

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**“COMPLEXOS DE RUTÊNIO(II) COM POTENCIAIS ATIVIDADES
ANTITUMORAIS: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ENSAIOS BIOLÓGICOS”**

João Paulo Barolli Reis*

Tese apresentada como parte dos requisitos
para obtenção do título de **DOUTOR EM
CIÊNCIAS**, Área de Concentração: **QUÍMICA
INORGÂNICA**.

Orientador: Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista.

*** bolsista CAPES**

SÃO CARLOS – SP
2013

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

R375cr

Reis, João Paulo Barolli.

Complexos de rutênio(II) com potenciais atividades antitumorais : síntese, caracterização e ensaios biológicos / João Paulo Barolli Reis. -- São Carlos : UFSCar, 2014.
234 p.

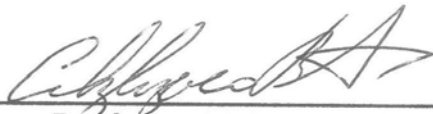
Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2013.

1. Química inorgânica. 2. Complexos de rutênio. I. Título.

CDD: 546 (20^a)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Departamento de Química
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Curso de Doutorado

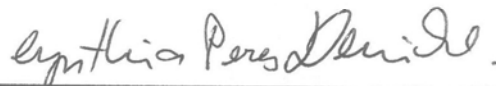
Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de tese de Doutorado do candidato João Paulo Barolli Reis, realizada em 13 de dezembro de 2013:



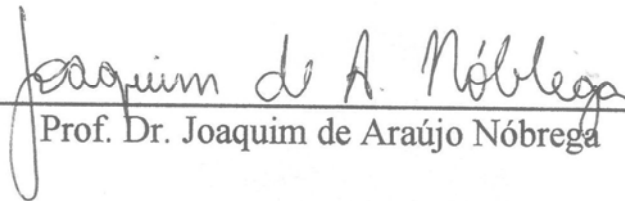
Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista



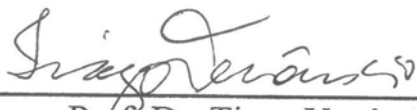
Dr. Carlos Bloch Junior



Profa. Dra. Cynthia Peres Demicheli



Prof. Dr. Joaquim de Araújo Nóbrega



Prof. Dr. Tiago Venâncio

Dedico este trabalho aos meus pais, Francisco Vilela Ribeiro Reis e Maria Aparecida Barolli Reis, pelo amor, carinho e compreensão.

Aos meus irmãos, Flávio Augusto, Oswaldo Henrique e Luís Eduardo, pelos inúmeros estímulos e incentivos durante minha formação pessoal e acadêmico-profissional.

Ao “Avô Augusto Barolli”, pela sua atenção e energia contagiante.

À Jane Carla Soares Moreira, pelo amor e companheirismo.

Agradecimentos

Ao Professor Dr. Alzir Azevedo Batista pela orientação e dedicação a este trabalho,

À Professora Dra Clelia Mara de Paula Marques (DQ/UFSCar) pelas oportunidades de estágios de docência e discussões,

Ao Professor Doutor Antônio Gilberto Ferreira (DQ/UFSCar) pelos experimentos de RMN realizados e discussões,

Ao Professor Doutor Carlos Bloch Jr. (CENARGEM/EMBRAPA), pela infraestrutura disponibilizada de Espectrometria de Massa para aquisição dos resultados desta tese e pelos ensinamentos e incentivo,

Ao Professor Doutor Javier Alcides Ellena (IFSC/USP) pela obtenção e resolução de estruturas cristalográficas apresentadas neste trabalho e pelas discussões e amizade,

Ao Professor Doutor Vitor Marcelo Deflon (IQSC/USP) pela obtenção e resolução de estruturas cristalográficas apresentadas neste trabalho e pelas discussões e amizade,

Ao Professor Doutor Raúl Mocoelo (FQ/UH), coordenador cubano do projeto “Complexos de Ru(II) com Potenciais Atividades Quimioterapêuticas: Síntese, Caracterização e Testes Biológicos” pelas proveitosas discussões de química orgânica e por sua receptividade na Universidade de Havana, Cuba,

Ao Professor Doutor Hiram Perez Perez Perez (FQ/UH) pelas discussões de química de estado sólido e por sua receptividade em sua casa em Havana, Cuba,

Aos amigos Renato Totti Maia e Letícia Bonifácio Fávaro, pelas diversas demonstrações de afeto e amizade,

Aos amigos Pedro Ivo Maia e Rodrigo de Souza Correa, pelos inúmeros auxílios na aquisição de dados de raios X e seus refinamentos, e claro, vários momentos de alegria e descontração que dividimos nos últimos anos.

À Angélica Ellen Graminha e Juliana Uema Ribeiro, pela realização dos ensaios biológicos e discussão dos resultados e pela amizade.

Aos amigos de laboratório, por ordem de bancada: Andréa, Juliana, Jocely, Wilmer, Cláudia, Angélica, Marília, Kátia, Rodrigo, Fábio, Benedicto, Melina, Monize, Renata, Joãozinho, Edjane, Legna, Leonardo, Patrick, Zé, Márcio, Murillo,

Gabriel, Anislay, Carina e Ana Plutin pelos momentos de aprendizado, convivência, amizade e disposição em colaborar,

Aos técnicos Luciana Vizotto, Paulo Lambertucci e Ademir Sartori pelo apoio e amizade,

Às secretárias de Pós-Graduação Ariane, Luciane e Cristina,

À todos os amigos do DQ-UFSCar,

Ao PPGQ/UFSCar,

À CAPES pela bolsa concedida.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ABREVIATURA	NOME
MeOH	Metanol
EtOH	Etanol
DMF	N,N'-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
PPh ₃	Trifenilfosfina
Dppb	1,4-bis(difenilfosfina)butano
PTBA	Perclorato de tetrabutilamônio
UV-Vis	Espectrofotometria na região do ultravioleta-Visível
IV	Espectroscopia Vibracional na região do infravermelho
KBr	Brometo de Potássio
F	Intensidade forte da transmitância da banda no I.V.
f	Intensidade fraca da transmitância da banda no I.V.
M	Intensidade média da transmitância da banda no I.V.
γ	Vibrações de deformação angular fora do plano
ν_{sim}	Vibrações de estiramento simétrico
ν_{ass}	Vibrações de estiramento assimétrico
δ	Vibrações de deformação angular no plano
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ³¹ P{ ¹ H}	Ressonância Magnética Nuclear de Fósforo desacoplado de ¹ H
RMN ¹³ C{ ¹ H}	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono desacoplado de ¹ H
J	Constante de acoplamento
δ	Deslocamento químico nos espectros de RMN
Hz	Hertz
PPM	Parte por milhão
S	Simpleto
D	Dupleto
M	Multiplete
MDA-MB-231	Linhagem celular de câncer de mama
MCF-7	Linhagem celular de câncer de mama
L929	Linhagem celular de fibroblastos de camundongos
SFB	Soro Fetal Bovino
MTT	3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)2,5-Difenil Brometo de Tetrazolium
DMEM	<i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
IC ₅₀	Concentração inibitória do crescimento celular em 50%
DNA	Ácido desoxirribonucleico
5-FU	5-fluorouracila
FDA	Food and Drug Administration
DHFR	Dihidrofolatoredutase
FH ₂	Diidrofolato
FH ₄	Tetraidrofolato
HGPRT	Hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase
OX	Xantina oxidase
TPMT	Tiopurinametiltransferase
TIMP	tioinosinamonofosfato
RNA	Ácido ribonucleico

HFO	Ácido Fólico
FO	Ácido Fólico desprotonado
bipy	2,2'-bipiridina
6HMP	6-mercaptopurina
6MP	6-mercaptopurina desprotonada
2HMP	2-mercaptopiridina
2MP	2-mercaptopiridina desprotonada
dpqQX	Dipirido[3,2-f:2',3'-h]quinoxalino[2,3-b]quinoxalina
dppz	Dipirido[3,2-a:2',3'-c]fenazina
dpq	Dipirido[3,2-f:2',3'-h]quinoxalina
pic	Ácido picolínico desprotonado
8AQ	8-aminoquinolina
π	Pi (para designar ligação de carácter dupla)
σ	Sigma (para designar ligação de carácter simples)
g	Grama
L	Litro
m	Mili (10^{-3})
μ	Micro (10^{-6})
nm	Nanômetro (10^{-9} m)
Å	Angstrom (10^{-10} m)
°C	Graus Celsius
K	Kelvin
A	Ampere
V	Volt
MHz	Megahertz
cm^{-1}	Frequência vibracional em centímetros inversos
Hz	Unidade de frequência em Hertz
M	Concentração em mol.L^{-1}
%	Porcentagem
pKa	Logaritmo da constante de dissociação ácida

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes no ano de 2012, por gênero no Brasil.....	3
TABELA 1.2 - Mecanismos de seleção de alvos celulares de alguns agentes quimioterápicos.....	4
TABELA 1.3 - Alguns dos fármacos antitumorais clinicamente importantes.....	5
TABELA 1.4 - Exemplos de alguns dos principais antimetabólitos comercializados como fármacos antitumorais.....	11
TABELA 3.1. Dados de análise elementar e de condutância molar obtidos dos complexos sintetizados (1-7).....	81
TABELA 3.2 - Principais estiramentos axiais e deformações angulares observados nos espectros vibracionais do ácido fólico e seus complexos.....	83
TABELA 3.3 - Valores de δ (ppm) e J (Hz) dos complexos 1-7, (série I).....	85
TABELA 3.4 - Deslocamentos químicos (ppm) para os átomos de carbono do ácido fólico, e em seus respectivos complexos 1-7.....	95
TABELA 3.5. Transições eletrônicas observadas para o ligante ácido fólico e seus complexos (1-7), em metanol.....	97
TABELA 3.6 - Padrão isotopomérico e abundância natural do átomo de rutênio.....	98
TABELA 3. 7. Dados de refinamento da estrutura cristalina do complexo trans-[RuCl(FO)(PPh ₃) ₂].....	112
TABELA 3. 8. Principais comprimentos e ângulos de ligação para o complexo (4)....	113
TABELA 3. 9 - Dados de Voltametria Cíclica (mV) para os complexos da série I (1-7).....	115
TABELA 3. 10. Dados de análise elementar e de condutância molar obtidos para os complexos da série II (8-15).....	120
TABELA 3. 11 - Dados eletroquímicos (mV), RMN ³¹ P{ ¹ H}, δ (ppm) e ² J _{p-p} (Hz) e de condutividade molar (Λ) para os complexos sintetizados da série II.....	122
TABELA 3. 12 - Atribuição dos principais estiramentos observados (IV) para os complexos 8-16.....	126
TABELA 3. 13 - Valores de absorvância (A) e absortividade molar (ϵ) para os complexos série II.....	128
TABELA 3. 14 - Fragmentos iônicos obtidos por espectrometria de massa ESI-Q-TOF para os complexos 8-11 em solução de metanol anidro.....	129
TABELA 3. 15 - Dados cristalográficos dos complexos trans-[RuCl ₂ (PPh ₃) ₂ (dpqQX)] (10) e [Ru(pic)(dppb)(dppz)]PF ₆ (14).....	133
TABELA 3. 16 - Dados cristalográficos do complexo cis-[RuCl ₂ (dppb)(dppz)]PF ₆ (12).....	135
TABELA 3. 17 - Principais comprimentos e ângulos de ligação para os complexos trans-[RuCl ₂ (PPh ₃) ₂ (dpqQX)] (10), [Ru(pic)(dppb)(dppz)]PF ₆ (15) e cis-[RuCl ₂ (dppb)(dppz)]PF ₆ (forma oxidada do complexo 13).....	136
TABELA 3. 18 - Dados de análise elementar e de condutância molar obtidos para os complexos sintetizados da série III (16-20).....	139
TABELA 3. 19 - Valores de δ (ppm) e J (Hz) dos complexos 16-20.....	141
TABELA 3. 20 - Atribuição dos principais estiramentos observados na região do IV para os ligantes utilizados na série III.....	141
TABELA 3. 21 - Atribuição dos principais estiramentos observados na região do IV para os complexos 16-20.....	143
TABELA 3. 22 - Fragmentos iônicos obtidos por espectrometria de massa ESI-Q-TOF para os complexos 16-18 e 20 em solução de metanol anidro.....	146
TABELA 3. 23. Dados de refinamento da estrutura cristalina dos isômeros trans-[Ru(6MP) ₂ (PPh ₃) ₂]SO ₄ .2CH ₃ CN (18a) e cis-[Ru(6MP) ₂ (PPh ₃) ₂]Cl(HSO ₄).3H ₂ O (18b).....	148
TABELA 3. 24 - Principais comprimentos e ângulos de ligação para os isômeros trans-[Ru(6MP) ₂ (PPh ₃) ₂]SO ₄ .2CH ₃ CN (18a) e cis-[Ru(6MP) ₂ (PPh ₃) ₂]Cl(HSO ₄) (18b).....	149
TABELA 3. 25 - Principais comprimentos e ângulos de ligação para os complexos [Ru(2MP) ₂ (dppb)] (21) e trans-[RuCl ₂ (8AQ)(dppb)] (20).....	151

TABELA 3. 26 - Dados de Voltametria Cíclica (mV) para os complexos da série III em DMF (17 e 18) e CH ₂ Cl ₂ (16, 19 e 20) 0,1mol L ⁻¹ de PTBA, 100mV s ⁻¹ .	152
TABELA 3. 27 - Dados dos espectros vibracionais dos ligantes ditiocarbimatos derivados de sulfonamidas.	155
TABELA 3. 28 - Dados da análise elementar de C, H e N dos complexos de rutênio com ditiocarbimatos	156
TABELA 3. 29 - Comparação de dados dos espectros vibracionais dos ligantes ditiocarbimatos derivados de sulfonamidas e seus respectivos complexos.	157
TABELA 3. 30 - Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ³¹ P{ ¹ H} para os complexos de Rutênio com ditiocarbimatos (CH ₂ Cl ₂ /D ₂ O)	158
TABELA 3. 31 - Dados de Voltametria Cíclica (mV) para os complexos de Ru(II) em solução de CH ₂ Cl ₂ 0,1molL ⁻¹ de PTBA, 100 mVs ⁻¹ .	161
TABELA 3. 32 – Dados cristalográficos dos complexos [Ru(KJ)(dppb)(bipy)] (21) e [Ru(KE)(dppb)(bipy)] (24).	163
TABELA 3. 33 - Principais comprimentos e ângulos de ligação obtidos para os complexos [Ru(KJ)(dppb)(bipy)] (21) e [Ru(KE)(dppb)(bipy)] (24).	164
TABELA 3.34. Dados de análise elementar e de condutância molar obtidos dos complexos sintetizados (25-30).	167
TABELA 3. 35 - Comparação dos principais estiramentos nos espectros vibracionais dos ligantes derivados de tiouréia e seus respectivos complexos.	169
TABELA 3. 36 - Deslocamentos químicos δ (ppm) e suas respectivas constantes de acoplamento (Hz) dos complexos de rutênio coordenados a tiouréias em estudo 25-30.	171
TABELA 3. 37. Dados cristalográficos dos complexos [Ru(TI)(dppb)(bipy)]PF ₆ (25) e [Ru(TVI)(dppb)(bipy)]PF ₆ (30).	172
TABELA 3. 38 - Principais comprimentos [Å] e ângulos de ligação [°] obtidos para os complexos [Ru(TI)(dppb)(bipy)]PF ₆ (25) e [Ru(TVI)(dppb)(bipy)]PF ₆ (30).	174
TABELA 3. 39 - Resultados de voltametria cíclica (mV) para os complexos da série III em DMF (18 e 19) e CH ₂ Cl ₂ (17, 20 e 21) 0,1mol L ⁻¹ de PTBA, 100mV s ⁻¹ .	175
TABELA 4. 1 - Valores de IC ₅₀ (μM) obtidos em ensaios de citotoxicidade in vitro contra linhagem MDA-MB-231 (câncer de mama invasivo).	179
TABELA 4. 2 - Valores de IC ₅₀ (μM) dos ensaios de MTT para os complexos de Ru(II) coordenados ao ácido fólico e cisplatina, em linhagem de célula tumoral MDA-MB-231; tempo de incubação 48 h.	180
TABELA 4. 3 - Valores de IC ₅₀ (μmol.L ⁻¹) dos ensaios de MTT para os complexos série II, dpqQX e cisplatina, em linhagem de célula tumoral MDA-MB-231; MCF-7 e não tumoral L929, tempo de incubação 48 h.	182
TABELA 4.4 - Valores de IC ₅₀ dos ensaios de MTT para os complexos da série III, 6MP e cisplatina, em linhagem de célula tumoral MDA-MB-231; MCF-7 e não tumoral L929, tempo de incubação 48 h	187
TABELA 4. 5 - Dados obtidos a partir das titulações espectroscópicas para os complexos 8-16 com o DNA.	192
TABELA 4. 6 - Dados obtidos a partir das titulações espectroscópicas para os complexos 17-19 com o DNA.	194

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.1 - Arvore genealógica dos complexos de platina e seus avanços na terapia do câncer, adaptado de KELLAND et al. 2007.	8
FIGURA 1.2 - Equilíbrio ácido-base e suas formas canônicas do antimetabólito 6-mercaptopurina.	13
FIGURA 1.3 - Representação esquemática do metabolismo da 6-mercaptopurina. HGPRT (hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase), TPMT (tiopurinametiltransferase), OX (xantina oxidase).	14
FIGURA 1.4 - Ação dos fármacos antitumorais em diferentes fases do ciclo celular ...	16
FIGURA 1.5 - Comportamento fisiológico do cisplatina in vivo. Reações de aquação, seguido de coordenação ao DNA via N7 da guanina, adaptado de WANG & GUO, 2007.	17
FIGURA 1.6 - Estruturas químicas de alguns complexos de rutênio que apresentam atividade antitumoral in vitro para diversos tipos de câncer (BERGAMO et al., 2012).	20
FIGURA 1.7 - Ácido fólico subdividido em três principais grupos: PT – Pteridina, p-aminobenzoila, derivado do ácido p-aminobenzóico (PABA) e ácido glutâmico.	22
FIGURA 1.8 - Ligantes N,N'-heterocíclicos e alguns de seus derivados polipiridínicos, adaptado de MOUCHERON, 2009.	23
FIGURA 1.9 - Estrutura do complexo d(TCGGCGCCGA)-[Ru(TAP)(dppz)] ²⁺ , adaptado de HALL et al, 2011.	25
FIGURA 1.10 - Formas tautoméricas e mesoméricas de 6-mercaptopurina (6MP).	25
FIGURA 1.11 - Representação estrutural do Ânion N-R-Ditiocarbimato (a) e tiouréia (b).	26
FIGURA 1.12 - Principais moléculas utilizadas na coordenação com precursores fosfínicos de rutênio.	27
FIGURA 2.1 - Estrutura geral dos ligantes a serem utilizados nas sínteses dos complexos de rutênio.	70
FIGURA 3.1 - Nove possíveis pontos de coordenação do ácido fólico a um centro metálico.	78
FIGURA 3.2 - Rota sintética geral usada para a obtenção dos complexos 1-7.	80
FIGURA 3.3 - Espectro vibracional do ácido fólico na região do infravermelho.	82
FIGURA 3.4 - Representação esquemática do equilíbrio ceto-enólico para a região pterínica do ácido fólico e suas formas protonadas e desprotonadas.	84
FIGURA 3.5 - Espectro de RMN de ³¹ P{ ¹ H} do composto cis-[RuCl ₂ (FO)(dppb)] em (CH ₃) ₂ CO, (D ₂ O).	86
FIGURA 3.6 - Espectro de RMN de ³¹ P{ ¹ H} do composto cis-[RuCl ₂ (FO)(dppb)] em CH ₃ OH, (D ₂ O).	87
FIGURA 3.7 - Espectro 1D RMN ³¹ P{ ¹ H} e 2D COSY ³¹ P{ ¹ H} – ³¹ P{ ¹ H} obtidos obtidos à -20 °C, para o complexo 2, em CD ₃ OD (DRX 400 Bruker).	88
FIGURA 3.8 - Espectro de RMN ³¹ P{ ¹ H} em CH ₃ OH/D ₂ O do complexo cis-[RuCl ₂ (FO)(dppb)] + piridina.	89
FIGURA 3.9 - Espectro de RMN ³¹ P{ ¹ H} em CH ₃ OH/D ₂ O do complexo cis-[RuCl ₂ (FO)(dppb)] + azida de sódio.	90
FIGURA 3.10 - Espectro de RMN ³¹ P{ ¹ H} do complexo cis-[RuCl ₂ (FO)(dppb)] em DMF/D ₂ O.	91
FIGURA 3.11 - Espectro de RMN ³¹ P{ ¹ H} do complexo c,t-[RuClCO(FO)(dppb)]PF ₆ em DMF/ D ₂ O.	92
FIGURA 3.12 - Espectros de RMN ³¹ P{ ¹ H} dos complexos 4, 5 e 7 em CH ₃ OH/D ₂ O, DRX 400 Bruker, adquiridos à 20 °C.	92
FIGURA 3.13 - Espectros de RMN ³¹ P{ ¹ H} do complexo 7 com adição de azida de sódio e dimetilformamida como solvente.	93

FIGURA 3.14 - Espectros de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e DEPT-135 do complexo 2 em DMSO-d ₆ , DRX 400 Bruker, adquiridos à 20 °C. Numeração usada para os átomos de carbono do ácido fólico.....	94
FIGURA 3.15 - Espectro de massas ESI-Q-TOF/MS (+) simulado (teórico) e experimental para o íon complexo $[\text{RuCl}(\text{dppb})(\text{bipy})]^+$	99
FIGURA 3.16 - Proposta mecanística contendo os principais intermediários da reação detectados por espectrometria de massa no modo íon positivo, entre o precursor cis- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$ e o ácido fólico, em meio $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$	100
FIGURA 3.17 - Espectro de massa ESI-Q-TOF/MS no modo íon positivo da mistura reacional cis- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$ e ácido fólico em mistura metanol/acetonitrila (1:1).....	101
FIGURA 3.18 - Espectro de massa ESI (+) do complexo $[\text{Ru}(\text{FO})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ (1) em metanol (a). Ampliação do pico íon base (b).....	102
FIGURA 3.19 - Espectro de massa ESI-Q-TOF/MS no modo íon positivo da mistura reacional $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{PPh}_3)]$ e ácido fólico em mistura metanol/acetonitrila (99:1).....	103
FIGURA 3.20 - Representação estrutural hipotética da forma dímera do complexo cis- $[\text{RuCl}_2(\text{FO})(\text{dppb})]$ (2) e suas possíveis interações intra e intermoleculares, representadas através de ligações de hidrogênio.....	104
FIGURA 3.21 - Espectro de massa ESI-Q-TOF/MS no modo íon positivo do complexo cis- $[\text{RuCl}_2(\text{FO})(\text{dppb})]$ em metanol anidro. Espécie $[2\text{M} - 2\text{Cl}]^{2+}$ ilustrado no destaque retângulo.....	105
FIGURA 3.22 - Espectro de massa ESI-Q-TOF/MS no modo íon positivo do complexo c,t- $[\text{RuCl}(\text{CO})(\text{FO})(\text{dppb})]^+$, em metanol anidro, e respectiva perda de massa de uma molécula de CO.....	106
FIGURA 3.23 - Espectros de massa ESI-Q-TOF/MS no modo íon positivo do complexo trans- $[\text{RuCl}(\text{FO})(\text{PPh}_3)_2]$ (4) em metanol anidro. Perdas de massa 262,107 Da equivalente à perda do ligante PPh_3	106
FIGURA 3.24. Espectrometria de massa – íon mobility. (a) espectro de massa em m/z 2257,41 Da. (b) cromatograma apresentando quatro conformações diferentes e (c) imagens 3D das quatro conformações separadas por confômeros. As setas no canto direito da figura indicam as diferentes complexos, cada um com razão massa/carga diferente ($\Delta m=1,0; 0,5; 0,25\dots$).....	107
FIGURA 3.25. Espectro de massa ESI-Q-TOF/MS no modo íon positivo do complexo 5 em metanol anidro.....	108
FIGURA 3.26. Espectro de massa ESI-Q-TOF/MS no modo íon positivo do complexo 5 em metanol anidro. Em destaque, íons de múltipla razão m/z.....	108
FIGURA 3.27. Espectro de massa ESI (+) do complexo cis- $[\text{Ru}(\text{FO})(5,5'\text{-bipy})_2]\text{PF}_6$ (6) em metanol anidro.....	109
FIGURA 3.28. Espectro de massa ESI-Q-TOF/MS no modo íon positivo do complexo 7 em metanol anidro. Íon base em 996,175 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Perdas de massa 35,9 referentes ao ligante cloro e diferentes espécies de solvatação: $\{[\text{Ru}(\text{FO})(\text{bipy})(\text{PPh}_3)]+\text{MeOH}+\text{H}_2\text{O}\}^+$ em 1010,190 Da. $\{[\text{Ru}(\text{FO})(\text{bipy})(\text{PPh}_3)]+2\text{MeOH}\}^+$ em 1024,205 Da.....	109
FIGURA 3.29. Estrutura ORTEP com elipsóides de 50 % de probabilidade para o complexo trans- $[\text{RuCl}(\text{FO})(\text{PPh}_3)_2]$ (4).....	110
FIGURA 3.30. Esquema reacional da formação de imina no N10 do ácido fólico.....	111
FIGURA 3.31. Representação das principais ligações intermoleculares entre os grupos ácido carboxílico/éster e grupo amina pterínico entre três moléculas vizinhas no complexo trans- $[\text{RuCl}(\text{FO})(\text{PPh}_3)_2]$ (4).....	113
FIGURA 3.32 – (a) Voltamograma cíclico obtido para o ácido fólico. PTBA 0,1 mol L ⁻¹ ; DMF; Ag/AgCl; 100 mV s ⁻¹ . (b) proposta de formação da imina, após abstração de dois prótons e perda de 2 elétrons.....	114
FIGURA 3.33 - Voltamogramas cíclicos obtidos para os complexos da série I. PTBA 0,1 mol L ⁻¹ ; DMF; Ag/AgCl; 100 mV s ⁻¹	115

FIGURA 3. 34 - Rota sintética geral utilizada para obtenção dos complexos 8-15.....	119
FIGURA 3. 35 - Principais parâmetros eletroquímicos em um voltamograma cíclico, adaptado de KISSINGER & HELNEMAN, 1983.....	121
FIGURA 3. 36 - Espectros de Ressonância Magnética Nuclear $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$ e voltametria cíclica para os compostos 8-11, em CH_2Cl_2	123
FIGURA 3. 37 - Espectros de Ressonância Magnética Nuclear $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$, dos complexos 12, 14-16, em CH_2Cl_2	124
FIGURA 3. 38 - Espectros eletrônicos obtidos em diclorometano para os complexos 8-11 (a), 12 (b) e 13-15 (c).....	127
FIGURA 3. 39.- Espectro de massa ESI-Q-TOF/MS no modo íon positivo dos complexos, em metanol anidro.....	130
FIGURA 3. 40 -. Espectro de massa ESI-Q-TOF/MS no modo íon positivo do complexo 12, em metanol anidro e acetonitrila (9:1), e suas respectivas perdas de massa e interações com solventes.....	131
FIGURA 3. 41 - Representação ORTEP, com elipsóides térmicas com 50% de probabilidade. Interações π - π e principais interações intermoleculares apresentadas no empacotamento cristalino para o complexo trans- $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{dpqQX})]$ (10).....	131
FIGURA 3. 42 - Representação ORTEP para o complexo $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{dppz})]\text{PF}_6$ (15), com elipsóides térmicas com 50% de probabilidade. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor clareza.....	132
FIGURA 3. 43 - Representação ORTEP para o complexo cis- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{dppz})]\text{PF}_6$ (espécie oxidada do complexo 12), com elipsóides térmicas com 50% de probabilidade. Duas moléculas de H_2O foram omitidas para melhor clareza.	134
FIGURA 3. 44 - Rota sintética geral utilizada para obtenção dos complexos 17-21....	138
FIGURA 3. 45 - Espectros de Ressonância Magnética Nuclear $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$ dos complexos 16-20.	140
FIGURA 3. 46 - Oito possíveis formas canônicas para o ligante 6-mercaptopurina (6MP).....	144
FIGURA 3. 47 - Espectros de massa dos complexos 16-18 e 20, série III, obtidos no modo ESI, íon positivo.....	146
FIGURA 3. 48 - Representações ORTEP, com elipsóides térmicas com 40% de probabilidade para o complexo 18, isômeros trans- $[\text{Ru}(\text{6MP})_2(\text{PPh}_3)_2]\text{SO}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ (18a) e cis- $[\text{Ru}(\text{6MP})_2(\text{PPh}_3)_2]\text{Cl}(\text{HSO}_4) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (18b) (As moléculas de solvente foram omitidas para melhor clareza).....	147
FIGURA 3. 49 - Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ da mistura dos isômeros cis/trans- $[\text{Ru}(\text{6MP})_2(\text{PPh}_3)_2]\text{Cl}_2$, em CH_3OH , na presença de capilar D_2O , utilizando como padrão de referência interna H_3PO_4	149
FIGURA 3. 50 - Representações ORTEP, com elipsóides térmicas com 40% de probabilidade para os complexos $[\text{Ru}(\text{2MP})(\text{dppb})]$ (19) (hidrogênios omitidos para melhor clareza) e complexo $[\text{RuCl}_2(\text{8AQ})(\text{dppb})]$ (20).	150
FIGURA 3. 51 - Voltamogramas cíclicos e de pulso diferencial dos complexos 16-20 em PTBA 0,1 mol/L ($v = 100 \text{ mV/s}$).....	152
FIGURA 3. 52 - Reação de obtenção dos ditiocarbimatos.	153
FIGURA 3. 53 - Proposta do mecanismo para obtenção de ditiocarbimatos partindo-se de sulfonamidas.	154
FIGURA 3. 54 - Espectro no infravermelho de N-p-clorofenilsulfonilditiocarbimato de potássio diidratado – KE.	154
FIGURA 3. 55 - Estruturas dos ligantes ditiocarbimatos utilizados na síntese dos complexos.....	155
FIGURA 3. 56 - Estruturas de ressonância para o ânion N-sulfonilditiocarbimato.....	157
FIGURA 3. 57 - Estrutura proposta para os complexos de fórmula geral $[\text{Ru}(\text{S-S})(\text{bipy})(\text{dppb})]$, sendo S-S = KJ, KG, KI e KE, bipy = bipyridina e dppb = 1,4-bis(difenilfosfino)butano.	158

FIGURA 3. 58 - Voltamograma cíclico do complexo [Ru(KJ)(dppb)(bipy)]. Eletrólito PTBA 0,1 mol.L ⁻¹ ; solvente: CH ₂ Cl ₂ ; eletrodo de referência: Ag/AgCl; velocidade de varredura: 100 mV.s ⁻¹	159
FIGURA 3. 59 - Voltamograma cíclico do [Ru(KG)(dppb)(bipy)]. Eletrólito PTBA 0,1 mol.L ⁻¹ ; solvente: CH ₂ Cl ₂ ; eletrodo de referência: Ag/AgCl; velocidade de varredura: 100 mV.s ⁻¹	159
FIGURA 3. 60 - Voltamograma cíclico do [Ru(KI)(dppb)(bipy)]. Eletrólito PTBA 0,1 mol.L ⁻¹ ; solvente: CH ₂ Cl ₂ ; eletrodo de referência: Ag/AgCl; velocidade de varredura: 100 mV.s ⁻¹	160
FIGURA 3. 61 - Voltamograma cíclico do [Ru(KE)(dppb)(bipy)]. Eletrólito PTBA 0,1 mol.L ⁻¹ ; solvente: CH ₂ Cl ₂ ; eletrodo de referência: Ag/AgCl; velocidade de varredura: 100 mV.s ⁻¹	160
FIGURA 3. 62 - Estruturas ORTEP com elipsóides de 50 % de probabilidade para os complexos [Ru(KJ)(dppb)(bipy)] (21) e [Ru(KE)(dppb)(bipy)] (24) (moléculas de solvente foram omitidas para melhor clareza).	161
FIGURA 3. 63 - Rota sintética geral utilizada para obtenção dos complexos de rutênio contendo ligantes derivados de tioureias 25-30.	166
FIGURA 3. 64 - Espectro de absorção na região do infravermelho (cm ⁻¹) do complexo [Ru(TI)(dppb)(bipy)]PF ₆ , em pastilha de KBr.	168
FIGURA 3. 65 - Espectro de RMN ³¹ P{ ¹ H} do complexo Ru(TII)(dppb)(bipy)]PF ₆ , (25) em CH ₂ Cl ₂ , na presença de capilar D ₂ O.....	170
FIGURA 3. 66 - Estruturas cristalográficas para os complexos [Ru(TI)(dppb)(bipy)]PF ₆ (25) e [Ru(TVI)(dppb)(bipy)]PF ₆ (30), respectivamente.	173
FIGURA 3. 67 - (a) Voltamograma cíclico do complexo [Ru(TI)(bipy)(dppb)]PF ₆ . (b) processo Ru(II)/Ru(III) quasi-reversível isolado do complexo (c) pulso diferencial. Eletrólito PTBA 0,1 mol.L ⁻¹ ; solvente: CH ₂ Cl ₂ ; eletrodo de referência: Ag/AgCl; velocidade de varredura: 100 mV.s ⁻¹ . Voltamograma cíclico e pulso diferencial do complexo 17-19 em PTBA 0,1 mol/L (v = 100 mV/s).....	176
FIGURA 4. 1 - Efeito dos compostos [Ru(FO)(dppb)(bipy)]PF ₆ (1), cis-[RuCl ₂ (FO)(dppb)] (2), c,t-[RuClCO(FO)(dppb)]PF ₆ (3), trans-[RuCl(FO)(PPh ₃) ₂] (4), na viabilidade da linhagem tumoral MDA-MB-231. Atividade representada por valores de IC ₅₀ . Valores de p determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. *p<0,05 e **p<0,01.....	181
FIGURA 4.2 - Efeito dos compostos trans-[RuCl ₂ (dppb)(dpqQX)] (8), cis-[RuCl ₂ (dppb)(dpqQX)] (9), trans-[RuCl ₂ (PPh ₃) ₂ (dpqQX)] (10), ct-[RuCl(CO)(dppb)(dpqQX)]PF ₆ na viabilidade da linhagem tumoral MDA-MB-231. Atividade representada por valores de IC ₅₀ . Valores de p determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. *p<0,05 e **p<0,01.....	182
FIGURA 4.3 - Efeito dos compostos trans-[RuCl ₂ (dppb)(dpqQX)] (8), cis-[RuCl ₂ (dppb)(dpqQX)] (9), trans-[RuCl ₂ (PPh ₃) ₂ (dpqQX)] (10), ct-[RuCl(CO)(dppb)(dpqQX)]PF ₆ (11) na viabilidade da linhagem tumoral MCF-7. Atividade representada por valores de IC ₅₀ . Valores de p determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. *p<0,05 e **p<0,01.....	183
FIGURA 4.4 - Efeito dos compostos trans-[RuCl ₂ (dppb)(dpqQX)] (8), cis-[RuCl ₂ (dppb)(dpqQX)] (9), trans-[RuCl ₂ (PPh ₃) ₂ (dpqQX)] (10), ct-[RuCl(CO)(dppb)(dpqQX)]PF ₆ na viabilidade da linhagem normal L929. Atividade representada por valores de IC ₅₀ . Valores de p determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. *p<0,05 e **p<0,01.....	183
FIGURA 4.5 - Efeito dos compostos [Ru(pic)(dppb)(dpqQX)]PF ₆ (13), [Ru(pic)(dppb)(dppz)]PF ₆ (14), [Ru(pic)(dppb)(dpq)]PF ₆ (15) e do ligante dpqQX na viabilidade da linhagem tumoral MDA-MB-231. Atividade representada por valores de IC ₅₀ . Valores de p determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. *p<0,05 e **p<0,01.....	184
FIGURA 4.6 - Efeito dos compostos [Ru(pic)(dppb)(dpqQX)]PF ₆ (13), [Ru(pic)(dppb)(dppz)]PF ₆ (14), [Ru(pic)(dppb)(dpq)]PF ₆ (15) e do ligante dpqQX na	

viabilidade da linhagem tumoral MCF-7. Atividade representada por valores de IC_{50} . Valores de p determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$	184
FIGURA 4.7 - Efeito dos compostos $[Ru(pic)(dppb)(dpqQX)]PF_6$ (13), $[Ru(pic)(dppb)(dppz)]PF_6$ (14), $[Ru(pic)(dppb)(dpq)]PF_6$ (15) e do ligante dpqQX na viabilidade da linhagem normal L929. Atividade representada por valores de IC_{50} . Valores de p determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$	185
FIGURA 4. 8 - (a) Modos de ligação do cisplatina à guanina (G) e adenina (A); (b) 1,2-intrafitita GpG (estrutura a), 1,2-intrafitita ApG (estrutura b), 1,3-intrafitita GpNpG (estrutura c) (N=qualquer base), e 1,2-intrafitita GpG (estrutura d) (Adaptado de HAMBLEY, 1992).....	186
FIGURA 4.9 - Efeito dos compostos $[Ru(6MP)(dppb)(bipy)]PF_6$ (16), $[Ru(6MP)_2(dppb)]Cl_2$ (17), trans- $[Ru(6MP)_2(PPh_3)_2]PF_6$ (18a), cis- $[Ru(6MP)_2(PPh_3)_2]PF_6$ (18b) e do ligante 6MP na viabilidade da linhagem tumoral MDA-MB-231. Atividade representada por valores de IC_{50} . Valores de p determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$	188
FIGURA 4.10 - Efeito dos compostos $[Ru(6MP)(dppb)(bipy)]PF_6$ (16), $[Ru(6MP)_2(dppb)]Cl_2$ (17), trans- $[Ru(6MP)_2(PPh_3)_2]PF_6$ (18a), cis- $[Ru(6MP)_2(PPh_3)_2]PF_6$ (18b) e do ligante 6MP na viabilidade da linhagem tumoral MCF-7. Atividade representada por valores de IC_{50} . Valores de p determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$	188
FIGURA 4.11 - Efeito dos compostos $[Ru(6MP)(dppb)(bipy)]PF_6$ (16), $[Ru(6MP)_2(dppb)]Cl_2$ (17), trans- $[Ru(6MP)_2(PPh_3)_2]PF_6$ (18a), cis- $[Ru(6MP)_2(PPh_3)_2]PF_6$ (18b) e do ligante 6MP na viabilidade da linhagem normal L929. Atividade representada por valores de IC_{50} . Valores de p determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$	189
FIGURA 4. 12 - Efeito do ligante ácido fólico na viabilidade da linhagem tumoral MDA-MB-231 e da linhagem normal L929. Atividade representada por valores de IC_{50} . Valores de p determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$	189
FIGURA 4. 13 - Efeito do ligante dpqQX na viabilidade da linhagem tumoral MDA-MB-231 e da linhagem normal L929. Atividade representada por valores de IC_{50} . Valores de p determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$	190
FIGURA 4.14 - Titulação espectrofotométrica do complexo cis- $[RuCl_2(dppb)(dpqQX)]$ com DNA em tampão tris-HCl, pH 7,4.....	193
FIGURA 4.15. Imagens de microscopia de força atômica do DNA plasmidial pBR322 (a). Modificações observadas após interações com cisplatina (b), interações observadas após 3 h de incubação à 37 °C com os complexos 8 (c), 9 (d), 10 (e) e 11 (f).....	195
FIGURA 4. 16. Gráfico de (η/η_0) (onde η é a viscosidade de cada solução complexo-DNA e η_0 é a viscosidade da solução de DNA livre, medido após 24h de incubação à 37 °C) versus r_i (razão molar) para os complexos estudados.	195
FIGURA 4. 17. Gráfico de (η/η_0) (onde η é a viscosidade da solução cisplatina-DNA e η_0 é a viscosidade da solução de DNA livre, medido após 24h de incubação à 37 °C) versus r_i (razão molar). (Adaptado de MORENO, V. 2010, “Curso Técnicas aplicadas al desarrollo de metalofármacos”).....	196

RESUMO

“COMPLEXOS DE RUTÊNIO(II) COM POTENCIAIS ATIVIDADES ANTITUMORAIS: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ENSAIOS BIOLÓGICOS”

Neste trabalho foram sintetizados complexos fosfínicos de rutênio coordenados aos ligantes de interesse biológico: ácido fólico; 6-mercaptopurina, 2-mercaptopiridina e 8-aminoquinolina; dpqQX, dppz e dpq (dipiridofenazinas e derivados), ditiocarbimatos, principalmente, a partir dos complexos precursores de fórmula $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{PPh}_3)]$ e *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$, e foram caracterizados pelas técnicas de RMN de ^1H e $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, IV, UV-Vis, condutância molar, análise elementar, voltametrias cíclica e de pulso diferencial, espectrometria de massa e por difração de raios X de monocristal (quando disponíveis cristais adequados para estudo por difração de raios X). Os complexos sintetizados apresentaram valores de $E_{1/2}$ maiores que seus correspondentes precursores, além de nos casos dos complexos com ácido fólico apresentarem irreversibilidade na oxidação do rutênio. Medidas de condutância molar e de análise elementar corroboraram com as fórmulas propostas, além disso, os modelos obtidos a partir da resolução estrutural dos cristais resolvidos por difração de raios X confirmaram as estruturas esperadas. Os complexos (séries I-III) foram avaliados *in vitro* contra linhagens celulares de câncer de mama MDA-MB-231 e MCF7 além de linhagem de células saudáveis de fibroblastos de camundongos. Os complexos Ru-FO (série I) apresentaram atividade contra linhagem celular de câncer de mama MDA-MB-231, sugerindo que pequenas diferenças estruturais podem apresentar grande variação na atividade citotóxica. Os complexos fosfínicos de rutênio coordenados aos ligantes dpqQX, dppz e dpq (série II) foram muito ativos e seletivos contra as linhagens de câncer de mama estudadas. Estudos de interação com ct-DNA confirmaram a existência de interação por intercalação dos complexos estudados.

ABSTRACT

“RUTHENIUM(II) COMPLEXES WITH POTENTIAL ANTITUMOR ACTIVITY: SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND BIOLOGIC ASSAYS”

In this thesis phosphinic ruthenium complexes coordinated to ligands of biological interest: folic acid, 6-mercaptopurine, 2-mercaptopyridine and 8-aminoquinoline, dpqQX, dppz and dpq (dipyridophenazine and derivatives) mainly, were synthesised from the precursor complexes $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{PPh}_3)]$ and *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$ and characterized by the usual techniques: ^1H , $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, IR, UV-Vis, molar conductimetry, elemental analysis, cyclic and differential pulse voltammetry, mass spectrometry and X ray diffraction of single crystal when applicable. The synthesized complexes showed values of $E_{1/2}$ larger than their corresponding precursors, and in the case of complexes with folic acid presented irreversibility in the oxidation of ruthenium. Molar conductance measurements and elemental analysis corroborated the proposed formulae and the study of crystals solved by X ray diffraction confirmed the expected structures. The complexes (series I-III) were evaluated *in vitro* against MDA-MB-231 and MCF7 breast cancer cell beyond in mouse fibroblast cells. The Ru-FO complexes (series I) has been activity against breast cancer cells MDA-MB-231, suggesting that small structural modifications presented variation in cytotoxic activity. The ruthenium complexes coordinated to dpqQX, dppz and dpq ligands (series II) were very active and selective against breast cancer cells studied. Studies of their Interaction with ct-DNA confirmed the existence of interaction by intercalation mainly of these complexes (series II).

Sumário

1 - Introdução	2
1.1 -Câncer.....	2
1.2 -Tratamento do câncer	3
1.3 - Histórico e Desenvolvimento de Fármacos utilizados no tratamento do câncer e seus mecanismos de ação	4
1.3.1 - Produtos naturais.....	6
1.3.2 -Complexos de platina e suas gerações	7
1.3.3 - Antimetabólitos	10
1.4 -Estratégias utilizadas no desenho de potenciais fármacos	15
1.5 -Alvos biológicos.....	16
1.6 -Potenciais fármacos à base de metais em estudo clínico	17
1.6.1 - Complexos de rutênio	19
1.7 -Moléculas de interesse biológico estudadas neste trabalho.....	21
1.7.1 - Ácido fólico	21
1.7.2 -Ligantes planares dipiridofenazinas e derivados - dpq, dppz e dpqQX	23
1.7.3 -Mercaptopurina e derivados	25
1.7.4 -Ditiocarbimatos derivados de sulfonamidas e tiouréias	26
1.8 - Objetivo	27
2 - Parte Experimental	30
2.1 - Materiais e Métodos	30
2.1.1 - Obtenção da atmosfera inerte	30
2.1.2 - Solventes Orgânicos.....	30
2.1.3 - Reagentes químicos	30
2.2 - Equipamentos utilizados e técnicas Experimentais	34
2.2.1 - Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível	34
2.2.2 - Medidas Eletroquímicas.....	34
2.2.3 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	34
2.2.4 - Condutimetria	34
2.2.5 - Espectrometria de massa	35
2.2.6 - Difração de Raios X.....	35
2.2.7 - Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho.....	35
2.3 - Ensaios de citotoxicidade in vitro contra as linhagens celulares MDA-MB-231, MCF-7 e L929.....	35
2.3.1 - Linhagens celulares e condições de cultura	36
2.3.2 - Preparação dos compostos para os ensaios	36
2.3.3 - Ensaios de citotoxicidade in vitro	37
2.3.4 - Técnicas empregadas no estudo da interação complexo/DNA	37
2.4 - Síntese dos Complexos Precursores	38
2.4.1 - [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃].....	39
2.4.2 - [RuCl ₂ (bipy)(PPh ₃) ₂].....	39
2.4.3 - [RuCl ₂ (dppb)PPh ₃]	39
2.4.4 - <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppb)(bipy)].....	40

2.5 - Síntese dos complexos de rutênio com ácido fólico (série I).....	40
2.5.1 - [Ru(FO)(dppb)(bipy)]PF ₆ (1)	40
2.5.2 - <i>cis</i> -[RuCl ₂ (HFO)(dppb)] (2)	42
2.5.3 - <i>c,t</i> -[RuCl(CO)(HFO)(dppb)]PF ₆ (3).....	44
2.5.4 - [Ru(FO)(dppb)(bipy)]PF ₆ (1)	45
2.5.5 - [RuCl(FO)(HFO)(PPh ₃)] (5).....	47
2.5.6 - [Ru(FO)(5,5'-bipy) ₂]PF ₆ (6)	48
2.5.7 - [RuCl(FO)(PPh ₃)(bipy)] (7).....	49
2.6 - Síntese dos complexos de rutênio com dpqQX, dppz, dpq e ácido picolínico (série II)	51
2.6.1 - <i>trans</i> -[RuCl ₂ (dppb)(dpqQX)] (8)	51
2.6.2 - <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppb)(dpqQX)] (9).....	52
2.6.3 - <i>trans</i> -[RuCl ₂ (PPh ₃) ₂ (dpqQX)] (10).....	53
2.6.4 - <i>c,t</i> -[RuCl(CO)(dppb)(dpqQX)]PF ₆ (11)	54
2.6.5 - <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppb)(dppz)] (12)	56
2.6.6 - Síntese dos complexos [Ru(pic)(dppb)(dpqQX)]PF ₆ (13), [Ru(pic)(dppb)(dppz)]PF ₆ (14) e [Ru(pic)(dppb)(dpq)]PF ₆ (15).....	57
2.7 - Síntese dos complexos de rutênio com 6-mercaptopurina, 2-mercaptopiridina e 8-aminoquinolina (série III)	60
2.7.1 - [Ru(6MP)(dppb)(bipy)]PF ₆ (16)	60
2.7.2 - <i>cis</i> -[Ru(6HMP) ₂ (dppb)]Cl ₂ (17).....	61
2.7.3 - <i>cis</i> -[Ru(6HMP) ₂ (PPh ₃) ₂]Cl ₂ (18)	62
2.7.4 - <i>cis</i> -[Ru(2MP) ₂ (dppb)] (19).....	64
2.7.5 - <i>trans</i> -[RuCl ₂ (8AQ)(dppb)] (20)	65
2.8 - Síntese dos complexos de rutênio com ditiocarbimatos derivados de sulfonamidas (série IV)	66
2.8.1 - [Ru(KJ)(dppb)(bipy)] (21)	66
2.8.2 - [Ru(KG)(dppb)(bipy)] (22).....	67
2.8.3 - [Ru(KI)(bipy)(dppb)] (23).....	68
2.8.4 - [Ru(KE)(bipy)(dppb)] (24)	69
2.9 - Síntese dos complexos de rutênio com tiouréias (série V).....	69
2.9.1 - [Ru(TI)(dppb)(bipy)]PF ₆ (25)	71
2.9.2 - [Ru(TII)(dppb)(bipy)]PF ₆ (26)	72
2.9.3 - [Ru(TIII)(dppb)(bipy)]PF ₆ (27)	73
2.9.4 - [Ru(TIV)(dppb)(bipy)]PF ₆ (28).....	74
2.9.5 - [Ru(TV)(dppb)(bipy)]PF ₆ (29).....	75
2.9.6 - [Ru(TVI)(dppb)(bipy)]PF ₆ (30).....	76
3 - Resultados e Discussão.....	78
3.1 - Complexos de Rutênio(II) com Ácido Fólico – Série I	78
3.1.1 - Análise elementar e condutância molar	81
3.1.2 - Espectroscopia de absorção na região do infravermelho	81
3.1.3 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	85
3.1.4 - Espectroscopia eletrônica na região do Ultravioleta-Visível	96
3.1.5 - Espectroscopia de massas	98

3.1.6 - Difração de raios X	110
3.1.7 - Comportamento eletroquímico dos complexos	114
3.1.8 - Conclusões parciais.....	116
3.2 - Síntese e caracterização dos Complexos de Rutênio(II) Coordenados aos Ligantes dpqQX, dppz, dpq e ácido picolínico (Série II)	117
3.2.1 - Análise Elementar e condutância molar.....	120
3.2.2 - Caracterização espectroscópica dos complexos	121
3.2.3 - Conclusões parciais.....	136
3.3. Complexos de Rutênio coordenados aos ligantes 6-mercaptopurina, 2-mercaptopiridina e 8-aminoquinolina (série III).....	137
3.4 - Complexos de rutênio coordenados aos ligantes ditiocarbimatos derivados de sulfonamidas (série IV)	153
3.4.1 - Ligantes ditiocarbimatos derivados de sulfonamidas	153
3.4.2 - Análise elementar e condutância molar.....	155
3.4.3 - Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho.....	156
3.4.4 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	158
3.4.5 - Comportamento eletroquímico dos complexos	159
3.4.6 - Difração de raios X.....	161
3.5 - Complexos de rutênio coordenados aos ligantes derivados de benzoil e aciltiouréia (série V).....	165
3.5.1 - Análise elementar e condutância molar	167
3.5.2 - Espectroscopia vibracional na região do infravermelho.....	168
3.5.3 - Espectroscopia de Ressonância magnética multinuclear de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	169
3.5.4 - Difração de raios X	171
3.5.5 - Comportamento eletroquímico dos complexos	174
4 - Ensaios Biológicos e Estudos de Interação com o DNA	178
4.1 - Ensaios de Citotoxicidade in vitro e análise estatística	178
4.2 - Estudos de interação com o DNA	190
5 - Conclusões	198
6 - Referências Bibliográficas	201
7 - Apêndice.....	213

Capítulo I – *INTRODUÇÃO*

1 - Introdução

1.1 - Câncer

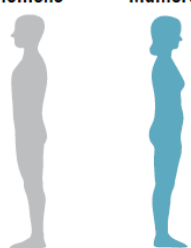
Câncer, doença de segunda maior causa de óbitos no mundo, é responsável por cerca de 7,6 milhões de diagnósticos com 110 tipos diferentes de grande dificuldade de tratamento devido à diversidade e complexidade de seus tumores, resistência aos fármacos, limitações de estudos em modelos animais e, principalmente, efeitos colaterais apresentados durante o tratamento, mesmo após meio século de pesquisa e desenvolvimento sobre o tema quimioterapia (INCA, 2013).

A doença é caracterizada pelo crescimento desordenado (maligno) de células que invadem tecidos e órgãos, podendo-se espalhar (metástase) para outras regiões do corpo. O crescimento desordenado destas células ocorre devido ao acúmulo de alterações genéticas no DNA que impedem ou dificultam o controle do ciclo celular, determinando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas. Por outro lado, um tumor benigno é definido como uma massa localizada de células que se multiplicam vagarosamente e se assemelham ao seu tecido original, raramente constituindo um risco de vida, além disso, é uma área de investigação onde mais tem-se investido recursos financeiros (ALBERTS 2004; INCA, 2013).

A Organização Mundial da Saúde estima que, para o ano de 2030, surjam cerca de 27 milhões de novos casos de câncer, 17 milhões de mortalidade e 75 milhões de pessoas com algum tipo de câncer (INCA, 2013). Uma estimativa realizada para o ano de 2012 da distribuição dos dez principais tipos de câncer encontra-se resumido na **TABELA 1.1**.

O câncer da mama é o tipo de câncer mais pronunciado em mulheres em todo o mundo. Em 2012, cerca de 52 mil novos casos foram previstos. Já para o sexo masculino, o câncer de próstata é o de maior incidência, com cerca de 60 mil novos casos foram previstos (INCA, 2013).

TABELA 1.1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes no ano de 2012, por gênero no Brasil.

Localização primária	casos novos	percentual			Localização primária	casos novos	percentual
Próstata	60.180	30,8%		Homens Mulheres	Mama Feminina	52.680	27,9%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.210	8,8%			Colo do Útero	17.540	9,3%
Cólon e Reto	14.180	7,3%			Cólon e Reto	15.960	8,4%
Estômago	12.670	6,5%			Glândula Tireoide	10.590	5,6%
Cavidade Oral	9.990	5,1%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.110	5,3%
Esôfago	7.770	4,0%			Estômago	7.420	3,9%
Bexiga	6.210	3,2%			Ovário	6.190	3,3%
Laringe	6.110	3,1%			Corpo do Útero	4.520	2,4%
Linfoma não Hodgkin	5.190	2,7%			Linfoma não Hodgkin	4.450	2,4%
Sistema Nervoso Central	4.820	2,5%			Sistema Nervoso Central	4.450	2,4%

Adaptado de “Estimativa 2012, Instituto Nacional do Câncer, 2012”.

1.2 - Tratamento do câncer

A necessidade de descobrir e desenvolver novos fármacos para o tratamento do câncer demanda a exploração de todas as estratégias possíveis. A tradicional estratégia terapêutica para o tratamento desta doença envolve cirurgia para retirada de massa tumoral, radioterapia, imunoterapia e quimioterapia. Sendo que, quando diagnosticado durante sua fase inicial, cerca de 50% dos pacientes são curados por um desses métodos ou a partir do conjunto deles (SALMONM, 1998).

A técnica cirúrgica, quando não há metástase, tem sido efetiva em casos específicos, com auxílio da radioterapia onde há a diminuição drástica da massa tumoral. Já a imunoterapia é apenas usada na ação contra células tumorais residuais após intervenção cirúrgica (MURAD & KATZ, 1996).

Na maioria dos tipos de câncer, a quimioterapia é o único tratamento realmente efetivo, devido ao fato dos fármacos antitumorais estarem distribuídos pelo sistema circulatório (BAGULEY & KERR, 2002).

A terapia farmacológica antineoplásica tem como principal foco a toxicidade seletiva, ou seja, inibição de vias ou de alvos críticos para a sobrevivência de células cancerosas em concentrações do fármaco abaixo daquelas necessárias para afetar as vias do hospedeiro. A seletividade pode ser obtida ao atacar: (1) alvos exclusivos da célula cancerosa não presentes no hospedeiro; (2) alvos semelhantes presentes em células cancerosas, mas não idênticos, aos do hospedeiro; e (3) alvos na célula cancerosa que são compartilhados com o hospedeiro, mas que variam quanto à sua importância entre o patógeno e o hospedeiro, conferindo, assim, uma seletividade (**TABELA 1.2**) (GOLAN et al., 2012).

TABELA 1.2 - Mecanismos de seleção de alvos celulares de alguns agentes quimioterápicos.

Alvo	Mecanismo	Exemplo
Seletivo	O fármaco tem como alvo uma isoforma de determinada proteína que é exclusiva do patógeno.	Inibidor diidrofolatoredutase (DHFR)
Comum	O fármaco tem como alvo uma necessidade metabólica específica do patógeno.	5-fluoruracila

Adaptado de GOLAN et al., 2012.

1.3 - Histórico e Desenvolvimento de Fármacos utilizados no tratamento do câncer e seus mecanismos de ação

A origem da quimioterapia moderna coincide com o desenvolvimento de compostos químicos utilizados na 1ª Guerra Mundial, especialmente o gás mostarda, bis-(2-cloroetil)sulfeto, considerado o primeiro fármaco utilizado no tratamento do câncer com resultados promissores (EINHORN, 1985; DEVITA & CHU, 2008).

O segundo fármaco antitumoral, Metotrexato[®], foi originalmente desenvolvido a partir de pesquisas de origem nutricional. Era de conhecimento que a vitamina B9, ácido fólico, estimulava a proliferação de células de leucemia linfoblástica aguda em crianças, sendo isto, o principal motivador na síntese de análogos ao ácido fólico. Ao final da década de 1940, Metotrexato[®] se tornou o primeiro fármaco a induzir redução de leucemia linfoblástica (FARBER, 1949). Seu mecanismo de ação envolve a inibição da enzima diidrofolatoredutase (DHFA) bloqueando a etapa S (síntese de DNA) do ciclo celular. Este fármaco continua sendo utilizado no tratamento do câncer de mama, cabeça e pescoço, leucemia, linfoma, do pulmão, osteosarcoma e bexiga, em combinação com outros fármacos, apesar de apresentar diversos efeitos colaterais (NIH, 2013).

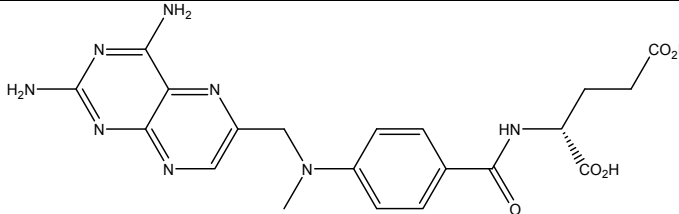
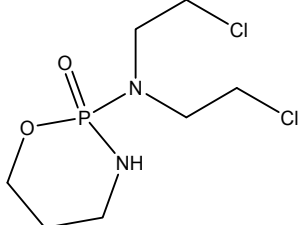
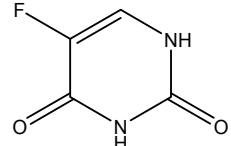
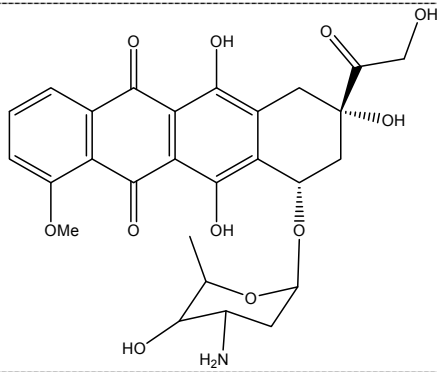
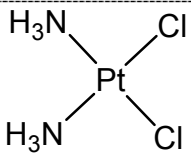
Ao mesmo tempo, na década de 1940, os bioquímicos George Hitchings (1905–1998) e Gertrude Elion (1918–1999), pioneiros no desenho racional de fármacos, desenvolviam moléculas análogas aos nucleotídeos presentes na estrutura do DNA, que agiam como inibidores nas etapas de síntese do DNA em células, e mais tarde lhes garantiria um prêmio Nobel compartilhado em medicina no ano de 1988 (KRESGE et al., 2008).

O fármaco 5-fluoruracila é um dos principais exemplos de sucesso no combate de neoplasias agindo na inibição da duplicação celular. Além disso, a

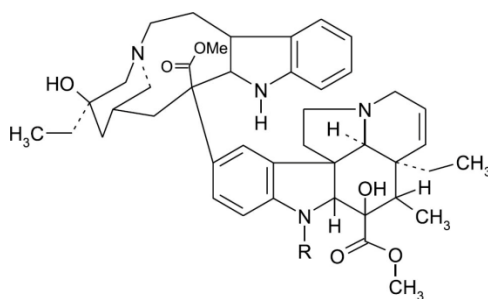
combinação deste fármaco com cisplatina pode apresentar sinergismo, de modo a potencializar o efeito citotóxico do cisplatina. Em estudos de sinergismo entre fármacos, ESAKI e colaboradores (1992), mostraram que o 5-FU modula a reparação do DNA na formação de adutos com platina, potencializando a atividade antitumoral do cisplatina. Além disso, a sequência e o tempo de administração destes fármacos são importantes para se determinar a extensão da sinergia terapêutica.

Na **TABELA 1.3**, encontram-se resumidamente os principais fármacos antitumorais clinicamente importantes.

TABELA 1.3 - Alguns dos fármacos antitumorais clinicamente importantes.

Fármaco	Estrutura	FDA ¹	Mecanismo de ação
Metotrexato®		1953	Inibição da síntese de precursores do DNA (JOLIVET et al., 1983).
Ciclofosfamida		1959	Agente alquilante (DIANA et al., 1995).
5-fluoruracila		1962	Inibição da síntese de precursores do DNA (HEIDELBERGER et al., 1957).
Doxorubicina		1974	Inibição da replicação do DNA, transcrição e reparo (BINASCHI et al., 2001).
Cisplatina		1978	Ligação covalente ao DNA. (HO et al., 2003)

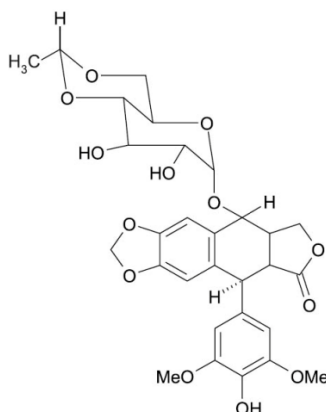
Vinblastina
(R=CH₃)
Vincristina
(R=CHO)



1963

Inibição de
microtúbulos
(JORDAN &
WILSON, 2004).

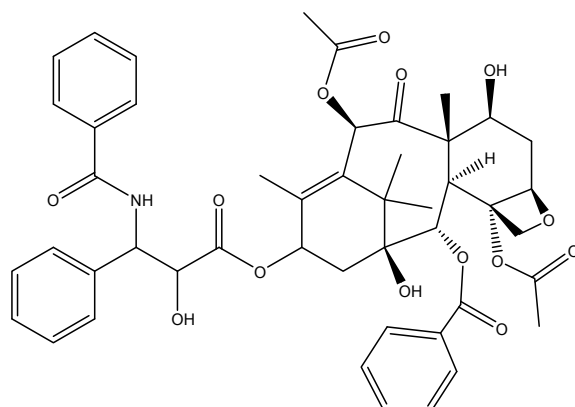
Etoposídeo



1983

Inibidor de
topoisomerase
(HANDE, 1998).

Paclitaxol
(Taxol[®])



1992

Inibição de
microtúbulos.
(HORWITZ, 1993)

¹FDA – Food and Drug Administration 2012

1.3.1 - Produtos naturais

Entre os anos 1960 e 1982, 35 mil amostras de plantas foram testadas em linhagens celulares L1210 e P388 (leucemia originada de camundongos), sendo o resultado mais significativo obtido para o “Taxol” (paclitaxel) originado da casca de uma conífera, *Taxus brevifolia* (MANN, 2002).

O termo “produtos naturais” refere-se geralmente a metabólitos secundários, o qual é sintetizado pelo metabolismo secundário de plantas, fungos, algas e/ou bactérias. Esses compostos estão diretamente relacionados a

mecanismos de defesa e sobrevivência de plantas, fungos, algas entre outros, gerando respostas fisiológicas de importância medicinal. Estas respostas fisiológicas específicas são geradas a partir de interações efetivas de moléculas bioativas com receptores biológicos de importância vital (WILLIAMS et al., 1989).

Alguns compostos antitumorais clinicamente importantes, vimblastina, vincristina, derivados de camptotequina e paclitaxol, estão ilustradas na **TABELA 1.3**.

1.3.2 - Complexos de platina e suas gerações

A atividade citotóxica do cisplatina (Platinol®) foi descoberta acidentalmente em 1965 durante estudos envolvendo a bactéria *Escherichia coli* e eletrodos de platina em tampão amoniacal por Barnett Rosenberg, implicando em enorme sucesso em sua aplicação clínica desde o início da década de 1970. Foi inicialmente sintetizado por Michel Peyrone (1813–1883) e sua estereoquímica elucidada por Alfred Werner (1866-1919) em 1892 (WERNER, 1893).

Atualmente, complexos como cisplatina e seus derivados (Figura 1.2), ainda são muito utilizados como fármacos em diversos tipos de tratamentos quimioterápicos, pelo fato de pertencer à principal classe de agentes citotóxicos no tratamento de tumores de células epiteliais, e vem servindo de protótipo para o desenho de muitos outros potenciais metalofármacos, com intuito de combater o câncer (ROSENBERG et al., 1969; REEDIJK, 2009; WHEATE et al., 2010; TODD & LIPPARD, 2010; ARIS & FARREL, 2011).

Na **FIGURA 1.1** encontram-se as estruturas dos principais fármacos inorgânicos de platina usados no tratamento do câncer. Cisplatina, carboplatina, e oxaliplatina são aprovados pela FDA para uso em tratamentos quimioterápicos nos Estados Unidos. Satraplatina foi o primeiro complexo de platina de valência (IV) a entrar em testes clínicos fase-III.

Cisplatina, em combinação com outros fármacos, tem sido usado como quimioterápico contra câncer de pulmão, cabeça e pescoço, esôfago, estômago, colo, bexiga, testículo, ovário, cervical, útero, e em estágios mais avançados de câncer de mama, pâncreas, fígado, rim, próstata, bem como melanomas em estágios de metástase (ROSENBERG et al., 1977a; ROSENBERG et al., 1977b; HILL & SPEER, 1982; ESAKI et al., 1992; KELLY et al., 2001; KELLAND, 2007).

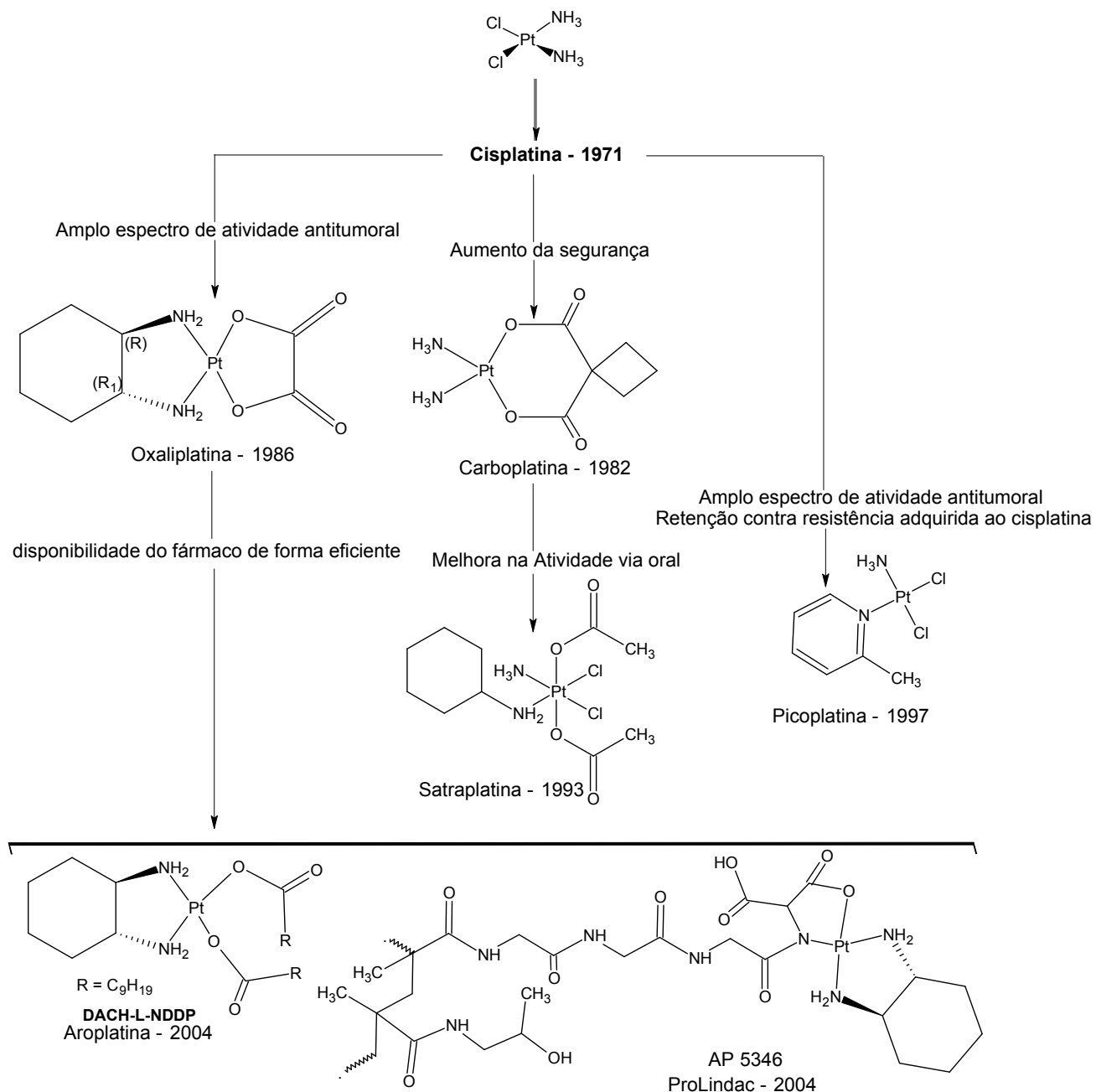


FIGURA 1.1 - Arvore genealógica dos complexos de platina e seus avanços na terapia do câncer, adaptado de KELLAND et al. 2007.

Apesar da grande eficácia deste fármaco, efeitos colaterais, como nefrotoxicidade, hepatotoxicidade e neurotoxicidade, além de resistência adquirida durante o tratamento, representam forte limitação à sua utilização. Muitos fatores têm sido atribuídos à resistência, entre eles a desativação do fármaco após coordenação por proteínas e peptídeos contendo enxofre no plasma sanguíneo, ação de enzimas reparadoras do DNA, diminuição do acúmulo na célula e com aumento do efluxo celular após coordenação com a glutatona (KELLAND et al., 2007).

Protótipo para outras moléculas bioativas, novas gerações de fármacos de complexos de coordenação utilizando a platina têm sido desenvolvidos e estudados: carboplatina (1982), oxaliplatina (1982), nedaplatina (1995), lobaplatina e heptaplatina, satraplatina (1993) e picoplatina (1997). São atualmente administrados em diversas terapias quimioterapêuticas isolados ou na forma de coquetel com outros compostos bioativos, também denominados coadjuvantes no tratamento, ajudando na diminuição de efeitos colaterais ou até mesmo apresentando efeitos sinérgicos, como exemplificado no caso do fármaco 5-fluoruracila.

Carboplatina é mais estável quando comparado ao cisplatina devido à presença do ligante quelato carboxilato, diminuindo então a possibilidade de coordenação às proteínas, sendo facilmente excretado pelo sistema urinário de forma intacta pelo fato de ter maior solubilidade em água. Além disso, possui menor efeito nefrotóxico e, conseqüentemente, diminuição de seus efeitos adversos no sistema nervoso, por exemplo, náuseas e vômitos, quando comparados à mesma dosagem de cisplatina. De fato, este fármaco possui maior tolerância ao organismo humano, apesar de ser menos eficaz em células tumorais germinativas, câncer de cabeça e pescoço e da bexiga e carcinoma do esôfago (PASSETO et al., 2006).

Oxaliplatina é o primeiro fármaco a base de platina marcadamente eficaz contra o câncer coloretal quando administrado juntamente com 5-fluorouracila e ácido folínico (PASSETO et al., 2006).

Nedaplatina, outro análogo do ao cisplatina, foi desenvolvido e clinicamente utilizado no Japão. Está disponível no mercado desde 1995 (PICCART et al., 2001). Sua citotoxicidade é comparada aos fármacos cisplatina e carboplatina em câncer de ovário.

Lobaplatina, desenvolvido na Alemanha, é classificado como fármaco de 3ª geração de fármacos a base de platina e é exclusivamente utilizado na China. Testes clínicos fase II mostraram eficiência contra câncer de esôfago, ovário, mama e de pulmão. Dados experimentais indicam citotoxicidade por apoptose (DAI et al., 2011).

Heptaplatina, aprovado seu uso pela República da Coreia, foi aprovado em testes clínicos por possuir atividade citotóxica igual, ou superior, ao cisplatina em diversas linhagens celulares, alta estabilidade em solução, baixa toxicidade e por apresentar potencial atividade em linhagens resistentes ao cisplatina (KIM et al., 1994; KIM et al., 1995).

Os fármacos satraplatina e picoplatina foram aprovados em diversas etapas de testes clínicos e encontram em vias de aprovação de comercialização. Ambos demonstraram eficácia nos testes clínicos fase III, além de serem ativas quando administradas oralmente. Satraplatina está sendo testado clinicamente em combinação com docetaxel no tratamento de câncer de próstata, paclitaxel no tratamento de câncer de pulmão e capecitabina no tratamento de tumores sólidos em fase avançada (WHEATE et al., 2010).

Outro análogo ao cisplatina, lipoplatina, encapsulado em nanopartículas lipossomais, foi desenvolvido com intuito de reduzir sua toxicidade e permitir sua administração em doses maiores. Tem maior habilidade de atravessar membranas celulares quando comparado ao cisplatina (BOULIKAS et al., 2007).

Prolindac[®], atualmente em testes clínicos, contém a fração ativa do oxaliplatina e o co-polímero biocompatível hidroxipropilmetacrilamida (HPMA) como sistema de veiculação de fármaco. Este sistema foi capaz de biodisponibilizar aproximadamente 15 vezes mais platina para a região do tumor quando comparado ao oxaliplatina livre, além de promover a liberação da droga com mais eficiência em pH ácido (RICE et al., 2006).

1.3.3 - Antimetabólitos

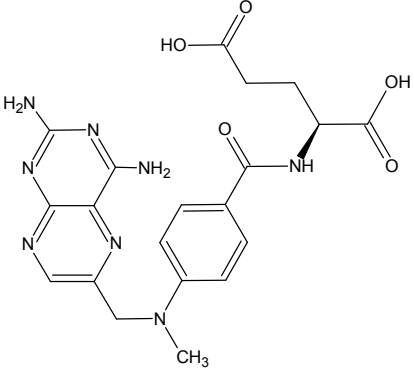
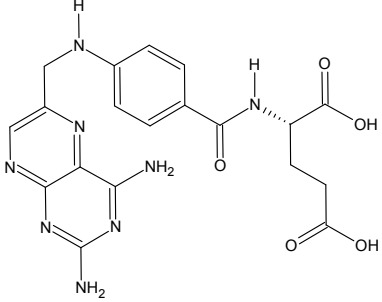
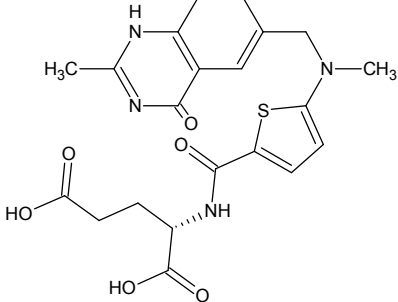
Compostos que bloqueiam as vias metabólicas normais de funcionamento das células são denominadas de antimetabólitos. Eles substituem um composto endógeno resultando na inibição de uma enzima na via metabólica da célula (THOMAS, 2003). A classe dos antimetabólitos pertence a uma família de fármacos de grande importância na quimioterapia (SCAIFE & KERR, 2008).

A descoberta de novos agentes anticancerígenos mais seletivos é a tarefa fundamental na luta contra o câncer. Em 1985, o fármaco ácido 5,10-dideaza-5,6,7,8-tetrahidrofólico, (6R)-DDATHF, foi descoberto por Taylor e colaboradores e exibiu atividade antitumoral satisfatória contra uma ampla variedade de tumores. Foi também ativo contra tumores que se tornaram resistentes ao metotrexato, até então, principal antifolato utilizado como quimioterápico. O mecanismo de ação de DDATHF envolve a inibição da enzima formiltransferase glicinamida ribonucleotídeo (GARFT), que desempenha papel importante na biossíntese de novas purinas (PIZZORNO et al., 1993). O diastereoisômero (6R)-DDATHF, conhecido também como Lometrexol, completou testes clínicos fase II em pacientes com adenocarcinoma ovariano. Um

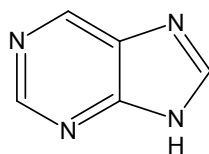
dos principais obstáculos na utilização clínica de lometrexol é sua elevada toxicidade para os tecidos normais e, como tal, os efeitos secundários graves (RAY et al., 1993).

Fármacos que possuem como alvo o DNA geralmente agem como antimetabólitos e inibidores de enzimas específicas. Aqueles que agem em moléculas existentes de ácido nucleico podem, por conveniência, ser amplamente classificados como agentes intercaladores, agentes alquilantes ou agentes de união de cadeias. Em ambos os casos, o resultado é a prevenção ou abrandamento do crescimento e divisão celular (THOMAS, 2003).

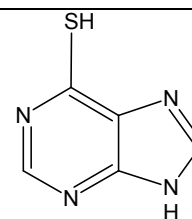
TABELA 1.4 - Exemplos de alguns dos principais antimetabólitos comercializados como fármacos antitumorais.

Classificação	Metabólitos endógenos	Exemplos de antimetabólitos
Antifolatos		 <p>Metotrexato</p>
	Ácido fólico	 <p>Aminopterin</p>
		 <p>Raltitrexed</p>

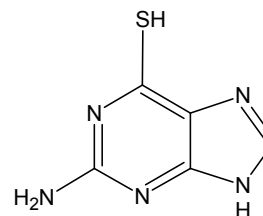
Antimetabólitos
purínicos



9H-Purina



6-mercaptopurina

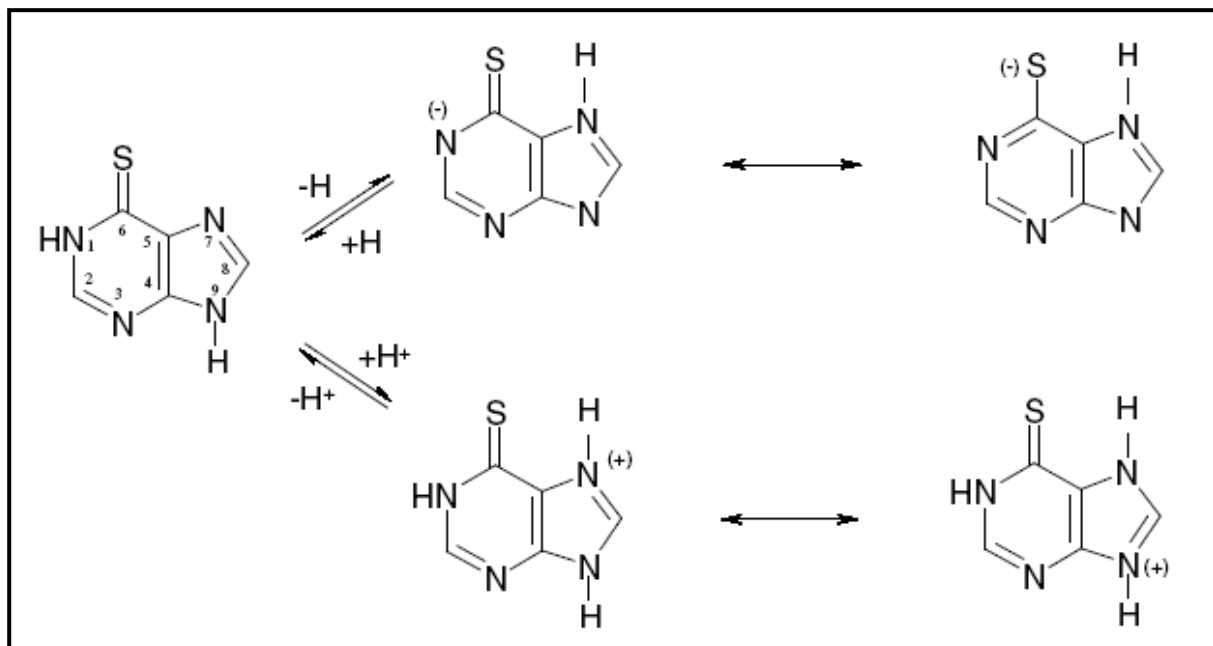


6-tioguanidina

A natureza da ação de antimetabólitos pode ser o ponto de partida para o desenvolvimento de novos fármacos onde a estrutura dos metabólitos normais utilizados pela célula pode ser modificada. Alguns exemplos de antimetabólitos estão ilustrados na TABELA 1.4.

Os antimetabólitos são usados na inibição da síntese de DNA e são classificados como antifolatos, antimetabólitos purínicos e pirimidínicos. Metotrexato e aminopterina inibem a enzima dihidrofolato redutase (DHFR), bloqueando a redução do diidrofolato para tetraidrofolato, o qual é cofator na síntese de purinas utilizadas na síntese do DNA. Esta enzima (DHFR) é responsável por catalisar a conversão de diidrofolato (FH₂) para tetraidrofólico (FH₄), que ocorre na biossíntese de purinas e pirimidinas. Além disso, a enzima DHFR é de grande interesse científico, pois também catalisa a conversão do ácido fólico na dengue hemorrágica (THOMAS, 2003).

O antimetabólito 6-mercaptopurina (FIGURA 1.2) é um precursor da 6-tioguanosina-5'-fosfato, inibindo a síntese de nucleotídeos purínicos. O antimetabólito 6-tioguanina é convertido em 6-tioinosina-5'-fosfato, atuando na inibição da síntese de DNA.



. **FIGURA 1.2** - Equilíbrio ácido-base e suas formas canônicas do antimetabólito 6-mercaptopurina.

O mecanismo de ação do fármaco 6-mercaptopurina proposto (FIGURA 1.3) envolve ação de enzimas xantina oxidase (oxidação) ou tiopurinametiltransferase (metilação do grupo tiol) do antimetabólito 6-mercaptopurina, onde ocorre a inativação de sua ação metabólica de interesse na síntese de DNA. Apenas sob a ação da enzima HGPRT (hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase) é que o antimetabólito é incorporado ao DNA (BLACKBURN et al., 2006).

A 6-mercaptopurina atua como pró-fármaco e necessita ser convertido em seu metabólito ativo após administrada oralmente. Seu mecanismo possui três rotas distintas e competitivas entre si. A primeira etapa ocorre formação de tioinosinamono-fosfato (TIMP), após ação de enzimas é convertido em tioguanosinamono-fosfato, finalmente incorporando-se ao DNA. A formação de metabólitos tionucleotídeos intracelulares é um pré-requisito para efetiva toxicidade e eficiência no uso como fármaco no tratamento de leucemia (BROUWER et al., 2005; NAGAI et al., 2007).

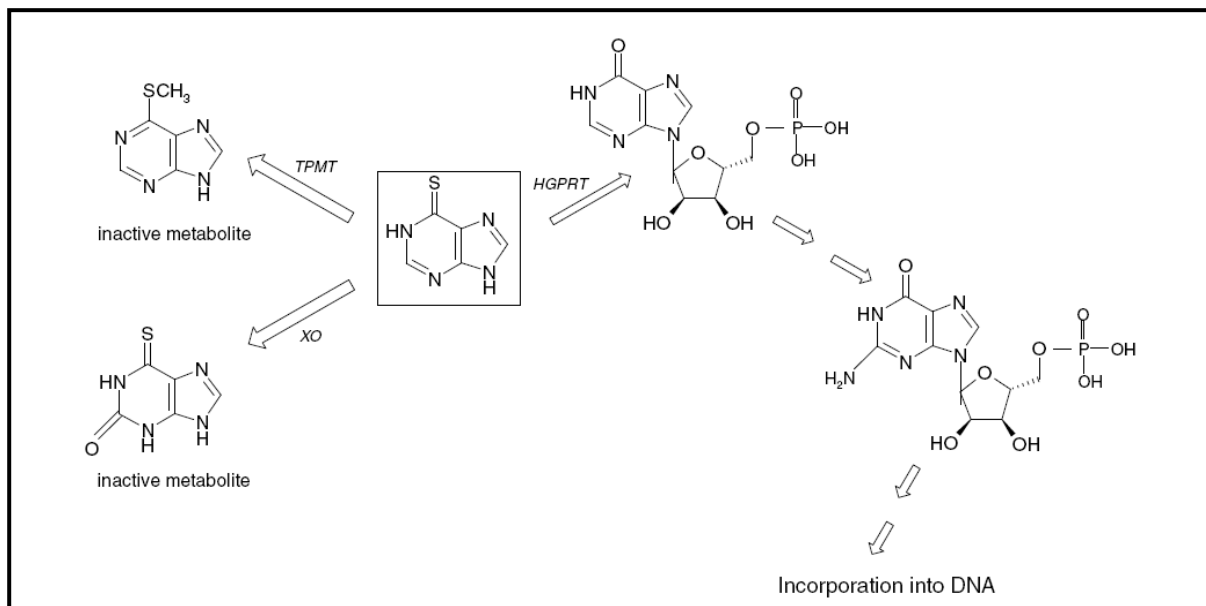


FIGURA 1.3 - Representação esquemática do metabolismo da 6-mercaptopurina. HGPRT (hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase), TPMT (tiopurinametiltransferase), XO (xantina oxidase).

Outro antifolato, Raltitrexed (KOMPIS et al., 2005), cuja nomenclatura química é ácido 2-[5-[metil-[(2-metil-4-oxo-1H-quinazolina-6-il)metil]amino]tiofen-2-il]carboniloaminopen-tanodióico (Tomudex[®]) é usado no tratamento do câncer gastrointestinal e coloretal. Atua da mesma forma que o 5-FU (Fluorouracil[®]) contra o câncer, inibindo a formação do precursor nucleotídico pirimidínico, impedindo a formação do DNA e RNA, os quais são necessários para a duplicação e sobrevivência tanto da célula normal, quanto da cancerosa. Quimicamente o raltitrexed assemelha-se ao ácido fólico. Este medicamento tem sido usado no tratamento do câncer de coloretal desde 1998. Da mesma forma, o metotrexato, ácido (S)-2-(4-(2,4-diaminopteridin-6-il)metil)metilamino)benzamido)pentanodióico, é também um antimetabólito e antifolato usado no tratamento do câncer.

Estes fármacos foram obtidos e utilizados no tratamento de câncer na década de 40 e ainda continuam como uma das principais no tratamento de várias neoplasias incluindo a leucemia linfocítica aguda (também conhecida como leucemia linfoblástica aguda, que é um cancer nas células brancas do sangue caracterizadas pela produção maligna de linfócitos imaturos na medula óssea) (KOMPIS et al., 2005).

A aminopterina (FARBER et al., 1948), ácido (2S)-2-[4-(2,4-diaminopteridin-6-il)metilamino)benzoil]amino)pentanodióico, também um análogo do ácido fólico, é também um fármaco antineoplásico, com propriedades

imunossupressoras, usado no tratamento do câncer, da mesma forma que o metotrexato, inibindo a reprodução do DNA e RNA. Este fármaco é ainda mais poderoso e mais tóxico que o metotrexato, apesar das composições químicas deles serem muito próximas. Tanto o metotrexato, quanto a aminopterinina são derivados da pteridina, o qual apresenta fundamentalmente anéis de pirimidina e pirazina.

1.4 - Estratégias utilizadas no desenho de potenciais metalofármacos

O centro metálico proporciona características peculiares ao complexo metálicos como, por exemplo, estado de oxidação particular e diferentes geometrias. O ambiente de coordenação tem um forte efeito na reatividade do complexo em estudo. Além disso, o comportamento de um complexo metálico depende de sua composição e o ambiente nos quais se encontra. Predizer e controlar este comportamento são desafios no avanço e desenho racional de potenciais fármacos inorgânicos.

O processo de divisão celular típico de uma célula saudável ocorre em uma parte do ciclo celular. Este ciclo compreende processos que ocorrem desde a formação de uma célula até sua própria divisão, em duas células-filhas, todas iguais entre si. O ciclo pode ser dividido em duas grandes etapas:

a) compreendida entre duas divisões sucessivas, em que a célula cresce e se prepara para nova divisão, denominada interfase, que compreende as fases G1, S e G2;

b) etapa de divisão propriamente dita (mitose), pela qual se originam duas células filhas. Esta etapa caracteriza-se pela divisão nuclear (cariocinese ou mitose), seguida pela divisão do citoplasma, (citocinese). O crescimento e a divisão celulares devem ser regulados e coordenados de tal modo que o ciclo transcorra em um equilíbrio que assegure a manutenção das características essenciais da progênie.

Danos em uma ou mais fases do ciclo celular podem alterar o controle da divisão celular normal e, neste sentido, fármacos antitumorais agem para tentar reverter essas alterações (ALBERTS et al., 2004). (**FIGURA 1.4**).

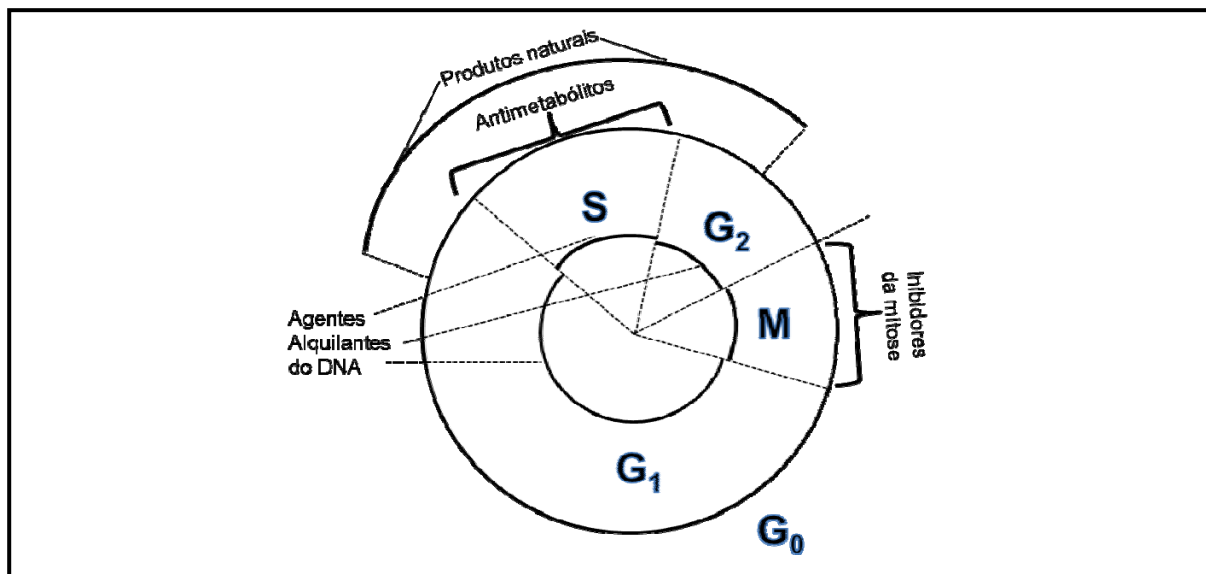


FIGURA 1.4 - Ação dos fármacos antitumorais em diferentes fases do ciclo celular

1.5 - Alvos biológicos

Com o avanço da biologia molecular a partir do final da década de 1980 pôde-se entender diversos processos de regulação e sinalização que controlam processos celulares fundamentais como vascularização, crescimento e proliferação.

Um dos principais mecanismos que vem sendo extensivamente estudado, devido ao sucesso na atuação do cisplatina, é aquele que envolve a inibição da replicação do DNA via coordenação de compostos à base de platina às bases nitrogenadas. Estudos mecanísticos para determinação de atividade fisiológica foram realizados principalmente em reações com ácidos nucleicos. Antes de qualquer interação com ácidos nucleicos o cisplatina necessita, necessariamente, atravessar a membrana celular. É conhecido que na corrente sanguínea possui concentração razoável de íons Cl^- ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$) suficiente para manter os ligantes cloro coordenados à platina. Dentro da célula, a concentração de íons cloreto é bem menor ($0,004 \text{ mol.L}^{-1}$) e o equilíbrio em (1), ilustrado na Figura 1.7 é estabelecido. Isso por ser explicado, devido ao fato dos íons cloreto serem bom grupo abandonador quando comparado ao ligante amônia, formando aquocomplexo termodinamicamente estável. Dependendo do pH fisiológico, é possível formar outras espécies complexos de platina com ligantes hidroxio, diaquo e dihidroxio. Os ligantes aquo ou hidroxio são trocados por nucleobases presentes no DNA e a coordenação é observada experimentalmente pelo N7 da guanina (reação 2, **FIGURA 1.5**) (WANG & GUO, 2007).

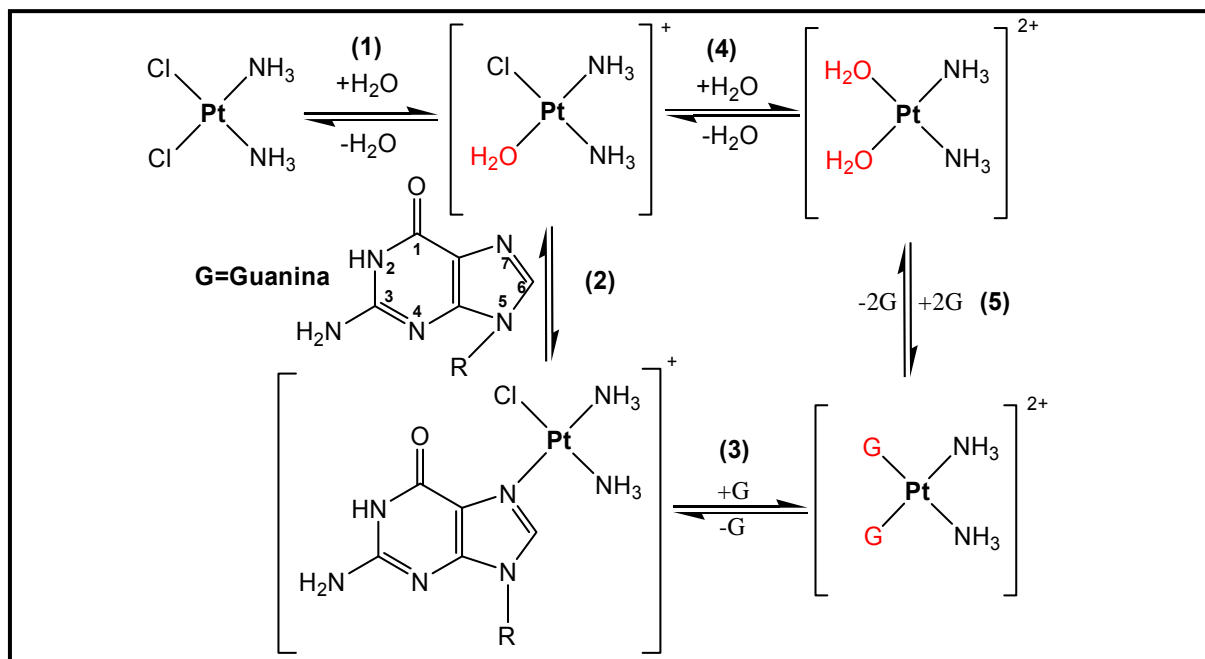


FIGURA 1.5 - Comportamento fisiológico do cisplatina *in vivo*. Reações de aquação, seguido de coordenação ao DNA via N7 da guanina, adaptado de WANG & GUO, 2007.

1.6 - Potenciais fármacos à base de metais em estudo clínico

A busca por potenciais fármacos antineoplásicos para tratamento quimioterápico está atrelada ao desafio de melhorar a eficiência dos atuais fármacos, associado à possível diminuição de toxicidade (ALESSIO et al., 2004a; ALESSIO et al., 2004b). Tal busca tem levado diversos grupos de pesquisa ao desenvolvimento de novos complexos metálicos contendo outros metais de transição, com intuito de se aumentar a citotoxicidade frente a alvos celulares específicos, além da possível diminuição da toxicidade e seus efeitos colaterais indesejáveis em qualquer tipo de tratamento de neoplasias.

O principal desafio envolve o desenvolvimento de fármacos que contenham ação específica em células tumorais. Cisplatina e seus derivados, não apresentam seletividade satisfatória e são extremamente tóxicos para células saudáveis. A falta de especificidade tem impedido o seu uso clínico devido a diversos efeitos colaterais apresentados durante o tratamento, principalmente nefrotoxicidade, neurotoxicidade, além de efeitos colaterais secundários (náuseas e vômitos) e, até mesmo, casos clínicos de resistência celular (MANN et al., 1990; SAVA & BERGAMO, 2000; HO et al., 2003; ALESSIO et al., 2004a; REEDIJK, J, 2009; TODD & LIPPARD, 2009; WHEATE et al., 2010; KÖBERLE et al., 2010)

Os metalofármacos até então utilizados são compostos a base de platina. A possibilidade de variação do centro metálico tem originado interessantes mudanças nas propriedades físico-químicas para o complexo formado, possuindo estados de oxidação e números de coordenação variáveis. Além disso, o centro metálico pode trazer papéis essenciais que poderão contribuir para uma excelente relação estrutura-atividade (GIANFERRARA et al., 2009), dentre elas:

- funcional - atividade biológica decorrente da ligação entre o fragmento metálico e o alvo biológico,
- estrutural - atividade biológica decorrente de interações não covalentes (DNA, proteínas, enzimas),
- carreador de ligantes bioativos protegendo os ligantes antes de sua interação ou entrega ao alvo,
- catalisador *in vivo* – produção de espécies reativas que causam danos celulares.

As principais vantagens no uso de outros metais de transição, por exemplo, o íon rutênio, são: (1) sítios adicionais de coordenação, (2) alterações na afinidade metal-ligante, (3) controle da cinética de substituição de ligantes (fármacos ou não) e (4) possibilidade de variação de estados de oxidação do metal (BERGAMO & SAVA, 2007). As vantagens em relação aos compostos de platina são, por exemplo: (1) sítios de coordenação adicionais (complexos octaédricos), (2) alterações da afinidade ligante-metal e da cinética de substituição e (3) possibilidade de mudança no estado de oxidação do metal.

1.6.1 - Complexos de rutênio

A busca por fármacos contendo metais de transição com atividades antitumorais levará a formação de complexos com diversas geometrias de coordenação, dependendo do metal utilizado. Esses complexos poderão interagir com maior eficiência em seu alvo, possuir maior fluidez entre membranas biológicas, ou ainda, possuir pouco ou nenhum efeito colateral quando comparado aos fármacos derivados de platina.

O rutênio, metal utilizado neste trabalho, possui diversas propriedades químicas que podem favorecer no desenvolvimento de um potencial fármaco, entre elas:

- vários estados de oxidação, o que pode favorecer uma ação do potencial fármaco por mecanismos redox,
- sítios de coordenação adicionais (comparado à platina) e
- alterações da afinidade (labilidade) do ligante – metal (cinética de substituição).

Alguns complexos de rutênio, já em estudo, contem ligantes diversos como: arenos e seus derivados (RMI175, RAPTA-T), fenantrolina e seus derivados (RDC11, DW1/2), imidazol ou indol; os quais já encontram-se em testes clínicos (FIGURA 1.6). NAMI-A, KP418 e KP1019 são mais resistentes aos mecanismos de reparação celular do que aqueles produzidos por compostos a base de platina (BERGAMO et al., 2012).

Complexos de rutênio(II) e rutênio(III) têm apresentado atividade antitumoral, especialmente inibindo a metástase, efeito não apresentado pela cisplatina (SAVA et al., 1999). O composto conhecido por NAMI (acrônimo para New Anti-tumor Metastasis Inhibitor), é ativo contra carcinoma de Lewis de pulmão, melanoma B16 e carcinoma mamário MCA (SAVA et al., 1999; SAVA, & BERGAMO et al., 2000; BERGAMO et al., 2002). Estes complexos apresentam baixa toxicidade, não afetando o crescimento de tumores primários e não exibindo citotoxicidade contra células tumorais *in vitro* (BERGAMO et al., 2002). NAMI-A é um composto que, *in vitro* apresenta efeitos pró-adesivos que recentemente completou a fase II no Instituto de Câncer da Holanda (RADEMAKER-LAKHAI et al., 2004). É interessante frisar que o NAMI-A não exibe citotoxicidade contra células tumorais *in vitro*, mas sim *in vivo*.

Estas observações são importantes para a compreensão das possíveis interações biológicas de potenciais fármacos de rutênio. Sendo que, a possível interação com o DNA pode ser responsável pela citotoxicidade de compostos de rutênio contra células tumorais, pelo menos *in vitro* (BERGAMO et al., 2012).

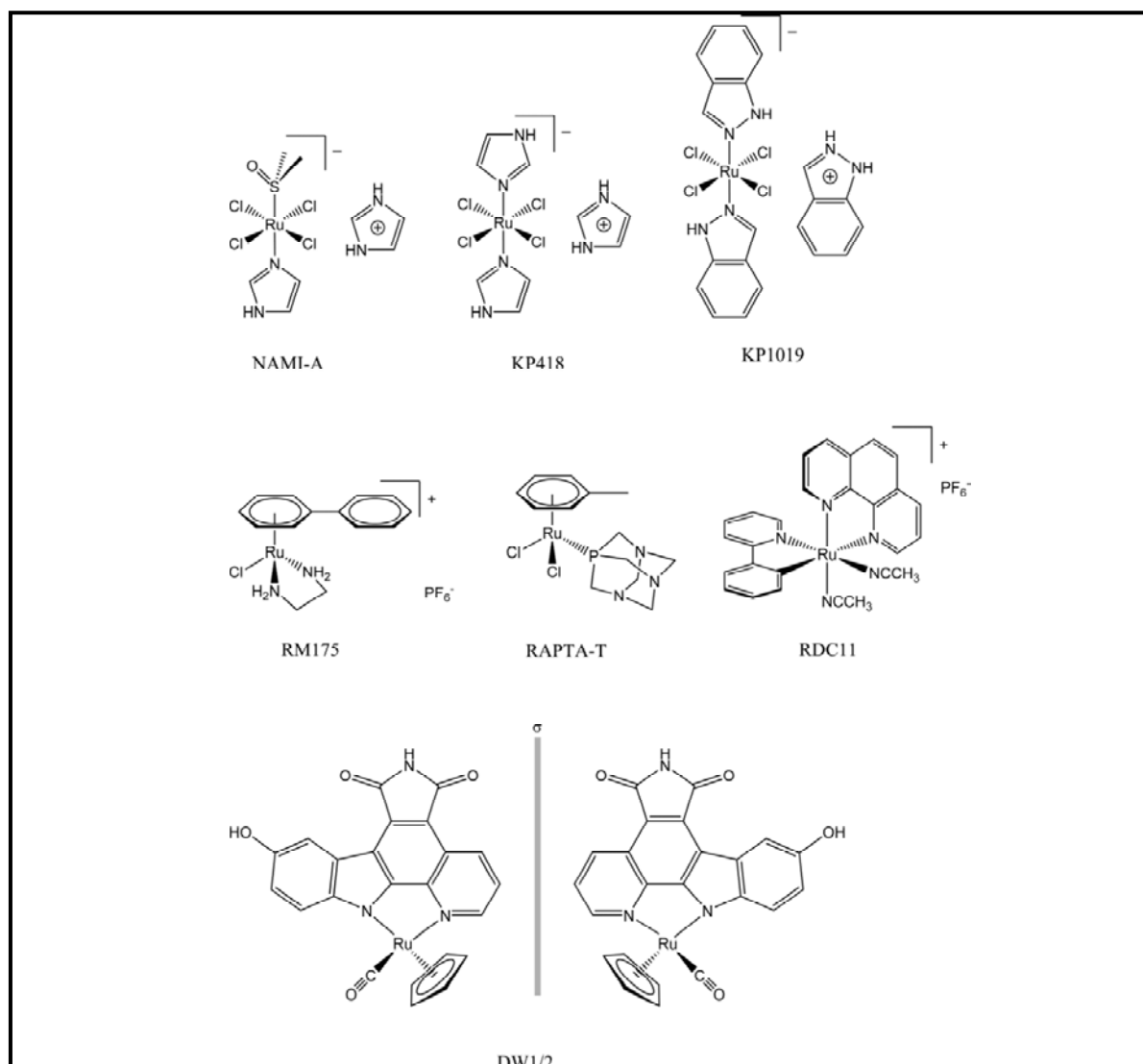


FIGURA 1.6 - Estruturas químicas de alguns complexos de rutênio que apresentam atividade antitumoral *in vitro* para diversos tipos de câncer (BERGAMO et al., 2012).

Estudos função/estrutura demonstraram que a atividade biológica do NAMI-A está relacionada à liberação progressiva de um ou mais ligantes cloretos (FRAUSIN et al., 2005). Para tal composto ainda não está claro se o centro de Ru(III) sofre redução pela ação de biomoléculas, como proposto pela clássica hipótese da “ativação por redução” ou se sua ação ocorre através de uma interação direta com o DNA (MURA et al., 1995). Este ponto é controverso, uma vez que se sabe que alta toxicidade se correlaciona com extensiva danificação ao DNA, caso do complexo *mer*-[Ru^{III}(terpy)Cl₃] que se liga firmemente ao DNA modificando sua estrutura sendo altamente citotóxico (NOVAKOVA et al., 1995).

1.7 - Moléculas de interesse biológico estudadas neste trabalho

1.7.1 - Ácido fólico

O ácido pteroil-*L*-glutâmico, conhecido também como folacina, ácido fólico, vitamina M ou vitamina B9, é uma vitamina hidrossolúvel pertencente ao complexo B, essencial para na formação de proteínas estruturais, hemoglobina, glóbulos vermelhos, ácidos nucleicos (RNA e DNA) e nas etapas de divisões celulares no organismo e há indícios de que possui papel secundário na prevenção do câncer. É naturalmente encontrado em vísceras de animais, verduras de folha verde, legumes, frutos secos, grãos integrais e levedura de cerveja. É essencial no período gestacional, prevenindo má formação do tubo neural e na coluna vertebral do bebê, especialmente, a espinha bífida (TORIELLO, 2005).

Apesar ser essencial no metabolismo das proteínas o organismo humano não consegue sintetizá-la. Já outros organismos, mais precisamente parasitas possuem maquinário bioquímico para sintetizá-las. O principal exemplo é o parasita *Plasmodium falciparum*, que utiliza a hemoglobina presente nos glóbulos vermelhos humanos, como matéria-prima para a síntese do ácido fólico.

É efetivo no tratamento de anemias, sendo assim, adicionado intencionalmente na farinha de trigo e na farinha de milho comercializadas no Brasil, com o intuito de diminuir a ocorrência de anemia principalmente em crianças. (RDC Nº 344, DE 13 de dezembro de 2002).

Ácido fólico consiste de 2-amino-4-hidroxo-pteridina (PT) ligado por um grupo metileno ao *p*-aminobenzoil, derivado do ácido *p*-aminobenzóico (PABA) e ácido glutâmico ligados, entre si, a partir de uma ligação peptídica. Complexos metálicos contendo como ligante ácido fólico possui diversidade estrutural, esta característica pode ser atribuída à versatilidade desta vitamina por possuir diversos pontos de coordenação e diferentes tipos de denticidade, (mono, bi e tridentado) em diferentes grupos funcionais, além de possível formação de complexos multimetálicos (bi, tri e tetranucleares). Na **FIGURA 1.7** são ilustrados pelo menos sete pontos de coordenação em diferentes regiões do ácido fólico.

Clarke, em 1985, mostrou que metais como Cu^+ , Ag^+ , Cu^{2+} , Zn^{2+} ou Ru^{2+} podem se coordenar a família das flavinas ou isoaloxazinas pelos átomos N(5)–C(4a)–C(4)–O(4) formando anel quelato planar de cinco membros (KAIM, 1999).

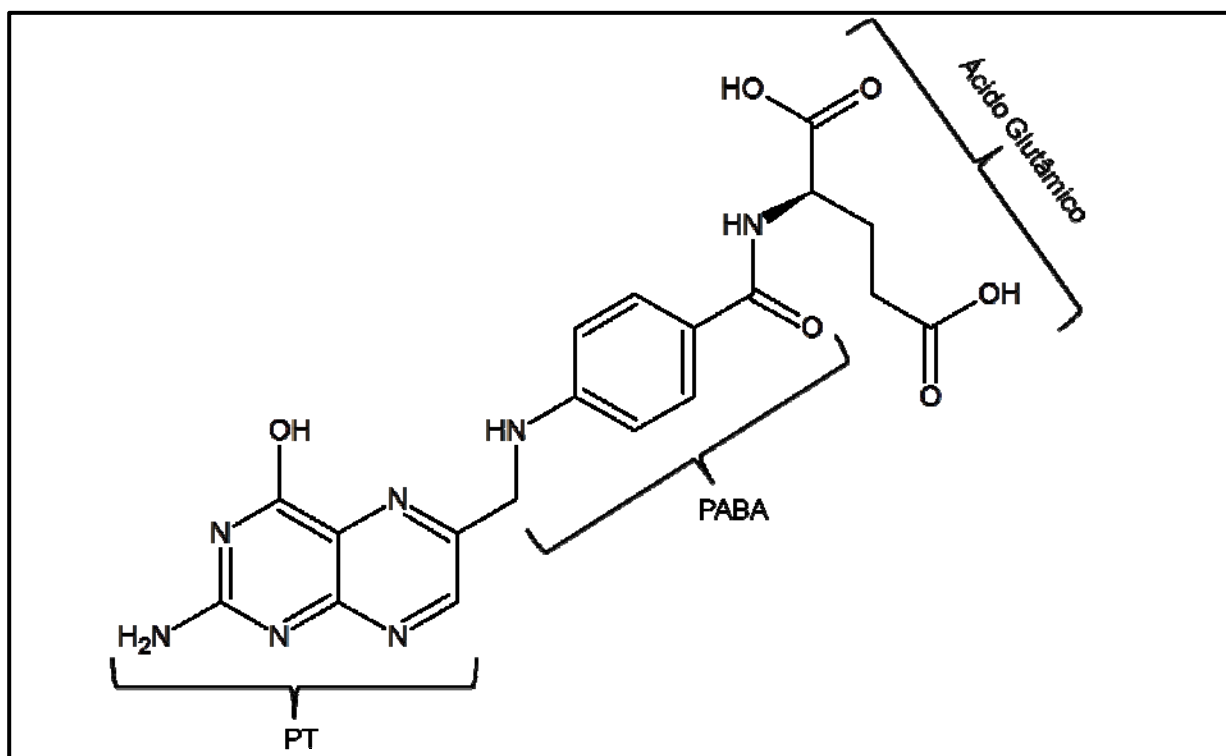


FIGURA 1.7 - Ácido fólico subdividido em três principais grupos: PT – Pteridina, *p*-aminobenzóila, derivado do ácido *p*-aminobenzóico (PABA) e ácido glutâmico.

1.7.2 - Ligantes planares dipiridofenazinas e derivados - dpq, dppz e dpqQX

A ligação covalente de moléculas orgânicas intercaladoras quando coordenadas à metais de transição podem acarretar em novas interações com o DNA que influenciam em sua atividade biológica (LIU et al., 2001; LIU & SADLER, 2011).

Intercalação é o processo envolvendo a interação não-covalente do empacotamento resultante da inserção de um anel aromático heterocíclico planar entre os pares de bases da dupla hélice do DNA. Este modo de interação foi proposto inicialmente por Lerman, 1961, para explicar a forte afinidade do DNA da acridina entre outros corantes aromáticos heterocíclicos. O processo de interação chamado intercalação pode estabilizar, alongar, enrijecer e desenrolar a dupla hélice do DNA (LIU & SADLER, 2011).

Por exemplo, brometo de etídio desenrola o DNA cerca de 26° e proflavina cerca de 17°. Tais modificações estruturais podem levar a inibição da

transcrição e da replicação e os processos de reparação do DNA, o que torna essa classe de compostos intercaladores potentes agentes mutagênicos (LIU & SADLER, 2011).

1,10-fenantrolina é um agente quelante bidentado para íons metálicos de transição. Por exemplo, é rotineiramente utilizado na determinação de íons Fe^{2+} em água e tem sido usado como precursor de novos ligantes planares com potenciais aplicações na química inorgânica, medicinal e supramolecular (BENCINI & LIPPOLIS, 2010). A interação de complexos de rutênio coordenados a ligantes polipiridínicos tem recebido atenção nas últimas décadas (ERKKILA et al., 1999; METCALFE & THOMAS, 2003; JANG et al., 2008). Tais complexos podem interagir de forma não covalente, por exemplo por interações eletrostáticas, interações pi-pi, interações pelos sulcos menores ou maiores do DNA ou até mesmo por intercalação entre as bases nitrogenadas do DNA (BIVER et al., 2008, CORRAL et al., 2009).

Algumas modificações estruturais (**FIGURA 1.8**) nesta classe de compostos têm sido feitas, com intuito de estudar seus possíveis modos de interação com biomoléculas (BENCINI & LIPPOLIS, 2010). Por outro lado, a grande maioria dos complexos metálicos formados com ligantes derivados fenantrolínicos são pouco solúveis em sistemas aquosos.

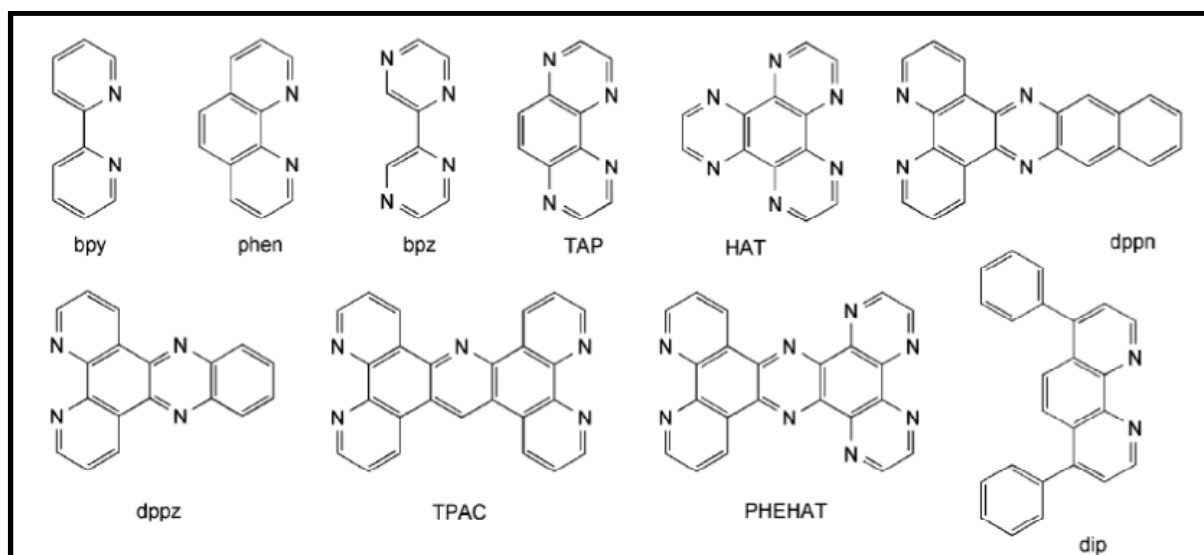


FIGURA 1.8 - Ligantes N,N'-heterocíclicos e alguns de seus derivados polipiridínicos, adaptado de MOUCHERON, 2009.

Complexos de rutênio coordenados a derivados fenantrolínicos exibem relevantes propriedades fotoquímicas (LANCASTER et al., 2010). Esta classe de ligante coordena de forma bidentada, apresentando estrutura rígida, planar e de alta

conjugação eletrônica. Além disso, muitos desses complexos de Ru(II) com derivados fenazínicos são potenciais intercaladores do DNA, interagindo com as bases nucleotídicas (NIYAZI et al., 2012; RICHARDS et al., 2007).

Ligantes polipiridínicos apresentam normalmente um sistema rígido, heteroaromático, planar, hidrofóbico, com alta delocalização eletrônica, cujos átomos de nitrogênio são posicionados para agir cooperativamente na ligação de cátions. Estas características estruturais determinam sua capacidade de coordenação aos íons metálicos.

A basicidade dos ligantes fenantrolínicos, pK_a em torno de 4,95, é notavelmente menor quando comparada a diaminas alifáticas, tais como etilenodiamina ($pK_a = 10,65$). No entanto, a phen e seus derivados exibem notável capacidade de coordenação com íons metálicos de transição da primeira e segunda séries de transição. Isto pode ser justificado pelo efeito quelato e pelo caráter π -receptor desta classe de ligantes, o que favorece a coordenação e, conseqüentemente, uma maior estabilidade na formação desses complexos.

Complexos de rutênio contendo o ligante dipiridofenazina e seus derivados têm sido sintetizados, caracterizados e realizados ensaios de citotoxicidade contra linhagens celulares tumorais, além de estudos de interações com biomoléculas, como proteínas carreadoras (BSA, HSA), DNA e RNA (ERKKILA et al., 1999; DOMOTOR et al., 2013; AROCKIASAMY et al., 2009). De modo geral, há interações entre os complexos e as biomoléculas em estudo, e são atribuídas interações não covalentes, como por exemplo, por intercalação (KRUGH, 1994). HALL e colaboradores (2011) descreveram recentemente, com resolução atômica de 1,1 Å, 100 K, a estrutura cristalina do complexo $[Ru(TPA)_2(dppz)](PF_6)_2$ ligado por interações π - π a dupla hélice do DNA (**FIGURA 1.9**), no qual o ligante fenazínico interage com o sulco menor, resultando na mudança da conformação do DNA.

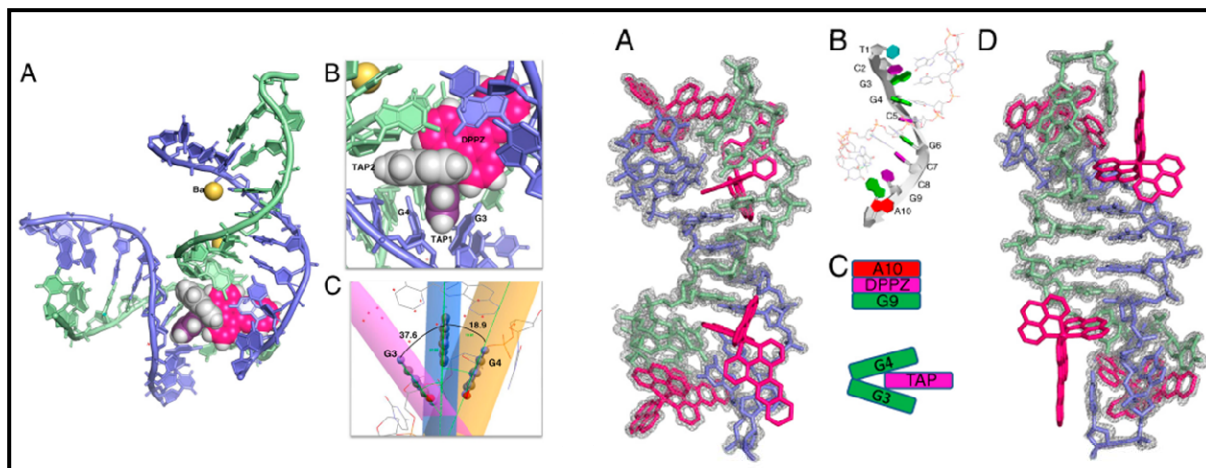


FIGURA 1.9 - Estrutura do complexo $d(\text{TCGGCGCCGA})\text{-}[\text{Ru}(\text{TAP})(\text{dppz})]^{2+}$, adaptado de HALL et al, 2011.

1.7.3 - Mercaptopurina e derivados

Compostos heterocíclicos que apresentam em sua estrutura um anel pirimidínico fundido a derivados imidazólicos apresentam diversas aplicações em diferentes áreas do conhecimento: síntese de novos heterocíclicos (TOMINAGA et al., 1990), biomedicina, genética, e farmacologia (KRYNETSKI & EVANS, 1999), catálise, estudos mecanísticos e de cinética enzimática (CAO et al., 2010) e química de coordenação (LAKOMSKA, I. 2009).

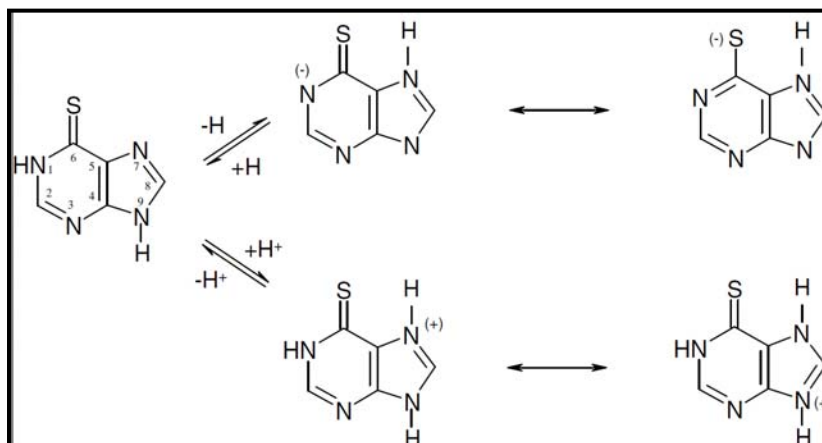


FIGURA 1.10 - Formas tautoméricas e mesoméricas de 6-mercaptopurina (6MP).

O fármaco Mercaptopurina (**FIGURA 1.10**) atua como antagonista de purinas endógenas, componentes essenciais na síntese de DNA, RNA e algumas coenzimas (SAHASRANAMAN et al., 2008). É utilizado, particularmente, no tratamento da leucemia (VEERMAN et al., 1996). Além disso, é também complexado a metais de transição, principalmente platina, paládio, níquel, molibdênio e rutênio (HADJILIADIS & THEOPHANIDES, 1975; CHIFOTIDES et al., 1994; FISCHER et al., 1998; AMO-OCHOA et al., 2009; LAKOMSKA et al., 2009). 6-mercaptopurina

apresenta duas formas tautoméricas (tiona ou tiol), além de outras formas mesoméricas em sua forma aniônica (FIGURA 1.10). Há dois átomos doadores nesta classe de ligantes, o átomo de enxofre (mole) e átomos de nitrogênio (duro), conferindo grande versatilidade nos possíveis modos de coordenação a diferentes metais.

1.7.4 - Ditiocarbimatos derivados de sulfonamidas e tiouréias

Fungicidas a base de ditiocarbamatos pertencem ao grupo de agroquímicos organossulfurados e são considerados, em muitos casos, fungicidas de amplo espectro de ação. No Brasil, existem registrados cinco tipos de substâncias da classe dos ditiocarbamatos, para mais de quarenta diferentes tipos de culturas agrícolas (ZAMBOLIM, 2008).

Ligantes sulfurados são estudados como potenciais agentes quelantes em tratamentos quimioterápicos a base de cisplatina. Em especial, moléculas contendo grupos tiocarbonilas, como no caso dos ditiocarbamatos e tióis, têm apresentados promissoras propriedades químicas utilizadas como atenuantes dos efeitos de nefrotoxicidade da cisplatina (SHAHZADI et al., 2006).

Ditiocarbimatos são compostos estruturalmente semelhantes aos ditiocarbamatos. Na literatura são encontrados centenas de trabalhos relacionados ao grupo dos ditiocarbamatos e seus complexos metálicos. Por outro lado, estudos envolvendo a classe dos ditiocarbimatos está na casa das dezenas, portanto, merecedora de atenção e estudo (COUCOUVANIS, 1979; HEARD, 2005; HOGARTH, 2005). Além disso, esta classe de substâncias apresenta algumas aplicações comerciais. Destacam-se: aceleradores do processo de vulcanização da borracha, agentes quelantes de metais em ambientes aquáticos, precursores de sulfetos metálicos de interesse semicondutor, quimioprotetores em quimioterapia, bactericidas e, antifúngicos (HEARD, 2005; HOGARTH, 2005).

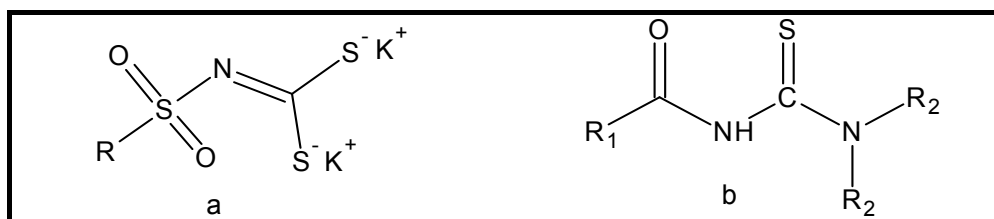


FIGURA 1. 11 - Representação estrutural do Ânion *N*-R-Ditiocarbimato (a) e tiouréia (b).

As benzoiltiouréias ou furoiltiouréias formam complexos estáveis com diversos metais de transição (NGUYEN & ABRAM, 2007). A variação estrutural dos grupos substituintes R_1 e R_2 , conforme ilustrado na FIGURA 1.11, proporciona possibilidade de variação estrutural sistemática no ligante tiouréia, favorecendo a pequenas modificações de suas propriedades físico-químicas, podendo ser útil nos estudos posteriores de estrutura/atividade.

1.8 - Objetivo

Desenvolvimento de potenciais fármacos inorgânicos contendo íons rutênio, que possam (1) apresentar atividades anticancerígenas, (2) maximizar suas eficiências, (3) minimizar efeitos colaterais apresentados em relação aos apresentados pelos fármacos comerciais baseados na platina, atualmente usadas na quimioterapia

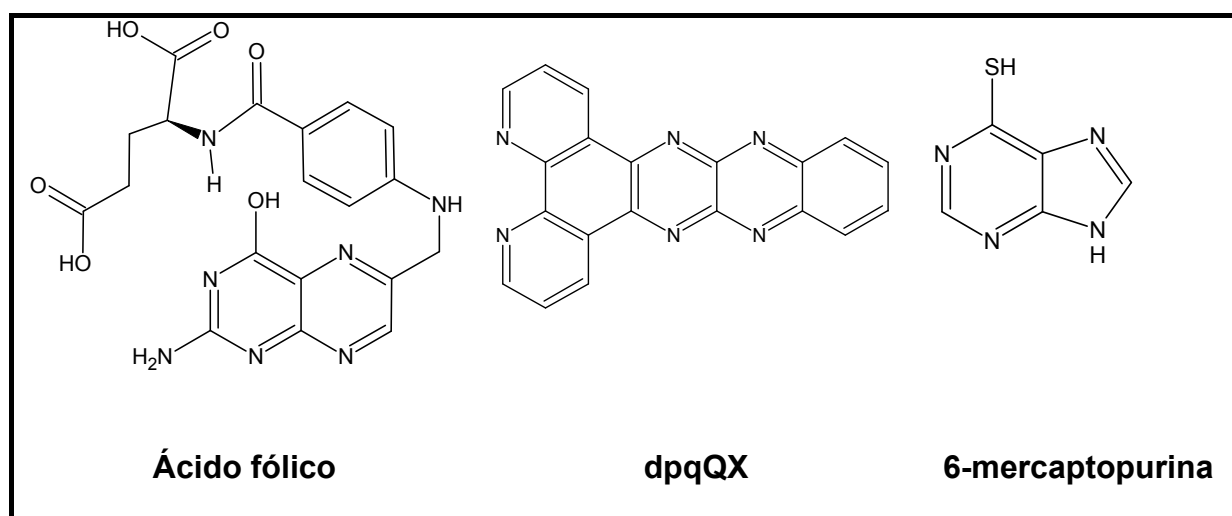


FIGURA 1.12 - Principais moléculas utilizadas na coordenação com precursores fosfínicos de rutênio.

Outros objetivos no desenvolvimento do presente trabalho são:

- obter compostos de rutênio com as biomoléculas ácido fólico, dpqQX e 6-mercaptopurina (**FIGURA 1.12**);
- caracterizar os compostos obtidos por técnicas várias, entre elas: microanálise, espectroscopia de absorção na região do infravermelho/Uv/Vis, voltametria cíclica, ressonância magnética nuclear, espectrometria de massa

e se possível a determinação de cristais dos complexos, por técnica de difração de raios X;

- realizar ensaios biológicos com os ligantes e compostos sintetizados, no sentido de avaliar a possível influência do metal na atividade biológica.
- realizar ensaios de interação com o ct-DNA e compostos sintetizados que tiverem alta atividade citotóxica *in vitro* contra as linhagens celulares testadas.

Capítulo II – *PARTE EXPERIMENTAL*

2 - Parte Experimental

2.1 - Materiais e Métodos

2.1.1 - Obtenção da atmosfera inerte

Todas as etapas de síntese e caracterização por RMN e estudo do comportamento eletroquímico dos complexos foram realizadas em condições de atmosfera inerte. Esta foi obtida pela passagem de fluxo lento de Ar por colunas de purificação compostas de camadas alternadas de anéis de vidro (0,5 cm de diâmetro x 0,5 cm de altura) e catalisador do tipo BTS-R-3-11 (Fluka Chemika), mantida a 60°C para o catalisador permanecer ativado, seguindo então para colunas contendo sílica gel e peneira molecular, respectivamente. A coluna contendo o catalisador foi reativada periodicamente com fluxo lento de $H_{2(g)}$ à 120°C durante 48 H. Estes procedimentos foram necessários para desoxigenar e secar o gás comercial de procedência White Martins ou Aga.

2.1.2 - Solventes Orgânicos

Os solventes utilizados neste trabalho, de procedência Aldrich e Synth, foram submetidos a tratamento prévio, segundo métodos descritos na literatura (PERRIN et al., 1980). Acetonitrila, dimetilsulfóxido (Mallincrodt), N,N'-dimetilformamida, benzeno e tolueno foram utilizados como fornecidos com adição de peneira molecular 4A. Os solventes deuterados utilizados na espectroscopia de RMN foram adquiridos da Fluka ou Aldrich e utilizados como fornecidos.

2.1.3 - Reagentes químicos

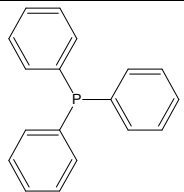
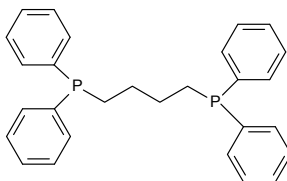
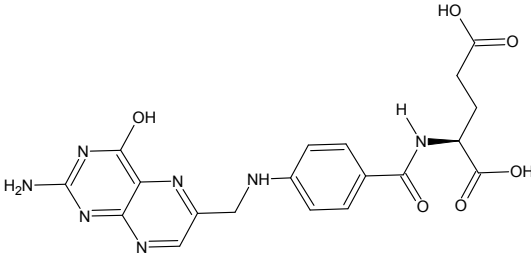
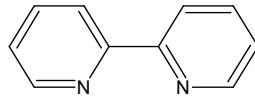
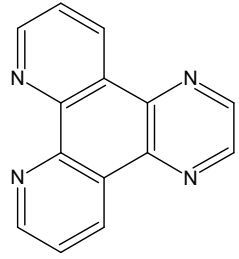
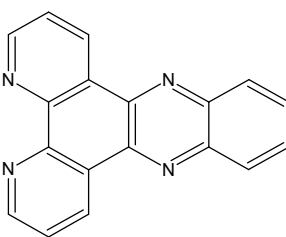
O sal $RuCl_3 \cdot 3H_2O$, de procedência Aldrich foi utilizado como fornecido na síntese dos complexos precursores $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ (STEPHENSON & WILKINSON, 1966) e $[RuCl_2(DMSO)_4]$ (CHAUDRET et al., 1984).

O ligante N-heterocíclico 2,2'-bipiridina de procedência Aldrich foi utilizado sem qualquer purificação prévia, assim como os ligantes trifenilfosfina e 1,4'-bis(difenilfosfino)butano (Aldrich). Os ligantes 8-aminoquinolina, 2-mercaptopiridina, 6-mercaptopurina, ácido fólico e ácido picolínico, de procedência Aldrich, foram utilizados sem prévia purificação. Os ligantes poli-N-heterocíclicos

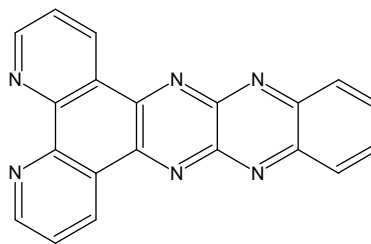
dpq, dpz e dpqQX, foram sintetizados e doados pelo Prof. Fábio da Silva Miranda-UFF (MIRANDA et al., 2008).

Outros reagentes também foram utilizados como fornecidos: ácido nítrico (Synth P.A.), ácido clorídrico (Merck P.A.), perclorato de tetrabutilamônio (PTBA - Fluka), NH_4PF_6 (Aldrich), KPF_6 (Aldrich), $\text{Na}_2(\text{SO}_4)$ (Aldrich), NaN_3 (Aldrich) e $\text{Na}_2(\text{C}_2\text{O}_4)$ (Aldrich). Trietilamina (Aldrich) foi destilada (PERRIN et al., 1980), e armazenada em geladeira.

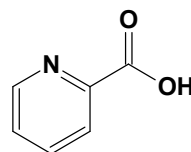
TABELA 2.1 - Estruturas dos ligantes utilizados neste trabalho.

Ligante (código)	Fórmula Estrutural
Trifenilfosfina (PPh_3)	
1,4-bis(difenilfosfina)butano (dppb)	
Ácido fólico (HFO)	
2,2'-bipiridina (bipy)	
Dipirido[3,2-f:2',3'-h]quinoxalina (dpq)	
Dipirido[3,2-a:2',3'-c]fenazina (dpz)	

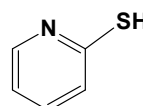
Dipirido[3,2-f:2',3'-h]quinoxalino[2,3-b]quinoxalina
(dpqQX)



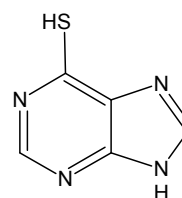
Ácido picolínico
(Hpic)



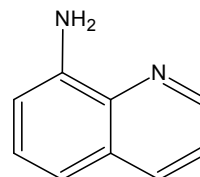
2-mercaptopiridina
(2HMP)



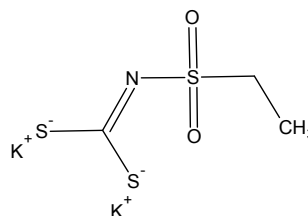
6-mercaptopurina
(6HMP)



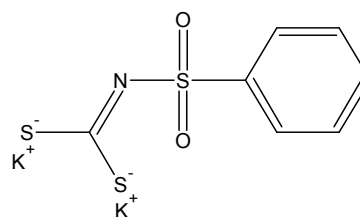
8-aminoquinolina
(8AQ)



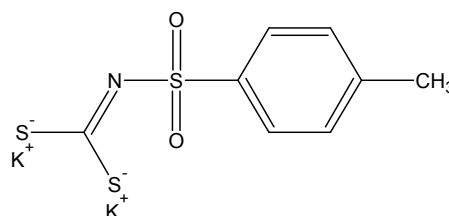
Etilsulfonilditiocarbimato de potássio
(KJ)



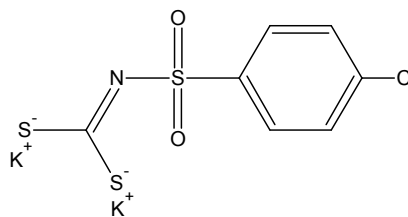
Fenilsulfonilditiocarbimato de potássio
(KG)



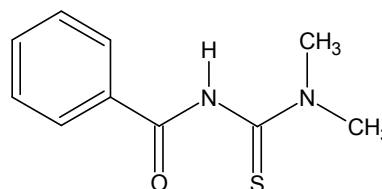
4-metilfenilsulfonilditiocarbimato de
potássio
(KI)



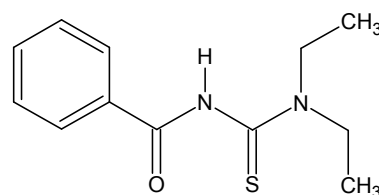
4-clorofenilsulfonilditiocarbimato de potássio (KE)



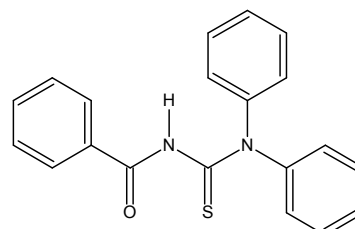
Tiouréia 1 (TI)



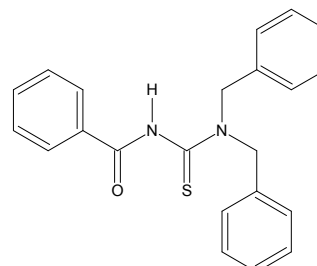
Tiouréia 2 (TII)



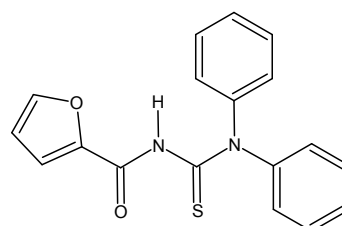
Tiouréia (TIII)



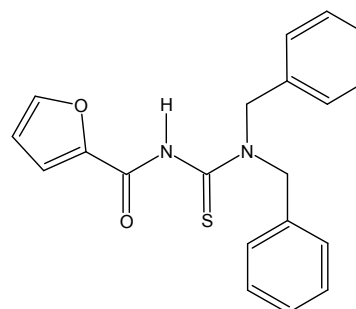
Tiouréia (TIV)



Tiouréia 5 (TV)



Tiouréia 6 (TVI)



2.2 - Equipamentos utilizados e técnicas Experimentais

2.2.1 - Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível

Os espectros na região do ultravioleta e visível (250nm-800nm) foram obtidos em um espectrofotômetro de arranjo de diodo da Hewlett Packard, modelo 8452A ou Cary 500 de duplo feixe da Varian. Os espectros foram obtidos em várias diluições, partindo de 1×10^{-3} mol L⁻¹ utilizando cubetas de quartzo com caminho ótico de 1 cm. Os solventes utilizados foram CH₂Cl₂, CH₃OH, DMF e DMSO.

2.2.2 - Medidas Eletroquímicas

Os voltamogramas cíclicos e de pulso diferencial foram obtidos em um potenciostato da Bioanalytical System, modelo BAS100W à temperatura de 298 K. As medidas de voltametria dos complexos foram realizadas utilizando um sistema convencional de três eletrodos, consistindo de eletrodo de platina como eletrodo de trabalho, eletrodo auxiliar de platina e eletrodo de referência de Ag/AgCl, que apresenta potencial de 222 mV em relação ao eletrodo normal de hidrogênio. Os voltamogramas foram obtidos em CH₂Cl₂, ACN e DMF e como eletrólito suporte utilizou-se PTBA, de procedência Merck, com concentração de 0,1 mol/L.

2.2.3 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Espectros de RMN de ¹H, ¹³C{¹H} e ³¹P{¹H} foram obtidos em um espectrômetro AVANCE III (BRUKER), 9,4 T, lotados no Departamento de Química da UFSCAR. Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C{¹H} foram obtidos em solução nos solventes CDCl₃, CD₃OD e (CD₃)₂SO e os espectros de RMN de ³¹P{¹H} foram realizados em sua maioria em solventes não deuterados contendo capilares com D₂O como referência externa, e alguns deles nos mesmos solventes utilizados na obtenção dos espectros de ¹H e ¹³C{¹H}.

2.2.4 - Condutimetria

As medidas de condutividade molar à 25°C foram realizadas em um condutivímetro MICRONAL, modelo B-330, equipado com célula de Pt com constante igual 0,089 cm⁻¹, utilizando-se soluções com concentrações de $1,0 \times 10^{-3}$ mol/L de cada composto em CH₂Cl₂, CH₃OH ou DMF.

2.2.5 - Espectrometria de massas

Os espectros de massa foram obtidos utilizando-se espectrômetro MicroTOF – Q II com fonte eletrospray convencional (calibração interna). Os compostos foram solubilizados em CH₃OH ou CH₃CN (1% HCOOH). Os espectros foram obtidos no modo íon positivo, utilizando-se em alguns casos ms/ms. Todos os espectros de massa apresentados neste trabalho na forma m/z, atribuição. Os erros são da ordem de 5 ppm. As medidas foram realizadas no Laboratório de espectrometria de massa da EMBRAPA-Recursos Genéticos – Brasília-DF, coordenado pelo Dr. Carlos Bloch Jr.

2.2.6 - Difração de Raios X

As medidas de difração de raios X de monocristal foram realizadas em difratômetro automático NONIUS KAPPA CCD, com radiação da linha K α do molibdênio (0,2107 Å), à temperatura de 298 K ou à baixa temperatura, quando necessário. Os cristais foram obtidos por evaporação lenta ou por difusão. As medidas foram realizadas pelo Grupo de Cristalografia do Instituto de Física de São Carlos-USP pelos professores Drs. Javier Ellena ou pelo Grupo de Química Inorgânica Estrutural e Biológica do Instituto Química de São Carlos-USP pelo professor Drs. Vitor Marcelo Deflon.

2.2.7 - Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram realizados por diluição em pastilha de KBr (Merck, P.A.), na região compreendida entre 4000-200 cm⁻¹, utilizando um espectrofotômetro BOMEM MICHELSON FT MB-102.

2.3 - Ensaio de citotoxicidade in vitro contra as linhagens celulares MDA-MB-231, MCF-7 e L929

Os compostos analisados foram avaliados pela capacidade de inibir o crescimento in vitro de células tumorais usando linhagens de células humanas derivadas de tumor humano, MDA-MB-231 (câncer de mama invasivo) e MCF-7 (câncer de mama não-invasivo), e a linhagem de fibroblastos (células não-tumorais) de camundongo L929. Antes das células serem usadas, uma série de procedimentos e materiais que serão descritos a seguir foram necessários. Todos os

testes de citotoxicidade *in vitro* foram realizados pela pós-doutoranda Juliana Uema Ribeiro no LABEN – Laboratório de Biologia do Envelhecimento, do Departamento de Gerontologia da UFSCar, coordenado pela Profa Dra. Márcia Regina Cominetti.

2.3.1 - Linhagens celulares e condições de cultura

As linhagens celulares são mantidas em tubos de criogenia (“vials”) congelados em nitrogênio líquido; a partir deles, as células são descongeladas (37°C, durante aproximadamente 90 s) e cultivadas para posterior uso nos experimentos.

As células das linhagens MDA-MB-231 e MCF-7 foram obtidas do Banco de Células do Rio de Janeiro (BCRJ), e a linhagem L929 foi gentilmente cedida pela Profa. Dra. Heloísa Sobreiro Selistre de Araújo, que coordena o LBBM - Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular, do Departamento de Ciências Fisiológicas da UFSCar.

As células das linhagens MDA-MB-231 e L929 foram cultivadas como cultura de monocamada aderente em meio DMEM e suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB). As células MCF-7 foram cultivadas em meio RPMI suplementado com 20% de SFB. Todas as linhagens celulares foram cultivadas em meio contendo L-glutamina (2 mM), fungizona (5 µg/mL) e antibióticos (penicilina 100 U/mL e estreptomicina 100 µg/mL), a 37°C em estufa com atmosfera umidificada contendo 5% de CO₂. O crescimento das células foi acompanhado diariamente com o auxílio de um microscópio invertido. Quando as garrafas de cultura atingiram aproximadamente 80% de confluência (quantidade ideal de células em cada garrafa), as células passaram por um procedimento conhecido por tripsinização, que é o descolamento da monocamada celular através do uso da tripsina para uso nos experimentos.

2.3.2 - Preparação dos compostos para os ensaios

Para o “screening” foram preparadas diversas concentrações de cada complexo utilizando-se DMSO para solubilizar os mesmos. Considerando-se que a concentração final de DMSO junto às células não deve ultrapassar 1 % e que o volume do meio de cultura em cada poço é 200 µL, tomou-se uma alíquota de 2 µL de cada concentração de complexo e adicionou-se ao poço. As concentrações finais dos complexos foram entre 0,5 e 200 µM. As soluções dos compostos foram

preparadas em fluxo laminar utilizando-se materiais estéreis (DMSO e frascos de armazenagem).

2.3.3 - Ensaios de citotoxicidade *in vitro*

Os compostos foram avaliados nas células descritas na seção anterior usando o ensaio MTT (3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)2,5-Difenil Brometo de Tetrazolium) – (MOSMAN, 1983), o qual consiste na determinação colorimétrica de viabilidade celular durante tratamento *in vitro* com a droga. Nesta etapa é medida a quantidade de MTT reduzido pela dehidrogenase mitocondrial e assume-se que a viabilidade celular (correspondente à atividade redutiva) é proporcional à produção de cristais de formazan (violeta) que, após solubilização, é medido espectrofotometricamente. A absorbância foi medida em um leitor de microplacas a 570 nm.

Para a realização dos ensaios de citotoxicidade, as células são tripsinizadas e contadas, de forma que a contagem é feita ajustando-se o volume para que cada 200 μL contenha a quantidade desejada de células (1×10^4 células em cada poço). Após a aplicação das células em placa para microcultura de 96 poços (estéril) com densidade de 1×10^4 células por poço/200 μL , as células são deixadas aderir por pelo menos 12 h e então adicionam-se os compostos dissolvidos em DMSO (concentração final e 1% em cada poço) em diferentes concentrações e a placa é incubada por 48 h em estufa. A concentração final de DMSO junto às células não deve ultrapassar 1 % para que o solvente em si não seja tóxico para as células. As células dos poços-controle receberam apenas o veículo (DMSO, concentração final de 1% em cada poço)

A viabilidade celular foi calculada da seguinte forma:

viabilidade celular (%) = $(A_{\text{teste}}/A_{\text{controle}}) \times 100$,

onde: A_{teste} = Absorbância dos compostos testados e

A_{controle} = Absorbância do controle

2.3.4 - Técnicas empregadas no estudo da interação complexo/ct-DNA

Preparação da solução de ct-DNA. Solução tampão Trizma foi preparada a partir das soluções: 0,5 mM tris base, 4,5 mM de tris HCl e 50 mM NaCl, pH 7,4. A

concentração foi calculada mediante UV-Vis, utilizando o máximo de absorvância do DNA em 260 nm, que tem uma absorvidade molar de $6600 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$.

Medidas de Viscosidade. As medidas de viscosidade foram realizadas pelo Grupo da Profa Virtudes Moreno, Universidad de Barcelona, Espanha. Tais medidas foram realizadas em um banho termostaticado em $25 \text{ }^\circ\text{C}$, empregando um viscosímetro de Ostwald, onde foram preparadas soluções com diferentes relações DNA:complexo (intervalo de 0-1) e foi medido o tempo de fluxo com um cronômetro digital. Com os dados obtidos construiu-se um gráfico $(\eta/\eta_0)^{1/3}$ vs. $[\text{complexo}]/[\text{DNA}]$, onde η é a viscosidade do DNA em presença do complexo e η_0 é a viscosidade do DNA livre. Assim, os valores de densidade foram calculados mediante os tempos de fluxo medidos e corrigidos com o tempo de fluxo dos solventes.

Titulações com o ct-DNA por espectroscopia de absorção na região do UV-visível. As titulações foram feitas a partir da adição de alíquotas de solução de ct-DNA a uma cubeta contendo o complexo, fazendo a mesma adição na cubeta de referência com a finalidade de subtrair este espectro da amostra de medição. O cálculo das constantes foi realizado empregando o modelo Scatchard, $r/C_f = K(n-1)$ (MCGHEE & HIPPEL, 1974), utilizada para interações macromoléculas-ligante com sítios de ligação disponíveis.

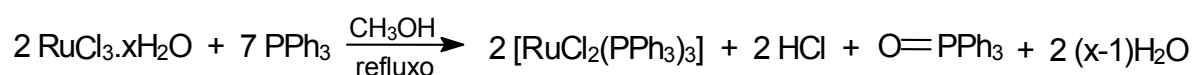
Microscopia de Força Atômica. Experimentos de interação com DNA foram observados por micrografias em Microscópio de Força Atômica Nanoscope III Multimode (Digital Instrumentals, Santa Barbara, CA). Estes experimentos foram realizados pela Profa. Dra. Virtudes Moreno, Universidade de Barcelona, Espanha

2.4 - Síntese dos Complexos Precursores

Os complexos precursores de rutênio foram sintetizados seguindo métodos descritos na literatura. A pureza dos mesmos foi avaliada por técnicas espectroscópicas (RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, IV, UV-vis) e eletroquímicas, de acordo com a conveniência, para cada complexo. Os resultados concordaram com os da literatura sendo considerados suficientes para indicar a pureza dos compostos, de maneira que não foram realizadas análises elementares para os mesmos.

2.4.1 - [RuCl₂(PPh₃)₃]

O complexo precursor [RuCl₂(PPh₃)₃] foi sintetizado como descrito na literatura (STEPHENSON & WILKINSON, 1966). 1,00 g (4,827 mmol) de RuCl₃·3H₂O foi dissolvido em 150 mL de metanol previamente desaerado, e colocado em refluxo em atmosfera inerte por aproximadamente 15 min. Em seguida 5,75 g (21,922 mmol) de PPh₃ foram adicionados. A solução continuou sob refluxo por 3 h. O precipitado marrom formado foi separado por meio de filtração, utilizando-se funil de placa porosa, lavado com metanol e hexano quente para a retirada de excesso de trifenilfosfina livre e oxidada e secado a vácuo. Obteve-se rendimento de 98%. Todos os solventes utilizados durante as sínteses e caracterização dos complexos foram previamente desaerados.



2.4.2 - [RuCl₂(bipy)(PPh₃)₂]

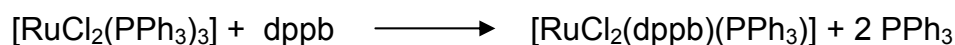
O complexo precursor [RuCl₂(PPh₃)₂(bipy)] foi sintetizado como descrito na literatura (BATISTA et al., 2001). Adicionou-se 90 mg (0,576 mmol) de bipy a uma solução de [RuCl₂(PPh₃)₃] 500 mg (0,521 mmol) dissolvido em CH₂Cl₂. A mistura permaneceu sob agitação em atmosfera de argônio por 30 min e adicionou-se éter para a precipitação do produto formado. O sólido marrom obtido foi lavado repetidas vezes com hexano à quente e éter etílico e secado a vácuo. Obteve-se rendimento de 85%.



2.4.3 - [RuCl₂(dppb)PPh₃]

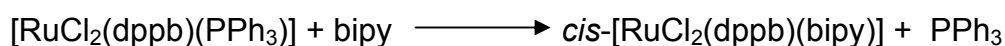
O complexo [RuCl₂(dppb)(PPh₃)] foi sintetizado segundo metodologia descrita por JUNG e colaboradores (1994). Adicionou-se o [RuCl₂(PPh₃)₃] (1,00 g; 1,04 mmol) em diclorometano (25 mL) com agitação magnética sob atmosfera inerte. Em seguida, adicionou-se lentamente a bifosfina (dppb), um equivalente de dppb (0,45 g; 1,104 mmol) para evitar a formação de precipitado durante a reação (formação do complexo binuclear [RuCl₂(dppb)]₂(μ-dppb). Após a adição da bifosfina, agitou-se por 30 min e filtrou-se a solução para a separação de possível

composto binuclear que poderia ser formado, e então, precipitou-se o complexo em solução com etanol e lavou-se com etanol, hexano e éter etílico. O produto verde foi seco sob vácuo. Rendimento 1,05 g (93%).



2.4.4 - *cis*-[RuCl₂(dppb)(bipy)]

[RuCl₂(dppb)(bipy)] (QUEIROZ et al., 1998), foi sintetizado dissolvendo 0,500 g de [RuCl₂(dppb)PPh₃], (0,66 mmols) em 100 mL de diclorometano sob atmosfera inerte, e foram adicionados 0,11g de bipy (0,70 mmols). Estes permaneceram sob refluxo em atmosfera inerte por 48 h. Após redução do volume até 1 mL, aproximadamente, foi adicionado éter etílico desoxigenado onde formou-se um precipitado vermelho, que foi filtrado utilizando-se um funil de placa porosa. Foi lavado com hexano e éter etílico para a retirada de excesso de fosfina livre (PPh₃) e seco sob vácuo. Rendimento 0,46 g (93%).

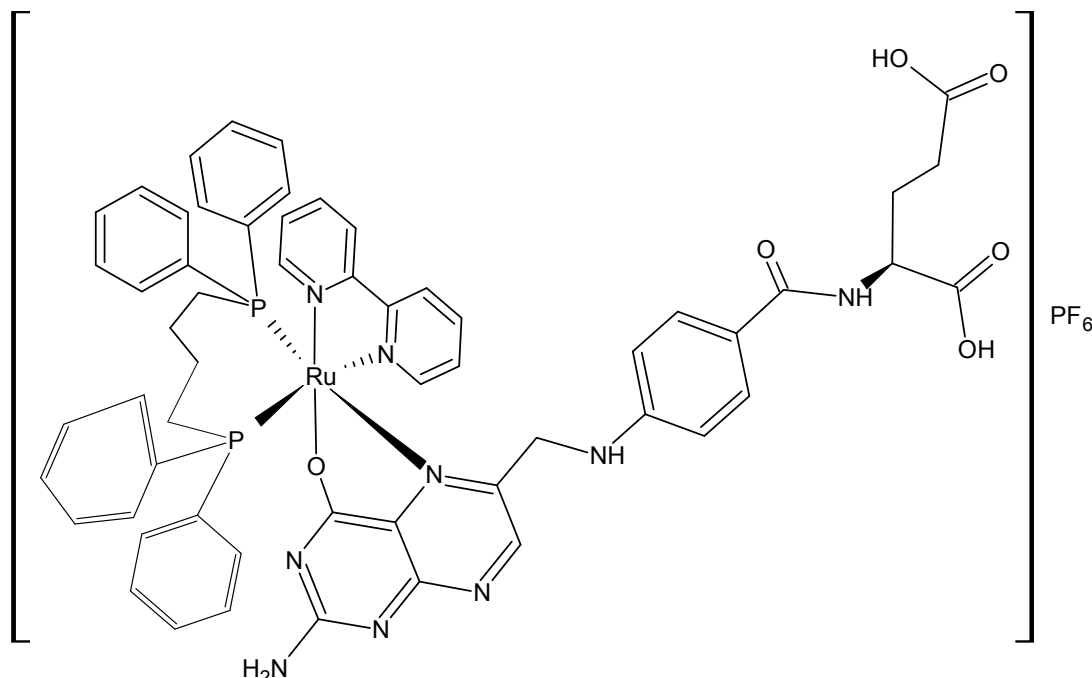


2.5 - Síntese dos complexos de rutênio com ácido fólico (série I)

2.5.1 - [Ru(FO)(dppb)(bipy)]PF₆ (1)

Em balão de fundo redondo de 250 mL contendo 100 mL de metanol/diclorometano sob atmosfera inerte, foram adicionados lentamente 35 mg (0,079 mmol) de ácido fólico. Para aumentar a solubilidade do mesmo levou-se a refluxo por 2 h sob agitação magnética. Após resfriamento adicionou-se 60 mg do precursor *cis*-[RuCl₂(dppb)(bipy)] solubilizado em 20 mL de diclorometano (0,068 mmol). Após a adição do precursor metálico a solução mudou rapidamente de cor, passando de amarelo pálido para marrom claro. Adicionou-se dois equivalentes de NH₄PF₆ e, após 10 min, filtrou-se a solução com intuito de retirar qualquer subproduto insolúvel ou ligante não reagido. Reduziu-se o volume em sistema de rotaevaporação à temperatura ambiente até cerca de 2 mL. Precipitou-se um sólido marrom após adição de éter etílico. Este foi lavado com água para a retirada de

subprodutos como NH_4Cl e excesso de NH_4PF_6 , diclorometano para a retirada de precursor metálico não reagido, hexano e éter etílico e seco sob vácuo.



Rendimento: 45,7 mg (45,8%).

FM: $\text{C}_{57}\text{H}_{54}\text{F}_6\text{N}_9\text{O}_6\text{P}_3\text{Ru} \cdot 0,33\text{H}_2\text{O}$

MM = 1269,1 g mol⁻¹

Aspecto: sólido laranja

Análise Elementar: calculada: C: 53,69%, H: 4,32%, N: 9,89%; experimental: C: 53,53%, H: 4,59%, N: 10,22%.

ESI-MS alta resolução (m/z) no modo positivo: $[\text{Ru}(\text{FO})(\text{bipy})(\text{dppb})]^+$ calculado: 1124,277 Da, encontrado: 1124,272 Da.

ESI-MS alta resolução (m/z) no modo negativo: $[\text{Ru}(\text{FO})(\text{bipy})(\text{dppb}) - 2\text{H}^+]$ calculado: 1122,256 Da, encontrado: 1122,287 Da. Contra-íon $[\text{PF}_6]^-$ calculado: 144,964 Da, encontrado: 144,975 Da.

Condutividade (T=22°C): 43,3 $\mu\text{s}/\text{cm}$. Eletrólito 1:1 (Dimetilformamida \rightarrow 37-122).

Solubilidade: solúvel em dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Parcialmente solúvel em metanol e etanol e mistura metanol/diclorometano 5:1. Insolúvel em clorofórmio, diclorometano, água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3404 $\nu(\text{OH})\text{COOH}$; 1698 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1644 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1639 $\nu(\text{HNC}=\text{O})$, 1606 $\delta(\text{HNC}=\text{O})$; 1550, 1514, 1485, 1436 $\nu(\text{C}=\text{N} + \text{C}=\text{C})$; 1096 $\nu(\text{P}-\text{C})$;

845 ν (P-F); 699 ν (anel aromático); 558 δ (P-F); 516, 508 ν (Ru-P); 430, 419 ν (Ru-N).

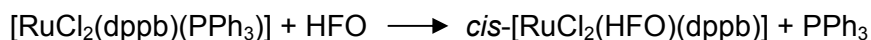
RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ (ppm): 2,68-1,06 (m, 12H; H_{21} , H_{22} , H_a - H_d '), 4,48-4,03 (m, 3H; H_9 , H_{19}), 5,98-5,52 (m, 3H; $\text{H}_{12/16}$, H_{10}), 9,19-6,63 (m, 31H; H_b - H_f , H_1 '- H_5 ', H_7 , $\text{H}_{13/15}$).

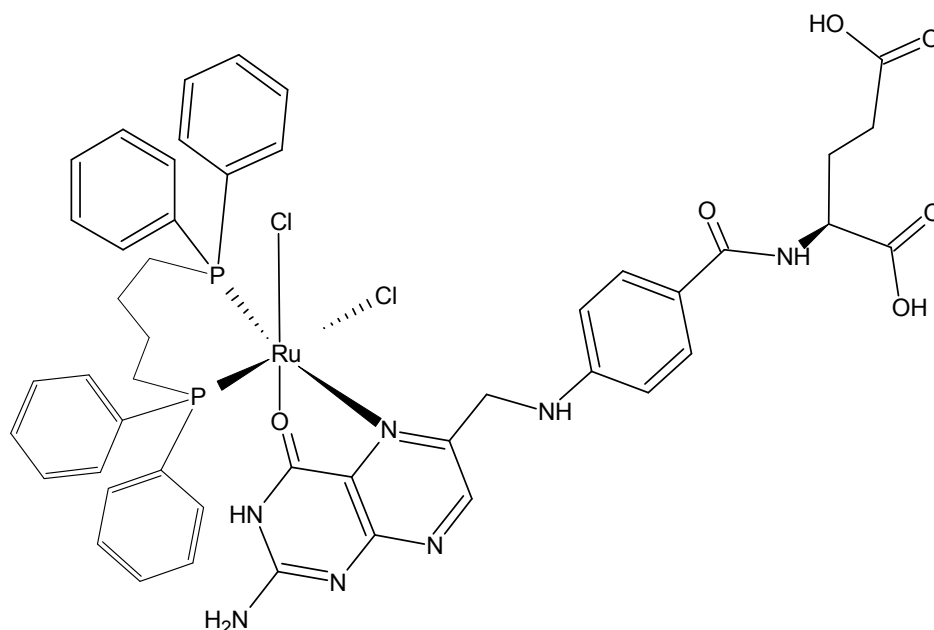
RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, δ (ppm) referentes ao ácido fólico coordenado: 178,1 C_4 , 174,0 C_{23} , 173,7 C_{20} , 164,7 C_{17} , 155,5 C_2 , 153,8 C_{8a} , 150,7 C_{11} , 146,9 C_7/C_6 , 129,9 $\text{C}_{13}/\text{C}_{15}$, 126,8 C_{4a} , 121,9 C_{14} , 110,6 $\text{C}_{12}/\text{C}_{16}$, 51,9 C_{19} , 45,9 C_9 , 30,7 C_{22} , 26,5 C_{21} .

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161 MHz, (DMF(D_2O)), δ (ppm): 38,3 (d, $^2\text{J} = 33,9$ Hz), 34,7 (d, $^2\text{J} = 33,9$ Hz), -144,2 (hep, $^2\text{J} = 709$ Hz).

2.5.2 - *cis*-[RuCl₂(HFO)(dppb)] (2)

O complexo *cis*-[RuCl₂(HFO)(dppb)] (2) foi preparado de maneira análoga ao complexo (1), a partir da reação do precursor [RuCl₂(dppb)(PPh₃)], onde (0,058 mmol; 50,0 mg) foram adicionados à uma suspensão de ácido fólico (0,068 mmol; 30,0 mg) em mistura de metanol/diclorometano 1:1, sob atmosfera de argônio. Após 15 min de agitação a solução foi filtrada para remoção de excesso de ácido fólico em excesso e reduziu-se o volume até cerca de 2 mL e éter dietílico foi adicionado para precipitação de sólido de coloração púrpura (roxo). O sólido foi filtrado e lavado com diclorometano (3 x 5 mL), água (3 x 5 mL) e éter dietílico (3 x 5 mL) e seco em vácuo por 24 h.





Rendimento: 66% (43,1 mg).

FM: $C_{47}H_{47}N_7O_6P_2Ru \cdot 1CH_3OH \cdot 2,5H_2O$

MM = 1116,91 g mol⁻¹

Aspecto: sólido lilás

Análise Elementar: calculada: C: 51,62%, H: 5,05%, N: 8,78%; experimental: C: 51,75%, H: 5,21%, N: 8,75%.

ESI-MS alta resolução (m/z) no modo positivo: [RuCl(FO)(dppb)]⁺ calculado: 1004,179 Da, encontrado: 1004,174 Da.

Condutividade (T=25°C): 43,3 μs/cm. (Eletrólito 1:1 metanol → 62-123).

17,3 μs/cm. (Eletrólito 1:1 dimetilformamida → 37-122).

Solubilidade: solúvel em dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Parcialmente solúvel em etanol e mistura metanol/diclorometano 5:1. Insolúvel em clorofórmio, diclorometano, água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, $\nu_{m\acute{a}x.}/cm^{-1}$): 3389 $\nu(OH)COOH$; 1712 $\nu(C=O)$; 1651 $\nu(HNC=O)$, 1607 $\delta(HNC=O)$; 1536, 1514, 1487, 1434 $\nu(C=N + C=C)$; 1097 $\nu(P-C)$; 699 ν (anel aromático); 516, 507 $\nu(Ru-P)$; 426 $\nu(Ru-N)$; 320, 297 $\nu(Ru-Cl)$.

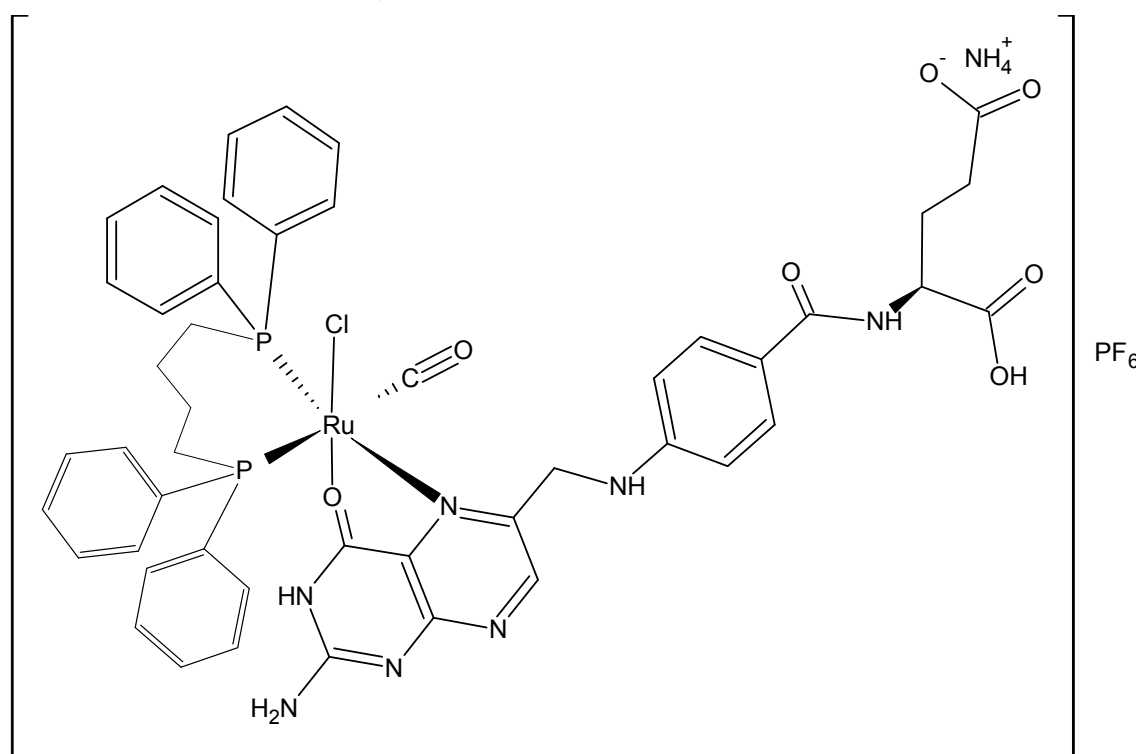
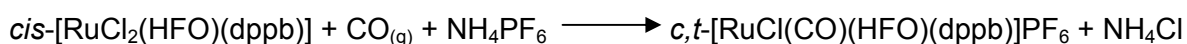
RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, δ (ppm): 2,62-1,24 (m, 12H; H₂₁, H₂₂, H_{a'}-H_{d'}), 4,27-3,99 (m, 2H; H₉), 4,69 (m, 1H; H₁₉), 6,40 (s, 1H; H₁₀), 6,45 (t, 2H; H_{12/16}), 8,08-6,75 (m, 23H; H_b-H_f, H₇, H_{13/15}).

RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CD₃OD+CDCl₃, δ (ppm) referentes ao ácido fólico coordenado: 176,8 C₂₃, 175,4 C₂₀, 169,9 C₁₇, 162,5 C_{4'}, 160,1 C_{4''}, 155,5 C₂, 152,3 C_{8a}, 151,3 C₁₁, 143,6 C_{7/C6}, 128,3 C_{13/C15}, 124,9 C_{4a}, 123,8 C₁₄, 113,0 C_{12/C16}, 53,7 C₁₉, 48,2 C₉, 31,7 C₂₂, 27,8 C₂₁.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161 MHz, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (D_2O), δ (ppm): 49,6 (d, $^2\text{J} = 38,8$ Hz), 47,8 (d, $^2\text{J} = 38,8$ Hz).

2.5.3 - *c,t*-[RuCl(CO)(HFO)(dppb)]PF₆ (3)

O complexo *c,t*-[RuCl(CO)(HFO)(dppb)]PF₆ (3) foi obtido a partir da reação do complexo 2 (50,0 mg, 0,0487 mmol), dissolvido em metanol (10 mL). O Schlenk foi evacuado e adicionado CO(g), gerado a partir da desidratação do ácido fórmico por ácido sulfúrico concentrado, repetidas vezes até a solução ficar com tonalidade amarela clara. Esta solução foi concentrada, cerca de 2 mL, e NH₄PF₆ (8,20 mg, 0,050 mmol) foi adicionado. A solução amarela foi agitada em atmosfera de Ar por 10 min e éter etílico foi adicionado para precipitar um sólido amarelo pálido, o qual foi filtrado, lavado com água destilada (2 x 5 mL), éter dietílico (2 x 5 mL), e finalmente seco sob vácuo por 24 h.



Rendimento: 96% (46,7 mg).

FM: C₄₈H₅₁ClF₆N₈O₇P₃Ru

MM = 1177,36 g mol⁻¹

Aspecto: sólido amarelo escuro

Análise Elemental: calculada: C: 48,27%, H: 4,22%, N: 9,38%; experimental: C 48,17%, H: 4,54%, N: 9,20%.

ESI-MS alta resolução (m/z) no modo positivo: $[\text{RuCl}(\text{CO})(\text{FO})(\text{dppb})]^+$ calculado: 1032,175 Da, encontrado: 1032,182 Da. $[\text{RuCl}(\text{FO})(\text{dppb})]^+$ calculado: 1004,180 Da, encontrado: 1004,190 Da.

Condutividade (T=25°C): 35,0 $\mu\text{s}/\text{cm}$. (Eletrólito 1:1 DMF \rightarrow 37-122).

Solubilidade: solúvel em dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Parcialmente solúvel em etanol e mistura metanol/diclorometano 5:1. Insolúvel em clorofórmio, diclorometano, água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3380 $\nu(\text{OH})\text{COOH}$; 2019 $\nu\text{C}\equiv\text{O}$; 1721 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1657 $\nu(\text{HNC}=\text{O})$, 1607 $\delta(\text{HNC}=\text{O})$; 1539, 1514, 1494, 1435 $\nu(\text{C}=\text{N} + \text{C}=\text{C})$; 1098 $\nu(\text{P}-\text{C})$; 844 $\nu_{\text{ass}}(\text{P}-\text{F})$ 699 $\gamma(\text{anel arômico})$; 558 $\nu_{\text{sim}}(\text{P}-\text{F})$, 513, 497 $\nu(\text{Ru}-\text{P})$; 424 $\nu(\text{Ru}-\text{N})$, 366 $\nu(\text{Ru}-\text{Cl})$.

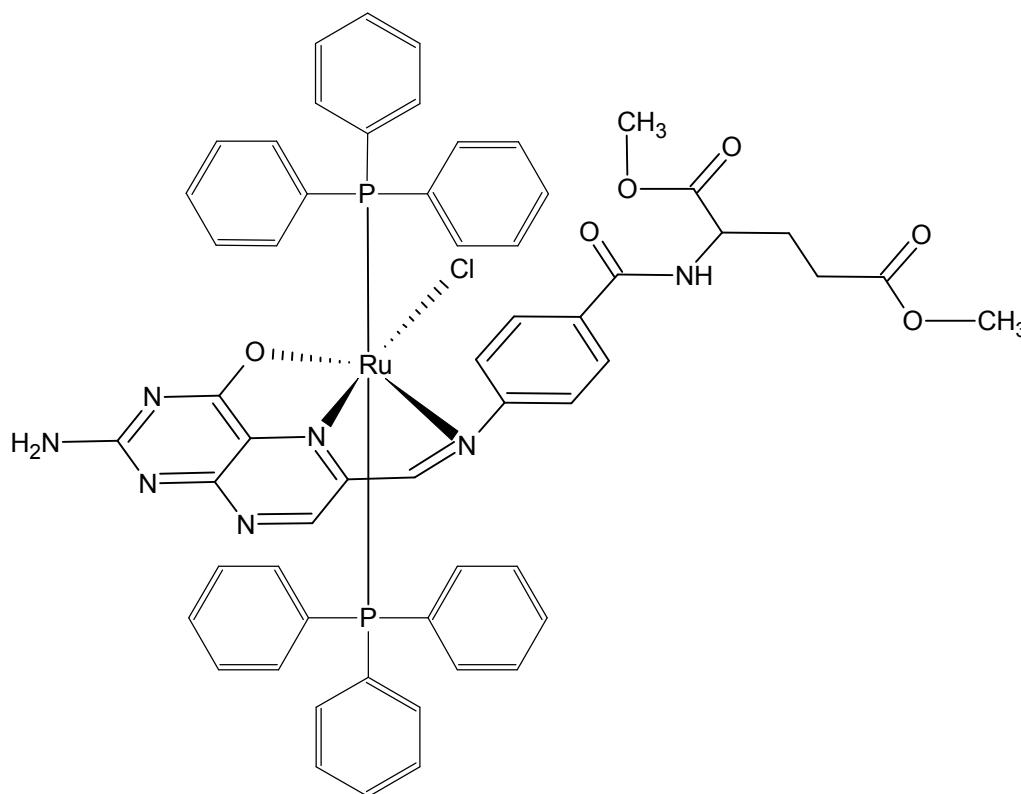
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD , $\delta(\text{ppm})$): 2,66-1,28 (m, 12H; H_{21} , H_{22} , H_a - H_d), 4,27-4,32 (q, 1H; H_{19}), 4,70 (m, 2H; H_9), 6,40 (s, 1H; H_{10}), 6,45 (d, 2H; $\text{H}_{12/16}$), 8,08-6,75 (m, 23H; H_b - H_f , H_7 , $\text{H}_{13/15}$).

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161 MHz, DMF (D_2O), $\delta(\text{ppm})$): 44,3 (d, 2J = 33,6 Hz), 18,5 (d, 2J = 33,6 Hz).

2.5.4 - $[\text{Ru}(\text{FO})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ (1)

O complexo *trans*- $[\text{RuCl}(\text{FO})(\text{PPh}_3)_2]$ (4) foi sintetizado a partir da reação do precursor $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ de coloração amarela, onde (0,103 mmol; 50,0 mg) foi adicionado à uma suspensão de ácido fólico (0,103 mmol; 45,5 mg) em uma mistura de metanol/diclorometano 1:1 (50 mL), sob atmosfera de Ar. Após 12 h de agitação, foram adicionados dois equivalentes de trifenilfosfina (0,206 mmol; 54,1 mg) na solução de coloração preta. Por último, após 6 h de agitação sob refluxo, a solução de tonalidade marrom foi concentrada a aproximadamente 2 mL e éter dietílico foi adicionado para a precipitação de um sólido marrom. Este foi filtrado e lavado com água (3 x 5 mL) e éter dietílico (3 x 5 mL) e seco sob vácuo por 24 h. Monocristais adequados para difração de Raios X foram obtidos por evaporação lenta de uma solução do complexo em metanol/água (10:1).





Rendimento: 71% (80,6 mg).

FM: $C_{56}H_{49}ClN_7O_6P_2Ru \cdot 3H_2O$

MM = 1167,54 g mol⁻¹

Aspecto: sólido marrom

Análise Elementar: calculada: C: 57,94%, H: 4,78%, N: 8,39%; experimental: C: 57,15%, H: 4,69%, N: 9,13%.

ESI-MS alta resolução (m/z) no modo positivo: $[RuCl(FOMe_2)(PPh_3)_2 + H]^+$ calculado: 1128,211 Da, encontrado: 1128,234 Da. $2[RuCl(FOMe_2)(PPh_3)_2 + H]^+$ calculado: 2257,429 Da, encontrado: 2257,418 Da.

Condutividade (T=25°C): 19,0 μ S/cm. (Eletrólito 1:1 metanol \rightarrow 62-123).

Solubilidade: solúvel em metanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Parcialmente solúvel em etanol. Insolúvel em clorofórmio, diclorometano, água, éter dietílico e hexano.

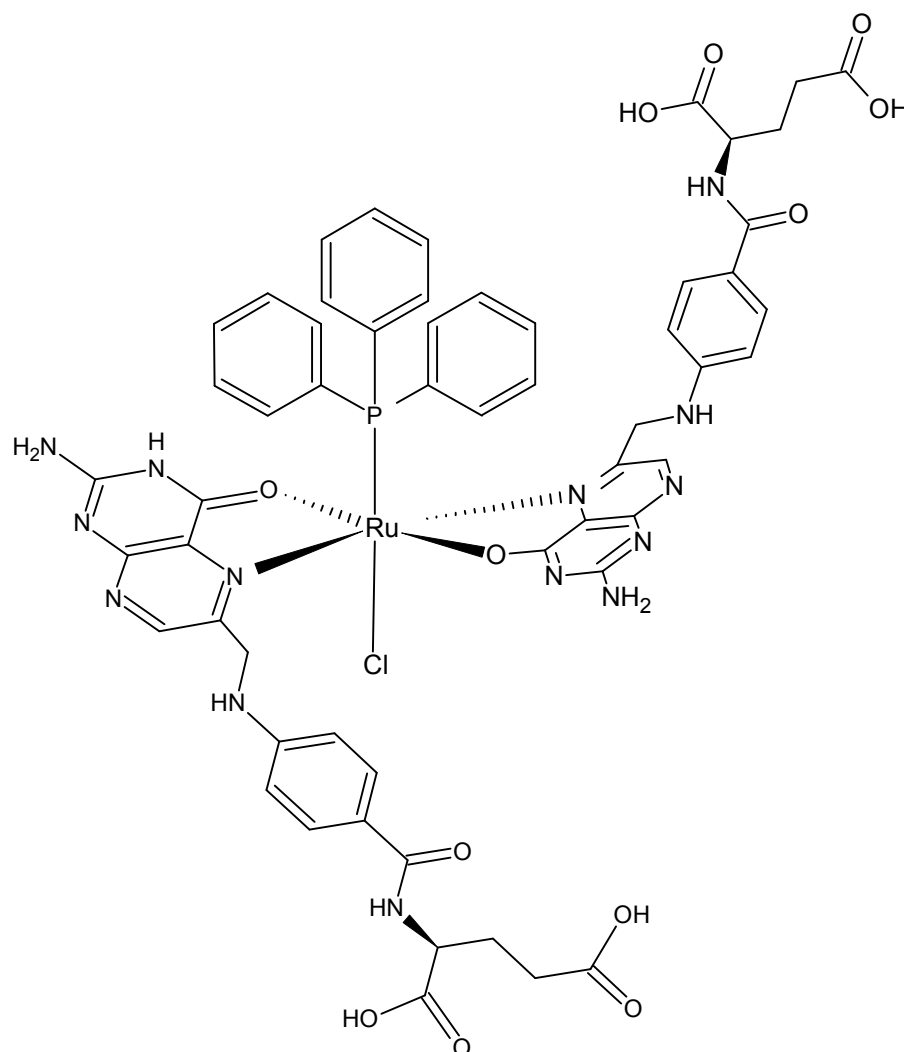
Infravermelho (KBr, $\nu_{m\acute{a}x}/cm^{-1}$): 3412 $\nu(OH)COOH$; 1736 $\nu(C=O)$; 1644 $\nu(HCN=O)$, 1626 $\delta(HNC=O)$; 1596, 1516, 1483, 1435 $\nu(C=N + C=C)$; 1094 $\nu(P-C)$; 697 γ (anel aromático); 520 $\nu(Ru-P)$; 497 $\nu(Ru-N_{FO})$.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ (ppm): 2,07-1,91 (m, 2H; H₂₁), 2,43-2,30 (m, 2H; H₂₂), 4,60-4,65 (m, 1H; H₁₉), 7,65 (t, 2H; J=7,5Hz; H_{12/16}), 6,74 (dd, 2H; H_{13/15}), 8,30 (s, H₁₈), 8,68 (s, H₇) 4,70 (m, 2H; H₉),

RMN ³¹P{¹H} (161 MHz, MeOH (D₂O), δ (ppm): 18,4 (s).

2.5.5 - [RuCl(FO)(HFO)(PPh₃)] (5)

O complexo [RuCl(FO)(HFO)(PPh₃)] (5) foi preparado a partir da reação do precursor [RuCl₂(PPh₃)₃], onde (0,052 mmol; 50,0 mg) foram adicionados à uma suspensão de ácido fólico (0,138 mmol; 60,0 mg) em mistura de metanol/diclorometano 1:1 (100 mL), sob atmosfera de argônio. A mistura foi refluxada por 12 h e a solução final de coloração marrom escuro, foi filtrada para remoção de ácido fólico em excesso, e então o volume foi reduzido, até cerca de 2 mL. Em seguida, éter etílico foi adicionado. Um sólido marrom castanho foi filtrado e lavado com diclorometano (3 x 5 mL), água (3 x 5 mL) e éter dietílico (3 x 5 mL) e seco sob vácuo por 24 h.



Rendimento: 51% (40,2 mg).

FM: C₅₆H₅₂N₁₄PClO₁₂Ru

MM = 1280,60 g mol⁻¹

Aspecto: sólido marrom.

Análise Elementar: calculada: C: 52,20%, H: 4,23%, N: 14,95%; experimental: C: 52,20%, H: 4,15%, N: 14,16%.

ESI-MS alta resolução (m/z) no modo positivo: $[\text{Ru}(\text{FO})_2(\text{PPh}_3) - \text{Cl}]^+$ calculado: 1245,267 Da, $[\text{Ru}(\text{FO})_2(\text{PPh}_3) - \text{Cl}]^+$ encontrado: 1245,257 Da.

Condutividade (T=25°C): 17,0 $\mu\text{s}/\text{cm}$. (Eletrólito 1:1 metanol \rightarrow 62-123).

Solubilidade: solúvel em metanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Parcialmente solúvel em etanol. Insolúvel em clorofórmio, diclorometano, água, éter dietílico e hexano.

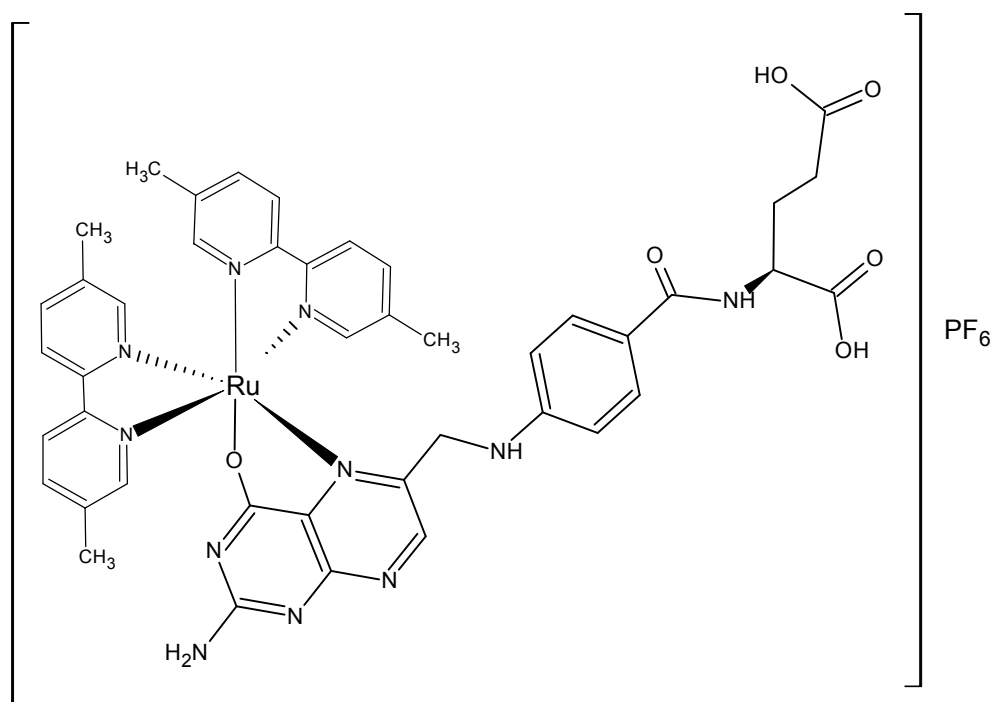
Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3338 $\nu(\text{OH})\text{COOH}$; 1708 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1651 $\nu(\text{HNC}=\text{O})$, 1608 $\delta(\text{HNC}=\text{O})$; 1547, 1513, 1483, 1436 $\nu(\text{C}=\text{N} + \text{C}=\text{C})$; 1093 $\nu(\text{P}-\text{C})$; 698 $\gamma(\text{anel aromático})$; 523 $\nu(\text{Ru}-\text{P})$.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161 MHz, MeOH (D_2O), $\delta(\text{ppm})$: 40,16 (s).

2.5.6 - $[\text{Ru}(\text{FO})(5,5'\text{-bipy})_2]\text{PF}_6$ (6)

O complexo $[\text{Ru}(\text{FO})(5,5'\text{-bipy})_2]\text{PF}_6$ (6) foi sintetizado a partir do precursor *cis*- $[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-bipy})_2]$, onde 50 mg (0,097 mmol) foram adicionados a uma suspensão de ácido fólico (0,138 mmol; 60,0 mg) em mistura de etanol/diclorometano 1:1 (100 mL), sob atmosfera inerte. Após refluxo por duas horas sob agitação, adicionou-se 0,032 mg de NH_4PF_6 (0,194 mmol). Após 24 h de refluxo, filtrou-se a solução e reduziu-se o volume (1 a 2 mL) sob vácuo. Precipitou-se um sólido roxo escuro após adição de éter etílico previamente desaerado. Este foi lavado com diclorometano (3 x 5 mL), água (3 x 5 mL) e éter dietílico (3 x 5 mL) e seco sob vácuo por 24 h.





Rendimento: 66,3 mg (56,9%).

FM: $C_{43}H_{42}F_6N_{11}O_6PRu \cdot 1CH_3CH_2OH$

MM = 1100,97 g mol⁻¹

Aspecto: sólido marrom

Análise Elementar: calculada: C: 49,09%, H: 4,39%, N: 13,99%; experimental: C: 51,03%, H: 5,05%, N: 14,38%.

ESI-MS alta resolução (m/z) no modo positivo: $[Ru(FO)(5,5'-bipy)_2]^+$ calculado: 910,240 Da, encontrado: 910,236 Da.

Condutividade (T=21°C): 95,2 μ S/cm. (Eletrólito 1:1 metanol \rightarrow 62-123).

94,4 μ S/cm. (Eletrólito 1:1 DMF \rightarrow 37-122)

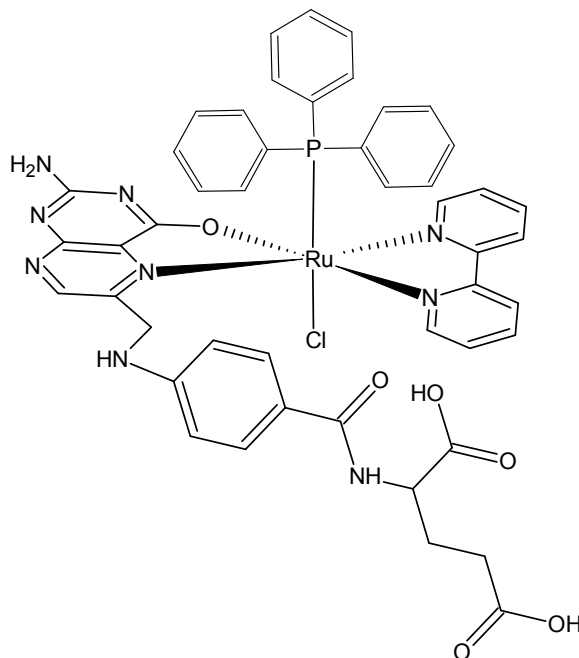
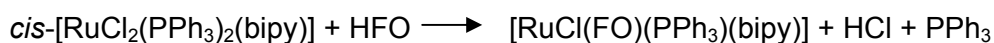
Solubilidade: solúvel em metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em clorofórmio, diclorometano, água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, ν_{\max}/cm^{-1}): 3398 ν (OH)COOH; 1702 ν (C=O); 1650 ν (HNC=O), 1607 δ (HNC=O); 1547, 1511, 1477 ν (C=N + C=C); 848 ν (P-F); 559 δ (P-F), 424 ν (Ru-N).

2.5.7 - $[RuCl(FO)(PPh_3)(bipy)]$ (7)

A síntese foi realizada partindo-se do precursor *cis*- $[RuCl_2(PPh_3)_2(bipy)]$, onde 50 mg (0,059 mmol) foram adicionados à uma suspensão de ácido fólico (0,70 mmol; 11,0 mg) em mistura de metanol/diclorometano 1:1 (100 mL), sob atmosfera inerte. Após 24 h de refluxo, filtrou-se a solução e reduziu-se o volume (1 a 2 mL) sob vácuo. Precipitou-se um sólido marrom escuro após adição

de éter etílico previamente desauerado. Este foi lavado com diclorometano (3 x 5 mL) e éter dietílico (3 x 5 mL) e seco sob vácuo por 24 h.



Rendimento: 38,7 mg (65,7%).

FM: $C_{47}H_{41}ClN_9O_6PRu \cdot 2H_2O$

MM = 995,38 g mol⁻¹

Aspecto: sólido marrom

Análise Elementar: calculada: C: 54,73%, H: 4,40%, N: 12,22%; experimental: C: 54,73%, H: 4,51%, N: 12,50%.

ESI-MS alta resolução (m/z) no modo positivo: $[Ru(FO)(bipy)(PPh_3)]^+$ calculado: 960,196, encontrado: 960,191.

Condutividade (T=21°C): 18,88 $\mu\text{s}/\text{cm}$. (Eletrólito 1:1 metanol \rightarrow 62-123).

Solubilidade: pouco solúvel em metanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em clorofórmio, diclorometano, etanol, água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3331 $\nu(\text{OH})\text{COOH}$; 1723 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1651 $\nu(\text{HNC}=\text{O})$, 1607 $\delta(\text{HNC}=\text{O})$; 1543, 1514, 1483, 1463, 1435 $\nu(\text{C}=\text{N} + \text{C}=\text{C})$; 1093 $\nu(\text{P}-\text{C})$; 698 $\gamma(\text{anel arômico})$; 528 $\nu(\text{Ru}-\text{P})$; 516 $\nu(\text{Ru}-\text{N})$.

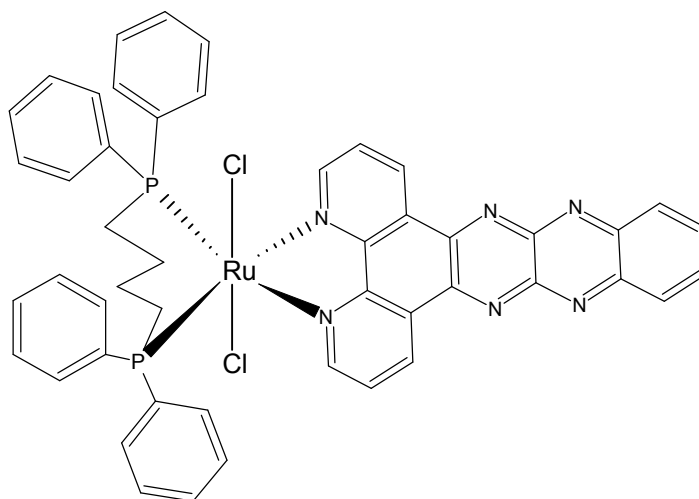
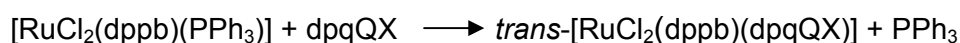
RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161 MHz, MeOH (D₂O), $\delta(\text{ppm})$: 48,85 (s).

2.6 - Síntese dos complexos de rutênio com dpqQX, dppz, dpq e ácido picolínico (série II)

Foram sintetizados complexos de rutênio(II) com os ligantes dpq, dppq e dpqQX e obtidos complexos como descrito a seguir.

2.6.1 - *trans*-[RuCl₂(dppb)(dpqQX)] (8)

O complexo *trans*-[RuCl₂(dppb)(dpqQX)] (8), foi preparado a partir da reação do precursor [RuCl₂(dppb)(PPh₃)] (0,116 mmol; 100 mg) com o ligante dpqQX (0,116 mmol; 38,9 mg) em diclorometano (50,0 mL) sob atmosfera de Ar por 20 min. A solução final, marrom, foi concentrada para cerca de 3,0 mL e adicionado éter etílico para formar um precipitado marrom escuro. O sólido foi filtrado e lavado com éter etílico (3 x 5,0 mL), hexano (3 x 5,0 mL) e seco sob vácuo por 24 h.



Rendimento: 98,1 mg (91%).

FM: C₄₈H₃₈N₆P₂Cl₂Ru.0.33CH₂Cl₂

MM = 932,8 g mol⁻¹

Aspecto: sólido marrom escuro

Análise Elementar: calculada: C: 60,40%, H: 4,06%, N: 8,74%; experimental: C: 60,50%, H: 4,27%, N: 8,80%.

Condutividade (T=24,1 °C): 2,1 μs/cm. Não eletrólito (Solvente: diclorometano).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, ν_{máx.}/cm⁻¹): 3051 (m) ν(C-H)arom; 2920 (f), 2989 (f) ν(C-H)alif; 1587 (f), 1542 (f), 1494 (m), 1434 (F), 1417 (m), 1383 (F), 1349 (m), 1315(f) ν(C=N +

C=C) + δ (C-H); 1114 (m), 1090 (m) ν (P-C) + δ (C=N); 699 (F) ν (anel aromático); 508 (m) ν (Ru-P); 425 (f) ν (Ru-N); 317 (f) ν (Ru-Cl).

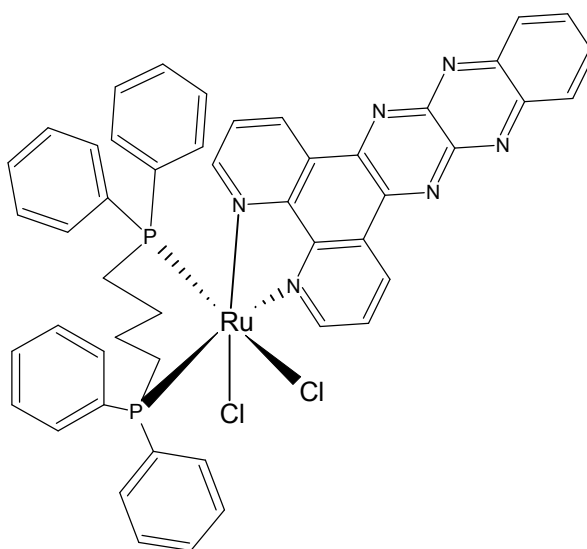
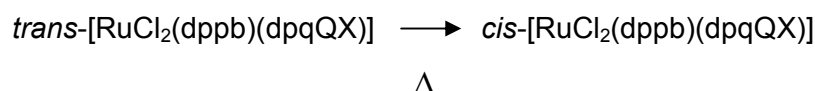
RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.98 MHz, CH_2Cl_2 (D_2O), 293 K): δ (ppm) 32,6 (s).

TOF-MS-ES de alta resolução: m/z $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ calcd: 897,137 Da, encontrado: 897,138 Da. $[\text{M} - 2\text{HCl}]^{2+}$ calcd: 430,076 Da, found: 430,073 Da.

UV-Vis (CH_2Cl_2 , 10^{-5} M): λ/nm ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) 302 ($2,61 \times 10^4$), 430 ($4,49 \times 10^3$).

2.6.2 - *cis*-[RuCl₂(dppb)(dpqQX)] (9)

A síntese foi realizada em uma solução (100mL) em Schlenk contendo 50 mg (0,052 mmol) do complexo isômero *trans*-[RuCl₂(dpqQX)(dppb)], (8) sob refluxo durante 60 h, sob atmosfera de Ar. A isomerização foi acompanhada por RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ou por voltametria, a cada 12 h. A solução marrom escura resultante foi concentrada, para cerca de 3 mL e éter dietílico foi adicionado para a precipitação de sólido marrom escuro. O complexo foi filtrado em funil de sílica sinterizada e lavado com éter etílico (3 x 5,0 mL), hexano (3 x 5,0 mL) e seco em vácuo por 24 h.



Rendimento: 81% (43,4 mg).

FM: $\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{P}_2\text{Cl}_2\text{Ru} \cdot 0,33\text{CH}_2\text{Cl}_2$

$MM = 932,8 \text{ g mol}^{-1}$

Aspecto: sólido marrom escuro

Análise Elementar: calculada: C: 60,40%, H: 4,06%, N: 8,74%; experimental: C: 60,50%, H: 4,33%, N: 8,33%.

Condutividade (T=22,1 °C): 2,1 $\mu\text{s}/\text{cm}$. Não eletrólito (Solvente: diclorometano).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3053 (m) $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$; 2923 (f), 2853 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{alif}}$; 1588 (f), 1542 (f), 1496 (m), 1469 (F), 1434 (F), 1418 (m), 1384 (F), 1350 (f), 1312 (f) $\nu(\text{C=N} + \text{C=C}) + \delta(\text{C-H})$; 1116 (m), 1092 (m) $\nu(\text{P-C}) + \delta(\text{C=N})$; 697 (F) $\gamma(\text{anel aromático})$; 507 (m) $\nu(\text{Ru-P})$; 419 (f) $\nu(\text{Ru-N})$; 302 (f), 280 (f) $\nu(\text{Ru-Cl})$.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.98 MHz, CH_2Cl_2 (D_2O), 293 K): 43,5 (d); 30,8 (d), $^2J_{\text{P-P}} = 34$ Hz.

TOF-MS-ES de alta resolução: m/z $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ calcd: 897,137 Da, encontrado: 897,136 Da. $[\text{M} - 2\text{HCl}]^{2+}$ calcd: 430,076 Da, encontrado: 430,074 Da.

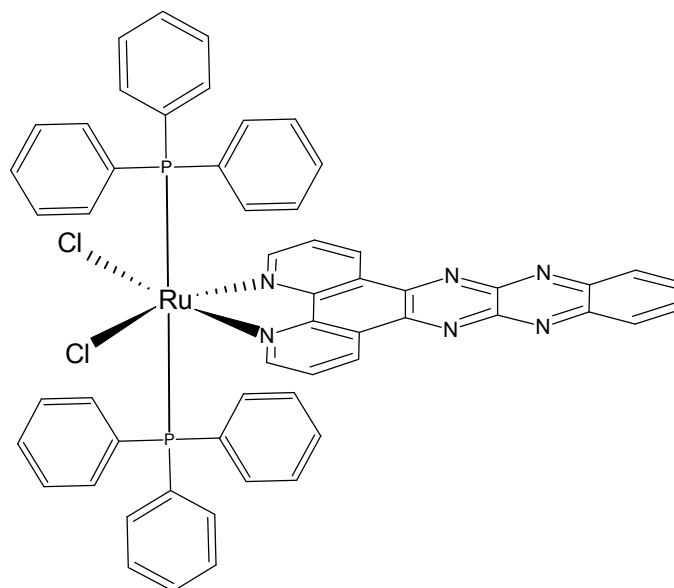
UV-Vis (CH_2Cl_2 , 10^{-5} M): λ/nm ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) 304 ($4,54 \times 10^4$), 430 ($2,97 \times 10^3$).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

2.6.3 - *trans*-[RuCl₂(PPh₃)₂(dpqQX)] (10)

O complexo *trans*-[RuCl₂(PPh₃)₂(dpqQX)] (10) foi sintetizado a partir da reação do precursor [RuCl₂(PPh₃)₃] (0,104 mmol; 100 mg) com o ligante dpqQX (0,104 mmol; 34,9 mg) em diclorometano (50,0 mL) sob atmosfera de Ar por 20 min. A solução marrom foi concentrada a aproximadamente 3,0 mL e éter etílico foi adicionado para a precipitação de sólido marrom. Este foi filtrado em funil de sílica sinterizada e lavado com éter etílico (3 x 5,0 mL), hexano (3 x 5,0 mL) e seco sob vácuo por 24 h. Foram obtidos cristais adequados para medidas de raios-X a partir de solução saturada de diclorometano/etanol 3:1.





Rendimento: 87% (93,4 mg).

FM: $C_{54}H_{40}N_6P_2Cl_2Ru \cdot 0,67CH_2Cl_2$

$MM = 1030,9 \text{ g mol}^{-1}$

Aspecto: sólido marrom escuro

Análise Elementar: calculada: C: 62,58%, H: 3,83%, N: 7,73%; experimental: C: 62,39%, H: 3,71%, N: 7,65%.

Condutividade ($T=22,1 \text{ }^\circ\text{C}$): $1,9 \mu\text{s/cm}$. Não eletrólito (Solvente: diclorometano).

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3053 (m) $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$; 1481 (m), 1434 (m), 1419 (m), 1384 (F), 1346 (f), 1309 (f) $\nu(\text{C=N} + \text{C=C})$; 1112 (m), 1090 (m) $\nu(\text{P-C}) + \delta(\text{C=N})$; 697 (F) $\gamma(\text{anel aromático})$; 518 (m) $\nu(\text{Ru-P})$; 430 (f) $\nu(\text{Ru-N})$; 318 (f) $\nu(\text{Ru-Cl})$.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.98 MHz, CH_2Cl_2 (D_2O), 293 K): 22.6 (s).

TOF-MS-ES de alta resolução: m/z $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ calcd: 995.152 Da, encontrado: 995.158 Da. $[\text{M} - 2\text{Cl}]^{2+}$ calcd: 480.092 Da, encontrado: 480.090 Da

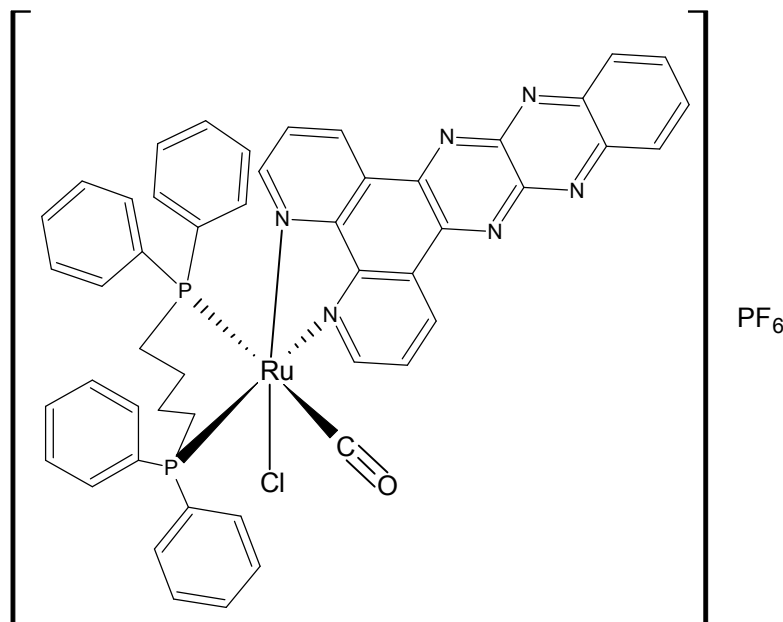
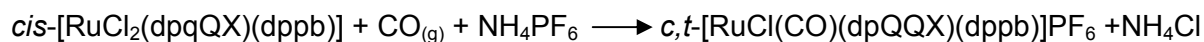
UV-Vis (CH_2Cl_2 , 10^{-5} M): λ/nm ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) 296 ($2,21 \times 10^4$), 432 ($2,12 \times 10^3$).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

2.6.4 - *c,t*-[RuCl(CO)(dppb)(dpqQX)]PF₆ (11)

O complexo *ct*-[RuCl(CO)(dppb)(dpqQX)]PF₆ (11) foi sintetizado partindo-se do precursor *cis*-[RuCl₂(dpqQX)(dppb)] (50 mg, 0,053 mmol) dissolvido em diclorometano (5 mL) em Schlenk, sob vácuo. A solução marrom foi exposta ao gás CO, gerado em um Kitassato, a partir de uma mistura de H₂SO₄/HCO₂H, formando um sólido amarelo, em suspensão. A mistura foi agitada à temperatura ambiente, por 10 min e em seguida foi adicionado o NH₄PF₆, dissolvido em 1,0 mL

de metanol. A solução amarela pálida foi concentrada a cerca de 3,0 mL e éter etílico foi adicionado para ocorrer a precipitação do complexo amarelo. O sólido foi filtrado, lavado com água (3 x 5.0 mL), éter etílico (3 x 5.0 mL) e seco sob vácuo por 24 h.



Rendimento: 88 % (51,6 mg).

FM: $C_{49}H_{38}ClON_6P_3F_6Ru \cdot CH_2Cl_2$

$MM = 1070,3 \text{ g mol}^{-1}$

Aspecto: sólido amarelo escuro

Análise Elementar: calculada: C: 51,98%, H: 3,49%, N: 7,27%; experimental: C: 51,88%, H: 3,74%, N: 7,29%.

Condutividade (T=24 °C): 21,6 $\mu\text{s/cm}$. Não eletrólito (Solvente: diclorometano).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3060 (m) $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$; 2927 (f), 2851 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{alif}}$; 1996 (F) $\nu(\text{CO})$; 1587 (f), 1542 (f), 1500 (F), 1471 (F), 1436 (F), 1422 (F), 1397 (F), 1386 (F), 1351 (f), 1314 (f) $\nu(\text{C=N} + \text{C=C}) + \delta(\text{C-H})$; 1116 (m), 1090 (m) $\nu(\text{P-C}) + \delta(\text{C=N})$; 844 (F) $\nu(\text{P-F})$, 697 (F) $\gamma(\text{anel aromático})$; 558 (F) $\delta(\text{P-F})$, 507 (m) $\nu(\text{Ru-P})$; 427 (w) $\nu(\text{Ru-N})$; 320 (w) $\nu(\text{Ru-Cl})$.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.98 MHz, CH_2Cl_2 (D_2O), 293 K): 36,9 (d); 7,9 (d), $^2J_{\text{P-P}} = 30 \text{ Hz}$.

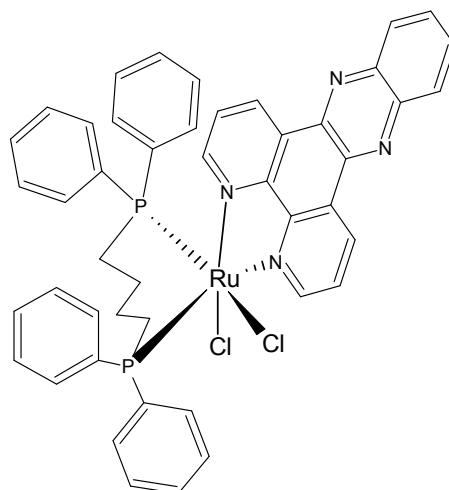
TOF-MS-ES de alta resolução: m/z $[\text{M} - \text{PF}_6]^+$ calcd: 925.131 Da, encontrado: 925,130 Da, $[\text{M} - \text{CO}]^+$ 897,137 Da, encontrado: 897,138 Da.

UV-Vis (CH_2Cl_2 , 10^{-5} M): λ/nm ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) 298 ($3,14 \times 10^4$), 432 ($1,79 \times 10^4$).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

2.6.5 - *cis*-[RuCl₂(dppb)(dppz)] (12)

O complexo *cis*-[RuCl₂(dppb)(dppz)] (12), foi preparado a partir da reação do precursor [RuCl₂(dppb)(PPh₃)] (0,116 mmol; 100 mg) com o ligante dppz (0,116 mmol; 32,8 mg) em diclorometano (50,0 mL) sob atmosfera de Ar por 48 h sob refluxo. A solução final, de cor vinho, foi concentrada para cerca de 3,0 mL e adicionado éter etílico para formar um precipitado marrom escuro. O sólido foi filtrado e lavado com éter etílico (3 x 5,0 mL), hexano (3 x 5,0 mL) e seco sob vácuo por 24 h. Foram obtidos cristais adequados para medidas de raios X a partir de solução saturada de diclorometano/etanol (3:1).



Rendimento: 98,1 mg (85%).

FM: C₄₆H₃₈N₄P₂Cl₂Ru.1H₂O

MM = 880,7 g mol⁻¹

Aspecto: sólido vermelho escuro

Análise Elementar: calculada: C: 61,47%, H: 4,49%, N: 6,23%; experimental: C: 61,49%, H: 4,68%, N: 6,49%.

Condutividade (T=24,1 °C): 2,5 μs/cm. Não eletrólito (Solvente: diclorometano).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, ν_{máx.}/cm⁻¹): 3411 v(O-H); 3051 (m) v(C-H)_{arom}; 2915 (f), 2856 (f) v(C-H)_{alif}; 1975, 1957 1587 v(C-C_{Harm}) (f); 1619 δ(O-H); 1571, 1542 (f), 1488 (f), 1432 (f), 1417 (m), 1357 (f), v(C=N + C=C) + δ(C-H); 1114 (m), 1092 (m), 1077 (m)

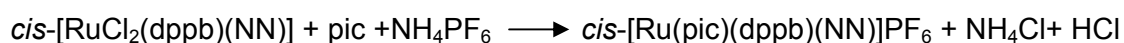
$\nu(\text{P-C}) + \delta(\text{C=N})$; 698 (F) γ (anel aromático); 520, 504 (m) $\nu(\text{Ru-P})$; 432, 425 (f) $\nu(\text{Ru-N})$; 315 (f), 274 (f) $\nu(\text{Ru-Cl})$.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.98 MHz, CH_2Cl_2 (D_2O), 293 K): δ (ppm) 43,2 (d); 30,4 (d), $^2J_{\text{P-P}} = 33$ Hz.

TOF-MS-ES de alta resolução: m/z $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ calcd: 845,130 Da, encontrado: 845,189 Da.

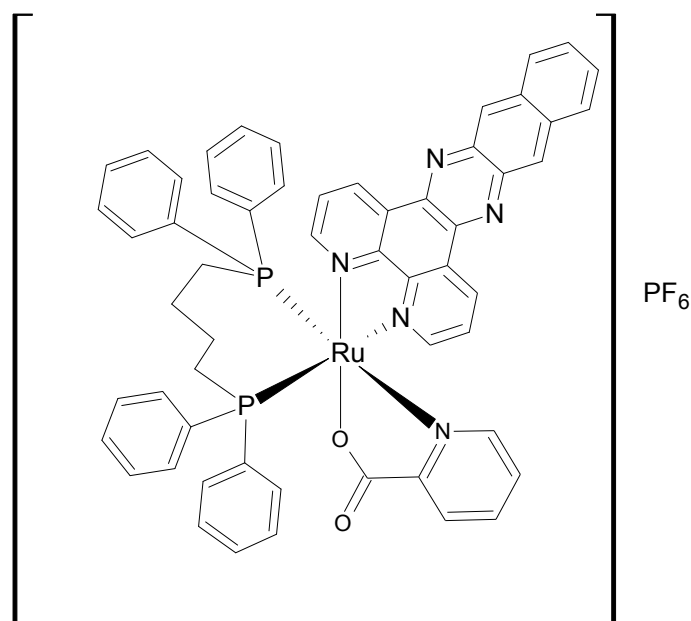
2.6.6 - Síntese dos complexos $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{dpqQX})]\text{PF}_6$ (13), $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{dppz})]\text{PF}_6$ (14) e $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{dpq})]\text{PF}_6$ (15)

Adicionou-se quantidade estequiométrica de ácido picolínico a uma solução contendo os precursores de fórmula geral $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{NN})]$, sendo NN= dpqQX (9), dppz (12) e dpq, dissolvidos em 50 mL de diclorometano e 10 mL de metanol. Deixou-se a mistura reagir por 24 h e adicionou-se 1:1 equivalente molar do sal NH_4PF_6 dissolvido em metanol e deixou-se reagir por mais 1 h sob refluxo. Então, reduziu-se o volume da solução para aproximadamente 2 mL, precipitou-se o complexo com éter etílico (~15 mL) e o lavou com água (2 x 10 mL) e éter etílico (2 x 10 mL) e seco sob vácuo. Obteve-se rendimento entre 85 - 95%.



NN = dpqQX, dppz ou dpq

$[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{dpqQX})]\text{PF}_6$ (13)



FM: $C_{54}H_{42}N_7P_3F_6O_2Ru \cdot 2H_2O$

$MM = 1128,9 \text{ g mol}^{-1}$

Aspecto: sólido marrom

Análise Elementar: calculada: C: 54,83%, H: 4,09%, N: 8,29%; experimental: C: 54,61%, H: 3,83%, N: 8,99%.

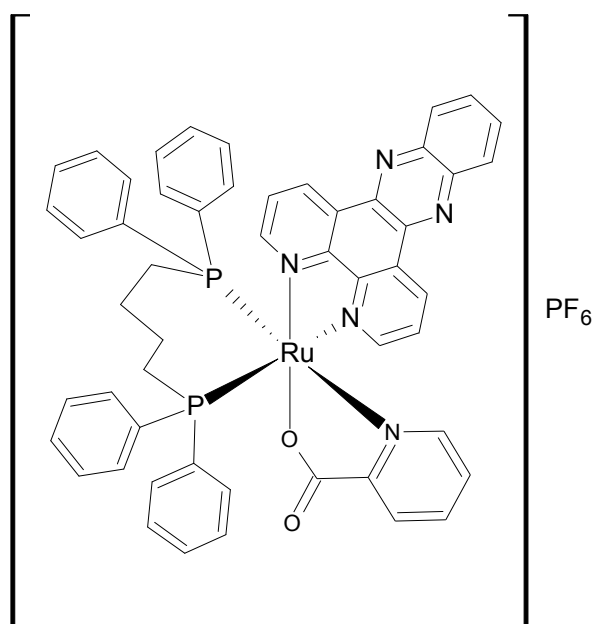
Condutividade (T=23,0 °C): 31,5 $\mu\text{s/cm}$. Eletrólito 1:1 (Solvente: diclorometano).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3442 $\nu(\text{O-H})$; 3058 (m) $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$; 2925 (f), 2852 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{alif}}$; 1657, 1639 $\nu(\text{C=O} + \text{C=N})$; 1601 $\delta(\text{O-H})$; 1542 (f), 1496 (f), 1434 (F), 1417 (m), 1398 (m), 1384 (F), 1349 (f), 1311 (f) $\nu(\text{C=N} + \text{C=C}) + \delta(\text{C-H})$; 1115 (m), 1092 (m) $\nu(\text{P-C}) + \delta(\text{C=N})$; 842 (F) $\nu(\text{P-C})$; 699 (m) $\gamma(\text{anel aromático})$; 557 $\delta(\text{P-F})$; 508 (m) $\nu(\text{Ru-P})$; 429 (f) $\nu(\text{Ru-N})$.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.98 MHz, CH_2Cl_2 (D_2O), 293 K): $\delta(\text{ppm})$ 39,1 (d); 36,2 (d), $^2J_{\text{P-P}} = 34 \text{ Hz}$.

[Ru(pic)(dppb)(dppz)]PF₆ (14)



FM: $C_{52}H_{42}N_5P_3O_2F_6Ru$

$MM = 1076,9 \text{ g mol}^{-1}$

Aspecto: sólido laranja

Análise Elementar: calculada: 54,79% C, 3,82% H, 6,03% N; experimental: 54,64% C, 3,85% H, 6,49% N.

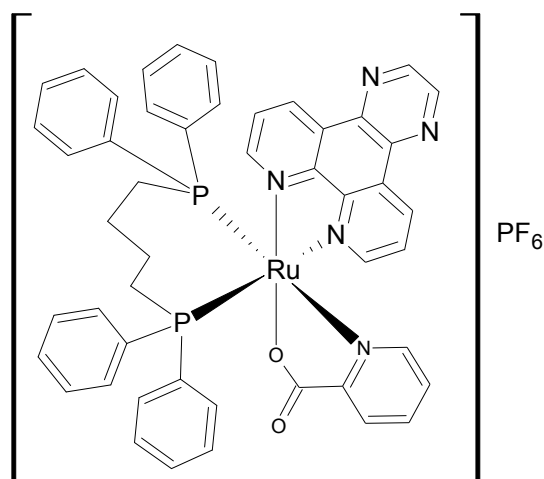
Condutividade (T=23,0 °C): 47,5 $\mu\text{s/cm}$. Eletrólito 1:1 (Solvente: diclorometano).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3059 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$; 2948 (f), 2989 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{alif}}$; 1656 (m) $\nu(\text{C=O})$, 1601 (f), 1491 (f), 1434 (m), 1416 (f), 1359 (m), 1341 (m), $\nu(\text{C=N} + \text{C=C}) + \delta(\text{C-H})$; 1094 (m) $\nu(\text{P-C})$; 845 (F) $\nu(\text{P-C})$; 699 (m) $\gamma(\text{anel aromático})$; 557 $\delta(\text{P-F})$; 508 (m), 503 (m) $\nu(\text{Ru-P})$; 425 (f) $\nu(\text{Ru-N})$.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.98 MHz, CH_2Cl_2 (D_2O), 293 K): $\delta(\text{ppm})$ 38,3 (d); 37,5 (d), $^2J_{\text{P-P}} = 33$ Hz.

[Ru(pic)(dppb)(dpq)]PF₆ (15)



FM: $\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{P}_3\text{O}_2\text{F}_6\text{Ru}$

$MM = 1026,8 \text{ g mol}^{-1}$

Aspecto: sólido laranja

Análise Elementar: calculada: C: 56,14%, H: 3,93%, N: 6,82%; experimental: C: 56,10%, H: 4,07%, N: 6,64%.

Condutividade (T=23,0 °C): 29,7 $\mu\text{s/cm}$. Eletrólito 1:1 (Solvente: diclorometano).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

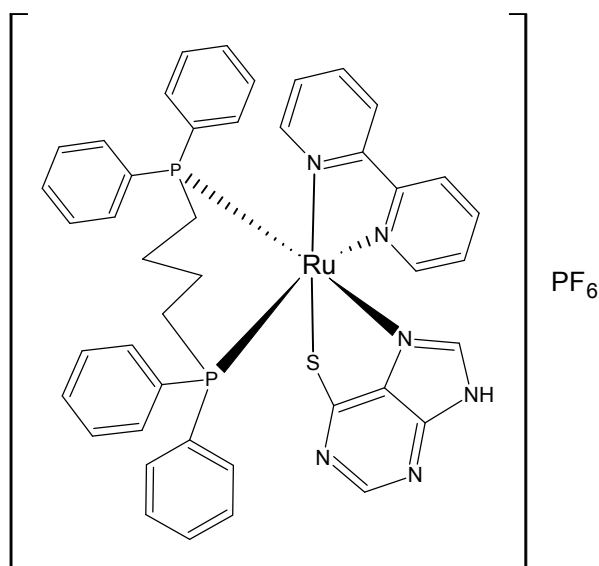
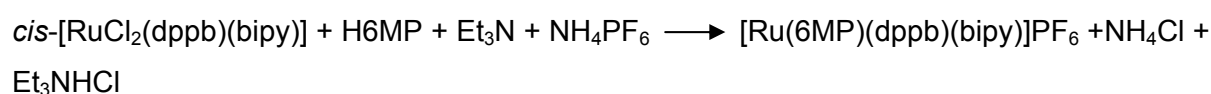
Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3054 (m) $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$; 2925 (f), 2856 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{alif}}$; 1638 (m) $\nu(\text{C=O})$; 1602 (f), 1482 (f), 1435 (m), 1404 (m), 1388 (F), 1337 (m), $\nu(\text{C=N} + \text{C=C}) + \delta(\text{C-H})$; 1124 (m), 1095 (m) $\nu(\text{P-C}) + \delta(\text{C=N})$; 842 (F) $\nu(\text{P-F})$, 699 (F) $\gamma(\text{anel aromático})$; 558 $\delta(\text{P-F})$; 518 (m), 508 (m) $\nu(\text{Ru-P})$; 446 (f) $\nu(\text{Ru-N})$.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.98 MHz, CH_2Cl_2 (D_2O), 293 K): $\delta(\text{ppm})$ 38,3 (d); 37,4 (d), $^2J_{\text{P-P}} = 33$ Hz.

2.7 - Síntese dos complexos de rutênio com 6-mercaptopurina, 2-mercaptopiridina e 8-aminoquinolina (série III)

2.7.1 - [Ru(6MP)(dppb)(bipy)]PF₆ (16)

Foram solubilizados em aproximadamente 50 mL de CH₃OH e 100 µL de Et₃N, 11,3 mg (0,066 mmol) de 6-mercaptopurina monoidratada (H6MP). Adicionou-se, posteriormente, via taigo, 50,0 mg de (0,066 mmol) do precursor *cis*-[RuCl₂(dppb)(bipy)] dissolvidos em CH₂Cl₂ em um frasco Schlenk. A reação permaneceu sob refluxo por 6 h, o sal NH₄PF₆ foi adicionado em quantidades estequiométricas, 10,8 mg (0,066 mmol). A solução inicial vermelha passa a uma coloração alaranjada. A solução foi evaporada em evaporador rotativo até cerca de 2 mL e foi adicionado éter etílico, ocorrendo a precipitação de sólido laranja, que foi filtrado em funil de placa sinterizada, lavado com água destilada (3 x 5 mL) e éter etílico (3 x 5 mL) e armazenado em dessecador por 24 h sob vácuo.



Rendimento: 64,7 mg (75%).

FM: C₄₃H₃₉N₆P₃F₆SRu.1CH₂Cl₂

MM = 979,9 g mol⁻¹

Aspecto: sólido laranja

Análise Elementar: calculada: C: 49,63%, H: 3,88%, N: 7,89%; S: 3,01%.
experimental: C: 49,43%, H: 4,15%, N: 7,89%, S: 3,15%.

Condutividade (T=23,9 °C): 30,0 $\mu\text{s}/\text{cm}$. Eletrólito 1:1 (Solvente: diclorometano).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3052 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$; 2925 (f), 2989 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{alif}}$; 1603(m) $\delta(\text{N-H})$; 1571(m) $\nu(\text{C=N})$; 1482 (f), 1434 (m), 1385 (m), 1323 (f), 1242(f) $\nu(\text{C-S})$; 1093 (m) $\nu(\text{P-C}) + \delta(\text{C=N})$; 842 (F) $\nu(\text{P-F})$; 698 (F) $\gamma(\text{anel aromático})$; 558 (m) $\delta(\text{P-C})$; 508 (m) $\nu(\text{Ru-P})$; 421 (f) $\nu(\text{Ru-N})$; 358 (f) $\nu(\text{Ru-S})$.

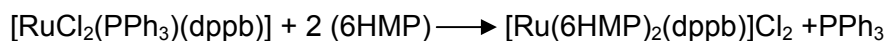
RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.98 MHz, CH_2Cl_2 (D_2O), 293 K): $\delta(\text{ppm})$ 43,7 (d); 37,6 (d), $^2J_{\text{P-P}} = 35$ Hz.

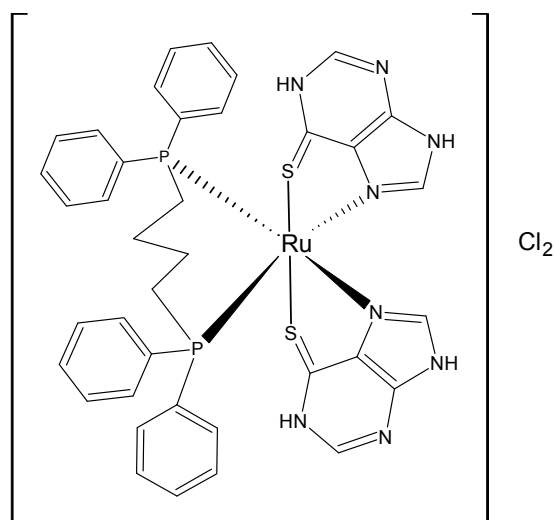
TOF-MS-ES de alta resolução: m/z $[\text{M} - \text{PF}_6]^{+}$ calcd: 835,147 Da, encontrado: 835,139 Da.

UV-Vis (CH_3OH , 10^{-4} M): λ/nm ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) 292 ($2,63 \times 10^4$), 404 ($6,47 \times 10^3$).

2.7.2 - *cis*-[Ru(6HMP)₂(dppb)]Cl₂ (17)

Foram solubilizados em aproximadamente 50 mL de CH_3OH e 100 μL de Et_3N , 19,8 mg (0,058 mmol) de 6-mercaptopurina monoidratada (H6MP). Adicionou-se, posteriormente, via taigo, 50,0 mg de (0,058 mmol) do precursor $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{dppb})]$ dissolvidos em CH_2Cl_2 em um frasco Schlenk. A reação permaneceu sob refluxo por 24 h. A solução inicial verde alaranjado passa aos poucos para uma coloração amarela clara. A solução foi evaporada em evaporador rotativo até cerca de 2 mL e adicionado éter etílico ocorrendo a precipitação de sólido amarelo claro, que foi filtrado em funil de placa sinterizada, lavado com água destilada (3 x 5 mL) e éter etílico (3 x 5mL) e armazenado em dessecador por 24 h, sob vácuo.





Rendimento: 47,1 mg (90,1%).

FM: $C_{38}H_{34}N_8P_2Cl_2S_2Ru \cdot 1,5H_2O$

$MM = 900,8 \text{ g mol}^{-1}$

Aspecto: sólido amarelo

Análise Elementar: calculada: C: 49,19%, H: 4,02%, N: 12,08%, S: 6,91%.

experimental: C: 49,15%, H: 4,09%, N: 12,36%, S: 6,73%.

Condutividade ($T=23,8 \text{ }^\circ\text{C}$): $133,3 \text{ } \mu\text{s/cm}$. Eletrólito 1:2 (Solvente: metanol).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3412 (f) $\nu(\text{O-H})$; 3051 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$; 2925 (f), 2989 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{alif}}$; 1631(F) $\nu(6\text{MP}_{\text{anel}})$; 1573(F), 1537 (m) 1482 (f), 1432 (m) 1418 (m), 1385 (m), 1339 (m), 1308 (f), $\nu(\text{C=N} + \text{C=C})$; 1230(m) $\nu(\text{C-S})$; 1093 (m) $\nu(\text{P-C}) + \delta(\text{C=N})$; 698 (F) $\gamma(\text{anel aromático})$; 517 (m) $\nu(\text{Ru-P})$; 431 (f) $\nu(\text{Ru-N})$; 324 (f) $\nu(\text{Ru-S})$.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.98 MHz, CH_2Cl_2 (D_2O), 293 K): $\delta(\text{ppm})$ 41,6 (s).

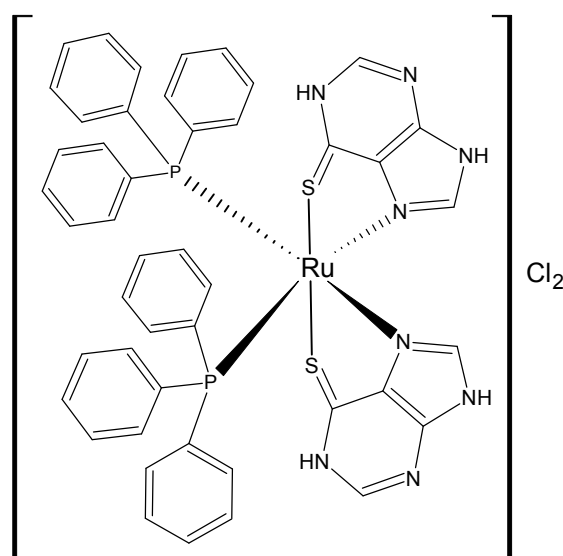
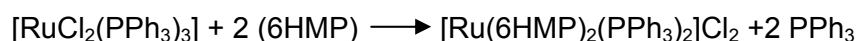
TOF-MS-ES de alta resolução: m/z $[\text{M} - 2\text{Cl}]^+$ calcd: 831,094 Da, encontrado: 831,093 Da.

UV-Vis (CH_2Cl_2 , 10^{-5} M): λ/nm ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) 306 ($4,61 \times 10^4$), 350 (ombro), 380 ($3,94 \times 10^3$).

2.7.3 - *cis*-[Ru(6HMP)₂(PPh₃)₂]Cl₂ (18)

50 mg (0,052 mmol) do precursor $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ foram solubilizados em aproximadamente 20 mL de CH_2Cl_2 . 18 mg (0,052 mmol) de 6-mercaptopurina monoidratada previamente solubilizado em metanol foi adicionado a solução. A reação permaneceu sob refluxo por 24 h. A solução inicial castanha passa aos

poucos para uma coloração amarela. A solução foi evaporada em evaporador rotativo cerca de 2 mL e adicionado éter etílico ocorrendo a precipitação de sólido amarelo, que foi filtrado em funil de placa sinterizada, lavado com água destilada (3 x 5 mL) e éter etílico (3 x 5mL) e armazenado em dessecador por 24 h sob vácuo. Foram obtidos cristais adequados para medidas de raios-X a partir de solução saturada de metanol/água 10:1.



Rendimento: 39,8 mg (79,2 %).

FM: $\text{C}_{46}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{P}_2\text{Cl}_2\text{S}_2\text{Ru} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

$MM = 1054,9 \text{ g mol}^{-1}$

Aspecto: sólido amarelo

Análise Elementar: calculada: C: 52,37%, H: 4,20%, N: 10,62%; S: 6,08%.
experimental: C: 52,09%, H: 4,18%, N: 10,74%, S: 6,03%.

Condutividade (T=23,8 °C): 118,0 $\mu\text{s/cm}$. Eletrólito 2:1 (Solvente: metanol).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3382 (f) $\nu(\text{O-H})$; 3051 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$; 1937 (f), $\nu(\text{C-H})_{\text{harm}}$; 1629(F) $\nu(6\text{MP}_{\text{anel}})$; 1573(F), 1542 (m) 1480 (f), 1431 (m), 1385 (m), 1340 (m), 1309 (f), $\nu(\text{C=N} + \text{C=C})$; 1232(m) $\nu(\text{C-S})$; 1090 (m) $\nu(\text{P-C}) + \delta(\text{C=N})$; 697 (F) $\gamma(\text{anel aromático})$; 523 (m), 517 (m) $\nu(\text{Ru-P})$; 491 (f) $\nu(\text{Ru-N})$; 431 (f) $\nu(\text{Ru-N})$; 318 (f) $\nu(\text{Ru-S})$.

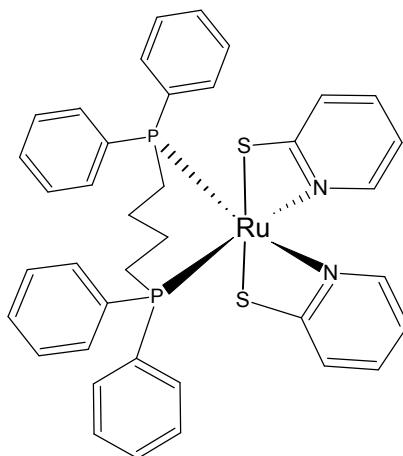
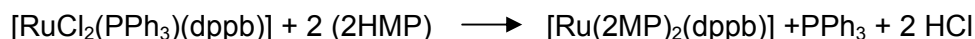
RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.98 MHz, CH_2Cl_2 (D_2O), 293 K): $\delta(\text{ppm})$ 44,6 (s).

TOF-MS-ES de alta resolução: m/z $[MH - 2Cl]^+$ calcd: 929,110 Da, encontrado: 929,110 Da.

UV-Vis (CH_3OH , $9,0 \times 10^{-5}$ M): λ/nm ($\epsilon/M^{-1} cm^{-1}$) 288 ($1,16 \times 10^4$), 376 ($8,20 \times 10^3$).

2.7.4 - *cis*-[Ru(2MP)₂(dppb)] (19)

Foram solubilizados em aproximadamente 50 mL de mistura 5:1 CH_2Cl_2/CH_3OH , 12,9 mg (0,116 mmol) de 2-mercaptopiridina. Adicionou-se, posteriormente, 100,0 mg de (0,116 mmol) do precursor $[RuCl_2(PPh_3)(dppb)]$. A reação permaneceu sob refluxo por 24 h. A solução inicial, verde alaranjado, passa aos poucos para uma coloração amarela clara. A solução foi evaporada em evaporador rotativo cerca de 2 mL e adicionado éter etílico ocorrendo a precipitação de sólido amarelo claro, que foi filtrado em funil de placa sinterizada, lavado com água destilada (3 x 5 mL) e éter etílico (3 x 5 mL) e armazenado em dessecador por 24 h sob vácuo. Foram obtidos cristais adequados para medidas de raios X a partir de solução saturada de diclorometano/etanol 3:1.



Rendimento: 47,1 mg (90,1%).

FM: $C_{38}H_{36}N_2P_2S_2Ru \cdot H_2O$

$MM = 747,8 g mol^{-1}$

Aspecto: sólido amarelo

Análise Elementar: calculada: C: 61,03%, H: 4,85%, N: 3,75%; S: 8,58%.
experimental: C: 61,47%, H: 5,28%, N: 3,49%, S: 7,72%.

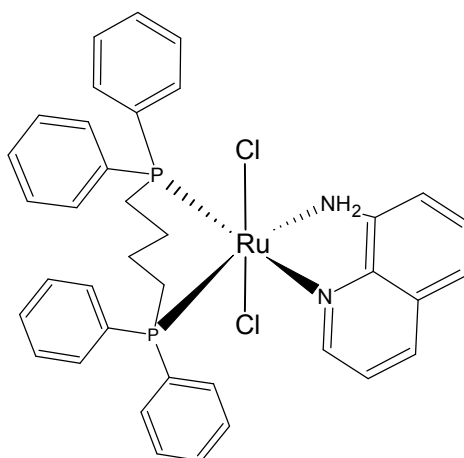
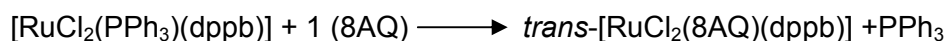
Condutividade ($T=24,0$ °C): $2,7 \mu s/cm$. Não eletrólito (Solvente: diclorometano).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3439 (f) $\nu(\text{O-H})$; 3045 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$; 2926 (f), 2870, 2853 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{alif}}$; 1637(f) $\delta(\text{O-H})$; 1576(F), 1547 (m) 1481 (f), 1433 (F) 1420 (F), 1385 (f), 1259 (f), 1248 (f), $\nu(\text{C-S})$; 1134 (F), 1097 (m) $\nu(\text{P-C}) + \delta(\text{C=N})$; 692 (F) $\gamma(\text{anel aromático})$; 523 (m), 511 (m) $\nu(\text{Ru-P})$; 488 (f), 417 (f) $\nu(\text{Ru-N})$; 388 (f) $\nu(\text{Ru-S})$.
 RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.98 MHz, CH_2Cl_2 (D_2O), 293 K): $\delta(\text{ppm})$ 48,3 (s).
 UV-Vis (CH_2Cl_2 , $7,9 \times 10^{-5}$ M): λ/nm ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) 316 ($1,5 \times 10^4$), 394 ombro ($2,44 \times 10^3$), 444 ombro ($9,11 \times 10^2$).

2.7.5 - *trans*-[RuCl₂(8AQ)(dppb)] (20)

Foram solubilizados em aproximadamente 50 mL de CH_2Cl_2 16,7 mg (0,116 mmol) de 8-aminoquinolina. Adicionou-se, posteriormente, 100,0 mg de (0,116 mmol) do precursor $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{dppb})]$. A reação permaneceu sob refluxo por 24 h. A solução inicial verde alaranjado passa aos poucos para uma coloração amarela clara. A solução foi evaporada em evaporador rotativo cerca de 2 mL e adicionado éter etílico ocorrendo a precipitação de sólido amarelo claro, que foi filtrado em funil de placa sinterizada, lavado com água destilada (3 x 5 mL) e éter etílico (3 x 5 mL) e armazenado em dessecador por 24 h sob vácuo. Foram obtidos cristais adequados para medidas de raios X a partir de solução saturada de diclorometano/etanol (5:1) em todos os casos.



Rendimento: 73,7 mg (85,6%).

FM: $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{Cl}_2\text{P}_2\text{Ru} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$

$MM = 742,6 \text{ g mol}^{-1}$

Aspecto: sólido marrom

Análise Elementar: calculada: C: 58,42%, H: 5,04%, N: 3,68%; experimental: C: 59,04%, H: 4,91%, N: 3,74%.

Condutividade (T=24,0 °C): 2,1 $\mu\text{s}/\text{cm}$. Não eletrólito (Solvente: diclorometano).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3448 (f) $\nu(\text{O-H})$; 3294 (f) $\nu_{\text{ass}}(\text{N-H})$; 3161 (f) $\nu_{\text{sim}}(\text{N-H})$; 3049 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$; 2910 (f), 2854 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{alif}}$; 1958 $\nu(\text{C-C}_{\text{Harm}})$; 1624 (f) $\nu(\text{O-H} + \text{N-H})$; 1585(m), 1543 (m), 1504 (m), 1483 (f), 1433 (F), 1315 (f), $\nu(\text{C=N} + \text{C=C})$; 1094 (m), 1074 (f) $\nu(\text{P-C}) + \delta(\text{C=N})$; 696 (F) γ (anel aromático); 513 (m) $\nu(\text{Ru-P})$; 431 (f), 419 (f); $\nu(\text{Ru-N})$; 316 (f) $\nu(\text{Ru-Cl})$.

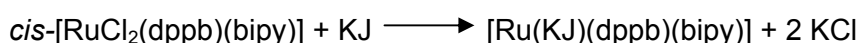
RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.98 MHz, CH_2Cl_2 (D_2O), 293 K): δ (ppm) 41,5 (d); 40,6 (d), $^2J_{\text{P-P}} = 39$ Hz.

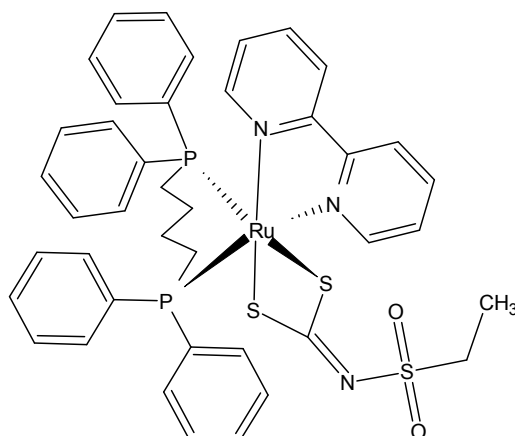
UV-Vis (CH_2Cl_2 , $1,1 \times 10^{-4}$ M): λ/nm ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) 288 ($8,8 \times 10^3$), 462 ombro ($2,6 \times 10^3$).

2.8 - Síntese dos complexos de rutênio com ditiocarbimatos derivados de sulfonamidas (série IV)

Em balão de fundo redondo contendo 25 mL de diclorometano sob atmosfera inerte, foram adicionados 50 mg de *cis*-[RuCl₂(dppb)(bipy)] (0,066 mmol). Em seguida, foi adicionado 0,066 mmol de ditiocarbimato apropriado (KJ, KG, KI e KE) em uma suspensão de 5 mL de metanol. A mistura reacional foi agitada por 3 h. A coloração da solução passou de avermelhada para laranja. Reduziu-se o volume em sistema de rotaevaporação à temperatura ambiente. Precipitou-se, em todos os casos, um sólido de coloração laranja após adição de éter etílico. Estes foram lavados com água (3x5 mL), mistura 1:1 água/etanol (3x5 mL) e éter etílico (3x5 mL) e seco sob vácuo por 24 h. Foram obtidos monocristais adequados para medidas de raios X a partir de solução saturada de diclorometano/etanol (3:1) em todos os casos. Rendimento para os complexos obtidos: 81-90%.

2.8.1 - [Ru(KJ)(dppb)(bipy)] (21)





FM: $C_{41}H_{41}N_3O_2P_2S_3Ru$

$MM = 867,0 \text{ g mol}^{-1}$

Aspecto: sólido laranja

Análise Elementar: calculada: C: 56,80%, H: 4,77%, N: 4,85%, S: 11,10%;
experimental: C: 60,09%, H: 4,66%, N: 5,26%, S: 11,87%.

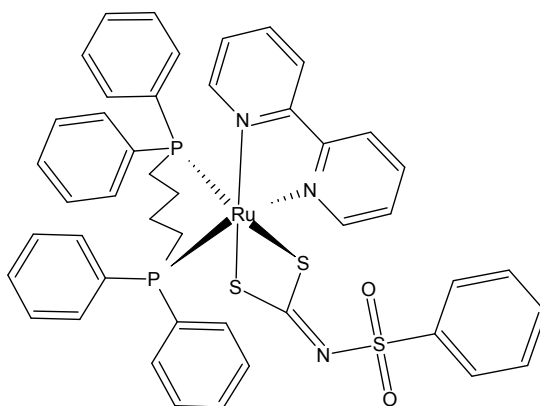
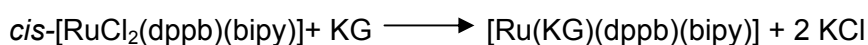
Condutividade (T=25°C): 3,2 $\mu\text{s/cm}$. Não eletrólito (Solvente diclorometano).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, clorofórmio, metanol, etanol, acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3456 (f) $\nu(\text{O-H})$; 3057 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$; 2922 (f), 2856 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{alif}}$; 1433 (m), 1419(f), 1375 (m), 1362 (m), $\nu(\text{C=N} + \text{C=C})$; 1142 $\nu_{\text{ass}}(\text{S=O})$; 1087 $\nu_{\text{ass}}(\text{S=O}) + \nu(\text{P-C})$; 941 (f) $\nu_{\text{ass}}(\text{CS}_2)$; 698 (m) $\gamma(\text{anel aromático})$; 515 (m), 503 (m) $\nu(\text{Ru-P})$; 478 (f) $\nu(\text{Ru-N})$; 430 (f), 424 (f) $\nu(\text{Ru-S})$.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.98 MHz, CH_2Cl_2 (D_2O), 293 K): $\delta(\text{ppm})$ 47,3 (d); 34,9 (d), $^2J_{\text{P-P}} = 27 \text{ Hz}$.

2.8.2 - $[\text{Ru}(\text{KG})(\text{dppb})(\text{bipy})]$ (22)



FM: $C_{45}H_{41}N_3O_2P_2S_3Ru$

$MM = 915,0 \text{ g mol}^{-1}$

Aspecto: sólido laranja

Análise Elementar: calculada: C: 59,07%, H: 4,52%, N: 4,59%, S: 10,51%; experimental: C: 59,11%, H: 4,19%, N: 4,70%, S: 9,93%.

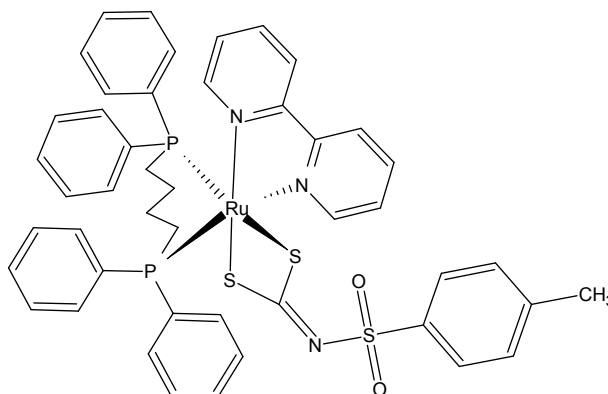
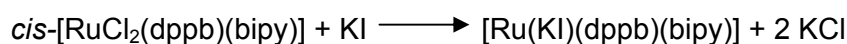
Condutividade (T=25°C): 4,52 $\mu\text{s}/\text{cm}$. Não eletrólito (Solvente diclorometano).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, clorofórmio, metanol, etanol, acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3485 (f) $\nu(\text{O-H})$; 3053 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$; 2920 (f), 2864 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{alif}}$; 1435 (m), 1385 (f), $\nu(\text{C=N} + \text{C=C})$; 1142 $\nu_{\text{ass}}(\text{S=O})$; 1084 $\nu_{\text{ass}}(\text{S=O}) + \nu(\text{P-C})$; 941 (f) $\nu_{\text{ass}}(\text{CS}_2)$; 696 (m) $\gamma(\text{anel aromático})$; 517 (f), 507 (f) $\nu(\text{Ru-P})$; 432 (f) $\nu(\text{Ru-N})$; 430 (f), 418 (f) $\nu(\text{Ru-S})$.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.98 MHz, CH_2Cl_2 (D_2O), 293 K): $\delta(\text{ppm})$ 45,7 (d); 33,2 (d), $^2J_{\text{P-P}} = 27$ Hz.

2.8.3 - $[\text{Ru}(\text{KI})(\text{bipy})(\text{dppb})]$ (23)



FM: $\text{C}_{46}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_2\text{P}_2\text{S}_3\text{Ru}$

$MM = 929,1 \text{ g mol}^{-1}$

Aspecto: sólido laranja

Análise Elementar: calculada: C: 59,47%, H: 4,67%, N: 4,52%, S: 10,35%; experimental: C: 59,68%, H: 4,56%, N: 4,63%, S: 9,82%.

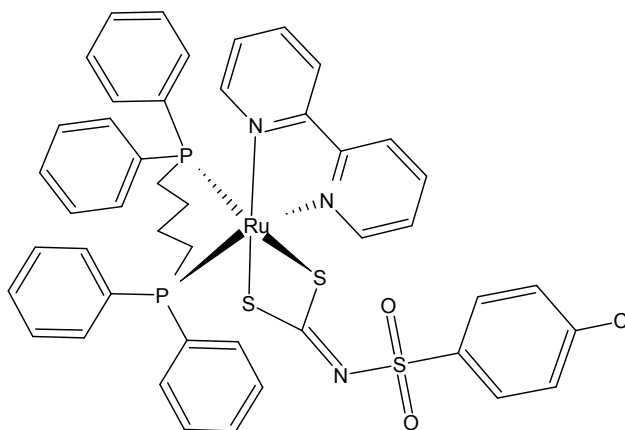
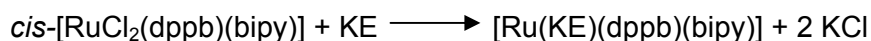
Condutividade (T=25°C): 2,0 $\mu\text{s}/\text{cm}$. Não eletrólito (Solvente diclorometano).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, clorofórmio, metanol, etanol, acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3485 (f) $\nu(\text{O-H})$; 3051 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$; 2922 (f), 2856 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{alif}}$; 1483 (f), 1468 (f), 1433 (F), 1377 (F), $\nu(\text{C=N} + \text{C=C})$; 1140 $\nu_{\text{ass}}(\text{S=O})$; 1086 $\nu_{\text{ass}}(\text{S=O}) + \nu(\text{P-C})$; 939 (f) $\nu_{\text{ass}}(\text{CS}_2)$; 698 (m) $\gamma(\text{anel aromático})$; 517 (f), 505 (f) $\nu(\text{Ru-P})$; 474 (f) $\nu(\text{Ru-N})$; 430 (f), 420 (f) $\nu(\text{Ru-S})$.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.98 MHz, CH_2Cl_2 (D_2O), 293 K): δ (ppm) 47,3 (d); 33,6 (d), $^2J_{\text{P-P}} = 28$ Hz.

2.8.4 - $[\text{Ru}(\text{KE})(\text{bipy})(\text{dppb})]$ (24)



FM: $\text{C}_{45}\text{H}_{40}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{P}_2\text{S}_3\text{Ru}$

$MM = 949,49 \text{ g mol}^{-1}$

Análise Elemental: calculada: C: 56,92%, H: 4,25%, N: 4,43%, S: 10,13%;
experimental: C: 57,27%, H: 4,74%, N: 4,75%, S: 9,71%.

Condutividade (T=25°C): 1,7 $\mu\text{s/cm}$. Não eletrólito (Solvente diclorometano).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, clorofórmio, metanol, etanol, acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3475 (f) $\nu(\text{O-H})$; 3053 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$; 2922 (f), 2856 (f) $\nu(\text{C-H})_{\text{alif}}$; 1475 (m), 1433 (m), 1420 (F), 1375 (m), 1362 (m) $\nu(\text{C=N} + \text{C=C})$; 1142 $\nu_{\text{ass}}(\text{S=O})$; 1086 $\nu_{\text{ass}}(\text{S=O}) + \nu(\text{P-C})$; 941 (f) $\nu_{\text{ass}}(\text{CS}_2)$; 698 (m) γ (anel aromático); 515 (f), 503 (f) $\nu(\text{Ru-P})$; 478 (f) $\nu(\text{Ru-N})$; 432 (f), 419 (f) $\nu(\text{Ru-S})$.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.98 MHz, CH_2Cl_2 (D_2O), 293 K): δ (ppm) 46,6 (d); 34,6 (d), $^2J_{\text{P-P}} = 27$ Hz.

2.9 - Síntese dos complexos de rutênio com tiouréias (série V)

A variação estrutural dos grupos substituintes R1 e R2 dos ligantes furoil e benzoiltiouréias (I-VI), conforme ilustrado na Figura 2.1, favorece pequenas alterações de suas propriedades físico-químicas, podendo ser útil em estudos posteriores de estrutura/atividade dos complexos obtidos.

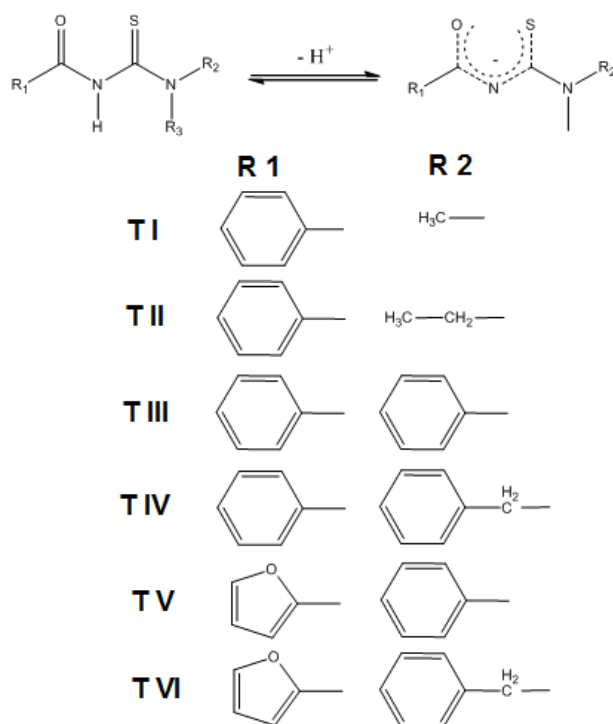
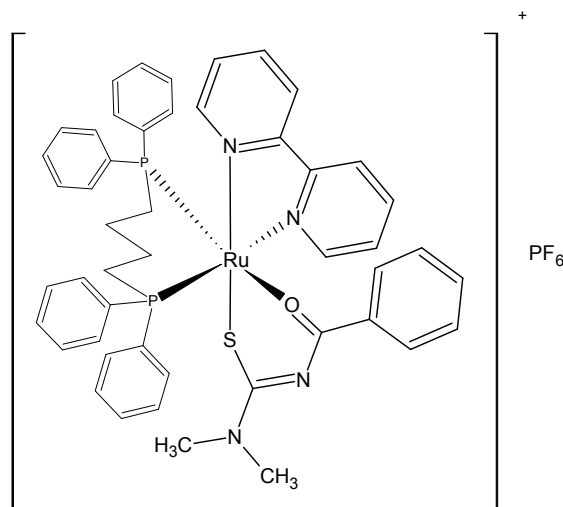
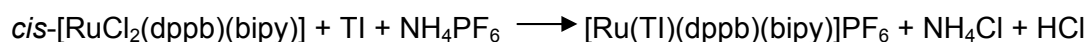


FIGURA 2. 1 - Estrutura geral do ligantes a serem utilizados nas sínteses dos complexos de rutênio.

As sínteses dos complexos **25-30** foram realizadas em Schlenk (200 mL) contendo 100,0 mg (0,013 mmol) do complexo *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppb)] e quantidades equimolares do ligante tiouréia correspondente e do sal NH₄PF₆ em 50 mL de metanol, sob refluxo durante 24 h, sob atmosfera de Ar. A solução resultante foi concentrada para cerca de 3,0 mL e n-hexano foi adicionado para a precipitação de sólidos apresentando coloração de laranja a vermelho claro, dependendo da tiouréia utilizada. Os complexos foram filtrados em funil de sílica sinterizada e lavados com água (3 x 5,0 mL), éter etílico (3 x 5,0 mL), hexano (3 x 5,0 mL) e secos sob vácuo, por 24 h. Rendimento para os complexos obtidos: 81-90%.

2.9.1 - [Ru(Tl)(dppb)(bipy)]PF₆ (25)



FM: C₄₈H₄₇N₄P₃SOF₆Ru

MM = 1036,0 g mol⁻¹

Aspecto: sólido laranja claro

Análise Elementar: calculada: C: 55,65%, H: 4,57%, N: 5,41%; S: 3,10. experimental: C: 56,27%, H: 4,30%, N: 4,99%, S: 2,82%.

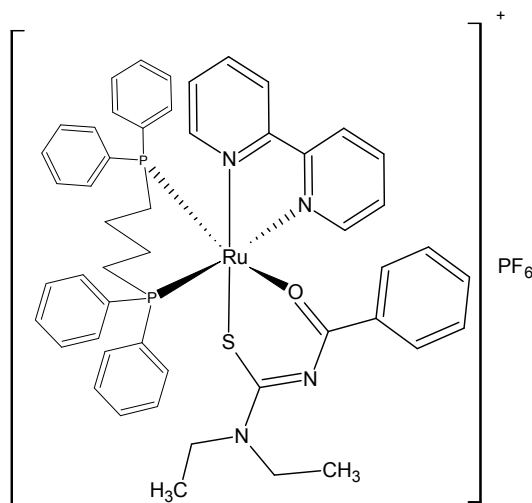
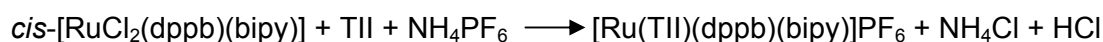
Condutividade (T=24,0 °C): 31,2 μs/cm. Eletrólito 1:1 (Solvente: diclorometano).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, $\nu_{m\acute{a}x.}/cm^{-1}$): 3435 (f) $\nu(O-H)$; 3055 (f) $\nu(C-H)$ arom; 2921 (f), 2858 (f) $\nu(C-H)$ alif; 1603(m) $\delta(O-H)$; 1585(m) $\nu(C=O)$, 1510(F), 1487 (F), 1470 (f), 1433 (m) 1412 (m), 1383 (m), 1339 (m), 1308 (f), $\nu(C=N + C=C)$; 1238(f) $\nu(C-S)$; 1092 (m) $\nu(P-C) + \delta(C=N)$; 841 (F) $\nu(P-F)$; 696 (F) γ (anel aromático); 557 $\delta(P-F)$; 517, 505 (m) $\nu(Ru-P)$; 434 (f), 413 (f) $\nu(Ru-N)$; 382 (f) $\nu(Ru-S)$.

RMN ³¹P{¹H} (161.98 MHz, CH₂Cl₂ (D₂O), 293 K): δ (ppm) 43,2 (d); 36,1 (d), ²J_{P-P} = 31 Hz.

2.9.2 - [Ru(II)(dppb)(bipy)]PF₆ (26)



FM: C₅₀H₅₁N₄P₃OSF₆Ru.0,25H₂O

MM = 1064,0 g mol⁻¹

Aspecto: sólido laranja claro

Análise Elementar: calculada: C: 56,20%, H: 4,86%, N: 5,24%; S: 3,00%.
experimental: C: 56,49%, H: 4,99%, N: 4,95%, S: 2,78%.

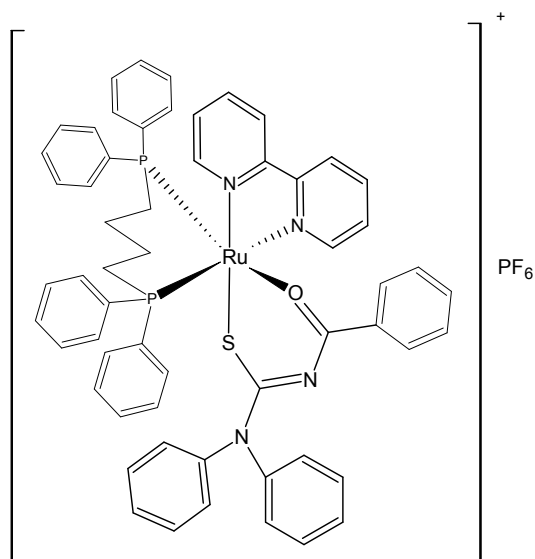
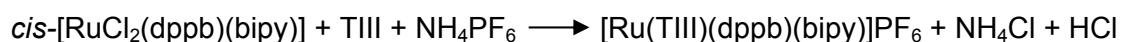
Condutividade (T=24,0 °C): 29,2 μs/cm. Eletrólito 1:1 (Solvente: diclorometano).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, $\nu_{m\acute{a}x.}/cm^{-1}$): 3450 (f) $\nu(O-H)$; 3055 (f) $\nu(C-H)$ arom; 2974 (f), 2930 (f), 2866 (f) $\nu(C-H)$ alif; 1603(m) $\delta(O-H)$; 1585(m) $\nu(C=O)$, 1514(F), 1485 (F), 1435 (F) 1412 (F), 1354 (m), 1308 (f), 1292 (f) $\nu(C=N + C=C)$; 1248(m) $\nu(C-S)$; 1092 (m) $\nu(P-C) + \delta(C=N)$; 839 (F) $\nu(P-F)$; 696 (F) γ (anel aromático); 557 $\delta(P-F)$; 517, 507 (m) $\nu(Ru-P)$; 436 (f), 411 (f) $\nu(Ru-N)$; 378 (f) $\nu(Ru-S)$.

RMN ³¹P{¹H} (161.98 MHz, CH₂Cl₂ (D₂O), 293 K): δ (ppm) 43,0 (d); 36,4 (d), ²J_{P-P} = 33 Hz.

2.9.3 - [Ru(III)(dppb)(bipy)]PF₆ (27)



FM: C₅₈H₅₁N₄P₃OSF₆Ru

MM = 1160,1 g mol⁻¹

Aspecto: sólido laranja escuro

Análise Elementar: calculada: C: 60,05%, H: 4,43%, N: 4,83%; S: 2,76%.
experimental: C: 60,43%, H: 4,28%, N: 4,28%, S: 2,58%.

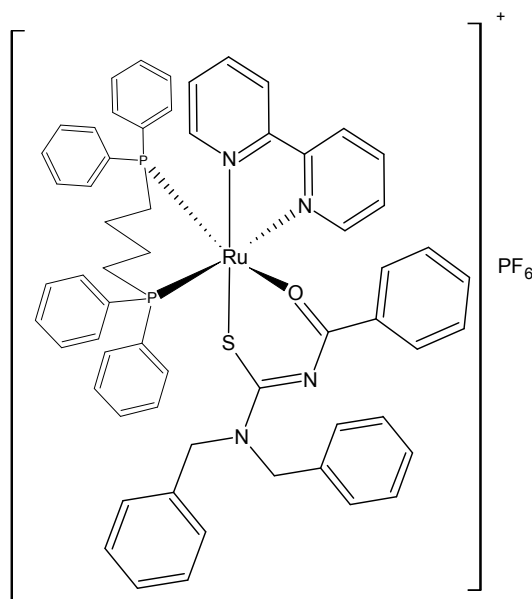
Condutividade (T=24,0 °C): 27,2 μs/cm. Eletrólito 1:1(Solvente: diclorometano).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, $\nu_{m\acute{a}x.}/cm^{-1}$): 3412 (f) $\nu(O-H)$; 3057 (f) $\nu(C-H)_{arom}$; 2943 (f), 2926 (f), 2866 (f) $\nu(C-H)_{alif}$; 1601(m) $\delta(O-H)$; 1585(m) $\nu(C=O)$, 1512(F), 1493 (F), 1435 (F) 1406 (F), 1360 (F), 1311 (m), 1292 (m) $\nu(C=N + C=C)$; 1252(m) $\nu(C-S)$; 1094 (m) $\nu(P-C) + \delta(C=N)$; 839 (F) $\nu(P-F)$; 694 (F) $\gamma(anel\ arom\acute{a}tico)$; 557 $\delta(P-F)$; 517, 505 (m) $\nu(Ru-P)$; 434 (f), 417 (f) $\nu(Ru-N)$; 372 (f) $\nu(Ru-S)$.

RMN ³¹P{¹H} (161.98 MHz, CH₂Cl₂ (D₂O), 293 K): $\delta(ppm)$ 40,4 (d); 38,1 (d), ²J_{P-P} = 31 Hz.

2.9.4 - [Ru(TIV)(dppb)(bipy)]PF₆ (28)



FM: C₆₀H₅₅N₄P₃OSF₆Ru.0,67CH₂Cl₂

MM = 1188,1 g mol⁻¹

Aspecto: sólido laranja

Análise Elementar: calculada: C: 58,44%, H: 4,90%, N: 4,54%, S: 2,60%.
experimental: C: 58,70%, H: 5,23%, N: 4,63%, S: 2,23%.

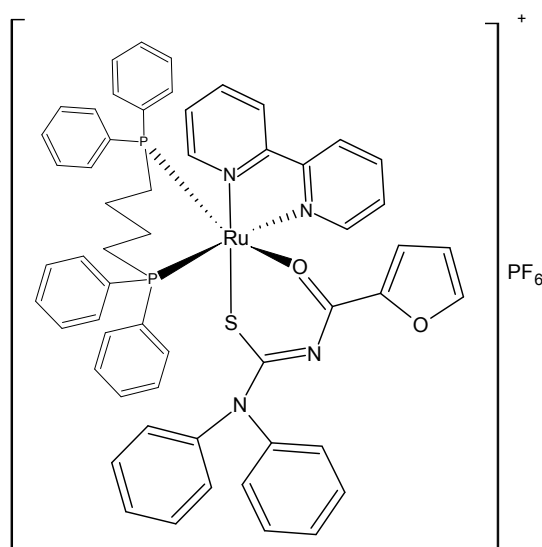
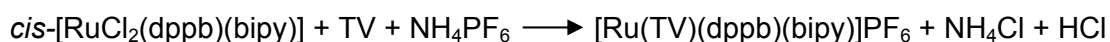
Condutividade (T=24,0 °C): 28,0 μs/cm. Eletrólito 1:1(Solvente: diclorometano).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, ν_{max}/cm^{-1}): 3437 (f) $\nu(O-H)$; 3059 (f) $\nu(C-H)$ arom; 2944 (f), 2922 (f), 2856 (f) $\nu(C-H)$ alif; 1603(m) $\delta(O-H)$; 1576(m) $\nu(C=O)$, 1518(m), 1468 (F), 1416 (F) 1385 (m), 1354 (m), $\nu(C=N + C=C)$; 1211(m) $\nu(C-S)$; 1094 (m) $\nu(P-C) + \delta(C=N)$; 841 (F) $\nu(P-F)$; 698 (F) γ (anel aromático); 557 $\delta(P-F)$; 517, 505 (m) $\nu(Ru-P)$; 436 (f), 413 (f) $\nu(Ru-N)$; 366 (f) $\nu(Ru-S)$.

RMN ³¹P{¹H} (161.98 MHz, CH₂Cl₂ (D₂O), 293 K): δ (ppm) 43,7 (d); 36,5 (d), ²J_{P-P} = 34 Hz.

2.9.5 - [Ru(TV)(dppb)(bipy)]PF₆ (29)



FM: C₅₆H₄₉N₄P₃O₂SF₆Ru.1,5H₂O

MM = 1150,1 g mol⁻¹

Aspecto: sólido laranja escuro

Análise Elementar: calculada: C: 57,00%, H: 4,47%, N: 4,76%; S: 2,72%.
experimental: C: 56,23%, H: 5,03%, N: 5,21%, S: 2,92%.

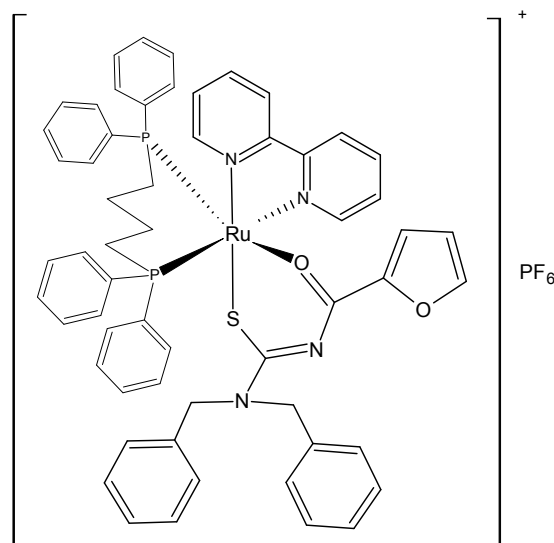
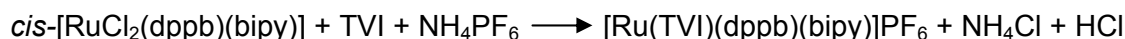
Condutividade (T=24,0 °C): 29,9 μs/cm. Eletrólito 1:1 (Solvente: diclorometano).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, ν_{max}/cm^{-1}): 3406 (f) $\nu(O-H)$; 3055 (f) $\nu(C-H)$ arom; 2924 (f), 2858 (f) $\nu(C-H)$ alif; 1601(m) $\delta(O-H)$; 1589(m) $\nu(C=O)$, 1514(F), 1493 (F), 1470 (F), 1433 (F) 1421 (F), 1391 (F), 1352 (m), 1310 (m), 1294 (m) $\nu(C=N + C=C)$; 1273 (m) $\nu(C-S)$; 1092 (m) $\nu(P-C) + \delta(C=N)$; 841 (F) $\nu(P-F)$; 696 (F) γ (anel aromático); 557 $\delta(P-F)$; 517, 507 (m) $\nu(Ru-P)$; 432 (f), 415 (f) $\nu(Ru-N)$; 370 (f) $\nu(Ru-S)$.

RMN ³¹P{¹H} (161.98 MHz, CH₂Cl₂ (D₂O), 293 K): δ (ppm) 43,1 (d); 36,6 (d), ²J_{P-P} = 33 Hz.

2.9.6 - [Ru(TVI)(dppb)(bipy)]PF₆ (30)



FM: C₆₀H₅₅N₄P₃OSF₆Ru

MM = 1188,1 g mol⁻¹

Aspecto: sólido laranja

Análise Elementar: calculada: C: 58,84%, H: 4,64%, N: 4,69%, S: 2,69%.
experimental: C: 59,17%, H: 5,10%, N: 4,76%, S: 2,07%.

Condutividade (T=24,0 °C): 27,8 μs/cm. Eletrólito 1:1(Solvente: diclorometano).

Solubilidade: solúvel em diclorometano, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Insolúvel em água, éter dietílico e hexano.

Infravermelho (KBr, ν_{max}/cm^{-1}): 3437 (f) $\nu(O-H)$; 3059 (f) $\nu(C-H)_{arom}$; 2935 (f), 2914 (f), 2851 (f) $\nu(C-H)_{alif}$; 1603 (m) $\delta(O-H)$; 1578 (m) $\nu(C=O)$, 1524 (F), 1479 (F), 1464 (F), 1418 (F) 1394 (F), 1354 (m), 1327 (m), 1296 (m) $\nu(C=N + C=C)$; 1260 (m) $\nu(C-S)$; 1095 (m) $\nu(P-C) + \delta(C=N)$; 841 (F) $\nu(P-F)$; 692 (F) $\gamma(\text{anel aromático})$; 557 $\delta(P-F)$; 517, 507 (m) $\nu(Ru-P)$; 438 (f), 419 (f) $\nu(Ru-N)$; 368 (f) $\nu(Ru-S)$.

RMN ³¹P{¹H} (161.98 MHz, CH₂Cl₂ (D₂O), 293 K): $\delta(\text{ppm})$ 44,1 (d); 37,6 (d), ²J_{P-P} = 34 Hz.

Capítulo III – *RESULTADOS E DISCUSSÃO*

3 - Resultados e Discussão

Neste capítulo serão discutidos os resultados das caracterizações dos complexos sintetizados. Para maior clareza, os resultados foram agrupados de acordo com cada série de compostos sintetizados (I-V). Os espectros que não estiverem dispostos no decorrer do texto podem ser encontrados no apêndice (Capítulo 7).

Os compostos sintetizados neste trabalho foram caracterizados por técnicas analíticas e espectroscópicas tais como: RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, UV-Vis, IV, condutância molar, voltametria cíclica e de pulso diferencial, espectrometria de massa, análise elementar e, em alguns casos, difração de raios X.

3.1 - Complexos de Rutênio(II) com Ácido Fólico – Série I

Os complexos de rutênio coordenados ao ácido fólico sintetizados neste trabalho foram caracterizados por variadas técnicas espectroscópicas, com objetivo de elucidar o modo de coordenação desta biomolécula, já que possui, no mínimo sete sítios doadores de elétrons que poderiam se coordenar ao centro metálico (FIGURA 3.1).

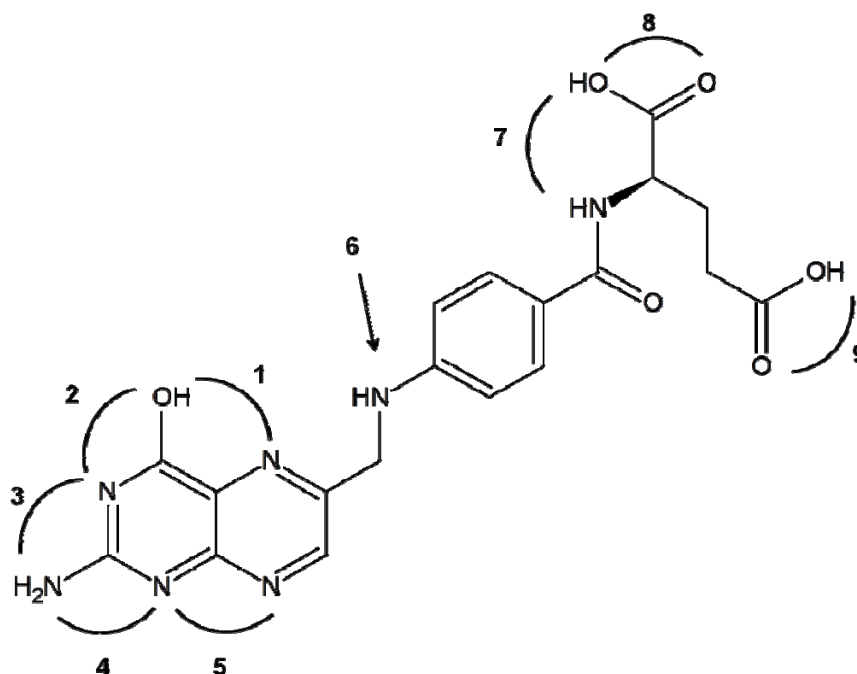


FIGURA 3. 1 – Nove possíveis pontos de coordenação do ácido fólico a um centro metálico.

Os complexos (1-7) foram sintetizados por reações de substituição dos ligantes cloro dos complexos precursores pelo ligante ácido fólico em mistura 1:1 CH₃OH/CH₂Cl₂, na presença de NH₄PF₆ (1,3 e 6), sempre utilizando-se refluxo na etapa inicial para aumentar a solubilidade do ácido fólico. A FIGURA 3. 2 ilustra o esquema simplificado das rotas de síntese, utilizando-se diferentes precursores de rutênio(II). O destaque em vermelho indica o modo de coordenação atribuído para as estruturas I, II e III do ácido fólico.

Inicialmente as reações foram monitoradas por RMN ³¹P{¹H} observando-se o consumo do precursor fosfínico e a formação dos produtos correspondentes, além da mudança de coloração da mistura reacional em poucos instantes. Nas sínteses dos complexos 4-7 houve a necessidade de refluxo da reação por 12 ou 24 h para que formassem os produtos desejados. Por outro lado, as sínteses dos complexos 1-3 foram extremamente rápidas.

Em todos os casos houve a necessidade de utilizar-se excesso de ácido fólico devido à sua baixa solubilidade e também pela sua facilidade de aglomerar-se diminuindo ainda mais sua solubilidade. Tentou-se inicialmente utilizar-se de estratégias de variação do pH aparente das misturas reacionais, mas não se obteve sucesso na obtenção de produtos de alta pureza pelo fato do aumento do pH provocar desprotonações dos carboxilatos e aumentar as possibilidades de coordenação, impossibilitando o isolamento dos isômeros obtidos.

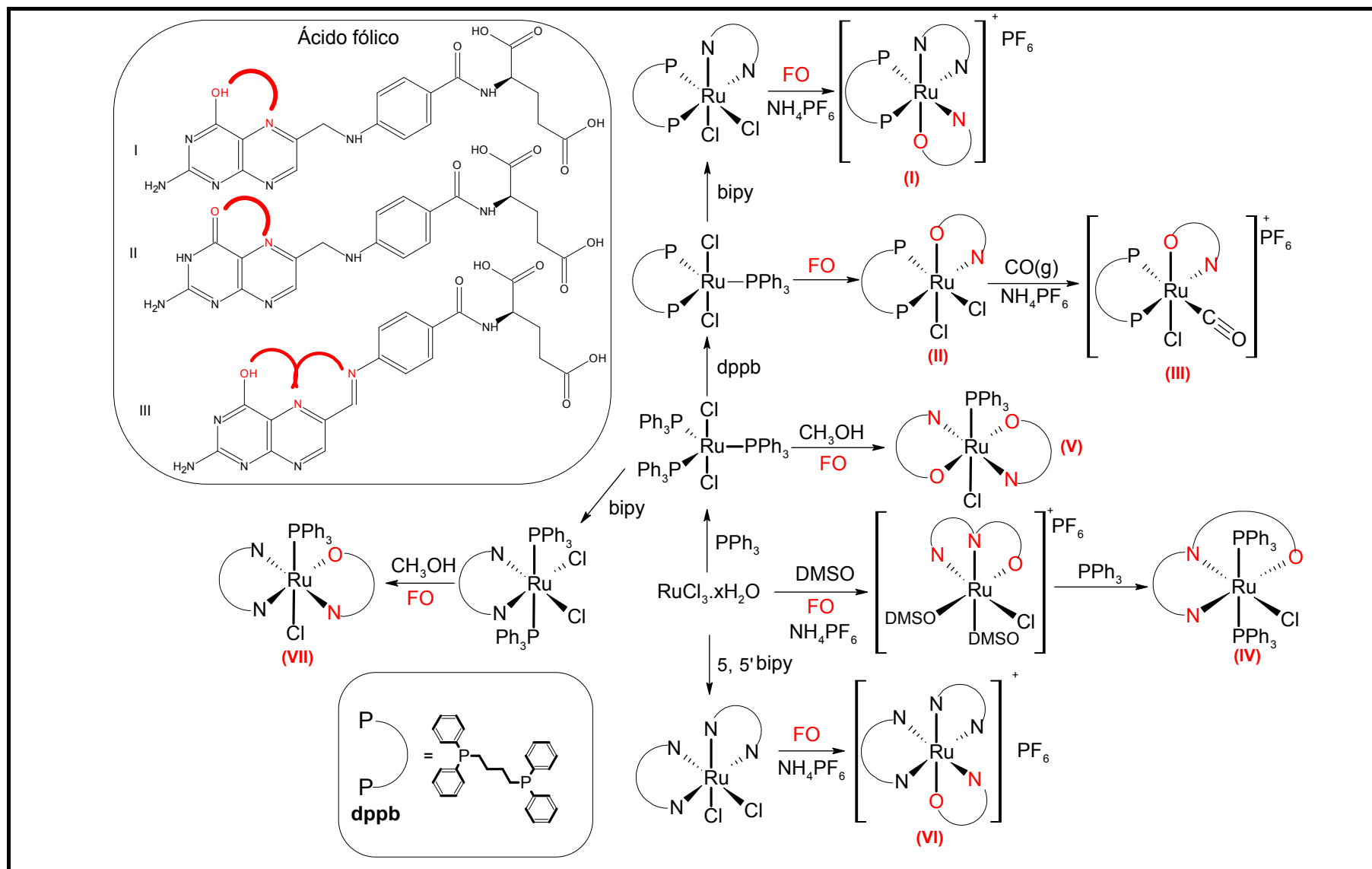


FIGURA 3. 2 - Rota sintética geral usada para a obtenção dos complexos 1-7.

3.1.1 - Análise elementar e condutância molar

Os valores das análises elementares dos compostos estão dispostos na TABELA 3.1 e estão condizentes com as fórmulas propostas. Nesta série foram observadas moléculas de hidratação dos solventes utilizados durante suas sínteses. Estas também foram observadas nos espectros vibracionais na região do IV e nos espectros de RMN ^1H .

TABELA 3.1. Dados de análise elementar e de condutância molar obtidos dos complexos sintetizados (1-7).

	Complexo	% C	% H	% N	Condutividade ($\text{ohm}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
		Exp	Exp	Exp	
		(Calc)*	(Calc)*	(Calc)*	
1	[Ru(FO)(dppb)(bipy)]PF ₆ .0,3H ₂ O	53,53 (53,69)	4,59 (4,32)	9,89 (10,22)	43,3 ^a
2	<i>cis</i> -[RuCl ₂ (HFO)(dppb)].1CH ₃ OH.2,5H ₂ O	51,75 (51,62)	5,21 (5,05)	8,75 (8,78)	17,3 ^a
3	<i>c,t</i> -[RuCl(CO)(HFO)(dppb)]PF ₆	48,17 (48,27)	4,54 (4,22)	9,20 (9,38)	35,0 ^a
4	<i>trans</i> -[RuCl(FO)(PPh ₃) ₂].3H ₂ O	57,15 (57,56)	4,69 (4,74)	9,13 (8,39)	19,0 ^b
5	[RuCl(FO) ₂ (PPh ₃)]	52,20 (52,20)	4,15 (4,23)	14,16 (14,95)	17,0 ^b
6	[Ru(FO)(5,5'-bipy) ₂]PF ₆ .1CH ₃ CH ₂ OH	51,03 (49,09)	5,05 (4,39)	14,38 (13,99)	95,2 ^b
7	[RuCl(FO)(bipy)(PPh ₃)].2H ₂ O	54,73 (54,73)	4,51 (4,40)	12,50 (12,22)	18,8 ^b

*Exp = Valor experimental; Calc = Valor calculado.

^aDimetilformamida (eletrólito 1:1 → 37-122), ^bMetanol (eletrólito 1:1 → 62-123).

Os dados de condutividade molar (**TABELA 3.1**) indicaram que os compostos 1,3 e 6 são eletrólitos 1:1. Para os demais compostos (2, 4, 5 e 7), apesar de apresentarem valores dentro da faixa não eletrólito, é de se esperar que exista um equilíbrio de ionização dos grupos carboxilatos, principalmente quando solubilizados em solventes próticos e polares, nos quais todos os complexos apresentaram maior solubilidade.

3.1.2 - Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em pastilhas de KBr e suas atribuições foram baseadas em comparações com os

espectros dos ligantes, complexos precursores e dados da literatura, conforme o caso (HE et al., 2009; ABD EL-WAHED et al., 2008).

Algumas informações foram obtidas a partir da análise do espectro vibracional do ácido fólico coordenado aos precursores de rutênio utilizados (1–7). A presença de diferentes grupos funcionais presentes no ácido fólico (lactama, carboxilas, amidas, aminas primárias e secundárias) dificulta a atribuição confiável destas, gerando um grande número de bandas intensas e/ou largas, sobrepostas, na maioria das vezes.

Conforme mostrado na **FIGURA 3.3**, as energias vibracionais do ácido fólico entre 3600 e 3300 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento das hidroxilas (νOH) presentes nos ácidos carboxílicos, além dos estiramentos assimétrico e simétrico dos grupos N-H presente no anel pterínico, além de moléculas de água de hidratação. Os estiramentos dos grupos carbonílicos, presentes nos ácidos carboxílicos, amida e no anel pterínico (lactama) foram observados com alta intensidade e sobrepostos em torno de 1690 cm^{-1} . A banda intensa em 1605 cm^{-1} foi atribuída à deformação angular $\delta\text{N-H} + \delta\text{O-H}$. Bandas entre 1520 e 1484 cm^{-1} são atribuídas a absorção característica do grupo fenila e do anel pterínico $\nu\text{C=C}$, $\nu\text{C=N}$ (ZHANG et al., 2008; HE et al., 2009). Os demais espectros encontram-se no apêndice A.

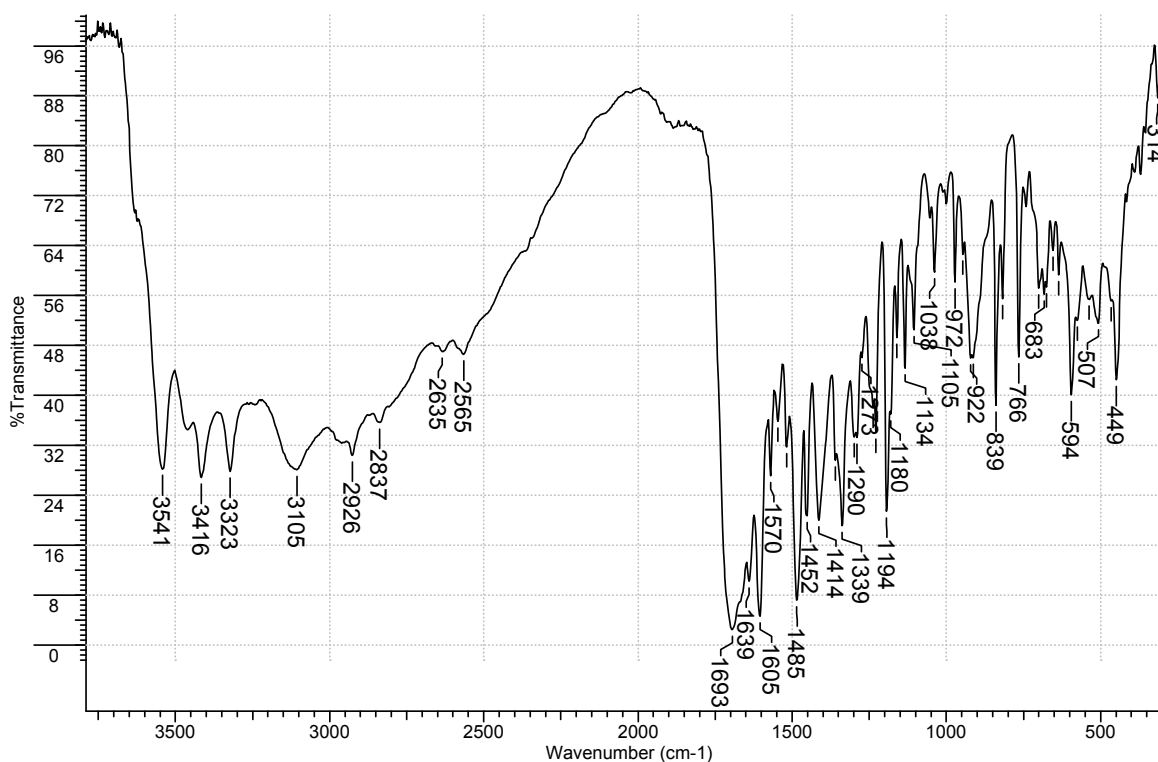


FIGURA 3.3 - Espectro vibracional do ácido fólico na região do infravermelho.

A presença do ácido fólico coordenado ao rutênio foi confirmada a partir da diminuição dos modos vibracionais, quando comparados ao ligante livre. Os estiramentos assimétricos e simétricos dos carboxilatos encontram-se em região de difícil atribuição, já que existem muitos estiramentos de média a alta intensidade e sobreposição de bandas $\nu\text{C}=\text{N}$, $\nu\text{C}=\text{C}$ e $\delta\text{C}-\text{C}$ presentes nos precursores fosfínicos, biperidínicos e no ligante ácido fólico. Um resumo dos principais estiramentos e deformações observados para os compostos 1-7 estão apresentados na **TABELA 3.2**.

TABELA 3.2 - Principais estiramentos axiais e deformações angulares observados nos espectros vibracionais do ácido fólico e seus complexos.

	FO	1	2	3	4	5	6	7
$\nu\text{C}\equiv\text{O}$	n.a.	n.a.	n.a.	2019	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
$\nu(\text{C}=\text{O})$	1693	1698	1712	1721	1736	1708	1702	1723
$\nu(\text{C}=\text{O})$ amida	1639	1644	1651	1657	1644	1651	1650	1651
$\delta(\text{N}-\text{H})$	1605	1606	1607	1607	1626	1608	1607	1607
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1570,							1543,
+	1547,	1550,	1536,	1539,	1596,	1547,		
$\nu(\text{C}=\text{C})$	1518,	1514,	1514,	1514,	1516,	1513,	1547,	1514,
	1485,	1485,	1487,	1494,	1483,	1483,	1511,	1483,
	1452,	1436	1434	1435	1435	1436	1477	1463,
	1414							1435
$\nu(\text{P}-\text{C})$	-	1096	1097	1098	1094	1093	n.a.	1093
$\gamma(\text{anel arom})$	683	699	699	699	697	698	698	698
$\nu(\text{Ru}-\text{P})$	n.a.	516,	516,					
		508	507	513	520	523	n.a.	528
$\nu(\text{Ru}-\text{N})$	n.a.	430						
		419	426	424	*	457,		500,
						397	424	461
$\nu(\text{Ru}-\text{Cl})$	n.a.		320,					
		n.a.	297	366	*	*	n.a.	*

*Não observado, n.a. Não se aplica.

Em todos os complexos obtidos houve deslocamento para maior energia do estiramento $\nu\text{C}=\text{O}$ (normalmente encontrado na região 1730-1550 cm^{-1})

(CRISPINI et al., 2009). A análise desta região do infravermelho é extremamente complexa para esta molécula devido à presença de quatro diferentes carbonilas (duas carboxilas, amida e carbonila da região pterínica). Foi observado também o surgimento de estiramentos intensos na região de $1400-1600\text{ cm}^{-1}$. Em geral essas bandas são atribuídas a uma típica desprotonação do átomo de nitrogênio da região pteridínica do ligante após a complexação (CRISPINI, et. al, 2005).

É necessário salientar a existência de um equilíbrio tautomérico (ceto-enólico) no anel pterínico (**FIGURA 3.4**). Nos casos 1, 4-7, o ácido fólico coordenou-se na forma A desprotonada. Já nos casos 2 e 3 foi o ácido fólico coordenou-se ao rutênio na forma B neutra. Não foi possível controlar as desprotonações a partir da variação do pH aparente da solução durante as reações. Em todas as tentativas de controle de pH utilizando-se diferentes bases, houve a formação de mistura complexa de isômeros na mistura reacional e não se obteve êxito nas tentativas de isolamento dos mesmos.

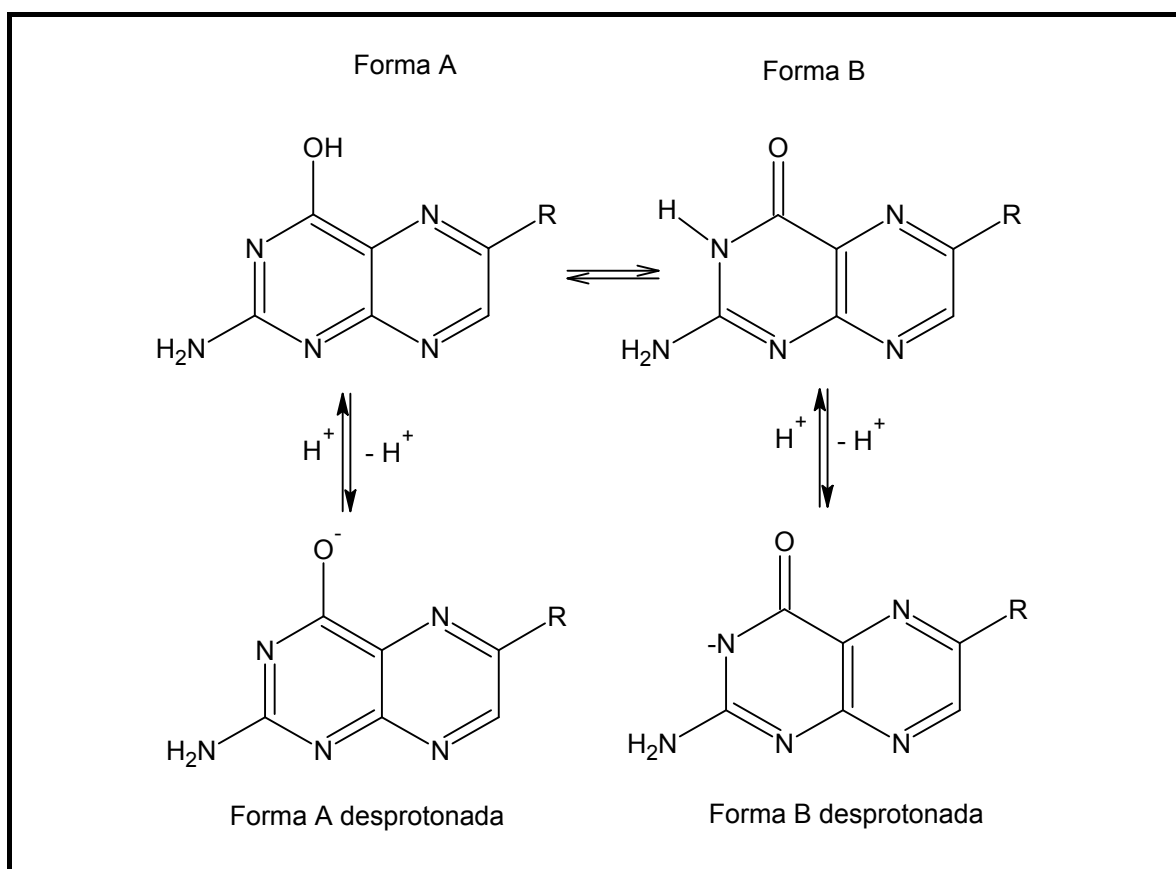


FIGURA 3.4 - Representação esquemática do equilíbrio ceto-enólico para a região pterínica do ácido fólico e suas formas protonadas e desprotonadas.

Bandas correspondentes ao contra-íon PF_6^- , estiramento de alta intensidade em torno de 840 e deformação angular em torno de 557 cm^{-1} (NAKAMOTO, 1997), confirmam a presença do contra-íon PF_6^- nos complexos 1, 3 e 6.

3.1.3 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ foi utilizada no acompanhamento das reações, bem como na caracterização dos compostos formados. Os complexos 1-3 apresentaram dupletos, condizentes com a não equivalência dos átomos de fósforo do ligante fosfínico, dppb. Observou-se também a duplicação destes dupletos, efeito mais pronunciado nos espectros dos compostos 2 e 3, evidenciando a possível formação de complexos de mesma geometria de coordenação, com diferentes arranjos conformacionais proporcionado pelo ácido fólico. Este fenômeno foi confirmado também por técnicas como espectrometria de massas e difração de raios X e serão discutidos com maior profundidade posteriormente. Os complexos 5 e 7 apresentaram único simpleto, apresentando mesmo ambiente químico para os átomos de fósforo.

Na **TABELA 3.3** estão dispostos os deslocamentos químicos dos núcleos de fósforo dos novos complexos de rutênio obtidos, coordenados ao ácido fólico. Os espectros relativos aos complexos 1, 3 e 6 apresentam heptetos com deslocamentos químicos de -144,5 ppm, correspondentes aos átomos de fósforo do contra-íon PF_6^- (NAKAMOTO, 1997).

TABELA 3.3 - Valores de δ (ppm) e J (Hz) dos complexos 1-7, (série I).

Complexo	δ $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (ppm) (dppb ou PPh_3)	$^2J_{PP}$ (Hz)	δ $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (ppm) (PF_6^-)
1 [Ru(FO)(dppb)(bipy)] PF_6	38,3(d) e 34,7 (d)	34	-144,5
2 <i>cis</i> -[RuCl ₂ (FO)(dppb)]	49,6 (d) e 47,8 (d)	39	n.a.
3 <i>c,t</i> -[RuCl(FO)(dppb)] PF_6	44,3 (d) e 18,5 (d)	34	-144,5
4 <i>trans</i> -[RuCl(FO)(PPh_3) ₂]	18,4	n.a.	n.a.
5 [RuCl(FO) ₂ (PPh_3)]	40,2	n.a.	n.a.
6 [Ru(FO)(5,5'-bipy) ₂] PF_6	n.a.	n.a.	-144,5
7 [RuCl(FO)(bipy)(PPh_3)]	48,9	n.a.	n.a.

n.a.: Não se aplica.

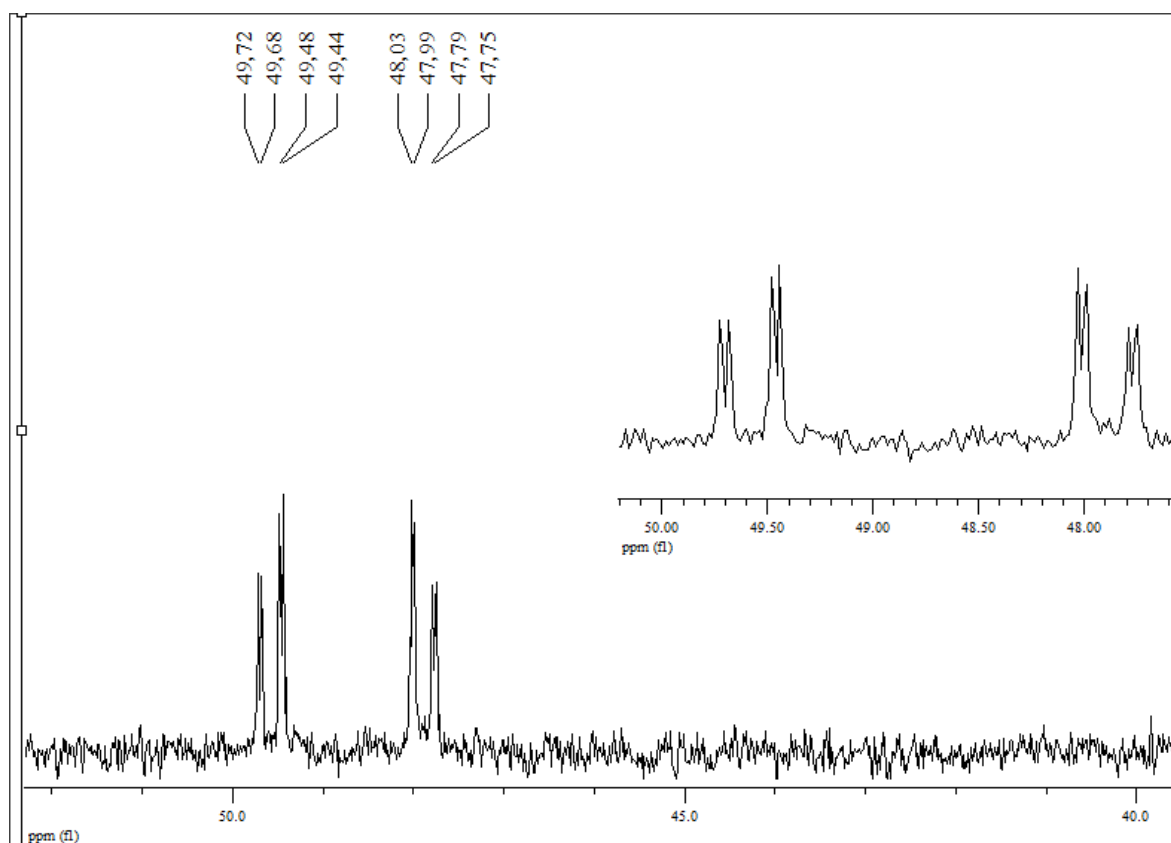


FIGURA 3.5 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{FO})(\text{dppb})]$ em $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, (D_2O) .

Foram obtidos espectros de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para o complexo 2 em diferentes solventes (metanol, acetona, dimetilformamida e dimetilsulfóxido), de acordo com sua limitação de solubilidade. No experimento realizado em acetona, foram encontrados dois pares de dupletos, praticamente sobrepostos, com $^2J_{\text{PP}} = 42$ Hz (FIGURA 3.5).

Nos experimentos realizados em solventes coordenantes (metanol, dimetilformamida e dimetilsulfóxido), houve o deslocamento dos pares de dupletos, sugerindo a coordenação de uma molécula de solvente pela simples troca de um ligante cloro, lábil, provavelmente *trans* ao átomo de fósforo (FIGURA 3.6).

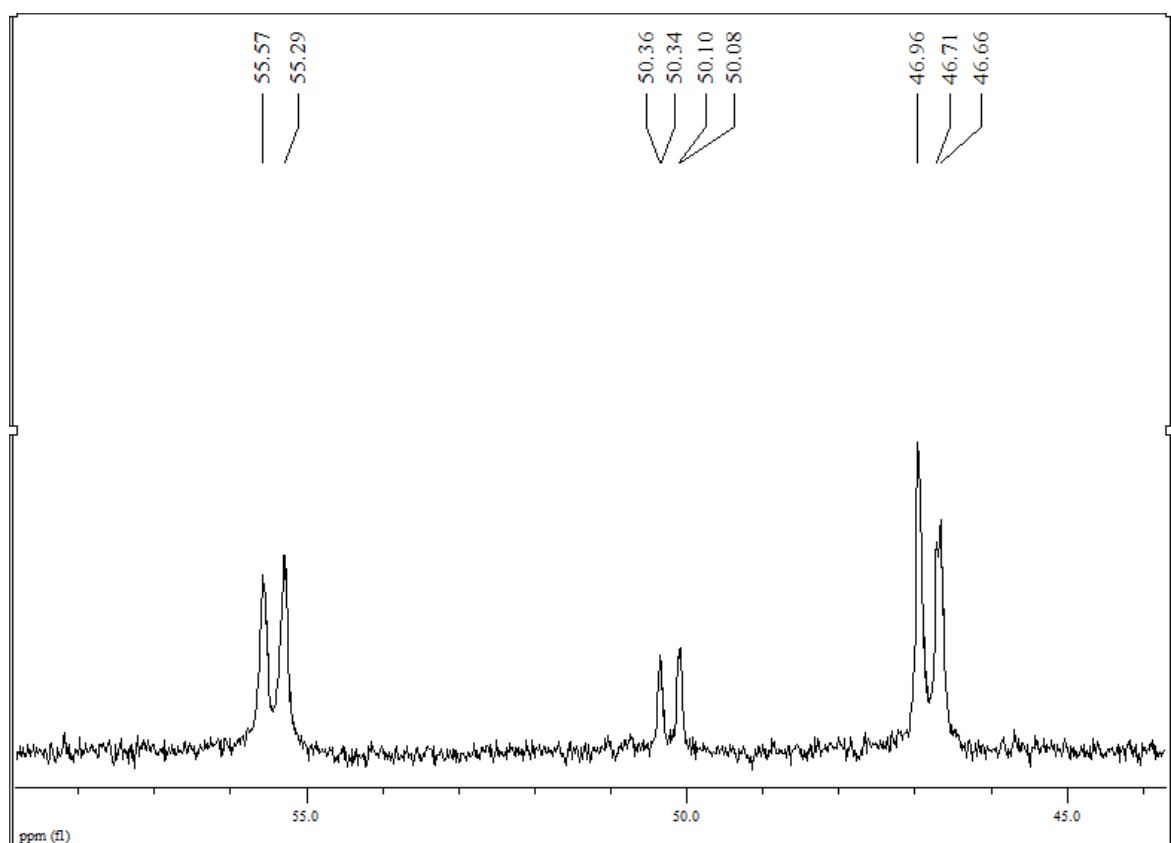


FIGURA 3.6 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto *cis*-[RuCl₂(FO)(dppb)] em CH₃OH, (D₂O).

Foram realizadas medidas de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ variando-se a temperatura. Foram observados que existiam mais espécies conformacionais sobrepostas, onde à -20 °C, foram identificados 4 isômeros conformacionais (**FIGURA 3.7**). Além disso foi realizado experimento bidimensional COSY $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ - $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, na temperatura citada, e de fato, foram confirmados, por correlação espacial, espécies de mesmo acoplamento escalar.

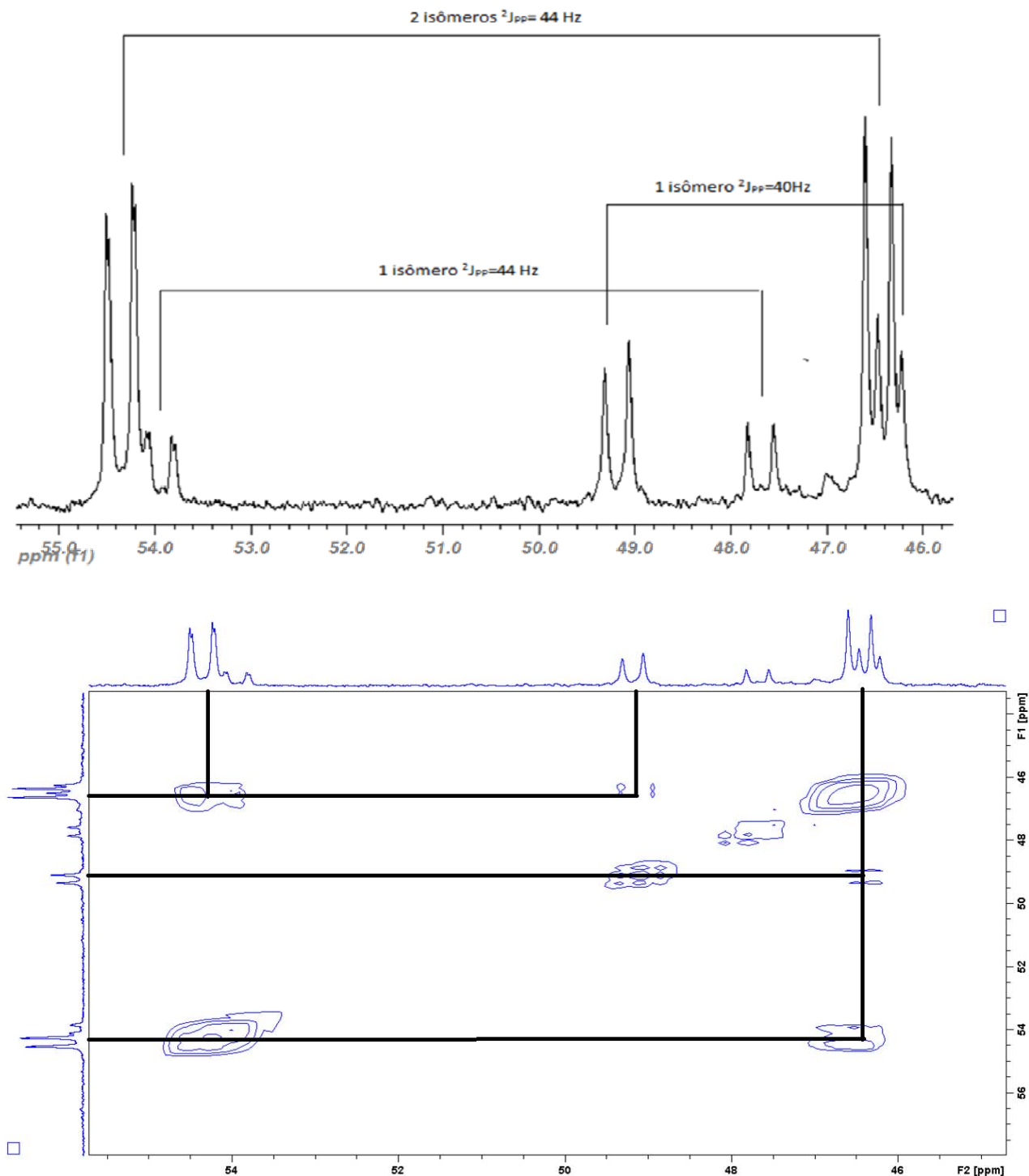


FIGURA 3.7 - Espectro 1D RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e 2D COSY $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\} - ^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ obtidos obtidos à $-20\text{ }^\circ\text{C}$, para o complexo 2, em CD_3OD (DRX 400 Bruker).

Para confirmar a labilidade do ligante cloro *trans* ao átomo de fósforo foram realizadas reações de simples troca, utilizando ligantes coordenantes como piridina e azida e acompanhado por RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. Inicialmente foi adicionado piridina em uma solução metanólica contendo o complexo 2, e de fato, ocorre a troca, como pode ser observado no espectro, ilustrado na **FIGURA 3.8**. O par de dupletos, em

aproximadamente 50 ppm, observado inicialmente no complexo 2, encontra-se mais blindado após a coordenação da piridina *trans* ao átomo de fósforo. O padrão de duplicação dos dupletos (diferentes espécies conformacionais) se mantém, observado claramente na região mais blindada do espectro.

O fato dessas espécies observadas por RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ apresentarem praticamente o mesmo deslocamento químico confirma a hipótese inicial de que tais moléculas apresentam variações conformacionais em solução.

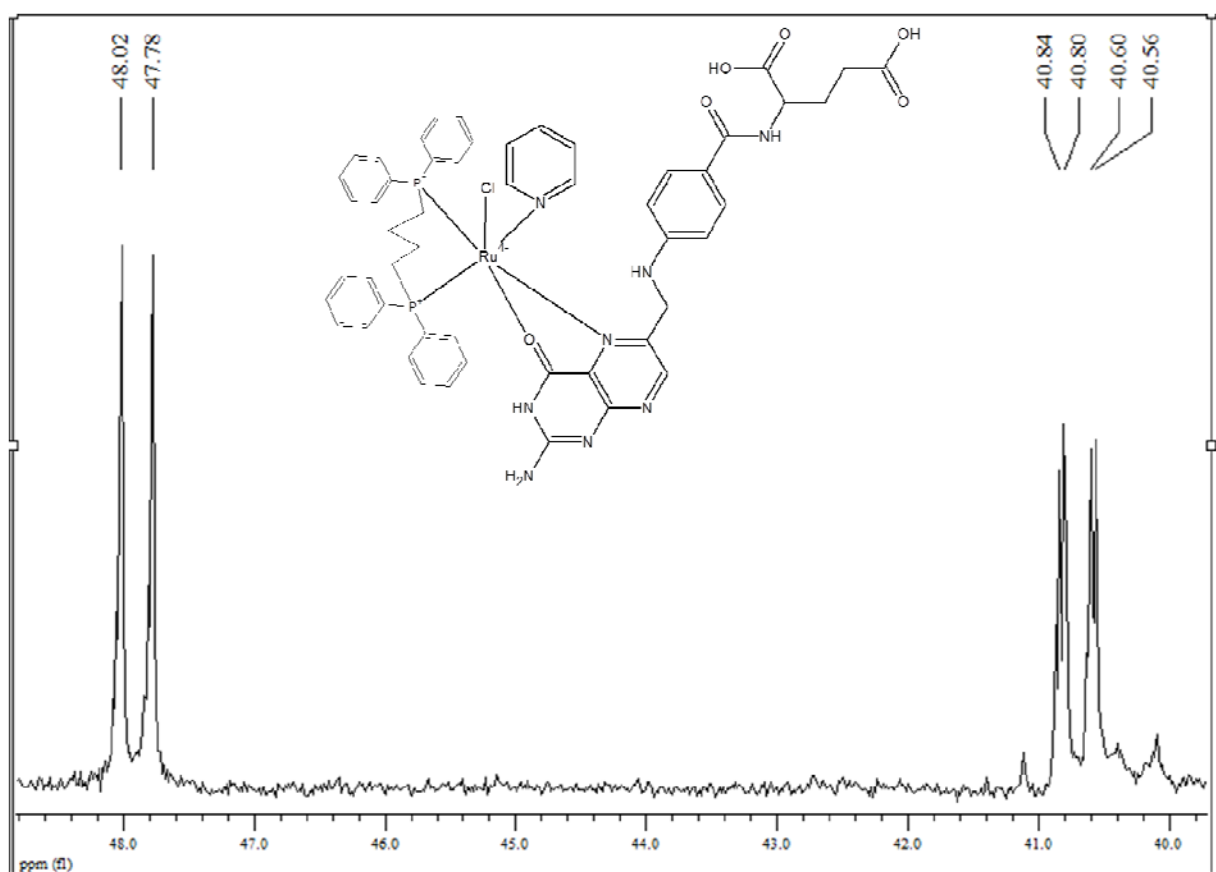


FIGURA 3.8 - Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em $\text{CH}_3\text{OH}/\text{D}_2\text{O}$ do complexo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{FO})(\text{dppb})]$ + piridina.

Após adição do ligante azida (NaN_3), já solubilizado em metanol, dois pares de dupletos são observados, em torno de 50 ppm, conforme ilustrado na **FIGURA 3.9**, o que pode ser explicado pela inusitada semelhança química dos nitrogênios N-azida e N-ácido fólico, ambos *trans* aos átomos de fósforo.

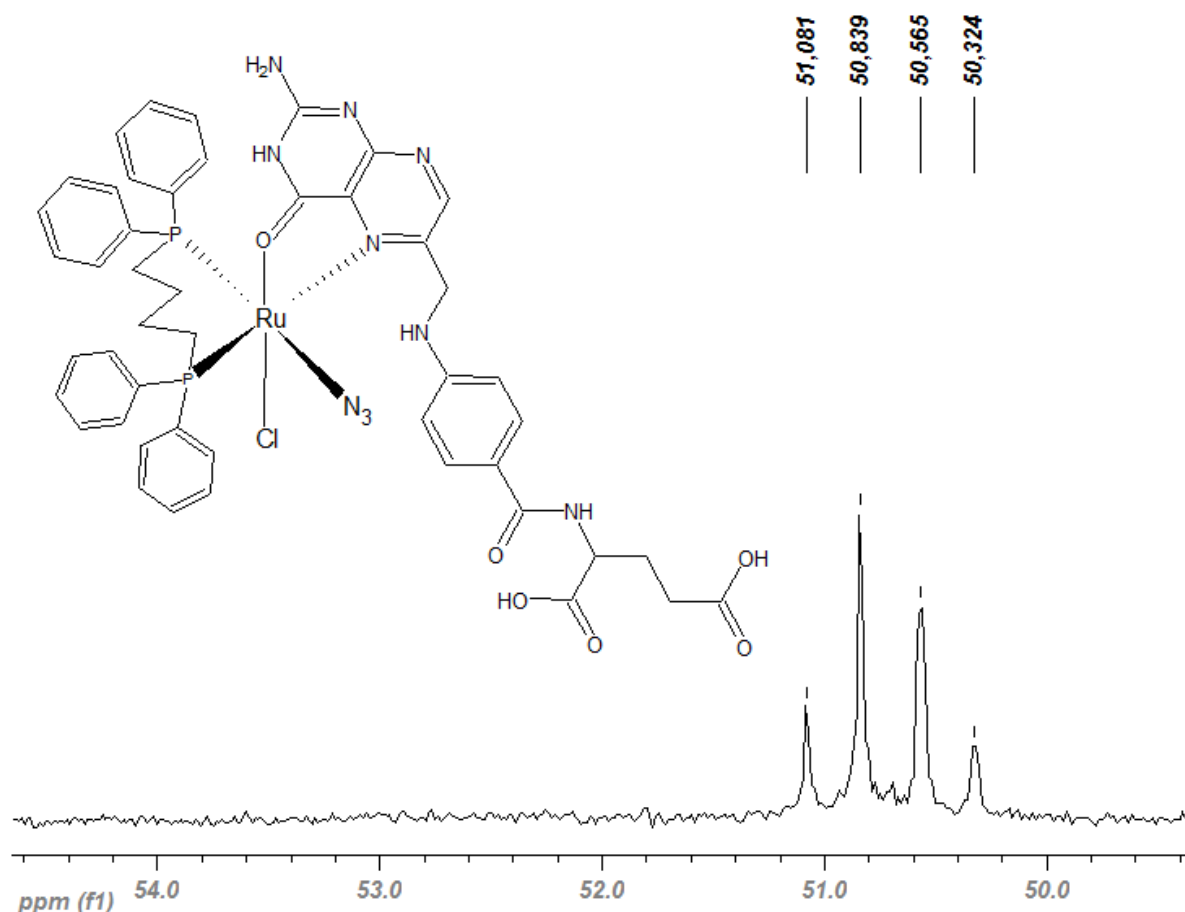


FIGURA 3.9 - Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em $\text{CH}_3\text{OH}/\text{D}_2\text{O}$ do complexo *cis*-[RuCl₂(FO)(dppb)] + azida de sódio.

Como discutido no parágrafo anterior, a labilidade do ligante cloro *trans* ao átomo de fósforo já foi estudada por nosso grupo de pesquisa para esta classe de compostos fosfínicos, onde o cloro *trans* ao átomo de fósforo é trocado por piridina, correspondendo a uma reação de pseudo primeira ordem (VALLE et al., 2008).

Contudo, diferentes espécies conformacionais mantêm-se em solução à medida que se varia as propriedades físico-químicas por meio de diferentes solventes (acetona, metanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido). Alguns conformêros estão identificados na **FIGURA 3.10**, onde são observadas duas espécies sobrepostas (a e a') e outras duas espécies sobrepostas (b e b'), em maior proporção estequiométrica.

Este fato indica que os átomos de fósforos “sentem” ligeira mudança no ambiente químico a partir de ligeiras mudanças conformacionais, provavelmente causadas por interações intermoleculares impostas pelo ligante ácido fólico

coordenado, seja pelo surgimento de supramoléculas orientadas através de ligações de hidrogênio e/ou por interações π - π , já observadas para moléculas da classe das pterinas (CIUCHI et al., 1994; KAMIKAWA et al., 2004; KATO et al., 2004; SAKAI et al., 2006).

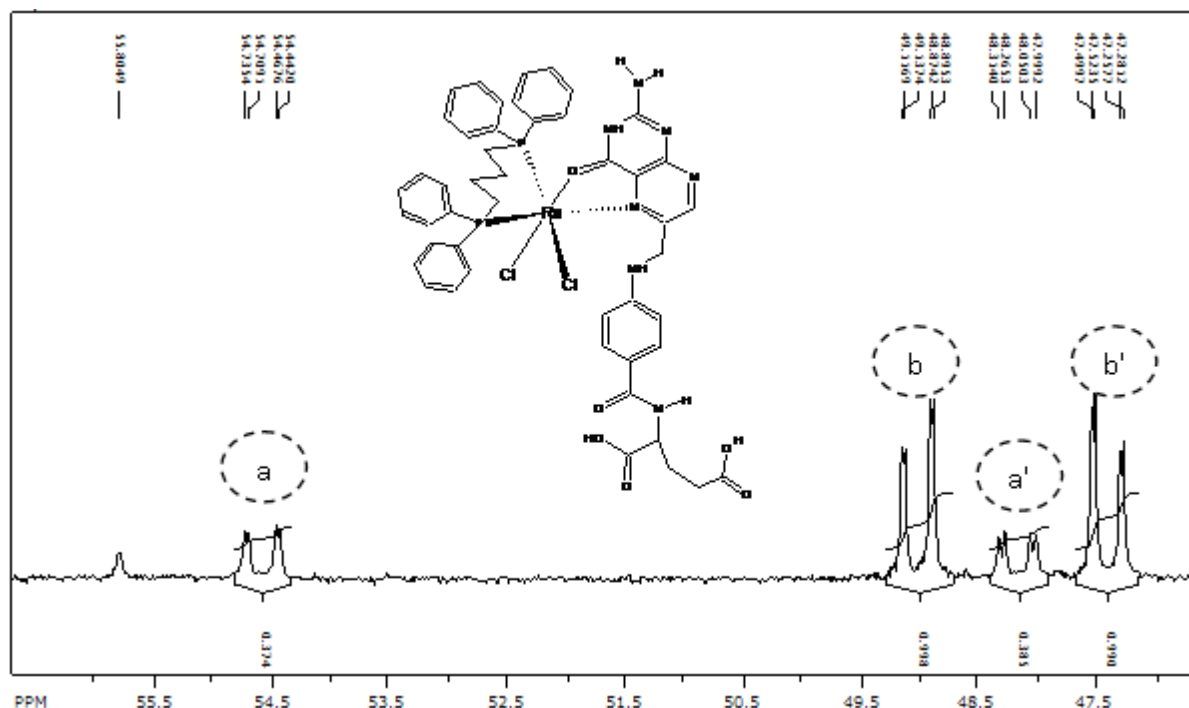


FIGURA 3.10 - Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo *cis*-[RuCl₂(FO)(dppb)] em DMF/ D₂O.

A partir da simples troca do ligante cloro pelo ligante carbonilo, segundo metodologia descrita na parte experimental, obteve-se o complexo **3** (**FIGURA 3.11**), onde foi observado experimentalmente, a partir dos deslocamentos químicos de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, a blindagem do átomo de fósforo *trans* à CO, ambos fortes receptores eletrônicos π . Neste caso, há uma competição pelos elétrons *d* do íon rutênio, entre o átomo de fósforo da dppb e o CO, acarretando uma maior blindagem do átomo de fósforo (dppb) *trans* ao grupo carbonilo (VALLE et al., 2009).

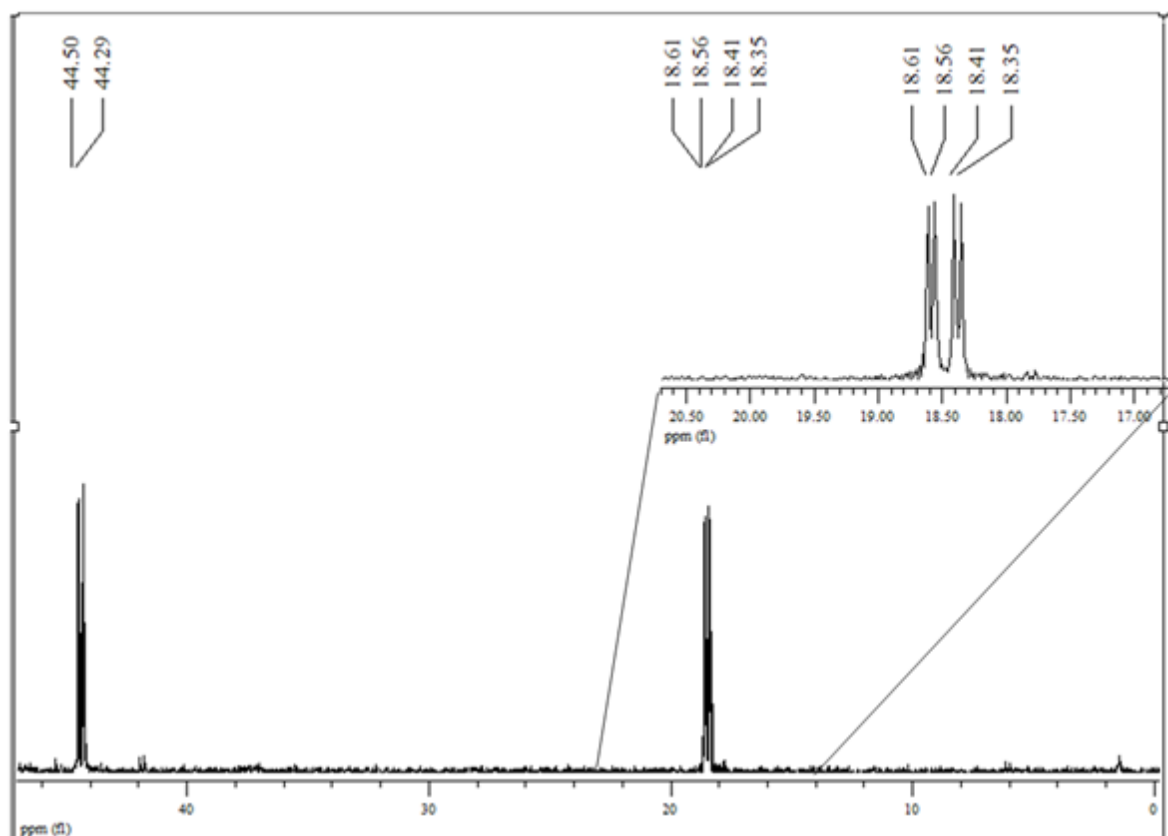


FIGURA 3.11 - Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo c,t -[RuClCO(FO)(dppb)]PF₆ em DMF/ D₂O.

Os complexos 4, 5 e 7 apresentaram simpletos aproximadamente em 18, 40 e 49 ppm (**FIGURA 3. 12**). O complexo 4 apresenta os átomos de fósforos transpostionados um ao outro, condizente com deslocamentos químicos observados para classe de compostos semelhantes (QUEIROZ et al., 2008).

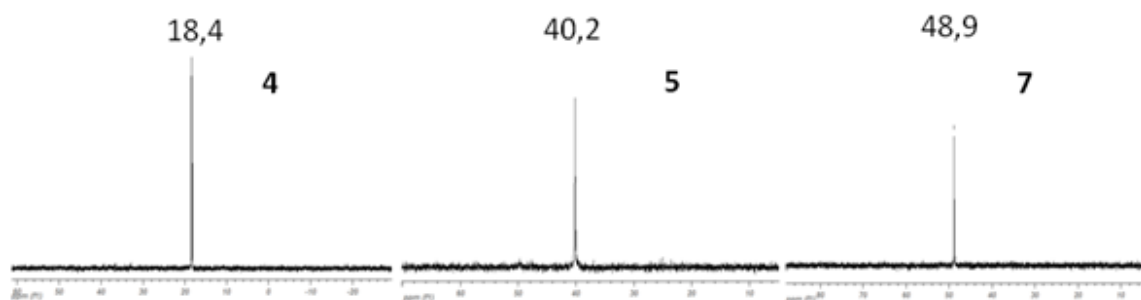


FIGURA 3. 12 - Espectros de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos complexos 4, 5 e 7 em CH₃OH/D₂O, DRX 400 Bruker, adquiridos à 20 °C.

A geometria de coordenação dos complexos 5 e 7 foram atribuídas com base em estudos de reatividade acompanhados por RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e , para os dois casos, foi atribuído que os átomos de fósforo encontram-se transpostionados

ao ligante cloro. Após adição de dimetilformamida ou azida de sódio, observou-se o surgimento de outra espécie em solução (simpleto), conforme ilustrado na **FIGURA 3.13**. Esta observação pode ser justificada pelo efeito *trans*, o qual facilita a labilização do ligante transposicionado ao átomo de fósforo.

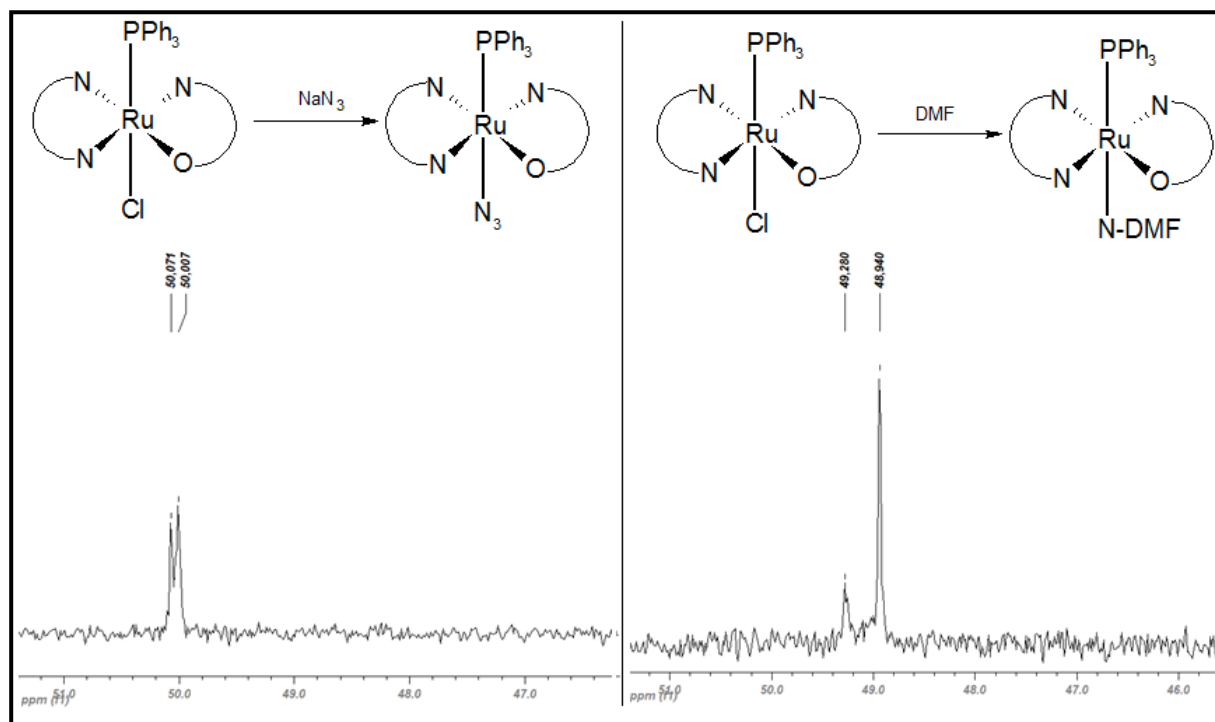


FIGURA 3.13 - Espectros de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo 7 com adição de azida de sódio e dimetilformamida como solvente.

Foram realizados experimentos de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, em DMSO-d_6 , onde pôde-se observar, principalmente, mudanças no deslocamento químico dos átomos de carbono C4 e C2 (numeração dos átomos de carbono encontra-se na FIGURA 3.14). Este fenômeno é explicado pelo fato da doação eletrônica efetiva, após a coordenação ao rutênio, ocorrida pelo par de elétrons do oxigênio ligado ao carbono C4. Além disso no carbono C2 também é verificado um aumento de acidez (deslocamento do sinal para maiores valores de deslocamento) devido a possíveis interações intermoleculares que os átomos de hidrogênio do grupo amino fazem com os carboxilatos de moléculas vizinhas. De fato, estas interações foram encontradas na estrutura cristalina obtida para um complexo similar (complexo 4) e serão discutidas em tópico apropriado.

Adiante, na **FIGURA 3.14**, é feita uma tentativa de atribuição dos picos relacionados aos átomos de carbono do ácido fólico coordenado aos diferentes precursores fosfínicos de rutênio (exceto para o complexo 7 devido a baixa

solubilidade e, após aproximadamente 6 h dissolvido em DMSO é observado formação de uma massa gelatinosa). Na região atribuída ao C2 e C4 do anel pterínico há um padrão de duplicação desses átomos, exemplificado na **FIGURA 3.14**, o que corrobora com a formação de diferentes espécies conformacionais, exclusivamente dependentes das diferentes conformações da região glutâmica do ácido fólico.

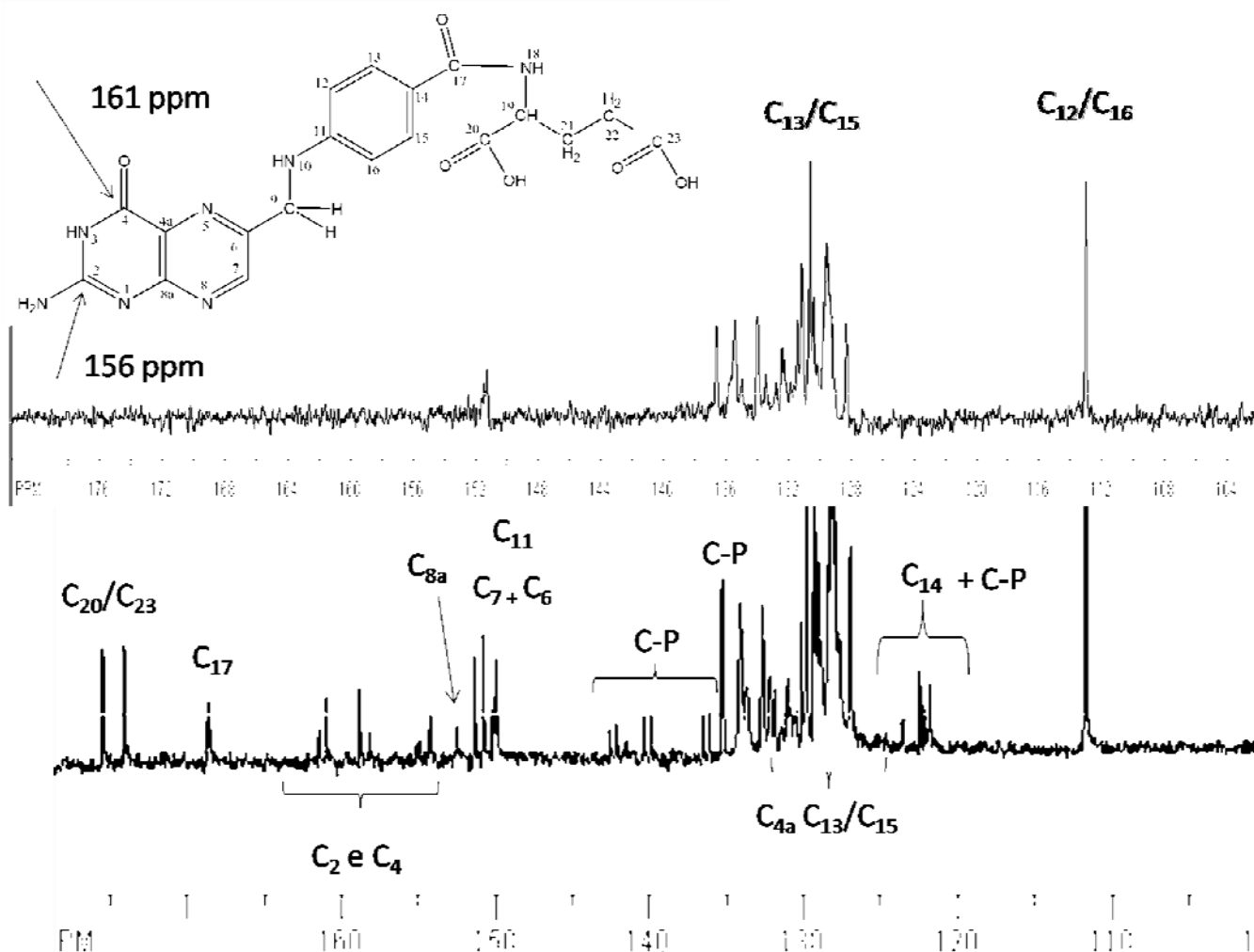


FIGURA 3.14 - Espectros de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e DEPT-135 do complexo 2 em DMSO-d₆, DRX 400 Bruker, adquiridos à 20 °C. Numeração usada para os átomos de carbono do ácido fólico.

TABELA 3.4 - Deslocamentos químicos (ppm) para os átomos de carbono do ácido fólico, e em seus respectivos complexos 1-7.

	FO**	1	2	3	4	5	6
C ₂₃	173,93	174,05	176,81 176,85	173,89	173,9	174,21, 174,00	173,84
C ₂₀	173,94	173,70	175,39 175,43	173,73	173,8	173,9 173,75	173,66
C ₁₇	166,43	165,98	170,03 169,92	166,38	166,37	166,38	166,35
C ₄	161,27	178,05	160,2 162,5	160,8 159,4	179,4	179,43 160,79	178,09
C ₂	156,16	155,51	156,51 155,56	156,54	174,2	156,45	*
C _{8a}	153,82	152,67	153,81	153,73	153,75	153,76	153,68
C ₁₁	150,79	150,68	152,10	150,77	150,18	150,76 150,24	150,70
C ₇ + C ₆	148,61	148,46	151,27	148,65	148,51	148,60 148,52	148,51
C ₁₃ /C ₁₅	128,99	*	*	*	*	128,97	128,90
C _{4a}	127,94	*	*	*	*	127,13	12784
C ₁₄	121,32	121,8	123,09	121,28	121,27	121,92 121,28	121,20
C ₁₂ /C ₁₆	111,21	11,12	113,01	111,16	111,15	111,16	111,10
C ₁₉	51,76	54,80	53,71	51,72	51,71	51,73	51,66
C ₉	45,92	45,88	48,16	45,91	44,74	45,90	45,83
C ₂₂	30,43	30,85	31,74	30,41	30,39	30,69 30,42	30,33
C ₂₁	26,05	26,53	27,83	25,99	25,98	26,09 26,00	25,93

*região de sobreposição de sinais. **Atribuição realizada por Bonechi, et. al, 2004.

Nos complexos 1, 4, 5 e 6, analisando os dados de deslocamentos químicos, especialmente o átomo de C4 da região onde o ácido fólico se coordena aos diferentes precursores complexos de rutênio, ficaram evidentes, devido à desblindagem sofrida por este átomo C4, podendo-se inferir que há um aumento da contribuição da forma A, (**TABELA 3.4**), para o híbrido de ressonância, onde o deslocamento químico variou cerca de 17 ppm. Quando coordenado pela forma B (neutra) não houve variação de deslocamento químico expressivo. Os demais deslocamentos químicos não sofreram variação quando comparados ao ligante livre. Além disso, foram observados padrões de duplicação de átomos de carbono, principalmente para os átomos C20 e C23 (carboxilatos).

3.1.4 - Espectroscopia eletrônica na região do Ultravioleta-Visível

Complexos de Ru(II) coordenados a ligantes N-heterocíclicos apresentam bandas de absorção MLCT $d\pi(\text{Ru}) \rightarrow \pi^*(\text{bipy})$, na região compreendida entre 320 e 600 nm (BATISTA et al., 2001). Os espectros eletrônicos na região do ultravioleta-visível desta série são semelhantes entre si e apresentam misturas de bandas na região do ultra-violeta, próximo a 300 nm, atribuídas à transições centradas nos ligantes ácido fólico, bipy, PPh_3 e/ou dppb. Além disso, foram observadas bandas de transferência de carga metal-ligante na região do visível próximo a 450 nm, conforme ilustrado na **TABELA 3.5**.

Os espectros eletrônicos dessa série foram obtidos a partir de soluções diluídas (10^{-4} - 10^{-5}) de metanol. Na região do ultravioleta estão presentes, nos espectros dos complexos, uma banda entre 290-300 nm presente no espectro do ácido fólico, atribuída às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ dos anéis aromáticos, sobrepostas com as bandas correspondentes à $\pi \rightarrow \pi^*$ dos ligantes fosfínicos e/ou bipyridínicos, presentes nos precursores fólnicos.

Bandas proibidas por Laporte possuem baixos valores de absorvidade molar, além de serem normalmente sobrepostas por outras bandas de transferência de carga (LEVER, 1984). Por isto, nesta classe de compostos não foram observados com clareza bandas referente às transições entre os orbitais d do rutênio, sendo que foram atribuídas juntamente com as bandas de transferência de

carga do metal para o anel biperidínico ou para o ligante ácido fólico na faixa de 480-500 nm.

TABELA 3.5. Transições eletrônicas observadas para o ligante ácido fólico e seus complexos (1-7), em metanol.

Complexo	Coloração	λ (nm)	ϵ ($\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L}$)	Transição eletrônica
FO	Amarelo	302	$2,3 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
1	Laranja	306	$2,4 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
		376	$1,1 \times 10^4$	$d\pi \rightarrow \pi^*$
		486	$2,8 \times 10^3$	$d\pi \rightarrow \pi^* + d-d$
		285	$1,8 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
2	Roxo	358	$5,2 \times 10^3$	$d\pi \rightarrow \pi^*$
		486	$3,2 \times 10^3$	$d\pi \rightarrow \pi^* + d-d$
		280	$5,5 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
3	Amarelo	356	$1,2 \times 10^4$	$d\pi \rightarrow \pi^*$
		396	$1,1 \times 10^4$	$d\pi \rightarrow \pi^* + d-d$
		290	$3,3 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
4	Marrom	338	ombro	$d\pi \rightarrow \pi^*$
		406	$1,6 \times 10^4$	$d\pi \rightarrow \pi^* + d-d$
		500	$4,0 \times 10^3$	
5	Marrom	306	$1,4 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
		394	$4,7 \times 10^3$	$d\pi \rightarrow \pi^*$
		502	ombro	$d\pi \rightarrow \pi^* + d-d$
6	Marrom	312	$2,9 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
		364	Ombro	$d\pi \rightarrow \pi^*$
		432	$9,2 \times 10^3$	$d\pi \rightarrow \pi^* + d-d$
		530	$8,3 \times 10^3$	
7	Marrom	298	$3,7 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
		384	$7,8 \times 10^3$	$d\pi \rightarrow \pi^*$
		470	$5,5 \times 10^3$	$d\pi \rightarrow \pi^* + d-d$

3.1.5 - Espectroscopia de massas

O perfil isotopomérico de complexos fosfínicos de rutênio está principalmente relacionado com a existência de sete isótopos deste átomo metálico com suas respectivas abundâncias isotópicas naturais (**TABELA 3.6**).

TABELA 3.6 - Padrão isotopomérico e abundância natural do átomo de rutênio.

#	Isótopo	m/z	Abundância natural (%)	Abundância relativa (%)
1	^{104}Ru	103.9048	18,62	17.559
2	^{102}Ru	101.9038	31,55	5.927
3	^{101}Ru	100.9050	17,06	40.444
4	^{100}Ru	99.9038	12,6	39.937
5	^{99}Ru	98.9054	12,76	54.073
6	^{98}Ru	97.9047	1,87	100,00
7	^{96}Ru	95.9070	5,54	59.017

Na **FIGURA 3.15**, é apresentado um espectro simulado, e experimental do íon monocarregado formado do precursor fosfínico de rutênio $[\text{RuCl}(\text{dppb})(\text{bipy})]^+$ após a perda de um ligante cloro. O padrão isotopomérico calculado pode ser verificado experimentalmente no espectro.

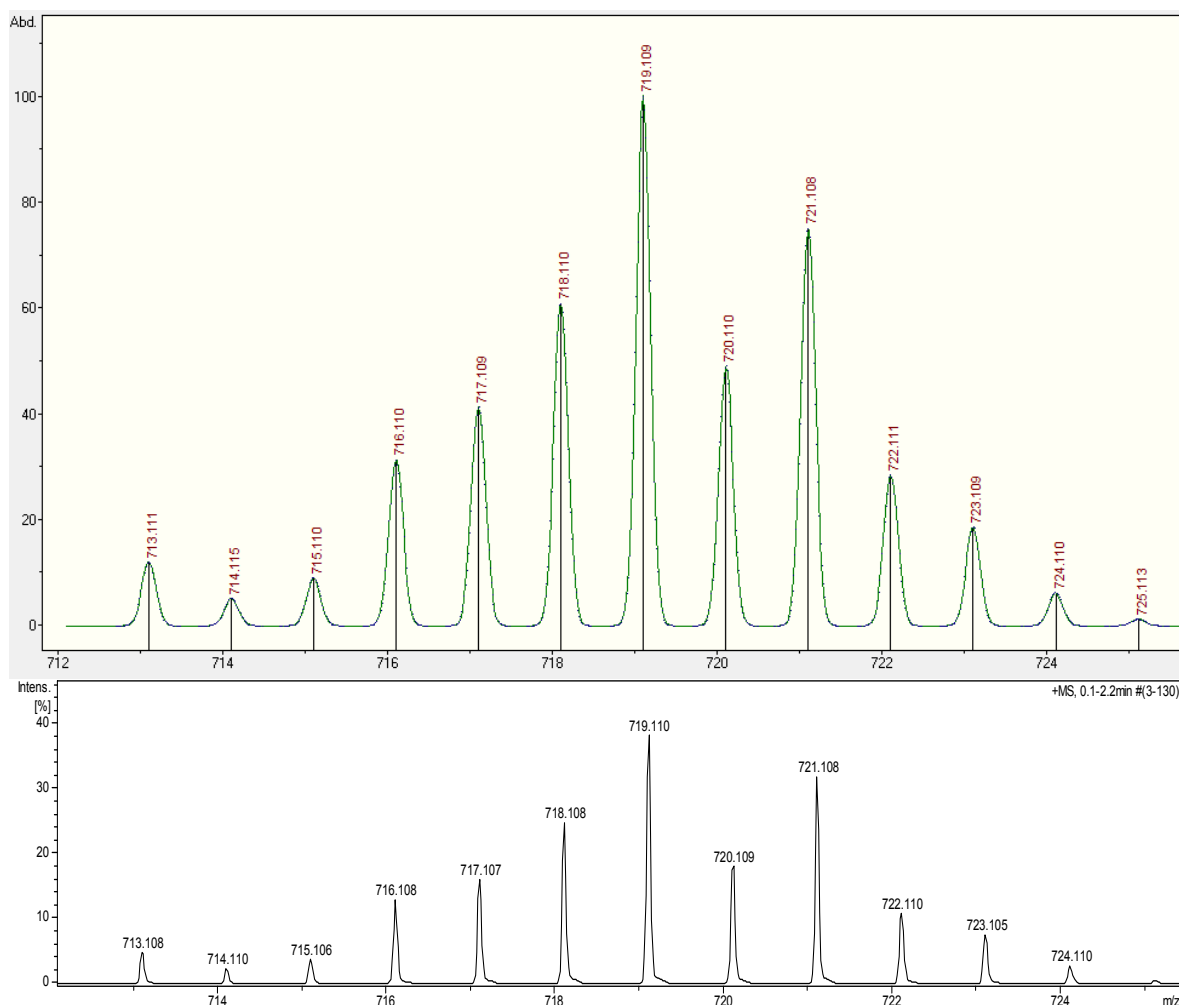


FIGURA 3.15 - Espectro de massas ESI-Q-TOF/MS (+) simulado (teórico) e experimental para o íon complexo $[\text{RuCl}(\text{dppb})(\text{bipy})]^+$.

Uma reação entre o precursor, *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$, e o ligante ácido fólico foi acompanhada por espectrometria de massa (ESI). A reação foi realizada à frio, em mistura metanol/acetonitrila (1:1), sendo que os picos de massa/carga (m/z) dos principais intermediários foram identificados e o seguinte mecanismo de reação é proposto (**FIGURA 3.16**):

- 1) etapa 1 (a e b) – labilização do ligante cloro *trans* ao fósforo (efeito *trans* pronunciado), seguido de solvatação (metanol ou acetonitrila);
- 2) etapa 2 – coordenação do ácido fólico de forma monodentada pelo átomo de nitrogênio pterínico;
- 3) etapa 3 – saída do segundo ligante cloro, menos lábil pelo efeito quelato exercido pelo ligante ácido fólico, favorecendo a formação de anel quelato de 5 membros Ru-FO.

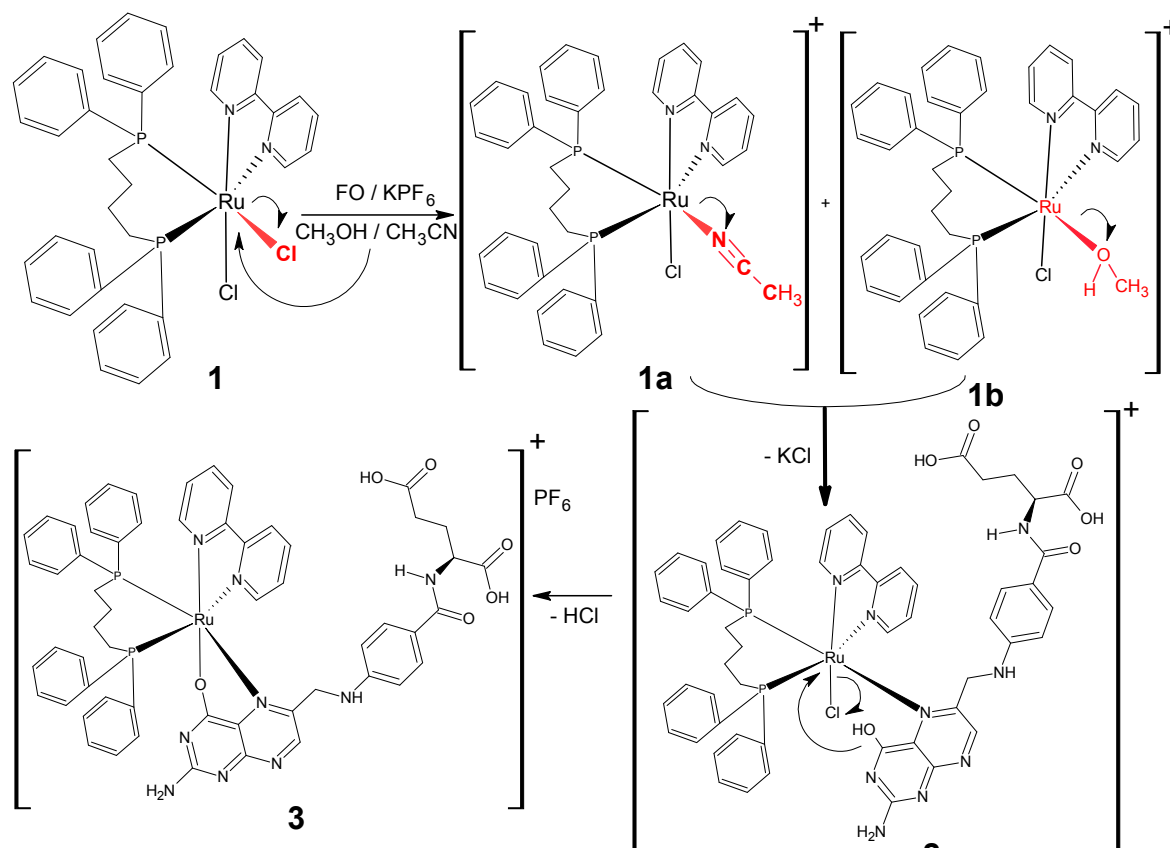


FIGURA 3.16 - Proposta mecanística contendo os principais intermediários da reação detectados por espectrometria de massa no modo íon positivo, entre o precursor *cis*-[RuCl₂(dppb)(bipy)] e o ácido fólico, em meio CH₃OH/CH₃CN.

A partir da análise do espectro de massa foram detectados picos múltiplos, mono e duplamente carregados. O pico íon base, uma espécie dicarregada centrado em m/z 341,066 Da ($\Delta m/z = 0,5$) é gerada após a perda de duas moléculas de HCl [$M - 2HCl$]²⁺ (m/z 341,062 Da). Valores calculados entre parênteses. A espécie monocarregada foi observada com intensidade de 38,15% em m/z 719,110 Da ($\Delta m/z = 1,0$), (719,109 Da). O pico íon molecular esperado (complexo contendo o ácido fólico) [$M + FO$]⁺ em m/z 1124,263 Da (1124,272 Da) foi observado com baixa intensidade (0,60%) devido à baixa solubilidade do ácido fólico em metanol, a frio. Foram observados também intermediários em equilíbrio, coordenados aos solventes presentes [$M + ACN$]⁺ com m/z 760,126 Da e [$M + MeOH$]⁺ com m/z 736,111 Da, além de outros fragmentos com perdas de massa de 15,99 Da, provavelmente oxigênio atômico proveniente do metanol ou H₂O (O = 15,995 Da), conforme ilustrado na **FIGURA 3.17**.

A partir deste estudo foi possível supor que existe uma etapa lenta da reação, envolvendo a solvatação do complexo precursor, seguido da coordenação da forma monodentada do ácido fólico. Na etapa posterior ocorre a saída do

segundo ligante cloro e, ao mesmo tempo, quelação do ácido fólico, considerada a etapa rápida, pelo fato de não ter sido detectada durante o experimento.

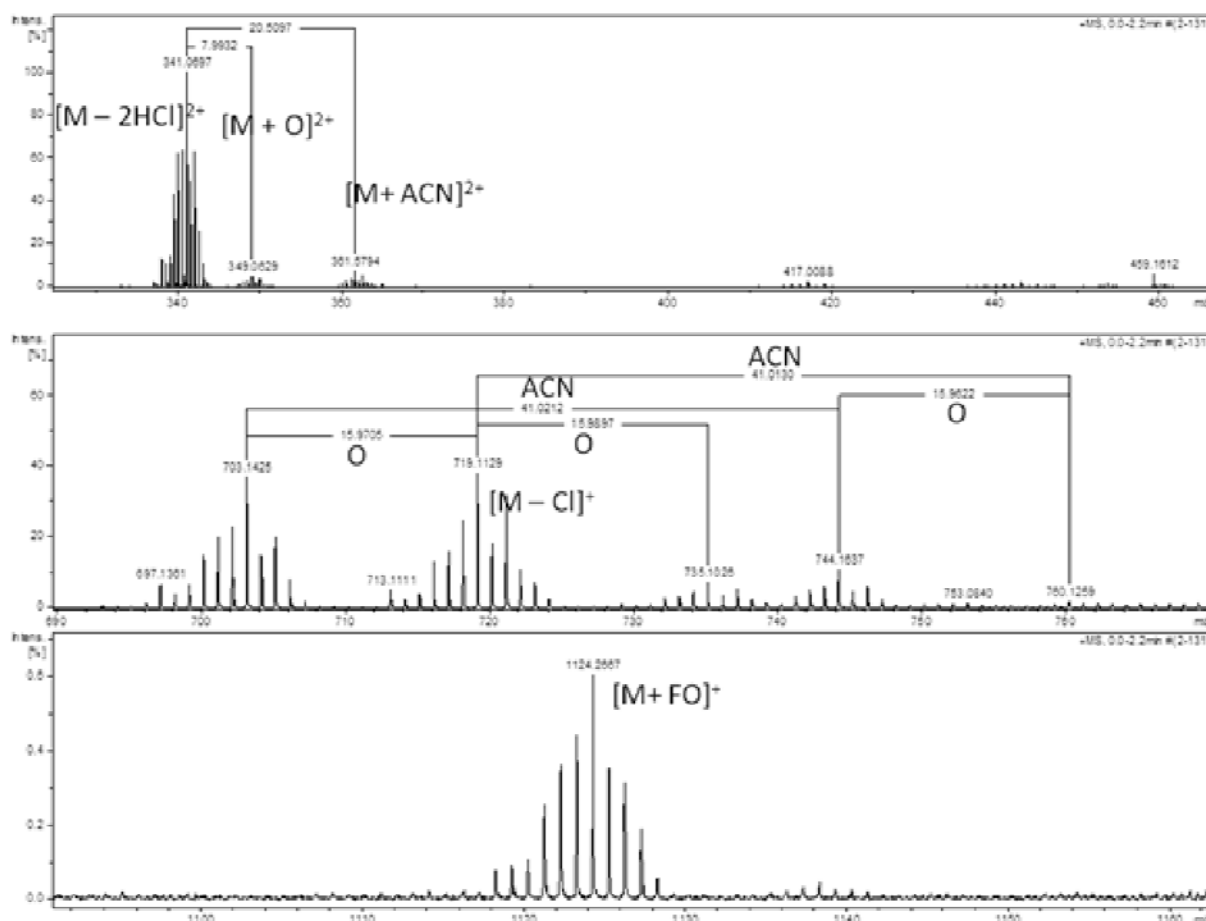


FIGURA 3. 17 - Espectro de massa ESI-Q-TOF/MS no modo íon positivo da mistura reacional *cis*-[RuCl₂(dppb)(bipy)] e ácido fólico em mistura metanol/acetonitrila (1:1).

Foi também obtido o espectro de massa do complexo sintetizado e, de fato, a massa observada para o pico íon base (100%) foi condizente com a estrutura e mecanismo proposto (**FIGURA 3. 18**).

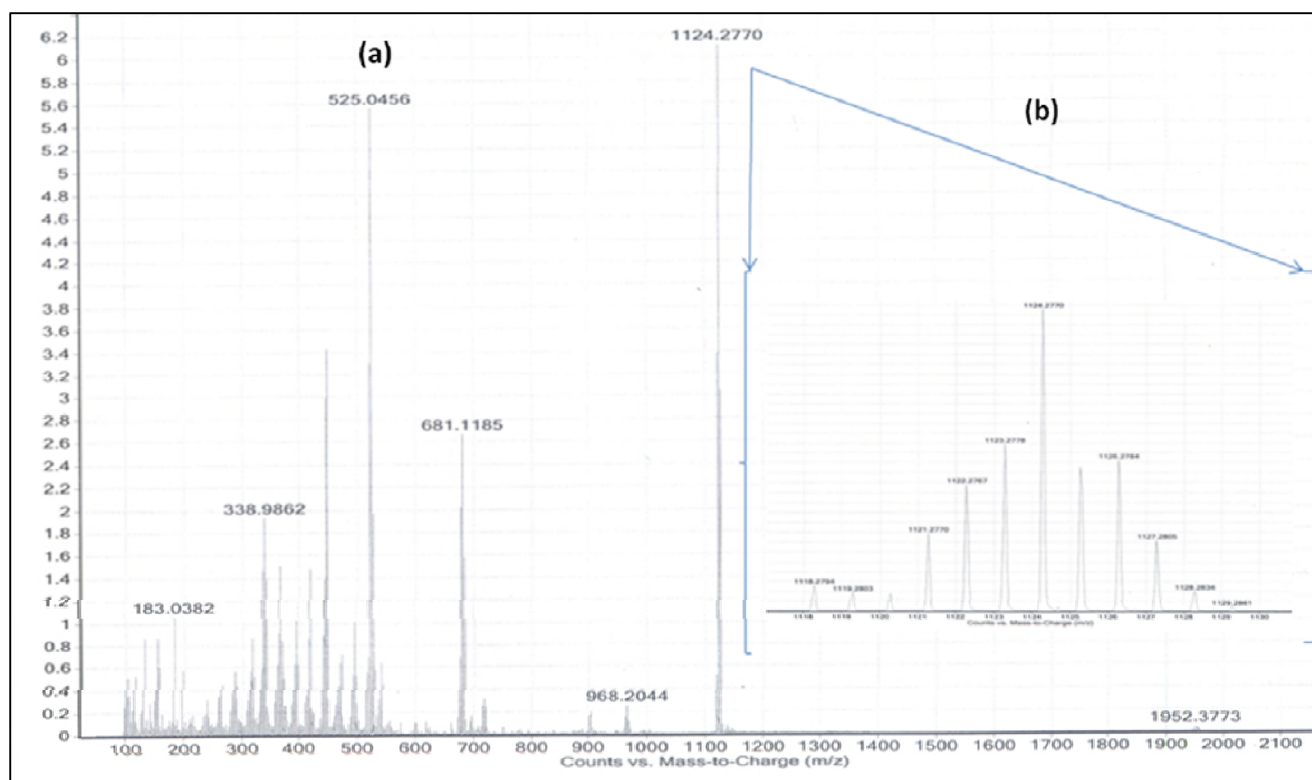


FIGURA 3. 18 - Espectro de massa ESI (+) do complexo $[\text{Ru}(\text{FO})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ (1) em metanol (a). Ampliação do pico íon base (b).

Da mesma maneira, a reação entre o precursor pentacoordenado $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{PPh}_3)]$ e ácido fólico foi acompanhada por espectrometria de massa em solução metanol/acetonitrila (9:1).

Foi possível verificar a formação dos íons a-e, conforme ilustrado na FIGURA 3. 19). O fragmento do precursor $[\text{RuCl}(\text{dppb})]^+$ (a) foi observado, apresentando picos múltiplos centrados em m/z 563,036 Da (41,99%), além da espécie $[\text{Ru}(\text{dppb})]^+$ (b) em m/z 527,054 Da (27,32%) com a perda de 35,981 Da, condizente com a perda de um ligante cloro da espécie $[\text{RuCl}(\text{dppb})]^+$. A espécie $[\text{RuCl}(\text{ACN})(\text{dppb})]^+$ (c) foi observada apresentando picos múltiplos centrados em m/z 604,064 Da (13,48%) com ganho de massa de 41,028 Da, em relação ao fragmento a, condizente com a coordenação de uma molécula de acetonitrila no fragmento existente do precursor.

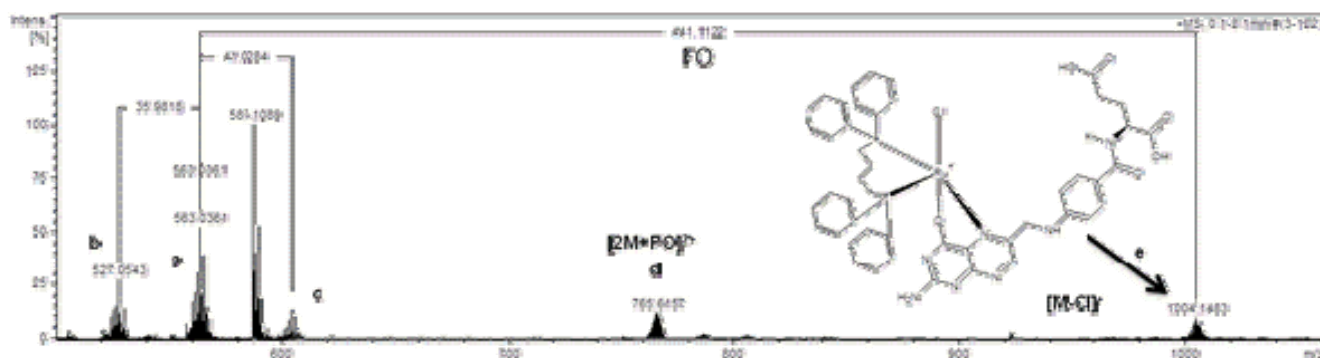


FIGURA 3. 19 - Espectro de massa ESI-Q-TOF/MS no modo íon positivo da mistura reacional $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{PPh}_3)]$ e ácido fólico em mistura metanol/acetonitrila (99:1).

Analisando outras regiões do espectro obtido foi identificado um intermediário binuclear dicarregado em m/z 765,616 Da (11,70%), condizente com a espécie $\{\mu\text{-}[\text{Ru}(\text{dppb})]\text{-Cl-}[\text{Ru}(\text{FO})(\text{dppb})]\}^{2+}$.

Aglomerados moleculares ou supramoléculas possivelmente formadas a partir de ligações de hidrogênio $\text{Ru}(\text{FO-COOH}) \cdots (\text{NH}_2\text{-FO})\text{Ru}$ e/ou por interações $\pi\text{-}\pi$ entre anéis pterídínicos do ácido fólico e de anéis fenila presentes no ligante fosfínico foram identificados nos espectros de massa, na maioria dos complexos sintetizados. É comum, para a classe das pterinas e seus complexo apresentarem organização molecular, pelo fato de formarem com facilidade ligações de hidrogênio pelo grupo amino pterínico e nitrogênio cíclico pterínico (CRISPINI et al., 2005).

Na **FIGURA 3. 20**, encontra-se uma representação de prováveis interações intermoleculares. A partir da razão massa/carga dos fragmentos encontrados e de duplicação de sinais nos espectros de ressonância de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e COSY $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\} - ^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ medidos à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ foi possível atribuir a formação de dímeros de complexos mononucleares apresentando fórmula $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{FO})(\text{dppb})]$ com diferentes conformações em solução.

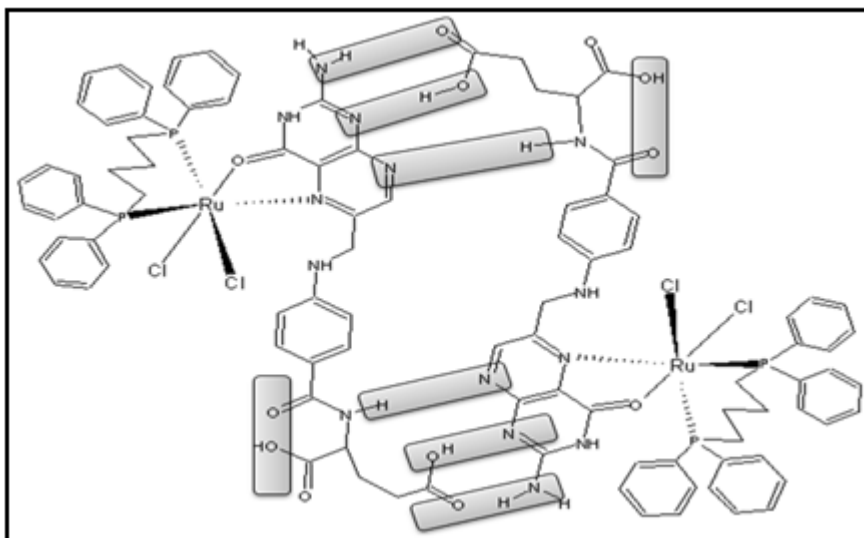


FIGURA 3. 20 - Representação estrutural hipotética da forma dímica do complexo *cis*-[RuCl₂(FO)(dppb)] (2) e suas possíveis interações intra e intermoleculares, representadas através de ligações de hidrogênio.

Além das aferições das massas dos complexos foi realizado também a análise por espectrometria de massa ESI-Q-TOF, e por espectrometria de massa de mobilidade iônica, do ácido fólico livre e tornou-se evidente sua tendência característica de dimerização. A massa do íon molecular 441,140 +1H é observada em *m/z* 442,145 Da ($\Delta m = 1,0$). Além disso, são observadas em *m/z* 883,278 Da ($\Delta m = 1,0$ e 0,5) duas espécies condizentes com um dímero e, até mesmo, um tetrâmero mono e duplamente carregado, respectivamente.

Dados de espectrometria de massas de alta resolução do complexo **2**, já isolado, também confirmam a estrutura proposta (**FIGURA 3.10**). Espectrometria de massa ESI⁺: calculado: [M - Cl]⁺ *m/z* 1004,148. experimental: *m/z* 1004,179 (fragmento [RuCl(FO)(dppb)]⁺). Além disso foram observadas espécies iônicas [2M - 2Cl]²⁺ (dois complexos com perda de dois ligantes cloro com $\Delta m = 1,0$) como destacado na **FIGURA 3. 21**, comprovando a existência de um dímero, de exatamente o dobro da massa, duplamente carregado.

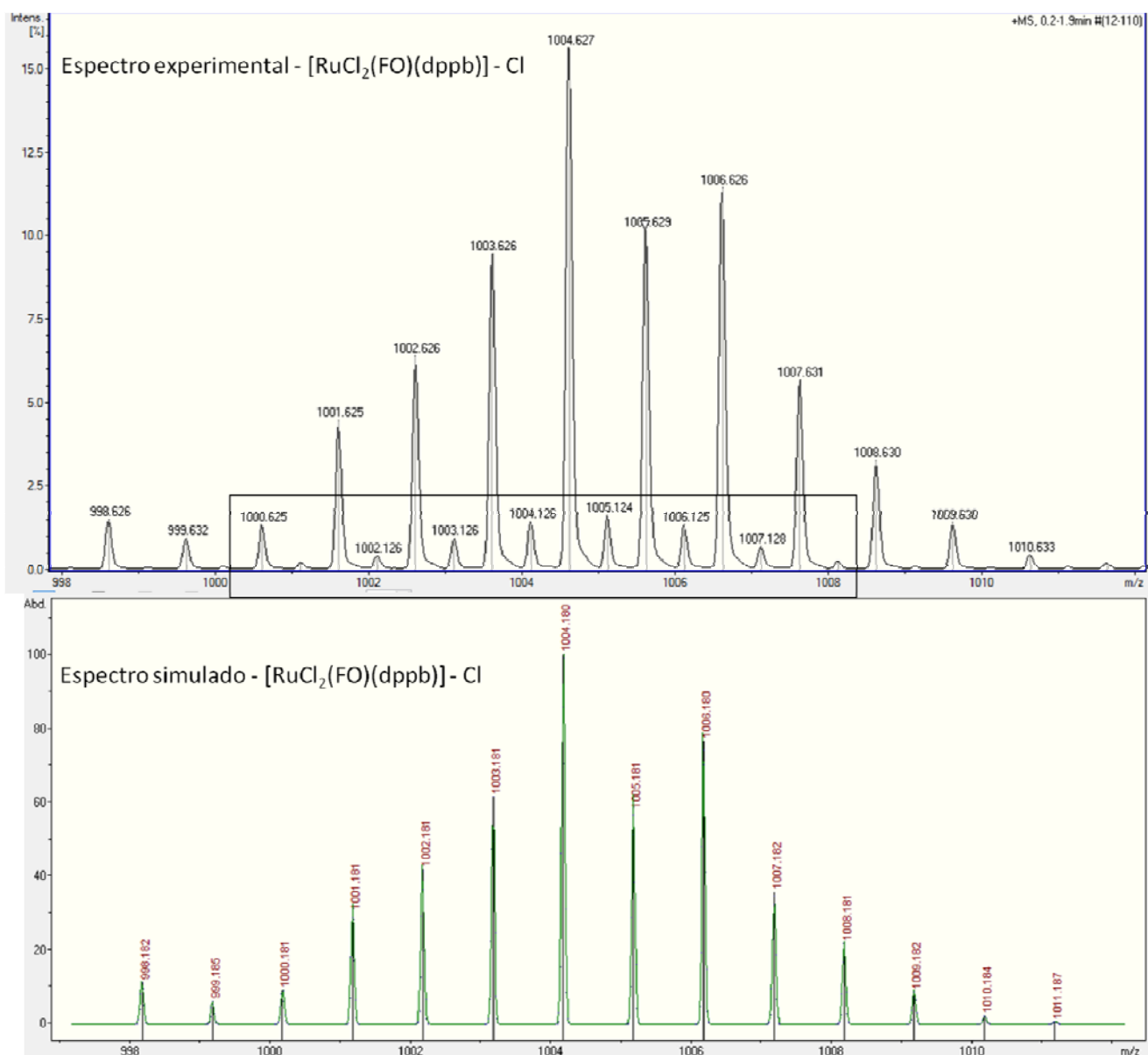


FIGURA 3. 21 - Espectro de massa ESI-Q-TOF/MS no modo íon positivo do complexo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{FO})(\text{dppb})]$ em metanol anidro. Espécie $[\text{2M} - 2\text{Cl}]^{2+}$ ilustrado no destaque retângulo.

Para o complexo *c,t*- $[\text{RuClCO}(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ (**3**), quando submetido à análise por espectrometria de massa, foi possível evidenciar o ligante CO coordenado, além da presença de um ligante cloro. A FIGURA 3. 22, ilustra o espectro do complexo (**3**) e respectiva perda de massa de uma molécula CO, formando a espécie $[\text{RuCl}(\text{FO})(\text{dppb})]^+$, em 1004,1734 Da, massa do íon molecular do precursor utilizado nesta síntese (complexo **2**), com a perda de um ligante cloro.

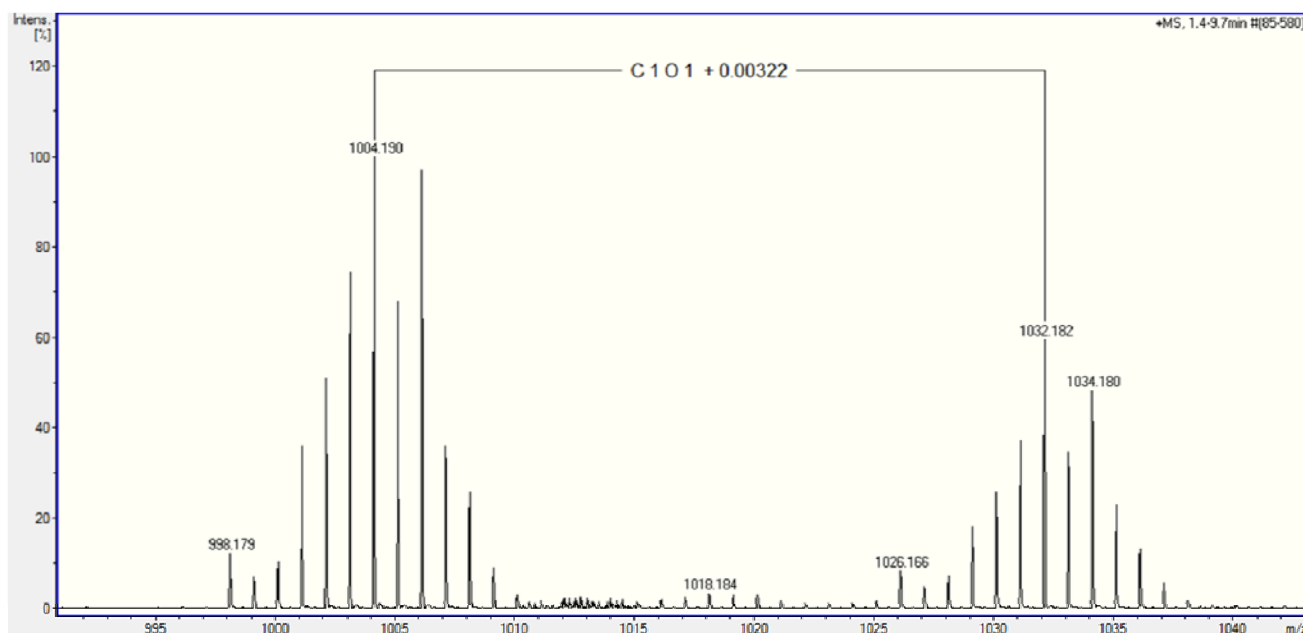


FIGURA 3. 22 - Espectro de massa ESI-Q-TOF/MS no modo íon positivo do complexo c,t -[RuCl(CO)(FO)(dppb)]⁺, em metanol anidro, e respectiva perda de massa de uma molécula de CO.

Analisando os dados obtidos para o complexo $trans$ -[RuCl(FO)(PPh₃)₂] (4) observa-se, a aglomeração com maior intensidade, conforme ilustrado na FIGURA 3. 23. Foram observados picos de massa correspondentes a [2M-2Cl]⁺ ($\Delta m = 1,0$) e [4M-4Cl]²⁺ ($\Delta m = 0,5$).

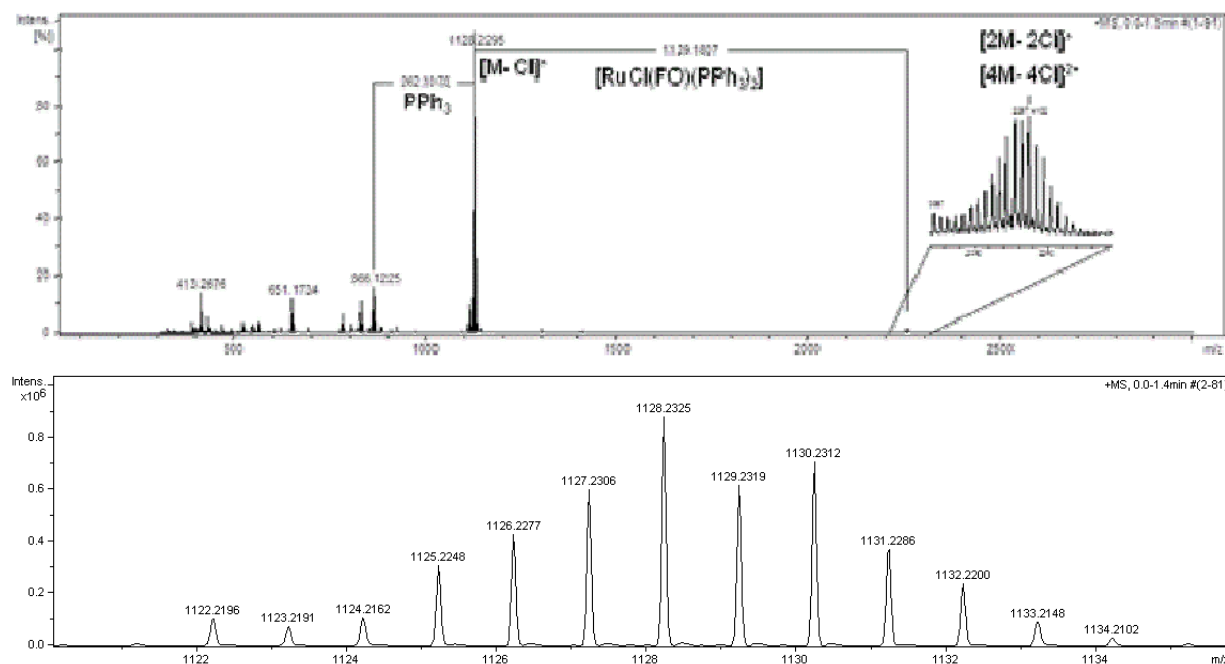


FIGURA 3. 23 - Espectros de massa ESI-Q-TOF/MS no modo íon positivo do complexo $trans$ -[RuCl(FO)(PPh₃)₂] (4) em metanol anidro. Perdas de massa 262,107 Da equivalente à perda do ligante PPh₃.

Para confirmar a presença de diferentes espécies conformacionais em solução foi utilizado a técnica de espectrometria de massa acoplada à mobilidade iônica. Quando selecionado a massa isotópica na região de 2257,41 Da, foi possível separar quatro espécies, apresentando diferentes tempos de eluição, para o complexo 4, com suas respectivas massas monoisotópicas idênticas e razões massas/carga diferentes ($\Delta m = 1,0, 0,5, 0,25, 0,125 \dots$), comprovando que existem diferentes conformações, além de diferentes formas diméricas em solução.

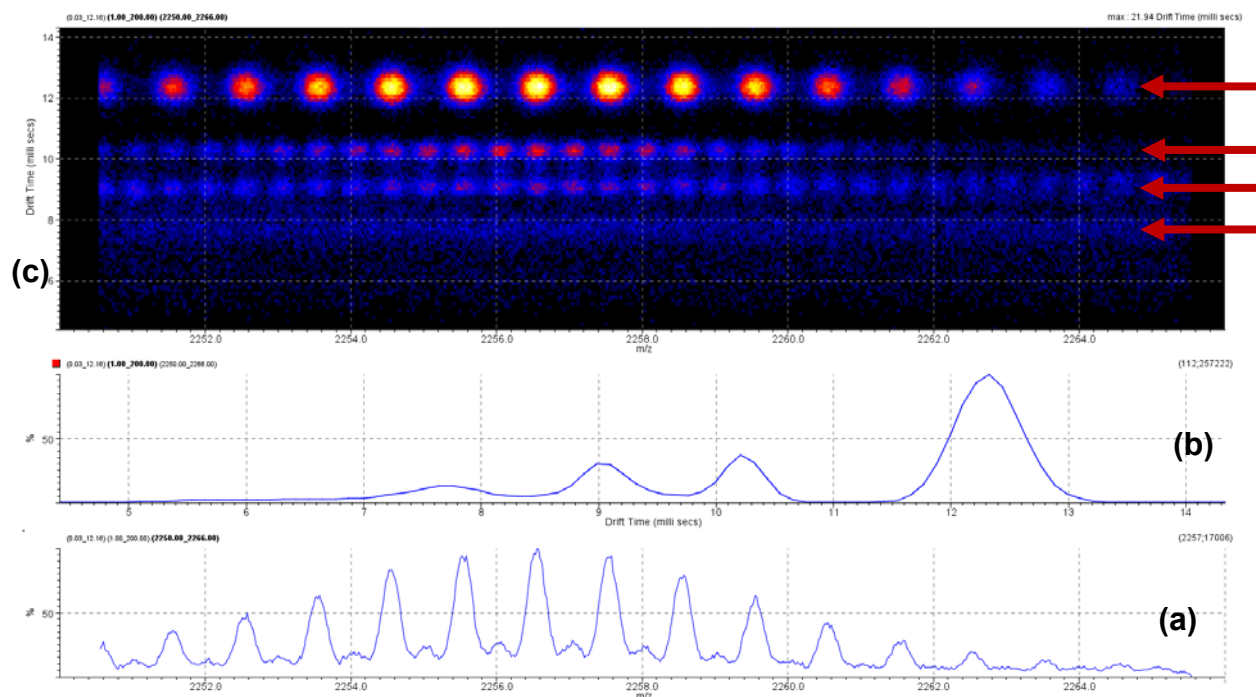


FIGURA 3. 24. Espectrometria de massa – íon mobility. (a) espectro de massa em m/z 2257,41 Da. (b) cromatograma apresentando quatro conformações diferentes e (c) imagens 3D das quatro conformações separadas por confômeros. As setas no canto direito da figura indicam as diferentes complexos, cada um com razão massa/carga diferente ($\Delta m=1,0; 0,5; 0,25\dots$).

O complexo $[\text{RuCl}(\text{FO})_2(\text{PPh}_3)]$ (5) apresentou pico íon base $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ em 1245,257 Da (1245,267 Da). Além da espécie monocarregada foi observado também outra espécie em 1507,248 Da, condizente com a massa de $[\text{Ru}(\text{FO})_2(\text{PPh}_3)_2]^+$, podendo ter sido gerada in situ ou como subproduto reacional (**FIGURA 3. 25**), além do pico ion ácido fólico livre $[\text{FO} + \text{H}]^+$ em 442,145 Da.

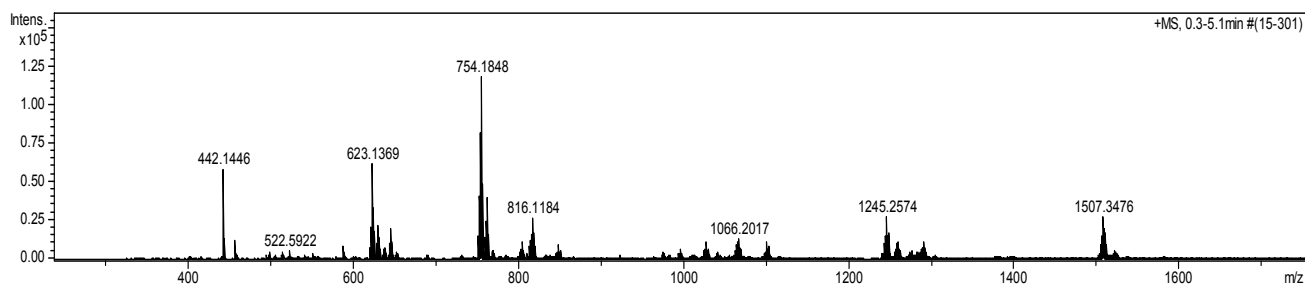


FIGURA 3. 25. Espectro de massa ESI-Q-TOF/MS no modo íon positivo do complexo 5 em metanol anidro.

Neste caso a formação de dímeros ou oligômeros é bastante pronunciada, e confirmada pelas espécies com múltiplas razões massa/carga, destacado **FIGURA 3. 26.**

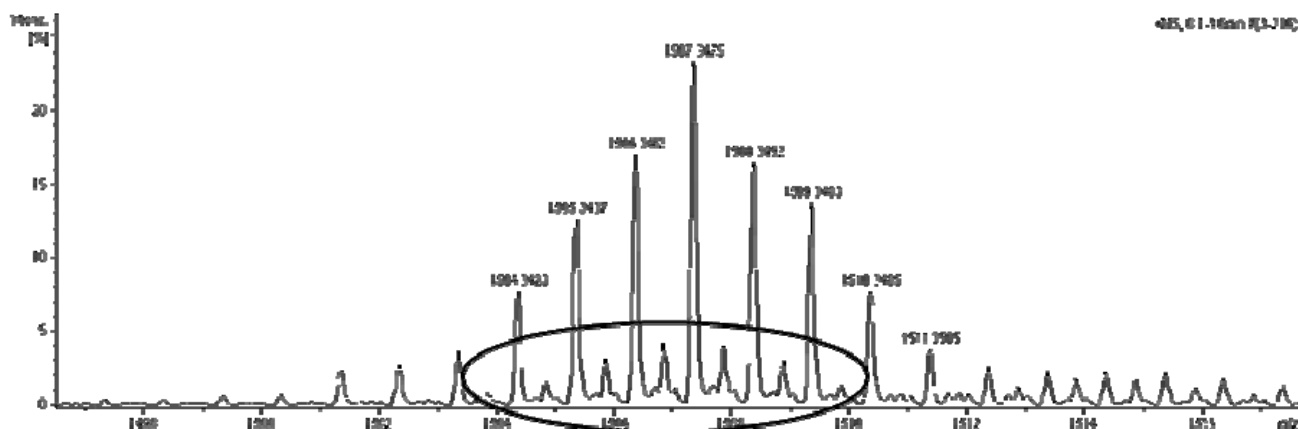


FIGURA 3. 26. Espectro de massa ESI-Q-TOF/MS no modo íon positivo do complexo 5 em metanol anidro. Em destaque, íons de múltipla razão m/z.

O complexo *cis*-[Ru(FO)(5,5'-bipy)₂]PF₆ (6), apresentou pico íon molecular em 910,241 Da (910,236 Da), condizente com o íon [Ru(FO)(5,5'-bipy)₂]⁺. Além de picos de massa em 1524,309 Da, 1543,3052 Da, 1638,2957 Da e 1670,282 Da, atribuídos a aglomerados moleculares presentes em solução (**FIGURA 3. 27**).

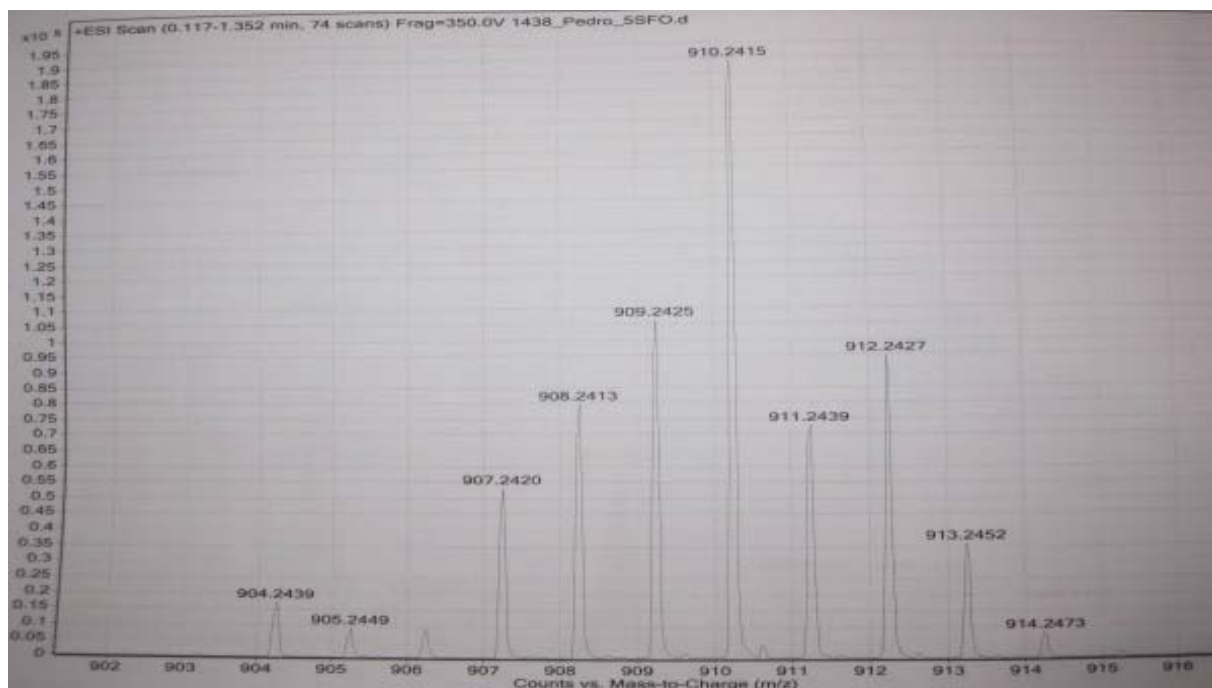


FIGURA 3. 27. Espectro de massa ESI (+) do complexo *cis*-[Ru(FO)(5,5'-bipy)₂]PF₆ (6) em metanol anidro.

As massas obtidas para complexo [RuCl(FO)(bipy)(PPh₃)] (7) foram: [M+H]⁺ ($\Delta m = 1,0$) em 996,175 Da, [M+H+1N]⁺ ($\Delta m = 1,0$) em 1010,190 Da, [M+H+2N]⁺ ($\Delta m = 1,0$) em 1024,206 Da e [M-Cl]⁺ ($\Delta m = 1,0$), em 960,196 Da.

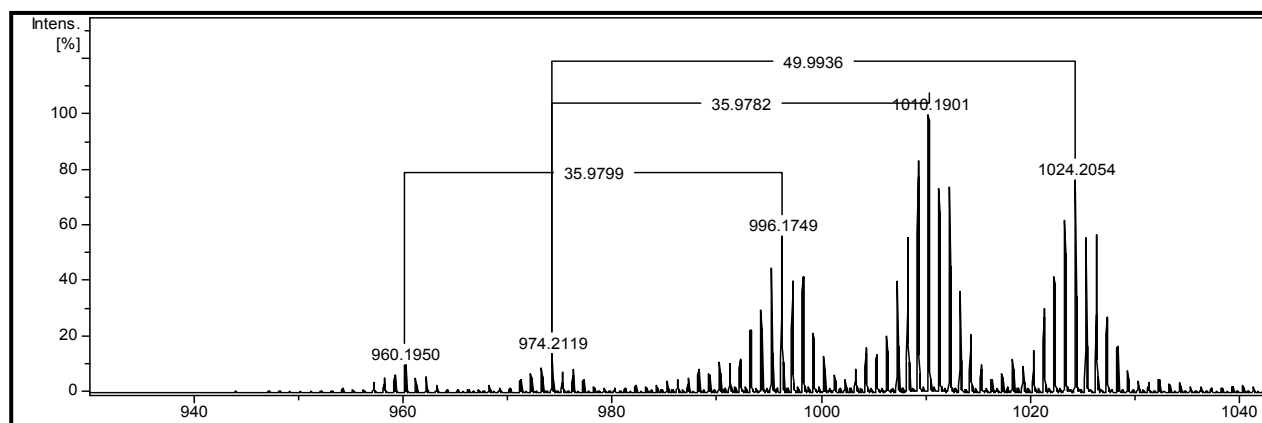


FIGURA 3. 28. Espectro de massa ESI-Q-TOF/MS no modo íon positivo do complexo 7 em metanol anidro. Íon base em 996,175 [M+H]⁺. Perdas de massa 35,9 referentes ao ligante cloro e diferentes espécies de solvatação: {[Ru(FO)(bipy)(PPh₃)]+MeOH+H₂O}⁺ em 1010,190 Da. {[Ru(FO)(bipy)(PPh₃)]+2MeOH}⁺ em 1024,205 Da.

3.1.6 - Difração de raios X

A coordenação do ácido fólico pela forma tridentada (III) (C4-N5-N10), conforme representado na **FIGURA 3. 2** (página 80), foi confirmada pelos dados obtidos por difração de raios X de monocristal do complexo *trans*-[RuCl(FO)(PPh₃)₂] (4). O complexo cristalizou-se em sistema ortorrômbico, apresentando grupo espacial P2₁2₁2₁, com dimensões de cela unitária a=11,4928(3) Å, b=15,2095(4) Å, e c=30,8848(8) Å; apresentando cela unitária Z = 4; e uma densidade calculada de 1.371 g/cm³. A geometria observada para o complexo foi de um octaedro ligeiramente distorcido formado pelo ligante ácido fólico coordenado na forma tridentada. A FIGURA 3. 29 (ORTEP) apresenta o modelo obtido, onde os átomos de hidrogênio dos anéis fenila foram omitidos para uma melhor visualização da estrutura.

Os principais comprimentos e ângulos de ligação estão resumidos na TABELA 3.7. Os átomos de fósforo encontram-se *trans*-posicionados, o que está de acordo com o deslocamento químico encontrado para complexos de geometria similar (BATISTA, et. al, 1995). O átomo de nitrogênio do anel pterínico do ácido fólico, está posicionado *trans* ao átomo de cloro e o átomo de oxigênio pterínico está posicionado *trans* ao grupo amino do ligante ácido fólico.

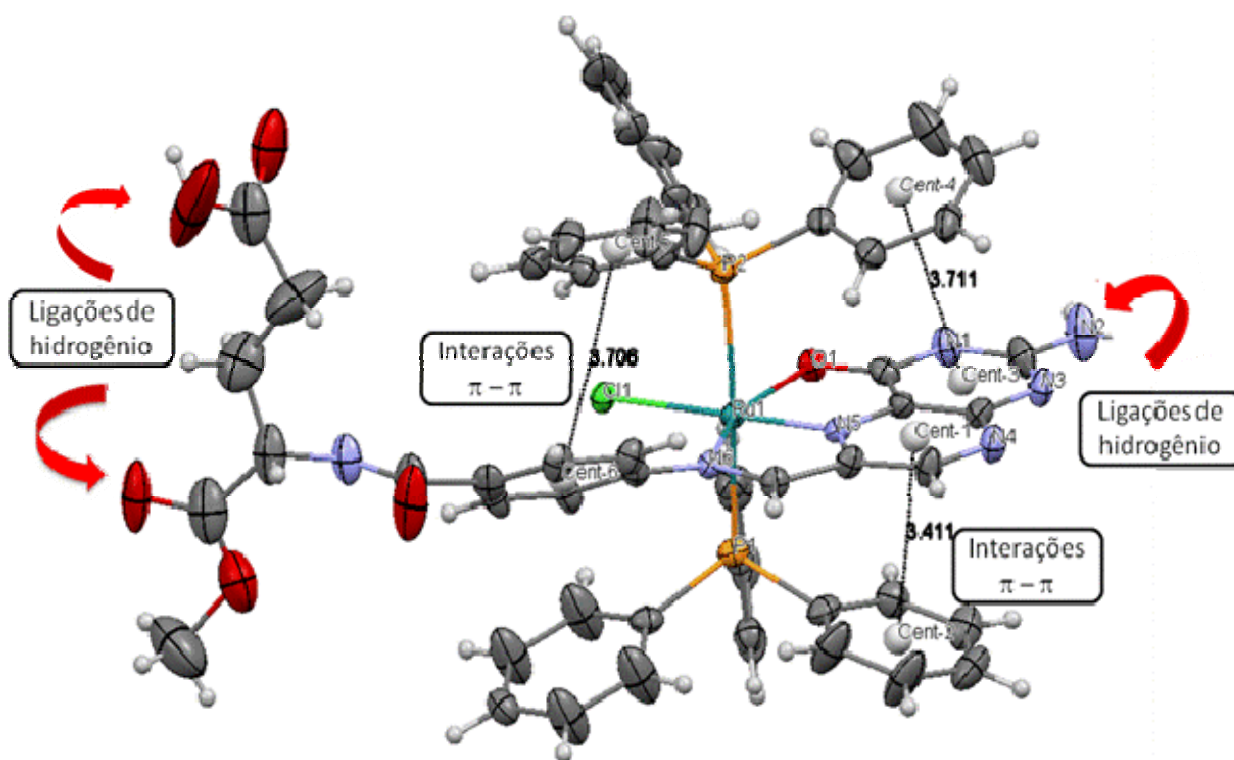


FIGURA 3. 29. Estrutura ORTEP com elipsóides de 50 % de probabilidade para o complexo *trans*-[RuCl(FO)(PPh₃)₂] (4).

Os comprimentos de ligação Ru-P de 2,390 e 2,398 Å estão dentro da faixa normal para Ru(II) fosfinas terciárias (Batista et. al, 1995). A distância Ru-N5(pterínico) *trans* ao ligante cloro (1,911 Å) é ligeiramente menor quando comparado ao comprimento de ligação Ru-Nbipy *trans* ao cloro em compostos análogos (Ru-Nbipy= 2,10 Å). Os comprimentos das ligações Ru-Cl e Ru-N(imínico) estão dentro da faixa encontrada na literatura (Batista et. al, 1995).

Pôde-se constatar que a partir dos dados de difração de raios X, a mudança da hibridização dos átomos de carbono C9 e N10, ambos sp^3 para sp^2 , formando uma imina, após a coordenação do ácido fólico ao íon rutênio na forma tridentada. Além disso, o meio básico gerado após a labilização de moléculas de dimetilsulfóxido podem ter favorecido a formação do monoéster, no carbono α do ácido fólico, vide **FIGURA 3. 29**. A reação de formação da imina no ligante ácido fólico encontra-se ilustrada na **FIGURA 3. 30**.

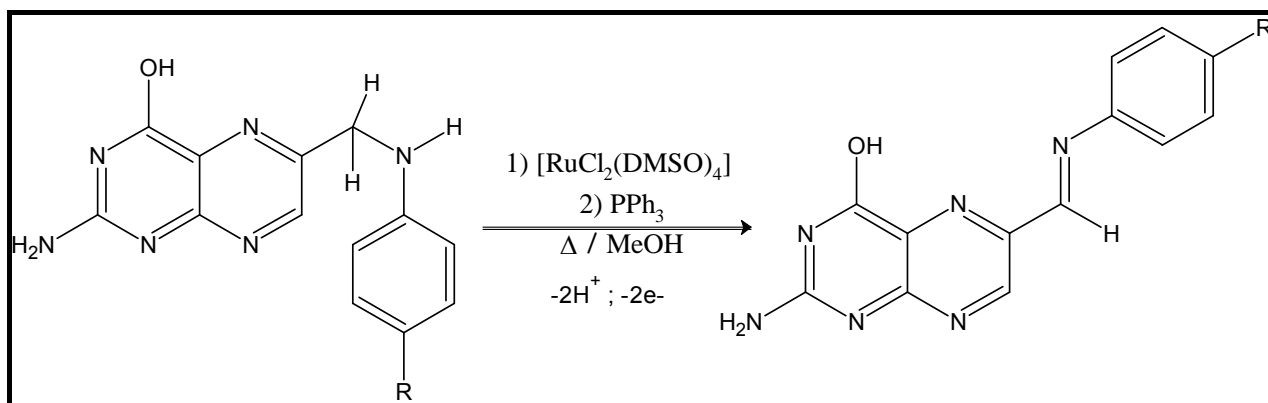


FIGURA 3. 30. Esquema reacional da formação de imina no N10 do ácido fólico.

TABELA 3. 7. Dados de refinamento da estrutura cristalina do complexo *trans*-[RuCl(FO)(PPh₃)₂].

Fórmula empírica	C ₅₆ H ₄₉ ClN ₇ O ₆ P ₂ Ru
Massa Molar	1114.48
Temperatura (K)	100(2)
λ (Å)	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrômbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensão da cela unitária	a = 11.4928(3) Å, b = 15.2095(4) Å, c = 30.8848(8) Å α = β = γ = 90.00°
Volume (Å ³)	5398.7(2)
Z	4
Densidade (calc) Mg/m ³	1.3712(1) Mg/m ³
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0.455 mm ⁻¹
F(000)	2292
Tamanho do cristal	0.58 x 0.17 x 0.16
Limite de θ para coleta de dados (°)	1.88 a 25.11°.
Razão de h, k, l	-13 ≤ h ≤ 10, -14 ≤ k ≤ 18, -36 ≤ l ≤ 25
Reflexões coletadas	18938
Reflexões independentes	9237 [R(int) = 0.0187]
Coleta até θ = 26,71°	99.5 %
Correção por absorção	Gaussian
Max. e min. transmissão	0.9307 e 0.7782
Método de refinamento	Matriz de mínimos quadrados em F ²
Dados/restrições/Parametros	9237 / 8 / 650
Goodness-of-fit on F ²	1.079
R1;	R1 = 0.0459,
wR2 [I > 2σ (I)]	wR2 = 0.1286
R1;	R1 = 0.0481,
Wr2(Total)	wR2 = 0.1309
Residual Max, min (e.Å ⁻³)	1.253 e -0.623

TABELA 3. 8. Principais comprimentos e ângulos de ligação para o complexo (4).

Distâncias / ângulos	Complexo (4) / (Å) ou (°)
Ru-P1	2,390
Ru-P2	2,398
Ru-Cl	2,430
Ru-N5(pterínico)	1,911
Ru-N6(imínico)	2,101
C-O1(pterínico)	1,270
P-Ru-P	171,3
O-Ru-N5	78,0
C7-N6(imínico)	1,307

Ligações de hidrogênio clássicas presentes na estrutura do complexo (4), precisamente entre o ácido carboxílico e grupo amina e nitrogênios pterínicos corroboram com os dados de RMN e espectrometria de massa em solução, onde foram mantidas fortes interações intermoleculares contidos no estado sólido (**FIGURA 3. 31**).

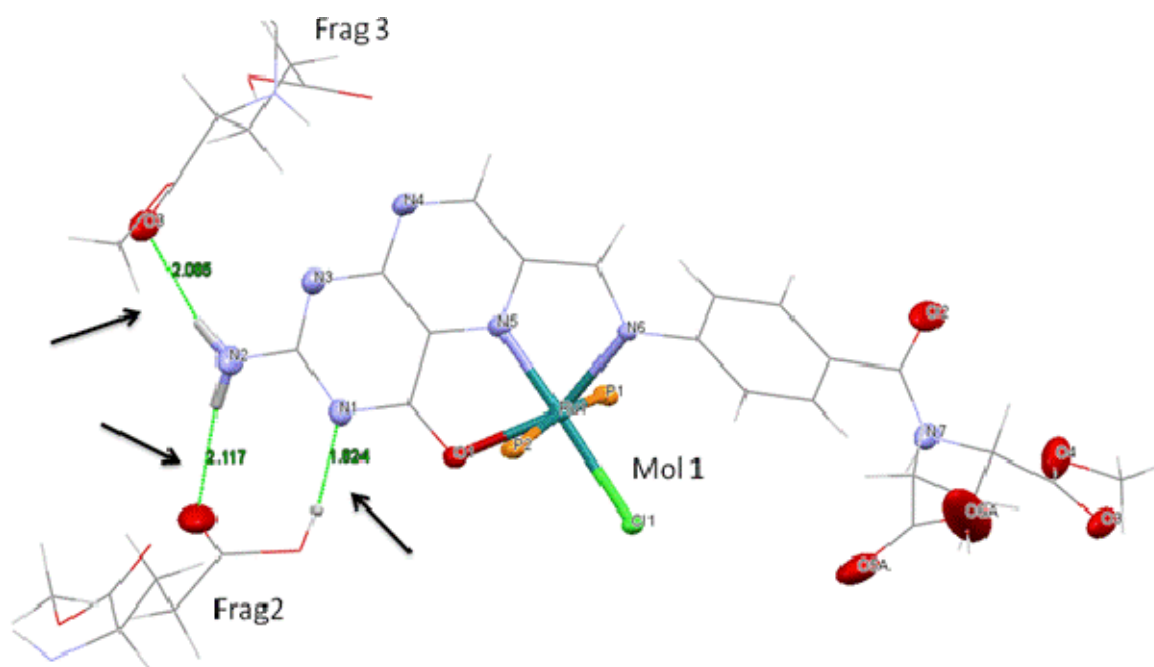


FIGURA 3. 31. Representação das principais ligações intermoleculares entre os grupos ácido carboxílico/éster e grupo amina pterínico entre três moléculas vizinhas no complexo *trans*-[RuCl(FO)(PPh₃)₂] (4).

3.1.7 - Comportamento eletroquímico dos complexos

Do ponto de vista eletroquímico o ácido fólico pode ser considerado como a fusão da pterina, ácido p-aminobenzóico e ácido L-glutâmico. Não tem sido atribuído ainda nenhuma atividade eletroquímica para a região do ácido glutâmico na molécula do ácido fólico, na janela de potencial estudada, até 1100 mV (VAZE et al., 2007).

Varredura ciclovoltamétrica foi realizada para o ácido fólico, soluções de DMF 0,1 M de PTBA, e foi observado um processo de oxidação irreversível em 1300 mV, além de um processo de redução, $E_{red} = -575$ mV (FIGURA 3. 32).

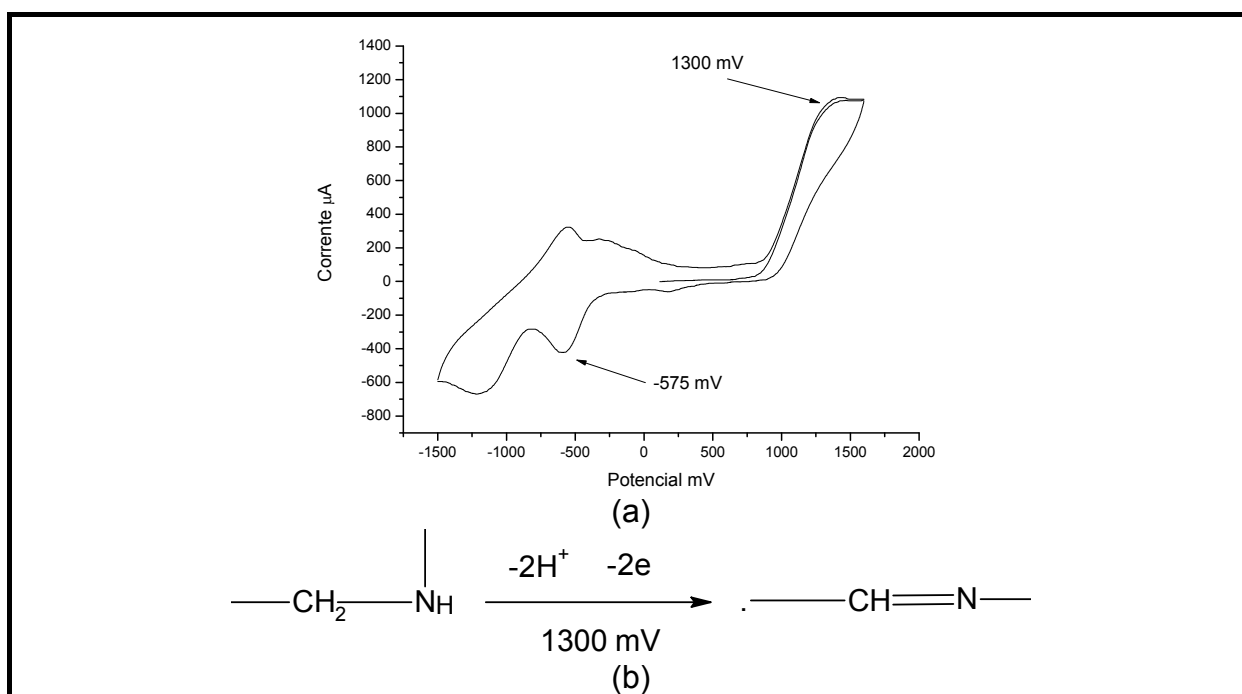


FIGURA 3. 32 – (a) Voltamograma cíclico obtido para o ácido fólico. PTBA 0,1 mol L⁻¹; DMF; Ag/AgCl; 100 mV s⁻¹. (b) proposta de formação da imina, após abstração de dois prótons e perda de 2 elétrons.

Varreduras de voltametria cíclica em soluções de DMF 0,1 M de PTBA dos complexos 1-7 apresentaram dois picos anódicos os quais foram atribuídos a processos de oxidação, irreversíveis do íon Ru(II), (Ru(II)→Ru(III), cerca de 900 mV), e uma segunda onda anódica, em aproximadamente 1100 mV, atribuída à oxidação do ligante ácido fólico pelo fato deste apresentar processo semelhante quando não coordenado. Na **FIGURA 3. 33** são ilustrados os voltamogramas cíclicos e de pulso diferencial para os complexos da série I.

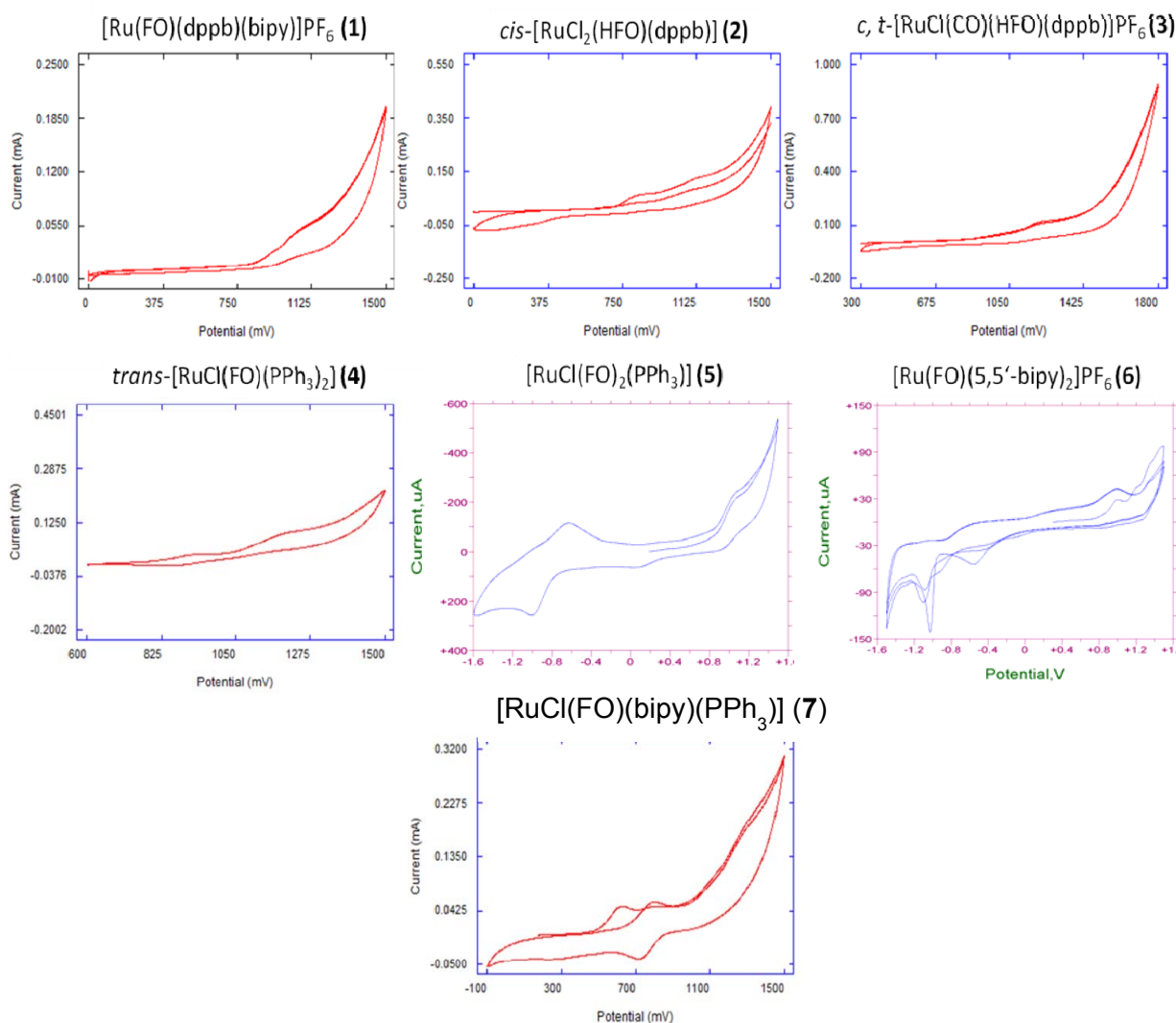


FIGURA 3. 33 - Voltamogramas cíclicos obtidos para os complexos da série I. PTBA 0,1 mol L⁻¹; DMF; Ag/AgCl; 100 mV s⁻¹.

TABELA 3. 9 - Dados de Voltametria Cíclica (mV) para os complexos da série I (1-7) em DMF 0,1mol L⁻¹ de PTBA, 100mV s⁻¹.

Complexo	Ru ^{II} / Ru ^{III} (E _{pa})	Ru ^{III} / Ru ^{II} (E _{pc})	E _{1/2}	FO/FO ⁺ (E _{pa})
1 [Ru(FO)(dppb)(bipy)]PF ₆	1050	n.a.	n.a.	*
2 <i>cis</i> -[RuCl ₂ (FO)(dppb)]	840	n.a.	n.a.	1133
3 <i>c,t</i> -[RuCl(FO)(dppb)]PF ₆	1210	n.a.	n.a.	*
4 <i>trans</i> -[RuCl(FO)(PPh ₃) ₂]	910	n.a.	n.a.	1190
5 [RuCl(FO) ₂ (PPh ₃)]	1041	n.a.	n.a.	1238
6 [Ru(FO)(5,5'-bipy) ₂]PF ₆	985	n.a.	n.a.	1209
7 [RuCl(FO)(bipy)(PPh ₃)]	600	529	564	1235

*Sobreposição, n.a. Não se aplica

A partir dos dados ilustrados na TABELA 3. 9 pôde-se constatar que todos os complexos apresentam processo de oxidação irreversível $\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \text{Ru}^{\text{III}}$ na faixa de 840-1210 mV, exceto o complexo **7**, o qual apresentou processo redox *quasi*-reversível em 564 mV. Em todos os casos, após a substituição de um ou dois ligantes cloro pelo ligante ácido fólico houve aumento da acidez do centro metálico, já esperado pelo fato dos complexos formados terem apresentados sinais mais desblindados dos átomos de fósforo nos espectros de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, quando comparados aos seus respectivos precursores. Uma onda relativa ao processo de oxidação do ácido fólico coordenado foi observado, entre 1130-1238 mV, menor potencial quando comparado a sua forma não coordenada (1300 mV).

3.1.8 - Conclusões parciais

Na literatura existe um único complexo de rutênio coordenado ao ácido fólico reportado, *cis*-[Ru(FO)(bipy)₂]PF₆ (SCHWEDERSKI, & KAIM, 1992), onde os autores caracterizam o complexo obtido por análise elementar, espectroscopia na região do UV-Visível e voltametria cíclica. Outras dois trabalhos (HAMED et. al, 2009 e ABD EL-WAHED et al., 2008) descreveram a síntese de complexos de metais da primeira série de transição coordenados ao ácido fólico e foram caracterizados utilizando técnicas de infravermelho e termoanalíticas, inferindo que ocorre a coordenação pelos dois íons carboxilatos, formando binucleares em todos os casos.

Neste trabalho, a partir dos dados de caracterização dos complexos obtidos observou-se duas formas diferentes de disposição eletrônica (ceto/enólica) do anel pterínico, além de existir um desfavorecimento da coordenação pelas carboxilas, devido a fortes ligações de hidrogênio intra e intermoleculares. Além disso, foi possível identificar diferentes modos de coordenação do ácido fólico, ligando-se de forma bi e tridentada e formando anéis quelatos de cinco membros em ambos os casos, mais estável para formação de complexos metálicos quando comparados a anéis quelatos de 3 e 4 membros.

3.2 - Síntese e caracterização dos Complexos de Rutênio(II) Coordenados aos Ligantes dpqQX, dppz, dpq e ácido picolínico (Série II)

As sínteses foram realizadas utilizando técnicas Schlenk sob atmosfera de argônio. Os ligantes dpq, dppz e dpqQX foram sintetizados e gentilmente cedidos pelo grupo do Prof. Dr. Fábio da Silva Miranda (DQ-UFF). Os novos complexos (8-16) foram caracterizados por variadas técnicas espectroscópicas. Ensaio biológicos em células tumorais e não tumorais foram realizados e serão discutidos em capítulo apropriado, juntamente com estudos de interações com o DNA, realizados por titulação espectrofotométrica (UV-Vis), viscosidade e microscopia de força atômica.

Todos os complexos (8-16) foram sintetizados via reações de substituição de uma trifenilfosfina dos complexos precursores $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ e $[\text{Ru}(\text{dppb})\text{PPh}_3]$ pelos ligantes planares, derivados fenantrolínicos dpq, dppz e dpqQX. Posteriormente, dois ligantes cloro foram substituídos pelo íon picolinato, em CH_3OH , na presença do NH_4PF_6 . A **FIGURA 3. 34** ilustra o esquema simplificado das rotas de síntese utilizadas.

Os ligantes dpq, dppz e dpqQX formam complexos, preferencialmente ligando-se de forma bidentada, pelos nitrogênios fenantrolínicos, os quais apresentam estrutura rígida, planar e de alta conjugação eletrônica (LANCASTER et al., 2010). Diversos complexos de Ru(II) coordenados à derivados fenazínicos e quinaxolínicos, têm sido estudados como potenciais intercaladores do DNA interagindo com as base nucleotídeas, por interações π - π (π -stacking) (TODD & LIPPARD, 2009; GILL & THOMAS, 2011; AROCKIASAMY et al., 2009; NIYAZI et al., 2012). Neste intuito, objetivando sintetizar novos complexos com potenciais atividades biológicas, a proposta desta etapa do trabalho foi a síntese e caracterização de novos complexos fosfínicos de rutênio(II) com os ligantes dpqQX, dppz e dpq e estudar suas citotoxicidades em diversas linhagens celulares de câncer.

A primeira letra no prefixo *ct* na fórmula do complexo contendo o ligante carbonilo (11) refere-se à posição (*cis* ou *trans*) do ligante cloro ao átomo de fósforo, e a segunda letra refere-se à posição do ligante carbonilo, ao mesmo átomo de fósforo. Para os outros compostos, *cis* e *trans* referem-se à posição geométrica

entre os átomos de cloro, um em relação ao outro. Os processos de isomerização foram acompanhados por RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e/ou voltametria cíclica, durante as reações.

Os complexos coordenados ao ligante dpqQX *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{dpqQX})]$ (8) e *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{dpqQX})]$ (10) foram obtidos a partir dos precursores $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{PPh}_3)]$ e $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, respectivamente. O complexo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{dpQX})]$ (9) foi obtido a partir de seu isômero *trans* (8), após isomerização em solução de diclorometano, sob refluxo. O complexo *c,t*- $[\text{RuCl}(\text{CO})(\text{dppb})(\text{dpQX})]\text{PF}_6$ (11) foi obtido a partir do composto (9), previamente sintetizado a partir da coordenação de uma molécula de monóxido de carbono, gerado pela desidratação de ácido fórmico, com o ácido sulfúrico concentrado.

O complexo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{dppz})]$ (12) foi obtido a partir da mistura do ligante dppz e $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{PPh}_3)]$, em diclorometano, sob refluxo. Os complexos $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{dpqQX})]\text{PF}_6$ (13), $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{dppz})]\text{PF}_6$ (14) e $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{dpq})]\text{PF}_6$ (15) foram sintetizados a partir da reação dos precursores (9), e (13), respectivamente, com ácido picolínico e do sal NH_4PF_6 , em metanol sob refluxo, por aproximadamente 24 h. A formação dos produtos desejados em todos os casos foram acompanhados por RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

A **FIGURA 3. 34** ilustra as principais etapas reacionais realizadas na obtenção dos complexos da série II.

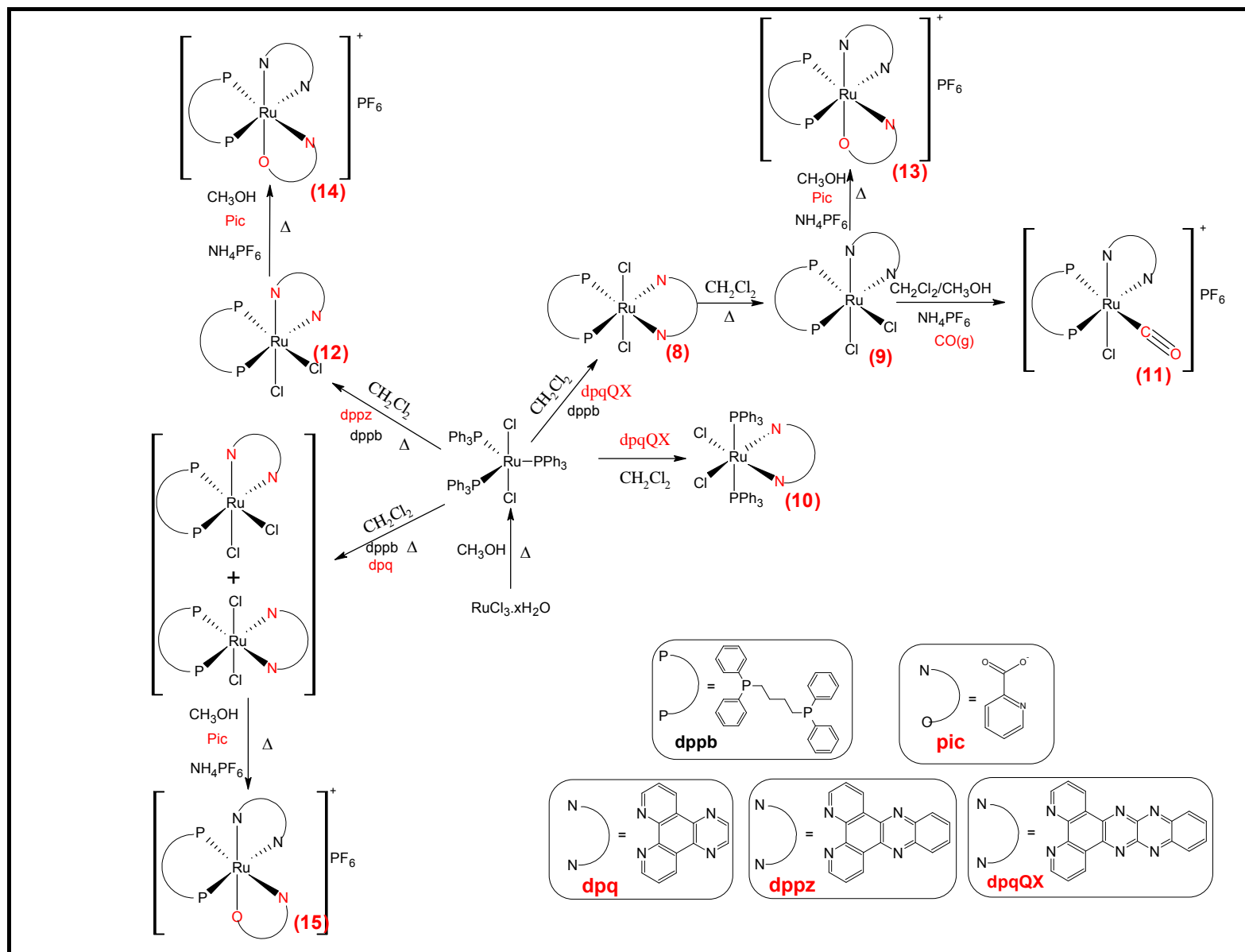


FIGURA 3. 34 - Rota sintética geral utilizada para obtenção dos complexos 8-15.

O propósito da síntese dessa classe de compostos é que já existem estudos prévios relatando a potencial atividade biológica de complexos de rutênio com estes ligantes devido ao fato de favorecerem a intercalação com o DNA. As estruturas dos complexos foram propostas por técnicas espectroscópicas usuais. A presença de geometrias *cis* ou *trans* foram confirmadas pelas técnicas de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e voltametria cíclica e de pulso diferencial.

3.2.1 - Análise Elementar e condutância molar

Os valores das análises elementares dos compostos estão dispostos na **TABELA 3. 10**, Erro! Fonte de referência não encontrada. e estão condizentes com as fórmulas propostas. Nesta série foram observadas moléculas de hidratação dos solventes utilizados durante suas sínteses, as quais foram observadas nos espectros vibracionais na região do IV ou nos espectros de RMN ^1H .

TABELA 3. 10. Dados de análise elementar e de condutância molar obtidos para os complexos da série II (8-15).

Complexo	% C Exp (Calc)*	% H Exp (Calc)*	% N Exp (Calc)*	Cond ^a . ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)
8 <i>trans</i> -[RuCl ₂ (dppb)(dpqQX)].0,33CH ₂ Cl ₂	60,50 (60,40)	4,27 (4,06)	8,80 (8,74)	2,1
9 <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppb)(dpqQX)].0,33CH ₂ Cl ₂	60,50 (60,40)	4,33 (4,06)	8,33 (8,74)	2,1
10 <i>trans</i> -[RuCl ₂ (PPh ₃) ₂ (dpqQX)] 0.67CH ₂ Cl ₂	62,39 (62,58)	3,71 (3,83)	7,65 (7,73)	1,9
11 <i>c,t</i> -[RuClCO(dppb)(dpqQX)]PF ₆ CH ₂ Cl ₂	51,88 (51,98)	3,74 (3,49)	7,29 (7,27)	21,6
12 <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppb)(dppz)].1H ₂ O	61,49 (61,47)	4,68 (4,49)	6,49 (6,23)	2,5
13 [Ru(pic)(dppb)(dpqQX)]PF ₆ .2H ₂ O	54,61 (54,83)	3,83 (4,09)	8,99 (8,29)	31,5
14 [Ru(pic)(dppb)(dppz)]PF ₆	54,64 (54,79)	3,85 (3,82)	6,49 (6,03)	47,5
15 [Ru(pic)(dppb)(dpq)]PF ₆	56,10 (56,14)	4,07 (3,93)	6,64 (6,82)	29,7

*Exp = Valor experimental; Calc = Valor calculado. ^adiclorometano.

3.2.2 - Caracterização espectroscópica dos complexos

Os espectros de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos complexos 9 e 11-15 apresentam típico sistema de acoplamento de spins AX, com deslocamento químico em 43,5 (d); 30,8 (d), para o complexo (8); 36,9 (d); 7,9 (d) ppm, para o complexo (11) $^2J_{\text{P-P}} \cong 34$ Hz, indicando a não equivalência magnética dos átomos de fósforo. Os complexos 14-16 apresentaram um par de dupletos, na faixa 42-39 ppm e 41-37 ppm, com $^2J_{\text{P-P}} \cong 34$ Hz. Para os complexos 8 e 10 apresentam único simpleto com 32,6 e 22,6 ppm, respectivamente.

Na técnica de voltametria cíclica são definidos três tipos de processos: reversível, quase-reversível e irreversível. A FIGURA 3. 35 dispõe os principais parâmetros extraídos de um voltamograma cíclico em processos quasi-reversíveis. As correntes de pico anódico (I_{pa}) e catódico (I_{pc}), são determinadas pelas extrapolações de suas respectivas linhas base até os interceptos das alturas máximas das correntes. Os potenciais de pico anódico (E_{pa}) e catódico (E_{pc}) são determinados pelas projeções verticais dos máximos de corrente sobre o eixo dos potenciais. O potencial formal de meia onda é calculado pela média aritmética simples entre os valores de potencial de pico anódico e catódico (KISSINGER & HELNEMAN, 1983).

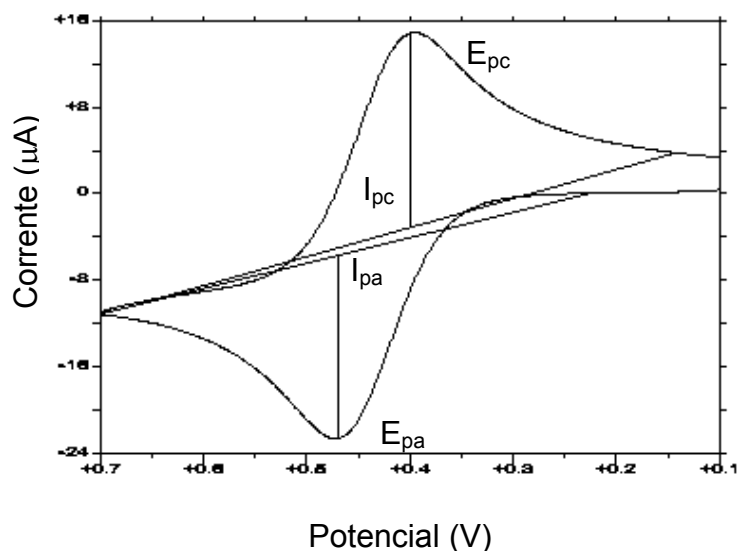


FIGURA 3. 35 - Principais parâmetros eletroquímicos em um voltamograma cíclico, adaptado de KISSINGER & HELNEMAN, 1983.

Os potenciais de oxidação dos compostos variaram de 650 a 1860 mV. Os processos observados são *quasi-reversíveis* para os complexos 8-10 e 12, enquanto os complexos 11 e 13 apresentaram processos irreversíveis de oxidação

em 1860 e 1408 mV, respectivamente. Os complexos 14 e 15 mostraram-se *quasi*-reversíveis com potenciais redox de 1350 e 1334, respectivamente (**TABELA 3. 11**, **FIGURA 3. 36** e **FIGURA 3. 37**).

O potencial de oxidação dos complexos obtidos nesta série aumentam consideravelmente em relação aos precursores utilizados, devido à diminuição da densidade eletrônica do centro metálico, após a troca dos ligantes cloro, σ/π -doador pelo íon picolinato, um ligante π -receptor, empobrecendo eletronicamente o centro metálico (Ru(II)), necessitando de uma maior potencial para a oxidação do mesmo.

Os complexos 8-10 e 12 não são eletrólitos em solução de diclorometano, mas os complexos 11, 13-15 apresentaram condutividade, condizente com eletrólitos 1:1.

TABELA 3. 11 - Dados eletroquímicos (mV), RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, δ (ppm) e $^2J_{p-p}$ (Hz) e de condutividade molar (Λ) para os complexos sintetizados da série II.

	$E_{1/2}$	E_{ox}	E_{red}	$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	$^2J_{p-p}$	Cond. molar
8	640	720	560	32,6	-	2,1
9	760	823	688	43,5 (d) e 30,8 (d)	33,8	2,7
10	550	650	442	22,6	-	1,8
11	-	1860 ^b	-	36,9 (d) e 7,9 (d)	30,0	21,6
12	729	842	616	43,2 (d) e 30,4 (d)	34,0	2,5
13	-	1408 ^b	-	39,1 (d) e 38,5 (d)	34,0	31,5
14	1350	1360	1340	38,3 (d) e 37,4 (d)	33,4	47,5
15	1334	1448	1221	42,2 (d) e 41,3 (d)	34,0	29,7

^a Taxa de varredura: 100 mV.s⁻¹, em CH₂Cl₂ vs. Ag/AgCl

^b E_{ox} (irreversível), em CH₃CN vs. Ag/AgCl

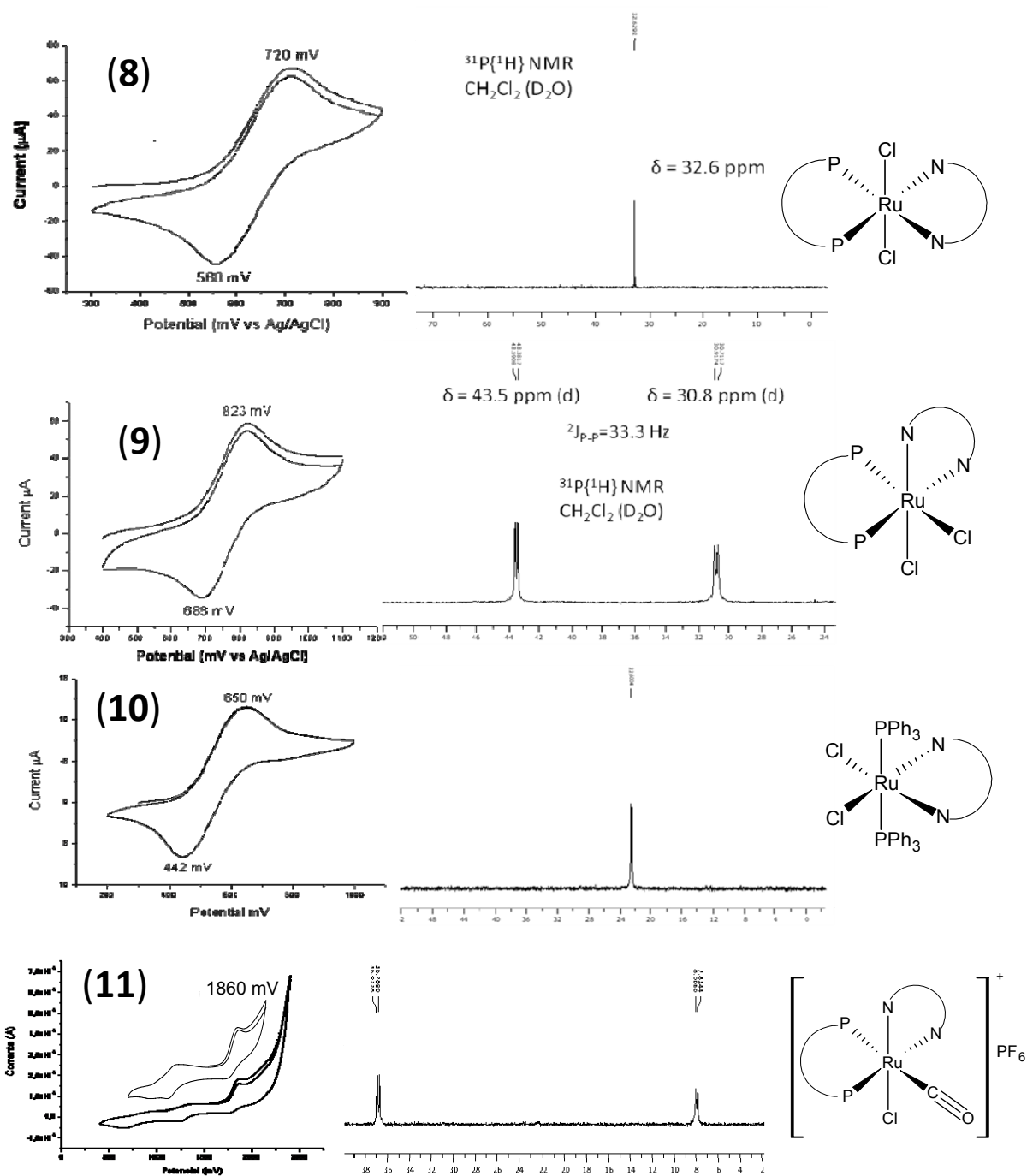


FIGURA 3. 36 - Espectros de Ressonância Magnética Nuclear $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$ e voltametria cíclica para os compostos 8-11, em CH_2Cl_2 .

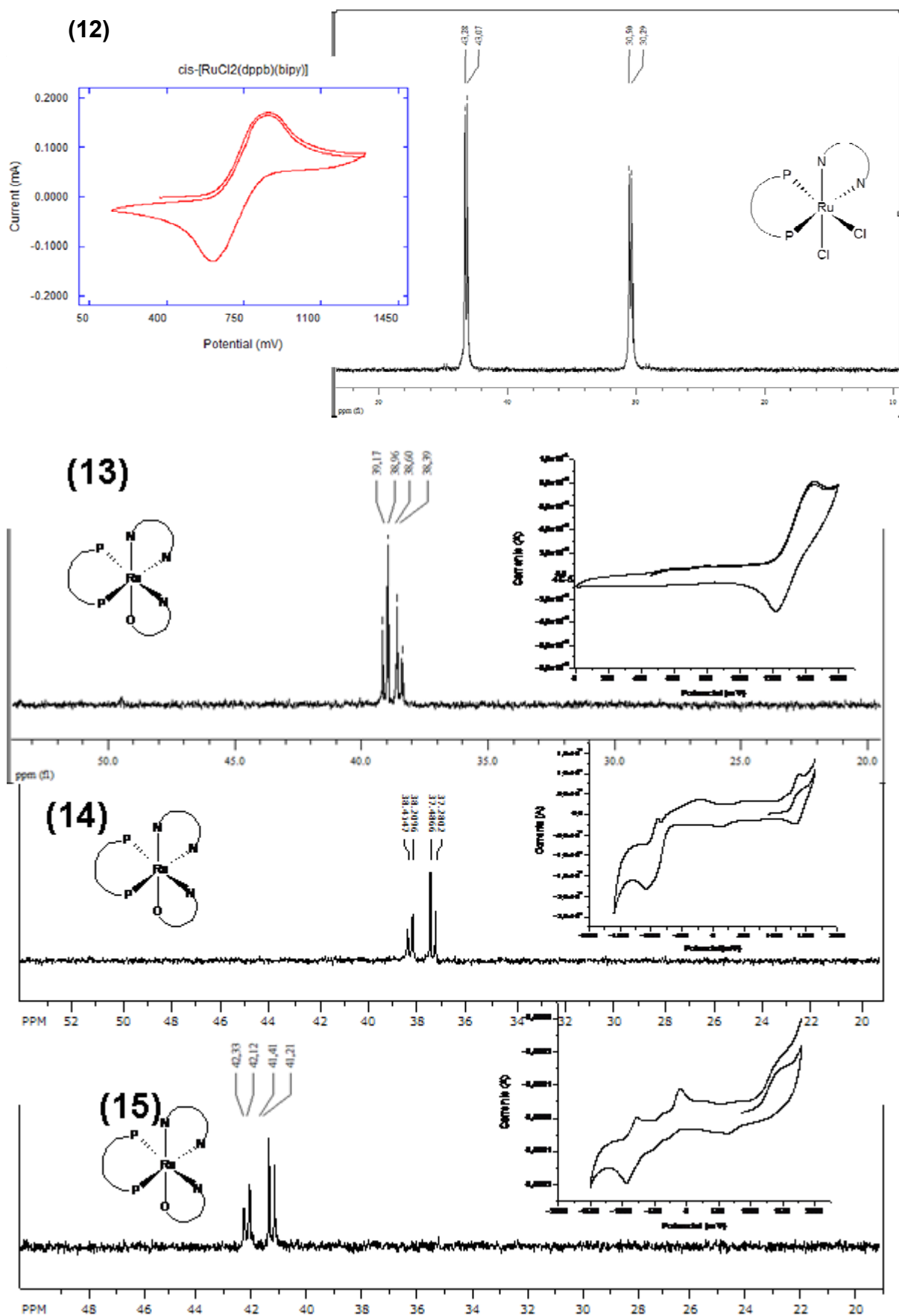


FIGURA 3. 37 - Espectros de Ressonância Magnética Nuclear $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$, dos complexos 12, 14-16, em CH_2Cl_2 .

Os espectros apresentados na FIGURA 3. 37 referem-se aos complexos 13-15 e apresentam um único par de dupletos, provenientes dos dois átomos de fósforos magneticamente distintos (vizinhanças distintas). Neste caso, dois átomos de fósforo estão *trans* à dois átomos de nitrogênio de derivados piridínicos, coerente com os valores próximos de deslocamentos químicos observados. Os heptetos em aproximadamente -145 ppm são referentes ao contra-íon PF_6^- , condizente com valores de condutividade observados experimentalmente (TABELA 3. 11).

Analisando os espectros vibracionais na região do infravermelho dos complexos desta série pôde-se confirmar a presença dos ligantes N-heterocíclicos dpqQX, dppz e dpq coordenados ao centro metálico, a partir da presença de bandas atribuídas ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$, existente na região entre $1500\text{-}1300\text{ cm}^{-1}$ no ligante polipiridínico livre observadas nos diferentes complexos em região de maior energia.

Nos complexos 13-15, do tipo $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{NN})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, onde NN = dpqQX, dppz, dpq, as bandas correspondentes ao estiramento $\nu_{\text{ass}}(\text{COO})$ foram observadas em 1659 , 1655 e 1668 cm^{-1} respectivamente; e em 1639 , 1643 e 1639 cm^{-1} relativas ao estiramento $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$. No ligante ácido picolínico essas bandas foram observadas em 1654 e 1608 cm^{-1} , respectivamente. Em geral, os espectros destes complexos mostram-se similares aos dos complexos precursores 9, 12 e 13.

Nos complexos 11, 13-15 foi também possível confirmar a presença de bandas correspondentes ao contra-íon PF_6^- , estiramento de alta intensidade em torno de 840 e deformação angular em torno de 557 cm^{-1} (NAKAMOTO, 1997).

A atribuição dos estiramentos na região de baixa frequência foi realizada pela semelhança aos complexos anteriormente estudados em nosso grupo de pesquisas (QUEIROZ et al., 1998; SANTIAGO, 2004, LIMA, 2010). Duas bandas relacionadas aos estiramentos $\nu_{\text{Ru-P}}$ foram observadas na faixa de $521\text{-}503\text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{Ru-N}}$ observadas em 430 cm^{-1} e $\nu_{\text{Ru-O}_{\text{pic}}}$ na faixa $446\text{-}469\text{ cm}^{-1}$ (vide TABELA 3. 12).

TABELA 3. 12 - Atribuição dos principais estiramentos observados (IV) para os complexos 8-16.

complexo	8	9	10	11	12	13	14	15
$\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$	3051	3053	3053	3060	3051	3058	3059	3059
$\nu(\text{C-H})_{\text{alif}}$	2920, 2989	2923, 2853	n.a.	2927, 2851	2914, 2856	2925, 2852	2924, 2856	2926, 2858
$\nu_{\text{ass}}(\text{COO})_{\text{pic}}$	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	1659	1655	1668
$\nu_{\text{sim}}(\text{COO})_{\text{pic}}$	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	1639	1643	1639
$\nu(\text{C}=\text{N})$ + $\nu(\text{C}=\text{C})$ + $\delta(\text{C-H})$	1587, 1542, 1494, 1434, 1417, 1383, 1349, 1315	1588, 1542, 1496, 1469, 1434, 1418, 1384, 1350, 1312	1481, 1434, 1419, 1384, 1346, 1309	1587, 1542, 1500, 1471, 1436, 1422, 1397, 1386, 1351	1585, 1571, 1542, 1488, 1432, 1417, 1357	1542, 1496, 1434, 1417, 1398, 1384, 1349, 1311	1487, 1435, 1416, 1358, 1342	1541, 1497, 1435, 1418, 1398, 1385, 1348, 1311
$\nu(\text{P-C})_{\text{arom}}$ + $\delta(\text{C}=\text{N})$	1114, 1090	1116, 1092	1112, 1090	1116, 1090	1114, 1092,	1115, 1092	1094	1115, 1092
$\nu(\text{P-F})$	n.a.	n.a.	n.a.	844	n.a.	842	845	843
$\gamma_{\text{(anel arom)}}$	699	697	697	697	698	699	698	698
$\delta(\text{P-F})$	n.a.	n.a.	n.a.	558	n.a.	557	557	557
$\nu(\text{Ru-P})$	508	507	518	507	520, 504	508	521, 503	509
$\nu(\text{Ru-N})$	425	419	430	427	432, 425	429	436, 417	430
$\nu(\text{Ru-Cl})$	317	302, 280	318	320	315, 274	n.a.	n.a.	n.a.
$\nu(\text{Ru-O})$	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	469	463	446
νCO	n.a.	n.a.	n.a.	1996	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

n.a. Não se aplica

Os espectros eletrônicos na região do ultravioleta-visível obtidos para os complexos 8-11 (a), 12 e 13 (b) e 14-16 (c) - série II estão ilustrados na FIGURA 3. 38.

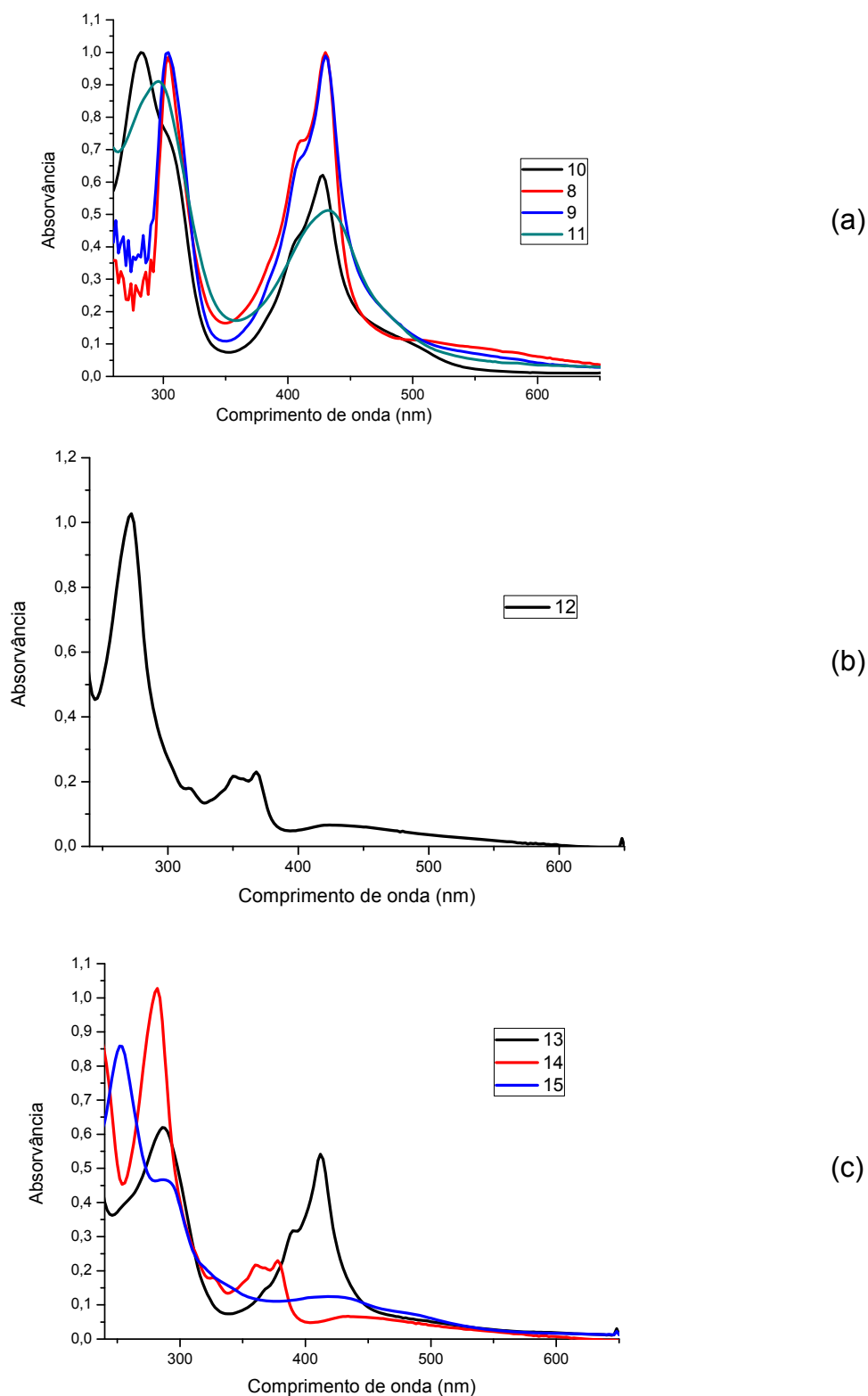


FIGURA 3. 38 - Espectros eletrônicos obtidos em diclorometano para os complexos 8-11 (a), 12 (b) e 13-15 (c).

Em geral, os espectros apresentam misturas de bandas na região do ultra-violeta, próximo a 300 nm, atribuídas às transições intra-ligante dos ligantes dppb, dpqQX, dpq, dppz e pic – $n-\pi^*$ e $\pi-\pi^*$ (bandas observadas na região de

absorção de solventes, próximo a 250 nm, foram desconsideradas nesta discussão). Uma banda larga, apresentando em alguns casos um “ombro” foi observada na região de 430 nm e atribuída a TCML e transições π - π^* do ligante dpqQX, dppz e dpq, transição atribuída para ao grupo quinoxalina (BATISTA et al., 2001; MIRANDA et al., 2008). Os valores de absorvância e seus respectivos valores de absortividade molar encontram-se resumidos na

TABELA 3. 13.

TABELA 3. 13 - Valores de absorvância (A) e absortividade molar (ϵ) para os complexos série II.

	UV-Vis (CH ₂ Cl ₂ , 10 ⁻⁵ M) λ /nm (ϵ /M ⁻¹ cm ⁻¹)	π - π^* (intra-ligante) (P-P e N-N)	π - π^* (intra-ligante N-N) + MLCT Ru π → π N-N Ru π → π P-P	π - π^* MLCT Ru π → π N-N
8	<i>trans</i> -[RuCl ₂ (dpqpb)(dpqQX)]	302 (2,61 x 10 ⁴)	430 (4,49 x 10 ³)	410 (3,41 x 10 ³)
9	<i>cis</i> -[RuCl ₂ (dpqQX)(dppb)]	304 (4,54 x 10 ⁴)	430 (2,97 x 10 ³)	410 (3,97 x 10 ³)
10	<i>trans</i> -[RuCl ₂ (PPh ₃) ₂ (dpqQX)]	296 (2,21x10 ⁴)	432 (2,12 x 10 ³)	n.o.
11	<i>ct</i> -[RuCl(CO)(dppb)(dpqQX)]PF ₆	298 (3,14 x 10 ⁴),	432 (1,79 x 10 ⁴).	n.o.
12	<i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppb)(dppz)]	272 (1,03 x 10 ⁴)	350 (2,17x10 ³) 368 (2,30x10 ³)	426 (6,06x10 ²)
13	[Ru(pic)(dppb)(dpqQX)]PF ₆	286 (8,20x10 ³)	390 ombro (3,17x10 ³)	412 (5,42x10 ³)
14	[Ru(pic)(dppb)(dppz)]PF ₆	286 (2,44x10 ⁴)	326 ombro (6,92x10 ³) 362 (7,28x10 ³)	440 (2,53x10 ³)
15	[Ru(pic)(dppb)(dpq)]PF ₆	254 (5,36x10 ⁴)	288 (2,91x10 ⁴)	424 (7,75x10 ³)

n.o. não observado

Os espectros de massa (ESI-Q-TOF) obtidos para os complexos da série II apresentaram picos múltiplos de espécies, mono e dicarregado, condizentes com a perda de um ou dois cloretos, para os complexos 8-10 e perda de um ligante carbonila (11). Os espectros apresentaram massas condizentes com as estruturas previamente propostas pelos métodos espectroscópicos discutidos até aqui. Os fragmentos observados de suas massas encontram-se discriminadas na **TABELA 3. 14 (FIGURA 3. 39)**.

TABELA 3. 14 - Fragmentos iônicos obtidos por espectrometria de massa ESI-Q-TOF para os complexos 8-11 em solução de metanol anidro.

	$[M - Cl]^+$	$[M - Cl]^+$	$[M - 2HCl]^{2+}$	$[M - 2HCl]^{2+}$	$[M - CO]^+$	$[M - CO]^+$
	(Da)	(Da)	(Da)	(Da)	(Da)	(Da)
	Exp	Teórico	Exp	Exp	Exp	Teórico
8	897,137	897,138	430,076	430,076	-	-
9	897,137	897,136	430,076	430,076	-	-
10	995.152	995.158	480.092	480.092	-	-
11	-	-	-	-	897,138	897,138
12	845,137	845,130	404,073	404,075	-	-

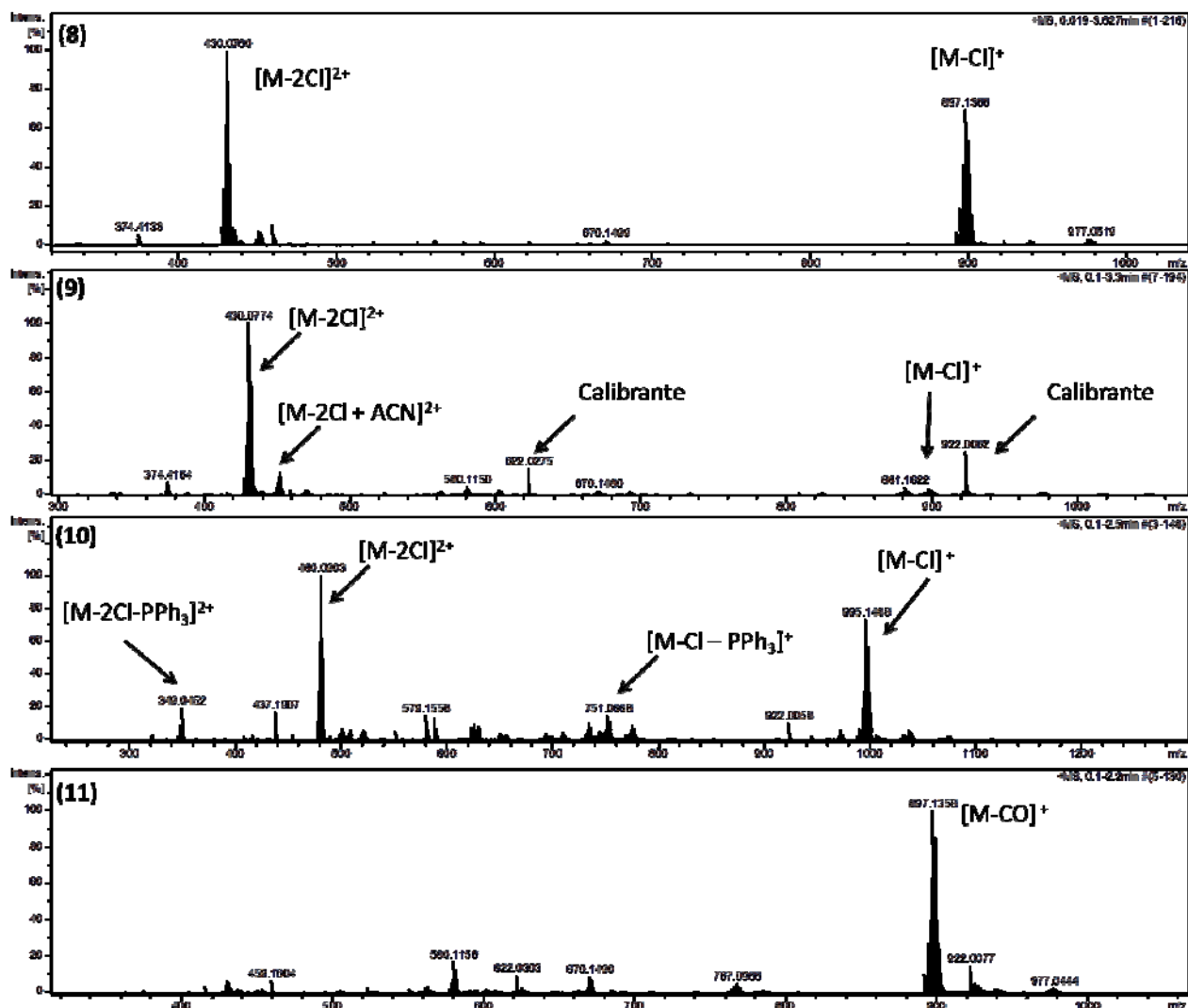


FIGURA 3. 39.- Espectro de massa ESI-Q-TOF/MS no modo íon positivo dos complexos, em metanol anidro.

Em geral, para esta classe de compostos, foram observados complexos intermediários coordenados à acetonitrila $[M-Cl^- + ACN]^+$ e ao ácido fórmico $[M-Cl^- + HCO_2H]^+$, utilizados na etapa de preparo de amostras para infusão direta onde foi utilizada solução 1% ácido fórmico em acetonitrila, grau de pureza HPLC. Apesar disso, nos dois casos foram observados pio íon molecular $[M-Cl]^+$ em 845,137 Da e 795,120, respectivamente, condizentes com o fragmento obtido experimentalmente (FIGURA 3. 40).

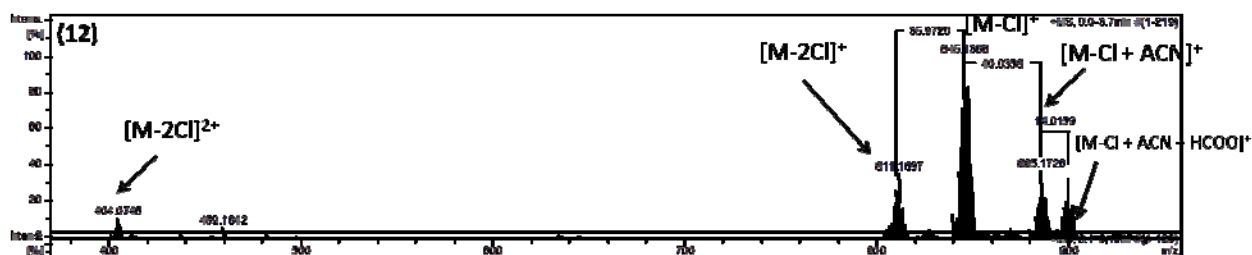


FIGURA 3. 40 - Espectro de massa ESI-Q-TOF/MS no modo íon positivo do complexo 12, em metanol anidro e acetonitrila (9:1), e suas respectivas perdas de massa e interações com solventes.

Para os complexos 10 e 14 foram obtidos monocristais, após recristalização em diclorometano/etanol (10:1), sendo possível confirmar as estruturas propostas para os complexos, após refinamento dos dados cristalográficos. Na **FIGURA 3. 41** e **FIGURA 3. 42** estão ilustradas as representações ORTEP das estruturas cristalográficas e suas principais interações intermoleculares apresentadas no estado sólido.

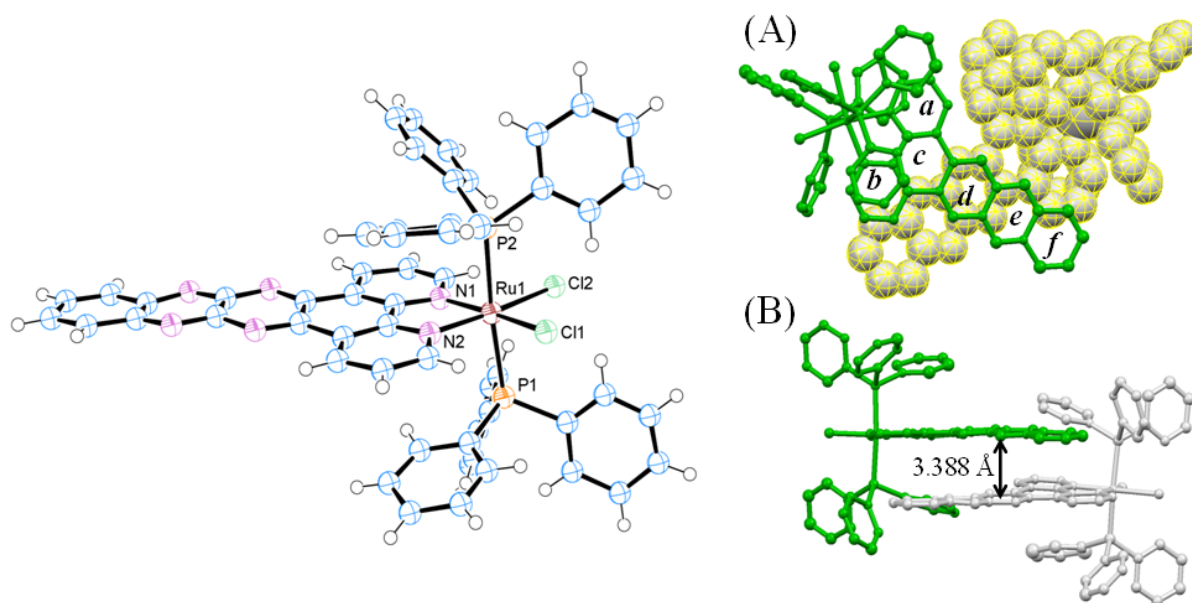


FIGURA 3. 41 - Representação ORTEP, com elipsóides térmicas com 50% de probabilidade. Interações π - π e principais interações intermoleculares apresentadas no empacotamento cristalino para o complexo $\text{trans-}[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{dpqQX})]$ (10).

A coordenação do ligante dpqQX na forma bidentada pela região fenantrolínica, conforme representado na **FIGURA 3. 41**, foi confirmada pelos dados obtidos por difração de raios X de monocristal do complexo $\text{trans-}[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{dpqQX})]$ (10), (**TABELA 3. 15**).

A coordenação do íon picolinato na forma bidentada pelo nitrogênio piridínico e o oxigênio do íon carboxilato, conforme representado na **FIGURA 3. 42**,

foi confirmada pelos dados obtidos por difração de raios X de monocristal do complexo $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{dppz})]\text{PF}_6$ (14), (**TABELA 3. 15**).

O complexo 15 apresentou duas moléculas de solvente por molécula, onde o hidrogênio de uma molécula de água efetua ligação de hidrogênio com a carbonila do íon picolinato coordenado ao rutênio. São observados também interações π - π entre os anéis fenila (dppb) e do íon picolinato, conforme ilustrado na **FIGURA 3. 42**.

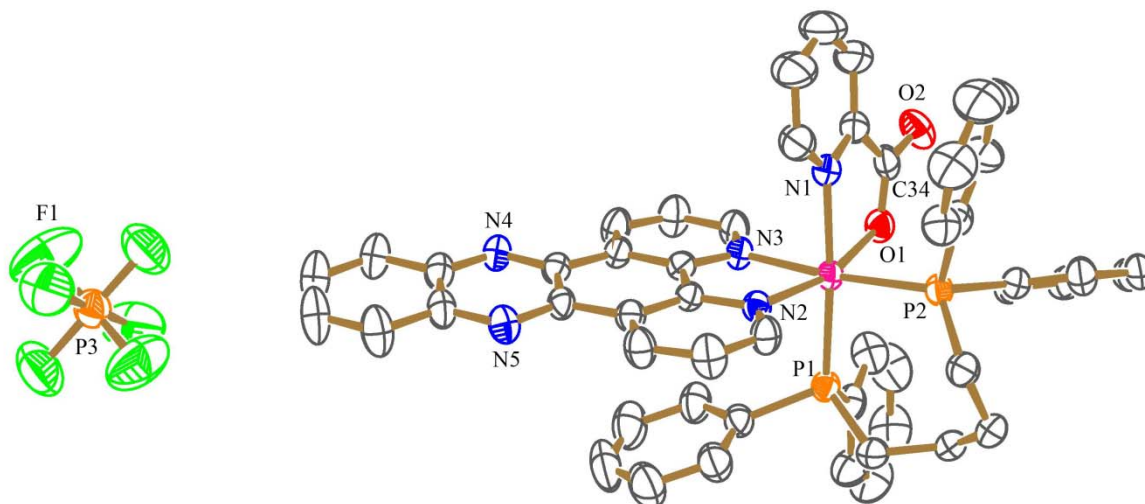


FIGURA 3. 42 - Representação ORTEP para o complexo $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{dppz})]\text{PF}_6$ (15), com elipsóides térmicas com 50% de probabilidade. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor clareza.

TABELA 3. 15 - Dados cristalográficos dos complexos *trans*-[RuCl₂(PPh₃)₂(dpqQX)] (10) e [Ru(pic)(dppb)(dppz)]PF₆ (14).

	<i>trans</i> -[RuCl ₂ (PPh ₃) ₂ (dpqQX)] (10)	[Ru(pic)(dppz)(dppb)]PF ₆ (14)
Fórmula empírica	C ₁₃₀ H ₁₂₀ Cl ₄ N ₁₂ P ₄ Ru ₂ . ¹ / ₂ .H ₂ O	C ₅₂ H ₄₂ F ₆ N ₅ O ₂ P ₃ Ru.H ₂ O.CH ₂ Cl ₂
Massa Molar	2326.20	1179.83
Temperatura (K)	293(2)	296(2)
λ (Å)	0.71073 Å	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	C ₂ /C	P2 ₁ /C
Dimensão da cela unitária	a = 28.8594(11) Å b = 35.335(3) Å c = 25.4756(15) Å α = γ = 90.00° β = 122.209 (3)°	a = 18.7582(3) Å b = 20.3117(4) Å c = 15.5868(3) Å α = γ = 90.00° β = 114.1510(10)°.
Volume (Å ³)	21981(2)	5418.92(17)
Z	8	4
Densidade (calc) Mg/m ³	1.406 Mg/m ³	1.446 Mg/m ³
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0.490 mm ⁻¹	0.544 mm ⁻¹
F(000)	9632	2400
Tamanho do cristal (mm ³)	0.17 x 0.09 x 0.06	0.64 x 0.24 x 0.23
Limite de θ para coleta de dados (°)	2.98 to 25.00°.	1.56 a 25.11°.
Razão de h, k, l	0<=h<=34, 0<=k<=42, -30<=l<=25	-22<=h<=22, -19<=k<=24, -18<=l<=18
Reflexões coletadas	17822	34112
Reflexões independentes	17822 [R(int) = 0.0000]	9618 [R(int) = 0.0225]
Coleta até θ = 26,71°	92.0 %	99.3 %
Correção por absorção	Gaussian	Semi-empírica from equivalents
Max. e min. transmissão	0.9307 e 0.7782	0.8851 e 0.7222
Método de refinamento	Matriz de mínimos quadrados em F ²	Matriz de mínimos quadrados em F ²
Dados/restrições/Parâmetros	17822 / 0 / 1192	9618 / 43 / 688
Goodness-of-fit on F ²	1.175	1.077
R1;	R1 = 0.2382,	R1 = 0.0476,
wR2 [I > 2σ (I)]	wR2 = 0.4686	wR2 = 0.1449
R1;	R1 = 0.3060,	R1 = 0.0576,
Wr2(Total)	wR2 = 0.5197	wR2 = 0.1549
Residual Max, min (e.Å ⁻³)	2.769 and -1.395 e.Å ⁻³	1.152 e -0.621

Os principais comprimentos e ângulos de ligação estão resumidos na (TABELA 3.17). Os átomos de fósforo encontram-se transpostionados para o complexo 10 e em *cis* para o complexo 14.

A geometria observada para o complexo 14 foi de um octaedro distorcido devido aos ligantes dppz e dppb coordenados na forma bidentada. Os comprimentos de ligação Ru-Cl (2,311 Å e 2,380 Å) são menores quando comparados às distâncias de ligação obtidas para complexo análogo, em seu estado de oxidação mais baixo, *cis*-[RuCl₂(dppb)(bipy)], (Ru-Cl 2,484 Å e 2,428 Å), corroborando com a diminuição do raio iônico da espécie Ru(III) comparada ao seu análogo Ru(II) (QUEIROZ et al., 1998).

No complexo 10 os átomos de nitrogênio do ligante dpqQX coordenados ao rutênio estão transpostionados aos dois ligantes cloro, enquanto no complexo 14, os nitrogênios coordenados do ligante dppz encontram-se transpostionados à um átomo de fósforo e ao oxigênio do íon picolinato.

Foram obtidos acidentalmente cristais adequados para difração de raios X do complexo *cis*-[RuCl₂(dppb)(dppz)]PF₆ (espécie oxidada do complexo 12), após tentativa, sem sucesso, de substituição do ligante cloro pelo ligante nitrosilo, gerado em solução de ácido nítrico e cobre metálico, conforme estrutura ilustrada na (FIGURA 3.43). Dados cristalográficos para o complexo *cis*-[RuCl₂(dppb)(dppz)]PF₆ encontram-se resumidos na **Tabela 3.16**.

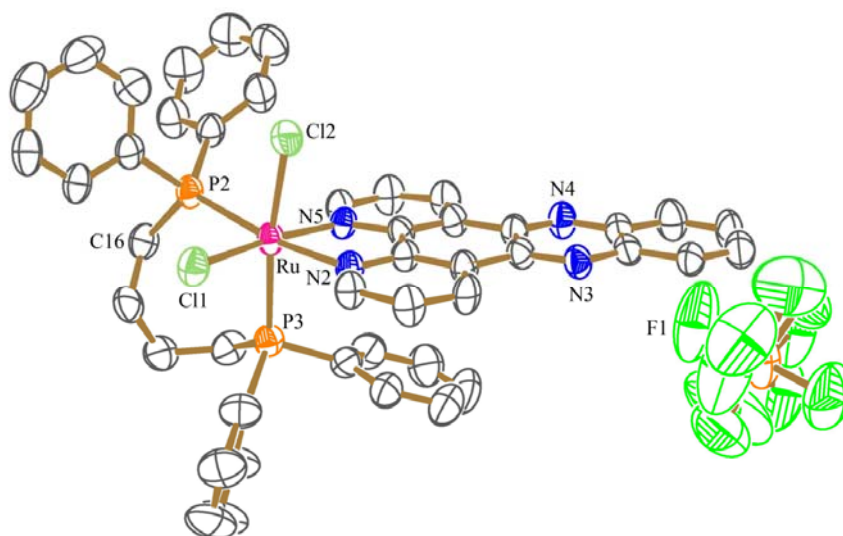


FIGURA 3. 43 - Representação ORTEP para o complexo *cis*-[RuCl₂(dppb)(dppz)]PF₆ (espécie oxidada do complexo 12), com elipsóides térmicos com 50% de probabilidade. Duas moléculas de H₂O foram omitidas para melhor clareza.

TABELA 3. 16 - Dados cristalográficos do complexo *cis*-[RuCl₂(dppb)(dppz)]PF₆ (12)

	<i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppb)(dppz)]PF ₆ (12)
Fórmula empírica	C ₄₉ H ₄₃ Cl ₂ F ₃ N ₅ O ₂ P ₃ Ru
Massa Molar	1023.76
Temperatura (K)	296(2)
λ (Å)	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Dimensão da cela unitária	a = 12.8574(7) Å b = 14.5447(8) Å c = 15.1430(8) Å α = 72.641(3)° β = 84.630(4)° γ = 63.969(4)°
Volume (Å ³)	2426.4(2)
Z	2
Densidade (calc) Mg/m ³	1.401 Mg/m ³
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0.583 mm ⁻¹
F(000)	1044
Tamanho do cristal (mm ³)	0.11 x 0.08 x 0.04
Limite de θ para coleta de dados (°)	1.76 to 25.39°.
Razão de h, k, l	-15<=h<=15, -17<=k<=17, -18<=l<=18
Reflexões coletadas	25656
Reflexões independentes	8619 [R(int) = 0.0591]
Coleta até θ = 26,71°	96.5 %
Método de refinamento	Matriz de mínimos quadrados em F ²
Dados/restrições/Parametros	8619 / 0 / 577
Goodness-of-fit on F ²	1.010
R1;	R1 = 0.0553,
wR2 [I > 2σ (I)]	wR2 = 0.1315
R1;	R1 = 0.0980,
Wr2(Total)	wR2 = 0.1553
Residual Max, min (e.Å-3)	0.849 and -0.520

A geometria observada para o complexo *cis*-[RuCl₂(dppb)(dppz)]PF₆ foi de um octaedro distorcido devido aos ligantes dppz e dppb coordenados na forma bidentada. Os comprimentos de ligação Ru-Cl (2,311 Å e 2,380 Å) são menores quando comparados às distancias de ligação obtidas para complexo análogo, em seu estado de oxidação mais baixo, *cis*-[RuCl₂(dppb)(bipy)], (Ru-Cl

2,484 Å e 2,428 Å), corroborando com a diminuição do raio iônico da espécie Ru(III) comparada ao seu análogo Ru(II) (QUEIROZ et al., 1998).

TABELA 3. 17 - Principais comprimentos e ângulos de ligação para os complexos *trans*-[RuCl₂(PPh₃)₂(dpqQX)] (10), [Ru(pic)(dppb)(dppz)]PF₆ (15) e *cis*-[RuCl₂(dppb)(dppz)]PF₆ (forma oxidada do complexo 13).

Distâncias e ângulos / (Å) ou (°)	<i>trans</i> -[RuCl ₂ (PPh ₃) ₂ (dpqQX)] (10)	[Ru(pic)(dppb)(dppz)]PF ₆ (14)	<i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppb)(dppz)]PF ₆
Ru-P1	2,393	2,359	2,444
Ru-P2	2,382	2,323	2,370
Ru-Cl1	2,432	n.a.	2,311
Ru-Cl2	2,443	n.a.	2,380
Ru-N1	2,035	2,087	2,084
Ru-N2	2,018	2,091	2,131
Ru-O1 _(pic)	n.a.	2,088	n.a.
Ru-N3 _(pic)	n.a.	2,125	n.a.
P1-Ru-P2	173,49	94,46	100,1
N1-Ru-N2	78,81	78,73	78,53
O1-Ru-N3 _(pic)	n.a.	77,54	n.a.
Cl1-Ru-Cl2	96,17	n.a.	91,45

n.a. Não se aplica

3.2.3 - Conclusões parciais

Nesta série foram sintetizados complexos fosfínicos de rutênio (8-15) coordenados aos ligantes dpqQX, dppz e dpq, em posições geométricas *cis* e *trans*, exceto para o complexo 12. Além disso, o ligante íon picolinato foi substituído por dois ligantes cloro obtendo, portanto, os complexos de fórmula geral [Ru(pic)(dppb)(NN)]PF₆, onde NN= dpqQX, dppz e dpq. Tais complexos foram caracterizados por variadas técnicas e elucidadas suas diferentes estruturas.

3.3 - Complexos de Rutênio coordenados aos ligantes 6-mercaptipurina, 2-mercaptipuridina e 8-aminoquinolina (série III)

Na literatura são encontrados diversos exemplos de complexos metálicos coordenados a ligantes derivados de mercaptopirimidínicos e mercaptopurínicos, análogos das nucleobases pirimidina e purina, devido ao fato de terem despertado a atenção de diversos grupos de pesquisa devido a suas potenciais propriedades farmacológicas encontradas *in vitro* (RAPER, 1996; RAPER, 1997; RAPER, 1994; LAKOMSKA et al., 2004; LOBANA et al., 2005.; DO NASCIMENTO et al., 2008 LAKOMSKA et al., 2009).

Os novos complexos (16-20) foram caracterizados por variadas técnicas espectroscópicas, e, em seguida, ensaios biológicos em células tumorais e não tumorais foram realizados e serão discutidos em capítulo apropriado.

Todos os complexos foram sintetizados por reações de substituição dos ligantes cloro do precursor *cis*-[RuCl₂(dppb)(bipy)] ou, nos casos dos precursores [RuCl₂(PPh₃)₃] e [RuCl₂PPh₃(dppb)], substituindo dois ligantes cloro e um ligante trifenilfosfina pelos ligantes estudados nesta série, exceto o ligante 8AQ, o qual foi obtido após substituição de apenas um ligante trifenilfosfina. A **FIGURA 3.44** ilustra o esquema simplificado das rotas de síntese utilizadas para a série III.

Os complexos coordenados ao ligante 6-mercaptipurina [Ru(6mp)(dppb)(bipy)] (16), [Ru(6MP)₂(dppb)]Cl₂ (17) e [Ru(6MP)₂(PPh₃)₂]Cl₂ (18) foram obtidos a partir dos precursores *cis*-[RuCl₂(dppb)(bipy)], [RuCl₂(dppb)(PPh₃)] e [RuCl₂(PPh₃)₃], respectivamente. Os complexos [Ru(2MP)₂(dppb)] (19) e *trans*-[RuCl₂(8AQ)(dppb)] (20) foram obtidos a partir do precursor fosfínico [RuCl₂(dppb)(PPh₃)]. Por recristalização foi possível separar os isômeros *trans* (18b) e *cis* (18a) do complexo [Ru(6MP)₂(PPh₃)₂]Cl₂ (18).

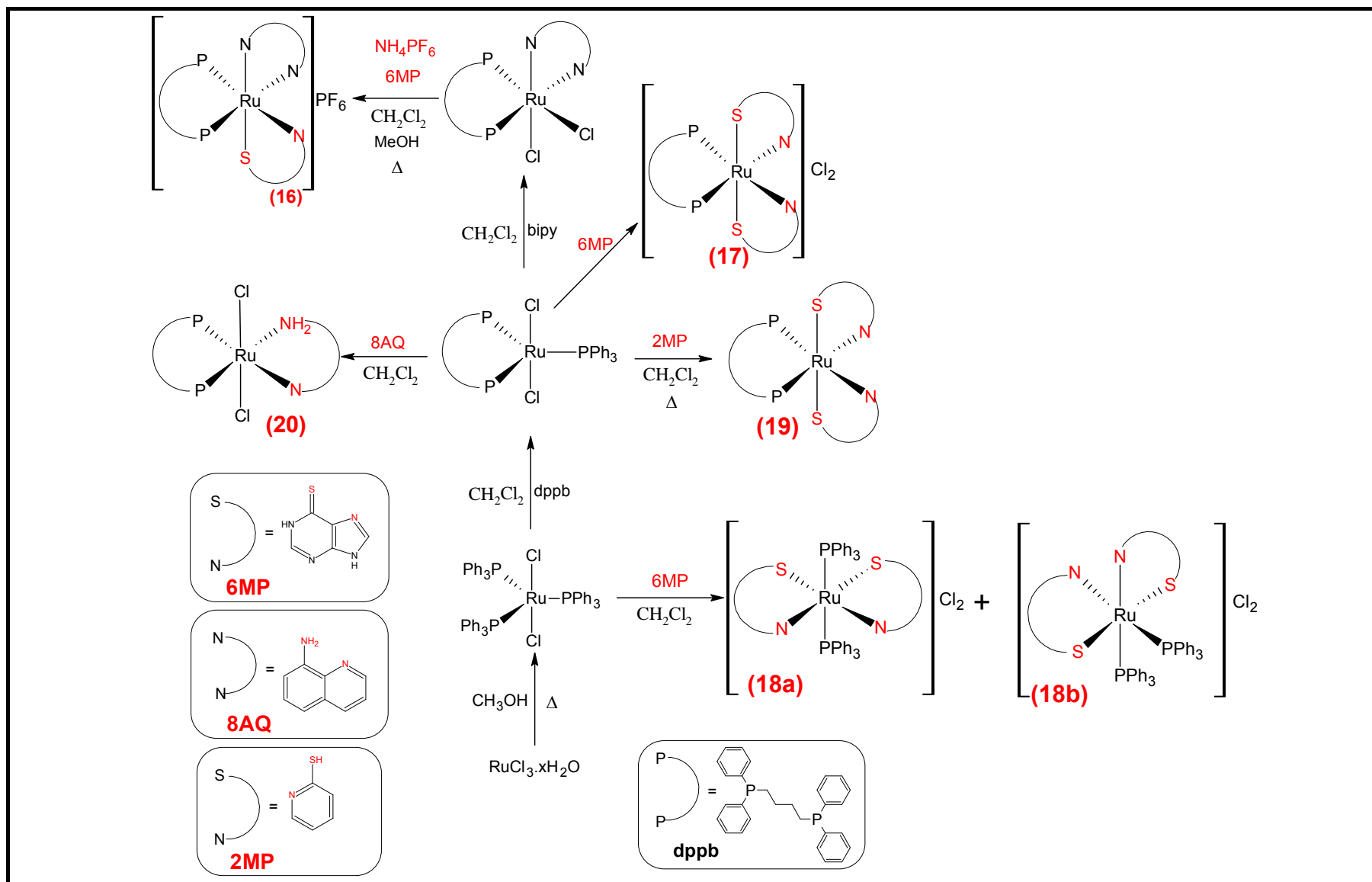


FIGURA 3. 44 - Rota sintética geral utilizada para obtenção dos complexos 17-21.

Os valores das análises elementares dos compostos da série III estão dispostos na **TABELA 3. 18**. Os valores encontrados são condizentes com os esperados. Todos os compostos desta série possuem moléculas de solvente em suas fórmulas, o que é de se esperar pelo fato desses ligantes apresentarem potenciais aceptores de hidrogênio em suas estruturas.

TABELA 3. 18 - Dados de análise elementar e de condutância molar obtidos para os complexos sintetizados da série III (16-20).

Complexo	% C Exp (Calc)*	% H Exp (Calc)*	% N Exp (Calc)*	% S Exp (Calc)*	Cond. ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)
16 [Ru(6MP)(dppb)(bipy)]PF ₆ .1CH ₂ Cl ₂	49,43 (49,63)	4,15 (3,88)	7,89 (7,89)	3,15 (3,01)	30,0 ^a
17 <i>cis</i> -[Ru(6HMP) ₂ (dppb)]Cl ₂ .1H ₂ O	49,15 (49,57)	4,09 (4,16)	12,36 (12,17)	6,73 (6,96)	133,3 ^b
18b <i>cis</i> -[Ru(6HMP) ₂ (PPh ₃) ₂]Cl ₂ .3H ₂ O	52,09 (52,47)	4,18 (4,02)	10,74 (10,64)	6,03 (6,09)	118,0 ^b
19 <i>cis</i> -[Ru(2MP) ₂ (dppb)]	61,03 (61,03)	5,28 (4,85)	3,49 (3,75)	7,72 (8,40)	2,7 ^a
20 <i>trans</i> -[RuCl ₂ (8AQ)(dppb)] 0,33H ₂ O	59,04 (59,36)	4,91 (4,94)	3,74 (3,74)	- -	2,1 ^a

^adiclorometano; ^bmetanol.

Pode-se inferir que a partir dos dados de condutividade os complexos 16-18 coordenados à 6 mercaptopurina são eletrólitos 1:1, 2:1 e 2:1, respectivamente. A partir desses dados preliminares de condutividade sugerem que o ligante 6MP coordenou-se de forma aniônica no precursor *cis*-[RuCl₂(dppb)(bipy)] formando o complexo [Ru(6MP)(dppb)(bipy)]PF₆, e de forma neutra nos precursores [RuCl₂(dppb)PPh₃] e [RuCl₂(PPh₃)], formando os complexos [Ru(6MP)₂(dppb)]Cl₂ e [Ru(6MP)₂(PPh₃)₂]Cl₂ respectivamente.

Os complexos da série III apresentaram espectros de ressonância magnética nuclear de ³¹P{¹H} característicos, onde foram observados dois dupletos, em δ 43,7 e 37,6 e em δ 41,5 e 40,6, ²J_{P-P}=37 Hz para os complexos [Ru(6MP)(dppb)(bipy)]PF₆ (16) e [RuCl₂(8AQ)(dppb)]PF₆ (20), respectivamente. Os complexos 17-19 apresentaram simpletos mostrando equivalência magnética dos átomos de fósforo

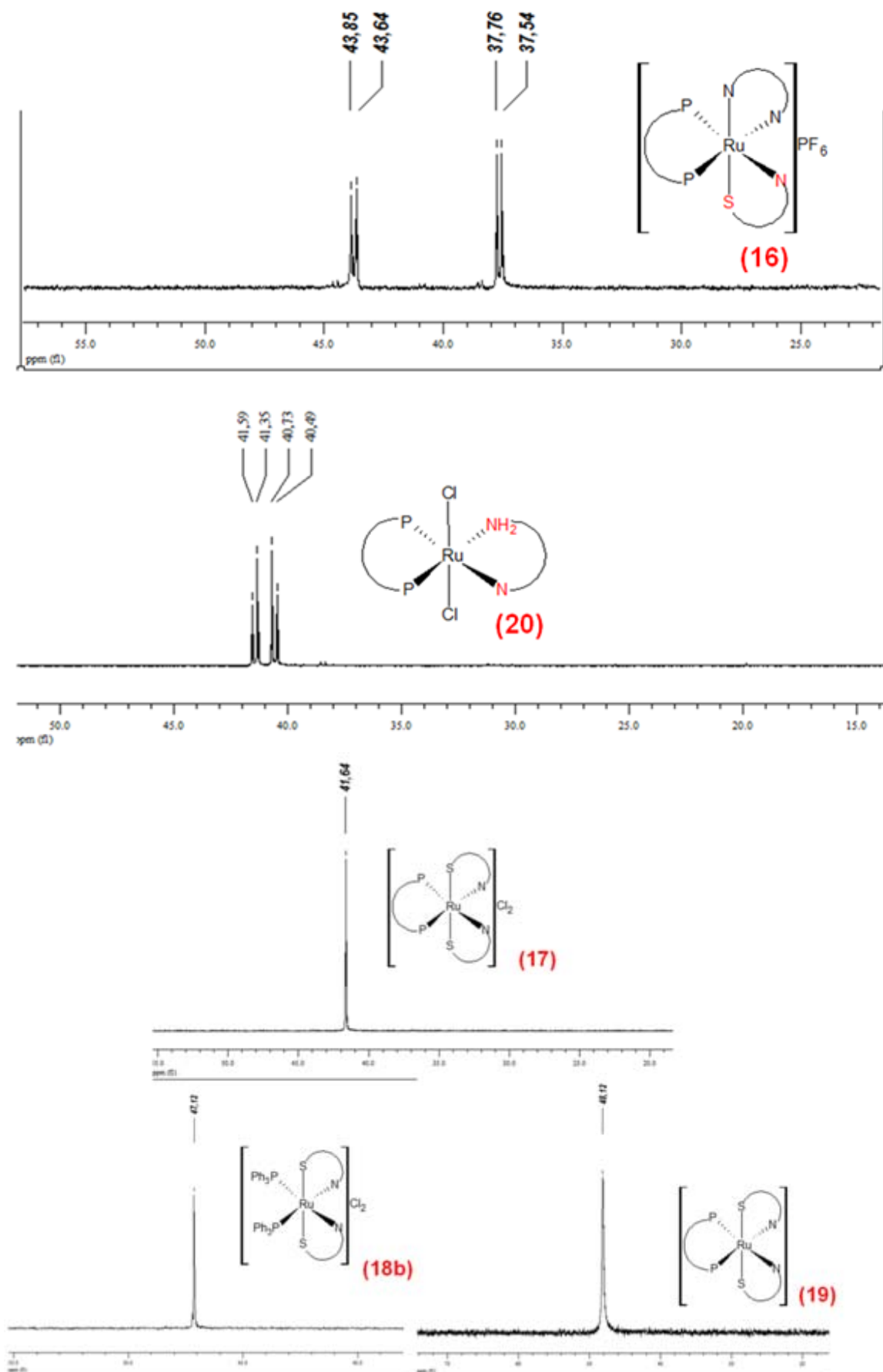


FIGURA 3. 45 - Espectros de Ressonância Magnética Nuclear $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$ dos complexos 16-20.

Em resumo, na **TABELA 3. 19**, estão apresentados os deslocamentos químicos dos complexos estudados.

TABELA 3. 19 - Valores de δ (ppm) e J (Hz) dos complexos 16-20.

Complexo	δ $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (ppm) (dppb ou PPh ₃)	$^2J_{PP}$ (Hz)	δ $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (ppm) (PF ₆ ⁻)
16 [Ru(6MP)(dppb)(bipy)]PF ₆	43,7 e 37,6	34	-144,5
17 <i>cis</i> -[Ru(6MP) ₂ (dppb)]Cl ₂	41,4	n.a.	n.a.
18b <i>cis</i> -[Ru(6MP) ₂ (PPh ₃) ₂]Cl ₂	44,6	n.a.	n.a.
19 <i>cis</i> -[Ru(2MP) ₂ (dppb)]	48,3	n.a.	n.a.
20 <i>trans</i> -[RuCl ₂ (8AQ)(dppb)]	41,5 e 40,6	36	n.a

n.a.: Não se aplica.

As atribuições dos espectros de IR foram baseadas em comparações com os espectros dos ligantes livres, complexos precursores e compostos já estudados e descritos na literatura (LIMA, 2010; POELHSITZ, 2005) (APÊNDICE A). Os principais estiramentos dos ligantes estão dispostos na **TABELA 3. 20**.

TABELA 3. 20 - Atribuição dos principais estiramentos observados na região do IV para os ligantes utilizados na série III.

Ligante livre	6MP	2MP	8AQ
$\nu(\text{N-H})_{\text{ass}}, \nu(\text{N-H})_{\text{sim}}$	3400	n.a.	3450, 3352
$\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$		3059	3061
$\nu(\text{C=N})$ + $\nu(\text{C=C})$ + $\delta(\text{C-H})$	1614,1572,1510, 1472, 1418, 1385,	1580, 1472, 1418	1616, 1599, 1568, 1506, 1472, 1427, 1396, 1369, 1337
$\nu(\text{C-S})$	1223	1137	n.a
$\delta(\text{C=N})$	1011	1110	1126, 1095
$\gamma_{\text{(anel arom)}}$	-	699	704

Os complexos obtidos exibiram bandas de fraca a média intensidade na região $3100 - 2800 \text{ cm}^{-1}$, atribuídas aos estiramentos C–H dos grupos fenila presentes nos ligantes fosfínicos e bipyridínicos (SILVERSTEIN, 2009), além de bandas relativas aos estiramentos assimétricos e simétricos N-H presentes no ligante 8-aminoquinolina após a coordenação (complexo 20) em 3294 cm^{-1} e 3161 cm^{-1} , respectivamente, deslocadas para menores números de onda. Nos complexos 16-18 não foram observadas bandas relativas aos estiramentos N-H, presentes no ligante 6-mercaptipurina, apesar de constatadas por difração de raios X.

Na região $1620 - 1350 \text{ cm}^{-1}$ foram atribuídas bandas relativas aos estiramentos C=C, C=N (bipy, dppb, PPh_3 , 6MP, 2MP e 8AQ) e na região de $1200-900 \text{ cm}^{-1}$, referentes ao estiramento C=S ou C-S, dependendo do modo de coordenação dos ligantes 6-MP (tiona) e 2MP (tiol), além dos estiramentos na região de baixa frequência atribuído às vibrações Ru-P, Ru-N, Ru-S e Ru-Cl, conforme o caso. O espectro do complexo 16 apresentou banda de alta intensidade em 840 e 557 cm^{-1} confirmando a presença do contra-íon PF_6^- (NAKAMOTO, 1997). Na **TABELA 3. 21**, encontram-se resumidas as principais bandas relativas aos estiramentos e deformações atribuídos aos complexos da série III.

TABELA 3. 21 - Atribuição dos principais estiramentos observados na região do IV para os complexos 16-20.

complexo	16	17	18b	19	20
$\nu(\text{N-H})_{\text{ass/sim}}$	-	-	-	n.a.	3294, 3161
$\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$	3052	3051	3051	3045	3049
$\nu(\text{C-H})_{\text{alif}}$	2989, 2925	2925, 2858, 2776	n.a.	2926, 2870, 2853	2910, 2854
$\delta(\text{N-H})_{\text{alif}}$	1603	*	n.a.	*	1624
$\nu(\text{C=N})$	1571, 1482,	1631, 1573,	1629, 1573,	1576, 1547,	1585, 1543,
+ $\nu(\text{C=C})$	1434, 1385,	1537, 1482,	1542, 1480,	1481, 1433,	1504, 1483,
+ $\delta(\text{C-H})$	1323	1432, 1418, 1385, 1339, 1309	1431, 1385, 1340, 1309	1420, 1385,	1433, 1315
$\nu(\text{C-S})$	1242	1230	1232	1259, 1248	n.a.
$\nu(\text{P-C})_{\text{arom}}$	1093	1093	1090	1134, 1097	n.a.
+ $\delta(\text{C=N})$					
$\nu(\text{P-F})$	842	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
$\nu(\text{anel arom})$	698	698	697	692	696
$\delta(\text{P-F})$	558	n.a.	n.a.	557	n.a.
$\nu(\text{Ru-P})$	508	517, 511	523, 517	523, 511	513
$\nu(\text{Ru-N})$	421	431	491, 469, 431, 416	488, 417	431, 419
$\nu(\text{Ru-S})$	358	324	318, 307	388	n.a.
$\nu(\text{Ru-Cl})$	n.a.	n.a.	n.a.	-	316

*sobreposição, n.a. não se aplica.

Algumas informações relevantes devem ser destacadas a partir dos deslocamentos dos estiramentos C-N nos complexos formados. A presença do ligante 6MP coordenado aos diferentes precursores fosfínicos de rutênio foram confirmadas a partir do surgimento dos estiramentos na região 1620 cm^{-1} e 1240 cm^{-1} atribuídos aos estiramentos do anel purínico $\nu\text{C=N}_{(6\text{MP})}$ e a ligação C=S, respectivamente.

LAKOMSKA e colaboradores (2004) sintetizaram quatro complexos $[\text{Pd}(6\text{MP})_2]\text{Cl}_2$, $[\text{Pd}(6\text{MP})_2]$, $[\text{Pt}(6\text{MP})_2]$ e $[\text{PtCl}(6\text{MP})(\text{DMSO})]$, onde os estiramentos

observados para $\nu\text{C-N}_{6\text{MP}}$ coordenado foram 1647, 1622, 1629 e 1631, respectivamente (não coordenado $\nu\text{C-N}_{6\text{MP}} = 1614 \text{ cm}^{-1}$). Em todos os casos o estiramento $\nu\text{C-N}_{6\text{MP}}$ aumenta em energia, porém no primeiro caso, onde o ligante encontra-se coordenado de forma neutra, esse incremento em energia é superior aos demais compostos ($\Delta = 33 \text{ cm}^{-1}$, 8 cm^{-1} , 15 cm^{-1} , 17 cm^{-1} , respectivamente).

Nos complexos de rutênio sintetizados com tal ligante foram observadas a mesma tendência, onde o complexo 16 (6MP coordenado de forma aniônica) deslocou para menores números de onda seu estiramento $\nu\text{C-N}_{(6\text{MP})}$ coordenado quando comparado ao ligante livre ($\Delta = 43 \text{ cm}^{-1}$) (**TABELA 3. 20**; **TABELA 3. 21**), tal fato foi pouco pronunciado para os complexos 17 ($\Delta = 17 \text{ cm}^{-1}$) e 18 ($\Delta = 15 \text{ cm}^{-1}$). Este fato complementa a informação inicial proposta pelos dados de condutividade. A partir da análise dos estiramentos $\nu\text{C=S}$ pôde-se constatar que o ligante 6MP coordenou-se somente na forma tiona, pelo fato de não ter alterações na energia vibracional do estiramento C=S , quando se compara o espectro do ligante livre e complexado.

Na **FIGURA 3. 46** encontram-se ilustradas oito formas tautoméricas possíveis de coordenação, considerando a formação de anel quelato pelos átomos de enxofre e nitrogênio imidazólico, formando anel de cinco membros, mais estável, que outras possíveis formas de anéis quelatos mais tensionados (quatro membros). Tal forma de coordenação foi evidenciada por difração de raios X.

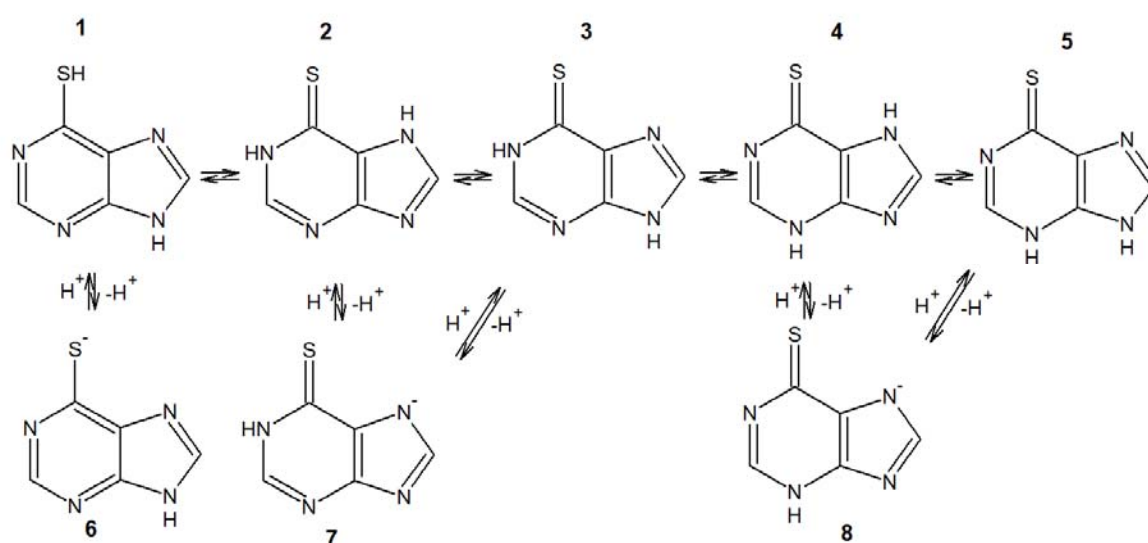


FIGURA 3. 46 - Oito possíveis formas canônicas para o ligante 6-mercaptopurina (6MP).

O complexo $[\text{Ru}(\text{2MP})_2(\text{dppb})]$ (19) não apresentou bandas na região $3400 - 3100 \text{ cm}^{-1}$ correspondentes a $\nu\text{N-H}$, indicando que o ligante, após coordenação encontra-se em sua forma desprotonada. As bandas relativas a $\nu\text{C-H}$ do ligante coincidem com bandas do ligante dppb em torno de 3050 cm^{-1} . Neste caso, o estiramento da ligações C=S ocorre em 1137 cm^{-1} . A energia do estiramento C=S diminui nos complexos em relação ao estiramento C=S do ligante livre, como consequência da diminuição do caráter de dupla ligação devido à coordenação ao rutênio. As frequências de estiramento dessa ligação nos complexos sintetizados não apresentam variações significativas neste caso, e em composto semelhante sintetizado por LIMA (2010), $[\text{Ru}(\text{2MP})_2(\text{dppp})]$, onde dppp 1,3-bis(difenilfosfino)propano.

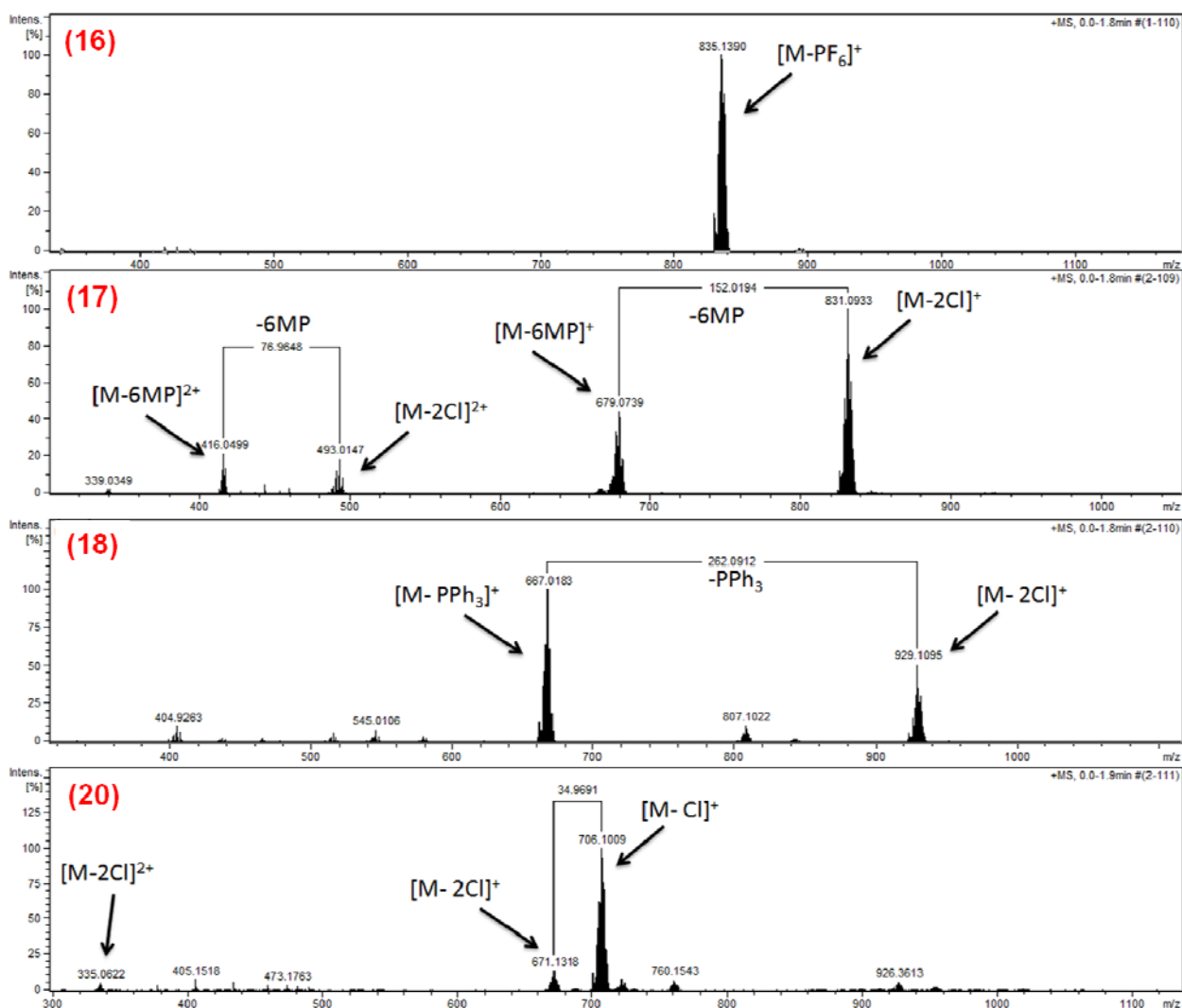
O complexo $[\text{RuCl}_2(\text{8AQ})(\text{dppb})]$ (20) apresentou bandas na região $3400 - 3100 \text{ cm}^{-1}$ correspondentes a $\nu\text{N-H}$ coordenado deslocadas para menores números de onda, indicando a coordenação pelo grupo amino. Este efeito corrobora com o aumento da acidez do grupo amino após doação eletrônica σ para o centro metálico. Na região de baixa frequência foi observada banda em 319 cm^{-1} , atribuída aos estiramentos Ru-Cl transposicionados (NAKAMOTO, 1997).

Espectros de massa (ESI-Q-TOF) obtidos para os complexos dissolvidos em metanol anidro apresentaram picos múltiplos, mono e dicarregados, condizentes com a massa dos cátions monocarregados (16-18). O complexo 16 foi detectado na sua forma catiônica, sem nenhuma fragmentação, $[\text{Ru}(\text{6MP})(\text{dppb})(\text{bipy})]$. O complexo 17 foi detectado em sua forma monocarregada, além de fragmentação, ocorrendo a perda de um ligante 6MP. O complexo 18 foi detectado em sua forma monocarregada, além de um fragmento com a perda de uma molécula de PPh_3 . Por último, o complexo 19 foi detectado na monocarregada, a partir da perda de um íon cloreto. Os espectros apresentaram massas condizentes com as estruturas previamente propostas pelos métodos espectroscópicos discutidos até aqui. Os fragmentos observados de suas massas encontram-se discriminados na **TABELA 3. 22** e ilustrados na **FIGURA 3. 47**. O complexo 20 não foi submetido a esta técnica.

TABELA 3. 22 - Fragmentos iônicos obtidos por espectrometria de massa ESI-Q-TOF para os complexos 16-18 e 20 em solução de metanol anidro.

	[M] ⁺ (Da) Exp	[M] ⁺ (Da) Teórico	[M-6MP] ⁺ (Da) Exp	[M-6MP] ⁺ (Da) Exp	[M-PPh ₃] ⁺ (Da) Exp	[M-PPh ₃] ⁺ (Da) Teórico	[M-Cl] ⁺ (Da) Exp	[M-Cl] ⁺ (Da) Teórico
16	837,153	897,163	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
17	831,093	831,094	679.079	679.074	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
18	929.110	929.110	n.a.	n.a.	667.018	667.019	n.a.	n.a.
20	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	706.101	706.101

n.a. Não se aplica

**FIGURA 3. 47** - Espectros de massa dos complexos 16-18 e 20, série III, obtidos no modo ESI, íon positivo.

3.3.1 – Difração de Raios X

Foram obtidos monocristais, após recristalização em metanol/acetonitrila/éter etílico (5:1:1) para o complexo 18 (formas isoméricas 18a e

18b, conforme ilustrado na **FIGURA 3. 44**). O isômero 18a recristalizou-se após substituição de dois ânions cloreto por um sulfato e o isômero 18b recristalizou após substituição de um contra íon cloreto por hidrogenosulfado conforme ilustrado nas representações ORTEP da **FIGURA 3. 48**.

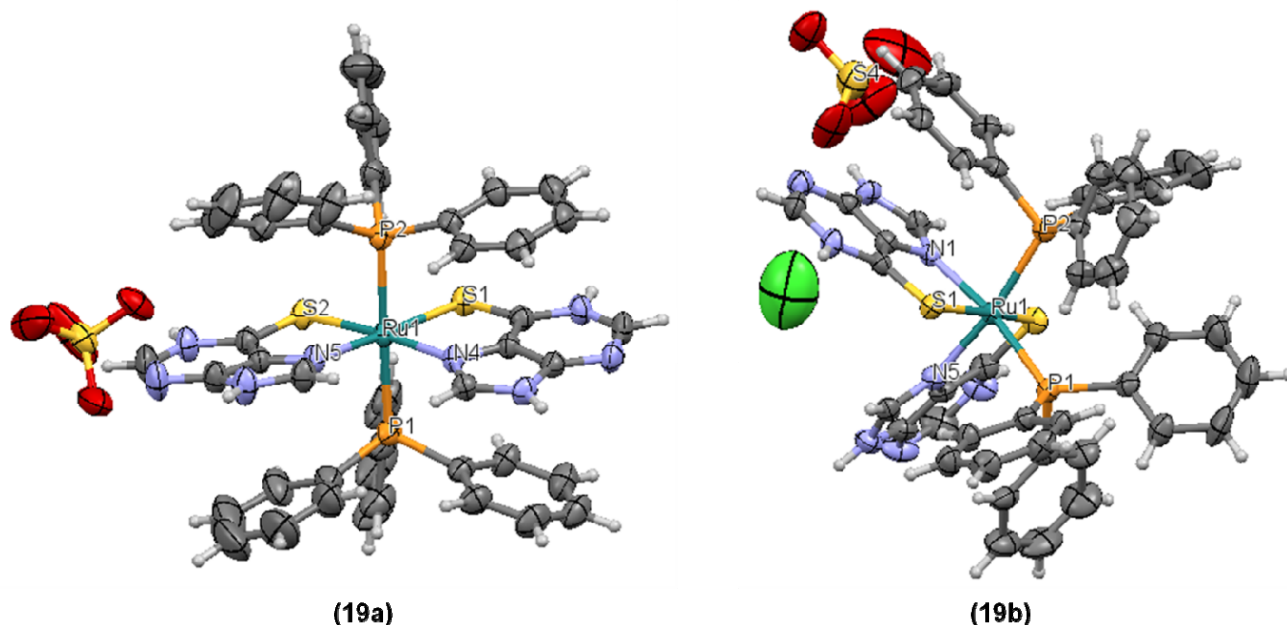


FIGURA 3. 48 - Representações ORTEP, com elipsóides térmicas com 40% de probabilidade para o complexo 18, isômeros *trans*-[Ru(6MP)₂(PPh₃)₂]₂SO₄.2CH₃CN (18a) e *cis*-[Ru(6MP)₂(PPh₃)₂]₂Cl(HSO₄).3H₂O (18b) (As moléculas de solvente foram omitidas para melhor clareza).

A coordenação do ligante 6MP no complexo 18 ocorre de forma bidentada, pelo enxofre e nitrogênio imidazólico, quelando ao íon rutênio formando anél de 5 membros (Ru-S-C-C-N). Além disso, foram confirmadas a presença de duas formas isoméricas *cis/trans*, conforme representado na **FIGURA 3. 48**. O fato de ter ocorrido a troca do contra-íon cloreto por íon sulfato ou hidrogenosulfato foi acidental e sua fonte provável é do éter etílico, já que tal solvente é previamente tratado com ácido sulfúrico.

Os isômeros 18a e 18b cristalizaram em sistema monoclinico, apresentando grupo espacial P2₁/C. A geometria observada para o complexo foi de um octaedro ligeiramente distorcido devido ao ligante 6MP, coordenado na forma bidentada. As tabelas de dados cristalográficos e de refinamento e valores adicionais de distâncias e ângulos dos isômeros 18a e 18b estão dispostos nas **TABELA 3. 23**.

TABELA 3. 23. Dados de refinamento da estrutura cristalina dos isômeros *trans*-[Ru(6MP)₂(PPh₃)₂]SO₄.2CH₃CN (18a) e *cis*-[Ru(6MP)₂(PPh₃)₂]Cl(HSO₄).3H₂O (18b).

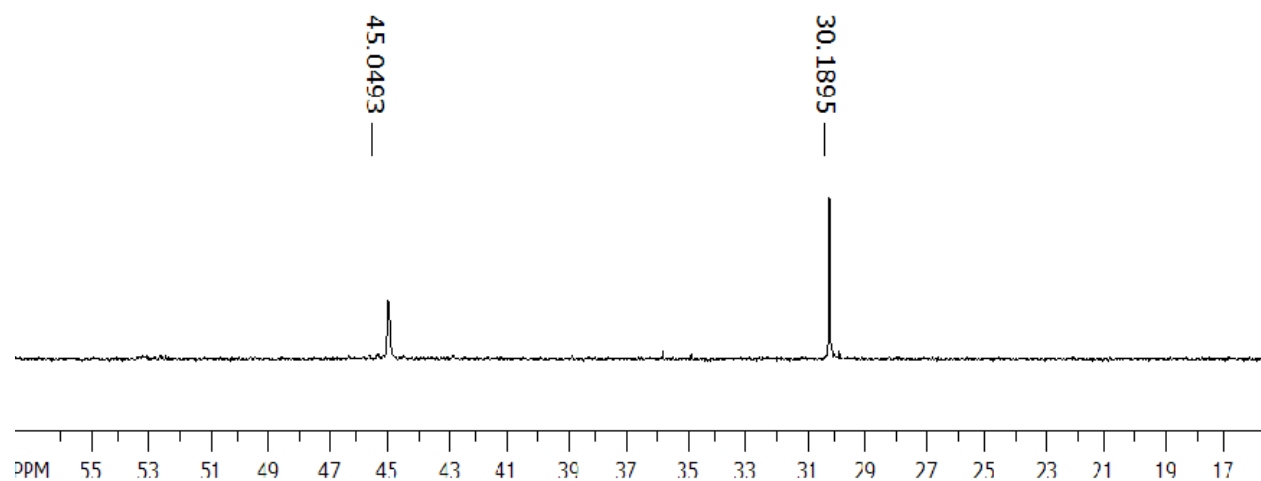
Fórmula empírica	C ₅₀ H ₄₄ N ₁₀ O ₄ P ₂ RuS ₃	C ₄₆ H ₄₅ ClN ₈ O ₇ P ₂ RuS ₃
Massa Molar	1108.14	1116.54
Temperatura (K)	100(2)	293(2)
λ (Å)	0.71073 Å	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /C	P2 ₁ /C
Dimensão da cela unitária	a = 11.4402(2) Å, b = 19.6757(3) Å, c = 21.7171(3) Å α = γ = 90.00° β = 91.0530(10)°	a = 10.3749(2) Å, b = 16.5397(3) Å, c = 28.8395(6) Å α = γ = 90.00° β = 90.0070(10)°
Volume (Å ³)	4887.6(1)	4887.7(2)
Z	4	4
Densidade (calc) Mg/m ³	1.506 (1)	1.517(2)
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0.572	0.628
F(000)	2272	2288
Tamanho do cristal	0.25 x 0.20 x 0.19	0.27 x 0.08 x 0.07
Limite de θ para coleta de dados (°)	1.78 to 25.10°	1.42 a 25.06°.
Razão de h, k, l	-13 ≤ h ≤ 13, 23 ≤ k ≤ 19, -25 ≤ l ≤ 25	-12 ≤ h ≤ 11, -19 ≤ k ≤ 19, -34 ≤ l ≤ 34
Reflexões coletadas	32556	31299
Reflexões independentes	8680 [R(int) = 0.0246]	8635 [R(int) = 0.0531]
Coleta até θ = 26,71°	99.7 %	99.5 %
Correção por absorção	Gaussian	Gaussian
Max. e min. transmissão	0.8992 e 0.8703	0.9574 e 0.8487
Método de refinamento	Matriz de mínimos quadrados em F ²	Matriz de mínimos quadrados em F ²
Dados/restrições/Parâmetros	8680 / 0 / 632	8635 / 7 / 638
Goodness-of-fit on F ²	1.030	1.051
R1;	R1 = 0.0354,	R1 = 0.0637,
wR2 [I > 2σ (I)]	wR2 = 0.0927	wR2 = 0.1771
R1;	R1 = 0.0441,	R1 = 0.0909,
Wr2(Total)	wR2 = 0.1003	wR2 = 0.2007
Residual Max, min (e.Å ⁻³)	0.891 e -0.522	2.687 e -1.263

TABELA 3. 24 - Principais comprimentos e ângulos de ligação para os isômeros *trans*-[Ru(6MP)₂(PPh₃)₂]SO₄.2CH₃CN (18a) e *cis*-[Ru(6MP)₂(PPh₃)₂]Cl(HSO₄) (18b).

Distâncias e ângulos / (Å) ou (°)	<i>trans</i> -[Ru(6MP) ₂ (PPh ₃) ₂]SO ₄ .2CH ₃ CN (19a)	<i>cis</i> -[Ru(6MP) ₂ (PPh ₃) ₂]Cl(HSO ₄) (19b)
Ru-P1	2,382	2.341
Ru-P2	2,379	2.359
Ru-S1	2,434	2,420
Ru-S2	2,427	2,428
Ru-N1	2,095	2,134
Ru-N2	2,113	2,140
C1-S1	1,694	1,683
C6-S2	1,681	1,689
P1-Ru-P2	178,3	103,61
N1-Ru-N2	95,86	83,45
S1-Ru-S2	95,75	169,09
S1-Ru-N1	83,84	84,51
S2-Ru-N2	83,74	83,69

n.a. Não se aplica

Os comprimentos de ligação Ru-P1 e Ru-P2 (**TABELA 3. 24**) foram ligeiramente menores no isômero *cis*, ambos átomos de fósforo transpostos a átomos de nitrogênio (6MP). No isômero (18a) o comprimento de ligação de ambos átomos de fósforo são ligeiramente maiores quando comparados ao seu isômero *cis* (18b). De fato, esses dados corroboram com os deslocamentos químicos de ³¹P{¹H} para os isômeros *trans* (30 ppm) e *cis* (45 ppm), **FIGURA 3. 49**.

**FIGURA 3. 49** - Espectro de RMN ³¹P{¹H} da mistura dos isômeros *cis/trans*-[Ru(6MP)₂(PPh₃)₂]Cl₂, em CH₃OH, na presença de capilar D₂O, utilizando como padrão de referência interna H₃PO₄.

Os complexos 19 e 20 foram recristalizados por difusão em mistura diclorometano/éter etílico (5:1) (**FIGURA 3. 50**). Em ambos os casos foram possíveis confirmar as estruturas propostas para os complexos a partir do modelo obtido, após refinamento dos dados cristalográficos.

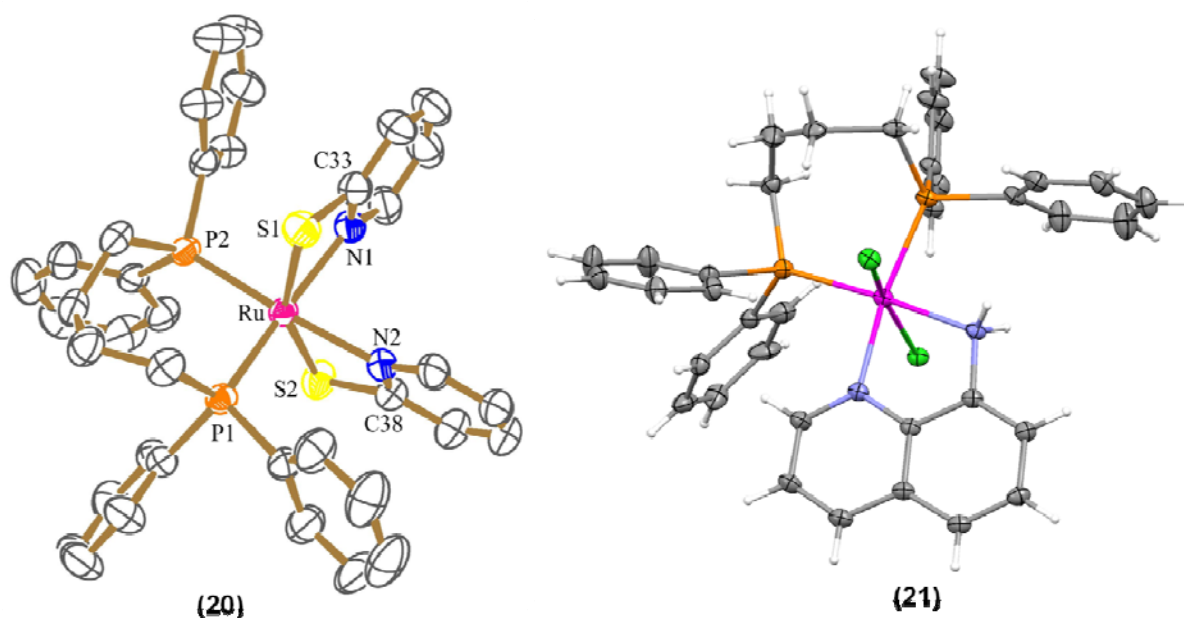


FIGURA 3. 50 - Representações ORTEP, com elipsóides térmicas com 40% de probabilidade para os complexos [Ru(2MP)(dppb)] (19) (hidrogênios omitidos para melhor clareza) e complexo [RuCl₂(8AQ)(dppb)] (20).

Os principais comprimentos e ângulos de ligação estão resumidos na **TABELA 3. 25**. Os átomos de fósforo encontram-se *trans*-posicionados para o complexo 21 e em *cis* para o complexo 19.

No complexo 19, os átomos de enxofre estão transposicionados, anulando qualquer possível efeito *trans* neste eixo de ligação. Os comprimentos de ligação Ru-S são de 2,415 e 2,440 Å, respectivamente. Os comprimentos de ligação C-S de ambos ligantes 2MP coordenados apresentaram valores 1,747 e 1,737, onde tal comprimento condiz com caráter de ligação simples.

No complexo 20 os átomos de nitrogênio amínico e quinolínico do ligante 8AQ coordenados ao rutênio estão transposicionados aos dois ligantes fósforo, onde quase não se observam diferenças nos comprimentos de tais ligações, apesar do N amínico ser apenas doador σ e do N quinolínico se doador σ e receptor π .

TABELA 3. 25 - Principais comprimentos e ângulos de ligação para os complexos [Ru(2MP)₂(dppb)] (21) e *trans*-[RuCl₂(8AQ)(dppb)] (20).

Distâncias e ângulos	[Ru(2MP) ₂ (dppb)] (15)	<i>trans</i> -[RuCl ₂ (8AQ)(dppb)] (21)
/ (Å) ou (°)		
Ru-P1	2,275	2,308
Ru-P2	2,289	2,304
Ru-N1	2,133	2,140
Ru-N2	2,131	2,163
Ru-Cl1	n.a.	2,417
Ru-Cl2	n.a.	2,417
Ru-S1	2,415	n.a.
Ru-S2	2,440	n.a.
C-S1	1,747	n.a.
C-S2	1,737	n.a.
P1-Ru-P2	94,50	91,57
N1-Ru-N2	82,70	78,21
S1-Ru-S2	155,08	n.a.
S1-Ru-N1	67,77	n.a.
S2-Ru-N2	67,03	n.a.
Cl1-Ru-Cl2	n.a.	164,19

n.a. Não se aplica

3.3.2 – Comportamento eletroquímico dos complexos

Os voltamogramas cíclicos dos complexos desta série III apresentam processos de oxidação atribuídos ao íon rutênio na faixa de 1100-1300 mV, onde, para alguns casos apresentaram pouca reversibilidade. Os complexos 16, 19 e 20 apresentaram processos quasi-reversíveis, já os complexos 18 e 19 apresentaram processos com pouca reversibilidade (FIGURA 3.51).

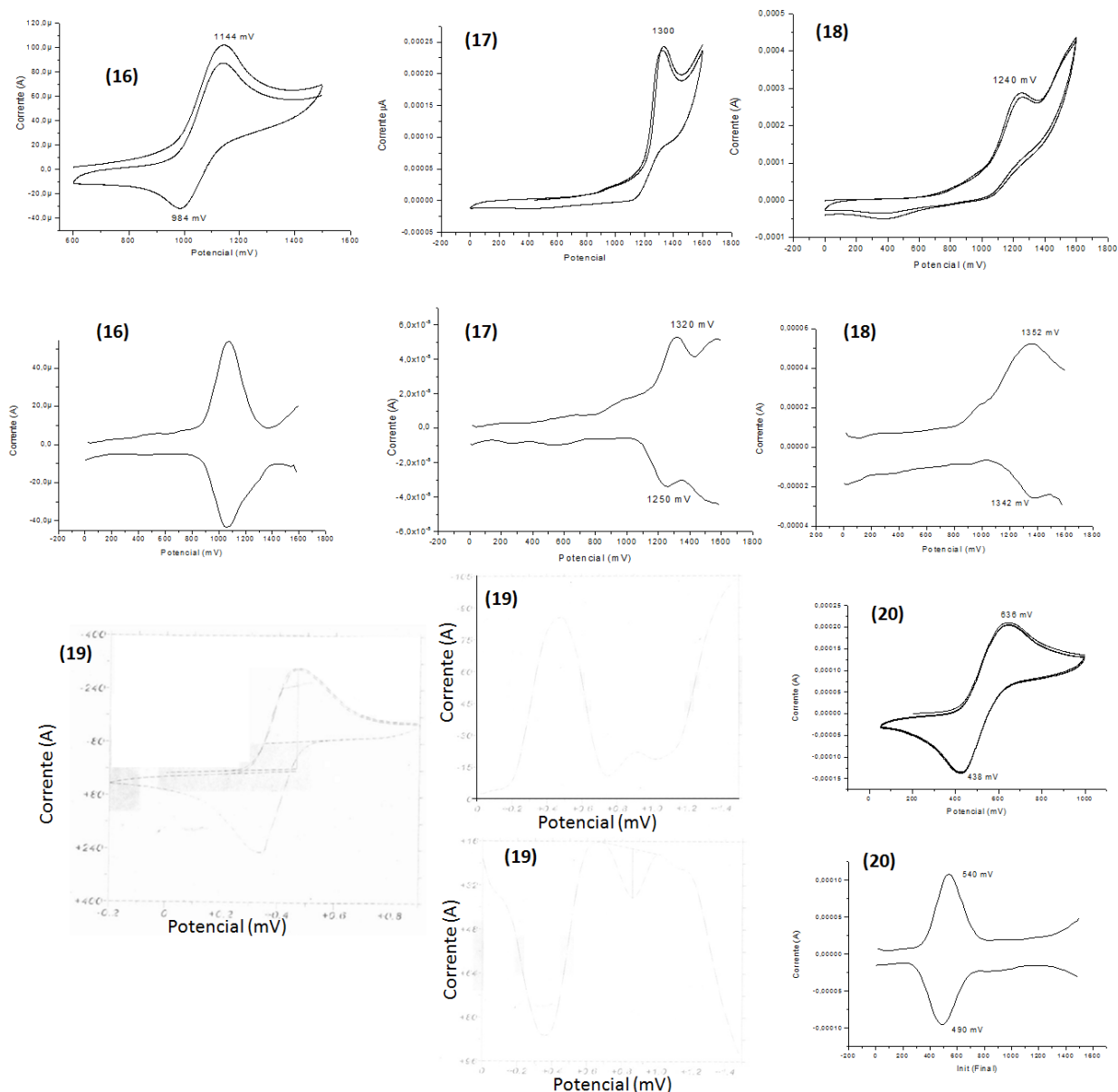


FIGURA 3. 51 - Voltamogramas cíclicos e de pulso diferencial dos complexos 16-20 em PTBA 0,1 mol/L ($v = 100 \text{ mV/s}$).

TABELA 3. 26 - Dados de Voltametria Cíclica (mV) para os complexos da série III em DMF (17 e 18) e CH_2Cl_2 (16, 19 e 20) 0,1mol L^{-1} de PTBA, 100mV s^{-1} .

Complexo	$\text{Ru}^{\text{II}} / \text{Ru}^{\text{III}}$ (E_{pa}) (mV)	$E_{1/2}$ (mV)	$i_{\text{pa}}/i_{\text{pc}}$
16 $[\text{Ru}(6\text{MP})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$	1144	1064	0,96
17 $\text{cis-}[\text{Ru}(6\text{MP})_2(\text{dppb})]\text{Cl}_2$	1300	n.a.	n.a.
18 $\text{cis-}[\text{Ru}(6\text{MP})_2(\text{PPh}_3)_2]\text{Cl}_2$	1240	n.a.	n.a.
19 $\text{cis-}[\text{Ru}(2\text{MP})_2(\text{dppb})]$	464	404	0,99
20 $\text{trans-}[\text{RuCl}_2(8\text{AQ})(\text{dppb})]$	636	537	0,95

*Sobreposição, n.a. Não se aplica

Os potenciais de oxidação dos novos complexos aumentam consideravelmente, quando comparado aos precursores fosfínicos (QUEIROZ et al., 1998). Isto acontece devido à maior estabilidade que a coordenação dos ligantes 6MP, 2MP e 8AQ (fortes doadores σ e receptor π) após substituídos pelos ligantes cloro (fracos doadores σ e π) conferem aos compostos sintetizados. Dentre os compostos sintetizados nesta série, os valores de E_{pa} encontrados foram maiores para complexos coordenados ao ligante 6MP - 16-18 (**Tabela 3.26**), mostrando-se mais estáveis. Este fato pode ser explicado devido ao caráter receptor π apresentado pelo átomo de enxofre presente no ligante 6-mercaptopurina.

3.4 - Complexos de rutênio coordenados aos ligantes ditiocarbimatos, derivados de sulfonamidas (série IV)

3.4.1 - Ligantes ditiocarbimatos, derivados de sulfonamidas

Os ligantes ditiocarbimatos de potássio foram preparados a partir das sulfonamidas, em reação com dissulfeto de carbono e hidróxido de potássio (**FIGURA 3. 52**) nas proporções de 1:1:2, em *N,N*-dimetilformamida (OLIVEIRA, 1999).

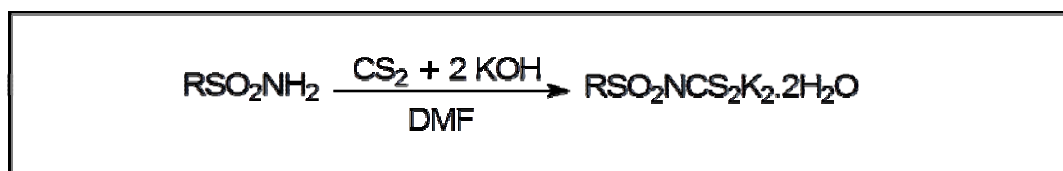


FIGURA 3. 52 - Reação de obtenção dos ditiocarbimatos.

Todos os ditiocarbimatos de potássio obtidos apresentaram coloração amarela, são solúveis em água e insolúveis em solventes orgânicos. Os rendimentos foram em torno de 75%.

A **FIGURA 3. 53** apresenta o mecanismo proposto para a síntese dos ditiocarbimatos de potássio diidratados a partir das sulfonamidas. Dois equivalentes de base são necessários para a obtenção da sulfonamida apropriada.

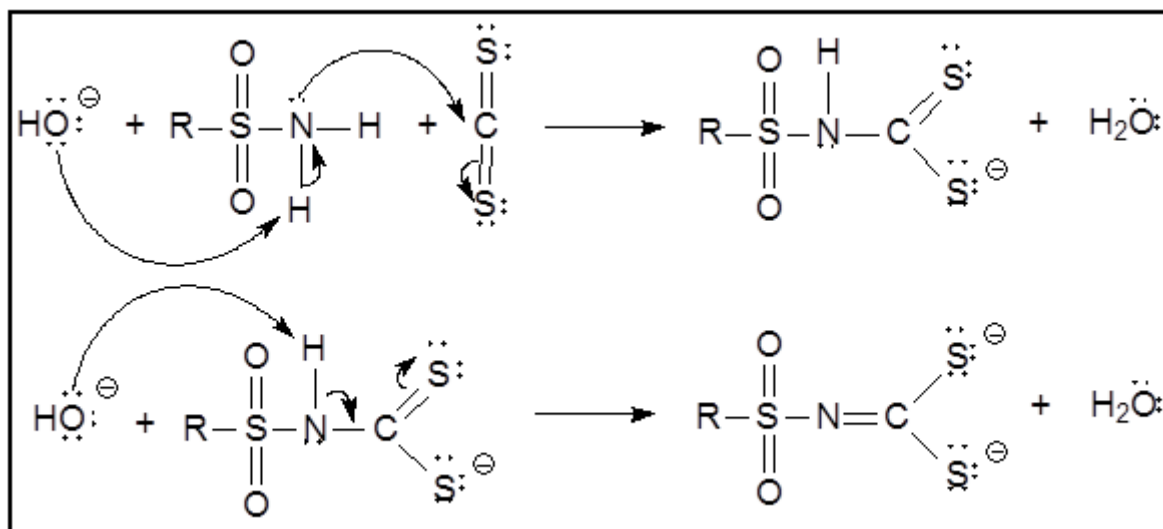


FIGURA 3. 53 - Proposta do mecanismo para obtenção de ditiocarbimatos partindo-se de sulfonamidas.

Os espectros vibracionais dos ligantes ditiocarbimatos foram obtidos. A presença de água na estrutura desses sólidos é confirmada pela banda intensa e larga, característica de estiramento OH, na região de $3480\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ e, também, por outra banda de intensidade média em torno de 1630 cm^{-1} . Na **FIGURA 3. 54** é apresentado o espectro vibracional do ligante KE. Os espectros dos outros ligantes encontram-se no APÊNDICE A.

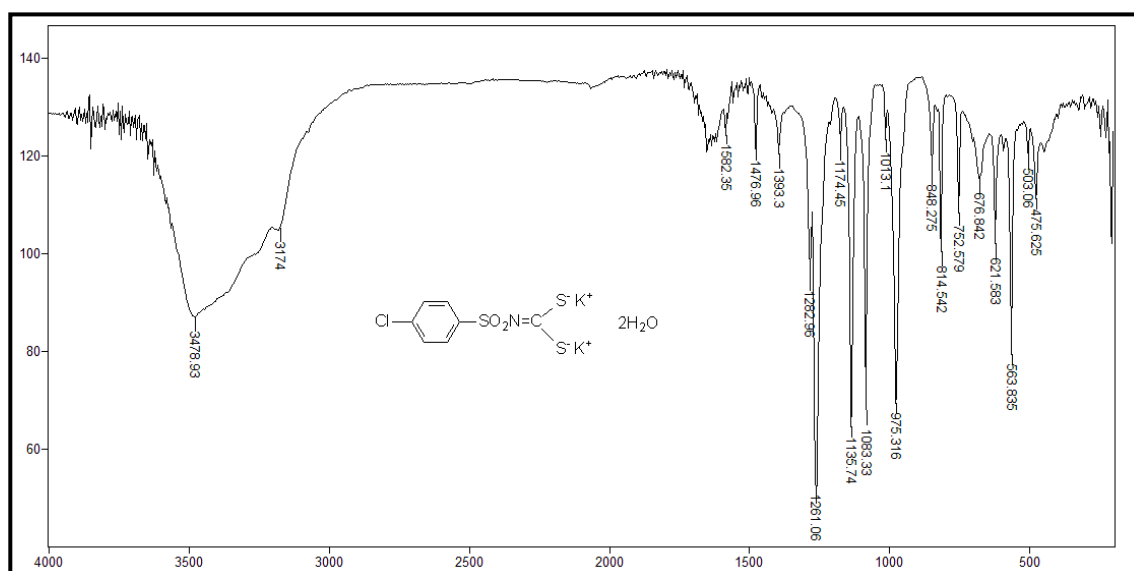


FIGURA 3. 54 - Espectro no infravermelho de *N-p*-clorofenilsulfonilditiocarbimato de potássio diidratado – KE.

Algumas informações importantes podem ser retiradas a partir da interpretação dos espectros vibracionais destes ligantes. O surgimento de bandas de

estiramento CN e CS₂ nos espectros dos ditiocarbimatos de potássio, não presentes nos espectros das sulfonamidas precursoras, além do deslocamento de bandas de estiramento assimétrico e simétrico de SO₂ sugerem a obtenção desses sais.

Bandas de estiramento SO₂ assimétrico são observadas entre 1261 e 1243 cm⁻¹ e bandas de estiramento SO₂ simétrico foram observadas entre 1136 e 1111 cm⁻¹ nos ligantes obtidos. Bandas associadas ao estiramento da ligação C=N podem ser localizadas entre 1283 e 1260 cm⁻¹. As bandas de estiramento de CS₂ assimétrico podem ser observadas entre 979 e 967 cm⁻¹. Finalmente a banda de estiramento da ligação C-Cl para o ligante KE pode ser observada em 1084 cm⁻¹ (TABELA 3. 27).

TABELA 3. 27 - Dados dos espectros vibracionais dos ligantes ditiocarbimatos derivados de sulfonamidas.

Ligante	νOH	$\nu\text{C}=\text{C}$	νCN	$\nu_{\text{ass}}\text{SO}_2$	$\nu_{\text{sim}}\text{SO}_2$	νCS_2	$\nu\text{C-Cl}$
K ₂ J	3421 (L-F)	-	1260 (F)	1243 (F)	1111 (F)	967 (F)	n.a.
K ₂ G	3463 (L-M)	1451	1267 (F)	1256 (F)	1136 (F)	973 (F)	n.a.
K ₂ I	3358 (L-M)	1599, 1494	1263 (F)	1254 (F)	1133 (F)	979 (M)	n.a.
K ₂ E	3479(L-M)	1567, 1477	1283 (M)	1261 (F)	1136 (F)	975 (F)	1084 (F)

n.a. Não se aplica. F= intensidade forte; L-F= larga e intensidade forte; M= intensidade média; L-M= larga e intensidade média.

3.4.2 - Análise elementar e condutância molar

Foram sintetizados quatro complexos de rutênio partindo-se do precursor cis-bipy com ditiocarbimatos derivados de sulfonamidas, variando-se o grupo R, como apresentado na **FIGURA 3. 55**.

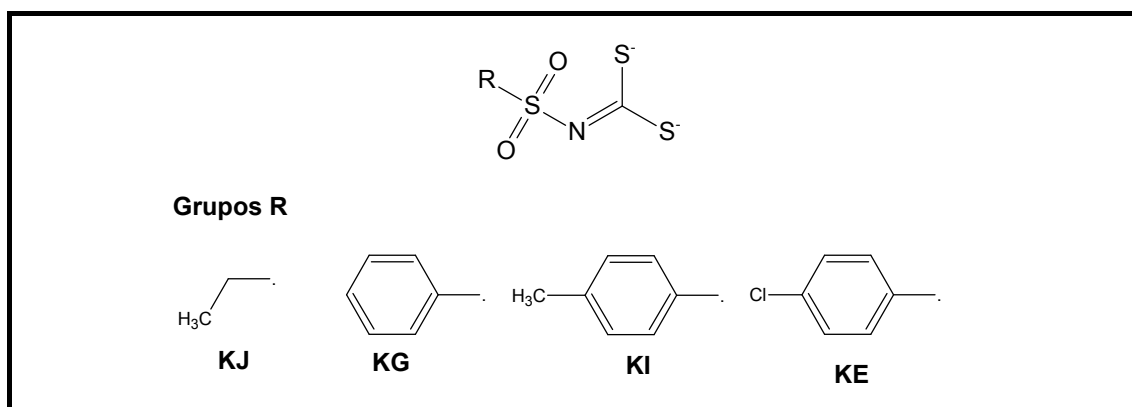


FIGURA 3. 55 - Estruturas dos ligantes ditiocarbimatos utilizados na síntese dos complexos.

Todos os resultados da análise elementar de C, H, N e S foram compatíveis com as formulações propostas (

TABELA 3. 28). A determinação da condutância molar dos complexos aqui estudados confirmaram a presença de não eletrólitos. Com a análise de condutância molar foi possível afirmar que, em todos os casos, as soluções não se mostraram condutoras, uma vez que os valores esperados para eletrólitos 1:1 em diclorometano estão na faixa de 12 a 77 $\Omega \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (VELHO, 2006).

TABELA 3. 28 - Dados da análise elementar de C, H e N dos complexos de rutênio com ditiocarbimatos

Complexos	%C	%H	%N	%S	Cond. $\mu\text{S/cm}^*$
	Exp. (Cal)	Exp. (Cal)	Exp. (Cal)	Exp. (Cal)	
21 [Ru(KJ)(dppb)(bipy)]	60,09	4,66	5,26	11,87	3,20
	(56,80)	(4,77)	(4,85)	(11,10)	
22 [Ru(KG)(dppb)(bipy)]	59,11	4,19	4,70	9,93	4,52
	(59,07)	(4,52)	(4,59)	(10,51)	
23 [Ru(KI)(dppb)(bipy)]	59,68	4,56	4,63	9,82	2,02
	(59,47)	(4,52)	(4,67)	(10,35)	
24 [Ru(KE)(dppb)(bipy)]	57,27	4,74	4,75	9,71	1,69
	(56,92)	(4,25)	(4,43)	(10,13)	

*Branco: solvente diclorometano – faixa de eletrólito 1:1 (12-77)

3.4.3 - Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho

Na **FIGURA 3. 56** são apresentadas três possíveis estruturas de ressonância para o ânion *N*-R-sulfonilditiocarbimato. A partir da análise do deslocamento das principais bandas nos espectros vibracionais dos ligantes e de seus respectivos complexos foi possível inferir o modo de coordenação do ligante ditiocarbimato.

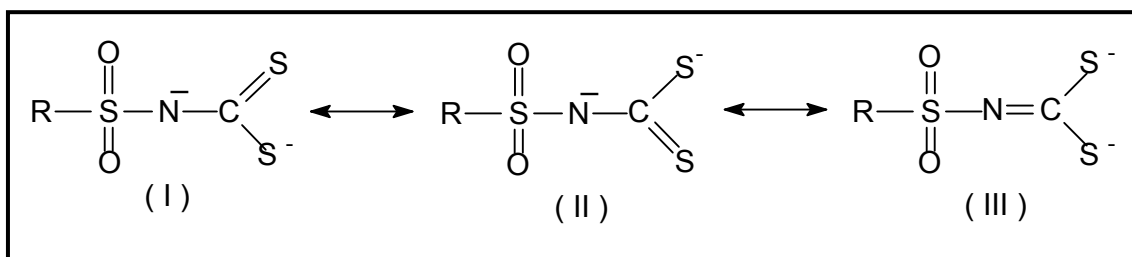


FIGURA 3. 56 - Estruturas de ressonância para o ânion *N*-sulfonilditiocarbimato.

Para todos os casos foram observados deslocamentos das bandas atribuídas aos estiramentos das ligações CN para maiores números de onda e um deslocamento da banda de estiramento assimétrico CS₂ para menores números de onda, quando comparados os espectros dos complexos com os de seus precursores ditiocarbimatos (**TABELA 3. 29**).

TABELA 3. 29 - Comparação de dados dos espectros vibracionais dos ligantes ditiocarbimatos derivados de sulfonamidas e seus respectivos complexos.

Composto		ν_{CN}	ν_{assSO_2}	ν_{simSO_2}	ν_{CS_2}
	KJ	1260 (F)	1243 (F)	1111 (F)	967 (F)
21	[Ru(KJ)(dppb)(bipy)]	1391 (F)	1268 (M)	1118 (F)	935 (M)
	KG	1267 (F)	1256 (F)	1136 (F)	973 (F)
22	[[Ru(KG)(dppb)(bipy)]	1383 (F)	1279 (M)	1141 (F)	942 (M)
	KI	1263 (F)	1254 (F)	1133 (F)	979 (M)
23	[Ru(KI)(dppb)(bipy)]	1377 (F)	1275 (M)	1141 (F)	939 (M)
	KE	1283 (M)	1261 (F)	1136 (F)	975 (F)
24	[Ru(KE)(dppb)(bipy)]	1361 (M)	1272 (M)	1141 (F)	941 (M)

F= intensidade forte; M= intensidade média.

Conforme observado na **TABELA 3. 29**, o deslocamento do estiramento ν_{CN} de 1261 cm⁻¹ no espectro de ligante KE para 1361 cm⁻¹ no espectro do complexo correspondente. Por outro lado, a banda ν_{CS_2} assimétrica desloca para menores números de onda (menor energia), de 975 cm⁻¹ para 941 cm⁻¹, aumentando o caráter de ligação simples.

Estes deslocamentos podem ser explicados pelo aumento da contribuição da estrutura de ressonância III com a complexação, indicando um aumento do caráter de dupla ligação de carbono-nitrogênio, e um aumento do caráter de ligação simples nas ligações carbono-enxofre do grupo CS₂, após a

coordenação ao centro metálico. Os dados dos espectros vibracionais confirmaram a obtenção dos complexos planejados.

3.4.4 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$

A partir da interpretação dos deslocamentos químicos e das constantes de acoplamento obtidos foi possível elucidar a geometria dos complexos formados. Os espectros de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, foram obtidos em solução de diclorometano, contendo capilar com D_2O , como referência interna. Tais compostos apresentaram dois dupletos, indicando a não equivalência dos átomos de fósforo, conforme ilustrado na **FIGURA 3. 57**. A proposta estrutural baseada nos deslocamentos químicos obtidos e, juntamente com dados complementares de difração de raios X pôde-se atribuir tais deslocamentos a um átomo de fósforo transposicionado a um átomo de nitrogênio bipyridínico e outro fósforo *trans* a um dos átomos de enxofre do grupo ditiocarbimato (**TABELA 3. 30**).

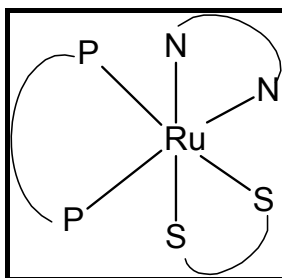


FIGURA 3. 57 - Estrutura proposta para os complexos de fórmula geral $[\text{Ru}(\text{S}-\text{S})(\text{bipy})(\text{dppb})]$, sendo $\text{S}-\text{S} = \text{KJ}, \text{KG}, \text{KI}$ e KE , $\text{bipy} = \text{bipiridina}$ e $\text{dppb} = 1,4\text{-bis}(\text{difenilfosfino})\text{butano}$.

TABELA 3. 30 - Deslocamentos químicos (δ) de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para os complexos de Rutênio com ditiocarbimatos ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$)

	Complexos	(δ)	$^2J_{\text{p-p}}$ (Hz)
21	$[\text{Ru}(\text{KJ})(\text{dppb})(\text{bipy})]$	47,29 e 34,90	27,5
22	$[\text{Ru}(\text{KG})(\text{dppb})(\text{bipy})]$	46,48 e 34,32	25,6
23	$[\text{Ru}(\text{KI})(\text{dppb})(\text{bipy})]$	47,33 e 33,60	27,8
24	$[\text{Ru}(\text{KE})(\text{dppb})(\text{bipy})]$	46,61 e 34,59	27,5

Observa-se que os deslocamentos químicos e os valores de $^2J_{\text{p-p}}$ (Hz), para os complexos estudados, são similares (**TABELA 3. 30**). O que se pode inferir

que os diferentes grupos R dos ligantes ditiocarbimatos não influenciam no deslocamento químico do fósforo, o que já era esperado, já que os átomos de enxofre *trans* ao fósforo possuem ambiente eletrônico semelhante.

3.4.5 - Comportamento eletroquímico dos complexos

Os voltamogramas cíclicos e de pulso diferencial dos complexos possuem características semelhantes. Os voltamogramas apresentam um processo *quasi-reversível* atribuído à oxidação Ru(II)/Ru(III) seguido de oxidação, atribuída ao ligante ditiocarbimato coordenado, conforme ilustrados nas (FIGURA 3. 58 a FIGURA 3. 61).

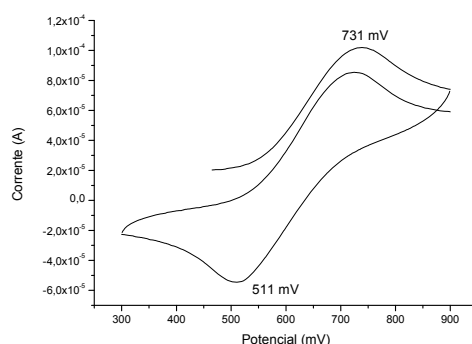


FIGURA 3. 58 - Voltamograma cíclico do complexo [Ru(KJ)(dppb)(bipy)]. Eletrólito PTBA 0,1 mol.L⁻¹; solvente: CH₂Cl₂; eletrodo de referência: Ag/AgCl; velocidade de varredura: 100 mV.s⁻¹.

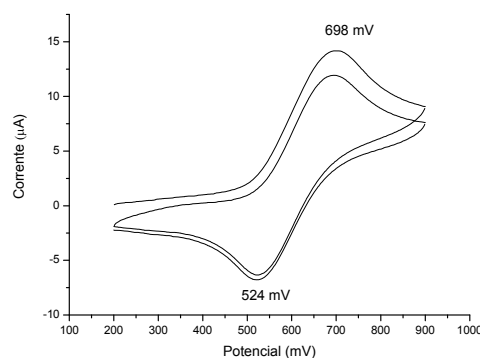


FIGURA 3. 59 - Voltamograma cíclico do [Ru(KG)(dppb)(bipy)]. Eletrólito PTBA 0,1 mol.L⁻¹; solvente: CH₂Cl₂; eletrodo de referência: Ag/AgCl; velocidade de varredura: 100 mV.s⁻¹.

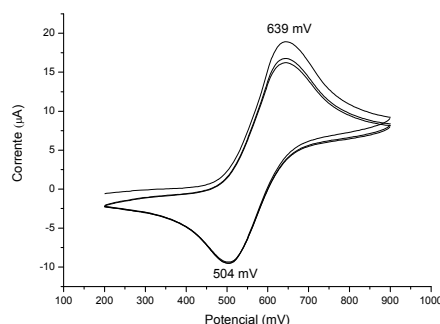


FIGURA 3. 60 - Voltamograma cíclico do [Ru(KI)(dppb)(bipy)]. Eletrólito PTBA 0,1 mol.L⁻¹; solvente: CH₂Cl₂; eletrodo de referência: Ag/AgCl; velocidade de varredura: 100 mV.s⁻¹.

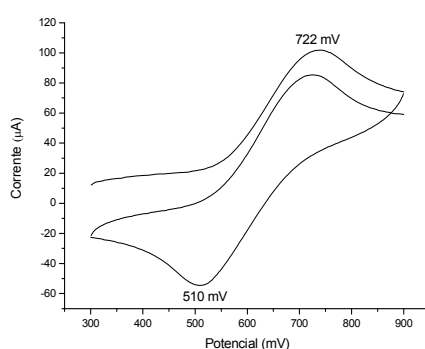


FIGURA 3. 61 - Voltamograma cíclico do [Ru(KE)(dppb)(bipy)]. Eletrólito PTBA 0,1 mol.L⁻¹; solvente: CH₂Cl₂; eletrodo de referência: Ag/AgCl; velocidade de varredura: 100 mV.s⁻¹.

Os potenciais de meia onda ($E_{1/2}$) para o par redox (RuII/RuIII) dos complexos são similares e seguem tendência coerente (**TABELA 3. 31**). Sabe-se que os potenciais mais anódicos fazem referência aos complexos cujo ligante é mais retirador de elétrons, e os potenciais menos anódicos fazem referência aos complexos cujos ligantes são mais doadores de elétrons. Nesta série, apesar dos ligantes estarem coordenados do mesmo modo, houve diferença significativa em relação aos potenciais de oxidação Ru(II)/Ru(III), na faixa de 639 à 731 mV. Porém não há correlação com efeito doador/retirador de elétrons do grupo R. A influência do grupo R no potencial de oxidação do íon rutênio foi, em ordem crescente:

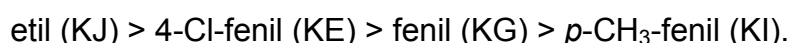


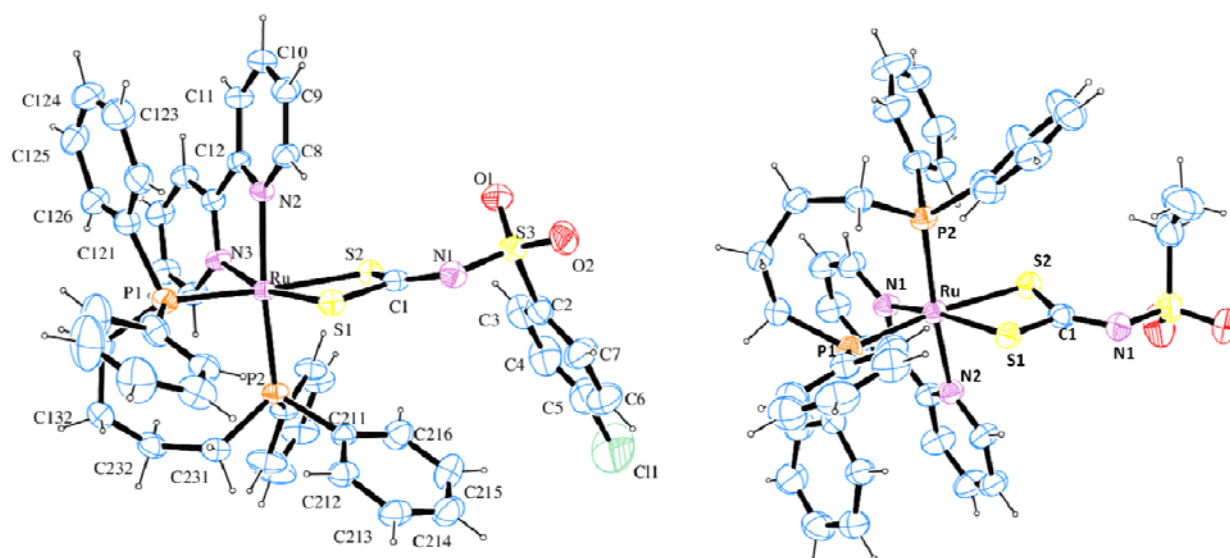
TABELA 3. 31 - Dados de Voltametria Cíclica (mV) para os complexos de Ru(II) em solução de CH₂Cl₂ 0,1molL⁻¹ de PTBA, 100 mVs⁻¹.

Complexos	Ru ^{II} /Ru ^{III} (E _{pa})	Ru ^{III} /Ru ^{II} (E _{pc})	E _{1/2}	I _{pa} /I _{pc}
21 [Ru(KJ)(dppb)(bipy)]	731	511	621	0,75
22 [Ru(KG)(dppb)(bipy)]	698	524	611	0,98
23 [Ru(KI)(dppb)(bipy)]	639	504	571	0,99
24 [Ru(KE)(dppb)(bipy)]	722	510	616	0,83

Os voltamogramas obtidos para os complexos confirmam a presença do íon Ru(II), através do processo(Ru(II)→Ru(III)) em torno de 600 V apresentando razoável reversibilidade. Além disso, foi observado outra onda anódica, irreversível, apresentando pouca reversibilidade em torno de 1100 mV atribuída ao processo de oxidação do ligante ditiocarbimato.

3.4.6 - Difração de raios X

Os complexos 21 e 24 foram recristalizados por difusão em mistura diclorometano/éter etílico (10:1). A coordenação dos ligantes ditiocarbimatos pela forma III, conforme ilustrado na **FIGURA 3. 62**, foram também confirmadas a partir de dados obtidos por difração de raios X de monocristais para os complexos [Ru(KJ)(dppb)(bipy)] (21) e [Ru(KE)(dppb)(bipy)] (24).

**FIGURA 3. 62** - Estruturas ORTEP com elipsóides de 50 % de probabilidade para os complexos [Ru(KJ)(dppb)(bipy)] (21) e [Ru(KE)(dppb)(bipy)] (24) (moléculas de solvente foram omitidas para melhor clareza).

Os átomos de enxofre encontram-se transposicionados à um átomo de fósforo (dppb) e à um átomo de nitrogênio (bipy), o que está de acordo com os sinais de deslocamentos químicos no espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ encontrados para complexos de geometria similar (GRAMINHA et al., 2008). Os comprimentos de ligação Ru-P1 e Ru-P2 de 2,390 e 2,398 Å, respectivamente, estão dentro da faixa para Ru(II)-dppb (CORREA et al., 2012; QUEIROZ, et. al, 1998).

É interessante destacar que a distância observada para a ligação C1-N3 (N=CS₂) foram 1,332(6) Å e 1,318(6) Å, para os complexos 22 e 25, respectivamente. Tais valores estão coerentes com caráter de dupla ligação, conforme modo de coordenação proposto pelos modos vibracionais na região do infravermelho (forma canônica III, FIGURA 3. 56) (ALVES et. al, 2009).

TABELA 3. 32 – Dados cristalográficos dos complexos [Ru(KJ)(dppb)(bipy)] (21) e [Ru(KE)(dppb)(bipy)] (24)

	[Ru(KJ)(dppb)(bipy)].1H ₂ O.1 CH ₃ CH ₂ OH (21)	[Ru(KE)(dppb)(bipy)] (24)
Fórmula empírica	C ₄₂ H ₄₄ N ₃ O ₃ P ₂ RuS ₃	C ₁₈₀ H ₁₆₀ Cl ₄ N ₁₂ O ₈ P ₈ RuS ₁₂
Massa Molar	897.99	3797.76
Temperatura (K)	293(2)	293(2)
λ (Å)	0.71073 Å	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	C ₂ /C	P ₂ /n
Dimensão da cela unitária	a = 36.2759(7) Å b = 9.6578(4) Å c = 25.7043 (11) Å α = γ = 90° β = 110.925(2)°	a = 18.4033(5) Å b = 9.5469(4) Å c = 26.1602(9) Å α = γ = 90° β = 105.9370(10)°
Volume (Å ³)	8411.5(6)	4419.5(3)
Z	4	4
Densidade (calc) Mg/m ³	1.418 Mg/m ³	1.427 Mg/m ³
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0.639 mm ⁻¹	0.670 mm ⁻¹
F(000)	3704	1944
Tamanho do cristal (mm ³)	0.037 x 0.067 x 0.261	0.05 x 0.07 x 0.266
Limite de θ para coleta de dados (°)	3.08 to 26.44°.	2.96 to 25.83°.
Razão de h, k, l	-45<=h<=45, -12<=k<=12, -31<=l<=32	-22<=h<=22, -11<=k<=11, -30<=l<=32
Reflexões coletadas	81104	54139
Reflexões independentes	8606 [R(int) = 0.1560]	8477 [R(int) = 0.1277]
Coleta até θ = 26,71°	99.3 %	99.2 %
Método de refinamento	Matriz de mínimos quadrados em F ²	Matriz de mínimos quadrados em F ²
Dados/restrições/Parâmetros	8606 / 1 / 491	8477 / 0 / 554
Goodness-of-fit on F ²	1.049	1.074
R1;	R1 = 0.0603,	R1 = 0.0579,
wR2 [I > 2σ (I)]	wR2 = 0.1582	wR2 = 0.1521
R1;	R1 = 0.0898,	R1 = 0.0847,
Wr2(Total)	wR2 = 0.1787	wR2 = 0.1635
Residual Max, min (e.Å-3)	1.345 and -0.925	0.906 and -0.620

TABELA 3. 33 - Principais comprimentos e ângulos de ligação obtidos para os complexos [Ru(KJ)(dppb)(bipy)] (21) e [Ru(KE)(dppb)(bipy)] (24).

Distâncias e ângulos / (Å) ou (°)	[Ru(KJ)(bipy)(dppb)] (21)	[Ru(KE)(bipy)(dppb)] (24)
Ru-P1	2.3284(12)	2.3268(14)
Ru-P2	2.2951(12)	2.2944(13)
Ru-S1	2.3780(11)	2.3732(13)
Ru-S2	2.4421(13)	2.4455(14)
Ru-N1	2.140(4)	2.141(4)
Ru-N2	2.150(4)	2.142(4)
C1-S1	1.709(5)	1.719(5)
C1-S2	1.738(4)	1.730(5)
C1-N3	1.332(6)	1.318(6)
C1-N3-SO ₂	122,61(3)	124,33(4)
P1-Ru-P2	94.64(4)	95.60(5)
N1-Ru-N2	76.61(14)	76.23(15)
S1-Ru-S2	71.44(4)	71.43(4)

Outro aspecto interessante a se considerar é que os átomos de fósforo transposicionados aos átomos de enxofre, em ambos os complexos, ficaram mais afastados do centro metálico na ordem de 0,033 Å, podendo ser explicado devido ao caráter aceptor π também exercido pelos átomos de enxofre coordenados ao rutênio(II). Efeito fortemente pronunciado em complexos semelhantes quando ligantes fortes aceptores π , quando ligantes carbonila ou benzonitrila encontram-se transposicionados à um átomo de fósforo bifosfínico (VALLE et al., 2009).

3.5 - Complexos de rutênio coordenados aos ligantes derivados de tiouréia (série V)

As sínteses foram realizadas utilizando técnicas Schlenk sob atmosfera de argônio. Os ligantes derivados de tiouréia foram sintetizados no Laboratório de Síntesis Orgánica – Facultad de Química - Universidad de La Habana, sob coordenação do Professor Dr. Raúl Moco. Os novos complexos (25-30) foram caracterizados por variadas técnicas espectroscópicas, conforme descrito nesta seção.

Complexos fosfínicos de rutênio coordenados aos ligantes derivados de tiouréia apresentam coloração laranja/avermelhada e são estáveis ao ar. Os compostos foram obtidos por reações de substituição dos dois ligantes cloro em *cis* do precursor $\text{cis-[RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$ pelas tiouréias TI - TVI em CH_3OH , sob refluxo, na presença de sal NH_4PF_6 . Após 24 h, reduziu-se o volume e adicionou-se hexano para forçar a precipitação. A **FIGURA 3. 63** ilustra o esquema simplificado das rotas de síntese utilizadas na obtenção dos mesmos.

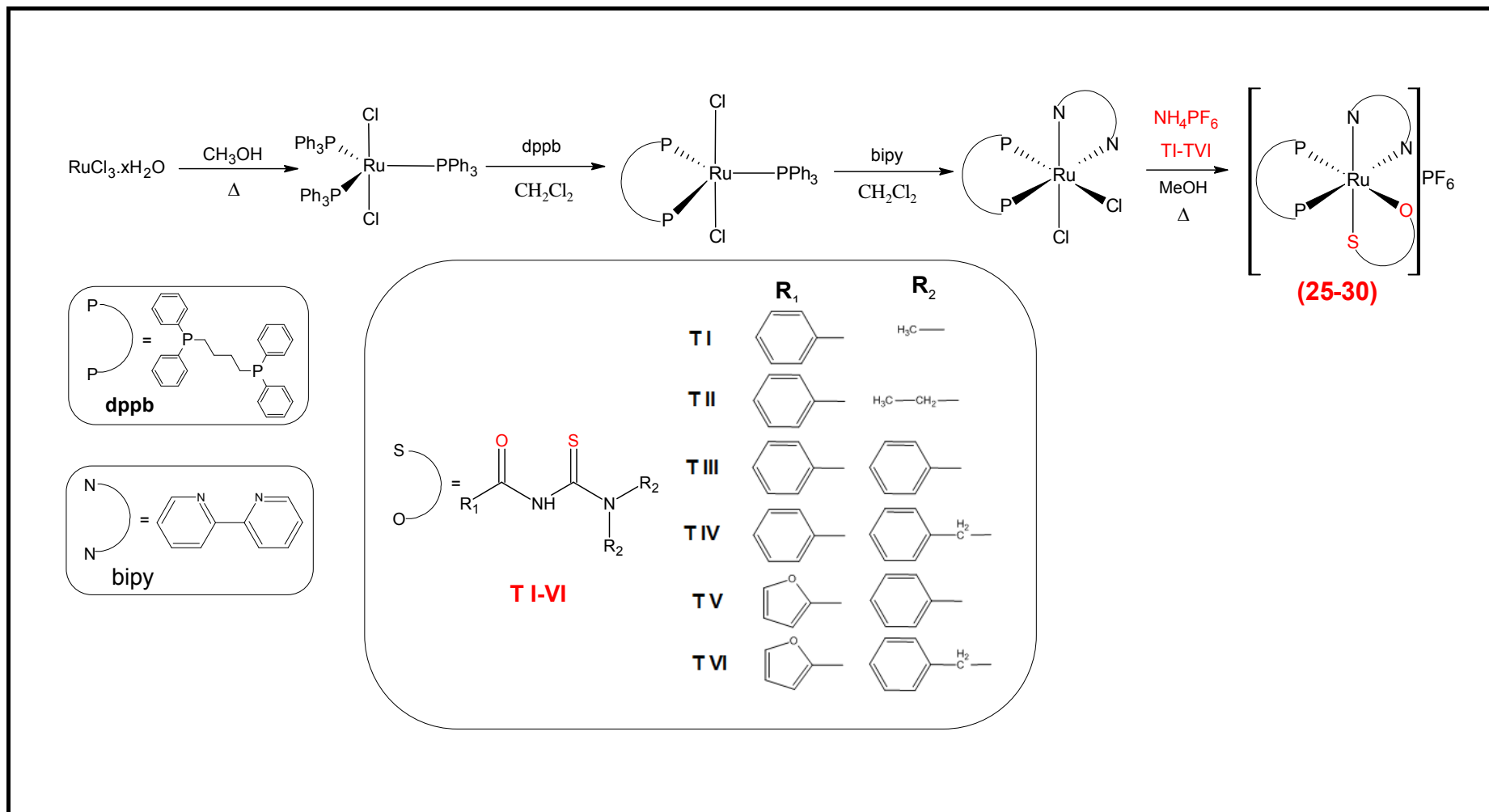


FIGURA 3. 63 - Rota sintética geral utilizada para obtenção dos complexos de rutênio contendo ligantes derivados de tioureias 25-30.

3.5.1 - Análise elementar e condutância molar

Os valores experimentais encontrados das análises elementares dos compostos da série V estão dispostos na **TABELA 3.34**. Os valores encontrados são condizentes com os esperados. Todos os compostos desta série mostraram-se condutores, na faixa de eletrólito 1:1, condizentes com a presença do contra-íon PF_6^- , observado também em outras técnicas, por exemplo, IR e RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

TABELA 3.34. Dados de análise elementar e de condutância molar obtidos dos complexos sintetizados (25-30).

Complexo	% C	% H	% N	% S	Cond. ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$) ^a
	Exp (Calc)*	Exp (Calc)*	Exp (Calc)*	Exp (Calc)*	
25 [Ru(TI)(dppb)(bipy)]PF ₆	56,27 (55,65)	4,30 (4,57)	4,99 (5,41)	2,82 (3,11)	31,2
26 [Ru(TII)(dppb)(bipy)]PF ₆	56,49 (56,44)	4,99 (4,83)	4,95 (5,27)	2,78 (3,01)	29,2
27 [Ru(TIII)(dppb)(bipy)]PF ₆	60,43 (60,05)	4,28 (4,43)	4,28 (4,83)	2,58 (2,76)	27,2
28 [Ru(TIV)(dppb)(bipy)]PF ₆ ·2,5H ₂ O	58,70 (58,44)	5,23 (4,90)	4,63 (4,54)	2,23 (2,60)	28,0
29 [Ru(TV)(dppb)(bipy)]PF ₆ ·1,5H ₂ O	56,23 (57,00)	5,03 (4,47)	5,21 (4,76)	2,92 (2,72)	29,9
30 [Ru(TVI)(dppb)(bipy)]PF ₆	59,17 (58,84)	5,10 (4,64)	4,76 (4,69)	2,07 (2,69)	27,8

*Exp = Valor experimental; Calc = Valor calculado. ^aDiclorometano.

Os ligantes TI-VI formam complexos preferencialmente ligando-se de forma bidentada pelos átomos de enxofre (tiocarbonila) e oxigênio (carbonila), os quais apresentam estrutura razoavelmente planar (KOCH, 2001; ZHOU et al., 2005; BRUCE et al., 2007; WESTRA et al., 2005).

3.5.2 - Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

Os espectros vibracionais na região do IV dos compostos 25-30 de fórmula geral $[\text{Ru}(\text{O-S})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ são similares. Os estiramentos assimétrico e simétrico $\nu\text{N-H}$, presentes no ligante livre em torno de 3200 cm^{-1} não são observados nos espectros dos complexos obtidos, confirmando a desprotonação do mesmo. Entretanto, esta desprotonação induz à uma deslocalização eletrônica em torno do anel quelato O-C-N-C-S, onde o estiramento $\nu\text{C=O}$ diminui sua energia significativamente, em geral 150 cm^{-1} de acordo com a literatura (MIKAMI et al., 1967) e experimentalmente observado para esta série, em torno de 100 cm^{-1} , confirmando a coordenação pelo átomo de oxigênio.

O mesmo efeito deve ser observado para os estiramentos assimétricos e simétricos $\nu\text{C=S}$, mas de difícil observação. Os estiramentos assimétricos e simétricos $\nu\text{C-S}$, apresentam bandas fracas em regiões de difícil interpretação ($850\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$), já que outros estiramentos encontram-se sobrepostos. Notou-se ainda o estiramento $\nu\text{P-F}$, em 840 cm^{-1} , o que condiz com a presença do contra-íon utilizado (NAKAMOTO, 1977). O espectro do complexo $[\text{Ru}(\text{TI})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ (26) encontra-se ilustrado na **FIGURA 3. 64**, os demais espectros encontram-se no apêndice.

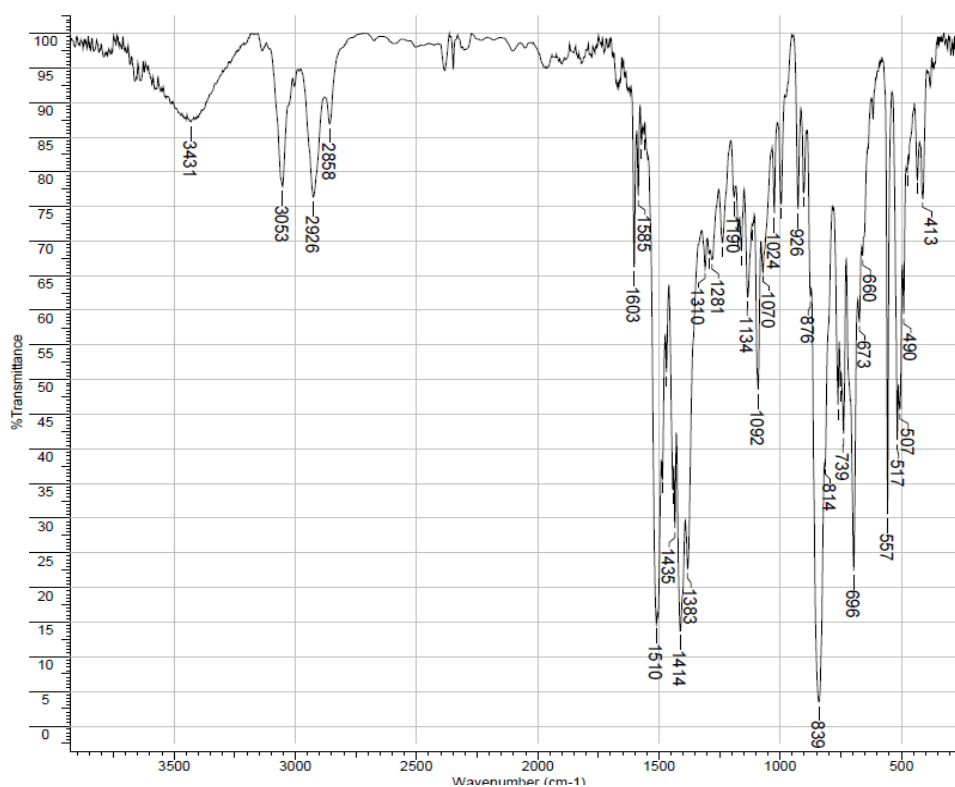


FIGURA 3. 64 - Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do complexo $[\text{Ru}(\text{TI})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, em pastilha de KBr.

TABELA 3. 35 - Comparação dos principais estiramentos nos espectros vibracionais dos ligantes derivados de tiouréia e seus respectivos complexos.

Composto	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{P-F}}$	$\nu_{\text{Ru-P}}$	$\nu_{\text{Ru-N}}$	$\nu_{\text{Ru-O}}$	$\nu_{\text{Ru-S}}$
TI	1680	-	-	-	-	-
25 [Ru(TI)(dppb)(bipy)]PF ₆	1510 (F)	839 (F)	517 (M) 507 (M)	490 (M)	433 (f)	380 (f)
TII	1680 (F)	-	-	-	-	-
26 [Ru(TII)(dppb)(bipy)]PF ₆	1514 (F)	839 (F)	517 (M) 507 (M)	492 (M)	436 (f)	378 (f)
TIII	1681	-	-	-	-	-
27 [Ru(TIII)(dppb)(bipy)]PF ₆	1512 (F)	839 (F)	517 (M) 505 (M)	492 (M)	434 (f)	372 (f)
TIV	1690	-	-	-	-	-
28 [Ru(TIV)(dppb)(bipy)]PF ₆	1518 M	841 F	517 M 505 M	492 (M)	436 (f)	366 (f)
TV	1690	-	-	-	-	-
29 [Ru(TV)(dppb)(bipy)]PF ₆	1518 M	841 F	517 M 505 M	492 (M)	436 (f)	366 (f)
TVI	1693	-	-	-	-	-
30 [Ru(TVI)(dppb)(bipy)]PF ₆	1524 M	841 F	517 M 507 M	492 (M)	434 (f)	366 (f)

F= intensidade forte; M= intensidade média, f = Intensidade fraca. n.o. Não observado.

3.5.3 - Espectroscopia de Ressonância magnética multinuclear de ¹H, ¹³C{¹H} e ³¹P{¹H}

Os deslocamentos químicos obtidos nos espectros de RMN ³¹P{¹H} para os complexos 25-30 foram semelhantes, corroborando a formação de complexos semelhantes, apresentando em todos os casos, mesmo ambiente de coordenação. Foi observado típico sistema de acoplamento de spin AX, com deslocamento químico em torno de 43 (d); 36 (d), ppm, respectivamente, com ²J_{P-P} = 33 Hz, aproximadamente, indicando a não equivalência magnética dos átomos de fósforo. Além do hepteto com deslocamento químico em -144,5 ppm, referente ao contra-íon PF₆. Na **FIGURA 3. 65**, encontra-se o espectro do complexo sintetizado

[Ru(II)(dppb)(bipy)]PF₆, juntamente com uma ampliação da região espectral de interesse e a estrutura proposta para o complexo obtido. Os demais complexos desta série apresentaram sinais semelhantes encontram-se no apêndice.

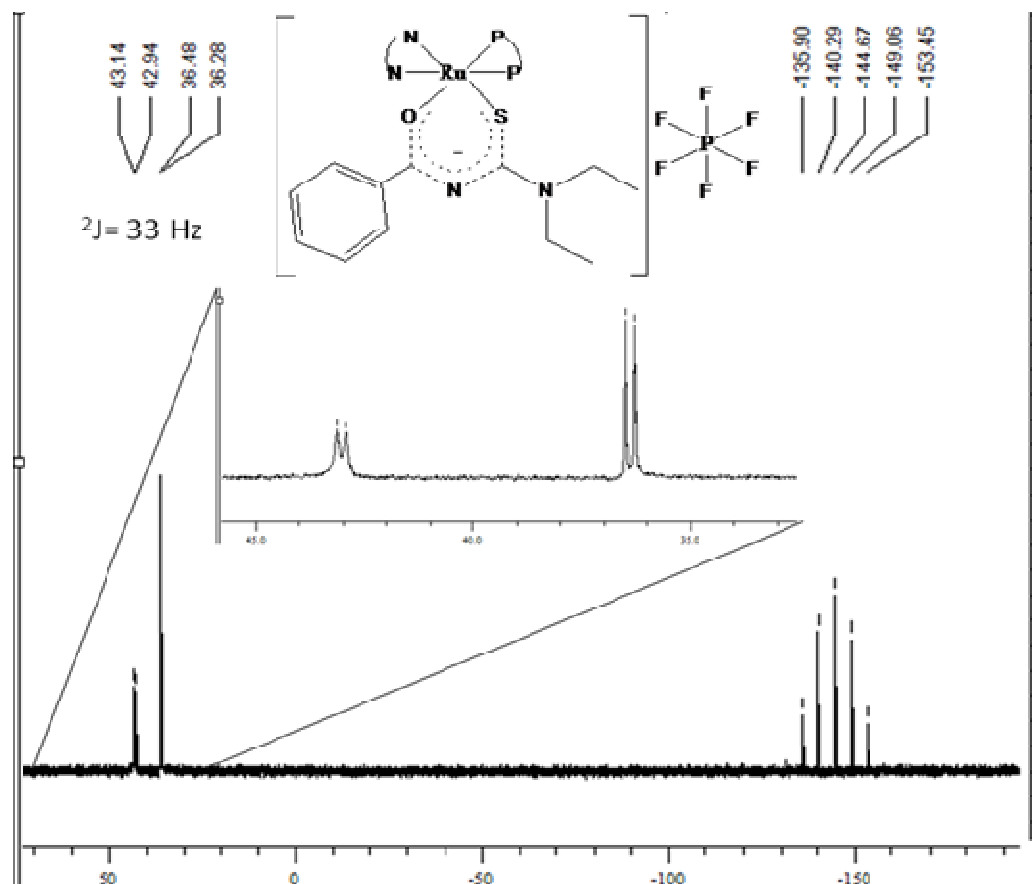


FIGURA 3. 65 - Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo Ru(II)(dppb)(bipy)]PF₆, (25) em CH₂Cl₂, na presença de capilar D₂O.

Na **TABELA 3. 36**, encontram-se listados os deslocamentos químicos de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e os deslocamentos químicos de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para a carbonila e tiocarbonila dos complexos sintetizados (Apêndice A).

Os deslocamentos químicos dos átomos de carbono tiocarbonílicos (C=S) dos ligantes derivados de tiouréia blindam cerca de 7 ppm após a coordenação ao rutênio, onde o enxofre recebe elétrons d do rutênio, aumentando a densidade eletrônica do carbono tiocarbonílico. Os deslocamentos químicos dos átomos de carbono carbonílicos (C=O) após a complexação encontram-se mais desblindados na faixa de 4 ppm para benzoiltiouréias e cerca de 15 ppm para os derivados furoiltiouréias.

TABELA 3. 36 - Deslocamentos químicos δ (ppm) e suas respectivas constantes de acoplamento (Hz) dos complexos de rutênio coordenados a tiouréias em estudo 25-30.

Complexo	$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	$^2J_{p-p}$ (Hz)	$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ δ (ppm)	
			δ C=S	δ C=O
TI			179,9	163,0
25 [Ru(TI)(dppb)(bipy)]PF ₆	43,2 e 36,1	31	174,1	170,3
TII			180,4	163,9
26 [Ru(TII)(dppb)(bipy)]PF ₆	43,0 e 36,4	33	174,1	170,3
TIII			179,0	164,0
27 [Ru(TIII)(dppb)(bipy)]PF ₆	40,4 e 38,1	31	177,6	171,8
TIV			183,4	164,5
28 [Ru(TIV)(dppb)(bipy)]PF ₆	43,7 e 36,5	34	174,9	162,6
TV			190,8	177,0
29 [Ru(TV)(dppb)(bipy)]PF ₆	43,1 e 36,6	33	176,1	164,4
TVI			189,8	153,9
30 [Ru(TVI)(dppb)(bipy)]PF ₆	44,1 e 37,6	34	172,6	162,3

3.5.4 - Difração de raios X

Foram obtidos monocristais adequados para difração de raios X dos complexos 25 e 30 (**FIGURA 3. 66**, Apêndice). Os dados obtidos confirmam a geometria octaédrica distorcida proposta pelas técnicas espectroscópicas citadas anteriormente, além da desprotonação do N-H da tiouréia coordenada. Além disso, tal desprotonação confere razoável planaridade no ambiente de coordenação, além da existência de delocalização da carga negativa entre os átomos O-C-N-C-S.

TABELA 3. 37. Dados cristalográficos dos complexos [Ru(TI)(dppb)(bipy)]PF₆ (25) e [Ru(TVI)(dppb)(bipy)]PF₆ (30).

	[Ru(TI)(dppb)(bipy)]PF ₆ (25)	[Ru(TVI)(dppb)(bipy)]PF ₆ (35)
Fórmula empírica	C ₄₈ H ₄₇ F ₆ N ₄ OP ₃ RuS	C ₅₈ H ₅₃ F ₆ N ₄ O ₂ P ₃ RuS
Massa Molar	1035.94	1178.08
Temperatura (K)	293(2)	293(2)
λ (Å)	0.71073 Å	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P _{2(1)/c}	P _{2(1)/n}
Dimensão da cela unitária	a = 12.1677(6) Å b = 28.1703(14) Å c = 14.4942(8) Å α = γ = 90° β = 109.5400(10)°	a = 18.5730(3) Å b = 15.6018(2) Å c = 18.7208(3) Å α = γ = 90° β = 103.6090(10)°
Volume (Å ³)	4682.0(4)	5272.46(14)
Z	4	4
Densidade (calc) Mg/m ³	1.470	1.484 Mg/m ³
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0.547 mm ⁻¹	0.497 mm ⁻¹
F(000)	2120	2416
Tamanho do cristal (mm ³)	0.70 x 0.68 x 0.25	0.26 x 0.17 x 0.10
Limite de θ para coleta de dados (°)	1.45 to 25.04°.	1.39 to 25.06°.
Razão de h, k, l	-14 ≤ h ≤ 14, -30 ≤ k ≤ 33, -16 ≤ l ≤ 17	-22 ≤ h ≤ 20, -18 ≤ k ≤ 18, -21 ≤ l ≤ 22
Reflexões coletadas	28202	35287
Reflexões independentes	8212 [R(int) = 0.0175]	9339 [R(int) = 0.0422]
Coleta até θ = 26,71°	98.9 %	99.9 %
Método de refinamento	Matriz de mínimos quadrados em F ²	Matriz de mínimos quadrados em F ²
Dados/restrições/Parâmetros	8212 / 0 / 579	9339 / 29 / 719
Goodness-of-fit on F ²	1.046	1.038
R1;	R1 = 0.0265,	R1 = 0.0330,
wR2 [I > 2σ (I)]	wR2 = 0.0668	wR2 = 0.0661
R1;	R1 = 0.0296,	R1 = 0.0506,
Wr2(Total)	wR2 = 0.0688	wR2 = 0.0743
Residual Max, min (e.Å-3)	0.379 and -0.366	0.354 and -0.322

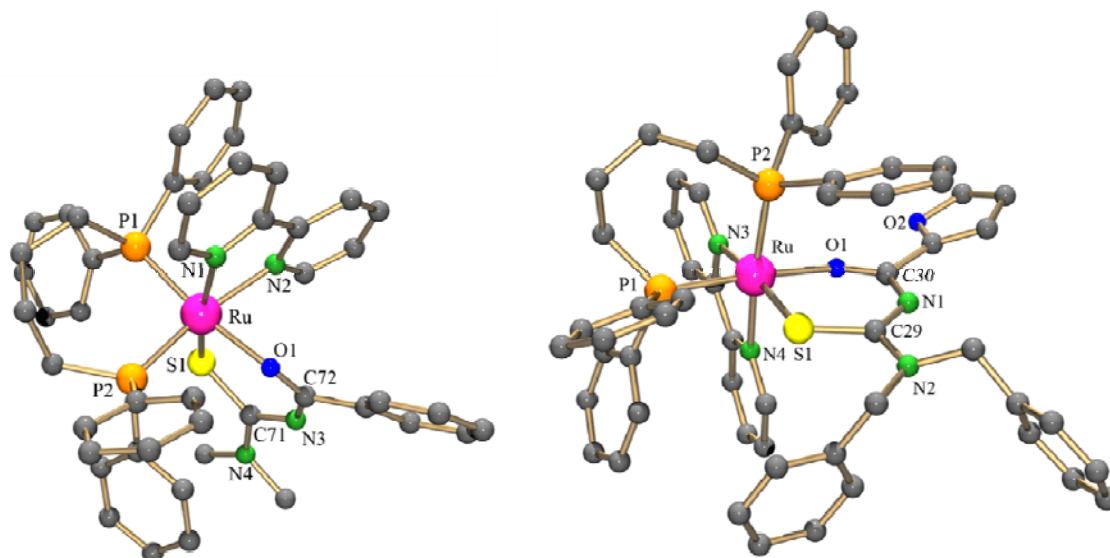


FIGURA 3. 66 - Estruturas cristalográficas para os complexos $[\text{Ru}(\text{TI})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ (25) e $[\text{Ru}(\text{TVI})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ (30), respectivamente.

A geometria octaédrica dos complexos são ligeiramente distorcidas devido a coordenação do rutênio a três ligantes quelatos. O comprimento da ligação C-S, em torno de 1,734 Å, confere a esta ligação caráter de ligação simples, enquanto que o comprimento da ligação N(3)-C, em média 1,320 Å), TABELA 3. 38, o que é atribuído para dupla ligação formada (hibridização sp^2 para o átomo de nitrogênio) após a desprotonação da amina secundária (hibridização sp^3).

Os principais comprimentos e ângulos de ligação dos complexos 25 e 30 estão dispostos na TABELA 3. 38.

TABELA 3. 38 - Principais comprimentos [Å] e ângulos de ligação [°] obtidos para os complexos [Ru(II)(dppb)(bipy)]PF₆ (25) e [Ru(IV)(dppb)(bipy)]PF₆ (30).

[Ru(LigI)(bipy)(dppb)]PF ₆	[Å]	[Ru(LigVI)(bipy)(dppb)]PF ₆	[Å]
Ru(1)-O(1)	2.1167(14)	Ru(1)-O(1)	2.1240(18)
Ru(1)-N(1)	2.1246(16)	Ru(1)-N(3)	2.150(2)
Ru(1)-N(2)	2.1491(17)	Ru(1)-N(4)	2.139(2)
Ru(1)-P(1)	2.2933(5)	Ru(1)-P(1)	2.3020(7)
Ru(1)-P(2)	2.3068(5)	Ru(1)-P(2)	2.3246(7)
Ru(1)-S(1)	2.3594(5)	Ru(1)-S(1)	2.3053(7)
S(1)-C(71)	1.734(2)	S(1)-C(29)	1.704(3)
O(1)-C(72)	1.269(2)	O(1)-C(30)	1.266(3)
N(3)-C(72)	1.319(3)	N(1)-C(29)	1.323(3)
N(3)-C(71)	1.339(3)	N(1)-C(30)	1.343(3)
	[°]		[°]
P(1)-Ru(1)-P(2)	95.356(18)	P(1)-Ru(1)-P(2)	94.10(3)
O(1)-Ru(1)-N(1)	87.35(6)	O(1)-Ru(1)-N(3)	87.68(7)
O(1)-Ru(1)-N(2)	79.07(6)	O(1)-Ru(1)-N(4)	81.73(8)
O(1)-Ru(1)-P(1)	172.42(4)	N(3)-Ru(1)-N(4)	76.67(9)
O(1)-Ru(1)-P(2)	90.33(4)	O(1)-Ru(1)-P(1)	174.51(5)
O(1)-Ru(1)-S(1)	91.15(4)	O(1)-Ru(1)-P(2)	91.33(5)
N(1)-Ru(1)-S(1)	168.74(5)	N(3)-Ru(1)-S(1)	168.43(6)
N(2)-Ru(1)-S(1)	91.54(5)	N(4)-Ru(1)-S(1)	91.82(6)
P(1)-Ru(1)-S(1)	93.807(18)	P(1)-Ru(1)-S(1)	91.17(2)
P(2)-Ru(1)-S(1)	90.476(19)	S(1)-Ru(1)-P(2)	90.65(2)

3.5.5 - Comportamento eletroquímico dos complexos

Os voltamogramas cíclicos dos complexos desta série V apresentam processos de oxidação atribuídos ao íon rutênio na faixa de 940-1037 mV, onde, para o complexo 29 foi observado pouca reversibilidade. Os complexos 25-28 e 30 apresentaram processos quasi-reversíveis ($E_{1/2}$) cerca de 930 mV.

TABELA 3. 39 - Resultados de voltametria cíclica (mV) para os complexos da série III em DMF (18 e 19) e CH₂Cl₂ (17, 20 e 21) 0,1mol L⁻¹ de PTBA, 100mV s⁻¹.

Complexo	Ru ^{II} / Ru ^{III} (E _{pa}) (mV)	E _{1/2} (mV)	I _p _a /I _p _c
25 [Ru(TI)(bipy)(dppb)]PF ₆	1036	930	0,97
26 [Ru(TII)(bipy)(dppb)]PF ₆	940	890	1,02
27 [Ru(TIII)(bipy)(dppb)]PF ₆	994	941	0,95
28 [Ru(TIV)(bipy)(dppb)]PF ₆	1037	929	0,95
29 [Ru(TV)(bipy)(dppb)]PF ₆	981	n.a.	n.a.
30 [Ru(TVI)(bipy)(dppb)]PF ₆	1037	390	0,95

n.a. Não se aplica

Os potenciais de oxidação dos novos complexos aumentam consideravelmente, quando comparados ao precursor *cis*-[RuCl₂(dppb)(bipy)], onde E_{1/2} = 650 mV (QUEIROZ et al., 1998). Esse incremento no potencial redox observado nos complexos obtidos proporciona maior estabilidade para os complexos devido à coordenação dos ligantes derivadas de tiouréia (TI-TVI). Os ligantes benzoiltiouréias e furoiltiouréias podem ser classificados como fortes receptores π, conferindo maior estabilidade aos compostos sintetizados após substituição dos dois ligantes cloro (fraco doador σ e π).

Os voltamogramas cíclicos e de pulso diferencial dos complexos desta série estão dispostos na **FIGURA 3. 67**, os demais encontram-se dispostos no apêndice A.

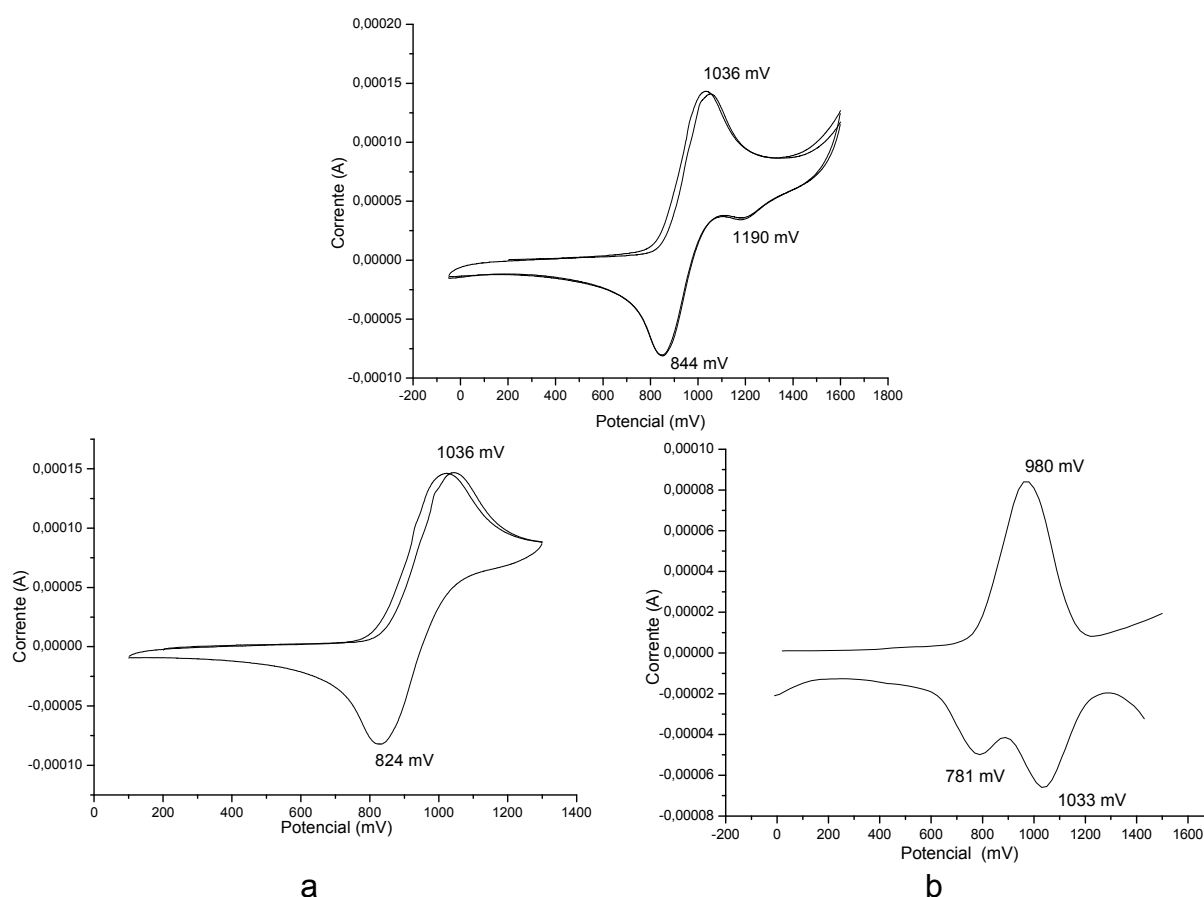


FIGURA 3. 67 - (a) Voltamograma cíclico do complexo $[\text{Ru}(\text{TI})(\text{bipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$. (b) processo $\text{Ru}(\text{II})/\text{Ru}(\text{III})$ *quasi*-reversível isolado do complexo (c) pulso diferencial. Eletrólito PTBA $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$; solvente: CH_2Cl_2 ; eletrodo de referência: Ag/AgCl ; velocidade de varredura: 100 mV.s^{-1} . Voltamograma cíclico e pulso diferencial do complexo 17-19 em PTBA $0,1 \text{ mol/L}$ ($v = 100 \text{ mV/s}$).

Os complexos exibiram potenciais anódicos na faixa de 940-1037 mV, indicando que seus diferentes grupos substituintes $\text{R}_1 = \text{acil}$ ou furoil e $\text{R}_2 = \text{metil}$, etil , fenil e benzil influenciam no caráter doador/retirador eletrônico das tiouréias utilizadas.

Por último, foi observado processo de redução, após primeiro ciclo de varredura anódica, o qual foi atribuído a um processo de redução do ligante tiouréia (TI-TVI) coordenado.

Capítulo IV – ENSAIOS BIOLÓGICOS E ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM O DNA

4 - Ensaio Biológicos e Estudos de Interação com o DNA

4.1 - Ensaio de Citotoxicidade *in vitro* e análise estatística

Os compostos deste trabalho foram avaliados pela capacidade de inibir o crescimento *in vitro* de células tumorais, usando duas diferentes linhagens de células humanas derivadas de tumor de mama, MDA-MB-231 (câncer de mama invasivo), MCF-7 (câncer de mama não-invasivo) e em uma linhagem de fibroblastos derivados de camundongos, L929. (células não-tumorais), usando o método MTT.

Antes das células serem usadas foram realizados procedimentos, conforme descrito anteriormente no capítulo 2. Todos os ensaios de citotoxicidade *in vitro* foram realizados pela pós-doutoranda Juliana Uema Ribeiro e doutoranda Angélica E. Graminha no LABEN – Laboratório de Biologia do Envelhecimento, do departamento de Gerontologia da UFSCar, sob a supervisão da Profa Dra. Márcia Regina Cominetti.

Os experimentos foram realizados em triplicata, sendo obtida a média e o desvio padrão para cada tratamento em cada experimento. Os dados foram comparados estatisticamente utilizando-se análise de variância ANOVA e o teste de Dunnett. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ foram utilizados como critério de significância. Os resultados foram expressos em relação ao controle (células incubadas com o veículo, DMSO).

As tabelas resumem os resultados encontrados e os gráficos representam a viabilidade celular em função do logaritmo da concentração. As células foram expostas para cada composto em um tempo de incubação de 48 h. Nos gráficos de viabilidade celular, a barra de erro representa um limite de confiança de 95%, obtidos a partir de três experimentos independentes feitos em triplicata. As concentrações utilizadas foram de 200, 100, 50, 20, 2 e 0,2 μM . Nas mesmas condições foi utilizado como referência padrão o medicamento aplicado no uso clínico, o cisplatina. A citotoxicidade dos complexos sintetizados das séries I, II e III e de seus ligantes podem ser comparados através dos valores médios de IC_{50} , isto é, concentração de cada composto que inibe o crescimento celular em 50% (densidade óptica após ensaio com MTT) de células tratadas em relação às células não tratadas (controles).

Em nosso grupo de pesquisa, LERCI-UFSCar, tem-se estudado a citotoxicidade de vários complexos de rutênio e têm-se obtido resultados satisfatórios (GOLFETO, 2008; ALMEIDA, 2009; DOS SANTOS, 2011; BARBOSA, 2010; LIMA, 2010), conforme ilustrado na **TABELA 4. 1**. Buscamos variar diferentes ligantes fosfínicos (dppm, dppe, dppp, dppb e dppf), biperidínicos (bipy, 4,4'-mebipy e 5,5'-mebipy) entre outros ligantes de interesse biológico (carbonil, nitrosil e L-aminoácidos diversos). Os dados de citotoxicidade (IC₅₀) encontram-se resumidos na **Tabela 4.1**.

TABELA 4. 1 - Valores de IC₅₀ (μM) obtidos em ensaios de citotoxicidade *in vitro* contra linhagem MDA-MB-231 (câncer de mama invasivo)

Complexo	MDA-MB-231	Complexo	MDA-MB-231
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (bipy)(dppm)]	2,81 ^d	<i>cc</i> -[RuCl(CO)(bipy)(dppb)]PF ₆	1,9 ^c
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (bipy)(dppe)]	15,8 ^d	<i>tc</i> -[RuCl(CO)(bipy)(dppb)]PF ₆	2,5 ^c
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (bipy)(dppp)]	14,4 ^d	<i>ct</i> -[RuCl(CO)(bipy)(dppb)]PF ₆	9,8 ^c
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (5,5'-mebipy)(dppp)]	14,60 ^a	[Ru(L-Met)(bipy)(dppb)]PF ₆	5,0 ^b
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (4,4'-mebipy)(dppp)]	15,64 ^a	[Ru(L-Leu)(bipy)(dppb)]PF ₆	7,1 ^b
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (bipy)(dppb)]	31,3 ^b	[Ru(L-Gli)(bipy)(dppb)]PF ₆	14,5 ^b
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppb)(5,5'-mebipy)]	5,41 ^a	[Ru(L-Lis)(bipy)(dppb)]PF ₆	16,2 ^b
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (bipy)(dppf)]	3,9 ^d	[Ru(L-Try)(bipy)(dppb)]PF ₆	21,3 ^b
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (NO)(py)(dppp)]PF ₆	7,1 ^e	[Ru(L-Ser)(bipy)(dppb)]PF ₆	24,3 ^b
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (NO)(Mepy)(dppp)]PF ₆	7,4 ^e	[Ru(L-Val)(bipy)(dppb)]PF ₆	26,2 ^b
<i>cis</i> -[Ru(SpymMe ₂)(bipy)(dppb)]PF ₆	0,46 ^f	[Ru(L-Trp)(bipy)(dppb)]PF ₆	28,2 ^b
cisplatina	2,44 ^a	[Ru(L-Ala)(bipy)(dppb)]PF ₆	28,5 ^b
Doxorubicina	3,68 ^g		

^ados SANTOS et al., 2013. ^bALMEIDA, 2009. ^cBARBOSA, 2007. ^dLIMA, 2010. ^eGOLFETO, 2008. ^fDO NASCIMENTO, F. B.; et al., 2008. ^gRIBEIRO, J. U. et al., manuscrito em preparação.

Como pode ser observado na **TABELA 4. 1**, diversos complexos de rutênio contendo ligantes fosfínicos e biperidínicos, sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa, apresentaram alta citotoxicidade para a linhagem tumoral de câncer mama MDA-MB-231, em comparação ao fármaco de referência cisplatina.

Neste trabalho, em geral, os complexos testados foram citotóxicos nas linhagens tumorais testadas. A **TABELA 4. 2**, resume os resultados encontrados para os compostos testados da primeira série estudada. Pôde-se observar que os complexos coordenados ao ácido fólico apresentaram valores de IC₅₀ maiores que o precursor de rutênio e cisplatina, com exceção do complexo 1, o qual foi quase duas vezes mais ativo que seu precursor *cis*-[RuCl₂(dppb)(bipy)].

TABELA 4. 2 - Valores de IC₅₀ (μM) dos ensaios de MTT para os complexos de Ru(II) coordenados ao ácido fólico e cisplatina, em linhagem de célula tumoral MDA-MB-231; tempo de incubação 48 h.

	Complexo	MDA-MB-231
1	[Ru(FO)(dppb)(bipy)]PF ₆	13,96 ± 0,81
2	<i>cis</i> -[RuCl ₂ (FO)(dppb)]	43,78 ± 0,77
3	<i>c,t</i> -[RuClCO(FO)(dppb)]PF ₆	81,6 ± 0,39
4	<i>trans</i> -[RuCl(FO)(PPh ₃) ₂]	IC ₅₀ > 200
	<i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppb)(bipy)] ^a	22,60 ± 10,00
	dppb ^a	IC ₅₀ > 200
	<i>cis</i> -[PtCl ₂ (NH ₃) ₂] ^b	2,43 ± 0,20
	Ácido fólico	IC ₅₀ > 200

a- DO NASCIMENTO, F. B.; et al., 2008; b- Manuscrito em preparação.

Os complexos de rutênio coordenados ao ácido fólico (série I) tiveram valores de IC₅₀ (**Figura 4.1**) comparados ao fármaco cisplatina, indicando que não foram muito ativos contra a linhagem testada.

O fármaco metotrexato, antagônico ao ácido fólico, é resistente à diversos tipos de células tumorais, tais como câncer de mama, incluindo a linhagem MDA-MB-231. Esta resistência é justificada pela sua fraca permeabilidade celular tornando este fármaco pouco eficaz como fármaco anticancerígeno nesta linhagem (WU et al., 2010). Pode-se constatar que, apesar dos novos complexos sintetizados nesta série não serem mais efetivos que o fármaco de referencia, houve um aumento de citotoxicidade em relação ao ácido fólico livre.

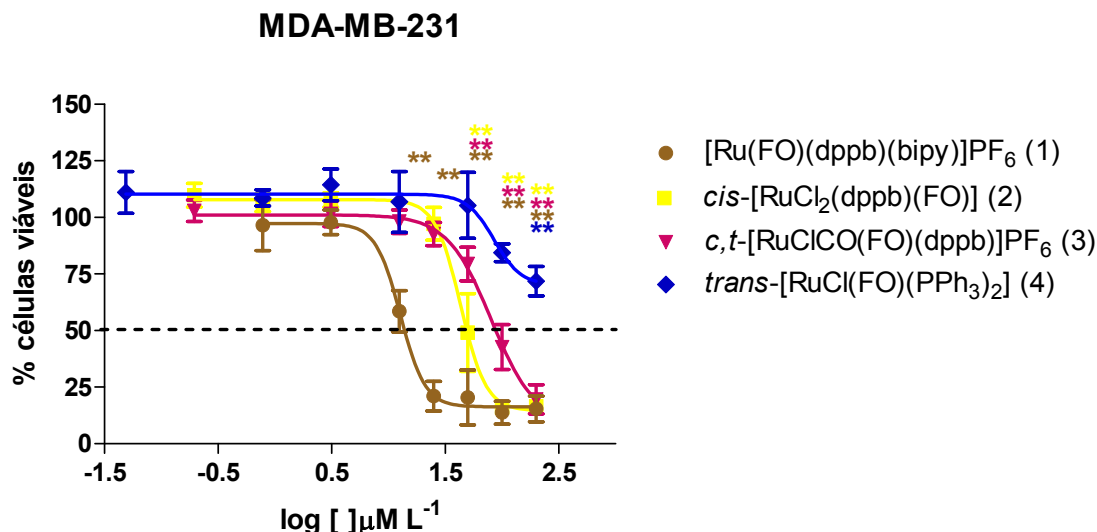


FIGURA 4. 1 - Efeito dos compostos [Ru(FO)(dppb)(bipy)]PF₆ (1), *cis*-[RuCl₂(FO)(dppb)] (2), *c,t*-[RuClCO(FO)(dppb)]PF₆ (3), *trans*-[RuCl(FO)(PPh₃)₂] (4), na viabilidade da linhagem tumoral MDA-MB-231. Atividade representada por valores de IC₅₀. Valores de *p* determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. **p*<0,05 e ***p*<0,01.

A partir dos resultados de citotoxicidade obtidos, foi possível verificar que, variando-se o modo de coordenação do ácido fólico aos precursores fosfínicos de rutênio (forma bidentada aniônica ou neutra e forma tridentada), a potencial atividade citotóxica dos compostos variam consideravelmente. Vale ressaltar que o complexo 4, além dos ligantes dppb e ácido fólico, não apresentaram atividade até a concentração de 200 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

Os complexos da série II foram muito citotóxicos nas duas linhagens celulares tumorais estudadas, além disso apresentaram resultados promissores em alguns casos. O ligante dpqQX não foi ativo nas linhagens tumorais testadas, além de ser extremamente tóxico para fibroblastos de camundongos (L929) (**TABELA 4. 3**).

TABELA 4. 3 - Valores de IC_{50} ($\mu\text{mol.L}^{-1}$) dos ensaios de MTT para os complexos série II, dpqQX e cisplatina, em linhagem de célula tumoral MDA-MB-231; MCF-7 e não tumoral L929, tempo de incubação 48 h.

Complexo	MDA-MB-231	MCF-7	L929	IS ¹	IS ²
8 <i>trans</i> -[RuCl ₂ (dppb)(dpqQX)]	29,09 ± 3,56	23,75 ± 2,41	12,65 ± 0,17	0,43	0,53
9 <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppb)(dpqQX)]	6,02 ± 0,46	17,05 ± 0,69	8,22 ± 0,56	1,36	0,48
10 [RuCl ₂ (PPh ₃) ₂ (dpqQX)]	3,14 ± 0,66	26,11 ± 0,81	12,26 ± 1,02	4,02	0,47
11 <i>ct</i> -[RuCl(CO)(dppb)(dpqQX)]PF ₆	0,10 ± 0,22	0,41 ± 0,018	0,32 ± 0,012	3,90	0,78
13 [Ru(pic)(dppb)(dpqQX)]PF ₆	$IC_{50} > 200$	$IC_{50} > 200$	7,58 ± 0,63	-	-
14 Ru(pic)(dppb)(dppz)]PF ₆	0,48 ± 0,083	1,25 ± 0,13	1,89 ± 0,11	3,9	1,51
15 Ru(pic)(dppb)(dpq)]PF ₆	$IC_{50} > 200$	4,36 ± 0,76	8,54 ± 0,67	-	1,96
dpqQX	$IC_{50} > 200$	$IC_{50} > 200$	0,27 ± 0,058	-	-
dppb	$IC_{50} > 200$	-	-	-	-
cisplatina	2,43 ± 0,20	8,91 ± 2, 60	16,53 ± 2,38	6,80	1,86

IS¹= IC_{50} L-929 / IC_{50} MDA-MB-231; IS²= IC_{50} L929 / IC_{50} MCF-7. *não realizado.

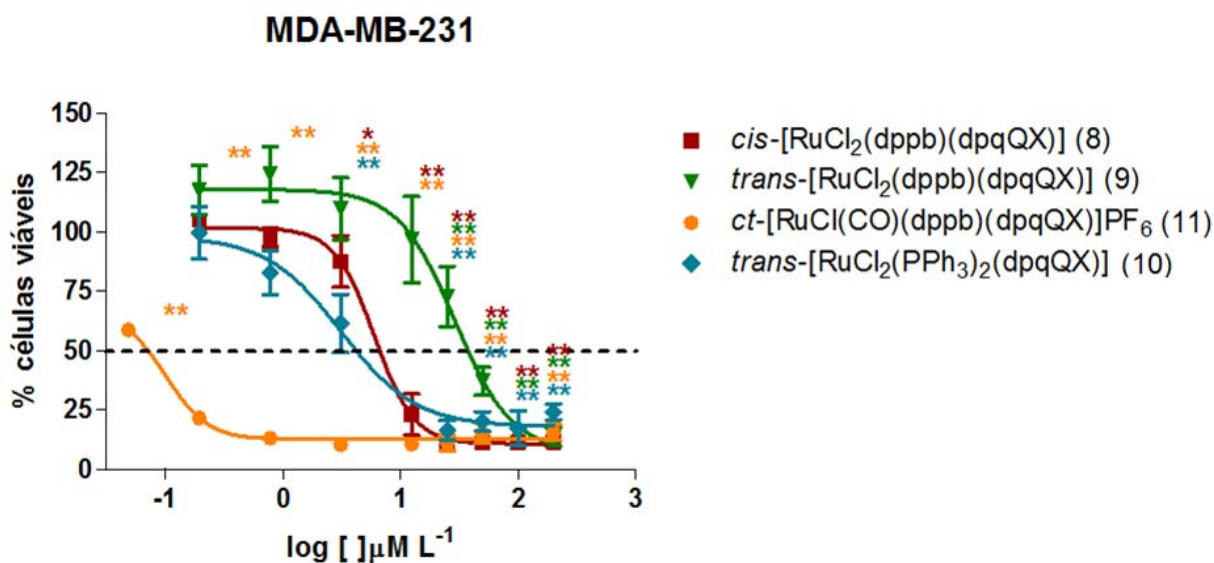


FIGURA 4.2 - Efeito dos compostos *trans*-[RuCl₂(dppb)(dpqQX)] (8), *cis*-[RuCl₂(dppb)(dpqQX)] (9), *trans*-[RuCl₂(PPh₃)₂(dpqQX)] (10), *ct*-[RuCl(CO)(dppb)(dpqQX)]PF₆ na viabilidade da linhagem tumoral MDA-MB-231. Atividade representada por valores de IC_{50} . Valores de p determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$.

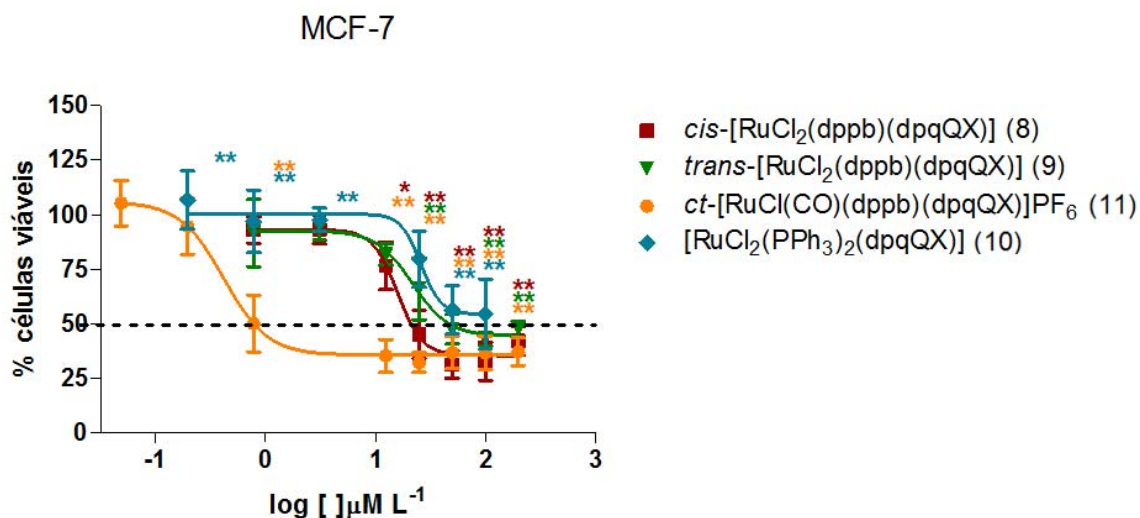


FIGURA 4.3 - Efeito dos compostos *trans*-[RuCl₂(dppb)(dpqQX)] (8), *cis*-[RuCl₂(dppb)(dpqQX)] (9), *trans*-[RuCl₂(PPh₃)₂(dpqQX)] (10), *ct*-[RuCl(CO)(dppb)(dpqQX)]PF₆ (11) na viabilidade da linhagem tumoral MCF-7. Atividade representada por valores de IC₅₀. Valores de *p* determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. **p*<0,05 e ***p*<0,01.

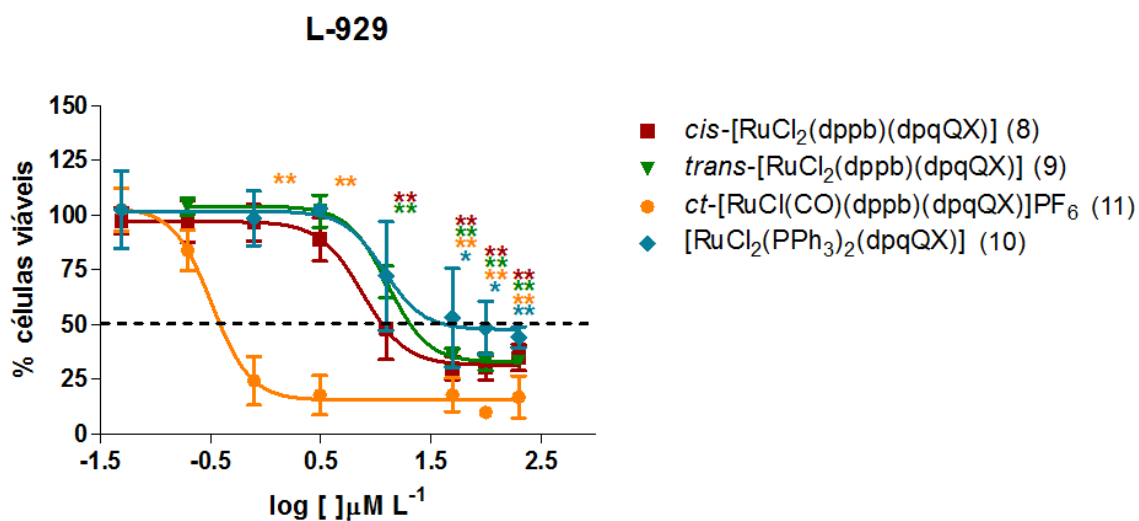


FIGURA 4.4 - Efeito dos compostos *trans*-[RuCl₂(dppb)(dpqQX)] (8), *cis*-[RuCl₂(dppb)(dpqQX)] (9), *trans*-[RuCl₂(PPh₃)₂(dpqQX)] (10), *ct*-[RuCl(CO)(dppb)(dpqQX)]PF₆ na viabilidade da linhagem normal L929. Atividade representada por valores de IC₅₀. Valores de *p* determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. **p*<0,05 e ***p*<0,01.

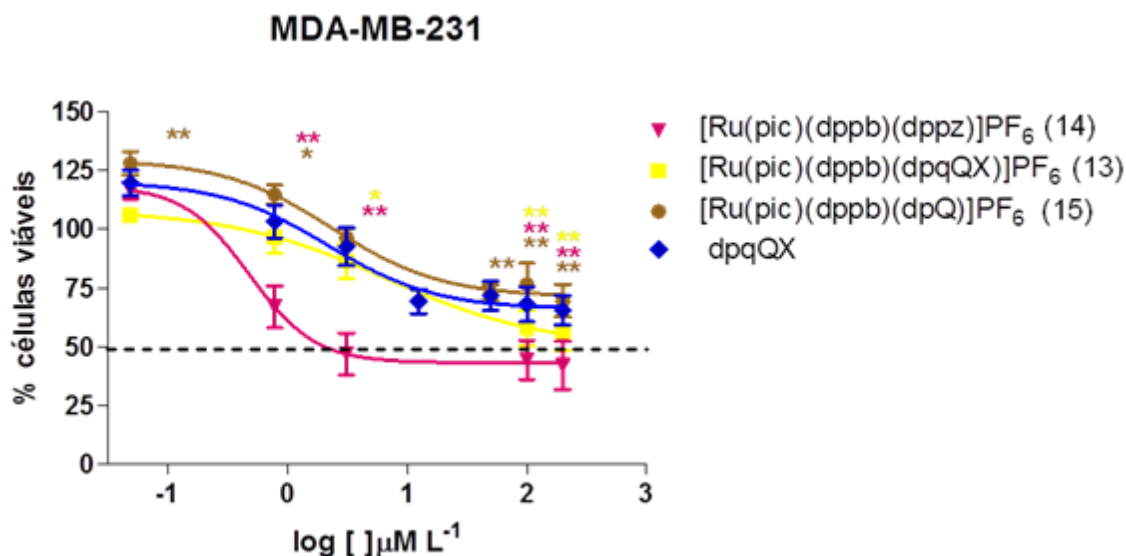


FIGURA 4.5 - Efeito dos compostos [Ru(pic)(dppb)(dpqQX)]PF₆ (13), [Ru(pic)(dppb)(dppz)]PF₆ (14), [Ru(pic)(dppb)(dpQ)]PF₆ (15) e do ligante dpqQX na viabilidade da linhagem tumoral MDA-MB-231. Atividade representada por valores de IC₅₀. Valores de *p* determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. **p*<0,05 e ***p*<0,01.

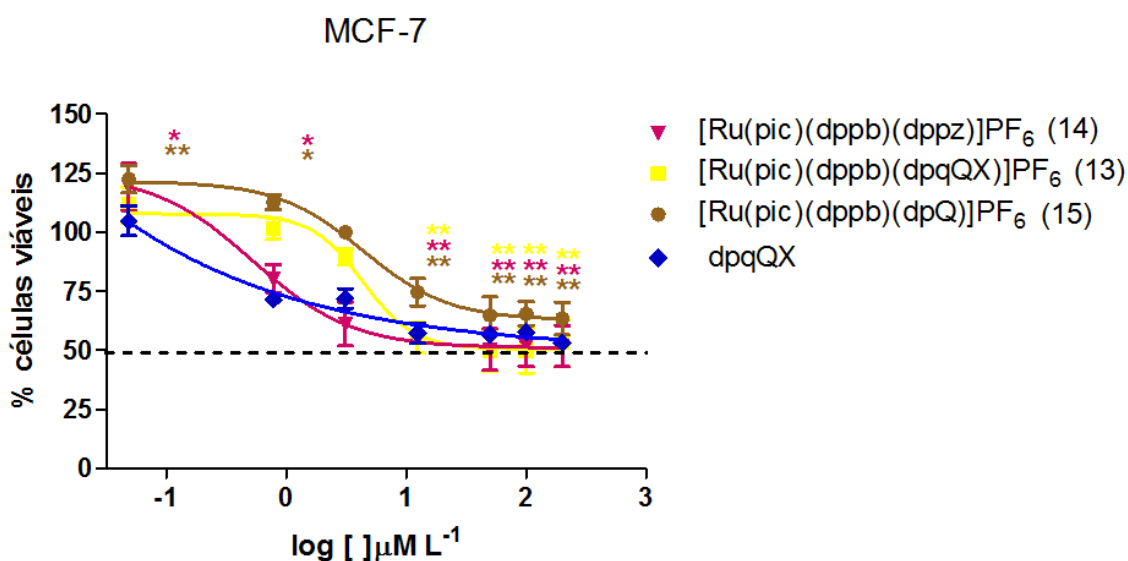


FIGURA 4.6 - Efeito dos compostos [Ru(pic)(dppb)(dpqQX)]PF₆ (13), [Ru(pic)(dppb)(dppz)]PF₆ (14), [Ru(pic)(dppb)(dpQ)]PF₆ (15) e do ligante dpqQX na viabilidade da linhagem tumoral MCF-7. Atividade representada por valores de IC₅₀. Valores de *p* determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. **p*<0,05 e ***p*<0,01.

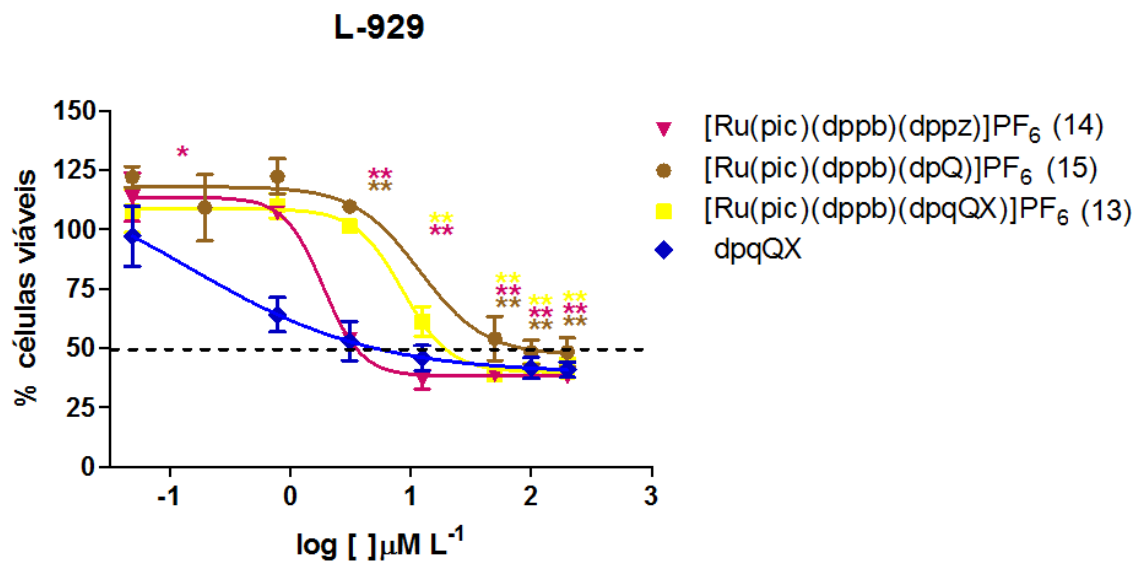


FIGURA 4.7 - Efeito dos compostos $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{dpqQX})]\text{PF}_6$ (13), $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{dppz})]\text{PF}_6$ (14), $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{dpq})]\text{PF}_6$ (15) e do ligante dpqQX na viabilidade da linhagem normal L929. Atividade representada por valores de IC_{50} . Valores de p determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$.

Os resultados de citotoxicidade obtidos para os complexos *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{dpqQX})]$ (8), *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{dpqQX})]$ (9), *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{dpqQX})]$ (10), *ct*- $[\text{RuCl}(\text{CO})(\text{dppb})(\text{dpqQX})]\text{PF}_6$ (11) (**Figuras 4.2 - 4.7**) mostraram-se promissores. A coordenação do ligante dpqQX, a variação do tipo de fosfina utilizada, além de diferentes disposições geométricas dos ligantes cloro em suas estruturas (*cis* e *trans*) levaram às espécies formadas a terem alta citotoxicidade.

Uma informação relevante em relação a estrutura/atividade pode ser destacado nos complexos 8-11. O complexo 8, onde os ligantes cloro estão transposicionados tem IC_{50} de $29,09 \pm 3,56 \mu\text{M}$ e $23,75 \pm 2,41$ para MDA-MB-231 e MCF-7, respectivamente. Após a isomerização do complexo 8 *trans* para *cis* (complexo 9) foi observado um incremento significativo nos valores de IC_{50} , mostrando que a isomeria influencia na atividade desta classe de compostos.

Provavelmente, a maior labilidade do ligante cloro transposicionado ao fósforo propiciado pelo efeito *trans* pode estar diretamente relacionado ao incremento de atividade, já que um dos mecanismos mais estudados na literatura (SHERMAN & LIPPARD, 1987; PILL & LIPPARD, 1997) e evidenciou a coordenação do cisplatina em sítios específicos do DNA, por exemplo, N7-guanina (vide **FIGURA 4. 8**). Além disso, a atividade dos compostos coordenado 8-11 está também

associada ao ligante planar dpqQX, o qual foi planejado sinteticamente para interagir com possíveis alvos biológicos via intercalação especialmente com o DNA (MIRANDA et al., 2008).

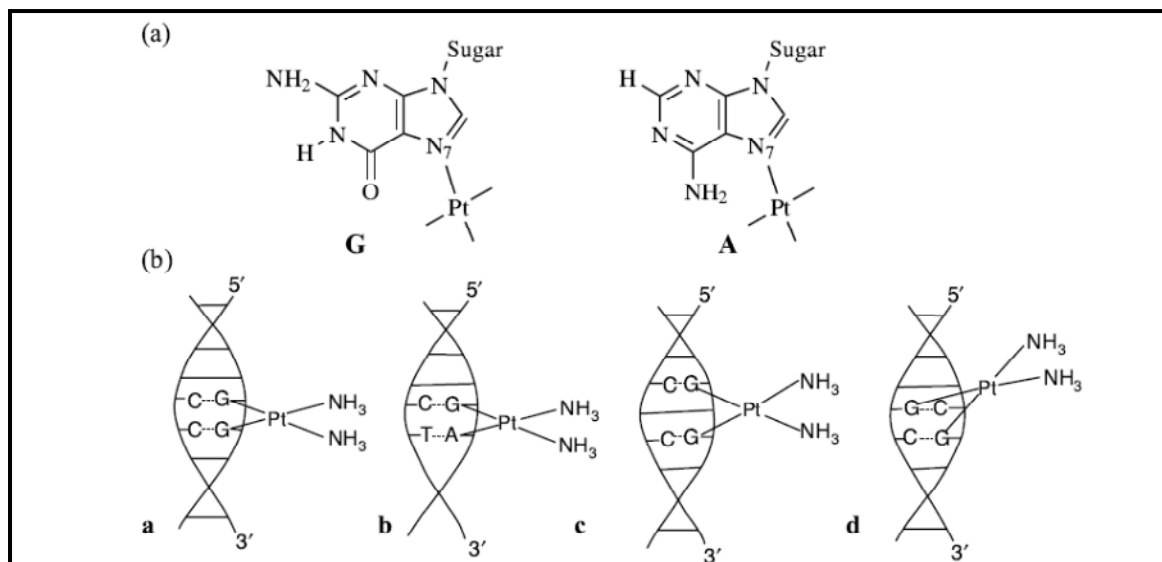


FIGURA 4. 8 - (a) Modos de ligação do cisplatina à guanina (**G**) e adenina (**A**); (b) 1,2-intrafitita GpG (estrutura **a**), 1,2-intrafitita ApG (estrutura **b**), 1,3-intrafitita GpNpG (estrutura **c**) (N=qualquer base), e 1,2-intrafitita GpG (estrutura **d**) (Adaptado de HAMBLEY, 1992).

Outra informação a ser considerada dos estudos de citotoxicidade foi que a variação da bifosfina dppb, por monofosfina PPh₃ transposicionadas (complexo 10), houve um aumento da citotoxicidade comparados aos complexos 8 e 9. Este fato pode estar associado a provável diminuição do impedimento estérico causado pela bifosfina na capacidade do ligante dpqQX realizar interações n- π (N_{Quinaxolina}) e π - π com alvos biológicos.

Os complexos ct -[RuCl(CO)(dppb)(dpqQX)]PF₆ (11) e [Ru(pic)(dppb)(dppz)]PF₆ (14) tiveram os melhores resultados de citotoxicidade onde foram obtidos valores de IC₅₀ de 100 e 400 nM, respectivamente nas linhagens MDA-MB-231 e MCF-7. O complexo 11 e 14 foram 24 e 5 vezes, respectivamente, mais ativos que o fármaco de referência para MDA-MB-231. Para a linhagem MCF-7, os complexos 11 e 15 foram 32 e 10 vezes, respectivamente, mais ativos que o fármaco de referência, cisplatina. Tal eficiência constatada para o complexo 11 pode estar diretamente relacionada com a presença e/ou liberação do ligante carbonilo, na molécula, sugerindo que além da intercalação do ligante dpqQX aos alvos

biológicos pode estar havendo liberação do CO dentro das células, provocando com maior eficiência a morte celular em ambas linhagens.

Um aspecto importante a ser considerado é o fator seletividade. Neste trabalho foi calculado pela razão entre o IC₅₀ obtido pela linhagem L929 pelo IC₅₀ obtido pelas linhagens tumorais MDA-MB-231 e MCF7 (**TABELA 4. 3**). É importante salientar que não basta um complexo ter boa citotoxicidade para ser considerado promissor. É necessário que ele seja seletivo para células tumorais e pouco agressivo às células saudáveis. Nesta série foram obtidas seletividades satisfatórias para os complexos 10, 11 e 14, considerando-se a linhagem MDA-MB-231 (câncer de mama invasivo) na faixa 3,9-4,0. Já para a linhagem MCF-7 (câncer de mama não invasivo) os complexos 14 e 15 obtiveram seletividade superior ao fármaco de referência.

TABELA 4.4 - Valores de IC₅₀ dos ensaios de MTT para os complexos da série III, 6MP e cisplatina, em linhagem de célula tumoral MDA-MB-231; MCF-7 e não tumoral L929, tempo de incubação 48 h

Complexo	MDA-MB-231	MCF-7	L929	IS ¹	IS ²
16 Ru(6MP)(dppb)(bipy)]PF ₆	IC ₅₀ > 200	15,28 ± 0,92	24,70 ± 0,93	-	1,62
17 [Ru(6MP) ₂ (dppb)]Cl ₂	IC ₅₀ > 200	IC ₅₀ > 200	IC ₅₀ > 200	-	-
18a <i>trans</i> -[Ru(6MP) ₂ (PPh ₃) ₂]Cl ₂	IC ₅₀ > 200	IC ₅₀ > 200	IC ₅₀ > 200	-	-
18b <i>cis</i> -[Ru(6MP) ₂ (PPh ₃) ₂]Cl ₂	IC ₅₀ > 200	IC ₅₀ > 200	IC ₅₀ > 200	-	-
6MP	IC ₅₀ > 200	IC ₅₀ > 200	IC ₅₀ > 200	-	-
dppb	IC ₅₀ > 200	*	*	*	*
cisplatina	2,43 ± 0,20	8,91 ± 2,60	16,53 ± 2,38	6,80	1,86

IS¹=IC₅₀L-929 / IC₅₀MDA-MB-231; IS²=IC₅₀L929 / IC₅₀MCF-7. *não realizado.

Os resultados obtidos de IC₅₀ para os complexos 16-18, série III (**TABELA 4. 2, FIGURA 4.7, FIGURA 4.9, FIGURA 4.10 e FIGURA 4.11**) não apresentaram atividade para as linhagens testadas, exceto para o complexo 16, o qual apresentou IC₅₀ = 15,28 ± 0,92 µM para a linhagem tumoral MCF-7. Além disso, apresentou seletividade 1,6. Isto significa que o composto mata 1,6 vezes mais células tumorais quando comparado às células não tumorais, considerando os valores obtidos de IC₅₀. Vale ressaltar que o ligante 6-mercaptopurina (6MP) não foi ativo para as linhagens testadas. Porém, vale ressaltar que este composto é regularmente utilizado no tratamento da leucemia.

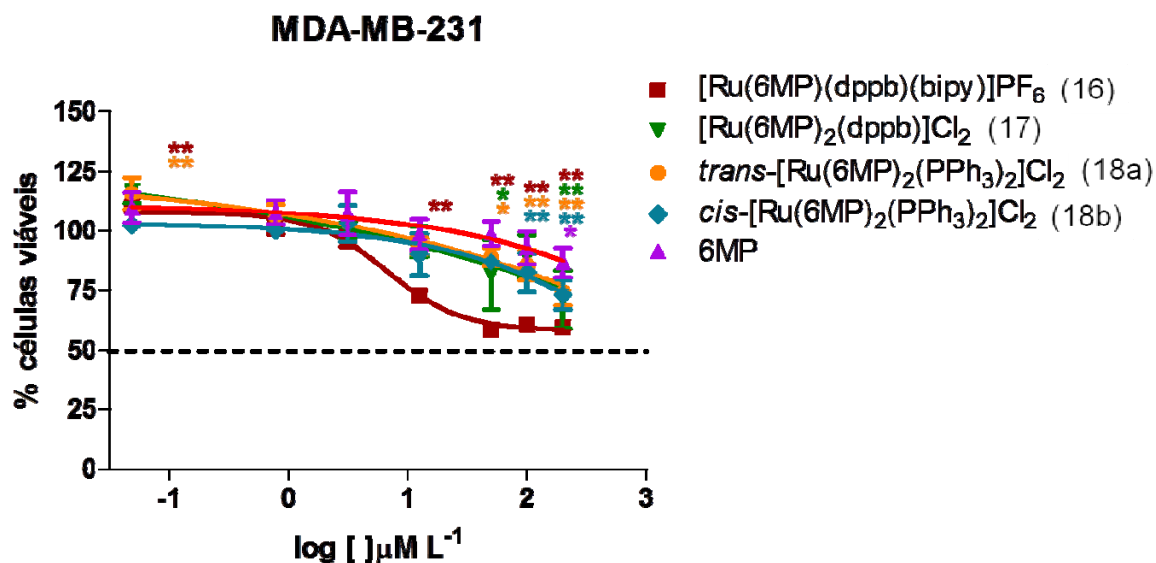


FIGURA 4.9 - Efeito dos compostos [Ru(6MP)(dppb)(bipy)]PF₆ (16), [Ru(6MP)₂(dppb)]Cl₂ (17), *trans*-[Ru(6MP)₂(PPh₃)₂]PF₆ (18a), *cis*-[Ru(6MP)₂(PPh₃)₂]PF₆ (18b) e do ligante 6MP na viabilidade da linhagem tumoral MDA-MB-231. Atividade representada por valores de IC₅₀. Valores de *p* determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. **p*<0,05 e ***p*<0,01.

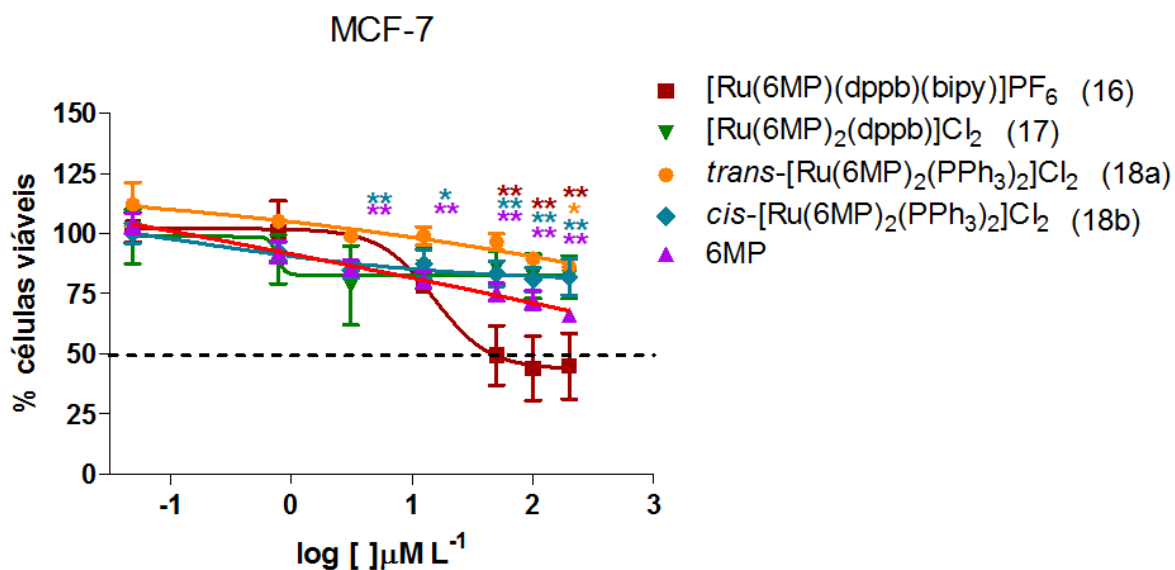


FIGURA 4.10 - Efeito dos compostos [Ru(6MP)(dppb)(bipy)]PF₆ (16), [Ru(6MP)₂(dppb)]Cl₂ (17), *trans*-[Ru(6MP)₂(PPh₃)₂]PF₆ (18a), *cis*-[Ru(6MP)₂(PPh₃)₂]PF₆ (18b) e do ligante 6MP na viabilidade da linhagem tumoral MCF-7. Atividade representada por valores de IC₅₀. Valores de *p* determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. **p*<0,05 e ***p*<0,01.

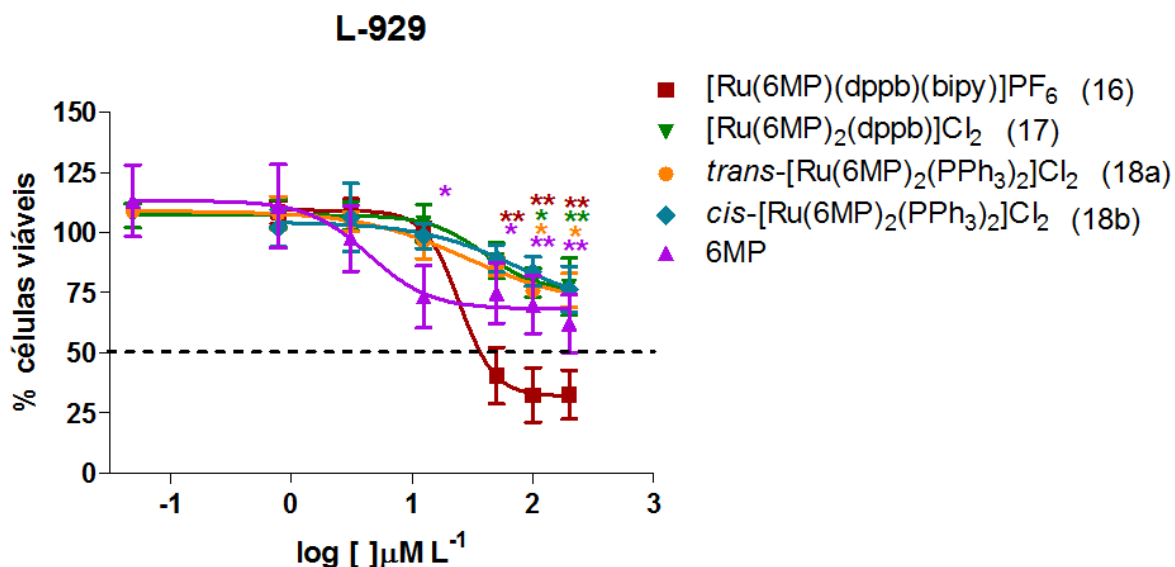


FIGURA 4.11 - Efeito dos compostos [Ru(6MP)(dppb)(bipy)]PF₆ (16), [Ru(6MP)₂(dppb)]Cl₂ (17), *trans*-[Ru(6MP)₂(PPh₃)₂]PF₆ (18a), *cis*-[Ru(6MP)₂(PPh₃)₂]PF₆ (18b) e do ligante 6MP na viabilidade da linhagem normal L929. Atividade representada por valores de IC₅₀. Valores de *p* determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. **p*<0,05 e ***p*<0,01.

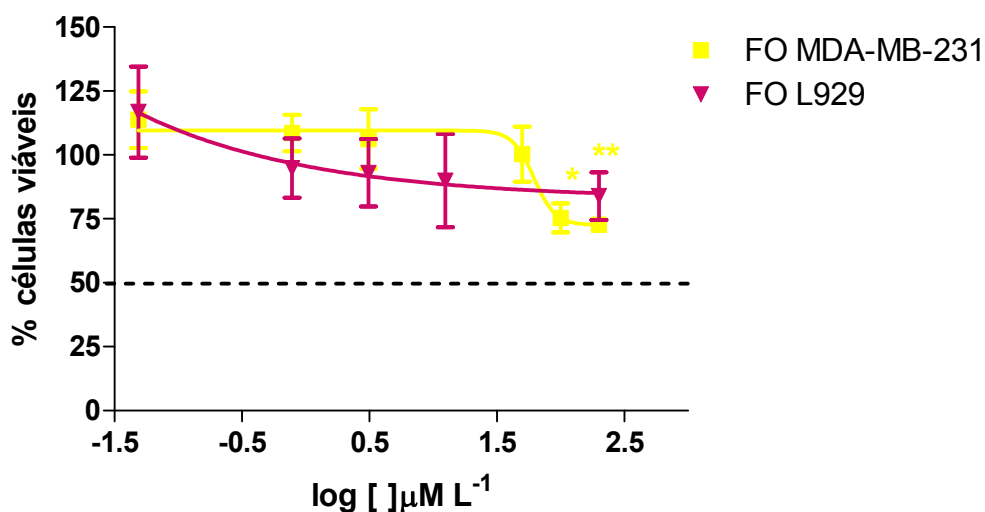


FIGURA 4.12 - Efeito do ligante ácido fólico na viabilidade da linhagem tumoral MDA-MB-231 e da linhagem normal L929. Atividade representada por valores de IC₅₀. Valores de *p* determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. **p*<0,05 e ***p*<0,01.

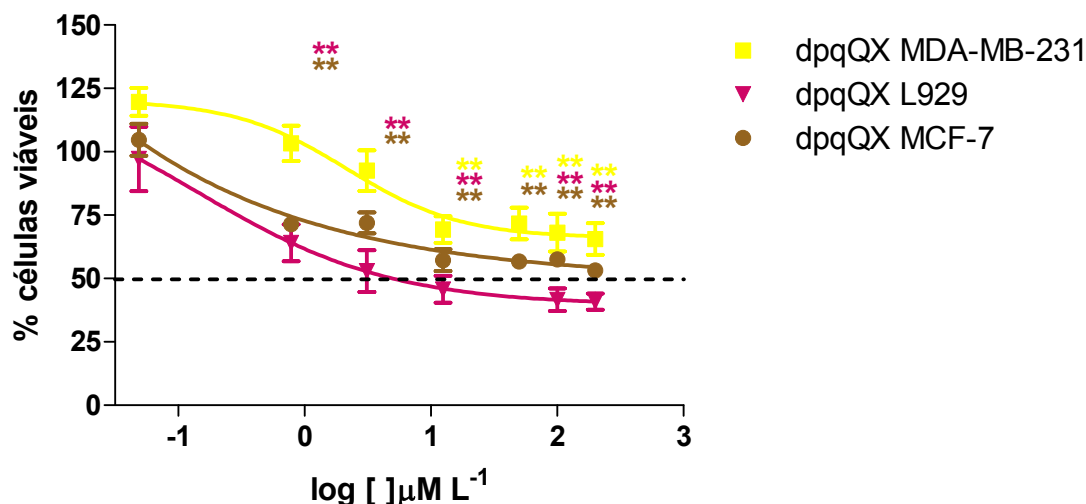


FIGURA 4. 13 - Efeito do ligante dpqQX na viabilidade da linhagem tumoral MDA-MB-231 e da linhagem normal L929. Atividade representada por valores de IC50. Valores de p determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle. *p<0,05 e **p<0,01.

4.2 - Estudos de interação com o DNA

Com o intuito de elucidar o mecanismo de ação dos complexos estudados, neste trabalho foram selecionados alguns dos compostos com melhor resposta às linhagens tumorais estudadas para a realização de estudos de interação com o DNA, um dos principais alvos biológicos em estudo, utilizando-se diferentes técnicas, como: microscopia de força atômica, titulação espectrofotométrica e ensaios de viscosidade, a fim de correlacionar os resultados de citotoxicidade com possíveis diferentes interações dos complexos sintetizados com o DNA em solução tampão.

A interação dos complexos com DNA extraído de timo de bezerro (DNA-Calf-thymus- Aldrich), em solução tampão (25 mM NaCl, 5 mmol tris, pH 7,4), foi investigada por titulações usando a faixa do UV-visível e comparado qualitativamente com dados reportados para complexos Ru-dppz, análogos da literatura (BIVER et al., 2008).

As titulações foram realizadas a partir de uma solução de concentração conhecida de complexo e adições sucessivas de DNA (10 μL) adicionadas na solução contendo o complexo e ao branco (ao mesmo tempo) e medidos os espectros, sempre descontando um branco considerando as mesmas adições de DNA.

Os espectros eletrônicos dos complexos 8-11 e 14-16 apresentam máximos de absorção em aproximadamente 300 e 430 nm, atribuídas a transições $\pi-\pi^*$, correspondentes a porção fenantrolínica e quinaxolínica do ligante dpqQX. Um efeito hipocrômico na intensidade da absorção foi observado à medida que alíquotas de DNA foram adicionadas, conforme observado na **TABELA 4. 5, FIGURA 4.14**. Os demais gráficos encontram-se no APÊNDICE A.

O hipocromismo observado em todos os casos está diretamente associado à variação de energia de transição eletrônica após interação com a macromolécula DNA. Tais variações de energia representam interações reversíveis dos complexos estudados com o DNA.

As magnitudes de interações dos complexos (8-11) com o DNA foram calculadas utilizando-se o modelo Scatchard (MCGHEE & HIPPEL, 1978), usado regularmente na literatura para interações de complexos coordenados a ligantes planares, como dppz, dpq, entre outros (ALDRICH-WRIGHT, 2011). Os resultados obtidos estão listados na **TABELA 4. 5**.

TABELA 4. 5 - Dados obtidos a partir das titulações espectroscópicas para os complexos 8-16 com o DNA.

Complexos	λ (nm)	K_1 (L.mol ⁻¹)*	K_2 (L.mol ⁻¹)*	Hipocromismo (%)
8	302	1.0x10 ⁶	4.3x10 ⁴	45,11
	432	7.0x10 ⁶	5.5x10 ⁵	38,4
9	304	5.6x10 ⁴	2.1x10 ⁴	35,8
	432	1.4x10 ⁵	2.0x10 ⁶	35,2
10	310	2.0x10 ⁶	3.7x10 ⁵	15,7
	434	2.0x10 ⁶	4.1x10 ⁵	14,3
11	296	5.0x10 ⁶	1.4x10 ⁵	40,5
	432	5.4x10 ⁵	5.1x10 ⁴	37,0
12	286	6,0x10 ⁶	8,2x10 ⁴	17,7
	296	2,2x10 ⁷	1,0x10 ⁵	59,8
13	424	4,9x10 ⁶	1,6x10 ⁴	59,8
	282	9,0x10 ⁶	3,7x10 ⁴	58,9
15	298	1,05x10 ⁶	5,8x10 ⁴	20,2

*(Equação de Scatchard)

A partir das constantes obtidas das titulações espectrofotométricas foram observados, em todos os casos, hipocromismo em ambas transições eletrônicas, variando na faixa de 14,3-59,8% para as transições na faixa de 300 nm e de 14,3-59,8% na faixa de 430 nm.

Os valores das constantes de interação obtidas encontram-se variando na ordem 10^7 - 10^4 para a transição em 300 nm, destacando-se o complexo 14, o qual possui maior constante de interação no comprimento de onda estudado. Na FIGURA 4.14, é apresentado a titulação do complexo 9 com o DNA. Os demais gráficos contendo as constantes de interação calculadas para os complexos e seus respectivos espectros eletrônicos encontra-se no apêndice A.

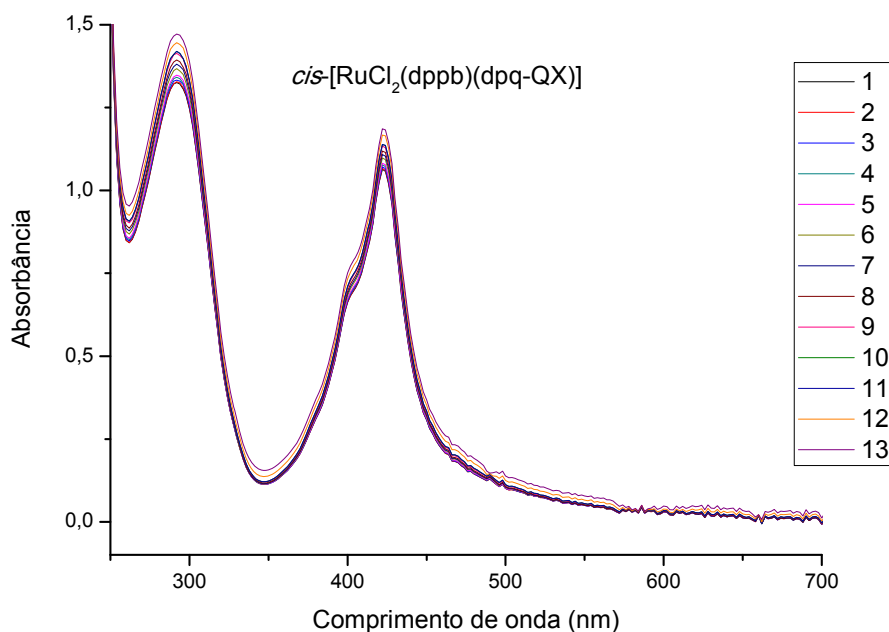


FIGURA 4.14 - Titulação espectrofotométrica do complexo *cis*-[RuCl₂(dppb)(dpqQX)] com DNA em tampão tris-HCl, pH 7,4.

Na TABELA 4. 6 são ilustradas as constantes de interação com respectivas porcentagens de hipocromismo obtidas a partir das titulações realizadas com os complexos 17-19, série III. Somente o complexo 17 interage com o DNA, onde os valores das constantes foram $1,35 \times 10^7$ e $5,39 \times 10^4$ ($\lambda=294$ nm) e $1,03 \times 10^5$ e $1,88 \times 10^4$ ($\lambda=380$ nm), apresentando razoável hipocromismo em ambos os comprimentos de onda estudados, cerca de 20 %. Os demais complexos não apresentaram nenhuma interação, sendo observado somente o efeito de diluição, durante as sucessivas adições (gráficos e espectros estão dispostos no apêndice A). Neste caso, é coincidente a atividade citotóxica para o complexo 17 na linhagem MCF-7 e sua alta constante de interação com o DNA.

TABELA 4. 6 - Dados obtidos a partir das titulações espectroscópicas para os complexos 17-19 com o DNA.

Complexos	λ (nm)	$K_1(M^{-1})^*$	$K_2(M^{-1})^*$	Hipocromismo (%)
17	294	$1,35 \times 10^7$	$5,39 \times 10^4$	22,4
	380	$1,03 \times 10^5$	$1,88 \times 10^4$	17,8
18	300	$9,33 \times 10^3$	$8,35 \times 10^3$	5,4
	382	$1,09 \times 10^4$	$8,05 \times 10^3$	7,0
19a	306	$1,46 \times 10^5$	$1,09 \times 10^4$	0,8
	382	$6,89 \times 10^4$	$6,89 \times 10^3$	4,0

*(Scatchard equation)

Imagens de Microscopia de Força Atômica do DNA plasmidial pBR322 e DNA pBR322 incubado com os complexos e com cisplatina (PAVAN et al., 2011), usado como referência nos testes *in vitro*, e com os complexos 8-11 são apresentados na **FIGURA 4.15**. Foi observado em todos os complexos estudados modificações nas formas superenroladas do DNA, após 3 h de incubação à 37 °C.

O perfil das micrografias indicou que os compostos interagem com o DNA, e o modo de interação pode ser comparado à compostos de rutênio que intercalam ao DNA (MORENO et al., 2010) e compostos orgânicos intercalantes, como por exemplo, doxorubicina, brometo de etídio e netropsina (CASSINA et al., 2011). As modificações observadas quando comparadas com o DNA plasmidial pBR322 indicam que os quatro complexos interagem com o DNA. Comparando-se as micrografias obtidas é possível observar que o complexo 11 interage com o DNA com maior intensidade. E, de fato, este complexo é mais ativo da série estudada.

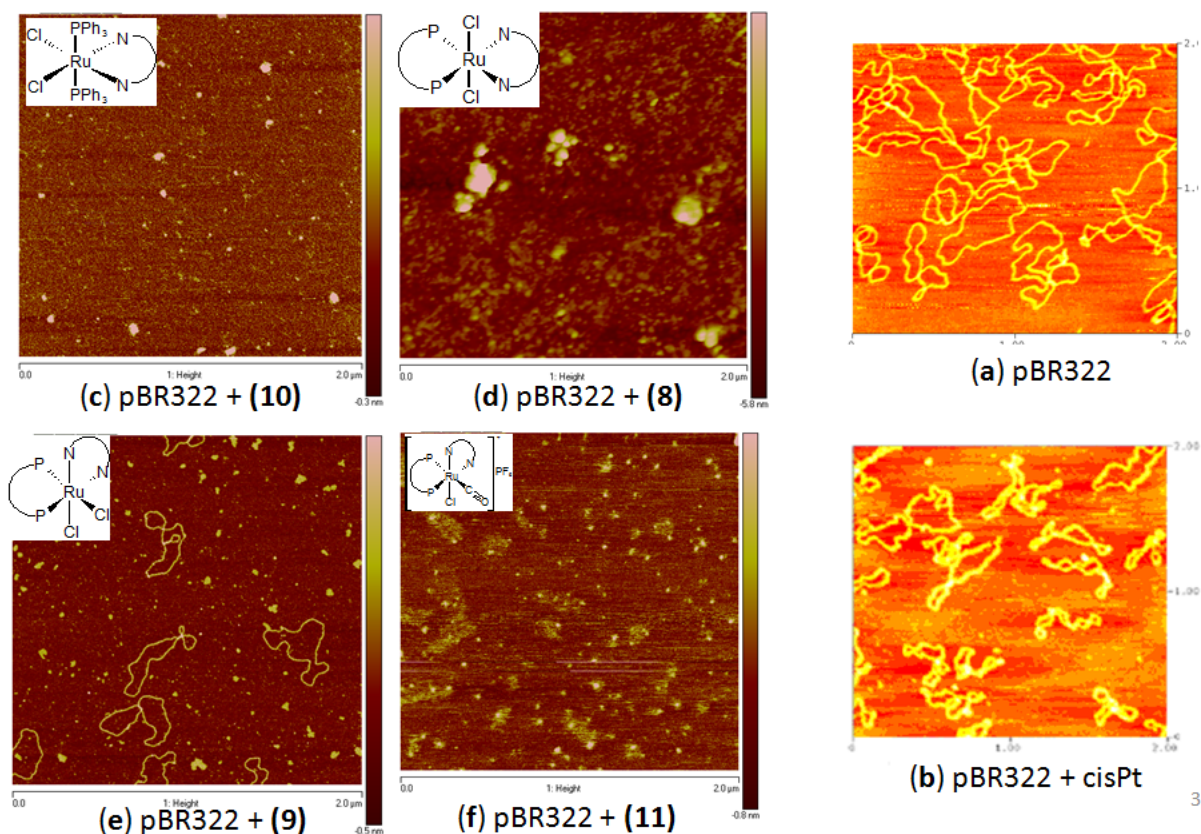


FIGURA 4.15. Imagens de microscopia de força atômica do DNA plasmidial pBR322 (a). Modificações observadas após interações com cisplatina (b), interações observadas após 3 h de incubação à 37 °C com os complexos 8 (c), 9 (d), 10 (e) e 11 (f).

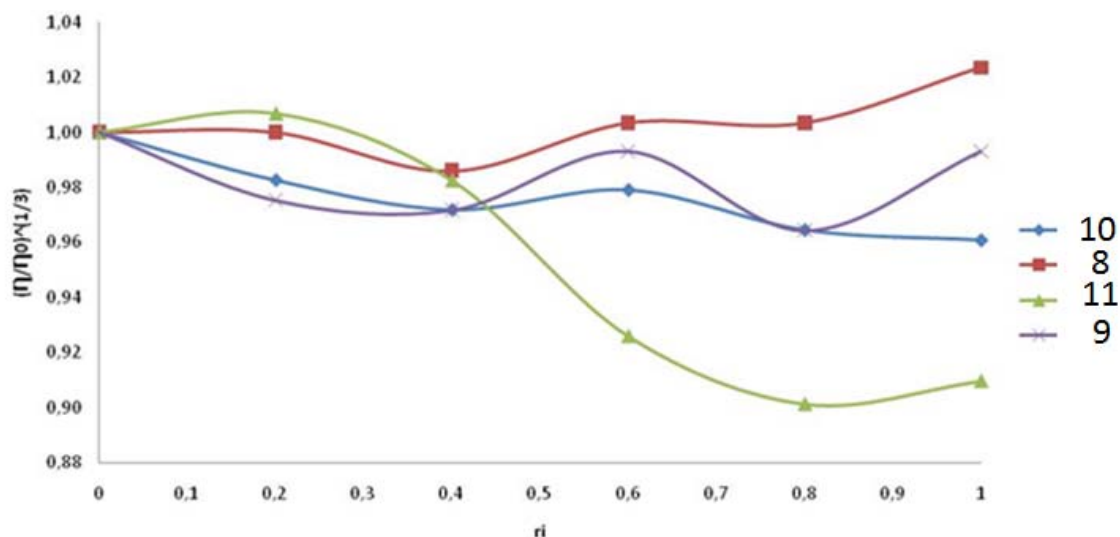


FIGURA 4. 16. Gráfico de (η/η_0) (onde η é a viscosidade de cada solução complexo-DNA e η_0 é a viscosidade da solução de DNA livre, medido após 24h de incubação à 37 °C) versus r_i (razão molar) para os complexos estudados.

No processo de intercalação os pares de bases são separados para acomodar a molécula a ser intercalada, levando a um aumento na viscosidade do DNA. Por outro lado, modos de intercalação não clássicas podem tensionar a dupla

hélice do DNA, reduzindo portanto seu comprimento efetivo e, por sua vez, a sua viscosidade. (MORENO et al., 2010)

Resultados obtidos a partir de ensaios de viscosidade dos complexos 8-11 com o DNA mostraram que, inicialmente há uma diminuição da viscosidade em todos os casos até r_i 0,5. Em seguida, há um leve incremento de viscosidade para os complexo 8-10, provavelmente causado pela intercalação dos complexos com o DNA. O complexo 11 tem o mesmo perfil de diminuição de viscosidade que o do complexo cisplatina (FIGURA 4. 17), o qual interage com o DNA por covalência.

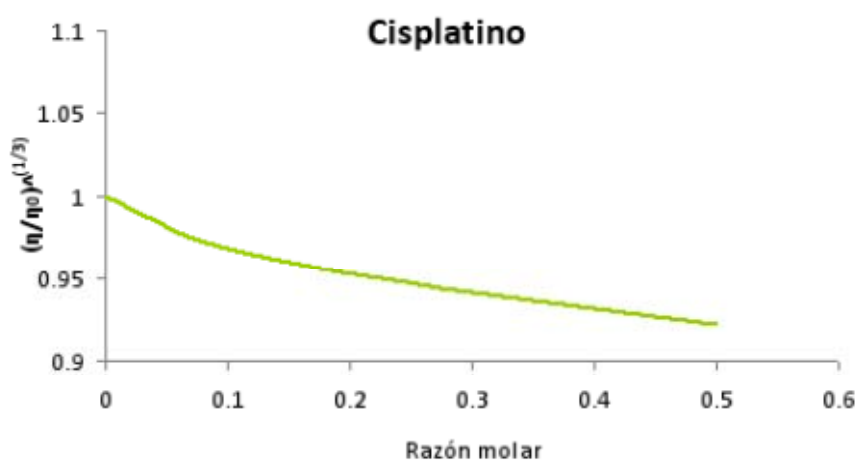


FIGURA 4. 17. Gráfico de (η/η_0) (onde η é a viscosidade da solução cisplatina-DNA e η_0 é a viscosidade da solução de DNA livre, medido após 24h de incubação à 37 °C) versus r_i (razão molar). (Adaptado de MORENO, V. 2010, "Curso Técnicas aplicadas al desarrollo de metalofármacos").

Capítulo V – *CONCLUSÕES*

5 - Conclusões

Complexos fosfínicos de rutênio coordenados aos ligantes ácido fólico (série I), dpqQX, dppz e dpq (série II), 6MP, 2MP e 8AQ (série III), ditiocarbimatos derivados de sulfonamidas (série IV) e derivados de acil e furoiltiouréias foram sintetizados e caracterizados por diversas técnicas.

O ácido fólico se comportou como ligante versátil, devido aos três diferentes modos de coordenação observados; bidentado monoaniônico ou neutro e tridentado monoaniônico. Além disso, foi possível identificar propriedades conformacionais inéditas como a formação de adutos supramoleculares em solução, confirmado por fortes ligações de hidrogênio entre o grupo amino pteridínico e o grupo carboxílico.

Os resultados biológicos preliminares mostram que os complexos apresentam propriedades citotóxicas contra a linhagem celular de câncer de mama MDA-MB-231, sugerindo que pequenas diferenças estruturais podem apresentar grande variação de atividade. Complexos Ru-FO podem ser usados como uma ferramenta para estudos de estrutura/atividade e para o desenho de novas potenciais metalofármacos contra células tumorais.

Complexos fosfínicos de rutênio coordenados aos ligantes dpqQX, dppz e dpq (série II) foram obtidos em formas isoméricas distintas, *cis* e *trans*, com exceção do complexo *cis,trans*-[RuCl₂(dppb)(dpq)]. Em todos os casos os ligantes se coordenaram de forma bidentada pela região fenantrolínica. Os complexos foram submetidos a ensaios de citotoxicidade frente a MDA-MB-231 (tumoral invasiva), MCF7 (tumoral não invasiva) e L929 (não tumoral). Estudos de interação com o DNA confirmaram a existência de interação por intercalação com os complexos estudados.

Os ligantes 6-mercaptopurina (6MP), 2-mercaptopiridina (2MP) e 8-aminoquinolina (8AQ) se coordenaram aos diferentes precursores de rutênio (série III) de forma bidentada neutra. Somente no caso do complexo 16 o ligante 6MP coordenou-se de forma aniônica. Anéis quelatos de 5 membros foram formados, exceto para o complexo 19, houve a formação de anel quelato de quatro membros. O complexo 18 foi obtido em ambas formas isoméricas, isoladas por recristalização e determinadas suas estruturas cristalográficas. Os complexos não apresentaram

citotoxicidade significativa para as linhagens testadas, exceto o complexo 16, onde o ligante 6MP coordenou-se de forma aniônica.

Complexos fosfínicos de rutênio coordenados aos ligantes ditiocarbimatos (série IV) e acil/furoiltiouréias foram obtidos. Os dados espectroscópicos mostraram que os ligantes ditiocarbimatos estudados coordenaram-se ao rutênio de forma dianiônica pelos dois átomos de enxofre formando anéis de quatro membros. Os ligantes derivados de tiouréia coordenaram-se ao rutênio de forma bidentada monoaniônica, após desprotonação do NH, conforme dados de infravermelho, RMN¹³C{¹H} e raios X, onde pôde-se observar o desaparecimento dos estiramentos N-H e maior acidez da carbonila e da tiocarbonila (desblindando o sinal de carbono de ambos), indicando a efetiva doação eletrônica para o centro metálico.

Capítulo VI – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6 - Referências Bibliográficas

- ABD EL-WAHED, M. G.; REFAT, M. S.; EL-MEGHARBEL, S.M. "Synthesis, spectroscopic and thermal characterization of some transition metal complexes of folic acid". *Spectroch. Acta Part A*. 70: 916, 2008.
- ALBERTS, B. J., A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. *Biologia Molecular da Célula*. Porto Alegre, Artmed, 2004, 764 p.
- ALDRICH-WRIGTH, J. *Metallointercalators*. Springer-Verlag/Wien, 427 p.
- ALESSIO, E., MESTRONI, G., BERGAMO, A. "Ruthenium antimetastatic agents". *Curr. Topics in Med Chem*. 4 (15): 1525, 2004a.
- ALESSIO, E., MESTRONI, G., BERGAMO, A., SAVA G. "Ruthenium anticancer drugs". *Metal Ions Biol Syst.*, 42: 323, 2004b.
- ALMEIDA, M. A P. Complexos de rutênio contendo aminoácidos, com propriedades citotóxicas em células tumorais. São Carlos, Programa de Pós-graduação em Química –UFSCar, 2009. Dissertação de mestrado, 130 p.
- AMO-OCHOA, P.; CASTILLO, O.; ALEXANDRE, S. S.; WELTE, L.; de PABLO, P. J.; RODRIGUEZ-TAPIADOR, M. I.; GOMES-HERRERO, J.; ZAMORA, F. "Synthesis of Designed Conductive One-Dimensional Coordination Polymers of Ni(II) with 6-Mercaptopurine and 6-Thioguanine". *Inorg. Chem*. 48(16), 7931, 2009.
- ARIS, S. M.; FARRELL, N. P. "Towards Antitumor Active trans-Platinum Compounds". *Eur. J. Inorg. Chem*. 10:1293, 2009.
- AROCKIASAMY, D. L.; RADHIKA, S.; PARTHASARATHI, R.; NAIR. B. U. "Synthesis and DNA-binding studies of two ruthenium(II) complexes of an intercalating ligand". *Eur. J. Med. Chem*. 44:2044, 2009.
- BAGULEY, B. C; KERR, D. J. *Anticancer Drug Development.*; Academic Press; Califórnia, 2002, p. 385.
- BALUS, K.; do CARMO, M. G. T.; ROSAS, G. "O papel do ácido fólico na prevenção e na terapêutica oncológica: revisão". *Rev. Bras. Cancerologia*, 8(4): 597, 2002.
- BARBOSA, M. I. F., Complexos carbonílicos de rutênio. 'De um gás tóxico a uma droga com potencial agente citotóxico. São Carlos, Programa de Pós-graduação em Química –UFSCar, 2008. Dissertação de mestrado, 108p.
- BATISTA, A. A.; NASCIMENTO, O., R.; QUEIROZ, S.L.; JAMES, B., R. "Ruthenium Complexes Containing Tertiary Phosphines And Imidazole Or 2,2'-Bipyridine Ligands". *Inorganica Chimica Acta*. 230(1-2): 111, 1995.
- BATISTA, A. A.; SANTIAGO, M. O.; DONNICI, C. L.; MOREIRA, I. C.; HEALYD, P. C. BERNERS-PRICED, S. J. QUEIROZ, S. L. "Electrochemical and spectroscopic studies on $RuCl_2(PPh_3)_2(N)_2$ and $RuCl_2(PPh_3)_2(N-N)$ complexes (N = pyridine derivatives and N-N = phenanthroline or bipyridine derivatives). X-ray structure of $RuCl_2(PPh_3)_2(phen)$ ". *Polyhedron*, 20(17):15, 2123, 2001.
- BENCINI, A. & LIPPOLIS, V. "1,10-Phenanthroline: A versatile building block for the construction of ligands for various purposes". *Coord. Chem. Ver.* 254(17-18): 2096, 2010.
- BERGAMO, A. & SAVA, G. "Ruthenium complexes can target determinants of tumour malignancy". *Dalton Trans.* 1267, 2007.

- BERGAMO, A.; GAIDDON, C.; SCHELLENS, J. H. M.; BEIJNEN, J. H.; SAVA, G. "Approaching tumour therapy beyond platinum drugs Status of the art and perspectives of ruthenium drug candidates". *J. Inorg. Biochem.* 106(1): 90, 2012.
- BERGAMO, A.; GAVA, B.; ALESSIO, E.; MESTRONI, G.; SERLI, B.; COCCHIETTO, M.; ZORZET, S.; SAVA, G. *International Journal of Oncology*, 21(6): 1331, 2002.
- BINASCHI, M.; BIGIONI, M.; CIPOLLONE, A.; ROSSI, C.; GOSO, C.; MAGGI, C. A.; CAPRANICO, G.; ANIMATI, F. "Anthracyclines: Selected New Developments". *Curr. Med. Chem. – Anti-Cancer Agents*, 1:113, 2001.
- BIVER, T.; SECCO, F.; VENTURINI, M. "Mechanistic aspects of the interaction of intercalating metal complexes with nucleic acids". *Coord. Chem. Rev.* 252: 1163, 2008.
- BLACKBURN, G. M.; GAIT, M. J.; LOAKES, D.; WILLIAMS, D. M. *Nucleic Acids in Chemistry and Biology*, 3rd ed., RSC, 2006, p. 126
- BONECHI, C.; DONATI, A.; LAMPARIELLO, R.; MARTINI, S.; PICCHI, M. P. RICCI, A.; ROSSI, C. "Solution structure of folic acid Molecular mechanics and NMR investigation". *Spectroch. Acta Part A.* 60:1411, 2004.
- BOULIKAS, T.; PANTOS, A.; BELLIS, E.; CHRISTOFIS, P. "Designing platinum compounds in cancer: structures and mechanisms". *Cancer Therapy.* 5: 537, 2007.
- BROUWER, C.; DE ABREU, R. A.; KEIZER-GARRITSEN, J. J.; LAMBOOY, L. H. J.; AMENT, K.; TER RIET, P. G. J. H.; VAN WERING, E. R.; TRIJBELS, F. J. M.; VEERMAN, A. J. P.; HOOGERBRUGGE, P. M.; BOKKERINK, J. P. M. "Thiopurine methyltransferase in acute lymphoblastic leukaemia: biochemical and molecular biological aspects". *Eur. J. Cancer.* 41(4):613, 2005.
- BRUCE, J. C.; REVAPRASADU, N.; KOCH, K. R. "Cadmium(II) complexes of N,N-diethyl-N'-benzoylthio(seleno)urea as single-source precursors for the preparation of CdS and CdSe nanoparticles". *New J. Chem.* 31: 1647, 2007.
- CASSINA, V., SERUGGIA, D.; BERETTA, G. L.; SALERMO, D.; BROGIOLI, D.; MANZINI, S.; ZUNINO, F.; MANTEGAZZA, F. "Atomic force microscopy study of DNA conformation in the presence of drugs" *Eur. Biophys. J.*, 40:59, 2011.
- CHAUDRET, B; COMMENGES, G. & POILBLANC, R. "Bis(diphenylphosphino) methane complexes of ruthenium(0) and ruthenium(II)". *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 8:1635, 1984.
- CHIFOTIDES, HT; KATSAROS, N; PNEUMATIKAKIS, G. "Complexes of azathiopurine, a biologically-active mercaptopurina derivative, with Pt(II), Pd(II), Rh(III), Ru(III) and Ag(I)". *J. Inorg. Biochem.* 56(4):249, 1994.
- CIUCHI, F.; DI NICOLA, G.; FRANZ, H.; GOTTARELLI, G.; MARISNI, P.; BASSI, M. G. P.; SPADA, G. P. "Self-Recognition and Self-Assembly of Folic Acid Salts: Columnar Liquid Crystalline Polymorphism and the Column Growth Process". *J. Am. Chem. Soc.* 116: 7064, 1994.
- CORRAL, E.; HOTZE, A. C.; DEN DULK, H.; LECZKOWSKA, A.; RODGER, A.; HANNON, M. J.; REEDIJK, J. "Ruthenium polypyridyl Complexes and Their modes of interaction with DNA: Is there a correlation between these interactions and the antitumor activity of the compounds?". *J. Biol. Inorg. Chem.*, 14: 439, 2009

- COUCOUVANIS, D. "The Chemistry of the dithioacid and 1,1-dithiolate complexes". *Prog. Inorg.Chem.* 22:301, 1979.
- CRISPINI, A.; PUCCI, D.; BELLUSCI, A.; BARBERIO, G.; LA DEDA, M.; CATALDI, A.; GHEDINI, M. "Hydrogen-bonding network in metal-pterin complexes: Synthesis and characterization of water-soluble octahedral nickel and cadmium pterine derivatives". *Crystal Growth & Design*, 5(4): 1597, 2005.
- DAI, H-Y; LIU, L.; QIN, S-K; HE, X-M; LI, S-Y. "Lobaplatin suppresses proliferation and induces apoptosis in the human colorectal carcinoma cell Line LOVO in vitro". *Biomed. Pharmacoth.* 65:137, 2011.
- DEVITA, V. T.; CHU, E. "A History of Cancer Chemotherapy". *Cancer Res.* 68 (21): 8643, 2008.
- DIANA, A.; BISHOP, J. B.; GARNER, R. C.; OSTROSKY-WEGMAN, P.; SELBY, P. B. "Cyclophosphamide: Review of its mutagenicity for an assessment of potential germ cell risks". *Mutat. Res.* 330(1-2), 115, 1995.
- DO NASCIMENTO, F. B.; VON POELHSITZ, G.; PAVAN, F. R.; SATO, D. N.; LEITE, C. Q. F.; SELISTRE-DE-ARAUJO, H. S.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E. E.; DEFLON, V. M.; BATISTA, A. A. "Synthesis, characterization, X-ray structure and in vitro antimycobacterial and antitumoral activities of Ru(II) phosphinediimine complexes containing the "SpymMe2" ligand, SpyMe2 = 4,6-dimethyl-2-mercaptopyridine". *J. Inorg. Biochem.*, 102: 1783, 2008.
- DÖMÖTÖR, O.; HARTINGER, C. G.; BYTZEK, A. K.; KISS, T.; KEPPLER, B. K.; ENYEDY, E. A. "Characterization of the binding sites of the anticancer ruthenium(III) complexes KP1019 and KP1339 on human serum albumin via competition studies". *J. Biol. Inorg. Chem.* 18(1): 9, 2013.
- DOS SANTOS, E. R. " Síntese e caracterização de complexos de fórmula geral [Ru(AA)(P-P)(N-N)]PF₆, onde (AA= Aminoácidos; P-P=Bifosfinas; N-N= 2,2'-Bipiridina e derivados e 1,10-Fenantrolina) – Avaliação de suas potencialidades citotóxicas". São Carlos, Programa de Pós-graduação em Química-UFSCar. Tese de doutorado, p305, 2011.
- EINHORN, J. "Nitrogen Mustard: The Origin of Chemotherapy for Cancer". *Int J. Radiat. Oncol.* 11: 1375, 1985.
- ERKKILA, K. E.; ODOM, D. T.; BARTON, J. K. "Recognition and reaction of metallointercalators with DNA". *Chem. Rev.* 99(9):2777, 1999.
- ESAKI, T.; NAKANO, S.; TATSUMOTO, T.; KUROKI-MIGITA, M.; MITSUGI, K.; NAKAMURA, M.; NIHO, Y. "Inhibition by 5-Fluorouracil of cis-diamminedichloroplatinum(II)-induced DNA Interstrand Cross-Link Removal in a HST-1 Human Squamous Carcinoma Cell Line". *Cancer Res.* 52: 6501, 1992.
- FARBER, S. "Some Observations on the Effect of Folic Acid Antagonists on Acute Leukemia and Other Forms of Incurable Cancer". *Blood*, 4:160, 1949.
- FARBER, S.; DIAMOND, L. K.; MERCER, R. D.; SYLVESTER Jr., R. F.; WOLFF, J. A. "Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin)". *N. Engl. J. Med.*, 238:787, 1948.
- FISCHER, B.; DUBLER; MEIENBERGER, M.; HEGETSCHWEILER, K. *Inorg. Chim. Acta* 279: 136, 1998.

FRAUSIN, F.; SCARCIA, V.; COCCHIETTO, M.; FURLANI, A.; SERLI, B.; ALESSIO, E.; SAVA, G. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 313(1): 227, 2005.

GIANFERRARA, T.; BRATSOS, B. L.; ALESSIO, E. "A categorization of metal anticancer compounds based on their mode of action". *Dalton Trans.*, 37: 7588, 2009.

GILL, M. R.; THOMAS, J. A. "Ruthenium(II) polypyridyl complexes and DNA-from structural probes to cellular imaging and therapeutics". *Chem. Soc. Rev.*, 41: 3179, 2012.

GOLAN, D. E.; TASHJIAN Jr., A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. *W.Principles of Pharmacology*. 3rd ed. Lippincot Williams & Wilkins, 2012, p 928.

GOLFETO, C. C. Nitrosilo complexos de rutênio: síntese, caracterização e avaliação de suas pontencialidades citotóxicas. São Carlos, Programa de Pós-graduação em Química –UFSCar, 2008. Dissertação de mestrado, 91 p.

GRAMINHA, A. E.; TEIXEIRA, L. R.; BERALDO, H.;SALISTRE-DE-ARAUJO, H. S.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E. E.; BATISTA, A. A. "Ruthenium (II) complexes of thiosemicarbazones with cytotoxic activity against human tumor cell". 20th Braz. Meet. Inorg. Chem., 2008.

HADJILIADIS, N; THEOPHANIDES, T. "Synthesis of platinum 6-thiopurine riboside complexes". *Inorg. Chim. Acta* 15(2):167, 1975.

HALL, J. P.; O'SULLIVAN, K.; NASEER, A.; SMITH, J. A., KELLY, J. H.; CARDIN, C. J. "Structure determination of an intercalating ruthenium dipyridophenazine complex which kinks DNA by semiintercalation of a tetraazaphenanthrene ligand". *PNAS*, 108(43):17611, 2011.

HAMBLEY, T. W. "What can be learnt from computer-generated models of interactions between DNA and Pt(II) based anti cancer drugs?" *Comments Inorg. Chem.* 14:1, 1992.

HAMED, E.; ATTIA, M. S.; BASSIOUNY, K. "Synthesis, Spectroscopic and Thermal Characterization of Copper(II) and Iron(III) Complexes of Folic Acid and Their Absorption Efficiency in the Blood". *Bioinorg. Chem. Appl.* 1, 2009.

HANDE, K. R.; "Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor". *Eur. J. Cancer*, 34(10), 1514, 1998.

HEARD, P. J. "Main Group Dithiocarbamate Complexes". *Progress in inorganic chemistry*. 53(1), 1, 2005.

HEIDELBERGER, C.; CHAUDHURI, N. K.; DANNEBERG, P.; MOOREN, D.; GRIESBACH, L.; DUSCHINSKY,R.; SCHNITZER, R. J.; PLEVEN, E.; SCHEINER, J. "Fluorinated Pyrimidines, A New Class of Tumour-Inhibitory Compounds". *Nature*. 179: 663, 1957.

HILL, J. M., SPEER, R. J. "Organo-platinum complexes as antitumor agents". *Anticancer Res.*, 2:173, 1982.

HO, Y. P., AU-YEUNG, S. C. F., TO, K. K. W. "Platinum-based anticancer agents: innovative design strategies and biological perspectives". *Med. Res. Rev.* 23 (5): 633, 2003.

- HO, Y. P.; AU-YEUNG, S. C. F.; TO, K. K. W. "Platinum-Based Anticancer Agents: Innovative Design Strategies and Biological Perspectives". *Med. Res. Rev.*, 23(5): 633, 2003.
- HOGARTH, G. "Transition Metal Dithiocarbamates: 1978-2003". *Progress in Inorganic Chemistry*. 53, 71, 2005.
- HORWITZ, S. B.; COHEN, D.; RAO, S.; RINGEL, I.; SHEN, H. J.; YANG, C. P. "Taxol: mechanisms of action and resistance". *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 15:55, 1993.
- INCA, Instituto Nacional do Câncer. <http://www.inca.gov.br/cancer>, acessado em janeiro de 2013.
- JANG, Y. J.; KWON, B. H.; CHOI, B. H.; BAE, C. H.; SEO, M. S.; NAM, W.; KIM, S. "Intercalation of bulky Delta,Delta- and Lambda,Lambda-bis-Ru(II) complex between DNA base pairs". *J. Inorg. Bioch.* 102(10):1885, 2008.
- JOLIVET, J.; CHABNER, A. "Intracellular Pharmacokinetics of Methotrexate Polyglutamates in Human Breast Cancer Cells". *J Clin Invest.* 72(3): 773, 1983.
- JORDAN, M. A.; WILSON, L. "Microtubules as a target for anticancer drugs". *Nat. Rev. Cancer*, 4: 253, 2004.
- JUNG, C. W.; GARROU, P. E.; HOFFMAN, P. R.; CAULTON, K. G.; "Reexamination of the reaction of $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2$ ($n=1-4$) with $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ ". *Inorg. Chem.*, 23: 726, 1984.
- KAIM, W. SCHWEDERSKI, B.; HEILMANN, O.; HORNUNGET, F. M. "Coordination compounds of pteridine, alloxazine and flavin ligands: structures and properties". *Coordination Chemistry Reviews*. 182: 323, 1999.
- KAMIKAWA, Y.; NISHII, M.; KATO, T. "Self-Assembly of Folic Acid Derivatives: Induction of Supramolecular Chirality by Hierarchical Chiral Structures". *Chem. Eur. J.* 10:5942, 2004.
- KATO, t.; MATSUOKA, T. NISHII, M.; KAMIKAWA, Y.; KANIE, K.; NISHIMURA, T.; YASHIMA, E.; UJIIE, S. "Supramolecular Chirality of Thermotropic Liquid-Crystalline Folic Acid Derivatives". *Angew. Chem. Int. Ed.* 43:1969, 2004.
- KELLAND, L. "The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy". *Nat Rev. Cancer*. 7: 573, 2007.
- KELLY, K.; LOVATO, L.; BUNN, Jr. P. A.; LIVINGSTON, R. B.; ZANGMEISTER, J.; TAYLOR, S. A.; ROYCHOWDHURY, D.; CROWLEY, J.J.; GANDARA, D. R. "Cisplatin, Etoposide, and Paclitaxel with Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Untreated Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Phase II Trial of the Southwest Oncology Group". *Clin.Cancer Res.*7:2325, 2001
- KIM, D-K.; KIM, G.; GAM, J.; CHO, Y-B.; KIM, H-T.; TAI, J-H.; KIM, K-H.; HONG, W-S.; PARKS, J-G. "Synthesis and Antitumor Activity of a Series of [2-Substituted-4,5-bis(aminomethyl)-1,3-dioxolane]platinum(II) Complexes". *J. Med. Chem.* 37:1471, 1994.
- KIM, D-K.; KIM, H-T.; TAI, J-H.; CHO, Y-B.; KIM, T-S.; KIM, K-H.; PARK, J-G.; HONG, W-S. "Pharmacokinetics and antitumor activity of a new platinum compound, cis.malonato [(4R,SR)-4,5-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolane]platinum(II), as determined by ex vivo pharmacodynamics". *Cancer Chemother. Pharmacol.* 37:1, 1995.

- KISSINGER, P. T.; HELNEMAN, W.R. "Cyclic Voltammetry". *Journal of Chemical Education*. **60**: 702, 1983
- KÖBERLE, B.; TOMICIC, M. T.; USANOVA, S.; KAINA, B. "Cisplatin resistance: preclinical findings and clinical implications". *Bioch. et Bioph. Acta*, 1806: 172, 2010.
- KOCH, K. R. "New chemistry with old ligands: N-alkyl- and N,N-dialkyl-N'-acyl(aroil)thioureas in co-ordination, analytical and process chemistry of the platinum group metals". *Coord. Chem. Rev.* 216–217: 473, 2001.
- KOMPIS, I. M.; ISLAM, K.; THEN, R. L. "DNA and RNA Synthesis: Antifolates". *Chem. Rev.* 105: 593, 2005.
- KRESGE, N.; SIMONI, R. D.; HILL, R. "The Rational Design of Nucleic Acid Inhibitors to Treat Leukemia: the Work of George H. Hitchings". *J. Biol. Chem.* 283:e10, 2008.
- KRUGH, T. H. "Drug-DNA Interactions". *Curr. Opin. Struct. Biol.* 4(3): 351, 1994.
- KRYNETSKI, E. Y.; EVANS, W. E. "Pharmacogenetics as a molecular basis for individualized drug therapy: The thiopurine S-methyltransferase paradigm". *Pharm. Res.* 16(3):342, 1999.
- LAKOMSKA, I. "Molecular structure and antitumor activity of platinum(II) complexes containing purine analogs". *Inorg. Chim. Acta* 362: 669, 2009.
- LAKOMSKA, I.; KOOIKMAN, H.; SPEK, A.; SHEN, W. Z.; REEDJIK, J. "Mono- and dinuclear platinum(II) compounds with 5,7-dimethyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine. Structure, cytotoxic activity and reaction with 5'-GMP". *Dalton Trans.* 48:10736, 2009.
- LAKOMSKA, I.; PAZDERSKIA, L.; SITKOWSKIB, J.; KOZERSKIB, L.; PELCZYNSKAD, M.; NASULEWICZD, A.; OPOLSKID, A.; SZLYK, E. "Multinuclear NMR spectroscopy and antiproliferative activity in vitro of platinum(II) and palladium(II) complexes with 6-mercaptopurine". *J. Mol. Struct.* 707: 241, 2004.
- LANCASTER, K.M., GERKEN, J.B., DURREL, A.L., PALMER J.H., GRAY, H.B., "Electronic structures, photophysical properties, and electrochemistry of ruthenium(II)(bpy)₂ pyridylimidazole complexes". *Coord. Chem. Rev.* 254: 1803, 2010.
- LEVER, A.B.P. *Inorganic Electronic Spectroscopy*, 2^a Ed. Amsterdam, Elsevier, 1984. 864 p.
- LIMA, B. A. V. "Avaliação das atividades Citotóxicas de Alguns Complexos Fósfinicos de Rutênio (Células Tumerais MDA-MB 231)". São Carlos, Programa de Pós-graduação em Química-UFSCar. Dissertação de mestrado, p. 212, 2010.
- LIU, H-K.; SADLER, P. J. "Metal Complexes as DNA Intercalators". *Acc. Chem. Res.* 44(5): 349, 2011.
- LIU, J.-G.; ZHANG, Q.-L.; SHI, X.-F.; JI, L.-N. "Interaction of [Ru(dmp)₂(dppz)²⁺ and [Ru(dmb)₂(dppz)]²⁺ with DNA: Effects of the ancillary ligands on the DNA-binding behaviors". *Inorganic Chemistry*. 40: 5045. 2001.
- LOBANA, T. S.; KAUR, P.; CASTINEIRAS, A. "Synthesis, spectroscopy and structure of cis,cis,trans : N,N;P,P;S,S-[bis(triphenylphosphine)][bis(pyrimidine-2-thiolato)]ruthenium(II)". *J. Coord. Chem.*, 58: 429, 2005.

- MANN, S. C.; ANDREWS, P. A.; HOWELL, S. B. "Short-term *cis*-diamminedichloroplatinum(II) accumulation in sensitive and resistant human ovarian-carcinoma cells". *Cancer Chem. and Pharm.*, 25 (4): 236, 1990.
- MCGHEE, J. D; Von HIPPEL, P. H. "Theoretical aspects of DNA-protein interactions: Co-operative and non-co-operative binding of large ligands to a one-dimensional homogeneous lattice". *J. Mol. Biol.* 86 (1974) 469–489.
- METCALFE, C.; THOMAS, J. A. "Kinetically inert transition metal complexes that reversibly bind to DNA". *Chem. Soc. Rev.* 32(4):215, 2003.
- MIKAMI, M.; NAKAGAWA, I; SHIMANOUCI, T. "Far Infrared Spectra and Metal-Ligand Force Constants of acetylacetonates of Transition Metals". *Spectrochim. Acta* 23(A): 1037, 1967.
- MIRANDA, F. S.; SIGNORI, A. M.; VICENTE, J.; SOUZA, B.; PRIEBE, J. P.; SZPOGANICZ, B.; GONÇALVES, N. S.; NEVES, A. "Synthesis of substituted dipyrido[3,2-a:20,30-c]phenazines and a new heterocyclic dipyrido[3,2-f:20,30-h]quinoxalino[2,3-b]quinoxaline". *Tetrahedron*, 64: 5410, 2008.
- MORENO, V.; LORENZO, J.; AVILES, F. X.; GARCIA, M. H.; RIBEIRO, J. P.; MORAIS, T. M.; FLORINDO, P.; ROBALO, P." Studies of the Antiproliferative Activity of Ruthenium (II) Cyclopentadienyl-Derived Complexes with Nitrogen Coordinated Ligands". *Bioinorg. Chem. Appl.* 2010:1, 2010.
- MORENO, V. "Técnicas aplicadas al desarrollo de metalofármacos". RED IBEROAMERICANA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE FÁRMACOS BASADOS EN COMPUESTOS METÁLICOS, Florianópolis, 2010.
- MOSMANN, T. "Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival application to proliferation and cyto-toxicity assays". *J. Immun. Meth.*, 65: 55, 1983.
- MOUCHERON, C. "From cisplatin to photoreactive Ru complexes: targeting DNA for biomedical applications". *New J. Chem.* 33(2):235, 2009.
- MURA, P.; CAMALLI, M.; MESSORI, L.; PICCIOLI, F.; ZANELLO, P.; CORSINI, M. *Inorganic Chemistry*. 43(13): 3863, 2004.
- MURAD, A.M.; KATZ, A.; *Oncologia Bases Clínicas do Tratamento*; Guanabara; Rio de Janeiro, p. 41.
- NAGAI, K.; NAGASAWA, K.; KIHARA, Y.; OKUDA, H.; FUJIMOTO, S. "Anticancer nucleobase analogues 6-mercaptapurine and 6-thioguanine are novel substrates for equilibrative nucleoside transporter 2". *In. J. Pharm.* 333(1-2): 56, 2007.
- NAKAMOTO, K. "Infrared and Raman of inorganic and coordination compounds", 5^a ed., New York, Wiley-Interscience, p771, 1997.
- NGUYEN, H. H. & ABRAM, U. "Rhenium and Technetium Complexes with N,N-Dialkyl-N'-benzoylthioureas". *Inorg. Chem.* 46(13): 5310, 2007.
- NIH, National Institutes of Health, <http://www.nih.gov/>, acessado em 18 em abril de 2013.
- NIYAZI, H.; HALL, J. P.; O'SULLIVAN, K.; WINTER, G.; SORENSEN, T.; KELLY, J. M.; CARDIN, C. J. "Crystal structures of Lambda-[Ru(phen)₂(dppz)]²⁺ with oligonucleotides containing TA/TA and AT/AT steps show two intercalation modes". *Nat. Chem.* 4(8): 621, 2012.

NOVAKOVA, O.; KASPARKOVA, J.; VRANA, O.; VANVLIET, P.M.; REEDIJK, J.; V. BRABEC, V. *Biochemistry*. 34(38): 123, 1995.

OLIVEIRA, M. R. L.; De BELLIS, V. M. "Preparation of novel cobalt(III) complexes with dithiocarbimates derived from sulfonamides". *Trans. Met. Chem.* 24(2):127, 1999.

PAVAN, F. R., POELHSITZ, G. V., BARBOSA, M. I. F., LEITE, S. R. A., BATISTA, A. A., ELLENA, J., SATO, L. S., FRANZBLAU, S. G., MORENO, V., GAMBINO, D., LEITE, C. Q. F. "Ruthenium(II) phosphine/diimine/picolinate complexes: Inorganic compounds as agents against tuberculosis". *European Journal of Medicinal Chemistry*. 46(10): 5099, 2011.

PASSETO, L. M.; ANDREA, M. R.; BRANDES, A. A.; ROSSI, E.; MONFARDINI, S. "The development of platinum compounds and their possible combination" *Crit. Rev. in Onco/Hemat.* 60: 59, 2006.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. R. "Purification of Laboratory Chemicals", 2^a Edition, New York, Pergamon Press, 1980.

PICCART, M. J.; LAMB, H.; VERMORKEN, J. B. "Current and future potential roles of the platinum drugs in the treatment of ovarian cancer". *Annals of Oncology*. 12: 1195, 2001

PIZZORNO, G.; CASHMORE, A. R.; MOROSON, B. A.; CROSS, A. D.; SMITH, A. K.; MARLING-CASONJ, M.; KAMENJLI, B. A.; BEARDSLEY, G. P. "5,10-Dideazatetrahydrofolic Acid (DDATHF) Transport in CCRFCEM and MA104 Cell Lines*". *J. Biol. Chem.* 268(2), 1017, 1993.

QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A.; OLIVA, G.; GAMBARDELLA, M. T. P.; SANTOS, R. H. A.; MACFARLANE, K. S.; RETTIG, S. J.; JAMES, B. R. "The reactivity of five-coordinate Ru(II) (1,4-bis(diphenylphosphino)butane) complexes with the N-donor ligands: ammonia, pyridine, 4-substituted pyridines, 2,2'-bipyridine, bis(o-pyridyl)amine, 1,10-phenanthroline, 4,7-diphenylphenanthroline and ethylenediamine". *Inorg. Chim. Acta*, 267: 209, 1998.

QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A.; OLIVA, G.; GAMBARDELLA, M. T. P.; SANTOS, R. H. A.; MACFARLANE, K. S.; RETTIG, S. J.; JAMES, B. R. "The reactivity of five-coordinate Ru(II)(1,4-bis(diphenylphosphino)butane) complexes with the N-donor ligands: ammonia, pyridine, 4-substituted pyridines, 2,2'-bipyridine, bis(o-pyridyl)amine, 1,10-phenanthroline, 4,7-diphenylphenanthroline and ethylenediamine. *Inorg. Chim. Acta*. 267(2): 209, 1998.

RADEMAKER-LAKHAI J. M.; VAN DER BONGARD, D.; PLUIM D.; BENIJNEN J. H.; SCHELLENS, L. H. *Clinical Cancer Research*. 10(11): 3717, 2004.

RAPER, E. S. "Complexes of heterocyclic thionates .1. Complexes of monodentate and chelating ligands". *Coord. Chem., Rev.*, 153: 199, 1996.

RAPER, E. S. "Complexes of heterocyclic thionates .2. Complexes of bridging ligands". *Coord. Chem, Rev.*, 165: 475, 1997.

RAPER, E. S. "Copper-complexes of heterocyclic thioamides and related ligands", *Coord. Chem. Rev.*, 129: 91, 1994.

RAY, M. S.; MUGGIA, F. M.; LEICHMAN, C. G.; GRUNBERG, S. M.; NELSON, R. L.; DYKE, R. W.; MORAN, R. G. "Phase-I Study of (6R)-5,10-dieazatetrahydrofolate-

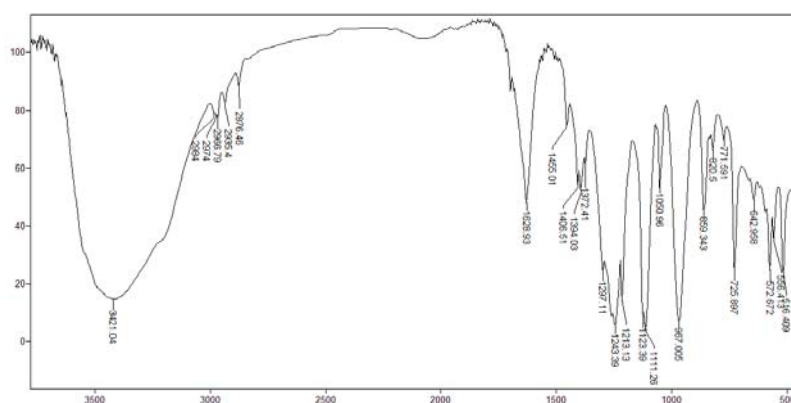
- A Folate Antimetabolite Inhibitory to de-novo Purine Synthesis". *J. Natl. Cancer I.* 85(14): 1154, 1993.
- RDC Nº 344, Portaria do Ministério da Saúde, 13 de dezembro de 2002. Brasil.
- REEDIJK, J. "Platinum anticancer coordination compounds: study of DNA binding inspires new drug design". *Eur. J. Inorg. Chem.* 1303, 2009.
- RICE, J. R.; GERBERICH, J. L.; NOWOTNIK, D. P.; HOWELL, S. B. "Preclinical Efficacy and Pharmacokinetics of AP5346, A Novel Diaminocyclohexane-Platinum Tumor-Targeting Drug Delivery System". *Clin. Cancer Res.* 12(7): 2248, 2006.
- RICHARDS, A. D.; RODGER, A., "Synthetic metallomolecules as agents for the control of DNA structure". *Chem. Soc. Rev.* 36: 471, 2007.
- ROCHA, M. S. "Revisiting the Neighbor Exclusion Model and Its Applications". *Biopolymers.* 93(1):1, 2010.
- ROSENBERG, B. "Noble metal complexes in cancer chemotherapy". *Adv Exp Med Biol.*, 91: 129, 1977b.
- ROSENBERG, B.; VANCAMP, L.; TROSKO, J. E.; MANSOUR, V. H. "Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents". *Nature*, 222: 385, 1969.
- ROSENBERG, I. L.; HANNAM, T. W.; GILES, G. R. "Sensitivity of Gastric and Colorectal to Cytotoxic Drugs in Culture". *G. U. T.* 18(11): A986, 1977a.
- SAHASRANAMAN, S.; HOWARD, D.; ROY, S. "Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines". *Eur J Clin Pharmacol*, 64:753, 2008.
- SAKAI, N.; KAMIKAWA, Y.; NISHII, M.; MATSUOKA, T. KATO, T.; MATILE, S. "Dendritic Folate Rosettes as Ion Channels in Lipid Bilayers". *J. Am. Chem. Soc.* 128: 2218, 2006.
- SALMONM, S. E. *Farmacología Básica & Clínica*, Katzung, B.G., ed.; Guanabara Koogan S.A.: Rio de Janeiro, 1998, p. 655
- SANTIAGO, M. O., BATISTA, A. A., DE ARAÚJO M. P., DONNICI, C. L., MOREIRA, I. S., CASTALLENO, E. E., ELLENA, J., SANTOS-JR, S., QUEIROZ, S. L., "P-31{H-1}-n.m.r. as a tool for identification of ruthenium isomers containing PPh₃ or 1,4-bis(diphenylphosphino)butane ligands. X-ray structures of the cis-{RuCl₂(PPh₃)₂[4,4'-(-X)(2)-2,2'-bipy]} complexes [X=-H, -Me, -SMe and (-Cl, -Me)]". *Trans. Met. Chem.*, 30: 170, 2005.
- SAVA, G.; ALESSIO, E.; BERGAMO, A.; MESTRONI, G. *Topics in Biological Inorganic Chemistry, "Metallo-pharmaceuticals"*, M. J. Clarke and P. J. Sadler eds., Springer, Berlin. 1: 143, 1999.
- SAVA, G.; BERGAMO, A. "Ruthenium-based compounds and tumour growth control". *Int. J. Oncol.* 17(2): 353, 2000.
- SCAIFE, J.; KERR, D. "Antimetabolites in Cancer Therapy". IN: *Anticancer Therapeutics*. MISSAILIDIS, S. (Ed.). The Open University, UK, John Wiley & Sons, 2008. p. 91.
- SCHWEDERSKI, B. and KAIM, W. "Complexes of folic-acid, lumiflavin and riboflavin with bis(2,2'-bipyridine)ruthenium(II) – facilitated formation of flavosemiquinone and substantial decrease of pK_a (NH)". *Inorg. Chim. Acta.* 195(1): 123, 1992.

- SHERMAN, S. E.; LIPPARD, S. J. "Structural aspects of platinum anticancer drug interactions with DNA". *Chemical Reviews*, 87:1153, 1987.
- SHAHZADI, S.; ALI, S.; BHATTI, M. H.; FETTOUHI, M.; ATHAR, M. J. "Chloro-diorganotin(IV) complexes of 4-methyl-1-piperidine carbodithioic acid: Synthesis, X-ray crystal structures, spectral properties and antimicrobial studies". *Organom. Chem.* 691(8):1797, 2006.
- SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J.; - (2009), *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. LTC (GRUPO GEN), 508p.
- STEPHENSON, T.A.; WILKINSON, G.A. "New Complexes of Ruthenium(II) and (III) with triphenylphosphine triphenylarsine trichlorostannate pyridine and other ligands". *Journal of Inorganic Nuclear Chemistry*, 28: 945, 1996.
- TABASSUM, S.; ASIM, A.; ARJMAND, F.; AFZAL M.; BAGCHI, V. "Synthesis and characterization of copper(II) and zinc(II)-based potential chemotherapeutic compounds: Their biological evaluation viz. DNA binding profile, cleavage and antimicrobial activity". *Eur.J. Med. Chem.* 58:308, 2012.
- THOMAS, G. *Fundamentals of Medicinal Chemistry*. John Wiley & Sons Ltd. 2003, 285p.
- TODD, R. C. & LIPPARD, S. J. "Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds". *Metallomics*. 1, 280, 2009.
- TOLMAN, C. A. "Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis". *Chem. Rev.*, 77: 313, 1977.
- TOMINAGA, Y.; MICHIOKA, T.; MORIYAMA, K.; HOSOMI, A. Synthesis of Quinoline Derivatives using ketene dithioacetals. *J. Heterocyclic. Chem.* 27(5):1217, 1990.
- TORIELLO, H. V. "Folic acid and neural tube defects". *Genetics in Medicine*. 7 (4): 283, 2005.
- VALLE, E. M. A.; LIMA, B. A. V.; FERREIRA, A. G.; do NASCIMENTO, F. B.; DEFLOON, V. M.; DIOGENES, I. C. N.; ABRAM, U.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E. E.; BATISTA, A. A. "Driving forces in substitution reactions of octahedral complexes: The influence of the competitive effect". *Polyhedron*, 28(16):3473, 2009.
- Valle, E. M. A.; Nascimento, F. B.; Ferreira, A. G.; Batista, A. A.; Monteiro, M. C. R.; Machado, S. P.; Ellena, J.; Castellano, E. E.; Azevedo, E. R. Sobre uma degenerescência acidental nos deslocamentos químicos de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em complexos difosfínicos de rutênio. *Quím. Nova*. 31(4): 807, 2008.
- VAZE, V. D.; SRIVASTAVA, A. K. "Electrochemical behavior of folic acid at calixarene based chemically modified electrodes and its determination by adsorptive stripping voltammetry". *Electrochim. Acta*. 53(4):1713, 2007.
- VEERMAN, A. J. P.; HAHLEN, K.; KAMPS, W. A.; VANLEEUEWEN, E. F.; DEVAAN, G.; SOLBU, G.; SUCIU, S.; VANWERING, E. R.; VANDERDOESVANDENBER, A. "High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non-high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of protocol ALL VI from the Dutch childhood leukemia study group". *J. Clin. Onc.* 14(3):911, 1996.
- VELHO, R. G. "Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico". *Dissertação de Mestrado*, 2006.

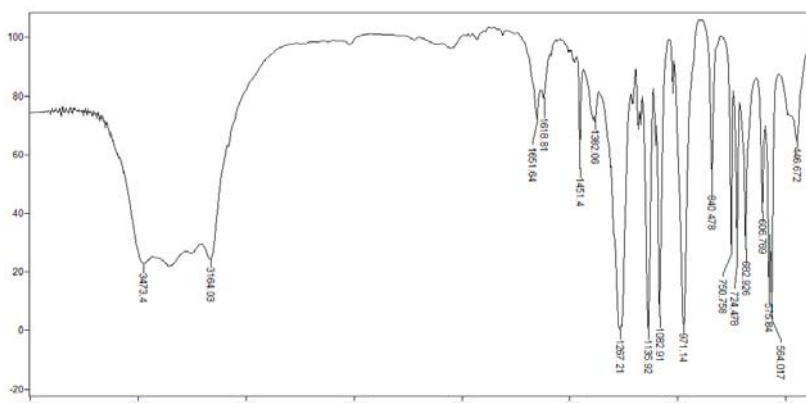
- VON POELHSITZ, G. "Nitrosilo complexos de rutênio com ligantes bifosfínico: espectroscopia, eletroquímica, estudo da reatividade e liberação de NO". São Carlos, Programa de Pós-graduação em Química-UFSCar. Tese de doutorado, p251, 2005.
- Wang, X.; Guo, Z. "The Role of Sulfur in Platinum Anticancer Chemotherapy". *Anticancer Agents Med. Chem.* 7: 19, 2007.
- WERNER, A. "Beitrag zur Konstitution anorganischer Verbindungen". *Zeit. für anorg Chemie*, 3(1): 267, 1893.
- WESTRA, A. N.; BOURNE, S. A.; ESTERHUYSEN, C.; KOCH, K. R. "Reactions of halogens with Pt(II) complexes of N-alkyl- and N,N-dialkyl-N'-benzoylthioureas: oxidative addition and formation of an I₂ inclusion compound". *Dalton Trans.* 2162, 2005.
- WHEATE, N. J.; WALKER, S.; CRAIG, G. E.; OUN, R. "The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials". *Dalton Trans.*, 39: 8113, 2010.
- WILLIAMS, D. H., STONE, M. J., HAUCK, P. R., RAHMAN, S. K. "Why are secondary metabolites (natural products) biosynthesized?". *J. Nat. Prod.*, 52: 1189, 1989.
- WU, Z.; SHAH, A.; PATEL, N.; YUAN, X. "Development of methotrexate proline prodrug to overcome resistance by MDA-MB-231 cells". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20, 5108, 2010.
- Y.Y. Hea,* , X.C.Wang^b, P.K. Jin ^b, Bo Zhaob, Xiaoyuan Fan^b. "Complexation of anthracene with folic acid studied by FTIR and UV spectroscopies". *Spectrochim. Acta Part A*, 72:876, 2009.
- ZAMBOLIM, L.; PICANÇO, M.C.; da SILVA, A.A.; FERREIRA, L.R.; FERREIRA, F.A.; de JESUS JUNIOR, W.C. *Produtos Fitossanitários (fungicidas, inseticidas, acaricidas e herbicidas)*. 1ª ed. Viçosa-MG: DFP, 2008.
- ZHOU, W.; WEN, Y.; QIU, L.; ZHANG, Y.; YU, Z. "Structures and vibrational spectra of the N-benzoyl N'-dialkylthiourea derivative and their complexes with Hg(II)". *J. Mol. Struct.* 749: 89, 2005.

Capítulo VII – *APÊNDICE*

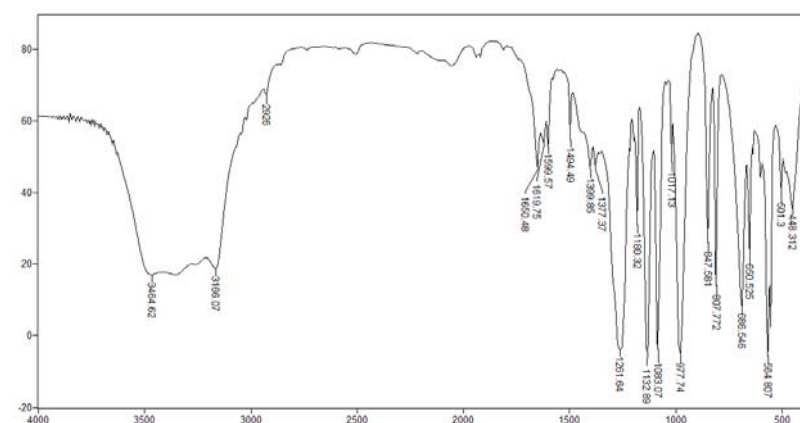
7 - Apêndice



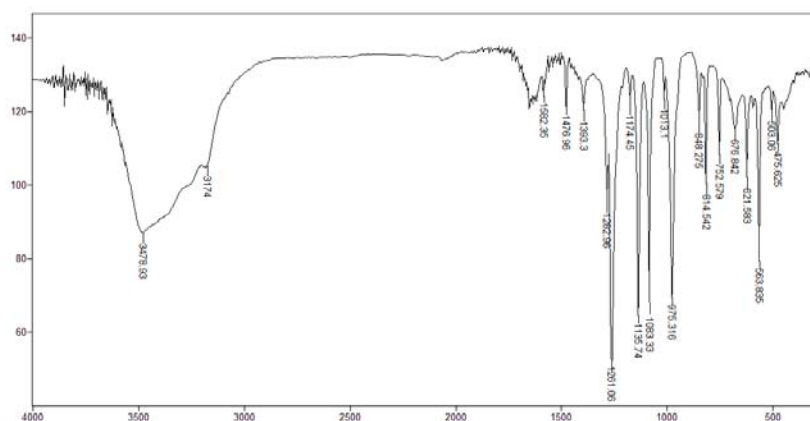
Espectro no infravermelho do ligante KJ (pastilha de KBr).



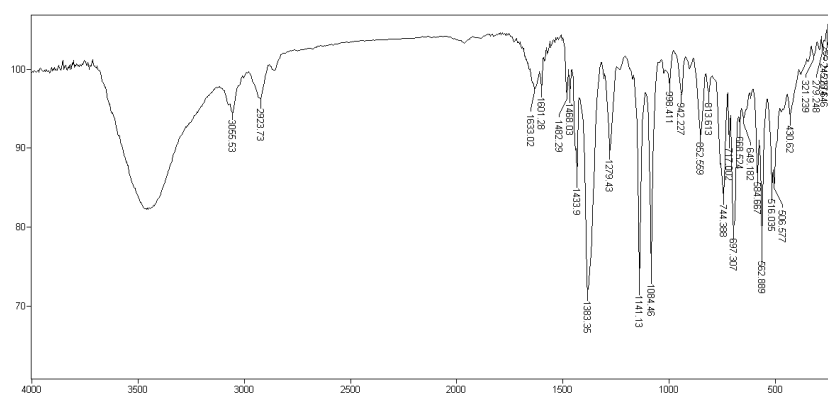
Espectro no infravermelho do ligante KG (pastilha de KBr).



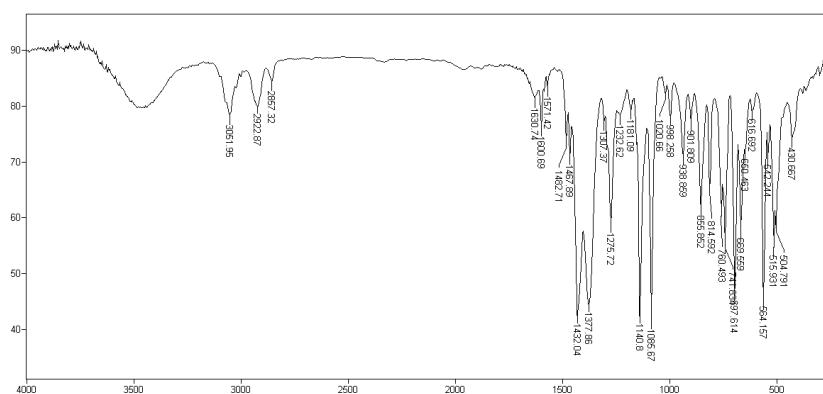
Espectro no infravermelho do ligante KI (pastilha de KBr).



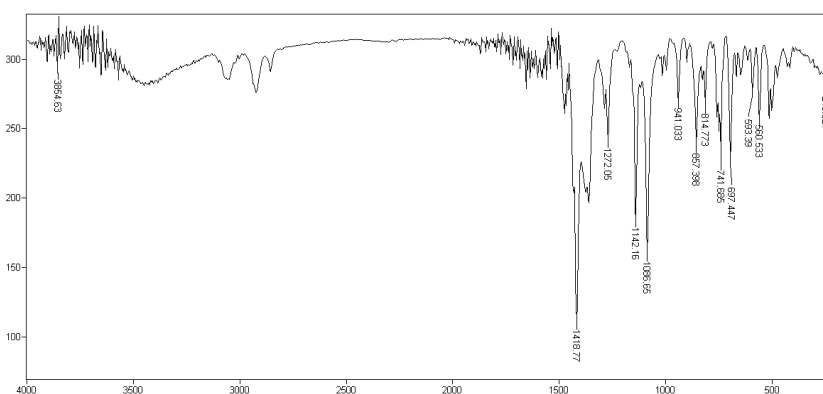
Espectro no infravermelho do ligante KE (pastilha de KBr).



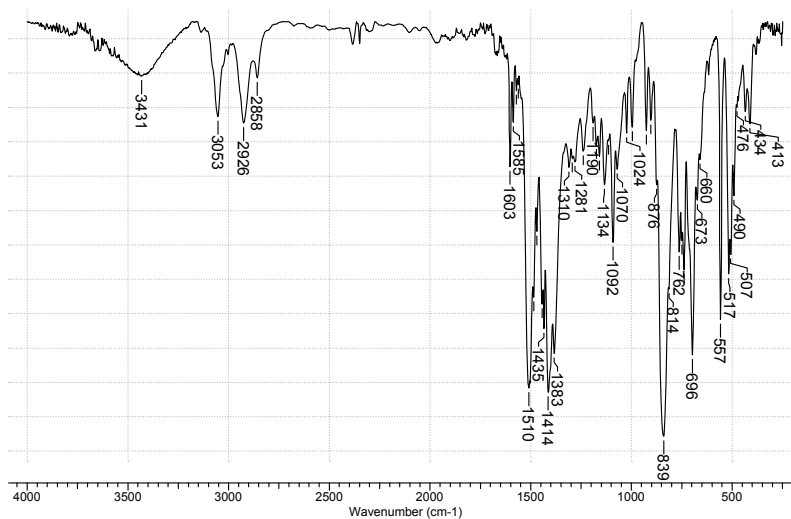
Espectro no infravermelho do complexo [Ru(KG)(dppb)(bipy)] (pastilha de KBr).



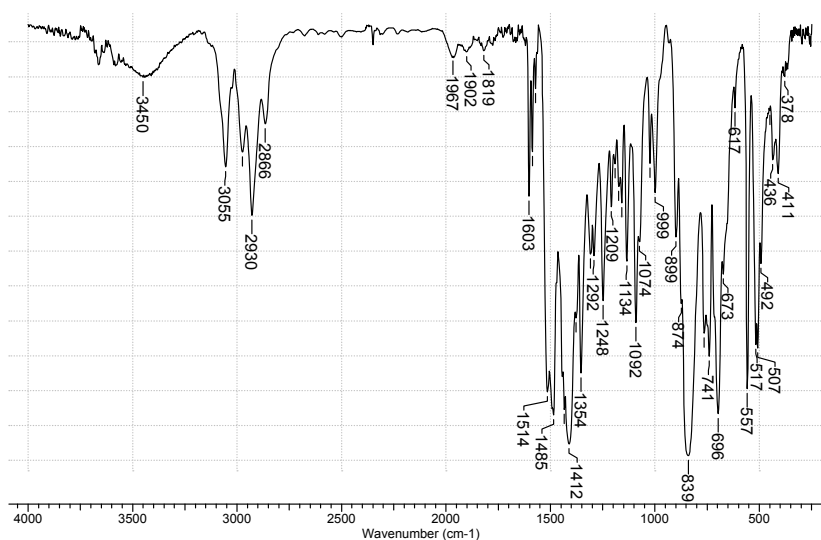
Espectro no infravermelho do complexo [Ru(KG)(dppb)(bipy)] (pastilha de KBr).



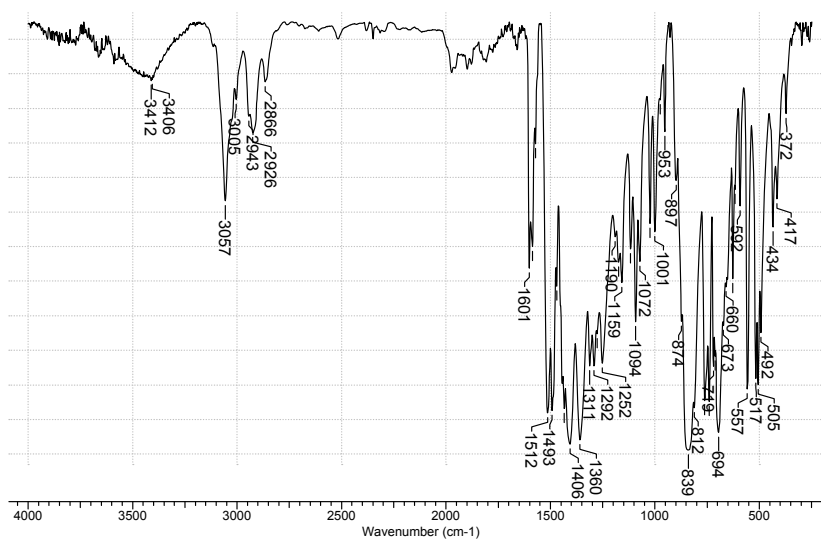
Espectro no infravermelho do complexo [Ru(KG)(dppb)(bipy)] (pastilha de KBr).



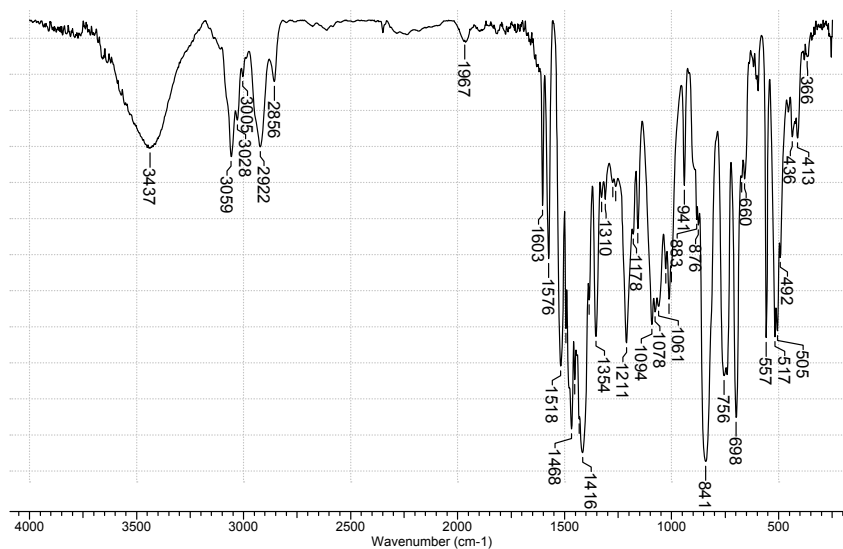
Espectro no infravermelho do complexo $[Ru(II)(dppb)(bipy)]PF_6$ (pastilha de KBr).



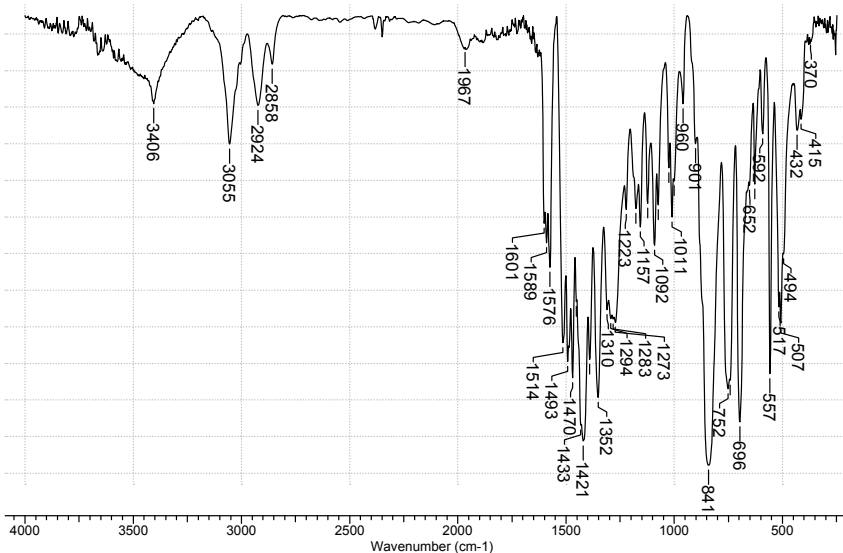
Espectro no infravermelho do complexo $[Ru(III)(dppb)(bipy)]PF_6$ (pastilha de KBr).



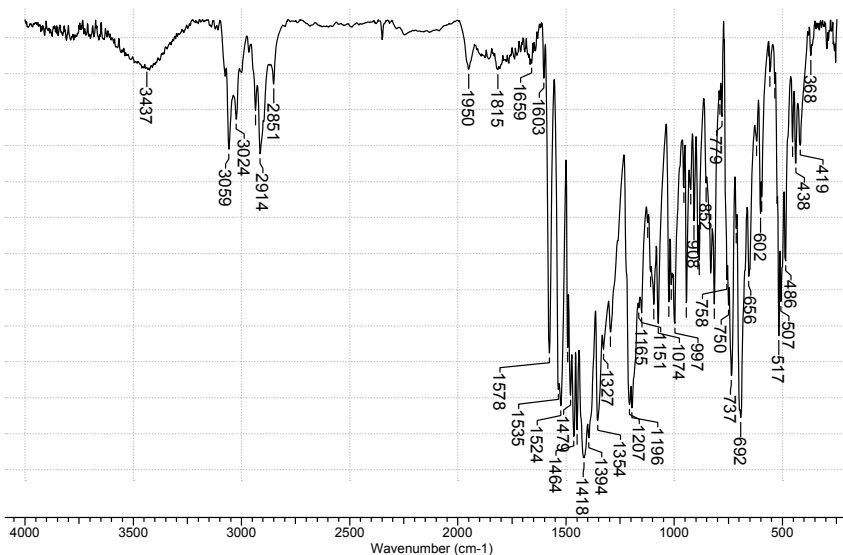
Espectro no infravermelho do complexo $[Ru(III)(dppb)(bipy)]PF_6$ (pastilha de KBr).



Espectro no infravermelho do complexo [Ru(TIV)(dppb)(bipy)]PF₆ (pastilha de KBr).



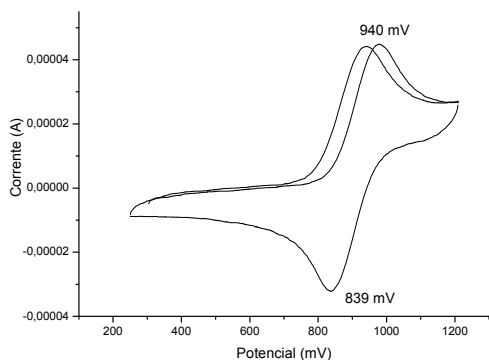
Espectro no infravermelho do complexo [Ru(TV)(dppb)(bipy)]PF₆ (pastilha de KBr).



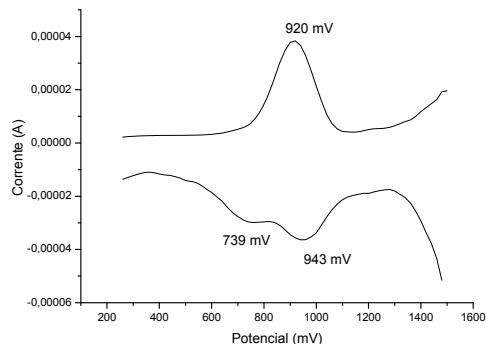
Espectro no infravermelho do complexo [Ru(TVI)(dppb)(bipy)]PF₆ (pastilha de KBr).

Voltamogramas cíclicos e de pulso diferencial -

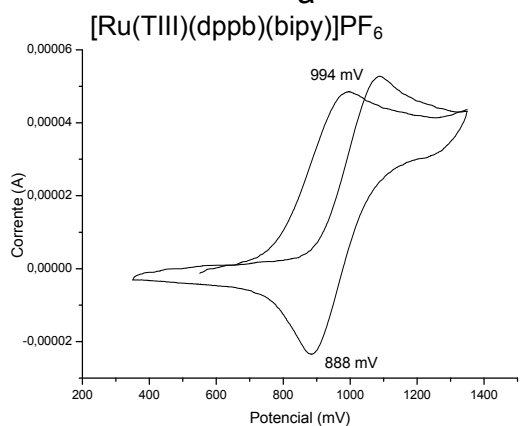
[Ru(II)(dppb)(bipy)]PF₆



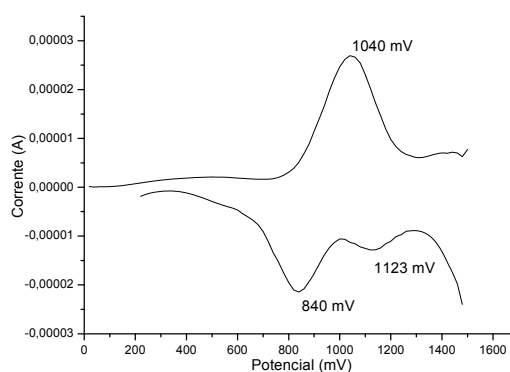
a



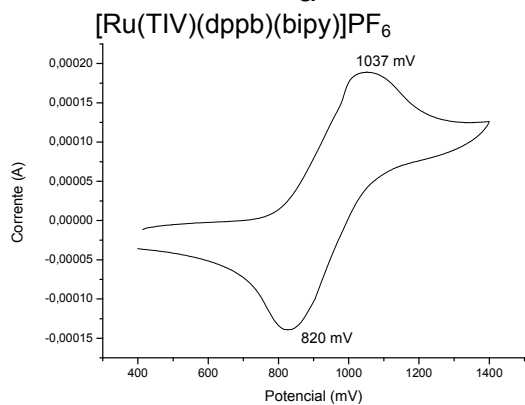
b



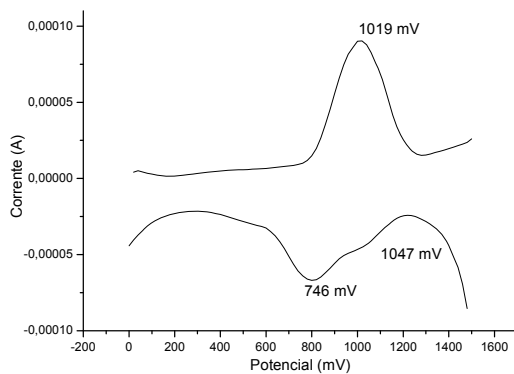
a



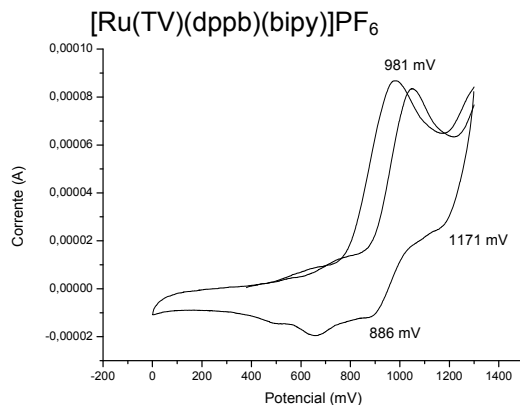
b



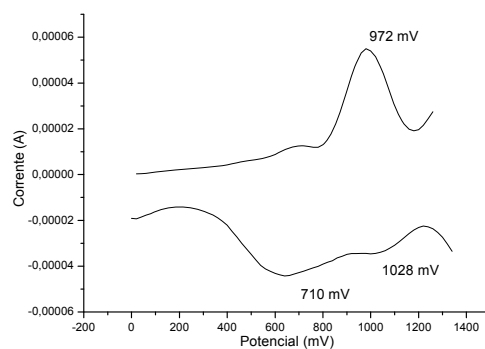
a



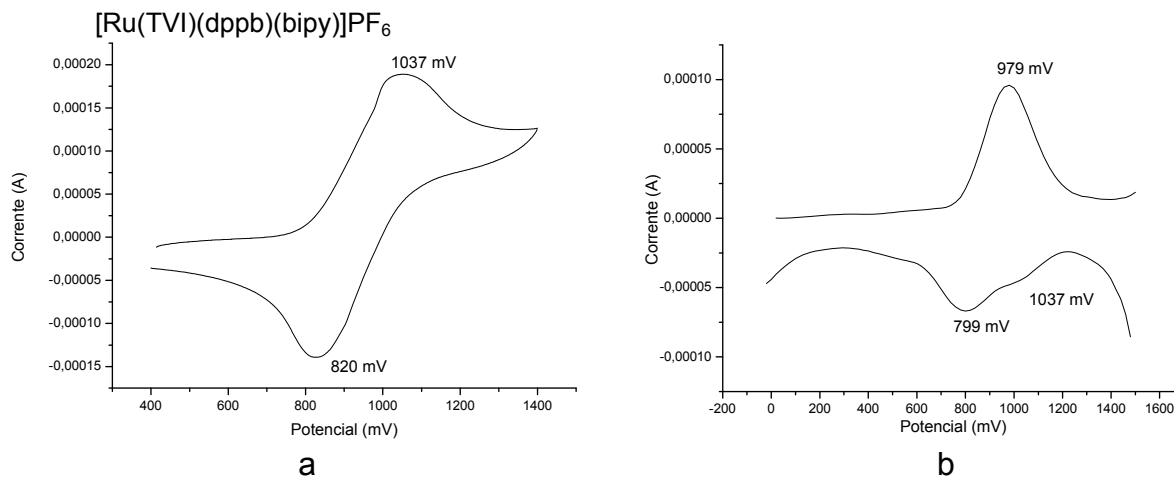
b



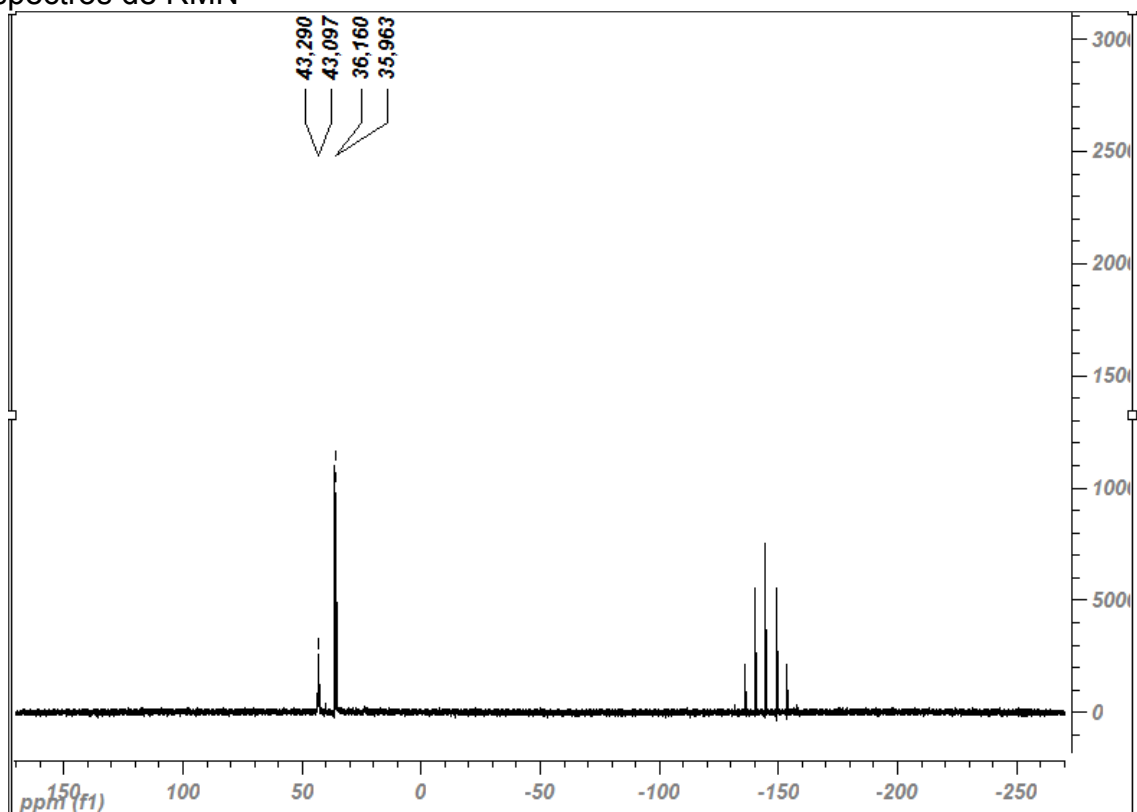
a



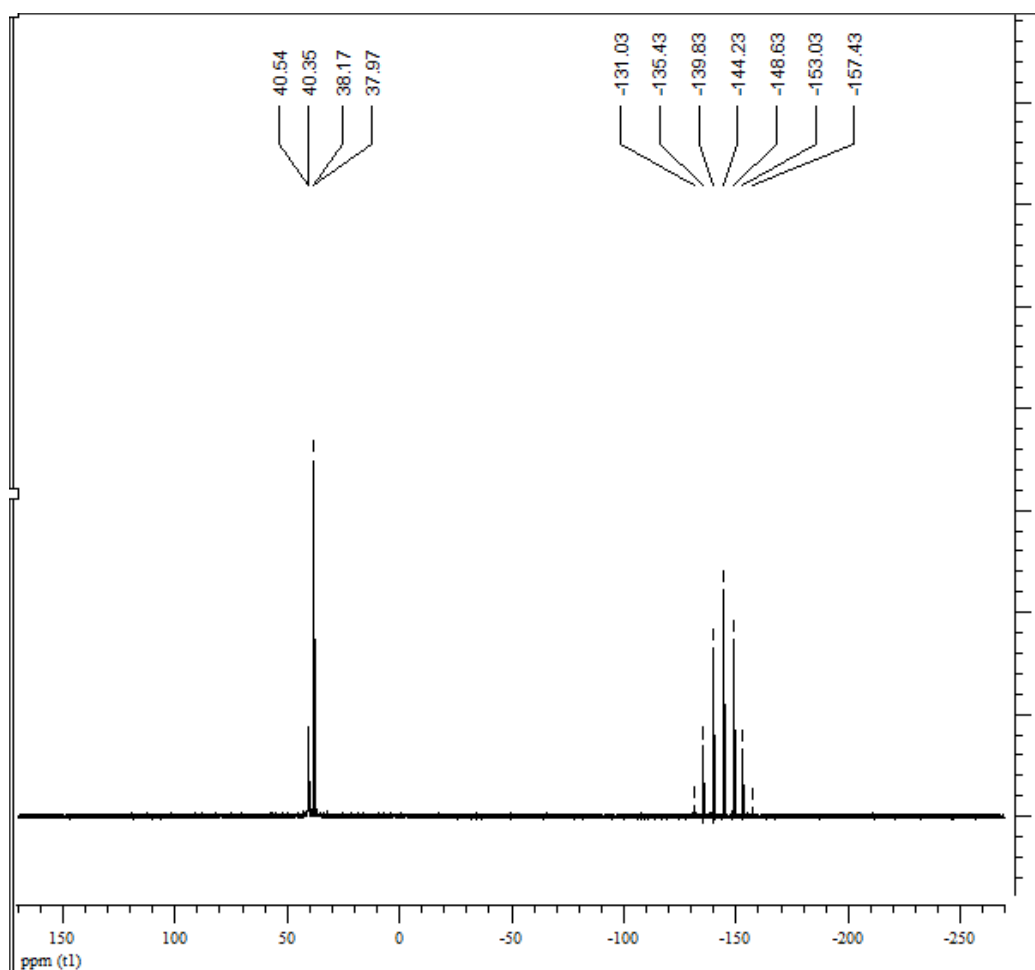
b



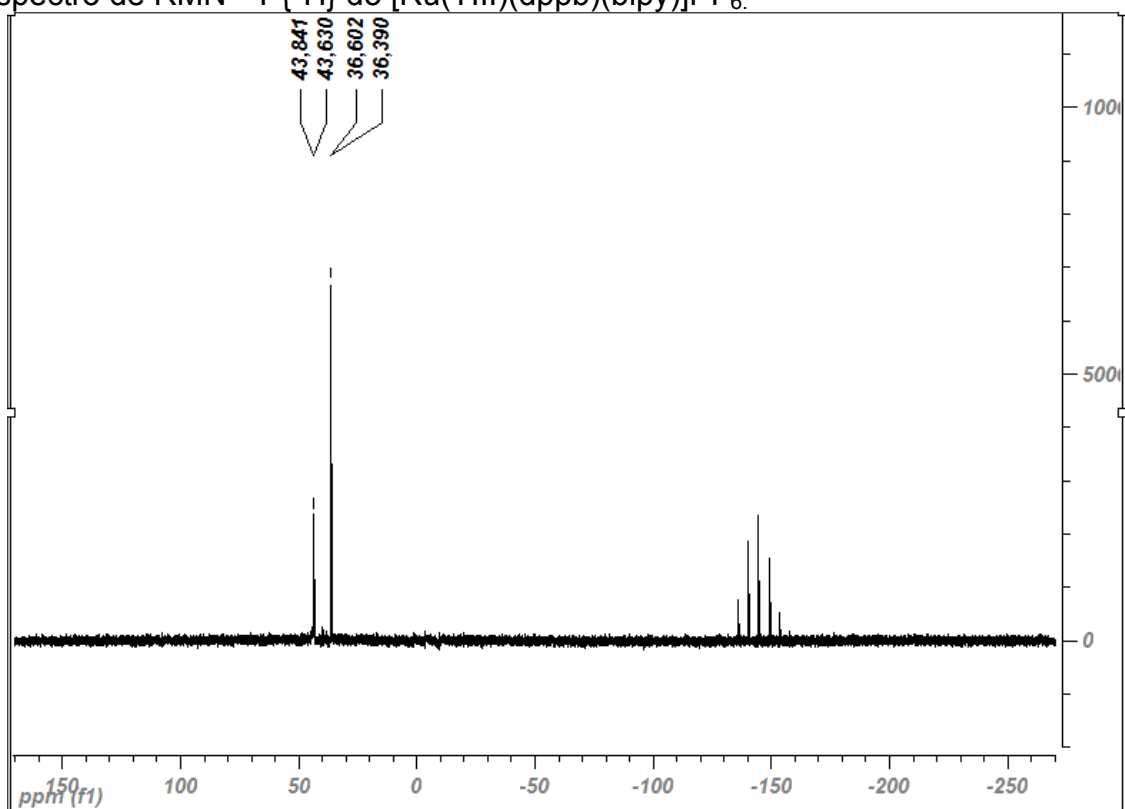
Espectros de RMN



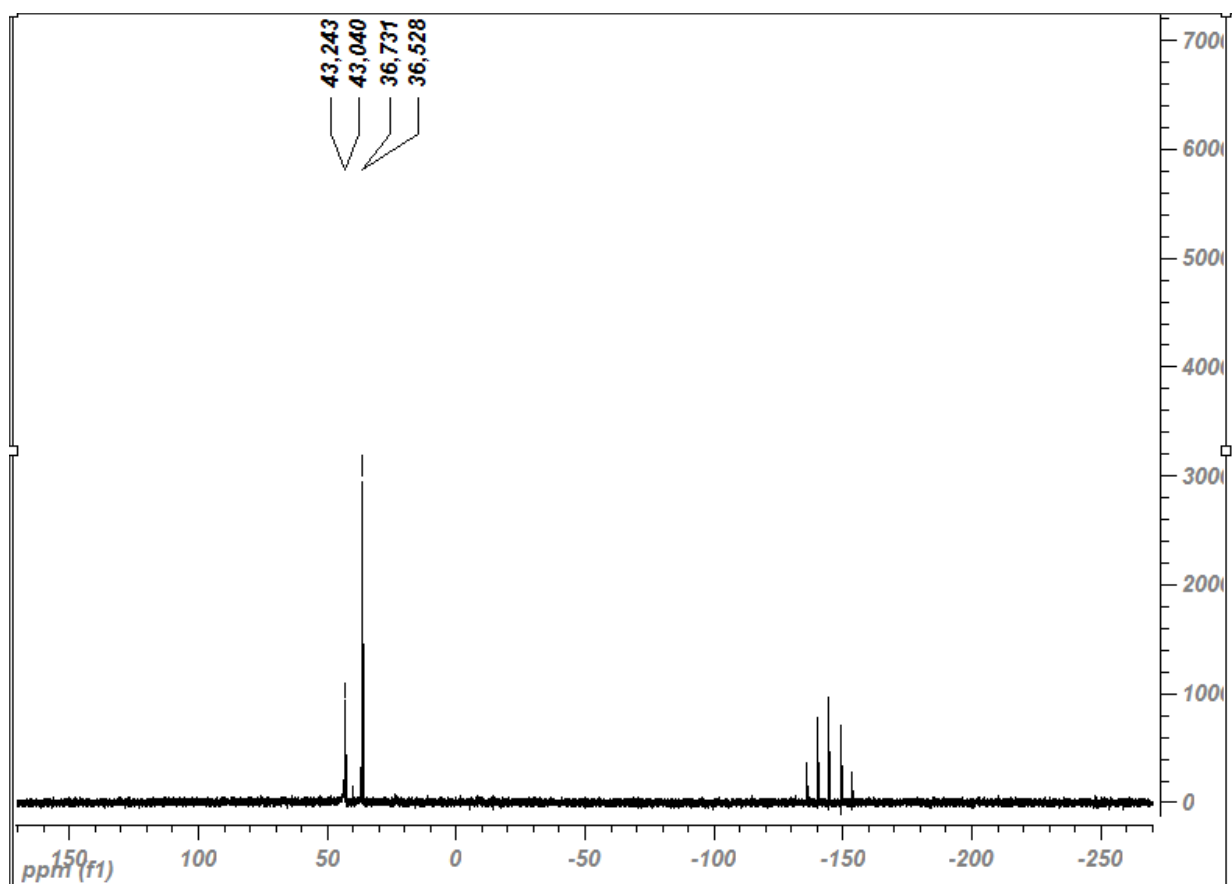
Espectro de RMN ³¹P{¹H} do [Ru(TII)(dppb)(bipy)]PF₆.



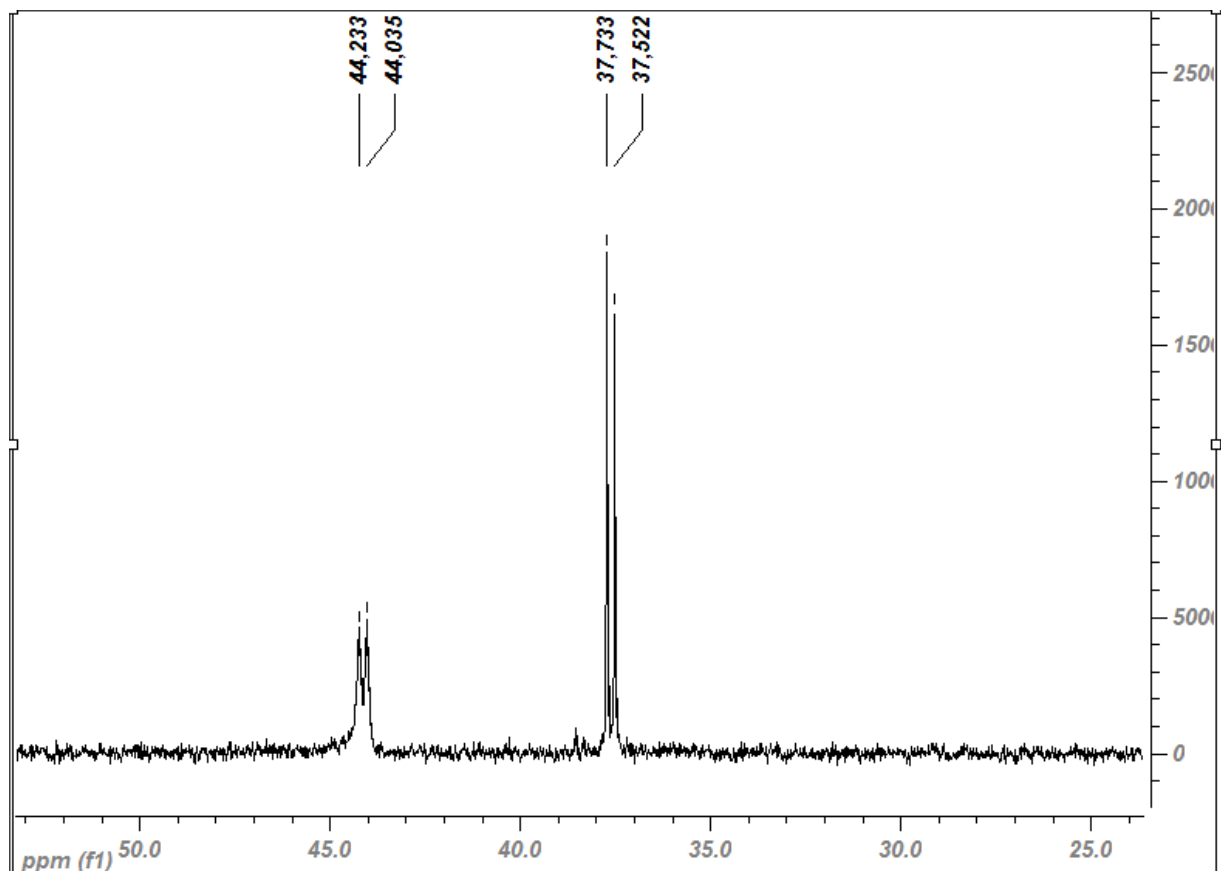
Espectro de RMN ³¹P{¹H} do [Ru(III)(dppb)(bipy)]PF₆.



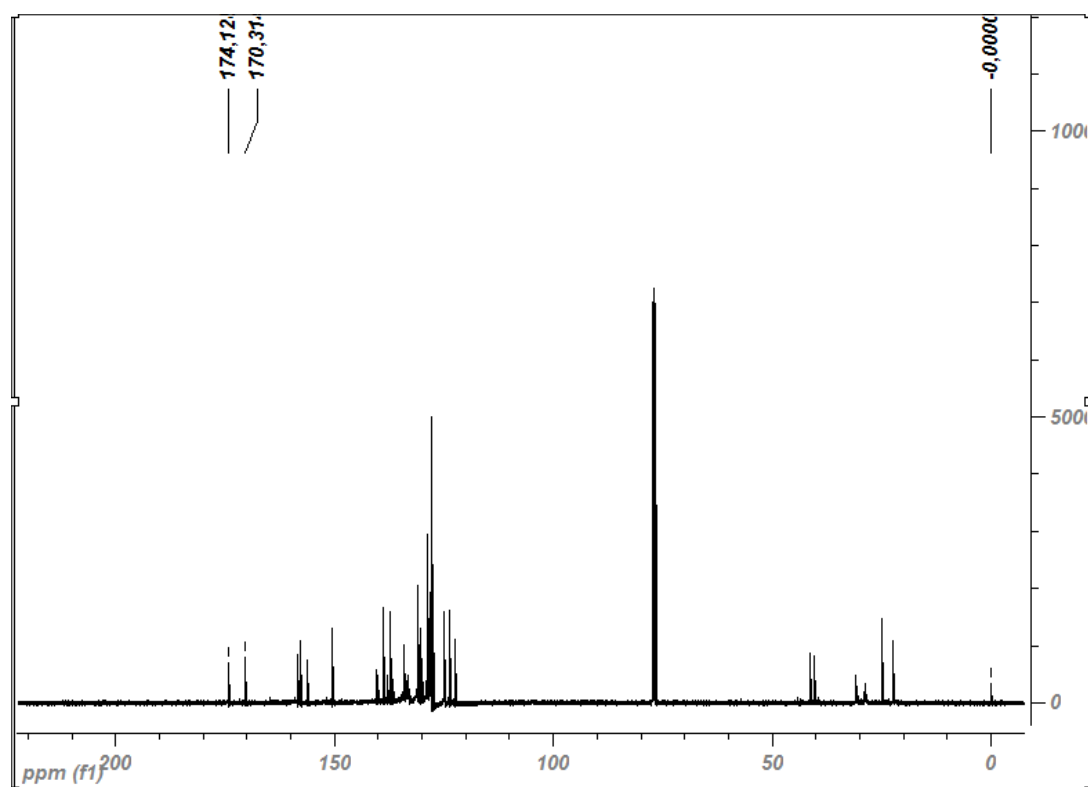
Espectro de RMN ³¹P{¹H} do [Ru(IV)(dppb)(bipy)]PF₆.



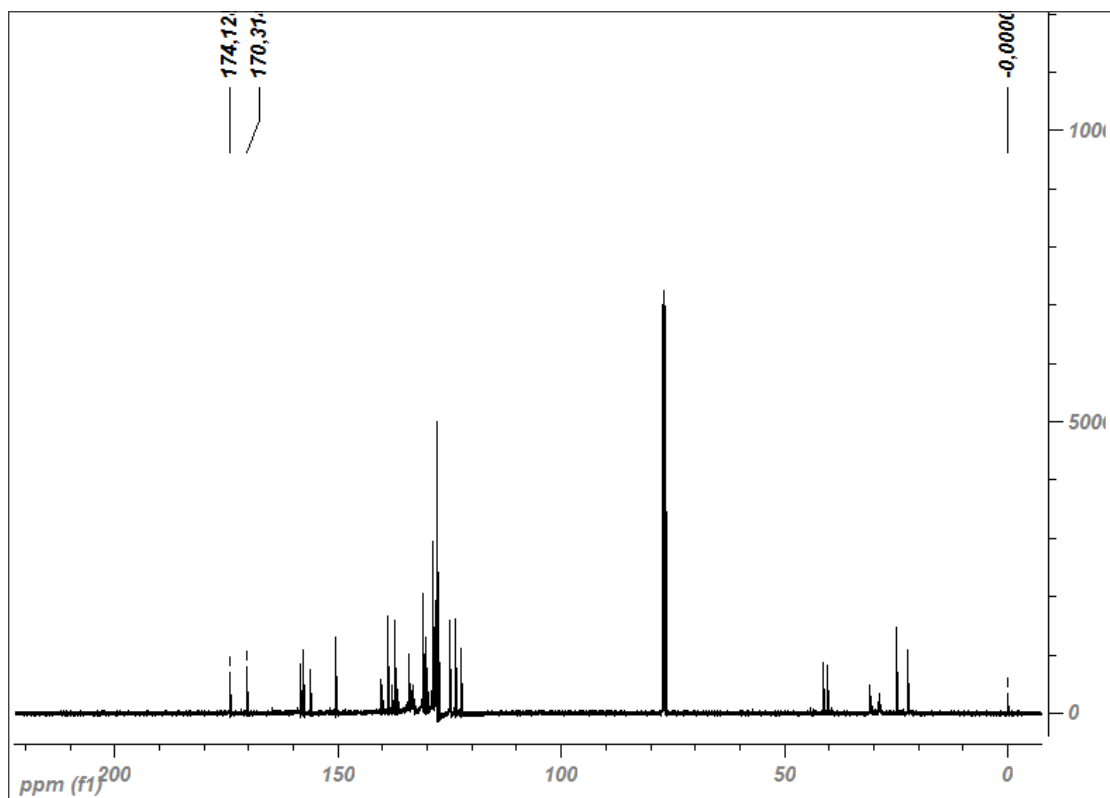
Espectro de RMN ³¹P{¹H} do [Ru(TV)(dppb)(bipy)]PF₆.



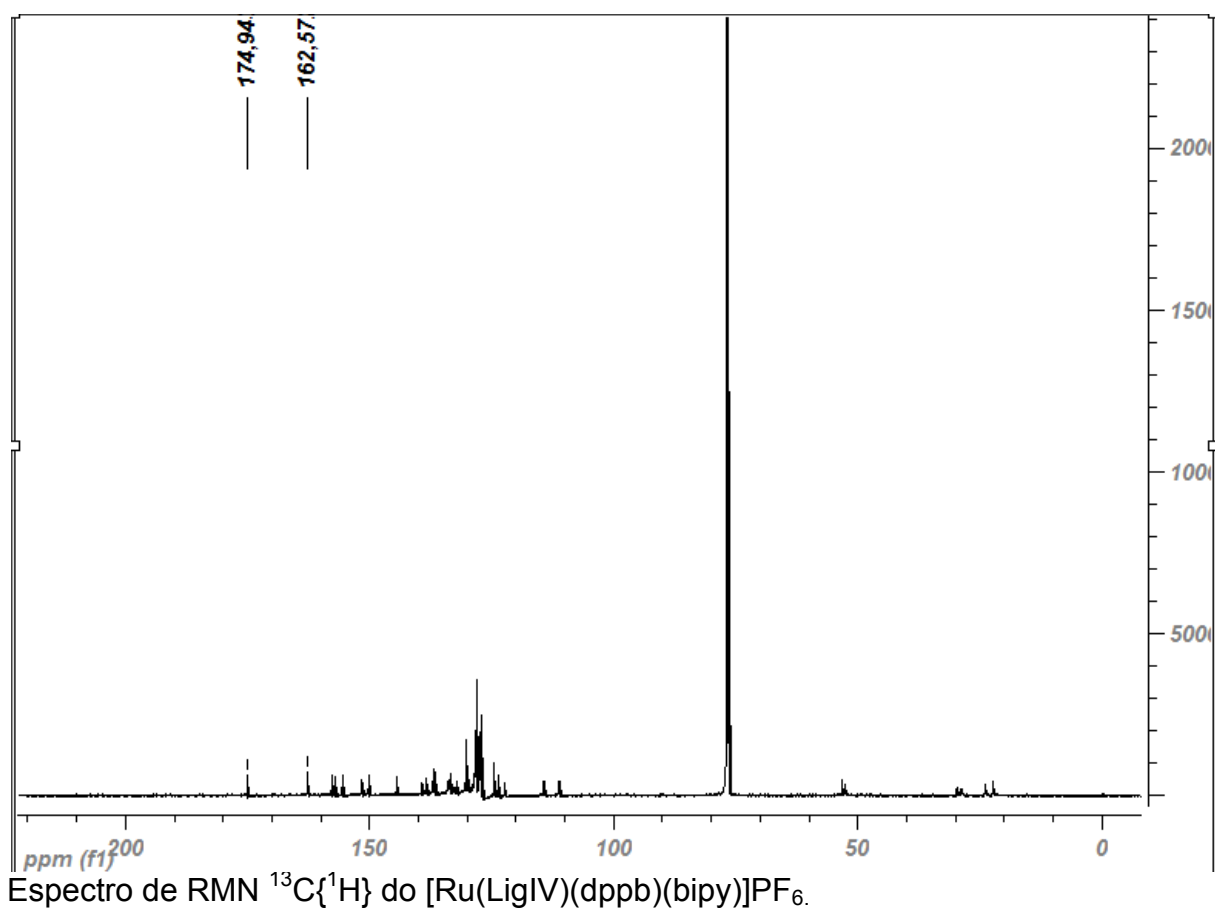
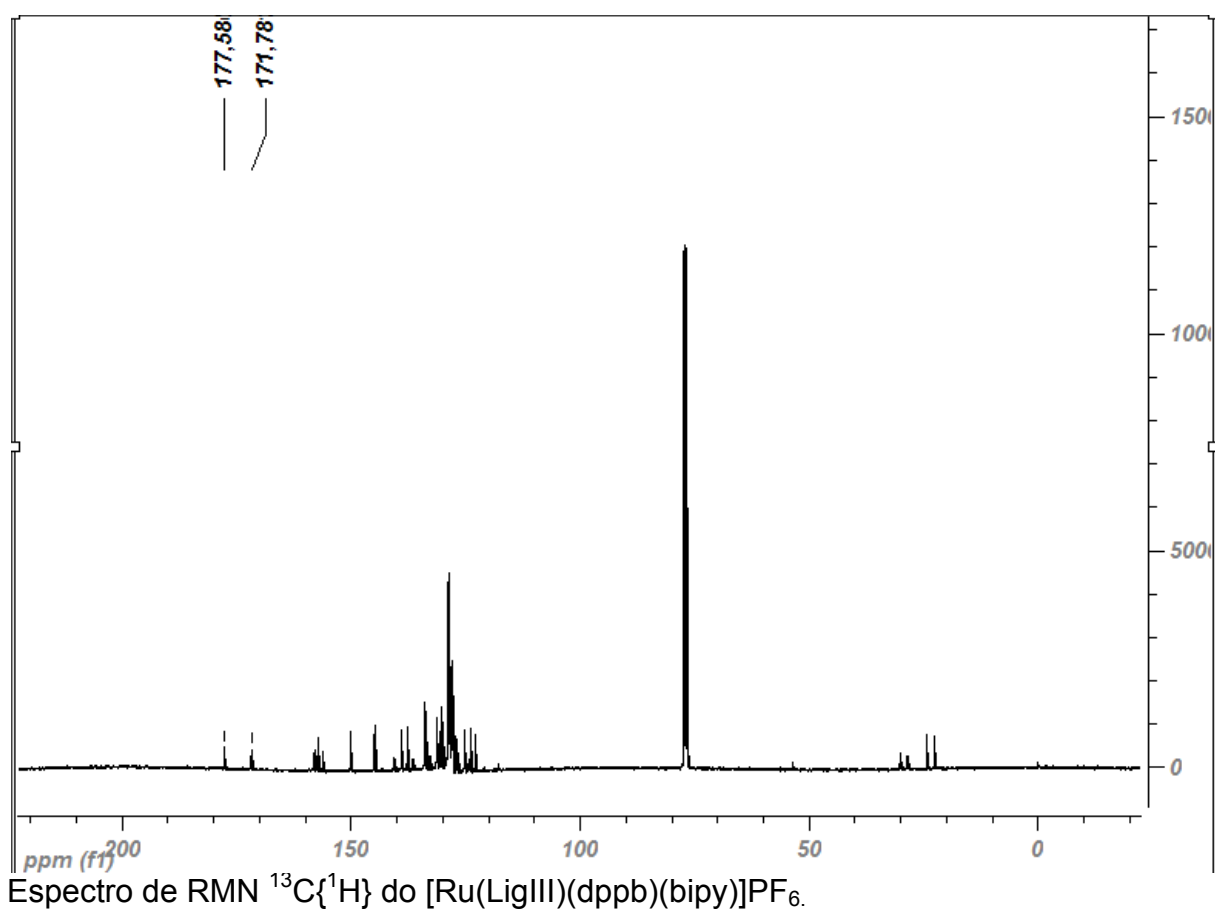
Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do $[\text{Ru}(\text{TVI})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$.

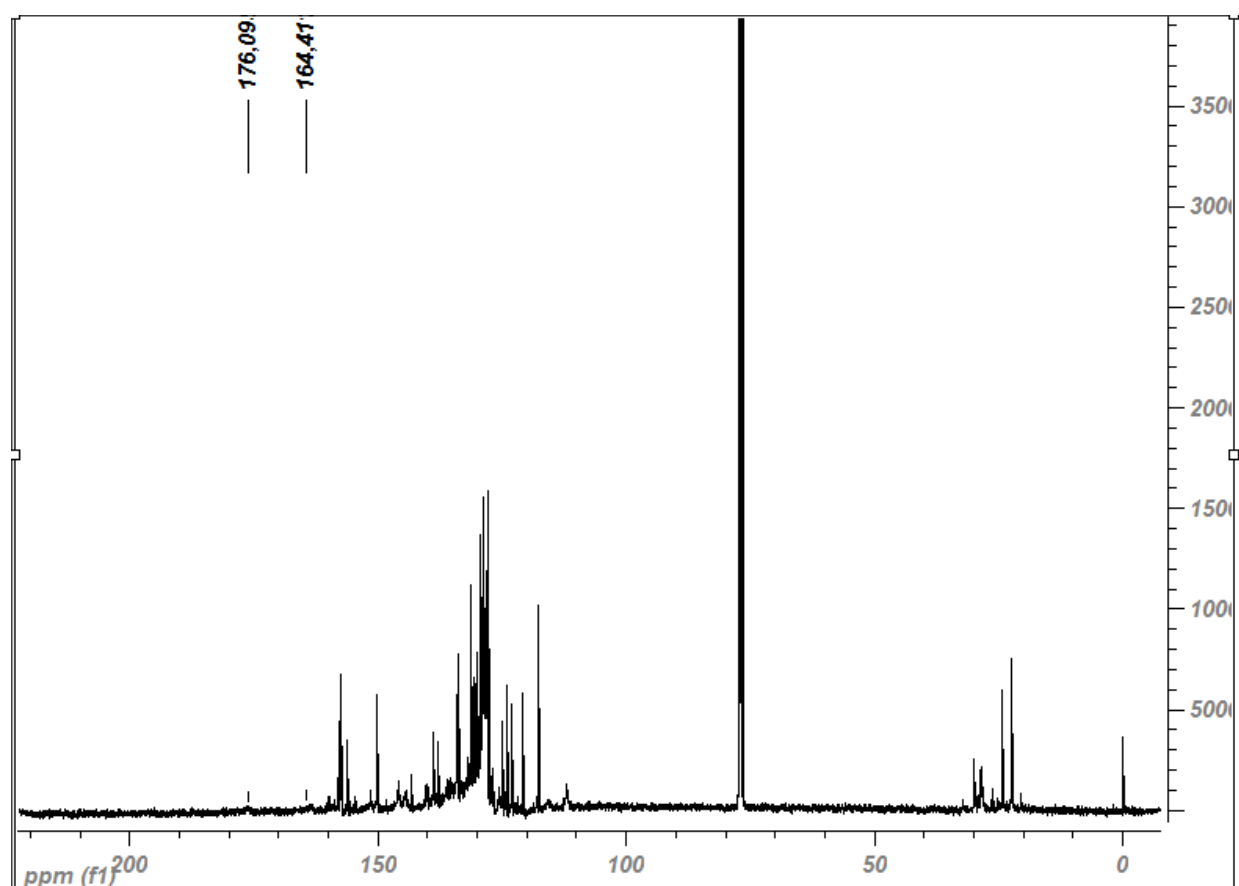
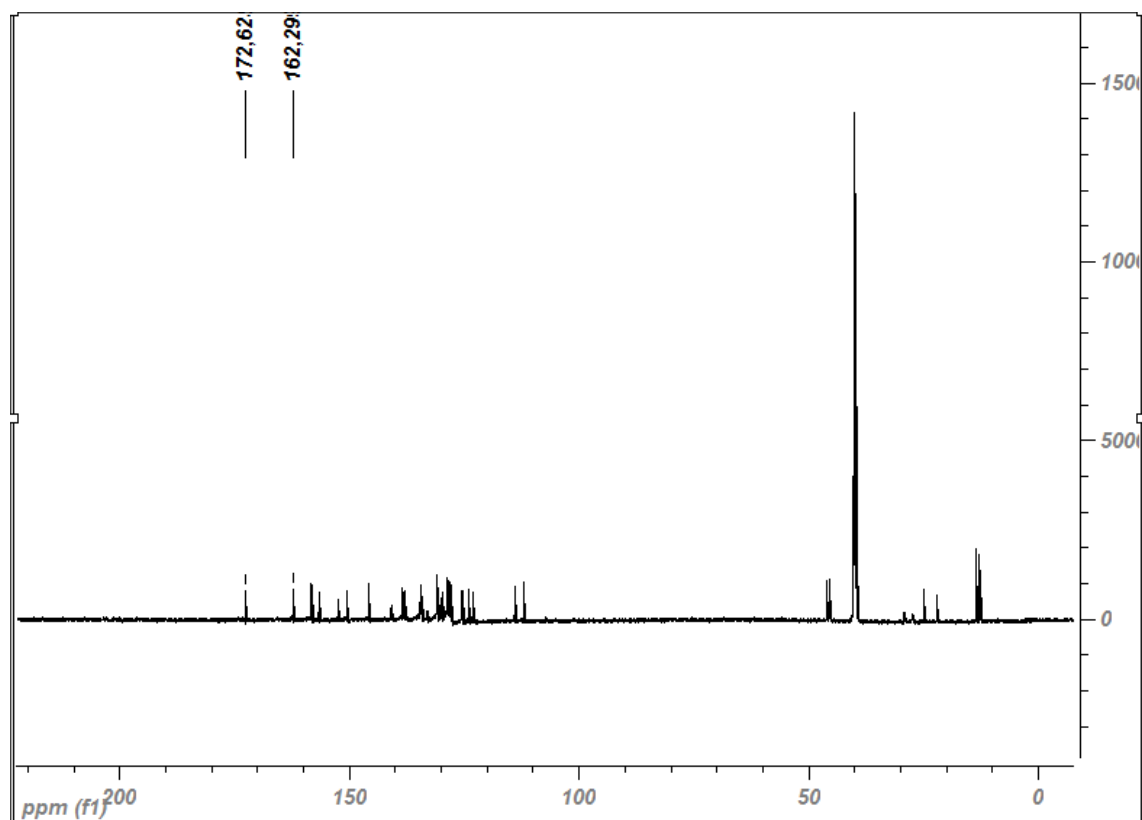


Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do $[\text{Ru}(\text{LigI})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$.



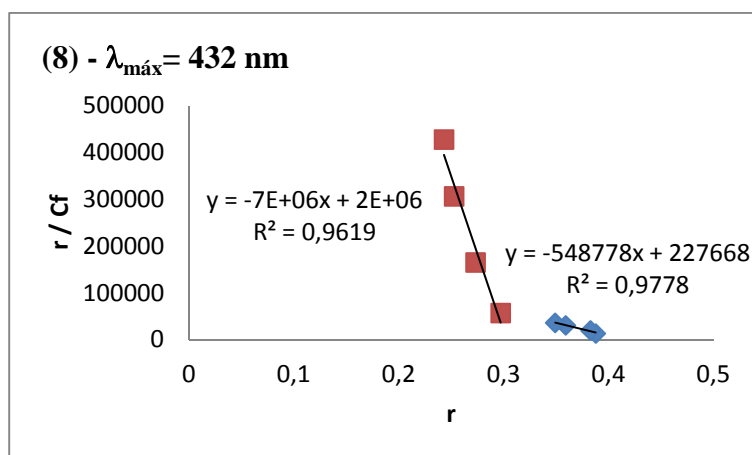
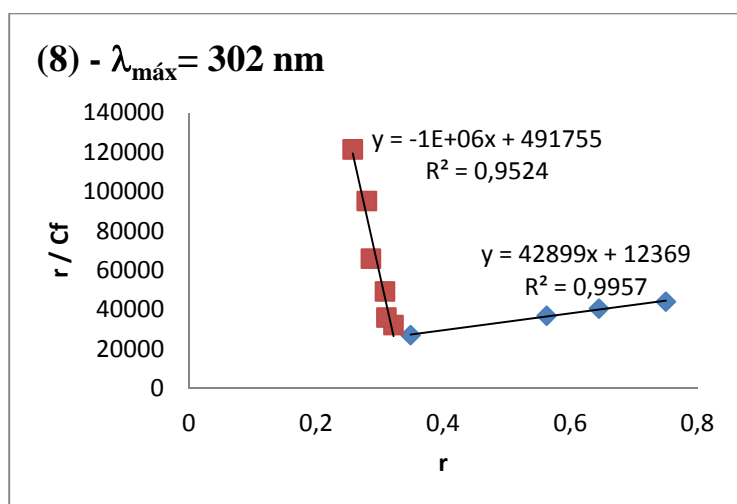
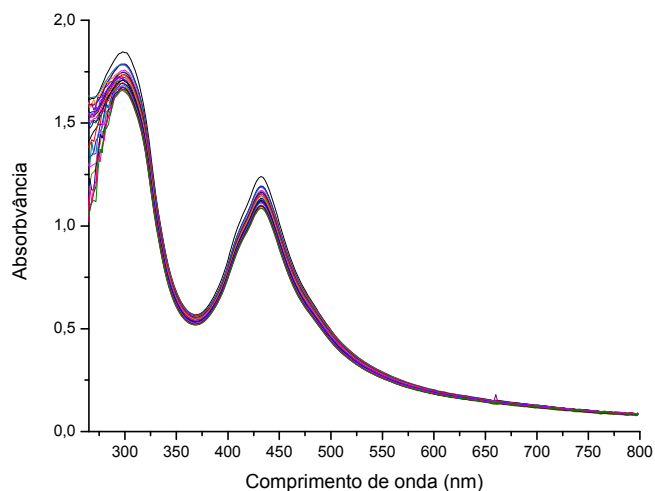
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do $[\text{Ru}(\text{LigII})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$.



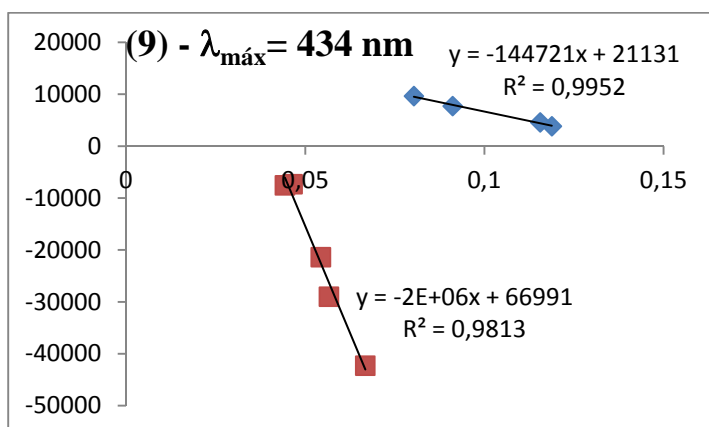
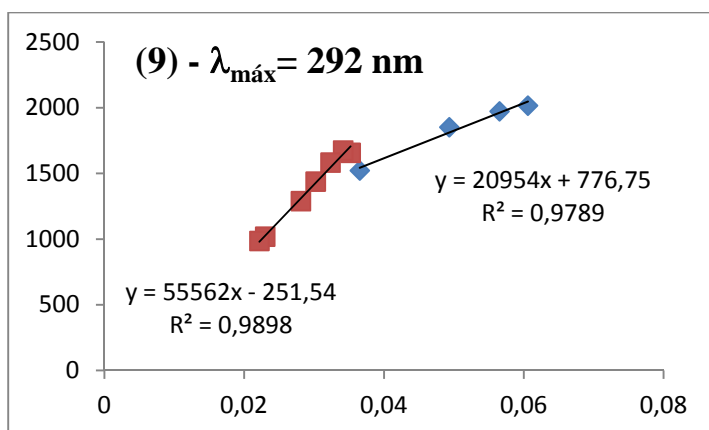
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do $[\text{Ru}(\text{LigV})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$.Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do $[\text{Ru}(\text{LigVI})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$.

Gráficos obtidos a partir da equação de Scatchard para os complexos após titulação com CT-DNA

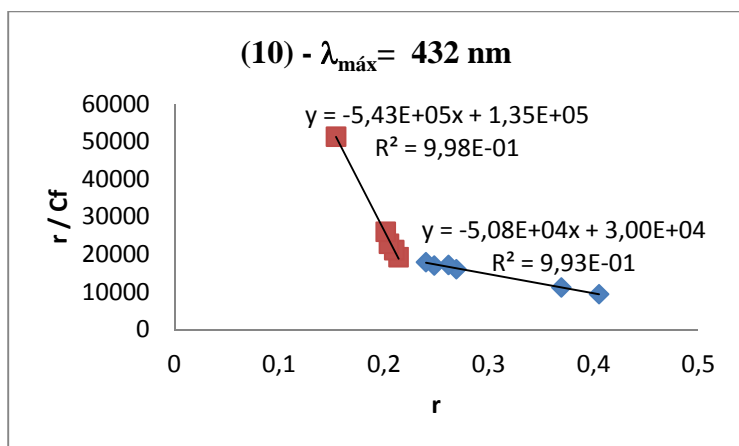
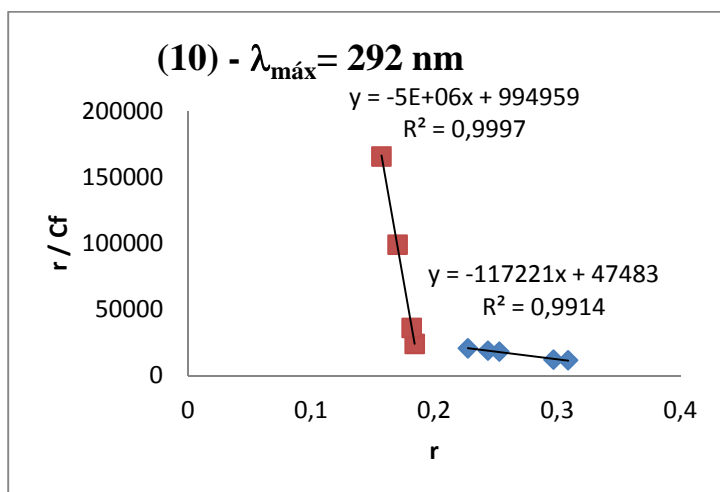
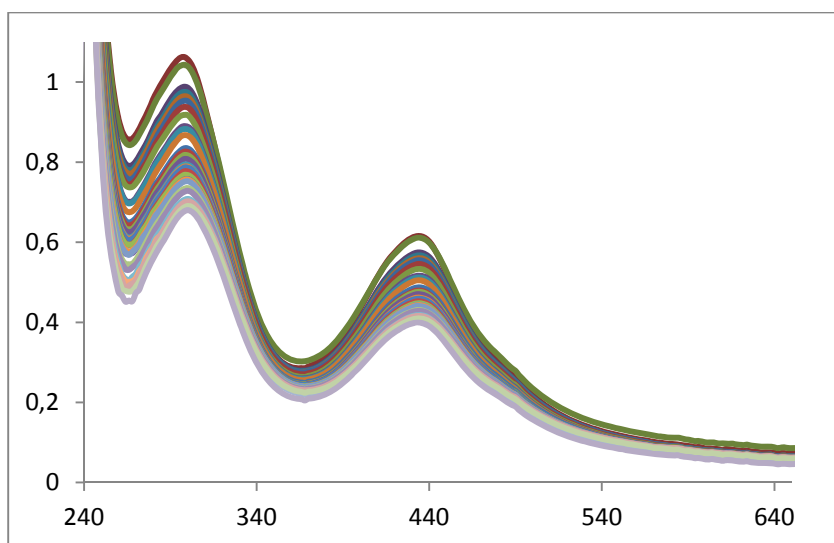
trans-[RuCl₂(dppb)(dpqQX)] (8)



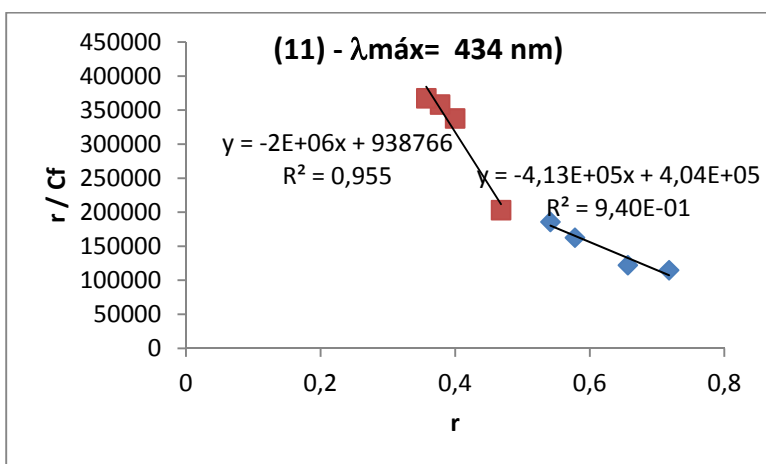
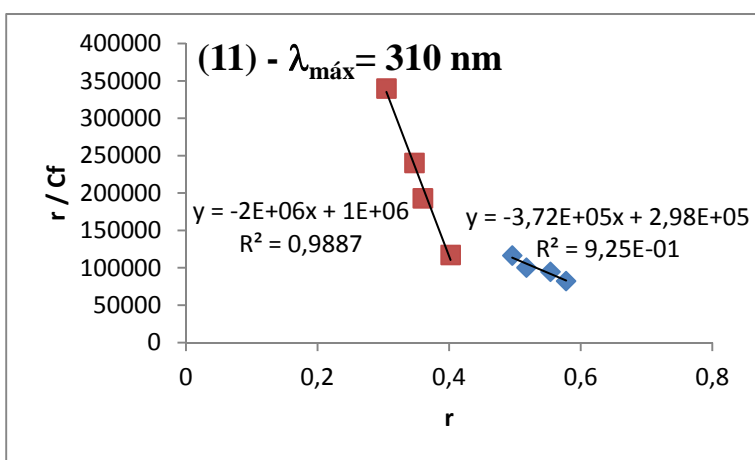
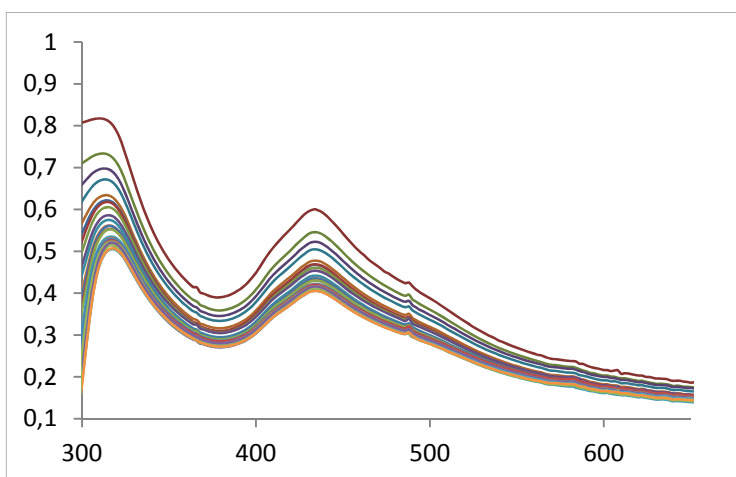
cis-[RuCl₂(dppb)(dpqQX)] (9)



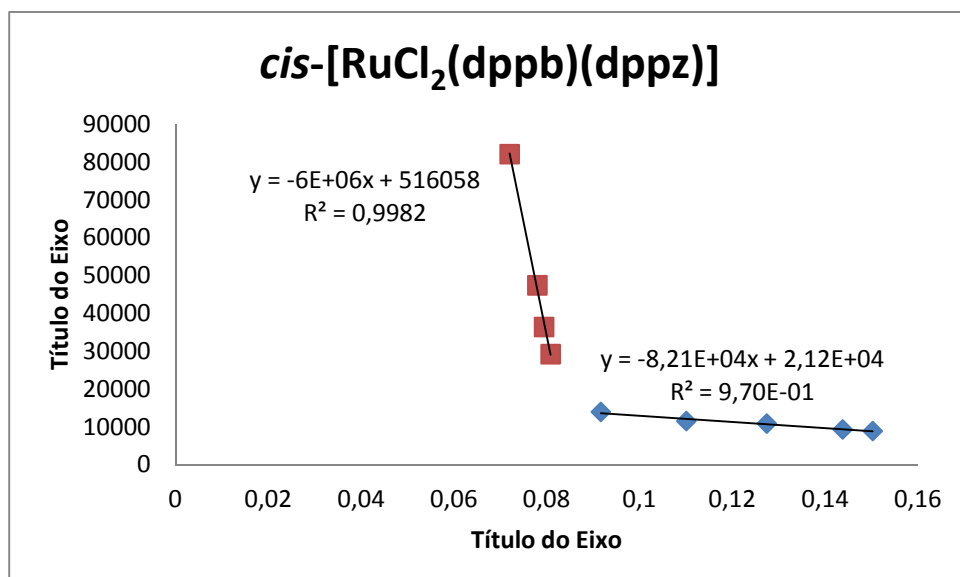
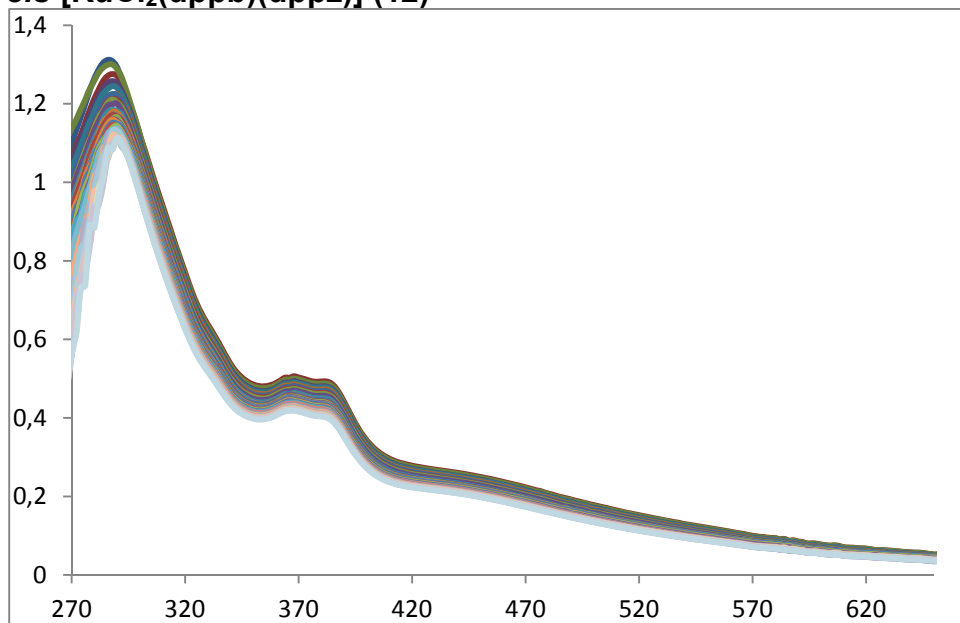
cis,trans-[RuCl(CO)(dppb)(dpqQX)]PF₆ (**10**)



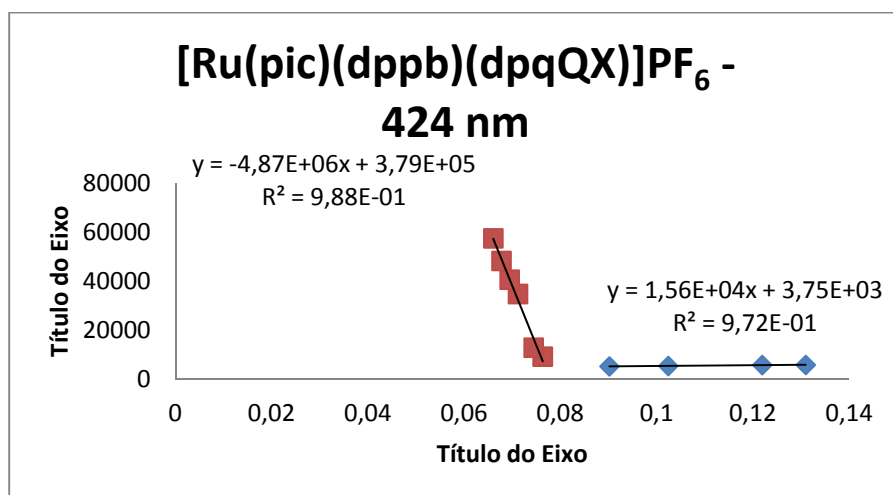
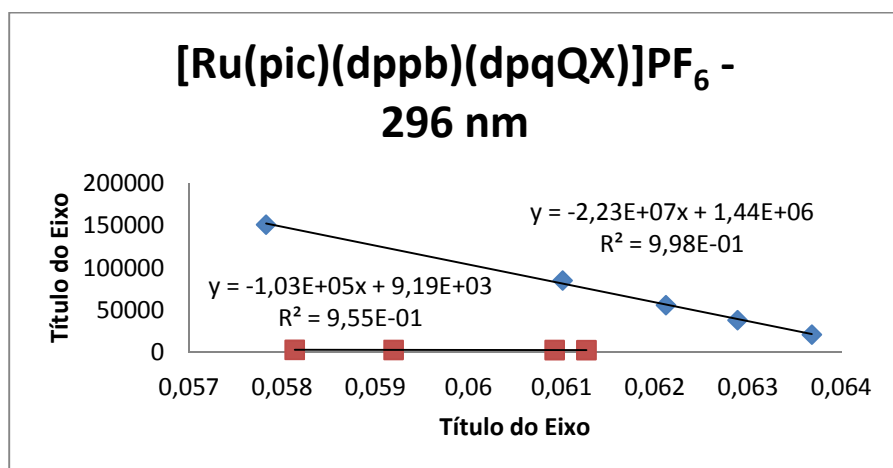
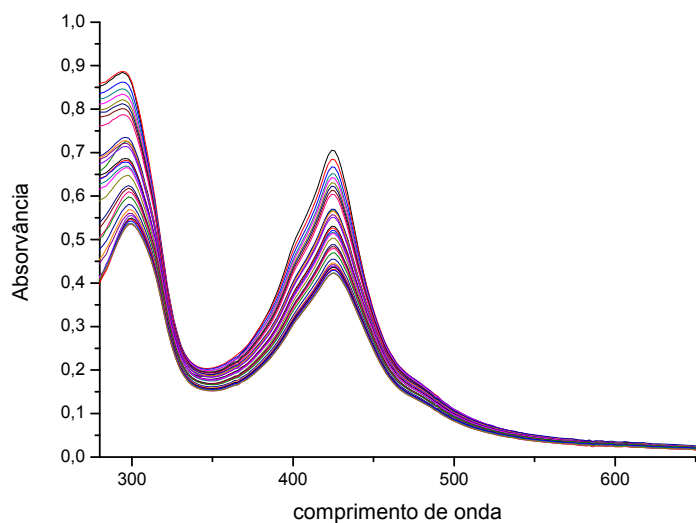
trans-[RuCl₂(dppb)(dpqQX)] (11)



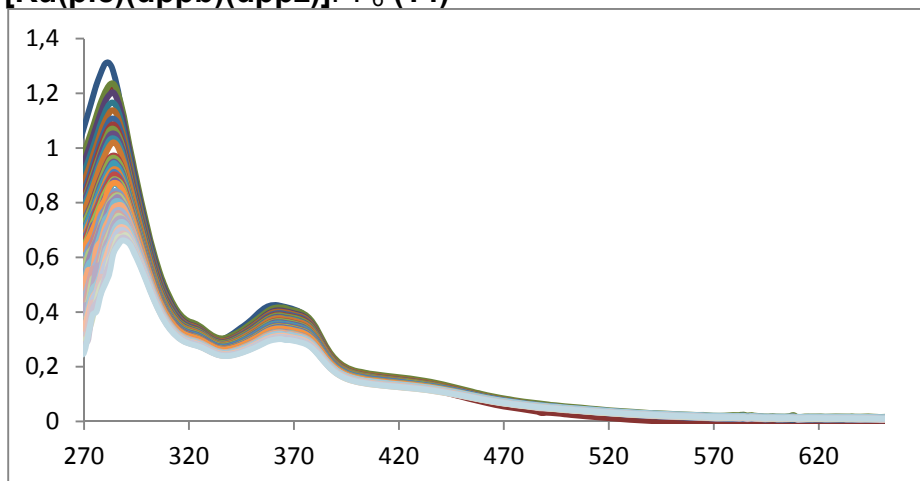
***cis*-[RuCl₂(dppb)(dppz)] (12)**



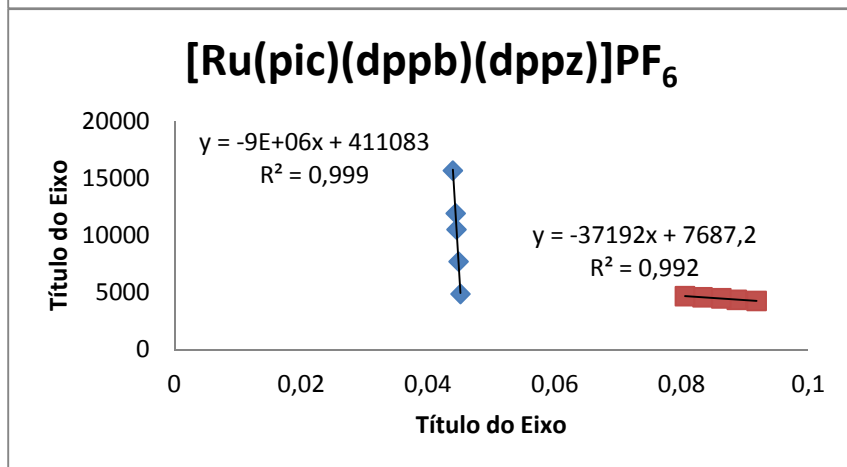
[Ru(pic)(dppb)(dpqQX)]PF₆ (13)



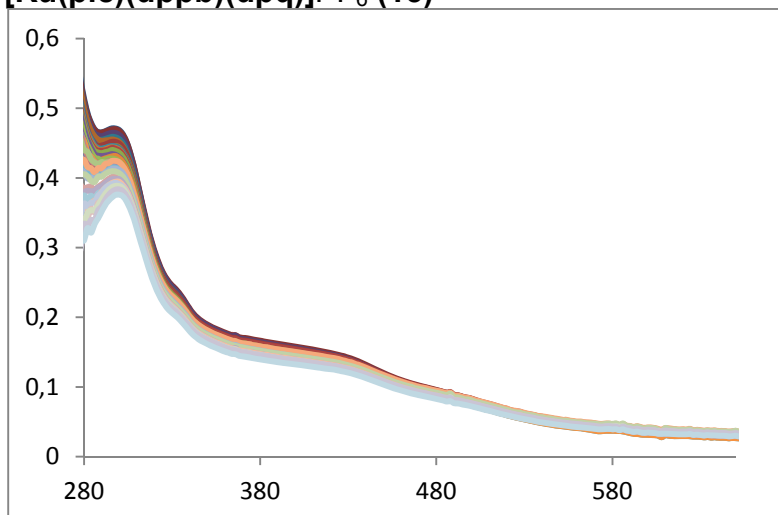
[Ru(pic)(dppb)(dppz)]PF₆ (14)



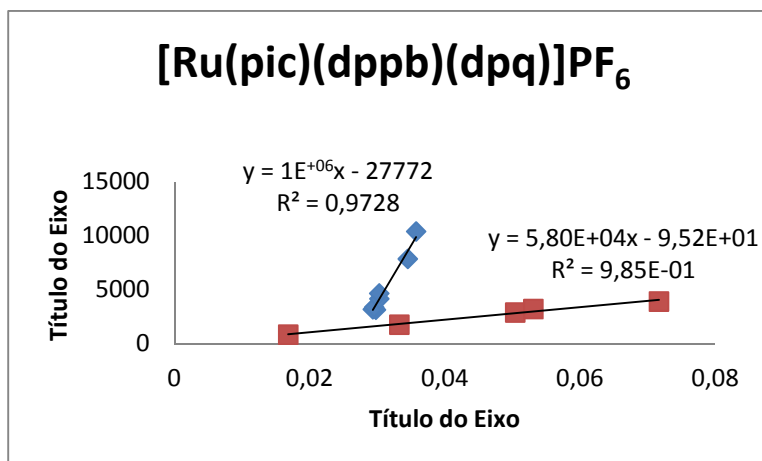
[Ru(pic)(dppb)(dppz)]PF₆



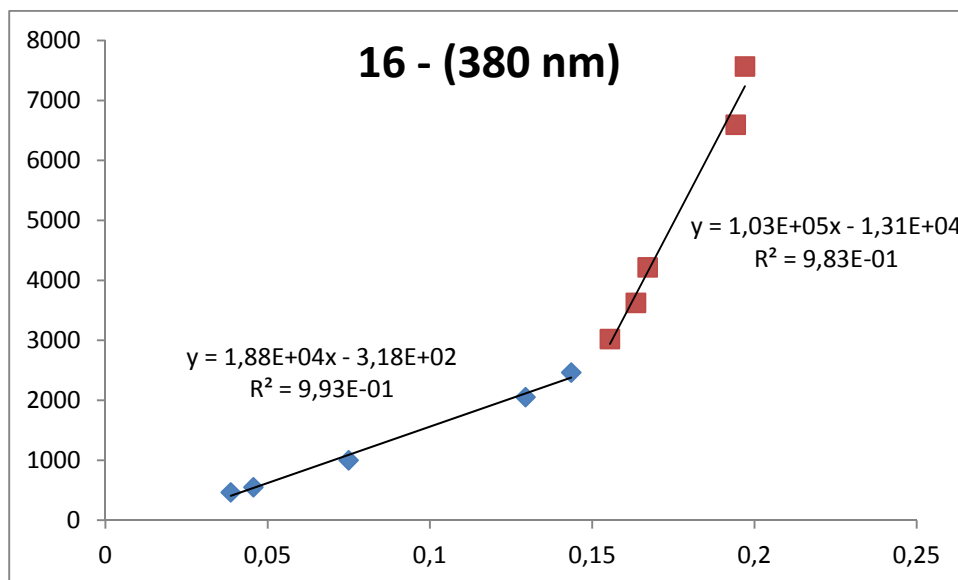
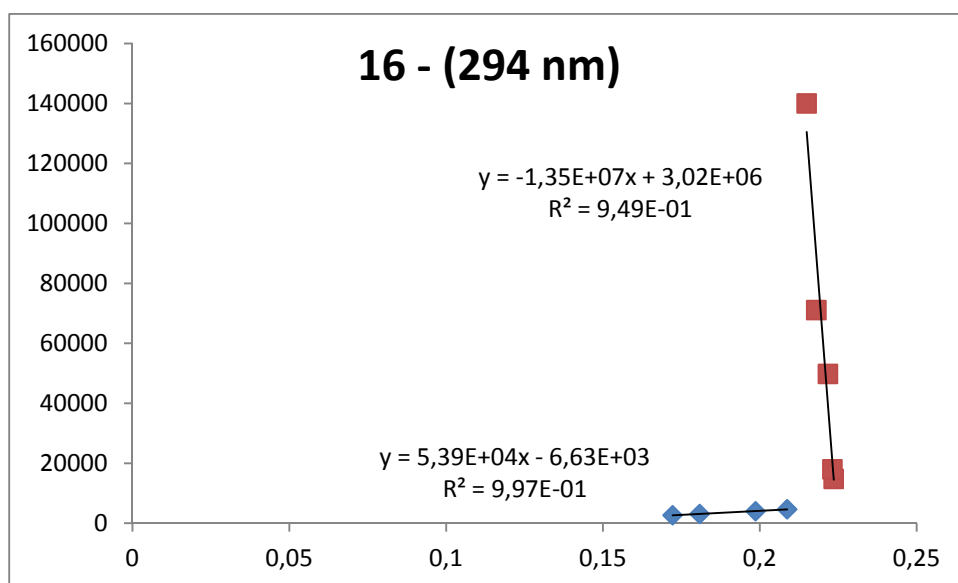
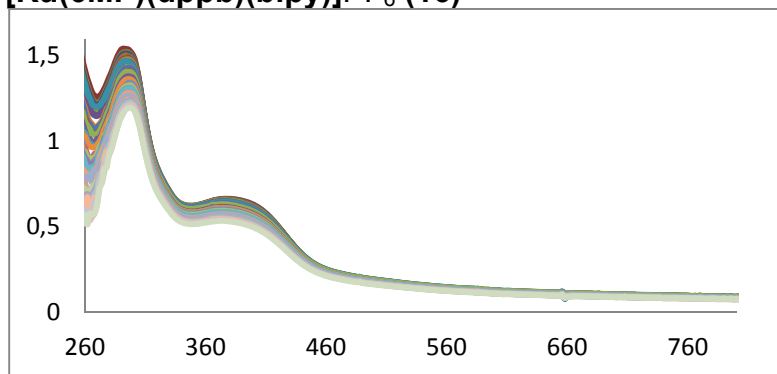
[Ru(pic)(dppb)(dpq)]PF₆ (15)



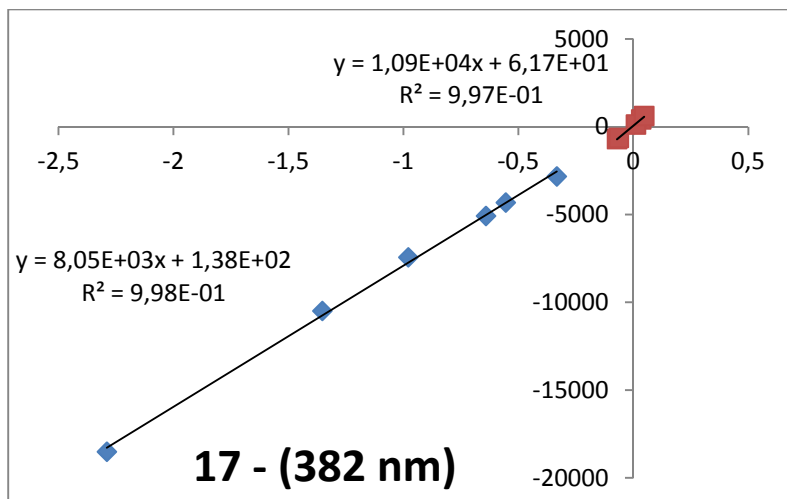
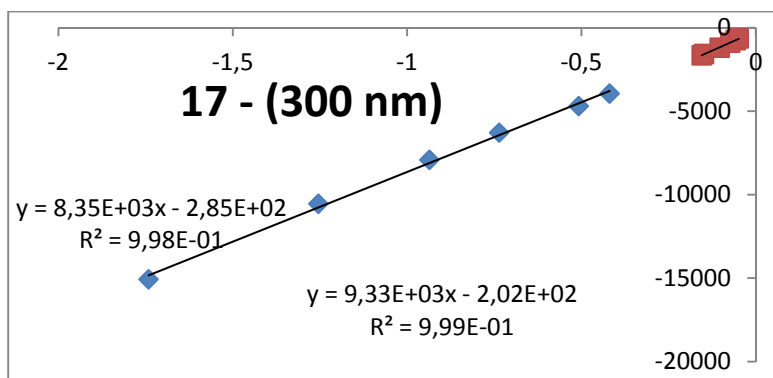
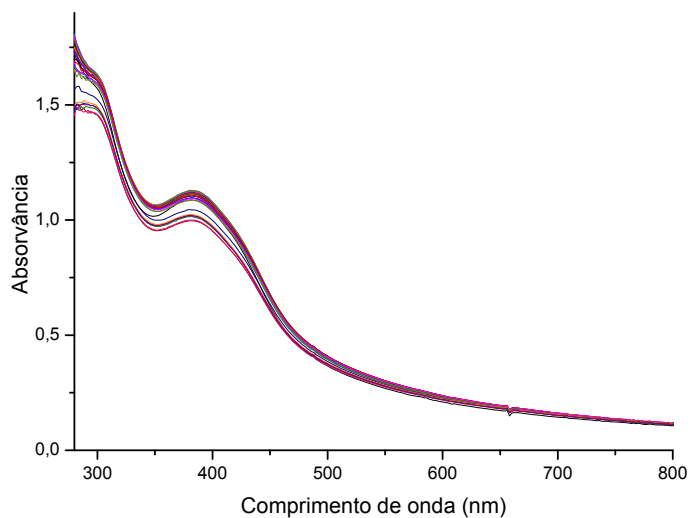
[Ru(pic)(dppb)(dpq)]PF₆



[Ru(6MP)(dppb)(bipy)]PF₆ (16)



[Ru(6MP)₂(dppb)]Cl₂ (17)



[Ru(6MP)₂(PPh₃)₂]Cl₂(18)

