Autor, 2024.

**Figura 4.5** – Estruturas dos compostos de inclusão otimizadas no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP formadas pela  $\gamma$ -CD e os fármacos cisplatina, carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina.



Fonte: O Autor, 2024.

Composto		Pt-Cl	Pt-N	Pt-O	∧ N-Pt- N	∧ 0-Pt- 0	∧ Cl-Pt- Cl	∧ Cl-Pt- N	∧ N-Pt- 0
na	β-CD	2,37 (1)	2,10(1)	-	97 (1)	-	93 (3)	85 (3)	-
cisplatii	γ-CD	2,36 (< 1)	2,10 (1)	-	96 (2)	-	94 (1)	85 (2)	-
a	β-CD(A)	-	2,01 (6)	2,24 (1)	98 (6)	95 (19)	-	-	83 (< 1)
latin	γ-CD(A)	-	2,11 (6)	2,0 (6)	102 (2)	96 (21)	-	-	81 (17)
doq.	β-CD(B)	-	2,02 (1)	2,09 (1)	98 (6)	93 (16)			85 (< 1)
cai	γ-CD(B)	-	2,10 (5)	2,02 (5)	102 (2)	94 (18)	-	-	82 (15)
oxaliplatina	β-CD(A)	-	2,02 (1)	2,09 (1)	82 (< 1)	83 (2)	-	-	97 (< 1)
	γ-CD(A)	-	2,09 (5)	2,02 (5)	82 (1)	83 (2)	-	-	98 (<1)
	β-CD(B)		2,03 (1)	2,10 ( 2)	82 (< 1)	83 (2)			98 (< 1)
	γ-CD(B)	-	2,09 (5)	2,02 (5)	83 (< 1)	83 (1)	-	-	91 (< 1)
	β-CD(A)	-	2,01 (3)	2,09 (2)	94 (7)	83 (4)	-	-	92 (10)
atina	γ-CD(A)	-	2,12 (7)	2,00 (7)	101 (4)	85 (3)	-	-	87 (2)
dapl	β-CD(B)	-	2,01 (3)	2,09 (2)	94 (7)	83 (4)	-	-	92 (10)
ne	γ-CD(B)	-	2,12 (7)	2,01 (5)	99 (1)	85 (2)	-	-	88 (2)
	β-CD(A)	-	2,01 (< 1)	2,12 (1)	106 (1)	85 (2)	-	-	84 (5)
atina	γ-CD(A)	-	2,11 (6)	2,01 (5)	103 (3)	84 (15)	-	-	86 (4)
bapl	β-CD(B)	-	2,02 (1)	2,09 (2)	100 (4)	96 (3)			82 (1)
lo	γ-CD(B)	-	2,11 (6)	2,03 (5)	103 (4)	84 (15)	-	-	86 (5)
a a	β-CD(A)	-	2,02 (1)	2,09 (1)	100 (1)	96 (3)	-	-	82 (4)
latin	γ-CD(A)	-	2,09 (5)	2,02 (5)	103 (1)	96 (1)	-	-	80 (2)
ptap	β-CD(B)	-	2,01 (1)	2,09 (1)	102 (1)	96 (2)			81 (3)
he	γ-CD(B)	-	2,10 (5)	2,01 (5)	103 (1)	96 (2)	-	-	81 (3)

Tabela 4.1 – Valores médios das distâncias de ligação (Å) e dos ângulos (°) da esfera de coordenação dos complexos de platina(II) após o processo de inclusão.
Fonte: O Autor, 2024.

Legenda: Os valores em parênteses correspondem aos desvios calculados para os parâmetros mensurados em relação aos complexos de platina(II) otimizados isoladamente.

Analisando os dados da Tabela 4.1 é possível notar que as variações dos comprimentos de ligação Pt-L não foram significativas (~5%) a ponto de afetar a estrutura molecular do complexo na maioria dos compostos de inclusão quando comparados às estruturas otimizadas isoladamente. Entretanto, desvios em torno de 10-21% foram encontrados para os ângulos  $\angle$  O-Pt-O e  $\angle$ O-Pt-N nos compostos de inclusão formados pela carboplatina e os dois modelos de ciclodextrinas (Figuras 4.4b-c e 4.5b-c) e nedaplatina@ $\beta$ -CD (Figura 4.4f-g). Estas variações angulares estão relacionadas a formação de ligações de hidrogênio intermoleculares entre os ligantes dos complexos e os grupos oxigenados (hidroxilas e grupo éter da ligação glicosídica) das ciclodextrinas. Isso será discutido mais a adiante neste trabalho.

Duas distorções angulares foram observadas ligantes 1,2para os bis(aminometil)ciclobutano e (2-(1-metiletil)-1,3-dioxolano-4,5-dimetanmina) presentes nos complexos de lobaplatina e heptaplatina após a inclusão na β-CD e γ-CD. Esses ângulos são descritos pelos átomos ∠O1PtN1C1 e ∠O2PtN2C2, conforme demonstrado nas Figuras 5.6 a 5.9. Eles se referem ao desvio dos átomos de carbono C1 e C2 (grupos -CH<sub>2</sub>), respectivamente, em relação ao plano que contém os demais átomos do diedro. Essas distorções minimizam as repulsões eletrônicas entre os grupos -CH<sub>2</sub> do complexo e os grupos -CH das ciclodextrinas, favorecendo as interações por ligações de hidrogênio dos grupos -NH2 dos ligantes do complexo com os átomos de oxigênio das ligações glicosídicas e das hidroxilas da ciclodextrina. Na Tabela A3 (Apêndice) são apresentados os valores destes diedros para os dois níveis de teoria empregados. Comparando os diedros dos complexos de lobaplatina e heptaplatina na geometria do composto de inclusão com os seus valores correspondentes para os complexos isolados, nota-se que o emprego da função 6-31G(d,p) causou maiores distorções moleculares a fim de aproximar o hóspede da parede da ciclodextrina durante o cálculo de otimização de geometria. Este efeito foi menos pronunciado quando se empregou a função def2-SVP. A função de base def2-SVP descreveu melhor os efeitos de polarização da densidade eletrônica responsáveis pelas interações (forças atrativas e repulsivas de van der Waals) (Khan; Lee, 2021). Isso pode ser mais facilmente observado analisando a distribuição de cargas ChelpG (Wiberg; Breneman, 1990) dos átomos dos complexos de lobaplatina e heptaplatina otimizados isoladamente (Figura A3 – Apêndice). A partir da Figura A3, que contém a representação das cargas calculadas, observou-se uma melhor descrição da polarização eletrônica dos átomos quando a função def2-SVP foi empregada, redistribuindo melhor as cargas sobre átomos do que o observado para o uso da função de base 6-31G(d,p).

Na literatura, foi possível encontrar um estudo conduzido por Reddy B. e seus colaboradores, no qual foi realizado um estudo DFT do mecanismo de ação do fármaco lobaplatina em fase aquosa (Reddy B. *et al.*, 2016). As estruturas otimizadas para o complexo isolado e os estados de transição no nível B3LYP/LANL2DZ/6-31G(d)-(PCM) apresentaram os diedros  $\angle O1PtN1C1$  e  $\angle O2PtN2C2$  da região de coordenação do ligante nitrogenado bastante distorcidos quando comparados com a estrutura de partida da lobaplatina (Reddy B. *et al.*, 2016). Em outro trabalho, os mesmos autores demonstraram resultados semelhantes ao analisar a formação do complexo dihidroxo de platina(II) formado a partir da heptaplatina (Reddy B. *et al.*, 2017) ao empregar o nível de teoria B3LYP/LANL2DZ/6-31G(d,p)-(PCM) (Reddy B. *et al.*, 2017). Estes resultados sugerem que as variações observadas para os ângulos diedros  $\angle O1PtN1C1$  e  $\angle O2PtN2C2$  no presente trabalho de dissertação pode ser comum em estudos envolvendo a lobaplatina e heptaplatina em diferentes condições do meio (fase gasosa ou meio aquoso), independentemente do nível teórico empregado.



**Figura 4.6** – Estruturas do complexo lobaplatina isolado e seus compostos de inclusão formados com a  $\beta$ -CD para os dois níveis teóricos empregados.

Fonte: O Autor, 2024.



**Figura 4.7** – Estruturas do complexo lobaplatina isolado e seus compostos de inclusão formados com a  $\gamma$ -CD para os dois níveis teóricos empregados.



**Figura 4.8** – Estruturas do complexo heptaplatina isolado e seus compostos de inclusão formados com a  $\beta$ -CD para os dois níveis teóricos empregados.

heptaplatina @β-CD(B) Fonte: O Autor, 2024.

heptaplatina @β-CD(B)



**Figura 4.9** – Estruturas do complexo heptaplatina isolado e seus compostos de inclusão formados com a  $\gamma$ -CD para os dois níveis teóricos empregados.

Fonte: O Autor, 2024.

Uma vez discutidos os parâmetros estruturais dos complexos de platina(II) nas geometrias otimizadas dos compostos de inclusão por eles formados com a  $\beta$ -CD e  $\gamma$ -CD, adiante serão discutidas as principais alterações estruturais observadas nos modelos de ciclodextrina.

Após o processo de inclusão, foram observadas algumas deformações estruturais pronunciadas do anel das ciclodextrinas dependendo do volume molecular do complexo de platina(II) e de sua posição na cavidade da macromolécula hospedeira. Estas deformações estão relacionadas às variações do ângulo diedro ∠C1O\*\*C4C5 (Figura 4.3c) que envolve o átomo de oxigênio do grupo éter das ligações glicosídicas. Dentre os compostos de inclusão formados com a β-CD, as maiores variações encontradas para o ângulo ∠C1O\*\*C4C5 foram de 8°-37° para as estruturas obtidas com o nível teórico M06-(cisplatina/lobaplatina-(B)), 2X/LANL2DZ/6-31G(d,p), e 8°-60° (cisplatina/nedaplatina-(B)), para as estruturas obtidas com o nível teórico com a função de base def2-SVP foi empregada. Para o composto lobaplatina@β-CD(B) otimizado com a função de base 6-31G(d,p) é possível observar na Figura 5.10(a) que a variação do ângulo ∠C1O\*\*C4C5 de aproximadamente 37° está relacionado à torção da ligação glicosídica, que projeta o anel A2 em direção à cavidade da β-CD. Essa projeção do anel A2 favorece a formação de uma ligação de hidrogênio intermolecular (1,59 Å) e duas ligações intramoleculares (hidroxilas secundárias  $\beta$ -CD – 1,80 Å). Consequentemente, para compensar a alteração estrutural da β-CD, o anel A1 é levemente projetado para fora da cavidade da macromolécula hospedeira. Já para o composto nedaplatina $(\partial_{\beta} - CD(B))$  (Figura 4.10(b)), é possível observar que essa alteração angular pode ser relacionada também à redução da interação repulsiva entre os grupos hidroxilas da ciclodextrina, devido a formação da ligação de hidrogênio intermolecular de 1,79 Å. Esse composto possui, no total, 5 ligações de hidrogênio (1 ligação curta, 1 de médio e 3 de longo alcance - Tabela A5, Apêndice), sendo uma dessas ligações formada pela hidroxila primária de um dos anéis envolvidos no ângulo diedro com maior variação. As distâncias destas interações de hidrogênio são mostradas nas Tabelas A5 e A6. Além disso, em todos os compostos Pt(II) $(\alpha\beta$ -CD há ligações de hidrogênio intramoleculares entre algumas hidroxilas secundárias, caracterizadas por uma distância média na faixa de 1,84 Å-1,98 Å para os dois níveis de teoria utilizados.



Figura 4.10 – Estruturas dos compostos de inclusão com maior alteração no ângulo diedro das ciclodextrinas empregadas.

Fonte: O Autor, 2024.

Legenda: Os grupos da ciclodextrina que não participam de ligações de hidrogênio ou que não fazem influenciam diretamente no diedro avaliado foram ocultados para facilitar a visualização. As esferas entre os anéis glicosídicos são os átomos envolvido no ângulo diedro e as demais esferas são átomos de ambos os componentes presentes no sistema de inclusão que participam de ligações de hidrogênio.

Para os compostos formados com a  $\gamma$ -CD, o mesmo diedro variou de 7°-45° (nedaplatina/cisplatina) e 7°-30° (lobaplatina/oxaliplatina-(B)) (Tabela A4) para as mesmas funções de base. Assim como o observado para os compostos de inclusão com a  $\beta$ -CD, as maiores alterações desse diedro foram associadas ao favorecimento de ligações de hidrogênio quando a função de base 6-31G(d,p) foi empregada, conforme apresentado na Figura 4.10(c) do composto de inclusão da cisplatina. Nessa estrutura foram observadas cinco ligações de hidrogênio lintramoleculares (hidroxilas da  $\gamma$ -CD: 1,87–1,96 Å) e intermoleculares (-OH---NH<sub>3</sub>)

do complexo: 2,03–2,04 Å). Ao se empregar a função de base def2-SVP, observou-se uma alteração do ângulo  $\angle$ C1O\*\*C4C5 associada também à redução de interações repulsivas entre grupos com polaridade semelhantes entre a estrutura hóspede e a hospedeira, uma vez que foi identificada uma proximidade entre o grupo hidroximetil da CD com o grupo ciclohexano do complexo oxaliplatina (Figura 4.10(d)). Além disso, na  $\gamma$ -CD há ligações intramoleculares entre algumas hidroxilas primárias que podem ter contribuído para as alterações desse diedro. As distâncias médias calculadas para estas ligações de hidrogênio intramoleculares estão na faixa de 1,82 Å–1,90 Å (hidroxilas primárias) e 1,82 Å–1,93 Å (hidroxilas secundárias) (Tabela A6).

O perímetro da cavidade da  $\beta$ -CD e da  $\gamma$ -CD, definido na Figura 4.3(a) e (b), também foi avaliado a fim de se investigar a deformação destas estruturas durante o processo de inclusão. Esperava-se que este parâmetro sofresse alterações significativas após a inclusão dos complexos de platina(II) devido a variação do ângulo de ligação ∠C-O-C que envolve o grupo éter da ligação glicosídica. Entretanto, a análise deste ângulo revelou uma variação máxima média de 4° em relação a ciclodextrina livre, independentemente do nível de teoria empregado. A partir desse resultado, podemos inferir que o parâmetro determinante para a descrição da deformação estrutural das macromoléculas hospedeiras é o ângulo diedro ∠C1O\*\*C4C5 definido na Figura 4.3(c). Como já mencionado, a variação deste ângulo é responsável pela formação das ligações de hidrogênio intramoleculares, principalmente entre as hidroxilas secundárias de anéis glicosídicos consecutivos das ciclodextrinas. As ligações de hidrogênio intermoleculares entre as hidroxilas primarias e os ligantes dos complexos de platina(II) também contribuem para esta deformação. Estas ligações são também favorecidas pela rotação das ligações glicosídicas sem alterações significativas das coordenadas dos átomos de oxigênio e, portanto, causando menor variação do perímetro determinado. Assim, o perímetro da β-CD nas geometrias dos compostos de inclusão variou ligeiramente de 0,04 Å-0,7 Å em relação a ciclodextrina isolada. Na inclusão com a y-CD, foram observados um ligeiro aumento do perímetro calculado, sendo este resultado já esperado, pois esta estrutura apresenta maior flexibilidade estrutural em relação a β-CD. A menor variação obtido foi de 0,03 Å no composto lobaplatina@ $\gamma$ -CD(A) e a maior variação foi de 1,0 Å no composto de inclusão nedplatina@ $\gamma$ -CD(A), ambos calculados no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP.

## 4.3 Estabilidade molecular dos compostos de inclusão

A variação de energia total da reação de formação ( $\Delta E_F^{(g)}$ ), Equação 4.2, representa a estabilidade eletrônica dos compostos de inclusão otimizados em fase gasosa. Seus valores estão intimamente relacionados com a estrutura molecular e eletrônica dos compostos e, portanto, dependem fortemente do nível de teoria utilizado no cálculo de otimização de geometria. As Tabelas 5.2 e 5.3 apresentam os valores de  $\Delta E_F^{(g)}$  calculados no nível M06-2X/LANL2DZ/6-31G(d,p) para os compostos de inclusão formados pelos complexos de platina(II) com a  $\beta$ -CD e  $\gamma$ -CD, respectivamente. Os cálculos realizados demonstraram que todos os compostos são eletronicamente estáveis em fase gasosa com  $\Delta E_F^{(g)}$  variando de -33,4 a -13,3 kcal mol<sup>-1</sup> e -31,8 a -3,4 kcal mol<sup>-1</sup> para os compostos de inclusão formados com a  $\beta$ -CD e  $\gamma$ -CD, respectivamente. Esses resultados estão condizentes com o número de ligações de hidrogênio intermoleculares e intramoleculares (Tabelas A5 e A6 – Apêndice A) presentes em cada modelo de composto de inclusão.

A estabilização eletrônica dos compostos Pt(II)@CD não está relacionada apenas ao número de ligações de hidrogênio, mas também às suas características, como a distância de ligação. Como exemplo, podemos citar o composto heptaplatina@\beta-CD(B) que é o mais estável  $\operatorname{com} \Delta E_{\pi}^{(g)} = -33,4$  kcal mol<sup>-1</sup> (Tabela 5.2) dentre os compostos otimizados com a função de base 6-31G(d,p). É possível observar na Figura 4.12(a) que a sua estrutura apresenta duas ligações de hidrogênio intermoleculares (entre o átomo de O do grupo malonato e o átomo de H do grupo OH da CD) com distância média de 1,84 Å e, três ligações de hidrogênio intramoleculares entre hidroxilas secundárias com distância de 1,89 Å (Tabela A5). Já o composto oxaliplatina@β-CD(B) (Figura 4.12(b)) é o menos estável (-13,3 kcal mol<sup>-1</sup> – Tabela 4.2) do grupo de compostos estudados com a β-CD e possui duas ligações de hidrogênio intermoleculares de longo alcance (acima de 2,0 Å) e duas ligações de hidrogênio intramolecular de médio alcance (1,91 Å) entre hidroxilas secundárias (Tabela A5). Dentre os compostos otimizados com a γ-CD no mesmo nível teórico, a estrutura do composto heptaplatina@ $\gamma$ -CD(A) é o mais estável com  $\Delta E_{F}^{(g)} = -$ 31,8 kcal mol-1 (Tabela 4.3). É possível observar em sua estrutura na Figura 5.12(c) duas ligações de hidrogênio intermoleculares com valor médio de 1,89 Å (O - complexo --- H hidroxila da CD). Além dessas interações intermoleculares é possível observar ainda a presença de ligações intramoleculares entre as hidroxilas primárias (1,90 Å) e as hidroxilas secundárias

(1,92 Å) da  $\gamma$ -CD. Já o composto menos estável, carboplatina@ $\gamma$ -CD(A) ( $\Delta E_{\mathbf{F}}^{(\mathbf{g})}$ = -3,4 kcal mol<sup>-1</sup> – Tabela 4.3 e Figura 4.12(d)), possui uma ligação hidrogênio intermolecular entre o átomo de O do ligante CBD e hidroxilas primárias da CD de 1,99 Å. A estrutura apresenta também duas ligações de hidrogênio intramoleculares entre hidroxilas primárias (1,87 Å) e quatro secundárias (1,92 Å).

Figura 4.11 – Estruturas dos compostos de inclusão classificados como mais e menos estáveis eletronicamente obtidas com nível teórico M06-2X/LANL2DZ/6-31G(d,p).



Fonte: O Autor, 2024.

Legenda: As ligações intramoleculares entre as hidroxilas primárias são destacadas por um asterisco, entre as hidroxilas secundárias dois asteriscos e as interações intermoleculares por três asteriscos.

O erro de superposição de funções de base está presente quando um composto molecular é formado a partir dos componentes isolados, principalmente quando funções de base pequenas são empregadas no cálculo de otimização de geometria. Assim, a correção BSSE da energia total,  $\Delta E_{\mathbf{r}}^{(BSSE)}$ , tendem a corrigir os valores superestimados da energia total do sistema em fase gasosa. A Tabela 4.2 mostra que após a correção BSSE, todos os compostos Pt(II)@β-CD continuam estáveis do ponto de vista eletrônico, sendo que maiores desestabilizações foram observadas para os compostos heptaplatina $(\partial_{\beta}-CD(B))$  e lobaplatina $(\partial_{\beta}-CD(B))$  com os valores de energia total aumentando de -33,4 para -14,3 kcal mol<sup>-1</sup> e -28,9 para -10,9 kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente. As correções BSSE causam um efeito desestabilizador menor nos compostos Pt(II)@γ-CD. A Tabela 4.3 mostra que a interação intermolecular entre a estrutura do hóspede e da hospedeira não foi bem descrita pela função de base 6-31G(d,p), no estado gasoso. De acordo com a Tabela 4.3, os compostos mais desestabilizados são heptaplatina $@\gamma$ -CD(A) (-31,8 para -13,4 kcal mol<sup>-1</sup>) e carboplatina@ $\gamma$ -CD(B) (-25,6 para -9,1 kcal mol<sup>-1</sup>). Anconi e seus colaboradores (Anconi et al., 2011) demonstraram através de um estudo DFT que a correção BSSE desestabilizou em cerca de 50% a energia de interação calculada no nível B3LYP/LANL2DZ/6-31G(d,p) dos compostos de inclusão formados pelos complexos de cisplatina, carboplatina e oxaliplatina com a α-CD. Mesmo assim, as estruturas se mantiveram estáveis em fase gasosa com valores de  $\Delta E_{F}^{(BSSE)}$  iguais a -10,1 kcal mol<sup>-1</sup> e -9,4 kcal mol<sup>-1</sup>, para os compostos carboplatina $(\hat{a})\beta$ -CD com os modos de inclusão A e B, respectivamente. Se compararmos os valores de  $\Delta E_{F}^{(BSSE)}$  obtidos nesta dissertação para os compostos de carboplatina@ $\beta$ -CD e carboplatina@ $\gamma$ -CD (Tabelas 5.2 e 5.3, respectivamente) com aqueles calculados no mesmo nível de teoria adotado por Anconi et al. (Anconi et al., 2011), nota-se que correções da energia total foram muito mais pronunciadas. Isso sugere que para estudos teóricos envolvendo compostos de inclusão formados com ciclodextrinas maiores, escolher funções de base com maior grau de polarização pode ser essencial para uma descrição mais realista da interação intermolecular entre os componentes do composto de inclusão, principalmente quando há interações não covalentes entre eles.

Ainda considerando o nível de teoria M06-2X/LANL2DZ/6-31G(d,p), as Tabelas 4.2 e 4.3 mostram as correções da energia total dos compostos de inclusão em meio aquoso ( $\Delta E_{F}^{(PCM)}$ 

). Dentre os compostos formados com a  $\beta$ -CD somente as inclusões dos complexos de cisplatina e oxaliplatina (modo de inclusão B) obtiveram valores positivos de  $\Delta E_{F}^{(PCM)}$  e, portanto, estes compostos foram desestabilizados em meio aquoso. Em relação a inclusão com a  $\gamma$ -CD, a

maioria dos compostos são desestabilizados com efeito do solvente. Esse desfavorecimento energético em meio aquoso, pode estar associado ao esquema de cavidades da abordagem PCM que dificulta a polarização do componente hóspede no interior das ciclodextrinas, de modo que, as interações hospedeiro-hóspede ficam pouco acessíveis ao efeito do solvente.

Os parâmetros termodinâmicos de formação dos compostos de inclusão com  $\beta$ -CD e  $\gamma$ -CD otimizados no nível M06-2X/LANL2DZ/6-31G(d,p) são mostrados nas Tabelas 4.2 e 4.3, respectivamente. Eles foram calculados em fase gasosa conforme as Equações 4.3 a 4.5. De forma geral, os resultados demonstraram que a formação da maioria dos compostos de inclusão estudados com a função de base 6-31G(d,p) é termodinamicamente desfavorável em fase gasosa e em meio aquoso. Algumas exceções podem ser observadas em fase gasosa, como no caso dos compostos formados por oxaliplatina-(A), lobaplatina-(B) e heptaplatina-(B) com a  $\beta$ -CD, e carboplatina-(B), oxaliplatina-(A) e (B), e heptaplatina-(A) com a  $\gamma$ -CD. Todos estes compostos tiveram  $\Delta G_{F}^{(g)}$  na faixa de -11,1 a -0,9 kcal mol<sup>-1</sup> devido ao favorecimento entálpico ( $\Delta H_{F}^{(g)} < T\Delta S$ ) visto que a entropia de todas as reações de formação contribui negativamente para os valores de energia livre de Gibbs de formação calculados. A correção dos parâmetros termodinâmicos com os valores de  $\Delta E_{F}^{(PCM)}$  sugerem que a formação de todos os compostos de inclusão otimizados no nível M06-2X/LANL2DZ/6-31G(d,p) é também desfavorável em meio aquoso.

 $\Delta E_{F}^{[g.BSSE]}$  $\Delta E_{F}^{[g]}$  $\Delta E_{F}^{[PCM]}$  $\Delta G_{T}^{[g]}$  $\Delta H_{T}^{(g)}$  $\Delta H_{E}^{[g]}(g, BSSE)$  [PCM]  $\Delta G_{\rm F}^{[\rm g]}$  (g, BSSE) [PCM] T∆S Estrutura cisplatina -15,0 -6,8 2,1 2,6 -12,4 (-4,2) [4,7] 18.9 3,9 (12,1) [21,0] -16,3 -18,7 -19,9 carboplatina-[A] -1,9 -5,0 2,7 -16,1 (0,8) [-2,3] 22,6 3,9 (20,7) [17,6] carboplatina-[B] -15,0 -1,4 0,9 -14,2 (-0,6) [-3,1] 18,9 3,9 (17,5) [14,9] -18,0 -4,0 -17,1 oxaliplatina-[A] -20,5 2,2 -18,2 (-4,3) [-1,0] 19,4 -1,1 (12,8) [16,2] -6,6 -3,2 -13.3 0,3 1,1 -16,3 oxaliplatina-[B] -0,6 -12,1 (0,6) [1,4] 17,4 4,2 (16,9) [17,7] -14,5 (0,7) [-0,8] -16,6 nedaplatina-[A] -16,6 -1,5 -2,9 2,1 18,8 2,1 (17,3) [15,9] nedaplatina-[B] -15,2 -0,1 -8,2 0,8 -14,4 (-0,2) [-7,4] 19,0 3,8 (18,1) [10,8] -18,2 lobaplatina-[A] -19,3 21,1 1,7 (18,9) [15,5] -18,3 -2,2 -5,6 2,8 -16,6 (0,6) [-2,8] lobaplatina-[B] -28,9 -10,9 1,8 -9,0 (8,9) [4,8] -18,1 -15,0 -27,1 (-9,2) [-13,2] 19,8 heptaplatina-[A] -20,3 -2,5 -3.9 0.7 -19,6 (-1,7) [-3,1] 4,8 (22,7) [21,3] 25,1 -24,4 heptaplatina-[B] -33,4 -14,3 -16,7 0,5 -32,7 (-13,8) [-16,2] 22,2 -11,1 (7,9)[5,4] -21,6

**Tabela 4.2** – Parâmetros energéticos em kcal mol<sup>-1</sup> (p = 1 atm, T = 298,15 K) para os compostos Pt(II)@ $\beta$ -CD otimizados no nível M06-2X/LANL2DZ/6-31G(d,p).

Fonte: O Autor, 2024.

Estrutura	$\Delta E_{F}^{[g]}$	$\Delta E_{F}^{[BSSE]}$	$\Delta \mathbf{E}_{\mathbf{F}}^{[PCM]}$	$\Delta \mathbf{H}_{\mathbf{T}}^{(\mathbf{g})}$	$\Delta H_{F}^{[g]}(g, BSSE)$ [PCM]	$\Delta G_{T}^{[g]}$	$\Delta G_{F}^{[g]}$ (g, BSSE) [PCM]	T∆S
cisplatina	-11,8	-3,5	5,7	1,4	-10,4 (-2,1) [7,2]	16,6	4,8 (13,1) [22,4]	-15,2
carboplatina-[A]	-3,4	10,1	5,9	1,0	-2,4 (11,1) [6,9]	14,4	11,0 (24,5) [20,3]	-13,4
carboplatina-[B]	-25,6	-9,1	-8,5	1,8	-23,8 (-7,3) [-6,7]	20,7	-4,9 (11,6) [12,3]	-18,9
oxaliplatina-[A]	-25,0	-10,5	-6,0	1,2	-23,8 (-9,2) [-4,8]	17,4	-7,6 (6,9) [11,4]	-16,2
oxaliplatina-[B]	-18,8	-4,5	-1,3	0,6	-18,2 (-3,9) [-0,7]	17,9	-0,9 (13,4) [16,6]	-17,3
nedaplatina-[A]	-9,6	2,4	0,4	1,0	-8,6 (3,4) [1,5]	15,9	6,3 (18,3) [16,4]	-14,9
nedaplatina-[B]	-12,8	-1,1	0,4	1,2	-11,6 (0,1) [1,6]	17,1	4,2 (16,0) [17,5]	-15,9
lobaplatina-[A]	-7,0	5,5	2,8	1,8	-5,2 (7,2) [4,5]	15,7	8,7 (21,1) [18,4]	-13,9
lobaplatina-[B]	-3,9	5,9	5,7	0,8	-3,1 (6,8) [6,5]	14,2	10,3 (20,1) [19,8]	-13,3
heptaplatina-[A]	-31,8	-13,4	-12,2	1,7	-30,1 (-11,7) [-10,4]	23,6	-8,2 (10,2) [11,4]	-21,9
heptaplatina-[B]	-5,7	7,1	3,3	0,4	-5,2 (7,5) [3,6]	18,4	12,7 (2,0) [21,5]	-17,9

**Tabela 4.3** – Parâmetros energéticos em kcal mol<sup>-1</sup> (p = 1 atm, T = 298,15 K) para os compostos Pt(II)@ $\gamma$ -CD otimizados no nível M06-2X/LANL2DZ/6-31G(d,p).

Fonte: O Autor, 2024.

Para o nível de teoria M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP tentou-se relacionar os valores de  $\Delta E_{E}^{g}$  com as deformações sofridas pela  $\beta$ -CD e  $\gamma$ -CD, bem como a posição relativa do complexo de platina(II) na cavidade da ciclodextrina após o processo de inclusão. Em geral, para cada dupla (modos de inclusões A e B) de compostos Pt(II)@CD formados pelo mesmo fármaco, foi observado que as geometrias que apresentam a β-CD mais deformada em relação a sua estrutura isolada, possuem uma diferença do valor de  $\Delta E_{F}^{g}$  em torno de 6 a 8 kcal mol<sup>-1</sup> a mais de energia. Os compostos de inclusão de carboplatina@β-CD podem ser utilizados para ilustrar essa observação. A estrutura com o modo de inclusão (A) é menos estável em aproximadamente 7 kcal mol<sup>-1</sup> que a estrutura com o modo de inclusão (B) (Tabela 4.4). Neste caso, a  $\beta$ -CD no composto carboplatina@β-CD(A) possui um desvio médio do ângulo ∠C1O\*\*C4C5 de aproximadamente 45° enquanto o composto carboplatina $\partial \beta$ -CD(B) apresenta um desvio de 18º (Tabela A4), e, portanto, está mais deformada se comparada a ciclodextrina isolada. No caso dos compostos de inclusão formados com a lobaplatina, a geometria de inclusão (B) possui aproximadamente +2 kcal mol<sup>-1</sup> de energia em relação a geometria de inclusão (A). Esta pequena diferença de energia pode estar relacionada a ligeira deformação da β-CD na geometria otimizada do composto lobaplatina@β-CD(B) em relação à macromolécula hospedeira isolada.

Ao considerarmos a posição relativa dos complexos de platina(II) na cavidade da ciclodextrina, notou-se que os mesmos tendem a ser orientados durante o processo de otimização de geometria para favorecer a formação de ligações de hidrogênio intermoleculare s. Três tipos de comportamentos foram observados quanto a posição final da molécula do fármaco na cavidade da β-CD:

- O átomo de platina está mais próximo do centro de massa da β-CD, porém seus ligantes estão orientados para as hidroxilas da ciclodextrina. Como exemplo, temos os compostos de carboplatina@β-CD(A) que possui quatro ligações de hidrogênio em sua maioria de longo alcance (acima de 2 Å) e carboplatina@β-CD(B) com duas ligações de hidrogênio de curto e médio alcance, cujos valores de ΔE<sup>g</sup><sub>F</sub> são -48,3 e -55,5 kcal mol<sup>-1</sup> (Tabela 4.4), respectivamente.
- O complexo é adsorvido próximo a parede da cavidade da β-CD. Como exemplo, temos os compostos de oxaliplatina@β-CD(A) com ΔE<sup>g</sup><sub>F</sub> = -47,9 kcal mol<sup>-1</sup> e nedaplatina@-β-CD(B) com ΔE<sup>g</sup><sub>F</sub> = -56,1 kcal mol<sup>-1</sup> (Tabela 4.4), com duas e três ligações de hidrogênio de médio a longo alcance, respectivamente.

iii. Alguns ângulos diedros da molécula do fármaco são alterados causando distorções de geometria em relação a sua forma isolada. Essas alterações podem favorecer energeticamente o composto de inclusão e pode ser observado para os compostos com os complexos lobaplatina e heptaplatina. O composto lobaplatina@β-CD(B) que apresenta maior variação no ângulo diedro ∠O1PtN1C1 e  $\Delta E_F^g = -45,7$  kcal mol<sup>-1</sup> e a mesma tendência é observada para o composto heptaplatina@β-CD(A) com  $\Delta E_F^g = -49,6$  kcal mol<sup>-1</sup>.

Tabela 4.4 – Parâmetros	energéticos	em kcal	mol <sup>-1</sup> (p	p = 1	atm, T	= 298,15	K) par	a os	compostos	Pt(II)@β-CD	otimizados	no nívo	el M06-
2X/LANL2DZ/def2-SVP.													

Fonte: O Autor, 2024.

Estrutura	$\Delta \mathbf{E}_{\mathbf{F}}^{[g]}$	$\Delta \mathbf{E}_{\mathbf{F}}^{[BSSE]}$	$\Delta \mathbf{E}_{\mathbf{F}}^{[PCM]}$	$\Delta \mathbf{H}_{\mathbf{T}}^{(\mathbf{g})}$	$\Delta H_{F}^{[g]}(g, BSSE) [PCM]$	$\Delta G_{T}^{[g]}$	$\Delta G_{F}^{[g]}(g, BSSE) [PCM]$	T∆S	K <sub>F</sub> <sup>PCM</sup>
cisplatina	-44,2	-28,3	-27,9	2,6	-41,6 (-25,8) [-25,4]	19,9	-24,2 (-8,3) [-8,0]	-17,5	7,2x10 <sup>5</sup>
carboplatina-[A]	-48,3	-27,5	-30,7	2,5	-45,8 (-25,0) [-28,2]	23,3	-25,0 (-4,2) [-7,5]	-20,7	2,9x10 <sup>5</sup>
carboplatina-[B]	-55,5	-34,3	-37,6	2,1	-53,4 (-32,2) [-35,5]	19,6	-35,9 (-14,7) [-18,0]	-17,5	1,4x10 <sup>13</sup>
oxaliplatina-[A]	-47,9	-29,4	-30,3	1,6	-46,3 (-27,8) [-28,7]	15,9	-31,9 (-13,5) [-14,4]	-14,3	3,2x10 <sup>10</sup>
oxaliplatina-[B]	-40,9	-23,8	-25,2	1,4	-39,5 (-22,4) [-23,8]	17,9	-23,1 (-5,9) [-7,3]	-16,5	2,3x10
nedaplatina-[A]	-50,1	-31,8	-35,3	2,7	-47,4 (-29,1) [-32,6]	21,1	-29,1 (-10,8) [-14,3]	-18,4	2,8x10 <sup>10</sup>
nedaplatina-[B]	-56,1	-38,0	-35,9	2,1	-54,0 (-36,0) [-33,8]	20,4	-35,7 (-17,6) [-15,5]	-18,3	2,2x10 <sup>11</sup>
lobaplatina-[A]	-47,6	-25,6	-33,2	2,1	-45,5 (-23,5) [-31,1]	22,5	-25,1 (-3,1) [-10,7]	-20,4	6,7x10 <sup>7</sup>
lobaplatina-[B]	-45,7	-24,1	-29,2	1,4	-44,3 (-22,7) [-27,8]	19,1	-26,5 (-4,9) [-10,1]	-17,8	2,4x10 <sup>7</sup>
heptaplatina-[A]	-49,6	-28,4	-36,2	2,1	-47,4 (-26,2) [-34,0]	20,6	-29,0 (-7,8) [-15,6]	-18,1	2,7x10 <sup>11</sup>
heptaplatina-[B]	-57,7	-31,6	-42,9	1,6	-56,0 (-30,0) [-41,3]	25,4	-32,2 (-6,2) [-17,5]	-23,8	$6,1x10^{12}$

De forma geral, observa-se uma tendência de resultados relacionada a deformação da y-CD com os valores de  $\Delta E_{\rm F}^{\rm g}$  calculados para os compostos de inclusão (Tabela 4.5). Os compostos com o modo de inclusão (B) apresentaram a ciclodextrina mais deformada e são menos estáveis do ponto de vista eletrônico do que os compostos obtidos com o modo de inclusão (A), exceto os compostos de nedaplatina $\partial \gamma$ -CD. Neste caso, ambos apresentaram deformações semelhantes para a y-CD e o mesmo número de ligações de hidrogênio intermoleculares, mas o composto nedaplatina@y-CD(B) apresenta ligações de hidrogênio ligeiramente mais curtas (Tabela A6). Quanto a posição do complexo de platina(II) na cavidade da  $\gamma$ -CD pôde-se observar que os compostos formados com cisplatina, carboplatina-(B), oxaliplatina-(A) e (B) e nedaplatina-(B) seguem a tendência descrita anteriormente no item (ii). Isso sugere que as ligações de hidrogênio nestes compostos de inclusão são favorecidas com a adsorção dos complexos à parede da ciclodextrina. Por exemplo, nos compostos com carboplatina o modo de inclusão-(A) é mais estável ( $\Delta E_{F}^{g}$  = -45,6 kcal mol<sup>-1</sup> – Tabela 4.5) pois a ciclodextrina está menos deformada em relação a sua estrutura isolada, mesmo ambos os compostos de inclusão possuindo o mesmo número de ligações de hidrogênio de médio a longo alcance (Tabela A6). O mesmo é observado entre os compostos formados com oxaliplatina. Já entre os compostos nedaplatina@γ-CD, a inclusão-(B) é mais estável por favorecer a formação de ligações de hidrogênio ligeiramente mais curtas do que as obtidas com o modo de inclusão -(A). Os compostos formados com lobaplatina seguem a tendência apontada no item (i), onde no modo de inclusão-(A) são observadas menos ligações de hidrogênio intermoleculares, mas com menor distância de interação do que no modo de inclusão-(B). Além disso, é possível observar que para o modo de inclusão-(B) a ciclodextrina está mais deformada em relação a sua estrutura isolada, enquanto no modo de inclusão-(A) a deformação mais acentuada é observada no complexo de lobaplatina em relação a estrutura livre. Os compostos formados com heptaplatina seguem a tendência do item (iii) onde a alteração conformacional do complexo (Tabela A3) pode estar relacionada a maior instabilidade e formação de ligações de hidrogênio ligeiramente mais longas (Tabela A6).

As Tabelas 4.4 e 4.5 demonstram também que após a correção BSSE, todos os compostos de inclusão formados com a  $\beta$ -CD e  $\gamma$ -CD no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP continuam estáveis do ponto de vista eletrônico e termodinâmico, sendo que uma maior faixa de desestabilização energética foi observada entre os compostos formados com a  $\gamma$ -CD, quando comparamos os valores de  $\Delta E_{F}^{(g)} e \Delta E_{F}^{(BSSE)}$ . Neste caso, a correção BSSE variou em torno de 15 kcal mol<sup>-1</sup> onde a menor correção foi calculada para o composto cisplatina@ $\gamma$ -CD e a maior

foi obtida para o composto heptaplatina@ $\gamma$ -CD(A). A mesma tendência de resultados foi encontrada ao analisarmos a correção da energia total dos compostos de inclusão considerando o efeito do solvente ( $\Delta E_F^{PCM}$ ). Dentre os compostos formados com a  $\beta$ -CD no presente nível de teoria, aqueles formados com os complexos de heptaplatina-(B), carboplatina-(B), heptaplatina-(A), nedaplatina-(B) e nedaplatina-(A) são nesta ordem, os mais estáveis em meio aquoso com  $\Delta E_F^{PCM}$  variando de -42,9 kcal mol<sup>-1</sup> a -35,3 kcal mol<sup>-1</sup> (Tabela 5.4). Para a inclusão com a  $\gamma$ -CD, os compostos mais estáveis em meio aquoso são aqueles formados com os complexos de lobaplatina-(A), heptaplatina-(A), oxaliplatina-(A) e (B) e heptaplatina-(B), com  $\Delta E_F^{PCM}$ variando de -46,2 kcal mol<sup>-1</sup> a -35,8 kcal mol<sup>-1</sup> (Tabela 4.5).

Os parâmetros termodinâmicos de formação dos compostos de inclusão com  $\beta$ -CD e  $\gamma$ -CD otimizados no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP são mostrados nas últimas colunas das Tabelas 4.4 e 4.5, respectivamente. De forma geral, os resultados demonstram que a formação da maioria dos compostos de inclusão estudados é termodinamicamente favorável em fase gasosa e em meio aquoso. Dentre os compostos com a  $\beta$ -CD, aqueles que contêm o complexo carboplatina-(B), heptaplatina-(B), heptaplatina-(A) e nedaplatina-(B) apresentaram os menores valores de  $\Delta G_F^{PCM}$  variando de -18 a -15,5 kcal mol<sup>-1</sup>. Em relação aos compostos formados com a  $\gamma$ -CD, os mais estáveis em meio aquoso são os formados por carboplatina-(B), oxaliplatina-(B) e lobaplatina-(A) com os valores de  $\Delta G_F^{PCM}$  variando de -26,7 a -22 kcal mol<sup>-1</sup>.
**Tabela 4.5** – Parâmetros energéticos em kcal mol<sup>-1</sup> (p = 1 atm, T = 298,15 K) para os compostos Pt(II)@ $\gamma$ -CD otimizados no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP.

Estrutura	$\Delta E_{F}^{[g]}$	$\Delta E_{F}^{[BSSE]}$	$\Delta E_{F}^{[PCM]}$	$\Delta \boldsymbol{H}_{\boldsymbol{T}}^{(\boldsymbol{g})}$	$\Delta H_{F}^{[g]}(g, BSSE) [PCM]$	$\Delta G_T^{[g]}$	$\Delta G_{F}^{[g]}(g, BSSE) [PCM]$	T∆S	$\mathbf{K}_{\mathrm{F}}^{\mathrm{PCM}}$
cisplatina	-38,4	-24,8	-27,3	2,2	-36,2 (-22,6) [-25,1]	18,0	-20,4 (-6,8) [-9,3]	-15,8	6,6x10 <sup>6</sup>
carboplatina-[A]	-45,6	-27,1	-28,3	1,8	-43,8 (-25,3) [-26,5]	19,6	-26,0 (-7,5) [-8,7]	-17,8	2,3x10 <sup>6</sup>
carboplatina-[B]	-40,3	-18,9	-26,7	2,3	-38,0 (-16,6) [-24,4]	19,5	-20,8 (0,54) [-26,7]	-17,2	3,8x10 <sup>19</sup>
oxaliplatina-[A]	-65,1	-42,7	-42,2	2,5	-62,6 (-40,1) [-39,7]	23,2	-41,9 (-19,5) [-19,0]	-20,7	8,5x10 <sup>13</sup>
oxaliplatina-[B]	-44,0	-27,9	-42,2	1,9	-42,1 (-26,0) [-40,3]	19,3	-24,7 (-8,6) [-23,0]	-17,4	6,5x10 <sup>16</sup>
nedaplatina-[A]	-37,2	-21,9	-22,5	2,5	-34,8 (-19,4) [-20,0]	20,0	-17,3 (-1,9) [-2,5]	-17,6	6,2x10 <sup>1</sup>
nedaplatina-[B]	-43,6	-28,2	-30,9	1,9	-41,7 (-29,3) [-29,0]	19,5	-24,1 (-8,7) [-11,4]	-17,6	2,2x10 <sup>8</sup>
lobaplatina-[A]	-65,3	-46,2	-46,2	2,5	-63,3 (-44,2) [-44,2]	24,2	-41,1 (-22,0) [-22,0]	-22,1	1,3x10 <sup>16</sup>
lobaplatina-[B]	-45,9	-25,6	-32,7	1,9	-44,0 (-23,7) [-30,8]	22,5	-23,4 (-3,1) [-10,2]	-20,6	2,9x10 <sup>7</sup>
heptaplatina-[A]	-66,9	-38,2	-45,3	2,8	-64,1 (-35,5) [-45,6]	25,8	-41,0 (-12,4) [-19,5]	-23,1	1.9x10 <sup>14</sup>
heptaplatina-[B]	-47,1	-27,4	-35,8	1,7	-45,4 (-27,7) [-32,1]	22,9	-24,2 (-4,5) [-12,9]	-21,2	2,7x10 <sup>9</sup>

Fonte: O Autor, 2024.

Castronuovo e seus colaboradores (2006) realizaram um estudo experimental da inclusão de propranolol (ou cloridrato de propranolol), um medicamento usado para o tratamento de hipertensão, em ciclodextrinas naturais (Castronuovo et al., 2006). De acordo com os autores, não houve a formação dos compostos de inclusão com a α-CD, mas os compostos formados com a β-CD e γ-CD foram termodinamicamente favoráveis, com valores de energia livre de Gibbs padrão (meio aquoso, pH = 5,3) variando de (-3,3 $\pm$ 0,1) kcal mol<sup>-1</sup> a (-2,7 $\pm$ 0,2) kcal mol<sup>-</sup> <sup>1</sup>, respectivamente. Já em meio tamponado com H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> para os valores de pH iguais a 3,0 e 1,5, a formação dos compostos de inclusão são termodinamicamente menos favorecidas. Em um trabalho teórico-experimental sobre o processo de inclusão do imunomodulador imiquimode (indicado para o tratamento de verrugas genitais decorrente da infecção por HPV) em β-CD, Guedes et al. (2020), obtiveram menores valores de constante de estabilidade molecular para o composto de inclusão (estequiometria 1:1), obtidos por espectroscopia de absorção no UV-Vis, em solução aquosa de ácido cítrico com pH 3,0 se comparado aos valores obtidos para soluções tamponadas com acetato (pH = 5,6) e fosfato (pH = 7,4). Seus cálculos teóricos de otimização de geometria e frequências vibracionais realizados no nível B3LYP/6-31G(d) considerando o efeito de solvente implícito (água) de acordo com a abordagem PCM, revelaram valores de  $\Delta G_{\rm F}^{\rm PCM}$  variando de -8.9 kcal mol<sup>-1</sup> a -17,2 kcal mol<sup>-1</sup> para as formas ionizada e não ionizada do fármaco na cavidade da β-CD, respectivamente (Guedes et al., 2020). Considerando que as moléculas dos fármacos citados nos dois estudos anteriores são orgânicas, acredita-se que os valores obtidos de  $\Delta G_F^{PCM}$  no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP para os compostos de inclusão estudados nesta dissertação estão em bom acordo dentro do limite do tamanho dos modelos propostos e da natureza química das moléculas hospedadas na cavidade das ciclodextrinas empregadas.

Os valores de constante de equilíbrio da reação de formação dos compostos de inclusão são apresentados na última coluna das Tabelas 4.4 e 4.5, sendo calculados a partir da Equação 4.8. É possível observar que os valores obtidos apontam para uma reação deslocada no sentido de formação dos produtos. Os compostos de inclusão com a  $\beta$ -CD apresentam constantes com ordem de grandeza de 10<sup>5</sup> a 10<sup>13</sup>, sendo o menor valor para o composto oxaliplatina-(B) (2,3x10<sup>5</sup>) e o maior valor para o composto carboplatina-(B) (1,4x10<sup>13</sup>). Dentre os compostos com a  $\gamma$ -CD, a ordem de grandeza para os compostos com a  $\gamma$ -CD varia de 10<sup>1</sup> a 10<sup>19</sup>, sendo o menor valor referente a formação do composto nedaplatina-(A) (6,2x10<sup>1</sup>) e o maior valor referente a formação do composto nedaplatina-(A) (6,2x10<sup>1</sup>) e o maior valor

#### 4.4 Energia livre de Gibbs de solvatação dos compostos de inclusão

O processo de solvatação descreve a interação entre uma molécula de soluto e solvente, que se reorganizam para formar um sistema de solvatação. A variação de energia livre de Gibbs de solvatação ( $\Delta G_{Solv}$ ) envolvida nesse processo é a mudança na energia devido ao trabalho necessário para a molécula passar do estado de gás ideal para outro estado na presença do solvente; juntamente com a solubilidade, estes parâmetros físico-químicos são usualmente associados a solvatação (Matos *et al.*, 2017; Atkins *et al.*, 2018; Boobier *et al.*, 2020). Essas duas propriedades não apresentam uma relação direta, pois deve-se considerar a interação soluto-soluto presente na fase condensada (Kotz *et al.*, 2014; Skyner *et al.*, 2015). A previsão dessas propriedades pode facilitar os estudos de novas formulações farmacológicas (Skyner *et al.*, 2015).

Durante o processo de dissolução em água, o soluto é suscetível a forças atrativas e repulsivas com as demais moléculas presentes no sistema, uma vez que o solvente e o momento dipolar afetam a força e a orientação dessas interações. Em meio aquoso, ama variação mais significativa do momento dipolar da molécula do soluto pode favorecer as interações atrativas soluto-solvente, e consequentemente levar a um valor mais negativo de  $\Delta G_{Solv}$ . Quando a variação do momento dipolar ( $\Delta \mu$ ) do soluto na presença do solvente é menor, o contrário é observado e o processo de solvatação é desfavorecido, e  $\Delta G_{Solv}$  tende a valores mais próximo de zero. (Kotz *et al.*, 2014; Skyner *et al.*, 2015, Matos *et al.*, 2017).

A Figura 4.12 apresenta as curvas de energia livre de Gibbs de solvatação para os compostos de inclusão com a  $\beta$ -CD e  $\gamma$ -CD. Ambas as curvas referentes aos compostos de inclusão encontram-se em uma região de valores menores do que a curva referente às espécies isoladas. A inclusão com a  $\beta$ -CD apresenta uma  $\Delta G_{solv}$  na faixa de -107,1 a -85,7 kcal mol<sup>-1</sup> e não foi possível associar estes resultados a um modo de inclusão específico. Os compostos de inclusão mais tendenciosos à solvatação por moléculas de água, em relação a sua forma isolada, são aqueles formados com os complexos oxaliplatina-(B), oxaliplatina-(A) e heptaplatina-(A). Os valores de  $\Delta G_{solv}$  para estes compostos são -107,1 kcal mol<sup>-1</sup>, -102,7 kcal mol<sup>-1</sup> e -100,6 kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente. Estes dados são mostrados na Tabela A7 (Apêndice).

Analisando as energias livres de Gibbs de solvatação para os compostos formados com a  $\gamma$ -CD, foram obtidos valores mais negativos do parâmetro termodinâmico, sendo estes resultados já esperados pois esse modelo de ciclodextrina é mais solúvel do que a  $\beta$ -CD

(Saokham *et al.*, 2018). Além disso, os modos de inclusão-(B) apresentam melhor interação com o solvente dentro da abordagem SMD, com exceção dos compostos com o complexo nedaplatina. Foram observadas duas exceções em relação ao favorecimento da interação com o solvente em relação a  $\beta$ -CD, os compostos oxaliplatina-(A) e lobaplatina-(A) apresentam valores de  $\Delta G_{solv}$  relativamente próximos para as duas macromoléculas utilizadas. A inclusão com a  $\gamma$ -CD leva a uma redução na energia livre de –117,2 a -94,8 kcal mol<sup>-1</sup>, sendo os compostos com heptaplatina-(B), nedaplatina-(B) e carboplatina-(B) os que apresentaram uma interação mais favorável com o meio aquoso. Os valores de momento dipolar total apresentados na Tabela A7 seguem a tendência esperada, ou seja, quanto maior foi o valor de  $\Delta\mu$  dos compostos de inclusão, valores de  $\Delta G_{solv}$  mais negativos foram encontrados.

**Figura 4.12** – Curvas de energia livre de Gibbs de solvatação obtidas com a abordagem SMD no nível M06-2X/LANL2DZ/Def2-SVP.



Fonte: O Autor, 2024.

#### 4.5 Reconhecimento molecular hóspede-hospedeiro por RMN de <sup>1</sup>H

A espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear pode ser considerada como uma das técnicas espectroscópicas mais completas, devido ao seu amplo campo de aplicações desde a elucidação estrutural até as investigações de interações intra/inter-moleculares em sistemas supramoleculares (Emwas *et al.*, 2020; Rahim *et al.*, 2020; Ray *et al.*, 2021; Roselet e Kumari, 2021; Zhumakova *et al.*, 2022). Quando se trata da interação entre ciclodextrinas (macromolécula hospedeira) e outras moléculas menores (hóspede) com afinidade química pela sua cavidade, a diferença nos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) dos núcleos de <sup>1</sup>H entre as espécies podem indicar um processo de complexação ou inclusão (De Souza *et al.*, 2021; Heimfarth *et al.*, 2020; Rodrigues *et al.*, 2019; Souza *et al.*, 2020; Vieira *et al.*, 2023). Além disso, através da RMN pode-se determinar a estequiometria e o modo de inclusão (orientação da molécula convidada dentro da cavidade da CD) (Floare *et al.*, 2022) estudar a dinâmica de troca de moléculas hospedadas que pode auxiliar nos estudos termodinâmicos e cinéticos da formação de compostos de inclusão (Meira *et al.*, 2019; Da Silva *et al.*, 2021) elucidar as alterações conformacionais ou flexibilidade do anel de CD após sua ligação com a molécula hóspede dentre outras características estruturais.

Nesta dissertação, foram avaliados os deslocamentos químicos dos núcleos de <sup>1</sup>H ( $\delta$  <sup>1</sup>H) dos complexos de platina(II) após sua inclusão na cavidade da  $\beta$ -CD. Para isso, além do composto cisplatina@ $\beta$ -CD, foram escolhidas cinco geometrias de compostos Pt(II)@ $\beta$ -CD otimizadas no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP considerando os modos de inclusão A (carboplatina e oxaliplatina) e B (nedaplatina, lobaplatina e heptaplatina). Estas estruturas foram escolhidas como uma tentativa de se mapear as diferentes formas de interação hospedeiro-hóspede observada, e tornar a discussão mais clara e objetiva. Além disso, foram analisados os  $\delta$  <sup>1</sup>H da  $\beta$ -CD mais afetados após a formação dos compostos de inclusão como uma forma de correlacioná-los com a posição do complexo de platina(II) na cavidade e com as deformações sofridas pelo anel da CD.

### 4.5.1 $\delta^{1}$ H dos complexos de platina(II) isolados e na forma dos compostos Pt(II)@ $\beta$ -CD

Os valores de  $\delta$  <sup>1</sup>H para os complexos de platina(II) isolados e nas geometrias dos compostos de inclusão foram calculados no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-TZVP-(PCMH<sub>2</sub>O) e são mostrados nas Tabelas A8 e A9 (Apêndice). Para facilitar o entendimento dos deslocamentos químicos observados, cada núcleo de H foi identificado por algarismos arábicos seguindo a numeração do *software* de visualização molecular GaussView 6.0. Os valores teóricos de  $\delta$  <sup>1</sup>H em solução aquosa para os complexos isolados de cisplatina, carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina foram comparados com os dados experimentais da literatura. Como o espectro de RMN de <sup>1</sup>H é muito correlacionado com a estrutura química da molécula, pelo fato de não terem sido encontrados os valores de  $\delta$  <sup>1</sup>H experimentais para a lobaplatina e heptaplatina, optou-se por não discutir as variações de deslocamento químicos sofridos pelos núcleos de H destes complexos após a inclusão na cavidade da CD. Isso porque não teríamos uma validação do nível de teoria DFT adotado para o cálculos dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H.

### 4.5.1.1 Complexo de cisplatina e seu composto de inclusão cisplatina@β-CD

O cálculo dos  $\delta^{1}$ H para a cisplatina isolada revelou dois tipos de núcleos de H de acordo com seu ambiente químico (Figura 5.13(a)): (i) os núcleos H1 e H2 (3,3 ppm – Tabela A8) do ligante amino que estão mais próximos e direcionados aos ligantes cloretos, e (ii) os núcleos H3-H6 (4,8 ppm – Tabela A8) que estão mais afastados dos ligantes cloretos. De acordo com Vizintin e seus colaboradores (2022), o valor experimental do  $\delta^{-1}$ H da cisplatina obtido em mistura de D<sub>2</sub>O e 1-2mg do fármaco, associado ao método de supressão de solvente (WATERGATE) é de 4,08 ppm (Vizintin *et al.*, 2022). A diferença entre os valores teóricos e o experimental pode estar associado ao modelo da molécula de cisplatina que foi otimizado isoladamente em fase gasosa e, portanto, desprezando qualquer variação estrutural que pudesse ocorrer devido às interações intermoleculares entre unidades vizinhas da molécula e sua interação com moléculas explícitas do solvente. Entretanto, se considerarmos o valor médio de 3,81 ppm calculado a partir dos dados da Tabela A8, o erro é de aproximadamente 6,2 % ( $\Delta\delta =$ 0,25 ppm). Na geometria do composto de inclusão cisplatina@ $\beta$ -CD, os sinais dos núcleos H1, H2 e H3 são deslocados para a região de campo baixo;  $\Delta\delta$  iguais a 0,75 ppm, 0,91 ppm e 0,03 ppm, respectivamente, foram observados quando comparado com o complexo isolado (Figura 4.14(b)). Estes núcleos de H estão apontados para fora da cavidade da  $\beta$ -CD e, portanto, estão menos blindados pela densidade eletrônica local dos anéis glicosídicos. Além disso, os átomos H1 e H2 dos dois grupos amino da cisplatina, se afastaram dos átomos de cloro em 0,1 Å e 0,4 Å devido a rotação da ligação Pt–N, sendo menos blindados por sua densidade eletrônica, quando comparado ao complexo isolado. O núcleo H6 da cisplatina, que está próximo a dois átomos de O (ligação glicosídica e grupo éter do anel de glicose), foi mais blindado e deslocouse 0,75 ppm para a região de campo alto (Figura 4.13(b)). Os resultados sugerem que uma maior proximidade da molécula de cisplatina em relação à parede da CD pode ser identificada pela análise do  $\delta$  <sup>1</sup>H.



Fonte: O Autor, 2024.

4.5.1.2 Complexo de carboplatina e seu composto de inclusão carboplatina $(\hat{a}\beta$ -CD(A)

O cálculo dos  $\delta^{-1}$ H para a molécula de carboplatina isolada (Figura 4.14(a)) revelou a presença de 2 tipos de núcleos de H relacionados aos grupos -CH<sub>2</sub> (H1-H6) e -NH<sub>3</sub> (H7-H12). Os núcleos de H dos grupos metilênicos foram observados na faixa de 3,0 a 1,51 ppm (Tabela A8). De acordo com Di Pasqua *et al.* (2011), os pares de núcleos H1/H2, H3/H4 e H5/H6 podem ser denominados de H $\alpha$ , H $\beta$  e H $\gamma$ , respectivamente, e são encontrados na região de 2,8 a 1,85 ppm no espectro de RMN de <sup>1</sup>H obtido para uma solução 27 mM de carboplatina (90% de H<sub>2</sub>O + 10% D<sub>2</sub>O, pH 7,4). Uma faixa de erro de 2,7-7% foi obtido para o cálculo deslocamentos químicos dos núcleos de H metilênicos quando comparados aos dados experimentais. Já o cálculo teórico dos  $\delta^{-1}$ H para os núcleos H7-H12 dos ligantes amino da carboplatina revelou que os mesmos são encontrados na faixa de 3,43-3,13 ppm (Tabela A8). O valor médio teórico (3,30 ppm) está cerca de 20% distante o valor experimental que é de 4,17 ppm (Di Pasqua *et al.*, 2011). Isso sugere que o modelo isolado para o complexo de carboplatina pode subestimar os deslocamentos químicos de RMN de <sup>1</sup>H de seus grupos -NH<sub>3</sub>.

Na geometria do composto de inclusão carboplatina@ $\beta$ -CD(A), os núcleos H2 e H3 (grpo -CH<sub>2</sub>) foram os mais deslocados para a região de campo baixo, com valores de  $\Delta\delta$  em relação ao complexo isolado em torno de 1,17 ppm e 0,99 ppm, respectivamente. Na geometria otimizada do composto de inclusão, além destes núcleos estarem direcionados para fora da cavidade da  $\beta$ -CD, eles também se encontram mais afastados dos anéis de glicose e, portanto, estão menos blindados pela densidade eletrônica local da macromolécula hospedeira. Já os núcleos H7, H8 e H10 dos grupos -NH<sub>3</sub> da carboplatina são fortemente blindados pela densidade eletrônica local proporcionada pela suas proximidades com os grupos oxigenados dos anéis de glicose. Maiores variações em relação ao complexo isolado foram calculadas para o núcleo H7 ( $\Delta\delta$  = -2,26 ppm) e H8 ( $\Delta\delta$  = -1,77 ppm).

**Figura 4.14** - Deslocamentos químicos calculados para os núcleos de <sup>1</sup>H da molécula de carboplatina isolada (a) e na geometria do composto de inclusão formado com a  $\beta$ -CD (b).



Fonte: O Autor, 2024.

4.5.1.3 Complexo de oxaliplatina e seu composto de inclusão oxaliplatina $(\alpha)\beta$ -CD(A)

A molécula de oxaliplatina tem 14 núcleos de H, que experimentalmente são identificados por 6 picos de absorção na faixa de 4,75 a 0,99 ppm do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do complexo (Zhang *et al.*, 2016). Os dados da Tabela A8 mostram que os  $\delta$  <sup>1</sup>H calculados para o complexo isolado se encontram ligeiramente deslocados para a região de campo baixo, mas apresentam a mesma tendência dos sinais experimentais. Os núcleos H9 a H14 dos grupos -CH<sub>2</sub> do ligante nitrogenado estão mais blindados que os demais núcleos de H do complexo, estando situados na região abaixo de 1,7 ppm (Figura 4.15(a)). Os núcleos de H1 e H2 dos grupos -NH<sub>2</sub> e seus núcleos vizinhos (H3 e H4) do grupo -CH estão menos blindados em relação aos demais núcleos de <sup>1</sup>H, sendo observados na região de acima de 2,2 ppm.

Na geometria otimizada do composto de inclusão oxaliplatina@ $\beta$ -CD(A), os sinais de RMN de <sup>1</sup>H da oxaliplatina são dispersados numa faixa de 4,7 a 1,5 ppm (Figura 4.15(b)). Comparando os dados de  $\delta$  <sup>1</sup>H da Tabela A8, com exceção do núcleo H10 que se mantém em 1,66 ppm e do núcleo H6 que foi deslocado 0,33 ppm para a região de campo alto após a inclusão da oxaliplatina, os demais núcleos de H foram deslocados para a região de campo baixo e, portanto, foram pouco blindados pela densidade eletrônica local proporcionada pela  $\beta$ -CD. No composto de inclusão, o ligante nitrogenado da oxaliplatina está direcionado para fora da cavidade da CD. Assim, este resultado demonstra que a posição e o modo de inclusão do complexo podem ser identificados através da análise dos  $\delta$  <sup>1</sup>H.

**Figura 4.15** - Deslocamentos químicos calculados para os núcleos de <sup>1</sup>H da molécula de oxaliplatina isolada (a) e na geometria do composto de inclusão formado com a  $\beta$ -CD (b).



Fonte: O Autor, 2024.

4.5.1.4 Complexo de nedaplatina e seu composto de inclusão nedaplatina $(\hat{a}\beta$ -CD(B)

O espectro experimental de RMN de <sup>1</sup>H de uma solução 0,03 mmol de nedaplatina em D<sub>2</sub>O (Jia et al., 2020) revela 2 picos de absorção. O primeiro pode ser observado em 3,85 ppm e se refere aos núcleos de H do grupo -CH2 presente no ligante carboxilato, e segundo pico em 4,68 ppm que se refere aos núcleos de H do ligante -NH<sub>3</sub> do complexo. Entretanto, os  $\delta$  <sup>1</sup>H calculados para a molécula de nedaplatina isolada revelaram que os núcleos H3 e H8 (ligante amino) estão posicionados em regiões distintas no espectro (Figura 4.16(a)). O núcleo H8 está mais próximo do átomo de O do ligante carboxilato (2,22 Å) e é observado em 2,8 ppm (Tabela A8). Este núcleo está cerca de 0,5 ppm deslocado para a região de campo alto em relação ao núcleo H3 que é mais fracamente blindado por estar mais afastado do átomo de O do grupo carboxilato (2,34 Å). Um erro de apenas 0,3% foi obtido guando comparamos a posição dos núcleos H1 e H2 (3,84 ppm) do grupo -CH2 da nedaplatina otimizada isoladamente com o valor experimental. Entretanto, para os núcleos de H dos ligantes amino do complexo, o erro calculado em relação ao valor experimental varia de 26% (núcleo H3) a 37% (núcleo H8). Isso sugere uma dificuldade em descrever através do nível teórico empregado, o ambiente químico dos grupos NH3 que tem maior interação com a água do que os grupos -CH e CH2 na série de complexos de platina(II) estudados nesta dissertação.

Na geometria otimizada do composto de inclusão, os dois ligantes amino da nedaplatina interagem fortemente com os grupos -OH da abertura menor da  $\beta$ -CD. Com exceção do núcleo H3 e H8, os núcleos H4 a H7 são fortemente blindados após a inclusão, sendo deslocados para a região de campo alto, com  $\Delta\delta$  <sup>1</sup>H de -2,40 ppm para H6 e -2,25 ppm para H4. Já os núcleos H1 e H2 foram menos blindados pela densidade eletrônica local da CD, sendo deslocados de 3,84 ppm no complexo isolado para 3,91 e 4,18 ppm (campo baixo) no composto de inclusão.



Fonte: O Autor, 2024.

Para analisar o espectro de RMN de <sup>1</sup>H dos grupos -CH e CH<sub>2</sub> da  $\beta$ -CD na geometria dos compostos de inclusão formados com os complexos cisplatina, carboplatina e oxaliplatina, os cálculos dos  $\delta$  <sup>1</sup>H foram realizados no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-TZVP-(PCM H<sub>2</sub>O). Os valores de  $\delta$  <sup>1</sup>H calculados para ciclodextrina isolada foram comparados com os dados experimentais divulgados por Pessine *et al.* (2012), obtidos por meio de solução aquosa de  $\beta$ -CD, tendo como referência a água monodeuterada (HOD). O esquema de numeração dos núcleos de H seguido pelos autores é mostrado na Figura 4.17, ele também foi usado como referência para a análise dos resultados teóricos obtidos nesta dissertação. Na Tabela 4.6 são mostradas as identificações dos grupos funcionais aos quais pertencem estes núcleos de H, bem como seus valores experimentais de  $\delta$  <sup>1</sup>H.

**Figura 4.17** - Identificação do núcleos de H dos anéis de glicose para a análise do RMN de <sup>1</sup>H da  $\beta$ -CD.



Fonte: O Autor, 2024.

Núcleo	Grupo funcional			
de H		ppm		
H1	C primário entre os grupos éteres da ligação glicosídica e do anel de	4,92		
	glicose			
H2	C da hidroxila secundária	3,50		
Н3	C da hidroxila secundária	3,86		
H4	C secundário ligado ao grupo éter da ligação glicosídica	3,44		
H5	C ligado ao átomo de C da hidroxila primária	3,72		
H6 e H6'	C da hidroxila primária	3,68		

**Tabela 4.6** - Identificação dos grupos funcionais dos núcleos de H avaliados na análise de RMN de <sup>1</sup>H da  $\beta$ -CD e seus valores experimentais de  $\delta$ .

Fonte: Adaptado de Pessine et al., 2012.

Os valores experimentais de  $\delta^{1}$ H para a  $\beta$ -CD podem ser encontrados na faixa de 4,92-3,44 ppm (Tabela 4.6), onde os núcleos H1 e H2/H4 (Figura 4.17) correspondem aos picos de absorção dos extremos do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Pessine *et al.*, 2012) e estão deslocados para as regiões de campo baixo e campo alto, respectivamente. Os resultados obtidos pelo cálculo teórico dos  $\delta^{1}$ H para a  $\beta$ -CD isolada (Tabela 4.7) seguiram a mesma tendência dos dados experimentais, mas os  $\delta^{1}$ H médios calculados para os núcleos H1, H2 e H4 foram encontrados nas regiões de 3,80 ppm, 2,30 ppm e 2,27 ppm, respectivamente. O espectro dos deslocamentos químicos teóricos para os núcleos de H da  $\beta$ -CD isolada é mostrado na Figura A4 (Apêndice). Apesar da distância entre os valores médios calculados e os dados experimentais, pode-se dizer que os cálculos DFT realizados são satisfatórios devido a reprodução da tendência dos  $\delta^{1}$ H. Estes desvios já eram esperados, pois o modelo teórico da  $\beta$ -CD estudada não contempla possíveis interações intermoleculares entre unidades vizinhas de ciclodextrinas e interações soluto-solvente presentes no equilíbrio dinâmico em solução.

Núcleo de <sup>1</sup> H	Isolada / ppm	cisplatina@β-CD / ppm	carboplatina@β-CD / ppm	oxaliplatina@β-CD / ppm
H1	3,93 - 3,68	4,35 - 3,53	4,19 - 3,60	4,08 - 3,71
H2	2,56 - 2,16	2,65 - 2,16	2,29 - 2,12	2,89 - 1,99
H3	2,92 - 2,78	3,89 - 2,47	5,02 - 2,58	3,62 - 2,56
H4	2,58 - 1,88	3,17 - 2,12	2,77 - 2,09	2,81 - 2,05
Н5	3,35 - 2,85	3,65 - 2,02	4,39 - 2,74	4,90 - 2,77
H6/ H6'	3,61 - 2,59	4,18 – 2,41	3,92 - 2,30	3,93 - 2,25

**Tabela 4.7** -  $\delta^{-1}$ H calculados no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-TZVP-(PCM H<sub>2</sub>O) para a  $\beta$ -CD isolada e nas geometrias otimizadas de alguns dos compostos de inclusão estudados.

Fonte: O Autor, 2024.

Os  $\delta^{-1}$ H teóricos revelaram que os núcleos H1 são pouco blindados (campo baixo), pois os átomos de C dos grupos -C–H1 da  $\beta$ -CD estão localizados entre dois grupos éter retiradores de elétrons, deixando-os com uma maior densidade de carga positiva; assim, os deslocamentos químicos dos núcleos H1 podem ser observados na faixa de 3,96-3,61 ppm (Tabela 4.7). Uma vez que nos anéis de glicose não há ressonância eletrônica, os grupos -OH são classificados como doadores fracos e, portanto, atuam como retiradores de elétrons. Os núcleos H2 ligados aos átomos de C da hidroxila secundária (menor densidade de carga positiva) são blindados pela densidade eletrônica local e podem ser observados na faixa de 2,56-2,16 ppm (Tabela 4.7). Os núcleos H4 ligados a átomos de C vizinhos aos grupos éteres da ligação glicosídica e às hidroxilas primárias são mais fortemente blindados pela concentração local de densidade eletrônica e, portanto, foram observados na faixa de 2,58-1,88 ppm (Tabela 4.7).

Na geometria do composto de inclusão cisplatina@ $\beta$ -CD, os valores teóricos dos  $\delta^{1}$ H da  $\beta$ -CD foram observados na faixa de 4,35-2,02 ppm. Como o limite superior desta faixa (campo baixo) é superior ao limite de  $\delta^{1}$ H da região de campo baixo da  $\beta$ -CD isolada, este resultado sugere que após a formação do composto de inclusão, alguns núcleos de H foram ficaram menos blindados. Alguns destes núcleos de H são do tipo H3 e H5, cujos valores de  $\delta^{1}$ H foram encontrados na região de 3,89 ppm e 3,65 ppm (Tabela 4.7), respectivamente; quando comparamos estes valores com limites superiores para os mesmos núcleos de H da  $\beta$ -CD isolada, observou-se  $\Delta\delta$  iguais a 0,97 ppm e 0,3 ppm para a região de campo baixo. Estes resultados podem estar relacionados com a interação eletrostática entre os entre os ligantes cloretos do complexo de cisplatina e os anéis de glicose mais próximos a eles. Tal interação diminui a densidade de carga negativa nos átomos de carbono, deixando-os mais positivos e,

portanto, tornando os núcleos de H dos grupos -CH da  $\beta$ -CD menos blindados. Isso também foi observado para os núcleos H3 e H5 da  $\beta$ -CD nas geometrias otimizadas dos compostos de inclusão formados com a carboplatina e oxaliplatina. No caso do composto carboplatina@ $\beta$ -CD, por exemplo, foram observados as maiores diferenças de  $\delta$  <sup>1</sup>H para a região de campo baixo (Tabela 4.7);  $\Delta\delta$  iguais a 2,1 ppm e 1,04 ppm para os núcleos H3 e H5, respectivamente. Este resultado pode ser justificado pela maior interação eletrostática entre o complexo de carboplatina e a ciclodextrinas, proporcionada, principalmente pela proximidade do ligante carboxilato do complexo com alguns anéis de glicose da  $\beta$ -CD.

A deformação sofrida pela β-CD nas geometrias dos compostos de inclusão pôde ser caracterizada pelas  $\Delta \delta^{-1}$ H de alguns de seus núcleos do tipo H1 e H4. Estes núcleos de H são sensíveis à rotação da ligação glicosídica. Estas rotações podem provocar variações do ambiente químico molecular destes núcleos de H que estão diretamente ligados ao átomo de carbono da ligação glicosídica (Figura 4.17). As maiores variações de deslocamento químicos em função das rotação das ligações -C-O- foram observadas para o composto cisplatina@β-CD, com valores máximos de  $\Delta\delta$  iguais a 0,42 ppm (H1) e 0,59 ppm (H4) para campo baixo. Para o composto de inclusão formado com a carboplatina, foram observadas variações máximas de  $\delta^{1}$ H iguais a 0,26 ppm (H1) e 0,59 ppm (H4) para a região de campo baixo. No composto oxaliplatina@β-CD(A), estas variações são menores, 0,15 ppm e 0,23 ppm para a região de campo baixo para os núcleos H1 e H4, respectivamente. Os dados da Tabela 5.7 mostram ainda, que para os compostos cisplatina $(\hat{a}\beta$ -CD e carboplatina $(\hat{a}\beta$ -CD(A), alguns núcleos do tipo H1 ficaram ligeiramente mais blindados quando comparados a ciclodextrina isolada; foram observados  $\delta^{1}$ H de 3,68 ppm ( $\beta$ -CD isolada) para 3,53 ppm no composto cisplatina@ $\beta$ -CD e 3,60 ppm no composto carboplatina@ $\beta$ -CD(A). Estes resultados se devem a uma maior proximidade de alguns núcleos H1 aos átomos de O de hidroxilas secundárias do anel de glicose vizinho, que tendem a blindar estes núcleos de H devido a concentração de densidade eletrônica sobre estes grupos.

## CONCLUSÕES

Os seguintes itens podem ser destacados como as principais conclusões deste trabalho:

- A inclusão dos complexos de platina(II) nas moléculas β-CD e γ-CD não alteraram a estrutura dos fármacos significativamente quando comparamos os dados teóricos com os dados experimentais da literatura;
- A deformação dos anéis das ciclodextrinas nas geometrias dos compostos Pt(II)@CD foram relacionadas com a torsão da ligação O-C da ligação glicosídica a fim de aproximar as hidroxilas secundárias para gerar ligações de hidrogênio intramoleculares. A torsão desta ligação também está relacionada com a formação das ligações de hidrogênio intermoleculares entre o a estrutura do hóspede e da hospedeira, contribuindo para a estabilização eletrônica dos compostos de inclusão.
- A posição da molécula hóspede influencia no nível de deformação da macromolécula hospedeira. Quando o complexo de platina(II) está situado no centro da cavidade da CD, a deformação sofrida pelo anel é mais uniforme; quando o complexo está mais próximo à parede da cavidade da ciclodextrina, deformações foram observadas. Essas deformações tendem a favorecer ligações de hidrogênio inter ou intramoleculares mais curtas;
- Os complexos de lobaplatina e heptaplatina são mais suscetíveis a alterações conformacionais dos seus ligantes nitrogenados a fim de favorecer interações não covalentes com a macromolécula hospedeira;
- Do ponto de vista eletrônico, observou-se que o emprego da função de base 6-31G(d,p) levou a valores favoráveis de ΔE<sup>g</sup><sub>F</sub> para os compostos de inclusão com a β-CD. Em relação a correção para o meio aquoso, os compostos são desestabilizados na presença do solvente, apresentando valores positivos de ΔE<sup>PCM</sup><sub>F</sub> para os compostos com cisplatina e oxaliplatina-(B). A mesma tendência é observada para a inclusão com a γ-CD. Os parâmetros termodinâmicos obtidos com essa mesma função de base indicaram que a

formação da maioria dos compostos de inclusão é desfavorável em meio aquoso, as exceções encontraram foram para os modelos de compostos de inclusão oxaliplatina@ $\beta$ -CD(A), lobaplatina@ $\beta$ -CD(B) e heptaplatina@ $\beta$ -CD(B) e carboplatina@ $\gamma$ -CD(B), oxaliplatina@ $\gamma$ -CD(A) e (B), e heptaplatina@ $\gamma$ -CD(A);

- A desestabilização observada com o efeito do solvente pode estar associada ao esquema de cavidades adotado ao utilizarmos os métodos PCM e SMD. A definição da cavidade pode levar a formação de um espaço que fica inacessível para interação com o contínuo dielétrico do solvente. Essas áreas então deixam de descrever a correspondentes às interações hospedeiro-hóspede e hospedeiro-solvente, já que podem existir moléculas de água dentro da cavidade da ciclodextrina interagindo tanto com a hospedeira quanto com o hóspede;
- O emprego da função de base def2-SVP que descreveu melhor os efeitos de polarização eletrônica dos átomos, gerou compostos de inclusão mais estáveis eletronicamente e termodinamicamente nos estado gasoso e em meio aquoso. A desestabilização devido a correção BSSE foi mais pronunciada para a inclusão com a γ-CD, enquanto a correção para o efeito do solvente favoreceu mais a formação dos compostos inclusão formados com essa macromolécula em relação a β-CD;
- Os compostos mais estáveis energeticamente obtidos com a função de base def2-SVP em meio aquoso foram heptaplatina@β-CD(B), carboplatina@β-CD(B), heptaplatina@β-CD(A), nedaplatina@β-CD(B), nedaplatina@β-CD(A), carboplatina@γ-CD(B), oxaliplatina@γ-CD(B) e lobaplatina@γ-CD(A). Este resultado indica que o modo de inclusão B favoreceu uma maior estabilidade dos compostos de inclusão formados com a β-CD e γ-CD;
- As análises dos deslocamentos químicos de RMN de <sup>1</sup>H foram capazes de indicar as posições dos complexos de platina(II) na cavidade da β-CD. De forma geral, os resultados obtidos sugeriram que a interação dos núcleos de H dos ligantes dos complexos com os grupos oxigenados da ciclodextrinas podem ser facilmente identificados em meio aquoso. Além disso, as deformações da β-CD também puderam

ser identificadas a partir da análise dos  $\delta$  <sup>1</sup>H dos núcleos de H que estão próximos à ligação glicosídica.

Finalmente, os resultados obtidos podem servir como uma base de dados para futuros ensaios experimentais envolvendo a preparação de compostos de inclusão constituídos por ciclodextrinas e candidatos a metalofármacos de interesse no combate ao câncer. Além disso, os resultados demonstrados nesta dissertação de mestrado sugerem que uma análise mais aprofundada da interação hospedeiro-hóspede se faz necessária, principalmente envolvendo os aspectos dinâmicos soluto-solvente a partir de simulações do meio aquoso de forma explícita. Certamente, isso poderá complementar, aprimorar e auxiliar numa melhor elucidação estrutural a nível molecular dos compostos estudados.

# REFÊRENCIAS

ABU-SURRAH, A.; KETTUNEN, M. Platinum Group Antitumor Chemistry: Design and development of New Anticancer Drugs Complementary to Cisplatin *Current Medicinal Chemistry*. v.13, p. 1337-1357, 2006.

AFROUZ, M. *et al.* Design and synthesis of multi-targeted nanoparticles for gene delivery to breast cancer tissues. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. v. 396, p. 121-137, 2023.

ALMEIDA, E. R. *et al.* Modeling the Cellular Uptake of Functionalized Carbon Nanohorns Loaded with Cisplatin through a Breast Cancer Cell Membrane. *Molecular Pharmaceutics* v.21, p. 38-52, 2023.

ANCONI, C. P. A. *et al.* Inclusion complexes of  $\alpha$ -cyclodextrin and the cisplatin analogues oxaliplatin, carboplatin and nedaplatin: A theoretical approach. *Chemical Physics Letters*, v. 515, p. 127-131, 2011.

APPS, M. G. *et al.* The state-of-play and future of platinumdrugs. *Endocrine-Related Cancer*. v. 22, p. R219-R233, 2015.

BAI, L. et al. Research progress in modern structure of platinum complexes. European Journal of Medicinal Chemistry. v. 140, p. 349-382, 2017.

BELINSKAIA, D. A. et al. The universal soldier: Enzymatic and non-enzymatic antioxidant functions of serum albumin. Antioxidants. v. 9, p. 966, 2020.

BERNES-PRICE, S. J.; APPLETON, T.G. The chemistry of cisplatin in aqueous solution. In: KELLAND, L.R.; FARRELL, N.P. (eds) **Platinum-Based Drugs in Cancer Therapy. Cancer Drug Discovery and Development.** Humana Press, Totowa, NJ, 2000.

BOULIKAS, T. *et al.* Designing platinum compounds in cancer: structures and mechanisms. *Cancer Therapy.* v. 5, p. 537-583, 2007.

BOYS, F. S.; BERNARD, F. The calculation of small Molecular Interactions by the Differences of Separate Total Energies. Some Procedures with Reduced Erros. *Molecular*. *Physics*. v. 19, p. 553-566, 1970.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Site do Instituto Nacional do Câncer – Estimativa* | 2023. Rio de Janeiro, RJ, [2022]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros. Acesso em: 20 set 2023.

CANETTA, R. *et al.* Carboplatin: the clinical spectrum to date. *Cancer Treatment Reviews*. v. 12, p. 125-136, 1985.

CASTRONUOVO, G.; NICCOLI, M. Thermodynamics of inclusion complexes of natural and modified cyclodextrins with propranolol in aqueous solution at 298 K. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. v. 14, p. 3883-3887, 2006.

CHENG, Z. *et al.* Gelatin-encapsulated iron oxide nanoparticles for platinum (IV) prodrug delivery, enzyme-stimulated release, and MRI. *Biomaterials.* v. 35, p. 6359-6368, 2014.

CHIODO, S. *et al.* LANL2DZ basis sets recontracted in the framework of density functional theory. *Journal of Chemical Physics*, v. 125, p. 104107, 2006.

CHU, G. Cellular Responses to Cisplatin. J. Biol. Chem. v. 269, p. 787-790,1994.

CIARIMBOLI, G. Anticancer Platinum Drugs Update. Biomolecules, v. 11, p. 1637, 2021.

COHEN, S. M.; LIPPARD, S. J. Cisplatin: From DNA Damage to Cancer Chemotherapy. *Progress in Nuclei Acid Research and Molecular Biology*. v. 67, p. 93-130, 2001.

CRAMER, J. C. Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models. *John Wiley & Sons*, England, 2004.

CRINI, G. Review: A History of Cyclodextrins. *Chemistry Review*. v. 21, p. 10940-10975, 2014.

SILVA, P. V. da *et al.* Physical-chemical and antimicrobial activity of sulfadiazine sodium salt with β-cyclodextrin supramolecular systems. *Chemical Papers*. v. 75, p. 3881-3890, 2021.

DI PASQUA, A. J. et. al. Stability of carboplatin and oxaliplatin in their infusion solutions is due to the self-association. *Dalton Transactions*. v. 40, p. 4821, 2011.

DMITRIEV, O. Y. Mecanism of tumor resistance to cisplatin mediated by the copper transporter ATP7B<sup>1</sup>. *Biochemistry Cell Biology*. v. 89, p. 138-147, 2011.

DEBELA, D. T. et al. New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. SAGE Open Medicine. v. 9, 2021.

DENG, Z. et al. Platinum anticancer drugs: Targeting and delivery. In: Comprehensive Inorganic Chemistry III. v. 2, p. 808-846, 2023.

DESAI, S. A. *et al.* Drug delivery nanocarriers and recent advances ventured to improve therapeutic efficacy against osteosarcoma: an overview. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute.* v. 33, p. 4, 2021.

EMWAS, A. -H. et al. NMR as a "Gold standard" method in drug design and discovery. *Molecules*. v. 25, p. 1-63, 2020.

FABIJAŃSKA, M. *et al.* Ruthenium(II) and platinum(II)complexes with biologically active aminoflavone ligands exhibit in vitro anticancer activity. *International Journal of Molecular Sciences.* v. 22, p. 7568, 2021.

FELLER, D. The Role of Databases in Support of Computational Chemistry Calculations. *Journal of Computational Chemistry*. v. 17, p. 1571-1586, 1996.

FERNÁNDEZ, J. A. Exploring Hydrogen Bond in Biological Molecules. *Journal of the Indian Institute of Science*. v. 100, p. 135–154, 2020.

FLOARE, C. G. *et al.* <sup>1</sup>H NMR spectroscopic characterization of inclusion complex of desferrioxamine B chelator and  $\beta$ -cyclodextrin. *Journal of Molecular Structure*. v. 1248, p. 131477, 2022.

FREITAS, M. C. R. *et al.* Crystal Structure and <sup>1</sup>H NMR Experimental and Theoretical Study of Conformeres of 5-Methyl-1-(4'-methylphenylsufonylamino)-1*H*-[1,2,3]-triazole-4-carboxylic Acid Ethyl Ester and 5-Methyl-1-(phenylsulfonylamino)-1*H*-[1,2,3]-triazole-4-carboxilic Acd Ethyl Ester. *Journal of the Brazilian Chemical Society.* v. 31, p. 867-885, 2020.

FRICK, C. *et al.* Quantitative estimates of preventable and treatable deaths from 36 cancers worldwide: a population-based study. *The Lancet Global Health.* v. 11, p. e1700-e1712, 2023.

FUERTES, M. et al. Novel Concepts in the Development of Platinum Antitumor Drugs. Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agent. v. 2, p. 539-551, 2002.

GAUSSIAN 16, Revision C.01, m. Frisch, J. et al. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

GAUSSVIEW 6.1, DENNINGTON, R. et al., Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2016.

GUEDES, S. L. *et al.* Imiquimod/β-Cyclodextrin Inclusion Complex: Experimental and Theoretical Studies. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. v. 31, p. 1732-1745, 2020.

HARTINGER, C. et al. Carbohydrate-Metal Complexes and their Potential as Anticancer Agents. Current Medicinal Chemistry. v. 15, p. 2574-2591, 2008.

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

HEHRE, J. W. et al. Ab Initio Molecular Orbital Theory, Wiley, New York, 1986.

HEIMFARTH, L. et. al. Characterization of  $\beta$ -cyclodextrin/myrtenol complex and its protective effect agains nociceptive behavior and cognitive impairment in a chronic musculoskeletal pain model. *Carbohydrate Polymers*. v. 244, 2020.

HIGBY, D. J. *et al.* Diaminodichloroplatinum: a phase I study showing responses in testicular and other tumors. *Cancer.* v. 32, p. 1219-1225, 1974.

INCA, Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2023. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf. Acesso em: 03 abr 2024.

IVANOV, A. I. et al. Cisplatin Binding Sites on Human Albumin. The Journal of Biological Chemistry. v. 273, p. 14721-14730, 1998.

JAEHDE, U.; BUSS, I. Encyclopedia of Cancer. Berlin, Heidelberg: Springer, 2011. p. 2914.

JAMBHEKAR, S. S.; BREEN, P. Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex. *Drug Discovery Today*. v. 21, p. 356-362, 2016.

JAMIESON, E.; LIPPARD, S. Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts. *Chem. Rev.* v. 99, p. 2467, 1999.

JIA, C. *et al.* Host-guest inclusion systems of nedaplatin with cucurbit[7]uril for improved in vitro antitumour activity. *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry.* v. 97, p. 99-107, 2020.

KALI, G. *et al.* Cyclodextrins and derivatives in drug delivery: New developments, relevant clinical trials, and advanced products. *Carbohydrate Polymers*. v. 324, p. 121500, 2024.

KATO, R. *et al.* Interaction of platinum agents, cisplatin, carboplatin and oxaliplatin against albumin in vivo rats and in vitro study using inductively coupled plasma-mass spectrometory. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*. v. 40, p. 242-249, 2019.

KELLAND, L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat. Rev. Cancer.* v. 7, p. 573-584, 2007.

KHAN, S. B.; LEE, S. L. Supramolecular Chemistry: Host–Guest Molecular Complexes. *Molecules*, v. 26, p. 3995, 2021.

KOPUSTINSKIENE, D. M. et al. Flavonoids as anticancer agents. Nutrients. v. 21, p. 457, 2020.

LEBELO, M. T. et al. Warburg effect and its role in tumourigenesis. Archives of Pharmacal Research. v. 42, p. 833-847, 2019.

LI, G. et al. Out-of-Equilibrium Assembly Based on Host-Guest Interactions. Chinese Chemical Society. v. 6, p.1-21, 2023.

LI, J. *et al.* Platinum(iv) prodrugs entrapped within multiwalled carbon nanotubes: Selective release by chemical reduction and hydrophobicity reversal. *Chemical Science.* v. 3, p. 2083-2087, 2012.

LI, N. *et al.* Advances in dietary polysaccharides as anticancer agents: Structure-activity relationship. *Trends in Food Science and Technology.* v. 111, p. 360-377, 2021.

LIU, L.; GUO, Q. X. The Driving Forces in the Inclusion Complexation of Cyclodextrins. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocylic Chemistry*. v. 42, p. 1-14, 2002.

LIU, X. *et al.* Inflammation and cancer: paradoxical roles in tumorigenesis and implications in immunotherapies. *Genes and Diseases*. v.10, p. 151-164, 2023.

LOFTSSON, T.; BREWSTER, M. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. I. Drug solubilization and stabilization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 85, p. 1017-1025, 1996.

M. PETTERSEN, F. E. *et al.* UCSF Chimera – a visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry.* v. 13, p. 1605-1612, 2004.

MAKOVEC, T. Cisplatin and beyond: molecular mechanisms of action and drug resistance development in cancer chemotherapy. *Radiology and Oncology*. v. 53, p. 148-158, 2019.

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

MAZUREK, A. H. et al. Application of Molecular Dynamics Simulations in the Analysis of Cyclodextrin Complexes. International Journal of Molecular Sciences. v. 22, p. 9422, 2021.

MCQUARRIE, D. A. Statistical Thermodynamics. Mill Valey: University Science Books, 1973.

MEDICINES AGENCY, E. Cyclodextrins used as excipientes Report published in support of the 'Questions and answers on cyclodextrins used as excipientes in medicinal products for human use', 2013. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact. Acesso em: 08 set 2023.

MEIRA, L. H. R. et al. Thermodynamic compatibility between cyclodextrin supramolecular complexes and surfactant. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 544, p. 203-212, 2018.

MILLER, S. E.; HOUSE, D. A. The Hydrolysis Products of *cis*-Dichlorodiammineplatinum(II) 3. Hydrolysis Kinetics at Physiological pH. *Inorganica Chemica Acta*. v. 173, p. 53-60, 1990.

MILLS, J. E. J.; DEAN, M. P. Three-dimensional hydrogen-bon geometry probability information from a crystal structure survey. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. v. 10, p. 607-622, 1996.

MORENO-LANCETA, A. el al. Single-Walled Carbon Nanohorns as Promising Nanotube-Derived Delivery Systems to Treat Cancer. *Pharmaceutics*. v. 12, p. 850, 2020.

MUGGIA, F. M. *et al.* Platinum Antitumor Complexes: 50 Years Since Barnett Rosenberg's Discovery. *Journal of Clinical Oncology*. v. 33, p. 4219-4225, 2015.

NALLURI, B. N. et al. Physicochemical Characterization and Dissolution Properties of Nimesulide-Cyclodextrin Binary Systems. AAPS PharmSciTech,v. 4, p. 6-12, 2003.

OCHTERSKI, W. J. *Thermochemistry in Gaussian*, 2000. Disponível em: https://gaussian.com/thermo/. Acesso em: 15 mar 2024.

O'DOWD, P. D. et al. Oxaliplatin and its derivatives – Anoverview. Coordination Chemistry Reviews. v. 497, p. 215439, 2023.

OKAMOTO, K. et al. Anticancer effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs against cancer cells and cancer stem cells. *Toxicology in Vitro*. v. 74, p. 105155, 2021.

OTERO-DE-LA-ROZA, A.; DIALABIO, G. A. Improved Basis-Set Incompleteness Potentials for Accurate Density-Functional Theory Calculations in Large Systems. *Journal of Chemical Theory and Computation*. v. 16, p. 4176-4191, 2020.

OUN, R. *et al.* The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: A review for chemists. *Dalton Transactions*. v. 47, p. 6645-6653, 2018.

PARR, R. G.; YANG, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. New Yotk: Oxford University, 1989.

PASCHOAL, F. S. D.; DOS SANTOS, F. H. Intramolecular force field for carboxylate Pt(II)-complexes. *Theoretical Chemistry Accounts.* v. 141, p. 42, 2022.

PAVIA, et al. Introdução à espectroscopia. 5. ed. [S.l.]: Cengage, 2016.

PESSINE, F. et al. Review: Cyclodextrin Inclusion Complexes Probed by NMR Techniques. Magnetic Ressonance Spectroscopy. [S.l.: s.n.], 2012.

PLIEGO JR, J. R. Modelos contínuos do solvente: Fundamentos. *Química Nova*. v. 29, p. 535-542, 2006.

POULSON, B. G. et al. Cyclodextrins: Structural, Chemical, and Physical Properties, and Applications. *Polysaccharides*. v. 3, p. 1-31, 2021.

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

PRZYNYLA, M. A. Natural cyclodextrins and their derivatives for polymer synthesis. *Polymer Chemistry*. v. 11, p. 7582-7602, 2020.

RAHIM, N. Y.; ELLEAS, N. A. E. Characterization of inclusion complex of βcyclodextrin/isoniazid using spectroscopic method. *Malaysian Journal of Analytical Sciences*. v. 24, p. 862-872, 2020.

RAY, C. L. et al. NMR internal standard signal shifts due to cyclodextrin inclusion complexes. *Magnetic Ressonance in Chemistry.* v. 60, p. 80-85, 2022.

REDDY B., V. P. *et al.* A theoretical investigation on bio-transformation of third generation anti-cancer drug Heptaplatin and its interaction with DNA purine bases. *Chemical Physics Letters.* v. 690, p. 105-115, 2017.

REDDY B., V. P. *et al.* Hydrolysis mechanism of anticancer drug lobaplatin in aqueous medium under neutral and acidic conditions: A DFT study. *Chemical Physics Letters.* v. 663, p. 115-122, 2016.

ROCHA, C. R. R. *et al.* DNA repair pathways and cisplatin resistance: an intimate relationship. *Clinics.* v. 73, p. 1-10, 2018.

RODRIGUES, L. N. C. *et al.* Inclusion complexes and self-assembled cyclodextrin aggregates for increasing the solubility of benzamidazoles. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 55, p. 1-11, 2019.

ROMANI, A. M. P. Cisplatin in cancer treatment. *Biochemical Pharmacology*. v. 206, p. 115323, 2022

ROSELET, S. L.; KUMARI J. P. <sup>1</sup>H NMR – A validation tool for supramolecular complexes of α-cyclodextrin with antidiabetic drugs. *Materials Today: Proceedings*. v. 37, p 88-93, 2021.

SAFFARIOPOUR, S. Nanoencapsulation of Hydrophobic Food Flavor Ingredients and Their Cyclodextrin Inclusion Complexes. *Food and Bioprocess Technology*. v. 12, p. 1157-1173, 2019.

SAHA, P.; RAFE, M. R. Cyclodextrin: A prospective nanocarrier for the delivery of antibacterial agents against bacteria that are resistant to antibiotics. *Heliyon*. v. 9, p.e19287, 2023.

SAHIB THAMER, L. *et al.* A. Biochemical activity of Some NewPt(II) Complex Involving Quercetin, Naringinin, and Apigenin. *Azerbaijan Medical Journal*. v. 63, p. 10435-10442, 2023.

SAHOO, B. M., et al. Reactive Oxygen Species (ROS): Key Components in Cancer Therapies. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. v. 22, p. 215-222, 2022.

SALIM ABU-SURRAH, A.; KETTUNEN, M. Platinum Group Antitumor Chemistry: Design and development of New Anticancer Drugs Complementary to Cisplatin. *Current Medicinal Chemistry*. v. 13, p. 1337-1357, 2006.

SANTOS, A. C. et al. Cyclodextrin-based delivery systems for in vivo-tested anticancer therapies. Drug Delivery and Translational Research. v. 11, p. 49-71, 2021.

SANTOS, C. I. A. V. *et al.* A. Drug delivery systems: Study of inclusion complex formation between methylxanthines and cyclodextrins and their thermodynamic and transport properties. *Biomolecules.* v. 9, p. 196, 2019.

SAOKHAM, P. et al. Solubility of cyclodextrins and drug/cyclodextrin complexes. *Molecules*.v. 23, p. 1161, 2018.

SCHICHARDT, K.L. et al. Basis Set Exchange: A Community Database for Computational Sciences. Journal of Chemical Information and Modeling. v. 47,p. 1045-1052, 2007.

SCHNEIDER, H. -J. et al. NMR studies of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. Chemical Reviews. v. 98, p. 1755-1785, 1998.

SEHGAL, V. et al. Prospects of charged cyclodextrins inbiomedical applications. Carbohydrate Polymers. v. 323, p. 121348, 2024.

SHARMA, A. *et al.* Exploring the Inclusion Complex of an Anticancer Drug with  $\beta$ -Cyclodextrin for Reducing Cytotoxicity Toward the Normal Human Cell Line by an Experimental and Computational Approach. *ACS Omega.* v. 8, p. 29388-29400, 2023.

SHINDE, B. et al. Cyclodextrins (CDs) derived from natural source as an essential component in biopharmaceutics. In: New Horizons in Natural Compound Research. p.361-371, 2023.

SILVA, H. C. da *et al.* Quantum chemical investigation of beta-CD-catechin flavonoid encapsulation in solution through NMR analysis: an adequate controlled drug-delivered system. *New Journal of Chemistry.* v. 45, p. 14091-14102, 2021.

SILVA, I. S. *et al.* Theoretical and Experimental Investigations on Inclusion Complex  $\beta$ -cyclodextrin and Sulcatone: A Cardiovascular Activity Evaluation. *Journal of the Brazilian Chemical Society.* v. 31, p. 1064-1077, 2020.

SILVA, R. R. et al. Development of inclusion complex based on cyclodextrin and oxazolidine derivative. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 59, 2023.

SIMSEK, T. *et al.* Experimental and Computational Study on the Inclusion Complexes of  $\beta$ -Cyclodextrin with Selected Food Phenolic Compounds. *Structural Chemistry.* v. 30, p. 1395-1406, 2018.

SOUZA, A. L. de *et al.* <sup>1</sup>H and <sup>195</sup>Pt NMR prediction for inclusion compounds formed by cisplatin and oxidized carbon nanostructures. *RSC Advances*. v. 11, p. 599-611, 2021.

SOUZA, A. L. DFT study of cisplatin@carbon nanohorns complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*. v. 129, p. 71-83, 2013.

SOUZA, A. L. Inclusion complex between cisplatin and single-walled carbon nanotube: An integrated experimental and theoretical approach. *Inorganica Chimica Acta*, v. 447, p. 38-44, 2016.

SOUZA, A. L. Inclusion complexes between cisplatin and oxidized carbon nanostructures: A theoretical approach. *Journal of Inorganic Biochemistry*. v. 178, p. 134-143, 2018.

SOUZA, A.L. Theoretical Study of the Formation of Inclusion Complex between Cisplatin and Single-Wall Carbon Nanotube. *Journal of Physical Chemistry C.*, v. 119, p. 8394-8401, 2015.

SOUZA, A. L. Cisplatin release from inclusion complex formed by oxidized carbon nanotube: A DFT study. *Chemical Physics Letters*. v. 774, p. 138619, 2021.

SOUZA, I. et. al. Preparation and Characterization of the  $\beta$ -Cyclodextrin Inclusion Complex with Benzbromarone. *Journal of The Brazilian Chemical Society*. v. 37, p. 1732-1745, 2020.

SOUZA, M. T. de *et al.* Inclusion compounds of dizenzylthiourea with hydroproylatedcyclodextrins for corrosion protection of carbon steel in acidic medium. *Journal of Molecular Structure.* v. 1125, p. 331-339, 2016.

ŠTARHA, P.; KŘIKAVOVÁ, R. Platinum(IV) and platinum(II) anticancer complexes with biologically active releasable ligands. *Coordination Chemistry Reviews*. v. 501, p. 215578, 2024.

STILL, B. M. *et al.* <sup>195</sup>Pt NMR – theory and application. *Chemical Society Reviews*. v. 36, p. 665-686, 2007.

SZALEWICZ, K. Hydrogen Bond. In: *Encyclopedia of Physical Science and Technology*. 3rd Delaware: Elsevier, 2003. p. 505–538.

SZEJTLI, J. Cyclodextrin. In: Cyclodextrin Technology. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1988. p. 1-79

TVSAN, Z.; KAYALI, H. A. Flavonoids shows anticancer effects on the ovarian cancer cells: Involvement of reactive oxygen species, apoptosis, cell cycle and invasion. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. v. 116, p. 109004, 2019.

TOMASI, J. *et al.* A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics. *The Journal of Chemical Physics.* v. 107, p. 3032-3041, 1997.

TORRES, M. *et al.* Raman and Infrared Studies of Platinum-Based Drugs: Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin, Nedaplatin, and Heptaplatin. *Journal of Physical Chemistry.* v. 122, p. 6934–6952, 2018.

TRIAMCHAISRI, N. *et al.* Strucutral Investigation of Beta-Cyclodextrin Complexes with Cannabidiol and Delta-9-Tethrahydrocannabinol in 1:1 and 2:1 Host Guest Stoichiometry: Molecular Docking and Density Functional Calculations. *International Journal of Molecular Sciences.* v. 24, p. 1525, 2023.

TRUHLAR, D. G.; CRAMER C. J. Implicit Solvation Models: Equilibria, Structure, Spectra, and Dynamics. *Chemical Reviews*. v. 99, p. 2161-2200, 1999.

TYLKOWSKI, B. et al. Developments in platinum anticancer drugs. Physical Sciences Reviews. v. 3, 2018.

VAIDYA, S.; P.; PATRA, M. Platinum glycoconjugates: "Sweet bullets" for targeted cancer therapy? *Current Opinion in Chemical Biology*. v. 72, p. 102236, 2023.

VAN DUIJNEVELDT, F. B. *et al.* State of the Art in Counterpoise Theory. *Chemical Reviews*. v. 94, p. 1873–1885, 1994.

VAN SEVENTER, J. M.; HOCHBERG, N. S. Principles of Infectious Diseases: Transmission, Diagnosis, Prevention, and Control. *International Encyclopedia of Public Health*. p. 22-39, 2017.

VAUPEL, P.; MULTHOFF, G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding. *The Journal of Physiology*. v. 599, p. 1745-1757, 2021.

VIEIRA, B. B. M. *et al.* Biperiden Hydrochloride/β-Cyclodextrins supramolecular system and its cytotoxicity against lung adenocarcinoma cells. *Journal of Molecular Liquids*. v. 286, p. 122565, 2023.

VIZITIN, A. *et al.* Nanosecond electric pulses are equally effective in electrochemotherapy with cisplatin as microsecond pulses. *Radiology and Oncology*. v. 56, p. 326-335, 2022.

WANG, D.; LIPPARD, S. J. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*. v. 4, p. 307–320, 2005.

WANG, X. *et al.* Miriplatin-loaded liposome, as a novel mitophagy inducer, suppresses pancreatic cancer proliferation through blocking POLG and TFAM-mediated mtDNA replication. *Acta Pharmaceutica.* v. 13, p. 4477–4501, 2023.

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

WIBERG, K. B.; BRENEMAN, C. M. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. *Journal of Computational Chemistry*. v. 11, p. 361-373, 1990.

WILLIAMS, R. M. et al. Kidney-targeted redox scavenger therapy prevents cisplatin-induced acute kidney injury. *Frontiers in Pharmacology*. v. 12, p. 1-14, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, ONU. Cancer. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\_1. Acesso em: 19 out. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, ONU. *World cancer report*: cancer research for cancer development. IARC, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, ONU. *Ending the neglect to attain the sustainable development goals*: a rationale for continued investment in tackling neglected tropical diseases 2021–2030. Disponível em: https://iris.who.int/handle/10665/363155. Acesso em: 15 jan 2024.

WU, Y. *et al.* NMR Solution Structure of an Oxaliplatin 1,2-d(GG) Intrastrand Cross-link in a DNA Dodecamer Duplex. *Journal of Molecular Biology*. v. 341, p. 1251-1269, 2004.

YAGHOBI JOYBARI, A. et al. Oxaliplatin-Induced Renal Tubular Vacuolization. Annals of Pharmacotherapy. v. 48, p. 796-800, 2014.

YANG, Y. *et al.* Polysaccharide-platinum complexes for cancer theranostics. *Carbohydrate Polymers*. v. 315, p. 120997, 2023.

YANG, H. *et al.* Clinical features and treatment of bone marrow metastasis. *Oncology Letters*. v. 26, 2023.

YU, C. *et al.* Platinum-Based Combination Therapy: Molecular Rationale, Current Clinical Uses, and Future Perspectives. *Journal of Medicinal Chemistry*. v. 63, p. 13397-13412, 2020.

YU, J. J. *et al.* Adverse Effects Profile of Dicycloplatin (DCP) Offers Chemotherapeutic Advantage Over Cisplatin and Carboplatin. *Anticancer Research.* v. 39, p. 4455-4462, 2019.

ZAJDA, J. *et al.* Effective monitoring of Platinum-DNA adducts formation under simulated physiological conditions by CE-ICP-MS/MS. *Talanta*. v.264, p. 124749, 2023.

ZANG, J. *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of antitumor platinum(II) agents conjugated with non-steroidal anti-inflammatory drug species. *Bioorganic Chemistry*. v. 120, p. 105633, 2022.

ZHANG, D. *et al.* Preparation, characterisation and antitumour activity of  $\beta$ -,  $\gamma$ - And HP- $\beta$ cyclodextrin inclusion complexes of oxaliplatin. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* v. 152, p. 501-508, 2016.

ZHANG, Q. et al. Nanocarriers for platinum drug delivery. *Biomedical Technology*. v. 2, p.77-89, 2023.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theor. Chem. Acc.* v. 120, p. 215-241, 2008.

ZIEBA, W. *et al.* Nitric-acid oxidized single-walled carbon nanohorns as a potential material for bio-applications—toxicity and hemocompatibility studies. *Materials.* v. 14, p. 1419, 2021.

ZHUMAKOVA, S. *et al.* NMR study of the inclusion complexes of  $\beta$ -cyclodextrin with diphenhydramine, clonidine and tolperisone. *SN Applied Sciences*. v. 4, 2022.

ZRIBI, A. *et al.* Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy risk factors and management in tunisian population. *Pan African Medical Journal.* v. 35, p. 83, 2020.

**Figura** A1 – Estruturas dos compostos de inclusão otimizadas no nível M06-2X/LANL2DZ/6-31G(d,p) formadas pela  $\beta$ -CD e os fármacos de platina(II) cisplatina, carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina.



Fonte: O Autor, 2024.

**Figura A2** – Estruturas dos compostos de inclusão otimizadas no nível M06-2X/LANL2DZ/6-31G(d,p) formadas pela  $\gamma$ -CD e os fármacos de platina(II) cisplatina, carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina.



Fonte: O Autor, 2024.



Figura A3 – Distribuição das cargas CHelpG para os complexos de lobaplatina e heptaplatina otimizados isoladamente para os dois níveis teóricos utilizados.

Fonte: O Autor, 2024.

**Figura A4** – Deslocamentos químicos de <sup>1</sup>H calculados para os núcleos de H da  $\beta$ -CD isolada (a) e nas geometrias dos compostos de inclusão formados com cisplatina (b), carboplatina (c) e oxaliplatina (d).



Fonte: O Autor, 2024.

Complexo	Pt-Cl	Pt-N	Pt-O	∠N-Pt-N	/ O-Pt-O	∠CI-Pt-Cl	∠CI-Pt-N	∠N-Pt-
Соприхо	11-01	1 (-1)	11-0		20110	2011001		0
Cisplatina	2,34 (3,5)	2,12 (< 1 )	-	98 (9)	-	96 (4,2)	83 (6,6)	-
Exp	2,32	2,05	-	90	-	92	89	-
Carboplatina	-	2,12 (< 1 )	1,99 (1,4)	104 (9,5)	80 (12)	-	-	96 (10,4)
Exp	-	2,02	2,02	95	91	-	-	87
Oxaliplatina	-	2,11 (< 1 )	1,99 (1,0)	82 (11,6)	84 (< 1)	-	-	97 (< 1)
Exp	-	2,11	2,01	82	84	-	-	97
Nedaplatina	-	2,11 (5,1)	2,01 (1,7)	82 (20)	84 (3,7)	-	-	97 (10)
Exp	-	2,03	2,01	88	84	-	-	94
Lobaplatina	-	2,13	1,98	107	86	-	-	83
Heptaplatina	-	2,11	2,00	105	97	-	-	79

**Tabela A1** – Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) médios da esfera de coordenação dos complexos de platina(II) e seus respectivos valores experimentais.

Legenda: Entre parênteses são mostrados os desvios relativos (em porcentagem) dos valores teóricos em relação aos dados experimentais encontrados em Torres *et. al.* (2008). Fonte: O Autor, 2024.

**Tabela A2** – Ligações de hidrogênio intramoleculares presentes nas ciclodextrinas isoladas para os dois níveis de teorias empregados M06-2X/LANL2DZ/6-31G(d,p) e M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP.

β-C	D	γ-CD					
Hidroxilas s	ecundárias	Hidroxilas s	ecundárias	Hidroxilas primárias			
6-31G(d,p)	def2-SVP	6-31G(d,p)	def2-SVP	6-31G(d.p)	def2-SVP		
2,00	1,97	1,96	1,94	1,84	1,83		
1,96	1,93	1,96	1,94	1,98	1,94		
1,96	1,98	1,93	1,86	1,86	1,80		
2,00	1,94	1,90	1,83	-	-		
-	1,92	1,87	1,90	-	-		
-	-	1,97	1,93	-	-		
-	-	1,97	1,92	-	-		
**Tabela A3** – Valores dos ângulos diedros (°) dos ligantes nitrogenados nos complexos delobaplatina e heptaplatina antes e após o processo de inclusão. Os valores sem parênteses foramobtidos com a função de base 6-31G(d,p) e os valores entre parênteses com a função de basedef2-SVP.

Composto	Diedro O1-Pt-N1-C1	Diedro O2-Pt-N2-C2
Lobaplatina - isolado	162 (162)	143 (119)
lobaplatina@β-CD(A)	177 (133)	128 (118)
lobaplatina@β-CD(B)	163 (118)	145 (93)
lobaplatina@y-CD(A)	131 (156)	180 (96)
lobaplatina@y-CD(B)	169 (140)	134 (113)
Heptaplatina - isolado	167 (166)	116 (117)
heptaplatina@β-CD(A)	96 (159)	141 (104)
heptaplatina@β-CD(B)	139 (158)	166 (100)
heptaplatina@ γ-CD(A)	123 (180)	172 (119)
heptaplatina@ γ-CD (B)	163 (132)	109 (106)
Fonte: O Autor, 2024.		

G		M06-2X/6-31G(d,p)	M06-2X/Def2-SVP		
Com	postos de inclusão	∠C1O**C4C5	∠C10**C4C5		
	cisplatina	8;26	8; 10; 38		
	a sub au latina	9; 11; 14	12; 14; 18; 49		
	caroopiatina	(9; 9; 12; 15; 20)	(14; 15; 19; 22; 24)		
	ovelinletine	11;15	9; 11		
	oxanpiatilia	(9; 9; 10)	(10; 23; 25)		
CD	nadanlatina	10;18;18	10; 26; 47; 56		
В	nedapiatina	(12; 12; 25)	(10; 26; 47; 60)		
	labarlating	16	9; 18;38		
	lobaplatilla	(11; 13; 37)	(8; 10; 12; 25; 39)		
	h antan latin a	13; 15;16;19	9; 9; 14		
	neptapiauna	(12; 26)	(10; 13; 18; 20; 21)		
	cisplatina	6; 45	10; 12; 17		
	aarhanlatina	8;13	8; 11; 11; 16		
	caroopianiia	(7; 10; 16; 17; 21)	(14; 18; 22)		
	ovolinlating	9; 18; 20	7; 14; 15		
_	oxanpiatina	(12)	(10; 11; 19; 30)		
CD	nadanlatina	7; 7; 16	11 (22)		
~	nedapiatina	(7; 7; 16)	11 (22)		
	1-1	8; 9; 17	7; 8; 9		
	looaplaulla	(7;11;38)	(7; 12; 13; 16; 18)		
	h antos latina	13; 14; 15	7; 14		
	пертаріаціпа	(9; 9; 18; 20)	(9; 10; 13; 14; 15; 17)		

Tabela A4 – Valores dos ângulos diedro ∠C1O\*C4C5 para os anéis de glicose das ciclodextrinas utilizadas para os compostos de inclusão.

Legenda: Os valores apresentados sem parênteses são referentes ao modo de inclusão (A) e os valores apresentados com parênteses são referentes ao modo de inclusão (B). Fonte: O Autor. 2024.

**Tabela A5** – Ligações de hidrogênio intra e intermoleculares presentes nos compostos de inclusão com a  $\beta$ -CD. Os valores apresentados sem parênteses foram obtidos usando a função de base 6-31G(d,p) e entre parênteses com a def2-SVP.

Compostos	Ligantes do complexo de Pt(II)	Grupo da β-CD	Distância de ligação (Å)
	H (NH <sub>3</sub> )	O (Éter)	2,04 (1,98)
cisplatina@β-CD	H (NH <sub>3</sub> )	O (OH)	2,04 e 2,05 (1,96 e 2,06)
	-	НО-НО **	1,90 (1,91)
	O (CBD)	H (OH)	(1,91)
			2,01, 2,11 e 2,15
carboplatina@β-CD(A)	11 (1113)	0 (011)	(2,05 e 2,06);
	H (NH <sub>3</sub> )	O (Éter)	(2,11)
	-	НО-НО **	1,89 (1,81)
	O (CBD)	H (OH)	1,76 e 2,03 (1,63 e 2,09)
carbonlatina@B-CD(B)	H (NH <sub>3</sub> )	O (Éter)	2,11 e 2,13
	H (NH <sub>3</sub> )	O (OH)	(2,03 e 2,05)
	-	НО-НО **	1,86 (1,84)
	O (etanodioato)	H (OH)	1,96 (1,89)
oxaliplatina@β-CD(A)	H (NH <sub>2</sub> - DACH)	O (OH)	1,93 (2,10)
	<del>_</del>	НО-НО **	1,87 (1,90)
	O (etanodioato)	H (OH)	2,13 (1,96)
oxaliplatina@β-CD(B)	H (NH <sub>2</sub> - DACH)	O (Éter)	2,04 (1,95)
		HO-HO **	1,91 (1,90)
	O (hidroxiacetato)	H (OH)	1,85 (1,86)
nedanlatina@B-CD(A)	H (NH <sub>3</sub> )	O (Éter)	1,97 e 2,13 (1,94 e 2,15)
	-	HO-HO *	(1,89)
	-	HO-HO **	1,95 (1,98)
	O (hidroxiacetato)	H (OH)	1,60, 2,05 e 2,08 (1,80)
	H (NH <sub>3</sub> )	O (Eter)	1,91 e 2,01
nedaplatina@β-CD(B)	H (NH <sub>3</sub> )	O (OH)	(1,89, 1,99 e 2,16)
	-	HO-HO *	(1,96)
	-	НО-НО **	1,87 (1,95)
	O (lactato)	H (OH)	1,91 (1,86)
lobaplatina@β-CD(A)	H (NH <sub>2</sub> - DACMB)	O (OH)	(2,17)
	e (1 )	HO-HO **	1,97 (1,95)
lobaplatina@6-CD(B)	O (lactato)	H (OH)	1,59 (1,82, 1,95,e 1,97)
		НО-НО **	1,84 (1,84)
	O (malonato)	H (OH)	1,93 (1,89)
heptaplatina@β-CD(A)	$H (NH_2 - AMID)$	O (Eter)	2,08 (2,06)
	$H (NH_2 - AMID)$	O (OH)	1,98
		НО-НО **	1,91 (1,92)
	O (malonato)	H (OH)	1,88 e 1,79 (1,74 e 1,82)
heptaplatina@6-CD(B)	O (éter - AMID)	H (OH)	(2,01)
h.m.h.u.u	H (NH <sub>2</sub> - AMID )	O (OH)	(2,07)
		HO-HO **	1,89 (1,90)

Legenda: CBD = ciclobutanodicarboxilato; DACB = diaminociclobutano; AMID = aminometil-2-isopropil-1,3dioxolano, DACH = diaminociclohexano. Os valores com (\*) são referentes às ligações intramoleculares das hidroxilas primárias e os com (\*\*) das hidroxilas secundárias das ciclodextrinas.

Compostos	Ligantes do complexo de Pt(II)	Grupo da CD	Distância de ligação (Å)
		0 (011)	1,93 , 2,04 e 2,04
cisplatina	$H(NH_3)$	0 (0H)	(1,99 e 2,11)
@γ-CD	-	НО-НО *	1,88 (1,81)
	-	НО-НО **	1,92 (1,90)
	O (CBD)	H (OH)	(1,78)
carboplatina	H (NH <sub>3</sub> )	O (Éter)	1,99 (2,10 e 2,11)
@γ-CD(A)	-	НО-НО *	1,87 (1,83)
	-	НО-НО **	1,92 (1,88)
	O (CBD)	H (OH)	1,84, 1,78 e 1,95
carboplatina	$H(NH_3)$	O (Eter)	2,09 (2,10)
$\widehat{a}\gamma$ -CD(B)	H (NH <sub>3</sub> )	O (OH)	2,10 (2,12)
0 ( )	-	HO-HO *	1,86 (1,84)
	-	НО-НО **	1,89 (1,94)
	O (etanodioato)	H (OH)	1,79  e  1,88
oxaliplatina	$H(NH_{2}-DACH)$	$O(\acute{E}ter)$	$(1,00, 1,00 \in 2,11)$ 2 07 (2 07 e 2 12)
@γ-CD(A)	-	HO-HO *	1 93 (1 83)
	_	НО-НО **	1 88 (1 88)
	Q (etanodioato)	Н (ОН)	1.88 e 2.12 (1.70)
oxaliplatina	$H(NH_2 - DACH)$	O (OH)	2.08 (2.09 e 2.00)
$\widehat{a}\gamma$ -CD(B)	-	HO-HO *	1.83 (1.82)
0. ()	-	НО-НО **	1,93 (1,88)
	O (hidroxiacetato)	H (OH)	1,88 (1,88)
nodonlatina	H (NH <sub>3</sub> )	O (Éter)	(2,13)
$a_{\rm W-CD}(\Lambda)$	H (NH <sub>3</sub> )	O (OH)	1,91 (2,09)
	-	НО-НО *	1,88 (1,89)
	-	НО-НО **	1,90 (1,86)
	O (hidroxiacetato)	H (OH)	1,88 (1,83)
nedaplatina	$H(NH_3)$	O (OH)	1,91 (1,89)
@γ-CD(B)	$H(NH_3)$	U (Eter)	2,10(1,94)
	-	но но **	1,73(1,62) 1,90(1,93)
	- O (lactata)	НО-ШО	(1.66 e 1.70)
lohanlatina	$H(NH_2 - DACMB)$	O(OH)	$(1,00 \ C \ 1.70)$ 1 99 2 05 e 2 05
$\widehat{a}\gamma$ -CD(A)	-	НО-НО *	1 89 (1 84)
() (1)	-	HO-HO **	1.87 (1.91)
			1.48
	O (lactato)	H (OH)	(1,69 e 1,89)
lobaplatina	H (NH <sub>2</sub> - DACMB)	O (OH)	2,00
@γ-CD(B)	H (NH <sub>2</sub> - DACMB)	O (Éter)	(2,17)
	-	НО-НО *	1,87 (1,86)
	-	НО-НО **	1,82 (1,89)
	O (malonato)	H (OH)	1,90 e 1,89 (1,74 e
have the sheet to a			1, /8)
heptaplatina ODCD(A)	U (eter - DACMB)	0 (0H)	(2,03)
$@\gamma$ -CD(A)	$H(NH_2 - DACMB)$	U (eter)	(2,07)
	-	но но **	1,90(1,00) 1,92(1,93)
	- (malonato)	но-по - то- н (он)	1,72 (1,73)
hentanlatina	$H(NH_{2-} AMD)$	п (Оп) О (ОН)	(2 13)
$\widehat{a}_{V}$ -CD(R)		HO-HO *	(2,13) 1 87 (1 87)
@1-CD(D)	-	HO-HO **	1.81 (1.86)
		110 110	1,01 (1,00)

**Tabela A6** – Ligações de hidrogênio intra e intermoleculares presentes nos compostos de inclusão com a  $\gamma$ -CD. Os valores apresentados sem parênteses foram obtidos usando a função de base 6-31G(d,p) e entre parênteses com a def2-SVP.

Legenda: CBD = ciclobutanodicarboxilato; DACMB = diaminometilciclobutano; AMID = aminometil-2isopropil-1,3-dioxolano, DACH = diaminociclohexano. Os valores com (\*) são referentes às ligações intramoleculares das hidroxilas primárias e os com (\*\*) das hidroxilas secundárias das ciclodextrinas. Fonte: O Autor, 2024.

**Tabela A7** – Energia livre de Gibbs de solvatação (kcal mol<sup>-1</sup>) em água para os complexos de platina(II) e ciclodextrinas isolados e para os compostos de inclusão, calculados no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP usando a abordagem SMD. Os valores apresentados sem parênteses são referentes ao modo de inclusão (A) e os valores entre parênteses ao modo de inclusão (B). Os valores de  $\mu$  são dados em Debye (D).

Estructure	ug	SMD	$\Delta G_{solv}^{SMD}$	µ <sup>smd</sup>	$\Delta G_{Solv}^{SMD}$	µ <sup>smd</sup>	$\Delta G_{Solv}^{SMD}$
Estrutura	μ	μ	Isolado	@βCD	<i>@</i> βCD	@γCD	@γCD
β-CD	3,5	4,6	-79,2	-	-	-	-
γ <b>-</b> CD	5,3	6.8	-90,23	-	-	-	-
cisplatina	11,1	14,3	-24,2	15,1	-86,3	17,0	-102,2
carboplatina	120	10.2	22.0	21,4	-95,6	17,5	-107,2
	13,8	18,2	-32,9	(16,9)	(-94,4)	(22,5)	(-110,8)
1. 1 /	10.4	24.2	40.1	29,7	-102,7	24,9	-108,2
oxaliplatina	19,4	24,2	-42,1	(20,5)	(-107,1)	(32,4)	(-114,6)
u o dou lotiu o	11 0	15 1	20.1	20,8	-92,6	15,6	-105,4
nedaplatina	11,8	13,1	-29,1	(13,6)	(-85,7)	(17,1)	(-103,3)
11 12	10.5	15.0	27.1	19,3	-94,6	20,4	-94,8
lobaplatina	12,5	15,9	-27,1	(13,2)	(-91,4)	(16,7)	(-103,2)
heptaplatina	12.0	170	25.2	25,2	-100,6	16,4	-102,2
	13,9	17,8	-33,2	(18,5)	(-99,8)	(27,1)	(-117,2)

**Tabela A8** -  $\delta^{1}$ H obtidos no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-TZVP-(PCM H<sub>2</sub>O) para os complexos de platina(II) isolados e nas geometrias dos compostos de inclusão com a  $\beta$ -CD.

Deslocamento químico / ppm													
Cisplatina		H1	, H2, H3	3, H4, H	5, H6								
Isolada - Experimental		4,08											
Cisplatina	H1	H1, H2 H3, H4, H5, H6											
Isolada – Teórico	3	3,30 4,80											
Inchase	H1	H2	H3	H4	H5	H6							
Inclusao	4,05	4,21	4,83	4,79	4,80	4,05							
				D	eslocame	ento quí	mico / pj	pm					
Carboplatina	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	
Isolada - Experimental		Į	3,00	- 1,51			4,17				1		
Carboplatina	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	
Isolada – Teórico	3,00	2,55	2,41	2,23	1,82	1,51	3,42	3,39	3,35	3,32	3,15	3,13	
Inclusão	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	
	3,04	3,54	3,58	2,34	2,56	1,46	1,16	1,62	3,48	1,90	2,75	2,54	

Deslocamento químico / ppm																
Oxaliplatina Isolada -	H1, H2		H3, H4 H5		H6 H7,		H8	8 H9, H10		H11, H12		H13, H14				
Experimental	3,33		2,18		1,88		3,33		1,41		1,	1,14 0,99		99		
Oxaliplatina	H1	, H2	H3, H4		H5, H6		H7, H8		H9, H10		H11, H12		H12 H13, H14			
Isolada - Teórico	2,34		2,27		1,99		1,69		1,66		1,14		1,13			
Inclusão	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14		
Inclusao	2,71	4,63	2,42	3,16	2,15	1,21	1,82	4,16	1,76	1,66	1,26	1,85	1,17	1,14		
				D	eslocame	ento quír	nico / pr	om								
Nedaplatina	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8								
Isolada – Experimental	3	,85		4,68												
Nedaplatina Isolada -	]	H1	H2	H2 H3		Н	H4 H5									
Teórico	3	,84	3,30	3,	.9 2,9		2,9		97	2,80						
Inclusão	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8								
	3,91	4,18	3,95	0,94	0,68	0,56	1,89	4,72								

**Tabela A9** -  $\delta^{1}$ H obtidos no nível M06-2X/LANL2DZ/def2-TZVP-(PCM H<sub>2</sub>O) para os complexos de platina(II) isolados e nas geometrias dos compostos de inclusão com a  $\beta$ -CD.

Fonte: O Autor, 2024