

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

“SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE FÓRMULA GERAL  
[Ru(AA)(P-P)(N-N)]PF<sub>6</sub>, onde (AA= AMINOÁCIDOS; P-P=BIFOSFINAS; N-N= 2,2'-  
BIPIRIDINA E DERIVADOS E 1,10-FENANTROLINA) - AVALIAÇÃO DE SUAS  
POTENCIALIDADES CITOTÓXICAS”

**Edjane Rocha dos Santos\***

Tese apresentada como parte dos requisitos  
para obtenção do título de DOUTOR EM  
CIÊNCIAS, área de concentração: QUÍMICA  
INORGÂNICA.

**Orientador: Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista**

\* bolsista CNPq

**São Carlos - SP  
2011**

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

S237sc

Santos, Edjane Rocha dos.

Síntese e caracterização de complexos de fórmula geral  $[Ru(AA)(P-P)(N-N)]PF_6$ , onde (AA= aminoácidos; P-P=bifosfinas; N-N= 2,2'-bipiridina e derivados e 1,10-fenantrolina) : avaliação de suas potencialidades citotóxicas / Edjane Rocha dos Santos. -- São Carlos : UFSCar, 2011. 305 p.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2011.

1. Química inorgânica. 2. Complexos de rutênio. 3. Aminoácidos. 4. Química bioinorgânica. 5. Ensaio biológicos. 6. Química medicinal. I. Título.

CDD: 546 (20<sup>a</sup>)

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

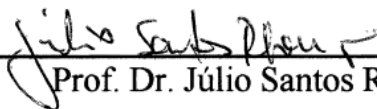
---

*Assinaturas dos membros da banca examinadora que avaliaram e aprovaram a defesa de tese de doutorado da candidata **Edjane Rocha dos Santos**, realizada em 20 de junho de 2011:*



---

Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista



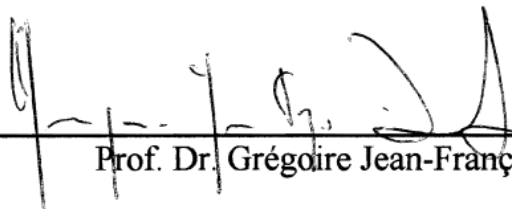
---

Prof. Dr. Júlio Santos Rebouças



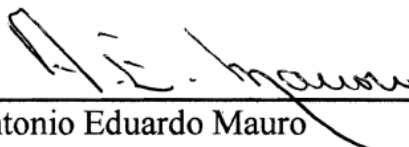
---

Prof. Dr. Fabio da Silva Miranda



---

Prof. Dr. Grégoire Jean-François Demets



---

Prof. Dr. Antonio Eduardo Mauro

**São muitas, Senhor, Deus meu, as maravilhas que tens operado e também os teus desígnios para conosco; ninguém há que se possa igualar contigo. Eu quisera anunciá-los e deles falar, mas são mais do que se pode contar.**

**Salmos 40:5**

**Esperei com paciência no Senhor, e Ele se inclinou para mim e ouviu meu clamor. Salmos 40:01**

**Dedico a Deus a quem devo o dom da vida, a minha doce, querida e amada mãe Maria José, ao meu querido pai José Antônio e a minha irmã querida Eliene Rocha por todo amor, carinho, força e apoio em toda a minha vida.**

## AGRADECIMENTOS

- Ao Departamento de Química, da Universidade Federal de São Carlos, pela estrutura oferecida ao Doutorado;
- Ao CNPq, pelo financiamento da Bolsa de Estudos;
- Ao Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista, pelo convite e oportunidade cedida de trabalhar em um laboratório de grande infra-estrutura, pela orientação, e cordialidade em me receber em São Carlos;
- Ao Prof. Dr. Antônio Gilberto Ferreira (DQ-UFSCar), pela dedicação nas discussões sobre RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ;
- Ao Prof. Dr. Javier Elena (IFSC-USP), pela colaboração na resolução das estruturas cristalográficas;
- Ao Prof. Dr. Edward Dockal e à Profa Dra Rose Maria Carlos pelos ensinamentos transmitidos nas disciplinas do doutorado;
- A todos que fazem parte do Departamento de Química e mais precisamente aos técnicos, em especial à Luciana Vizotto, Paulo Lambertucci e Ademir Sartori, por toda disponibilidade e ajuda, e aos integrantes da Coordenação da Pós-Graduação em Química (CPG), pela dedicação no trabalho que desempenham;
- Ao técnico João Possato (USP/São Carlos), pela simpatia e ajuda na realização dos experimentos de dicroísmo circular;
- A todos os colegas do Laboratório de Estrutura e Reatividade de Compostos Inorgânicos - LERCI, em especial à querida Claudia Rodrigues pela simpatia, presteza, disponibilidade em ajudar a todos os colegas, além da companhia nos momentos de descontração;
- Ao Rodrigo Corrêa, pela resolução das estruturas cristalográficas;
- À Andréa Carnizello, Angélica Graminha, Juliana Uema e Melina Mondelli, pela realização dos testes biológicos em linhagens de células tumorais, em especial à Andréia e Angélica pelo apoio, conversas, amizade e carinho demonstrado a mim;
- Ao Lucas Pozzi pela realização dos testes anti-*M. tuberculosis in vitro*, além da amizade, companheirismo, carinho e por ter demonstrado ser um colega com um belíssimo caráter;

- À querida amiga Marília Barbosa, pela realização dos ensaios de atividade frente às doenças tropicais: Malária e Doença de Chagas e ensaio de citotoxicidade. Agradeço também, apesar de tantas brigas, pelos bons momentos compartilhados, carinho, amizade, presteza, e apoio nos momentos mais difíceis;
- A todos os amigos do Departamento de Química da UFSCar;
- À Profa. Dra. Salete Queiroz, por ter me recebido em sua casa quando cheguei em São Carlos e por se mostrar sempre atenciosa;
- Ao Pedro Ivo por ter me ajudado na revisão da tese, além de demonstrar carinho e amizade;
- À Nathalia Vieira, Quésia Guedes, Luciana Sá, Marco Antônio, Eliana Valle, Rafael Queiroz, Messias, Karen, Eliene, Jarbas Sá, Jairo, Odilon, Edvan, Franciele e a tantos outros amigos que eu fiz em São Carlos pelo companheirismo e principalmente pelos momentos de descontração que me proporcionaram muita alegria;
- A todos os amigos que deixei em Sergipe, que mesmo distante se importavam comigo.
- A todos que torceram e oraram por mim, em especial à Dona Lindaura, pelo seu carinho e por sempre me tratar muito bem;
- Ao senhor Wilson Machado, pela amizade e carinho demonstrado à minha família e por ter me ajudado quando precisei;
- A José Adidelson dos Santos, por ter se mostrado um amigo e por sua determinação em sempre me ajudar;
- Ao meu querido amigo Francys por está presente mesmo quando eu não precisei, pela ajuda, carinho e amizade;
- À pequena Melina Mondelli, que se fez muito grande diante de mim, pois se mostrou uma pessoa encantadora e amiga para todas as horas. Esta pessoinha me ajudou e acompanhou, tanto nos trabalhos como nos momentos difíceis e de descontração;
- À minha querida e doce amiga Inara Aguiar, por sempre está presente em todos os momentos, me ajudando tanto pessoalmente, como profissionalmente. Obrigada pelas discussões sobre química, conselhos, carinho, amizade, por sempre ter me dado força e pelos nossos maravilhosos almoços;

- À Luciana Nobre e ao Jerino Queiroz pela amizade, companheirismo, dedicação e por sempre estar presente, especialmente à Luciana, por me recordar quem eu sou no momento em que estava esquecida de mim, por soprar sempre em meu ouvido: “tenha força, tenha fé”, por todos os conselhos e nossas conversas;
- À Elaine Lima e a Cleverton Lima, esses foram anjos que Deus colocou em minha vida, pessoas maravilhosas e muito abençoadas, agradeço a Deus por ter me presenteado com esses amigos, os quais eu posso chamar de meus irmãos. Esse casal me deu força, paz e conforto em suas palavras sábias e santas, eles me ajudaram de todas as maneiras possíveis na minha vida pessoal, espiritual e acadêmica. Especialmente à Elaine, pois esta tem acompanhado todo o meu percurso na vida acadêmica e sempre esteve ao meu lado;
- Aos meus queridos pais Maria José Rocha e José Antônio, por tudo que fizeram em minha vida, pelo amor, carinho, força, suporte, amparo, o meu muito obrigada por me fazer em sentir amada e especialmente à minha doce mãezinha, que representa a fortaleza de toda a nossa família. Às minhas queridas irmãs M<sup>a</sup> Izabel Rocha, Edicelma Rocha, Eliene Rocha e Edilene Rocha e a todos os meus sobrinhos pelas orações, amor, cuidado, carinho, apoio, dedicação e paciência prestados, que mesmo distantes se faziam tão presentes em todos os momentos. Essa é a família que pediria outra vez a meu Deus se eu acreditasse em reencarnação, pois os amo muito e sem eles não seria ninguém;
- A todos que de alguma forma estão presentes na minha jornada e porventura não foram aqui nomeados, o meu sincero agradecimento;
- À virgem Maria Santíssima por ter intercedido sempre em meu favor;
- E ao meu querido Deus, sem o qual nada disso teria significado, por todas as maravilhas que tem feito em minha vida, além de ter me tornado forte. Por todas as graças recebidas e com seu imensurável amor e misericórdia me deu paz, mesmo nos momentos mais turbulentos, permitindo que eu chegasse até aqui.



## LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIÇÕES

### Símbolos

$\varepsilon$  = Absortividade molar

$\alpha$  = ângulo de desvio

$\gamma$  = modo vibracional de deformação angular assimétrica fora do plano

$\delta$  = modo vibracional de deformação angular assimétrica no plano; deslocamento químico

$\nu$  = modo vibracional de estiramento; frequência ressonante.

$\nu_s$  = modo vibracional de estiramento simétrico

$\nu_{ass}$  = modo vibracional de estiramento assimétrico

$\lambda$  = comprimento de onda

$\lambda_{máx}$  = comprimento de onda máximo

$c$  = concentração da solução

$[\alpha]_D^t$  = rotação específica ou poder rotatório específico

$D$  = luz monocromática de sódio

$t$  = temperature

$l$  = comprimento do tubo cilíndrico do polarímetro em decímetros

$E_{pa}$  = Potencial do pico anódico (oxidação)

$E_{pc}$  = Potencial do pico catódico (redução)

$E_{1/2}$  = Potencial de meia onda

$i_{pa}$  = Corrente do pico anódico

$i_{pc}$  = Corrente do pico catódico

$J_{p-p}^2$  = constante de acoplamento

$k_{diss}$  = constante de dissociação

$pK_a$  = constante de ionização

$\pi$  = Ligação pi

$\sigma$  = Ligação sigma

$\mu$  = Micro

$IC_{50}$  = Concentração inibitória do crescimento celular em 50%.

$^{31}P\{^1H\}$  = Ressonância magnética nuclear de fósforo desacoplado de hidrogênio

$\text{Å}$  = ângstrom

cm = centímetro

$\text{cm}^{-1}$  = centímetro a menos um

dm = decímetro

g = grama

$^{\circ}C$  = grau Celsius

h = hora

K = kelvin

Hz = hertz

MHz = mega-hertz

$\mu\text{g}$  = micrograma

$\mu\text{g/mL}$  = micrograma por mililitro

$\mu\text{L}$  = microlitro

$\mu\text{mol.L}^{-1}$  = micromol por litro

$\mu\text{M}$  = micromolar

mg = miligrama

mg/mL= miligrama por mililitro  
mL= mililitro  
mM= millimolar  
mm= milímetro  
mmol= milimol  
mM= milimolar  
mV= milivolts  
mV.s<sup>-1</sup>= milivolts por segundo  
min= minuto  
M= molar  
mol/L= mol por litro  
μS/cm= microcondutância por centímetro  
nm= nanômetro  
nM= nanomolar  
ppm= parte por milhão  
%= porcentagem  
rpm= rotação por minuto  
s= segundo  
T= temperatura  
UFC/mL= unidades formadoras de colônias.

### Abreviações

AA= aminoácidos  
AIDS = acquired Immune Deficiency Syndrome  
BCG = vacina Bacilo Calmette-Guérin  
bipy = 2,2'-bipiridina  
BK = bacilo de Koch  
CD = dicroísmo circular  
CLAE = Cromatografia Líquida de Alta Eficiência  
CHN= Carbono, hidrogênio e nitrogênio  
CHNS= Carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre  
Cond. = condutividade molar  
CQ = cloroquina  
CQDP = cloroquinadifosfato  
DMF= N, N- dimetilformamida  
dppm = *bis*(difenilfosfina)metano  
DMSO = dimetilsulfóxido  
dppb = 1,4-*bis*(difenilfosfina)butano  
dppe= 1,2-*bis*(difenilfosfina)etano  
dppp = 1,3-*bis*(difenilfosfina)propano  
ECM = matriz extracelular  
EMB = etambutol  
FDA = Food and Drug Administration  
fen= 1, 10-fenantrolina  
GV = violeta genciana  
HPLC = High performance liquid chromatography  
ICR = complexos de rutênio do tipo [ImH][*trans*-[RuCl<sub>4</sub>(Im)<sub>2</sub>]  
IL = intra-ligante  
INCA = Instituto Nacional do Câncer  
INH = isoniazida

IV = Infravermelho  
LERCI = Laboratório de Estrutura e Reatividade de Compostos Inorgânicos  
LMCT = transferência de carga ligante metal  
MDA-MB-231= linhagem celular de câncer de mama  
MDR = multi-droga resistente  
MeOH=Metanol  
MIC = concentração inibitória mínima  
4,4'-mebipy= 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina  
4,4'-meobipy =4, 4'-dimetoxi-2,2'-bipiridina  
5,5'-mebipy= 5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina  
MLCT = transferência de carga metal ligante  
M-N = ligação metal nitrogênio  
M-O = ligação metal oxigênio  
MTT = 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)2,5-difenil brometo de tetrazolium  
NAMI = acrônimo para *New Antitumor Metastasis Inhibitor*  
NaOH= hidróxido de sódio  
N-N= Ligantes N-heterocíclico  
PAS = ácido *p*-aminosalicílico  
pic= 2-piridinacarboxilato  
P-P= bifosfina  
PPh<sub>3</sub>= trifenilfosfina  
PTA (1,3,5-triaza-7-fosfoadamanteno)  
PTBA= Perclorato de tetrabutilamônio  
py= piridina  
PZA = pirazinamida  
RAPTA = compostos do tipo ([RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-areno)L]  
RF = riboflavina  
RMN = Ressonância Magnética Nuclear  
RPM = rifampicina  
SFB= Soro fetal bovino  
SIDA = Síndrome de Imunodeficiência Adquirida  
SM = estreptomicina  
SpymMe<sub>2</sub> = 4,6-dimetil-2-mercaptopirimidina  
TB = tuberculose  
UV/vis = Ultravioleta/visível  
Gly= Glicina  
Ala= Alanina  
Val= Valina  
Met= Metionina  
Tyr= Tirosina  
Trp= Triptofano  
Leu=Leucina  
Ser= Serina  
Lys= Lisina  
Arg= Arginina  
His= Histidina  
Phe= Fenilalanina

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1.1 - Valores de pKa para os grupos ionizáveis dos aminoácidos à 25 °C, e solubilidade em água.....	31
TABELA 4.1 - Dados de condutividade molar e análise elementar de C, H, N dos complexos precursores fosfínicos de rutênio(II) .....	67
TABELA 4.2 - Bandas características (cm <sup>-1</sup> ) dos complexos precursores fosfínicos de rutênio(II), nos espectros do IV.....	70
TABELA 4.3 - Dados de voltametria cíclica (mV) dos complexos precursores fosfínicos de rutênio(II) em solução de CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 0,1 mol.L <sup>-1</sup> de PTBA, 100 mV.s <sup>-1</sup> ....	73
TABELA 4.4 - Valores dos deslocamentos químicos (δ) de RMN de <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} para os complexos [RuCl <sub>2</sub> (P) <sub>2</sub> (N-N)] e [RuCl <sub>2</sub> (P-P)(N-N)], em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /D <sub>2</sub> O .....	78
TABELA 4.5 - Dados dos espectros de absorção UV-visível dos complexos precursores fosfínicos de rutênio(II) .....	82
TABELA 4.6 - Dados de refinamento das estruturas cristalina dos complexos precursores fosfínicos de rutênio(II) .....	83
TABELA 4.7 - Principais distâncias (Å) e ângulos (°) para o complexo <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(5,5'-mebipy)].....	86
TABELA 4.8 - Principais distâncias (Å) e ângulos (°) para o complexo <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(5,5'-mebipy)].CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	89
TABELA 4.9 - Principais distâncias (Å) e ângulos (°) para o complexo <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(4,4'-mebipy)].....	92
TABELA 4.10 - Dados de condutividade molar e análise elementar de C, H, N e S dos complexos do tipo <i>cis</i> - [Ru(AA)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> .....	95
TABELA 4.11 - Freqüências de absorção (cm <sup>-1</sup> ) no IV correspondente ao grupo carboxilato nos ligantes livres.....	97
TABELA 4.12 - Bandas de absorção características no IV (cm <sup>-1</sup> ), dos complexos do tipo <i>cis</i> - [Ru(AA)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> .....	98
TABELA 4.13 - Dados de voltametria cíclica(mV) para os complexos do [Ru(AA)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> em solução de CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 0,1mol.L <sup>-1</sup> de PTBA, 100mV.s <sup>-1</sup> ...	109
TABELA 4.14 - Valores dos deslocamentos químicos (δ) de RMN de <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} para os complexos do tipo <i>cis</i> - [Ru(AA)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> , em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /D <sub>2</sub> O .....	115
TABELA 4.15 - Dados dos espectros de absorção eletrônica na região do UV-visível dos complexos do tipo [Ru(AA)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> , em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	119
TABELA 4.16 - Dados de condutividade molar e análise elementar de C, H, N e S dos complexos do tipo [Ru(AA)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> .....	122
TABELA 4.17 - Bandas de absorção características no IV (cm <sup>-1</sup> ), dos complexos do tipo [Ru(AA)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> .....	124
TABELA 4.18 - Dados de voltametria cíclica(mV) para os complexos do tipo [Ru(AA)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> em solução de CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 0,1mol.L <sup>-1</sup> de PTBA, 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	129

TABELA 4.19 - Valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para os complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$ .....	133
TABELA 4.20 - Dados dos espectros de absorção eletrônica na região do UV-visível dos complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , em $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .....	135
TABELA 4.21 - Dados de condutividade molar e de análise elementar de C, H, N e S dos complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .....	137
TABELA 4.22 - Bandas de absorção características no IV ( $\text{cm}^{-1}$ ), dos complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .....	140
TABELA 4.23 - Dados de voltametria cíclica(mV) para os complexos do $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ em $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 0,1mol.L <sup>-1</sup> de PTBA, 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	144
TABELA 4.24 - Valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para os complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$ .....	147
TABELA 4.25 - Dados dos espectros de absorção UV-visível dos complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , em $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .....	150
TABELA 4.26 - Dados de condutividade molar e de análise elementare de C, H, N e S dos complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ .....	153
TABELA 4.27 - Bandas de absorção características no IV ( $\text{cm}^{-1}$ ), dos complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ .....	155
TABELA 4.28 - Dados de voltametria cíclica(mV) para os complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ em $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 0,1mol.L <sup>-1</sup> de PTBA, 100mV.s <sup>-1</sup> .....	159
TABELA 4.29 - Valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para os complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ , em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$ .....	161
TABELA 4.30 - Dados dos espectros de absorção UV-visível dos complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ , em $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .....	162
TABELA 4.31 - Dados de condutividade molar e análises elementar de C, H, N e S dos complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .....	163
TABELA 4.32 - Bandas de absorção características no IV ( $\text{cm}^{-1}$ ), dos complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .....	165
TABELA 4.33 - Dados de voltametria cíclica(mV) para os complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ em solução de $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 0,1molL <sup>-1</sup> de PTBA, 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	167
TABELA 4.34 - Valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para os complexos $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$ .....	169
TABELA 4.35 - Dados dos espectros de absorção UV-visível dos complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .....	171
TABELA 4.36 - Valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para os carbonos dos aminoácidos dos complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{P-P})(\text{N-N})]\text{PF}_6$ em $\text{CDCl}_3$ .....	174
TABELA 4.37 - Rotações ópticas de alguns aminoácidos utilizados neste trabalho .....	180
TABELA 4.38 - Valores de IC <sub>50</sub> dos ensaios de MTT para os complexos de Ru(II) e cisplatina, em linhagem de célula tumoral MDA-MB-231; tempo de incubação 48 h .....	191

TABELA 4.39 - Valores de IC <sub>50</sub> dos ensaios de MTT para os complexos com aminoácidos em linhagem de célula tumoral MDA-MB-231, tempo de incubação 48 h .....	194
TABELA 4.40 - Valores de IC <sub>50</sub> em linhagem de célula tumoral MDA-MB-231 dos Complexos de Ru (II) e dos ligantes livres .....	195
TABELA 4.41 - Valores de IC <sub>50</sub> dos ensaios de MTT para os complexos com aminoácidos estudados neste trabalho e os da literatura (ALMEIDA, 2009) em linhagem de célula tumoral MDA-MB-231, tempo de incubação 48 h .....	196
TABELA 4.42 - Valores de IC <sub>50</sub> em linhagem de célula tumoral MDA-MB-231 dos Complexos de Ru (II) .....	197
TABELA 4.43 - Valores de IC <sub>50</sub> de alguns complexos contra a linhagem celular derivada de tumor humano MDA-MB-231 .....	198
TABELA 4.44 - Valores de IC <sub>50</sub> dos ensaios de XTT dos complexos contra as linhagens V79, MCF-7 e HeLa (ensaios em 1% de DMSO) .....	203
TABELA 4.45 - Valores de IC <sub>50</sub> dos ensaios de MTT dos complexos contra a linhagem FGH (fibroblatos humanos) .....	204
TABELA 4.46 - Valores de IC <sub>50</sub> dos ensaios de MTT para alguns dos complexos contra a linhagem DU-145 (células tumorais de próstata) .....	205
TABELA 4.47 - Resultados das avaliações biológicas (MIC) dos compostos contendo aminoácidos, complexos da literatura *(NASCIMENTO <i>et al.</i> , 2008) e isoniazida .	212
TABELA 4.48 - Valores de MIC de alguns fármacos utilizados na terapêutica atual contra a tuberculose .....	213
TABELA 4.49 - Testes anti <i>M. tuberculosis</i> dos complexos sintetizados pelo grupo do Laboratório LERCI .....	214
TABELA 4.50 - Resultados das avaliações biológicas (MIC) dos compostos sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa LERCI .....	215
TABELA 4.51 - Testes anti <i>M. tuberculosis</i> para alguns complexos de Paládio e Vanádio .....	216
TABELA 4.52 - Valor de IC <sub>50</sub> e % de inibição parasitária de alguns dos complexos de aminoácidos estudados neste trabalho .....	217
TABELA 4.53 - Citotoxicidade de alguns dos complexos de aminoácidos estudados neste trabalho .....	218

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.1 - Estrutura do salvarsan .....	2
FIGURA 1.2 - Alguns dos principais fármacos utilizados no tratamento da TB .....	5
FIGURA 1.3- Estrutura do complexo [PdCl <sub>2</sub> (gatifloxacina)] .....	7
FIGURA 1.4 - Complexos de vanádio com tiosemicarbazonas .....	8
FIGURA 1.5 - Estrutura do complexo [Ru(dppb)(bipy)(SpymMe <sub>2</sub> ) .....	9
FIGURA 1.6 - Estruturas moleculares de alguns fármacos antimaláricos .....	11
FIGURA 1.7 - Estruturas moleculares de alguns fármacos utilizados no tratamento da doença de Chagas .....	12
FIGURA 1.8 - Estrutura da ferroquina antimalário, derivado da cloroquina.....	14
FIGURA 1.9 - Estrutura do complexo [RuCl <sub>2</sub> (CQ)] <sub>2</sub> .....	14
FIGURA 1.10 - Complexos de Ru-(η <sup>6</sup> -areno)CQ com atividade antimalárica .....	15
FIGURA 1.11 - Estrutura do complexo [RuCl <sub>2</sub> (CTZ) <sub>2</sub> .....	16
FIGURA 1.12 - Estrutura molecular do cisplatina .....	17
FIGURA 1.13 - Estruturas dos fármacos a base de platina comercializados no mundo .....	18
FIGURA 1.14 - Estruturas dos compostos (a) [RuCl(NH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> ]Cl <sub>2</sub> ; (b) <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]Cl e (c) <i>fac</i> -[RuCl <sub>3</sub> (NH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ].....	20
FIGURA 1.15 - Estruturas dos compostos a: [ImH]{ <i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (Im) <sub>2</sub> ]} (ICR); b: [IndH]{ <i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (Ind) <sub>2</sub> ]} (KP1019); c: Na{ <i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (Im)(DMSO)]} (NAMI) e d: [ImH]{ <i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (Im)(DMSO)]} (NAMI-A).....	21
FIGURA 1.16 - Possível mecanismo de ação do KP1019.....	23
FIGURA 1.17 - Estruturas dos compostos a: [RuCl <sub>2</sub> (η <sup>6</sup> - <i>p</i> -cimeno)(pta)], onde pta= 1,3,5-triaza-7-fosfoadamantano (RAPTA-C) e b: [RuCl <sub>2</sub> (η <sup>6</sup> -toluene)(pta)] (RAPTA-T) .....	24
FIGURA 1.18 - Discriminação quiral no complexo [Ru(diimina) <sub>2</sub> (R*-aa)] <sup>+</sup> .....	27
FIGURA 1.19 - Fórmula estrutural geral de aminoácidos.....	29
FIGURA 1.20 - Estruturas dos aminoácidos utilizados .....	29
FIGURA 1.21 - Etapas de ionização de um aminoácido em função do pH .....	30
FIGURA 1.22 - Cadeias laterais dos aminoácidos com grupos "R" carregados positivamente .....	31
FIGURA 1.23 - Cadeias laterais dos aminoácidos com grupos "R" polares hidrofílicos .....	32
FIGURA 1.24 - Cadeias laterais dos aminoácidos com grupos "R" apolares hidrofóbicos .....	32
FIGURA 1.25 - Estrutura de alguns ligantes N-heterocíclicos: (a) 5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina (5,5'-mebipy) (b) 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina (4,4'--mebipy) (c) 4,4'-dimetoxi-2,2'-bipiridina (4,4'- meobipy) e (d) 1,10- fenantrolina (fen) .....	35

FIGURA 3.1 - Metabolização do MTT em uma solução aquosa de sal de formazan por células viáveis .....	54
FIGURA 3.2 - Metabolização do XTT em uma solução aquosa de sal de formazan por células viáveis .....	54
FIGURA 3.3 - Representação do teste de desadesão celular (MDA-MB-231).....	57
FIGURA 3.4 - Representação do teste de inibição da adesão celular (MDA-MB-231). .....	58
FIGURA 3.5 -Representação do teste de proliferação/viabilidade celular (MDA-MB-231) .....	59
FIGURA 3.6 - Exemplo de um resultado de MIC obtido através da técnica de REMA .....	61
FIGURA 4.1 - Espectro vibracional na região do IV do complexo <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (5,5'-mebipy)] em KBr.....	68
FIGURA 4.2 - Espectros vibracionais na região do IV dos complexos (a) <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(5,5'-mebipy)], (b) <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(5,5'-mebipy)] e (c) <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(4,4'-mebipy)].....	69
FIGURA 4.3 - Voltamograma cíclico do <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(5,5'-mebipy)]. PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; velocidade de varredura: 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	71
FIGURA 4.4 - Voltamogramas cíclicos dos complexos (a) <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(4,4'-mebipy)] e (b) <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(5,5'-mebipy)]. PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; velocidade de varredura: 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	72
FIGURA 4.5 - Voltamograma cíclico do complexo <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (5,5'-mebipy)]. PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; velocidade de varredura: 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	72
FIGURA 4.6 - Possíveis geometrias para o complexo de fórmula geral <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (P-P)(N-N)] (A) e (B); e para o complexo <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (P) <sub>2</sub> (N-N)] (C), (D) e (E). P= monofosfina, P-P=bifosfina e N-N= bipyridina substituída.....	75
FIGURA 4.7 - Espectro de RMN de <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /D <sub>2</sub> O do composto <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(5,5'-mebipy)], 400MHZ .....	76
FIGURA 4.8 - Espectro de RMN de <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /D <sub>2</sub> O do composto <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(4,4'-mebipy)],400MHZ .....	77
FIGURA 4.9 - Espectro de RMN de <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /D <sub>2</sub> O do composto <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(5,5'-mebipy)], 400MHZ .....	77
FIGURA 4.10 - Espectro de RMN de <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /D <sub>2</sub> O do composto <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (5,5'-mebipy)], 400MHZ.....	78
FIGURA 4.11 - Espectros de Absorção na Região do UV-visível dos complexos (a) <i>cis</i> - [RuCl <sub>2</sub> (dppb)(5,5'-mebipy)] e (b) <i>cis</i> - [RuCl <sub>2</sub> (dppp)(5,5'-mebipy)] em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ....	80
FIGURA 4.12 - Espectros de Absorção na Região do UV-visível dos complexos (a) <i>cis</i> - [RuCl <sub>2</sub> (dppp)(4,4'-mebipy)] e (b) <i>cis</i> - [RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (5,5'-mebipy)] em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ...	81
FIGURA 4.13 - Estrutura cristalográfica do complexo <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(5,5'-mebipy)], com os elipsóides térmicas com 30% de probabilidade .....	84
FIGURA 4.14 - Ligações intermoleculares para o complexo <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(5,5'-mebipy)].....	84



FIGURA 4.15 - Representação da cela unitária do cristal do complexo <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(5,5'-mebipy)].....	85
FIGURA 4.16 - Estrutura cristalográfica do complexo <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(5,5'-mebipy)].CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , com elipsóides térmicas com 30% de probabilidade .....	87
FIGURA 4.17 - Principais interações intermoleculares do complexo R <sub>2</sub> <sup>2</sup> (12) <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(5,5-mebipy)].CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	87
FIGURA 4.18 - Empacotamento cristalino destacando as moléculas do solvente CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> no complexo <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(5,5'-mebipy)] .....	88
FIGURA 4.19 - Estrutura cristalográfica do complexo <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(4,4'-mebipy)], com elipsóides térmicas com 30% de probabilidade .....	90
FIGURA 4.20 - Ligações intermoleculares para o complexo <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(4,4'-mebipy)].....	90
FIGURA 4.21 - Representação da cela unitária do cristal do complexo <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(4,4'-mebipy)] .....	91
FIGURA 4.22 - Estrutura proposta para os complexos da série [Ru(AA)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> . .....	94
FIGURA 4.23 - Espectro vibracional na região do IV do Aminoácido Glicina em KBr .....	96
FIGURA 4.24- Espectro vibracional na região do IV do Complexo [Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> , em KBr .....	97
FIGURA 4.25 - Espectros vibracionais na região do IV dos complexos [Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> (—) e <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(fen)](—) em KBr .....	99
FIGURA 4.26 - Espectro vibracional na região do IV da histidina, em KBr .....	101
FIGURA 4.27 - Espectros vibracionais na região do IV do complexo [Ru(His)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> (—) e histidina (—) em solução de dimetilformamida (DMF)... ..	103
FIGURA 4.28 - Voltamograma cíclico de [Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> . PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	105
FIGURA 4.29 - Voltamogramas de pulso diferencial de oxidação (a) e redução (b) para o complexo [Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> . PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; 100 mV.s <sup>-1</sup> . ..	105
FIGURA 4.30 - Voltamograma cíclico de oxidação da glicina, em solução 0,1 mol.L <sup>-1</sup> HClO <sub>4</sub> com Ag/AgCl .....	106
FIGURA 4.31 - Voltamogramas cíclicos dos aminoácidos: (a) glicina e (b) triptofano. PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; DMF; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	106
FIGURA 4.32 - Voltamograma de pulso diferencial de oxidação dos aminoácidos: (a) glicina e (b) triptofano. PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ;DMF; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	107
FIGURA 4.33 - Voltamograma cíclico de [Ru(Val)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> . PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	107
FIGURA 4.34 - Voltamograma de pulso diferencial de oxidação (a) e redução (b) para o complexo [Ru(Val)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> . PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	108

FIGURA 4.35 - Voltamograma cíclico de [Ru(Ala)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> . PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	110
FIGURA 4.36 - Espectro de RMN de <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /D <sub>2</sub> O do [Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> , 400MHZ .....	111
FIGURA 4.37 - Espectro de RMN de <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /D <sub>2</sub> O do [Ru(Ala)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> , 400MHZ .....	112
FIGURA 4.38- Isômeros dos complexos [RuCl(aminoacido)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] com disposição <i>cis</i> dos ligantes PPh <sub>3</sub> em uma estrutura piramidal quadrada .....	113
FIGURA 4.39 - Espectro de RMN de <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} do [RuCl(L-serinato)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], em CDCl <sub>3</sub> .....	113
FIGURA 4.40 - Espectro de RMN de <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} de <sup>15</sup> N do composto [Ru(Gly- <sup>15</sup> N)(dppb)(bipy)]PF <sub>6</sub> em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /D <sub>2</sub> O .....	114
FIGURA 4.41 - Espectros de Absorção na Região UV-visível dos Complexos (a) <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(fen)] e (b) [Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	118
FIGURA 4.42 - Estrutura proposta para os complexos da série [Ru(AA)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> .....	121
FIGURA 4.43 - Espectro vibracional na região do IV do Complexo [Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> , em KBr .....	123
FIGURA 4.44 - Espectros vibracionais na região do IV dos complexos [Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> (—) e <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(4,4'-mebipy)](—) em KBr .....	125
FIGURA 4.45 - Voltamograma cíclico de [Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> . PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	127
FIGURA 4.46 - Voltamogramas de pulso diferencial de [Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> . PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> . (a) oxidação e (b) redução .....	127
FIGURA 4.47 - Voltamograma cíclico de [Ru(Ala)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> . PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	128
FIGURA 4.48 - Voltamogramas de pulso diferencial de [Ru(Ala)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> . PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> . (a) oxidação e (b) redução .....	128
FIGURA 4.49 - Voltamograma cíclico de [Ru(Ala)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> . PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	130
FIGURA 4.50 - Espectro de RMN de <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /D <sub>2</sub> O do composto de [Ru(Ala)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> , 200MHZ.....	131
FIGURA 4.51 - Espectro de RMN de <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /D <sub>2</sub> O do composto de [Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> , 200MHZ .....	131
FIGURA 4.52 - Espectros de Absorção na Região UV-visível do Complexo (a) <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(4,4'-mebipy)] e (b) [Ru(Val)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	134
FIGURA 4.53 - Estrutura proposta para os complexos da série [Ru(AA)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub> .....	136
FIGURA 4.54 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> do composto de [Ru(Gly)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub> .CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 400MHZ .....	138

FIGURA 4.55 - Espectro vibracional na região do IV do complexo [Ru(Gly)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub> , em KBr .....	139
FIGURA 4.56 - Espectros Vibracionais na região do IV dos Complexos [Ru(Gly)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub> (—) e <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(5,5'-mebipy)] (—) em KBr .....	141
FIGURA 4.57 - Voltamograma cíclico do [Ru(Gly)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub> . PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	142
FIGURA 4.58 - Voltamogramas de pulso diferencial do [Ru(Gly)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub> . PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> . (a) oxidação e (b) redução .....	142
FIGURA 4.59 - Voltamograma cíclico do [Ru(Val)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub> . PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	143
FIGURA 4.60 - Voltamogramas de pulso diferencial do [Ru(Val)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub> . PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> . (a) oxidação e (b) redução .....	143
FIGURA 4.61 - Voltamograma cíclico do [Ru(Val)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub> . PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	145
FIGURA 4.62 - Espectro de RMN de <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /D <sub>2</sub> O do composto de [Ru(Gly)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub> , 400MHZ .....	146
FIGURA 4.63 - Espectro de RMN de <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /D <sub>2</sub> O do composto de [Ru(Ala)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub> , 400MHZ.....	146
FIGURA 4.64 - Espectros de Absorção na Região UV-visível dos Complexos (a) <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(5,5'-mebipy)] e (b) [Ru(Ala)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub> em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	148
FIGURA 4.65 - Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(Tyr)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub> em acetonitrila .....	151
FIGURA 4.66 - Estrutura proposta para os complexos da série [Ru(AA)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub> .....	152
FIGURA 4.67 - Espectro vibracional na região do IV do [Ru(Gly)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub> , em KBr .....	154
FIGURA 4.68 - Espectros vibracionais na região do IV dos complexos [Ru(Gly)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub> (—) e <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(4,4'-meobipy)] (—) em KBr .....	156
FIGURA 4.69 - Voltamograma cíclico do [Ru(Gly)(dppb)(4,4'-meobipy)]. PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	157
FIGURA 4.70 - Voltamogramas de pulso diferencial do [Ru(Gly)(dppb)(4,4'-meobipy)]. PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> . (a) oxidação e (b) redução .....	157
FIGURA 4.71 - Voltamograma cíclico do [Ru(Ala)(dppb)(4,4'-meobipy)]. PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	158
FIGURA 4.72 - Voltamogramas de pulso diferencial do [Ru(Ala)(dppb)(4,4'-meobipy)]. PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> . (a) oxidação e (b) redução .....	158

FIGURA 4.73 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$ do composto de $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ , 200MHZ .....	160
FIGURA 4.74 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$ do composto de $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ , 200MHZ .....	160
FIGURA 4.75 - Espectros de Absorção na Região UV-visível dos Complexos (a) <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]$ e (b) $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ em $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ...	162
FIGURA 4.76 - Estrutura proposta para os complexos da série <i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .....	163
FIGURA 4.77 - Espectro vibracional na região do IV do complexo $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , em KBr .....	164
FIGURA 4.78 - Espectros vibracionais na região do IV dos complexos $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ ( — ) e <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]$ (— )em KBr .....	165
FIGURA 4.79 - Voltamograma cíclico do $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]$ . PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	166
FIGURA 4.80 - Voltamogramas de pulso diferencial do $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]$ . PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> . (a) oxidação e (b) redução .....	167
FIGURA 4.81 - Voltamograma cíclico de $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA 0,1 mol.L <sup>-1</sup> ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Ag/AgCl; 100 mV.s <sup>-1</sup> .....	168
FIGURA 4.82 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$ do composto de $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , 400MHZ .....	168
FIGURA 4.83 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$ do composto de $[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , 400MHZ.....	169
FIGURA 4.84 - Espectros de Absorção na Região UV-visível dos Complexos (a) <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]$ e (b) $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ em $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .....	170
FIGURA 4.85 - Tipos de coordenação de aminoácido com os precursores <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})]$ onde P-P= fosfina, N-N= N-heterocíclico e O-N= Aminoácidos .....	172
FIGURA 4.86 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ em $\text{D}_2\text{O}$ do aminoácido glicina .....	173
FIGURA 4.87 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto de $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .....	173
FIGURA 4.88 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto de $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ .....	175
FIGURA 4.89 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ em $\text{D}_2\text{O}$ do aminoácido L-alanina ...	175
FIGURA 4.90 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ em $\text{D}_2\text{O}$ do aminoácido histidina ....	176
FIGURA 4.91 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto $[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .....	177
FIGURA 4.92 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o complexo $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ em solução de $\text{CDCl}_3$ .....	178
FIGURA 4.93 - Representação ORTEP-3 das duas moléculas do complexo $[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ , presentes na unidade assimétrica com os elipsóides a 30% de probabilidade .....	179

FIGURA 4.94 - Representação ORTEP-3 das duas moléculas do complexo [Ru(Leu)(dppb)(bipy)]PF <sub>6</sub> , presentes na unidade assimétrica com os elipsóides a 30% de probabilidade .....	180
FIGURA 4.95 - Espectro de Dicroísmo Circular do Complexo [Ru(Ala)(dppb)(5,5'-mebipy)] em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	181
FIGURA 4.96 - Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(Ala)(dppb)(5,5'-mebipy)], em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	182
FIGURA 4.97 - Espectro de Dicroísmo Circular do Complexo [Ru(Gly)(dppb)(5,5'-mebipy)] em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	183
FIGURA 4.98 - Cromatograma de misturas isoméricas do complexo [Ru(Ser)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> .....	184
FIGURA 4.99 - Espectro de RMN de <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /D <sub>2</sub> O do composto: (a) Do [Ru(Ser)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> depois da utilização do procedimento de cromatografia e (b) Do [Ru(Ser)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> antes da utilização do procedimento de cromatografia .....	185
FIGURA 4.100 - Espectro de absorção na região UV-visível do complexo [Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> , em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> . Irradiação com lâmpada 350 nm .....	186
FIGURA 4.101 - Espectros de RMN de <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /D <sub>2</sub> O do complexo [Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> , irradiado em 350 nm .....	187
FIGURA 4.102 - Espectro de RMN de <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /D <sub>2</sub> O do complexo [Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> , irradiado em 350 nm .....	188
FIGURA 4.103 - Espectro de RMN de cosy <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} em CDCl <sub>3</sub> do complexo [Ru(Ser)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub> .....	188
FIGURA 4.104 - Gráfico de viabilidade celular contra a linhagem celular de câncer de mama MDA-MB-231 para o cisplatina, ensaios de MTT .....	189
FIGURA 4.105 - Gráfico de viabilidade celular contra a linhagem celular de câncer de mama MDA-MB-231 para os complexos precursores fosfínicos de Ru(II), ensaios de MTT .....	190
FIGURA 4.106 - Gráfico de viabilidade celular contra a linhagem celular de câncer de mama MDA-MB-231 para os complexos da série [Ru(AA)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> , ensaios de MTT .....	191
FIGURA 4.107 - Gráfico de viabilidade celular contra a linhagem celular de câncer de mama MDA-MB-231 para os complexos da série [Ru(AA)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> , ensaios de MTT .....	192
FIGURA 4.108 - Gráfico de viabilidade celular contra a linhagem celular de câncer de mama MDA-MB-231 para os complexos da série [Ru(AA)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> , ensaios de MTT .....	192
FIGURA 4.109 - Gráfico de viabilidade celular contra a linhagem celular de câncer de mama MDA-MB-231 para os complexos da série [Ru(AA)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> , ensaios MTT .....	193
FIGURA 4.110- Gráfico da variação de viscosidade, com o tempo, para o complexo [Ru(pic)(dppb)(bipy)]PF <sub>6</sub> .....	199

FIGURA 4.111 - Dicroísmo Circular para o Complexo [Ru(pic)(dppb)(bipy)]PF <sub>6</sub> ....	200
FIGURA 4.112 - Gráfico de valores de IC <sub>50</sub> dos ensaios de XTT para os complexos: (1)[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> , (2)[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> , (3)[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> , (4)[Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> e (5) [Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> , contra a linhagem celular MCF-7 .....	201
FIGURA 4.113 - Gráfico de valores de IC <sub>50</sub> dos ensaios de XTT para os complexos: (1)[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> , (2)[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> , (3)[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> , (4)[Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> e (5) [Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> , contra a linhagem celular HeLa .....	202
FIGURA 4.114 - Gráfico de valores de IC <sub>50</sub> dos ensaios de XTT para os complexos: (1)[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> , (2)[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> , (3)[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> , (4)[Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> e (5) [Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> , contra a linhagem celular V79 .....	202
FIGURA 4.115 - Efeito do complexo [Ru(Trp)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> em células MDA-MB-231 aderidas ao colágeno I. As células aderidas ao colágeno foram incubadas com diversas concentrações do complexo. Valores de p determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle (células não tratadas com o composto). Controle=100%. *p<0,05.....	207
FIGURA 4.116 - Efeito do complexo [Ru(Trp)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> na inibição da adesão de células MDA-MB-231 ao colágeno tipo I. Células incubadas com diversas concentrações do complexo foram adicionadas sobre o colágeno I. Valores de p determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle (células não tratadas com o composto). Controle=100%. *p<0,05 e **p<0,01 .....	209
FIGURA 4.117 - Efeito do complexo [Ru(Trp)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> na proliferação de células MDA-MB-231. As células foram incubadas com diversas concentrações do complexo durante 24, 48 ou 72 horas. Células não tratadas com o composto foram consideradas controle. Controle=100%.....	210

## RESUMO

### “SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE FÓRMULA GERAL [Ru(AA)(P-P)(N-N)]PF<sub>6</sub>. AVALIAÇÃO DE SUAS POTENCIALIDADES CITOTÓXICAS” (AA= AMINOÁCIDOS; P-P=BIFOSFINAS; N-N= 2,2'-BIPIRIDINA E DERIVADOS E 1,10-FENANTROLINA

Neste trabalho obtiveram-se complexos de fórmula geral [Ru(AA)(P-P)(N-N)]PF<sub>6</sub> onde AA = aminoácidos (Gly, Ala, Val, Met, Tyr, Trp, Leu, Arg, Ser, Lys, His); P-P = 1,4-*bis*(difenilfosfina)butano e 1,3-*bis*(difenilfosfina)propano; N-N= 1,10-fenantrolina, 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina, 5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina e 4,4'-metoxi-2,2'-bipy, os quais foram avaliados frente as linhagens de células do tipo MDA-MB-231, MCF-7 (células tumorais de mama), DU-145 (células tumorais de próstata), HeLa (células tumorais de câncer de colo de útero) e em FGH e V79 ((linhagem celular não tumoral, fibroblastos), além de testes para avaliação antimicrobacteriana (tuberculose) e antiparasitária (malária (CW-2 resistente a cloroquina) e doença de Chagas (Cepas-Y) ). Através das técnicas de análise elementar, espectroscopia de absorção na região do ultravioleta visível e infravermelho e ressonância magnética nuclear de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, <sup>1</sup>H foi possível confirmar as estruturas propostas para os compostos sintetizados. Através dos espectros de RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, <sup>1</sup>H sugeriu-se a presença de isômeros, estes dados, junto à determinação da estrutura de raios X do [Ru(Leu)(dppb)(bipy)]PF<sub>6</sub> permitiram concluir que esses isômeros são diastereoisômeros. Nos voltamogramas cíclicos dos complexos, a primeira onda anódica, em torno de 1,1 V é atribuída ao Ru<sup>II</sup>→Ru<sup>III</sup>, e a segunda onda anódica, em 1,2 V, é atribuída à oxidação do grupo COO<sup>-</sup> do aminoácido. No espectro de IV dos complexos, existem estiramentos das bandas do grupo NH<sub>2</sub> e do COO<sup>-</sup>, característicos dos aminoácidos. Esses estiramentos deslocaram-se para frequências mais altas quando comparados com os mesmos estiramentos dos ligantes livres. Os complexos aqui estudados apresentaram resultados promissores frente às doenças avaliadas. Os valores de IC<sub>50</sub> para alguns dos compostos obtidos foram 31,5 vezes menores que do cisplatina. Os testes de atividade antimicrobacteriana foram satisfatórios, pois os complexos apresentaram valores de MIC mais baixos que alguns fármacos usados atualmente no tratamento da tuberculose. Quanto aos testes antiparasitários baixos valores IC<sub>50</sub> foram observados.

## ABSTRACT

“SYNTHESES AND CHARACTERIZATION OF COMPLEXES OF GENERAL FORMULA  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{P-P})(\text{N-N})]\text{PF}_6$ . EVALUATION OF THEIR POTENTIAL CYTOTOXICITY” (AA= AMINOACIDS; P-P=BIPHOSPHINES; N-N= 2,2'-BIPYRIDINE AND DERIVATIVES AND 1,10-PHENANTHROLINE)

The present work describes the syntheses and characterization of complexes of general formula “ $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{P-P})(\text{N-N})]\text{PF}_6$ ” where AA = aminoacids (Gly, Ala, Val, Met, Tyr, Trp, Leu, Arg, Ser, Lys, His); P-P = 1,4-bis(diphenylphosphino)butane and 1,3-bis(diphenylphosphino)propane; N-N= 1,10-phenanthroline, 4,4'-dimethyl-2,2'-bipyridine, 5,5'-dimethyl-2,2'-bipyridine e 4,4'-methoxy-2-2'-bipy. The complexes were evaluated against cell lines MDA-MB-231, MCF-7 (breast tumor cells), DU-145 (prostate tumor cells) and in FGH and V79 (fibroblasts, normal cells), HeLa (colon tumor cells), as well as antimicrobial tests (tuberculosis) and antiparasite (malaria (CW-2 chloroquine resistant) and Chagas disease (Y-form) ). By analytical techniques such as elemental analysis, UV-vis and infrared spectroscopies and nuclear magnetic resonance ( $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  and  $^1\text{H}$ ), it was possible to confirm the proposed structures for the synthesized compounds. By the  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$  NMR spectra, it was suggested the presence of isomers, these data combined with the X-ray structure analysis of the  $[\text{Ru}(\text{L-Leu})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ , allowed us to conclude that those isomers are diastereoisomers. The cyclic voltammograms of all the complexes are similar with the first anodic wave around 1.1 V being attributed to the oxidation  $\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \text{Ru}^{\text{III}}$ , and the second anodic wave, in 1.2 V, is attributed to the oxidation of the  $\text{COO}^-$  group of the aminoacid ligands. In the IR spectra of the complexes, characteristic stretching bands of the group  $\text{NH}_2$  and  $\text{COO}^-$  were observed, which are found shifted to higher frequencies when compared to the free aminoacid. The complexes here studied presented promising results against diseases evaluated. The values of the  $\text{IC}_{50}$  for some of the compounds showed 31,5-fold lower than the cisplatin. The antimycobacterial tests were satisfactory, since the complexes showed lower MIC values than some drugs actually used in the tuberculosis treatment. Considering the antiparasitic tests, low  $\text{IC}_{50}$  values were also observed.



## SUMÁRIO

<b>1- INTRODUÇÃO:</b> .....	1
<b>1-INTRODUÇÃO: Química Inorgânica Medicinal x Bioinorgânica</b> .....	2
1.1- Doenças Negligenciadas.....	4
1.1.1- Tuberculose.....	4
1.1.1.1- Química Inorgânica Medicinal x Bioinorgânica no Tratamento da Tuberculose.....	6
1.1.2- Malária e Doença de Chagas.....	9
1.1.2.1- Complexos Metálicos como Antimaláricos e Antichagásicos.....	12
1.1.2.1.1- Antimaláricos.....	12
1.1.2.1.2- Antichagásicos.....	15
1.2- Câncer.....	17
1.3- Complexos de Rutênio.....	19
1.4- Ligantes.....	28
1.4.1- Aminoácidos.....	28
1.4.2- Fosfinas.....	33
1.4.3- Compostos N-heterocíclicos.....	34
<b>2- OBJETIVOS</b> .....	37
2.1- Objetivos Gerais.....	38
<b>3- PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	39
3.1- Atmosfera inerte, solventes, reagentes químicos, ligantes.....	40
3.1.1- Atmosfera de Argônio.....	40
3.1.2- Solventes.....	40
3.1.3- Reagentes Químicos.....	40
3.1.3.1- Tricloreto de Rutênio e PTBA.....	40
3.1.3.2- Ligantes Utilizados.....	41
3.1.3.3- Hexafluorofosfato de tetrabutylamônio.....	41
3.2- Síntese dos Complexos.....	41
3.2.1- Síntese dos Complexos Precursores.....	41
3.2.1.1- Síntese do $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ .....	42
3.2.1.2- Síntese do $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{PPh}_3)]$ .....	42
3.2.1.3- Síntese do $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(4,4'\text{-mebipy})]$ .....	42
3.2.1.4- Síntese do $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(5,5'\text{-mebipy})]$ .....	43
3.2.1.5- Síntese do <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]$ .....	43

3.2.1.6- Síntese do <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(fen)].....	43
3.2.1.7- Síntese do <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(5,5'-mebipy)] .....	44
3.2.1.8- Síntese do <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(4,4'-meobipy)] .....	44
3.2.1.9- Síntese do <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(5,5'-mebipy)] .....	44
3.2.1.10- Síntese do <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(4,4'-mebipy)] .....	45
3.2.2- Síntese dos complexos do tipo [Ru(AA)(P-P)(N-N)]PF <sub>6</sub> , AA=Glicina; Alanina; Valina; Tirosina; Metionina; Triptofano; Arginina; Lisina; Leucina; Serina e Histidina, P-P= dppb, dppp e N-N= 4,4'-mebipy, 5,5'-mebipy, 4,4'-meobipy e fen. ....	45
3.3- Obtenção de cristais dos complexos <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(5,5'-mebipy)], <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(4,4'-mebipy)] e <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(5,5'-mebipy)] .....	46
3.4- Instrumentação e conduta experimental.....	46
3.4.1- Análise Elementar .....	46
3.4.2- Condutividade molar.....	46
3.4.3- Espectroscopia vibracional na região do infravermelho .....	46
3.4.4- Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível.....	47
3.4.5- Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} e <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H}. ....	47
3.4.6- Voltametria cíclica e voltametria de pulso diferencial .....	47
3.4.7- Fotoquímica.....	48
3.4.7.1- Fotólise contínua .....	48
3.4.8- Cromatografia Líquida de alta eficiência-HPLC.....	48
3.4.9- Polarimetria .....	49
3.4.10- Difração de Raios X.....	50
3.4.11- Dicroísmo Circular .....	50
3.5- Testes Biológicos .....	50
3.5.1- Linhagens MDA-MB-231, DU-145, FGH, V79, MCF-7 e HeLa.....	50
3.5.1.1- Condições de cultura e incubação com as metalodrogas .....	51
3.5.1.2- Ensaio de citotoxicidade <i>in vitro</i> .....	53
3.5.1.3- Preparação dos compostos para os ensaios.....	55
3.5.2- Ensaio de desadesão celular, inibição da adesão celular e proliferação/viabilidade celular .....	56
3.5.2.1- Desadesão celular.....	56
3.5.2.2- Inibição da adesão celular.....	57
3.5.2.3- Proliferação/viabilidade celular.....	58
3.5.3- Ensaio de citotoxicidade <i>in vitro</i> contra <i>M. Tuberculosis</i> H <sub>37</sub> Rv.....	59
3.5.3.1- CEPAS de <i>M. Tuberculosis</i> .....	60
3.5.3.2- Determinação da atividade anti- <i>M. Tuberculosis in vitro</i> .....	60

3.5.4- Ensaio de atividade frente às doenças tropicais: Malária e Doença de Chagas e Ensaio de citotoxicidade.....	61
3.5.4.1- Ensaio de atividade antimalárica <i>in vitro</i> .....	62
3.5.4.2- Ensaio para verificação de atividade tripanocida de compostos em cultura axênica de <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	62
3.5.4.2.1- Ensaio <i>in vitro</i> de teste de fármaco anti- <i>T.cruzi</i> , formas tripomastigotas..	62
3.5.4.3- Ensaio de citotoxicidade utilizando células de baço de camundongo .....	63
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>65</b>
4.1- Resultados e Discussão Sobre os Complexos Precusores Fosfínicos de rutênio .....	66
4.1.1- Análise Elementar de C, H, N e Dados de Condutividade Molar .....	67
4.1.2- Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV) .....	68
4.1.3- Voltametria Cíclica .....	71
4.1.4- Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ .....	74
4.1.5- Espectroscopia de Absorção na Região UV-visível .....	79
4.1.6- Difração de Raios X de Monocristais .....	82
4.2- Resultados e Discussão sobre os Novos Complexos de Ru(II) com Aminoácidos .....	93
4.2.1- Complexos da série 1 [Ru(AA)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub> .....	93
4.2.1.1- Análise Elementar de C, H, N e S e Dados de Condutividade Molar .....	94
4.2.1.2- Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV) .....	95
4.2.1.3- Voltametria cíclica e de Pulso Diferencial .....	104
4.2.1.4- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ .....	110
4.2.1.5- Espectroscopia de Absorção na Região UV-visível .....	116
4.2.2- Complexos da série 2 [Ru(AA)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> .....	120
4.2.2.1- Análise Elementar de C, H, N e S e Dados de Condutividade Molar .....	121
4.2.2.2- Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV) .....	122
4.2.2.3- Voltametria cíclica e de Pulso Diferencial .....	126
4.2.2.4- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ .....	130
4.2.2.5- Espectroscopia de Absorção na Região UV-visível .....	134
4.2.3- Complexos da série 3 [Ru(AA)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub> .....	136
4.2.3.1- Análise Elementar de C, H, N e S e Dados de Condutividade Molar .....	136
4.2.3.2- Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV) .....	138
4.2.3.3- Voltametria cíclica e de Pulso Diferencial .....	141
4.2.3.4- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ .....	145
4.2.3.5- Espectroscopia de Absorção na Região UV-visível .....	148
4.2.4- Complexos da série 4 [Ru(AA)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub> .....	152

4.2.4.1- Análise Elementar de C, H, N e S e Dados de Condutividade Molar .....	152
4.2.4.2- Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV) .....	153
4.2.4.3- Voltametria cíclica e Voltametria de Pulso Diferencial .....	156
4.2.4.4- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ .....	159
4.2.4.5- Espectroscopia de Absorção na Região UV-visível .....	161
4.2.5- Complexos da série 5 [Ru(AA)(dppp)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub> .....	163
4.2.5.1- Análise Elementar de C, H, N e S e Dados de Condutividade Molar .....	163
4.2.5.2- Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV) .....	164
4.2.5.3- Voltametria cíclica e Voltametria de Pulso Diferencial .....	166
4.2.5.4- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ .....	168
4.2.5.5- Espectroscopia de Absorção na Região UV-visível .....	170
4.3- Resultados e Discussão sobre os complexos das séries 1, 2, 3, 4 e 5, abordando as principais considerações .....	171
4.3.1- Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e $^1\text{H}$ .....	172
4.3.2- Polarimetria .....	180
4.3.3- Dicroísmo Circular .....	181
4.3.4- Resolução dos isômeros para o Complexo [Ru(Ser)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub> .....	183
4.3.5- Especulações a Respeito da Fotoquímica dos Complexos com Aminoácidos .....	185
4.4- Testes Biológicos .....	189
4.4.1- Testes de citotoxicidade .....	189
4.4.2- Testes de Desadesão, Inibição da Adesão, Viabilidade Celular .....	206
4.4.2.1- Desadesão celular .....	207
4.4.2.2- Inibição da adesão celular .....	208
4.4.2.3- Viabilidade celular .....	209
4.4.3- Testes Antimicobacterianos .....	211
4.4.4- Avaliação da atividade antiparasitária (Malária e Doença de Chagas) .....	216
<b>5- CONCLUSÕES</b> .....	<b>221</b>
<b>6- REFERÊNCIAS</b> .....	<b>225</b>
<b>APÊNDICE</b> .....	

# 1. INTRODUÇÃO



# 1- INTRODUÇÃO: Química Inorgânica Medicinal x Bioinorgânica

A Química é uma ciência central e fundamental para a subsistência da vida e garantia do bem estar da humanidade, e na figura da subárea bioinorgânica, vem contribuir para amenizar a imagem de que a química em si é ruim para a sociedade. A química bioinorgânica estuda o papel dos metais em sistemas biológicos, abrangendo o efeito da adição de metais não essenciais aos sistemas vivos, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do ser humano, com o desenvolvimento de fármacos inorgânicos, a serem utilizados no tratamento de uma ampla variedade de enfermidades. É também objeto da bioinorgânica a avaliação da toxicidade dos metais em sistemas biológicos, como também a elaboração de sistemas modelos, que possam auxiliar na determinação da estrutura e função de metaloproteínas. Também é de interesse da bioinorgânica o estudo das funções, metabolismos e aplicações de íons inorgânicos e seus complexos em sistemas biológicos, correlacionando a atividade biológica apresentada por um sistema inorgânico com suas características estruturais e eletrônicas.

Apesar de que o primeiro composto desenvolvido para uso na quimioterapia tenha sido um composto inorgânico, ou seja, salvarsan (Figura 1.1), o uso de derivados inorgânicos para fins quimioterápicos permaneceu durante muito tempo no esquecimento, já que na sua maioria os fármacos utilizados na medicina, por razões históricas, são compostos orgânicos.

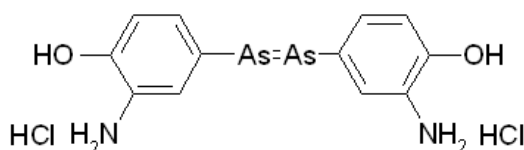


FIGURA 1.1 – Estrutura do salvarsan.

A retomada do interesse pela inorgânica na área medicinal foi lenta e os estudos envolvendo compostos metálicos no combate a certas doenças eram abordados muito raramente ou de modo bastante superficial. Contudo, recentemente a possibilidade de utilizar compostos de base metálica como fármacos e ferramentas de diagnóstico, tem sido cada vez mais explorada, pois há grande interesse pelas atividades terapêuticas de moléculas inorgânicas. Isso é um fenômeno bastante recente, pois compostos de metais de transição sempre estiveram associados

justamente a intoxicações severas, como as ocasionadas pelo chumbo e o mercúrio. Entretanto, sempre houve exceções, como os complexos de lítio para o tratamento de doenças psiquiátricas e os complexos de ouro para tratamento de artrite (GIELEN & TIEKINK, 2005).

A posição dos derivados inorgânicos no cenário da quimioterapia mudou com o advento do *cis*-diamindicloroplatina (II), popularmente conhecido como cisplatina. A descoberta da atividade anticancerígena do cisplatina (*cis*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]), por Rosenberg, na década de 60 (ROSENBERG *et al.*, 1969), e seu posterior sucesso no tratamento de certos tipos de câncer, especialmente os casos de câncer testicular, reforçou a importância de metalofármacos, como agentes antitumorais. Desde então vários compostos inorgânicos foram empregados na química medicinal, incluindo compostos com arsênio no tratamento da sífilis, complexos de ouro(I) para tuberculose e artrite, complexos de vanádio(IV) e de zinco(II) para o tratamento de *Diabetes mellitus*, entre outros (GIELEN & TIEKINK, 2005).

Os compostos metálicos aumentam as possibilidades de obtenção de moléculas bioativas, além dos íons metálicos exibirem vários números de coordenação e várias geometrias, permitindo assim distribuir os ligantes espacialmente para melhor atingir o alvo pretendido. Outro fato importante é o estado de oxidação do metal, sendo que a atividade antitumoral destes compostos poderá estar relacionada a tal fato, característica do fármaco (ALAMA *et al.*, 2009).

Dentre as novas possibilidades está a possível produção de metalofármacos à base de rutênio, onde se encontram diversos trabalhos que demonstram que alguns complexos deste metal apresentam atividades biológicas de interesse para aplicação farmacológica (SAVA *et al.*, 1999).

Neste trabalho pretende-se divulgar esses conhecimentos no intuito de mostrar a importância da bioinorgânica e, ao mesmo tempo dar idéia ao leitor de como esta área da química inorgânica se insere no contexto da química medicinal no desenvolvimento de possíveis fármacos. Neste sentido será apresentada, de forma sucinta, uma breve introdução ilustrando alguns dos principais fármacos utilizados no tratamento a respeito das doenças (tuberculose, malária, doença de Chagas e câncer) as quais são alvos do desenvolvimento de possíveis fármacos inorgânicos.

## 1.1- Doenças Negligenciadas

### 1.1.1- Tuberculose

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa e grave, causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo considerada no momento como a mais perigosa doença infecciosa no mundo. É uma das principais infecções associadas a AIDS (“Acquired Immuno Deficiency Syndrome” ou “Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA)”), pois estima-se que 10% das pessoas que vivem com TB sejam HIV-positivas e que cerca de 20% das pessoas com AIDS sofram de TB pulmonar (SANTOS FILHO, 2006). O bacilo causador da doença, *Mycobacterium tuberculosis*, é também chamado de bacilo de Koch (BK) por ter sido descrito por Robert Koch em 1882. Esta doença é transmitida pelo ar, normalmente ataca os pulmões. Porém, pode afetar vários órgãos ou tecidos do corpo. O *M. tuberculosis* pode também se disseminar, sendo responsável pelo comprometimento de meninges, rins, gânglios e pele. Além da *M. tuberculosis*, que é a espécie mais importante em termos clínicos, que foi a primeira a ser descrita (1886), existem outras espécies: *M. bovis*, *M. africanum* e *M. Microti* (MENEZES *et al.*, 2006).

Essa doença persiste como principal problema de saúde pública desde o final do século 19 e começo do século 21, especialmente em países em desenvolvimento. Nesses países os fatores determinantes como a pobreza, alcoolismo e desnutrição influenciam a vulnerabilidade para esta doença infecciosa, a qual é uma das principais causas de morbidade e mortalidade de seus habitantes. A TB foi controlada em muitos países desenvolvidos na Europa, porém, ressurgiu como um problema significativo, em parte por causa dos programas de tratamento da tuberculose e da ligação com a infecção pelo HIV (AIDS, surgimento na década de 80), além do surgimento de cepas MDR (multi-droga resistente) de bacilos resistentes aos fármacos já conhecidos (FEARS *et al.*, 2010).

No Brasil aproximadamente 50 milhões de indivíduos estão contaminados com o bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, mas que não desenvolveram a doença e cerca de 111.000 novos casos são notificados a cada ano, ocorrendo cerca de 5000-6000 mortes por ano, ocupando lugar de destaque entre os 22 países em desenvolvimento e três milhões de mortes ocorrem anualmente em todo o mundo (LINDOSO & LINDOSO, 2009).



A prevenção da tuberculose consiste na vacinação infantil (BCG) e na detecção e tratamento precoce dos indivíduos infectados com tuberculose. Estima-se que o BCG ofereça proteção à criança por um período em torno de 10 anos (GRANGE *et al.*, 2010).

Ao contrário do que muitos pensam, a tuberculose tem cura, mas para que haja um controle efetivo da doença é indispensável que se detecte a tuberculose ativa e se institua o tratamento correto. O tratamento da tuberculose é prolongado, durando em média, de seis a nove meses.

Os fármacos utilizados no tratamento da TB são classificados em duas categorias: Os de primeira escolha, que são a estreptomicina (SM), isoniazida (INH), rifampicina (RPM), pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB) (ZHANG, 2005); e os de segunda escolha, que são canamicinas, cicloserina, ácido *p*-aminosalicílico (PAS), amicacina, etionamida, tioacetazona, clorofazimina e terizidona (Figura 1.2).

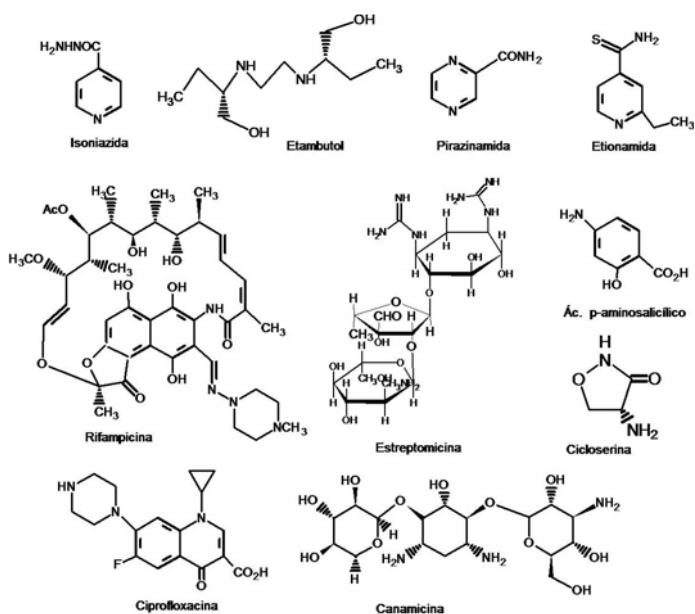


FIGURA 1.2 – Alguns dos principais fármacos utilizados no tratamento da TB.

Em 1980 os fármacos de segunda escolha foram utilizados, pois mostraram ter alta atividade contra o bacilo Koch e atividade contra o bacilo resistente aos fármacos de primeira escolha (ZHANG, 2005).

O uso de medicamentos usados irregularmente, ou em doses inadequadas, são importantes causas da ineficiência da cura da tuberculose ou da resistência criada pelos microrganismos aos principais fármacos utilizados para este fim, tornando eventualmente o tratamento da doença mais complexo e de custo mais

elevado (FEARS *et al.*, 2010). Alguns dos problemas que o uso dos fármacos INH, RMP, PZA e BEM apresentam são: longa duração do tratamento; efeitos colaterais e a existência dos pacientes portadores de bacilos multiresistentes.

Portanto, com o objetivo de se obter fármacos mais eficazes, com menores efeitos colaterais, redução do tempo de tratamento e que possam combater bactérias resistentes e super-resistentes novos fármacos têm sido desenvolvidos baseando-se na química inorgânica medicinal.

### **1.1.1.1- Química Inorgânica Medicinal x Bioinorgânica no Tratamento da Tuberculose**

A escassez de fármacos eficazes contra bacilos latentes da tuberculose, além da TB ter surgido como uma das causas principais de morte no mundo, chamou a atenção de muitos investigadores. Portanto, intensos esforços têm sido direcionados para elaboração de novos fármacos mais eficazes, com menores efeitos colaterais e custo reduzido, para ajudar a reduzir o fardo global da tuberculose.

Na literatura são encontrados vários artigos que mostram a potencialidade de complexos metálicos como antimicobacterianos, mostrando que a relação estrutura-atividade é de grande valia, bem como a complexação de um bioligante a um íon metálico pode levar a compostos mais ativos que o ligante livre (CUIN *et al.*, 2007; KANWAR *et al.*, 2008; VIEIRA *et al.*, 2009).

Complexos de prata, por exemplo, são agentes antimicobacterianos usados há muito tempo para fins terapêuticos (KLASEN, 2000). Sabe-se que a presença do metal é muito importante para a atividade do composto, devido ao aumento da lipofilicidade.

Outro exemplo de complexo metálico que apresentou boa atividade é o *bis*(benzoil-hidrazonato)2,6-diacetilpiridina níquel(II) que possui alta atividade contra o *Mycobacterium tuberculosis*, sendo mais ativo que a rifampicina, e de potência semelhante à isoniazida (BOTTARI *et al.*, 2001). Há também muitas evidências que alguns complexos de metais, tais como prata, cobre e outros metais de transição, são efetivos agentes antituberculose (CUIN *et al.*, 2007; KANWAR *et al.*, 2008).

Complexos de Ni, Co, Zn e Cu também têm se apresentado como bons agentes contra o *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv. A coordenação dos íons

metálicos Cu(II), Ni(II) e Co(II) à isonicotinoilhidrazona, produz uma melhoria em sua atividade antimicrobacteriana. Os complexos de cobre e níquel exibiram valores de concentração inibitória mínima (MIC)  $\leq 0,2 \mu\text{g/mL}$ ; enquanto os valores de MIC do ligante variam entre 0,025 a  $0,2 \mu\text{g/mL}$ , os quais apresentam atividade muito significativa, igual ou superior ao medicamento de referência, rifampicina. Os complexos de cobalto apresentaram valores de MIC menor que  $0,1 \mu\text{g/mL}$  (KANWAR *et al.*, 2008).

Na literatura é relatado que complexos de platina e paládio coordenados a ligantes bioativos como o gatifloxacina (Figura 1.3), por exemplo, apresentaram atividade contra o *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv. Os complexos Pd(II) e Pt(II) com esparfloxacina e o de Pt(II) com gatifloxacina, foram os mais ativos com valores de MIC igual a  $0,31 \mu\text{g/mL}$ . Embora os complexos não tenham apresentado melhor atividade que o ligante livre gatifloxacina ( $0,1\mu\text{g/mL}$ ), em geral, todos os complexos apresentaram boa atividade, todos eles foram mais ativos que a rifampicina ( $1,0\mu\text{g/mL}$ ) (VIEIRA *et al.*, 2009).

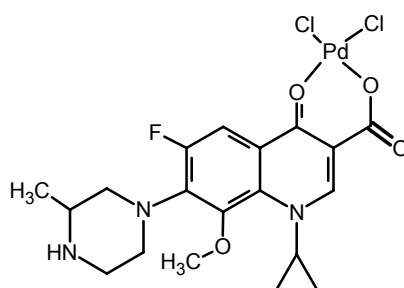


FIGURA 1.3 – Estrutura do complexo [PdCl<sub>2</sub>(gatifloxacina)].

Complexos de oxovanádio e dioxovanádio com tiosemicarbazonas, Figura 1.4, apresentaram atividade inibitória contra o *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv ATCC 27294, mostrando atividades iguais ou maiores do que os ligantes tiosemicarbazonas livres (MAIA *et al.*, 2009).

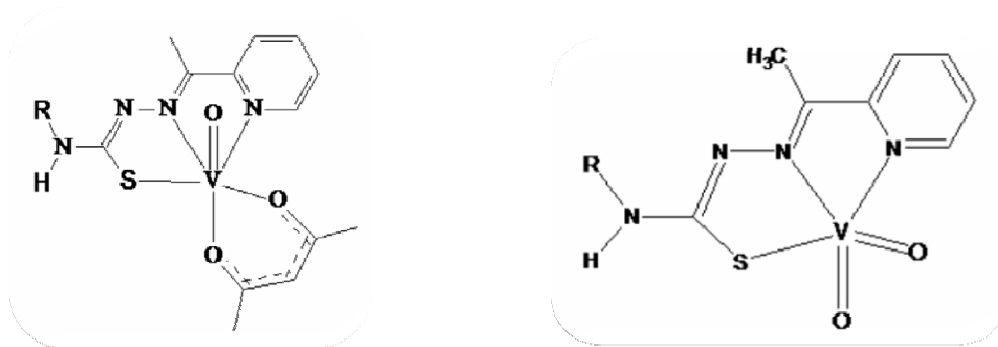


FIGURA 1.4 - Complexos de vanádio com tiosemicarbazonas.

Encontra-se na literatura que complexos de rutênio contendo ligantes bioativos em suas estruturas podem superar a resistência desenvolvida por bactérias em relação ao ligante não complexado (SHAIENDRA *et al.*, 2001). Por isso vários complexos de rutênio contendo ligantes diiminas (MAZUMDER *et al.*, 2004), fosfinas (NARESH *et al.*, 2006), bases de Schiff (KANNAN & RAMESH, 2006) e tiosemicarbazonas (MAZUMDER *et al.*, 2004) são descritos na literatura, os quais foram testados contra vários tipos de bactérias, mostrando bons resultados.

Por essa razão vêm sendo estudados diversos tipos de complexos de rutênio, os quais têm se mostrado como potenciais fármacos. É importante ressaltar que o nosso grupo de pesquisa tem sintetizado complexos de rutênio(II) que vêm apresentando bons valores de MIC (concentração inibitória mínima), indicando que os mesmos apresentam-se como bons agentes antimicobacterianos (NASCIMENTO *et al.*, 2008; PAVAN *et al.*, 2010). Um exemplo desses estudos são os complexos de rutênio contendo mercaptopirimidina, os quais apresentaram excelentes resultados (com valores de MIC 0,43 e 0,46  $\mu\text{M}$ ), com alta atividade frente o *Mycobacterium tuberculosis*, indicando que fármacos inorgânicos são promissores contra o bacilo da tuberculose (NASCIMENTO *et al.*, 2008), Figura 1.5.

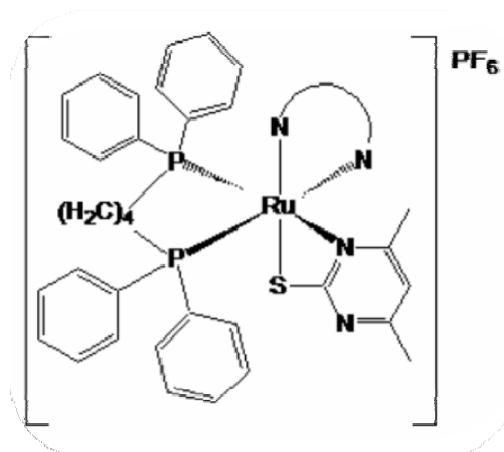


FIGURA 1.5 – Estrutura do complexo  $[Ru(dppb)(bipy)(SpymMe_2)]PF_6$ . [dppb = 1,4-bis(difenilfosfina)butano; bipy= 2,2'-bipiridina; SpymMe<sub>2</sub> = 4,6-dimetil-2-mercaptopirimidina].

Outros complexos de rutênio que também foram estudados, são os que contêm o ácido 2-piridinocarboxilato, com formulas *cis*- $[Ru(pic)(dppm)_2]PF_6$ , *cis*- $[Ru(pic)(dppe)_2]PF_6$  e  $[Ru(pic)_2(PPh_3)_2]$ , que foram estudados e apresentaram resultados iguais ou até mesmo melhores que os fármacos utilizados no tratamento de TB, confirmando, portanto a potencialidade dos complexos de rutênio frente ao bacilo da tuberculose (PAVAN *et al.*, 2010).

Além desses estudos nosso grupo de pesquisa tem se voltado a sínteses de complexos de rutênio com o interesse de se estudar a atividade biológica sobre outros tipos de doenças que são também negligenciadas, tais como as doenças tropicais.

### 1.1.2- Malária e Doença de Chagas

A malária é uma doença infecciosa, febril aguda ou crônica, causada por parasitas do gênero *Plasmodium*, transmitidos pela picada do mosquito *Anopheles*, podendo ser transmitida também por transfusão de sangue, ou mais dificilmente por partilha de agulhas e seringas infectadas com o plasmódio. É uma das doenças parasitárias mais problemáticas para a humanidade e continua a ser um dos mais graves problemas de saúde do mundo. Segundo a Organização Mundial da Saúde a malária mata 3 milhões de pessoas e afeta mais de 500 milhões

de pessoas todos os anos, principalmente crianças com menos de 5 anos de idade (MARTINEZ *et al.*, 2009).

São conhecidas cerca de 150 espécies causadoras da malária, destas apenas quatro parasitam o homem: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale*. No Brasil, a doença é causada apenas pelos três primeiros: *P. falciparum*, *P. malariae* e *P. vivax*, que são responsáveis pela forma mais séria da doença. O *P. vivax* é o mais amplamente distribuído nas zonas tropicais e subtropicais. O *P. falciparum* causa maior morbidade e mortalidade, e apresenta crescente resistência aos medicamentos. O *P. malariae* raramente produz doenças agudas em hospedeiros normais (LINDOSO & LINDOSO, 2009).

O tratamento farmacológico da malária baseia-se na susceptibilidade do parasita aos radicais livres e substâncias oxidantes. O problema maior no tratamento da malária é o surgimento generalizado de resistência aos fármacos comumente usados, principalmente à cloroquina (CQ), que é o fármaco mais eficaz e amplamente utilizado por várias décadas (ROSENTHAL, 2001). Os fármacos existentes no mercado precisam ser usados com muito critério uma vez que a maioria dos casos de resistência provém do mau uso destes. O tratamento da malária atua nas diferentes fases do ciclo, pois existem medicamentos que atuam na forma pré-eritrocítica, na forma eritrocítica, nos gametócitos e nos esporozoítos.

Os antimaláricos mais difundidos pertencem ao grupo das 4-aminoquinolinas. Os principais fármacos antimaláricos são: A cloroquina, quinina, mefloquina, amodiaquina, 8-aminoquinolinas (primaquina), peróxido de lactona sesquiterpênica (derivados da artemisina) e antibióticos (tetraciclina, doxiciclina e clindamicina) (Figura 1.6). Estas substâncias têm sido usadas na profilaxia e no tratamento da malária. A cloroquina (uma 4-aminoquinolina) foi descoberta em 1934 e só foi utilizada duas décadas depois (1946-1966), tornou-se, então, o fármaco esquizonticida sangüíneo mais usado no tratamento da malária (WOLF, 1980; 1995). Dificilmente, apenas um medicamento é utilizado no tratamento da malária. Em geral, são usados dois ou três diferentes fármacos associados nesse processo.

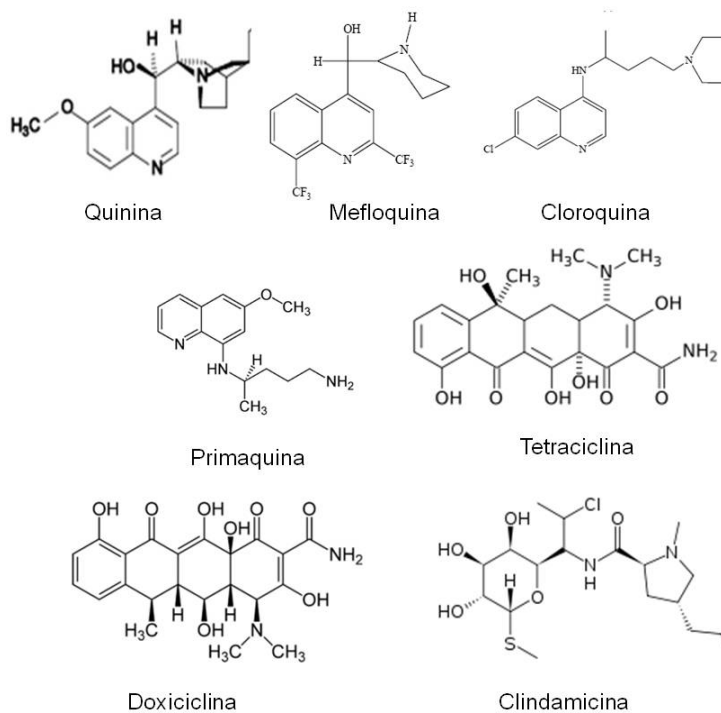


FIGURA 1.6 - Estruturas moleculares de alguns fármacos antimaláricos.

A Doença de Chagas, descoberta em 1909, por Carlos Chagas, pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz, é outro problema de saúde pública, e uma das principais causas de mortalidade cardiovascular na América Latina, além de ser considerada uma das mais sérias infecções causadas por parasitas, por ser endêmica em 18 países, com 18 milhões de pessoas infectadas e 100 milhões sob o risco de contraí-las. Estima-se que a doença seja responsável por 50 mil mortes por ano, no mundo (SILVA *et al.*, 2007). A forma mais comum da transmissão da doença é através do contato com as fezes de inseto da família *Triatominae*, conhecido popularmente como barbeiro, que se alimenta do sangue humano e de animais.

Os fármacos nitroderivados 3-metil-4-(5'-nitrofurfurilidenoamino)tetra-hidro-4H-1,4-tiazina-1,1-dióxido (Nifurtimox) e Benzonidazol *N*-benzil-2-nitroimidazol acetamida (Randinil), além do alopurinol, cetoconazol, itraconazol e fluconazol (Figura 1.7) utilizados para o tratamento da doença de Chagas surgiram na década de 70 (MAYA *et al.*, 2007). O benzonidazol é efetivo na fase aguda da doença, porém é relatada a baixa atividade ou até mesmo nenhuma eficiência na fase crônica. Existem efeitos secundários severos associados à utilização desse fármaco, sendo que a suspensão do tratamento é a consequência principal (CALDAS *et al.*, 2008).

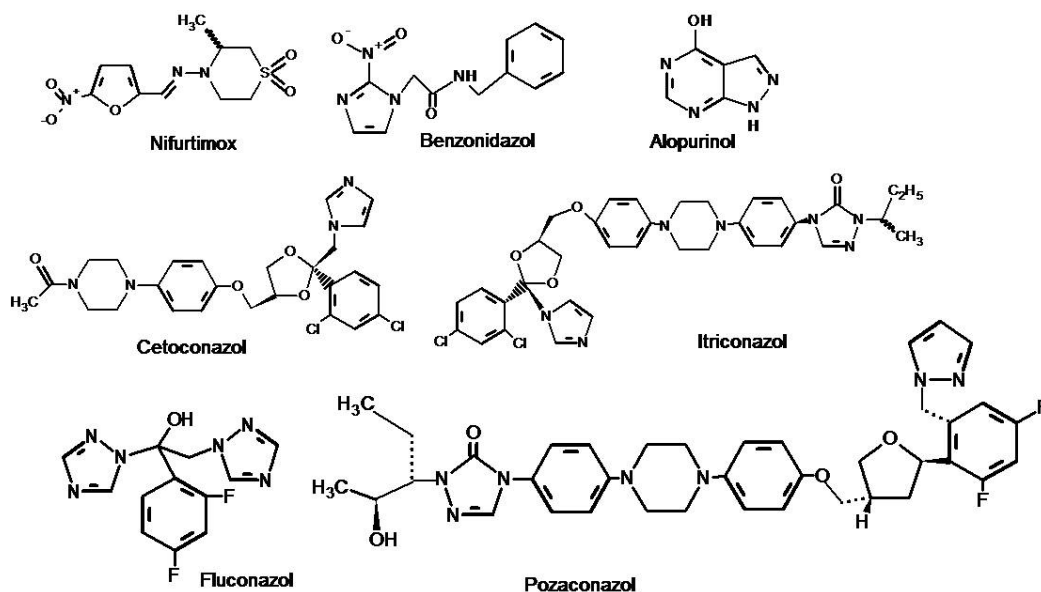


FIGURA 1.7 – Estruturas moleculares de alguns fármacos utilizados no tratamento da doença de Chagas.

Devido ao tratamento com estes medicamentos consistir em altas doses e longo tempo de uso, estes fármacos podem causar toxicidade sistêmica, com sérios efeitos colaterais, incluindo anorexia, perda de peso, vômito, náusea, dor de cabeça, entre outros, resultando em alguns casos, no abandono do tratamento por parte dos enfermos (MAYA *et al.*, 2007).

Apesar dos importantes avanços nas pesquisas e no controle das doenças tropicais, permitindo a queda na incidência de novas infecções, ainda continua o desafio destas doenças, pois o mais grave problema nos seus tratamentos é que os parasitas causadores da malária e doença de Chagas têm desenvolvido uma forte resistência aos fármacos utilizados, principalmente à cloroquina (CQ) e ao benzonidazol (RAJAPAKSE *et al.*, 2009). Portanto, os estudos visando o desenvolvimento e identificação de novos quimioterápicos específicos, seguros e eficazes são de grande importância.

### 1.1.2.1-Complexos Metálicos como Antimaláricos e Antichagásicos

#### 1.1.2.1.1- Antimaláricos

Tendo em vista os problemas de resistência aos fármacos existentes, pesquisadores têm procurado novas estratégias para o desenvolvimento de terapias alternativas contra as doenças tropicais. Deste modo o interesse de incorporar



metais de transição à estrutura de um fármaco, ou seja, a utilização de complexos de metais de transição, tem sido avaliada devido à possibilidade de aumentar a sua atividade biológica. Portanto, estes vem sendo testados como potenciais fármacos contra uma variedade de doenças, inclusive malária e doença de Chagas, entre outras.

Na literatura é visto que complexos de Mn(II), Co(II), Cu(II) e Pt(II) foram avaliados contra alguns organismos causadores de doenças tropicais como a malária e doença de Chagas. A triagem antiprotozoário dos complexos mostrou que a maioria destes têm reforçado suas atividades e geralmente são menos tóxicos do que a cloroquina ( $IC_{50} = 188,5 \mu\text{M}$ ), por exemplo. Alguns dos complexos se mostraram com boa atividade contra malária, *in vitro*, com valores entre 0,15 a 2,65  $\mu\text{M}$  (AJIBADE & KOLAWOLE, 2008).

Complexos onde os íons metálicos são Cu(II), Ni(II), Co(II), Fe(II) e Mn(II), coordenados à naftoquinonas, foram testados quanto às suas atividades *in vitro* contra cepas de malária, apresentando boas atividades. Desses complexos o mais ativo foi aquele com o íon cobre (contra cepas *P. falciparum* 3D7 foi igual a 0,0002  $\mu\text{g/mL}$  e contra cepa K1 foi igual a 0,01 $\mu\text{g/mL}$ ), o qual apresentou maior atividade inibitória *in vitro* e *in vivo* do que o ligante livre (contra cepas *P. falciparum* 3D7 foi igual a 0,18  $\mu\text{g/mL}$  e contra cepa K1 foi igual a 0,03  $\mu\text{g/mL}$ ), o qual já apresenta atividade. Tais resultados confirmam as vantagens da complexação de fármacos a centros metálicos, com o objetivo de aumentar suas atividades antimaláricas da molécula orgânica livre (GOKHALE *et al.*, 2003).

Complexos de ouro também vêm mostrando atividades promissoras na inibição de parasitos da malária. É relatado que a coordenação de CQ ao  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]^+$  produz um novo composto,  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{CQ})]\text{PF}_6$ , que é muito ativo contra culturas *in vitro*, de cepas resistentes de *P. falciparum* resistentes a cloroquina. Esse novo composto mostrou-se ser muito mais ativo do que a cloroquinadifosfato (CQDP), contra duas cepas resistentes à cloroquina de *Plasmodium falciparum*, *in vitro*, e também ativa contra *Plasmodium berghei in vitro* e *in vivo*. O valor de  $IC_{50}$  encontrado para os testes contra o *Plasmodium berghei in vitro* para o complexo  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{CQ})]\text{PF}_6$ , foi igual a  $3 \times 10^{-9} \text{ M}$ , que é 22 vezes menor que o da CQDP ( $6,7 \times 10^{-8} \text{ M}$ ), respectivamente (NAVARRO *et al.*, 1997).

O composto ferroquina é bastante interessante (Figura 1.8), pois foi rotulado como o fármaco antimalárico do futuro, pois apresenta atividade superior à

cloroquina, baixo custo e mostrou-se altamente ativo e seletivo contra as cepas de *P. falciparum*, resistente à CQDP. Este complexo está atualmente em fase de testes clínicos. O complexo de rutênio que é análogo ao da ferroquina, apresentou atividade biológica semelhante à este (MARTÍNEZ *et al.*, 2009). Vários outros compostos de ferro e rutênio contendo ferroquina têm sido relatados (BEAGLEY *et al.*, 2002; BLACKIE *et al.*, 2008).

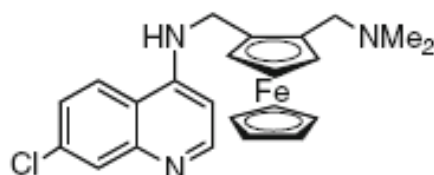


FIGURA 1.8 - Estrutura da ferroquina antimalárico derivado da cloroquina (MARTÍNEZ *et al.*, 2009).

Outros exemplos de potenciais fármacos antimaláricos são complexos de íons rutênio(III) e irídio(III), coordenados à cloroquina difosfato, os quais apresentaram-se mais ativos, *in vitro*, contra o *P. berghei*, do que a CQDP. O IC<sub>50</sub> para o complexo com o íon rutênio é igual a 18 nM; para o complexo com o íon irídio é igual a 59 nM, sendo que o IC<sub>50</sub> da CQDP é igual a 72 nM, mostrando a eficiência farmacológica da coordenação do íon metálico na atividade dos fármacos (SÁNCHEZ-DELGADO *et al.*, 1996; NAVARRO *et al.*, 2007). O complexo de rutênio coordenado à cloroquina, do tipo [RuCl<sub>2</sub>(CQ)]<sub>2</sub> (CQ=cloroquina), Figura 1.9, é eficiente contra o *Plasmodium falciparum*, exibindo um aumento na atividade deste fármaco *in vitro* contra cepas de CQ-resistentes FCB1 e FCB2, de *P. falciparum*, e *in vivo* contra o *P. berghei* (SÁNCHEZ-DELGADO *et al.*, 1996).

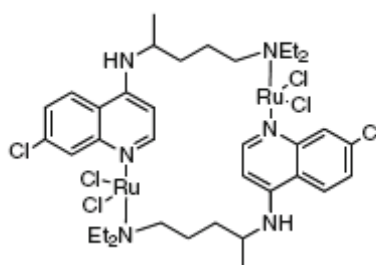


FIGURA 1.9 - Estrutura do complexo [RuCl<sub>2</sub>(CQ)]<sub>2</sub> (MARTÍNEZ *et al.*, 2009).

Outros tipos de complexos que vem sendo sintetizados são os do tipo Ru-CQ contendo areno (Figura 1.10), os quais apresentam atividade antimalárica

contra cepas de CQ-resistentes, de *P. falciparum*. Estes complexos também apresentam atividades antitumorais contra o câncer de cólon e linhagens de células do lipossarcoma (RAJAPAKSE *et al.*, 2009).

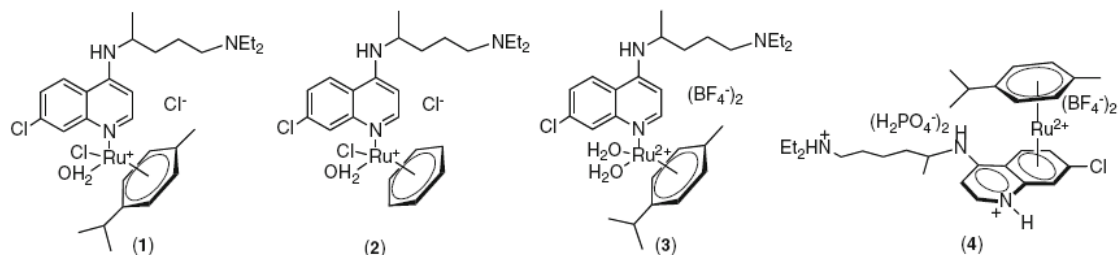


FIGURA 1.10 - Complexos de Ru-( $\eta^6$ -areno)CQ com atividade antimalárica (MARTÍNEZ *et al.*, 2009).

É relatado na literatura que vários íon metálicos (Ru, Rh, Au, Ir) (NAVARRO *et al.*, 1997; NAVARRO *et al.*, 2007; SÁNCHEZ-DELGADO *et al.*, 1996), quando coordenados à CQ levam ao aumento da atividade contra cepas resistentes à CQ de *P. falciparum* (MARTÍNEZ *et al.*, 2009; SÁNCHEZ-DELGADO *et al.*, 1996).

### 1.1.2.1.2- Antichagásicos

Os primeiros relatos de compostos metálicos com atividade tripanocida foram feitos quando Farrell e Williamson (FARRELL *et al.*, 1984) mostraram uma boa correlação entre as propriedades antitumorais e tripanostáticas de compostos de platina, tais como cisplatina e carboplatina. Grande destaque foi dado para complexos de platina(II), com derivados terpiridínicos e pentamidínicos os quais foram ativos nas formas amastigotas e tripomastigotas do *T. cruzi* (FARRELL *et al.*, 1984). As atividades tripanocidas de complexos de rutênio ( $[\text{Ru}(\text{DMSO})_4\text{Cl}_2]$ ,  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]\text{Cl}_2$  e  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$ ) também foram avaliadas. Embora menos tóxicos estes compostos mostraram-se menos ativos comparados aos complexos platínicos (FARRELL *et al.*, 1984; SANCHEZ-DELGADO & ANZELLOTTI, 2004). A partir daí diversos complexos de metais de transição foram relatados, como por exemplo, complexos de platina(II e IV), rutênio(II e III), ródio(I e II) e irídio(I e II) foram testados contra o *T. Cruzi* (CASRTILLA, 1996).

Complexos do tipo *trans*-[Ru(NO)(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(L)]X<sub>n</sub>, onde L = N-heterocíclicos, H<sub>2</sub>O, SO<sub>3</sub><sup>2-</sup> ou P(OEt)<sub>3</sub> e X = PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup> ou Cl<sup>-</sup>, apresentam excelente atividade anti-*T. cruzi* *in vitro* e *in vivo* (SILVA *et al.*, 2010). Dessa série o complexo mais promissor foi o *trans*-[Ru(NO)(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(imN)](BF<sub>4</sub>)<sub>3</sub>, o qual apresentou cerca de 10 vezes maior atividade tripanocida *in vivo* do que violeta genciana (GV) ou benzonidazol (Bz) (SILVA *et al.*, 2010).

Silva e colaboradores demonstraram que os complexos *cis*-[Ru(NO)(bipy)<sub>2</sub>(imN)](PF<sub>6</sub>)<sub>3</sub>, *cis*-[Ru(NO)(bipy)<sub>2</sub>(1-miN)](PF<sub>6</sub>)<sub>3</sub> e *cis*-[Ru(NO)(bipy)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>3</sub> exibiram promissores efeitos inibitórios contra *T. cruzi*, com valores de IC<sub>50</sub> de 89, 97 e 153,00 μM, respectivamente (SILVA *et al.*, 2010).

Os testes biológicos sobre o efeito da complexação do íon rutênio ao clotrimazol (CTZ) (Figura 1.11) na proliferação de formas epimastigotas de *T. cruzi* foram bastante satisfatórios. O composto causa uma inibição da proliferação (90%) em 1x10<sup>-5</sup> M, enquanto o CTZ livre tem apenas um efeito modesto sobre a taxa de crescimento do parasito na mesma concentração, ou seja, o complexo apresenta uma maior inibição na proliferação do parasito quando comparado com o CTZ livre. Os valores de IC<sub>50</sub> encontrados para os testes na forma epimastigotas foram de 3 x 10<sup>-7</sup> M para CTZ e de 10<sup>-7</sup> M para complexo [RuCl<sub>2</sub>(CTZ)<sub>2</sub>]; e os valores de IC<sub>50</sub> para a forma amastigota foram de 10<sup>-8</sup> M para o CTZ e 5 x 10<sup>-9</sup> M para o complexo (SÁNCHEZ-DELGADO *et al.*, 1993).

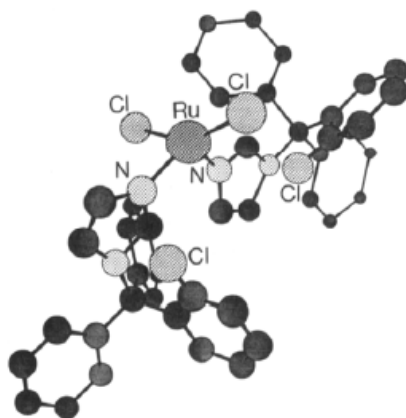


FIGURA 1.11 - Estrutura do complexo [RuCl<sub>2</sub>(CTZ)<sub>2</sub>] (SÁNCHEZ-DELGADO *et al.*, 1993).

Portanto, a alternativa de se usar complexos metálicos como agentes antiparasitários tem sido bastante animadora, pois os resultados com vários íons metálicos, como foi mencionado acima, têm se mostrado excelentes.

## 1.2- Câncer

O câncer, ou neoplasia, tem origem no desenvolvimento desgovernado de células malignas que invadem os tecidos e órgãos, podendo se espalhar para outros órgãos e tecidos do corpo (metástase).

As neoplasias malignas são a segunda causa de morte na população brasileira. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), estimam-se em torno de 489.270 novos casos no país, sendo 236.240 homens e 253.030 mulheres (INCA, 2010).

O câncer de mama é o mais incidente em mulheres. Para os homens o câncer de próstata é o segundo mais incidente, ficando atrás somente do câncer de pele (INCA, 2010).

A história dos agentes metálicos anticancerígenos inicia-se em 1965, com a descoberta das propriedades antitumorais do composto inorgânico *cis*-diamindicloroplatina(II), *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], o cisplatina, representado na Figura 1.12 (ROSENBERG *et al.*, 1969). Em seguida uma série de compostos de platina foram sintetizados e testados na linhagem tumoral Sarcoma-180 de camundongos.

O cisplatina, devido à sua eficiência, foi introduzido em testes clínicos no início da década de 1970, e lançado no mercado em 1979. Este foi o primeiro medicamento com metal utilizado para tratamento do câncer, aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*), nos Estados Unidos (SYKES, 1988)

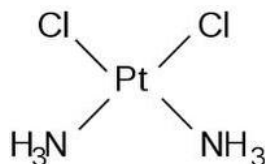


FIGURA 1.12 - Estrutura molecular do cisplatina.

O cisplatina é um fármaco inorgânico de maior destaque, comumente empregado em combinação com outros quimioterápicos no tratamento de vários tipos de tumores urogenitais e em carcinomas de pescoço e cabeça (KOEPPF-MAIER

& KOEPF, 1987). Um dos tratamentos mais extraordinário usando o cisplatina é no carcinoma testicular, que antes do cisplatina era quase sempre letal, porém tornou-se curável em torno de 85% dos casos (BERNERS-PRICE & SADLER, 1996). Entretanto, o cisplatina não é eficiente para todos os tipos de câncer e apresenta um grau de toxicidade bastante elevado. Por isto a busca de novos complexos anticancerígenos é de grande valia (OTT & GUST, 2007).

Numerosos complexos de platina já foram sintetizados e submetidos a ensaios de atividades antitumorais, mas somente alguns mostraram atividades comparáveis ao do cisplatina e poucos análogos têm avançado até os testes clínicos. Dentre estes se destacam o carboplatina e o oxaliplatina que são comercializados no mercado mundial, o heptaplatina comercializado na Coréia, o loboplatina que foi aprovado em testes clínicos de fase II na China e o nedaplatina que recebeu aprovação para uso clínico no Japão (Figura 1.13), os quais apresentam efeitos colaterais reduzidos, ou seja, são menos tóxicos que o cisplatina (WHEATE *et al.*, 2010).

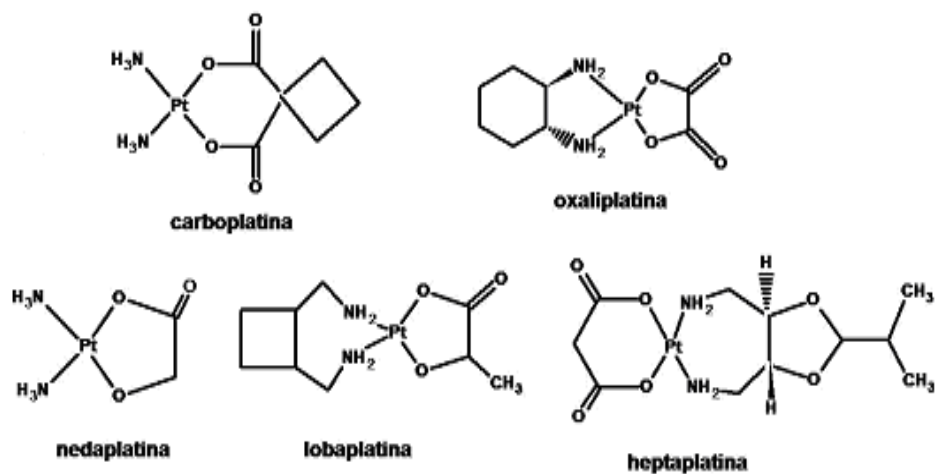


FIGURA 1.13 - Estruturas dos fármacos a base de platina comercializados no mundo.

O cisplatina exibe, como a maioria dos quimioterápicos, efeitos colaterais severos, dentre eles a toxicidade renal, que foi considerada dose limitante; a toxicidade gastrointestinal; alopecia; mielossupressão; neurotoxicidade e problemas no fígado, que se manifestam através de náuseas severas e vômitos intensos (WHEATE *et al.*, 2010). Além disso seu uso pode resultar em resistência

adquirida durante os ciclos de terapia, ou mesmo haver resistência intrínseca (OTT & GUST, 2007). Por isso, e considerando a variedade dos tipos de neoplasias existentes, expandiram-se as pesquisas por novos agentes antitumorais baseando-se em vários compostos de metais de transição como, por exemplo: paládio (GAROUFIS *et al.*, 2009), ouro (GANDIN *et al.*, 2010), ródio (SAVA *et al.*, 1978), e rutênio, buscando uma menor toxicidade e mais eficiência. Nesse trabalho destacaremos em especial o rutênio.

### 1.3- Complexos de Rutênio

Dentre os diversos tipos de compostos de coordenação alternativos à platina, aqueles contendo rutênio são reconhecidos como pró-fármacos anticâncer muito promissores. Estes têm recebido considerável destaque na literatura em função de uma série de efeitos, devido à facilidade de síntese e versatilidade nas suas características biológicas. Por isso, o rutênio torna-se atrativo para muitas aplicações, como na farmacologia, bioinorgânica e catálise, entre outras (BEIRITH *et al.*, 1999; ROTZINGER *et al.*, 1987).

A química sintética de complexos de rutênio está bem desenvolvida, particularmente com ligantes piridínicos. Além de formar compostos com os mais variados ligantes e apresentar uma química bem “comportada”, o rutênio apresenta citotoxicidade relativamente baixa e acumula-se nas células cancerosas, ou seja, apresenta seletividade, o que indica a aproximação de inovadores metalofármacos com este metal (CLARKE, 2003; VOCK *et al.*, 2006).

A atividade biológica vem sendo verificada em diversos complexos de rutênio, pois estes se destacam pela sua capacidade de ter múltiplas ações *in vivo* e *in vitro* (citotoxicidade melhor tolerada), contra diversas linhagens de células tumorais, que podem ser modificadas e/ou moduladas através da troca do ligante. Dentre estas várias atividades pode-se citar o efeito anticancerígeno, efeito antioxidante e o efeito antimicobacteriano (CLARKE, 2003; NASCIMENTO *et al.*, 2008; PAVAN *et al.*, 2010). São atribuídas a alguns complexos de rutênio importantes atividades anticancerígenas associadas a uma alta seletividade pelas células cancerosas, a inibição da proliferação de linhagem de células no câncer de colo retal (GALEANO *et al.*, 1992), a ligação covalente entre moléculas, tais como a histidina ou o DNA (HEIJDEN *et al.*, 1993; ZHAO & CLARKE, 1999) e a habilidade

para interagir com proteínas como albumina (GONZÁLEZ-VÍLCHEZ *et al.*, 1998) e apotransferrina (GONZÁLEZ-VÍLCHEZ *et al.*, 1998). Além de se mostrarem eficazes na redução de metástases de tumores pulmonares (SAVA *et al.*, 1999), e a atividade antitumoral (ALESSIO *et al.*, 1989).

Os estudos envolvendo complexos de rutênio como agentes antitumorais iniciaram-se no início dos anos 80, por Clarke, o qual relatou que os complexos de Ru(III) contendo aminas, apresentavam atividades antitumorais (CLARKE, 1980) (Figura 1.14). No entanto os compostos estudados foram inviáveis para uso clínico, devido serem insolúveis em água. Mas a insolubilidade talvez não tenha um papel decisivo, pois entre os derivados cloroaminados de rutênio, a espécie neutra *fac*-[RuCl<sub>3</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] apresenta atividade tão boa quanto a cisplatina contra o tumor modelo leucemia P388, a despeito de sua insolubilidade em água (MESTRONI *et al.*, 1987).

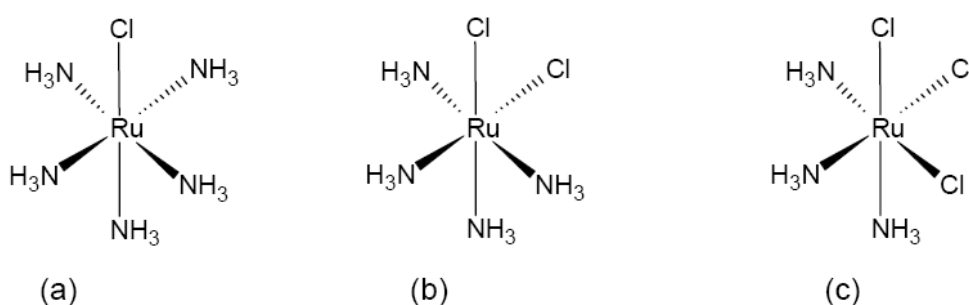


FIGURA 1.14 - Estruturas dos compostos (a) [RuCl(NH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>]Cl<sub>2</sub>; (b) *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]Cl e (c) *fac*-[RuCl<sub>3</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>].

Os complexos de Ru(II) e Ru(III) não apresentam atividades contra câncer primário, porém possuem atividade antitumoral, notadamente contra câncer metastático (VACCA *et al.*, 2002). Os compostos de rutênio em seu estado de oxidação (III) têm sido extensivamente avaliados como potenciais agentes antitumorais (ALESSIO *et al.*, 1989; CLARKE *et al.*, 2003).

Grande destaque se dá aos complexos [ImH][*trans*-[RuCl<sub>4</sub>(Im)<sub>2</sub>] (ICR), onde Im = imidazol; o [IndH][*trans*-[RuCl<sub>4</sub>(Ind)<sub>2</sub>] (KP1019), Ind = indazol; Na{*trans*-[RuCl<sub>4</sub>(Im)(DMSO)]} (NAMI) e o [ImH]{*trans*-[RuCl<sub>4</sub>(Im)(DMSO)]} (NAMI-A) (Figura 1.15). O ICR foi relatado em 1987 por Keppler e colaboradores em Viena, o qual apresenta interessantes propriedades antitumorais em modelos animais e inspirou a síntese de compostos relacionados, como o KP1019 (finalizou a fase I dos ensaios clínicos) que se mostrou eficaz *in vitro*, e demonstrou bons resultados na primeira



fase dos testes clínicos (BERGAMO *et al.*, 2010; KEPPLER, 1993). O composto conhecido por NAMI (acrônimo para *New Antitumor Metastasis Inhibitor*) foi desenvolvido em Trieste, por Alessio e colaboradores. Este composto pode ser administrado oralmente e é ativo contra vários tipos de tumores como carcinoma de Lewis, de pulmão, melanoma (B16) e carcinoma mamário (Mca). Possui um efeito antimetastático, e devido à sua alta citotoxicidade entrou em testes clínicos (BERGAMO *et al.*, 2002; SAVA *et al.*, 1999; SAVA & BERGAMO, 2000). O NAMI-A (entrou na fase II de testes clínicos em 2008), é derivado do NAMI pela substituição do contra íon  $\text{Na}^+$  por  $\text{ImH}^+$ . É um composto que apresenta efeitos pró-adesivos *in vitro*, sendo o primeiro complexo de rutênio a entrar em fase de testes clínicos (BERGAMO *et al.*, 2002; 2010; RADEMAKER-LAKHAI *et al.*, 2004). O NAMI-A é termodinamicamente mais estável que o NAMI, ambos exibem propriedades farmacológicas similares. O NAMI-A e o KP1019 apresentam baixos níveis de efeitos colaterais e atividade contra células cancerosas resistentes aos fármacos com platina (ALESSIO *et al.*, 2004; RADEMAKER-LAKHAI *et al.*, 2004).

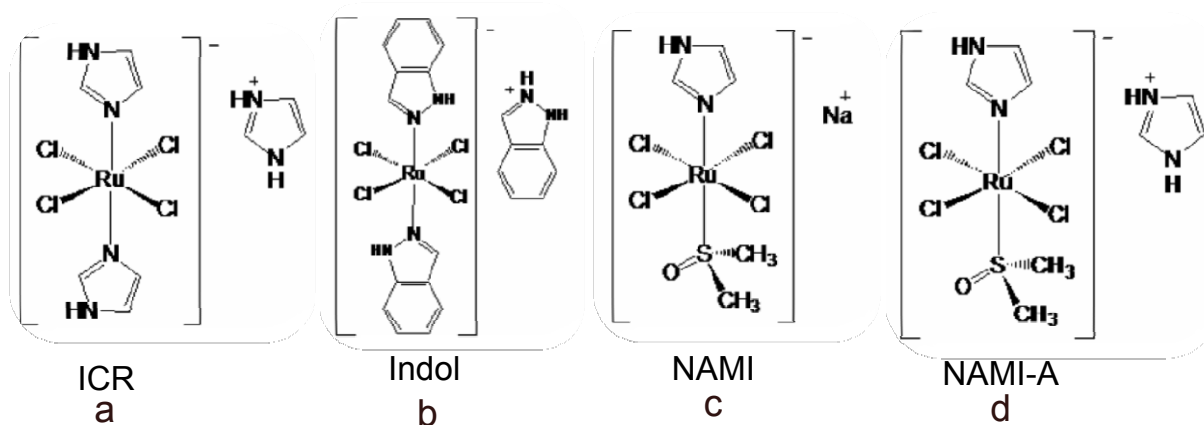


FIGURA 1.15 - Estruturas dos compostos a:  $[\text{ImH}]\{\text{trans-}[\text{RuCl}_4(\text{Im})_2]\}$  (ICR); b:  $[\text{IndH}]\{\text{trans-}[\text{RuCl}_4(\text{Ind})_2]\}$  (KP1019); c:  $\text{Na}\{\text{trans-}[\text{RuCl}_4(\text{Im})(\text{DMSO})]\}$  (NAMI) e d:  $[\text{ImH}]\{\text{trans-}[\text{RuCl}_4(\text{Im})(\text{DMSO})]\}$  (NAMI-A).

É interessante ressaltar que o NAMI-A não exibe elevada citotoxicidade contra células tumorais *in vitro*, mas sim *in vivo*, apresentando alta atividade contra metástase (BERGAMO & SAVA, 2007). O efeito antimetastático parece ser atribuído aos efeitos combinatórios das suas propriedades como

inibidores de angiogênese e metaloproteinase de matriz, ou seja, metástases *in vivo* (ALAMA & TASSO, 2009).

Pouco se conhece sobre o mecanismo de ação e o alvo biológico destes metalofármacos (KP1019, ICR e NAMI-A), pois ainda não foi completamente elucidado. Provavelmente suas atividades biológicas estão relacionadas primeiramente pela dissociação do cloreto, por uma redução para o rutênio(II) (BRINDELL *et al.*, 2007); sendo reduzidos *in vivo* para se coordenarem mais rapidamente a biomoléculas, como proteínas do soro, tais como albumina e transferrina, apesar de ainda não está elucidado o modo como essas ligações influenciam no mecanismo de ação desses metalofármacos (JAKUPEC *et al.*, 2008). Sugere-se que os complexos de Ru(III) mantêm o seu estado de oxidação até atingirem o tumor, onde o baixo nível de oxigênio, permite a ativação por redução a Ru(II), que podem provocar a quebra das fitas de DNA (CLARKE, 2003). Primeiramente, o composto é transportado para dentro da célula através da transferrina (Figura 1.16) e ao chegar à célula, este é reduzido a rutênio(II) por moléculas redutoras, como glutatona ou ascorbato, que estão em maior concentração, para só então ocorrer a dissociação do cloreto e interagir com o DNA ou alguma outra biomolécula induzindo à morte celular (JAKUPEC *et al.*, 2008). O que favorece a redução do Ru(III) a Ru(II) nos tumores em comparação a tecidos normais são as diferenças no metabolismo de células normais e tumorais (CLARKE, 2003). A glutatona e várias proteínas são capazes de reduzir complexos de Ru(III) *in vivo* (CLARKE *et al.*, 1980). Keppler sugeriu que o KP1019 e ICR induzem à apoptose por um caminho mitocondrial (JAKUPEC *et al.*, 2008).

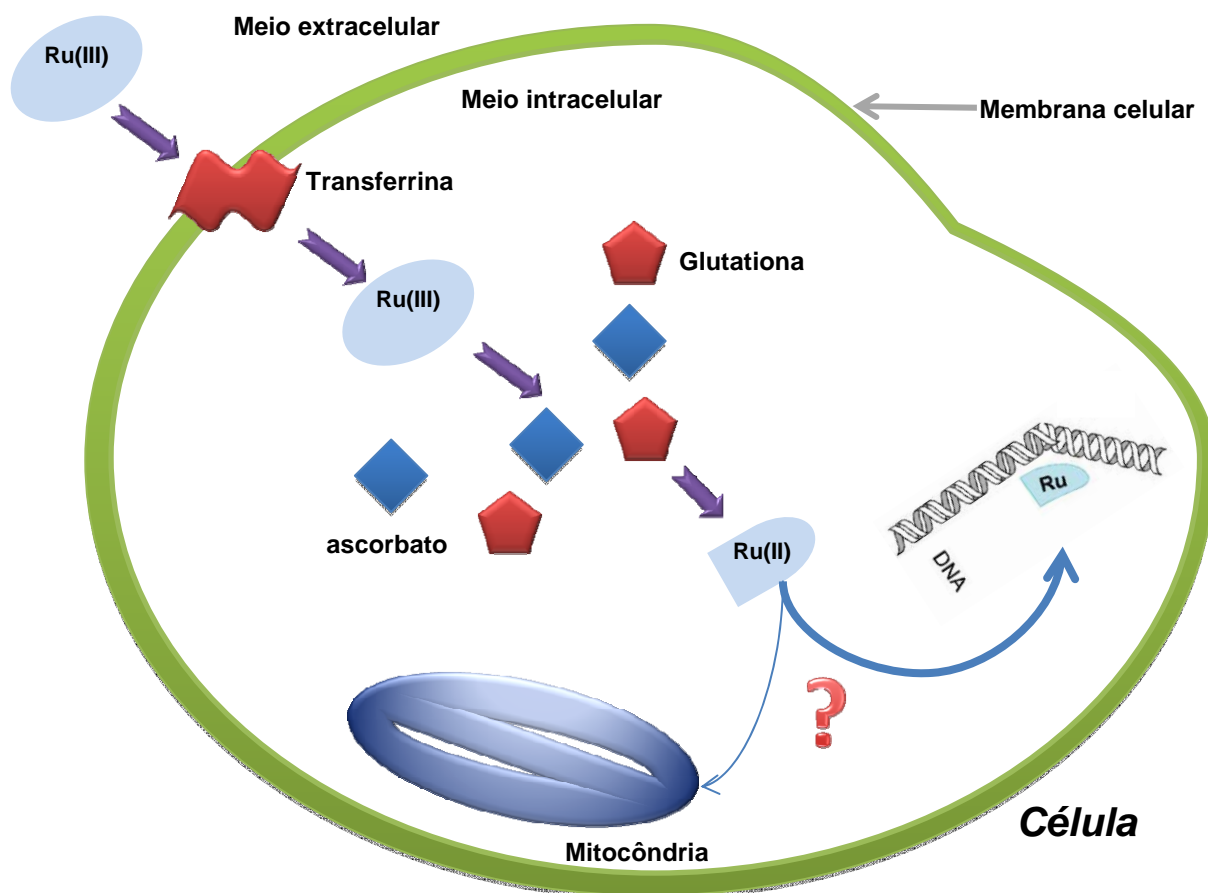


FIGURA 1.16 - Possível mecanismo de ação do KP1019 (JAKUPEC *et al.*, 2008).

Acredita-se que para os complexos *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>], [Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>(Asc)](CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>), (Asc = ascorbato); e *fac*-[RuCl<sub>3</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] também ocorrem ligações com o DNA, como acontece com o mecanismo de ação do cisplatina, no qual há reação dos aquacomplexos formados no meio com o DNA (BERTINI *et al.*, 1994). Logo é visto na literatura que compostos de rutênio podem interagir fracamente com o DNA se ligando ao fosfato via interações eletrostáticas ou via interações por intercalação, além de poderem atingir outros alvos, tais como proteínas (CHITAPRIYA *et al.*, 2010; GRAS *et al.*, 2010; SATHYARAJ *et al.*, 2010).

Além dos complexos de rutênio(III) vêm sendo estudados complexos de rutênio(II), como é o caso dos complexos de Ru<sup>II</sup>-areno, especialmente compostos do tipo RAPTA ([RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-areno)L] (Figura 1.16) que resultam da coordenação do ligante pta (1,3,5-triaza-7-fosfoadamanteno), sendo que um dos casos mais bem sucedidos nesta família é o RAPTA-C. O RAPTA-C ([RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-p-cimeno)(pta)], onde pta = 1,3,5-triaza-7-fosfoadamantano) que se apresenta como agente anticâncer e tem atividade contra várias linhagens de células tais como,

células adenocarcinoma TS/A, células mamária HBL-100, HeLa (colon do útero), Hep-2 (orofaringe) e C6 (glioma cerebral) (SCOLARO *et al.*, 2005). Estes compostos, apesar de serem apenas moderadamente citotóxicos *in vitro*, apresentam alta seletividade. Os compostos RAPTA-C e RAPTA-T ( $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-toluene})(\text{pta})]$ ) (Figura 1.17) apresentam significativo efeito sobre o crescimento de metástase no pulmão (BERGAMO *et al.*, 2008; SCOLARO *et al.*, 2005). Vários compostos desta família foram sintetizados, como possíveis fármacos antitumorais, com o objetivo de aumentar a seletividade para com as células tumorais, baixando assim a sua toxicidade e explorando novos alvos; diferentes do DNA.

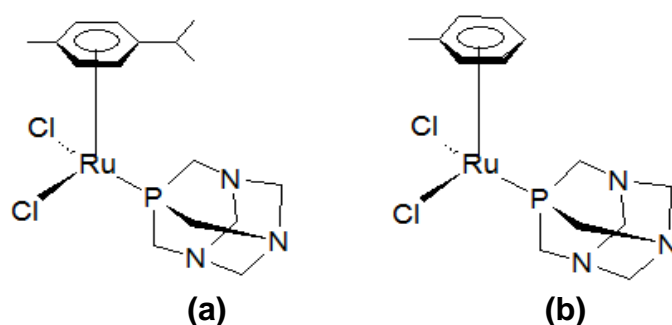


FIGURA 1.17 - Estruturas dos compostos a:  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{pta})]$ , onde pta = 1,3,5-triaza-7-fosfoadamantano (RAPTA-C) e b:  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-toluene})(\text{pta})]$  (RAPTA-T).

Outro exemplo de complexos de rutênio(II) promissores como agentes anticâncer, e que são bastante estudados são os *cis* e *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  (o DMSO ligado por duas maneiras diferentes, três ligados via enxofre e um via oxigênio). Estes compostos têm atividade terapêutica antineoplásica, testada em diferentes linhas celulares, tais como; leucemia P388, carcinoma de Lewis de pulmão, melanoma (B16) e carcinoma mamário (Mca) (BRINDELL *et al.*, 2004). O complexo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ , mostrou-se com a mesma atividade que o cisplatina em animais portadores de carcinoma pulmonar, além de uma menor toxicidade. Este complexo apresentou atividade maior do que o cisplatina, quando administrado em animais portadores de melanoma B16 e de tumor mamário.

Também os complexos organometálicos do tipo  $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-areno})(\text{en})]\text{PF}_6$  (en = etilenodiamina) e do tipo  $[\text{Ru}(\text{II})\text{X}(\eta^6\text{-areno})(\text{en})]^+$ , onde areno = *p*-cimeno, benzeno, bifenil, en = etilenodiamina ou N-etiletlenodiamina e X = Cl ou I, tem se mostrado promissores agentes antitumorais, apresentando atividade contra a

linhagem de células A2780 de câncer ovariano humano (MORRIS *et al.*, 2001). Alguns complexos organometálicos do tipo  $[\text{Ru}(\text{II})\text{X}(\eta^6\text{-areno})(\text{YZ})]$ , onde X = haletos e YZ = ligante diamínico, exibem atividade anticâncer *in vitro* e *in vivo* (AIRD *et al.*, 2002; MORRIS *et al.*, 2001). A sugestão possível para a atividade destes é a ocorrência da hidrólise dos haletos, favorecida pelas condições impostas pelo meio biológico e interação do aquacomplexo formado com o DNA (HAYWARD *et al.*, 2005).

Complexos com ligantes N-heterocíclicos do tipo  $[\text{Ru}(\text{bipy})_2\text{L}]^+$  (L= antimitóticos colchicina ou ácido trimetilcolchicínico), apresentaram atividade contra leucemia mielogenosa crônica humana (K562) e adenocarcinoma de cólon humano (COLO 205) (HELMS *et al.*, 1995). Devido às suas intensas bandas MLCT e aos estados excitados de longa-vida, complexos de rutênio(II) com ligantes N-heterocíclicos são atrativos como potenciais agentes fotodinâmicos (TFOUNI *et al.*, 2000), ligando-se não somente ao DNA, mas também à subestruturas específicas do DNA ou RNA (ERKKILA *et al.*, 1999).

Compostos com rutênio vêm sendo sintetizados e estudados em nosso laboratório LERCI (Laboratório de Estrutura e Reatividade de Compostos Inorgânicos), apresentando atividades citotóxicas significativas para diversas linhagens de células tumorais. Os complexos  $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{PPh}_3)]$ , *mer*- $[\text{RuCl}_3(\text{dppb})(\text{H}_2\text{O})]$  e *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$  apresentaram atividade contra a proliferação das linhagens de células tumorais humanas UACC-62 (melanona), TK-10 (carcinoma renal) e MCF-7 (câncer de mama). Em ensaios iniciais, os complexos *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$  e *mer*- $[\text{RuCl}_3(\text{dppb})(\text{H}_2\text{O})]$  apresentaram atividade citotóxica 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.

Os exemplos acima mostram o potencial terapêutico de potenciais metalofármacos à base de rutênio, pois apresentam menor toxicidade quando comparados aos complexos de platina. Essa baixa toxicidade pode ser explicada pela capacidade do rutênio imitar o ferro na sua ligação a biomoléculas como a albumina e a transferrina, as quais mediam a sua entrada na célula, via receptor de transferrina. Além dos aspectos químicos, os resultados de testes realizados com vários compostos, revelaram a promissora atividade biológica destes. Certamente novos compostos, que poderão vir a substituir o cisplatina, além do NAMI-A e

KP1019 serão desenvolvidos, pois estes, apesar de bons, os resultados ainda não são plenamente satisfatórios.

Além desses complexos de rutênio vem sendo estudados vários outros tipos que são relatados na literatura; dentre eles encontram-se complexos de rutênio contendo aminoácidos em suas estruturas.

A síntese de diferentes tipos de complexos com vários aminoácidos tem aumentado ultimamente devido à sua importante aplicação como mimetizadores de sistemas biológicos ou como quimioterápicos. Entre os vários metais de transição utilizados nas sínteses com aminoácidos, o rutênio tem sido destacado devido à sua eficiência perante reações de transferência de elétrons e, particularmente, ocorre com alguns de seus compostos notável função em reações de interação com o DNA (MAJUMDER & BHATTACHARYA, 1999). O emprego desses tipos de complexos, com aminoácidos na quimioterapia do câncer tem conduzido a resultados promissores, pois é visto na literatura que compostos contendo N, S e O como átomos doadores de elétrons têm um importante papel na atividade biológica como anticâncer e antiviral (MAMDOUH *et al.*, 2008). Os aminoácidos parecem atuar principalmente como transportadores de íons metálicos, pois são capazes de penetrar nas membranas celulares por meio de transporte ativo. Por outro lado sabe-se que as células saudáveis não apenas suportam quantidades apreciáveis de aminoácidos, como ainda são capazes de utilizá-los ou eliminá-los, evitando-se, portanto, a introdução de ligantes estranhos ao sistema biológico (LAU & SARKAR, 1971).

É visto na literatura que compostos do tipo  $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2(\text{AA})_2]$ , no qual  $\text{PPh}_3$ =trifenilfosfina, podem ter aplicações tanto como fármacos, quanto como catalisadores (MAJUMDER & BHATTACHARYA, 1999; SHINODA *et al.*, 1982). Complexos contendo aminoácidos têm sido relatados por diversos autores utilizando diversos parâmetros de síntese e vários co-ligantes, dentre eles as fosfinas (SHELDRIK & EXNER, 1990). Os compostos com aminoácidos podem interagir com o DNA e quando à presença de um ligante aromático planar, como por exemplo,  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{phen})_2]^{n+}$ , podem atuar em reações de intercalação com o DNA sendo potenciais agentes anticancerígenos (NAKABAYASHI *et al.*, 2004).

Também são relatados na literatura ensaios biológicos envolvendo complexos catiônicos fosfínicos de rutênio com formulação geral:  $[\text{Ru}(\text{k}^3\text{-L})(\text{k}^2\text{-L}')(\text{PPh}_3)]^+$  (L = tptz = 2,4,6-tris(2-piridil)-1,3,5-triazina ou tpy= 2,2': 6', 2"-terpiridina;

L” = gly, leu, isoleu, val, tyr, pro, e phe] que foram isolados como sais de tetrafluoroborato. Estes foram caracterizados através de estudos analíticos, espectrais, eletroquímicos e raios X. Foram determinadas por cristalografia de raios X as estruturas moleculares dos complexos  $[\text{Ru}(\text{k}^3\text{-tptz})(\text{val})(\text{PPh}_3)]\text{BF}_4$ ,  $[\text{Ru}(\text{k}^3\text{-tpy})(\text{leu})(\text{PPh}_3)]\text{BF}_4$  e  $[\text{Ru}(\text{k}^3\text{-tpy})(\text{tyr})(\text{PPh}_3)]\text{BF}_4$ . Estudou-se também a atividade biológica dos complexos  $[\text{Ru}(\text{k}^3\text{-tptz})(\text{leu})(\text{PPh}_3)]\text{BF}_4$ ,  $[\text{Ru}(\text{k}^3\text{-tptz})(\text{val})(\text{PPh}_3)]\text{BF}_4$ ,  $[\text{Ru}(\text{k}^3\text{-tpy})(\text{leu})(\text{PPh}_3)]\text{BF}_4$   $[\text{Ru}(\text{k}^3\text{-tpy})(\text{tyr})(\text{PPh}_3)]\text{BF}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  os quais inibiram atividade do parasita da malária *Plasmodium yoelii*. Estes complexos mostraram-se ligar ao DNA e atuarem em condições suaves como inibidores da topoisomerase II (Topo II) (10–40%) (KUMAR *et al.*, 2009).

As propriedades fotofísicas e fotoquímicas de complexos de rutênio(II) com aminoácidos também são alvos de estudos. Rajkumar e colaboradores investigaram a funcionalidade da introdução de aminoácidos nas propriedades fotofísicas e fotoredox dos complexos de Ru(II), para desenvolvê-los na construção de dispositivos biomiméticos e projetar uma estratégia para sintonizar as propriedades com respeito aos processos fundamentais, tais como transferência elétron/energia (RAJKUMAR *et al.*, 2009).

Vagg, Williams e colaboradores publicaram a síntese e resolução de complexos de rutênio(II) baseados em ligante  $\text{N}_4$ -tetradentado, para reconhecimento molecular de aminoácidos e ácidos nucleicos, como o complexo  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{diimina})_2]^{\text{n}+}$  ilustrado na Figura 1.18 (ALDRICH-WRIGHT *et al.*, 1997).

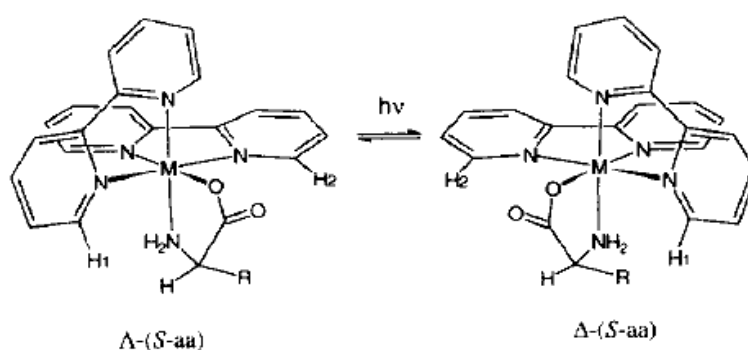


FIGURA 1.18 - Discriminação quiral no complexo  $[\text{Ru}(\text{diimina})_2(\text{R}^*\text{-AA})]^+$  (ALDRICH-WRIGHT *et al.*, 1997).

Os complexos octaédricos contendo aminoácidos possuem tendência de formar diastereoisômeros (SHELDRIK & EXNER, 1991), devido ao seu carbono

quiral ( $C_2$ ), com exceção dos complexos de glicina que não possuem quiralidade. Robert e colaboradores (ROBERT & PETER, 1981; 1983) relatam em seus trabalhos compostos do tipo  $[Ru(bipy)_2(\text{aminoácido})]ClO_4$ , onde a presença de diastereoisômeros pode ser justificada pela quiralidade do carbono alfa (TERENCE & PETER, 1982).

Desta forma observa-se que já existem na literatura inúmeras informações sobre a coordenação de aminoácidos a um íon metálico, seja Ru(II) ou Ru(III), Cu(II), Zn(II), Pt(II), Ni(II) entre outros (CHANDRASEKHARAN *et al.*, 1972; CORBI *et al.*, 2000; 2007; CORBI & MASSABNI, 2006; EMSEIS *et al.*, 2004; FACCHIN *et al.*, 2003; FILHO *et al.*, 2006; GALE & WINKLER, 1976; MAMDOUH *et al.*, 2008; MELNIKOV *et al.*, 2000; SHINDO & BROWN, 1965; VARGOVÁ *et al.*, 2009).

É importante ressaltar que em nosso grupo de pesquisa já se vêm pesquisando sobre complexos de Ru(II) com aminoácidos (ALMEIDA, 2009; ZAMPIERI, 2002) como possíveis metalofármacos. Estudos sobre a atividade citotóxicas dos novos complexos de rutênio(II) com aminoácidos (ALMEIDA, 2009) em células MDA-MB231 têm dado bons resultados em relação ao quimioterápico referência (cisplatina).

Diante dos resultados promissores obtidos em nosso laboratório e aqueles relatados na literatura, resolveu-se sintetizar, caracterizar e investigar a ação de diferentes compostos de rutênio contendo aminoácidos em suas estruturas, em cultura de células tumorais, em processos de adesão celular a componentes da matriz extracelular (ECM), o colágeno tipo I, e testes de atividade frente às doenças tropicais, tais como tuberculose, malária e doença de Chagas, visando o desenvolvimento de fármacos aplicados em terapias anticâncer e antibacterianas.

## **1.4- Ligantes**

### **1.4.1- Aminoácidos**

Os aminoácidos são moléculas orgânicas que sempre contém átomos de carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio em sua composição, podendo também possuir átomos de enxofre na sua estrutura, como é o caso da cisteína e da metionina. Com exceção da prolina, os aminoácidos têm em comum um átomo de



carbono central ( $C_{\alpha}$ ) e ligados a ele, grupamentos carboxila ( $\text{COOH}$ ), amino ( $\text{NH}_2$ ) e um átomo de hidrogênio, como ilustra a Figura 1.19. O que difere um do outro é a estrutura de suas cadeias laterais distintas, denominadas grupamentos R como, ilustrado na Figura 1.20 (LEHNINGER, 1978).

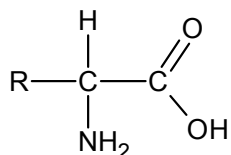


FIGURA 1.19 - Fórmula estrutural geral de aminoácidos.

O grupo R representa um grupo orgânico, portanto, aminoácidos são ácidos orgânicos que encerram em sua molécula um ou mais grupamento amina. Existem vários tipos de aminoácidos, sendo os mais importantes os alfa-aminoácidos (CHAMPELO & HARVERY, 2006).

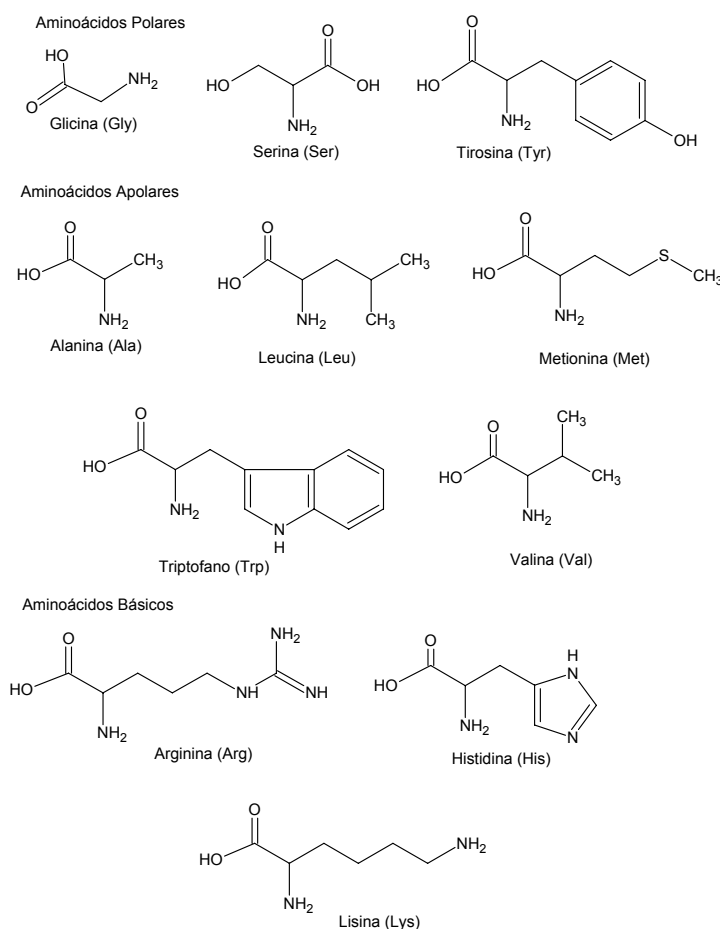


FIGURA 1.20 - Estruturas dos aminoácidos utilizados.

Em meio neutro os aminoácidos são predominantemente íons dipolares em vez de moléculas não ionizadas. Na forma dipolar a carboxila se encontra desprotonada ( $\text{-COO}^-$ ) e o grupamento amino encontra-se protonado ( $\text{-NH}_3^+$ ). A característica anfótera dos aminoácidos é devido à presença destes dois grupos iônicos, ou seja, em solução podem funcionar como ácidos ou bases (LEHNINGER, 1978). Assim, dependendo do meio, os aminoácidos podem atuar como ácidos (protonado, podendo doar prótons), neutros (a forma protonada e a forma receptora de prótons em equilíbrio) e base (base conjugada do ácido correspondente, ou seja, perdeu prótons, e agora é receptora deles) (HOLME, 1998). A Figura 1.21 ilustra as etapas de ionização de um aminoácido em função do pH.

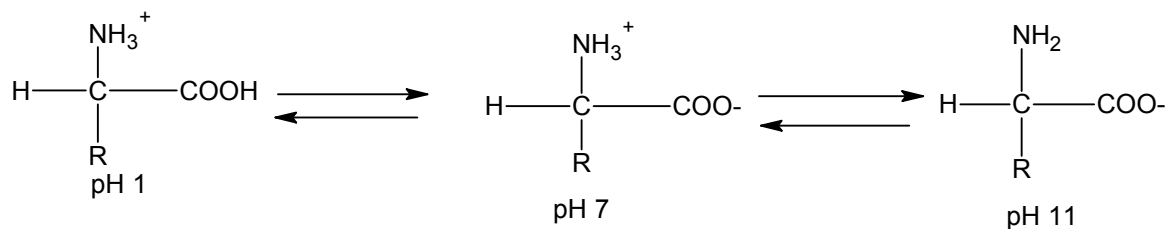


FIGURA 1.21 - Etapas de ionização de um aminoácido em função do pH.

Os aminoácidos são classificados de acordo com a polaridade de seus grupamentos R laterais (LEHNINGER, 1978). Existem quatro classes principais de aminoácidos: aqueles com grupos R carregados negativamente; com grupos R carregados positivamente; com grupos R polares (sem carga) e com grupos R não-polares ou hidrofóbicos, em pH 6 a 7. São exemplos destes aminoácidos a histidina, que contém a função imidazólica fracamente básica; a arginina, que possui o grupo guanidínico carregado positivamente e a lisina, que apresenta um grupo amino carregado positivamente na posição  $\epsilon$  de sua cadeia alifática. A Figura 1.22 ilustra as cadeias laterais destes aminoácidos.

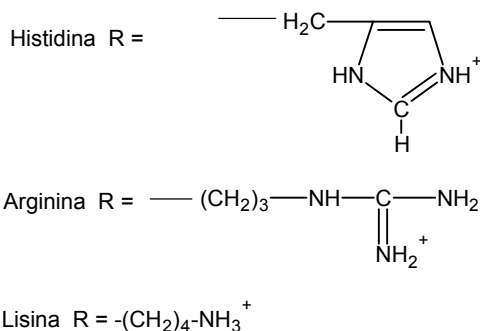


FIGURA 1.22 - Cadeias laterais dos aminoácidos com grupos “R” carregados positivamente.

A arginina possui um grupo R fortemente básico. Considerando que somente sob meio alcalino ( $\text{pH} \geq 12,5$ ) é que ocorre desprotonação – em  $\text{pH} 7$  – este aminoácido estará carregado positivamente (Tabela 1.1) (LEHNINGER, 1978).

Em  $\text{pH} 6$ , cerca de 50% das moléculas de histidina possuem um grupo R protonado e carregado positivamente, porém, em  $\text{pH} 7$ , menos de 10% das moléculas apresentam carga positiva. Desta forma trata-se do único aminoácido cujo grupo R apresenta um valor de  $\text{pK}_a$  próximo de 7 (Tabela 1.1), mesmo com a ocorrência das duas espécies em concentrações significativas (LEHNINGER, 1978).

TABELA 1.1 - Valores de  $\text{pK}_a$  para os grupos ionizáveis dos aminoácidos à  $25^\circ\text{C}$ , e Solubilidade em água (LEHNINGER, 1978).

Aminoácidos	3 letras	pKa		Solubilidade em $\text{H}_2\text{O}$ (g/100mL)	
		$\alpha$ - COOH	$\alpha$ - $\text{NH}_3^+$	Grupo R	( $25^\circ\text{C}$ )
Alanina	Ala	2,35	9,87		16,60
Arginina	Arg	1,82	8,99	12,5	15,0( $21^\circ\text{C}$ )
Glicina	Gly	2,35	9,78		25,0
Histidina	His	1,80	9,33	6,04	4,20
Leucina	Leu	2,33	9,74		2,40
Lisina	Lys	2,16	9,06	10,54	Solúvel
Metionina	Met	2,13	9,28		Solúvel
Tirosina	Tyr	2,20	9,21	10,46	0,045
Triptofano	Trp	2,46	9,41		1,14
Serina	Ser	2,19	9,21		25,0( $20^\circ\text{C}$ )
Valina	Val	2,29	9,74		8,80

As cadeias laterais dos aminoácidos com grupos “R” polares hidrofílicos, como a glicina, serina e tirosina estão ilustradas na Figura 1.23.

Glicina R = -H                  Serina R = -CH<sub>2</sub>-OH

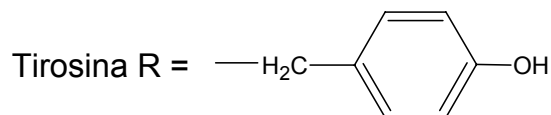


FIGURA 1.23 - Cadeias laterais dos aminoácidos com grupos “R” polares hidrofílicos.

A alanina, metionina, triptofano, valina, e leucina, apresentam grupos R apolares ou hidrofóbicos, como ilustra a Figura 1.24.

Alanina R = -CH<sub>3</sub>

Valina R = -CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Metionina R = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>

Leucina R = -CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

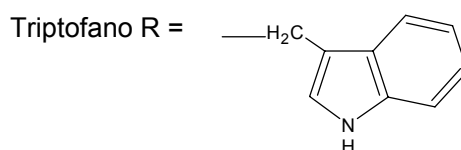


FIGURA 1.24 - Cadeias laterais dos aminoácidos com grupos “R” apolares hidrofóbicos.

A existência de um centro quiral permite que esses aminoácidos formem estereoisômeros, e sejam opticamente ativos. Dentre os estereoisômeros, existem aqueles que se apresentam como imagem especular um do outro sem sobreposição, os quais são chamados de enantiômeros. Os enantiômeros podem ser D ou L, sendo essa classificação referente à semelhança com a estrutura dos aminoácidos D-gliceraldeído e L-gliceraldeído, respectivamente. Somente os L-aminoácidos são constituintes das proteínas (HOLME, 1998).

Os aminoácidos têm sido estudados quanto à sua complexação com vários íons metálicos, devido a estes funcionarem como agentes quelantes por causa da presença de grupos amino e carboxilato (CHANDRASEKHARAN *et al.*, 1972; SHELDRIK & EXNER, 1990). Os aminoácidos podem se coordenar aos

metais de transição como ligantes bi, tri e tetradentados, N-O, S-N-O, S-S-N-O (KISE & BOWLER, 2002; SHELDRIK & EXNER, 1991; SHINODA *et al.*, 1982).

### 1.4.2- Fosfinas

As fosfinas cumprem um papel importante no estudo de citotoxicidade de complexos, porque no mecanismo de ação destes pode estar envolvida a formação de sítios vagos pela perda de ligantes, ou abertura de anel quelato. É relatado na literatura que as bifosfinas, apresentam atividade citotóxica e antitumoral (BERNERS-PRICE & SADLER, 1987).

As fosfinas são ligantes neutros que possuem um par de elétrons capaz de formar ligações  $\sigma$  e orbitais híbridos do tipo  $3p\sigma^*d\pi$  vazios, capazes de receber elétrons  $\pi$ , desta forma são adequadas à retrodoação. Este sinergismo de ligações é capaz de estabilizar as valências mais altas e as mais baixas dos metais de transição (HUHEEY, *et al.*, 1993; PORTERFIELD, 1993).

Na literatura são descritos muitos compostos de coordenação contendo ligantes fosfínicos. Os complexos fosfínicos de metais de transição, ao longo dos anos têm despertado muito interesse na área da catálise e em testes de atividades antitumorais. Tais ligantes possuem influência *trans*, que juntamente com o efeito estérico, geralmente, leva à formação de compostos de metais de transição facilmente dissociáveis, que conduzem à formação de sítios vagos de coordenação, imprescindíveis em catálise homogênea. Ademais, complexos metálicos contendo fosfinas apresentam envolvimento em atividades antitumorais, como descoberto há 30 anos (QUEIROZ & BATISTA, 1996; SIMON *et al.*, 1979). Dentre os complexos citados na literatura destaca-se o auronofina, o qual foi aprovado nos Estados Unidos, em maio de 1985, como um fármaco para uso clínico como agente antiartrítico, e mais tarde foi mostrado que este era capaz de destruir células cancerosas em culturas e aumentar o tempo de sobrevivência de ratos com leucemia ip P388 (MIRABELLI *et al.*, 1987). A partir disso complexos metálicos contendo fosfinas tornaram-se também foco de atenção dos pesquisadores da área de bioinorgânica.

Outro exemplo é o complexo  $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ , no qual a fosfina, dppe, demonstra que é citotóxica *in vitro* e tem atividades antitumorais *in vivo* (STRUCK &

SHEALEY, 1966), o que deve ser válido para outras bifosfinas similares; mostrou-se estável na presença de proteínas de soro, tióis e dissulfetos. Apresenta alta lipofilicidade, além de estabilidade termodinâmica, cinética e apresenta a ligação Au-P adequadamente lábil para a abertura do anel quelato e posterior atuação da extremidade livre da fosfina como agente citotóxico (BERNERS-PRICE & SADLER, 1987). O íon de ouro nesse complexo atua protegendo o ligante contra oxidação, pois as fosfinas quando oxidadas não são usualmente citotóxicas (BERNERS-PRICE *et al.*, 1987).

As propriedades das fosfinas, somadas à versatilidade de um metal como o rutênio, forma um sistema único, que permite mudanças na esfera de coordenação do metal de diversas maneiras, sem, no entanto, desestabilizar o composto (QUEIROZ *et al.*, 1998).

### 1.4.3- Compostos N-heterocíclicos

Do mesmo modo que as fosfinas, os ligantes N-heterocíclicos são muito versáteis, podendo variar suas propriedades físicas e químicas com suas estruturas (MEYER & MCCLEVERTY, 2003). Uma de suas características é a propriedade de mimetizar estruturas de moléculas biológicas, tais como de ácidos nucleicos, proteínas, enzimas, entre outros que possuem propriedades particulares no metabolismo humano (SANTIAGO, 2004). Estes ligantes (Figura 1.25) são adequados à retrodoação, pois possuem orbitais  $p\pi$  antiligantes vazios e um par de elétrons capaz de formar ligações  $\sigma$  fortes, podendo estabilizar íons metálicos em estado de oxidação baixo.

A combinação das propriedades eletroquímicas, fotoquímicas e da estabilidade química nos complexos bipyridínicos de rutênio faz deles ideais para o uso em diversos tipos de aplicações, tais como sensores (LEE, 1997) conversão de energia (IHA *et al.*, 1998), catalisadores (BOGADO *et al.*, 2003), modificação de eletrodos (GOULD *et al.*, 1991), sistemas supramoleculares (BALZANI *et al.*, 1996) e de transferência de elétrons (SCANDOLA *et al.*, 1994).

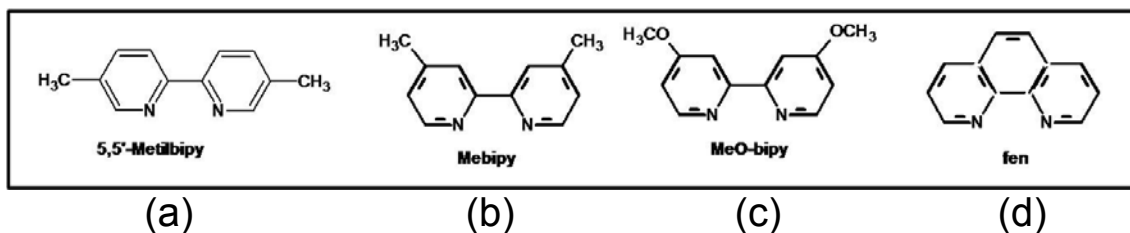


FIGURA 1.25 - Estrutura de alguns ligantes N-heterocíclicos: (a) 5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina (5,5'-mebipy); (b) 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina (4,4'-mebipy); (c) 4,4'-dimetoxi-2,2'-bipiridina (4,4'-meobipy) e (d) 1,10-fenantrolina (fen).

Complexos de rutênio contendo N-heterocíclicos têm sido bastante estudados. Esses estudos têm dado destaque para o  $[\text{Ru}(\text{bipy})_3]^{2+}$  que, no seu estado excitado, é um agente redutor mais forte que no estado fundamental, sendo desta forma mais susceptível a participar de reações de transferência de elétrons (KRASNA, 1980). A 2,2'-bipiridina, possui a característica de gerar diversas formas de complexos com uma grande variedade de íons metálicos em uma ampla faixa de estado de oxidação (CUNHA *et al.*, 1999).





## **2. OBJETIVOS**

---

---

## 2- OBJETIVOS

### 2.1- Objetivos Gerais

Sintetizar e caracterizar novos complexos de fórmula geral  $[Ru(AA)(P-P)(N-N)]PF_6$ , (P-P=1,4-bis(difenilfosfina)butano; 1,3-bis(difenilfosfina)propano e N-N= 4,4'-dimetoxi-2,2'-bipiridina; 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina; 5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina; 1,10-fenantrolina e AA= aminoácidos), que possam ser ativos e úteis na terapia do câncer e no tratamento da doença de Chagas, malária e da tuberculose, com o menor valor possível de  $IC_{50}$  e de MIC, respectivamente. E correlacionar as atividades observadas, com as composições e estruturas dos compostos avaliados. Tem-se também como objetivo a ampliação do número de complexos testados por nosso grupo de pesquisa em células tumorais e em *Mycobacterium tuberculosis*, utilizando neste caso complexos contendo aminoácidos.

## **3. PARTE EXPERIMENTAL**

---

---

### **3- PARTE EXPERIMENTAL**

Neste capítulo serão descritos os materiais utilizados, as sínteses dos complexos de rutênio(II) com aminoácidos e seus precursores e as técnicas empregadas para a caracterização destes compostos, além dos testes de citotoxicidade.

#### **3.1- Atmosfera inerte, solventes, reagentes químicos, ligantes**

##### **3.1.1- Atmosfera de argônio**

As sínteses dos complexos foram feitas sob atmosfera de argônio, o qual foi tratado por um sistema de colunas contendo: sílica gel, cloreto de cálcio e catalisador do tipo BTS-R-11.9 (Fluka Chemika), sendo que a última foi mantida a 60°C para o catalisador permanecer ativado. Estes procedimentos são necessários para desoxigenar e secar o gás comercial de procedência AGA. Foi utilizado também, nas análises de eletroquímica e RMN, evitando desta forma a presença de oxigênio e umidade.

##### **3.1.2- Solventes**

Todos os solventes, Synth P.A., passaram por processos de purificação, no Departamento de Química UFSCar, segundo os métodos usuais da literatura (PERRIN *et al.*, 1980). Os principais solventes utilizados foram: diclorometano, éter etílico, metanol, etanol e n-hexano.

Os solventes deuterados ( $\text{CDCl}_3$  e  $\text{D}_2\text{O}$ ) usados na espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos da Fluka Chemika e/ou Aldrich.

##### **3.1.3- Reagentes químicos**

###### **3.1.3.1- Tricloreto de rutênio e PTBA**

Para os experimentos empregaram-se o sal de tricloreto de rutênio hidratado ( $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) de procedência Aldrich, e perclorato de tetrabutilamônio (PTBA) de procedência Fluka, utilizados como recebidos. O PTBA foi utilizado na

preparação de soluções  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$  em diclorometano, com a finalidade de ser usado como eletrólito suporte para os procedimentos de estudo eletroquímico.

### **3.1.3.2- Ligantes Utilizados**

Foram empregados sempre reagentes de pureza analítica, tanto para o preparo de soluções, quanto na preparação dos compostos utilizados.

Os ligantes N-heterocíclicos: 1,10-fenantrolina (fen) (Merck); 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina (4,4'-mebipy); 5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina (5,5'-mebipy) e 4,4'-dimetoxi-2,2'-bipiridina (4,4'-meobipy) (Aldrich).

Os ligantes fosfínicos: trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) (Fluka Chemika), 1,3-bis(difenilfosfina)propano (dppp) e 1,4-bis(difenilfosfina)butano (dppb) (Aldrich).

Os Aminoácidos: Glicina (Gly), L-Alanina (Ala), L-Valina (Val), L-Tirosina (Try), L-Metionina (Met), L-Triptofano (Trp), L-Argenina (Arg), L-Lisina (Lys), L-Leucina (Leu), L-Serina (Ser) e L-Histidina(His), de procedência Aldrich.

### **3.1.3.3- Hexafluorofosfato de tetrabutilamônio**

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

## **3.2- Síntese dos Complexos**

### **3.2.1- Síntese dos complexos precursores**

Vários precursores de rutênio foram sintetizados pelos métodos descritos na literatura. A pureza dos mesmos foi avaliada pelas técnicas espectroscópicas, RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , IV, UV-vis e eletroquímicas, de acordo com a conveniência, para cada complexo. Os resultados concordaram bem com os da literatura, sendo considerados suficientes para indicar a pureza do composto, de tal maneira que não foram realizadas análises elementares para os complexos precursores já descritos na literatura. As metodologias usadas para a preparação de cada complexo são listadas na seqüência.

### 3.2.1.1- Síntese do $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ (STEPHENSON & WILKINSON, 1966)

O  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  foi sintetizado segundo descrito por Wilkinson e Stephenson. Em um balão de duas bocas adicionou-se o  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (0,500 g; 1,91 mmol) em metanol (100 mL), que foi refluxado por 15 min sob atmosfera de argônio. A solução foi resfriada e a trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) (2,875 g; 10,85 mmol), adicionada. A solução foi novamente refluxada por 3 horas. Após o resfriamento um sólido marrom cristalino foi obtido, o qual foi separado por filtração e lavado com metanol e seco a vácuo. Rendimento= 0,502 g (100%).

### 3.2.1.2- Síntese do $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{PPh}_3)]$ (JUNG *et al.*, 1984)

O complexo  $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{PPh}_3)]$  foi sintetizado segundo a literatura. Em um balão de 50 mL de duas bocas adicionou-se 1,0 g (1,04 mmol) de  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  em diclorometano (10 mL), em seguida adicionou-se lentamente 0,445 g (1,04 mmol) dppb (bifosfina) sob agitação magnética durante 30 min, para não ocasionar a formação de precipitado durante a reação que é indício da formação do complexo binuclear  $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})]_2(\mu\text{-dppb})$ . A reação permaneceu sob agitação e atmosfera de argônio por 1 hora, e então, no final da reação, precipitou-se o complexo com adição de 40 mL de etanol e lavou-se o precipitado com hexano e éter. Rendimento 0,85 g (95%).

### 3.2.1.3- Síntese do $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(4,4'\text{-mepipy})]$ (BATISTA *et al.*, 2001)

Foram dissolvidos 0,500 g (0,52 mmol) do complexo  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  sob atmosfera inerte em 20,0 mL de diclorometano previamente desoxigenado. Adicionou-se 0,106 g (0,57 mmol) do ligante 4,4'-mepipy observando-se imediata mudança de cor da solução era violeta. Deixou-se a solução sob agitação por 1h e a cor mudou para marrom claro, reduziu o volume até 2 mL e precipitou-se o sólido com éter previamente desoxigenado. Rendimento 0,413g (90%).

### 3.2.1.4- Síntese do $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(5,5'\text{-mebipy})]$

Este é um precursor inédito sintetizado pela primeira vez neste trabalho, para realização dessa síntese baseou-se na literatura (BATISTA *et al.*, 2001). 0,500 g (0,52 mmol) do complexo  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  foram dissolvidos sob atmosfera inerte em 20,0 mL de diclorometano previamente desoxigenado. Adicionou-se 0,106 g (0,57 mmol) do ligante 5,5'-mebipy, observando-se imediata mudança de cor da solução. Deixou-se a solução sob agitação por 1h, reduziu o volume até 2 mL e precipitou-se o sólido com éter previamente desoxigenado. Inicialmente a coloração era violeta, após a reação a cor mudou para marrom claro. Rendimento 0,413g ( 90%).

### 3.2.1.5- Síntese do *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(4, 4'\text{-mebipy})]$ (QUEIROZ *et al.*, 1998)

Foram dissolvidos 0,100 g (0,12 mmol) do complexo  $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{PPh}_3)]$  sob atmosfera inerte em 20,0 mL de diclorometano previamente desoxigenado. Quantidade suficiente de ligante 4,4'-mebipy foi adicionada 0,023g (0,13 mmol), observando-se imediata mudança de cor da solução. A solução foi refluxada por 48 horas, o volume foi reduzido até 2 mL, aproximadamente, e adicionou-se éter etílico previamente desoxigenado, promovendo a precipitação do complexo, que foi recolhido em funil de placa porosa, lavado com éter etílico, sendo seco em dessecador à pressão reduzida. Rendimento 0,082g ( 90%).

### 3.2.1.6-Síntese do *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{fen})]$ (QUEIROZ *et al.*, 1998)

Foram dissolvidos 0,100 g (0,12 mmol) do complexo  $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{PPh}_3)]$  sob atmosfera inerte em 20,0 mL de diclorometano previamente desoxigenado. Quantidade suficiente de ligante fen foi adicionada 0,023g (0,12 mmol), observando-se imediata mudança de cor da solução. A solução foi refluxada por 48 horas, o volume foi reduzido até 2 mL, aproximadamente, e adicionou-se éter etílico previamente desoxigenado, promovendo a precipitação do complexo, que foi recolhido em funil de placa porosa, lavado com éter etílico, sendo seco em dessecador à pressão reduzida. Rendimento 0,081g ( 89,5%).

### 3.2.1.7- Síntese do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mebipy)]

Este é um precursor inédito sintetizado pela primeira vez neste trabalho, para realização dessa síntese baseou-se na literatura (QUEIROZ *et al.*, 1998). 0,300 g (0,35 mmol) do complexo [RuCl<sub>2</sub>(dppb)(PPh<sub>3</sub>)] foram dissolvidos sob atmosfera inerte em 20,0 mL de diclorometano previamente desoxigenado. Adicionou-se 0,071g (0,38 mmol) do ligante 5,5'-mebipy, observando-se imediata mudança de cor da solução. A solução foi refluxada por 48 horas, o volume foi reduzido até 2 mL, aproximadamente, e adicionou-se éter etílico previamente desoxigenado, promovendo a precipitação do complexo, que foi recolhido em funil de placa porosa, lavado com éter etílico, sendo seco em dessecador à pressão reduzida. Rendimento 0,246g (90%).

### 3.2.1.8- Síntese do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(4,4'-meobipy)] (QUEIROZ *et al.*, 1998)

Foram dissolvidos 0,100 g (0,12 mmol) do complexo [RuCl<sub>2</sub>(dppb)(PPh<sub>3</sub>)] sob atmosfera inerte em 5,0 mL de diclorometano previamente desoxigenado. Quantidade suficiente de ligante 4,4'-meobipy foi adicionada 0,028 g (0,13 mmol), observando-se imediata mudança de cor da solução. A solução foi refluxada por 48 horas, o volume foi reduzido até 2 mL, aproximadamente, e adicionou-se éter etílico previamente desoxigenado, promovendo a precipitação do complexo, que foi recolhido em funil de placa porosa, lavado com éter etílico, sendo seco em dessecador à pressão reduzida. Rendimento 0,086g (90%).

### 3.2.1.9- Síntese do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(5,5'-mebipy)]

Este é um novo precursor sintetizado pela primeira vez neste trabalho. Para a realização dessa síntese baseou-se na literatura (RODRIGUES, 2010). Em um Schlenk foram adicionados 0,300 g (0,34 mmol) do complexo [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(5,5'-mebipy)] foram dissolvidos sob atmosfera inerte em 50,0 mL de uma mistura de diclorometano (30 mL) e benzeno (10 mL) previamente desoxigenado. Em seguida adicionou-se 0,211 g (0,51 mmol) de ligante fosfínico (dppp), observando-se imediata mudança de cor da solução. A solução foi refluxada por 96 horas em



Schlenk fechado, o volume foi reduzido até 2 mL, aproximadamente, e adicionou-se éter etílico previamente desoxigenado, promovendo a precipitação do complexo, que foi recolhido em funil de placa porosa, lavado com éter etílico, sendo seco a vácuo. Rendimento 0,223 g (85 %).

### **3.2.1.10- Síntese do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(4,4'-mebipy)]**

Este é um novo precursor sintetizado pela primeira vez neste trabalho. Para realização dessa síntese baseou-se na literatura (RODRIGUES, 2010). Em um Schlenk foram adicionados 0,300 g (0,34 mmol) do complexo [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(4,4'-mebipy)] dissolvidos sob atmosfera inerte em 50,0 mL de uma mistura de diclorometano (30 mL) e benzeno (10 mL) previamente desoxigenado. Adicionou-se 0,211 g (0,51 mmol) de ligante fosfínico (dppp), observando-se imediata mudança de cor da solução. A solução foi refluxada por 96 horas em Schlenk fechado, o volume foi reduzido até 2 mL e adicionou-se éter etílico previamente desoxigenado, promovendo a precipitação do complexo, o qual foi filtrado e lavado com éter etílico. Rendimento 0,223 g (85%).

### **3.2.2- Síntese dos complexos do tipo [Ru(AA)(P-P)(N-N)]PF<sub>6</sub>, AA= Glicina; Alanina; Valina; Tirosina; Metionina; Triptofano; Arginina; Lisina; Leucina; Serina e Histidina, P-P= dppb, dppp e N-N= 4,4'-mebipy, 5,5'-mebipy, 4,4'-meobipy e fen.**

Numa síntese genérica, em um frasco de Schlenck ou balão de 100 mL foram adicionados 0,011 g (0,15 mmol) de glicina, em 50 mL de metanol previamente desoxigenado. Depois de totalmente solubilizada a glicina, adicionou-se em seguida 0,08 g (0,10 mmol) de *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(4,4'-mebipy)], seguido da adição de 0,025 g (0,16 mmol) NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>. Deixou-se a mistura em refluxo por 48 horas. Após o término da reação, o volume da solução foi reduzido até 1 mL, aproximadamente, e adicionou-se éter etílico previamente desoxigenado, promovendo a precipitação do complexo, que foi recolhido em funil de placa porosa, lavado com água e éter etílico, sendo seco a vácuo. Rendimento 0,086 g (90%). Essa rota sintética é similar para todos os demais complexos de aminoácidos sintetizados neste trabalho. Os rendimentos para os demais complexos também foram da ordem de 90%.

### **3.3- Obtenção de cristais dos complexos *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mebipy)], *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(4,4'-mebipy)] e *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(5,5'-mebipy)]**

A obtenção dos monocristais foi feita através do método de evaporação lenta de solvente. Inicialmente os complexos foram dissolvidos completamente em diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) com adição de algumas gotas de éter, partindo do princípio de que os complexos são insolúveis em éter. Posteriormente foi deixado que a evaporação acontecesse lentamente à temperatura ambiente. Após uma semana foram obtidos os monocristais, e foram realizadas as medidas de difração de raios X, para obtenção das estruturas cristalográficas.

### **3.4- Instrumentação e conduta experimental**

#### **3.4.1- Análise Elementar**

As análises elementares de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre dos compostos sintetizados foram realizadas em um analisador CHN modelo EA 1108 da FISONs, no laboratório de análise elementar do Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos-UFSCar.

#### **3.4.2- Condutividade molar**

As medidas de condutividades molares dos complexos foram realizadas utilizando um condutivímetro Meter Lab., modelo CDM230 equipado com cela de platina com constante igual a 0,089 cm<sup>-1</sup>, utilizando-se soluções em diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) com concentrações iguais a 1,0 x 10<sup>-3</sup> mol/L. Este equipamento pertence ao nosso laboratório, no Departamento de Química da UFSCar.

#### **3.4.3- Espectroscopia vibracional na região do infravermelho**

Os espectros vibracionais na região do infravermelho (IV) foram obtidos em nosso laboratório (LERCI) utilizando-se um espectrofotômetro BOMEM MICHELSON FT MB-102, na região compreendida entre 4000 e 200 cm<sup>-1</sup>, utilizando-

se a técnica de pastilha e com as amostras sendo diluídas em Brometo de Potássio/KBr (Merck P.A.). Este foi mantido em estufa a 120 °C e previamente triturado antes de ser utilizado.

#### **3.4.4- Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível**

Os espectros eletrônicos foram obtidos em nosso laboratório (LERCI) utilizando-se um espectrofotômetro em um HP 8452A DIODE ARRAY SPECTROPHOTOMETER. As soluções foram preparados em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de modo a se obter soluções de concentração de partida da ordem de 1,0 x 10<sup>-3</sup> mol.L<sup>-1</sup>. Esta foi posteriormente diluída para 5,0x10<sup>-5</sup> mol.L<sup>-1</sup>. As medidas foram feitas em cubetas quartzo com caminho óptico de 1 cm de espessura na faixa de 200 a 800 nm.

#### **3.4.5- Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} e <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}**

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos nos espectrômetros BRUKER DRX 400 MHz (<sup>1</sup>H; <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} e <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}) ou em um ARX 200 MHz (<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}) no laboratório de RMN do Departamento de Química da UFSCar. Para os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} utilizou-se como solvente CDCl<sub>3</sub> e os deslocamentos químicos foram determinados em relação ao tetrametilsilano (TMS). Para as amostras de RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} utilizou-se solventes não deuterados (diclorometano previamente desoxigenado), e um capilar (45 mm de comprimento por 1 mm de diâmetro interno) contendo D<sub>2</sub>O foi introduzido no interior do tubo de RMN. Este tinha a finalidade de ser a referência externa para a frequência do deutério. Os dados foram processados empregando-se um software UXWIN-NMR versão 1.3. Foram registrados também experimentos de gCoty <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}.

#### **3.4.6- Voltametria cíclica e voltametria de pulso diferencial**

Os voltamogramas cíclicos e voltamogramas de pulso diferencial foram obtidos empregando-se um potenciostato da Bioanalytical System, modelo BAS-100B, à temperatura de 298 K, com tratamento de dados no software BAS 100W versão 1.0. As medidas foram realizadas em uma célula eletroquímica de vidro, com

capacidade para 3 mL, confeccionada na oficina de vidraria do departamento de Química da UFSCar. Utilizaram-se três eletrodos: um de referência Ag/AgCl em solução 0,1 mol.L<sup>-1</sup> de PTBA em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mantido no interior de um capilar de Luggin-Haber; e os eletrodos de trabalho e auxiliar constituídos de tarugos de platina. As soluções eletrolíticas (PTBA (Fluka) - 0,1 mol.L<sup>-1</sup> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) foram preparadas de modo a se obter concentrações dos complexos a serem analisados da ordem de 1 x 10<sup>-3</sup> mol.L<sup>-1</sup>. As medidas eletroquímicas dos compostos foram realizadas por voltametria cíclica (VC) e voltametria de pulso diferencial (VPD).

Os potenciais anódicos (E<sub>pa</sub>) e catódicos (E<sub>pc</sub>) foram determinados diretamente dos voltamogramas sendo os potenciais redox (E<sub>1/2</sub>) obtidos pela média aritmética entre os potenciais (E<sub>pa</sub> e E<sub>pc</sub>). Este equipamento pertence ao laboratório LERCI no Departamento de Química da UFSCar.

### **3.4.7- Fotoquímica**

#### **3.4.7.1- Fotólise contínua**

Os experimentos de fotólise contínua foram realizados em um reator fotoquímico Rayonet modelo RMK-600 apresentando oito lâmpadas de Hg de baixa pressão com emissão 350 nm, no laboratório LERCI. As soluções do complexo foram irradiadas em balão de 10 mL, e no tubo de RMN totalmente vedado, sendo o sistema mantido sob ventilação e agitação constante. As soluções dos compostos foram desoxigenados antes de serem irradiadas.

### **3.4.8- Cromatografia líquida de alta eficiência- HPLC**

As análises cromatográficas foram feitas utilizando-se um cromatógrafo líquido (HPLC) SHIMADZU, composto por duas bombas modelo LC-10ADVP acoplado a um detector de arranjo de diodos (DAD-Diode Array Detector) Modelo SPD-M10AVP, a um auto-injetor manual. Este equipamento está ligado a interfaces SCL-10AVP e os cromatogramas são registrados através do software Class VP. Este é do nosso laboratório (LERCI).

### 3.4.9- Polarimetria

A polarimetria foi realizada em um equipamento Perkin-Elmer 241 Polarimeter, com lâmpada de sódio, igual a 589,3 nm (raia D), no laboratório de Síntese Orgânica (II) do Departamento de Química da UFSCar. O polarímetro é um instrumento constituído basicamente por uma fonte de radiação monocromática, um prisma que atua como polarizador da radiação utilizada (prisma de Nicol), um tubo para acondicionamento da solução com a amostra, um prisma analisador (prisma de Nicol) e um detector que pode ser o olho do analista ou então um detector fotoelétrico. O polarímetro possui ainda escalas que medem o desvio da luz polarizada para o lado esquerdo (substâncias levógiras) ou para a direita (substâncias dextrógiras).

O experimento foi realizado de acordo com a literatura (KOROLKOVAS, 1988). Encheu-se o tubo do polarímetro, limpo e seco, com a solução da amostra, evitando a formação de bolhas de ar; limpam-se os discos de vidro situados nas extremidades do tubo; colocou-se o tubo no polarímetro e fez-se a leitura; efetuou-se o cálculo, usando a fórmula da lei de Biot em conformidade com o tipo de amostra.

Para soluções de amostras sólidas:

$$c = \frac{100 \times \alpha}{l \times [\alpha]_D^t}$$

Onde:

$[\alpha]_D^t$  = rotação específica ou poder rotatório específico

D= luz monocromática de sódio (raia D) ( $\lambda=589,3\text{nm}$ )

t= temperatura (geralmente  $25^\circ\text{C}$ )

$\alpha$ = ângulo de desvio

c= concentração da solução (g/100 mL da solução)

l= comprimento do tubo cilíndrico do polarímetro em decímetros (1dm= 10 cm)

### 3.4.10- Difração de Raios X

Foram feitas as medidas de difração dos cristais dos complexos *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mebipy)], *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(4,4'-mebipy)] e *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(5,5'-mebipy)] no grupo de cristalografia do Instituto de Física de São Carlos/ USP pelo aluno de doutorado do nosso grupo Rodrigo Souza Corrêa. A dimensão da cela unitária foi determinada e refinada. As medidas de raios X foram realizadas em um difratômetro automático NONIUS KAPPA CCD utilizando radiação da linha K $\alpha$  do molibdênio (0,71070 Å). As estruturas foram resolvidas com o programa SHELXS 97 (SHELDRICK, 1997; 1997) usando métodos diretos, sucessivos mapas de Fourier-Diferença permitiram a localização dos átomos não hidrogenóides. Excetuando-se os átomos de hidrogênio, todos os demais foram refinados anisotropicamente. Os refinamentos foram feitos pelo método dos mínimos quadrados através do programa SHELXL 97 (SHELDRICK, 1997; 1997).

### 3.4.11- Dicroísmo Circular

As análises de dicroísmo foram feitas no Instituto de Física de São Carlos/ USP, utilizando-se um equipamento de dicroísmo circular (CD), modelo J-815. Foram preparadas soluções diluídas a 10<sup>-3</sup> M dos compostos em diclorometano e realizadas as medidas.

## 3.5- Testes Biológicos

### 3.5.1- Linhagens MDA-MB-231, DU-145, FGH, V79, MCF-7 e HeLa

Alguns dos compostos obtidos foram avaliados pela capacidade de inibir o crescimento *in vitro* de células tumorais e não tumorais usando várias linhagens de células derivadas de tecidos normais ou tumores humanos que são: a MDA-MB-231 e MCF-7 (células tumorais de mama), DU-145 (células tumorais de próstata), HeLa (células tumorais de colo de útero), FGH (linhagem celular não tumoral proveniente da boca de humanos, fibroblastos) e a V79 (linhagem celular não tumoral provenientes de pulmão de hamster chinês, fibroblastos). Antes das

células poderem ser utilizadas, uma série de procedimentos e materiais são necessários e estão descritos a seguir.

Os testes utilizando a linhagem MDA-MB-231 (gentilmente cedida pelo Institut Cochin, CNRS/INSERM, França) foram realizados pela aluna de doutorado do nosso grupo Angélica E. Graminha e pela aluna de mestrado do nosso grupo Melina Mondelli e os testes com as linhagens DU-145 (gentilmente cedida pela profa. Dra Verônica Morandi (UERJ)) e FGH (adquirida através do Banco de Células do Rio de Janeiro - BCRJ) foram realizados pela aluna de pós doutorado do nosso grupo Juliana Uema Ribeiro, utilizando a estrutura disponibilizada pela Profa Dra. Heloísa S. Selistre de Araújo no Departamento de Ciências Fisiológicas da UFSCar. E os testes de citotoxicidade *in vitro* contra V79, MCF-7 e HeLa (compradas diretamente do Banco de Células do Rio de Janeiro – BCRJ/UFRJ) foram realizados pela aluna de doutorado do nosso grupo Andréa Prado Carnizello, utilizando a estrutura disponibilizada pela Profa. Dra. Denise Crispim Tavares no Laboratório de Mutagênese e Antimutagênese do Departamento de Ciências Biológicas da Universidade de Franca (UNIFRAN), Franca-SP.

### **3.5.1.1- Condições de cultura e incubação com os metalofármacos**

As células MDA-MB-231, DU-145, FGH V79, MCF-7 e HeLa, disponíveis, foram mantidas em frascos congelados em nitrogênio líquido (-195 °C). As células foram obtidas (descongeladas a 37 °C por cerca de 90 s) e subculturadas serialmente para posterior uso nos experimentos. As células foram cultivadas como cultura de monocamada aderente em meio DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium), suplementado com soro fetal bovino (SFB) 10%. As culturas foram mantidas a 37 °C, em uma atmosfera umidificada contendo 5% de CO<sub>2</sub>.

Durante o crescimento das células o meio de cultura foi trocado a cada 2-4 dias para o melhor desenvolvimento das mesmas. A troca do meio de cultura envolve o seguinte procedimento:

#### **→ Troca de meio de cultura**

Antes de iniciar o procedimento ligam-se o fluxo e a luz germicida (UV), com pelo menos 30 min de antecedência, colocando dentro tudo que será utilizado:

descarte, pipetas estéreis, meio de cultura. O fluxo é limpo com álcool etílico 70%; liga a chama e realizar os procedimentos sempre próximos a ela; a garrafa é invertida desprezando o conteúdo (meio de cultura) em um descarte; é adicionado aproximadamente 12-15 mL de meio de cultura com a pipeta estéril; coloca a garrafa em estufa (37 °C / 5% CO<sub>2</sub>), lembrando sempre de deixar uma meia rosca.

O crescimento das células pode ser acompanhado dia a dia por um microscópio e quando a garrafa contém uma boa quantidade de células (avaliado visualmente pela proximidade entre as células) é necessário o procedimento conhecido por tripsinização para remover as células para usá-las nos experimentos com os complexos. Este procedimento é necessário mesmo se as células não forem utilizadas, uma vez que se a garrafa encher de células as mesmas se soltam do fundo da garrafa e não são mais utilizáveis. A tripsinização envolve o seguinte procedimento: O descarte do meio de cultura e lava com 5 mL de PBS 1x; depois descartar o PBS (Phosphate-buffered saline) e adiciona aproximadamente 5 mL de tripsina à garrafa, deixar de 1-2 minutos na estufa em seguida bate na garrafa (para soltar as células), e adiciona cerca de 5 mL de meio de cultura, centrifuga em tubo Falcon (2000 rpm, 5 min), e descarta o sobrenadante; e por fim ressuspende o pellet em 1 mL de meio de cultura. Se for para fazer contagem de células adiciona 10 mL.

Após a tripsinização, se as células vão ser utilizadas é necessário fazer a contagem das mesmas e ajustar o volume para que cada 200 µL contenha a quantidade desejada de células (em nosso caso  $1 \times 10^5$  células).

### → **Contagem de células e ajuste para o experimento**

Após ressuspender as células em 10 mL de meio de cultura, retira 20 µL e mistura com 20 µL do corante azul de tripano. A mistura é transferida para uma câmara de Neubauer, e com a utilização de um microscópio é feita a contagem das células nas duas áreas quadriculadas da câmara. A soma obtida multiplicada por  $10^5$  corresponde ao total de células em 10 mL. Nos experimentos deste trabalho foram utilizadas  $1 \times 10^5$  células por poço, assim deve-se ajustar o volume da solução de células de modo que 200 µL contendam  $1 \times 10^5$  células.

Após o procedimento de tripsinização, as culturas celulares crescem exponencialmente, onde é feita a contagem e aplicação das células em placa para microcultura de 96 poços (estéril) com densidade de  $1 \times 10^5$  células por poço (em



200  $\mu\text{L}$  para MTT e 100  $\mu\text{L}$  para XTT), deve-se armazenar a placa em estufa (37 °C/ 5%  $\text{CO}_2$ ) por 24 h para permitir a adesão celular. Após este tempo o meio de cultura é removido (é possível visualizar as células nos poços como manchas esbranquiçadas após a remoção do meio de cultura) utilizando-se a micro-pipeta multi-canal, lava-se cada poço com 200  $\mu\text{L}$  de PBS 1x e adiciona-se 200  $\mu\text{L}$  de meio de cultura DMEM sem soro. Finalmente, os potenciais fármacos nas várias concentrações são adicionados em duplicata, sendo o tempo de exposição de 24 ou 48 hs.

#### → Procedimento após tempo de incubação

Foi retirado o meio de cultura com micro-pipeta e adicionou-se 100  $\mu\text{L}$  para método XTT e 200  $\mu\text{L}$  para o método MTT de PBS 1x. Adicionou-se 50  $\mu\text{L}$  de MTT (0,5 mg/mL em  $\text{H}_2\text{O}$  Milli-Q) em cada poço para as linhagens MDA-MB-231, DU-145, FGH e adicionou-se 50  $\mu\text{L}$  de solução do kit XTT (ROCHE) para as linhagens V79, MCF-7 e HeLa. Deixou-se 3-4 h em estufa a 37 °C para as linhagens analisada pelo método MTT e deixou-se 17 hs para as linhagens analisadas pelo método XTT. Adicionou-se 100  $\mu\text{L}$  de isopropanol (somente para as linhagens analisadas pelo método MTT, tomando o cuidado de solubilizar completamente o cristal violeta formado).

#### **3.5.1.2- Ensaios de citotoxicidade *in vitro***

Para os testes com as linhagens MDA-MB-231, DU-145, FGH, utilizou-se o ensaio com MTT (MOSMANN, 1983), Figura 3.1, que consiste em uma determinação colorimétrica de viabilidade celular durante tratamento *in vitro* com o composto. Este ensaio colorimétrico de microcultura, desenvolvido como um estágio inicial para o “screening” de potenciais fármacos 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 (cor 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.

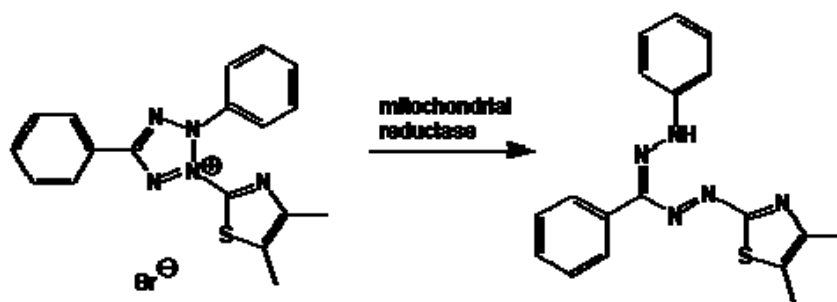


FIGURA 3.1 - Metabolização do MTT em uma solução aquosa de sal de formazan por células viáveis (MOSMANN, 1983).

Para os testes com as linhagens V79, MCF-7 e HeLa, utilizou-se a metodologia do ensaio *in vitro* do kit XTT da ROCHE: kit 1 XTT labeling reagent 5 x 25mL (sódio 3'-[1-(fenilaminocarbonilo)- 3,4-tetrazolium]-bis(4-metoxi-6-nitro) ácido benzênico sulfônico hidratado) (1 mg/mL estéril), in RPMI 1640, sem vermelho de fenol e kit 2 XTT 5 x 0,5 ml PMS (N-metil dibenzopirazina metil sulfato) 0,383 mg/mL (1,25 mM), em solução tampão fosfato (PBS), estéril. Esta metodologia consiste na determinação colorimétrica de viabilidade celular durante tratamento *in vitro* com os potenciais fármacos. Este ensaio é baseado na clivagem do sal de XTT, tetrazolium amarelo em um corante formazan (cor laranja) por células metabolicamente ativas, Figura 3.2, esta conversão somente ocorre em células viáveis. O corante formazan formado é solúvel em solução aquosa e é diretamente quantificado utilizando um espectrofotômetro de varredura de multiplaca, (ELISA - Tecan - SW Magalhães vs 5,03 DST 2PC) no comprimento de onda entre 450 e 500 nm.

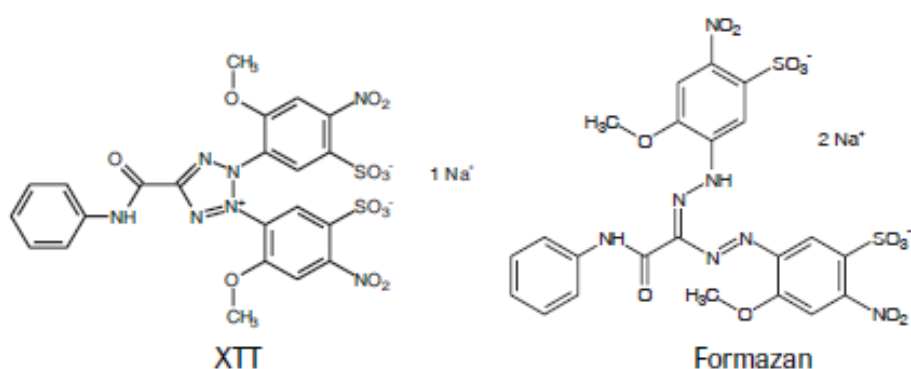


FIGURA 3.2 - Metabolização do XTT em uma solução aquosa de sal de formazan por células viáveis (GERLIER & THOMASSET, 1986).

Após o período de incubação e formada a solução formazan de cor laranja por células viáveis, a qual é espectrofotometricamente quantificada utilizando o leitor de ELISA, onde pode-se quantificar a diminuição no número de células viáveis que é o resultado da diminuição no total de desidrogenases mitocondriais ativas na amostra. Esta diminuição é diretamente proporcional à quantidade de formazan formada, onde é monitorado por absorvância entre 400 e 620 nm, densidade óptica de cada poço. Para verificar o efeito do solvente DMSO, controles adicionais receberam 1% deste solvente.

Um baixo  $IC_{50}$  é desejado, e implica em citotoxicidade ou antiproliferação a baixas concentrações do fármaco. O valor de  $IC_{50}$  representa a concentração do fármaco que é necessária para reduzir 50% o crescimento celular.

A viabilidade celular foi calculada pela seguinte fórmula:

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

onde:

$O_D$  teste = densidade óptica do composto testado

$O_D$  controle = densidade óptica do controle

### 3.5.1.3- Preparação dos compostos para os ensaios

Para os testes com as células MDA-MB-231, DU-145 e FGH, foi realizado um “screening” inicial, onde foram preparadas três concentrações de cada complexo (20,0 mM, 2,0 mM e 0,2 mM) utilizando-se DMSO para solubilizar os mesmos. Considerando que a concentração final de DMSO junto às células não deve ultrapassar 1 % (CORRAL *et al.*, 2009) e que o volume de meio de cultura em cada poço é 200  $\mu$ L, toma-se uma alíquota de 2  $\mu$ L de cada concentração de complexo e adiciona-se ao poço. Desta maneira as concentrações finais dos complexos são 200,0  $\mu$ M, 20,0  $\mu$ M e 2,0  $\mu$ M. As soluções dos complexos são preparadas no fluxo laminar utilizando-se materiais estéreis (DMSO e frascos de armazenagem).

Para os testes com as células V79, MCF-7 e HeLa, foi realizado um “screening” inicial, onde foram preparadas duas soluções estoques de cada complexo (solução 1: entre 1074 e 960  $\mu$ M e solução 2: entre 107 e 96  $\mu$ M para os diferentes complexos testados). Pesou-se 1 mg do complexo que foi diluído em 2 mL

de meio de cultura, utilizando-se DMSO para solubilizar os mesmos. O volume de meio de cultura em cada poço é 100  $\mu\text{L}$ , adicionam-se as seguintes alíquotas de  $\approx$  20,0  $\mu\text{L}$ ; 10,0  $\mu\text{L}$  e 5,0  $\mu\text{L}$  da solução 1 para as respectivas concentrações 200,0; 100,0 e 50,0  $\mu\text{M}$  e alíquotas de  $\approx$  23,0; 12; 6; 3 e 1  $\mu\text{L}$  para as respectivas concentrações 25,0; 12,5; 6,25; 3,12 e 1,0, onde completa-se com o meio de cultura necessário para resultar em 100  $\mu\text{L}$  para a concentração final.

### **3.5.2- Ensaios de desadesão celular, inibição da adesão celular e proliferação/viabilidade celular**

Os efeitos de um dos compostos, o  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-mepipy})]$ , foram estudados na adesão das células tumorais de mama MDA-MB-231. Estes testes foram realizados pela pós doutoranda do nosso grupo Juliana Uema Ribeiro utilizando a estrutura disponibilizada pela Profa Dra. Heloísa S. Selistre de Araújo no Departamento de Ciências Fisiológicas da UFSCar.

#### **3.5.2.1- Desadesão celular**

Os efeitos do composto  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-mepipy})]$ , foram verificados na adesão das células MDA-MB-231 previamente aderidas à proteína de matriz extracelular colágeno tipo I. Para tal, o colágeno foi imobilizado em placas de 96 poços na concentração de 1  $\mu\text{g}/\text{poço}$ , incubadas a 4  $^{\circ}\text{C}$  *overnight* (Figura 3.3). Os poços foram bloqueados com PBS (Phosphate-buffered saline) contendo BSA (Bovine Serum Albumin) 0,5% (30 minutos, temperatura ambiente), sendo então lavados com DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Médium) sem SFB (Soro Fetal Bovino).  $5 \times 10^4$  células em DMEM sem FBS foram adicionadas em cada poço e após 2 horas de incubação em estufa, o composto em diversas concentrações (0,25; 0,5; 1; 2,5; 25; 50; 75 e 100  $\mu\text{M}$ ) foi adicionado aos poços. Decorridos 45 minutos (a 37  $^{\circ}\text{C}$ ), os poços foram lavados duas vezes com DMEM sem FBS e as células aderidas foram fixadas com etanol 70% por 10 minutos. Após lavagem dos poços com PBS, as células aderidas foram coradas com cristal violeta 0,5% durante 30 minutos. Em seguida, os poços foram lavados com PBS diversas vezes para retirada do excesso de corante e as células coradas foram solubilizadas em SDS (Sodium

dodecyl sulfate) 1% durante 30 minutos. A leitura da placa foi feita a 540 nm em leitor da absorbância Dynex. Controle positivo: células não tratadas com o composto adicionadas a poços com colágeno I.

Os experimentos foram realizados no mínimo em triplicata. Os dados foram comparados estatisticamente utilizando-se análise de variância ANOVA e o teste de Dunnett. \* $p < 0,05$  e \*\* $p < 0,01$  foram utilizados como critério de significância. Os resultados foram expressos na forma de porcentagens em relação ao controle positivo (células não incubadas com o composto).

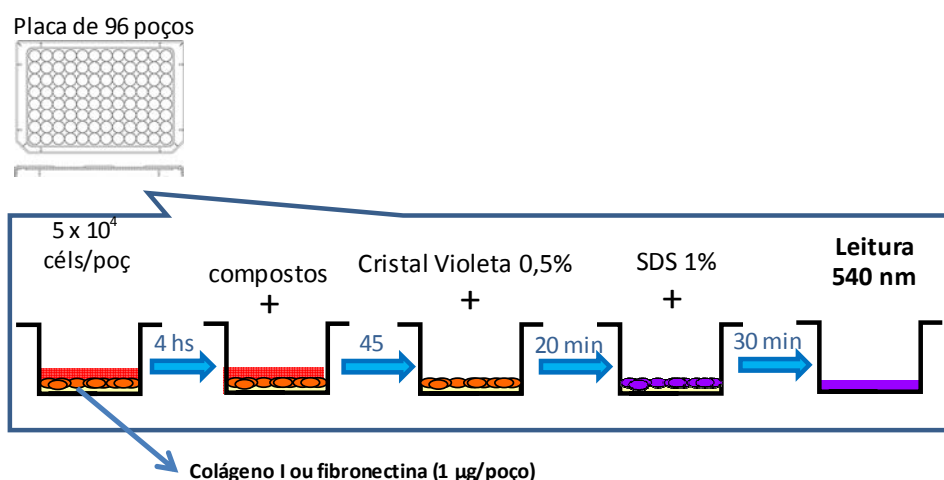


FIGURA 3.3 – Representação do teste de desadesão celular (MDA-MB-231 ).

### 3.5.2.2- Inibição da adesão celular

O composto foi testado quanto à sua capacidade de inibir a adesão celular ao colágeno tipo I. O colágeno foi imobilizado em placas de 96 poços na concentração de 1 µg/poço, *overnight* a 4°C (Figura 3.4). Os poços foram bloqueados com PBS contendo BSA 0,5% (30 minutos, temperatura ambiente), sendo então lavados com DMEM sem FBS. Células MDA-MB-231 na quantidade de 5 x 10<sup>4</sup> foram incubadas com diferentes concentrações do composto durante 30 minutos, a 37 °C e adicionadas em cada poço previamente recoberto com colágeno I. A adesão das células foi quantificada pelo método do cristal violeta, descrito acima para os ensaios de desadesão celular.

Os experimentos foram realizados no mínimo em triplicata. Os dados foram comparados estatisticamente utilizando-se análise de variância ANOVA e o teste de Dunnett. \* $p < 0,05$  e \*\* $p < 0,01$  foram utilizados como critério de significância.

Os resultados foram expressos na forma de porcentagens em relação ao controle positivo (células não incubadas com o composto).

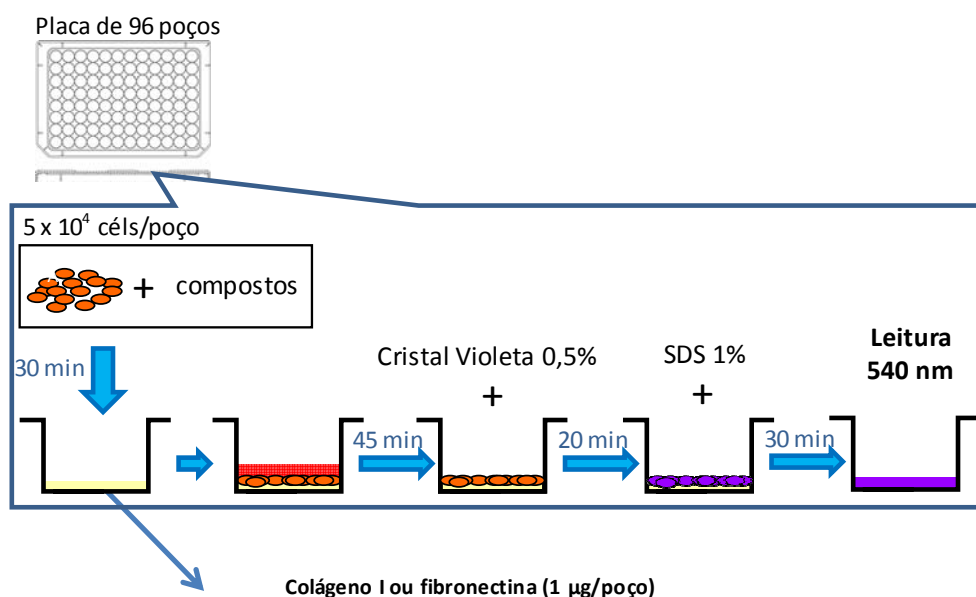


FIGURA 3.4 – Representação do teste de inibição da adesão celular (MDA- MB-231).

### 3.5.2.3- Proliferação/viabilidade celular

Esse ensaio foi realizado para verificar o efeito do composto [Ru(Trp)(dppb)(4,4'-mepipy)], na proliferação das células MDA-MB-231. Poços de placas de 96 poços foram sensibilizados com o composto (Figura 3.5). 5 x 10<sup>3</sup> células em meio DMEM com soro foram adicionadas em cada poço e após 2 horas de incubação em estufa, o composto em diferentes concentrações foi adicionado aos poços, incubando-se novamente a placa durante 24, 48 ou 72 horas. A proliferação celular foi verificada pelo método do cristal violeta, descrito para os ensaios de adesão celular. Os resultados foram expressos na forma de porcentagens em relação ao controle (células não incubadas com o composto), considerado como 100%.

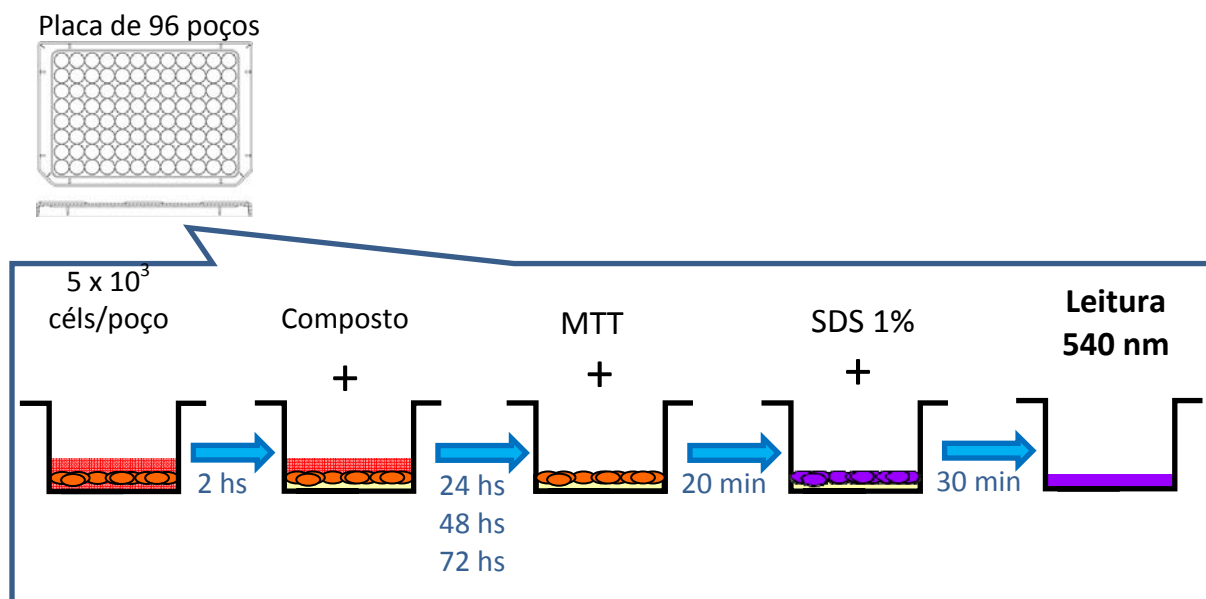


FIGURA 3.5 – Representação do teste de proliferação/viabilidade celular (MDA- MB-231).

### 3.5.3- Ensaios de citotoxicidade *in vitro* contra *M. Tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv

Estes testes foram realizados no laboratório da professora Clarice Queico F. Leite, na Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, Araraquara pelo aluno de mestrado do nosso grupo, Lucas V. Pozzi.

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* H<sub>37</sub>Rv ATCC 2729 utilizando “Rezasurin Microtiter Assay” (REMA) (PALOMINO *et al.*, 2006). Compostos com atividade biológica igual ou inferior a 7,80 µg/mL seguem para a etapa seguinte, que consiste na avaliação da citotoxicidade (IC<sub>50</sub>) por meio da determinação da concentração de composto capaz de permitir a viabilidade de 50% das células frente a culturas de macrófagos da linhagem J774 (AHMED *et al.*, 1994). Como fármaco de referência foi utilizada solução estoque de isoniazida (Sigma) na concentração de 10 mg/mL em água.

### 3.5.3.1- CEPAS de *M. Tuberculosis*

A cepa padrão de *M. Tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv – 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.

### 3.5.3.2- 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 de 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* H<sub>37</sub>Rv congelada foi utilizada no início do ensaio na concentração de 10<sup>5</sup> UFC/mL para que no final do experimento fosse obtido população de 10<sup>7</sup> UFC/mL. 100 µL da diluição de 10<sup>5</sup> 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 3.6). 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);

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

A Figura 3.6 é uma microplaca estéril de 96 orifícios, utilizada para a realização da determinação da atividade anti-*M. tuberculosis in vitro*. A coluna 1 e 12 contêm apenas água destilada estéril. Nos orifícios A de 2 a 9 contêm apenas o composto e o meio de cultura. A coluna 10 contém a droga de referência e a coluna 11 de A a D contém controle positivo (bactéria e meio de cultura) e de E a H contém controle negativo. Os demais orifícios contêm o composto, meio de cultura e cepa bacteriana.

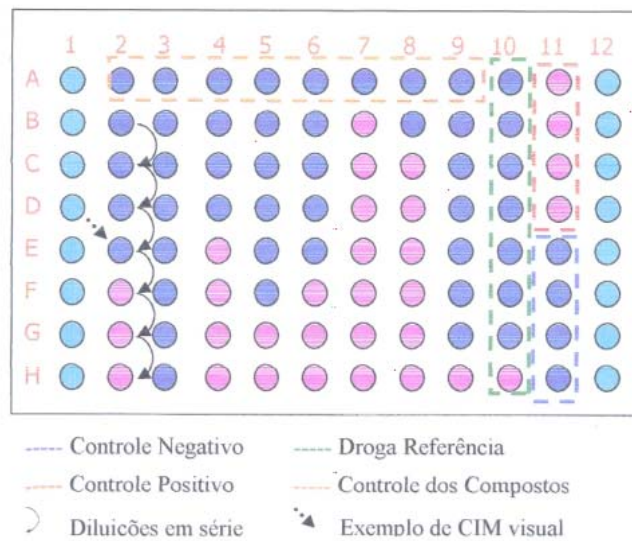


FIGURA 3.6- Exemplo de um resultado de MIC obtido através da técnica de REMA.

### 3.5.4- Ensaios de atividade frente às doenças tropicais: Malária e Doença de Chagas e Ensaio de citotoxicidade

Os ensaios para a realização dos testes de atividade frente às doenças tropicais foram realizados pela aluna de doutorado do nosso grupo Marília I. Frazão Barbosa utilizando a estrutura disponibilizada pela Dra. Prof.<sup>a</sup> Milena B. P. Soares, no laboratório da Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz, Laboratório de Engenharia Tecidual e Imunofarmacologia em Salvador-BA.

### **3.5.4.1- Ensaios de atividade antimalárica *in vitro***

Para este ensaio foram utilizadas formas eritrocíticas de *Plasmodium falciparum* (cepa W2, resistente a cloroquina e sensível a mefloquina), obtidas de cultivo em eritrócitos humanos e meio RPMI enriquecido com 10% de plasma humano A positivo e gentamicina a uma concentração final de 20 µg/mL.

Os parasitos foram incubados na presença dos compostos em placa de 96 poços. Foram plaqueados 100 µL de meio sem hipoxantina com parasitemia de 1 a 2% e hematócrito de 2,5%; e 100 µL de meio completo sem hipoxantina contendo as amostras diluídas.

As placas foram incubadas a 37 °C em garrafas hermeticamente fechadas com 5% de CO<sub>2</sub>, 5% de O<sub>2</sub>, balanceado com N<sub>2</sub>. Após 24 h as placas foram pulsadas com hipoxantina tritiada (0,5 µCi/poço) e incubadas novamente por mais 24 h. Após esse período as placas foram congeladas a -20 °C para posterior coleta e quantificação da radioatividade incorporada. A inibição do crescimento parasitário foi avaliada através da incorporação de <sup>3</sup>H-hipoxantina.

### **3.5.4.2- Ensaios para verificação de atividade tripanocida de compostos em cultura axênica de *Trypanosoma cruzi***

#### **3.5.4.2.1- Ensaio *in vitro* de teste de fármaco *anti-T. cruzi*, formas tripomastigotas**

##### **Preparação e distribuição dos parasitos e drogas em placa de 96 poços**

Inicialmente plaqueou 10 µL do fármaco (em triplicata) em placa de 96 poços, diluída em meio LIT (*Liver Infusion Tryptose*) manualmente nas seguintes concentrações: 10 µg/mL; 3,3 µg/mL; 1 µg/mL; 0,3 µg/mL e 0,1 µg/mL. Em seguida plaqueou 100 µL do meio LIT por poço contendo 4 x 10<sup>5</sup> parasitos. O controle negativo foi feito plaqueando somente parasitos, acrescentando 100 µL de meio LIT, sem adição do fármaco. O volume final de todos os poços foi de 200 µL. Manteve-se em estufa a 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> e contou o número de parasitos em Câmara de

Neubauer por um período de 11 dias: 1° dia, 3° dia, 6° dia, 9° dia e 11° dia. Por fim fez-se a curva de crescimento dos parasitos.

#### **Preparação da suspensão de parasitos em meio LIT:**

O experimento foi realizado em condições estéreis. A partir da garrafa de cultura do parasito, retirou-se todo o conteúdo para um tubo de 15 mL; centrifugou-se a 800 rpm por 5 minutos para decantar os parasitos mortos. Com o auxílio de uma pipeta, retirou-se o sobrenadante e transferiu-se para outro tubo de 15 mL e desprezou-se o pellet, centrifugou-se o sobrenadante por 10 minutos a 3000 rpm. O sobrenadante foi descartado da segunda centrifugação. Ressuspendeu o pellet e adicionou-se meio LIT completo até completar 1 mL de conteúdo. E por fim contou os parasitos em câmara de Neubauer 4, 8, 24 e 48 horas após a incubação com o fármaco.

Os testes para as formas epimastigotas foram realizados seguindo o mesmo procedimento para as formas tripomastigotas.

#### **3.5.4.3- Ensaio de citotoxicidade utilizando células de baço de camundongo**

Esse tipo de ensaio foi realizado para observar a citotoxicidade dos compostos que foram avaliados frente às doenças tropicais. Procedeu com extração do baço de camundongo Balb/C (normal) e obtenção das células de acordo com protocolo do Laboratório de Engenharia Tecidual e Imunofarmacologia (LETI).

Inicialmente, plaqueou 100 µL do fármaco (em triplicata), realizado no aparelho epMotion 5070 nas concentrações desejadas. Em seguida plaqueou 100 µL de meio RPMI completo/poço contendo  $6 \times 10^5$  células de baço em placa de 96 poços. O controle positivo do experimento foi feito plaqueando 100 µL de uma solução de saponina (0,1 g/100 mL) ao invés do fármaco. O controle negativo foi somente com células, acrescentando-se 100 µL de meio RPMI completo. Depois plaqueou 25 µL de  $^3\text{H}$ -Timidina/poço, de forma a obter uma concentração de 1 µCi/poço. O volume final dos poços foi de 225 µL. E incubou a placa por 24 horas em estufa a 37 °C + 5% CO<sub>2</sub>. Coletou culturas para contagem de radioatividade incorporada e fez-se a leitura em contador de radioatividade.



## **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

## 4- RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo, serão discutidos os resultados obtidos mediante a síntese e caracterização de novos precursores de rutênio(II) e de várias séries de novos complexos de Ru(II) com aminoácidos. Estes complexos foram caracterizados por análise elementar de C, H, N e S, condutividade molar, espectroscopia de absorção na região do UV/vis e infravermelho, espectroscopia de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , além de voltametria cíclica e de pulso diferencial. Para maior clareza, facilidade de leitura e comparação, os resultados foram agrupados como: **Complexos precursores:**  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(5,5'\text{-mebipy})]$ , *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]$ , *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppp})(5,5'\text{-mebipy})]$  e *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]$ ; **e os complexos de aminoácidos:** Complexos da série 1,  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ ; Complexos da série 2,  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ ; Complexos da série 3,  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ ; Complexos da série 4,  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$  e Complexos da série 5,  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .

Inicialmente serão apresentadas as caracterizações dos complexos precursores fosfínicos de rutênio a partir dos quais foram realizadas as sínteses dos complexos com aminoácidos. Posteriormente a caracterização dos complexos de aminoácidos, separados por séries.

### 4.1- Resultados e Discussão Sobre os Complexos Precursores Fosfínicos de rutênio

Os precursores sintetizados neste trabalho foram utilizados nas sínteses dos complexos com aminoácidos. Estes precursores foram sintetizados partindo-se do  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  para a síntese do complexo  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(5,5'\text{-mebipy})]$  e para a síntese do *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]$  partiu-se do  $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{PPh}_3)]$ . Para os complexos *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppp})(5,5'\text{-mebipy})]$  e *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]$  partiu-se dos *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(5,5'\text{-mebipy})]$  e  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(4,4'\text{-mebipy})]$ , respectivamente.

As estruturas dos novos compostos com ligantes N-heterocíclicos como 4,4'-mebipy; 5,5'-mebipy e fosfinas, monodentada e bidentadas, tais como trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ), 1,3-bis(difenilfosfina)propano (dppp) e 1,4-bis(difenilfosfina)butano (dppb) foram baseadas nos dados espectroscópicos obtidos

através de diversas técnicas, e confirmadas com as estruturas determinadas a partir dos dados de difração de raios X de monocristais.

#### 4.1.1- Análise Elementar de C, H, N e Dados de Condutividade Molar

Com base nas informações obtidas nos espectros de UV/vis, infravermelho e ressonância magnética nuclear, condutância molar e voltamogramas pode-se fazer uma sugestão das estruturas dos compostos. De posse desses dados, foram feitas as microanálises para determinar o teor de carbono, nitrogênio, hidrogênio e enxofre.

Os dois principais fatores que fazem com que uma microanálise não tenha boa concordância entre os valores teóricos e experimentais são: impurezas na amostra e a formulação errônea da composição, além da presença de solventes. No entanto, os resultados (Tabela 4.1) confirmaram a composição e a pureza dos novos precursores, uma vez que o teor de carbono, nitrogênio e hidrogênio obtidos experimentalmente apresentam os valores esperados.

Os dados de condutividade molar (Tabela 4.1) indicam que os compostos são não-eletrólitos, ou seja, sabe-se que os N-heterocíclicos são neutros e bidentados, substituindo uma trifenilfosfina na esfera de coordenação do precursor  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  e/ou  $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{PPh}_3)]$ , mantendo a neutralidade do complexo, conforme as estruturas propostas.

TABELA 4.1 - Dados de condutividade molar e análise elementar de C, H, N dos complexos precursores fosfínicos de rutênio(II).

Complexos	%C	%H	%N	*Cond. $\mu\text{S}/\text{cm}$ (T°C)
	Exp. Calc	Exp. Calc	Exp. Calc	
<i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(5,5'\text{-mebipy})]$ $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{P}_2\text{Cl}_2\text{Ru}$	65,84 65,46	4,36 4,81	3,52 3,18	3,20(21,8)
<i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]$ $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{P}_2\text{Cl}_2\text{Ru}$	61,24 61,38	5,22 5,15	3,68 3,58	4,52 (19,2)
<i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{dppp})(5,5'\text{-mebipy})]$ $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{P}_2\text{Cl}_2\text{Ru}$	61,05 60,94	5,51 4,98	3,40 3,64	2,02(19,2)
<i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]$ $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{P}_2\text{Cl}_2\text{Ru}$	60,90 60,94	5,27 4,98	3,27 3,64	1,69(18,7)

\*Não-eletrólito - solvente diclorometano - eletrólito 1:1 (12-77  $\mu\text{S}/\text{cm}$ )

Portanto, os valores obtidos de condutividade molar estão condizentes com as formulações propostas, e complementam as informações obtidas da técnica de análise elementar.

#### 4.1.2- Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho ofereceu informações que confirmam a complexação do ligante ao íon rutênio e a estrutura do produto obtido. As atribuições foram baseadas em comparações com os espectros dos ligantes, complexos precursores e dados da literatura.

Os espectros vibracionais dos complexos são semelhantes (Figura 4.1 e 4.2), o que se deve ao fato de todos os complexos terem como ligante um N-heterocíclico similar.

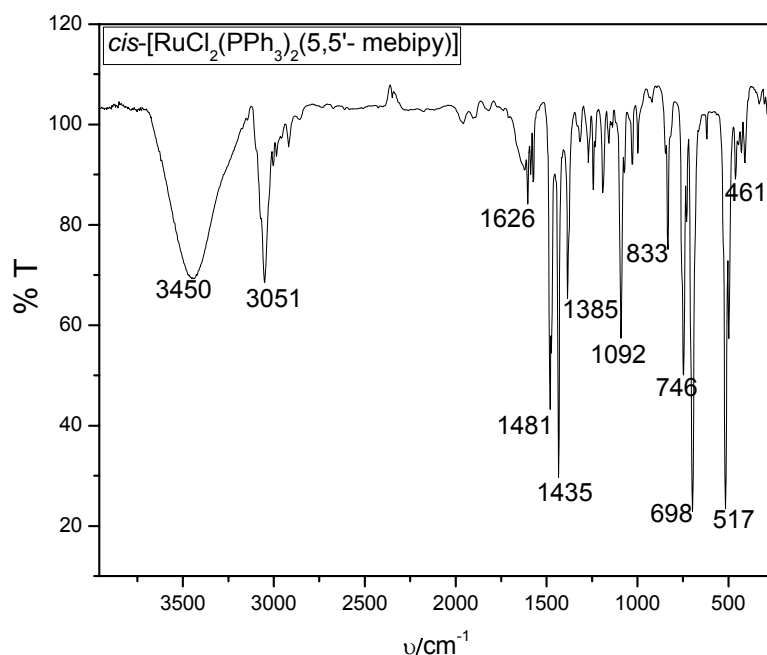


FIGURA 4.1 - Espectro vibracional na região do IV do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(5,5'-mebipy)] em KBr.

Os anéis aromáticos apresentam vários estiramentos, muitos dos quais aparecem sobrepostos. Contudo, os espectros podem ser separados nas regiões: 3100 – 2800 cm<sup>-1</sup>, caracterizada por bandas largas de fraca e média intensidade atribuídas aos estiramentos C–H dos grupos fenila e da bipy e derivados; 1610 – 1400 cm<sup>-1</sup>, atribuída aos estiramentos C=C nos anéis; 1400 – 990 cm<sup>-1</sup>, região



dominada por deformações angulares da ligação C–H no plano; 990 – 600  $\text{cm}^{-1}$ , também dominada por deformações angulares fora do plano dos estiramentos C–H dos anéis aromáticos e da bipy e derivados e C–C, em menores frequências (SILVERSTEIN *et al.*, 2005).

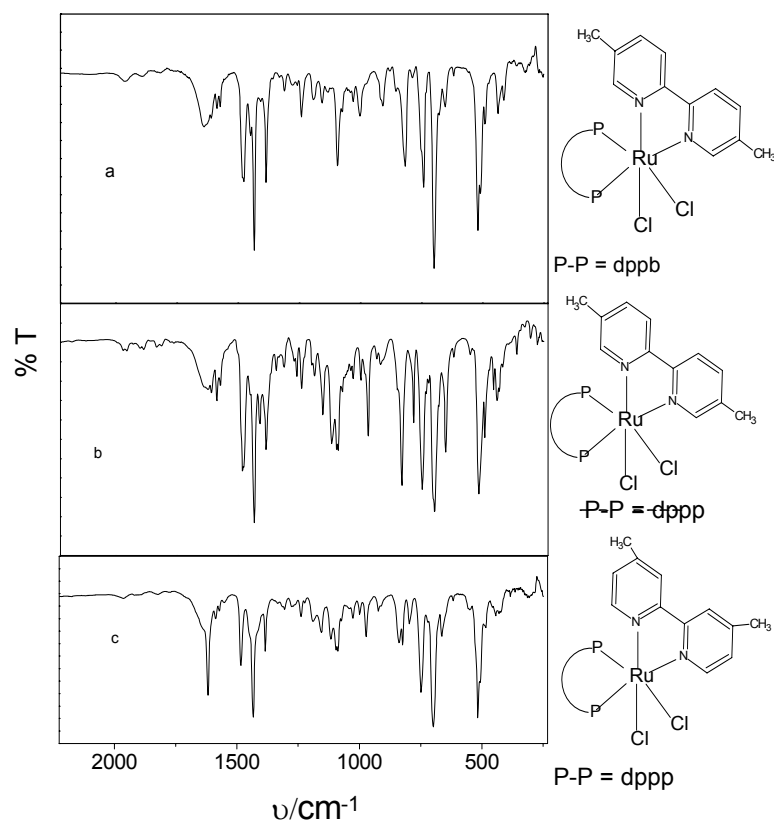


FIGURA 4.2 - Espectros vibracionais na região do IV dos complexos (a) *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mebipy)], (b) *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(5,5'-mebipy)] e (c) *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(4,4'-mebipy)] em KBr.

Nota-se que para os complexos com ligantes piridínicos, as bandas de absorção ( $\nu_{\text{C-H}}^{\text{aromático}}$  e  $\nu_{\text{C-H}}^{\text{alifático}}$ ) características deste grupo, resultaram coincidentes com as bandas dos ligantes fosfínicos.

Para o *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(5,5'-mebipy)] as bandas em 1480  $\text{cm}^{-1}$  e 1435  $\text{cm}^{-1}$  são atribuídas aos modos vibracionais  $\nu_{\text{C-C}}$  da PPh<sub>3</sub> e aos modos vibracionais do ligante piridínico, observa-se uma banda em 1092  $\text{cm}^{-1}$  atribuída ao  $\nu_{\text{P-C}}$  (Figura 4.1).

Nos espectros dos complexos *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mebipy)], *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(5,5'-mebipy)] e *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(4,4'-mebipy)]; as bandas de

estiramento da ligação carbono-hidrogênio ( $\nu_{(C-H)}$ ) aromático e alifático em 3047 e 2920  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente, e as bandas do estiramento da ligação fósforo-carbono ( $\nu_{(P-C)}$ ), observadas em 1481, 1091 e 518  $\text{cm}^{-1}$ . A banda de forte intensidade em 1433  $\text{cm}^{-1}$ , atribuída ao  $\nu_{(C-H)}$  do anel, e as bandas em torno de 815 à 696  $\text{cm}^{-1}$ , atribuída  $\gamma_{(C-H)}$  (deformação angular fora do plano). A banda em torno de 515  $\text{cm}^{-1}$  é atribuída ao estiramento  $\nu_{(P-C)}$  e ao  $\nu_{(Ru-P)}$  (SILVERSTEIN *et al.*, 2005).

Nos espectros dos ligantes N-heterocíclicos a banda característica da vibração  $\nu(C=N)$  encontra-se na faixa de 1600-1430  $\text{cm}^{-1}$  (SILVERSTEIN *et al.*, 2005). No espectro dos complexos, observa-se um deslocamento dessa banda para número de onda mais altos, em aproximadamente 20-30  $\text{cm}^{-1}$ , indicando a coordenação do rutênio ao nitrogênio piridínico. Os dados dos principais grupos estudados estão ilustrados na Tabela 4.2.

TABELA 4.2 - Bandas características ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos complexos precursores fosfínicos de rutênio(II), nos espectros do IV.

Complexos	$\nu(C=N)$	$\nu(Ru-P)$	$\nu(Ru-N)$	$\nu(Ru-Cl)$
5,5'-mebipy	1597			
	1553	-	-	-
	1524			
4,4'-mebipy	1591			
	1561	-	-	-
	1550			
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (5,5'-mebipy)]	1626			
	1481	498	409	303 e 287
	1435			
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(5,5'-mebipy)]	1637			
	1475	519	436	308 e 302
	1433			
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(5,5'-mebipy)]	1630			
	1481	515	442	303 e 276
	1433			
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(4,4'-mebipy)]	1618			
	1483	517	444	305 e 303
	1433			

A confirmação da presença dos haletos ( $\text{Cl}^-$ ) ligados ao metal pode ser verificada pelas bandas na região de menor número de onda dos espectros, entre 350 e 250  $\text{cm}^{-1}$ , aproximadamente, o que foi observado anteriormente nos compostos sintetizados em nosso grupo de pesquisa: *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(4,4'-mebipy)]; *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(4,4'-meobipy)]; *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(bipy)]; *cis*-

[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(4,4'-mepipy)]. Novas bandas surgem pela coordenação, na região 240-520 cm<sup>-1</sup>, características das vibrações  $\nu(\text{Ru-Cl})$ ,  $\nu(\text{Ru-P})$  e  $\nu(\text{Ru-Npy})$ . Os estiramentos  $\nu(\text{Ru-Cl})$  podem ser observados como duas bandas localizadas na região de 303 a 287 cm<sup>-1</sup>, que são características dos estiramentos simétrico e assimétrico de cloro *cis* cloro coordenado ao rutênio. A banda de estiramento  $\nu(\text{Ru-N})$  pode ser vista em torno de 413 cm<sup>-1</sup> (NAKAMOTO, 1997).

Os espectros vibracionais na região do infravermelho, além de mostrar os sucessos das sínteses e a permanência de alguns ligantes originais, forneceram informações da coordenação do novo ligante, N-heterocíclico, ao metal.

### 4.1.3- Voltametria Cíclica

Os voltamogramas cíclicos e de pulso diferencial dos complexos são similares, ou seja, os voltamogramas são semelhantes e apresentam um processo quasi-reversível atribuído à oxidação Ru<sup>II</sup>/Ru<sup>III</sup> e sua sucessiva redução Ru<sup>III</sup>/Ru<sup>II</sup> (Figuras 4.3 - 4.5).

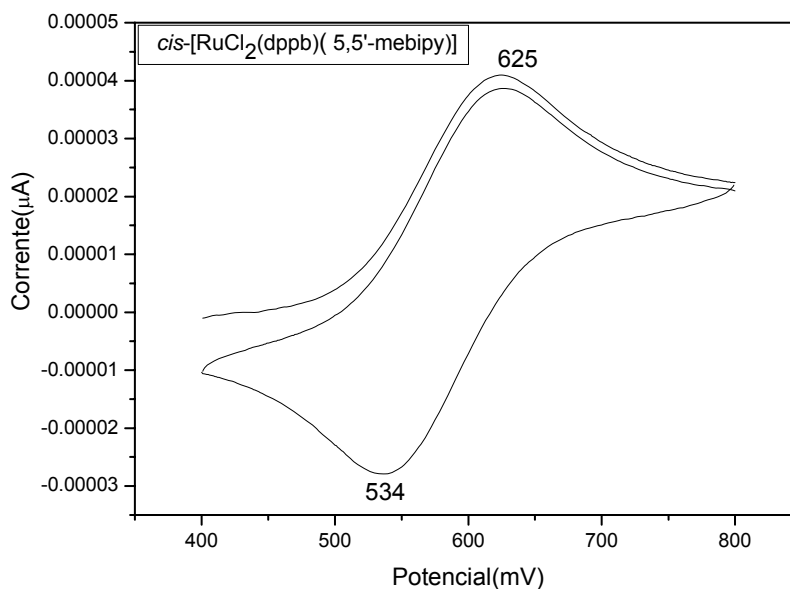


FIGURA 4.3 - Voltamograma cíclico do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mepipy)]. PTBA 0,1 mol.L<sup>-1</sup>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Ag/AgCl; velocidade de varredura: 100 mV.s<sup>-1</sup>.

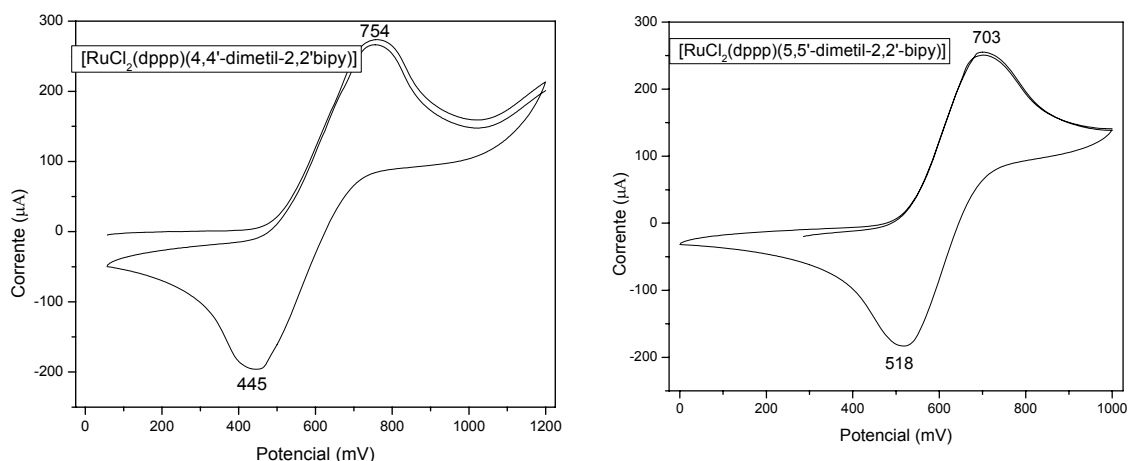


FIGURA 4.4 - Voltamogramas cíclicos dos complexos (a) *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(4,4'-mepipy)] e (b) *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(5,5'-mepipy)]. PTBA 0,1 mol.L<sup>-1</sup>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Ag/AgCl; velocidade de varredura: 100 mV.s<sup>-1</sup>.

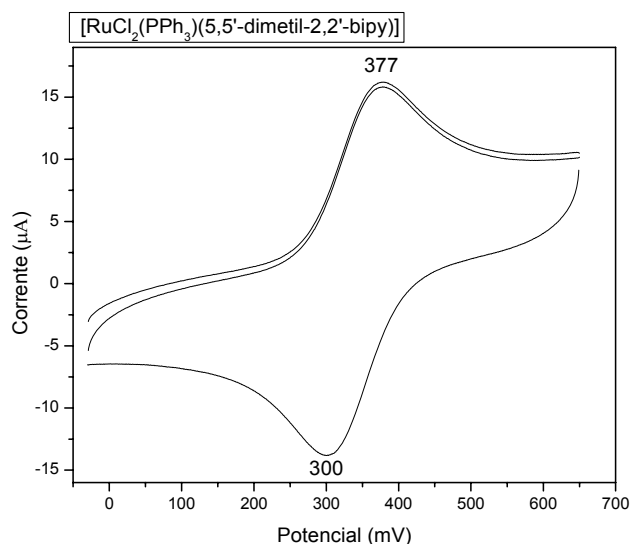


FIGURA 4.5 - Voltamograma cíclico do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(5,5'-mepipy)]. PTBA 0,1 mol.L<sup>-1</sup>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Ag/AgCl; velocidade de varredura: 100 mV.s<sup>-1</sup>.

Os potenciais de meia onda ( $E_{1/2} = (E_{pa} + E_{pc})/2$ ) para o par redox (Ru<sup>II</sup>/Ru<sup>III</sup>) dos complexos são similares (Tabela 4.3), variando um pouco em função das diferenças de basicidade dos ligantes constituintes da esfera de coordenação do centro metálico. Sabe-se que os potenciais mais anódicos são para os complexos que possuem ligantes mais retiradores de elétrons, e os potenciais menos anódicos são para os complexos que possuem ligantes mais doadores e/ou menos retiradores de elétrons. Logo, observa-se que apesar dos ligantes usados serem semelhantes mudando-se apenas a posição da metila dos ligantes N-heterocíclicos, há uma

pequena diferença de seus pKas e dos respectivos potenciais de oxidação dos complexos.

Para os complexos onde os ligantes se diferenciam pelo caráter doador dos grupos substituintes (CH<sub>3</sub>) quando coordenados ao metal alterar a densidade eletrônica do centro metálico, ou seja, o complexo que possui o ligante 5,5'-mebipy (pKa = 5,9) com a metila na posição *meta* apresenta ser mais doador com relação à 4,4'-mebipy (pKa= 4,9), onde a metila se encontra na posição *para*. Quando comparamos os complexos com a mesma fosfina e o ligante N-heterocíclico diferente, por exemplo, o *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mebipy)] com o *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(4,4'-mebipy)], observa-se que o complexo com 5,5'-mebipy apresenta menor potencial de oxidação, devido a este ligante ser mais básico (Tabela 4.3). O mesmo se observa quando estes resultados são comparados aos dados obtidos na literatura (SANTIAGO, 2004). A substituição no anel piridínico promove mudanças significativas na interação entre ligante e centro metálico e, devido a isso, os potenciais redox dos complexos, ou mais propriamente do centro metálico, refletem as mudanças de basicidade dos ligantes. A basicidade do átomo de nitrogênio diminui devido aos grupos substituintes sobre o anel da bipyridina, os quais deslocalizam a densidade eletrônica dos orbitais *d* do metal e desfavorecem sua oxidação (SULLIVAN *et al.*, 1978).

Quando comparamos os complexos com o mesmo ligante N-heterocíclico e com diferentes fosfinas, por exemplo, o *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mebipy)] com *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(5,5'-mebipy)], observa-se que o complexo com a dppb ( pKa= 4,72) apresenta menor potencial de oxidação, devido a este ligante ser mais básico que a dppp (pKa= 4,50).

TABELA 4.3 - Dados de voltametria cíclica (mV) dos complexos precursores fosfínicos de rutênio(II) em solução de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0,1 mol.L<sup>-1</sup> de PTBA, 100 mV.s<sup>-1</sup>.

Complexos	Ru <sup>II</sup> /Ru <sup>III</sup>	Ru <sup>III</sup> /Ru <sup>II</sup>	E <sub>1/2</sub>	ipa/ipc	pKa <sup>**</sup>	pKa <sup>***</sup>
	(E <sub>pa</sub> )	(E <sub>pc</sub> )			(N)	(P)
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (5,5'-mebipy)]	379	303	341	1,1	5,4	-
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)( 5,5'-mebipy)]	625	534	580	1,0	5,4	4,7
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)( 5,5'-mebipy)]	703	518	611	1,0	5,4	4,5
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)( 4,4'-mebipy)]	754	445	600	1,3	4,9	4,5
* <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)( 4,4'-mebipy)]	665	502	584	1,0	4,9	4,7

\*(SANTIAGO, 2004),\*\*O pKa é dos ligantes N-heterocíclicos, \*\*\*O pKa das fosfinas

O processo redox (Ru(II)→Ru(III)) do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mebipy)] foi inferido aos picos de oxidação em torno de 625 mV enquanto que para o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(4,4'-mebipy)] está em 754 mV e para o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(5,5'-mebipy)] foi inferido em 703 mV. Para o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(5,5'-mebipy)] observar-se o processo redox(Ru(II)→Ru(III)) em 379 mV (Fig.4.3-4.5, Tabela 4.3).

Os voltamogramas cíclicos de todos os complexos consistem em um par de picos quasi-reversíveis ( $I_a/I_c \cong 1$ ), atribuídos à transferência de elétrons (ou mais precisamente de densidade eletrônica) do par Ru(II)/Ru(III). Os complexos contendo ligantes monodentados tendem a possuir potenciais de meia-onda mais baixos quando comparados aos contendo ligantes bidentados com basicidades semelhantes (Tabela 4.3), devido à forte competição mútua entre os dois átomos de fósforo *trans*, para os mesmos elétrons *d* do centro metálico (efeito *trans* competitivo) (BATISTA *et al.*, 1997; SULLIVAN *et al.*, 1978); deixando o centro metálico rico em elétrons que torna sua redução mais fácil.

O complexo contendo trifenilfosfina, o qual apresenta valor de potencial deslocado para potenciais mais baixos, tem o centro metálico rico em elétrons, sugerindo uma estrutura com os ligantes fosfínicos mutuamente em *trans*. A forte competição pela densidade eletrônica do centro metálico no eixo de ligação das fosfinas (efeito *trans* competitivo), nessa estrutura, dificulta as interações de retrodoação, deixando o centro metálico mais rico em elétrons e facilitando o processo de oxidação. Entretanto para os compostos com a dppb e/ou dppp observa-se que os potenciais são deslocados para regiões mais positivas. Isto ocorre devido ao aumento da magnitude da retrodoação metal-fósforo, ocasionada pelo deslocamento de densidade eletrônica dos íons cloreto para os átomos de fósforo (SULLIVAN *et al.*, 1982). Logo as sugestões iniciais sobre as geometrias desses complexos podem ser baseadas em experimentos de voltametria cíclica, os quais corroboram com os resultados espectroscópicos de ressonância magnética nuclear de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}, que serão apresentados a seguir.

#### 4.1.4- Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}

A ressonância magnética nuclear de fósforo (<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}) é um instrumento poderoso para a caracterização de complexos que contenham em suas estruturas

ligantes fosfínicos. Os valores de deslocamentos químicos ( $\delta$ ) e de constantes de acoplamento ( ${}^2J_{p-p}(\text{Hz})$ ) entre os átomos de fósforo ajudam a elucidar o arranjo estereoquímico dos ligantes na esfera de coordenação do metal.

Os complexos de fórmula geral  $[\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})]$  contendo os ligantes bifosfinas e bipyridínicos podem apresentar somente dois isômeros geométricos (Figura 4.6), caracterizados por apresentarem os átomos de cloro em *trans* (A) ou em *cis* (B) posição. Através do RMN de  ${}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  é possível identificar estes isômeros. Na estrutura (A) os fósforos são equivalentes, sendo mais estável cineticamente e por isso obtida em menor tempo de reação, enquanto a estrutura (B) é a mais estável do ponto de vista termodinâmico, sendo que neste caso os átomos de fósforo são não equivalentes. As possíveis formas geométricas para o composto *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(5,5'\text{-mebipy})]$  se arranjar são três (Figura 4.6). Nas estruturas (C) e (E) os átomos de fósforos são equivalentes e no espectro de RMN de  ${}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  surgiria apenas um singlete, enquanto na estrutura (D) os átomos de fósforos são não equivalentes e seriam observados dois dubletos.

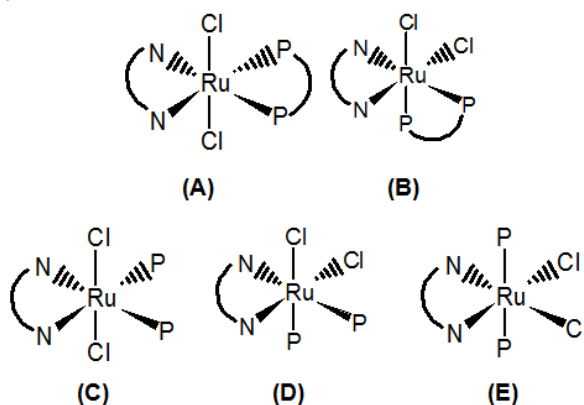


FIGURA 4.6 - Possíveis geometrias para o complexo de fórmula geral *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})]$  (A) e (B); e para o complexo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{P})_2(\text{N-N})]$  (C), (D) e (E). P= monofosfina, P-P = bifosfina e N-N = bipyridina substituída.

Os espectros de RMN  ${}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , foram obtidos em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Os complexos com estrutura (B) apresentam dois dubletos, onde os átomos de fósforos estão *trans* a um átomo de nitrogênio piridínico e a um átomo de cloro (Figura 4.7 - 4.9). O fósforo mais protegido possui deslocamento químico próximo ao singlete da forma *trans* (~33 ppm) e o mais desprotegido apresenta-se aproximadamente em 40 ppm (Tabela 4.4), o qual consiste em um sistema AX, com constante de acoplamento,  ${}^2J_{\text{AX}}$ , de aproximadamente 32,0 - 42,0 Hz. Tanto o  ${}^2J_{\text{AX}}$  dos

compostos obtidos neste trabalho quanto da série de compostos *cis* previamente sintetizados em nosso grupo de pesquisa apresentam valor de  ${}^2J_{AX}$  similares (MACFARLANE *et al.*, 1996; SANTIAGO *et al.*, 2005; VALLE *et al.*, 2008).

Para os complexos *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mebipy)], *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(4,4'-mebipy)] e *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(5,5'-mebipy)], os quais estão representados pela estrutura (B), os deslocamentos químicos dos fósforos encontram-se em aproximadamente 45 e 32 ppm, 39 e 30 ppm, respectivamente, onde o deslocamento em campo mais baixo é referente ao átomo de fósforo *trans* ao átomo de nitrogênio do ligante N-heterocíclico, enquanto o átomo de fósforo *trans* ao cloro apresenta deslocamento mais alto. Portanto, os espectros para complexos com a bifosfinas são similares (Figura 4.7 – 4.9).

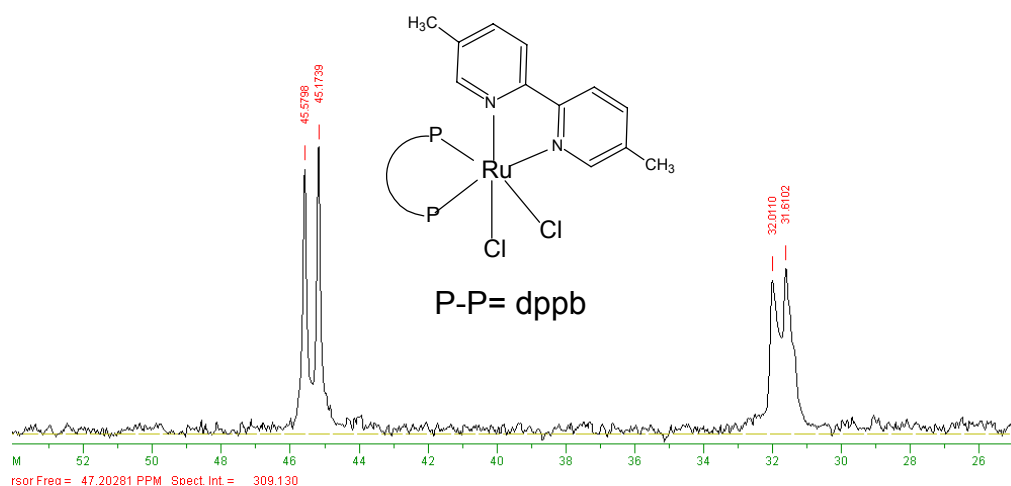


FIGURA 4.7 - Espectro de RMN de  ${}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mebipy)], 400MHZ.



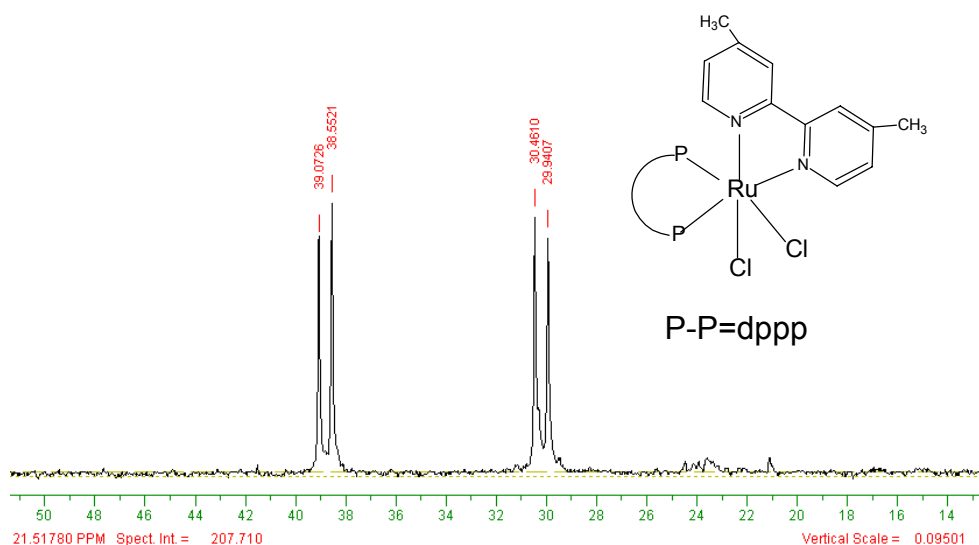


FIGURA 4.8 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppp})(4,4'\text{-mepipy})]$ , 400MHZ.

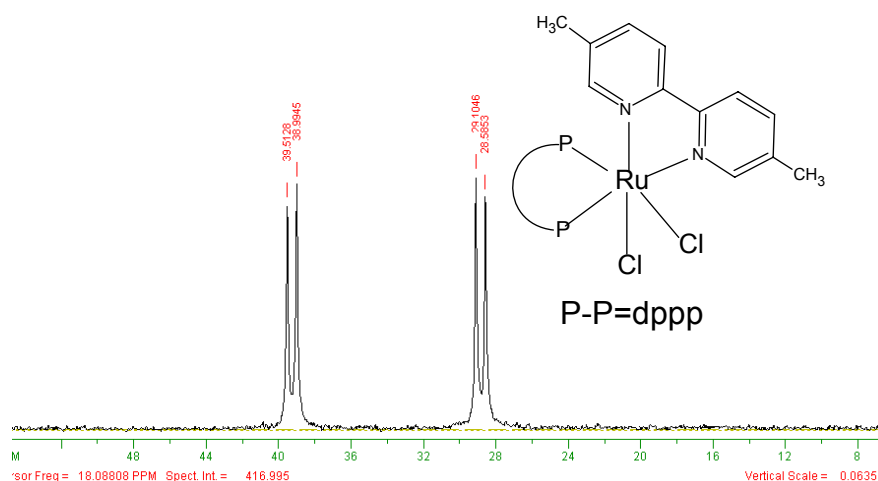


FIGURA 4.9 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppp})(5,5'\text{-mepipy})]$ , 400MHZ.

O complexo  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(5,5'\text{-mepipy})]$  apresenta no RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  apenas um singlete, com deslocamento químico em  $\delta = 27,6$  ppm (Tabela 4.4), indicando que os átomos de fósforo são magneticamente equivalentes, em posição *trans*, um em relação ao outro (Figura 4.10).

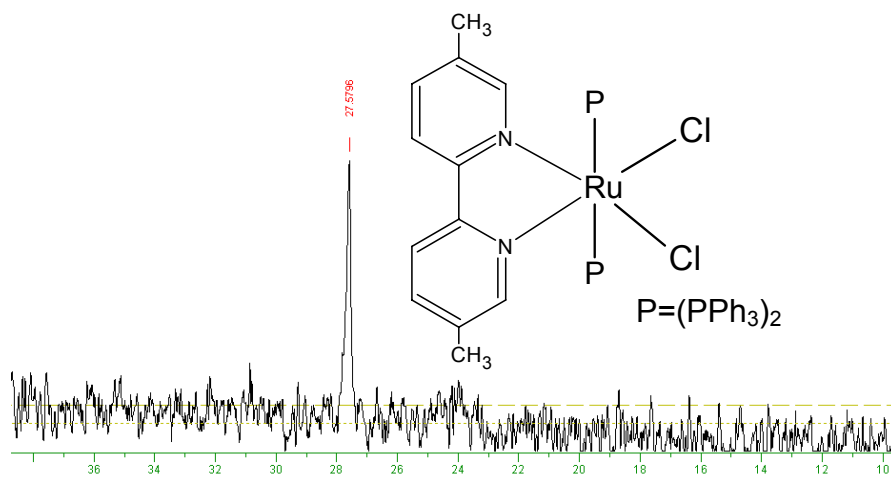


FIGURA 4.10 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(5,5'\text{-mebipy})]$ , 400MHZ.

A nível de comparação, é importante ressaltar que Santiago e colaboradores (SANTIAGO, 2005), Wohnrath (WOHNRATH, 1998) e Sanchez-Delgado e colaboradores (ARGUELLO *et al.*, 1996), obtiveram complexos do tipo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{X-py})_2]$  cujos espectros RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , mostraram singletos em torno de  $\delta$  26 ppm, atribuídos a uma estrutura com os átomos de fósforo mutuamente em *trans*. Com essa informação e com os dados obtidos neste trabalho é possível sugerir que realmente os átomos de fósforo estão mutuamente em posição *trans* para o complexo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(5,5'\text{-mebipy})]$ .

Na Tabela 4.4 estão apresentados os valores de deslocamentos químicos ( $\delta$ ) e de  $^2J_{\text{p-p}}$  para os complexos estudados nesse trabalho.

TABELA 4.4 - Valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  para os complexos  $[\text{RuCl}_2(\text{P})_2(\text{N-N})]$  e  $[\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})]$ , em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$ .

Complexos	( $\delta$ )	$^2J_{\text{p-p}}$ (Hz)
<i>cis,trans</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(5,5'\text{-mebipy})]$	27,6	-
<i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]$	45,4 e 31,8	32,7
<i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{dppp})(5,5'\text{-mebipy})]$	39,3 e 28,8	42,0
<i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]$	38,8 e 30,2	42,2

Tanto os complexos com as bifosfinas, quanto aqueles com a monofosfina foram obtidos na forma *cis*-Cl, sendo que os complexos com a monofosfina foram obtidos com os grupos fosfínicos posicionados *trans* um ao outro.

Quando os valores de deslocamentos químicos obtidos para os complexos que contêm a mesma bifosfina são comparados, não há diferença significativa, entretanto para os complexos que contêm as bifosfinas diferentes, pode-se observar uma diferença considerável nos deslocamentos químicos dos átomos de fósforo (Tabela 4.4). Os complexos que possuem a bifosfina dppp têm deslocamento químico para campo mais alto, ou seja, os fósforos estão mais protegidos em relação ao complexo com a dppb, o que se deve ao efeito de cone dos ligantes fosfínicos (TOLMAN, 1977). A técnica de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  não foi sensível ao efeito da posição dos substituintes nos anéis bipyridínicos não se mostrando eficientemente transmitido através do centro metálico Ru(II). Por isso a mudança de deslocamentos químicos em cada composto não é muito significativa, mostrando que a alteração nos deslocamentos químicos dos fósforos nos compostos estudados é mais dependente do efeito estérico (efeito de cone), que do efeito eletrônico (pKas), seja da fosfina ou do ligante N-heterocíclico.

#### 4.1.5- Espectroscopia de Absorção na Região UV-visível

Os complexos de metais de transição apresentam espectros eletrônicos caracterizados pelo aparecimento de quatro tipos de transições (LEVER, 1984): Bandas de transições internas dos ligantes, geralmente provenientes das transições  $n \rightarrow \pi^*$  e  $\pi \rightarrow \pi^*$  que se apresentam nos ligantes quando estão livres de coordenação; bandas das transições do campo cristalino, caracterizadas pelo desdobramento dos orbitais  $d$  do íon metálico frente às interações eletrostáticas dos ligantes; bandas de transferência de carga relativas às transferências de elétrons dos orbitais dos ligantes para orbitais de energia apropriada do metal (LMCT); e bandas de transferência de carga referentes às transferências de elétrons dos orbitais  $d\pi$  do metal para os orbitais de energia apropriada dos ligantes (MLCT).

É visto na literatura (LEVER, 1984) que os complexos de Ru(II) com ligantes N-heterocíclicos, como 2,2'-bipyridina, e derivados apresentam bandas intensas da absorção na região do UV-vis onde são observadas bandas MLCT  $d\pi(\text{Ru}) \rightarrow \pi^*(\text{bipy})$ , entre 320 e 600 nm. Sendo observado esse comportamento para os complexos estudados pelo nosso grupo de pesquisa (BATISTA *et al.*, 2001).

Os espectros de absorção eletrônica dos complexos apresentam similaridade no que diz respeito aos números de bandas (Figuras 4.11-4.12), para o

complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(5,5'-mebipy)], o qual possui uma simetria C<sub>2v</sub>, são observadas três bandas em aproximadamente 272, 306 e 424 nm (Figura 4.12(b)), a banda em ~ 272 nm é mais bem definida que dos demais precursores, com fosfinas bidentadas, que são de simetria C<sub>1</sub>; observando-se apenas um ombro em aproximadamente 266 nm e duas bandas em aproximadamente 300 e 424 nm (Figura 4.11 e 4.12(a)).

Os espectros eletrônicos desses complexos de rutênio(II) foram obtidos em soluções de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Os complexos formados apresentam soluções coloridas muito intensas e assim concentrações muito baixas foram usadas. Na região do UV-vis, também estão presentes nos espectros dos complexos intensas bandas abaixo de 300 nm presentes nos espectros dos ligantes livres que são atribuídas às transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  dos anéis aromáticos.

As bandas localizadas na região do ultravioleta correspondentes à superposição de bandas internas do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  dos ligantes fosfínicos e bipyridínicos, que podem ser encontradas nos espectros dos ligantes livres. As fosfinas apresentam bandas características na região de aproximadamente 250 nm, as quais são atribuídas às transições eletrônicas internas do ligante bifosfínico, provenientes das transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  nos grupos aromáticos, e as bandas entre 320 e 600 nm são típicas de transferência de carga metal ligante do Ru(II) para o ligante N-heterocíclico.

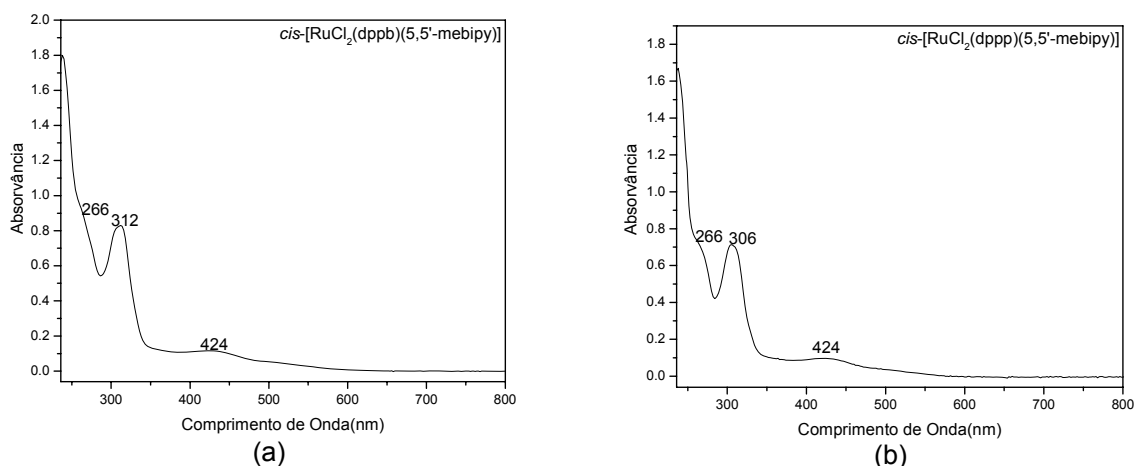


FIGURA 4.11 - Espectros de Absorção na Região UV-visível dos complexos (a) *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mebipy)] e (b) *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(5,5'-mebipy)] em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

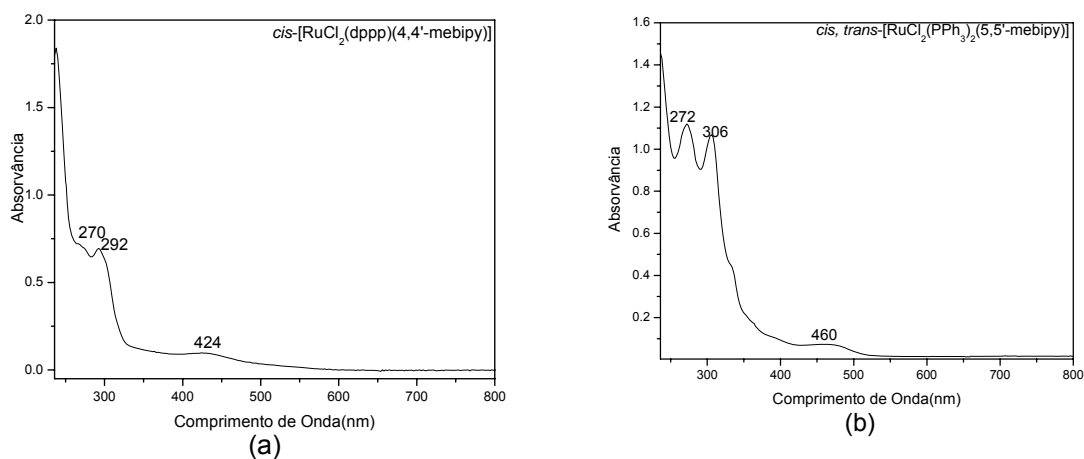


FIGURA 4.12 - Espectro de Absorção na Região UV-visível dos Complexos (a)  $cis$ - $[RuCl_2(dppp)(4,4'$ -mebipy)] e (b)  $[RuCl_2(PPh_3)_2(5,5'$ -mebipy)] em  $CH_2Cl_2$ .

São proibidas por Laporte as bandas referentes às transições do campo cristalino e por essa razão possuem baixos valores de absorvidade molar. Esses tipos de bandas são facilmente encobertas por outras bandas (LEVER, 1984), por isso é possível sugerir que nos complexos estudados neste trabalho, as bandas referentes às transições entre os orbitais  $d$  do metal devem estar encobertas pelas bandas de transferência de carga do metal para o anel piridínico ou para os ligantes fosfínicos.

A Tabela 4.5 apresenta os valores de absorvidade molar dos complexos. Observa-se que os valores de absorvidade molar para o comprimento de onda em  $\sim 424$  nm é menor quando comparado com os valores de absorvidade molar para os comprimentos de onda em  $\sim 272$  e  $306$  nm, o que já se era esperado, pois sugere que a banda em  $424$  nm seja uma MLCT sobrepondo uma transição  $d-d$ , já que se observa uma banda larga, pois as transições do íon metálico (transições  $d-d$ ) podem ser sobrepostas por transições de transferência de carga a mais baixa energia nestes complexos (LEVER, 1984).

O que se observa é que a posição na metila nos ligantes biperidínicos não influenciou sensivelmente as transições, sendo observado o mesmo espectro eletrônico para os complexos com os ligantes  $4,4'$ -mebipy e  $5,5'$ -mebipy.

TABELA 4.5 - Dados dos espectros de absorção UV-visível dos complexos precursores fosfínicos de rutênio(II).

Complexos	$\lambda(\text{nm})$	Absortividade Molar ( $\epsilon$ ) ( $5 \times 10^{-5} \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1} \text{ L}$ )	Transição
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (5,5'-mebipy)]	272	22391	$\pi \rightarrow \pi^*$
	306	21361	$\pi \rightarrow \pi^*$
	460	1858	$d\pi \rightarrow \pi^*$
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(5,5'-mebipy)]	266	-	-
	312	16594	$\pi \rightarrow \pi^*$
	424	2330	$d\pi \rightarrow \pi^*$
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(5,5'-mebipy)]	266	-	-
	306	14252	$\pi \rightarrow \pi^*$
	424	1947	$d\pi \rightarrow \pi^*$
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(4,4'-mebipy)]	270	-	-
	292	14885	$\pi \rightarrow \pi^*$
	424	1954	$d\pi \rightarrow \pi^*$

#### 4.1.6- Difração de Raios X de Monocristais

A técnica de difração de raios X é a mais poderosa técnica para a determinação estrutural de um composto no estado sólido.

Os monocristais dos complexos foram obtidos na forma de prismas vermelhos. Métodos diretos foram utilizados para a solução das estruturas. Com exceção dos átomos de hidrogênio, que foram calculados, todos os demais foram encontrados e refinados com parâmetros anisotrópico de deslocamento térmico (Tabela 4.6).

TABELA 4.6 - Dados de refinamento das estruturas cristalinas dos complexos precursores fosfínicos de rutênio(II).

	<i>cis</i> -[Ru(dppb)(5,5'-mebipy)]	<i>cis</i> -[Ru(dppp)(5,5'-mebipy)]	<i>cis</i> -[Ru(dppp)(4,4'-mebipy)]
Fórmula empírica	[RuC <sub>40</sub> H <sub>40</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> P <sub>2</sub> ]	[RuC <sub>39</sub> H <sub>38</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> P <sub>2</sub> ]. CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	[RuC <sub>39</sub> H <sub>38</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> P <sub>2</sub> ]
Massa molar	782,65	853,55	768,62
Temperatura (K)	293(2)	298(2)	298(2)
λ (Å)	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema cristalino	Monoclinic	Triclinic	Monoclinic
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c	P-1	P2 <sub>1</sub> /c
Dimensão da cela unitária	a = 17,2615(2) Å b = 12,51820(10) Å c = 17,9871(2) Å β = 111,949(1)°	a = 10,3775(9) Å b = 11,7973(10) Å c = 16,7867(10) Å α = 80,466(4)°; γ = 78,196(4)° β = 75,158(3)°	a = 11,79650(10) Å b = 13,0803(2) Å c = 24,0323(4) Å α = 90°; γ = 90° β = 97,8870(10)°.
Volume( Å <sup>3</sup> )	3604,98(6)	1930,6(3)	3673,15(9)
Z	4	2	4
Densidade (calc) Mg/m <sup>3</sup>	1,442	1,468	1,390
Coeficiente de absorção (mm <sup>-1</sup> )	0,703	0,797	0,689
F(000)	1608	872	1576
Tamanho do cristal (mm <sup>3</sup> )	0,50 x 0,17 x 0,07	0,20 x 0,11 x 0,10	0,08 x 0,17 x 0,18
Limite de θ para coleta de dados(°)	3,02 a 26,71	3,08 a 26,39	3,00 a 26,73
Razão de h, k, l	-21 ≤ h ≤ 21, -15 ≤ k ≤ 15, -22 ≤ l ≤ 22	-12 ≤ h ≤ 12, -14 ≤ k ≤ 14, -20 ≤ l ≤ 20	-14 ≤ h ≤ 14, -16 ≤ k ≤ 16, -29 ≤ l ≤ 30
Reflexões coletadas	27579	14706	26976
Reflexões independentes	7570 [R(int) = 0,0381]	7843 [R(int) = 0,0296]	7759 [R(int) = 0,0491]
Coleta até θ = 26,71°	99,1 %	99,1 %	99,4 %
Correção por absorção	Gaussian	Gaussian	Gaussian
Max. e min. transmissão	0,956 e 0,643	0,923 e 0,864	0,9544 e 0,9006
Método de refinamento	Matriz de mínimos quadrados em F <sup>2</sup>	Matriz de mínimos quadrados em F <sup>2</sup>	Matriz de mínimos quadrados em F <sup>2</sup>
Dados/Parametros	7570 / 426	7843 / 442	7759 / 417
R1; wR2 [I > 2σ (I)]	R1 = 0,0365; wR2 = 0,0955	R1 = 0,0505; wR2 = 0,1162	R1 = 0,0393; wR2 = 0,0911
R1; Wr2(Total)	R1 = 0,0448; wR2 = 0,1012	R1 = 0,0624; wR2 = 0,1254	R1 = 0,0602; wR2 = 0,0966
Residual Max, min (e.Å <sup>-3</sup> )	0,500 e -0,740	0,576 e -0,704	0,396 e -0,789

Os compostos precursores, *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mebipy)], *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(5,5'-mebipy)] e *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(4,4'-mebipy)], estudados neste trabalho foram caracterizados e suas estruturas elucidadas por raios X. Nas Figuras 4.13 - 4.15 estão ilustradas as estruturas dos compostos *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mebipy)], *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(5,5'-mebipy)] e *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(4,4'-mebipy)]. Os

compostos possuem uma geometria de coordenação octaédrica distorcida para o átomo de Ru(II) central, composta pelos dois átomos de fósforo da difenilfosfina, dois átomos de nitrogênio da metilbipy, e dois cloros, com um cloro *trans* ao átomo de fósforo e o outro cloro *trans* a um dos átomos de nitrogênio do anel piridínico.

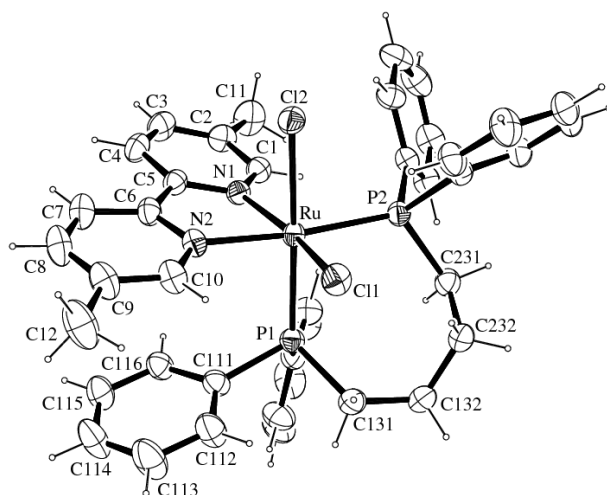


FIGURA 4.13 - Estrutura cristalográfica do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mebipy)], com os elipsóides térmicos com 30% de probabilidade.

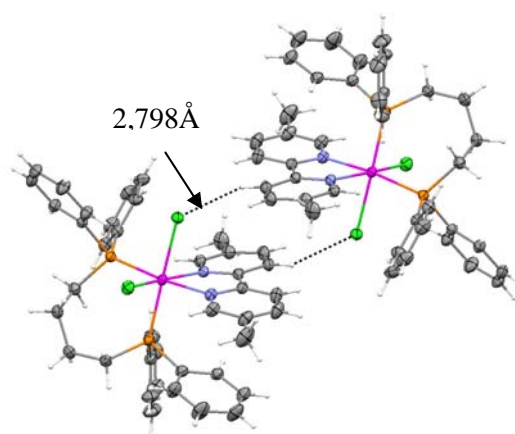


FIGURA 4.14 – Ligações intermoleculares para o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mebipy)], com os elipsóides térmicos com 30 % de probabilidade.

Os dados de ressonância magnética nuclear e eletroquímica dos compostos concordam com as estruturas resolvidas por difração de raios X.



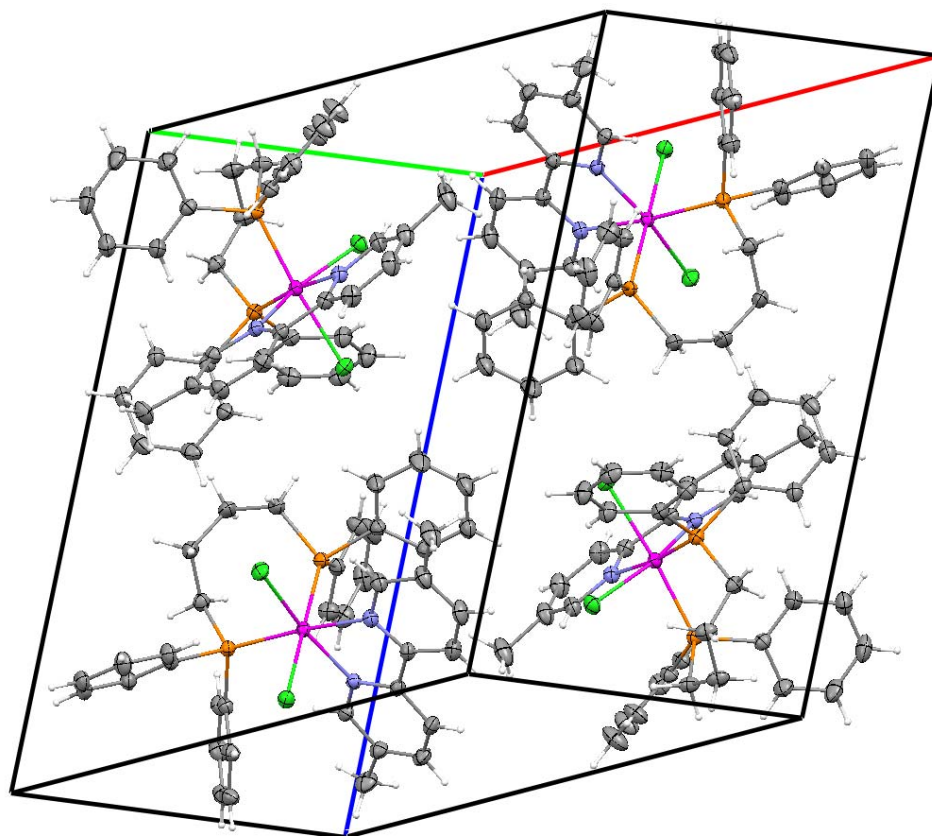


FIGURA 4.15 – Representação da cela unitária do cristal do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mebipy)].

Essas estruturas estão de acordo com outras similares obtidas para complexos contendo a bifosfina dppb e ligantes nitrogenados bidentados, como a fenantrolina, bipyridina (QUEIROZ *et al.*, 1998), 4,4'-mebipy e 4,4'-meobipy (SANTIAGO, 2005) e mostram uma estrutura com cloros em *cis* um ao outro, a qual é mais estável termodinamicamente.

A Tabela 4.7 fornece as principais distâncias interatômicas e ângulos entre as ligações. Os desvios padrão calculados para cada valor estão dispostos entre parênteses.

TABELA 4.7 – Principais distâncias (Å) e ângulos (°) para o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mepibpy)].

Distâncias/Ângulos	Distâncias/Ângulos	Distâncias/Ângulos	Distâncias/Ângulos
Ru-N(1)	2,115(2)	Ru- P(2)	2,3189(6)
Ru-N(2)	2,134(2)	Ru- Cl(1)	2,4237(6)
Ru-P(1)	2,3016(6)	Ru- Cl(2)	2,4614(6)
N(1)-Ru-N(2)	77,25(8)	P(2)-Ru-Cl(2)	87,72(2)
N(1)-Ru-P(1)	98,85(5)	Cl(1)-Ru-Cl(2)	90,52(2)
N(2)-Ru-P(1)	91,40(6)	C(1)-N(1)-Ru	128,74(16)
N(1)-Ru-P(2)	102,40(5)	C(5)-N(1)-Ru	114,52(15)
N(2)-Ru-P(2)	173,24(6)	C(6)-N(2)-Ru	115,34(16)
P(1)-Ru-P(2)	95,31(2)	C(10)-N(2)-Ru	126,51(18)
N(1)-Ru-Cl(1)	165,41(6)	C(111)-P(1)-Ru	111,50(9)
N(2)-Ru-Cl(1)	89,08(6)	C(121)-P(1)-Ru	121,57(8)
P(1)-Ru-Cl(1)	86,42(2)	C(131)-P(1)-Ru	119,86(9)
P(2)-Ru-Cl(1)	90,56(2)	C(231)-P(2)-Ru	118,14(9)
N(1)-Ru-Cl(2)	83,43(5)	C(221)-P(2)-Ru	117,91(8)
N(2)-Ru-Cl(2)	85,53(6)	C(211)-P(2)-Ru	119,83(8)
P(1)-Ru-Cl(2)	175,71(2)		

As distâncias interatômicas entre o átomo de rutênio e o átomo de fósforo *trans* ao átomo de nitrogênio do anel piridinico, Ru-P(2) = 2,3189(6) Å é maior do que a ligação Ru-P(1) = 2,3016(6) Å, onde o átomo de fósforo está na posição axial *trans* ao cloro. Estes menores valores da distância de ligação são explicados como resultado de uma deslocalização da densidade eletrônica dos elétrons  $\pi$  do fósforo.

Pesquisas feitas em nosso laboratório vêm mostrando que ocorre a substituição do cloro *trans* ao átomo de fósforo da dppb, o que pode ser explicado pela forte influência *trans* do fósforo da dppb. Pode-se confirmar esta preferência através das distancias de ligação Ru-Cl(2)= 2,4614(6) Å *trans* ao átomo de fósforo da dppb que é mais longa do que para a ligação Ru-Cl(1)= 2,4237(6) Å *trans* ao N do anel da piridina.

A Figura 4.16 mostra a estrutura do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mepibpy)], que foi resolvida no sistema triclinico e apresenta grupo espacial P-1. Os

átomos em torno do metal central são dois átomos de fósforo da dppp, dois átomos de N do anel piridínico e dois cloros. Um dos cloros está *trans* ao fósforo da dppp, confirmando os dados obtidos através das demais técnicas de caracterização utilizadas neste trabalho.

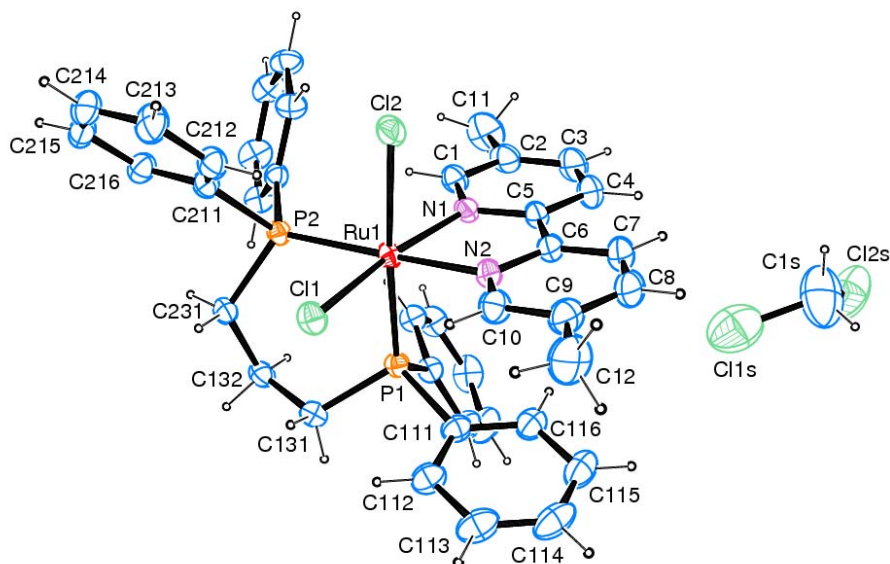


FIGURA 4.16 - Estrutura cristalográfica do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(5,5'-mebipy)].CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, com elipsóides térmicos com 30% de probabilidade.

Na Figura 4.17 observa-se a cela unitária com duas unidades do complexo R<sub>2</sub><sup>2</sup>(12)*cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(5,5'-mebipy)] unidas por ligações de hidrogênio que estabilizam o empacotamento cristalino.

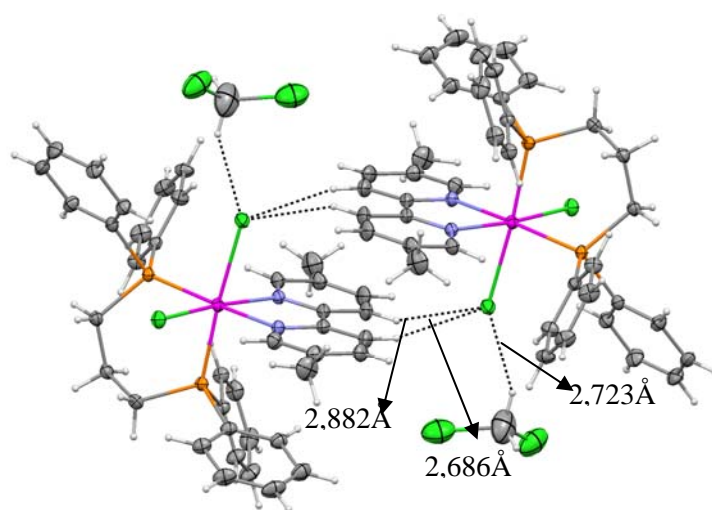


FIGURA 4.17 – Principais interações intermoleculares do complexo R<sub>2</sub><sup>2</sup>(12)*cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(5,5'-mebipy)].CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Na Figura 4.18 observa-se a cela unitária do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(5,5'-mebipy)] unidas por ligações de hidrogênio formando uma cadeia linear.

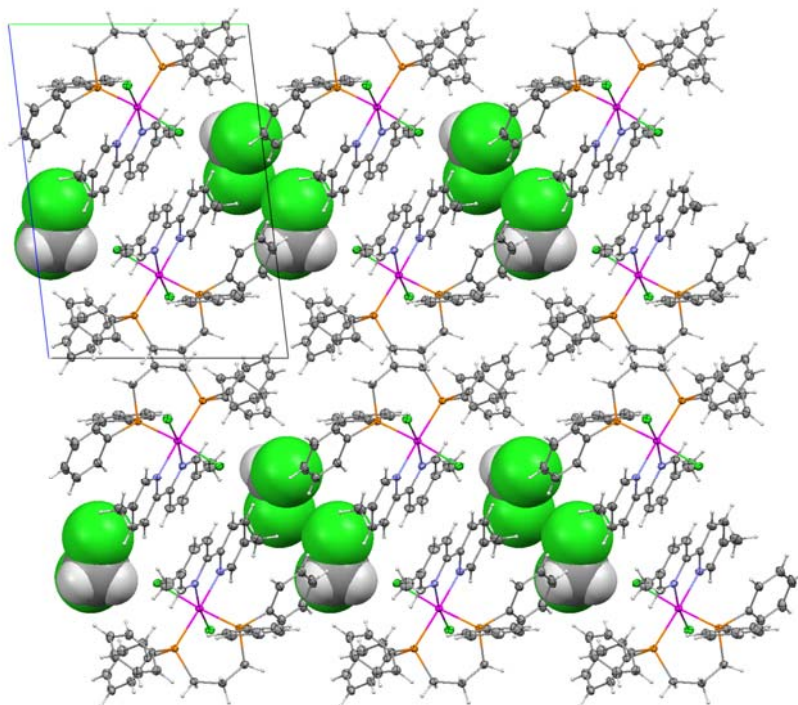


FIGURA 4.18 – Empacotamento cristalino destacando as moléculas do solvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> no complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(5,5'-mebipy)].CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

É importante destacar a vista da cela unitária onde as moléculas do complexo estão interligadas por ligações de hidrogênio do tipo C-H...Cl.

A Tabela 4.8 fornece os principais ângulos e distâncias interatômicas entre o átomo de rutênio e os átomos de fósforos, nitrogênios e cloros.

TABELA 4.8 – Principais distâncias (Å) e ângulos (°) para o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(5,5'-mepipy)].CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Distâncias/Ângulos	Distâncias/Ângulos	Distâncias/Ângulos	Distâncias/Ângulos
Ru(1)- N(1)	2,095(3)	Ru(1)- P(2)	2,3150(9)
Ru(1)- N(2)	2,110(3)	Ru(1)- Cl(1)	2,4361(8)
Ru(1)- P(1)	2,2686(9)	Ru(1)- Cl(2)	2,4882(9)
N(1)-Ru(1)-N(2)	77,55(11)	C(131)-P(1)-Ru(1)	116,43(12)
N(1)-Ru(1)-P(1)	94,14(8)	C(111)-P(1)-Ru(1)	111,18(11)
N(2)-Ru(1)-P(1)	91,84(8)	C(121)-P(1)-Ru(1)	120,53(11)
N(1)-Ru(1)-P(2)	107,29(8)	C(221)-P(2)-Ru(1)	120,03(11)
N(2)-Ru(1)-P(2)	173,24(8)	C(231)-P(2)-Ru(1)	116,46(11)
P(1)-Ru(1)-P(2)	92,50(3)	C(211)-P(2)-Ru(1)	117,83(12)
N(1)-Ru(1)-Cl(1)	169,49(8)	C(1)-N(1)-Ru(1)	127,4(2)
N(2)-Ru(1)-Cl(1)	91,94(8)	C(5)-N(1)-Ru(1)	115,1(2)
P(1)-Ru(1)-Cl(1)	85,86(3)	C(6)-N(2)-Ru(1)	116,5(2)
P(2)-Ru(1)-Cl(1)	83,20(3)	C(10)-N(2)-Ru(1)	124,6(2)
N(1)-Ru(1)-Cl(2)	84,08(8)	P(1)-Ru(1)-Cl(2)	175,27(3)
N(2)-Ru(1)-Cl(2)	83,50(8)	P(2)-Ru(1)-Cl(2)	92,22(3)
Cl(1)-Ru(1)-Cl(2)	95,09(3)		

A estrutura do monocristal do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(4,4'-mepipy)] pode ser observada na Figura 4.19. A mesma coordenação e estereoquímica são mantidas quando comparada com os monocristais dos demais complexos (Figura 4.13 e 4.16), onde o metal está coordenado aos átomos de fósforo da dppp, átomos de N do anel piridinico e dois cloros. A estrutura cristalográfica está de acordo com os dados de RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}, onde se pode observar que um dos átomos de fósforo está *trans* ao átomo de cloro e o outro *trans* ao nitrogênio do N-heterocíclico, a geometria em torno do átomo de rutênio é de um octaedro distorcido. Na Figura 4.20 está representado interações intermoleculares para o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(4,4'-mepipy)] por ligações de H e na Figura 4.21 a representação da cela unitária do cristal do mesmo complexo.

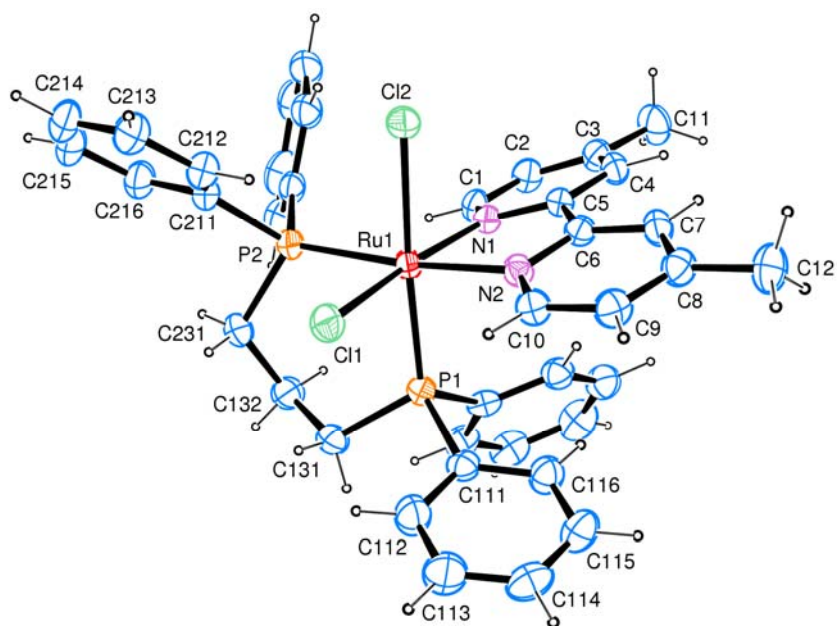


FIGURA 4.19 - Estrutura cristalográfica do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(4,4'-mebipy)], com elipsóides térmicas com 30% de probabilidade.

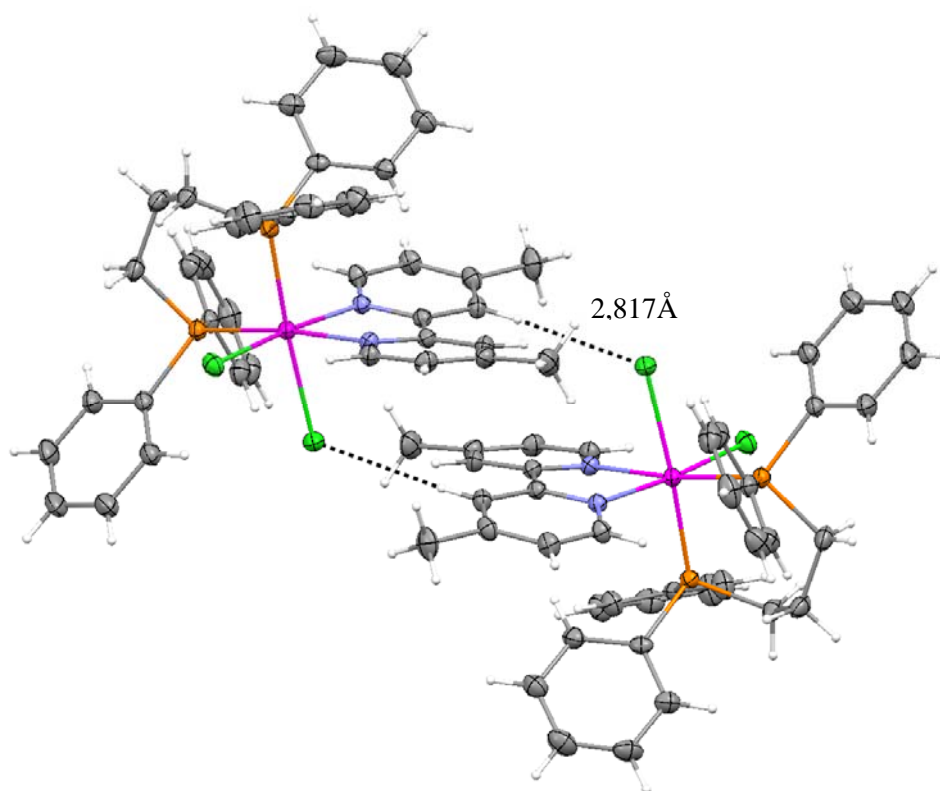


FIGURA 4.20 – Ligações intermoleculares para o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(4,4'-mebipy)].

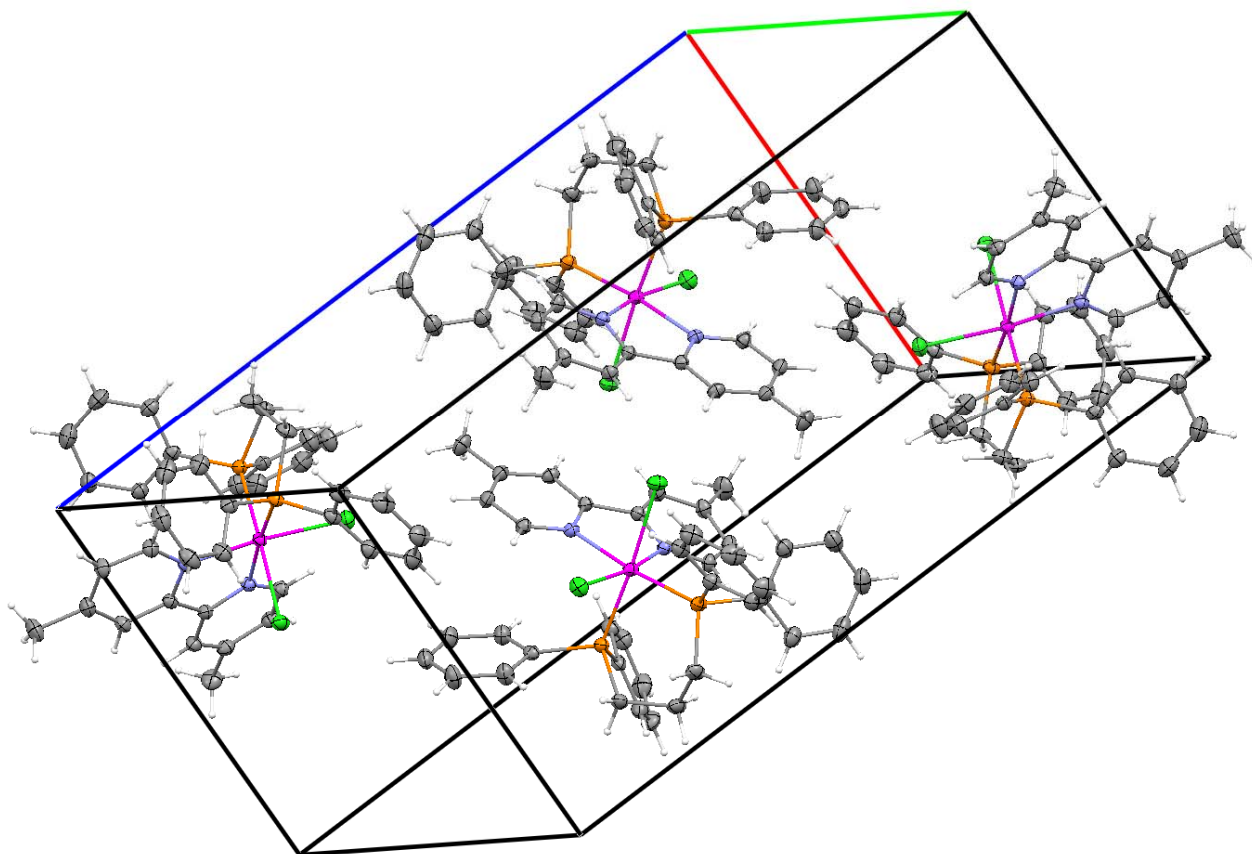


FIGURA 4.21 – Representação da cela unitária do cristal do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(4,4'-mebipy)].

A Tabela 4.9 fornece os principais ângulos e distâncias de ligações envolvendo diretamente o centro metálico do íon rutênio. A distância das ligações Ru-Cl(2) que são mais longas que as ligações Ru-Cl(1) (Tabela 4.8), mostra claramente a influência *trans* provocado pelo ligante fosfínico, isto por estarem em posição *trans* à ligação Ru-P(2). Os átomos de fósforos deslocam a densidade eletrônica do átomo de rutênio para mais próximo dele, pois o cloro é um ligante doador  $\sigma$  e  $\pi$ . O átomo de fósforo que está em posição *trans* a ele fica mais carregado eletronicamente e isto proporciona um encurtamento na ligação Ru-P(1) (Figura 4.19).

TABELA 4.9 – Principais distâncias (Å) e ângulos (°) para o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(4,4'-mepipy)]

Distâncias/Ângulos	Distâncias/Ângulos	Distâncias/Ângulos	Distâncias/Ângulos
Ru(1)- N(1)	2.071(2)	Ru(1)- P(2)	2.3278(7)
Ru(1)- N(2)	2.107(2)	Ru(1)- Cl(1)	2.4378(7)
Ru(1)- P(1)	2.2719(7)	Ru(1)- Cl(2)	2.4940(7)
N(1)-Ru(1)-N(2)	77.89(8)	C(131)-P(1)-Ru(1)	116.55(10)
N(1)-Ru(1)-P(1)	95.61(6)	C(111)-P(1)-Ru(1)	116.16(8)
N(2)-Ru(1)-P(1)	91.53(6)	C(121)-P(1)-Ru(1)	116.80(9)
N(1)-Ru(1)-P(2)	102.19(6)	C(221)-P(2)-Ru(1)	119.36(9)
N(2)-Ru(1)-P(2)	173.34(6)	C(231)-P(2)-Ru(1)	116.49(11)
P(1)-Ru(1)-P(2)	95.08(3)	C(211)-P(2)-Ru(1)	119.35(10)
N(1)-Ru(1)-Cl(1)	170.58(6)	C(1)-N(1)-Ru(1)	128.42(18)
N(2)-Ru(1)-Cl(1)	92.72(6)	C(5)-N(1)-Ru(1)	115.56(17)
P(1)-Ru(1)-Cl(1)	85.13(3)	C(6)-N(2)-Ru(1)	114.91(17)
P(2)-Ru(1)-Cl(1)	87.08(3)	C(10)-N(2)-Ru(1)	126.85(18)
N(1)-Ru(1)-Cl(2)	83.49(6)	P(1)-Ru(1)-Cl(2)	175.47(3)
N(2)-Ru(1)-Cl(2)	83.94(6)	P(2)-Ru(1)-Cl(2)	89.45(3)
Cl(1)-Ru(1)-Cl(2)	95.03(3)		

Em todas as estruturas observa-se que as distâncias interatômicas entre o metal e os átomos doadores dos ligantes encontram-se na faixa constituída (Ru-N= 2,105 Å; Ru-P= 2,319 Å e Ru-Cl= 2,430 Å) para os complexos de rutênio(II) (BATISTA *et al.*, 2001; CYR *et al.*, 2001; SANTIAGO, 2004; QUEIROZ *et al.*, 1998; VALLE *et al.*, 2008; VALLE *et al.*, 2009). A distância Ru-P, menor que a distância Ru-Cl, é atribuída à forte retrodoação que ocorre do metal para os átomos de fósforo, enquanto o cloro possui um caráter  $\sigma$  e  $\pi$  doador o qual desloca a densidade eletrônica para o centro metálico tornando a ligação mais fraca, além da diferença de raio atômico. A menor distância entre o centro metálico e o ligante da ligação Ru-N é devido ao menor raio atômico do nitrogênio, o qual possui seus elétrons de valência na camada 2p, enquanto o fósforo possui estes elétrons na camada 3p.

Para todas as estruturas a distância de ligação Ru-Cl *trans* ao átomo de fósforo da bifosfina é mais longa do que para a ligação Ru-Cl *trans* ao N do anel da piridina. Observando essa distância em relação às estruturas entre os



compostos, nota-se que a distância de ligação Ru-Cl *trans* ao átomo de fósforo da bifosfina é maior para os complexos *cis*-RuCl<sub>2</sub>(dppp)(5,5'-mebipy), Ru(1)-Cl(2)=2.4882(9)Å e *cis*-RuCl<sub>2</sub>(dppp)(4,4'-mebipy), Ru(1)-Cl(2)= 2.4940(7)Å do que o *cis*-RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mebipy), Ru(1)-Cl(2)=2.4614(6)Å. Isto significa que o cloro *trans* ao átomo de fósforo no complexo com a bifosfina dppp (pKa = 4,50) deve ser mais lábil que no complexo com a fosfina dppb (pKa = 4,72), o que foi confirmado em estudos cinéticos realizados em nosso laboratório. Estudos cinéticos de substituição de um ligante cloreto, por um ligante piridina do complexo RuCl<sub>2</sub>(P-P)(bipy), onde P-P= dppb e/ou dppp, o produto final RuCl(P-P)(bipy)(py), mostraram que para o complexo com dppb o  $k_{\text{diss}} (\text{s}^{-1}) = 5,30 \times 10^{-2}$  e para o complexo com dppp o  $k_{\text{diss}} (\text{s}^{-1}) = 9,37 \times 10^{-2}$  confirmando portanto a maior labilidade do cloro *trans* ao fósforo da dppp (RODRIGUES, 2010).

## 4.2- Resultados e Discussão sobre os Novos Complexos de Ru(II) com Aminoácidos

Nesta seção será abordada a caracterização e discussão dos complexos de rutênio(II) com aminoácidos. Como esses complexos foram sintetizados partindo-se de vários tipos de precursores, fez-se necessário fazer a discussão por série para melhor o entendimento.

### 4.2.1- Complexos da série 1 [Ru(AA)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub>

Os complexos da série 1 [Ru(AA)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub>, foram sintetizados a partir do precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(fen)], onde substituíram-se os cloros por aminoácidos. Essas estruturas, Figura 4.22, foram baseadas em dados espectroscópicos obtidos através de diversas técnicas que serão apresentadas a seguir.

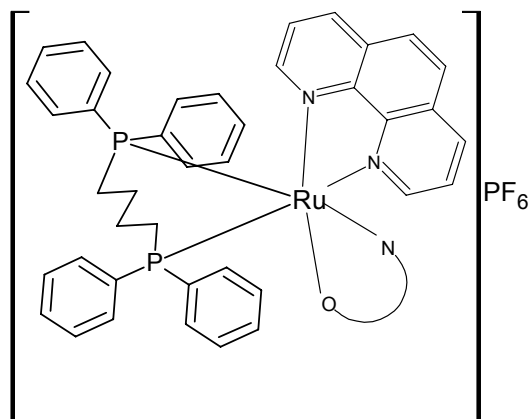


FIGURA 4.22 - Estrutura proposta para os complexos da série  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ .

#### 4.2.1.1- Análise Elementar de C, H, N e S e Dados de Condutividade Molar

Os resultados das análises elementares de C, H, N e S dos compostos (Tabela 4.10) foram compatíveis com as formulações propostas. Os valores das porcentagens de C, H, N e S forneceram resultados satisfatórios, permitindo sugerir a fórmula molecular citada.

A determinação e a interpretação dos dados de condutividade molar dos complexos aqui estudados também foram de fundamental importância para as composições propostas. Através da análise de condutividades molares foi possível determinar o número de espécies existentes em solução, verificando que os valores obtidos para os complexos encontram-se de acordo com a composição de eletrólitos 1:1 (Tabela 4.10), uma vez que os valores esperados para os eletrólitos do tipo 1:1 em diclorometano estão na faixa de 12 a 77  $\mu\text{S}/\text{cm}$ , de acordo com os dados referentes à dissertação de mestrado do aluno Rodrigo Garcia Velho (VELHO, 2006). O solvente utilizado para os complexos foi o diclorometano, sendo escolhido devido à solubilidade dos complexos. Portanto, os valores obtidos estão condizentes com as formulações propostas, indicando a formação de complexos iônicos e sugerindo a presença de íons  $\text{PF}_6^-$  como contra-íon, pois os aminoácidos encontram-se coordenados na forma mono aniônica devido à desprotonação em  $\text{COOH}$ , coordenando-se como  $\text{COO}^-$ . Estes resultados complementam as informações obtidas da técnica de análise elementar.

TABELA 4.10 – Dados de condutividade molar e análise elemental de C, H, N e S dos complexos do tipo *cis*- [ Ru(AA)(dppb)( fen)]PF<sub>6</sub>.

Complexos	%C Exp. Calc	%H Exp. Calc	%N Exp. Calc	%S Exp. Calc	*Cond. μS/cm (T°C)
[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	54,43	4,49	4,51	-----	30,03(18,4)
C <sub>42</sub> H <sub>40</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	54,43	4,35	4,53		
[Ru(Ala)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	54,81	4,46	4,13	-----	27,29 (20,2)
C <sub>43</sub> H <sub>42</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	54,90	4,50	4,47		
[Ru(Val)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	55,42	4,80	4,26	-----	34,17(19,4)
C <sub>45</sub> H <sub>46</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	55,79	4,79	4,34		
[Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	57,00	4,48	4,03	-----	30,99(21,8)
C <sub>49</sub> H <sub>46</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> P <sub>3</sub> Ru	56,98	4,49	4,07		
[Ru(Met)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	53,15	4,22	4,10	3,15	32,85(20,2)
C <sub>45</sub> H <sub>46</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> SRu	54,00	4,63	4,20	3.20	
[Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	57,79	4,45	5,47	-----	28,70(19,7)
C <sub>51</sub> H <sub>47</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	58,01	4,49	5,31		
[Ru(Leu)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	56,38	5,06	4,38	-----	29,77(20,55)
C <sub>46</sub> H <sub>48</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	56,21	4,92	4,28		
[Ru(Arg)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	53,50	4,60	8,03	-----	20,34(19,3)
C <sub>46</sub> H <sub>49</sub> F <sub>6</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	53,85	4,81	8,19		
[Ru(Ser)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	53,25	4,38	4,46	-----	28,10(17,9)
C <sub>43</sub> H <sub>42</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> P <sub>3</sub> Ru	53,98	4,42	4,39		
[Ru(Lys)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	55,42	4,62	5,18	-----	28,04(17,3)
C <sub>46</sub> H <sub>49</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	55,37	4,95	5,61		
[Ru(His)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	54,65	4,33	6,27	-----	20,37(18,9)
C <sub>46</sub> H <sub>44</sub> F <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	54,87	4,40	6,95		

\*Eletrólito: Solvente diclorometano - 1:1 (12-77 μS/cm)

#### 4.2.1.2- Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)

Utilizou-se neste trabalho uma análise vibracional qualitativa, onde as atribuições foram feitas através da comparação com os dados encontrados na literatura. A análise dos espectros vibracionais dos complexos estudados está limitada principalmente às frequências associadas aos grupos funcionais do ligante supostamente coordenado ao íon Ru(II). Portanto, a espectroscopia vibracional foi utilizada como uma técnica complementar na caracterização dos complexos, facilitando assim, a identificação de grupos funcionais pertencentes às estruturas dos complexos e a confirmação da coordenação ligante-metal.

Neste trabalho a caracterização dos compostos estudados através desta técnica tem como objetivo esclarecer a indicação da coordenação dos ligantes

(aminoácidos) ao íon Ru(II), através da comparação dos espectros dos ligantes livres e coordenados.

O espectro de IV na região 4000-200  $\text{cm}^{-1}$  forneceu informações referentes ao modo de coordenação dos aminoácidos e foram analisados através da comparação com os dados dos ligantes livres (aminoácidos), Figura 4.23. A Figura 4.24 apresenta o espectro de infravermelho do complexo  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ , onde são mostradas várias bandas de absorção, dentre elas as principais em 1385, 1620 e 3439  $\text{cm}^{-1}$  que são atribuídas ao estiramento vibracional  $\nu_s(\text{CO})$ ,  $\nu_{as}(\text{CO})$  e  $\nu(\text{N-H}_2)$ , respectivamente. Estes espectros são similares para todos os complexos (Figuras Apêndice A), já que bandas de estiramento  $\text{NH}_2$  e do modo vibracional do grupamento carboxílico ( $\text{COO}^-$ ) são característicos dos aminoácidos (Tabela 4.11).

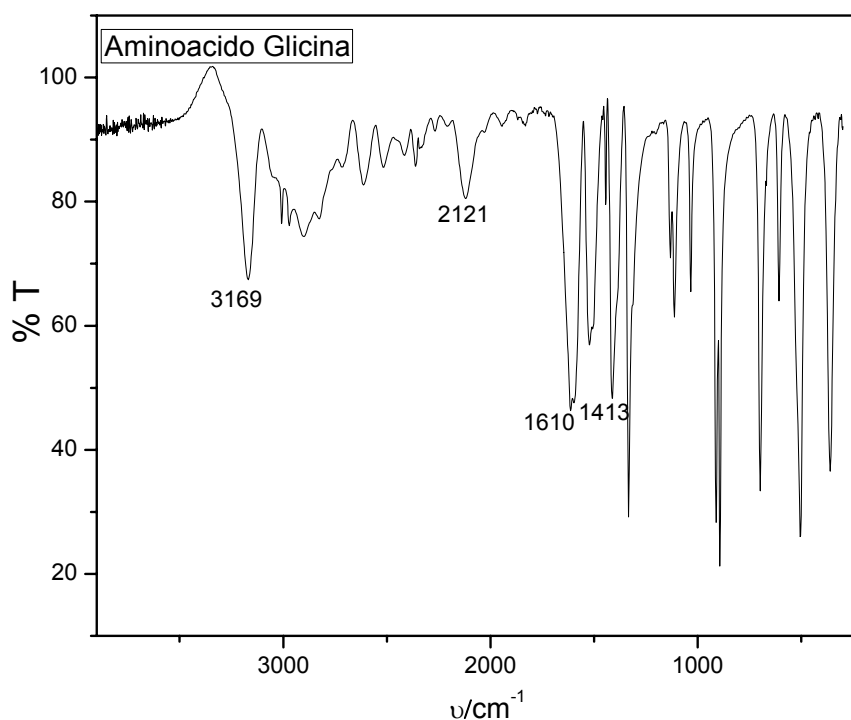


FIGURA 4.23 - Espectro vibracional na região do IV do aminoácido glicina, em KBr.

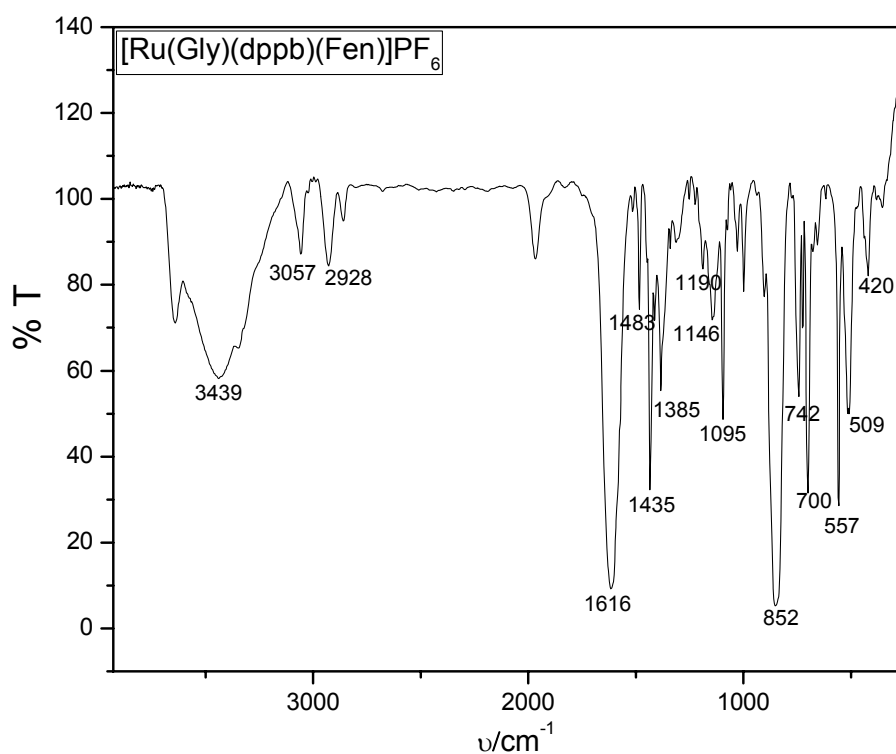


FIGURA 4.24 - Espectro vibracional na região do IV do complexo  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ , em KBr.

TABELA 4.11 - Bandas de absorção ( $\text{cm}^{-1}$ ) no IV correspondente ao grupo carboxilato nos ligantes livres (NAKAMOTO *et al.*, 1961; SILVERSTEIN *et al.*, 2005).

Ligante	$\nu_{\text{as}}\text{COO}^-$	$\nu_{\text{s}}\text{COO}^-$
Alanina	1597	1412
Glicina	1610	1413
Valina	1600	1416
Tirosina	1590	1417
Metionina	1584	1409
Triptofano	1613	1415
Leucina	1583	1408
Argenina	1607	1422
Serina	1601	1411
Lisina	1585	1407
Histidina	1594	1421

As atribuições propostas para as bandas mais relevantes para todos os complexos estão mencionados na Tabela 4.12. Os dados do espectro de IV dos complexos mostram mudanças na posição e perfil de algumas bandas, quando comparados aos dados dos aminoácidos livres, sugerindo-se participação dos grupos que produzem essas ligações na coordenação com o íon metálico.

As principais mudanças estão relacionadas às bandas do carboxilato e da amina. Nos aminoácidos livres o modo  $\nu_{as}(C-O)$  é observado entre 1583 a 1610  $cm^{-1}$  e o correspondente modo simétrico, entre 1407 à 1422  $cm^{-1}$  (Tabela 4.11). Após a complexação, estas bandas são deslocadas para aproximadamente 1624  $cm^{-1}$  e 1385  $cm^{-1}$  (Tabela 4.12), respectivamente (NAKAMOTO, 1997).

TABELA 4.12 - Bandas de absorção características no IV ( $cm^{-1}$ ), dos complexos do tipo *cis*- [Ru(AA)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub>.

Compostos	$\nu_{as}N-H_2$ (F)	$\nu_{as}COO(F)$ e $\delta NH$	$\nu_sCOO-$ (f)	Ru-N(f)	Ru-O (m)	$\nu_s(P-F)$ (m)	$\nu_{as}(P-F)$ (F)	$\Delta$
[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	3439	1616	1385	420	509	557	852	231
[Ru(Ala)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	3439	1622	1385	420	509	557	854	237
[Ru(Val)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	3443	1624	1385	420	509	557	847	239
[Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	3443	1616	1385	420	509	557	860	231
[Ru(Met)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	3441	1624	1385	420	509	557	843	239
[Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	3441	1624	1385	426	509	557	854	239
[Ru(Leu)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	3441	1622	1385	420	509	557	854	237
[Ru(Arg)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	3404	1628	1385	420	517	559	843	243
[Ru(Ser)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	3421	1616	1385	420	509	557	854	231
[Ru(Lys)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	3433	1600	1385	420	515	559	845	215
[Ru(His)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	3421	1604	1385	420	509	557	843	219

$$\Delta = \nu_{as}COO^- - \nu_sCOO^-$$

O envolvimento do grupo amina na coordenação dos aminoácidos com o íon rutênio foi confirmado pela presença da banda em aproximadamente 3443 $cm^{-1}$ , típico do modo de estiramento deste grupo. Uma evidência adicional de tal coordenação é o fato que a banda comumente observada em aproximadamente 2120  $cm^{-1}$  não aparece nos espectros do complexo. Esta banda seria característica do grupo de NH livre (MELNIKOV *et al.*, 2000; NAKAMOTO, 1997). Além disso, são observadas duas bandas bem definidas no espectro do complexo, em torno de 509 e 420  $cm^{-1}$ . A banda em 509  $cm^{-1}$  aparece sobreposta à banda do precursor, enquanto a banda em 420  $cm^{-1}$  aparece no precursor sendo deslocada para frequências de menor energia nos complexos. Estas bandas são atribuídas às

ligações M-O e M-N, respectivamente, pois segundo dados da literatura as bandas de baixa intensidade na região de 662-237  $\text{cm}^{-1}$  são atribuídas às vibrações M-O e M-N. Estas bandas confirmam a coordenação pelo NH e  $\text{COO}^-$  dos ligantes ao átomo central de Ru. Na região próxima de 560  $\text{cm}^{-1}$  é observado, para todos os complexos, o estiramento simétrico fósforo-fluor do  $\text{PF}_6$ , o que está condizente com a literatura (NAKAMOTO, 1997), pois a mesma é ausente no precursor.

São mostrados na Figura 4.25 espectros de infravermelhos do complexo  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$  sobreposto ao precursor *cis*-  $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{fen})]$ .

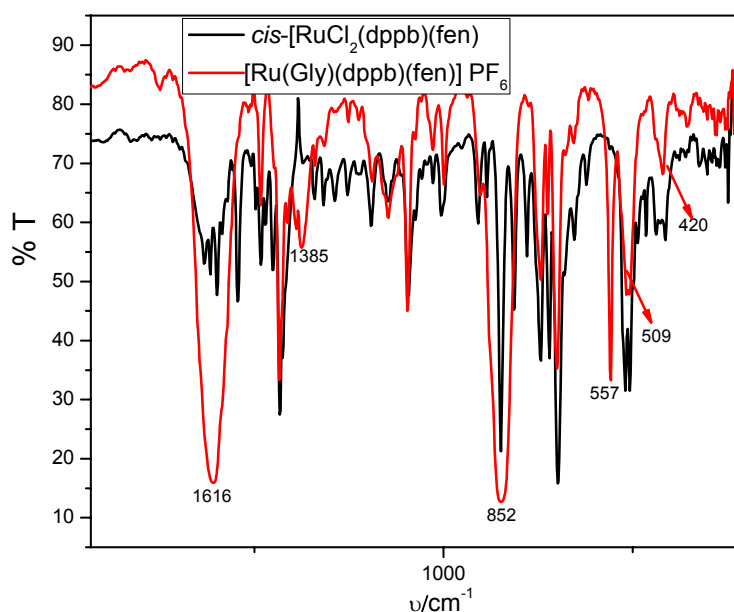


FIGURA 4.25 - Espectros vibracionais na região do IV dos complexos  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$  (—) e *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{fen})]$  (—) em KBr.

A coordenação do metal com o grupo carboxilato pode ser efetuada segundo os trabalhos de Nakamoto (NAKAMOTO, 1997). Na estrutura de ligação iônica a absorção do grupo  $-\text{COOM}$  ocorre na mesma região do grupo  $-\text{COO}^-$  livre, ou seja, em frequência bem mais baixa do que a do grupo  $-\text{COOH}$ . Portanto, no caso dos grupos  $-\text{COO}^-$  e  $-\text{COOM}$ , a possibilidade de ressonância do carboxilato é mais evidenciada, resultando num caráter parcial de ligação simples para a ligação C-O.

Ademais, os íons carboxilatos podem se coordenar aos metais de três maneiras: monodentados, bidentados e bidentado em ponte. A distinção entre essas

duas formas de coordenação pode ser feita calculando-se a diferença entre o estiramento simétrico e assimétrico ( $\Delta\text{cm}^{-1}$ ) do grupo carbonila (NAKAMOTO, 1997). Tanto para a forma bidentada quanto para a forma monodentada, o  $\Delta\text{cm}^{-1}$  do composto será maior do que no ligante livre (NAKAMOTO *et al.*, 1961). O valor de  $\Delta\text{cm}^{-1}$  para a forma monodentada é sempre maior do que para a forma bidentada, pois quando os aminoácidos se coordenarem pela forma monodentada, o estiramento assimétrico da carbonila, é deslocado para valores mais altos em comparação com a forma bidentada (NAKAMOTO, 1997).

De acordo com os valores de  $\Delta\text{cm}^{-1}$  para os compostos aqui sintetizados pode-se chegar à conclusão de que o grupo  $\text{COO}^-$  dos aminoácidos encontram-se coordenados ao  $\text{Ru}^{\text{II}}$  na forma monodentada, pois esses valores ( $\Delta\nu = \text{assimétrica-simétrica}$ ) estão entre 193 e 243  $\text{cm}^{-1}$  (NAKAMOTO, 1997). Nakamoto e colaboradores (NAKAMOTO *et al.*, 1961) realizaram uma série de medidas de deslocamento dos estiramentos simétricos e assimétricos do grupo carboxilato dos aminoácidos e a diferença ( $\Delta\text{cm}^{-1}$ ) desses estiramentos apresentam valores semelhantes ao ( $\Delta\text{cm}^{-1}$ ) para os compostos de aminoácido aqui sintetizados. A coordenação do carboxilato foi pelo modo monodentado em todos os compostos. Quando se encontram grandes diferenças entre  $\nu_{\text{as}}$  e  $\nu_{\text{s}}$  ( $\sim 200 \text{ cm}^{-1}$ ), isto é um indicativo da coordenação monodentada. Pequenos valores de  $\Delta\nu$  não excluem esta possibilidade.

Conforme esperado, as bandas atribuídas ao grupo  $\text{COO}^-$  foram deslocadas em alguma extensão nos complexos, quando comparadas aos aminoácidos livres. A presença das bandas dos ligantes aminoácidos nos produtos finais e a magnitude dos deslocamentos observados para frequência de mais alta energia do grupo  $\text{COO}^-$ , é uma forte indicação da substituição dos cloros. Outra observação é que quando variamos o aminoácido não há um deslocamento significativo das bandas características dos grupos  $\nu_{\text{as}}\text{COO}^-$ ,  $\delta\text{NH}$ ,  $\nu_{\text{s}}\text{COO}^-$ , Ru-O e Ru-N nos complexos, podendo sugerir um grau de covalência similar para toda a série.

Os complexos com os aminoácidos histidina, triptofano e metionina podem se coordenar ao centro metálico de diversas formas, pelo grupo amino ( $\text{NH}_2$ ) e pelo grupo carboxila ( $\text{COO}^-$ ), visto que a histidina e triptofano possuem um grupo NH (amina secundária) no anel de sua estrutura que pode se ligar ao metal quando



desprotonado, enquanto a metionina além de ter os grupos  $\text{NH}_2$  e  $\text{COO}^-$  possui os estirametos  $\text{CH}_2\text{-S}$  e  $\text{S-CH}_3$  que também pode se ligar ao metal através do enxofre.

Para os complexos com o aminoácido histidina utilizou-se as atribuições efetuadas por Balice e Theophanides (BALICE & THEOPHANIDES, 1970) e por Martins (MARTINS, 1978), enquanto para os complexos com o triptofano utilizou-se o estudo de Manjoubé e Vergoten sobre o indol (MAJOUBE & VERGOTEN, 1992). Além da literatura específica para cada ligante, utilizou-se como fonte de informações adicionais os trabalhos de Nakamoto (NAKAMOTO, 1997).

Nas frequências vibracionais para a histidina livre, na região de  $3150\text{-}2600\text{ cm}^{-1}$  são atribuídos aos estiramentos das ligações N-H do grupo amino e do anel imidazólico na forma de uma banda larga da qual se sobressaem múltiplos picos que se estendem até próximo de  $2200\text{ cm}^{-1}$ . As vibrações de deformação do grupo  $\text{NH}_3^+$  apresentam bandas em  $1634$  e  $1507\text{ cm}^{-1}$ . O grupo carboxilato apresentou bandas em  $1594$  e  $1421\text{ cm}^{-1}$  correspondendo aos estiramentos assimétrico e simétrico, respectivamente (Figura 4.26). Bandas correspondendo às deformações deste grupo ocorrem na região de  $700$  a  $540\text{ cm}^{-1}$ . O anel imidazol apresentou bandas de estiramento C=C em  $1575\text{ cm}^{-1}$ , de estiramento C=N em  $1507\text{ cm}^{-1}$ .

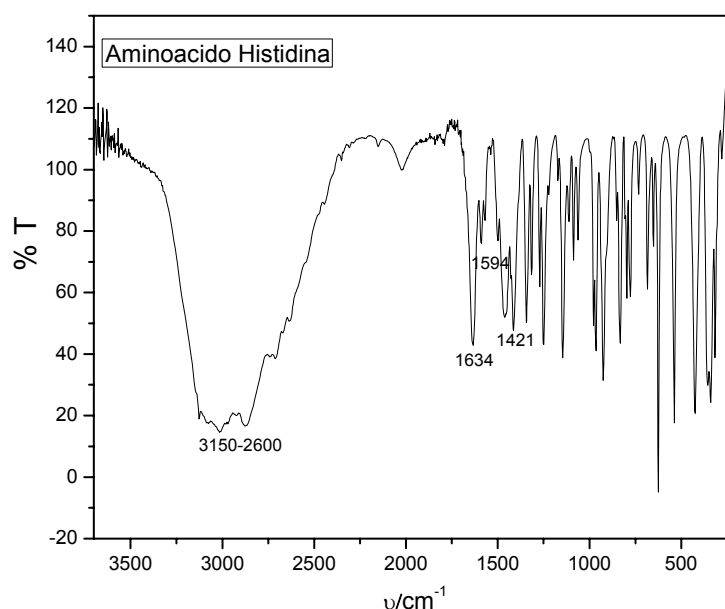


FIGURA 4.26 - Espectro vibracional na região do IV da histidina, em KBr.

Analisando-se a região de alta frequência dos espectros do ligante livre (Figura 4.26) e do complexo (Figura A28 no Apêndice) observa-se a ocorrência de uma banda forte e larga entre 3200-2400  $\text{cm}^{-1}$ , sendo que no espectro do composto ocorre uma intensificação e deslocamento, de aproximadamente 200  $\text{cm}^{-1}$ , de alguns picos destas bandas para frequências maiores. Sendo esta uma região clássica dos estiramentos N-H estas alterações espectrais podem ser explicadas com base nas ligações de hidrogênio intramoleculares existentes no ligante livre e que são rompidas pela coordenação ao centro metálico. Estas ligações existem entre os hidrogênios do grupo amino e do anel imidazol e os oxigênios do grupo carboxilato. Como a coordenação ocorre pelos átomos de oxigênio e nitrogênio, estas ligações de H deixam de existir nos compostos de coordenação e, conseqüentemente, alteram as posições espectrais dos estiramentos N-H. Pela análise das regiões de estiramento das ligações N-H, C-H e do anel imidazólico observa-se que no espectro do ligante livre as bandas pertencentes ao anel em 3090 para o estiramento  $\nu\text{N-H}$ , 1507 para  $\nu\text{C=N}$  e 1468  $\text{cm}^{-1}$  para  $\nu$  anel, estão sobrepostas por outras bandas no espectro do complexo, não se podendo fazer nenhuma análise em relação a estes estiramentos. A banda situada em 1634  $\text{cm}^{-1}$  no ligante ( $\delta_{\text{as}} \text{NH}_3^+$ ) sofreu deslocamentos após coordenação, indicando que este grupo está envolvido neste processo, e que a coordenação envolve o nitrogênio do grupo amino. As bandas correspondentes aos estiramentos do grupo carboxilato também sofreram alterações pelo processo de coordenação. As bandas situadas em 1594 ( $\nu_{\text{as}} \text{COO}^-$ ) e 1575  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C=C}$ ) no espectro do ligante livre estão sobrepostas no espectro do composto. As bandas que correspondem aos estiramentos simétrico e assimétrico do grupo carboxilato no espectro do ligante livre deslocaram-se para frequências maiores e menores, respectivamente, no espectro do complexo

Para se ter maior confiabilidade no modo de coordenação da histidina ao íon rutênio, foi realizado um IV em solução de dimetilformamida (DMF) do complexo e do aminoácido histidina (Figura 4.27). Através dos espectros observa-se que não desapareceu e nem ocorreu deslocamento da banda atribuída à frequência de estiramento N-H do anel imidazol que geralmente é observado em aproximadamente 3400  $\text{cm}^{-1}$  em solução (LANE *et al.*, 1962), confirmando a não participação do nitrogênio do N-H do anel imidazólico na coordenação ao rutênio. É importante enfatizar que não há bandas na região de interesse estudada, no espectro de IV do DMF (SDBS, 2010).

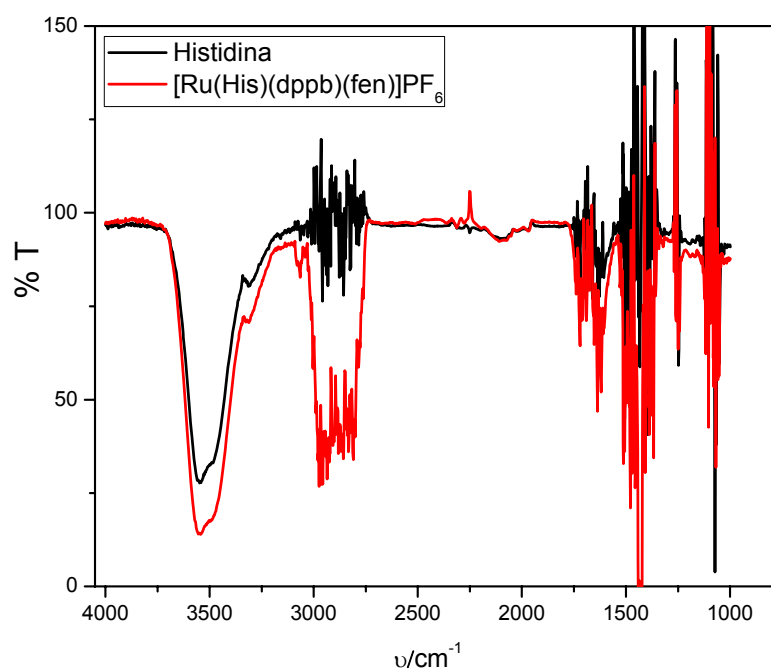


FIGURA 4.27 - Espectros vibracionais na região do IV do complexo  $[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$  (—) e histidina (—) em solução de dimetilformamida (DMF).

No espectro do ligante triptofano o grupo indol sozinho contribui com 17 bandas de intensidades variáveis das quais as mais intensas foram aquelas situadas em  $3045\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{N-H}$ ),  $3079\text{ cm}^{-1}$  e  $3035\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C-H}$  fenílico),  $1413\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta\text{N-H}$  pirrólico),  $1354\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C-H}$  pirrólico),  $1231\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C-C}$  fenílico),  $1156\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C-C}$  e  $\delta\text{C-H}$  fenílico),  $1100\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta\text{C-H}$  pirrólico),  $1009\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C-C}$  fenílico),  $744\text{ cm}^{-1}$  ( $\gamma\text{C-H}$  fenílico) e  $506\text{ cm}^{-1}$  ( $\gamma\text{N-H}$  pirrólico) (MAJOUBE & VERGOTEN, 1992; NAKAMOTO, 1997). O grupo carboxilato apresentou bandas de estiramento assimétrico e simétrico em  $1613$  e  $1415\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Na região de  $700$  a  $520\text{ cm}^{-1}$  ocorreram às vibrações de deformação deste grupo. As frequências vibracionais presentes no espectro do complexo com triptofano,  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ , encontram-se na Tabela 4.12. A banda que corresponde ao estiramento assimétrico do grupo carboxilato foi deslocada de  $1613\text{ cm}^{-1}$  (no ligante livre) para  $1624\text{ cm}^{-1}$  (composto), enquanto que a banda do estiramento simétrico foi deslocada de  $1415\text{ cm}^{-1}$  (no ligante livre) para  $1385\text{ cm}^{-1}$  (complexo). Este aumento na distância entre as bandas que correspondem aos estiramentos assimétrico e simétrico indica provavelmente uma interação metal-ligante do tipo monodentado, como foi descrito anteriormente, no complexo. A região de  $1400$  a  $1600\text{ cm}^{-1}$  dos complexos deste

ligante é particularmente complicada para que atribuições precisas sejam feitas uma vez que muitos modos vibracionais estão sobrepostos nesta região. Somando-se a isso, existe o fato de que a coordenação provoca o deslocamento das bandas que ocorrem nesta região para outras frequências, acarretando na sobreposição de diversas bandas em apenas 1 ou 2 bandas largas e mal definidas das quais sobressaem alguns pequenos picos ou ombros que não possibilitam a identificação visual do formato da banda, fato que facilitaria uma melhor atribuição.

Para o complexo com metionina a banda em  $2923\text{ cm}^{-1}$  no espectro do complexo foi atribuída aos estirametos  $\text{CH}_2\text{-S}$  e  $\text{S-CH}_3$  simétrico e assimétrico e é ligeiramente deslocada em relação ao do ligante ( $2917\text{ cm}^{-1}$ ), o que significa que esses grupos não estiveram envolvidos na coordenação (STANILA *et al.*, 2007). O espectro de IV mostra forte evidência do envolvimento do grupo carboxilato na coordenação, a  $\nu_{\text{as}}\text{COO}^-$  e  $\nu_{\text{s}}\text{COO}^-$  em  $1584$  e  $1409\text{ cm}^{-1}$  registram deslocamento positivo ( $1624\text{ cm}^{-1}$ ) e negativo ( $1385\text{ cm}^{-1}$ ), respectivamente, em relação ao ligante livre. A presença de novas bandas em  $3238\text{-}3129\text{ cm}^{-1}$  no espectro do complexo com a metionina são devido à  $\nu_{\text{s}}\text{NH}_2$ , indicando que o nitrogênio do grupo amino está envolvido na coordenação com o rutênio.

#### **4.2.1.3- Voltametria cíclica e de Pulso Diferencial**

Uma varredura ciclovoltagemétrica em soluções de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  contendo os complexos mostrou dois picos anódicos. Os voltamogramas cíclicos dos complexos  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$  indicam a presença do íon  $\text{Ru}(\text{II})$ , através do processo  $\text{Ru}(\text{II})\rightarrow\text{Ru}(\text{III})$  em torno de  $1100\text{ mV}$  (Figuras Apêndice A). A primeira onda anódica aparece em aproximadamente  $1112\text{ mV}$ , cujo processo pode ser atribuído à oxidação de  $\text{Ru}(\text{II})\rightarrow\text{Ru}(\text{III})$ , enquanto que a segunda onda anódica aparece em aproximadamente  $1333\text{ mV}$  é atribuída a oxidação do grupo  $\text{COO}^-$  do aminoácido. Quando livre o aminoácido oxidado forma: Amônia,  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$  (Figura 4.28) (OGURA *et al.*, 1998).

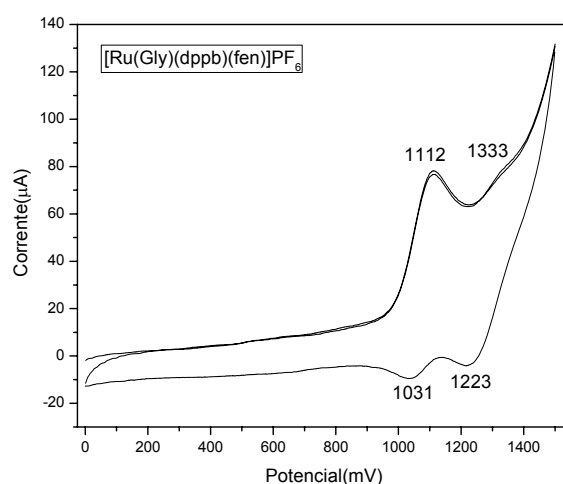


FIGURA 4.28 - Voltamograma cíclico de  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

A segunda onda anódica é de mais baixa intensidade e por isso esse processo nos voltamogramas cíclicos não é bem detectado em todos os compostos e é melhor observado nos voltamogramas de pulso diferencial, o qual mostra um processo referente ao complexo formado com o aminoácido dando um processo bem intenso em  $1050 \text{ mV}$  que é atribuído a oxidação rutênio (II)- rutênio (III) (Figura 4.29).

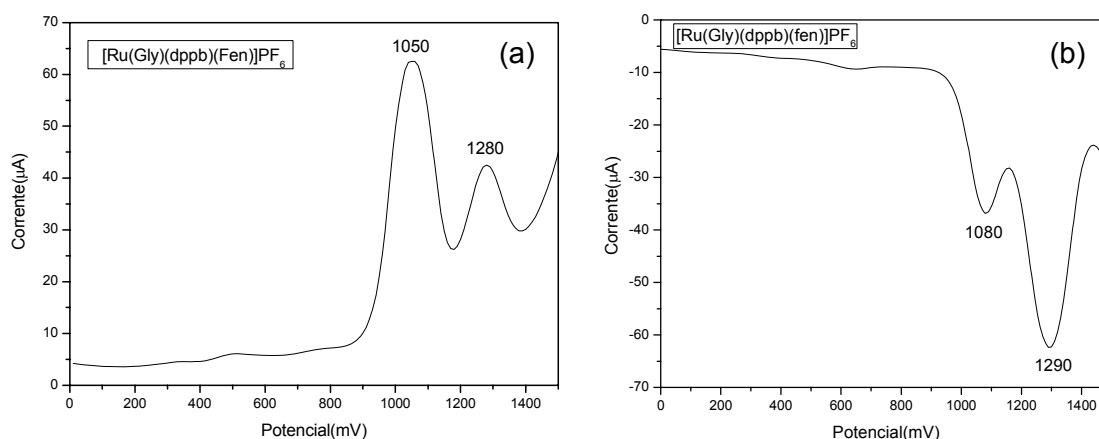


FIGURA 4.29 - Voltamogramas de pulso diferencial de oxidação (a) e redução (b) para o complexo  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

Para se certificar que a segunda onda anódica é um processo do aminoácido e fazer uma correlação com a informação obtida da literatura (Figura

4.30), onde o processo de oxidação da glicina aparece em aproximadamente 1450 mV (OGURA *et al.*, 1998), obteve-se voltamogramas dos aminoácidos livres, tais como a glicina e o triptofano, os quais apresentam processos redox nessa região (Figuras 4.31 e 4.32). Uma vez se tratando de um processo de oxidação dos aminoácidos, a coordenação destes ao metal faz com que os processos se desloquem para valores de potenciais mais altos, o que é observado para os complexos aqui estudados.

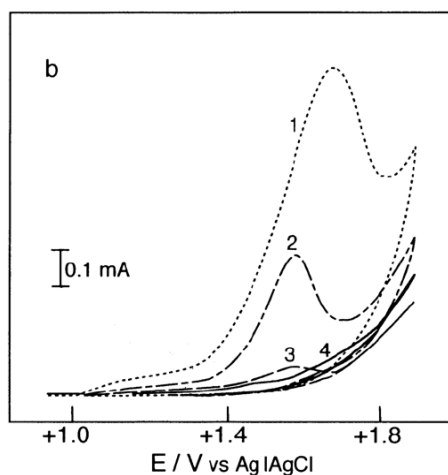


FIGURA 4.30 - Voltamograma cíclico de oxidação da glicina, em solução  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$   $\text{HClO}_4$  com  $\text{Ag/AgCl}$  (OGURA *et al.*, 1998).

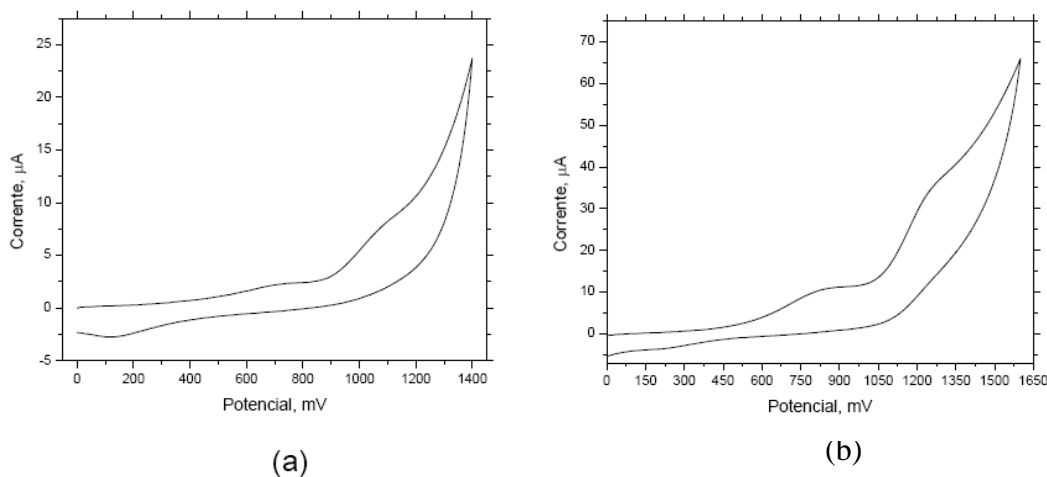


FIGURA 4.31 - Voltamogramas cíclicos dos aminoácidos: (a) glicina e (b) triptofano. PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ; DMF;  $\text{Ag/AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

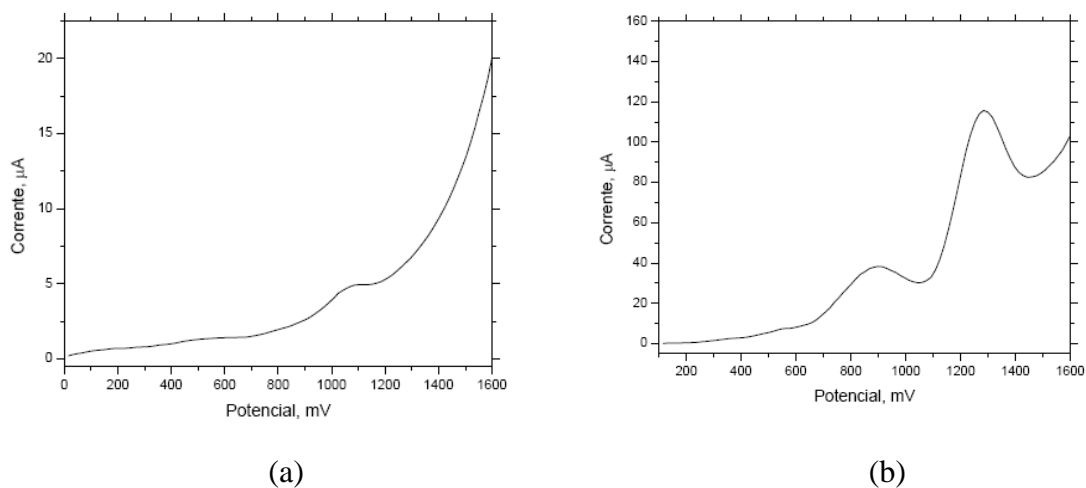


FIGURA 4.32 - Voltamograma de pulso diferencial de oxidação dos aminoácidos: (a) glicina e (b) triptofano. PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ; DMF; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

Para os demais complexos os voltamogramas cíclicos e voltamograma de pulso diferencial (Figuras 4.33-4.34 e Apêndice A) possuem as mesmas características do complexo com o aminoácido glicina, o que leva a acreditar que se trata dos mesmos processos eletroquímicos.

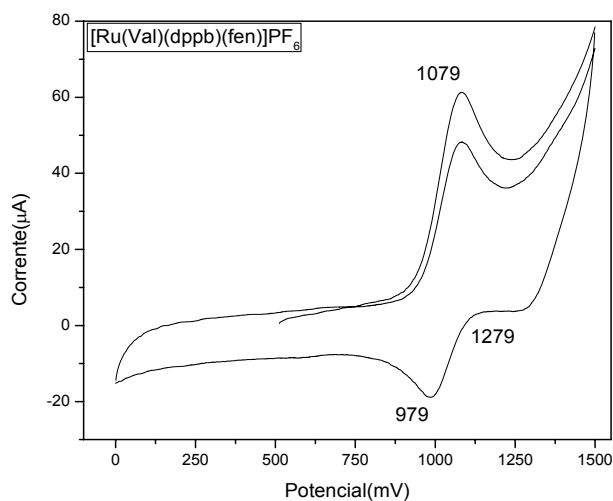


FIGURA 4.33 - Voltamograma cíclico de  $[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

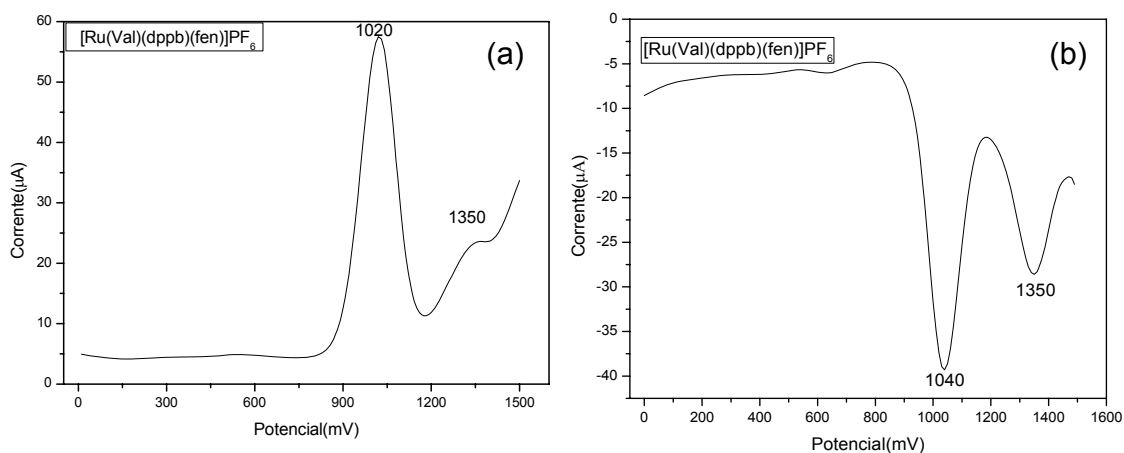


FIGURA 4.34 - Voltamograma de pulso diferencial de oxidação (a) e redução (b) para o complexo  $[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

É importante ressaltar que o precursor *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{fen})]$  utilizado para sintetizar os complexos dessa série apresenta processo redox  $\text{Ru}(\text{II})/\text{Ru}(\text{III})$ , reversível, em aproximadamente  $600 \text{ mV}$ , enquanto que para o voltamograma cíclico para todos os compostos com aminoácidos aqui sintetizados, apresentam potenciais redox em valores mais altos. Estes potenciais são da ordem de aproximadamente  $500 \text{ mV}$  mais altos que o observado para o precursor. Esta alteração de potencial pode ser explicada devido ao fraco caráter doador de densidade eletrônica do átomo de nitrogênio e oxigênio do aminoácido, em comparação com os cloros, deixando o centro metálico mais deficiente em elétrons, deslocando os potenciais de oxidação do rutênio para altos valores (Tabela 4.13). O fato de se substituir um ou dois átomos de cloro por um ligante qualquer, desde que este tenha capacidade de deixar o centro metálico mais deficiente em elétrons, seja por efeito de retrodoação ou pela menor capacidade de doação eletrônica  $\sigma/\pi$  em comparação com o cloro sempre elevará o potencial de oxidação do centro metálico para valores mais altos.

Analisando os valores de potenciais na Tabela 4.13, nota-se que não há diferença significativa nestes. Observando-se que o complexo com aminoácido histidina apresenta o maior potencial. Quando comparado com o complexo  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$  essa diferença é de  $130 \text{ mV}$  e quando comparado com  $[\text{Ru}(\text{Met})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$  é de  $92 \text{ mV}$ , indicando uma maior estabilidade do centro metálico. É possível sugerir que isso acontece porque a histidina é o aminoácido que contém um grupo mais básico, comparado aos demais, além do anel imidazol possui



um substituinte na posição quatro do anel contribuindo para um melhor efeito ressonante (Tabela 4.13).

TABELA 4.13 - Dados de voltametria cíclica(mV) para os complexos do [Ru(AA)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub> em solução de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0,1mol.L<sup>-1</sup> de PTBA, 100mV.s<sup>-1</sup>.

Complexos	Ru <sup>II</sup> /Ru <sup>III</sup> (E <sub>pa</sub> )	Ru <sup>III</sup> /Ru <sup>II</sup> (E <sub>pc</sub> )	E <sub>1/2</sub>	ipa/ipc
[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	1112	1027	1069	1,40
[Ru(Ala)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	1075	999	1044	0,90
[Ru(Val)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	1079	979	1029	0,98
[Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	1096	-	-	-
[Ru(Met)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	1113	1003	1058	0,95
[Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	1053	-	-	-
[Ru(Leu)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	1095	936	1015	1,01
[Ru(Arg)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	1112	1022	1067	1,20
[Ru(Ser)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	1105	1030	1067	1,40
[Ru(Lys)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	1093	1000	1046	1,40
[Ru(His)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	1205	1011	1108	1,30

O processo redox é quasi-reversível onde a corrente do pico anódico (i<sub>pa</sub>) é praticamente igual à do pico de corrente catódico (i<sub>pc</sub>), Tabela 4.13. Os voltamogramas cíclicos para todos os compostos, exceto com o ligante triptofano e tirosina, mostram um processo redox Ru(II)/Ru(III) quasi-reversível conforme Tabela 4.13.

Os estudos eletroquímicos mostram que  $\alpha$ -aminoácidos podem formar complexos estáveis com rutênio, e na presença de ligantes  $\pi$ -ácido tais como fosfinas, o estado +2 do metal torna-se estabilizado. Substituindo-se os ligantes cloros por aminoácidos observa-se que há um aumento no potencial dos complexos, pois os cloros são doadores  $\sigma$  e  $\pi$ , deixando o centro metálico mais rico em elétrons e, portanto mais fácil de oxidar do que no caso dos aminoácidos que são doadores  $\sigma$ . A Figura 4.35 representa o voltamograma, mostrando o processo quasi-reversível do complexo [Ru(Ala)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub>.

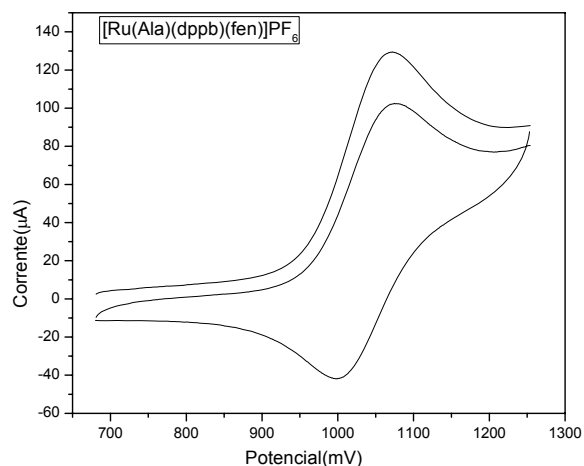


FIGURA 4.35 - Voltamograma cíclico de  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

Os dados de voltametria cíclica dos complexos estudados neste trabalho, em relação aos complexos encontrados na literatura  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$  (ALMEIDA, 2009), os quais são similares aos deste trabalho, apresentaram valores dos potenciais de oxidação  $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$  e de redução  $\text{Ru}^{\text{III}}/\text{Ru}^{\text{II}}$  similares.

Assim, pode-se concluir que não há diferença significativas nas características eletroquímicas observadas para os complexos de rutênio com diferentes aminoácidos discutidos neste trabalho.

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

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear desempenhou um papel importante na caracterização dos compostos. Embora os espectros de absorção na região do infravermelho tenham fornecido muitas informações dos compostos aqui estudados, eles não foram precisos quanto ao número das possíveis espécies existentes e quanto à eficiência da técnica de purificação utilizada. Felizmente, com a utilização do RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , essas questões foram dirimidas.

Os complexos de fórmula geral  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ , apresentaram espectros de ressonância magnética nuclear de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  característicos. Todos os

espectros apresentam quatro dubletos, exceto para o complexo com a glicina, mostrando a não equivalência dos átomos de fósforo da dppb.

Para o  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ , são observados no espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  dois dubletos em aproximadamente 47,2 e 40,7 ppm, com constante de acoplamento 33,4 HZ, Figura 4.36. Como esperado, os dubletos observados nos espectros do complexo foram deslocados para regiões de maior frequência em relação ao respectivo precursor (45,1 e 31,5 ppm). Estes dubletos aparecem em regiões mais desprotegidas mostrando que a coordenação do aminoácido ao rutênio leva à desproteção dos átomos de fósforos, pois a glicina desblinda os átomos de fósforo mais eficientemente que os cloros presentes no precursor.

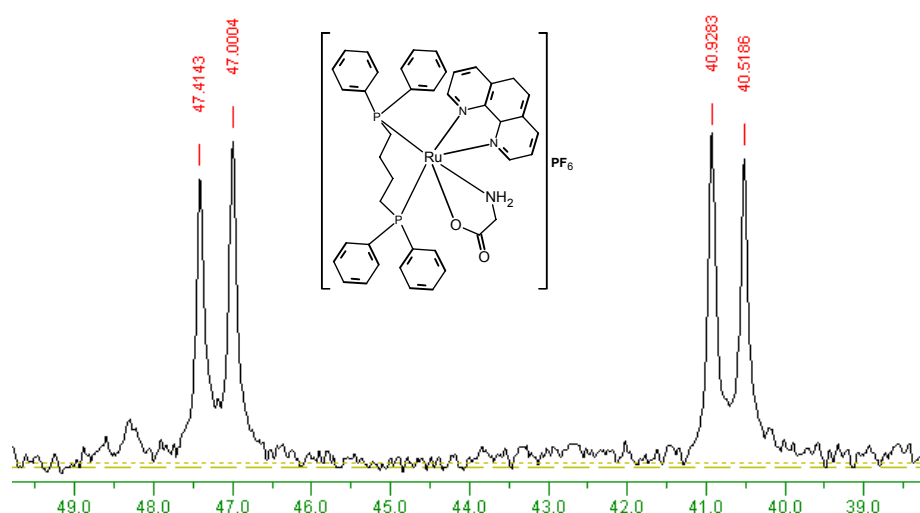


FIGURA 4.36 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ , 400MHZ.

O deslocamento em 47,2 ppm é referente ao átomo de fósforo *trans* ao átomo de nitrogênio da fen, enquanto o átomo de fósforo *trans* ao nitrogênio da glicina apresenta deslocamento próximo a 40,7 ppm. Isto proporciona uma maior blindagem nesse átomo de fósforo, comparado com o fósforo *trans* ao nitrogênio da fen, fazendo com que este sinta menos o campo magnético e desta forma são deslocados para valores de campo mais alto. Isto foi observado em complexos piridínicos em que os átomos de nitrogênio da bipyridina estão *trans* posicionados a átomos de fósforo que apresentam dubletos em campo mais baixo (QUEIROZ *et al.*, 1998; SANTIAGO *et al.*, 2005).

Nos demais complexos esperava-se somente dois dupletos nos espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , entretanto são observados quatro dupletos de alta intensidade (Figura 4.37), sugerindo a formação de isômeros, sendo que tais espectros estão condizentes com a literatura (SHINODA *et al.*, 1982) que descrevem a formação de isômeros em compostos desse tipo. Nestes complexos observa-se também que os quatro dupletos são deslocados para regiões de campo mais baixo em relação ao respectivo precursor (45,1 e 31,5 ppm) (Tabela 4.14).

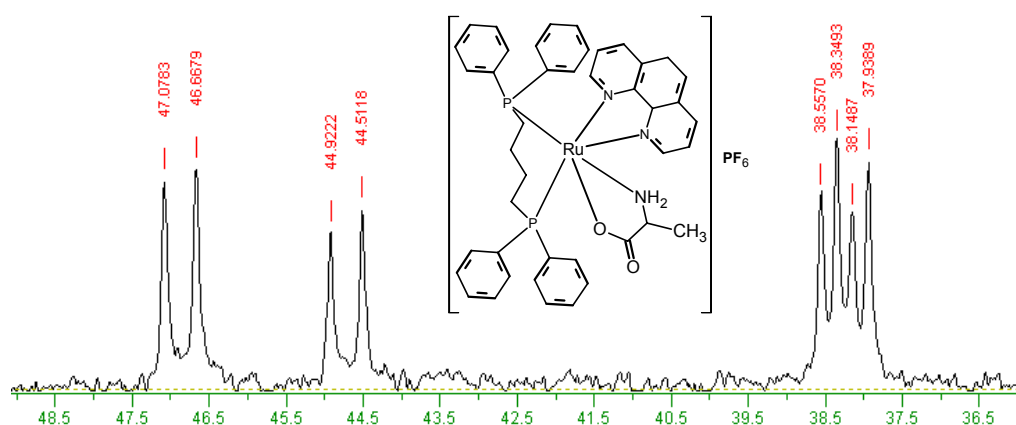


FIGURA 4.37 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ , 400MHZ.

Para o isômeros que apresentam dupletos em aproximadamente 49,4 e 41,0 ppm (Tabela 4.14), o deslocamento em aproximadamente 49,4 ppm é referente ao átomo de fósforo *trans* ao átomo de nitrogênio da fen, enquanto o átomo de fósforo *trans* ao nitrogênio dos aminoácidos apresenta deslocamento próximo de 41,0 ppm. Para o outro isômero, que apresenta deslocamento químico em 44,8 e 40,7 ppm (Tabela 4.14); segue o mesmo raciocínio, onde o deslocamento em campo mais baixo é referente ao átomo de fósforo *trans* ao átomo de nitrogênio da fen e o deslocamento em campo mais alto é referente ao átomo de fósforo *trans* ao átomo de nitrogênio dos aminoácidos.

Os dados analíticos dos produtos no estado sólido, envolvendo espectroscopia de infravermelho indicaram produtos sem mistura. No entanto, através da técnica de Ressonância Magnética Nuclear  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  pode-se verificar a presença de isômeros. Na literatura (SHINODA *et al.*, 1982), é descrito que complexos de rutênio com monofosfinas e aminoácidos, exceto para complexo com a glicina, formam isômeros devido ao carbono quiral dos aminoácidos, onde há uma mudança na posição dos grupos como pode ser observado na Figura 4.38. Estes

compostos também apresentaram no espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  quatro dubletos (Figura 4.39).

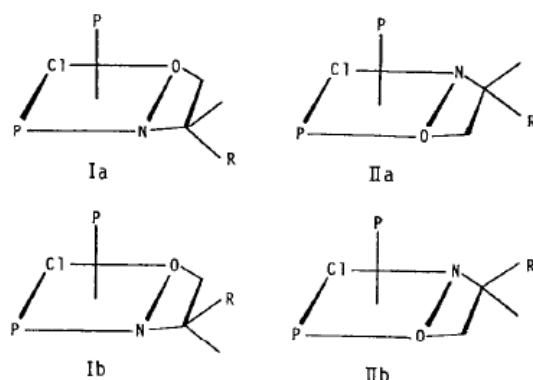


FIGURA 4.38 – Isômeros dos complexos  $[\text{RuCl}(\text{aminoacido})(\text{PPh}_3)_2]$  com disposição *cis* dos ligantes  $\text{PPh}_3$  em uma estrutura piramidal quadrada (SHINODA *et al.*, 1982).

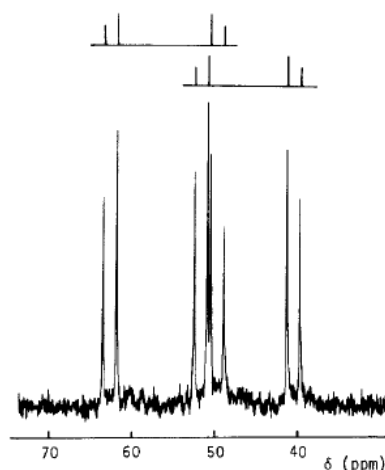


FIGURA 4.39 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  do  $[\text{RuCl}(\text{L-serinato})(\text{PPh}_3)_2]$ , em  $\text{CDCl}_3$  (SHINODA *et al.*, 1982).

Através do espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  do complexo  $[\text{Ru}(\text{Gly-}^{15}\text{N})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$  contendo o aminoácido marcado (ALMEIDA, 2009), também ajudou a melhor entender a estrutura dos  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ , podendo confirmar sua estrutura, pois este mostra que o  $^{15}\text{N}$  do aminoácido se encontra *trans* ao átomo de fósforo da 1,4-*bis*(difenilfosfino)butano. Desta forma, este, além de acoplar com o átomo de fósforo, também acopla com o átomo de  $^{15}\text{N}$  *trans* a ele dando origem a dois dubletos próximo de 39 ppm (Figura 4.40).

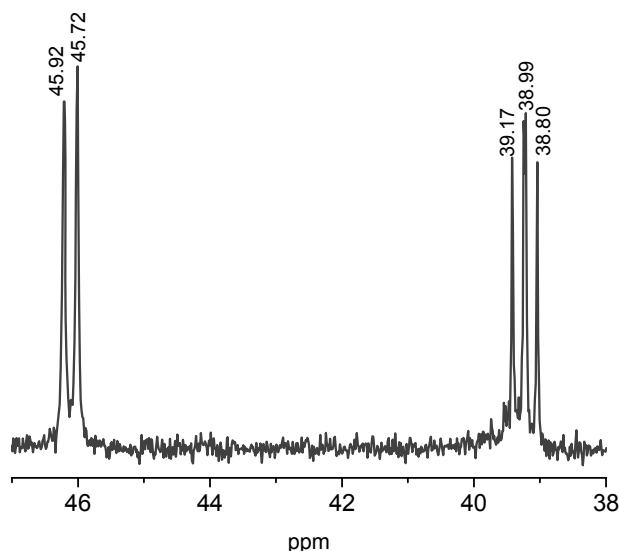


FIGURA 4.40 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de  $^{15}\text{N}$  do composto  $[\text{Ru}(\text{Gly-}^{15}\text{N})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  (ALMEIDA, 2009).

Os espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  são similares para todos os complexos obtidos neste trabalho (Apêndice A). Na Tabela 4.14 encontram-se os valores de deslocamentos químicos ( $\delta$ ) e as constantes de acoplamento ( $^2J_{\text{p-p}}(\text{Hz})$ ). A atribuição dos pares dos isômeros não foi tarefa fácil, visto que os valores de  $^2J_{\text{p-p}}(\text{Hz})$  são muito semelhantes.

Fazendo-se uma análise dos valores de deslocamentos químicos e seus respectivos  $^2J_{\text{p-p}}(\text{Hz})$  para estes complexos, observa-se que não há diferença significativa, podendo-se concluir que a variação das estruturas dos aminoácidos não influenciou o comportamento dos complexos. A diferença muito pequena dos valores de  $^2J_{\text{p-p}}(\text{Hz})$  entre os dois isômeros (Tabela 4.14) pôde confirmar que para as duas espécies, o átomo que está *trans* ao átomo de fósforo é o nitrogênio dos aminoácidos. Confirmando, portanto, que esses isômeros não são isômeros de ligação, pois se o fossem, os valores de  $^2J_{\text{p-p}}(\text{Hz})$  seriam muito diferentes, que não é o caso.

Os espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  dos complexos sintetizados apresentam padrão AX, o clássico sistema de dois spins que é caracterizado pelo fato da diferença de frequência ressonante entre os dois sinais ser muito maior do que a constante de acoplamento ( $|v_1 - v_2| \gg J_{12}$ ) (GUNTHER, 1996). Todos os espectros apresentam heptetos com deslocamentos químicos de -144 ppm, correspondentes aos átomos de fósforo do contra-íon  $\text{PF}_6^-$ . Os espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  dos compostos sintetizados neste trabalho estão no apêndice A.

TABELA 4.14 - Valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  para os complexos do tipo *cis*-  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ , em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$ .

Complexos	( $\delta$ )	$^2\text{J}_{\text{p-p}}(\text{Hz})$
<i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	45,1 e 31,5	33,4
$[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	47,2 e 40,7	33,4
$[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	46,9 e 38,4	33,2
$[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	44,7 e 38,1	33,2
$[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	47,0 e 38,9	33,0
$[\text{Ru}(\text{Met})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	42,9 e 38,5	32,8
$[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	47,8 e 38,9	34,4
$[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	42,9 e 38,1	32,9
$[\text{Ru}(\text{Arg})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	48,0 e 40,1	32,8
$[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	45,1 e 39,7	32,3
$[\text{Ru}(\text{Lys})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	49,4 e 41,0	34,0
$[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	44,8 e 40,7	33,0
$[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	47,9 e 39,3	33,4
$[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	45,3 e 40,0	33,4
$[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	48,4 e 40,0	33,4
$[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	46,5 e 40,2	32,8
$[\text{Ru}(\text{Met})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	47,8 e 39,8	33,6
$[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	45,2 e 39,4	33,1
$[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	47,9 e 39,5	33,0
$[\text{Ru}(\text{Arg})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	45,2 e 39,7	32,8
$[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	48,2 e 39,9	33,6
$[\text{Ru}(\text{Lys})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$	44,5 e 38,8	32,7

Na literatura (SHELDRICK & EXNER, 1990), complexos de rutênio com aminoácidos e trifenilfosfina,  $[\text{Ru}(\text{AA})_2(\text{PPh}_3)_2]$ , apresentam isômeros e valores de deslocamentos químicos em campos mais baixos, quando comparados com os complexos deste trabalho.

Comparando-se os valores de deslocamentos químicos dos complexos aqui estudados, com similares da literatura  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$  (ALMEIDA, 2009) onde a única diferença na estrutura é que os complexos desta referência apresentam como ligante N-heterocíclico a 2,2'-bipiridina, enquanto que neste trabalho utilizou-se a 1,10-fenantrolina, observa-se que os dados de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  dos complexos de aminoácidos sintetizados neste trabalho, em relação aos da literatura (ALMEIDA, 2009) mostram uma similaridade com os valores de deslocamento químicos e de  $^2\text{J}_{\text{p-p}}(\text{Hz})$ . Por exemplo, para o complexo  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$  seus valores de deslocamentos químicos são 45,3 e 38,5

ppm e para o  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$  é 47,5, 39,0 ppm e 45,5, 39,4 ppm. Observa-se também a presença de isômeros para esses tipos de complexos, exceto para o complexo com a glicina.

Outra comparação interessante é com complexos de rutênio com aminoácidos, contendo o NO como um dos ligantes, do tipo  $[\text{RuCl}_2\text{NO}(\text{dppe})(\text{AA})]$  (ZAMPIERI, 2002). Para estes trabalhos contendo NO, observa-se que quando o aminoácido se coordena na forma monodentada, onde o íon metálico se liga ao grupo  $\text{COO}^-$ , o deslocamento químico aparece em  $\delta = 37,6$  ppm (apenas um singleto) não surgindo isômeros. Nesse mesmo estudo complexos do tipo  $[\text{RuClNO}(\text{dppe})(\text{AA})](\text{ClO}_4)$ , onde os aminoácidos se coordenam na forma bidentada, detecta-se, através do RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , a presença de isômeros, observando-se quatro dubletos, exceto para o complexo com a glicina.

Portanto, nota-se que os trabalhos envolvendo complexos de rutênio com aminoácidos, contendo fosfina e/ou ligantes N-heterocíclicos, há a formação de isômeros.

#### 4.2.1.5- Espectroscopia de Absorção na Região UV-visível

O estudo da espectroscopia eletrônica é essencial para compreensão da estrutura eletrônica de complexos. Para complexos de metais de transição as bandas de absorção nas regiões do infravermelho próximo e visível geralmente estão associadas com transições envolvendo principalmente o íon metálico – mais precisamente, acontecendo entre orbitais *d* (*transições d-d*) ou envolvendo transições entre orbitais moleculares do metal para o ligante e/ou do ligante para o metal (bandas de transferência de carga) (LEVER, 1984).

A presença de grupos cromóforos no ligante orgânico, como por exemplo, a 1,10-fenantrolina, apresentam absorção na região do UV. Os espectros dos compostos foram obtidos na faixa de 200-800 nm. Não foi feita nenhuma atribuição às bandas de absorção situada próximo a 240 nm por ser a região onde o solvente ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) absorve.

Devido à fenantrolina absorver na mesma região da fosfina (dppb) e dos aminoácidos, fica difícil fazer uma atribuição rigorosa das bandas de transição, sugerindo que as bandas que aparecem nesta região são misturas das transições intra e/ou inter ligantes  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Os ligantes aromáticos N-heterocíclicos apresentam



normalmente, na região do ultravioleta, bandas atribuídas às transições intraligantes ( $\pi \rightarrow \pi^*$ ). As fosfinas também apresentam bandas características com comprimento de onda em  $\sim 250$  nm. Estas bandas são atribuídas às transições eletrônicas internas do ligante bifosfínico, provenientes das transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  nos grupos aromáticos.

As transições de transferência de carga metal para o ligante normalmente são mais observadas em complexos com ligantes que possuem orbitais  $\pi^*$  de baixa energia, especialmente ligantes aromáticos e fosfínicos. Estas transições ocorrem em energias baixas se o íon metálico tiver um número de oxidação baixo e seus orbitais  $d$  estiverem relativamente altos em energia.

Os espectros eletrônicos de complexos fosfínicos de rutênio apresentam bandas de absorções eletrônicas alargadas, assimétricas e intensas, na região do visível. Em decorrência da assimetria e do alargamento destas bandas, pode-se pressupor que as mesmas sejam provenientes de absorções oriundas de mais de um tipo de transição. As suas intensidades e posições na região espectroscópica permitem associá-las às bandas de transição de transferência de carga (LEVER, 1984).

Em geral para cada novo complexo sintetizado, modificações no perfil espectral são esperadas, já que novas ligações químicas são formadas e conseqüentemente as diferenças de energias entre orbitais moleculares são modificadas, implicando em energias diferentes, necessárias para promoverem as transições eletrônicas. Porém não são observadas modificações drásticas nos perfis dos espectros eletrônicos para os complexos estudados neste trabalho.

Os espectros de absorção eletrônica dos complexos deste trabalho apresentam similaridade no que diz respeito aos números e intensidades das bandas (Apêndice A). A Figura 4.41 mostra o espectro eletrônico para o precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(fen)] e o complexo [Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub>. Os espectros para todos os complexos estudados apresentam bandas de absorção intensas próximos de 270 nm e um ombro em aproximadamente 290 nm e outra alargada de intensidade mais baixa em  $\cong 400$  nm com um ombro em aproximadamente 490 nm. Observa-se que a banda em torno de 270 nm é semelhante à absorção dos ligantes livres (aminoácidos, fen) e banda característica da fosfina (dppb) que se encontram no complexo de partida (*cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(fen)]) (Figura 4.41 (a)). Essas bandas são atribuídas como transições do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$ . A banda em torno de 400 nm foi atribuída

como transferência de carga metal-ligante (MLCT) dos orbitais  $d\pi_{Ru} \rightarrow 3p\sigma^* d\pi_{(bifosfina)}$  e  $d\pi_{Ru} \rightarrow \pi^*_{(fen, \text{aminoácidos})}$ , tendo-se em vista que não se apresenta nos espectros dos ligantes e no complexo de partida ocorre um deslocamento de aproximadamente 20 nm (LEVER, 1984).

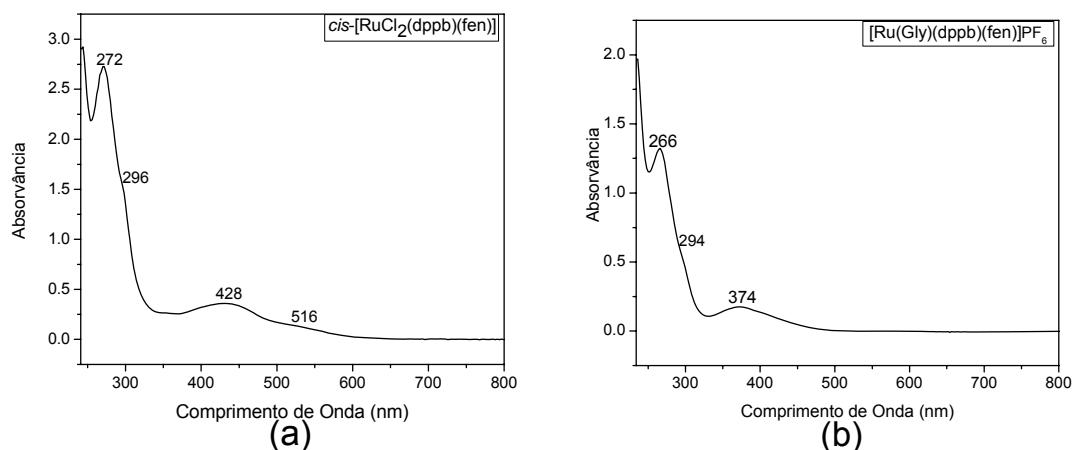


FIGURA 4.41 - Espectros de Absorção na Região UV-visível dos Complexos (a)  $cis-[RuCl_2(dppb)(fen)]$  e (b)  $[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF_6$  em  $CH_2Cl_2$ .

Fazendo-se uma comparação do espectro eletrônico do precursor com aqueles dos complexos com aminoácidos, observa-se que há um deslocamento das bandas, para energias mais altas. Estas transições são deslocadas para maiores energias pela menor disponibilidade de elétrons neste complexo, em relação ao precursor. Ou seja, ao substituir os cloros do precursor por um aminoácido, é observado um aumento de energia na transição. A variação da posição da banda de absorção pode ser designada a perturbação de energias que surgem dos efeitos indutivos e deslocalização dos substituintes nos aminoácidos

As bandas de transição entre orbitais “ $d$ ”, proibidas por Laporte (LEVER, 1984), possuem baixos valores de coeficientes de extinção molar e são facilmente encobertas por outras bandas, como bandas de MLCT, LMCT e IL. Nos complexos estudados, as bandas referentes às transições entre os orbitais  $d$  do metal devem estar encobertas pelas bandas de transferência de carga do metal para os ligantes localizadas em menores energias. Os valores de coeficiente molar encontram-se na Tabela 4.15.

TABELA 4.15 - Dados dos espectros de absorção eletrônica na região do UV-visível dos complexos do tipo [ Ru(AA)(dppb)( fen)]PF<sub>6</sub>, em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Complexos	λ(nm)	Absortividade	
		Molar (ε)	Transição
		(5x10 <sup>-5</sup> mol <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> L)	
[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	266	26460	π→π*
	294	-	-
	374	3494	dπ→π*
[Ru(Ala)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	270	28354	π→π*
	290	-	-
	408	4616	dπ→π*
[Ru(Val)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	270	30833	π→π*
	292	-	-
	408	4870	dπ→π*
[Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	270	31626	π→π*
	292	-	-
	408	4891	dπ→π*
[Ru(Met)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	270	30911	π→π*
	292	-	-
	406	4666	dπ→π*
[Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	270	30251	π→π*
	290	-	-
	408	4330	dπ→π*
[Ru(Leu)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	270	28954	π→π*
	292	-	-
	408	4644	dπ→π*
[Ru(Arg)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	270	26289	π→π*
	290	-	-
	400	4158	dπ→π*
[Ru(Ser)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	270	26649	π→π*
	290	-	-
	408	4350	dπ→π*
[Ru(Lys)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	270	26238	π→π*
	290	-	-
	398	4021	dπ→π*
[Ru(His)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	270	30810	π→π*
	292	-	-
	396	5326	dπ→π*

Através dos valores de absortividades molares (Tabela 4.15), observa-se que os valores referente ao comprimento de onda na região de 400 nm são similares para todos os complexos, podendo sugerir que a substituição de diferentes aminoácidos na esfera de coordenação do Ru<sup>2+</sup> não altera a permissibilidade da transferência de carga Metal→Ligante, exceto para o complexo [Ru(His)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub>, o qual possui a maior absortividade molar (ε= 5326),

sugerindo então que há uma maior absorção de luz por este complexo. Outra informação que se pode obter através dessa tabela é que no comprimento de onda em aproximadamente 270 nm a transição eletrônica é mais permitida, já que os valores de absorvidade molar são maiores, o que já era esperado, pois estas bandas são atribuídas às transições  $\pi \rightarrow \pi^*$ .

Os processos de MLCT e LMCT não se encontram confinados aos orbitais do metal, por isto não são proibidas por Laporte. São muito mais intensas e apresentam valores típicos de  $\epsilon$  na faixa de  $10^3$  a  $10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1} \text{ L}$ .

Uma comparação dos espectros de UV-vis dos compostos deste trabalho com os estudados na literatura mostra que complexos do tipo  $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2(\text{L})_2]$  (L=aminoácidos), absorvem nas regiões do visível e ultravioleta, com bandas de absorção em aproximadamente 268, 292, 340, 424, 524 nm (MAJUMDER & BHATTACHARYA, 1999). No entanto complexos similares, do tipo  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$  (ALMEIDA, 2009), apresentam comportamento eletrônico semelhante aos complexos deste trabalho, apresentando duas bandas de absorção em aproximadamente 292, 420 nm e um ombro em 500 nm. Observa-se que as bandas atribuídas tanto às transições dos orbitais dos ligantes quanto às transições  $d\pi \rightarrow \pi^*$  caem em energias mais baixas quando comparada aos complexos deste trabalho, isto ocorre por causa da substituição do N-heterocíclico na esfera de coordenação do íon rutênio.

#### 4.2.2- Complexos da série 2 $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$

Os complexos da série 2  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , foram sintetizados a partir do precursor *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]$ , onde os cloros foram substituídos por aminoácidos. Essas estruturas, Figura 4.42, foram baseadas nos dados espectroscópicos obtidos através de diversas técnicas que serão apresentadas a seguir.

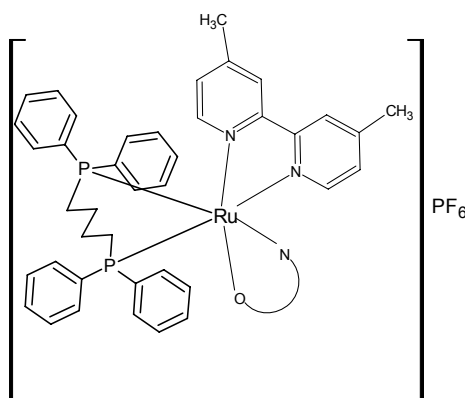


FIGURA 4.42 - Estrutura proposta para os complexos da série  $[Ru(AA)(dppb)(4,4'$ -mebipy)] $PF_6$ .

#### 4.2.2.1- Análise Elementar de C, H, N e S e Dados de Condutividade Molar

Os dados de análises elementares e condutividades molares dos complexos do tipo  $[Ru(AA)(dppb)(4,4'$ -mebipy)] $PF_6$ , encontram-se dispostos na Tabela 4.16, os quais confirmam as formulações propostas para todos os complexos obtidos.

TABELA 4.16 – Dados de condutividade molar e análise elemental de C, H, N e S dos complexos do tipo [Ru(AA)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF<sub>6</sub>.

Complexos	%C Exp. Calc	%H Exp. Calc	%N Exp. Calc	%N Exp. Calc	*Cond. μS/cm (T°C)
[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub> C <sub>42</sub> H <sub>44</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	53,65 54,20	5,34 4,76	4,59 4,51	-----	24,19(23,8)
[Ru(Ala)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub> C <sub>43</sub> H <sub>46</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	54,95 54,66	5,41 4,91	4,39 4,45	-----	26,85(22,1)
[Ru(Val)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub> C <sub>45</sub> H <sub>50</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	55,22 55,56	5,70 5,18	4,27 4,32	-----	35,99(19,6)
[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub> C <sub>49</sub> H <sub>50</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> P <sub>3</sub> Ru	55,70 56,76	5,39 4,86	4,30 4,05	-----	22,02(24,2)
[Ru(Met)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub> C <sub>45</sub> H <sub>50</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> SRu	52,45 53,78	5,60 5,01	4,09 4,18	3,05 3,19	25,80(22,8)
[Ru(Trp)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub> C <sub>51</sub> H <sub>51</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	57,57 57,79	4,84 4,85	5,73 5,29	-----	22,80(19,9)
[Ru(Leu)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub> C <sub>46</sub> H <sub>52</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	55,28 55,98	5,15 5,31	4,62 4,26	-----	33,58(17,6)
[Ru(Arg)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub> C <sub>46</sub> H <sub>53</sub> F <sub>6</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	53,35 53,64	5,71 5,19	8,55 8,16	-----	27,75(17,6)
[Ru(Ser)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub> C <sub>43</sub> H <sub>46</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> P <sub>3</sub> Ru	53,61 53,75	4,75 4,83	4,96 4,37	-----	28,48(18,1)
[Ru(Lys)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub> C <sub>46</sub> H <sub>53</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	55,20 55,14	5,05 5,33	5,95 5,59	-----	27,48(17,6)
[Ru(His)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub> C <sub>46</sub> H <sub>48</sub> F <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	54,29 54,65	4,88 4,79	6,32 6,93	-----	22,47(18,4)

\*Eletrólito: Solvente diclorometano - 1:1 (12-77 μS/cm)

#### 4.2.2.2- Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)

Os espectros de IV desta série são similares para todos os complexos. A Figura 4.43 é do complexo [Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF<sub>6</sub>, o qual se assemelha aos espectros dos complexos da série 1, [Ru(AA)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub>. Os espectros de IV referentes aos demais derivados com aminoácidos são apresentados no apêndice B.

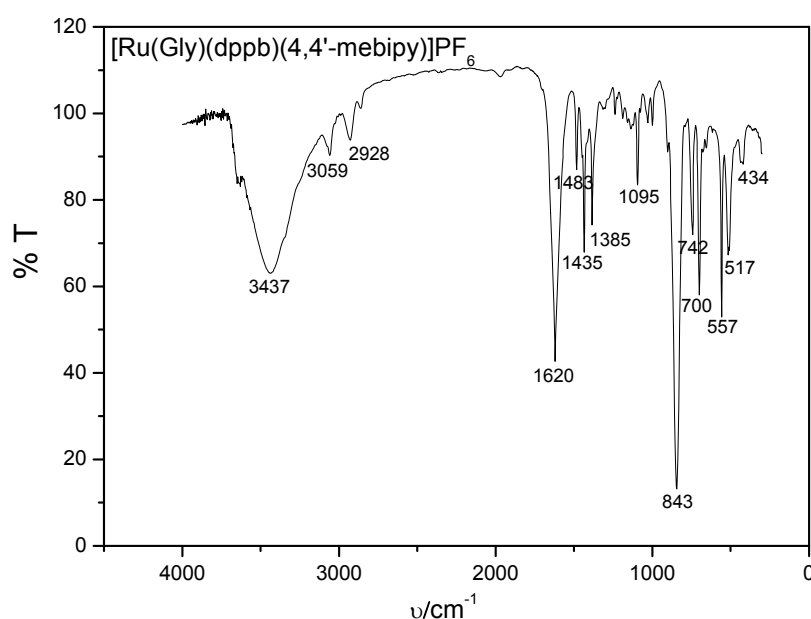


FIGURA 4.43 - Espectro vibracional na região do IV do complexo  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-mepipy})]\text{PF}_6$ , em KBr.

Nos espectros vale ressaltar a presença das bandas de deformação axial e angular assimétrica de N-H e as bandas referentes aos modos vibracionais do grupamento carboxilato ( $\text{COO}^-$ ), que são características dos ligantes aminoácidos. A Tabela 4.17 traz as principais frequências de absorção, bem como as atribuições das principais bandas para a série de complexos com aminoácidos.

A forma de coordenação via carboxilato, que é mais frequentemente encontrada nos complexos de aminoácidos, é diagnosticada nos espectros de absorção no infravermelho, com base nos deslocamentos sofridos pelas frequências de estiramentos simétrico e assimétrico do grupo carboxílico. À medida que a ligação M-O (carboxílico) torna-se mais forte, a frequência do estiramento assimétrico do grupo  $\text{COO}^-$  aumenta, enquanto que a de estiramento simétrico diminui (NAKAMOTO, 1997). A coordenação dos aminoácidos é evidenciada pelo aparecimento das bandas na região de  $3400\text{ cm}^{-1}$  referentes à deformação axial de N-H. Na região de  $1620\text{ cm}^{-1}$  há uma banda larga característica de  $\nu_{\text{N-H}}$  e  $\nu_{\text{asCOO}^-}$  e em aproximadamente  $1384\text{ cm}^{-1}$  há uma banda referente ao  $\nu_{\text{sC-O}}$ , bandas ausentes no espectro de infravermelho do precursor e deslocadas em relação aos ligantes aminoácidos livres.

TABELA 4.17 - Bandas de absorção características no IV ( $\text{cm}^{-1}$ ), dos complexos do tipo  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .

Compostos	$\nu_{\text{as}}\text{N-H}$ (F)	$\nu_{\text{as}}\text{CO}$ $\text{O}^-(\text{F})$ e $\delta\text{NH}$	$\nu_{\text{s}}\text{CO}$ $\text{O}-(\text{f})$	Ru-N (f)	Ru-O (m)	$\nu_{\text{s}}(\text{P-F})$ (m)	$\nu_{\text{as}}(\text{P-F})$ (F)	$\Delta$
$[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3437	1620	1385	434	517	557	844	235
$[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3431	1620	1385	420	509	557	843	235
$[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3437	1620	1384	420	509	557	844	236
$[\text{Ru}(\text{tyr})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3443	1619	1384	420	509	557	845	235
$[\text{Ru}(\text{Met})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3437	1620	1385	420	509	557	845	235
$[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3439	1619	1385	428	509	557	844	234
$[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3437	1620	1384	420	509	557	853	236
$[\text{Ru}(\text{Arg})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3402	1620	1384	420	509	557	851	236
$[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3421	1620	1385	420	509	557	845	235
$[\text{Ru}(\text{Lys})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3431	1619	1384	422	509	557	845	235
$[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3421	1620	1385	420	509	557	850	235

$$\Delta = \nu_{\text{as}}\text{COO}^- - \nu_{\text{s}}\text{COO}^-$$

O deslocamento para menor energia do estiramento simétrico e para maior energia do estiramento assimétrico do  $\text{COO}^-$  dos aminoácidos coordenados confirma a coordenação dos mesmos via oxigênio e as bandas próximas  $3200\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$  devido ao grupo  $\text{NH}_3^+$  as quais são intensas no ligante livre, aparece em menor intensidade nos espectros dos complexos e a presença da banda em aproximadamente  $3420\text{ cm}^{-1}$ , típico do modo de estiramento grupo amina confirma o envolvimento do nitrogênio do  $\text{NH}_2$  na coordenação ao centro metálico. Outro indício da coordenação pelo nitrogênio do grupo  $\text{NH}_2$  são os deslocamentos das bandas próximos de  $1580\text{ cm}^{-1}$  no espectro do ligante livre que foram atribuídas às vibrações simétricas e assimétricas da ligação N-H. Nos espectros dos complexos essas bandas aparecem em aproximadamente  $1620\text{ cm}^{-1}$ . Observam-se também as ligações M-O e M-N (Tabela 4.17), confirmando a coordenação dos aminoácidos pelo nitrogênio e oxigênio. Portanto os aminoácidos se coordenam ao centro metálico na forma bidentada pelo oxigênio e nitrogênio dos grupos  $\text{COO}^-$  e  $\text{NH}_2$ , respectivamente. Como foi visto anteriormente para os complexos da série 1, os complexos desta série com os aminoácidos, histidina, triptofano e metionina se comportam da mesma maneira, ou seja, esses ligantes também são ligados ao íon de rutênio da forma bidentada pelos grupos  $\text{COO}^-$  e  $\text{NH}_2$ .

Foi descrito anteriormente para os complexos da série 1, que o grupo carboxilato dos aminoácidos está coordenado ao íon metálico pela forma monodenta e isto foi confirmado através dos valores de  $\Delta$ . Esses valores correspondem aos valores encontrados para os complexos desta série, podendo também afirmar que o



grupo  $\text{COO}^-$  para estes complexos está também coordenado na forma monodentado.

O espectro para o complexo  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  (Figura 4.43), assim como para os outros complexos, apresenta bandas referentes à bifosfina praticamente nas mesmas regiões do precursor. Através da Figura 4.44 é possível observar que a banda da  $\text{COO}^-$  encontra-se na mesma região que a banda C-N da 4,4'-mebipy do precursor. O que se observa é que a banda referente à carbonila assimétrica é diferente da banda proveniente do precursor, sendo mais alargada.

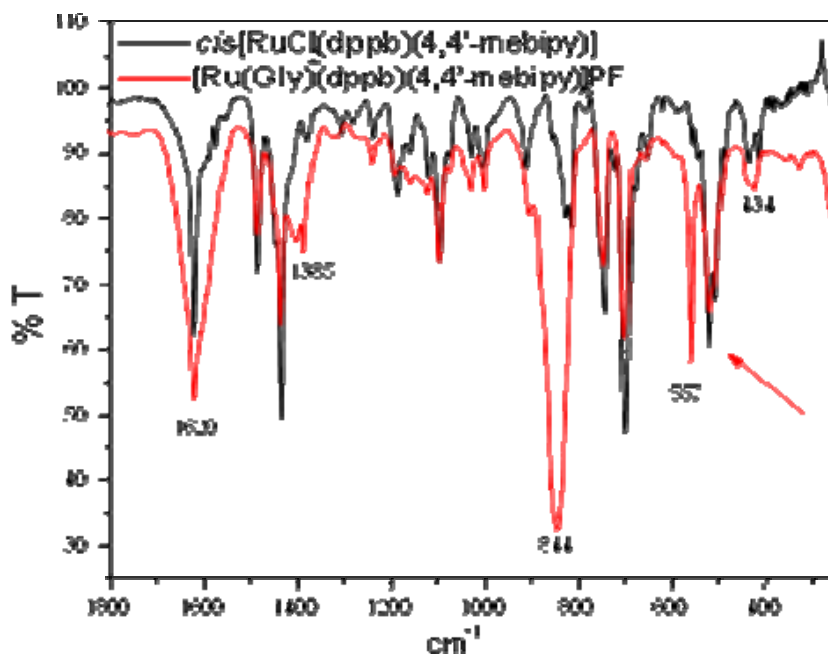


FIGURA 4.44 - Espectros Vibracionais na região do IV dos Complexos  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  (—) e  $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]$ (—) em KBr.

A banda referente à carbonila simétrica, em  $1385\text{ cm}^{-1}$  está em uma região próxima à do precursor sendo uma banda mais intensa e mais alargada. Nas regiões próximas a  $519\text{-}503\text{ cm}^{-1}$  e  $432\text{-}410\text{ cm}^{-1}$  já existiam bandas, mas surge uma nova banda sobreposta em  $517\text{ cm}^{-1}$ , que é atribuída ao estiramento M-O e a banda em  $434\text{ cm}^{-1}$  que é atribuída ao estiramento M-N são deslocadas para frequências mais altas, respectivamente. O que foi observado é que variando os aminoácidos não há influência no grau de covalência das ligações nos complexos, pois as

freqüências referentes aos grupos ligados ao centro metálico não variam significativamente. Quando se compara os dados da Tabela 4.17 dos complexos desta série com os dos complexos da série 1, observa-se que não há diferença significativa ou seja variando os ligantes N-heterocíclico não há influência no grau de covalência da ligação N do ligante N-heterocíclico com o íon rutênio. Quando se compara os valores das freqüências das vibrações do  $\nu_{as}COO^-$ ,  $\nu_sCOO^-$ ,  $\delta NH$  e  $\nu_{as}N-H$  dos compostos estudados neste trabalho com complexos similares da literatura (ALMEIDA, 2009) do tipo  $[Ru(Gly)(dppb)(bipy)]PF_6$ , observa-se também que não há diferença significativa.

#### 4.2.2.3- Voltametria cíclica e de Pulso Diferencial

Os voltamogramas cíclicos dos complexos desta série foram obtidos nas mesmas condições que os complexos da série 1. Os voltamogramas dos complexos são similares (Apêndice B). Através da Figura 4.45 é possível observar dois processos, um em 1025 mV e outro em 1275 mV. Como foi discutido anteriormente para os complexos da série 1, o primeiro processo é atribuído à oxidação  $Ru^{II}/Ru^{III}$  e a segunda onda anódica é atribuída à oxidação do ligante (aminoácidos) (OGURA *et al.*, 1998).

A segunda onda anódica é mais visível nos voltamogramas de pulso diferencial dos complexos. A Figura 4.46 é o voltamograma de pulso diferencial do  $[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF_6$ , onde observa-se o processo de oxidação e redução do  $Ru^{II}/Ru^{III}$  e  $Ru^{III}/Ru^{II}$  em 970 mV e 987 mV, respectivamente. E o segundo processo que é atribuído à oxidação do aminoácido em 1280 mV.

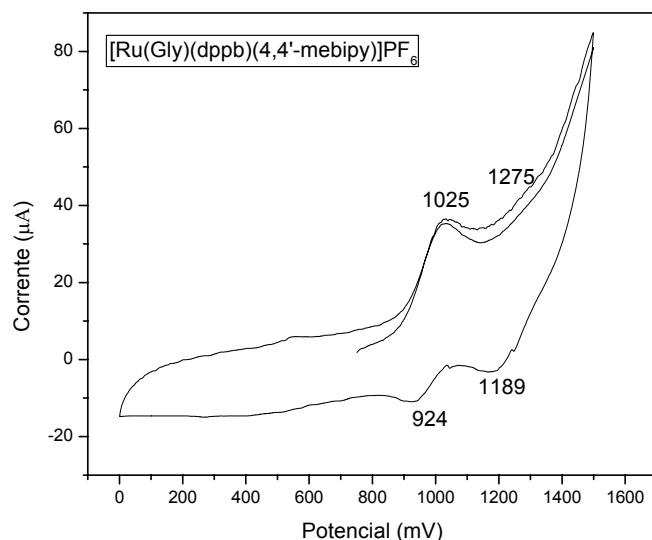


FIGURA 4.45 - Voltamograma cíclico de  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-mepipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

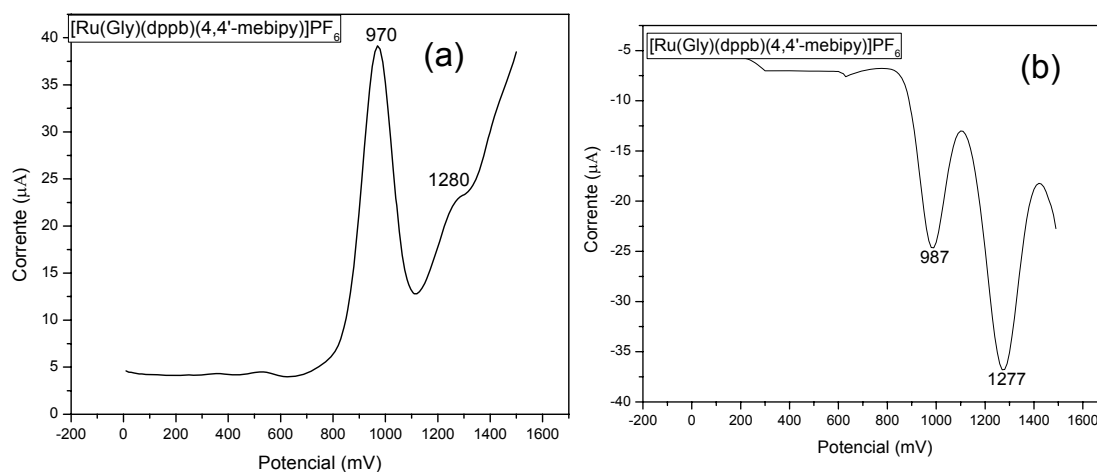


FIGURA 4.46 - Voltamogramas de pulso diferencial de  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-mepipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ . (a) oxidação e (b) redução.

Para os demais complexos os voltamogramas cíclicos e voltamograma de pulso diferencial (Figura 4.47 e 4.48 e Apêndice B) possuem as mesmas características do complexo com a glicina, o que nos leva a acreditar que se trata de mesmos processos eletroquímicos. A Figura 4.47 e 4.48 representa o voltamograma cíclico e de pulso diferencial para o complexo  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(4,4'\text{-mepipy})]\text{PF}_6$ .

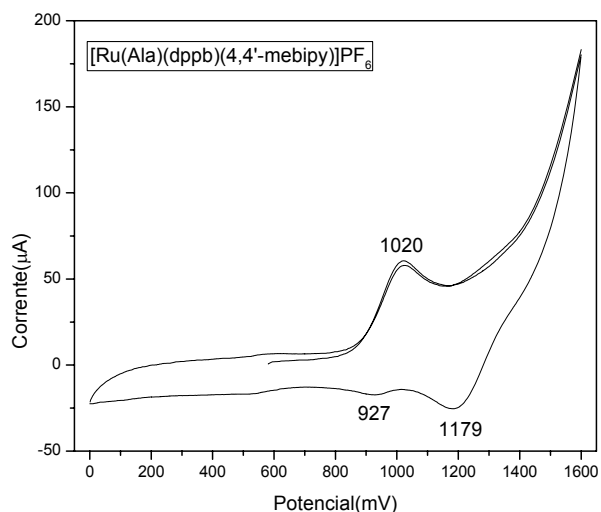


FIGURA 4.47 - Voltamograma cíclico de  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

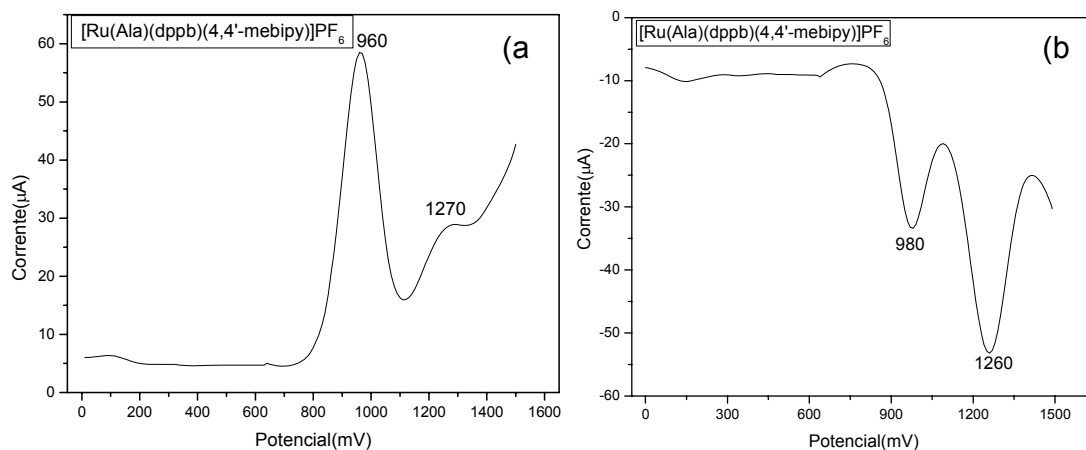


FIGURA 4.48 - Voltamogramas de pulso diferencial de  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ . (a) oxidação e (b) redução.

Observa-se que quando se substituem os cloros do precursor *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]$  pelos aminoácidos na esfera de coordenação do metal os potenciais redox desses complexos aumentam. O complexo de partida apresenta processo redox  $\text{Ru}(\text{II})/\text{Ru}(\text{III})$ , quasi-reversível, em aproximadamente  $600 \text{ mV}$ , enquanto que os voltamogramas cíclicos de todos os compostos com aminoácidos aqui sintetizados, apresentam potenciais redox em aproximadamente  $1100 \text{ mV}$ . Isto

foi discutido para os complexos da série 1 que apresentaram o mesmo comportamento.

Na Tabela 4.18 estão representados os dados obtidos dos estudos eletroquímicos. Pode-se notar que há uma leve variação nos valores de  $E_{pa}$  e  $E_{pc}$  quando se varia os aminoácidos, o que pode ser devido aos aminoácidos não apresentarem grandes diferenças nos valores de  $pK_a$  ( $pK_a \rightarrow \alpha\text{-COOH} = 1,80\text{-}2,46$  e  $pK_a \rightarrow \alpha\text{-NH}_3^+ = 8,99\text{-}10,70$ ). O complexo com a histidina apresenta o maior valor de potencial com uma diferença de 135 mV, em relação ao complexo com a glicina, o que também foi observado para os complexos da série 1.

TABELA 4.18 - Dados de Voltametria Cíclica(mV) para os complexos do tipo  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   $0,1\text{mol.L}^{-1}$  de PTBA,  $100\text{ mV.s}^{-1}$ .

Complexos	$\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$ ( $E_{pa}$ )	$\text{Ru}^{\text{III}}/\text{Ru}^{\text{II}}$ ( $E_{pc}$ )	$E_{1/2}$	$i_{pa}/i_{pc}$
$[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	1025	924	978	1,25
$[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	1020	927	974	1,28
$[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	1018	912	965	1,15
$[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	1035	-	-	-
$[\text{Ru}(\text{Met})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	1044	883	963	1,80
$[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	1027	-	-	-
$[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	1002	917	959	0,91
$[\text{Ru}(\text{Arg})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	1056	989	1023	1,01
$[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	1074	950	1012	1,24
$[\text{Ru}(\text{Lys})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	1032	938	985	1,28
$[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	1137	1057	1097	1,08

Para todos os complexos os voltamogramas cíclicos, apresentam processo redox quasi-reversível ( $i_{pa}/i_{pc}$ ), exceto para os complexos com o ligante triptofano e tirosina (Tabela 4 .18). A Figura 4.49 é o voltamograma do complexo  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .

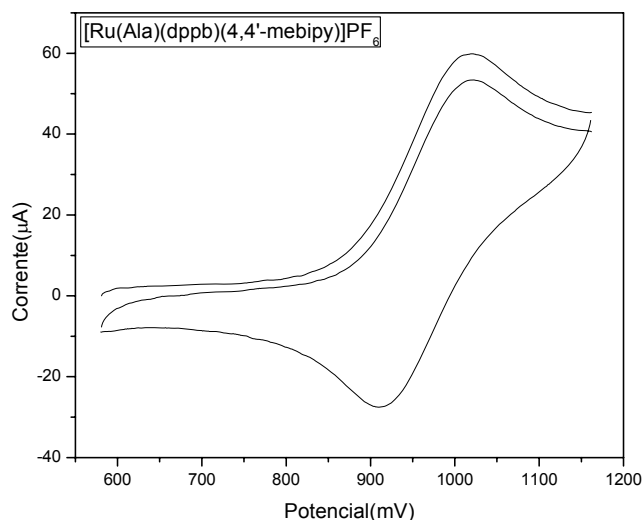


FIGURA 4.49 - Voltamograma cíclico de  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

Quando estes resultados são comparados com aqueles dos complexos da série 1 (Tabela 4.13 pág 107), observa-se uma diminuição nos valores de potenciais redox, isto porque o ligante 4,4'-mebipy ( $\text{pK}_a = 4,92$ ) é mais básico que a fen ( $\text{pK}_a = 4,86$ ). A mesma observação ocorre quando se compara esses dados com complexos similares da literatura (ALMEIDA, 2009) sendo que o ligante N-heterocíclico é a 2,2'-bipiridina ( $\text{pK}_a = 4,44$ ), os valores de potenciais para os complexos da literatura é maior e isso já era esperado já que a 4,4'-mebipy é mais básica.

Assim, pode-se concluir que não há diferença eletroquímica nos complexos de rutênio com diferentes aminoácidos discutidos neste trabalho, porém quando se varia o ligante N-heterocíclico observa-se uma mudança na estabilidade eletroquímica dos complexos.

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

Nos espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  os complexos de fórmula geral  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , são observados quatro dubletos de alta intensidade (Figura 4.50), sugerindo a formação de dois isômeros, assim como foi descrito anteriormente (seção 4.2.1.4 pág 108) para os complexos da série 1 ( $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ ).

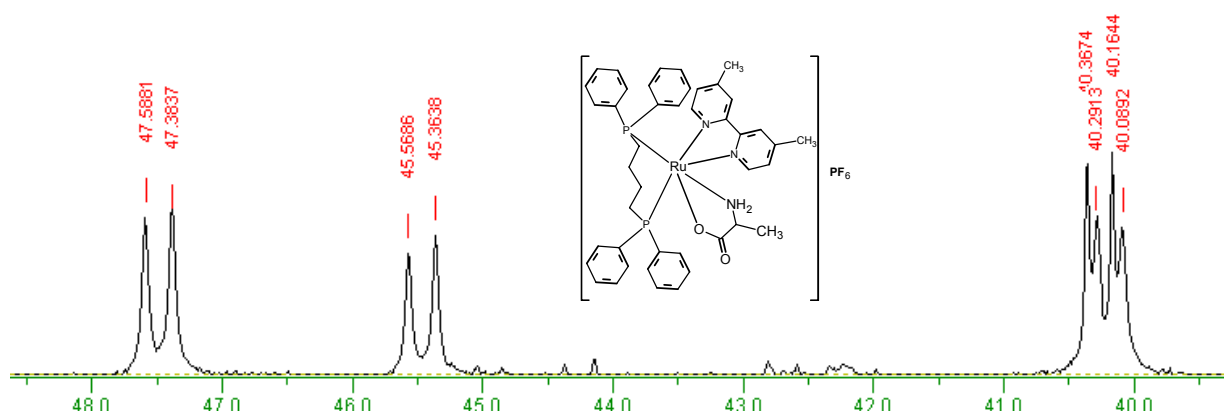


FIGURA 4.50 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , 200MHZ.

Para o complexo com a glicina, apenas dois dubletos estão presentes em seu espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (Figura 4.51). Isto pode ser explicado pela estrutura da glicina já que esta não possui grupo R, diferente de hidrogênio; logo sugere-se que o complexo com a glicina não apresenta isômeros.

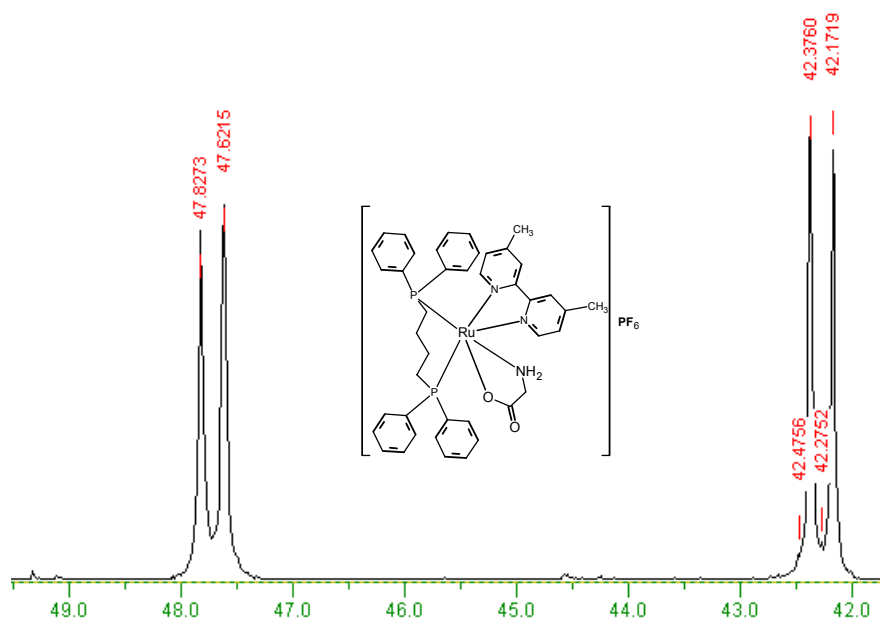


FIGURA 4.51 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , 200MHZ.

Como foi discutido anteriormente através do espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  do complexo com o aminoácido marcado pode-se confirmar que realmente o átomo de nitrogênio da glicina ( $^{15}\text{N}\text{-Gly}$ ) está *trans* ao átomo de fósforo. Os espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  para os demais compostos encontram-se no apêndice B.

Quando se compara os valores de deslocamentos químicos dos complexos com aminoácidos, com os do precursor *cis*- [RuCl<sub>2</sub>(dppb)(4,4'-mepipy)] (44,7 e 31,3 ppm), observa-se um deslocamento dos sinais para regiões de campo mais baixo em relação ao respectivo precursor, pois como descrito anteriormente o ligante aminoácido desblinda os átomos de fósforo mais eficientemente que os cloros presentes no complexo de partida. Para o complexo com a glicina o deslocamento em 47,7 ppm é referente ao átomo de fósforo *trans* ao átomo de nitrogênio da 4,4'-mepipy, enquanto o átomo de fósforo *trans* ao nitrogênio da glicina apresenta deslocamento próximo de 42,3 ppm. Para os isômeros que apresentam dubletos em aproximadamente 49,0 e 41,4 ppm (Tabela 4.19), o deslocamento em aproximadamente 49,0 ppm é referente ao átomo de fósforo *trans* ao átomo de nitrogênio da 4,4'-mepipy, enquanto o átomo de fósforo *trans* ao nitrogênio dos aminoácidos apresenta deslocamento próximo de 41,4 ppm. Para o outro isômero que apresenta deslocamento químico em aproximadamente 45,6 e 41,1 ppm (Tabela 4.19); segue o mesmo raciocínio, onde o deslocamento de campo baixo é referente ao átomo de fósforo *trans* ao átomo de nitrogênio da 4,4'-mepipy e o de campo alto é referente ao átomo de fósforo *trans* ao átomo de nitrogênio dos aminoácidos. Esse efeito foi explicado anteriormente para os complexos da série 1, os quais apresentaram o mesmo comportamento.

Na Tabela 4.19, observa-se que os deslocamentos químicos e os valores de  $^2J_{p-p}$ (Hz), para os complexos estudados são similares. Então pode-se sugerir que os diferentes aminoácidos não influenciam no deslocamento químico do fósforo, ou seja, não há mudança significativa nesses valores.



TABELA 4.19- Valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  para os complexos do tipo  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$ .

Complexos	( $\delta$ )	$^2\text{J}_{\text{p-p}}(\text{Hz})$
<i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	44,7 e 31,3	33,6
$[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	47,7 e 42,3	33,2
$[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	47,5 e 40,2	32,9
$[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	45,5 e 40,3	33,0
$[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	45,9 e 39,6	32,6
$[\text{Ru}(\text{Met})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	42,3 e 39,4	32,5
$[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	48,3 e 41,5	33,2
$[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	43,7 e 40,9	31,7
$[\text{Ru}(\text{Arg})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	46,3 e 40,1	32,8
$[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	43,6 e 39,6	32,7
$[\text{Ru}(\text{Lys})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	49,0 e 41,4	34,0
$[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	45,6 e 41,1	33,3
$[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	46,8 e 41,0	31,4
$[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	44,2 e 40,5	32,7
$[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	46,8 e 40,0	32,8
$[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	44,6 e 40,0	32,8
$[\text{Ru}(\text{Met})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	46,3 e 40,2	33,0
$[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	43,9 e 39,7	32,7
$[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	47,6 e 39,7	33,0
$[\text{Ru}(\text{Arg})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	45,0 e 39,8	32,4
$[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	47,1 e 40,0	33,4
$[\text{Ru}(\text{Lys})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	43,3 e 38,8	32,5

\* O espectro para esse complexo foi obtido no RMN 400MHZ

Fazendo-se uma análise nos deslocamentos químicos para os complexos dessa série, com os mencionados anteriormente (série 1, Tabela 4.14 pág. 113), observa-se que não há diferença significativa, tendo em vista que estes estão na faixa entre 49 a 39 ppm, ocorrendo uma diferença de 2 ppm em alguns casos, o que não é significativo. Quando comparado com os complexos da literatura (ALMEIDA, 2009) nota-se o mesmo comportamento, ou seja, os deslocamentos químicos caem nessa mesma faixa, só havendo uma diferença de 2 ou 1 ppm, não sendo significativas.

Como mencionado anteriormente, é relatado na literatura que complexos de íon rutênio contendo aminoácidos e fosfinas apresentam isômeros e valores de deslocamentos químicos em campo mais baixo quando comparado com os complexos deste trabalho, isto devido ao efeito de cone da bifosfina (SHINODA *et al.*, 1982).

#### 4.2.2.5- Espectroscopia de Absorção na Região UV-visível

Os espectros eletrônicos dos complexos do tipo  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(4,4'\text{-mepipy})]\text{PF}_6$  são bastante semelhantes entre si (Apêndice B), apresentando bandas em  $\sim 290$  nm e um ombro em aproximadamente 300 nm e uma banda larga em  $\sim 418$  nm. A Figura 4.52 é o espectro eletrônico do precursor e do complexo  $[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(4,4'\text{-mepipy})]\text{PF}_6$ .

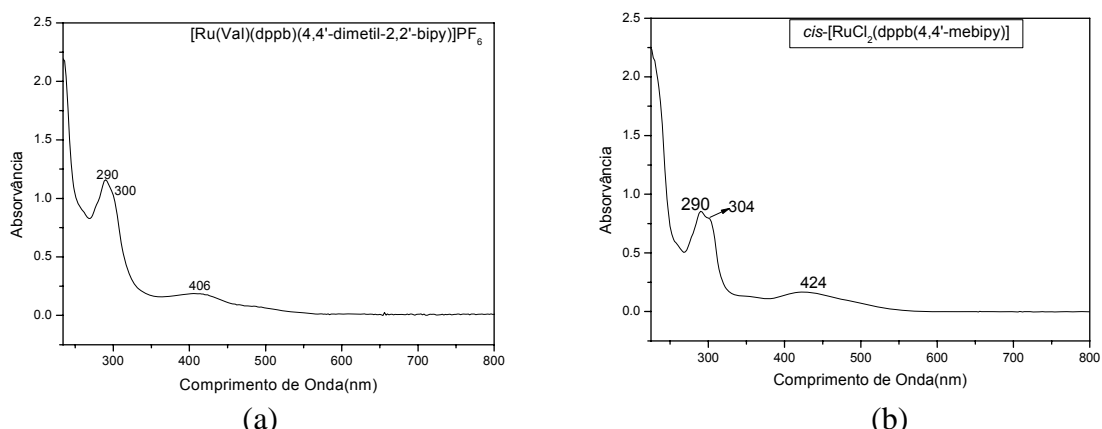


FIGURA 4.52 - Espectros de Absorção na Região UV-visível do Complexo (a)  $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(4,4'\text{-mepipy})]$  e (b)  $[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(4,4'\text{-mepipy})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

A banda presente no espectro eletrônico do precursor em 290 nm se encontra nos complexos com aminoácidos, no entanto a banda em torno de 406 nm está deslocada em aproximadamente 18 nm para energias mais altas. As bandas em torno de 290 nm são referentes às transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  dos ligantes e as bandas em torno de 400 foram atribuídas como transferências de carga metal-ligante (MLCT) dos orbitais  $d\pi_{\text{Ru}} \rightarrow 3p\sigma^* d\pi_{(\text{bifosfina})}$  e  $d\pi_{\text{Ru}} \rightarrow \pi^*_{(4,4'\text{-mepipy, aminoácidos})}$ .

Os valores de absorvidades molares (Tabela 4.20), referentes aos comprimentos de onda na região de 400 nm são similares para todos os complexos.

TABELA 4.20 - Dados dos espectros de absorção eletrônica na região do UV-visível dos complexos do tipo [Ru(AA)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF<sub>6</sub>, em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Complexos	$\lambda$ (nm)	Absortividade Molar ( $\epsilon$ ) ( $5 \times 10^{-5} \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1} \text{ L}$ )	Transição
[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	288	18556	$\pi \rightarrow \pi^*$
	302	-	-
	400	2529	$d\pi \rightarrow \pi^*$
[Ru(Ala)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	290	17131	$\pi \rightarrow \pi^*$
	302	-	-
	418	2450	$d\pi \rightarrow \pi^*$
[Ru(Val)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	290	23199	$\pi \rightarrow \pi^*$
	300	-	-
	406	3758	$d\pi \rightarrow \pi^*$
[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	288	20046	$\pi \rightarrow \pi^*$
	302	-	-
	394	2597	$d\pi \rightarrow \pi^*$
[Ru(Met)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	290	19525	$\pi \rightarrow \pi^*$
	300	-	-
	404	2811	$d\pi \rightarrow \pi^*$
[Ru(Trp)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	290	20537	$\pi \rightarrow \pi^*$
	300	-	-
	414	3284	$d\pi \rightarrow \pi^*$
[Ru(Leu)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	290	18177	$\pi \rightarrow \pi^*$
	300	-	-
	400	3074	$d\pi \rightarrow \pi^*$
[Ru(Arg)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	290	19460	$\pi \rightarrow \pi^*$
	300	-	-
	408	3049	$d\pi \rightarrow \pi^*$
[Ru(Ser)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	288	17239	$\pi \rightarrow \pi^*$
	300	-	-
	400	2812	$d\pi \rightarrow \pi^*$
[Ru(Lys)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	292	18835	$\pi \rightarrow \pi^*$
	302	-	-
	408	3057	$d\pi \rightarrow \pi^*$
[Ru(His)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	290	19822	$\pi \rightarrow \pi^*$
	300	-	-
	408	3139	$d\pi \rightarrow \pi^*$

Pode-se sugerir que a substituição de diferentes aminoácidos na esfera de coordenação do Ru<sup>2+</sup> não altera a permissividade da transferência de carga Metal→Ligante, como foi discutido anteriormente para os complexos da série 1 (seção 4.2.1.5 pág. 114). No comprimento de onda em aproximadamente 290 nm a transição eletrônica é mais permitida já que os valores de absorvidade molar são maiores, o que já era esperado, pois estas bandas são atribuídas às transições  $\pi \rightarrow \pi^*$ .

Quando se compara os valores de comprimentos de onda e seus respectivos valores de absorvidades molares dos complexos desta série com os complexos da série 1 (Tabela 4.15 pág. 117), observa-se que o comprimento de onda referente à transição atribuída como transferência de carga metal-ligante (MLCT) em aproximadamente 400 nm localiza-se no mesmo comprimento de onda para os complexos das duas séries, o que diferencia é o valor de absorvidade molar, onde observa-se que a permissividade da transferência de carga Metal→Ligante, é maior para os complexos da série 1.

#### 4.2.3- Complexos da série 3 [Ru(AA)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF<sub>6</sub>

Os complexos da série 3 [Ru(AA)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF<sub>6</sub> foram sintetizados a partir do precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mebipy)], onde os cloros foram substituídos por aminoácidos. As estruturas dos complexos, Figura 4.53, foram baseadas nos dados espectroscópicos obtidos através de diversas técnicas que serão apresentadas a seguir.

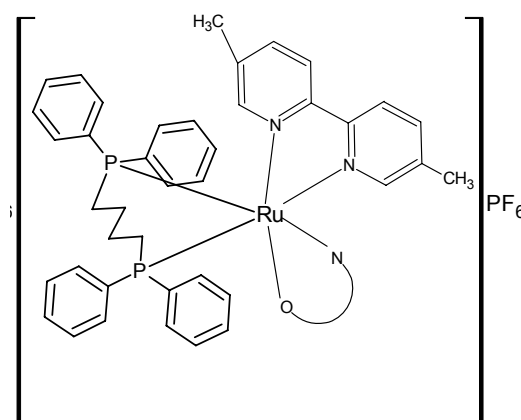


FIGURA 4.53 - Estrutura proposta para os complexos da série [Ru(AA)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF<sub>6</sub>.

##### 4.2.3.1- Análise Elementar de C, H, N e S e Dados de Condutividade Molar

As análises elementares de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre dos compostos sintetizados forneceram uma indicação de suas fórmulas

moleculares, as quais são consistentes com os dados obtidos, segundo a Tabela 4.21.

Os valores das análises elementares para os complexos mostraram-se razoáveis, visto que os sólidos obtidos para estes complexos possuem moléculas de solvente (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), exceto para os complexos com valina, tirosina e triptofano (Tabela 4.21).

TABELA 4.21 – Dados de condutividade molar e de análise elementar de C, H, N e S dos complexos do tipo [Ru(AA)(dppb)(5,5'-mepipy)]PF<sub>6</sub>.

Complexos	%C Exp. Calc	%H Exp. Calc	%N Exp. Calc	%S Exp. Calc	*Cond. μS/cm (T°C)
[Ru(Gly)(dppb)(5,5'-mepipy)]PF <sub>6</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> C <sub>42</sub> H <sub>44</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	51,09 50,85	4,54 4,56	4,49 4,14	-----	30,38(20,5)
[Ru(Ala)(dppb)(5,5'-mepipy)]PF <sub>6</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> C <sub>43</sub> H <sub>46</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50,74 51,32	4,67 4,70	4,65 4,08	-----	26,58(19,0)
[Ru(Val)(dppb)(5,5'-mepipy)]PF <sub>6</sub> C <sub>45</sub> H <sub>50</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	55,71 55,56	4,98 5,18	4,36 4,32	-----	29,70(19,8)
[Ru(Tyr)(dppb)(5,5'-mepipy)]PF <sub>6</sub> C <sub>49</sub> H <sub>50</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> P <sub>3</sub> Ru	56,17 56,76	4,42 4,86	4,20 4,05	-----	30,00(19,0)
[Ru(Met)(dppb)(5,5'-mepipy)]PF <sub>6</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> C <sub>45</sub> H <sub>50</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> SRu·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	49,83 50,69	4,47 4,81	4,07 3,86	3,00 2,94	31,41(18,8)
[Ru(Trp)(dppb)(5,5'-mepipy)]PF <sub>6</sub> C <sub>51</sub> H <sub>51</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	57,36 57,79	4,30 4,85	5,42 5,29	-----	27,71(18,5)
[Ru(Leu)(dppb)(5,5'-mepipy)]PF <sub>6</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> C <sub>46</sub> H <sub>52</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	52,07 52,67	5,34 5,08	4,11 3,92	-----	28,15(20,4)
[Ru(Arg)(dppb)(5,5'-mepipy)]PF <sub>6</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> C <sub>46</sub> H <sub>53</sub> F <sub>6</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50,70 50,63	4,47 4,97	7,09 7,54	-----	26,38(18,2)
[Ru(Ser)(dppb)(5,5'-mepipy)]PF <sub>6</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> C <sub>43</sub> H <sub>46</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> P <sub>3</sub> Ru·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50,36 50,54	4,37 4,63	4,53 4,02	-----	27,56(17,3)
[Ru(Lys)(dppb)(5,5'-mepipy)]PF <sub>6</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> C <sub>46</sub> H <sub>53</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	51,60 51,94	5,74 5,10	5,29 5,15	-----	26,48(20,0)
[Ru(Hist)(dppb)(5,5'-mepipy)]PF <sub>6</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> C <sub>46</sub> H <sub>48</sub> F <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	51,42 51,51	4,42 4,60	6,58 6,39	-----	27,40(18,2)

\*Eletrólito: Solvente diclorometano - 1:1 (12-77 μS/cm)

A confirmação de solvente na molécula foi observada através da técnica de RMN de próton (<sup>1</sup>H) (Figura 4.54).

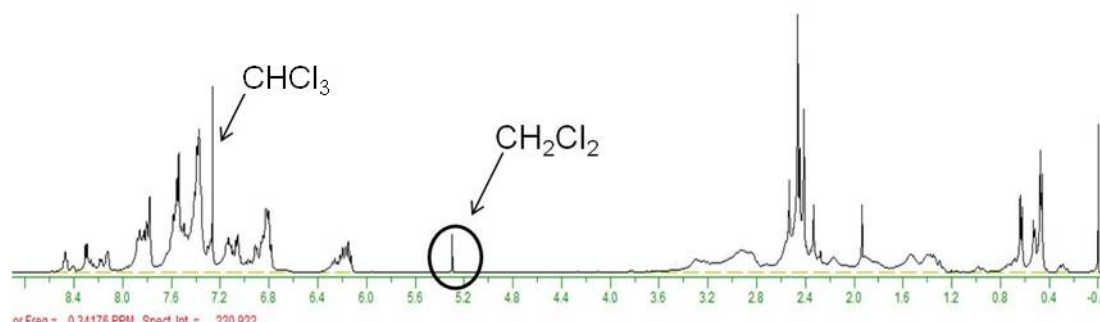


FIGURA 4.54 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 400MHZ.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  na região entre 8,4 à 6,8 ppm se localizam os hidrogênios dos ligantes 5,5'-mebipy, dppb, referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos em 3,2 à 0,4 ppm os hidrogênios da cadeia alifática da dppb. Em 5,3 ppm se encontra o solvente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Em 2,4 ppm estão os hidrogênios das metilas do ligante 5,5'-mebipy e 6,2 ppm está o hidrogênio do carbono quiral, observando apenas um tripleto. Através dos valores da integração observou-se que o valor para a molécula de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  é realmente uma molécula de solvente como foi sugerido pelos dados de microanálise.

As medidas de condutividade, cujos valores encontrados para os complexos (Tabela 4.21) estão dentro da faixa esperada, eletrólito 1:1, mostrando-se coerente com a formulação proposta para os compostos.

#### 4.2.3.2- Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)

Os espectros de IV para os complexos estudados nesta série são similares e apresentam as mesmas frequências observadas para as outras séries (Apêndice C). O espectro para o complexo  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  está apresentado na Figura 4.55.

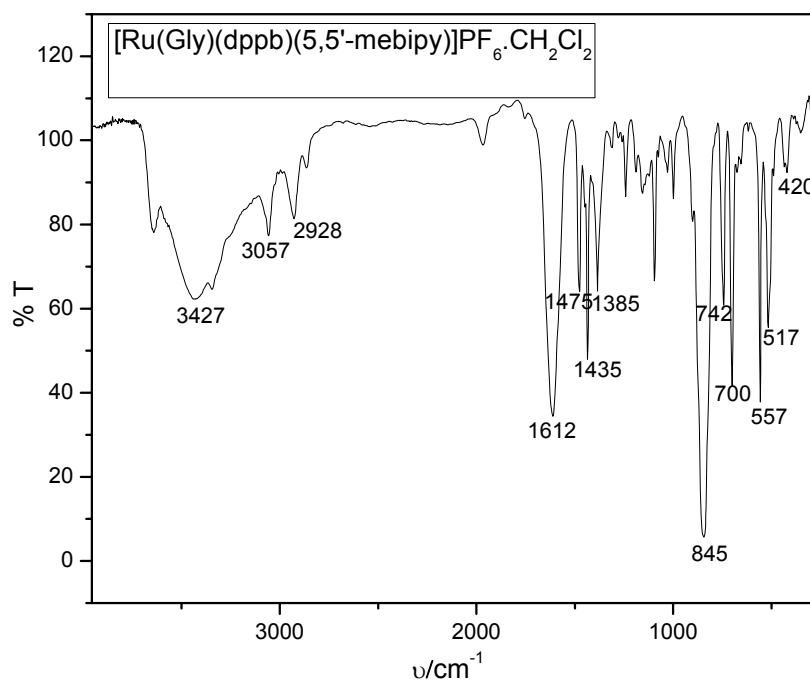


FIGURA 4.55 - Espectro vibracional na região do IV do complexo  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , em KBr.

Nos espectros dos complexos, observa-se um deslocamento das bandas  $\nu_{\text{as}}\text{COO}^-$  para frequência mais alta e  $\nu_{\text{s}}\text{COO}^-$  para frequências mais baixas, indicando a coordenação dos aminoácidos ao centro metálico pelo carboxilato em modo monodentado e o envolvimento do grupo amina na complexação foi confirmado pela presença da banda aproximadamente em  $3446\text{ cm}^{-1}$ , típico do modo de estiramento deste grupo. Uma evidência adicional de tal coordenação é o fato que a banda comumente observável em aproximadamente  $2120\text{ cm}^{-1}$  não aparece nos espectros do complexo. Esta banda seria característica de um grupo de NH livre (MELNIKOV *et al.*, 2000; NAKAMOTO *et al.*, 1997).

Como foi discutido para os complexos da série 1 (seção 4.2.1.2 pág. 93), os complexos com a histidina, triptofano e metionina teriam outros modos de coordenação, porém estes ligantes também se coordenam ao centro metálico através do oxigênio e nitrogênio dos grupos  $\text{COO}^-$  e  $\text{NH}_2$  da amina, na forma bidentada.

Na Tabela 4.22 estão as principais atribuições das vibrações dos grupos envolvidos na coordenação ao íon metálico. Observa-se através desses valores que não há diferença significativa quando se varia o aminoácido na esfera

de coordenação do metal. Logo pode-se concluir que o grau de covalência é o mesmo para todos os complexos.

TABELA 4.22 - Bandas de absorção características no IV ( $\text{cm}^{-1}$ ), dos complexos do tipo  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .

Compostos	$\nu_{\text{N-H}_2}$ (F)	$\nu_{\text{asCOO}^-}$ (F) e $\delta_{\text{NH}}$	$\nu_{\text{sCOO}^-}$ (f)	Ru-N(f)	Ru-O(m)	$\nu_{\text{s}}(\text{P-F})$ (m)	$\nu_{\text{as}}(\text{P-F})$ (F)	$\Delta$
$[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3427	1612	1385	420	517	557	845	227
$[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3433	1610	1385	420	517	557	850	225
$[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3435	1622	1385	420	517	557	845	237
$[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3321	1614	1385	420	517	557	854	229
$[\text{Ru}(\text{Met})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3437	1622	1385	420	517	557	854	237
$[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3446	1620	1385	426	517	557	854	235
$[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3437	1622	1385	424	517	557	843	237
$[\text{Ru}(\text{Arg})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3398	1626	1385	420	517	557	845	241
$[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3421	1612	1385	420	517	557	849	227
$[\text{Ru}(\text{Lys})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3421	1601	1385	420	517	557	845	216
$[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3412	1610	1385	420	517	557	856	225

$$\Delta = \nu_{\text{asCOO}^-} - \nu_{\text{sCOO}^-}$$

Quando comparamos esses dados com os complexos da série 1 ( $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ , Tabela 4.12 pág. 96 e série 2 ( $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , Tabela 4.17 pág. 122) observa-se que não há diferença significativa quando varia-se o ligante N-heterocíclico, onde as frequências para as vibrações  $\nu_{\text{sCOO}^-}$  caem na mesma região ( $1385 \text{ cm}^{-1}$ ). Nos complexos com a lisina e histidina, desta série, as vibrações  $\nu_{\text{asCOO}^-}$  caem na mesma região que nos complexos com a lisina e histidina da série 1, e menores frequências quando comparado com a série 2. Para os demais complexos as frequências caem na mesma região para todas as séries.

Na Figura 4.56 está ilustrado o espectro de infravermelho do complexo  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  sobreposto ao precursor *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]$ . A banda em torno de  $1380 \text{ cm}^{-1}$  já existe no precursor, mas observa-se que quando complexada essa banda está mais alargada e muito mais intensa, quando comparada com a do complexo, sugerindo então que se refere também ao modo simétrico  $\nu_{\text{s}}(\text{C-O})$ . Observa-se também que as atribuições feitas para as ligações M-O e M-N (Tabela 4.22), caem na mesma região que as bandas do precursor, porém se prestamos atenção são bandas diferentes, mais intensas e mais



alargadas. Essas bandas confirmam a coordenação dos aminoácidos pelo nitrogênio do grupo  $\text{NH}_2$  e pelo oxigênio do grupo  $\text{COO}^-$ .

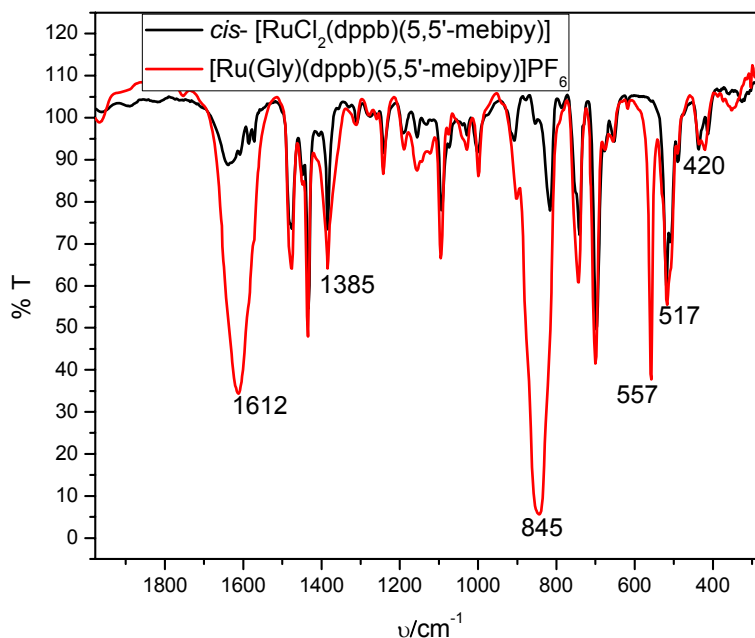


FIGURA 4.56 - Espectros Vibracionais na região do IV dos Complexos  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  (—) e  $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]$  (—) em KBr.

Os dados obtidos a partir da análise elementar de C, H, N e S, condizem com estas atribuições e a presença da banda do  $\text{PF}_6$  confirma os dados de condutividade molar.

#### 4.2.3.3- Voltametria cíclica e de Pulso Diferencial

Os voltamogramas dos complexos (Apêndice C) apresentam um processo em menor potencial:  $E_{\text{pa}} \cong 1100$  mV, referentes ao par  $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$  e outro em maior potencial, em  $E_{\text{pa}} \cong 1222$  mV, referentes ao processo de oxidação do grupo  $\text{COO}^-$  do aminoácido (OGURA *et al.*, 1998). A Figura 4.57 representa o voltamograma do complexo  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .

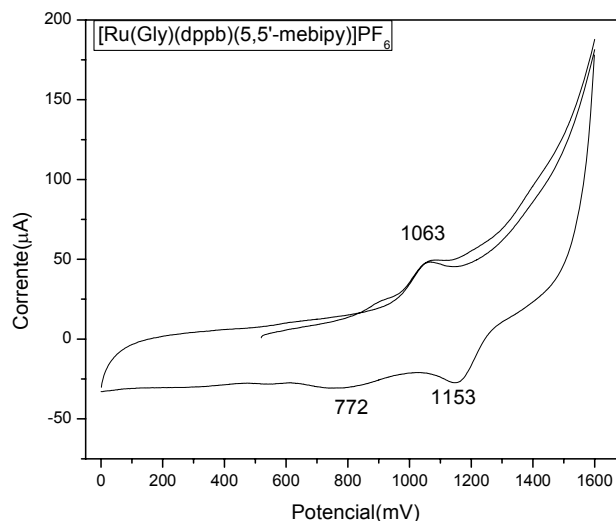


FIGURA 4.57 - Voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

Através do voltamograma do pulso diferencial é possível visualizar melhor a segunda onda anódica (Figura 4.58); já que através dos voltamogramas, para alguns dos complexos, esse processo é pouco visível. A Figura 4.58 é o voltamograma de pulso diferencial para o complexo  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .

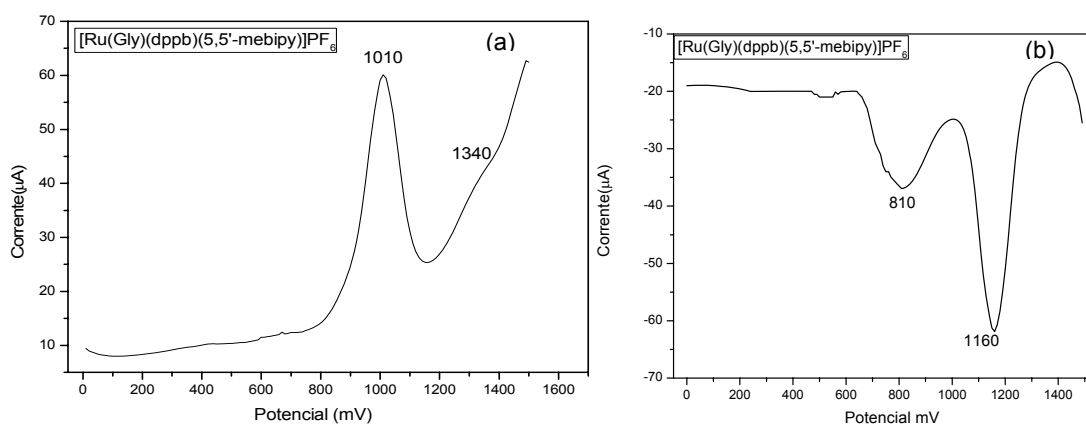


FIGURA 4.58 - Voltamogramas de pulso diferencial do  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ . (a) oxidação e (b) redução.

Os voltamogramas cíclicos e voltamogramas de pulso diferencial para os demais complexos (Figura 4.59 - 4.60 e Apêndice C) apresentam as mesmas

características do complexo com a glicina, o que nos leva a acreditar que se trata dos mesmos processos eletroquímicos. A Figura 4.56 e 4.57 representa o voltamograma cíclico e de pulso diferencial, respectivamente, para o complexo de  $[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .

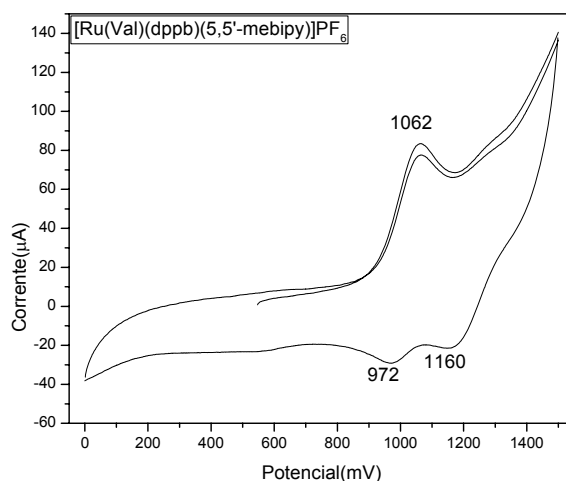


FIGURA 4.59 - Voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA 0,1 mol.L<sup>-1</sup>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Ag/AgCl; 100 mV.s<sup>-1</sup>.

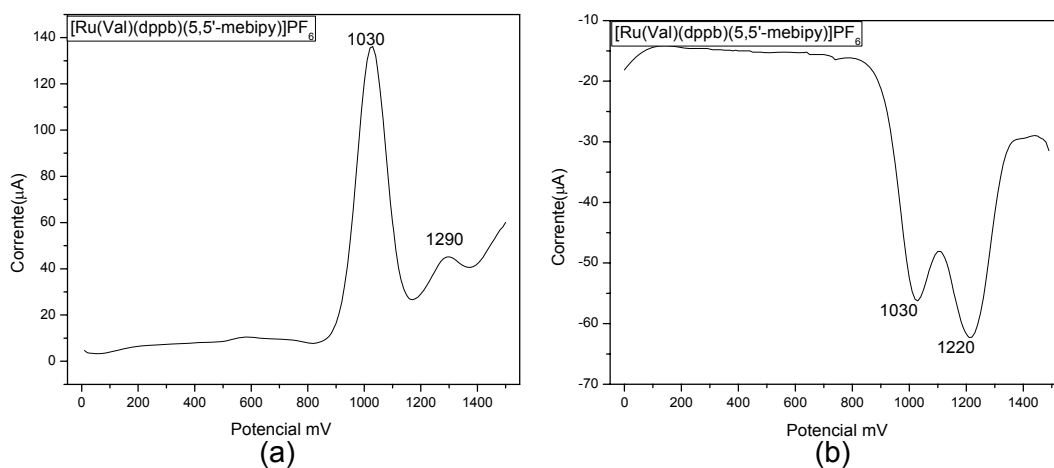


FIGURA 4.60 - Voltamogramas de pulso diferencial do  $[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA 0,1 mol.L<sup>-1</sup>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Ag/AgCl; 100 mV.s<sup>-1</sup>. (a) oxidação e (b) redução.

Na Tabela 4.23 estão as informações obtidas através dos voltamogramas cíclicos. Observa-se que os valores de Ru<sup>II</sup>/Ru<sup>III</sup> ( $E_{pa}$ ) para os complexos são similares tendo apenas uma diferença de aproximadamente 50 mV. Entretanto para o complexo com o ligante histidina, há uma diferença de

aproximadamente 161 mV, característica que ocorre em todas as séries, o que já foi discutido anteriormente. Logo, exceto para o ligante histidina, os complexos apresentam as mesmas propriedades eletroquímicas. Observa-se também que quando se faz a troca dos cloretos no precursor (625 mV) pelos aminoácidos há um aumento no valor do potencial de aproximadamente 476 mV, o que já é esperado tendo em vista que os estudos eletroquímicos mostram que  $\alpha$ -aminoácidos pode formar complexos estáveis com rutênio, e o estado +2 do metal torna-se estabilizado. Este mesmo fato ocorreu para os complexos das séries 1 (seção 4.2.1.3 pág. 102) e 2 (seção 4.2.2.3 pág. 124), o qual já foi bem discutido anteriormente.

Quando se compara os valores dos potenciais redox desses complexos com os complexos da série 2 (Tabela 4.18 pág. 127) observa-se um aumento nos valores de potenciais. Isso não era esperado já que a 5,5'-mebipy (pKa= 5,4) é mais básica que a 4,4'-mebipy (pKa= 4,92). No entanto, quando se compara os valores dos potenciais redox dos complexos estudados nessa série com os estudados na série 1 (Tabela 4.13 pág. 107) observa-se que há uma diminuição nos valores de potenciais para os complexos desta série, visto que a 5,5'-mebipy é mais básica que a fen (pKa= 4,86), além de que a fenantrolina, por possuir três anéis, tem maior capacidade para estabilizar o centro metálico.

TABELA 4.23 - Dados de Voltametria Cíclica(mV) para os complexos do [Ru(AA)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0,1mol.L<sup>-1</sup> de PTBA, 100 mV.s<sup>-1</sup>.

Complexos	Ru <sup>II</sup> /Ru <sup>III</sup> (E <sub>pa</sub> )	Ru <sup>III</sup> /Ru <sup>II</sup> (E <sub>pc</sub> )	E <sub>1/2</sub>	ipa/ipc
[Ru(Gly)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	1070	998	1034	1,07
[Ru(Ala)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	1066	982	1024	1,25
[Ru(Val)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	1062	972	1017	1,38
[Ru(Tyr)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	1072	-	-	-
[Ru(Met)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	1079	996	1037	1,60
[Ru(Trp)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	1060	-	-	-
[Ru(Leu)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	1044	944	994	1,01
[Ru(Arg)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	1101	974	1037	1,56
[Ru(Ser)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	1120	982	1051	1,85
[Ru(Lys)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	1109	965	1037	1,70
[Ru(His)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	1205	1058	1131	1,20

Para todos os complexos os voltamogramas cíclicos, Figura 4.61, apresentam processos redox quasi-reversível ( $i_{pa}/i_{pc}$ ), exceto para os complexos com os ligantes triptofano e tirosina (Tabela 4.23). O complexo  $[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  apresenta um processo de oxidação irreversível em  $E_{pa} = 1072$  mV referente à oxidação  $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$ , assim como o complexo  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  apresenta o mesmo processo em  $E_{pa} = 1060$  mV (Tabela 4.23).

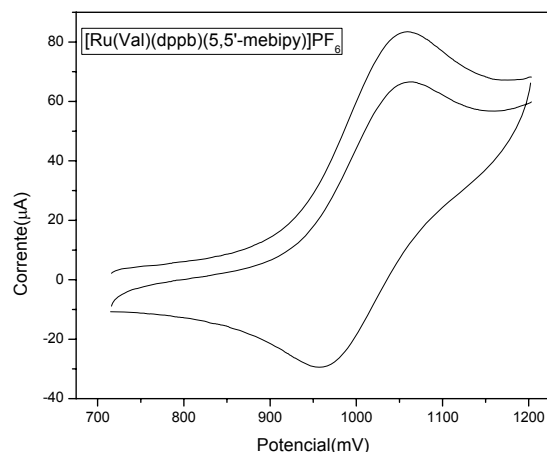


FIGURA 4.61 - Voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA 0,1 mol.L<sup>-1</sup>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Ag/AgCl; 100 mV.s<sup>-1</sup>.

Assim, pode-se concluir que não há diferenças características eletroquímicas observadas para os complexos de rutênio com diferentes aminoácidos, exceto para os complexos com histidina, discutidos neste trabalho; porém quando se varia o ligante N-heterocíclico observa-se uma pequena mudança na estabilidade dos complexos.

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

Através dos espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  para os complexos desta série observou-se quatro dubletos (Apêndice C), exceto para o complexo com a glicina, do mesmo modo que ocorreu para os complexos da série 1 (seção 4.2.1.4 pág. 108) e 2 (seção 4.2.2.4 pág. 128). Na Figura 4.62 está o espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  para o complexo  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , onde observam-se dois dubletos com deslocamento químico em 46,4 e 40,5 ppm.

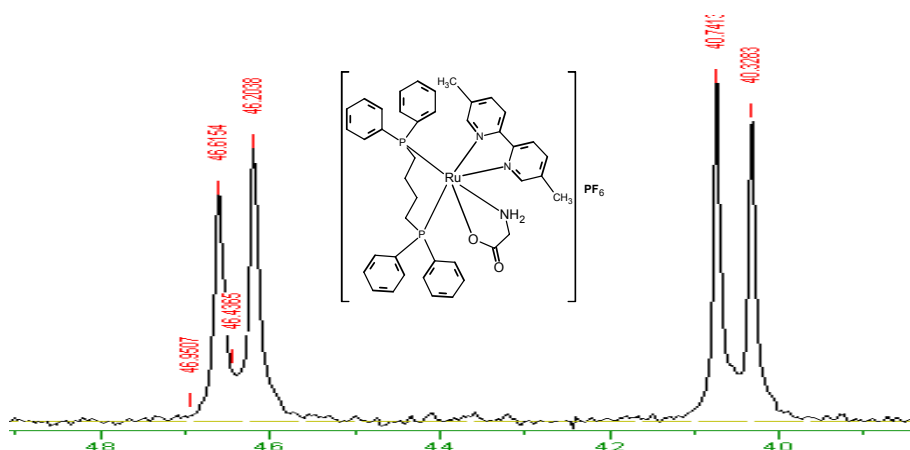


FIGURA 4.62 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , 400MHZ.

A Figura 4.63 apresenta o espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  para o complexo  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , onde observa-se quatro dubletos com deslocamentos químicos 46,7 e 39,9 ppm para um isômero e o deslocamento químico em 45,0 e 39,7 para o outro isômero.

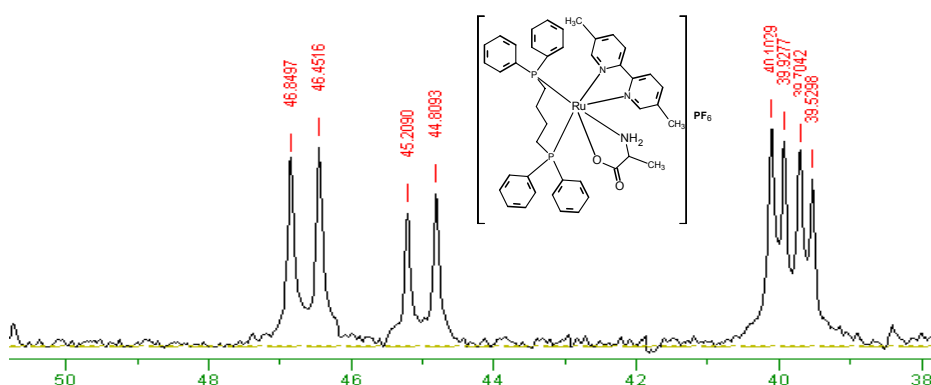


FIGURA 4.63 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , 400MHZ.

Os deslocamentos químicos em 46,7 e 45,0 ppm são referentes ao nitrogênio do anel piridínico *trans* ao átomo de fósforo e em 39,9 e 39,7 ppm são referentes ao átomo de nitrogênio do grupo amina do aminoácido, *trans* ao átomo de fósforo.

Quando se compara os valores de deslocamentos químicos dos complexos com aminoácidos com o do precursor *cis*-  $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  (45,4 e 31,8 ppm), Tabela 4.24, observa-se que foram deslocados para regiões de campo mais baixo em relação ao respectivo precursor, pois como descrito

anteriormente o ligante aminoácido desblinda os átomos de fósforo mais eficientemente que os cloros presentes no complexo de partida. Observa-se também que o deslocamento do nitrogênio do anel piridínico *trans* ao átomo de fósforo praticamente não muda, comparado com o precursor, enquanto que o deslocamento químico referente ao átomo de nitrogênio do aminoácido *trans* ao átomo de fósforo comparado com o deslocamento químico do cloro *trans* ao átomo de fósforo aumenta significativamente.

TABELA 4.24 - Valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  para os complexos do tipo  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$ .

Complexos	( $\delta$ )	$^2J_{\text{p-p}}(\text{Hz})$
<i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	45,4 e 31,8	32,7
$[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	46,4 e 40,5	33,4
$[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	46,7 e 39,9	32,3
$[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	45,0 e 39,7	32,3
$[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	46,1 e 38,9	32,7
$[\text{Ru}(\text{Met})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	43,2 e 38,3	33,0
$[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	46,9 e 38,1	33,3
$[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	43,1 e 38,9	34,7
$[\text{Ru}(\text{Arg})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	46,8 e 44,5	32,8
$[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	39,9 e 39,4	33,1
$[\text{Ru}(\text{Lys})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	46,1 e 38,9	33,6
$[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	43,3 e 38,5	32,9
$[\text{Ru}(\text{Ile})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	46,7 e 40,4	32,2
$[\text{Ru}(\text{Phe})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	44,5 e 39,8	32,8
$[\text{Ru}(\text{Pro})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	46,7 e 39,6	32,9
$[\text{Ru}(\text{Gln})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	45,2 e 39,8	32,6
$[\text{Ru}(\text{Asp})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	46,6 e 39,6	33,1
$[\text{Ru}(\text{Thr})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	44,6 e 39,2	32,7
$[\text{Ru}(\text{Asn})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	45,7 e 38,7	32,6
$[\text{Ru}(\text{Glu})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	43,6 e 38,4	32,7
$[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	47,0 e 39,7	33,1
$[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	43,8 e 39,5	32,3

Através dos dados da Tabela 4.24 observa-se que não há uma diferença significativa quando se varia os aminoácidos na esfera de coordenação do metal, pois observa-se que os dubletos caem na mesma região, entre 47,0 - 38,1 ppm.

Observa-se que mesmo variando a composição dos complexos, ou seja, mesmo variando os aminoácidos, ou os N-heterocíclico, há a presença de

isômeros, isto para todas as séries vistas até agora, exceto para os complexos com a glicina. Quando se compara esses valores com os dos complexos da série 1 (Tabela 4.14 pág. 113) e 2 (Tabela 4.19 pág. 130), observa-se que há uma diferença de 1 à 2 ppm, respectivamente; que não é uma diferença significativa.

Portanto a variação dos aminoácidos, tanto quanto a variação do N-heterocíclico no centro metálico não altera os valores de deslocamentos químicos.

#### 4.2.3.5- Espectroscopia de Absorção na Região UV-visível

Os espectros de absorção eletrônico dos complexos apresentam similaridade no que diz respeito aos números e intensidades das bandas (Apêndice C). A Figura 4.64 apresenta o espectro eletrônico do precursor e do complexo [Ru(Ala)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF<sub>6</sub>.

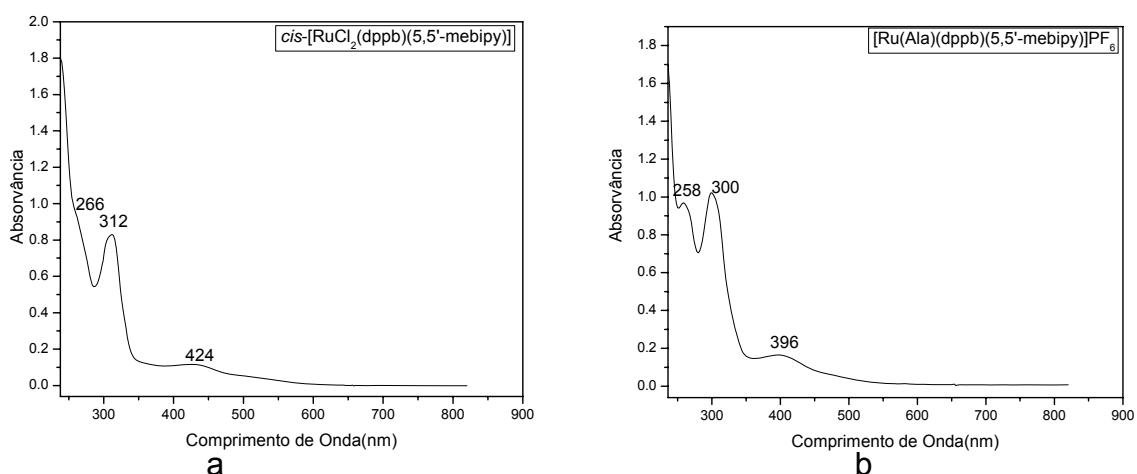


FIGURA 4.64 - Espectros de Absorção na Região UV-visível dos Complexos (a) *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(5,5'-mebipy)] e (b) [Ru(Ala)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Os espectros de absorção eletrônica dos complexos apresentam três bandas de absorção em aproximadamente 258, 300 e 396 nm. Conforme pode ser observado o precursor apresenta duas bandas uma intensa de absorção em 312 nm e uma banda alargada em 424 nm. As bandas situadas na região do ultravioleta próximo são características de transições de grupos aromáticos do ligante. No precursor a banda situada em aproximadamente 424 nm está deslocada em aproximadamente 396 nm (alta energia) no complexo com aminoácido, fortalecendo o indicativo de coordenação dos aminoácidos ao íon rutênio; o espectro foi



registrado entre 200 a 800 nm e as bandas próximas a 236 nm por ser a região onde o solvente absorve não foi feita qualquer atribuição a mesma. A banda situada em 424 nm no espectro do precursor está deslocada 28 nm para região de maior energia no espectro do complexo com o aminoácido. Esta banda foi atribuída como transferência de carga metal-ligante (MLCT) dos orbitais  $d\pi_{Ru} \rightarrow 3p\sigma^* d\pi_{(bifosfina)}$  e  $d\pi_{Ru} \rightarrow \pi^*_{(5,5'-mcbipy, \text{ aminoácidos})}$  (LEVER, 1984). E as bandas em torno 258 e 300 nm são referentes às transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  intraligantes.

Na Tabela 4.25 estão os dados de comprimentos de onda e seus respectivos valores de absorvidades molares.

Observa-se que as transições  $d\pi_{Ru} \rightarrow \pi^*$  e  $\pi \rightarrow \pi^*$  caem na mesma região para todos os complexos e os valores de absorvidade molar são similares, indicando que todos os complexos apresentam a mesma permissão da transição eletrônica.

TABELA 4.25 - Dados dos espectros de absorção UV-visível dos complexos do tipo [Ru(AA)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF<sub>6</sub>, em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Complexos	$\lambda$ (nm)	Absortividade		Transição
		Molar ( $\epsilon$ ) ( $5 \times 10^{-5} \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1} \text{ L}$ )		
[Ru(Gly)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	258	20249	$\pi \rightarrow \pi^*$	
	298	21239	$\pi \rightarrow \pi^*$	
	398	2210	$d\pi \rightarrow \pi^*$	
[Ru(Ala)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	258	19382	$\pi \rightarrow \pi^*$	
	300	20440	$d\pi \rightarrow \pi^*$	
	400	2293	$d\pi \rightarrow \pi^*$	
[Ru(Val)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	260	18403	$\pi \rightarrow \pi^*$	
	300	19224	$\pi \rightarrow \pi^*$	
	400	2813	$d\pi \rightarrow \pi^*$	
[Ru(Tyr)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	258	15491	$\pi \rightarrow \pi^*$	
	300	16211	$\pi \rightarrow \pi^*$	
	400	2040	$d\pi \rightarrow \pi^*$	
[Ru(Met)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	258	15611	$\pi \rightarrow \pi^*$	
	298	18784	$\pi \rightarrow \pi^*$	
	402	2787	$d\pi \rightarrow \pi^*$	
[Ru(Trp)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	266	19997	$\pi \rightarrow \pi^*$	
	292	19258	$d\pi \rightarrow \pi^*$	
	406	2715	$d\pi \rightarrow \pi^*$	
[Ru(Leu)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	258	17190	$\pi \rightarrow \pi^*$	
	300	17730	$\pi \rightarrow \pi^*$	
	400	2117	$d\pi \rightarrow \pi^*$	
[Ru(Arg)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	258	19154	$\pi \rightarrow \pi^*$	
	300	18912	$\pi \rightarrow \pi^*$	
	400	2480	$d\pi \rightarrow \pi^*$	
[Ru(Ser)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	260	16390	$\pi \rightarrow \pi^*$	
	300	18268	$\pi \rightarrow \pi^*$	
	402	2718	$d\pi \rightarrow \pi^*$	
[Ru(Lys)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	258	16132	$\pi \rightarrow \pi^*$	
	300	17426	$\pi \rightarrow \pi^*$	
	400	2651	$d\pi \rightarrow \pi^*$	
[Ru(His)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	258	15817	$\pi \rightarrow \pi^*$	
	300	18456	$\pi \rightarrow \pi^*$	
	400	2885	$d\pi \rightarrow \pi^*$	

Para poder confirmar a origem da transição no comprimento de onda 400 nm, foi necessário verificar se há solvatocromismo (alteração do comprimento de onda em diferentes solventes). Registrou-se então o espectro UV-vis em acetonitrila para o complexo [Ru(Tyr)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF<sub>6</sub>, (Figura 4.65). E

através deste, confirmou-se que a transição no comprimento de onda 300 nm é atribuída a uma MLCT; já que não houve variação no comprimento de onda quando trocou-se de solvente. Como foi discutido anteriormente às transições  $d-d$  pode estar sobreposta às transições  $d\pi \rightarrow \pi^*$ .

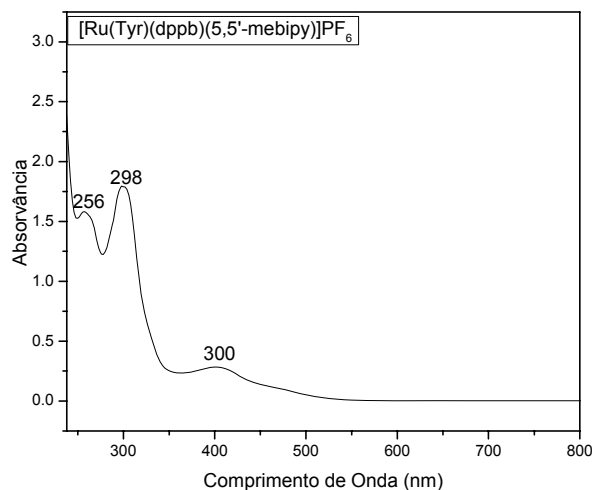


FIGURA 4.65 - Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(Tyr)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF<sub>6</sub> em acetonitrila.

Comparando os comprimentos de onda e suas respectivas absorvidades molares dos complexos estudados nesta série com os da série 1 (Tabela 4.15 pág. 117) e 2 (Tabela 4.20 pág. 133), observa-se que para todos os complexos a transição  $d\pi \rightarrow \pi^*$  caem na mesma região, em aproximadamente 374 à 408 nm e os valores de absorvidades para os complexos da série 1 são maiores, entre 3400 à 5300 ( $\text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{L}$ ), quando comparado com a série 2 ( 2550 à 3758  $\text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{L}$ ) e série 3 (2040 à 2885  $\text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{L}$ ). Quando se compara esses valores entre os complexos da série 2 e 3, observa-se que os valores de absorvidades molares são similares. Portanto, os complexos de aminoácidos com fen apresentam maiores valores de  $\epsilon$  que os complexos com 4,4'-metilbipy e 5,5'-metilbipy, indicando que há uma maior permissão nessa transição para os complexos dessa série.

#### 4.2.4- Complexos da série 4 [Ru(AA)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF<sub>6</sub>

Os complexos desta série foram sintetizados a partir do precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(4,4'-meobipy)], onde os cloros foram substituídos por aminoácidos. As composições dos complexos, Figura 4.66, foram baseadas nos dados espectroscópicos obtidos através de diversas técnicas que serão apresentadas a seguir.

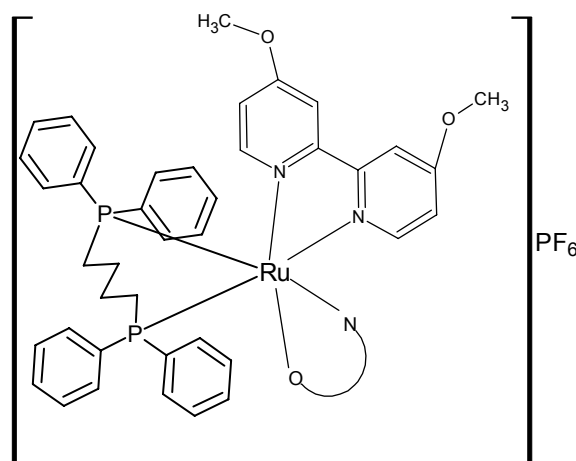


FIGURA 4.66 - Estrutura proposta para os complexos da série [Ru(AA)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF<sub>6</sub>.

##### 4.2.4.1- Análise Elementar de C, H, N e S e Dados de Condutividade Molar

Os dados de análises elementares e condutividades molares indicam a formação de complexos do tipo [Ru(AA)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF<sub>6</sub>, cujos valores encontrados (Tabela 4.26) estão dentro da faixa esperada (12 a 77  $\mu$ S/cm) para o diclorometano, dando eletrólito 1:1 (VELHO, 2006).

TABELA 4.26 – Dados de condutividade molar e de análise elementare de C, H, N e S dos complexos do tipo [Ru(AA)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF<sub>6</sub>.

Complexos	%C		%H		%N		*Cond. μS/cm (T°C)
	Exp.	Calc	Exp.	Calc	Exp.	Calc	
[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	52,65		4,34		4,59		21,89 (21,5)
C <sub>42</sub> H <sub>44</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> P <sub>3</sub> Ru	52,39		4,61		4,36		
[Ru(Ala)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	52,95		4,41		4,39		20,85 (25,1)
C <sub>43</sub> H <sub>46</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> P <sub>3</sub> Ru	52,87		4,75		4,30		
[Ru(Val)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	53,22		5,30		4,27		22,42 (25,8)
C <sub>45</sub> H <sub>50</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> P <sub>3</sub> Ru	53,79		5,02		4,18		
[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	55,10		4,15		4,01		20,66 (19,8)
C <sub>49</sub> H <sub>50</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> P <sub>3</sub> Ru	55,06		4,71		3,93		
[Ru(Trp)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	56,16		4,62		5,40		23,06 (19,4)
C <sub>51</sub> H <sub>51</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> P <sub>3</sub> Ru	56,10		4,71		5,13		
[Ru(Leu)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	54,40		5,10		4,02		25,44 (20,3)
C <sub>46</sub> H <sub>52</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> P <sub>3</sub> Ru	54,22		5,14		4,12		
[Ru(Ser)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	52,20		4,56		4,25		24,39(19,0)
C <sub>43</sub> H <sub>46</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> P <sub>3</sub> Ru	52,02		4,67		4,23		
[Ru(His)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	52,03		4,20		6,80		20,12(21,7)
C <sub>46</sub> H <sub>48</sub> F <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> P <sub>3</sub> Ru	52,98		4,64		6,72		

\*Eletrólito : solvente diclorometano - 1:1 (12-77 μS/cm)

#### 4.2.4.2- Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)

Os espectros dos complexos apresentam as bandas esperadas, correspondentes aos estiramentos do PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, assimétrica e simétrica COO<sup>-</sup>, NH do grupo amino do aminoácido, que indicam a formação dos complexos desejados. Bandas de alta intensidade em torno de 856 e 557 cm<sup>-1</sup> revelam a presença do contra-íon PF<sub>6</sub><sup>-</sup>. O espectro da Figura 4.67 é do complexo [Ru(Gly)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF<sub>6</sub>, o qual é similar para todos os complexos desta série.

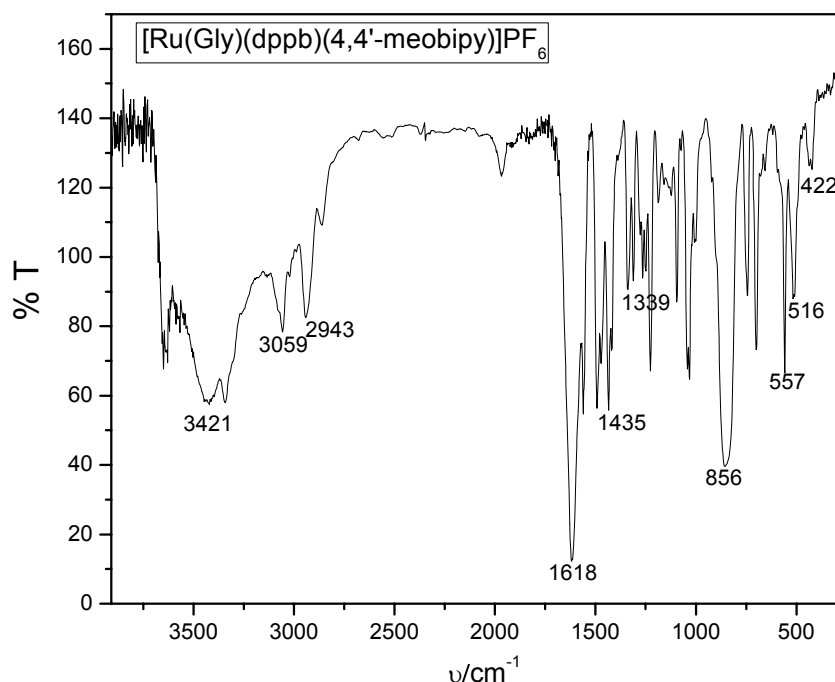


FIGURA 4.67 - Espectro vibracional na região do IV do  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ , em KBr.

O deslocamento para menor energia do estiramento simétrico e para maior energia do estiramento assimétrico do  $\text{COO}^-$  dos aminoácidos coordenados confirma a coordenação dos mesmos via oxigênio do  $\text{COO}^-$  e as bandas próximas 3200-2900 devido ao grupo  $\text{NH}_3^+$  as quais são intensas no ligante livre, aparecem com baixa intensidade nos espectros dos complexos e a presença da banda aproximadamente em  $\sim 3420 \text{ cm}^{-1}$  típico do modo de estiramento grupo amina confirma envolvimento do nitrogênio do  $\text{NH}_2$  na coordenação ao centro metálico. Observam-se também as ligações M-O e M-N (Tabela 4.27), confirmando a coordenação dos aminoácidos pelo nitrogênio do grupo amina e pelo oxigênio do grupo carboxilato.

Portanto os aminoácidos se coordenam ao centro metálico na forma bidentada pelo oxigênio e nitrogênio dos grupos  $\text{COO}^-$  e  $\text{NH}_2$ , respectivamente. Onde o grupo carboxilato está coordenado ao íon metálico pela forma monodenta e isto foi confirmado através dos valores de  $\Delta$ .

Como foi visto anteriormente para os complexos da série 1 (seção 4.2.1.2 pág. 93), os complexos desta série com os aminoácidos, histidina e triptofano

se comportam da mesma maneira, ou seja, esses ligantes também são ligados ao íon de rutênio da forma bidentada pelos grupos  $\text{COO}^-$  e  $\text{NH}_2$ .

Analisando as frequências dos estiramentos observa-se que não há diferença significativa (Tabela 4.27), sugerindo o mesmo grau de covalência para todos os complexos.

TABELA 4.27 - Bandas de absorção características no IV ( $\text{cm}^{-1}$ ), dos complexos do tipo  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ .

Compostos	$\nu_{\text{N-H}_2}$ (F)	$\nu_{\text{asCOO}^-}$ O <sup>-</sup> (F) e $\delta_{\text{NH}}$	$\nu_{\text{sCOO}^-}$ (f)	Ru-N (f)	Ru-O (m)	$\nu_{\text{s(P-F)}}$	$\nu_{\text{as(P-F)}}$	$\Delta$
$[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	3421	1618	1339	422	517	557	856	279
$[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	3448	1618	1340	420	515	557	847	278
$[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	3437	1620	1339	420	509	557	856	281
$[\text{Ru}(\text{tyr})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	3430	1618	1339	422	515	557	856	279
$[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	3443	1620	1339	428	509	557	858	281
$[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	3427	1618	1339	430	515	557	845	279
$[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	3421	1618	1339	420	515	557	849	279
$[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	3443	1620	1339	420	509	559	860	281

$$\Delta(\nu_{\text{asCOO}^-} - \nu_{\text{sCOO}^-})$$

Através do espectro de IV do complexo  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$  sobreposto ao precursor *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]$  (Figura 4.68), observa-se que os estiramentos  $\nu_{\text{asCOO}^-}$ ,  $\nu_{\text{sCOO}^-}$ , M-O e M-N do complexo com o aminoácido estão sobrepostos às bandas do precursor, porém observa-se diferença na largura e intensidades nessas bandas nos espectros dos complexos.

Comparando-se as frequências atribuída aos estiramentos  $\nu_{\text{asCOO}^-}$ ,  $\nu_{\text{sCOO}^-}$ , M-O e M-N dos complexos desta série com os complexos das séries estudados anteriormente, observa-se que as frequências são similares, exceto para o estiramento  $\nu_{\text{sCOO}^-}$ , que para os complexos desta série caem em frequências mais baixas ( $\sim 1339 \text{ cm}^{-1}$ ), enquanto para os complexos das outras séries caem em aproximadamente em  $1385 \text{ cm}^{-1}$ .

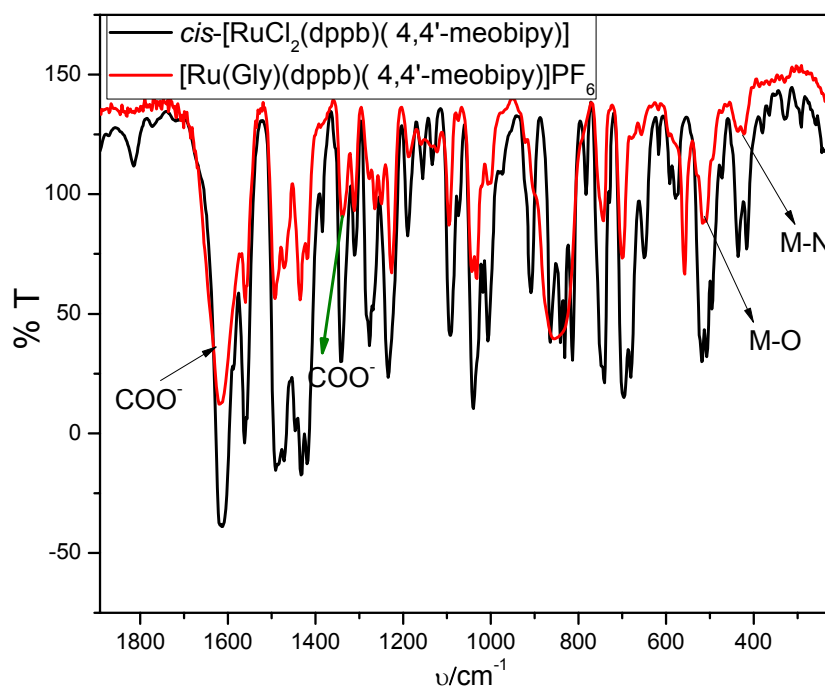


FIGURA 4.68 - Espectros vibracionais na região do IV dos complexos  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$  (—) e  $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]$  (—) em KBr.

#### 4.2.4.3- Voltametria cíclica e Voltametria de Pulso Diferencial

Os voltamogramas dos complexos para esta série apresentaram similaridade com os voltamogramas dos complexos das séries anteriormente descritas, onde se observam dois processos, sendo o primeiro atribuído à oxidação  $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$  (Figura 4.69) e o segundo processo atribuído à oxidação do carboxilato ( $\text{COO}^-$ ) dos aminoácidos (OGURA *et al.*, 1998). O segundo processo pode ser visualizado melhor através dos pulsos diferenciais (Figura 4.70).



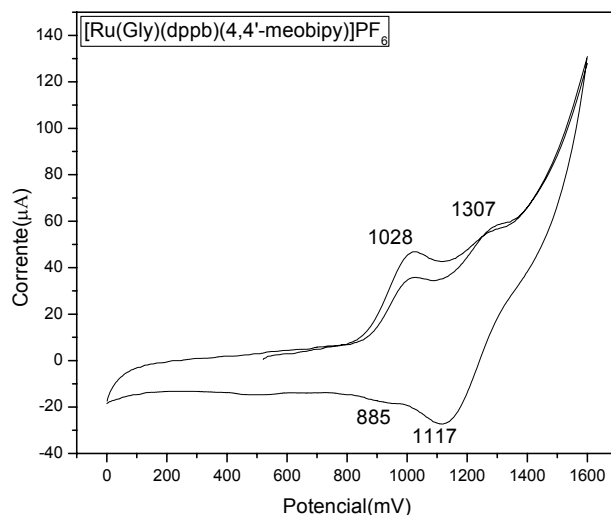


FIGURA 4.69 - Voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

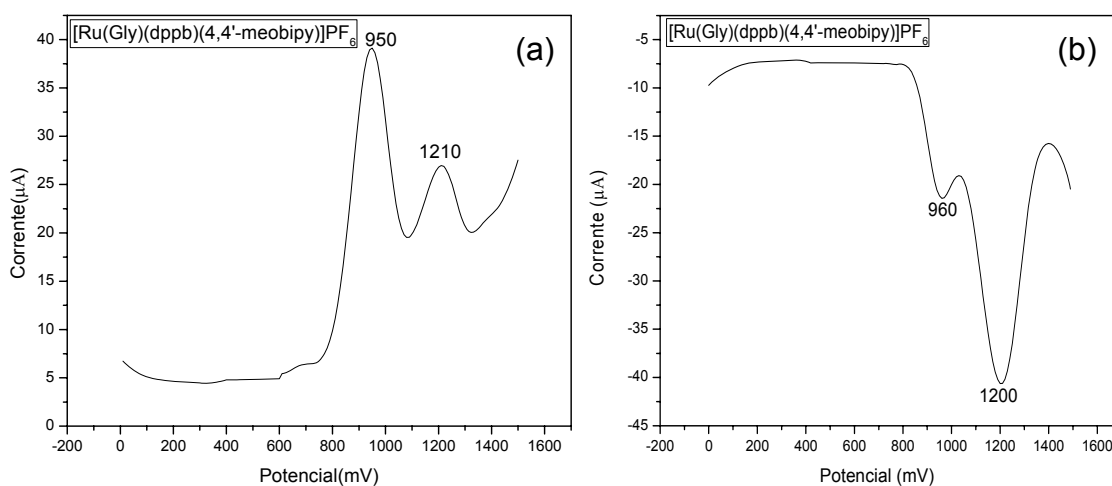


FIGURA 4.70 - Voltamogramas de pulso diferencial do  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ . (a) oxidação e (b) redução.

Para os demais complexos os voltamogramas cíclicos e voltamogramas de pulsos diferenciais (Figura 4.71 e 4.72 e Apêndice D) apresentam as mesmas características do complexo com a glicina e com os complexos das séries anteriormente estudados, o que nos leva a acreditar que se trata de mesmos processos eletroquímicos.

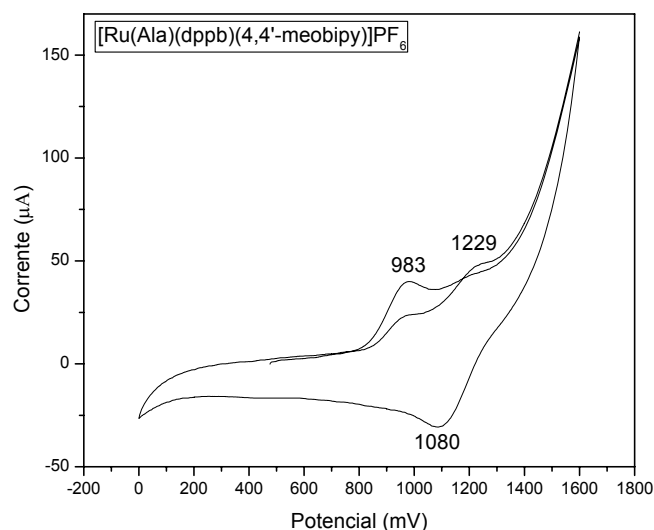


FIGURA 4.71 - Voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

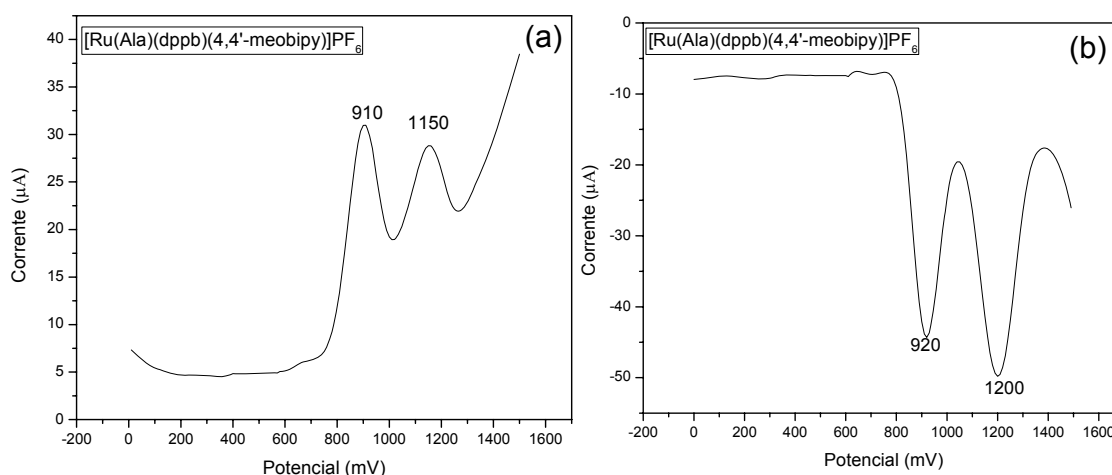


FIGURA 4.72 - Voltamogramas de pulso diferencial do  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ . (a) oxidação e (b) redução.

Do mesmo modo que foi observado para os complexos com aminoácido histidina das séries descritas anteriormente, estes complexos apresentaram os maiores potenciais, nesta série também, indicando uma maior estabilidade do centro metálico (Tabela 4.28). Não há diferença significativa entre os valores de potenciais para os complexos nesta série, porém ao comparar com as demais séries observa-se que os menores potenciais são para os complexos desta

série, tendo em vista que o ligante 4,4'-meobipy ( $pK_a = 5,74$ ), é o mais básico dos ligantes N-heterocíclicos utilizados neste trabalho.

TABELA 4.28 - Dados de Voltametria Cíclica(mV) para os complexos do tipo [Ru(AA)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0,1mol.L<sup>-1</sup> de PTBA, 100mV.s<sup>-1</sup>.

Complexos	Ru <sup>II</sup> /Ru <sup>III</sup> (E <sub>pa</sub> )	Ru <sup>III</sup> /Ru <sup>II</sup> (E <sub>pc</sub> )	E <sub>1/2</sub>	ipa/ipc
[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	1028	885	957	1,25
[Ru(Ala)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	965	854	910	1,08
[Ru(Val)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	943	866	905	0,87
[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	952	-	-	-
[Ru(Trp)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	964	-	-	-
[Ru(Leu)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	968	822	895	0,91
[Ru(Ser)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	986	796	891	0,83
[Ru(His)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	1133	896	1015	0,79

Através dos dados ilustrados na Tabela 4.28, observa-se que os complexos apresentam processo redox quasi-reversível, exceto para os complexos com tirosina e triptofano. Outra informação é que o precursor apresenta um potencial redox mais baixo quando comparado aos complexos com aminoácidos, isso significa que ao substituir os cloros pelos aminoácidos, estes dão uma maior estabilidade ao centro metálico, como já foi discutido anteriormente para as séries 1, 2 e 3.

#### 4.2.4.4- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}

Os espectros de RMN de fósforo são similares aos complexos das demais séries onde para os complexos com a glicina, apenas dois dubletos estão presentes em seu espectro de RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (Figura 4.73), enquanto para os demais complexos com os outros aminoácidos observa-se quatro dubletos, sugerindo a formação de isômeros (Figura 4.74). Para está série foi observado também que o deslocamento químico para os complexos estão localizados em campo mais baixo quando comparado ao precursor (45,8 e 31,8 ppm), ou seja ao trocar os cloretos pelos aminoácidos os fósforos estão mais desprotegidos.

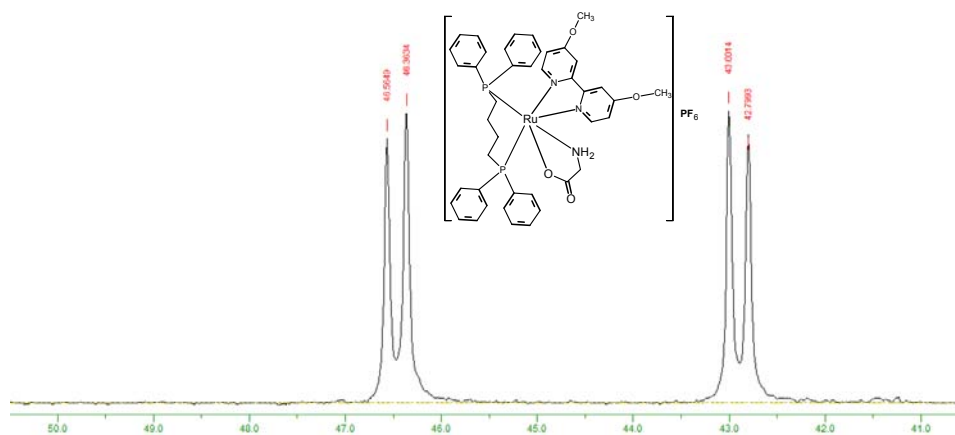


FIGURA 4.73 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ , 200MHZ.

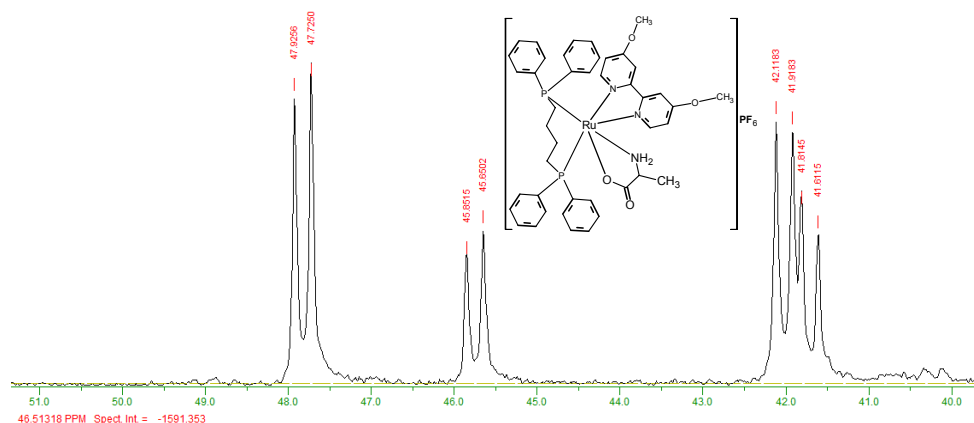


FIGURA 4.74 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ , 200MHZ.

Os dados ilustrados na Tabela 4.29, mostram que os deslocamentos químicos são similares para todos os complexos, não havendo diferença significativa, quando varia a estrutura dos aminoácidos. Os valores de  $^2J_{\text{p-p}}(\text{Hz})$  confirmam que esses isômeros não são de ligação, pois esses valores são praticamente idênticos. Estes dados são similares aos complexos das séries anteriormente descritas, não havendo diferença significativa nos deslocamentos químicos quando se varia o ligante N-heterocíclico. As mesmas análises discutidas anteriormente para os complexos das séries 1, 2 e 3 podem ser empregadas para os complexos desta série.

TABELA 4.29 - Valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  para os complexos do tipo  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ , em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$ .

Complexos	( $\delta$ )	$^2\text{J}_{\text{p-p}}(\text{Hz})$
<i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]$	45,8 e 31,8	30,6
$[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	46,5 e 42,9	32,7
$[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	47,8 e 42,0	32,4
$[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	45,8 e 41,7	32,7
$[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	46,8 e 40,5	32,4
$[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	42,7 e 40,2	34,3
$[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	46,5 e 40,6	33,0
$[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	42,4 e 40,1	31,7
$[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	47,1 e 40,6	33,3
$[\text{Ru}(\text{Ile})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	42,8 e 40,1	32,7
$[\text{Ru}(\text{Phe})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	47,6 e 41,8	32,7
$[\text{Ru}(\text{Met})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	44,9 e 41,8	32,9
$[\text{Ru}(\text{Cys})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	47,2 e 41,4	33,1
$[\text{Ru}(\text{Pro})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	44,5 e 41,1	32,4
$[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	47,8 e 41,5	33,4
$[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$	44,6 e 40,9	32,8

#### 4.2.4.5- Espectroscopia de Absorção na Região UV-visível

Os espectros eletrônicos são similares para todos os complexos, no que diz respeito ao número e intensidade das bandas, não havendo diferença quando se varia a estrutura dos aminoácidos. Quando se compara estes espectros com os complexos das demais séries, também não se vê diferença quando se varia a estrutura dos ligantes N-heterocíclicos. Os espectros na Figura 4.75 são do precursor e do complexo com alanina. Observa-se que a banda em torno de 266 nm e um ombro em aproximadamente 284 nm dos complexos também existe no precursor, as quais foram deslocadas para a região de maior energia e são atribuídas às transições interligantes  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Essa banda no complexo está mais bem definida que no precursor e a banda em torno 394 nm é atribuída à transição de carga metal ligante (MLCT). Essa banda no complexo está localizada em região de mais baixa energia quando comparada ao do precursor (Figura 4.75).

Os dados de absorvidade molar e os comprimentos de onda e suas respectivas atribuições das transições estão ilustradas na Tabela 4.30.

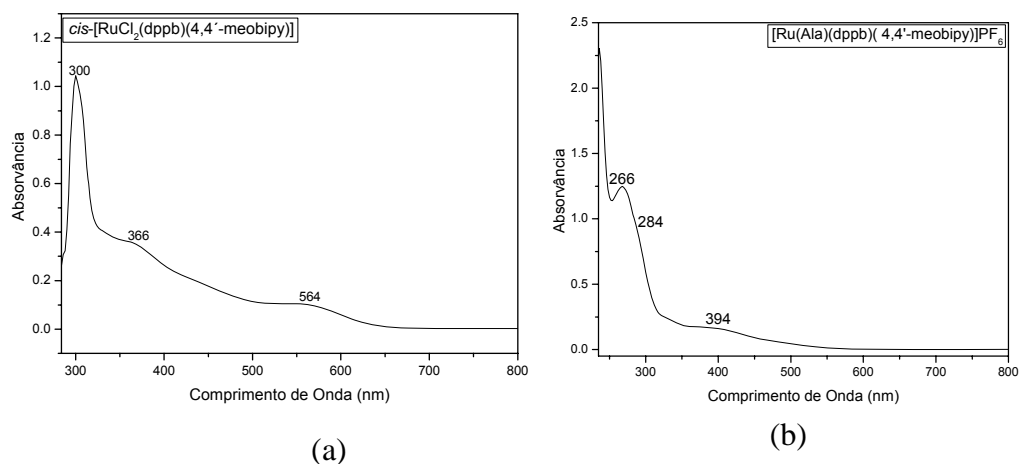


FIGURA 4.75 - Espectros de Absorção na Região UV-visível dos Complexos (a) *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(4,4'-meobipy)] e (b) [Ru(Ala)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

TABELA 4.30 - Dados dos espectros de absorção UV-visível dos complexos do tipo [Ru(AA)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF<sub>6</sub>, em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Complexos	$\lambda$ (nm)	Absortividade		Transição
		Molar ( $\epsilon$ ) ( $5 \times 10^{-5} \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1} \text{ L}$ )		
[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	266	24826		$\pi \rightarrow \pi^*$
	284	-		-
	394	3233		$d\pi \rightarrow \pi^*$
[Ru(Ala)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	266	25399		$\pi \rightarrow \pi^*$
	284	-		-
	394	3660		$d\pi \rightarrow \pi^*$
[Ru(Val)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	266	23169		$\pi \rightarrow \pi^*$
	282	-		-
	380	3395		$d\pi \rightarrow \pi^*$
[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	266	26730		$\pi \rightarrow \pi^*$
	282	-		-
	394	3480		$d\pi \rightarrow \pi^*$
[Ru(Trp)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	266	26264		$\pi \rightarrow \pi^*$
	284	-		-
	398	2842		$d\pi \rightarrow \pi^*$
[Ru(Leu)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	266	21977		$\pi \rightarrow \pi^*$
	282	2705		$d\pi \rightarrow \pi^*$
	398			
[Ru(Ser)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	266	21138		$\pi \rightarrow \pi^*$
	282	-		-
	394	2861		$d\pi \rightarrow \pi^*$
[Ru(His)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	270	21977		$\pi \rightarrow \pi^*$
	286	-		-
	398	2705		$d\pi \rightarrow \pi^*$

#### 4.2.5- Complexos da série 5 [Ru(AA)(dppp)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub>

Os complexos nesta série foram sintetizados a partir do precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppp)(4,4'-mebipy)], onde substituiu-se os cloros por aminoácidos. As estruturas sugeridas, Figura 4.76, foram baseadas nos dados espectroscópicos obtidos através de diversas técnicas que serão apresentadas a seguir.

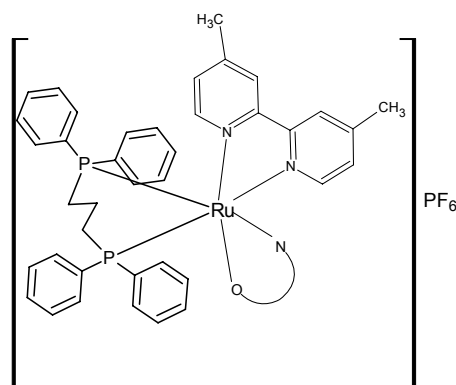


FIGURA 4.76 - Estrutura proposta para os complexos da série *cis*-[Ru(AA)(dppp)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub>.

##### 4.2.5.1- Análise Elementar de C, H, N e S e Dados de Condutividade Molar

Os valores das análises elementares dos compostos estão dispostos na Tabela 4.31. Segundo a literatura (VELHO, 2006), os valores de condutividade para eletrólitos 1:1 variam entre 12-77  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, o que está em conformidade com as estruturas propostas para os compostos.

TABELA 4.31 - Dados de condutividade molar e análise elementar de C, H, N e S dos complexos do tipo [Ru(AA)(dppp)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub>.

Complexos	%C Exp. Calc	%H Exp. Calc	%N Exp. Calc	*Cond. $\mu\text{S}/\text{cm}$ (T°C)
[Ru(Gly)(dppp)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> C <sub>41</sub> H <sub>42</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	53,98 53,71	4,19 4,62	4,30 4,58	29,97(18,7)
[Ru(Ala)(dppp)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> C <sub>42</sub> H <sub>44</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	54,81 54,20	4,16 4,76	4,63 4,51	24,53 (20,0)
[Ru(Val)(dppp)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> C <sub>44</sub> H <sub>48</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	55,54 55,12	4,81 5,05	4,82 4,38	32,22(17,7)
[Ru(Tyr)(dppp)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> C <sub>48</sub> H <sub>48</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> P <sub>3</sub> Ru	56,25 56,36	4,56 4,73	4,33 4,11	22,75(19,2)
[Ru(Trp)(dppp)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub> C <sub>50</sub> H <sub>49</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub> Ru	57,32 57,42	4,37 4,72	5,53 5,36	25,01(18,4)

#### 4.2.5.2- Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)

Os espectros de IV para todos os complexos são similares e quando comparados aos complexos das séries anteriormente estudadas apresentam as mesmas semelhanças. A Figura 4.77 apresenta o espectro do complexo com o aminoácido glicina.

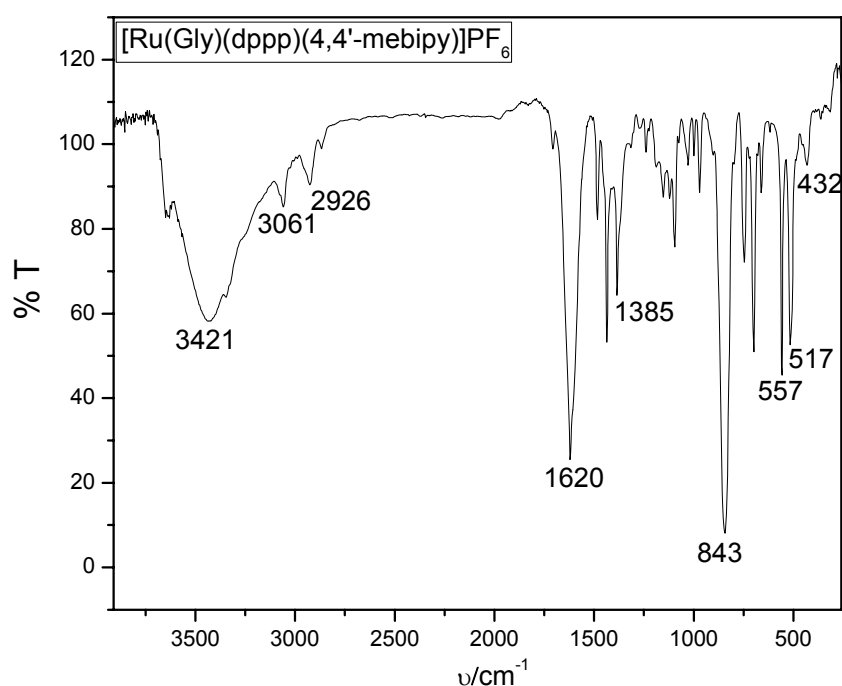


FIGURA 4.77 - Espectro Vibracional na região do IV do Complexo [Ru(Gly)(dppp)(4,4'-mepipy)]PF<sub>6</sub>, em KBr.

Os dados dos principais grupos estão ilustrados na Tabela 4.32, através dos deslocamentos da  $\nu_{as}COO^-$  para maior frequência e da  $\nu_sCOO^-$  para menor frequência quando comparada com o ligante livre (aminoácidos), indicando a coordenação do oxigênio do carboxilato ao íon metálico. A banda em aproximadamente 3421 cm<sup>-1</sup> é um indicativo da coordenação do nitrogênio do grupo NH<sub>2</sub> ao centro metálico.

Como descrito anteriormente foram realizados os cálculos para encontrar os valores de  $\Delta$ , os quais confirmaram que o carboxilato está coordenado ao íon metálico na forma monodentada.



TABELA 4.32 - Bandas de absorção características no IV ( $\text{cm}^{-1}$ ), dos complexos do tipo  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .

Compostos	$\nu_{\text{N-H}_2}$ (F)	$\nu_{\text{asCOO}^-}$ (F) e $\delta_{\text{NH}}$	$\nu_{\text{sCOO}^-}$ (f)	Ru-N (f)	Ru-O (m)	$\nu_{\text{s(P-F)}}$	$\nu_{\text{as(P-F)}}$	$\Delta$
$[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3421	1620	1385	432	517	557	843	235
$[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3439	1620	1385	430	515	557	845	235
$[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3439	1620	1385	426	513	557	843	235
$[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3421	1618	1385	432	511	557	845	233
$[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	3441	1620	1385	428	513	557	847	235

$$\Delta = \nu_{\text{asCOO}^-} - \nu_{\text{sCOO}^-}$$

O espectro abaixo é do complexo com o aminoácido glicina sobreposto ao precursor *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]$ , na mesma concentração (Figura 4.78). Observa-se que as bandas da  $\nu_{\text{asCOO}^-}$  e a  $\nu_{\text{sCOO}^-}$  está localizada na mesma região que a banda do precursor, porém observa-se que essa banda é diferente daquela do precursor, sendo mais alargada e mais intensa.

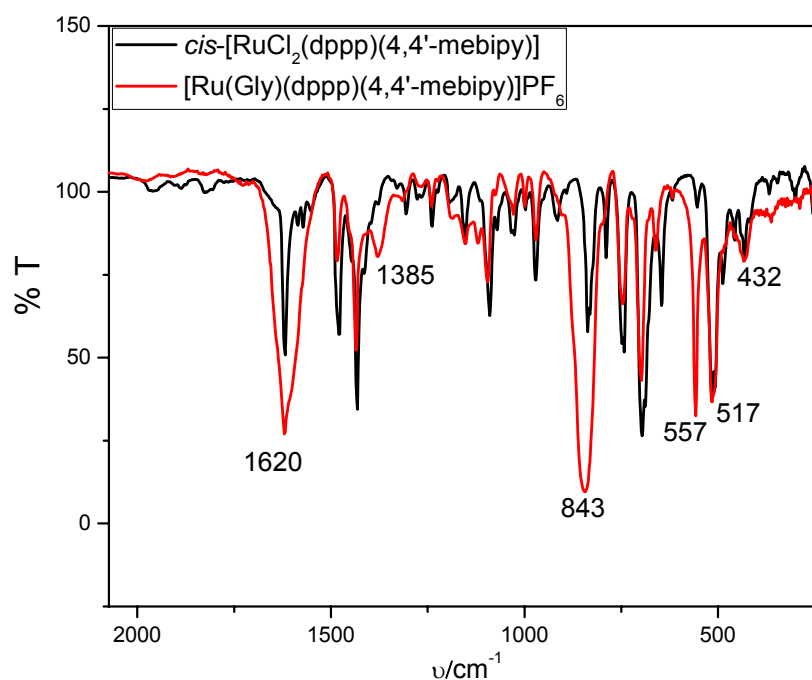


FIGURA 4.78 - Espectros Vibracionais na região do IV dos Complexos  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  (—) e *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]$  (—) em KBr.

### 4.2.5.3- Voltametria Cíclica e Voltametria de Pulso Diferencial

Os voltamogramas cíclicos e de pulso diferencial são similares para todos os complexos e são similares aos dos complexos das séries anteriormente descritas. Observa-se dois processos redox (Figura 4.79), sendo o primeiro processo atribuído à oxidação Ru(II)/Ru(III) e o segundo, atribuído a oxidação do aminoácido (OGURA *et al.*, 1998). Esse segundo processo é melhor observado através do voltamograma de pulso diferencial (Figura 4.80).

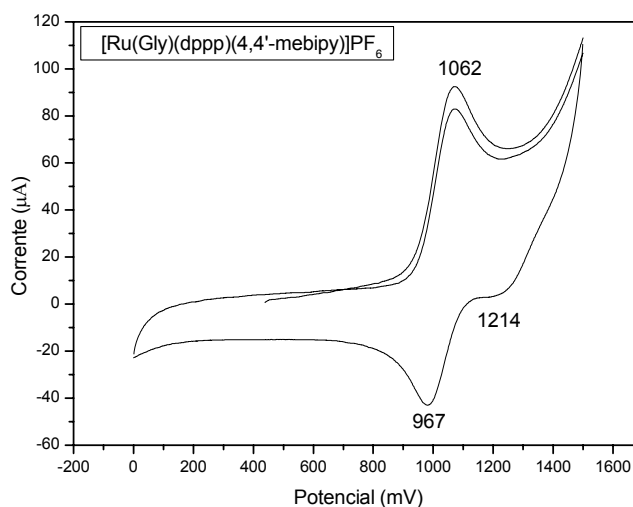


FIGURA 4.79 - Voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

Os demais voltamogramas cíclicos e de pulso diferencial para os complexos com outros aminoácidos encontram-se no apêndice E, os quais são similares ao complexo com a glicina. Para a série dos complexos com a dppp (Tabela 4.33) observa-se o mesmo comportamento dos demais complexos das outras séries, onde se vê uma pequena diferença nos potenciais de oxidação quando varia o aminoácido, porém nota-se uma pequena diferença quando muda o ligante N-heterocíclico na esfera de coordenação.

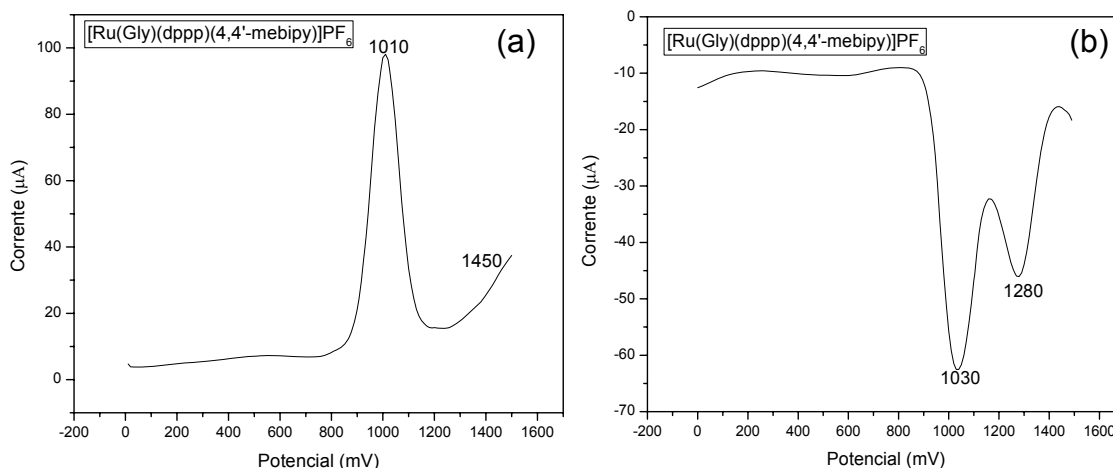


FIGURA 4.80 - Voltamogramas de pulso diferencial do  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ . (a) oxidação e (b) redução.

Comparando-se os valores de potenciais dos complexos com aminoácidos com o potencial do precursor nota-se que os valores de potencial deste caem em região menos positiva, indicando que o centro metálico está mais rico em elétrons e que ao substituir os cloros por aminoácidos, estes formam complexos de rutênio (II) eletroquimicamente mais estáveis.

TABELA 4.33 - Dados de Voltametria Cíclica(mV) para os complexos do  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  em solução de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  de PTBA,  $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ .

Complexos	$\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$ ( $E_{\text{pa}}$ )	$\text{Ru}^{\text{III}}/\text{Ru}^{\text{II}}$ ( $E_{\text{pc}}$ )	$E_{1/2}$	ipa/ipc
$[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	1062	967	1014	1,14
$[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	1039	927	983	1,13
$[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	1050	917	983	1,04
$[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	1059	-	-	-
$[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	1019	-	-	-

A Figura 4.81 e os dados da Tabela 4.33 indicam que os complexos apresentam potenciais redox quasi-reversíveis, exceto para os complexos com o triptofano e tirosina.

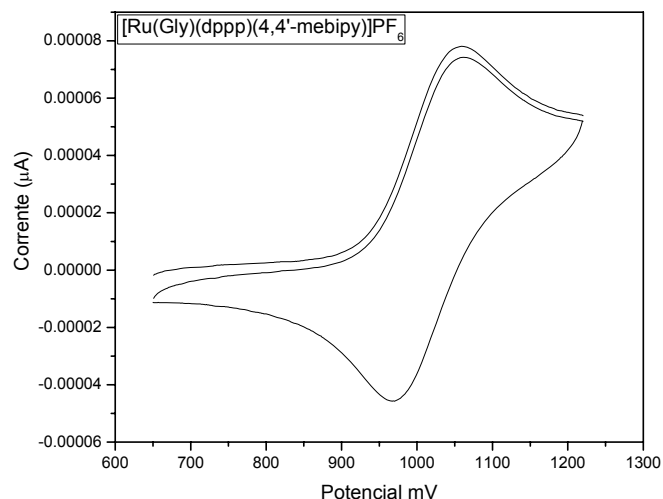


FIGURA 4.81 - Voltamograma cíclico de  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA 0,1 mol.L<sup>-1</sup>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Ag/AgCl; 100 mV.s<sup>-1</sup>.

#### 4.2.5.4- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}

Para os complexos desta série também se observou a presença de isômeros através do espectro de RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}, exceto para o complexo com o aminoácido glicina, o qual só apresenta dois dubletos (Figura 4.82). Para os demais complexos são vistos quatro dubletos (Figura 4.83).

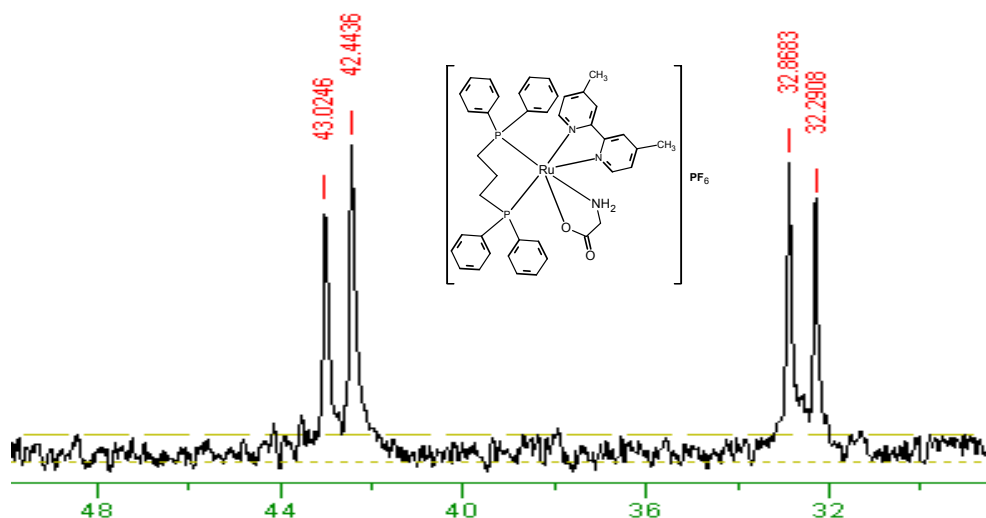


FIGURA 4.82 - Espectro de RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>O do composto de  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , 400MHZ.

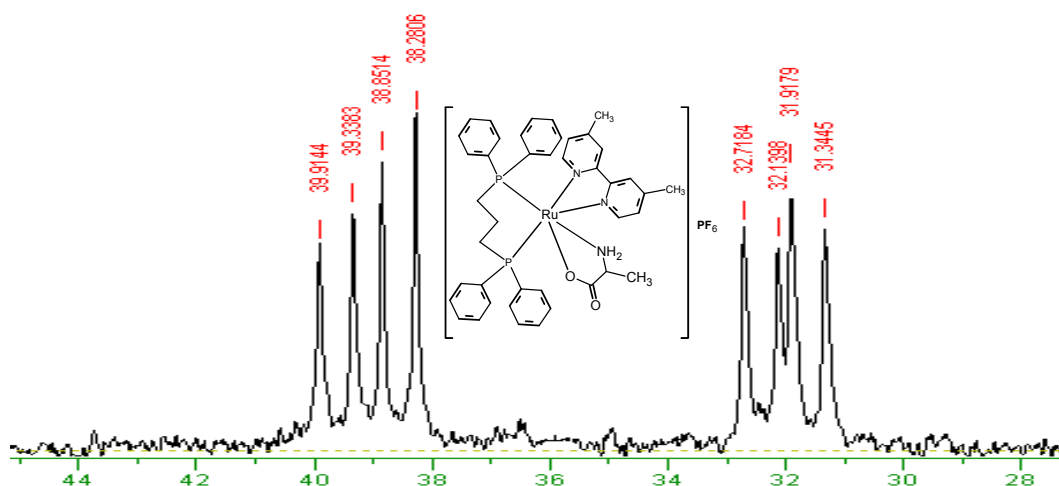


FIGURA 4.83 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , 400MHZ.

Através dos dados ilustrados na Tabela 4.34, observa-se que não há diferença significativa entre os deslocamentos químicos, ou seja, quando varia a estrutura dos aminoácidos não influenciam nesses deslocamentos.

TABELA 4.34- Valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  para os complexos  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$ .

Complexos	( $\delta$ )	$^2J_{\text{p-p}}(\text{Hz})$
<i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]$	38,8 e 30,2	42,2
$[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	42,7 e 32,6	46,9
$[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	42,7 e 40,3	46,1
$[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	32,4 e 31,8	48,9
$[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	39,6 e 32,4	46,8
$[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	38,6 e 31,6	46,3
$[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	38,2 e 34,9	43,9
$[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	36,4 e 31,9	45,2
$[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	40,6 e 33,2	46,6
$[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	38,7 e 31,9	45,9

Outra informação que pode ser obtida é através dos valores  $^2J_{\text{p-p}}(\text{Hz})$ , nota-se que são muito próximo, confirmando que esses isômeros não são de ligação, pois se fossem isômeros de ligação haveria diferenças significativas nesses valores.

Quando são trocados os cloros pelos aminoácidos, os deslocamentos químicos são deslocados para campo mais baixo, indicando a desprotonação dos fósforos com foi descrito anteriormente.

#### 4.2.5.5- Espectroscopia de Absorção na Região UV-visível

Os espectros eletrônicos são similares para todos os complexos, inclusive apresentam-se similares aos complexos das séries estudadas anteriormente, com mesma intensidade e mesmo números de bandas. Através dos espectros, comparando o espectro do precursor com o espectro do complexo com a glicina (Figura 4.84), nota-se que as bandas localizadas na região do UV estão no precursor e são atribuídas as transições interligantes  $\pi \rightarrow \pi^*$  e a banda em torno de 424 nm é deslocada para região de maior energia no espectro do complexo e essa banda é atribuída as transições MLCT ( $d\pi \rightarrow \pi^*$ ). A banda  $d-d$  sugere-se que está sobreposta a MLCT, pois essa banda tem a forma alargada.

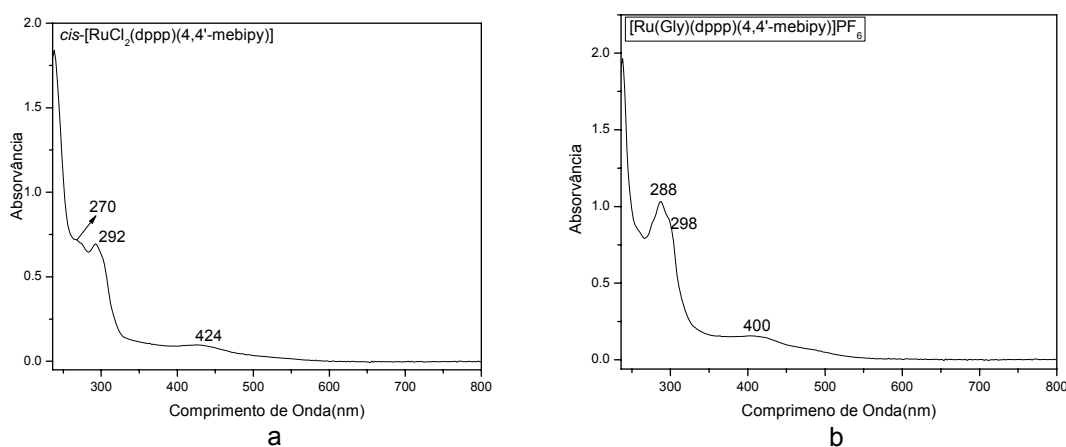


FIGURA 4.84 - Espectros de Absorção na Região UV-visível dos Complexos (a)  $cis-[RuCl_2(dppp)(4,4'-mebipy)]$  e (b)  $[Ru(Gly)(dppp)(4,4'-mebipy)]PF_6$  em  $CH_2Cl_2$ .

Os dados de absorvidades molares, comprimentos de onda e as respectivas atribuições das transições eletrônicas estão ilustrados na Tabela 4.35, onde se observa que os valores de absorvidades molares para a banda em 288 nm, tem uma maior permissão na transição tendo em vista que quanto maior o  $\epsilon$ , maior a permissividade da transição, mas isso já era esperado, pois como descrito anteriormente essa transição é intraligante. Quando se compara os valores de

absortividades molares dos complexos referentes às transições  $d\pi \rightarrow \pi^*$ , verifica-se que os valores são similares, indicando que há similaridade na permissão nessa transição para todos os complexos.

Tabela 4.35 - Dados dos espectros de absorção UV-visível dos complexos do tipo  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Complexos	$\lambda(\text{nm})$	Absortividade Molar ( $\epsilon$ ) ( $5 \times 10^{-5} \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1} \text{ L}$ )	Transição
$[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	288	20622	$\pi \rightarrow \pi^*$
	298	-	-
	400	2723	$d\pi \rightarrow \pi^*$
$[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	288	16086	$\pi \rightarrow \pi^*$
	298	-	-
	400	2303	$d\pi \rightarrow \pi^*$
$[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	288	18091	$\pi \rightarrow \pi^*$
	298	-	-
	400	2708	$d\pi \rightarrow \pi^*$
$[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	288	17653	$\pi \rightarrow \pi^*$
	298	-	-
	400	2342	$d\pi \rightarrow \pi^*$
$[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$	288	20924	$\pi \rightarrow \pi^*$
	298	-	-
	400	2540	$d\pi \rightarrow \pi^*$

#### 4.3- Resultados e Discussão sobre os complexos das séries 1, 2, 3, 4 e 5, abordando as principais considerações

Os complexos de fórmula geral  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{P-P})(\text{N-N})]\text{PF}_6$ , onde (N-N= fen, 4,4'-metilbipy, 5,5'-metilbipy, 4,4'-meobipy e P-P= dppb, dppp e AA= aminoácidos), apresentaram propriedades e características muito similares, onde observou-se que os dados de IV, UV-vis, voltametria cíclica e de pulso diferencial e os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  são característicos.

Os complexos de todas as séries apresentaram isômeros e isto foi possível detectar através da técnica de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ . Os resultados espectrais, assim como os resultados de voltametria cíclica apresentam similaridades, permitindo concluir que variando os ligantes, sejam eles da mesma série (os

aminoácidos), ou de series diferentes (os derivados da bipy e as fosfinas), não afetam as propriedades físicas e químicas fundamentais dos mesmos.

Sobre o tipo de isomeria desses complexos ocorreram várias hipóteses. A princípio pensou-se que poderia ser isomeria de ligação, onde a posição do átomo de nitrogênio e de oxigênio dos aminoácidos mudava. Pensou-se que em uma das estruturas o átomo de nitrogênio estaria *trans* ao átomo de fósforo e em outra o átomo de oxigênio estaria *trans* ao átomo fósforo (Figura 4.85).

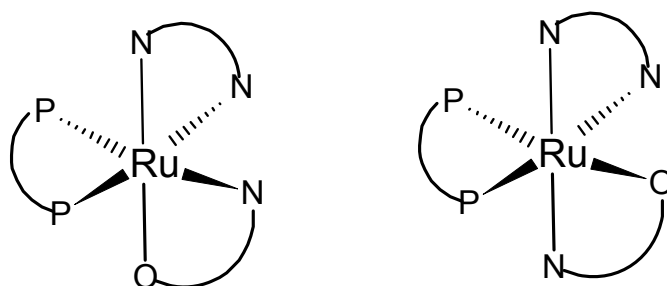


FIGURA 4.85 - Tipos de coordenação de aminoácido com os precursores *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})]$  onde P-P= fosfina, N-N= N-heterocíclico e O-N= Aminoácidos.

Essa hipótese foi descartada, já que através do espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  do complexo com o aminoácido marcado, observou-se que quem está *trans* ao átomo de fósforo é o N da  $\text{NH}_2$  e que os valores de  $^2J_{\text{p-p}}$  (Hz) para todos os complexos são idênticos.

Com várias investigações e estudos e através dos dados obtidos neste trabalho, unidos aos dados da literatura, nos veio à segunda sugestão, a qual será discutida a seguir.

#### 4.3.1- Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e $^1\text{H}$

Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  dos complexos estudados foram analisados em comparação ao do espectro do ligante livre (Figura 4.86).



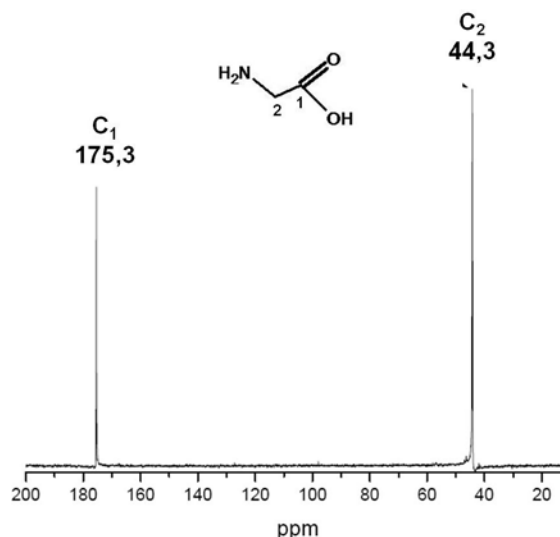


FIGURA 4.86 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{D}_2\text{O}$  do aminoácido glicina.

Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  dos complexos do tipo  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{P-P})(\text{N-N})]\text{PF}_6$  são similares (Figura 4.87) e estão consistentes com a coordenação do ligante ao metal através dos átomos de nitrogênio do grupo amino e do oxigênio do grupo carboxilato. A técnica de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  está de acordo com a de espectroscopia de absorção na região do infravermelho, através dos dados dessa técnica foi possível sugerir a coordenação do aminoácido na forma bidentada.

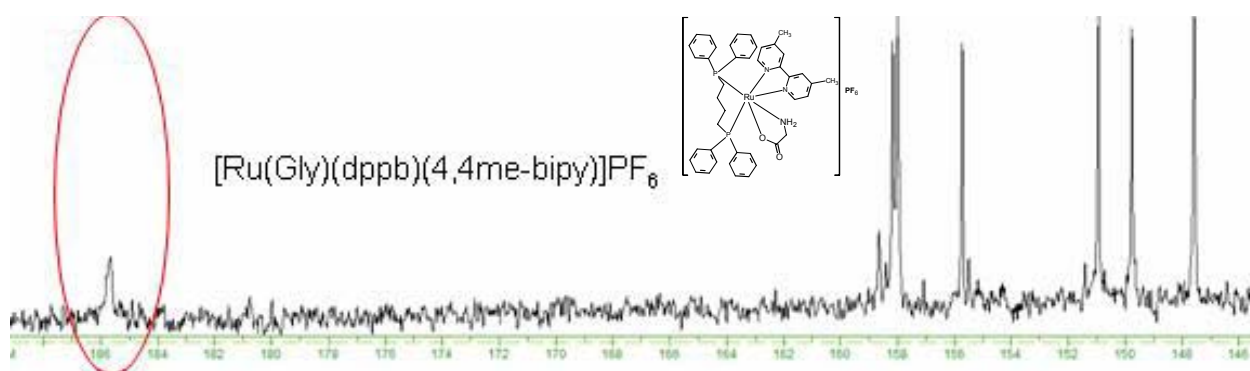


FIGURA 4.87 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .

De acordo com os dados de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para os complexos com a glicina, o deslocamento químico em aproximadamente 175,3 ppm no espectro do ligante livre é atribuído ao átomo de carbono do grupo  $\text{COOH}$  ( $\text{C}_1$  na Figura 4.86). No espectro do complexo, o sinal do  $\text{C}_1$  é deslocado para campo mais baixo, sendo

observado em ~185,7 ppm. Este deslocamento indica a coordenação através do átomo de oxigênio do grupo carboxilato (CORBI *et al.*, 2007; XU & CHEN, 2003). Também são observadas mudanças pronunciadas no deslocamento químico do  $\alpha$ -carbono (C<sub>2</sub> na Figura 4.86), no espectro do complexo quando comparado ao do espectro do ligante livre, glicina. O deslocamento observado para C<sub>2</sub>, no espectro da glicina é em ~ 44,3 ppm e no espectro do complexo em ~ 53,5 ppm, é uma indicação da coordenação através do átomo de nitrogênio do grupo NH<sub>2</sub>. Os dados dos deslocamentos químicos do  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para os complexos de formula geral [Ru(AA)(P-P)(N-N)]PF<sub>6</sub> estão na Tabela 4.36.

TABELA 4.36 - Valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para os carbonos dos aminoácidos dos complexos do tipo [Ru(AA)(P-P)(N-N)]PF<sub>6</sub> em CDCl<sub>3</sub>.

Compostos	C-1	C-2	C-3	C-6
Glicina	175,3	44,3		
[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	185,7	53,5		
[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	183,6	52,4		
[Ru(Gly)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	183,7	53,4		
[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	186,4	56,6		
Alanina	178,6	53,4	19,0	
[Ru(Ala)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	186,3 e 183,9	48,9	19,8	
[Ru(Ala)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	185,3 e 182,9	48,3	19,2	
[Ru(Ala)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	186,3 e 184,4	48,8	19,3	
[Ru(Ala)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	187,8 e 186,0	50,3	19,5	
Valina	175,0	61,3	30,2	
[Ru(Val)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	184,1 e 182,9	58,9	29,9	
[Ru(Val)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	182,2 e 180,9	58,4	30,0	
[Ru(Val)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	183,2 e 182,2	58,8	30,0	
[Ru(Val)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	181,53 e 180,5	57,0	30,4	
Triptofano	174,8	56,2	27,1	
[Ru(Trp)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	183,2 e 180,8	52,5	28,9	
[Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	183,0 e 181,0	53,4	27,7	
[Ru(Trp)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	184,46 e 182,2	53,9	28,4	
Lisina	175,4	55,5	27,2	
[Ru(Lys)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	184,5 e 182,0	53,1	28,0	
Histidina	174,7	55,7	29,0	137,2
[Ru(His)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	180,7 e 180,6	52,7	29,1	137,0

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para os demais complexos são similares. Observa-se dois picos em aproximadamente 185 ppm que é atribuído ao átomo de carbono do grupo COOH (Figura 4.88). Estes dois sinais indicam a presença de isômeros, pois quando comparado com o espectro dos complexos com a glicina observa-se apenas um deslocamento químico. Além deste fenômeno,

observa-se que há um deslocamento químico do pico C<sub>1</sub> e C<sub>2</sub>, quando comparado com o ligante livre (Tabela 4.36 e Figura 4.89), isso é uma indicação da coordenação do ligante ao metal através dos átomos de N do grupo NH<sub>2</sub> e O do grupo carboxilato.

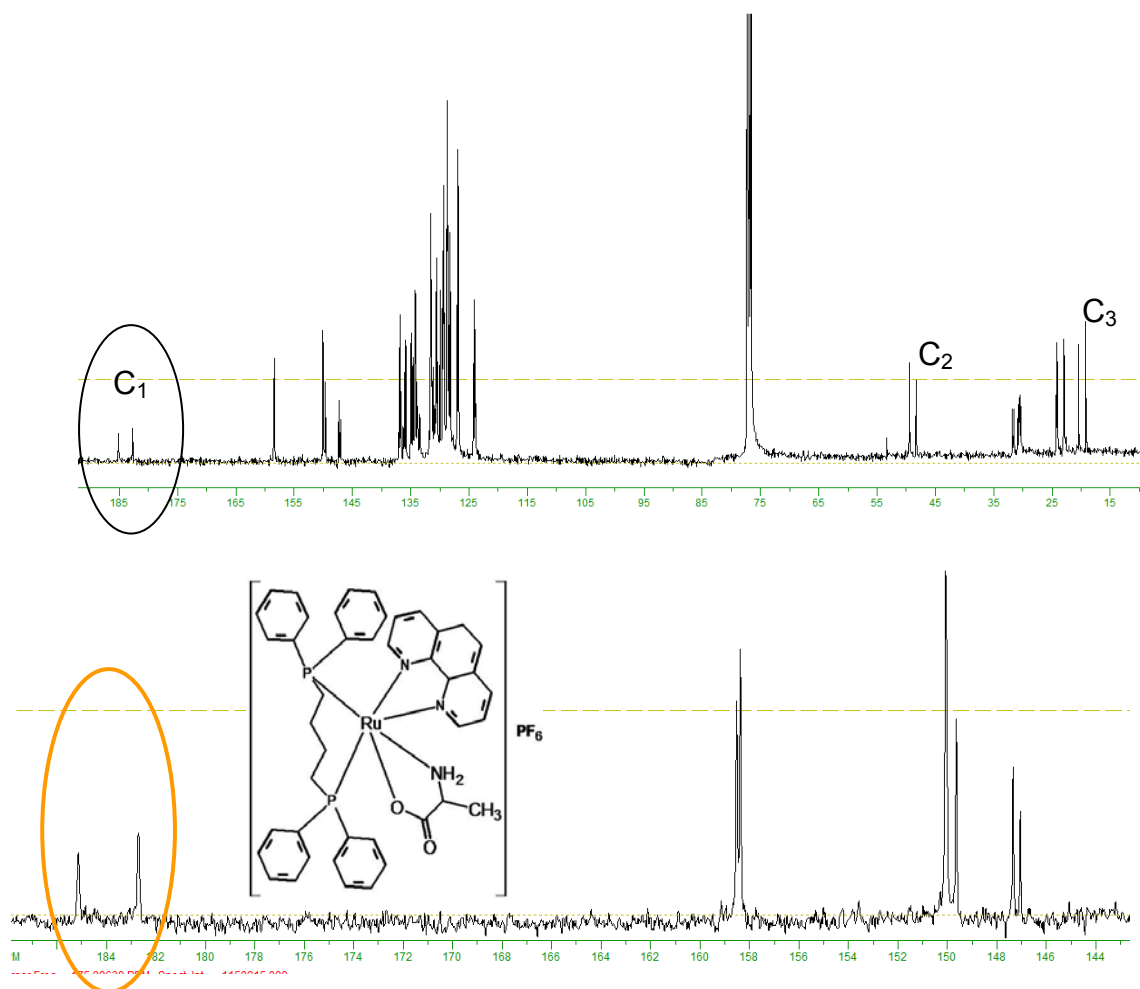


FIGURA 4.88 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ .

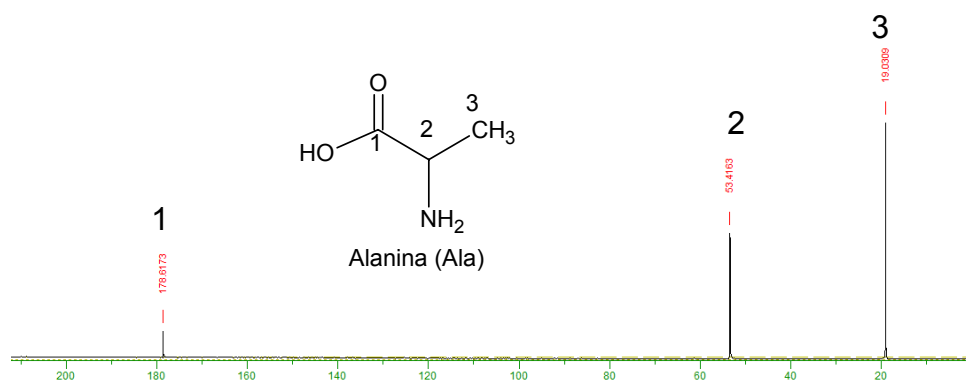


FIGURA 4.89 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{D}_2\text{O}$  do aminoácido *L*-alanina.

O sinal do núcleo de carbono do carboxilato ( $C_1$ ) encontrado no espectro do ligante histidina livre, aparece em 174,7 ppm (Figura 4.90) e nos espectros dos compostos de coordenação está deslocado para campo mais baixo em 180,7 ppm. Entretanto o sinal do carbono vicinal ao átomo de nitrogênio do anel imidazol ( $C_6$ ), encontrado em 137,2 no espectro do ligante livre, não foi deslocado nos espectros dos compostos de coordenação com a histidina (Figura 4.91). É importante enfatizar que não existe no espectro do precursor sinal nessa região indicando que esse sinal é realmente do  $C_6$  da histidina. Os deslocamentos em ~159 a 146 ppm e os em ~134,9 a 125,3 ppm são atribuídos aos carbonos do anel aromático da bifosfina e do ligante N-heterocíclico e em ~ 23,5 a 15,3 ppm são atribuídos aos carbonos da cadeia alifática da bifosfina e das metilas do N-heterocíclicos (Figura 4.91).

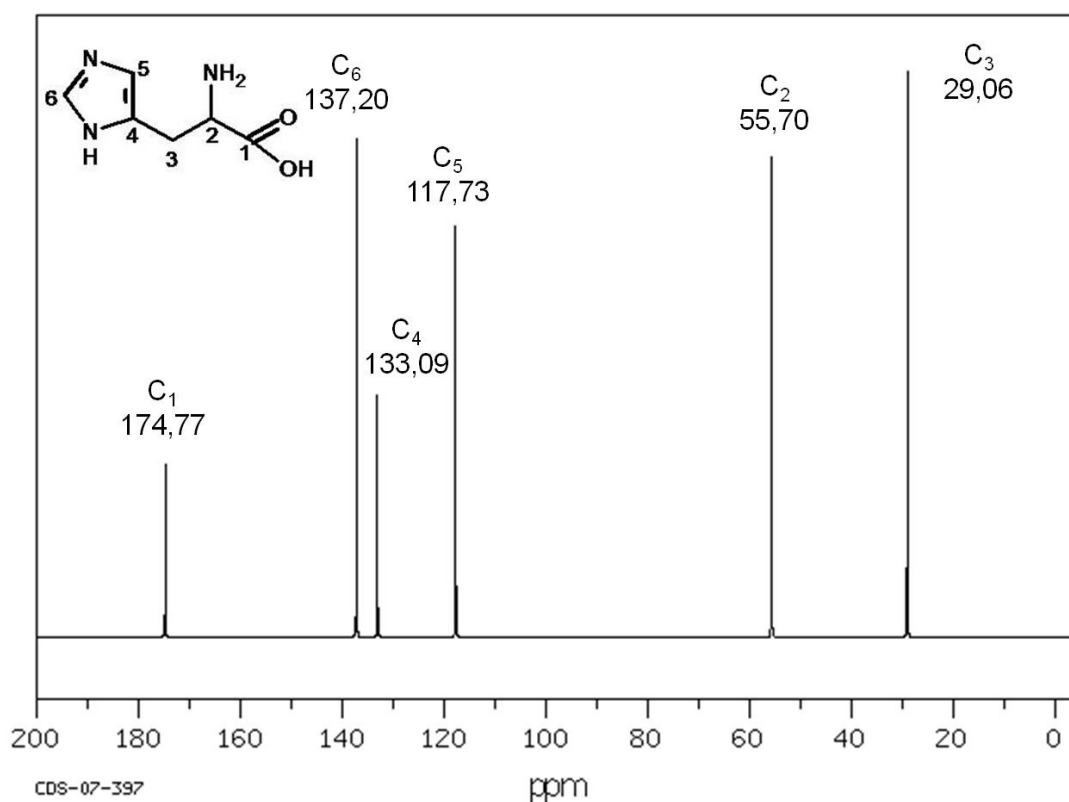


FIGURA 4.90 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{D}_2\text{O}$  do aminoácido histidina (SDBS, 2010).

Porém o deslocamento químico do átomo de carbono ( $C_2$ ) próximo ao grupo amino do aminoácido histidina (55,7 ppm), é deslocado significativamente no

complexo (52,7 ppm), sugerindo que a histidina se coordena ao íon de rutênio através do nitrogênio do grupo NH<sub>2</sub> (Tabela 4.36).

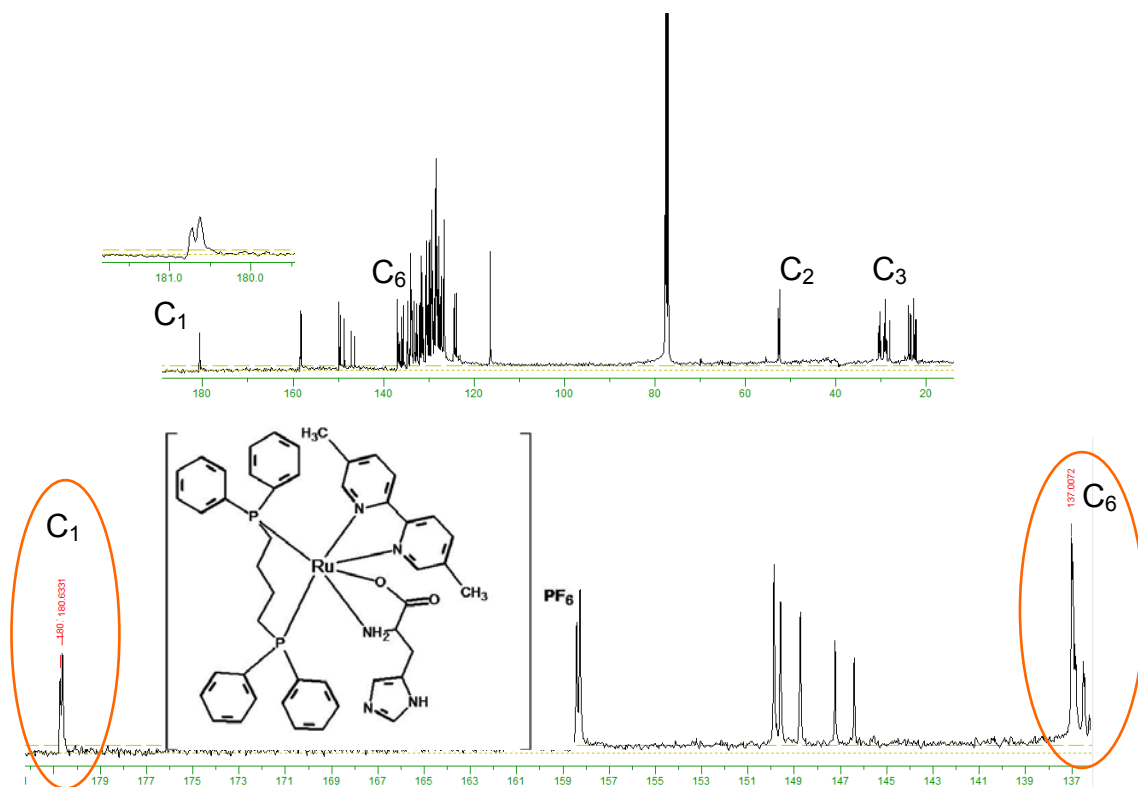


FIGURA 4.91 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto  $[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .

Além dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  foram feitos RMN de próton  $\{^1\text{H}\}$  para os complexos com aminoácidos. Na Figura 4.92 se encontra o espectro de RMN de próton para o complexo com o triptofano. Observa-se no espectro do complexo sinais duplicados como o hidrogênio do grupo NH do indol em aproximadamente 11,0 ppm e o hidrogênio do carbono quiral em aproximadamente 6,0 ppm, observando dois sinais de tripleto, indicando a presença de isômeros, o que corrobora com os dados de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  e de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , onde também observou-se a presença de isômeros. Quando comparados esses deslocamentos químicos, do hidrogênio do grupo NH do indol e do hidrogênio do carbono quiral, com o espectro do ligante livre (triptofano), observa-se que não há deslocamento do sinal em  $\sim 10, 8$  ppm no espectro do complexo. Isto já se é esperado tendo em vista que esse grupo não tem envolvimento na coordenação com íon rutênio. No entanto o sinal em aproximadamente 6,0 ppm no espectro do complexo foi deslocado em 1 ppm quando comparado ao espectro do ligante livre, sendo um deslocamento

considerado já que o carbono quiral não faz coordenação direta com o íon rutênio. Os sinais na região entre 9,0 a 6,5 ppm são os hidrogênios dos anéis aromáticos da bifosfina e do ligante N-heterocíclico; em 4,0 a 1,0 ppm são os hidrogênios da cadeia alifática da bifosfina e em aproximadamente 2,5 ppm são os hidrogênios da metila do ligante N-heterocíclico. O sinal que aparece  $\approx 11,0$  ppm indica que o NH do indol não está envolvido na coordenação ao íon metálico, esse resultado fortalece os resultados obtidos através do IV, os quais sugerem a coordenação do triptofano pelo nitrogênio do grupo amino.

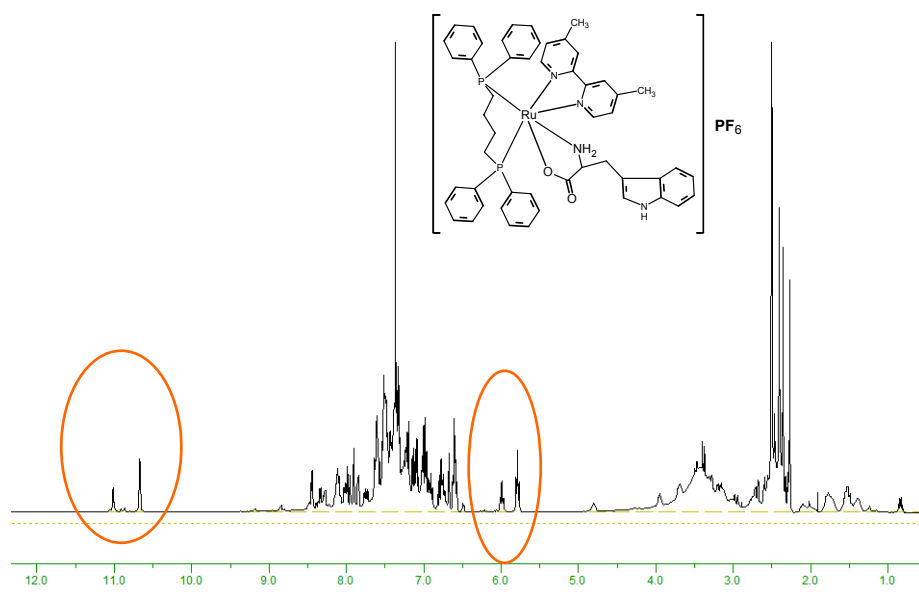


FIGURA 4.92 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o complexo  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  em solução de  $\text{CDCl}_3$ .

Estes dados (RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  e  $^1\text{H}$ ), aliados à determinação da estrutura de raios X do  $[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ , obtida em um dos trabalhos do nosso grupo de pesquisa (ALMEIDA, 2009), permitiu concluir que os quatro dubletos no complexo se devem a presença de diastereoisômeros, onde o efeito de cone da fosfina é evidenciado, pois há uma interação do átomo de hidrogênio H do carbono quiral do aminoácido com um anel aromático da fosfina isso em uma das estruturas e na outra não há essa interação (Figura 4.93).

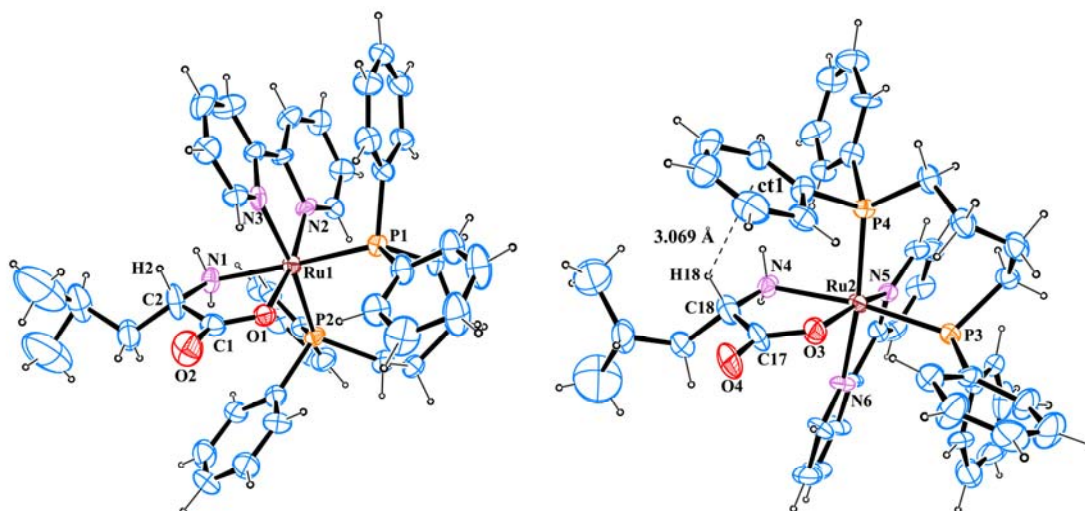


FIGURA 4.93 - Representação ORTEP-3 das duas moléculas do complexo  $[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ , presentes na unidade assimétrica com os elipsóides a 30% de probabilidade.

Na estruturas ilustradas na, Figura 4.93, o ligante L-leucina foi representado na mesma orientação, com o objetivo de melhor distinguir as diferenças estruturais que ocorrem em ambas as moléculas. Como pode ser visto, o átomo de hidrogênio H2 do carbono quiral C2 (molécula 1) não está envolvido em nenhum tipo de interação. Enquanto, o átomo de hidrogênio H18 do carbono quiral C18 (molécula 2) interage com um anel aromático vizinho através de uma interação do tipo C–H... $\pi$ , com uma distância de 3,069 Å.

Na Figura 4.94, ilustra o motivo pelo qual se têm duas moléculas na unidade assimétrica. Analisando a estrutura, em torno do centro metálico observa-se que uma molécula é a imagem especular da outra (mão direita e mão esquerda), ou seja, uma é o inverso da outra. Com isso, a princípio era de se esperar que a estrutura apresentasse um grupo espacial centrossimétrico. Porém, o fato de se coordenar um ligante enantiopuro (*L*-leucina) faz com que esse centro de inversão seja “quebrado”, deste modo, dando origem a duas estruturas.

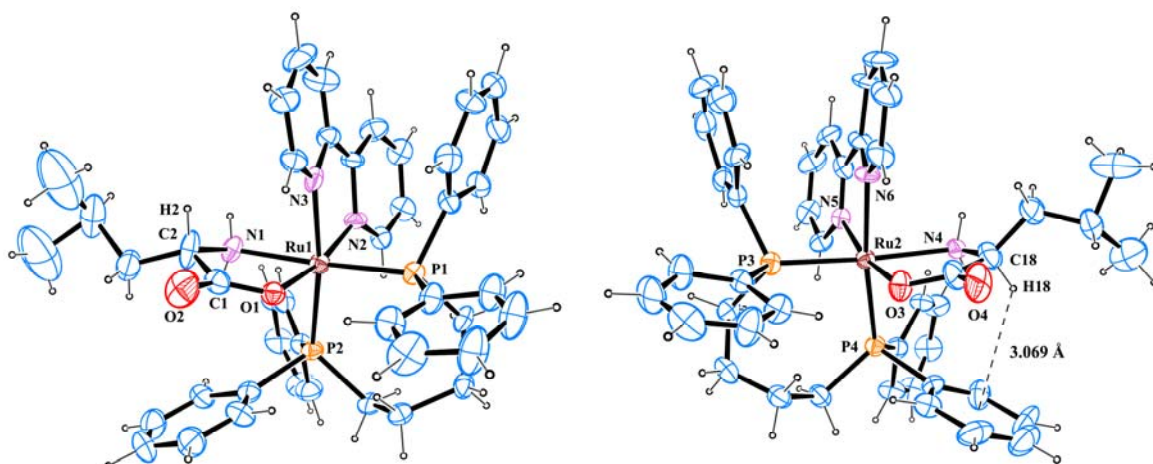


FIGURA 4.94 - Representação ORTEP-3 das duas moléculas do complexo  $[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ , presentes na unidade assimétrica com os elipsóides a 30% de probabilidade.

### 4.3.2- Polarimetria

A rotação específica foi utilizada como critério de identidade e pureza de alguns aminoácidos estudados neste trabalho para estabelecer os limites específicos para eles para comparar com os descritos na literatura. Isto foi necessário para se ter certeza que os aminoácidos utilizados só estavam na forma *L* (Levógiro), sem mistura da forma *D* (Dextrógiro). Através dos valores de  $\alpha$  (ângulo de desvio) foram obtidos os valores de  $[\alpha]_D^t$  (rotação específica ou poder rotatório específico), Tabela 4.37, para alguns aminoácidos. Para a obtenção desses resultados usou-se a fórmula da lei de Biot descrito no item da parte experimental.

TABELA 4.37 - Rotações ópticas de alguns aminoácidos e complexos estudados neste trabalho.

Aminoácidos	$[\alpha]_D^t$	$[\alpha]_D^t$	$\alpha$	c	Solvente
	Literatura				
L-Alanina	0,50	1,21	0,005	0,0103	Água
L-Leucina	-10,50	-10,42	-0,107	0,0102	Água
L-Histidina	-35,20	-38,10	-0,370	0,0105	Água
$[\text{Ru}(\text{Lys})(\text{dppb})(4,4'\text{-mepipy})]\text{PF}_6$	0,09	-	0,001	0,0106	Metanol



Através dos resultados obtidos de  $[\alpha]_D^t$  para esses aminoácidos, observou-se que todos são realmente substâncias levógiras, pois comparou-se esses valores com dados da literatura (AKABORI, 1957; EHRLICH & WENDEL, 1908; PYMAN, 1911), os quais os aminoácidos estão na forma *L* e o que se pode observar é que os resultados são similares com os da literatura e por essa razão constatou-se que os aminoácidos utilizados neste trabalho estão na forma pura, ou seja só tem-se *L* e não possui mistura da forma *D* (Tabela 4.37). Essa informação é muito importante porque nos diz que a mistura que se obtém nas reações dos complexos não é originada de impureza diastereoisomérica dos aminoácidos.

### 4.3.3- Dicroísmo Circular

No espectro (Figura 4.95), observa-se que o sinal não é muito forte, mas é significativo e não restam dúvidas de que o complexo é quiral.

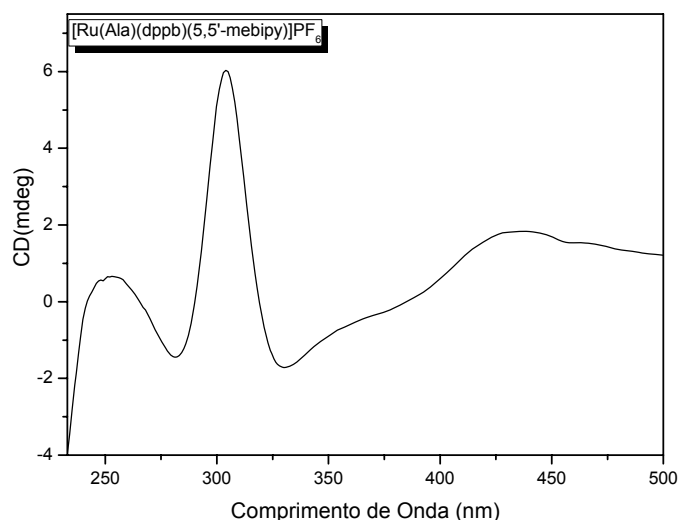


FIGURA 4.95 - Espectro de Dicroísmo Circular do Complexo [Ru(Ala)(dppb)(5,5'-mebipy)] em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

O complexo com a alanina, como é um ligante quiral, vai ter sinal de dicroísmo circular (CD), devido à quiralidade do ligante. Uma banda no UV-vis pode não ser única e pode ter contribuições de diversas transições eletrônicas, cujos  $\lambda_{max}$  são próximos. Por essa razão uma banda no UV-vis pode corresponder a duas

bandas no CD. Isso se torna muito visível quando para as duas transições eletrônicas uma tem CD positivo e a outra tem CD negativo.

Se uma banda no UV-vis apenas tem a contribuição de uma transição eletrônica (isso é raro), e a banda correspondente no CD também, então as duas bandas devem aparecer com o mesmo  $\lambda_{\text{max}}$ . Se a banda do UV-vis contém várias transições (quase sempre é assim), então os  $\lambda_{\text{max}}$  podem ser diferentes.

As regras de seleção não são iguais para as transições no UV-vis e no CD. Por essa razão uma banda fraca no UV-vis pode tornar-se importante no CD e vice-versa. Este espectro (Figura 4.95) tem no mínimo cinco bandas, e até poderá ter mais, pois em cada uma das zonas de 350 nm e de 450 nm podem existir duas bandas (não se percebe bem). Portanto, a banda no visível em 400 nm corresponde a várias transições: uma negativa a  $\approx 330$  nm, uma positiva a  $\approx 410$  nm, uma positiva a  $\approx 450$  nm (parece que no visível, Figura 4.96, se observa um ombro a  $\approx 470$  nm, portanto esta banda pode corresponder a esta transição).

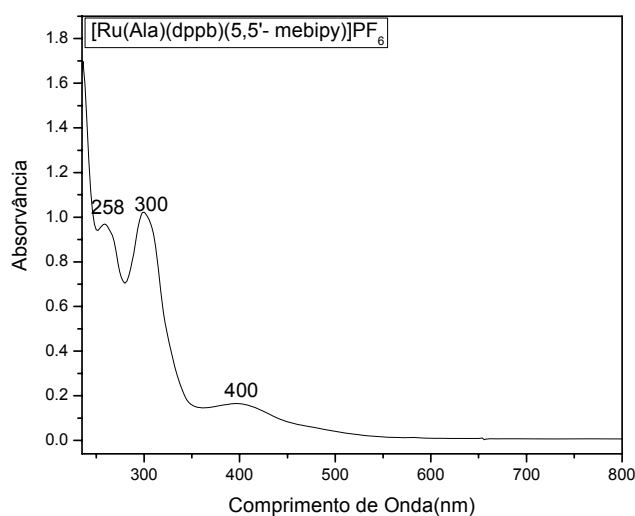


FIGURA 4.96 - Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(Ala)(dppb)(5,5'-mebipy)], em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Para o complexo com a glicina já se esperava não ter sinal no CD; pois não há nenhuma parte da molécula que apresente quiralidade (Figura 4.97).

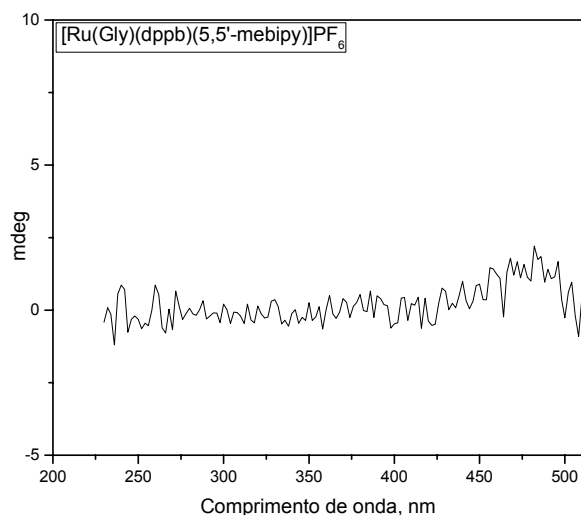


FIGURA 4.97 - Espectro de Dicroísmo Círcular do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

A polarimetria é normalmente medida com a Raia D do sódio (cerca de 589 nm), enquanto no CD mede-se normalmente uma variação de comprimento de onda. As bandas do espectro de CD, Figura 4.95, do composto não resultam de quiralidade intrínseca, mas apenas da quiralidade do ligante. Por essa razão, quer no CD quer na polarimetria os sinais são fracos, nomeadamente a 589 nm.

#### 4.3.4- Resolução dos Isômeros para o Composto $[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$

A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), assim como o RMN, é também uma técnica muito utilizada na caracterização de compostos de coordenação. Ela pode ser empregada tanto na identificação, quanto na separação de isômeros (ALDRICH-WRIGHT *et al.*, 2003). A Figura 4.98 mostra o cromatograma do  $[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , onde cada pico corresponde a um isômero, sendo que estes possuem tempos de retenção próximos.

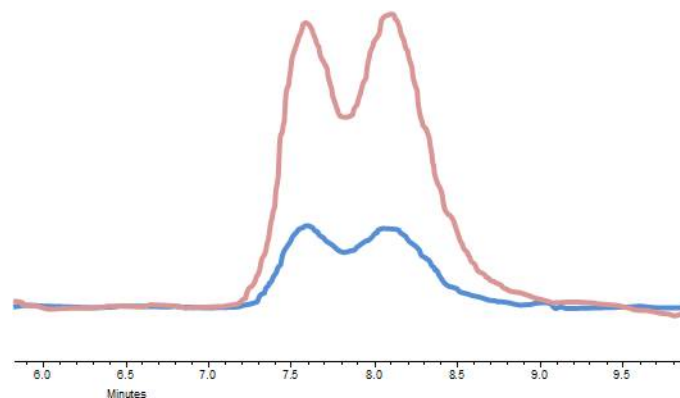


FIGURA 4.98 - Cromatograma de misturas isoméricas do complexo  $[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(4,4'\text{-mepipy})]\text{PF}_6$ .

Tentou-se separar os isômeros passando o complexo  $[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(4,4'\text{-mepipy})]\text{PF}_6$  por uma coluna ODS-C18 (5 mm; 250 x 4,6 mm; Shimadzu). A taxa ótima foi determinada através do método isocrático e usando o ácido *p*-tolueno sulfônico tendo como fase móvel uma taxa de 70% de metanol a 30% de tampão pH 3,5, com um fluxo de  $1\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$  cujos cromatogramas das frações não foram possíveis obter, pois a quantidade da amostra coletada não foi suficiente para fazer as análises necessárias.

O efeito reagente foi também investigado usando-se dois reagentes: Ácido *p*-tolueno sulfônico ou (+) ácido tartárico. Cada variação foi incluída dentro da fase móvel para a separação dos isômeros  $[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(4,4'\text{-mepipy})]\text{PF}_6$ . O melhor perfil do cromatograma foi realizado com ácido *p*-tolueno sulfônico (Figura 4.98). Entretanto nenhuma separação foi realizada com o (+) ácido tartárico.

A solução do tampão formada por estes ácidos com o hidróxido de sódio (NaOH) foi preparada aleatoriamente, usando 100 mL de água miliq e solubilizando uma quantidade de um dos ácidos citados anteriormente e em seguida adicionando uma quantidade aleatória de NaOH até obter pH 3,5.

Depois de separar cada fração foram feitos os RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  para observar somente dois dubletos, esperando que os valores dos deslocamentos químicos deles separados estivessem condizentes com os valores da mistura. Infelizmente observou-se que havia ainda mistura, apesar de uma das espécies estar em menor concentração, Figura 4.99(a). Comparando o espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  do complexo contendo mistura, Figura 4.99(b), com o espectro da mistura parcialmente separada, Figura 4.99(a), nota-se que um dos pares de dubletos é da lateral direita (40,3 e 39,8) e o outro da lateral esquerda (46,3 e 43,9).

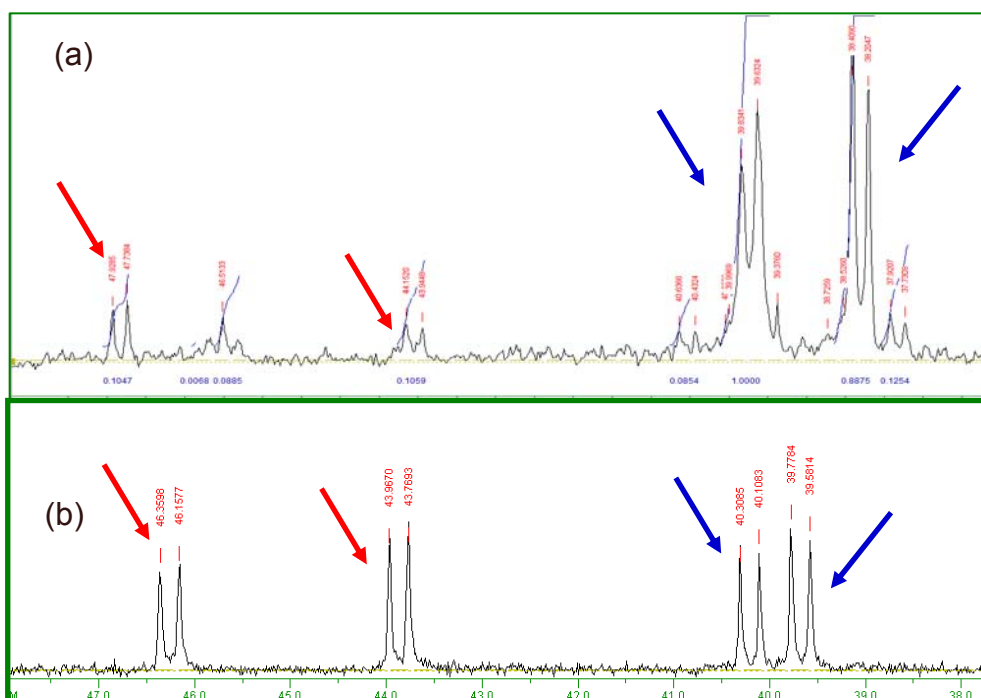


FIGURA 4.99 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto: (a) Do  $[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  depois da utilização do procedimento de cromatografia e (b) Do  $[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  antes da utilização do procedimento de cromatografia.

Trabalho realizado em nosso grupo de pesquisa, utilizando a técnica de HPLC, mostrou a possibilidade de separar os isômeros de complexos similares aos deste trabalho, do tipo  $[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$  (ALMEIDA, 2009), o qual foi separado com sucesso, onde pode-se constatar que os dupletos das extremidades seriam pares e os internos seriam outros pares. Portanto mostrando-se diferenciado do complexo similar deste trabalho, onde um dos pares de dupletos estão na região de aproximadamente 46 e 38 ppm (os dupletos das extremidades) e o outro par em aproximadamente 44 e 40 ppm (os dupletos internos) .

#### 4.3.5- Especulações a Respeito da Fotoquímica dos Complexos com Aminoácidos

Foi visto na literatura que os 20 aminoácidos não absorvem radiação na região do visível. Triptofano (Trp), tirosina (Tyr) e em menor grau fenilalanina (Phe) absorvem luz entre 270-320nm, os quais são responsáveis pela absorção da

luz característica das proteínas em comprimento de onda entre 270 e 280 nm. Os aminoácidos Trp e Try sofrem degradação quando irradiados com luz visível monocromática na presença de riboflavina (RF). É importante ressaltar que a luz visível induz à foto-oxidação em aminoácidos (EDWARDS & SILVA, 2001). Por isso resolveu-se especular sobre a fotoquímica dos complexos de aminoácidos, irradiando o complexo com o aminoácido tirosina e depois obteve-se um espectro de absorção na região do UV-vis (Figura 4.100).

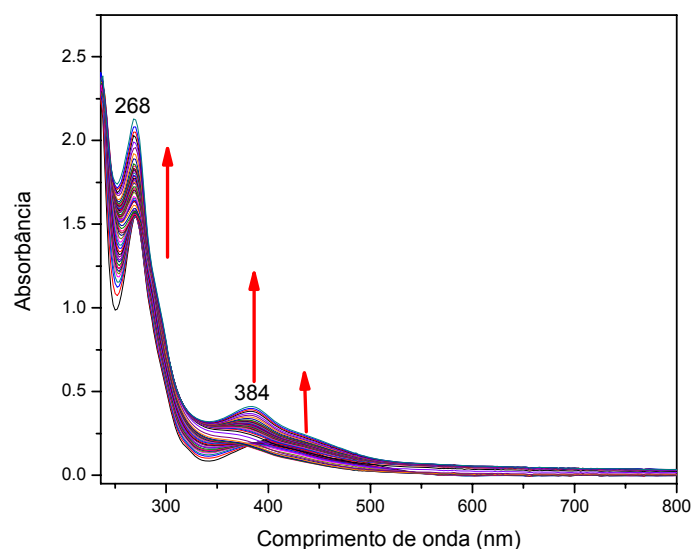


FIGURA 4.100 - Espectro de absorção na região UV-visível do complexo  $[Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF_6$ , em  $CH_2Cl_2$ . Irradiação com lâmpada 350 nm.

Portanto observou-se que o complexo é sensível à luz. A banda  $\pi \rightarrow \pi^*$  aumenta a permissão da transição e a banda em 400 deslocou-se para região de energia mais elevada. A banda em 400 nm é uma banda alargada, isto antes de ser irradiada o que pode sugerir que além da banda  $d-d$  está sobreposta por essa transição (MLCT), há a presença das duas bandas dos isômeros.

Resolveu-se então irradiar uma solução dos complexos triptofano e tirosina em diclorometano e acompanhou através da técnica de RMN de  $^{31}P\{^1H\}$ , Figura 4.101 - 4.102. A medida que foi irradiada a solução contendo o complexo, uma das espécies é consumida, onde é possível determinar os pares dos dubletos.

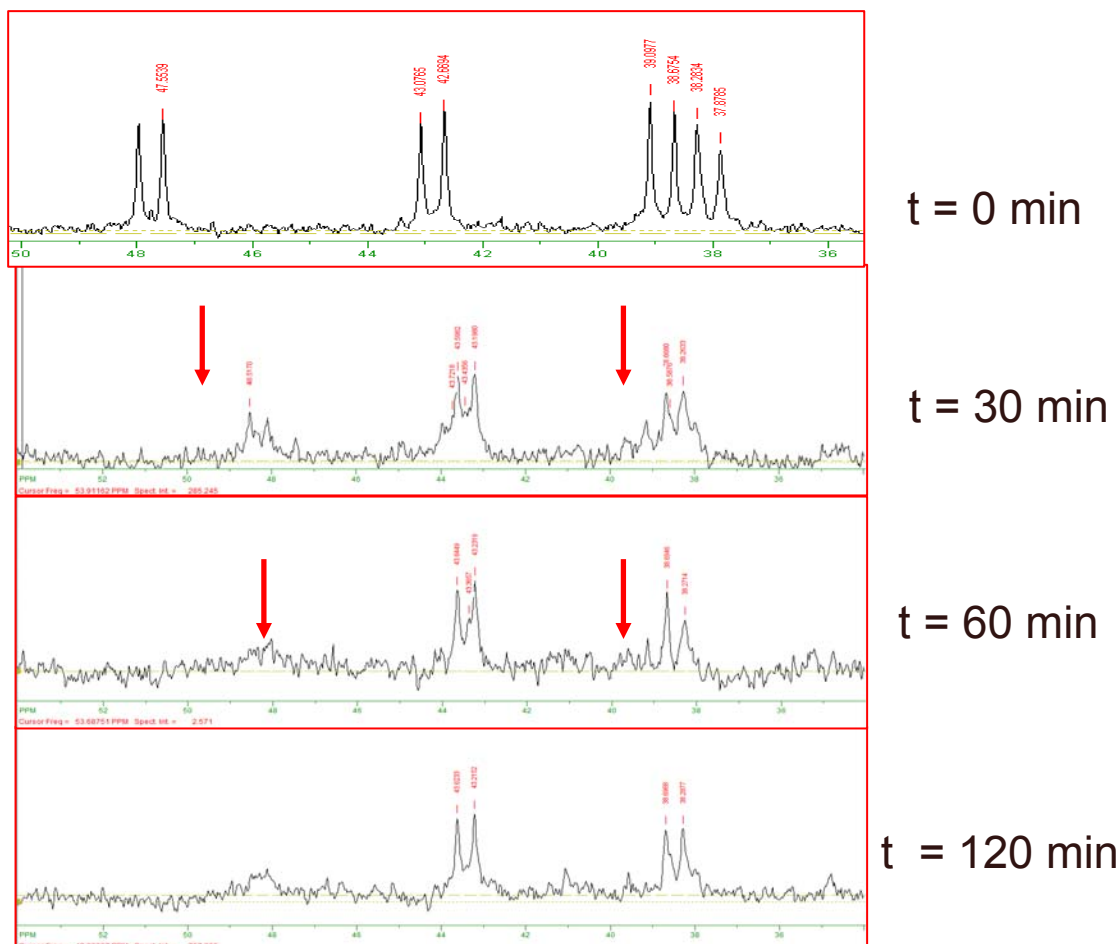


FIGURA 4.101 - Espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do complexo  $[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ , irradiado em 350 nm.

Nota-se que os pares de dubletos não seguem um padrão, ou seja, quando se utilizou a técnica HPLC para separar os isômeros, pode-se observar que os pares de dubletos para o complexo  $[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  são os dubletos laterais, entretanto quando se irradiou os complexos com tirosina e triptofano observa-se que os pares de dubletos são os que estão em torno de 49 e 41 ppm e o outro par de dubletos seria os que estão localizado em torno de 45 e 40 ppm. Devido a esse fato, para se certificar que realmente não há um padrão para determinar os dubletos fez-se o cosy de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  para o complexo com a serina da série da 5,5'-mebipy, Figura 4.103. Através do cosy de fósforo, nota-se que os pares de dubletos são os que estão localizados em ~ 47 e 41 ppm e o outro par está em torno de 45 e 40 ppm, concluindo-se então que realmente não há um padrão seguido pelos compostos.

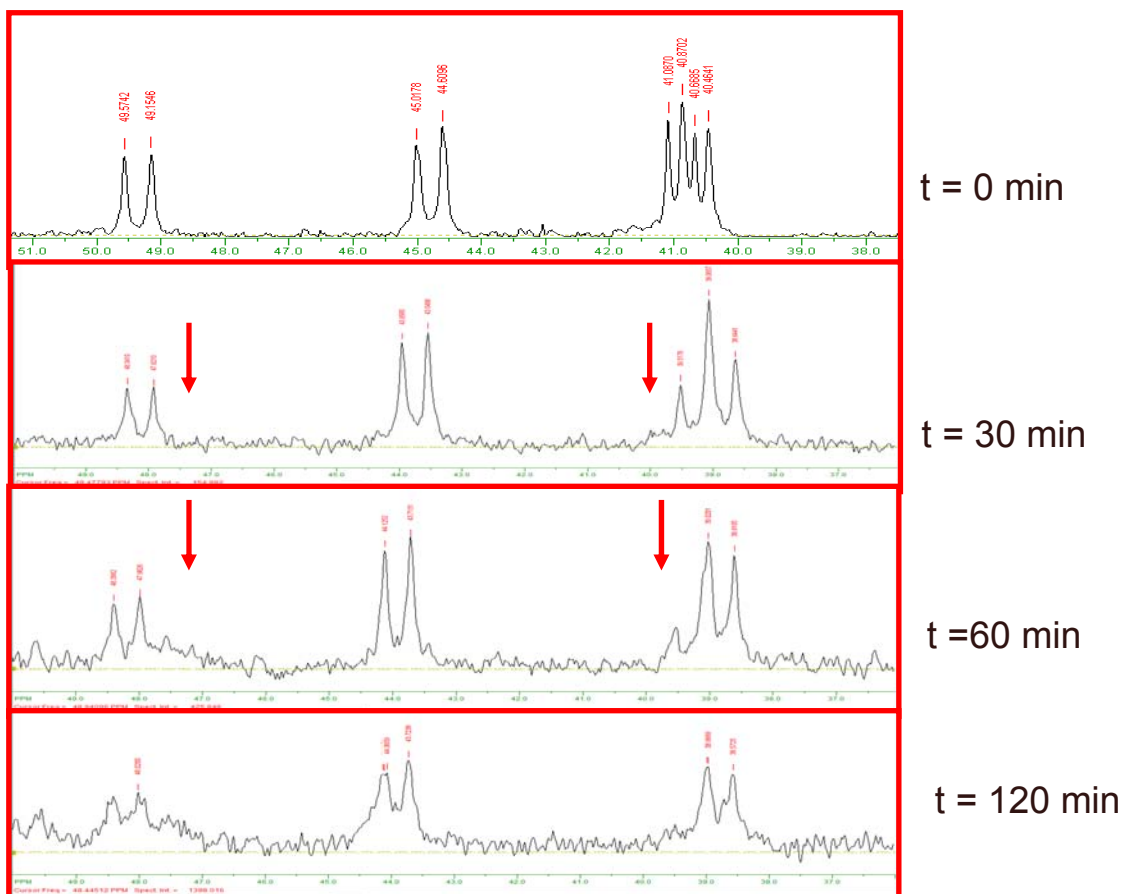


FIGURA 4.102 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do complexo  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ , irradiado em 350 nm.

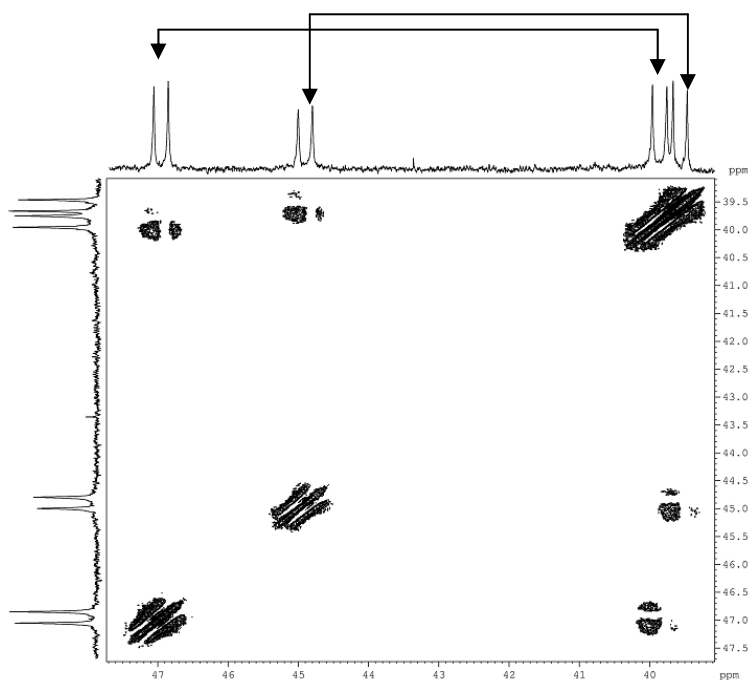


FIGURA 4.103 - Espectro de RMN de  $\text{cosy } ^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CDCl}_3$  do complexo  $[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , 400MHZ.



## 4.4- Testes Biológicos

### 4.4.1- Testes de Citotoxicidade

A viabilidade celular dos compostos na linhagem tumoral MDA-MB-231 foram dados em  $IC_{50}$ , que é a menor concentração de substância capaz de inibir o crescimento de 50% das células tumorais. Os testes de citotoxicidade dos complexos com aminoácidos foram comparados com o padrão cisplatina, um fármaco inorgânico comercial. O  $IC_{50}$  para o cisplatina e *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(bipy)] foi de 63 e 22,6  $\mu$ M (NASCIMENTO *et al.*, 2008), respectivamente (Figura 4.104 e Tabela 4.38) .

Para efeito de comparação também foi feito o teste de citotoxicidade com os precursores *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(P-P)(N-N)] (Figura 4.105 e Tabela 4.38).

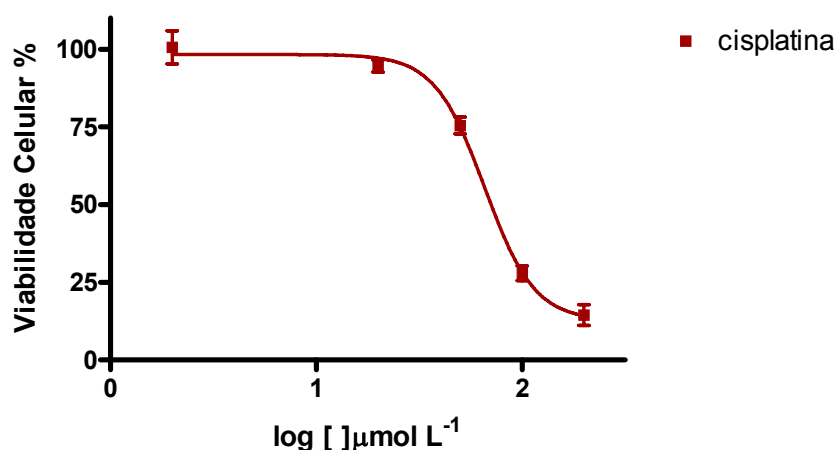


FIGURA 4.104 - Gráfico de viabilidade celular contra a linhagem celular de câncer de mama MDA-MB-231 para o cisplatina, ensaios de MTT.

Os complexos precursores sintetizados neste trabalho apresentaram valores de  $IC_{50}$  melhores que o cisplatina ( $IC_{50}$  = 63,00  $\pm$  5,00) (Tabela 4.38), podendo sugerir como potenciais fármacos, porém parece que o mecanismo de ação para os compostos estudados neste trabalho difere do cisplatina, pois quando este entra na célula sofre hidrólise e se liga ao N7 da guanina, após substituição das moléculas de água (CHITAPRIYA *et al.*, 2010).

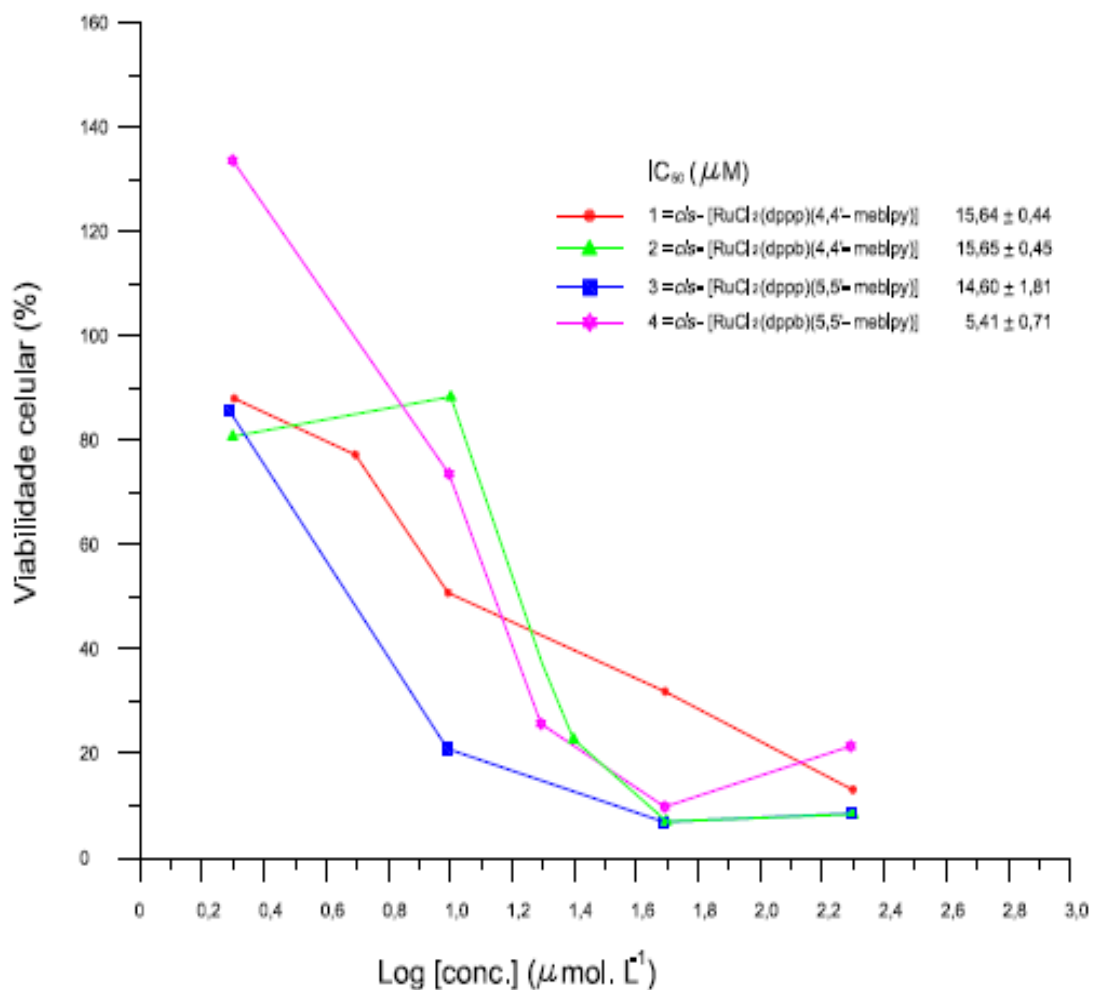


FIGURA 4.105 - Gráfico de viabilidade celular contra a linhagem celular de câncer de mama MDA-MB-231 para os complexos precursores fosfínicos de Ru(II), ensaios de MTT.

Observa-se (Tabela 4.39) que os complexos com aminoácidos apresentaram valores de IC<sub>50</sub> bem menores que o cisplatina e melhores que aos dos precursores. Vale ressaltar que quanto maior o valor do IC<sub>50</sub>, mais alta será a dose do fármaco a ser utilizada no tratamento. Ou seja, a dose do cisplatina para reduzir o crescimento de 50% das células tumorais é maior que para os precursores (*cis*-[RuCl<sub>2</sub>(P-P)(N-N)]) e para os complexos com aminoácidos.

TABELA 4.38 - Valores de IC<sub>50</sub> dos ensaios de MTT para os complexos de Ru(II) e cisplatina, em linhagem de célula tumoral MDA-MB-231; tempo de incubação 48 h.

Compostos	IC <sub>50</sub> , (μmol.L <sup>-1</sup> ) (±)
[PtCl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	63,00 ± 5,00*
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)( bipy)]	22,60 ± 10,00*
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(5,5'-mebipy)]	5,41 ± 0,71
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(5,5'-mebipy)]	14,60 ± 1,81
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(4,4'-mebipy)]	15,65 ± 0,45
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(4,4'-mebipy)]	15,64 ± 0,44
5,5'-mebipy	27,2 ± 0,49
4,4'-mebipy	10,59 ± 0,91
dppb	>200
dppp	ne

\* NASCIMENTO *et al.*, 2008 ne= não encontrado

Os ensaios de citotoxicidade para os complexos com aminoácidos (Figuras 4.106 – 4.109) mostram valores de concentrações de IC<sub>50</sub> baixos na linhagem MDA-MB-231.

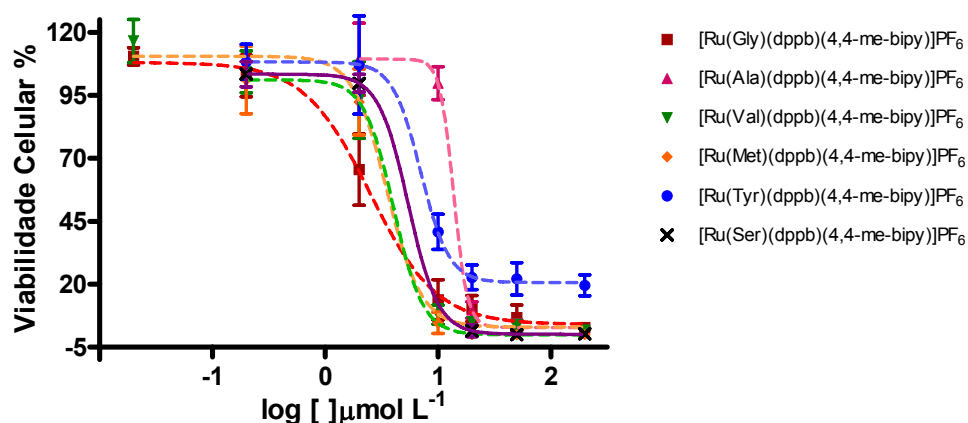


FIGURA 4.106 - Gráfico de viabilidade celular contra a linhagem celular de câncer de mama MDA-MB-231 para os complexos da série [Ru(AA)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub>, ensaios de MTT.

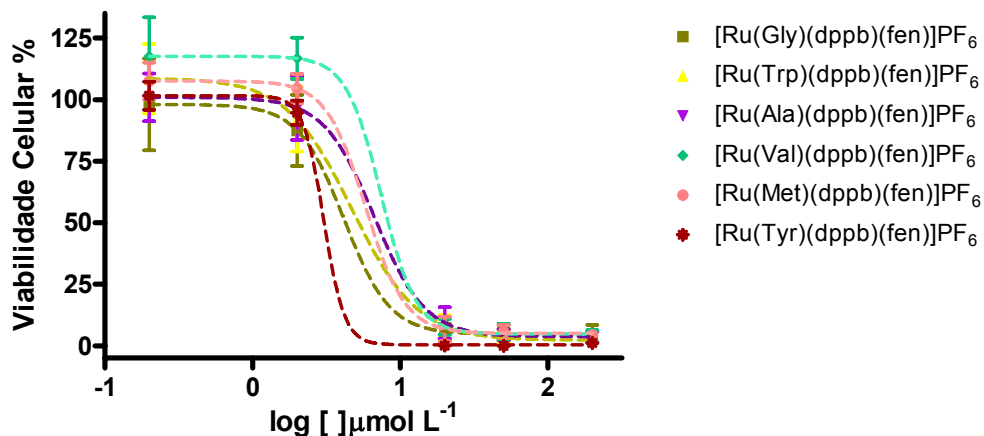


FIGURA 4.107 - Gráfico de viabilidade celular contra a linhagem celular de câncer de mama MDA-MB-231 para os complexos da série [Ru(AA)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub>, ensaios de MTT.

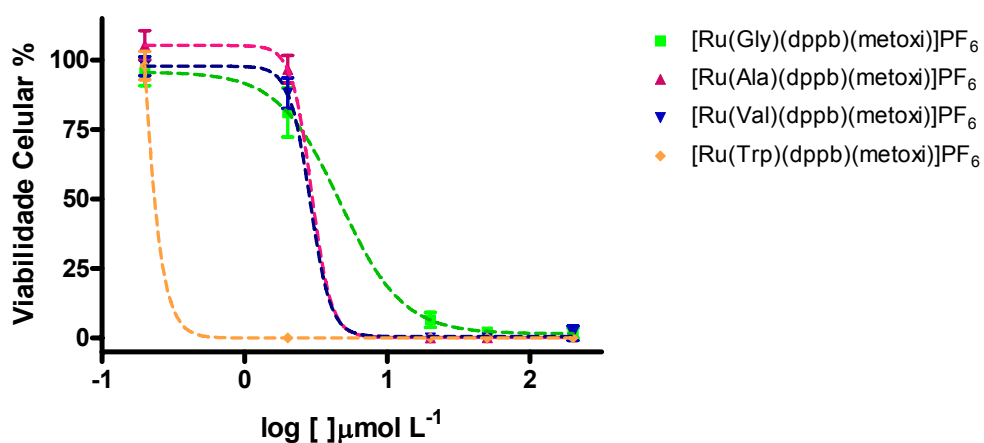


FIGURA 4.108 - Gráfico de viabilidade celular contra a linhagem celular de câncer de mama MDA-MB-231 para os complexos da série [Ru(AA)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF<sub>6</sub>, ensaios de MTT.

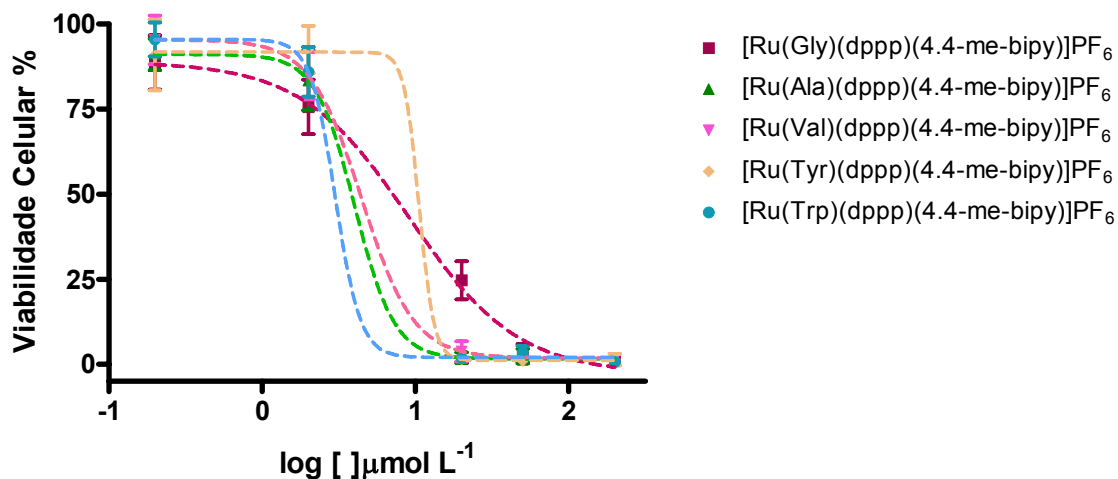


FIGURA 4.109 - Gráfico de viabilidade celular contra a linhagem celular de câncer de mama MDA-MB-231 para os complexos da série [Ru(AA)(dppp)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub>, ensaios de MTT.

Os valores de IC<sub>50</sub> dos complexos da Tabela 4.39, apresentam em média um IC<sub>50</sub> 31,5 vezes menor que o IC<sub>50</sub> do cisplatina, mostrando-se em geral bem ativos nesse tipo de linhagem de célula tumoral.

TABELA 4.39 - Valores de IC<sub>50</sub> dos ensaios de MTT para os complexos com aminoácidos em linhagem de célula tumoral MDA-MB-231, tempo de incubação 48 h.

Complexos	IC <sub>50</sub> , (μmol.L <sup>-1</sup> ) (±)
[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	2,51 ±0,21
[Ru(Ala)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	13,81 ±0,48
[Ru(Val)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	3,56 ±0,79
[Ru(Met)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	4,05 ±0,05
[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	7,06 ±0,73
[Ru(Trp)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	6,64 ±0,11
[Ru(Ser)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	5,46±0,19
[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	4,17 ±0,16
[Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	4,72± 0,07
Ru(Ala)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	6,68±0,02
[Ru(Val)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	7,44±0,86
[Ru(Met)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	5,84±0,28
[Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	3,04±0,60
[Ru(Val)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	2,80±0,45
[Ru(Trp)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	2,12±0,21
[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	4,69±0,05
[Ru(Ala)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	2,94±0,30
[Ru(Val)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	2,87±0,99
[Ru(Trp)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	0,17±1,24
[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	9,13±0,33
[Ru(Ala)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	4,03±1,46
[Ru(Val)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	4,47±0,08
[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	10,58± 1,19
[Ru(Trp)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	3,01± 2,33

Uma importante observação pode ser feita em relação à carga destes compostos. Os complexos com aminoácidos são todos compostos carregados positivamente, enquanto os precursores são neutros. Isso pode ser um dos fatores que contribuem para os menores valores de IC<sub>50</sub>, para os complexos com aminoácidos em relação aos seus precursores.

O IC<sub>50</sub> destes complexos com aminoácidos são bem similares, com valores entre 0,17-13,81 μM (Tabela 4.39), indicando que a variação estrutural dos

aminoácidos assim como os ligantes fosfínicos e bipyridínicos não influenciam na citotoxicidade dos compostos, ou seja, nessa situação a estrutura não parece influenciar na atividade, não sendo um fator determinante da atividade.

Apesar das diferenças estruturais dos aminoácidos não demonstrar ser um fator atuante na atividade, sugere-se, assim como a carga do complexo, que o aminoácido melhora a citotoxicidade do complexo frente às células cancerosas em relação aos precursores (*cis*-[RuCl<sub>2</sub>(P-P)(N-N)]) (Tabela 4.38). Observa-se que a troca de dois cloros presentes no precursor por um ligante quelante como o aminoácido diminui os valores de IC<sub>50</sub>. Este fato pode ser observado na literatura com complexos de rutênio(II) contendo o ligante HSpymMe<sub>2</sub> (NASCIMENTO *et al.*, 2008) (Tabela 4.40). A literatura (NASCIMENTO *et al.*, 2008) relata que os precursores que apresentam dois cloros *cis*-orientados desfavorecem sua reação com o meio celular, apresentando maiores valores de IC<sub>50</sub> em relação aos complexos contendo três ligantes quelantes.

TABELA 4.40 - Valores de IC<sub>50</sub> em linhagem de célula tumoral MDA-MB-231 dos Complexos de Ru(II) e dos ligantes livres (NASCIMENTO *et al.*, 2008).

Compostos	IC <sub>50</sub> , (μmol.L <sup>-1</sup> ) (±)
[Ru(SpymMe <sub>2</sub> )(dppb)(bipy)]PF <sub>6</sub>	0.46 ± 0.02
[Ru(SpymMe <sub>2</sub> )(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	0.43 ± 0.08
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(bipy)]	22.6 ± 10
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(4,4'-mebipy)]	13.8 ± 1.3
dppb	>200
bipy	>200
4,4'-mebipy	>200
HSpymMe <sub>2</sub>	>200

Comparando os valores de IC<sub>50</sub> dos compostos estudados neste trabalho com os compostos da literatura (ALMEIDA, 2009), observa-se que variando o ligante N-heterocíclico, de uma bipyridina para 4,4'-mebipy, 5,5'-mebipy e fen, por exemplo, apresentam melhores resultados de IC<sub>50</sub>. Como pode ser observado para os complexos com os aminoácidos Gly, Ala, Val, Met e Tyr (Tabela 4.41). Isto pode estar relacionado ao maior volume que estes ligantes N-heterocíclicos substituídos apresentam em relação à bipyridina, gerando um caráter mais lipofílico a estas moléculas.

TABELA 4.41 - Valores de IC<sub>50</sub> dos ensaios de MTT para os complexos com aminoácidos estudados neste trabalho e os da literatura (ALMEIDA, 2009) em linhagem de célula tumoral MDA-MB-231, tempo de incubação 48 h.

<b>Complexos estudados neste trabalho</b>	<b>IC<sub>50</sub>, (μmol.L<sup>-1</sup>)</b>	<b>Complexos da literatura (ALMEIDA, 2009)</b>	<b>IC<sub>5</sub> (μmol.L<sup>-1</sup>)</b>
[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	2,51 ±0,21	[Ru(Gly)(dppb)(bipy)]PF <sub>6</sub>	14,50 ± 0,40
[Ru(Ala)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	13,81 ±0,48	[Ru(Ala)(dppb)(bipy)]PF <sub>6</sub>	28,50± 5,20
[Ru(Val)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	3,56 ±0,79	[Ru(Val)(dppb)(bipy)]PF <sub>6</sub>	26,20± 4,00
[Ru(Met)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	4,05 ±0,05	[Ru(Met)(dppb)(bipy)]PF <sub>6</sub>	5,00±1,50
[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	7,06 ±0,73	[Ru(Try)(dppb)(bipy)]PF <sub>6</sub>	21,30±2,50
[Ru(Trp)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	6,64±0,11	[Ru(Lys)(dppb)(bipy)]PF <sub>6</sub>	16,20±1,60
[Ru(Ser)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	5,46±0,19	[Ru(Leu)(dppb)(bipy)]PF <sub>6</sub>	7,10±0,60
[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	4,17 ±0,16	[Ru(Trp)(dppb)(bipy)]PF <sub>6</sub>	28,20 ±1,50
[Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	4,72± 0,07	Ru(Ser)(dppb)(bipy)]PF <sub>6</sub>	24,10 ± 3,60
Ru(Ala)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	6,68±0,02		
[Ru(Val)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	7,44±0,86		
[Ru(Met)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	5,84±0,28		
[Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	3,04±0,60		
[Ru(Val)(dppb)(5,5'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	2,80±0,45		
[Ru(Trp)(dppb)(5,5'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	2,12±0,21		
[Ru(Trp)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>	3,01± 2,33		

Na literatura são poucos os estudos encontrados sobre avaliação da atividade citotóxica em células cancerosas com compostos de metais de transição com aminoácidos. Estudos realizados por Corbi e colaboradores (CORBI *et al.*, 2007) mostram que os ensaios de citotoxicidade de complexos de paládio com aminoácidos (Pd(II)–metSO) apresentaram baixa atividade citotóxica na linhagem HeLa, *in vitro*. Já complexos de gálio (III) com derivados de aminoácidos mostraram bons resultados em células contra células tumorais humanas 8505C (câncer anaplásico de tireóide), A253 (tumor em cabeça e pescoço), A549 (câncer de pulmão), A2780 (câncer de ovário), DLD-1 (câncer de colón) e foi comparada com a atividade do cisplatina. A melhor resposta dos novos compostos, comparados com a do cisplatina, foi observada contra 8505C (câncer anaplásico de tireóide) e DLD-1 (câncer de colo), enquanto que os melhores valores de IC<sub>50</sub> foram encontrados para A253 (tumor em cabeça e pescoço) (GÓMEZ-RUIZ *et al.*, 2009).



Em nosso grupo de pesquisa tem-se estudado a citotoxicidade de vários complexos de rutênio (Tabelas 4.42 e 4.43), como: carbonilo-complexos (BARBOSA, 2008), nitrosilo-complexos (GOLFETO, 2008), com aminoácidos (ALMEIDA, 2009), tiossemicarbazona (GRAMINHA *et al.*, 2008), etc. Estes compostos apresentaram resultados promissores contra a linhagem de célula MDA-MB-231. Observa-se que esses resultados são bastante satisfatórios e quando comparado com os complexos de aminoácidos estudados neste trabalho nota-se que estes apresentam atividades similares (Tabela 4.39). Os valores de IC<sub>50</sub> apresentados nas Tabelas 4.42, 4.43 sugerem que não há relação direta destes com a composição dos compostos, entretanto as espécies carregadas parecem apresentar melhores resultados, pois as espécies carregadas podem interagir com o DNA por interações eletrostáticas, ou com o fosfato (carregado negativamente) do DNA (CHITAPRIYA *et al.*, 2010). Os complexos estudados em nosso grupo de pesquisa apresentaram baixos valores de IC<sub>50</sub> (0,2 – 22,0 μM).

TABELA 4.42 - Valores de IC<sub>50</sub> em linhagem de célula tumoral MDA-MB-231 de Complexos de Ru (II) (LIMA, 2010; NASCIMENTO *et al.*, 2008; SOUZA *et al.*, 2007; VON POELHSITZ *et al.*, 2007).

Complexos estudados no LERCI	IC <sub>50</sub> , μmol.L <sup>-1</sup>
[Ru(pic) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	20-200
<i>trans</i> -[RuCl(NO)(dppm) <sub>2</sub> ](BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	2,00
<i>trans</i> -[RuCl(NO)(dppe) <sub>2</sub> ](PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	2,00
<i>trans</i> -[RuCl(NO)(dppe) <sub>2</sub> ](PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	2,95
<i>fac</i> -[RuCl <sub>3</sub> (NO)(dppf)]	10 <sub>±</sub> 3
[Ru(‘SpymMe2’,-N,-S)(‘SpymMe2’-S)(NO)(dppe)]PF <sub>6</sub>	2 – 20
[RuCl(NO)(dcpe)(Me-bipy)](PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	2 – 20
[RuCl(CO)(dcpe)(Me-bipy)]PF <sub>6</sub>	0,43 <sub>±</sub> 0,34
[RuCl(CO)(dcpe)(phen)]PF <sub>6</sub>	0,30 <sub>±</sub> 0,07
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppf)(bipy)]	4,50 <sub>±</sub> 0,86
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(bipy)]	31,30 <sub>±</sub> 1,9
<i>cis</i> -[Ru(pic)(dppm) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	0,48 <sub>±</sub> 0,13
<i>cis</i> -[Ru(pic)(dppe) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	0,53 <sub>±</sub> 0,16
[Ru(pic)(dppb)(bipy)]PF <sub>6</sub>	4,20 <sub>±</sub> 1,50
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (NO)(BPA)]	87 <sub>±</sub> 23

Embora os compostos de aminoácidos tenham valores de IC<sub>50</sub> similares aos dos compostos com NO e CO, dentro de uma margem de erro de IC<sub>50</sub>, os compostos com aminoácidos podem ser fármacos em potencial, pois os

aminoácidos presentes nos complexos podem facilitar a entrada e o reconhecimento do complexo como um todo pelo DNA ou outro alvo biológico, tornando-o assim menos tóxico.

TABELA 4.43 - Valores de IC<sub>50</sub> de alguns complexos contra a linhagem celular derivada de tumor humano MDA-MB-231 (BARBOSA, 2008; GOLFETO, 2008; GRAMINHA *et al.*, 2008).

Complexos	IC <sub>50</sub> , μmol.L <sup>-1</sup>
Complexos com CO e NO	
[RuCl(CO)(dcpe)(fen)]PF <sub>6</sub>	0,30 ± 0,07
[RuCl(CO)(dcpe)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	0,43 ± ,34
<i>cc</i> -[RuCl(CO)(dppb)(bipy)]PF <sub>6</sub>	1,9 ± 0,4
<i>tc</i> -[RuCl(CO)(dppb)(bipy)]PF <sub>6</sub>	2,5 ± 0,6
<i>ct</i> -[RuCl(CO)(dppb)(bipy)]PF <sub>6</sub>	9,8 ± 4,2
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (NO)(dppp)(Phpy)]PF <sub>6</sub>	7,1 ± 1,2
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (NO)(dppp)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	7,4 ± 3,7
<i>fac</i> -[RuCl <sub>3</sub> (NO)(dppf)]	10,0 ± 3,0
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (NO)(dppp)(py)]PF <sub>6</sub>	19 ± 3
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (NO)(BPA)]	87,0 ± 23
Complexos com Tiossemicarbazona	
[RuCl(2Ac4mT)(dppb)]	5,1 ± 0,1
[RuCl(2Fo4mT)(dppb)]	1,3 ± 0,4
[RuCl(2Bz4mT)(dppb)]	1,3 ± 0,1

A maioria dos complexos contendo rutênio, encontrados na literatura cujas atividades antitumorais foram medidas, tem um par de ligantes cloro *cis* orientados. Para estes são sugeridos um mecanismo envolvendo ligação com o DNA, similar ao cisplatina (MENEZES *et al.*, 2007; VOCK *et al.*, 2006). Mais recentemente, alguns artigos têm descrito que o principal fator responsável pela atividade antitumoral dos complexos de rutênio é a ligação com proteínas do soro, como a albumina e a transferrina, apesar de que o principal papel que a ligação tem no mecanismo de ação ainda está para ser elucidado (GROESSL *et al.*, 2007).

Em se tratando de mecanismo de atuação para os compostos de aminoácidos, estes não sofrem hidrólise. Desta forma esses compostos apresentam mecanismo de atuação diferente do cisplatina, além de serem menos tóxicos já que os aminoácidos não são estruturas estranhas ao organismo humano. Nakabayashi e colaboradores (NAKABAYASHI *et al.*, 2004) descrevem que compostos de aminoácidos com rutênio podem interagir com o DNA via interações eletrostáticas.

Existem três tipos de interações que os compostos metálicos podem realizar com o DNA: interagir fracamente com o DNA se ligando ao fosfato, por exemplo; interações eletrostáticas ou interação por intercalação entre pares de bases adjacentes no sulco maior ou menor, complexos que possuem ligante que confere boa planaridade sugerem-se uma interação intercalante no “groove” da dupla hélice do DNA (HADJILIADIS & SLETTEN, 2009; NAVARRO *et al.*, 2006). Também os complexos metálicos podem atingir outros alvos, tais como proteínas, o que difere no tipo de interação estabelecido pelo cisplatina, que é uma interação covalente com o N7 da guanina do DNA (CHITAPRIYA *et al.*, 2010; GRAS *et al.*, 2010; SATHYARAJ *et al.*, 2010). Tendo essas informações da literatura, e analisando os dados de dicroísmo circular e de viscosidades para compostos semelhantes estudados pelo nosso grupo de pesquisa, no estágio de nossos trabalhos com os dados em mãos, nos é possível sugerir um mecanismo para os compostos de aminoácidos. Estudos de viscosidade e de dicroísmo circular realizados, em cooperação com a professora Dra. Virtudes Moreno, da Universidade de Barcelona, realizados com alguns compostos do nosso grupo de pesquisa (Figura 4.110 e Figura 4.111), nos permitiram concluir que há fraca interação entre nossos compostos e o DNA.

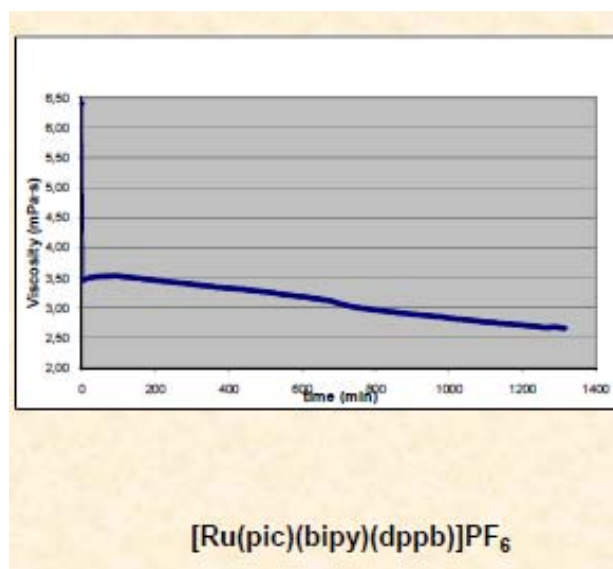


FIGURA 4.110 – Gráfico da variação de viscosidade, com o tempo, para o complexo [Ru(pic)(dppb)(bipy)]PF<sub>6</sub>.

As medidas experimentais de viscosidade e de dicroísmo circular para determinar o modo de interação com o DNA foram feitas para o complexo

[Ru(pic)(dppb)(bipy)]PF<sub>6</sub> (IC<sub>50</sub> = 4,2 ± 1,5 μM), composto sintetizado pelo nosso grupo. As pequenas variações da viscosidade com o tempo mostraram uma diminuição na viscosidade, que nos permite concluir que não existe intercalação do complexo com os pares de bases do DNA (Figura 4.110).

As pequenas mudanças nos comprimentos de onda e na elipticidade do DNA livre, em relação ao DNA em presença do composto, indicam apenas pequenas modificações na estrutura secundária do DNA como consequência da fraca interação desse complexo com o DNA (Figura 4.111). Com os dados obtidos do espectro de dicroísmo circular, Figura 4.111, e tendo em consideração as medidas obtidas com as outras técnicas concluímos que o complexo interage fracamente com o DNA através de ligações de hidrogênio.

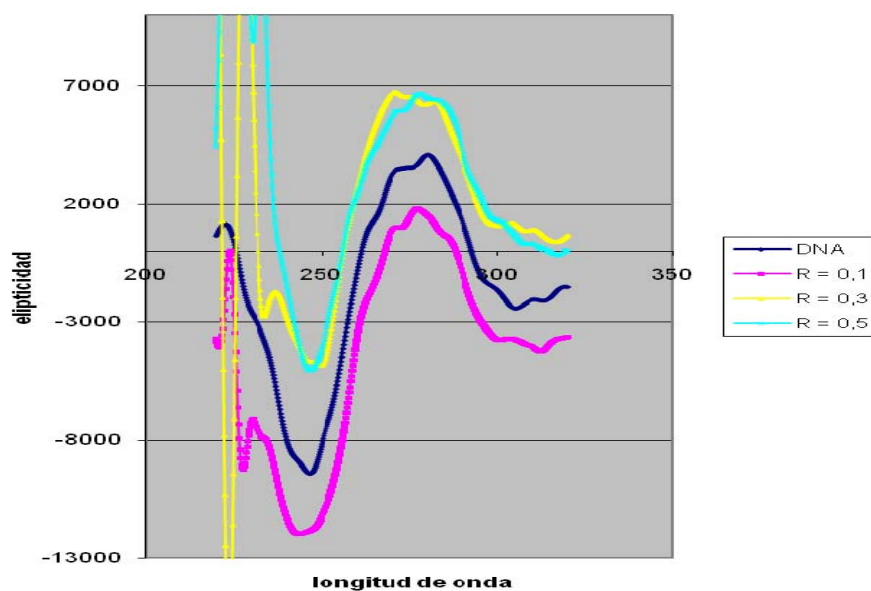


FIGURA 4.111 - Dicroísmo Circular para o Complexo [Ru(pic)(dppb)(bipy)]PF<sub>6</sub>.

A interação fraca pode ocorrer através de interações eletrostáticas dos grupos OH externos do DNA, gerando interações com moléculas que possam interagir com estes grupos. Esta sugestão vem do fato que os complexos com aminoácidos estudados pelo nosso grupo de pesquisa não apresentam ligantes que conferem boa planaridade aos mesmos, pois apresentam impedimento estérico, e estes são bastante volumosos, não tem geometria adequada, não podendo fazer interação por intercalação com o DNA e por não possuírem nenhum ligante lábil, ou seja, não tem pontos vacantes, impossibilitando o tipo de interação estabelecido pelo cisplatina.

É importante ressaltar que existe a preocupação em nosso grupo de se estudar o mecanismo de atuação desses complexos, como potenciais antitumorais, inclusive já se tem projetos com esse objetivo, pois o que se vem observando é que os compostos estudados no LERCI apresentam resultados promissores os quais podem se tornar potenciais fármacos.

Além dos testes de citotoxicidade na linhagem tumoral MDA-MB-231, foi avaliada a citotoxicidade de alguns complexos de aminoácidos frente às linhagens tumorais: MCF-7 (câncer de mama) e HeLa (carcinoma de colo de útero) e avaliação da citotoxicidade na linhagem V79 (Fibroblastos). Os ensaios de citotoxicidade dos complexos (Figura 4.112) mostraram valores de concentrações baixos ( $IC_{50}$ ) na linhagem MCF-7; já para a linhagem HeLa não se mostraram muito promissores (Figura 4.113). Na Figura 4.114 estão os valores de  $IC_{50}$  na linhagem V79.

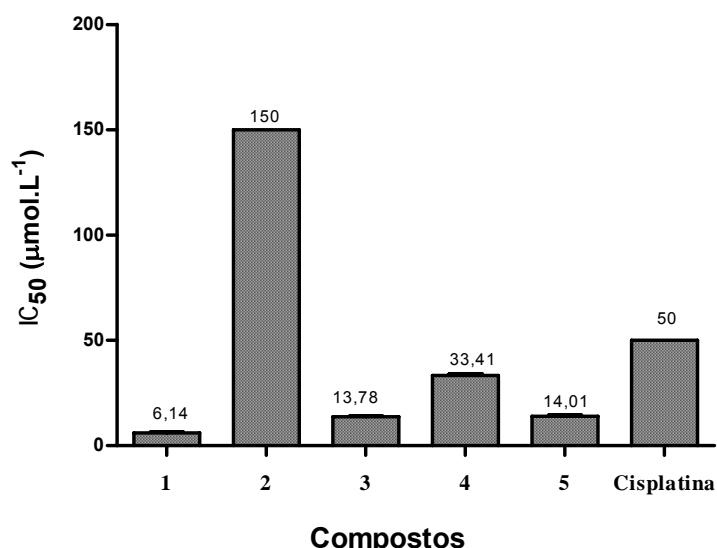


FIGURA 4.112 - Gráfico de valores de  $IC_{50}$  dos ensaios de XTT para os complexos: (1)[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF<sub>6</sub>, (2)[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub>, (3)[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF<sub>6</sub>, (4)[Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub> e (5) [Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub>, contra a linhagem celular MCF-7.

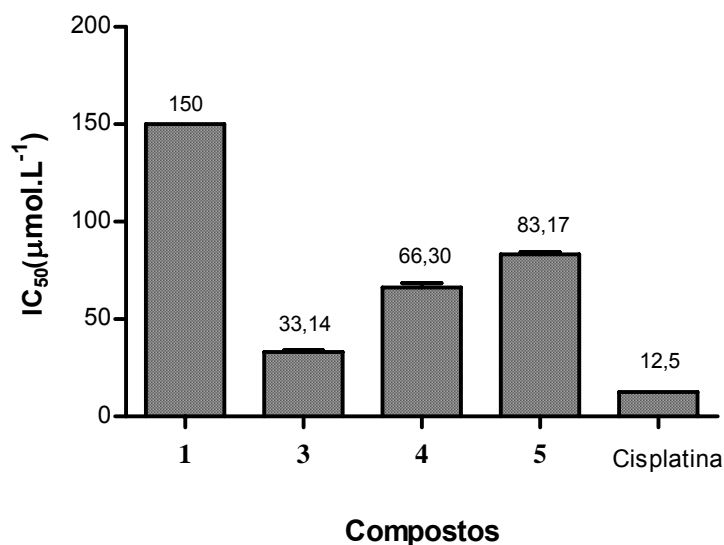


FIGURA 4.113 - Gráfico de valores de IC<sub>50</sub> dos ensaios de XTT para os complexos: (1)[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub>, (2)[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub>, (3)[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub>, (4)[Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub> e (5) [Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub>, contra a linhagem celular HeLa.

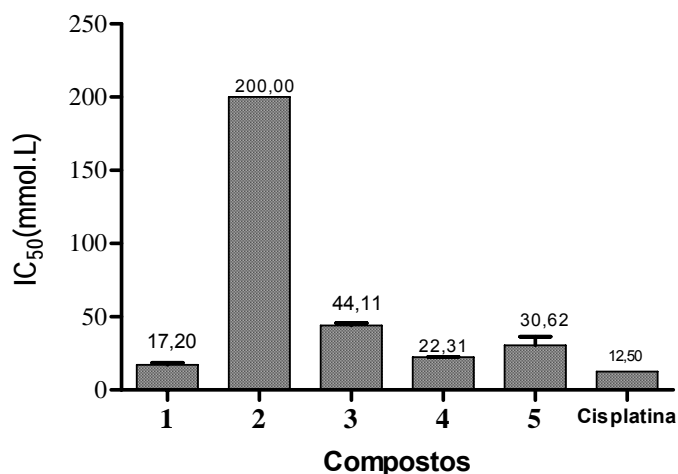


FIGURA 4.114 - Gráfico de valores de IC<sub>50</sub> dos ensaios de XTT para os complexos: (1)[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub>, (2)[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub>, (3)[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub>, (4)[Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub> e (5) [Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub>, contra a linhagem celular V79.

As células tumorais MCF-7 se mostraram mais sensíveis aos compostos **1, 2, 3 e 5** do que as células saudáveis V79 (Tabela 4.44), considerando que os valores das concentrações de IC<sub>50</sub> das células normais são maiores do que as concentrações de IC<sub>50</sub> encontradas para as linhagens tumorais. Isso quer dizer que os compostos **1, 2, 3 e 5** estão sendo mais citotóxicos para a linhagem tumoral

do que para a linhagem normal. Sendo assim, estes compostos se mostram promissores para darmos continuidade nos ensaios de citotoxicidade *in vivo*, os quais nos darão resultados mais detalhados sob o ponto de vista toxicológico.

Para a Linhagem HeLa (carcinoma de colo de útero), os compostos **3**, **4** e **5** foram ativos (Tabela 4.44), porém apenas o composto **3** se mostra promissor, pois seu valor de IC<sub>50</sub> para a linhagem HeLa é menor do que para a linhagem V79 (células normais). O que significa que as células da linhagem HeLa apresentaram maior sensibilidade ao composto **3** do que as células da linhagem V79 (células saudáveis).

TABELA 4.44 - Valores de IC<sub>50</sub> dos ensaios de XTT para os complexos contra as linhagens V79, MCF-7 e HeLa (ensaios em 1% de DMSO).

Complexos	V79	MCF-7	HeLa
	IC <sub>50</sub> (μmol.L <sup>-1</sup> )	IC <sub>50</sub> (μmol.L <sup>-1</sup> )	IC <sub>50</sub> (μmol.L <sup>-1</sup> )
(1)[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	17,20 ± 1,43	6,14 ± 0,36	≤150
(2)[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	200,00	150,00	ne
(3)[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	44,11 ± 1,59	13,78 ± 0,41	33,14 ± 0,72
(4)[Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	22,31 ± 0,37	33,41 ± 0,77	66,30 ± 2,08
(5)[Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	30,62 ± 5,79	14,01 ± 0,51	83,17 ± 1,24
<i>cis</i> [Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]	12,5	50,0	<12,5

ne= não encontrado

Ao comparar os valores de IC<sub>50</sub> dos complexos nas linhagens MCF-7 e HeLa, observa-se que estes foram mais citotóxicos nas células de câncer de mama, o que pode sugerir que estes complexos são mais seletivos em tumor de mama.

Na Tabela 4.45 encontram-se os valores de IC<sub>50</sub> para alguns dos complexos estudados na linhagem FGH.

TABELA 4.45 - Valores de IC<sub>50</sub> dos ensaios MTT dos complexos contra a linhagem FGH (fibroblatos humanos).

<b>Complexos</b>	<b>IC<sub>50</sub></b>
[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	6,09 ± 0,14
[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	14,93 ± 6,06
[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	10,34 ± 0,32
[Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	6,02 ± 0,81
[Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	8,96 ± 0,21
[Ru(Ala)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	17,65 ± 1,03
[Ru(Val)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	6,10 ± 1,51
[Ru(Trp)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF <sub>6</sub>	5,86 ± 1,39
[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	21,05 ± 1,07

Quando compara-se os valores de IC<sub>50</sub> desta linhagem com os valores de IC<sub>50</sub> para os compostos na linhagem MDA-MB-231 (Tabela 4.39) observa-se que os complexos [Ru(Ala)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub>, [Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub>, [Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub>, [Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub>, [Ru(Val)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF<sub>6</sub> e [Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub> se mostram bastantes promissores pois a toxicidade em células cancerosas é maior, sendo aproximadamente 2,7x vezes para o complexo com Ala e 2 vezes para os complexos com Try e Trp e para os complexos com Gly e Val é aproximadamente 2,5 vezes. No caso do complexo [Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub> e o [Ru(Trp)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF<sub>6</sub> a toxicidade em células cancerosas é quase igual a toxicidade em células de fibroblatos humanos, sendo menos promissores como antitumoral que os demais complexos estudados nesta linhagens. O [Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub> é muito promissor pois é quase aproximadamente 4 vezes mais tóxico em células cancerosas que em células de fibroblatos humanos.

Uma observação que pode ser feita em relação às células sadias FGH (linhagem celular não tumoral, fibroblatos humanos) e V79 (linhagem celular não tumoral, fibroblatos de pulmão de hamster chinês) é que a citotoxicidade dos complexos foi menor quando comparada com a toxicidade dos complexos para a linhagem MDA-MB-231, mostrando certa similaridade. O fato das duas linhagens celulares FGH e V79 serem de fibroblatos e não tumorais e de origem de mamíferos, não significa que as mesmas apresentem resultados de citotoxicidade idênticos frente aos fármacos, pois uma é proveniente de Hamster chinês e outra de seres humanos, inferindo algumas diferenças do ponto de vista genético e de metabolização. Quando nos referimos a células de mamíferos, a linhagem V79 é



amplamente aceita e utilizada como coadjuvante em experimentos na avaliação pré-clínica de toxicidade (NICOLETTE *et al.*, 2010) frente a diferentes compostos candidatos a fármacos, porém dependendo do mecanismo de ação de cada composto experimentado, os resultados podem diferir em relação às linhagens humanas como a FGH, por causa do perfil genético de cada linhagem.

No que se refere às linhagens de câncer de mama MCF-7 e MDA-MB-231, ambas são linhagens tumorais de adenocarcinoma mamário, mas as doadoras são diferentes implicando em diferenças genômicas para cada linhagem, já que as doadoras apresentam perfis genéticos diferentes, uma característica natural na comparação de um indivíduo em relação a outro. Sendo assim, estudos mostram que o mecanismo de reparo da MCF-7 é melhor, inferindo em maior resistência a quimioterápicos como a doxorrubicina e cisplatina (WESIERSKA-GADEK *et al.*, 2003) quando comparada a outras linhagens tumorais como a MDA-MB-231.

Na Tabela 4.46 estão apresentados os resultados de IC<sub>50</sub> para alguns dos complexos estudados na linhagem DU-145 (células tumorais de próstata). Os resultados são muitos semelhantes entre os compostos, isso implica que mudando o ligante N-heterocíclico ou o aminoácido não teria um efeito importante no valor de IC<sub>50</sub> nessa linhagem ou nas outras e não teria um efeito importante no valor à mudança do aminoácido. Para o composto Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub> pode observar-se que os valores de IC<sub>50</sub> (µM) na linhagens de células cancerosas é 10x menor que em células sadias (FGH), indicando que este composto se mostra promissor para darmos continuidade nos ensaios de citotoxicidade *in vivo*.

A citotoxicidade em células cancerosas é bastante maior que em células sadias o que indica que os compostos testados são promissores.

TABELA 4.46 – Valores de IC<sub>50</sub> dos ensaios de MTT para alguns dos complexos contra a linhagem DU-145 (células tumorais de próstata).

<b>Complexos</b>	<b>IC<sub>50</sub></b>
[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	5,67 ± 0,07
[Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	6,63 ± 0,14
[Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	4,09 ± 0,69
[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	1,67 ± 0,09

Esses complexos apresentaram excelentes resultados quando comparados com alguns compostos da literatura, tais como carboplatina (IC<sub>50</sub>=

92.96 ± 6.57), estramustina (IC<sub>50</sub>= 20.52 ± 2.07) e outros, inclusive quando comparado com o cisplatina (IC<sub>50</sub>=4,65 ±1,46) (BUDMAN *et al.*, 2002).

#### **4.4.2- Testes de Desadesão, Inibição da Adesão, Viabilidade Celular**

A metástase é a principal causa da falha no tratamento de pacientes com câncer. O processo metastático envolve a disseminação das células a partir do tumor primário, migração pela matriz extracelular (ECM), penetração através da membrana basal, intravasamento para o sistema circulatório, interação adesiva com o endotélio no órgão-alvo, extravasamento, colonização secundária e neovascularização (AUERBACH, 1988; BLOOD & ZETTER, 1990; LIOTTA *et al.*, 1991).

A progressão metastática depende da adesão celular, de modo que as células tumorais devem interagir com as células adjacentes e com os componentes da ECM, uma rede complexa de macromoléculas, como proteínas (colágeno, fibronectina) e polissacarídeos, que proporciona suporte e resistência para tecidos e órgãos, além de participar de sua manutenção (GEIGER *et al.*, 2001; REICHARDT, 1999).

A interação entre as células tumorais e a ECM determina não apenas a metástase, mas também influencia outros eventos necessários durante esse processo, tais como a mobilidade das células tumorais, a degradação da ECM e a proliferação tumoral. Além de promover os processos tumorais, a adesão celular media resistência a fármacos em múltiplos tipos de câncer, protegendo as células tumorais da morte, por radiação, quimioterapia genotóxica ou inibidores de vias de sinalização celular.

A perda da ancoragem celular ou adesão inapropriada podem levar a um tipo específico de apoptose (morte celular) conhecido como “anoikis” (FRISCH & FRANCIS, 1994). Este tipo de apoptose é importante não apenas em processos fisiológicos, como o desenvolvimento embrionário e a manutenção tecidual, mas também em diversas doenças (DANIAL & KORSMEYER, 2004; GILMORE, 2005). No caso de adesão inadequada, os sinais corretos de sobrevivência não são disparados e as células são levadas a anoikis (FRISCH & SCRETON, 2001).

Uma das características clássicas das células metastáticas é a resistência a anoikis, conforme anteriormente mencionado. Por isso várias

pesquisas buscam o desenvolvimento de terapias baseadas na reversão da resistência das células tumorais a anoikis.

Por tudo mencionado acima verificou-se a necessidade de fazer os testes de desadesão, inibição da adesão e viabilidade celular, para o complexo  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-mepipy})]\text{PF}_6$ , os quais seguem abaixo. Foram realizados estes testes somente para esse determinado composto porque foi um dos primeiros compostos a ser sintetizado, além do que o nosso grupo de pesquisa necessitava de fazer esses testes para elaborar um novo projeto de pós doutorado, então tendo esse composto em quantidade suficiente iniciou-se os testes com ele.

#### 4.4.2.1- Desadesão Celular

Ensaio de desadesão celular foram realizados para verificar se o composto é capaz de provocar o descolamento de células previamente aderidas ao colágeno tipo I. Conforme pode ser verificado através da Figura 4.115, o composto  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-mepipy})]\text{PF}_6$  não apresentou efeito significativo nas doses testadas.

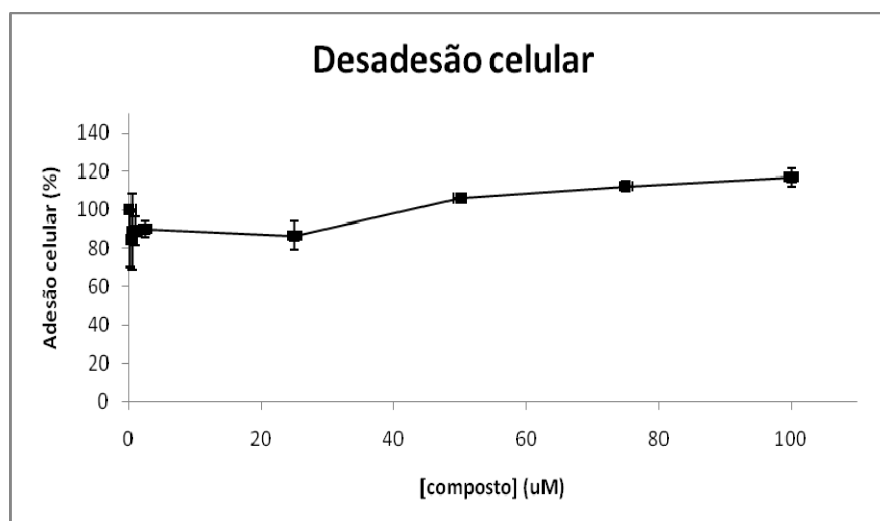


FIGURA 4.115 – Efeito do complexo  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-mepipy})]\text{PF}_6$  em células MDA-MB-231 aderidas ao colágeno I. As células aderidas ao colágeno foram incubadas com diversas concentrações do complexo. Valores de  $p$  determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle (células não tratadas com o composto). Controle=100%. \* $p < 0,05$ .

O composto testado não foi capaz de descolar as células previamente aderidas ao colágeno tipo I, entretanto, observou-se forte inibição da adesão das células tumorais (acima de 50%) da componente da matriz extracelular (ECM) incubadas com as concentrações de 25 a 100  $\mu$ M do composto.

#### 4.4.2.2- Inibição da Adesão Celular

Um dos compostos sintetizados,  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ , teve seus efeitos testados na adesão celular da linhagem tumoral de mama MDA-MB-231 ao colágeno tipo I, a fim de se compreender melhor seus efeitos na progressão metastática, que pode ser mimetizada *in vitro* por experimentos para estudar a proliferação/apoptose, desadesão celular a partir do tumor primário, degradação da ECM, habilidade migratória, invasão e re-aderência ao substrato, utilizando-se linhagens de células tumorais altamente invasivas.

As interações célula-ECM são essenciais para a homeostase celular, conforme já citado anteriormente, em situações fisiológicas e patológicas, como câncer. As células tumorais devem ser capazes de interagir com a densa matriz colagenosa que circunda os tumores e também com o colágeno presente nos vasos sanguíneos durante o extravasamento, sendo que o tipo I representa cerca de 60% dos colágenos vasculares (MAYNE, 1986; PROCKOP & KIVIRIKKO, 1995). Além disto, as células tumorais de mama, bem como de próstata, pulmão e tireóide, também interagem com o colágeno no sítio secundário de colonização durante o processo metastático, já que o osso é um dos sítios mais comuns de metástase para esses tipos celulares (MUNDY, 2002; YONEDA, 2001) e a matriz óssea é constituída principalmente por colágeno I (CARTER & SPENGLER, 1978). Portanto, as interações das células tumorais de mama com esta proteína componente da ECM são cruciais para a progressão desse tipo de tumor.

É importante salientar que milhões de células, por grama, de tumor podem ser liberadas no sistema sanguíneo ou linfático diariamente (BUTLER & GULLINO, 1975) e, embora ainda não existam dados concretos sobre a fração de células que coloniza sítios secundários com sucesso, todos os estudos mostram que a maioria das células que atravessa a vasculatura falha nessa etapa.

O composto  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  inibiu a adesão das células tumorais de mama ao colágeno tipo I nas maiores concentrações testadas,

de 25 a 100  $\mu\text{M}$  (Figura 4.116). Observa-se inibição de aproximadamente 61% da adesão das células incubadas com 25  $\mu\text{M}$  do composto, 57% para 50  $\mu\text{M}$ , 54% para 75  $\mu\text{M}$  e 51% para 100  $\mu\text{M}$ . Embora a taxa de inibição apresente tendência a diminuir com o aumento na concentração do composto, não houve diferença estatística entre os valores obtidos. O  $\text{IC}_{50}$  (concentração mínima do composto capaz de inibir a adesão de 50% das células) foi de 3,01  $\mu\text{M}$ .

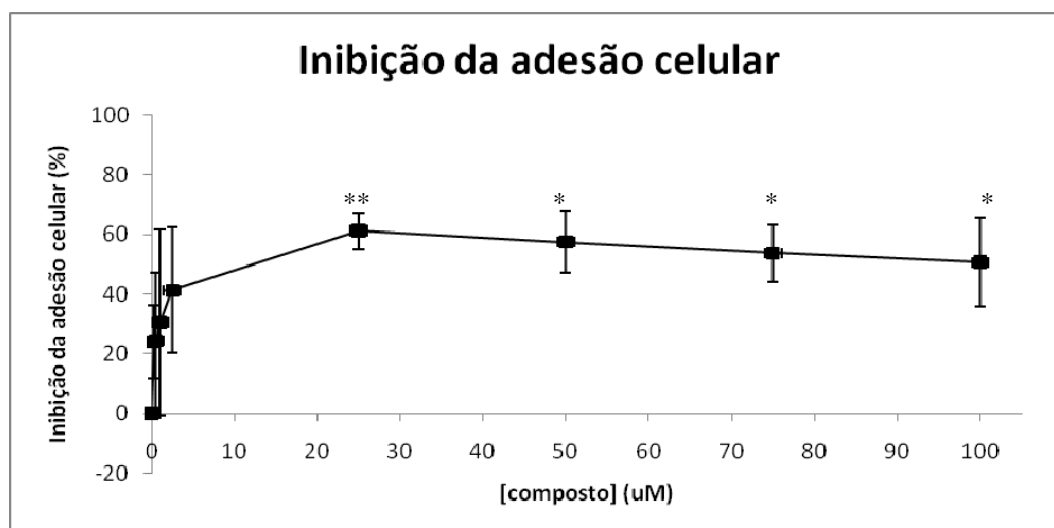


FIGURA 4.116 – Efeito do complexo  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-mepipy})]\text{PF}_6$  na inibição da adesão de células MDA-MB-231 ao colágeno tipo I. Células incubadas com diversas concentrações do complexo foram adicionadas sobre o colágeno I. Valores de  $p$  determinados pelo teste de Dunnett, comparando-se ao controle (células não tratadas com o composto). Controle=100%. \* $p < 0,05$  e \*\* $p < 0,01$ .

Embora o composto não tenha apresentado efeito na desadesão de células já aderidas a uma proteína da ECM, ele impediu fortemente que tais células aderissem quando incubadas previamente com o mesmo.

#### 4.4.2.3- Viabilidade Celular

Sabendo-se que a perda da adesão pode causar a morte celular dependente de ancoragem (“anoikis”), foi realizado um ensaio para verificar o efeito do composto na viabilidade da linhagem de células tumorais de mama.

Além dos ensaios de adesão celular, foi realizado também um ensaio para verificar os efeitos do composto  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-mepipy})]\text{PF}_6$  na viabilidade

das células MDA-MB-231. O resultado preliminar indica que o composto diminuiu fortemente a viabilidade celular nas concentrações mais altas, 25-100  $\mu\text{M}$ , observando-se aumento nos efeitos com o prolongamento dos períodos de incubação das células com os compostos (Figura 4.117). As taxas de diminuição da viabilidade celular após 24 horas de incubação com as células foram de 55%, 68%, 66% e 65% para o composto em 25  $\mu\text{M}$ , 50  $\mu\text{M}$ , 75  $\mu\text{M}$  e 100  $\mu\text{M}$ , respectivamente. Após 48 horas de incubação com o composto, os valores de diminuição da viabilidade foram de aproximadamente 80% e atingiram seu máximo após 72 horas de incubação, chegando a diminuir a viabilidade celular em quase 95%.

As células incubadas com 0,25 e 0,5  $\mu\text{M}$  do composto apresentaram aumento de aproximadamente 20% na viabilidade celular após 48 horas, efeito que não se manteve até 72 horas, diminuindo para valores aproximados ao do controle.

O  $\text{IC}_{50}$  (concentração mínima capaz de diminuir a viabilidade celular em 50%) foi calculado em 21, 15 e 14  $\mu\text{M}$ , para 24, 48 e 72 horas, respectivamente.

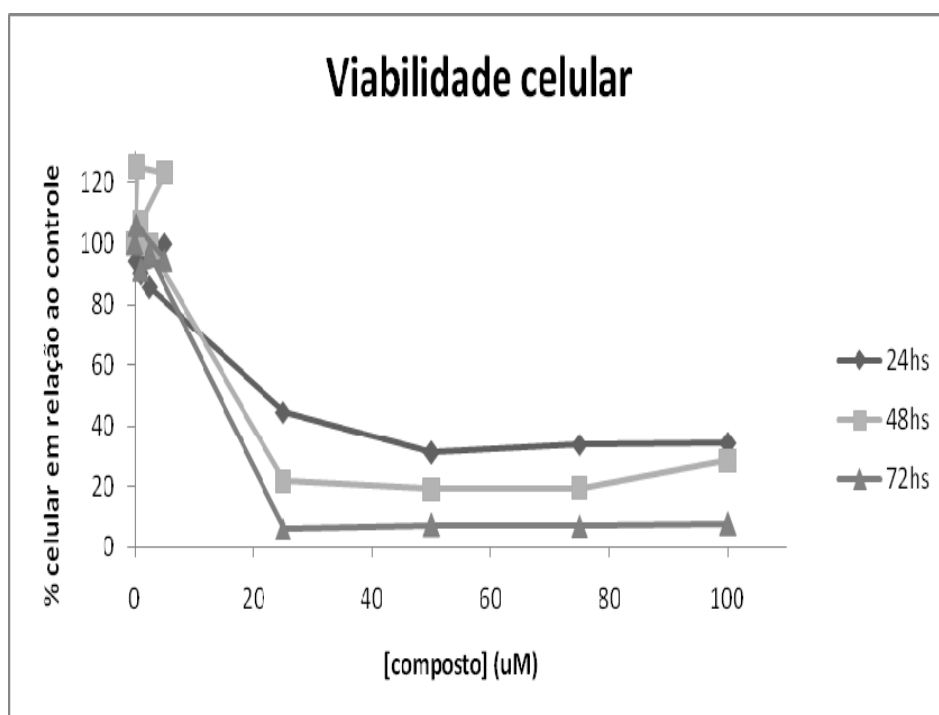


FIGURA 4.117 – Efeito do complexo  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  na proliferação de células MDA-MB-231. As células foram incubadas com diversas concentrações do complexo durante 24, 48 ou 72 horas. Células não tratadas com o composto foram consideradas controle. Controle=100%.

O resultado obtido para a viabilidade celular é coerente com os obtidos para a inibição da adesão celular considerando-se um possível efeito apoptótico dependente de ancoragem, já que nas mesmas concentrações em que o composto inibiu a adesão ele também diminuiu a viabilidade celular.

Diante da importância da adesão celular, em especial ao colágeno, na progressão tumoral e da resistência a “anoikis” apresentada pelas células tumorais, o fato do composto  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-mepipy})]\text{PF}_6$  inibir a adesão de células tumorais a ECM e ainda diminuir drasticamente sua viabilidade fazem dele um complexo importante para o estudo de processos adesivos envolvidos na progressão metastática e da apoptose nessas células, além de se mostrar promissor para o desenvolvimento de drogas anticâncer.

#### 4.4.3- Testes Antimicrobianos

Foram realizados testes, *in vitro*, contra *M. tuberculosis* H37Rv de alguns complexos de aminoácidos estudados neste trabalho (os resultados, expressos em termos de MIC- mínima concentração de fármaco necessária para a inibição de 90% do crescimento bacteriano).

Complexos de Ru(II) com aminoácidos com atividade contra o bacilo da tuberculose foram sintetizados com o objetivo de substituir compostos orgânicos tais como; tiossemicarbazonas, semicarbazonas e hidrazonas cuja atividade antituberculose já foi devidamente comprovada (PATOLE *et al.*, 2003).

Os valores de MIC, *in vitro*, dos complexos são apresentados na Tabela 4.47. Os complexos apresentaram valores de MIC muito satisfatórios. Esses resultados confirmam a atividade anti-TB desses complexos. Os resultados também mostram que a complexação do aminoácido ao precursor melhorou a atividade dos complexos. O ligante fosfínico dppb (1,4-bis(difenilfosfina)butano) mostrou ser pouco ativo contra as micobactérias (MIC de  $>50 \mu\text{g/mL}$ ) (NASCIMENTO *et al.*, 2008). Quando os ligantes fosfínicos foram complexados ao rutênio, variando apenas o tipo de ligante N-heterocíclico, a atividade inibitória melhorou muito como observada para os complexos (Tabela 4.47).

TABELA 4.47 - Resultados das avaliações biológicas (MIC) dos compostos contendo aminoácidos, complexos da literatura \*(NASCIMENTO *et al.*, 2008) e isoniazida.

Compostos	MIC (µg/mL)
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(5,5'-mebipy)]	25,00
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(5,5'-mebipy)]	12,5
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppp)(4,4'-mebipy)]	12,5
[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	3,13
[Ru(Ala)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	3,13
[Ru(Val)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	3,13
[Ru(Met)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	3,13
[Ru(Trp)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	3,13
[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	1,56
[Ru(Ala)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	1,56
[Ru(Val)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	1,56
[Ru(Met)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	3,13
[Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	0,78
[Ru(Val)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	3,13
[Ru(Trp)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	0,78
* <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(4,4'-mebipy)]	6,25
* <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(fen)]	7,80
Isoniazida	0,03

Quando ocorre a substituição de dois átomos de cloros presentes na esfera de coordenação do complexo, pelos ligantes aminoácidos mostrou que houve um aumento na atividade inibitória, variando entre 0,78-3,13 µg/mL. Uma explicação para o fato da melhor atividade biológica (MIC) desses complexos pode ser devido a complexação dos ligantes ao centro metálico, ligantes mais volumosos.

Observa-se que os valores de MIC para os complexos neste trabalho são similares, apresentando inibição considerável da multiplicação bacteriana. Os complexos [Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub> e [Ru(Trp)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF<sub>6</sub> foram os mais interessante (MIC = 0,78 µg/mL), sendo 32x vezes mais ativo do que seu precursor. O ligante 1,10-fenantrolina mostra-se mais volumoso (apresenta um anel aromático benzenico a mais, que as biperidinas) e o 5,5'-mebipy é mais básico quando



comparado aos outros ligantes N-heterocíclico desse grupo, fato este que pode ser o responsável pela alta atividade inibitória contra *M. tuberculosis* H37Rv.

Observa-se que estes complexos apresentam uma alta atividade biológica contra o *M. tuberculosis* H37Rv (Tabela 4.47) quando comparados com alguns compostos da literatura (Tabela 4.48) (COLLINS & FRANZBLAU, 1997), sendo este resultado de MIC igual ou menor do que os fármacos utilizados na terapia atual contra a tuberculose. Os compostos estudados nesse trabalho apresentaram similaridade aos candidatos a agentes anti-*M. tuberculosis* como o composto SQ109 (Tabela 4.48), que é um análogo do etambutol e completou com sucesso a fase clínica I e está agendado para entrar na fase clínica II, e exibiram também uma boa atividade quando comparados com a isoniazida (Tabela 4.48) (PROTOPOPOVA *et al.*, 2005; TRIPATHI *et al.*, 2005).

TABELA 4.48 – Valores de MIC de alguns fármacos utilizados na terapêutica atual contra a tuberculose (PROTOPOPOVA *et al.*, 2005; TRIPATHI *et al.*, 2005).

<b>Compostos</b>	<b>MIC (µg/mL)</b>
Etambutol	0,94–1,88
Gatifloxacina	0,99
Ciprofloxacina	2,00
Tiacetazona	0,13–2,00
Etionamida	0,63–1,25
Cicloserina	12,50–50,0
Gentamicina	2,00–4,00
Kanamicina	1,25–5,00
Ácido <i>p</i> -aminosalicílico	0,50–2,00
Tobramicina	4,00–8,00
Claritromicina	8,00–16,00
SQ109	1,56
Isoniazida	0,015–0,03

Uma importante observação feita para os compostos de aminoácidos, é que todos são compostos carregados positivamente, enquanto os precursores são neutros, isto pode favorecer a permeabilidade do composto através da parede celular da bactéria rica em lipídios, como um resultado do aumento na lipofilicidade

em consequência da complexação, resultando numa possível melhoria de atividade do complexo frente à bactéria (MAURYA *et al.*, 2006; PANCHAL *et al.*, 2006).

Os resultados da atividade anti-*M. tuberculosis* desses complexos estão de acordo aos encontrados na literatura (NARESH *et al.*, 2006), pois foi descrito que complexos de rutênio contendo fosfinas apresentaram atividade biológica frente a uma série de bactérias gram-positivas como *S. aureus*, gram-negativa como *E. coli*, e fungos como *C. albicans* e *A. níger*. E foi observado também que os complexos apresentaram uma melhor atividade do que os ligantes livres, e que os precursores utilizados não apresentaram nenhuma atividade biológica (NARESH *et al.*, 2006).

Os valores de MIC encontrados para os complexos deste trabalho são similares aos compostos fosfínicos com ligantes pys, prm, pic e dmpm estudados em nosso grupo de pesquisa (Tabela 4.49) (LIMA, 2010).

TABELA 4.49 - Testes anti *M. tuberculosis* dos complexos sintetizados pelo grupo do Laboratório LERCI.

<b>Complexos</b>	<b>MIC (µg/mL)</b>
[Ru(pyS)(dppf)(bipy)]PF <sub>6</sub>	3,12
[Ru(prm)(dppf)(bipy)]PF <sub>6</sub>	3,12
[Ru(prm)(dppp)(bipy)]PF <sub>6</sub>	1,56
[Ru(dmpm)(dppp)(bipy)]PF <sub>6</sub>	0,78
[Ru(dmpm)(dppe)(bipy)]PF <sub>6</sub>	0,78
[Ru(pic)(dppe)(bipy)]PF <sub>6</sub>	0,78
[Ru(pic)(dppm)(bipy)]PF <sub>6</sub>	0,78

Outros compostos estudados em nosso grupo de pesquisa vêm se mostrando bastantes promissores na atividade biológica contra o *M. tuberculosis* H37Rv (Tabela 4.50), dentre eles estão os nitrosilo complexos e outros. Foram analisados muitos compostos do nosso grupo de pesquisa e a maioria deles apresentou valores de MIC promissores ( $\leq 7,80$  µg/mL), variando entre 0,26 e 7,80 µg/mL. Observa-se que os valores de MIC encontrados para os complexos com aminoácidos são similares aos estudados no nosso grupo de pesquisa (LERCI), com exceção dos compostos com NO que apresentaram menor atividade quando comparado aos complexos com aminoácidos. O que se pode notar é que os

compostos desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa são bons candidatos a agentes anti-TB.

TABELA 4.50 – Resultados das avaliações biológicas (MIC) dos compostos sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa LERCI \*(NASCIMENTO *et al.*, 2008; PAVAN *et al.*, 2010).

<b>Complexos</b>	<b>MIC (µg/mL)</b>
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (NO)(BPA)]	7,80
<i>trans</i> -[RuCl(NO)(dppe) <sub>2</sub> ](PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	7,80
[RuCl(NO)(dcpe)(4,4'-mebipy)](PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	6,25
*[Ru(SpymMe <sub>2</sub> )(dppb)(bipy)]PF <sub>6</sub>	0,78
*[Ru(SpymMe <sub>2</sub> )(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	0,78
[Ru(pic)(dppb)(bipy)]PF <sub>6</sub>	0,91
[Ru(pic)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	0,49
[Ru(pic)(dppb)(Cl-bipy)]PF <sub>6</sub>	0,78
[Ru(pic)(dppb)(fen)]	0,63
* <i>cis</i> -[Ru(pic)(dppm) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	0,78
* <i>cis</i> -[Ru(pic)(dppe) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	0,26
* <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(bipy)]	3,90
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppb)(Cl-bipy)]	6,25

Protopopova *et al.* realizaram um estudo com 63.238 compostos que apresentam diferentes atividades biológicas contra *M.tuberculosis*, e estes são análogos do etambutol. Destes compostos somente 27 compostos apresentaram atividade igual ou maior que o etambutol e apenas 10 foram avaliados quanto à atividade intracelular (PROTOPOPOVA *et al.*, 2005).

Comparando este estudo em particular com os estudos do nosso grupo de pesquisa (LERCI) pode-se avaliar que os resultados do nosso grupo são bastante promissores. Uma vez que, dos 100% dos compostos analisados neste grupo, 99% apresentaram atividade inibitória intracelular promissora contra os 10 (0,002%) dos 62.238 compostos analisados por Protopopova *et al.*, (PROTOPOPOVA *et al.*, 2005).

Complexos da literatura com outros metais de transição como, por exemplo, os complexos de Pd (Tabela 4.51) com atividade biológica contra o *M.*

*tuberculosis* H37Rv (DE SOUZA *et al.*, 2010), entretanto complexos contendo ferro (TARALLO *et al.*, 2010) apresentam valores de MIC (0.78- 3.9 µg/mL) similares aos estudados neste trabalho e outros do nosso grupo. No entanto alguns complexos de vanádio (MAIA *et al.*, 2009) (Tabela 4.51) não apresentaram atividade biológica (MIC) e outros apresentaram atividade, mas com valores de MIC maiores que alguns dos complexos com aminoácidos deste trabalho.

TABELA 4.51 - Testes anti *M. tuberculosis* para alguns complexos de Paládio e Vanádio (DE SOUZA *et al.*, 2010; MAIA *et al.*, 2009).

<b>Complexos</b>	<b>MIC (µg mL<sup>-1</sup>)</b>
[PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> ]	125
<i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (isn) <sub>2</sub> ]	125
<i>trans</i> -[Pd(N <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (isn) <sub>2</sub> ]	15,6
<i>trans</i> -[Pd(SCN) <sub>2</sub> (isn) <sub>2</sub> ]	125
<i>trans</i> -[Pd(NCO) <sub>2</sub> (isn) <sub>2</sub> ]	125
[VO(acac)(apmtsc)]	62,5
[VO <sub>2</sub> (apmtsc)]	31,3
[VO(acac)(apmtsc)]	3,9
[VO <sub>2</sub> (apmtsc)]	3,9
[VO(acac)(apptsc)]	1,56
[VO <sub>2</sub> (apptsc)]	15,6

O que se nota é que o laboratório LERCI tem produzido compostos interessantes com relação à atividade biológica, mostrando seu alto nível no desenvolvimento das pesquisas envolvendo compostos de rutênio com atividades biológicas.

#### **4.4.4- Avaliação da Atividade Antiparasitária (Malária e Doença de Chagas)**

Dentre os compostos sintetizados neste trabalho cinco foram avaliados frente à cepas W2, resistentes a cloroquina e sensível à mefloquina para os ensaios contra malária e formas tripomastigotas Colombiana para os ensaios contra

Doença de Chagas. Os complexos em questão ([Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF<sub>6</sub>, [Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub>, [Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF<sub>6</sub>, [Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub> e [Ru(Trp)(dppb)(5,5'-mepipy)]PF<sub>6</sub>) apresentaram cerca de 90% de inibição parasitária contra cepas de *Plasmodium falciparum* na concentração de 10 µg/mL e os complexos [Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF<sub>6</sub> e [Ru(Trp)(dppb)(5,5'-mepipy)]PF<sub>6</sub> apresentaram valores muito promissores contra formas tripomastigotas do *T. Cruzi*, como pode ser observado nos dados coletados na Tabela 4.52.

TABELA 4.52 - Valor de IC<sub>50</sub> e % de inibição parasitária de alguns dos complexos de aminoácidos estudados neste trabalho.

(% de inibição dos parasitos)			
[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>			
µg/mL	Malária	D. Chagas	IC <sub>50</sub> (µM)
0,1		5,7	
0,3		76,8	D. Chagas
1		96,1	3,3
3,3		99,1	
10	98,5	100	
[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>			
µg/mL	Malária	D. Chagas	IC <sub>50</sub> (µM)
0,1			
0,3		s/atividade	
1			
3,3			
10	97,4%		
[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF <sub>6</sub>			
µg/mL	Malária	D. Chagas	IC <sub>50</sub> (µM)
0,1			
0,3		s/atividade	
1			
3,3			
10	98,3		
[Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>			
µg/mL	Malária	D. Chagas	IC <sub>50</sub> (µM)
0,1			
0,3		s/atividade	
1			
3,3			
10	98,3		
[Ru(Trp)(dppb)(5,5'-mepipy)]PF <sub>6</sub>			
µg/mL	Malária	D. Chagas	IC <sub>50</sub> (µM)
0,1		0	
0,3		70	D. Chagas
1		92,2	2,7
3,3		99,3	
10	98,6	100	

Na literatura (SILVA *et al.*, 2010) reportam a avaliação tripanocida de complexos de fórmula geral *trans*-[Ru(NO)(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>imN](BF<sub>4</sub>)<sub>3</sub>, *cis*-[Ru(NO)(bpy)<sub>2</sub>imN](PF<sub>6</sub>)<sub>3</sub>, *cis*-[Ru(NO)(bpy)<sub>2</sub>1-miN](PF<sub>6</sub>)<sub>3</sub> e *cis*-[Ru(NO)(bpy)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>](PF<sub>6</sub>) os quais os valores de IC<sub>50</sub> são 52, 59, 88 e 85 µM, para forma tripomastigota.

Os resultados obtidos tornam-se ainda mais relevantes quando comparamos os resultados obtidos com os valores de IC<sub>50</sub> dos fármacos em questão. Por exemplo o benzonidazol utilizado como droga referência nos experimentos para Chagas apresenta IC<sub>50</sub> = 55 µM, ou seja, os compostos de rutênio com aminoácidos são aproximadamente 10 vezes mais ativos.

Ademais, para os complexos em questão analisou-se a citotoxicidade com células do baço de camundongo Balb/C, células sadias. Os resultados são encontrados na Tabela 4.53.

TABELA 4.53 – Citotoxicidade de alguns dos complexos de aminoácidos estudados neste trabalho.

% inibição esplenócitos		
µg/mL	[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	
1	24,8	18,9
3,3	46,7	42,0
10	64,3	58,0
33	58,9	70,4
100	67,2	77,2
µg/mL	[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	
1	9,6	11,3
3,3	26,6	29,7
10	28,9	26,9
33	52,3	49,8
100	57,2	76,3
µg/mL	[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	
1	0	0
3,3	0	0
10	36,9	33,0
33	89,0	76,2
100	94,0	81,8
µg/mL	[Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF <sub>6</sub>	
1	29,7	30,2
3,3	27,1	23,6
10	36,2	35,8
33	73,0	79,6
100	92,8	87,4
µg/mL	[Ru(Trp)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF <sub>6</sub>	
1	0	-
3,3	0	-
10	57,2	-
33	65,5	-
100	79,8	-

Diante dos resultados pode-se observar que os complexos apresentaram baixa toxicidade e alto índice de inibição dos parasitos na concentração de 10 µg/mL, Tabelas 4.52 e 4.53. Esses resultados são promissores, já que essa doença é muito resistente e não existe a cura definitiva. Mediante os resultados obtidos, pode-se sugerir que esses compostos são promissores fármacos antimaláricos e antichagásicos. Observou-se ainda que a atividade não depende do aminoácido presente no composto.





## **5. CONCLUSÕES**

---

---

## 5- CONCLUSÕES

Compostos com a composição  $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{P-P})(\text{N-N})]\text{PF}_6$  (AA= Glicina, Alanina, Valina, Tirosina, Metionina, Triptofano, Argenina, Lisina, Leucina, Serina, Histidina e P-P = 1,4-bis(difenilfosfina)butano, 1,3-bis(difenilfosfina)propano e N-N = 4,4'- dimetil-2,2'-bipiridina, 5,5'- dimetil-2,2'-bipiridina, 4,4'- dimetoxi-2,2'-bipy e 1,10-fenatrolina) foram obtidos. Estes compostos foram caracterizados por análises elementares (C, H, N e S), espectroscopia de IV/UV-visível, ressonância magnética nuclear de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  e  $^1\text{H}$  evidenciando a substituição dos cloros na primeira esfera de coordenação do íon metálico. Foram obtidos quatro novos precursores e quarenta e seis novos complexos de rutênio com aminoácidos.

Os espectros vibracionais na região do IV dos complexos estudados reforçam os dados obtidos a partir da condutividade molar e a coordenação dos ligantes é fortalecida através da ausência das bandas característica dos modos vibracionais do grupo  $\text{NH}_3^+$  dos aminoácidos livres e os deslocamentos das bandas do grupamento  $\nu_{\text{as}}(\text{CO})$  para energia mais alta e  $\nu_{\text{s}}(\text{CO})$  para energia mais baixa nos complexos e ainda são observadas bandas em  $3400\text{ cm}^{-1}$  referentes a estiramentos  $\text{NH}_2$ .

Nos voltamogramas cíclicos e de pulso diferencial são observados dois potenciais de oxidação, onde um deles é referente ao processo redox  $\text{Ru(II)/(III)}$ ,  $\sim 1100\text{ mV}$ , e o segundo potencial é referente ao processo do ligante ( $\sim 1280\text{ mV}$ ), sendo que estes potenciais são observados para todos os compostos.

Os dados de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  estão em concordância com os dados de IV, confirmando a forma bidentada para os aminoácidos, através N e O dos grupos  $\text{NH}_2$  e  $\text{COO}^-$ , respectivamente. Desta forma, os resultados obtidos nos estudos de espectroscopias de infravermelho, RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  e  $^{13}\text{C}$ , condutividade molar, análise elementar, voltametria cíclica e de pulso diferencial, concordam com as estruturas propostas para os complexos de íon  $\text{Ru(II)}$  sintetizados.

Pôde ser verificado por RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  e  $^1\text{H}$  que estes complexos, exceto  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{P-P})(\text{N-N})]\text{PF}_6$ , tem característica de formar isômeros. Adicionalmente a esses resultados uma estrutura cristalina de um complexo similar aos estudados neste trabalho (obtido em nosso laboratório), permitiu na melhor interpretação dos dados, nos permitindo sugerir a presença de diastereoisômeros.

Os testes de citotoxicidade mostraram bons resultados nas linhagens MDA-MB-231, MCF-7, DU-145, os quais indicam que estes compostos apresentam-se promissores fármacos antitumorais. Observa-se que os complexos com aminoácidos apresentaram valores de  $IC_{50}$ , na linhagem de célula tumoral MDA-MB231, bem menores que o cisplatina, mas apresentaram valores próximos aos dos precursores. Os valores de  $IC_{50}$  dos complexos, apresentam em média um  $IC_{50}$  31,5 vezes menor que o  $IC_{50}$  do cisplatina, mostrando-se em geral bem ativos nesse tipo de linhagem de célula tumoral. As células tumorais MCF-7 se mostraram mais sensíveis aos compostos  $[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mepibpy)]PF_6$ ,  $[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mepibpy)]PF_6$  e  $[Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF_6$  em relação às células saudáveis V79. Em contrapartida as células da linhagem MDA-MB-231 se mostraram mais sensíveis aos compostos  $[Ru(Gly)(dppb)(4,4'-mepibpy)]PF_6$ ,  $[Ru(Gly)(dppb)(fen)]PF_6$ ,  $[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mepibpy)]PF_6$ ,  $[Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF_6$  e  $[Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF_6$ , mais do que para as células saudáveis V79 (derivadas de hamster chinês) e FGH (derivada de seres humanos). As células da linhagem HeLa foram mais sensíveis ao composto  $[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mepibpy)]PF_6$ , quando comparada à linhagem não tumoral V79. Pode-se dizer que estes compostos apresentaram citotoxicidade seletiva para as linhagens tumorais, especialmente para a linhagem MDA-MB-231, quando comparada com a citotoxicidade em linhagens não tumorais como a V79 e FGH. Desta forma, afirma-se que os compostos contendo aminoácidos como ligantes estudados neste trabalho, se mostraram fortes agentes citotóxicos para as linhagens de câncer de mama, e, embora a linhagem MCF-7 seja mais resistente que a MDA-MB-231, os resultados se mostraram promissores, de forma que são menos citotóxicos para as linhagens de células normais em comparação ao cisplatina. Assim, estes compostos são candidatos propícios para a continuidade nos estudos como futuros quimioterápicos.

Os complexos com aminoácidos apresentam um mecanismo de atuação diferente do cisplatina, onde através de estudos de dicroísmo circular e viscosidade e dados da literatura, sugere-se que os complexos estudados pelo nosso grupo de pesquisa e os complexos de aminoácidos estudados neste trabalho fazem interação fraca com o DNA, diferentemente do cisplatina, pois não apresentam ligantes que conferem boa planaridade, não têm geometria adequada, além de conterem ligantes volumosos. Ademais, estes compostos não apresentam

ligantes lábeis, não podendo fazer interação por intercalação ou ligação covalente com o DNA.

Através dos testes de desadesão, inibição da adesão e viabilidade celular observou-se que o composto [Ru(Trp)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub> inibe a adesão de células tumorais a ECM e ainda diminui drasticamente sua viabilidade fazendo dele um complexo importante para o estudo de processos adesivos envolvidos na progressão metastática e da apoptose nessas células, além de se mostrar promissor para o desenvolvimento de fármacos anticâncer.

Alguns compostos analisados neste trabalho apresentaram alta atividade contra o *M. tuberculosis* e foram qualificados como potenciais agentes anti-TB pois mostraram resultados promissores com atividades biológicas inferiores a 7,80 µg/mL e também porque apresentaram atividade inibitória (MIC) melhor do que alguns fármacos comumente utilizadas no tratamento da tuberculose. Os complexos com aminoácidos mostraram melhor atividade antituberculose que os precursores, sugerindo-se que os compostos estudados neste trabalho credenciam-se como potenciais agentes a ser utilizados na terapêutica da tuberculose. Os testes antimaláricos e antichagásicos foram satisfatórios, pois os complexos apresentaram maior atividade que alguns complexos já estudados na literatura.

Através dos resultados pode-se constatar que não há correlação estrutura atividade para os sistemas estudados, pois variando a estrutura dos aminoácidos, fosfinas e os N-heterocíclico não houve diferença significativa nos valores de IC<sub>50</sub> e MIC.

Portanto os complexos estudados neste trabalho além de bem caracterizados, já que apresentaram bons resultados de IC<sub>50</sub> e MIC, apresentam propriedades biológicas interessantes, podendo-se sugerir como potenciais fármacos em mais de um tipo de doença, além de se mostrarem, através dos testes de adesão, potenciais fármacos metastáticos.

## **6. REFERÊNCIAS**

---

---

## 6- REFERÊNCIAS

- AHMED, S.; GOGAL, R.; WALSH, J. "A new rapid and simple nonradioactive assay to monitor and determine the proliferation of lymphocytes: an alternative to [<sup>3</sup>H]thymidine incorporation assay". *Journal of Immunological Methods*, **170**: 211, 1994.
- 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". *British Journal of Cancer*, **86**: 1652, 2002.
- AJIBADE, P; KOLAWOLE, G. "Synthesis, characterization and antiprotozoal studies of some metal complexes of antimalarial drugs". *Transition Metal Chemistry*, **33**:493, 2008.
- AKABORI, S. "Asymmetric syntheses of amino acids." *Nippon Kagaku Zasshi*, **78**:1629, 1957
- ALAMA, A., TASSO, B., NOVELLI, F., SPARATORE, F." Organometallic compounds in oncology: implications of novel organotin as antitumor agents". *Drug Discovery Today*. **14**: 500, 2009.
- ALDRICH-WRIGHT, J.; VAGG, R.; WILLIAMS, P. "Design of chiral picen-based metal complexes for molecular recognition of  $\alpha$ -aminoacids and nucleic acids". *Coordination Chemistry Reviews*, **166**: 361, 1997.
- ALDRICH-WRIGHT, J.; VAGG, R.; WILLIAMS, P. "HPLC separation of diastereomeric metal complexes of the form  $\Delta$ ,  $\Lambda$ -[Ru(diimine)<sub>2</sub>(S)-aminoacidate]", *Australian Journal of Chemistry*, **56**:1193, 2003.
- ALESSIO, E.; XU Y.; CAUCI S.; MESTRONI G.; QUADRIFOGLIO F.; VIGLINO P.; MARZILLI L.G. Novel diastereomers with opposite chirality at ruthenium formed by N7, $\alpha$ -PO<sub>4</sub> chelation of 5'-dGMP to the antimetastatic agent trans-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>]: NMR and CD evidence. *Journal of the American Chemical Society*, **111**: 7068.1989.
- ALESSIO, E.; MESTRONI, G; BERGAMO, A.; SAVA, G. "Ruthenium Antimetastatic Agents". *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **4**: 1525, 2004.
- ALMEIDA, M. A P. *Complexos de rutênio contendo aminoácidos, com propriedades citotóxicas em células tumorais*. São Carlos, Programa de Pós-graduação em Química –UFSCar, 2009. Dissertação de mestrado, 130 p.
- ARGUELLO, E.; BOLAÑOS, A.; CUENU, F.; NAVARRO, M.; HERRERA, V.; FUENTES, A.; SANCHEZ-DELGADO, R. A. "Synthesis, characterization and some catalytic properties of ruthenium complexes Ru(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(L)<sub>2</sub> [L= 4-Bu<sup>t</sup>-py, 4-vinyl-py, 4-CN-py, 4-Me-py, 3-Me-py, L<sub>2</sub>= 4, 4'-bipy]. Kinetics of cyclohexene hydrogenation catalysed by Ru(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4-Bu<sup>t</sup>-py)<sub>2</sub>". *Polyhedron*, **15**: 909, 1996.

- AUERBACH, R. "Patterns of tumor-metastasis – organ selectivity in the spread of cancer cells". *Laboratory Investigation*, **58**: 361, 1988.
- BALICE, V.; THEOPHANIDES, T. "I.R. spectra of platinum (II) histidine complexes". *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, **32**: 1237, 1970.
- BARBOSA, M. I. F., *Complexos carbonílicos de rutênio. 'De um gás tóxico a uma droga com potencial agente citotóxico.* São Carlos, Programa de Pós-graduação em Química –UFSCar, 2008. Dissertação de mestrado, 108p.
- BATISTA, A.; CORDEIRO, A.; OLIVA, G.; NASCIMENTO, O. "Ru(II) complexes with the ligand 1,2-*cis*(diphenylphosphino)ethylene: chemical and electrochemical synthesis, characterization and X-ray structure." *Inorganica Chimica Acta*, **258**:131, 1997.
- BATISTA, A.; SANTIAGO, M.; DONNICI, C.; MOREIRA, I.; HEALY, P.; BERNERS-PRINCE, S.; QUEIROZ, S. "Electrochemical and spectroscopic studies on RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(N)<sub>2</sub> and RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(N-N) complexes (N= pyridine derivatives and N-N= phenanthroline or bipyridine derivatives). X-ray structure of RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(phen)." *Polyhedron*, **20**: 2123, 2001.
- BALZANI, V.; JURIS, A.; VENTURI, M.; CAMPAGNA, S.; SERRONI, S.; "Lumisnescent and redox-active polynuclear transition metal complexes". *Chemical Reviews*, **96**: 759, 1996.
- BEAGLEY, P.; BLACKIE M. ; CHIBALE, K.; CLARKSON, C.; MOSS, J.; SMITH, P. "Synthesis and antimalarial activity *in vitro* of new ruthenocene– chloroquine analogues". *Journal of the Chemical Society Dalton Transactions*, 4426, 2002.
- BEIRITH, A.; CRECZYNSKI-PASA, T.; BONETTI, V.; KONZEN, M.; SEIFRIZ, I.; PAULA, M.; FRANCO, C.; CALIXTO, J. "Antinociceptive properties and nitric oxide synthase inhibitory action of new ruthenium complexes." *European Journal of Pharmacology*. **369**: 289, 1999.
- BERGAMO, A.; GAVA, B.; ALESSIO, E.; MESTRONI, G.; SERLI, B.; COCCHIETTO, M.; ZORZET, S. & SAVA, G. "Ruthenium-based NAMI-A type complexes with *in vivo* selective metastasis reduction and *in vitro* invasion inhibition unrelated to cell cytotoxicity". *International Journal of Oncology*, **21** (6): 1331, 2002.
- BERGAMO, A.; SAVA, G. "Ruthenium complexes can target determinants of tumour malignancy". *Dalton Transactions* 1267, 2007.
- BERGAMO, A.; MASI, A.; DYSON, P. J.; SAVA, G. "Modulation of the metastatic progression of breast cancer with an organometallic ruthenium compound". *International Journal of Oncology*, **33**: 1281, 2008.
- BERGAMO, A.; MASI, A.; PEACOCK, A.F.A.; HABTEMARIAM, A.; SADLER, P.J.; SAVA, G. "In vivo tumour and metastasis reduction and *in vitro* effects on invasion assays of the ruthenium RM175 and osmium AFAP51 organometallics in the mammary cancer model". *Journal of Inorganic Biochemistry*, **104**, 79, 2010.

- BERNERS-PRICE, S. J.; SADLER, P. J. "Phosphines in medicine". *Chemistry in Britain*, **23**: 541, 1987.
- BERNERS-PRICE, S. J.; NORMAN, R. E.; SADLER, P. J. "The autoxidation and proton dissociation-constants of tertiary diphosphines - relevance to biological-activity". *Journal of Inorganic Biochemistry*, **31**: 197, 1987.
- BERNERS-PRICE, S. & SADLER, P. "Coordination chemistry of metallodrugs: insights into biological speciation from NMR spectroscopy." *Coordination Chemistry Reviews*, **151**: 1, 1996.
- BEIRITH, A.; CRECZYNSKI-PASA, T.; BONETTI, V.; KONZEN, M.; SEIFRIZ, I.; PAULA, M.; FRANCO, C.; CALIXTO, J. "Antinociceptive properties and nitric oxide synthase inhibitory action of new ruthenium complexes". *European Journal of Pharmacology*. **369**: 289, 1999.
- BERTINI, I.; GRAY, H.; LIPPARD, S.; VALENTINI, J. "Bioinorganic Chemistry", 1994, University Science Books, California. 521 p.
- BLACKIE, M. A. L.; BEAGLEY, P.; CROFT, S. L.; KENDRICK, H.; MOSS, J. R.; CHIBALE, K. "Metallocene-based antimalarials: An exploration into the influence of the ferrocenyl moiety on in vitro antimalarial activity in chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant strains of *Plasmodium falciparum*". *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**: 6510, 2008.
- BLOOD, C. H.; ZETTER, B. R. "Tumor interactions with the vasculature: angiogenesis and tumor metastasis". *Biochimica & Biophysica Acta*, **1032**: 89, 1990.
- BOGADO, A. L.; SOUZA, R. F.; SCHUCHARDT, U.; BATISTA, A. A. "On the kinetics of epoxidation of olefins by *cis*- and *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(dppb)(2,2'-bipy)] complexes". *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **203**: 129, 2003.
- BOTTARI, B.; MACCARI, R.; MONFORTE, F.; OTTANÀ, R.; VIGORITA, G.; BRUNO, F.; NICOLÒ, F.; ROTONDO, A. & ROTONDO, E. "Nickel (II) 2,6-diacetylpyridine bis(isoniconinoylhydrazonate) and bis(benzoylhydrazonate) complexes: structure and antimycobacterial evaluation. Part XI". *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **9**: 2203, 2001.
- BRINDELL, M.; ELMROTH, S.; STOCHEL, G. "Mechanistic information on the reaction of *cis*- and *trans*- [RuCl<sub>2</sub> (DMSO)<sub>4</sub>] with d (T2GGT2) derived from MALDI – TOF and HPLC studies". *Journal of Inorganic Biochemistry*, **98**: 1367, 2004.
- BRINDELL, M.; PIOTROWSKA, D.; SHOUKRY, A. A.; STOCHEL, G.; VAN ELDIK, R. "Kinetics and mechanism of the reduction of (ImH)[*trans*-RuCl<sub>4</sub>(DMSO)(Im)] by ascorbic acidic aqueous solution". *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, **12**: 809, 2007.
- BUDMAN, D. R.; CALABRO, A.; KREIS, W. Synergistic and antagonistic combinations of drugs in human prostate cancer cell lines in vitro. *Anti-Cancer Drugs*, **13**: 1011, 2002.



- BUTLER, T.; GULLINO, P. "Quantitation of cell shedding into efferent blood of mammary adenocarcinoma". *Cancer Research*, **35**:512, 1975.
- CALDAS, I. S.; TALVANI, A.; CALDAS, S.; CARNEIRO, C. M.; DE LANA, M.; DA MATTA GUEDES, P. M.; BAHIA, M. T. "Benznidazole therapy during acute phase of Chagas disease reduces parasite load but does not prevent chronic cardiac lesions". *Parasitology Research*, **103**: 413, 2008.
- CARTER, D; SPENGLER, D. "Basic science and paphology. Mechanical properties and composition of cortical bone." *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **135**: 192, 1978.
- CASRTILLA, J. J.; MESA-VALLE, C. M.; SANCHEZ-MORENO, M.; ARNEDO, T.; ROSALES, M. J.; MASCARO, C.; CRACIUNESCU, D.; OSUNA, A. "In vitro activity and biochemical effectiveness of new organometallic complexes of osmium (III) against *Leishmania donovani* and *Trypanosoma cruzi*". *Arztliche- Forschung/ Drug Research*, **46**: 990, 1996.
- CHAMPELO, P.; HARVERY, R. *Bioquímica ilustrada*. Carla Dalmaz (Trad.) 3<sup>a</sup> ed. Porto Alegre; Artmed, 2006. 33p.
- CHANDRASEKHARAN, M.; UDUPA, M.; ARAVAMUDAN, G. "Cysteine complexes of palladium(II) and platinum(II)". *Inorganica Chimica Acta*, **7**: 88,1972.
- CHITAPRIYA, N.; HAHALINGAM, V.; ZELLER, M.; LEE H. & NATARAJAN, K. "Synthesis, characterization, DNA binding and cleavage studies od Ru(II) complexes containing oxime ligands". *Journal of Molecular Structure*, **984**: 30, 2010.
- CLARKE, M. J. "Oncological Implications of the Chemistry of Ruthenium". *Metal Ions in Biological Systems*, **11**: 231, 1980.
- CLARKE, M. J.; BITLER, S.; RENNERT, D.; BUCHBINDER, M.; KELMAN, A. D. "Reduction and subsequent binding of ruthenium ions catalyzed by subcellular components". *Journal of Inorganic Biochemistry*, **12**: 79, 1980.
- CLARKE, M. "Ruthenium metallopharmaceuticals". *Coordination Chemistry Reviews*, **236**: 209, 2003.
- COLLINS, L.; FRANZBLAU, S. "Microplate Alamar Blue Assay versus BACTEC 460 System for high-throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **41**:1004, 1997.
- CORBI, P.; MELNIKOV, P.; MASSABNI, A. "A solid nickel(II) complex with methionine sulfoxide". *Journal of Alloys and Compounds*, **308**: 153, 2000.
- CORBI, P.; MASSABNI, A. "<sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N NMR studies of the complex bis(S-allyl-L-cysteinate)palladium(II)." *Spectrochimica Acta Part A*, **64**: 418, 2006.

CORBI, P.; CAGNIN, F.; SABEH, L.; MASSABNI, A. & NETO, C. "Synthesis, spectroscopic characterization and biological analysis of a new palladium(II) complex with methionine sulfoxide." *Spectrochimica Acta Part A*, **66**: 1171, 2007.

CORRAL, E.; HOTZE, A.; 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?". *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, **14**: 439, 2009.

CUIN, A.; MASSABNI, A.; LEITE, C.; SATO, D.; NEVES, A.; SZPOGANICZ, B.; SILVA, M. & BORTOLUZZI, A. "Synthesis, X-ray structure and antimycobacterial activity of silver complexes with  $\alpha$ -hydroxycarboxylic acids". *Journal of Inorganic Biochemistry*, **101**: 291, 2007.

CUNHA, C.; DODSWORTH, E.; MONTEIRO, M.; LEVER, A. "Bis(2,2'-bipyridine)(1,2-diimino-9,10-anthraquinone)ruthenium(II) derivatives: A ZINDO analysis of a redox series involving coupled proton and electron transfers", *Inorganic Chemistry*, **38**(23): 5399, 1999.

CYR, P.; PATRICK, B. & JAMES, B. "A remarkable temperature-dependent, accidental degeneracy of  $^{31}\text{P}$  NMR chemical shifts in Ru(II) diphosphine/diimine complexes". *Chemical Communications*, 1570, 2001.

DANIAL, N.; KORSMEYER, S. "Cell Death: Critical Control Points". *Cell*, **116**: 205, 2004.

DE SOUZA, R.; STEVANATO, A.; TREU-FILHO, O.; NETTO, A.; MAURO, A.; CASTELLANO, E.; CARLOS, I.; PAVAN, F.; LEITE, C. "Antimycobacterial and antitumor activities of Palladium(II) complexes containing isonicotinamide (isn): X-ray structure of trans-[Pd(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(isn)<sub>2</sub>].". *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**:1, 2010.

EDWARDS, A. & SILVA, E. "Effect of visible light on selected enzymes, vitamins and amino acids." *Journal of Photochemistry B*, **63**: 126, 2001.

EHRlich, F. & WENDEL, A. "The leucine fraction of proteins." *Zeitschrift des Vereines der Deutschen Zucker-Industrie*, **58**: 294, 1908.

EMSEIS, P.; LEVERETT, P.; WILLIAMS, P. & BUCHTER, R. "Structural sources of chiral discrimination in diastereoisomeric Ru(II) complexes of aromatic aminoacids and diimines." *Inorganica Chimica Acta*, **357**: 4614, 2004.

ERKKILA, K.; ODOM, D.; BARTON, J. "Recognition and reaction of metallointercalators with DNA". *Chemical Reviews*, **99**: 2777, 1999.

FACCHIN, G.; TORRE, M.; KREMER, E.; BARAN, E.; MOMBRÚ, A.; PARDO, H.; ARAUJO, M.; BATISTA, A. & FILHO, A. "Cu(II) complexation with His-Gly and His-Ala. X-ray structure of [Cu(his-gly)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>].6H<sub>2</sub>O." *Inorganica Chimica Acta*, **355**: 408, 2003.

- FARRELL, N.; WILLIAMSON, J. & MCLAREN, D. "Trypanocidal and antitumor activity of platinum-metal and platinum-metal-drug dual- function complexes". *Biochemical Pharmacology*, **33**: 961, 1984.
- FEARS, R.; KAUFMANN, S.; MEULEN, V. & ZUMLA, A. "On behalf of the EASAC Working. Group Drug-resistant tuberculosis in the European Union: Opportunities and challenges for control". *Tuberculosis*, **90**, 182, 2010.
- FILHO, J.; SILVA, W.; PEREIRA, J. & FRANCO, D. "Binding of cysteine and glutathione to Ru(II) and Ru(II) centers: Formation and products reactivities." *Inorganica Chimica Acta*, **359**: 2888, 2006.
- FRISCH, S. & FRANCIS, H. "Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. *Cell Biology*, **124**: 619, 1994.
- FRISCH, S. & SCREATON, R. "Anoikis mechanisms". *Current Opinion in Cell Biology*, **13**: 555, 2001.
- GALE, R.; WINKLER, C. "Thermal rearrangement of the copper(II)- L-cystine complex." *Inorganica Chimica Acta*, **21**: 151, 1976.
- GALEANO, A.; BERGER, M. & KEPPLER, B. " Antitumor activity of some ruthenium derivatives in human colon cancer cell lines in vitro. *Arzneimittel- Forschung*, **42**: 821, 1992.
- GANDIN, V.; POTAMITOU, F.; RIGOBELLO, M.; DANI, B.; SORRENTINO, F.; TISATO, F.; BJÖRNSTEDT, M.; BINDOLI, A.; STURARO, A.; RELLA, R. & MARZANO, C. "Cancer cell death induced by phosphine gold (I) compounds targeting thioredoxin reductasa". *Biochemical Pharmacology*, **79**: 90, 2010.
- GAROUFIS, A.; HADJIKAKOU, S. K.; HADJILIADIS, N. "Palladium coordination compounds as anti-viral, anti-fungal, anti-microbial and anti-tumor agents". *Coordination Chemistry Reviews*, **253**: 1384-1397, 2009.
- GEIGER, B.; BERSHADSKY, A., PANKOV, R. & YAMADA, K. "Transmembrane extracellular matrix–cytoskeleton Crosstalk". *Nature reviews, Molecular Cell Biology*, **2**: 793, 2001.
- GERLIER, D. & THOMASSET, N. "Use of MTT colorimetric assay to measure cell activation". *Journal of Immunological Methods*, **94**: 57, 1986.
- GIELEN, M.; TIEKINK, E. R. T. *Metallotherapeutic Drugs & Metal-based Diagnostic Agents. The use of metals in medicine.* John Wiley & Sons, 2005, 598p.
- GILMORE, A.P. Anoikis. *Cell Death Differ*, **12**: 1473, 2005.
- GOKHALE, N.; PADHYE, S.; CROFT, S.; KENDRICK, H.; DAVIES, W.; ANSON, C. & POWELL, A. "Transition metal complexes of buparvaquone as potent new antimalarial agents 1. Synthesis, X-ray crystal-structures, electrochemistry and antimalarial activity against *Plasmodium falciparum*". *Journal of Inorganic Biochemistry*, **95**, 249, 2003.

GOLFETO, C. C. *Nitrosilo complexos de rutênio: síntese, caracterização e avaliação de suas potencialidades citotóxicas*. São Carlos, Programa de Pós-graduação em Química –UFSCar, 2008. Dissertação de mestrado, 91 p.

GÓMEZ-RUIZ, S.; GALLEGO, B.; KALUDEROVIČ, M. R.; KOMMERA, H. HEY-HAWKINS, E.; PASCHKE, R. & KALUDEROVIC, G. "Novel gallium(III) complexes containing phthaloyl derivatives of neutral aminoacids with apoptotic activity in cancer cells." *Journal of Organometallic Chemistry* **694**: 2191, 2009.

GONZÁLEZ-VÍLCHEZ, F.; VILAPLANA, R.; BLASCO, G. & MESSORI, L. Solution studies of the antitumor complex dichloro 1,2-propylendiaminetetraacetate ruthenium (III) and of its interactions with proteins. *Journal of Biological Biochemistry*, **71**: 45, 1998.

GOULD, S.; STROUSE, G. F.; MEYER, T. J.; SULLIVAN, B. P. "Formation of thin polymeric films by electropolymerization. Reduction of metal complexes containing bromomethyl-substituted derivatives of 2,2'-bipyridine". *Inorganic Chemistry*, **30**: 2942, 1991.

GRAMINHA, A.; TEIXEIRA, L. ; BERALDO, H.; SALISTRE-DE- ARAUJO, H.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E.; BATISTA, A. "Ruthenium (II) complexes of thiosemicarbazones with cytotoxic activity against human tumor cell". *20<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry*, 2008.

GRANGE, J.; MWABA, P.; DHEDA, K.; HOELSCHER, M. & ZUMLA, A. World TB Day 2010 – New innovations are required for enhancing the global fight against Tuberculosis: the 'Captain of all these men of death'. *Tropical Medicine and International Health*, **15**, 274, 2010

GRAS, M.; THERRIEN, B.; SÜSS-FINK, G.; CASINI, A.; EDAFE, F. & DYSON, P. "Anticancer activity of new organo-ruthenium, rhodium and iridium complexes containing the 2-(pyridine-yl)thiazole *N,N*-chelating ligand". *Journal of Organometallic Chemistry*, **695**: 1119, 2010.

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*-RuCl<sub>4</sub>L(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. *Journal of Medicinal Chemistry*, **50**: 2185, 2007.

GUNTHER, H.; *NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry*, 2nd Ed.: New York, John Wiley & Sons, 1996, 602p.

HADJILIADIS, N.; SLETTEN, E. "Metal Complexes-DNA Interactions". John Wiley & Sons, 2009. 544 p.

HAYWARD, R. ; SCHORNAGEL, Q. ; TENTE, R.; MACPHERSON, J. ; AIRD, R.; GUICHARD, S.; HABTEMARIAM, A.; SADLER P.; JODRELL, D. "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 Chemotherapy and Pharmacology*, **55**: 577, 2005.

HEIJDEN, M.; VAN VLIET, P.M.; HAASNOOT, G.; REEDIJK, J. "Synthesis and characterization of *cis*-(2,2'-Bipyridine) (2,2'-Biquinoline) dichlororuthenium (II) and its co-ordination chemistry with imidazole derivates". *Journal of the Chemical Society Dalton Transactions*, 3675, 1993.

HELMS, J.; HUANG, L.; PRICE, R.; SULLIVAN, B.; SULLIVAN, B. "Coordination chemistry of tropolone-based antimetabolic drugs and the antineoplastic behavior of some ruthenium(II) and platinum(II) derivatives". *Inorganic Chemistry*, **34**: 5335, 1995.

HOLME, D. *Analytical biochemistry*. 3<sup>a</sup> ed. England: Pearson Education, 1998, 480p.

HUHEEY, J. E.; KEITER, E. A.; KEITER, R. L. *Inorganic Chemistry: Principles of structure and Reactivity*. 4<sup>a</sup> ed. HarperCollins College Publishers, 1993, 964p.

IHA, N. Y. M.; GARCIA, C. G.; ARGAZZI, R.; BIGNOZZI, C. A. "4- phenylpyridine as ancillary ligand in Ruthenium (II) polypyridyl complexes for sensitization of n-type TiO<sub>2</sub> electrodes". *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, **115**: 239, 1998.

INCA-Instituto Nacional de Câncer. Brasil Ministério da Saúde. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2009. 98 p.: il. color. tab.; 21 cm.

JAKUPEC, M.; GALANSKI, M.; ARION, V. B.; HARTINGER, C.; KEPPLER, B. "Antitumour metal compounds: more than theme and variations". *Dalton Transactions*, 183-194, 2008.

JUNG, C.; GARROU, P.; HOFFMAN, P. & CAULTON, K. "Reexamination of the Reactions of Ph<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>PPh<sub>2</sub> (n = 1-4) with RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>". *Inorganic Chemistry*, **23**: 726, 1984.

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.

KANWAR, S.; LUMBA, K.; GUPTA, S.; KATOCH, V.; SINGH, P.; MISHRA, A.; KALIA, S. "Synthesis and mycobactericidal properties of metal complexes of isonicotinoyldithiocarbamic acid". *Biotechnology Letters*, **30**: 677, 2008.

KEPPLER, B. K. *Metal complexes in cancer chemotherapy*, VCH, Weinheim, Germany, 1993. 429 p.

KISE, K.; BOWLER, B. "A Ruthenium(II) *tris*(bipyridyl) amino acid: synthesis and direct incorporation into an  $\alpha$ -helical peptide by solid-phase synthesis", *Inorganic Chemistry*, **41**: 379, 2002.

KLASEN, H. "Historical review of the use of silver in the treatment of burns.I. Early uses". *Burns*, **26**: 117, 2000.

KOEPF-MAIER, P. & KOEPF, H. "Nonplatinum metal antitumor agents. History, current status and perspectives." *Chemical Reviews*, **87**: 1137, 1987.

KOROLKOVAS, A. *Análise Farmacêutica*. 1ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 1988.208 p.

KRASNA, A. "Acridines, deazaflavins, and *tris*(2,2'-bipyridine)ruthenium as catalysts for photoproduction of hydrogen from organic compounds", *Photochemistry and Photobiology*, **31**: 75, 1980.

KUMAR, P.; KUMAR, A.; KUMAR, J. SHANKAR, D. "Synthesis, and characterization of ruthenium(II) polypyridyl complexes containing  $\alpha$ -amino acids and its DNA binding behavior." *Journal of Organometallic Chemistry*, **694**: 3570, 2009.

LANE, T.; NAKAGAWA, I.; WALTER, J.; KANDATHIL, A. "Infrared investigation of certain imidazole derivatives and their metal chelates". *Inorganic Chemistry*, **1**:267,1962.

LAU, S. J.; SARKAR, B. "Ternary coordination complex between human serum albumin, copper (II) and L-histidine". *Journal of Biological Chemistry*, **246**: 5938, 1971.

LEE, W. Y. "Tris-(2,2'-bipyridyl)ruthenium (II) electrogenerated chemiluminescence in analytical science". *Microchimica Acta*, **127**: 19, 1997.

LEHNINGER, A. *Bioquímica*. São Paulo, Edgar Blucher, 1978. 487 p.

LEVER, A.B.P. *Inorganic Electronic Spectroscopy*, 2ª Ed. Amsterdam, Elsevier, 1984. 864 p.

LIMA, B. A. V. *Avaliação das Atividades Citotóxicas de Alguns Complexos Fósfinicos de Rutênio (Células Tumerais MDA-MB 231)*. São Carlos, Programa de Pós-graduação em Química – UFSCar, 2010. Dissertação de mestrado, 207 p.

LINDOSO, J.; LINDOSO, A. "Neglected tropical diseases in Brazil". *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, **51**: 247, 2009.

LIOTTA, L.; STEEG, P. & STETLER-STEVENSON, W. "Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation". *Cell*, **64**: 327, 1991.

MACFARLANE, K.; JOSHI, A.; RETTIG, S.; JAMES, B. "Characterization of five-coordinate ruthenium (II) phosphine complexes by X – ray diffraction and solid-state <sup>31</sup>P CP/MAS NMR studies ad their reactivity with sulfoxides and thioethers". *Inorganic Chemistry*, **35**: 7304, 1996.

MAIA, P.; PAVAN, F. ; LEITE, C.; LEMOS, S. ; SOUSA, G. DE; BATISTA, A.; NASCIMENTO, O. ; ELLENA, J.; CASTELLANO, E.; NIQUET, E.; DEFLON, V.

“Vanadium complexes with thiosemicarbazones: Synthesis, characterization, crystal structures and anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity.” *Polyhedron* **28**: 398, 2009.

MAJOUBE, M.; VERGOTEN, G. Vibrational Spectra of Indole and Assignments on the Basis of Ab Initio Force Fields. *Journal of Raman Spectroscopy*, **23**: 431, 1992.

MAJUMDER, K. & BHATTACHARYA, S. “Amino acid complexes of ruthenium: synthesis, characterization and cyclic voltammetric studies”. *Polyhedron*, **18**: 3669, 1999.

MAMDOUH, S.; MOHAMED, F.; AHMED, M. & GHADA, M. “Synthesis and characterization of some pyrimidine, purine, amino acid and mixed ligand complexes” *Spectrochimica Acta Part A*, **69**: 230, 2008.

MARTÍNEZ, A.; RAJAPAKSE, C.; JALLOH, D.; DAUTRICHE, C.; SÁNCHEZ-DELGADO, R. “The antimalarial activity of Ru–chloroquine complexes against resistant *Plasmodium falciparum* is related to lipophilicity, basicity, and heme aggregation inhibition ability near water/n-octanol interfaces”. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, **14**: 863, 2009.

MARTINS, J.M. *Estudo Espectroscópico e Cinético da Interação do Imidazol, Glicina e L-Histidina com o Íon Pentaciannoferrato (II)*. São Paulo, Programa de Pós-graduação em Química- USP, 1978. Dissertação Mestrado, 140 p.

MAURYA, M.; KUMAR, A.; ABID, M.; AZAM, A. “Dioxovanadium(V) and  $\mu$ -oxo bis[oxovanadium(V)] complexes containing thiosemicarbazone based NOS donor set and their antiamebic activity.” *Inorganica Chimica Acta*, **359**: 2439, 2006.

MAYNE, R. “Collagenous proteins of blood vessels.” *Arteriosclerosis*, **6**: 585, 1986.

MAYA, J.; CASSEIS, B.; ITURRIAGA-VASQUEZ, P.; FERREIRA, J.; FAUNDEZ, M.; GALANTI, N.; FERREIRA, A.; MORELLO, A. “Mode of action of natural and synthetic drugs against *Trypanosoma cruzi* and their interaction with the mammalian host”. *Comparative Biochemistry Physiology Part A: Molecular and Integrative Physiology*, **146**: 20, 2007.

MAZUMDER, U.; GUPTA, M.; BHATTACHARYA, S.; KARKI, S.; RATHINASAMY, S.; THANGAVEL, S. “Antineoplastic and antibacterial activity of some mononuclear Ru(II) complexes”. *Journal of Enzyme. Inhibition and Medicinal Chemistry*, **19**: 185, 2004.

MAZUMDER, U.; GUPTA, M.; KARKI, S.; BHATTACHARYA, S.; RATHINASAMY, S. & THANGAVEL, S. “Synthesis, anticancer and antibacterial activity of some novel mononuclear Ru(II) complexes”. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **52**: 178, 2004.

MELNIKOV, P.; CORBI, P.; AGUILA, C.; ZACHARIAS, M.; CAVICCHIOLI, M. & MASSABNI, A. “Iron(II) djenkolate: synthesis and properties”, *Journal Alloys and Compounds*, **307**: 179, 2000.

MENEZES, E.; SILVA, C.; NEUFELD, P.; LEITE, C.; SATO, D. *Bacteriologia e micologia para o laboratório clínico*. 1<sup>a</sup> Ed., Rio de Janeiro: Revinter, 2006. 497 p.

MENEZES, C.; COSTA, L.; AVILA, V.; FERREIRA, M.; VIEIRA, C.; PAVANIN, L.; HOMSI-BRANDEBURGO, M.; HAMAGUCHI, A.; SILVEIRA-LACERDA, E." Analysis *in vivo* of antitumor activity, cytotoxicity and interaction between plasmid DNA and the *cis*-dichlorotetramine ruthenium (III) chloride." *Chemico- Biological Interactions* **167**: 116, 2007.

MESTRONI, G.; ZASSINOVICH, G.; ALESSIO, E.; BOMTEMPI, A. Chemical properties of rare platinum metal complexes having antitumor activity *Inorg. Chim. Acta*, **137**: 63, 1987.

MEYER, T. J.; MCCLEVERTY, J. A. "Comprehensive Coordination Chemistry II 2<sup>nd</sup> Ed. V.1, *from biology to nanotechnology*", U.S.A., Elsevier, 2003, 819p.

MIRABELLI, C.; HILL, D.; FAUCETTE, L.; MCCABE, F.; GIRARD, G.; SUTTON, B.; O'L BARTUS, J.; CROOKE, S.; JOHNSON, R. "Antitumor-activity of bis(diphenylphosphino)alkanes, their gold(I) coordination-complexes, and related-compounds". *Journal of Medicinal Chemistry*, **30**: 2181, 1987.

MORRIS, R.; AIRD, R.; MURDOCH, P. DEL S.; CHEN, H.; CUMMINGS, J.; HUGHES, N.; PARSONS, S.; PARKIN, A.; BOYD, G.; JODRELL, D. & SADLER, P. "Inhibition of cancer cell growth by ruthenium(II) arene complexes". *Journal of Medicinal Chemistry*, **44**: 3616, 2001.

MOSMANN, T. "Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival application to proliferation and cyto-toxicity assays". *Journal of Immunological Methods*, **65**: 55, 1983.

MUNDY, G. "Metastasis: Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities." *Nature Reviews Cancer*, **2**: 584, 2002.

NAKABAYASHI, Y.; WATANABE, Y.; NAKAO, T.; YAMAUCHI, O. "Interactions of mixed ligand ruthenium(II) complexes containing an amino acid and 1,10-phenanthroline with DNA", *Inorganica Chimica Acta*, **357**: 2553, 2004.

NAKAMOTO, K.; MORIMOTO, Y.; MARTELL, A. E. "Infrared Spectra of aqueous solutions. Metal chelate compounds of amino acids", *Journal of the American Chemical Society*, **83**: 4528, 1961.

NAKAMOTO, K. *Infrared and Raman of inorganic and coordination compounds*, 5<sup>a</sup> ed., New York, Wiley-Interscience, 1997. 771 p.

NARESH, K.; RAMESH, R.; LIU, Y. "Synthesis and structure of cycloruthenated carbonyl complexes and their emission, redox and biological properties". *Journal of Inorganic Biochemistry*, **100**: 18, 2006.

NASCIMENTO, F.; VON POELHSITZ, G.; PAVAN, F.; SATO, D.; LEITE, C.; ARAÚJO, H.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E.; DEFLON, V. & BATISTA, A. "Synthesis, characterization, X-ray structure and *in vitro* antimycobacterial and



antitumoral activities of Ru(II)phosphine/diimine complexes containing the "SpymMe<sub>2</sub>" ligand, SpymMe<sub>2</sub> = 4,6-dimethyl-2-mercaptopyrimidine." *Journal of Inorganic Biochemistry*, **102**: 1783, 2008.

NAVARRO, M.; PÉREZ, H.; SÁNCHEZ-DELGADO, R. A. "Toward a novel metal-based chemotherapy against tropical diseases. 3. Synthesis and antimalarial activity *in vitro* and *in vivo* of the new gold-chloroquine complex [Au(PPh<sub>3</sub>)(CQ)]PF<sub>6</sub>". *Journal of Medicinal Chemistry*, **40**: 1937, 1997.

NAVARRO, M.; CORONA S., O.; COLMENARES, I.; MARCHAN, E.; "Ruthenium polypyridyl complexes: synthesis, characterization and biological activity on *Leishmania (l) mexicana*", *Letters in Drug Design & Discovery*, **3**: 454, 2006.

NAVARRO, M.; PEKERAR, S. & PÉREZ, H. "Synthesis, characterization and antimalarial activity of new iridium–chloroquine complexes". *Polyhedron*, **26**, 2420, 2007.

NICOLETTE, J.; DIEHL, M. ; SONDEERS. P; BRYCE, S.; BLOMME, B. *In vitro* micronucleus screening of pharmaceutical candidates by flow cytometry in chinese hamster V79 cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. DOI 10.1002/em.20631, 2010.

OGURA, K.; KOBAYASHI, M.; NAKAYAMA, M. & MIHO, Y. "Electrochemical and in situ FTIR studies on the absorption and oxidation of glycine and lysine in alkaline medium." *Journal of Electroanalytical Chemistry*, **449**: 101, 1998.

OTT, I. & GUST, R. "Non platinum metal complexes as anti-cancer drugs". *Archive der Pharmazie Chemistry in Life Sciences*, **340**: 117, 2007.

PALOMINO, J.; 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*". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **46**: 203, 2006.

PANCHAL, P.; PAREKH, H.; PANSURIYA, P.; PATEL, M. "Bactericidal activity of different oxovanadium(IV) complexes with Schiff bases and application of chelation theory." *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **21**: 203, 2006.

PATOLE, J.; SANDBHOR, U.; PADHYE, S.; DEOBAGKAR, D.; ANSON, C.; POWELL, A. "Structural chemistry and *in vitro* antitubercular activity of acetylpyridine benzoyl hydrazone and its copper complex against *Mycobacterium smegmatis*. " *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **13**: 51, 2003.

PAVAN, F.; POELHSITZ, G. , NASCIMENTO, F.; LEITE, S. R; BATISTA, A.; DEFLON, V.; SATO, D.; FRANZBLAU, S. & LEITE, C. "Ruthenium (II) phosphine/picolinate complexes as antimycobacterial agents." *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**: 598, 2010.

PERRIN, D.; ARMAREGO, W.; PERRIN, D. "Purification of Laboratory Chemicals", 2<sup>a</sup> Edition , New York, Pergamon Press, 1980.391 p.

- PORTERFIELD, W. W. "Inorganic Chemistry, A Unified Approach 2th", San Diego, Academic Press, Inc, 1993, 921p
- PROCKOP, D. & KIVIRIKKO, K. "Collagens: molecular biology, diseases and potentials for therapy." *Annual Review of Biochemistry*, **64**: 403, 1995.
- PROTOPOPOVA, M.; et al. "Identification of a new antitubercular drug candidate, SQ109, from a combinatorial library of 1,2-ethylenediamines." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **56**: 968, 2005.
- PYMAN, F. "Synthesis of histidine." *Journal of the Chemical Society, Transactions*, **99**: 1386, 1911.
- QUEIROZ, S. & BATISTA, A. "Complexos Fosfínicos e suas aplicações na Medicina". *Química Nova*, **19**: 651, 1996.
- QUEIROZ, S.; BATISTA, A.; OLIVA, G.; GAMBARDELLA, M.; SANTOS, R.; MACFARLANE, K.; RETTIG, S.; JAMES, B. "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." *Inorganica Chimica Acta*, **267**: 209, 1998.
- RADEMAKER-LAKHAI J. M.; VAN DER BONGARD, D.; PLUIM D.; BENIJNEN J. H.; & SCHELLENS, L. H. "A phase I and pharmacological study with imidazolium trans-DMSO-imidazole-tetrachlororuthenate, a novel ruthenium anticancer agent". *Clinical Cancer Research*, **10**: 3717, 2004.
- RAJAPAKSE, C.; MARTÍNEZ, A.; NAOULOU, B.; JARZECKI, A.; SUAREZ, L.; DEREGNAUCOURT, C.; SINOUE, V.; SCHRÉVEL, J.; MUSI, E.; AMBROSINI, G.; SCHWARTZ, G. ; SÁNCHEZ-DELGADO, R. "Synthesis, characterization, and *in vitro* antimalarial and antitumor activity of new ruthenium (II) complexes of chloroquine". *Inorganic Chemistry*, **48**: 1122, 2009.
- RAJKUMAR, E; RAJAGOPAL, S; RAMAMURTHY, P.; VAIRAMANI, M. "Photophysics of ruthenium(II) complexes carrying amino acids in the ligand 2, 2'-bipyridine and intramolecular electron transfer from methionine to photogenerated Ru(III)." *Inorganica Chimica Acta*, **362**: 1629, 2009.
- REICHARDT, L.F. Introduction to Extracellular matrix molecules and their receptors. In Guidebook to the Extracellular Matrix, Anchor, and Adhesion Proteins. Kreis, T. and Vale, R., eds. Oxford Press, 1999, 335p.
- ROBERT, S.; PETER A. "Chiral metal complexes 2\*. Light-catalysed diastereoisomeric equilibration in aqueous solutions of *cis*-[Ru(phen)<sub>2</sub>(L-Serine)]<sup>+</sup> and its 2,2'-bipyridyl analogue", *Inorganica Chimica Acta*, **52**: 69, 1981.
- ROBERT, S.& PETER A. "Chiral metal complexes. 7\*. A comparison of the structures of the two diastereoisomeric forms of [Ru(bipy)<sub>2</sub>(L-Alanine)]ClO<sub>4</sub>.0,5H<sub>2</sub>O as determined by single crystal X-ray diffraction", *Inorganica Chimica Acta*, **72**: 253, 1983.

- RODRIGUES, C. *Estudo sobre o mecanismo de reações de hidrogenação em complexos do tipo  $[RuCl_2(P)_2(N)_2]$  [(P)<sub>2</sub>= mono ou bifosfina; N= piridina ou derivados]*. São Carlos, Programa de Pós-graduação em Química –UFSCar, 2010. Dissertação de mestrado, 129p.
- ROSENBERG, B.; VANCAMP, L.; TROSCO, J.E.; MANSOUR, V.H.” Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents.” *Nature*, **222**: 385, 1969.
- ROSENTHAL, P.J. *Antimalarial chemotherapy: mechanism of action, resistance and new directions in drug discovery*. Humana Press, Totowa, 2001.
- 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)”, *Journal of the American Chemical Society*, **109**: 6619, 1987.
- SÁNCHEZ-DELGADO, R.; LAZARDI, K.; RINCÓN, L.; URBINA, J.; HUBERT, A. & NOELS, A. “Toward a novel metal-based chemotherapy against tropical diseases. 1. enhancement of the efficacy of clotrimazole against *Trypanosoma cruzi* by complexation to ruthenium in  $RuCl_2(\text{clotrimazole})_2$ .” *Journal of Medicinal Chemistry*, **36**, 2041, 1993.
- SÁNCHEZ-DELGADO, R.; NAVARRO, M.; PÉREZ, H.; URBINA, J. “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”. *Journal of Medicinal Chemistry*, **39**: 1095, 1996.
- SÁNCHEZ-DELGADO, R.; ANZELLOTTI, A. Metal complexes as chemotherapeutic agents against tropical diseases: trypanosomiasis, malaria and leishmaniasis. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, **4**: 23, 2004.
- SANTIAGO, O. M. *Síntese, Caracterização e estudos cinéticos da isomerização de compostos de Ru(II) contendo ligantes (X-bipy)*. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química –UFSCar, 2004. Tese de Doutorado, 125 p.
- SANTIAGO, M.; BATISTA, A.; DE ARAÚJO M.; DONNICI, C.; MOREIRA, I.; CASTALLENO, E.; ELLENA, J.; SANTOS-JR, S. & QUEIROZ, S. “P-31{H-1}-n.m.r. as a tool for identification of ruthenium isomers containing PPh<sub>3</sub> 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)]”. *Transition Metal Chemistry*, **30**: 170, 2005.
- SANTOS FILHO, E. T. *Public Health Watch. Política de TB no Brasil – Uma perspectiva da sociedade civil*. Rio de Janeiro: Open Society Institute, 2006.85 p.
- SATHYARAJ, G.; WEYHERMÜLLER, T. & UNNI NAIR, B. “Synthesis, characterization and DNA binding studies of new ruthenium (II) bisterpyridine complexes”. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**: 284, 2010.
- SAVA, G.; ZORZET, S.; PERISSIN, L.; MESTRONI, G.; ZASSINOVICH, G. & BOMTEMPI, A.”Coordination metal complexes of Rh(I), Ir(I) and Ru(II): recent

advances on antimetastatic activity on solid mouse tumors.” *Inorganica Chimica Acta*, **137**: 69, 1978.

SAVA, G.; ALESSIO, E.; BERGAMO, A. & MESTRONI, G. “Metallo-pharmaceuticals” Topics in Biological Inorganic Chemistry M. J. Clarke and P. J. Sadler Eds., Springer, Berlin, **1**:143,1999.

SAVA, G.; CLERICI, K.; CAPOZZI, I.; COCHIETO, M.; GAGLIARDI, R.; ALESSIO, E.; MESTRONI, G. & PARBELINI A. “Reduction of lung metastasis by ImH[*trans*-RuCl<sub>4</sub>(DMSO)Im]: mechanism of the selective action investigated on mouse tumors.” *Anticancer Drugs*. **10**: 129, 1999.

SAVA, G. & BERGAMO, A. “Ruthenium-based compounds and tumour growth control (Review)”. *International Journal of Oncology*, **17**: 353, 2000.

SCANDOLA, F.; ARGAZZI, R.; BIGNOZZI, C. A.; INDELLI, M. T. “Photoinduced energy and electron transfer in inorganic covalently linked systems”. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, **82**: 191, 1994.

SCOLARO, C.; BERGAMO, A.; BRESCACIN, L.; DELFINO, R.; COCCHIETTO, M.; LAURENCZY, G.; GELDBACH, T.; SAVA, G. & DYSON, P. “In vitro and in vivo evaluation of ruthenium(II)-arene PTA complexes”. *Journal of Medicinal Chemistry*, **48**: 4161, 2005.

SDBS-Spectral Database for Organic Compounds SDBS.

[http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi)\_acessada em 13 de outubro de 2010.

SHAIENDRA, S.; BHARTI, N.; GARZA, M.; CRUZ-VEGA, D.; GARZA, J.; SALEEM, K.; NAQVI, F.; AZAN, A. “Synthesis, characterisation and antiamebic activity of new thiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone derivatives and their cyclooctadiene Ru(II) complexes”. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **11**: 2675, 2001.

SHELDRIK, W.; EXNER, R. “Reaction of [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] with  $\alpha$ -amino acids. Synthesis and X-ray structural characterization of the Schiff base complexes {Ru[CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C:NCH(R)COO]<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>} (R=H, CH<sub>3</sub>).” *Inorganica Chimica Acta*, **175**: 261, 1990.

SHELDRIK, W.; EXNER, R. “Preparation and structural characterization of ruthenium(II) complexes of the peptides diglycine and triglycine”, *Inorganica Chimica Acta*, **184**: 119, 1991.

SHELDRIK. G. M.; SHELXS-97: *Program for Crystal Structure Analysis*: University of Gottingen: Gottingen, Germany, 1997.

SHINODA, S.;INOUE N.; KEIJI T. “Synthesis of RuCl(amino acido)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, a catalyst for oxidative dehydrogenation of glycerin.” *Inorganica Chimica Acta*, **65**: L21, 1982.

SHINDO, H.; BROWN, T. L. “Infrared spectra of complexes of L-cysteine and related compounds with zinc(II), cadmium(II), mercury(II), and lead(II).” *Journal of the American Chemical Society*, **87**:1904, 1965.

SILVA, J.; OSAKABE, A.; PAVANELLI, W.; SILVA, J. & FRANCO, D. "In vitro and in vivo antiproliferative and trypanocidal activities of ruthenium NO donors. *British Journal of Pharmacology*, **152**, 112, 2007.

SILVA, J.; GUEDES, P.; ZOTTIS, A.; BALLIANO, T.; SILVA, F.; LOPES, L.; ELLENA, J.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A.; FRANCO, D. & SILVA, J. "Novel ruthenium complexes as potential drugs for Chagas's disease: enzyme inhibition and in vitro/in vivo trypanocidal activity". *British Journal of Pharmacology*, **160**: 260, 2010.

SILVERSTEIN, R.; WEBSTER, F. & KIEMLE, D. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 7a ed. John Wiley & Sons, 2005. 502 p.

SIMON, T.; KUNISHIMA, D.; VIBERT, G. & LORBER, A. "Inhibitory effects of a new oral gold compound on HeLa-cells", *Cancer*, **44**: 1965, 1979.

SOUZA, G.; VON POELHSITZ, G.; BATISTA, A. & ARAUJO, H. "Complexos de Ru(II) como potenciais agentes citotóxicos na linhagem celular tumoral MDA-MB-231." *Livro de resumos da 30a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*. Águas deLindóia-SP, 2007, Resumo QI-168.

STANILA, A.; MARCU, A.; RUSU, D.; RUSU, M. & DAVID, L. "Spectroscopic studies of some copper (II) with amino acids". *Journal of Molecular Structure*, **834**: 364, 2007.

STEPHENSON, T. & WILKINSON, G. "New complexes of ruthenium(II) and ruthenium(III) with diphenylphosphine, triphenylarzne, trichlorostannate, pyridine and other ligands", *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, **28**: 945, 1966.

STRUCK, R. & SHEALEY, Y. "Tertiary phosphines and phosphine oxides containing a 2-haloethyl group". *Journal of Medicinal Chemistry*, **9**: 414, 1966.

SULLIVAN, B.; SALMON, D.; MEYER, T. "Mixed phosphine 2,2'-bipyridine complexes of ruthenium". *Inorganic Chemistry*, **17**: 3334, 1978.

SULLIVAN, B.; MEYER, T. "Comparisons of the physical and chemical properties of isomeric pairs. 2. Photochemical, thermal, and electrochemical cis- trans isomerizations of  $M(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2)_2\text{Cl}_2$  ( $M=\text{Ru}^{\text{II}}, \text{Os}^{\text{II}}$ )". *Inorganic Chemistry*, **21**: 1037, 1982.

SYKES, A. "Reactions of complexes of platinum metals with mio-molecules." *Platinum Metal Reviews*, **32**: 170, 1988.

TARALLO, M.; URQUIOLA, C.; MONGE, A.; PARAJÓN-COSTA, B; RIBEIRO, R.; COSTA-FILHO, A.; MERCADER, R.; PAVAN, F.; LEITE; TORRE, M.; GAMBINO, D. "Design of novel iron compounds as potential therapeutic agents against tuberculosis." *Journal of Inorganic Biochemistry*, **104**: 1164, 2010.

TERENCE J.; PETER A. "Chiral metal complexes. 5. Sources of chiral discrimination in aqueous solutions of the complexes  $\Delta, \Lambda$ -[Ru(diimine)<sub>2</sub>(L-Aspartate)] and their conjugate acids", *Inorganica Chimica Acta*, **63**: 133, 1982.

- TFOUNI, E. "Photochemical reactions of ammineruthenium(II) complexes". *Coordination Chemistry Reviews*, **196**: 281, 2000.
- TOLMAN, C. A. "Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis". *Chemistry Reviews*, **77**: 313, 1977.
- TRIPATHI, R.; TEWARI, N.; DWIVEDI, N.; TIWARI, V. "Fighting tuberculosis: an old disease with new Challenges." *Medicinal Research Reviews*, **25**: 93, 2005.
- VACCA, A.; BRUNO, M.; BOCCARELLI, A.; COLUCCIA, M.; RIBATTI, D.; BERGAMO, A.; GARBISA, S.; SARTOR, L.; SAVA, L.G. Inhibition of endothelial cell functions and of angiogenesis by the metastasis inhibitor NAMI-A. *British Journal of Cancer*, **86**: 993, 2002.
- VALLE, E.M.A.; NASCIMENTO, F. B.; FERREIRA, A.G.; MONTEIRO, M. C.R.; MACHADO, S.P.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E. E.; AZEVEDO, E. R.; BATISTA, A. A. Sobre uma degenerescência acidental nos deslocamentos químicos de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em complexos difosfínicos de Rutênio. *Química Nova*, **31**: 807, 2008.
- VALLE, E.M.A.; LIMA, B. A.V.; FERREIRA, A. G.; NASCIMENTO, F. B.; DEFLON, V. M.; DIÓGENES, I. C.N.; ABRAM, U.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E. E.; BATISTA, A. A. Driving forces in substitution reactions of octahedral complexes: The influence of the competitive effect. *Polyhedron*, **28**: 3473, 2009.
- VARGOVÁ, Z.; GYEPES, R.; ARABULI, L.; GYÖRYOVÁ, K.; HERMANN, P.; LUKES, I. "Synthesis, crystal structures and spectroscopic properties of three Zn–cyclen–aminoacid complexes with new macrocyclic configurations." *Inorganica Chimica Acta*, **362**: 3860, 2009.
- VELHO, R. G. *Medidas de Condutividade na Caracterização de Complexos Inorgânicos: Um Levantamento Bibliográfico*. São Carlos, Programa de Pós-graduação em Química –UFSCar, 2006. Dissertação de mestrado, 203p.
- VIEIRA, L.; ALMEIDA, M. de; LOURENÇO, M.; BEZERRA, F.; FONTES, A. "Synthesis and antitubercular activity of palladium and platinum complexes with fluoroquinolones." *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**: 4107, 2009.
- VOCK, C.; SCOLARO, C.; PHILLIPS, A.; SCOPELLITI, R.; SAVA, S.; DYSON, P. "Synthesis, characterization, and *in vitro* evaluation of novel ruthenium(II)  $\eta^6$ -arene imidazole complexes." *Journal of Medicinal Chemistry* **49**: 5552, 2006.
- VON POELHSITZ, G.; BOGADO, A.; DE ARAUJO, M.; SELISTRE DE ARAÚJO, H.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E.; BATISTA, A. "Synthesis, characterization, X-ray structure and preliminary *in vitro* antitumor activity of the nitrosyl complex *fac*-[RuCl<sub>3</sub>(NO)(dppf)], dppf = 1,10bis(diphenylphosphine)ferrocene." *Polyhedron* **26**: 4707, 2007.
- WESIERSKA-GADEK, J.; GUEORGUIEVA, M.; HORKY, M. Dual action of cyclindependent kinase inhibitors: induction of cell cycle arrest and apoptosis. A

comparison of the effects exerted by roscovitine and cisplatin. *Polish Journal of Pharmacology*, **55**: 895, 2003.

WHEATE, N.J.; WALKER, S.; CRAIG, G. & OUN, R. "The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials". *Dalton Transactions*, **39**: 8113, 2010.

WOHNRATH, K.; BATISTA, A. A.; FERREIRA, A. G.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J.; OLIVEIRA, L. A. A.; 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.

WOLF, M. E.; *Burger's Medicinal Chemistry: The Basis of Medicinal Chemistry*, Wiley: New York, 1980; Greenwood, D.; *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **36**: 857, 1995.

XU, H.; CHEN, L. Study on the complex site of L-tyrosine with rare-earth element  $\text{Eu}^{3+}$ . *Spectrochimica Acta Part A*, **59**: 657, 2003.

YONEDA, T.; WILLIAMS, P.; HIRAGA, T.; NIEWOLNA, M; NISHIMURA, R. "A bone-seeking clone exhibits different biological properties from the MDA-MB-231 parental huma breast cancer cells and a brain-seeking clone in vivo and in vitro." *Journal of Bone and Mineral Research*, **16**: 1486, 2001.

ZAMPIERI, R. C. L. *Nitrosilo-complexos de rutênio contendo bifosfinas e aminoácidos em suas estruturas*. São Carlos de Pós-graduação em Química – UFSCar, 2002. Dissertação de mestrado, 120 p.

ZHAO, M.; CLARKE, M. "Trans-pyridine tetraammine complexes of  $\text{Ru}^{\text{II}}$  and  $\text{Ru}^{\text{III}}$  with N7-coordinated purine nucleosides". *Journal of Biological Inorganic chemistry*, **4**: 318, 1999.

ZHANG, Y. "Themagic bullets and tuberculosis drug targets". *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **45**: 529, 2005.

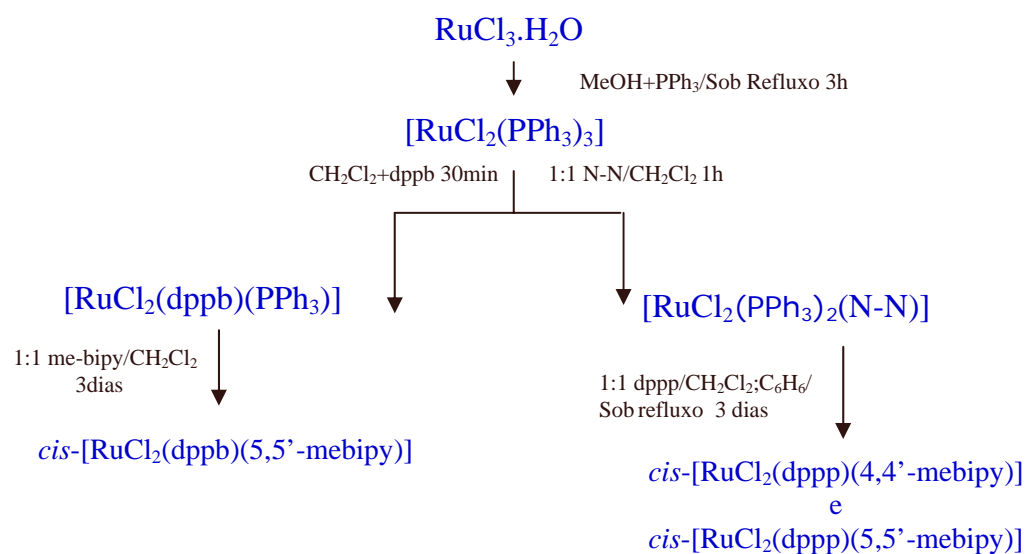




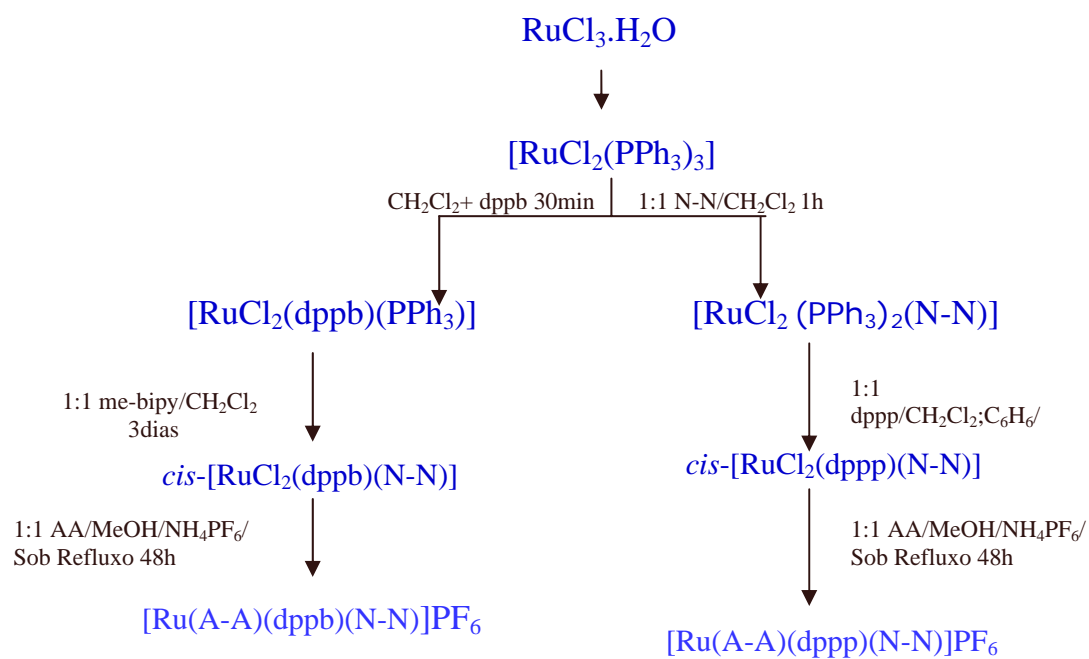
# APÊNDICE



## Síntese dos precursores



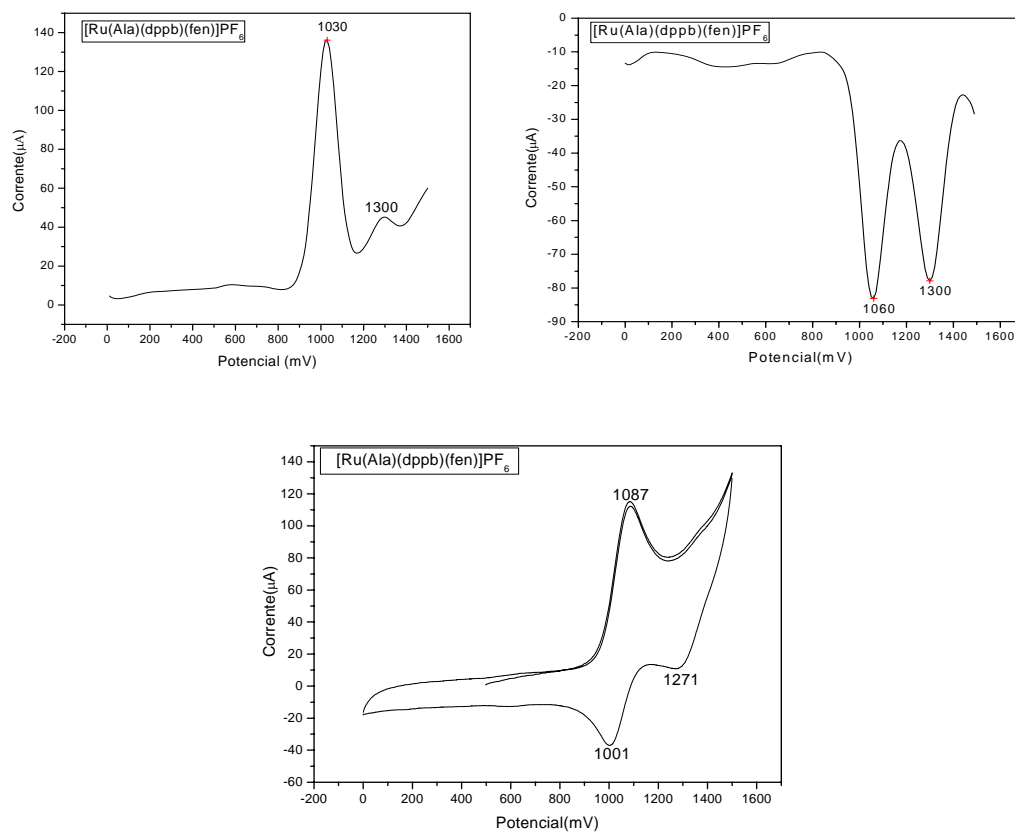
## Síntese dos complexos com aminoácidos



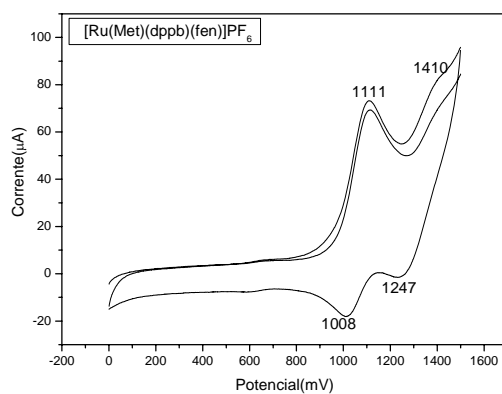
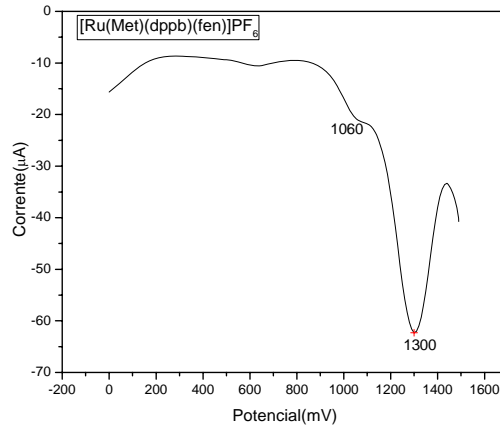
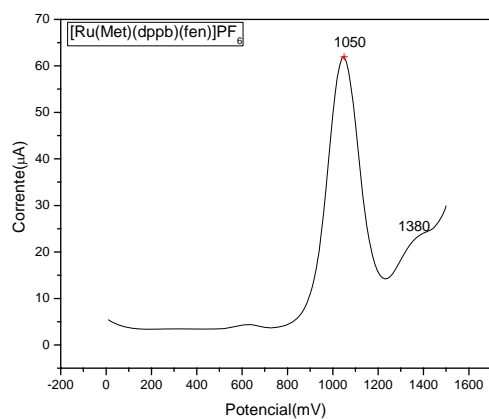
# APÊNDICE A: Complexos da Série 1

## [Ru(AA)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub>

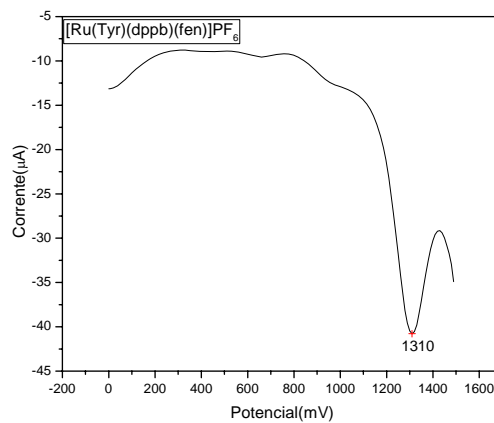
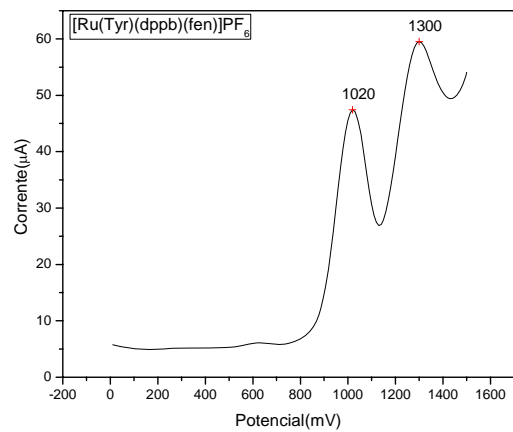
### Voltametria Cíclica e de Pulso Diferencial

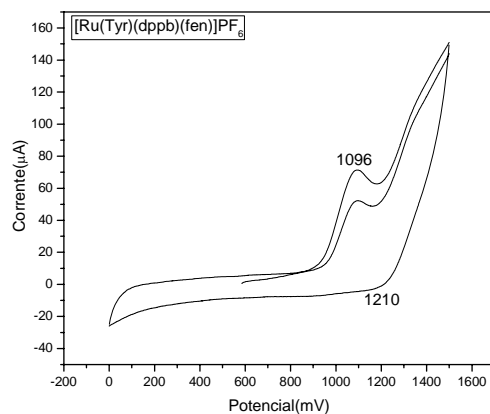


**FIGURA A1:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do [Ru(Ala)(dppb)(fen)]PF<sub>6</sub>. PTBA 0,1 mol.L<sup>-1</sup>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Ag/AgCl; 100 mV.s<sup>-1</sup>.

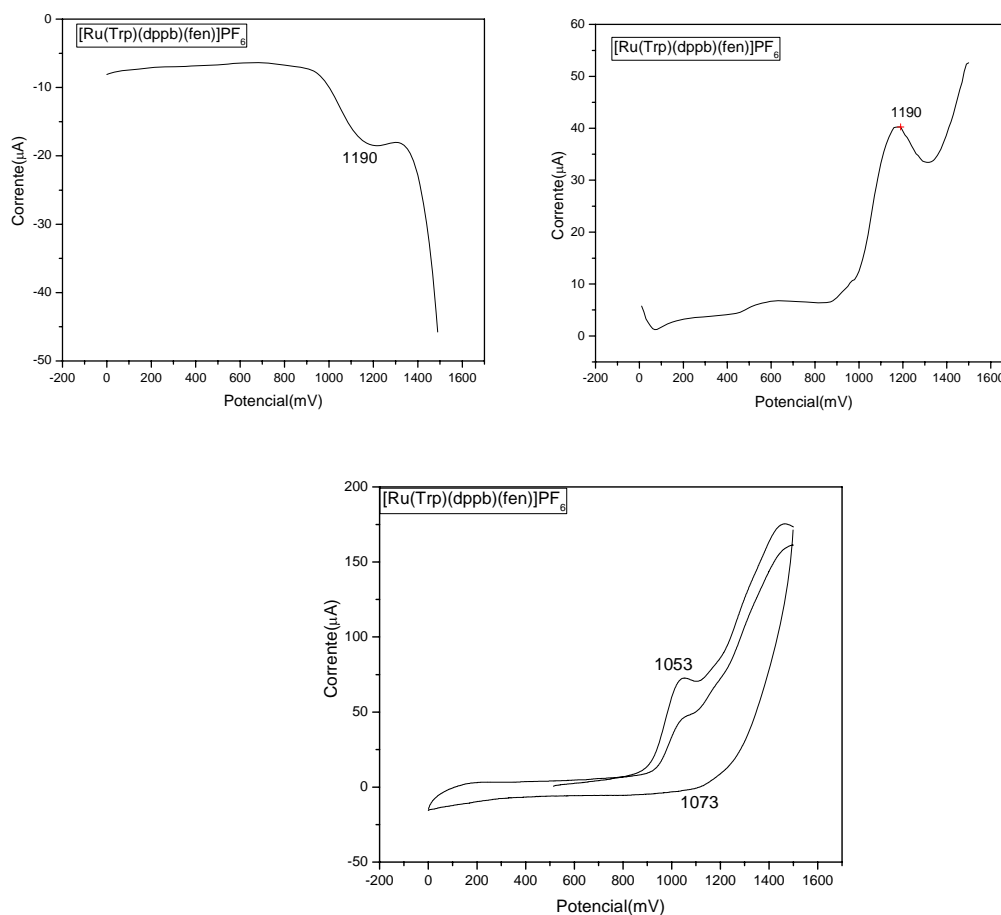


**FIGURA A2:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Met})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

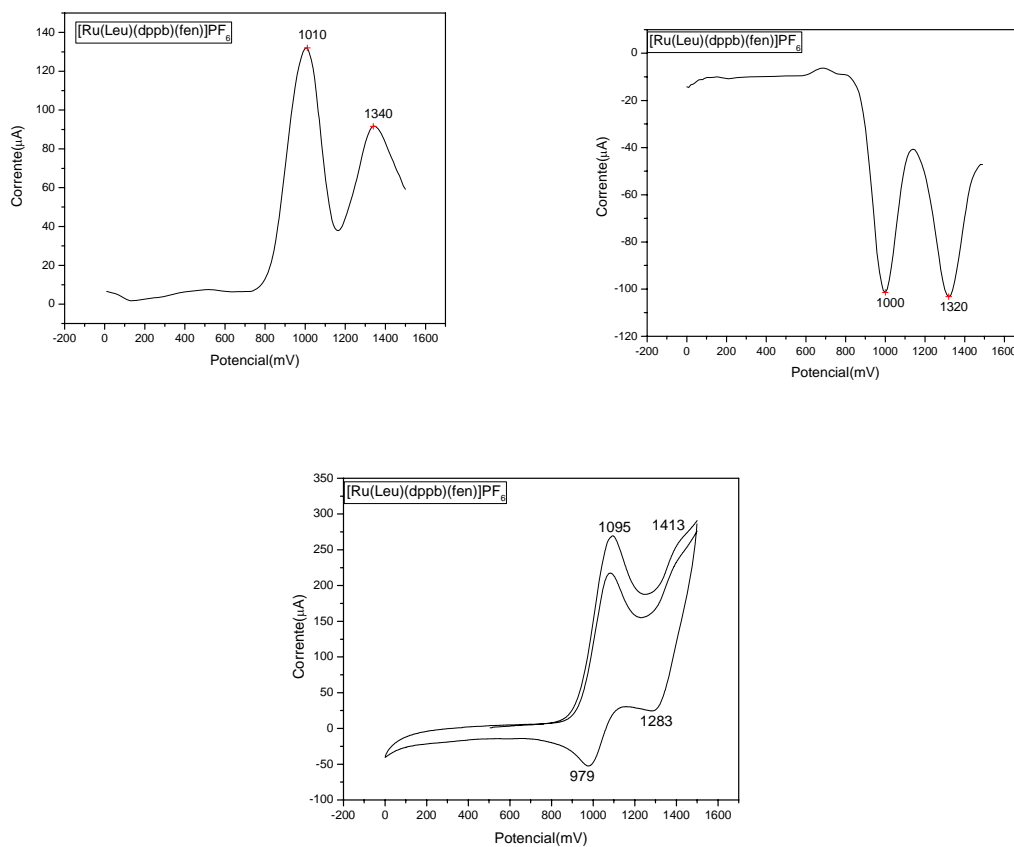




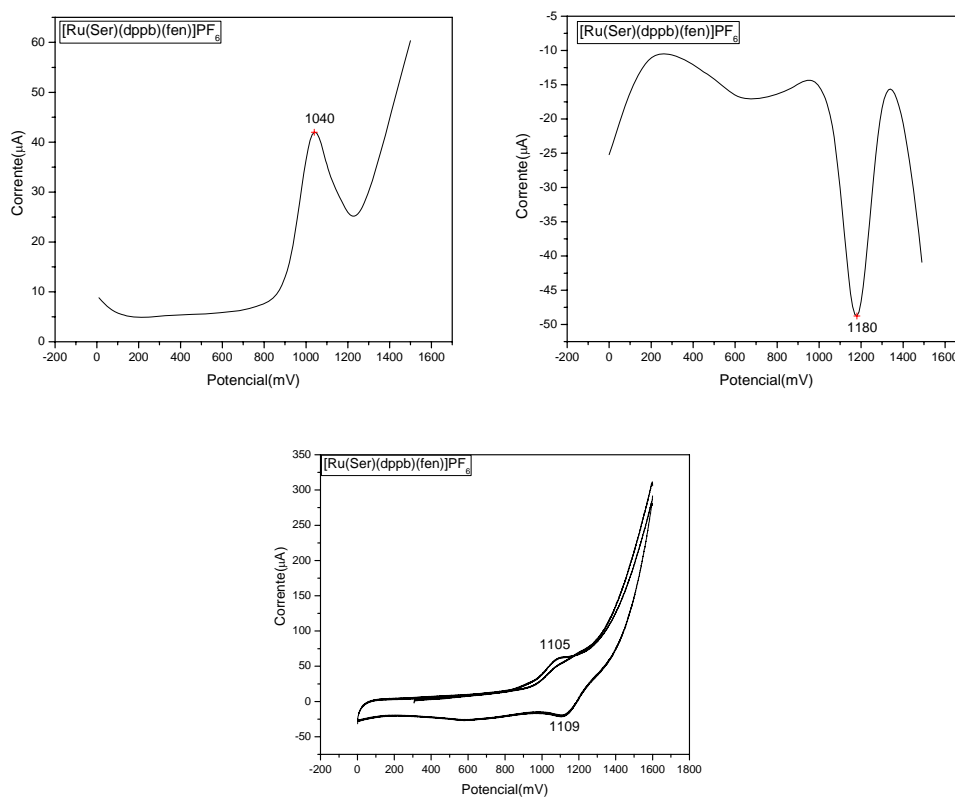
**FIGURA A3:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .



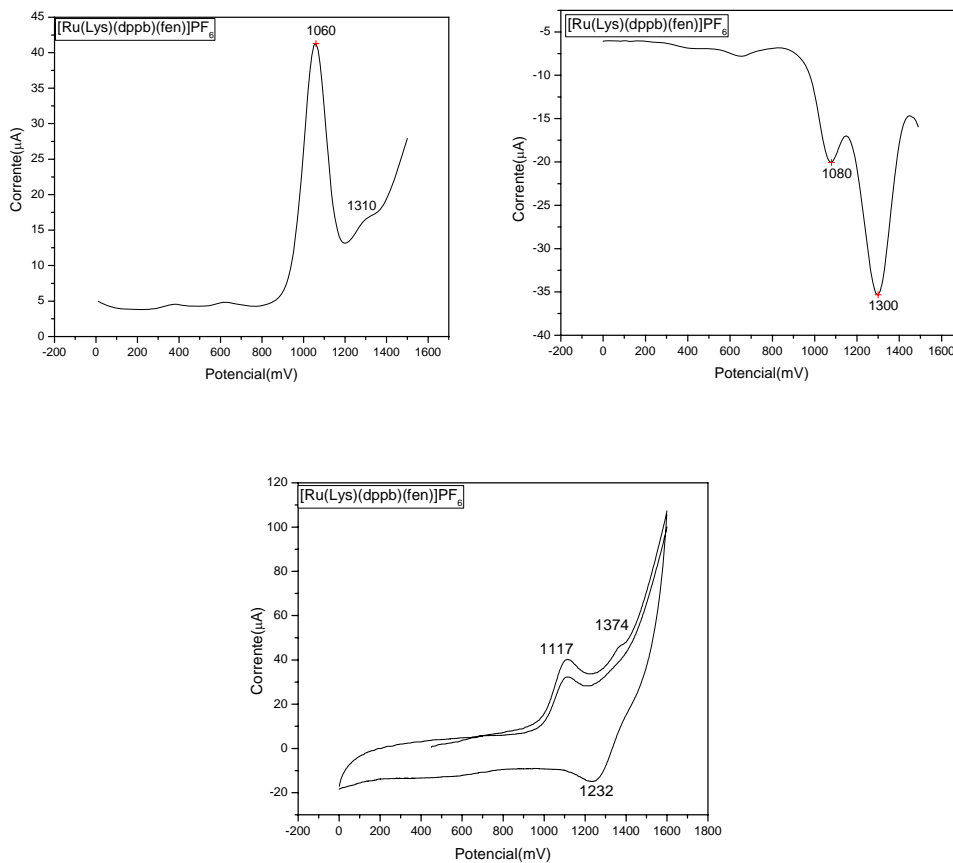
**FIGURA A4:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .



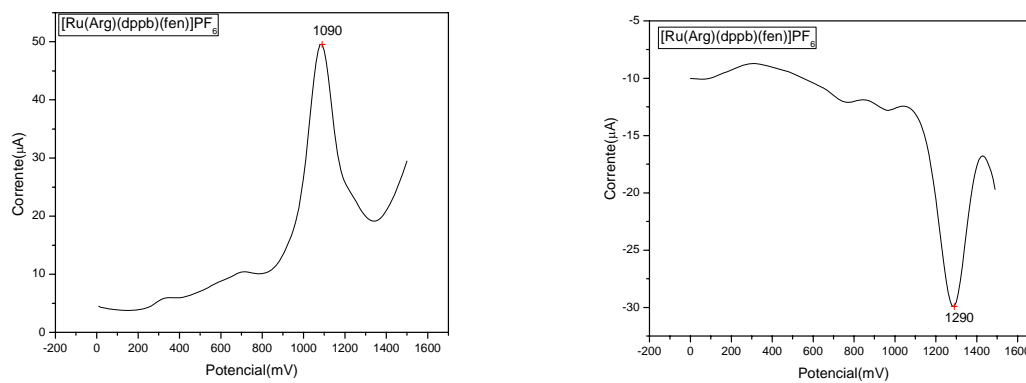
**FIGURA A5:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

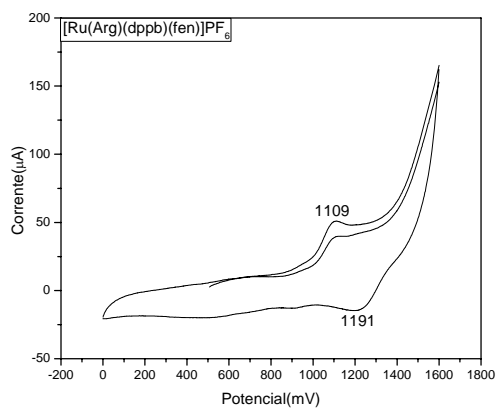


**FIGURA A6:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

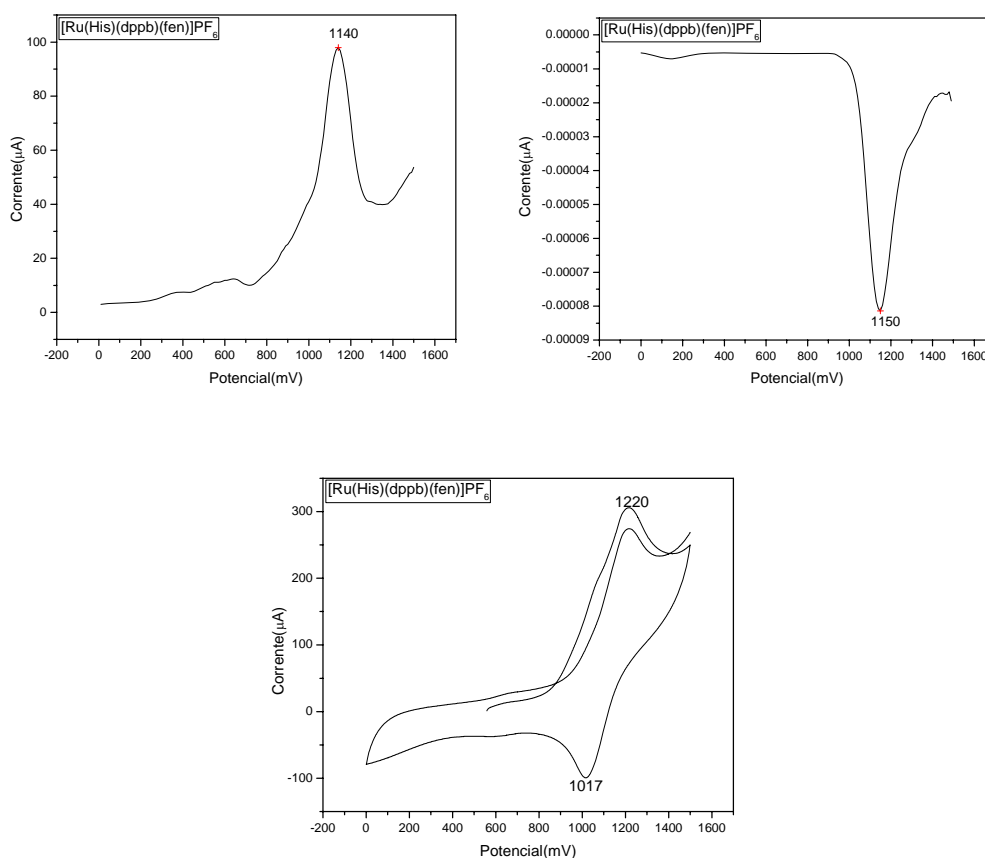


**FIGURA A7:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Lys})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ . PTBA 0,1 mol.L<sup>-1</sup>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Ag/AgCl; velocidade de varredura: 100 mV.s<sup>-1</sup>.





**FIGURA A8:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Arg})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .



**FIGURA A9:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .



## Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Fósforo ( $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ )

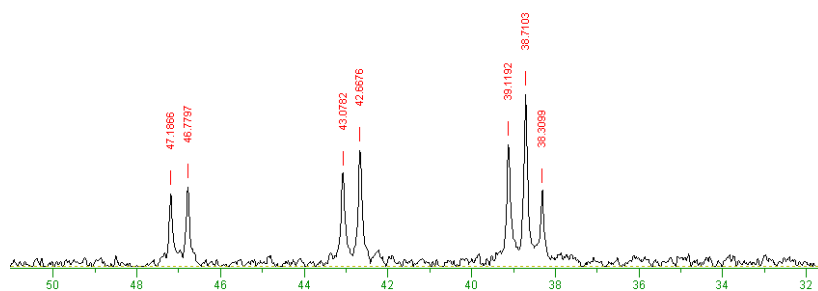


FIGURA A10: Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ .

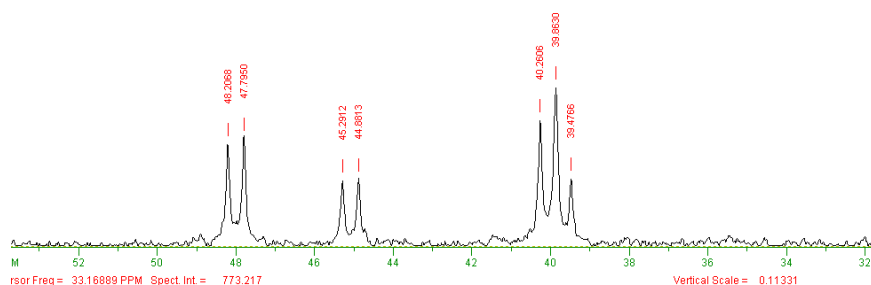


FIGURA A11: Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Met})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ .

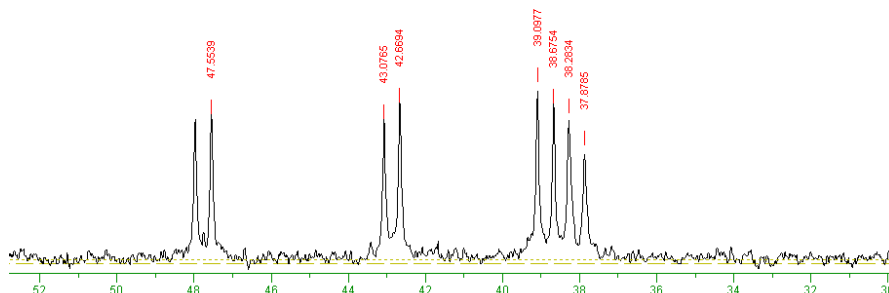


FIGURA A12: Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ .

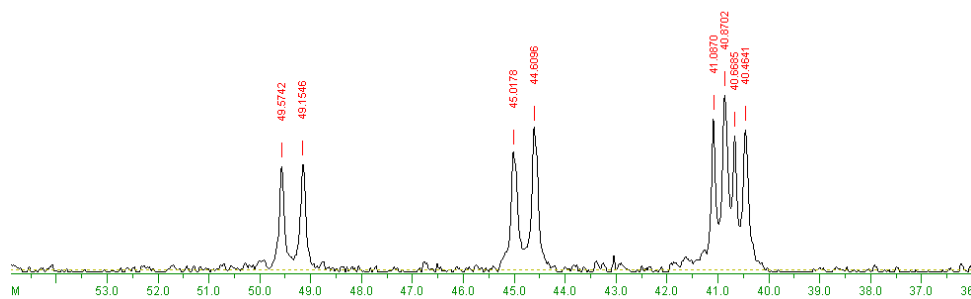


FIGURA A13: Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ .

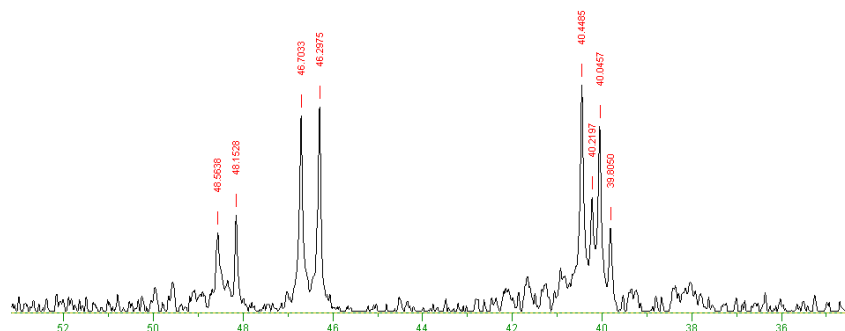


FIGURA A14: Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Arg})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ .

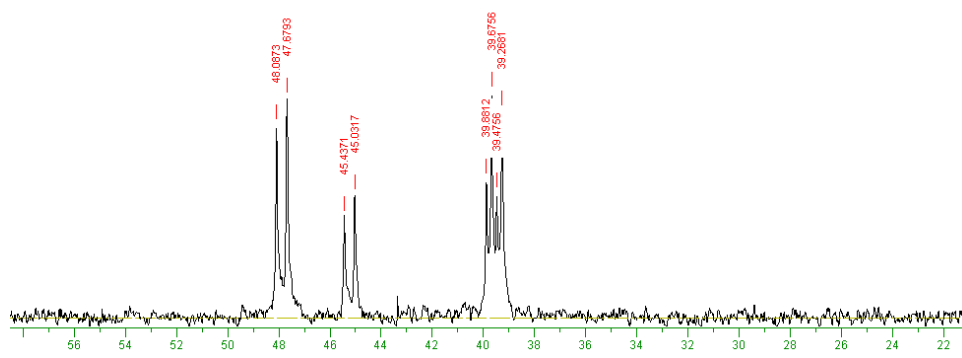


FIGURA A15: Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Lys})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ .

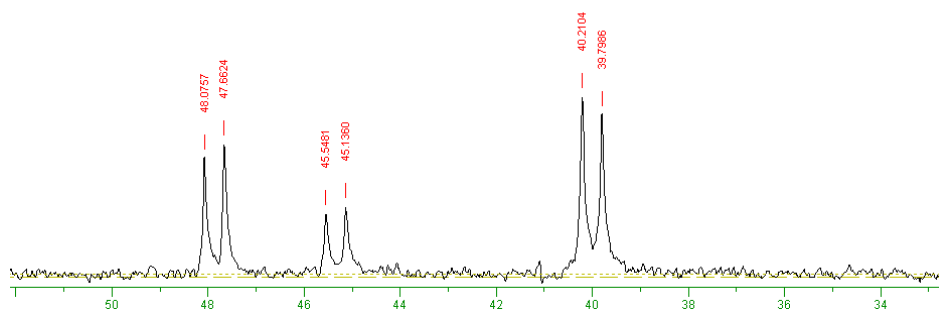


FIGURA A16: Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ .

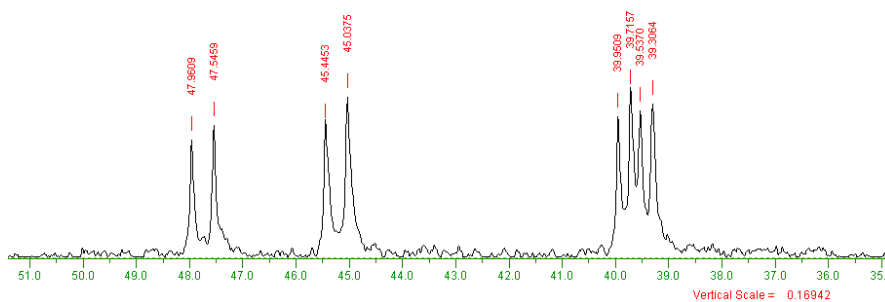


FIGURA A17: Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ .

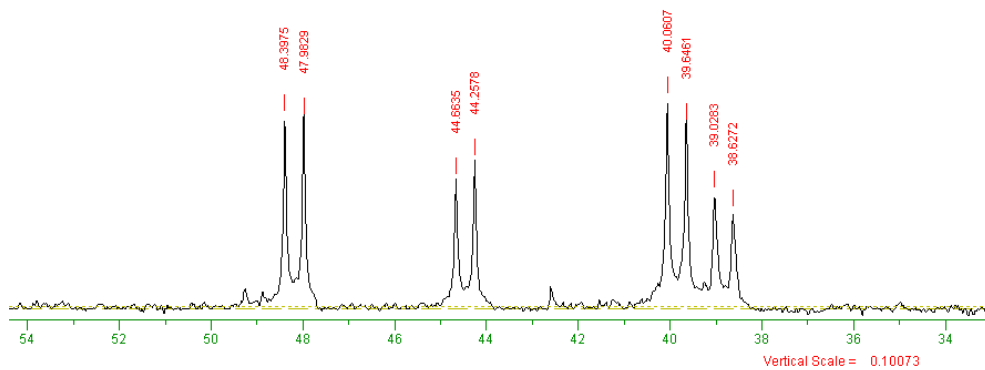


FIGURA A18: Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ .

## Espectroscopia de Absorção Vibracional na Região do Infravermelho

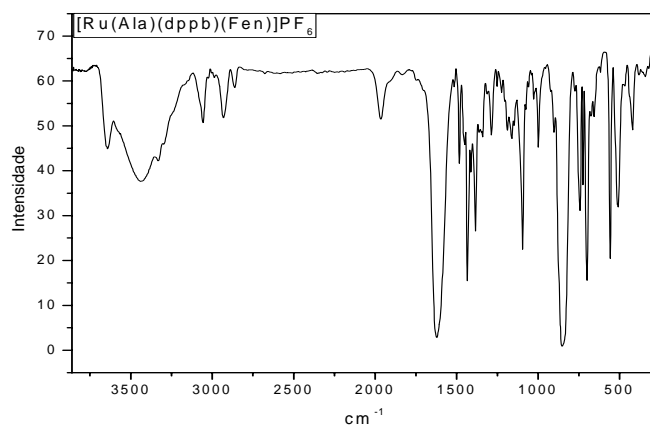


FIGURA A19: Espectro Vibracional na região do IV do complexo  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$  em KBr.

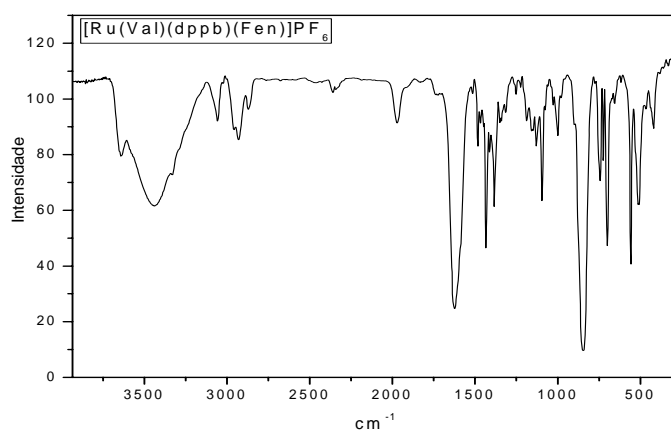


FIGURA A20: Espectro Vibracional na região do IV do complexo  $[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$  em KBr.

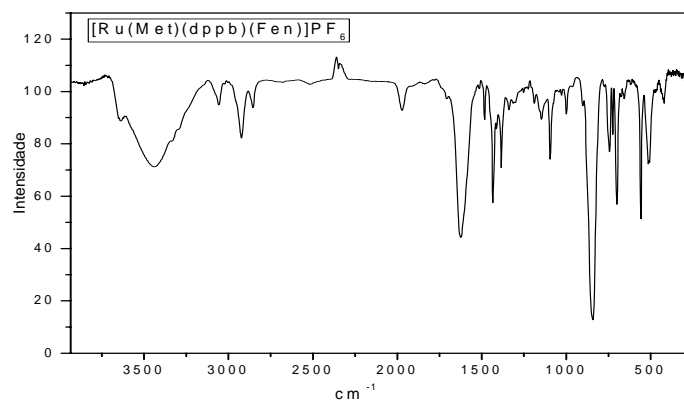


FIGURA A21: Espectro Vibracional na região do IV do complexo  $[Ru(Met)(dppb)(fen)]PF_6$  em KBr.

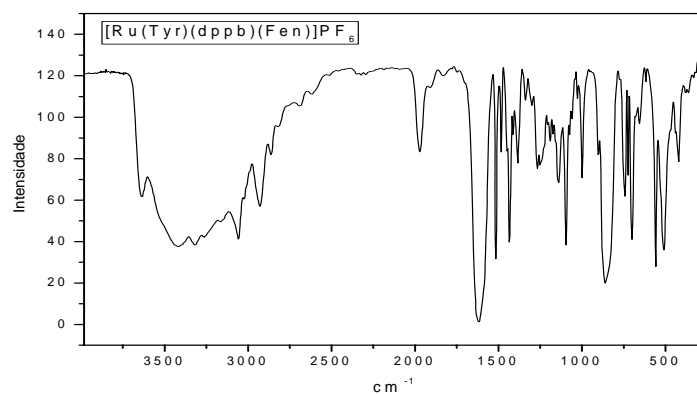


FIGURA A22: Espectro Vibracional na região do IV do complexo  $[Ru(Tyr)(dppb)(fen)]PF_6$  em KBr.

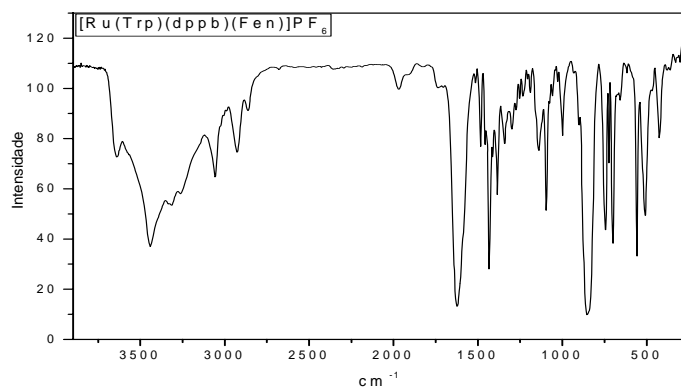


FIGURA A23: Espectro Vibracional na região do IV do complexo  $[Ru(Trp)(dppb)(fen)]PF_6$  em KBr.

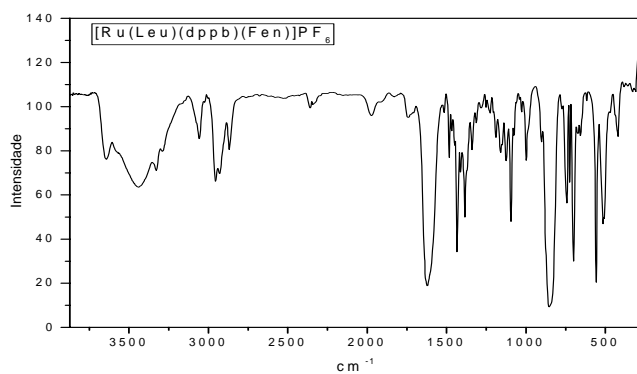
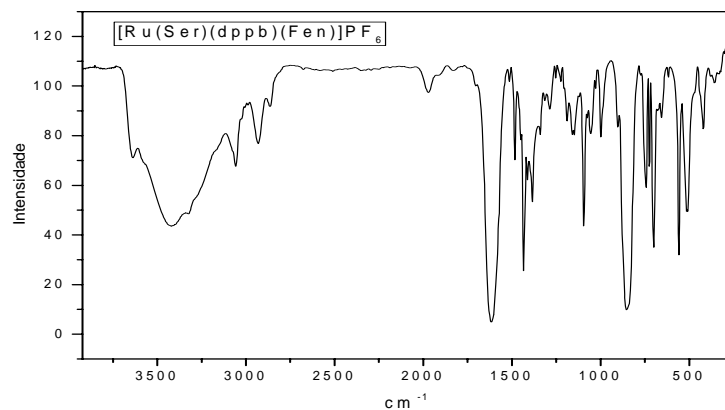
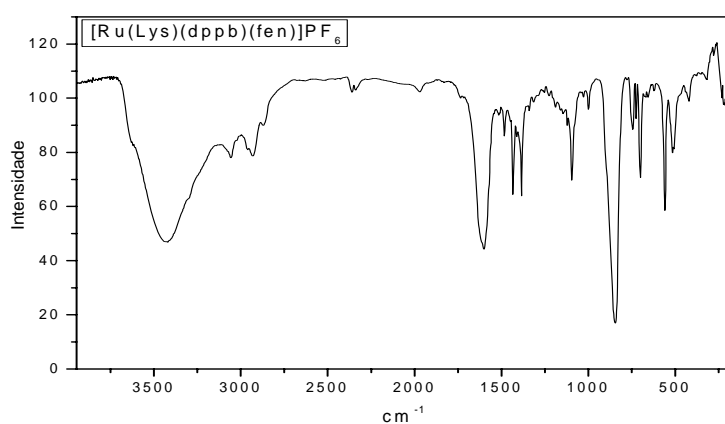


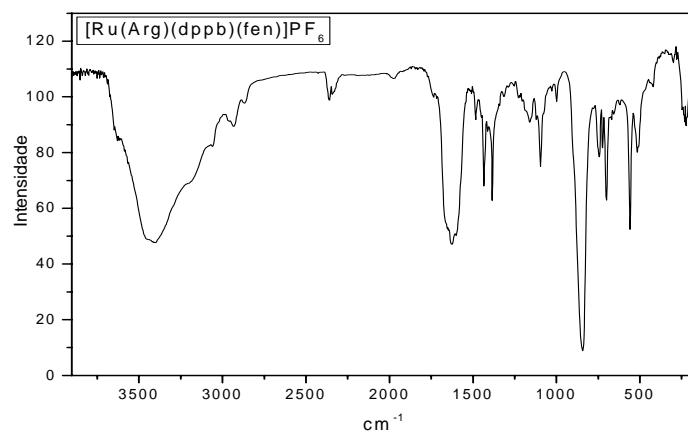
FIGURA A24: Espectro Vibracional na região do IV do complexo  $[Ru(Leu)(dppb)(fen)]PF_6$  em KBr.



**FIGURA A25:**Espectro Vibracional na região do IV do complexo  $[Ru(Ser)(dppb)(fen)]PF_6$  em KBr.



**FIGURA A26:** Espectro Vibracional na região do IV do complexo  $[Ru(Lys)(dppb)(fen)]PF_6$  em KBr.



**FIGURA A27:** Espectro Vibracional na região do IV do complexo  $[Ru(Arg)(dppb)(fen)]PF_6$  em KBr.

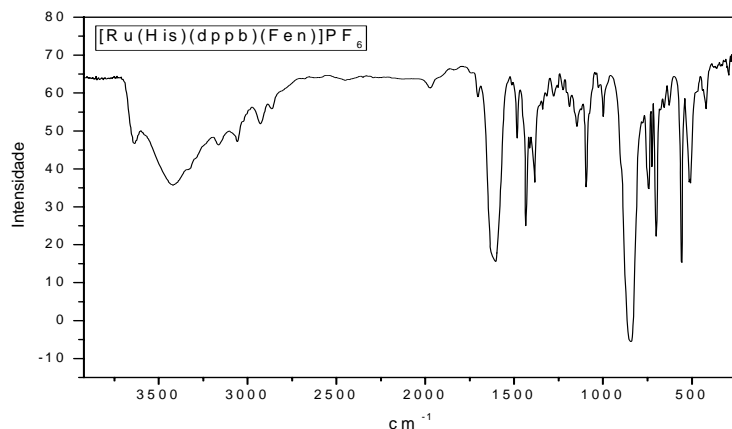


FIGURA A28 :Espectros Vibracional na região do IV do complexo  $[Ru(His)(dppb)(fen)]PF_6$  em KBr.

## Espectroscopia de Absorção na Região UV-visível

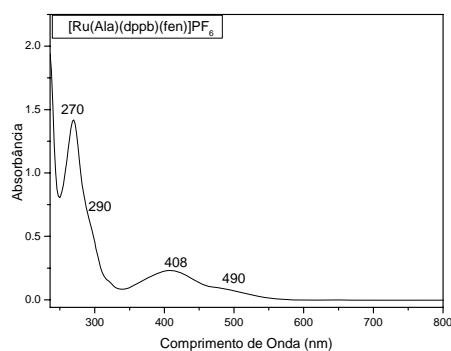


FIGURA A29: Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[Ru(Ala)(dppb)(fen)]PF_6$  em  $CH_2Cl_2$ .

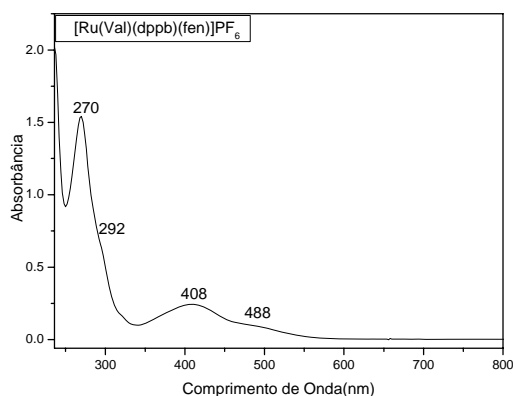
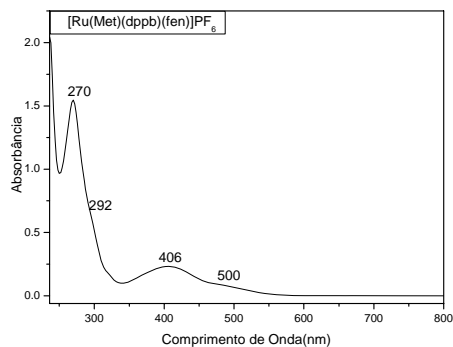
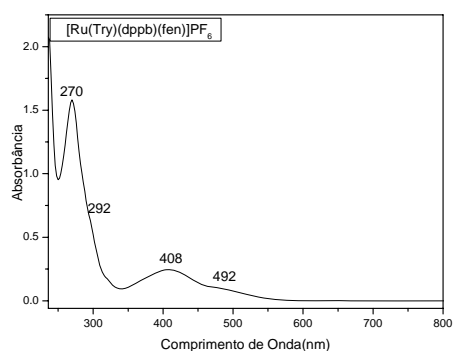


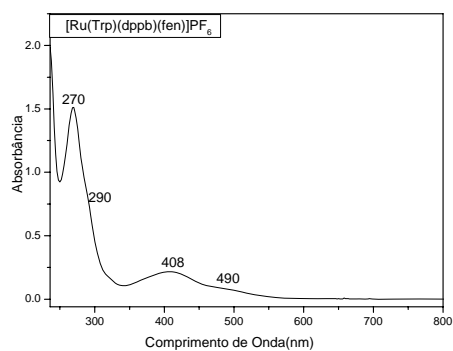
FIGURA A30: Espectro de Absorção na Região Uv-visível do Complexo  $[Ru(Val)(dppb)(fen)]PF_6$  em  $CH_2Cl_2$ .



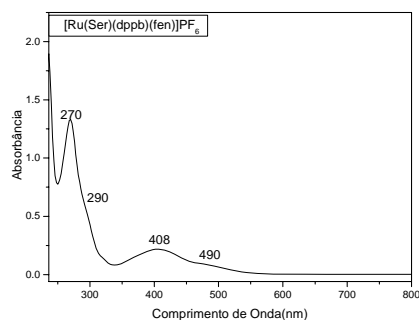
**FIGURA A31:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Met})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



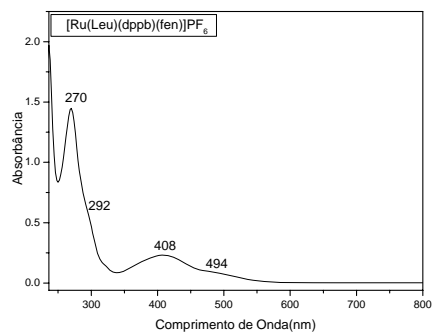
**FIGURA 32:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



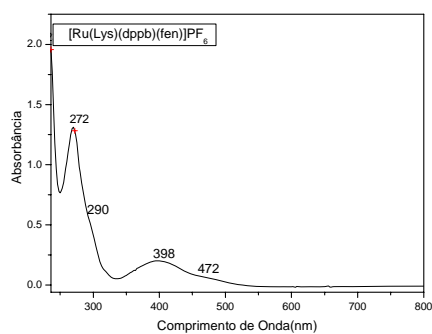
**FIGURA A33:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



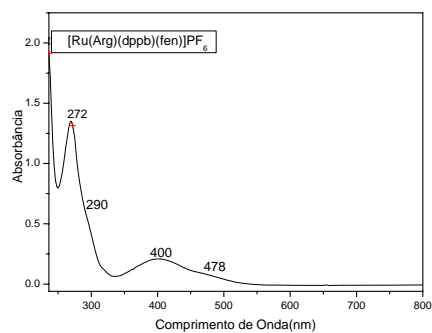
**FIGURA A34:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



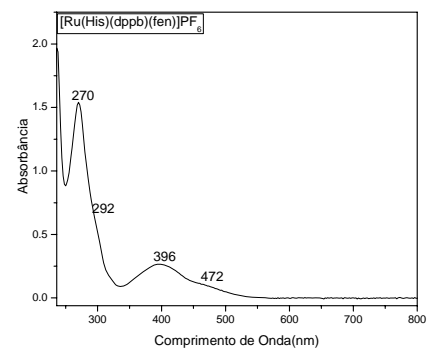
**FIGURA A35:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



**FIGURA A36:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Lys})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



**FIGURA A37:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Arg})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

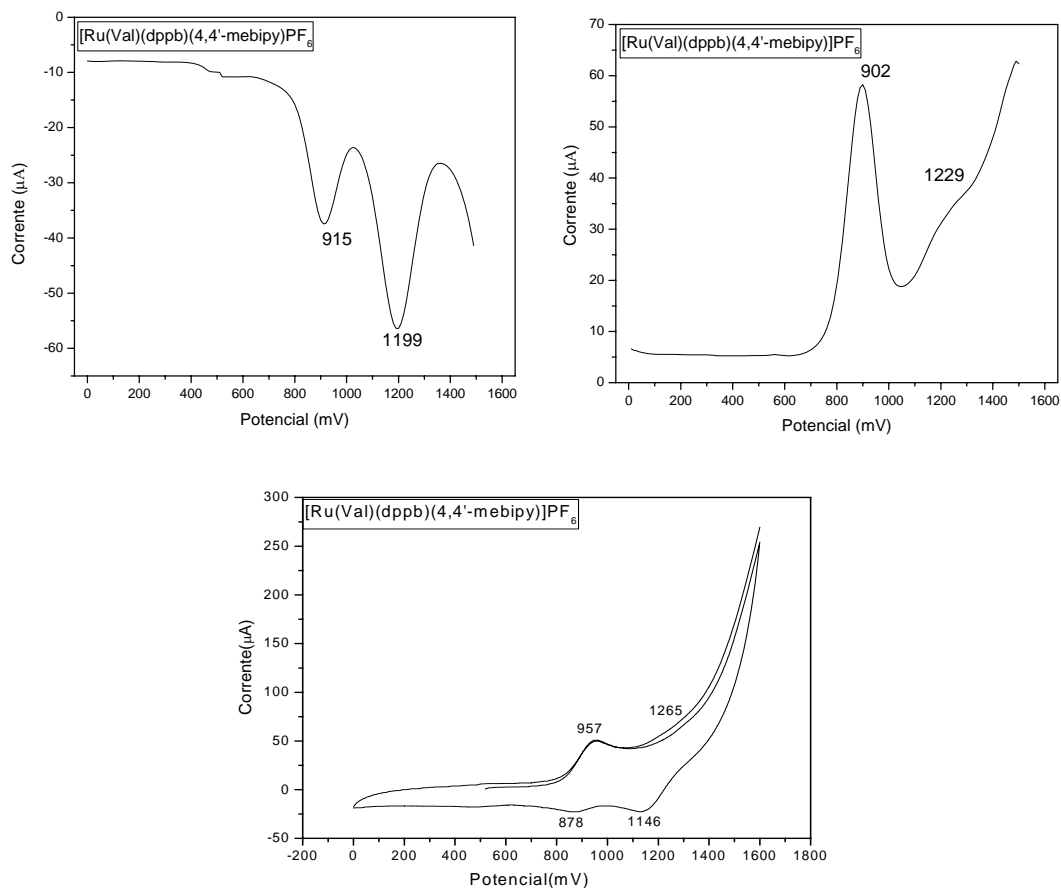


**FIGURA A38:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

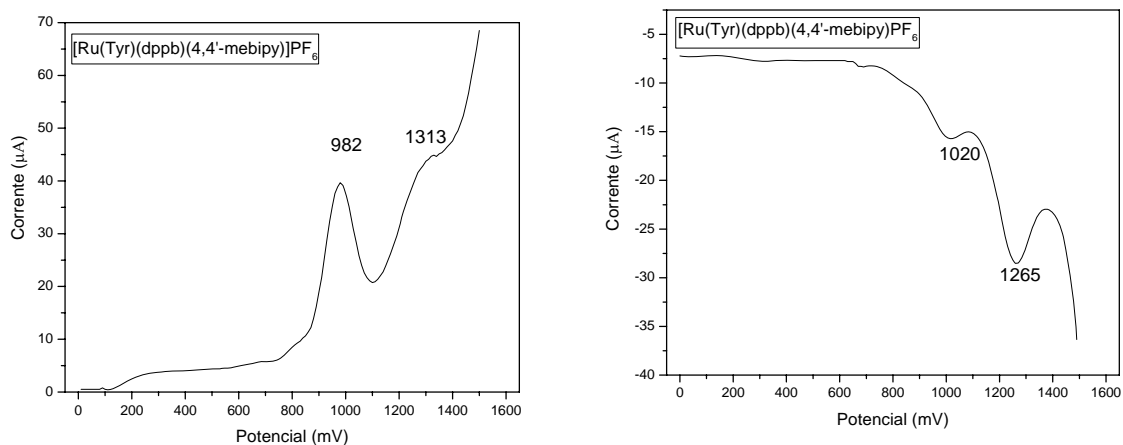


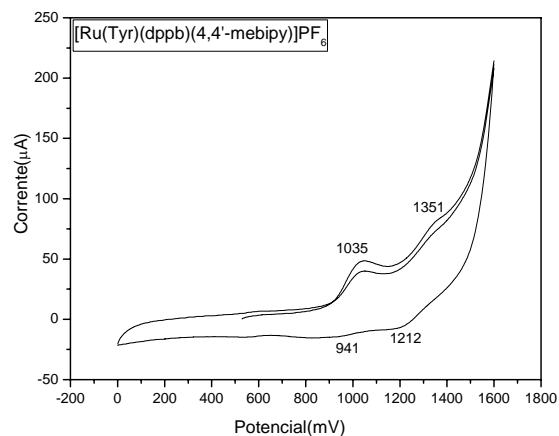
## APÊNDICE B: Complexos da Série 2 [Ru(AA)(dppb)(4, 4'-mebipy)]PF<sub>6</sub>

### Voltametria Cíclica e de Pulso Diferencial

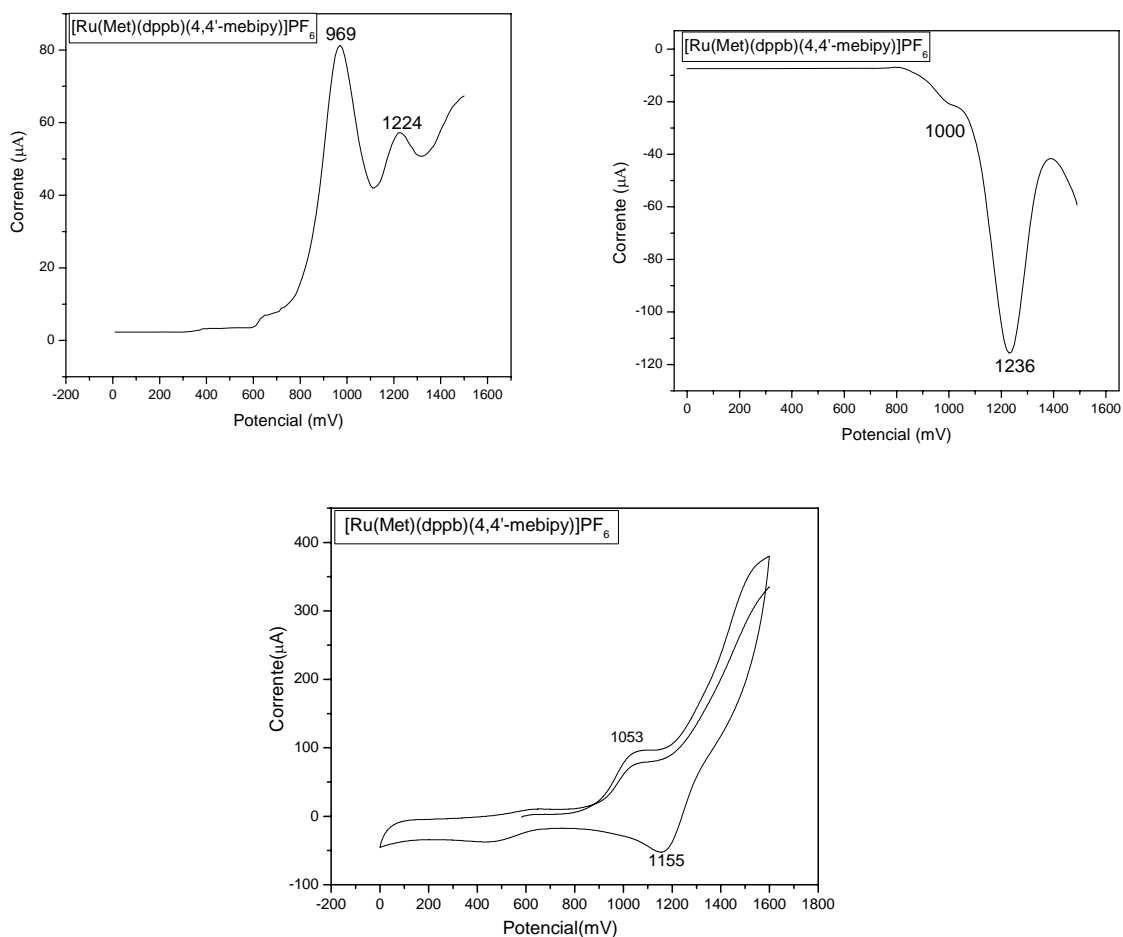


**FIGURA B1** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do [Ru(Val)(dppb)(mebipy)]PF<sub>6</sub>. PTBA 0,1 mol.L<sup>-1</sup>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Ag/AgCl; 100 mV.s<sup>-1</sup>.

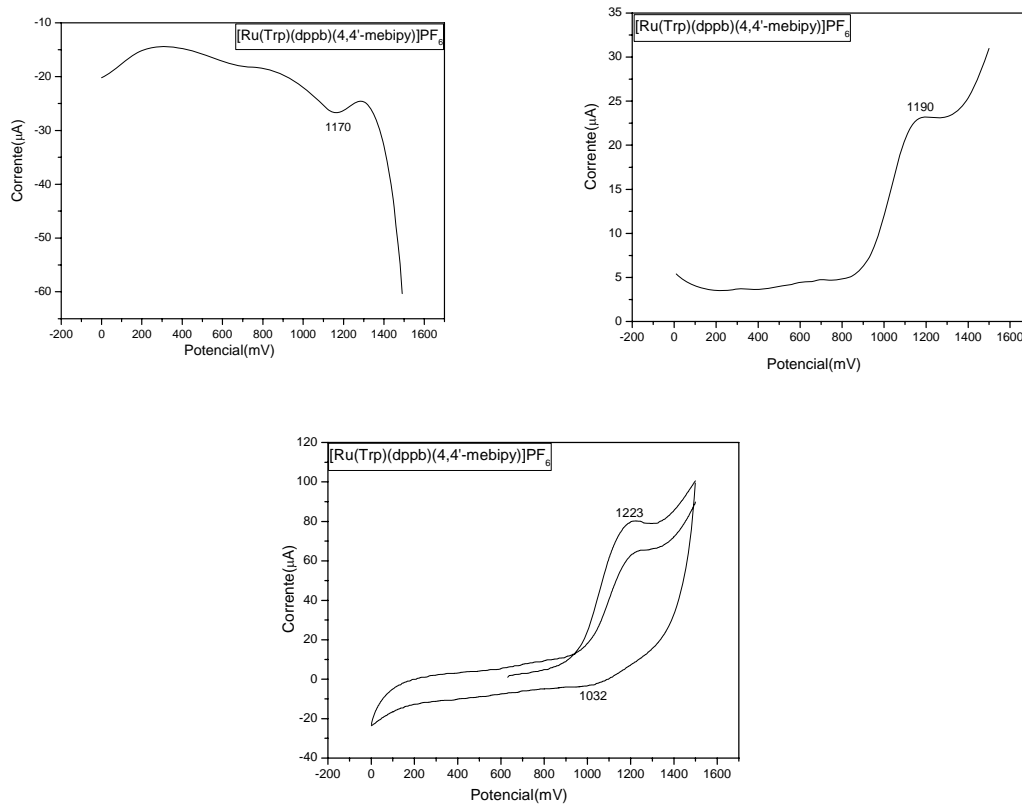




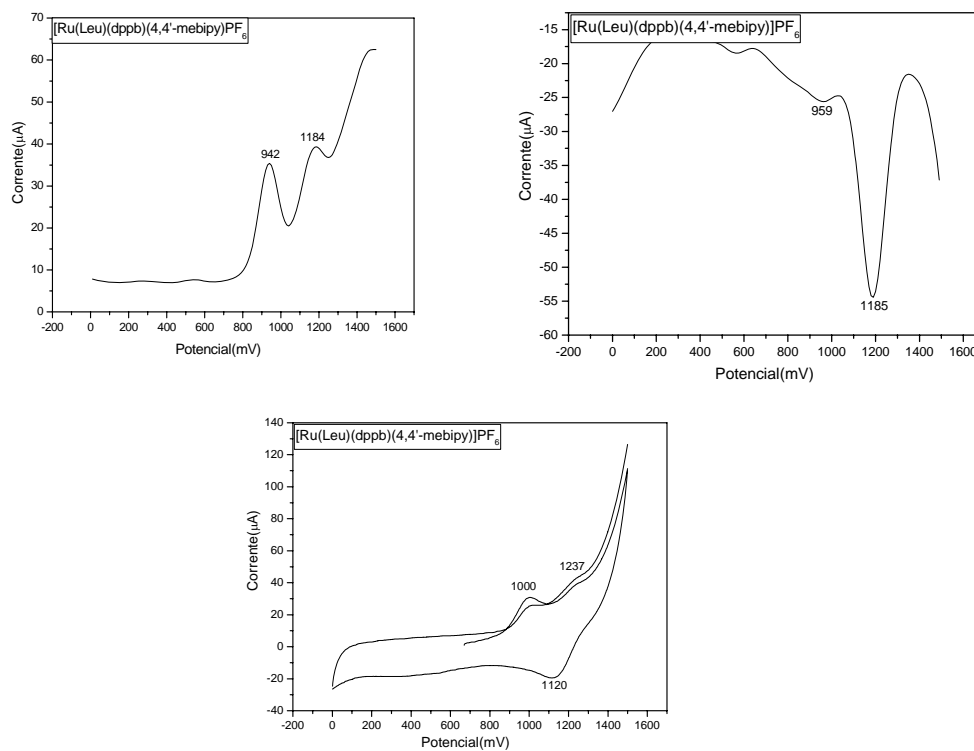
**FIGURA B2:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .



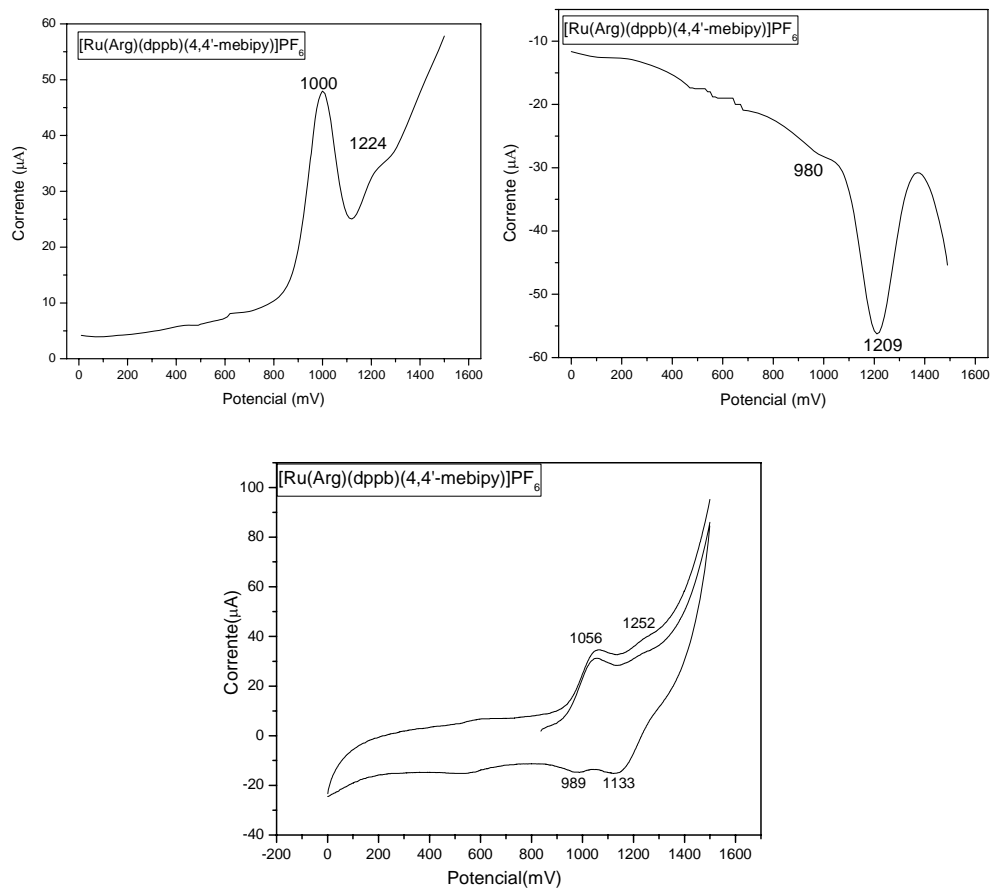
**FIGURA B3:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Met})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .



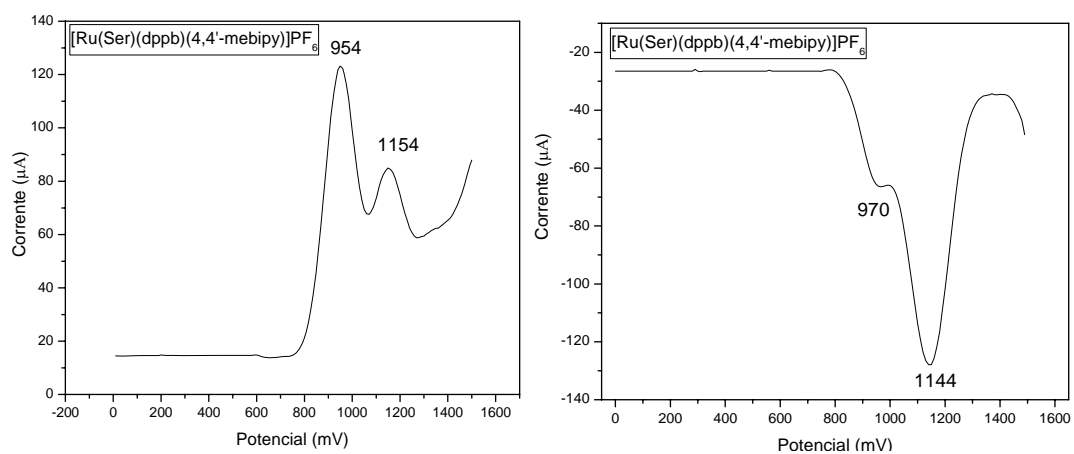
**FIGURA B4:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ .

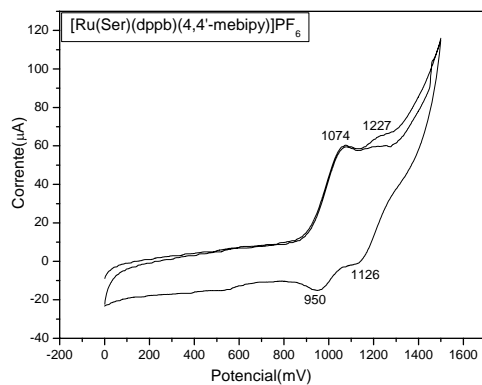


**FIGURA B5:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ .

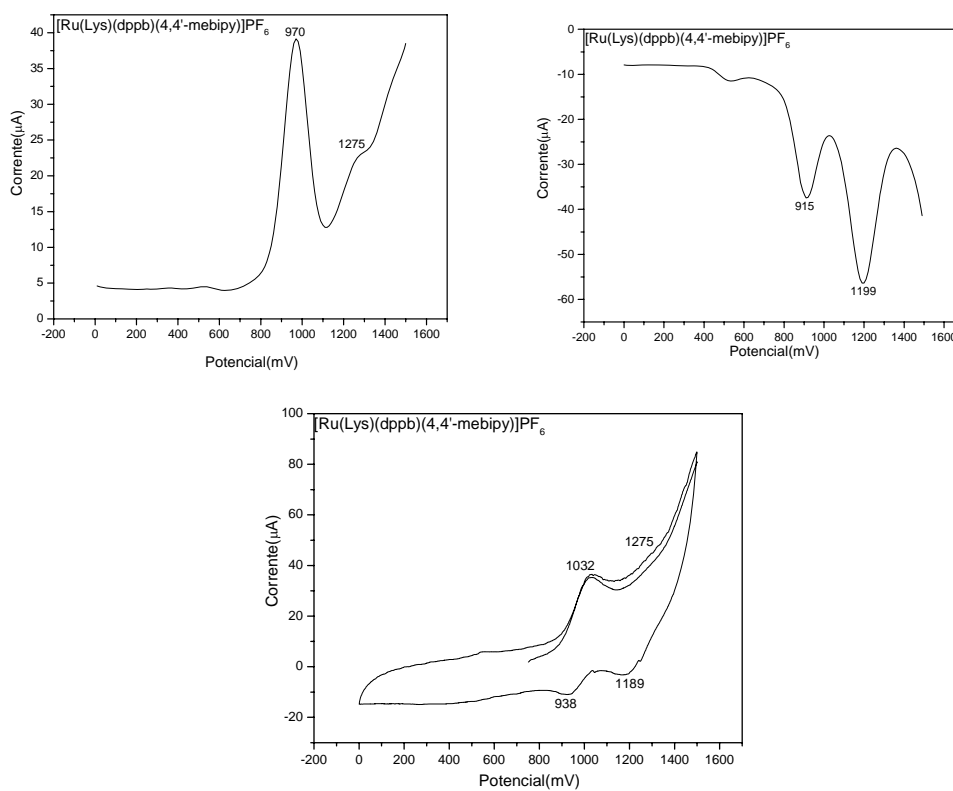


**FIGURA B6:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Arg})(\text{dppb})(\text{mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

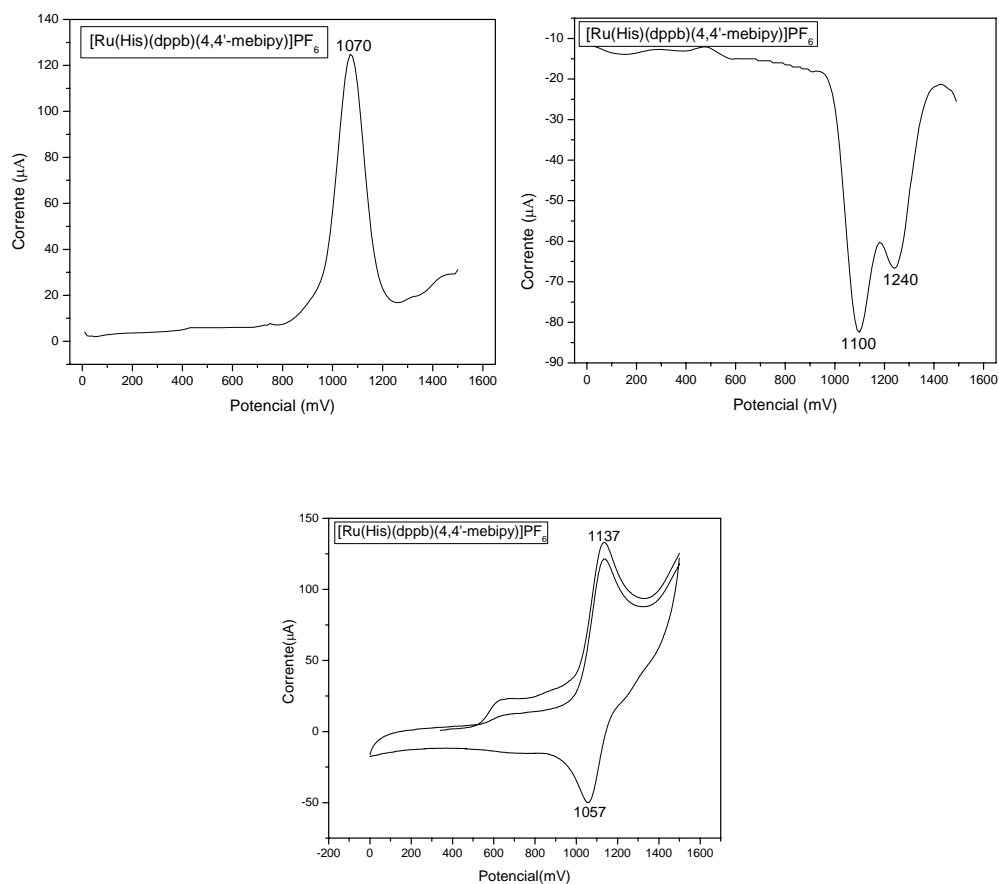




**FIGURA B7:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do [Ru(Ser)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub>. PTBA 0,1 mol.L<sup>-1</sup>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Ag/AgCl; 100 mV.s<sup>-1</sup>.

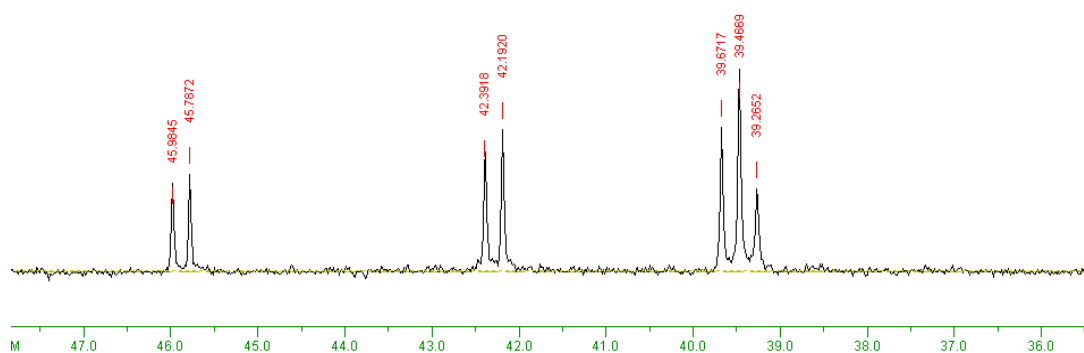


**FIGURA B8:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do [Ru(Lys)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub>. PTBA 0,1 mol.L<sup>-1</sup>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Ag/AgCl; 100 mV.s<sup>-1</sup>.

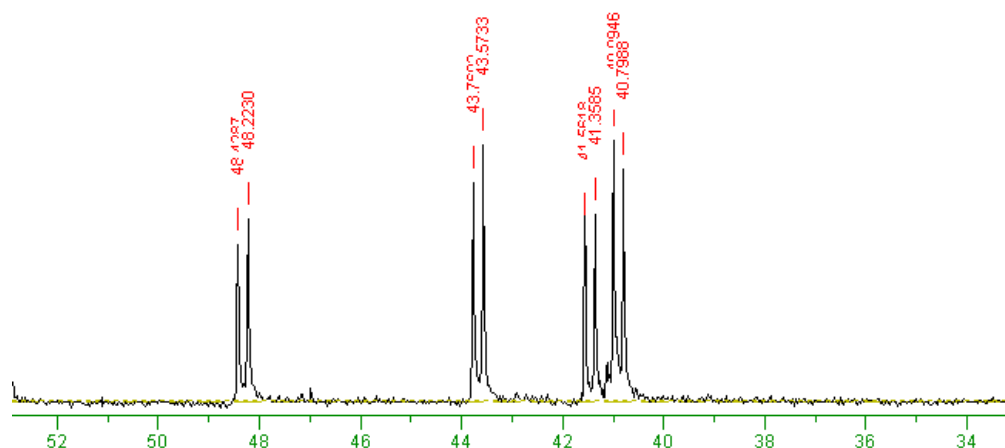


**FIGURA B9:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

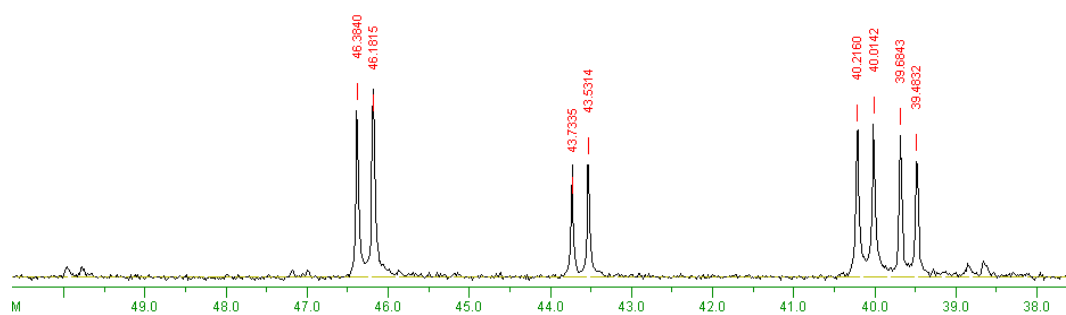
### Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Fósforo ( $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ )



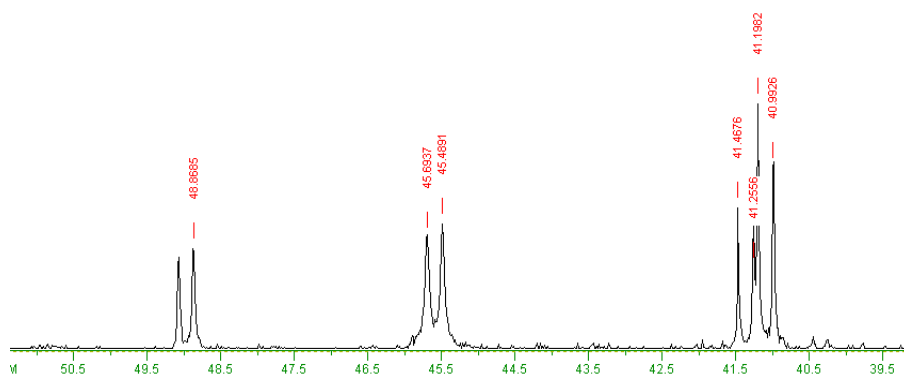
**FIGURA B10:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .



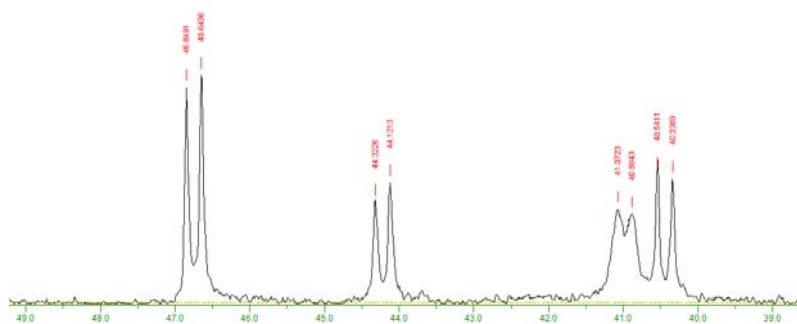
**FIGURA B11:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .



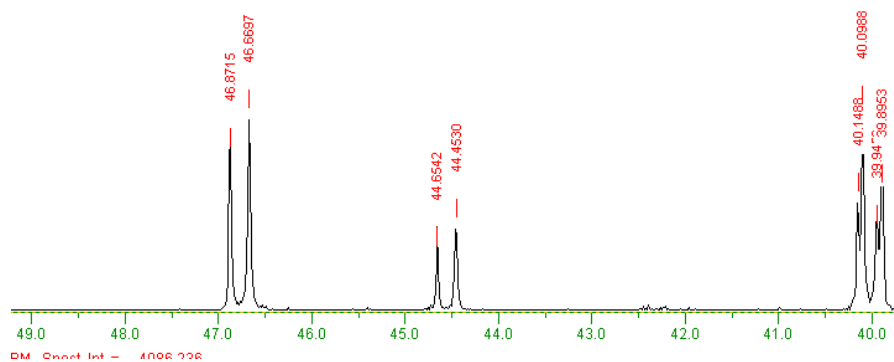
**FIGURA B12:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Met})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .



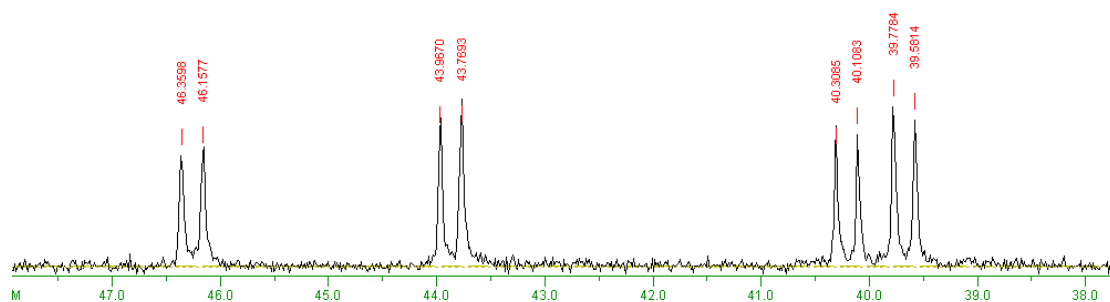
**FIGURA B13:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .



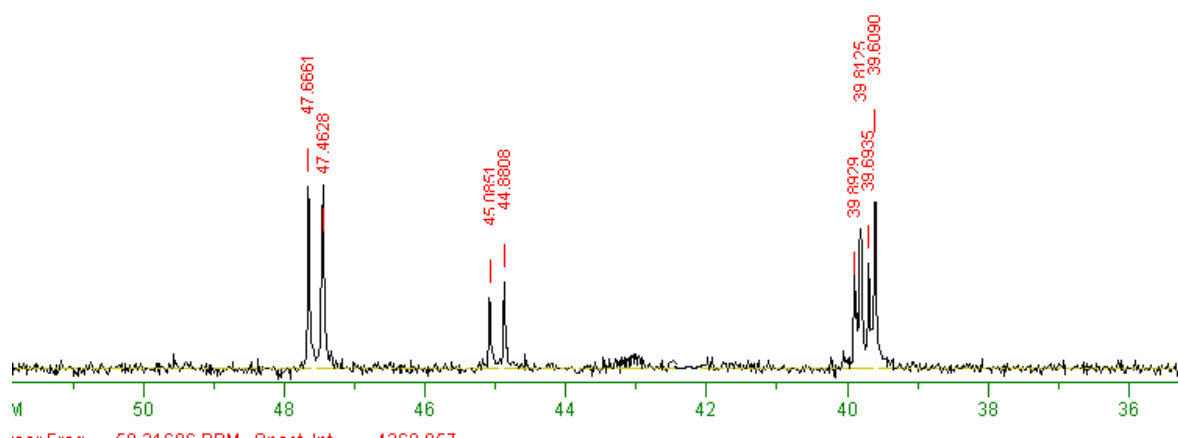
**FIGURA B14:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .



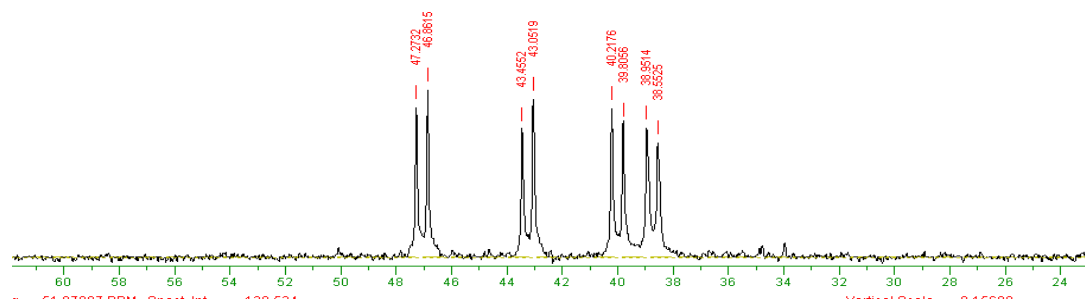
**FIGURA B15:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Arg})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .



**FIGURA B16:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .



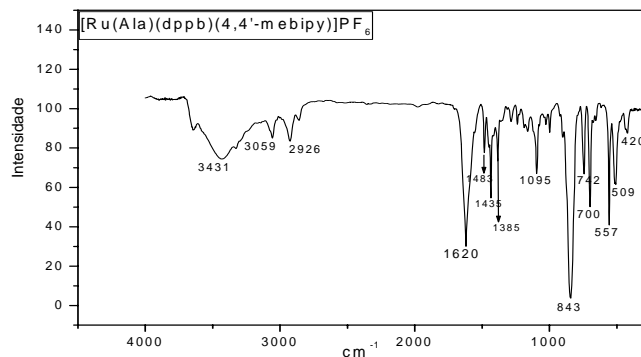
**FIGURA B17:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Lys})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .



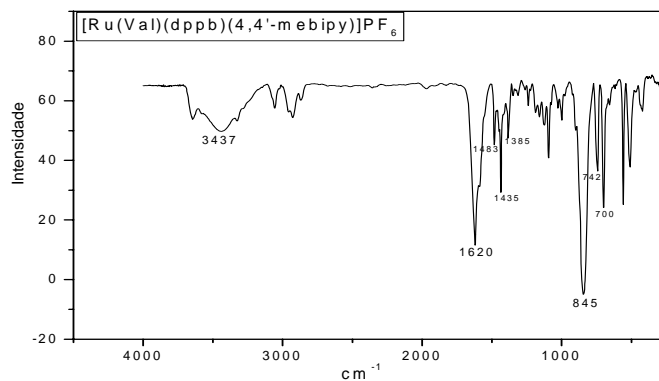
**FIGURA B18:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .



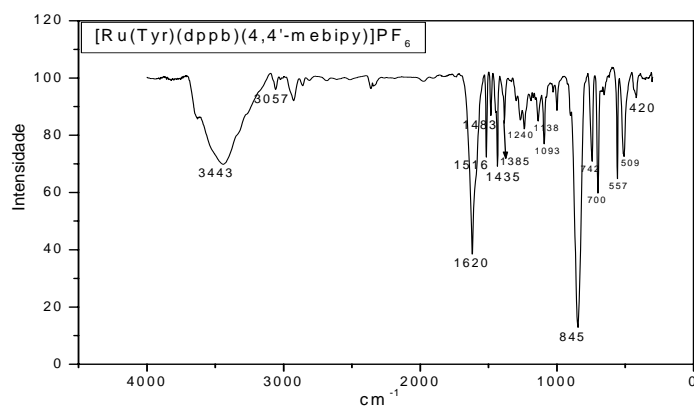
## Espectroscopia de Absorção Vibracional na Região do Infravermelho



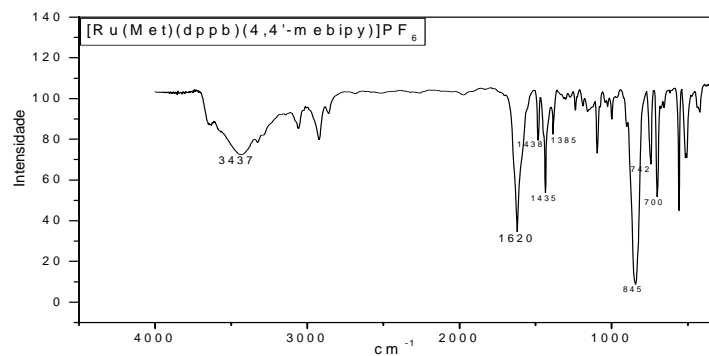
**FIGURA B19:**Espectro Vibracional na região do IV do Complexo [Ru(Ala)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF<sub>6</sub> em KBr.



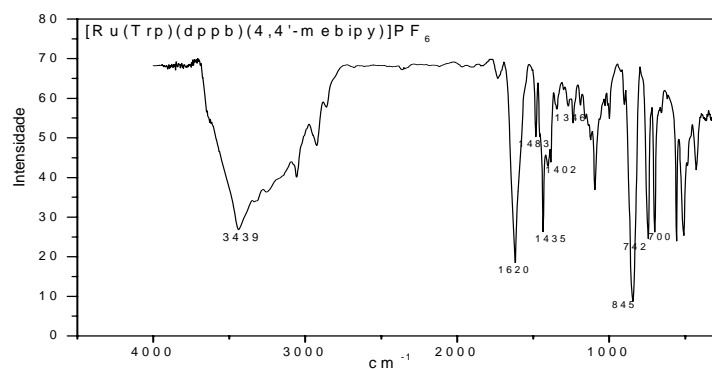
**FIGURA B20:**Espectro Vibracional na região do IV do Complexo [Ru(Val)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF<sub>6</sub> em KBr.



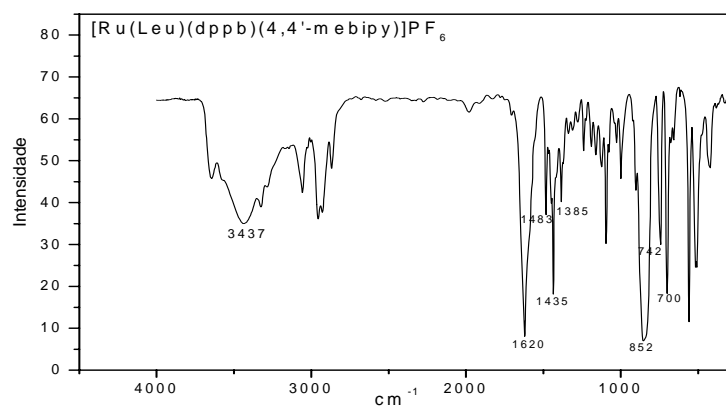
**FIGURA B21:**Espectro Vibracional na região do IV do Complexo [Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF<sub>6</sub> em KBr.



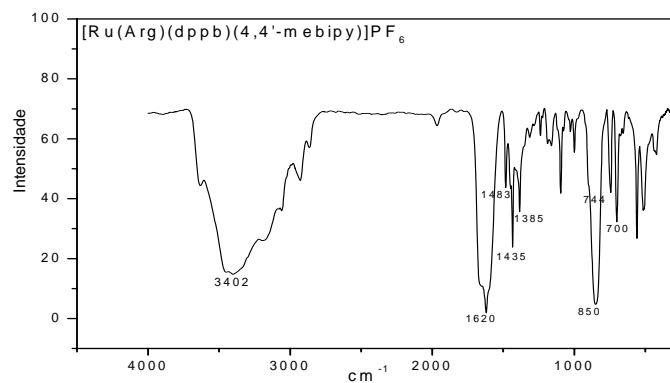
**FIGURA B22:**Espectro Vibracional na região do IV do Complexo [Ru(Met)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF<sub>6</sub> em KBr.



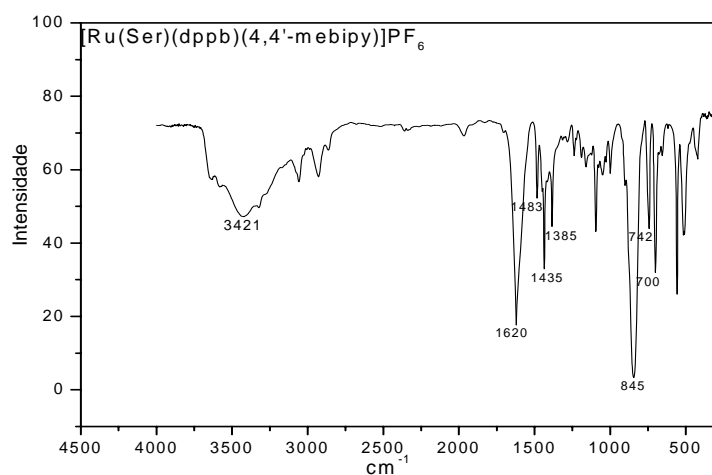
**FIGURA B23:**Espectro Vibracional na região do IV do Complexo [Ru(Trp)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF<sub>6</sub> em KBr.



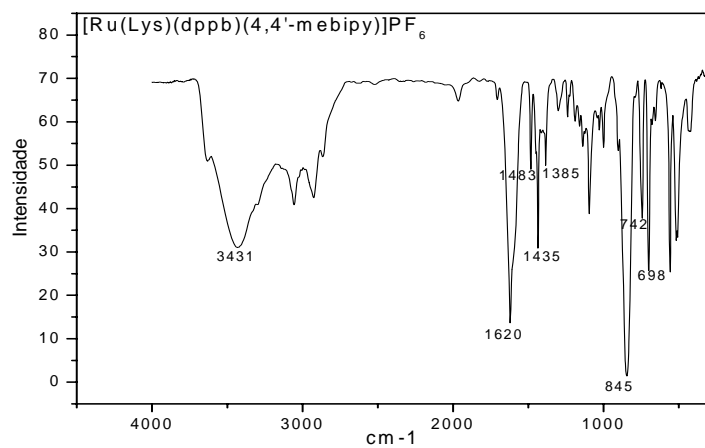
**FIGURA B24:**Espectro Vibracional na região do IV do Complexo [Ru(Leu)(dppb)(4,4'-mepipy)]PF<sub>6</sub> em KBr.



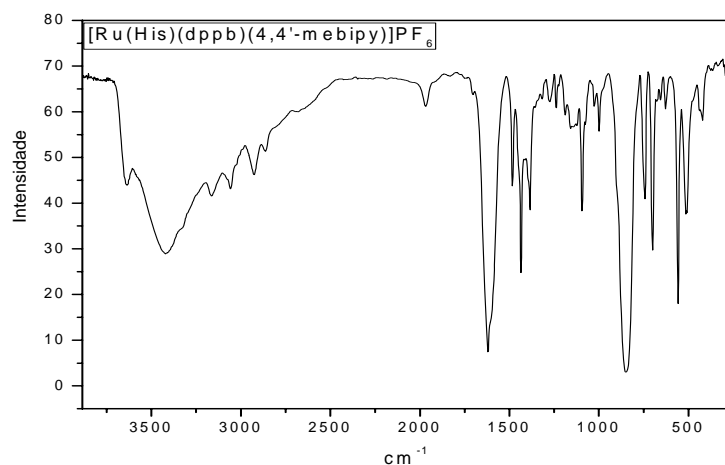
**FIGURA B25:**Espectro Vibracional na região do IV do Complexo  $[Ru(Arg)(dppb)(4,4'-m e bipy)]PF_6$  em KBr.



**FIGURA B26:**Espectro Vibracional na região do IV do Complexo  $[Ru(Ser)(dppb)(4,4'-m e bipy)]PF_6$  em KBr.

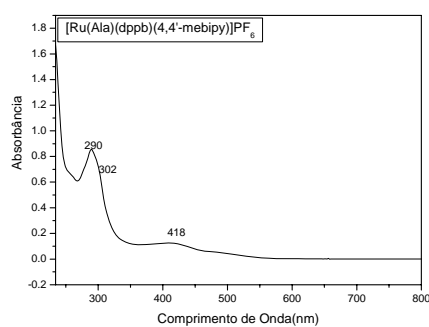


**FIGURA B27:**Espectro Vibracional na região do IV do Complexo  $[Ru(Lys)(dppb)(4,4'-m e bipy)]PF_6$  em KBr.

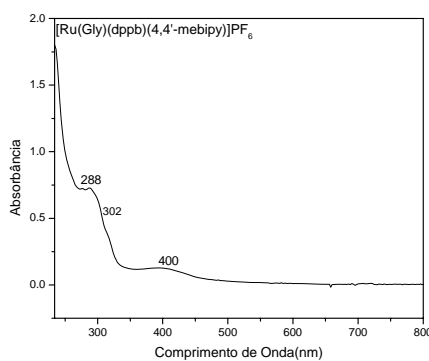


**FIGURA B28:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo  $[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  em KBr.

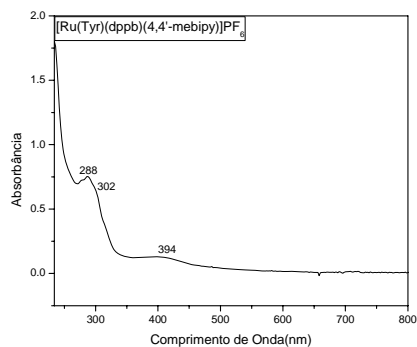
## Espectroscopia de Absorção na Região UV-visível



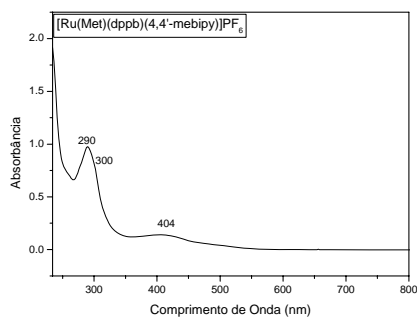
**FIGURA B29:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



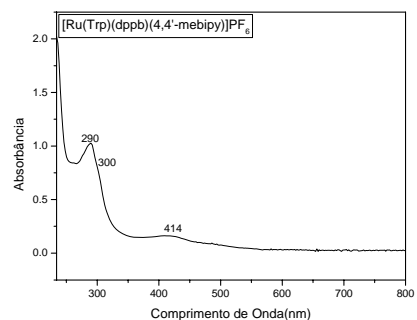
**FIGURA B30:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



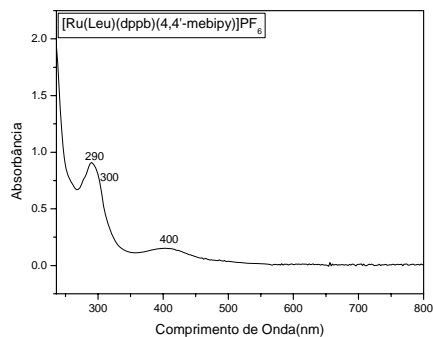
**FIGURA B31:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



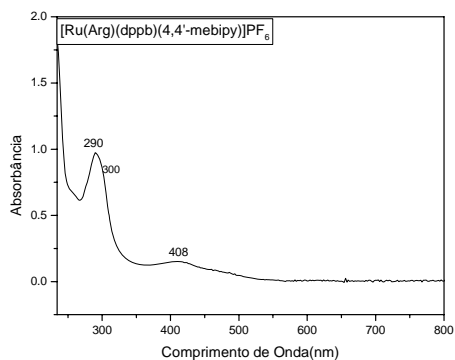
**FIGURA B32:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(Met)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



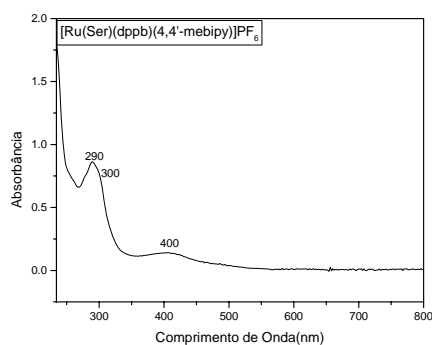
**FIGURA B33:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(Trp)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



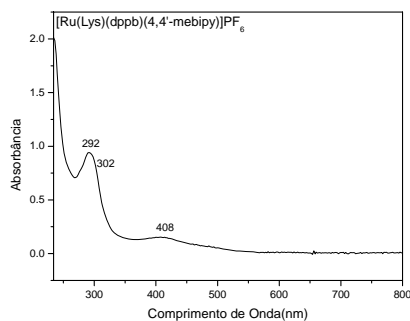
**FIGURA B34:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(Leu)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



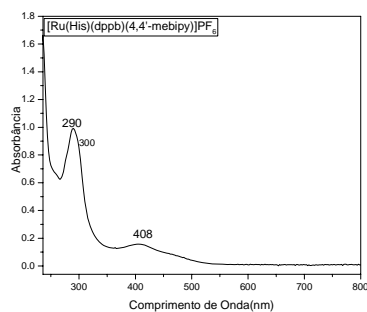
**FIGURA B35:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(Arg)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



**FIGURA B36:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(Ser)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



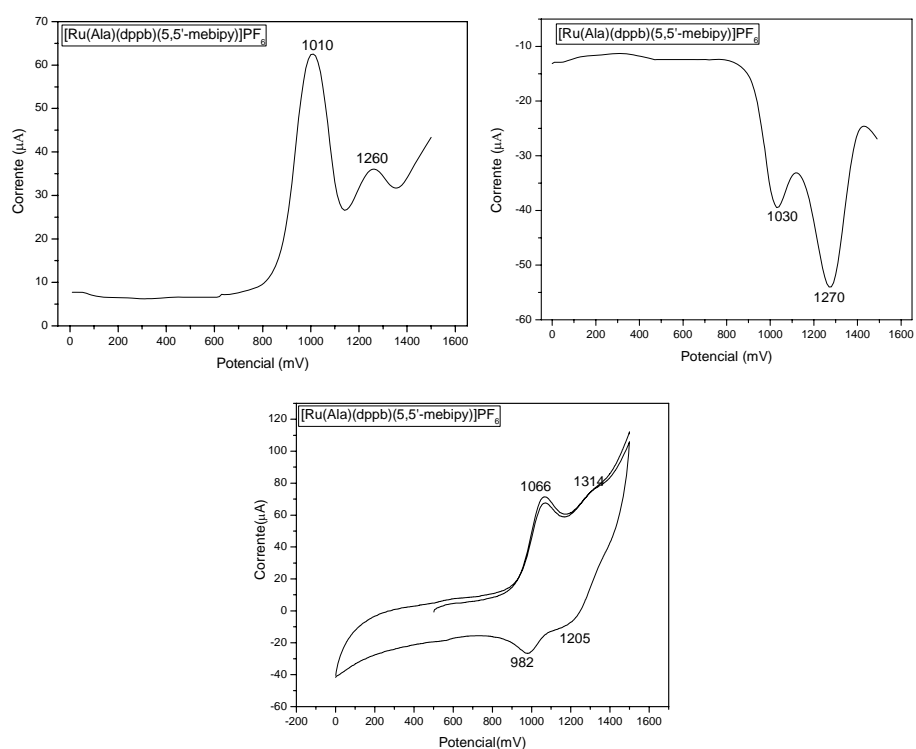
**FIGURA B37:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(Lys)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



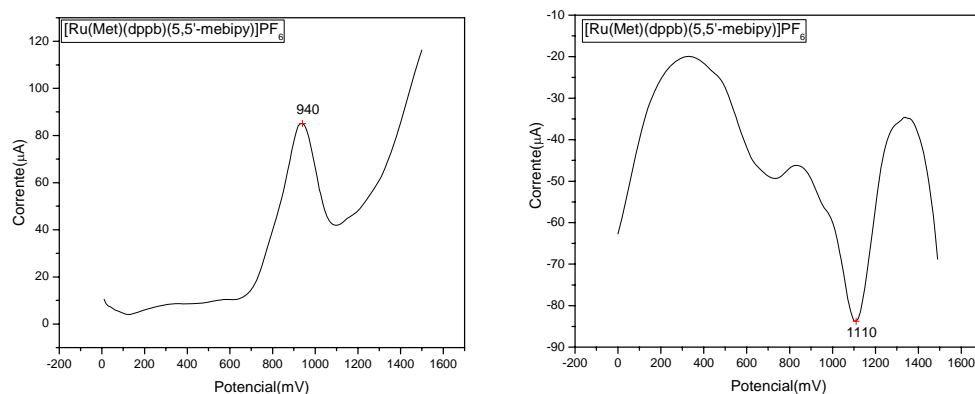
**FIGURA B38:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(His)(dppb)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

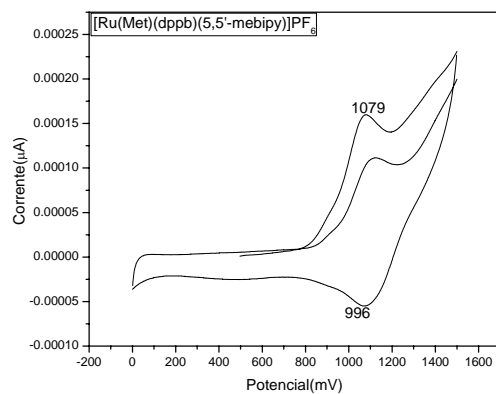
# APÊNDICE C: Complexos da Série 3 [Ru(AA)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF<sub>6</sub>

## Voltametria Cíclica e de Pulso Diferencial

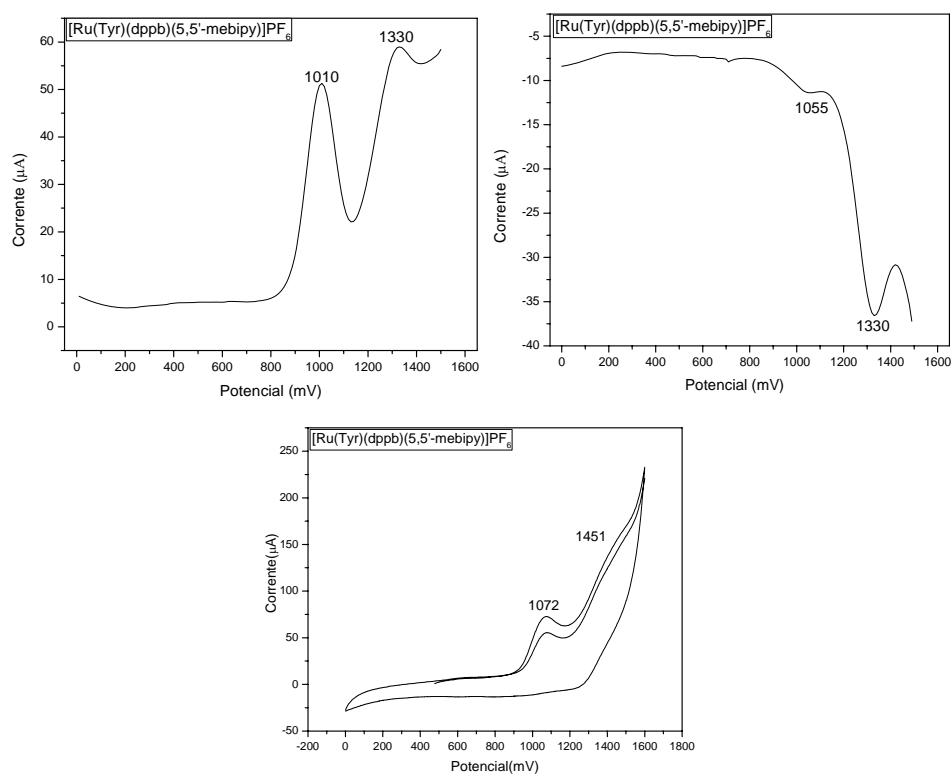


**FIGURA C1:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do [Ru(Ala)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF<sub>6</sub>. PTBA 0,1 mol.L<sup>-1</sup>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Ag/AgCl; 100 mV.s<sup>-1</sup>.

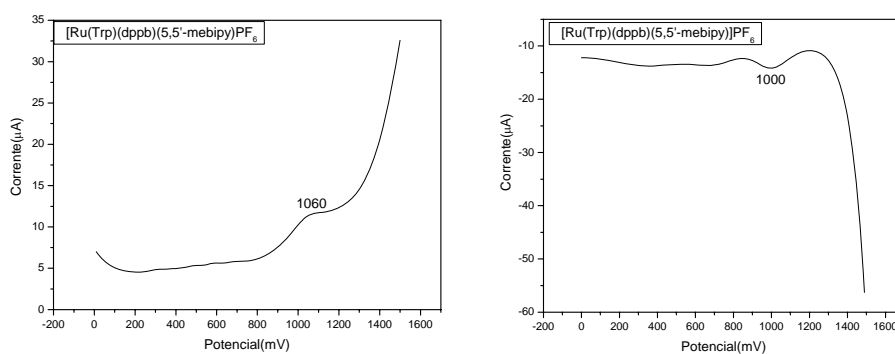




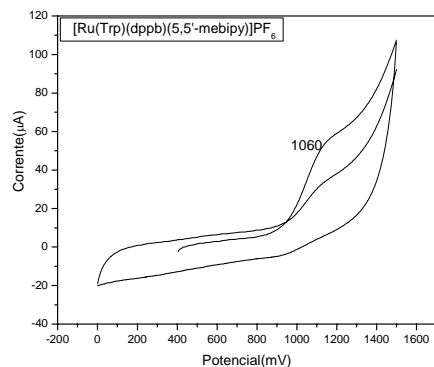
**FIGURA C2:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Met})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .



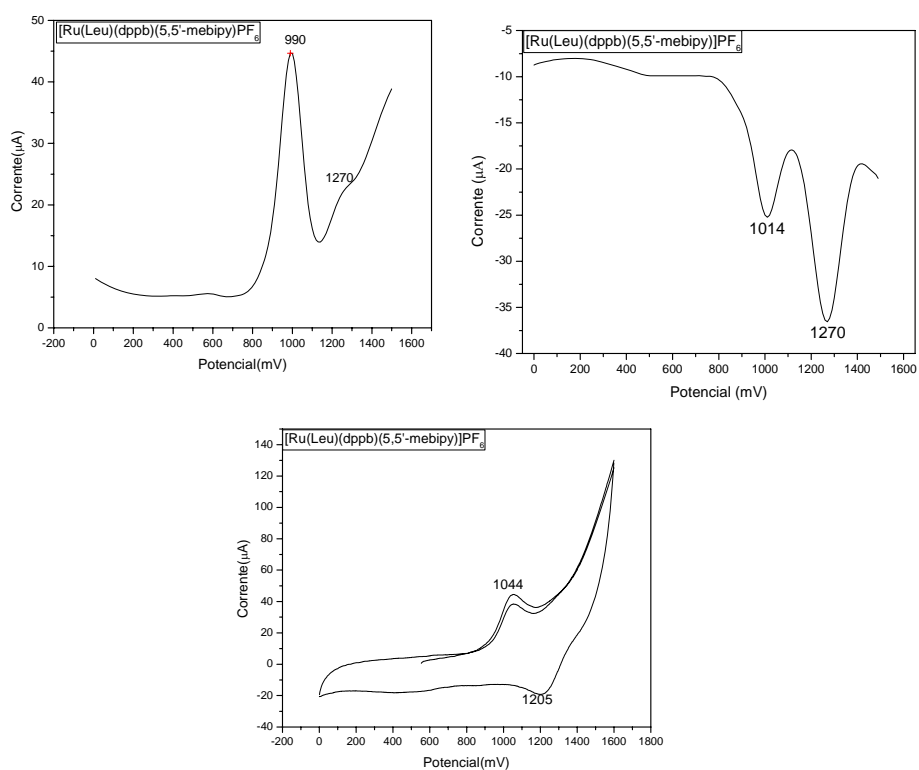
**FIGURA C3:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .



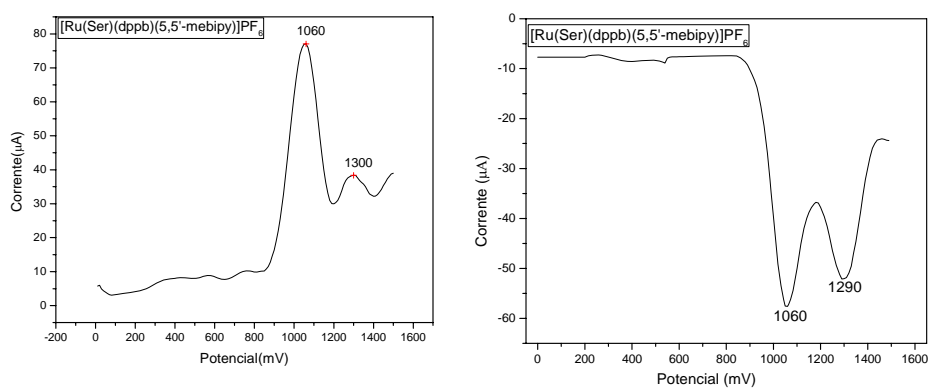


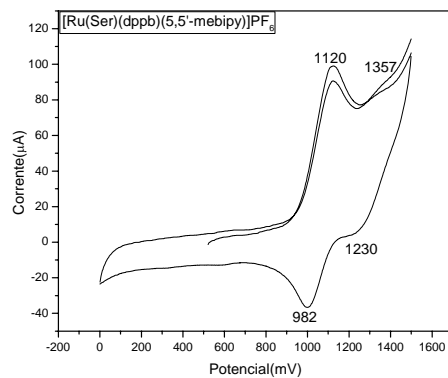


**FIGURA C4:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

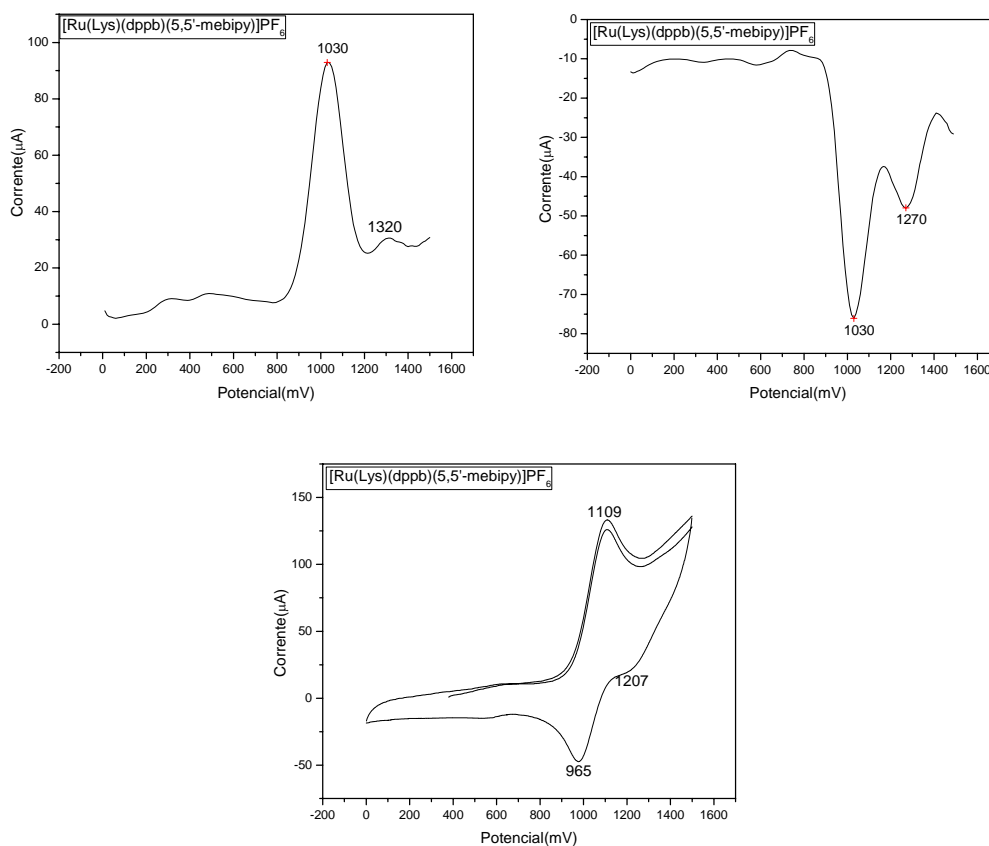


**FIGURA C5:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

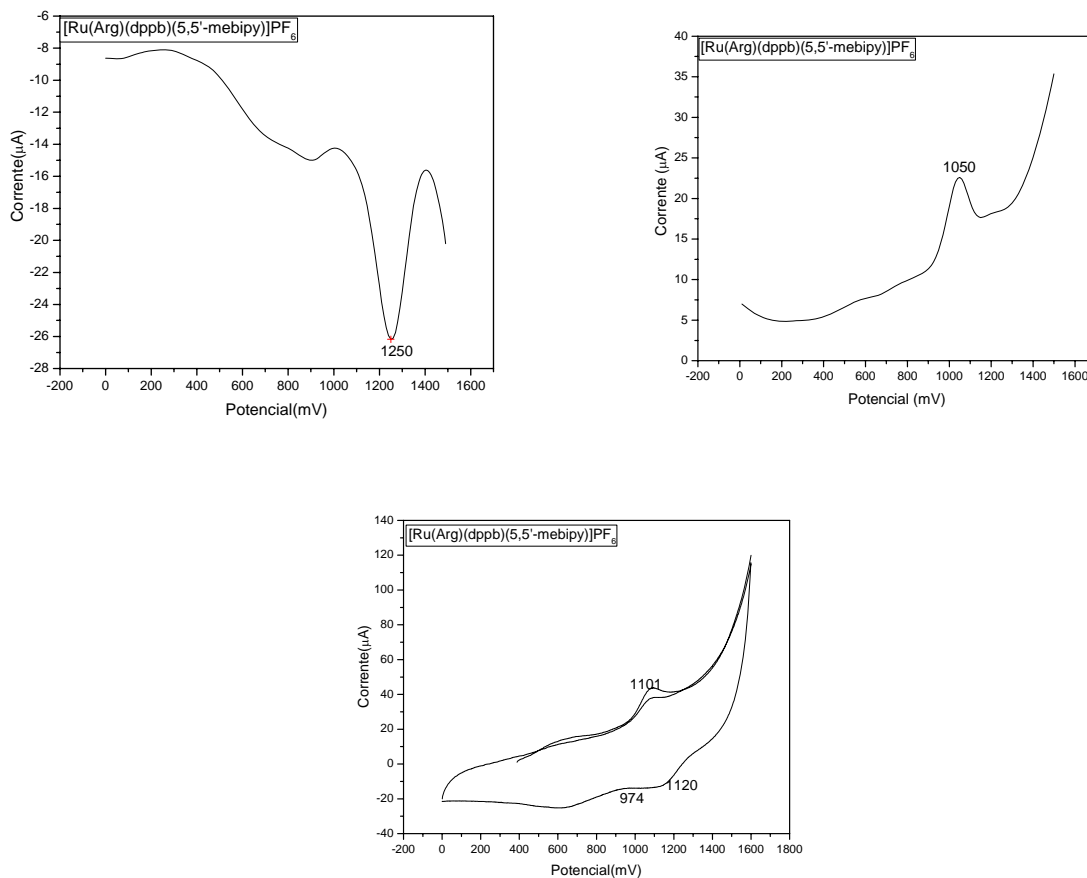




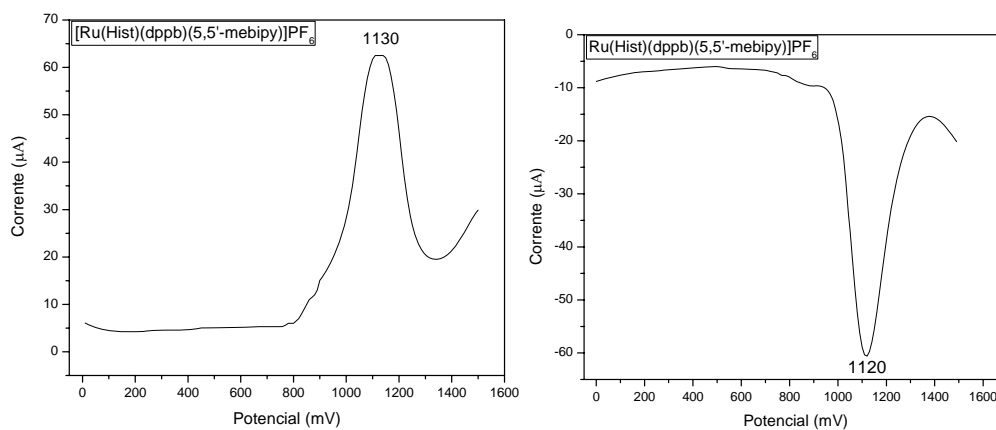
**FIGURA C6:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do [Ru(Ser)(dppb)( 5,5'-mebipy)]PF<sub>6</sub>. PTBA 0,1 mol.L<sup>-1</sup>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Ag/AgCl; 100 mV.s<sup>-1</sup>.

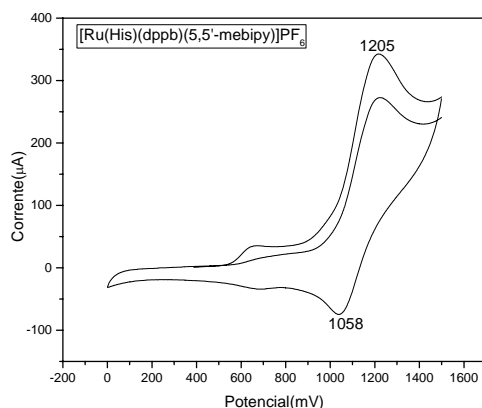


**FIGURA C7:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do [Ru(Lys)(dppb)( 5,5'-mebipy)]PF<sub>6</sub>. PTBA 0,1 mol.L<sup>-1</sup>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Ag/AgCl; 100 mV.s<sup>-1</sup>.



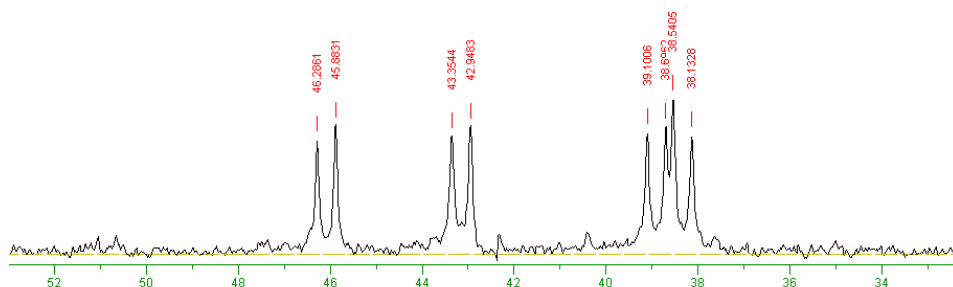
**FIGURA C8:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Arg})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA 0,1 mol.L<sup>-1</sup>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Ag/AgCl; 100 mV.s<sup>-1</sup>.



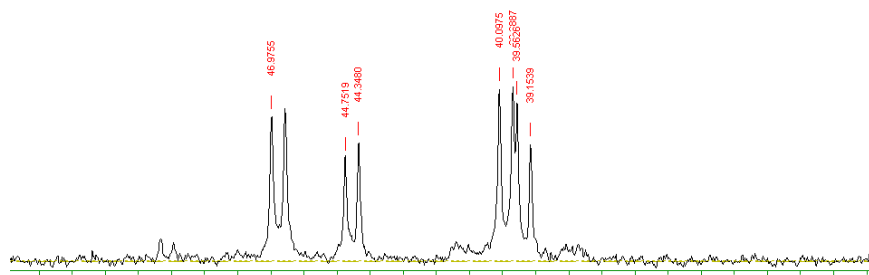


**FIGURA C9:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ .

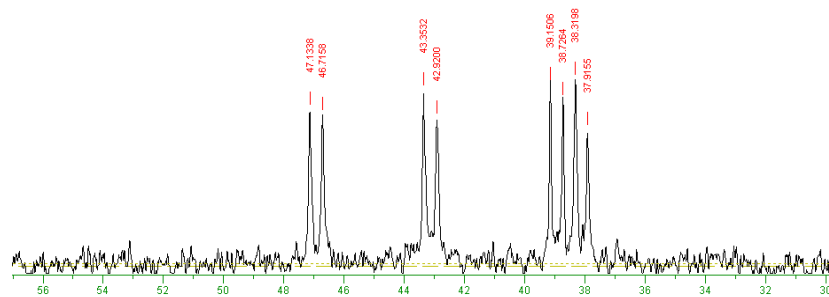
## Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Fósforo ( $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ )



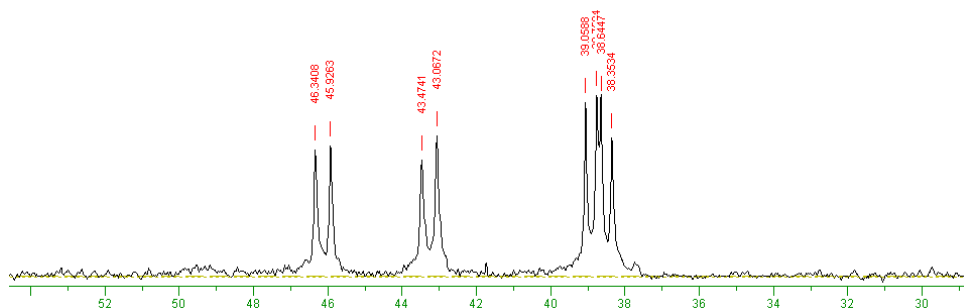
**FIGURA C10:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .



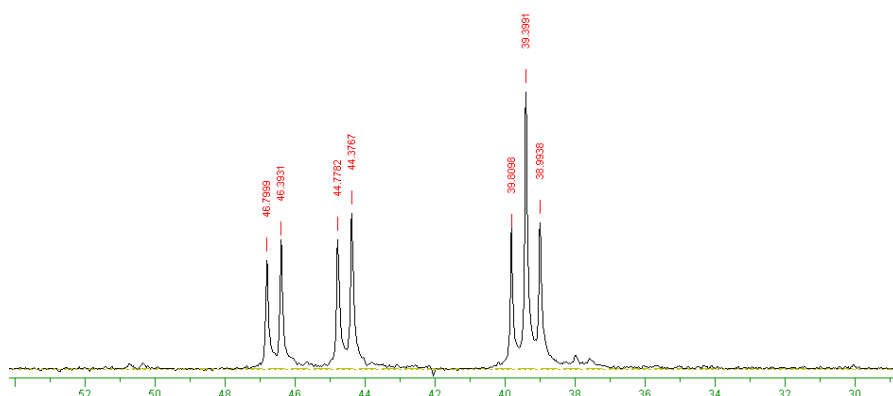
**FIGURA C11:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Met})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .



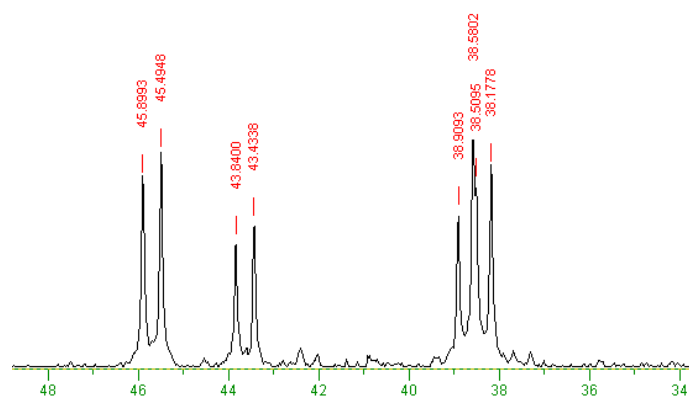
**FIGURA C12:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .



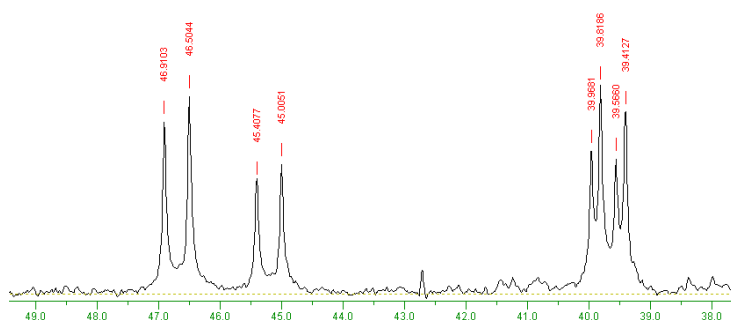
**FIGURA C13:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .



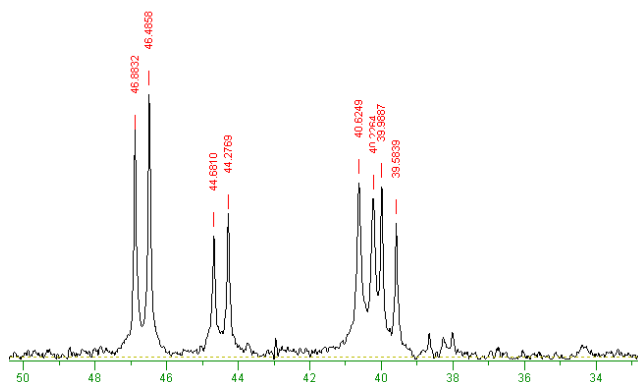
**FIGURA C14:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .



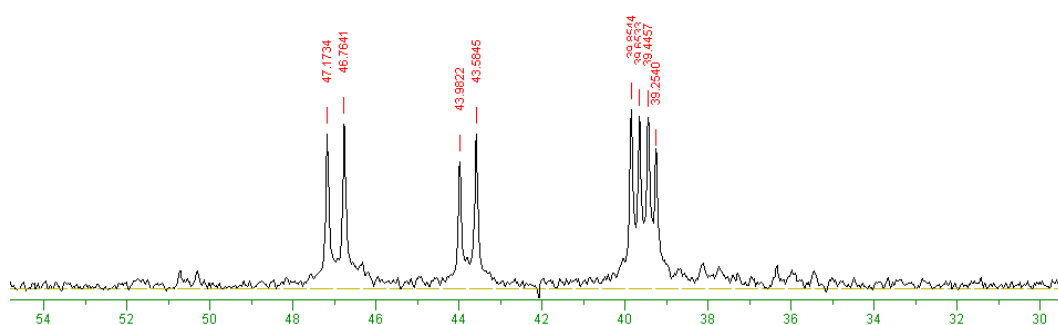
**FIGURA C15:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Lys})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .



**FIGURA C16:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Arg})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .

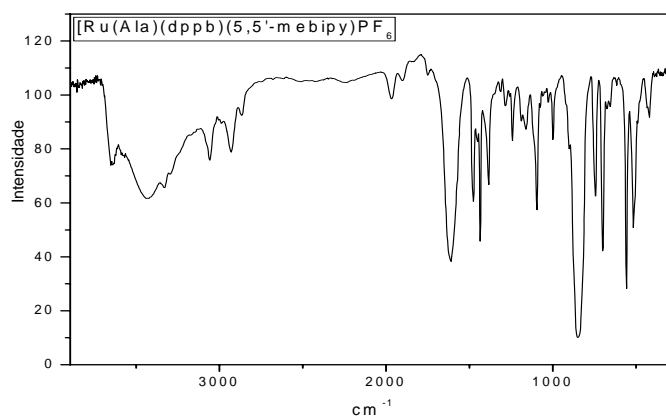


**FIGURA C17:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .

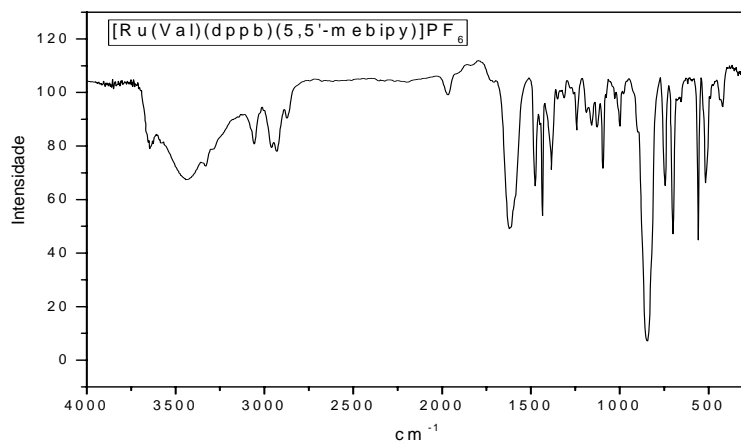


**FIGURA C18:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .

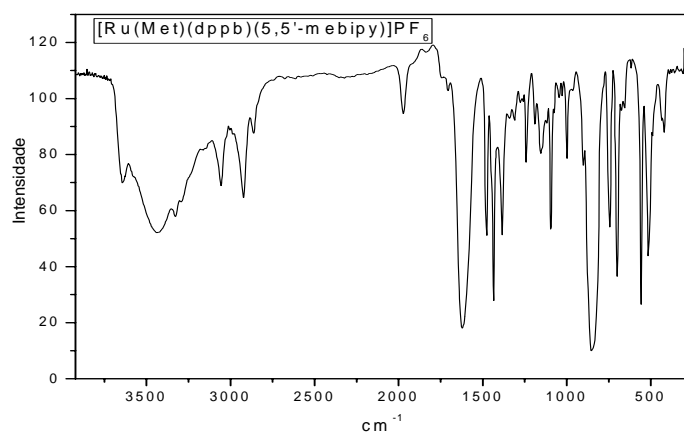
## Espectroscopia de Absorção Vibracional na Região do Infravermelho



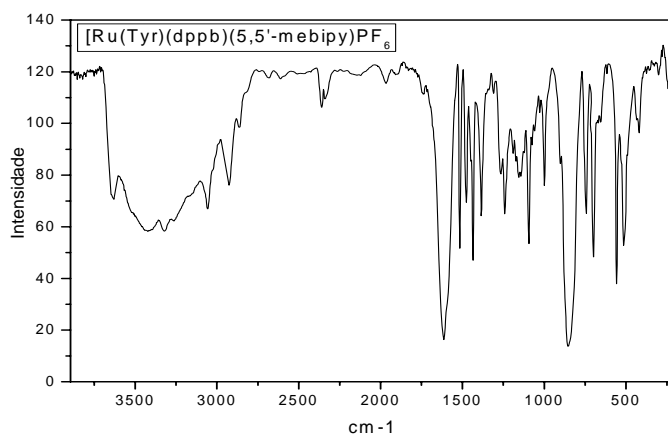
**FIGURA C19:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  em KBr.



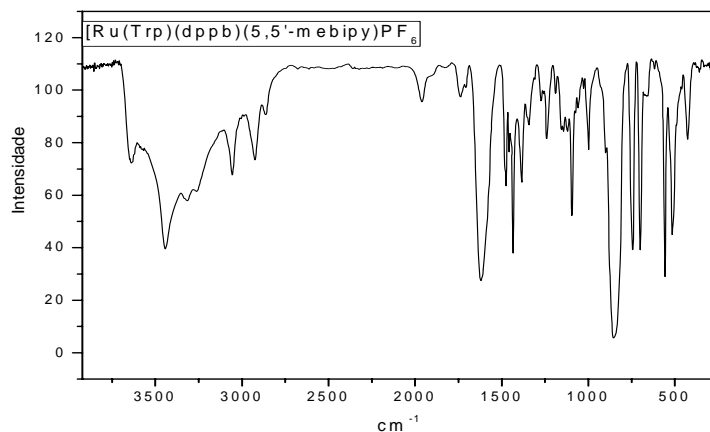
**FIGURA C20:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo  $[Ru(Val)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF_6$  em KBr.



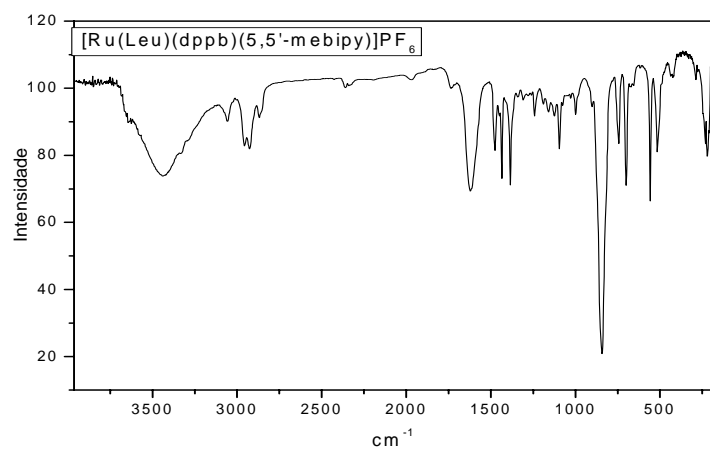
**FIGURA C21:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo  $[Ru(Met)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF_6$  em KBr.



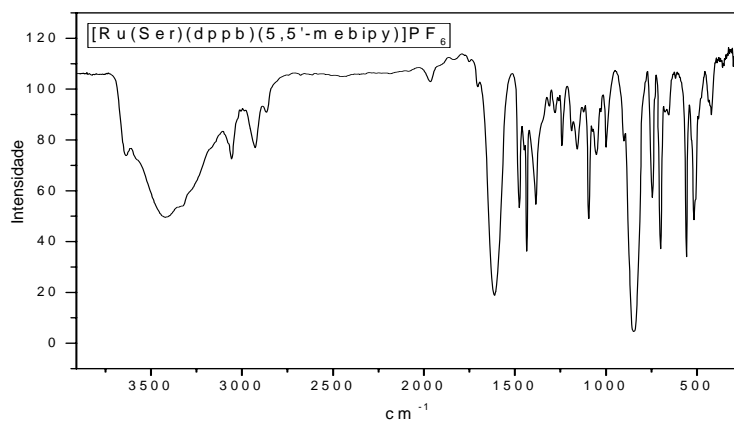
**FIGURA C22:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo  $[Ru(Tyr)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF_6$  em KBr.



**FIGURA C23:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo [Ru(Trp)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF<sub>6</sub> em KBr.

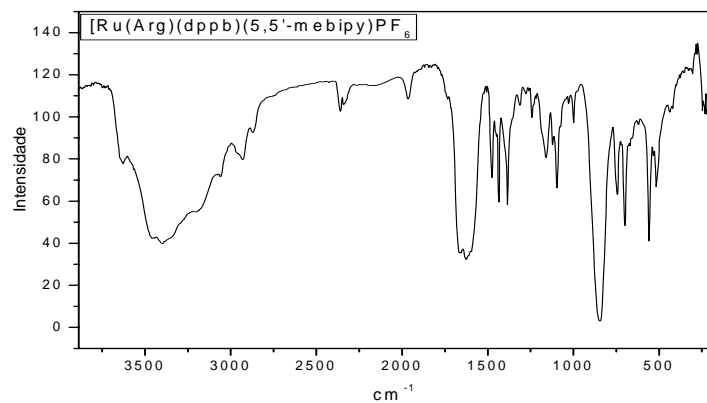


**FIGURA C24:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo [Ru(Leu)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF<sub>6</sub> em KBr.

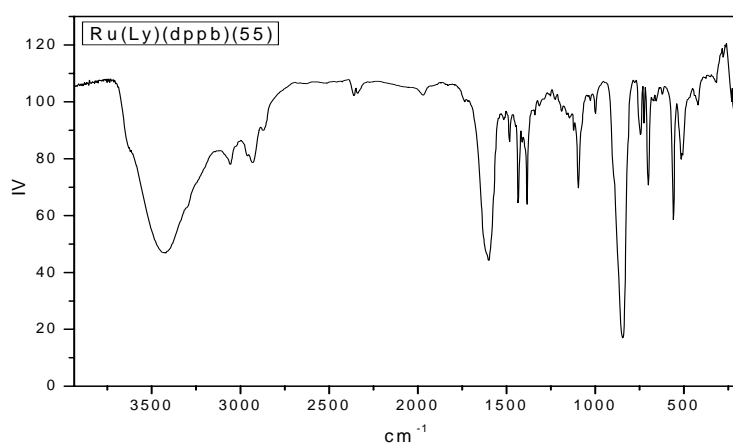


**FIGURA C25:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo [Ru(Ser)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF<sub>6</sub> em KBr.

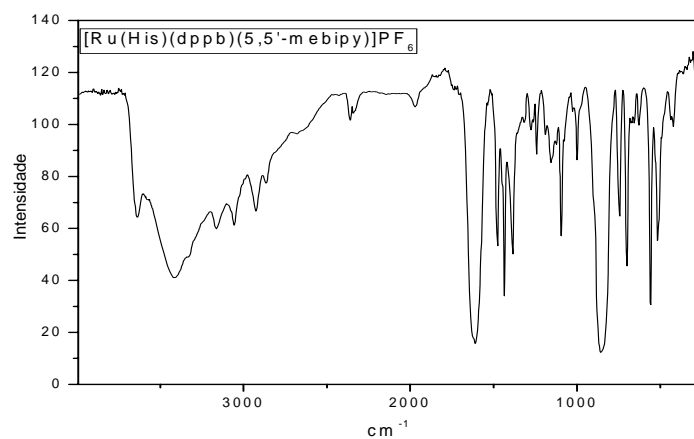




**FIGURA C26:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Arg})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  em KBr.

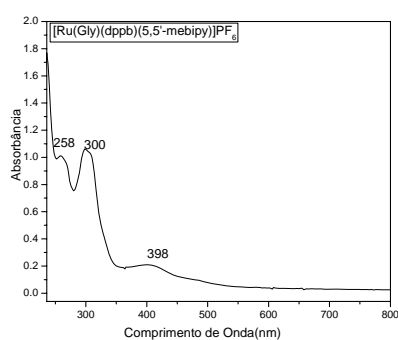


**FIGURA C27:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Lys})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  em KBr.

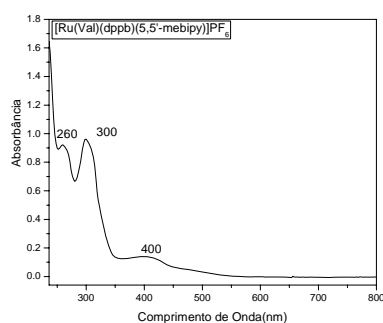


**FIGURA C28:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo  $[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  em KBr.

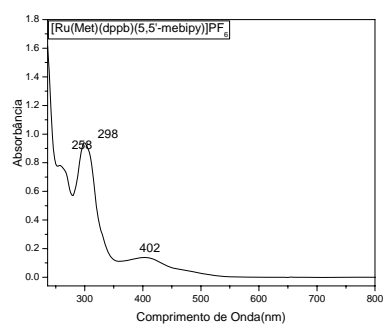
## Espectroscopia de Absorção na Região UV-visível



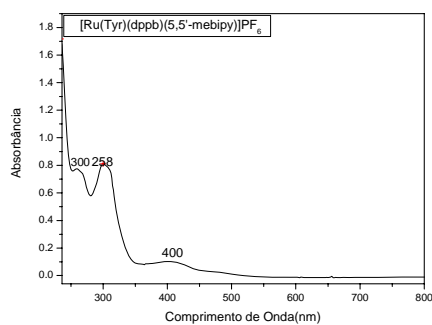
**FIGURA C29:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



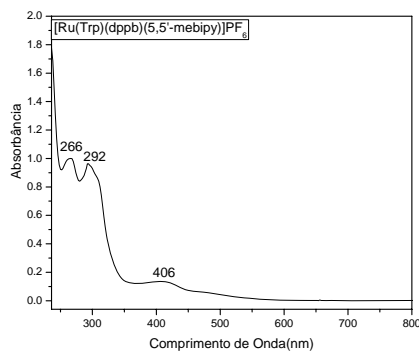
**FIGURA 30:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



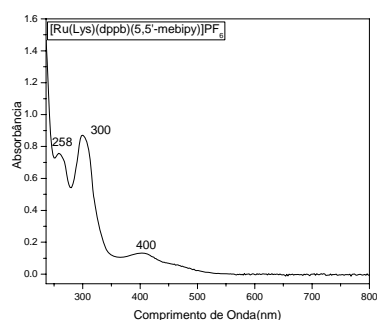
**FIGURA 31:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Met})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



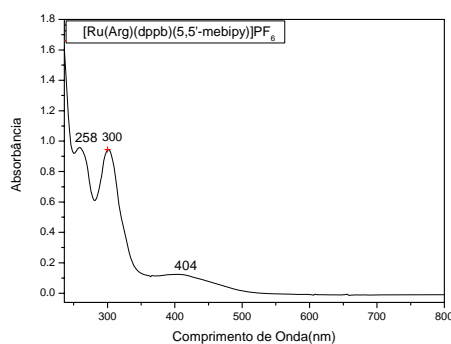
**FIGURA 32:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



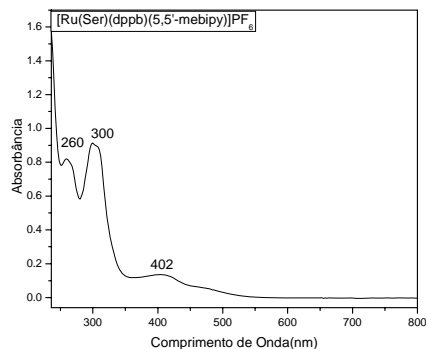
**FIGURA C33:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



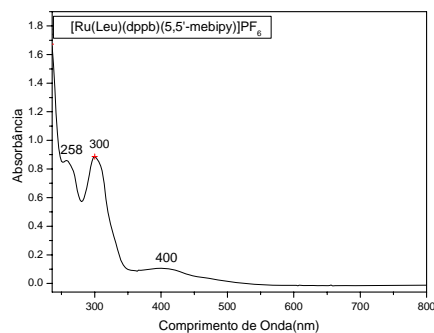
**FIGURA C34:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Lys})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



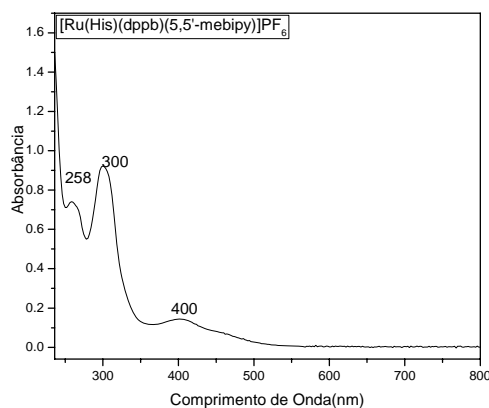
**FIGURA C35:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Arg})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



**FIGURA C36:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



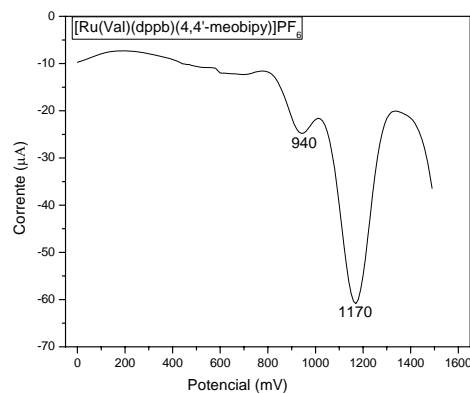
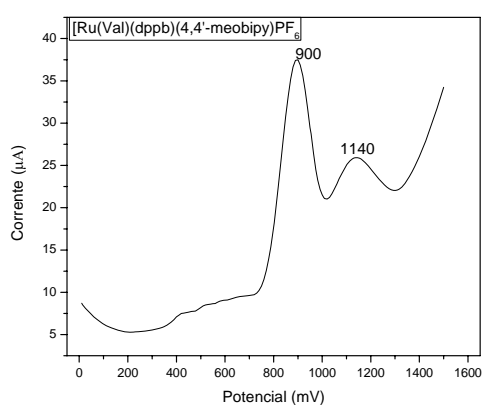
**FIGURA C37:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(Leu)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

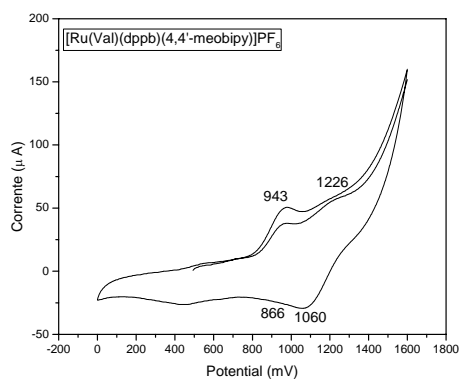


**FIGURA C38:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(His)(dppb)(5,5'-mebipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

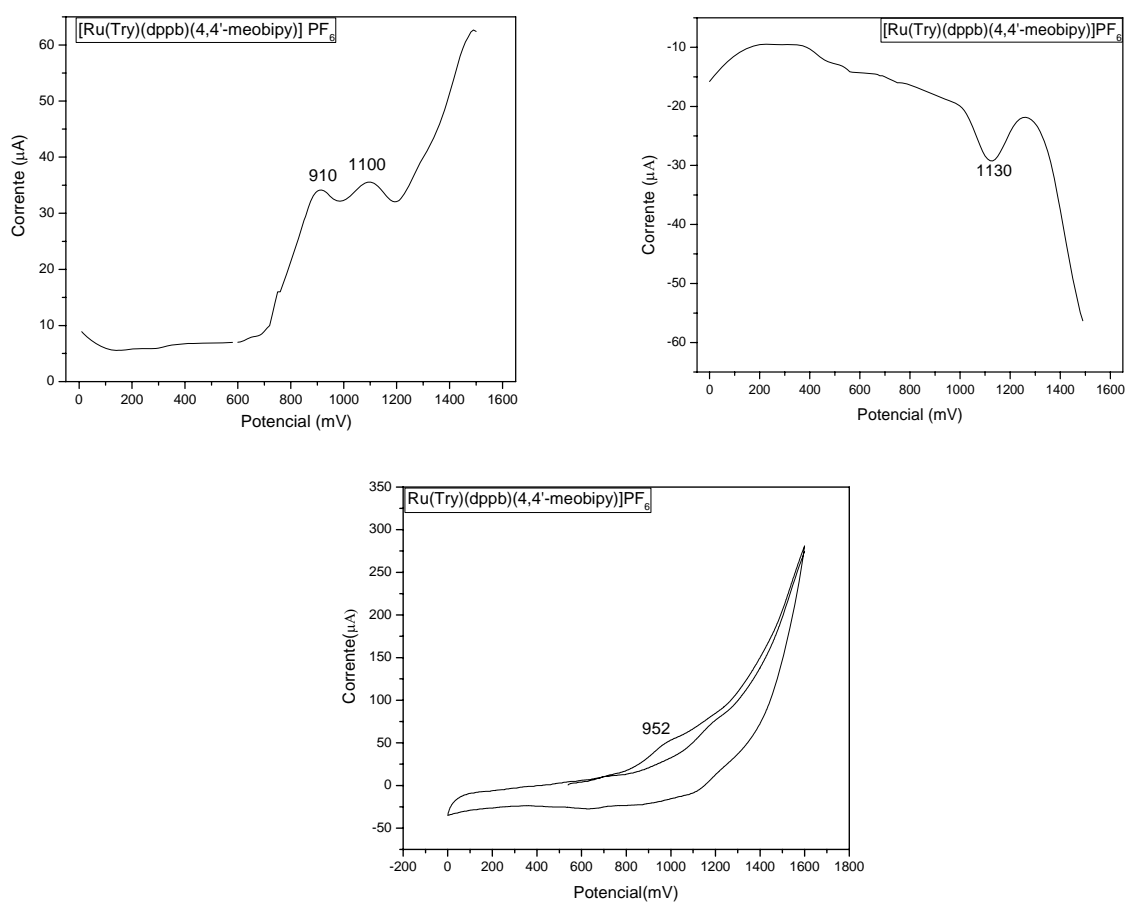
## APÊNDICE D: Complexos da Série 4 Ru(AA)(dppb)(4,4'-meobipy)

### Voltametria Cíclica e de Pulso Diferencial

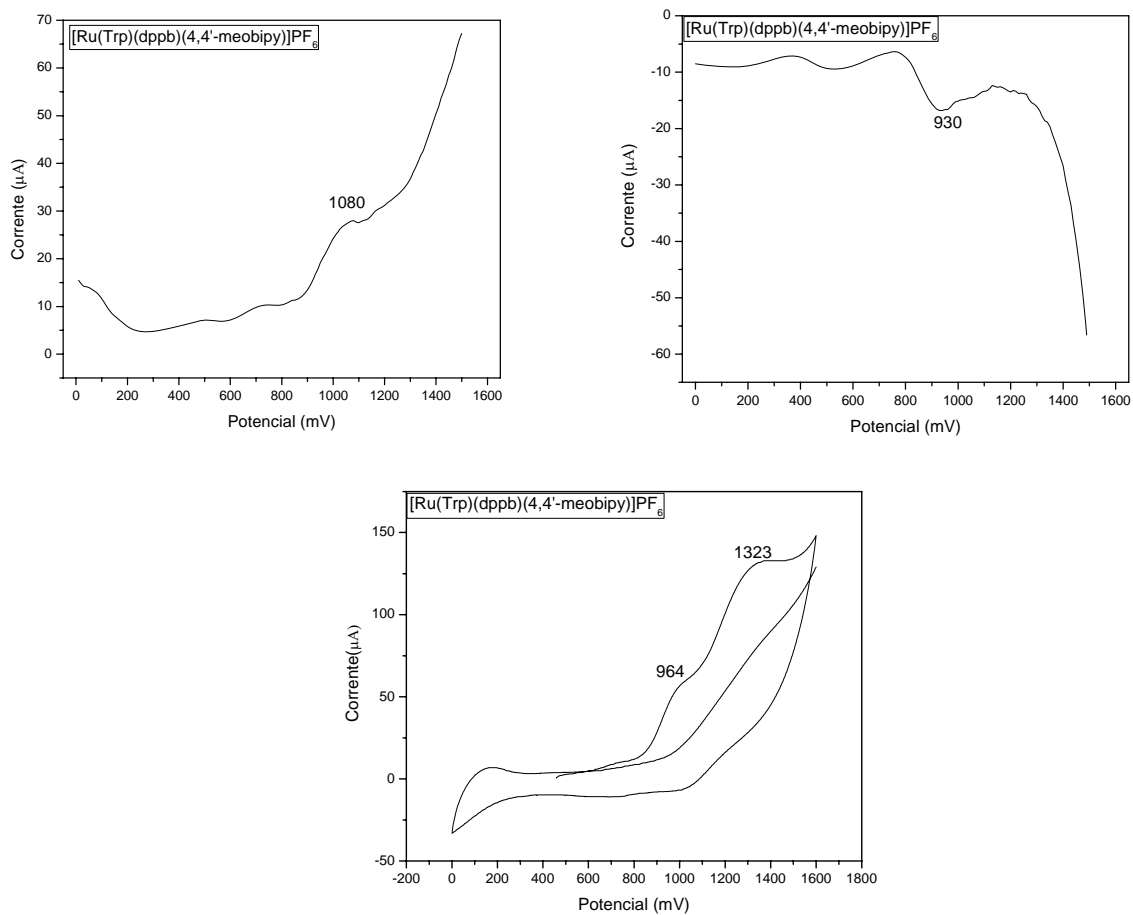




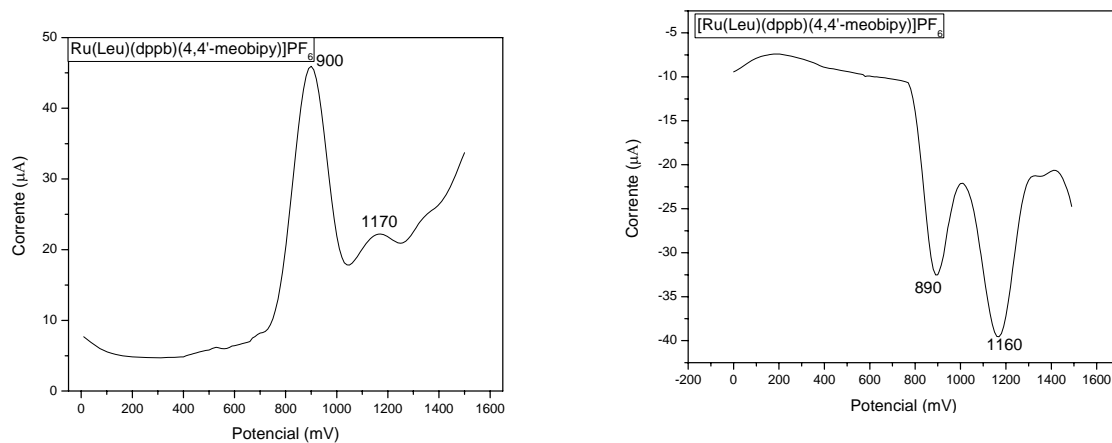
**FIGURA D1:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[[Ru(Val)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF_6]$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $CH_2Cl_2$ ; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

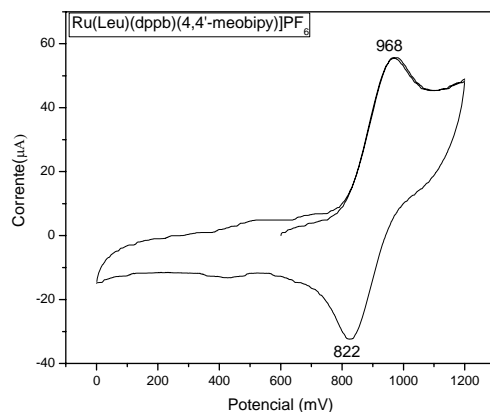


**FIGURA D2:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[[Ru(Tyr)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF_6]$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $CH_2Cl_2$ ; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

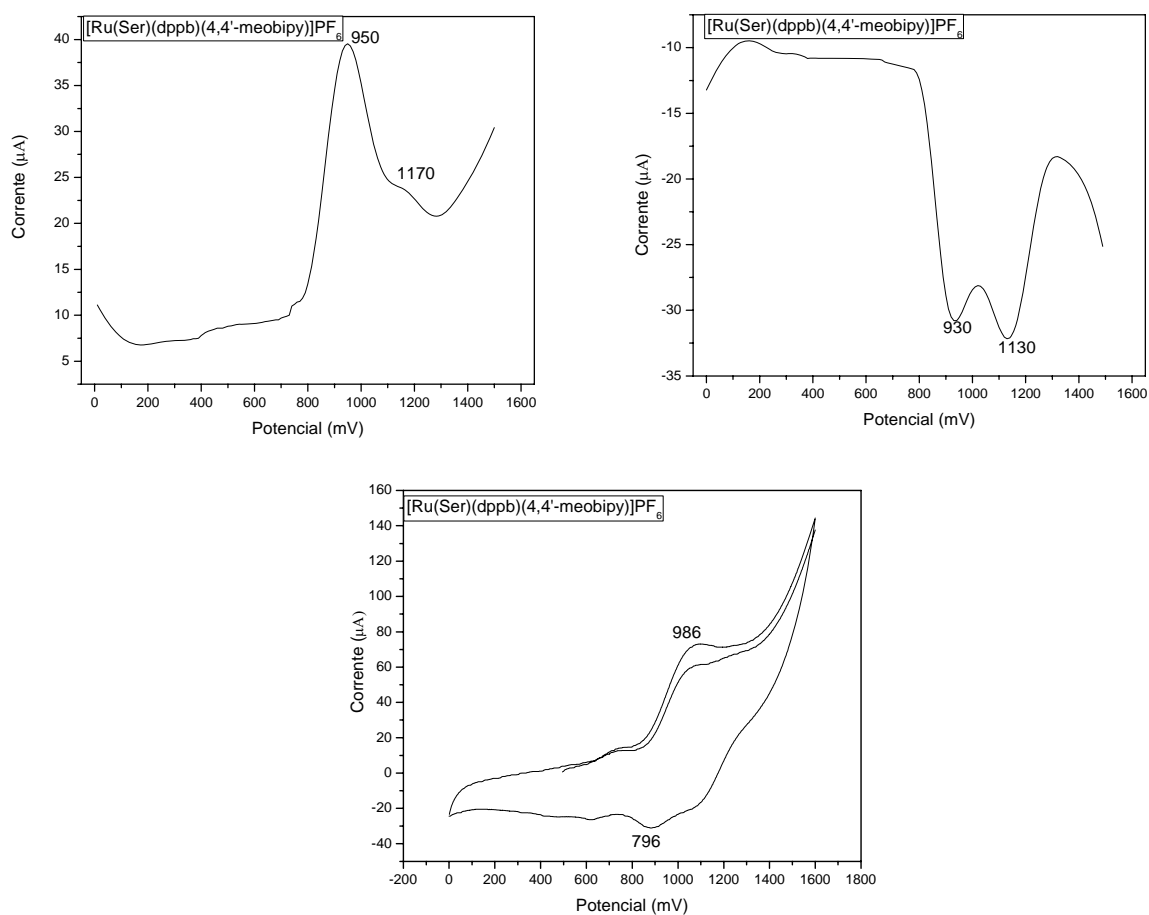


**FIGURA D3:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

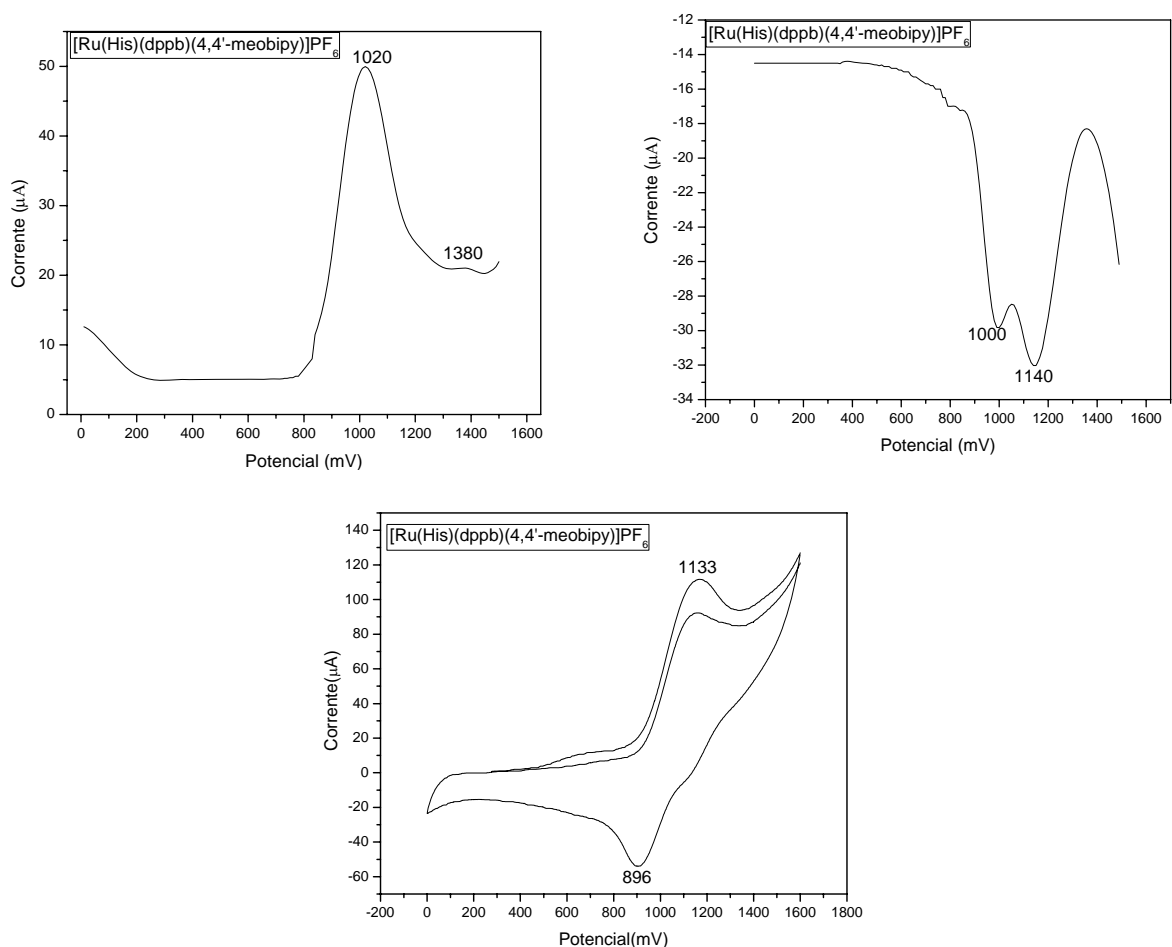




**FIGURA D4:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[[Ru(Leu)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF_6]$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $CH_2Cl_2$ ; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

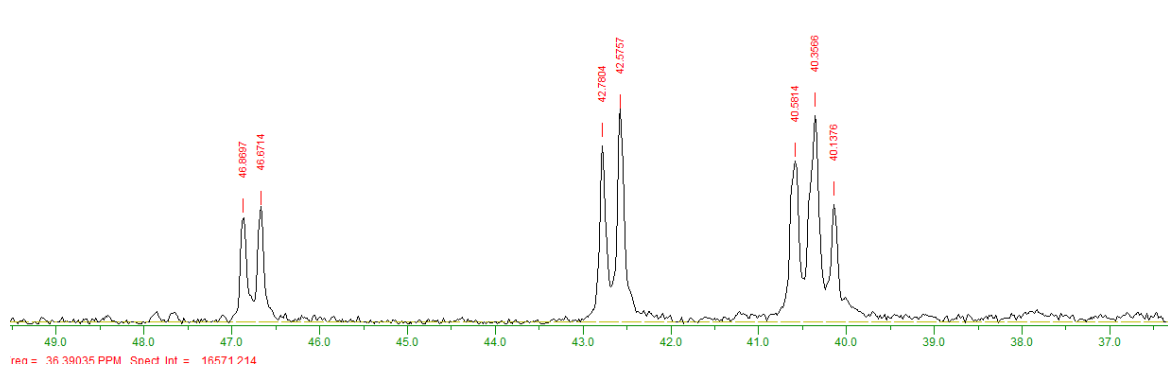


**FIGURA D5:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[[Ru(Ser)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF_6]$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $CH_2Cl_2$ ; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .



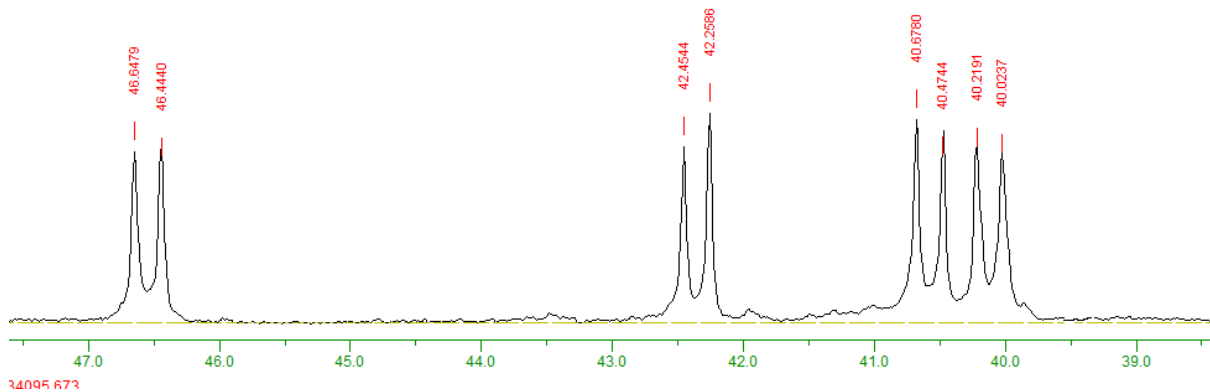
**FIGURA D6:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6]$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

### Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Fósforo ( $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ )

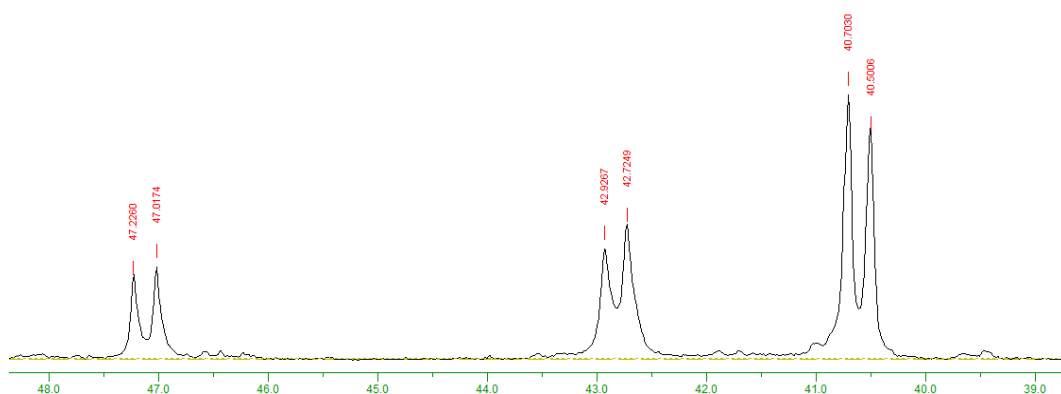


**FIGURA D7:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ .

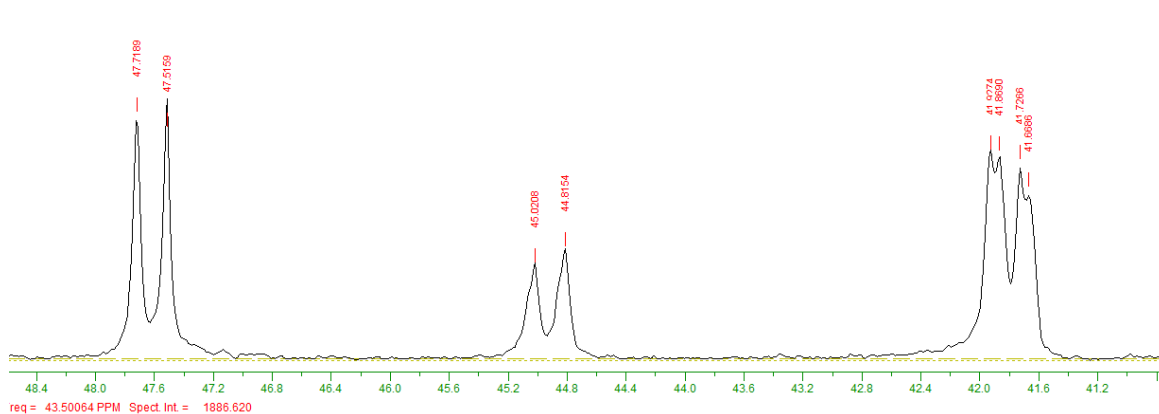




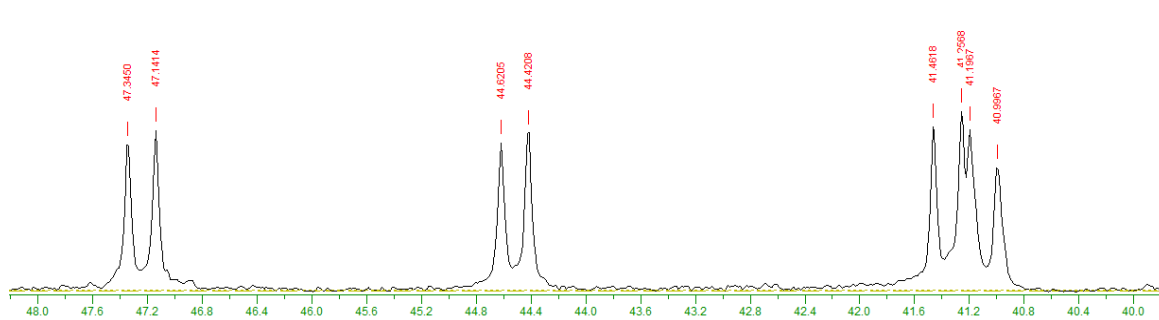
**FIGURA D8:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ .



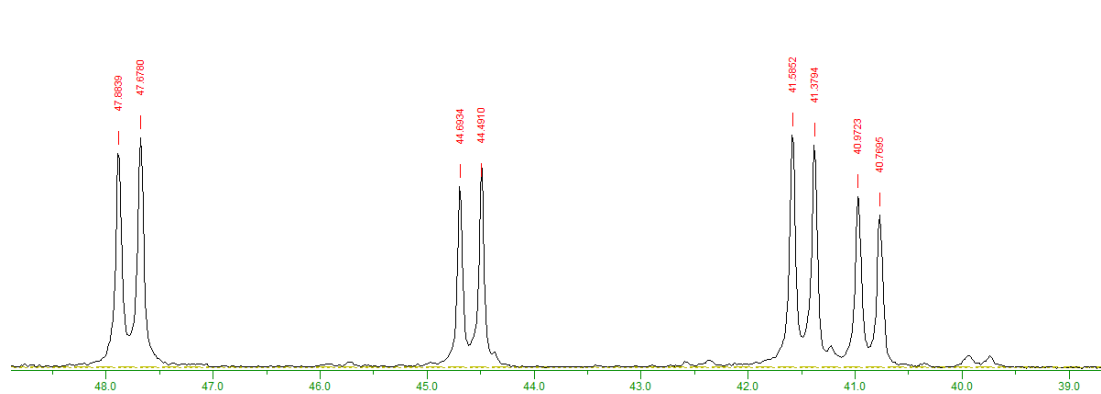
**FIGURA D9:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ .



**FIGURA D10:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Leu})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ .

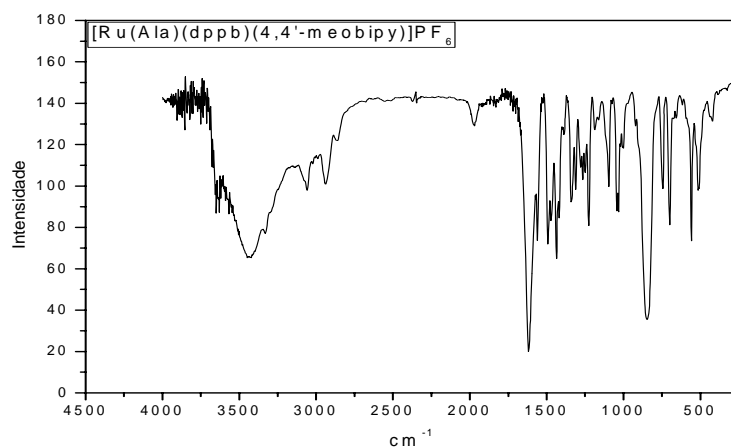


**FIGURA D11:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Ser})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ .

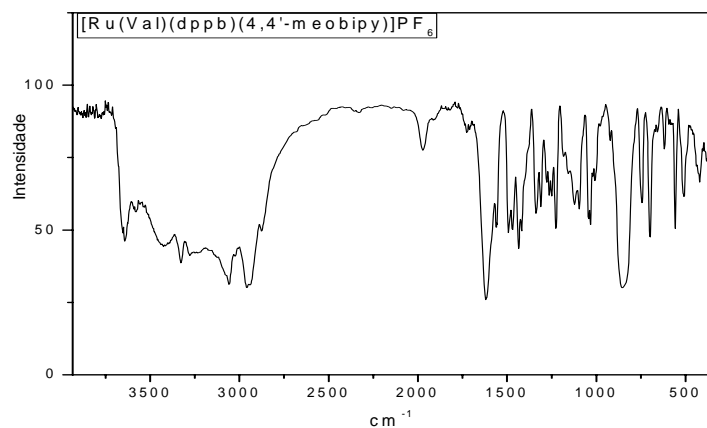


**FIGURA D12:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$ .

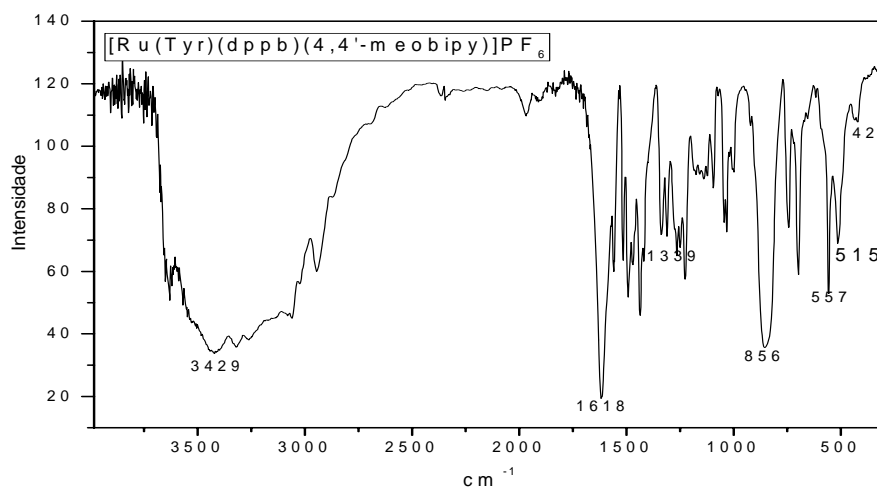
## Espectroscopia de Absorção Vibracional na Região do Infravermelho



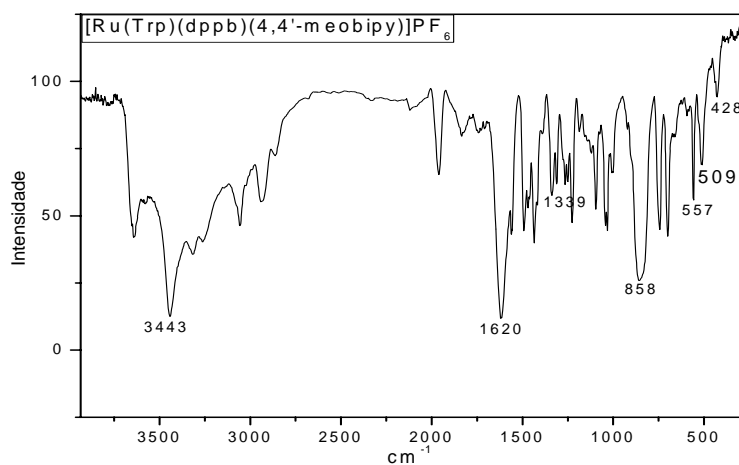
**FIGURA D13:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$  em KBr.



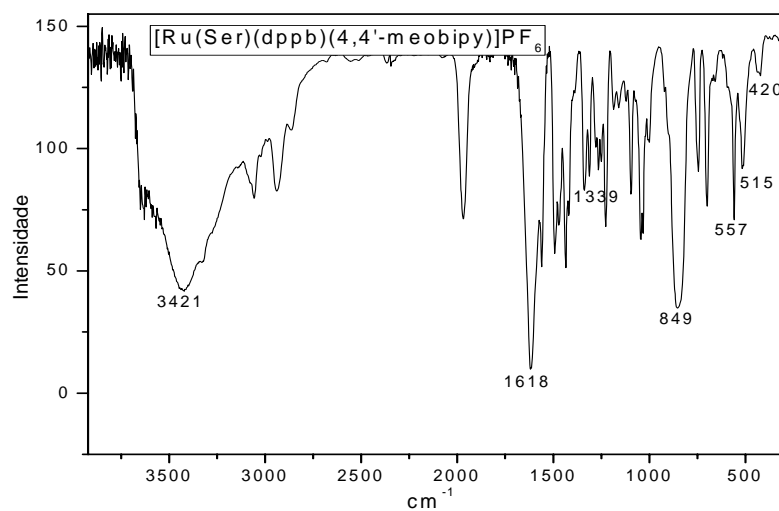
**FIGURA D14:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$  em KBr.



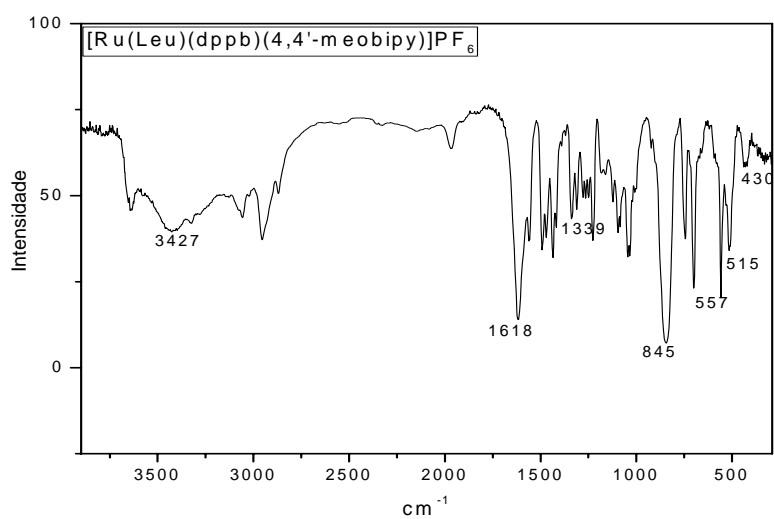
**FIGURA D15:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$  em KBr.



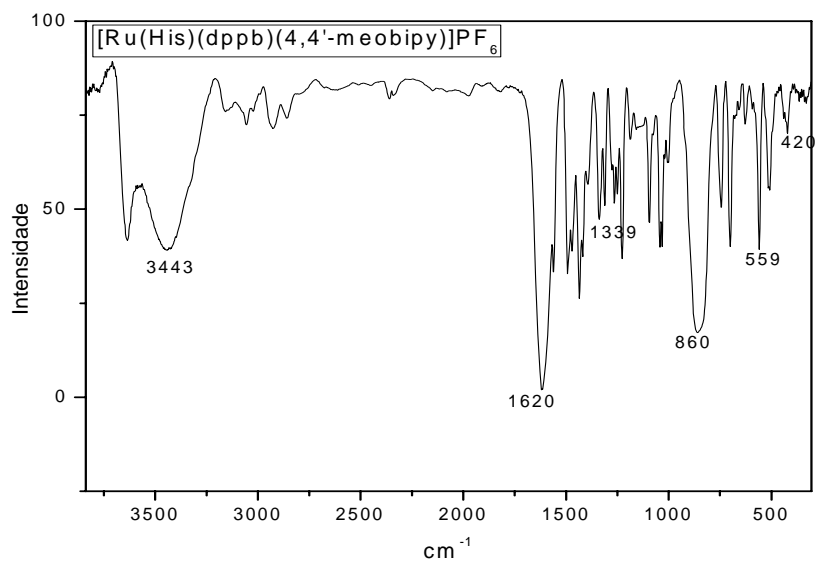
**FIGURA D16:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$  em KBr.



**FIGURA D17:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo [Ru(Ser)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF<sub>6</sub> em KBr.

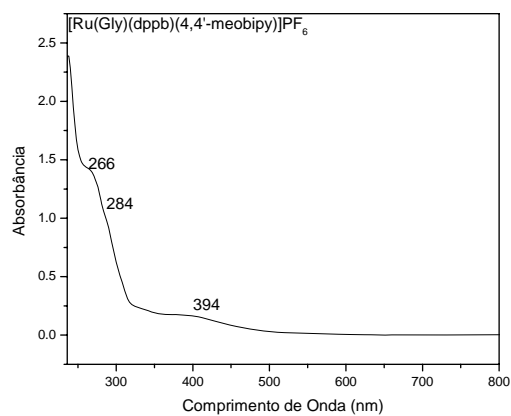


**FIGURA D18:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo [Ru(Leu)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF<sub>6</sub> em KBr.

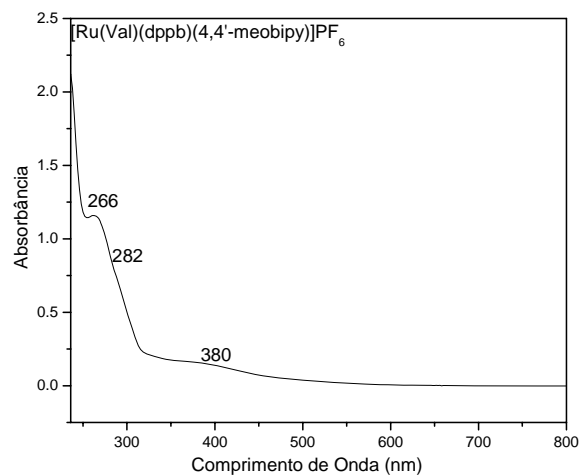


**FIGURA D19:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo  $[\text{Ru}(\text{His})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$  em KBr.

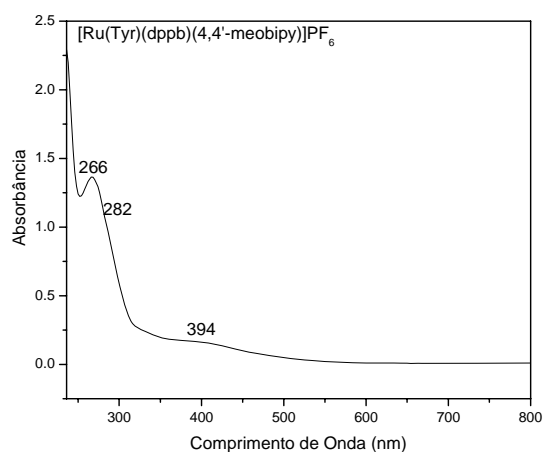
## Espectroscopia de Absorção na Região UV-visível



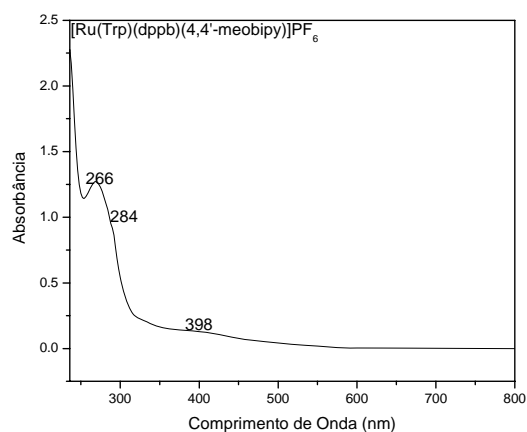
**FIGURA D20:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Gly})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



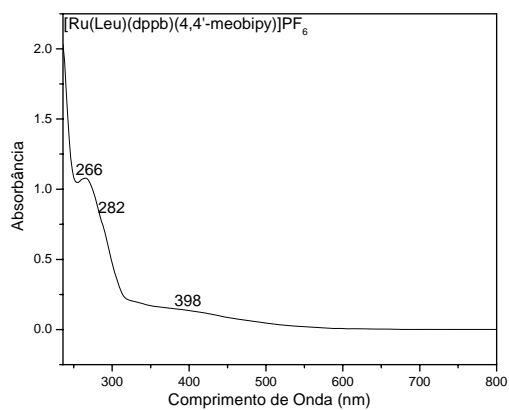
**FIGURA D21:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



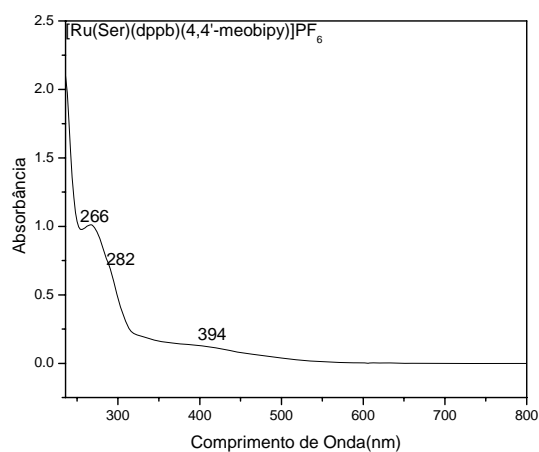
**FIGURA D22:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



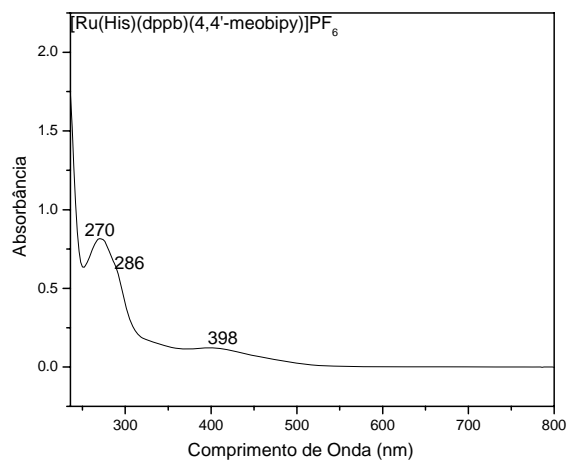
**FIGURA D23:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-meobipy})]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



**FIGURA D24:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(Leu)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



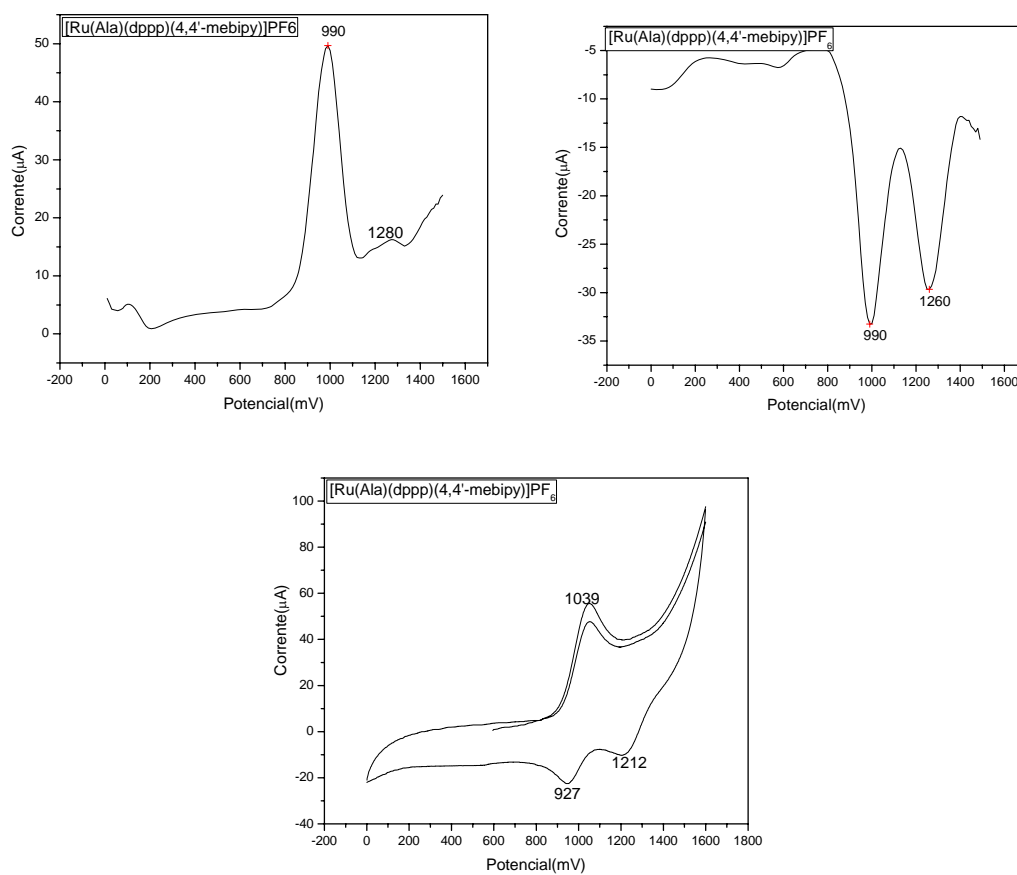
**FIGURA D25:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(Ser)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



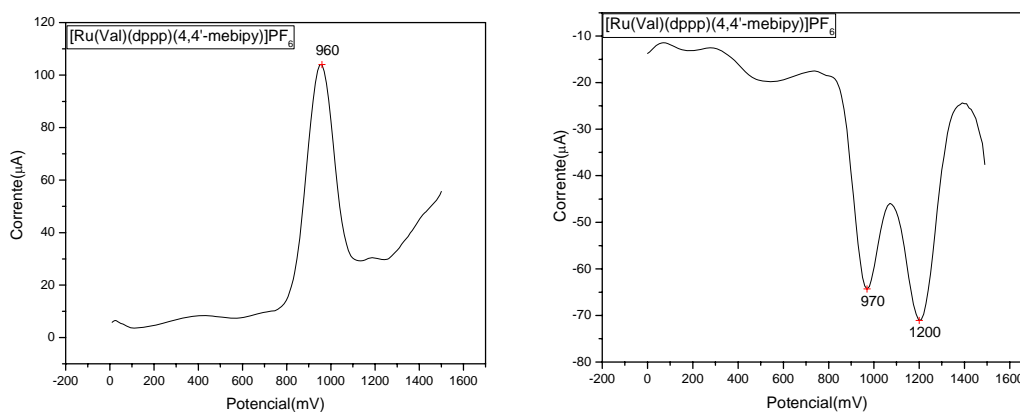
**FIGURA D26:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(His)(dppb)(4,4'-meobipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

# APÊNDICE E: Complexos da Série 5 Ru(AA)(dppp)(4,4'-mebipy)

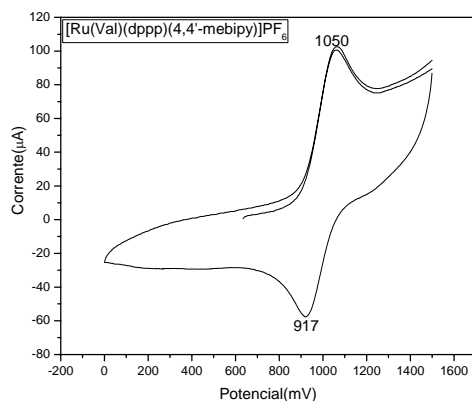
## Voltametria Cíclica e de Pulso Diferencial



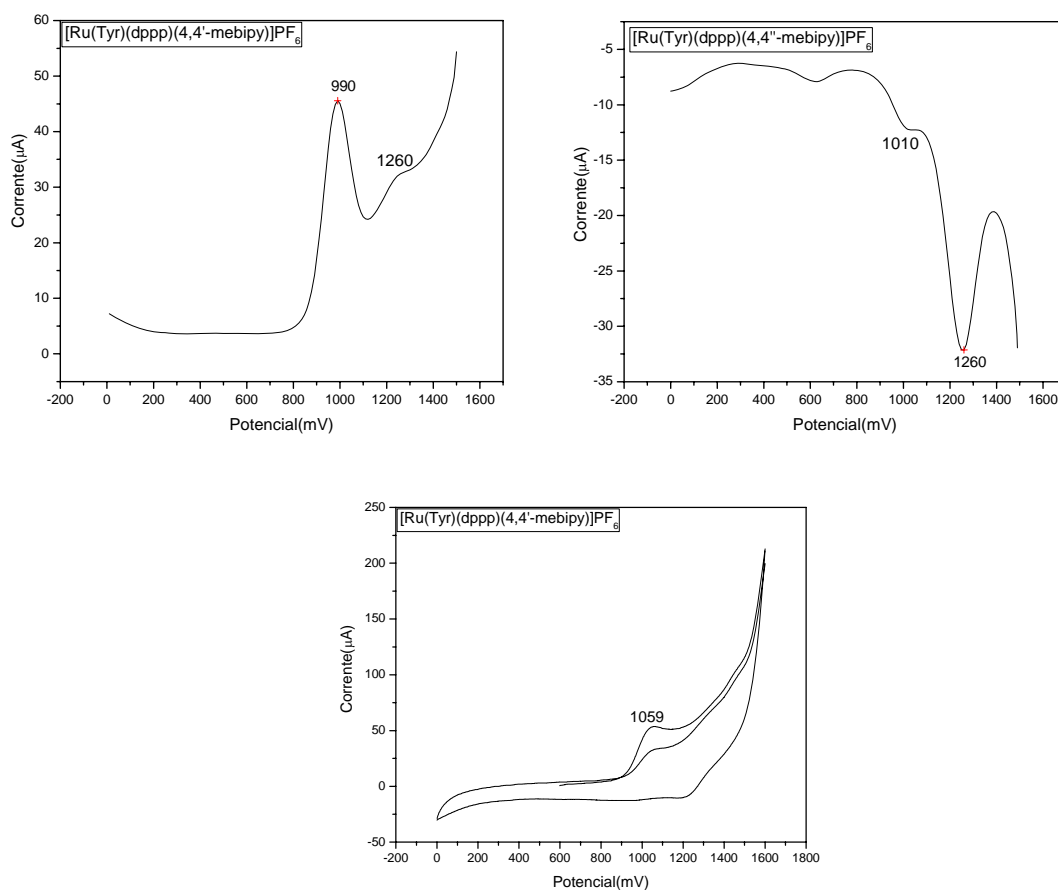
**FIGURA E1:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$



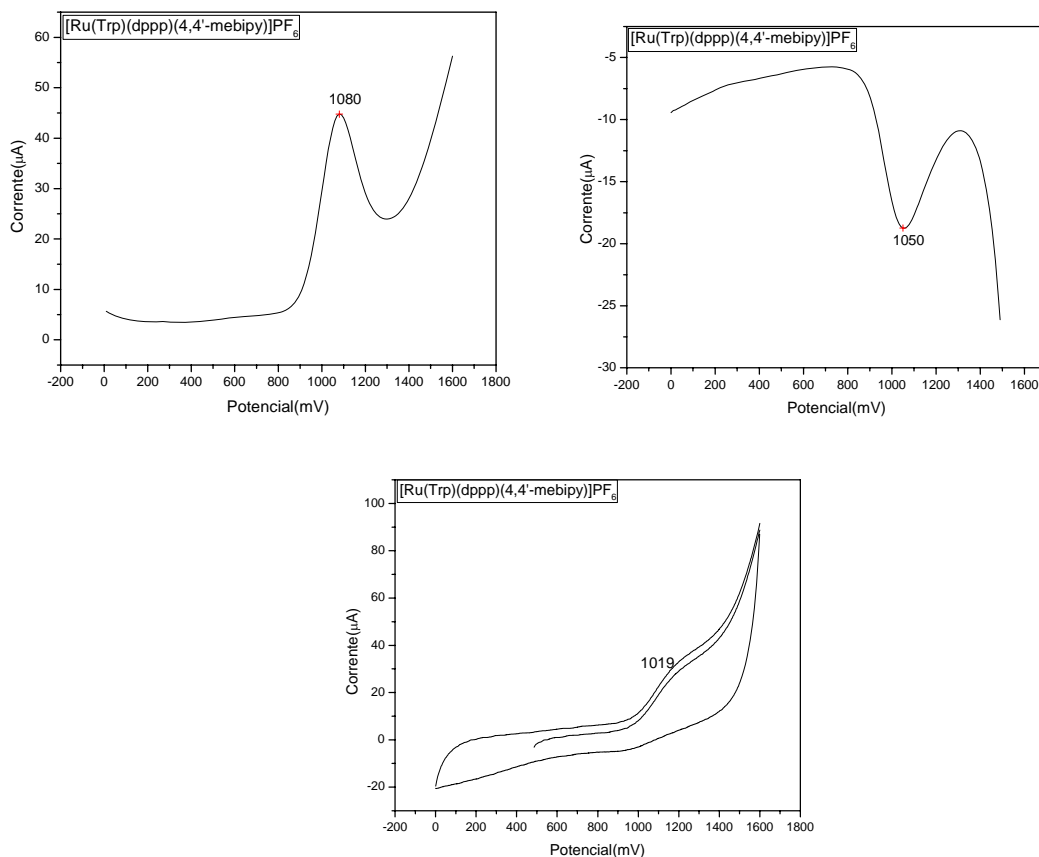




**FIGURA E2:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6]$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

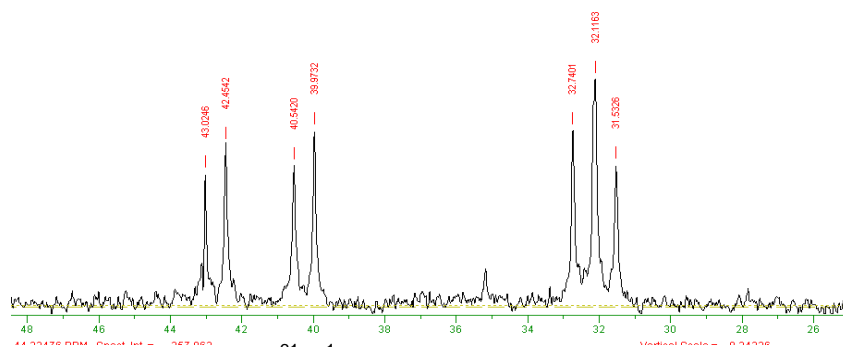


**FIGURA E3:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6]$ . PTBA  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Ag/AgCl;  $100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

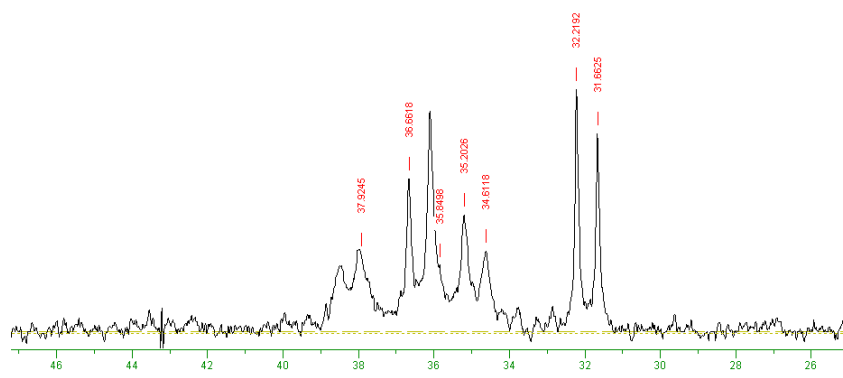


**FIGURA E4:** Voltamogramas de pulsos diferenciais e voltamograma cíclico do  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ . PTBA 0,1 mol.L<sup>-1</sup>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Ag/AgCl; 100 mV.s<sup>-1</sup>.

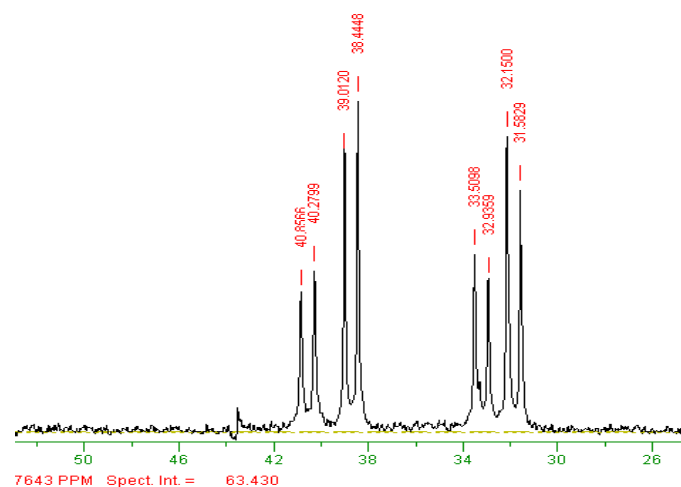
## Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Fósforo (<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H})



**FIGURA E5:** Espectro de RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>O do composto de  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .

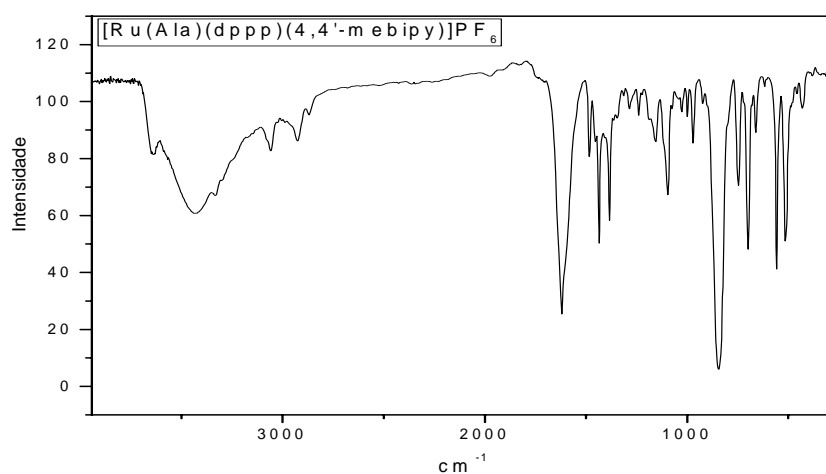


**FIGURA E6:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .

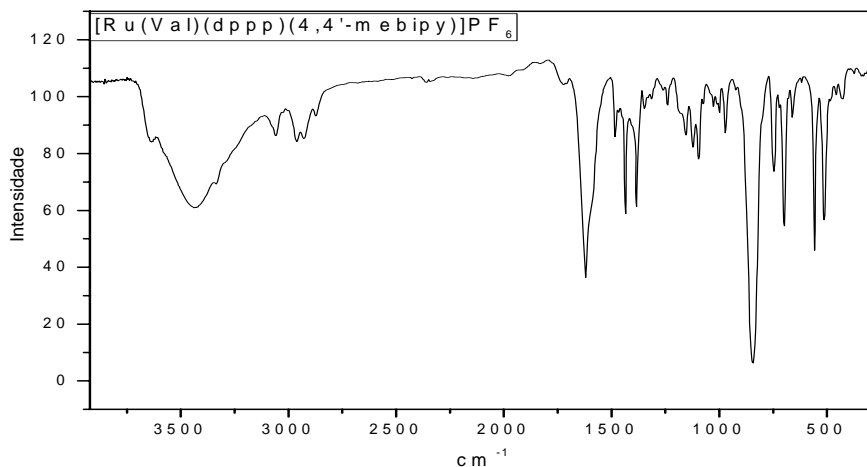


**FIGURA E7:** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{D}_2\text{O}$  do composto de  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$ .

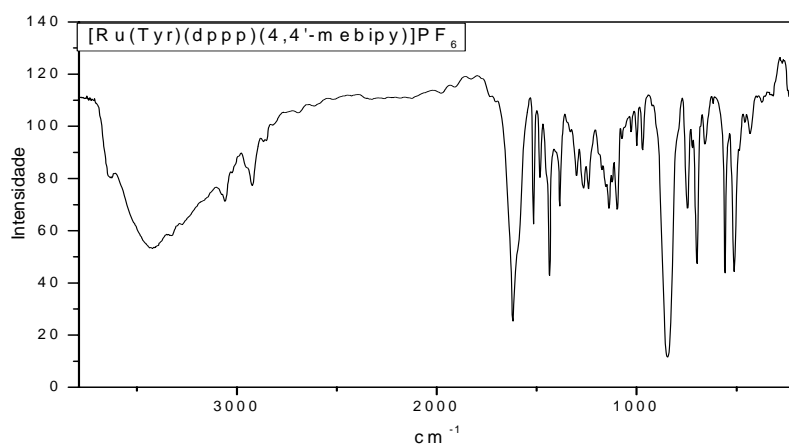
## Espectroscopia de Absorção Vibracional na Região do Infravermelho



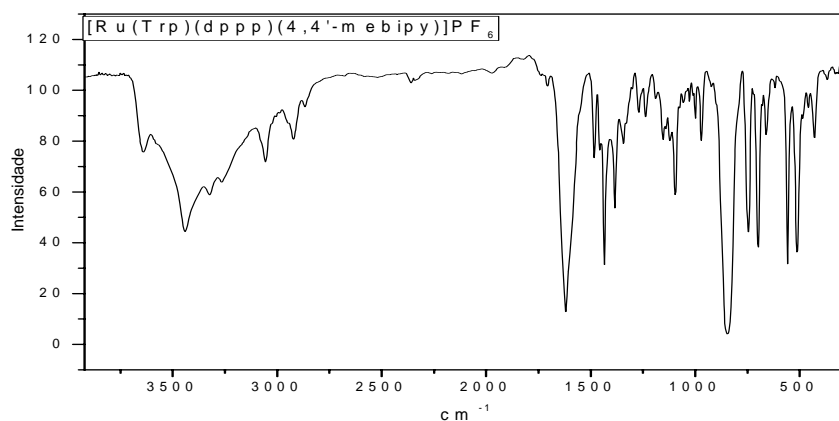
**FIGURA E8:** Espectro Vibracional na região do IV dos Complexo  $[\text{Ru}(\text{Ala})(\text{dppp})(4,4'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$  em  $\text{KBr}$ .



**FIGURA E9:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Val})(\text{dppb})(4,4'\text{-m e b i p y})]\text{P F}_6$  em KBr.

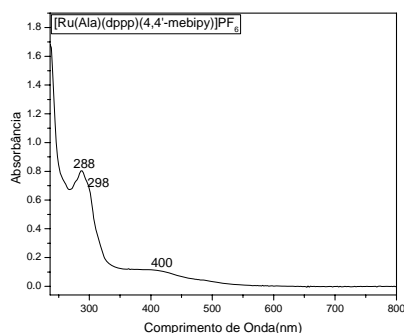


**FIGURA E10:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Tyr})(\text{dppb})(4,4'\text{-m e b i p y})]\text{P F}_6$  em KBr.

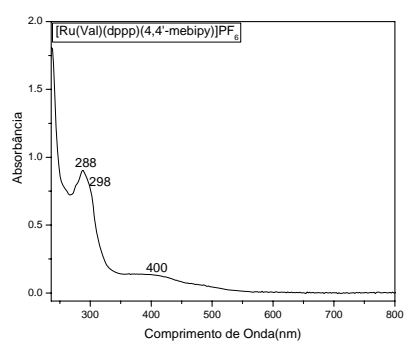


**FIGURA E11:** Espectro Vibracional na região do IV do Complexo  $[\text{Ru}(\text{Trp})(\text{dppb})(4,4'\text{-m e b i p y})]\text{P F}_6$  em KBr.

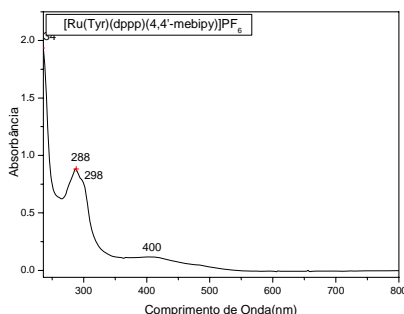
## Espectroscopia de Absorção na Região UV-visível



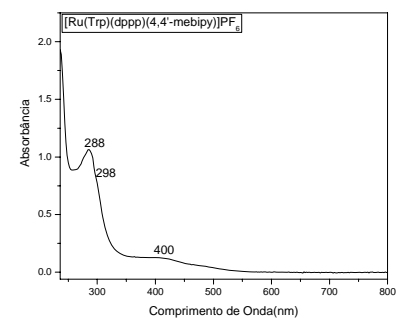
**FIGURA E12:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(Ala)(dppp)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



**FIGURA E13:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(Val)(dppp)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



**FIGURA E14:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(Tyr)(dppp)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



**FIGURA E15:** Espectro de Absorção na Região UV-visível do Complexo [Ru(Trp)(dppp)(4,4'-mebipy)]PF<sub>6</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.