

Universidade Federal de São Carlos
Centro de Ciências Exatas e Tecnologia
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

Avaliação das Atividades Citotóxicas de Alguns Complexos Fosfínicos de
Rutênio (Células Tumorais MDA-MB 231)

Benedicto Augusto Vieira Lima*

Dissertação apresentada ao Departamento
de Química para obtenção do título de
Mestre em Química. Área de concentração:
Química Inorgânica.

Orientador: Prof. Dr. Alzir A. Batista
*bolsista CNPq, CAPES

São Carlos
2010

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

L732aa

Lima, Benedicto Augusto Vieira.

Avaliação das atividades citotóxicas de alguns complexos fosfínicos de rutênio (Células tumorais MDA-MB 231) / Benedicto Augusto Vieira Lima. -- São Carlos : UFSCar, 2010.

207 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2010.

1. Rutênio. 2. Mercaptopirimidinas. 3. Atividade citotóxica.
I. Título.

CDD: 546.632 (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 Mestrado Acadêmico

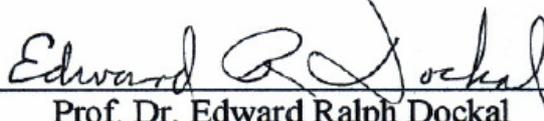
*Assinaturas dos membros da banca examinadora que avaliaram e aprovaram a defesa de dissertação de mestrado acadêmico do candidato **Benedicto Augusto Vieira Lima**, realizada em 05 de abril de 2010:*



Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista



Profª. Dra. Regina Célia Galvão Frem



Prof. Dr. Edward Ralph Dockal

Sei que nada sei
Sócrates

Dedico este trabalho ao meu filho Alexandre de Moura Lima,
que mesmo ainda pequeno, para mim se faz “O Grande”.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Alzir Azevedo Batista pela estrutura de trabalho oferecida e pela orientação;

Aos meus pais Benedicto C. Lima Filho e Josete F. Vieira pelo amor.

Aos amigos do laboratório: Andréia, Angélica, Bátima, Camila, Cláudia, Edjane, Fábio, Giovana, Gustavo Von, João Paulo, Lucas, Marília, Melina, Pak e Paul pela amizade e pelo agradável ambiente de trabalho que me proporcionaram.

Aos grandes amigos: Léo, Bogado, Juzé, Manuel, Maykon e Ulisses pelas afiadas e *quasi*-afinadas conversas “pseudopsicodélicas” e “meta-prefilosóficas” que sempre contribuíram no meu “antientendimento enzimático” das coisas tortas e da “liberdade radicalar” do “certo controverso” dessa vida... que não somente é banditíssima (que de tão eufêmica; se então a mim me parece tranqüila), mas legal.

À Beatriz Cruz Gonzalez, a quem tanto estimo, pelo amor, companheirismo e ensinamentos sempre.

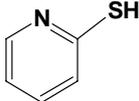
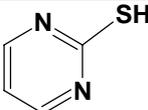
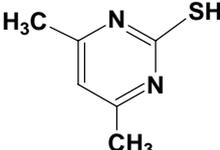
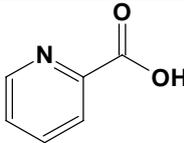
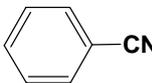
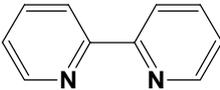
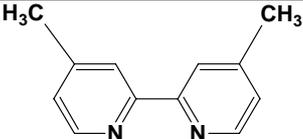
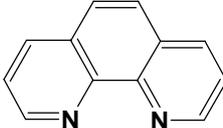
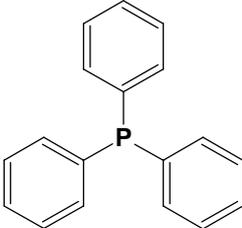
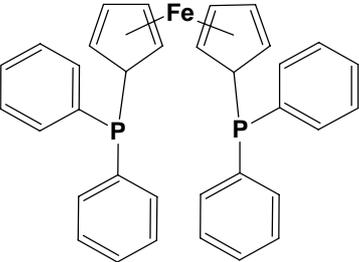
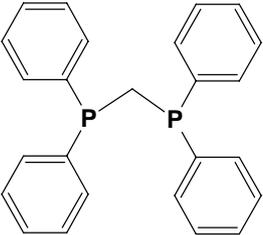
Às amigas Inara de Aguiar e Juliana Shiki pela amizade e apoio desde o início de meu curso.

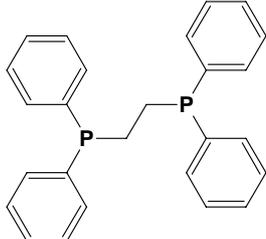
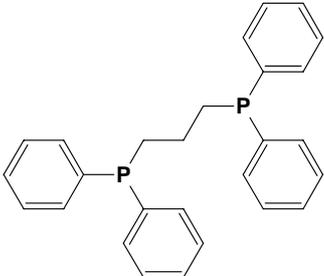
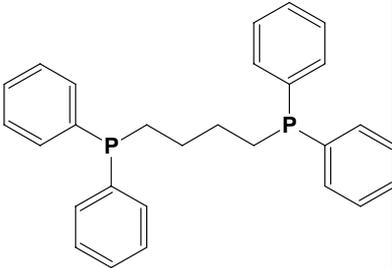
Aos técnicos do DQ-UFSCar Luciana Vizotto, Paulo Lambertucci, e Ademir Sartori pela amizade e ajuda sempre eficaz quando precisei.

À CNPq e CAPES pela bolsa concedida.

Last but not least, I am very grateful to Kim Brakets and Devon Saintsbury for the friendship and for the very pleasant atmosphere I had during my stay in Vancouver.

TABELA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

2-Mercaptopiridina	pySH	
2-Mercaptopirimidina	prmH	
4,6-Dimetil-2-Mercaptopirimidina	dmpmH	
Ácido picolínico	picH	
Benzonitrila	bCN	
2,2'-Bipiridina	bipy	
4,4'-Dimetil-2,2'-bipiridina	Mebipy	
1,10-Fenantrolina	phen	
Trifenilfosfina	PPh ₃	
1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno	dppf	
1,1'-Bis(difenilfosfino)metano	dppm	

1,2–Bis(difenilfosfino)etano	dppe	
1,3–Bis(difenilfosfino)propano	dppp	
1,4–Bis(difenilfosfino)butano	dppb	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1.1: Valores de IC ₅₀ dos compostos [RuCl ₂ (azpy)] nas formas α , β e γ e 5-Fluorouracil (5-FU) e cisplatina contra várias linhagens de célula.....	10
Tabela 1.2.1: Valores de atividade anti- <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	19
Tabela 1.3.1: Atividades biológicas de alguns complexos de ouro.....	23
Tabela 4.2.1: Dados de microanálise obtidos dos complexos sintetizados.....	61
Tabela 4.3.1: Valores encontrados de condutividade molar.....	62
Tabela 4.4.1: Valores de δ e J (RMN ³¹ P{ ¹ H}) dos complexos do tipo [Ru(NS)(bipy)(PP)]PF ₆	64
Tabela 4.4.2: Valores de pKa e δ ³¹ P{ ¹ H} (ppm) dos ligantes bifosfínicos livres.....	64
Tabela 4.4.3: Valores de δ e J (RMN ³¹ P{ ¹ H}) dos complexos do tipo [Ru(pic)(bipy)(PP)]PF ₆	67
Tabela 4.4.4: Valores de δ e J (RMN ³¹ P{ ¹ H}) dos complexos do tipo [RuCl(bCN)(NN)(PP)]PF ₆	68
Tabela 4.5.1: Valores de E _{pa} , E _{1/2} e I _{pa} /I _{pc} dos complexos do tipo [Ru(NS)(bipy)(PP)]PF ₆	75
Tabela 4.5.2: Valores de pKa dos ligantes N-heterocíclicos utilizados.....	78
Tabela 4.5.3: Valores de E _{pa} , E _{1/2} e I _{pa} /I _{pc} dos complexos do tipo [Ru(pic)(bipy)(PP)]PF ₆	79
Tabela 4.5.4: Valores de E _{pa} , E _{1/2} e I _{pa} /I _{pc} dos complexos do tipo [RuCl(bCN)(NN)(PP)]PF ₆	80
Tabela 4.6.1: Atribuição das principais vibrações dos complexos [Ru(NS)(bipy)(PP)]PF ₆	83
Tabela 4.6.2: Atribuição das principais vibrações dos complexos [Ru(NS)(bipy)(PP)]PF ₆	84
Tabela 4.6.3: Atribuição das principais vibrações dos complexos [Ru(pic)(bipy)(PP)]PF ₆	86
Tabela 4.6.4: Atribuição das principais vibrações dos complexos [RuCl(bCN)(NN)(PP)]PF ₆	88
Tabela 4.7.1: Atribuições das principais bandas encontradas.....	90
Tabela 4.7.2: Atribuições das principais bandas encontradas.....	91
Tabela 4.7.3: Atribuições das principais bandas encontradas.....	92
Tabela 4.8.1: Principais valores de distâncias e ângulos para os complexos [Ru(L)(bipy)(dppf)]PF ₆ (L = pyS e pic) e [RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF ₆	95
Tabela 4.8.2: Principais valores de distâncias e ângulos para os complexos [Ru(prm)(bipy)(dppf)]PF ₆ e [Ru(dmpm)(bipy)(dppf)]PF ₆	96
Tabela 4.8.3: Valores de ângulos de torção (Θ) e entre planos (Ω) dos anéis Cp.....	98
Tabela 4.8.4: Principais valores de distâncias e ângulos para os complexos [Ru(L)(bipy)(dppp)]PF ₆ e [Ru(L)(bipy)(dppe)]PF ₆ (L = pyS, prm dmpm).....	101

Tabela 4.8.5: Principais valores de distâncias e ângulos para os complexos [RuCl ₂ (bipy)(dppp)] e [RuCl ₂ (bipy)(dppe)].....	103
Tabela 4.8.6: Principais valores de distâncias e ângulos do complexo [Ru(pic)(bipy)(dppe)]PF ₆	104
Tabela 4.8.7: Principais valores de distâncias e ângulos para os complexos [RuCl(bCN)(NN)(dppb)]PF ₆ (NN = bipy ou phen) e [RuCl(bCN)(bipy)(dppe)]PF ₆	107
Tabela 4.9.1: Valores de IC ₅₀ dos complexos contra a linhagem de células derivada de tumor humano MDA-MB-231 (ensaios em DMSO).....	108
Tabela 4.9.2: Valores de IC ₅₀ de alguns complexos contra a linhagem de células derivada de tumor humano MDA-MB-231 (ensaios em DMSO).....	110
Tabela 4.9.3: Valores de IC ₅₀ de alguns complexos contra a linhagem de células sarcoma murino 180.....	111
Tabela 4.9.4: Testes anti- <i>M. tuberculosis</i>	113

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1.1: Estruturas dos compostos: a - <i>cis</i> -[PtCl ₂ (NH ₃) ₂] (droga anticâncer), b - <i>trans</i> -[PtCl ₂ (NH ₃) ₂] (inativo contra cancer), c - [PtCl ₄] ²⁻ (alergênico) e d - [Pt(NH ₃) ₄] ²⁺ (não tóxico).....	2
Figura 1.1.2: Estruturas dos compostos carboplatina (a), oxaliplatina (b) e nedplatina (c).....	3
Figura 1.1.3: Estrutura do composto doxorubicina.....	3
Figura 1.1.4: Estruturas dos compostos a: <i>fac</i> -[RuCl ₃ (NH ₃) ₃]; b: <i>cis</i> -[RuCl ₂ (NH ₃) ₄]Cl e c: [RuCl(NH ₃) ₅]Cl ₂	5
Figura 1.1.5: Estruturas dos compostos o [ImH]{ <i>trans</i> -[RuCl ₄ (Im) ₂]} (ICR), o [IndH]{ <i>trans</i> -[RuCl ₄ (Ind) ₂]} (KP1019), o Na{ <i>trans</i> -[RuCl ₄ (Im)(DMSO)]} (NAMI) e o [ImH]{ <i>trans</i> -[RuCl ₄ (Im)(DMSO)]} (NAMI-A).....	5
Figura 1.1.6: A: Correlação entre a quantidade de complexos ([Ru] = 10 µmol/L) ligados ao DNA e a hipoxia (PO ₂): <i>cis</i> -[RuCl ₂ (NH ₃) ₄]Cl (CCR) (○) e [ImH]{ <i>trans</i> -[Ru(Im) ₂ Cl ₄]} (ICR) (□); B: Correlação entre rutênio ligado a DNA e [Ru] a PO ₂ = 159 torr: <i>cis</i> -[RuCl ₂ (NH ₃) ₄]Cl (CCR) (○) e curva tracejada [ImH]{ <i>trans</i> -[Ru(Im) ₂ Cl ₄]} (ICR) (□).....	8
Figura 1.1.7: Estruturas dos complexos [RuCl ₂ (azpy)] (azpy = 2-fenilazopiridina), a: α; b: β e c: γ.	10
Figura 1.1.8: Estruturas dos complexos a: α-[Ru(azpy) ₂ (cbdca-O,O')] (cbdca-O,O = 1,1-ciclobutanodicarboxalato e azpy = 2-fenilazo-piridina); b: α-[Ru(azpy) ₂ (mal)] (mal = malonato) e c: α-[Ru(azpy) ₂ (ox)] (ox = oxalato).....	12
Figura 1.1.9: Estruturas dos compostos a: [RuCl ₂ (η ⁶ - <i>p</i> -cimeno)(pta)], onde pta = 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantano (RAPTA-C) e b: [RuCl ₂ (η ⁶ -toluene)(pta)] (RAPTA-T).	12
Figura 1.1.10: Estruturas dos compostos [Ru(II)X(η ⁶ -arene)(azpy-R)], onde X = cloreto ou iodeto, areno = <i>p</i> -cimeno ou bifenil e R = NMe ₂ , OH ou H.....	14
Figura 1.1.11: Esquerda: estruturas dos compostos [Ru(L ₁)(L ₂)(terpy)] ^{1,2+} , onde L ₁ = arilazopiridina ou ariliminopiridina e “A” (B = N, D = N, L ₂ = Cl ⁻ e X = ClO ₄), “B” (B = N, D = N, L ₂ = H ₂ O e X = (ClO ₄) ₂), “C” (B = N, D = N, L ₂ = CH ₃ CN e X = (ClO ₄) ₂), “D” (B = CH, D = N, L ₂ = Cl ⁻ e X = Cl ⁻), “E” (B = CH, D = CH, L ₂ = Cl ⁻ e X = ClO ₄) e; direita: estrutura do composto [Ru(azpy)(terpy)] ₂ {μ-H ₂ N(CH ₂) ₆ NH ₂ }(ClO ₄) ₄	15
Figura 1.2.1: Estruturas dos ligantes a: 2-TCA-CPTSC; b: 2-TCA-CHTSC; c: 2-TCA-COTSC e 2-TCA-CMTSC.....	19
Figura 1.3.1: Ângulo de cone para fosfinas A: simétricas e B: quirais.....	21
Figura 1.3.2: Estrutura do composto aurofina.....	21
Figura 1.3.3: Possível etapa de mecanismo de ação: abertura do anel e atuação da parte livre da difosfina.....	23
Figura 1.4.1: Estruturas dos ligantes a: 2-mercaptopiridina (pySH), b: 2-mercaptopirimidina (prmH) e c: 4,6-dimetil-2-mercaptopiridina (dmpmH).....	25
Figura 1.4.2: a: Tautomerismo tiol/tiona da 2-mercaptopiridina (pySH); b: forma desprotonada pyS e c: modos de coordenação de tioligantes.....	26

Figura 1.5.1: Estruturas do ácido 2-picolínico e do íon picolinato coordenado de modo bidentado.....	28
Figura 1.6.1: Modos de coordenação da benzonitrila ao metal, a: end-on; b: modo de coordenação η^2 monometálicos; c: modo de coordenação η^2 bimetálicos e d: modo de coordenação μ - η^2 - $\eta^2(\perp)$ -C \equiv N.....	31
Figura 2.1: Estruturas dos compostos sintetizados neste trabalho, a: [Ru(NS)(bipy)(PP)]PF ₆ , b: [Ru(pic)(bipy)(PP)]PF ₆ e c: [RuCl(bCN)(NN)(PP)]PF ₆	33
Figura 3.4.9.2.1: Exemplo de um resultado de MIC obtido através da técnica de REMA.....	43
Figura 4.1.1: Esquema simplificado das rotas de síntese utilizadas.....	57
Figura 4.1.2: Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos produtos da reação do <i>cis</i> -[RuCl ₂ (bipy)(dppf)]PF ₆ com prnH em CH ₂ Cl ₂	58
Figura 4.1.3: Possíveis estruturas de compostos formados nas reações dos compostos <i>cis</i> -[RuCl ₂ (bipy)(PP)] com os ligantes NS.....	59
Figura 4.1.4: Espectro do produto da reação do <i>cis</i> -[RuCl ₂ (Mebipy)(dppb)] com benzonitrila na proporção 1:1 em CH ₂ Cl ₂	60
Figura 4.4.1: Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto [Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF ₆ em CH ₂ Cl ₂ (D ₂ O).....	63
Figura 4.4.2: Espectros de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos complexos [Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF ₆ , [Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF ₆ e [RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF ₆ em CH ₂ Cl ₂ (D ₂ O).....	66
Figura 4.4.3: Gráfico da cinética da reação do <i>cis</i> -[RuCl ₂ (bipy)(dppf)] (6,685 x 10 ⁻³ mol/L) com benzonitrila (0,1338 mol/L) em CH ₂ Cl ₂ (D ₂ O).....	69
Figura 4.4.4: Espectro de ^1H RMN do composto [Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF ₆ em (CD ₃)CO.....	70
Figura 4.5.1: Voltamogramas cíclicos dos complexos [Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF ₆ (A), [Ru(prn)(bipy)(dppf)]PF ₆ (B) e [Ru(dmpm)(bipy)(dppf)]PF ₆ (C) em solução 0,1 mol/L PTBA em CH ₂ Cl ₂ a 100 mV/s.	72
Figura 4.5.2: Voltamogramas de pulso diferencial dos complexos [Ru(NS)(bipy)(dppf)]PF ₆ , onde NS = pyS(esquerda), prn (centro) ou dmpm (direita) em solução 0,1 mol/L PTBA em CH ₂ Cl ₂ a 20 mV/s.....	74
Figura 4.5.3: Voltamogramas de pulso diferencial dos complexos [Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF ₆ (esquerda) e [RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF ₆ (direita) em solução 0,1 mol/L PTBA em CH ₂ Cl ₂ a 20 mV/s.....	74
Figura 4.5.4: Estudo cinético realizado em eletrólito PTBA 0,1 mol/L em CH ₂ Cl ₂ da reação do <i>cis</i> -[RuCl ₂ (bipy)(dppf)] (1,0 x 10 ⁻³ mol/L) e bCN (20 x 10 ⁻³ mol/L). A 2 ^a , 3 ^a e 4 ^a medidas foram realizadas de 3 em 3 minutos e as duas últimas após 2 e 3 horas.....	76
Figura 4.5.5: Produtos da eletrólise do composto [RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF ₆ (esquerda); da reação deste produto com K ₄ [Fe(CN) ₆] após adição de NaOH e HCl (centro) e da reação com NH ₄ SCN (direita).....	77
Figura 4.5.6: Voltamograma cíclico do complexo [Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF ₆ em	

PTBA 0,1 mol/L em CH ₂ Cl ₂ (v = 100 mV/s).....	78
Figura 4.6.1: Espectros de IR do complexo [Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF ₆ e do ligante pySH livre em pastilha de KBr.....	82
Figura 4.6.2: Espectros de IR do complexo [Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF ₆ e do ligante picH livre em pastilha de KBr.....	85
Figura 4.6.3: Espectros de IR do complexo [RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF ₆ e do ligante bCN livre em pastilha de KBr.....	87
Figura 4.7.1: Espectros eletrônicos dos complexos [Ru(NS)(bipy)(dppf)]PF ₆ (NS = pyS, prm e dmpm) em CH ₂ Cl ₂	89
Figura 4.7.2: Espectro eletrônico do complexo [Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF ₆ em CH ₂ Cl ₂	91
Figura 4.7.3: Espectro eletrônico do complexo [RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF ₆ em CH ₂ Cl ₂	92
Figura 4.8.1: Estruturas ORTEP com elipsóides de 30% de probabilidade do [Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF ₆ (A), [Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF ₆ (C), [RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF ₆ (D) e do ligante dppf livre (B).....	94
Figura 4.8.2: Estruturas ORTEP com elipsóides de 30% de probabilidade dos compostos [Ru(prm)(bipy)(dppf)]PF ₆ (A) e [Ru(dmpm)(bipy)(dppf)]PF ₆ (B)...	96
Figura 4.8.3: Conformações observadas em complexos com a dppf coordenada de forma bidentada; a: synperiplanar aclipsed; b: synclinal eclipsed; c: anticlinal eclipsed; d: synclinal staggered; e: anticlinal staggered e f: antiperiplanar staggered.....	97
Figura 4.8.4: Estrutura cristalográfica da célula unitária do monocristal do composto [Ru(prm)(bipy)(dppf)]PF ₆	99
Figura 4.8.5: Estruturas ORTEP dos compostos [Ru(NS)(bipy)(PP)]PF ₆ (NS = pyS, PP = dppp (A); dmpm, dppp (B); pyS, dppe (C) e dmpm, dppe (D) (elipsóides de 50% de probabilidade); prm, dppe (E) e prm, dppp (F) (elipsóides de 30% de probabilidade).....	100
Figura 4.8.6: Estruturas ORTEP dos compostos <i>cis</i> -[RuCl ₂ (bipy)(dppp)] (A) e <i>cis</i> -[RuCl ₂ (bipy)(dppe)] (B) (elipsóides de 30% de probabilidade).....	102
Figura 4.8.7: Estrutura ORTEP com elipsóide de 30% de probabilidade do composto [Ru(pic)(bipy)(dppe)]PF ₆	104
Figura 4.8.8: Estruturas ORTEP dos compostos [RuCl(bCN)(NN)(dppb)]PF ₆ (NN = bipy (A) (elipsóides de 30% de probabilidade) ou phen (B) (elipsóides de 50% de probabilidade)) e [RuCl(bCN)(bipy)(dppe)]PF ₆ (C) (elipsóides de 50% de probabilidade).....	106
Figura 4.9.1: Gráfico de valores de IC ₅₀ dos compostos avaliados.....	109
Figura 4.9.2: Gráfico de viabilidade celular contra a linhagem celular de sarcoma murino 180.....	111
Figura 4.9.3: Estruturas ORTEP dos complexos [Cu(H ₂ O)(trip)(dppz)] (trip = triptofano, dppz = dipirido[3,2,-a:2',3'-c]phenazine) (a) e [Cu(H ₂ O)(phe)(dppz)] phe = fenilalanina (b) (<i>superior</i>). Possíveis modos de interação com o DNA, intercalação parcial do [Cu(H ₂ O)(trip)(dppz)] no <i>minor groove</i> (a) e no <i>major groove</i> (b) e do [Cu(H ₂ O)(phe)(dppz)] no <i>major groove</i> (c) (<i>inferior</i>).....	112

AValiação DAS ATIVIDADES CITOTÓxicAS DE ALGUNS COMPLEXOS FOSFÍNICOS DE RUTÊNIO (CÉLULAS TUMORAIS MDA-MB 231)

RESUMO

Neste trabalho foram sintetizados os complexos de fórmula: $[\text{Ru}(\text{NS})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$ (NS = 2-mercaptopiridina, 2-mercaptopirimidina, 4,6-dimetil-2-mercaptopirimidina e PP = dppf, dppp, dppe); $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$ (PP = dppf, dppp, dppe e dppm), $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$ (bCN = benzonitrila; PP = dppf e dppe), e $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{NN})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ (NN = bipy, Mebipy e phen) a partir dos complexos precursores de fórmula *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{NN})(\text{PP})]$, e foram caracterizados pelas técnicas de RMN de ^1H e $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, IV, UV-Vis, condutância molar, análise elementar, voltametrias cíclica e de pulso diferencial e por difração de raios-X de monocristal (à exceção do composto $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{Mebipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, do qual não se obteve cristais adequados para estudo por difração de raios-X). Os espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ mostraram que ocorre a desblindagem dos átomos de fósforo causada pela coordenação dos ligantes NS, pic e bCN. Os complexos sintetizados apresentaram valores de $E_{1/2}$ maiores que seus correspondentes precursores, e aqueles contendo a bifosfina dppf apresentaram dois processos redox, que através de experimentos de cinética realizados por voltametria de pulso diferencial e RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ puderam ser atribuídos aos pares FeII/FeIII e RuII/RuIII, respectivamente. As medidas de condutância molar e as de análise elementar corroboraram as fórmulas propostas e o estudo dos cristais resolvidos por difração de raios-X confirmaram as estruturas esperadas. Os valores de ν_{CN} nos complexos $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{NN})(\text{PP})]\text{PF}_6$ foram maiores ($\sim +8 \text{ cm}^{-1}$) que o observado no ligante bCN livre (2229 cm^{-1}). Alguns dos complexos sintetizados neste trabalho também foram avaliados *in vitro* como agentes antitumorais contra a linhagem de células de câncer de mama MDA-MB-231, sarcoma murino e também como anti-*M. tuberculosis* (H₃₇Rv); alguns deles mostraram bons resultados.

EVALUATION OF THE CYTOTOXIC ACTIVITY OF SOME RUTHENIUM-PHOSPHINE COMPLEXES (CANCER CELL LINE MDA-MB 231)

ABSTRACT

In this thesis complexes of general formula: $[\text{Ru}(\text{NS})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$ (NS = 2-mercaptopyridine, 2-mercaptopyrimidine, 4,6-dimethyl-2-mercaptopyrimidine and PP = dppf, dppp, dppe); $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$ (pic = picolinate; PP = dppf, dppp, dppe and dppm), $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$ (bCN = benzonitrile; PP = dppf and dppe), and $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{NN})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ (NN = bipy, Mebipy and phen), were synthesised from the precursor complexes *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{NN})(\text{PP})]$ and characterized by the usual techniques: ^1H and $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR, IR, UV-Vis, molar conductimetry, elemental analysis, cyclic and differential pulse voltammetry and single-crystal X-ray diffraction (except for the compound $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{Mebipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, which suitable single crystal were not obtained). The $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectras of the new compounds showed that the phosphorus atoms were more deshielded than in the correspondent precursor. The $E_{1/2}$ values of the complexes containing the ligands NS, pic and bCN were higher than those observed in the precursor complexes. The complexes containing the ligand dppf presented two redox process, which were assigned to the redox pairs FeII/FeIII and RuII/RuIII respectively, according to the results of the kinetics experiments monitored by differential pulse voltammetry and $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR techniques. The molar conductimetry and elemental analysis assays corroborated the proposed formula and the single-crystal X-ray diffraction study of these complexes confirmed their structures. The ν_{CN} in the complexes $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{NN})(\text{PP})]\text{PF}_6$ were higher ($\sim +8 \text{ cm}^{-1}$) than that observed in the free ligand (2229 cm^{-1}). Also, it was avaluated *in vitro* antitumor activity of some of the compounds synthesised herein against mammary cancer cell line MDA-MB-231, murine sarcoma, as well as against *M. tuberculosis* (H₃₇Rv); some of them presented high activity.

SUMÁRIO

TABELA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	vii
LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	xi
RESUMO.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
1 – Introdução.....	1
1.1 – O Câncer e Quimioterápicos Inorgânicos.....	1
1.2 – Tuberculose e Potenciais Fármacos Inorgânicos.....	17
1.3 – Ligantes Fosfínicos.....	20
1.4 – Ligantes 2-Mercaptopiridina, 2-Mercaptopirimidina e 4,6-Dimetil-2-Mercaptopirimidina.....	25
1.5 – Aspectos Gerais do Ácido Picolínico.....	28
1.6 – Aspectos Gerais da Benzonitrila.....	30
2 – Objetivos.....	33
3 – Parte Experimental.....	35
3.1 - Obtenção de Atmosfera Inerte.....	35
3.2 - Solventes Orgânicos.....	35
3.3 - Reagentes e Soluções.....	35
3.3.1 - Tricloreto de Rutênio.....	35
3.3.2 - Ligantes Utilizados.....	35
3.3.3 - Hexafluorofosfato de Amônio.....	36
3.3.4 - Trietilamina.....	36
3.4 - Equipamentos e Técnicas Experimentais.....	36
3.4.1 - Análise Elementar.....	36
3.4.2 - Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho.....	36
3.4.3 - Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível...36	
3.4.4 - Eletroquímica.....	37
3.4.5 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	37

3.4.6 - Condutância Molar.....	37
3.4.7 - Difração de Raios X de Monocristal.....	38
3.4.8 - Ensaio de Citotoxicidade <i>in vitro</i>	38
3.4.8.1 - Linhagem de Células e Condições de Cultura.....	38
3.4.8.2 - Método de Análise dos Ensaio de Citotoxicidade <i>in vitro</i>	39
3.4.8.3 - Preparação dos Compostos para os Ensaios.....	40
3.4.9 – Ensaio de Citotoxicidade <i>in vitro</i> Contra <i>M. Tuberculosis</i> H ₃₇ Rv.....	41
3.4.9.1 – CEPAS de <i>M. Tuberculosis</i>	41
3.4.9.2 – Determinação da Atividade Anti- <i>M. tuberculosis in vitro</i>	42
3.5 - Síntese dos Complexos Precursores.....	44
3.5.1 - [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃].....	44
3.5.2 - [RuCl ₂ (bipy)(PPh ₃) ₂].....	44
3.5.3 - <i>Cis</i> -[RuCl ₂ (bipy)(dppf)].....	44
3.5.4 - <i>Cis</i> -[RuCl ₂ (bipy)(dppp)]	45
3.5.5 – <i>Cis</i> -[RuCl ₂ (bipy)(dppe)].....	45
3.5.6 – <i>Cis</i> -[RuCl ₂ (bipy)(dppm)].....	45
3.5.7 – [RuCl ₂ (dppb)PPh ₃].....	46
3.5.8 – <i>Cis</i> -[RuCl ₂ (NN)(dppb)], NN = bipy, phen, Mebipy.....	46
3.6 – Síntese dos Complexos do Tipo [Ru(NS)(bipy)(PP)]PF ₆	46
3.6.1 – [Ru(NS)(bipy)(dppf)]PF ₆ (NS = pyS, prm e dmpm).....	46
3.6.2 – [Ru(NS)(bipy)(dppp)]PF ₆ (NS = pyS e prm).....	48
3.6.3 – [Ru(NS)(bipy)(PP)]PF ₆ (NS = dmpm e PP = dppp, NS = pyS e PP = dppe).....	49
3.6.4 – [Ru(prm)(bipy)(dppe)]PF ₆	50
3.6.5 – [Ru(dmpm)(bipy)(dppe)]PF ₆	51
3.7 – Síntese dos Complexos do Tipo [Ru(pic)(bipy)(PP)]PF ₆ (PP = dppf, dppp, dppe, dppm).....	52

3.8 - Síntese dos Complexos do Tipo [RuCl(bCN)(NN)(PP)]PF ₆ ; [RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF ₆ ; [RuCl(bCN)(NN)(dppb)]PF ₆ , onde NN = bipy, phen, Mebipy, e [RuCl(bCN)(bipy)(dppe)]PF ₆	54
4 – Resultados e Discussão.....	57
4.1 – Sínteses.....	57
4.2 – Análise Elementar.....	61
4.3 – Condutância Molar.....	62
4.4 – Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	63
4.5 – Eletroquímica.....	71
4.6 – Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho.....	80
4.7 – Espectroscopia Eletrônica na Região do Ultravioleta-Visível.....	89
4.8 – Difração de Raios X de Monocristal.....	92
4.9 – Testes Biológicos.....	107
5 – Conclusão.....	115
6 – Referências Bibliográficas.....	117
7 – Apêndices.....	145
APÊNDICE I.....	145
APÊNDICE II.....	150
APÊNDICE III.....	156
APÊNDICE IV.....	165
APÊNDICE V.....	168
APÊNDICE VI.....	171
APÊNDICE VII.....	187
APÊNDICE VIII.....	189

1 – Introdução

1.1 – O Câncer e Quimioterápicos Inorgânicos

Câncer é uma doença genética. A biologia da divisão celular, diferenciação e da apoptose são bastante similares tanto em células normais, quanto em células cancerosas, sendo que as células normais diferem das cancerosas por serem extremamente regulares em suas funções e ciclos. Células cancerosas geralmente contêm todos os componentes necessários para a sobrevivência de uma biomolécula, isto é; proliferação, diferenciação, morte celular e expressões de muitas funções celulares específicas. A falha na regulação correta dessas funções resulta em câncer¹. O câncer é uma doença resultado de um defeito do DNA, causado por mutações que ocorrem nos genes, que levam células normais a se transformarem em células cancerosas. As células cancerosas se diferenciam das normais pela perda de controle genético no decorrer de suas vidas, e podem proliferar-se e acumular-se no organismo, já que o defeito genético é passado para células filhas tornando-as malignas², podendo ser letal principalmente em função da metástase. Nesse sentido, novas drogas, entre elas as que contêm metal, como as derivadas da platina, têm sido desenvolvidas em detrimento da cirurgia e radioterapia que são algumas vezes inviáveis em função da metástase.

O composto cisplatina ($cis-[PtCl_2(NH_3)_2]$) foi descoberto serendipitosamente por Barnett Rosenberg nos anos 60, quando estudava a influência da corrente elétrica alternada no crescimento da bactéria *Escheriquia Coli* usando eletrodo de platina. Rosenberg observou que houve a inibição da reprodução da célula, não pela influência da corrente elétrica, como pensou a princípio, mas pela formação de traços dos compostos $cis-[Pt(NH_3)_nCl_{6-n}]$, propiciada pela oxidação do eletrodo, que formava platina oxidada, que então reagia com amônia presente no meio pela utilização de tampão amônia.

Complexos metálicos apresentam fatores que podem exercer uma influência crítica na atividade biológica destes compostos³, como: grandes

intervalos de número de coordenação e estados oxidação, geometrias variáveis e cinética “controlável” (pode-se alterar a velocidade de labilização do ligante desejado pela troca dos outros ligantes presentes na esfera de coordenação) e podem apresentar novos mecanismos de ação, que não se têm em compostos orgânicos. Isto se pode perceber nos complexos de platina *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] (droga anticâncer), *trans*-[PtCl₂(NH₃)₂] (inativo contra câncer), [PtCl₄]²⁻ (alergênico) e [Pt(NH₃)₄]²⁺ (não tóxico) mostrados na (Figura 1.1.1)^{4,5}.

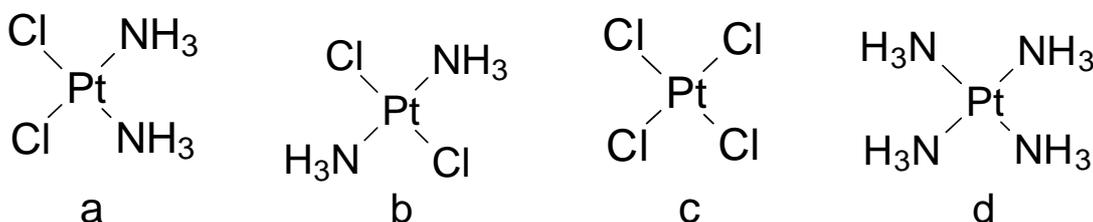


Figura 1.1.1: Estruturas dos compostos: a - *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] (droga anticâncer), b - *trans*-[PtCl₂(NH₃)₂] (inativo contra cancer), c - [PtCl₄]²⁻ (alergênico) e d - [Pt(NH₃)₄]²⁺ (não tóxico).

Estudos comprovaram a eficiência da cisplatina contra câncer testicular, ovariano, de bexiga, cervical e pulmonar, o que levou à sua aprovação como droga comercial em 1978, e mostraram também que este complexo apresentava atividade limitada frente a câncer de mama e de colo. De sua aplicação também resultavam alguns efeitos colaterais, dentre eles os mais comuns foram problemas no fígado, gastrointestinais e náusea, além de ocorrer resistência a essa droga com o uso prolongado, não só resistência intrínseca, mas também desenvolvida⁶.

O mecanismo de ação da cisplatina não está completamente elucidado, a explicação mais aceita é que há etapas de hidrólise em que os dois íons cloreto são trocados por duas moléculas de água e então ocorre a reação do aquacomplexo formado com o DNA por meio de substituição das moléculas de água. Não se sabe ainda se primeiro ocorre a coordenação das moléculas de água seguida pela reação de troca destas pelas bases nitrogenadas do DNA ou se estas reações ocorrem paralelamente, ou seja, depois da coordenação da primeira

molécula de água há reação com o DNA para então ocorrer a entrada da segunda molécula de água no complexo e substituição desta molécula por reação com a base nitrogenada⁷.

Tendo em vista a eficiente, mas limitada atividade do composto cisplatina, e os efeitos colaterais causados pelo uso do mesmo surgiram os análogos da cisplatina de segunda geração, que eram em geral tão efetivos quanto este em vários tipos de células testadas e apresentavam as vantagens de terem efeitos colaterais reduzidos e menor dosagem terapêutica. Dentre estes os mais comuns são a carboplatina, oxaliplatina e a nedplatina (Figura 1.1.2)^{8,9}.

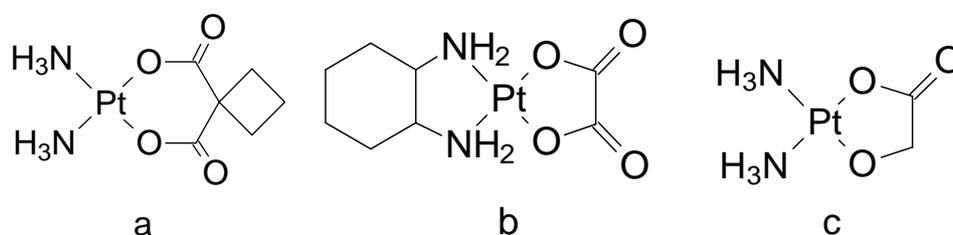


Figura 1.1.2: Estruturas dos compostos carboplatina (a), oxaliplatina (b) e nedplatina (c).

Na terceira geração, buscando-se a sinergia de resultados, os complexos de platina contêm em suas estruturas moléculas que por si só apresentam atividade citotóxica¹⁰ a exemplo da doxorrubicina (Figura 1.1.3).

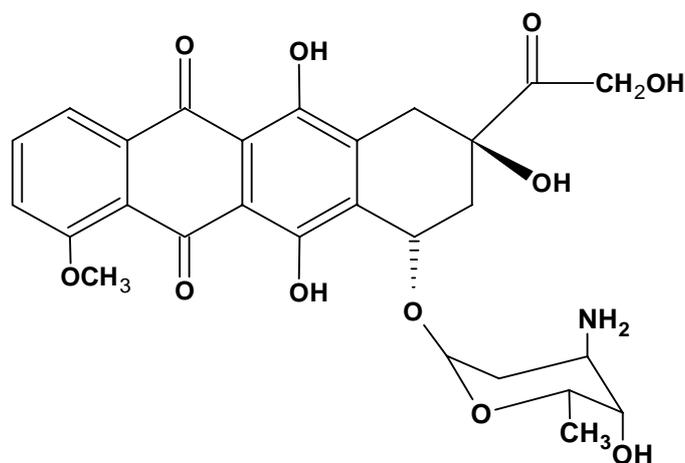


Figura 1.1.3: Estrutura do composto doxorrubicina.

Complexos metálicos podem exibir propriedades não apresentadas pelos ligantes ou pelos centros metálicos isolados, e suas reatividades podem ser “modeladas” pela mudança nas propriedades eletrônicas e estéricas dos ligantes coordenados ao centro metálico ou por troca do metal, ou mudança de seu estado de oxidação¹¹.

Os promissores resultados da cisplatina aliados às suas restrições fizeram surgir grande interesse na química medicinal de compostos de coordenação com outros metais de transição que não somente a platina. Nesse sentido têm-se direcionado pesquisas para obtenção de complexos ativos com outros metais de transição que apresentem vantagens com relação à platina, entre elas a presença de sítios de coordenação adicionais (em se tratando de complexos com geometria octaédrica), alterações da afinidade dos ligantes pelo metal, mudanças no estado de oxidação, possibilidade de aplicação na terapia fotodinâmica e alteração da cinética da reação¹². Entre estes metais está o rutênio, que atrai a atenção de muitos centros de pesquisa por sua versatilidade, tal como pela ampla variedade de áreas de atuação de seus complexos como, por exemplo: conversão de energia solar em energia elétrica, fotodecomposição da água, catálise, bioinorgânica etc.¹³⁻²⁰. O rutênio forma compostos com os mais variados ligantes e apresenta química bem “comportada”, além de apresentar citotoxicidade geral baixa e acumular-se nas células cancerosas, fato que se explica provavelmente pela capacidade que o rutênio tem de mimetizar ferro quando ligado a biomoléculas²¹. O interesse em estudos de atividade antitumoral de complexos de rutênio surgiu da observação, por Clarke no começo dos anos 80, de que complexos de Ru(III) com aminas (Figura 1.1.4) funcionavam como agentes anticâncer²², apesar de serem tidos como inviáveis para uso clínico, devido sua alta insolubilidade em água. Mas a insolubilidade talvez não tenha um papel decisivo, pois o complexo *fac*-[RuCl₃(NH₃)₃] apresenta atividade tão boa quanto a cisplatina contra leukemia P388, a despeito de sua insolubilidade em água^{23,24}.

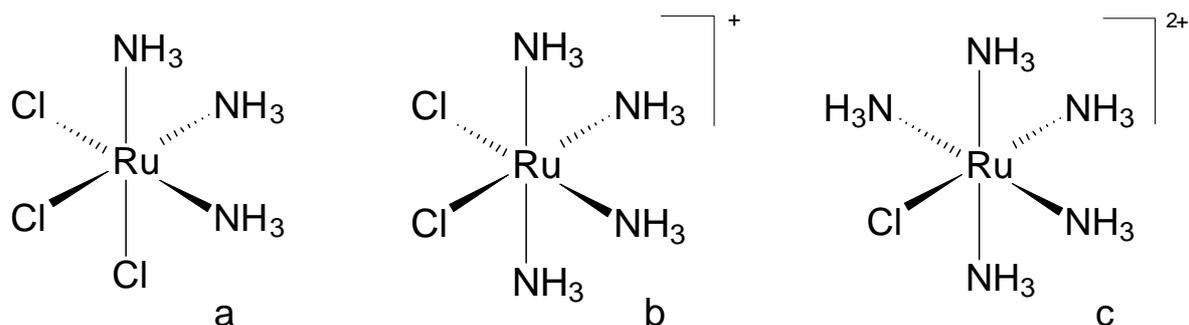


Figura 1.1.4: Estruturas dos compostos a: *fac*-[RuCl₃(NH₃)₃]; b: *cis*-[RuCl₂(NH₃)₄]Cl e c: [RuCl(NH₃)₅]Cl₂.

Complexos de Ru(III) têm sido extensivamente avaliados como potenciais agentes antitumorais^{25,26}, alguns deles exibindo propriedades farmacológicas que impulsionaram bastante seus estudos²⁶, como o [ImH]{*trans*-[RuCl₄(Im)₂] } (ICR), onde Im = imidazol; o [IndH]{*trans*-[RuCl₄(Ind)₂] } (KP1019), onde Ind = indazol; Na{*trans*-[RuCl₄(Im)(DMSO)] } (NAMI) e o [ImH]{*trans*-[RuCl₄(Im)(DMSO)] } (NAMI-A) (Figura 1.1.5). Este último, derivado do NAMI (acrônimo para New Antitumor Metastasis Inhibitor), pela substituição do contra íon Na⁺ por ImH⁺ é um composto que apresenta efeitos pró-adesivos *in vitro* e entrou em testes clínicos, passou pelos testes fase I e está em testes fase II, assim como o composto KP1019²⁷.

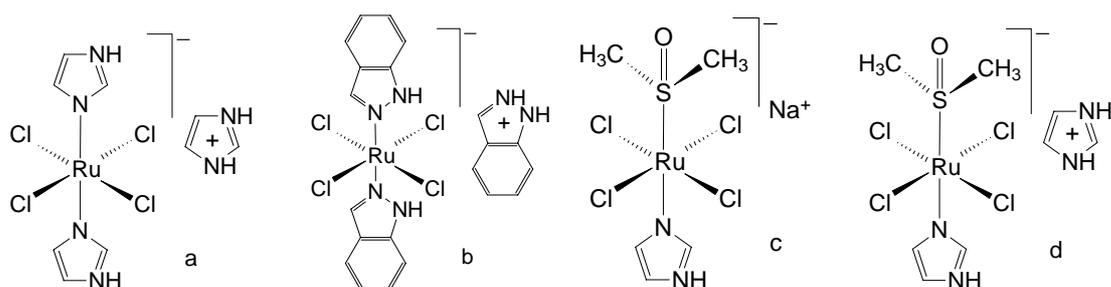


Figura 1.1.5: Estruturas dos compostos a: [ImH]{*trans*-[RuCl₄(Im)₂] } (ICR); b: [IndH]{*trans*-[RuCl₄(Ind)₂] } (KP1019); c: Na{*trans*-[RuCl₄(Im)(DMSO)] } (NAMI) e d: [ImH]{*trans*-[RuCl₄(Im)(DMSO)] } (NAMI-A).

O mecanismo de ação destes complexos de rutênio é ainda desconhecido. No mecanismo de ação da cisplatina há ligação dos aquacomplexos formados no meio com o DNA e acredita-se que para os complexos *cis*-[RuCl₂(DMSO)₄], [Ru(NH₃)₅(Asc)](CF₃SO₃), onde Asc = ascorbato; e *fac*-[RuCl₃(NH₃)₃] também

ocorrem ligações com o DNA²⁸, apesar de estudos indicarem que a eficiência desse tipo de interação nos compostos [IndH]{*trans*-[RuCl₄(Ind)₂]} (KP1019) e [ImH]{*trans*-[RuCl₄(Im)₂]} (ICR) é bem menor que a que ocorre com a cisplatina¹². Devido à estrutura octaédrica de complexos de Ru(III) e Ru(II), ao contrário da quadrado-planar de complexos de Pt(II), o mecanismo de ação destes compostos deve diferir do da cisplatina^{29,30}. Em vez de formação de ligações fortes com o DNA, para esses complexos, bem como para o NAMI-A, estudos função-estrutura demonstram que a atividade biológica está relacionada à liberação progressiva dos íons cloretos³¹. O NAMI-A não mostra elevada citotoxicidade *in vitro* em linhagens de células tumorais, mas apresenta alta atividade contra metástase^{32,33}. Muitos complexos de rutênio aplicados como droga antitumoral apresentam um par de íons cloreto *cis* posicionados, o que levou alguns autores^{21,25,34-38} a indicarem a possibilidade de um mecanismo envolvendo ligações com o DNA. Recentemente têm-se sugerido que o principal fator responsável pela atividade antitumoral de complexos de rutênio é a ligação com proteínas do soro, tais como albumina e transferrina, apesar de ainda não está elucidado o modo como essas ligações influenciam no mecanismo de ação dessas metalodrogas³⁹. De fato não se sabe se o NAMI-A exerce sua função através de alguma interação direta com o DNA⁴⁰. Complexos de rutênio, entre eles: organometálicos⁴¹, compostos contendo ligantes diiminicos⁴², fosfínicos⁴⁵, com bases de Schiff⁴⁶ e tiossemicarbazonas⁴³ têm sido testados contra vários tipos de bactéria⁴¹⁻⁴⁴. Em alguns casos têm-se mostrado que complexos de rutênio contendo drogas orgânicas como ligantes podem superar a resistência adquirida por bactérias contra estas drogas orgânicas não complexadas^{47,48}. No caso de terapia fotodinâmica, onde DNA é normalmente o alvo, o estudo de complexos metálicos se faz importante por estes poderem interagir com o DNA de vários modos; (1) por interações eletrostáticas entre o complexo metálico catiônico e o DNA^{49,50}; (2) ligações não-covalentes a superfícies hidrofóbicas; (3) intercalação entre bases do DNA e (4) ligações covalentes⁵¹. Devido às suas

intensas MLCT's e aos estados excitados de longa-vida, complexos de rutênio (II) com ligantes N-heterocíclicos são atrativos como potenciais agentes fotodinâmicos⁵²⁻⁵⁵, ligando-se não somente ao DNA, mas também à subestruturas específicas do DNA ou RNA⁵⁶⁻⁵⁸.

Complexos de rutênio provavelmente agem, em termos de mecanismo, de um modo diferente do da cisplatina, que aparentemente “torce” o DNA por meios de ligações crosslinking no N7 entre guaninas vizinhas⁵⁹⁻⁶¹. Sugere-se que complexos de rutênio (III) podem servir como pró-droga, segundo a hipótese de ativação-por-redução, sendo reduzidos *in vivo* para se coordenarem mais rapidamente a biomoléculas^{25,62,63}. Tumores utilizam rapidamente oxigênio e outros nutrientes, e o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos (conhecido como neovascularização ou angiogênese) frequentemente não alcança o ritmo de crescimento do tumor, então há normalmente menor quantidade de oxigênio (hipóxia) em células tumorais⁶⁴⁻⁶⁸. Conseqüentemente, células cancerosas dependem energeticamente mais da glicólise e geram um excesso de ácido láctico, que faz com que o pH diminua no interior de tais células⁶⁹. Devido a essas diferenças metabólicas o potencial eletroquímico no interior da célula tumoral é ~100 mV menor que ao redor de tecidos normais, particularmente no centro do tumor⁷⁰. Estas diferenças no metabolismo de células normais e tumorais favorecem a redução do Ru(III) a Ru(II) nos tumores em comparação a tecidos normais²⁶. A redução de Ru(III) a Ru(II) preenche os orbitais $d\pi(t_{2g})$, e ligantes π -doadores que se coordenam fortemente a Ru(III) não mais são capazes de fazê-lo com Ru(II)²⁶. Glutathiona e várias proteínas são capazes de reduzir complexos de Ru(III) *in vivo*⁷¹. O efeito da hipoxia de aumentar as ligações com o DNA, e portanto a citotoxicidade dos agentes anticâncer *cis*-[RuCl₂(NH₃)₄] (CCR) e [ImH]{*trans*-[RuCl₄(Im)₂]} (ICR) contra células HeLa foi demonstrado (Figura 1.1.6)⁷², assim como existe evidência de que o Na{*trans*-[RuCl₄(Im)(DMSO)]} é ativado por redução^{73,74}. O alto potencial de redução do ICR pode permitir a redução deste *in vivo*⁷⁵, que causaria a

dissociação do cloreto mais rapidamente, fortalecendo a hipótese de um mecanismo de ativação-por-redução^{76,77}.

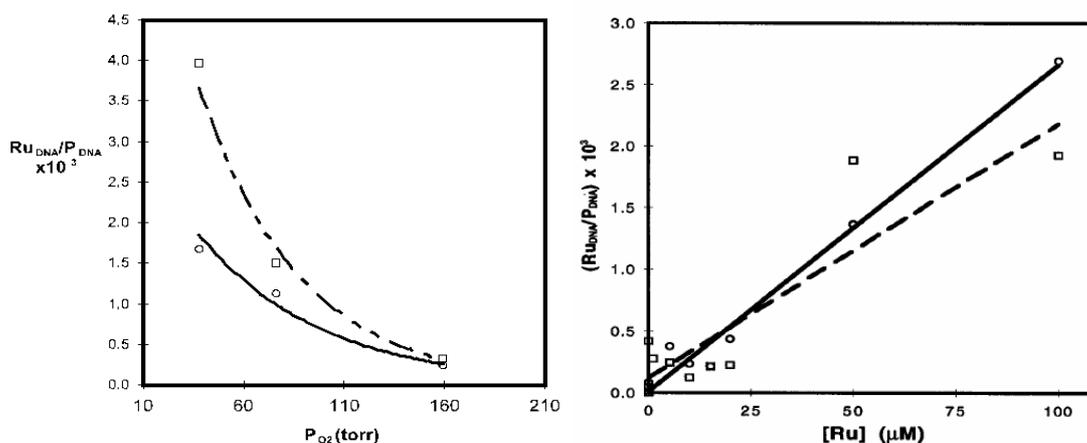


Figura 1.1.6: *Esquerda*: Correlação entre a quantidade de complexos ($[Ru] = 10 \mu\text{mol/L}$) ligados ao DNA e a hipoxia (PO_2): *cis*-[RuCl₂(NH₃)₄]Cl (CCR) (○) e [ImH]{*trans*-[Ru(Im)₂Cl₄]} (ICR) (□); *Direita*: Correlação entre rutênio ligado a DNA e [Ru] a $PO_2 = 159$ torr: *cis*-[RuCl₂(NH₃)₄]Cl (CCR) (○) e curva tracejada [ImH]{*trans*-[Ru(Im)₂Cl₄]} (ICR) (□).

Câncer metastático é particularmente difícil de tratar, a atividade antimetastática de complexos de rutênio com DMSO, especialmente o NAMI, representa um importante desenvolvimento. Tais complexos podem ser úteis, pois podem minimizar o crescimento de micrometástases não detectadas seguindo-se de cirurgia e radioterapia^{29,78}. Estruturalmente similar ao ICR, o NAMI tem um potencial de redução significativamente alto (devido ao efeito π -receptor do DMSO ligado pelo átomo de enxofre que exerce efeito *trans*), e relativamente altas concentrações desse composto são necessárias para resultar em efeito citotóxico, que depende da lipofilicidade do complexo e da presença de proteínas do soro e do plasma sanguíneo humano³³. O complexo Na{*trans*-[RuCl₄(TMSO)(Iq)]} onde TMSO = tetrametilsulfoxido e Iq = isoquinolina, causa fragmentação do DNA similarmente à cisplatina⁷⁹. Ligando-se preferencialmente às regiões ricas em Guanina-Citosina, o NAMI é muito menos efetivo que a cisplatina, no que diz respeito à alteração conformacional do DNA, mobilidade eletroforética, inibição do reconhecimento e clivagem por

enzimas de restrição^{80,81}. O NAMI pode ser administrado oralmente^{33,82} e é ativo contra vários tipos de tumores como carcinoma pulmonar de Lewis, melanoma B16 e carcinoma mamário MCa⁸³. Estudos mostram que o NAMI liga-se ao DNA e forma ligação do tipo crosslink DNA-proteína, mas não forma ligações crosslink interfita de forma significativa (menos que 1%)^{78,84}. O NAMI-A é mais estável que o NAMI e exibe propriedades farmacológicas similares^{85,86}, interfere seletivamente no crescimento de carcinoma pulmonar de Lewis, carcinoma mamário MCa e adenocarcinoma TS/A já estável em pulmão de roedores, de maneira independente do estágio de crescimento metastático⁸⁷ e não está simplesmente relacionado a uma maior concentração nos pulmões que em outros tecidos⁸⁸. Muitos complexos de rutênio têm-se mostrado promissores agentes anticâncer, dentre eles: α -[RuCl₂(azpy)₂]^{89,90}, *mer*-[RuCl₃(terpy)]³⁴, [Ru(IV)(cdta)] (cdta = 1,2-ciclohexanodiamintetraacetato)⁹¹ e organometálicos complexos do tipo [RuCl(η^6 -arene)(en)]PF₆ (en = etilenodiamina)⁹². Complexos de Ru(II) também apresentam atividades antitumorais, como o *cis*-[RuCl₂(DMSO)₄]^{93,94}, que mostra alguma atividade e complexos estabilizados por ligantes heteroaromáticos, que têm significativa atividade⁹⁵⁻⁹⁷. O composto α -[RuCl₂(azpy)₂], onde azpy = 2-fenilazo-piridina e α indica que os pares Cl, N (py) e N (azo) estão em posições *cis*, *trans* e *cis*, respectivamente (Figura 1.1.7), apresenta elevada atividade contra as linhagens de células: MCF-7 (câncer de peito), EVSA-T (câncer de peito), WIDR (câncer de colo), IGROV (câncer de ovário), M19 (melanona), A498 (câncer renal) e H266 (câncer de pulmão)^{90,98} (Tabela 1.1.1), o que não acontece com os isômeros β , onde os pares Cl, N (py) e N (azo) estão em posições *cis*, *cis* e *cis*, respectivamente e γ , onde os ligantes cloreto estão em posição *trans* e o N (py) está em posição *trans* ao N (azo) (Figura 1.1.7). Possíveis razões para isso são: (1) a diminuição da velocidade de aquação dos cloretos, devido ao efeito π -receptor do ligante imínico, que faz aumentar a carga efetiva sobre o íon metálico deixando o complexo com o mesmo intervalo de velocidade de hidrólise do cisplatina; (2) o aumento da

interação com o DNA, seja por intercalação ou interações devido ao caráter hidrofóbico, que podem facilitar a formação de ligações covalentes; e (3) efeitos geométricos causados pelos ligantes que podem facilitar (ou inibir) a ligação da proteína no ácido nucléico⁹⁰. Se nestes compostos a atividade varia bastante entre as formas α , β e γ , o mesmo não acontece com os enantiômeros Δ e Λ do complexo *cis*-[RuCl₂(bipy)], pois a quantidade de Ru encontrada nas células L1210 tratadas com a mistura racêmica dos complexos e enriquecida com a forma Δ (75% - Δ -*cis*-[RuCl₂(bipy)]) e 25% - Λ -*cis*-[RuCl₂(bipy)]) foram idênticas e a atividade muito similar contra linfossarcoma murine LS/BL³⁴. Isto sugere que a atividade não é controlado por reações enantioseletivas, e não está relacionada, de maneira decisiva, ao processo de absorção da droga pelas células³⁴.

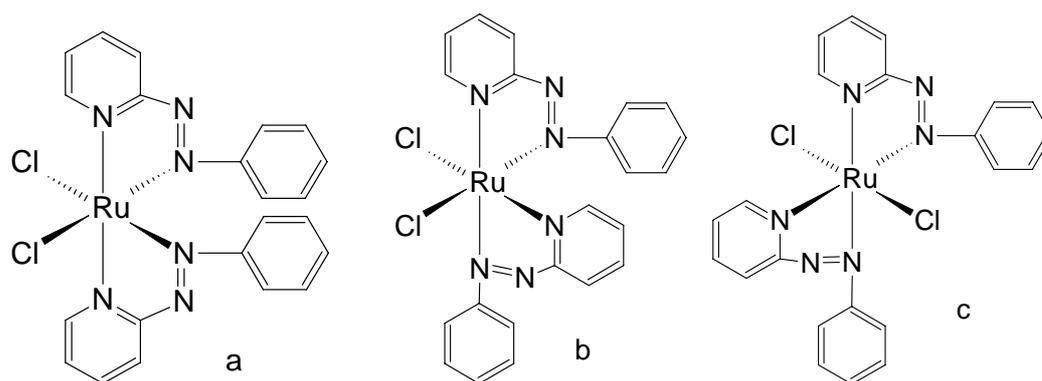


Figura 1.1.7: Estruturas dos complexos [RuCl₂(azpy)] (azpy = 2-fenilazopiridina), a: α ; b: β e c: γ .

Tabela 1.1.1: Valores de IC₅₀ dos compostos [RuCl₂(azpy)] nas formas α , β e γ e 5-Fluorouracil (5-FU) e cisplatina contra várias linhagens de célula.

	MCF-7 ^a	EVSA-T ^a	WIDR ^b	IGROV ^c	M19 ^d	A498 ^e	H266 ^h
α ^g	0,6	0,1	1,9	0,8	0,2	1,2	1,5
β ^h	4,1	1,9	11,2	7,3	2,5	8,8	10,0
γ ⁱ	5,9	5,4	16,6	11,8	4,5	15,3	14,8
5-FU	5,8	3,7	1,7	2,3	3,4	1,1	2,6
Cisplatina	2,3	1,4	3,2	0,6	1,9	7,5	10,9

^aCâncer de peito; ^bCâncer de colo; ^cCâncer de ovário; ^dMelanona; ^eCâncer renal; ^fCâncer de pulmão; ^gCl, N (py) e N (azo) *cis*, *trans* e *cis*; ^hCl, N (py) e N (azo) *cis*, *cis* e *cis*; ⁱCl, N (py) e N (azo) *trans*, *cis*, *cis*.

Os complexos derivados do *cis*-[RuCl₂(azpy)₂] pela substituição dos íons cloreto por oxalato (ox), malonato (mal), 1,1-ciclobutanodicarboxalato (cbdca-O,O) (Figura 1.1.8) e NO₃⁻ (não mostrado na Figura 1.1.8) foram testados contra as linhagens de células A2780 (câncer de ovário humano) e A2780cisR (a correspondente linhagem de célula resistente à cisplatina) e mostraram-se citotóxicos, apesar de em menor extensão (10 vezes menor) que o α -[RuCl₂(azpy)₂], e foram tão citotóxicos quanto a cisplatina em relação à A2780 e aproximadamente 6 vezes mais citotóxico que esta contra A2780cisR. É interessante notar que estes complexos são solúveis em água, enquanto que o *cis*-[RuCl₂(azpy)₂], tanto nas formas α , β quanto γ não o são, e que a troca do íon cloreto pelos outros ligantes faz aumentar a solubilidade e ao mesmo tempo diminuir a citotoxicidade⁸⁹. Isto nos leva a crer que não há relação direta entre solubilidade e citotoxicidade, pelo menos para estes compostos e possivelmente para aqueles que apresentam o mesmo mecanismo de ação. Também chama atenção o fato de os valores de IC₅₀ da cisplatina e da carboplatina frente às linhagens A2780 e A2780cisR variarem drasticamente, enquanto que para os complexos α -[Ru(azpy)₂(ox)], α -[Ru(azpy)₂(mal)], α -[Ru(azpy)₂(cbdca-O,O)] e α -[Ru(azpy)₂(NO₃)₂] a variação é pequena⁸⁹. A atividade destes compostos (IC₅₀ entre 6,3 e 8,5 contra A2780 e entre 4,9 e 6,3 μ M, contra A2780cisR) é maior que a do *mer*-[RuCl₃(terpy)] com IC₅₀ de 11,0 e 32,5 μ M em A2780 e A2780cisR respectivamente, e também maior que o *cis*-[RuCl₂(bipy)₂] que apresenta IC₅₀ maior que 130 μ M em várias linhagens de células tumorais humanas⁸⁹.

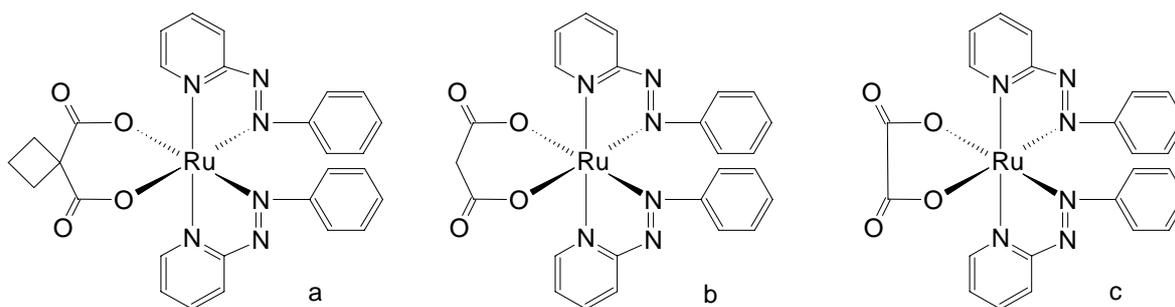


Figura 1.1.8: Estruturas dos complexos a: α -[Ru(azpy)₂(cbdca-O,O')] (cbdca-O,O = 1,1-ciclobutanodicarboxalato e azpy = 2-fenilazo-piridina); b: α -[Ru(azpy)₂(mal)] (mal = malonato) e c: α -[Ru(azpy)₂(ox)] (ox = oxalato).

Os complexos contendo ligantes azpy, citados acima, apresentam valores de IC₅₀ (contra A2780) no mesmo intervalo que vários compostos de rutênio (II) contendo areno como ligantes. Vários areno-complexos têm sido desenvolvidos como agentes anticâncer⁹⁹, incluindo RAPTA-C ([RuCl₂(η^6 -p-cimeno)(pta)], onde pta = 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantano)¹⁰⁰ (Figura 1.1.9). Estudos mostraram que estes compostos, apesar de apenas moderadamente citotóxicos *in vitro*, apresentam alta seletividade e os compostos RAPTA-C¹⁰¹ e [RuCl₂(η^6 -toluene)(pta)] (RAPTA-T)¹⁰² apresentam significativo efeito sobre o crescimento de metástase no pulmão (Figura 1.1.9). Os ligantes do tipo areno estabilizam Ru(II) e conferem aos complexos um caráter hidrofóbico, o que pode aumentar o reconhecimento e transporte dos compostos através da membrana celular²⁶.

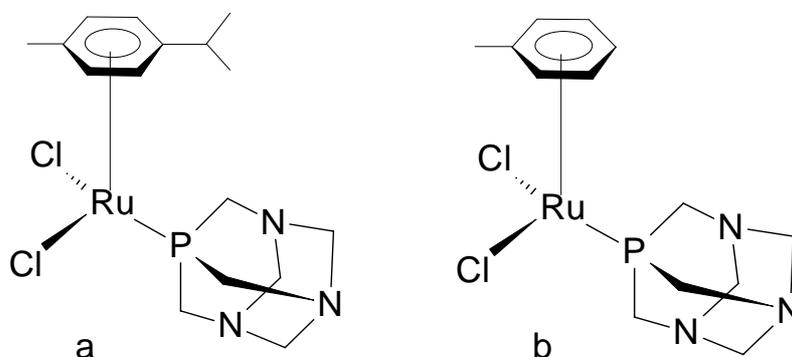


Figura 1.1.9: Estruturas dos compostos a: [RuCl₂(η^6 -p-cimeno)(pta)], onde pta = 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantano (RAPTA-C) e b: [RuCl₂(η^6 -toluene)(pta)] (RAPTA-T).

Os complexos organometálicos do tipo “Piano-stool” com fórmula $[\text{Ru(II)X}(\eta^6\text{-areno})(\text{en})]^+$, onde areno = *p*-cimeno, benzeno, bifenil, en = etilenodiamina ou N-etiletlenodiamina e X = Cl ou I, apresentam IC₅₀ entre 6 e 20 μM, contra a linhagem de células A2780 de câncer ovariano humano⁹². Alguns complexos organometálicos “half-sandwich” do tipo $[\text{Ru(II)X}(\eta^6\text{-areno})(\text{YZ})]$, onde X = haleto e YZ = ligante diimínico, exibem atividade anticâncer *in vivo* e *in vitro*^{92,103}. A explicação mais plausível para a atividade destes compostos é a ocorrência da hidrólise dos haletos, favorecida pelas condições impostas pelo meio biológico, e interação do aquacomplexo formado com o DNA^{34,104}. A mudança do ligante diimínico e do areno causa drásticas alterações na citotoxicidade do composto, já a variação do haleto, de cloreto por iodeto, ambos são bons grupos de saída¹⁰⁵, não implica significativa alteração; o que favorece a hipótese de ocorrência de hidrólise dos compostos. Complexos do tipo $[\text{RuX}(\eta^6\text{-arene})(\text{azpy-R})]^-$, onde X = cloreto ou iodeto, areno = *p*-cimeno ou bifenil e azpy-R = fenilazopiridina substituída (Figura 1.1.10), apresentam comportamento peculiar, pois a troca do grupo substituinte do ligante azpy, de NMe₂ e OH por H resulta na diminuição da citotoxicidade, assim como a substituição do íon iodeto por cloreto. A azpy não substituída favorece a decomposição do complexo em meio tampão fosfato (95% D₂O/5% MeOH, pH = 7,3) havendo liberação do areno¹¹, sugerindo que a atividade do composto depende da presença deste grupo. Já os complexos contendo iodeto, que nesses compostos se liga mais fortemente ao rutênio que o cloreto, são altamente estáveis em solução tampão, ao contrário dos complexos com cloreto que se hidrolisam lentamente nas ligações Ru-Cl e Ru-areno¹⁰⁶. Apesar da hidrólise dos cloro-complexos, a citotoxicidade é maior nos compostos contendo iodeto e essa atividade é atribuída a uma reação catalítica de oxidação da glutatona a dissulfeto¹¹. A redução não está centrada no metal, que se apresenta no estado de oxidação II e sim no ligante azpy e ocorre na ligação –N=N–. Esta redução é facilitada pelo aumento do potencial de redução do ligante que ocorre quando

este se coordena ao metal. O ligante livre tem potencial de redução $E_{\text{red}} = -1,31$ V, e não apresenta atividade citotóxica, quando coordenado apresenta $E_{\text{red}} = -0,4$ – $-0,2$ V e pode ser reduzido em meio biológico¹¹. Isto fortalece a hipótese de que a atividade é resultado de uma reação catalítica, pois o ciclo catalítico envolve a redução do ligante.

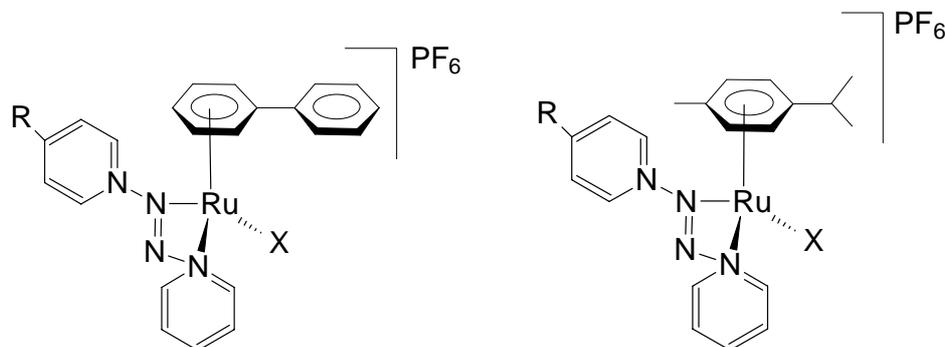


Figura 1.1.10: Estruturas dos compostos $[\text{Ru}(\text{II})\text{X}(\eta^6\text{-arene})(\text{azpy-R})]$, onde X = cloreto ou iodeto, areno = *p*-cimeno ou bifenil e R = NMe₂, OH ou H.

A citotoxicidade do composto *mer*- $[\text{RuCl}_3(\text{terpy})]$ foi avaliada contra a linhagem de células L1210, mostrando significativa atividade, menor que a da cisplatina, porém maior que a da carboplatina¹⁰⁷. Uma série de complexos de fórmula geral $[\text{Ru}(\text{L}_1)(\text{L}_2)(\text{terpy})]^{1,2+}$, onde L₁ = arilazopiridina ou ariliminopiridina e L₂ = cloreto, água ou acetonitrila; e o composto binuclear $[\{\text{Ru}(\text{azpy})(\text{terpy})\}_2\{\mu\text{-H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2\}](\text{ClO}_4)_4$, onde azpy = 2,2'-azobispiridina (Figura 1.1.11) foram testados *in vitro* contra várias linhagens de células (A498, EVSA-T, H226, IGROV, M19 MEL, MCF7, WIDR, A2780, A2780R, L1210/0 e L1210/2)¹⁰⁸. À exceção do composto “E”, onde L₁ = 2-fenilpiridinilmetileno amina e L₂ = Cl⁻, todos os outros mostraram boa atividade contra a célula EVSA-T e moderada atividade contra H266, M19 MEL e MCF7, A2780 e A2780R mostrando que a mudança do ligante L₂ pouco afeta a atividade. A diferença de atividade destes compostos nas células A2780 e A2780R foi pequena em comparação à cisplatina, sugerindo um mecanismo de ação diferente do desta. O único composto inativo contra todas as linhagens de células foi o “E”, que não contém o grupo azo, mostrando que a atividade deve

estar ligada à presença deste e que os valores de IC₅₀ indicam que não há relação entre a labilidade L₂ e atividade. Através de reações destes compostos com 9-Etilguanina viu-se que o que reagiu mais rápido foi o “D” (B = CH, D = N, L₂ = Cl⁻ e X = Cl⁻), o mais lento foi o “C” (B = N, D = N, L₂ = CH₃CN e X = (ClO₄)₂) e o que apresentou máxima conversão foi o “E”, mostrando também que não há correlação entre a atividade e a reatividade com 9-Etilguanina¹⁰⁸. De fato a atividade destes compostos parece estar ligada à presença do grupo “azo” nas estruturas dos complexos, pois o composto [Ru(terpy)(bipy)Cl]Cl, relativamente estruturalmente similar, é inativo³⁴. É interessante notar que nas linhagens de células A2780 e A2780R a concentração do “azoligante” no complexo [Ru(azpy)(terpy)]₂{μ-H₂N(CH₂)₆NH₂}(ClO₄)₄ utilizado nos testes é aproximadamente metade da dos outros complexos e a atividade é similar, e nas linhagens de célula L1210/0 e L1210/2 a atividade é bem menor.

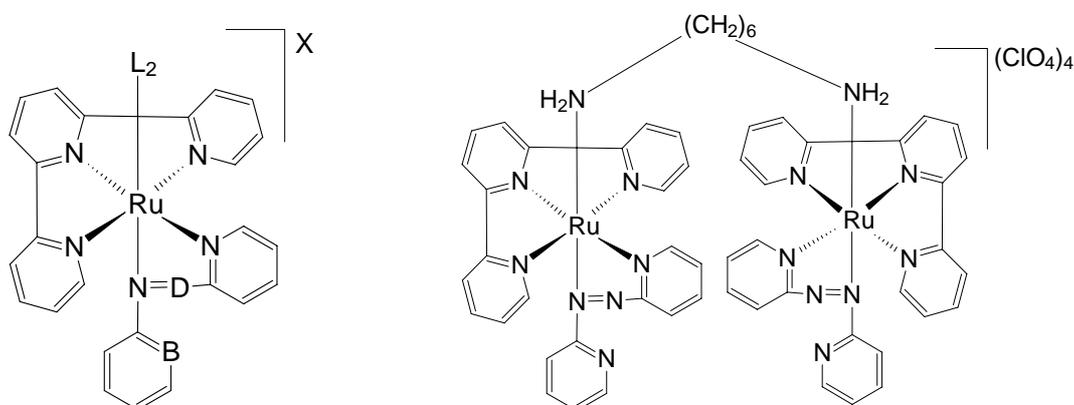


Figura 1.1.11: Esquerda: Estruturas dos compostos [Ru(L₁)(L₂)(terpy)]^{1,2+}, onde L₁ = arilazopiridina ou ariliminopiridina e “A” (B = N, D = N, L₂ = Cl⁻ e X = ClO₄), “B” (B = N, D = N, L₂ = H₂O e X = (ClO₄)₂), “C” (B = N, D = N, L₂ = CH₃CN e X = (ClO₄)₂), “D” (B = CH, D = N, L₂ = Cl⁻ e X = Cl⁻), “E” (B = CH, D = CH, L₂ = Cl⁻ e X = ClO₄) e; direita: estrutura do composto [Ru(azpy)(terpy)]₂{μ-H₂N(CH₂)₆NH₂}(ClO₄)₄.

Já o complexo [RuCl(terpy)(tmephen)]⁺ onde terpy = 2,2':6',2''-terpiridina e tmephen = 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina, que não apresenta o grupo azopy, liga-se predominantemente na purina do DNA e inibe o

crescimento celular, o que parece ser dependente da labilidade do cloreto¹⁰⁹. Por outro lado, complexos do tipo $[\text{RuL}(\text{bipy})_2]^+$, onde L representa os antimitóticos colchicina e ácido trimetilcolchicínico, em que a coordenação parece envolver um anel tropolona aniônico no ligante, exibem aproximadamente a mesma atividade que os ligantes livres, sendo que os complexos parecem não se dissociar em solução. A atividade contra leucemia mielogenosa crônica humana (K562) e adenocarcinoma de cólon humano (COLO 205) foi atribuída ao complexo “intacto”¹¹⁰.

Apresentou-se aqui uma série de complexos de rutênio com variados ligantes. Pouco se pode concluir a respeito da relação atividade-estrutura. Em alguns casos a hipótese de ativação por redução parece funcionar bem para complexos de Ru(III), em outros a hidrólise parece razoável, outros ainda apontam o ligante como responsável pela atividade ou reações catalíticas, outros a solubilidade. Apesar disto, em vista do exposto acima, complexos de rutênio mostraram ser promissores substituintes de complexos de platina, uma vez que apresentam uma química “bem definida”, além de apresentarem pré-requisitos básicos para um metalofármaco, como serem estáveis e apresentarem estruturas previsíveis em estado sólido e em solução, de modo a permitirem a regulagem da afinidade eletrônica, velocidade de substituição e potencial redox³². Além dos aspectos químicos, os resultados de testes realizados com vários compostos, revelaram o poder biológico destes. Certamente novos compostos, que virão a substituir a cisplatina serão desenvolvidos, pois apesar de bons, os resultados ainda não são satisfatórios.

O desenvolvimento destes novos fármacos muito provavelmente procederá alguma elucidação do mecanismo de ação das drogas ou ao entendimento do espectro dos vários tipos de câncer. Assim, o trabalho com compostos “não-clássicos”, os que supostamente não seguiriam o mesmo mecanismo da cisplatina, faz-se bastante importante. E complexos com os mais variados ligantes como DMSO, amina, iminas, azoligantes, polipiridínicos,

fosfínicos, arenos, etc., que apresentam atividade biológica, provavelmente serão úteis no processo de entendimento do modo de atuação desses compostos.

1.2 – Tuberculose e Potenciais Fármacos Inorgânicos

O principal agente da tuberculose é o *Mycobacterium Tuberculosis*, que é responsável pela morte de dois a três milhões de pessoas no mundo por ano. Estima-se que 1/3 da população mundial esteja infectada com o bacilo na forma latente.

O ministério da Saúde padroniza três esquemas de tratamentos: esquema I, onde se utiliza três drogas (isoniazida, rifampicina e pirazinamida) por um período de seis meses e utiliza-se isoniazida e rifampicina por mais dois meses. Em caso de falha do esquema I, utiliza-se o esquema IR, no qual as drogas isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol são usadas por dois meses e depois são utilizadas as drogas isoniazida, rifampicina e etambutol por mais quatro meses. Se houver diagnóstico de tuberculose multi-droga resistente (definida no Brasil como a resistência a isoniazida, rifampicina e pelo menos a uma das outras drogas presentes nos esquemas IR e III, ou ainda resistência a isoniazida e rifampicina e falha do esquema III)¹¹¹ e/ou falha do esquema IR procede-se com o esquema III. Nesse esquema utiliza-se estreptomicina, etionamida, etambutol e pirazinamida por três meses e etionamida e etambutol por nove meses¹¹¹.

De acordo com o modo de ação, as drogas anti-tuberculose de “primeira” e “segunda” linhas podem ser agrupadas como inibidores de parede celular (isoniazida, etambutol, etionamida e cicloserina); inibidores da síntese de ácido nucléico (rifampicina e quinolonas); inibidores de síntese protéica (estreptomicina e kanamicina) e inibidores do metabolismo energético de membrana (pirazinimida)¹¹². Os quimioterápicos atuais apresentam eficiente atividade bactericida, mas extremamente baixa atividade esterilizante, definida como a habilidade de matar as bactérias que crescem lentamente ou que

possuem metabolismo lento e que persistem após a morte de bactérias de multiplicação exponencial¹¹³.

Compostos inorgânicos aparecem como potenciais agentes no desenvolvimento de novas drogas. Muitas drogas orgânicas têm modos de ação que envolvem reações com íons metálicos, incluindo metaloenzimas e outras têm efeito sobre o metabolismo desses íons¹¹⁴. Complexos de rutênio contendo ligantes diiminas⁴², fosfinas¹¹⁵, bases de Schiff⁴⁶ ou tiossemicarbazonas⁴³ foram testadas contra vários tipos de bactérias, mostrando bons resultados e a literatura⁴¹ relata que complexos de rutênio contendo fármacos orgânicos em suas estruturas podem superar a resistência desenvolvida por bactérias em relação a essas drogas não complexadas⁴⁸, como mostrado para o composto $[\text{RuCl}_2(\text{cq})_2]$, onde cq = cloroquina, que apresenta atividade maior que a da cloroquina livre contra parasitas *Plasmodium* resistentes¹¹⁶. O mesmo se observou com os complexos $[\text{RuCl}_2(\eta^4\text{-C}_8\text{H}_{12})(2\text{-TCA-CPTSC})]$, $[\text{RuCl}_2(\eta^4\text{-C}_8\text{H}_{12})(2\text{-TCA-CHTSC})]$, $[\text{RuCl}_2(\eta^4\text{-C}_8\text{H}_{12})(2\text{-TCA-COTSC})]$ e $[\text{RuCl}_2(\eta^4\text{-C}_8\text{H}_{12})(2\text{-TCA-CMTSC})]$, onde C_8H_{12} = 1,4-ciclooctadieno; 2-TCA-CPTSC = tiofeno-2-carboxaldeido-ciclopentil tiossemicarbazona; 2-TCA-CHTSC = tiofeno-2-carboxaldeido-ciclohexil tiossemicarbazona; 2-TCA-COTSC = tiofeno-2-carboxaldeido-ciclooctil tiossemicarbazona e 2-TCA-HMTSC = tiofeno-2-carboxaldeido-hexametileno tiossemicarbazona (Figura 1.2.1), coordenados pelos átomos de nitrogênio imínicos e pelos de enxofre não heterocíclicos, que apresentam atividade contra doença de Chagas, mas os ligantes livres não⁴⁸.

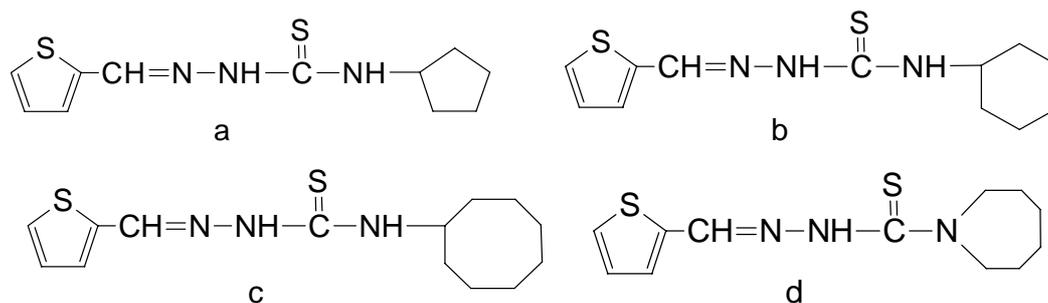


Figura 1.2.1: Estruturas dos ligantes a: 2-TCA-CPTSC; b: 2-TCA-CHTSC; c: 2-TCA-COTSC e 2-TCA-CMTSC.

A Tabela 1.2.1 mostra os valores de atividades anti-*Mycobacterium tuberculosis* de alguns complexos fosfinicos com o íon picolinato. Observa-se que estes compostos apresentam baixos valores de IC₅₀ e altos de IS, o que os destacou entre outros complexos analisados sem este ligante.

Tabela 1.2.1: Valores de atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis*.

Complexo	IC ₅₀ ^a	MIC ^b	IS ^c
[Ru(pic)(dppm) ₂]PF ₆	1,67	0,69	2,44
[Ru(pic)(dppe) ₂]PF ₆	3,35	0,22	15,20
<i>cis</i> -[Ru(pic)(dppe) ₂]PF ₆	3,35	0,22	15,20
[Ru(pic)(bipy)(dppb)]PF ₆	0,39	31,3	80,25
[Ru(pic)(Mebipy)(dppb)]PF ₆	≤0,2	15,6	78
[Ru(pic)(Clbipy) ^d (dppb)]PF ₆	0,39	31,3	80,25
[Ru(dmpm)(bipy)(dppb)]PF ₆	1,96	0,8	2,44
[RuCl ₂ (bipy)(dppb)]	104	5,17	20
dmpmH	2228	178,3	12,50
picH	2538	>406	6,25

^a IC₅₀ = Mínima concentração necessária para inibição de 50% das células tumorais (µg/mL). ^b MIC = Mínima concentração necessária para inibição de 90% das células tumorais (µg/mL). ^c IS = Índice de seletividade (IC/MIC). MIC da isoniazida (droga padrão) = 0,03 µg/mL. ^d Clbipy = 4,4'-dicloro-2,2'-bipiridina.

1.3 – Ligantes Fosfínicos

Os ligantes fosfínicos são ligantes neutros de grande importância devido ao fato de apresentarem propriedades de ligação σ doadora e π receptora conferindo-lhes características que os fazem estabilizar as valências, tanto de estados de oxidação mais baixos, como mais altos dos metais de transição¹¹⁷. Isso acontece porque na ligação da fosfina com o metal há não somente componente de doação σ do par de elétrons livre desse ligante para o orbital vazio do metal, mas também a retrodoação do metal para o orbital vazio do ligante. Pela variação dos grupos ligados ao átomo de fósforo pode-se variar a capacidade retrodoativa do ligante. Grupos retiradores de elétron diminuem a capacidade σ doadora e a energia dos orbitais “d”, intensificando a habilidade retrodoativa. Assim, PF_3 e CO são similares quanto às suas capacidades π receptora¹¹⁸⁻¹²⁴. É importante ressaltar que a retrodoação em fosfinas pode ocorrer para os orbitais σ^* , o que ultimamente tem sido mais aceito. Outro ponto importante a se destacar a respeito destes ligantes é que estes possuem efeito *trans* que não pode ser desprezado, pois este, aliado a efeitos estéricos facilita a formação de complexos dissociáveis que conduzem à formação de sítios vagos de coordenação imprescindíveis em catálise homogênea e também de algum interesse em testes biológicos¹¹⁸⁻¹²⁴. Uma maneira de se avaliar o efeito estérico em monofosfinas é através da medição do ângulo de cone desta, que seria, segundo Tolman¹²⁵ (Figura 1.3.1), o menor ângulo de um cone imaginário convenientemente posicionado tangenciando externamente o átomo principal e os substituinte. Estas medidas foram relacionadas com constantes cinéticas de reações de hidrogenação¹²⁶, de velocidade de reação de substituição de ligantes^{127,128}, e dados de equilíbrio¹²⁹, mostrando comportamentos próximos da linearidade; o que as fazem, em alguma extensão, úteis na predição de resultados.

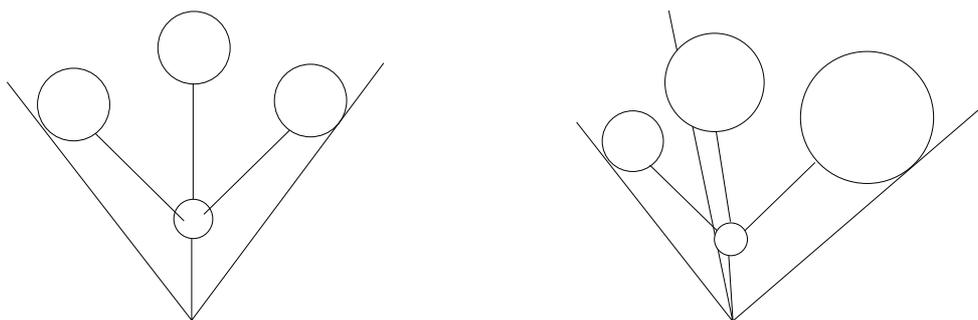


Figura 1.3.1: Ângulo de cone para fosfinas A: Simétricas e B: Quirais.

As fosfinas se destacam na área da catálise, que é nitidamente o campo onde se mostram mais importantes e também se fazem importante no estudo de citotoxicidade de complexos, porque no mecanismo de ação destes pode estar envolvido formação de sítios vagos pela perda de ligantes ou abertura de anel quelato. No metabolismo da Aurofina ($[(\text{Au}(\text{PEt}_3)(\text{SATg}))]$, onde $\text{SATg} = 2,3,4,6\text{-tetra-O-acetil-1-S-}\beta\text{-D-glicopiranosato}$) (Figura 1.3.2) observou-se, por meio de espectros de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, a perda dos ligantes trietilfosfina e acetiltioglucose em reações de troca de ligante, onde na primeira etapa ocorre a reação do complexo $[\text{Au}(\text{PEt}_3)(\text{SATg})]$ com a albumina (AlbSH), gerando um novo complexo $[\text{Au}(\text{PEt}_3)(\text{AlbS})]$, no qual o átomo de ouro se liga à albumina pela cisteína-34, sucedida pela substituição da trietilfosfita pela acetiltioglucose (ATgSH) e oxidação da fosfina liberada¹³⁰, propostas a partir da observação de singletos em δ 61,7 e 38,8 ppm (em relação ao $\text{OP}(\text{OCH}_3)$) correspondentes à fosfina oxidada e ao complexo formado, respectivamente .

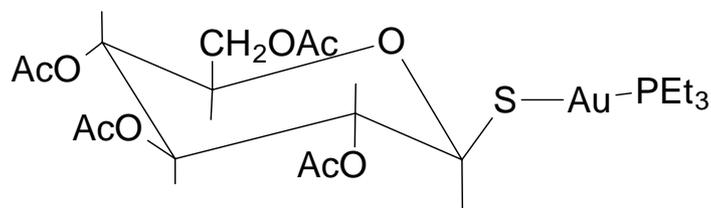


Figura 1.3.2: Estrutura do composto aurofina.

Já no complexo $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$, que apresenta atividade antitumoral *in vivo* contra leucemias P388 e L1210, sarcoma de células reticulares M5076, melanona B16 e adenocarcinoma mamário 16/C e propriedades citotóxicas *in vitro*, inibindo o crescimento em células B16 e P388¹³¹, a fosfina mostra-se novamente um ligante interessante por vários fatores: (1) estudos demonstram que o ligante dppe responde como citotóxico *in vitro* e tem atividade antitumoral *in vivo*¹³², o que deve ser válido para outras bifosfinas similares; (2) mostrou-se estável na presença de proteínas de soro, tióis e dissulfetos, conforme observado por RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$; (3) apresenta alta lipofilicidade, o que pode facilitar a passagem da droga pela membrana celular de natureza lipoproteica; (4) apresenta também estabilidade termodinâmica e cinética que impedem reações indesejadas, e finalmente (5) apresenta a ligação Au-P adequadamente lábil para a abertura do anel quelato (Figura 1.3.3) e posterior atuação da extremidade livre da fosfina como agente citotóxico, segundo mecanismo proposto por Sadler e colaboradores¹³³. Assim, o átomo de ouro nesse complexo atuaria protegendo o ligante contra oxidação¹³⁴, pois que as fosfinas não são usualmente citotóxicas quando no estado oxidado¹³⁵. A Tabela 1.3.1 mostra uma série de complexos de ouro ativos com diferentes fosfinas.

Tabela 1.3.1: Atividades biológicas de alguns complexos de ouro¹³⁶.

Complexo ^a	B16 ^b , IC ₅₀ , μM	MTD ^c , μmol/Kg	P388 ^d , ILS _{max} , %
Et ₃ PAuSGlu(Ac) ₄	1,5	18	70
AuSGlu(Ac) ₄	150	110	14
Et ₃ PAuCl	1	14	36
Mt ₃ PAuCl	6	16	34
Ph ₃ PAuCl	12	20	35
AuSGlu	166	> 300	15
AuSCH(COOH)CH ₂ COOH	60	350	24
Et ₂ - <i>i</i> -PrPAuSGlu(Ac) ₄	2	17	90
Et ₂ EtOPAuSGlu(Ac) ₄	1	14	70
(Me ₂ N) ₃ PAuSGlu(Ac) ₄	2	8	60
Et ₂ HOBuPAuSGlu(Ac) ₄	8	17	58
Et ₂ PhPAuSGlu(Ac) ₄	2	13	55
<i>i</i> -Pr ₃ PAuSGlu(Ac) ₄	4	14	46
Me ₃ PAuSGlu(Ac) ₄	2	9	45
Ph ₃ PAuSGlu(Ac) ₄	4	7	36
EtPh ₂ PAuSGlu(Ac) ₄	4	6	32

^a Abreviações: Et, etil; Me, metil; Glu, glucose; Ac, acetato; *i*-Pr, isopropil; Bu, butil, Ph, fenil. ^b Potência citotóxica determinada em ensaio clonogênico com células de melanona B16. ^c Dose máxima tolerada em ratos com leucemia iP388. ^d Atividade expressa como um aumento na vida média (ILS) relativo aos ratos. Um valor de ILS ≥ 40% representa suficiente células mortas para resultar em uma redução líquida nas células cancerosas no final da terapia.

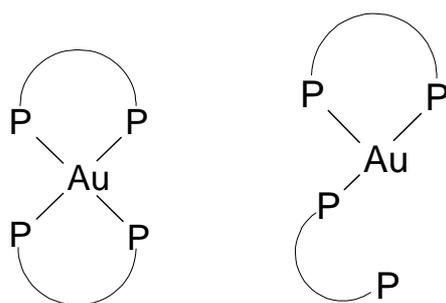


Figura 1.3.3: Possível etapa de mecanismo de ação: abertura do anel e atuação da parte livre da difosfina¹³³.

Além de permitirem estudos diversos relativos à força de ligação, labilidade, efeito dos ligantes, influência da retroatividade, afinidade de centros metálicos por tais ligantes, simplesmente pela variação dos substituintes ligados à fosfina¹³⁷, a troca dos substituintes ligados ao átomo de fósforo também faz variar a solubilidade dos complexos que a contém, o que é de relevância para o

desenvolvimento de drogas. No caso da Aurofina, não só permite a administração da droga por via oral como também pode ser liberado do organismo facilmente na forma de Et_3PO que não é tóxico e é solúvel em água^{138,139}.

Ademais, complexos metálicos contendo fosfinas apresentam envolvimento em atividades antitumorais, como descoberto há 30 anos atrás¹⁴⁰ e tornaram-se foco de atenção depois que testes com o composto Aurofina mostraram que este era capaz de destruir células cancerosas em culturas e aumentar o tempo de sobrevivência em ratos com leucemia iP388. A Aurofina foi liberada nos Estados Unidos, em maio de 1985, como uma droga para uso clínico como agente antiartrítico. É importante citar que ligantes fosfínicos bidentados livres, de fórmula $\text{Ph}_2\text{P}-(\text{CH}_2)_n-\text{PPh}_2$ apresentam atividade citotóxica e antitumoral^{135,141} e que a substituição do átomo de fósforo por arsênio ou enxofre em uma série de complexos de ouro resultou em perda de atividade do ligante livre e do complexo¹⁴¹. Complexos de Ru-areno-fosfina¹⁰¹ e organometálicos de Pd(II) contendo dppp, dppb e dppf mostraram-se ativos *in vivo* e *in vitro*^{142,143}. Complexos fosfínicos com vários metais de transição (Au, Ag, Cu, Ru, Rh, Pt, Pd) têm sido avaliados como potenciais agentes antitumorais em muitas linhagens de células tumorais humanas^{142,144-147}. Alguns complexos de rutênio apresentaram boa atividade *in vitro* contra diversas linhagens de células tumorais, como por exemplo: complexos Ru-areno-fosfina $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-areno})\text{L}]$, onde areno = $\text{C}_{10}\text{H}_{14}$, C_7H_8 , C_6H_6 , $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2\text{Im}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{C}_{12}\text{H}_{18}$ e $\text{L} = 1,3,5\text{-triazol-7-ylidene-7-oxabicyclo[3.3.1]nonane}$ e $1,3,5\text{-triazol-7-ylidene-7-oxabicyclo[3.3.1]nonane-N-methyl}$, contra as linhagens de células Adenocarcinoma TS/A e células Mamária HBL-100¹⁰¹ e organometálicos de Pd(II) contendo dppp, dppb e dppf, $[\text{Pd}_2(\text{C}^2, \text{N-dmba})_2(\text{N}_3)_2(\mu\text{-dppb})]$, $[\text{Pd}(\text{C}^2\text{-dmba})(\text{N}_3)(\text{dppp})]$ $[\text{Pd}_2(\text{C}^2, \text{N-dmba})_2(\text{N}_3)_2(\mu\text{-dppp})]$, onde dmba representa a N,N-dimetilbenzilamina contra HeLa (colon do útero), Hep-2 (orofarínge) e C6 (glioma cerebral).

Os complexos $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{PPh}_3)]$, *mer*- $[\text{RuCl}_3(\text{dppb})(\text{H}_2\text{O})]$ e *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppb})]$, sintetizados em nosso laboratório apresentaram atividade contra a proliferação das linhagens células tumorais humanas UACC-62 (melanona), TK-10 (carcinoma renal) e MCF-7 (câncer de peito). Em ensaios iniciais, os complexos *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppb})]$ e *mer*- $[\text{RuCl}_3(\text{dppb})(\text{H}_2\text{O})]$ apresentaram atividade citocida nas três linhagens de células tumorais. O complexo $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{PPh}_3)]$ apresentou o mesmo efeito apenas em relação UACC-62, tendo efeito citostática contra TK-10 e MCF-7. A fosfina parece de fato ter grande influência nas características dos complexos frente a estas células.

1.4 – Ligantes 2-Mercaptopiridina, 2-Mercaptopirimidina e 4,6-Dimetil-2-Mercaptopirimidina

Nas últimas duas décadas os ligantes 2-mercaptopiridina (pySH), 2-mercaptopirimidina (prmH) e 4,6-dimetil-2-mercaptopirimidina (dmpmH) (Figura 1.4.1), modelos úteis como análogos das nucleobases pirimidina e purina, têm ganhado especial atenção por suas implicações bioquímicas¹⁴⁸⁻¹⁵¹.

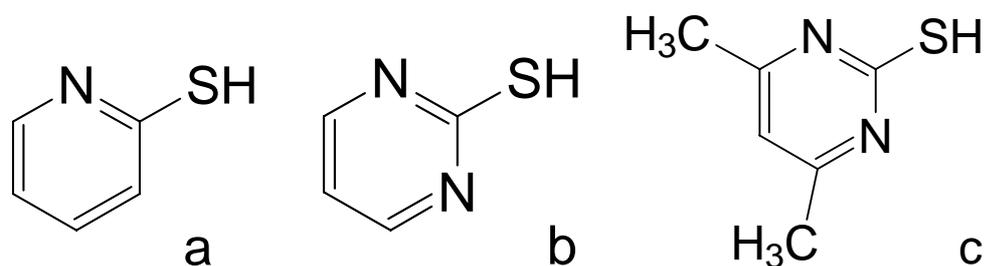


Figura 1.4.1: Estruturas dos ligantes a: 2-mercaptopiridina (pySH), b: 2-mercaptopirimidina (prmH) e c: 4,6-dimetil-2-mercaptopirimidina (dmpmH).

Estes ligantes são de grande interesse na química de coordenação por apresentarem grande variedade de modos de coordenação ao metal (monodentado neutro¹⁵²⁻¹⁵⁶, bidentado¹⁵⁷⁻¹⁶⁰, ligante ponte¹⁶¹⁻¹⁶³, monodentado aniônico¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ ou ainda poderem se ligar a dois átomos metálicos¹⁶⁷) (Figura

1.4.2c) dependendo das condições que o metal impõe, além de formarem um grande número de complexos com metais dos blocos p, d e f^{148,149,164,168-173}. Estes ligantes apresentam-se em duas formas tautoméricas (tiona ou tiol) ou na forma aniônica (Figura 1.4.2a). Há dois átomos doadores nestes tipos de ligantes, o átomo de enxofre, que é um centro mole e o átomo de nitrogênio que é um centro duro^{148,149}, conferindo a estes ligantes a capacidade de se ligarem a metais moles e duros.

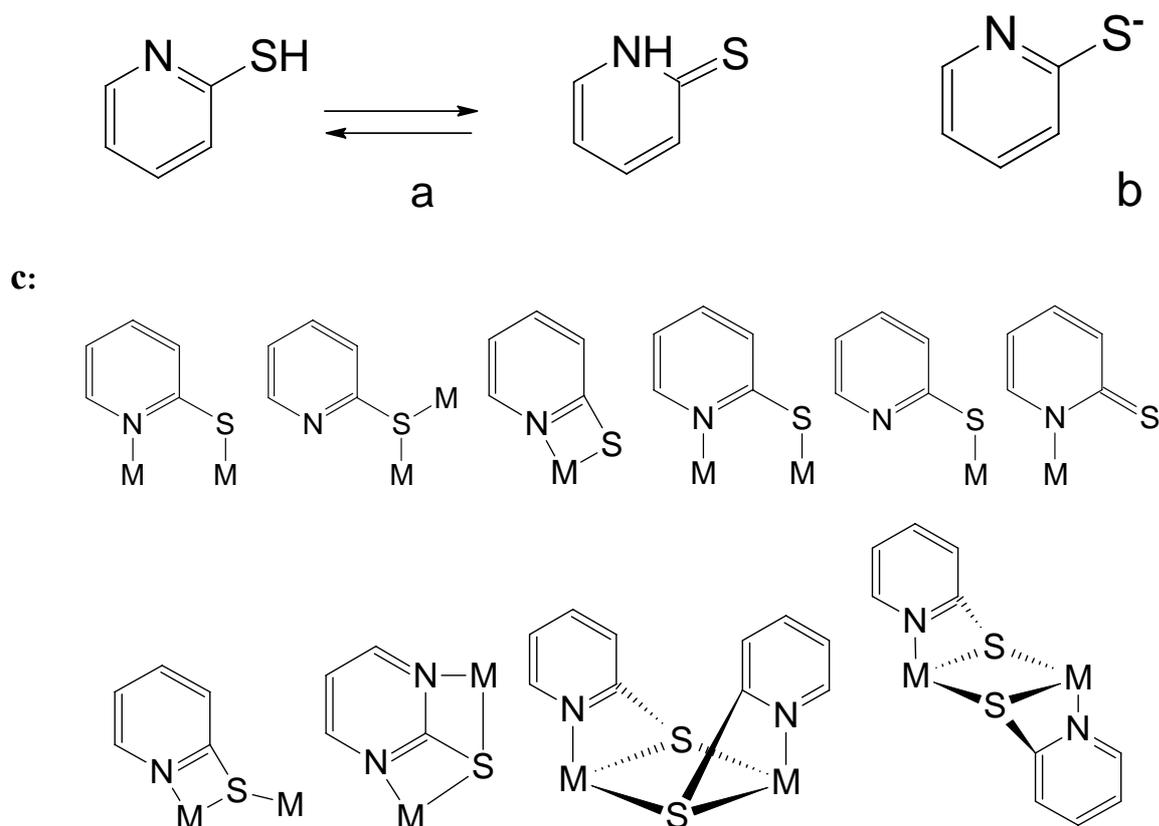


Figura 1.4.2: a: Tautomerismo tiol/tiona da 2-mercaptopiridina (pySH); b: forma desprotonada da pyS e c: modos de coordenação de tioligantes.

Mercaptorimidinas são tiois derivados da pirimidina que têm um importante papel em vários processos biológicos importantes, pois apresentam atividade antiviral, antibacteriana¹⁷⁴, antitumoral, antitireoidal¹⁷⁵⁻¹⁷⁹ e fungicida^{174,180,181}; o que fez aumentar o interesse em complexos de prnH (presente no sRNA de *Escherichia Coli*¹⁷⁶) e seus derivados, porque vários deles encontram uso como drogas antivirais, antimetabólitos e antitumorais¹⁷⁶.

Tiopirimidinas e seus derivados são também investigados por suas propriedades fotoquímicas, que podem ser úteis no desenvolvimento de compostos usados em terapia fotodinâmica¹⁸². Apesar disso, complexos com ligantes pirimidínicos e derivados não têm recebido a atenção que merecem^{183,184}. Estes ligantes, pelo fato de apresentarem atividade farmacêutica (antitumoral, antiviral)^{185,186}, podem ter efeito sinérgico¹⁸⁷ quando coordenados ao metal¹⁸⁸. Compostos contendo 2- e 6-mercaptopirimidina têm sido usados no tratamento de hipotireoidismo¹⁸⁹, tiois heterocíclicos são usados no processo de vulcanização¹⁹⁰ e como inibidores de corrosão¹⁹¹, e a dmpmH é usada na preparação de pesticidas¹⁹². Isto torna a interação de ligantes piridino- e pirimidino-tiois com metais pesados de especial interesse para o desenvolvimento de metalodrogas¹⁸⁶.

Resultados de testes biológicos mostram que os complexos [Ru(dmpm)(bipy)(dppb)]PF₆ e [Ru(dmpm)(Mebipy)(dppb)]PF₆ são potenciais agentes mycobacteriais, especialmente contra *M. Tuberculosis* H₃₇Rv (ambos com valores de IC₅₀ de 0,78 µMol/L) e testes de atividade antitumoral *in vitro* utilizando linhagem de célula tumoral humano MDA-MB-231 indicaram alto grau de citotoxicidade para estes complexos¹⁹³. Uma possível explicação para a atividade destes complexos de estruturas rígidas, que têm três ligantes ligados de modo bidentado em suas estruturas, é a possibilidade destes se ligarem não-covalentemente ao DNA, como mostrado para outros complexos de rutênio (II) contendo ligantes diimínicos¹⁹⁴. Os valores de IC₅₀ encontrado para os complexos utilizados em ensaios preliminares como agentes antitumorais: [Ru(dmpm)(dmpm)(NO)(dppe)]PF₆ foram de 15 µM sobre a linhagem MDA-MB-231¹⁹⁵. Complexos sintetizados com os ligantes trifenilfosfina e tiopirimidinas apresentaram significativas atividades citotóxicas contra linhagem de células de tumor de ovário humano, que podem ser resultado do efeito do ligante, uma vez da dissociação deste do rutênio¹⁸².

Na verdade pouco se sabe a respeito do mecanismo de ação de compostos metálicos em sistemas biológicos. Em alguns casos, como com o complexo

cisplatina e *mer*-[RuCl₃(terpy)] sabe-se que ocorre fortes interações com o DNA³⁴. Em sistemas biológicos, o estudo de mecanismo se faz difícil e bastante complicado, primeiro pela existência de inúmeros compostos (em sistemas biológicos os metalofármacos vão encontrar uma série de biomoléculas como: nucleobases, oligonucleotídeos, DNA, aminoácidos etc.) além de água e cloreto, que podem reagir de muitos modos diferentes resultando em compostos com propriedades talvez bem diferentes das do composto original; depois pela impossibilidade de utilização das técnicas convencionais de caracterização e análise que tanto ajudam. Outro ponto que dificulta a elucidação do mecanismo de compostos de rutênio é que o método utilizado de cultura de tecido pode não ser adequado para se fazer a triagem, pois os compostos, *in vivo*, utilizam múltiplos mecanismos biológicos no transporte e na ligação com macromoléculas²⁵. Contudo, pesquisas realizadas na última década, principalmente por Köpf¹⁹⁶, Alberto¹⁹⁷, Fish¹⁹⁸ e Jaouen¹⁹⁹, mostraram que o problema de reações indesejáveis pela sensibilidade mostrada por compostos, principalmente a água e oxigênio, pode ser superada e que fármacos organometálicos podem ser formulados.

1.5 – Aspectos Gerais do Ácido Picolínico

O ácido picolínico (picH) pode-se ligar ao metal de modo bidentados através do N e O formando um anel de cinco membros²⁰⁰ (Figura 1.5.1).

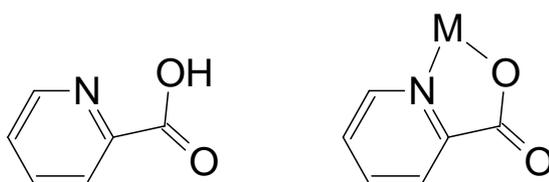


Figura 1.5.1: Estruturas do ácido 2-picolínico e do íon picolinato coordenado de modo bidentado.

Ligantes derivados dos ácidos piridinocarboxílicos são de grande importância pelo fato de estarem presentes em muitos produtos naturais: alcalóides, vitaminas e coenzimas²⁰¹. Em animais o ácido picolínico é sintetizado no fígado, nos rins e outros órgãos²⁰² e está também presente em leite materno²⁰³, pâncreas de porco²⁰⁴ e intestino de rato²⁰⁵. Foi detectado em sobrenadante livre de células, soro sanguíneo²⁰⁶, fluido cerebrospinal²⁰⁷, suco pancreático e homogenatos do intestino²⁰⁸. Experimentos sugerem que o picH apresenta vários efeitos no corpo, particularmente envolvendo o sistema imunológico e funções macrofágicas²⁰⁹, e estudos *in vitro* mostram que o picH induz seletivamente a expressão de proteínas inflamatórias produzidas por macrófagos²¹⁰. Altas concentrações de picH inibem seletivamente várias viroses em culturas, incluindo HIV, vírus Herpes Simplex e células infectadas com Simian virus^{211,212}. É interessante notar que o picH estimula a apoptose em células cancerosas^{212,213} e tem um papel fisiológico na absorção de zinco²¹⁴ e também mostrou afetar o crescimento celular. Estudos *in vivo* com ratos inoculados com células tumorais mostraram que aqueles tratados com injeções de picH em combinação com o macrófago ativado tiveram significativo aumento do tempo de vida comparado com o controle²¹⁵. Além disso, observou-se que concentrações micromolares deste composto diminuem o crescimento de linhagens de células de neuroblastoma humano²¹⁶. PicH e triptofano têm mostrado aumentar a absorção intestinal e retenção de zinco dietético por ratos^{203,217,218}. Os sintomas da intolerância de glicose são caracterizados pelos altos níveis de glicose e insulina, que são considerados como um sinal de deficiência de cromo. O complexo trispicolinatocromo (III) [Cr(pic)₃], é uma fonte biodisponível de cromo (III), que provém 2-5 % do elemento absorvido, onde o picolinato atuaria como um transportador de Cr(III)^{219,220}. O picH também apresenta atividade antimicrobiana contra infecção com o *Mycobacterium Avium* com adicional potencialização de alguns antibióticos^{221,222}.

O picH é também importante do ponto de vista industrial, por exemplo, na descontaminação de reatores nucleares, onde o processo de descontaminação LOMI (low oxidation state metal ion) usa complexos de pic e V(II)/V(III) nas soluções de descontaminação^{223,224}. Os complexos contendo o ligante picolinato [Ru(pic)(bipy)₂]X e [Os(pic)(bipy)₂]X, onde X = Cl⁻ ou PF₆⁻, foram usados como mediadores em biosensores de glicose, mostrando bons resultados²²⁵.

1.6 – Aspectos Gerais da Benzonitrila

A utilização da molécula de N₂ como ligante em complexos de rutênio na primeira metade do século XX despertou o interesse de pesquisadores em estudar esse sistema usando organonitrilas. A analogia estrutural das nitrilas com a molécula de nitrogênio (:N≡N:) (ambos contêm um átomo de nitrogênio com hibridização sp²²⁶) e a capacidade que este tipo de ligante tem de se coordenar pelo nitrogênio de várias maneiras ao centro metálico explica o grande interesse do seu estudo em complexos de coordenação²²⁷⁻²³¹. Ligantes nitrilas podem se coordenar a íons metálicos, através do par isolado do nitrogênio da nitrila, conhecida como coordenação end-on (Figura 1.6.1a), ou através dos elétrons π da tripla ligação do -C≡N:, conhecida como side-on²³². Podem ainda se coordenar a metais de modos diferentes. Exemplos de nitrilas coordenadas de modo η² em complexos monometálicos são bem conhecidos (Figura 1.6.1b)^{228,233,234}, mas para complexos bimetálicos são bem limitados (Figura 1.6.1c)²³⁵⁻²⁴⁵ e existem somente poucos exemplos de complexos bimetálicos com coordenação μ-η²-η²(⊥)-C≡N (Figura 1.6.1d)²⁴³⁻²⁴⁵.

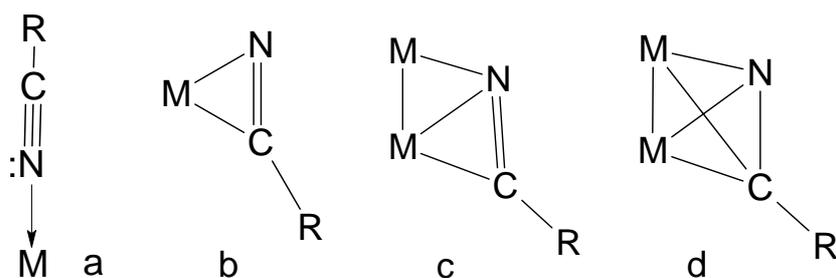


Figura 1.6.1: Modos de coordenação de uma nitrila ao metal, a: end-on; b: modo de coordenação η^2 monometálicos; c: modo de coordenação η^2 bimetalícos e d: modo de coordenação $\mu\text{-}\eta^2\text{-}\eta^2(\perp)\text{-C}\equiv\text{N}$.

Atualmente nitrilas constituem uma importante classe de ligantes que forma uma ampla variedade de complexos estáveis de metais de transição, podendo estabilizar metais em vários estados de oxidação²⁴⁶. Muitos trabalhos têm sido direcionados á reatividade, principalmente hidrólise, de nitrilas coordenadas em complexos de rutênio (III)^{227-231,247-252}. As nitrilas contêm um importante grupo funcional em síntese orgânica. O grupo ciano pode ser convertido em outros importantes grupos funcionais tais como: amina e amida. A adição nucleofílica de nitrilas representa um caminho atrativo para a obtenção de novos compostos orgânicos e de coordenação com certas variedades de aplicação, como por exemplo, em polímeros industriais e fármacos²³³. São amplamente usadas como solventes nas indústrias químicas e farmacêuticas e na fabricação de fibras poliméricas, plásticos e intermediários sintéticos, além de serem aditivos em gasoline e estarem presentes em vários tipos de inseticidas e herbicidas²⁵³⁻²⁵⁶. Em contraste com os numerosos exemplos de clivagem da ligação $\text{-C}\equiv\text{N}$ nas nitrilas, seja por meio de hidrólise em sínteses orgânicas^{257,258} ou catálise redutiva usando enzimas nitrogenase^{259,260}, exemplos de clivagem mediada por organometálicos de transição são limitados a Ru²²⁶, Ti^{261,262}, Zr²⁶³, Mo²⁶⁴⁻²⁶⁸ e W²⁶⁹⁻²⁷³.

2 - Objetivos

O objetivo principal deste trabalho é o de ajudar a elucidar o ainda obscuro ciclo de complexos em sistemas biológicos, certamente não temos a pretensão de esclarecer o tema, mas sim auxiliar na resolução ou até compreensão parcial de algum mecanismo através da aplicação de compostos de rutênio com ligantes fosfínicos e N-heterocíclicos. Para isto pretendemos analisar o reflexo da variação sistemática de tais ligantes nos resultados biológicos, modelando empiricamente o complexo desejável por comparação. Por outro lado, o da química fundamental, este trabalho traz a síntese e caracterização de complexos de rutênio do tipo $[\text{Ru}(\text{NS})(\text{NN})(\text{PP})]\text{PF}_6$, $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{NN})(\text{PP})]\text{PF}_6$ e $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{NN})(\text{PP})]\text{PF}_6$ (Figura 2.1), onde nestes últimos os ligantes cloreto e benzonitrila estão *trans* posicionados aos átomos de fósforo.

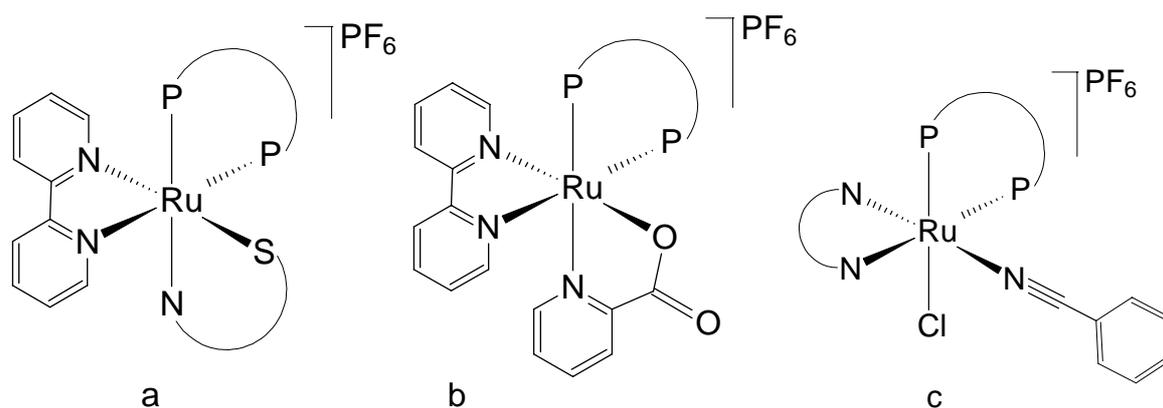


Figura 2.1: Estruturas dos compostos sintetizados neste trabalho, a: $[\text{Ru}(\text{NS})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$, b: $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$ e c: $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{NN})(\text{PP})]\text{PF}_6$.

Os compostos acima citados foram sintetizados e caracterizados, bem como suas atividades citotóxicas em células MDA-MB-231, sarcoma murino 180 e contra tuberculose avaliadas.

3 - Parte Experimental

3.1 - Obtenção de Atmosfera Inerte

Argônio de procedência AGA foi utilizado durante todos os procedimentos de síntese e análise por RMN, eletroquímica, condutância molar e espectrofotometria para retirada do ar²⁷⁴. O gás foi conduzido por uma série de colunas preenchida com sílica, cloreto de cálcio e catalisador BTS-R-3-11 (Fluka Chemika), aquecida a 60 °C, para remoção de oxigênio, antes de ser utilizado na obtenção de atmosfera inerte.

3.2 - Solventes Orgânicos

Todos os solventes utilizados neste trabalho, de procedência Aldrich e Synth, foram submetidos a tratamento prévio, segundo métodos descritos na literatura²⁷⁵. Os solventes deuterados utilizados na espectroscopia de RMN foram de procedência Fluka ou Aldrich.

3.3 - Reagentes e Soluções

3.3.1 - Tricloreto de Rutênio

O composto $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, de procedência Aldrich, foi utilizado na síntese do complexo precursor $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ ²⁷⁶.

3.3.2 - Ligantes Utilizados

Os ligantes N-heterocíclicos: 2,2'-bipiridina, 1,10-fenantrolina, 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina, de procedência Aldrich e Fluka foram utilizados sem qualquer purificação prévia, assim como os ligantes trifenilfosfina e as bifosfinas 1,1'-bis(difenilfosfino)metano, 1,2'-bis(difenilfosfino)etano, 1,3'-bis(difenilfosfino)propano, 1,4'-bis(difenilfosfino)butano e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno foram de procedência Aldrich. Os ligantes 2-mercaptopiridina, 2-mercaptopirimidina, 4,6'-dimetil-2-mercaptopirimidina e o ácido picolínico de procedência Aldrich foram utilizados sem prévia purificação

e benzonitrila, de procedência Riedel-de Haen, tratado segundo método descrito na literatura²⁷⁵.

3.3.3 - Hexafluorofosfato de Amônio

O sal hexafluorofosfato de tetrabutylamônio, de procedência Aldrich, foi utilizado nas sínteses para facilitar a precipitação dos complexos pela troca do contra-íon cloreto pelo hexafluorofosfato.

3.3.4 - Trietilamina

Trietilamina, de procedência Aldrich, utilizada nas sínteses de alguns complexos foi tratada segundo método descrito na literatura²⁷⁵.

3.4 - Equipamentos e Técnicas Experimentais

3.4.1 - Análise Elementar

As análises elementares de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre dos compostos sintetizados foram realizadas utilizando-se um analisador CHN modelo EA 1108 da FISOONS, localizado no Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos.

3.4.2 - 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 4000-400 cm^{-1} , utilizando um espectrofotômetro BOMEM MICHELSON FT MB-102.

3.4.3 - Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível

Os espectros na região do ultravioleta e visível 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 soluções em

CH₂Cl₂ e em várias diluições, partindo de 1x10⁻³ mol/L utilizando cubetas com caminho ótico de 1 cm.

3.4.4 - Eletroquímica

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 um eletrodo de platina como eletrodo de trabalho, um eletrodo auxiliar também de platina e um 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 e como eletrólito suporte utilizou-se perclorato de tetrabutylamônio (PTBA), de procedência Merck, com concentração de 0,1 mol/L.

3.4.5 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Espectros de RMN de ¹H e ³¹P{¹H} foram obtidos em um espectrômetro BRUKER DRX 400 MHz ou ARX 200 MHz localizados no Departamento de Química da UFSCAR. Os espectros de ¹H foram obtidos em solução nos solventes CDCl₃, CD₃COCD₃ e CD₃CN e os de ³¹P{¹H} foram realizados em sua maioria em CH₂Cl₂ contendo capilares com D₂O como referência externa, e alguns deles nos mesmos solventes utilizados na obtenção dos espectros de ¹H.

3.4.6 - Condutância Molar

As medidas de condutividade molar 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 x 10⁻³ mol/L em CH₂Cl₂.

3.4.7 - Difração de Raios X de Monocristal

A medidas de difração de raios X foram realizadas num difratômetro automático NONIUS KAPPA CCD, com radiação da linha $K\alpha$ do molibdênio (0,2107 Å), à temperatura de 298 K 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 e Eduardo Ernesto Castellano.

3.4.8 - Ensaio de Citotoxicidade *in vitro*

Os compostos analisados foram avaliados pela capacidade de inibir o crescimento *in vitro* de células tumorais usando linhagens de células derivadas de tumor humano, a MDA-MB-231 (câncer de mama) e sarcoma 180 murino (TIB-66 ATCC), tumor intraperitônio de camundongos. 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* contra MDA-MB-231 (câncer de mama) e sarcoma 180 murino (TIB-66 ATCC) foram realizados pela aluna de mestrado Angélica E. Graminha.

3.4.8.1 - Linhagem de Células e Condições de Cultura

As células MDA-MB-231, disponíveis no laboratório de Bioquímica do Departamento de Ciências Fisiológicas da UFSCar, foram mantidas em vials congelados em nitrogênio líquido; a partir deles, as células foram obtidas (descongeladas a 37°C por cerca de 90 s) e subculturadas serialmente para posterior uso nos experimentos.

As células de sarcoma murino 180 (número ATCC TIB-66), disponíveis no Laboratório de Genética Molecular e Citogenética do Instituto de Ciências Biológicas da UFG, foram mantidas em camundongos Swiss intraperitônio. Sete dias após a inoculação das células, o líquido peritônio do animal com Sarcoma 180 tumor ascítico foi aspirado, as células foram lavadas em PBS

estéril e uma alíquota da suspensão da célula foi colocada em Trypan Blue 1% (m /v) (Sigma Chemical Co.) e contadas em câmara de Neubauer. Somente foi utilizado alíquotas com $\geq 95\%$ de células viáveis.

As células MDA-MDB231 foram cultivadas como cultura de monocamada aderente em meio DMEM e as S180 em cultura de suspensão em meio RPMI 1640, suplementado com soro fetal bovino (SFB) 10%. As culturas foram mantidas a 37°C em uma atmosfera umidificada contendo 5% de CO₂.

Durante o crescimento das células o meio de cultura deve ser trocado a cada 2-3 dias para o melhor desenvolvimento destas. O crescimento das células pode ser acompanhado dia a dia com o auxílio de um microscópio. Quando a garrafa contém uma boa quantidade de células realiza-se a contagem das células, sendo que para a linhagem MDA-MB231, devido a aderência, realizou-se um procedimento conhecido por tripsinização, que é a remoção das células para uso nos experimentos.

A contagem das células é feita ajustando o volume para que cada 200 μL contenha a quantidade desejada de células (10^5 células). Após a aplicação das células S180 em placa para microcultura de 96 poços (estéril) com densidade de 10^5 células por poço (em 200 μL), adiciona-se os compostos em diferentes concentrações em triplicata, sendo o tempo de incubação de 48 h. Para a linhagem MDA-MB231, após a aplicação da célula (densidade 10^5 célula por poço), armazena-se a placa em estufa (37°C/5% CO₂) por 24 horas para que ocorra a adesão celular. Após esse tempo o meio de cultura é removido e adiciona-se 200 μL de meio de cultura DMEM sem soro. Finalmente, os compostos em diferentes concentrações são adicionados em triplicata, sendo o tempo de incubação de 48 h.

3.4.8.2 – Método de Análise dos Ensaio de Citotoxicidade *in vitro*

Os compostos foram avaliados em células de câncer mamário humano (MDA-MB-231) usando o ensaio com MTT (3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)2,5-

Difenilbrometo de Tetrazolium) – (MOSMAN, 1983)²⁷⁷, que consiste em uma determinação colorimétrica de viabilidade celular durante tratamento *in vitro* com a droga. Este ensaio colorimétrico de microcultura, desenvolvido como um estágio inicial para o “screening” de drogas, mede a quantidade de MTT reduzido pela desidrogenase mitocondrial e assume que a viabilidade celular (correspondente à atividade redutiva) é proporcional à produção de cristais de formazan (violeta) que, após solubilizado, é medido espectrofotometricamente. A densidade óptica (absorbância dos poços) foi medida em um leitor de microplacas a 570 nm. Para verificar o efeito do solvente DMSO, controles adicionais receberam 1% deste solvente.

Um baixo IC₅₀ é desejado e implica citotoxicidade ou antiproliferação a baixas concentrações da droga. O valor de IC₅₀ representa a concentração da droga que é necessária para reduzir 50% o crescimento celular.

A viabilidade celular foi calculada da seguinte forma:

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

onde: O_D teste = densidade ótica dos compostos testados e

$$O_D \text{ controle} = \text{densidade ótica do controle}$$

3.4.8.3 - Preparação dos Compostos para os Ensaios

Para o “screening” inicial foram preparadas três concentrações de cada complexo (20 mM, 2 mM e 0,2 mM) 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. a máxima quantidade de DMSO nos poços foi de 0,96%. Em experimentos realizados paralelamente não se observou diferença na

proliferação de células em grupos de controle com ou sem DMSO a 1%¹⁰⁸. As concentrações finais dos complexos foram 200 µM, 20 µM e 2 µM. As soluções dos compostos foram preparadas no fluxo laminar utilizando-se materiais estéreis (DMSO e frascos de armazenagem).

3.4.9 – Ensaios de Citotoxicidade *in vitro* Contra *M. Tuberculosis* H₃₇Rv

Determina-se inicialmente a concentração inibitória mínima (MIC) de cada composto, que é definida como a concentração mínima de composto necessária para inibir o crescimento de 90 % de crescimento, frente ao *M. Tuberculosis* H₃₇Rv ATCC 2729 utilizando “Rezasurin Microtiter Assay” (REMA)²⁷⁸. Compostos com atividade biológica igual ou inferior a 7,80 µg/mL seguem para a etapa seguinte, que consiste na avaliação da citotoxicidade (IC₅₀) por meio da determinação da concentração de composto capaz de permitir a viabilidade de 50% das células frente a culturas de macrófagos da linhagem J774²⁷⁹. Então, o índice de seletividade (IS) é determinado pela razão entre IC₅₀ e MIC. Um valor de IS igual ou superior a 10 indica que o composto em análise pode ser aplicado na concentração maior ou igual a 10 vezes acima do valor de MIC sem apresentar citotoxicidade²⁸⁰. Para aqueles compostos que apresentam valores de IS maior ou igual a 10, a próxima etapa consiste na avaliação da capacidade do composto de exercer atividade sobre *M. Tuberculosis* internalizado em macrófagos²⁸¹. Como droga de referência foi utilizada solução estoque de isoniazida (Sigma) na concentração de 10 mg/mL em água. Todos os ensaios de citotoxicidade contra *M. Tuberculosis* H₃₇Rv foram realizados pelo aluno de iniciação científica Lucas V. Pozzi.

3.4.9.1 – CEPAS de *M. Tuberculosis*

A cepa padrão de *M. Tuberculosis* H₃₇Rv – ATCC 27294 foi utilizada na técnica do REMA para determinar o MIC das amostras. A cultura bacilar foi congelada a -80° C até o uso.

3.4.9.2 – Determinação da Atividade Anti-*M. tuberculosis in vitro*

Nas colunas 1 e 12 de uma microplaca estéril de 96 orifícios foram depositados 200 µL de água destilada estéril para evitar a desidratação do meio de cultura no ensaio durante a incubação na estufa. Os complexos foram diluídos em DMSO, obtendo-se solução estoque de 10 mg/mL. Em seguida, foram realizadas diluições seriadas destas soluções na própria microplaca, de maneira a se obter concentrações variadas de isoniazida (1 a 0,03 µg/mL) e dos demais compostos (250 a 0,10 µg/mL). O primeiro orifício da microplaca contendo cada composto a ser analisado foi utilizado para controle de contaminação do composto. Neste orifício foi adicionado apenas o meio de cultura e a amostra na diluição 1:4, onde esperava-se não haver crescimento de espécie bacteriana. A cepa de *M. Tuberculosis* H₃₇Rv congelada foi utilizada no início do ensaio na concentração de 10⁵ UFC/mL para que no final do experimento fosse obtida população de 10⁷ UFC/mL. 100 µL da diluição de 10⁵ UFC/mL foi inoculada em cada um dos orifícios contendo os compostos em análise e a isoniazida. A microplaca foi selada com parafilme e incubada a 37 °C. Após 6 dias de incubação foi adicionado no orifício de controle de cepa microbacteriana e no orifício de controle de meio um volume de 30 µL da resazurina 0,01 % diluída em água estéril. A microplaca foi reincubada a 37 °C por 24 h, após isso foi realizada a leitura visual. Obtendo-se o desenvolvimento de cor rósea no orifício controle de cepa bacteriana, foram adicionados 30 µL da solução da resazurina nos demais orifícios, sendo as microplacas reincubadas a 37 °C por 24 h (Figura 3.4.9.2.1). Em caso de não haver mudança para cor rósea, a placa era incubada por mais 24 h. Após este período, foi realizada leitura final baseada na interpretação da fluorescência no leitor de microplacas SpectraFluor Plus (TECAN®), onde utilizou-se filtros de excitação e emissão nos comprimentos de onda de 530 e 590 nm, respectivamente.

A porcentagem de inibição da multiplicação bacteriana foi determinada aplicando-se a fórmula:

$$(1 - b/a) \times 100 = \% \text{ de inibição da multiplicação bacteriana};$$

onde: a = média da leitura dos orifícios controle-positivo (orifício apenas com bactéria e meio de cultura) e

b = resultado de cada orifício com a respectiva diluição do composto analisado.

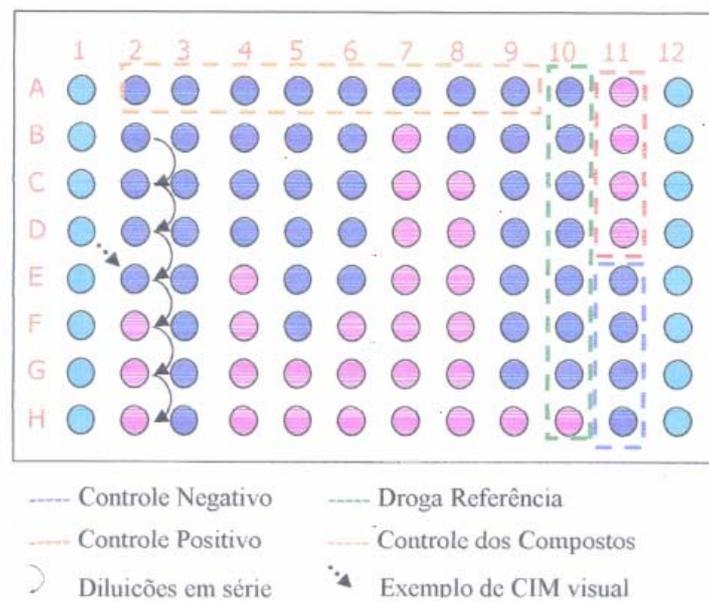


Figura 3.4.9.2.1: Exemplo de um resultado de MIC obtido através da técnica de REMA.

3.5 - Síntese dos Complexos Precursores

3.5.1 - $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ ²⁷⁶

O complexo precursor $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ foi sintetizado como descrito na literatura²⁷⁶. 1,00 g (4,827 mmol) de $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ foi dissolvido em 200 mL de metanol previamente desaerado*, e posto em refluxo em atmosfera inerte por aproximadamente 15 minutos. Em seguida 5,75 g (21,922 mmol) de PPh_3 foram adicionados. A solução continuou sob refluxo e atmosfera inerte por mais três horas. O precipitado marrom formado foi separado por 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 92%.

*Todos os solventes utilizados durante as sínteses e caracterização dos complexos foram previamente desaerados.

3.5.2 - $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{PPh}_3)_2]$ ²⁸²

Adicionou-se 90 mg (0,576 mmol) de bipy a uma solução de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 500 mg (0,521 mmol) dissolvido em CH_2Cl_2 . Deixou-se que a mistura reagisse sob agitação e atmosfera de argônio por 30 minutos e adicionou-se éter para precipitar o produto da reação. O sólido obtido foi lavado repetidas vezes com hexano e éter etílico e secado a vácuo. Obteve-se rendimento de 85%.

3.5.3 - *Cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppf})]$ ²⁸³

O precursor *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppf})]$ foi sintetizado como descrito na literatura²⁸³. Adicionou-se 500 mg (0,566 mmol) do ligante 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno a uma solução de 314 mg (0,566 mmol) do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ dissolvido em 50 mL de CH_2Cl_2 . A solução permaneceu sob agitação por 30 minutos, adicionou-se 88,48 mg (0,566 mmol)

do ligante bipyridina e deixou-se a solução reagir por mais 30 minutos, reduziu-se o volume da solução para aproximadamente 2 mL e então precipitou-se e lavou-se a solução com éter etílico. O complexo formado foi separado por filtração e secado a vácuo. Obteve-se rendimento de 90%.

3.5.4 - *Cis*-[RuCl₂(bipy)(dppp)]

Deixou-se refluxar por 10 minutos uma suspensão de 428 mg (0,502 mmol) do complexo [RuCl₂(bipy)(PPh₃)₂] em CH₂Cl₂, adicionou-se 255 mg (0,618 mmol) de dppp e pôs-se a mistura em refluxo por 24 h. Após 30 minutos observou-se que a mistura, inicialmente uma suspensão de coloração dourada, se torna uma solução límpida de coloração vermelha intensa e que havia um fino pó presente na solução. Então, filtrou-se a solução para a retirada do pó, pôs-se novamente no refluxo por 30 minutos, ao final desse período reduziu-se o volume da solução para aproximadamente 5 mL, adicionou-se éter etílico para a precipitação e lavou-se com éter etílico (2 x 10 mL) e com benzeno (2 x 5 mL). Obteve-se rendimento de 85%.

3.5.5 – *Cis*-[RuCl₂(bipy)(dppe)]²⁸⁴

Este complexo foi sintetizado do mesmo modo do complexo *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppp)], apesar de sua síntese já ter sido descrita na literatura⁷. Obteve-se rendimento de 83%.

3.5.6 – *Cis*-[RuCl₂(bipy)(dppm)]

Este complexo foi sintetizado de modo semelhante aos anteriores, com a diferença que durante a síntese deste utilizou-se luz vermelha, pois na presença de luz de menor comprimento de onda ocorre a isomerização da forma *cis* para a *trans*, conforme observado em nosso laboratório. Obteve-se rendimento de 88%.

3.5.7 – [RuCl₂(dppb)PPh₃]²⁸⁵

Adicionou-se lentamente 89,00 mg (0,22 mmol) de dppb a uma solução de 200,00 mg (0,20 mmol) de [RuCl₂(PPh₃)₃] dissolvido em 10 mL de CH₂Cl₂. Deixou-se a mistura reagir por 1 h, concentrou-se a solução para aproximadamente a metade o volume inicial, e então precipitou-se com hexano. O precipitado formado foi separado por filtração, lavado com éter etílico e etanol e secado a vácuo. Obteve-se rendimento de 93%.

3.5.8 – *Cis*-[RuCl₂(NN)(dppb)]²⁸⁶, NN = bipy, phen, Mebipy

Dissolveu-se 0,22 mmol do ligante NN e 0,22 mmol de [RuCl₂(dppb)PPh₃] em 200 mL de CH₂Cl₂. A solução foi refluxada por 48 h, o volume reduzido para aproximadamente 2 mL e adicionou-se éter etílico para precipitar o complexo, que foi lavado também com éter etílico e hexano quente. Obteve-se rendimento de ~90%.

3.6 – Síntese dos Complexos do Tipo [Ru(NS)(bipy)(PP)]PF₆

3.6.1 – [Ru(NS)(bipy)(dppf)]PF₆ (NS = pyS, prm e dmpm)

Adicionou-se 0,10 mmol do ligante NS e 0,15 mmol de NEt₃ a uma solução de 0,10 mmol do complexo *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppf)] dissolvido em 30 mL de CH₂Cl₂. Deixou a mistura reagir por 24 horas e adicionou-se 0,15 mmol de NH₄PF₆ e deixou-se reagir por mais 1 hora. Então, reduziu-se o volume da solução para aproximadamente 2 mL, precipitou-se o complexo com éter (~15 mL) e o lavou-se com éter etílico (2 x 10 mL) e água (2 x 10 mL). O complexo formado foi separado por filtração e secado a vácuo. Obteve-se rendimento entre 85 - 95%.

Massas utilizadas: pySH: 11,12 mg; prmH: 11,22 mg; dmpmH: 14,02 mg; NEt₃: 21 µL; *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppf)]: 88,25 mg; NH₄PF₆: 24,45 mg.

[Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF₆

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 9,25 ppm (1H, d, *J* = 6,0 Hz; bipy); 8,73 ppm (1 H, m, bipy); 8,64 ppm (1 H, d, *J* = 8,0 Hz; bipy); 8,34 ppm (1 H, d, *J* = 8,0 Hz; bipy); 8,29 ppm (1 H, dt, *J* = 8,0 e 1,2 Hz; bipy); 7,88 – 7,80 ppm (1 H, bipy; 2 H, Ph, m); 7,63 ppm (1 H, dt, *J* = 7,2 e 1,2 Hz; bipy); 7,56 – 7,50 ppm (1 H, m; pyS); 7,47 – 7,35 ppm (5 H, m, Ph); 7,31 ppm (1 H, dt, *J* = 7,20 e 1,6 Hz, bipy); 7,22 – 7,08 ppm (1 H, pyS; 6 H, Ph, m); 7,02 – 6,94 ppm (4 H, m, Ph); 6,83 – 6,76 ppm (2 H, m, Ph); 6,40 – 6,35 ppm (1 H, pyS; 1 H, Ph, m); 6,23 – 6,18 ppm (1 H, m, pyS); 5,94 – 5,90 ppm (1 H, m, Cp); 4,85 ppm (1 H, m, Cp); 4,70 ppm (1 H, m, Cp); 4,49 ppm (1 H, m, Cp); 4,30 ppm (3 H, m, Cp); 3,60 ppm (1 H, m, Cp).

[Ru(prm)(bipy)(dppf)]PF₆

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 9,26 ppm (1H, d, *J* = 5,6 Hz; bipy); 8,66 ppm (1 H, d, *J* = 7,6 Hz, bipy); 8,53 ppm (1 H, m; bipy); 8,37 ppm (1 H, d, *J* = 8,0 Hz; bipy); 8,31 ppm (1 H, t, *J* = 7,6 Hz; bipy); 7,95 – 7,87 ppm (1 H, prm; 2 H, Ph, m); 7,83 ppm (1 H, t, *J* = 6,8 Hz; bipy); 7,65 ppm (1 H, *J* = 7,2 Hz; bipy); 7,55 ppm (1 H, t, *J* = 6,0 Hz; prm); 7,50 – 7,36 ppm (4H, m, Ph); 7,30 ppm (1 H, m, bipy); 7,24 – 7,10 ppm (7 H, m, Ph); 7,00 – 6,90 ppm (4 H, m, Ph); 6,82 ppm (2 H, t, *J* = 8,8 Hz, Ph); 6,79 – 6,72 ppm (1 H, m, Ph); 6,25 ppm (1 H, t, *J* = 4,8 Hz, prm); 6,02 ppm (1 H, m, Cp); 4,97 ppm (1 H, s, Cp); 4,74 ppm (1 H, m, Cp); 4,53 ppm (1 H, m, Cp); 4,33 – 4,25 ppm (3 H, m, Cp); 3,50 ppm (1 H, m, Cp).

[Ru(dmpm)(bipy)(dppf)]PF₆

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 9,50 ppm (1H, d, *J* = 5,6 Hz; bipy); 8,68 ppm (1 H, d, *J* = 8,0 Hz; bipy); 8,63 ppm (1 H, m; bipy); 8,38 ppm (1 H, d, *J* = 8,4 Hz; bipy); 8,33 ppm (1 H, t, *J* = 7,4 Hz; bipy); 8,04 ppm (2 H, t, *J* = 8,8 Hz; Ph); 7,83 ppm (1 H, dt, *J* = 8,0 e 1,6 Hz; bipy); 7,70 ppm (1 H, m; bipy); 7,64 ppm (2 H, m, Ph); 7,49 ppm (1 H, t, *J* = 5,6 Hz, bipy); 7,45 ppm (3 H, t, *J* = 6,4 Hz, Ph); 7,20 – 7,10 ppm (1 H, dmpm; 6 H, Ph, m); 7,07 ppm (2 H, dt, *J* = 7,6 e

2,0 Hz, Ph); 6,95 ppm (1 H, t, $J = 7,2$ Hz, Ph); 6,89 ppm (2 H, t, $J = 7,2$ Hz, Ph); 6,69 ppm (2 H, t, $J = 7,2$ Hz, Ph); 6,30 ppm (1 H, m, Cp); 5,92 ppm (1 H, s, Cp); 5,16 ppm (1 H, m, Cp); 4,72 ppm (1 H, m, Cp); 4,55 ppm (1 H, s, Cp); 4,28 ppm (1 H, s, Cp); 4,20 ppm (1 H, m, Cp); 4,17 ppm (1 H, s, Cp); 2,00 ppm (3 H, s, CH₃); 0,96 ppm (3 H, s, CH₃).

3.6.2 – [Ru(NS)(bipy)(dppp)]PF₆ (NS = pyS e prm)

Adicionou-se 0,10 mmol do ligante NS e 0,15 mmol de NH₄PF₆ a uma solução de 0,10 mmol do complexo *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppp)] dissolvido em CH₂Cl₂, deixou-se a mistura reagir em refluxo por 24 horas. Então, reduziu-se o volume da solução para aproximadamente 2 mL, precipitou-se o complexo com éter etílico (~15 mL) e lavou-se com éter etílico (2 x 10 mL) e água (2 x 10 mL). O complexo formado foi separado por filtração e secado a vácuo. Obteve-se rendimento entre 85 e 90%.

Massas utilizadas: pySH: 11,12 mg; prmH: 11,22 mg; *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppp)]: 74,60 mg; NH₄PF₆: 24,45 mg.

[Ru(pyS)(bipy)(dppp)]PF₆

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 8,28 ppm (1H, d, $J = 5,6$ Hz; bipy); 9,10 ppm (1 H, m, bipy); 8,65 ppm (1 H, d, $J = 8,0$ Hz; bipy); 8,37 ppm (1 H, d, $J = 8,0$ Hz; bipy); 8,28 ppm (1 H, dt, $J = 8,0$ e 1,2 Hz; bipy); 7,86 ppm (1 H, dt, $J = 8,0$ e 1,6 Hz; bipy); 7,58 ppm (1 H, t, $J = 7,6$ Hz; bipy); 7,42 ppm (1H, t, $J = 7,2$ Hz; pyS); 7,41 – 7,32 ppm (1 H, m, pyS); 7,28 ppm (2 H, dt, $J = 8,0$ e 1,6 Hz, Ph); 7,25 – 7,02 ppm (1 H, pyS, 14H, Ph, m); 6,99 ppm (1 H, dt, $J = 8,4$ e 1,6 Hz; bipy); 6,87 ppm (2 H, t, $J = 8,4$ Hz; Ph) 6,38 ppm (2 H, dd, $J = 8,8$ e 1,2 Hz; Ph); 6,22 ppm (1 H, t, $J = 7,2$ Hz; pyS); 3,30 – 3,19 ppm (1 H, m, CH₂); 3,03 – 2,90 ppm (2 H, m, CH₂); 2,68 – 2,55 ppm (2 H, m, CH₂); 1,95 – 1,81 ppm (1 H, m, CH₂).

Ru(prm)(bipy)(dppp)]PF₆

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,99 ppm (1H, d, *J* = 6,4 Hz; bipy); 8,63 ppm (1 H, m, bipy); 8,53 ppm (1 H, d, *J* = 8,4 Hz; bipy); 8,26 ppm (1 H, d, *J* = 6,0 Hz; bipy); 8,19 ppm (1 H, t, *J* = 7,6 Hz; bipy); 7,84 ppm (1 H, dd, *J* = 6,4 e 2,4 Hz; prm); 7,70 ppm (1 H, t, *J* = 6,8 Hz; bipy); 7,45 ppm (1H, t, *J* = 8,4 Hz; bipy); 7,35 – 7,18 ppm (1 H, prm; 5H, Ph, m); 7,17 – 7,06 ppm (1 H, bipy; 6 H, Ph, m); 6,96 ppm (2H, t, *J* = 7,2 Hz; Ph); 6,93 – 6,81 ppm (5 H, m, Ph); 6,74 – 6,67 ppm (2 H, m, Ph); 6,20 ppm (1 H, t, *J* = 4,8 Hz; prm); 3,47 ppm (1 H, m, CH₂); 2,96 ppm (1 H, m, CH₂); 2,47 ppm (2 H, m, CH₂); 2,32 ppm (2 H, m, CH₂).

3.6.3 – [Ru(NS)(bipy)(PP)]PF₆ (NS = dmpm e PP = dppp, NS = pyS e PP = dppe)

Adicionou-se 0,10 mmol do complexo precursor *cis*-[RuCl₂(bipy)(PP)] a uma solução de 0,10 mmol do ligante NS e 0,15 mmol de NEt₃ em 50 mL de metanol e adicionou-se 0,15 mmol de NH₄PF₆, deixou-se a mistura reagir em refluxo por 24 horas. Então, reduziu-se o volume da solução para aproximadamente 2 mL, precipitou-se o complexo com éter (~15 mL) e lavou-se com éter etílico (2 x 10 mL) e água (2 x 10 mL). O complexo formado foi separado por filtração e secado a vácuo. Obteve-se rendimento entre 85 - 95%.

Massas utilizadas: pySH: 11,12 mg; dmpmH: 14,02 mg; NEt₃: 21 μL; *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppp)]: 74,60 mg; *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppe)]: 72,66 mg; NH₄PF₆: 24,45 mg.

[Ru(dmpm)(bipy)(dppp)]PF₆

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,22 ppm (1H, d, *J* = 5,2 Hz; bipy); 8,87 ppm (1 H, m, bipy); 8,53 ppm (1 H, d, *J* = 8,8 Hz; bipy); 8,22 ppm (2 H, m, bipy); 7,73 ppm (1 H, t, *J* = 6,8 Hz; bipy); 7,45 – 7,30 ppm (1 H, bipy; 5H, Ph, m); 7,24 – 7,08 ppm (9 H, Ph, m); 7,08 – 6,95 ppm (4 H, m, Ph); 6,87 ppm (1 H, t, *J* = 9,2

Hz; bipy); 6,64 ppm (2 H, t, $J = 9,6$ Hz; Ph); 5,84 ppm (1 H, s, dmpm); 3,40 – 2,30 ppm (6 H, m, CH₂); 2,17 ppm (3 H, s, CH₃); 0,80 ppm (3 H, s, CH₃).

[Ru(pyS)(bipy)(dppe)]PF₆

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 9,50 ppm (1H, m; bipy); 8,48 ppm (1 H, d, $J = 8,0$ Hz; bipy); 8,38 ppm (1 H, d, $J = 8,0$ Hz; bipy); 8,25 ppm (1 H, d, $J = 7,6$ Hz; bipy); 8,12 ppm (1 H, dt, $J = 7,6$ e 1,2 Hz; bipy); 7,96 ppm (1 H, dt, $J = 8,0$ e 1,2 Hz; bipy); 7,60 ppm (3 H, m; Ph); 7,55 – 7,37 ppm (8H, m, Ph); 7,30 – 7,22 ppm (1 H, bipy; 1 H, pyS, m); 7,20 – 7,03 ppm (1 H, bipy; 1 H, pyS; 5 H, Ph); 6,96 ppm (2H, dt, $J = 7,2$ e 1,6 Hz; Ph); 6,65 – 6,55 ppm (1 H, pyS; 2 H, Ph, m); 6,46 ppm (1 H, d, $J = 8,4$ Hz; pyS); 3,32 – 2,88 ppm (3 H, m, CH₂); 2,96 – 2,53 ppm (1 H, m, CH₂).

3.6.4 – [Ru(prm)(bipy)(dppe)]PF₆

Dissolveu-se 0,10 mmol do complexo *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppe)], 0,10 mmol de prmH e 0,15 mmol de KPF₆ em 30 mL de CH₂Cl₂ e pôs-se a mistura em refluxo por 24 h. Então, reduziu-se o volume da solução para aproximadamente 2 mL, precipitou-se o complexo com éter (~15 mL) e lavou-se com éter etílico(2 x 10 mL) e água (2 x 10 mL). O complexo formado foi separado por filtração e secado a vácuo. Obteve-se rendimento de 89%.

Massas utilizadas: prmH: 11,22 mg; *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppe)]: 72,66 mg; KPF₆: 27,70 mg.

[Ru(prm)(bipy)(dppe)]PF₆

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 9,34 ppm (1 H, m; bipy); 8,49 ppm (1 H, d, $J = 8,4$ Hz; bipy); 8,40 ppm (1 H, d, $J = 8,4$ Hz; bipy); 8,30 ppm (1 H, d, $J = 5,6$ Hz; bipy); 8,18 ppm (1 H, dd, $J = 4,6$ e 2,4 Hz; prm); 8,14 ppm (1 H, dt, $J = 8,0$ e 1,6 Hz; bipy); 7,98 ppm (2 H, dt, $J = 8,0$ e 1,6 Hz; bipy); 7,63 – 7,37 ppm (1 H, prm; 1 H, bipy; 10 H, Ph, m); 7,32 – 7,26 ppm (1 H, m, Ph); 7,19 ppm (3 H,

dt, $J = 7,6$ e $1,6$ Hz; Ph); $7,15 - 7,07$ ppm (1 H, bipy; 2 H, Ph, m); $6,96$ ppm (2 H, dt, $J = 6,0$ e $1,6$ Hz; Ph); $6,71$ ppm (1H, dt, $J = 5,0$ e $1,2$ Hz; prm); $6,65 - 6,58$ ppm (2 H, m, Ph); $3,37 - 2,60$ ppm (4 H, m, CH₂); $3,70 - 3,42$ ppm (2 H, m, CH₂); $3,13 - 2,97$ ppm (1 H, m; CH₂); $2,95 - 2,79$ ppm (1 H, m; CH₂).

3.6.5 – [Ru(dmpm)(bipy)(dppe)]PF₆

Dissolveu-se $0,10$ mmol de dmpmH, $0,15$ mmol de NEt₃ em 30 mL metanol e adicionou-se $0,10$ mmol de *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppe)] e $0,15$ mmol de NH₄PF₆ e pôs-se a mistura em refluxo por 24 h. Então, reduziu-se o volume da solução para aproximadamente 2 mL, precipitou-se o complexo com éter (~ 15 mL) e lavou-se com éter etílico (2×10 mL) e água (2×10 mL). O complexo formado foi separado por filtração e secado a vácuo. Obteve-se rendimento de 92% .

Massas utilizadas: dmpmH: $14,02$ mg; NEt₃: 21 μ L; *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppe)]: $72,66$ mg; NH₄PF₆: $24,45$ mg.

[Ru(dmpm)(bipy)(dppe)]PF₆

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ $8,48$ ppm (1 H, d, $J = 6,0$ Hz; bipy); $8,38$ ppm (1 H, d, $J = 8,4$ Hz; bipy); $8,20$ ppm (1 H, d, $J = 8,0$ Hz; bipy); $8,15$ ppm (1 H, dt, $J = 8,0$ e $1,6$ Hz; bipy); $7,89$ ppm (1 H, dt, $J = 8,4$ e $1,2$ Hz; bipy); $7,75$ ppm (1 H, t, $J = 6,0$; bipy); $7,68$ ppm (2 H, t, $J = 8,80$; Ph); $7,65 - 7,45$ ppm (1 H, bipy; 8H, Ph, m); $7,29$ ppm (1 H, t, $J = 7,2$ Hz; bipy); $7,20 - 7,07$ ppm (6 H, m, Ph); $6,88$ ppm (2H, dt, $J = 8,0$ e $1,6$ Hz; Ph); $6,49$ ppm (1 H, s; dmpm); $6,39$ ppm (2H, t, $J = 8,8$ Hz; Ph); $3,25 - 2,90$ ppm (3 H, m, CH₂); $2,70 - 2,55$ ppm (1 H, m, CH₂); $2,18$ ppm (3 H, s; dmpm); $1,14$ ppm (3 H, s; dmpm).

3.7 – Síntese dos Complexos do Tipo [Ru(pic)(bipy)(PP)]PF₆

[Ru(pic)(bipy)(PP)]PF₆ (PP = dppf, dppp, dppe, dppm)

Adicionou-se 0,12 mmol ácido picolínico e 0,15 mmol de NEt₃ a uma solução de 0,10 mmol *cis*-[RuCl₂(bipy)(PP)]PF₆ dissolvido em 30 mL de CH₂Cl₂. Deixou-se a mistura reagir por 24 horas e adicionou-se 0,15 mmol NH₄PF₆ e deixou-se reagir por mais 1 hora. Então, reduziu-se o volume da solução para aproximadamente 2 mL, precipitou-se o complexo com éter etílico (~15 mL) e lavou-se com éter etílico (2 x 10 mL) e água (2 x 10 mL). O complexo formado foi separado por filtração e secado a vácuo. Obteve-se rendimento entre 85 - 95%.

Massas utilizadas: pic: 14,77 mg; NEt₃: 21 µL; *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppf)]: 88,25 mg; *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppp)]: 74,60 mg; *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppe)]: 72,66 mg; *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppm)]: 71,26 mg NH₄PF₆: 24,45 mg.

[Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF₆

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,89 ppm (1H, d, *J* = 5,6 Hz; bipy); 8,05 – 7,98 ppm (2 H, m, bipy); 7,96 ppm (1 H, d, *J* = 8,0 Hz; bipy); 7,91 ppm (1 H, dt, *J* = 7,6 e 1,2 Hz; pic); 7,70 ppm (1 H, dt, *J* = 8,0 e 1,2 Hz; bipy); 7,67 – 7,61 ppm (2 H, m, Ph); 7,60 – 7,50 ppm (1H, pic; 1 H, bipy; 3 H, Ph, m); 7,39 ppm (2 H, dt, *J* = 7,6 e 1,6 Hz, Ph); 7,35 – 7,31 ppm (1 H, m, bipy); 7,28 – 7,20 ppm (4H, m, Ph); 7,18 – 7,11 ppm (1H, pic; 2 H, Ph, m); 7,05 – 6,93 ppm (1 H, pic; 1 H, bipy; 5 H, Ph, m); 6,56 ppm (2 H, t, *J* = 6,8 Hz; Ph); 5,24 ppm (1 H, m; Cp); 4,79 ppm (1 H, m, Cp); 4,61 ppm (1 H, m, Cp); 4,45 ppm (2 H, m, Cp); 4,42 ppm (1 H, m, Cp); 4,36 ppm (1 H, m, Cp); 4,16 ppm (1 H, m, Cp).

[Ru(pic)(bipy)(dppp)]PF₆

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 9,43 ppm (1H, d, *J* = 5,6 Hz; bipy); 8,66 ppm (1 H, m, bipy); 8,38 ppm (1 H, dd, *J* = 8,4 e 1,2 Hz; bipy); 8,22 ppm (1 H, dt, *J* = 8,4 e 1,2Hz; bipy); 8,06 ppm (1 H, d, *J* = 8,4 Hz; bipy); 8,02 ppm (2 H,

m; Ph); 7,88 – 7,78 ppm (1 H, pic; 2 H, Ph, m); 7,75 ppm (1H, dt, $J = 7,6$ e $1,6$ Hz; pic); 7,57 – 7,42 ppm (6 H, m, Ph); 7,33 – 7,28 ppm (1 H, m, bipy); 7,27 – 7,17 ppm (1 H, pic; 1H, bipy, m); 7,10 – 7,04 ppm (6 H, m, Ph); 6,98 – 6,90 ppm (1 H, pic; 2 H, Ph, m); 6,77 ppm (1 H, m; bipy); 6,38 ppm (2 H, t, $J = 8,0$ Hz; Ph); 3,20 – 3,02 ppm (2 H, m, CH₂); 2,79 – 2,62 ppm (2 H, m, CH₂); 2,40 – 2,20 ppm (1 H, m, CH₂); 2,03 – 1,87 ppm (1 H, m, CH₂).

[Ru(pic)(bipy)(dppe)]PF₆

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 8,95 ppm (1H, m; bipy); 8,34 ppm (1 H, d, $J = 8,0$ Hz; bipy); 8,17 ppm (1 H, d, $J = 5,6$ Hz; bipy); 8,16 – 8,08 ppm (4 H, m; Ph); 8,02 ppm (1 H, dt, $J = 7,6$ e $1,2$ Hz; pic); 7,98 – 7,94 ppm (1 H, m, bipy); 7,83 ppm (1H, dt, $J = 7,6$ e $1,2$ Hz; pic); 7,72 ppm (1 H, t, $J = 4,8$ Hz, bipy); 7,60 – 7,50 ppm (1 H, bipy; 4 H, Ph, m); 7,50 – 7,41 ppm (5 H, m, Ph); 7,34 – 7,28 ppm (1 H, m, bipy); 7,26 – 7,17 ppm (1 H, pic; 3 H, Ph, m); 7,13 ppm (1 H, dt, $J = 6,4$ e $1,2$ Hz; pic); 7,08 ppm (1 H, m; bipy); 6,89 ppm (2 H, dt, $J = 7,6$ e $2,4$ Hz; Ph); 6,43 ppm (2 H, t, $J = 7,2$ Hz; Ph); 3,32 – 2,90 ppm (2 H, m, CH₂); 2,50 – 2,34 ppm (1 H, m, CH₂); 2,13 – 1,98 ppm (1 H, m, CH₂).

[Ru(pic)(bipy)(dppm)]PF₆

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 9,00 ppm (1H, m; bipy); 8,47 ppm (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, bipy); 8,38 ppm (1 H, d, $J = 5,6$ Hz; bipy); 8,35 ppm (1 H, d, $J = 8,4$ Hz; bipy); 8,14 ppm (1 H, dt, $J = 5,6$ e $1,6$ Hz; bipy); 8,08 – 8,04 ppm (2 H, m; Ph); 8,02 – 7,91 ppm (1 H, pic; 2 H, Ph; 1H, bipy, m); 7,78 ppm (1H, t, $J = 6,4$ Hz; pic); 7,68 – 7,51 ppm (1H, pic; 6 H, m, Ph); 7,50 – 7,45 ppm (2 H, m, Ph); 7,29 ppm (1 H, t, $J = 7,2$ Hz; bipy); 7,22 ppm (1 H, $J = 7,2$ Hz, bipy); 7,19 – 6,99 ppm (1 H, pic; 6 H, Ph, m); 6,81 – 6,74 ppm (2 H, m; Ph); 5,40 – 5,28 ppm (1 H, m, CH₂); 5,01 – 4,90 ppm (1 H, m, CH₂).

3.8 - Síntese dos Complexos do Tipo [RuCl(bCN)(NN)(PP)]PF₆

[RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF₆; [RuCl(bCN)(NN)(dppb)]PF₆, onde NN = bipy, phen, Mebipy, e [RuCl(bCN)(bipy)(dppe)]PF₆

Dissolveu-se 0,10 mmol do composto *cis*-[RuCl₂(NN)(PP)] em CH₂Cl₂ 40 mL, adicionou-se 0,20 mmol de benzonitrila e 0,15 mmol de KPF₆. Deixou-se reagir por 24 h, reduziu-se o volume da reação para aproximadamente 2 mL, precipitou-se com éter etílico (~15 mL) e lavou-se com éter etílico (2 x 10 mL) e água (2 x 10 mL). Obteve-se rendimento entre 85 - 95% à exceção do complexo [RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF₆, onde se obteve rendimento de 50% devido às repetidas lavagens com etanol gelado para remoção de impurezas.

Massas utilizadas: bCN: 21 µL; *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppf)]: 88,25 mg; *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppb)]: 75,46 mg; *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppe)]: 72,66 mg; *cis*-[RuCl₂(Mebipy)(dppb)]: 76,86 mg; *cis*-[RuCl₂(phen)(dppb)]: 76,46 mg; KPF₆: 27,70 mg.

[RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF₆

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 9,63 ppm (1H, d, *J* = 5,6 Hz; bipy); 8,58 ppm (1H, m; bipy); 8,51 ppm (1 H, d, *J* = 7,2 Hz; bipy); 8,41 ppm (2 H, t, *J* = 8,4 Hz; Ph); 8,30 ppm (1 H, d, *J* = 8,0 Hz; bipy); 8,25 ppm (1 H, dt, *J* = 8,0 e 1,6 Hz; bipy); 8,12 ppm (1 H, t, *J* = 8,8 Hz, Ph); 8,01 ppm (1H, dt, *J* = 8,0 e 1,6 Hz; bipy); 7,75 ppm (1 H, m; bCN); 7,63 – 7,5 ppm (1 H, bipy, 3 H, Ph,m); 7,52 – 7,44 ppm (2 H, BCN; 2 H, Ph); 7,42 – 7,36 ppm (1 H, bipy; 1 H, Ph); 7,36 – 7,30 ppm (4 H, m; Ph); 7,27 – 7,21 ppm (4 H, m; Ph); 7,02 ppm (2 H, dt, *J* = 7,6 e 2,4 Hz; bCN); 6,95 ppm (2 H, m, Ph); 5,15 ppm (1 H, m, Cp); 4,69 ppm (1 H, m, Cp); 4,65 ppm (1 H, m, Cp); 4,60 ppm (2 H, m, Cp); 4,54 ppm (1 H, m, Cp); 4,11 ppm (1 H, m, Cp); 4,09 ppm (1 H, m, Cp).

[RuCl(bCN)(bipy)(dppb)]PF₆

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 9,05 ppm (1H, m; bipy); 8,87 ppm (1H, d, *J* = 6,0 Hz; bipy); 8,40 ppm (2 H, t, *J* = 8,4 Hz; Ph); 8,31 ppm (1 H, d, *J* = 8,0 Hz; bipy); 8,12 ppm (2 H, m; Ph); 8,00 – 7,85 ppm (2 H, bipy; 3 H, Ph, m); 7,73 ppm (1 H, t, *J* = 6,0 Hz, bipy); 7,67 – 7,41 ppm (1H, bCN; 6 H, Ph, m); 7,40 – 7,31 ppm (5 H, m, Ph); 7,22 ppm (2 H, t, *J* = 7,6 Hz, bCN); 7,08 ppm (1 H, t, *J* = 7,2 Hz, bipy); 7,00 ppm (1 H, t, *J* = 7,2 Hz, bipy); 6,77 ppm (2 H, t, *J* = 7,6 Hz bCN); 6,32 ppm (2 H, t, *J* = 8,8; Ph); 3,40 ppm (1 H, m; CH₂); 2,96 – 2,64 ppm (3 H, m, CH₂); 2,56 ppm (1 H, m, CH₂); 2,40 – 2,00 ppm (2 H, m, CH₂); 1,43 ppm (1 H, m, CH₂).

[RuCl(bCN)(Mebipy)(dppb)]PF₆

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 8,82 ppm (1H, dd, *J* = 5,6 e 2,4 Hz; Mebipy); 8,65 ppm (1H, d, *J* = 8,0 Hz; Mebipy); 8,42 ppm (2 H, t, *J* = 8,8 Hz; Ph); 8,17 ppm (1 H, m; Mebipy); 7,93 ppm (1 H, Mebipy; 2 H, Ph, m); 7,85 ppm (2 H, t, *J* = 9,2 Hz, Ph); 7,72 ppm (1 H, tt, *J* = 7,2 e 2 Hz, bCN); 7,64 – 7,51 ppm (5 H, m, Ph); 7,48 ppm (1 H, m, bipy); 7,40 – 7,32 ppm (4 H, m, bCN); 7,26 – 7,16 ppm (1 H, bipy; 3 H, Ph, m); 7,10 – 7,00 ppm (2 H, m, bCN); 6,80 ppm (2 H, dt, *J* = 8,0 e 2,4 Hz; bCN); 6,30 ppm (2 H, t, *J* = 8,4; Ph); 3,43 – 3,34 ppm (1 H, m, CH₂); 3,43 – 3,3 ppm (1 H, m, CH₂); 2,96 – 2,10 ppm (6 H, m, CH₂); 2,56 ppm (3 H, m, CH₃); 2,42 ppm (3 H, m, CH₃); 1,40 ppm (1 H, m, CH₂).

[RuCl(bCN)(phen)(dppb)]PF₆

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 9,39 ppm (1H, m; phen); 9,20 ppm (1H, d, *J* = 5,2 Hz; phen); 8,74 ppm (1 H, d, *J* = 8,4 Hz; phen); 8,52 – 8,49 ppm (1 H, bipy; 2 H, Ph, m); 8,14 ppm (1 H, d, *J* = 9,2 Hz; phen); 8,05 – 7,96 ppm (1 H, phen; 2 H, Ph, m); 7,87 ppm (2 H, t, *J* = 8,0, Ph, m); 7,82 – 7,72 ppm (3 H, m; Ph); 7,66 – 7,48 ppm (1 H, BCN; 5 H, Ph, m); 7,45 – 7,35 ppm (4 H, Ph); 7,26 ppm (2 H, dt, *J* = 7,2 e 1,6 Hz, bCN); 7,12 ppm (1 H, dt, *J* = 6,8 e 1,6 Hz, phen);

6,65 ppm (1 H, t, $J = 6,8$ Hz, phen); 6,38 ppm (2 H, t, $J = 8,4$ Hz; bCN); 5,99 ppm (2 H, t, $J = 8,8$; Ph); 3,52 ppm (1 H, m, CH₂); 2,64 ppm (1 H, m, CH₂); 2,54 – 2,25 ppm (3 H, m, CH₂); 2,20 – 2,00 ppm (2 H, m, CH₂); 1,37 ppm (1 H, m, CH₂).

[RuCl(bCN)(bipy)(dppe)]PF₆

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 9,40 ppm (1H, m; bipy); 8,63 ppm (1H, d, $J = 8,4$ Hz; bipy); 8,49 ppm (2 H, t, $J = 9,2$ Hz; Ph); 8,36 – 8,28 ppm (2 H, m; bipy); 8,25 – 8,18 ppm (2 H, m; Ph); 7,86 ppm (1 H, t, $J = 6,4$ Hz; bipy); 7,81 – 7,71 ppm (1 H, bipy; 3 H, Ph, m); 7,65 ppm (1H, t, $J = 8,0$ Hz; bCN); 7,50 – 7,37 ppm (8 H, m, Ph); 7,31 ppm (2 H, dt, $J = 8,0$ e 2,4 Hz, bCN); 7,20 ppm (1 H, m, bipy); 7,12 ppm (1 H, m, bipy); 7,01 – 6,92 ppm (2 H, bCN; 2 H, Ph, m); 6,82 – 6,75 ppm (2 H, t, $J = 8,8$; Ph); 6,68 – 6,62 ppm (1 H, m; Ph); 3,70 – 3,44 ppm (2 H, m, CH₂); 3,14 – 2,98 ppm (1 H, m, CH₂); 2,95 – 2,79 ppm (1 H, m, CH₂).

4 – Resultados e Discussão

Os compostos sintetizados neste trabalho foram caracterizados por técnicas: RMN de ^1H e $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, UV-Vis, IV, Condutância Molar, Eletroquímica e Microanálise. Para maior clareza e facilidade de leitura e comparação os resultados foram agrupados segundo as técnicas de caracterização. Além disso, poucos espectros são mostrados neste capítulo, apenas alguns deles. Todos os espectros estão presentes nos apêndices localizados no final desta dissertação.

4.1 – Sínteses

Os complexos foram sintetizados por reações de substituição dos ligantes cloreto dos complexos precursores pelos ligantes desejados em CH_2Cl_2 ou CH_3OH , na presença de NH_4PF_6 , a maioria na presença de NEt_3 (que é um agente desprotonante na maioria dos solventes orgânicos²⁸⁷) e em refluxo. A Figura 4.1.1 mostra o esquema das rotas de síntese simplificadas.

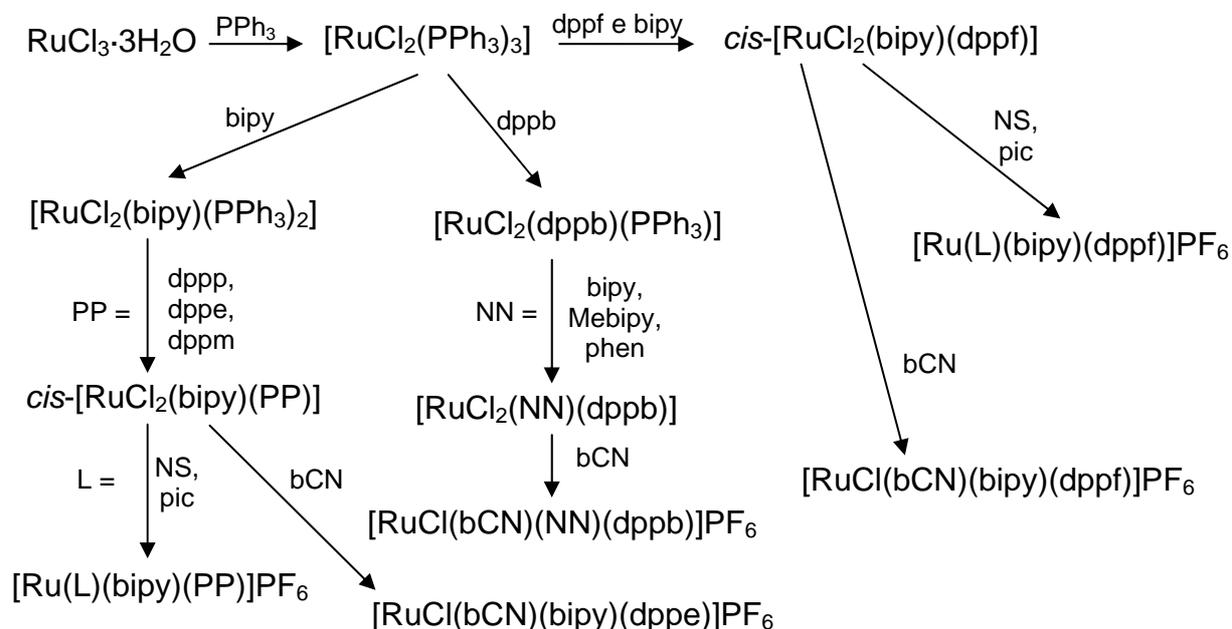


Figura 4.1.1: Esquema simplificado das rotas de síntese utilizadas.

As reações foram realizadas em frasco Schlenck com uma entrada, e as filtrações feitas via cânula para remoção das águas-mãe. As reações se evidenciaram pela mudança de coloração da mistura, que passaram de vermelha (todas as soluções dos complexos precursores utilizados nas sínteses dos novos complexos foram vermelhas), para laranja ou amarela, conforme o ligante usado. Os complexos $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppp})]\text{PF}_6$, $[\text{Ru}(\text{prm})(\text{bipy})(\text{dppp})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\text{prm})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$ foram sintetizados sem a utilização de NEt_3 . As reações de síntese dos dois últimos, em presença desta, conduziram à formação de mistura de complexos, conforme pôde ser concluído pelos espectros de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, que apresentaram vários sinais além dos dois dubletos esperados (Figura 4.1.2). O contrário ocorre com os complexos $[\text{Ru}(\text{dmpm})(\text{bipy})(\text{dppp})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$, onde a ausência de NEt_3 nas sínteses leva à formação de vários produtos.

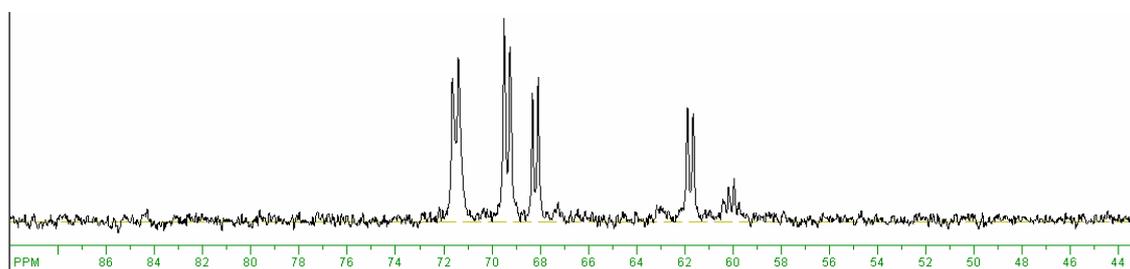


Figura 4.1.2: Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos produtos da reação do *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppe})]$ com *prmH* em CH_2Cl_2 .

Nenhum estudo foi realizado para se identificar e/ou isolar os compostos indesejados formados. No entanto, suas estruturas devem ser correspondentes a isômeros de ligação ou complexos nos quais os ligantes utilizados podem estar ligados de modo monodentado pelo átomo de enxofre ou nitrogênio (Figura 4.1.3), visto que a quebra das ligações Ru-P e Ru-N na espécie “ $\text{Ru}(\text{bipy})(\text{PP})$ ” não é comum nas condições de síntese utilizadas.

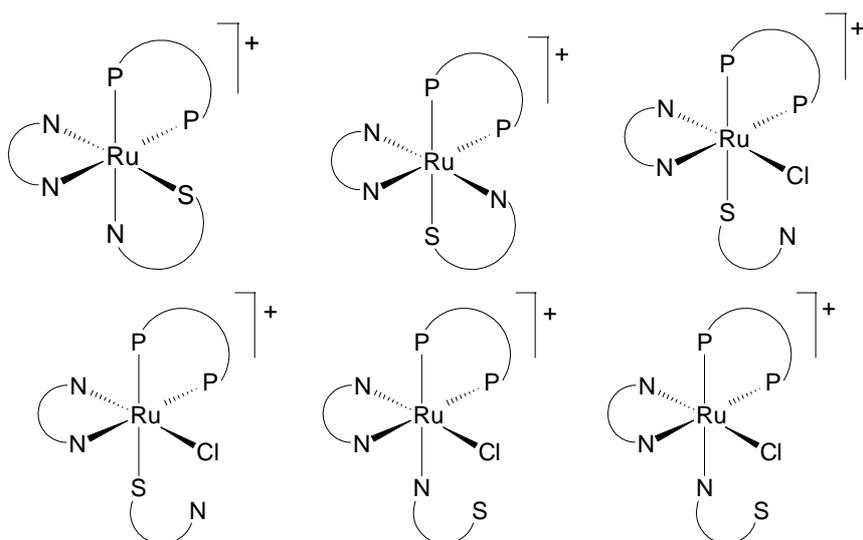


Figura 4.1.3: Possíveis estruturas dos íons complexos formados nas reações dos compostos *cis*-[RuCl₂(bipy)(PP)] com os ligantes NS.

As sínteses dos compostos do tipo [RuCl(bCN)(NN)(PP)]PF₆ foram realizadas em CH₂Cl₂ sem refluxo e sem NEt₃. Observou-se que ocorre a substituição de somente um dos ligantes cloretos presente nos complexos precursores *cis*-[RuCl₂(NN)(PP)] e, ao contrário do que se observara em complexos similares contendo os ligantes piridina e derivados, a coordenação ocorre em posição *trans* ao átomo de nitrogênio da bipy, Mebipy e phen, apesar de o sítio de coordenação *trans* ao átomo de fósforo ser cineticamente favorável²⁸⁸. Utilizou-se excesso de benzonitrila nas sínteses dos complexos [RuCl(bCN)(NN)(PP)]PF₆ e não se obteve compostos indesejados, exceto quando o complexo precursor utilizado foi o *cis*-[RuCl₂(Mebipy)(dppb)], onde o excesso do ligante levou à formação de mais de um composto de acordo com o observado por RMN de ³¹P{¹H} (Figura 4.1.4). Um destes compostos foi formado em pequena quantidade, conforme observado pela pequena intensidade de um dos pares de dubletos. Este composto deve ser o que contém o grupo ciano *trans* posicionado ao átomo de fósforo da bifosfina, ao contrário do observado para os outros compostos com a benzonitrila sintetizados neste trabalho (Tópicos 4.4 e 4.8). O par do dubleto observado em 36 ppm deve estar encoberto pelo dubleto de maior intensidade em 42,3 ppm. Mudanças nas

condições da reação, como: variação da proporção *cis*-[RuCl₂(Mebipy)(dppb)]/benzonitrila, tempo de reação e refluxo não conduziram à formação de um só composto. A separação da mistura de complexos resultante da reação realizada com excesso de benzonitrila (do mesmo modo que todas as outras) foi feita através de repetidas lavagens com etanol gelado, no qual ambos complexos são parcialmente solúveis; com isso perdeu-se bastante complexo (o que explica o baixo rendimento de 50% desta síntese), mas conseguiu-se elevada pureza.

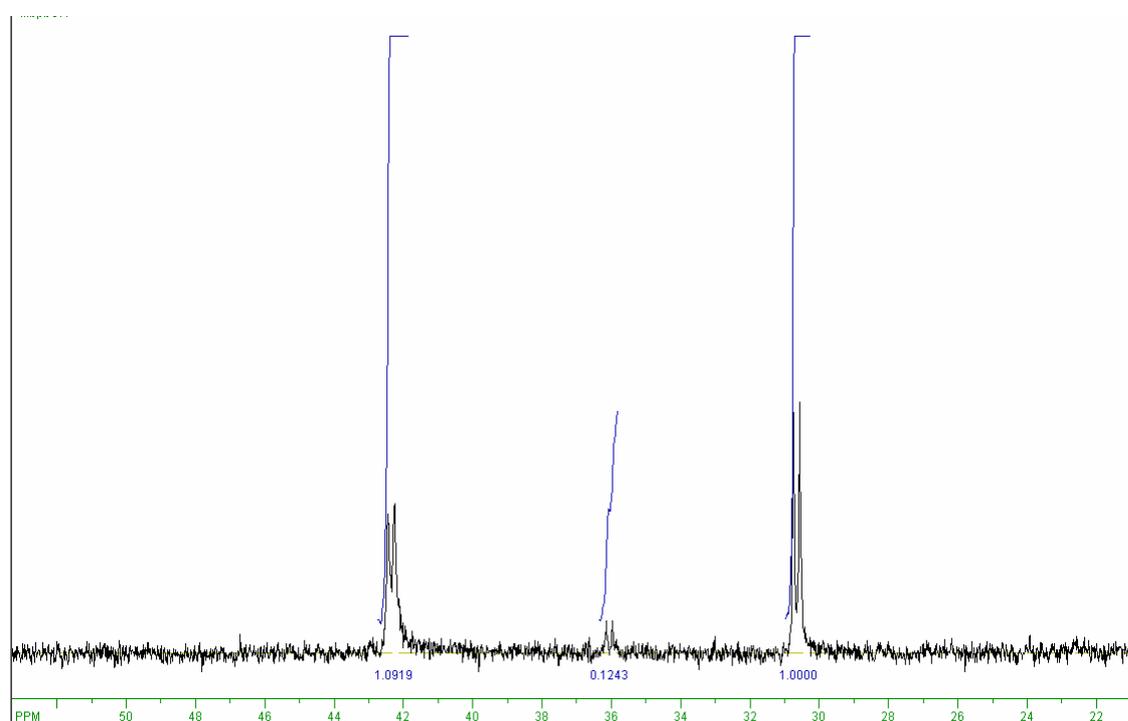


Figura 4.1.4: Espectro do produto da reação do *cis*-[RuCl₂(Mebipy)(dppb)] com benzonitrila na proporção 1:1 em CH₂Cl₂.

4.2 – Análise Elementar

Os valores das análises elementares dos compostos estão dispostos na Tabela 4.2.1 Os valores encontrados são condizentes com os esperados. Alguns compostos têm moléculas de solvente em suas fórmulas. Estas também foram encontradas nas estruturas determinadas por raios X.

Tabela 4.2.1: Dados de microanálise obtidos dos complexos sintetizados.

Complexo	C (E/C)*	H (E/C)	N (E/C)	S (E/C)
[Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF ₆	55,44/55,16	3,74/3,74	4,37/3,93	3,29/3,00
[Ru(prm)(bipy)(dppf)]PF ₆ ·1/2CH ₃ OH	52,53/53,75	4,12/3,81	5,33/5,17	2,71/2,96
[Ru(dmpm)(bipy)(dppf)]PF ₆	54,87/54,80	4,33/3,96	5,36/5,11	3,04/2,92
[Ru(pyS)(bipy)(dppp)]PF ₆	55,10/54,55	3,47/4,14	4,70/4,54	3,36/3,47
[Ru(prm)(bipy)(dppp)]PF ₆ ·1/2C ₄ H ₁₀ O	53,38/53,64	5,01/4,40	6,03/5,82	3,11/3,33
[Ru(dmpm)(bipy)(dppp)]PF ₆	53,89/54,14	4,77/4,33	6,03/5,87	3,12/3,36
[Ru(pyS)(bipy)(dppe)]PF ₆	53,29/54,06	4,36/3,98	4,74/4,61	3,18/3,52
[Ru(prm)(bipy)(dppe)]PF ₆	52,77/52,69	4,32/3,86	6,20/6,14	3,18/3,51
[Ru(dmpm)(bipy)(dppe)]PF ₆ ·1/4CH ₂ Cl ₂	52,25/53,67	4,42/4,18	6,06/5,96	3,25/3,41
[Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF ₆	54,10/54,31	3,66/3,73	4,16/3,79	-----
[Ru(pic)(bipy)(dppp)]PF ₆	53,70/54,09	4,63/4,22	4,66/4,40	-----
[Ru(pic)(bipy)(dppe)]PF ₆	55,68/54,67	3,79/3,93	4,77/4,55	-----
[Ru(pic)(bipy)(dppm)]PF ₆	54,69/54,19	3,68/3,77	4,71/4,62	-----
[RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF ₆	56,12/55,93	3,97/3,77	4,20/3,83	-----
[RuCl(bCN)(bipy)(dppb)]PF ₆ ·H ₂ O	54,39/54,86	4,73/4,40	4,45/4,26	-----
[RuCl(bCN)(bipy)(dppe)]PF ₆ ·2H ₂ O	52,98/52,96	4,53/4,23	4,19/4,30	-----
[RuCl(bCN)(Mebipy)(dppb)]PF ₆	57,83/56,72	4,29/4,55	4,11/4,22	-----
[RuCl(bCN)(phen)(dppb)]PF ₆ ·H ₂ O	55,45/55,93	3,97/4,29	4,27/4,16	-----

*E = Valor experimental; C = Valor calculado

4.3 – Condutância Molar

As medidas de condutividade dos compostos foram realizadas em CH₂Cl₂ à concentração de 1 x 10⁻³ mol/L e os valores encontrados estão dispostos na Tabela 4.3.1. Segundo a literatura²⁸⁹, os valores de condutividade para eletrólitos 1:1 variam entre 12 e 77 μS.cm⁻¹ em CH₂Cl₂, o que está em conformidade com as estruturas propostas para os compostos.

Tabela 4.3.1: Valores encontrados de condutividade molar.

Complexo	Branco (μS.cm⁻¹)	Condutividade (μS.cm⁻¹)
[Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF ₆	0,063	48,40
[Ru(prm)(bipy)(dppf)]PF ₆	0,027	18,81
[Ru(dmpm)(bipy)(dppf)]PF ₆	0,025	17,40
Ru(pyS)(bipy)(dppp)]PF ₆	0,027	45,90
Ru(prm)(bipy)(dppp)]PF ₆	0,023	19,49
Ru(dmpm)(bipy)(dppp)]PF ₆	0,023	21,89
Ru(pyS)(bipy)(dppe)]PF ₆	0,023	23,86
Ru(prm)(bipy)(dppe)]PF ₆	0,023	19,47
Ru(dmpm)(bipy)(dppe)]PF ₆	0,023	21,57
[Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF ₆	0,026	36,20
[Ru(pic)(bipy)(dppp)]PF ₆	0,023	16,21
[Ru(pic)(bipy)(dppe)]PF ₆	0,023	17,73
[Ru(pic)(bipy)(dppm)]PF ₆	0,023	17,09
[RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF ₆	0,173	53,9
[RuCl(bCN)(bipy)(dppb)]PF ₆	0,027	47,4
[RuCl(bCN)(bipy)(dppe)]PF ₆	0,023	21,72
[RuCl(bCN)(Mebipy)(dppb)]PF ₆	0,027	48,3
[RuCl(bCN)(phen)(dppb)]PF ₆	0,034	44,9

4.4 – Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Todos os espectros de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos compostos sintetizados apresentam dois dubletos, semelhantes ao espectro do complexo $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ (Figura 4.4.1), mostrando a não equivalência dos átomos de fósforo dos ligantes bifosfinas. Os espectros dos complexos sintetizados apresentam padrão AX, o clássico sistema de dois spins que é caracterizado pelo fato de a diferença de frequência ressonante dos dois sinais ser muito maior que a constante de acoplamento ($|v_1 - v_2| \gg J_{12}$)²⁹⁰. Todos os espectros apresentam heptetos com deslocamentos químicos de -144 ppm correspondentes aos átomos de fósforo do contra-íon PF_6^- . Todos os espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos compostos sintetizados neste trabalho se encontram no apêndice I.

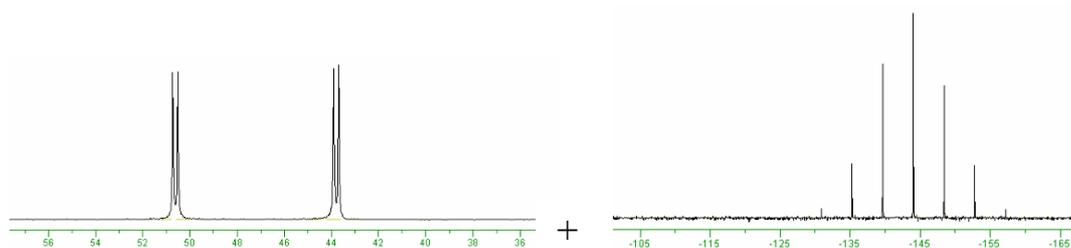


Figura 4.4.1: Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ em CH_2Cl_2 (D_2O).

Como esperado, os dubletos observados nos espectros dos complexos $[\text{Ru}(\text{NS})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$ foram deslocados para regiões de maior frequência em relação aos respectivos precursores, pois os ligantes NS usados desblindam os átomos de fósforo mais eficientemente que os cloretos presentes nos complexos precursores (Tabelas 4.4.1). Estes dubletos aparecem em regiões mais desprotegidas que as bifosfinas livres, mostrando que a coordenação ao rutênio leva à desproteção dos átomos de fósforos.

Tabela 4.4.1: Valores de δ e J (RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$) dos complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{NS})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$.

Complexo	δ $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (ppm)	$^2J_{PP}$ (Hz)
<i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppf})]^{283}$	41,8 e 36,2	36,0
<i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppp})]$	37,7 e 29,8	42,1
<i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppe})]$	68,0 e 61,0	54,0
$[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$	50,1 e 43,5	34,8
$[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppp})]\text{PF}_6$	38,6 e 31,6	46,9
$[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$	71,8 e 69,8	20,2
$[\text{Ru}(\text{prm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$	50,4 e 45,3	46,9
$[\text{Ru}(\text{prm})(\text{bipy})(\text{dppp})]\text{PF}_6$	39,0 e 31,8	47,7
$[\text{Ru}(\text{prm})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$	72,4 e 70,3	20,2
$[\text{Ru}(\text{dmpm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$	48,9 e 45,3	31,6
$[\text{Ru}(\text{dmpm})(\text{bipy})(\text{dppp})]\text{PF}_6$	37,7 e 31,4	48,6
$[\text{Ru}(\text{dmpm})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$	73,1 e 68,2	21,0

Assim como o complexo $[\text{Ru}(\text{pyS})_2(\text{dppp})]^{291}$, com um singlete em 36,5 ppm e o $[\text{Ru}(\text{pyS})_2(\text{dppe})]^{292}$ em 74 ppm, os complexos $[\text{Ru}(\text{NS})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$, onde PP = dppp e dppe também apresentam sinais (dubletos) em regiões próximas a estes. Para aqueles complexos contendo as bifosfinas dppp e dppf os valores de deslocamentos químicos estão de acordo com os de pKa das bifosfinas (Tabela 4.4.2), não somente nos complexos precursores, mas também nos complexos aqui sintetizados. Assim, os complexos contendo a bifosfina dppp, que é mais básica que a dppf apresentam dubletos em regiões de menor frequência ou campo mais alto que os dubletos dos complexos contendo a dppp.

Tabela 4.4.2: Valores de pKa e δ $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (ppm) dos ligantes bifosfínicos livres.

Ligante	pKa	δ $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (ppm)
dppf	< dppm ²⁹³	-16,5
dppm	3,81 ¹³⁴	-22,0
dppe	3,86 ¹³⁴	-11,7
dppp	4,50 ¹³⁴	-17,7
dppb	4,72 ²⁹⁴	-16,2

Os elevados valores de deslocamentos químicos para os complexos contendo a bifosfina dppe podem ser explicados em termos de “ring contribution”²⁹⁵, que é definido como sendo o fator responsável pelos inesperados altos valores de deslocamento observados nos complexos com este ligante. Assim, os deslocamentos químicos dos compostos contendo dppe são devidos à formação de anel de cinco membros, que leva a um alto grau de desblindagem dos átomos de fósforo²⁹⁶.

Para os complexos listados na Tabela 4.4.1, os dubletos presentes nas regiões de maior proteção devem ser aqueles em posição *trans* aos átomos de nitrogênio dos ligantes NS. Isto foi observado antes em complexos semelhantes em estrutura, nas quais os átomos de nitrogênio da bipyridina estão *trans* posicionados a átomos de fósforo que apresentam dubletos em regiões de maior frequência^{286,297}. O mesmo é válido para os compostos de fórmula [Ru(pic)(bipy)(PP)]PF₆ e [RuCl(bCN)(NN)(PP)]PF₆. De fato os dubletos com menor deslocamento químico parecem ser aqueles correspondentes aos átomos de fósforo em posições *trans* aos de nitrogênio dos mercapto-ligantes, do picolinato e aos átomos de cloro nos complexos contendo a benzonitrila (Figura 4.4.2). Isto se evidencia pela observação de que a diferença das frequências dos dubletos de menor frequência dos complexos [Ru(NS)(bipy)(PP)]PF₆, onde NS = pys, prm e dmpm e PP = dppp e dppe, e seus precursores é próxima do dobro das observadas para os dubletos de maior frequência. Por exemplo, no complexo [Ru(pyS)(bipy)(dppe)]PF₆, os dubletos de maior frequência se encontram em 71,8 e 69,8ppm, enquanto que no complexo *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppe)] os dubletos correspondentes se encontram em 68,0 e 61,0 ppm, a diferença de deslocamento dos dubletos de maior frequência dos dois compostos é de ~4 ppm e a dos de menor frequência é de ~9. Isto mostra que, nestes compostos, os átomos de fósforo que geram os dubletos de menor frequência sofrem maior influência da coordenação dos ligantes NS que aqueles em posição *trans* aos átomos de nitrogênio da bipy, o que já era esperado, pois um dos átomos de fósforo

continua *trans* posicionado ao nitrogênio da bipy mesmo após a coordenação dos ligantes NS, enquanto que o outro não.

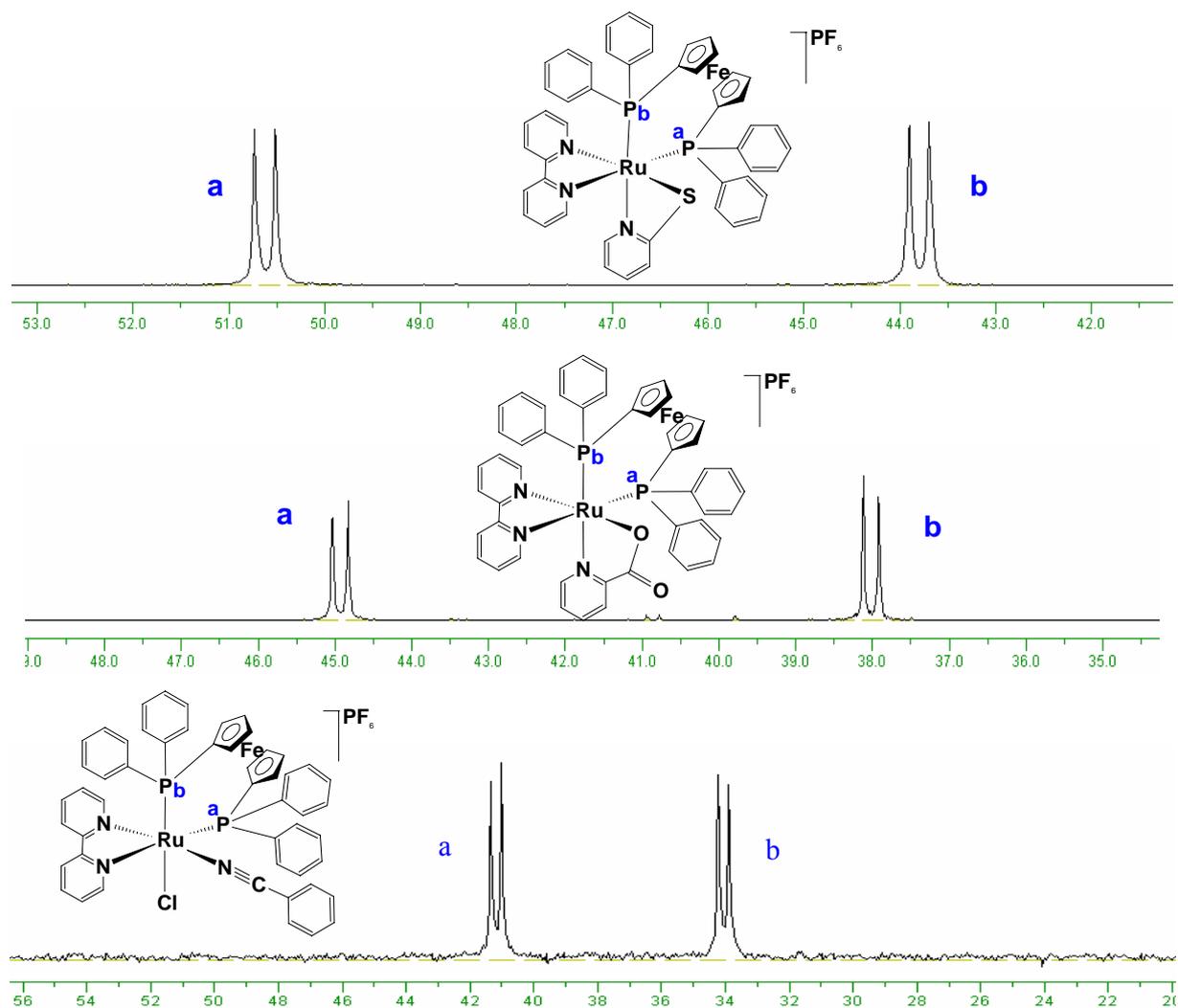


Figura 4.4.2: Espectros de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos complexos $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ em CH_2Cl_2 (D_2O).

Os menores valores das variações dos deslocamentos dos complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$ (Tabela 4.4.3) em relação aos precursores podem ser justificados pela influência que o grupo $-\text{COO}^-$ tem sobre o nitrogênio do anel do ligante (*trans*-posicionado ao fósforo), fazendo com que os sinais localizados nas regiões mais protegidos nos complexos precursores não se desloquem para regiões de alta frequência como nos complexos

[Ru(NS)(bipy)(PP)]PF₆. A presença do ligante dppm no complexo [Ru(pic)(bipy)(dppm)]PF₆ (Tabela 4.4.3), que apresenta anel de quatro ligações entre a bifosfina e o centro metálico, e deve apresentar pequeno “bite angle”, leva à maior proteção dos átomos de fósforo e conseqüentemente ao deslocamento dos dubletos para regiões de menor freqüência, a despeito do seu valor de pKa. Se por um lado este resultado diverge do valor esperado, considerando-se os valores de pKa, por outro está em concordância com os valores de deslocamento químico dos ligantes livres (Tabela 4.4.2), onde a dppm e a dppe apresentam os valores extremos de deslocamento, assim como nos complexos com os ligantes dppp, dppe e dppf, que nesta ordem apresentam valores crescentes de deslocamentos químicos nos ligantes livres e nos complexos com os mercapto-ligantes.

Tabela 4.4.3: Valores de δ e J (RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$) dos complexos do tipo [Ru(pic)(bipy)(PP)]PF₆.

Complexo	δ $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (ppm)	$^2J_{PP}$ (Hz)
<i>cis</i>-[RuCl₂(bipy)(dppm)]	18,5 e 11,2	64,3
[Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF ₆	44,5 e 37,8	32,9
[Ru(pic)(bipy)(dppp)]PF ₆	35,1 e 30,8	46,9
[Ru(pic)(bipy)(dppe)]PF ₆	67,6 e 65,1	19,0
[Ru(pic)(bipy)(dppm)]PF ₆	14,9 e 11,9	60,3

A Tabela 4.4.4 mostra os valores de deslocamento químico dos complexos com fórmula [RuCl(bCN)(NN)(PP)]PF₆. Neste caso os dubletos de menor freqüência podem ser atribuídos aos átomos de fósforo *trans* posicionados aos ligantes cloreto, do mesmo modo que nos complexos precursores. Além disso, a cinética acompanhada por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ da reação do complexo *cis*-[RuCl₂(phen)(dppb)] com bCN mostrou que o dubleto localizado em menor freqüência no complexo precursor (31,3 ppm) se desloca

para região de maior frequência após a adição de bCN, devido à formação do intermediário de reação (que apresenta dubletos em 40,4 e 37,6 ppm). Isto é um indício de que o intermediário apresenta ambos os átomos de fósforo *trans* posicionados a átomos de nitrogênio (um do nitrogênio do grupo ciano e o outro da bipyridina ou derivados). O mesmo pode ser observado na cinética acompanhada por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ da reação do *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppf)] com benzonitrila (Figura 4.4.3). O par de dubletos no espectro inferior (complexo precursor) e os pares presentes nos espectros após 10 minutos e 1 hora correspondem à espécie intermediária e ao produto final, respectivamente. O espectro, após 12 h de reação, mostra somente os dubletos correspondentes ao produto final.

Tabela 4.4.4: Valores de δ e J (RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$) dos complexos do tipo [RuCl(bCN)(NN)(PP)]PF₆.

Complexo	δ $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (ppm)	$^2J_{PP}$ (Hz)
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (bipy)(dppb)] ²⁸⁶	43,1 e 31,5	32,6
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (Mebipy)(dppb)] ²⁸⁶	44,0 e 30,8	32,5
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (phen)(dppb)] ²⁸⁶	45,1 e 29,6	33,7
[RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF ₆	41,1 e 34,0	27,1
[RuCl(bCN)(bipy)(dppb)]PF ₆	39,9 e 31,0	29,9
[RuCl(bCN)(Mebipy)(dppb)]PF ₆	40,9 e 30,7	29,9
[RuCl(bCN)(phen)(dppb)]PF ₆	40,8 e 31,4	29,9
[RuCl(bCN)(bipy)(dppe)]PF ₆	66,2 e 58,4	17,8

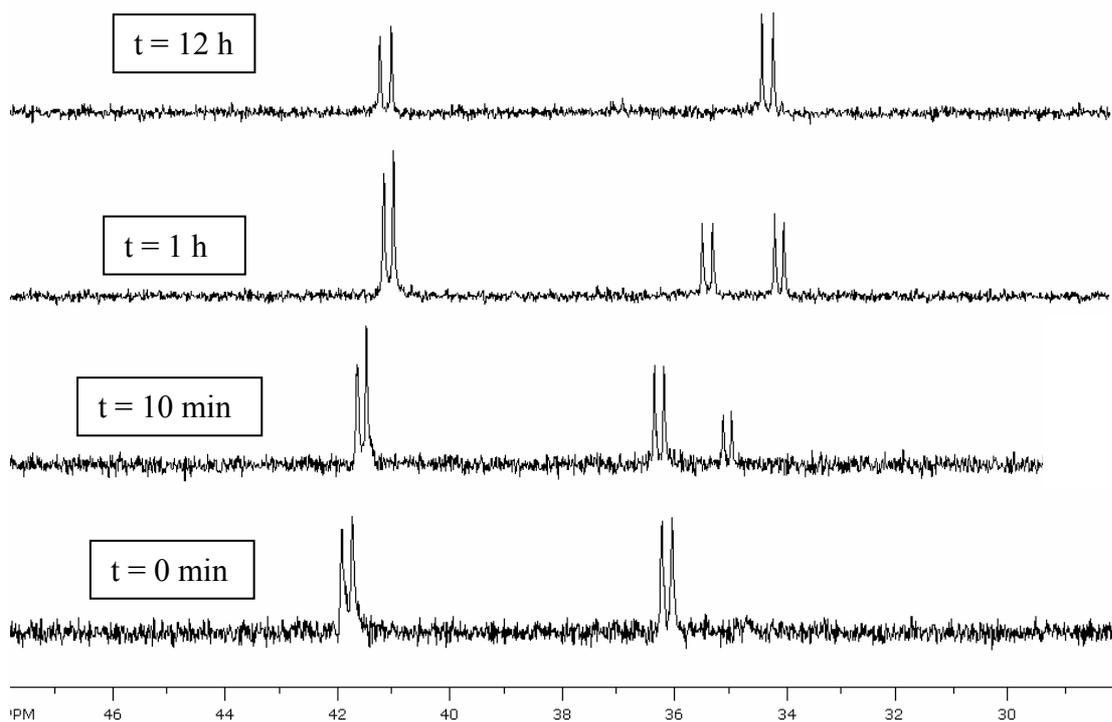


Figura 4.4.3: Espectros da cinética da reação do *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppf)] ($6,685 \times 10^{-3}$ mol/L) com benzonitrila (0,1338 mol/L) em CH₂Cl₂ (D₂O).

Os espectros de RMN de ¹H dos complexos [Ru(NS)(bipy)(dppf)]PF₆, [Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF₆ e [RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF₆ apresentam 8 sinais entre 3,50 e 6,03 ppm, correspondentes a 1 átomo de hidrogênio cada, somando 8 átomos no total, referentes aos hidrogênios dos anéis do grupo ferrocenil deslocados para campo mais baixo em relação ao complexo *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppf)]³⁰⁰. A Figura 4.4.4 representa o espectro de RMN de ¹H do complexo [Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF₆, onde se pode ver as regiões nas quais se localizam os prótons dos ligantes bipy, dppf e pyS.

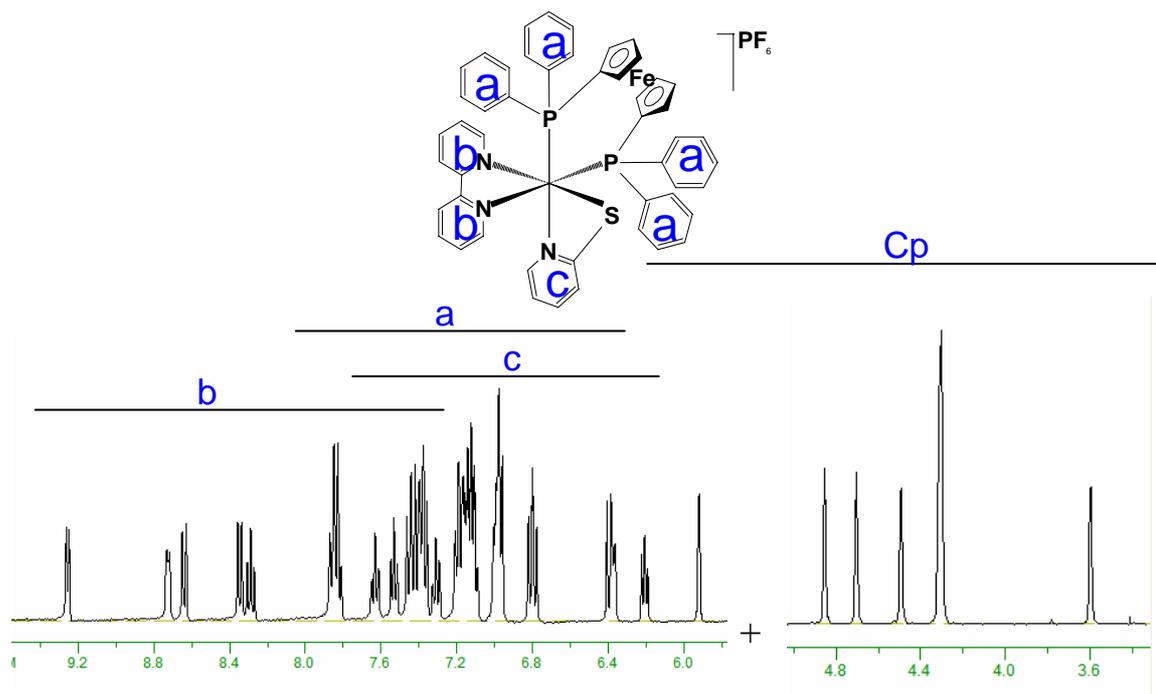


Figura 4.4.4: Espectro de ^1H RMN do composto $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ em $(\text{CD}_3)\text{CO}$.

Nos complexos contendo as bifosfinas dppp, dppe e no $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppm})]\text{PF}_6$, em regiões de campo baixo, podem ser observados multipletos correspondentes aos prótons do fragmento $-\text{CH}_2-$ das bifosfinas. Na região mais desprotegida, de 9,50 a 7,30 ppm, observa-se alguns dubletos e tripletos, os quais foram, na sua maioria, atribuídos aos átomos de hidrogênio dos anéis da bipy, Mebipy e phen. Os outros sinais apareceram sobrepostos com os sinais dos 20 prótons dos grupos fenil das bifosfinas. Os complexos sintetizados não apresentam operações de simetria que resultem em interconversão dos átomos de nitrogênio da bipy, phen e Mebipy, o que expressa a não equivalência dos átomos de nitrogênio e conseqüentemente dos de hidrogênio, e leva ao aparecimento de 8 sinais distintos nos espectros de RMN de ^1H para os complexos contendo os ligantes bipy e phen e 12 para a Mebipy. Os singletos correspondentes aos 6 prótons dos grupos $-\text{CH}_3-$ da Mebipy e dmpm puderam facilmente ser atribuídos, pois estes se localizaram na região de 2,20 a 0,80 ppm para os hidrogênios $-\text{CH}_3-$ do ligante dmpm e 2,56 e 2,42 ppm

para os da Mebipy do complexo $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{Mebipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$. Os sinais correspondentes aos prótons da benzonitrila aparecem como 3 tripletos desdobrados, dois deles referentes a 2 prótons cada, localizados nas regiões de 6,30 a 7,10 ppm e 7,00 a 7,55 ppm, e o outro, o mais desprotegido, corresponde a 1 próton da posição *para* aparece na região de 7,41 a 7,75 ppm. Alguns dos sinais da benzonitrila também aparecem sobrepostos com os sinais dos grupos fenila das bifosfinas que se encontram entre 6,50 a 8,00 ppm. Todos os espectros de RMN de ^1H dos compostos sintetizados neste trabalho e suas atribuições se encontram no apêndice II.

4.5 – Eletroquímica

Uma classificação diferente da feita na discussão de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ se faz necessária. Em vez de se agrupar os complexos pelos ligantes NS, a Tabela 4.5.1 os mostra agrupados pelas bifosfinas, de modo que com essa disposição a análise dos resultados segue um caminho mais coerente com relação aos valores de basicidade dos ligantes NS. Essa classificação parece razoável, pois nos espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ os sinais observados estão centrados nos átomos de fósforo especificamente, mas nos voltamogramas os processos de redução/oxidação estão relacionados à molécula como um todo, sendo que o mecanismo de transferência de elétrons das espécies em solução (ou eventualmente adsorvidas) para o eletrodo, ou o contrário, envolve vários passos, desde o rearranjo da atmosfera iônica (10^{-8} s) e reorientação das espécies presentes, ao processo de transferência de elétron propriamente dito (10^{-16} s)^{298,299}. No entanto, a carga dos compostos está mais centrada no metal.

Os voltamogramas dos complexos $[\text{Ru}(\text{NS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ (Figura 4.5.1) apresentam um processo em menor potencial: $E_{\text{pa}} = 810$ mV para o complexo $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ (A) e $E_{\text{pa}} = 857$ mV para os complexos $[\text{Ru}(\text{prm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ (B) e $[\text{Ru}(\text{dmpm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ (C) (Tabela 4.5.1),

referentes ao par FeII/FeIII e outro em maior potencial, em $E_{pa} = 1122, 1275$ e 1222 mV, referentes ao processo RuII/RuIII, para os compostos contendo os ligantes pyS, prm e dmpm, respectivamente. O complexo [Ru(prm)(bipy)(dppf)]PF₆ apresenta um processo de oxidação irreversível em $E_{pa} = 1275$ mV referente à oxidação RuII/RuIII, assim como o complexo [Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF₆ apresenta o mesmo processo em $E_{pa} = 1550$ mV (Tabela 4.5.3).

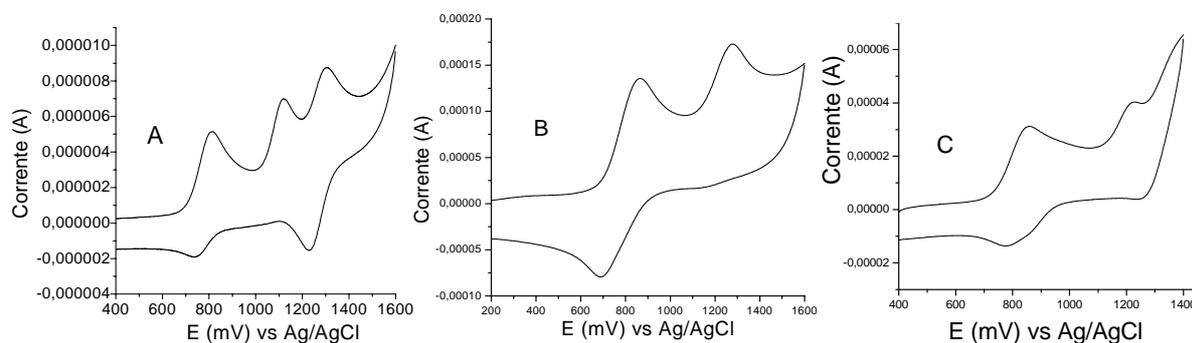


Figura 4.5.1: Voltamogramas cíclicos dos complexos [Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF₆ (A), [Ru(prm)(bipy)(dppf)]PF₆ (B) e [Ru(dmpm)(bipy)(dppf)]PF₆ (C) em solução 0,1 mol/L PTBA em CH₂Cl₂ a 100 mV/s.

Observa-se que os processos referentes ao rutênio e ferro trocam de posição em relação ao complexo precursor. No *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppf)] os processos reversíveis em $E_{pa} = 685$ e 1032 mV são referentes aos pares redox RuII/RuIII e FeII/FeIII, respectivamente³⁰⁰, e nos complexos contendo o ligante dppf os processos em menor potencial são referentes ao par FeII/FeIII. Isto acontece devido à maior estabilidade que a coordenação dos ligantes NS, pic e bCN conferem ao composto. Considerando que os ligantes NS, pic e bCN se ligam diretamente no Ru(II) é mais coerente supor que o processo irreversível observado seja referente ao par RuII/RuIII pelo fato de o rutênio ser mais sensível à variação dos ligantes que o ferro. Além disso, os complexos [Ru(dmpm)(bipy)(dppb)]PF₆ e [Ru(dmpm)(Mebipy)(dppb)]PF₆ apresentam $E_{1/2} = 920$ e 880 mV vs Ag/AgCl¹⁹³ respectivamente, então espera-se que o complexo [Ru(dmpm)(bipy)(dppf)]PF₆ apresente o processo RuII/RuIII em

maior potencial, pois a bifosfina dppf é mais ácida que a dppb e se observa que o processo de menor potencial ocorre em 857 mV. Na Figura 4.5.1 A e B, os processos observados em 1304 e 1406 mV nos voltamogramas dos compostos $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\text{dmpm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, respectivamente, foram atribuídos à oxidação FeIII/FeIV. No voltamograma de pulso diferencial do complexo precursor *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppf})]$ há um processo em 1360 mV de pequena intensidade que pode ser relativo a este mesmo processo (FeIII/FeIV). A atribuição dos processos $E_{\text{pa}} = 810$ mV para o complexo $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $E_{\text{pa}} = 857$ mV para os complexos $[\text{Ru}(\text{prm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\text{dmpm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, e 822 e 938 mV para os compostos $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, respectivamente, é inesperada, pois os potenciais diminuem em relação ao complexo precursor (1032 mV). No entanto, estes potenciais apresentam valores similares entre si, à exceção do $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$. Isto é coerente, pois o processo FeII/FeIII não deve ser capaz de “distinguir” eficientemente os ligantes NS e pic, apesar de sofrer a influência da coordenação destes significativamente. Além disso, testes analíticos mostram que o processo localizado em menor potencial é referente ao par FeII/FeIII no composto $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, conforme será visto a seguir e isso deve ser válido para os outros compostos contendo o ligante dppf. Por outro lado, a atribuição dos processos do par RuII/RuIII nos compostos $[\text{Ru}(\text{NS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, onde NS = pyS, dmpm e prm (Figura 4.5.2), respectivamente, segue a mesma tendência que nos compostos com as bifosfinas dppp e dppe. Nos voltamogramas dos compostos $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ observa-se somente dois processos (Figura 4.5.3). Todos os voltamogramas dos compostos sintetizados neste trabalho se encontram no apêndice III.

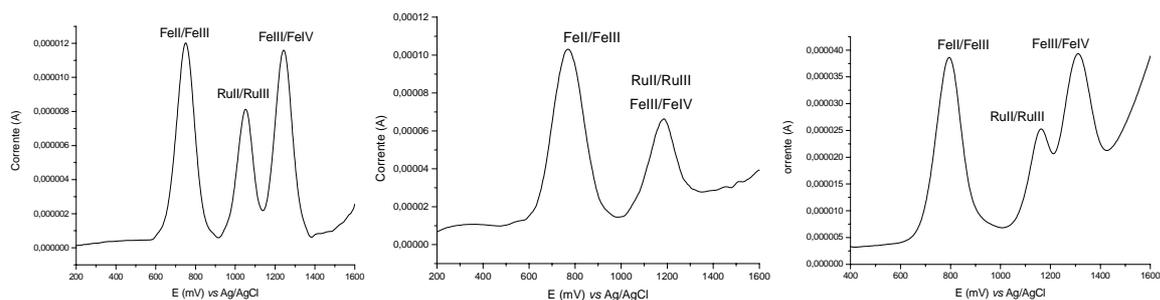


Figura 4.5.2: Voltamogramas de pulso diferencial dos complexos $[\text{Ru}(\text{NS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, onde NS = pyS(esquerda), prm (centro) ou dmpm (direita) em solução 0,1 mol/L PTBA em CH_2Cl_2 a 20 mV/s.

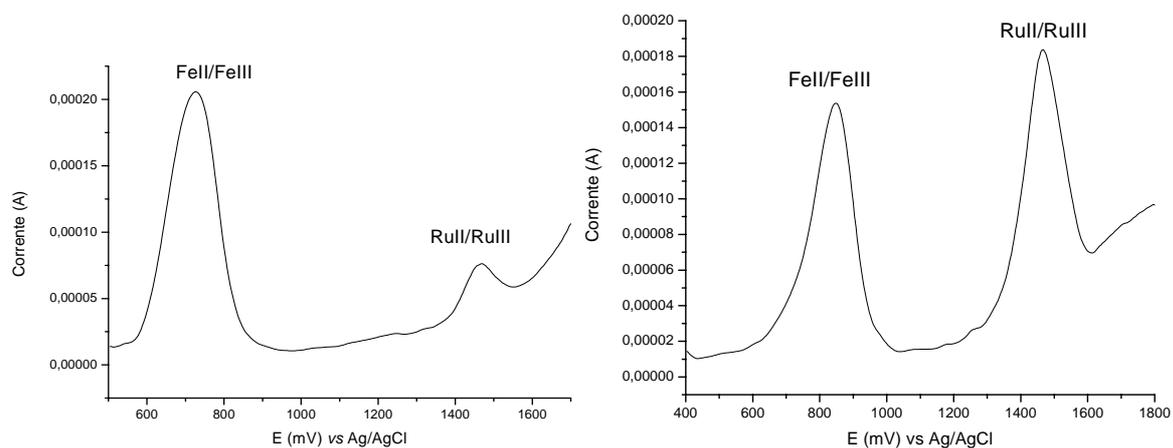


Figura 4.5.3: Voltamogramas de pulso diferencial dos complexos $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ (esquerda) e $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ (direita) em solução 0,1 mol/L PTBA em CH_2Cl_2 a 20 mV/s.

Tabela 4.5.1: Valores de E_{pa} , $E_{1/2}$ e I_{pa}/I_{pc} dos complexos do tipo $[Ru(NS)(bipy)(PP)]PF_6$.

Complexo	E_{pa} (mV) (RuII/RuIII)	$E_{1/2}$ (mV)	$ I_{pa}/I_{pc} $
<i>cis</i>-[RuCl₂(bipy)(dppf)]	685/1032*	621/970*	1,35/0,99*
[Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF ₆	810*/1122	774*/-----	5,00*/-----
[Ru(dmpm)(bipy)(dppf)]PF ₆	857*/1222	813*/-----	1,36*/-----
[Ru(prm)(bipy)(dppf)]PF ₆	857*/1275	768*/-----	1,45*/-----
<i>cis</i>-[RuCl₂(bipy)(dppp)]	690	648	0,92
[Ru(pyS)(bipy)(dppp)]PF ₆	921	852	1,02
[Ru(dmpm)(bipy)(dppp)]PF ₆	950	911	1,01
[Ru(prm)(bipy)(dppp)]PF ₆	1113	1008	0,99
<i>cis</i>-[RuCl₂(bipy)(dppe)]	726	661	0,98
[Ru(pyS)(bipy)(dppe)]PF ₆	918	828	1,25
[Ru(dmpm)(bipy)(dppe)]PF ₆	981	908	1,31
[Ru(prm)(bipy)(dppe)]PF ₆	1068	993	1,53

* Potenciais referentes ao par FeII/FeIII.

Para comprovar esta sugestão fez-se a eletrólise do composto $[Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF_6$ no potencial de 900 mV (potencial no qual apenas o FeII seria oxidado) em presença de NH_4SCN e observou-se o aparecimento de uma coloração vermelha intensa em torno do eletrodo de trabalho, característica da formação do íon complexo $[Fe(SCN)_6]^{3-}$. No entanto, a eletrólise desse composto gera um produto de coloração vermelha, o que torna difícil a visualização da mudança de coloração. Na procura de um resultado conclusivo para a atribuição dos pares redox FeII/III e RuII/RuIII fez-se o estudo cinético realizado por voltametria de pulso diferencial da reação do *cis*- $[RuCl_2(bipy)(dppf)]$ ($1,0 \times 10^{-3}$ mol/L) com a benzonitrila ($2,0 \times 10^{-2}$ mol/L) em solução de PTBA 0,1 mol/L em CH_2Cl_2 (Figura 4.5.4). Os voltamogramas mostram que os processos em 685 mV do complexo *cis*- $[RuCl_2(bipy)(dppf)]$, relativo à oxidação do RuII/RuIII, diminui de intensidade gradativamente, ao passo que novos processos surgem referentes às espécies

$[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]^+$, onde o nitrogênio do grupo ciano se encontra primeiramente em posição *trans* ao átomo de fósforo (intermediário de reação), e depois *trans* ao de nitrogênio da bipy (Figura 4.5.4), como já relatado por nós²⁸⁸ com a espécie $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{phen})(\text{dppf})]^+$. Ao contrário do que se esperava, observa-se um processo em aproximadamente 800 mV, que atribuímos à oxidação RuII/RuIII no complexo intermediário e que a diferença de potencial do par RuII/RuIII no composto final é grande em relação ao complexo precursor. É importante notar que os potenciais dos complexos com o ligante dppf aparentemente apresentam valores maiores que o esperado para a oxidação RuII/RuIII, onde não caberia uma explicação plausível baseada somente nos valores de pKa. Isto porque os potenciais apresentados não se referem à oxidação das espécies $[\text{Ru}(\text{L})(\text{bipy})(\text{dppf})]^+$ ou $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]^+$ e sim aos complexos formados após a oxidação do FeII a FeIII, formando íons complexos com FeIII. Então, o valor de E_{pa} “conjugado” do par RuII/RuIII não pode ser fielmente comparado com os demais complexos, já que esse se deve a outra espécie.

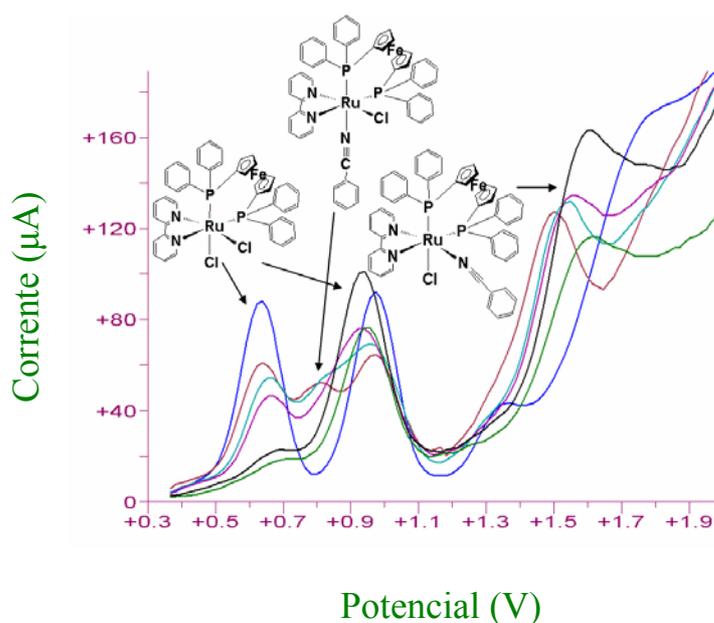


Figura 4.5.4: Estudo cinético realizado em eletrólito PTBA 0,1 mol/L em CH_2Cl_2 da reação do *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppf})]$ ($1,0 \times 10^{-3}$ mol/L) e bCN (20×10^{-3} mol/L). A 2^a, 3^a e 4^a medidas foram realizadas de 3 em 3 minutos e as duas últimas após 2 e 3 horas.

Para comprovar as atribuições anteriores fez-se uma eletrólise do complexo $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ em uma solução de PTBA 0,1 mol/L em dimetil formamida num potencial de 1000 mV (potencial no qual se oxida somente o FeII) e reagiu-se o produto dessa eletrólise com NH_4SCN , o que gerou uma solução vermelha, característica da formação de $[\text{Fe}(\text{SCN})_6]^{3-}$ (Figura 4.5.5). Também se reagiu o produto da eletrólise com NaOH, e observou-se a formação de um precipitado de coloração marron ($\text{Fe}(\text{OH})_3$), que após adição de HCl diluído forma o FeCl_3 e adição de $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ torna-se azul devido à formação do composto $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (azul da Prússia), que apresenta coloração característica (Figura 4.5.5). Este experimento confirma o resultado obtido no estudo da cinética, onde foi sugerido que o primeiro processo de oxidação do complexo $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ se refere à oxidação do FeII e o segundo à do RuII.

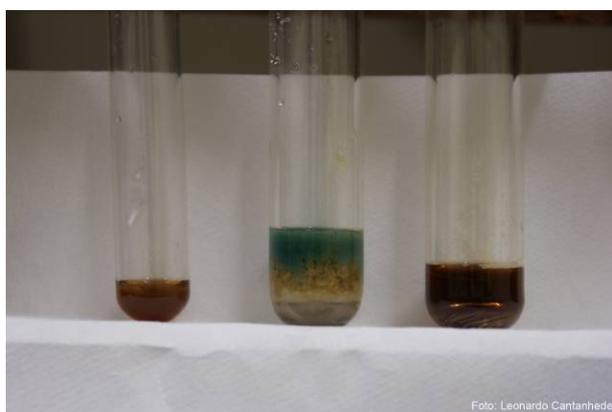


Figura 4.5.5: Produtos da eletrólise do composto $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ (esquerda); da reação deste produto com $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ após adição de NaOH e HCl (centro) e da reação com NH_4SCN (direita).

Nos voltamogramas dos complexos contendo o ligante dppf os valores de $|I_{\text{pa}}/I_{\text{pc}}|$, relativos ao processo FeII/FeIII são significativamente maiores que 1 quando se faz a varredura até valores de potencial superiores aos processos em maiores potenciais observados. Em regiões que compreendem somente o primeiro processo os valores de $|I_{\text{pa}}/I_{\text{pc}}|$ se aproximam bastante de 1 (Figura

4.5.6). A oxidação do rutênio II ou FeIII afeta a estrutura do composto de modo a alterar a reversibilidade do par FeII/FeIII. Nos voltamogramas realizados até potenciais intermediários aos pares FeII/FeIII e RuII/ RuIII (~1000 mV), os valores $|I_{pa}/I_{pc}|$ se aproximam de 1 (Figura 4.5.6).

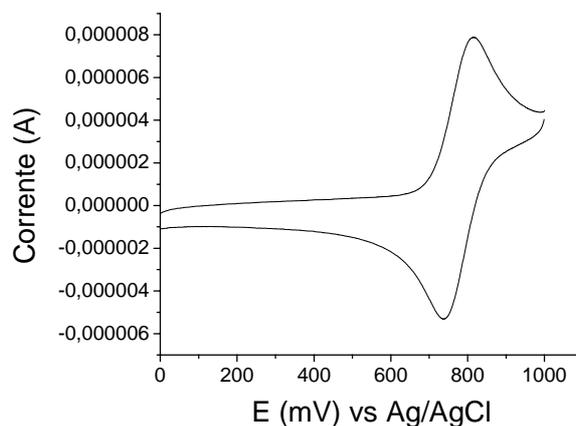


Figura 4.5.6: Voltamograma cíclico do complexo $[Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF_6$ em PTBA 0,1 mol/L em CH_2Cl_2 ($v = 100$ mV/s).

Na Tabela 4.5.1 observa-se que para a série de complexos de fórmula $[Ru(NS)(bipy)(PP)]PF_6$, onde PP = dppp e dppe os valores de E_{pa} diminuem de acordo com a basicidade do ligante NS presente no complexo. Alto valor de pKa implica maior caráter básico, fazendo aumentar a densidade eletrônica sobre o centro metálico, facilitando assim a oxidação do metal. Observe que os ligantes prmH, dmpmH e pysH, nesta ordem, apresentam ordem crescente de basicidade (Tabela 4.5.2), e que os valores de E_{pa} (Tabela 4.5.1) seguem a mesma ordem e que os potenciais dos complexos com o ligante pic apresentam maiores potenciais que os complexos similares contendo os ligantes NS.

Tabela 4.5.2: Valores de pKa dos ligantes N-heterocíclicos utilizados.

Ligante	pKa
pySH	9,97 ³⁰¹
prmH	7,14 ³⁰²
dmpmH	8,10 ³⁰³
picH	5,52 ³⁰⁴
bipy	4,44 ¹⁹⁵
phen	4,75 ¹⁹⁵
Mebipy	4,92 ¹⁹⁵

O complexo $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppp})]\text{PF}_6$ ($E_{\text{pa}} = 1206 \text{ mV}$) (Tabela 4.5.3), por sua vez apresenta E_{pa} menor que o seu similar com dppe ($E_{\text{pa}} = 1321 \text{ mV}$), que é menos básica (Tabela 4.4.2). Todos os complexos aqui sintetizados com o ligante “pic” apresentam E_{pa} maior que o do complexo $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})_2]\text{ClO}_4$ ($E_{\text{pa}} = 750 \text{ mV vs SCE}$)^{305,306} mostrando que as bifosfinas apresentam maior capacidade π -receptora que a bipy, estabilizando mais o centro metálico.

Tabela 4.5.3: Valores de E_{pa} , $E_{1/2}$ e $I_{\text{pa}}/I_{\text{pc}}$ dos complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$.

Complexo	E_{pa} (mV) (RuII/RuIII)	$E_{1/2}$ (mV)	$ I_{\text{pa}} / I_{\text{pc}} $
<i>cis</i>-[RuCl₂(bipy)(dppm)]	680	600	1,06
[Ru(pic)(bipy)(dppp)]PF ₆	1206	1151	0,92
[Ru(pic)(bipy)(dppm)]PF ₆	1277	1235	0,99
[Ru(pic)(bipy)(dppe)]PF ₆	1321	1246	1,01
[Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF ₆	822*/1550	720*/ ---	0,89*/ ---

* Potenciais referentes ao par FeII/FeIII.

Dentre os compostos sintetizados neste trabalho, os valores de E_{pa} são maiores nos complexos contendo o ligante pic (Tabela 4.5.3) que naqueles com os ligantes NS (Tabela 4.5.1) e menores que aqueles contendo o ligante benzonitrila (Tabela 4.5.4). O ligante pic tem menor capacidade π -receptor que a bipy, as bifosfinas e a benzonitrila, estabilizando melhor RuIII que RuII; conforme pode ser observado pelos valores decrescentes dos potenciais de oxidação do par RuII/RuIII nos complexos da série: $[\text{Ru}(\text{bipy})_3]^{2+}$, 1,30 V³⁰⁷; $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{pic})]^+$, 0,75 V³⁰⁵; $[\text{Ru}(\text{bipy})(\text{pic})_2]$, 0,44 V³⁰⁸ e $[\text{Ru}(\text{pic})_3]$, -0,09 V³⁰⁸ (potenciais medidos em relação ao eletrodo de calomelano saturado). Isto explica, pelo menos parcialmente (já que os valores de E_{pa} são bastante elevados), os maiores valores de E_{pa} dos complexos contendo a benzonitrila em relação aos outros.

Os complexos que apresentam benzonitrila seguem a mesma tendência de potenciais que seus precursores, ou seja, os complexos $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{Mebipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ e $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{phen})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, nesta ordem, apresentam potenciais crescentes (Tabela 4.5.4) e as frequências de vibração da ligação $-\text{CN}$ apresentam-se em ordem decrescente e o composto $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$ tem um valor de $E_{1/2}$ muito similar ao do $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{Mebipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$.

Tabela 4.5.4: Valores de E_{pa} , $E_{1/2}$ e $I_{\text{pa}}/I_{\text{pc}}$ dos complexos do tipo $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$.

Complexo	E_{pa} (mV) (RuII/RuIII)	$E_{1/2}$ (mV)	$ I_{\text{pa}}/I_{\text{pc}} $
<i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppb})]$	687	596	1,04
<i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{Mebipy})(\text{dppb})]$	571	517	0,94
<i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{phen})(\text{dppb})]$	-----	0,66	-----
$[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$	1383	1306	1,73
$[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$	938*/1621	866*/-----	1,30*/-----
$[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{Mebipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$	1383	1294	1,31
$[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$	1436	1351	1,20
$[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{phen})(\text{dppb})]\text{PF}_6$	1448	1355	0,90

* Potenciais referentes ao par FeII/FeIII .

4.6 – Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em pastilhas de KBr e as atribuições baseadas em comparações com os espectros dos ligantes, complexos precursores e dados da literatura. À exceção de alguns modos vibracionais como: $-\text{C}=\text{O}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$ e PF_6 , a confiabilidade das atribuições são relativas, pois muitos modos vibracionais não são puros, mas mistura de vibrações. Os anéis aromáticos apresentam vários estiramentos, muitos dos

quais aparecem sobrepostos. Contudo, os espectros podem ser separados em regiões: 3100 – 2800 cm^{-1} , caracterizada por bandas largas de fraca e média intensidades atribuídas aos estiramentos C–H dos grupos fenila³⁰⁹ e da bipy e derivados³¹⁰; 1610 – 1400 cm^{-1} , atribuída, em comparação à molécula de benzeno³¹¹, aos estiramentos C–C nos anéis; 1400 – 990 cm^{-1} , região dominada por deformações angulares da ligação C–H no plano; 990 – 600 cm^{-1} , também dominada por deformações angulares fora do plano dos estiramentos C–H dos anéis aromáticos e da bipy e derivados³¹¹ e C–C, em menores frequências³¹².

Os espectros dos complexos apresentam as bandas esperadas, correspondentes ao contra-íon PF_6^- , C=S, COO^- , C=N, P- ϕ ... que indicam a formação dos complexos desejados. Bandas de alta intensidade em torno de 840 e 557 cm^{-1} revelam a presença do contra-íon PF_6^- . É conhecido que os ligantes piridinotíois, quando em estado sólido, apresentam-se preferencialmente na forma tiona^{313,314} e apresentam bandas atribuídas às quatro bandas características de tioamida³¹⁵, entre 1400 e 1100 cm^{-1} e outra em torno de 750 cm^{-1} ; entre 1650 e 1400 cm^{-1} relativas aos estiramentos do anel e entre 650 e 400 cm^{-1} atribuídas aos vários modos de deformação envolvendo ligações C–H e C–C, de acordo com a literatura^{315,316}. Nos ligantes NS bandas aparecem entre 1400 e 700 cm^{-1} , relativas às bandas na região da tioamida, entre 1700 e 1400 cm^{-1} atribuídas a estiramentos do anel; e entre 650 e 400 cm^{-1} relativas a modos de deformação envolvendo ligações C–H e C–C.

Os espectros dos complexos não apresentam bandas na região 3400 – 3100 cm^{-1} correspondentes a $\nu\text{N–H}$, indicando que nos complexos os ligantes pySH, prmH e dmpmH estão na forma desprotonada. As bandas relativas a $\nu\text{C–H}$ ocorrem em torno de 2900 nos ligantes NS livres, e nos complexos estas bandas aparecem deslocados para região de maior energia, em torno de 3050 cm^{-1} .

Nos ligantes pySH, prmH e dmpmH livres as frequências de estiramento das ligações C=S ocorrem em 1137, 1130 e 1187 cm^{-1} , respectivamente. A

intensidade dos sinais relativos ao estiramento C=S diminui nos complexos em relação ao mesmo estiramento nos ligantes livres, como consequência da diminuição do caráter de dupla ligação devido à coordenação destes ligantes ao centro metálico^{317,318}, conforme será visto no tópico 4.4, onde se mostra que ocorre o aumento dos comprimentos das ligações C=S nos ligantes “NS” coordenados. No entanto, as freqüências de estiramento dessa ligação nos complexos sintetizados não apresentam variações significativas, como pode ser visto no espectro do composto [Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF₆ sobreposto ao do ligante pySH livre (Figura 4.6.1). As Tabelas 4.6.1 e 4.6.2 representam as tentativas de atribuição das freqüências vibracionais dos complexos do tipo [Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF₆.

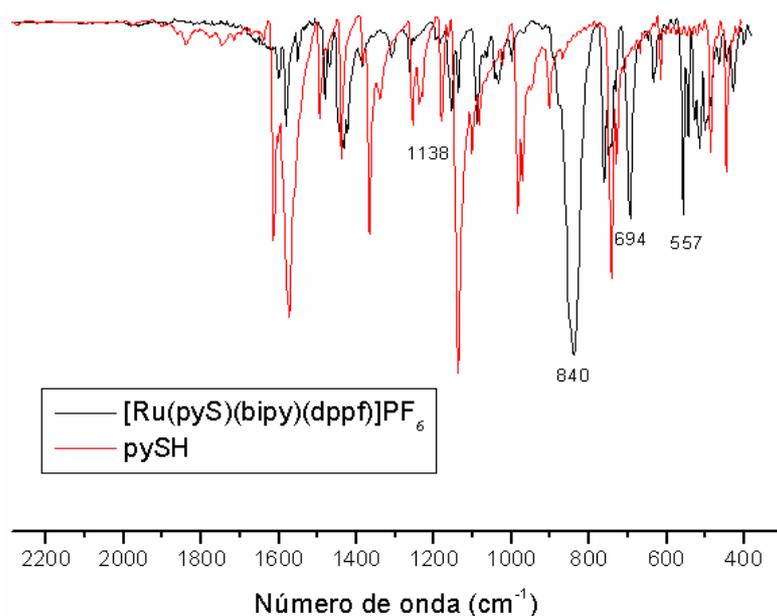


Figura 4.6.1: Espectros de infravermelho do complexo [Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF₆ e do ligante pySH livre em pastilha de KBr.

Tabela 4.6.1: Atribuição das principais vibrações dos complexos [Ru(NS)(bipy)(PP)]PF₆.

Atribuições	1	2	3	4	5
vCH (φ)	3055f	3055f	3055f	3059f	3068f
v _{as} CH (φ)	-----	2924f	2920f	2946f	2972f
v _s CH (φ)	-----	2850f	2850f	2856f	2874f
vC=N (NN)	1601f	1602f	1602f	1601f	1603m
vC-C (φ)	1581m	1562m	1581m	1581m	1581F
vC=C + vC=N	1552f	1543m	1525f	1552f	1527m
vC=C (φ) (fosf.)	1481m	1481m	1481f	1483f	1485f
vC=C (φ) (fosf.)	1469f	1469f	1469f	1468f	1468f
pyS	1444m	-----	-----	1444m	-----
vC=C + vC=N	1433m	1433f	1435F	1435F	1435F
δCH ₃	-----	-----	1340m	-----	-----
βC-H (φ)	1309f	1309f	1309f	1311f	1309f
v C=S	1263m	1253f	1269F	1261f	1269F
β C-H (φ)	1155m	1159m	1159m	1147f	1159f
C=S (pyS)	1138m	-----	-----	1136f	-----
q*	1089m	1091m	1091m	1092f	1093m
δ(CH) Cp plano	1036f	1041f	1039f	-----	-----
v anel	999f	1000f	999f	999f	999f
vPF ₆	841F	841F	841F	800m	844F
γCH(φ) (bipy)	761F	762m	765m	759F	765F
γCH(φ)	750F	750m	748m	749F	754m
γ anel	694F	698F	696F	696F	698F
vP-CH ₂	-----	-----	-----	660m	665m
Ligante N-S	634m	636f	636f	654sh	655f
PF ₆	557F	557F	557F	557F	557F
vFe-Cp	543m	545F	545m	-----	-----
vP-C(φ)	513m	518F	518m	516F	514F
y*	501m	499F	503f	505F	507F
y*	486sh	489sh	480f	490m	489f
t*	445f	445f	445f		
t*	428f	432f	430f	426f	426m

1: [Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF₆; 2: [Ru(prm)(bipy)(dppf)]PF₆; 3: [Ru(dmpm)(bipy)(dppf)]PF₆; 4: [Ru(pyS)(bipy)(dppp)]PF₆ em (CD₃)₂CO; 5: [Ru(prm)(bipy)(dppp)]PF₆. * Envolve movimentos dos átomos de carbono e hidrogênio, contém contribuições de estiramento P-C(φ), modos q, r e t, assim como deformação P-C(φ), modo y. F – muito forte; m – média; f – fraca; v - designa uma vibração de estiramento; δ - vibração de deformação; γ - vibração de deformação fora do plano; β - vibração de deformação no plano.

Tabela 4.6.2: Atribuição das principais vibrações dos complexos [Ru(NS)(bipy)(PP)]PF₆.

Atribuições	6	7	8	9
vCH (φ)	3045f	3051f	3053f	3055f
v _{as} CH (φ)	2916f	2926f	2920f	2922f
v _s CH (φ)	2874f	-----	-----	2854f
vC=N	1603m	1603m	1603f	1603f
vC-C (φ)	1581F	1579F	1558m	1579m
vC=C + vC=N	1527m	1547m	1539m	1529f
vC=C (φ) (fosf.)	1485f	1483f	1483f	1485f
vC=C (φ) (fosf.)	1468f	1467f	1469f	1467f
pyS	-----	1444F	-----	-----
vC=C + vC=N	1435F	1435F	1433m	1435F
δCH ₃	1340m	-----	-----	1340m
βC-H (φ)	1309f	1309f	1309f	1309f
vC=S	1269F	1259f	1252f	1269F
βC-H (φ)	1159f	1155m	1159f	1161f
C=S (pyS)	-----	1138m	-----	-----
q*	1093m	1101F	1101m	1101F
v anel	999f	999f	1001f	999f
vPF ₆	844F	842F	841F	841F
γCH(φ)	765F	766F	758m	765m
γCH(φ)	754m	748F	750m	750m
γ anel	698F	702F	702F	702F
vP-CH ₂	665m	680m	676m	676m
Ligante N-S	653f	655m	652f	653f
PF ₆	557F	557F	557F	557F
vP-C(φ)	514F	526F	526F	528F
y*	507F	499m	501m	501m
y*	480f	-----	488f	482f
t*	458f	445f	447f	-----
t*	426m	428f	426f	424f

6: [Ru(dmpm)(bipy)(dppp)]PF₆; 7: [Ru(pyS)(bipy)(dppe)]PF₆; 8: [Ru(prm)(bipy)(dppe)]PF₆; 9: [Ru(dmpm)(bipy)(dppe)]PF₆. * Envolvem movimentos dos átomos de carbono e hidrogênio, contém contribuições de estiramento P-C(φ), modos q, r e t, assim como deformação P-C(φ), modo y. * Envolvem movimentos dos átomos de carbono e hidrogênio, contém contribuições de estiramento P-C(φ), modos q, r e t, assim como deformação P-C(φ), modo y. F – muito forte; m – média; f – fraca; v - designa uma vibração de estiramento; δ - vibração de deformação; γ - vibração de deformação fora do plano; β - vibração de deformação no plano.

Nos complexos do tipo [Ru(pic)(bipy)(PP)]PF₆, onde PP = dppf, dppp, dppe e dppm, as bandas correspondentes ao estiramento v_{as}(COO) aparecem em 1655, 1662, 1656 e 1651 cm⁻¹ respectivamente (Tabela 4.6.3); e as referentes aos estiramentos v_s(COO) nos complexos [Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF₆,

$[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppp})]\text{PF}_6$, $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppm})]\text{PF}_6$ aparecem em 1334, 1335, 1335 e 1336 cm^{-1} , respectivamente, enquanto que no ligante picH livre estas bandas aparecem $\nu_{\text{as}}(\text{COO}) = 1654$ e $\nu_{\text{s}}(\text{COO}) = 1350$ cm^{-1} (Figura 4.6.2). A diferença entre as frequências vibracionais ν_{as} e ν_{s} do grupo $-\text{COO}^-$ nos complexos (315 – 326 cm^{-1}), que podem ser um indicativo do tipo de coordenação deste grupo ao metal³¹⁹, mostram que este grupo se coordenou ao metal de modo monodentado. À exceção das bandas correspondentes ao grupo $-\text{COO}^-$, que apresentam frequências em regiões características, os espectros destes complexos mostram-se relativamente similares aos dos complexos $[\text{Ru}(\text{NS})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$, visto que também contêm bifosfinas e a bipy em suas estruturas e que o ligante picH não afeta tanto as frequências vibracionais destes ligantes.

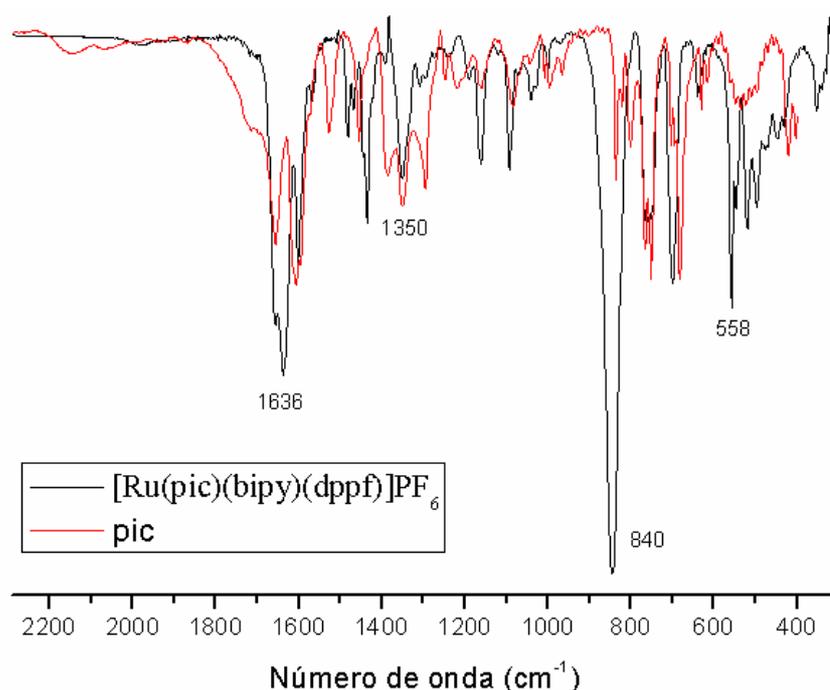


Figura 4.6.2: Espectros de infravermelho do complexo $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e do ligante picH livre em pastilha de KBr.

Tabela 4.6.3: Atribuição das principais vibrações dos complexos [Ru(pic)(bipy)(PP)]PF₆.

Atribuições	10	11	12	13
vCH (φ)	3056f	3059f	3057f	3058f
vCH (φ)	-----	2937f	2916f	2900f
v _{as} COO	1655m	1662m	1656F	1651F
vCOO	1637F	1637F	1637F	1641F
vC=N ligand	1600F	1603m	1600F	1600m
vC=C (φ) (fosf.)	1568f	1568f	1569f	1568f
vC=C (φ) (fosf.)	1481f	1485f	1483f	1485f
vC=C (φ) (fosf.)	1467f	1465f	1465f	1465f
vC=C + vC=N	1435m	1435m	1434m	1436F
v _s C-OO	1350m	1352f	1350m	1336m
βC-H (φ)	1163m	1159f	1161f	1165f
q*	1091m	1095f	1103F	1101m
δ(CH) Cp plano	1041f	-----	-----	-----
v anel	999f	999f	999f	999f
vPF ₆	844F	844F	839F	844F
γCH(φ)	761F	764m	764m	764F
γCH(φ)	752m	752m	754F	729F
γ anel	698F	696F	702F	692F
vP-CH ₂	-----	667f	676f	669f
PF ₆	557F	557F	557F	557m
vFe-Cp	546f	-----	-----	-----
vP-C(φ)	518m	515F	526F	534m
y*	495f	503m	499f	511m
y*	-----	-----	486f	486m
t*	445f	-----	447f	449f
t*	430f	426f	422f	424f

10: [Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF₆; 11: [Ru(pic)(bipy)(dppp)]PF₆; 12: [Ru(pic)(bipy)(dppe)]PF₆; 13: [Ru(pic)(bipy)(dppm)]PF₆. * Envolve movimentos dos átomos de carbono e hidrogênio, contém contribuições de estiramento P-C(φ), modos q, r e t, assim como deformação P-C(φ), modo y. * Envolve movimentos dos átomos de carbono e hidrogênio, contém contribuições de estiramento P-C(φ), modos q, r e t, assim como deformação P-C(φ), modo y. F – muito forte; m – média; f – fraca; v - designa uma vibração de estiramento; δ - vibração de deformação; γ - vibração de deformação fora do plano; β - vibração de deformação no plano.

Os espectros dos compostos com estrutura [RuCl(bCN)(NN)(PP)]PF₆, apresentam as bandas relativas aos estiramentos v(CN) deslocadas de 10, 8, 6, 4 e 6 cm⁻¹ (Tabela 4.6.4) para regiões de maior energia nos complexos [RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF₆, [RuCl(bCN)(bipy)(dppe)]PF₆, [RuCl(bCN)(bipy)(dppb)]PF₆, [RuCl(bCN)(Mebipy)(dppb)]PF₆ e [RuCl(bCN)(phen)(dppb)]PF₆, respectivamente, em relação ao ligante livre

($\nu(\text{CN}) = 2229 \text{ cm}^{-1}$)³²⁰ (Figura 4.6.3). Há vários exemplos em que se observa o aumento da frequência dessa ligação após a coordenação³¹⁹ ao centro metálico, no entanto, com as pentaaminas de rutênio II ocorre o oposto e a frequência dessa ligação diminui para 2188 cm^{-1} , mas com rutênio III observou-se o aumento para 2267 cm^{-1} ³²⁰.

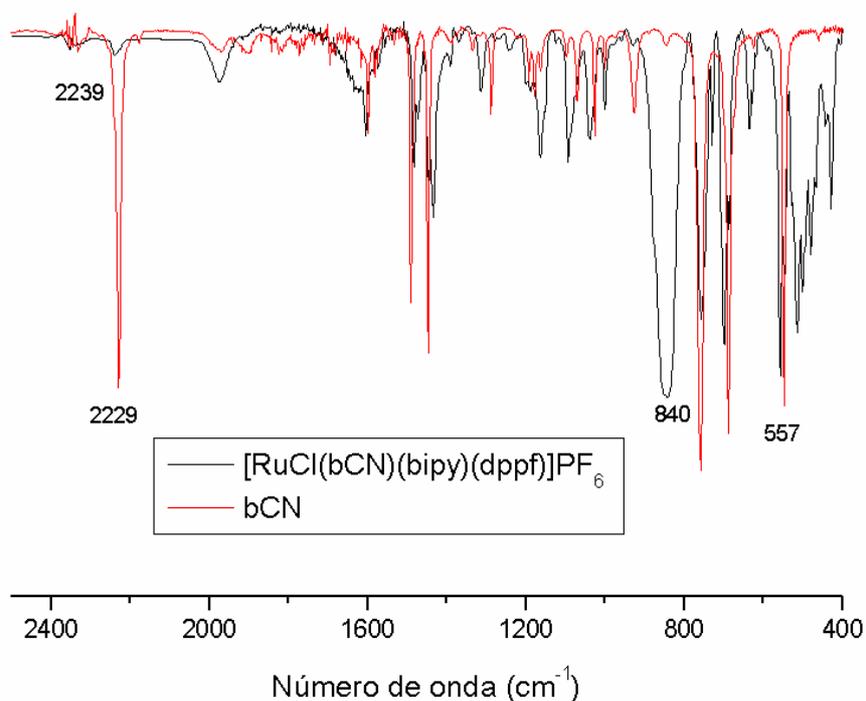


Figura 4.6.3: Espectros de infravermelho do complexo $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e do ligante bCN livre em pastilha de KBr.

Tabela 4.6.4: Atribuição das principais vibrações dos complexos [RuCl(bCN)(NN)(PP)]PF₆.

Atribuições	14	15	16	17	18
v CH (φ)	3055f	3055f	3055f	3055f	3055f
v _{as} CH	2922f	2932f	2927f	2933f	2916f
v _s CH (φ)	2852f	2860f	2860f	2858f	2856f
vC≡N	2239f	2235f	2233f	2235f	2237f
vC=C (φ) (bCN)	1630m	1634f	1620m	1618f	1633f
vC-C (φ)	1604m	1604f	1585f	1585f	1603f
vC=C (φ) (fosf.)	1483m	1485f	1485f	1485m	1485f
vC=C (φ) (fosf.)	1473f	1470f	1460sh	1475sh	1471f
vC=C (φ) (fosf.)	1446m	1446f	1446f	1447f	1446f
vC=C	1434m	1435m	1434m	1434F	1434F
ρC-H (CH ₃)	-----	-----	1413f	-----	-----
βC-H (φ)	1313f	1313f	1311f	1313f	1311f
βC-H (φ)	1244f	1232f	1240f	-----	1240f
q*	1093m	1093f	1093m	1095m	1099m
v anel	1000f	999f	999f	999f	999f
CH ₂ (dppb)	-----	900f	902f	903f	-----
vPF ₆	841F	841F	841F	841F	841F
γCH(φ)	756F	761m	752m	752m	758m
γCH(φ) out of plane	750sh	742m	742m	742m	745sh
γ anel	698F	698F	698F	698F	702F
vP-CH ₂	-----	659sh	661f	661f	655f
PF ₆	557F	557F	557F	557F	557m
vFe-Cp	545m	-----	-----	-----	-----
vP-C(φ)	515m	517F	516F	517F	517sh
y*	501m	507m	507m	507m	503f
y*	480f	490f	488sh	486f	483f
t*	428f	430f	432m	430f	439f

14: [RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF₆; 15: [RuCl(bCN)(bipy)(dppb)]PF₆; 16: [RuCl(bCN)(Mebipy)(dppb)]PF₆; 17: [RuCl(bCN)(phen)(dppb)]PF₆ e 18: [RuCl(bCN)(bipy)(dppe)]PF₆. * Envolvem movimentos dos átomos de carbono e hidrogênio, contém contribuições de estiramento P-C(φ), modos q, r e t, assim como deformação P-C(φ), modo y. * Envolvem movimentos dos átomos de carbono e hidrogênio, contém contribuições de estiramento P-C(φ), modos q, r e t, assim como deformação P-C(φ), modo y. F – muito forte; m – média; f – fraca; v - designa uma vibração de estiramento; δ - vibração de deformação; γ - vibração de deformação fora do plano; β - vibração de deformação no plano.

Isto pode ser explicado pela maior habilidade de fazer retrodoação que rutênio II apresenta³²⁰. Nos complexos aqui sintetizados este pequeno aumento na frequência se explica pela diminuição da densidade eletrônica no centro metálico, em relação às pentaminas, sobre o centro rutênio II devido à capacidade da bifosfina de fazer retrodoação. Isto leva o ligante benzonitrila a

apresentar maior caráter σ -doador, que faz aumentar a $\nu(\text{CN})$, pois remove elétrons do orbital 5σ (que é fracamente antiligante) que π -receptor, o que faz diminuir a frequência porque transfere elétrons para o orbital antiligante $2p\pi^*$.

As bandas referentes aos outros modos vibracionais não apresentam considerável diferença em relação aos complexos $[\text{Ru}(\text{NS})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$, devido à presença dos mesmos ligantes (PP = dppf, dppp, dppe e dppm e bipy). No apêndice IV estão presente os espectros de IV dos compostos.

4.7 – Espectroscopia Eletrônica na Região do Ultravioleta-Visível

Os espectros eletrônicos dos complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{NS})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$ são bastante semelhantes entre si (Figura 4.7.1), apresentando mistura de bandas em ~ 295 nm e uma banda larga em ~ 420 nm. Os complexos com fórmula $[\text{Ru}(\text{pyS})_2(\text{PP})]\text{PF}_6$, onde PP = dppe, c-dppen, dppp e dppb, apresentam bandas em ~ 315 nm ($\epsilon \sim 13500 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) referentes a transições $\pi \rightarrow \pi^*$ (C=S) e ombros em 390 nm ($\epsilon \sim 2500 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) relativos a transições do tipo TCML e ~ 440 nm ($\epsilon \sim 700 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) atribuídos a transições d-d^{292,321}.

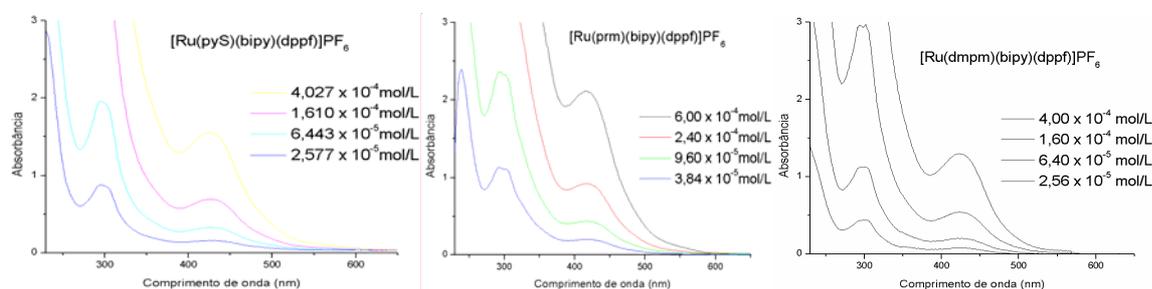


Figura 4.7.1: Espectros eletrônicos dos complexos $[\text{Ru}(\text{NS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ em CH_2Cl_2 .

As bandas observadas em ~ 295 nm ($\epsilon \sim 13000$ L.mol⁻¹.cm⁻¹) são referentes a transições do tipo TCLM, mistura de transições, envolvendo combinação de orbitais π dos ligantes NS e das bifosfinas para orbitais d, mas apresentam como principal contribuição as bandas intraligantes da bipy e derivados. As bandas presentes na região do visível (~ 420 nm, $\epsilon \sim 4000$ L.mol⁻¹.cm⁻¹), devem-se tratar de mistura de bandas correspondentes a transições IL (d-d do ferro da bifosfina) e TCML dos orbitais $d\pi$ do rutênio para o orbital π^* dos ligantes tiona. A Tabela 4.7.1 resume as atribuições feitas. As bandas de transição entre orbitais “d”, sendo proibidas por Laporte³²², possuem baixos valores de coeficientes de extinção molar e são facilmente encobertas por outras bandas como bandas de TCML, TCLM e IL.

Tabela 4.7.1: Atribuições das principais bandas encontradas.

Complexo	IL (bipy) + $\pi \rightarrow \pi^*$ (C=S) + TCLM	IL + d-d + TCML
[Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF ₆	296 (34070)*	426 (4310)
[Ru(prm)(bipy)(dppf)]PF ₆	292 (29479)	416 (3841)
[Ru(dmmp)(bipy)(dppf)]PF ₆	295 (17609)	423 (3248)
[Ru(pyS)(bipy)(dppp)]PF ₆	296 (44009)	428 (4053)
[Ru(prm)(bipy)(dppp)]PF ₆	290 (32613)	420 (4120)
[Ru(dmmp)(bipy)(dppp)]PF ₆	292 (34852)	422 (4649)
[Ru(pyS)(bipy)(dppe)]PF ₆	292 (35994)	416 (4773)
[Ru(prm)(bipy)(dppe)]PF ₆	292 (32570)	410 (4665)
[Ru(dmmp)(bipy)(dppe)]PF ₆	292 (33129)	412 (4657)

* Os valores representam o comprimento de onda (nm) e ϵ (L.mol⁻¹.cm⁻¹).

Os espectros de UV-Vis dos complexos [Ru(pic)(bipy)(PP)]PF₆ são dominados por uma série de bandas observadas em torno de 530 nm (Figura 4.7.2). As bandas centradas em 290 nm apresentam $\epsilon = 12500$ L.mol⁻¹.cm⁻¹ e foram atribuídas a bandas do tipo TCLM e TCIL, um “ombro” observada em torno de 350 nm ($\epsilon = 2900$ L.mol⁻¹.cm⁻¹) foi atribuído a uma transição do tipo TCLM. Além dessas, outra banda em 430 nm e um “ombro” 480 nm foram

encontrados, sendo que a primeira foi atribuída a transições do tipo TCML e TCIL³²³ e a segunda a TCML. A Tabela 4.7.2 resume as atribuições feitas.

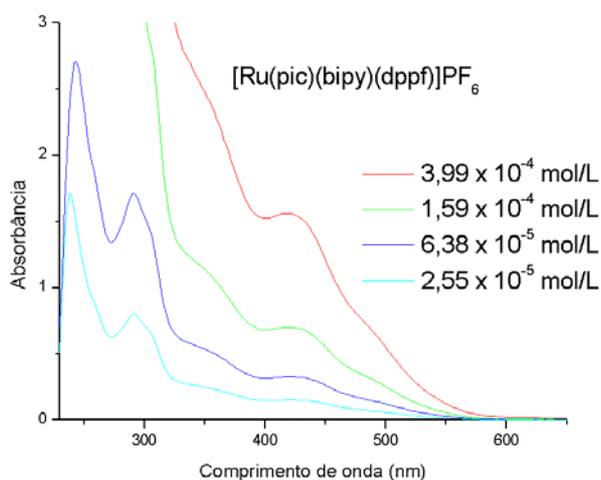


Figura 4.7.2: Espectro eletrônico do complexo $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ em CH_2Cl_2 .

Tabela 4.7.2: Atribuições das principais bandas encontradas.

Complexo	TCLM + IL (bipy)	TCLM	TCML e IL
$[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$	292 (12541)	348 (2888)	420 (4368)
$[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppp})]\text{PF}_6$	298 (23803)	328 (7295)	421 (3806)
$[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$	298 (31507)	330 (11290)	412 (5298)
$[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppm})]\text{PF}_6$	296 (32520)	330 (11290)	410 (5307)

A Figura 4.7.3 representa o espectro na região do UV-Vis do complexo $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, os espectros dos outros complexos contendo ligante benzonitrila apresentam o mesmo padrão. Bandas são observadas em duas regiões do espectro, centradas 300 nm ($\epsilon \sim 2600 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) e 410 nm ($\epsilon \sim 4100 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). A Tabela 4.7.3 resume as atribuições feitas. O apêndice V contém todos os espectros eletrônicos dos complexos.

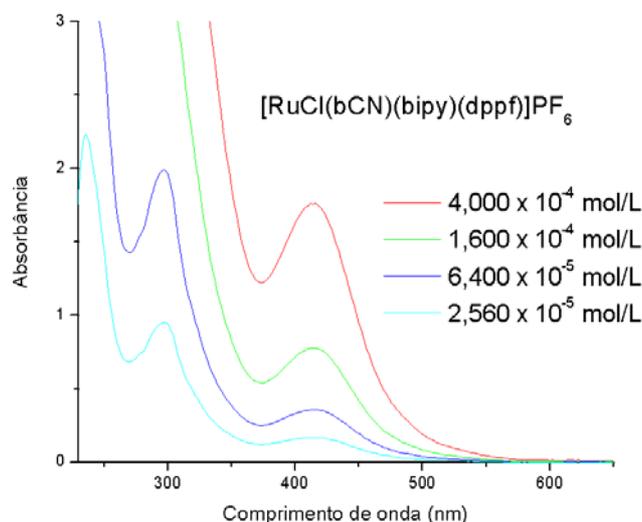


Figura 4.7.3: Espectro eletrônico do complexo $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ em CH_2Cl_2 .

Tabela 4.7.3: Atribuições das principais bandas encontradas.

Complexo	IL (bipy) + ($\pi \rightarrow \pi^*$ (bCN)) + TCLM	TCML
$[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$	298 (37140)	414 (4847)
$[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$	290 (28246)	404 (4400)
$[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$	296 (25544)	412 (4181)
$[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{Mebipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$	296 (40680)	402 (5343)
$[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{phen})(\text{dppb})]\text{PF}_6$	292 (23713)	398 (5547)

4.8 – Difração de Raios X de Monocristal

Os cristais dos complexos sintetizados neste trabalho foram obtidos por evaporação lenta em solução de CH_2Cl_2 e MeOH ou por difusão líquido-vapor, onde os complexos foram dissolvidos numa mistura de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (~10/1) e éter dietílico foi utilizado como solvente exterior.

Os compostos apresentaram estruturas octaédricas distorcidas com os átomos de fósforo em posição *trans* aos de nitrogênio dos ligantes pyS, prm e dmpm e pic e dos derivados bipyridinicos. E nos complexos do tipo $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{NN})(\text{PP})]\text{PF}_6$, onde NN = bipy, phen ou Mebipy e PP = dppf, dppb e dppe, os grupos ciano se encontram em posições *trans* aos átomos de nitrogênio da bipyridina e derivados. A Figura 4.8.1 mostra as estruturas do

ligante dppf livre e dos complexos $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, que foram resolvidas nos sistemas monoclinicos, para as duas primeiras estruturas, e triclinico para a última e apresentaram grupos espaciais $P2_1/n$, para as duas primeiras moléculas e $P-1$ para a última. A mobilidade dos anéis Cp, ocorre por causa da não existência de ligações individuais entre os átomos de carbono dos anéis Cp e o íon Fe^{2+} , permitindo a rotação dos anéis³²⁴ e fazendo com que o dppf assumira uma conformação diferente nos complexos em relação ao ligante livre. Como resultado da formação do quelato, que impõe um ângulo P–Ru–P e da diferença, ainda que pequena, dos comprimentos das ligações Ru–P, os planos dos anéis Cp não são paralelos, apresentando pequenos ângulos entre si. Os principais valores de distâncias e ângulos para os complexos $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ podem ser vistos na Tabela 4.8.1. O apêndice VI contém as Tabelas de dados cristalográficos e de refinamento e alguns valores adicionais de distâncias e ângulos.

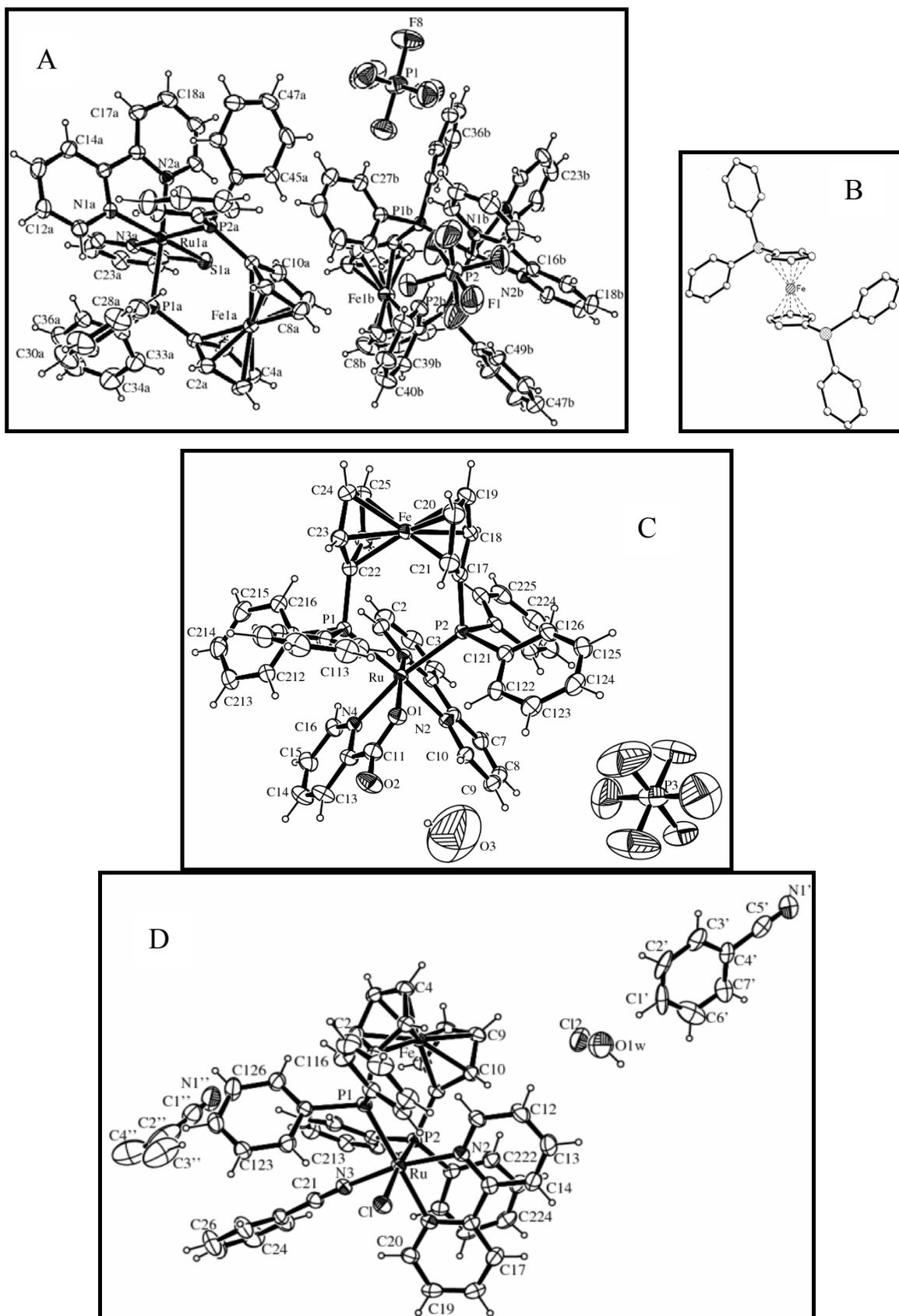


Figura 4.8.1: Estruturas ORTEP com elipsóides de 30% de probabilidade do $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ (A), $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ (C), $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ (D) e do ligante dppf livre (B).

Tabela 4.8.1: Principais valores de distâncias e ângulos para os complexos [Ru(L)(bipy)(dppf)]PF₆ (L = pyS e pic) e [RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF₆.

Distâncias/ Ângulos	pyS ^a	pic	[RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF ₆
Ru-P ^b	2.3349(11)/ 2.3221(11)	2.3480(7)	2.3161(10) ^c
Ru-P	2.3480(10)/ 2.3333(11)	2.3515(7)	2.3757(10)
Ru-N ^c	2.119(3)/ 2.117(3)	2.118(2)	2.4692(10) ^d
Ru-N ^e	2.129(3)/ 2.131(3)	2.106(2)	2.089(3)
Ru-S/Ru-O/Ru- N≡C	2.4136(11)/ 2.4145(11)	2.0935(19)	2.002(3)
S-C/C-O/N≡C	1.758(4)/ 1.750(5)	1.260(4)	1.142(5)
P-Ru-P	95.12(4)/ 95.35(4)	97.19(3)	96.17(3)
N-Ru-S ^f / N-Ru- S/N-Ru-Cl	67.49(9)/ 67.84(10)	77.73(8)	87.22(9) ^g

^a Os valores de distâncias e ângulos são referentes às duas estruturas presentes na célula unitária; ^b Indica o fósforo em posição *trans* aos átomos de nitrogênio dos ligantes pyS, pic e cloro; ^c Indica os nitrogênios dos ligantes pyS e pic; ^d Distância da ligação Ru-Cl; ^e Indica o nitrogênio da bipy em posição *trans* aos átomos de fósforo; ^f Refere-se ao nitrogênio dos ligantes pyS e pic e ^g Refere-se ao ângulo Cl-Ru-N (bCN).

Os altos valores de “bite angle” do dppf P-Ru-P (~95°), assim como os baixos valores dos ângulos S-Ru-N (~67,5°) nos complexos do tipo [Ru(NS)(bipy)(dppf)]PF₆ levam as estruturas octaédricas a se apresentarem distorcidas. A Figura 4.8.2 apresenta as estruturas dos compostos [Ru(prm)(bipy)(dppf)]PF₆ e [Ru(dmpm)(bipy)(dppf)]PF₆, que foram resolvidos nos sistemas monoclinico e triclinico respectivamente, e a Tabela 4.8.2 resume as principais distâncias e ângulos dessas estruturas. As Tabelas completas dos dados cristalográficos de todos os cristais resolvidos neste trabalho estão localizadas no apêndice VI.

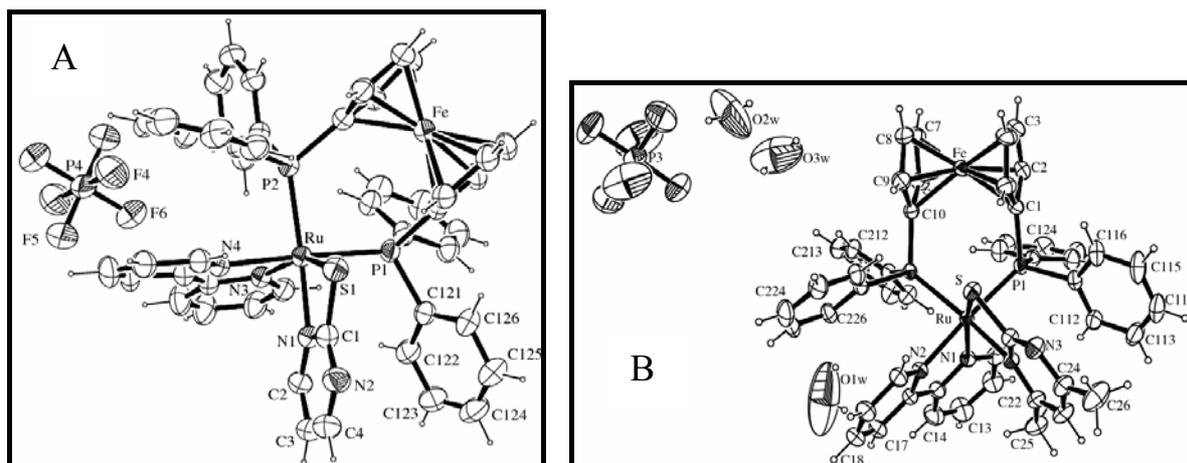


Figura 4.8.2: Estruturas ORTEP com elipsóides de 30% de probabilidade dos compostos $[\text{Ru}(\text{prm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ (A) e $[\text{Ru}(\text{dmpm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ (B).

Tabela 4.8.2: Principais valores de distâncias e ângulos para os complexos $[\text{Ru}(\text{prm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\text{dmpm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$.

Distâncias / Ângulos	$[\text{Ru}(\text{prm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$	$[\text{Ru}(\text{dmpm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$
Ru–P ^a	2.3416(10)	2.3395(10)
Ru–P	2.3315(10)	2.3332(11)
Ru–N ^b	2.125(3)	2.165(3)
Ru–N ^c	2.125(3)	2.133(3)
Ru–S	2.4158(10)	2.3921(10)
S–C	1.730(4)	1.724(4)
P–Ru–P	94.07(4)	95.44(4)
N–Ru–S ^d	67.38(9)	67.74(9)

^a Indica o fósforo em posição *trans* aos átomos de nitrogênio do prm e dmpm; ^b Indica os nitrogênios dos ligantes prm e dmpm; ^c Indica o nitrogênio da bipy em posição *trans* aos átomos de fósforo; ^d Refere-se ao nitrogênio dos ligantes prm e dmpm.

Um aspecto importante a se destacar a respeito de complexos contendo o ligante dppf é a orientação que os anéis ciclopentadienil assumem em relação um ao outro, como resposta do ambiente químico em que estão. Estas conformações podem ser: “synclinal staggered”, “synperiplanar ac eclipsed”, “synclinal eclipsed”, “anticlinal staggered”, “anticlinal eclipsed” e “antiperiplanar staggered”³²⁵ (Figura 4.8.3), dependendo do ângulo de torção apresentado entre

os anéis. Dentre estas a mais comumente descrita na literatura é a “synclinal staggred” (Figura 4.8.3d), na qual o ângulo de torção deve estar entre 18 e 54°. Os ângulos de torção (Θ), definidos a partir dos planos formados pelos átomos de carbono ligados aos de fósforo, pelo íon Fe^{2+} e pelo centroide dos anéis Cp, foram calculados para as estruturas: $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, $[\text{Ru}(\text{prm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, $[\text{Ru}(\text{dmpm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, assim como os ângulos apresentados entre os planos dos anéis Cp (Ω) e os resultados encontram-se na Tabela 4.8.3. Nesta tabela observa-se que os compostos $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\text{dmpm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ apresentam valores de Θ menores que 18°, sendo classificadas como “synperiplanar aclipsed” (Figura 4.8.3a), do mesmo modo que os complexos $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-Me}_6\text{C}_6)(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}i\text{-p-cymene})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, que apresentam valores de “ Θ ” bastante similares aos do $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$. Os valores de “ Ω ” encontrados para os compostos sintetizados neste trabalho não apresentam grandes variações em relação aos encontrados na literatura (Tabela 4.8.3).

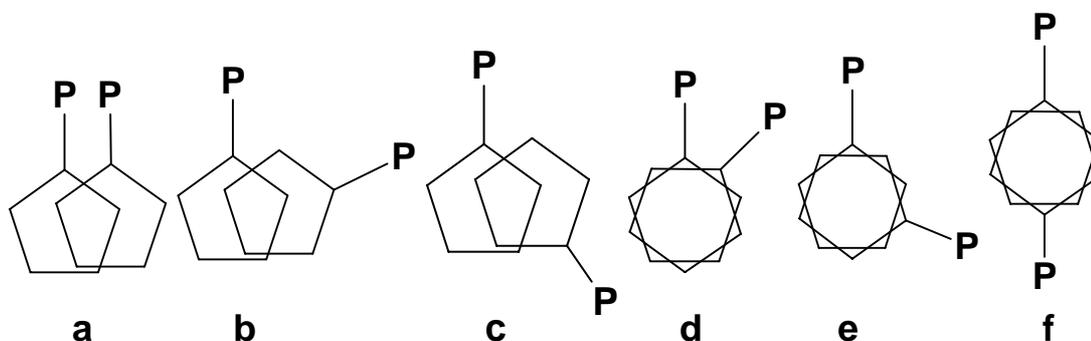


Figura 4.8.3: Conformações observadas em complexos com a dppf coordenada de forma bidentada; a: synperiplanar aclipsed; b: synclinal eclipsed; c: anticlinal elipsed; d: synclinal staggred; e: anticlinal staggered e f: antiperiplanar staggered.

Tabela 4.8.3: Valores de ângulos de torção (Θ) e entre planos (Ω) dos anéis Cp.

Complexo	Θ (°)	Ω (°)	Referência
[RuH(Cp)(dppf)]	40,5	7,2	78
[RuCl(η^6 -Me ₆ C ₆)(dppf)]PF ₆	3,9	3,7	79
[RuCl(η^6 - <i>p</i> -cymene)(dppf)]PF ₆	1,3	1,8	80
[Ru(η^2 -O ₂)(Cp)(dppf)]BF ₄	10,9	5,2	81
[Ru(bipy) ₂ (dppf)](PF ₆) ₂	24,1	1,6	82
[RuClH(CO)(PPh ₃)(dppf)]	50,2	3,0	83
[RuH(CO)(NCMe)(PPh ₃)(dppf)]BF ₄ ·EtOH	51,4	4,8	84
[Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF ₆	1,34 e 1,70	3,18 e 3,22	-----
[Ru(prm)(bipy)(dppf)]PF ₆	21,96	2,91	-----
[Ru(dmpm)(bipy)(dppf)]PF ₆	12,03	1,73	-----
[Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF ₆	22,99	2,36	-----
[RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF ₆	24,51	5,54	-----

O complexo [Ru(prm)(bipy)(dppf)]PF₆ apresenta oito moléculas na célula unitária, que se arranjam de modo a formar uma cavidade hidrofóbica, ocupada por moléculas de metanol que estabilizam a estrutura, que apresenta diâmetro da cavidade em torno de 6 Å (Figura. 4.8.4).

Os ângulos P–Ru–P dos complexos com a difosfina dppf, dppp e dppe estão em torno de 95, 90 e 83°, respectivamente, estes valores estão dentro do intervalo esperado para estes ângulos. Observa-se que as distâncias Ru–P, que variam em torno de 2,33 Å nos complexos do tipo [Ru(L)(bipy)(dppf)]PF₆, onde L = pyS, prm, dmpm e pic e [RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF₆ são maiores que nos compostos com fórmula [Ru(NS)(bipy)(PP)]PF₆ (PP = dppp e dppe) (Figura 4.8.5), dos quais os principais valores de ângulos e distâncias estão dispostos na Tabela 4.8.4, e essa distância é de aproximadamente 2,29 Å, isto pode ser explicado pelo alto valor de “bite angle” do dppf. O mesmo comportamento se observa nos complexos precursores, onde Ru–P = 2,29 (2) Å no *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppf)]²⁸³ e 2,282(5) e 2,2465(8) Å nos complexos *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppp)] e *cis*-[RuCl₂(bipy)(dppe)], respectivamente. Na estrutura do composto [Ru(pyS)₂(dppp)] as distâncias das ligações C=S são iguais a 1,735(6) e 1,747(6), mostrando que neste composto esta ligação tem maior

caráter de ligação simples que de dupla e o ângulo P – Ru – P = 90,71(6)°³²⁶ é essencialmente o mesmo que nos aqui sintetizados. Um ponto interessante a se destacar a respeito do composto [Ru(prm)(bipy)(dppe)]PF₆ é que, ao contrário de todos os outros cristais resolvidos neste trabalho, este foi o único que não apresentou proporção igual dos dois enantiômeros na célula unitária, uma das formas esteve presente em ~61%.

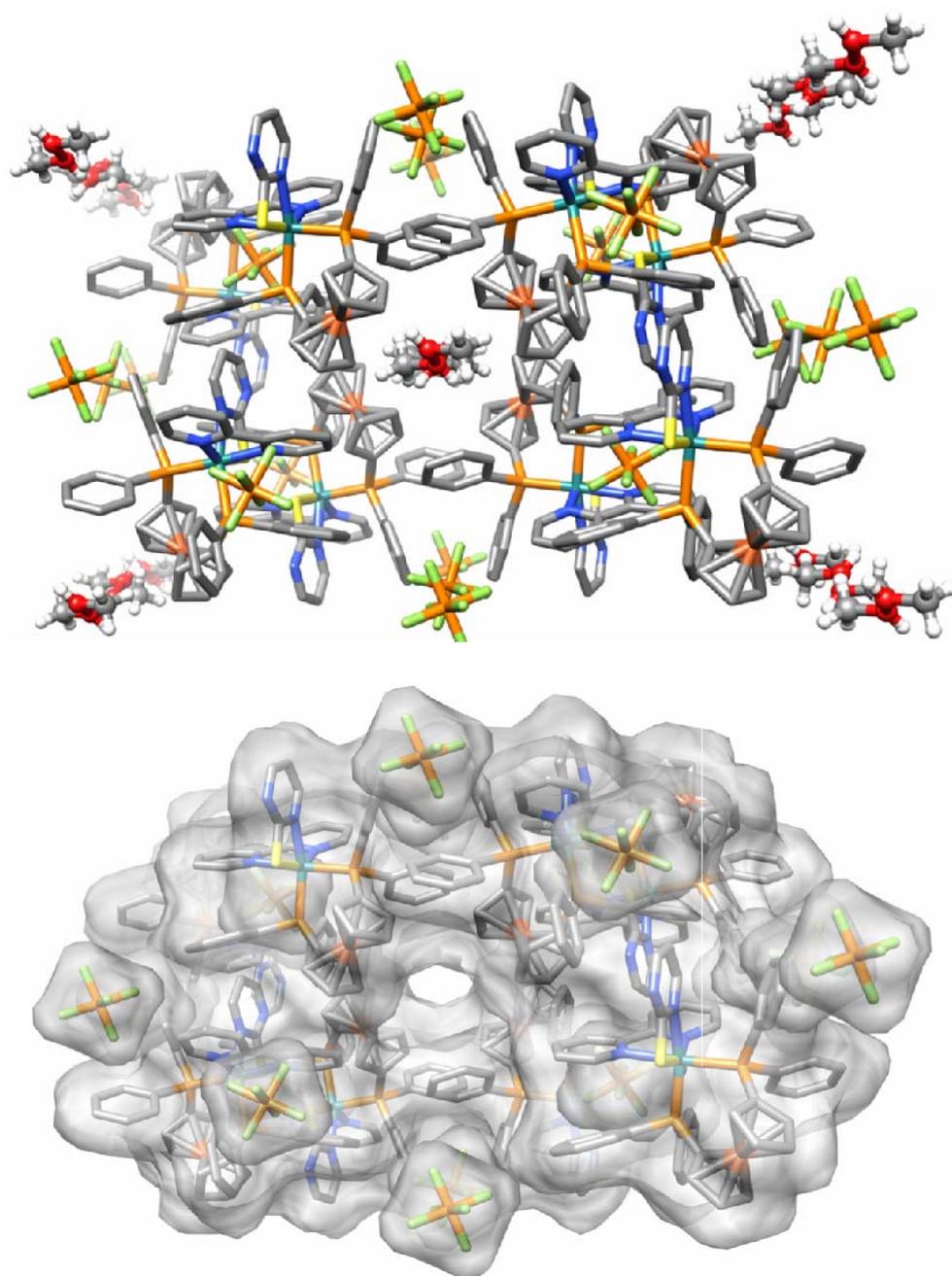


Figura 4.8.4: Estrutura cristalográfica da célula unitária do monocristal do composto [Ru(prm)(bipy)(dppf)]PF₆.

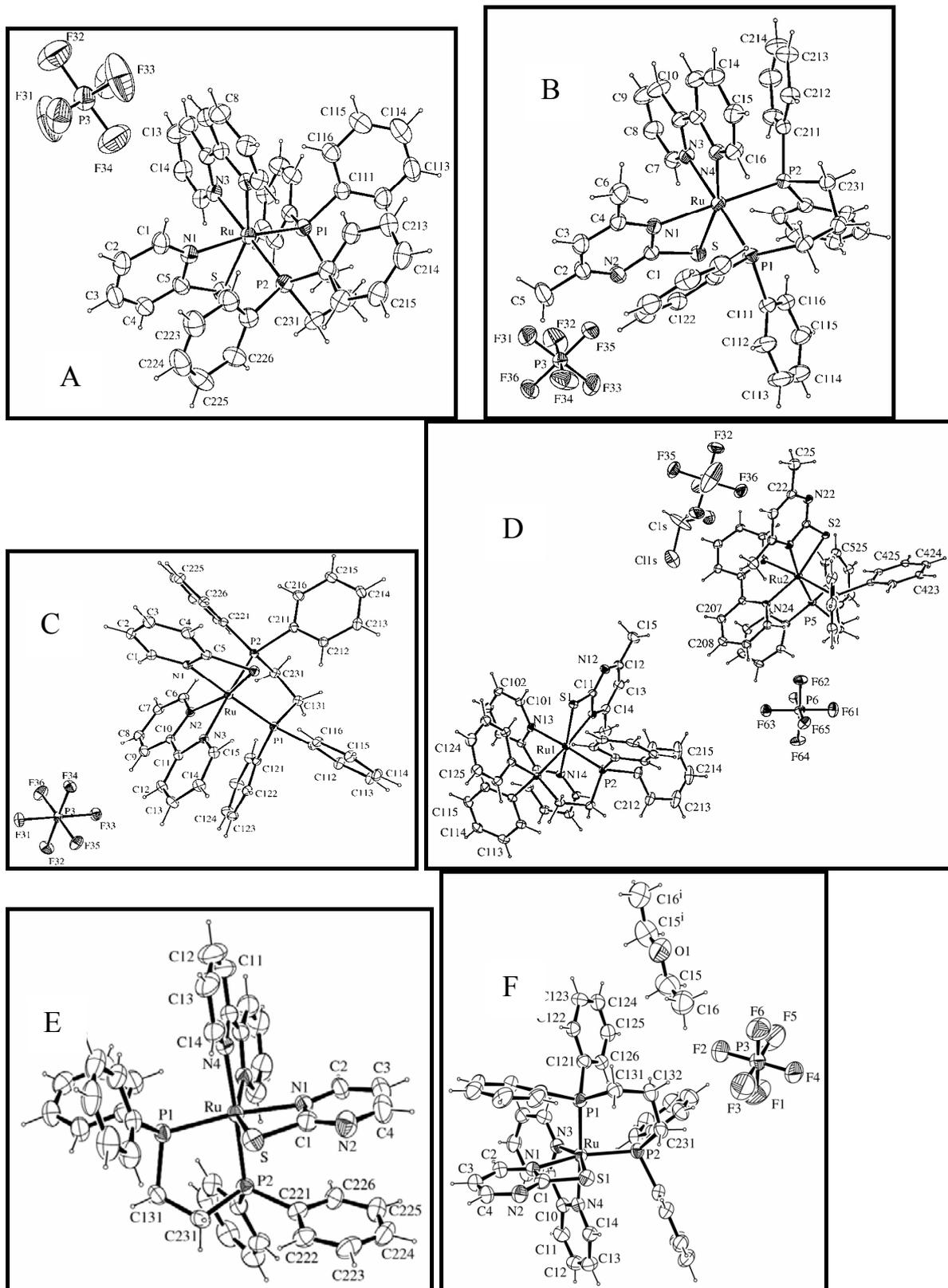


Figura 4.8.5: Estruturas ORTEP dos compostos $[\text{Ru}(\text{NS})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$ (NS = pyS, PP = dppp (A); dmpm, dppp (B); pyS, dppe (C) e dmpm, dppe (D) (elipsóides de 50% de probabilidade); prm, dppe (E) e prm, dppp (F) (elipsóides de 30% de probabilidade)).

Tabela 4.8.4: Principais valores de distâncias e ângulos para os complexos [Ru(L)(bipy)(dppp)]PF₆ e [Ru(L)(bipy)(dppe)]PF₆ (L = pyS, prm dmpm).

Distâncias / Ângulos	dppp			dppe		
	pyS	prm	dmpm	pyS	prm	dmpm
Ru–P ^a	2.2977(10)	2.2938(19)	2.2906(6)	2.2782(5)	2.2888(8)	2.2876(9)/ 2.2868(8)
Ru–P	2.3006(11)	2.2984(18)	2.3061(6)	2.2745(5)	2.2963(7)	2.2771(8)/ 2.2733(8)
Ru–N ^b	2.133(3)	2.119(5)	2.1630(18)	2.1162(17)	2.119(3)	2.161(3)/ 2.159(3)
Ru–N ^c	2.117(3)	2.115(5)	2.1267(18)	2.1323(17)	2.123(2)	2.144(3)/ 2.146(3)
Ru–S	2.4024(12)	2.4020(18)	2.4061(6)	2.4270(5)	2.4074(8)	2.4032(8)/ 2.4015(8)
S–C	1.766(4)	1.721(7)	1.723(2)	1.742(2)	1.743(4)	1.725(3)/ 1.728(3)
P–Ru–P	89.82(4)	89.72(7)	90.38(2)	83.522(19)	83.10(3)	82.52(3)/ 82.58(3)
N–Ru–S ^d	68.54(10)	67.83(16)	67.36(5)	67.67(5)	67.72(7)	67.47(8)/ 67.52(8)

^a Indica o fósforo em posição *trans* aos átomos de nitrogênio dos ligantes pyS, prm e dmpm; ^b Indica os nitrogênios dos ligantes pyS, prm e dmpm; ^c Indica o nitrogênio da bipy em posição *trans* aos átomos de fósforo; ^d Refere-se ao nitrogênio dos ligantes pyS, prm e dmpm.

As distâncias Ru–N (NS) nos complexos com o ligante dmpm são maiores que nos complexos similares com os ligantes pyS e prm, o que pode ser devido ao impedimento estérico causado pelos grupos metilas presentes. O ângulo P–Ru–P é de $96,86(7)^\circ$ no cis -[RuCl₂(bipy)(dppf)]²⁸³, enquanto que nos compostos cis -[RuCl₂(bipy)(dppp)] e cis -[RuCl₂(bipy)(dppe)], cujas estruturas são apresentadas na Figura 4.8.6, estes ângulos são iguais a $92,85(10)^\circ$ e $84,91(3)^\circ$, respectivamente. A mesma tendência de diminuição do ângulo P–Ru–P, quando se parte da dppf para a dppp e desta para a dppe é observada nos complexos sintetizados, mostrando que a substituição dos íons cloreto pelos ligantes NS, pic e bCN, não afeta tanto os ângulos P–Ru–P (Tabela 4.8.5), pelo menos nos complexos sintetizados neste trabalho.

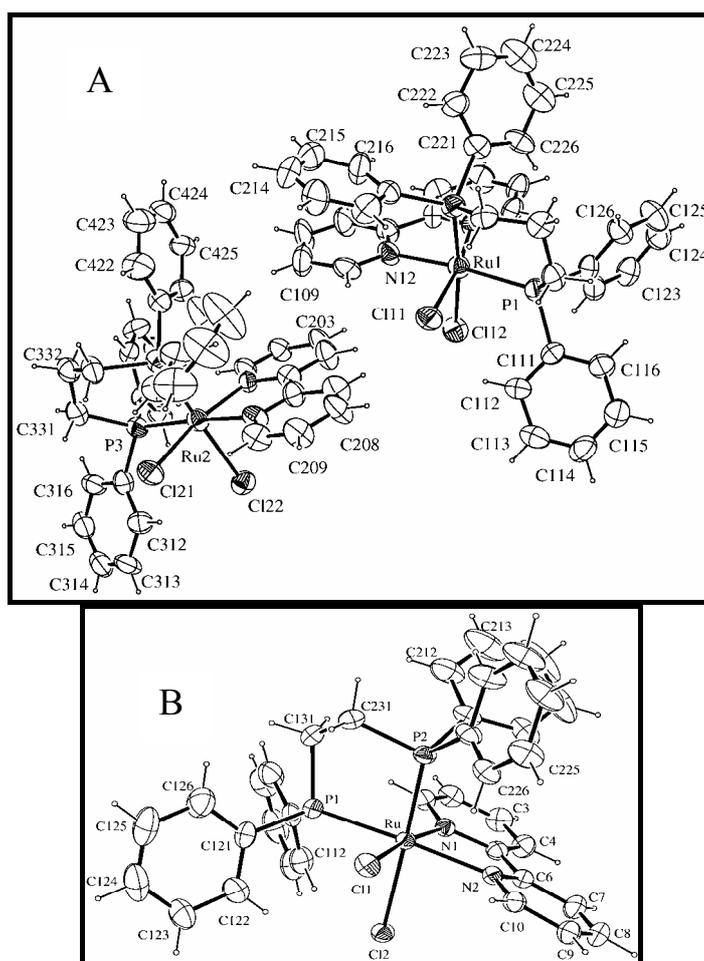


Figura 4.8.6: Estruturas ORTEP dos compostos cis -[RuCl₂(bipy)(dppp)] (A) e cis -[RuCl₂(bipy)(dppe)] (B) (elipsóides de 30% de probabilidade).

Tabela 4.8.5: Principais valores de distâncias e ângulos para os complexos $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppf})]$ e $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppe})]$.

Distâncias / Ângulos	$[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppf})]^{56}$	$[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppp})]$	$[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppe})]$
Ru-P ^a	2,289(2)	2.280(3)/ 2.284(3)	2.2465(8)
Ru-P	2,345(2)	2.313(3)/ 2.321(3)	2.2907(9)
Ru-N ^b	2,118(6)	2.117(9)/ 2.113(9)	2.129(3)
Ru-N	2,086(6)	2.100(8)/ 2.091(8)	2.070(3)
Ru-Cl ^d	2,4876(19)	2.476(3)/ 2.474(3)	2.4815(8)
Ru-Cl	2,433(2)	2.426(3)/ 2.428(3)	2.4267(9)
P-Ru-P	96,86(7)	92.85(10)/ 91.61(11)	84.91(3)
Cl-Ru-Cl	92,08(7)	92.40(9)/ 91.57(9)	88.90(3)

^a Indica o fósforo em posição *trans* aos átomos de cloro; ^b Indica o nitrogênio da bipy em posição *trans* aos átomos de fósforo; ^d Refere-se aos ligantes cloreto em posição *trans* aos de fósforo.

Os ângulos P-Ru-P são menores nos complexos com os ligantes NS, bCN e no $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$ (Figura 4.8.7) que nos precursores correspondente. No entanto, o composto $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ apresenta este ângulo maior com relação ao seu precursor (Tabela 4.8.6), assim como as distâncias Ru-P, que são de 2,3480(7) Å para o átomo de fósforo em posição *trans* ao de nitrogênio do ligante pic e 2,3515(7) Å para o outro, enquanto que no complexo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{dppf})]$ essas distâncias são de 2,289(2) e 2,345(2) Å, respectivamente. Apesar disso, estes valores estão condizentes com os já reportados na literatura^{282,298,327}. Os monocristais dos compostos $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppm})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppp})]\text{PF}_6$ foram obtidos e determinados e confirmam as estruturas propostas (Apêndice VIII), no entanto não se chegou ao completo refinamento dessas estruturas.

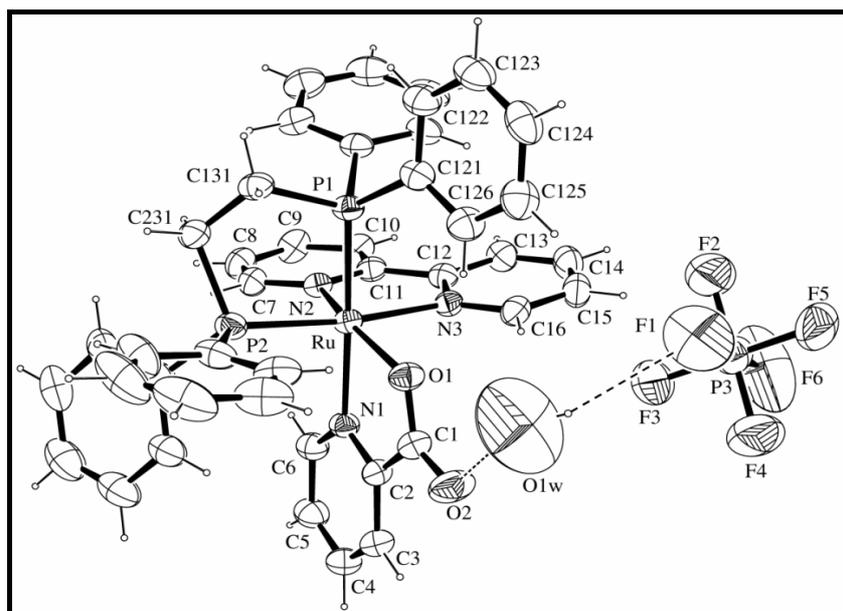


Figura 4.8.7: Estrutura ORTEP com elipsóide de 30% de probabilidade do composto $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$.

Tabela 4.8.6: Principais valores de distâncias e ângulos do complexo $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$.

Distâncias / Ângulos	$[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$
Ru-P ^a	2.2998(9)
Ru-P	2.3166(10)
Ru-N ^b	2.131(3)
Ru-N ^c	2.111(3)
Ru-O	2.087(2)
C-O	1.291(4)
P-Ru-P	82.64(3)
N-Ru-O	77.58(11)

^a Indica o fósforo em posição *trans* aos átomos de nitrogênio dos ligantes pic; ^b Indica os nitrogênios dos ligantes pic; ^c Indica o nitrogênio da bipy em posição *trans* ao átomo de fósforo.

Os valores encontrados para as distâncias Ru-P são menores que os da ligação Ru-Cl, isso se deve, pelo menos parcialmente à retrodoação que ocorre entre o rutênio II e os átomos de fósforo, enquanto que o cloreto, que tem caráter σ e π doador desloca a densidade eletrônica para o centro metálico

enfraquecendo a ligação. As ligações Ru–N, por sua vez, apresentam comprimentos de ligação menores que ambas (Ru–P e Ru–Cl), isso se deve ao fato de o nitrogênio apresentar menor raio atômico e também por se ligar de modo bidentado, formando anéis de cinco membros, apresentando estrutura rígida. As distâncias C=S observadas nos complexos são maiores que no ligante livre na forma tiona (pySH C=S = 1,68 Å)³¹³, e menores que a ligação C–S (na forma tiol, C=S = 1,81 Å)³²⁸ indicando a diminuição do caráter de dupla ligação (o pySH apresenta 65 ± 5% caráter de dupla ligação) devido da desprotonação deste quando complexado¹⁴⁸, sugerindo um caráter parcial de dupla ligação. Comparando-se as distâncias das ligações C=S de determinado ligante nos complexos com diferentes fosfinas não se observa significativa diferença, mostrando que a variação da difosfina não leva a consideráveis mudanças na natureza dessas ligações.

As distâncias Ru–S, que variam de 2,39 – 2,42 Å são similares àquelas observadas em outros complexos com os ligantes “NS”^{151,186,193,291,329-331}. As distâncias observadas no “dmpm” coordenado são consistentes com as distâncias observadas deste ligante na forma desprotonada e coordenado ao rutênio pelo nitrogênio¹⁴⁸. Observa-se que as distâncias Ru–P, com os átomos de fósforo *trans* posicionado aos nitrogênios dos ligantes pic são menores que aquelas onde o átomo de fósforo está em posição *trans* aos nitrogênios da bipy, isto está em concordância com as atribuições dos doublets feitas anteriormente, pois que maiores distâncias dão ao fósforo maior caráter de ligante livre e fazem diminuir a retrodoação, levando à maior proteção deste átomo. A mesma interpretação pode ser dada aos complexos precursores e os que contêm o ligante bCN, no entanto, para os complexos com os ligantes NS as variações são pequenas e em alguns casos observa-se comportamento oposto. As ligações Ru–P estão dentro do intervalo comumente encontrado para complexos de rutênio II com fosfinas terciárias³³²⁻³³⁷.

Para os complexos contendo o ligante benzonitrila os comprimentos de ligação são similares àqueles observados em complexos de rutênio contendo fosfinas, mas as distâncias Ru–N (bCN) são menores que as outras ligações Ru–N (bipy, Me-bipy, phen); isso porque o grupo ciano é um receptor mais forte que o átomo de nitrogênio heterocíclico^{146,286,329,335,336,338,339}. A Figura 4.8.7 mostra as estruturas dos compostos $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{phen})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$ e a Tabela 4.8.7 resume as principais distâncias. As distâncias Ru–N, que estão *trans* posicionados aos átomos de fósforos em todos os complexos deste tipo, são maiores que as distâncias Ru–N (NN) como consequência da forte influência *trans* dos átomos de fósforo da difosfina.

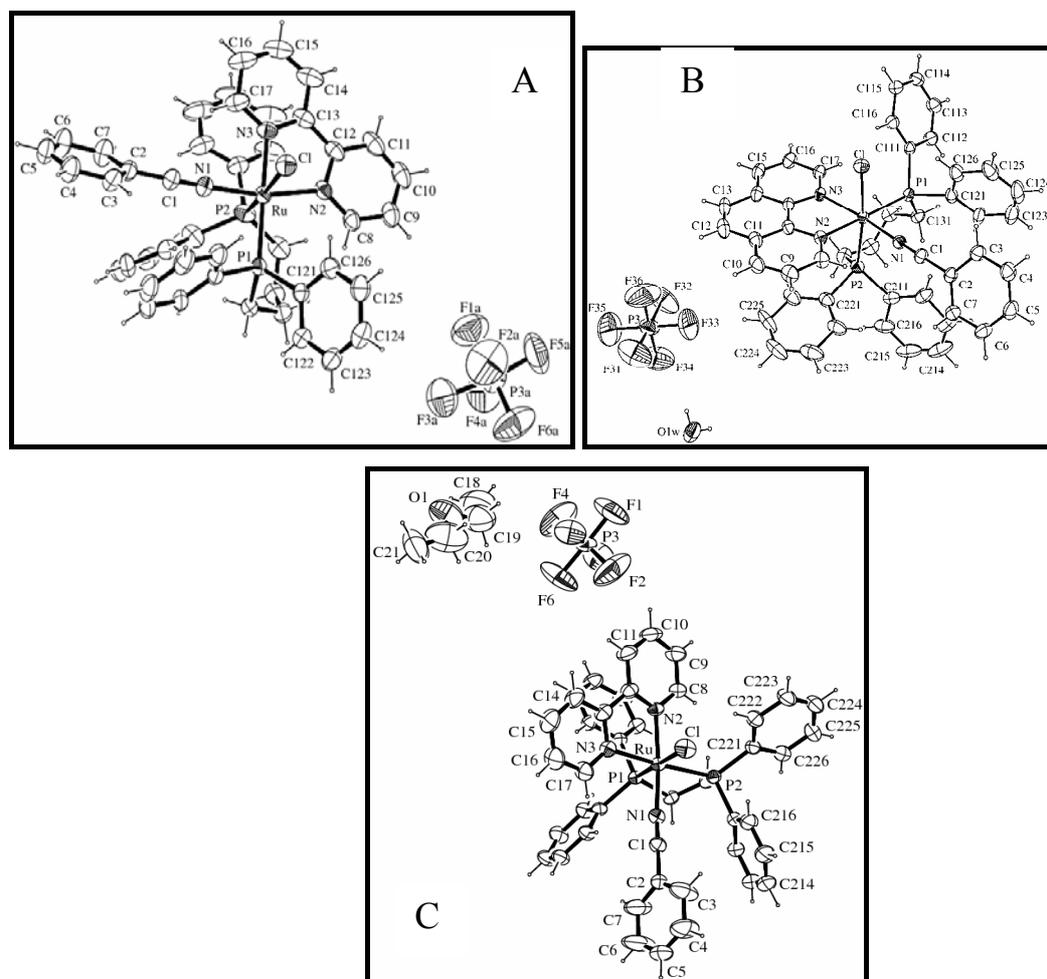


Figura 4.8.8: Estruturas ORTEP dos compostos $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{NN})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ (NN = bipy (A) (elipsóides de 30% de probabilidade) ou phen (B) (elipsóides de 50% de probabilidade)) e $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$ (C) (elipsóides de 50% de probabilidade).

Tabela 4.8.7: Principais valores de distâncias e ângulos para os complexos $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{NN})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ (NN = bipy ou phen) e $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$.

Distâncias / Ângulos	bipy	phen	$[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$
Ru–P ^a	2.3161(9)	2.3166(7)	2.2775(9)
Ru–P	2.3490(9)	2.3434(7)	2.3096(10)
Ru–N ^b	2.090(3)	2.0919(19)	2.128(3)
Ru–N	2.111(3)	2.111(2)	2.079(3)
Ru–Cl ^c	2.4514(9)	2.4555(7)	2.4336(10)
Ru–N≡C	2.007(3)	2.011(2)	2.022(3)
P–Ru–P	93.25(3)	92.78(2)	84.84(3)
Cl–Ru–N≡C	88.05(9)	88.02(6)	86.40(9)

^a Indica o fósforo em posição *trans* aos átomos de cloro; ^b Indica o nitrogênio da bipy em posição *trans* aos átomos de fósforo; ^c Refere-se aos ligantes cloreto em posição *trans* aos átomos de fósforo.

4.9 – Testes Biológicos

Neste trabalho foram avaliadas as citotoxicidades dos complexos $[\text{Ru}(\text{NS})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$, onde PP = dppf, dppp e dppe e $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$ e precursores *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})(\text{PP})]$ e onde PP = dppf, dppp, dppe e dppm contra a linhagem de células de câncer de mama MDA-MB-231. A Tabela 4.9.1 resume os resultados encontrados e os gráficos de viabilidade celular em função do logaritmo da concentração para o tempo de incubação de 24 h estão localizados no apêndice VII. Pode-se observar que os complexos contendo o ligante pic apresentaram valores de IC₅₀ (mínima concentração de droga necessária para a inibição de 50 % do crescimento celular) menores que seus respectivos precursores e estes se mostraram ainda mais ativos em relação à cisplatina (Figura 4.9.1).

Tabela 4.9.1: Valores de IC₅₀ dos complexos contra a linhagem de células derivada de tumor humano MDA-MB-231 (ensaios em DMSO).

COMPOSTOS	IC ₅₀ (μmol.L ⁻¹)
<i>cis</i> - [RuCl ₂ (bipy)(dppf)]	3,9 ± 0,7
<i>cis</i> - [RuCl ₂ (bipy)(dppp)]	14,4 ± 2,0
<i>cis</i> - [RuCl ₂ (bipy)(dppe)]	15,8 ± 0,6
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (bipy)(dppm)]	2,81 ± 4,71
[Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF ₆	0,20 ± 1,42
[Ru(pyS)(bipy)(dppp)]PF ₆	0,62 ± 0,24
[Ru(pyS)(bipy)(dppe)]PF ₆	0,51 ± 0,92
[Ru(dmpm)(bipy)(dppf)]PF ₆	0,18 ± 1,61
[Ru(dmpm)(bipy)(dppp)]PF ₆	0,19 ± 0,52
[Ru(dmpm)(bipy)(dppe)]PF ₆	0,14 ± 1,19
[Ru(prm)(bipy)(dppf)]PF ₆	0,26 ± 1,41
[Ru(prm)(bipy)(dppe)]PF ₆	0,53 ± 0,44
[Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF ₆	0,4 ± 0,1
[Ru(pic)(bipy)(dppp)]PF ₆	3,3 ± 0,2
[Ru(pic)(bipy)(dppe)]PF ₆	7,6 ± 0,1
[Ru(pic)(bipy)(dppm)]PF ₆	14,58 ± 4,47
PicH	> 200
PrmH	> 200
pySH	> 200
Cisplatina	87,5 ± 12,6

Tabela 4.9.2: Valores de IC₅₀ de alguns complexos contra a linhagem de células derivada de tumor humano MDA-MB-231 (ensaios em DMSO).

Complexo	IC ₅₀ (μmol.L ⁻¹)
[Ru(dmpm)(Mebipy)(dppb)]PF ₆	0,43
[Ru(dmpm)(bipy)(dppb)]PF ₆	0,46
[RuCl ₂ (bipy)(dppb)]PF ₆	31,3
Compostos com CO e NO	
[RuCl(CO)(phen)(dcpe)]PF ₆ ^a	0,2 ³⁴⁰
[RuCl(CO)(Mebipy)(dcpe)]PF ₆ ^a	0,7 ³⁴⁰
<i>cc</i> -[RuCl(CO)(bipy)(dppb)]PF ₆ ^b	1,9 ³⁴⁰
<i>tc</i> -[RuCl(CO)(bipy)(dppb)]PF ₆ ^b	2,5 ³⁴⁰
<i>ct</i> -[RuCl(CO)(bipy)(dppb)]PF ₆ ^b	9,8 ³⁴⁰
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (NO)(Phpy)(dppp)]PF ₆ ^c	7,1 ³⁴¹
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (NO)(Mepy)(dppp)]PF ₆	7,4 ³⁴¹
<i>fac</i> -[RuCl ₃ (NO)(dppf)]	10,0* ¹⁴⁶
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (NO)(py)(dppp)]PF ₆ ^d	21,1 ³⁴¹
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (NO)(BPA)] ^e	87,0* ¹⁴⁶
<i>cis</i> -platina	63*
Compostos com Aminoácido	
[Ru(L-Met)(bipy)(dppb)]PF ₆ ^f	5,0 ³⁴²
[Ru(L-Leu)(bipy)(dppb)]PF ₆ ^g	7,1 ³⁴²
[Ru(L-Gli)(bipy)(dppb)]PF ₆ ^h	14,5 ³⁴²
[Ru(L-Lis)(bipy)(dppb)]PF ₆ ⁱ	16,2 ³⁴²
[Ru(L-Try)(bipy)(dppb)]PF ₆ ^j	21,3 ³⁴²
[Ru(L-Ser)(bipy)(dppb)]PF ₆ ^k	24,1 ³⁴²
[Ru(L-Val)(bipy)(dppb)]PF ₆ ^l	26,2 ³⁴²
[Ru(L-Trp)(bipy)(dppb)]PF ₆ ^m	28,2 ³⁴²
[Ru(L-Ala)(bipy)(dppb)]PF ₆ ⁿ	28,5 ³⁴²
Compostos com Tiossemicarbazona	
[RuCl(2Ac4mT)(dppb)] ^o	5,1 ± 0,1 ³⁴³
[RuCl(2Fo4mT)(dppb)] ^p	1,3 ± 0,4 ³⁴³
[RuCl(2Bz4mT)(dppb)] ^q	1,3 ± 0,1 ³⁴³
<i>cis</i> -platina	87

^adcpe representa o 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano; ^b*cc* indica as posições do “Cl” em relação a “CO” e deste em relação ao “P” da bifosfina; ^cPhpy representa a 4-fenil-piridina; ^dpy representa a piridina; ^eBPA representa a 2-hidroxibenzil-2-piridilmetilamina; ^fL-Met = L-Metionina; ^gL-Leu = L-Leucina; ^hL-Gli = L-Glicina; ⁱL-Lis = L-Lisina; ^jL-Try = L-Tirosina; ^kL-Ser = L-Serina; ^lL-Val = L-Valina; ^mL-Trp = Triptofano; ⁿL-Ala = L-Alanina; ^o2-acetilpiridina-4-*m*-toluil-tiossemicarbazona; ^p2-Formil-4-*m*-toluil-tiossemicarbazona; ^q2-benzoil-4-*m*-toluil-tiossemicarbazona; * Período de incubação de 48 horas.

Os compostos $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$, onde PP = dppf, dppp, dppe e dppm, $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$ também foram avaliados contra a linhagem de células de sarcoma murino 180, e mostraram bons resultados. A Figura 4.9.2 mostra o gráfico de viabilidade celular destes complexos e a Tabela 4.9.3 resume os valores de IC_{50} encontrados.

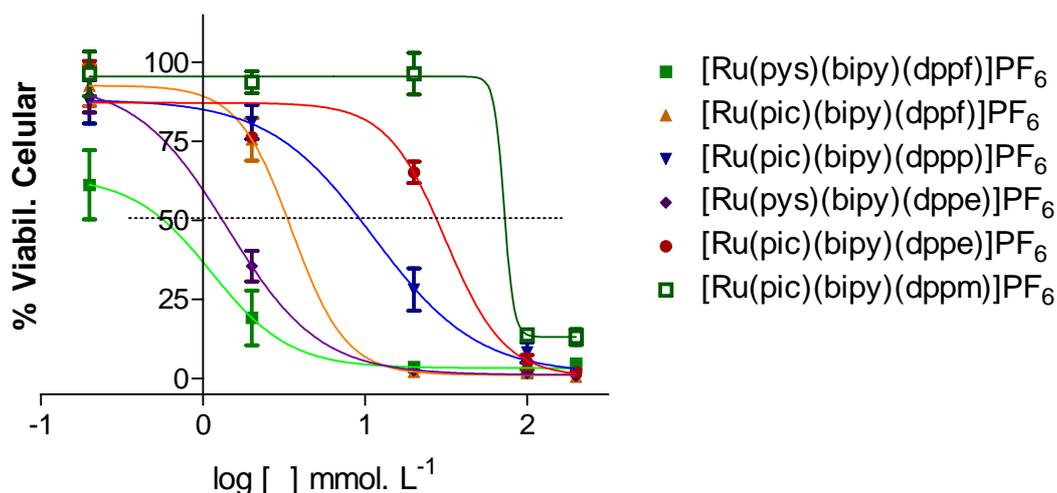


Figura 4.9.2: Gráfico de viabilidade celular contra a linhagem celular de sarcoma murino 180.

Tabela 4.9.3: Valores de IC_{50} de alguns complexos contra a linhagem de células sarcoma murino 180.

Complexo	IC_{50} ($\mu\text{mol.L}^{-1}$)
$[\text{Ru}(\text{pys})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$	1,2
$[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$	1,4
$[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$	3,5
$[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppp})]\text{PF}_6$	11,2
$[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$	31,3
$[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppm})]\text{PF}_6$	71,9

Existem três tipos principais de interação entre complexos metálicos e o DNA: interação covalente (como se acredita ocorrer com o composto cisplatina); intercalação, que ocorre por inserção do composto ou parte dele entre a dupla hélice do DNA (Figura 4.9.3) e interação eletrostática, que ocorre em complexos catiônicos³⁴⁵. Os complexos sintetizados trabalho podem agir por

interação eletrostática, pois não apresentam planaridade suficiente para se intercalarem no “groove” formado pela dupla hélice do DNA.

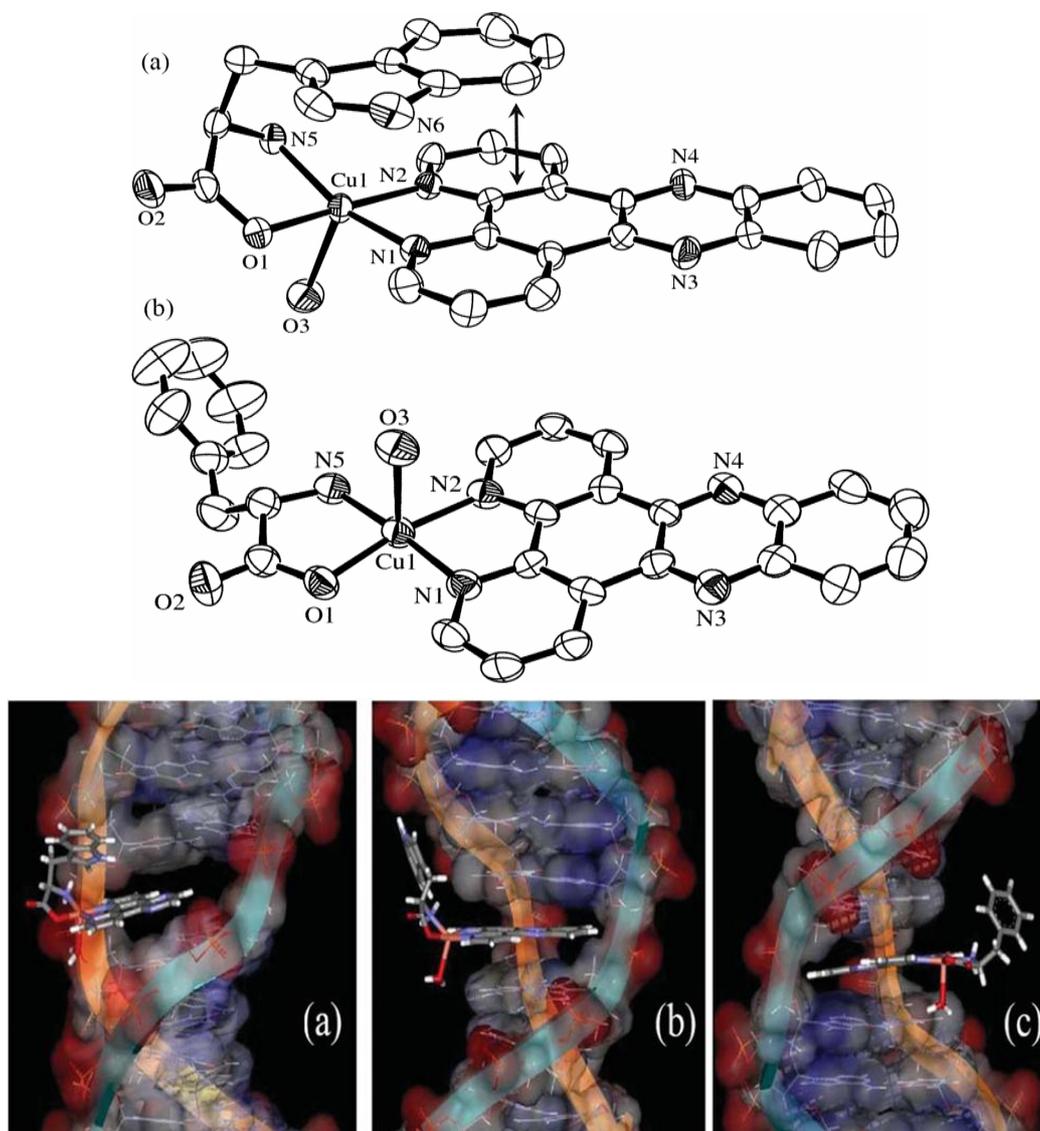


Figura 4.9.3: Estruturas ORTEP dos complexos $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{trip})(\text{dppz})]$ (trip = triptofano, dppz = dipirido[3,2,-a:2',3'-c]phenazine) (a) e $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{phe})(\text{dppz})]$ phe = fenilalanina (b) (*superior*). Possíveis modos de interação com o DNA, intercalação parcial do $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{trip})(\text{dppz})]$ no *minor groove* (a) e no *major groove* (b) e do $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{phe})(\text{dppz})]$ no *major groove* (c) (*inferior*).

Também foram realizados os testes *in vitro* contra *M. tuberculosis* H37Rv de alguns compostos contendo os ligantes NS, pic e com complexo

[RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF₆, os resultados, expressos em termos de MIC (mínima concentração de droga necessária para a inibição de 90% do crescimento celular) estão dispostos na Tabela 4.9.4. Os valores de MIC encontrados, à exceção do composto [RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF₆, são similares aos dos compostos [Ru(dmpm)(NN)(dppb)]PF₆ (NN = bipy ou Mebipy)¹⁹³.

Tabela 4.9.4: Testes anti *M. tuberculosis*

Complexo	MIC (mg/L)
[Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF ₆	3,12
[Ru(prm)(bipy)(dppf)]PF ₆	3,12
[Ru(prm)(bipy)(dppp)]PF ₆	1,56
[Ru(dmpm)(bipy)(dppp)]PF ₆	0,78
[Ru(dmpm)(bipy)(dppe)]PF ₆	0,78
[Ru(pic)(bipy)(dppe)]PF ₆	0,78
[Ru(pic)(bipy)(dppm)]PF ₆	0,78
[RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF ₆	25
Isoniazida	0,06

5 – Conclusão

Neste trabalho foram sintetizados e caracterizados os complexos de fórmula: $[\text{Ru}(\text{NS})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$ (NS = 2-mercaptopiridina, 2-mercaptopirimidina, 4,6-dimetil-2-mercaptopirimidina e PP = dppf, dppp, dppe); $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$ (PP = dppf, dppp, dppe e dppm), $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{PP})]\text{PF}_6$ (bCN = benzonitrila; PP = dppf e dppe), e $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{NN})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ (NN = bipy, Mebipy e phen) a partir dos complexos precursores de fórmula *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{NN})(\text{PP})]$. Os compostos contendo o ligante dppf apresentaram mais de um processo oxidativos, que através de experimentos de eletrólise seguidos de testes analíticos qualitativos puderam ser atribuídos aos pares FeII/FeIII e RuII/RuIII, o de menor e maior potencial, respectivamente. As estruturas cristalográficas dos compostos mostraram que estes apresentam geometria octaédrica destorcida, com os átomos de nitrogênio dos ligantes NS e pic *trans* posicionados a um dos átomos de fósforo das bifosfinas e os de enxofre (ligante NS) e O (ligante pic) em posição *trans* aos de nitrogênio da bipy. No entanto, para os compostos contendo o ligante bCN observou-se nas estruturas cristalográficas que o átomo de nitrogênio do grupo se coordena em posição *trans* ao de nitrogênio da bipy nos complexos $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$, $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$, e ao nitrogênio da phen no complexo $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{phen})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, ao contrário do que se observava em compostos similares, onde ligantes N-heterocíclicos substituíam o ligante cloreto em posição *trans* aos átomos de fósforo, que são mais lábeis que o outro *trans* ao nitrogênio da bipy ou derivados. Isto pode ser explicado pelo efeito competitivo que existe entre o grupo ciano e o fósforo da bifosfina, e comprovado pelos experimentos de cinética realizados acompanhados por voltametria de pulso diferencial e RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, onde se notou que houve a formação de intermediários de reação, que foram atribuídos às espécies com o grupo ciano em posição *trans* aos átomos de fósforo da bifosfina.

Os complexos [Ru(NS)(bipy)(PP)]PF₆ (NS = pyS e dmpm e PP = dppf, dppp e dppe), [Ru(prm)(bipy)(PP)]PF₆ (PP = dppf e dppe), [Ru(pic)(bipy)(PP)]PF₆, (PP = dppf, dppp, dppe e dppm) e seus precursores foram avaliados como agentes antitumorais contra a linhagem de células MDA-MB-231 e mostraram baixos valores de IC₅₀ (14,58 ± 4,47 a 0,4 ± 0,1 μmol.L⁻¹); de modo geral, os compostos sintetizados neste trabalho apresentaram valores de IC₅₀ menores que seus precursores e estes menores que o da cisplatina (IC₅₀ 87 μmol.L⁻¹). Os complexos [Ru(pic)(bipy)(PP)]PF₆, onde PP = dppf, dppp, dppe e dppm, [Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF₆ e [Ru(pyS)(bipy)(dppe)]PF₆, foram testados contra a linhagem de células de sarcoma murino 180, os dois últimos apresentaram baixos valores de IC₅₀, 1,2 e 1,4 μmol.L⁻¹. O composto [Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF₆ apresentou IC₅₀ de 3,5 μmol.L⁻¹, enquanto que os compostos [Ru(pic)(bipy)(dppp)]PF₆, [Ru(pic)(bipy)(dppe)]PF₆ e [Ru(pic)(bipy)(dppp)]PF₆ apresentaram valores de IC₅₀ de 11,2, 31,3 e 71,9, respectivamente. Os compostos [Ru(dmpm)(bipy)(dppp)]PF₆, [Ru(dmpm)(bipy)(dppe)]PF₆, [Ru(pic)(bipy)(dppe)]PF₆, e [Ru(pic)(bipy)(dppm)]PF₆ também foram testados contra *M. tuberculosis* H37Rv e apresentaram valores de MIC de 0,78 mg.L⁻¹, enquanto que o [RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF₆ apresentou MIC = 25 mg.L⁻¹, sugerindo que a presença dos ligantes NS ou pic é responsável pela atividades destes compostos. No entanto testes adicionais com outros compostos e estudos de mecanismo de ação são necessários para melhor análise destes resultados.

6 – Referências Bibliográficas

- 1 – HOLLAND, J. F.; FREI, E. “Cancer Medicine”, Ed. 5, 2000, pg. 17, BC Decker, Ontário.
- 2 – KOSTOVA, I. “Ruthenium complexes as anticancer agents”. *Current. Med. Chem.*, **13**: 1085, 2006.
- 3 – YAN, Y. K.; MELCHART, M.; HABTEMARIAM, A.; SADLER, P. J. “Organometallic chemistry, biology and medicine: ruthenium arene anticancer complexes”, *Chem. Commun.*, 4764, 2005.
- 4 – CLEARE, M. J.; HOESCHELE, J. D. “Studies on the antitumor activity of group VIII transition metal complexes. Part I. platinum (II) complexes”. *Bioinorg. Chem.*, **2**: 187, 1973.
- 5 – MURDOCH, R. D.; PEPYS, J. “Cross-reactivity studies with platinum group metal-salts in platinum-sensitized rats”. *Int. Arch. Allergy appl. Immunol.*, **77**: 456, 1985.
- 6 – WONG, E.; GIANDOMENICO, C. M. “Current Status of Platinum-Based Antitumor Drugs”. *Chem. Rev.*, **99**: 2451, 1999.
- 7 – ROAT-MALONE, R. “Bioinorganic Chemistry: A short course”, John Wiley & Sons, New Jersey, 2002, pg.281-282.
- 8 – LIPPERT, B.; BECK, W. “Platin-komplexe in der krebstherapie“. *Chem. Unserer Zeit*, **17**: 190, 1983.
- 9 – UMAPATHY, P. “The chemical and biological consequence of the binding of the antitumor drug cisplatin and other platinum group metal complexes to DNA”. *Coord. Chem. Rev.*, **95**: 129, 1989.
- 10 – PASINI, A.; ZUNINO, F. “New cisplatin analogs: on the way to better carcinostatics, Angew”. *Chem. Int. Ed. Engl.*, **26**: 615, 1987.
- 11– DOUGAN, S. J.; HABTEMARIAM, A.; MCHALE, S. E.; PARSONS, S.; SADLER, P. J. “Catalytic organometallic anticancer complexes”. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**: 11628, 2008.
- 12 – MALINA, J.; NOVAKOVA, O.; KEPPLER, B. K.; ALESSIO, E.; BRABEC, V. “Biophysical analysis of natural, double-helical DNA modified by anticancerheterocyclic complexes of ruthenium(III) in cell free media”. *J. Biol. Inorg. Chem.*, **6**: 434, 2001.
- 13 – GRATZEL, M. “The artificial leaf, molecular photovoltaics achieve efficient generation of electricity from sunlight”. *Comments Inorg. Chem.*, **12**: 93, 1991.
- 14 – KALYANASUNDARAM, K. “Photophysics, photochemistry and solar-energy conversion with tris(bipyridyl)ruthenium(II) and its analogs”. *Coord. Chem. Rev.*, **46**: 159, 1982.
- 15 – JURIS, A.; BALZANI, V.; BARIGELLATTI, F.; CAMPAGNA, S.; BELSER, B.; VON ZELEWSKY, A. “Ru(II) polypyridine complexes - photophysics, photochemistry, electrochemistry, and chemi-luminescence”. *Coord. Chem. Rev.*, **84**: 85, 1988.

- 16** – ROTZINGER, F. P.; MUNAVALLI, S.; COMTE, P.; HURST, J. K.; GRATZEL, M.; PERN, F. J.; FRANK, A. J. “a molecular water-oxidation catalyst derived from ruthenium diaqua bis(2,2'-bipyridyl-5,5'-dicarboxylic acid)”, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**: 6619, 1987.
- 17** – BIGNOZZI, C. A.; ARGAZZI, R.; CHIORBOLI, C.; ROFFIA, S.; SCANDOLA, F. “Photoinduced intramolecular energy-transfer processes in polynuclear ruthenium(II) polypyridine complexes - design of long-chain cyanobridged polynuclear species featuring vectorial energy-transfer”. *Coord. Chem. Rev.*, **111**: 261, 1991.
- 18** – PRASAD, D. R.; MANDAL, K.; HOFFMAN, M. Z. “Solution medium control of the Ru(bpy)₃²⁺ methyl viologen edta photochemical system”. *Coord. Chem. Rev.*, **64**: 175, 1985.
- 19** – COLE-HAMILTON, D. J., in *Comprehensive Coordination Chemistry* (Edited by Wilkinson, G., Gillard, R. D., McCleverty, J. A.), P. 487. Pergamon Press, Oxford (1987).
- 20** – JARDINE, E. H., *Prog. Inorg. Chem.*, 1984, 31, 265.
- 21** – VOCK, C. A.; SCOLARO, C.; PHILLIPS, A. D.; SCOPELLITI, R.; SAVA, G.; DYSON, P. J. “Synthesis, characterization, and in vitro evaluation of novel ruthenium(II) η⁶-arene imidazole complexes”. *J. Med. Chem.*, **49**: 5552, 2006.
- 22** – CLARKE, M. J. “Oncological Implications of the Chemistry of Ruthenium”. *Met. Ions Biol. Syst.*, **11**: 231, 1980.
- 23** – CLARKE, M. J. in: B.K. Keppler (Ed.) “Metal complexes in cancer chemotherapy”. VCH, Weinheim, 1993, pp. 129-157.
- 24** – CLARKE, M. J. “Ruthenium Chemistry Pertaining to the Design of Anticancer Agents”. *Prog. Clin. Biochem. Med.*, **10**: 25, 1989.
- 25** – CLARKE, M. J.; ZHU, F.; FRASCA, D. R. “Non-platinum chemotherapeutic metallopharmaceuticals”. *Chem. Rev.*, **99**: 2511, 1999.
- 26** – CLARKE, M. J. “Ruthenium metallopharmaceuticals”, *Coord. Chem. Rev.*, **236**: 209, 2003.
- 27** – GIOVAGNINI, L.; MANCINETTI, E.; RONCONI, L.; SITRAN, S.; MARCHIÒ, L.; CASTAGLIUOLO, I.; BRUN, P.; TREVISAN, A.; FREGONA, D. “Preliminary chemico-biological studies on Ru(III) compounds with S-methyl pyrrolidine/dimethyl dithiocarbamate”, *J. Inorg. Biochem.*, **103**: 774, 2009.
- 28** – BERTINI, I.; GRAY, H. B.; LIPPARD, S. J.; VALENTINI, J. S. “Bioinorganic Chemistry”, 1994, pg. 521, University Science Books, California.
- 29** – SAVA, G.; PACOR, S.; COLUCCIA, M.; MARIGGIO, M.; COCCHIETTO, M.; ALESSIO, E.; MESTRONI, G. “Response of MCa mammary-carcinoma to cisplatin and to Na[*trans*-RuCl₄(dmsO)Im] - selective-inhibition of spontaneous lung metastases by the ruthenium complex”. *Drug Invest.*, **8**: 150, 1994.
- 30** – ALESSIO, E.; MESTRONI, G.; SAVA, G.; BERGAMO, A.; COLUCCIA, M.; MESSORI, L. 1997 In *Cytotoxic, Mutagenic and Carcinogenic Potential of*

Heavy Metals Related to Human Environment (Hadjiliadis, N. D., Ed.), NATO ASI Series, Kluwer Academic, Dordrecht/Norwell, MA.

31 – FRAUSIN, F.; SCARCIA, V.; COCCHIETTO, M.; FURLANI, A.; SERLI, B.; ALESSIO, E.; SAVA, G. “Free exchange across cells, and Echistatin-sensitive membrane target for the metastasis inhibitor NAMI-A (imidazolium *trans*-imidazole dimethylsulfoxide tetrachlororuthenate) on KB tumor cells”. *J. Pharm. Exp. Therap.*, **313**: 227, 2005.

32 – HARTINGER, C. G.; ZORBAS-SEIFRIED, S.; JAKUPEC, M. A.; KYNAST, B.; ZORBAS, H.; KEPPLER, B. K. “From bench to bedside - preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium *trans*-[tetrachlorobis(1H-indazole)ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A)”. *J. Inorg. Biochem.*, **100**: 891-904, 2006.

33 – SAVA, G.; PACOR, S.; BERGAMO, A.; COCCHIETTO, M.; MESTRONI, G.; ALESSIO, E. “Effects of ruthenium complexes on experimental-tumors - irrelevance of cytotoxicity for metastasis inhibition”. *Chem. Biol. Interact.*, **95**: 109, 1995.

34 – NOVAKOVA, O.; KASPARKOVA, J.; VRANA, O.; VAN VLIET, P. M.; REEDIJK, J.; BRABEC, V. “Correlation between cytotoxicity and DNA-binding of polypyridyl ruthenium complexes”. *Biochemistry*, **34**: 12369, 1995.

35 – NOVAKOVA, O.; HOFER, C.; BRABEC, V. “Modification of natural, double-helical DNA by antitumor *cis*- and *trans*-[Cl₂(Me₂SO₄)₄Ru] in cell-free media”. *Biochem. Pharmacol.*, **60**: 1761, 2000.

36 – MENEZES, C. S. R.; COSTA, L.; AVILA, V. D.; FERREIRA, M. J.; VIEIRA, C. U.; PAVANIN, L. A.; HOMSI-BRANDEBURGO, M. I.; HAMAGUCHI, A.; SILVEIRA-LACERDA, E. D. “Analysis *in vivo* of antitumor activity, Cytotoxicity and Interaction between plasmid DNA and the *cis*-dichlorotetraammineruthenium(III) chloride”. *Chem. Biol. Interact.*, **167**: 116, 2007.

37 – KARIDI, K.; GAROUFIS, A.; TSIPIS, A.; HADJILIADIS, N.; DEN DULK, H.; REEDIJK, J. “Synthesis, characterization, *in vitro* antitumor activity, DNA-binding properties and electronic structure (DFT) of the new complex *cis*-(Cl,Cl)[Ru(II)Cl₂(NO⁺)(terpy)]Cl”. *Dalton Trans.*, 1176, 2005.

38 – VILAPLANA, R.A.; CASTINEIRAS, A.; GONZALEZ-VILCHEZ, F. “Synthesis, structure, properties and biological behaviour of the complex [Ru(IV)(H₂L)Cl₂].2H₂O (H₄L=1,2-cyclohexanediamminetetraacetic acid)”. *Bioinorg. Chem. Appl.*, **2**: 275, 2004.

39 – GROESSL, M.; REISNER, E.; HARTINGER, C. G.; EICHINGER, R.; SEMENOVA, O.; TIMERBAEV, A. R.; JAKUPEC, M. A.; ARION, V. B.; KEPPLER, B. K. “Structure–Activity Relationships for NAMI-A-type Complexes (HL)[*trans*-RuCl₄L(S-dmsO)ruthenate(III)] (L = Imidazole, Indazole, 1,2,4-Triazole, 4-Amino-1,2,4-Triazole, and 1-Methyl-1,2,4-triazole): Aquation, Redox Properties, Protein Binding, and Antiproliferative Activity”. *J. Med. Chem.*, **50**: 2185, 2007.

- 40** – MURA, P.; CAMALLI, M.; MESSORI, L.; PICCIOLI, F.; ZANELLO, P.; CORSINI, M. “Synthesis, structural characterization, solution chemistry and preliminary biological studies of the ruthenium (III) complexes [TzH][*trans*-RuCl₄(Tz)₂] and [TzH][*trans*-RuCl₄(dmsO)(Tz)], the thiazole analogues of antitumor ICR and NAMI-A”. *Inorg. Chem.* **43**: 3863, 2004.
- 41** – ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J.; ELLIS, D. J.; SALTER, P. A.; SCOPELLITI, R. “Synthesis and characterisation of some water soluble ruthenium(II)-arene complexes and an investigation of their antibiotic and antiviral properties”. *J. Organomet. Chem.*, **668**: 35, 2003.
- 42** – MAZUMDER, U. K.; GUPTA, M.; BHATTACHARYA, S.; KARKI, S. S.; RATHINASAMY, S.; THANGAVEL, S. “Antineoplastic and antibacterial activity of some mononuclear Ru(II) complexes”. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, **19**: 185, 2004.
- 43** – MAZUMDER, U. K.; GUPTA, M.; KARKI, S. S.; BHATTACHARYA, S.; RATHINASAMY, S.; THANGAVEL, S. “Synthesis, anticancer and antibacterial activity of some novel mononuclear Ru(II) complexes”. *Chem. Pharm. Bull.*, **52**: 178, 2004.
- 44** – MAZUMDER, U. K.; GUPTA, M.; BERA, A.; BHATTACHARYA, S.; KARKI, S.; MANIKANDAN, L.; PATRA, S. “Synthesis, antitumour and antibacterial activity of some Ru(bpy)₂(2+)/4-substituted thiosemicarbazide complexes”, *Indian J. Chem. Sect. A*, **42**: 313, 2003.
- 45** – KUMAR, K. N.; RAMESH, R.; LIU, Y. “Synthesis and structure of cycloruthenated carbonyl complexes and their emission, redox and biological properties”. *J. Inorg. Biochem.*, **100**: 18, 2006.
- 46** – KANNAN, S.; RAMESH, R. “Synthesis, characterization, catalytic oxidation and biological activity of ruthenium(III) Schiff base complexes derived from 3-acetyl-6-methyl-2H-pyran-2,4(3H)-dione”. *Polyhedron*, **25**: 3095, 2006.
- 47** – SANCHEZ-DELGADO, R. A.; NAVARRO, M.; LAZARDI, K.; ATENCIO, R.; CAPPARELLI, M.; VARGAS, F.; URBINA, J. A.; BOUILLEZ, A.; NOELS, A. F.; MASI, D. “Toward a novel metal based chemotherapy against tropical diseases 4. Synthesis and characterization of new metal-clotrimazole complexes and evaluation of their activity against *Trypanosoma Cruzi*”. *Inorg. Chim. Acta*, **276**: 528, 1998.
- 48** – SHAIENDRA, S.; BHARTI, N.; GARZA, M. T. G.; CRUZ-VEGA, D. E.; GARZA, J. C.; SALEEM, K.; NAQVI, F.; AZAN, A. “Synthesis, characterisation and antiamoebic activity of new thiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone derivatives and their cyclooctadiene Ru(II) complexes”. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**: 2675, 2001.
- 49** – MANNING, G. S. “Molecular theory of polyelectrolyte solutions with applications to electrostatic properties of polynucleotides”. *Quart. Rev. Biophys.*, **11**: 179, 1978.
- 50** – MANNING, G.S.; RAY, J. “Counterion condensation revisited”. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **16**: 461, 1998.

- 51** – YANG, G.; WU, J. Z.; WANG, L.; JI, L. N.; TIAN, X. “Study of the interaction between novel ruthenium(II)-polypyridyl complexes and calf thymus DNA”. *J. Inorg. Biochem.*, **66**: 141, 1997.
- 52** – MOUCHERON, C. M.; KIRSCH-DE MESMAEKER, A.; KELLY, J. M. “Photophysics and photochemistry of metal polypyridyl and related complexes with nucleic acids”. *Struct. Bond.*, **92**: 163, 1998.
- 53** – KRAUSE, R. A. *Struct. Bonding (Berlin)* **67**: 1, 1987.
- 54** – TFOUNI, E. “Photochemical reactions of ammineruthenium(II) complexes”. *Coord. Chem. Rev.*, **196**: 281, 2000.
- 55** – BRIDGEWATER, J. S.; VOGLER, L. M.; MOLNAR, S. M.; BREWER, K. J. “Tuning the spectroscopic and electrochemical properties of polypyridyl bridged mixed-metal trimetallic ruthenium(II), iridium(III) complexes - a spectroelectrochemical study”. *Inorg. Chim. Acta*, **208**: 179, 1993.
- 56** – ERKKILA, K. E.; ODOM, D. T.; BARTON, J. K. “Recognition and reaction of metallointercalators with DNA”. *Chem. Rev.*, **99**: 2777, 1999.
- 57** – KIRSCH-DE MESMAEKER, A.; LECOMTE, J. P.; KELLY, J. M. “Photoreactions of metal complexes with DNA, especially those involving a primary photo-electron transfer”. *Top. Curr. Chem.*, **177**: 25, 1996.
- 58** – CHOW, C. S.; BARTON, J. K. “Shape-selective cleavage of transfer rnaphe by transition-metal complexes”. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**: 2839, 1990.
- 59** – GELASCO, A.; LIPPARD, S. J. “Anticancer activity of cisplatin and related complexes”. *Top. Biol. Inorg. Chem.*, **1**: 1, 1999.
- 60** – JAMIESON, E. R.; LIPPARD, S. J. “Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts”. *Chem. Rev.*, **99**: 2467, 1999.
- 61** – FARRELL, N.; QU, Y.; ROBERTS, J. D. “Chemistry and biology of multifunctional DNA binding agents”. *Top. Biol. Inorg. Chem.*, **1**: 99, 1999.
- 62** – KELMAN, A. D.; CLARKE, M. J.; EDMONDS, S. D.; PERESIE, H. J. “Biological activity of ruthenium purine complexes”. *J. Clin. Hematol. Oncol.*, **7**: 274, 1977.
- 63** – CLARKE, M. J. in: B.K. Keppler (Ed.) “Metal complexes in cancer chemotherapy”. VCH, Weinheim, 129, 1993..
- 64** – PALMER, B. D.; WILSON, W. R.; PULLEN, S. M. “Hypoxia-selective antitumor agents .3. Relationships between structure and cytotoxicity against cultured tumor-cells for substituted N,N-bis(2-chloroethyl)anilines”. *J. Med. Chem.*, **33**: 112, 1990.
- 65** – SNYDER, G. K. “Model analyses of capillary growth and tissue oxygenation during hypoxia”. *J. Appl. Physiol.*, **65**: 2332, 1988.
- 66** – STEEN, R. G. “Characterization of tumor hypoxia by P-31 NMR spectroscopy”. *Am. J. Roentgenol.*, **157**: 243, 1991.
- 67** – OKUNIEFF, P.; DUNPHY, E.P.; Terris, D. J.; VAUPEL, P. “The role of oxygen tension distribution on the radiation response of human breast carcinoma”. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **345**: 485, 1994.
- 68** – BISKUPIAK, J. E.; KROHN, K. A. ”2nd generation hypoxia imaging agents”. *J. Nucl. Med.*, **34**: 411, 1993.

- 69** – WIKE-HOOLEY, J. L.; HAVEMAN, J.; REINHOLD, H. S. “The relevance of tumor pH to the treatment of malignant disease”. *Radiother. Oncol.*, **2**: 343, 1984.
- 70** – MIKLAVCIC, D.; SERSA, G.; NOVAKOVIC, S.; REBERSEK, S. “Tumor bioelectric potential and its possible exploitation for tumor growth retardation”. *J. Bioelect.*, **9**: 133, 1990.
- 71** – CLARKE, M. J.; BITLER, S.; RENNERT, D.; BUCHBINDER, M.; KELMAN, A. D. “Reduction and subsequent binding of ruthenium ions catalyzed by subcellular components”. *J. Inorg. Biochem.*, **12**: 79, 1980.
- 72** – FRASCA, D.; CIAMPA, J.; EMERSON, J.; UMANS, R. S.; CLARKE, M. J. “Effects of hypoxia and transferrin on toxicity and dna binding of ruthenium antitumor agents in HeLa cells”. *Metal-Based Drugs*, **3**: 197, 1996.
- 73** – MESTRONI, G.; ALESSIO, E.; SAVA, G.; PACOR, S.; COLUCCIA, M.; BOCCARELLI, A.; ”Water-soluble ruthenium(III)-dimethyl sulfoxide complexes: chemical behaviour and pharmaceutical properties”. *Metal-Based Drugs*, **1**: 41, 1994.
- 74** – MESTRONI, G.; ALESSIO, E.; SAVA, G.; PACOR, S.; COLUCCIA, M.; in: B.K. Keppler (Ed.), “Metal Complexes in Cancer Chemotherapy”, VCH, Weinheim, 157, 1993.
- 75** – DHUBHGHAILL, O. M.; HAGEN, W.; KEPPLER, B. K.; LIPPONER, K. G.; SADLER, P. J. “Aquation of the anticancer complex *trans*-[RuCl₄(HIm)₂]- (HIm = Imidazole)”. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 3305, 1994.
- 76** – HARTMANN, M.; LIPPONER, K. G.; KEPPLER, B. K. “Imidazole release from the antitumor-active ruthenium complex imidazolium *trans*-tetrachlorobis (imidazole) ruthenate(III) by biologically occurring nucleophiles”. *Inorg. Chim. Acta*, **267**: 137, 1998.
- 77** – KEPPLER, B. K.; HARTMANN, M. “New tumor-inhibiting metal complexes. Chemistry and antitumor properties”. *Metal-Based Drugs*, **1**: 145, 1994.
- 78** – SAVA, G.; ALESSIO, E.; BERGAMO, E.; MESTRONI, G. “Sulfoxide ruthenium complexes: non-toxic tools for the selective treatment of solid tumor metastases”. *Top. Biol. Inorg. Chem.*, **1**: 143, 1999.
- 79** – CAPOZZI, I.; CLERICI, K.; COCCHIETTO, M.; SALERNO, G.; BERGAMO, A.; SAVA, G. “Modification of cell cycle and viability of TLX5 lymphoma in vitro by sulfoxide-ruthenium compounds and cisplatin detected by flow cytometry”. *Chem. Biol. Interact.*, **113**: 51, 1998.
- 80** – GALLORI, E.; VETTORI, C.; ALESSIO, E.; GONZALEZ-VILCHEZ, F.; VILAPLANA, R.; ORIOLI, P.; CASINI, A.; MESSORI, L. “DNA as a possible target for antitumor ruthenium(III) complexes - a spectroscopic and molecular biology study of the interactions of two representative antineoplastic ruthenium(III) complexes with DNA”. *Arch. Biochem. Biophys.*, **376**: 156, 2000.
- 81** – MESSORI, L.; CASINI, A.; VULLO, D.; HAROUTIUNIAN, S. G.; DALIAN, E. B.; ORIOLI, P. “Effects of two representative antitumor

- ruthenium(III) complexes on thermal denaturation profiles of DNA". *Inorg. Chim. Acta*, **303**: 283, 2000.
- 82** – SAVA, G.; PACOR, S.; MESTRONI, G.; ALESSIO, E. "Na[*trans*-RuCl₄(dmsO)Im], a metal-complex of ruthenium with antimetastatic properties". *Clin. Exp. Metastasis*, **10**: 273, 1992.
- 83** – SAVA, G.; PACOR, S.; MESTRONI, G.; ALESSIO, E. "Effects of the Ru(III) complexes [*mer*-RuCl₃(dmsO)₂Im] and Na[*trans*-RuCl₄(dmsO)Im] on solid mouse-tumors". *Anti-Cancer Drugs*, **3**: 25, 1992.
- 84** – BARCA, A.; PANI, B.; TAMARO, M.; RUSSO, E. "Molecular interactions of ruthenium complexes in isolated mammalian nuclei and cytotoxicity on V79 cells in culture". *Mut. Res. Fundam. Mole. Mechan. Mutagenesis*, **423**: 171, 1999.
- 85** – SAVA, G.; GAGLIARDI, R.; COCCHIETTO, M.; CLERICI, K.; CAPOZZI, I.; MARRELLA, M.; ALESSIO, E.; MESTRONI, G.; MILANINO, R. "Comparison of the effects of the antimetastatic compound ImH[*trans*-RuCl₄(dmsO)Im] (NAMI-A) on the arthritic rat and on MCa mammary carcinoma in mice". *Pathol. Oncol. Res.*, **4**: 30, 1998.
- 86** – GEREMIA, S.; ALESSIO, E.; TODONE, F. "Synthesis and crystal structure of new Ru(III)-sulfoxide complexes containing a planar N-ligand: *mer*, *cis*-RuCl₃(1Me-Im)₂(S-dmsO) and [4Et-pyH][*trans*-RuCl₄(4Et-py)(S-dmsO)]". *Inorg. Chim. Acta*, **253**: 87, 1996.
- 87** – BERGAMO, A.; GAGLIARDI, R.; SCARCIA, V.; FURLANI, A.; ALESSIO, E.; MESTRONI, G.; SAVA, G. "*In vitro* cell cycle arrest, *in vivo* action on solid metastasizing tumors, and host toxicity of the antimetastatic drug NAMI-A and cisplatin". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **289**: 559, 1999.
- 88** – SAVA, G.; CLERICI, K.; CAPOZZI, I.; COCCHIETTO, M.; GAGLIARDI, R.; ALESSIO, E.; MESTRONI, G.; PERBELLINI, A. "Reduction of lung metastasis by ImH[*trans*-RuCl₄(dmsO)Im]: mechanism of the selective action investigated on mouse tumors". *Anticancer Drugs*, **10**: 129, 1999.
- 89** – HOTZE, A. C.; BACAC, M.; VELDERS, A. H.; JANSEN, B. A. J.; KOOIJMAN, H.; SPEK, A. L.; HAASNOOT, J. G.; REEDIJK, J. "New Cytotoxic and Water-Soluble Bis(2-phenylazopyridine)ruthenium (II) Complexes". *J. Med. Chem.*, **46**: 1743, 2003.
- 90** – VELDERS, A. H.; KOOIJMAN, H.; SPEK, A. L.; HAASNOOT, J. G.; DE VOS, D.; REEDIJK, J. "Strong differences in the *in vitro* cytotoxicity of three isomeric dichlorobis(2-phenylazopyridine)ruthenium(II) complexes". *Inorg. Chem.*, **39**: 2966, 2000.
- 91** – VILAPLANA, R. A.; GONZALEZ-VICHEZ, F.; GUTIERREZ-PUEBLA, E.; RUIZ-VALERO, C. "The 1st isolated antineoplastic Ru(IV) complex - synthesis and structure of [Cl₂(1,2-cyclohexanediaminotetraacetate)Ru]·2H₂O". *Inorg. Chim. Acta*, **224**: 15, 1994.
- 92** – MORRIS R. E.; AIRD, R. E.; MURDOCH, P. DEL S.; CHEN, H.; CUMMINGS, J.; HUGHES, N. D.; PARSONS, S.; PARKIN, A.; BOYD, G.;

- JODRELL, D. I.; SADLER, P. J. "Inhibition of cancer cell growth by ruthenium(II) arene complexes". *J Med Chem.*, **44**: 3616, 2001.
- 93** – MONTI-BRAGADIN, C.; RAMANI, L.; SAMER, L.; MESTRONI, G.; ZASSINOVICH, G. "Effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) and related transition-metal complexes on *Escherichia-Coli*", *Antimicrob. Agents Chemother.*, **7**: 825, 1975.
- 94** – SAVA, G.; ZORZET, S.; GIRALDI, T.; MESTRONI, G.; ZASSINOVICH, "Antineoplastic activity and toxicity of an organometallic complex of ruthenium(II) in comparison with *cis*-PDD in mice bearing solid malignant neoplasms". *G. Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, **20**: 841, 1984.
- 95** – SAVA, G.; PACOR, S.; ZORZAT, S.; ALESSIO, E.; MESTRONI, G. "Antitumour properties of dimethylsulfoxide ruthenium(II) complexes in the lewis lung-carcinoma system", *Pharmacol. Res.*, **21**: 617, 1989.
- 96** – ALESSIO, E.; XU, Y. H.; CAUCI, S.; MESTRONI, G.; QUADRIFOGLIO, F.; VIGLINO, P.; MARZILLI, L. G. "Novel diastereomers with opposite chirality at ruthenium formed by N7, α -PO₄ chelation of 5'-dgmp to the antimetastatic agent trans-RuCl₂(dmsO)₄ - NMR and CD evidence". *J. Am. Chem. Soc.*, **111**: 7068, 1989.
- 97** – MESTRONI, G.; ALESSIO, E.; CALLIGARIS, M.; ATTIA, W. M.; QUADRIFOGLIO, F.; CAUCI, S.; SAVA, G.; ZORZET, S.; PACOR, S.; MONTI-BRAGADIN, C.; TAMARO, M.; DOLZANI, L. "Progress in Clinical Biochemistry and Medicine", Springer-Verlag, Berlin, 1989.
- 98** – HOTZE, A. C. G.; VELDERS, A. H.; UGOZZOLI, F.; BIAGINI-CINGI, M.; MANOTTI-LANFREDI, A. M.; HAASNOOT, J. G.; REEDIJK, J. "Synthesis, characterization, and crystal structure of alpha-[Ru(azpy)₂(NO₃)₂] (azpy=2-(Phenylazo)pyridine) and the products of its reactions with guanine derivatives". *Inorg. Chem.*, **39**: 3838, 2000.
- 99** – ANG, W. H.; DYSON, P. J. "Classical and non-classical ruthenium-based anticancer drugs: Towards targeted chemotherapy". *Eur. J. Inorg. Chem.*, 4003, 2006.
- 100** – ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J.; ELLIS, D. J.; HEATH, S. L. "[Ru(η^6 -p-cymene)Cl₂(pta)] (pta=1,3,5-triaza-7-phosphatricyclo[3.3.1.1]decane): a water soluble compound that exhibits pH dependent DNA binding providing selectivity for diseased cells". *Chem. Commun.*, 1396, 2001.
- 101** – SCOLARO, C.; BERGAMO, A.; BRESCACIN, L.; DELFINO, R.; COCCHIETTO, M.; LAURENCZY, G.; GELDBACH, T. J.; SAVA, G.; DYSON, P. J. "In vitro and in vivo evaluation of ruthenium(II)-arene PTA complexes". *J. Med. Chem.*, **48**: 4161, 2005.
- 102** – BERGAMO, A.; MASI, A.; DYSON, P. J.; SAVA, G. "Modulation of the metastatic progression of breast cancer with an organometallic ruthenium compound". *Int. J. Oncol.*, **33**: 1281, 2008.
- 103** – AIRD R. E.; CUMMINGS, J.; RITCHIE, A. A.; MUIR, M.; MORRIS, R. E.; CHEN, H.; SADLER, P. J.; JODRELL, D. I. "In vitro and in vivo activity

- and cross resistance profiles of novel ruthenium (II) organometallic arene complexes in human ovarian cancer”. *Brit. J. Cancer*, **86**: 1652, 2002.
- 104** – HAYWARD, R. L.; SCHORNAGEL, Q. C.; TENDE, R.; MACPHERSON, J. S.; AIRD, R. E.; GUICHARD, S.; HABTEMARIAM, A.; SADLER P.; JODRELL, D. I. “Investigation of the role of Bax, p21/Waf1 and p53 as determinants of cellular responses in HCT116 colorectal cancer cells exposed to the novel cytotoxic ruthenium(II) organometallic agent, RM175”. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **55**: 577, 2005.
- 105** – WANG, F.; HABTEMARIAM, A.; VAN DER GEER, E. P. L.; FERNANDEZ, R.; MELCHART, M.; DEETH, R. J.; AIRD, R.; GUICHARD, S.; FABBIANI, F. P. A.; LOZANO-CASAL, P.; OSWALD, I. D. H.; JODRELL, D. I.; PARSONS, S.; SADLER, P. J. “Controlling ligand substitution reactions of organometallic complexes: tuning cancer cell cytotoxicity”. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**: 18269, 2005.
- 106** – DOUGAN, S. J.; MELCHART, M.; HABTEMARIAM, A.; PARSONS, S.; SADLER, P. J. “Phenylazopyridine and phenylazo-pyrazole chlorido ruthenium(II) arene complexes: arene loss, aquation, and cancer cell cytotoxicity”. *Inorg Chem*, **45**: 10882, 2006.
- 107** – VAN VLIET, P. M.; TOEKIMIN, S. M. S.; HAASNOOT, J. G.; REEDIJK, J.; NOVAKOVA, O.; VRANA, O.; BRABEC, V. “*mer*-[Ru(terpy)Cl₃] (terpy = 2,2':6',2''-terpyridine) shows biological activity, forms interstrand cross-links in DNA and binds two guanine derivatives in *trans* configuration”. *Inorg. Chim. Acta*, **231**: 57, 1995.
- 108** – 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.
- 109** – CHENG, C. C.; LEE, W. L.; SU, J. G.; LIU, C. L. “Covalent interaction of Ru(terpy)(tmphen)Cl⁺ with DNA: A potential ruthenium-based anticancer drug”. *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)*, **47**: 213, 2000.
- 110** – HELMS, J. B.; HUANG, L.; PRICE, R.; SULLIVAN, B. P.; SULLIVAN, B. A. “Coordination chemistry of tropolone-based antimitotic drugs and the antineoplastic behavior of some ruthenium(II) and platinum(II) derivatives”. *Inorg. Chem.*, **34**: 5335, 1995.
- 111** – CASTELO FILHO, A., et. al. II Conselho Brasileiro de Tuberculose. Normas Brasileiras para Tuberculose. *J. Bras. Pneumol*, **30**: 54, 2004.
- 112** – ZHANG, Y., “The magic bullets and tuberculosis drug targets”. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **45**: 529, 2005.
- 113** – MEDICINS SAN FRONTIÈRE. www.msf.ch, 2006.
- 114** – GUO, Z.; SADLER, P. J. “Advances in inorganic chemistry”. *Med. Inorg. Chem.*, 1ed, v. 49. Ed. Elsevier, pp.183, 2000.

- 115** – NARESH, K. K.; RAMESH, R.; LIU, Y. “Synthesis and structure of cycloruthenated carbonyl complexes and their emission, redox and biological properties”. *J. Inorg. Biochem.*, **100**: 18, 2006.
- 116** – SÁNCHEZ-DELGADO, R. A.; NAVARRO, M.; PÉREZ, H.; URBINA, J. A. “Toward a Novel Metal-Based Chemotherapy against Tropical Diseases. 2. Synthesis and Antimalarial Activity *in Vitro* and *in Vivo* of New Ruthenium- and Rhodium-Chloroquine Complexes”. *J. Med. Chem.* **39**: 1095, 1996.
- 117** – MCAULIFFE, C. A.; MACKIE, A. G. “P – donor ligands” In: *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*. KING, R. B. Ed. New York, Wiley, Interscience, p. 2989, 1994.
- 118** – JAMES, B. R. *Homogêneos Hydrogenation*; John Wiley & Sons: New York, 1973.
- 119** – PARSHALL, G. W., *Homogêneos Catalysis*; John Wiley & Sons: New York, 1980.
- 120** – PIGNOLET, L. H. *Homogêneos Catalysis With Metal Phosphine Complexes*, Plenum Press: New York 1983.
- 121** – YAMAMOTO, A. *Organotransition Metal Chemistry*, Plenum Press: New York 1986.
- 122** – CRABTREE, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, John Wiley & Sons: New York, 1988.
- 123** – BERNERS-PRICE, S. J.; SADLER, P. J. “Phosphines and metal phosphine complexes: relationship of chemistry to anticancer and other biological activity”. *Struct. Bonding (Berlín)*, **70**: 27, 1988.
- 124** – COTTON, F. A.; WILKINSON, G. *Advanced Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, 1980.
- 125** – TOLMAN, C. A. “Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis”. *Chem. Rev.*, **77**: 313, 1977.
- 126** – MONTELECTICI, S.; VAN DER ENT, A.; OSBORN, J. A.; WILKINSON, G. “Further studies on homogeneous hydrogenation of olefins by use of tris (tertiaryphosphine)chlororhodium(I) complexes”. *J. Chem. Soc. A – Inorg. Phys. Theoret.*, 1054, 1968.
- 127** – CONNOR, J. A.; RILEY, P. I. “Studies of chelation .4. Steric influences on chelation of ditertiary phosphine complexes of group 6 metal-carbonyls”. *J. Organomet. Chem.*, **94**: 55, 1975.
- 128** – HALPERN, J.; PHELAN, P. F. “Reactions of bis(dioximato)cobalt(II) complexes with organic halides – influence of electronic and steric factors upon reactivity”. *J. Amer. Chem. Soc.*, **94**: 1881, 1972.
- 129** – FISCHER, H.; FISCHER, E. O. “Transition metal carbene complexes .79. Isomerism of cis- and trans-(alkoxycarbene)tetracarbonyl(phosphine metal)complexes and equilibrium constants”. *Chemische Berichte-Recueil*, **107**: 673, 1974.
- 130** – SHAW III, C. F. “The protein chemistry of antiarthritic gold(I) thiolates and related complexes”. *Comments Inorg. Chem.*, **8**: 233, 1989.

- 131** – BERNERS-PRICE, S. J.; MIRABELLI, C. K.; JOHNSON, R. K.; MATTERN, M. R.; MCCABE, F. L.; FAUCETTE, L. F.; SUNG, C. M.; MONG, S. M.; SADLER, P. J.; CROOKE, S. T. “*In vivo* antitumor-activity and invitro cytotoxic properties of bis[1,2-bis(diphenylphosphino)ethane]gold(I) chloride”, *Cancer Res.*, **46**: 5486, 1986.
- 132** – STRUCK, R. F.; SHEALEY, Y. F. “Tertiary phosphines and phosphine oxides containing a 2-haloethyl group”. *J. Med. Chem.*, **9**: 414, 1966.
- 133** – BERNERS-PRICE, S. J.; SADLER, P. J. “Phosphines in medicine”. *Chemistry in Britain*, **23**: 541, 1987.
- 134** – BERNERS-PRICE, S. J.; NORMAN, R. E.; SADLER, P. J. “The autoxidation and proton dissociation-constants of tertiary diphosphines - relevance to biological-activity”. *J. Inorg. Biochem.*, **31**: 197, 1987.
- 135** – JOHNSON, R. K.; MIRABELLI, C. K.; FAUCETTE, L. F.; MCCABE, F. L.; SUTTON, B. M.; BRYAN, D. L.; GIRARD, G. R.; HILL, D. T. “Antitumor-activity of compounds related to bis(diphenylphosphine)ethane and its chlorogold(I) coordination complex”. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, **26**: 254, 1985.
- 136** – MIRABELLI, C. K.; JOHNSON, R. K.; HILL, D. T.; FAUCETTE, L. F.; GIRARD, G. R.; KUO, G. Y.; SUNG, C. M.; STANLEY, S. T. “Correlation of the invitro cytotoxic and invitro antitumor activities of gold(I) coordination-complexes”. *J. Med. Chem.*, **29**: 218, 1986.
- 137** – FRANCO, D. W.; TAUBE, H. “Triethyl phosphate as a ligand on Ruthenium II”. *Inorg. Chem.*, **17**: 571, 1978.
- 138** – COFFER, M. T.; SHAW III, C. F.; EIDNESS, M. K.; WATKINS, J. M.; ELDER, R. C. “Reactions of auranofin and Et₃PAuCl with bovine serum-albumin”. *Inorg. Chem.*, **25**: 333, 1986.
- 139** – ISAB, A. A.; SHAW III, C. F.; LOCKE, J. “GC-MS and O-17 NMR tracer studies of Et₃PO formation from auranofin and H₂¹⁷”. *Inorg. Chem.*, **27**: 3406, 1988.
- 140** – SIMON, T. M.; KUNISHIMA, D. H.; VIBERT, G. J.; LORBER, A. “Inhibitory effects of a new oral gold compound on HeLa-cells”, *Cancer*, **44**: 1965, 1979.
- 141** – MIRABELLI, C. K.; HILL, D. T.; FAUCETTE, L. F.; MCCABE, F. L.; GIRARD, G. L.; SUTTON, B. M.; O’L BARTUS, J.; CROOKE, S. T.; JOHNSON, R. K. “Antitumor-activity of bis(diphenylphosphino)alkanes, their gold(I) coordination-complexes, and related-compounds”. *J. Med. Chem.*, **30**: 2181, 1987.
- 142** – BINCOLETTO, C.; TERSARIOL, I. L. S.; OLIVEIRA, C. R.; DREHER, S.; FAUSTO, D. M.; SOUFEN, M. A.; NASCIMENTO, F. D.; CAIRES, A. C. F. “Chiral cyclopalladated complexes derived from N,N-dimethyl-1-phenethylamine with bridging bis(diphenylphosphine)ferrocene ligand as inhibitors of the cathepsin B activity and as antitumoral agents”. *Bioorg. Med. Chem.*, **13**: 3047, 2005.

- 143** – CAIRES, A. C. F.; ALMEIDA, E. T.; MAURO, A. E.; HEMERLY, J. P.; VALENTINI, S. R. “Síntese e atividade citotóxicas de alguns azido-ciclopaladatos estabilizados com ligantes bifosfínicos”. *Química Nova*, **22**: 329, 1999.
- 144** – BERNERS-PRICE, S. J.; BOWEN, R. J.; GALETTIS, P.; HEALY, P. C.; MCKEAGE, M. J. “Structural and solution chemistry of gold(I) and silver(I) complexes of bidentate pyridyl phosphines: selective antitumour agents”. *Coord. Chem. Rev.*, **186**: 823, 1999.
- 145** – MARZANO, C.; PELLEI, M.; ALIDORI, S.; BROSSA, A.; LOBBIA, G. G.; TISATO, F.; SANTINI, C. “New copper(I) phosphane complexes of dihydridobis(3-nitro-1,2,4-triazolyl)borate ligand showing cytotoxic activity”. *J. Inorg. Biochem.*, **100**: 299, 2006.
- 146** – VON POELHSITZ, G.; BOGADO, A. L.; DE ARAUJO, M. P.; SELISTRE-DE-ARAUJO, H. S.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E. E.; BATISTA, A. A. “Synthesis, characterization, X-ray structure and preliminary in vitro antitumor activity of the nitrosyl complex fac-[RuCl₃(NO)(dppf)], dppf=1,1'-bis(diphenylphosphine)ferrocene”. *Polyhedron*, **26**: 4707, 2007.
- 147** – BERGAMINI, P.; BERTOLASI, V.; MARVELLI, L.; CANELLA, A.; GAVIOLI, R.; MANTOVANI, N.; MANAS, S.; ROMEROSA, A. “Phosphinic platinum complexes with 8-thiotheophylline derivatives: Synthesis, characterization, and antiproliferative activity”. *Inorg. Chem.*, **46**: 4267, 2007.
- 148** – RAPER, E. S. “”. *Coord. Chem., Rev.*, **153**: 199, 1996.
- 149** – RAPER, E. S. “Complexes of heterocyclic thionates .2. Complexes of bridging ligands”. *Coord. Chem, Rev.*, **165**: 475, 1997.
- 150** – RAPER, E. S. “Copper-complexes of heterocyclic thioamides and related ligands”, *Coord. Chem. Rev.*, **129**: 91, 1994.
- 151** – 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.
- 152** – DEEMING, A. J.; MEAH, M. N.; DAWES, H. M.; HURSTHOUSE, M. B. J. “Monodentate pyridine-2-thiol and chelating and bridging pyridine-2-thiolato complexes derived from rhodium(I) chloro-carbonyl dimer”. *Organomet. Chem.*, **229**: C25-C28, 1986.
- 153** – VALLE, G.; ETTORRE, E.; VETTORI, U.; PERUZZO, V.; PLAZZOGNA, G. “Crystal-structure and mass-spectrometry of dichlorodimethylbis[2(1H)-pyridinethione-S]tin(IV)”. *J. Chem. Soc. Dalton trans.*, 815, 1987.
- 154** – LOBANA, T. S.; BHATIA, P. K.; TIEKINK, E. R. T. “Synthesis and X-ray crystal-structure of chloro[2(1H)-pyridinethione-S]-bis(triphenylphosphine)copper(I)”. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 749, 1989.
- 155** – CONSTABLE, E. C.; KING, A. C.; PALMER, C. A.; RAITHBY, P. R. “The 1st structurally characterized example of a manganese(II) complex with monodentate thione ligands - the crystal and molecular-structure of trans-

- dichloro(tetrakis(2(1H)-pyridinethione-S))manganese(II)". *Inorg. Chim Acta*, **184**: 43, 1991.
- 156** – UMAKOSHI, K.; ICHIMURA, A.; KINOSHITA, I.; OOI, S. "The dinuclear palladium(II) complex of pyridine-2-thiol - synthesis, structure, and electrochemistry". *Inorg. Chem.*, **29**: 4005, 1990.
- 157** – CIRIANO, M. A.; VIGURI, F.; PÈREZ-TORRENTE, J. J.; LAHOZ, F. J.; ORO, L. A.; TIRIPICCHIO, A.; TIRIPICCHIO-CAMELLINI, M. "Rhodium complexes of the binucleating ligands pyridine-2-thiolate and benzothiazole-2-thiolate - crystal-structures of $[(\text{Rh}(\mu\text{-SC}_5\text{H}_4\text{N})(\text{CO})_2)_2]$ and $[(\text{Rh}(\mu\text{-SC}_5\text{H}_4\text{N})(\text{tfbb}))_2]\cdot\text{Me}_2\text{CO}$ (tfbb=tetrafluorobenzobarrelene)". *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **25**, 1989.
- 158** – NAKATSU, Y.; NAKAMURA, Y.; MATSUMOTO, K.; OOI, S. "Synthesis and solution behavior of mononuclear palladium(II) and platinum(II) complexes containing pyridine-2-thiolate as a ligand - crystal-structure of chloro(pyridine-2-thiolato)-(triphenylphosphine)palladium(II)". *Inorg. Chim. Acta*, **196**: 81, 1992.
- 159** – SCHMIEDGEN R.; HUBER, F.; PREUD, H.; RUISI, G.; BARBIERE, R. "Synthesis and characterization of diorganotin(IV) derivatives of 2-mercaptopyridine and crystal-structure of diphenyl pyridine-2-thiolatochlorotin(IV)". *Appl. Organomet. Chem.*, **8**: 397, 1994.
- 160** – GUPTA, M.; CRAMER, R. E.; HO, K.; PETTERSEN, C.; MISHINA, S.; BELLI, J.; JENSEN, C. M. "Trans influence of phosphines on dimer-monomer interconversion of 2-pyridinethiolate complexes - structures of $[\text{Pd}(\mu\text{-}\eta^2\text{-pyS-N,S})\text{Cl}(\text{L})]_2$ (L=PMe₂Ph, PMePh₂) and $\text{Pd}(\eta^2\text{-pyS})\text{Cl}(\text{PPh}_3)$ ". *Inorg. Chem.*, **34**: 60, 1995.
- 161** – CONSTABLE, E. C.; RAITHBY, P. R. "The synthesis, crystal and molecular-structure of a copper(I) complex of 2(1H)-pyridinethione - an intermediate in Cu₄S₄ heterocubane build up". *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2281**, 1987.
- 162** – KARAGIANNIDIS, P.; ASLANIDIS, P.; KESSISSOGLU, D. P.; KREBS, B.; DARTMANN, M. "Mononuclear and binuclear Cu(I) complexes with metal sulfur ligation". *Inorg. Chim. Acta*, **156**: 47, 1989.
- 163** – ASLANIDIS, P.; HADJIKAKOU, S. K.; KARAGIANNIDIS, P.; KOJIC-PRODIC, B.; LUIC, M. "Preparation and spectral studies of dinuclear mixed-ligand copper(I) complexes - the crystal-structure of bis[$\mu\text{-S}(\text{pyridine-2-thione})(\text{tntp})$ copper(I) bromide]". *Polyhedron*, **13**: 3119, 1994.
- 164** – MURA, P.; OLBY, B. G.; ROBINSON, S. D. "Complexes of the platinum metals .29. Pyridine-2-thiolate derivatives of ruthenium and osmium - X-ray crystal-structures of $[\text{Ru}(\text{C}_5\text{H}_4\text{NS})_2(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)]$ and $[\text{Ru}(\text{C}_5\text{H}_4\text{NS})_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)]$ ". *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2101**, 1985.
- 165** – MURA, P.; OLBY, B. G.; ROBINSON, S. D.; "Displacement of coordinated carbon-monoxide as a result of an intramolecular nucleophilic-attack - crystal and molecular-structure of the intermediate, cis-dicarbonyl bis(pyridine-2-thiolato)triphenylphosphineruthenium(II), and of the product,

- monocarbonyl bis(pyridine-2-thiolato)triphenylphosphine ruthenium(II)". *Inorg. Chim. Acta*, **98**: L21-L22, 1985.
- 166** – AKRIVOS, P. D. "Recent studies in the coordination chemistry of heterocyclic thiones and thionates". *Coord. Chem. Rev.*, **213**: 181, 2001.
- 167** – LANG, E. S.; DE OLIVEIRA, G. M.; CASAGRANDE, G. A.; VÁZQUEZ-LÓPES, E. M. "Induced crystallization of polymeric Cd(II)-dmpyS assemblies (dmpyS=4,6-dimethyl-pyrimidine-2-thiolato): synthesis and chaining structures of α - and β -[Cd(dmpyS)₂]_n". *Inorg. Chem. Commun.*, **6**: 1297, 2003.
- 168** – RAPER, E. S. "Complexes of heterocyclic thione donors". *Coord. Chem. Rev.*, **61**: 115, 1985.
- 169** – OLBY, B. G.; ROBINSON, S. D. "Complexes of the platinum metals .35. 4,6-dimethylpyrimidine-2-thiol derivatives of ruthenium, osmium, rhodium and iridium". *Inorg. Chim. Acta*, **165**: 153, 1989.
- 170** – YAMAMOTO, J. H.; YOSHIDA, W.; JENSEN, C. M. "Unusual reversible dimerization of a μ -pyridine-2-thiolato (pyS) complex - crystal-structure of Pd₂(μ -N-S- η^2 -pyS)₂Cl₂(PMe₃)₂". *Inorg. Chem.*, **30**: 1353, 1991.
- 171** – YAP, G. P. A.; JENSEN, C. M. "Dynamic behavior and crystal-structures of Pd₂(μ -NS, η^2 -L)₂Cl₂(PMe₃)₂ (L = pyrimidine-2-thiolate, 4-methylpyrimidine-2-thiolate, and methylimidazole-2-thiolate) - influence of the N-C-S bond angle on the stability of (heterocyclic 2-thiolato)dipalladium complexes". *Inorg. Chem.*, **31**: 4823, 1992.
- 172** – NAKATSU, Y.; NAKAMURA, Y.; MATSUMOTO, K.; OOI, S. "Synthesis and solution behavior of mononuclear palladium(II) and platinum(II) complexes containing pyridine-2-thiolate as a ligand - crystal-structure of chloro(pyridine-2-thiolato)-(triphenylphosphine)palladium(II)". *Inorg. Chim. Acta*, **196**: 81, 1992.
- 173** – ROSE, D. J.; MARESCA, K. P.; KETTLER, P. B.; CHANG, Y. D.; SOGHOMONIAN, V.; CHEN, Q.; ABRANS, M. J.; LARSEN, S. K.; ZUBIETA, J. "Synthesis and characterization of rhenium thiolate complexes. Crystal and molecular structures of [NBu₄][ReO(H₂O)Br₄]:2H₂O, [Bu₄N][ReOBr₄(OPPh₃)], [ReO(SC₅H₄N)₃], [ReO(SC₄H₃N₂)₃][ReO(OH)(SC₅H₄N-3,6-(SiMe₂Bu^t)₂)₂], [Re(N₂COC₆H₅)(SC₅H₄N)Cl(PPh₃)₂], and [Re(PPh₃)(SC₄H₃N₂)₃]"'. *Inorg. Chem.*, **35**: 3548, 1996.
- 174** – ROSENFELD, S. G.; MASCHARAK, P. K.; ARORA, S. K. "Convenient synthesis, properties and the structure of tetramethylammonium tris(pyrimidine-2-thiolato)ferrate(II) - an iron complex with 3 stable 4-membered N,S-chelate rings". *Inorg. Chim. Acta*, **129**: 39, 1987.
- 175** – ROBINS, R. K. "Antitumor Activity and Structural Relationships of Purine Derivatives and Related Compounds against Neoplasms in Experimental Animals". *J. Med. Chem.*, **7**: 186, 1964.
- 176** – CARBON, J. A.; HUNG, L.; JONES, D. S. "A reversible oxidative inactivation of specific transfer rna species". *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **53**: 979, 1965.

- 177** – CARBON, J. A.; DAVID, H.; STUDIER, M. H. “Thiobases in Escherichia Coli transfer RNA - 2-thiocytosine and 5-methylaminomethyl-2-thiouracil”. *Science*, **161**: 1146, 1968.
- 178** – YU, M. Y. W.; SEDLAK, J.; LINDSAY, R. H. “Metabolism of nucleoside of 2 thiouracil (2-thiouridine) by rat-liver slices”. *Arch. Biochem. Biophys.*, **155**: 111, 1973.
- 179** – ABBOT, J.; GOODGAME, D. M. L.; JEEVES, I. “Complexes of pyrimidine-2-thione with some bivalent-metal halides of 1st transition series”. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 880, 1978.
- 180** – BARTON, J. K.; SZALDA, D. J.; RABINOWITZ, H. N.; WASZAK, J. V.; LIPPARD, S. J. “Solid-state structure, magnetic-susceptibility, and single-crystal esr properties of cis-diammineplatinum alpha-pyridone blue”. *J. Amer. Chem. Soc.*, **101**: 1434, 1979.
- 181** – MINGOS, D. M. P.; YAU, J.; MENZER, S.; WILLIAMS, D. J. “Synthesis of $[\text{Au}(\text{NH}_3)_2]^+$ salts and the crystal-structure of $[\text{Au}(\text{NH}_3)_2]\text{Br}$ ”. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 319, 1995.
- 182** – CINI, R.; TAMASI, G.; DEFAZIO, S.; CORSINI, M.; ZANELLO, P.; MESSORI, L.; MARCON, G.; PICCIOLI, F.; ORIOLI, P. “Study of ruthenium (II) complexes with anticancer drugs as ligands. Design of metal-based phototherapeutic agents”. *Inorg. Chem.*, **42**: 8038, 2003.
- 183** – YAMANARI, K.; NOZAKI, T.; FUYUHIRO, A.; KUSHI, Y.; KAIZAKI, S. “Important role of CH- π interaction in linkage isomers of bis(2,2'-bipyridine)ruthenium(II) complexes with pyrimidine-2-thione and related ligands”. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2851, 1996.
- 184** – DILSHAD, R.; HANIF, K. M.; HURSTHOUSE, M. B.; KABIR, S. E.; MALIK, K. M. A.; ROSENBERG, E. “Triruthenium clusters derived from the reactions of $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ with benzothiazole, pyrimidine-2-thione and benzimidazole-2-thione; X-ray structures of $[\text{Ru}_3(\mu\text{-H})(\mu\text{-}2,3\text{-}\eta^2\text{-NSC}_7\text{H}_4)(\text{CO})_{10}]$ and $[\text{Ru}_3(\mu\text{-H})(\mu_3\text{-}\eta^2\text{-SN}_2\text{C}_4\text{H}_3)(\text{CO})_9]$ ”. *J. Organomet. Chem.*, **585**: 100, 1999.
- 185** – COOKSON, P. D.; TIEKINK, E. R. T. “Triorganophosphinegold(I) complexes of pyridine-2-thionate and pyrimidine-2-thionate”. *J. Chem Soc. Dalton Trans.*, 259, 1993.
- 186** – EL-KHATEEB, M.; DAMER, K.; GÖRLS, H.; WEIGAND, W. “Pyridine- and pyrimidine-2-thiolate complexes of ruthenium”. *J. Organomet. Chem.*, **692**: 2227, 2007.
- 187** – RAMADAN, S.; HAMBLEY, T. V.; KENNEDY, B. J.; LAY, P. A. “NMR spectroscopic characterization of copper(II) and zinc(II) complexes of indomethacin”. *Inorg. Chem.*, **43**: 2943, 2004.
- 188** – CINI, R.; TAMASI, G.; DEFAZIO, S.; CORSINI, M.; BERRETTINI, F.; CAVAGLIONI, A. “Unusual hetero-atomic RhSCNSb(Rh) co-ordination ring: synthesis and X-ray structure of $[\text{Rh}(\text{N}^1, \text{S}^2\text{-}2\text{-thiopyrimidinato})_2(\text{N}^1(\text{Sb}), \text{S}^2(\text{Rh})\text{-}2\text{-thiopyrimidinato})\{\text{Sb}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\}_3]$ and long time sought structure of *mer*- $[\text{RhCl}_3\{\text{Sb}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\}_3]$ ”. *Polyhedron*, **25**: 834–842, 2006.

- 189** – HURST, D. T. “The chemistry and biochemistry of pyridines, purines and pteridines, Wiley, New York, 1980.
- 190** – KORCHEMKN, S. N.; KHARCHEVNIKOV, V. M.; KRASOVSKII, V. N.; POLIVODA, E. N; *Kauch. Resina*, **6**: 9, 1979.
- 191** – ZUCCHI, F.; TRABANELLI, G.; BRUNORO, G.; MONTICELLI, C.; ROCCHINI, G.; *Werkst. Korros.* **44**: 264, 1993.
- 192** – BAUMANN, E.; RHEINHEIMER, J.; VOGELBACHER, U. J.; GERBER, M.; RADEMACHER, W.; WALTER, H.; WESTPHALEN, K. O. *Ger. Offen. DE 4,335,950 (Cl. C07D239/46)*, 27 April 1995, *Appl.* 21 October 1993, 26 pp.; C. A., 123, 1995, P83384k.
- 193** – DO NASCIMENTO, F. B.; VON POELHSITZ, G.; PAVAN, F. R.; SATO, D. N.; LEITE, C. Q. F.; SELISTRE-DE-ARAÚJO, 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.
- 194** – RAJENDIRAN, V.; MURALI, M.; SURESH, E.; SINHA, S.; SOMASUNDARAM, K.; PALANIANDAVAR, M. “Mixed ligand ruthenium(II) complexes of bis(pyrid-2-yl)-/bis(benzimidazol-2-yl)-dithioether and diimines: Study of non-covalent DNA binding and cytotoxicity”, *Dalton Trans.*, 148, 2008.
- 195** – VON POELHSITZ, G. “Nitrosilo complexos de rutênio com ligantes bifosfínicos: espectroscopia, eletroquímica, estudo da reatividade e liberação de NO”. São Carlos, Programa de Pós-graduação em Química-UFSCar. Tese de doutorado, p251, 2005.
- 196** – KÖPF-MAIER, P.; KÖPF, H. “Metal compounds in cancer therapy”, S. P. Fricker (Ed), Chapman & Hall, London, p.109, 1994.
- 197** – ALBERTO, R.; SCHIBLI, R.; WAIBEL, R.; ABRAM, U.; SCHUBIGER, A. P. “Basic aqueous chemistry of [M(OH₂)₃(CO)₃]⁺ (M = Re, Tc) directed towards radiopharmaceutical application”. *Coord. Chem. Rev.*, **192**: 901, 1999.
- 198** – FISH, R. H. “Bioorganometallic chemistry: synthesis, structure, and molecular recognition chemistry of (η⁵-pentamethylcyclopentadienyl)-rhodium-DNA/RNA complexes in water”. *Coord. Chem. Rev.*, **569**: 185, 1999.
- 199** – LE BIDEAU, F.; SALMAIN, M.; TOP, S.; JAOUEN, G. “New and efficient routes to biomolecules substituted with cyclopentadienyltricarbonylrhenium and -technetium derivatives”. *Chem. Eur. J.*, **7**: 2289, 2001.
- 200** – GHATAK, N.; CHAKRAVARTY, J.; BHATTACHARYA, N. “Synthesis, characterisation and electron transfer properties of some picolinate complexes of ruthenium”. *Polyhedron*, **14**: 3591, 1995.
- 201** – MOHAMED, M. K.; ABEER, E. A. “Potentiometric studies on the formation equilibria of binary and ternary complexes of some metal ions with dipicolinic acid and amino acids”. *J. Chem. Eng. Data*, **45**, 1108, 2000.

- 202** – FERNANDEZ-POL, J. A.; HAMILTON, P. D.; KLOS, D. J. “Essential viral and cellular zinc and iron containing metalloproteins as targets for novel antiviral and anticancer agents: implications for prevention and therapy of viral diseases and cancer”. *Anticancer Research.*, **21**: 931, 2001.
- 203** – EVANS, G. W.; JOHNSON, P. E. “Characterization and quantitation of a zinc-binding ligand in human milk”. *Pediatr. Res.*, **14**: 876, 1980.
- 204** – KRIEGER, I.; EVANS, G. W. “Acrodermatitis enteropathica without hypozincaemia: therapeutic effect of a pancreatic enzyme preparation due to a zinc-binding ligand”. *J. Pediatr.*, **96**: 32, 1980.
- 205** – EVANS, G. W.; JOHNSON, P. E.; JOHNSON, E. C. “Purification and characterization of a zinc-binding ligand in rat intestine”. *J. Nutr.*, **109**: R32, 1979.
- 206** – DAZZI, C.; CANDIANO, G.; MASSAZZA, S.; PONZETTO, A.; VAREGIO, L. “New high-performance liquid chromatographic method for the detection of picolinic acid in biological fluids”. *J. Chromatogr.*, **751**: 61, 2001.
- 207** – SMYTHE, G. A.; BRAGA, O.; BREW, B. J.; GRANT, R. S.; GUILLEMIN, G. J.; KERR, S. J.; WALKER, D. W. “Concurrent quantification of quinolinic, picolinic, and nicotinic acids using electron-capture negative ion gas chromatography mass spectrometry”. *Anal. Biochem.*, **301**: 21, 2002.
- 208** – REBELLO, T.; LONNERDAL, B.; HURLEY, L. S. “Picolinic acid in milk, pancreatic juice, and intestine: inadequate for role in zinc absorption”. *Am. J. Clin. Nutr.*, **35**: 1, 1982.
- 209** – COGGAN, S. E.; SMYTHE, G. A.; BILGIN, A.; GRANT, R. S. “Age and Circadian Influences on picolinic acid concentrations in human cerebrospinal fluid”, *J. Neurochemistry*, **108**: 1220, 2009.
- 210** – BOSCO, M. C.; RAPISARDA, A.; MASSAZZA, S.; MELILLO, G.; YOUNG, H.; VAREGIO L. “The tryptophan catabolite picolinic acid selectively induces the chemokines macrophage inflammatory protein-1 α and -1 β in macrophages”. *J. Immunol.*, **164**: 3283, 2000.
- 211** – FERNANDEZ-POL, J. A.; JOHNSON, G. S. “Selective toxicity induced by picolinic acid in simian virus 40-transformed cells in tissue culture”. *Cancer Res.*, **37**: 4276, 1977.
- 212** – FERNANDEZ-POL, J. A.; KLOS D. J.; HAMILTON P. D.; “Antiviral, cytotoxic and apoptotic activities of picolinic acid on human immunodeficiency virus-1 and human herpes simplex virus-2 infected cells”. *Anticancer Res.*, **21**: 3773, 2001.
- 213** – OGATA, S.; INOUE, K.; IWATA, K.; OKUMURA, K.; TAGUCHI, H. “Apoptosis induced by picolinic acid-related compounds in HL-60 cells”. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **65**: 2337, 2001.
- 214** – EVANS, G. W. “Normal and abnormal zinc absorption in man and animals: The tryptophan connection”. *Nutr. Rev.*, **38**: 137, 1980.
- 215** – RUFFMAN, R.; SCHLICK, R.; CHIRIGOS, M. A.; BUDZYNSKY, W.; VAREGIO, L. “Antiproliferative activity of picolinic acid due to macrophage activation”. *Drugs Exp. Clin. Res.*, **13**: 604, 1987.

- 216** – GUILLEMIN, G. J.; CULLEN, K. M.; LIM, C. K.; SMYTHE, G. A.; GARNER B.; KAPOOR, V.; TAKIKAWA, O.; BREW B. J. “Characterization of the kynurenine pathway in human neurons”. *J. Neurosci.*, **27**: 12884, 2007.
- 217** – EVANS, G. W.; JOHNSON, E. C. “Zinc absorption in rats fed a low-protein diet and a low-protein diet supplemented with tryptophan or picolinic acid”. *J. Nutr.*, **110**: 1076, 1980.
- 218** – EVANS, G. W.; JOHNSON, E. C. “Zinc concentration of liver and kidneys from rat pups nursing dams fed supplemental zinc dipicolinate or zinc acetate”. *J. Nutr.*, **110**: 2121, 1980.
- 219** – CHAKOV, N.; COLLINS, R.; VINCENT, J. “A re-investigation of the electronic spectra of chromium(III) picolinate complexes and high yield synthesis and characterization of $\text{Cr}_2(\mu\text{-OH})_2(\text{pic})_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (Hpic = picolinic acid)”. *Polyhedron*, **18**: 2891, 1999.
- 220** – VINCENT, J. “The bioinorganic chemistry of chromium(III)”. *Polyhedron*, **20**: 1, 2001.
- 221** – CAI, S.; SATO, K.; SHIMIZU, T.; YAMABE, S.; HIRAKI, M.; SANO, C.; TOMIOKA, H. “Antimicrobial activity of picolinic acid against extracellular and intracellular Mycobacterium avium complex and its combined activity with clarithromycin, rifampicin and fluoroquinolones”. *J. Antimicrob. Chemother.*, **57**: 85, 2006.
- 222** – SHIMIZU, T.; TOMIOKA, H. “Activity of picolinic acid in combination with the antiprotozoal drug quinacrine against Mycobacterium avium complex”. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **50**: 3186, 2006.
- 223** – POPE, C. G.; MATIJEVIC, E.; PATE, R. C. “Adsorption of nicotinic, picolinic, and dipicolinic acids on monodispersed sols of $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ and $\text{Cr}(\text{OH})_3$ ”. *J. Colloid Interface Sci.* **80**: 74, 1981.
- 224** – LANNON, A. M.; LAPPIN, A. G.; SEGAL, M. G. “Electron-transfer reactions of tris(picolinato)vanadate(II), a LOMI reagent”. *Inorg. Chem.*, **23**: 4167, 1984.
- 225** – WARREN, S.; MCCORMAC, T.; DEMPSEY, E. “Investigation of novel mediators for a glucose biosensor based on metal picolinate complexes”. *Bioelectrochemistry*, **67**: 23, 2005.
- 226** – KAWASHIMA, T.; TAKAO, T.; SUZUKI, H. “Synthesis and structure of a triruthenium complex containing a face-capping pyridine ligand”. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**: 485, 2006.
- 227** – FORD, P. C. “Properties and reactions of ruthenium(II) amine complexes”. *Coord. Chem. Rev.*, **5**: 75, 1970.
- 228** – STORHOFF, B. N.; LEWIS, H. C. *Coord. Chem. Rev.*, **23**: 1, 1977.
- 229** – KAIM, W.; MOSCHEROSICH, M. “The coordination chemistry of tcne, tcnq and related polynitrile π -acceptors”. *Coord. Chem. Rev.*, **129**: 157, 1994.
- 230** – BENNETT, M. A.; BRUCE, M. I.; MATHESON, I. W. in *Comprehensive Organometallic Chemistry* (Edited by G. Wilkinson), Vol. 4, p. 691. Pergamon Press, Oxford (1982), and refs therein.

- 231** – ENDRES, H.; WILKINSON, G. *Comprehensive Coordination Chemistry*, Vol. 2, p. 261. Pergamon Press, Oxford (1987), and refs therein.
- 232** – FENGLER, O. I.; RUOFF, A. “Spectroscopic studies on polymeric cobalt(II) and nickel(II) complexes with bridging succinonitrile and succinonitrile isotopomer ligands”. *Spectrochimica Acta Part A*, **58**: 567, 2002.
- 233** – MICHELIN, R. A.; MOZZON, M.; BERTANI, R. “Reactions of transition metal-coordinated nitriles”. *Coord. Chem. Rev.*, **147**: 299, 1996.
- 234** – DE BELLEFON, C.; FOUILLOUX, P. “Homogeneous and heterogeneous hydrogenation of nitriles in a liquid-phase-chemical, mechanistic, and catalytic aspects”. *Catal. Rev. Sci. Eng.*, **36**: 459, 1994.
- 235** – CHISHOLM, M. H.; COTTON, F. A.; EXTINE, M. W.; RANKEL, L. A. “Reactions of metal-to-metal multiple bonds .2. Reactions of bis(cyclopentadienyl)tetracarbonyldimolybdenum with small unsaturated molecules-structural characterization of μ -dimethylaminocyanamide-bis(cyclopentadienyl)-tetracarbonyldimolybdenum”. *J. Am. Chem. Soc.*, **100**: 807, 1978.
- 236** – CHISHOLM, M. H.; KELLY, R. L. “Addition of dimethylcyanamide to hexakis(alkoxy)dimolybdenum compounds”. *Inorg. Chem.*, **18**: 2321, 1979.
- 237** – CHISHOLM, M. H.; HUFFMAN, J. C.; MARCHANT, N. S. “Reactions of M-M triple bonds with C-N triple bonds - adduct formation (M = Mo) and metathesis (M = W) as seen in the reactions between dimethylcyanamide and hexaalkoxides of dimolybdenum and ditungsten”. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**: 6162, 1983.
- 238** – CHISHOLM, M. H.; FOLTING, K.; HUFFMAN, J. C.; MARCHANT, N. S. “Notable features in the molecular structure of $W_2(OCH_2-t-Bu)_6(NCNMe_2)_3$: Three different modes of bonding for $NCNMe_2^{2-}$ ligands”. *Polyhedron*, **3**: 1033, 1984.
- 239** – CHISHOLM, M. H.; HUFFMAN, J. C.; MARCHANT, N. S. “Preparation, structure, and bonding of $Mo_2(OCH_2CMe_3)_6(\mu, \eta^1, \eta^2-NCNMe_2)$ ”. *Organometallics*, **6**: 1073, 1987.
- 240** – FENG, Q.; FERRER, M.; GREEN, M. L. H.; MCGOWAN, P. C.; MOUNTFORD, P.; MTETWA, V. S. B. “Synthesis and structure of a perpendicular bridging alkylidyneamine ligand in $[W_2(\eta-C_5H_4Pr^i)_2Cl_4(\mu-Cl)(\mu-EtCNH)]$ ”. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 552, 1991.
- 241** – ALONSO, F. J. G.; SANZ, M. G.; RIERA, V.; ABRIL, A. A.; TIRIPICCHIO, A.; UGOZZOLI, F. “Reactions of unsaturated dihydrido carbonyl complexes of manganese(I) with nitriles and isonitriles. Preparation and characterization of the first binuclear μ, η^1, η^2 -NCR derivatives”. *Organometallics*, **11**: 801, 1992.
- 242** – FENG, Q.; FERRER, M.; GREEN, M. L. H.; MOUNTFORD, P.; MTETWA, V. S. B. “Reactions of $[W_2(\eta-C_5H_4R)_2X_4]$ (R = Me or Pr^i , X = Cl or Br) with lewis-bases and synthesis of a complex containing a perpendicular bridging iminoacyl ligand”. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1205, 1992.

- 243** – EGLIN, J. L.; HINES, E. M.; VALENTE, E. J.; ZUBKOWSKI, J. D. “Synthesis and structure of $W_2Cl_4(\mu\text{-dppm})_2(\eta^2\text{-}\mu\text{-CH}_3\text{CN})$ ”. *Inorg. Chim. Acta*, **229**: 113, 1995.
- 244** – COTTON, F. A.; KUHN, F. E. “Dimolybdenum compounds with crosswise-bridging acetonitrile molecules”. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**: 5826, 1996.
- 245** – COTTON, F. A.; DANIELS, L. M.; MURILLO, C. A.; WANG, X. “From end-on coordination of acetonitrile molecules to crosswise bridging; formation of iminophosphino and acetamidate ligands in a dimolybdenum complex by further reactions with nucleophiles”. *Polyhedron*, **17**: 2781, 1998.
- 246** – FILLAUT, J. L.; DUA, N. N.; GENIST, F.; TOUPET, L.; SINBANDHIT, S. “Nitrile ligands for controlled synthesis of alkynyl-ruthenium based homo and hetero bimetallic systems”. *J. Organomet. Chem.*, **691**: 5610, 2006.
- 247** – ZANELLA, A. W.; FORD, P. C. “Base hydrolysis of coordinated organonitriles - reactions of ruthenium(III) and rhodium(III) complexes”. *Inorg. Chem.*, **14**: 42, 1975.
- 248** – SEDDON, E. A.; SEDDON, K. R. “*The Chemistry of Ruthenium.*” Elsevier, Amsterdam (1984), and refs therein.
- 249** – DIAMOND, S. E.; TAUBE, H. “Nucleophilic-attack on cyanofornate induced by coordination to ruthenium ammines”. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **15**: 622, 1974.
- 250** – DIAMOND, S. E.; TAUBE, H. “Nitrogen to oxygen isomerization of pentaammineruthenium(III) glycine ion”. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**: 5921, 1975.
- 251** – ANDERES, B.; LAVELLE, D. K. *Inorg. Chem.*, **22**: 3724, 1983.
- 252** – NAAL, Z.; TFOUNI, E.; BENEDETTI, A. V. “Electrochemical behaviour of (*N*-R-4-cyanopyridinium)pentaammineruthenium(II) derivatives in acidic medium. Hydrolysis of coordinated nitriles”. *Polyhedron*, **13**: 133, 1994.
- 253** – CLAYTON, G. D.; CLAYTON, F. E. Eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1982.
- 254** – AHMED, A. E.; TRIEFF, N. M.; BRIDGES, J. W.; CHASSEAUDE, L. F. Eds. *Progress in Drug Metabolism*; John Wiley & Sons: New York, 1983.
- 255** – O'DONOGHUE, J. L., Ed. *Neurotoxicity Of Industrial and Commercial Chemicals* CRC Press, Inc.: Boca Raton, FL, 1984.
- 256** – SAX, N. I. Ed. *Cancer Causing Chemicals*; Van Nostrand Reinhold New York, 1981.
- 257** – MURAHASHI, S.; TAKAYA, H. “Low-valent ruthenium and iridium hydride complexes as alternatives to Lewis acid and base catalysts”. *Acc. Chem. Res.*, **33**: 225, 2000.
- 258** – KUKUSHKIN, V. Y.; POMBEIRO, A. J. L. “Additions to metal-activated organonitriles”. *Chem. Rev.*, **102**: 1771, 2002.
- 259** – BURGESS, B. K. in: T.G. Spiro (Ed.), *Molybdenum Enzymes*, Wiley, New York, 1985 (Chapter 4);
- 260** – KOBAYASHI, M.; GODA, M.; SHIMIZU, S. “Nitrilase catalyzes amide hydrolysis as well as nitrile hydrolysis”. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **253**: 662, 1998, and references cited therein.

- 261** – DOXSEE, K. M.; MOUSER, J. K. M. “Metal-vinyl vs metal-alkyl insertion reactions of titanacyclobutenes with nitriles”. *Organometallics*, **9**: 3012, 1990.
- 262** – XI, Z.; SATO, K.; GAO, Y.; LU, J.; TAKAHASHI, T. “Unprecedented double C-C bond cleavage of a cyclopentadienyl ligand”. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**: 9568, 2003.
- 263** – SUN, X.; WANG, C.; LI, Z.; ZHANG, S.; XI, Z. “Zirconocene-mediated intermolecular coupling of one molecule of Si-tethered diyne with three molecules of organonitriles: One-pot formation of pyrrolo[3,2-*c*]pyridine derivatives via cleavage of C≡N triple bonds of organonitriles”. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**: 7172, 2004.
- 264** – COONS, D. E.; LAURIE, J. C. V.; HALTIWANGER, R. C.; RAKOWSKI DUBOIS, M. “Facile reductive cleavage of the C=O bond of acyl halides and the C≡N bond of nitriles by hydrogen in the presence of sulfido-bridged molybdenum complexes”. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**: 283, 1987.
- 265** – BERNATIS, P.; LAURIE, J. C. V.; RAKOWSKI DUBOIS, M. “Reactions of a sulfido-bridged dinuclear molybdenum complex with nitriles and isonitriles under hydrogen - facile C=N bond-cleavage”. *Organometallics*, **9**: 1607, 1990.
- 266** – SEINO, H.; TANABE, Y.; ISHII, Y.; HIDAI, M. “Reactivities of the coordinated organonitriles in molybdenum(0) and tungsten(0) phosphine complexes: protonation of the nitrile carbon and cleavage of the C≡N triple bond”. *Inorg. Chim. Acta*, **280**: 163, 1998.
- 267** – TANABE, Y.; SEINO, H.; ISHII, Y.; HIDAI, M. “Reaction mechanism of the C≡N triple bond cleavage of β-ketonitriles on a molybdenum(0) center”. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**: 1690, 2000.
- 268** – SEINO, H.; MIZOBE, Y.; HIDAI, M. “Transformation of organic molecules on the low-valent {M(Ph₂PCH₂CH₂PPh₂)₂} moiety derived from *trans*-[M(N₂)₂(Ph₂PCH₂CH₂PPh₂)₂] or related complexes (M = MO, W)”. *Chem. Rec.*, **1**: 349, 2001.
- 269** – SCHROCK, R. R.; LISTEMANN, M. L.; STURGEOFF, L. G. “Multiple metal-carbon bonds .27. Metathesis of tungsten tungsten triple bonds with acetylenes and nitriles to give alkylidyne and nitrido complexes”. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**: 4291, 1982.
- 270** – FREUDENBERGER, J. H.; SCHROCK, R. R. “Wittig-like reactions of tungsten alkylidyne complexes”. *Organometallics*, **5**: 398, 1986.
- 271** – CHISHOLM, M. H.; FOLTING-STREIB, K.; TIEDTKE, D. B.; LEMOIGNO, F.; EISENSTEIN, O. “Solid-state and solution structures of [{NW(OC(CH₃)₂CF₃)₃ }₃] and factors favoring the metathesis of C-N and W-W triple bonds in reactions involving organic nitriles and ditungsten hexaalkoxides”. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **34**: 110, 1995.
- 272** – CHISHOLM, M. H.; FOLTING, K.; LYNN, M. L.; TIEDTKE, D. B.; LEMOIGNO, F.; EISENSTEIN, O. “Nitrido dimers and trimers of tungsten supported by *t*BuMe₂SiO and CF₃Me₂CO ligands, respectively. Factors

- influencing the reductive cleavage of nitriles by tungsten-tungsten triple bonds and an analysis of the structure of the cyclotrimer”. *Chem. Eur. J.*, **5**: 2318, 1999.
- 273** – CHISHOLM, M. H. “Factors influencing the reductive cleavage of C-X multiple bonds in their reactions with metal-metal multiple bonds (X = C, N, O, S)”. *Chem. Rec.*, **1**: 12, 2001.
- 274** – ALVES, O. L., “Técnicas de síntese em atmosfera inerte”. *Química Nova*, **9**: 276-281, 1986.
- 275** – PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. R. “Purification of Laboratory Chemicals”, 2^a Edition, New York, Pergamon Press, 1980.
- 276** – 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, 1966.
- 277** – MOSMANN, T. “Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival application to proliferation and cyto-toxicity assays”. *J. Immun. Meth.*, **65**: 55, 1983.
- 278** – PALOMINO, J. C., MARTIN, A., CAMACHO, M., GUERRA, H., SWINGS, J., PORTAELS, F., “Resazurin microtiter assay plate: simple and inexpensive method for detection of drug resistance in *Mycobacterium Tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **46**: 203, 2006.
- 279** – AHMED, S. A., GOGAL, R. M., WALSH, J. E. “A new rapid and simple nonradioactive assay to monitor and determine the proliferation of lymphocytes: an alternative to [3H]thymidine incorporation assay”. *J. immunol. Met.*, **170**: 211, 1994.
- 280** – ORME, I., et al. “Search for new drugs for treatment of Tuberculosis”. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **45**: 1943, 2001.
- 281** – SNEWIN, V. A., GARES, M., GAORA, P. O., HASAN, Z., BROWN, I. N., YOUNG, D. B. “Assessment of immunity to mycobacterial infection with luciferase reporter constructs”. *Infect. Immune.*, **67**: 4586, 1999.
- 282** – BATISTA, A. A.; SANTIAGO, M. O.; DONNICI, C. L.; MOREIRA, I. S.; HEALY, P. C.; BERNERS-PRICE, S. J.; QUEIROZ, S. L. “Electrochemical and spectroscopic studies on [RuCl₂(PPh₃)₂(N)₂] and [RuCl₂(PPh₃)₂(N–N)] complexes (N=pyridine derivatives and N–N=phenanthroline or bipyridine derivatives). X-ray structure of [RuCl₂(PPh₃)₂(phen)]”. *Polyhedron*, **20**: 2123, 2001.
- 283** – MA, G.; MACDONALD, R.; FERGUSON, M.; CAVELL, R. G.; PATRICK, B. O.; JAMES, B. R.; HU, T. Q. “Ruthenium(II) diphosphine/diamine/diimine complexes and catalyzed hydrogen-transfer to ketones”. *Organomet.*, **26**: 846, 2007.
- 284** – EGOROVA, M. B.; DOBRACHENKO, A. V.; POPOV, A. M. “Synthesis of mixed-ligand chelates of ruthenium(II) with 2, 2’ – bipyridyl and bidentate phosphines”. *Koordinatsionnaya Khimiya*, **13**: 541, 1987.

- 285** – 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.
- 286** – 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.
- 287** – LATHAM, I. A.; LEIGH, G. J.; PICKETT, C. J.; HUTTNER, G.; JIBRILL, I. “The anion of pyrimidine-2-thiol as a ligand to molybdenum, tungsten, and iron. preparation of complexes, their structure and reactivity”. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1181, 1986.
- 288** – VALE, E. M. A.; LIMA, B. A. V.; FERREIRA, A. G.; DO NASCIMENTO, F. B.; DEFLON, V. M.; B. A. V.; DIÓGENES, I. C. N.; ABRAMD, U.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E. E.; BATISTA, A. A. “Driving forces in substitution reactions of octahedral complexes: the influence of the competitive effect”. In Press.
- 289** – VELHO, R. G. “Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico”. Dissertação de Mestrado, 2006.
- 290** – GUNTHER, H.; NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry, 2nd Ed.: New York, John Wiley & Sons, 1996, 602p.
- 291** – LOBANA, T. S.; VERMA, R.; SINGH, R.; CASTINEIRAS, A. “The chemistry of pyridine-thiols and related ligands, Part 6. The crystal and molecular structure of [1,3-bis(diphenylphosphino)propane][bis(pyridine-2-thiolato)ruthenium (II). A comparison with solution phase behavior. *Trans. Met. Chem.*, **23**: 25, 1998.
- 292** – VON POELHSITZ, G. “Complexos contendo o ligante 2-mercaptopiridina derivados de série $[\text{RuCl}_3\text{NO}(\text{P-P})]$ ”. Curso de Pós-graduação em Química – Dissertação de mestrado – UNESP-Araraquara, 2001.
- 293** – O'CONNOR, A. R.; NATARO, C. “Determination of the basicity of 1,1'-Bis(diphenylphosphino)metallocenes”. *J. Organomet.*, **23**: 615, 2004.
- 294** – SOWA, J. R.; ANGELICI, R. J. “Bidentate phosphine basicities as determined by enthalpies of protonation”. *J. Inorg. Chem.*, **30**: 3534, 1991.
- 295** – GARROU, P. E. “Ring contributions to the phosphorus-31 chemical shifts of transition metal-phosphorus chelate complexes”. *Inorg. Chem.*, **14**: 1435, 1975.
- 296** – GRIM, S. O.; BRIGGS, W. L.; BARTH, R. C.; TOLMAN, C. A.; JESSON, J. P. “Unsymmetrical bis-phosphorus ligands .4. group-VI metal-carbonyl derivatives of diphenylphosphinomethyl and diphenylphosphinoethyl phosphinites, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{OP}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$, $n=1$ or 2 , and an unusual phosphorus chemical-shift chelate effect”. *Inorg. Chem.*, **13**: 1095, 1974.

- 297** – 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- $\{RuCl_2(PPh_3)_2 [4,4'-(X)(2)-2,2'-bipy]\}$ complexes [X=-H, -Me, -SMe and (-Cl, -Me)]”. *Trans. Met. Chem.*, **30**: 170, 2005.
- 298** – VETTER, K. J. “Electrochemical kinetics”. Academic Press, New York, 1967.
- 299** – ALBERY, W. J. “Electrode kinetics, Clarendon Press, Oxford, 1975.
- 300** – GALLATTI, T. F.; BOGADO, A. L.; VON POELHSITZ, G.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E. E.; BATISTA, A. A.; DE ARAUJO, M. P. “Heterobimetallic [Ru(II)/Fe(II)] complexes: on the formation of *trans*- and *cis*- $[RuCl_2(dppf)(diimines)]$ ”. *J. Organomet. Chem.*, **692**: 5447, 2007.
- 301** – ALBERT, A.; BARLIN, G. B. “Ionization constants of heterocyclic substances .3. mercapto-derivatives of pyridine, quinoline, and isoquinoline”. *J. Chem. Soc.*, 2384, 1959.
- 302** – ALBERT, A.; BARBLIN, G. B. “Ionization constants of heterocyclic substances .5. mercapto-derivatives of diazines and benzodiazines”. *J. Chem. Sec.*, 3129, 1962.
- 303** – MASOUD, M. J.; MOSTAFA, M. A.; AHMED, R. H.; ABD EL MONEIM, N. H. “Structure and chemical equilibria of some N-heterocycles containing amide linkages”. *Molecules*, **8**: 430, 2003.
- 304** – SEM GUPTA, K. K.; BHATACHARJEE, N. “Kinetics of the oxidation of hypophosphite, deuteriohypophosphite and neutralized phenyl phosphonous acid by tris(pyridine-2-carboxylato)manganese(III) in picolinate-picolinic acid buffer medium”. *Trans. Met. Chem.*, **25**: 518, 2000.
- 305** – GHATAK, N., CHAKRAVARTY, J., BHATTACHARYA, S. “Synthesis, characterization and cyclic voltammetric studies of monopicolinate complexes of ruthenium(II)”. *Trans. Met. Chem.*, **20**: 138, 1995.
- 306** – CANTY, A. J.; TRAILL, P. R.; SKELTON, B. W.; WHITE, A. H. “Alkene analogues of bis(N-donor)ketone ligands: ruthenium(II) complexes containing 1-(pyridin-2-yl)-1-(N-methylimidazol-2-yl)ethane and 1,1-bis(N-methylimidazol-2-yl)ethene ((mim)₂C=CH₂), and structural studies of $[Ru(bpy)_2\{(mim)_2C=CH_2\}][PF_6]_2$ (bpy=2,2'-bipyridine) and the pyridine-2-carboxylate (pyCO₂⁻) complex $[Ru(bpy)_2(pyCO_2)][PF_6]$ ”, *Inorg. Chim. Acta*, **255**: 117, 1997.
- 307** – TOKEL-TAKVORYAN, N. E.; HEMINGWAY, R. E.; BARD, A. J. “Electrogenerated chemiluminescence. XIII. Electrochemical and electrogenerated chemiluminescence studies of ruthenium chelates”. *J. Am. Chem. Soc.*, **95**: 6582, 1973.
- 308** – GHATAK N, CHAKRAVARTY J, BHATTACHARYA S. “synthesis, characterization and electron-transfer properties of some picolinate complexes of ruthenium”, *Polyhedron*, **14**: 3591, 1995.

- 309** – PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. “Introduction to Spectroscopy”. 2a. Ed. New York, Hartcourt Brace College Publishers, 1996.
- 310** – COOK, D. “Vibrational spectra of pyridinium salts”. *Canadian Journal of Chemistry, Revue Canadienne de Chimie*, **39**: 2009, 1961.
- 311** – KATRITZKY, A. R. “The infrared spectra of heteroaromatic compounds”. 4a. Ed. New York, Academic Press, 1959.
- 312** – GREEN, J. H. S.; KYNASTON, W.; PAISLEY, H. M. “Vibrational spectra of monosubstituted pyridines”. *Spectrochimica Acta*, **19**: 549, 1963.
- 313** – PENFOLD, B. R. “The crystal structure of alpha-thiopyridone”. *Acta Crystallogr.*, **6**: 707, 1953.
- 314** – OHMS, U.; GUTH, H.; KUTOGLU, A.; SCHERINGER, C. “2-Thiopyridone - x-ray and neutron-diffraction study”. *Acta Crystallogr.*, **38**: 831, 1982.
- 315** – RAO, C. N. R.; VENKATARAGHAVAN, R. “The C=S stretching frequency and the –N–C=S bands in the infrared”. *Spectrochim. Acta*, **18**: 541, 1962.
- 316** – SPINNER, E. “The infrared spectra of some n-heteroaromatic mercaptocompounds and of their n-methyl and s-methyl derivatives”. *J. Chem. Soc.*, 1238, 1960.
- 317** – HADJILIADIS, N.; THEOPHANIDES, T. “Synthesis of platinum 6-thiopurine riboside complexes” *Inorg. Chim. Acta*, **15**: 167, 1975.
- 318** – KOTTMAIR, N.; BECK, W. “Tungsten carbonyl-complexes of 2',3'-o-isopropylidene-guanosine and 6-mercaptopurine”. *Inorg. Chim. Acta*, **34**: 137, 1979.
- 319** – NAKAMOTO, K. “Infrared and Raman of inorganic and coordination compounds”, 5^a ed., New York, Wiley-Interscience, p771, 1997.
- 320** – CLARKE, R. E., FORD, P. C. “Benzonitrile and acetonitrile complexes of ruthenium ammines”. *Inorg. Chem.*, **9**: 1933, 1970.
- 321** – LOBANA, T. S.; SINGH, R. “Chemistry of pyridinethiols and related ligands. 4. Complexes of bis(pyridine-2-thiolato- or 1-oxopyridine-2-thione) ruthenium (II) with bis(diphenylphosphines)alkanes”. *Polyhedron*, **14**: 907, 1995.
- 322** – JOHNSON, C. R., SHEPHERD, R. E. “Metal-to-ligand charge-transfer spectra of pentacyanoruthenate (II) complexes of aromatic nitrogen-heterocycles”. *Inor. Chem.*, **22**: 2439, 1983.
- 323** – BASU, S.; PENG, S. M.; LEE, G. H.; BHATTACHARYA, S. “Synthesis, structure and electrochemical properties of tris-picolinate complexes of rhodium and iridium”. *Polyhedron*, **24**: 157, 2005.
- 324** – ABEL, W.; LONG, N. J.; ORRELL, K. G.; OSBORNE, A. G.; SIK, V. “Dynamic NMR studies of ring rotation in substituted ferrocenes and ruthenocenes”. *Journal of Organometallic Chemistry*, **403**: 195, 1991.
- 325** – BANDOLI, G.; DOLMELLA, A. “Ligating ability of 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene: a structural survey (1994–1998)”. *Coord. Chem. Rev.*, **209**: 161, 2000.

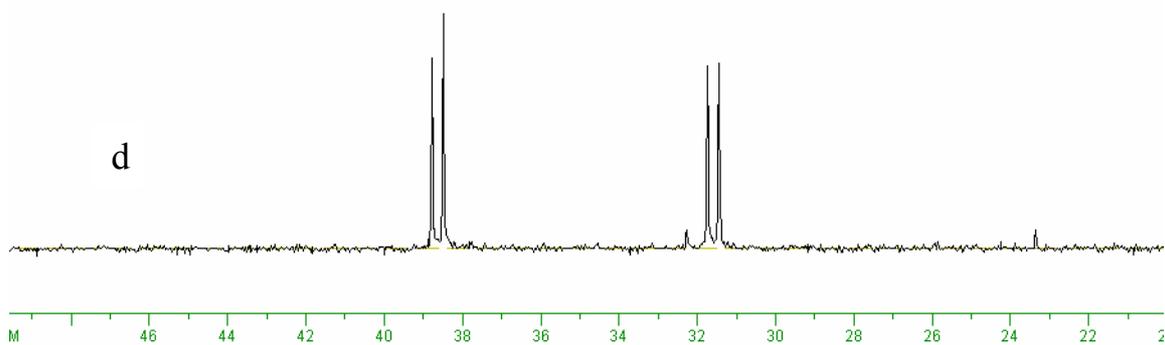
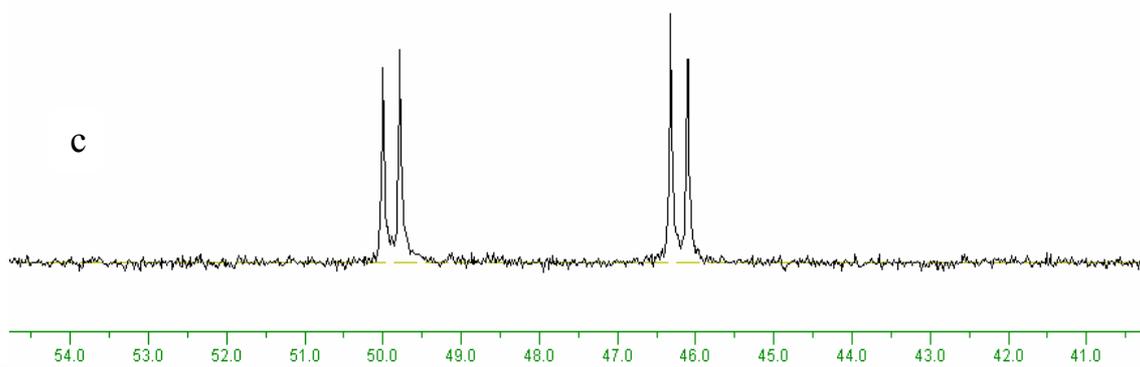
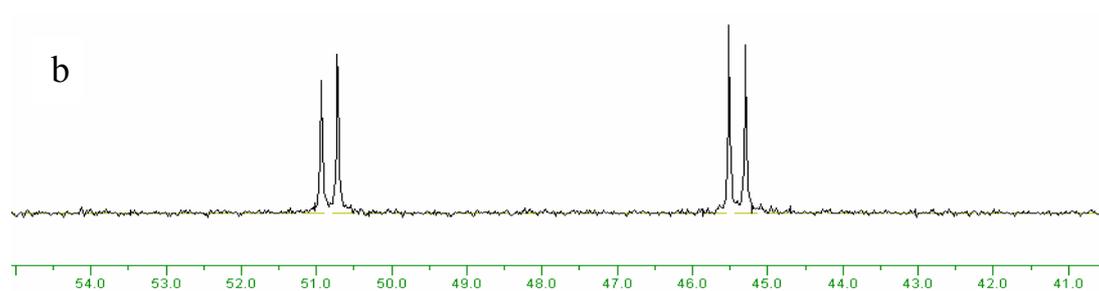
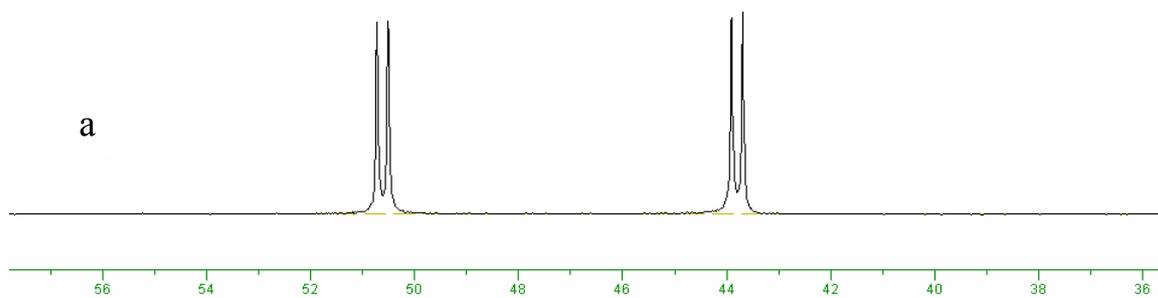
- 326** – LOBANA, T. S., VERMA, R. SINGH, R. “The chemistry of pyridine thiols and related ligands, Part 6. The crystal and molecular structure of [1,3-bis(diphenylphosphino)propane][bis(pyridine-2-thiolato)]ruthenium(II). A comparison with solution phase behaviour”. *Trans. Met. Chem.*, **23**: 25, 1998.
- 327** – CYR, P. W.; PATRICK, B. O.; JAMES, B. R. “A remarkable temperature-dependent accidental degeneracy of ^{31}P NMR chemical shifts in RuII diphosphine/diimine complexes”. *Chem. Commun.*, 1570, 2001.
- 328** – PAULING, L. “The Nature of the Chemical Bond”, third ed., Cornell University Press, New York, 1960.
- 329** – VON POELHSITZ, G.; BATISTA, A. A.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E. E.; LANG, E. S. “Synthesis and characterization of nitrosyl complexes containing 4,6-dimethyl-pyrimidine-2-thiolato ('SpymMe(2)') as ligand: [Ru(SpymMe₂,-N,-S) (SpymMe₂,-S)(NO)(P-P)]PF₆ (P-P=1,2-bis(diphenylphosphino)ethane or 1,2-bis(diphenylphosphino)ethylene - X-ray structure of [Ru(SpymMe₂,-N,-S) (SpymMe₂,-S)(NO)(dppe)]PF₆”. *Inorg. Chem. Commun.*, **8**: 805, 2005.
- 330** – AU, Y. K. ; CHEUNG, K. K. ; WONG, W. T. “ Synthesis and structural characterization of ruthenium and osmium carbonyl clusters containing 4,6-dimethylpyrimidine-2-thione”. *Inorg. Chim. Acta*, **228**: 267, 1995.
- 331** – VON POELHSITZ, G. ; RODRIGUES, B. L. ; BATISTA, A. A. “ Partially oxidized ruthenium phosphine thiolates: [Ru(pySO₂)_{0.33}(pyS)_{1.67}(dppe)] and [Ru(pySO₂)_{0.355}(pyS)_{1.645}(dppp)] ”. *Acta Crystallogr. Sect. C – Cryst. Struct. Commun.*, **62**, M424–M427, 2006.
- 332** – DE ARAUJO, M. P.; VALLE, E. M. A.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E. E.; DOS SANTOS, E. N.; BATISTA, A. A. “*mer*-[RuCl₃(P-P)H₂O] (P-P=dppb or diop) as a starting material for the synthesis of binuclear complexes. Crystallographic structures of [(dppb)ClRu-μ(Cl)₃-RuCl(dppb)] and [(η⁶-C₆H₆)Ru-μ(Cl)₃-RuCl(dppb)]. Imine hydrogenation using mono- and binuclear ruthenium complexes”. *Polyhedron*, **23**: 3163, 2004.
- 333** – FLETCHER, S. R.; SKAPSKI, A. C. “Crystal and molecular structure of bis(pyridine-2-thiolato)bis(triphenylphosphine)ruthenium(II)”. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 635, 1972.
- 334** – SCHRAMM, K. D.; IBERS, J. A. “Synthesis and characterization of some π-bonded diazo complexes of nickel(0), platinum(0), and ruthenium(0) - molecular-structure of Ru(CO)₂(N₂C₅Cl₄)(P(C₆H₅)₃)₂.CH₂Cl₂”. *Inorg. Chem.*, **19**: 2441, 1980.
- 335** – MACFARLANE, K. S.; JOSHI, A. M.; RETTIG, S. J.; JAMES, B. R. “ Characterization of five-coordinate ruthenium(II) phosphine complexes by X-ray diffraction and solid-state P-31 CP/MAS NMR studies and their reactivity with sulfoxides and thioethers”. *Inorg. Chem.*, **35**: 7304, 1996.
- 336** – SILVA, A. L. R.; SANTIAGO, M. O.; DIOGENES, I. C. N.; PINHEIRO, S. O.; CASTELLANO, E. E.; ELLENA, J.; BATISTA, A. A.; DO NASCIMENTO, F. B.; MOREIRA, I. S. “The RuCl₃(dppb)H₂O complex: A

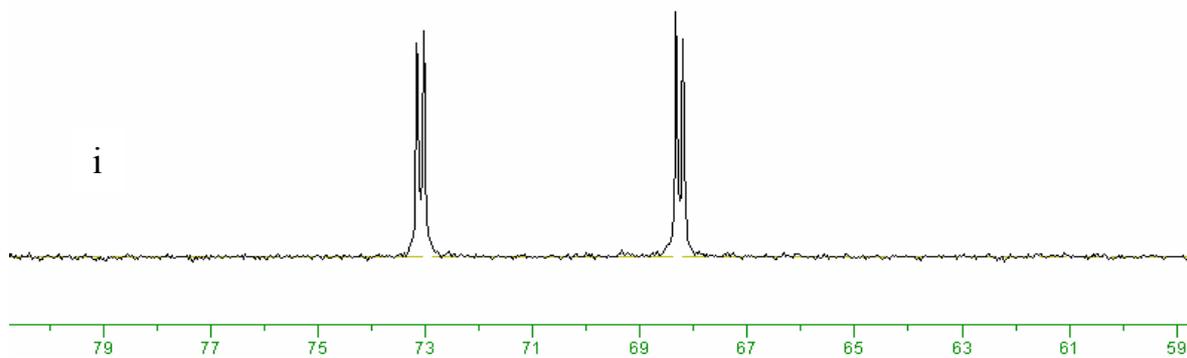
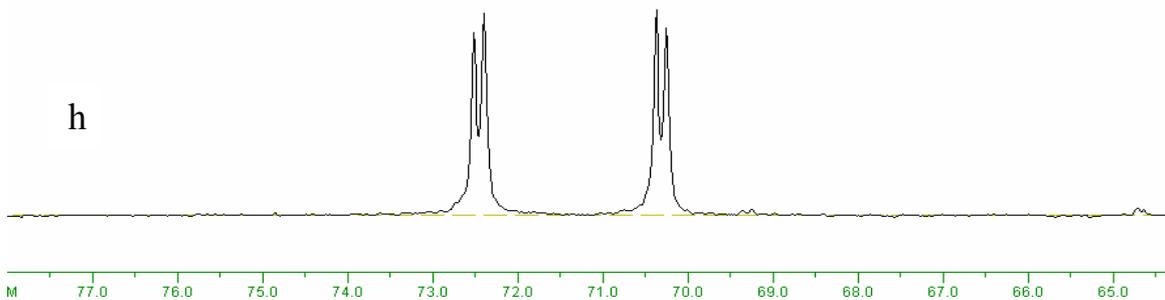
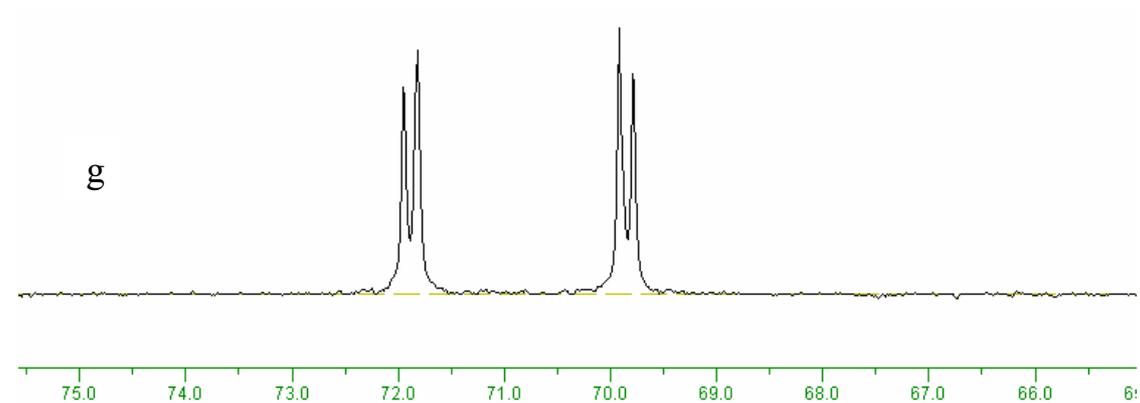
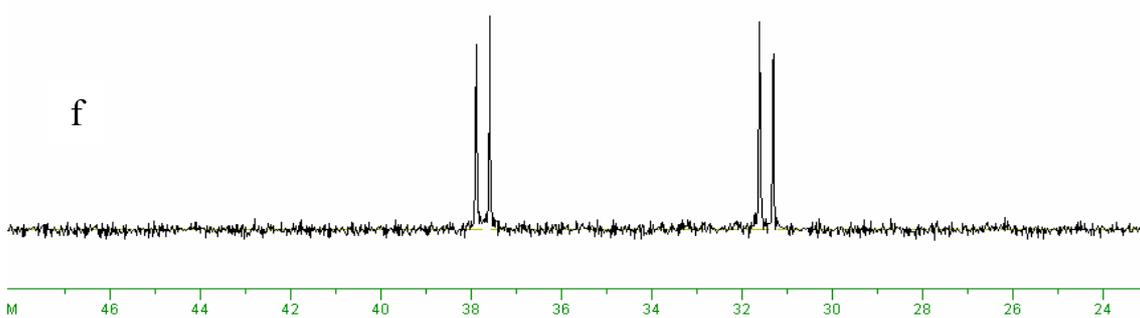
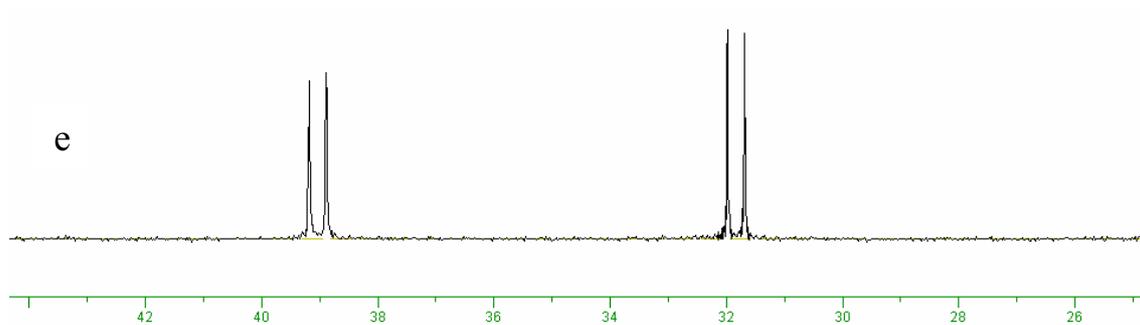
- new metal-assisted oxidative dehydrogenation of the o-phenylenediamine ligand”. *Inorg. Chem. Commun.*, **8**: 1154, 2005.
- 337** – PINHEIRO, S. O.; DE SOUSA, J. R.; SANTIAGO, M. O.; CARVALHO, I. M. M.; SILVA, A. L. R.; BATISTA, A. A.; CASTELLANO, E. E.; ELLENA, J.; MOREIRA, L. S.; DIOGENES, I. C. N. “Synthesis, characterization and structure of ruthenium(II) phosphine complexes with N-heterocyclic thiolate ligands”. *Inorg. Chim. Acta*, **359**: 391, 2006.
- 338** – FELICÍSSIMO, M. P.; BATISTA, A. A.; FERREIRA, A. G.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E. E. “Ruthenium complexes containing the hemilabile ligand $\text{PPh}_2(\text{CH}_2)\text{P}(\text{O})\text{PPh}_2$ (dppmO): reactivity towards CO and X-ray molecular structures of $\text{tcc-RuCl}_2(\eta^2\text{-dppmO})_2$ and $\text{mer-RuCl}_2(\eta^1, \eta_2\text{-dppmO})_2$ ”. *Polyhedron*, **24**: 1063, 2005.
- 339** – BATISTA, A. A.; WOHNATH, K.; FERREIRA, A. G.; ZUCKERMAN-SCHPECTOR, J.; CASTELLANO, E. E. “Physico-chemical parameter correlations in the $[\text{RuCl}_2(\text{CO})(\text{L})(\text{PPh}_3)_2]$ complexes (L = N-heterocycles)”. *Polyhedron*, **17**: 2013, 1998.
- 340** – BARBOSA, M. I. F., “Complexos carbonílicos de rutênio. ‘De um gás tóxico a uma droga com potencial agente citotóxico’”. Curso de Pós-graduação em Química – Dissertação de mestrado – UFSCar-São Carlos, 2008.
- 341** – GOLFETO, C. C. “Nitrosilo complexos de rutênio: síntese, caracterização e avaliação de suas potencialidades citotóxicas”. Curso de Pós-graduação em Química – Dissertação de mestrado – UFSCar-São Carlos, 2008.
- 342** – ALMEIDA, M. A. P. “Complexos de rutênio contendo aminoácidos, com propriedades citotóxicas em células tumorais”. Curso de Pós-graduação em Química – Dissertação de mestrado – UFSCar-São Carlos, 2009.
- 343** – GRAMINHA, A. E.; TEIXEIRA, L. R.; BERALDO, H.; SALISTRE-DE-ARAÚJO, 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.
- 344** – PAVAN, F. R. “Atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis* intra e extracelular e citotoxicidade dos complexos de rutênio e vanádio seus ligantes”. Curso de Pós-graduação em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia – Dissertação de mestrado – UNESP – Araraquara, 2009.
- 345** – HADJILIADIS, N.; SLETTEN, E. “Metal Complexes-DNA Interactions”. John Wiley & Sons, 2009.

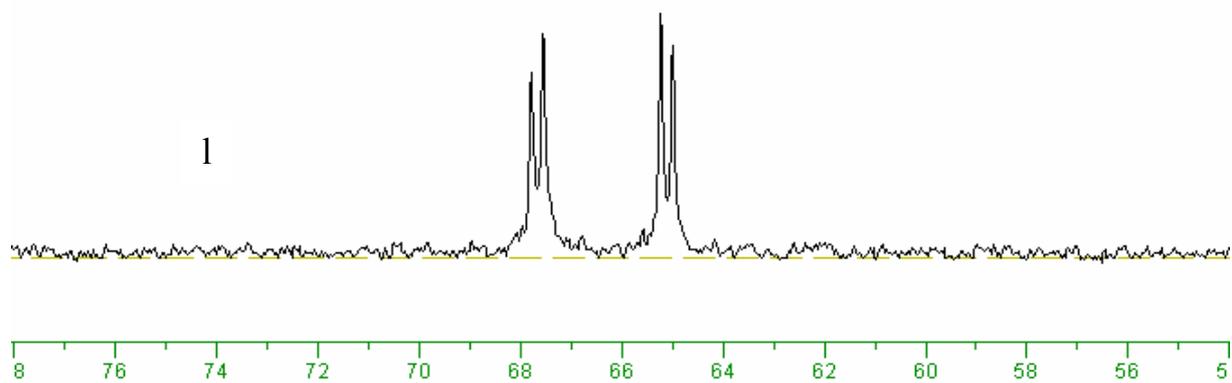
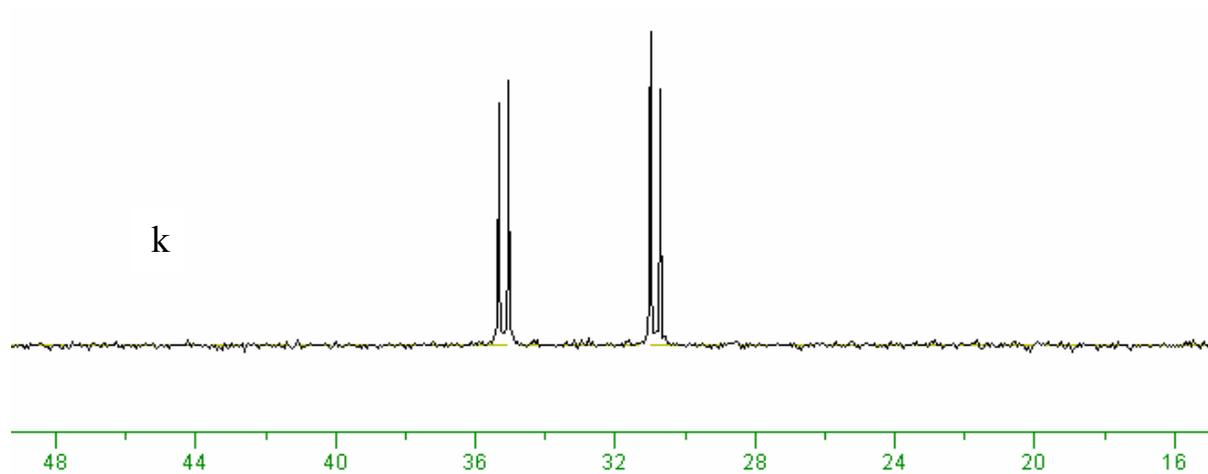
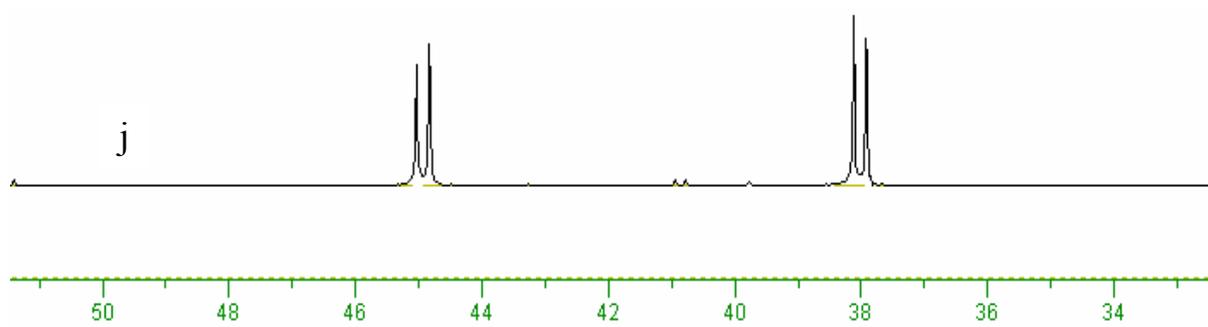
7 – Apêndice

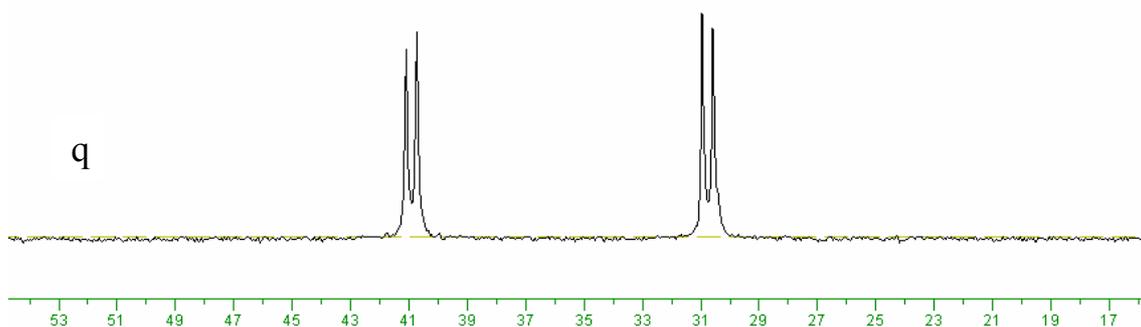
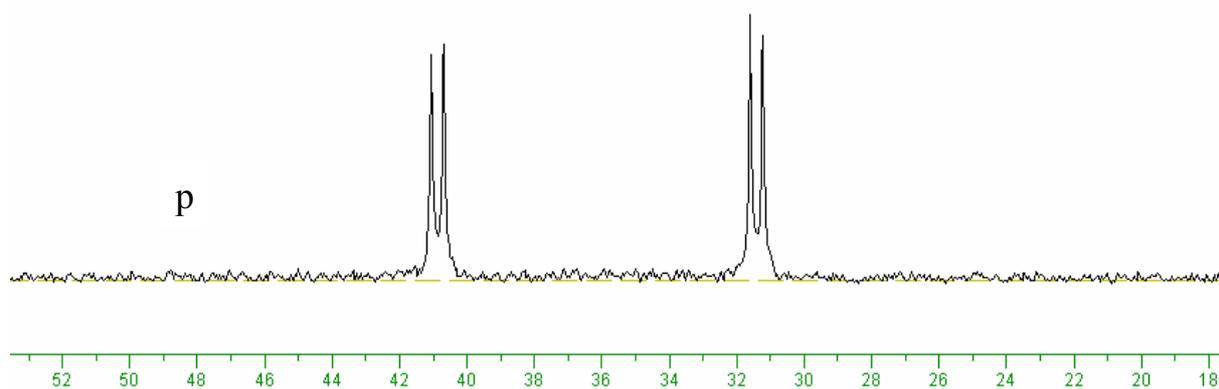
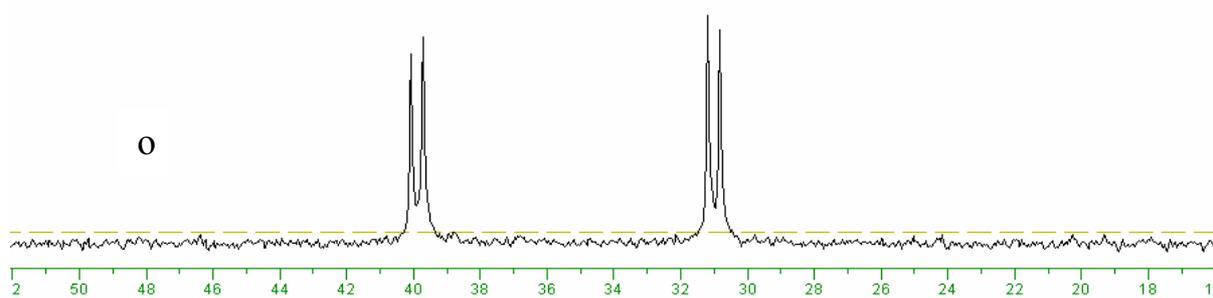
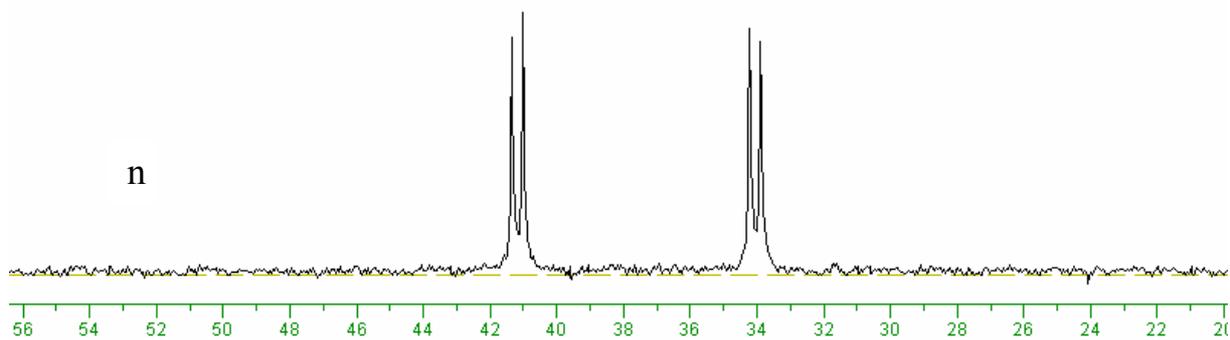
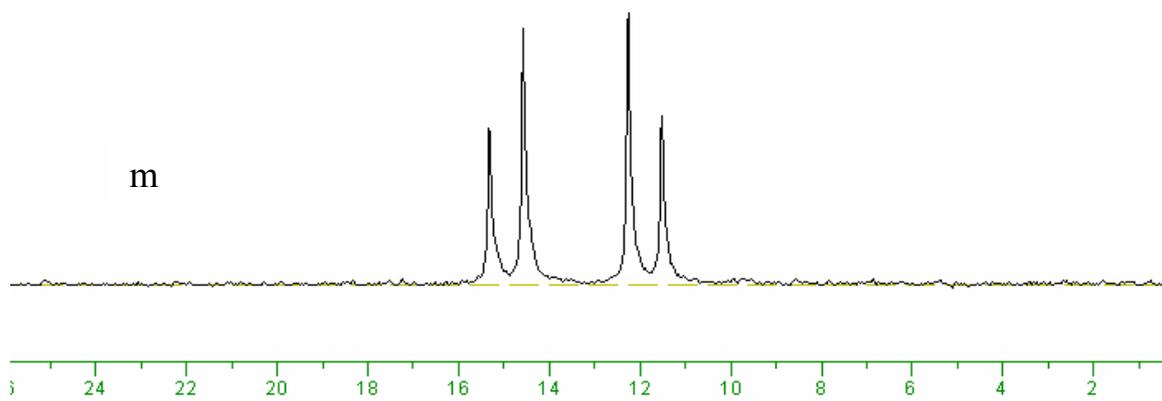
APÊNDICE I

Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$









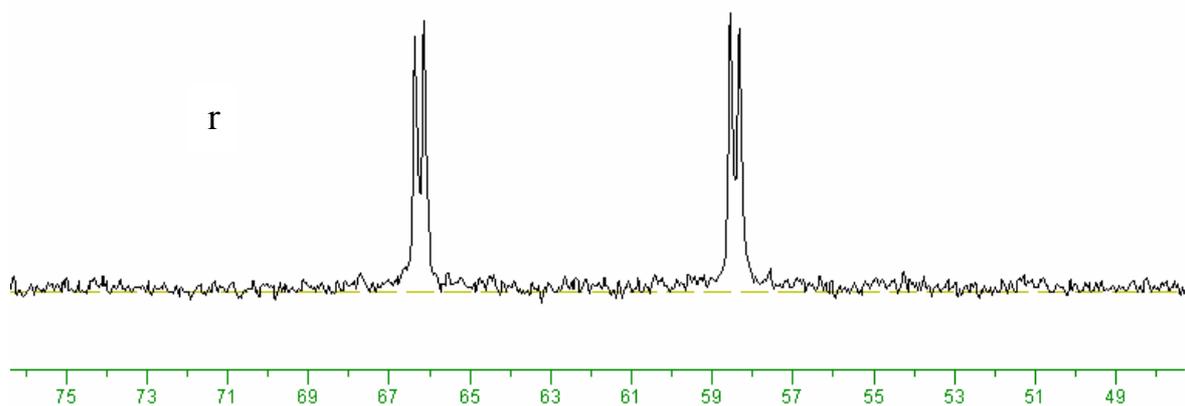
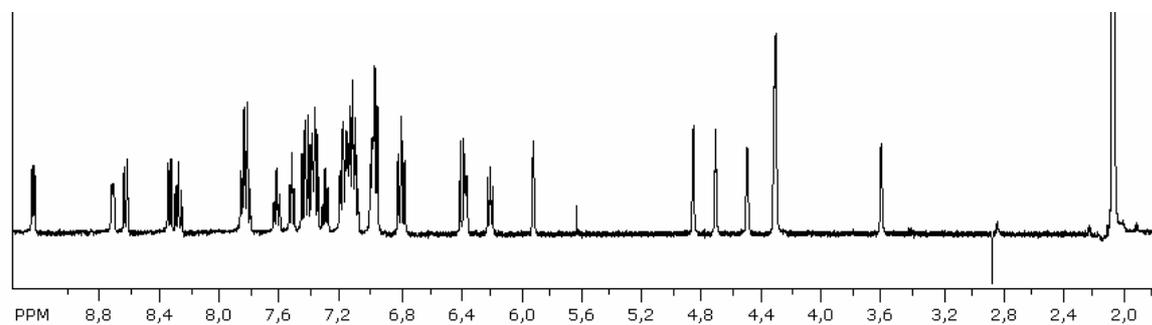


Figura I: Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos compostos: a: $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$; b: $[\text{Ru}(\text{prm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$; c: $[\text{Ru}(\text{dmpm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$; d: $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppp})]\text{PF}_6$; e: $[\text{Ru}(\text{prm})(\text{bipy})(\text{dppp})]\text{PF}_6$; f: $[\text{Ru}(\text{dmpm})(\text{bipy})(\text{dppp})]\text{PF}_6$; g: $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$; h: $[\text{Ru}(\text{prm})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$; i: $[\text{Ru}(\text{dmpm})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$; j: $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$; k: $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$; l: $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppp})]\text{PF}_6$; m: $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppm})]\text{PF}_6$; n: $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$; o: $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$; p: $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{Mebipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$; q: $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{phen})(\text{dppb})]\text{PF}_6$; e r: $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$ em CH_2Cl_2 (D_2O).

APÊNDICE II

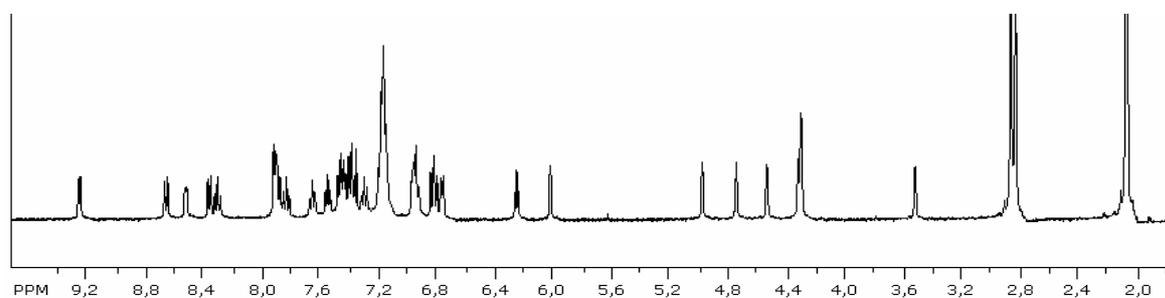
Espectros de RMN de ^1H dos complexos

$[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$



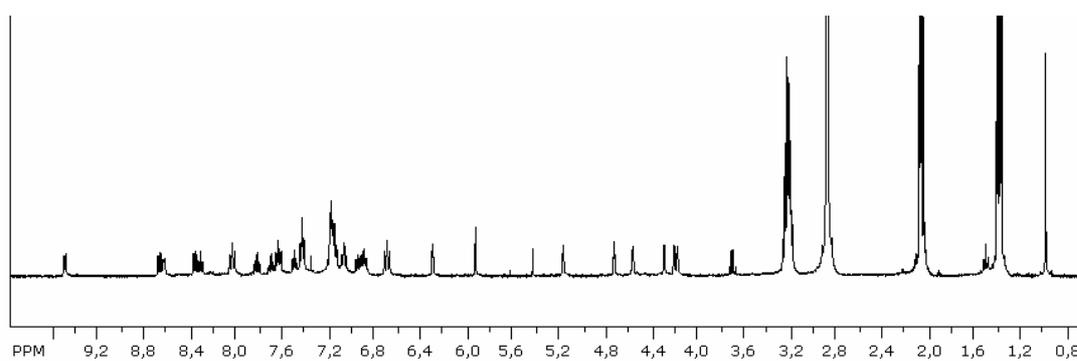
Espectros de RMN de ^1H dos compostos em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$.

$[\text{Ru}(\text{prm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$



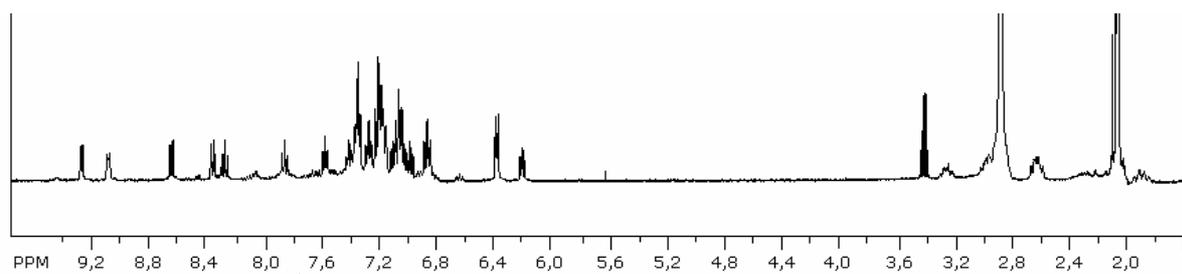
Espectros de RMN de ^1H dos compostos em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$.

$[\text{Ru}(\text{dmpm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$



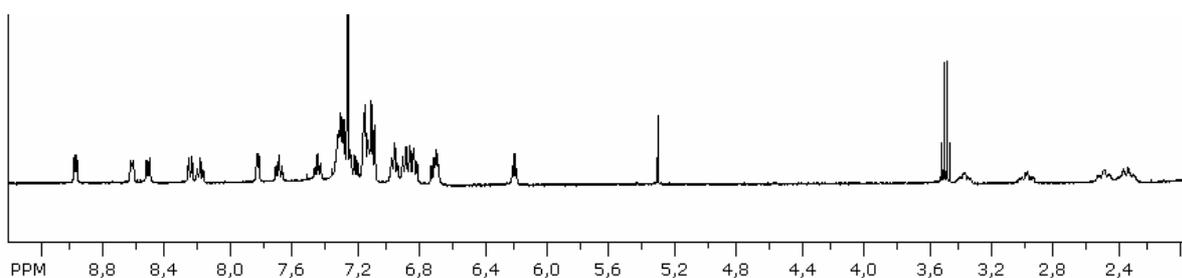
Espectros de RMN de ^1H dos compostos em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$.

[Ru(pyS)(bipy)(dppp)]PF₆



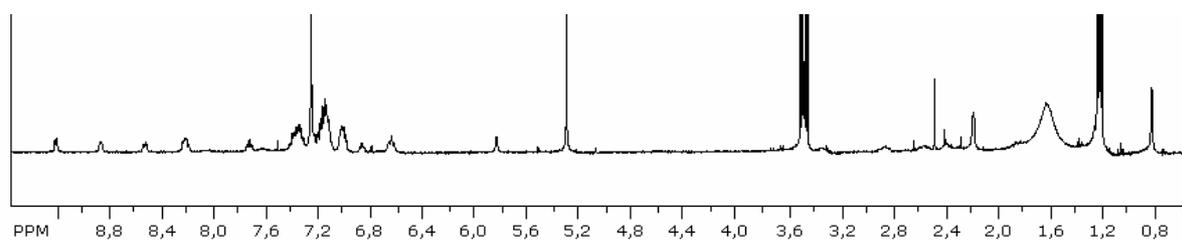
Espectros de RMN de ¹H dos compostos em (CD₃)₂CO.

Ru(prm)(bipy)(dppp)]PF₆



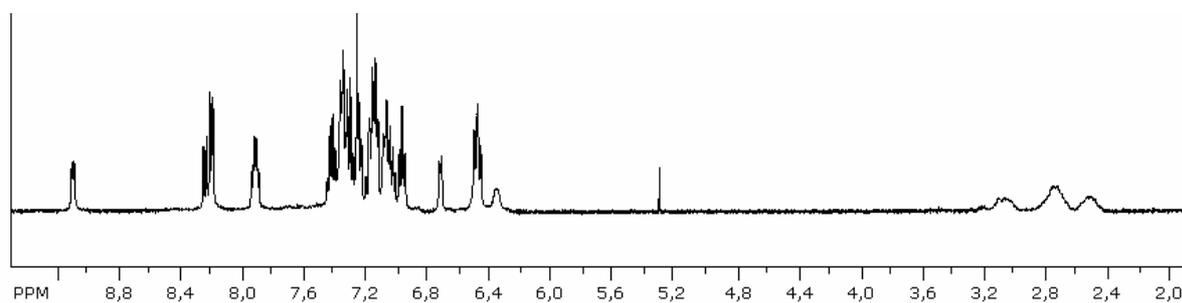
Espectros de RMN de ¹H dos compostos em CDCl₃.

[Ru(dmpm)(bipy)(dppp)]PF₆



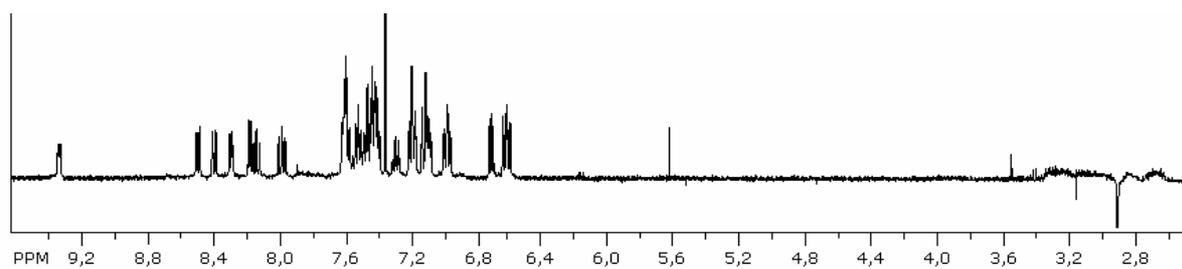
Espectros de RMN de ¹H dos compostos em CDCl₃.

[Ru(pyS)(bipy)(dppe)]PF₆



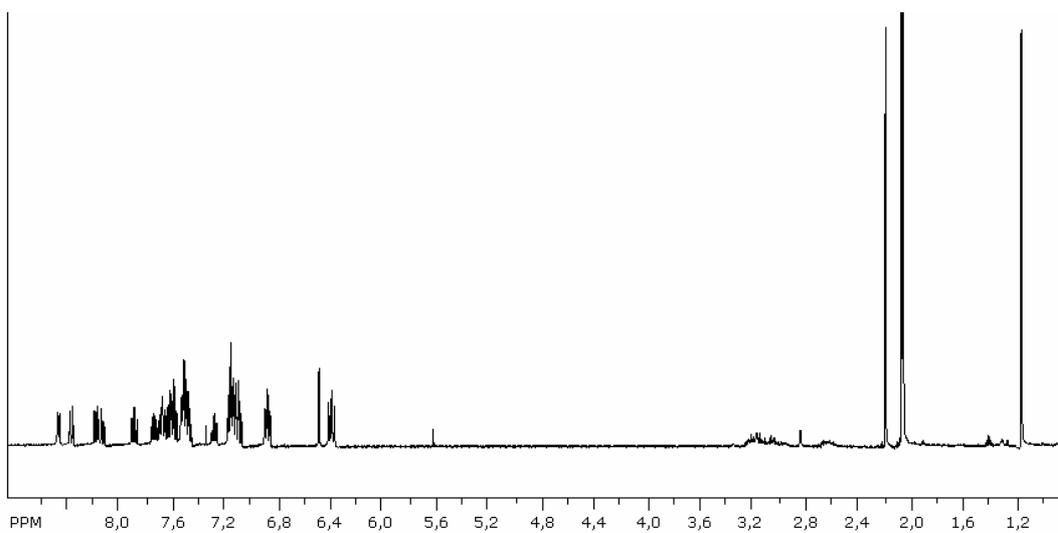
Espectros de RMN de ¹H dos compostos em (CD₃)₂CO.

[Ru(prm)(bipy)(dppe)]PF₆



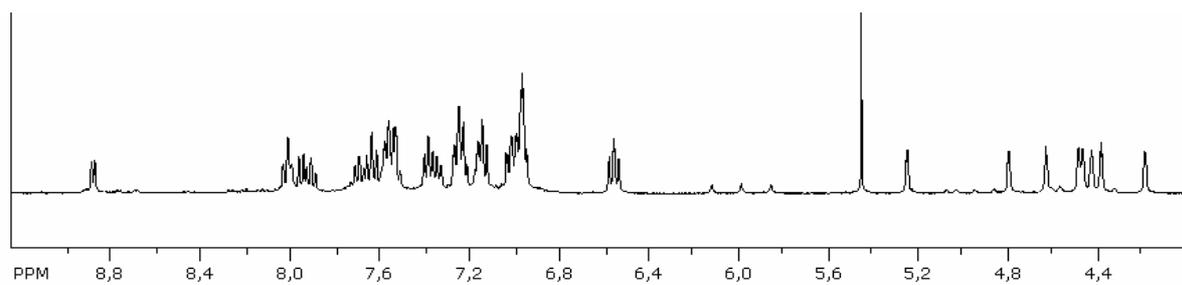
Espectros de RMN de ¹H dos compostos em (CD₃)₂CO.

[Ru(dmpm)(bipy)(dppe)]PF₆



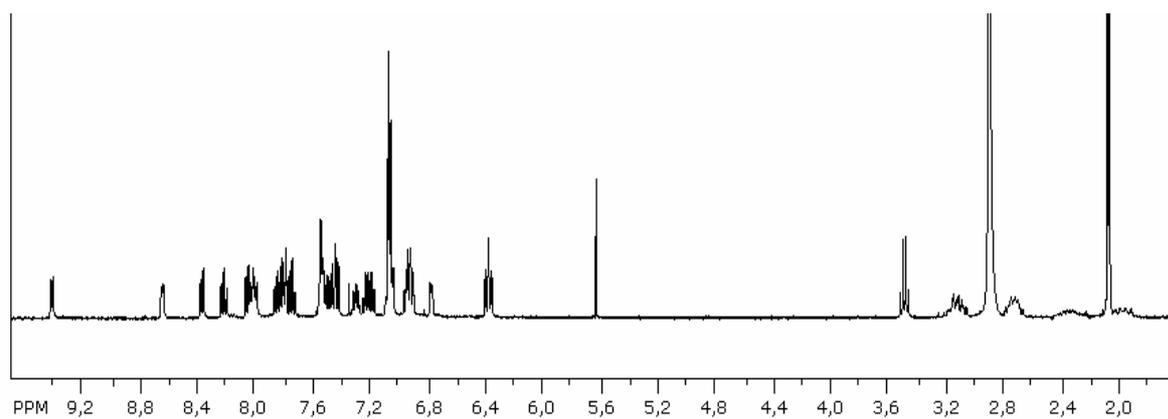
Espectros de RMN de ¹H dos compostos em (CD₃)₂CO.

[Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF₆



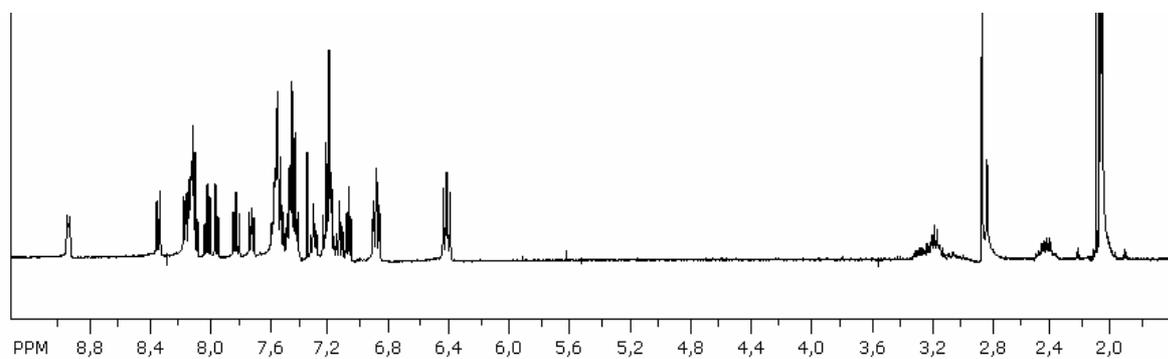
Espectros de RMN de ¹H dos compostos em CDCl₃.

[Ru(pic)(bipy)(dppp)]PF₆



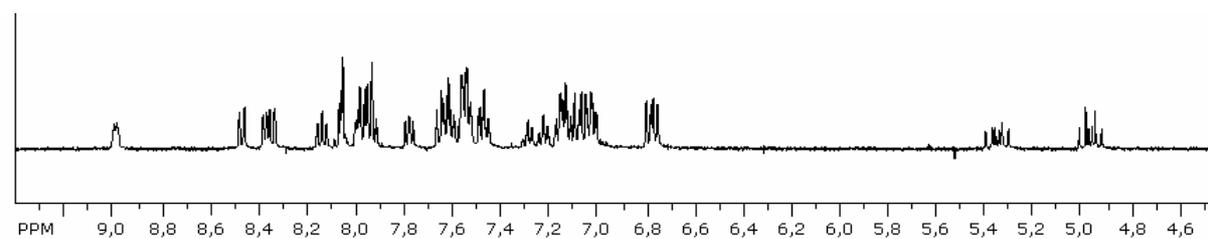
Espectros de RMN de ¹H dos compostos em (CD₃)₂CO.

[Ru(pic)(bipy)(dppe)]PF₆



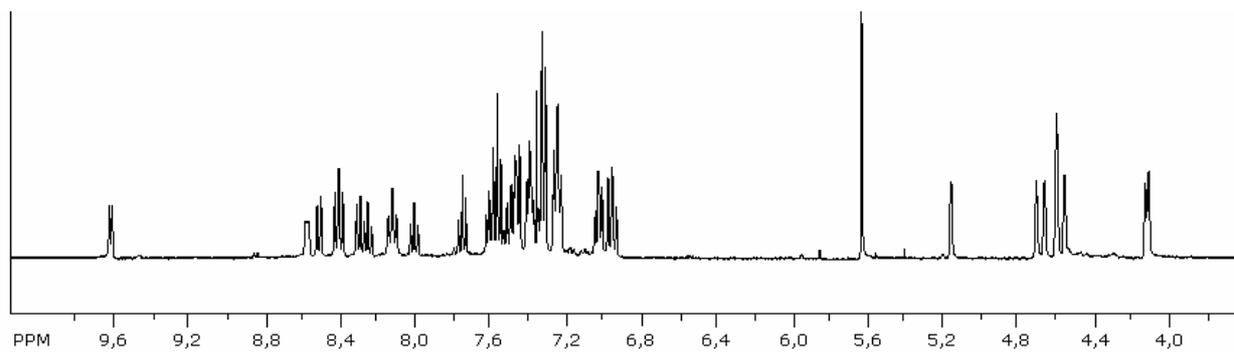
Espectros de RMN de ¹H dos compostos em (CD₃)₂CO.

[Ru(pic)(bipy)(dppm)]PF₆



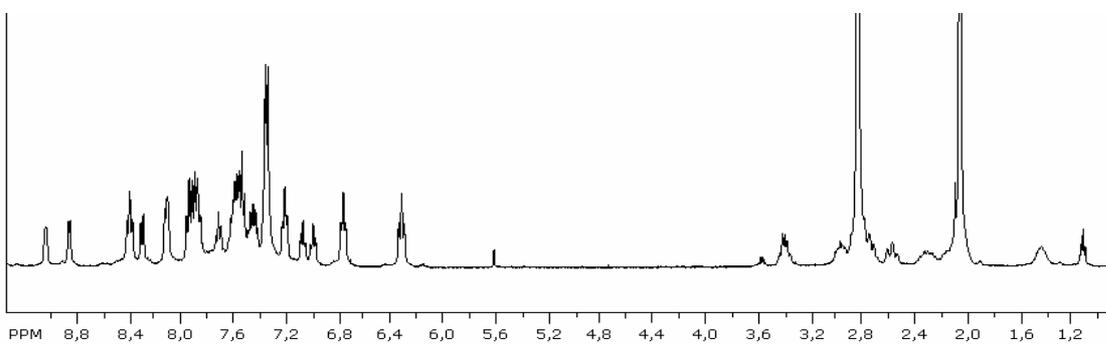
Espectros de RMN de ¹H dos compostos em (CD₃)₂CO.

[RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF₆



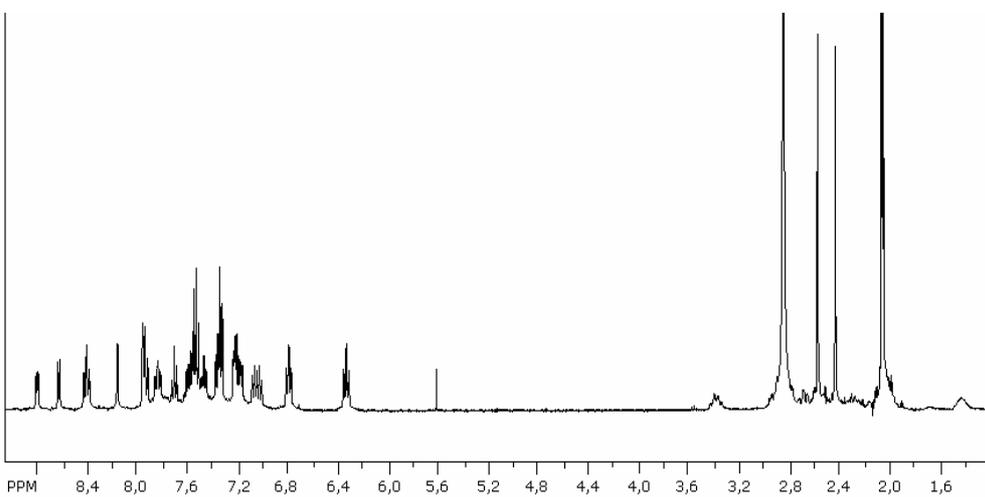
Espectros de RMN de ¹H dos compostos em (CD₃)₂CO.

[RuCl(bCN)(bipy)(dppb)]PF₆



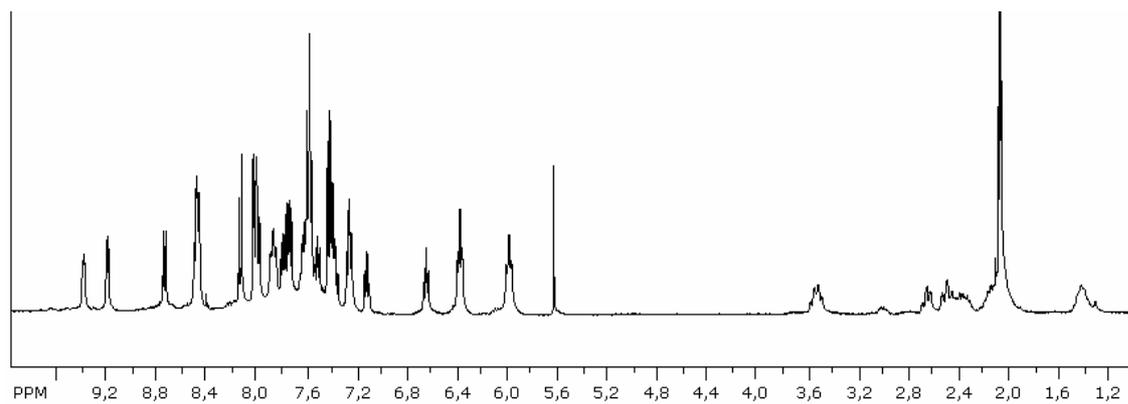
Espectros de RMN de ¹H dos compostos em (CD₃)₂CO.

[RuCl(bCN)(Mebipy)(dppb)]PF₆



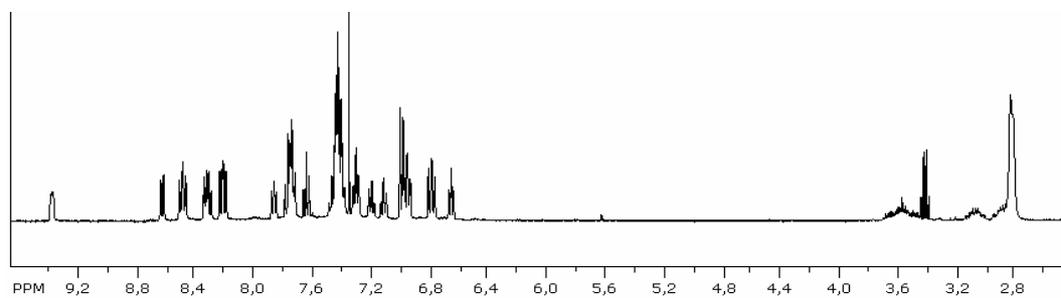
Espectros de RMN de ¹H dos compostos em (CD₃)₂CO.

[RuCl(bCN)(phen)(dppb)]PF₆



Espectros de RMN de ¹H dos compostos em (CD₃)₂CO.

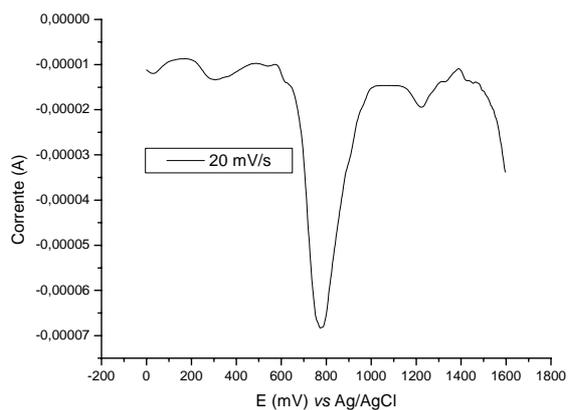
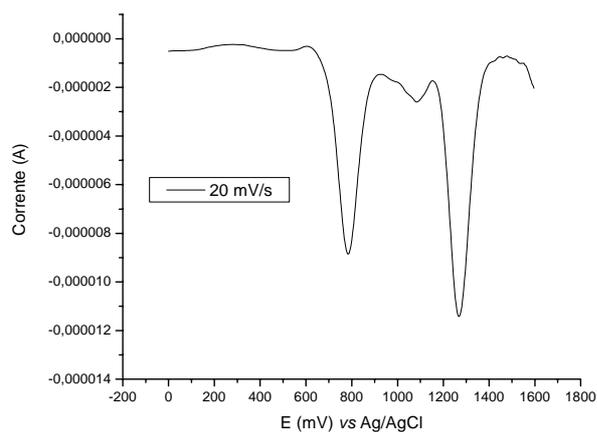
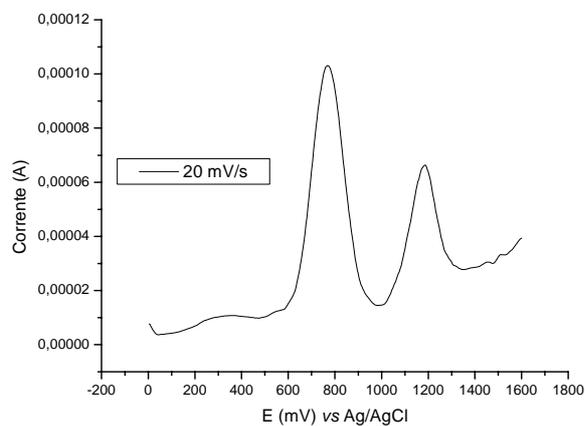
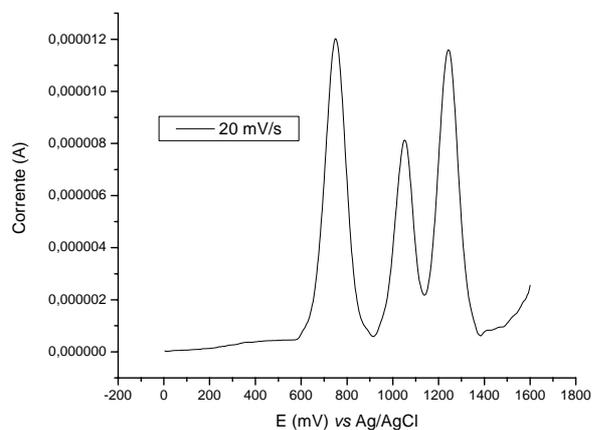
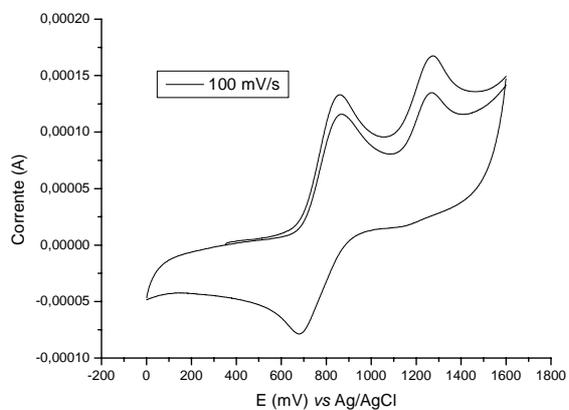
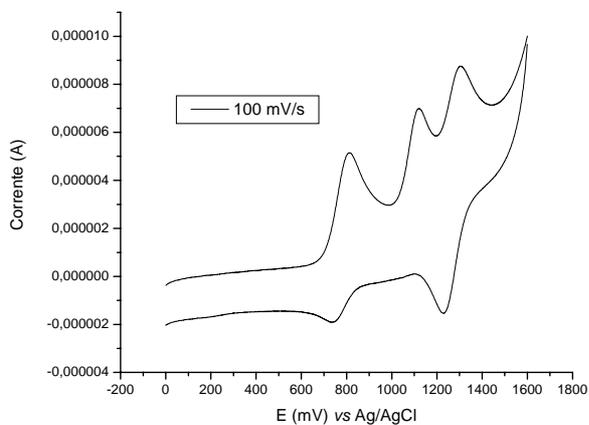
[RuCl(bCN)(bipy)(dppe)]PF₆



Espectros de RMN de ¹H dos compostos em (CD₃)₂CO.

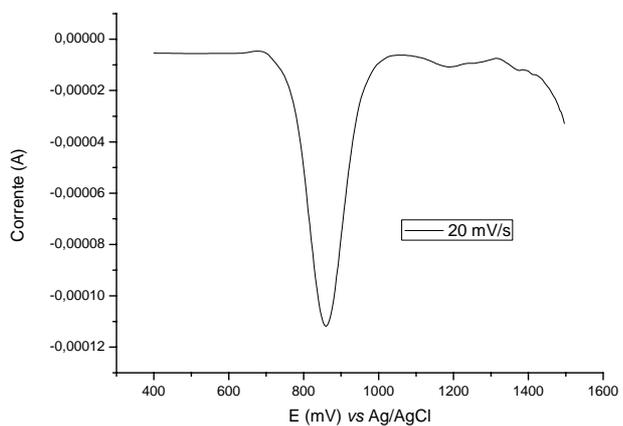
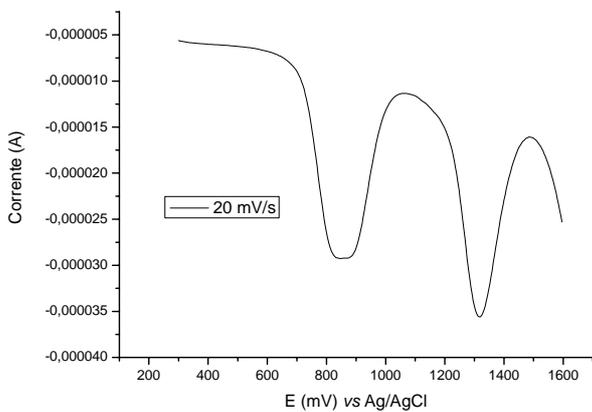
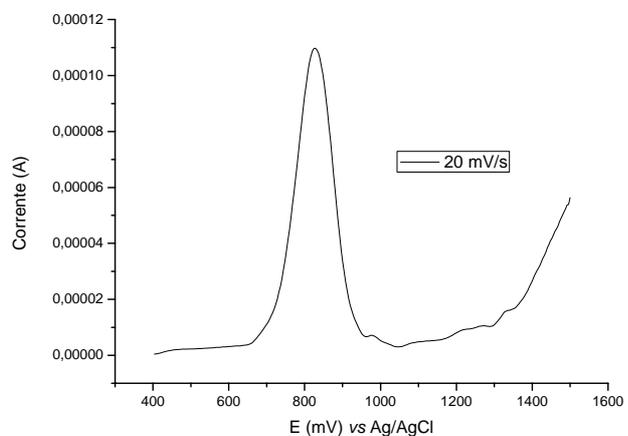
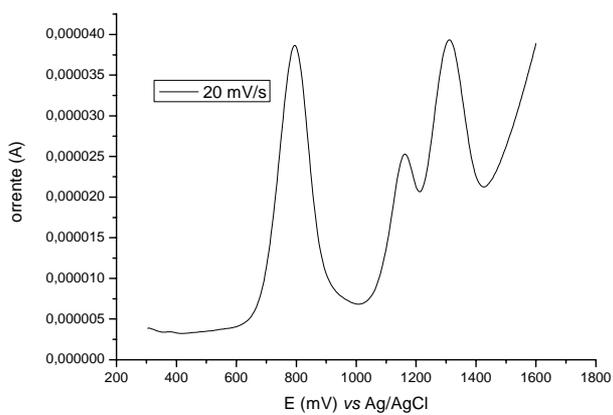
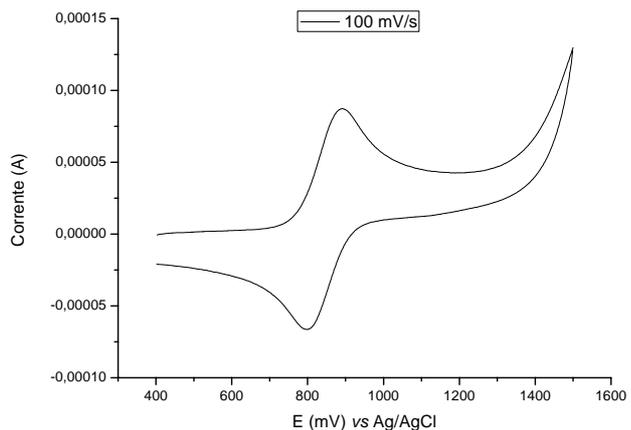
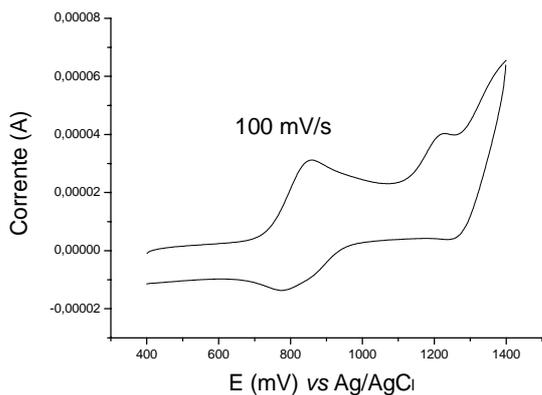
APÊNDICE III

Voltamogramas Cíclicos e de Pulso Diferencial



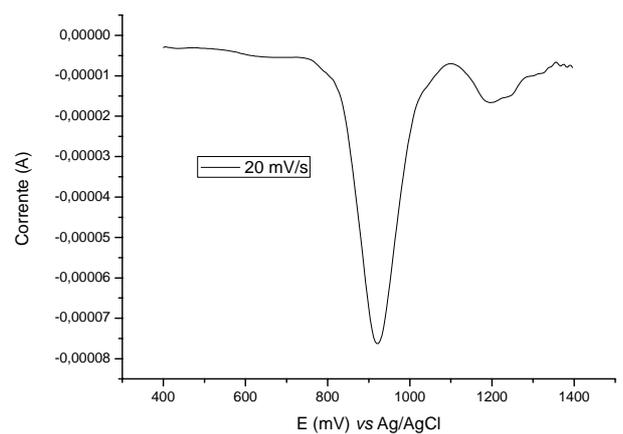
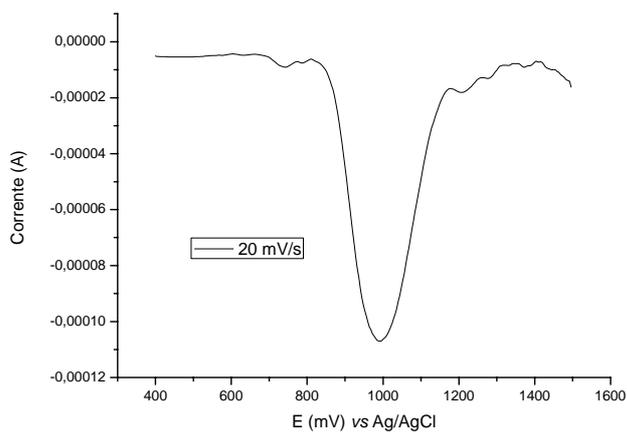
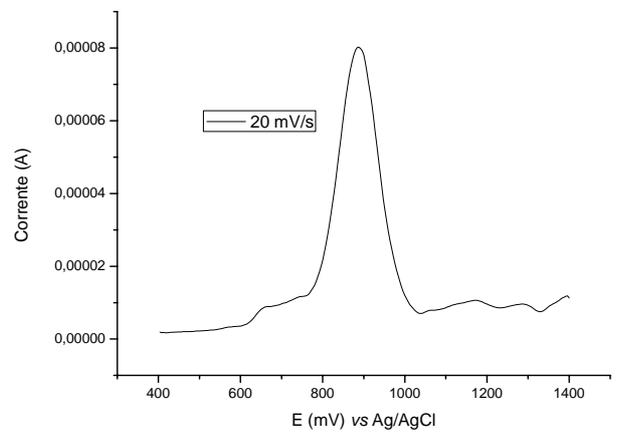
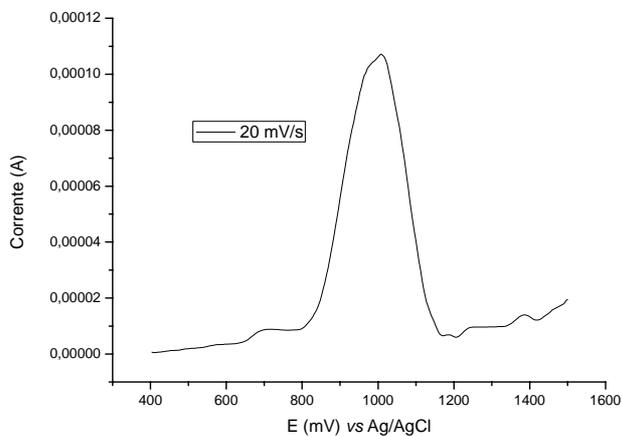
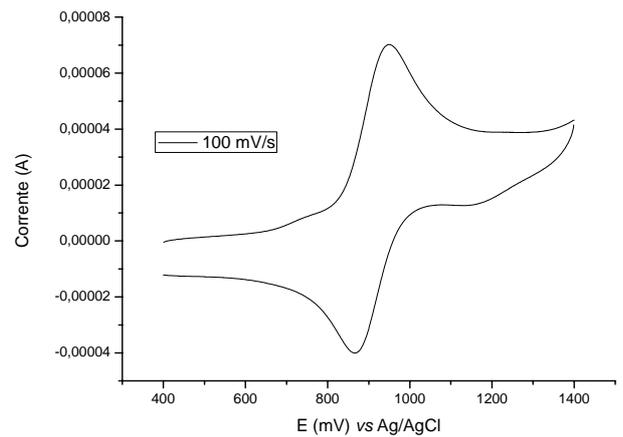
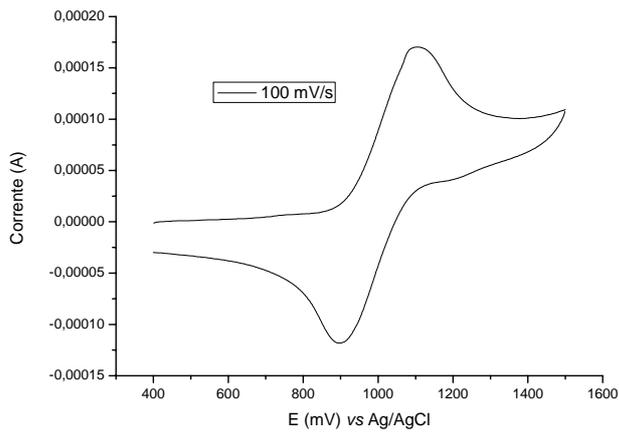
Voltamogramas do complexo $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ em solução 0,1 mol/L PTBA em CH_2Cl_2 .

Voltamogramas do complexo $[\text{Ru}(\text{prm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ em solução 0,1 mol/L PTBA em CH_2Cl_2 .



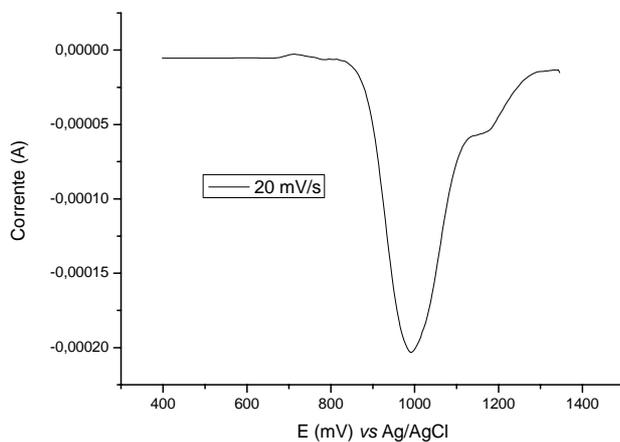
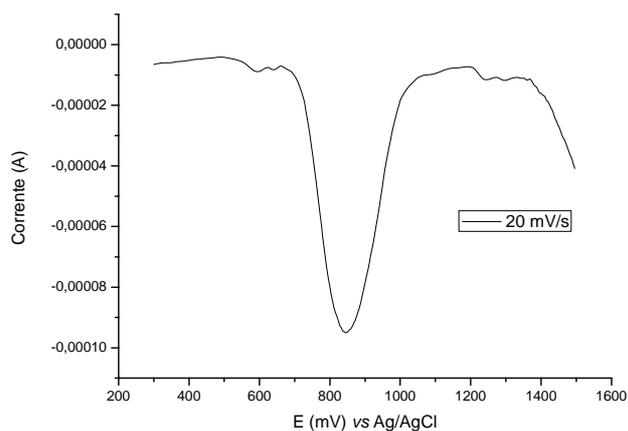
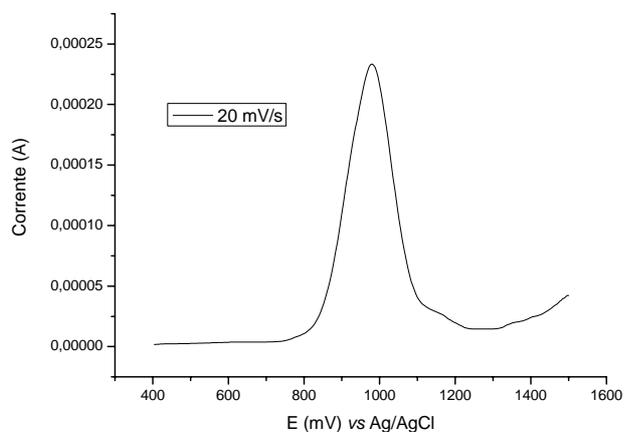
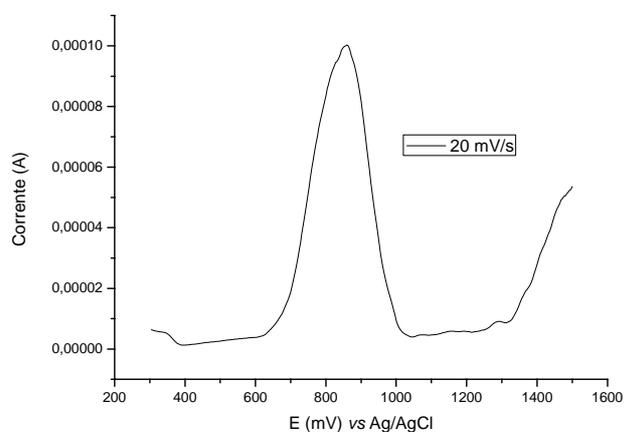
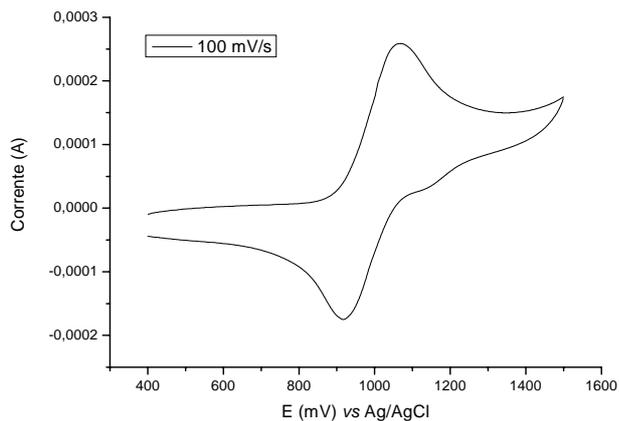
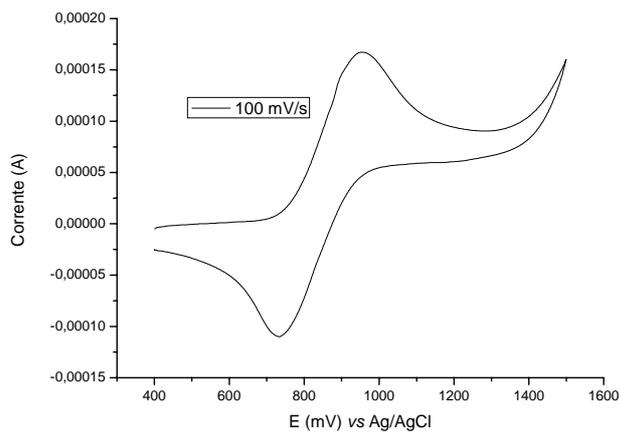
Voltamogramas do complexo $[\text{Ru}(\text{dmpm})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ em solução 0,1 mol/L PTBA em CH_2Cl_2 .

Voltamogramas do complexo $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppp})]\text{PF}_6$ em solução 0,1 mol/L PTBA em CH_2Cl_2 .



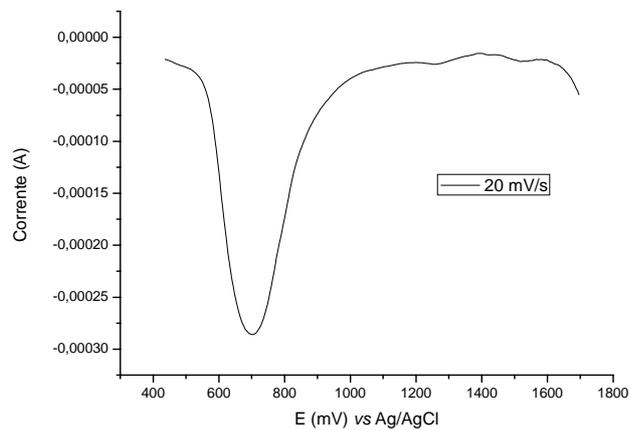
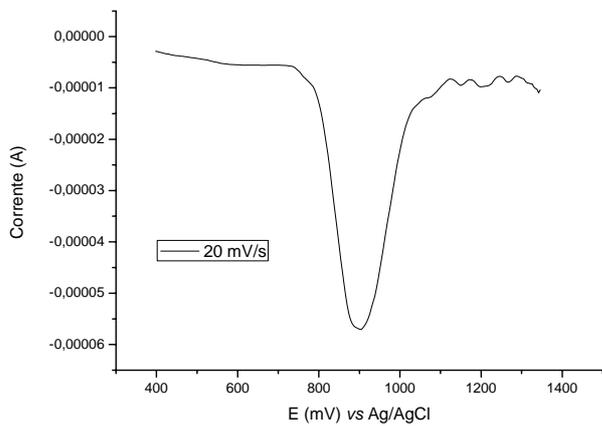
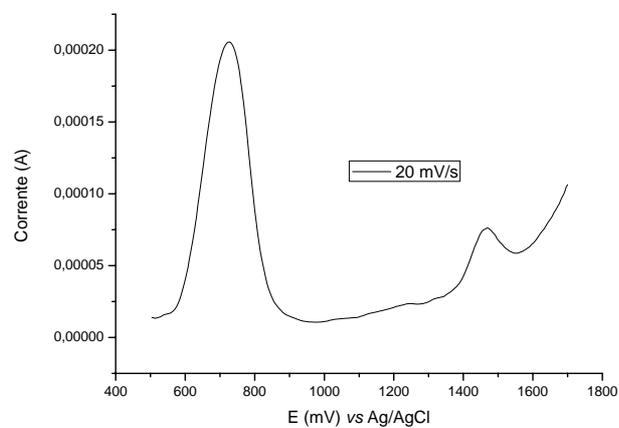
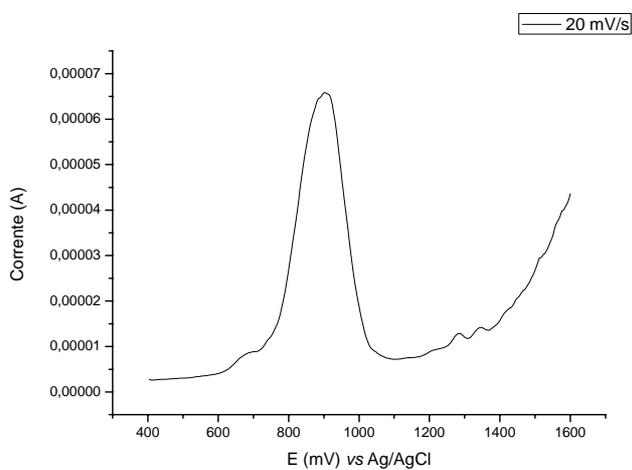
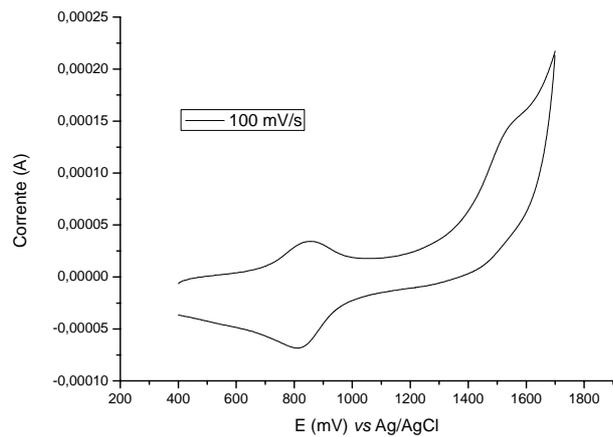
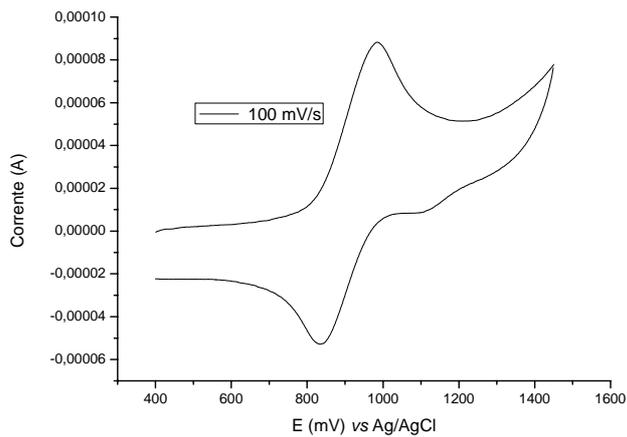
Voltamogramas do complexo $[\text{Ru}(\text{prm})(\text{bipy})(\text{dppp})]\text{PF}_6$ em solução 0,1 mol/L PTBA em CH_2Cl_2 .

Voltamogramas do complexo $[\text{Ru}(\text{dmpm})(\text{bipy})(\text{dppp})]\text{PF}_6$ em solução 0,1 mol/L PTBA em CH_2Cl_2 .



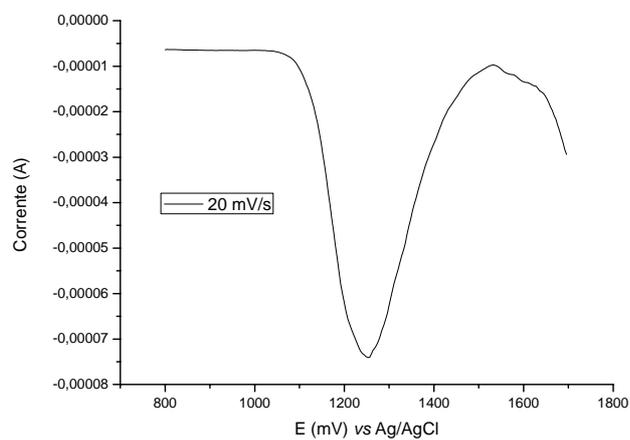
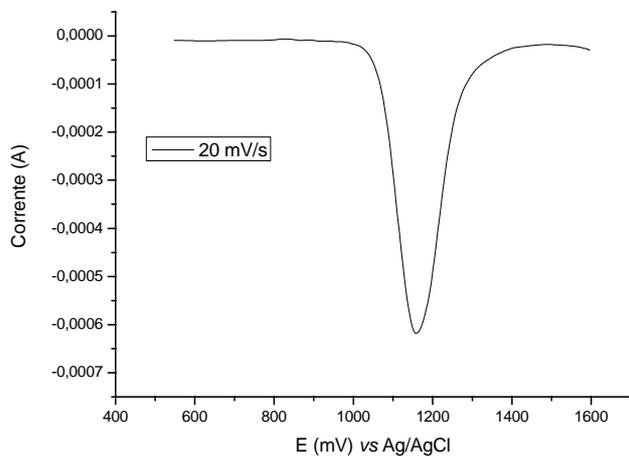
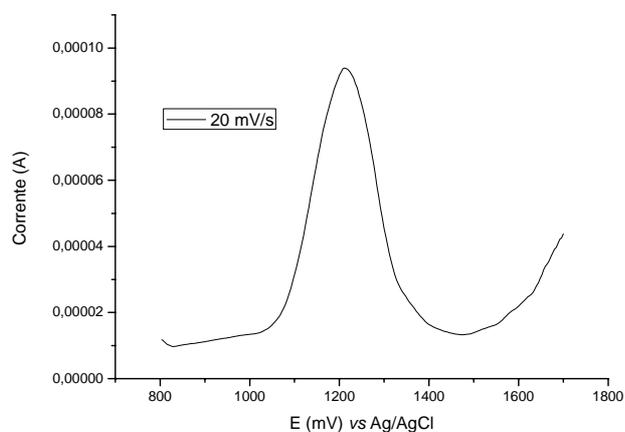
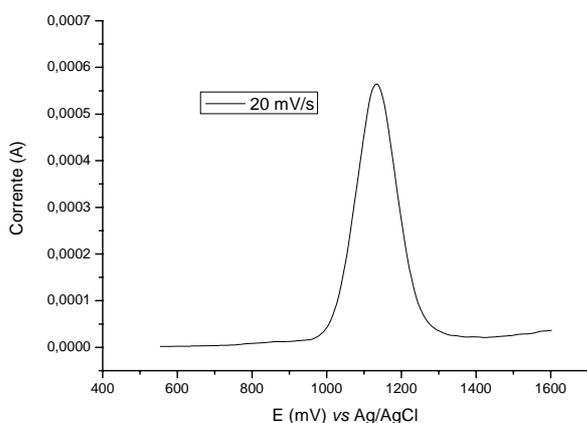
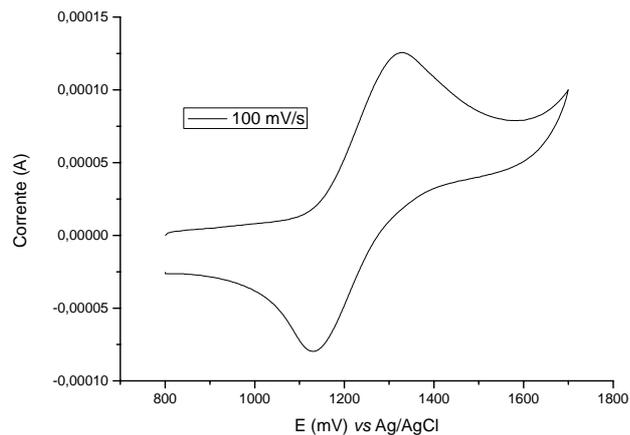
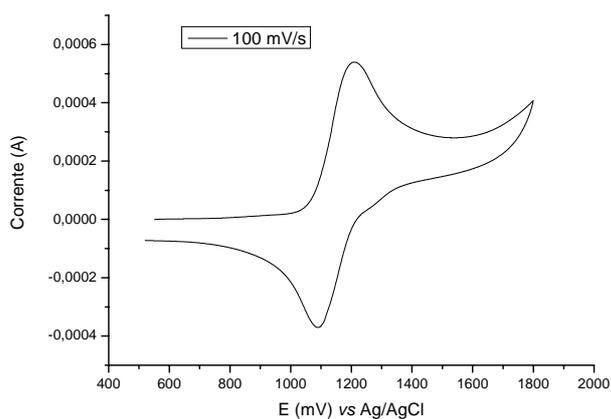
Voltamogramas do complexo $[\text{Ru}(\text{pyS})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$ em solução 0,1 mol/L PTBA em CH_2Cl_2 .

Voltamogramas do complexo $[\text{Ru}(\text{prm})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$ em solução 0,1 mol/L PTBA em CH_2Cl_2 .



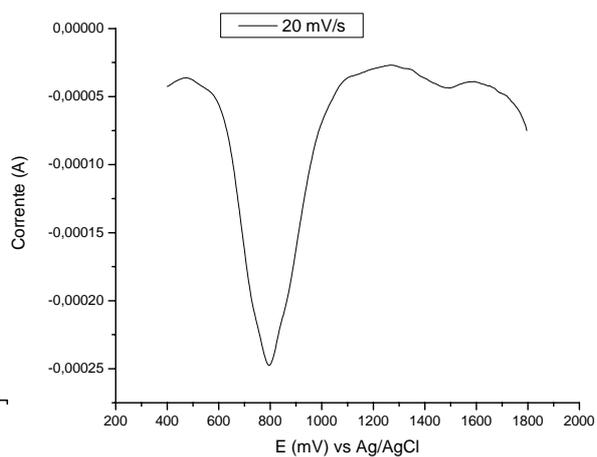
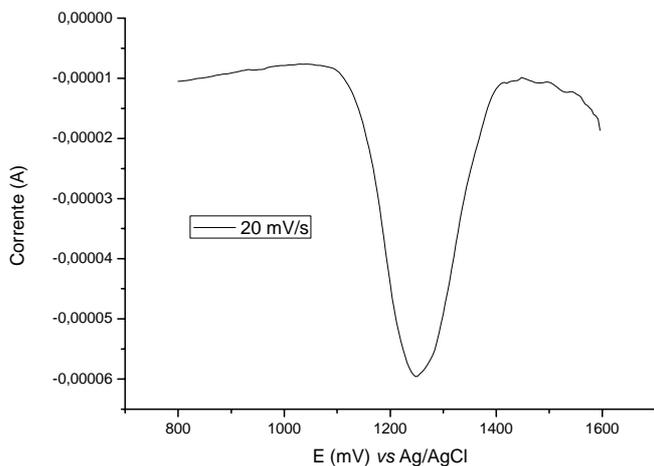
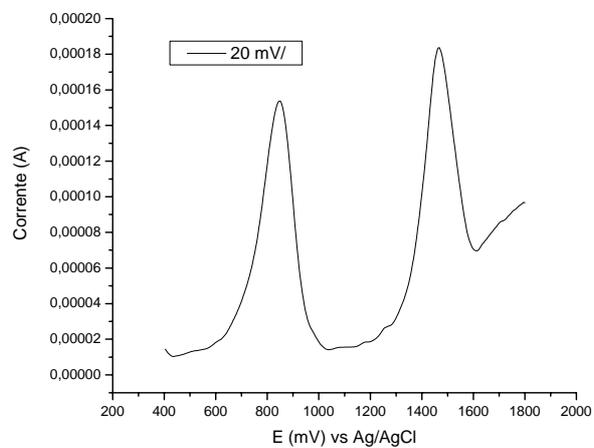
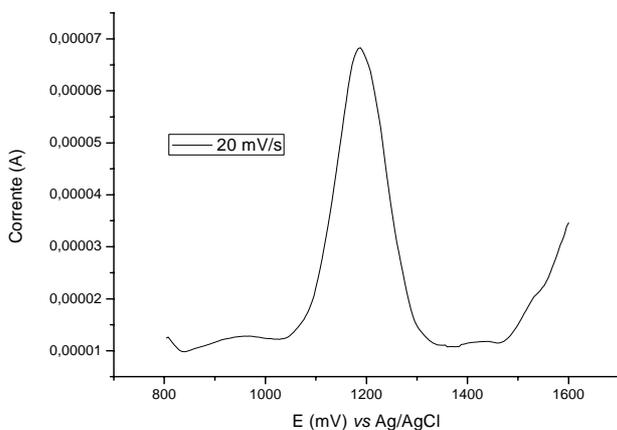
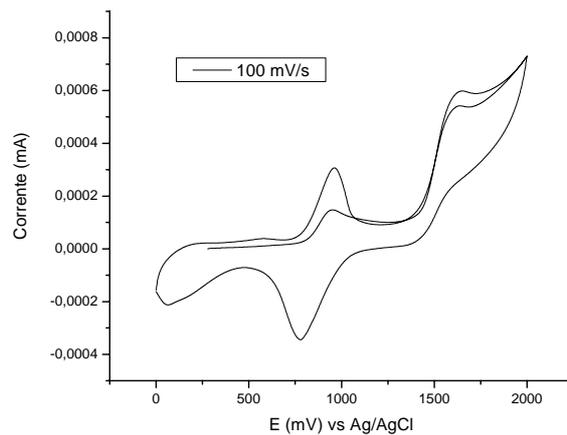
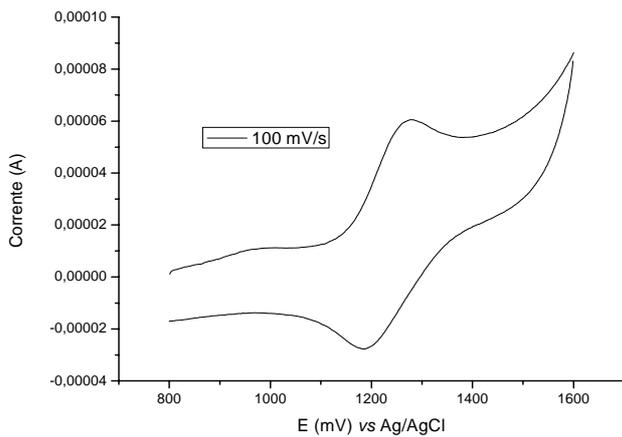
Voltamogramas do complexo $[\text{Ru}(\text{dmpm})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$ em solução 0,1 mol/L PTBA em CH_2Cl_2 .

Voltamogramas do complexo $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ em solução 0,1 mol/L PTBA em CH_2Cl_2 .



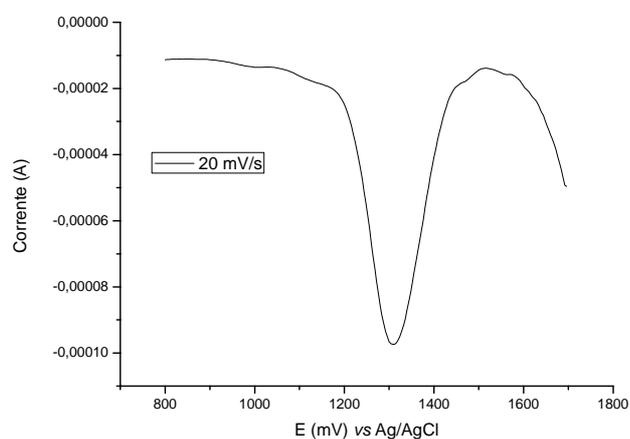
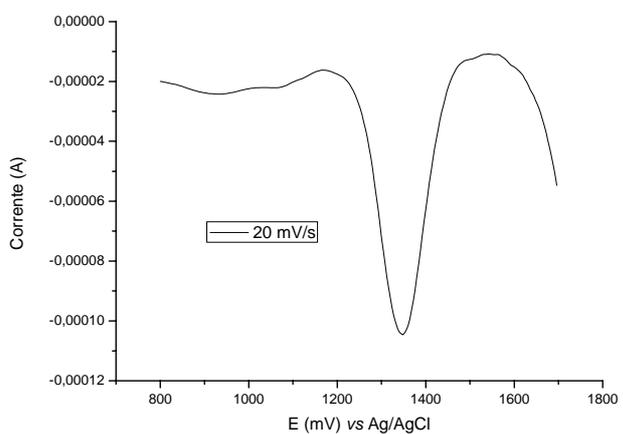
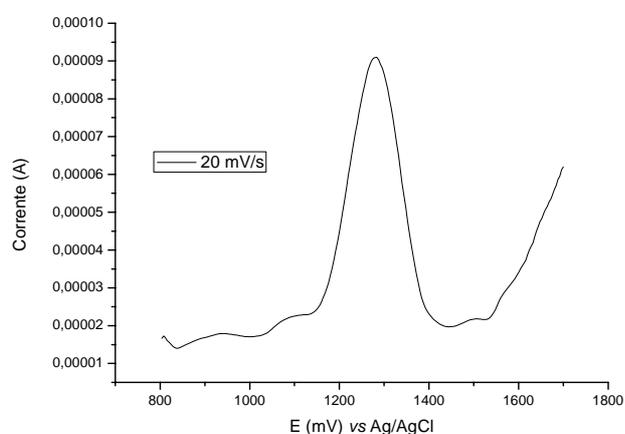
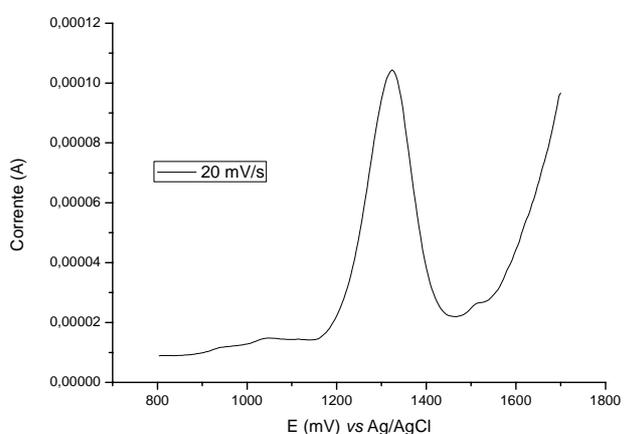
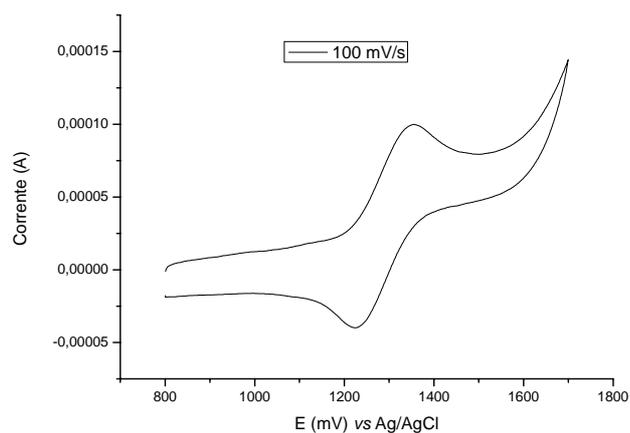
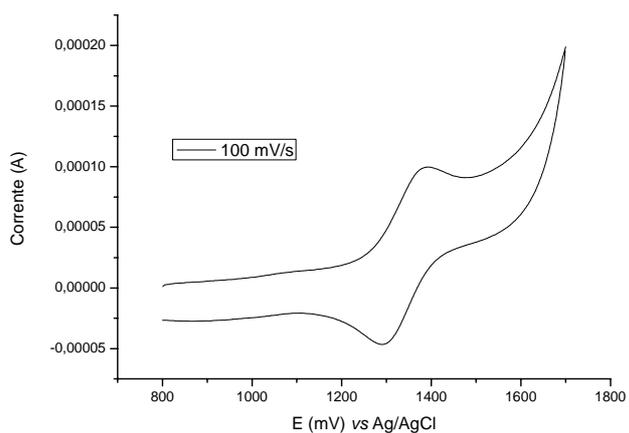
Voltamogramas do complexo $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppp})]\text{PF}_6$ em solução 0,1 mol/L PTBA em CH_2Cl_2 .

Voltamogramas do complexo $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dpe})]\text{PF}_6$ em solução 0,1 mol/L PTBA em CH_2Cl_2 .



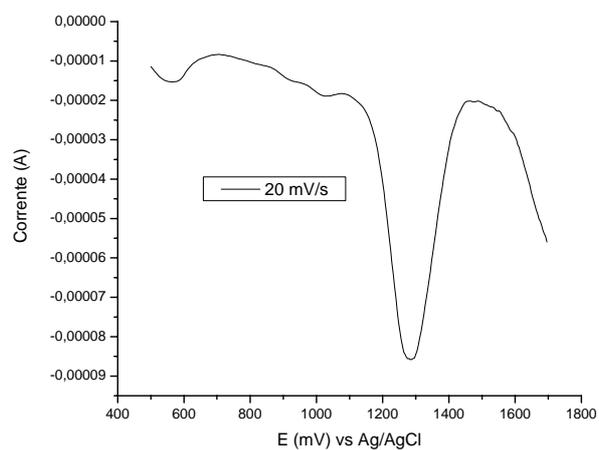
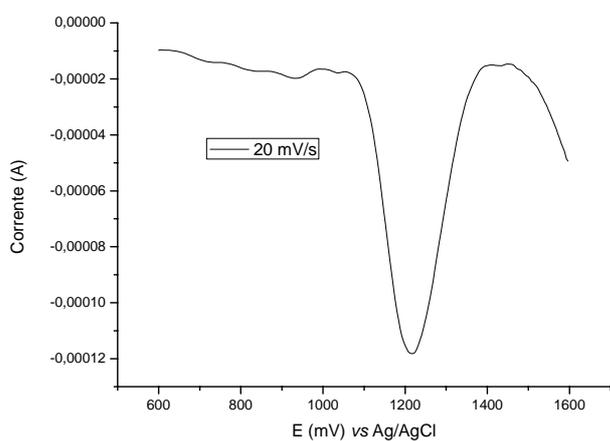
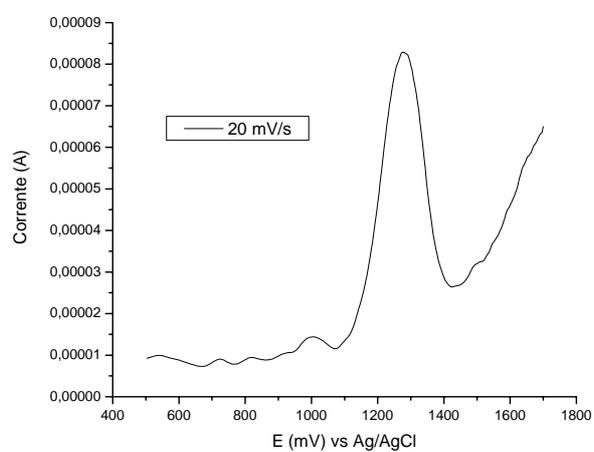
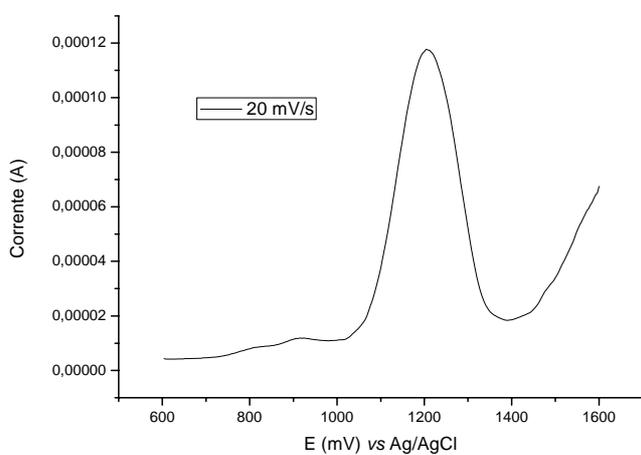
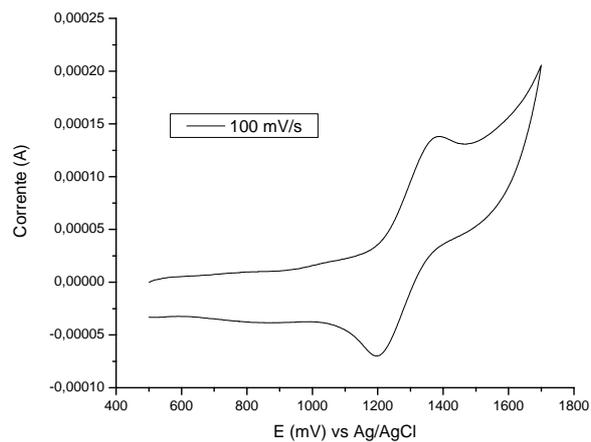
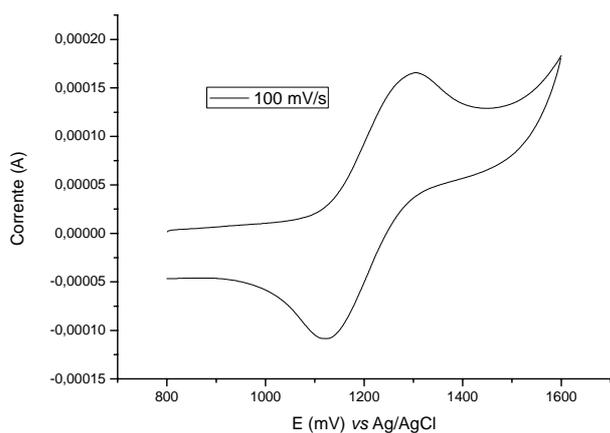
Voltamogramas do complexo $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppm})]\text{PF}_6$ em solução 0,1 mol/L PTBA em CH_2Cl_2 .

Voltamogramas do complexo $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppf})]\text{PF}_6$ em solução 0,1 mol/L PTBA em CH_2Cl_2 .



Voltamogramas do complexo $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ em solução 0,1 mol/L PTBA em CH_2Cl_2 .

Voltamogramas do complexo $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{bipy})(\text{dppe})]\text{PF}_6$ em solução 0,1 mol/L PTBA em CH_2Cl_2 .



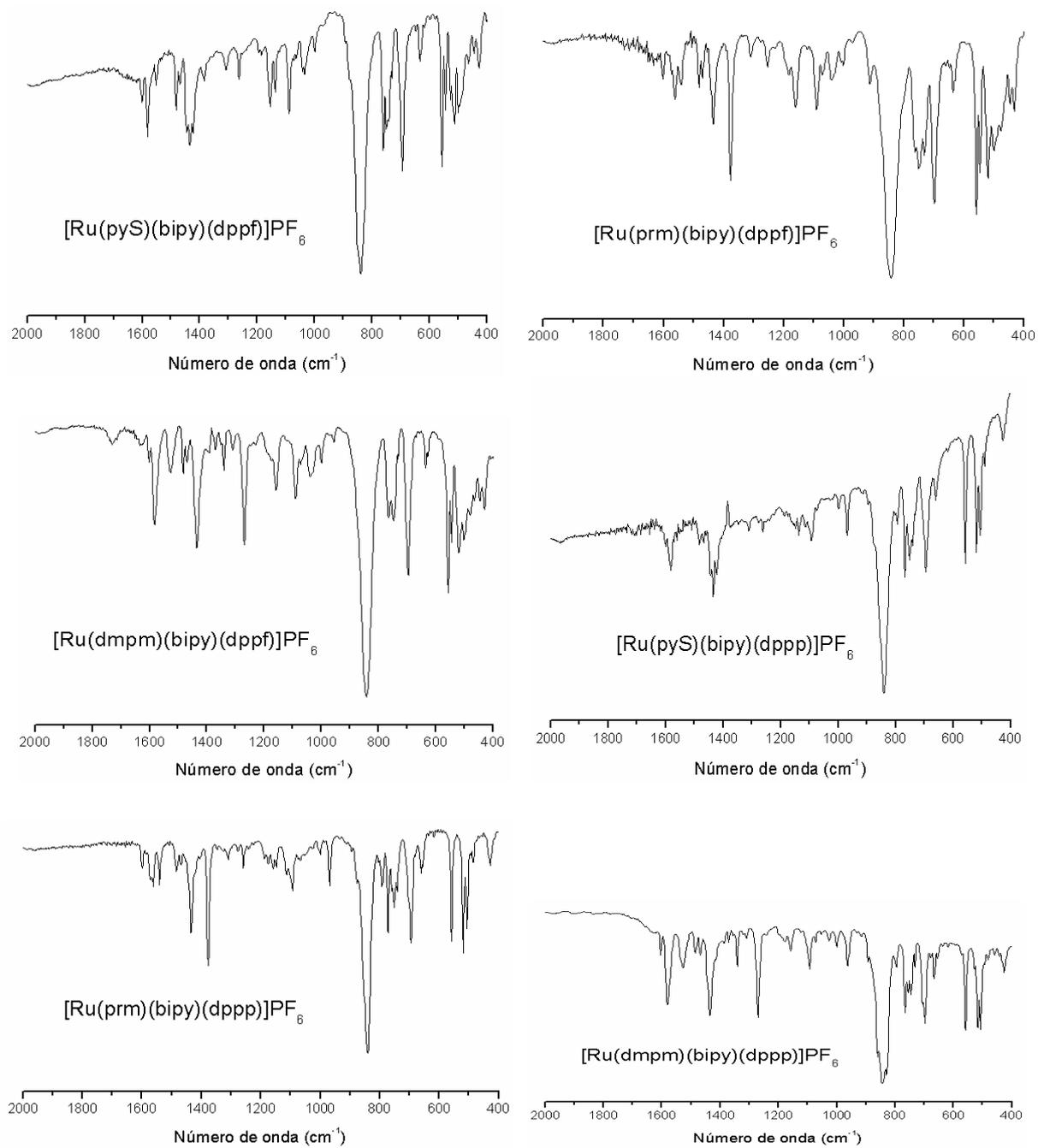
Voltamogramas do complexo $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{phen})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ em solução 0,1 mol/L PTBA em CH_2Cl_2 .

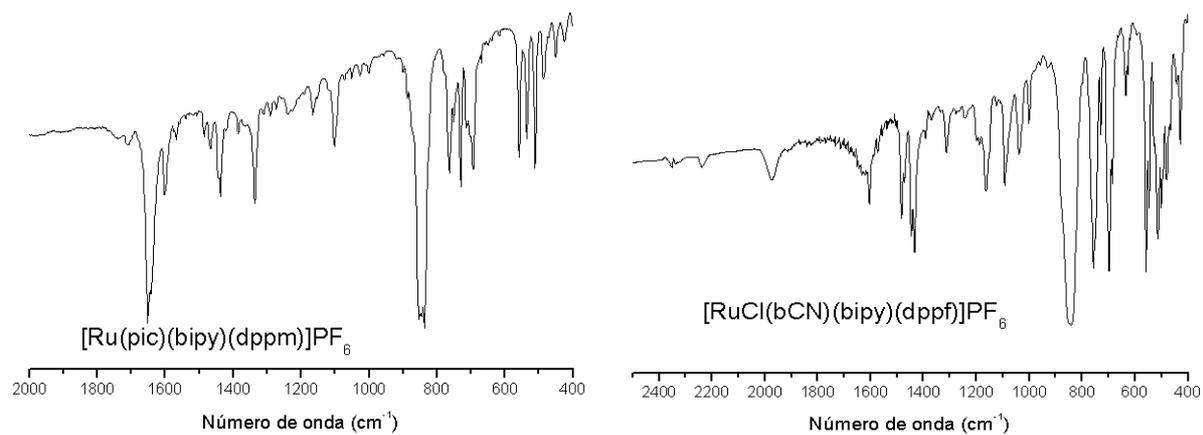
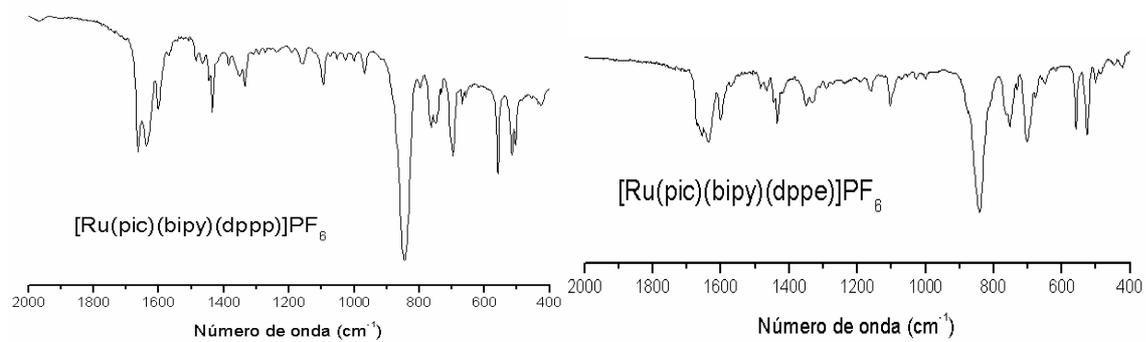
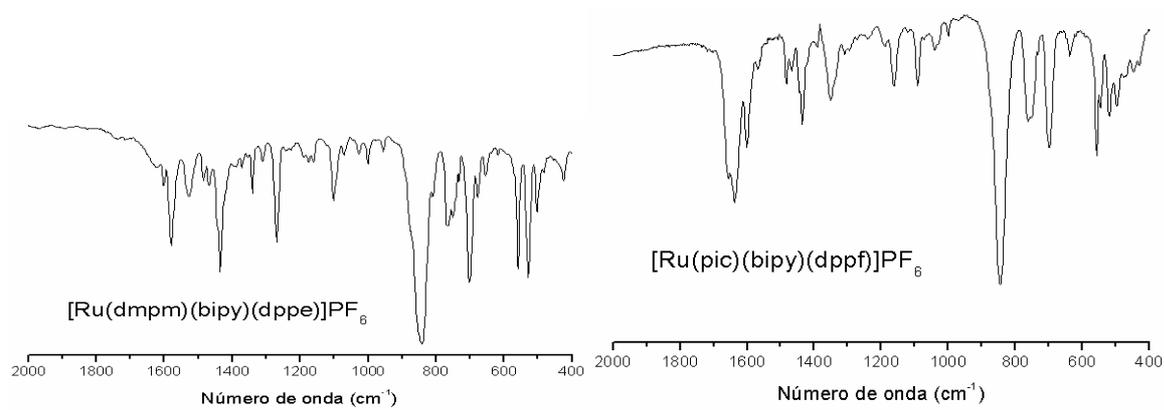
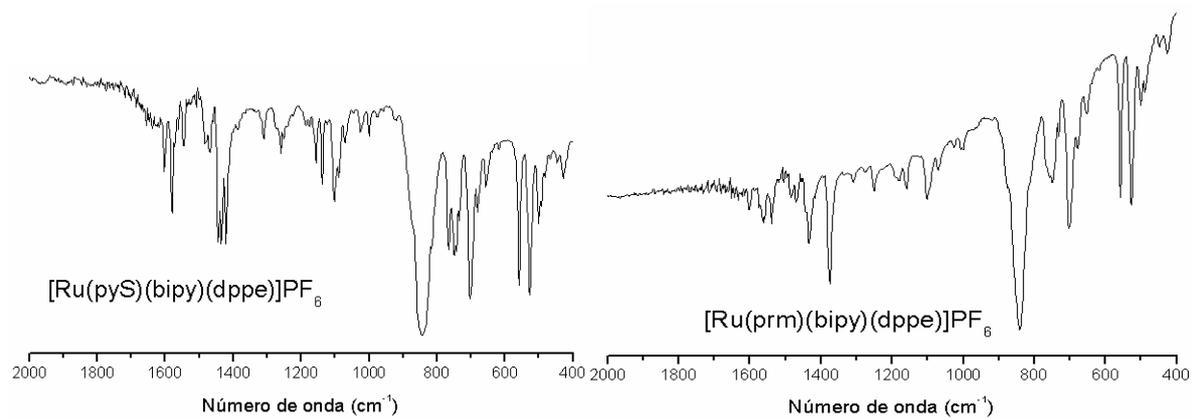
Voltamogramas do complexo $[\text{RuCl}(\text{bCN})(\text{Mebipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ em solução 0,1 mol/L PTBA em CH_2Cl_2 .

* Todas as medidas foram realizadas usando eletrodos de platina como eletrodos de trabalho e de referência.

APÊNDICE IV

Espectros de Infravermelho dos complexos (pastilhas de KBr)





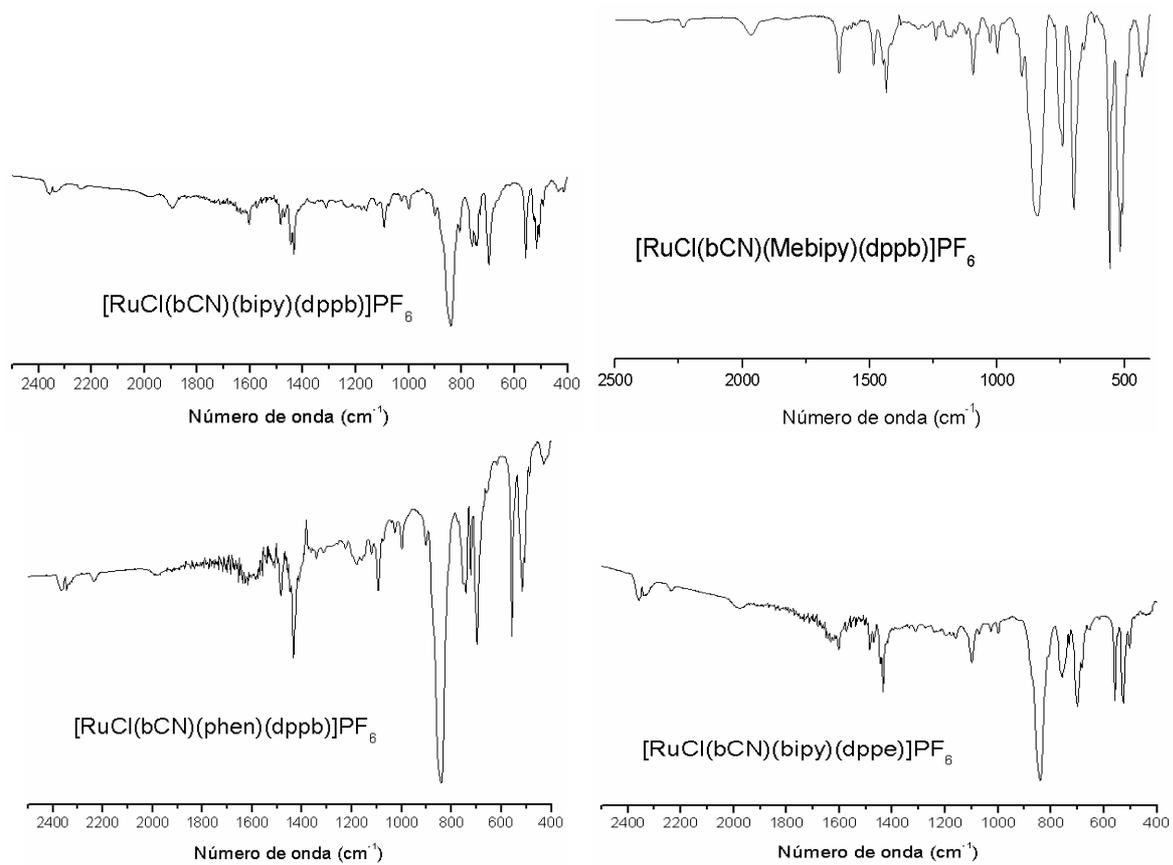
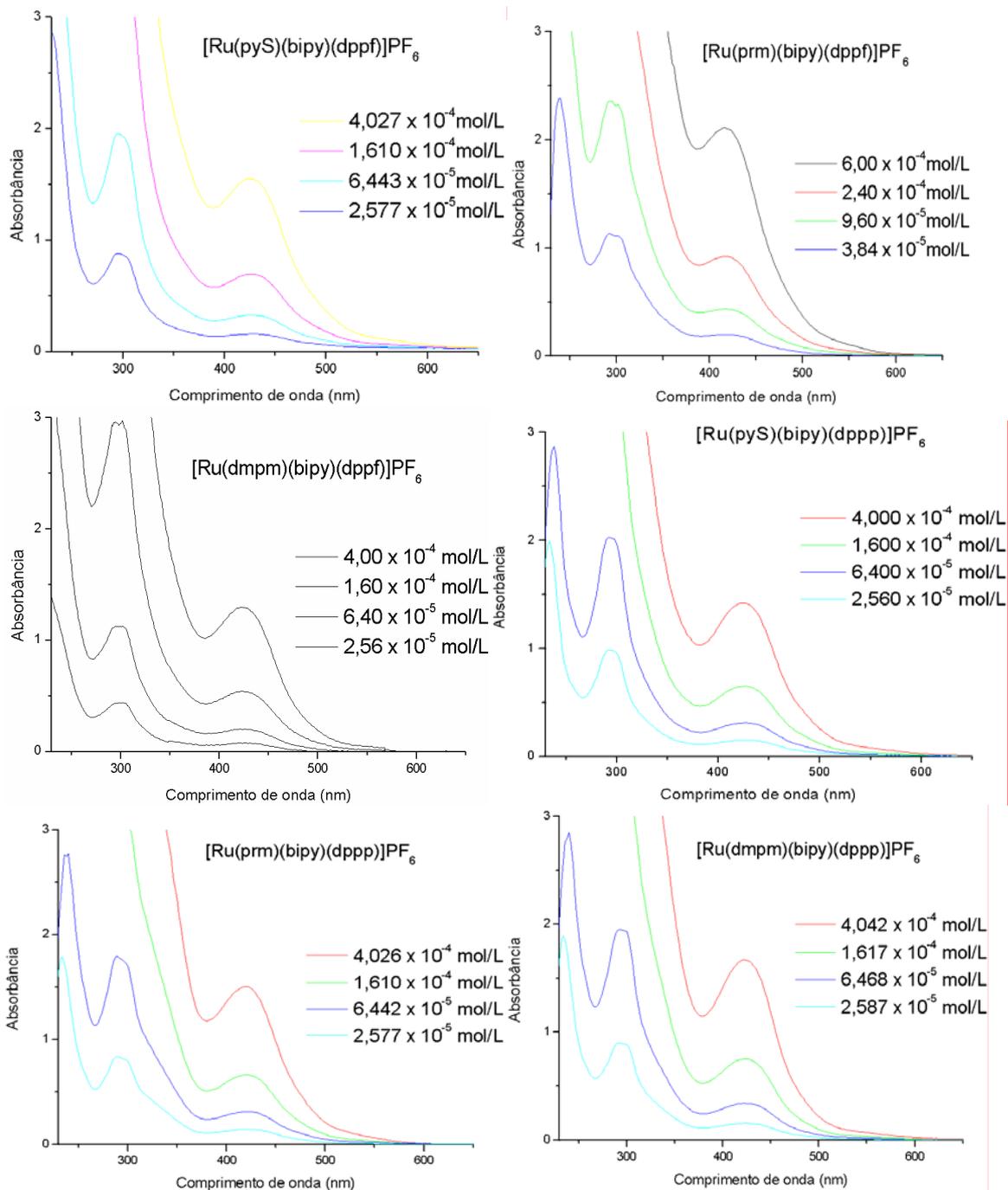
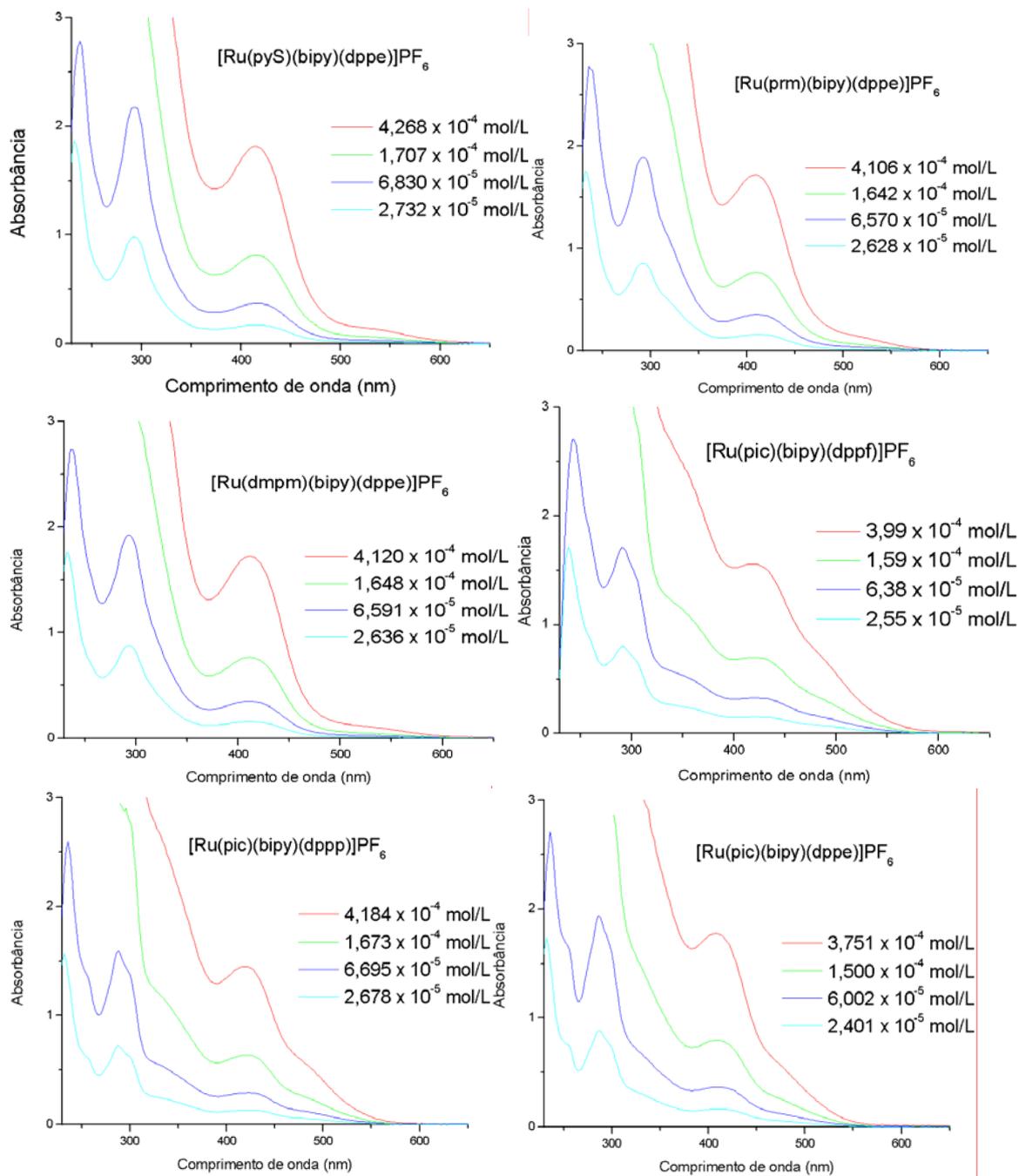


Figura IV: Espectro de IR dos complexos sintetizados em pastilha de KBr.

APENDICE V

Espectros de Absorção na região do UV-Vis dos complexos em CH_2Cl_2





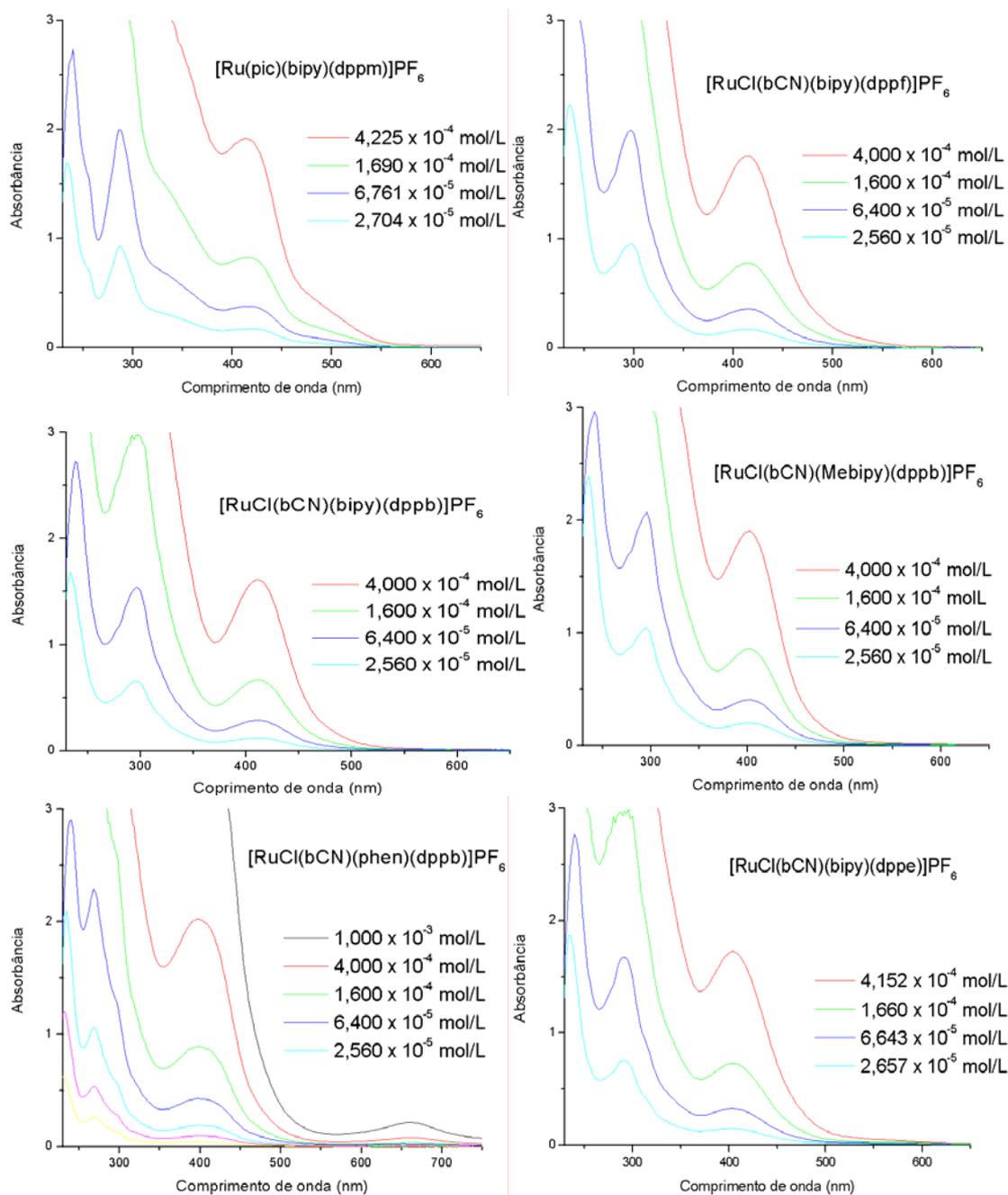


Figura V: Espectros eletrônicos dos complexos sintetizados em CH_2Cl_2 .

APÊNDICE VI

Dados cristalográficos e de refinamento das estruturas.

COMPLEXO	[RuCl ₂ (bipy)(dppp)]	[RuCl ₂ (bipy)(dppe)]
Empirical formula	C ₇₄ H ₆₈ Cl ₄ N ₄ P ₄ Ru ₂	C ₃₆ H ₃₂ Cl ₂ N ₂ P ₂ Ru
Formula weight	1481.14	726.55
Temperature / Wavelength	293(2) K / 0.71073 Å	293(2) K / 0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c
Unit cell dimensions	$a = 10.8260(1) \text{ \AA} ; b = 30.221(2) \text{ \AA} ,$ $\beta = 94.401(4)^\circ ; c = 21.141(2) \text{ \AA}$	$a = 10.1088(3) \text{ \AA} ; b = 28.6127(9) \text{ \AA} , \beta$ $= 110.620(2)^\circ ; c = 11.8642(2) \text{ \AA}$
Volume / Z	6896.4(10) Å ³ / 4	3211.76(15) Å ³ / 4
Density (calculated)	1.427 Mg/m ³	1.503 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.731 mm ⁻¹	0.783 mm ⁻¹
F(000)	3024	1480
Crystal size	0.27 x 0.11 x 0.2 mm ³	0.47 x 0.31 x 0.05 mm ³
Theta range for data collection	2.98 to 25.35°	3.13 to 26.03°
Index ranges	-13 ≤ <i>h</i> ≤ 13, -34 ≤ <i>k</i> ≤ 36, -25 ≤ <i>l</i> ≤ 25	-12 ≤ <i>h</i> ≤ 12, -35 ≤ <i>k</i> ≤ 35, -14 ≤ <i>l</i> ≤ 14
Reflections collected	19731	29448
Independent reflections	11986 [R(int) = 0.1309]	6307 [R(int) = 0.0675]
Completeness to theta = 25.35°	94.8 %	99.3 %
Max. and min. transmission	0.985 and 0.876	0.966 and 0.771
Data / restraints / parameters	11986 / 0 / 794	6307 / 0 / 388
Goodness-of-fit on F ²	1.008	1.025
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0897, wR2 = 0.1495	R1 = 0.0410, wR2 = 0.0905
R indices (all data)	R1 = 0.2611, wR2 = 0.1937	R1 = 0.0711, wR2 = 0.1011
Largest diff. peak and hole	0.815 and -0.431 e.Å ⁻³	0.444 and -0.336 e.Å ⁻³

COMPLEXO	[Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF₆	[Ru(prm)(bipy)(dppf)]PF₆
Empirical formula	Ru Fe S P ₃ F ₆ N ₃ C ₄₉ H ₄₀	[C ₄₈ H ₃₉ N ₄ P ₂ SFeRu]· PF ₆ · ½(CH ₃ OH)
Formula weight	1066.73	1083.74
Temperature / Wavelength	293(2) K / 0.71073 Å	293(2) K / 0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /n	C2/c
Unit cell dimensions	a = 20.3874(2) Å ; b = 17.7819(2) Å, β = 102.1820(10)°; c = 25.1672(3) Å	a = 33.4315(8) Å; b = 17.5844(5) Å, β = 123.501(1)°; c = 20.9225(5) Å
Volume / Z	8918.33(17) Å ³ / 8	10256.5(5) Å ³ / 8
Density (calculated)	1.589 Mg/m ³	1.404 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.883 mm ⁻¹	0.771 mm ⁻¹
F(000)	4320	4392
Crystal size	0.13 x 0.09 x 0.03 mm ³	0.43 x 0.31 x 0.26 mm ³
Theta range for data collection	3.07 to 26.38°.	2.92 to 26.49°
Index ranges	-25 ≤ h ≤ 22, -22 ≤ k ≤ 22, -31 ≤ l ≤ 31	-41 ≤ h ≤ 39, -22 ≤ k ≤ 22, -26 ≤ l ≤ 26
Reflections collected	60552	35825
Independent reflections	18237 [R(int) = 0.0647]	10459 [R(int) = 0.0877]
Completeness to theta = 25.35°	99.8 %	98.4 %
Max. and min. transmission	0.969 and 0.905	0.843 and 0.721
Data / restraints / parameters	18237 / 0 / 1153	10459 / 1 / 598
Goodness-of-fit on F ²	1.009	1.006
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0485, wR2 = 0.1094	R1 = 0.0574, wR2 = 0.1496
R indices (all data)	R1 = 0.0940, wR2 = 0.1271	R1 = 0.0853, wR2 = 0.1684
Largest diff. peak and hole	0.811 and -0.751 e.Å ⁻³	0.809 and -1.397 e.Å ⁻³

COMPLEXO	[Ru(dmpm)(bipy)(dppf)]PF ₆	[Ru(pyS)(bipy)(dppp)]PF ₆
Empirical formula	C ₅₀ H ₄₉ F ₆ Fe N ₄ O ₃ P ₃ Ru S	{C ₄₂ H ₃₈ N ₃ P ₂ SRu}·PF ₆ ·½Et ₂ O
Formula weight	1149.82	961.85
Temperature / Wavelength	293(2) K / 0.71073 Å	293(2) K / 0.71073 Å
Crystal system	Triclinic	Orthorhombic
Space group	P-1	Pccn
Unit cell dimensions	a = 12.2000(5) Å, α = 89.749(2)° ; b = 12.9060(4) Å, β = 69.236(2)° ; c = 16.9350(6) Å; γ = 88.256(2)°.	a = 20.1582(4) Å ; b = 21.9924(7) Å ; c = 18.9663(6) Å
Volume / Z	2492.07(16) Å ³ / 2	8408.3(4) Å ³ / 8
Density (calculated)	1.532 Mg/m ³	1.520 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.801 mm ⁻¹	0.601 mm ⁻¹
F(000)	1172	3928
Crystal size	0.063 x 0.227 x 0.269 mm ³	0.26 x 0.22 x 0.16 mm ³
Theta range for data collection	2.96 to 27.50°.	2.94 to 26.60°
Index ranges	-15 ≤ h ≤ 15, -16 ≤ k ≤ 15, -22 ≤ l ≤ 20	-22 ≤ h ≤ 25, -24 ≤ k ≤ 26, -19 ≤ l ≤ 22
Reflections collected	18633	44323
Independent reflections	11247 [R(int) = 0.0428]	8055 [R(int) = 0.0896]
Completeness to theta = 25.35°	98.1 %	98.2 %
Max. and min. transmission	0.952 and 0.811	0.987 and 0.806
Data / restraints / parameters	11247 / 0 / 624	8055 / 0 / 529
Goodness-of-fit on F ²	1.024	1.026
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0526, wR2 = 0.1280	R1 = 0.0493, wR2 = 0.1285
R indices (all data)	R1 = 0.0942, wR2 = 0.1495	R1 = 0.1000, wR2 = 0.1493
Largest diff. peak and hole	0.856 and -0.795 e.Å ⁻³	0.603 and -0.493 e.Å ⁻³

COMPLEXO	[Ru(prm)(bipy)(dppp)]PF ₆	[Ru(dmpm)(bipy)(dppp)]PF ₆
Empirical formula	{C ₄₁ H ₃₂ N ₄ P ₂ SRu}. PF ₆ . ½(C ₄ H ₁₀ O ₁)	{C ₄₃ H ₄₁ N ₄ P ₂ SRu}.PF ₆
Formula weight	962.85	953.84
Temperature / Wavelength	293(2) K / 0.71073 Å	293(2) K / 0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic	Monoclinic
Space group	Pnaa	P2 ₁ /n
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 18.5895(11) Å; <i>b</i> = 20.3401(15) Å; <i>c</i> = 21.9190(14) Å	<i>a</i> = 17.8866(2) Å ; <i>b</i> = 12.0705(2) Å, <i>β</i> = 105.5650(10)°; <i>c</i> = 20.6759(2) Å
Volume / Z	8287.8(9) Å ³ / 8	4300.22(10) Å ³ / 4
Density (calculated)	1.543 Mg/m ³	1.473 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.611 mm ⁻¹	0.587 mm ⁻¹
F(000)	3928	1944
Crystal size	0.22 x 0.20 x 0.03 mm ³	0.35 x 0.30 x 0.09 mm ³
Theta range for data collection	2.94 to 25.0°	3.42 to 26.68°
Index ranges	-18 ≤ <i>h</i> ≤ 21, -23 ≤ <i>k</i> ≤ 23, -23 ≤ <i>l</i> ≤ 25	-22 ≤ <i>h</i> ≤ 22, -14 ≤ <i>k</i> ≤ 15, -26 ≤ <i>l</i> ≤ 25
Reflections collected	42262	29673
Independent reflections	7049 [R(int) = 0.0995]	9004 [R(int) = 0.0374]
Completeness to theta = 25.35°	98.5 %	99.0 %
Max. and min. transmission	0.979 and 0.886	0.949 and 0.823
Data / restraints / parameters	7049 / 0 / 530	9004 / 0 / 523
Goodness-of-fit on F ²	1.055	1.035
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0669, wR2 = 0.1472	R1 = 0.0388, wR2 = 0.1006
R indices (all data)	R1 = 0.1165, wR2 = 0.1695	R1 = 0.0503, wR2 = 0.1075
Largest diff. peak and hole	0.503 and -0.696 e.Å ⁻³	0.594 and -0.622 e.Å ⁻³

COMPLEXO	[Ru(pyS)(bipy)(dppe)]PF ₆	[Ru(prm)(bipy)(dppe)]PF ₆
Empirical formula	C ₄₁ H ₃₆ N ₃ F ₆ P ₃ SRu	[Ru C ₄₀ H ₃₅ N ₄ P ₂ S] . PF ₆
Formula weight	910.77	911.76
Temperature / Wavelength	100(1) K / 0.71073 Å	293(2) K / 0.71073 Å
Crystal system	Triclinic	Orthorhombic
Space group	P-1	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	$a = 10.7834(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 105.984(1)^\circ$; $b = 10.9273(1) \text{ \AA}$, $\beta = 95.404(1)^\circ$; $c = 18.6169(3) \text{ \AA}$, $\gamma = 104.452(1)^\circ$.	$a = 11.9615(1) \text{ \AA}$ $b = 15.2742(2) \text{ \AA}$ $c = 21.4786(3) \text{ \AA}$
Volume / Z	2010.64(5) Å ³ / 2	3924.19(8) Å ³ / 4
Density (calculated)	1.504 Mg/m ³	1.543 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.623 mm ⁻¹	0.639 mm ⁻¹
F(000)	924	1848
Crystal size	0.36 x 0.25 x 0.22 mm ³	0.27 x 0.16 x 0.12 mm ³
Theta range for data collection	3.07 to 27.40°	3.14 to 26.73°
Index ranges	$-13 \leq h \leq 13$, $-14 \leq k \leq 14$, $-23 \leq l \leq 23$	$-15 \leq h \leq 14$, $-19 \leq k \leq 19$, $-26 \leq l \leq 27$
Reflections collected	16401	29335
Independent reflections	8878 [R(int) = 0.0302]	8300 [R(int) = 0.0332]
Completeness to theta = 25.35°	97.2 %	99.4 %
Max. and min. transmission	0.909 and 0.832	0,933 and 0,872
Data / restraints / parameters	8878 / 0 / 496	8300 / 0 / 552
Goodness-of-fit on F ²	1.034	1.047
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0333, wR2 = 0.0821	R1 = 0.0321, wR2 = 0.0795
R indices (all data)	R1 = 0.0389, wR2 = 0.0846	R1 = 0.0423, wR2 = 0.0842
Largest diff. peak and hole	0.736 and -0.782 e.Å ⁻³	0.383 and -0.437 e.Å ⁻³

COMPLEXO	[Ru(dmpm)(bipy)(dppe)]PF ₆	[Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF ₆
Empirical formula	[C ₈₄ H ₇₈ N ₈ F ₁₂ P ₆ S ₂ Ru ₂].¼ (CH ₂ Cl ₂)	Ru Fe P ₃ F ₆ O ₃ N ₃ C ₅₀ H ₄₂
Formula weight	1900.86	1096.70
Temperature / Wavelength	100(2) K / 0.71073 Å	293(2) K / 0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /c	P2 ₁ /n
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 30.6619(3) Å ; <i>b</i> = 19.7503(2) Å, <i>β</i> = 101.461(1)°; <i>c</i> = 14.7292(1) Å	<i>a</i> = 10.3888(2) Å ; <i>b</i> = 13.4806(3) Å, <i>β</i> = 96.2850(10)°; <i>c</i> = 32.4181(7) Å
Volume / Z	8741.88(14) Å ³ / 4	4512.78(16) Å ³ / 4
Density (calculated)	1.444 Mg/m ³	1.614 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.592 mm ⁻¹	1.030 mm ⁻¹
F(000)	3866	2224
Crystal size	0.20 x 0.18 x 0.14 mm ³	0.50 x 0.39 x 0.28 mm ³
Theta range for data collection	2.97 to 27.50°	3.28 to 26.77°
Index ranges	-39 ≤ <i>h</i> ≤ 39, -25 ≤ <i>k</i> ≤ 25, -18 ≤ <i>l</i> ≤ 18	-13 ≤ <i>h</i> ≤ 13, -17 ≤ <i>k</i> ≤ 16, -37 ≤ <i>l</i> ≤ 41
Reflections collected	69053	37168
Independent reflections	19810 [R(int) = 0.0659]	9453 [R(int) = 0.0466]
Completeness to theta = 25.35°	98.8 %	98.2 %
Max. and min. transmission	0.938 and 0.902	0.952 and 0.850
Data / restraints / parameters	19810 / 0 / 1058	9453 / 0 / 604
Goodness-of-fit on F ²	1.010	1.043
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0481, wR2 = 0.1070	R1 = 0.0374, wR2 = 0.0971
R indices (all data)	R1 = 0.0794, wR2 = 0.1194	R1 = 0.0519, wR2 = 0.1037
Largest diff. peak and hole	1.029 and -0.719 e.Å ⁻³	0.747 and -0.511 e.Å ⁻³

COMPLEXO	[Ru(pic)(bipy)(dppe)]PF ₆	[RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF ₆
Empirical formula	C ₄₂ H ₃₈ F ₆ N ₃ O ₃ P ₃ Ru	C ₆₂ H ₅₀ Cl ₂ Fe N ₅ O P ₂ Ru
Formula weight	940.73	1170.83
Temperature / Wavelength	293(2) K / 0.71073 Å	293(2) K / 0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic	Triclinic
Space group	P2 ₁ /a	P-1
Unit cell dimensions	$a = 16.9111(2)$ Å; $b = 12.6376(2)$ Å, $\beta = 101.265(7)^\circ$; $c = 19.5268(3)$ Å	$a = 10.5579(3)$ Å, $\alpha = 79.203(2)^\circ$; $b = 13.9123(5)$ Å, $\beta = 89.644(2)^\circ$; $c = 19.2628(6)$ Å, $\gamma = 73.281(2)^\circ$.
Volume / Z	4092.78(10) Å ³ / 4	2658.41(15) Å ³ / 2
Density (calculated)	1.527 Mg/m ³	1.463 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.571 mm ⁻¹	0.652 mm ⁻¹
F(000)	1912	1198
Crystal size	0.46 x 0.09 x 0.04 mm ³	0.02 x 0.06 x 0.220 mm ³
Theta range for data collection	3.11 to 26.81°	2.94 to 27.52°
Index ranges	$-21 \leq h \leq 21$, $-15 \leq k \leq 16$, $-24 \leq l \leq 24$	$-12 \leq h \leq 13$, $-18 \leq k \leq 17$, $-25 \leq l \leq 25$
Reflections collected	31617	58100
Independent reflections	8665 [R(int) = 0.0515]	12117 [R(int) = 0.0949]
Completeness to theta = 25.35°	99.0 %	99.1 %
Max. and min. transmission	0.964 and 0.857	1.029 and 0.849
Data / restraints / parameters	8665 / 0 / 523	12117 / 0 / 667
Goodness-of-fit on F ²	1.190	1.026
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0626, wR2 = 0.1484	R1 = 0.0523, wR2 = 0.1047
R indices (all data)	R1 = 0.0645, wR2 = 0.1497	R1 = 0.1165, wR2 = 0.1264
Largest diff. peak and hole	0.621 and -0.605 e.Å ⁻³	0.728 and -0.652 e.Å ⁻³

COMPLEXO	[RuCl(bCN)(bipy)(dppb)]PF ₆	[RuCl(bCN)(phen)(dppb)]PF ₆
Empirical formula	[C ₄₅ H ₄₁ N ₃ ClP ₂ Ru] · PF ₆	{C ₄₇ H ₄₁ N ₃ P ₂ ClRu} ⁺ ·PF ₆ ⁻ · ½(H ₂ O)
Formula weight	967.24	1000.27
Temperature / Wavelength	293(2) K / 0.71073 Å	293(2) K / 0.71073 Å
Crystal system	Triclinic	Triclinic
Space group	P-1	P-1
Unit cell dimensions	a = 11.0129(2) Å, α = 97.899(1)°; b = 12.9874(2) Å, β = 108.454(1)°; c = 16.5786(3) Å, γ = 99.054(1)°.	a = 10.9870(2) Å, α = 74.673(1)°; b = 12.6320(3) Å, β = 73.093(1)°; c = 17.2550(3) Å, γ = 81.746(1)°.
Volume / Z	2176.44(7) Å ³ / 2	2204.00(8) Å ³ / 2
Density (calculated)	1.476 Mg/m ³	1.507 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.594 mm ⁻¹	0.590 mm ⁻¹
F(000)	984	1018
Crystal size	0.11 x 0.14 x 0.40 mm ³	0.34 x 0.14 x 0.09 mm ³
Theta range for data collection	3.37 to 26.78°	3.00 to 27.51°
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -16 ≤ k ≤ 16, -21 ≤ l ≤ 20	-14 ≤ h ≤ 14, -16 ≤ k ≤ 16, -22 ≤ l ≤ 22
Reflections collected	17086	19449
Independent reflections	9185 [R(int) = 0.0340]	10026 [R(int) = 0.0373]
Completeness to theta = 25.35°	99.0 %	98.8 %
Max. and min. transmission	0.945 and 0.815	0.950 and 0.841
Data / restraints / parameters	9185 / 0 / 547	10026 / 0 / 644
Goodness-of-fit on F ²	1.107	1.059
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0537, wR2 = 0.1324	R1 = 0.0373, wR2 = 0.0903
R indices (all data)	R1 = 0.0670, wR2 = 0.1440	R1 = 0.0569, wR2 = 0.1063
Largest diff. peak and hole	0.537 and -0.556 e.Å ⁻³	0.459 and -0.917 e.Å ⁻³

COMPLEXO	[RuCl(bCN)(bipy)(dppe)]PF₆
Empirical formula	[Ru C ₄₃ H ₃₇ N ₃ P ₂ Cl] PF ₆ · 0.75(C ₄ H ₁₀ O)
Formula weight	994.78
Temperature / Wavelength	293(2) K / 0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
Unit cell dimensions	a = 16.4610(2) Å b = 17.5844(5) Å, β = 98.408(1)° c = 16.5738(2) Å
Volume / Z	4664.41(10) Å ³ / 4
Density (calculated)	1.417 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.557 mm ⁻¹
F(000)	2030
Crystal size	0.26 x 0.38 x 0.15 mm ³
Theta range for data collection	3.02 to 25.68°.
Index ranges	-20 ≤ h ≤ 20, -20 ≤ k ≤ 21, -19 ≤ l ≤ 20
Reflections collected	32036
Independent reflections	8831 [R(int) = 0.0534]
Completeness to theta = 25.35°	99.6 %
Max. and min. transmission	0.939 and 0.819
Data / restraints / parameters	8831 / 1 / 559
Goodness-of-fit on F ²	1.038
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0493, wR2 = 0.1391
R indices (all data)	R1 = 0.0671, wR2 = 0.1511
Largest diff. peak and hole	0.639 and -0.563 e.Å ⁻³

Tabela VIb: Principais valores de distâncias e ângulos.

cis-[RuCl₂(bipy)(dppp)]

Ru(1)-N(11)	2.100(8)	Ru(2)-N(21)	2.091(8)
Ru(1)-N(12)#	2.117(9)	Ru(2)-N(22)#	2.113(9)
Ru(1)-P(2)*	2.280(3)	Ru(2)-P(4)*	2.284(3)
Ru(1)-P(1)#	2.313(3)	Ru(2)-P(3)#	2.321(3)
Ru(1)-Cl(11)	2.426(3)	Ru(2)-Cl(21)	2.428(3)
Ru(1)-Cl(12)*	2.476(3)	Ru(2)-Cl(22)*	2.474(3)
N(11)-Ru(1)-N(12)	77.3(4)	N(21)-Ru(2)-N(22)	77.5(4)
N(11)-Ru(1)-P(2)	97.9(2)	N(21)-Ru(2)-P(4)	100.5(2)
N(12)-Ru(1)-P(2)	92.0(2)	N(22)-Ru(2)-P(4)	90.8(2)
N(11)-Ru(1)-P(1)	105.0(3)	N(21)-Ru(2)-P(3)	104.3(3)
N(12)-Ru(1)-P(1)	174.3(2)	N(22)-Ru(2)-P(3)	176.6(2)
P(2)-Ru(1)-P(1)	92.85(10)	P(4)-Ru(2)-P(3)	91.61(11)
N(11)-Ru(1)-Cl(11)	170.2(3)	N(21)-Ru(2)-Cl(21)	169.0(3)
N(12)-Ru(1)-Cl(11)	93.2(3)	N(22)-Ru(2)-Cl(21)	93.3(3)
P(2)-Ru(1)-Cl(11)	84.70(10)	P(4)-Ru(2)-Cl(21)	85.48(10)
P(1)-Ru(1)-Cl(11)	84.29(10)	P(3)-Ru(2)-Cl(21)	84.56(10)
N(11)-Ru(1)-Cl(12)	84.1(2)	N(21)-Ru(2)-Cl(22)	81.5(2)
N(12)-Ru(1)-Cl(12)	82.6(2)	N(22)-Ru(2)-Cl(22)	83.4(2)
P(2)-Ru(1)-Cl(12)	173.79(11)	P(4)-Ru(2)-Cl(22)	173.31(11)
P(1)-Ru(1)-Cl(12)	92.33(10)	P(3)-Ru(2)-Cl(22)	94.10(9)
Cl(11)-Ru(1)-Cl(12)	92.40(9)	Cl(21)-Ru(2)-Cl(22)	91.57(9)

cis-[RuCl₂(bipy)(dppe)]

Ru-N(1)	2.070(3)	P(2)-Ru-P(1)	84.91(3)
Ru-N(2)#	2.129(3)	N(1)-Ru-Cl(1)	172.10(8)
Ru-P(2)*	2.2465(8)	N(2)-Ru-Cl(1)	94.42(8)
Ru-P(1)#	2.2907(9)	P(2)-Ru-Cl(1)	89.62(3)
Ru-Cl(1)	2.4267(9)	P(1)-Ru-Cl(1)	88.52(4)
Ru-Cl(2)*	2.4815(8)	N(1)-Ru-Cl(2)	88.91(7)
N(1)-Ru-N(2)	77.75(10)	N(2)-Ru-Cl(2)	81.90(7)
N(1)-Ru-P(2)	92.67(7)	P(2)-Ru-Cl(2)	178.32(3)
N(2)-Ru-P(2)	98.99(7)	P(1)-Ru-Cl(2)	94.27(3)
N(1)-Ru-P(1)	99.21(8)	Cl(1)-Ru-Cl(2)	88.90(3)
N(2)-Ru-P(1)	175.11(7)		

[Ru(pyS)(bipy)(dppf)]PF₆

Ru(1A)-N(1A)	2.105(3)	Ru(1B)-N(3B)*	2.117(3)
Ru(1A)-N(3A)*	2.119(3)	Ru(1B)-N(1B)	2.117(3)
Ru(1A)-N(2A)#	2.129(3)	Ru(1B)-N(2B)#	2.131(3)
Ru(1A)-P(2A)*	2.3349(11)	Ru(1B)-P(2B)*	2.3221(11)
Ru(1A)-P(1A)	2.3480(10)	Ru(1B)-P(1B)	2.3333(11)
Ru(1A)-S(1A)	2.4136(11)	Ru(1B)-S(1B)	2.4145(11)
S(1A)-C(21A)	1.758(4)	S(1B)-C(21B)	1.750(5)
N(3A)-C(21A)	1.339(5)	N(3B)-C(25B)	1.330(5)
N(3A)-C(25A)	1.351(5)	N(3B)-C(21B)	1.350(5)
N(1A)-Ru(1A)-N(3A)	91.59(12)	N(3B)-Ru(1B)-N(1B)	90.79(12)
N(1A)-Ru(1A)-N(2A)	77.28(12)	N(3B)-Ru(1B)-N(2B)	82.69(13)
N(3A)-Ru(1A)-N(2A)	83.10(12)	N(1B)-Ru(1B)-N(2B)	77.38(13)
N(1A)-Ru(1A)-P(2A)	100.85(9)	N(3B)-Ru(1B)-P(2B)	163.82(9)
N(3A)-Ru(1A)-P(2A)	164.35(9)	N(1B)-Ru(1B)-P(2B)	102.01(9)
N(2A)-Ru(1A)-P(2A)	90.37(9)	N(2B)-Ru(1B)-P(2B)	90.41(9)
N(1A)-Ru(1A)-P(1A)	101.57(9)	N(3B)-Ru(1B)-P(1B)	91.95(9)
N(3A)-Ru(1A)-P(1A)	91.59(9)	N(1B)-Ru(1B)-P(1B)	100.54(10)
N(2A)-Ru(1A)-P(1A)	174.51(9)	N(2B)-Ru(1B)-P(1B)	174.18(10)
P(2A)-Ru(1A)-P(1A)	95.12(4)	P(2B)-Ru(1B)-P(1B)	95.35(4)
N(1A)-Ru(1A)-S(1A)	157.68(9)	N(3B)-Ru(1B)-S(1B)	67.84(10)
N(3A)-Ru(1A)-S(1A)	67.49(9)	N(1B)-Ru(1B)-S(1B)	157.31(9)
N(2A)-Ru(1A)-S(1A)	91.95(9)	N(2B)-Ru(1B)-S(1B)	91.84(10)
P(2A)-Ru(1A)-S(1A)	98.68(4)	P(2B)-Ru(1B)-S(1B)	97.93(4)
P(1A)-Ru(1A)-S(1A)	87.28(4)	P(1B)-Ru(1B)-S(1B)	88.19(4)

[Ru(prm)(bipy)(dppf)]PF₆

Ru-N(1)*	2.125(3)	N(1)-Ru-P(1)	92.30(9)
Ru-N(3)	2.125(3)	N(3)-Ru-P(1)	104.08(9)
Ru-N(4)#	2.143(3)	N(4)-Ru-P(1)	176.91(9)
Ru-P(1)	2.3315(10)	N(1)-Ru-P(2)	165.77(9)
Ru-P(2)*	2.3416(10)	N(3)-Ru-P(2)	101.09(9)
Ru-S(1)	2.4158(10)	N(4)-Ru-P(2)	88.76(9)
S(1)-C(1)	1.730(4)	P(1)-Ru-P(2)	94.07(4)
N(1)-C(2)	1.335(5)	N(1)-Ru-S(1)	67.38(9)
N(1)-C(1)	1.351(5)	N(3)-Ru-S(1)	155.21(9)
N(1)-Ru-N(3)	89.65(12)	N(4)-Ru-S(1)	91.53(9)
N(1)-Ru-N(4)	84.67(12)	P(1)-Ru-S(1)	86.75(4)
N(3)-Ru-N(4)	76.54(12)	P(2)-Ru-S(1)	100.28(4)

[Ru(dmpm)(bipy)(dppf)]PF₆

Ru-N(1)	2.123(3)	N(2)-Ru-N(4)	84.52(12)
Ru-N(2)#	2.133(3)	N(1)-Ru-P(1)	103.22(10)
Ru-N(4)*	2.165(3)	N(2)-Ru-P(1)	176.21(9)
Ru-P(1)	2.3332(11)	N(4)-Ru-P(1)	91.83(9)
Ru-P(2)*	2.3395(10)	N(1)-Ru-P(2)	97.98(9)
Ru-S	2.3921(10)	N(2)-Ru-P(2)	88.35(9)
S-C(21)	1.724(4)	N(4)-Ru-P(2)	161.90(9)
N(4)-C(22)	1.348(5)	P(1)-Ru-P(2)	95.44(4)
N(4)-C(21)	1.358(5)	N(1)-Ru-S	162.75(10)
N(3)-C(21)	1.329(5)	N(2)-Ru-S	94.74(9)
N(3)-C(24)	1.336(6)	N(4)-Ru-S	67.74(9)
N(1)-Ru-N(2)	76.25(13)	P(1)-Ru-S	84.79(4)
N(1)-Ru-N(4)	96.45(12)	P(2)-Ru-S	96.40(4)

[Ru(pyS)(bipy)(dppp)]PF₆

Ru-N(2)	2.117(3)	N(2)-Ru-N(1)	89.17(12)
Ru-N(1)*	2.133(3)	N(2)-Ru-N(3)	77.28(12)
Ru-N(3)#	2.138(3)	N(1)-Ru-N(3)	83.72(11)
Ru-P(1)*	2.2977(10)	N(2)-Ru-P(1)	106.49(8)
Ru-P(2)	2.3006(11)	N(1)-Ru-P(1)	162.84(10)
Ru-S	2.4024(12)	N(3)-Ru-P(2)	177.39(8)
S-C(5)	1.766(4)	P(1)-Ru-P(2)	89.82(4)
N(1)-C(1)	1.313(5)	N(2)-Ru-S	156.73(9)
N(1)-C(5)	1.362(5)	N(1)-Ru-S	68.54(10)
N(3)-Ru-P(1)	92.77(8)	N(3)-Ru-S	93.14(9)
N(2)-Ru-P(2)	101.72(9)	P(1)-Ru-S	94.98(4)
N(1)-Ru-P(2)	93.87(9)	P(2)-Ru-S	86.91(4)

[Ru(prm)(bipy)(dppp)]PF₆

Ru-N(3)	2.115(5)	N(3)-Ru-P(2)	108.16(15)
Ru-N(1)*	2.119(5)	N(1)-Ru-P(2)	160.49(16)
Ru-N(4)#	2.135(5)	N(4)-Ru-P(2)	93.26(15)
Ru-P(2)*	2.2938(19)	N(3)-Ru-P(1)	100.70(16)
Ru-P(1)	2.2984(18)	N(1)-Ru-P(1)	93.47(15)
Ru-S(1)	2.4020(18)	N(4)-Ru-P(1)	176.83(15)
S(1)-C(1)	1.721(7)	P(2)-Ru-P(1)	89.72(7)
N(2)-C(1)	1.333(8)	N(3)-Ru-S(1)	157.00(16)
N(1)-C(1)	1.371(8)	N(1)-Ru-S(1)	67.83(16)
N(3)-Ru-N(1)	90.2(2)	N(4)-Ru-S(1)	93.17(15)
N(3)-Ru-N(4)	77.4(2)	P(2)-Ru-S(1)	93.11(7)
N(1)-Ru-N(4)	84.1(2)	P(1)-Ru-S(1)	87.73(6)

[Ru(dmpm)(bipy)(dppp)]PF₆

Ru-N(4)	2.1177(18)	N(4)-Ru-P(2)	88.58(5)
Ru-N(3)#	2.1267(18)	N(3)-Ru-P(2)	92.18(5)
Ru-N(1)*	2.1630(18)	N(1)-Ru-P(2)	171.28(5)
Ru-P(2)*	2.2906(6)	N(4)-Ru-P(1)	101.14(5)
Ru-P(1)	2.3061(6)	N(3)-Ru-P(1)	176.62(5)
Ru-S	2.4061(6)	N(1)-Ru-P(1)	93.60(5)
S-C(1)	1.723(2)	P(2)-Ru-P(1)	90.38(2)
N(1)-C(1)	1.355(3)	N(4)-Ru-S	163.22(5)
N(2)-C(1)	1.332(3)	N(3)-Ru-S	92.71(5)
N(4)-Ru-N(3)	76.72(7)	N(1)-Ru-S	67.36(5)
N(4)-Ru-N(1)	98.23(7)	P(2)-Ru-S	105.03(2)
N(3)-Ru-N(1)	84.17(7)	P(1)-Ru-S	88.76(2)

[Ru(pyS)(bipy)(dppe)]PF₆

Ru-N(2)	2.1073(16)	N(1)-Ru-P(2)	97.14(5)
Ru-N(1)*	2.1162(17)	N(3)-Ru-P(2)	174.39(5)
Ru-N(3)#	2.1323(17)	N(2)-Ru-P(1)	91.08(5)
Ru-P(2)	2.2745(5)	N(1)-Ru-P(1)	175.07(5)
Ru-P(1)*	2.2782(5)	N(3)-Ru-P(1)	92.44(5)
Ru-S	2.4270(5)	P(2)-Ru-P(1)	83.522(19)
S-C(5)	1.742(2)	N(2)-Ru-S	159.73(5)
N(1)-C(5)	1.361(3)	N(1)-Ru-S	67.67(5)
N(2)-Ru-N(1)	93.63(6)	N(3)-Ru-S	93.41(5)
N(2)-Ru-N(3)	77.28(7)	P(2)-Ru-S	91.522(19)
N(1)-Ru-N(3)	87.21(6)	P(1)-Ru-S	107.457(19)
N(2)-Ru-P(2)	98.84(5)		

[Ru(prm)(bipy)(dppe)]PF₆

Ru-N(3)	2.109(3)	N(3)-Ru-P(1)	105.52(7)
Ru-N(1)*	2.119(3)	N(1)-Ru-P(1)	163.53(8)
Ru-N(4)#	2.123(2)	N(4)-Ru-P(1)	94.85(7)
Ru-P(1)*	2.2888(8)	N(3)-Ru-P(2)	106.26(8)
Ru-P(2)	2.2963(7)	N(1)-Ru-P(2)	93.56(7)
Ru-S	2.4074(8)	N(4)-Ru-P(2)	175.81(8)
S-C(1)	1.743(4)	P(1)-Ru-P(2)	83.10(3)
N(1)-C(1)	1.343(4)	N(3)-Ru-S	156.74(7)
C(1)-N(2)	1.335(4)	N(1)-Ru-S	67.72(7)
N(3)-Ru-N(1)	90.92(11)	N(4)-Ru-S	91.61(8)
N(3)-Ru-N(4)	77.79(11)	P(1)-Ru-S	95.88(3)
N(1)-Ru-N(4)	87.38(10)	P(2)-Ru-S	84.99(3)

[Ru(dmpm)(bipy)(dppe)]PF₆

Ru(1)-N(14)	2.116(3)	Ru(2)-N(24)	2.120(3)
Ru(1)-N(13)#	2.144(3)	Ru(2)-N(23)#	2.146(3)
Ru(1)-N(11)*	2.161(3)	Ru(2)-N(21)*	2.159(3)
Ru(1)-P(2)	2.2771(8)	Ru(2)-P(4)	2.2733(8)
Ru(1)-P(1)*	2.2876(9)	Ru(2)-P(5)*	2.2868(8)
Ru(1)-S(1)	2.4032(8)	Ru(2)-S(2)	2.4015(8)
S(1)-C(11)	1.725(3)	S(2)-C(21)	1.728(3)
N(11)-C(11)	1.362(4)	N(21)-C(21)	1.362(4)
N(12)-C(11)	1.338(4)	N(22)-C(21)	1.336(4)
N(14)-Ru(1)-N(13)	76.59(10)	N(24)-Ru(2)-N(23)	76.69(10)
N(14)-Ru(1)-N(11)	99.67(10)	N(24)-Ru(2)-N(21)	99.31(10)
N(13)-Ru(1)-N(11)	84.84(10)	N(23)-Ru(2)-N(21)	85.99(10)
N(14)-Ru(1)-P(2)	100.13(7)	N(24)-Ru(2)-P(4)	99.99(7)
N(13)-Ru(1)-P(2)	176.23(8)	N(23)-Ru(2)-P(4)	175.90(7)
N(11)-Ru(1)-P(2)	97.62(7)	N(21)-Ru(2)-P(4)	96.98(7)
N(14)-Ru(1)-P(1)	88.50(8)	N(24)-Ru(2)-P(5)	88.70(7)
N(13)-Ru(1)-P(1)	95.46(7)	N(23)-Ru(2)-P(5)	94.87(7)
N(11)-Ru(1)-P(1)	171.64(8)	N(21)-Ru(2)-P(5)	171.92(8)
P(2)-Ru(1)-P(1)	82.52(3)	P(4)-Ru(2)-P(5)	82.58(3)
N(14)-Ru(1)-S(1)	164.97(7)	N(24)-Ru(2)-S(2)	164.56(7)
N(13)-Ru(1)-S(1)	93.94(8)	N(23)-Ru(2)-S(2)	93.80(7)
N(11)-Ru(1)-S(1)	67.47(8)	N(21)-Ru(2)-S(2)	67.52(8)
P(2)-Ru(1)-S(1)	89.65(3)	P(4)-Ru(2)-S(2)	89.95(3)
P(1)-Ru(1)-S(1)	104.19(3)	P(5)-Ru(2)-S(2)	104.40(3)

[Ru(pic)(bipy)(dppf)]PF₆

Ru-N(1)	2.062(2)	O(1)-Ru-N(4)	77.73(8)
Ru-O(1)	2.0935(19)	N(2)-Ru-N(4)	83.91(9)
Ru-N(2)#	2.106(2)	N(1)-Ru-P(2)	92.25(6)
Ru-N(4)*	2.118(2)	O(1)-Ru-P(2)	98.06(6)
Ru-P(2)*	2.3480(7)	N(2)-Ru-P(2)	87.44(6)
Ru-P(1)	2.3515(7)	N(4)-Ru-P(2)	170.40(7)
C(11)-O(2)	1.233(4)	N(1)-Ru-P(1)	101.23(7)
C(11)-O(1)	1.260(4)	O(1)-Ru-P(1)	90.22(6)
N(1)-Ru-O(1)	163.54(9)	N(2)-Ru-P(1)	175.36(6)
N(1)-Ru-N(2)	78.19(9)	N(4)-Ru-P(1)	91.49(6)
O(1)-Ru-N(2)	89.43(9)	P(2)-Ru-P(1)	97.19(3)
N(1)-Ru-N(4)	90.07(9)	O(2)-C(11)-O(1)	125.3(3)

[Ru(pic)(bipy)(dppe)]PF₆

Ru-N(1)*	2.131(3)	O(1)-Ru-N(1)	77.58(11)
Ru-N(2)	2.073(3)	N(3)-Ru-N(1)	92.33(10)
Ru-N(3)#	2.111(3)	N(2)-Ru-P(1)	90.82(8)
Ru-O(1)	2.087(2)	O(1)-Ru-P(1)	100.80(7)
Ru-P(1)*	2.2998(9)	N(3)-Ru-P(1)	90.66(8)
Ru-P(2)	2.3166(10)	N(1)-Ru-P(1)	176.54(8)
C(1)-O(2)	1.226(5)	N(2)-Ru-P(2)	99.34(8)
C(1)-O(1)	1.291(4)	O(1)-Ru-P(2)	96.10(8)
N(2)-Ru-O(1)	161.75(10)	N(3)-Ru-P(2)	172.78(8)
N(2)-Ru-N(3)	77.98(11)	N(1)-Ru-P(2)	94.45(8)
O(1)-Ru-N(3)	87.77(11)	P(1)-Ru-P(2)	82.64(3)
N(2)-Ru-N(1)	91.52(11)	O(2)-C(1)-O(1)	124.5(4)

[RuCl(bCN)(bipy)(dppf)]PF₆

Ru-N(3)#bcn	2.002(3)	N(2)-Ru-P(2)	89.96(8)
Ru-N(2)#	2.089(3)	N(1)-Ru-P(2)	91.98(8)
Ru-N(1)	2.106(3)	N(3)-Ru-P(1)	90.94(9)
Ru-P(2)*	2.3161(10)	N(2)-Ru-P(1)	99.65(8)
Ru-P(1)	2.3757(10)	N(1)-Ru-P(1)	171.50(8)
Ru-Cl*	2.4692(10)	P(2)-Ru-P(1)	96.17(3)
N(3)-C(21)	1.142(5)	N(3)-Ru-Cl	87.22(9)
N(3)-Ru-N(2)	169.35(12)	N(2)-Ru-Cl	91.32(8)
N(3)-Ru-N(1)	91.47(12)	N(1)-Ru-Cl	80.42(8)
N(2)-Ru-N(1)	77.88(12)	P(2)-Ru-Cl	171.85(3)
N(3)-Ru-P(2)	90.04(9)	P(1)-Ru-Cl	91.56(3)

[RuCl(bCN)(bipy)(dppb)]PF₆

Ru-N(1)#bcn	2.007(3)	N(2)-Ru-P(2)	90.09(8)
Ru-N(2)#	2.090(3)	N(3)-Ru-P(2)	91.00(8)
Ru-N(3)	2.111(3)	N(1)-Ru-P(1)	88.10(8)
Ru-P(2)*	2.3161(9)	N(2)-Ru-P(1)	102.50(8)
Ru-P(1)	2.3490(9)	N(3)-Ru-P(1)	175.72(8)
Ru-Cl*	2.4514(9)	P(2)-Ru-P(1)	93.25(3)
N(1)-C(1)	1.135(4)	N(1)-Ru-Cl	88.05(9)
N(1)-Ru-N(2)	168.46(11)	N(2)-Ru-Cl	86.76(8)
N(1)-Ru-N(3)	91.12(12)	N(3)-Ru-Cl	82.26(8)
N(2)-Ru-N(3)	77.97(12)	P(2)-Ru-Cl	173.02(3)
N(1)-Ru-P(2)	93.90(9)	P(1)-Ru-Cl	93.51(3)

[RuCl(bCN)(phen)(dppb)]PF₆

Ru-N(1)#bcn	2.011(2)	N(3)-Ru-P(2)	89.64(6)
Ru-N(3)#	2.0919(19)	N(2)-Ru-P(2)	89.85(6)
Ru-N(2)	2.111(2)	N(1)-Ru-P(1)	88.54(6)
Ru-P(2)*	2.3166(7)	N(3)-Ru-P(1)	101.34(6)
Ru-P(1)	2.3434(7)	N(2)-Ru-P(1)	177.35(6)
Ru-Cl*	2.4555(7)	P(2)-Ru-P(1)	92.78(2)
N(1)-C(1)	1.139(3)	N(1)-Ru-Cl	88.02(6)
N(1)-Ru-N(3)	169.29(8)	N(3)-Ru-Cl	87.11(6)
N(1)-Ru-N(2)	90.91(8)	N(2)-Ru-Cl	82.92(6)
N(3)-Ru-N(2)	79.03(8)	P(2)-Ru-Cl	172.52(3)
N(1)-Ru-P(2)	94.04(6)	P(1)-Ru-Cl	94.47(2)

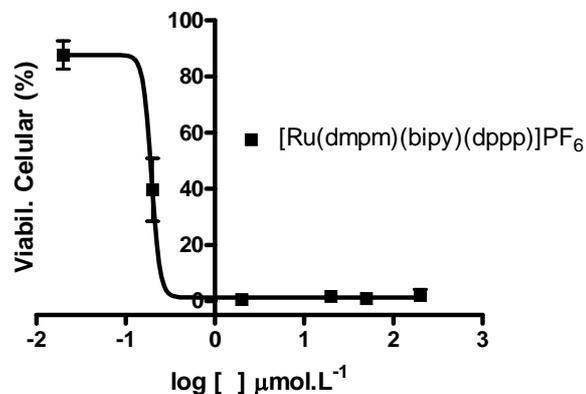
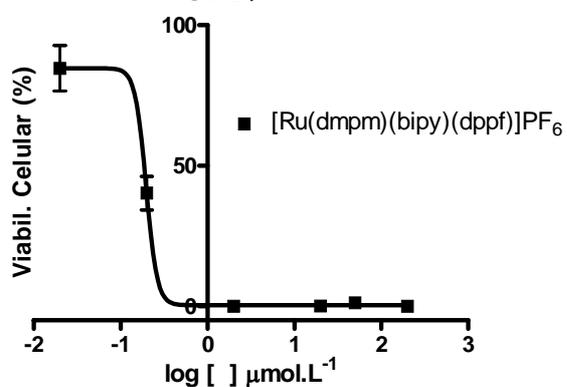
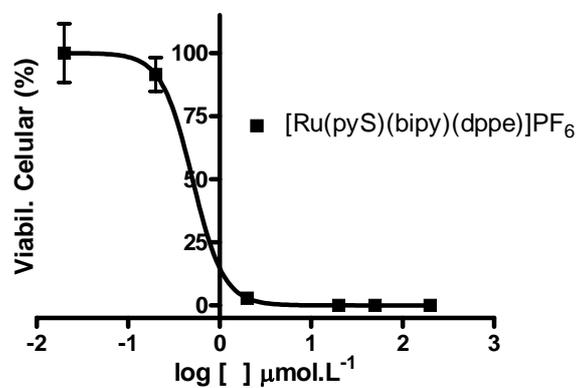
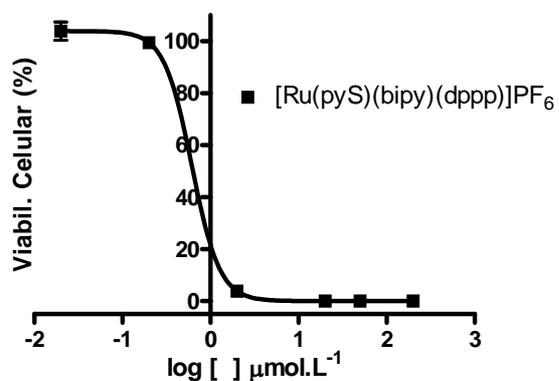
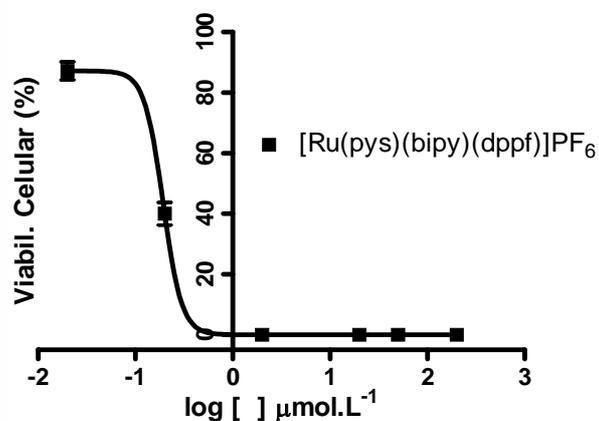
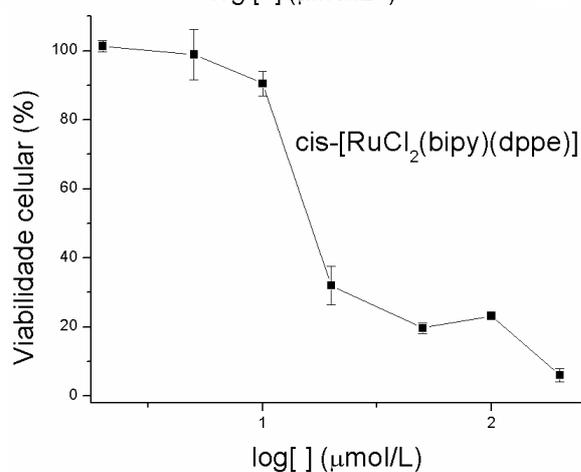
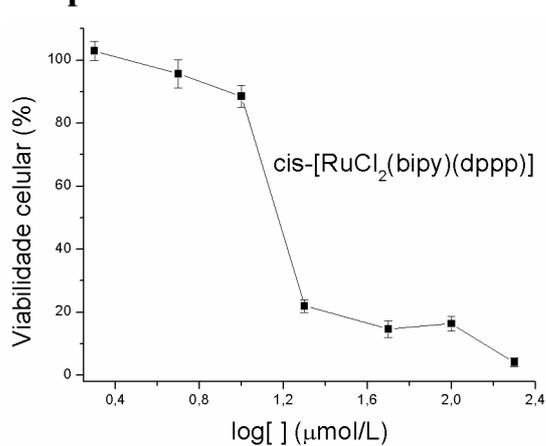
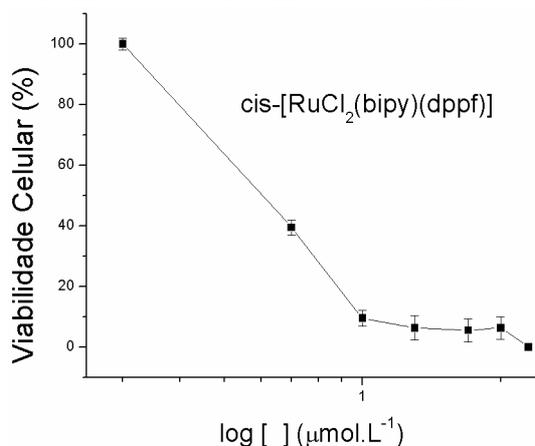
[RuCl(bCN)(bipy)(dppe)]PF₆

Ru-N(1)#bCN	2.022(3)	N(2)-Ru-P(1)	92.29(8)
Ru-N(2)#	2.079(3)	N(3)-Ru-P(1)	98.63(9)
Ru-N(3)	2.128(3)	N(1)-Ru-P(2)	88.12(10)
Ru-P(1)*	2.2775(9)	N(2)-Ru-P(2)	99.45(9)
Ru-P(2)	2.3096(10)	N(3)-Ru-P(2)	175.67(9)
Ru-Cl*	2.4336(10)	P(1)-Ru-P(2)	84.84(3)
N(1)-C(1)	1.140(5)	N(1)-Ru-Cl	86.40(9)
N(1)-Ru-N(2)	170.26(12)	N(2)-Ru-Cl	87.03(8)
N(1)-Ru-N(3)	94.16(13)	N(3)-Ru-Cl	83.05(9)
N(2)-Ru-N(3)	77.90(13)	P(1)-Ru-Cl	178.02(4)
N(1)-Ru-P(1)	94.49(9)	P(2)-Ru-Cl	93.43(4)

*Indica os átomos de nitrogênio dos ligantes NS e pic ou Cl em posição *trans* aos de fósforo; #Indica os átomos de nitrogênio da bipy em posição *trans* aos de fósforo nos complexos contendo os ligantes NS ou pic, ou os átomos de nitrogênio dos ligantes bCN e bipy ou derivados em posição *trans* entre si.

APENDICE VII

Gráficos de viabilidade celular dos complexos



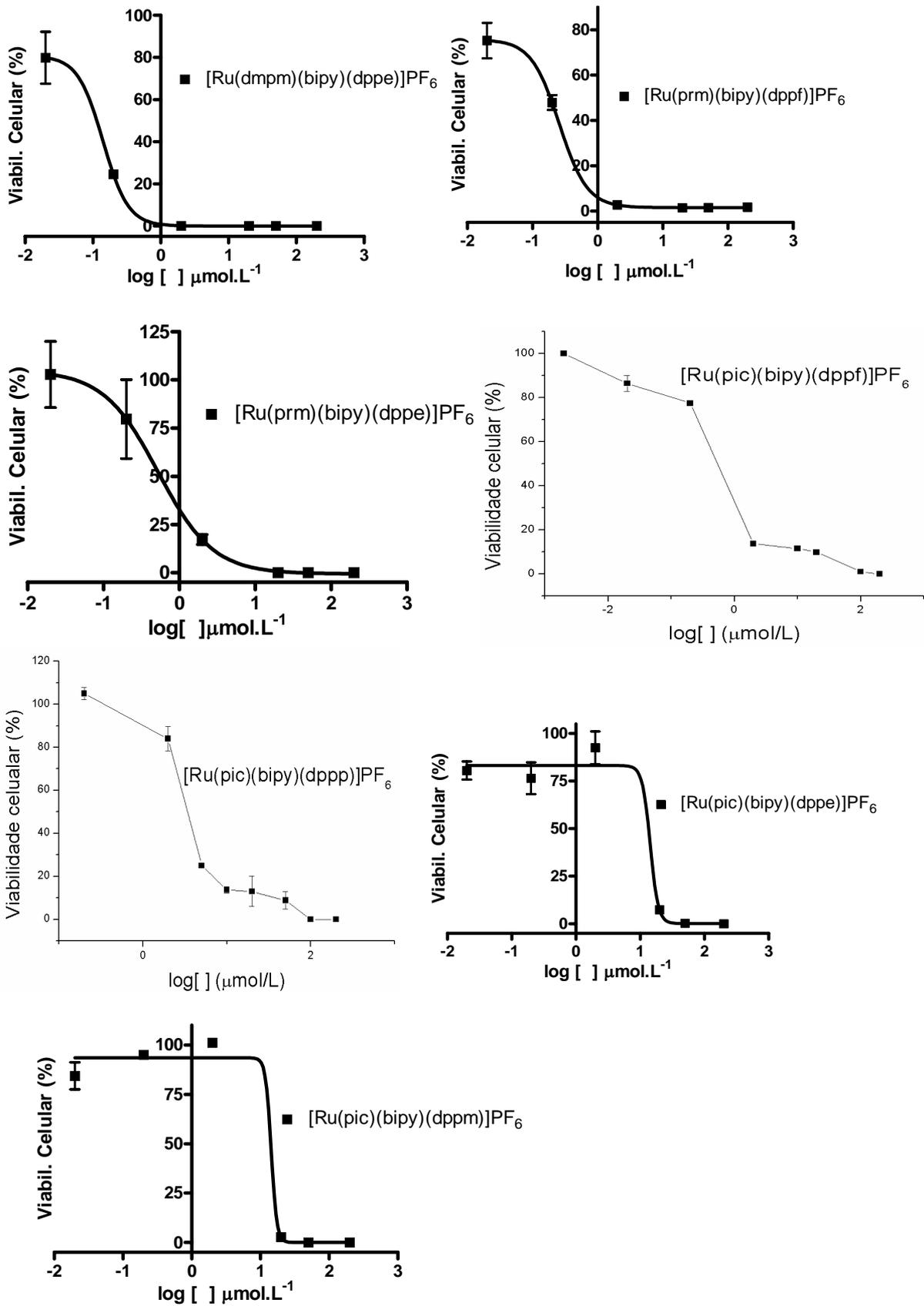


Figura VII: Gráficos de viabilidade celular dos compostos avaliados contra a linhagem de células MDA-MB-231.

APENDICE VIII

Estruturas dos compostos $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppm})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{bipy})(\text{dppp})]\text{PF}_6$

