

# ESTUDOS IN SILICO E EXPERIMENTAIS DAS PROPRIEDADES “DRUGLIKE” DE COMPLEXOS DE Au(I) COM BASE NA REGRA DOS 5 DE LIPINSKI

Palavras-Chave: propriedades “Drug-like”, Leishmaniose, Complexos organometálicos Au(I)

Autores/as:

GUSTAVO CLAUSS RODRIGUES [IQ-UNICAMP]

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> CAMILLA ABBEHAUSEN (orientadora) [IQ-UNICAMP]

## 1. INTRODUÇÃO:

Dos Santos e colaboradores estudou o reflexo dos efeitos estereoeletrônicos em diferentes complexos de Au(I) com carbenos N-heterocíclicos (NHCs) em reações de troca de ligantes, . Os autores estudaram NHC N-substituídos com diferentes grupos alquila, e simularam a reação de substituição com moléculas de cisteína<sup>[1]</sup>. Em outro estudo, métodos in silico foram empregados para elucidar os quesitos estruturais e energéticos do mecanismo de troca de ligantes do complexo [Au(NHC)Br] e [Au(NHC)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> empregando-se cálculos DFT para obter dados cinéticos e termodinâmicos<sup>[2]</sup>. Em ambos os casos, as primeiras etapas dos cálculos teóricos envolveram otimizações de geometria, com níveis de teoria similar: empregando-se o funcional PBE0 e funções de base TZVP/BJ para obter-se estruturas de mínimo de energia dos complexos de interesse que poderão ser utilizadas nos cálculos mais específicos nas etapas seguintes. Anteriormente, também foram reportados estudos de estabilidade em solução e atividade biológica de complexos de Au(III), com estruturas de cálculos similares<sup>[3,4]</sup>.

Neste projeto, pretende-se avançar com os estudos teóricos para entendimento de reações de troca de ligantes em complexos de Au(I). Os estudos serão relacionados com os dados experimentais obtidos pelo grupo de pesquisas. Os complexos Au(I)-NHC [AuCl(IMes)], [AuIMes(S-DMSO)]<sup>+</sup>, [AuIMes(O-DMSO)]<sup>+</sup>, [AuIMes(Cys)], [Au(IMes)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, [AuIMesDMAP]<sup>+</sup>, de Au(I) com ligantes fosfina [Au(PPh<sub>3</sub>)DMAP]<sup>+</sup> e [Au(PPh<sub>3</sub>)Cl], de também interesse medicinal<sup>[5]</sup>, cujas estruturas estão representadas na Figura 1, assim como de outras moléculas necessárias para os cálculos, como DMSO, Cisteína (em sua forma neutra e aniônica), PPh<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> e TMS, cujas estruturas estão todas representadas na Figura 2 tiveram suas geometrias otimizadas. Esses resultados serão utilizados para cálculos como os de *Saddle Point* para estudar o mecanismo de troca de ligantes e especiação, como por exemplo, poderemos estudar as reações de troca dos complexos de Au(I)

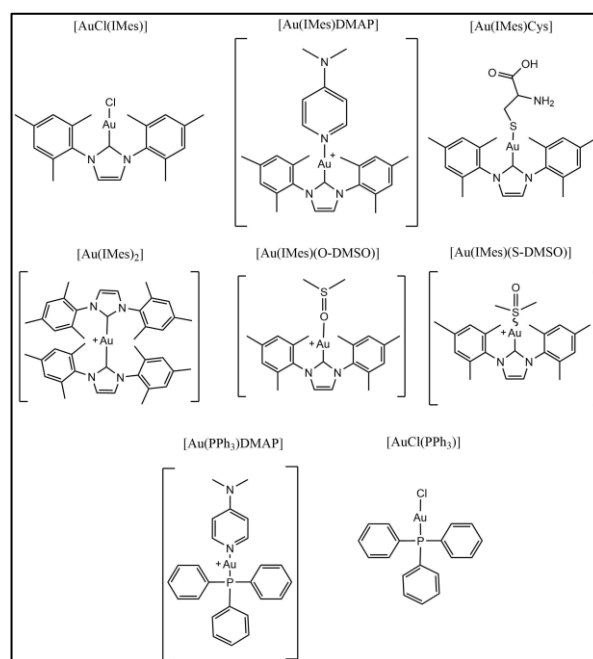


Figura 1. Estruturas dos complexos de Au(I) otimizados neste projeto.

envolvendo solventes como DMSO e a interação desses mesmo complexos com agentes biológicos por resíduos de cisteínas.

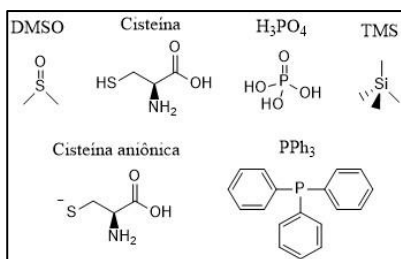


Figura 2. Estruturas de moléculas sujeitas ao cálculo de otimização de geometria.

Calculou-se as otimizações de geometria dos complexos do fragmento  $[Au(IMes)]^+$  coordenado ao DMSO pelos dois modos de coordenação possíveis, pelo átomo de oxigênio e pelo átomo de enxofre, para assim comparar os resultados e checar parâmetros como energia, ângulos e comprimentos de ligação, resultando em uma proposta do modo de coordenação mais favorável para tal sistema.

O cálculo de hessianas de uma estrutura otimizada fornece as frequências vibracionais desta. Tais frequências podem ser interpretadas graficamente através da geração de espectros de infravermelho, e assim o fez para as estruturas cujos cálculos de otimização convergiram durante o período. Ainda os cálculos de frequência permitem verificar se realmente a otimização atingiu um ponto de mínimo de energia global ou se representa um ponto de mínimo local pela presença ou não de frequências imaginárias.

O modelo CPCM, do inglês Conductor-like Polarizable Continuous Model, com tradução livre de Modelo de contínuo polarizável condutor, é um modelo simples e eficiente de solvatação que insere nos cálculos DFT o “solvente” como um dielétrico contínuo polarizável, a molécula alvo do cálculo, soluto, passa a ser posicionada em uma espécie de cavidade dentro desse dielétrico, que passa a interagir com a molécula pela polarização das cargas em sua superfície. Assim sendo, os diferentes tipos de solvente são caracterizados pela constante dielétrica, com os valores salvos na memória do ORCA, ou especificados pelo input do cálculo. Implementou-se esse modelo em todos os cálculos com a finalidade de obter resultados mais coerentes com a realidade (quando comparados aos valores obtidos dos cálculos realizados considerando as moléculas alvo em vácuo), utilizando-se CPCM para DMSO.

GIAO é um método de cálculo que pode ser usado para estimar informações obtidas por RMN, tanto os deslocamentos químicos de qualquer núcleo como as constantes de acoplamento entre pares de núcleos. O resultado imediato do cálculo de GIAO, seja para 1H, 13C ou 31P, é o valor do tensor blindagem absoluto do ambiente no qual o núcleo está situado, que pode ser facilmente convertido facilmente para valores relativos de deslocamento químico quando subtraídos dos tensores blindagem obtidos dos cálculos GIAO de moléculas padrão, como TMS e H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Portanto, no período, foram realizados cálculo GIAO de 1H e 13C para as moléculas de TMS e cisteína (a fim de avaliar o nível de teoria e a qualidade dos resultados), e de 1H para os complexos  $[AuCl(IMes)]$ ,  $[AuIMes(Cys)]$ ,  $[AuIMes(S-DMSO)]^+$ , e para as moléculas de cisteína em sua forma neutra e aniônica, e de 31P para H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.

## 2. METODOLOGIA:

Realizou-se cálculos de otimização de geometria de estruturas de diferentes tipos de compostos, com distintos níveis de teoria, através do programa ORCA, nas versões 4.2.1 e 5.0. Empregou-se o funcional PBE0 e funções de base def2-TZVP, com uso do ECP (do inglês, effective core potential) def2-ECP, com critério de convergência de  $1,0 \cdot 10^{-8}$  au, e empregando a aproximação RIJCOSX, e o modelo de solvente implícito CPCM (do inglês conductor-like polarizable continuous model), usando a permissividade do DMSO implementada no ORCA para as moléculas das Figuras 1 e 2.

Algumas estruturas cujos cálculos de otimização de geometria convergiram, isto é, foram sucedidos, foram submetidas a cálculos de hessianas através do programa ORCA, com o mesmo nível de teoria dos respectivos cálculos de otimização de geometria, a comprovação de mínimo foi realizada pela ausência de frequências imaginárias não ruidosas nos cálculos de hessianas.

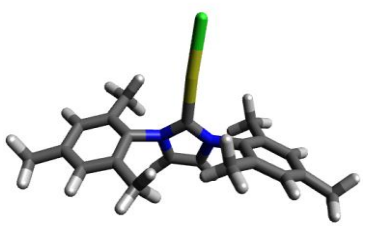
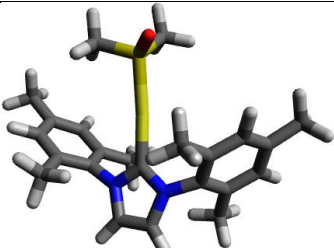
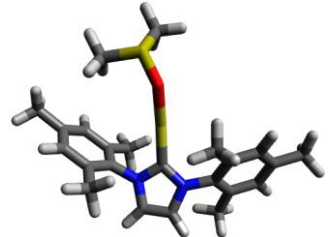
A partir dos resultados dos cálculos das hessianas das estruturas, foi possível, com uso do ORCA, assim como do programa Origin, versão 8.1 interpretar graficamente os resultados, gerando simulações de espectros infravermelhos de cada uma delas. Além disso, as frequências dos espectros foram corrigidas por um fator escalar simples, no valor de 0,944, adequado ao funcional e funções de base utilizados no cálculo das hessianas<sup>[6]</sup>.

A comparação das estruturas selecionadas foi feita pela análise de seus parâmetros estruturais (comprimentos e ângulos de ligação) dos resultados das otimizações de geometria, com auxílio do programa Avogadro versão 1.2.0 para visualização das estruturas tridimensionais, assim como pela subtração simples dos valores de energia térmica total obtidos dos cálculos de hessianas de diferentes estruturas, obtendo assim a diferença entre as energias dessas como uma medida de estabilidade relativa.

Realizou-se cálculos de simulação de deslocamentos químicos de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e <sup>31</sup>P por meio do método de GIAO (Gauge-Independent Atomic Orbital) no programa ORCA, o qual fornece como resultado, partindo de uma estrutura otimizada, os tensores blindagem de cada um dos núcleos especificados no cálculo, que podem ser convertidos em valores de deslocamentos químicos quando subtraídos os valores de tensores blindagem de moléculas padrões, TMS para <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, e H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> para <sup>31</sup>P.

### 3. RESULTADOS:

Convergiaram os cálculos de otimização de geometria das estruturas de [AuCl(IMes)], [AuIMes(S-DMSO)]<sup>+</sup>, [AuIMes(O-DMSO)]<sup>+</sup>, [AuIMes(Cys)], [Au(IMes)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, [AuIMesDMAP]<sup>+</sup>, DMSO, Cisteína (em sua forma neutra e aniônica), PPh<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> e TMS, foi possível comprovar que as estruturas obtidas se tratam de mínimos globais pela ausência de frequências imaginárias nos cálculos de hessianas. A exemplo, as estruturas dos complexos [AuCl(IMes)], AuIMes(S-DMSO)]<sup>+</sup>, [AuIMes(O-DMSO)]<sup>+</sup>, assim como os valores de energia e ângulos entre as ligações principais de cada uma das moléculas, podem ser encontradas na Tabela 1.

Tabela 1 – Otimizações de geometria		
[AuCl(IMes)]	[Au(IMes)(S-DMSO)]	[Au(IMes)(O-DMSO)]
		
Energia: - 1.518,4651 Eh	Energia: - 1.611,5442Eh	Energia: - 1.611,5319 Eh
Ângulos principais		
C-Au-Cl = 172.2°	C-Au-S = 174.2°	C-Au-O = 161.1°
N-C-N = 103.6°	N-C-N = 106.9°	N-C-N = 105.9°

Foi possível simular espectros infravermelho a partir das estruturas otimizadas. A exemplo, o espectro infravermelho simulado do da estrutura otimizada de [AuCl(IMes)] está apresentado na Figura 3.

Foi possível realizar cálculos GIAO de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para as estruturas otimizadas de TMS, cisteína neutra e em sua forma aniônica, <sup>1</sup>H para os complexos [AuCl(IMes)], [AuIMes(Cys)], [AuIMes(S-DMSO)]<sup>+</sup>, e de <sup>31</sup>P para H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. A exemplo, foi possível comparar o deslocamento químico simulado de <sup>13</sup>C da

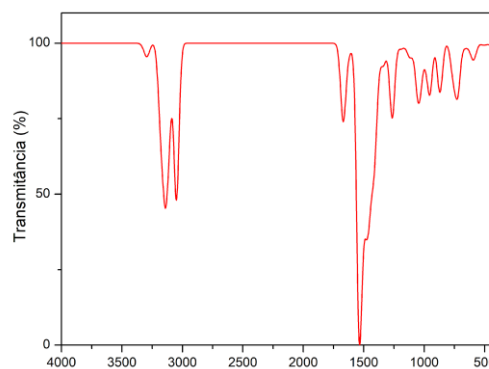


Figura 3. Espectro infravermelho simulado para a estrutura otimizada do [AuCl(IMes)]

cisteína neutra com deslocamentos químicos experimentais em solução de D<sub>2</sub>O, pH 7,4, a 25°C com equipamento Bruker DMX - 500MHz.

Tabela 2 – Deslocamentos químicos simulados para a molécula de cisteína		
Átomo de carbono rotulado	Deslocamento químico simulado GIAO (ppm)	Deslocamento químico experimental (ppm)
C1	37,113	27,647
C2	58,977	58,680
C3	184,011	175,486

#### 4. DISCUSSÃO:

Os compostos [Au(IMes)Cl] e [Au(PPh<sub>3</sub>)Cl] entram em equilíbrio em solução conforme reação<sup>[7]</sup>:

Recentemente, membros do grupo de pesquisas verificaram a presença deste equilíbrio por ressonância magnética de hidrogênio e fósforo em DMSO-d<sub>6</sub> e DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O em complexos de [Au(I)Cl(NHC)] e [Au(I)Cl(PPh<sub>3</sub>)]. O equilíbrio depende da natureza do NHC. Uma questão importante no entendimento da atividade medicinal destes compostos é relacionar a extensão do equilíbrio com a resposta biológica dos complexos. Desta forma, otimizamos diversas possíveis espécies intermediárias, incluindo a presença de modelos de aminoácidos sulfurados (cisteína), que afetam o equilíbrio, para poder em próxima etapa estudar a reatividade. Com as frequências calculadas demonstramos que as estruturas representam um mínimo na curva potencial e podem ser utilizadas na próxima etapa de estudos.

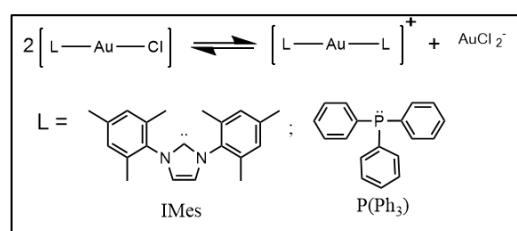


Figura 4. Equilíbrio dos compostos [Au(IMes)Cl] e [Au(PPh<sub>3</sub>)Cl] em solução

Comparando as energias obtidas nos cálculos de otimização das estruturas dos complexos [Au(IMes)(S-DMSO)] e [Au(IMes)(O-DMSO)], segundo método de estudos termodinâmicos do ORCA para isômeros, nota-se que há uma diferença de energia de -0,010776 Eh entre as espécies, respectivamente. Mesmo que a diferença dos valores em Eh não seja tão grande, ela é propagada a valores maiores quando convertida a kJ/mol, resultando em uma diferença de -28,2921 kJ/mol, ou seja, é possível afirmar que o complexo [Au(IMes)(DMSO)] apresentou menor energia quando coordenado ao DMSO pelo enxofre. Além disso, vale pontuar que nesse cálculo esperava-se que o arranjo dos ligantes ao redor do cátion Au(I) fosse linear, como proposto teoricamente, então um ângulo próximo de 180° às ligações C-Au-S e C-Au-O seria o cenário ideal indicando uma coordenação eficiente entre o DMSO e o Au(I), esse ângulo foi mais próximo de 180° para o DMSO coordenado pelo S (174,2°) do que para o DMSO coordenado pelo O (161,1°).

Como demonstrado pela proximidade dos resultados dos deslocamentos químicos simulados e experimentais da cisteína presentes na Tabela 2, nota-se que o GIAO é um método poderoso e bastante eficiente na simulação de dados de RMN.

#### CONCLUSÕES:

Durante o período, foi possível otimizar muitas das estruturas das moléculas das figuras 1 e 2, que serão extremamente importantes para os futuros cálculos do projeto, e foi possível também realizar ao menos tentativas preliminares de otimização das estruturas dos complexos [Au(PPh<sub>3</sub>)DMAP]<sup>+</sup> e [Au(PPh<sub>3</sub>)Cl] que não convergiram, nas quais foram observados erros e pontos de melhorias para as futuras tentativas.

Foi possível determinar que o modo de coordenação mais favorável do DMSO ao fragmento  $[Au(IMes)]^+$  é pelo átomo de enxofre, pela comparação das energias e estruturas dos complexos  $[Au(IMes)(S-DMSO)]$  e  $[Au(IMes)(O-DMSO)]$ , conclusão essa que é coerente com a hipótese inicial de que a coordenação do DMSO seria mais favorável pelo enxofre por argumentos do conceito de bases e ácidos duros e macios de Pearson, uma vez que o Au(I) é um cátion mole, e se coordenaria mais facilmente ao átomo de enxofre mais mole do que o de oxigênio.

Obteve-se resultados positivos com testes iniciais de GIAO, levando em conta a proximidade dos resultados dos deslocamentos químicos simulados e experimentais da cisteína presentes na Tabela 2, tendo em mente ainda que essa simulação foi feita de maneira bem simplista, considerando apenas uma molécula de cisteína em um modelo CPCM de DMSO, frente aos dados experimentais obtidos de uma solução de diversas moléculas de cisteína interagindo entre si. Pelo mesmo argumento, conclui-se também que os espectros infravermelhos simulados de maneira ágil e sem a demanda de muito poder computacional, resultaram em figuras bem interessantes e no mínimo compatíveis com a realidade, ainda com bastante potencial de aprimoramento.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Dos Santos, H. F.; Vieira, M. A.; Sánchez Delgado, G. Y.; Paschoal, D. Ligand Exchange Reaction of Au(I) R-N-Heterocyclic Carbene Complexes with Cysteine. *J. Phys. Chem. A* 2016, 120 (14), 2250–2259.
- (2) Goetzfried, S. K.; Gallati, C. M.; Cziferszky, M.; Talmazan, R. A.; Wurst, K.; Liedl, K. R.; Podewitz, M.; Gust, R. N-Heterocyclic Carbene Gold(I) Complexes: Mechanism of the Ligand Scrambling Reaction and Their Oxidation to Gold(III) in Aqueous Solutions. *Inorg. Chem.* 2020, 59 (20), 15312–15323.
- (3) Radisavljević, S.; Đeković Kesić, A.; Čočić, D.; Puchta, R.; Senft, L.; Milutinović, M.; Milivojević, N.; Petrović, B. Studies of the Stability, Nucleophilic Substitution Reactions, DNA/BSA Interactions, Cytotoxic Activity, DFT and Molecular Docking of Some Tetra- and Penta-Coordinated Gold(III) Complexes. *New Journal of Chemistry* 2020, 44 (26), 11172–11187. <https://doi.org/10.1039/D0NJ02037K>.
- (4) Gabbiani, C.; Casini, A.; Messori, L.; Guerri, A.; Cinellu, M. A.; Minghetti, G.; Corsini, M.; Rosani, C.; Zanello, P.; Arca, M. Structural Characterization, Solution Studies, and DFT Calculations on a Series of Binuclear Gold(III) Oxo Complexes: Relationships to Biological Properties. *Inorganic Chemistry* 2008, 47 (7), 2368–2379.
- (5) Stenger-Smith, J. R.; Mascharak, P. K. Gold Drugs with Au(PPh<sub>3</sub>)<sup>+</sup> Moiety: Advantages and Medicinal Applications. *ChemMedChem* 2020, 15 (22), 2136–2145. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000608>.
- (6) Kesharwani, M. K.; Brauer, B.; Martin, J. M. L. Frequency and Zero-Point Vibrational Energy Scale Factors for Double-Hybrid Density Functionals (and Other Selected Methods): Can Anharmonic Force Fields Be Avoided? *The Journal of Physical Chemistry A* 2015, 119 (9), 1701–1714.
- (7) Abbehausen, C.; Manzano, C. M.; Corbi, P. P.; Farrell, N. P. Effects of Coordination Mode of 2-Mercaptothiazoline on Reactivity of Au(I) Compounds with Thiols and Sulfur-Containing Proteins. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2016, 165, 136–145.