



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS (UFAL)
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA (IQB)
Campus A.C. Simões, Cidade Universitária, Av. Lourival Melo Mota,
Tabuleiro dos Martins, Maceió, Alagoas, CEP: 57072-970

**Combinação de Cálculos DFT e algoritmos de Machine Learning para o estudo
da reatividade de complexos quadráticos plano de Platina (II)**

Thiago Emanuel Monteiro de Oliveira

MACEIÓ-AL

2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA (IQB)
Campus A.C. Simões, Cidade Universitária, Av. Lourival Melo Mota,
Tabuleiro dos Martins, Maceió, Alagoas, CEP: 57072-970

Thiago Emanuel Monteiro de Oliveira

**Combinação de Cálculos DFT e algoritmos de Machine Learning para o estudo
da reatividade de complexos quadráticos plano de Platina (II)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Química e Biotecnologia (IQB) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Química, sob a orientação do Prof. Dr. Júlio Cosme Santos da Silva.

MACEIÓ

2022

Catlogação na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central

Bibliotecário: Cláudio César Temóteo Galvino – CRB4/1459

O48c Oliveira, Thiago Emanuel Monteiro de.
 Combinação de cálculos DFT e algoritmos de Machine Learning para o estudo da reatividade de complexos quadráticos plano de Platina (II) / Thiago Emanuel Monteiro de Oliveira. – 2022.
 54 f.: il.

Orientador: Júlio Cosme Santos da Silva.
Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Química : Bacharelado) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Maceió, 2022.

Bibliografia: f. 51-54.

1. Complexos de Platina (II). 2. Cálculos DFT. 3. Efeito trans. I. Título.

CDU: 541.1




Folha de Avaliação

Autor: Thiago Emanuel Monteiro de Oliveira


Título: Combinação de cálculos DFT e algoritmos de Machine Learning para o estudo da reatividade de complexos quadrado planar de Pt (II)

Membros da Banca

Documento assinado digitalmente
 Julio Cosme Santos da Silva
Data: 16/05/2022 17:31:27-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Dr. Júlio Cosme Santos da Silva, IQB - UFAL

Membro: Prof.^a Dr.^a Roberta Pereira Dias, NICEN - UFPE

Documento assinado digitalmente
 CINTYA D ANGELES DO ESPIRITO SANTO BARBO:
Data: 17/05/2022 12:12:48-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Membro: Prof.^a Dr.^a Cintya D'Angeles do Espírito Santo Barbosa



Dedico esse trabalho a minha família, amigos e educadores que me auxiliaram no processo de aprendizado durante o curso de Química Bacharelado pela Universidade Federal de Alagoas.



Agradecimentos

Assim como tudo na vida é uma experiência, a universidade é uma experiência, uma jornada que será trilhada por meio de inúmeros percalços. Sou grato aos meus familiares, a fundação de toda minha existência, aos meus pais, Marta Maria e Ivanilson Monteiro, que sempre se fizeram presentes e incentivaram sempre a prosseguir em busca desse sonho. A minha irmã, que compartilhou um pouco dessa jornada chamada universidade, que sempre esteve presente para descontraír em momentos turbulentos e a compartilhar boas histórias de perrengues.

Á Tawynne Hayla, pelo carinho, afeto, compromisso e por sempre ser um pilar de sustentação e um porto seguro, oferecendo sempre bons conselhos, incentivos e broncas quando necessário.

Aos amigos que fiz no decorrer dessa jornada, mal consigo contar as situações em que se tornaram a brisa para manter a fagulha desse sonho acesa. Agradeço aos caros Felipe Luna, Rafael Britto, Diego Mendes, Jirlean Arley e André Queiroz por oferecerem sempre um espaço para dialogo descontraído, conselhos quando necessários e também incentivar o progresso nessa jornada.

Por fim desejo agradecer ao Instituto de Química e Biotecnologia e todos do corpo discente, que compartilharam comigo a oportunidade de realizar esse sonho. Agradecimentos especiais ao Prof. Dr. Júlio Cosme, pela paciência e ensinamentos em todo o percurso da realização desse trabalho.



"Você, Eu, Ninguém vai bater tão duro quanto à vida, mas não se trata de bater duro, se trata de quanto você aguenta apanhar e seguir em frente, o quanto você é capaz de aguentar e continuar tentando." Sylvester Stallone em Rocky Balboa (2006)"



RESUMO

As reações de troca de ligantes em complexos quadrático-planos de Pt(II) representam um dos mecanismos mais bem estabelecidos na química inorgânica, onde características como estereoquímica dos produtos gerados assim como a atividade desses compostos geralmente podem ser racionalizadas com base nos conceitos de influência trans e efeito trans. O efeito trans é um efeito de natureza essencialmente cinética, no qual é medido o efeito que um dado ligante tipo L coordenado ao metal possui na taxa de reações de substituição do ligante na posição trans a ele. Grande parte do conhecimento acerca desses efeitos é baseada principalmente em um largo conjunto de medidas empíricas obtidas ao longo dos anos que deu origem a construções de algumas séries químicas de ligantes ordenados de acordo com seus efeitos e influências trans. Entretanto, do ponto de vista de escala atômica/molecular ainda existem discussões em aberto sobre a real interpretação desses efeitos, ou seja, sobre como a estrutura eletrônica desses sistemas está relacionada com as propriedades observadas experimentalmente em escala macroscópica. Neste trabalho, após a aplicação de cálculos DFT em conjunto com cálculos de descritores locais de reatividade baseado nas funções de Fukui e o modelo da análise da região de recobrimento da ligação química, constatou-se que a análise da integral de repulsão eletrônica de recobrimento J na região da ligação Pt-T nos complexos trans-Pt[(NH₃)₂T(H₂O)]_n⁺ (T=H₂O, NH₃, F⁻, Cl⁻, CN⁻, CO, CH₃⁻), podem apresentar uma nova interpretação do efeito e influencia trans a partir de um parâmetro eletrônico. Adicionalmente foi constatado que a aplicação de algoritmos supervisionados de machine learning para a construção de modelos preditivos, como o desenvolvido por meio de um modelo de regressão linear, trouxe aproximações em muito bom acordo da energia livre de Gibbs de ativação em função do parâmetro estrutural, como as distâncias de ligação Metal-Ligante.

Palavra-chave: Complexos de Platina (II), Cálculos DFT, Efeito Trans.



ABSTRACT

Ligand exchange reactions in quadratic-plane Pt(II) complex represent one of the most well-established mechanisms in inorganic chemistry, where characteristics such as stereochemistry of the products generated as well as the activity of these compounds can be rationalized based on the concepts of *trans influence* and *trans effect*. The trans effect is an effect of essentially kinetic nature, in which the effect that a given L-type ligand coordinated to the metal has on the rate of substitution of the ligand in the trans position to it is measured. Much of the knowledge about these effects is based mainly on a large set of empirical measurements obtained over the years that gave rise to constructions of some chemical series of ligands ordered according to their trans effects and influences. However, from the atomic/molecular scale point of view, there are still open discussions about the real interpretation of these effects, that is, about how the electronic structures of these systems is related to the properties observed experimentally on a macroscopic scale. In this work, after the application of DFT calculations together with calculations of local reactivity descriptors based on Fukui functions and the model of chemical bond overlay region analysis, it was found that the analysis of the electronic repulsion integral of coating \mathbf{J} in the Pt-T binding region in the trans-Pt[(NH₃)₂T(H₂O)]_{n+} (T=H₂O, NH₃, F⁻, Cl⁻, CN⁻, CO, CH₃⁻), may present another interpretation of the trans effect and trans influence from an electronic parameter. Additionally, it was found that the application of supervised machine learning algorithm for the construction of predictive models, such as the one developed through a linear regression model, brought approximations in very good agreement of the Gibbs free energy of activation as a function of the structural parameter, as the Metal-Binding bond distances.

Keyword: Platinum (II) Complexes, DFT Calculations, Trans Effect.



LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Exemplos de diagramas de energia para reações genéricas

Figura 2 – a) Diagrama de energia genérico para reações dissociativas e b) Diagrama de energia genérico para reações associativas

Figura 3 – a) Reação de substituição direta do ligante X pelo ligante Y passando por um intermediário penta coordenado e b) Há uma reação de troca de ligante assistida pelo solvente.

Figura 4 – Esquema de ligação tipo π , Adaptado pelo Autor.

Figura 5 – a) Modelo direto: O modelo de Machine learning prediz as propriedades químicas baseados em um conjunto de cálculos de referencia, se houver a necessidade de outra propriedade, um modelo adicional deve ser treinado. b) Modelo hibrido: Onde todas as propriedades do estado fundamental podem ser calculados sem a necessidade da adição de outros modelos, nesse caso s funções de onda atuam como uma interface entre a química quântica e os modelos de *Machine Learning*.

Figura 6 – Estado de transição do complexo $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{CN}]^+$ aplicado para o estudo da reação de troca de moléculas de água na presença do ligante CN^- .

Figura 7 – Terminal contendo parte do código que implementa o algoritimo de *Machine Learning* com conceitos estatísticos de regressão linear Múltipla.

Figura 8 – Esquema demonstrativo para a busca da melhor taxa de aprendizado para o modelo preditivo.

Figura 9 – Mapas de densidade eletrônica para a região de recobrimento da ligação química para as ligações Pt-F e Pt-CN.



LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Perfil energético para a reação de substituição de água por água para os complexos $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{F}]^+$, em Preto, e $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{CN}]^+$, em azul calculados ao nível BP86/BS1

Gráfico 2 – Variação da integral de repulsão (Em Hartree) entre as densidades eletrônicas da região de recobrimento das ligações Pt-OH₂(Entrada) e PT-OH₂(Saída) e Pt-CN ao longo da coordenada de reação para a reação de troca de água nos complexos $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{CN}]^+$.

Gráfico 3 – Variação da integral de repulsão (Em Hartree) entre as densidades eletrônicas da região de recobrimento das ligações Pt-OH₂(Entrada) e PT-OH₂(Saída) e Pt-F ao longo da coordenada de reação para a reação de troca de água nos complexos $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{F}]^+$.

Gráfico 4 – Integral de repulsão eletrônica de recobrimento (Em Hartree) calculada para as ligações Pt-T nas respectivas estruturas de transição envolvidas na reação de substituição de água nos complexos *trans*- $\text{Pt}[(\text{NH}_3)_2\text{T}(\text{H}_2\text{O})]^{n+}$ (T=NH₃, F⁻, Cl⁻, CN⁻, CO, CH₃⁻)



LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Índices de reatividade calculados ao nível BP86/BS1 nos estados de reagente e estado de transição envolvidos na reação de troca de água no complexo $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{CN}]^+$

Tabela 2 – Comparação entre as energias livre de Gibbs de ativação em kcal/mol obtidas via predição do algoritmo supervisionado de aprendizado de máquina (Em diferentes taxas de aprendizado) e calculados via DFT



SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA	13
1.2. MECANISMOS DE REAÇÕES INORGÂNICAS	16
1.2.1 Reação de substituição de ligante	17
1.2.2 Velocidade de reação de substituição de ligantes	19
1.2.3 Classificação dos mecanismos	19
1.3 SUBSTITUIÇÃO DE LIGANTES EM COMPLEXOS QUADRÁTICOS PLANOS: EFEITO E INFLUÊNCIA TRANS	20
2. OBJETIVOS	24
2.1 OBJETIVOS GERAIS	24
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	25
3.1 QUÍMICA COMPUTACIONAL E ESTUDO DE MECANISMO DE REAÇÃO	26
3.2 TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE (DFT)	28
3.3 MODELO DE REGRESSÃO LINERAR VIA MACHINE LEARNING	31
4. PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL	34
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	38
6. CONCLUSÕES	47
7. PERSPECTIVAS FUTURAS	50
REFERÊNCIAS	51



1. INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA

As reações de troca de ligantes em complexos quadrático-planos de Pt(II) representam um dos mecanismos mais bem estabelecidos na química inorgânica, onde características como a estereoquímica dos produtos gerados assim como a atividade desses compostos geralmente podem ser racionalizadas com base nos conceitos de influência *trans* e efeito *trans* (VRANCKX, 1974; OLUSEGUN, 2020; BASOLO, 1996).

Influência trans foi definida originalmente por Pidcock (1973) e colaboradores como a capacidade que um ligante tipo **L** (espectador) em um dado complexo de coordenação possui de “enfraquecer” a ligação Metal-Ligante *trans* a ele. A *influência trans* é uma propriedade de natureza essencialmente termodinâmica que tem seu efeito usualmente associado com a análise de comprimentos de ligação, frequências vibracionais e propriedades magnéticas (deslocamentos químicos). Já o chamado *efeito trans* é um fenômeno de natureza essencialmente cinética, no qual é medido o efeito que um dado ligante tipo **L** coordenado ao metal possui na taxa de reações de substituição do ligante na posição *trans* a ele. Este efeito geralmente é avaliado a partir de medidas de constantes de velocidade, energias de ativação e leis empíricas de velocidade (HARTLEY, 1973; PINTER, 2013).

Em relação a complexos quadráticos planos de Pt(II) existe um número considerável de estudos experimentais comparando tanto a *influência trans* quanto o *efeito trans de diferentes ligantes* (VRANCKX, 1974; HARTLEY, 1973; ZUMDAHL, 1968). Parte desses estudos estabeleceu, por exemplo, que a intensidade do *efeito trans* (medido pelo aumento na taxa de substituição do ligante *trans*) segue a sequência mostrada no esquema 1.

F⁻, H₂O, OH⁻ < NH₃ < py < Cl⁻ < Br⁻ < I⁻ < SCN⁻, NO_{2⁻, Ph⁻ < PR₃, SR₂, CH_{3⁻ < H⁻, NO, CO, CN⁻, C₂H₄}}

Esquema 1: Ordenamento da intensidade do efeito *trans* em reações de substituição em complexos de Pt(II).

A elaboração de uma série química como a mostrada no esquema 1 permite que seja possível a realização de uma síntese planejada que leve à obtenção de um determinado produto desejado apenas avaliando a intensidade do *efeito trans* dos ligantes. A importância de um entendimento detalhado sobre os conceitos de *influência trans* e *efeito trans* vai além do interesse meramente acadêmico fundamental e didático. Estes



fenômenos apresentam um papel fundamental na bioatividade em meio biológico de drogas à base de Pt(II) usadas no tratamento de diferentes tipos de câncer (cisplatina, carboplatina, oxaplatina, dentre outras) (PINTER, 2013; MUKHERJEE, 2017) e na atividade e seletividade de catalisadores de Pt(II) que atuam na catálise de diferentes processos químicos (LABINGER, 2017; STILLE, 1991).

Desta forma, o entendimento detalhado das interações químicas que ocorrem entre esses complexos e diferentes ligantes é crucial para o desenvolvimento racional de novas drogas bem como para a síntese de catalisadores com propriedades catalíticas melhoradas. Essas considerações justificam o ainda existente interesse na compreensão detalhada desses fenômenos. Entretanto, um entendimento detalhado acerca desses efeitos requer dentre outras coisas a avaliação da natureza química das espécies diretamente envolvidas no processo, o que leva à necessidade de uma análise ao nível molecular sobre como as estruturas eletrônicas desses sistemas mudam ao longo da reação (PINTER, 2013; MUKHERJEE, 2017; LABINGER, 2017; STILLE, 1991).

Apesar dos avanços obtidos experimentalmente acerca do mecanismo de reações de substituição em complexos quadráticos planos de Pt(II) envolvendo diferentes ligantes, devido à alta reatividade e/ou baixa estabilidade de alguns possíveis intermediários envolvidos no mecanismo, a completa caracterização estrutural dessas espécies ainda representa um desafio do ponto de vista experimental. Os métodos experimentais não são capazes, por exemplo, de determinar de forma direta as estruturas de transição formadas ao longo da coordenada de reação, estruturas essas que são fundamentais principalmente para a compreensão do *efeito trans*, o qual é de natureza essencialmente cinética. Logo, existe uma necessidade de se obter informações estruturais ao nível molecular que possam estabelecer detalhes a respeito dos possíveis intermediários de reação, permitindo dessa forma avaliar o efeito de um dado ligante ao longo de todo o processo reacional (TSIPSIS, 2020; OLUSEGUM, 2020).

De modo a complementar os estudos experimentais, o uso de métodos de química computacional pode gerar informações importantes relacionadas aos efeitos das interações entre diferentes ligantes e o centro metálico que ocorrem durante a reação incluindo os possíveis estados de transição. Estudos computacionais ainda podem fornecer informações sobre as barreiras energéticas envolvidas na reação, fornecer subsídios para se entender e quantificar de maneira direta a influência eletrônica do metal e



dos ligantes sobre o processo global, investigar a influência do meio solvente sobre a distribuição de produtos, estabilidades relativas, caracterizações espectroscópicas, determinação de propriedades magnéticas, dentre outras (NEESE, 2006; HARVEY, 2019).

Existe uma série de estudos computacionais envolvendo a quantificação tanto da *influência trans* quanto do *efeito trans* em reações de substituição em complexos quadrático planos de Pt(II) (ZUMDAHL, 1968; CHVAL, 2008; RIGAMONTI, 2010; TSIPSIS, 2019). Esses estudos têm contribuído significativamente para a compreensão detalhada desses fenômenos, principalmente no que diz respeito a tentativa de construir uma interpretação desses conceitos a partir de uma quantidade obtida ao nível molecular. Assim, tem sido gerado certo volume de dados que tentam relacionar a *influência* e o *efeito trans* observada experimentalmente com propriedades como a capacidade de doação σ e retrodoação π dos ligantes. Embora essas análises venham auxiliado na melhor interpretação desses fenômenos, ainda não se tem estudos sistemáticos que tenham estabelecido uma correlação clara dessas propriedades obtidas computacionalmente com propriedades termodinâmicas e cinéticas obtidas experimentalmente. Além do fato de que quantidades como doação σ e retrodoação π não são grandezas que possam ser obtidas de maneira direta do ponto de vista experimental, o que de certa forma complica sua interpretação. Com o intuito de contribuir para uma melhor compreensão dos conceitos de *influênciatrans* e *efeito trans* em complexos de Pt(II), este trabalho teve como proposta central dois pontos: (I) aplicar a teoria do funcional da densidade (JONES, 2015) em conjunto com o formalismo de Fukui (FIEVEZ, 2008) para calcular descritores moleculares locais e globais de reatividade em complexos de Pt(II) com diferentes ligantes (ver esquema 1). A vantagem desses descritores locais e globais frente a conceitos como doação σ e retrodoação π é o fato de permitir a obtenção, em alguns casos, de quantidades relacionadas com grandezas que podem ser acessadas de modo direto do ponto de vista experimental, tais como energia de ionização, afinidade eletrônica e eletronegatividade. Aqui também é de interesse deste trabalho a aplicação do modelo de recobrimento da região da ligação química desenvolvido recentemente, onde uma das grandezas obtidas é a polarizabilidade molecular, o qual pode ser decomposta em termos parciais permitindo avaliar a contribuição individual de cada ligante. (II) Uma vez que esses cálculos computacionais dão origem a uma quantidade de grandezas que se deseja relacionar com dados experimentais (macroscópicos), acaba ficando complicado obter uma correlação clara entre teoria e experimento que ajude na elaboração de uma interpretação direta dos



conceitos de *influência* e *efeito trans* a partir dessas quantidades obtidas teoricamente. Assim, este trabalho propõe o uso de algoritmos de *machine learning* para a construção de modelos estatísticos que serão usados para buscar um entendimento detalhado sobre correlações entre as propriedades calculadas no ponto (I) e dados cinéticos e termodinâmicos, obtidos tanto teoricamente quanto experimentalmente, para que seja possível avaliar mais claramente como essas quantidades se relacionam e com isso fornecer uma melhor interpretação sobre influência e efeito trans.

1.2. MECANISMOS DE REAÇÕES INORGÂNICAS

A química dos compostos de coordenação é bem característica e diversa, conferindo a estes compostos propriedades marcantes no campo da catálise química e da química de materiais. Parte da diversidade química desses compostos tem como origem o fato destes poderem apresentar diferentes geometrias, o que garante uma maior possibilidade de configuração de seus ligantes ao redor dos centros metálicos (ATKINS, 2010).

Antes de adentrar mais profundamente no estudo dos mecanismos reacionais, vale ressaltar a importância da teoria do estado de transição, que descreve as reações químicas como sendo um conjunto de etapas, que definem uma rota, iniciando no ponto onde a estrutura possui menos energia, os reagentes, passando por estruturas de maior energia, estados de transição e intermediários, para chegar a outro estado de energia mínima, denominado produtos da reação. Desta forma, é possível analisar a reatividade de compostos analisando as mudanças energéticas ao longo do avanço da reação (MIESSLER, 2014).

A figura 1 apresenta diagramas genéricos que mostram a variação da energia ao longo de uma dada coordenada de reação. Em (a) e (b) é possível observar reações com constantes de equilíbrio de valor alto, uma vez que a variação da energia livre de Gibbs da reação (ΔG) é negativo, o que indica que essas duas reações ocorrem de forma espontânea, sem a necessidade de interferência exterior. Em (b), é possível observar uma estrutura de mínimo local de energia, que representa um intermediário de reação. Em (c) é ilustrado uma reação rápida (baixa energia de ativação), mas que possui uma constante de equilíbrio baixa, já que possui um ΔG positivo (MIESSLER, 2014). Isso mostra que de posse de um diagrama de energia em função da coordenada de reação é possível quantificar os aspectos cinéticos e termodinâmicos de uma reação química. Destacando que a obtenção dessas propriedades é fundamental para uma análise sobre a reatividade química.

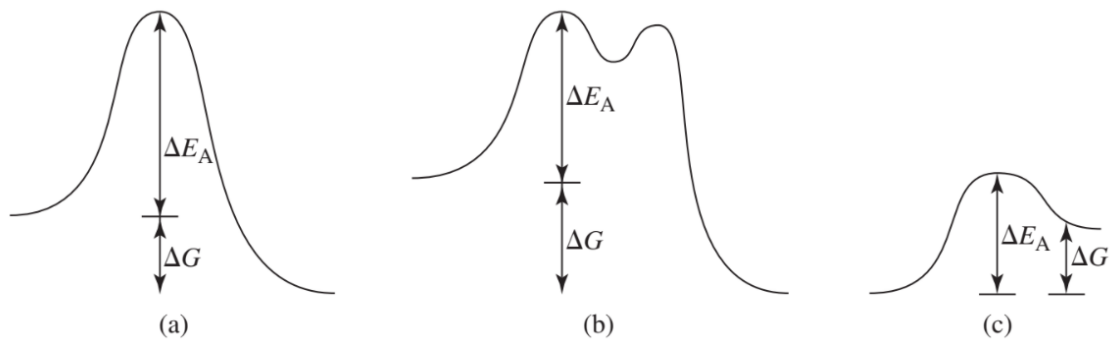
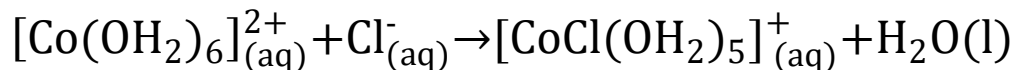


Figura 1: Exemplos de Diagramas energéticos; Miessler, 2014

1.2.1 Reação de substituição de ligante

A mais fundamental das reações que pode ocorrer num composto de coordenação é a reação de troca de ligantes. Esta reação pode ser interpretada com base na teoria de ácidos e bases de Lewis, onde uma base de Lewis **Y**, grupo de entrada, desloca outra base **X** de um ácido de Lewis (neste caso o centro metálico), o grupo abandonador. Um exemplo desse tipo de reação decorre da substituição de uma molécula de água por um íon cloreto no complexo de cobalto $[\text{Co}(\text{OH}_2)_6]^{2+}$ conforme mostrada na equação química abaixo.



Equação 1: Reação de substituição do ligante água por um íon cloreto; Atkins, 2010

As reações de substituição de ligante representam uma etapa importante em muitas reações em complexos. Diante de tal grau de importância, esses mecanismos são alvos de inúmeros estudos para uma maior compreensão. Langford e Gray já descreveram uma grande gama de possibilidades presentes para as reações de substituição. (ATKINS, 2010; MIESSLER, 2014).

Há duas categorizações para os mecanismos de substituição, mecanismos estequiométricos, onde caracterizamos os mecanismos de dissociação **D**, associação **A** e troca **I**. Quando há a distinção entre mecanismos entre os processos de ativação que são associativos ou dissociativo, categorizamos-los como mecanismos íntimos. A ativação dissociativa ocorre quando o ligante de entrada possui um pequeno grau de assistência na reação, é o caso da Troca dissociativa **I_d**. Já quando o ligante se acopla ao centro metálico antes da completa dissociação do grupo abandonador, temos uma troca associativa **I_a**. Na



figura 2, podemos observar o grau de dificuldade em distinguir o mecanismo envolvido ao considerar apenas os perfis de energia da reação. Na figura (a) podemos observar o perfil para uma reação com mecanismos dissociativo, que gera um intermediário com menor número de coordenação que o composto inicial, e na figura (b), podemos observar o perfil energético para um mecanismo associativo. Podemos ver pela semelhança entre os perfis que a diferenciação entre esses dois tipos de mecanismos é de grande dificuldade. Dentre os classificados pelos mesmos, é possível observar ao comparar os tipos de mecanismos, que em um extremo ocorre a total dissociação do ligante abandonador, gerando no meio reacional um composto intermediário com um menor número de coordenação, em contrapartida, no outro extremo é possível observar que há a associação de um grupo de entrada antes da dissociação do grupo abandonador, gerando um intermediário com maior número de coordenação que o composto inicial (ATKINS, 2010; MIESSLER, 2014).

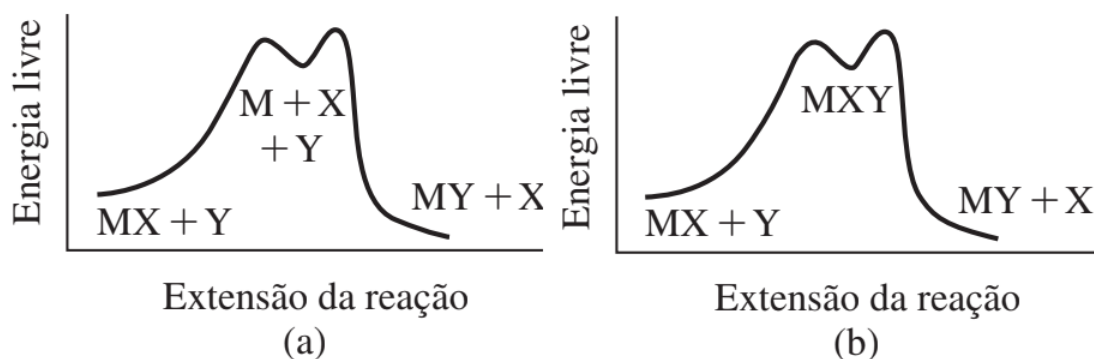


Figura 2: Perfis de energia para reações dissociativas e associativas. MIESSLER, 2014

A contraponto da abordagem de Lewis para descrever mecanismos de troca de ligantes, deve-se também tomar a importância das influências geradas pelos grupos envolvidos na reação. A natureza dos ligantes assume uma importância fundamental para a determinação da velocidade das reações. A identidade do ligante de entrada possui uma maior influência sobre a lei de velocidade da reação, e as constantes de equilíbrio para as reações de deslocamento podem ser adotadas para a formulação de uma que mensura a força de sua base de Lewis, todavia uma categorização diferente pode ser encontrada ao se considerar as velocidades com as quais as bases deslocam um centro metálico. Portanto, por análises cinéticas, é interessante reavaliar as reações por meio dos termos cinéticos de nucleofilicidade. As mudanças observadas no deslocamento do equilíbrio químico referenciam o deslocamento do ligante como substituição nucleofílica (ATKINS, 2010).



1.2.2 Velocidade de reação de substituição de ligantes

As taxas de reação são tão importantes quanto os equilíbrios reacionais em química de coordenação. A taxa na qual um complexo reage para formar outro é fundamentada na altura da barreira de ativação do processo. Complexos reativos são os que realizam a troca de ligantes no intervalo de tempo de mistura dos reagentes, complexos lábeis, possuem uma barreira de ativação fácil de superar. Já aqueles que possuem um intervalo de tempo maior para reagirem são os não lábeis, mais comumente chamados de “inertes”, pois possuem uma maior barreira de ativação para atingirem o estado de transição. É necessário diferenciar termos cinéticos com os de descrições termodinâmicas, como estável e instável, pois as interpretações realizadas para o estudo reacional abordam tanto a cinética quanto a termodinâmica envolvida na reação. (ATKINS, 2010; MIESSLER, 2014)

Duas generalizações podem ser assumidas antes de se entrar em maiores detalhes sobre as reações de complexos: 1) complexos que não possuem um fator adicional para fornecer uma maior estabilidade se encontram entre os mais lábeis. Qualquer adicional na estabilidade de um composto complexo é resultante de um aumento na barreira energética de ativação, levando a uma diminuição na labilidade. 2) A segunda generalização que pode ser assumida, decorre de que íons muito pequenos frequentemente são menos lábeis, pois possuem maiores forças de ligação entre a ligação Metal-Ligante (ATKINS, 2010).

1.2.3 Classificação dos mecanismos

Os mecanismos de reação são caracterizados por uma sequência de etapas elementares que ocorrem para encaminhar os reagentes até os produtos. Uma vez que um mecanismo é caracterizado, os esforços se voltam para analisar o processo de ativação da etapa que vai definir a lei de velocidade da reação. Há diversos exemplos onde a etapa que define a velocidade reacional é a única informação disponível (ATKINS, 2010).

O primeiro passo num estudo cinético de uma reação é a análise de como a velocidade da reação é afetada pela concentração de reagentes presentes. Essa abordagem leva a identificação das leis de velocidade, equações diferenciais que governam a taxa de concentração dos reagentes e dos produtos envolvidos na reação. Em esquemas de reações sequenciais simples, apenas uma etapa da reação governará a taxa de consumo dos reagentes e assim será a que empregará maior influência para obter-se a lei de velocidade. Todavia,



geralmente, todas as etapas envolvidas na reação contribuem para a formulação da lei de velocidade. Diante da constatação desses fatos, três mecanismos de reação geralmente podem ser identificados, dentre eles há um conjunto dissociativo, que corresponde a uma sequência reacional onde um composto coordenado intermediário reduzido é formado pela saída do grupo abandonador. Um mecanismo chamado de associativo, que envolve a formação de um intermediário com maior número de coordenação que o complexo inicial e por fim, um mecanismo de troca (Intercâmbio), que ocorre em uma única etapa, onde o grupo abandonador é dissociado do centro metálico ao mesmo tempo em que o grupo de entrada se associa a esfera de coordenação, formando um estado de transição (ponto de máximo energético na coordenada da reação), mas não um intermediário (ponto de mínimo local). A distinção entre os mecanismos de associação e troca geralmente é definida se o intermediário possui tempo de meia-vida o suficiente para ser detectável ou não (ATKINS, 2010).

Uma possível evidência para identificar qual mecanismo age sobre uma reação, decorre da capacidade de isolar um intermediário em outra reação relacionada ou sob condições diferentes. Se uma argumentação por extrapolação para condições reais sugere a existência de um intermediário durante o processo de reação, então o caminho de associação pode ser definido. Um segundo indício para a presença de um intermediário na reação decorre da observação de uma alteração estereoquímica, que implica que o intermediário permaneceu por um intervalo de tempo suficiente para um rearranjo (ATKINS, 2010).

1.3 SUBSTITUIÇÃO DE LIGANTES EM COMPLEXOS QUADRÁTICOS PLANOS: EFEITO E INFLUÊNCIA TRANS

Por serem compostos de geometria bem definida, compostos quadráticos planos apresentam certa facilidade de interpretação de resultados, já que em sua grande maioria as mudanças presentes se darão por meio da substituição de um determinado ligante por outro. Todavia, ainda é possível notar uma grande variedade nas velocidades de reação para compostos diferentes, geralmente determinados pela identidade dos ligantes envolvidos no processo, tanto o ligante de saída quanto o de entrada. Podemos observar pela figura 3, reações de complexo quadrado planar que possuem intermediários pentacoordenados, onde em a, há a associação direta do ligante de entrada **Y** antes da dissociação do grupo abandonador **X**, caracterizando uma substituição por associação. Já em b podemos observar a associação de uma molécula do solvente presente no meio reacional, que atua para auxiliar a



dissociação do grupo abandonador **X**, para só após o grupo de entrada **Y** se associar ao centro metálico (MIESSLER, 2014).

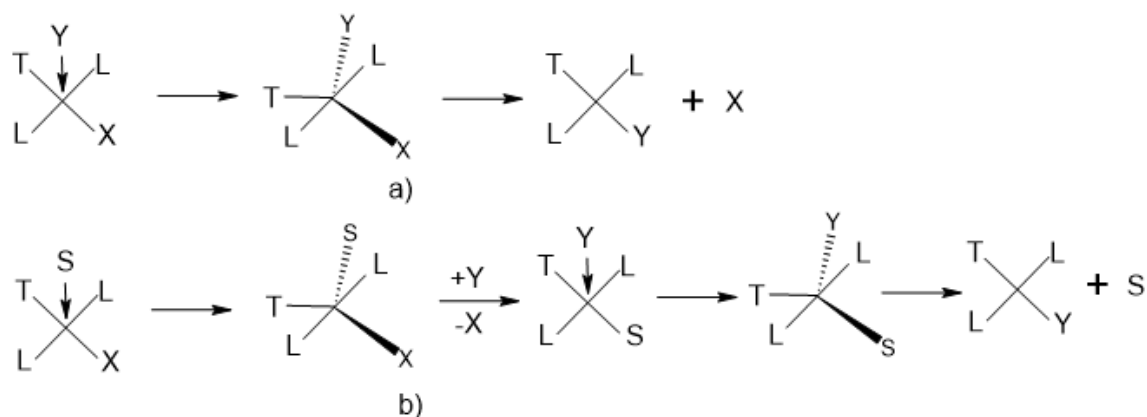


Figura 3: Mecanismos de troca em compostos quadráticos planos. a) Substituição direta por Y, b) Substituição assistida por solvente; Adaptado do MIESSLER pelo Autor, 2022.

Mediante a grande gama de estudos realizados em compostos de platina, geralmente seus compostos fornecem uma grande variedade de informação sobre a análise das características referentes aos diversos estados reacionais. Geralmente, reações de substituição de troca de ligantes em compostos de geometria quadrática plana são tidas como associativas, gerando intermediários com um número de coordenação maior. Dois mecanismos desses podem ser observados na figura 3, onde o estado intermediário assume uma geometria aproximada de bipirâmide trigonal (MIESSLER, 2014).

Um dos efeitos que tendem a gerar uma grande influência sobre as reações de substituição de ligantes é encontrado no chamado *efeito trans*, que consiste na capacidade de um ligante espectador **T**, trans ao ligante de saída, tem em influenciar na taxa de substituição do ligante de saída. É assumido na literatura, que o efeito atua por meio de duas grandes influências distintas: Uma que se é observado no reagente, e outra que é observado no estado de transição (ATKINS, 2010; PINTER, 2013; TSIPIIS, 2020).

Estudos realizados fornecem dados sobre as influências que os ligantes **T** podem realizar, no estado fundamental, por exemplo, o ligante **T** possui a capacidade de influenciar em características como o tamanho da ligação química entre o centro metálico e o ligante de saída, a constante da força de alongamento e a ressonância magnética nuclear. Esses efeitos sobre as propriedades do estado fundamental geralmente são chamados de *influência trans*.

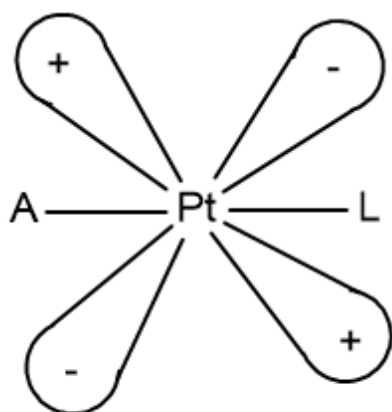


Uma análise termodinâmica, nos mostra que a coordenação de um ligante **T** em um íon metálico afeta diretamente a variação da energia livre consequente à substituição de um ligante de saída por um ligante de entrada tanto no composto inicial como no produto da reação. E por fim uma análise cinética fornece que a presença de um ligante **T** afeta diretamente a barreira energética entre os estados fundamentais e estado de transição (HARTLEY, 1973; PINTER, 2013; TSIPIS, 2020).

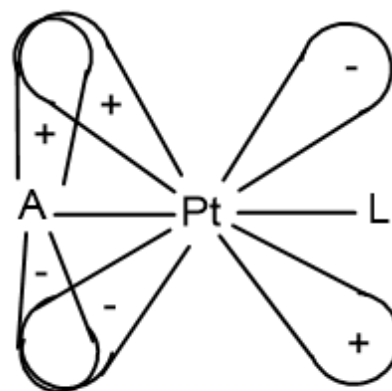
Abordagens mais atuais acerca do *efeito trans* enfatizam os efeitos do ligante de saída na energia do composto complexo ativado para ambos os ligantes **T**, tanto de ligação π se ligação σ . Os estudos realizados para analisar a influência do *efeito trans e da influência trans* em compostos quadráticos planos de Pt(II) gerou uma serie de ligantes **T** que mede a habilidade labilizadora do ligante **T**. A partir da formulação da série de ligantes **T**, outros estudos realizados com a finalidade de analisar os ligantes foram realizados por métodos de infravermelho, ressonância magnética nuclear e raios-x. Os resultados obtidos possuíam muita similaridade (ZUMDAHL, 1968; PINTER, 2013).

Em princípio, do ponto de vista de estrutura eletrônica, o efeito trans pode ser racionalizado com base no modelo de ligação σ e π . Ambos os efeitos contribuem para a influência de um ligante **T** nas propriedades da ligação Metal-Ligante de saída em complexos de geometria quadrática plana. A abordagem sobre o *efeito trans* σ ou a teoria de polarização, considera que a origem do efeito é principalmente eletrostática e transmitida por meio das ligações σ , carregado a densidade eletrônica presente nas ligações σ presente na molécula, levando a estabilização mais fácil do grupo de saída, o tornando em um melhor grupo abandonador. Em um composto quadrático plano com 4 ligantes iguais, a polarização de cada ligante não exercerá uma influência no íon metálico, porém se um ligante diferenciar dos outros, sendo mais polarizável, então ele irá influenciar ao gerar um dipolo induzido e a distribuição de densidade eletrônica irá se deslocar através das ligações σ na direção do ligante de saída (PINTER, 2013; HARTLEY, 1973).

Já a abordagem sobre o *efeito trans* via ligação do tipo π , se baseia na capacidade em que um ligante **A** (Figura 4) contendo um orbital vazio de simetria π , possui de conseguir captar a densidade eletrônica no orbital d mais distante do ligante **T**. Essa característica possui influência direta nas propriedades do estado fundamental para a ligação metal-ligante que envolva uma ligação π (PINTER, 2013; HARTLEY, 1973).



Não forma ligações Pi



Forma ligações Pi

Figura 4: Representação esquemática do mecanismo de ligação π para o efeito Trans; Adaptado do HARTLEY pelo Autor, 2022

Apesar da bem aceita interpretação do efeito trans a partir de medidas cinéticas, para se conseguir uma completa compreensão sobre este efeito, é crucial se tentar entender a natureza química da interação Metal-Ligante ao longo da coordenada de reação, avaliando em cada ponto a contribuição tanto dos ligantes espectadores quanto “atores”. Diante disso é de interesse a quantificação deste efeito através de uma análise mais simples do que, por exemplo, a análise de plots de orbitais (os quais não representam um observável físico). Uma propriedade interessante de ser usada para este fim seria, por exemplo, a densidade eletrônica. Assim, neste trabalho, foi utilizado a teoria do funcional da densidade em conjunto com o recém-desenvolvido modelo de recobrimento da ligação química para tentar propor uma nova interpretação para o efeito trans em complexos quadrático planos de Pt(II).



2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

O objetivo central que norteia esse trabalho é contribuir para uma melhor compreensão acerca dos conceitos da *influência trans* e *efeito trans* em reações de substituição de ligantes em complexos quadráticos planos de Pt(II). Utilizando para este fim métodos da teoria do funcional de densidade (DFT – *Density Functional Theory*) em combinação com algoritmos de *Machine Learning*, como será descrito mais à frente.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- (1) - Realizar cálculos de estrutura eletrônica utilizando a teoria do funcional da densidade para obter parâmetros estruturais, eletrônicos e energéticos dos complexos *trans*-Pt[(NH₃)₂T(H₂O)]ⁿ⁺ (T=H₂O, NH₃, F⁻, Cl⁻, CN⁻, CO, CH₃⁻).
- (2) - Estudar o mecanismo de reação de troca do ligante H₂O nos complexos *trans*- Pt[(NH₃)₂T(H₂O)]ⁿ⁺ (T=H₂O, NH₃, F⁻, Cl⁻, CN⁻, CO, CH₃⁻).
- (3) - De posse das propriedades obtidas em (1), a etapa seguinte é a realização de cálculos utilizando a teoria do funcional da densidade em conjunto com o formalismo de Fukui e o modelo da análise da região de recobrimento da ligação química para calcular descritores locais de reatividade para propor uma nova interpretação para a *influência* e *efeito trans* nos complexos *trans*-Pt[(NH₃)₂T(H₂O)]ⁿ⁺ (T=H₂O, NH₃, F⁻, Cl⁻, CN⁻, CO, CH₃⁻).
- (4) - Aplicar algoritmos de *machine learning* para construir um modelo estatístico de regressão linear múltipla que será utilizado para avaliar os dados teóricos obtidos nas etapas (1) e (2) buscando encontrar correlações entre esses parâmetros e de como estes estão relacionados com a interpretação dos conceitos de *influência trans* e *efeito trans*. Além de também visar a construção de um modelode *machine learning* que seja capaz de prever a *influência* e o *efeito trans* de outros ligantes fora da série usada para o aprendizado da máquina.



3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Com a necessidade de compreender cada passo dos mecanismos reacionais, e o desenvolvimento da química quântica, novas formas de elucidar os processos foram desenvolvidas. Por meio de cálculos complexos que caracterizam cada pequeno movimento, vibração e característica atômica, houve um avanço significativo para os químicos teóricos.

Diante dos avanços tecnológicos realizados pela humanidade, novas ferramentas foram desenvolvidas para auxiliar na elucidação dos processos químicos. Contando agora com a capacidade de analisar por meio de simulações, uma nova área da química surgiu, utilizando o poder computacional e a capacidade de solucionar cálculos mais complexos em menor tempo.

A química computacional, às vezes chamada de química teórica é um campo da química que pode ser tanto um campo já antigo quanto novo, pode ser conhecido como um campo antigo já que sua fundação tem origem no desenvolvimento da mecânica quântica, todavia é jovem por necessitar de um desenvolvimento tecnológico imenso para a aplicação de seus métodos. Sendo o computador digital a ferramenta primária para o desenvolvimento das metodologias utilizadas pelos químicos computacionais, os trabalhadores da área têm se aproveitado do crescimento tecnológico exponencial para desenvolver e aplicar novas metodologias teóricas em um nível proporcional ao crescimento tecnológico (CRAMER, 2004).

Agora com ferramentas mais precisas para se realizar estudos teóricos, novas formas de se quantificar diversos efeitos foram desenvolvidas. Todavia, com o surgimento de novas teorias para se analisar os efeitos, houve a necessidade de se atualizar para se adaptar a linguagem computacional. Unindo a alta capacidade de processamento presente nos computadores digitais, e desenvolvendo um largo conjunto de funções, por meio de algoritmos e programas, o Químico computacional possui uma vantagem ao realizar certos estudos.

Porém o desenvolvimento deste novo campo de estudo não releva a necessidade de realização experimental, muito pelo contrário, os estudos realizados através da química computacional buscam validar e compreender os efeitos observados experimentalmente. De tal forma que a união entre o experimental e o teórico nunca foi tão produtivo.

Dados empíricos auxiliam ao químico computacional a montar o conjunto base para o início de suas simulações e podem servir para alimentar sistemas que possam generalizar as



previsões, tornando assim os estudos mais ampliados diante de um determinado efeito observado (CRAMER, 2004).

A modelagem computacional de sistemas inorgânicos ainda apresenta diversos aspectos desafiadores. As presenças de íons metálicos com diferentes números de oxidação e estados de spin requerem a utilização de metodologias que sejam capazes de descrever de forma acurada os estados eletrônicos de menor energia, uma vez que propriedades estruturais, termodinâmica, cinética e conseqüentemente a reatividade desses sistemas é alterada em função de suas próprias estruturas eletrônicas. Diante disso, diversos métodos químicos quânticos vêm sendo aplicados nos estudos de reações envolvendo complexos de coordenação contendo metais de transição, métodos esses que apresentam uma grande precisão em seus resultados, quando comparados aos resultados obtidos de forma empírica (SCHÜTT, 2019; ELTON, 2019).

3.1 QUÍMICA COMPUTACIONAL E ESTUDO DE MECANISMO DE REAÇÃO

Sendo um campo da química teórica com grande capacidade de desenvolvimento, a química computacional se utiliza de modelos matemáticos e teorias físicas já estabelecidas, para analisar efeitos químicos. Essa área já vem sendo aplicada para analisar e auxiliar na compreensão em outros campos da química. A união dos dados observados experimentalmente com a aplicação do poder computacional para analisar os processos envolvidos gerou efeitos bastante satisfatórios, como os trabalhos realizados por Olusegun (2020), Tsipis (2020) entre outros.

Campos tradicionais da química já aplicam métodos computacionais em seus estudos, Alguns exemplos dos empregos dessas metodologias, em físico-química em estudos envolvendo as propriedades termodinâmicas de gases, interpretação de espectros moleculares, determinação de propriedades estruturais; em Química orgânica em estudos de estabilidade relativa de isômeros, caracterização de intermediários, compreensão de mecanismos de reação, estudo de compostos aromáticos; em Química inorgânica nos estudos da teoria do campo ligante, no estudo de íons complexos de metais de transição, catálises homogêneas e heterogêneas, processos de adsorção; em química analítica para métodos espectroscópicos de análise, em estudo de compostos de interesse ambiental e na Bioquímica na análise



conformacional de proteínas, macromoléculas e enzimas, estudos da interação entre enzimas-substratos, processos sob efeito de solventes entre outros (MORGON, 2001).

Uma das grandes provas desse efeito decorre do aumento de trabalhos acadêmicos desenvolvidos no campo da química teórica. Algumas características podem ser motivações para esse fato, tais como crescimento da comunidade científica, popularização de pacotes computacionais de química teórica, implementação de algoritmos matemáticos e métodos teóricos mais eficientes e nos equipamentos com melhor capacidade de processamento, poder computacional e a valor mais acessível (MORGON, 2001).

Sendo um ramo amplamente utilizado na indústria farmacêutica para avaliar o comportamento e interação de drogas em potencial contendo biomoléculas, a química computacional fornece um amplo conjunto de ferramentas para auxiliar a acelerar no cálculo de geometrias moleculares, taxas e equilíbrios, espectros e outras propriedades físicas. Dentre os métodos mais comumente investigados por química computacional se encontram: Geometrias moleculares, analisando os formatos das ligações moleculares, seus comprimentos, ângulos e outras propriedades. Energia das moléculas e estados de transição, avaliando quais isômeros são mais favorecidos no equilíbrio e a velocidade de uma determinada reação. Em reatividade química, é bastante empregada, por exemplo, para a análise da concentração dos elétrons, em centros nucleofílicos, e onde eles devem se movimentar, em centros eletrofílicos. Uma aplicação particularmente útil é na análise do modo de ação de um catalisador (LARBINGER, 2016; HARVEY, 2019). É empregado também para calcular espectros Infravermelho, ultravioleta e de ressonância nuclear magnética, que em caso de moléculas desconhecidas, auxilia em deduzir sua conformação espacial; Em análises da interação de um substrato com uma enzima, auxiliando em como a molécula se acopla em um sítio ativo enzimático é de grande valor no desenvolvimento de novas drogas; e por fim ao analisar as propriedades físicas de substâncias, que dependem das propriedades individuais da substância analisada e como elas interagem no material em grandes quantidades (LEWARS, 2016).

Em conjunto com todas as facilidades proporcionadas pelo desenvolvimento computacional, pela facilidade de troca de informação garantida pela internet e juntando com a grande gama de teorias desenvolvidas previamente. A química computacional apresenta dois ramos bem estabelecidos: o ramo de métodos de mecânica molecular (MM), que utiliza como parâmetros a energia total de um sistema molecular, relacionada com contribuições



oriundas da vibração de uma ligação covalente, deformação angular, rotações presentes nas ligações, as já bem estabelecidas interações de van der Waals e eletrostáticas são calculadas por meio de modelos matemáticos pré-definidos empregando parâmetros obtidos de forma empírica para cada sistema estudado. E os métodos de química quântica, que se fundamenta em soluções aproximadas para a equação de Schroedinger (CRAMER, 2004).

Sendo desenvolvida nos últimos anos, um dos métodos mais bem utilizados atualmente é a Teoria do Funcional de Densidade. Suas abordagens são empregadas para diversos estudos, em uma busca por estudos realizados no campo da química computacional, grande maioria deles contém a DFT como sendo um dos termos chave. Diante de tal fato, esse trabalho utilizou da DFT para investigar o efeito trans nas reações de substituição em complexos quadrados planar de Platina (II) (MORGON, 2001; JONES, 2015; ELTON, 2019).

3.2 TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE (DFT)

Dentre as diversas teorias desenvolvidas pela química computacional, a teoria do funcional de densidade (DFT), vem sendo uma das mais utilizadas, tal fato decorre de seus funcionais serem mais precisos e seus códigos são mais amigáveis ao usuário. Seu desenvolvimento levou a uma grande mudança o campo teórico com metais e transição como objeto de estudo. O desenvolvimento dos funcionais mais precisos levou a uma explosão no número e na amplitude de aplicações do método. Por exemplo, buscas na literatura revelam um grande número de publicações com DFT, Funcional de Densidade ou B3LYP (Funcional de densidade mais popular) como palavras-chave ou nos títulos dessas publicações. Suas metodologias são empregadas como uma ferramenta bem aceita na análise de estruturas, ligações reatividade e propriedades, e são bastante utilizadas tanto por grupos especializados computacionalmente quanto grupos experimentais (HARVEY, 2006; JONES, 2015).

A teoria do funcional de densidade, DFT, já foi amplamente descrita na literatura por meio de revisões e livros. Sua ideia central é que a energia de um sistema é composta por elétrons, que podem ser descritos por meio do funcionário $E[\rho]$ da função de densidade eletrônica. Fundamentada nos teoremas de Hohenberg-Kohn, que mostra que a densidade do estado fundamental define exclusivamente o sistema e que a densidade pode também derivar de uma variação de procedimento. De toda forma, o funcional não é totalmente claro. Na prática o funcional é definido pela equação abaixo.



$$E[\rho] = \int v(r)\rho(r)dr + J(\rho) + T_s(\rho) + E_{xc}(\rho)$$

Equação 2: Equação para energia de um sistema. Relaciona interações eletromagnéticas, energias de Coulomb, aproximação da energética cinética e o funcional de correlação de troca; HARVEY, 2006.

A expressão de energia obtida na equação acima, leva a um conjunto de equações que foram utilizadas para definir a forma dos orbitais e assim expandir a densidade. Esse conjunto de equações é a base de todas as aplicações da DFT modernas. A resolução desse conjunto de equações, as equações de Kohn-Sham, leva em princípio à energia e densidade correspondentes do sistema estudado. A precisão do estudo depende da forma dada ao funcional de correlação de troca.

Na primeira geração dos funcionais de correlação de troca, a energia era obtida puramente por uma integral local sobre a densidade, como na equação abaixo. Nela é introduzido separadamente termos de troca e correlação locais $\epsilon_x\{\rho\}$ e $\epsilon_c\{\rho\}$, que correspondem a funções que dependem exclusivamente no valor escalar de densidade eletrônica em um determinado ponto no espaço.

$$E_{xc}[\rho] = \int [\epsilon_x\{\rho(r)\} + \epsilon_c\{\rho(r)\}]\rho(r)dr$$

Equação 3: Equação descritiva do funcional de correlação de troca de primeira geração. HARVEY, 2006.

Na segunda geração dos funcionais de correlação de troca, incluem não só as funções do escalar de densidade no integrando da equação acima, mas também inclui as funções do gradiente de densidade. Embora possam ser dadas as razões teóricas fundamentais para a inserção dos termos de gradiente, uma boa justificativa se fundamenta no fato de que o funcional de energia esperado seja diferente em regiões que circundam os núcleos (Onde a densidade pode variar rapidamente) e em regiões mais distantes dos núcleos (Onde a densidade varia mais lentamente). Muitos métodos para a definição de funcionais de correlação de troca por aproximação gradiente generalizada existem. Alguns são definidos como correções à funcionais de correlação e troca, incluindo efeitos locais e não locais. Por exemplo, um dos funcionais mais populares de troca foi proposto em 1988 por Becke, como pode ser visualizado abaixo.



$$E_X\{\rho\} = - \sum_{\sigma} \rho_{\sigma}^{\frac{1}{3}} \left(\frac{3}{2} \left(\frac{3}{4\pi} \right)^{\frac{1}{3}} \right) + \frac{\beta X_{\sigma}^2}{(1 + 6 \beta x_{\sigma} \sinh^{-1} x_{\sigma})}$$

Equação 4: Equação do Funcional de troca definido por Becke, HARVEY. 2006

Esse funcional foi desenvolvido com o intuito de reproduzir os comportamentos corretos do potencial de Coulomb. Como podem ser notados funcionais DFT utilizam um tratamento clássico para interações elétron – elétron que incluem efetivamente repulsão entre um elétron e ele mesmo. Essa autointeração é corrigida pela parcela de troca do funcional. Diversos outros funcionais de troca corrigidos por gradiente foram propostos, diferem dos apresentados na equação 4 pelo número de parâmetros que utilizam, as propriedades físicas para as quais os parâmetros foram ajustados, restrições físicas que foram aplicadas a natureza das soluções e outras considerações de design. Quando se considera os diferentes funcionais de densidade globais que podem ser obtidos ao combinar um determinado funcional e troca não-local (ou local) com um determinado funcional de correlação, já é claro a grande abrangência da abordagem da aproximação do gradiente generalizado, abordando uma grande gama de métodos DFT. No entanto os funcionais da aproximação do gradiente generalizada geram um grande aumento na precisão quando comparado ao método da aproximação de densidade local, garantindo assim uma ampla precisão semi-quantitativa para uma grande gama de problemas em química e ciências de materiais, sendo essa uma grande característica dessa abordagem.

Até então seguimos uma abordagem aos apresentarmos os funcionais de correlação de troca ao passo que sua precisão vai aumentando, iniciando primeiro pela aproximação de densidade local e chegando a aproximação do gradiente generalizada. Subindo nessa escala, o próximo degrau inclui mais duas funções de densidade em cada ponto no espaço, ou seja, um Laplaciano da densidade total (ou das densidades de spin up e – spin down) e a soma das densidades de energia cinética nos orbitais de Kohm-Sham ψ . O primeiro dos termos é instintivamente esperado, já que decorre naturalmente correspondendo ao próximo termo da equação de Taylor.

$$\varepsilon\{\rho\} = \varepsilon\{\rho_{\sigma}, \nabla\rho_{\sigma}, \nabla^2\rho_{\sigma}, \sum_i^{occ} |\nabla\psi_{i\sigma}|^2\}$$

Equação 5: Funcional da densidade de energia cinética; Harvey, 2006.



Justificando-se teoricamente a utilização do segundo termo decorre do fato de permitir várias restrições a serem colocados mais facilmente ao funcional. Entretanto, devido a complexidade extra envolvida nesses funcionais, eles não apresentam um aumento significativo na precisão quando comparados ao funcional da aproximação do gradiente generalizada.

O emprego de funcionais de troca local e correlação leva a superestimativas das energias de atomização, isso sugere que um tratamento combinado entre os métodos de funcional de gradiente generalizado e de Hartree-Fock possa conduzir a resultados termoquímicos melhores, este é realmente o caso. É possível apresentar argumentos teóricos sofisticados baseados na fórmula adiabática em favor do uso dos funcionais resultantes, são chamados de “híbridos”. Funcionais sofisticados híbridos foram desenvolvidos, dentre eles o funcional B3LYP, um dos mais populares, que é fundamentado utilizando um funcional de 3 parâmetros, no qual a energia de correlação de troca é descrita como uma correlação de troca local, a energia de troca Hartree-Fock e as correções de gradiente para as energias de troca e correlação como mostrado na equação a seguir (HARVEY, 2006).

$$E_{XC} = E_{XC}^{LSDA} + \alpha_0(E_X^{HF} - E_X^{LSDA}) + \alpha_X \Delta E_X^{B88} + \alpha_C \Delta E_C^{PW}$$

Equação 6: Equação do funcional B3LYP, um funcional de densidade híbrida; HARVEY, 2006

3.3 MODELO DE REGRESSÃO LINERAR VIA MACHINE LEARNING

Com a união agradável de áreas de conhecimento mais recentemente desenvolvidas, como é o caso dos estudos computacionais provenientes do grande avanço tecnológico no campo computacional, é de se esperar que os métodos computacionais mais abrangentes também apresentem vantagens significativas se forem adaptados para os moldes desejados. Utilizando de sua estrutura base na programação de novos *softwares* para desenvolver novas soluções para os diversos problemas, os algoritmos, como são chamados os conjuntos de regras que transmitem as ações desejadas para que a máquina compute e apresente uma resposta, são divididos em diversas classes. Nos últimos anos, com os estudos realizados em estruturas que busquem melhorar o aprendizado da máquina, com o intuito de acelerar processos computacionais mais demorados, foram desenvolvidos algoritmos de *Machine Learning*, que consistem de um conjunto de regras que depois de alimentado com um



conjunto de dados iniciais, computa e realiza pequenas modificações para aumentar suas capacidades preditivas.

Não é de se esperar que sendo um ramo multidisciplinar, que utiliza de capacidade computacional e uma grande base teórica das ciências da computação, junto com as teorias da química mais tradicional, a química computacional acaba utilizando de métodos computacionais para se favorecer e assim se desenvolver guiando a área a um desenvolvimento mais veloz quando comparado com os ramos mais tradicionais da química. Diante disso, a aplicação de algoritmos de *Machine Learning* em estudos na química computacional une o útil ao agradável, pois entregam conseguem influenciar na precisão e no tempo necessário para a realização de seus cálculos, diminuído assim também o custo computacional (ELTON, 2019).

Métodos que aplicam algoritmos de *Machine Learning (ML)* ganham cada vez mais espaço nos campos da química quântica e química de materiais tais como descrito por Elton (2019) e realizados por Rigamonti (2010) e Tshipis (2019), por exemplo. Oferecendo uma maior precisão e uma velocidade mais acessível ao aplicar modelos preditivos do potencial energético nas superfícies interatômicas, forças moleculares, densidades eletrônicas, funcionais de densidade e propriedades de resposta molecular, tais como polarizabilidade e espectros infravermelhos. Pesquisas recentes buscam explorar o papel potencial do ML na construção de métodos de aproximação em química quântica.

A maioria dos modelos de ML possui em comum, o fato que aprendem pela química quântica como descrever propriedades moleculares como campos escalares, vetoriais ou tensoriais. No esquema a abaixo é possível ver como os modelos de ML são desenvolvidos a partir de dados de diferentes propriedades eletrônicas provenientes da química quântica, para desenvolver modelos específicos para todas as propriedades separadamente. Porém esses modelos mais simples não são capazes de capturar os graus de liberdade eletrônicos em moléculas centrais na química quântica. Já que todos os conceitos químicos e físicos das propriedades moleculares são provenientes da equação eletrônica de Schrödinger e derivam da função de onda dos respectivos estados fundamentais. Alternativamente no esquema b abaixo, podemos ver como poderia ser a união de um modelo de ML que possui a capacidade de prever função de onda do estado fundamental, o que também permitiria obter assim as informações de todas as propriedades moleculares, gerando assim um caminho a novos



métodos aproximados de química quântica, unindo assim uma interface entre modelos de ML e química quântica (SCHÜTT, 2019).

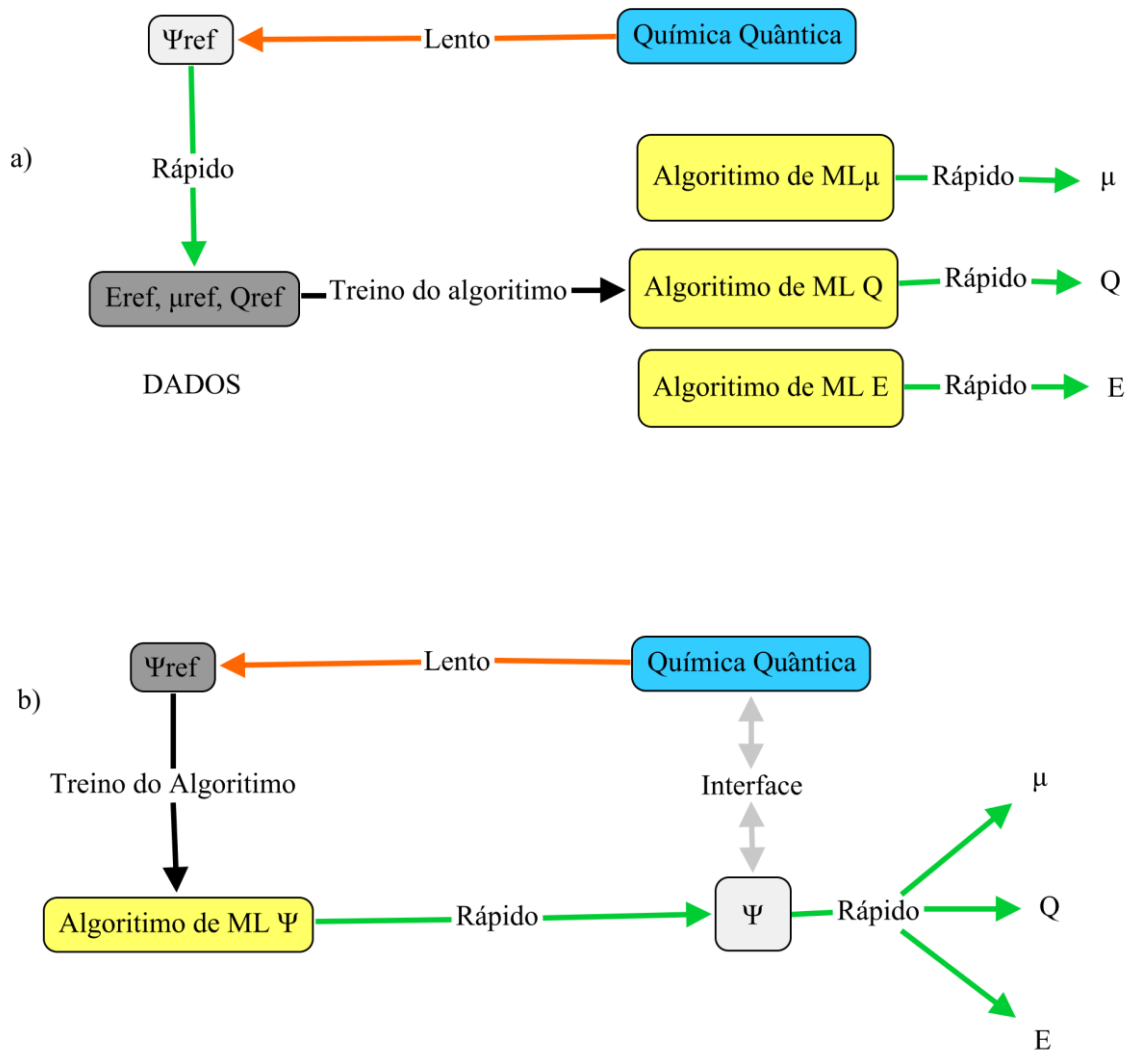


Figura 5: Esquemas que demonstram a interação de modelos de Machine Learning com dados obtidos a partir da Química quântica, Adaptado de SCHÜTT pelo Autor, 2022.



4. PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL

Diante da problemática abordada, o curso de ação a ser realizado para empregar o estudo proposto foi realizado seguindo um conjunto de etapas para um maior proveito das ferramentas computacionais dispostas no percorrer desse trabalho.

Logo o primeiro passo realizado nesse estudo foi iniciado a construção dos modelos moleculares dos compostos de Pt (II). Tais modelos foram utilizados como conjunto de dados inicial para realizar o estudo das reações de troca de ligantes nos compostos quadrático planos de Pt (II). Os modelos foram obtidos utilizando o *software* GaussView versão 3.05. A figura abaixo exemplifica de forma gráfica o ponto de partida para a reação de troca de ligantes em um composto quadrático plano de Pt(II) contendo o ligante CN^- como ligante Trans diretor.

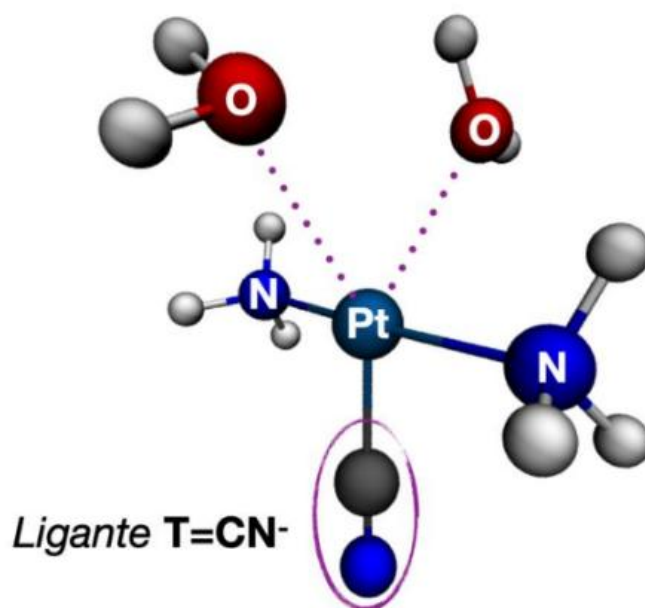


Figura 6: Modelo de partida do estado de transição construído para estudar a reação de troca de ligante água no complexo $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{CN}]^+$. Fonte: Autor; 2020

De posse das estruturas iniciais dos possíveis estados de transição para os compostos quadrático planos de Pt(II) a serem estudados, os dados foram submetidos a um tratamento matemático com o propósito de otimizar as geometrias e as frequências vibracionais dos estados de transição, o nível empregado no tratamento foi o BP86, nestes cálculos, foram utilizados o conjunto de funções de base cc-pVDZ para tratar os elétrons dos átomos dos ligantes (H, C, N, O Cl, F). Para o centro metálico de Platina, foi empregado o potencial efetivo de caroço SBKJ para tratar os elétrons mais internos e sua função duplo zeta para descrever os elétrons mais externos.



De posse das geometrias otimizadas do estado de transição, o próximo passo tomado foi o de realizar os cálculos da coordenada intrínseca de reação para obter as estruturas dos reagentes e dos produtos relacionados aos devidos estados de transição utilizados e a partir desses dados, construir um perfil energético associado à reação de troca de ligantes associada aos estados de transição usados.

Por fim, as estruturas obtidas dos estados de transição e intermediários reacionais foram utilizadas para a realização dos cálculos realizados para se obter os índices de reatividade via DFT conceitual e das propriedades de recobrimento, utilizando o modelo de recobrimento da ligação química.

Os cálculos de coordenada intrínseca da reação e otimização de geometria foram realizados por meio do *software* GMMES-US. Os índices de reatividade foram calculados por meio do *software* Multiwfn considerando as cargas de Hirshfeld. As propriedades de recobrimento de ligação foram calculadas utilizando o *software* CHEMBOSS.

Com o objetivo de procurar um melhor entendimento acerca da relação entre parâmetros estruturais com o efeito trans, foi realizado a construção de um algoritmo supervisionado de machine learning. Como escolha para os dados de entrada inicial, foi definido o parâmetro estrutural da distancia de ligação Pt-T e as energias livres de ativação calculadas via DFT. O algoritmo foi construído utilizando a linguagem de programação Phyton, uma parte de seu código pode ser observada abaixo na figura 7.



```

1  %%%bash
2  wget https://raw.githubusercontent.com/jcsdasilva/Pt-T/main/Pt-T-TS-Data-ML.csv
3
4  import ...
5
6
7
8  data = pd.read_csv('Pt-T-TS-Data-ML.csv')
9  print(list(data))
10
11  x = data[['Pt-L', 'Pt-T', 'Pt-NH3']]
12  N = len(x)
13  print(N)
14  ones = np.ones(N)
15  xp = np.c_[ones,x]
16  x
17
18
19  x = data[['Pt-L', 'Pt-T', 'Pt-NH3']]
20  N = len(x)
21  print(N)
22  ones = np.ones(N)
23  xp = np.c_[ones,x]
24  y = data['Gact']
25  y = y.values.reshape(1,-1)
26
27  np.random.seed(0) # dont change the random generator and to not affect the learning rate
28  w = 2*np.random.rand(4) - 1 # Generates random numbers
29  #w = np.array([[0, 1.5]])
30
31  #print(xp.T) # xp.T - Matriz transposta de xp
32
33  epochs = 100000000 #Changes epochs to reach convergence
34  learning_rate = 0.000013
35  for epoch in range(epochs):
36      y_predicted = w @ xp.T
37      error = y - y_predicted
38      L2 = 0.5*np.mean(error**2)
39      gradient = -(1/10)*error @ xp
40      w = w - learning_rate*gradient
41      if epoch%(epochs/10) == 0:
42          print(epoch, L2)
43  print(w)
44  print(y_predicted)
45

```

Figura 7: Parte do código do algoritmo construído em Python, Autor, 2022

Diante disso, o algoritmo utilizou dos conceitos estatísticos de regressão linear múltipla, com uma aproximação quadrática para determinar os pesos que geram melhores valores do modelo preditivo. Para buscar os melhores pesos, foi realizado o cálculo do gradiente considerando assim, diferentes taxas de aprendizado. Na figura abaixo podemos ver como um gráfico que ilustra através da aproximação quadrática L2 a busca pela melhor taxa de aprendizado w por meio da regressão linear múltipla.

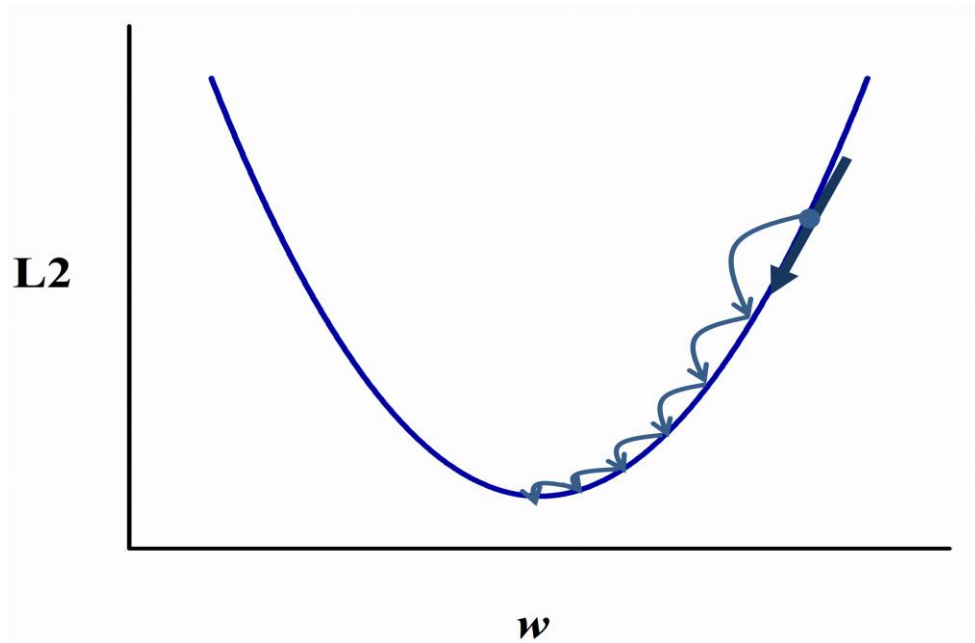


Figura 8: Gráfico que ilustra como o algoritmo busca por melhores taxas de aprendizado.



5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Ao empregar as metodologias descritas anteriormente, os resultados demonstrados foram submetidos a um tratamento estatístico, usando como objeto para essa análise os perfis energéticos associados aos estados de transição caracterizados pelo estado de transição e dos resultados obtidos pelos cálculos de coordenada intrínseca de reação. De tal forma os pontos apresentados no gráfico abaixo representam um ponto energético específico para a conformação observada. Abaixo é possível analisar os perfis energéticos para as reações de troca de ligantes água por água para os complexos de $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{F}]^+$ e $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{CN}]^+$.

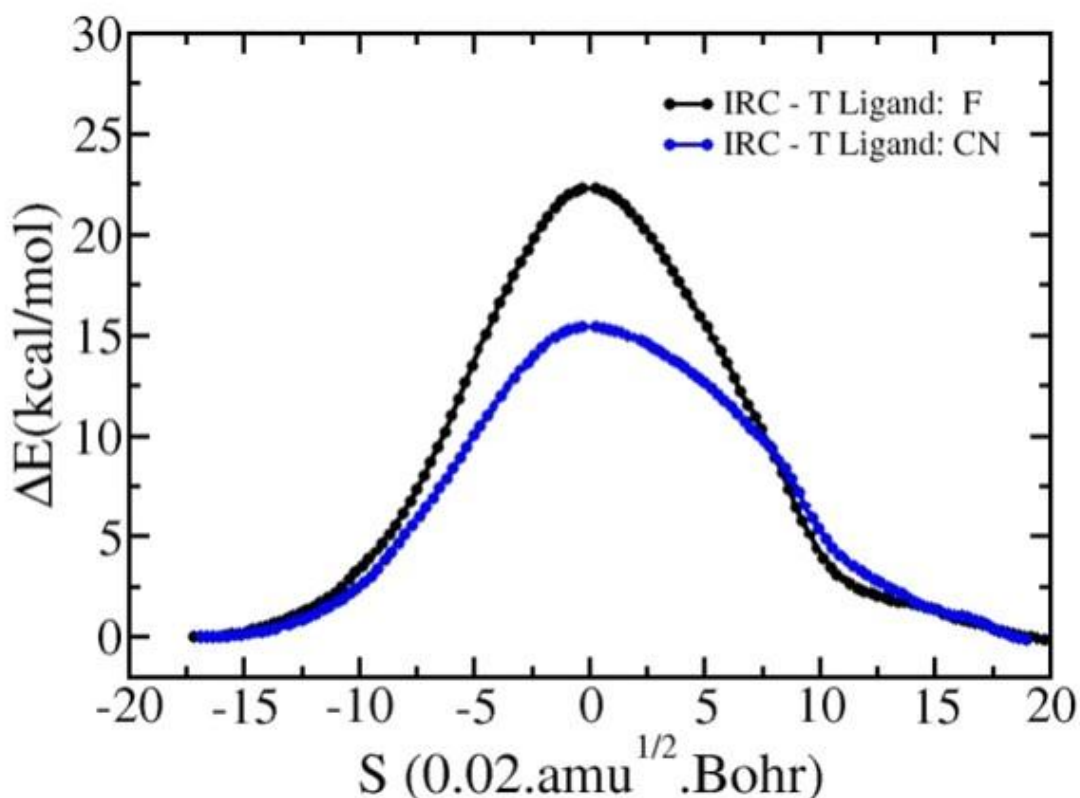


Gráfico 1: Perfil energético para a reação de troca de ligante de água nos complexos $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{F}]^+$ (Curva em preto) e $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{CN}]^+$ (Curva em azul) calculados ao nível BP86/BS1, Fote: Autor, 2020

Como podemos observar a barreira energética necessária para a formação do complexo para o composto com o ligante CN^- é menor quando comparada ao composto que contém o F^- como ligante trans-diretor, o que acarreta uma reação mais rápida. Os resultados



entram em acordo com resultados obtidos experimentalmente e descritos na literatura, indicando que o ligante CN⁻ é um ligante trans-diretor muito mais forte que o ligante F⁻.

Sendo um efeito de natureza essencialmente cinética, um entendimento mais claro sobre os fatores eletrônicos responsáveis por cada ligante **T**, o que requer a análise da natureza da ligação química na formação da estrutura de transição que conecta reagente e produtos. Assim, foram selecionadas algumas estruturas dos perfis energéticos presente no gráfico 1, para a realização de alguns cálculos de algumas propriedades utilizando a DFT conceitual e o modelo de recobrimento da ligação química ao longo da coordenada de reação.

Na tabela abaixo, é apresentado alguns índices de reatividade calculados via CDFT para as estruturas envolvidas na reação de troca de ligantes para os complexos de [Pt(NH₃)₂F]⁺ e [Pt(NH₃)₂CN]⁺.

Reagente						
Átomo	s ⁻	s ⁺	f ⁻	f ⁺	ω^{loc}	N_{Nu}^{loc}
Pt	0.7542	0.5255	0.2390	0.1665	0.65828	-0.08744
C _{ligante-CN}	0.3713	0.2678	0.1176	0.0849	0.33544	-0.04304
N _{ligante-CN}	0.7233	0.4176	0.2292	0.1323	0.52303	-0.08385
O _{entrada}	0.1339	0.1132	0.0424	0.0359	0.14182	-0.01553
O _{saída}	0.1929	0.1377	0.0611	0.0436	0.17245	-0.02237
Estado de Transição						
Átomo	s ⁻	s ⁺	f ⁻	f ⁺	ω^{loc}	N_{Nu}^{loc}
Pt	0.7543	0.5256	0.2390	0.1665	0.65833	-0.08747
C _{ligante-CN}	0.3712	0.2678	0.1176	0.0849	0.33548	-0.04305
N _{ligante-CN}	0.7232	0.4176	0.2291	0.1324	0.52301	-0.08386
O _{entrada}	0.1339	0.1132	0.0424	0.0359	0.14184	-0.01553
O _{saída}	0.1930	0.1377	0.0611	0.0436	0.17243	-0.02238

Tabela 1: Índices de reatividade calculados ao nível BP86/BS1 para o estado reagente e estado de transição envolvidos na reação de troca de água no complexo [Pt(NH₃)₂CN]⁺. Dentre os índices se encontram a Maciez local, representado por s, e as funções de Fukui f, onde em f⁺ nos traz informações acerca das regiões susceptíveis à ataques nucleofílicos e f⁻ informações sobre regiões susceptíveis a ataques eletrofílicos. Fonte: Autor, 2021

De maneira geral, os dados obtidos por meio dos cálculos de DFT conceitual mostram que o centro de Pt(II) é um sítio bastante reativo; mais propenso a receber um ataque eletrofílico, principalmente com base nos valores do índice de eletrofilicidade local ω^{loc} em



relação aos valores obtidos para os índices de nucleofilicidade local N_{Nu}^{loc} , e de f em relação a f^+ . Porém os resultados também apresentam que os valores para os índices de reatividade praticamente não mudam da espécie reagente para o estado de transição. Isso indica que os índices de reatividade da CDFT são descritores de quantidades locais associadas principalmente com as regiões próximas aos núcleos atômicos, e que trazem, pelo menos no estudo realizado, poucos detalhes sobre as mudanças que ocorrem na região internuclear da ligação química, tanto com relação a ligação Pt-T, quanto as ligações Pt-OH_{2(entrada)} e Pt-OH_{2(saída)}. Assim, o uso dos índices de reatividade da CDFT não se mostraram ser uma abordagem adequada para avaliar a variação do efeito trans de um dado ligante ao longo da coordenada de reação de troca de ligantes em complexos quadráticos planos de Pt(II).

Com o objetivo de utilizar um parâmetro eletrônico que possa ser associado com a variação do efeito trans de um dado ligante ao longo da coordenada de ligação, foram realizados os cálculos das propriedades de recobrimento da região da ligação química empregando o modelo de recobrimento da ligação química. Os gráficos abaixo mostram a variação da integral da repulsão eletrônica de recobrimento das ligações Pt-OH_{2(entrada)} e Pt-OH_{2(saída)}, Pt-CN e Pt-F ao longo da reação de troca de água por água nos complexos $[Pt(NH_3)_2F]^+$ e $[Pt(NH_3)_2CN]^+$.

De acordo com o formalismo do modelo de recobrimento da ligação química, os valores de J podem ser interpretados como uma medida do acúmulo de carga na região da ligação química, logo quanto maior o valor de J , maior grau de covalência da ligação. Podemos observar nos gráficos abaixo, que os valores de J para a ligação Pt-OH_{2(Saída)} decrescem à medida que a reação ocorre, deslocando-se até o estado de transição e para os produtos. Como se pode esperar, o comportamento de J para a ligação de Pt-OH_{2(Entrada)} é exatamente o oposto, apresentando um acréscimo no decorrer da reação. Indicando assim, a total dissociação da H₂O_(Saída) e total associação da H₂O_(Entrada) ao se atingir os produtos. Tal comportamento para as ligações contendo as moléculas de água podem ser observados em ambas as reações apresentadas. Vale ressaltar nos resultados apresentados abaixo, o fato de que a formação do estado de transição na reação contendo o complexo $[Pt(NH_3)_2CN]^+$ é acompanhado pelo surgimento de um ponto de valor máximo de J , quando analisada para a ligação Pt-CN. Esse ponto de máximo indica que o máximo grau e covalência entre o centro metálico de Pt e o ligante T se encontra justamente no estado de transição.

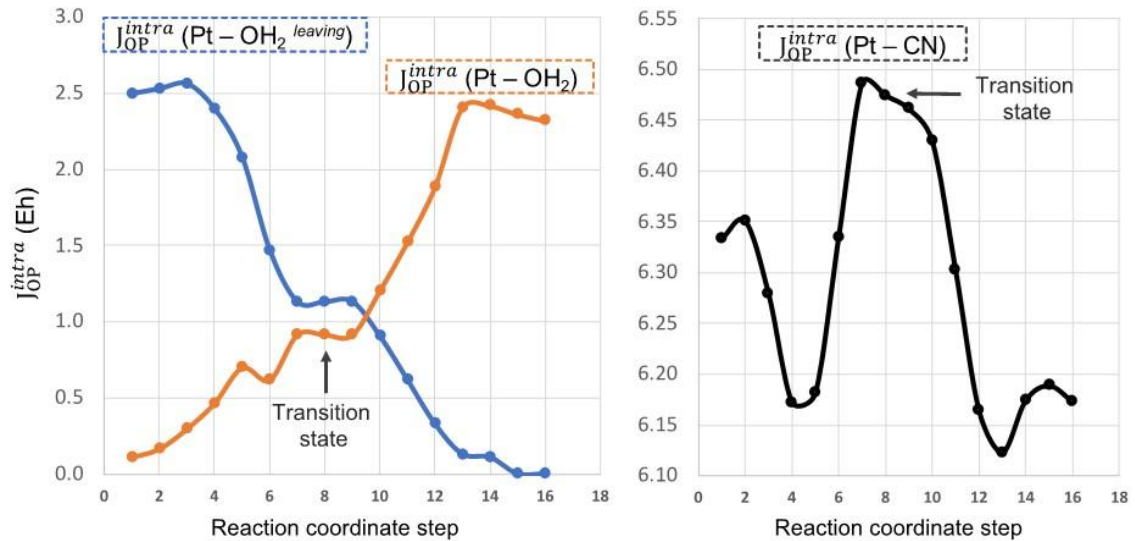


Gráfico 2: Variação da integral de repulsão (Em Hartree) entre as densidades eletrônicas da região de recobrimento das ligações Pt-OH₂(Entrada) e PT-OH₂(Saída) , Pt-CN ao longo da coordenada de reação para a reação de troca de água no complexo $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{CN}]^+$, Fonte: Autor, 2021.

Já quando a análise é realizada para o valor da integral de J para a ligação Pt-F (Gráfico 3), para a reação realizada com o complexo $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{F}]^+$, é observado o surgimento de um ponto de mínimo de J. Esses resultados são deveras interessantes, pois pela natureza do efeito trans ser de natureza essencialmente cinética, a análise da integral de J para dois ligantes extremos na série de ligantes trans-diretores, mostrou que a formação do estado de transição no complexo com o ligante CN^- (Forte trans diretor) é caracterizada por um máximo, enquanto no complexo contendo o ligante F^- (fraco trans diretor) o estado de transição é caracterizado pelo surgimento de um ponto de mínimo de J. De modo geral, esses resultados indicam que a utilização da integral de repulsão na região de recobrimento da ligação química para a ligação entre Pt-T parece ser uma grandeza ideal para auxiliar na interpretação eletrônica do efeito trans.

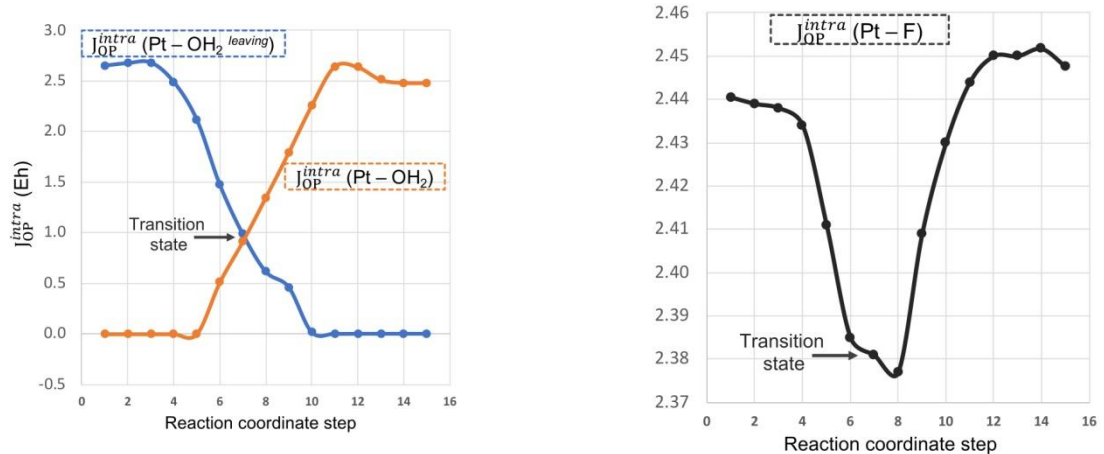


Gráfico 3: Variação da integral de repulsão (Em Hartree) entre as densidades eletrônicas da região de recobrimento das ligações Pt-OH₂(Entrada) e Pt-OH₂(Saída), Pt-F ao longo da coordenada de reação para a reação de troca de água no complexo $[Pt(NH_3)_2F]^+$, Fonte: Autor, 2021.

O gráfico 4 mostra os valores da integral da repulsão eletrônica de recobrimento das ligações Pt-T nas respectivas estruturas dos estados de transição envolvidos em cada reação de substituição.

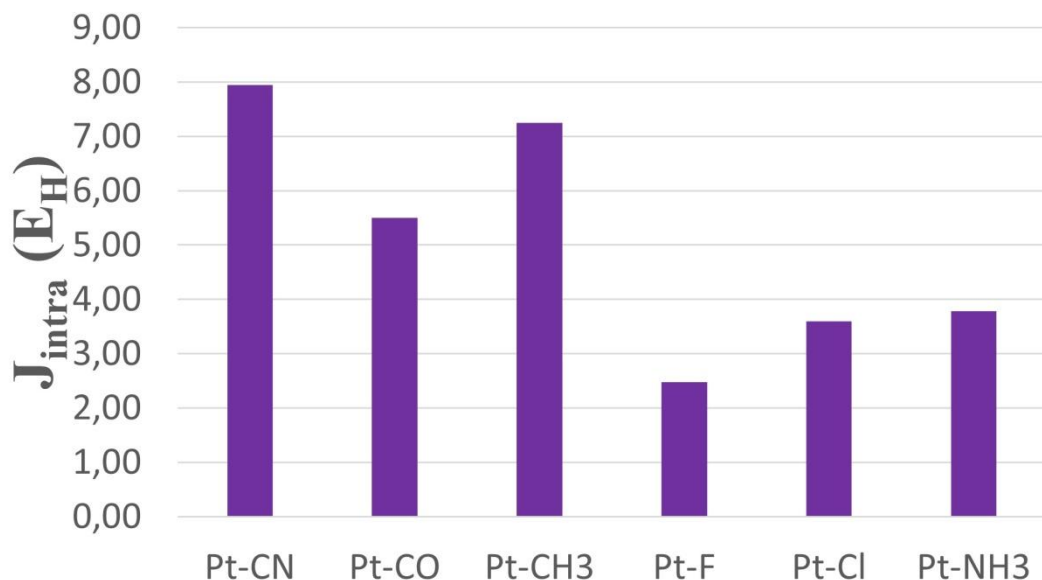


Gráfico 4: Integral de repulsão eletrônica de recobrimento (Em Hartree) calculada para as ligações Pt-T nas respectivas estruturas de transição envolvidas na reação de substituição de água nos complexos $trans-Pt[(NH_3)_2T(H_2O)]^{n+}$ (T=NH₃, F⁻, Cl⁻, CN⁻, CO, CH₃⁻), Fonte: Autor, 2022



Os dados do gráfico 4 mostram que a concentração de carga na região de recobrimento da ligação Pt-T no estado de transição é maior para os ligantes $T=CN^-$, CO e CH_3^- em comparação aos valores calculados para os ligantes $T=F^-$, Cl^- e NH_3 . Como é conhecido, os ligantes CN^- , CO e CH_3^- são mais fortes trans-diretores do que os ligantes F^- , Cl^- e NH_3 , assim nossos resultados indicam que quanto maior o valor de J para a ligação Pt-T, maior seu caráter trans-diretor. Esse resultado é animador, porém ainda é necessário que o estudo seja expandido para mais ligantes da chamada série trans.

Também é possível mapear como a densidade eletrônica da região de recobrimento está distribuída ao longo de uma dada ligação química. A figura 8 mostra as densidades de recobrimento da ligação química para as ligações Pt-F e Pt-CN nos respectivos reagentes e estados de transição. Vale destacar que os ligantes F^- e CN^- ocupam posições extremas da série trans, sendo o F^- um fraco trans-diretor e o CN^- um forte trans-diretor.

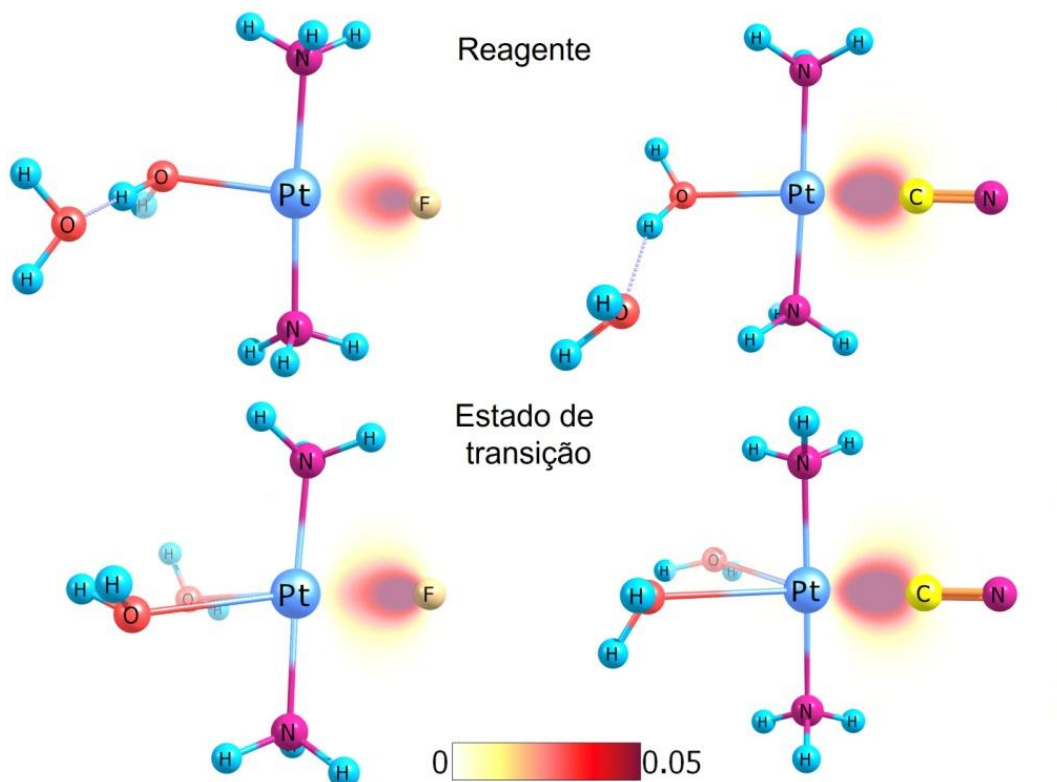


Figura 9: Mapa da densidade eletrônica de recobrimento para as ligações Pt-F e Pt-CN, Fonte: Autor, 2022.



Como pode ser visto na figura 7, o cálculo da densidade de recobrimento da ligação química Pt-T mostra que, principalmente na região de formação do estado de transição, é observado uma considerável menor concentração de carga na ligação Pt-F (fraco trans-diretor) do que na ligação Pt-CN (forte trans-diretor). De alguma maneira o caráter mais covalente da ligação Pt-CN (maior concentração de carga) parece promover um enfraquecimento mais efetivo da ligação trans a ele. Outro ponto que merece ser destacado é que os mapas das densidades de recobrimento da figura 8 de certa forma também traduz o forte caráter eletronegativo do átomo de flúor. É possível notar que no estado de transição a maior parte da densidade eletrônica da ligação Pt-F está mais concentrada no átomo de flúor.

A princípio, uma série de parâmetros, tanto eletrônicos quanto estruturais, podem estar relacionado com o efeito trans em reações de troca de ligantes em complexo quadráticos plano de Pt(II). Diante de sua natureza cinética, é essencial buscar uma relação entre esses parâmetros utilizando medidas cinéticas, tais como energia de ativação. Porém como já comprovado pela literatura, a relação entre parâmetros cinéticos e a energia de ativação nem sempre é clara, como por exemplo, distância de ligação envolvendo o centro metálico e os ligantes espectadores e atores, e a energia de ativação de reações de troca de ligantes. O mesmo pode ser dito sobre os parâmetros eletrônicos. Isso pode decorrer do fato do fenômeno ser de natureza multivariada, onde cada fator possui sua própria influência ao contribuir com o efeito. Buscando refinar a análise dessas possíveis relações e tentando criar um modelo preditivo para medidas cinéticas, como energia de ativação, foi iniciado o estudo empregando o método utilizando algoritmos de aprendizagem de máquina supervisionados (Machine learning) para estudar o problema de várias variáveis. Nesse caso, foi construído um modelo de resposta para a energia de ativação em função das distancias de ligação Pt-OH₂, Pt-T, Pt-NH₃. Os dados utilizados na avaliação do modelo forma obtidos do trabalho de Burda *et al*, onde foi estudado a reação de troca de ligantes água nos complexos *trans*-[Pt(NH₃)₂(H₂O)T]ⁿ⁺ com (T = H₂O, NH₃, OH⁻, F⁻, Cl⁻, Br⁻, H₂S, CH₃S⁻, SCN⁻, CN⁻, PH₃, CO, CH₃⁻, H⁻, C₂H₄).

O modelo de regressão linear baseado num algoritmo de aprendizado de máquina foi construído baseado numa aproximação quadrática para a determinação do erro (L2) conforme equações mostradas a seguir.

$$Y_{predicted} = w_1X_1 + w_2X_2 + \dots + w_nX_n$$

Equação 7: Modelo de regressão linear múltipla.



$$L2 = \frac{1}{2}k(w - w_{best})^2$$

Equação 8: Expressão para o cálculo do erro (L2) baseado numa aproximação quadrática.

$$w_{best} = w_{guess} - \frac{1}{k} \left(\frac{dL2}{dw} \right)_{w_{guess}}$$

$$w_{n+1} = w_n - \alpha \nabla_n$$

Equação 9: Expressão para o cálculo dos valores ótimos da propriedade de interesse em função da minimização do erro (L2). Nessa equação, o termo α representa a taxa de aprendizagem.

A tabela abaixo ilustra a comparação entre os valores de energia livre de Gibbs de ativação calculados via DFT e preditos pelo modelo linear de resposta em função de diferentes taxas de aprendizado, construído nesse trabalho com base em um algoritmo de aprendizado de máquina supervisionado.

Ligante-T	$\Delta G_{0,013}^{act}$	$\Delta G_{0,0013}^{act}$	$\Delta G_{0,00013}^{act}$	$\Delta G_{0,000013}^{act}$	ΔG_{DFT}^{act}
TS-F	18,41	17,90	15,72	15,23	22,27
TS-OH	15,35	15,31	15,14	15,10	21,07
TS-NH ₃	14,70	14,88	15,63	15,80	20,23
TS-SCN	16,46	16,30	15,51	15,34	19,83
TS-Cl	19,30	18,80	16,73	16,30	18,02
TS-Br	19,50	19,01	17,01	16,57	16,96
TS-H ₂ S	16,20	16,30	16,50	15,42	16,10
TS-NO ₂	13,70	13,97	15,16	15,16	15,28
TS-CN	15,34	15,31	15,19	16,28	14,65
TS-PH ₃	15,73	15,82	15,20	15,82	13,44
TS-SCH ₃	14,73	14,90	15,65	15,35	13,15
TS-CO	12,50	12,96	14,92	12,18	12,95
TS-H	14,01	13,71	12,46	13,52	11,31

Tabela 2: Energia livre de Gibbs de ativação (kcal/mol) predita via algoritmo supervisionado de aprendizado de máquinas com diferentes taxas de aprendizado, e calculados via DFT, Fonte: Autor, 2021

Os dados da tabela 3 ilustram que o modelo prediz energias livre de Gibbs de ativação em muito bom acordo com os valores obtidos por meio de cálculos quânticos realizados via DFT. A taxa de aprendizagem de 0,013 já é suficiente para uma predição da energia livre de Gibbs de ativação. Vale destacar que o modelo se mostrou bastante satisfatório da determinação dessa propriedade usando um banco de dados consideravelmente pequeno. Obviamente que o banco de dados considerado nesse estudo é pequeno para um tratamento



estatístico adequado, porém os resultados obtidos servem de incentivo para o desenvolvimento de um banco de dados mais robusto que levará ao desenvolvimento de um modelo preditivo ainda mais preciso. De maneira geral esse modelo mostra que de fato o efeito trans tem uma dependência importante com a distância da ligação Pt-T (dados que alimentaram o modelo). A principal vantagem aqui é que as energias livres de Gibbs de ativação preditas pelo modelo de ML são obtidas em questões de minutos, enquanto os valores calculados via DFT levam horas para serem obtidos. Isso permite que um número maior de sistemas seja avaliado de modo mais eficiente em termos de tempo.



6. CONCLUSÕES

A realização desse trabalho se concretizou por meio das atividades concluídas por meio do programa de iniciação científica PIBIC ciclo 2020-2021. Durante a realização desse projeto, houve o pico da pandemia de Covid-19, o que acarretou em complicações para o desenvolvimento das atividades, tendo em vista as políticas adotadas pelo estado de Alagoas para minimizar a contaminação, que levou ao fechamento de instituições, tais como as que ofereciam a infraestrutura necessária para a realização dos cálculos computacionais DFT.

As atividades realizadas nesse trabalho apresentaram uma visão multidisciplinar muito interessante de se compreender. A aplicação de cálculos de química computacional, principalmente os realizados por meio da teoria do funcional de densidade (DFT) com a finalidade de investigar alguns aspectos fundamentais sobre o efeito trans em reações de troca de ligante realizadas em complexos quadráticos planos de Pt (II). A caracterização das estruturas intermediárias e estados de transição foi realizada ao interpretar os resultados energéticos e vibracionais obtidos que levaram a construção dos perfis energéticos a partir do cálculo da coordenada intrínseca de reação. Os resultados obtidos para as barreiras de ativação calculadas para a reação de troca de água por água nos complexos $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{F}]^+$ e $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{CN}]^+$, entram em acordo com as observações experimentais descritas na literatura apresentando assim as barreiras de ativação de 22,5 e 15,0 kcal/mol respectivamente, confirmando que o ligante CN^- possui um caráter trans-diretor mais forte que o ligante F^- .

Utilizando os cálculos de coordenada intrínseca da reação, selecionaram-se algumas estruturas para realizar os cálculos das propriedades eletrônicas aplicando a DFT conceitual e o modelo de recobrimento da ligação química no decorrer da ligação. A análise dos resultados para os índices de reatividade utilizando DFT conceitual constatam que o centro de Pt (II) nos sistemas estudados é um centro reativo mais propenso a receber um ataque eletrofilico. Os resultados indicam também que o emprego dos índices de reatividade da DFT conceitual não são parâmetros adequados para avaliar a variação do efeito trans de um dado ligante ao longo de uma coordenada de reação para a ligação de troca de ligantes realizadas em complexos quadráticos planos de Pt (II), uma vez que os valores não apresentam mudanças significativas ao sair do estado de reagente para o estado de transição.

Para o estudo envolvendo o modelo de recobrimento da ligação química, os resultados constatam que a integral de repulsão na região de recobrimento da ligação química para a



ligação Pt-**T** parece ser uma grandeza adequada para auxiliar na interpretação eletrônica do efeito trans, uma vez que é observada uma mudança drástica no decorrer da coordenada de reação ao passar do estado de reagente para o estado de transição. Os resultados também constatarem que a formação do estado de transição no caso da reação de troca de ligantes em complexos de Pt (II) com fortes ligantes trans diretores, como o CN⁻, é acompanhado do surgimento de um máximo no valor do parâmetro **J**, enquanto no caso com ligantes espectadores *sigma*, como é o caso do F⁻, a formação do estado de transição apresenta surgimento de um mínimo para o valor da integral de **J**.

Os estudos envolvendo os algoritmos de aprendizado de máquina supervisionado apresentaram um ponto interessante, levando em consideração a necessidade de compreender o funcionamento envolvido por trás da lógica aplicada e o funcionamento ao aplicar os comandos necessários para a interpretação do conjunto de dados fornecido para a máquina. O estudo dos princípios envolvendo os métodos de *Machine Learning* e a aplicação do método utilizando à linguagem de programação *Python*. Para avaliar o algoritmo confeccionado, foram submetidos o conjunto de dados de energia livre de Gibbs de ativação calculados anteriormente via DFT para a reação de troca de água nos complexos *trans*-[Pt(NH₃)₂(H₂O)**T**]ⁿ⁺, onde (**T** = H₂O, NH₃, OH⁻, F⁻, Cl⁻, Br⁻, H₂S, CH₃S⁻, SCN⁻, CN⁻, PH₃, CO, CH₃⁻, H⁻, C₂H₄) alimentando o modelo com o intuito de realizar previsões de energias livres de ativação baseado em parâmetros estruturais, como distâncias de ligação centro Metálico-Ligantes, como foram aplicados no modelo. Os resultados obtidos nos mostram que ao aplicar a taxa de aprendizado de 0,013, o modelo foi capaz de realizar previsões em bom acordo quando comparados aos obtidos por meio de cálculos DFT. A principal limitação para o emprego desse modelo se deu por meio da pequena base de dados aplicada para essa análise. Portanto, esses resultados indicam que a utilização de um conjunto de dados mais robusto irá gerar um modelo ainda mais preciso em relação aos dados obtidos via DFT. Tanto conjunto de dados, quanto o código de aprendizado de máquina escrito estão disponíveis no endereço [HTTPS://github.com/jcsdasilva/Pt-T](https://github.com/jcsdasilva/Pt-T).

Os resultados desse trabalho contribuem para área ao sugerir uma interpretação do efeito trans relacionado à integral **J** de recobrimento. Uma interpretação bastante interessante, pois se confirmada, poderá ser utilizada para racionalizar o efeito trans e influência trans a partir de parâmetros eletrônicos mais concretos. Além de constatar o valor do emprego da metodologia ao se combinar algoritmo de Machine Learning com teorias da química



computacional, garantindo uma vantagem ao aplicar métodos que levam menos tempo e menos poder computacional para se realizar



7. PERSPECTIVAS FUTURAS

Conforme os resultados discutidos anteriormente neste trabalho, a partir da premissa de que o valor da Integral de repulsão na região de recobrimento de ligação **J** na região da ligação entre o centro ligante de Pt e o ligante Trans pode ser um parâmetro interessante para relacionar o efeito e influencia trans com parâmetros eletrônicos. A principal perspectiva futura é a expansão desse estudo para os demais ligantes da série trans. Adicionalmente, também é importante a expansão desse estudo a outros sistemas considerando configurações moleculares diferentes para constatar a relação entre o parâmetro **J** e o efeito e influência trans para bases mais expandidas. Vale também salientar que a aplicação desse estudo a sistemas biologicamente ativos também são considerados, com a finalidade de analisar o comportamento do estudo mediante a ação ativa desses compostos biológicos em seu processo interação com alvos biológicos, como proteínas e DNA.

Quanto ao modelo de *Machine Learning*, as perspectivas são as de ampliar o banco de dados com outros ligantes, e de posse de um conjunto de dados mais vasto, construir um modelo baseado em dados obtidos em menor nível de cálculos possíveis. Além de buscar o desenvolvimento de um modelo de aprendizado de máquina relacionando a energia livre de Gibbs de ativação e parâmetros eletrônicos, como os valores da integral **J** de recobrimento.



REFERÊNCIAS

ATKINS, P. W.; ARMSTRONG, F.A; OVERTON, T.L; ROURKE, J.P.; WELLER, M.T. **SHRIVER & ATKINS Inorganic Chemistry**. 5 ed. Grã Bretanha: Oxford University Press, 2009

BASOLO, F. **Recollections of Early Studies on Platinum (II) Complexes Related to Chatt's Contributions to Coordination Chemistry**. Coord. Chem. Rev. 154, 151–161, Setembro, 1994

CHVAL, Z.; Sip, M.; BURDA, J. V. **The Trans Effect in Square-Planar Platinum(II) Complexes—A DensityFunctional Study**. J. Comput. Chem. 29, 14, Agosto, 2008

CRAMER, Christopher J. **Essentials of computacional chemistry: theories and models**. 2 ed. [S.I]: John Wiley & Sons, 2004

DYKSTRA, Clifford E.; FRENKING, Gernot; KWANG, Kim S.; SCUSERIA; Gustavo E. **Theory and Applications of Computacional Chemistry**. 1 ed. Amsterdam: Elsevier, 2005

ELTON, Daniel C.; BOUKOUVALAS, Zois; FUGE, Mark D.; CHUNG, Peter W. **Deep learning for molecular design – a review of the state of the art**. Mol. Syst. Des. Eng. 4, 4 Maio, 2019

FIEVEZ, T.; SABLON, N.; DE PROFT, F.; AYERS, P. W.; GEERLINGS, P. **Calculation of Fukui Functions Without Differentiating to the Number of Electrons. 3. Local Fukui Function and Dual Descriptor**. J. Chem. TheoryComput. 4, 7, 1065-1072, Janeiro, 2008

HARVEY, Jeremy N. **On the accuracy of Density Functional Theory in Transition Metal Chemistry**. Annual Reports Section “C” (Physical Chemistry). 102, 203-226, 2006



HARVEY, Jeremy N.; HIMO, Fahmi; MASERAS, Feliu; PERRIN, Lionel. **Scope and Challenge Computacional Methods for Studying Mechanism and Reactivity in Homogeneous Catalysis.** ACS Catalysis. 9, 8, 6803-6813, Junho, 2019

HARTLEY, F. R. The Cis- and Trans-Effects of Ligands. Chem. Soc. Rev.2, 2, 163-179, 1973

JONES, R. O. **Density Functional Theory: Its Origins, Rise to Prominence, and Future.** Rev. Mod. Phys. 87, 3, 897–923, Agosto, 2015

LABINGER, J. A. **Platinum-Catalyzed C–H Functionalization.** Chem. Rev.117, 13, 8483-8496, Outubro, 2017

LEWARS, Errol G. **Computational Chemistry: Introduction to the theory and applications of Molecular and Quantum Mechanics.** 3 ed. [S.I]: Springer Netherlands, 2011

MIESSLER, Gray L.; FISCHER, Paul J.; TARR; Donald A. **Química Inorgânica.** 5º Edição. São Paulo: Pearson Education Brasil, 2014

MORGON, Nelson Henrique. **Computação em química teórica: Informações Técnicas.** Quím. Nova. 24, 5, 676-682, Novembro, 2001

MUKHERJEE, S.; MITRA, I.; REDDY B., V. P.; FOUZDER, C.; MUKHERJEE, S.; GHOSH, S.; CHATTERJI, U.; MOI, S. C. **Effect of Pt(II) Complexes on Cancer and Normal Cells Compared to Clinically Used Anticancer Drugs: Cell Cycle Analysis, Apoptosis and DNA/BSA Binding Study.** J. Mol. Liq.247, 126–140, Setembro, 2017



NEESE, F. A **A critical evaluation of DFT, including time-dependent DFT, applied to bioinorganic chemistry.** J. Bioi. Chem. 11, 6, 702-711, Julho, 2006

OLUSEGUN, M. A.; REDDY, D.; JAGANYI, D. **A Kinetic and Mechanistic Study of Analogous Bifunctional Dialkylamine Platinum(II) Complexes.** New J. Chem. 44, 13, 5138–5146, Março, 2020

PIDCOCK, A.; RICHARDS, R. E.; VENANZI, L. M. **^{195}Pt – ^{31}P Nuclear Spin Coupling Constants and the Nature of the Trans-Effect in Platinum Complexes.** J. Chem. Soc. A Inorganic, Phys. Theor. No. 0, 1707–1710, Janeiro, 1966

PINTER, B.; VAN SPEYBROECK, V.; WAROQUIER, M.; GEERLINGS, P.; DE PROFT, F. **Trans Effect and Trans Influence: Importance of Metal Mediated Ligand–Ligand Repulsion.** Phys. Chem. Chem. Phys. 15, 40, 17354-17365, Agosto, 2013

RIGAMONTI, L.; FORNI, A.; MANASSERO, M.; MANASSERO, C.; PASINI, A. **Cooperation between Cis and Trans Influences in Cis- $\text{PtII}(\text{PPh}_3)_2$ Complexes: Structural, Spectroscopic, and Computational Studies.** Inorg. Chem. 49, 1, 123-135, Dezembro, 2010

SCHÜTT, K.T., GASTEGGER, M., TKACHENKO, A. et al. **Unifying machine learning and quantum chemistry with a deep neural network for molecular wavefunctions.** Nat Commun 10, 5024, 2019

STILLE, J. K.; SU, H.; BRECHOT, P.; PARRINELLO, G.; HEGEDUS, L. S. **Platinum-Catalyzed Asymmetric Hydroformylation of Olefins with (-)-BPPM/ SnCl_2 -Based Catalyst Systems.** Organometallics. 10, 4, 1183-1189, Abril, 1991

TSIPIS, A. C. **Building Trans-Philicity (Trans-Effect/Trans-Influence) Ladders for**



Octahedral Complexes by Using an NMR Probe. Dalt. Trans. 48, 5, 1814-1822, Janeiro, 2019

TSIPIS, A.C. Trans ligand effects on ^{195}Pt NMR shielding constants of square planar Pt(II) complexes. Theor Chem, Acc 139, 151, Agosto, 2020.

TSIPIS, A.C. NMR probe effects on trans-philocity and trans-influence ladders in square planar Pt(ii) complexes. New J. Chem, 44, 7976-7986, Abril, 2020

VRANCKX, J.; VANQUICKENBORNE, L. G. Ligand Field Analysis of Substitution Reactions in Square Planar Pt(II) Complexes. Inorganica Chim. Acta. 11, 159-163, Janeiro, 1974

ZUMDAHL, S. S.; DRAGO, R. S. A Molecular Orbital Study of the Trans Influence and Kinetic Trans Effect in Square-Planar Platinum(II) Complexes. J. Am. Chem. Soc. 90, 24, 6669-6675, Novembro, 1968