

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

**“BUSCA POR NOVOS METALOFÁRMACOS CONTRA
DOENÇAS NEGLIGENCIADAS (MALÁRIA, DOENÇA DE
CHAGAS E LEISHMANIOSE)”.**

Marília Imaculada Frazão Barbosa*

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

Orientador: Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista

* bolsista Capes

**SÃO CARLOS - SP
2012**

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

B238bn

Barbosa, Marília Imaculada Frazão.

Busca por novos metalofármacos contra doenças negligenciadas (malária, doença de chagas e leishmaniose) / Marília Imaculada Frazão Barbosa. -- São Carlos : UFSCar, 2014.
283 f.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2012.

1. Química inorgânica. 2. Complexos de rutênio. 3. Doenças negligenciadas. 4. Malária. 5. Leishmaniose. 6. Chagas, Doença de. I. Título.

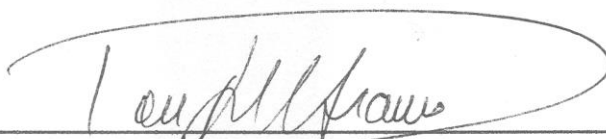
CDD: 546 (20^a)

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

*Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de tese de doutorado da candidata **Marília Imaculada Frazão Barbosa**, realizada em 13 de julho de 2012:*



Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista



Prof. Dr. Douglas Wagner Franco



Prof. Dr. Edward Ralph Dockal



Prof. Dr. Roberto de Barros Faria



Profa. Dra. Izaura Cirino Nogueira Diógenes

*Que os nossos esforços desafiem as impossibilidades.
Lembrai-vos que as grandes proezas da história foram conquistas
daquilo que parecia impossível.*

Charles Chaplin

*Ao meu querido pai Alfredo Hermínio
Barbosa por seu amor, apoio e confiança.
À minha amada mãe Vera Lúcia Frazão por
todo esforço e luta para que eu chegasse
até aqui. Aos meus avós Otávio Frazão (in
memoriam) e Rachel Ranzani Frazão,
pelos sábios ensinamentos no início da
minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista pela amizade e orientação durante esta caminhada.

À Prof. Dra. Milena Botelho Soares pela colaboração possibilitando a realização dos ensaios biológicos.

Ao Prof. Dr. Pablo Jose Gonçalves pela colaboração nos experimentos de avaliação da liberação de óxido nítrico.

Ao Prof. Dr. Otaciro Rangel Nascimento pela realização dos experimentos de ressonância paramagnética nuclear (EPR).

Ao Prof. Dr. Douglas Wagner Franco pela colaboração na realização dos experimentos de liberação de óxido nítrico.

Ao Prof. Dr. Edward Ralph Dockal pela colaboração nas discussões durante o mestrado e doutorado.

Ao doutorando Rodrigo de Souza Corrêa pela amizade e resolução das estruturas cristalográficas. Aos Profs. Dr. Eduardo Ernesto Castelano e Dr. Javier Ellena pela disponibilidade do Laboratório de cristalografia – IFSC USP.

À Fabiana Regina Nonato pela ajuda e acolhimento em Salvador.

Aos alunos Vinícius Rocha, Tanira Matutino, Nanashara Carvalho e Maria Menezes pela ajuda na realização dos testes biológicos.

Aos técnicos e amigos do Departamento de Química da UFSCar Luciana Vizotto, Paulo Lambertucci e Ademir Sartori pela amizade, desabafos e por serem sempre prestativos e eficientes em todos os momentos.

Às secretárias da pós-graduação: Ariane, Cristina e Luciani, por serem sempre atenciosas e prestativas a nos atender.

Aos amigos do Laboratório: André (Bogado), Andréa, Angélica, Augusto, Cláudia, Edjane, Gustavo, Jocely, João Paulo, Kátia, Legna, Leonardo, Lucas, Márcio, Melina, Monize, Marcelo (Montanha), Murillo (Junin), Renata, Rodrigo, Patrick, Wilmer pela amizade e pelo agradável ambiente de trabalho estando sempre dispostos em colaborar.

Aos amigos Fábio Batista do Nascimento e Camilla Calemi Golfeto que estiveram ao meu lado nos momentos difíceis.

À Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), pela oportunidade de aprendizado e a Capes, pela bolsa concedida.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

DTN	Doenças tropicais negligenciadas
OMS	Organização Mundial da Saúde
DDT	diclorodifeniltricloroetano
FDA	Food and Drugs Administration
Å	Angstrom, 10^{-8} centímetros
bipy	2,2'-bipiridina
5,5'-Mebipy	5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina
Fen	1,10-fenantrolina
4,4'-Mebipy	4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina
4,4'-MeObipy	4,4'-dimetóxi-2,2'-bipiridina
Lap	lapachol
CIQ	cloroquina
CD₃OD	Metanol deuterado
CDCl₃	Clorofórmio deuterado
CH₂Cl₂	diclorometano
CHN	Teor de carbono, hidrogênio e nitrogênio
cNOS	Óxido nítrico sintetase constitutiva
cyclam	1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano
D₂O	Água deuterada
DMSO	dimetilsulfóxido
DNA	ácido desoxirribonucléico
dppb	1,4-bis(difenilfosfina)butano
dppe	1,2-bis(difenilfosfina)etano
dppf	1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno
dppm	Bis(difenilfosfina)metano
dppp	1,3-bis(difenilfosfina)propano
E	potencial
E_{pa}	Potencial de pico anódico
E_{pc}	Potencial de pico catódico

f	Banda de intensidade fraca no IV
F	Banda de intensidade forte no IV
fac	Isômero facial
mer	Isômero meridional
Hz	Hertz, ciclos por segundo
IC₅₀	Concentração da droga requerida para redução de 50% do crescimento celular em relação ao controle
IL	Transições inter e intraligantes
iNOS	óxido nítrico sintetase induzida
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento, em Hz (RMN)
L	Representa um ligante genérico
λ	Comprimento de onda (nm)
LD₅₀	Dose letal da droga requerida para a morte de 50% dos animais
m	Banda de intensidade média no IV
M	Átomo de metal central em um complexo
MTT	brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol
NADPH	nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (forma reduzida)
NH₃	amônia
nm	nanômetro
N-N	Ligante N-heterocíclico bidentado genérico
NOS	Óxido nítrico sintetase
P	Fósforo
PPh₃	Trifenilfosfina
py	Piridina
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RPE	Ressonância paramagnética eletrônica
SFB	Soro fetal bovino
sGC	Guanilato ciclase solúvel
SNP	Nitroprussiato de sódio

TCLL	Transferência de carga ligante - ligante
TCLM	Transferência de carga ligante - metal
TCML	transferência de carga metal - ligante
TMS	tetrametilsilano
UV/vis	Ultravioleta / visível
VC	Voltametria Cíclica
vs	versus
TPyP	5,10,15,20 - tetra(4-piridil) - 21H, 23H - porfirina
ESI-MS	Espectro de massa obtido por ionização por eletrospray
<i>m/z</i>	Relação massa / carga
P.M.	Peso Molecular
(CD₃)₂CO	Acetona deuterada
¹H{³¹P}	Hidrogênio-1 desacoplado de fósforo (RMN)
³¹P{¹H}	Fósforo-31 desacoplado de hidrogênio (RMN)
Λ	Isômero Lâmbda
Δ	Isômero delta
δ	Deslocamento químico (ppm) em RMN / vibração de deformação (IV)
ε	Coefficiente de extinção molar
β	Vibração de deformação no plano (IV)
γ	Vibração de deformação fora do plano (IV)
ν	Vibração de estiramento (IV) ou frequência (cm ⁻¹)
LIT	Liver Infusion Tryptose
NNN	Novy-Nicolle-MacNeal
2-OHnic	2-hidroxinicotinico
6-OHnic	6-hidroxinicotinico
3-OHpic	3-hidroxipicolínico
dd	Duplo dubletos (RMN)
d	dublete (RMN)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1: Valores de IC ₅₀ na linhagem 3D7 <i>P. falciparum</i>	19
Tabela 3.1: Ligantes bifosfínicos utilizados.....	32
Tabela 3.2: Ligantes N-heterocíclicos utilizados.....	33
Tabela 3.3: Ligantes aminoácidos utilizados.....	34
Tabela 3.4: Ligantes lapachol e cloroquina difosfato.....	34
Tabela 3.5: Valores de rendimento para os complexos de fórmula geral cis-[RuCl ₂ (P-P)(bipy)].....	41
Tabela 3.6: Valores de rendimentos para os complexos de fórmula geral cis-[RuCl ₂ (dppb)(N-N)].....	43
Tabela 3.7: Valores de rendimento para os complexos de fórmula geral [RuCl(NO)(AA)(dppb)]PF ₆	44
Tabela 3.8: Valores de rendimentos para os complexos RuCl(NO)(P-P)(bipy)](PF ₆) ₂ e RuCl(NO)(dppp)(N-N)](PF ₆) ₂	45
Tabela 4.1: Valores de deslocamento químico δ (ppm) de ¹ H e cosy para os complexos cis-[RuCl ₂ (5,5'-Mebipy) ₂], cis-[Ru(NO ₂) ₂ (5,5'-Mebipy) ₂] e cis-[Ru(NO)(NO ₂)(5,5'-Mebipy) ₂](PF ₆) ₂ e do ligante livre 5,5'-Mebipy.....	68
Tabela 4.2: Valores de ν(NO) e ν(NO ₂) dos complexos da série 1.....	73
Tabela 4.3: Principais bandas observadas no espectro de absorção na região do infravermelho dos complexos da série 1.....	79
Tabela 4.4: Análise elementar (1) e condutividade molar (2) dos complexos da série 1.....	82
Tabela 4.5: Valores de (E _{1/2}) para os processos redox centrados nos macrociclos M(4-N-Py)TPPH ₂ e TPyP livres (literatura) e [TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy) ₄](PF ₆) ₁₂].....	97
Tabela 4.6: Valores de absorbância e coeficiente de absortividade molar para os complexos [RuCl ₂ (5,5'-Mebipy) ₂] e [RuCl ₂ (bipy) ₂].....	101
Tabela 4.7: Transições características e coeficiente de absortividade molar do complexo [RuCl(NO)(5,5'-Mebipy) ₂](PF ₆) ₂	102
Tabela 4.8: Transições características e coeficiente absortividade molar do complexo [Ru(NO ₂) ₂ (5,5'-Mebipy) ₂].....	104
Tabela 4.9: Transições características e coeficiente absortividade molar do complexo [Ru(NO)(NO) ₂ (5,5'-Mebipy) ₂](PF ₆) ₂	105

Tabela 4.10: Transições características e coeficiente absorvidade molar do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{py})(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_3$	106
Tabela 4.11: Atribuição das bandas de absorção na região do UV-vis do complexo $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_4](\text{PF}_6)_{12}\}$	109
Tabela 4.12: Dados cristalográficos de refinamento dos compostos $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$	112
Tabela 4.13: Principais comprimentos de ligações [Å] e valores de ângulos [°] para $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$	113
Tabela 4.14: Principais distâncias de ligação e ângulos do $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(\text{dppb})(5,5'\text{-Mebipy})]$	115
Tabela 4.15: Deslocamentos químicos $\delta(\text{ppm})$ de ^1H do complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})_4](\text{PF}_6)_4\}$	130
Tabela 4.16: Principais bandas observadas no espectro de absorção na região do infravermelho para o complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})_4](\text{PF}_6)_4$ (7) e $[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})(\text{py})]\text{PF}_6$ (8).....	132
Tabela 4.17: Atribuição das bandas de absorção na região do UV-vis do complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})_4](\text{PF}_6)_4$, em DMSO.....	133
Tabela 4.18: Microanálise do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})(\text{py})]\text{PF}_6$ (7) $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})_4](\text{PF}_6)_4$ (8).....	138
Tabela 4.19: Deslocamentos químicos de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para os complexos de fórmula geral $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{AA})(\text{dppb})]\text{PF}_6$	141
Tabela 4.20: Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para os complexos de fórmula geral $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{AA})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ onde AA = Gly, Ala e Phe.....	147
Tabela 4.21: J_{PC} constante de acoplamento para aryl fosfinas (Hz).....	148
Tabela 4.22: Tentativa de atribuição das principais frequências (cm^{-1}) observadas na região do IV para os complexos da série 3.....	152
Tabela 4.23: Dados de análise elementar e condutividade para os complexos da série 3.....	153
Tabela 4.24: Valores de potenciais dos principais processos eletroquímicos da voltametria cíclica para os complexos da série 3.....	156
Tabela 4.25: Dados cristalográficos de refinamento das estruturas dos compostos $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{Phe})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ e $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{Gly})(\text{dppb})]\text{PF}_6$	159

Tabela 4.26: Comprimentos de ligações [Å] e valores de ângulos [°] selecionados para os compostos [RuCl(NO)(Gly)(dppb)]PF ₆ e [RuCl(NO)(Phe)(dppb)]PF ₆	160
Tabela 4.27: Valores de deslocamentos químicos e constantes de acoplamentos para os complexos da série 4.....	165
Tabela 4.28: Principais modos vibracionais dos complexos da série 4.....	168
Tabela 4.29: Dados micro analíticos dos compostos da série 4.....	170
Tabela 4.30: Valores de condutividade molar para os compostos da série 4.....	170
Tabela 4.31. Valores de deslocamentos químicos para os complexos - série 5.....	179
Tabela 4.32: Principais bandas e tentativas de atribuição dos espectros de IV dos complexos da série 5.....	187
Tabela 4.33: Dados cristalográficos de refinamento das estruturas dos compostos [RuCl ₂ (Lap)(dppb)] e [Ru(Lap)(PPh ₃) ₂ (bipy)]PF ₆	190
Tabela 4.34: Principais comprimentos de ligações [Å] e valores de ângulos [°] selecionados para os compostos [RuCl ₂ (Lap)(dppb)] e [Ru(Lap)(PPh ₃) ₂ (bipy)]PF ₆	191
Tabela 4.35: Dados de análise elementar e condutividade dos complexos da série 5.	193
Tabela 4.36: Valores de E _{1/2} e i _{pa} /i _{Pc} dos complexos da série 5.....	197
Tabela 4.37: Tentativa de atribuição das bandas de absorção na região do UV-vis para os complexos da série 5.....	201
Tabela 4.38: Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para a série 6.....	203
Tabela 4.39: Valores de deslocamentos químicos δ (ppm) de RMN de ¹ H para a cloroquina e complexos [RuCl ₂ (dppb)(bipy)] e [RuCl(CIQ)(dppb)(bipy)]PF ₆	209
Tabela 4.40: Principais modos vibracionais dos complexos da série 6.....	213
Tabela 4.41: Valores de potenciais dos processos eletroquímicos da voltametria cíclica para a série 5, 100 V s ⁻¹ , CH ₂ Cl ₂ , 0.1 mol L ⁻¹ PTBA.....	215
Tabela 4.42: Valores de microanálise e condutividade molar para a série 6.....	215

Tabela 4.43: Dados de análise elementar e condutividade dos complexos da série 7.	218
Tabela 4.44. Valores de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para a série 7.....	218
Tabela 4.45: Principais bandas e tentativas de atribuição do ligante 2-OHnic e do complexo [Ru(2-OHnic)(dppb)(bipy)]PF ₆	224
Tabela 4.46: Principais bandas e tentativas de atribuição do ligante 6-OHnic e do complexo [Ru(6-OHnic)(dppb)(bipy)]PF ₆	226
Tabela 4.47: Principais bandas e tentativas de atribuição do ligante 3-OHpic e do complexo [Ru(3-OHpic)(dppb)(bipy)]PF ₆	227
Tabela 4.48: Valores de potenciais dos processos eletroquímicos da voltametria cíclica para a série 7.....	229
Tabela 4.49: Parâmetros cristalográficos de refinamento das estruturas obtidas.....	232
Tabela 4.50: Comprimentos de ligações [Å] selecionados para os compostos da série 7.....	233
Tabela 4.51: Valores de ângulos [°] selecionados para os compostos da série 7.....	233
Tabela 5.1: Determinação da atividade antiparasitária - complexos da série 1.....	237
Tabela 5.2: Avaliação da atividade antiparasitária de complexos análogos à série 1.....	238
Tabela 5.3: Determinação da citotoxicidade - complexos da série 1.....	239
Tabela 5.4: Determinação da atividade antiparasitária dos complexos da série 2 e 3.....	240
Tabela 5.5: Determinação da atividade antiparasitária dos complexos - série 4.....	241
Tabela 5.6: % de inibição parasitária e calculo do valor de IC ₅₀ do complexo [RuCl(NO)(dppp)(4,4'-Mebipy)](PF ₆) ₂	241
Tabela 5.7: Determinação da citotoxicidade LC ₅₀ - complexos da série 4.....	242
Tabela 5.8: % de inibição dos parasitos frente a cepas promastigotas de <i>L. amazonensis</i> - complexos da série 5.....	244
Tabela 5.9: Determinação da citotoxicidade LC ₅₀ - complexos da série 4.....	245

Tabela 5.10: % de inibição dos parasitos (<i>Plasmodium falciparum</i>).....	246
Tabela 5.11: Correlação de IC ₅₀ (cepas promastigotas de leishmania) versus E _{pa} (par redox referente à redução do lapachol para semiquinona)..	250
Tabela 5.12: Valores de IC ₅₀ dos complexos da série 6.....	251
Tabela 5.13: % de inibição dos parasitos (<i>Plasmodium falciparum</i>).....	252
Tabela 5.14: Valores de IC ₅₀ frente a formas promastigotas de <i>Leishmania amazonensis</i> e LC ₅₀ complexos carbonílicos de rutênio.....	256
Tabela 5.15: Valores de IC ₅₀ frente à cepas de <i>Plasmodium falciparum</i> e LC ₅₀ complexos carbonílicos de rutênio, malária.....	256
Tabela 5.16: Valores de IC ₅₀ frente à cepas de <i>t. cruzi</i> (forma tripomastigota).....	256
Tabela 5.17: Valores de MIC para os complexos [Ru(2-OHnic)(dppb)(bipy)]PF ₆ (1), [Ru(6-OHnic)(dppb)(bipy)]PF ₆ (2) e [Ru(3-OHpic)(dppb)(bipy)]PF ₆ (3).....	258

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1: Regiões do mundo onde a malária é endêmica e áreas de risco.....	4
Figura 1.2: Ciclo de vida do parasito da malária	5
Figura 1.3: Medicamentos utilizados no tratamento da malária: 1) cloroquina, 2) quinina, 3) mefloquina, 4) amodiaquina e 5) primaquina.....	5
Figura 1.4: Mecanismo proposto para a formação hemozoina.....	6
Figura 1.5: Drogas antimaláricas: 1) ciprofloxacina, 2) atovaquone, 3) azitromicina, 4) halofantrina, 5) lumefantrine, 6) proguanil e 7) artemer.....	7
Figura 1.6: Ciclo evolutivo do <i>Trypanosoma cruzi</i> . Infográfico: Venício Ribeiro, ICICT/Fiocruz	9
Figura 1.7: Estruturas dos fármacos: a) Nifurtimox e b) Benzonidazol	9
Figura 1.8: Estrutura da hipoxantina (1) e alopurinol (2)	10
Figura 1.9: Estrutura do cetoconazol	11
Figura 1.10: Estrutura do itriconazol	11
Figura 1.11: Estrutura do fluconazol	11
Figura 1.12: Estrutura do pozaconazol	12
Figura 1.13: Distribuição geográfica da leishmaniose, figura adaptada da referência.....	13
Figura 1.14: Ciclo de vida do parasito, Figura adaptada da referência.....	14
Figura 1.15: Fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose: 1) glucantime e 2) pentostan.....	15
Figura 1.16: Estrutura química da anfotericina B.....	16
Figura 1.17: Estrutura da pentamidina.....	16
Figura 1.18: Estrutura da miltefosina.....	17
Figura 1.19: Complexos de rutênio e ouro testados como antimaláricos e valores de IC ₅₀ na linhagem 3D7 <i>P. falciparum</i> . Figura adaptada da referência.....	18
Figura 1.20: Estruturas químicas dos complexos obtidos de Ru e Ir com a cloroquina, Figura adaptada da referência.....	19
Figura 1.21: Estruturas: A) ferroquina e B) cloroquina. Adaptação da referência.....	20
Figura 1.22: Estruturas químicas da rutenoquina e ferroquina. Adaptação da	

referência.....	21
Figura 1.23: Estrutura do cetoconazol e clotrimazol.....	22
Figura 1.24: Estrutura para <i>trans</i> -[Ru(Bz)(NH ₃) ₄ (SO ₃)] (1) e benzonidazol (2). Ambos os compostos foram otimizados por DFT	22
Figura 1.25: Estrutura do lapachol	23
Figura 1.26: Ciclo redox parcial da quinonas. Adaptação da referência.....	24
Figura 1.27: Mecanismo de ação proposto para os fármacos nifurtimox e benzonidazol. Figura adaptada da referência.....	25
Figura 3.18: Sistema de geração de monóxido de nitrogênio.....	35
Figura 4.1: Estrutura proposta para o complexo {TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)] ₄ }(PF ₆) ₁₂	57
Figura 4.2: Representação numérica dos hidrogênios para atribuição dos complexos bipyridínicos e espectro de RMN de ¹ H do ligante 5,5'-Mebipy, em metanol deuterado.....	59
Figura 4.3: Efeito indutivo (prótons H-3) e RMN de ¹ H do ligante 2,2'-bipyridina, adaptado da referência [117].....	60
Figura 4.4: Efeito da corrente de anel no benzeno, adaptada da referência [117].....	61
Figura 4.5: Efeito da corrente de anel observado para H-6 no complexo [Ru(bipy) ₃] ²⁺	61
Figura 4.6: Estrutura do complexo [Ru ₃ O(CH ₃ COO) ₆ (py) ₂ (tmbpy)(Ru(bipy) ₂ (Cl))(PF ₆) ₂ , descrita na referência.....	62
Figura 4.7: Espectro de RMN de ¹ H do composto <i>cis</i> -[Ru(NO ₂) ₂ (5,5'-Mebipy) ₂], acetonitrila deuterada.....	63
Figura 4.8: Espectro de RMN de COSY do composto <i>cis</i> -[Ru(NO ₂) ₂ (5,5'-Mebipy) ₂], acetonitrila deuterada.....	64
Figura 4.9: Espectro de RMN de COSY do composto <i>cis</i> -[Ru(NO ₂) ₂ (5,5'-Mebipy) ₂], acetonitrila deuterada.....	65
Figura 4.10: Espectro de RMN de COSY do composto <i>cis</i> -[Ru(NO)(NO ₂)(5,5'-Mebipy) ₂](PF ₆) ₂ acetonitrila deuterada.....	66
Figura 4.11: Espectro de RMN de COSY do composto <i>cis</i> -[Ru(NO)(NO ₂)(5,5'-Mebipy) ₂](PF ₆) ₂ , acetonitrila deuterada.....	67

Figura 4.12: Espectro de RMN de ^1H da TPyP (base livre), em CDCl_3	69
Figura 4.13 (A): Estrutura proposta para o complexo $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$	70
Figura 4.13 (B): Espectro de RMN de ^1H do composto $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$, em DMSO.....	71
Figura 4.14: Intervalos de frequência de estiramento na região do infravermelho para nitrosilo complexos.....	72
Figura 4.15: Formas de coordenação do íon NO_2^- [122].....	73
Figura 4.16: Espectros vibracionais na região do infravermelho dos compostos $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})]$ e $[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})]$, em pastilhas de KBr.....	74
Figura 4.17: Espectros vibracionais na região do infravermelho dos compostos $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})](\text{PF}_6)_2$ e $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})]$, em pastilha de KBr.....	75
Figura 4.18: Espectros vibracionais na região do infravermelho dos compostos $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})](\text{PF}_6)_2$ e $[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})]$, em pastilha de KBr..	75
Figura 4.19: Espectro vibracional na região do infravermelho do composto $[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})(\text{py})](\text{PF}_6)_3$, em pastilha de KBr.....	76
Figura 4.20: Espectro vibracional na região do infravermelho do composto $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$, em pastilha de KBr.....	77
Figura 4.21: Sobreposição dos espectros vibracionais na região do infravermelho dos compostos $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$ e $[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$, em pastilha de KBr.....	78
Figura 4.22: (1) Voltamograma cíclico e (2) pulso diferencial do complexo $[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})_2] - (\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0,1\text{M PTBA})$	83
Figura 4.23: Voltamograma cíclico do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$ (MeCN, 0,1M PTBA).....	84
Figura 4.24: Voltamograma de pulso diferencial do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$, (CH ₃ CN, 0,1M PTBA).....	85
Figura 4.25: Voltamograma cíclico do complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{NO})_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$, (CH ₃ CN, 0,1M PTBA).....	86
Figura 4.26: Representação da equação demonstrando a obtenção de nitrito e nitrosilo complexos, adaptada da referência.....	86
Figura 4.27: Voltamograma cíclico do complexo $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$,	

(CH ₃ CN, 0,1M PTBA).....	87
Figura 4.28: Representação da formação dos complexos na voltametria cíclica do composto [Ru(NO ₂) ₂ (5,5'-Mebipy) ₂].....	87
Figura 4.29: Voltamogramas de pulso diferencial do complexo [Ru(NO ₂) ₂ (5,5'-Mebipy) ₂], em (CH ₃ CN, 0,1M PTBA).....	88
Figura 4.30: A) Voltamograma de pulso diferencial do complexo [Ru(NO ₂) ₂ (5,5'-Mebipy) ₂] (após eletrólise 60 min), B e C) voltamograma de pulso diferencial (após eletrólise 60 min), em (CH ₃ CN, 0,1M PTBA).....	90
Figura 4.31: Voltamograma cíclico e de pulso diferencial do complexo [Ru(MeCN) ₂ (5,5'-Mebipy) ₂](PF ₆) ₂ , (CH ₂ Cl ₂ , 0,1M PTBA).....	91
Figura 4.32: Voltamograma cíclico do complexo [Ru(NO)(NO ₂)(5,5'-Mebipy) ₂](PF ₆) ₂ , (CH ₃ CN, 0,1M PTBA).....	92
Figura 4.33: Voltamograma de pulso diferencial do complexo [Ru(NO)(NO ₂)(5,5'-Mebipy) ₂](PF ₆) ₂ , (CH ₃ CN, 0,1M PTBA).....	93
Figura 4.34: Voltamograma cíclico do complexo [Ru(NO)(NO ₂)(5,5'-bipy) ₂](PF ₆) ₂ após 6 horas de eletrólise (CH ₃ CN, 0,1M PTBA).....	93
Figura 4.35: Voltamograma cíclico do complexo [Ru(NO)(5,5'-Mebipy) ₂ (py)](PF ₆) ₃ , (CH ₃ CN, 0,1M PTBA).....	94
Figura 4.36 (A): Voltamograma cíclica do complexo [Ru(NO)(5,5'-Mebipy) ₂ (py)](PF ₆) ₃ , (CH ₃ CN, 0,1M PTBA).....	95
Figura 4.36 (B): Voltamograma de pulso diferencial do complexo [Ru(NO)(5,5'-Mebipy) ₂ (py)](PF ₆) ₃ , (CH ₃ CN, 0,1M PTBA).....	95
Figura 4.37: Voltamograma cíclico do complexo {TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)] ₄ }(PF ₆) ₁₂ , (CH ₃ CN, 0,1M PTBA).....	96
Figura 4.38: Estruturas das porfirinas (A) M(4-N-Py)TPPH ₂ e (B) TPyP.....	97
Figura 4.39: Voltamograma cíclico do complexo {TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)] ₄ }(PF ₆) ₁₂ , (CH ₃ CN, 0,1M PTBA).....	98
Figura 4.40: Voltamograma de pulso diferencial do complexo {TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)] ₄ }(PF ₆) ₁₂ (CH ₃ CN, 0,1M PTBA).....	99
Figura 4.41: Espectro na região do UV-visível para o complexo [RuCl ₂ (5,5'-Mebipy) ₂], em CH ₂ Cl ₂	100
Figura 4.42: Diagrama de energia para complexos octaédricos contendo ligantes com orbitais π, adaptado da referência [133].....	101

Figura 4.43: Espectro de absorção na região do UV-visível do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$, $5,2 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$, diclorometano.....	102
Figura 4.44: Espectro de absorção na região do UV-visível do complexo $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$ em acetonitrila.....	103
Figura 4.45: Espectro de absorção na região do UV-visível para o complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO})_2(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$, em acetonitrila.....	104
Figura 4.46: UV/vis para o complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{py})(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_3$ em acetonitrila.....	105
Figura 4.47: UV/vis da porfirina - TPyP base livre, em metanol / diclorometano, proporção 1:1.....	107
Figura 4.48: Transições eletrônicas no modelo de quatro orbitais propostos por Gouterman a) As 4 transições permitidas e b) as transições HOMO-eg que dão origem as bandas B e Q [137].....	108
Figura 4.49: Espectro de absorção na região do UV/vis para o complexo $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$, em DMSO.....	109
Figura 4.50: Cromatograma para o complexo $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$	110
Figura 4.51: Espectro de absorção na região do UV/vis obtido no HPLC para o complexo $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$	110
Figura 4.52: Estruturas ORTEP dos complexos A) $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ e B) $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$. Elipsóides térmicas com 30% de probabilidade. Na estrutura A, para maior clareza a molécula de H_2O foi omitida.....	111
Figura 4.53: Representação ORTEP da estrutura cristalográfica $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(\text{dppb})(5,5'\text{-Mebipy})]$, elipsóides a 30% [157].....	114
Figura 4.54: Representação da reação fotoquímica, para verificação da liberação do NO: irradiação por 24 h (395 nm), utilizando um reator de LED, contruído em nosso laboratório, pelo então mestrando João Possato.....	116
Figura 4.55: A) Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, mistura solventes CH_2Cl_2 e DMSO (capilar de D_2O) e B) espectro vibracional na região do infravermelho do complexo $[\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$ e C) da mistura dos complexos $[\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$, $[\text{RuCl}_3(\text{dppb})(\text{H}_2\text{O})]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{dppb})(\text{NO})]$, em solução (DMSO).....	117

Figura 4.56: A) Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em DMSO (capilar de D_2O) e B) espectro vibracional na região do infravermelho da solução contendo os complexos $[\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4](\text{PF}_6)_{12}$ e $[\text{RuCl}_3(\text{dppb})(\text{H}_2\text{O})]$, em DMSO, sem excitação luminosa.....	119
Figura 4.57: Esquema experimental para detecção do radical livre $\text{NO}\cdot$ pelo método de quimiluminescência do estado excitado do NO_2^*	120
Figura 4.58 (a) Perfil monoexponencial da liberação do $\text{NO}\cdot$ através da fotólise do complexo porfirínico b) espectros de absorção UV/vis antes e após o estudo de liberação de $\text{NO}\cdot$	122
Figura 4.59: Estrutura ORTEP do complexo (7) e estrutura sugerida para o complexo (8), onde P-P = 1,4- <i>bis</i> (difenilfosfina butano).....	125
Figura 4.60: Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$, DMSO deuterado.....	126
Figura 4.61: Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$, A) inicial em DMSO e B) após 24h.....	127
Figura 4.62: Representação dos isômeros <i>mer</i> e <i>fac</i> - $[\text{RuCl}_3(\text{NO})(\text{dppb})]$	127
Figura 4.63: Estruturas propostas para os isômeros <i>mer</i> (A) e <i>fac</i> (B) para o complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$	128
Figura 4.64: Espectro de RMN de ^1H do composto $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$, DMSO deuterado.....	129
Figura 4.65: Espectro de RMN de ^1H do composto $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$, DMSO deuterado.....	130
FIGURA 4.66: Espectro de IV do complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$, em pastilha de KBr.....	131
Figura 4.67: Espectro de absorção na região do UV/vis para o complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$, em DMSO.....	133
Figura 4.68: Voltamograma cíclico do complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$, (DMF, 0,1M PTBA).....	134
Figura 4.69: Voltamograma de pulso diferencial do complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$, (DMF, 0,1M PTBA).....	135
FIGURA 4.70: Voltamograma cíclico do <i>trans</i> - $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4\text{P}(\text{OEt})_3\text{NO}]^{3+}$, em solução aquosa. Eletrodo referência: calomelano [144].....	136
Figura 4.71: Voltametria cíclica do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{py})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, em	

acetonitrila PTBA 0,1M.....	137
Figura 4.72: Voltametria de pulso diferencial do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{py})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, em acetonitrila PTBA 0,1M.....	137
Figura 4.73: RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos complexos 1) $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppb})(\text{Gly})]\text{PF}_6$ e 2) $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppb})(\text{Phe})]\text{PF}_6$ em CH_2Cl_2	140
Figura 4.74: Disposição do grupo R para os diastereoisômeros, adaptada da referência [143].....	142
Figura 4.75: a) RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ a) $[\text{RuCl}(\text{L-serinato})(\text{PPh}_3)_2]$, b) $[\text{RuCl}(\text{Gly})(\text{PPh}_3)_2]$ e estruturas propostas para os diastereoisômeros, adaptado da referência [146].....	142
Figura 4.76: Isômeros nos complexos octaédricos <i>cis</i> - $[\text{MX}_2(\text{L-L})_2]$ e $[\text{M}(\text{L-L})_3]$ (a) e (b), respectivamente e (c) isômeros Δ e Λ	143
Figura 4.77: Representação dos isômeros Δ e Λ , para o complexo $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}(\text{Phe})(\text{dppb})]\text{PF}_6$	143
Figura 4.78: Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}(\text{Gly})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ em CDCl_3	145
Figura 4.79: Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}(\text{Phe})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, em CDCl_3	146
Figura 4.80: Representação simplificada dos orbitais para complexos contendo o ligante nitrosilo linear com ligante <i>trans</i> σ e π doador Cl^-	149
Figura 4.81: Espectro na região do IV do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}(\text{Gly})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, em pastilha de KBr.....	150
Figura 4.82: Espectro no IV do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}(\text{Gly})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, em pastilha de KBr.....	151
Figura 4.83: Voltamograma cíclico do complexo de fórmula geral $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}(\text{Ala})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, solvente acetonitrila.....	154
Figura 4.84: Voltametria de pulso diferencial para o complexo $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}(\text{Ala})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, (MeCN, 0,1M PTBA).....	155
Figura 4.85: Espectros de absorção UV/Vis do complexo de fórmula geral $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}(\text{Phe})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, em CH_2Cl_2	156
Figura 4.86: Estruturas ORTEP dos complexos de fórmula geral A) $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}(\text{Phe})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ e B) $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}(\text{Gly})(\text{dppb})]\text{PF}_6$. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade.....	158

Figura 4.87: Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo de fórmula geral $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppb})(\text{bipy})](\text{PF}_6)_2$ em CH_2Cl_2	164
Figura 4.88: Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo <i>cis</i> - $[\text{RuCl}(^{15}\text{NO})(\text{dppb})(\text{bipy})](\text{ClO}_4)_2$, em CH_2Cl_2	165
Figura 4.89: Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para: a) $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(5,5'$ - mebipy)](PF_6) ₂ e b) $[\text{RuCl}(\text{py})(\text{dppp})(5,5'$ -mebipy)] PF_6 , em CH_2Cl_2	167
Figura 4.90: Variação entre os valores de pKa dos ligantes fosfínico vs. ν NO (cm^{-1}) para os complexos de fórmula geral <i>cis</i> - $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{P-P})(\text{bipy})](\text{PF}_6)_2$ onde P-P = dppm, dppe e dppb.....	169
Figura 4.91: Espectro de massas do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppm})(\text{bipy})](\text{PF}_6)_2$	171
Figura 4.92: Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para: a) $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(5,5'$ - mebipy)](PF_6) ₂ e b) $[\text{RuCl}(\text{py})(\text{dppp})(5,5'$ -mebipy)] PF_6 , em CH_2Cl_2	172
Figura 4.93: Voltamograma cíclicos do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(5,5'$ - mebipy)](PF_6) ₂ em CH_2Cl_2	173
Figura 4.94: Voltamograma cíclico do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(5,5'$ - mebipy)](PF_6) ₂ após adição de excesso de piridina, levando a obtenção do complexo $[\text{RuCl}(\text{py})(\text{dppp})(5,5'$ -Mebipy)] PF_6 , (CH_2Cl_2 , 0,1M PTBA).....	174
Figura 4.95: Espectros na região do IV do complexo a) $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(5,5'$ - Mebipy)](PF_6) ₂ em pastilha de KBr e b) $[\text{RuCl}(\text{py})(\text{dppp})(5,5'$ -Mebipy)] PF_6 + NOBF_4 , em pastilha de KBr.....	175
Figura 4.96: Espectro de absorção na região do IV II - B) NO^+NO_3^- [153].....	175
Figura 4.97: Resposta amperiométrico do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(5,5'$ - mebipy)](PF_6) ₂ , após adição de piridina, em acetona.....	176
Figura 4.98: Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto $[\text{Ru}(\text{Lap})(\text{PPh}_3)_2(\text{bipy})]\text{PF}_6$, em CH_2Cl_2	178
Figura 4.99: Espectro de ressonância paramagnética do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{Lap})]$	179
Figura 4.100: Espectro de ressonância paramagnética do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$ em CH_2Cl_2 : — temperatura ambiente e — 20K.....	180
Figura 4.101: Estrutura dimérica do lapachol (estado sólido).....	181
Figura 4.102: Espectro de absorção na região IV do lapachol.....	181

Figura 4.103: Ampliação do espectro de absorção na região do IV do lapachol em pastilha de KBr.....	182
Figura 4.104: Espectros vibracionais na região do infravermelho do composto [Ru(Lap)(PPh ₃) ₂ (bipy)]PF ₆ e lapachol, em pastilha de KBr.....	183
Figura 4.105: Ampliação dos espectros vibracionais na região do infravermelho do composto [Ru(Lap)(PPh ₃) ₂ (bipy)]PF ₆ e lapachol, em pastilha de KBr.....	184
Figura 4.106: Espectros vibracionais na região do infravermelho dos compostos [RuCl ₂ (dppb)(lap)], [RuCl ₃ (H ₂ O)(dppb)] e lapachol, em pastilha de KBr.....	185
Figura 4.107: Ampliação dos espectros vibracionais na região do infravermelho do composto [RuCl ₂ (dppb)(lap)], [RuCl ₃ (H ₂ O)(dppb)] e lapachol, em pastilha de KBr.....	186
Figura 4.108: Estruturas ORTEP dos complexos: a) [RuCl ₂ (dppb)(lap)] e b) [Ru(Lap)(PPh ₃) ₂ (N-N)]PF ₆ , elipsóides térmicas com 30% de probabilidade.....	189
Figura 4.109: Voltamograma cíclico do lapachol, (CH ₂ Cl ₂ , 0,1M PTBA).....	194
Figura 4.110: Redução eletroquímica do lapachol em DMSO, tetrabutylamônio 25% MeOH (1 mmol.L-1), eletrodo de trabalho e auxiliar de Pt e eletrodo de referência de Ag/AgCl, Figura adaptada da referência.....	195
Figura 4.111: Voltamograma cíclico e de pulso diferencial do complexo [Ru(Lap)(PPh ₃) ₂ (fen)]PF ₆ , utilizando eletrodo de platina vs Ag/AgCl, PTBA (0,1 mol/L) em CH ₂ Cl ₂	196
Figura 4.112: Voltamograma cíclico do complexo [RuCl ₂ (dppb)(lap)], CH ₂ Cl ₂ 0,1M PTBA.....	198
Figura 4.113: Espectro de absorção na região do UV-visível do lapachol, em CH ₂ Cl ₂	199
Figura 4.114: Espectros de absorção na região do UV-visível a) [RuCl ₃ (dppb)(H ₂ O)], b) lapachol, c) [RuCl ₂ (dppb)(lap)] e d) [Ru(lap)(dppb)(bipy)]PF ₆ , CH ₂ Cl ₂	200
Figura 4.115: Espectro de absorção na região do UV-visível [Ru(Lap)(PPh ₃) ₂ (bipy)]PF ₆ , CH ₂ Cl ₂	200
Figura 4.116: Espectro de RMN de ³¹ P{ ¹ H} do complexo	

[RuCl(CIQ)(dppb)(bipy)]PF ₆ , em CH ₂ Cl ₂	203
Figura 4.117: Estrutura proposta para o complexo [RuCl(CIQ)(P-P)(bipy)]PF ₆ ...	204
Figura 4.118: Possíveis sítios de coordenação da cloroquina a metais.....	205
Figura 4.119: Espectro de RMN de ¹ H do composto [RuCl(CIQ)(dppb)(bipy)]PF ₆ CDCl ₃ , RX400 Bruker.....	206
Figura 4.120: Espectro de RMN de ¹ H do composto [RuCl(CIQ)(dppb)(bipy)]PF ₆ CDCl ₃ , RX400 Bruker.....	207
Figura 4.121: Espectro de RMN de ¹ H do composto [RuCl(CIQ)(dppb)(bipy)]PF ₆ , em CDCl ₃	208
Figura 4.122: Estrutura do complexo [RhCl(COD)(CQ)] [172].....	210
Figura 4.123: Espectros vibracionais na região do infravermelho dos compostos [RuCl ₂ (dppb)(bipy)], [RuCl(CIQ)(dppb)(bipy)]PF ₆ e cloroquina, em pastilha de KBr.....	211
Figura 4.124: Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo [RuCl(CIQ)(dppb)(bipy)]PF ₆ , em pastilha de KBr.....	212
Figura 4.125: Voltamograma cíclico do complexo [[RuCl(CIQ)(dppm)(bipy)]PF ₆ , (CH ₂ Cl ₂ , 0,1M PTBA).....	214
Figura 4.126: Estrutura dos ligantes 3-OHpic, 2-OHnic e 6-OHnic.....	217
Figura 4.127: Tautomerismo ceto-enólico dos ácidos 2-OHnic e 6-OHnic.....	217
Figura 4.128: Espectros de RMN de ³¹ P{ ¹ H} dos complexos 1) [Ru(2-OHnic)(bipy)(dppb)]PF ₆ em CH ₂ Cl ₂ , 2) [Ru(6-OHnic)(bipy)(dppb)]PF ₆ em CH ₂ Cl ₂ e 3) [Ru(3-OHpic)(bipy)(dppb)]PF ₆ a) CH ₂ Cl ₂ e b) clorofórmio.....	219
Figura 4.129: Estrutura dos complexos contendo o ligante 2-hidroxinicotinico (a) e ácido 6-hidroxinicotinico (b).....	220
Figura 4.130: Espectros de IV do ligante 2-OHnic, em pastilha de KBr.....	221
Figura 4.131: Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo [Ru(2-OHnic)(bipy)(dppb)]PF ₆ , em pastilha de KBr.....	222
Figura 4.132: Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo [Ru(2-OHnic)(bipy)(dppb)]PF ₆ , em pastilha de KBr.....	223
Figura 4.133: Espectro vibracional na região do infravermelho do ligante 6-OHnic, em pastilha de KBr.....	225
Figura 4.134: Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo	

[Ru(6-OHnic)(bipy)(dppb)]PF ₆ , em pastilha de KBr.....	225
Figura 4.135: Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo [Ru(6-OHnic)(bipy)(dppb)]PF ₆ , em pastilha de KBr.....	227
Figura 4.136: Voltamograma cíclico e pulso diferencial do complexo [Ru(6-nic)(bipy)(dppb)]PF ₆ , (CH ₂ Cl ₂ , 0,1M PTBA).....	228
Figura 4.137: Voltamograma de pulso diferencial do complexo [Ru(6-nic)(dppb)(bipy)]PF ₆ , (CH ₂ Cl ₂ , 0,1M PTBA).....	228
Figura 4.138: ORTEP Estruturas dos complexos [Ru(2-OHnic)(dppb)(bipy)]PF ₆ (1), [Ru(6-OHnic)(dppb)(bipy)]PF ₆ (2) e [Ru(3-OHpic)(dppb)(bipy)]PF ₆ (3). Elipsóides térmicas com 30% de probabilidade (para melhor visualização das estruturas os íons PF ₆ ⁻ foram omitidos).....	230
Figura 4.139: Principais interações moleculares que contribuem para estabilização do cristal para os complexos 2-OHnic (a), 3-OHpic (b) e 6-OHnic (c).....	231
Figura 5.1: Relação de complexos avaliados frente à malária série 1 a 4.....	243
Figura 5.2: Valores de IC ₅₀ dos complexos da série 5, lapachol e Anfotericina B.....	245
Figura 5.3: Valores de LC ₅₀ dos complexos da série 5, lapachol e Anfotericina .	246
Figura 5.4: Valores de IC ₅₀ dos complexos da série 5, lapachol e Mefloquina, frente a cepas de <i>Plasmodium falciparum</i>	247
Figura 5.5: Valores de LC ₅₀ dos complexos da série 5, lapachol, Mefloquina e saponina.....	248
Figura 5.6: Representação estrutural do complexo de cobalto/lapachol.....	248
Figura 5.7: Estrutura da quinona – buparvaquone.....	249
Figura 5.8: Valores de IC ₅₀ dos complexos [RuCl ₂ (dppb)(bipy)] e [RuCl(CIQ)(dppb)(bipy)]PF ₆ , cloroquina e mefloquina.....	251
Figura 5.9: Estrutura proposta para complexos [(CQ)Au(PR ₃)] ⁻ (1 R = PH, X=PF ₆ ; 2 R = Ph, X = NO ₃ ⁻ ; 3 R = Me, X = PF ₆ , 4 R = Et, X = PF ₆	252
Figura 5.10: Estrutura proposta para areno complexos de rutênio com cloroquina.....	253
Figura 5.11: estrutura proposta para o complexo fórmula geral [RuCl ₂ (CQ)] ₂	253
Figura 5.12: Estrutura da ferroquina.....	254
Figura 5.13: Complexos carbonílicos de rutênio.....	255

RESUMO

“BUSCA POR NOVOS METALOFÁRMACOS CONTRA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS” (MALÁRIA, DOENÇA DE CHAGAS E LEISHMANIOSE)

As doenças tropicais negligenciadas causam um impacto devastador sobre, principalmente, a população mais carente do globo, sobre tudo na África onde a maior parte da população vive em condições de extrema pobreza. Muitos trabalhos científicos engajados na busca de novos fármacos para estas doenças vêm sendo apresentados, porém estes conhecimentos não conseguem se reverter em novas ferramentas terapêuticas. Diante de tais considerações a busca por novas terapias que sejam eficientes contra as doenças negligenciadas é de grande importância. Neste trabalho foram sintetizados e caracterizados complexos de rutênio com ligantes que apresentam atividade antiparasitária reconhecida como lapachol e cloroquina difosfato, além de ligantes bioativos como óxido nítrico e aminoácidos. Os complexos foram caracterizados pelas técnicas de análise elementar, espectroscopia de absorção na região do ultravioleta visível, infravermelho, ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, ^{13}C , ^1H e COSY, espectroscopia de ressonância paramagnética e difração de raios X (quando obtido monocristal dos respectivos complexos). Os complexos obtidos apresentaram resultados promissores frente às doenças avaliadas (malária, leishmaniose, doença de Chagas e tuberculose) mostrando que a coordenação levou à obtenção de complexos mais ativos frente aos parasitos e menos tóxicos frente às células normais.

ABSTRACT

SEARCH FOR NEW METALLODRUGS AGAINST TROPICAL DISEASES

Leishmaniasis, Chagas disease and malaria are neglected parasitic diseases responsible for high mortality in tropical low-income countries. Due to the lack of vaccines and of safe, effective and affordable treatments, there is an urgent need to reinforce the existing therapeutic arsenal against these diseases. Many potential drugs have been investigated for these diseases, including ruthenium complexes. Ruthenium complexes are very appreciated in medicinal chemistry due to the tendency to be selective to bind biomolecules, which partly accounts for the low toxicity. Thus, in this work were synthesized and characterized ruthenium complexes with ligands that have antiparasitic activity recognized as lapachol and chloroquine diphosphate, bioactive ligands such as nitric oxide and amino acids. The compounds were characterized by elemental analysis techniques, absorption spectroscopy ultraviolet visible, infrared, nuclear magnetic resonance ^{31}P $\{^1\text{H}\}$, ^{13}C , ^1H and COSY, paramagnetic resonance spectroscopy and X-ray diffraction. The complexes showed promising results against diseases evaluated (malaria, leishmaniasis, Chagas disease and tuberculosis) showing that coordination leads to the synthesis of complexes most active against the parasites and less toxicity in healthy cells.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	IV
LISTA DE TABELAS	VII
LISTA DE FIGURAS	XII
RESUMO	XXIII
ABSTRACT	XXIV
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Doenças Negligênciadas.....	2
1.2 Malária	3
1.2.1 O ciclo de vida do parasita da malária no mosquito e no hospedeiro.	4
1.3 DOENÇA DE CHAGAS-----	8
1.3.1 Quimioterapia da Doença de Chagas	9
1.4 LEISHEMANIOSE-----	13
1.4.1 QUIMIOTERÁPICOS DA LEISHMANIOSE.....	15
1.5 COMPLEXOS METÁLICOS FRENTE À DOENÇAS PARASITÁRIAS. -----	18
2. OBJETIVOS	27
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	30
3.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS-----	31
3.1.1 Obtenção da Atmosfera Inerte: Argônio	31
3.1.2 Solventes.....	31
3.1.3 Reagentes Químicos em Geral	31
3.1.4 Ligantes.....	31
3.1.5 Monóxido de Nitrogênio.....	31
3.1.6 Cloro.....	36
3.2 SÍNTESE DOS COMPLEXOS PRECURSORES E NOVOS DERIVADOS-36	
3.2.1 $[RuCl_2(PPh_3)_3]$	36
3.2.2 $[RuCl_2(dppb)(PPh_3)]$	36
3.2.3 $[Ru_2Cl_4(dppb)_3]$	37
3.2.4 $mer-[RuCl_3(dppb)H_2O]$	37
3.2.5 $[RuCl_3(NO)(dppb)]$	37
3.2.6 $[RuCl_2(5,5'-Mebipy)_2]$	38
3.2.7 $[Ru(NO_2)_2(5,5'-Mebipy)_2]$	38
3.2.8 $[Ru(NO)(NO_2)(5,5'-Mebipy)_2](PF_6)_2$	38

3.2.9	$[Ru(NO_2)(py)(5,5'-Mebipy)_2](PF_6)$	38
3.2.10	$[Ru(NO)(py)(5,5'-Mebipy)_2](PF_6)_3$	39
3.2.11	$\{TPyP[Ru(NO_2)(5,5'-Mebipy)_2]_4\}(PF_6)_4$	39
3.2.12	$\{TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)_2]_4\}(PF_6)_{12}$	39
3.2.13	$[RuCl_2(NO)(dppb)(py)]PF_6$	40
3.2.14	$\{TPyP[RuCl_3(dppb)]_4\}$	40
3.2.15	$\{[(TPyP)(RuCl_2(NO)(dppb))_4]\}(PF_6)_4$	40
3.2.16	$cis-[RuCl_2(dppb)(bipy)]$	41
3.2.17	$cis-[RuCl_2(P-P)(bipy)]$ onde P-P = dppp, dppm e dppe.	41
3.2.18	$[RuCl_2(bipy)(PPh_3)_2]$	42
3.2.19	$[RuCl_2(lap)(dppb)]$	42
3.2.20	$[Ru(lap)(N-N)(PPh_3)_2]PF_6$ onde N-N = bipy, 4,4'-Mebipy, 4,4'-MeO-bipy e fen.	42
3.2.21	$[RuCl(Cloroquina)(P-P)(bipy)]PF_6$ onde P-P = dppm e dppb	43
3.2.22	$[RuCl(NO)(AA)(dppb)]PF_6$	43
3.2.23	$RuCl(NO)(P-P)(bipy)](PF_6)_2$ onde P-P = dppm, dppe e dppb e $RuCl(NO)(dppp)(N-N)](PF_6)_2$ onde N-N = 4,4'-Mebipy e 5,5'-Mebipy.	44
3.3	INSTRUMENTAÇÃO	46
3.3.1	Absorção na região do infravermelho	46
3.3.2	Espectros eletrônicos	46
3.3.3	Medidas Eletroquímicas	46
3.3.4	Medidas Condutividade	46
3.3.5	Ressonância Magnética Nuclear	47
3.3.6	Microanálises	47
3.3.7	Ressonância Paramagnética Eletrônica	47
3.3.8	Estruturas Cristalinas	47
3.3.9	Espectrometria de Massas	48
3.3.10	Susceptibilidade Magnética	48
3.4	Testes Biológicos	49
3.4.1	Cultivo parasitos	49
3.4.2	Protocolo para ensaio de atividade antimalárica <i>in vitro</i>	50
3.4.3	Protocolo para ensaio da atividade leishmanicida em cultura axênica – forma promastigota.	50

3.4.4 Protocolo para ensaio da atividade antichagásica em cultura axênica, formas epimastigotas.	51
3.4.5 Protocolo de ensaio <i>in vitro</i> de teste de drogas anti-T. cruzi formas tripomastigotas.....	51
3.4.6 Protocolo para ensaio de citotoxicidade utilizando células de baço de camundongo.....	52
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	53
4.1. Série 1.....	55
4.1.1. Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H	59
4.1.2 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV).....	72
4.1.3 Medidas de Condutividade Molar e Análise Elementar.....	82
4.1.4 Medidas Eletroquímicas (Voltametria Cíclica e Pulso Diferencial).....	82
4.1.5 Espectroscopia Eletrônica (UV/vis).....	100
4.1.6 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC).....	110
4.1.7 Difração de Raios X.....	111
4.1.8 Avaliação da labilização do óxido nítrico do complexo $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$	116
4.1.9 Fotoliberação do NO e formação do radical $\text{NO}\cdot$	120
4.2 Série 2.....	123
4.2.1 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	124
4.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de $\{^1\text{H}\}$	129
4.2.2 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV).....	131
4.2.3 Espectroscopia Eletrônica (UV/vis).....	133
4.2.4 Voltametria cíclica e de pulso diferencial.....	134
4.2.5 Dados de Microanálise e condutividade molar.....	138
4.3 Série 3.....	139
4.3.1 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	140
4.3.2 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	144
4.3.3 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV).....	150
4.3.4 Medidas de Condutividade Molar e Análise Elementar.....	153
4.3.5 Medidas Eletroquímicas (Voltametria Cíclica e Pulso Diferencial).....	153
4.3.6 Espectroscopia Eletrônica (UV/vis).....	156
4.3.7 Difração de Raios X.....	157
4.4 Série 4.....	164

4.4.1	<i>Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)</i>	164
4.4.2	<i>Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV)</i>	167
4.4.3	<i>Medidas de Condutividade Molar e Análise Elementar</i>	170
4.4.4	<i>Espectroscopia de Massas (ESI-MS)</i>	171
4.4.5	<i>Reatividade do complexo [RuCl(NO)(dppb)(5,5'-Mebipy)](PF₆)₂: Labilidade do grupo NO⁰</i>	172
4.5	<i>Série 5</i>	179
4.5.1	<i>Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ³¹P{H} e EPR</i>	178
4.5.2	<i>EPR do complexo [RuCl₂(Lap)(dppb)]</i>	179
4.5.3	<i>Suscetibilidade magnética do complexo [RuCl₂(Lap)(dppb)]</i>	180
4.5.4	<i>Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV)</i>	180
4.5.5	<i>Difração de Raios X</i>	188
4.5.6	<i>Medidas de Condutividade Molar e Análise Elementar</i>	193
4.5.7	<i>Medidas Eletroquímicas (Voltametria Cíclica e Pulso Diferencial)</i>	193
4.5.8	<i>Comportamento eletroquímico do complexo [RuCl₂(lap)(dppb)]</i>	197
4.5.9	<i>Espectroscopia de Absorção na Região do UV/vis</i>	198
4.6	<i>SÉRIE 6 - [RuCl(CLQ)(DPPB)(BIPY)]PF₆ (22) E [RuCl(CLQ)(DPPM)(BIPY)]PF₆ (23)</i>	202
4.6.1	<i>- Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ³¹P{H}</i>	203
4.6.2	<i>Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H</i>	206
4.6.3	<i>Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV)</i>	211
4.6.4	<i>Medidas Eletroquímicas (Voltametria Cíclica e Pulso Diferencial)</i>	214
4.6.5	<i>Dados de Microanálise e condutividade</i>	215
4.7	<i>SÉRIE 7</i>	217
4.7.1	<i>Medidas de Condutividade Molar e Análise Elementar</i>	218
4.7.2	<i>Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ³¹P{¹H} e ¹H</i>	218
4.7.3	<i>Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV)</i>	221
4.7.4	<i>Medidas Eletroquímicas (Voltametria Cíclica e de Pulso Diferencial)</i> ..	228
4.7.4	<i>Difração de Raios X</i>	229
5	<i>ENSAIOS BIOLÓGICOS</i>	236
5.1	<i>Avaliação antiparasitária e toxicidade para os complexos da série 1</i>	237
5.2	<i>Avaliação antiparasitária / toxicidade para os complexos da série 2 e 3</i>	241
5.3	<i>Avaliação antiparasitária e toxicidade para os complexos da série 4</i>	241

Série 5.4 $[Ru(Lap)(PPh_3)_2(N-N)]PF_6$ onde N-N = Me-bipy, MeO-bipy, fen e bipy e $[RuCl_2(Lap)(dppb)]$	244
5.4.1 Avaliação da atividade Leishmanicida em cultura axênica de promastigotas.....	244
5.4.2 Avaliação da atividade antimalárica.	246
5.5 SÉRIE 6 - $[RuCl(CLQ)(DPPB)(BIPY)]PF_6$ -----	253
5.6 Avaliação antiparasitária e toxicidade para os complexos contendo o monóxido de carbono (CO)	255
5.7 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICOBACTERIANA -----	258
6 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS.....	261
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	266
7 APÊNDICE	283

INTRODUÇÃO
CAPÍTULO 1



1. INTRODUÇÃO

1.1 Doenças Negligenciadas

As doenças tropicais negligenciadas (DTN) são doenças infecciosas que afetam mais de um bilhão de pessoas por todo o mundo. As DTN não dispõem de tratamentos eficazes, gerando um impacto devastador sobre, principalmente, a população mais carente, sobretudo na África, onde a maior parte da população vive em condições de extrema pobreza.

Muitos trabalhos científicos engajados na busca de novos fármacos para estas vêm sendo apresentados, porém estes conhecimentos não conseguem se reverter em novas ferramentas terapêuticas, uma vez que as pessoas atingidas apresentam baixo poder aquisitivo, não propiciando grandes lucros às indústrias farmacêuticas. Por outro lado, os governos dos países cujas populações têm sido afetadas, não têm sido sensibilizados para resolver, ou amenizar, o problema da população afetada por estas doenças.

De fato estatísticas sobre a produção de medicamentos pela indústria farmacêutica mostram que algumas empresas não só estão instaladas nos países desenvolvidos como também vendem e produzem basicamente para estes países. Os maiores produtores mundiais de medicamentos são a América do Norte (50%), Europa (24%) e Japão (13%). Toda a América Latina é responsável por apenas 5% dos medicamentos produzidos e comercializados no mundo. Ainda assim esta produção, em geral, é realizada com insumos importados.

Diante de tais considerações a busca por novas terapias que sejam eficientes contra as doenças negligenciadas é de grande importância. Neste trabalho, dentre as doenças negligenciadas, avaliou-se a atividade dos complexos obtidos frente à malária, leishmaniose e doença de Chagas. Desta forma, uma breve introdução dos principais tópicos para estas enfermidades será realizada.

1.2 Malária

A malária é uma doença infecciosa que causa cerca de 500 milhões de casos clínicos e mais de um milhão de mortes a cada ano em todo o mundo. A malária é causada por um protozoário do gênero *Plasmodium* e transmitida pela picada do mosquito fêmea do gênero *Anopheles* [1]. Atualmente são conhecidas cerca de 150 espécies causadoras de malária em diferentes hospedeiros vertebrados. Destas apenas quatro parasitam o homem: *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. vivax*. O *P. vivax* é o mais amplamente distribuído nas zonas tropicais e subtropicais do globo. O *P. falciparum* causa maior morbidade e mortalidade, apresenta crescente resistência à cloroquinina e a outros fármacos [2].

Na década de 50 eram conhecidos aproximadamente 250 milhões de casos de malária. A OMS decidiu então lançar um programa de erradicação da malária nas regiões onde esta doença era endêmica (Figura 1), através do desenvolvimento de potentes inseticidas, como o diclorodifeniltricloetano (DDT), ou de fármacos antimaláricos sintéticos. Estes programas contribuíram para que em meados da década de 70, o risco da doença tenha diminuído em cerca de 50% em áreas de risco, aumentando a expectativa de vida média das populações afetadas [3].

No início da década de 80 a situação voltou a agravar-se, tendo o parasita ressurgido em zonas onde havia estado praticamente extinto, e ocorrendo um aumento progressivo no número de casos clínicos em quase todo o Mundo, com exceção da Europa e América do Norte. As razões que estiveram na origem deste ressurgimento da doença foram inúmeras, entre as quais fatores econômicos e redução das medidas de controle da doença. Fatores biológicos específicos, como o desenvolvimento de resistência pelo mosquito aos inseticidas e pelos plasmódios aos fármacos antimaláricos. Atualmente, a malária está presente nas regiões tropicais e subtropicais do planeta, como mostra a Figura 1.1, [3].

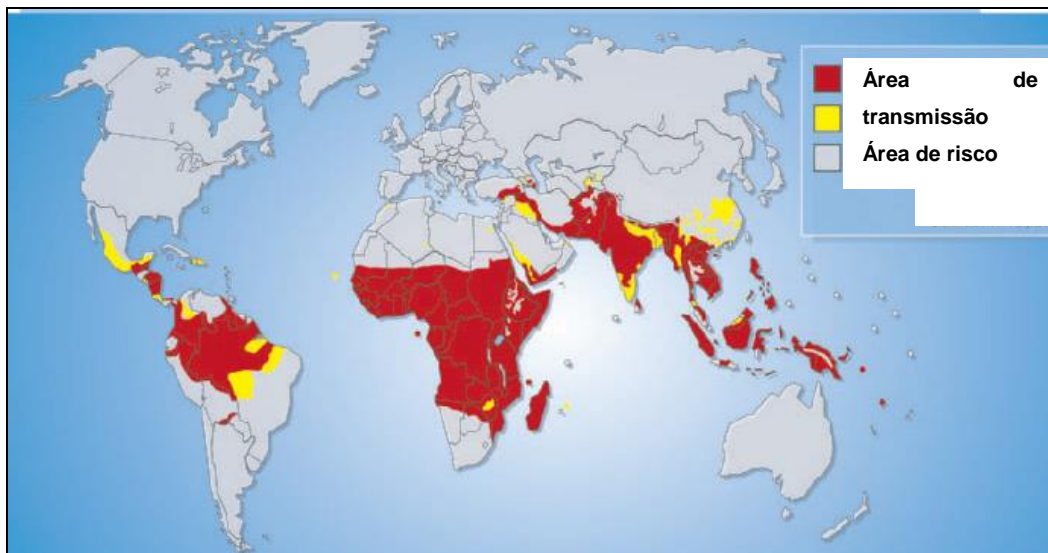


Figura 1.1: Regiões do mundo onde a malária é endêmica e áreas de risco [3].

1.2.1 O ciclo de vida do parasita da malária no mosquito e no hospedeiro.

O *Plasmodium* tem um ciclo de vida bastante complexo, dividido em várias fases e entre dois hospedeiros, o mosquito e um vertebrado (animal ou homem), (Figura 2). No caso dos humanos, a fêmea do mosquito *Anopheles*, através da sua picada, inocula formas esporozoítas do parasita que, ao atingir a corrente sanguínea, chegam ao fígado e invadem os hepatócitos, iniciando a infecção. No interior das células hepáticas os plasmódios passam pela primeira divisão assexuada. Após alguns dias as células do fígado se rompem, e os parasitos têm acesso ao sangue, o que acaba possibilitando a invasão dos glóbulos vermelhos. Estes se multiplicam de forma assexuada, em ciclos de 24 a 72 horas, depois de alguns ciclos surgem os sintomas da doença [4].

O ciclo do parasito no mosquito inicia-se após a fêmea do mosquito *Anopheles* ingerir sangue de um hospedeiro humano contendo as formas sexuais do parasito. No intestino do inseto os gametócitos femininos e masculinos unem-se para formar o zigoto. O zigoto forma um oocisto, no qual ocorre divisão celular e um esporozoíto é formado. Quando o oocisto se rompe os esporozoítos migram para a glândula salivar do inseto, podendo então serem injetados em um novo hospedeiro através da picada do mosquito (Figura 1.2), [4].

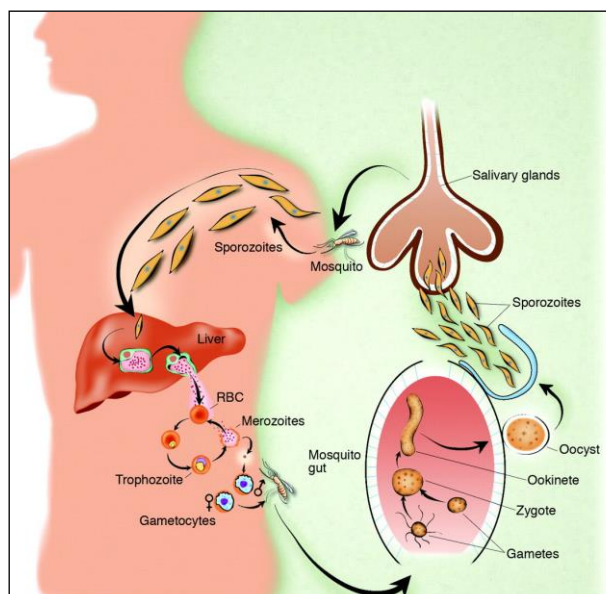


Figura 1.2: Ciclo de vida do parasito da malária [4].

1.2.2 Alguns fármacos antimaláricos

O tratamento mais eficaz, em contínuo uso nos dias de hoje, são os medicamentos baseados nos compostos que contenham um grupo quinolínico, sendo eles cloroquina, quinina, mefloquinina, aminodiaquina e primaquina [5], (Figura 1.3).

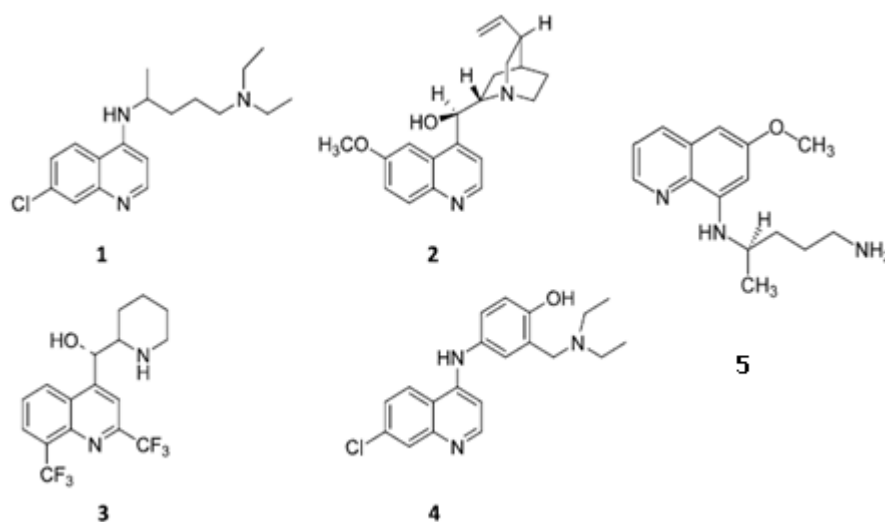


Figura 1.3: Medicamentos utilizados no tratamento da malária: 1) cloroquina, 2) quinina, 3) mefloquina, 4) amodiaquina e 5) primaquina.

É proposto que a alta atividade observada para estes compostos deve-se a capacidade destes se acumularem no vacúolo digestivo do parasito.

Vários experimentos *in vitro* estabeleceram que fármacos antimaláricos quinolínicos são capazes de agir por interferência na cristalização da hemozoína. Persiste, entretanto, uma divergência sobre como isso ocorre [6].

Desta forma quando o parasito na forma merozoíta se reproduz assexuadamente dentro das hemácias, eles necessitam de uma enorme quantidade de nutrientes e, por terem capacidade limitada de sintetizar aminoácidos, suprem seus requerimentos pela degradação da hemoglobina [7]. Mais de 80% das hemoglobinas de uma célula infectada podem ser degradadas dessa forma. Durante este processo, que ocorre dentro do vacúolo digestivo do parasita, há também a liberação do grupo heme ou ferriprotoporfirina IX (Fe (III)) que é tóxico ao parasita, devido à sua capacidade de gerar espécies reativas de oxigênio. Para evitar sua toxicidade a ferriprotoporfirina é agregada pelo parasita em um pigmento cristalino, insolúvel e não tóxico, chamado hemozoína (Figura 1.4), [7].

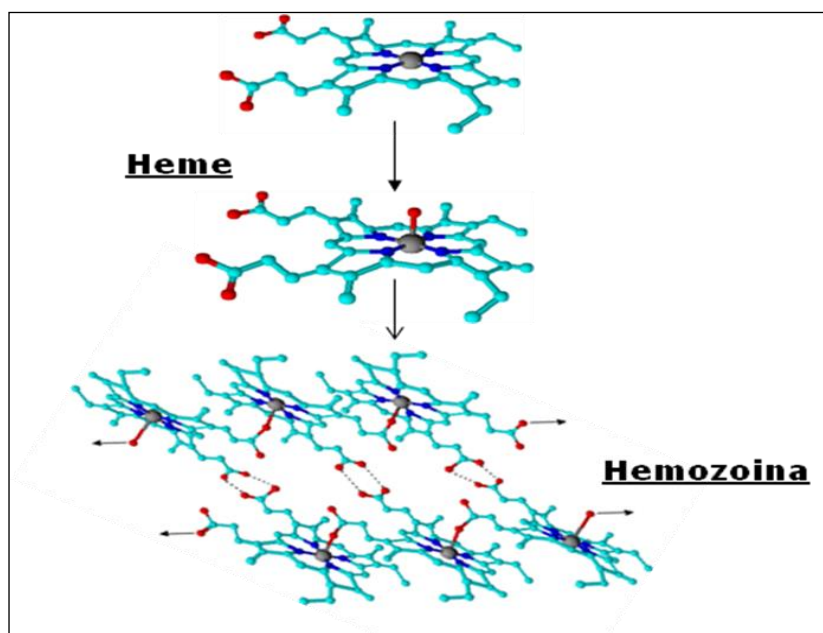


Figura 1.4: Mecanismo proposto para a formação hemozoína, [7].

O tratamento da malária é muito complexo. Dificilmente apenas um medicamento é utilizado. Em geral, são dois ou três diferentes medicamentos associados. A necessidade de novos medicamentos eficientes no tratamento da malária é crescente em virtude do alto grau de resistência apresentado pelos parasitos aos medicamentos utilizados.

Na Figura 1.5 estão dispostos alguns medicamentos atualmente utilizados no tratamento da malária. As novas quinolonas (Figura 1.5 – 1 e 2) e a azitromicina (Figura 1.5 – 3) mostram-se eficazes contra os parasitos da malária. A halofantrina (Figura 1.5 – 4), apesar de não utilizada no Brasil, tem se mostrado eficaz no tratamento da malária falcípara em algumas regiões do mundo. O lumefantrine (Figura 1.5 – 5) é usado exclusivamente em combinação com o artemer (Figura 1.5 – 7), mas experiências realizadas com estes medicamentos são ainda limitadas. O atovaquone parece eficaz quando associado ao proguanil. Entretanto, além de não estarem disponíveis no Brasil, muitas desses medicamentos apresentam um custo bastante elevado [8-10].

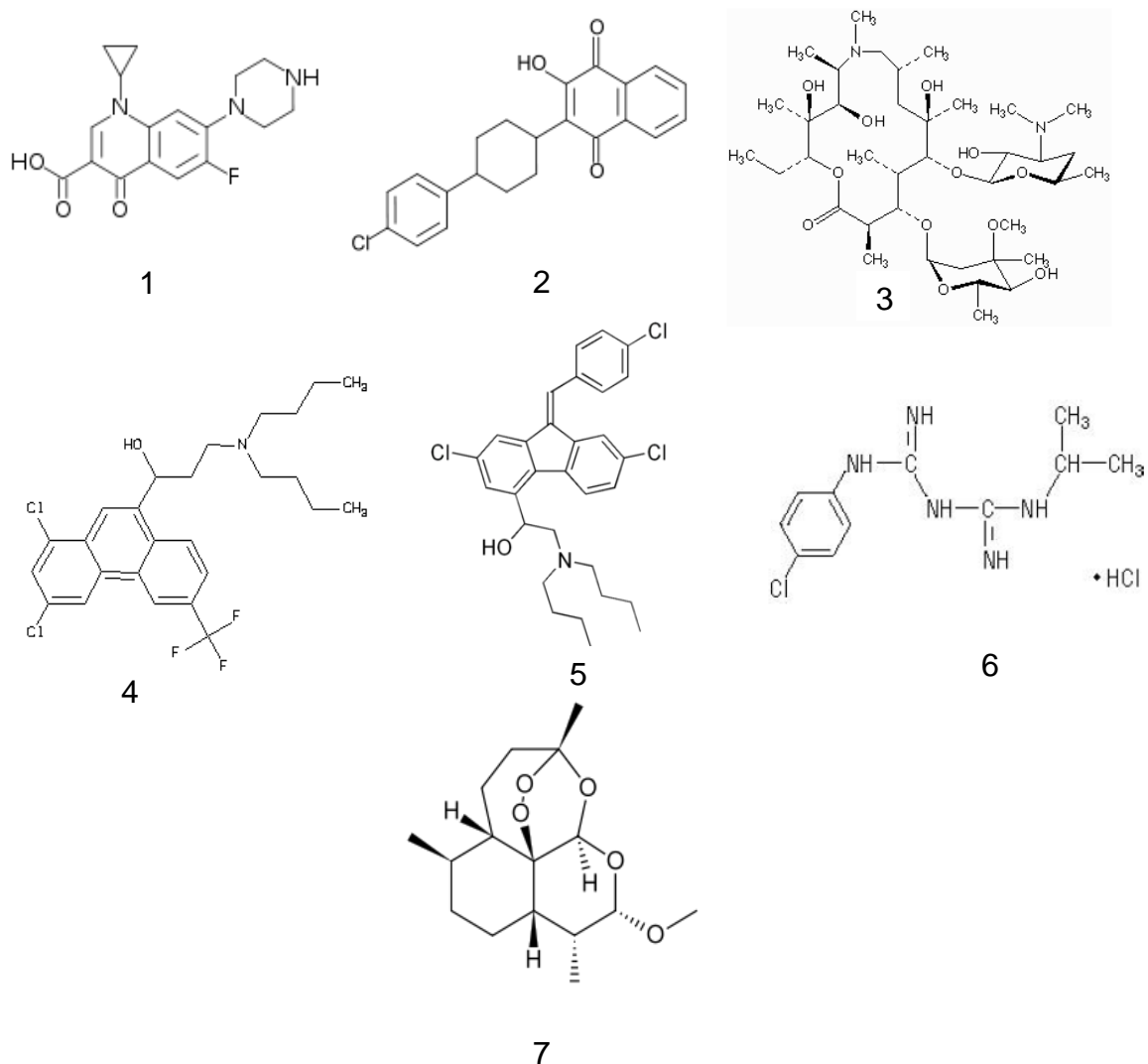


Figura 1.5: Drogas antimaláricas: 1) ciprofloxacina, 2) atovaquone, 3) azitromicina, 4) halofantrina, 5) lumefantrine, 6) proguanil e 7) artemer.

1.3 DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas é uma enfermidade endêmica na América Latina, afetando em torno de 10 milhões de pessoas. A doença continua sendo um grave problema de saúde pública na América Latina, onde se estima que 5% da população pode estar infectada pelo *T. cruzi* [11].

A transmissão da doença pode ocorrer por diferentes formas: por meio do vetor triatomíneo, popularmente conhecido como barbeiro, o qual é responsável pela principal via de transmissão, transfusão sanguínea, via congênita, transplante de órgãos e acidentes laboratoriais [11].

O agente etiológico da doença, o protozoário flagelado *Trypanossoma cruzi*, apresenta em seu ciclo evolutivo alternância entre seus hospedeiros vertebrados e invertebrados. Nos insetos o parasito está presente nas formas epimastigota e tripomastigota metacíclica. Nos hospedeiros vertebrados, representados pelos mamíferos, incluindo o homem, este se apresenta nas formas tripomastigota sanguícola, percorrendo o sangue circulante e amastigota, esta última presente principalmente no interior das células [12 -13].

A transmissão do protozoário ocorre no momento do repasto sanguíneo do triatomíneo, quando este elimina, junto com suas fezes e urina, as formas tripomastigotas metacíclicas. Estas penetram no hospedeiro através das mucosas, principalmente ocular, ou escoriações já existentes na pele ou provocadas ao coçar a região da picada. Após a invasão de células presentes nos sítios de inoculação as formas metacíclicas diferenciam-se em formas amastigotas, multiplicando-se intensamente por divisão binária, constituindo os chamados “ninhos” de amastigotas. Posteriormente ocorre um processo de diferenciação que leva ao aparecimento de inúmeras formas promastigotas sanguícolas, liberadas para a circulação sanguínea e linfática, pelo rompimento das células nucleadas, tais como a do sistema muscular, reiniciando o processo de multiplicação ou podem ainda serem ingeridas pelo inseto vetor, encerrando o ciclo (Figura 1.6), [14].

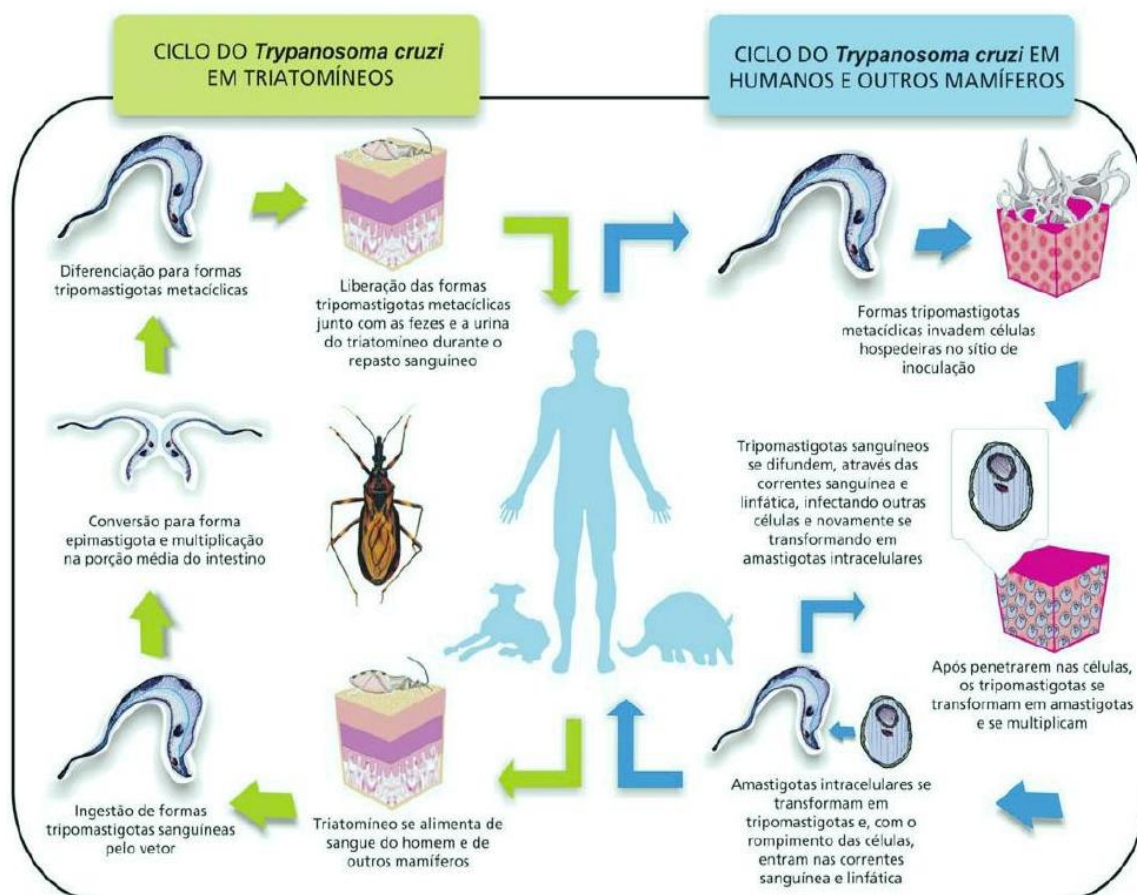


Figura 1.6: Ciclo evolutivo do *Trypanosoma cruzi*. Infográfico: Venício Ribeiro, ICICT/Fiocruz [15].

1.3.1 Quimioterapia da Doença de Chagas

Somente na década de 70 surgiram dois fármacos no mercado para o tratamento da doença de Chagas, são eles: os nitroderivados (Nifurtimox) e Benzonidazol (Randinil ou Rochagan) (Figura 1.7), [16].

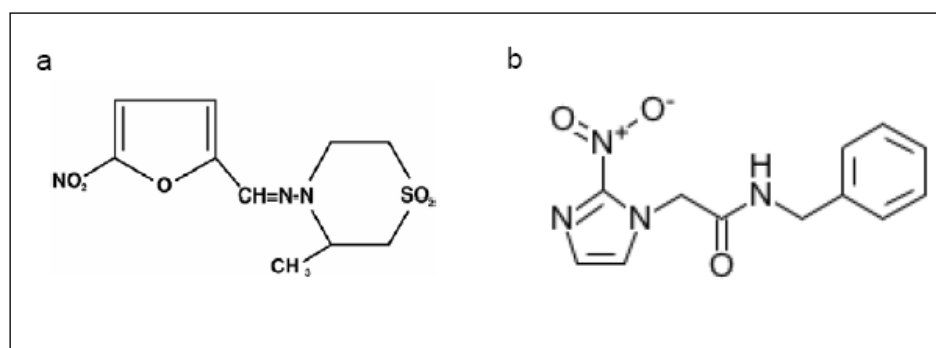


Figura 1.7: Estruturas dos fármacos: a) Nifurtimox e b) Benzonidazol.

O principal problema encontrado no tratamento da doença com estes medicamentos é que os resultados obtidos variam de acordo com a fase da doença, o período de tratamento e a dose, a idade e a origem geográfica dos pacientes [17].

Em geral os resultados são bons em casos agudos e crônicos recentes, estimando um índice médio de cura parasitológica em torno de 60%. Por outro lado na fase crônica tardia, os resultados têm sido pouco promissores, levando esta doença ser considerada até o momento como incurável. Adicionalmente, devido aos protocolos de tratamento empregando 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 [18].

Embora exista uma grande lista de compostos testados contra esta enfermidade, desde a introdução do nifurtimox e benzonidazol, apenas o alopurinol e os inibidores de esteróides, o cetoconazol, o itriconazol e o fluconazol chegaram a ser avaliados em testes clínicos [18].

Ensaio clínicos realizados com pacientes crônicos mostraram que o alopurinol, semelhante à hipoxantina (Figura 1.8), apresentou percentuais de negatização semelhantes aos obtidos com nifurtimox e benzonidazol, apresentando menores efeitos colaterais. Também é reportado na literatura estudos onde o alopurinol, apresentou 44% de cura e 36,5% de normalização das alterações cardíacas dos pacientes [19].

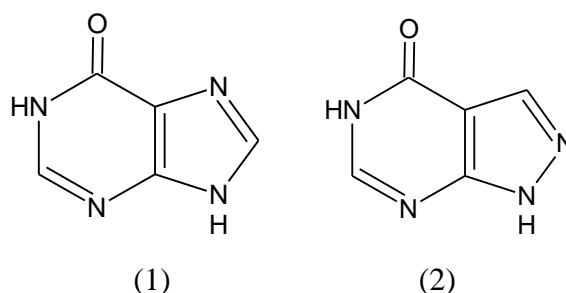


Figura 1.8: Estrutura da hipoxantina (1) e alopurinol (2).

Dados da literatura mostram que o cetoconazol (Figura 1.9), derivado do imidazol, é ativo sobre o *T. cruzi*, *in vitro*. Em ensaios *in vivo*, o tratamento com

cetoconazol na fase aguda levou à cura parasitológica dos animais. No entanto, não foi capaz de curar infecções crônicas humanas [20].

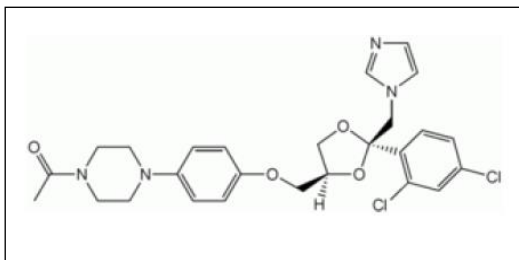


Figura 1.9: Estrutura do cetoconazol

MCCABE, R. E. e colaboradores, 1986 demonstraram que o itriconazol (Figura 1.10) é ativo contra o *T. cruzi*, *in vitro* e *in vivo*. Mais recentemente, em testes clínicos com pacientes chagásicos crônicos, foi observada a cura parasitológica em 53,8 % dos casos e 48,2 % de reversão das alterações eletrocardiográficas [21].

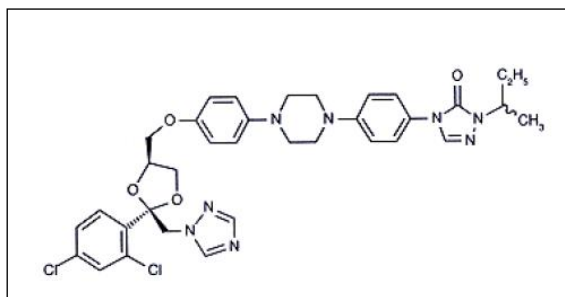


Figura 1.10: Estrutura do itriconazol

Em pesquisas com animais, em fase aguda e crônica, o fluconazol (Figura 1.11), mostrou-se capaz de promover de 60 a 70% de cura parasitológica, [22].

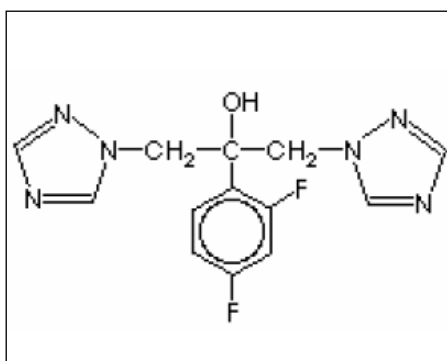


Figura 1.11: Estrutura do fluconazol

O pozaconazol (Figura 1.12) apresentou, *in vitro*, uma maior capacidade de inibir a proliferação de formas epimastigotas, quando comparado aos

compostos itriconazol e cetoconazol. Além disto, nos estudos de infecções experimentais com o *T. cruzi* pode-se observar um aumento na taxa de cura e um decréscimo na taxa de mortalidade [23].

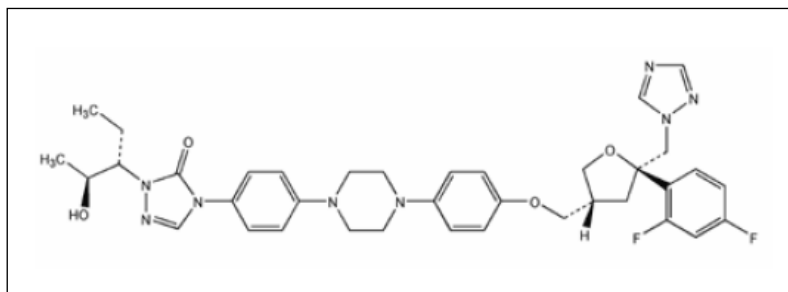


Figura 1.12: Estrutura do posaconazol

Apesar dos importantes avanços no controle vetorial promovidos nos países do cone sul, pela OMS, permitindo a queda na incidência de novas infecções, ainda somos desafiados por esta doença. Milhares de cepas de *T. cruzi* têm sido isoladas em vários países e zonas geográficas, e se sabe que existe grande diferença e relação à suscetibilidade e resistência dos parasitos aos medicamentos em uso ou em experimentação, bem como de resistência cruzada entre compostos, testados em estudos laboratoriais e ensaios clínicos.

1.4 LEISHEMANIOSE

As leishmanioses compreendem um grupo de doenças com diferentes aspectos e severidades, apresentando uma vasta distribuição geográfica (Figura 1.13), [24].

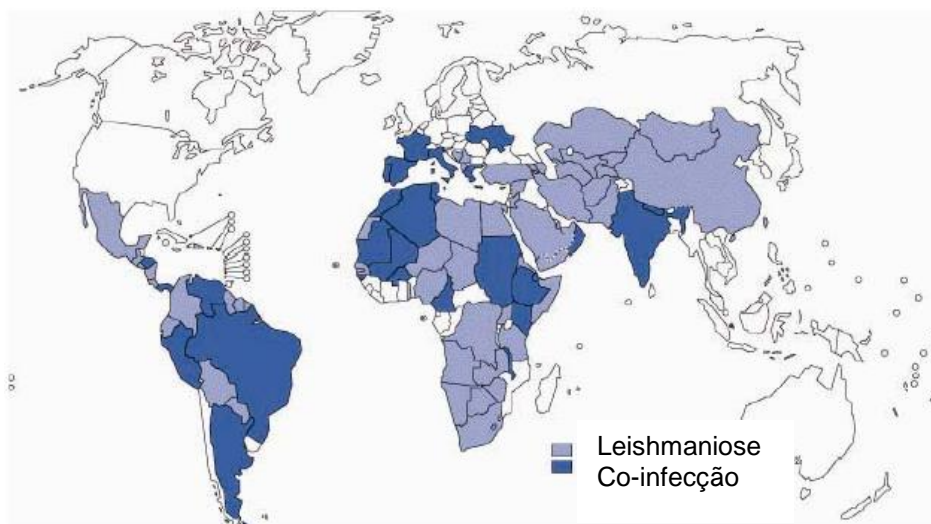


Figura 1.13: Distribuição geográfica da leishmaniose, Figura adaptada da referência [24].

Esta protozoose é endêmica em 88 países, afetando cerca de 12 milhões de pessoas, estando cerca de 350 milhões de pessoas com risco de contraí-las [25]. Dados da OMS (2004) mostram que 50-75% desses casos são de leishmaniose cutânea, e 25-50% de leishmaniose visceral. Aproximadamente 90% dos casos de Leishmaniose Cutânea estão distribuídos no Afeganistão, Brasil, Irã, Peru, Arábia Saudita e Síria e 90% dos casos de leishmaniose Visceral em Bangladesh, Índia, Nepal e Sudão [26].

Dados recentes demonstram que 70.000 indivíduos, morrem anualmente em decorrência da doença [27]. Além disso, existe o estigma social associado às deformidades e cicatrizes desfigurantes, causadas por algumas formas de leishmanioses, bem como incapacidades relacionadas à doença, impondo grande carga social, obstruindo a produtividade e o desenvolvimento sócio-econômico [28].

As leishmanias são causadas por parasitos de diferentes espécies do gênero *leishmania*. Estes se alternam entre a forma promastigota flagelada,

encontrada no tubo digestivo do inseto vetor e a forma amastigota intracelular, encontrada no hospedeiro vertebrado [29].

A transmissão ocorre quando insetos vetores infectados transmitem aos hospedeiros vertebrados as formas promastigotas metacíclicas no momento do repasto sanguíneo. Estas formas invadem células do tecido conjuntivo e convertem em amastigotas, que se multiplicam por divisão binária no interior dos fagolisossomas. Após os ciclos de divisão estas formas são liberadas, com a ruptura das células hospedeiras, podendo invadir células dentríticas, fibroblastos, ou mesmo novos macrófagos, ou ainda serem ingeridas pelo inseto. No vetor as formas amastigotas se convertem em promastigotas procíclicas, aderindo ao epitélio do intestino do flebotomíneo, onde se dividem ativamente, por divisão binária. Após intensa multiplicação dos parasitas ocorre a diferenciação para promastigota metacíclica, que é a forma infectiva do inseto vetor, transmitida no momento de repasto sanguíneo, completando o ciclo (Figura 1.14), [29].

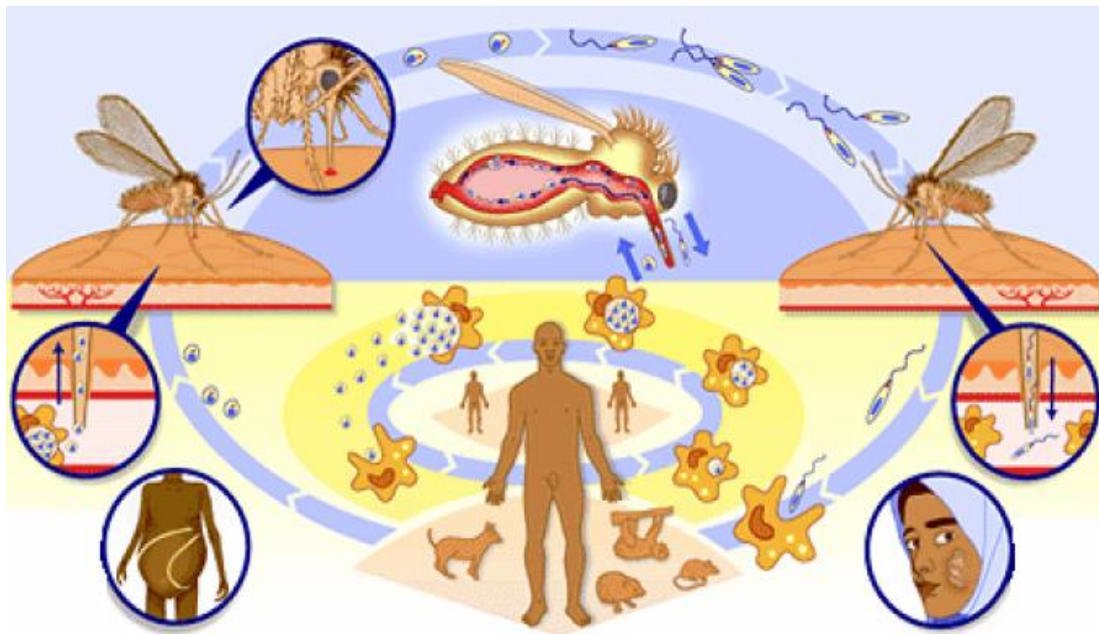


Figura 1.14: Ciclo de vida do parasito, Figura adaptada da referência [29].

1.4.1 QUIMIOTERÁPICOS DA LEISHMANIOSE

Os medicamentos utilizados no tratamento da leishmaniose, os antimoniais pentavalentes, foram introduzidos na clínica médica há mais de 60 anos. Com o passar do tempo novas substâncias têm sido avaliadas, porém atualmente o tratamento ainda é baseado nestes compostos (Figura 1.15).

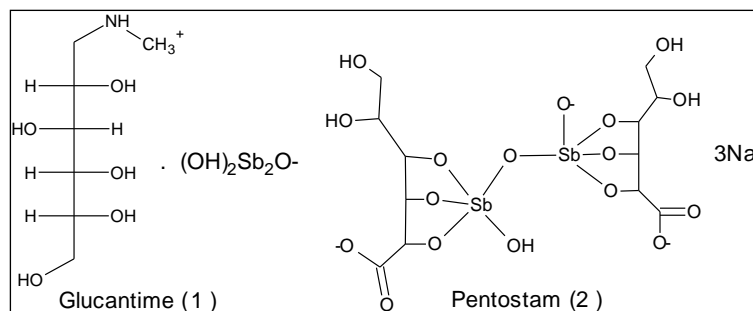


Figura 1.15: Fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose: 1) glucantime e 2) pentostan.

O modo de ação dos antimoniais pentavalentes é ainda bastante obscuro e pouco compreendido [30]. Uma das principais sugestões para o mecanismo de ação destes compostos é baseada no mecanismo de oxirredução, sendo proposta a redução, *in vivo*, do complexo de Sb(V) para Sb(III), e a atividade é atribuída à toxicidade dos compostos de Sb(III) [31].

Outra proposta de mecanismo de ação destes medicamentos é que compostos de Sb(V) são capazes de formar complexos com nucleotídeos, interferindo no seu metabolismo e levando à inibição da topoisomerase do parasito [32].

Os antimoniais estão desaprovados pelo FDA (Food and Drugs Administration – nos Estados Unidos), entretanto, o pentostan é permitido pelo CDC (Center for Disease Control and Prevention – Atlanta) e é usado principalmente nos países de língua inglesa. Por outro lado, o glucantime, (Figura 1.14), tem sido utilizado no Brasil e em outros países da América latina [33]. Além disso, a sua eficácia terapêutica pode variar de um país para outro, sendo, portanto, indicado pela OMS (1998), à adequação do tratamento de acordo com a área geográfica [34].

Variações na resposta clínica ao tratamento com antimoniais pentavalentes tem sido um persistente problema no tratamento das

leishmanioses. O longo período do tratamento provoca um acúmulo do medicamento em tecidos como baço e fígado, além de causar mialgia, pancreatite, arritmia cardíaca e hepatite, que podem levar ao abandono do tratamento [35].

A anfotericina B (Figura 1.16) é um antibiótico polivalente que tem sido usado desde 1960 como um tratamento de segunda linha para leishmanioses. Este composto tem atividade contra fungos, bem como contra *leishmania* e *Trypanosoma cruzi*. O medicamento é bastante tóxico, podendo causar efeitos colaterais como anafilaxia, trombocitopenia, dores generalizadas, calafrios, febre, anemia, convulsões e anorexia [34].

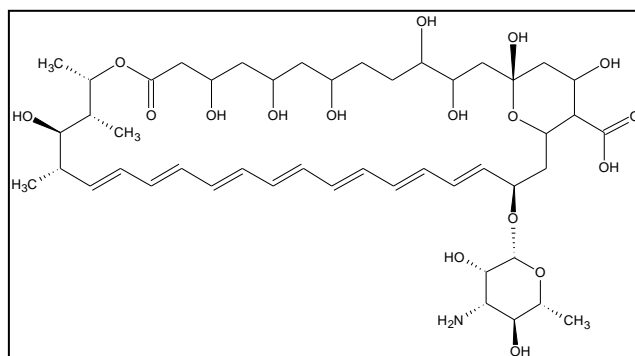


Figura 1.16: Estrutura química da anfotericina B.

A pentamidina (Figura 1.17) é administrada por via parenteral, acumulando-se no fígado e rim, sendo eliminada lentamente pela urina e fezes, [35]. A toxicidade tem sido um fator de limitação de seu uso, com casos já descritos de hipoglicemia, diabetes, nefrotoxicidade e taquicardia, assim como outros efeitos adversos expressivos, como mialgia, hipotensão, dores de cabeça e náuseas [36-37].

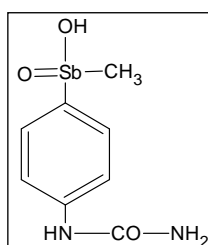


Figura 1.17: Estrutura da pentamidina.

Inicialmente desenvolvida para o tratamento do câncer, a miltefosina (Figura 1.18), representa o primeiro medicamento efetivo para o tratamento da leishmania visceral (LV). Sua atividade foi demonstrada em diferentes modelos experimentais, *in vitro* e *in vivo* [36]. Na Índia o tratamento com miltefosina apresentou 95% de cura para LV na dose de 100 mg/Kg/dia, durante 28 dias [38]. Este medicamento apresenta bastante eficácia e apresenta poucos problemas, são eles: efeitos tóxicos reversíveis, além do fato de que seu uso em mulheres requer cuidado devido à sua propriedade teratogênica [39].

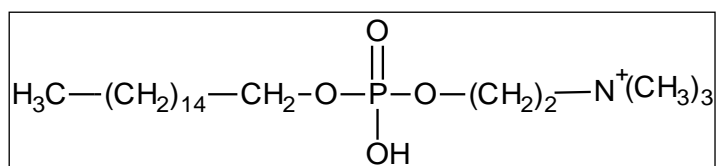


Figura 1.18: Estrutura da miltefosina

Os fármacos até o momento utilizados para as doenças parasitárias vêm apresentando muitos problemas, desde a toxicidade, à resistência dos parasitos aos mesmos. Neste sentido a procura de novos quimioterápicos eficientes, mais seletivos e menos tóxicos ao organismo é de grande valia, sendo alvo de pesquisas em vários laboratórios.

Novas estratégias estão sendo utilizadas na obtenção de novos fármacos, dentre elas, modificação estrutural de fármacos já existentes através da introdução de grupos químicos a um protótipo já ativo ou a incorporação de metais a compostos que são ativos ou mesmo os utilizados como medicamentos.

1.5 COMPLEXOS METÁLICOS FRENTE ÀS DOENÇAS PARASITÁRIAS.

Diante do sucesso alcançado pela cisplatina no tratamento do câncer, muitos complexos metálicos estão sendo avaliados frente a uma gama de enfermidades, com grande destaque para aplicação dos mesmos frente a doenças negligenciadas [40-44]. No tratamento das negligenciadas utilizam-se de fármacos desenvolvidos há bastante tempo, os quais apresentam grande toxicidade, levando muitas vezes a desistência dos pacientes ao tratamento, conforme mencionado anteriormente.

Vários complexos de rutênio, ouro e platina foram avaliados frente às doenças parasitárias, como pode ser observado na Tabela 1 (Figura 1.19). Dentre os complexos testados, o complexo Nami-A, apresentou excelente atividade frente à linhagem 3D7, *Plasmodium falciparum*, com valor de IC₅₀ de 0,7 µM [45]. Este complexo também apresenta boa atividade contra células cancerosas [46].

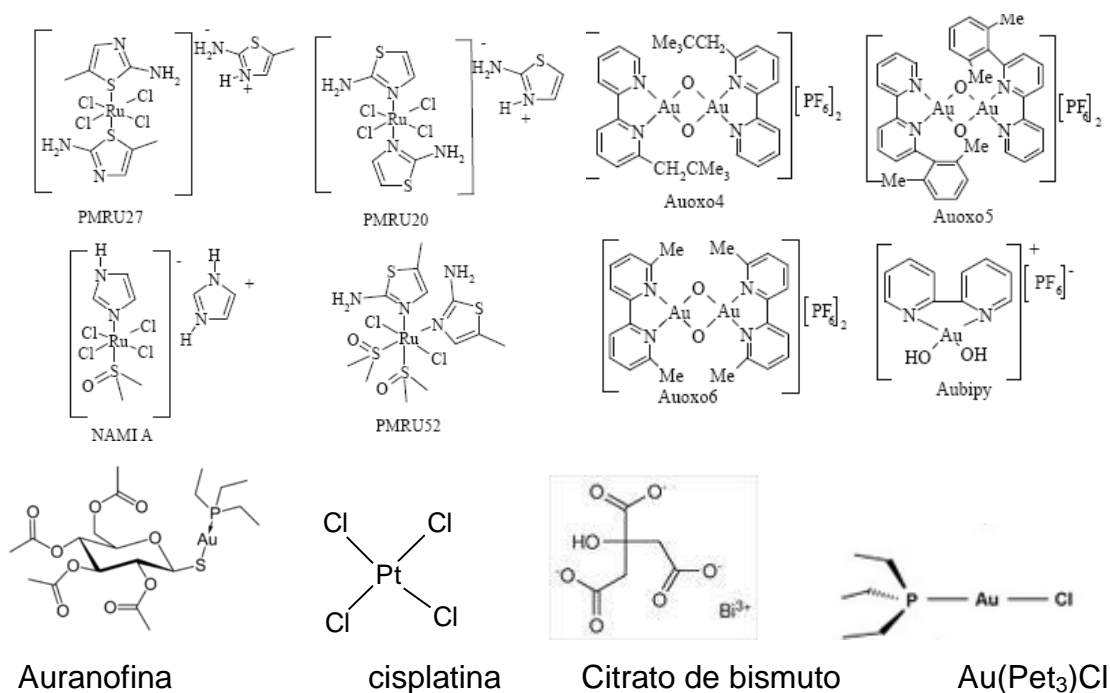


Figura 1.19: Complexos de rutênio e ouro testados como antimaláricos e valores de IC₅₀ na linhagem 3D7 *P. falciparum*. Figura adaptada da referência [45].

Tabela 1.1: Valores de IC₅₀ na linhagem 3D7 *P. falciparum*.

Complexo	IC ₅₀ ± SD (µM)
Cisplatina	27,4 ± 1,8
Aubipy	12,0 ± 1,0
Auoxo4	7,7 ± 1,0
Auoxo5	4,2 ± 0,8
Auoxo6	2,3 ± 1,0
Auranofina	0,1 ± 0,003
Auciclam	439,0 ± 2,8
Au(Pet ₃)Cl	2,1 ± 1,2
Nami A	0,7 ± 0,002
PMRu20	20,7 ± 0,6
PMRU27	21,8 ± 0,8
PMRU52	48,9 ± 0,2
Citrato de bismuto	3,1 ± 0,2
SbCl ₃	0,2 ± 0,001
As ₂ O ₃	39,2 ± 1,9

Atividade bastante promissora também foi exibida quando a cloroquina (fármaco antimalárico) foi complexada a sais de rutênio(III) e irídio(III) dando origem a compostos mais ativos, *in vitro*, contra o *P. berghei* (Figura 1.20). Como mencionado, a incorporação de metais a compostos que são ativos ou mesmo os utilizados como medicamentos, levam na maioria das vezes, a compostos mais efetivos e muitas vezes menos tóxicos [47].

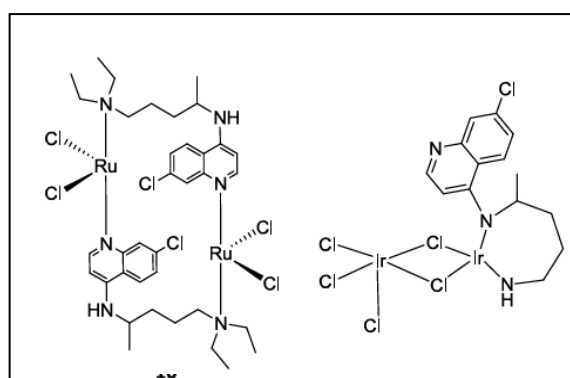


Figura 1.20: Estruturas químicas dos complexos obtidos de Ru e Ir com a cloroquina, Figura adaptada da referência [47].

Estes resultados apresentam grande importância, uma vez que já foram relatados casos de resistência do *P. falciparum* a todas as classes de fármacos, com exceção das artemisininas, sendo que esses compostos diminuem rapidamente a população de parasitos (*P. falciparum*), *in vitro* e *in vivo*, e apresentaram tempo de eliminação muito rápido. Também já existem cepas de *P. vivax* resistentes à cloroquina. Desta forma, o aumento dos casos de resistência, estimula o crescimento no desenvolvimento de novos fármacos, visando melhorar a eficácia dos antimaláricos [48].

Estudo realizado por BLACKIE, M. A. e colaboradores revela que coordenando-se um grupo ferroceno à cloroquina grandes avanços são observados no que diz respeito à sua atividade antimalárica [49], (Figura 1.21).

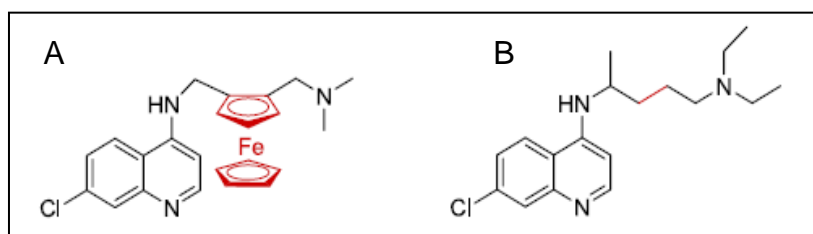


Figura 1.21: Estruturas: A) ferroquina e B) cloroquina. Adaptação da referência [49].

Este composto mostrou uma impressionante atividade antimalárica, sendo muito mais ativo do que a cloroquina, contra as linhagens de *P. falciparum*, sensíveis e resistentes à este fármaco [49].

Diante dos bons resultados observados para a ferroquina, sintetizou-se a rutenoquina (Figura 1.22), uma vez que estes centros metálicos possuem uma química bastante semelhante [49]. Os resultados obtidos frente a cepas de *P. falciparum* mostraram que não existe diferença significativa entre os compostos, onde os valores de IC_{50} observados são 5,0 e 6,3 nm, para a ferroquina e rutenoquina, respectivamente.

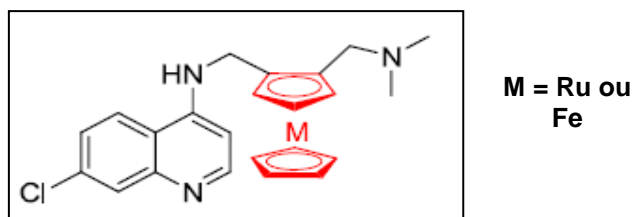
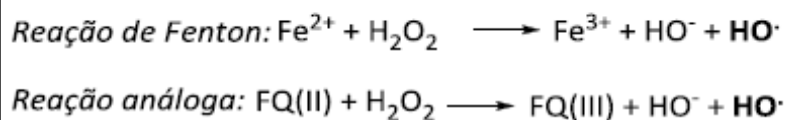


Figura 1.22: Estruturas químicas da rutenoquina e ferroquina. Adaptação da referência [49].

Acredita-se que o mecanismo de ação destes organometálicos seja similar ao da cloroquina, inibindo a formação do pigmento malárico. A melhor atividade da ferroquina pode ser atribuída à maior lipofilicidade em relação à cloroquina, o qual poderia levar a uma localização preferencial no sítio de cristalização da hemozoína [50]. Outro possível mecanismo é a geração de espécies reativas de oxigênio. É sabido que no meio biológico o grupo ferroceno pode atuar gerando radicais hidroxilas e que o mesmo é capaz de catalisar reações de Fenton [51], conforme ESQUEMA 1.1.



Esquema 1.1: Representação da reação de Fenton [51].

Estudos evidenciaram que no pH do vacúolo digestivo do parasito (pH = 5,0) radicais hidroxila são produzidos em concentrações da ordem de 15 μM , quantidade esta suficiente para provocar danos ao parasito, devido à alta reatividade dessas espécies, [47].

Além dos complexos obtidos com a cloroquina, outros exemplos de utilização de ligantes que apresentam atividade ou que já são utilizados como fármacos são encontrados na literatura. Uma série interessante de complexos de rutênio do tipo $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_2\text{L}_2](\text{PF}_6)_2$, $[\text{RuL}_2\text{Cl}_2]$, $[\text{RuL}_3\text{Cl}_3]\cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$, $[\text{RuL}_2(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_3]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ru}(\text{bpy})\text{L}_2](\text{PF}_6)_2$, onde L = clotrimazol ou cetoconazol (Figura 1.23), foram avaliados frente sua atividade antiparasitária, e de acordo com o autor estes complexos de rutênio podem inibir aproximadamente 70% da proliferação da forma amastigota, em cepas de *T. cruzi*, além destes apresentarem baixa toxicidade frente à células sadias [51].

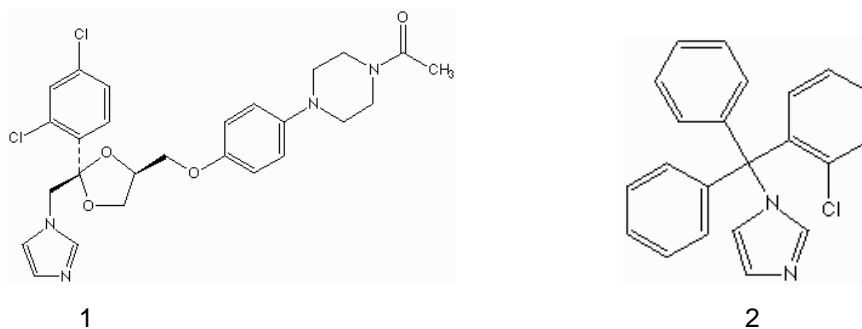


Figura 1.23: Estrutura do cetoconazol (1) e clotrimazol (2).

Recentemente foi obtido um complexo de rutênio com o benzonidazol, (Figura 1.24) apresentando bons resultados tripanocidas, tanto para os testes *in vivo*, quanto *in vitro* [52].

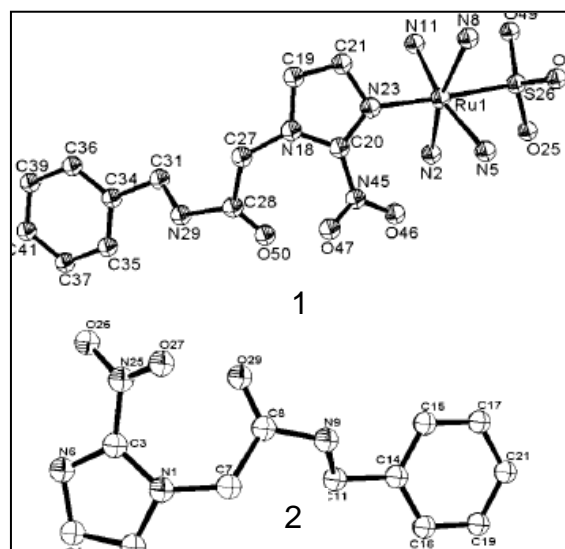


Figura 1.24: Estrutura para *trans*-[Ru(Bz)(NH₃)₄(SO₃)] (1) e benzonidazol (2). Ambos os compostos foram otimizados por DFT [52].

Como pode ser visto a coordenação da cloroquina, benzonidazol e cetoconazol ao rutênio levaram a resultados muito interessantes e muito promissores. Desta forma a alternativa de complexar a metais substâncias já ativas vem despertando bastante interesse da comunidade científica.

Uma substância bastante interessante, e que foi utilizada neste trabalho, é o lapachol. Esta naftoquinona é extraída da serragem da madeira de várias espécies de ipê, plantas estas que são encontradas no Brasil e na Argentina (Figura 1.25).

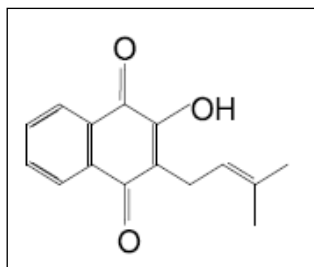


Figura 1.25: Estrutura do lapachol

Esta naftoquinona possui diversas funções terapêuticas reconhecidas como atividade antitumoral [53-61], leishmanicida [62,63], antimalárica [73, 74], e tripanocida [66,68]. Embora o lapachol apresente esta gama de atividade biológica reconhecida, principalmente frente ao câncer e à doença de Chagas, as pesquisas que prosseguiram ao seu uso foram desanimadoras, uma vez que esta quinona apresentou vários efeitos colaterais, inviabilizando o seu uso como medicamento [69].

Uma alternativa para a redução da toxicidade de algumas substâncias é a sua coordenação à metais. Na literatura existem poucas referências de complexos metálicos com lapachol, principalmente no que diz respeito a complexos com o íon metálico rutênio. As sínteses de complexos com os metais Co(II), Ni(II) e Cu(II) e o íon lapacholato, foram descritas. As seguintes formulações foram sugeridas $[\text{Co}(\text{L})_2(\text{EtOH})_2]$ (1), $[\text{Ni}(\text{L})_2(\text{EtOH})_2]$ (2) e $[\text{Cu}(\text{L})_2(\text{py})_2]$ (3), porém os mesmos não tiveram suas atividades biológicas avaliadas [70,71].

Martínez *et al* também reportaram a síntese de complexos de fórmula $[\text{M}(\text{Lap})_2(\text{DMF})(\text{H}_2\text{O})]$ onde os metais empregados foram Co(II) e Zn(II) [80]. O lapachol também foi coordenado a Mn(II), formando um complexo polimérico com fórmula geral $[\text{Mn}(\text{Lap})_2]_n$ [72].

O principal interesse no lapachol reside na capacidade de induzir o estresse oxidativo através da formação intracelular de espécies reativas do oxigênio, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o ânion-radical superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$) e o radical hidroxila (HO^{\cdot}). Os radicais são gerados quando um substrato quinonoídico, sob ação enzimática é reduzido para formar o ânion semiquinona, (Figura 1.26) [73].

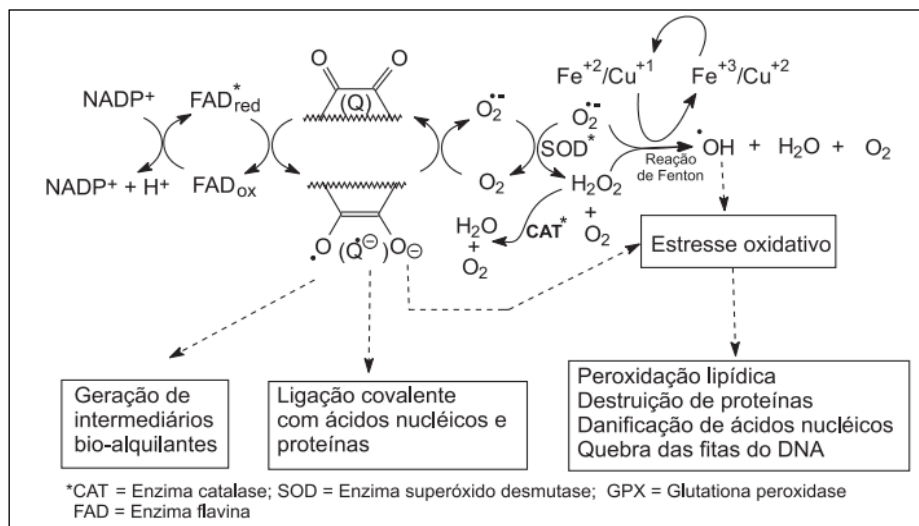


Figura 1.26: Ciclo redox parcial da quinonas. Adaptação da referência [73].

A excelente atividade antichagásica e anticancerígena das quinonas envolve a geração de espécies reativas de oxigênio induzidas pela biorredução do núcleo quinonoídico por enzimas específicas e oxigênio as quais são tóxicas para o *Trypanossoma cruzi* e induzem apoptoses e/ou interagem com topoisomerasas das células tumorais.

A formação de radicais também é responsável pelo principal mecanismo de ação sugerido na literatura até o momento, para a atividade apresentada para os fármacos antichagásicos, nifurtimox e o benzonidazol [82 - 83]. Evidências indicam que o nifurtimox e benzonidazol atuam através de um mecanismo eletroquímico, com a formação de radicais livres e/ou metabólitos eletrofílicos, como mostra a Figura 1.27. Esses fármacos contêm um grupo nitro (NO_2) e o mecanismo de ação de ambos envolve a redução desse grupo ao grupo amino (NH_2) pela ação de enzimas específicas do tipo nitroredutases [74].

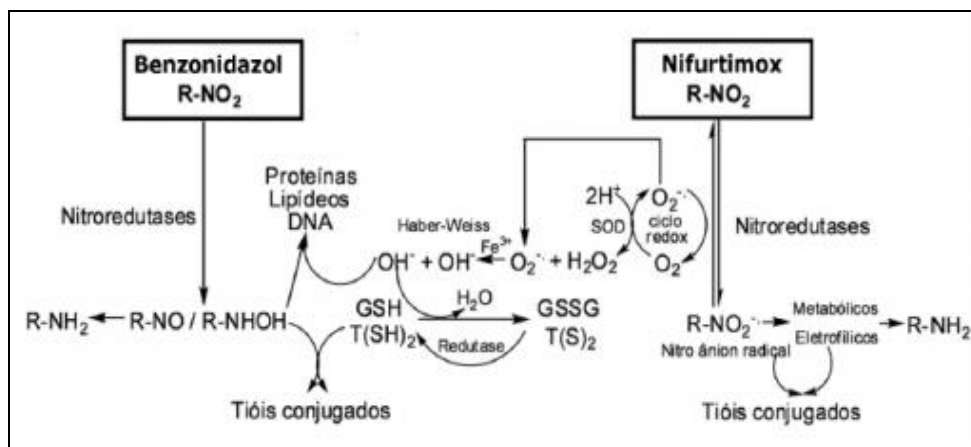


Figura 1.27: Mecanismo de ação proposto para os fármacos nifurtimox e benzonidazol. Figura adaptada da referência [74].

Como visto a geração de radicais, os quais podem vir a ser tóxicos aos parasitos, é um dos mecanismos propostos para os fármacos como as quinonas, o nifurtimox, benzonidazol, entre outros. Por outro lado, a produção excessiva de radicais pode causar danos às células. Desta forma a coordenação destes radicais ao centro metálico, para que estes radicais sejam entregues ao alvo, ou mesmo sejam entregues de forma controlada tem sido alvo de muitos estudos.

Uma frente de pesquisa bastante interessante tem surgido no tratamento da leishmaniose e doença de Chagas, a qual consiste na utilização de complexos liberadores de óxido nítrico. A produção de óxido nítrico pela enzima óxido nítrico sintetase (i-NOS) é um dos principais mecanismos de ação dos macrófagos contra parasitos como leishmania SSP [75]. Porém a produção excessiva de óxido nítrico pode causar danos às células hospedeiras. Neste sentido destacam-se os complexos metálicos capazes de liberar óxido nítrico de forma controlada, o que pode ser uma alternativa para o controle de diversas doenças parasitárias [76].

Foi reportado que doadores de NO utilizados contra formas promastigotas e amastigotas da leishmania inibem a respiração mitocondrial do parasito [75,76]. A aplicação de compostos geradores de óxido nítrico, como nitroglicerina, em pacientes com leishmaniose cutânea vem mostrando resultados promissores [77]. Salvati e colaboradores mostraram que culturas de promastigotas de *L. infantum* tratadas por uma hora com 1×10^{-4} M da

molécula doadora de NO, S-nitroso-N-acetilpenicilina (SNAP), apresentaram 90% de redução no número de parasitos móveis [78].

Complexos de com fórmula geral $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NH}_3)_4\text{L}](\text{X})_3$ ($\text{X} = \text{BF}_4^-$, PF_6^- ou Cl^- e $\text{L} =$ ligantes N-heterocíclicos, $\text{P} = (\text{OEt})_3$, SO_3^{2-}) e $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Hedta}]$ mostraram baixos valores de IC_{50} contra as formas promastigotas de *Leishmania major* [79], além de que estes complexos apresentaram resultados cerca de 60 vezes mais ativos, *in vivo*, que o glucantime [80], medicamento utilizado na primeira linha de tratamento contra a leishmaniose.

Uma maneira bastante interessante para a entrega de moléculas em determinado alvo é a terapia fotodinâmica [81]. Nesta área, grande enfoque é dado às porfirinas. A associação de porfirinas à complexos de rutênio leva à formação de espécies supramoleculares as quais têm sido alvo de investigação em muitas áreas, desde aplicações em catálise, sensores, obtenção de filmes para eletrocatalise à aplicações biológicas. Grande destaque é dado às porfirinas devido às suas importantes contribuições na terapia fotodinâmica [82-86]. A associação mencionada tem como objetivo unir as propriedades fotofísicas e estruturais das porfirinas com as propriedades dos complexos de rutênio. As porfirinas são utilizadas como fotosensibilizadores, os quais sob irradiação em determinado comprimento de onda, levam à produção de oxigênio singlete e espécies radicalares, os quais tem se mostrado eficientes no tratamento do câncer, uma vez que estes radicais causam danos às células tumorais [87]. Além do mais as porfirinas são capazes de acumular-se nas células cancerígenas [88].

Algumas porfirinas metaladas com Pt, Pd, Co, Mn e Ga foram avaliadas frente suas atividades antimaláricas, onde os valores de IC_{50} contra cepas de *Plasmodium falciparum* variaram entre 15,5 e 77,0 μM [89, 90].

Também foi reportado por Ziegler J. *et al*, o uso de metaloporfirinas com potencial atividade antimalárica. O autor baseia-se na ação dos fármacos quinolínicos onde vários experimentos *in vitro* estabeleceram que fármacos antimalariais quinolínicos atuam na interferência de cristalização da hemozoína. Desta forma o uso de metaloporfirinas pode ser útil na busca de interações entre medicamentos antimalariais, o grupo heme e a hemozoína, [89, 90].

CAPÍTULO 2
OBJETIVOS



OBJETIVOS

Este projeto faz parte de uma linha de pesquisa em desenvolvimento no nosso grupo de pesquisa que busca compostos de coordenação com potenciais aplicações biológicas. Dentre os métodos utilizados por bioinorgânicos visando a busca de novos fármacos, têm-se a modificação estrutural de fármacos comerciais, a coordenação destes à metais ou mesmo a coordenação de ligantes bioativos, levando a obtenção de novos complexos, vislumbrando uma melhora na atividade avaliada em questão, uma maior seletividade e uma menor toxicidade frente à células saudáveis.

Desta forma neste trabalho foram sintetizados complexos de rutênio com ligantes com atividade antiparasitária reconhecida como lapachol e cloroquina difosfato, além da utilização de ligantes bioativos como óxido nítrico e aminoácidos (Série 1 a 6). Além disto, os complexos foram avaliados quanto às suas atividades antiparasitárias (malária, leishmaniose e doença de Chagas) e quanto às suas toxicidades (células saudáveis).

Os objetivos sintéticos deste trabalho foram obter e caracterizar os complexos de fórmula:

Série 1: *cis*-[RuCl₂(5,5'-Mebipy)₂], *cis*-[RuCl(NO)(5,5'-Mebipy)₂](PF₆)₂, *cis*-[Ru(NO₂)₂(5,5'-Mebipy)₂], *cis*-[Ru(NO)(NO₂)(5,5'-Mebipy)₂](PF₆)₂, *cis*-[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)₂(py)](PF₆)₃ e {TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)₄](PF₆)₁₂ onde TPyP = 5,10,15,20 - tetra(4-piridil - 21H, 23H – porfirina e 5,5-bipy = 5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina.

Série 2: [RuCl₂(NO)(dppb)(py)]PF₆ e {[RuCl₂(NO)(dppb)₄(TPyP)](PF₆)₄, onde dppb = 1,4-*bis*(difenilfosfina)butano onde py = piridina.

Série 3: [RuCl(NO)(AA)(dppb)]PF₆ na qual (AA = glicina, alanina, fenilalanina e cisteína).

Série 4: [RuCl(NO)(P-P)(bipy)](PF₆)₂ onde P-P = 1,1-*bis*(difenilfosfina)metano, 1,2-*bis*(difenilfosfina)etano e 1,4-*bis*(difenilfosfina)butano; [RuCl(NO)(dppp)(N-N)](PF₆)₂ onde N-N = 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina, 5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina e dppp = 1,3-*bis*(difenilfosfina)propano.

Série 5: $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$ e $[\text{Ru}(\text{Lap})(\text{PPh}_3)_2(\text{N-N})]\text{PF}_6$ onde N-N= 1,10-fenantrolina, 2,2'-bipiridina, 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina, 4,4'-dimetóxi-2,2'-bipiridina; dppb = 1,4-*bis*(difenilfosfina)butano, PPh_3 = trifenilfosfina, lap = lapachol.

Série 6: $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{P-P})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ onde (P-P) = 1,4-*bis*(difenilfosfina)butano, 1,1-*bis*(difenilfosfina)metano e ClQ = cloroquina.

Série 7: $[\text{Ru}(\text{L})(\text{bipy})(\text{dppb})](\text{PF}_6)_2$ onde (P-P) = 1,4-*bis*(difenilfosfina)butano e bipy = 2,2'-bipiridina, L = 2-hidroxinicotínico, 6-hidroxinicotínico e 3-hidroxipicolínico.

CAPÍTULO 3
PARTE EXPERIMENTAL



3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

3.1.1 Obtenção da Atmosfera Inerte: Argônio

Todas as preparações dos complexos foram feitas sob atmosfera inerte. Esta foi obtida pela passagem de fluxo de argônio por uma coluna de purificação composta de camadas alternadas de anéis de vidro (0,5 cm de diâmetro x 0,5 cm de altura) e catalisador do tipo BTS - R - 3 - 11 (Fluka Chemika), mantida à 60°C para o catalisador permanecer ativado, seguindo então para colunas contendo sílica gel e cloreto de cálcio, respectivamente. A coluna contendo o catalisador foi reativada periodicamente com H₂ à 120°C, durante pelo menos 24 horas. Estes procedimentos foram necessários para desoxigenar e secar o gás comercial, de procedência White Martins ou Aga.

3.1.2 Solventes

Todos os solventes, Synth P.A. ou Merck P.A., passaram por processos de purificação segundo os métodos usuais da literatura [91]. Os principais solventes utilizados foram: acetona, diclorometano, éter etílico, etanol, metanol, clorofórmio, benzeno e hexano.

3.1.3 Reagentes Químicos em Geral

O tricloreto de rutênio hidratado (RuCl₃.3H₂O) de procedência Aldrich, foi utilizado como recebido. Todos os seguintes reagentes também foram utilizados como fornecidos: ácido nítrico (Merck P.A. ou Synth P.A), ácido hexafluorofosfato (Aldrich), NaOH (Synth), Nitrito de Sódio (NaNO₂ - Aldrich), Hexafluorofosfato de Amônio (NH₄PF₆ - Aldrich ou Merck), cal sodada (Vetec), Brometo de Potássio (KBr - Merck P.A.) e perclorato de tetrabutilamônio (PTBA – Fluka Chemika).

3.1.4 Ligantes

As bifosfinas, Tabela 3.1, de procedência Aldrich, grau de pureza 97%, foram utilizadas como recebidas, sem tratamento prévio.

Tabela 3.1: Ligantes bifosfínicos utilizados.

Nome do Ligante	Fórmula Estrutural
1,1'-bis(difenilfosfina)metano (dppm)	
1,2'-bis(difenilfosfina)etano (dppe)	
1,3'-bis(difenilfosfina)propano (dppp)	
1,4'-bis(difenilfosfina)butano (dppb)	
Trifenilfosfina (PPh ₃)	

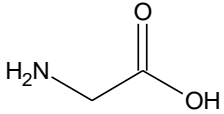
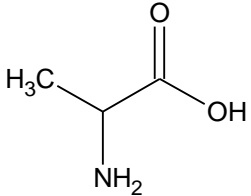
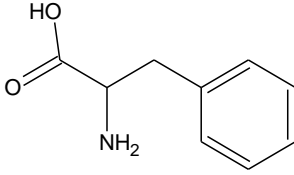
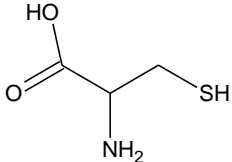
Os ligantes N-heterocíclicos, Tabela 3.2, foram utilizados como recebidos da Aldrich, sem tratamento prévio.

Tabela 3.2: Ligantes N-heterocíclicos utilizados.

Nome do Ligante	Fórmula Estrutural
2,2'-bipiridina (bipy)	
4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina (4,4'-Me-bipy)	
5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina (5,5'-Me-bipy)	
4,4'-dimetóxi-2,2'-bipiridina (4,4'-MeO-bipy)	
1,10-fenantrolina (fen)	
5,10,15,20 - tetra(4-piridil - 21H, 23H – porfirina (TPyP)	

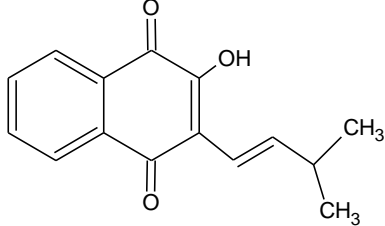
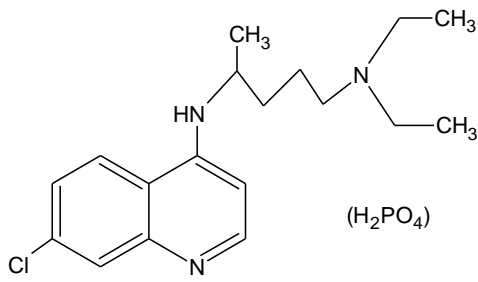
Os aminoácidos, Tabela 3.3, foram utilizados como recebidos, sem tratamento prévio.

Tabela 3.3: Ligantes aminoácidos utilizados.

Nome do Ligante	Fórmula Estrutural
Glicina (Gly)	
L-Alanina (Ala)	
Fenilalanina (Phe)	
Cisteína (Cys)	

Os ligantes lapachol e cloroquina difosfato, Tabela 3.4, foram utilizados como recebidos, sem tratamento prévio.

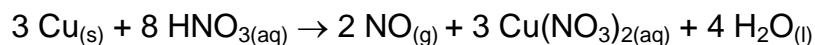
Tabela 3.4: Ligantes lapachol e cloroquina difosfato.

Nome do Ligante	Fórmula Estrutural
4-Hydroxy-3-(3-methylbut-2-enyl)naphthalene-1,2-dione (Lap)	
Difosfato de cloroquina (ClQ)	

3.1.5 Monóxido de Nitrogênio

a) NO

O monóxido de nitrogênio foi gerado em frasco de Kipp pela redução do ácido nítrico 33% por cobre metálico, segundo a reação, Esquema 3.1:



Esquema 3.1: Reação para geração do NO.

Em seguida o NO passou por frasco lavador contendo solução concentrada de hidróxido de sódio, com o objetivo de retirar possíveis resíduos de ácido nítrico que poderiam estar sendo arrastados pelo fluxo de NO. Após a lavagem em NaOH, o gás passou por um frasco contendo cal sodada, que tem a propriedade de reter todo o possível NO₂, característico por apresentar uma coloração castanha, eventualmente presente. Este procedimento garantiu que apenas NO chegasse à saída da linha de gás [92]. Uma representação desse sistema de geração de NO está apresentada na FIGURA 3.18.

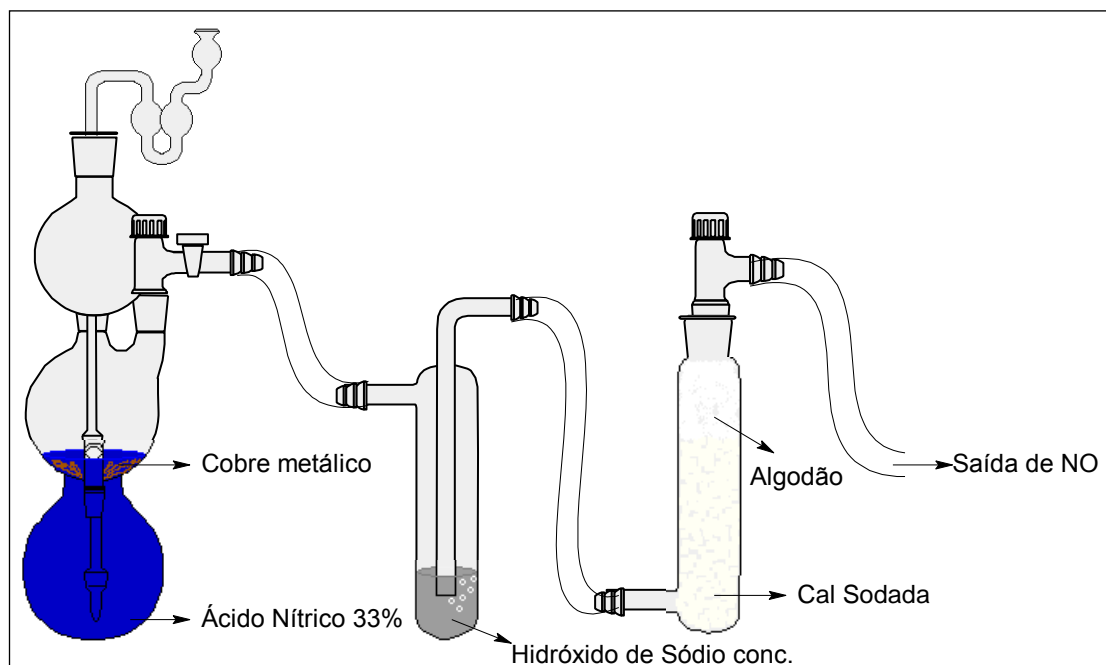
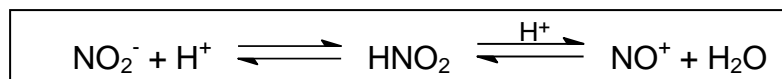


Figura 3.18: Sistema de geração de monóxido de nitrogênio.

b) NO⁺

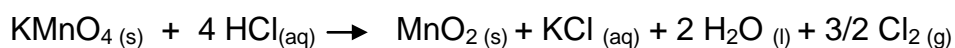
A preparação do NO⁺ envolveu a reação de NaNO₂ com HCl 0,1 M, descrito segundo o equilíbrio abaixo, Esquema 3.2, [93].



Esquema 3.2: Reação para geração do NO⁺.

3.1.6 Cloro

O gás cloro, Cl_{2(g)}, foi gerado pela oxidação dos íons cloretos do ácido clorídrico concentrado (Synth P.A.) pelos íons permanganato (Synth P.A.), conforme a reação ilustrada no Esquema 3.3.



Esquema 3.3: Reação para geração do gás Cl₂.

3.2 SÍNTESE DOS COMPLEXOS PRECURSORES E NOVOS DERIVADOS**3.2.1 [RuCl₂(PPh₃)₃]**

O precursor [RuCl₂(PPh₃)₃], foi obtido pela redução do tricloreto de rutênio com trifenilfosfina, a partir de modificações do procedimento descrito na literatura [94], onde 1,00 g de RuCl₃.3H₂O (4,80 mmol) foi dissolvido em 200 mL de metanol previamente desaerado, sob refluxo e atmosfera inerte, por aproximadamente 15 minutos. Em seguida 5,75 g de PPh₃ (21,9 mmol) foram adicionados. A solução continuou sob refluxo e atmosfera inerte por três horas. O precipitado marrom escuro formado foi filtrado, utilizando um funil de placa porosa, lavado com metanol e hexano desaerados, para a retirada de excesso de fosfina livre (PPh₃), e seco à vácuo. Rendimento: 90,0% (3,3 g)

3.2.2 [RuCl₂(dppb)(PPh₃)]

O precursor [RuCl₂(dppb)(PPh₃)], foi sintetizado como descrito na literatura [95], onde 1,0 g de [RuCl₂(PPh₃)₃] (1,043 mmol) foi dissolvido em 50

mL de CH_2Cl_2 previamente desaerado, e foram adicionados 0,470 g de dppb (1,102 mmol), permanecendo sob agitação e atmosfera inerte por 30 minutos. Em seguida a solução foi filtrada para a retirada do produto binuclear formado e ao filtrado foram adicionado 40 ml de etanol previamente desaerado. O precipitado verde formado foi filtrado utilizando-se um funil de placa porosa, lavado com hexano para a retirada de excesso de bifosfina livre (dppb) e seco a vácuo. Rendimento: 95,0% (0,850 g)

3.2.3 $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{dppb})_3]$

O complexo de partida $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{dppb})_3]$ foi preparado segundo procedimento conhecido na literatura [96]. Foram adicionados em 50 mL de hexano previamente deaerado (0,5 g; 0,59 mmol) do precursor $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ e (0,53 g; 1,24 mmol) da 1,4- bis(difenilfosfina)butano (dppb). A mistura foi refluxada por 6 horas. Em seguida o precipitado verde formado foi filtrado e lavado com metanol para retirada da bifosfina livre e posteriormente lavado com hexano, logo depois seco sob vácuo. Rendimento 85,0% (0,42 g).

3.2.4 *mer*- $[\text{RuCl}_3(\text{dppb})\text{H}_2\text{O}]$

O aqua complexo de rutênio (III) foi sintetizado segundo procedimento descrito na literatura [97]. Dissolvendo-se o binuclear $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{dppb})_3]$ (0,100 g; 0,15 mmol) em metanol (10 mL). Nessa solução borbulhou-se gás cloro ($\text{Cl}_2(\text{g})$) até a obtenção de um precipitado vermelho intenso que foi separado por filtração e lavado com éter etílico previamente deaerado. O rendimento foi de 98,0%, (0,090 g).

3.2.5 $[\text{RuCl}_3(\text{NO})(\text{dppb})]$

Em frasco tipo Schlenk adicionou-se (0,500 g; 0,75 mmol) do complexo *mer*- $[\text{RuCl}_3(\text{dppb})(\text{H}_2\text{O})]$ em 10 mL de diclorometano previamente desaerado. O Schlenk foi adaptado à saída da linha do sistema gerador de NO, fazendo vácuo e atmosfera de NO várias vezes com agitação magnética até mudança de coloração. O volume foi reduzido para aproximadamente 3 mL e a adição de

éter etílico desaerado precipitou um sólido verde, posteriormente lavado com éter [98]. Rendimento 94,6% (0,482 g).

3.2.6 [RuCl₂(5,5'-Mebipy)₂]

À um balão de 50 mL contendo 8 mL de dimetilformamida foram adicionados (1,0 g; 3,8 mmol) de cloreto de rutênio (RuCl₃·3H₂O), (1,2 g; 6,5 mmol) de 5,5'-bipiridina (5,5'-bipy) e (1,1 g; 25,9 mmol) de cloreto de lítio (LiCl), conforme descrito na literatura [99]. A mistura reacional foi mantida sob agitação e aquecimento por 8 horas a 130°C. Ao término do tempo de reação, esta foi resfriada e 50 mL de acetona gelada foram adicionados. O balão foi deixado em geladeira por 1 h. A solução foi filtrada e o sólido escuro foi lavado com água gelada e éter. Rendimento 91,4% (1,80 g).

3.2.7 [Ru(NO₂)₂(5,5'-Mebipy)₂]

À um balão de duas bocas contendo 100 mL de água destilada/metanol em uma proporção (25:75) previamente deaerados foram adicionados (0,300 g; 0,5 mmol) do composto *cis*-[RuCl₂(5,5'-bipy)₂] o qual foi refluxado por 15 min. Ao término deste foram adicionadas (0,900 g; 7,8 mmol) de NaNO₂ previamente dissolvido em H₂O destilada e deaerada. A solução então foi refluxada por 1h30min. O balão foi refrigerado por 1 hora, depois filtrado e lavado com éter várias vezes, [100]. Rendimento 94,0% (0,295 g).

3.2.8 [Ru(NO)(NO₂)(5,5'-Mebipy)₂](PF₆)₂

Foram suspensos (0,200 g; 0,4 mmol) do complexo *cis*-[Ru(NO₂)₂(5,5'-bipy)₂] em metanol deaerado. Sem aquecimento e com agitação foram gotejados 2 mL de HPF₆ concentrado. Após 15 min, a solução foi filtrada e o sólido amarelo retido foi lavado com metanol e éter, [101]. Rendimento 94,0% (0,277 g).

3.2.9 [Ru(NO₂)(py)(5,5'-Mebipy)₂](PF₆)₂

Uma massa de (0,100 g; 0,1 mmol) do complexo *cis*-[Ru(NO₂)(5,5'-bipy)₂(NO)](PF₆)₂ foi dissolvida em cerca de 20 mL de acetona. Em seguida foi

gotejada uma solução 0,013 g ($1,92 \times 10^{-4}$ mol) de azida de sódio (NaN_3), esta dissolvida em 5 mL de metanol. Após 10 min. foram acrescentados 0,5 mL do ligante piridínico. O balão foi coberto com papel alumínio e a agitação foi feita por 17 horas, com aquecimento. Ao término da reação foram acrescentados 3 mL de água, (0,5 g; 3,0 mmol) de NH_4PF_6 e 0,5 mL de etanol. O balão então foi colocado na geladeira por aproximadamente 1 hora, a solução foi filtrada e o sólido obtido foi lavado várias vezes com éter, [101]. Rendimento 74,0% (0,65 g).

3.2.10 $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{py})(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_3$

Uma massa de (0,200 g; 0,2 mmol) da espécie *cis*- $[\text{Ru}(\text{NO}_2)(\text{bipy})_2(\text{py})](\text{PF}_6)$ foi dissolvida em 20 mL de acetonitrila. A esta solução adicionou-se 1 mL de HPF_6 concentrado. A reação ficou sob agitação por 15 min. Ao término da reação o volume foi reduzido para 4 mL, e 2 mL de água foram adicionados. Após 1 hora na geladeira o precipitado foi filtrado e lavado diversas vezes com éter, [102]. Rendimento 72,0% (0,199 g).

3.2.11 $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})_2]_4\}(\text{PF}_6)_4$

Uma massa de (0,300 g; 0,3 mmol) do complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{NO}_2)(5,5'\text{-bipy})_2(\text{NO})](\text{PF}_6)_2$ foi dissolvida em cerca de 20 mL de acetona, em seguida foi gotejada uma solução 0,013 g ($1,92 \times 10^{-4}$ mol) de azida de sódio (NaN_3), esta dissolvida em 5 mL de metanol. Após 10 min. foi acrescentada uma solução contendo (0,050 g; 0,08 mmol) da TPyP em 20 mL de clorofórmio. O balão foi coberto com papel alumínio e a agitação foi feita por 24 horas, com aquecimento. Ao término da reação, a solução foi rotaevaporada até aproximadamente 1 mL, e (0,5 g; 3,0 mmol) de NH_4PF_6 solubilizado em metanol foi adicionado. Após 15 min, adicionou-se éter etílico. O balão então foi colocado na geladeira por aproximadamente 1 hora, a solução foi filtrada e lavada várias vezes com éter e água para retirada do excesso de NH_4PF_6 . Rendimento 88,2% (0,344 g).

3.2.12 {TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)₂]₄}(PF₆)₁₂

Uma massa de (0,200 g; 0,06 mmol) da espécie {TPyP[Ru(NO₂)(5,5'-Mebipy)₂]₄}(PF₆)₄ foi dissolvida em 20 mL de acetonitrila. À esta solução adicionou-se 1 mL de HPF₆ solubilizada em 5 mL de metanol, a reação ficou sob agitação por 2 horas. Ao término da reação o volume foi reduzido para 2 mL e 20 mL de éter etílico foram adicionados, levando a formação de um precipitado marrom. O mesmo foi lavado diversas vezes com água e éter etílico. Rendimento 90,0% (0,120 g).

3.2.13 [RuCl₂(NO)(dppb)(py)]PF₆

Em um frasco tipo Schlenk de 100 mL contendo cerca de 25 mL de diclorometano previamente deaerado dissolveu-se (0,100 g; 0,1 mmol) do precursor [RuCl₃NO(dppb)] e adicionou-se (0,038 mL; 0,462 mmol) de piridina, na proporção de 1:3. Adicionou-se (0,5 g; 3,0 mmol) de NH₄PF₆, na proporção de 1:2 dissolvido em metanol deaerado. Manteve-se o sistema sob agitação magnética e atmosfera inerte por 3 horas. O volume foi então reduzido até aproximadamente 3 mL e precipitou-se com éter-etílico previamente deaerado. Em seguida filtrou-se o sólido laranja obtido em funil de placa porosa, lavou-se com água e éter-etílico e armazenou-se em dessecador para secagem. Rendimento: 87,0% (0,110 g).

3.2.14 {TPyP[RuCl₃(dppb)]₄}

Sob agitação magnética, adicionou-se (0,015 g; 0,02 mmol) da TPyP até a sua dissolução total. Em seguida, adicionou-se (0,05 g; 0,07 mmol) do complexo *mer*-[RuCl₃(dppb)(H₂O)] e a reação ficou sob agitação durante 4 horas. Terminada a reação, rota evaporou-se metade do solvente e acrescentou-se à solução éter etílico para obtenção de um precipitado, o qual foi filtrado e seco a vácuo, [103]. Rendimento 67,0% (0,40 g).

3.2.15 {[TPyP(RuCl₂(NO)(dppb))₄]}(PF₆)₄

Em um frasco tipo Schlenk, uma massa de (0,010 g; 3,1 mmol) do complexo {TPyP[RuCl₃(dppb)]₄} foi adicionado a 30 ml de diclorometano

previamente deaerado. O Schlenk foi adaptado à saída da linha do sistema gerador de NO, fazendo vácuo e atmosfera de NO várias vezes com agitação magnética até mudança de coloração, passando de vermelho para marrom, cerca de 20 minutos. O volume foi reduzido a cerca de 3 mL e adicionados excesso de NH_4PF_6 . Após a adição do NH_4PF_6 , verificou-se a formação de um precipitado, o qual foi filtrado, e posteriormente lavado com água e éter [103]. Rendimento 81,9% (0,009 g).

3.2.16 *cis*-[RuCl₂(dppb)(bipy)]

O complexo *cis*-[RuCl₂(dppb)(bipy)], foi sintetizado como descrito na literatura [104], onde (0,50 g; 0,5 mmol) de [RuCl₂(dppb)(PPh₃)] foram dissolvidos em 40 mL de CH₂Cl₂ previamente desaerado. Logo em seguida adicionou-se o ligante N-heterocíclico na proporção de 1:2. O composto permaneceu sob refluxo em atmosfera inerte por 48 horas. A solução foi rotavaporada até o volume de aproximadamente 2 mL, e adicionou-se 30 mL de éter-etílico previamente desaerado. Em seguida o precipitado vermelho formado foi filtrado, utilizando-se um funil de placa porosa, lavado com éter-etílico e seco a vácuo. Rendimento 89,0 % (0,390 g).

3.2.17 *cis*-[RuCl₂(P-P)(bipy)] onde P-P= dppp, dppm e dppe.

Deixou-se refluxar por 10 minutos uma suspensão de (0,42 g; 0,5 mmol) do complexo [RuCl₂(bipy)(PPh₃)₂] em CH₂Cl₂, adicionou-se (0,25 g; 0,6 mmol) da bifosfina dppp. Após 30 minutos observou-se que a mistura, inicialmente uma suspensão de coloração dourada, se torna uma solução límpida de coloração vermelha intensa e que havia um fino pó presente na solução. A solução então foi filtrada para a retirada do pó e novamente refluxada por 24 horas. Ao final do período reduziu-se o volume da solução para aproximadamente 2 mL, adicionou-se éter etílico para a precipitação e lavou-se com éter etílico (2 x 10 mL) e com benzeno (2 x 5 mL). Para a síntese com a bifosfina dppm, utilizou-se luz vermelha, pois na presença de luz de menor comprimento de onda ocorre a isomerização da forma *cis* para a *trans*, conforme observado em nosso laboratório, [105]. Rendimento encontra-se disposto na Tabela 3.5.

Tabela 3.5: Valores de rendimento para os complexos de fórmula geral **cis-[RuCl₂(P-P)(bipy)]**.

cis-[RuCl₂(P-P)(bipy)]	Massa pesada (g) complexos	Rendimento (%)
P-P = dppm	0,30	84,5
P-P = dppp	0,25	82,9
P-P = dppe	0,30	82,4

3.2.18 [RuCl₂(bipy)(PPh₃)₂]

Em um balão de 50 mL contendo 10 mL de diclorometano previamente desaerado, (0,50 g; 0,5 mmol) do precursor [RuCl₂(PPh₃)₃] adicionou-se (0,09 g; 0,5 mmol) do ligante 2,2'-bipiridina. Deixou-se que a mistura reagisse sob agitação e atmosfera de argônio por 30 minutos e adicionou-se éter para precipitar o produto da reação. O sólido obtido foi lavado repetidas vezes com hexano e éter etílico e seco à vácuo. [106]. Obteve-se rendimento de 89% (0,48 g).

3.2.19 [RuCl₂(lap)(dppb)]

A um balão de 50 mL, contendo 10 mL de diclorometano e 10 mL de metanol, deaerados, adicionou-se (0,05 g; 0,2 mmol) do lapachol e uma gota de trietilamina. Em seguida (0,150 g; 0,2 mmol) do precursor *mer*-[RuCl₃(dppb)(H₂O)] foram adicionadas. Após 30 minutos de reação observou-se a formação de um precipitado roxo, o qual foi filtrado e lavado com éter etílico, e posteriormente seco a vácuo. Rendimento 97,9% (0,189 g).

3.2.20 [Ru(lap)(N-N)(PPh₃)₂]PF₆ onde N-N = bipy, 4,4'-Mebipy, 4,4'-MeO-bipy e fen.

Em um frasco tipo Schlenk contendo 10 mL de diclorometano e 10 mL de metanol previamente deaerado dissolveu-se o lapachol na proporção de 1/3 (precursor/lapachol) (Tabela 3.6). A esta solução adicionou-se 1 gota de trietilamina. Logo em seguida 0,100 g do precursor [RuCl₂(PPh₃)₂(N-N)] e (0,5

g; 3,0 mmol) de NH_4PF_6 , foram adicionados. Manteve-se o sistema sob agitação magnética e refluxo por 48 horas. Após este período, diminuiu-se o volume da solução até aproximadamente 3 mL e precipitou-se com éter-etílico previamente deaerado. Em seguida filtrou-se o sólido azul obtido em funil de placa porosa, lavou-se com água e éter-etílico e armazenou-se em dessecador para secagem. Rendimento encontram-se na Tabela 3.6.

Tabela 3.6: Valores de rendimentos para os complexos de fórmula geral cis- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{N-N})]$.

cis-$[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{N-N})]$	Massa pesada Lapachol (g)	Rendimento (%)	Massa molar
bipy	0,121; 0,1 mmol	88,3	1171,0
4,4'-Mebipy	0,115; 0,1 mmol	84,5	1199,1
4,4'-MeO-bipy	0,110; 0,09 mmol	83,6	1231,1
Fen	0,128; 0,01 mmol	94,1	1195,0

3.2.21 $[\text{RuCl}(\text{Cloroquina})(\text{P-P})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ onde P-P = dppm e dppb

Solubilizou-se a cloroquina (0,08 e 0,07 g; 0,1 mmol), (para os complexos contendo a dppb e dppm, respectivamente) em etanol e a este adicionou 2 mL de trietilamina. Após a adição de trietilamina observou-se a formação de um precipitado branco, o trietilamônio. O sólido branco foi então filtrado. À solução contendo à base cloroquina, foram adicionados (0,100 g; 0,1 mmol e 0,08 mmol) do precursor $[\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{bipy})]$ (P-P) = dppb e dppm, respectivamente, os quais foram solubilizados em uma mistura contendo 10 mL de metanol e 10 mL de diclorometano, previamente deaerados. Adicionou-se (0,5 g; 3,0 mmol) de NH_4PF_6 , na proporção de 1:1. Manteve-se o sistema sob agitação magnética por 3 horas. A reação foi rotaevaporada até *secura*. Em seguida adicionou-se 2 mL de acetona e 10 mL de éter-etílico previamente deaerado, levando a obtenção de um precipitado amarelo. Em seguida filtrou-se o sólido obtido em funil de placa porosa, lavou-se com água e éter-etílico e armazenou-se em dessecador para secagem. Rendimento 84,0 e 84,74% (0,105 e 0,054 g), $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppm})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ e $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ respectivamente.

3.2.22 [RuCl(NO)(AA)(dppb)]PF₆

O aminoácido foi primeiramente refluxado em metanol para completa solubilização, numa proporção de 2:1 (aminoácido / precursor), a quantidade utilizada para cada aminoácido está disposta na Tabela 3.7. Em seguida adicionou-se (0,100 g; 0,15 mmol) do complexo [RuCl₃(NO)(dppb)] solubilizado em diclorometano e (0,01 g; 0,06 mmol) de NH₄PF₆. Deixou-se a solução em refluxo por aproximadamente 24 horas. Após este período, a solução foi rota-evaporada até volume aproximado de 1 mL e a adição de éter etílico previamente deaerada à solução conduziu à precipitação de um sólido amarelo. Em seguida filtrou-se o sólido obtido em funil de placa porosa lavou-se com água e éter-etílico. O complexo foi armazenado em dessecador para secagem. Para purificação do complexo, o mesmo foi solubilizado em diclorometano e filtrado novamente, para retirada do possível resquício de aminoácido presente. Valores de rendimento Tabela 3.7.

Tabela 3.7: Valores de rendimento para os complexos de fórmula geral [RuCl(NO)(AA)(dppb)]PF₆

[RuCl(NO)(AA)(dppb)]PF ₆	Massa pesada (g) aminoácido	Rendimento (%)	Massa Molecular
glicina	0,105	84,3	827,05
alanina	0,109	86,5	841,02
fenilalanina	0,097	67,0	917,17

3.2.23 RuCl(NO)(P-P)(bipy)](PF₆)₂ onde P-P = dppm, dppe e dppb e RuCl(NO)(dppp)(N-N)](PF₆)₂ onde N-N = 4,4'-Mebipy e 5,5'-Mebipy.

Em um balão com capacidade para 50 mL contendo cerca de 5 mL de etanol previamente desaerado dissolveu-se 0,100 g do precursor [RuCl₂(P-P)(bipy)] ou [RuCl₂(dppp)(N-N)] e o NaNO₂, Tabela 3.8. A reação foi mantida sob agitação magnética e atmosfera inerte por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se 2 mL de HPF₆ concentrado, e manteve-se sob agitação por mais 15 min. Após este período a solução foi roto-evaporada até volume aproximado

de 2 mL e a adição de água destilada previamente desaerada à solução conduziu à precipitação de um sólido amarelo. Em seguida filtrou-se o obtido em funil de placa porosa, lavou-se com água e éter-etílico e armazenou-se em dessecador para secagem. O rendimento para cada complexo obtido está disposto na Tabela 3.8.

Tabela 3.8: Valores de rendimentos para os complexos $\text{RuCl}(\text{NO})(\text{P-P})(\text{bipy})](\text{PF}_6)_2$ e $\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(\text{N-N})](\text{PF}_6)_2$.

$\text{RuCl}(\text{NO})(\text{P-P})(\text{bipy})](\text{PF}_6)_2$		NaNO_2	Rend.
	(massa pesada em g; mmol)	(massa pesada em g; mmol)	(%)
dppe	(0,100; 0,1)	(0,120; 1,0)	86,3
dppb	(0,100; 0,09)	(0,114; 0,9)	83,2
dppm	(0,100; 0,1)	(0,120; 1,0)	86,0
$\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(\text{N-N})](\text{PF}_6)_2$			
4,4'-Mebipy	(0,100; 0,09)	(0,165; 1,4)	82,0
5,5'-Mebipy	(0,100; 0,09)	(0,165; 1,4)	78,1

3.3 INSTRUMENTAÇÃO

3.3.1 Absorção na região do infravermelho

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro BOMEM MICHELSON FT MB-102, na região compreendida entre 4000 e 200 cm^{-1} . As amostras sólidas foram diluídas em KBr. Este foi mantido em estufa à 120⁰ C e previamente triturado antes de ser utilizado

3.3.2 Espectros eletrônicos

Os espectros de absorção na região do ultravioleta-visível (UV/vis) foram obtidos utilizando-se um espectrofotômetro HEWLETT PACKARD DIODE ARRAY - 8452A. Os compostos foram dissolvidos nos solventes adequados, de modo a se obter soluções de concentração da ordem de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$, sendo posteriormente diluídas para concentrações desejadas. As medidas foram feitas utilizando-se cubetas de quartzo com caminho óptico de 1 cm na região compreendida entre 190 e 800 nm.

3.3.3 Medidas Eletroquímicas

As medidas eletroquímicas foram obtidas em um potenciostato Electrochemical Analyzer BAS-100B. Fez-se as medidas em uma célula eletroquímica de vidro, com capacidade para 10 mL. Utilizaram-se três eletrodos: um de referência Ag/AgCl em solução 0,1 mol.L^{-1} de PTBA no solvente adequado, mantido no interior de um capilar de Luggin-Haber; e os eletrodos de trabalho e auxiliar, de platina. Prepararam-se as soluções eletrolíticas (PTBA - 0,1 mol.L^{-1}) de modo a se obter concentrações dos complexos a serem analisados da ordem de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. Os potenciais anódicos (E_{pa}) e catódicos (E_{pc}) foram determinados diretamente dos voltamogramas.

3.3.4 Medidas Condutividade

As medidas de condutividade foram feitas em um condutivímetro MICRONAL modelo B-330, equipado com cela de platina com constante igual a 0,089 cm^{-1} , utilizando-se concentrações da ordem de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$.

3.3.5 Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ foram obtidos em um espectrômetro BRUKER DRX 400 MHz. Para os espectros de RMN de ^1H foram utilizados os solventes deuterados adequados (CDCl_3 , CD_3OD , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ou D_2O). As amostras para a RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ foram solubilizadas nos solventes comuns adequados e um capilar contendo D_2O foi introduzido no interior do tubo de RMN, e teve a finalidade de ser a referência externa para a frequência do deutério.

3.3.6 Microanálises

As determinações dos teores de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre foram realizados em um analisador CHN modelo EA 1108 da FISON.

3.3.7 Ressonância Paramagnética Eletrônica

Os espectros de ressonância paramagnética eletrônica foram obtidos em um espectrômetro BRUCKER ESP 3000 E; fonte de microondas de banda-X ER 041 XK; controlador de temperatura EUTHERM B-VT 200, acoplado a uma cavidade padrão de ressonância. As amostras foram analisadas tanto em solução como no estado sólido à temperatura do nitrogênio líquido, no Instituto de Física – (IFSC/USP) no laboratório do Prof. Dr. Otaciro Rangel Nascimento.

3.3.8 Estruturas Cristalinas

As estruturas cristalinas dos cristais obtidos foram resolvidas pela técnica de difração de raios X, utilizando-se um difratômetro ENRAF-NONIUS CAD-4. As estruturas foram resolvidas com o programa SHELXS 97 (SHELDRICK, 1997a) usando métodos diretos, sucessivos mapas de Fourier-Diferença permitiram a localização dos átomos não hidrogênios. 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. Detalhes específicos sobre coleta de dados e os parâmetros para cada complexo são fornecidos nos apêndices apropriados. As estruturas foram resolvidas pelo grupo de cristalografia chefiado pelo Prof. Dr. Eduardo E. Castellano do Instituto de Física da USP - São Carlos, em colaboração principalmente com o Prof. Dr. Javier Ellena.

3.3.9 Espectrometria de Massas

Os espectros de massas dos complexos foram obtidos em um aparelho Brucker Q TOF, com fonte de eletrospray operado em modo positivo (ESI⁺). As análises por espectrometria de massas foram feitas no laboratório do Prof. Dr. Carlos Bloch Junior, Laboratório de Espectrometria de Massa–LEM, EMBRAPA Recursos Genéticos e Biotecnologia, Brasília. As amostras foram solubilizadas em acetonitrila ou metanol.

3.3.10 Susceptibilidade Magnética

A susceptibilidade magnética é dada por:

$$X_m = X_g \times PM$$

X_g = valor susceptibilidade

X_m = susceptibilidade molar

PM = peso molecular

Calcula-se o momento magnético (μ):

$$\mu = K \cdot (X_m \cdot T)^{1/2}$$

$K = 2,84$ constante de proporcionalidade

T = temp. K

$$\mu = [n(n+2)]^{1/2}$$

(n = número de elétrons desemparelhados).

3.4 Testes Biológicos

Esta etapa dos testes, de avaliação antiparasitária e citotoxicidade, foi feita em parceria com a Profa. Dra Milena Botelho Soares do Laboratório de Engenharia Tecidual e Imunofarmacologia – LETI – FIOCRUZ – BA.

3.4.1 Cultivo parasitos

3.4.1.1 *Plasmodium falciparum*

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 do tipo O e gentamicina a uma concentração final de 20 µg/ml.

3.4.1.2 *Leishmania amazonensis* (promastigota)

Leishmania amazonensis (MHOM/Br88/Ba-125) foram periodicamente re-isoladas do linfonodo de camundongos C57BL/6 e cultivadas em meio bifásico Novy-Nicolle-MacNeal (NNN) contendo meio LIT (Liver Infusion Tryptose) (Sigma Aldrich, St. Louis, EUA), suplementado com soro fetal bovino (Gibco Laboratories, Gaithersburg, EUA), 50 µg/mL de gentamicina (Hipolabor, Belo Horizonte, Brasil) e cultivadas à temperatura de 24° C. As formas promastigotas obtidas foram transferidas do meio NNN para meio LIT suplementado e cultivadas durante 3 a 5 dias, até a fase estacionária de crescimento, quando foram utilizadas nos experimentos.

3.4.1.3 *Trypanosoma cruzi* (epimastigota e tripomastigota)

Formas epimastigotas de *T. cruzi* (cepa Y) foram cultivadas em meio LIT (*Liver Infusion Tryptose*) suplementado com 10% de soro bovino fetal (Cultilab, Campinas, SP, BR), 50 µg/mL de gentamicina (Novafarma, Anápolis, GO, BR), 1% de hemina (Sigma, St. Louis, MO, EUA) e 1% de meio R9 em estufa de 26°C. Passagens das culturas de parasitos foram realizadas a cada onze dias. As formas tripomastigotas de *T. cruzi* (cepa Y) foram obtidas do sobrenadante de células da linhagem LLC MK2 previamente infectadas. As células infectadas foram mantidas em meio de cultura RPMI (Roswell Park Memorial Institute, - Gibco®, Grand Island, USA) suplementado com 10% de soro bovino fetal e 50 µg/ml de gentamicina, em estufa umidificada à 37°C e 5% de CO₂. Passagens das culturas de células foram realizadas a cada sete dias.

3.4.2 Protocolo para ensaio de atividade antimalárica *in vitro*

Os parasitos foram incubados na presença dos complexos 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 CO₂, 5% de O₂, balanceado com N₂. Após 24h as placas

foram pulsadas com hipoxantina tritiada (0,5 $\mu\text{Ci/poço}$) e incubadas novamente por mais 24h. 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 ^3H -hipoxantina.

3.4.3 Protocolo para ensaio da atividade leishmanicida em cultura axênica – forma promastigota.

3.4.3.1 Preparação da suspensão de parasitos em meio LIT:

Os experimentos foram realizados em condições estéreis. Em uma garrafa de cultura do parasito, retirou-se todo o conteúdo e transferiu para um tubo de 15 mL. O tubo foi centrifugado a 800rpm por 5 minutos para baixar as leishmanias mortas. Com o auxílio de uma pipeta, retirou-se o sobrenadante e transferiu para outro tubo de 15 mL desprezando o pellet. O tubo foi novamente centrifugado por 10 minutos a 3000rpm. O sobrenadante foi então descartado e ao pellet adicionado 1 mL de meio LIT. Os parasitos foram então contados em câmara de Neubauer.

3.4.3.2 Distribuição dos parasitos e complexos em placa de 96 poços

Inicialmente foram plaqueados 100 μL da solução contendo o complexo em DMSO, (em triplicata) em placa de 96 poços, diluída em meio LIT, nas seguintes concentrações: 100 $\mu\text{g/mL}$, 10 $\mu\text{g/mL}$, 1 $\mu\text{g/mL}$ e 0,1 $\mu\text{g/mL}$. Em seguida foram plaqueados 100 μL de uma solução do meio LIT contendo 5×10^6 parasitos.

O controle negativo foi feito plaqueando-se somente parasitos, acrescentando 100 μL de meio LIT, sem adição da substância avaliada. O volume final de todos os poços foi de 200 μL . A placa foi mantida em estufa a $37^{\circ}\text{C} + 5\% \text{CO}_2$. Os parasitos foram contados em câmara de Neubauer.

3.4.4 Protocolo para ensaio da atividade antichagásica em cultura axênica, formas epimastigotas.

3.4.4.1 Preparação da suspensão de parasitos em meio LIT:

A suspensão de parasitos foi preparada da mesma forma utilizada para a preparação de suspensão contendo formas promastigotas de *leishmania*.

3.4.4.2. Distribuição dos parasitos e drogas em placa de 96 poços

Inicialmente foram plaqueados 100µL do complexo em solução de DMSO, (em triplicata) em placa de 96 poços, diluída em meio LIT, nas seguintes concentrações: 100µg/mL, 10µg/mL, 1µg/mL e 0,1µg/mL. Em seguida foram plaqueados 100µL de uma solução do meio LIT contendo 4×10^5 parasitos.

O controle negativo foi feito plaqueando-se somente parasitos, acrescentando 100µL de meio LIT, sem adição dos complexos em teste. O volume final de todos os poços foi de 200µL. A placa foi mantida em estufa a 37°C + 5% CO₂. Os parasitos foram contados em câmara de Neubauer. Como controle positivo é usado benzonidazol (Rochagan), 0,01mg/ml em triplicata.

3.4.5 Protocolo de ensaio *in vitro* de teste de drogas anti-*T. cruzi* formas tripomastigotas

Formas tripomastigotas Colombiana obtidas de cultura de células foram plaqueadas (4×10^5 parasitos/poço) em placas de 96 poços, em triplicata, usando meio DMEM suplementado com soro bovino fetal 10% e gentamicina 50 µg/ml. No controle negativo foram plaqueados apenas o parasito.

Nos poços teste foram plaqueados, além do parasito as soluções contendo os complexos nas concentrações pré-determinadas. Os parasitos são contados em câmara de Newbauer 24 horas após a incubação com o possível fármaco. Os resultados são avaliados em relação ao controle. Como controle positivo foi usado benzonidazol (Rochagan), 0,01mg/ml em triplicata.

3.4.6 Protocolo para ensaio de citotoxicidade utilizando células de baço de camundongo.

Para avaliar a citotoxicidade dos complexos deste trabalho foram utilizados esplenócitos de camundongos BALB/c (6×10^5 células/poço), incubados à 37°C e 5% de CO₂ na presença das substâncias testadas (0,1 – 100 µM) e de timidina tritiada (³H-timidina; Perkin Elmer, Waltham, EUA) na concentração de 1 µCi/poço durante 24 horas. A saponina foi utilizada como controle. Os esplenócitos foram cultivados em meio DMEM (Dulbeco's Modified Eagle Medium; Gibco Laboratories, Gaithersburg, EUA) suplementado com

10% de soro bovino fetal (Gibco Laboratories) de 50 µg/ml gentamicina (Hipolabor, Belo Horizonte, Brasil). Após o período de 24 horas, as células foram coletadas em filtro de fibra de vidro, utilizando coletor de células (MPXRI 96TI Brandel, Gaithersburg, EUA) e, posteriormente, a incorporação de ³H-timidina foi avaliada em contador de radiação beta (Hidex Chameleon, Turku, Finlândia). O percentual de citotoxicidade foi determinado comparando-se os valores de radiação incorporados pelas células incubadas na presença dos complexos testados com os valores do controle não tratado, servindo de base para o cálculo da LC₅₀.

CAPÍTULO 4
RESULTADOS E DISCUSSÃO



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando os complexos estudados neste trabalho optou-se por apresentar os resultados e discussão em séries, de acordo com a semelhança entre os compostos. Desta forma, as seguintes séries foram formuladas:

- ✓ **Série 1:** *cis*-[RuCl₂(5,5'-Mebipy)₂], *cis*-[RuCl(NO)(5,5'-Mebipy)₂](PF₆)₂, *cis*-[Ru(NO)₂(5,5'-Mebipy)₂], *cis*-[Ru(NO)(NO₂)(5,5'-Mebipy)₂](PF₆)₂, *cis*-[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)₂(py)](PF₆)₃ e {TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)]₄}(PF₆)₁₂ onde TPyP = 5,10,15,20 - tetra(4-piridil - 21H, 23H – porfirina e 5,5'-Mebipy = 5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina.
- ✓ **Série 2:** [RuCl₂(NO)(dppb)(py)]PF₆ e {[RuCl₂(NO)(dppb)₄(TPyP)]}(PF₆)₄, onde dppb = 1,4-*bis*(difenilfosfina)butano, TPyP = 5,10,15,20 - tetra(4-piridil - 21H, 23H - porfirina e py = piridina.
- ✓ **Série 3:** [RuCl(NO)(AA)(dppb)]PF₆ onde AA = glicina, alanina, fenilalanina e cisteína e dppb = 1,4-*bis*(difenilfosfina)butano.
- ✓ **Série 4:** [RuCl(NO)(bipy)(P-P)](PF₆)₂ onde P-P = 1,1-*bis*(difenilfosfina)metano, 1,2-*bis*(difenilfosfina)etano e 1,4-*bis*(difenilfosfina)butano; [RuCl(NO)(dppp)(N-N)](PF₆)₂ onde N-N = 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina, 5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina e dppp = 1,3-*bis*(difenilfosfina)propano.
- ✓ **Série 5:** [RuCl₂(Lap)(dppb)] e [Ru(lap)(PPh₃)₂(N-N)]PF₆ onde N-N = 1,10-fenantrolina, 2,2'-bipiridina, 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina, 4,4'-dimetóxi-2,2'-bipiridina; dppb = 1,4-*bis*(difenilfosfina)butano, PPh₃ = trifenilfosfina, Lap = lapachol.
- ✓ **Série 6:** [Ru(cloroquina)(P-P)(bipy)]PF₆ onde (P-P) = 1,4-*bis*(difenilfosfina)butano, 1,1-*bis*(difenilfosfina)metano e bipy = 2,2'-bipiridina.
- ✓ **Série 7:** [Ru(L)(bipy)(dppb)](PF₆)₂ onde (P-P) = 1,4-*bis*(difenilfosfina)butano e bipy = 2,2'-bipiridina, L = 2-hidroxicotínico, 6-hidroxicotínico e 3-hidroxicotínico.

SÉRIE 1



4.1. Série 1

cis-[RuCl₂(5,5'-Mebipy)₂] (1), *cis*-[RuCl(NO)(5,5'-Mebipy)₂](PF₆)₂ (2), *cis*-[Ru(NO)₂(5,5'-Mebipy)₂] (3), *cis*-[Ru(NO)(NO₂)(5,5'-Mebipy)₂](PF₆)₂ (4), *cis*-[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)₂(py)](PF₆)₃ (5) e {TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)]₄}(PF₆)₁₂ (6).

A associação de complexos de rutênio à porfirinas, leva à formação de espécies supramoleculares, as quais têm sido alvo de investigações em muitas áreas, desde aplicações em catálise, sensores, obtenção de filmes para eletrocatalise, à aplicações biológicas. Grande destaque tem sido dado às porfirinas, devido às suas importantes aplicações na terapia fotodinâmica [107-110]. A associação mencionada tem como objetivo unir as propriedades fotofísicas e estruturais das porfirinas, com as propriedades biológicas dos complexos de rutênio e óxido nítrico. As porfirinas são utilizadas como fotosensibilizadores, as quais sob irradiação em determinado comprimento de onda levam à produção de oxigênio singlete e espécies radicalares, mostrando-se eficientes no tratamento do câncer, uma vez que estes radicais causam danos às células tumorais, levando à morte das mesmas [111-115]. Deste modo nesta série buscou-se unir as propriedades acima descritas sintetizando o complexo {TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)]₄}(PF₆)₁₂.

Nesta série encontram-se os complexos acima citados, sendo que os compostos de 1 a 4 foram desenvolvidos como precursores para coordenar-se aos periféricos da porfirina (Esquema 4.1) dando origem à espécie {TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)]₄}(PF₆)₁₂ (Figura 4.1). O complexo 4 foi primeiramente avaliado frente ao ligante piridina, que é muito semelhante aos anéis piridínicos da porfirina, sendo isolado o composto correspondente *cis*-[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)₂(py)](PF₆)₃ (5).

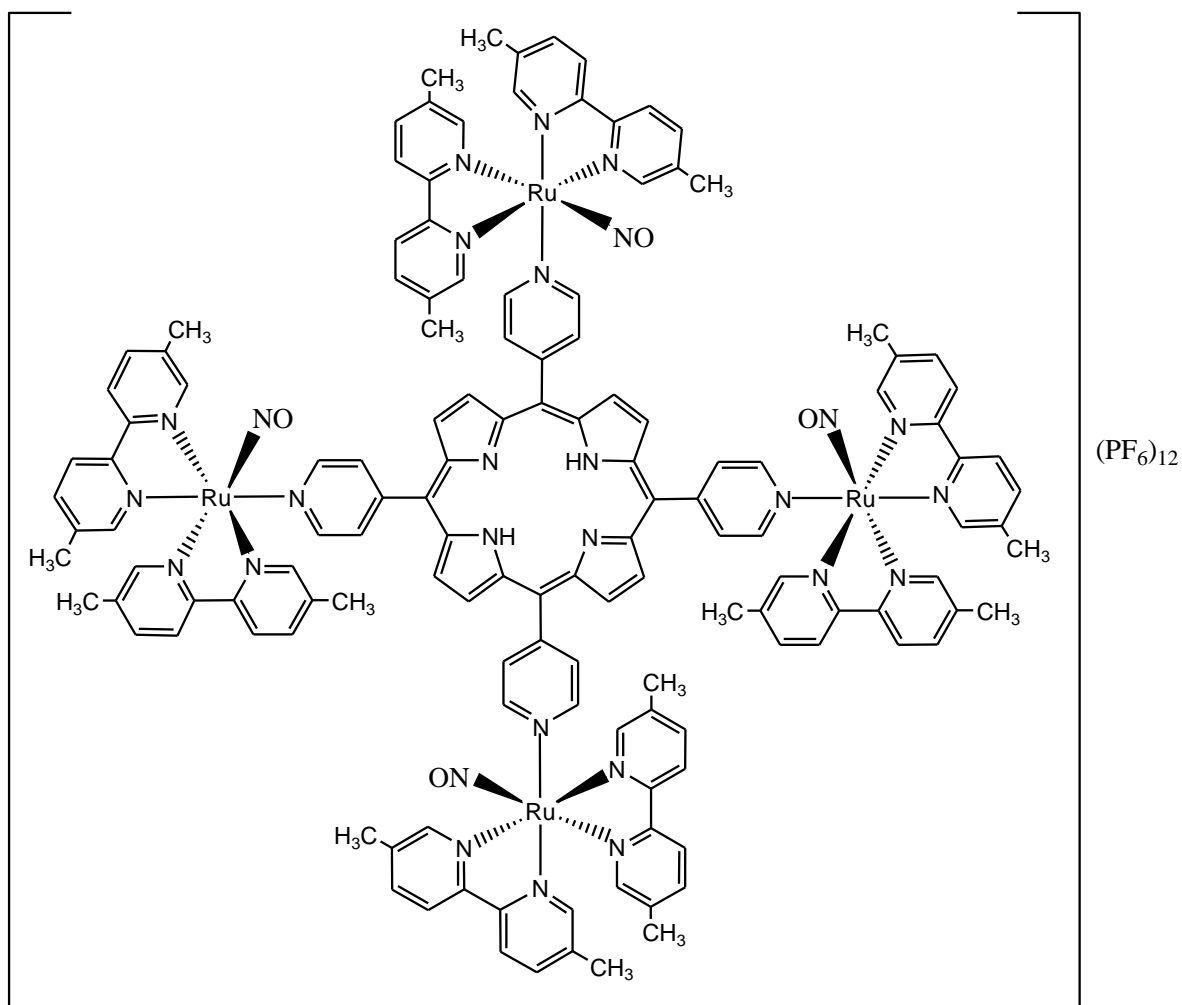
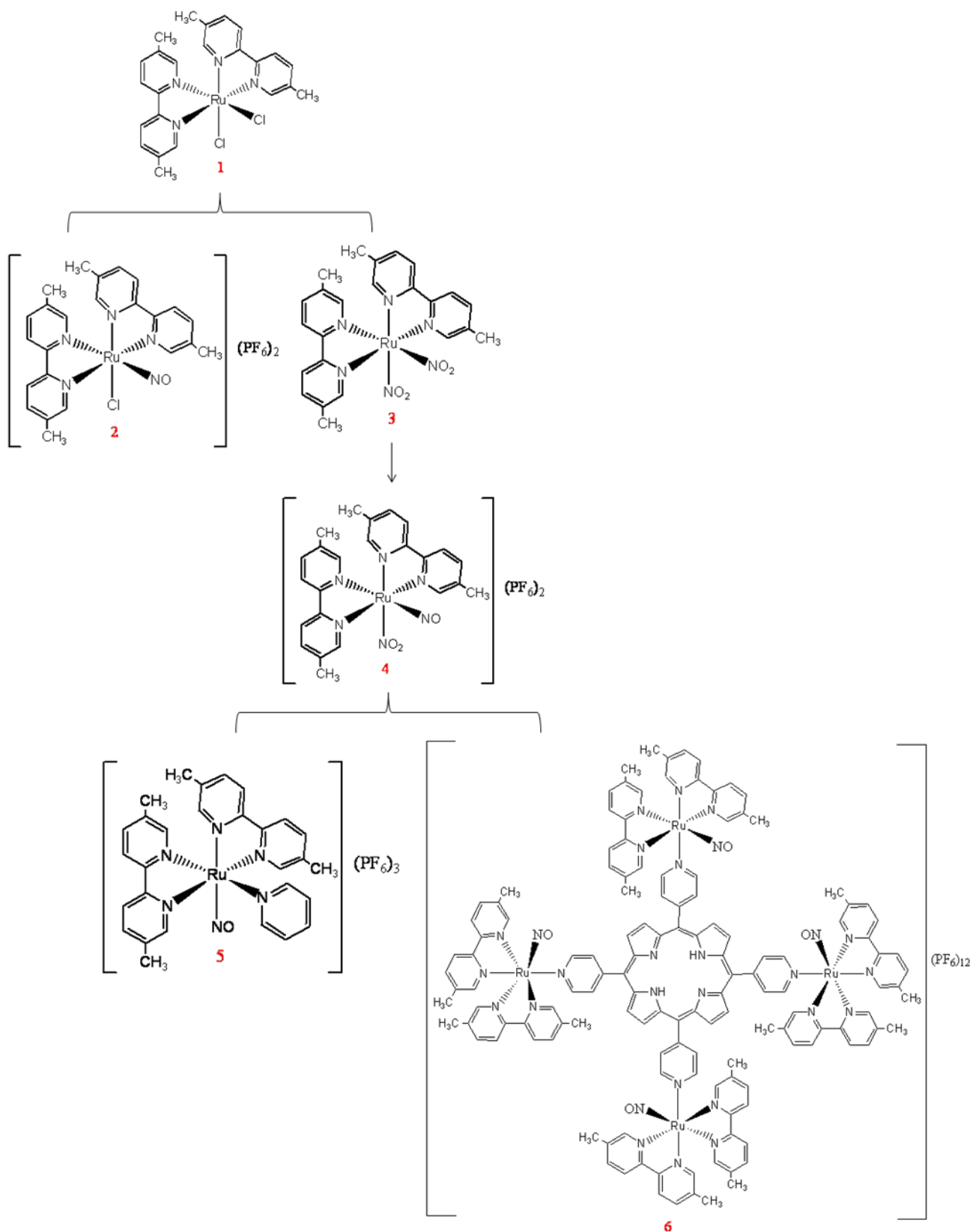


Figura 4.1: Estrutura proposta para o complexo $\{TPyP[Ru(NO)(5,5'-Me_2bipy)]_4\}(PF_6)_{12}$.



Esquema 4.1: Representação dos complexos apresentados na série 1.

4.1.1. Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H

As atribuições dos espectros de RMN de ^1H dos compostos de 1 a 3, da série 1, foram realizadas baseando-se na atribuição dos hidrogênios do ligante 5,5'-Mebipy [116]. O espectro de RMN de ^1H e a atribuição numérica do ligante 5,5'-Mebipy estão representados na Figura 4.2. Os deslocamentos químicos (δ) e as constantes de acoplamentos encontram-se na Tabela 4.1.

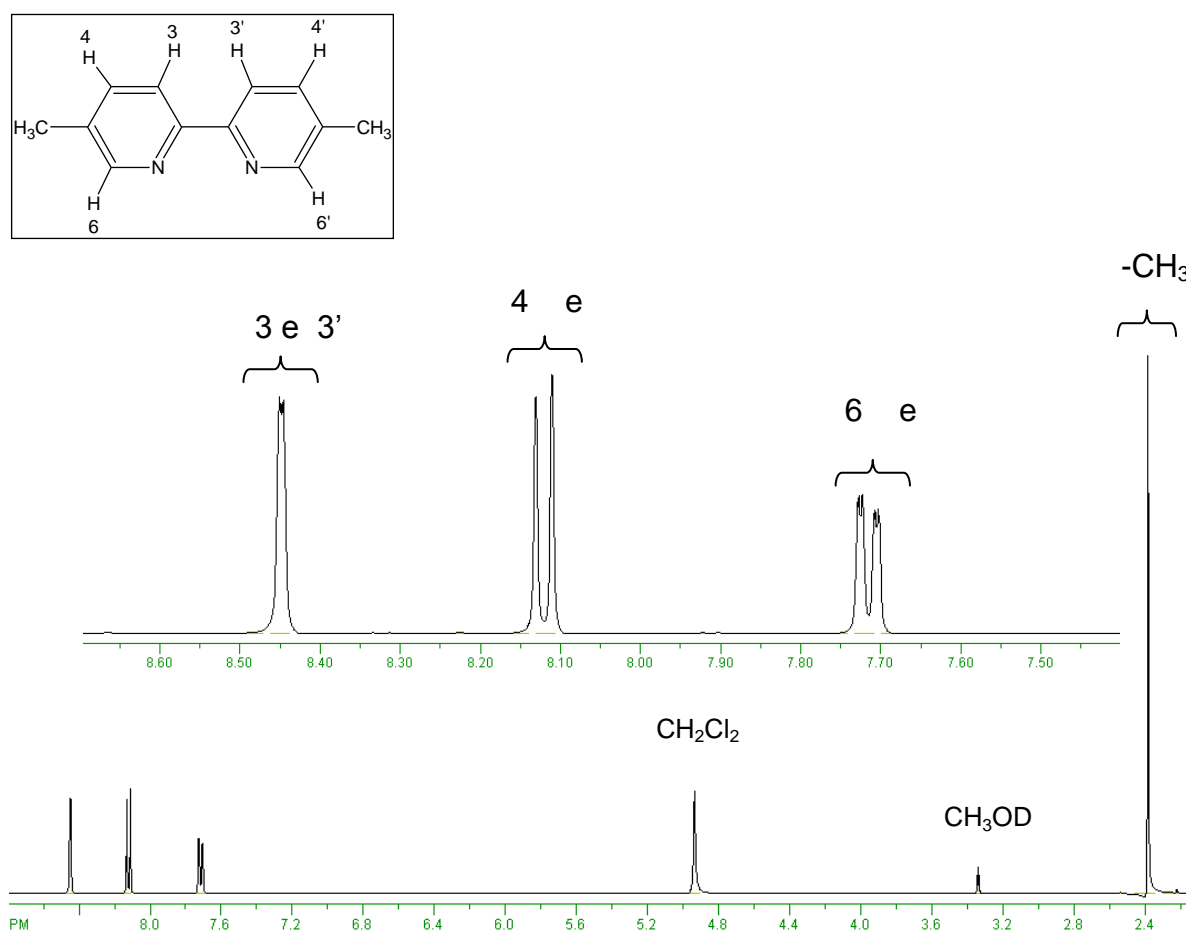


Figura 4.2: Representação numérica dos hidrogênios para atribuição dos complexos bipyridínicos e espectro de RMN de ^1H do ligante 5,5'-Mebipy, em metanol deuterado.

No espectro da Figura 4.2, pode-se observar um singlete com deslocamento químico em δ 2,4 ppm atribuído às metilas e um conjunto de sinais na região 7,6 a 8,4 ppm referente aos hidrogênios aromáticos. As

metilas são encontradas em campo alto, ou seja, possuem alta densidade eletrônica ao redor dos átomos de hidrogênio.

Os hidrogênios aromáticos quando não se encontram coordenado, apresentam livre rotação entre si, neste sentido, os prótons H-3 e H-3' são afetados, devido ao efeito indutivo gerado a partir do par de elétrons livre do átomo de nitrogênio do anel vizinho, deslocando-os para campo baixo (Figura 4.3).

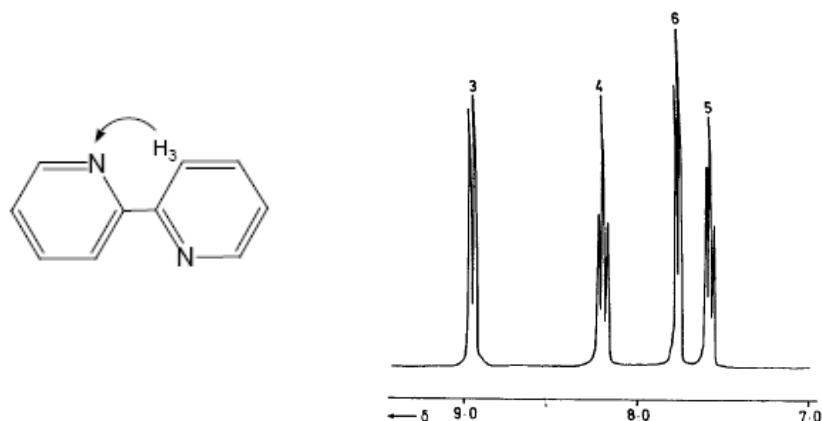


Figura 4.3: Efeito indutivo (prótons H-3) e RMN de ^1H do ligante 2,2'-bipiridina, adaptado da referência [117].

Na coordenação esta interação deixa de acontecer, levando os deslocamentos químicos para regiões de campo alto em relação ao ligante livre [118]. Na Tabela 4.1 pode-se observar que os hidrogênios H-3 e H-3' do ligante livre 5,5'-Mebipy deslocou-se para região de campo mais alto, δ 8,45 (m) para 8,15 e 8,25 (d) ppm, ligante livre e complexo respectivamente.

Outro efeito responsável para que os deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos apresentarem-se em regiões de campo baixo denomina-se efeito da corrente de anel, ou seja, quando um anel aromático, como exemplo o benzeno, é submetido a um campo magnético, os elétrons π circulam de modo a gerar um campo magnético local, o que faz com que a região acima ou abaixo do anel sofra blindagem, por que nesta região o campo magnético local é contrário do B_0 (Figura 4.4), [117].

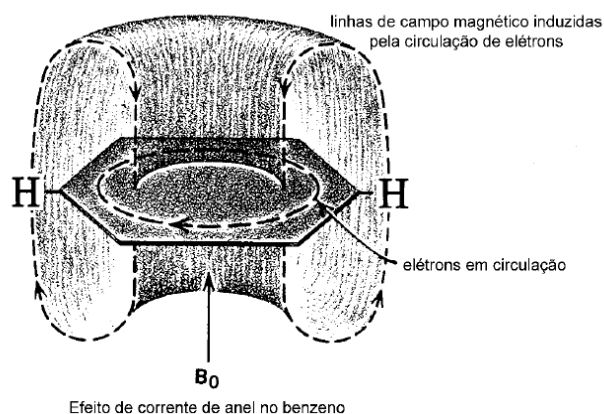


Figura 4.4: Efeito da corrente de anel no benzeno, adaptada da referência [117].

O efeito de corrente de anel é uma das justificativas reportadas na literatura para o complexo $[\text{Ru}(\text{bipy})_3]^{2+}$ em função da geometria do mesmo, onde os prótons H-6 localizam-se acima dos anéis da bipy, ou seja, na região de blindagem, fazendo com que H-6, tenha deslocamento químico diferente de H-6' (Figura 4.5), [118].

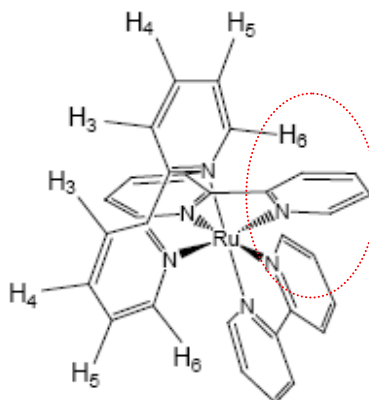


Figura 4.5: Efeito da corrente de anel observado para H-6 no complexo $[\text{Ru}(\text{bipy})_3]^{2+}$.

Ademais para o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{tmbpy})(\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{Cl}))]$, o qual apresenta o átomo de Cl *trans* à 2,2-bipiridina, foi observado um sinal em campo mais baixo, atribuído ao sinal de H-10 (Figura 4.6), devido ao efeito indutivo σ/π -doador (Cl) [119].

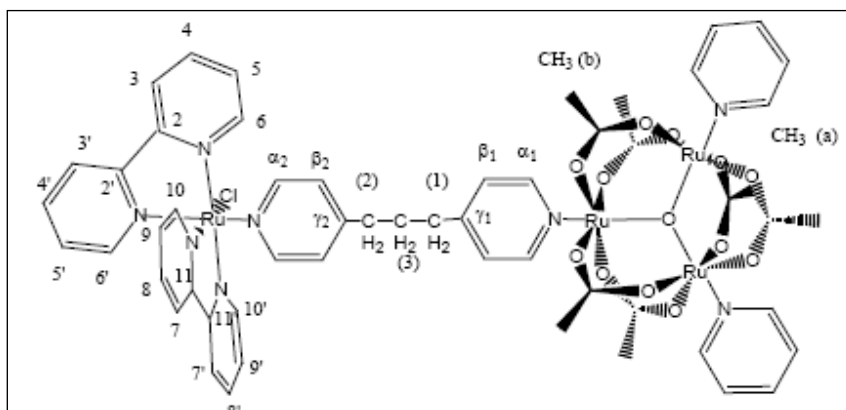


Figura 4.6: Estrutura do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{tmbpy})(\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{Cl}))](\text{PF}_6)_2$, descrita na referência [119].

É interessante ainda mencionar que esta atribuição é bastante complexa uma vez que compostos com a conformação *cis* apresentam diferentes sinais referentes aos prótons da bipyridina, devido à distorção dos anéis deste ligante após a coordenação, levando à não equivalência magnética dos anéis piridínicos [116].

Diante das variáveis listadas acima, o uso de técnicas bidimensionais é de grande valia para melhor interpretação dos prótons dos complexos desta série. Desta forma, baseado nos experimentos de ^1H e cosy, (Figuras 4.7, 4.8 e 4.9), uma tentativa de atribuição foi realizada na Tabela 4.1.

Nos espectros de RMN de ^1H dos complexos *cis*- $[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$ e $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$ e *cis*- $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$ no geral foram observados um conjunto de sinais na região de 7,0-10,0 ppm, referentes aos hidrogênios aromáticos e alguns singletos, referentes aos hidrogênios alifáticos, entre 2,0 – 3,0 ppm, os quais referem-se aos hidrogênios das metilas.

Os espectros de ^1H dos complexos sintetizados nesta série apresentaram-se bastante semelhantes entre si, desta forma um exemplo representativo é demonstrado na Figura 4.7.

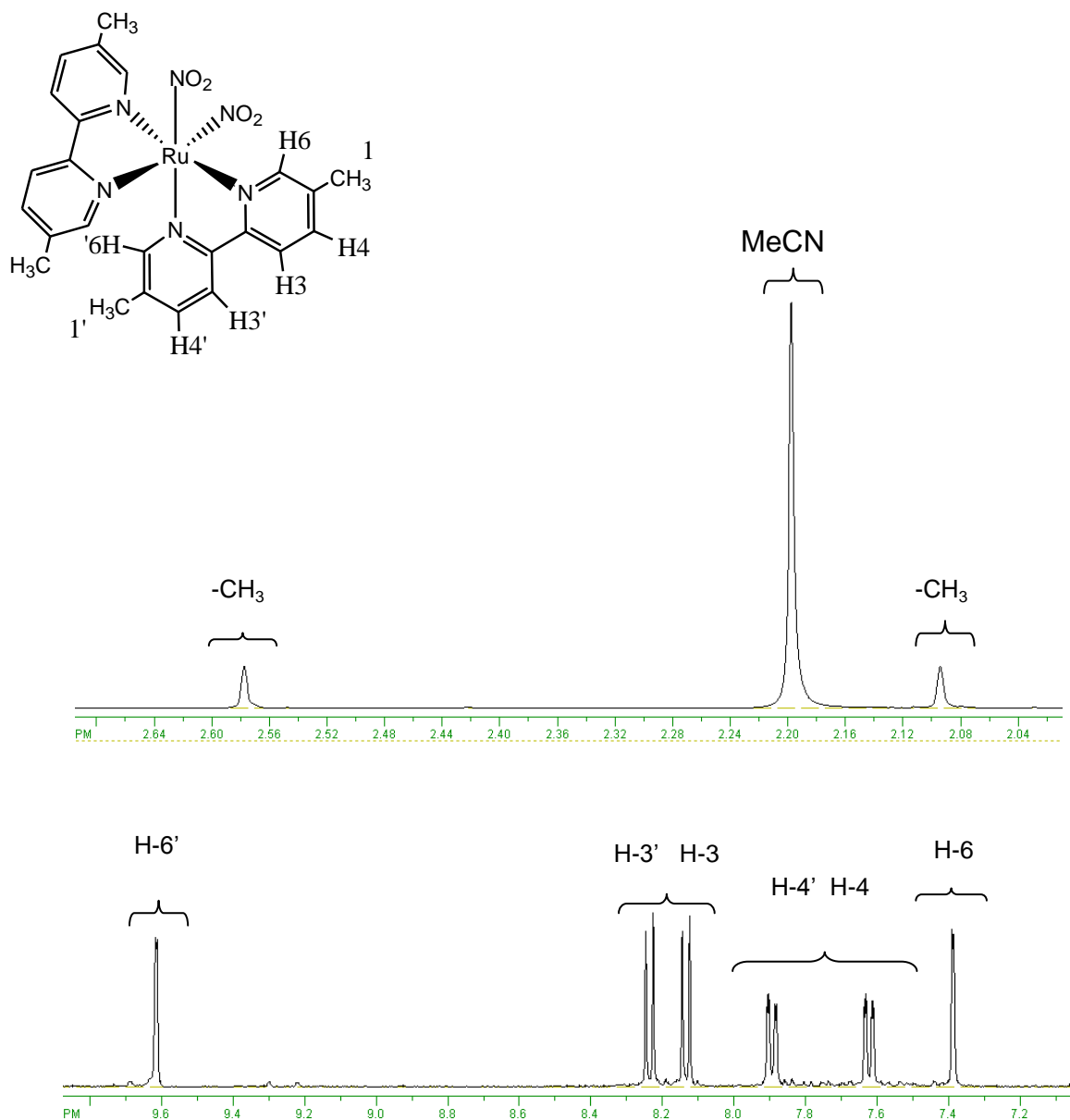


Figura 4.7: Espectro de RMN de ^1H do composto $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$, acetonitrila deuterada.

No espectro de RMN de ^1H do complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$, (Figura 4.7), pode-se observar dois singletos com deslocamentos químicos em δ 2,58 e 2,09 ppm atribuídos às metilas. O singlete em 2,58 ppm atribuiu-se à metila *trans* ao grupo nitro (1') e em 2,09 à metila *trans* ao nitrogênio da 5,5'-Mebipy. Os hidrogênios aromáticos H-3' e H-3 deslocaram-se para campo mais alto em relação ao ligante livre, devido ao efeito indutivo que o ligante livre deixa de apresentar após a coordenação (Tabela 4.1). O hidrogênio H-6 difere-se do H-6', após a coordenação, pois, este passa a ter influência do efeito da corrente de anel, por localizar-se abaixo do anel da bipyridina. Além do mais, H-

6' encontra-se *trans* ao grupo nitro, o qual retira densidade eletrônica do anel bipiridínico, deslocando os átomos de hidrogênio para campo baixo, ou seja, estes hidrogênios apresentam baixa densidade eletrônica.

Como mencionado acima, para uma melhor atribuição dos hidrogênios dos complexos desta série, o uso de técnicas bidimensionais é de grande valia. Os RMN de cosy dos complexos *cis*-[Ru(NO₂)₂(5,5'-Mebipy)₂] e *cis*-[RuCl₂(5,5'-Mebipy)₂] apresentam muita semelhança entre si. Desta forma um espectro representativo é demonstrado nas Figuras 4.8 (espectro total) e 4.9 (espectro referente à região dos aromáticos).

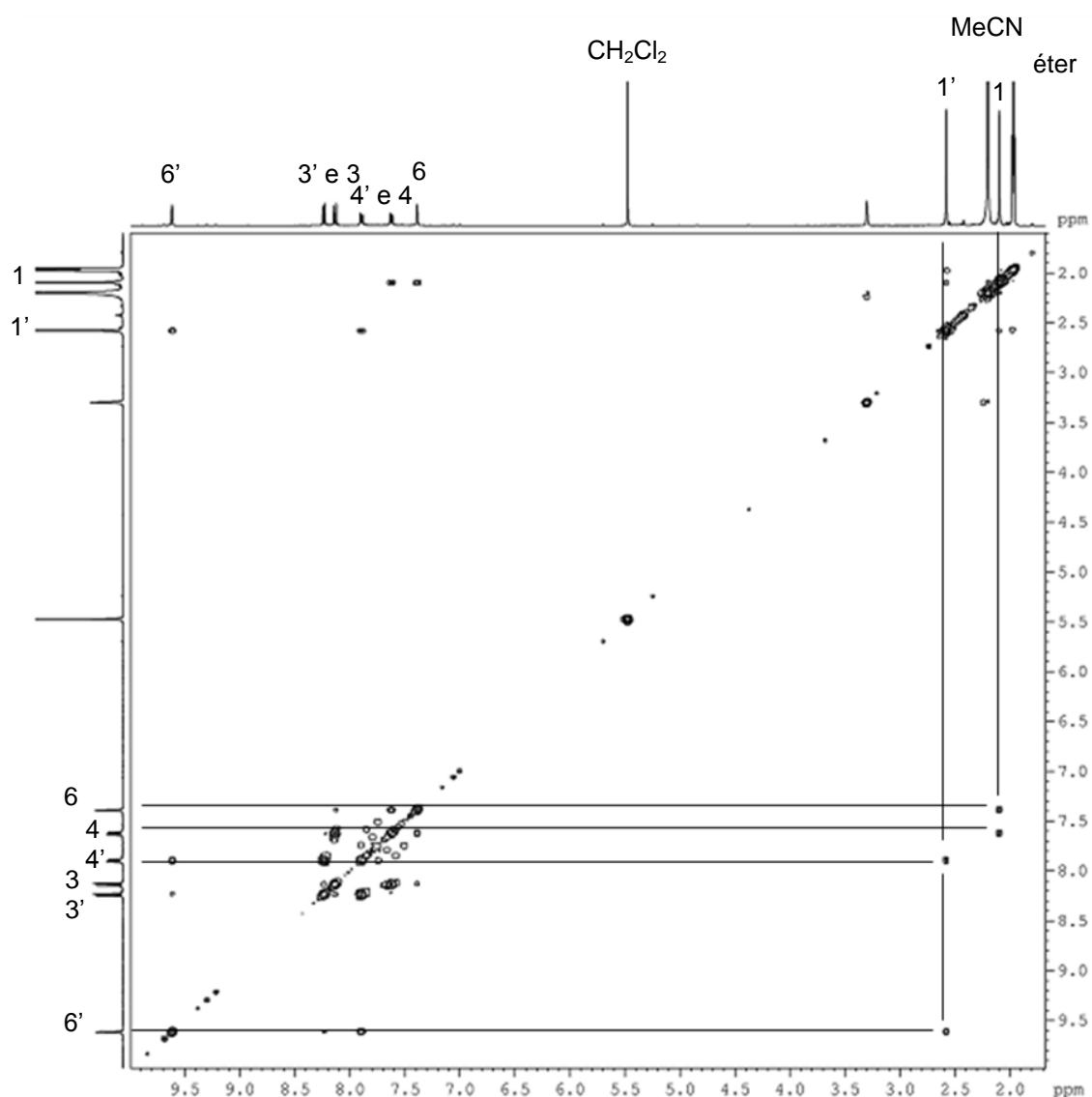


Figura 4.8: Espectro de RMN de COSY do composto *cis*-[Ru(NO₂)₂(5,5'-Mebipy)₂], acetonitrila deuterada.

O espectro de RMN de COSY do complexo *cis*-[Ru(NO₂)₂(5,5'-Mebipy)₂], (Figura 4.8) mostrou que as metilas com deslocamento químico em δ 2,58 ppm (1') acoplam espacialmente com os hidrogênios aromáticos H-4' e H-6', ou seja, devido ao caráterceptor de elétrons do grupo NO₂, são observadas em campo mais baixo que as metilas (1) *trans* ao nitrogênio da bipyridina.

Na Figura 4.9, detalhou-se a região dos hidrogênios aromáticos (6,0 – 10,0 ppm), onde foi possível observar o acoplamento espacial dos hidrogênios (H-6 com H-4 e H-3) e (H-6' com H-4' e H-3'), justificando desta forma, a multiplicidade dos sinais observados no espectro de RMN de ¹H da Figura 4.7.

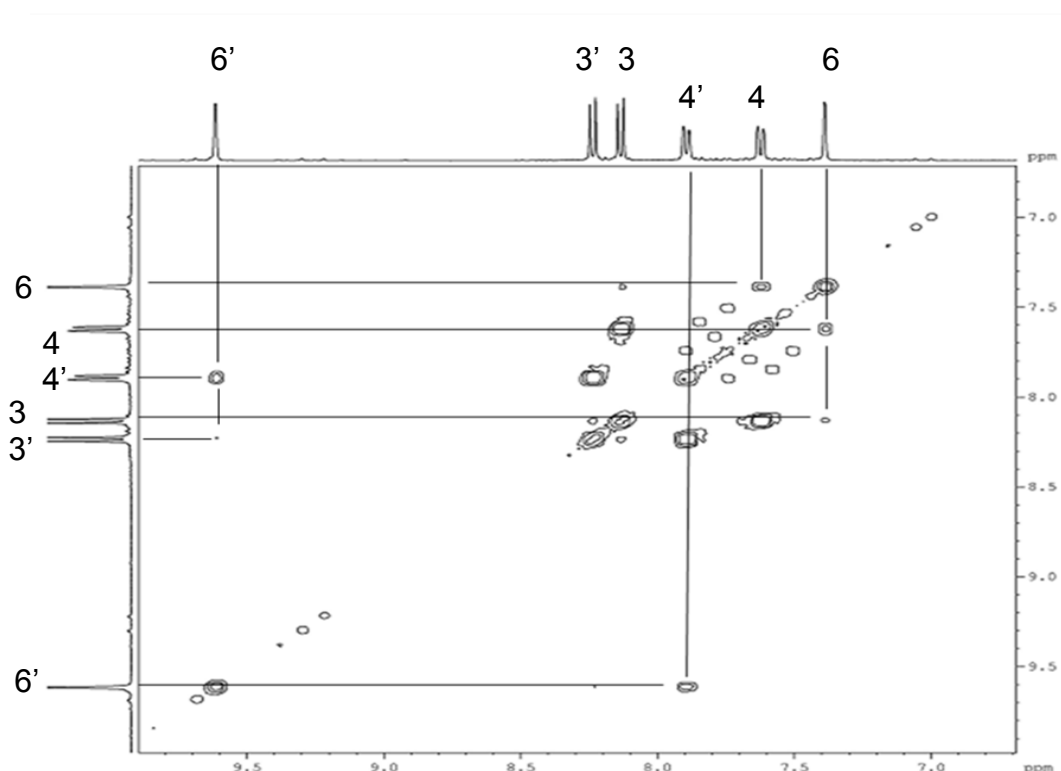


Figura 4.9: Espectro de RMN de COSY do composto *cis*-[Ru(NO₂)₂(5,5'-Mebipy)₂], acetona-d₆.

No espectro de RMN de COSY do complexo *cis*-[Ru(NO)(NO₂)(5,5'-Mebipy)₂] foi possível observar outro aspecto interessante (Figura 4.10). Devido a este complexo apresentar 3 grupos diferentes *trans* às bipyridinas (NO, ONO e 5,5'-Mebipy), observaram-se 3 singletos na região de 2,0 a 3,0 ppm referentes às metilas. A metila (1') refere-se à metila *trans* a NO, (1'') *trans* a 5,5'-Mebipy e (1''') *trans* à ONO, respectivamente. A metila (1) encontra-se em campo mais baixo devido ao forte caráter π receptor de elétrons do NO, deixando a metila

com menos densidade eletrônica comparados a (1'') e (1''') *trans* a 5,5'-Mebipy e ONO. Na Tabela 4.1 encontram-se os dados de acoplamentos do complexo em questão.

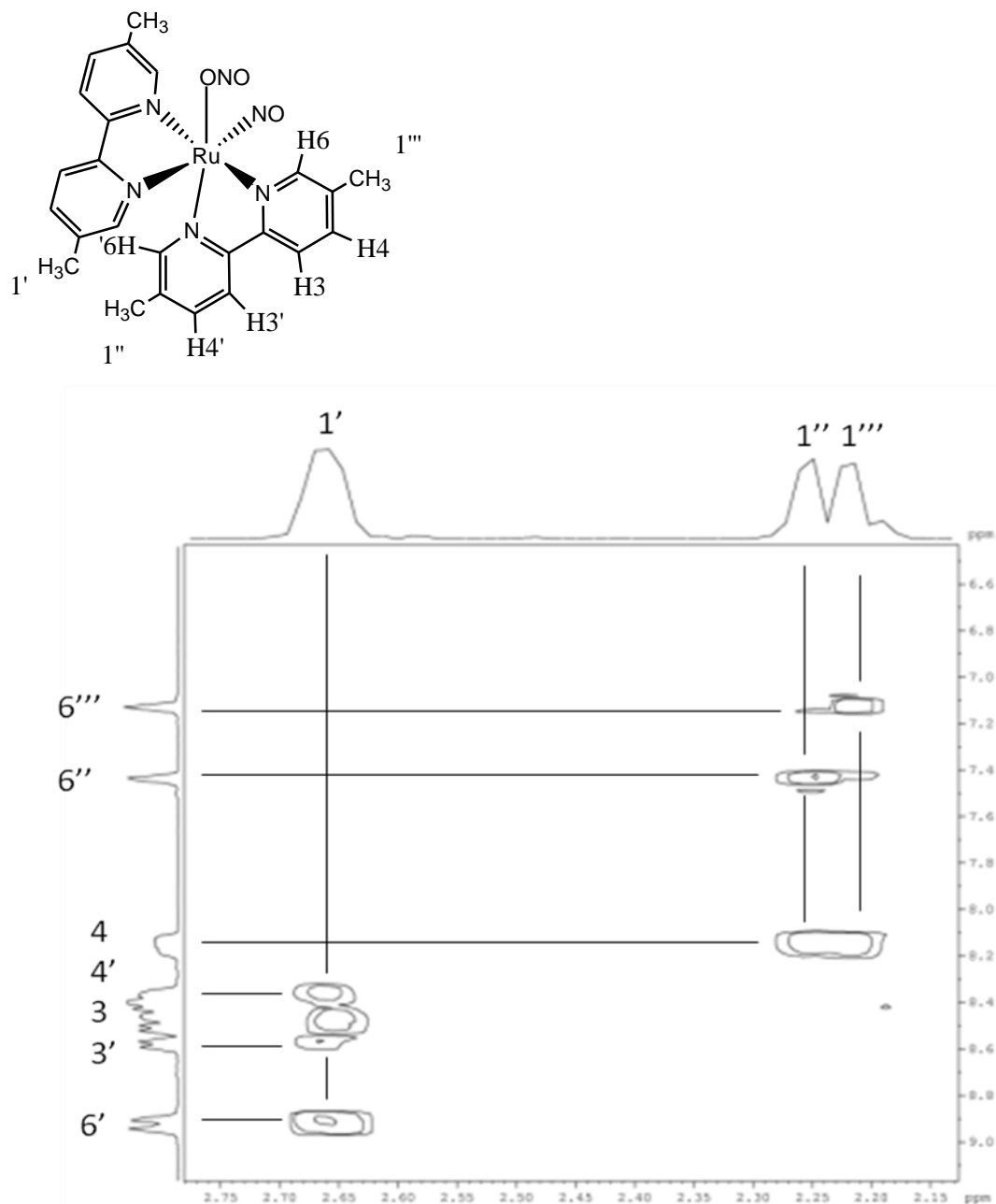


Figura 4.10: Espectro de RMN de COSY do composto *cis*-[Ru(NO)(NO₂)(5,5'-Mebipy)₂](PF₆)₂ acetonitrila deuterada.

Cabe ainda ressaltar que os hidrogênios aromáticos H-6 e H-6' do complexo *cis*-[Ru(NO)(NO₂)(5,5'-Mebipy)₂], aparecem duplicados, o que é plausível com a presença dos ligantes NO e ONO, promovendo diferença no

ambiente químico destes hidrogênios. Ademais é reportado na literatura por Ooyama D. *et al* que complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{ONO})(\text{bipy})_2](\text{PF}_6)_2$ podem sofrer isomerização nitro-nitrito e vice versa, com equilíbrio de 70% e 30%, isômeros nitro e nitrito, respectivamente [120]. Estes dados estão de acordo com o comportamento eletroquímico observado para o complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$, mostrando que a isomerização do nitrito para nitro, pode ocorrer também por via eletroquímica. Estes aspectos serão discutidos adiante.

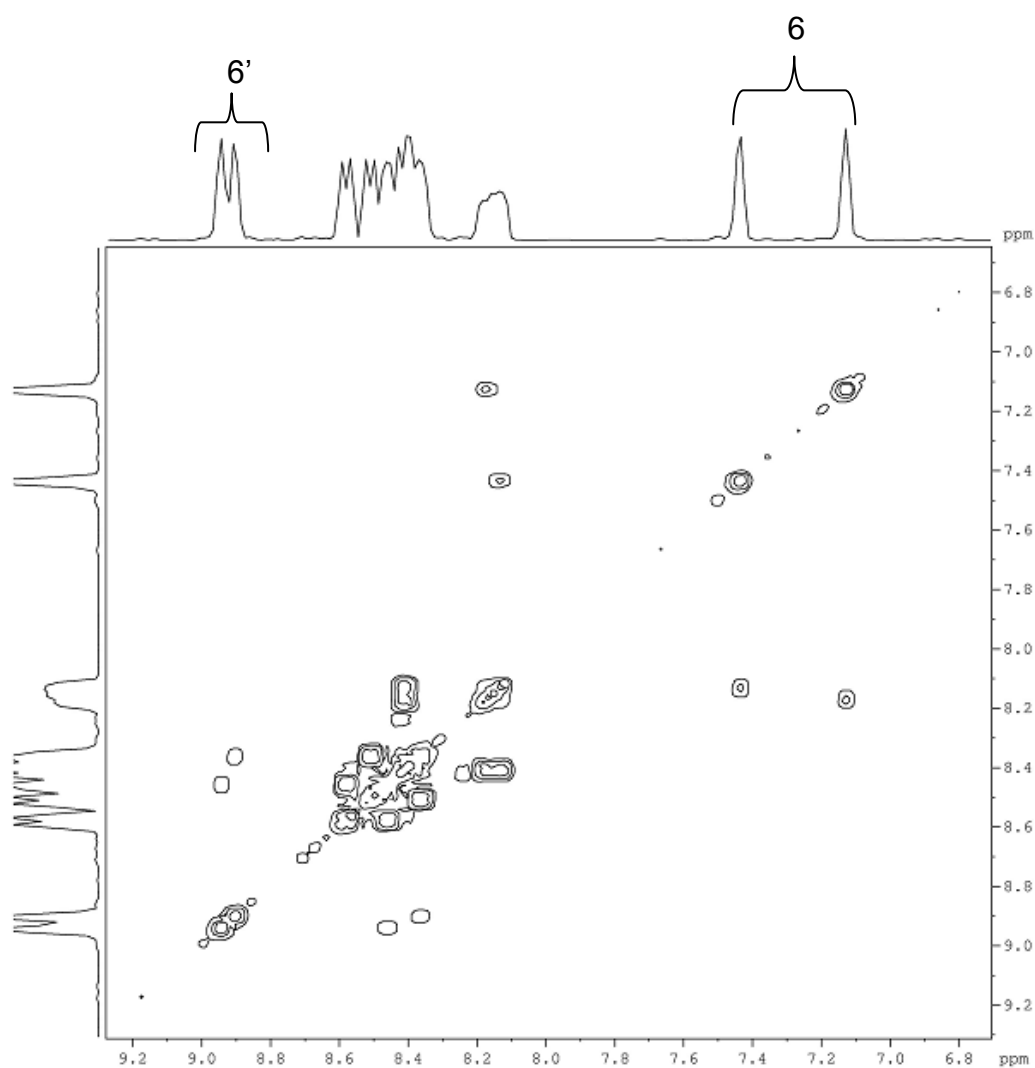


Figura 4.11: Espectro de RMN de COSY do composto *cis*- $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$, acetonitrila deuterada.

Tabela 4.1: Valores de deslocamento químico δ (ppm) de ^1H e cosy para os complexos $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$, $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$ e $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$ e do ligante livre 5,5'-Mebipy.

$\text{cis-}[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$		δ ^1H (ppm) cosy	
H	δ ^1H (ppm)	H	(acoplamento)
3 (d)	8,30 (0,26 Hz)	3(d)	4(m)
3' (d)	8,46 (0,26 Hz)	3'(d)	4'(m)
4 (m)	7,48 (0,24 Hz)	4 (m)	6'(m); 4'(m); 4(m) e 3'(d)
4' (m)	7,86 (0,24 Hz)	4' (m)	4(m); 3(d) e 3'(d)
6 (m)	7,25	6 (m)	4(m)
6' (m)	9,72	6' (m)	4'(m)
-CH₃	δ ^1H (ppm)	-CH₃	(acoplamento)
1 (s) e 1' (s)	2,53 e 2,02	1 (s) e 1' (s)	6(m); 4(m) e 4'(m); 6'(m)
$\text{cis-}[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$			
3 (d)	8,13 (0,20 Hz)	3(d)	6(m); 4(m); 3'(m)
3' (d)	8,23 (0,20 Hz)	3'(d)	4'(m); 6'(m); 3 (m)
4 (m)	7,88	4 (m)	6 (m); 3 (d)
4' (m)	7,90	4' (m)	6'(m); 3'(d)
6 (m)	7,38	6 (m)	4(m); 3(d)
6' (m)	9,61	6' (m)	4'(m); 3'(d)
-CH₃	δ ^1H (ppm)	-CH₃	(acoplamento)
1 (s) e 1' (s)	2,58 e 2,09	1 (s) e 1' (s)	6(m); 4(m) e 4'(m); 6'(m)
$\text{cis-}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$			
3 (d)	8,56	3(m)	6(m); 4(m); 3'(d)
3' (d)	8,60	3'(m)	4'(m); 6'(m); 3(d)
4 (m)	8,14	4 (m)	6 (m); 3 (d)
4' (m)	8,35	4' (m)	6'(m); 3'(d)
6 (m)	7,10 e 7,45	6 (m)	4(m); 3(d)
6' (m)	8,98 e 8,89	6' (m)	4'(m); 3'(d)
-CH₃	δ ^1H (ppm)	-CH₃	(acoplamento)
1' (s), 1'' (s) e 1''' (s)	2,67, 2,25 e 2,21	1'	6'(m); 4'(m); 3'(d) e
		1''	6''(m); 4''(m); 3''(d)
		1'''	6'''(m) e 4''' (m)
5,5'-Mebipy			
3 e 3' (m)	8,45		
4 e 4' (m)	8,12		
6 e 6' (m)	7,71		
1 (s) e 1' (s)	2,38		

A atribuição do espectro de RMN de ^1H do composto $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$ foi realizada baseando-se na atribuição dos hidrogênios dos complexos acima discutidos, do ligante 5,5'-Mebipy e da porfirina base livre - TPyP (5,10,15,20 - tetra(4-piridil) - 21H, 23H – porfirina). Desta maneira faz-se necessário primeiramente entendermos o comportamento na ressonância de próton da base livre TPyP.

A porfirina base livre TPyP apresenta em seu espectro de RMN de ^1H (Figura 4.12), um pequeno singlete com deslocamento químico em δ -2,9 ppm, o qual é atribuído aos hidrogênios internos do anel porfirínico, com área de pico referente a dois hidrogênios. Esta desproteção provém do efeito de corrente de anel, provocando uma acentuada blindagem e conseqüentemente deslocando-os para regiões de campo alto.

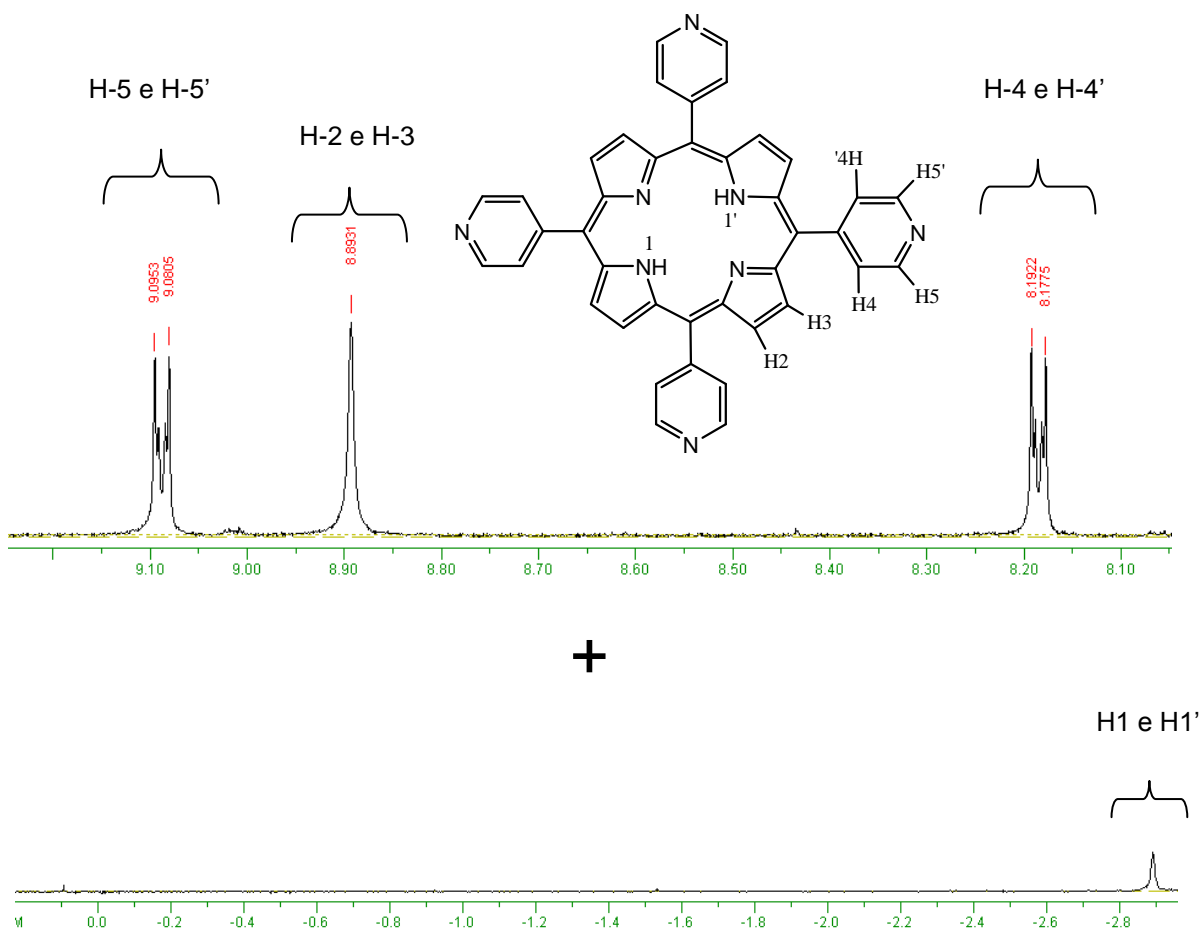


Figura 4.12: Espectro de RMN de ^1H da TPyP (base livre), em CDCl_3 .

No espectro de RMN de ^1H do complexo $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$, Figura 4.13, foi observado o singlete em δ -2,9 ppm, referente aos dois prótons internos do anel porfirínico, este foi utilizado como referência para o cálculo da integral dos prótons da porfirina tetrametalada.

Vários sinais foram observados na região de 7,0-9,0 ppm referentes aos 78 hidrogênios aromáticos e alguns singletos referentes aos grupos metílicos (CH_3) nas regiões entre 2,6 – 2,9 e 2,0 – 2,4 ppm, totalizando 48 hidrogênios.

A atribuição dos hidrogênios para este composto é bastante complexa, porém, o experimento mostrou-se bastante conclusivo quanto à pureza do complexo. A presença do contra-íon PF_6^- , com deslocamento químico em δ -144 ppm foi confirmada através do RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

Na Figura 4.13 (A) encontra-se a estrutura proposta para o complexo $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$ e (B) o espectro de RMN de ^1H e os valores de integral para o complexo em questão.

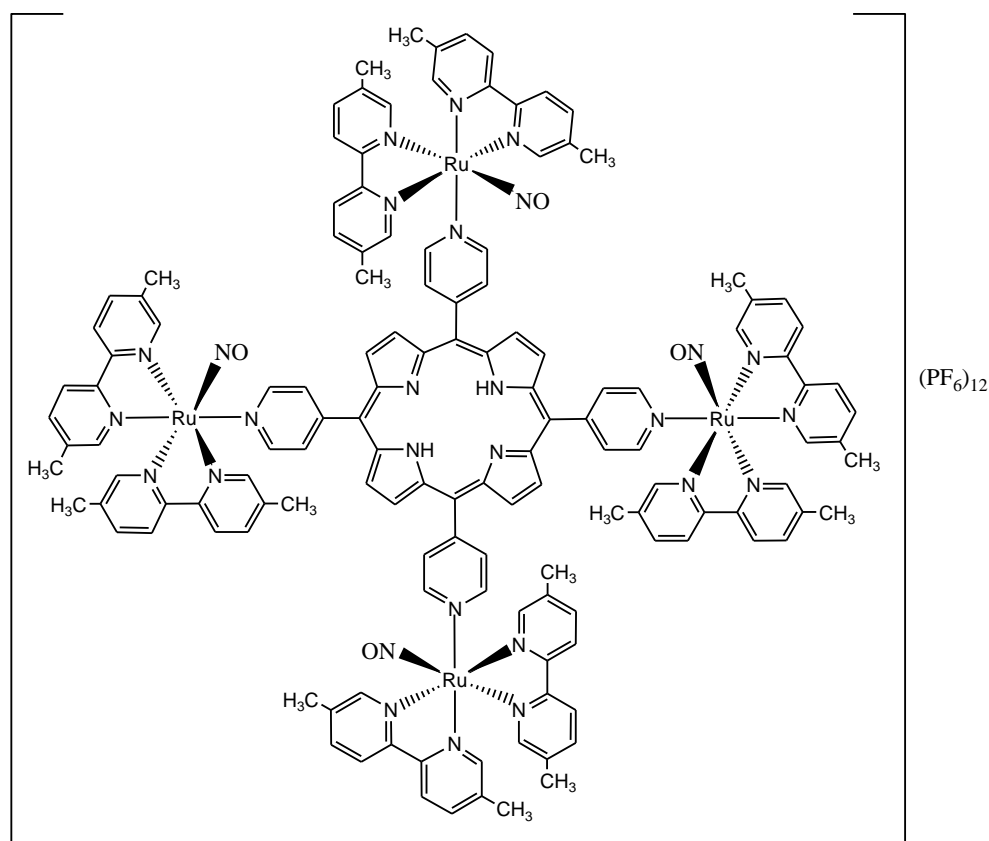


Figura 4.13 (A): Estrutura proposta para o complexo $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$.

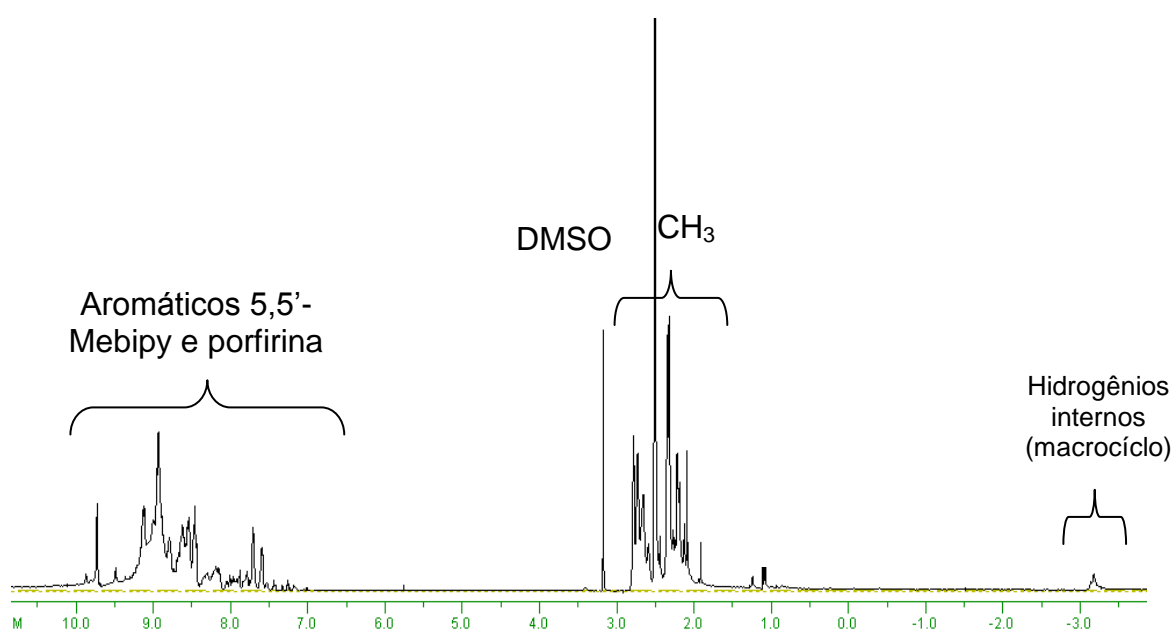
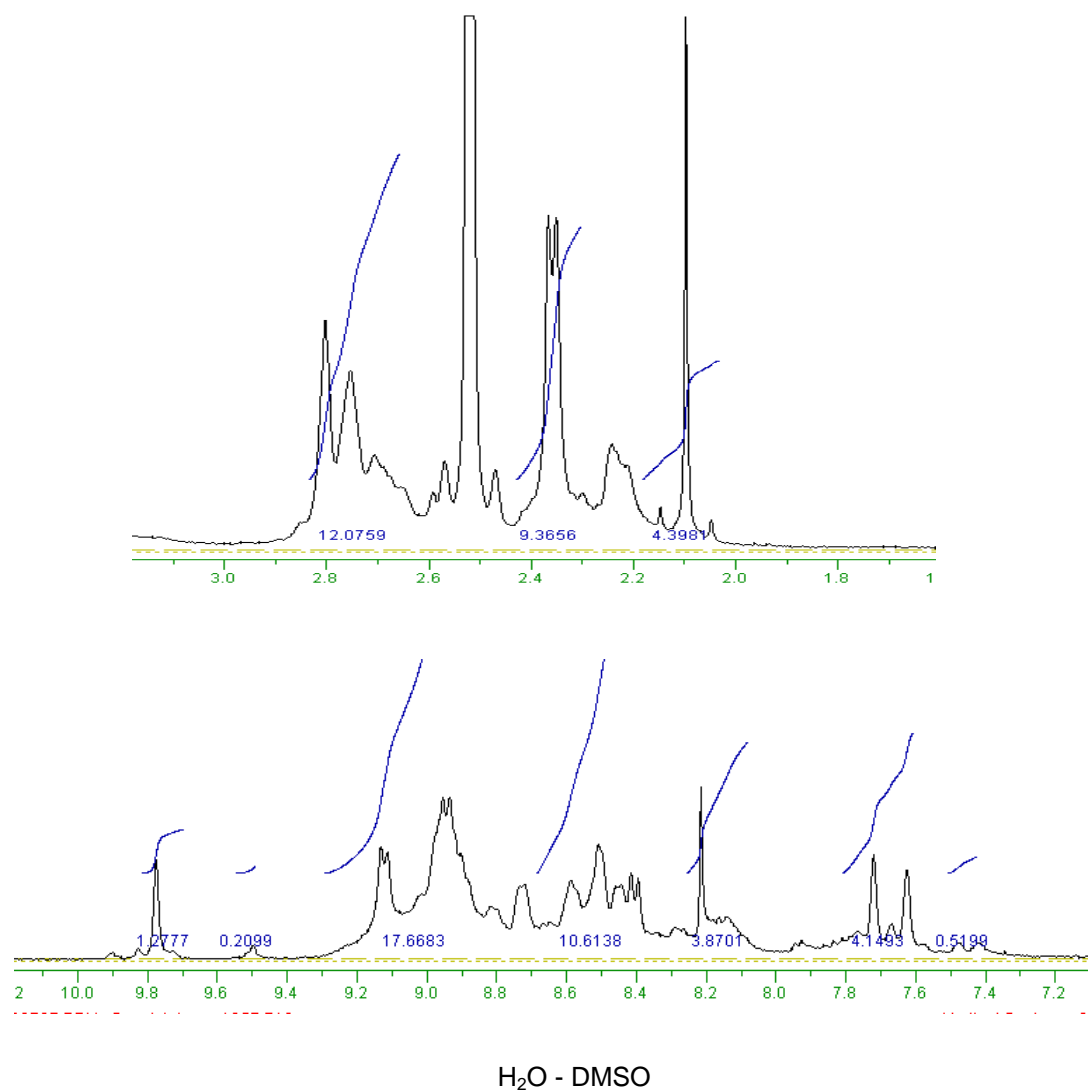


Figura 4.13 (B): Espectro de RMN de ^1H do composto $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$, em DMSO.

4.1.2 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do IV dos complexos sintetizados apresentaram modos vibracionais consistentes com as composições propostas. A técnica de absorção na região do infravermelho é muito utilizada para verificar a coordenação do íon NO^+ ao íon metálico rutênio (II) [121]. O espectro do complexo deve apresentar uma banda intensa no intervalo de 1950 cm^{-1} à 1450 cm^{-1} . A variação da frequência de estiramento $\nu(\text{NO})$ em compostos de coordenação depende do metal, dos co-ligantes e da estereoquímica do ligante NO [121].

Em relação à estereoquímica alguns resultados empíricos de energia de estiramento sugerem que a ligação NO^0 pode ser linear ou angular. Apesar de alguns trabalhos correlacionarem a variação da energia de estiramento do NO com sua estereoquímica essa relação deve ser feita com cautela, pois as frequências de estiramento se sobrepõem em algumas regiões, conforme ilustrado na Figura 4.14 [121].

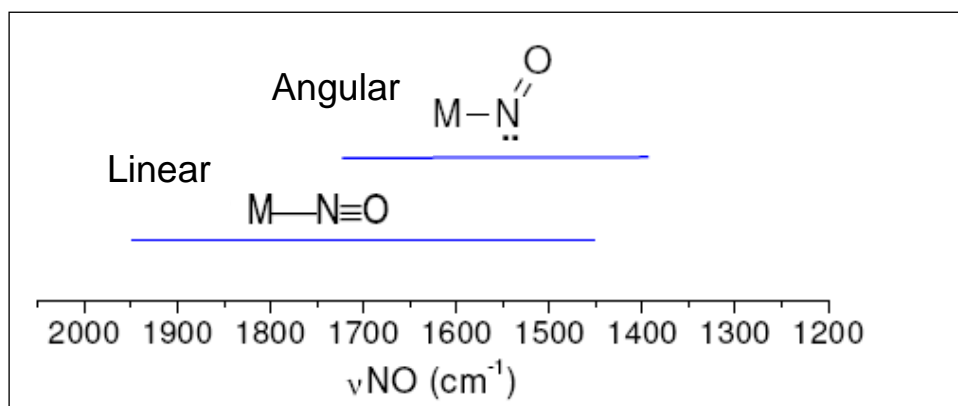


Figura 4.14: Intervalos de frequência de estiramento na região do infravermelho para nitrosilo complexos.

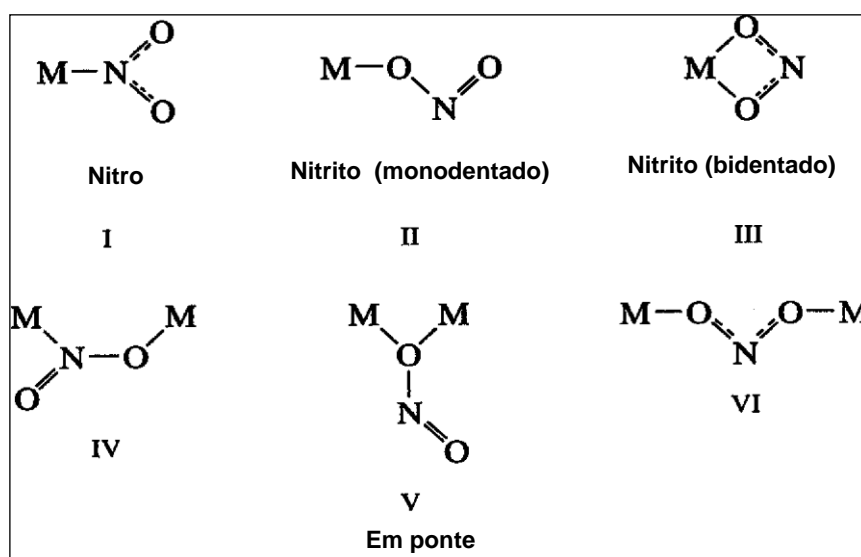
No presente trabalho foram observados estiramentos no intervalo de 1927 a 1945 cm^{-1} , confirmando a coordenação de forma linear, como se pode observar na Tabela 4.2.

Tabela 4.2: Valores de $\nu(\text{NO})$ e $\nu(\text{NO}_2)$ dos complexos da série 1, em cm^{-1} .

COMPLEXOS	$\nu(\text{NO})$ (F)	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)_2$ (m)	$\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)_2$ (m)	δONO (m)	ρNO_2 (f)	Ref.
$\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})_2$ (1)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
$[\text{RuCl}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$ (2)	1927	-----	-----	-----	-----	[121]
$[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$ (3)	-----	1331	1290	820	610	[122]
$[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$ (4)	1945	1453	1061	-----	-----	[121] [122]
$[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_2(\text{py})](\text{PF}_6)_3$ (5)	1945	-----	-----	-----	-----	[121]
$\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$ (6)	1940	-----	-----	-----	-----	[121]

F = muito forte; **m** = média; **f** = fraca; **v** - designa uma vibração de estiramento, δ - designa uma vibração de deformação ρ - oscilação.

Outra banda bastante interessante que está presente nos complexos $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$ e $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$, é a banda referente ao ligante NO_2^- . Este íon pode se coordenar ao metal de diferentes modos, de acordo com a Figura 4.15. Se o íon NO_2^- estiver coordenado ao metal por apenas um oxigênio este denomina-se nitrito complexo, mas se estiver ligado pelo nitrogênio, este denomina-se nitro complexo [122].

Figura 4.15: Formas de coordenação do íon NO_2^- [122].

As freqüências de estiramentos (ν_{as} e ν_s) nos nitrito complexos são encontradas em 1485-1400 e 1110-1050 cm^{-1} , respectivamente. Nos nitro complexos, os estiramentos ν_{as} e ν_s são encontrados na faixa de 1470-1370 e 1340-1320, respectivamente. O estiramento M-O em nitritos complexos é encontrado na faixa de 360 a 340 cm^{-1} [122].

Outro bom indício da coordenação ao metal pelo nitrogênio é a presença de bandas $\rho_w(\text{NO}_2)$ entre 560 e 610 cm^{-1} , que são inexistentes quando a coordenação ocorre pelo oxigênio [122].

No espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$ (Figura 4.16), foi possível confirmar que o grupo NO_2 coordenou-se ao centro metálico pelo nitrogênio, formando um nitro complexo. As bandas referentes aos estiramentos ν_{as} e ν_s foram observadas em 1331 e 1290 cm^{-1} , respectivamente. Em 840 cm^{-1} também foi observada a deformação no plano δNO_2 . Em 610 cm^{-1} observou-se a banda referente à $\rho_w\text{NO}_2$, dando bom indício de que a coordenação ao metal ocorreu neste composto pelo nitrogênio [121 e 123]. Desta forma pelos dados de infravermelho e de difração de raios X, concluímos que obtivemos um nitro-complexo.

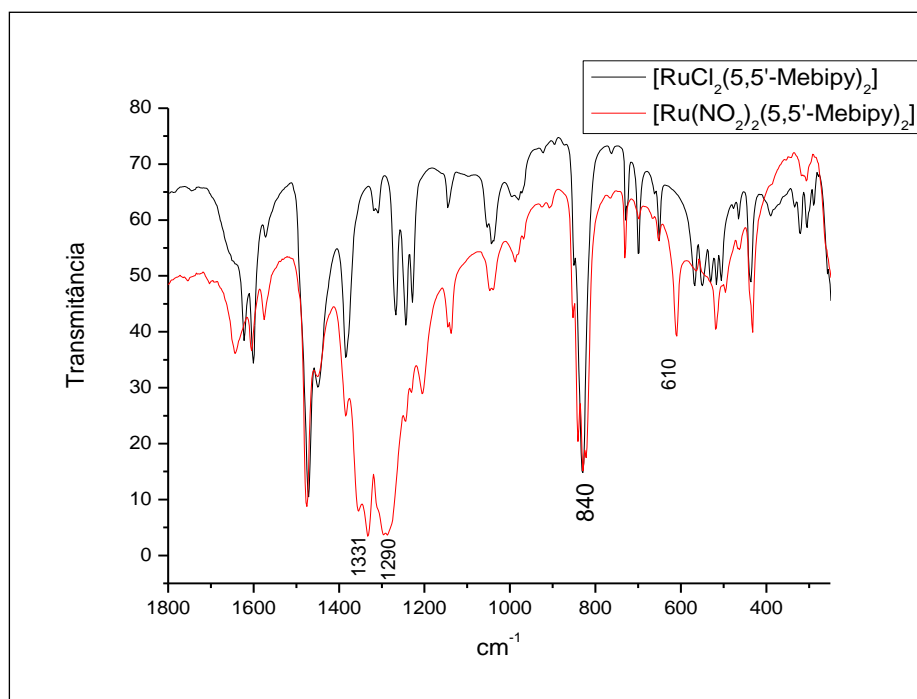


Figura 4.16: Espectros vibracionais na região do infravermelho dos compostos $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})]$ e $[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})]$, em pastilhas de KBr.

No complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$, observou-se uma intensa banda em 1945 cm^{-1} , a qual é proveniente do estiramento $\nu(\text{NO})$ característica de nitrosilo complexos (Figura 4.17).

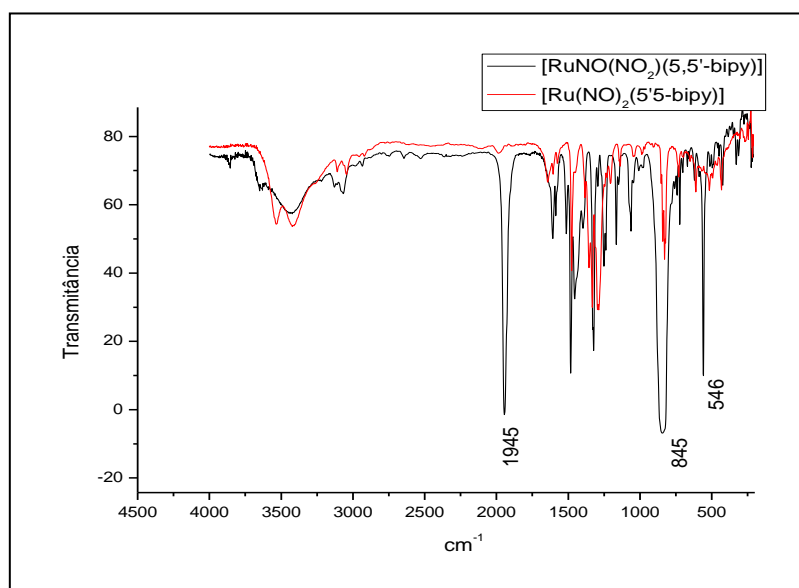


Figura 4.17: Espectros vibracionais na região do infravermelho dos compostos $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})](\text{PF}_6)_2$ e $[\text{Ru}(\text{NO})_2(5,5'\text{-Mebipy})]$, em pastilha de KBr.

Na Figura 4.18, detalhando a região de 250 a 2000 cm^{-1} , observaram-se em 1453 e 1061 cm^{-1} dos estiramentos ν_{as} e ν_{s} (NO_2), respectivamente, bandas estas condizentes com a formação de nitrito complexos.

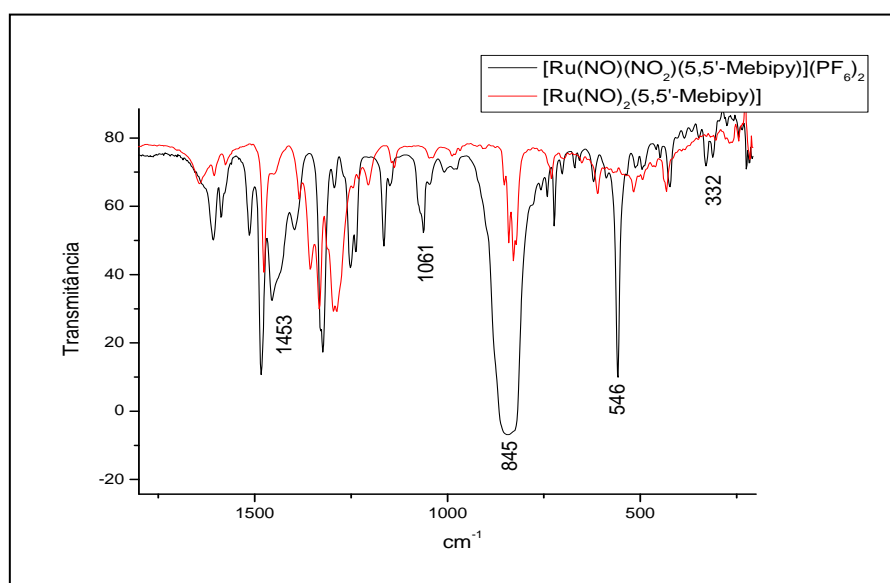


Figura 4.18: Espectros vibracionais na região do infravermelho dos compostos $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})](\text{PF}_6)_2$ e $[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})]$, em pastilha de KBr.

As bandas em 845 e 546 cm^{-1} são atribuídas, respectivamente, aos estiramentos ν_{as} e ν_{s} do contra-íon PF_6^- . É interessante ressaltar que esta banda (546 cm^{-1}) não é observada nos espectros dos complexos $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})]$ e $[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})]$ (Figura 4.15). Com os dados de infravermelho pode-se sugerir que o ligante NO_2 coordenou-se ao metal pelo oxigênio, formando um nitrito complexo, o que posteriormente confirmou-se pela resolução de monocristais obtidos para este complexo, o que será melhor discutido no final das caracterizações para esta série.

O espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_2(\text{py})](\text{PF}_6)_3$ (Figura 4.19) apresentou o estiramento $\nu(\text{NO})$ em 1944 cm^{-1} . Em 840 e 561 cm^{-1} observaram-se as bandas referentes aos estiramentos ν_{as} e ν_{s} do contra-íon PF_6^- .

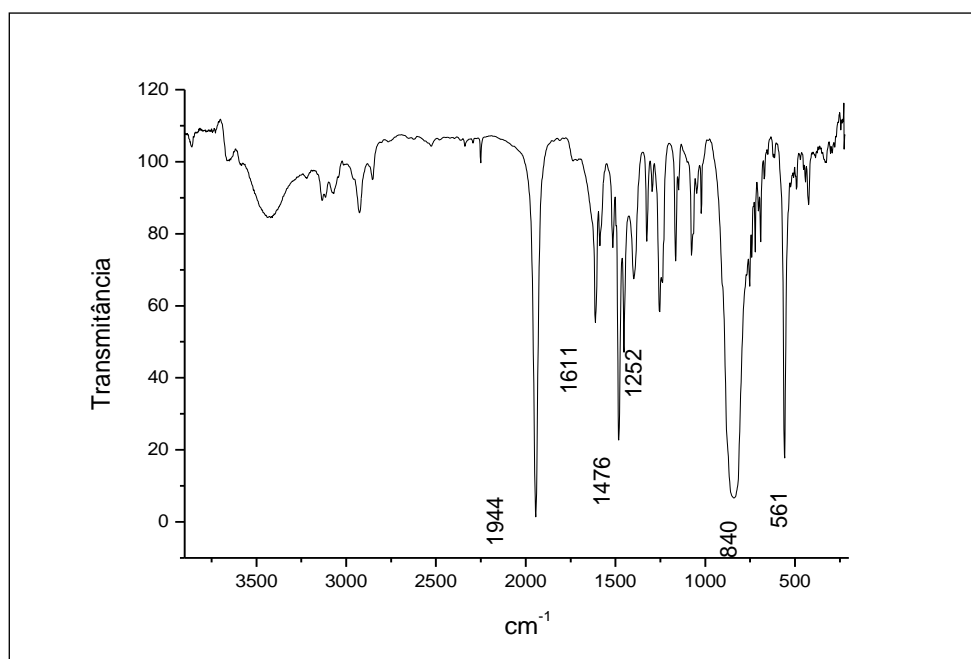


Figura 4.19: Espectro vibracional na região do infravermelho do composto $[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_2(\text{py})](\text{PF}_6)_3$, em pastilha de KBr.

A atribuição do espectro de absorção na região do infravermelho do complexo porfirínico (Figura 4.20) foi realizada relacionando-se as diferenças entre o precursor $[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$, porfirina base livre e dados da literatura [107 a 110].

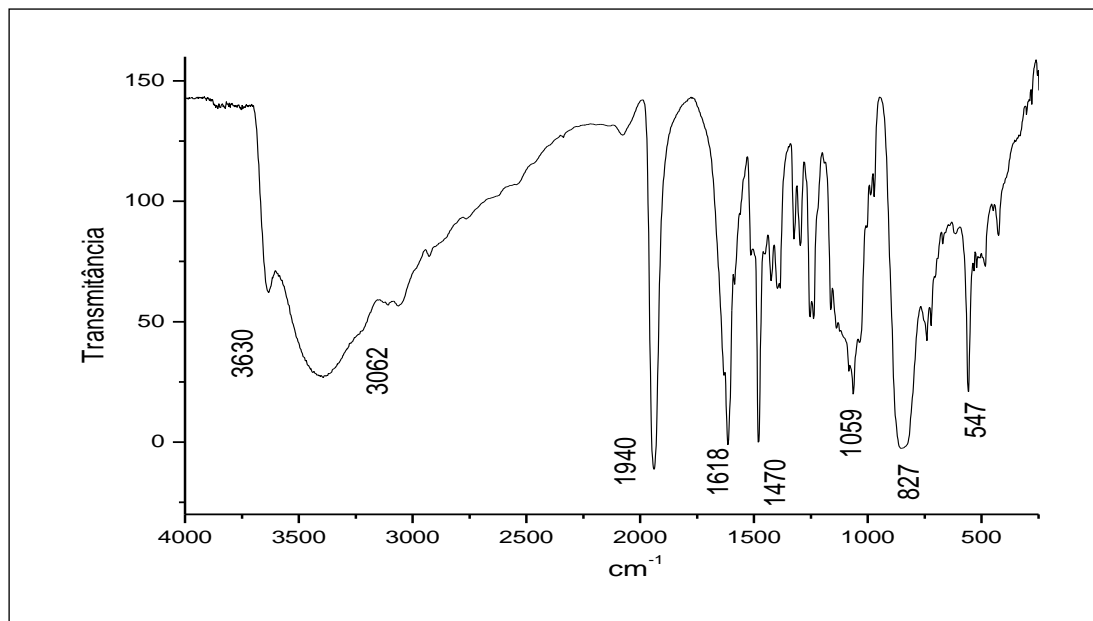


Figura 4.20: Espectro vibracional na região do infravermelho do composto $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$, em pastilha de KBr.

Os estiramentos referentes às deformações axiais N-H em 3312 e 1600 cm^{-1} , observados para porfirinas base livre, deveriam ser observadas mesmo após a coordenação, pois a coordenação aos periféricos não promove alterações nestas bandas, porém devido ao grande número de bandas observadas nestas regiões a atribuição é dificultada.

Na região de 3500 cm^{-1} são observados os estiramentos ν_s e ν_{as} (C-H) dos aromáticos. Em 1940 cm^{-1} observou-se uma intensa banda característica do estiramento $\nu(\text{NO})$, (Figura 4.20).

Para melhor visualização do espectro da Figura 4.20, ampliou-se a região de 1750 à 240 cm^{-1} . Para comparação, fez-se a sobreposição do espectro do precursor $[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$, (Figura 4.21).

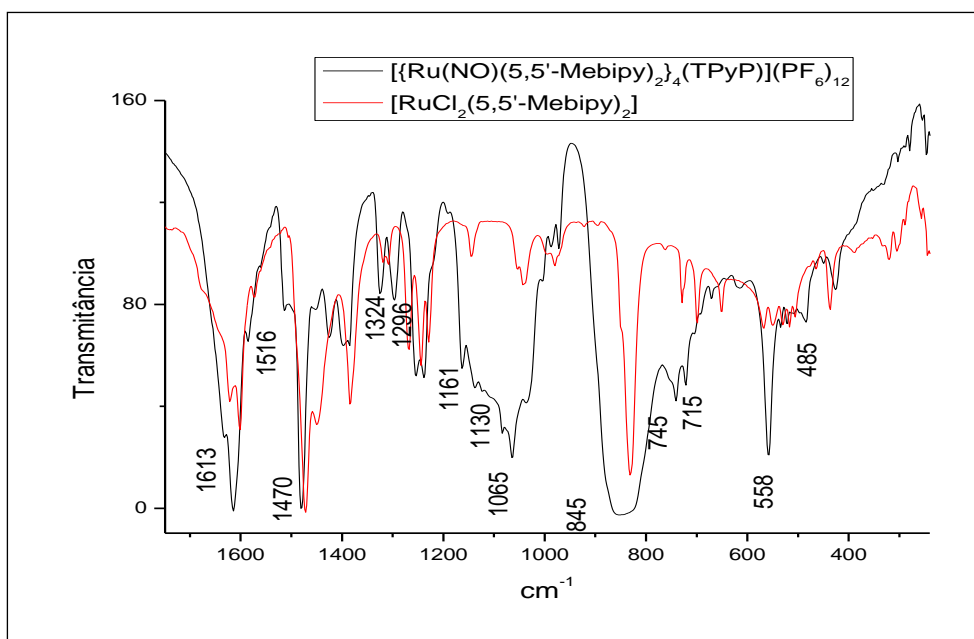


Figura 4.21: Sobreposição dos espectros vibracionais na região do infravermelho dos compostos $\{TPyP[Ru(NO)(5,5'\text{-Mebipy})_2]_4\}(PF_6)_{12}$ e $[RuCl_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$, em pastilha de KBr.

Tanto as bandas referentes à deformação C=N e C=C dos anéis piridínicos quanto às deformações assimétrica e simétrica do grupo CH₃ da 5,5'-mebipy encontram-se na região de 1630-1400 cm⁻¹ [123].

Em 845 cm⁻¹ foi observada uma banda intensa e alargada, característica do estiramento $\nu(P-F)$, proveniente do contra-íon, também responsável pela banda em 558 cm⁻¹ atribuída ao estiramento simétrico da ligação $\nu(P-F)$. A banda de fraca intensidade em 485 cm⁻¹ foi atribuída ao estiramento $\nu Ru-N$, [124].

Na Tabela 4.3 são apresentadas as frequências de absorção na região do infravermelho correspondentes às principais bandas, bem como as atribuições tentativas dos espectros de IV para o complexo porfirínico sintetizado.

Tabela 4.3: Principais bandas observadas no espectro de absorção na região do infravermelho dos complexos da série 1.

Atribuições (intensidade)	RuCl₂(5,5'-Mebipy)₂ (cm⁻¹)	Ref.
v _s C=N (m)	1618	186
v _s C=C (m)	1601	122,123
v _{ass} C=C (m)	1471	122,123
ρ C-H (CH ₃) (m)	1451	123
δ C-H (CH ₃) (m)	1386	123
ρ C-H (f)	1241	122,123
βC-H (m)	1041	122,123
δ C-C-C (f)	727	122,123
δ C-C-N (f)	702	122,123
vRu-N (f)	433	122
vRu-Cl (f)	320 e 298	122
[RuCl(NO)(5,5'-Mebipy)₂](PF₆)₂		
vC=N (m)	1635	186
vC=C (m)	1607	122,123
v _{ass} C=C (m)	1472	122,123
ρ C-H (CH ₃) (m)	1451	123
δ C-H (CH ₃) (m)	1385	123
ρ C-H (f)	1246	122,123
βC-H (m)	1048	122,123
v(P-F) (F)	840	124
δ C-C-C (f)	740	122,123
δ C-C-N (f)	710	122,123
v(P-F) (F)	531	124
vRu-N (f)	487	122
vRu-Cl (f)	-----	-----
[Ru(NO₂)₂(5,5'-Mebipy)₂]		
v _s C=N (m)	1646	186

$\nu_s \text{C}=\text{C}$ (m)	1604	122,123
$\nu_{\text{ass}} \text{C}=\text{C}$ (m)	1476	122,123
ρ C-H (CH ₃) (m)	1451	123
δ C-H (CH ₃) (m)	1382	123
ρ C-H (f)	1245	122,123
β C-H (m)	1034	122,123
δ C-C-C (f)	731	122,123
δ C-C-N (f)	650	122,123
$\nu_{\text{Ru-N}}(\text{bipy})$ (f)	513	122
$\nu_{\text{Ru-N}}(\text{NO}_2)$ (f)	429	122

[Ru(NO)(NO₂)(5,5'-Mebipy)₂](PF₆)₂

$\nu \text{C}=\text{N}$ (m)	1609	186
$\nu \text{C}=\text{C}$ (m)	1585	122,123
$\nu_{\text{ass}} \text{C}=\text{C}$ (m)	1484	122,123
ρ C-H (CH ₃) (m)	1478	123
δ C-H (CH ₃) (m)	1394	123
ρ C-H (f)	1248	122,123
β C-H (m)	1161	122,123
$\nu(\text{P-F})$ (F)	845	124
δ C-C-C (f)	720	122,123
δ C-C-N (f)	609	122,123
$\nu(\text{P-F})$ (F)	546	124
$\nu_{\text{Ru-N}}$ (f)	426	122

[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)₂(py)](PF₆)₃

$\nu \text{C}=\text{N}$ (m)	1611	186
$\nu \text{C}=\text{C}$ (m)	1605	122,123
$\nu_{\text{ass}} \text{C}=\text{C}$ (m)	1476	122,123
ρ C-H (CH ₃) (m)	1444	123
δ C-H (CH ₃) (m)	1400	123
ρ C-H (f)	1244	122,123
β C-H (m)	1156	122,123

v(P-F) (F)	840	124
δ C-C-C (f)	----	122,123
δ C-C-N (f)	----	122,123
v(P-F) (F)	561	124
vRu-N (f)	425	122
{TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)]₄}(PF₆)₁₂}		
γ N-H (f)	3630	122
vC-H (m)	3062 – 3000	122
vC=N (m)	1634	186
vC=C (m)	1613	123, 124
v _{ass} C=C (m)	1480	122,123
ρ C-H (CH ₃) (m)	1425	123
δ C-H (CH ₃) (m)	1395	123
γ C-H (m) e β C-H (m)	1161-1065	123, 124
v _{as} (P-F) (F)	845	124
γ C-H (f)	745	123, 124
v _s (P-F) (F)	558	124
vRu-N (f)	489	122

F = muito forte; **m** = média; **f** = fraca; **v** - designa uma vibração de estiramento;
 δ - designa uma vibração de deformação; γ - designa uma vibração de deformação fora do plano; β - designa uma vibração de deformação no plano;
 ρ - oscilação.

4.1.3 Medidas de Condutividade Molar e Análise Elementar

A análise elementar e a condutividade molar sugerem as estruturas propostas e a pureza dos complexos. A medida de condutividade molar foi efetuada utilizando-se concentrações de $1,0 \times 10^{-3}$ mol. L⁻¹, à 25° C, com os solventes adequados para os complexos de 1 a 5, os quais estão indicados na Tabela 4.4.

Tabela 4.4: Análise elementar (1) e condutividade molar (2) dos complexos da série 1.

Complexos	Análise elementar			Condutividade molar $\mu\text{s/cm}$	
	% C	% H	% N		
RuCl ₂ (5,5'-Mebipy) ₂ ·2H ₂ O (1)	50,86 (50,60)	4,70 (4,90)	10,07 (9,72)	1,44 (0.03) CH ₂ Cl ₂	0
[RuCl(NO)(5,5'-Mebipy) ₂](PF ₆) ₂ (2)	34,31 (34,20)	3,41 (3,11)	9,05 (8,78)	135,2 (0.05) CH ₂ Cl ₂	2:1
[Ru(NO ₂) ₂ (5,5'-Mebipy) ₂] (3)	50,95 (51,33)	4,49 (4,31)	15,39 (14,97)	1,80 (0.46) CH ₂ Cl ₂	0
[Ru(NO)(NO ₂)(5,5'-Mebipy) ₂](PF ₆) ₂ (4)	34,38 (34,50)	2,87 (2,90)	9,95 (10,06)	165,7 (5,07) CH ₃ OH	2:1
[Ru (NO)(5,5'-Mebipy) ₂ (py)](PF ₆) ₃ (5)	35,05 (34,72)	3,12 (2,87)	8,47 (8,22)	261,5 (5.07) CH ₃ OH	3:1
{TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)] ₄ }(PF ₆) ₁₂ (6)	37,10 (36,87)	2,82 (2,67)	9,00 (9,12)	----	----

¹ Para análise elementar os resultados entre parênteses são teóricos.

² Para a condutividade molar os resultados entre parênteses referem-se ao branco.

4.1.4 Medidas Eletroquímicas (Voltametria Cíclica e Pulso Diferencial)

O comportamento eletroquímico dos compostos sintetizados foi estudado pelo uso das técnicas de voltametria cíclica e voltametria de pulso diferencial. As medidas foram realizadas utilizando o método de arranjo convencional contendo três eletrodos, consistindo de um eletrodo de platina como eletrodo de trabalho, um auxiliar de platina e um de referência, de

Ag/AgCl. Os voltamogramas foram obtidos em solução de MeCN, utilizando PTBA ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$) como eletrólito suporte e velocidade de varredura igual a 100 mV.s^{-1} . Com exceção do complexo 1, $[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$, no qual se utilizou CH_2Cl_2 como solvente.

O complexo 1 apresentou na voltametria cíclica um processo reversível atribuído à oxidação $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$ onde $i_{\text{pa}}/i_{\text{pc}} = 1,0$ e potencial de meia onda $E_{1/2} = 291 \text{ mV}$. Na voltametria de pulso diferencial confirmou-se o mesmo comportamento, Figura 4.22.

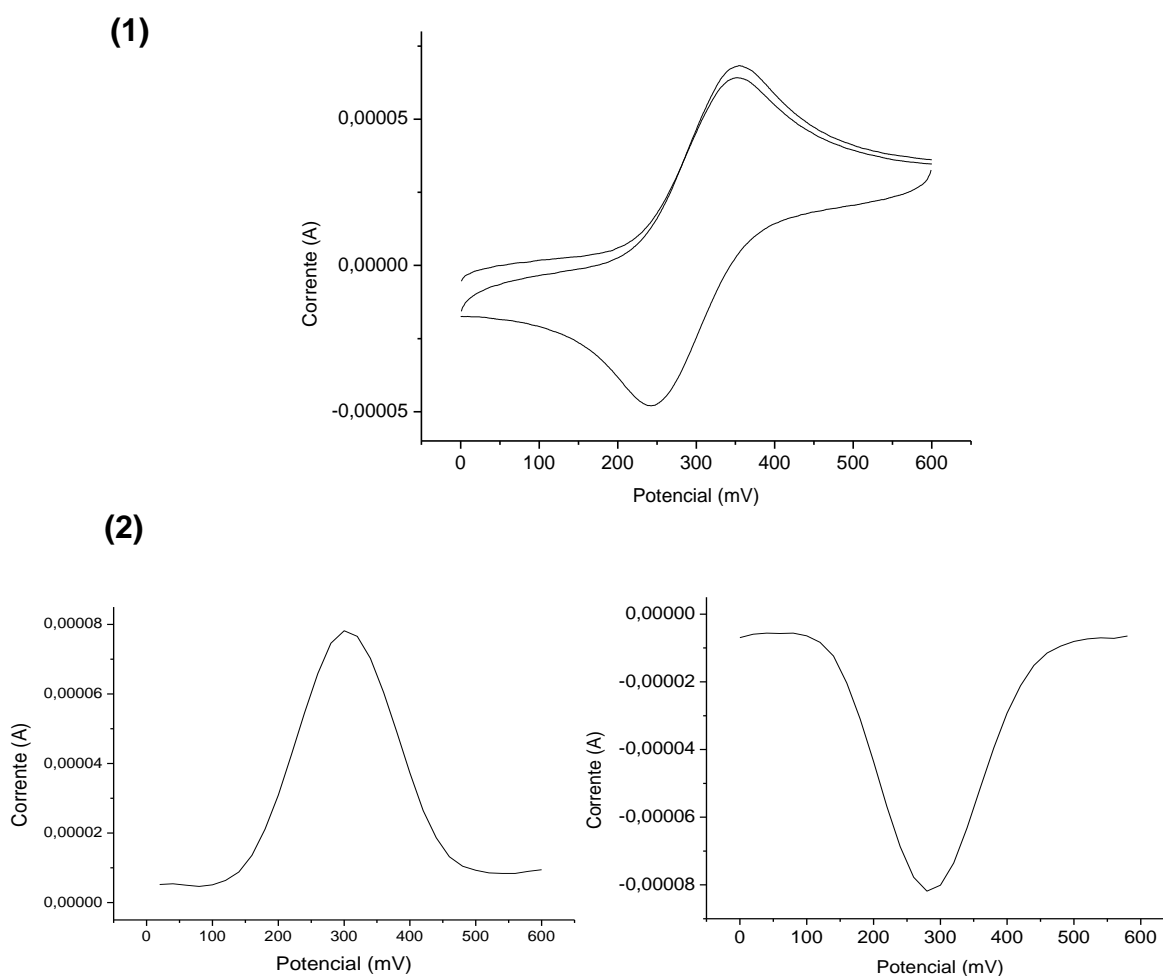


Figura 4.22: (1) Voltamograma cíclico e (2) pulso diferencial do complexo $[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$ - (CH_2Cl_2 , $0,1\text{M}$ PTBA).

Os complexos *cis*- $[\text{RuCl}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$ (2), *cis*- $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$ (3), *cis*- $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$ (4), *cis*- $[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_2(\text{py})](\text{PF}_6)_3$ (5) e $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_4]\}(\text{PF}_6)_{12}$ (6) apresentam

em comum a presença do fragmento Ru-NO⁺. Desta forma os processos eletroquímicos destes compostos são centrados no ligante nitrosilo [102].

Não foi observado em nenhum dos complexos obtidos processos referentes à oxidação do metal, no solvente utilizado. Tem sido sugerido por alguns autores que o rutênio, em nitrosilos complexos, só é eletroativo em potenciais superiores a +1,4 V. Esse potencial alto é justificado pelo domínio que a acidez π do NO (forte π receptor) impõe em seus complexos, que pela retrodoação leva à diminuição da densidade eletrônica sobre o metal, conseqüentemente estabilizando-o [125].

O voltamograma cíclico do complexo [RuCl(NO)(5,5'-Mebipy)₂](PF₆)₂ é apresentado na Figura 4.23.

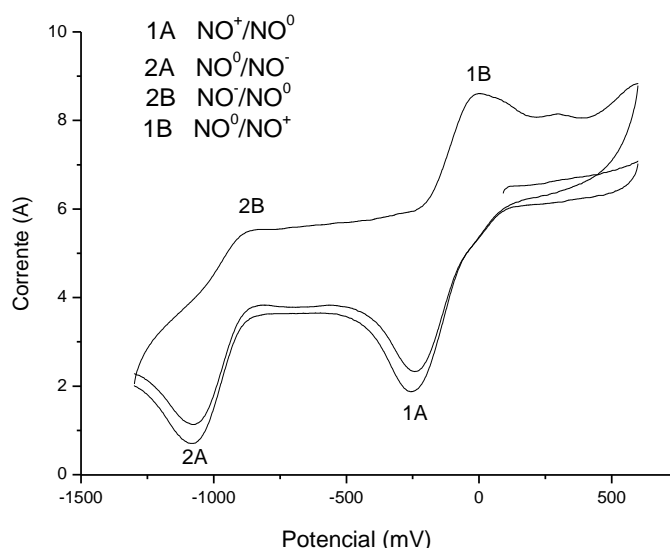
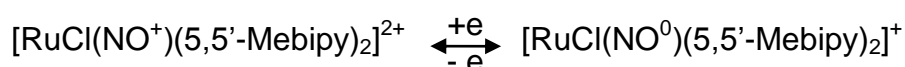


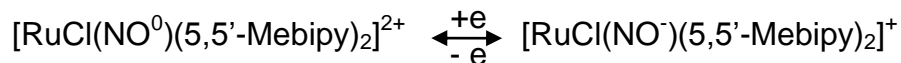
Figura 4.23: Voltamograma cíclico do complexo [RuCl(NO)(5,5'-Mebipy)₂](PF₆)₂ (MeCN, 0,1M PTBA).

Para este complexo pode-se observar uma onda catódica (1A) juntamente com uma onda anódica (1B) na varredura reversa, em torno de -241 mV. Este processo ocorre como esperado, e é atribuído ao processo eletroquímico centrado no grupo nitrosilo, conforme Esquema 4.2:



Esquema 4.2: processo eletroquímico 1A/1B, redução (NO⁺ → NO⁰).

Dando continuidade ao voltamograma observa-se uma segunda onda anódica (2A) com seu par catódico (2B), estes atribuídos à redução do grupo nitrosilo de NO^0 para NO^- e NO^- para NO^0 , como no Esquema 4.3.



Esquema 4.3: processo eletroquímico 2A/2B, redução ($\text{NO}^0 \rightarrow \text{NO}^-$).

O voltamograma de pulso diferencial reforça a existência de dois processos eletroquímicos, os quais são centrados no grupo nitrosilo coordenado, Figura 4.24.

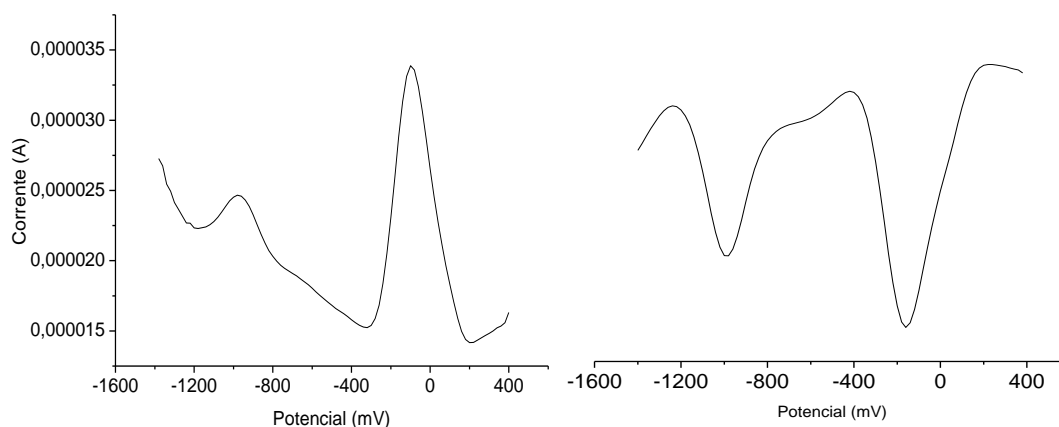


Figura 4.24: Voltamograma de pulso diferencial do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$, (CH_3CN , 0,1M PTBA).

O complexo $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$, voltamograma cíclico ilustrado na Figura 4.25, apresentou um processo quase-reversível ($i_{pa}/i_{pc} = 1,11$), com valores de E_{pa} e E_{pc} de 821 e 736 mV, respectivamente. Este processo pode ser atribuído ao par redox $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-NO}_2$ a $\text{Ru}^{\text{III}}\text{-NO}_2$ [126, 127].

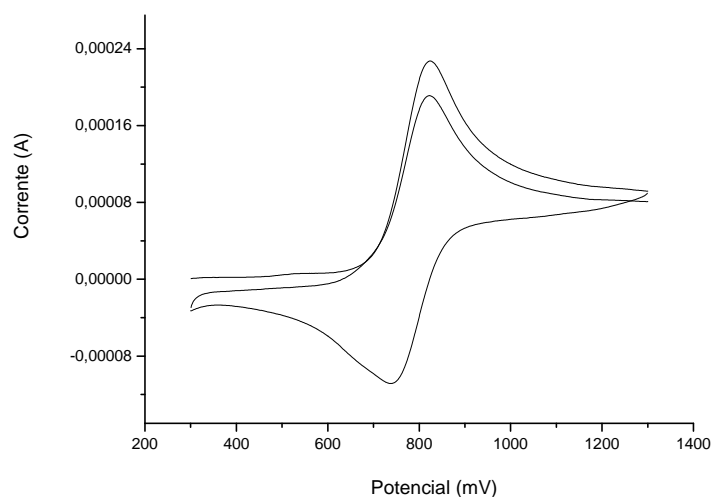


Figura 4.25: Voltamograma cíclico do complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{NO})_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$, (CH_3CN , 0,1M PTBA).

Após a oxidação o complexo obtido com fórmula $\text{cis-}[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{NO})_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]^{2+}$, apresenta estabilidade limitada devido à fácil reação de desproporcionamento intermolecular (reação 1 e 2), a qual é responsável pela obtenção de nitrito e nitrosilo complexos, como representado na Figura 4.26 [188]

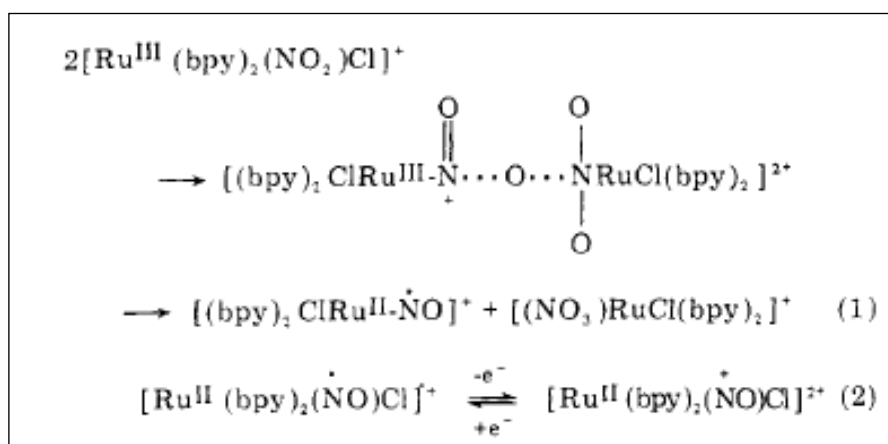


Figura 4.26: Representação da equação demonstrando a obtenção de nitrito e nitrosilo complexos, adaptada da referência [188].

Na reação de desproporção, duas reduções ocorrem, sendo estas no centro metálico ($\text{Ru}^{\text{III}} \rightarrow \text{Ru}^{\text{II}}$) e no fragmento ($\text{Ru-NO}^+ \rightarrow \text{Ru-NO}^0$) [188]. Este comportamento é demonstrado nas Figuras 4.26, 4.27 e 4.28, onde o complexo $\text{cis-}[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{NO}_2)(\text{ONO})(5,5'\text{-Mebipy})_2]^{2+}$ dá origem aos novos compostos contendo os fragmentos $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-NO}^+$ (3/6) e (4/5) e $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-NO}_3$ (7) [126, 127], além

dos processos (8/9) referentes a coordenação da acetonitrila $[\text{Ru}(\text{MeCN})_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]^{2+}$, que será discutido adiante.

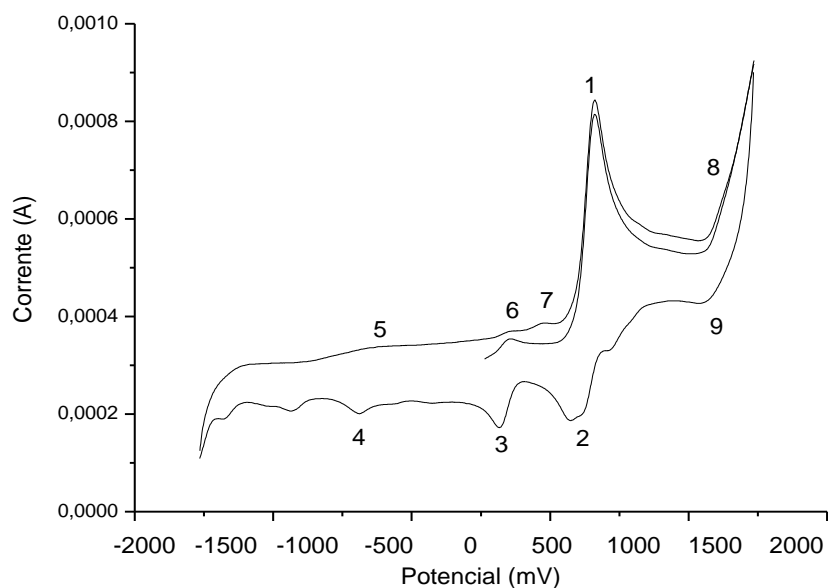


Figura 4.27: Voltamograma cíclico do complexo $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$, (CH_3CN , 0,1M PTBA).

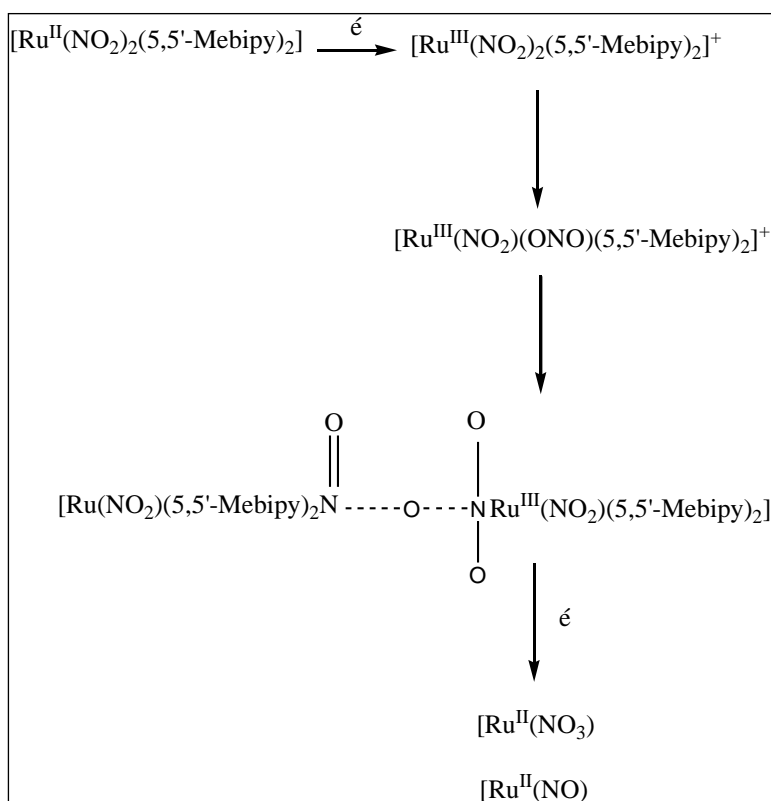


Figura 4.28: Representação da formação dos complexos na voltametria cíclica do composto $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$.

Com a técnica de pulso diferencial pode-se analisar os processos acima discutidos com maior precisão, Figura 4.29.

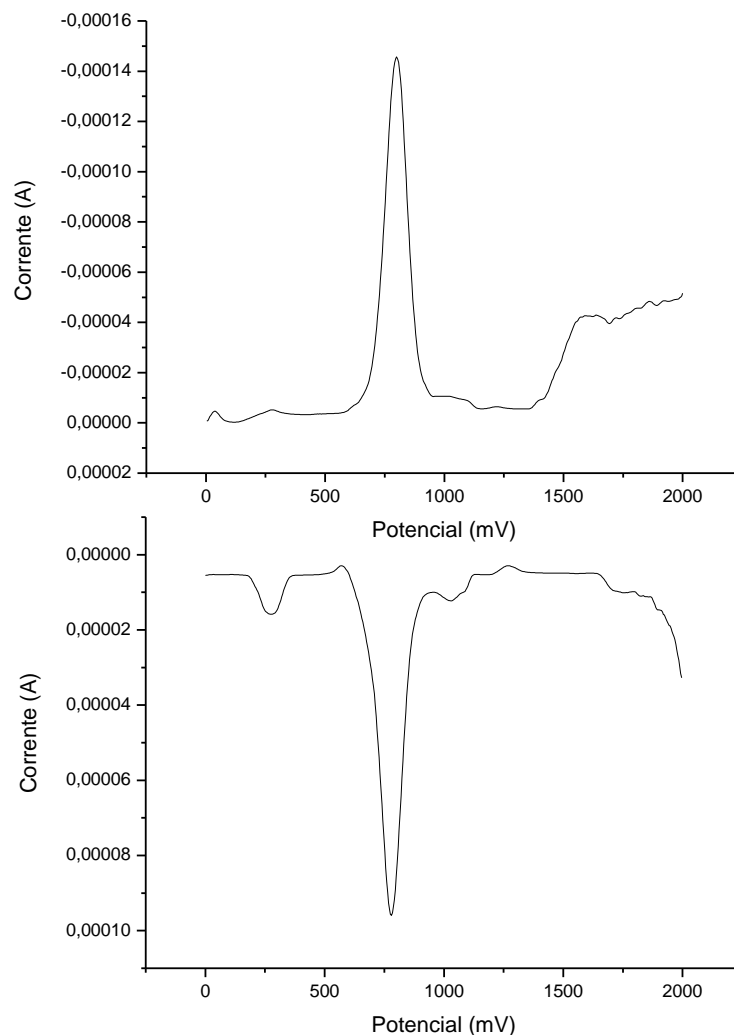


Figura 4.29: Voltamogramas de pulso diferencial do complexo $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$, em $(\text{CH}_3\text{CN}, 0,1\text{M PTBA})$.

Comportamento semelhante é relatado na literatura para o complexo $[\text{Ru}(\text{NO}_2)(\text{bipy})_2(\text{py})]\text{PF}_6$, no qual se observou uma onda anódica, atribuída à oxidação $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$, $E_{\text{pa}} = 1060$ mV e na redução foram observados dois processos, um em 900 mV e outro com menor intensidade em 470 mV [127]. Após eletrólise exaustiva dois processos bem característicos referentes ao grupo NO^+ em (0,2 / -0,6 V) foram observados, os quais foram atribuídos a formação do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{bipy})_2(\text{py})]^{3+}$. Ainda para o mesmo composto,

após mais tempo de eletrólise, uma segunda espécie é gerada referindo-se ao complexo de fórmula $[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{NO}_3)(\text{bipy})_2(\text{py})]^{2+}$. Na voltametria final, é relatado que na redução obtém-se Ru^{II} , da espécie $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{NO}_3)(\text{bipy})_2(\text{py})]^+$ o qual sofre solvólise e promove a formação do complexo $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{MeCN})(\text{bipy})_2(\text{py})]^{2+}$ ($E_{1/2} = 1360 \text{ mV}$) [127].

É interessante também mencionarmos que o complexo $[\text{Ru}(\text{NO}_2)(\text{MeCN})(\text{bipy})_2]\text{PF}_6$, obtido por Nagao *et al*, apresenta um processo irreversível em 890 mV atribuído à oxidação $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$ [128]. Além do mais, observou-se 3 novos processos em 680, 210 e -640 mV (Figura 4.28), os quais foram atribuídos a formação do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{MeCN})(\text{bipy})_2](\text{PF}_6)_3$, segundo mecanismo descrito na Figura 4.25.

O complexo $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$ foi mantido sob eletrólise por 3 horas, e pode-se observar na Figura 4.30, um processo majoritário com $E_{1/2} = 1098 \text{ mV}$ (1150 e 1047 – Epa e Epc, respectivamente), o qual foi atribuído à formação do complexo $[\text{Ru}(\text{MeCN})_2(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$, que será discutido mais adiante.

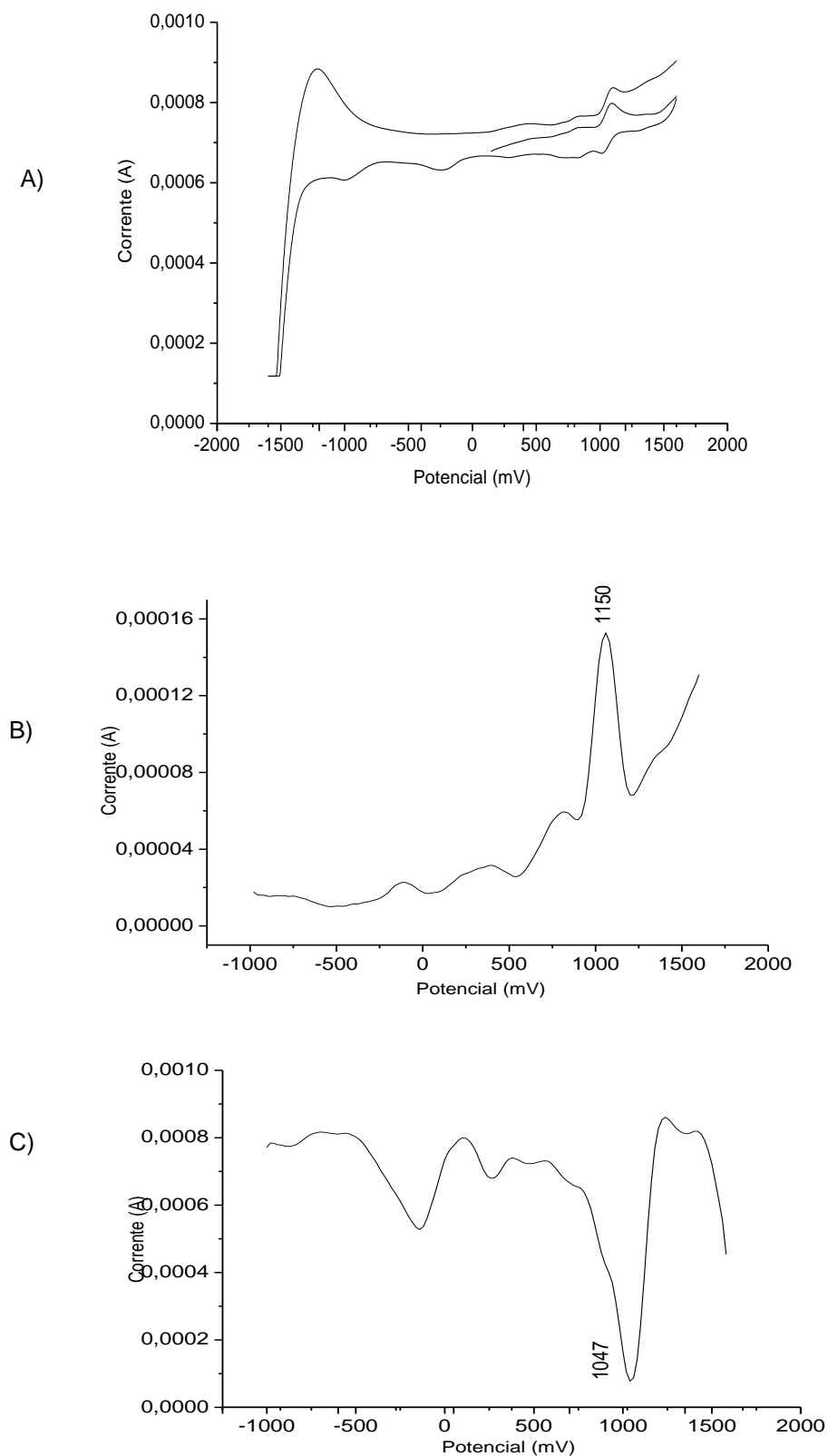


Figura 4.30: A) Voltamograma de pulso diferencial do complexo $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$ (após eletrólise 60 min), B e C) voltamograma de pulso diferencial (após eletrólise 60 min), em $(\text{CH}_3\text{CN}, 0,1\text{M PTBA})$.

Com intuito especulativo, o complexo $[\text{Ru}(\text{MeCN})_2(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$ foi sintetizado, e este apresentou valor de condutividade molar em acetona de $171,7 \mu\text{s}/\text{cm}$, o que condiz com a obtenção do complexo com dois contra-íons ($59 - 188 / \text{eletrólito } 1:2$), confirmando a coordenação de duas moléculas de acetonitrila. Ademais o complexo foi caracterizado por voltametria cíclica e de pulso diferencial (Figura 4.31). Com estes dados sugere-se que o composto obtido durante a eletrólise do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$ corresponda à espécie $[\text{Ru}(\text{MeCN})_2(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$.

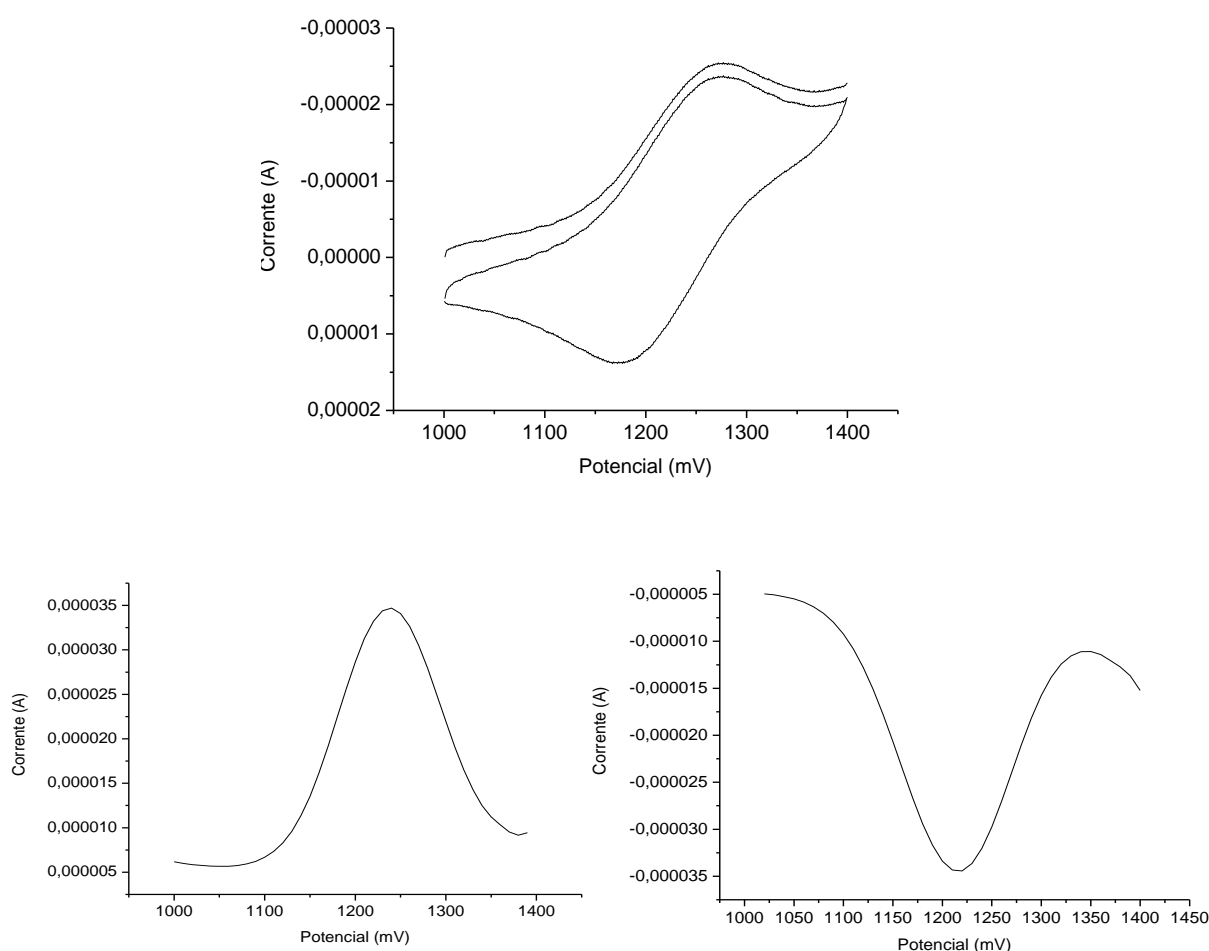


Figura 4.31: Voltamograma cíclico e de pulso diferencial do complexo $[\text{Ru}(\text{MeCN})_2(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$, (CH_2Cl_2 , 0,1M PTBA).

A voltametria cíclica do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$, por possuir um grupo nitrito, não apresentou o mesmo comportamento eletroquímico exibido para $[\text{Ru}(\text{NO})_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$ devido à presença do fragmento $\text{NO}^+\text{-Ru}$. Desta forma, os processos de 1 a 4, observados para o

complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$ na Figura 4.32, são: (1) redução $\text{NO}^+ \rightarrow \text{NO}^0$ (262 mV), (2) redução do $\text{NO}^0 \rightarrow \text{NO}^-$ (-620 mV), invertendo a varredura observaram-se dois processos referentes às oxidações (3) $\text{NO}^- \rightarrow \text{NO}^0$ (-532 mV) e (4) $\text{NO}^0 \rightarrow \text{NO}^+$ (287 mV).

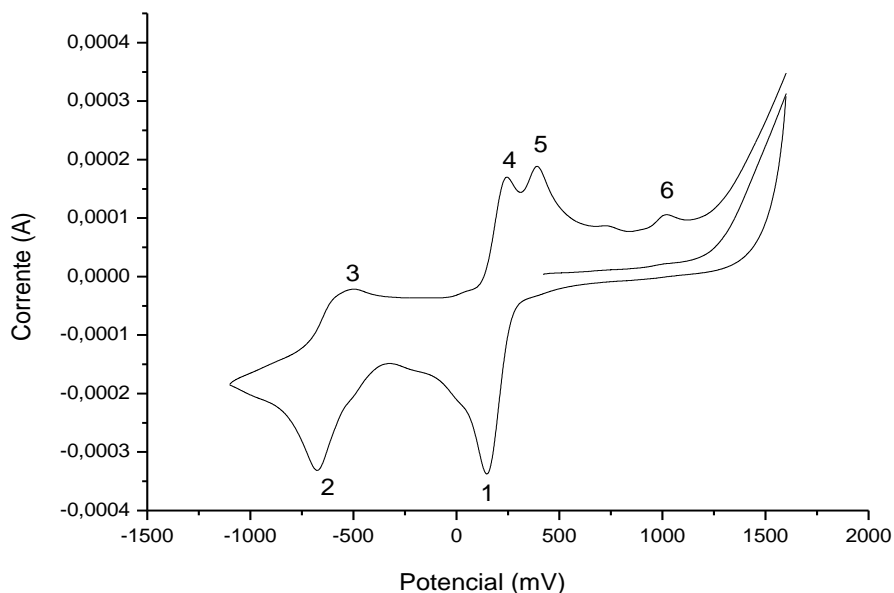


Figura 4.32: Voltamograma cíclico do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$, (CH_3CN , 0,1M PTBA).

Em potenciais mais positivos, observou-se a formação de mais 2 processos (5 e 6). O processo 5 pode ser atribuído à oxidação do $\text{Ru}^{\text{II}} - \text{NO}_2$ $\text{Ru}^{\text{III}} - \text{NO}_3$. Ooyama D. *et al* reportaram o mesmo comportamento para o complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{ONO})(\text{bipy})]^{2+}$ [129]. O processo anódico (6) observado em aproximadamente 1109 mV atribuiu-se à oxidação do NO^0 livre [130]. O voltamograma de pulso diferencial reforça a existência dos processos eletroquímicos, Figura 4.33.

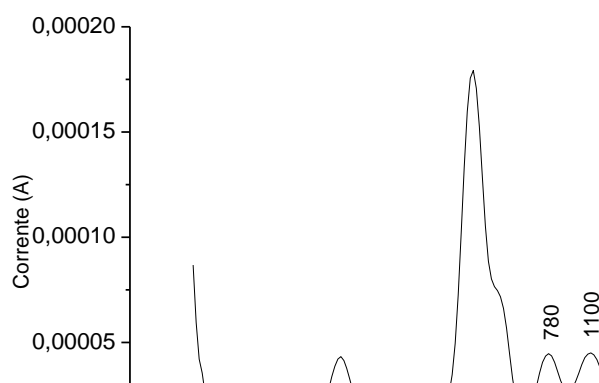


Figura 4.33: Voltamograma de pulso diferencial do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$, (CH_3CN , 0,1M PTBA).

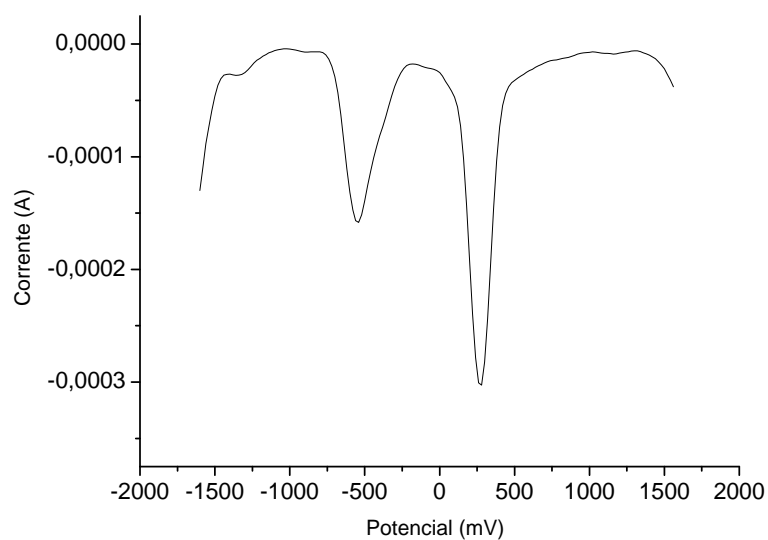


Figura 4.34: Voltamograma de pulso diferencial do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$, (CH_3CN , 0,1M PTBA).

Após eletrólise, pode-se observar a presença de apenas um processo eletroquímico, atribuído ao par redox $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$, com potencial de oxidação em 1.145 mV (Figura 4.35).

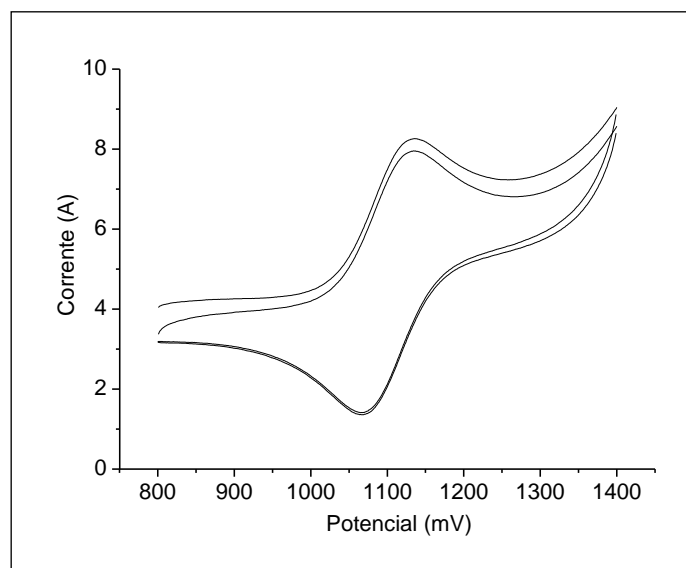


Figura 4.35: Voltamograma cíclico do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-bipy})_2](\text{PF}_6)_2$ após 6 horas de eletrólise (CH_3CN , 0,1M PTBA).

É interessante mencionar que o complexo análogo $[\text{Ru}(\text{MeCN})_2(\text{bipy})_2](\text{PF}_6)_2$, descrito na literatura, apresenta potencial de oxidação de 1.145 mV, enquanto que o complexo $[\text{Ru}(\text{MeCN})_2(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$ apresenta potencial de oxidação 1020 mV. Esta diminuição no potencial redox é proveniente da maior basicidade do ligante 5,5'-Mebipy em relação a 2,2'-bipy, ou seja, o complexo com a 5,5'-Mebipy tem maior contribuição com o centro metálico, diminuindo a energia necessária para retirar um elétron do Ru^{II} .

O complexo 5, o qual possui fórmula $[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_2(\text{py})](\text{PF}_6)_3$, apresentou um voltamograma cíclico, com processos redox centrados no grupo nitrosilo, $\text{NO}^+ \rightarrow \text{NO}^0$ (497 mV), $\text{NO}^0 \rightarrow \text{NO}^-$ (-371 mV), $\text{NO}^- \rightarrow \text{NO}^0$ (-285 mV), e $\text{NO}^0 \rightarrow \text{NO}^+$ (566 mV), (Figura 4.36).



Figura 4.36 A: Voltamograma cíclico do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_2(\text{py})](\text{PF}_6)_3$, (CH_3CN , 0,1M PTBA).

Os voltamogramas de pulso diferencial reforçam a ocorrência de dois processos eletroquímicos. A curva que representa a oxidação foi iniciada em -650 mV e conduzida até o potencial final de 1000 mV, enquanto que para a curva de redução inverteram-se os potenciais (Figura 4.37).

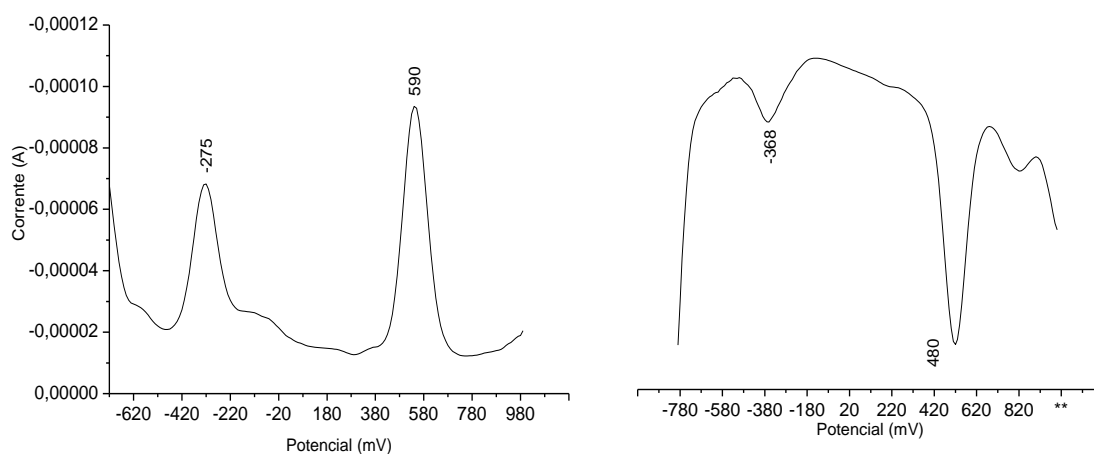


Figura 4.36 B: Voltamograma de pulso diferencial do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_2(\text{py})](\text{PF}_6)_3$, (CH_3CN , 0,1M PTBA).

O complexo $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_4](\text{PF}_6)_{12}\}$ apresentou processos centrados nos grupos nitrosilos e na porfirina TPyP (Figura 4.37).

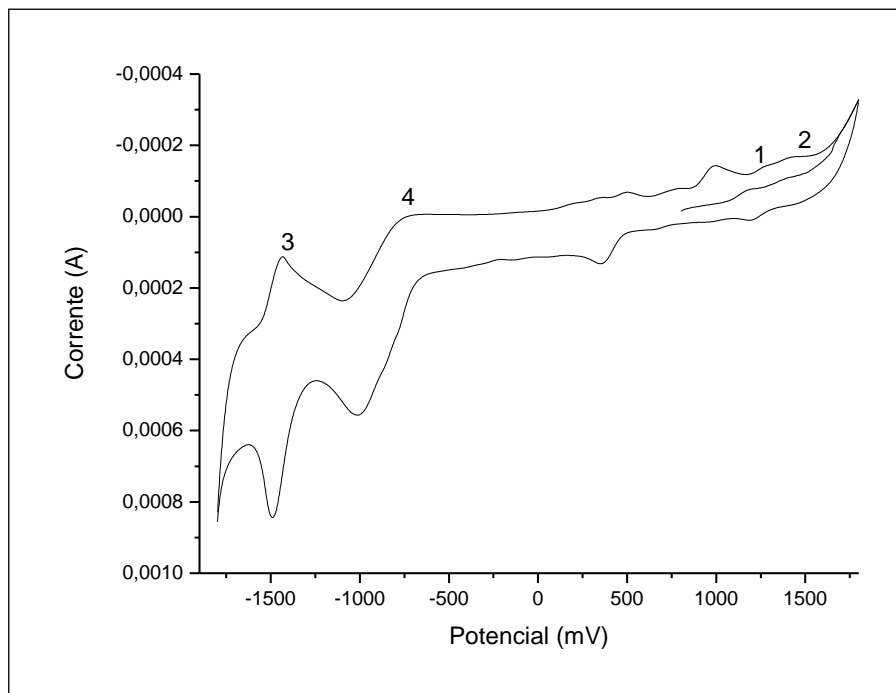


Figura 4.37: Voltamograma cíclico do complexo $\{TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)]_4\}(PF_6)_{12}$, (CH_3CN , 0,1M PTBA).

Na Figura 4.37, pode-se observar que os processos abaixo de -700 mV e acima de 1100 mV são atribuídos à porfirina, uma vez que, a TPyP livre, apresenta quatro processos redox centrados no macrociclo, sendo o processo (1) irreversível com $E_{pa} = 1175$ mV, (2) $E_{pa} = 1327$ / $E_{pc} = 1216$ mV, (3) $E_{pa} = -757$ / $E_{pc} = -1010$ mV e (4) $E_{pa} = -1431$ e $E_{pc} = -1492$ mV [128, 129]. O processo anódico observado em aproximadamente 1004 mV atribui-se à oxidação do NO^0 livre [131 e 132].

À medida que o macrociclo é modificado pela adição de novos substituintes, ou pela posição do anel onde estes substituintes são colocados, estes potenciais são modificados, e esta variação é uma medida da interferência dos substituintes na molécula [131 e 132].

Ao compararmos o comportamento eletroquímico, descrito acima, das porfirinas $M(4-N-Py)TPPH_2$ e TPyP, Figura 4.38 A e B, respectivamente, pode-se observar que os valores de potenciais de oxidação são deslocados para maiores valores de potenciais, enquanto que as reduções são observadas em valores menos negativos, indicando que a adição do grupo pentafluorofenil (receptor de elétrons) remove densidade eletrônica do anel porfirínico,

conduzindo a maior energia para oxidar e menor para reduzir. Na Tabela 4.5, para comparação, estão dispostos os valores de potenciais de oxidação e redução para os processos redox centrados no macrociclo da M(4-N-Py)TPPH₂ e TPyP livres (literatura) e do complexo [TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)]₄](PF₆)₁₂, respectivamente.

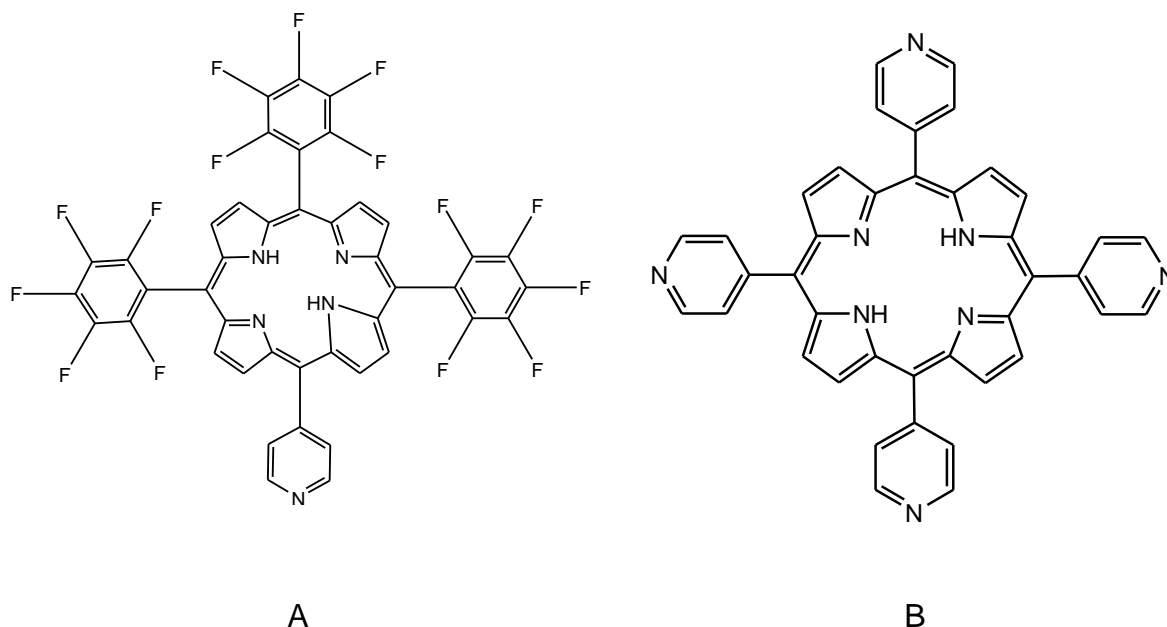


Figura 4.38: Estruturas das porfirinas (A) M(4-N-Py)TPPH₂ e (B) TPyP.

Tabela 4.5: Valores de ($E_{1/2}$) para os processos redox centrados nos macrociclos M(4-N-Py)TPPH₂ e TPyP livres (literatura) e [TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)]₄](PF₆)₁₂

Complexo	E_{pa} (mV)				Ref
	$P^{-2/-}$	$P^{0/-}$	$P^{+/0}$	$P^{2+/+}$	
TPyP	-1520	-1230	980	1320	
M(4-N-Py)TPPH ₂	-1100	-0,680	1190	1600	[131 e
[TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)] ₄](PF ₆) ₁₂	-1431	-775	1175	1327	132]

Ao comparar os dados da Tabela 4.5, TPyP e [TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)]₄](PF₆)₁₂, pode-se observar que os valores de potenciais de oxidação e redução do macrociclo, da porfirina livre e do complexo, apresentaram-se com dois processos de oxidação aumentados e as duas reduções deslocadas para potenciais menos negativos, estando em concordância com os dados observados na literatura [131 e 132]. Esta variação observada entre o ligante

livre - TPyP e o complexo $[\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4](\text{PF}_6)_{12}$ é justificado pelo domínio que a acidez π do NO (forte π receptor) impõe em seus complexos, que pela retrodoação leva à diminuição da densidade eletrônica sobre o metal, conseqüentemente levando à uma maior remoção de densidade eletrônica sobre o anel porfirínico.

Os processos centrados no grupo nitrosilo coordenado podem ser observados no voltamograma da Figura 4.39. Os processos são atribuídos às reduções $\text{NO}^+ \rightarrow \text{NO}^0$ ($E_{\text{pc}} = 464 \text{ mV}$) e $\text{NO}^0 \rightarrow \text{NO}^-$ ($E_{\text{pc}} = -404 \text{ mV}$); e as oxidações $\text{NO}^- \rightarrow \text{NO}^0$ ($E_{\text{pa}} = -379 \text{ mV}$) e $\text{NO}^0 \rightarrow \text{NO}^+$ ($E_{\text{pc}} = 540 \text{ mV}$), respectivamente.

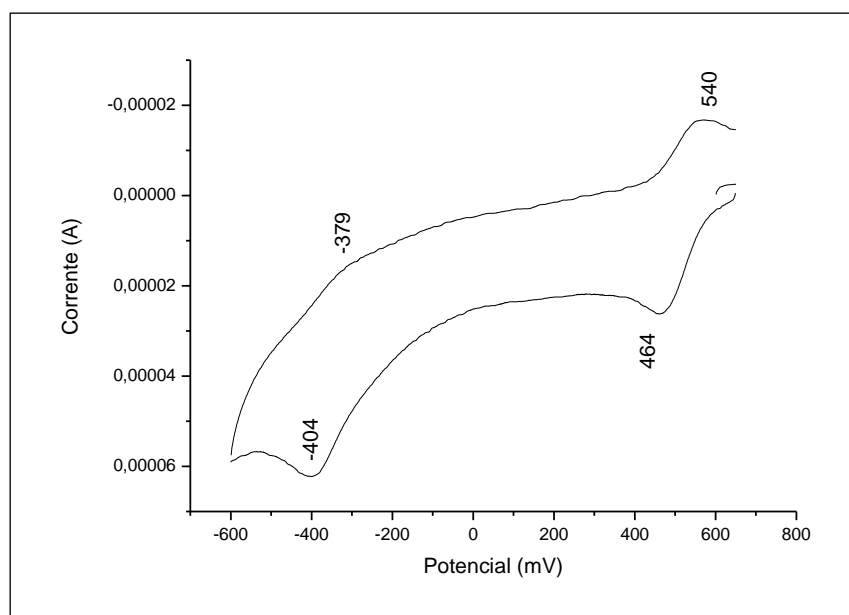


Figura 4.39: Voltamograma cíclico do complexo $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$, (CH_3CN , 0,1M PTBA).

Os voltamogramas de pulso diferencial reforçam a ocorrência dos processos eletroquímicos centrados no grupo nitrosilo (Figura 4.40).

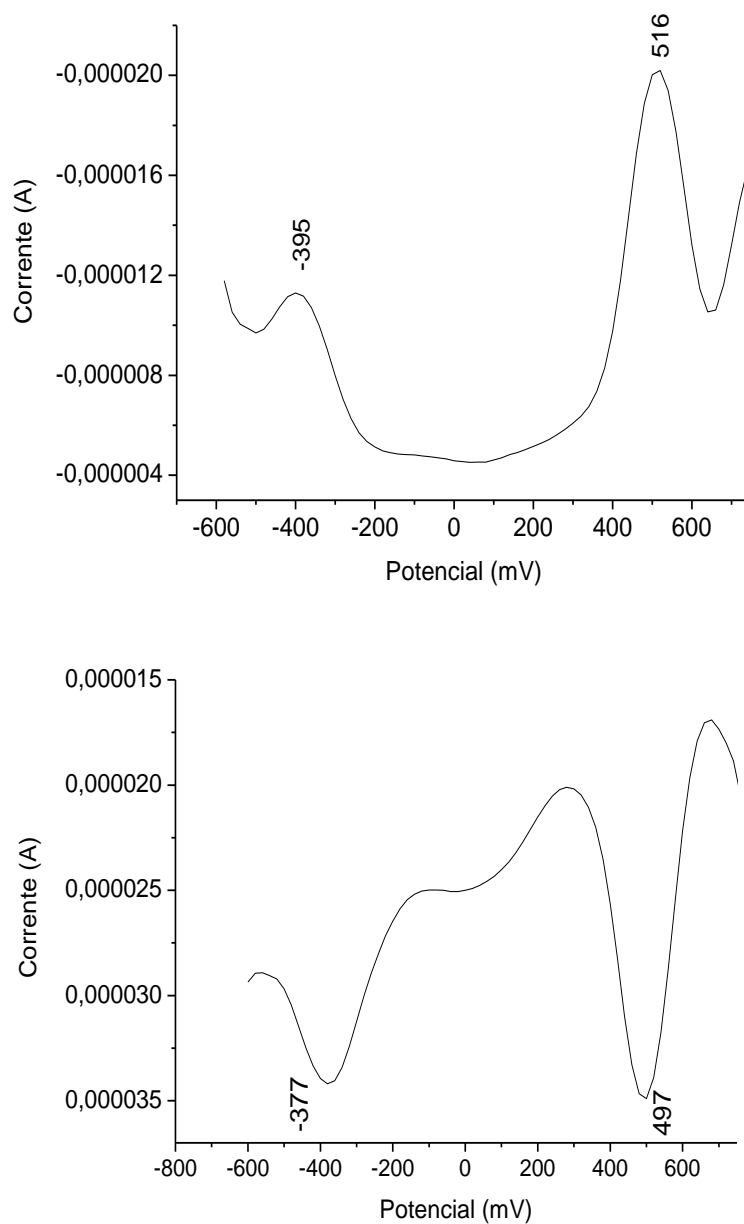


Figura 4.40: Voltamograma de pulso diferencial do complexo $\{TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)]_4\}(PF_6)_{12}$ (CH_3CN , 0,1M PTBA).

4.1.5 Espectroscopia Eletrônica (UV/vis)

Os espectros de absorção na região do UV-visível de complexos de rutênio (II) com ligantes insaturados, como a 2,2'-bipiridina e 1,10'-fenantrolina são bastante estudados. O espectro eletrônico do complexo $[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$ (Figura 4.41), apresentou bandas de transferência de carga com máximos de absorção em 309, 385 e 543 nm.

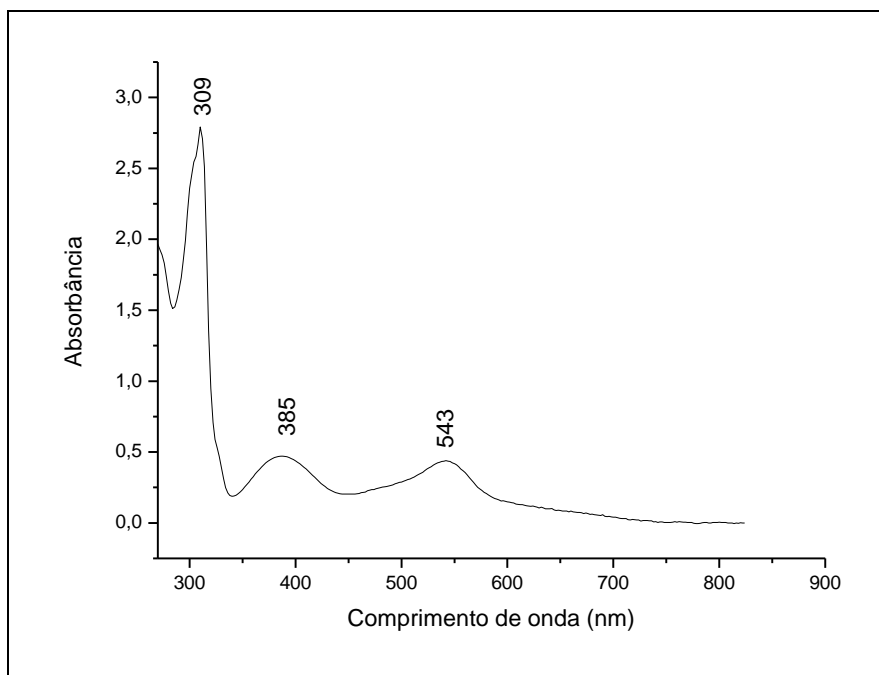


Figura 4.41: Espectro na região do UV-visível para o complexo $[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$, em CH_2Cl_2 .

As duas bandas na região do visível, 543 e 385 nm, são atribuídas à transferência de carga metal ligante, (MLCT) $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(5,5'\text{-Mebipy})$. Essas bandas possuem coeficiente de absorvidade molar (ϵ) da ordem de $10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (Tabela 4.6). Em 309 nm foi observada uma forte transição referente à transição IL $\pi \rightarrow \pi^*$ da 5,5'-Mebipy. O mesmo comportamento é observado para o complexo $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})_2]$, o qual apresenta uma forte banda de transferência de carga atribuída à transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da bipiridina [133]. Pode-se observar também a presença de um ombro em aproximadamente 480 nm. Segundo Bryant *et al.* [133], a existência deste pode ser atribuída ao desdobramento dos orbitais π e π^* da bipiridina resultante de interações com orbitais do tipo t_2 do centro metálico (Figura 4.42) [133]. A separação entre o

ombro e a banda para complexos análogos varia na ordem: Fe < Ru < Os, e na ordem: ligantes de campo fraco (NH_3 , Br^-) > ligantes de campo forte, na série espectroquímica (CN^- , py) [133].

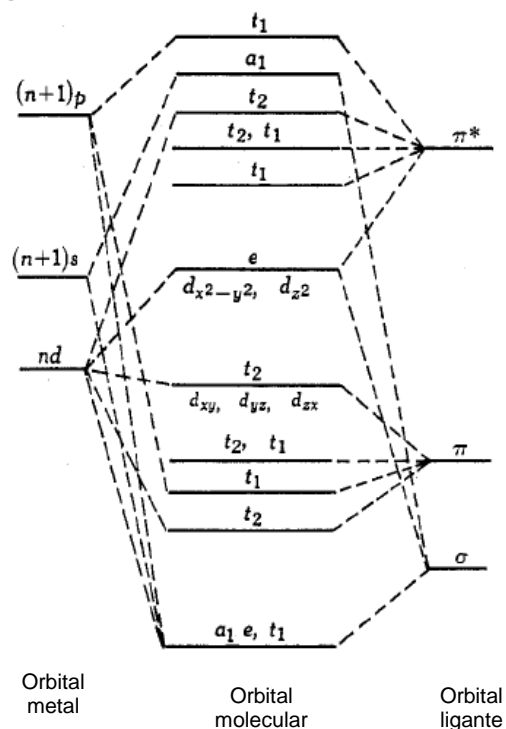


Figura 4.42: Diagrama de energia para complexos octaédricos contendo ligantes com orbitais π , adaptado da referência [133].

Tabela 4.6: Valores de absorvância e coeficiente de absorvância molar para os complexos $[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$ e $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})_2]$.

		$[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$	$[\text{RuCl}_2(\text{bipy})_2]$	Ref.
		λ (nm) (Absorvância) / ϵ ($\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	λ (nm) (Absorvância) / ϵ ($\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	
(MLCT)	$d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(5,5'\text{-Mebipy})$	543 (0,43) / 8.398	553 (0,36) / 9.100	
(MLCT)	$d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(5,5'\text{-Mebipy})$	385 (0,47) / 8.157	380 (0,38) / 8.850	133
(IL)	$\pi \rightarrow \pi^*(5,5'\text{-Mebipy})$	309 (2,80) / 48.876	297 (1,98) / 50.000	

O espectro de absorção na região do UV-visível do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$ está disposto Figura 4.43. As transições características e os coeficientes de absorvidades molares (ϵ) estão na Tabela 4.7.

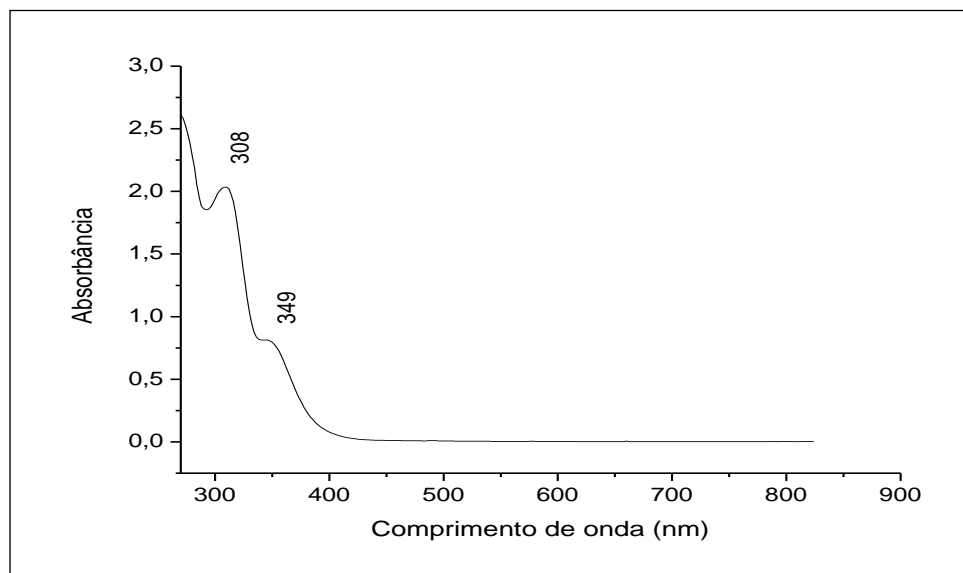


Figura 4.43: Espectro de absorção na região do UV-visível do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$, $5,2 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$, diclorometano.

Ao substituir o ligante σ doador como cloro, por um ligante nitrosilo não se observam mais as transições na região do visível. Isto decorre devido à forte retrodoação do metal para o ligante NO, que estabiliza o estado eletrônico do metal. Com isso, a banda de TCML do rutênio para o ligante insaturado ocorre numa região de mais alta energia, 349 nm [102]. A banda observada em 349 atribuiu-se à TCML $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(5,5'\text{-Mebipy})$, além da possível contribuição da transição $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(\text{NO})$ como reportado por

Tabela 4.7: Transições características e coeficiente de absorvidade molar do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$

Transições	λ (nm) (Absorbância) / ϵ ($\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	Ref.
IL $\pi \rightarrow \pi^*$ 5,5'-Mebipy	308 (2,02) / 38.846	102, 133,
$d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(5,5'\text{-Mebipy})$	349 (0,80) / ombro	187 e 188.

O espectro de absorção na região do UV-visível para o complexo $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$ esta representado na Figura 4.44.

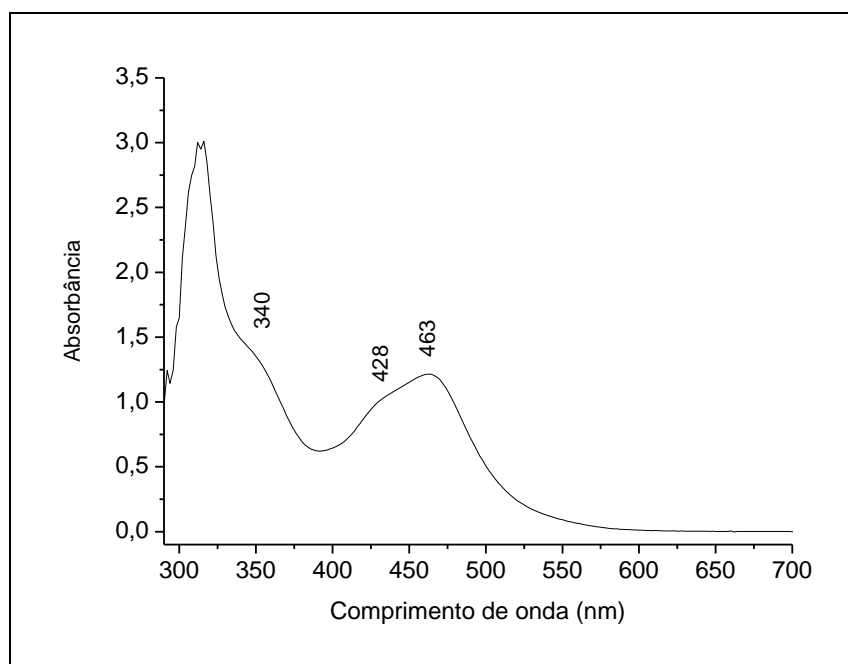


Figura 4.44: Espectro de absorção na região do UV-visível do complexo $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$ em acetonitrila.

A banda em 463 e o ombro em 340 nm são característicos de transições de transferência de carga metal ligante (MLCT) $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(5,5'\text{-Mebipy})$, (Tabela 4.8). O ombro em 428 nm foi observado para complexos análogos, a existência deste pode ser atribuída ao desdobramento dos orbitais π e π^* da bipyridina resultante de interações com orbitais do tipo t_2 do centro metálico [133].

A banda observada em 463 nm para o nitrito-complexo apresentou-se em menor comprimento de onda quando comparada ao precursor $[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$ (563 nm), o que se deve à maior capacidade π -aceptora do ligante nitrito, em comparação com o ligante cloreto, σ e π doador, diminuindo a densidade eletrônica no centro metálico e, portanto, deslocando a banda para regiões de maiores energias [102 e 133].

Tabela 4.8: Transições características e coeficiente absorvidade molar do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$

Transições	λ (nm) (Absorbância) / ϵ ($\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	Ref.
(MLCT) $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(5,5'\text{-Mebipy})$	340 / ombro	102 e 133
(MLCT) $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(5,5'\text{-Mebipy})$	463 (1,30) / 8.976	133

Uma mudança também bastante significativa pode ser observada quando se substitui um ligante nitrito por um ligante nitrosilo, como é o caso do complexo $[(\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO})_2(5,5'\text{-Mebipy})_2)(\text{PF}_6)_2]$, no qual o espectro de absorção na região do UV-visível apresenta bandas de transferência de carga com um máximo de absorção em 320 nm e um ombro em 348 nm [102], (Figura 4.45). As transições características e os coeficientes de absorvidade molar (ϵ) estão na Tabela 4.9.

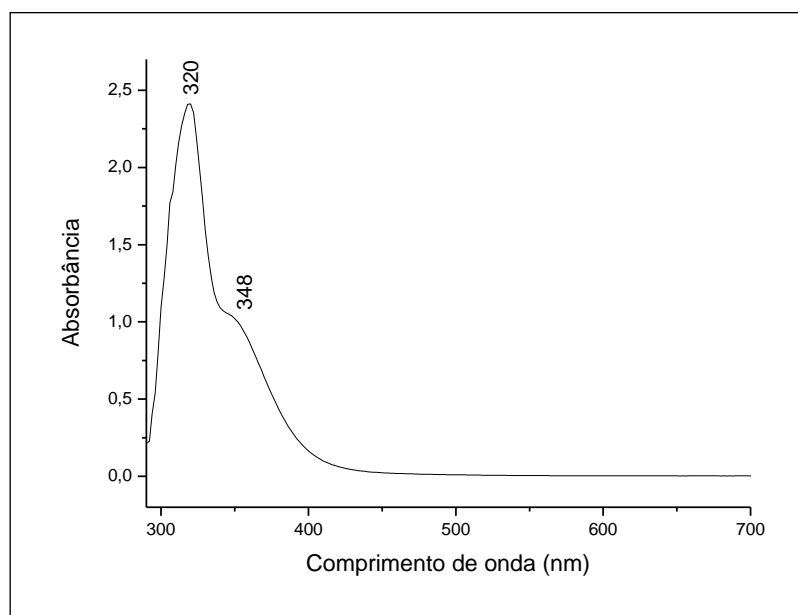


Figura 4.45: Espectro de absorção na região do UV-visível para o complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO})_2(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$, em acetonitrila.

Tabela 4.9: Transições características e coeficiente absorvidade molar do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO})_2(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$

Transições	λ (nm) (Absorbância) / ϵ ($\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	Ref.
IL $\pi \rightarrow \pi^*$ 5,5'-Mebipy	320 (2,39) / 39.924	102 e 133
TCML $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(5,5'\text{-Mebipy})$	348 (1,12) / ombro	133

O espectro na região do UV-visível do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_2(\text{py})](\text{PF}_6)_3$ apresentou bandas de transferência de carga com um máximo de absorção em 300 nm, um ombro em 330 nm e uma banda de baixa intensidade em 456 nm (Figura 4.46 e Tabela 4.10).

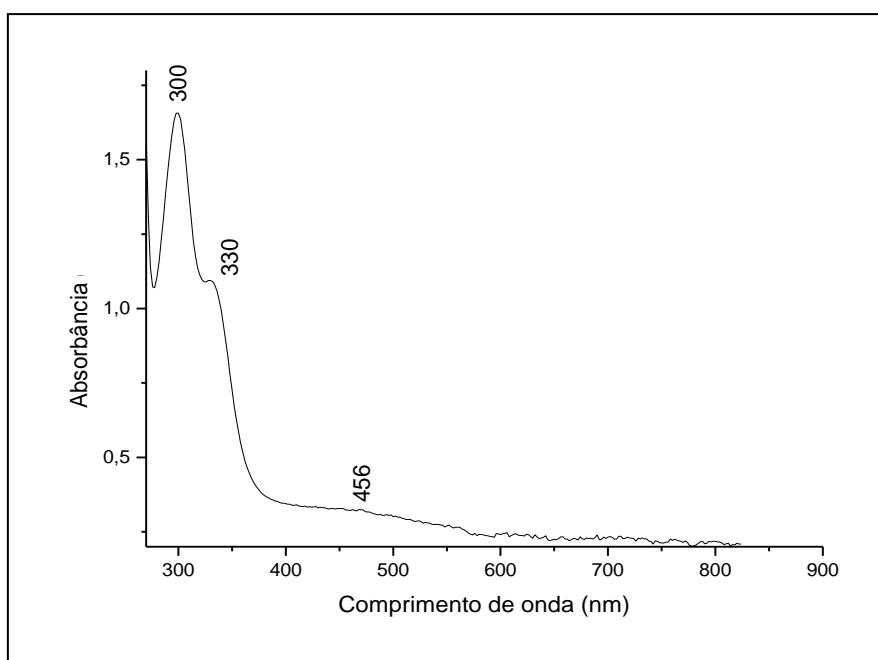


Figura 4.46: UV/vis para o complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{py})(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_3$ em acetonitrila.

A banda em 300 nm é atribuída à transição interna $\pi \rightarrow \pi^*$ do ligante insaturado 5,5'-Mebipy. O ombro em 330 nm é atribuído à transferência de carga metal ligante (TCML) $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(5,5'\text{-Mebipy})$, com possíveis contribuições de transições devido à transição $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(\text{NO}^+)$. Em 456 nm observou-se a transição $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(\text{py})$.

O espectro eletrônico do complexo $[\text{RuCl}(\text{bipy})_2(\text{pz})]^+$ reportado na literatura, também apresentou uma banda de TCML $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(\text{pz})$ em 385 nm. Uma banda em 468 nm, foi observada para o complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{L})(\text{NO})]^{3+}$, sendo esta atribuída a TCML, quando $\text{L} = \text{pz}$, devido à transição $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(\text{pz})$ [102] e [135].

Tabela 4.10: Transições características e coeficiente absorvidade molar do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{py})(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_3$

Transições	λ (nm) (Absorbância) / ϵ ($\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	Ref.
IL $\pi \rightarrow \pi^*$ 5,5'-Mebipy	300 (1,66) / 38.846	[133] [135]
TCML $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(5,5'\text{-Mebipy})$ com possível contribuição da transição	330 (1,08) / ombro	[102] [135]
TCML $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(\text{NO})$		[102] [135]
TCML $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(\text{py})$	456 (0,32) / ombro	

4.1.5.1 Espectroscopia Eletrônica (UV/vis) do complexo {TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)]₄}(PF₆)₁₂

No espectro eletrônico da porfirina 5,10,15,20 - tetra(4-piridil - 21H, 23H) (TPyP), base livre (Figura 4.47), é observada uma banda característica, muito intensa ($\epsilon \sim 10^5 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), em 422 nm, conhecida como banda Soret ou banda B, e na região entre 500 e 660 nm aparecem quatro bandas ($\epsilon \sim 10^3 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) denominadas bandas Q.

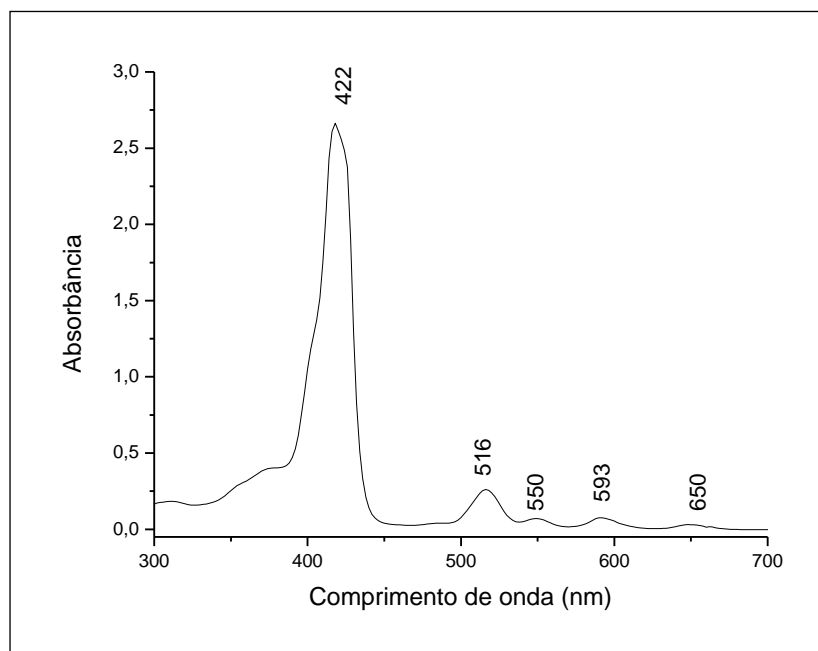


Figura 4.47: UV/vis da porfirina - TPyP base livre, em metanol / diclorometano, proporção 1:1.

As bandas B e Q são provenientes das transições $\pi \rightarrow \pi^*$ do anel porfirínico e são muito mais intensas que as bandas observadas pelas transições $d \rightarrow d$ características nos metais de transição ($\epsilon \sim 10^2 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) e de transferência de carga metal-ligante presentes nas metaloporfirinas ($\epsilon \sim 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) [136, 137 e 138].

Em porfirinas com simetria D_{2h} como, por exemplo, a tetrafenilporfirina, a banda Soret é resultado da transição $a_{1u} \rightarrow b_{2g}$, e as bandas Q ocorrem devido às transições eletrônicas que envolvem os estados vibracionais dos orbitais moleculares de maior energia (a_{1u} e b_{1u}) e orbitais moleculares não ocupados de menor energia (b_{2g} e b_{3g}) [137].

As absorções observadas nos espectros eletrônicos de porfirinas são explicadas baseando-se no modelo teórico proposto por Gouterman (“modelo das quatro orbitais”) [137]. Neste modelo as transições eletrônicas originárias das bandas B e Q encontram-se associadas a quatro orbitais: dois orbitais HOMO, designadas por b_1 e b_2 com simetria a_{2u} e a_{1u} (orbitais π) e dois LUMO, designadas por c_1 e c_2 com simetria e_g (orbitais π^*), (Figura 4.48 a) [137].

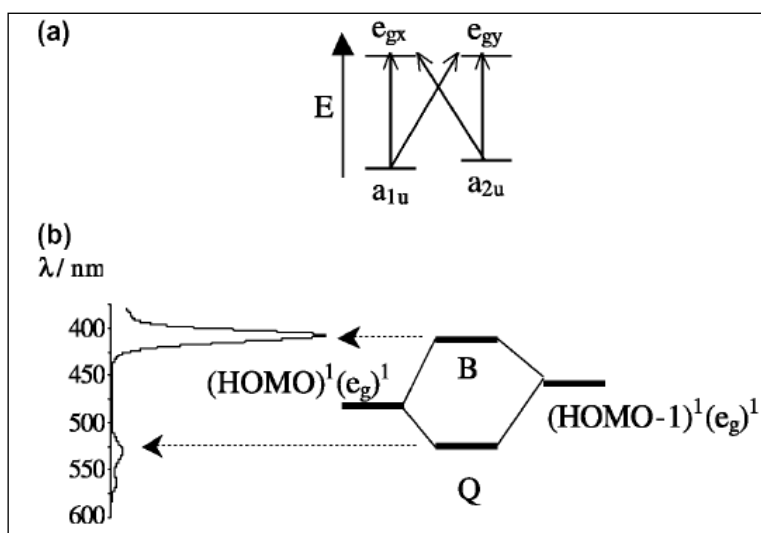


Figura 4.48: Transições eletrônicas no modelo de quatro orbitais, proposto por Gouterman a) As 4 transições permitidas e b) as transições HOMO-eg que dão origem as bandas B e Q [137].

Na Figura 4.48-b, observa-se que as bandas Q, referem-se às transições de menores energias ($HOMO \rightarrow e_g$), enquanto a de maior energia ($HOMO-1 \rightarrow e_g$) tem uma contribuição maior para a banda B.

Quando as porfirinas são metaladas, estas apresentam simetria D_{4h} , desta forma apresentando, segundo modelos teóricos, maior simetria, comparadas à base livre, resultando na observação de apenas duas bandas Q [132].

No espectro eletrônico do complexo porfirínico $\{TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)]_4\}(PF_6)_{12}$ (Figura 4.49), foi observada uma banda em torno de 300 nm, a qual pode ser atribuída à banda do precursor referente à transição interna $\pi \rightarrow \pi^*$ dos ligantes insaturados da 5,5'-Mebipy. O ombro em 330 nm atribuiu-se à transição $d\pi(Ru^{II}) \rightarrow \pi^*(5,5'-Mebipy)$, com possível contribuição da transição $d\pi(Ru^{II}) \rightarrow \pi^*(NO^+)$. As demais bandas são características da porfirina, sendo

que a banda de maior intensidade, em 426 nm é atribuída à banda solet e as quatro bandas de menores intensidades em 518, 556, 595 e 656 nm referem-se às bandas Q. Uma tentativa de atribuição foi feita e encontra-se disposta na Tabela 4.11.

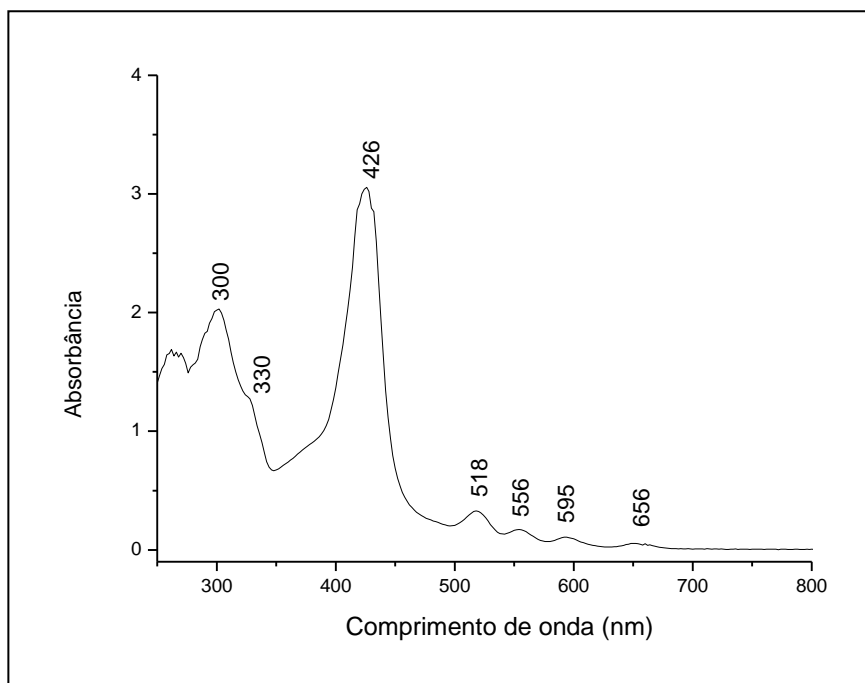


Figura 4.49: Espectro de absorção na região do UV/vis para o complexo $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$, em DMSO.

Tabela 4.11: Atribuição das bandas de absorção na região do UV-vis do complexo $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$.

$\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$			
$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$	ϵ ($\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	Tentativa de atribuição	Ref.
300	$2,60 \times 10^5$	$\pi \rightarrow \pi^*$ 5,5'-Mebipy	[133]
330	ombro	$d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(5,5'\text{-Mebipy})$ com possível contribuição	[102]
426	$3,90 \times 10^5$	Soret	
518	$4,47 \times 10^4$	Q	[136]
556	$2,57 \times 10^4$	Q	[137]
595	$1,72 \times 10^3$	Q	[138]
656	$1,01 \times 10^3$	Q	

4.1.6 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC)

Para avaliar o grau de pureza do complexo porfirínico utilizou-se cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). A eluição da fase móvel foi isocrática e o fluxo foi mantido em $1,0 \text{ mL min}^{-1}$. A amostra foi dissolvida em metanol e injetada um volume de 25 mL. Os dados do cromatograma da Figura 4.50, permite confirmar que o complexo apresenta alto grau de pureza, e dados obtidos com auxílio de um espectrofotômetro acoplado ao cromatógrafo pode-se observar a região do UV/vis do espectro, confirmando que a detecção representada no HPLC é do complexo em questão (Figura 4.51).

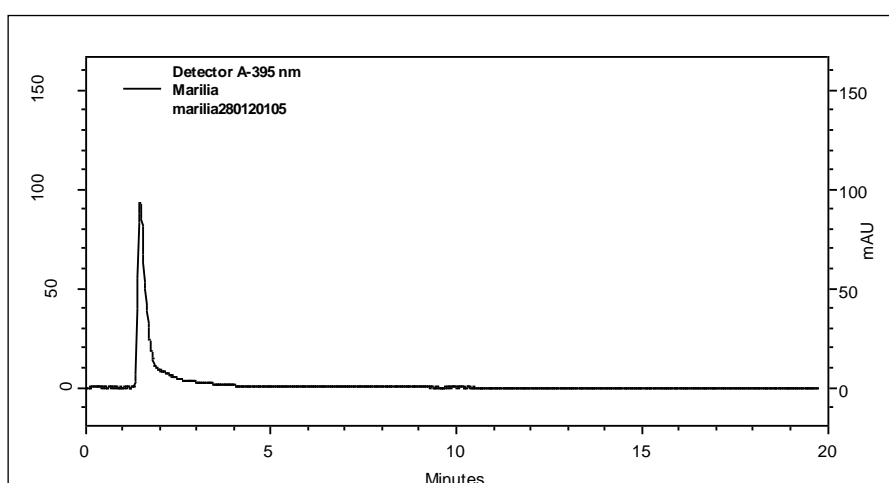


Figura 4.50: Cromatograma para o complexo $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_4](\text{PF}_6)\}$

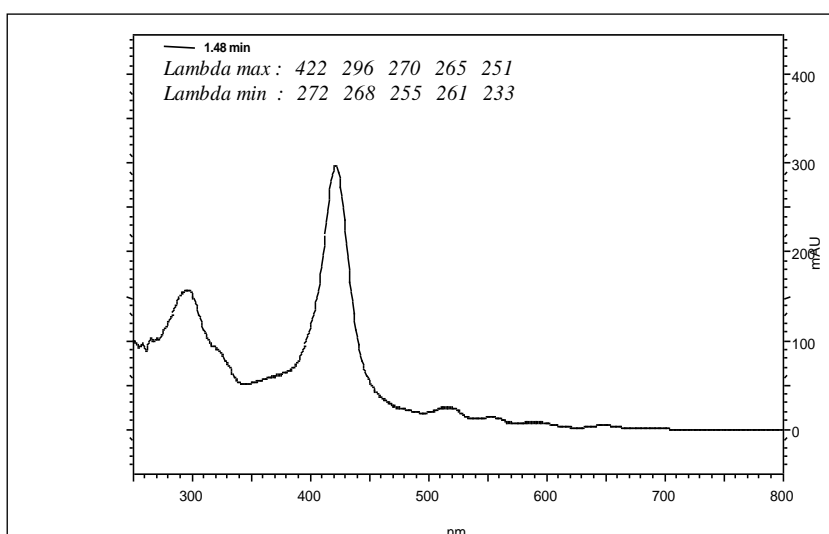


Figura 4.51: Espectro de absorção na região do UV/vis obtido no HPLC para o complexo $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_4](\text{PF}_6)_{12}\}$

4.1.7 Difração de Raios X

Foram obtidos monocristais dos complexos $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebiby})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebiby})_2](\text{PF}_6)_2$, pela evaporação lenta de solução dos compostos em metanol e éter etílico, à temperatura ambiente e suas estruturas foram determinadas. Os complexos $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebiby})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebiby})_2](\text{PF}_6)_2$ cristalizaram-se no sistema cristalino monoclinico, pertencendo ao grupo espacial $C2/c$ e $P2_1/n$, respectivamente (Figura 4.52).

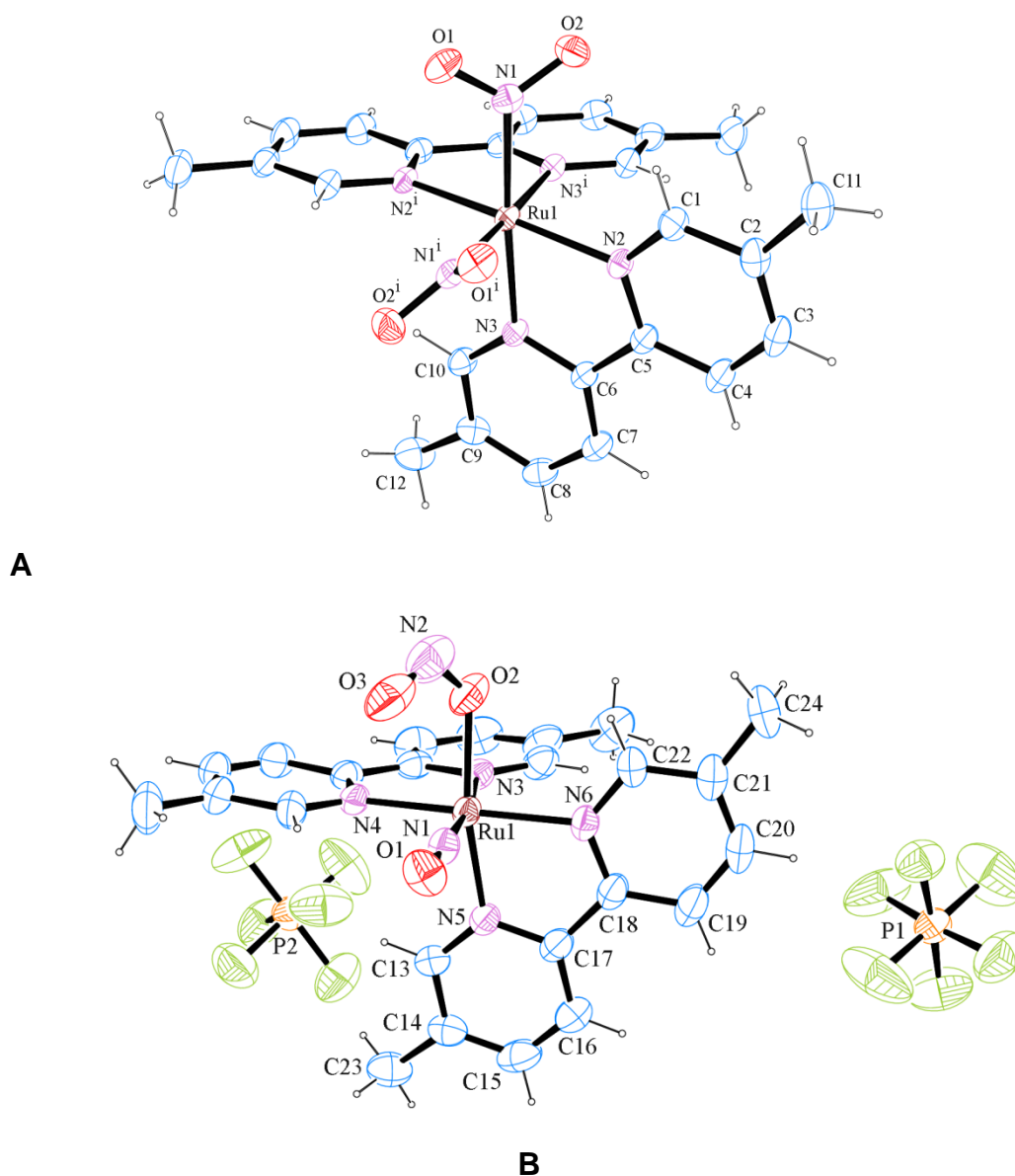


Figura 4.52: Estruturas ORTEP dos complexos A) $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebiby})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ e B) $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebiby})_2](\text{PF}_6)_2$. Elipsóides térmicas

com 30% de probabilidade. Na estrutura A, para maior clareza a molécula de H₂O foi omitida.

Os parâmetros cristalográficos de refinamento das estruturas estão apresentados na Tabela 4.12 e alguns valores de distâncias [Å] e ângulos [°] estão dispostos na Tabela 413.

Tabela 4.12: Dados cristalográficos de refinamento dos compostos [Ru(NO₂)₂(5,5'-Mebipy)₂]·3,5H₂O e [Ru(NO)(NO₂)(5,5'-Mebipy)₂](PF₆)₂

	[Ru(NO ₂) ₂ (5,5'-Mebipy) ₂]· 3,5H ₂ O	[Ru(NO)(NO ₂)(5,5'- Mebipy) ₂](PF ₆) ₂
Fórmula Empírica	[RuC ₂₄ H ₂₄ N ₆ O ₄]·3,5H ₂ O	[RuC ₂₄ H ₂₄ N ₆ O ₃ P ₂ F ₁₂].
Peso Molecular	624.62	835.50
Temperatura	293(2) K	293(2) K
Comprimento de Onda	0.71073 Å	0.71073 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	C2/c	P2 ₁ /n
Dimensões da Cella Unitária	a = 11.2860(9) Å b = 17.3225(11) Å β = 111.104(5)° c = 15.3621(12) Å	a = 9.0970(2) Å b = 30.4250(6) Å β = 98.5850(10)° c = 11.5830(3) Å
Volume	2801.9(4) Å ³	3169.98(12) Å ³
Z, Z'	4	4
Densidade (calculada)	1.481 Mg/m ³	1.751 Mg/m ³
Coeficiente de Absorção	0.613 mm ⁻¹	0.705 mm ⁻¹
F(000)	1284	1664
Tamanho do Cristal	0.07 x 0.08 x 0.50 mm ³	0.06 x 0.14 x 0.22 mm ³
Ângulo Teta para aquisição	3.04 a 26.38°	3.15 a 26.73°
Faixa de Índices	-13 ≤ h ≤ 14, -21 ≤ k ≤ 21, -19 ≤ l ≤ 16	-11 ≤ h ≤ 11, -38 ≤ k ≤ 38, -14 ≤ l ≤ 14
Reflexões coletadas	9447	36468
Reflexões Independentes	2843 [R(int) = 0.0590]	6623 [R(int) = 0.0634]
Coleta até teta = 25.04° e 27.51°	99.4 %	98.3 %
Correção de Absorção	Gaussiana	Gaussiana
Transmissão max. e min.	0.956 e 0.822	0.948 e 0.876
Índices R Final [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0394, wR2 = 0.0973	R1 = 0.0592, wR2 = 0.1644
Índices R (todos os dados)	R1 = 0.0477, wR2 = 0.1011	R1 = 0.0809, wR2 = 0.1800
Maiores picos e valores de difração	0.531 e -0.648 e.Å ⁻³	0.954 e -0.555 e.Å ⁻³

Tabela 4.13: Principais comprimentos de ligações [Å] e valores de ângulos [°] para $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebiby})_2]\cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebiby})_2](\text{PF}_6)_2$

$[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]\cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$		$[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebiby})_2](\text{PF}_6)_2$	
Ru(1)-N(1) ⁱ	2.033(2)	Ru(1)-N(1)	1.758(4)
Ru(1)-N(1)	2.033(2)	Ru(1)-O(2)	2.067(4)
Ru(1)-N(2) ⁱ	2.078(2)	Ru(1)-N(4)	2.079(3)
Ru(1)-N(2)	2.078(2)	Ru(1)-N(6)	2.080(3)
Ru(1)-N(3)	2.078(2)	Ru(1)-N(3)	2.087(4)
Ru(1)-N(3) ⁱ	2.078(2)	Ru(1)-N(5)	2.090(4)
N(1)-O(1)	1.231(3)	O(2)-N(2)	1.244(8)
N(1)-O(2)	1.268(3)	N(2)-O(3)	1.147(8)
N(2)-C(1)	1.345(4)	N(1)-O(1)	
N(2)-C(5)	1.358(4)	1.130(5)	
N(3)-C(10)	1.341(4)		
N(3)-C(6)	1.359(4)		
N(1) ⁱ -Ru(1)-N(1)	90.46(13)	N(1)-Ru(1)-O(2)	98.19(18)
N(1)-Ru(1)-N(2)	87.34(9)	N(1)-Ru(1)-N(4)	94.73(16)
N(1) ⁱ -Ru(1)-N(2)	87.34(9)	O(2)-Ru(1)-N(4)	88.62(14)
N(1)-Ru(1)-N(2)	98.24(9)	N(1)-Ru(1)-N(6)	93.72(15)
N(2) ⁱ -Ru(1)-N(2)	172.10(12)	O(2)-Ru(1)-N(6)	92.85(15)
N(1) ⁱ -Ru(1)-N(3)	91.21(10)	N(4)-Ru(1)-N(6)	171.14(14)
N(1)-Ru(1)-N(3)	176.17(8)	N(1)-Ru(1)-N(3)	172.78(16)
N(2) ⁱ -Ru(1)-N(3)	95.83(8)	O(2)-Ru(1)-N(3)	83.07(16)
N(2)-Ru(1)-N(3)	78.39(9)	N(4)-Ru(1)-N(3)	78.17(15)
N(1) ⁱ -Ru(1)-N(3)	176.17(8)	N(6)-Ru(1)-N(3)	93.32(15)
N(1)-Ru(1)-N(3)	91.21(10)	N(1)-Ru(1)-N(5)	93.81(16)
N(2) ⁱ -Ru(1)-N(3)	78.39(9)	O(2)-Ru(1)-N(5)	165.88(16)
N(2)-Ru(1)-N(3)	95.83(8)	N(4)-Ru(1)-N(5)	97.81(14)
N(3)-Ru(1)-N(3)	87.34(12)	N(6)-Ru(1)-N(5)	78.92(15)
O(1)-N(1)-O(2)	117.2(2)	N(3)-Ru(1)-N(5)	85.96(14)
O(1)-N(1)-Ru(1)	122.20(19)	N(2)-O(2)-Ru(1)	125.2(5)

A Tabela 4.13 apresenta alguns comprimentos de ligação do complexo *cis*-[Ru(NO₂)₂(5,5'-Mebipy)] · 3,5H₂O. Esta estrutura cristalográfica apresenta-se no grupo espacial C2/c, num sistema monoclinico. Ao pertencer a este grupo, podemos notar que as distâncias para os devidos grupos são idênticas, como exemplo, pode-se observar os valores de distância Ru-N das bipyridinas, sendo elas todas iguais a 2,078 Å. Este fato é observado devido aos dois ligantes bipyridínicos apresentarem-se *trans* a dois grupos NO₂, ou seja, a estrutura é simétrica.

As distâncias de ligação N1-O1 e N2-O2, 1.231(3) e 1.268(3) Å, respectivamente, e o ângulo O1-N1-O2 117.2(2) estão de acordo com o observado na literatura para nitro complexos [129].

Ao compararmos o complexo bipyridínico *cis*-[Ru(NO₂)₂(5,5'-Mebipy)] com o complexo [Ru(NO₂)₂(dppb)(5,5'-Mebipy)] obtido em nosso laboratório, pode-se notar que à presença da bifosfina, causa mudanças bastante significativas no que diz respeito aos comprimentos das ligações, devido ao forte caráter π -acceptor destas. No complexo [Ru(NO₂)₂(dppb)(5,5'-Mebipy)] (Figura 4.53), pode-se observar que as distâncias de ligações para Ru-N(NO₂) *trans* à bipy é 2,051(2) e Ru-N(NO₂) *trans* à fósforo é 2,103(2) Å, ou seja 0,5 Å mais longa que a *trans* à nitrogênio. Outra constatação interessante é que o fósforo *trans* ao grupo nitrito também possui ligação Ru-P um pouco mais alongada que a Ru-P *trans* N(bipy), evidenciando novamente a influência *trans* do grupo nitrito (Tabela 4.14) [157].

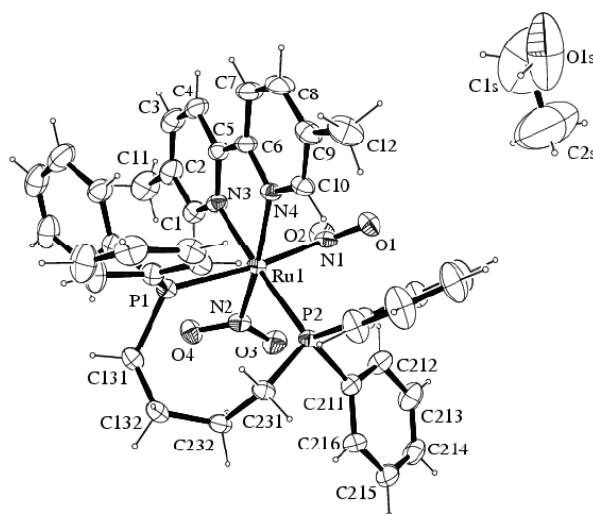


Figura 4.53: Representação ORTEP da estrutura cristalográfica [Ru(NO₂)₂(dppb)(5,5'-Mebipy)], elipsóides a 30% [157].

Tabela 4.14: Principais distâncias de ligação e ângulos do $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(\text{dppb})(5,5'\text{-Mebipy})]$ [157].

Ligações	Comprimento de ligação (Å)
$\text{Ru-N}_{(\text{NO}_2)} \text{ trans } \text{N}_{(\text{bipy})}$	2,051(2)
$\text{Ru-N}_{(\text{NO}_2)} \text{ trans } \text{P}$	2,103(2)
$\text{Ru-N}_{(\text{bipy})} \text{ trans } \text{P}$	2,135(2)
$\text{Ru-N}_{(\text{bipy})} \text{ trans } \text{NO}_2$	2,142(2)
$\text{Ru-P trans } \text{N}_{(\text{bipy})}$	2,3787(6)
$\text{Ru-P trans } \text{N}_{(\text{NO}_2)}$	2,4031(6)
$\text{O}(1)\text{-N trans } \text{P}$	1,237(3)
$\text{O}(2)\text{-N trans } \text{P}$	1,233(3)
$\text{O}(3)\text{-N trans } \text{N}_{(\text{bipy})}$	1,224(3)
$\text{O}(4)\text{-N trans } \text{N}_{(\text{bipy})}$	1,253(3)

O complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$ apresentou as bipyridinas coordenadas em posição *cis* e o ligante NO *cis* à ONO. O íon nitrito está coordenado pelo átomo de oxigênio (O2) com ângulo de ligação O2-N2-O3 de 116,7(8) Å. As distâncias de ligação N1-O1, N2-O2 e N2-O3 (1,130(5), 1,244(8) e 1,147(8) Å, estão de acordo com o observado na literatura para nitrito complexos [157].

A distância de ligação Ru-N3 (5,5'-Mebipy) que está *trans* Ru-N1(NO) é 2,087 Å, enquanto que Ru-N5 (5,5'-Mebipy) *trans* a ONO é 2,090, ligeiramente maior. As distâncias de ligação Ru-N1(NO) e Ru-O2 (ONO) são 1,758 e 2,067 Ru-O2 (ONO) respectivamente, devido a habilidade π aceptora do NO.

O complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(\text{bipy})_2]^{2+}$ reportado por Ooyama *et al*, também apresentou o grupo nitro e nitrito coordenado, sendo que as distâncias de ligação Ru-N1 (NO) *trans* a bipy e Ru-O2 (ONO) que está *trans* a bipy é e 1,764(2) e 2,072(2) Å, mostrando que as distâncias encontradas neste trabalho estão de acordo com os dados da literatura [129].

O NO apresenta-se coordenado de forma linear, mostrando-se concordância com os dados observados na técnica de espectroscopia de absorção na região do infravermelho.

4.1.8 Avaliação da labilização do óxido nítrico do complexo $\{TPyP[Ru(NO)(5,5\text{-Mebipy})]_4\}(PF_6)_{12}$

A labilização do NO do complexo $\{TPyP[Ru(NO)(5,5\text{-Mebipy})]_4\}(PF_6)_{12}$ foi realizada através da irradiação, em 395, por 24 h, de uma mistura de soluções contendo o complexo $[TPyP[Ru(NO)(5,5\text{-Mebipy})]_4\}(PF_6)_{12}$ em DMSO e $[RuCl_3(dppb)(H_2O)]$, em diclorometano (Figura 4.54).

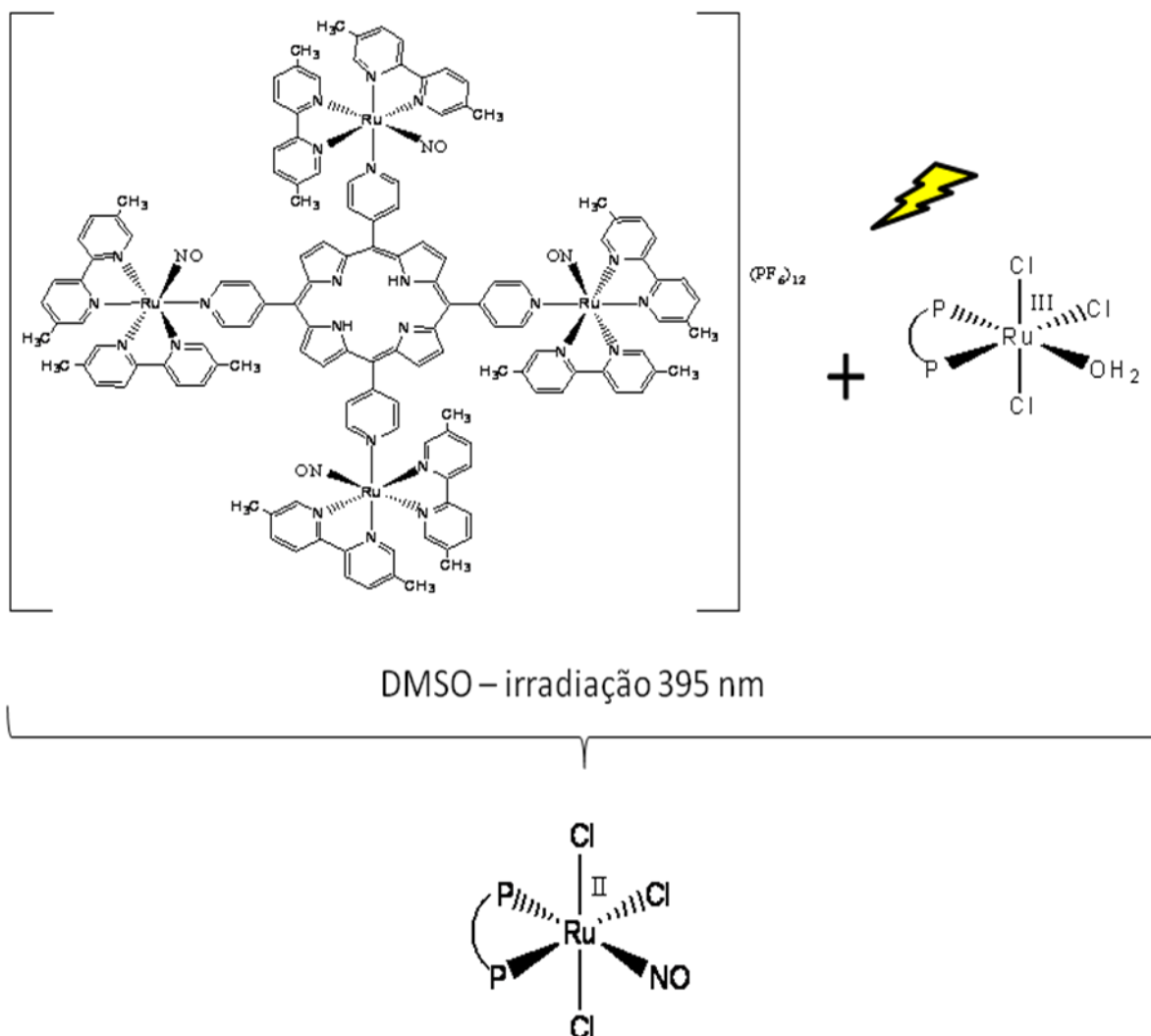
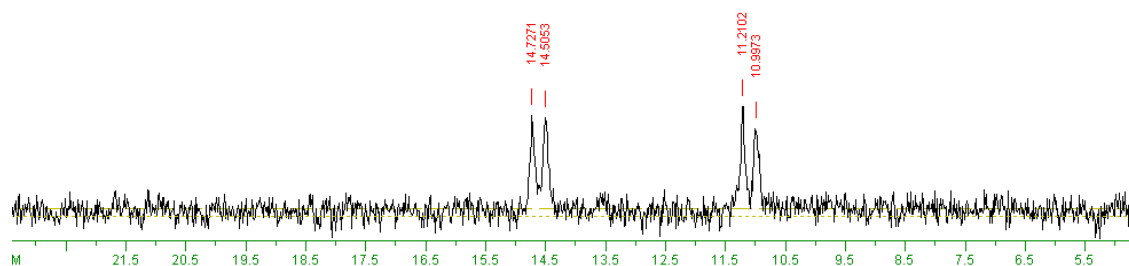


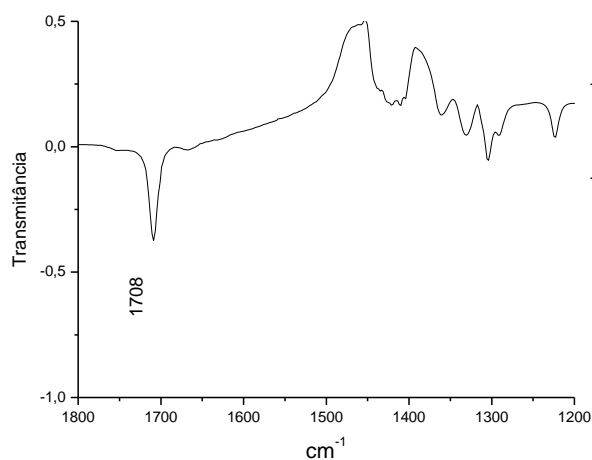
Figura 4.54: Representação da reação fotoquímica, para verificação da liberação do NO: irradiação por 24 h (395 nm), utilizando um reator de LED, contruído em nosso laboratório, pelo então mestrando João Possato.

A liberação do nitrosilo, na forma NO^0 , foi confirmada através da formação do complexo $[\text{RuCl}_3(\text{NO})(\text{dppb})]$, como demonstrado na Figura 4.54. Verificou-se a formação do complexo sugerido, através da técnica de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e espectroscopia na região do infravermelho (Figura 4.55).

A)



B)



C)

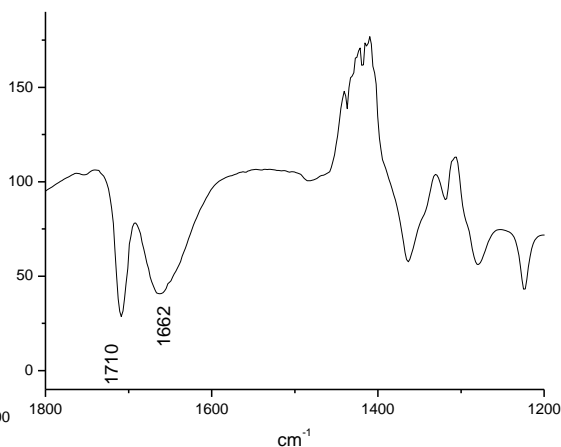


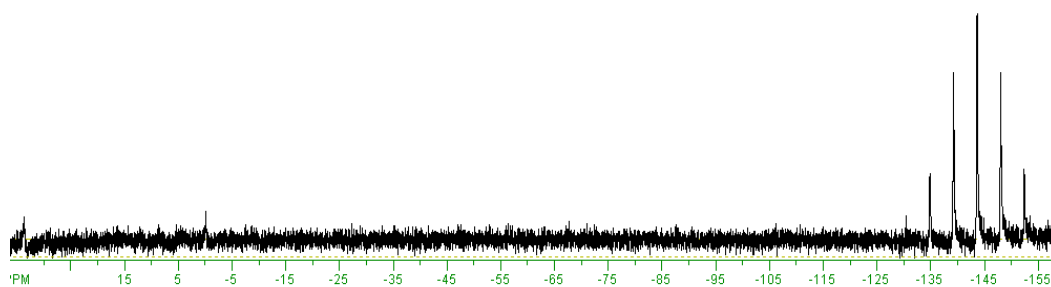
Figura 4.55: A) Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, mistura solventes CH_2Cl_2 e DMSO (capilar de D_2O) e B) espectro vibracional na região do infravermelho do complexo $[\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_4](\text{PF}_6)_2]$ e C) da mistura dos complexos $[\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_4](\text{PF}_6)_2]$, $[\text{RuCl}_3(\text{dppb})(\text{H}_2\text{O})]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{dppb})(\text{NO})]$, em solução (DMSO).

O complexo obtido $[\text{RuCl}_3(\text{NO})(\text{dppb})]$, apresentou deslocamento químico em 14,6 e 11,1 ppm, o qual observa-se um átomo de fósforo da dppb *trans* a NO e o outro *trans* a Cl, comportamento já conhecido em nosso laboratório [139]. Os átomos de fósforo foram observados, no espectro de RMN, em região mais protegida, devido à habilidade receptora do grupo NO.

No espectro na região do infravermelho do complexo $[\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$, observou-se apenas uma banda característica referente ao estiramento $\nu(\text{NO})$ (Figura 4.54 B). Após a irradiação duas bandas são observadas em 1710 e 1662 cm^{-1} , sendo atribuídas aos estiramentos $\nu(\text{NO})$ dos complexos $[\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})]_4\}(\text{PF}_6)_{12}$ e $[\text{RuCl}_3(\text{NO})(\text{dppb})]$, respectivamente, (Figura 4.55 C).

Para a verificação da influência da irradiação para a labilização do NO, fez-se o mesmo experimento na ausência de luz, e nenhuma mudança foi observada no RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (Figura 4.56). A duração do experimento foi de 24 h.

A)



B)

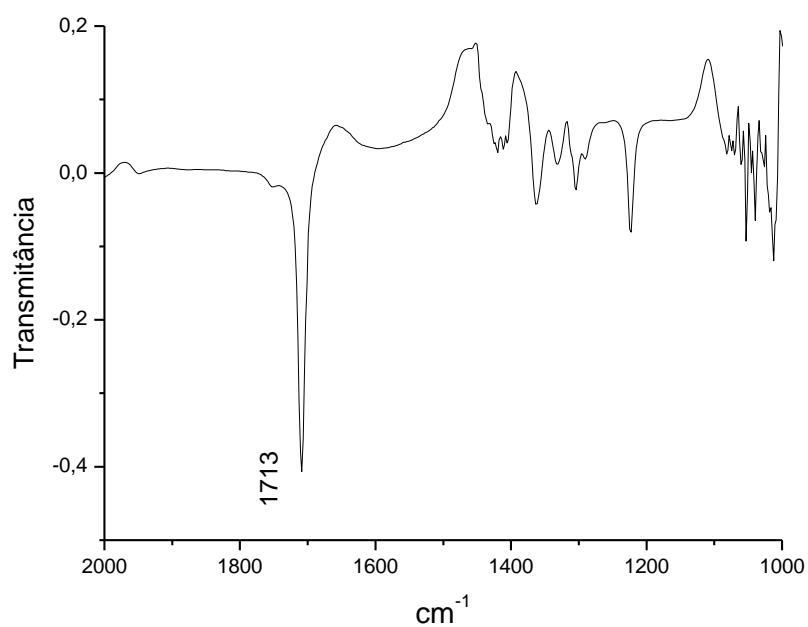


Figura 4.56: A) Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em DMSO (capilar de D_2O) e B) espectro vibracional na região do infravermelho da solução contendo os complexos $[\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_4](\text{PF}_6)_{12}]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{dppb})(\text{H}_2\text{O})]$, em DMSO, sem excitação luminosa.

4.1.9 Fotoliberação do NO e formação do radical NO•

Para a detecção da liberação de óxido nítrico e posterior formação do radical (NO•) do complexo [TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)]₄](PF₆)₁₂, utilizou-se o método experimental de quimioluminescência. Este método é conhecido desde 1888 sendo que seu interesse por esta técnica e sua utilização vem crescendo ao longo dos anos [140].

O método da quimioluminescência baseia-se na detecção da luminescência da amostra, emitida pelos seus estados eletronicamente excitados, formados por alguma reação química. A detecção do radical livre NO• pela quimioluminescência baseia-se no registro direto da quimioluminescência emitida na região espectral $\lambda > 600$ nm pelo estado excitado do NO₂*. O sistema para a detecção do NO é composto por uma lâmpada contínua de xenônio, conjugada a um sistema analisador de NO. Um diagrama esquemático desse sistema está representado na Figura 4.57.

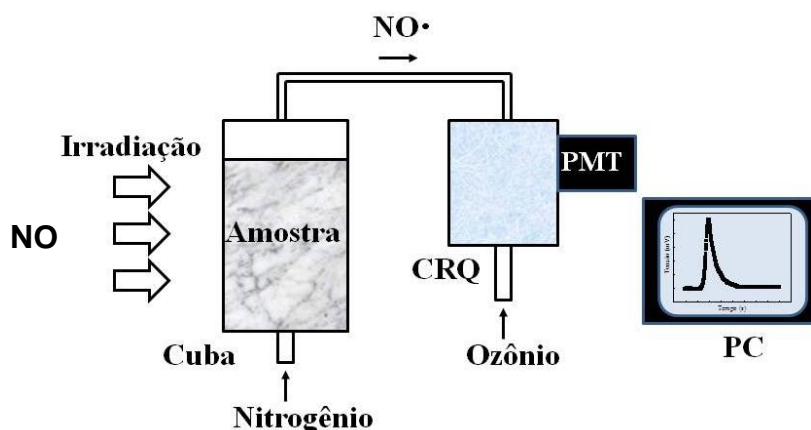
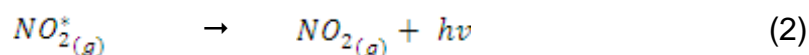
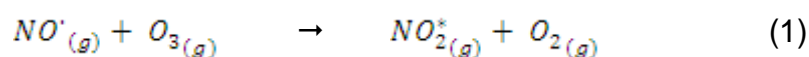


Figura 4.57: Esquema experimental para detecção do radical livre NO• pelo método de quimioluminescência do estado excitado do NO₂*.

Inicialmente, para produzir e/ou liberar o NO•, a amostra foi colocada sob fluxo de nitrogênio e então irradiada pela lâmpada de xenônio (200 a 1000 nm). O NO•(g) produzido foi transportado, por arraste, através do fluxo de nitrogênio para uma câmara de reação de quimioluminescência (CRQ). Nesta câmara o NO• reage com gás ozônio (O₃) produzindo NO₂ em seu estado excitado (NO₂*), conforme descrito no Esquema 4.2. Em seguida, o composto em seu estado excitado relaxa para seu estado fundamental emitindo um fóton.



Esquema 4.2: Esquema de detecção de NO₂.

A reação (1) ocorre dentro da CRQ ($\cong 20$ mL), a qual possui uma janela óptica ligada a um tubo fotomultiplicador (PMT), que produz um sinal elétrico proporcional ao número de fótons emitidos pelas moléculas $NO^*_{2(g)}$ quando elas retornam ao seu estado fundamental. Essa fotomultiplicadora está conectada a uma placa de aquisição de sinal em um computador (PC), e fornece uma resposta da tensão (mV) em função do tempo (s). O equipamento utilizado tem sensibilidade maior que uma parte por bilhão (amostras gasosas) ou 1 picomolar (amostras líquidas).

As amostras foram preparadas em soluções estoque, diluídas em DMSO, e mantidas no escuro antes de serem levadas ao analisador de NO \cdot . Sua concentração foi determinada espectroscopicamente através do seu coeficiente de absorção molar.

A Figura 4.58 (a) apresenta os resultados obtidos para fotoliberação de NO \cdot pela irradiação do complexo porfirínico de fórmula [TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)]₄](PF₆)₁₂, em duas diferentes concentrações. Pode-se observar um sinal intenso e bem definido provando a produção ou liberação de NO \cdot . O perfil de decaimento monoexponencial indica a formação de um único produto, o NO \cdot , em função do tempo, em detrimento do NO \cdot restante aprisionado na estrutura da porfirina. Pode-se observar que a intensidade de liberação do NO \cdot e tempo característico para sua liberação mostraram-se dependentes da concentração da amostra. Para uma concentração de 3,8 μ M o tempo foi de 612 s enquanto que para 6,9 μ M foi de 876 s. A intensidade, por sua vez, foi de aproximadamente 150 mV para a amostra de menor concentração, enquanto de 250 mV para a mais concentrada.

As alterações em decorrência da irradiação e liberação também foram monitoradas através do seu espectro de absorção, obtidos antes e após o experimento de liberação (Figura 4.58 (b)).

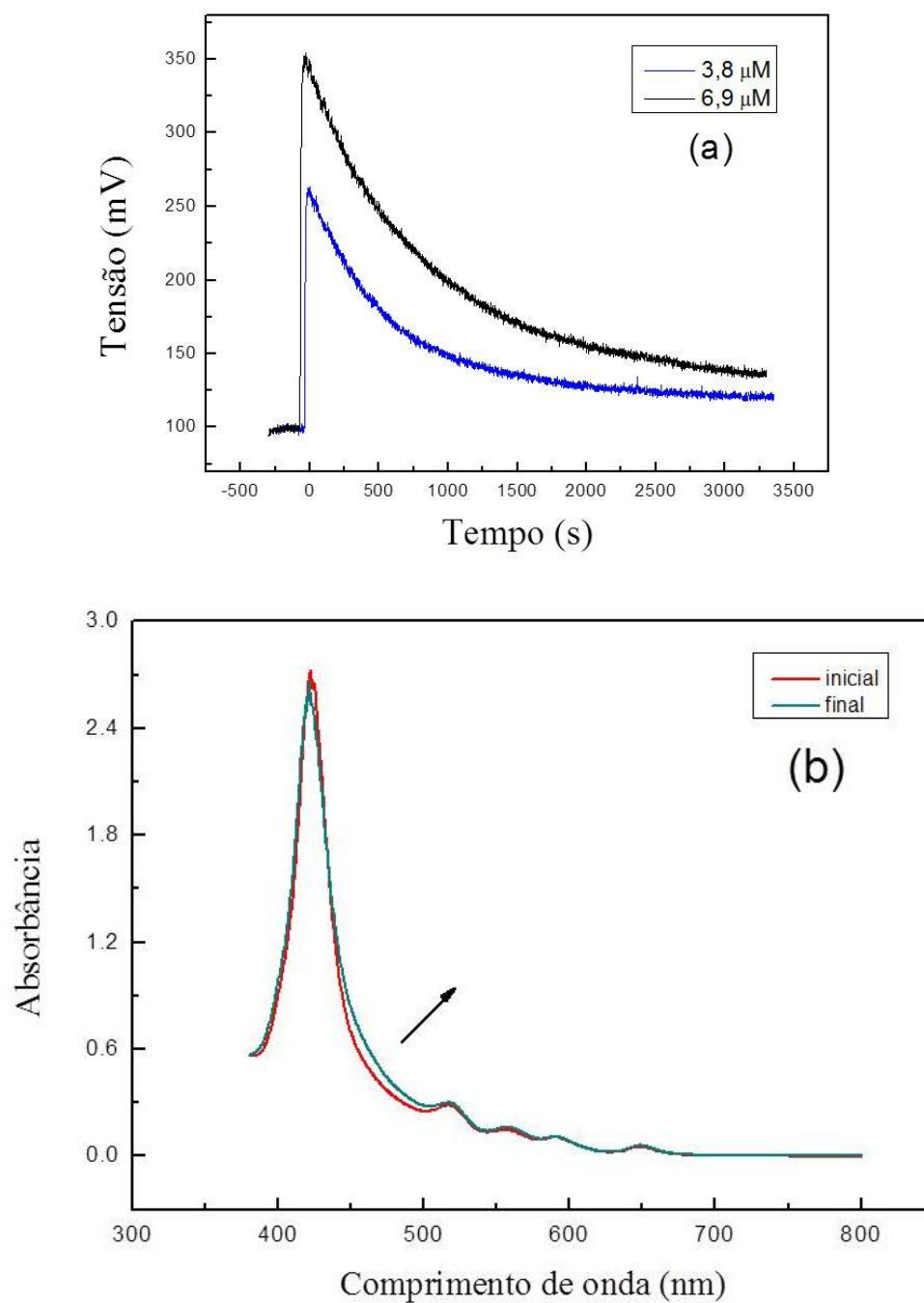


Figura 4.58 (a) Perfil monoexponencial da liberação do $\text{NO}\cdot$ através da fotólise do complexo porfírico b) espectros de absorção UV/vis antes e após o estudo de liberação de $\text{NO}\cdot$.



4.2 Série 2

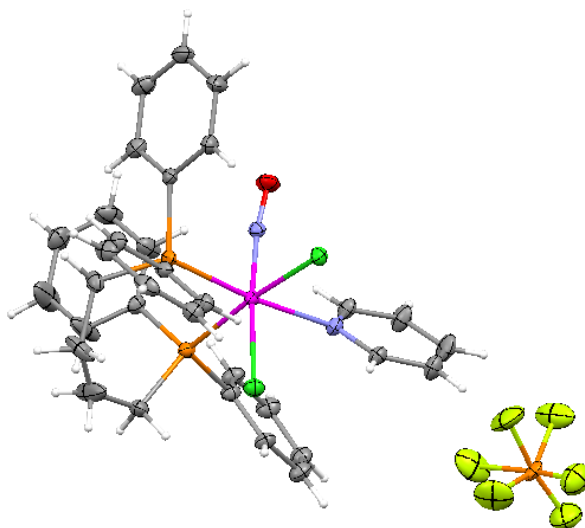
[RuCl₂(NO)(dppb)(py)](PF₆) (7) e {TPyP[RuCl₂(NO)(dppb)]₄}(PF₆)₄ (8)

Nesta série obteve-se o composto [RuCl₂(NO)(dppb)(py)](PF₆) como primeiro passo para a síntese do complexo porfirínico. Após várias tentativas e não êxito na síntese do complexo (8), a partir da mesma rota sintética do complexo (7), optou-se pela síntese do complexo {TPyP[RuCl₂(NO)(dppb)]₄}(PF₆)₄ a partir do precursor {TPyP[RuCl₃(dppb)]₄} obtido em nosso laboratório [103]. Desta forma foram obtidos complexos com diferentes estruturas, as quais são discutidas.

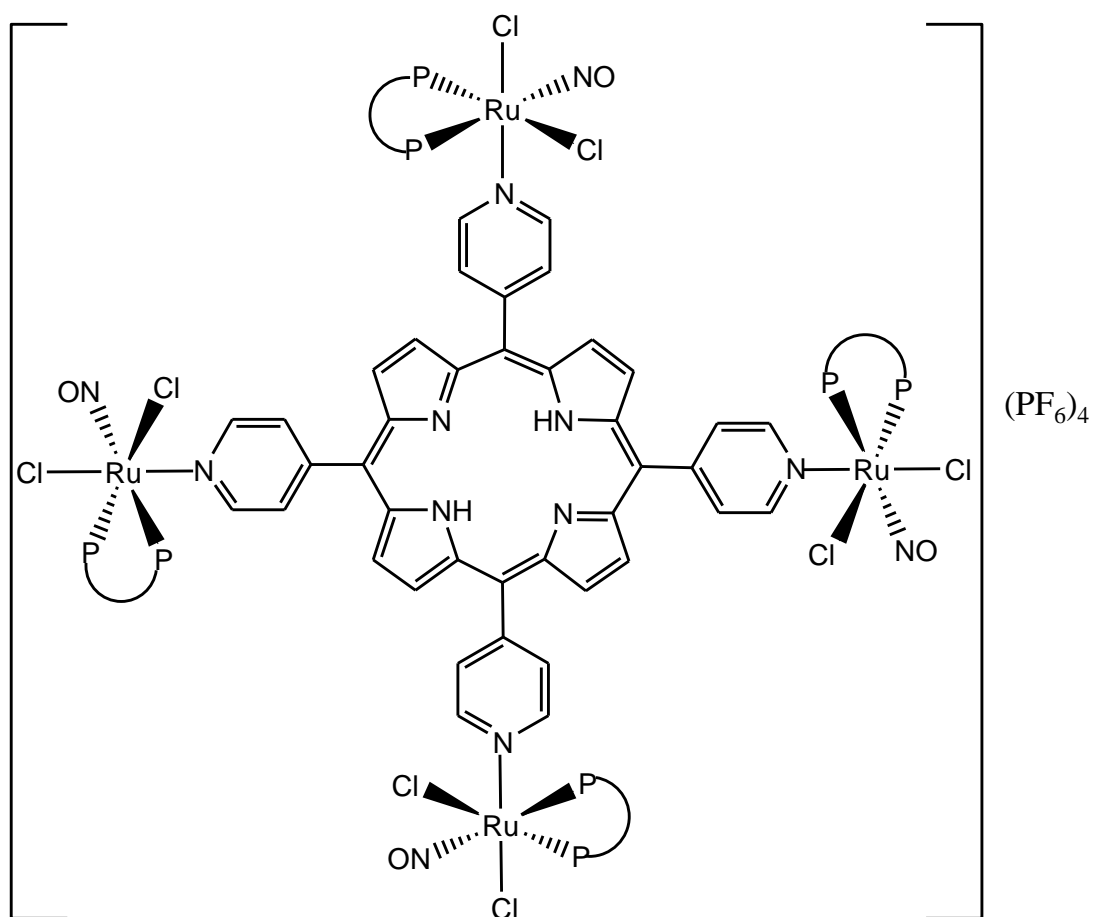
4.2.1 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ³¹P{¹H}

Os espectros de RMN de ³¹P{¹H} dos complexos sintetizados apresentaram padrão AX, o clássico sistema de dois spins, que é caracterizado pela diferença de frequência ressonante dos dois sinais apresentarem-se maior que a constante de acoplamento ($|v_1 - v_2| \gg J_{12}$), que corresponde à observação de dois dubletos no espectro [141].

Os deslocamentos químicos em $\delta = 32,4$ e $22,3$ ppm ($^2J_{P-P} = 26,3$ Hz) e $\delta = 15,0$ e $11,9$ ppm, $^2J_{P-P} = 35,2$ (Hz) referentes aos complexos (7) e (8) respectivamente, devem-se a não equivalência dos átomos de fósforo, o que condiz com uma geometria onde um dos átomos de fósforo está *trans* a Cl e o outro *trans* piridina (complexo 6) e o átomo de fósforo *trans* a Cl e o outro *trans* a NO (complexo 7), sugerindo a formação dos complexos ilustrados na Figura 4.59. A presença de um hepteto com deslocamento químico em -144 ppm confirma a presença do contra-íon PF₆⁻. O espectro de RMN de ³¹P{¹H} do complexo {TPyP[RuCl₂(NO)(dppb)]₄}(PF₆)₄, está disposto na Figura 4.60.



(7)



(8)

Figura 4.59: Estrutura ORTEP do complexo (7) e estrutura sugerida para o complexo (8), onde P-P = 1,4-*bis*(difenilfosfina butano).

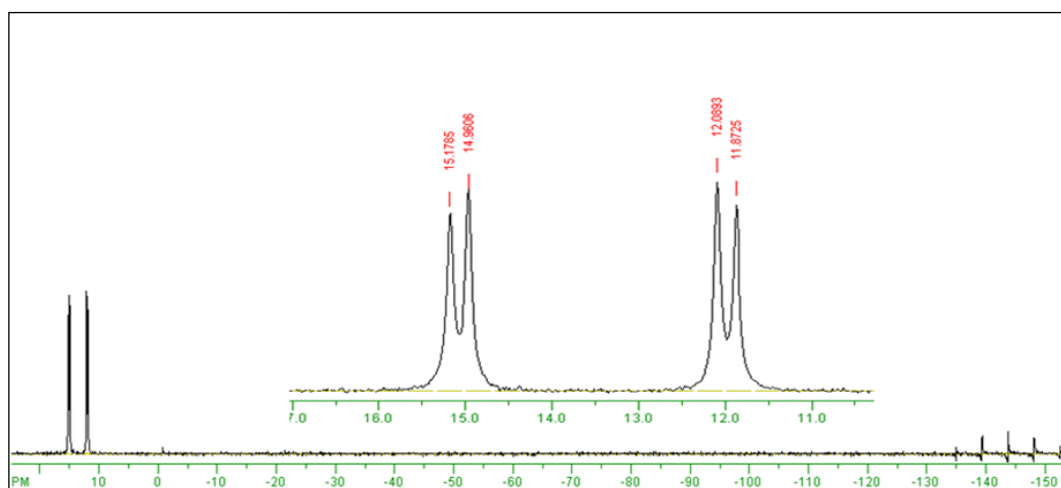


Figura 4.60: Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$, em DMSO.

Pode-se justificar a proteção dos átomos de fósforo do complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$ considerando a maior habilidade aceptora do grupo NO em relação ao cloreto do precursor. Isso ocorre, pois após a troca de um cloreto pelo grupo NO, o metal diminui a retrodoação com o fósforo *trans* a NO, devido ao fato deste grupo ser forte acceptor π e competir com o fósforo pelos elétrons do Ru. Isto leva ao aumento da densidade eletrônica sobre o fósforo, deixando-o mais protegido, ou seja, o sinal no espectro aparece deslocado para campo alto [125].

É interessante mencionar que o complexo *mer*- $[\text{RuCl}_3(\text{NO})(\text{dppb})]$, obtido em nosso grupo de pesquisa [136], apresenta deslocamento químico em 13,6 e 10,1 ppm, onde observa-se um átomo de fósforo da dppb *trans* a NO e o outro *trans* a Cl. Quando um ligante cloreto foi trocado pela piridina, observou-se dois dubletos em $\delta = 32,4$ e $22,3$ ppm ($^2J_{\text{P-P}} = 26,3$ Hz), região mais desprotegida, pois os átomos de fósforo apresentam-se *trans* a Cl, um bom doador σ/π , e à piridina que é receptora de elétrons, mas não tão forte como o NO, levando desta forma os deslocamentos no RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para campo mais baixo [125]. Na tentativa de verificar a liberação do NO do complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$, fez-se um RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ da mesma solução referente a Figura 4.60 e verificou-se após 24 horas a presença de um singleto com $\delta 22,0$ ppm, (Figura 4.61).

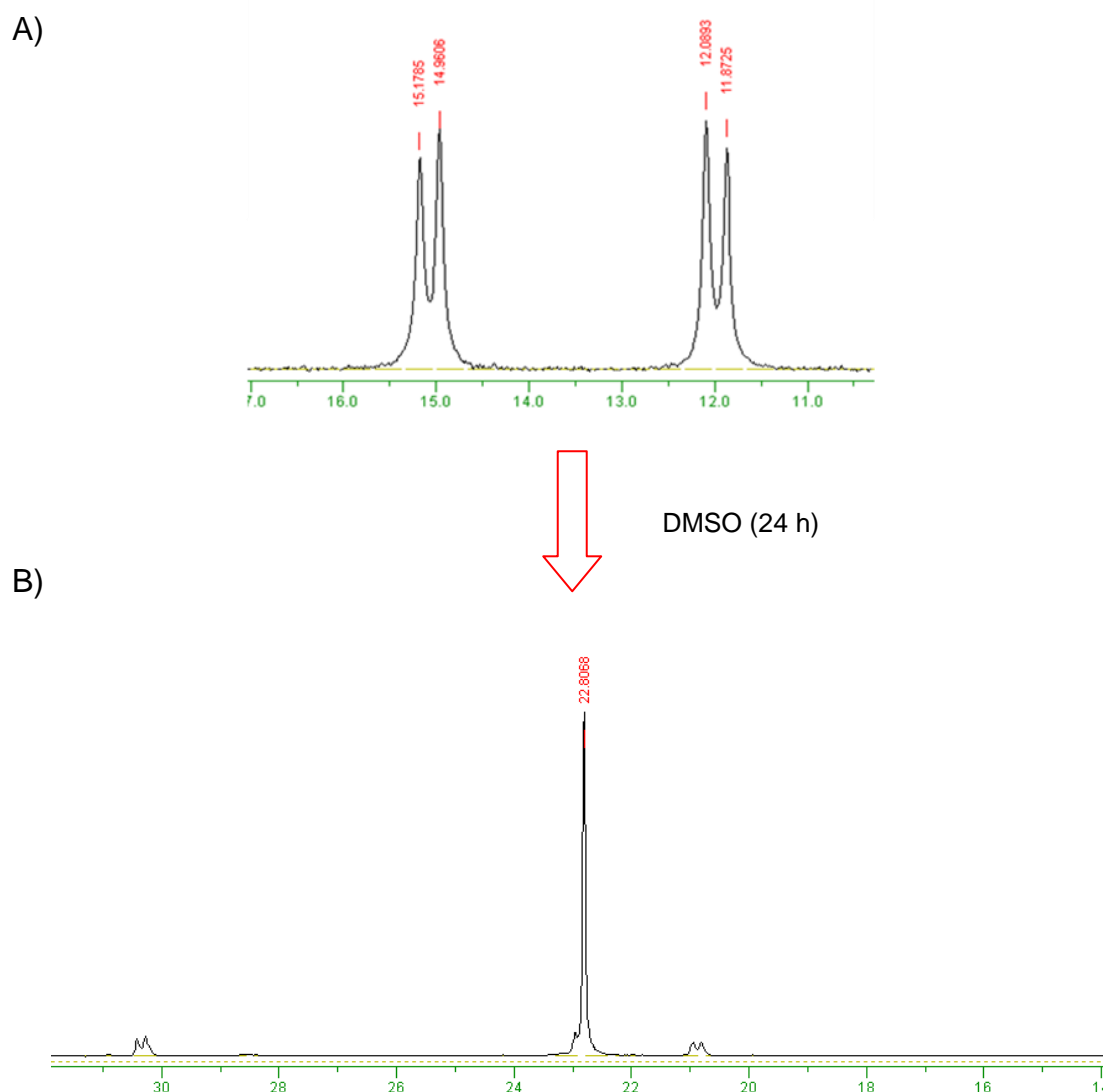


Figura 4.61: Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$, A) inicial em DMSO e B) após 24h.

Este comportamento é semelhante ao observado para os complexos *mer* e *fac*- $[\text{RuCl}_3(\text{NO})(\text{dppb})]$, (Figura 4.62) [139]. Estes isômeros apresentam nos seus espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dois dubletos (δ 13,6 e 10,1 ppm (37,5 Hz)) e um singlete em 22,8 ppm, para o complexo *mer* e *fac*, respectivamente. Desta forma, as estruturas propostas estão representadas na Figura 4.63.

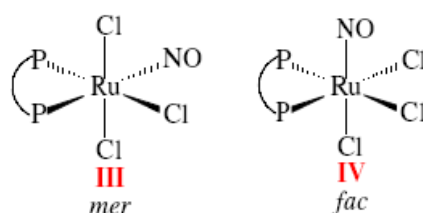


Figura 4.62: Representação dos isômeros *mer* e *fac*- $[\text{RuCl}_3(\text{NO})(\text{dppb})]$, [139].

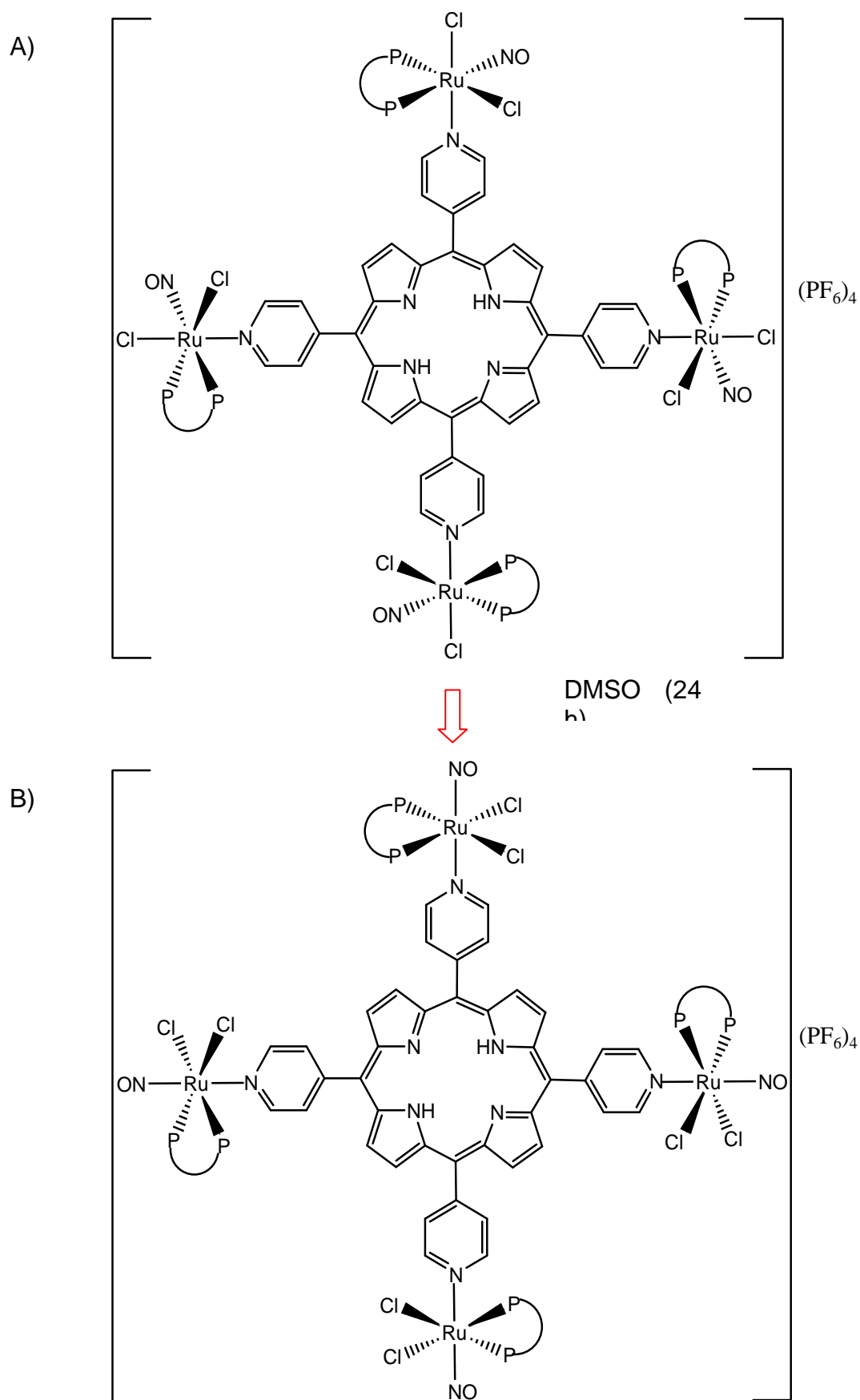


Figura 4.63: Estruturas propostas para os isômeros *mer* (A) e *fac* (B) para o complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$.

4.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de $\{^1\text{H}\}$

A Figura 4.64 mostra o espectro de ^1H do complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$.

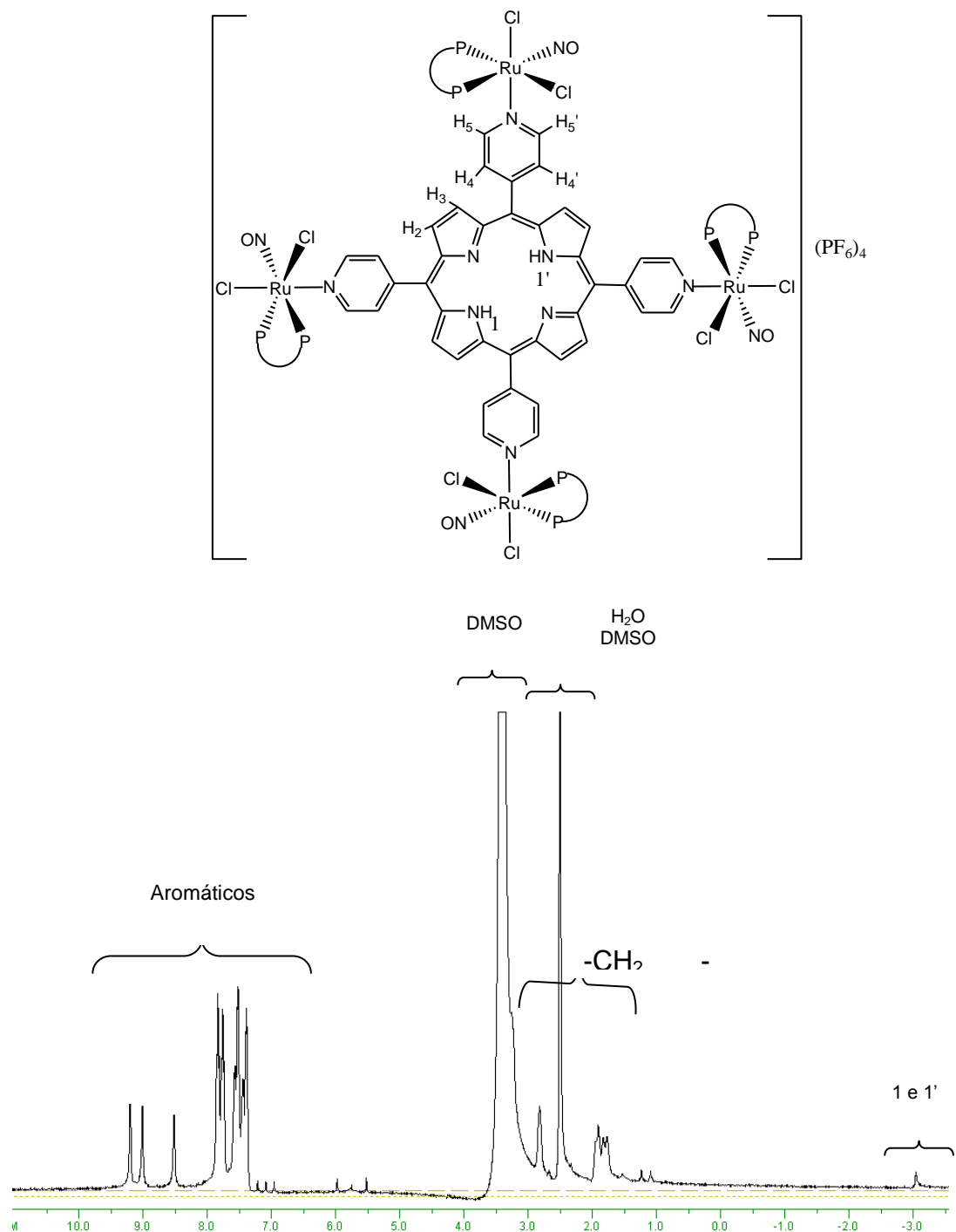


Figura 4.64: Espectro de RMN de ^1H do composto $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$, DMSO deuterado.

Para maior clareza dos dados, na Figura 4.65, o espectro do complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$ foi ampliado na região dos hidrogênio aromáticos.

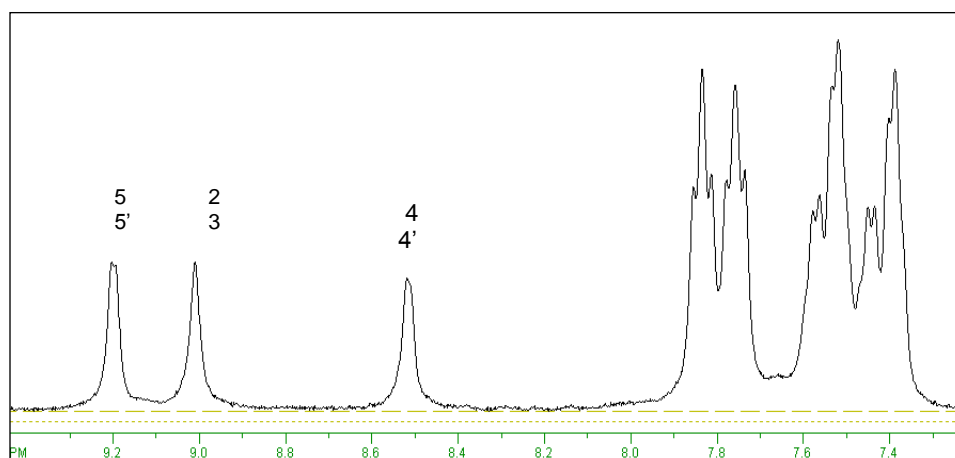


Figura 4.65: Espectro de RMN de ^1H do composto $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$, DMSO deuterado.

No espectro observa-se um grande número de sinais na região de 7,2-8,0 ppm, os quais totalizam 80 hidrogênios referentes aos hidrogênios aromáticos da bifosfina. Pode-se também observar, com bastante clareza, Figura 4.65, os sinais da porfirina em 9,20, 9,00 e 8,51 ppm, referentes aos hidrogênios (5,5'), (2,3) e (4,4') respectivamente, além do sinal em -3,0 ppm referente aos hidrogênios internos do macrocíclo.

Comparando-se os deslocamentos químicos da porfirina base livre (Figura 4.12) e do complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$ (Figura 4.65) observou-se uma variação nos deslocamentos químicos de todos os prótons do anel porfirínico, após a coordenação (Tabela 4.15).

Tabela 4.15: Deslocamentos químicos $\delta(\text{ppm})$ de ^1H do complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$

Composto	H-(5,5')	H-(2,3)	H-(4,4')	H-(1)
$\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$	9,20	9,00	8,51	-3,04
TPyP (base livre)	9,08	8,89	8,20	-2,89

4.2.2 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do IV dos complexos sintetizados apresentaram modos vibracionais consistentes com as estruturas propostas e foram obtidos na região entre $4000 - 200 \text{ cm}^{-1}$. As atribuições foram feitas em comparação com os espectros do precursor, bifosfina, porfirina livre e de outros complexos descritos na literatura.

Um exemplo representativo para esta série está disposto na Figura 4.66. Para melhor visualização o espectro é apresentado na região de $2500-200 \text{ cm}^{-1}$, já que acima de 2000 cm^{-1} aparecem apenas bandas referentes aos estiramentos dos grupos C-H aromáticos e alifáticos [122].

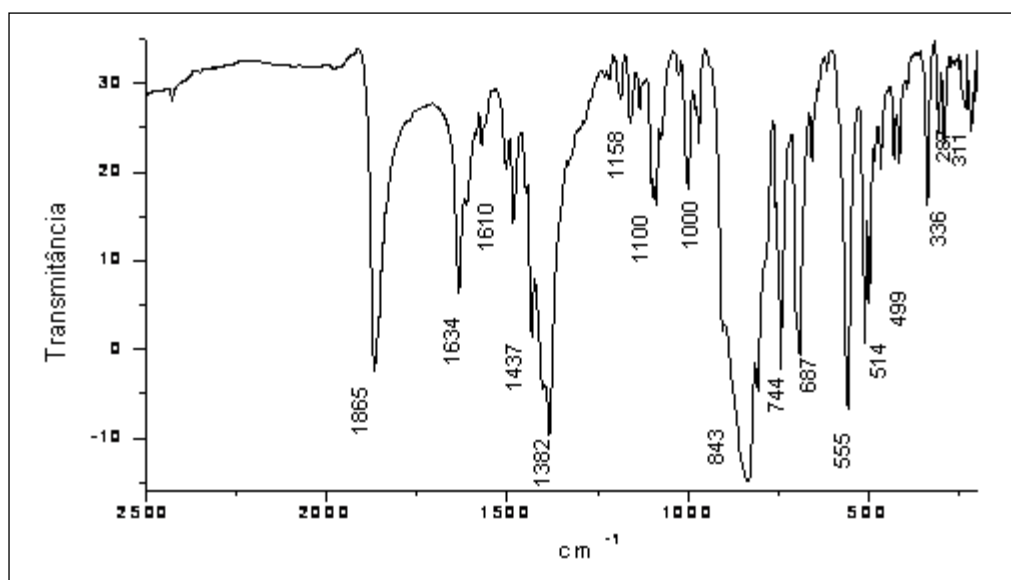


Figura 4.66: Espectro de IV do complexo (8), $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$, em pastilha de KBr.

A presença do grupo NO coordenado aos complexos de rutênio nos periféricos da porfirina pode ser confirmada pelo estiramento em 1865 cm^{-1} (νNO). Esse valor é bastante similar ao observado para o precursor *mer*- $[\text{RuCl}_3(\text{NO})(\text{dppp})]$, que apresenta a banda referente ao νNO em 1870 cm^{-1} , sendo típico de NO^+ . A ligação Ru-NO nestes casos é considerada linear, pois é caracterizada por alta frequência de estiramento do NO^+ [139].

Para o complexo em questão, observou-se que o estiramento $\nu(\text{NO})$ não sofreu muita alteração comparada ao complexo $[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})(\text{py})]\text{PF}_6$, permanecendo na região aproximada de 1865 cm^{-1} .

Algumas bandas características do anel porfirínico podem ser observadas, como o estiramento $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ em 1610 cm^{-1} e $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ em 1437 cm^{-1} , assim como as bandas referentes $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ da bifosfina. As fosfinas também apresentam na região de 744 cm^{-1} a deformação angular $\gamma\text{C-H}$ [123]. Aproximadamente em 1100 cm^{-1} , observa-se uma banda de média intensidade referente ao estiramento $\nu\text{P-C}$.

Na Tabela 4.16, são apresentadas as principais bandas observadas no espectro de absorção na região do infravermelho para o complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$

Tabela 4.16: Principais bandas observadas no espectro de absorção na região do infravermelho para o complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$ (7) e $[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})(\text{py})]\text{PF}_6$ (8)

Atribuições	Complexo (7)	Complexo (8)	Ref.
$\nu(\text{NO})$ (F)	1872	1865	[124]
$\nu_{\text{C}=\text{N}}$ (m)	1609	1610	[122, 123]
$\nu_{\text{C}=\text{C}}$ (m)	1432	1437	[122, 123]
$\beta\text{C-H}$ (m)	1163	1161-1065	[122, 123]
$\delta \text{C-N}$ (f)	1159	1158	[122]
$\nu\text{P-C}(\phi)$ (m)	1092	1100	[122, 123]
$\beta\text{C-H}$ (m)	999	1000	[135, 136]
$\nu_{\text{as}}(\text{P-F})$ (F)	841	845	[143]
$\gamma\text{C-H}$ (f) fosfina	745	744	[122, 123]
γ anel (m)	691	687	[122, 123]
$\nu_{\text{s}}(\text{P-F})$ (f)	525	555	[143]
$\nu\text{Ru-N}$, $\nu\text{Ru-P}$ (m),	494 e 451	514 e 499	[143]
$\nu\text{Ru-Cl}$	351 e 301	311 / 287	[143]

F = muito forte; **m** = média; **f** = fraca; ν - designa uma vibração de estiramento; δ - designa uma vibração de deformação; γ - designa uma vibração de deformação fora do plano; β - designa uma vibração de deformação no plano.

4.2.3 Espectroscopia Eletrônica (UV/vis)

No espectro de absorção na região do UV-Vis (Figura 4.67) pode-se observar uma banda característica muito intensa em 422 nm, banda Soret ou banda B, e em 516, 549, 588 e 650 nm as bandas Q. Os valores de coeficiente de extinção destas bandas estão na Tabela 4.17.

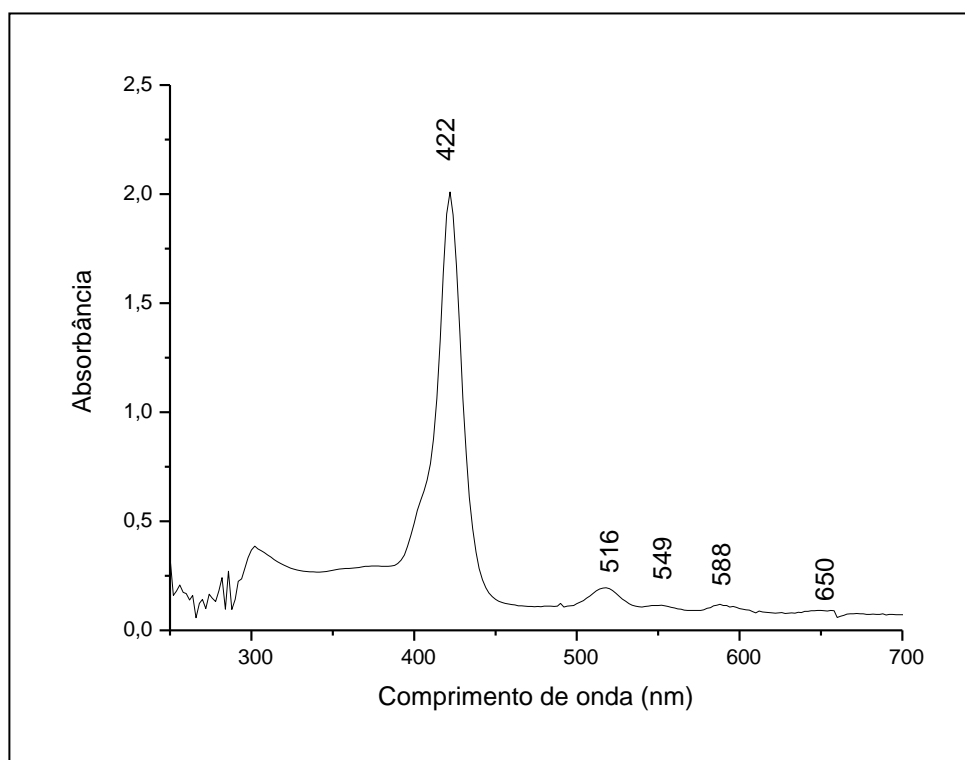


Figura 4.67: Espectro de absorção na região do UV/vis do complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$, em DMSO.

Tabela 4.17: Atribuição das bandas de absorção na região do UV-vis do complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$, em DMSO.

$\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$			
$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$	ϵ ($\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	Atribuição	Ref.
422	$4,84 \times 10^5$	Soret	
516	$5,29 \times 10^4$	Q	
549	$2,36 \times 10^4$	Q	[144 e 143]
588	$1,58 \times 10^3$	Q	
648	$1,35 \times 10^3$	Q	

4.2.4 Voltametria cíclica e de pulso diferencial

As medidas de voltametria cíclica e de pulso diferencial dos complexos 7 e 8 foram realizadas utilizando o método de arranjo convencional contendo três eletrodos, consistindo de um eletrodo de platina como eletrodo de trabalho, um auxiliar de platina e um de referência de Ag/AgCl. O voltamograma do complexo 8, foi obtido em solução de DMF, utilizando PTBA ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$) como eletrólito suporte e velocidade de varredura igual a 100 mV.s^{-1} . O voltamograma cíclico obtido do complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$ está apresentado na Figura 4.68.

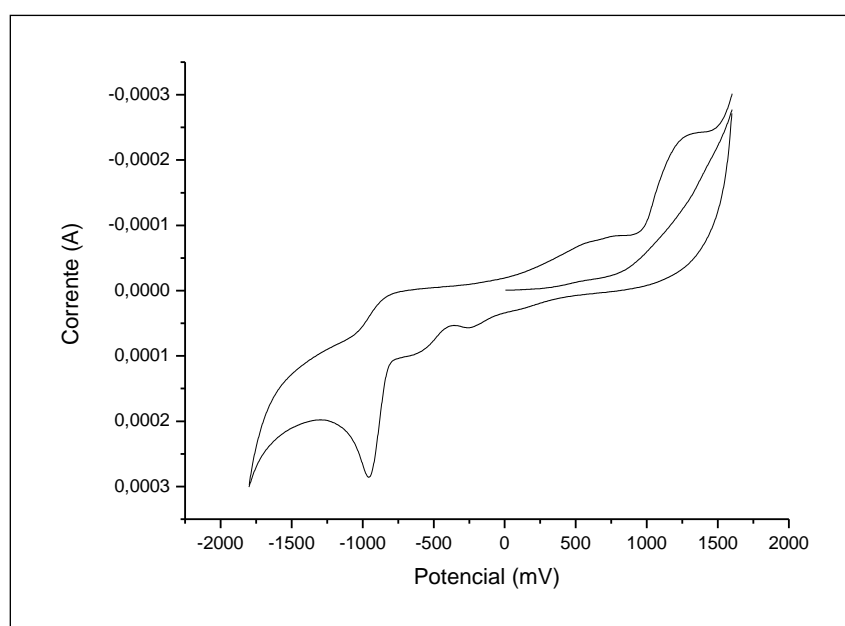


Figura 4.68: Voltamograma cíclico do complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$, (DMF, 0,1M PTBA).

No voltamograma do complexo em questão não se observou inicialmente nenhum processo anódico. Continuando a varredura para potencial catódico surge um processo em -982 mV , atribuído à redução do NO^+ a NO^0 . Invertendo-se o potencial para região anódica, em aproximadamente -966 é observado um processo que pode ser atribuído a oxidação do NO^0 para NO^+ [130]. O processo oxidativo que aparece em torno de 700 mV pode ser atribuído ao complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{DMF})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$ formado em solução.

Para a melhor observação dos processos e para fins de comparação foram feitas voltametrias de pulso diferencial. Os voltamogramas de pulso

diferencial para o complexo (8) é mostrado na Figura 4.69, confirmando o processo de redução do NO^+ , em -918 mV.

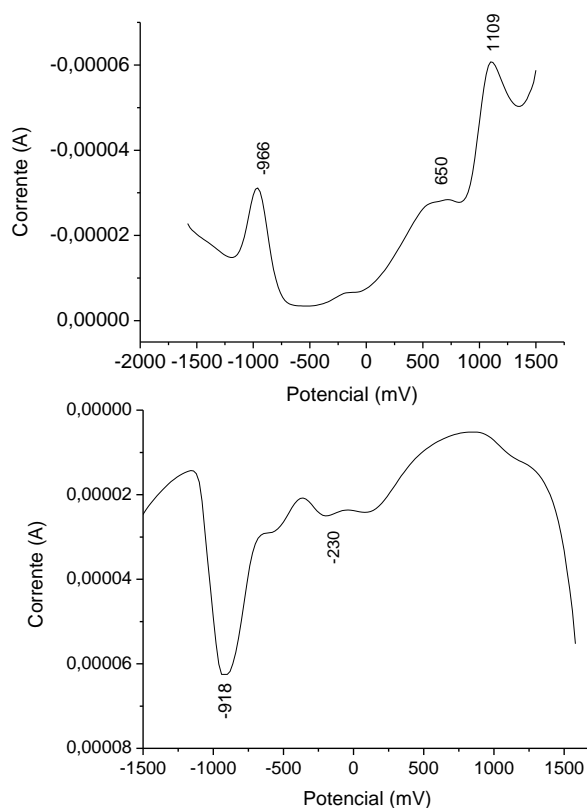


Figura 4.69: Voltamograma de pulso diferencial do complexo $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$, (DMF, 0,1M PTBA).

Comportamento semelhante é apresentado para o precursor *mer*- $[\text{RuCl}_3(\text{NO})(\text{dppb})]$ onde apenas a primeira redução do NO ($\text{NO}^+ \rightarrow \text{NO}^0$) em -850 mV foi observada [136]. O processo anódico observado em aproximadamente 1109 mV atribui-se à oxidação do NO^0 livre [130].

No complexo do tipo *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4\text{P}(\text{OEt})_3\text{NO}]^{3+}$ com variados substituintes no ligante fosfito, observam-se dois processos adicionais, o par redox associado à espécie sem NO em aproximadamente 600 mV, gerada em solução e, em torno de 800 mV, um processo irreversível atribuído à oxidação do NO livre, como representado pela Figura 4.70.

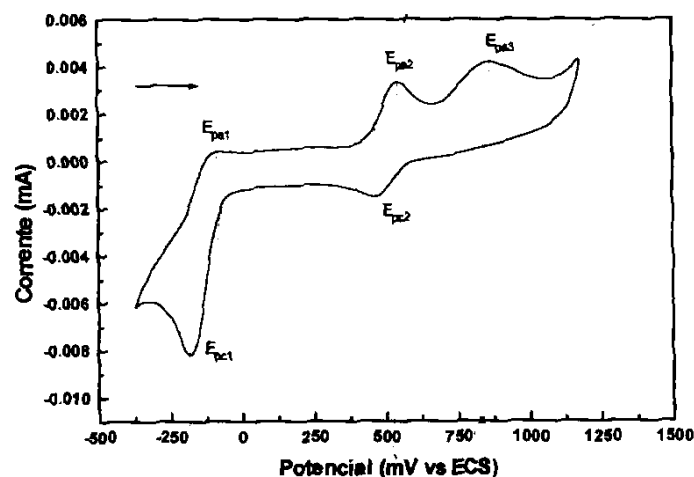


FIGURA 4.70: Voltamograma cíclico do $trans\text{-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4\text{P}(\text{OEt})_3\text{NO}]^{3+}$, em solução aquosa. Eletrodo referência: calomelano [144].

O complexo $[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})(\text{py})]\text{PF}_6$ apresentou as reduções referentes ao NO, em potenciais menores que no precursor, devido ao fato do precursor possuir um cloro a mais do que os compostos em questão. Desta maneira, como o cloro é melhor doador (σ e π) que os ligantes piridínicos, o centro metálico no precursor apresenta-se com maior densidade eletrônica, o que torna bem mais difícil a adição de um elétron sobre o NO^+ , levando assim os dois processos de redução do NO para potenciais menos catódicos. Resumindo, após a troca de um átomo de cloro pelo piridínico, o centro metálico fica mais deficiente em elétrons em relação ao precursor, tornando o potencial do NO^+ mais acessível.

Na Figura 4.71 pode-se observar o processo em -117 mV, atribuído à oxidação do NO^+ a NO^0 . Continuando o processo de varredura, observa-se um processo em -437 mV atribuído à redução do NO^0 a NO^- . Invertendo-se a corrente, nota-se a formação dos pares redox, em -250 e -44 mV, sendo referente às oxidações do NO^- a NO^0 e NO^0 a NO^+ , respectivamente.

O processo formado em 300 mV, após as reduções do grupo nitrosilo coordenado, pode ser atribuído à oxidação do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{NO}_2)(\text{dppb})(\text{py})]$ pois, NO^- coordenado pode reagir com traços de oxigênio levando a formação de um nitro complexo $\{\text{Ru}^{\text{II}}-\text{NO}_2\}$, [145 e 149]. Estes processos foram mais detalhados através dos voltamogramas de pulso diferencial (Figura 4.72).

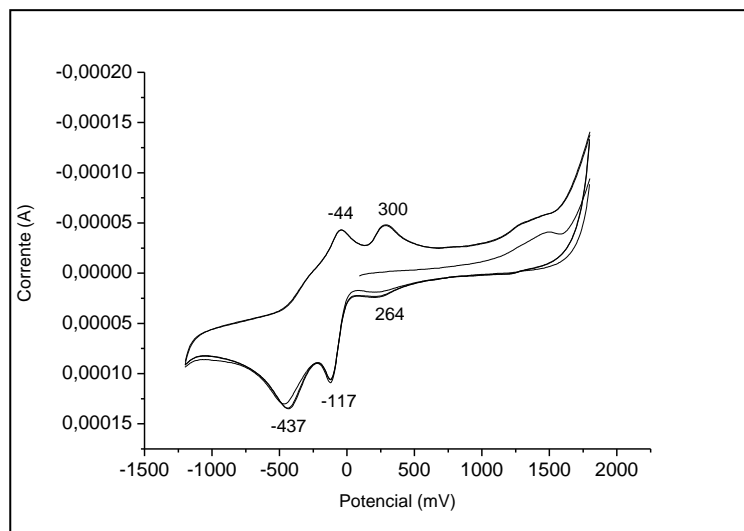


Figura 4.71: Voltamograma cíclico do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})(\text{py})]\text{PF}_6$, em acetonitrila PTBA 0,1M.

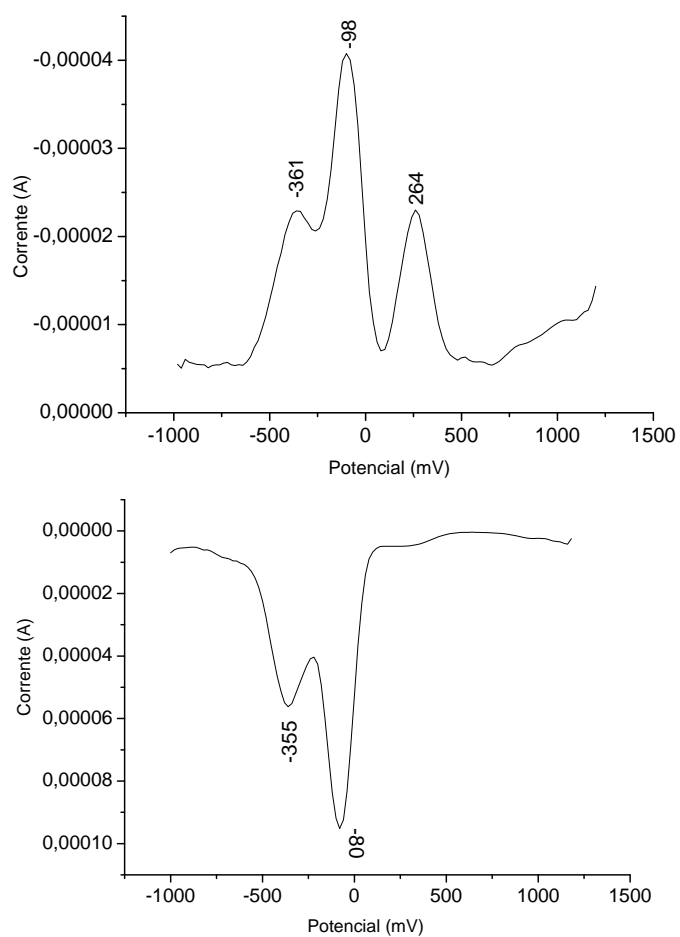


Figura 4.72: Voltamograma de pulso diferencial do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})(\text{py})]\text{PF}_6$, em acetonitrila PTBA 0,1M.

O processo observado em 264 mV para o complexo $[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})(\text{py})]\text{PF}_6$ (Figura 4.72), também já foi relatado para complexos de fórmula geral $[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})(\text{L})]\text{PF}_6$ onde $\text{L} = \text{py}$, 4-Mepy e 4-Phpy, sendo a saída do NO, gerando novos complexos e a própria presença de NO livre em solução, responsáveis pela formação desta espécie [142].

Em aproximadamente 1400 mV é observado um processo o qual pode ser atribuído a formação do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{MeCN})(\text{dppb})(\text{py})]$ em solução. Não se observa em nenhum dos casos processos referentes à oxidação do metal (NO coordenado), no solvente utilizado. Tem sido sugerido por alguns autores que o rutênio, em nitrosilos complexos, só é eletroativo em potenciais superiores a +1,4 V. Esse potencial alto é justificado pelo domínio que a acidez π do NO (forte π receptor) impõe em seus complexos, que pela retrodoação leva à diminuição da densidade eletrônica sobre o metal, conseqüente estabilizando-o.

4.2.5 Dados de Microanálise e condutividade molar

A análise elementar sugere as composições propostas e a pureza dos complexos (Tabela 4.18). A condutividade molar do complexo 7 foi efetuada utilizando-se concentração de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol. L}^{-1}$, à 25° C, como solvente utilizou-se CH_2Cl_2 , e o valor de condutância molar igual encontrado foi $56,0 (\mu\text{S.cm}^{-1})$, confirmando a presença de um contra-íon.

Tabela 4.18: Microanálise do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})(\text{py})]\text{PF}_6$ (7) $\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$ (8).

Complexo	Análise elementar		
	% C	% H	% N
$[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})(\text{py})]\text{PF}_6$	42,00 (42,32)*	4,52 (4,84)	3,21 (2,99)
$\{\text{TPyP}[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppb})]_4\}(\text{PF}_6)_4$	49,69 (49,18)	3,54 (3,75)	4,43 (4,53)

* Para análise elementar os resultados entre parênteses são teóricos.



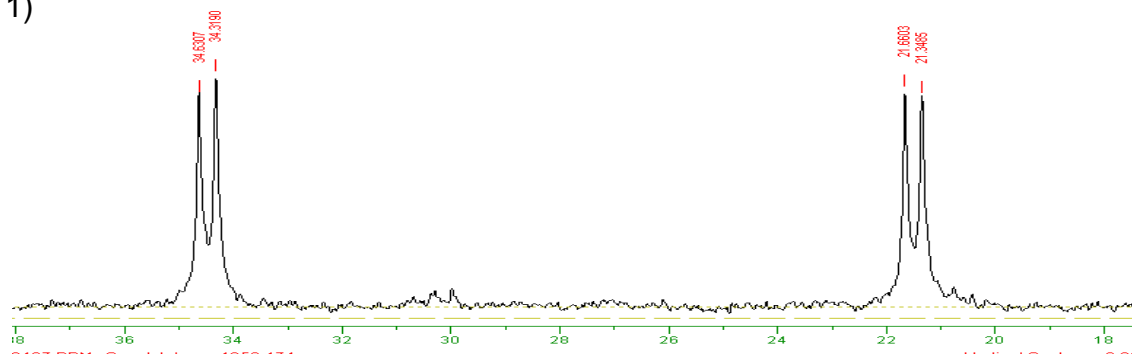
4.3 Série 3

[RuCl(NO)(dppb)(AA)]PF₆ onde AA = Glicina (Gly) (9), Alanina (Ala) (10) e Fenilalanina (Phe) (11)

4.3.1 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ³¹P{¹H}

Os espectros de RMN ³¹P{¹H}, assim como os valores de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os complexos obtidos na série 3 são encontrados na Figura 4.73 e na Tabela 4.19. Todos os espectros apresentaram o sinal do PF₆⁻ com deslocamento químico, próximo de -144 ppm.

1)



2)

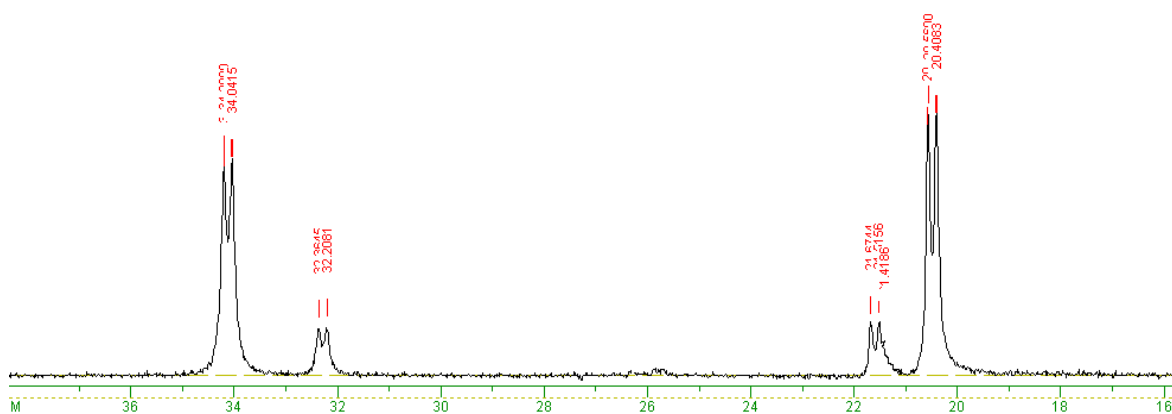


Figura 4.73: RMN de ³¹P{¹H} dos complexos 1) [RuCl(NO)(dppb)(Gly)]PF₆ e 2) [RuCl(NO)(dppb)(Phe)]PF₆ em CH₂Cl₂.

Tabela 4.19: Deslocamentos químicos de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para os complexos de fórmula geral $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{AA})(\text{dppb})]\text{PF}_6$

Complexos	Deslocamento químico (δ)		$^2\text{J}_{\text{P-P}}$ (Hz)	$^2\text{J}_{\text{P-P}}$ (Hz)
$[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{Gly})(\text{dppb})]\text{PF}_6$	34,4/21,5	-	26,2	-
$[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{Ala})(\text{dppb})]\text{PF}_6$	34,8/20,2	33,5/21,2	26,8/26,8 26,8	26,4/26,4 26,4
$[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{Phe})(\text{dppb})]\text{PF}_6$	34,1/20,3	32,2/21,6	25,6/26,0 25,8	24,9/24,9 24,9

Os novos complexos apresentaram átomos de fósforo não equivalentes magneticamente após a troca de dois átomos de cloro do complexo precursor $[\text{RuCl}_3(\text{NO})(\text{dppb})]$ pelo aminoácido, para os quais foram observados dois dubletos para o complexo $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}(\text{Gly})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ e 4 dubletos para os complexos contendo os aminoácidos Ala e Phe.

O deslocamento dos átomos de fósforo dos complexos obtidos para campo mais baixo, em relação ao precursor (δ) 10,0 e 8,0 ppm, é indicativo do NO^+ não se encontrar *trans* ao átomo de fósforo, como no precursor. O NO^+ *trans* a fósforo provoca o deslocamento destes para campo alto, pois compete fortemente com os fósforos pelos elétrons do centro metálico, devido ao forte caráter aceptor π do NO^+ coordenado, [142].

Desta forma a estrutura proposta para os novos complexos de fórmula geral $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{AA})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ onde AA = Gly, Ala ou Phe condiz com uma estrutura onde um átomo de fósforo da bifosfina encontra-se *trans* a cloro e o outro *trans* ao nitrogênio do aminoácido.

A presença de 4 dubletos para os complexos com a alanina e fenilalanina, mostra que a presença do carbono quiral leva à formação de diastereoisômeros, ou seja, a geometria em torno do metal continua a mesma, porém o grupo R do aminoácido se encontra em posições diferentes.

Comportamento semelhante foi observado em nosso grupo de pesquisa para complexos de fórmula geral $[\text{Ru}(\text{AA})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ (Figura 4.74), onde para o aminoácido glicina foram observados dois dubletos no RMN de fósforo, já para os demais aminoácidos, 4 dubletos. A presença de diastereoisômeros foi evidenciada baseada em técnicas como RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e ^{13}C , CLAE e dicroísmo circular [143].

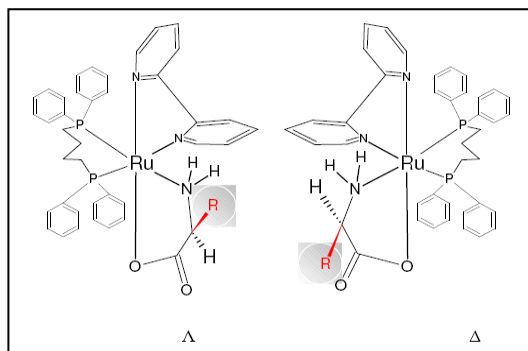


Figura 4.74: Disposição do grupo R para os diastereoisômeros, adaptada da referência [143].

O mesmo comportamento foi observado na ressonância de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para os complexos $[\text{RuCl}(\text{L-serinato})(\text{PPh}_3)_2]$ e $[\text{RuCl}(\text{Gly})(\text{PPh}_3)_2]$, (Figura 4.75 (a) e (b) respectivamente), onde para o complexo com o aminoácido serina foram observados 4 dubletos e para a glicina apenas dois dubletos. A presença de quatro dubletos foi atribuída à presença do carbono quiral no aminoácido L-serina. As estruturas propostas para os diastereoisômeros encontram-se na Figura 4.75 (c), [146].

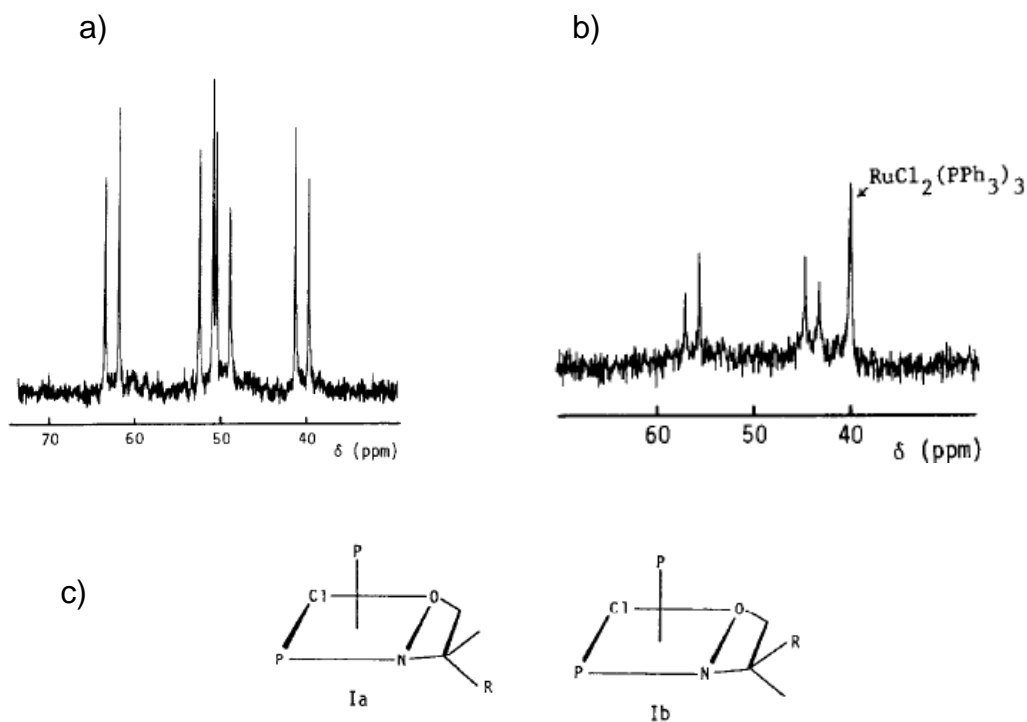


Figura 4.75: a) RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ a) $[\text{RuCl}(\text{L-serinato})(\text{PPh}_3)_2]$, b) $[\text{RuCl}(\text{Gly})(\text{PPh}_3)_2]$ e estruturas propostas para os diastereoisômeros, adaptado da referência [146].

Nos complexos octaédricos cis - $[MX_2(L-L)_2]$ e $[M(L-L)_3]$, (Figura 4.76 (a) e (b) a presença dos ligantes (L-L), adicionados a quiralidade do metal, promovem a formação de isômeros ópticos [147]. A presença dos ligantes (L-L) confere ao complexo o formato de uma hélice que, quando rodada na direção horária, o isômero Δ parece girar para dentro do plano, ao passo que o isômero Λ parece girar para fora do plano (Figura 4.76 (c)).

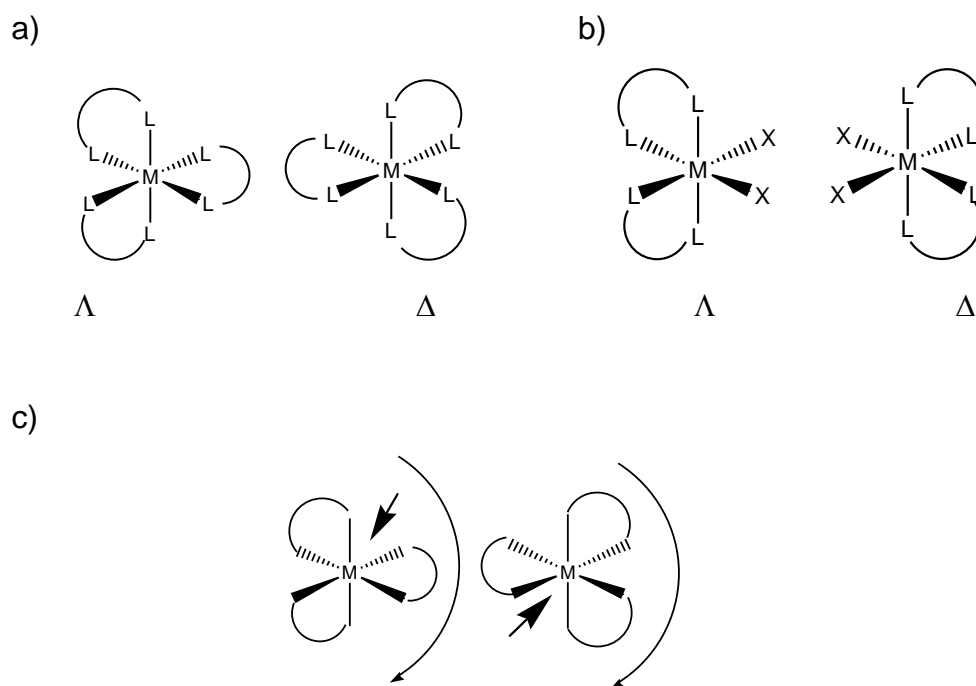


Figura 4.76: Isômeros nos complexos octaédricos cis - $[MX_2(L-L)_2]$ e $[M(L-L)_3]$ (a) e (b), respectivamente e (c) Isômeros Δ e Λ .

Nesta série, os isômeros Δ e Λ estão representados na Figura 4.77.

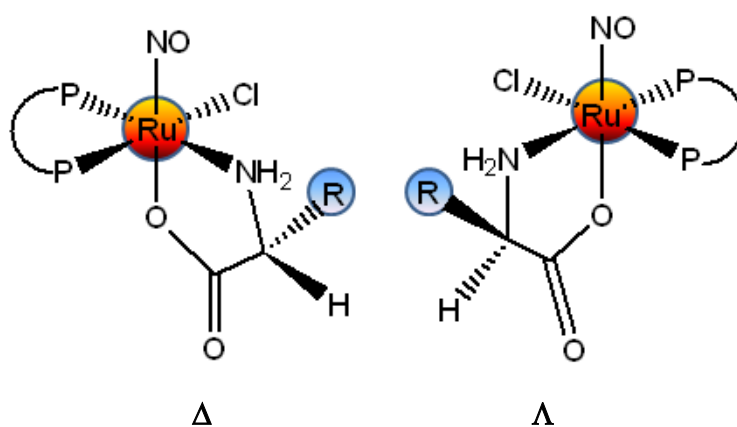


Figura 4.77: Representação dos isômeros Δ e Λ , para o complexo $[Ru(NO)Cl(Phe)(dppb)]PF_6$

4.3.2 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$

A ressonância magnética nuclear de ^{13}C também foi utilizada para investigação dos diastereoisômeros. Desta forma, procurou-se analisar o espectro de ^{13}C do ligante livre e do complexo. Os experimentos foram feitos utilizando-se CDCl_3 como solvente.

Na Figura 4.78, pode-se observar o espectro do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{Gly})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, o qual apresentou o deslocamento referente à C1 (carbonila) e C2 em 179,5 e 43,0 ppm, respectivamente. No ligante livre estes deslocamentos são observados em 175,2 e 43,2 ppm, ou seja, após a coordenação o átomo de C1 fica mais desprotegido, deslocando-se para campo mais baixo, como esperado [143].

Ao ampliarmos a região referente ao C1, Figura 4.78, observou-se a presença de dois singletos, o que não está condizente com os dados obtidos no RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, onde foi observado apenas a presença de um complexo. A hipótese de ser o aminoácido livre, o qual é utilizado em excesso durante a reação foi descartada, uma vez que o deslocamento para o C1 da glicina encontra-se em 175,2 ppm.

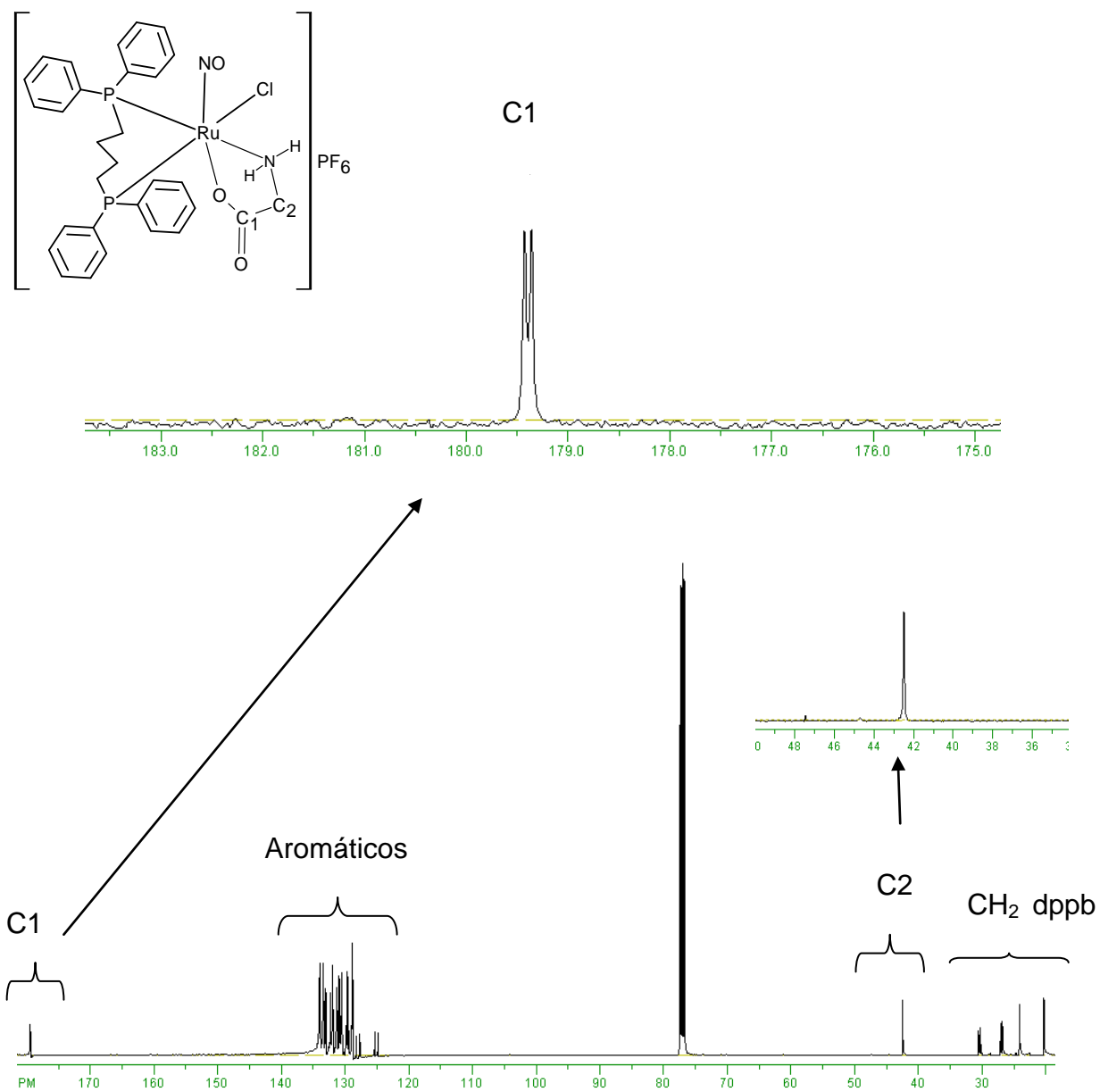


Figura 4.78: Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{Gly})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ em CDCl_3 .

Interessantemente ao observamos o espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{Phe})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, Figura 4.79, os sinais aparecem duplicados, tanto para C1 como para C2 e C3.

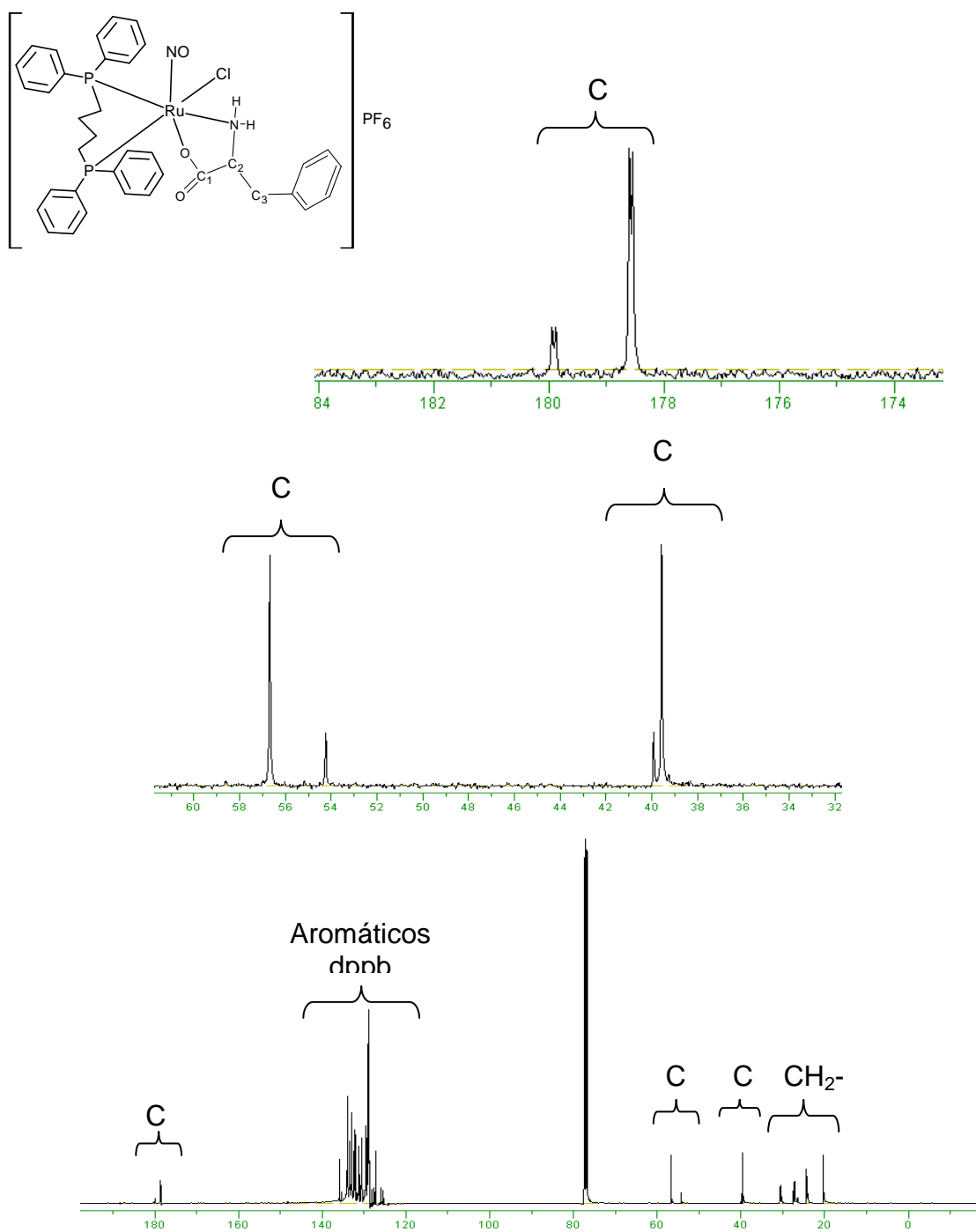


Figura 4.79: Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{Phe})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, em CDCl_3 .

O deslocamento dos C1, C2 e C3 no aminoácido fenilalanina livre foram observados em 174,0; 56,9 e 37,2 ppm respectivamente. Os novos deslocamentos para C1 são vistos em 178,8 e 180, C2 em 35,0 e 39,0, sendo o singlete em 39,0 ppm de maior intensidade. Para C3, os sinais aparecem

duplicados da mesma forma, um singleto de maior intensidade em 56,9 e outro menor em 54,0 ppm. Assim pode-se confirmar através dos dados de RMN ^{13}C a presença de diastereoisômeros para os complexos contendo o aminoácido alanina e fenilalanina, devido à presença do carbono quiral. Os valores de deslocamentos químicos de RMN ^{13}C , estão dispostos na Tabela 4.20.

Tabela 4.20: Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para os complexos de fórmula geral $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{AA})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ onde AA = Gly, Ala e Phe.

$\delta^{13}\text{C}$ ppm (ligante livre)			
	Gly	Ala	Phe
C1	175,2 (s)	172,0 (s)	174,0 (s)
C2	43,2 (s)	51,4 (s)	56,9 (s)
C3	-----	33,0 (s)	37,2 (s)
$\delta^{13}\text{C}$ ppm (complexo) $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{AA})(\text{dppb})]\text{PF}_6$			
	Gly	Ala	Phe
C1	179,4 e 179,3 (d)	177,7 e 177,6 (d)	179,9 e 179,8 (d)
	(9,7 Hz)	(9,4 Hz)	(9,7 Hz)
C2	43,0 (s)	176,6 e 176,3 (d)	178,6 e 178,5 (d)
		(9,0 Hz)	(8,1 Hz)
C3	-----	37,0 e 35,0 (s)	39,0 e 35,0 (s)

(S) = singleto (d) dubleto

Com os dados da Tabela 4.20, pode-se notar que apenas o C1 do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{Gly})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ aparece duplicado, enquanto que para os demais complexos desta série pode-se observar a duplicação de C1, C2 e C3 confirmando desta forma a presença de diastereoisômeros. Quanto à duplicação do C1 para os complexos desta série, pode-se sugerir que o átomo de fósforo está acoplado com o C1, desta forma duplicando-o. Cabe ressaltar que as constantes de acoplamento observadas na literatura para $^3J_{\text{PC}}$ são da ordem de 6,0 a 12 Hz, e as observadas para os complexos desta série variam de 9,7 a 8,1 Hz [148]. Na Tabela 4.21, pode-se observar as constantes de acoplamento para algumas fosfinas ($^1J_{\text{PC}}$ a $^4J_{\text{PC}}$).

Tabela 4.21: J_{PC} constante de acoplamento para aryl fosfinas (Hz) [148]

	$(\text{PhCH}_2)_2\text{PPh}$	$\text{PhCH}_2(\text{Ph})_2\text{P}$	Ph_3P	Ph_4P^+	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$
$^1J_{PC}$ [Hz]	20.6	16.2	-12.5	88.4	104.4
$^2J_{PC}$ [Hz]	19.8	18.9	19.6	10.9	9.8
$^3J_{PC}$ [Hz]	7.0	6.4	6.8	12.8	12.1
$^4J_{PC}$ [Hz]	0.6	0.2	0.3	2.9	2.8

Para o C2, em nenhum dos complexos foi observado acoplamento com o fósforo, como pode ser observado nas Figuras 4.78 e 4.79, mas sim, a duplicidade devido à presença de diastereoisômeros.

Uma possível explicação para este fato pode ser observado com os dados de raios X, onde observou-se para o complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{Phe})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ que a somatória das distâncias de ligação P2-Ru1-O1-C1 é menor que P1-Ru1-N1-C2, 5,712 e 6,050 Å, respectivamente, justificando um maior acoplamento do P2 com o C1. Cabe ainda ressaltar que o fósforo pode estar acoplado com o C2, porém esta constante é tão baixa que não é suficiente para que ocorra o desdobramento do sinal, levando-nos a observar apenas singletos (Figura 4.79). A menor distância observada para o C1 é devido a este encontrar-se *trans* a NO, pois o NO apresenta efeito *trans* inverso. Este efeito é conhecido como efeito *trans* inverso e é relatado para complexos em que o NO encontra-se *trans* a Cl. A natureza π -acceptora do NO^+ aumenta a doação π do ligante cloro *trans*, e de acordo com o efeito estrutural *trans* à distância Ru-Cl *trans* NO é mais curta comparada às outras distâncias Ru-Cl [130]. O efeito *trans* do ligante NO do complexo é representado na Figura 4.80.

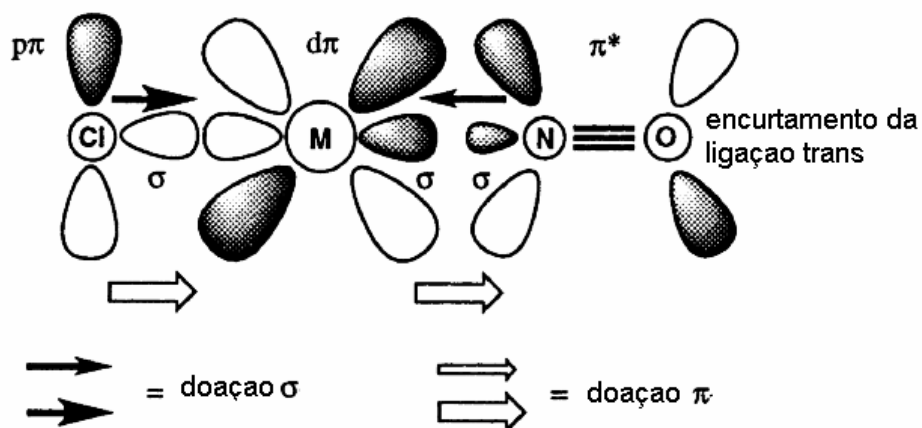


Figura 4.80: Representação simplificada dos orbitais para complexos contendo o ligante nitrosilo linear com ligante *trans* σ e π doador Cl⁻ [130].

Esse resultado é encontrado somente para o NO, sendo que nenhum ligante análogo (N₂, CO, RN₂) apresenta o encurtamento *trans*. Os resultados podem ser explicados simplificadaamente considerando que o NO age como bom π receptor e pobre σ doador e que preferencialmente ocorra competição entre NO e o ligante L *trans* pelos mesmos orbitais e existe mútuo fortalecimento quando L é um bom σ doador e não π receptor, como no caso o Cl. As distâncias Ru-NO e Ru-*trans*-Cl ficam mais curtas, o que tem sido descrito na literatura como efeito *trans* inverso [130].

4.3.3 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV)

A utilização da espectroscopia de absorção na região do infravermelho para caracterização de complexos contendo aminoácidos em sua esfera de coordenação é de grande utilidade. Os aminoácidos apresentam bandas bastante específicas, as quais nos permitem averiguar se a coordenação foi efetiva e de que modo o aminoácido coordenou-se ao centro metálico. Dentre as bandas mais expressivas para verificar a coordenação, destaca-se o grupo carboxilato, o qual apresenta uma forte absorção na região de $1600 - 1590 \text{ cm}^{-1}$ e uma de menor intensidade em $1400 - 1430 \text{ cm}^{-1}$, [123 e 143]. Estas bandas provêm das deformações assimétricas e simétricas da ligação - COOH, respectivamente [143].

Os espectros de absorção na região do IV dos complexos sintetizados apresentaram modos vibracionais consistentes com as estruturas propostas e foram obtidos na região entre $4000 - 200 \text{ cm}^{-1}$. As atribuições foram feitas baseadas na comparação entre os espectros dos ligantes livres, precursores e dos complexos obtidos. Os espectros de IV (em pastilhas de KBr) dos complexos sintetizados apresentaram-se bastante semelhantes entre si e um espectro representativo é mostrado na Figura 4.81.

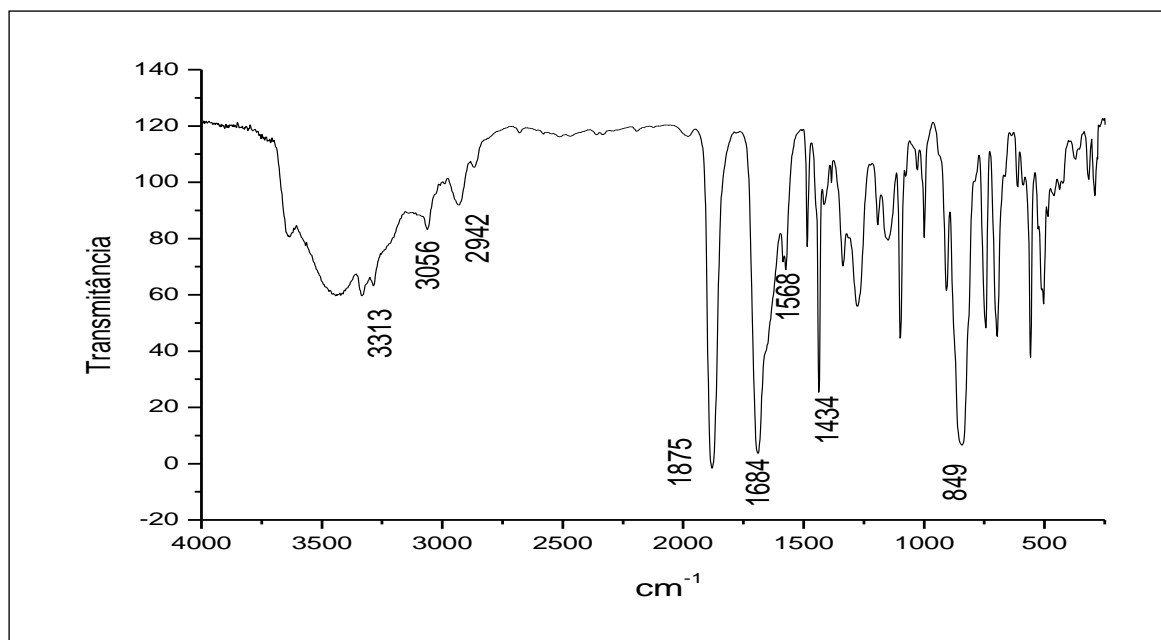


Figura 4.81: Espectro na região do IV do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{Gly})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, em pastilha de KBr.

Na Figura 4.84, a banda larga que aparece em aproximadamente de 3400 cm^{-1} pode ser atribuída ao estiramento vibracional assimétrico NH_2 [135]. Em todos os espectros desta série observou-se uma intensa banda em alta frequência, em aproximadamente 1870 cm^{-1} , característica do estiramento NO^+ [149].

Os compostos apresentaram uma banda forte entre $1682\text{-}1661\text{ cm}^{-1}$ e outra de menor intensidade na região de $1245\text{-}1280\text{ cm}^{-1}$, que são referentes aos estiramentos assimétricos e simétricos dos carboxilatos, respectivamente [139, 123]. Com a sobreposição dos espectros vibracionais na região do infravermelho do precursor $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$ e do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{Gly})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ (Figura 4.82), estas bandas foram comparadas.

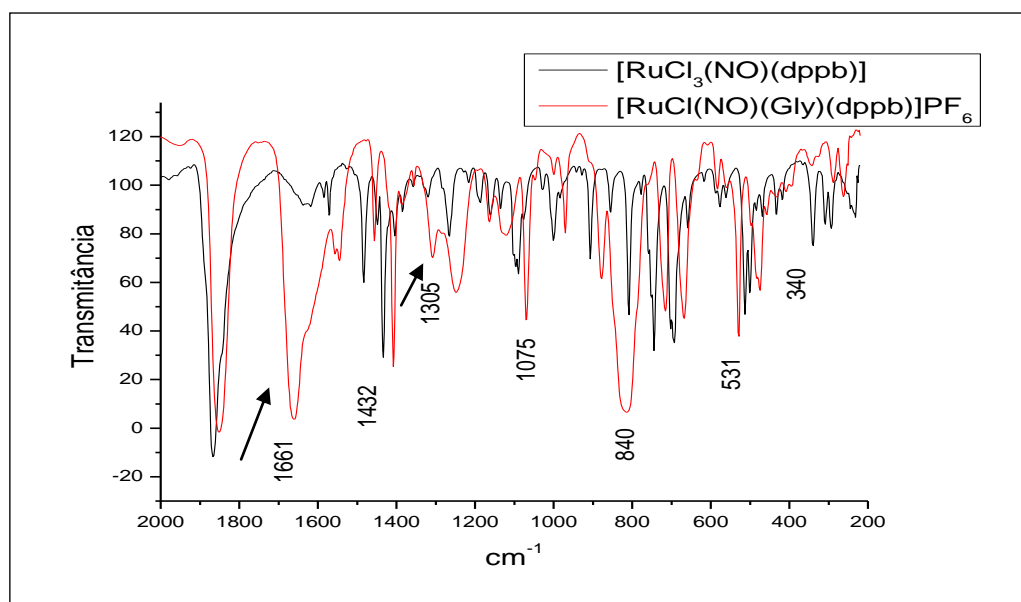


Figura 4.82: Espectro no IV do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{Gly})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, em pastilha de KBr.

Ao se comparar os estiramentos assimétricos e simétricos referentes aos carboxilatos dos complexos e do ligante livre, pode-se analisar se o aminoácido coordena-se ao metal de forma monodentada ou bidentada [123]. A distinção entre estas duas formas de coordenação pode ser feita calculando-se a diferença entre o estiramento simétrico e assimétrico do grupo carboxílico, para o complexo e ligante livre, sendo que o Δcm^{-1} tanto para a forma monodentada ou bidentada, do complexo será maior que o Δcm^{-1} do ligante livre. O valor de Δcm^{-1} para a forma monodentada é sempre maior que o Δ na

forma bidentada, pois os aminoácidos ao se coordenarem pela forma monodentada, fazem com que o estiramento assimétrico da carbonila se desloque para valores mais altos, em comparação com a forma bidentada [150].

Uma relação das frequências de estiramento simétrico e assimétrico de um grande número de complexos carboxilatos [150], cujas estruturas cristalográficas são conhecidas, foi feita e concluiu-se que o modo de coordenação desse grupo pode ser distinguido da seguinte forma:

- $\Delta\nu < 100 \text{ cm}^{-1}$, o grupo carboxilato está coordenado bidentado;
- $\Delta\nu \sim 150 \text{ cm}^{-1}$, o grupo carboxilato está coordenado em ponte;
- $\Delta\nu > 200 \text{ cm}^{-1}$, o grupo carboxilato está coordenado monodentado.

Na Tabela 4.22 são apresentadas as frequências de absorção correspondentes às principais bandas, bem como as atribuições dos espectros de IV para os complexos sintetizados.

Tabela 4.22: Tentativa de atribuição das principais frequências (cm^{-1}) observadas na região do IV para os complexos da série 3.

Complexos	ν_s	ν_{ass}	ν_s	ν_{ass}	ν	$\Delta(L)$	$\Delta(C)$
	(COO ⁻) L (f)	(COO ⁻) L (F)		(COO ⁻) (F)	(NO) (F)		
L = Gly	1413	1592	1305	1661	1875	179	346
L = Ala	1412	1595	1248	1687	1877	183	439
L = Phe	1411	1584	1280	1686	1876	173	406

Intensidade estiramento (f) = fraca / F = (forte)

$\Delta(L)$ = Ligantes / $\Delta(C)$ = complexos

Pelos dados da Tabela 4.22, pode-se observar que o Δcm^{-1} , referente aos estiramentos assimétricos e simétricos dos carboxilatos, para os complexos é maior que o Δcm^{-1} observado para o ligante livre. O valor de Δcm^{-1} encontrado é característico para a forma monodentada, estando de acordo com os dados cristalográficos e os encontrados na literatura.

O estiramento assimétrico e a banda de deformação angular do grupo NH_3^+ encontradas para aminoácidos livres na região de (3141-2993) e (1520-

1501) cm^{-1} respectivamente, não são observadas após a coordenação. Em contrapartida, são observadas as bandas referentes ao νNH_2 e δNH_2 , na região de 1560 e 1684 cm^{-1} , respectivamente, sugerindo que a coordenação também envolve o átomo de nitrogênio [123].

4.3.4 Medidas de Condutividade Molar e Análise Elementar

Os dados de microanálise e de condutividade molar sugerem as estruturas propostas. A medida de condutividade molar foi efetuada utilizando-se concentração de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$, à 25° C, como solvente diclorometano, os resultados estão indicados na Tabela 4.23.

Tabela 4.23: Dados de análise elementar e condutividade para os complexos da série 3.

Complexos	Análise elementar			Condutividade molar $\mu\text{S.cm}^{-1}$	
	% C	% H	% N		
[RuCl(NO)(Gly)(dppb)]PF ₆ ·H ₂ O	43,6 (43,4)*	4,0 (4,1)	3,7 (3,4)	81,4	1:1
[RuCl(NO)(Ala)(dppb)]PF ₆	44,7 (45,1)	4,2 (4,0)	3,3 (3,0)	62,9	1:1
[RuCl(NO)(Phe)(dppb)]PF ₆ ·MeOH	49,0 (49,3)	4,1 (4,2)	3,2 (3,1)	68,9	1:1

* Para análise elementar os resultados entre parênteses são teóricos.

4.3.5 Medidas Eletroquímicas (Voltametria Cíclica e Pulso Diferencial)

O comportamento eletroquímico dos compostos sintetizados nesta série foi estudado pelo uso das técnicas de voltametria cíclica e de pulso diferencial. Para realização dos experimentos utilizou-se acetonitrila HPLC como solvente, PTBA $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ como eletrólito suporte, eletrodo de Ag/AgCl como referência e eletrodo de platina como eletrodo auxiliar e de trabalho. Os voltamogramas para esta série são bastante similares, desta forma um exemplo representativo é mostrado na Figura 4.83.

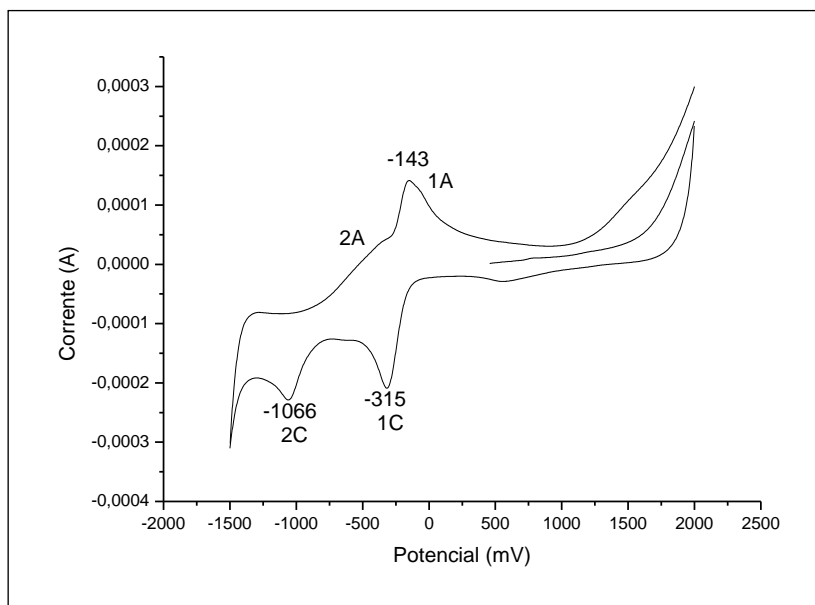


Figura 4.83: Voltamograma cíclico do complexo de fórmula $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{Ala})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, (MeCN, 0,1M PTBA).

Na primeira varredura não foi observado nenhum processo na região anódica. Ao partimos para o sentido catódico surgem os processos centrados no fragmento Ru-NO^+ em -315, -1066, -507 e -143 mV que são atribuídos aos processos do $\text{NO}^+ \rightarrow \text{NO}^0$ (1C), $\text{NO}^0 \rightarrow \text{NO}^-$ (2C), $\text{NO}^- \rightarrow \text{NO}^0$ (2A) e $\text{NO}^0 \rightarrow \text{NO}^+$ (1A), onde os nitrosilos encontram-se ainda coordenados. Na segunda varredura, em 1500 mV, pode-se observar a formação de um processo, o qual pode ser atribuído à espécie $[\text{RuCl}(\text{MeCN})(\text{Ala})(\text{dppb})]$, formada em solução.

Para a melhor observação dos processos e para fins de comparação foram feitas voltametrias de pulso diferencial. Os voltamogramas de pulso diferencial para os complexos desta série apresentaram-se bastante semelhantes entre si, e um exemplo representativo é mostrado na Figura 4.84.

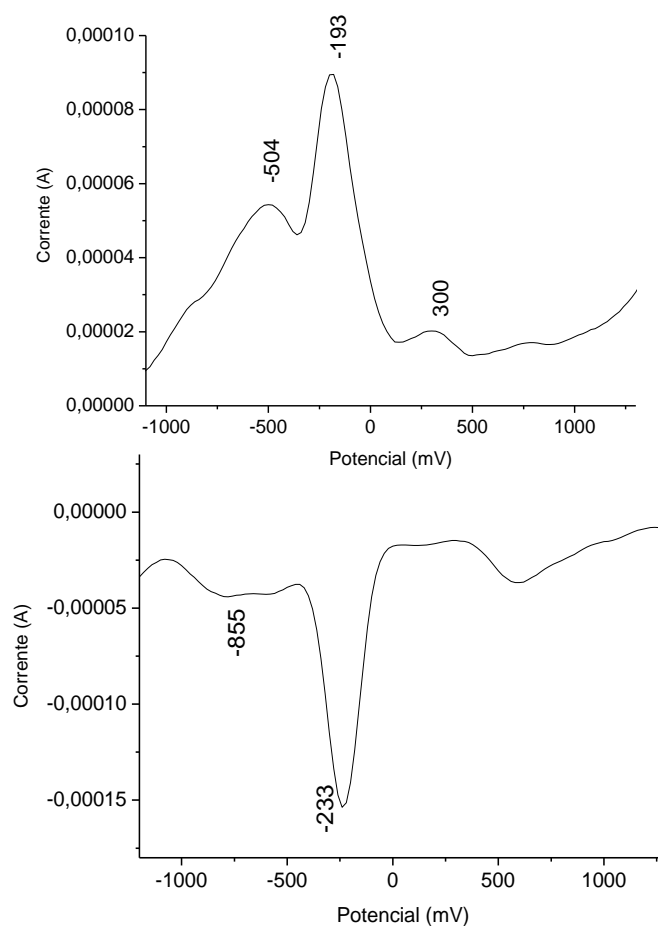


Figura 4.84: Voltametria de pulso diferencial para o complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{Ala})(\text{dppb})]\text{PF}_6$, (MeCN, 0,1M PTBA).

Através da técnica de voltametria de pulso diferencial, (Figura 4.84) pode-se observar os processos de redução do grupo nitrosilo coordenado. Ao partimos para o sentido catódico são observados os processos em -233 e -855 mV, ao inverter-se a corrente são observados mais dois processos em -504 e -193 mV que são atribuídos aos processos do $\text{NO}^+ \rightarrow \text{NO}^0$ (1C), $\text{NO}^0 \rightarrow \text{NO}^-$ (2C), $\text{NO}^- \rightarrow \text{NO}^0$ e $\text{NO}^0 \rightarrow \text{NO}^+$, respectivamente. A Tabela 4.24 resume os valores de potenciais para os complexos da série 3.

Tabela 4.24: Valores de potenciais dos principais processos eletroquímicos da voltametria cíclica para os complexos da série 3.

Composto	Potenciais (mV)			
	E_{pc} $NO^+ \rightarrow NO^0$	E_{pc} $NO^0 \rightarrow NO^-$	E_{pa} $NO^- \rightarrow NO^0$	E_{pa} $NO^0 \rightarrow NO^+$
AA = Gly	-295	-1057	-403	-75
AA = Ala	-315	-1066	-507	-143
AA = Phe	-266	-837	-330	-169

4.3.6 - Espectroscopia Eletrônica (UV/vis)

Os espectros eletrônicos dos complexos da série 3, foram registrados em solução de diclorometano, na concentração de 1×10^{-3} mol.L⁻¹. O mesmo perfil foi observado para todos os complexos desta série, desta forma um espectro representativo é demonstrado na Figura 4.85.

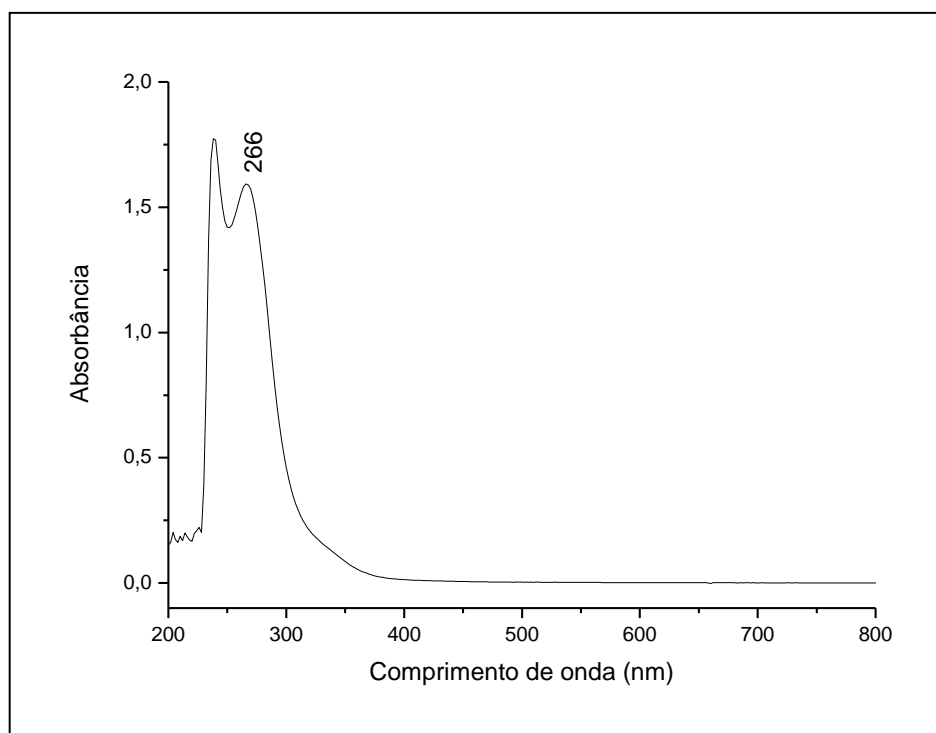


Figura 4.85: Espectros de absorção UV/Vis do complexo de fórmula geral $[RuCl(NO)(Phe)(dppb)]PF_6$, em CH_2Cl_2 .

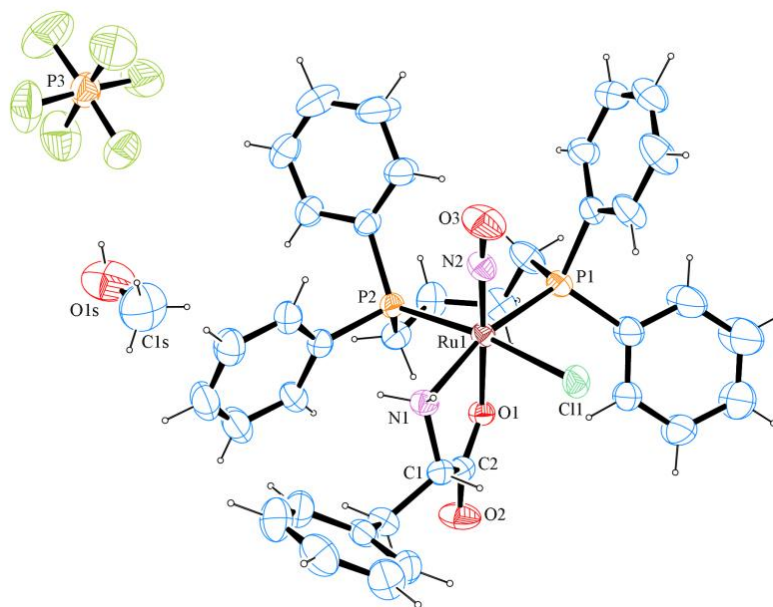
As bandas de absorção encontradas na região do UV para os complexos da série 3 encontram-se em regiões de energia muito alta e apresentaram valores de ϵ elevados, sendo estas transições do tipo IL, correspondendo a transições intraligantes do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ da bifosfina, [128, 136 e 137]. Para estes complexos não foram observadas bandas de TCLM ou d-d, devido ao forte caráter π -receptor do NO, que retira densidade eletrônica do centro metálico. Esta constatação é suportada pelos ensaios de voltametria cíclica e de pulso diferencial, discutidos, nos quais não é possível observar nenhum processo redox do centro metálico.

4.3.7 Difração de Raios X

Os cristais obtidos nesta série foram obtidos por evaporação lenta de uma solução do composto em diclorometano/metanol e éter etílico à temperatura ambiente, e suas estruturas foram determinadas. Os complexos $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{Gly})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ e $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{Phe})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ cristalizaram-se no sistema cristalino monoclinico e ortorrômbico, pertencendo ao grupo espacial $P2_1/n$ e $P2_12_12_1$ respectivamente, Figura 4.86.

Os parâmetros cristalográficos de refinamento das estruturas estão apresentados na Tabela 4.25 e os valores de distâncias [Å] e ângulos [°] estão apresentados na Tabela 4.26.

A)



B)

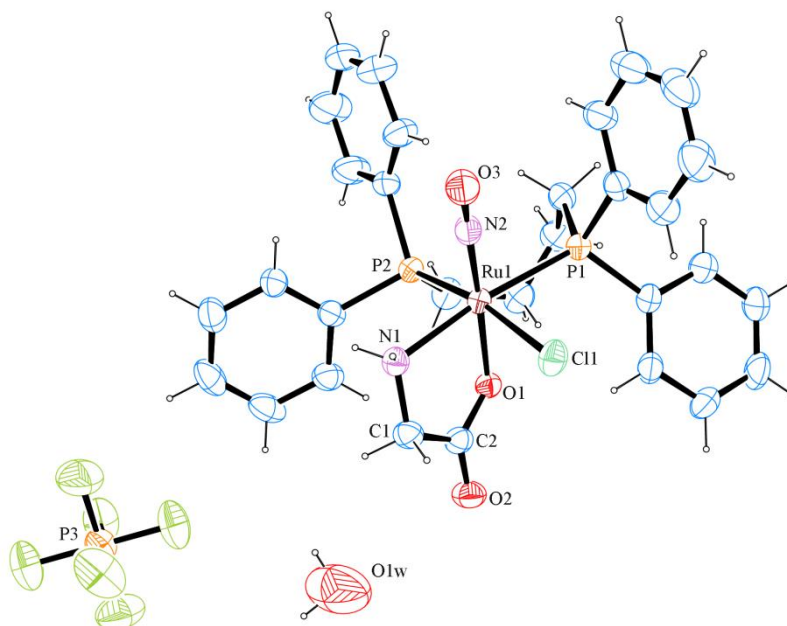


Figura 4.86: Estruturas ORTEP dos complexos de fórmula geral (A) [RuCl(NO)(Phe)(dppb)]PF₆ e (B) [RuCl(NO)(Gly)(dppb)]PF₆. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade.

Tabela 4.25: Dados cristalográficos de refinamento das estruturas dos compostos [RuCl(NO)(Phe)(dppb)]PF₆ e [RuCl(NO)(Gly)(dppb)]PF₆.

	[RuCl(NO)(Phe)(dppb)]PF ₆	[RuCl(NO)(Gly)(dppb)]PF ₆
Fórmula Empírica	C ₃₇ H ₃₈ ClF ₆ N ₂ O ₃ P ₃ Ru .CH ₃ OH	C ₃₀ H ₃₂ ClF ₆ N ₂ O ₃ P ₃ Ru.0.5 H ₂ O
Peso Molecular	934.17	821.01
Temperatura	293(2) K	293(2) K
Comprimento de Onda	0.71073 Å	0.71073 Å
Sistema Cristalino	ortorrômbico	monoclínico
Grupo Espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ /n
Dimensões da Cella Unitária	a = 9.26250(10) Å b = 14.6732(3) Å c = 30.1005(6) Å	a = 11.0010(4) Å b = 10.8570(5) Å β = 8.649(4)° c = 28.8450(15) Å
Volume	4090.97(12) Å ³	3406.0(3) Å ³
Z	4	4
Densidade (calculada)	1.517 Mg/m ³	1.601 Mg/m ³
Coefficiente de Absorção	0.635 mm ⁻¹	0.749 mm ⁻¹
F(000)	1904	1660
Tamanho do Cristal	0.11 x 0.18 x 0.31 mm ³	0.06 x 0.14 x 0.22 mm ³
Ângulo Teta para aquisição	2.93 a 26.74°.	3.05 a 26.73°.
Faixa de Índices	-8 ≤ h ≤ 11, -18 ≤ k ≤ 18, -38 ≤ l ≤ 38	-11 ≤ h ≤ 13, -12 ≤ k ≤ 13, -35 ≤ l ≤ 36
Reflexões coletadas	24378	17276
Reflexões Independentes	8659 [R(int) = 0.0280]	7182 [R(int) = 0.0571]
Correção de Absorção	Gaussiano	Gaussiano
Max. e min. de transmissão	0.936 e 0.852	0.948 e 0.876
Método de Refinamento	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²
Índices R Final [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0395, wR2 = 0.0876	R1 = 0.0453, wR2 = 0.0963
Índices R (todos os dados)	R1 = 0.0416, wR2 = 0.0889	R1 = 0.0841, wR2 = 0.1063
Residual máx., mín.	0.500 e -0.352 e.Å ⁻³	0.478 e -0.625 e.Å ⁻³

Tabela 4.26: Comprimentos de ligações [Å] e valores de ângulos [°] selecionados para os compostos [RuCl(NO)(Gly)(dppb)]PF₆ e [RuCl(NO)(Phe)(dppb)]PF₆

[RuCl(NO)(Gly)(dppb)]PF ₆		[RuCl(NO)(Phe)(dppb)]PF ₆	
Ru(1)-N(2)	1.742(3)	Ru(1)-N(2)	1.727(3)
Ru(1)-O(1)	2.024(2)	Ru(1)-O(1)	2.003(2)
Ru(1)-N(1)	2.150(3)	Ru(1)-N(1)	2.164(2)
Ru(1)-P(2)	2.4004(10)	Ru(1)-P(1)	2.3968(8)
Ru(1)-P(1)	2.4027(10)	Ru(1)-P(2)	2.3975(9)
Ru(1)-Cl(1)	2.4102(10)	Ru(1)-Cl(1)	2.4121(9)
O(2)-C(2)	1.213(4)	N(2)-O(3)	1.148(4)
O(3)-N(2)	1.141(4)	O(1)-C(1)	1.315(4)
O(1)-C(2)	1.315(4)	O(2)-C(1)	1.215(4)
N(2)-Ru(1)-O(1)	174.23(12)	N(2)-Ru(1)-O(1)	176.91(12)
N(2)-Ru(1)-N(1)	94.82(12)	N(2)-Ru(1)-N(1)	98.09(12)
O(1)-Ru(1)-N(1)	80.20(10)	O(1)-Ru(1)-N(1)	78.82(9)
N(2)-Ru(1)-P(2)	102.11(10)	N(2)-Ru(1)-P(1)	91.39(10)
O(1)-Ru(1)-P(2)	81.08(7)	O(1)-Ru(1)-P(1)	91.69(6)
N(1)-Ru(1)-P(2)	91.64(8)	N(1)-Ru(1)-P(1)	167.31(7)
N(2)-Ru(1)-P(1)	89.16(10)	N(2)-Ru(1)-P(2)	96.87(11)
O(1)-Ru(1)-P(1)	95.50(7)	O(1)-Ru(1)-P(2)	83.22(7)
N(1)-Ru(1)-P(1)	172.95(7)	N(1)-Ru(1)-P(2)	92.28(9)
P(2)-Ru(1)-P(1)	93.21(4)	P(1)-Ru(1)-P(2)	94.97(3)
N(2)-Ru(1)-Cl(1)	89.27(10)	N(2)-Ru(1)-Cl(1)	89.81(11)
O(1)-Ru(1)-Cl(1)	87.37(7)	O(1)-Ru(1)-Cl(1)	89.91(7)
N(1)-Ru(1)-Cl(1)	84.79(8)	N(1)-Ru(1)-Cl(1)	83.10(9)
P(2)-Ru(1)-Cl(1)	168.34(4)	P(1)-Ru(1)-Cl(1)	88.53(4)
P(1)-Ru(1)-Cl(1)	89.45(4)	P(2)-Ru(1)-Cl(1)	172.37(3)
C(2)-O(1)-Ru(1)	116.1(2)	C(2)-N(1)-Ru(1)	108.79(19)
C(1)-N(1)-Ru(1)	108.6(2)	O(3)-N(2)-Ru(1)	174.6(3)
O(3)-N(2)-Ru(1)	172.2(3)	C(1)-O(1)-Ru(1)	119.1(2)

O ligante nitrosilo é praticamente linear, apresentando o ângulo Ru-N-O igual a 172.2(3) e 174.6(3) Å para [RuCl(NO)(Gly)(dppb)]PF₆ e [RuCl(NO)(Phe)(dppb)]PF₆, respectivamente. Esse fato em conjunto com os comprimentos das ligações Ru-N (1.742(3) e 1.727(3)) Å e N-O (1.141(4) e 1.148(4)) Å, bem como a frequência de estiramento do NO em torno de 1870 cm⁻¹ confirmam o NO coordenado na forma NO⁺ [151].

Os aminoácidos Gly e Phe coordenaram-se de forma bidentada ao centro metálico, pelo nitrogênio do grupo NH₂ e oxigênio do carboxilato, formando um anel de 5 membros, com ângulos para a ligação N1-Ru-O1 iguais a 80,20(10°) e 78,82(10°), para os complexos com Gly e Phe respectivamente.

A geometria para ambos complexos é essencialmente octaédrica em torno do centro metálico, com os átomos de fósforo *trans* a Cl e ao nitrogênio do aminoácido, com ângulos (P(1)-Ru(1)-Cl(1) 87.37(7°) e (P(1)-Ru(1)-Cl(1) 88,53(4°) para o complexo [RuCl(NO)(Gly)(dppb)]PF₆ e [RuCl(NO)(dppb)(Phe)]PF₆, respectivamente.

No complexo [RuCl(NO)(Phe)(dppb)]PF₆ as distâncias de ligação Ru1-O1 (carboxilato do aminoácido) e Ru-N1 (NH₂ do aminoácido), 2,003(3) e 2,164(3) Å, respectivamente. Neste caso é interessante mencionar que a ligação Ru-O1 *trans* a NO apresenta ligação 2,00(3) Å, enquanto que para os complexos de fórmula geral [RuCl₂(NO)(dppp)(L)]PF₆ L = py; L = 4-Mepy e L = 4-Vnpy, a distância de ligação Ru-Cl (Cl *trans* NO) é maior 2,35(3) Å, [145].

Em complexos de fórmula geral [Ru(AA)(dppb)(bipy)]PF₆ onde AA = Leu e Gly, as distâncias observadas para AA = Leu das ligações Ru1-O1 (carboxilato do aminoácido) e Ru-N1 (NH₂ do aminoácido) 2,086(3) e 2,193(3), respectivamente. Desta forma, pode-se observar que fato do NO⁺ encontrar-se *trans* ao oxigênio do aminoácido, faz com que esta distância seja menor com relação à ligação Ru-O1 *trans* ao nitrogênio bipyridínico, devido ao forte caráter aceptor de elétrons do NO.

As distâncias de ligação Ru-P1 e Ru-P2 para ambos os complexos [RuCl(NO)(Phe)(dppb)]PF₆ e [RuCl(NO)(Gly)(dppb)]PF₆ apresentam-se similares aos observados na literatura para complexos contendo fosfina e aminoácidos [146^{a,b,c}]. Sheldrick *et al* reportaram complexos de fórmula [Ru(AA)₂(PPh₃)₂] onde AA = Gly, Ser e Ala, onde observou-se que para o complexo contendo o aminoácido Ala as distâncias da ligação Ru-P1 *trans* a

oxigênio é significativamente menor que Ru-P2 *trans* a NH₂, ambos do aminoácido, (2.298(4) Å) e (2.318(4) Å) respectivamente. Este fato decorre da maior contribuição d- π , p- π para o átomo de P2, conseqüentemente encurtando a ligação [146].



4.4 Série 4

$[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{P-P})(\text{bipy})](\text{PF}_6)_2$ onde P-P = dppm (12), dppe (13), dppb (14);
 $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(\text{bipy})](\text{PF}_6)_2$ N-N = 5,5'-Mebipy (15) e 4,4'-Mebipy (16).

4.4.1 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ RMN obtidos para os compostos supracitados apresentaram dois dubletos, indicando em ambos os casos a não equivalência magnética dos fósforos da bifosfina. Um exemplo representativo, Figura 4.87, encontra-se apresentado devido à semelhança entre os espectros. A Tabela 4.28 mostra os valores de deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento para os complexos em questão.

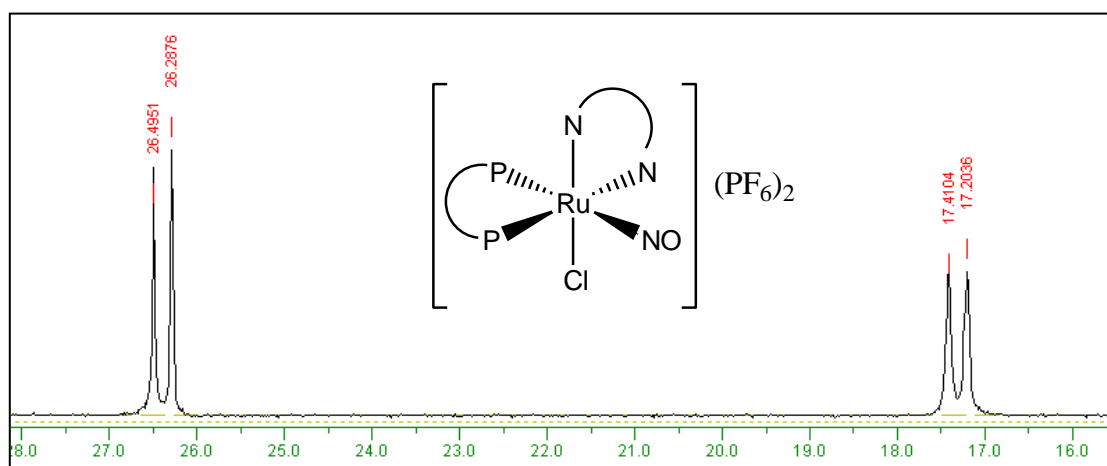


Figura 4.87: Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo de fórmula geral $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppb})(\text{bipy})](\text{PF}_6)_2$, em CH_2Cl_2 .

A troca do ligante Cl^- pelo NO^+ , dos precursores listados na Tabela 4.28, faz com que o deslocamento do átomo de fósforo *trans* a NO, seja observado em campo mais alto, em relação ao precursor. Este deslocamento é proveniente do forte caráter π receptor do NO *trans* ao átomo de fósforo da bifosfina, competindo com o fósforo pelos elétrons do Ru, consequentemente deixando-o mais protegido. Os valores de deslocamentos químicos e constantes de acoplamentos para os complexos da série 4 encontram-se na Tabela 4.27, [142].

Tabela 4.27: Valores de deslocamentos químicos e constantes de acoplamentos para os complexos da série 4.

[RuCl ₂ (P-P)(bipy)]	Deslocamento químico (ppm)		² J _{P-P} (Hz)
P-P = dppb	43,1	31,5	32,6
P-P = dppe	68,0	61,0	54,0
P-P = dppm	18,5	11,2	64,3
[RuCl(NO)(P-P)(bipy)](PF₆)₂			
P-P = dppb	26,3	17,3	34,0
P-P = dppe	60,3	45,0	17,8
P-P = dppm	-12,7	-26,4	55,5
[RuCl(NO)(dppp)(N-N)](PF₆)₂			
N-N = 4,4'-Mebipy	9,8	-0,6	48,6
N-N = 5,5'-Mebipy	9,6	1,2	45,9

Para averiguar o posicionamento do grupo NO⁺ (*trans* P ou N, fosfina e bipyridina respectivamente), Golfeto *et al* isolou o complexo de fórmula geral *cis*-[RuCl(¹⁵NO)(dppb)(bipy)](ClO₄)₂, o qual mostrou que o átomo de fósforo P(A) acopla com um fósforo (B) e com o ¹⁵N, alterando a multiplicidade do sinal, Figura 4.88, [142].

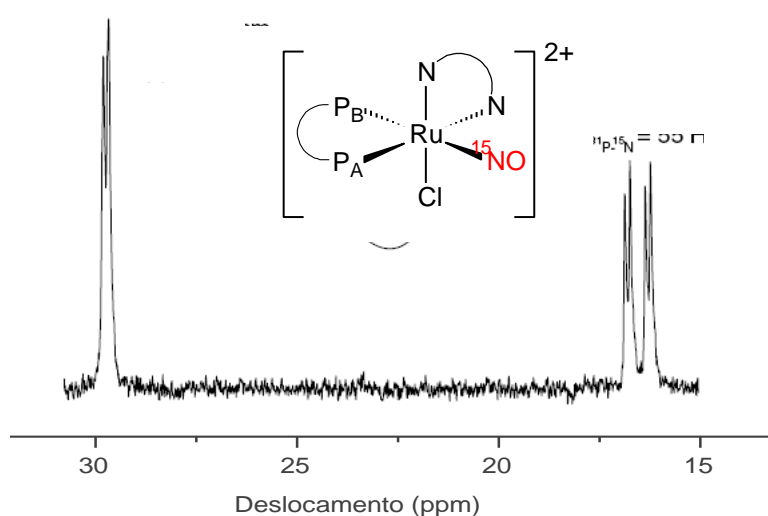


Figura 4.88: Espectro de RMN ³¹P{¹H} do complexo *cis*-[RuCl(¹⁵NO)(dppb)(bipy)](ClO₄)₂, em CH₂Cl₂, [142].

A variação observada para os deslocamentos químicos dos complexos obtidos na série 4 é oriunda da bifosfinas. Os altos valores de deslocamentos químicos no RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ encontrados para os complexos com a fosfina dppe, deve-se à formação de um anel de cinco membros, o que leva a um alto grau de desblindagem dos átomos de fósforo, este conhecido como “ring contribution” [105].

Os deslocamentos em campo mais alto são observados para os complexos com a bifosfina dppm. A formação de um anel de quatro ligações entre a bifosfina e o centro metálico, leva à maior proteção dos átomos de fósforo e conseqüentemente ao deslocamento dos dubletos para regiões de menor frequência (bite angle) [105].

Estes deslocamentos também podem variar em função do pKa das bifosfinas, onde os complexos contendo a dppm, mais ácida, apresenta dubletos em regiões de menor frequência, ou campo mais alto. Os valores de pKa para as bifosfinas são: dppm (3,81), dppe (3,86), dppp (4,50) e dppb (4,72) [105, 152].

Outro aspecto curioso observado na ressonância de fósforo desta série é a largura e intensidade dos dubletos. Os sinais do P *trans* NO são para todos os casos menos intensos e mais largos que os P *trans* N das bipyridinas. Esta característica deve estar relacionada à maior vibração do ligante NO em relação aos nitrogênios das bipyridinas, que leva a uma variação da densidade eletrônica sobre o P aumentando a faixa de deslocamento químico do mesmo (diminuição de intensidade e alargamento do sinal) [139].

4.4.2 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do IV dos complexos sintetizados apresentaram modos vibracionais consistentes com as estruturas propostas, e foram obtidos na região entre $4000 - 250 \text{ cm}^{-1}$. Devido à similaridade de ambos, um espectro representativo desta série é apresentado na Figura 4.89, e as principais bandas e tentativas de atribuição são mostradas na Tabela 4.28.

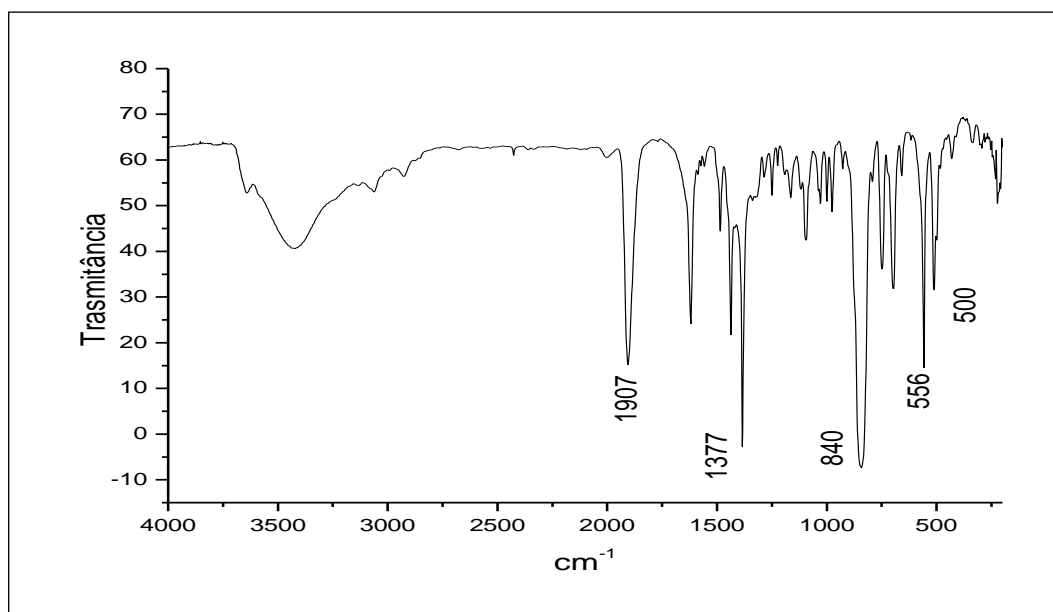


Figura 4.89: Espectros no IV do complexo de fórmula geral $\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(5,5'\text{-mepipy})](\text{PF}_6)_2$ em pastilhas de KBr.

A presença do grupo NO^+ coordenado ao rutênio foi confirmada pela observação de uma banda de intensidade forte, na região de $1888 - 1907 \text{ cm}^{-1}$ para os complexos em questão.

Tabela 4.28: Principais modos vibracionais dos complexos da série 4.

Modos vibracionais	<i>cis</i> -[RuCl(NO)(P-P)(bipy)](PF ₆) ₂			<i>cis</i> -[RuCl(NO)(dppp)(N-N)](PF ₆) ₂	
	dppm	dppe	dppb	4,4'-Mebipy	5,5'-Mebipy
ν_s (C-H) _{ar} (f)	3055	3053	3052	3051	3055
ν_s (C-H) _{al} (f)	2925	2924	2926	2924	2925
ν NO (F)	1904	1895	1888	1905	1907
ν C=N (f)	1600	1618	1615	1599	1630
ν_{as} (C = C) (m)	1435	1434	1435	1434	1434
ν P-C	1090	1089	1090	1089	1090
δ (C-H) _{ar} (m)	745	745	744	744	746
δ (C-H) (m)	696	696	696	697	697
δ P-C(ϕ) (m)	513	516	510	515	513
ν Ru-Cl (f)	304	297	308	304	307

F = muito forte; **m** = média; **f** = fraca; ν - designa uma vibração de estiramento; δ - designa uma vibração de deformação; γ - designa uma vibração de deformação fora do plano; β - designa uma vibração de deformação no plano.

A ligação química entre Ru-NO em complexos do tipo *trans*-[Ru(NH₃)₄(L)(NO)]³⁺ consiste na doação de elétrons σ do ligante nitrosilo para o metal, seguida de retrodoação de densidade eletrônica π para os orbitais π^* do grupo NO [154]. Portanto bons doadores σ na posição *trans* ao NO⁺ provocarão uma maior retrodoação Ru→NO⁺ e, conseqüentemente uma maior população dos orbitais π^* do NO o que conduz a diminuição na ordem de ligação N-O e, portanto uma diminuição na frequência de ν (NO⁺). Por outro lado, bons aceptores π na posição *trans* ao ligante nitrosil, competirão com o NO⁺ pelos elétrons $4d\pi$ do Ru(II) diminuindo o efeito da retrodoação Ru→NO⁺, aumentando a ordem de ligação N-O e conseqüentemente aumentando ν (NO⁺)

Para os complexos de fórmula geral $cis-[RuCl(NO)(P-P)(bipy)](PF_6)_2$ onde P-P = dppm, dppe e dppb, fez-se uma correlação dos valores de pKa dos ligantes fosfínicos vs. ν NO, (Figura 4.90), com o intuito de avaliar a influência destes ligantes no ν do NO. Pode-se observar que com o aumento da basicidade do ligante fosfínico há uma diminuição da energia de estiramento do NO, pois quanto mais doador (mais básico) é o ligante, mais rico em elétrons fica o centro metálico, e conseqüentemente maior densidade eletrônica no grupo NO^+ . Este comportamento é esperado devido à habilidade do rutênio, através da retrodoação, de enfraquecer a ligação N-O.

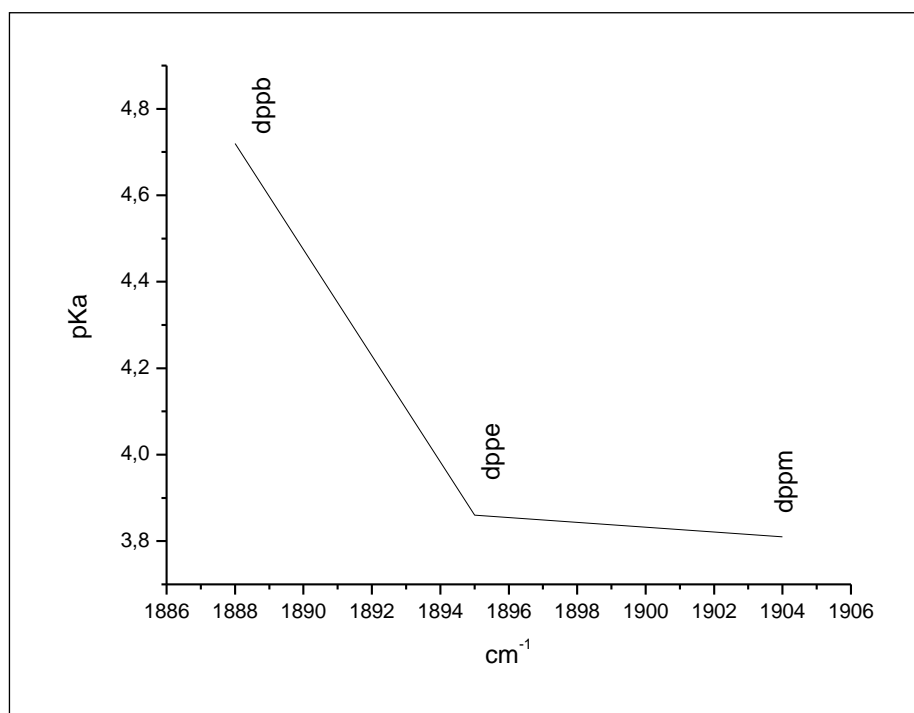


Figura 4.90: Variação entre os valores de pKa dos ligantes fosfínico vs. ν NO (cm^{-1}) para os complexos de fórmula geral $cis-[RuCl(NO)(P-P)(bipy)](PF_6)_2$ onde P-P = dppm, dppe e dppb.

4.4.3 Medidas de Condutividade Molar e Análise Elementar

As medidas de análise elementar foram efetuadas e os compostos estão de acordo com as formulações propostas (Tabela 4.29). A condutividade molar (Λ) foi efetuada utilizando-se concentrações da ordem de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$, em acetona, à 25° C , e os valores estão apresentados na Tabela 4.30. Esses valores são indicativos da presença de dois contra-íons (faixa 122-335; 1:2) [155].

Tabela 4.29: Dados micro analíticos dos compostos da série 4.

Composto	%C (calc)	%H (calc)	%N (calc)
[RuCl(NO)(dppb)(bipy)](PF ₆) ₂ ·CH ₃ OH	44,1(43,7)*	3,9 (3,8)	3,6 (3,9)
[RuCl(NO)(dppe)(bipy)](PF ₆) ₂	42,9 (42,8)	3,0 (3,2)	4,6 (4,2)
[RuCl(NO)(dppm)(bipy)](PF ₆) ₂ ·H ₂ O	41,9 (41,4)	3,5 (3,2)	3,8 (4,1)
[RuCl(NO)(dppp)(4,4'-Mebipy)](PF ₆) ₂	44,6 (45,2)	3,9 (3,7)	3,8 (3,9)
[RuCl(NO)(dppp)(5,5'-Mebipy)](PF ₆) ₂	44,9 (45,2)	3,8 (3,7)	3,6 (3,9)

* Valores teóricos entre parênteses.

Tabela 4.30: Valores de condutividade molar para os compostos da série 4.

Composto	Λ ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)
[RuCl(NO)(dppb)(bipy)](PF ₆) ₂	193,4
[RuCl(NO)(dppe)(bipy)](PF ₆) ₂	178,2
[RuCl(NO)(dppm)(bipy)](PF ₆) ₂	183,7
[RuCl(NO)(dppb)(4,4'-Mebipy)](PF ₆) ₂	186,1
[RuCl(NO)(dppb)(5,5'-Mebipy)](PF ₆) ₂	175,7

4.4.4 Espectroscopia de Massas (ESI-MS)

O espectro de massas do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppm})(\text{bipy})](\text{PF}_6)_2$ foi obtido em um aparelho Brucker Q TOF, com fonte de eletrospray operado em modo positivo, (ESI^+). O espectro da Figura 4.91 confirma a massa do fragmento $[\text{RuCl}(\text{dppm})(\text{bipy})]^+$, ocorrendo a labilização do grupo NO^+ , apresentando relação $m/z = 677.07$. O pico em 320.5 pode ser atribuído ao fragmento $[\text{Ru}(\text{dppm})(\text{bipy})]^{2+}$, o qual apresenta relação $m/z = 320.5$.

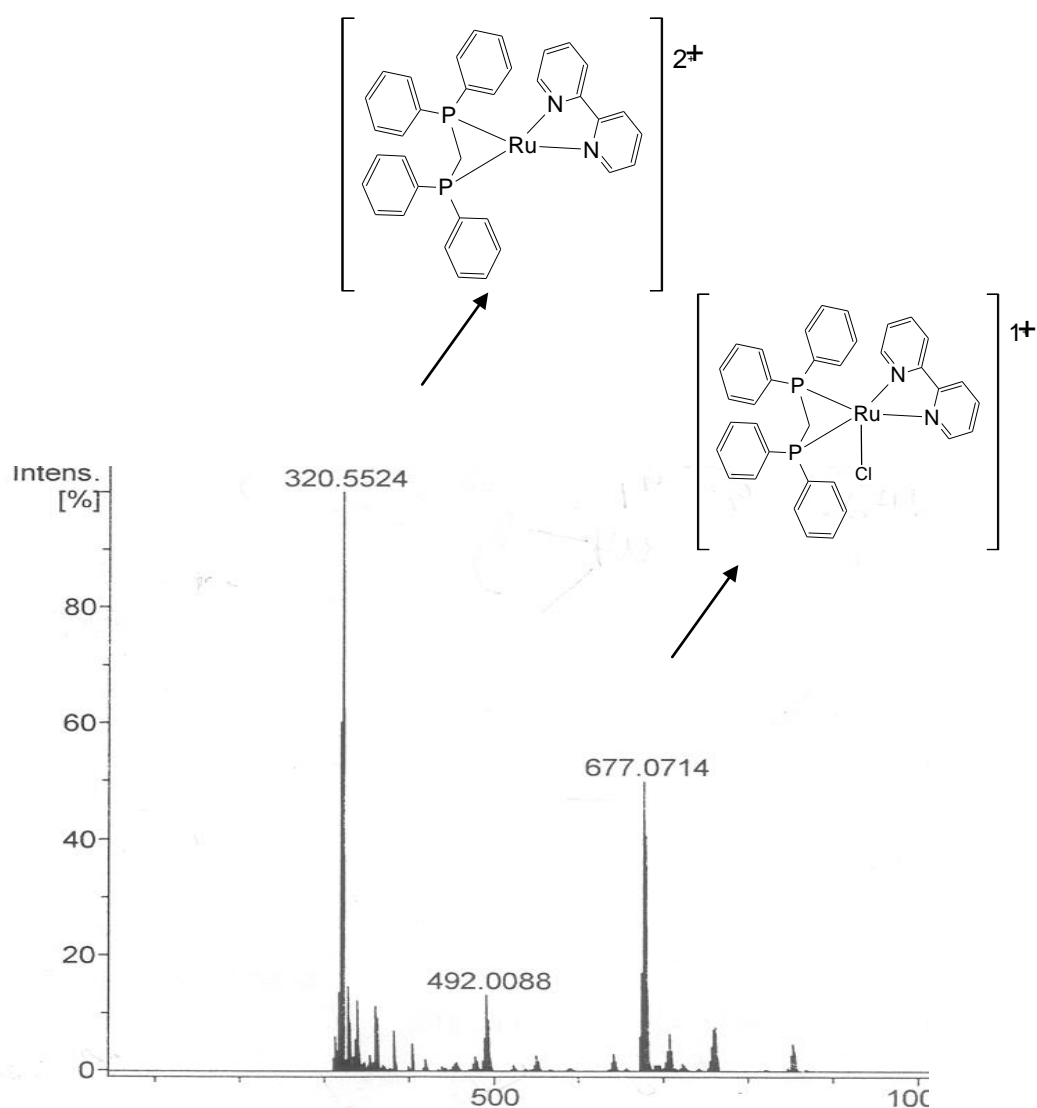


Figura 4.91: Espectro de massas do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppm})(\text{bipy})](\text{PF}_6)_2$.

4.4.5 Reatividade do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppb})(5,5'\text{-Mebipy})](\text{PF}_6)_2$: Labilidade do grupo NO^0

Com auxílio da ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ pode-se identificar a labilidade do NO do complexo. Após a adição de piridina a uma solução do composto $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(5,5'\text{-Mebipy})](\text{PF}_6)_2$ em diclorometano, observou-se imediatamente a mudança de cor, de amarela para laranja. Os deslocamentos químicos nos espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, que anteriormente apresentavam-se em 9,6 e 1,2 ppm ($^2J_{\text{P-P}} = 45,9$ Hz), passaram para 37,6 e 36,5 ppm ($^2J_{\text{P-P}} = 36,5$ Hz), como mostra a Figura 4.92 a e b. No espectro da Figura 4.92 b, dois dubletos bem próximos foram observados, onde os dois átomos de fósforo da bifosfina encontram-se *trans* a átomos de nitrogênio (bipy e piridina), [142].

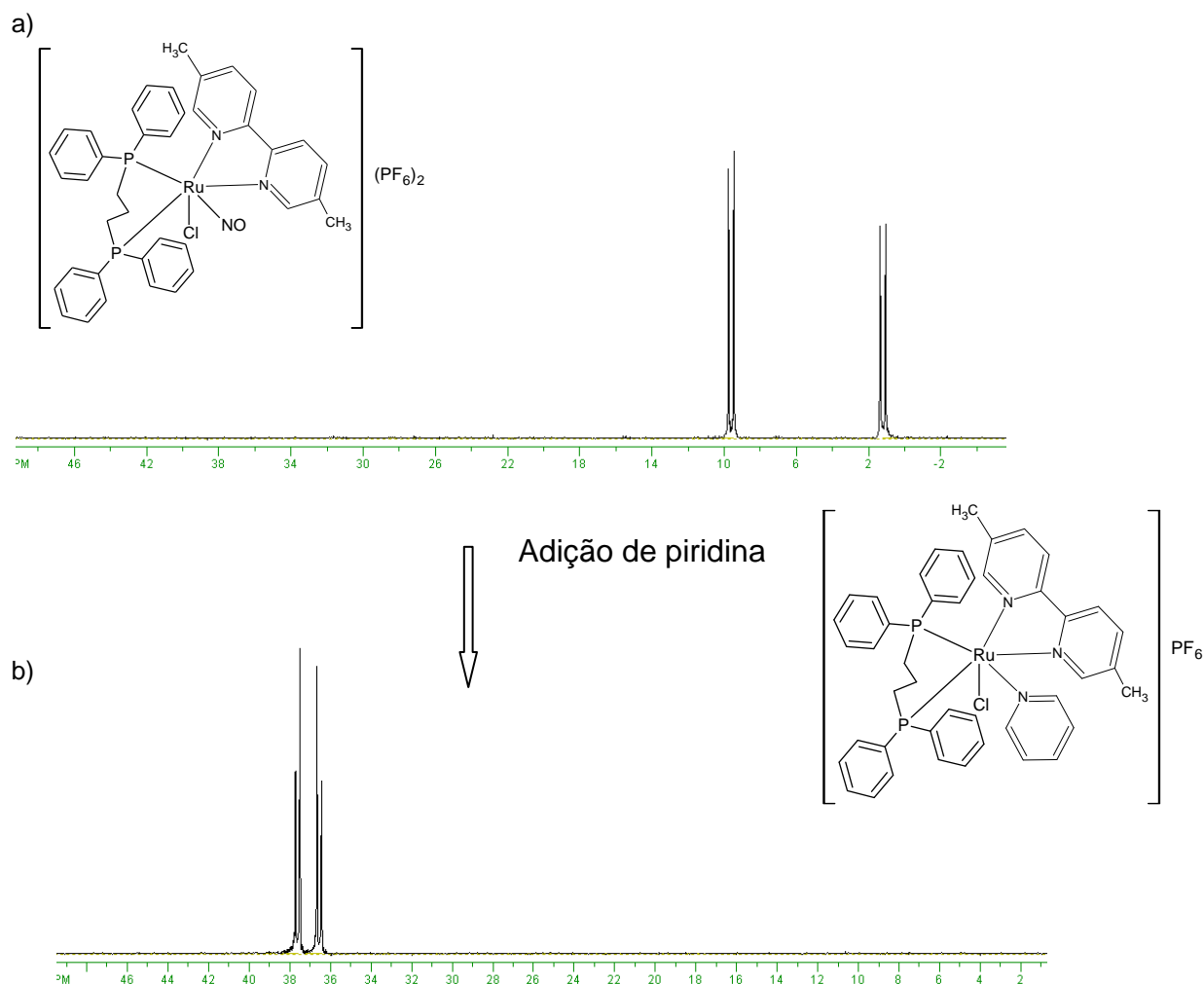


Figura 4.92: Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para: a) $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(5,5'\text{-mebipy})](\text{PF}_6)_2$ e b) $[\text{RuCl}(\text{py})(\text{dppp})(5,5'\text{-mebipy})]\text{PF}_6$, em CH_2Cl_2 .

O mesmo comportamento pode ser observado através do voltamograma cíclico, (Figura 4.93). Na Figura 4.93, não foi observado nenhum processo na primeira varredura em potenciais anódicos. Partindo para varredura para potencial catódico surge um processo em 240 mV atribuído à redução do Ru-NO⁺ a Ru-NO⁰. Ao invertermos o sentido da corrente, observou-se 3 novos processos decorrentes da saída do óxido nítrico. A irreversibilidade do processo de redução Ru-NO⁺/Ru-NO⁰ é visível no voltamograma cíclico, indicando que quando o nitrosilo coordenado é reduzido a NO⁰, este é liberado. O processo anódico observado em aproximadamente 880 mV pode ser atribuído à oxidação do NO⁰ livre [130].

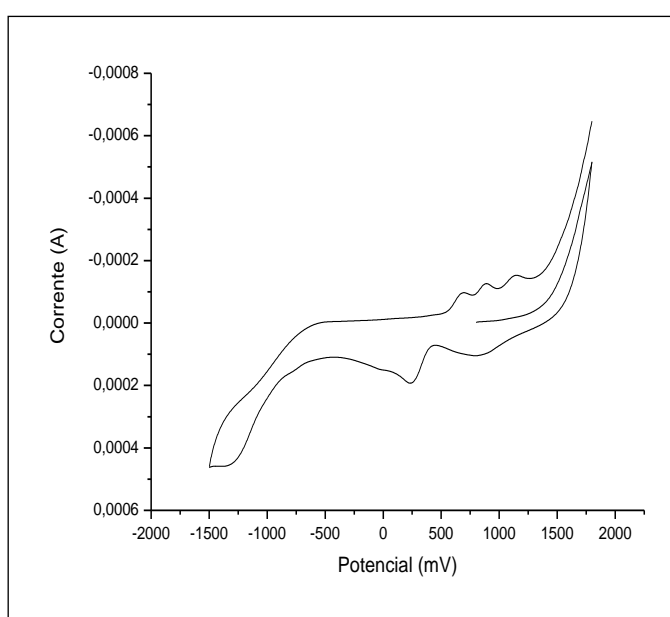


Figura 4.93: Voltamograma cíclicos do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(5,5'\text{-mebipy})](\text{PF}_6)_2$ em CH_2Cl_2 .

Após adição do excesso de piridina à solução inicial, contendo o complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(5,5'\text{-Mebipy})](\text{PF}_6)_2$, pode-se observar a troca do ligante nitrosilo pela piridina, formando $[\text{RuCl}(\text{dppp})(5,5'\text{-Mebipy})(\text{py})]^+$, o qual apresentou um processo quasi-reversível em aproximadamente 1.100 mV (Figura 4.94), este apresenta comportamento conhecido do nosso laboratório [168].

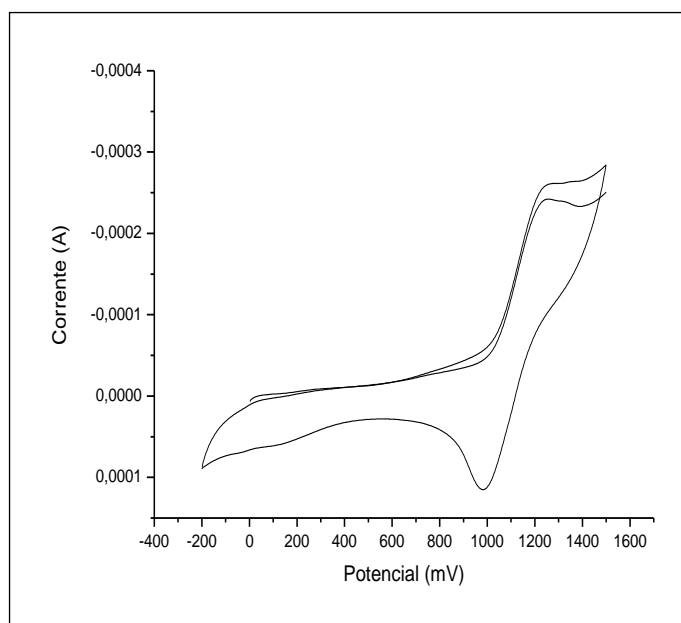


Figura 4.94: Voltamograma cíclico do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(5,5'\text{-mebipy})](\text{PF}_6)_2$ após adição de excesso de piridina, levando a obtenção do complexo $[\text{RuCl}(\text{py})(\text{dppp})(5,5'\text{-Mebipy})] \text{PF}_6$, (CH_2Cl_2 , 0,1M PTBA).

A adição do excesso de piridina à solução contendo o complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(5,5'\text{-Mebipy})](\text{PF}_6)_2$ promove a substituição do ligante em questão. Para averiguar se o NO foi liberado na forma esperada NO^0 ou NO^+ , fez-se a reação do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(5,5'\text{-mebipy})](\text{PF}_6)_2$ (Figura 4.95 (a)) com o sal tetrafluoroborato de tetrabutilamônio e excesso de piridina, em metanol. Após 30 min de reação evaporou-se a solução até a secura, e com a técnica de absorção na região do infravermelho pode-se observar o desaparecimento da banda em 1907 cm^{-1} atribuída ao estiramento $\nu(\text{NO})$, como esperado. Ademais não se observou a formação da banda em aproximadamente 2300 cm^{-1} , a qual pode ser atribuída ao estiramento $\nu(\text{NO})$ do sal NOBF_4 , (Figura 4.95(b)), que confirmaria a saída do NO^+ .

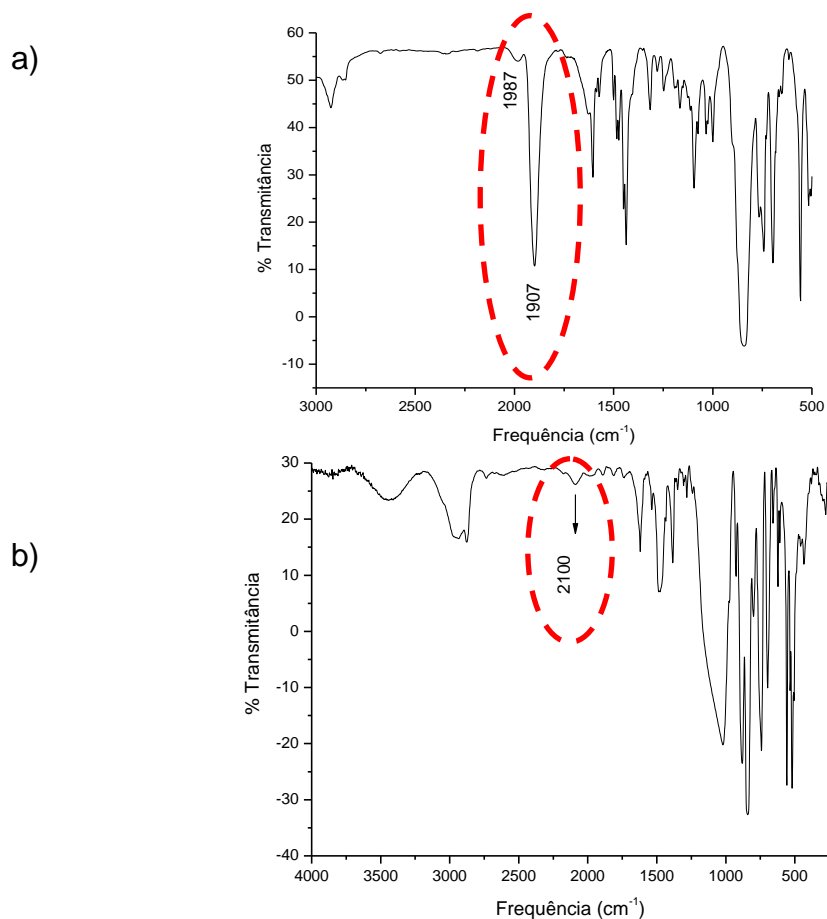


Figura 4.95: Espectros na região do IV do complexo a) $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(5,5'\text{-Mebipy})](\text{PF}_6)_2$ em pastilha de KBr e b) $[\text{RuCl}(\text{py})(\text{dppp})(5,5'\text{-Mebipy})] \text{PF}_6 + \text{NOBF}_4$, em pastilha de KBr.

Na literatura é reportado que o sal NONO_3 apresenta estiramento referente $\nu(\text{NO}^+)$ em aproximadamente 2300 cm^{-1} , desta forma, levando-nos a sugerir que o NO pode estar sendo liberado como NO^+ (Figura 4.96), [153].

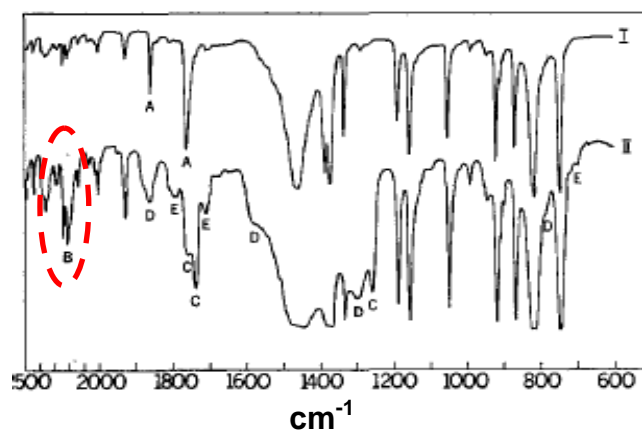


Figura 4.96: Espectro de absorção na região do IV II - B) NO^+NO_3^- .

A confirmação da liberação do óxido nítrico como NO^0 , deu-se a partir dos resultados obtidos utilizando-se o detector de NO . O experimento mostrou que após a adição de piridina, o complexo libera NO^0 , lentamente, como pode ser observado no espectro da Figura 4.97.

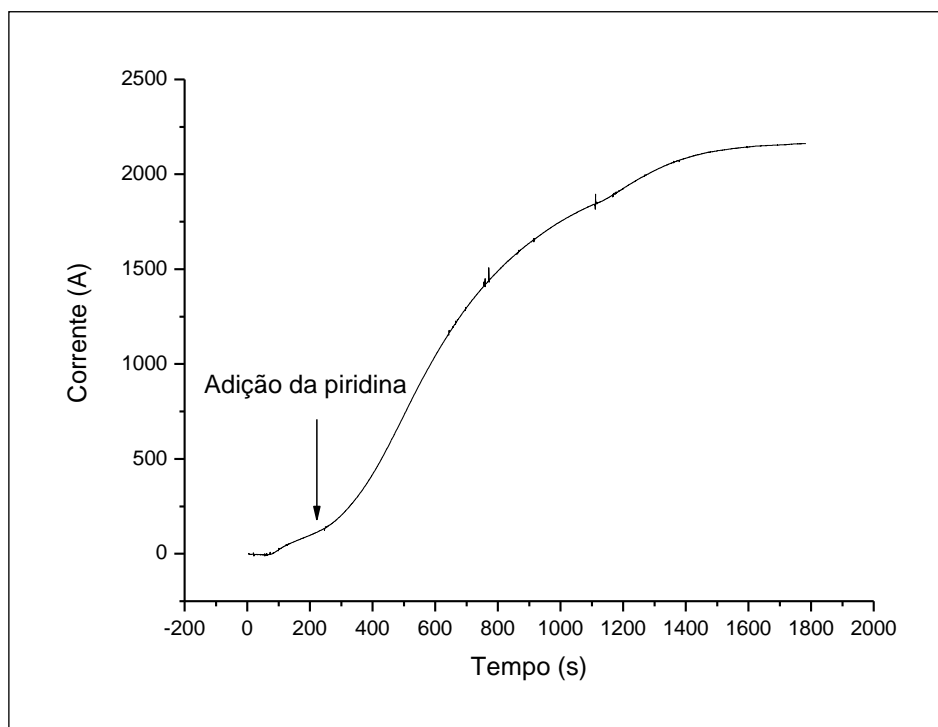


Figura 4.97: Resposta amperiométrica do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(5,5'\text{-mebipy})](\text{PF}_6)_2$, após adição de piridina, em acetona.



4.5 Série 5

[RuCl₂(Lap)(dppb)] (17) e [Ru(Lap)(dppb)(N-N)]PF₆ onde N-N = fen (18), bipy (19), me-bipy (20) e MeO-bipy (21).

4.5.1 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ³¹P{¹H} e EPR

Os compostos de fórmula geral [Ru(Lap)(PPh₃)₂(N-N)]PF₆ onde N-N= me-bipy, MeO, fen e bipy apresentaram um singlete no RMN ³¹P{¹H} em aproximadamente 30,0 ppm, mostrando a equivalência dos átomos de fósforo dos ligantes fosfínicos. Já é bastante conhecido o comportamento destes complexos em nosso grupo de pesquisa, onde para complexos nos quais obtêm-se átomos de fósforo *trans* entre si. No caso da trifenilfosfina, é observado um singlete que pode variar de 20 a 30 ppm [106]. Conseqüentemente, sugere-se a formação do complexo onde os átomos de fósforo estão *trans* um ao outro, e o lapachol *trans* à bipyridina. Todos os espectros apresentam heptetos com deslocamentos químicos de -144 ppm correspondentes aos átomos de fósforo do contra-íon PF₆⁻. Devido à similaridade, um exemplo representativo está disposto na Figura 4.98. A Tabela 4.32 mostra os valores de deslocamentos químicos para os complexos em questão.

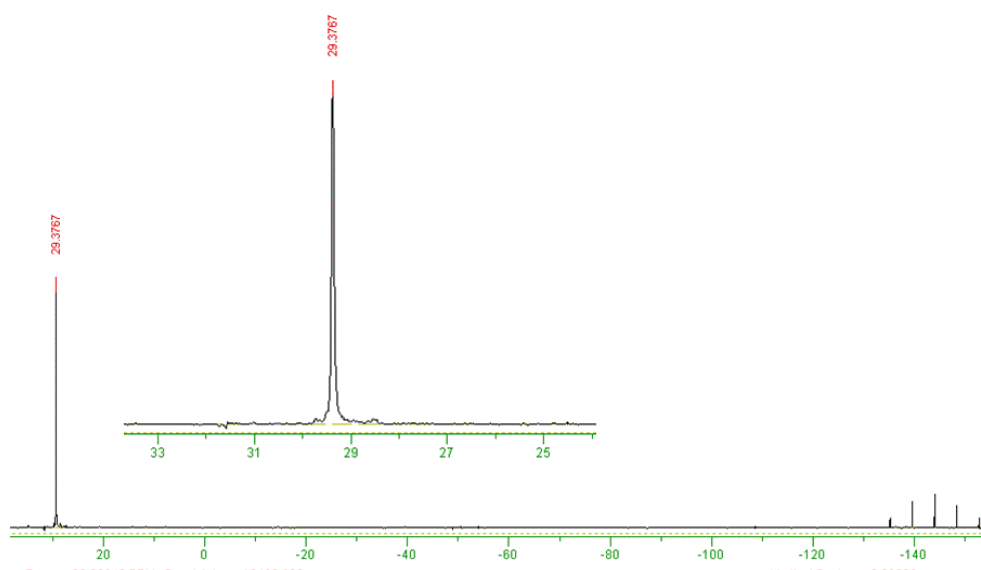


Figura 4.98: Espectro de RMN de ³¹P{¹H} do composto [Ru(Lap)(PPh₃)₂(bipy)]PF₆, em CH₂Cl₂.

Tabela 4.31. Valores de deslocamentos químicos para os complexos - série 5.

Complexo	δP_A (ppm)
$[\text{Ru}(\text{Lap})(\text{PPh}_3)_2(\text{bipy})]\text{PF}_6$	29.3
$[\text{Ru}(\text{Lap})(\text{PPh}_3)_2(\text{Mebipy})]\text{PF}_6$	29,1
$[\text{Ru}(\text{Lap})(\text{PPh}_3)_2(\text{MeObipy})]\text{PF}_6$	29,8
$[\text{Ru}(\text{Lap})(\text{PPh}_3)_2(\text{fen})]\text{PF}_6$	32.6

O complexo $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$ não apresentou nenhum sinal na ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, sugerindo nos que não houve a redução do metal, e portanto, obtivemos um complexo com estado oxidação III. Este fato pode ser confirmado através das técnicas de EPR e suscetibilidade magnética.

4.5.2 EPR do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$

O espectro de RPE do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$ no estado sólido confirmou a presença da espécie paramagnética, Figura 4.99. Os valores de g (2.578, 2.128 e 1.822) encontram-se dentro do esperado para complexos de rutênio [156, 157 e 158].

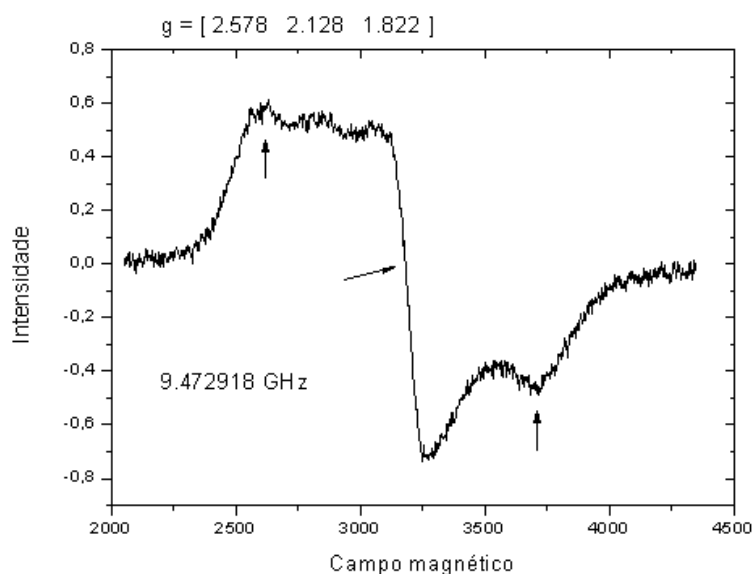


Figura 4.99: Espectro de ressonância paramagnética do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$ no estado sólido.

O espectro de RPE do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$ em solução de CH_2Cl_2 (Figura 4.100), apresentou valor de $g = 2.130$.

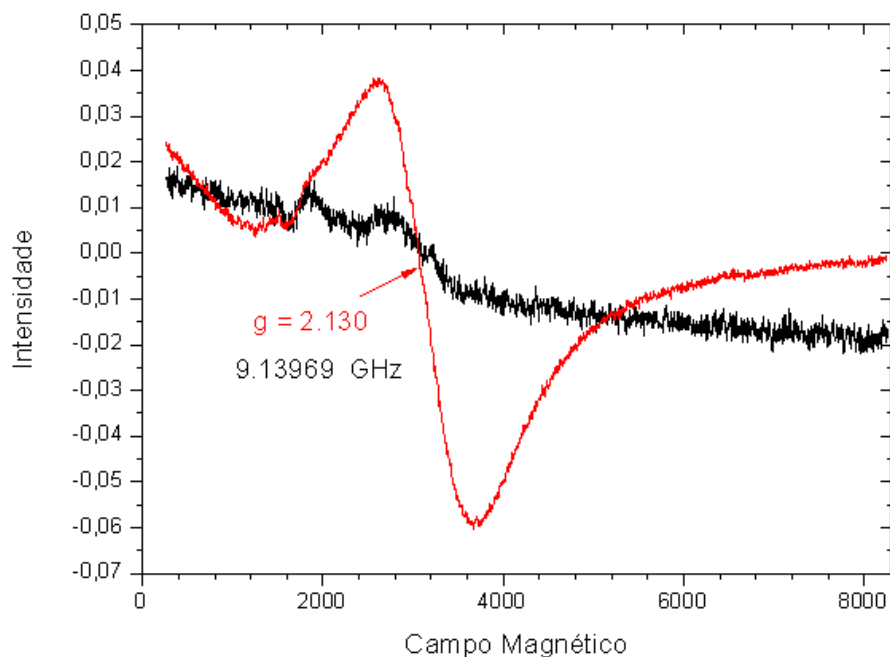


Figura 4.100: Espectro de ressonância paramagnética do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$ em CH_2Cl_2 : — temperatura ambiente e — 20K.

4.5.3 Suscetibilidade magnética do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$

A descrição detalhada do experimento é encontrada no capítulo III. O valor do momento magnético (μ_{ef}), calculado a partir da susceptibilidade magnética para o complexo $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$ foi 0,71 MB. Este valor é característico para sistemas d^5 de spin baixo, usuais para complexos de Ru^{III} [166].

4.5.4 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV)

Os espectros vibracionais obtidos nesta série apresentaram uma combinação de bandas referentes ao ligante utilizado, o lapachol, e aos precursores já conhecidos em nosso laboratório $[\text{RuCl}_3(\text{dppb})(\text{H}_2\text{O})]$ e $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{N-N})]$ [106 e 159].

O lapachol no estado sólido apresenta-se na forma dimérica, estabilizado por ligações de hidrogênio entre o oxigênio da carbonila e hidrogênio da hidroxila em posição *orto*, como ilustrado na Figura 4.101, [159].

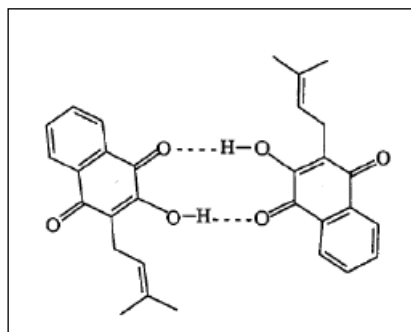


Figura 4.101: Estrutura dimérica do lapachol (estado sólido).

No espectro de infravermelho do lapachol pode-se observar uma banda intensa em 3355 cm^{-1} que corresponde ao estiramento ν O-H da hidroxila (Figura 4.102).

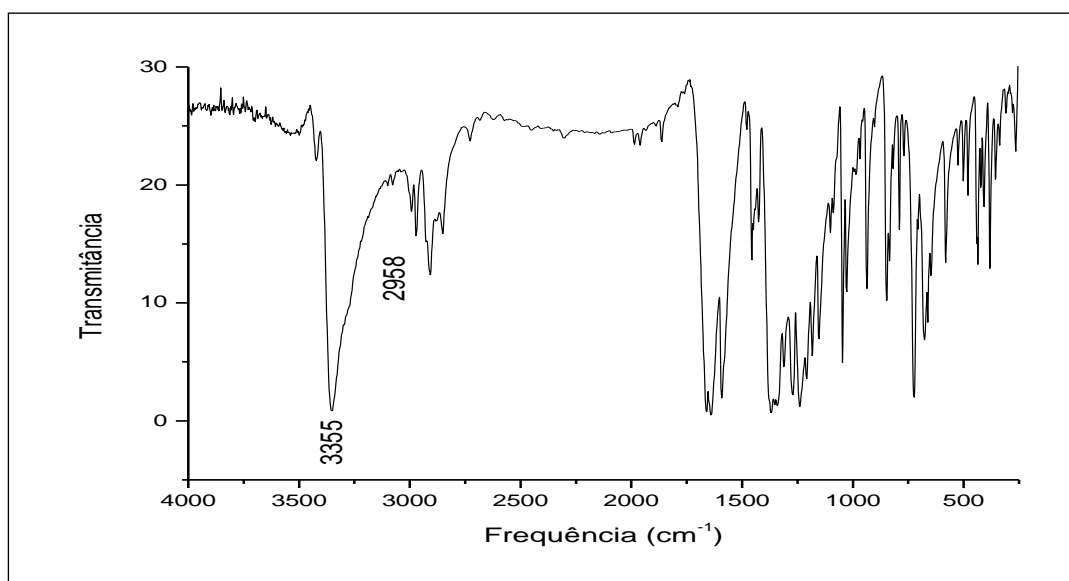


Figura 4.102: Espectro de absorção na região IV do lapachol, em pastilha de KBr.

Detalhando a região de 2000 a 500 cm^{-1} (Figura 4.103) do espectro do lapachol livre, pode-se observar mais claramente a região referente às carbonilas, 1664 e 1641 cm^{-1} . Em 1590 cm^{-1} observou-se a vibração da ligação dupla $\text{C}2=\text{C}3$ conjugada à vibração do grupo $\text{C}=\text{O}$ [159]. A banda em 1028 cm^{-1} refere-se ao estiramento $\text{C}-\text{O}$ [159].

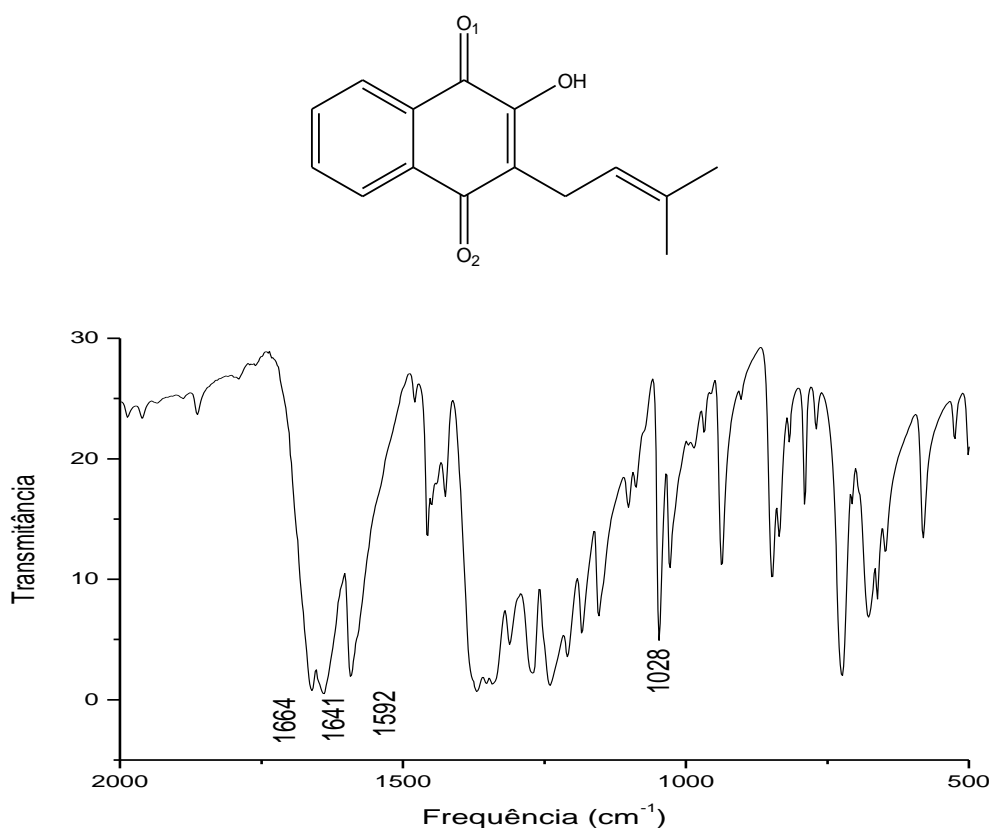


Figura 4.103: Ampliação do espectro de absorção na região do IV do lapachol em pastilha de KBr.

Os complexos obtidos de fórmula geral $[\text{Ru}(\text{Lap})(\text{PPh}_3)_2(\text{N-N})]\text{PF}_6$ onde N-N = bipy, 4,4'-Mebipy, 4,4'-Meobipy e fen apresentaram resultados semelhantes. Desta forma um espectro representativo para estes compostos é mostrado e uma tentativa de atribuição das bandas mais relevantes foi realizada, Tabela 4.24.

Observa-se na Figura 4.104, que o estiramento em 3357 cm^{-1} referente ao estiramento $\nu(\text{OH})$ do ligante livre não está presente nos derivados, como esperado. Também cabe ressaltar os estiramentos na região entre 3100 e 2850 cm^{-1} dos grupos C-H aromáticos e alifáticos e CH_2 [160].

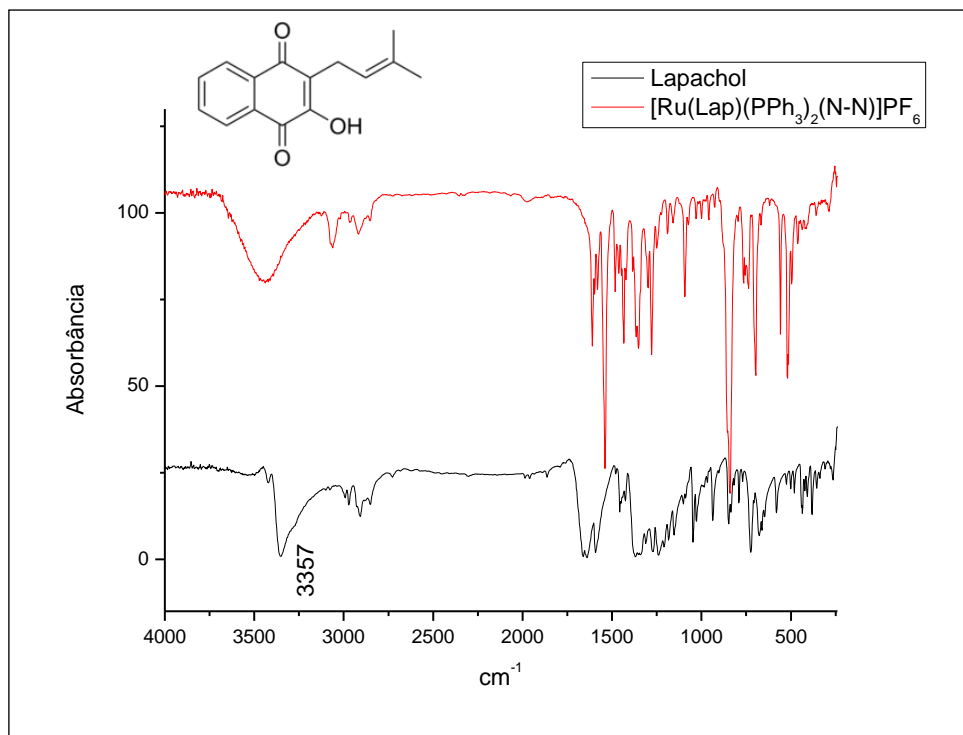


Figura 4.104: Espectros vibracionais na região do infravermelho do composto $[Ru(Lap)(PPh_3)_2(bipy)]PF_6$ e lapachol, em pastilha de KBr.

Na Figura 4.105, entre a região de 1800 a 300 cm^{-1} , do complexo $[Ru(Lap)(PPh_3)_2(bipy)]PF_6$ as bandas $\nu(C=O)$ as quais foram deslocadas para menores frequências. Esta diminuição é proveniente do enfraquecimento do caráter da dupla ligação (C=O), após a coordenação do oxigênio ao metal, (1593 e 1580 cm^{-1}) e (1664 e 1641 cm^{-1}), complexo e ligante livre, respectivamente, [160 e 161].

A banda em 1590 cm^{-1} , referente ao estiramento $\nu C=C$ do anel aromático conjugada a C=O, presente no ligante livre, é também encontrada no complexo, porém em região de maior frequência, 1610 cm^{-1} , [160]. A banda em 1028 cm^{-1} , referente ao estiramento C-O deslocou-se para 1070 cm^{-1} . Em 1485 cm^{-1} , o estiramento referente a vibração $\nu C=N$, presente no precursor [106].

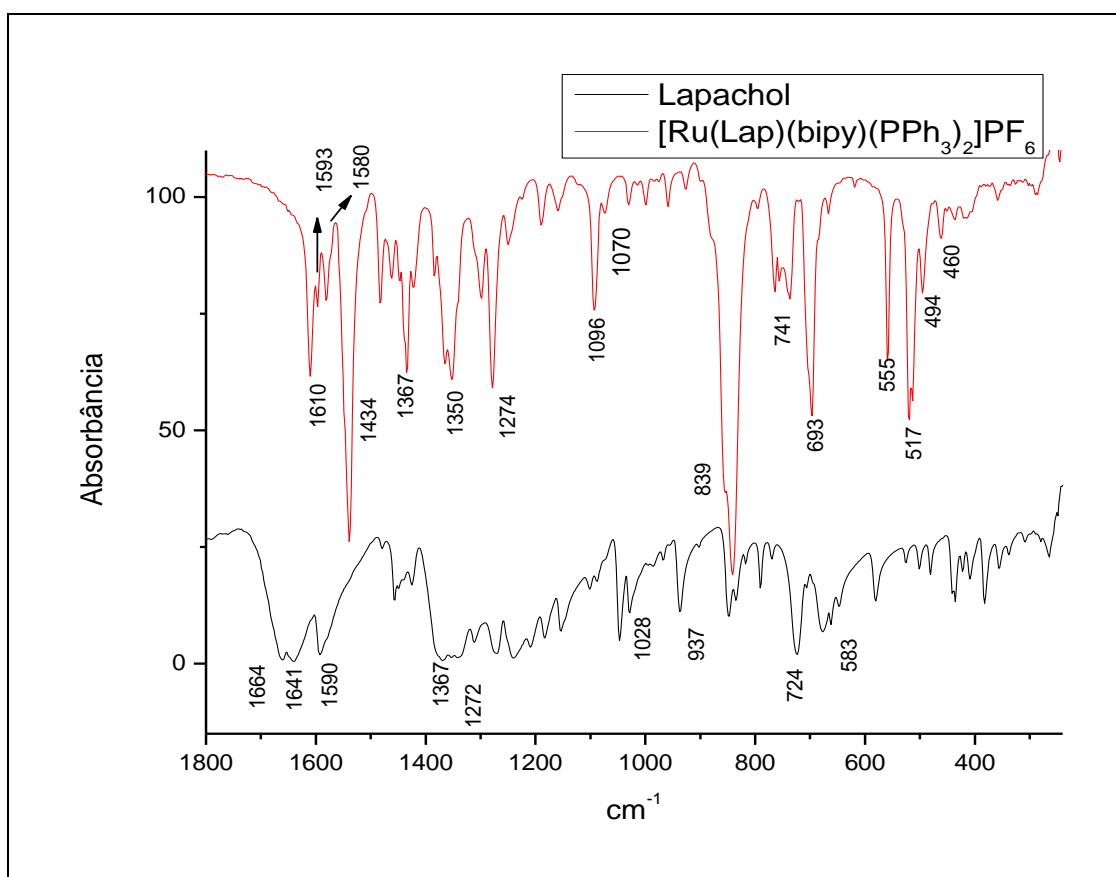


Figura 4.105: Ampliação dos espectros vibracionais na região do infravermelho do composto $[\text{Ru}(\text{Lap})(\text{PPh}_3)_2(\text{bipy})]\text{PF}_6$ e lapachol, em pastilha de KBr.

A banda característica em 1367 cm^{-1} referente ao dobramento angular (C-H, tesoura) da cadeia lateral presente no ligante livre também foi observada no complexo em questão e também continua com mesma intensidade, [160 e 161].

Na região de 1000 a 250 cm^{-1} uma forte banda em 839 cm^{-1} referente ao contra-íon $\nu_{\text{ass}}(\text{P-F})$; o mesmo é responsável pela banda em 555 cm^{-1} , $\nu_s(\text{P-F})$, [143]. Ainda no espectro, uma banda de média intensidade em 693 cm^{-1} que pode ser atribuída à deformação do anel piridínico da bipy [106]. Finalmente, em 517 e 494 cm^{-1} , duas bandas de média e baixa intensidade que podem ser atribuídas à ligação Ru-N e Ru-O, respectivamente [161].

Para interpretação dos dados espectroscópicos na região do infravermelho, do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$ fez-se as comparações baseando-se no complexo precursor $[\text{RuCl}_3(\text{dppb})(\text{H}_2\text{O})]$ e no ligante livre lapachol, Figura 4.106. Como esperado, verificou-se o desaparecimento da banda em 3355 cm^{-1} referente a estiramento $\nu(\text{OH})$, que se encontra no ligante livre.

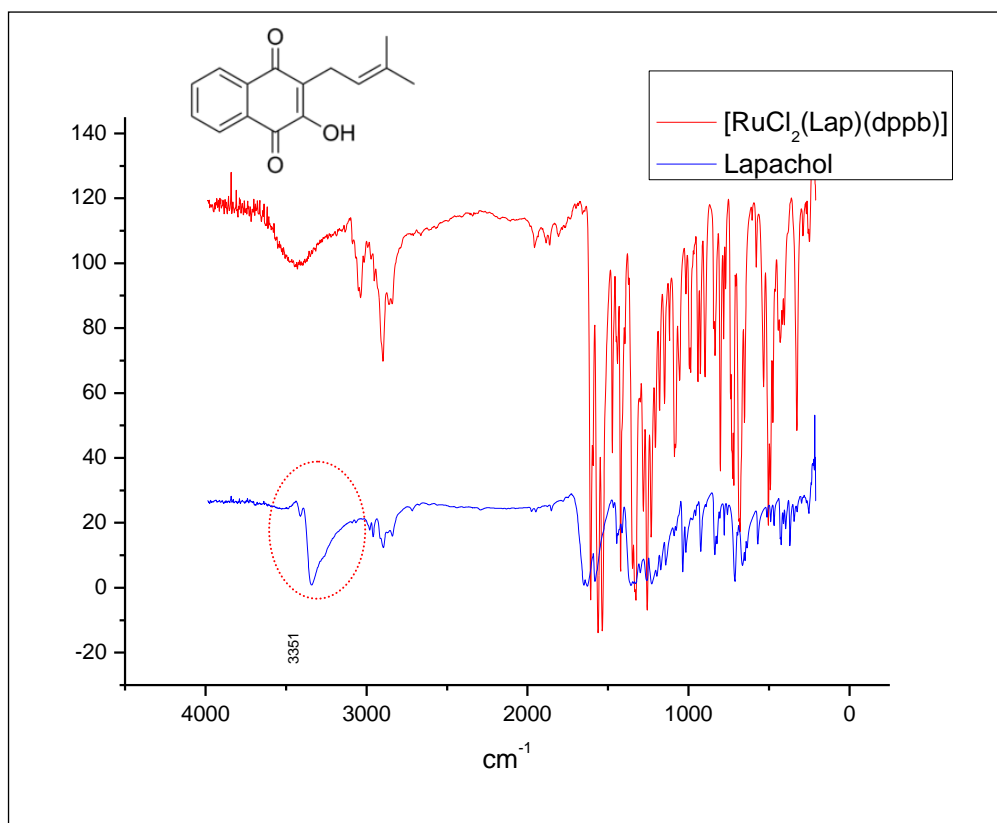


Figura 4.106: Espectros vibracionais na região do infravermelho do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$ e lapachol, em pastilha de KBr.

Detalhando a região de $2000\text{ a }250\text{ cm}^{-1}$, para maior clareza dos dados (Figura 4.107), os estiramentos das carbonilas no complexo deslocaram-se para frequências mais baixas, como esperado ($1561\text{ e }1533$) e ($1664\text{ e }1641$), complexo e ligante livre, respectivamente. Mostrando o enfraquecimento da ligação $\text{C}=\text{O}$ após a coordenação ao centro metálico. A banda em 1028 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C}-\text{O}$ deslocou-se para 1050 cm^{-1} , após a complexação.

A banda em 1590 cm^{-1} , referente ao estiramento $\nu\text{C}=\text{C}$ do anel aromático conjugada a $\text{C}=\text{O}$, no ligante livre, é também encontrada no complexo, porém em região de maior frequência, 1608 cm^{-1} .

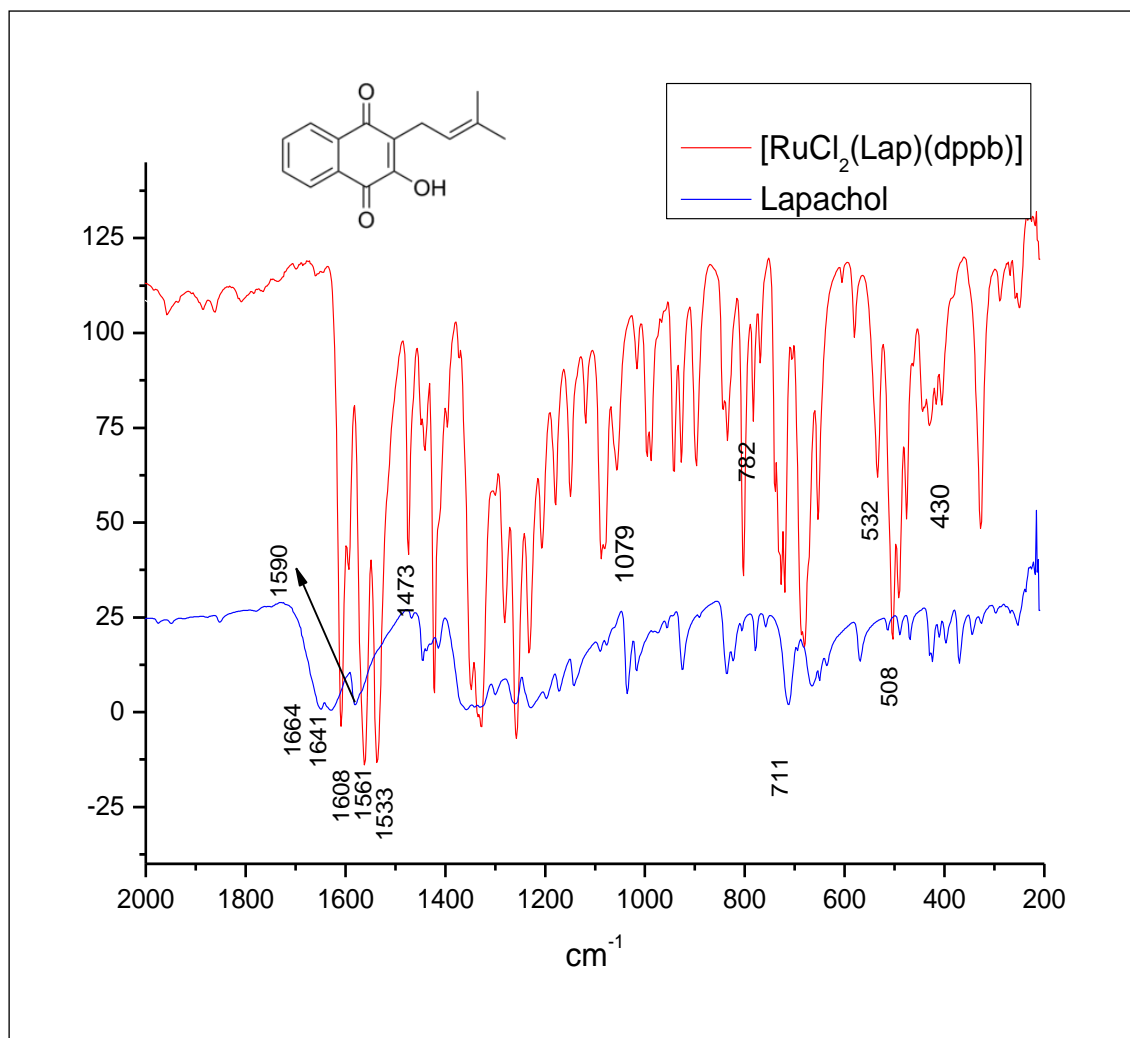


Figura 4.107: Ampliação dos espectros vibracionais na região do infravermelho do composto $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$ e lapachol, em pastilha de KBr.

Na Tabela 4.32 são apresentadas as frequências de absorção correspondentes às principais bandas, bem como as tentativas de atribuição dos espectros de IV para os complexos sintetizados nesta série.

Tabela 4.32: Principais bandas e tentativas de atribuição dos espectros de IV dos complexos da série 5.

Atribuições (Intensidades)	[Ru(Lap)(PPh ₃) ₂ (N-N)]PF ₆				[RuCl ₂ (Lap)(dppb)]	Lap.	Ref.
	Bipy	4,4'-Me- bipy	4,4'- MeObipy	Fen	-----		
N-N=					-----	-----	
νOH(f)	-----	-----	-----	-----	-----	3355	159
νC ₁ =O	1593	1590	1589	1592	1561	1664	159 e 160
νC ₂ =O	1580	1579	1576	1581	1533	1641	159 e 160
νC=C	1610	1609	1607	1609	1608	1590	159 e 160
C-H							
Tesoura Cadeia lateral do lapachol)	1367	1366	1369	1367	1360	1367	159
νP-C(φ) (m)	1096; 421	1095; 423	1098; 421	1094; 425	1090; 430	-----	106
νC-O	1070	1067	1065	1069	1079	1028	159 e 160
νRu-N (f)	594	594	595		-----	-----	106
νRu-O (f)	517; 494	512; 492	519; 490	534; 498	489; 477	-----	161
νRu-Cl (f)	-----	-----	-----	-----	326	-----	161

F = muito forte; **m** = média; **f** = fraca; **ν** - designa uma vibração de estiramento; **δ** - designa uma vibração de deformação; **γ** - designa uma vibração de deformação fora do plano; **β** - designa uma vibração de deformação no plano.

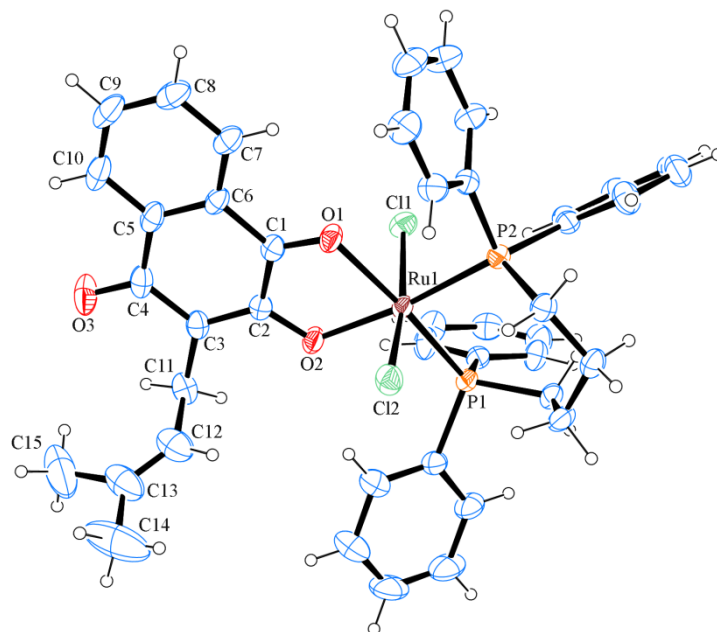
Com os dados da Tabela 4.33, pode-se verificar que tanto a C₁=O quanto C₂=O, sofreram deslocamento para região de menor energia após a complexação, devido ao enfraquecimento da dupla ligação. Também que as carbonilas do complexo de Ru^{III} apresentaram-se em menores frequências comparadas aos complexos de Ru^{II}, pois o Ru^{III}, enfraquece mais a ligação devido sua maior deficiência eletrônica comparada aos complexos de Ru^{II}.

Os estiramentos νC-O sofrem deslocamento para regiões de maior energia após a complexação.

4.5.5 Difração de Raios X

Os cristais dos complexos sintetizados nesta série foram obtidos por evaporação lenta de solução do composto em diclorometano e éter etílico à temperatura ambiente, e suas estruturas foram determinadas, Figura 4.108. Os complexos $[\text{Ru}(\text{Lap})(\text{PPh}_3)_2(\text{bipy})]\text{PF}_6$ e $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$ cristalizaram-se no sistema cristalino monoclinico, pertencendo ambos ao grupo espacial $\text{P}2_1/\text{c}$. Os compostos apresentaram coordenação octaédrica distorcida em torno do centro metálico. O complexo $[\text{Ru}(\text{Lap})(\text{PPh}_3)_2(\text{bipy})]\text{PF}_6$ apresentou os ligantes fosfínicos mutuamente em *trans* (eixo axial) e o lapachol *trans* a bipyridina (eixo equatorial). Já o complexo $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$ apresentou os fósforos da dppb *trans* ao lapachol (eixo equatorial) e os cloretos em *trans*, (eixo axial). Os parâmetros cristalográficos de refinamento das estruturas estão apresentados na Tabela 4.33 e os valores de distâncias [Å] e ângulos [°] estão apresentados na Tabela 4.34.

A)



B)

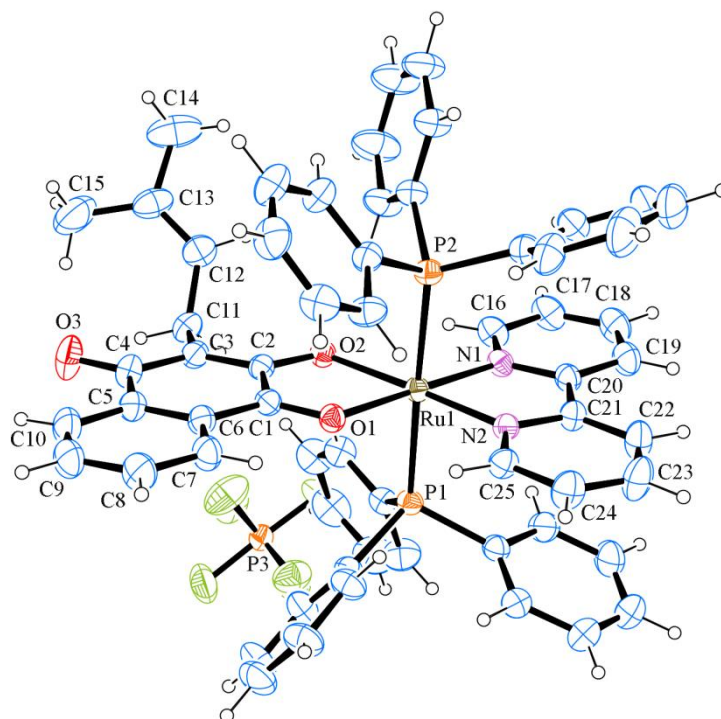


Figura 4.108: Estruturas ORTEP dos complexos: a) [RuCl₂(Lap)(dppb)] e b) [Ru(Lap)(PPh₃)₂(bipy)]PF₆, elipsóides térmicas com 30% de probabilidade.

Tabela 4.33: Dados cristalográficos de refinamento das estruturas dos compostos $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$ e $[\text{Ru}(\text{Lap})(\text{PPh}_3)_2(\text{bipy})]\text{PF}_6$.

	$[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$	$[\text{Ru}(\text{Lap})(\text{PPh}_3)_2(\text{bipy})]\text{PF}_6$
Fórmula Empírica	$\text{RuC}_{43}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{O}_3\text{P}_2$	$\text{RuC}_{61}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}_3\text{F}_6$
Peso Molecular	839.67	1168.02
Temperatura	293(2) K	293(2) K
Comprimento de Onda	0.71073 Å	0.71073 Å
Sistema Cristalino	monoclínico	monoclínico
Grupo Espacial	$P2_1/c$	$P2_1/c$
Dimensões da Cella Unitária	$a = 9.17900(10)$ Å	$a = 15.950(5)$ Å
	$b = 29.6950(5)$ Å	$b = 16.744(5)$ Å
	$\beta = 04.5640(10)^\circ$.	$\beta = 93.151(5)^\circ$
	$c = 14.7120(3)$ Å	$c = 20.316(5)$ Å
Volume	$3881.20(11)$ Å ³	$5418(3)$ Å ³
Z	4	4
Densidade (calculada)	1.437 Mg/m ³	1.432 Mg/m ³
Coeficiente de Absorção	0.663 mm ⁻¹	0.447 mm ⁻¹
F(000)	1724	2392
Tamanho do Cristal	0.11 x 0.19 x 0.29 mm ³	0.26 x 0.28 x 0.53 mm ³
Ângulo Teta para aquisição	2.94 a 26.75°.	2.96 a 26.76°.
Faixa de Índices	$-11 \leq h \leq 8, -37 \leq k \leq 37, 18 \leq l \leq 18$	$-20 < h < 20, -19 < k < 21, -25 < l < 23$
Reflexões coletadas	27401	36197
Reflexões Independentes	8251 [R(int) = 0.0617]	11479 [R(int) = 0.0423]
Coleta até teta = 25.04° e 27.51°	99.7 %	99.4 %
Correção de Absorção	Gaussiano	Gaussiano
Max. e min. de transmissão	0.947 e 0.867	0.942 and 0.795
Índices R Final [$l > 2\sigma(l)$]	R1 = 0.0376, wR2 = 0.0724	R1 = 0.0566, wR2 = 0.1321
Índices R (todos os dados)	R1 = 0.0692, wR2 = 0.0776	R1 = 0.0669, wR2 = 0.1386
Residual máx., mín.	0.557 e -0.541 Å ⁻³	0.553 e -0.641 Å ⁻³

Tabela 4.34: Principais comprimentos de ligações [Å] e valores de ângulos [°] selecionados para os compostos $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$ e $[\text{Ru}(\text{Lap})(\text{PPh}_3)_2(\text{bipy})]\text{PF}_6$.

$[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$		$[\text{Ru}(\text{Lap})(\text{PPh}_3)_2(\text{bipy})]\text{PF}_6$	
Ru(1)-O(2)	2.0580(15)	Ru(1)-N(2)	2.038(2)
Ru(1)-O(1)	2.1707(15)	Ru(1)-N(1)	2.050(2)
Ru(1)-P(1)	2.2910(6)	Ru(1)-O(1)	2.0710(19)
Ru(1)-Cl(1)	2.3308(7)	Ru(1)-O(2)	2.133(2)
Ru(1)-Cl(2)	2.3343(7)	Ru(1)-P(2)	2.3952(11)
Ru(1)-P(2)	2.3728(6)	Ru(1)-P(1)	2.4104(10)
O(1)-C(1)	1.235(3)	O(1)-C(1)	1.250(3)
O(2)-C(2)	1.309(3)	O(2)-C(2)	1.308(3)
O(3)-C(4)	1.230(3)	O(3)-C(4)	1.236(4)
O(2)-Ru(1)-O(1)	77.85(6)	N(2)-Ru(1)-N(1)	77.99(9)
O(2)-Ru(1)-P(1)	96.77(5)	N(2)-Ru(1)-O(1)	99.63(8)
O(1)-Ru(1)-P(1)	174.56(5)	N(1)-Ru(1)-O(1)	177.53(9)
O(2)-Ru(1)-Cl(1)	90.25(5)	N(2)-Ru(1)-O(2)	175.83(8)
O(1)-Ru(1)-Cl(1)	81.84(5)	N(1)-Ru(1)-O(2)	106.16(9)
P(1)-Ru(1)-Cl(1)	97.53(2)	O(1)-Ru(1)-O(2)	76.22(7)
O(2)-Ru(1)-Cl(2)	88.97(5)	N(2)-Ru(1)-P(2)	89.58(7)
O(1)-Ru(1)-Cl(2)	87.26(5)	N(1)-Ru(1)-P(2)	89.38(7)
P(1)-Ru(1)-Cl(2)	93.47(3)	O(1)-Ru(1)-P(2)	89.95(6)
Cl(1)-Ru(1)-Cl(2)	168.99(3)	O(2)-Ru(1)-P(2)	90.02(6)
O(2)-Ru(1)-P(2)	171.11(5)	N(2)-Ru(1)-P(1)	89.55(7)
O(1)-Ru(1)-P(2)	93.39(5)	N(1)-Ru(1)-P(1)	88.95(7)
P(1)-Ru(1)-P(2)	92.01(2)	O(1)-Ru(1)-P(1)	91.69(6)
Cl(1)-Ru(1)-P(2)	89.99(2)	O(2)-Ru(1)-P(1)	90.96(6)
Cl(2)-Ru(1)-P(2)	89.10(2)	P(2)-Ru(1)-P(1)	178.25(3)

Os complexos apresentaram uma geometria octaédrica ligeiramente distorcida em função dos ângulos dos quelatos que se apresentaram distantes de 90° , Tabela 4.35.

Nos complexos desta série o lapachol coordenou-se de forma bidentada pelos oxigênios da carboxila e fenólico. No complexo $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$ a ligação C1-O1 apresentou menor comprimento da ligação $1.235(3) \text{ \AA}$ comparada a C2-O2 $1.309(3) \text{ \AA}$, sugerindo que a ligação C1-O1 refere-se à C=O. A carbonila C4-O3, que não foi complexada, apresentou comprimento de ligação de $1.230(3) \text{ \AA}$. Após a coordenação, a distância da ligação quinônica não é afetada, mesmo comportamento pode ser observado para o complexo $[\text{Cu}(\text{Lap})_2(\text{bipy})]$ reportado na literatura [70].

No complexo de Ru^{III} , comparando-se as distâncias Ru-P1 do P *trans* C1=O1 com à Ru-P2 do P *trans* C2-O2, sendo estas $2.291(3)$ e $2.372(3) \text{ \AA}$, respectivamente, pode-se observar que a distância Ru-P2 é consideravelmente mais longa do que a observada para o Ru-P1 *trans* a C1=O1 do lapachol, pois o oxigênio da ligação C-O doa densidade eletrônica para o Ru^{III} e este compete por elétrons com o fósforo da dppb, aumentando desta forma a ligação Ru-P2, ou seja, existe maior densidade eletrônica no eixo O2-Ru1-P2. O mesmo comportamento pode ser observado para o complexo $[\text{Ru}(\text{Lap})(\text{PPh}_3)_2(\text{bipy})]\text{PF}_6$, onde a distância Ru-N1 *trans* a C1-O1 é maior que Ru-N2 *trans* a C2-O2, $2.050(3)$ e $2.038(3) \text{ \AA}$, respectivamente.

4.5.6 Medidas de Condutividade Molar e Análise Elementar

A análise elementar e a condutividade molar sustentam as estruturas propostas e a pureza dos complexos. A medida de condutividade molar foi efetuada utilizando-se concentração de $1,0 \times 10^{-3}$ mol. L⁻¹, à 25° C, em diclorometano, Tabela 4.35.

Tabela 4.35: Dados de análise elementar e condutividade dos complexos da série 5.

Complexos	Análise elementar			Condutividade molar (μs/cm)	
	% C	% H	% N		
[Ru(Lap)(PPh ₃) ₂ (bipy)]PF ₆ ·H ₂ O	62,30 (61,72)	3,90 (4,29)	2,18 (2,36) ¹	129,1 (1,43) ²	1:1
[Ru(Lap)(PPh ₃) ₂ (fen)]PF ₆	63,97 (63,48)	3,99 (4,31)	2,39 (2,35)	125,0 (1,89)	1:1
[Ru(Lap)(PPh ₃) ₂ (Mebipy)]PF ₆ ·CH ₃ OH	62,70 (62,59)	4,61 (4,84)	2,32 (2,28)	146,8 (2,24)	1:1
[Ru(Lap)(PPh ₃) ₂ (MeO-bipy)]PF ₆	60,97 (61,60)	4,39 (4,51)	2,43 (2,28)	166,2 (2,45)	1:1
[RuCl ₂ (Lap)(dppb)]	60,94 (61,21)	5,60 (5,38)	-----	3,46 (2,34)	neutro

¹ Para análise elementar os resultados entre parênteses são teóricos.

² Para a condutividade molar os resultados entre parênteses referem-se ao branco.

4.5.7 Medidas Eletroquímicas (Voltametria Cíclica e Pulso Diferencial)

As técnicas eletroquímicas (voltametria cíclica e voltametria de pulso diferencial) permitiram a avaliação da energia necessária para efetuar a oxidação ou redução dos compostos em questão. Para compostos de coordenação esta energia, em forma de potencial, fornece entendimentos adicionais aos estudos de propriedades receptoras - doadoras dos ligantes, pois estão intimamente ligadas à densidade eletrônica nas camadas de valência do metal.

Antes de relatarmos o comportamento eletroquímico dos complexos desta série, é interessante conhecermos um pouco mais do comportamento do ligante utilizado, o lapachol [162, 163, 164].

No voltamograma cíclico do lapachol livre utilizou-se como solvente DMSO, eletrodo de trabalho de Pt, Ag/AgCl como eletrodo de referência e como eletrólito suporte perclorato de tetrabutilamônio (PTBA, 0,1M). Um exemplo de voltamograma cíclico está disposto na Figura 4.109.

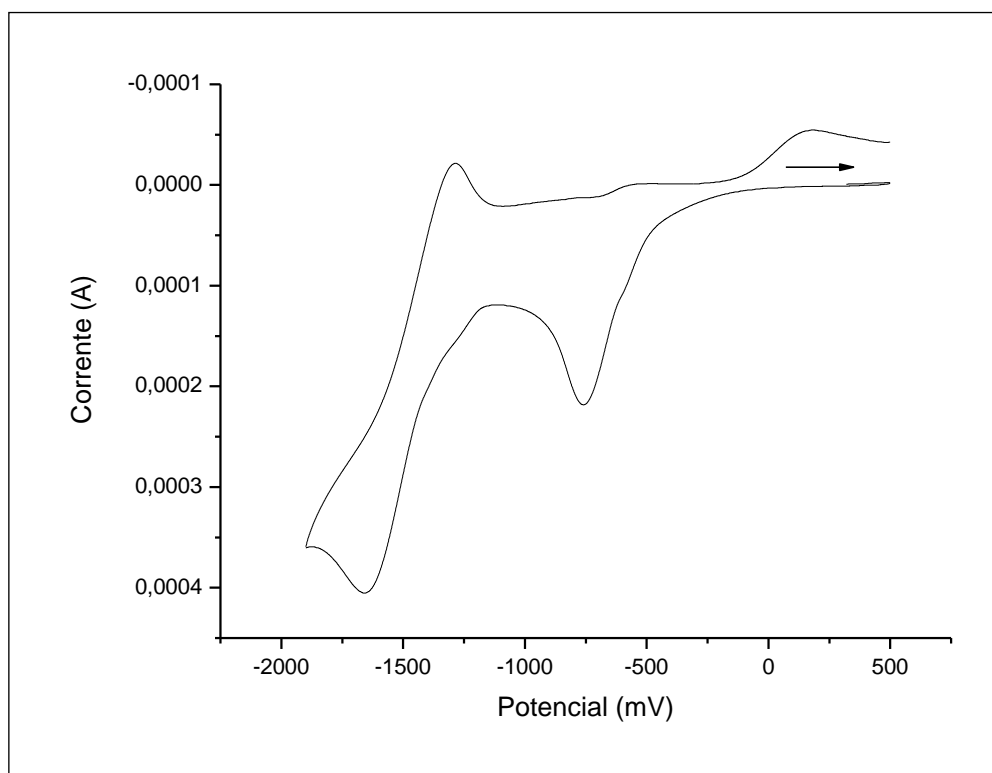


Figura 4.109: Voltamograma cíclico do lapachol, (DMSO, 0,1M PTBA).

No voltamograma da Figura 4.109 são observados dois processos, um processo irreversível em -740 mV, atribuído à redução do lapachol formando o íon lapacholato. Continuando a redução observa-se um segundo processo em -1462, o qual se refere à redução da quinona para semiquinina.

As duas formas do íon lapacholato (*orto* e *para*) foram estudadas, e sugeriu-se que tanto a forma *orto* quanto *para* originam o íon lapacholato, Figura 4.110. Estas se encontram em equilíbrio tautomérico, pois, após a redução do próton do isômero *para*, observa-se apenas a presença do isômero *orto*. Como os ânions correspondem às estruturas de ressonância de uma

única espécie, somente um pico catódico foi observado para a redução do lapacholato à semiquinona correspondente [165].

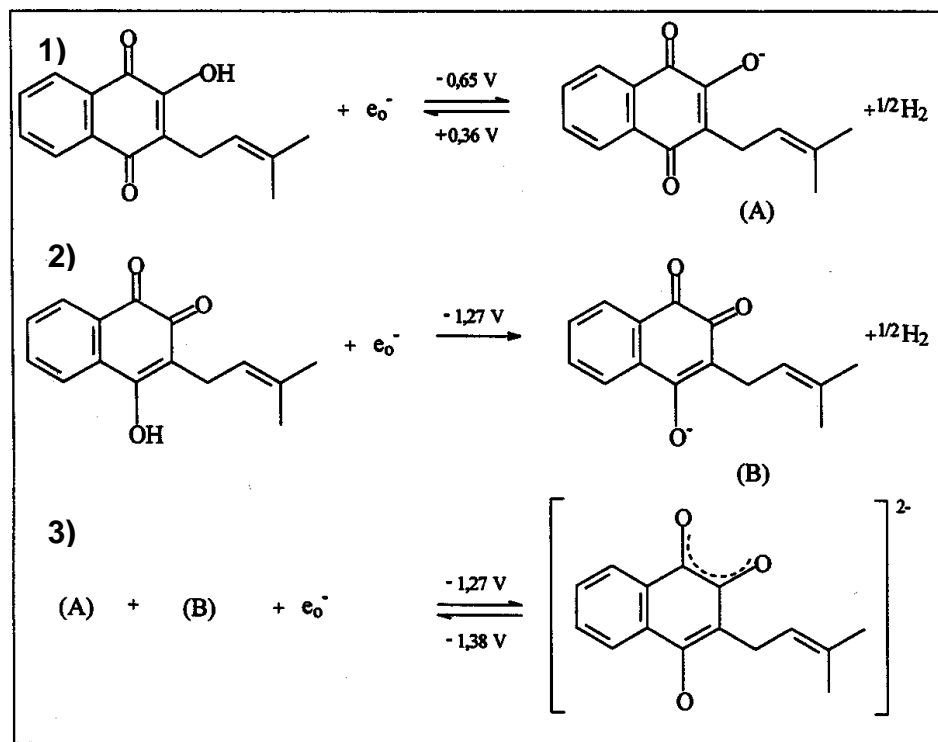


Figura 4.110: Redução eletroquímica do lapachol em DMSO, tetrabutilamônio 25% MeOH ($1\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$), eletrodo de trabalho e auxiliar de Pt e eletrodo de referência de Ag/AgCl, Figura adaptada da referência [165].

Os complexos de fórmula geral $[\text{Ru}(\text{Lap})(\text{PPh}_3)_2(\text{N-N})]\text{PF}_6$ onde N-N = bipy, me-bipy, MeO, e fen, apresentaram-se bastante semelhantes e um voltamograma cíclico e de pulso diferencial representativo para esta série esta representado na Figura 4.111.

Para estes complexos pode-se observar um processo quasi-reversível atribuído ao par redox $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$ na região entre 703 à 994 mV. Os valores de $i_{\text{pa}}/i_{\text{pc}}$ e de $E_{1/2}$ estão dispostos na Tabela 4.36. Os voltamogramas cíclicos dos complexos apresentaram também um processo quasi-reversível em torno de -700 mV atribuído à redução do lapachol, da forma quinona para semiquinona [161]. Hernandez-Molina *et al*, observaram comportamento semelhante para complexos de Co(II), Ni(II) e Cu(II) com lapachol, e estes apresentaram processo quasi-reversível com o valor aproximado de potencial de oxidação [161].

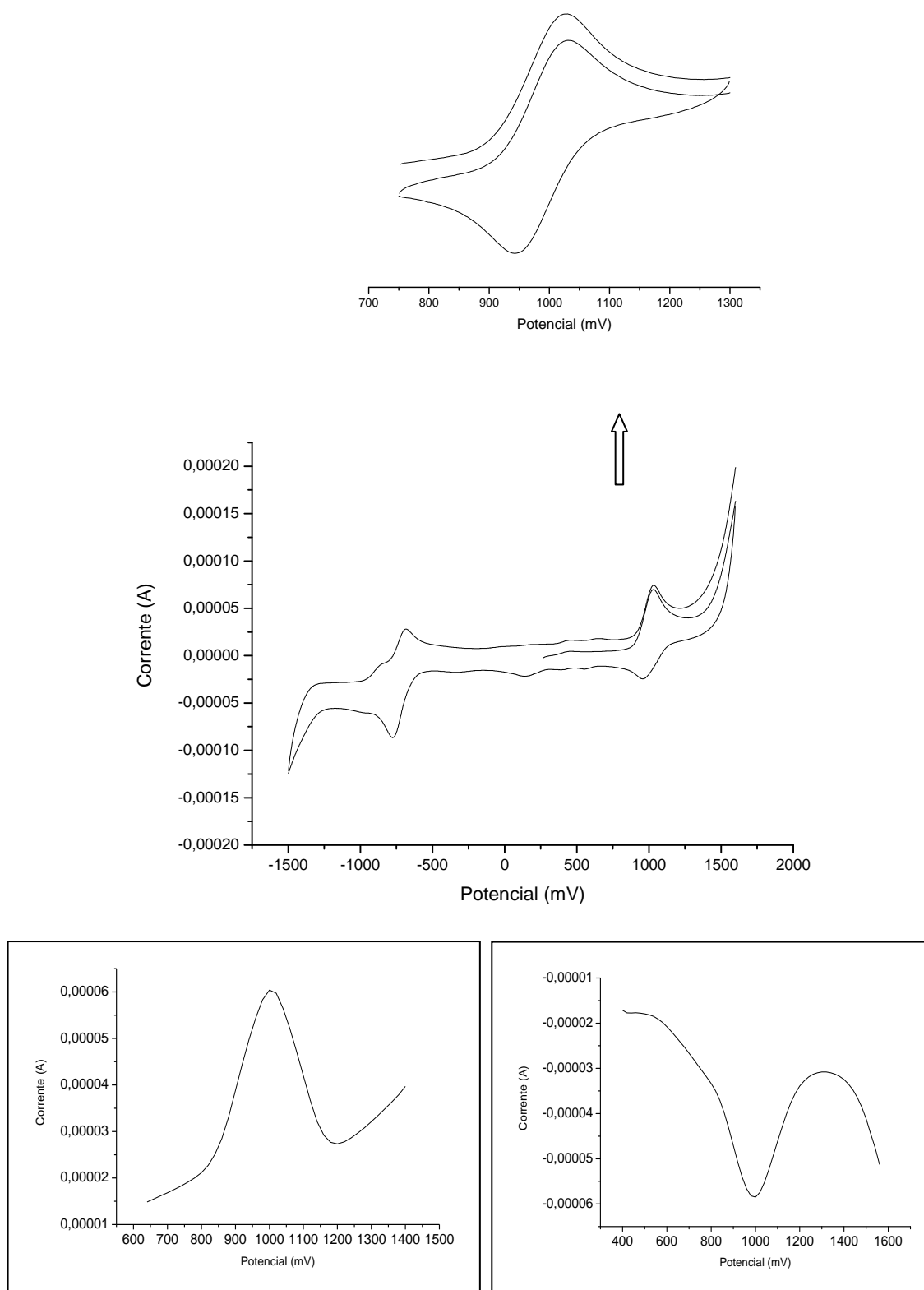


Figura 4.111: Voltamograma cíclico e de pulso diferencial do complexo $[\text{Ru}(\text{Lap})(\text{PPh}_3)_2(\text{fen})]\text{PF}_6$, utilizando eletrodo de platina vs Ag/AgCl, PTBA (0,1 mol/L) em CH_2Cl_2 .

Tabela 4.36: Valores de $E_{1/2}$ e i_{pa}/i_{pc} dos complexos da série 5.

Complexo	$E_{1/2}$	E_{pa}	E_{pc}	i_{pa}/i_{pc}	pKa (N-N)
[Ru(lap)(dppb)(4,4'-MeO-bipy)]PF ₆	703	770,4	637,0	1,0	5,74
[Ru(lap)(dppb)(4,4'-Mebipy)]PF ₆	873	962,2	784,3	1,1	4,92
[Ru(lap)(dppb)(bipy)]PF ₆	989	1031,2	948,7	1,2	4,86
[Ru(lap)(dppb)(fen)]PF ₆	994	1081,1	907,7	1,1	4,44

(N-N) = valores de pKa das bipyridinas.

É importante mencionar que os complexos de partida, [RuCl₂(PPh₃)₂(N-N)] onde N-N = MeO, Me-bipy, bipy e fen, apresentam o potencial redox em 370, 430, 460 e 465 mV respectivamente [118] e que quando ocorre à substituição de dois átomos de Cl, bom doador σ e π da esfera de coordenação pelo lapachol, uma diminuição na densidade eletrônica do metal é promovida levando então a um aumento no seu potencial de oxidação.

A variação no potencial de oxidação de acordo com a variação da basicidade dos ligantes bipyridínicos foi observada, ou seja, quanto mais básico o ligante N-heterocíclico, mais este virá a contribuir com densidade eletrônica ao centro metálico, conseqüentemente diminuindo a energia para oxidá-lo [118].

4.5.8 Comportamento eletroquímico do complexo [RuCl₂(lap)(dppb)]

O complexo de Ru^{III} [RuCl₂(lap)(dppb)] apresentou comportamento eletroquímico diferente dos demais desta série. Partindo-se do potencial de repouso, 500 mV e seguindo para sentido anódico nenhum processo foi observado como esperado, invertendo-se o sentido da varredura para sentido catódico observou-se a redução do rutênio e posteriormente sua oxidação, referente ao par redox Ru^{III}/R^{II}, (Figura 4.112). O processo na região negativa refere-se à oxidação da quinona para semiquinona.

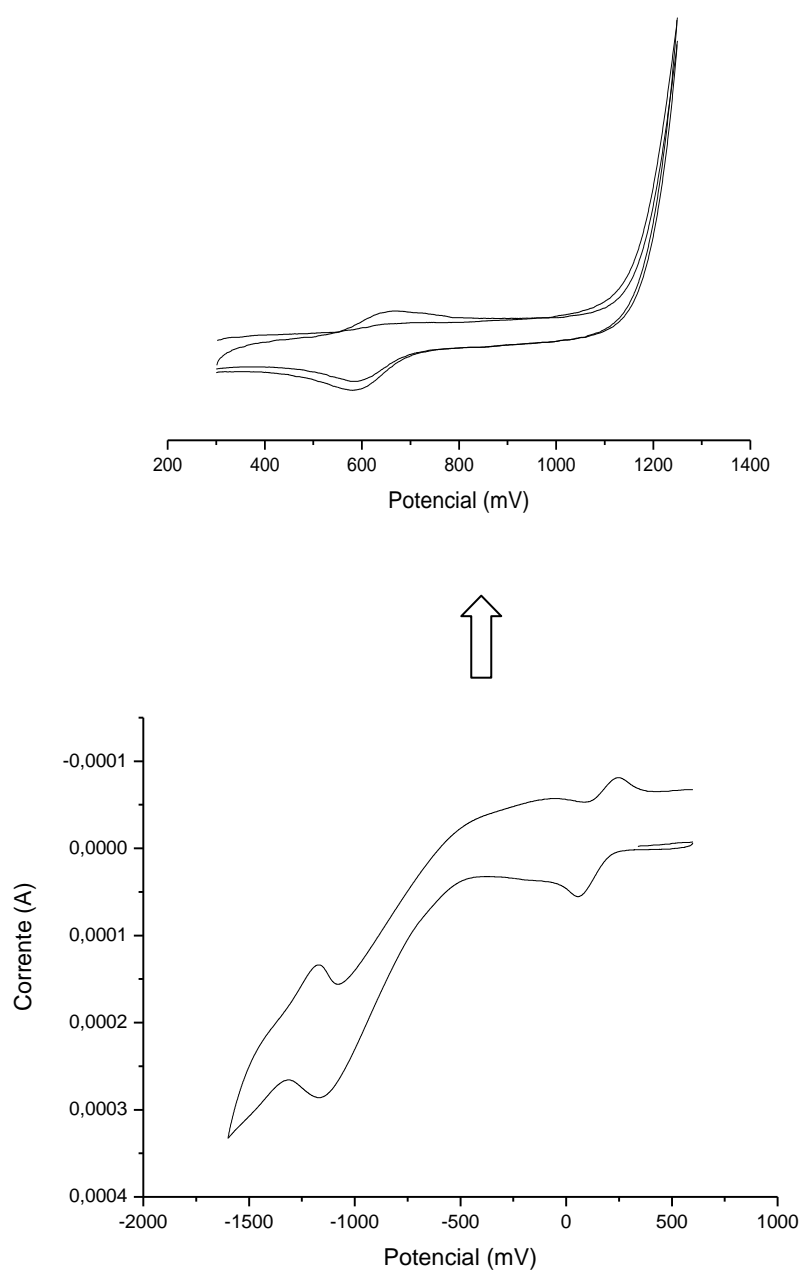


Figura 4.112: Voltamograma cíclico do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{lap})(\text{dppb})]$, em CH_2Cl_2 0,1M PTBA.

4.5.9 Espectroscopia de Absorção na Região do UV/vis

A atribuição dos espectros de absorção na região do ultravioleta do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$ foi feita baseando-se na comparação entre os espectros do precursor $[\text{RuCl}_3(\text{dppb})\text{H}_2\text{O}]$ e o lapachol.

O lapachol, na presença de solventes que possuem hidrogênios facilmente ionizáveis (metanol, etanol ou propanol), apresenta no espectro de absorção na região do UV-Vis 3 bandas em 330, 390 e 490 nm. A banda em 490 nm refere-se ao isômero orto quinona, existente devido à tautomerização ceto-enólica [167]. Em solventes apróticos como o DMSO, apenas duas bandas são observadas 330 e 390 nm [167]. O espectro de absorção na região do UV-vis para o lapachol foi realizado em CH_2Cl_2 , portanto, duas bandas foram observadas como mencionado (Figura 4.113).

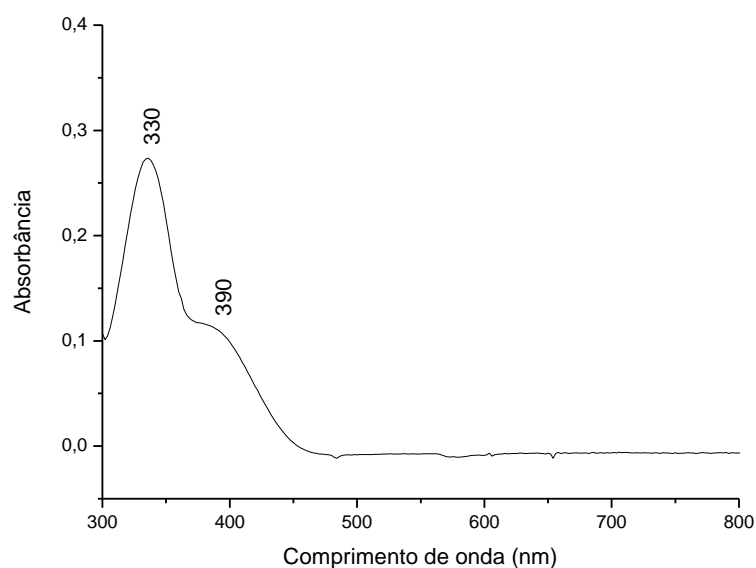
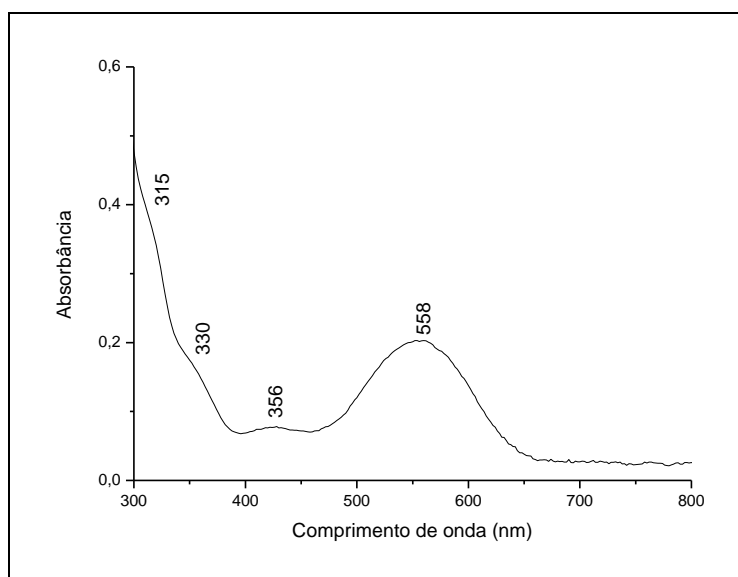


Figura 4.113: Espectro de absorção na região do UV-visível do lapachol, em CH_2Cl_2 .

No espectro do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$, Figura 4.114, pode-se observar o deslocamento das bandas referentes às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ dos grupos aromáticos do lapachol, para regiões de maiores frequências conforme o esperado. Já a transição em 558 nm, de energia mais baixa na região do visível pode ser atribuída à transição $n \rightarrow \pi^*$, transição comum em complexos contendo ligantes como as quinonas [150]. Também cabe ressaltar que o precursor $[\text{RuCl}_3(\text{dppb})\text{H}_2\text{O}]$ apresenta uma banda em 540 nm, atribuída à transição de carga TCLM do $p(\pi) (\text{Cl}) \rightarrow d\pi \text{Ru(III)}$, [166].



.Figura 4.114: Espectro de absorção na região do UV-visível do complexo $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$ em CH_2Cl_2 .

Os complexos da série 5, $[\text{Ru}(\text{Lap})(\text{PPh}_3)_2(\text{N-N})]\text{PF}_6$ onde N-N = onde N-N = fen, bipy, me-bipy e MeO-bipy apresentaram espectro bastante semelhantes. Desta forma na Figura 4.115 um espectro representativo foi demonstrado.

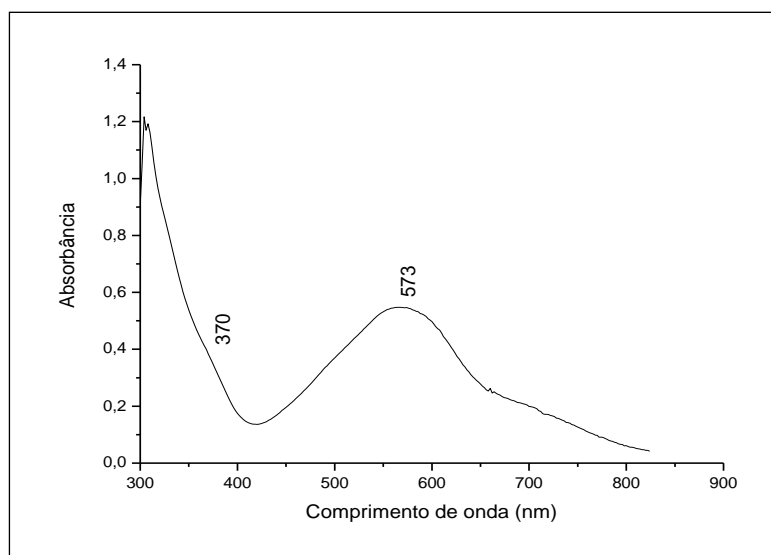


Figura 4.115: Espectro de absorção na região do UV-visível $[\text{Ru}(\text{Lap})(\text{PPh}_3)_2(\text{bipy})]\text{PF}_6$, CH_2Cl_2 .

Na Tabela 4.37 uma tentativa de atribuição com os valores de ϵ para os complexos da série 5, foi realizada.

Tabela 4.37: Tentativa de atribuição das bandas de absorção na região do UV-vis para os complexos da série 5.

($\epsilon \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)		
Lapachol	Absorbância (ϵ)	Tentativa de atribuição
330	4428	IL $\pi \rightarrow \pi^*$
390	(ombro)	IL $\pi \rightarrow \pi^*$
[RuCl₂(Lap)(dppb)]	Absorbância (ϵ)	Tentativa de atribuição
315	(ombro)	IL $\pi \rightarrow \pi^*$ (dppb e lapachol)
330	(ombro)	IL $\pi \rightarrow \pi^*$ (lapachol, bipy e dppb) TCLM
356	2773	(dppb) $\rightarrow d\pi \text{ Ru(III)}$
558	5689	IL $n \rightarrow \pi^*$ e TCLM
[Ru(Lap)(PPh₃)₂(bipy)]PF₆	Absorbância (ϵ)	Tentativa de atribuição
370	(ombro)	IL $\pi \rightarrow \pi^*$ (lapachol, bipy e dppb)
573	6310	IL $n \rightarrow \pi^*$ e TCLM



4.6 Série 6 - [RuCl(CIQ)(dppb)(bipy)]PF₆ (22) e [RuCl(CIQ)(dppm)(bipy)]PF₆ (23)

4.6.1 - Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ³¹P{¹H}

Os espectros de RMN ³¹P{¹H} dos complexos da série 7 apresentaram dois dubletos muito próximos, Figura 4.116, e os valores de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento estão dispostos na Tabela 4.38. Para comparação os dados dos precursores [RuCl₂(dppb)(bipy)] e [RuCl₂(dppm)(bipy)] também são relatados.

Tabela 4.38: Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para a série 6.

Precursor	δ P (ppm)		² J _{P-P} (Hz)
[RuCl ₂ (dppb)(bipy)]	43,0	41,5	37,2
[RuCl ₂ (dppm)(bipy)]	18,5	11,2	64,3
[RuCl(CIQ)(P-P)(bipy)]PF₆			
P-P = dppb	43,1	31,5	32,6
P-P = dppm	9,7	7,9	59,5

Os complexos desta série apresentaram em seu espectro um hepteto com deslocamento químico em -144 ppm, correspondente aos átomos de fósforo do contra-íon PF₆⁻.

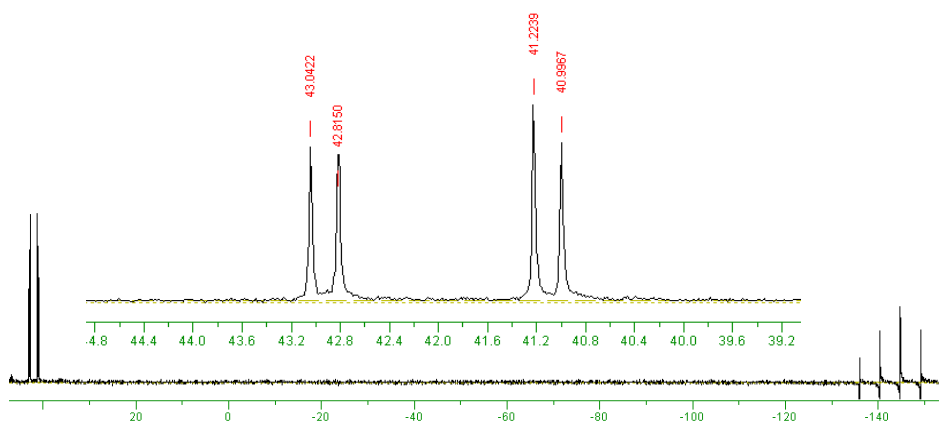


Figura 4.116: Espectro de RMN de ³¹P{¹H} do complexo [RuCl(CIQ)(dppb)(bipy)]PF₆, em CH₂Cl₂.

Ao compararmos os deslocamentos químicos nos espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, sofridos pelos novos complexos em relação a seus precursores, nota-se que os dubletos do precursor $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$ em 31,5 e 43,1 ppm se deslocam, no geral, para freqüências mais altas.

Para o complexo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppm})(\text{bipy})]$, observou-se que os deslocamentos químicos além de se aproximarem foram deslocados para regiões de menor freqüência (Tabela 4.39) ocasionado pela presença da bifosfina dppm, a qual apresenta anel de quatro ligações entre a bifosfina e o centro metálico, e deve apresentar pequeno “bite angle”, levando à maior blindagem dos átomos de fósforo, e conseqüentemente ao deslocamento dos dubletos para regiões de menor freqüência. A dppm apresenta menor valor de pKa em relação a dppb, (3,81 e 4,72) respectivamente [105].

Os novos complexos $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{P-P})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ onde P-P = dppb e dppm, apresentaram dois dubletos muito próximos em (43,1 / 31,5 ppm) e (9,7 / 7,9 ppm), com constantes de acoplamento 36,4 e 59,5 Hz, respectivamente. Sugere-se que as aproximações dos deslocamentos químicos dos fósforos em ambos os casos foram promovidas pela similaridade química em que os átomos de nitrogênio se encontram após a troca de 1 ligante Cl^- , pela cloroquina. Desta forma sugere-se que os átomos de fósforo estão *trans* a um nitrogênio piridínico da 2,2'-bipiridina e o outro, *trans* ao nitrogênio quinolínico, da cloroquina, levando-nos a propor a estrutura representada na Figura 4.117.

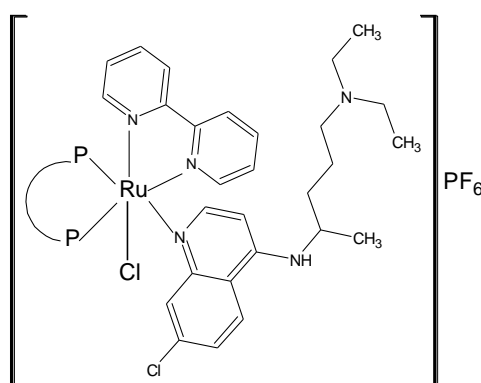


Figura 4.117: Estrutura proposta para o complexo $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$.

Este comportamento é bem conhecido no nosso grupo de pesquisa para compostos semelhantes, como exemplo pode-se citar o complexo *cis*- $[\text{RuCl}(\text{4-pic})(\text{dppb})(5,5'\text{-Mebipy})]\text{PF}_6$, onde no RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ observou-se um

singleto em 38,0 ppm, devido a coalescência dos dubletos ocasionada pela similaridade dos nitrogênios piridínicos [168].

A coordenação da cloroquina pelo grupo quinolínico também é observada em outros trabalhos relatados na literatura [169, 170 e 171]. Na Figura 4.118 (a) Sanchez-Delgado *et al*, propõem a formação de um complexo binuclear de rutênio onde a coordenação se dá pelo nitrogênio quinolínico e pela amina terminal [169]. Para complexos de Au, é observada a formação do complexo em que a cloroquina coordena-se apenas pelo nitrogênio terminal da cadeia lateral, Figura 4.117 (b), [170]. Ainda em uma síntese mais elaborada, Sanchez-Delgado *et al*, propõe a coordenação no anel da quinona em questão formando areno complexos [171], Figura 4.117 (c). Diante de tais possibilidades de coordenação a ressonância magnética nuclear de fósforo mostrou-se como uma adequada ferramenta para a caracterização dos complexos fosfínicos desta série.

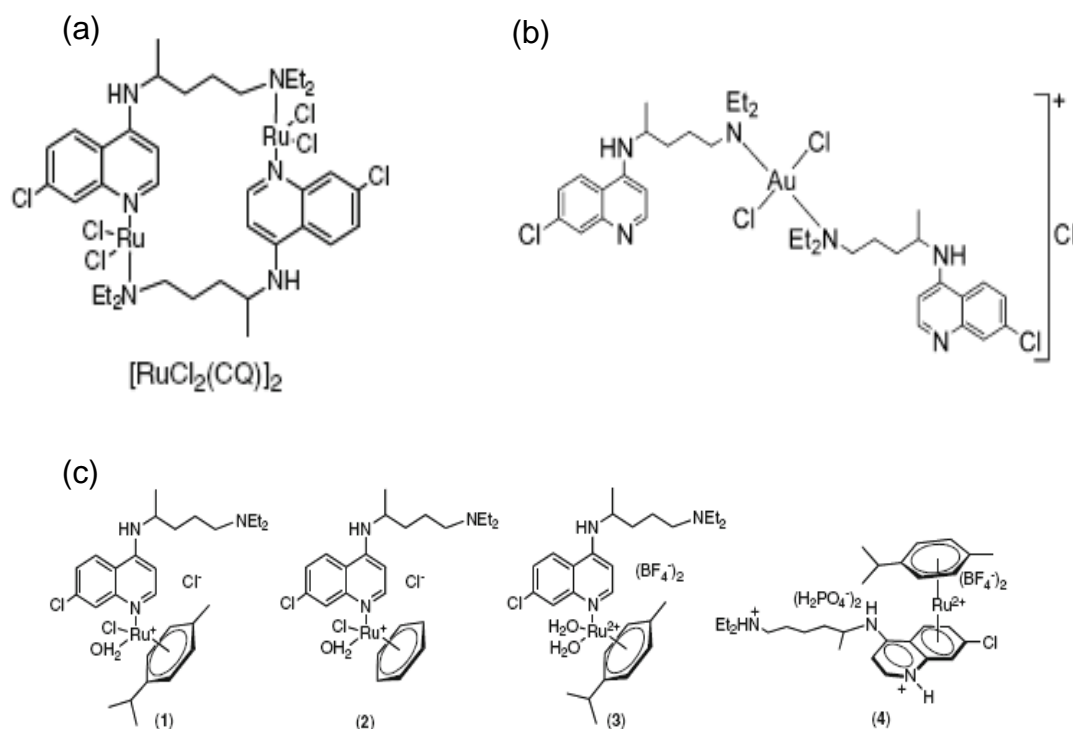
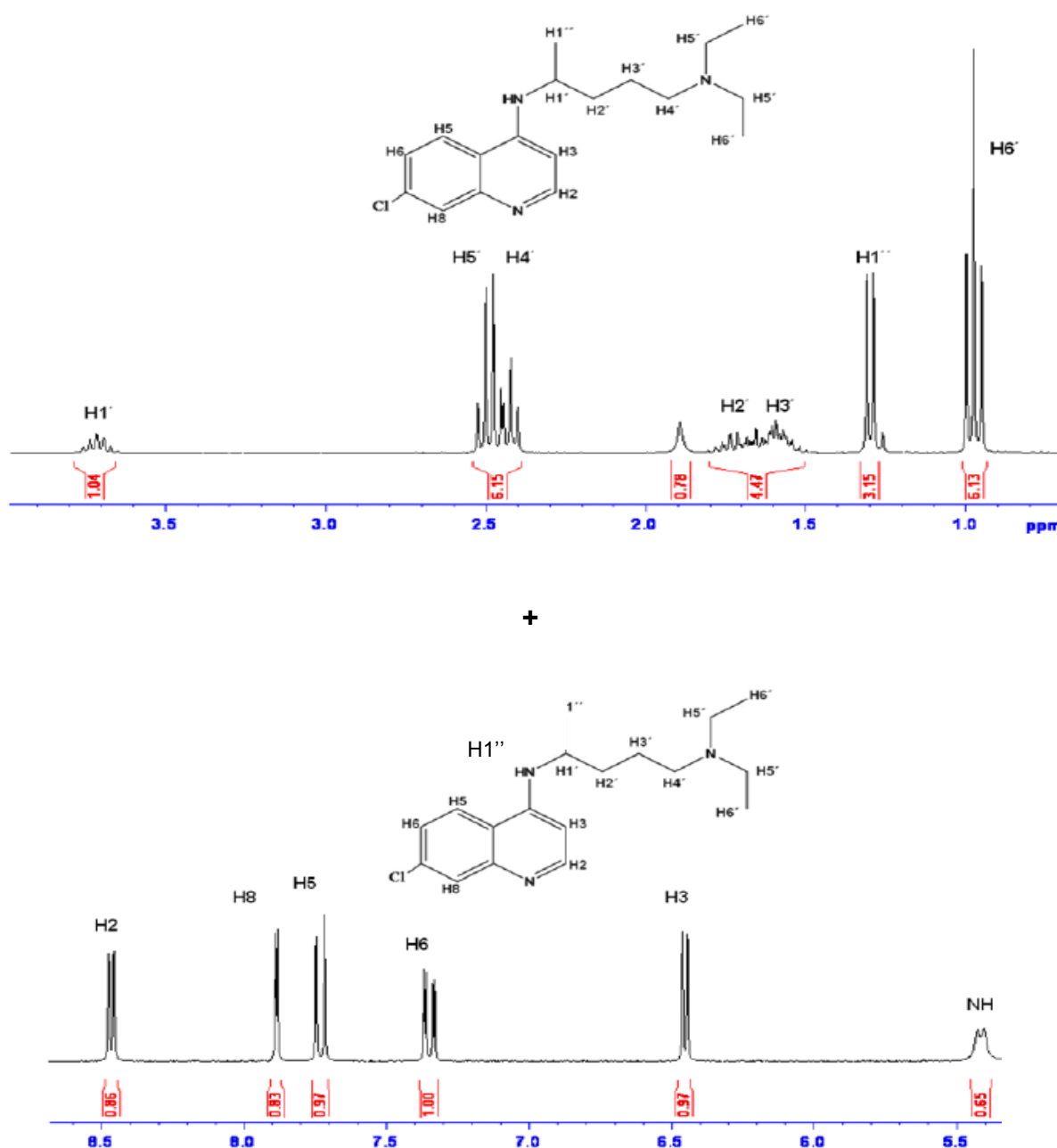


Figura 4.118: Possíveis sítios de coordenação da cloroquina a metais [171].

4.6.2 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H

Os espectros de RMN de ^1H dos compostos da série 6 permitem evidenciar a pureza dos mesmos. Os experimentos foram feitos utilizando CDCl_3 como solvente. A atribuição foi realizada comparando-se os espectros dos precursores $[\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{bipy})]$ onde (P-P) = dppb e dppm e a cloroquina.

Os espectros de RMN de ^1H da cloroquina, $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$ e $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ são mostrados nas Figuras 4.119, 4.120 e 4.121, respectivamente, assim como uma tentativa de atribuição foi realizada, Tabela 4.39.



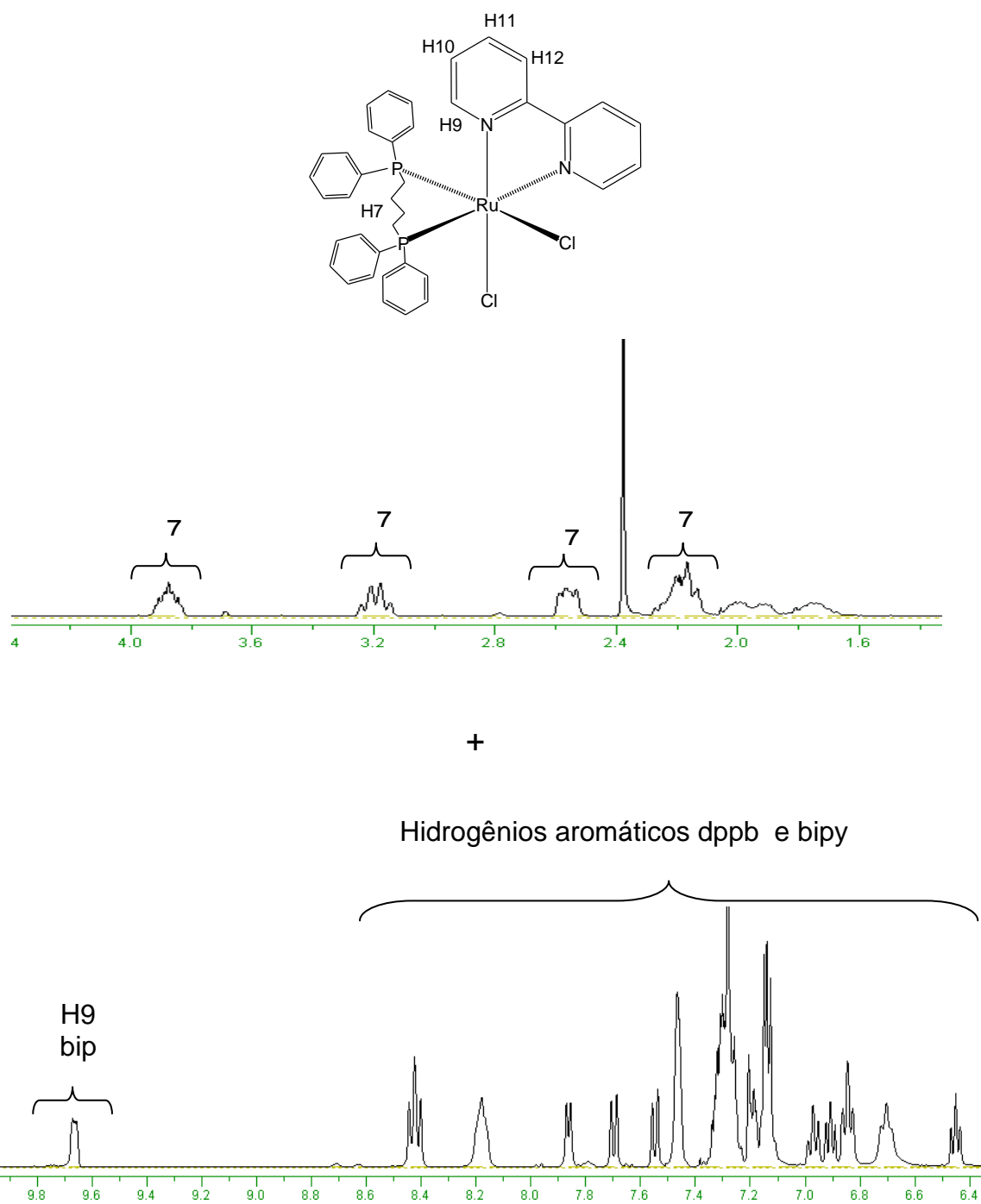


Figura 4.120: Espectro de RMN de ^1H do composto $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$, em CDCl_3 .

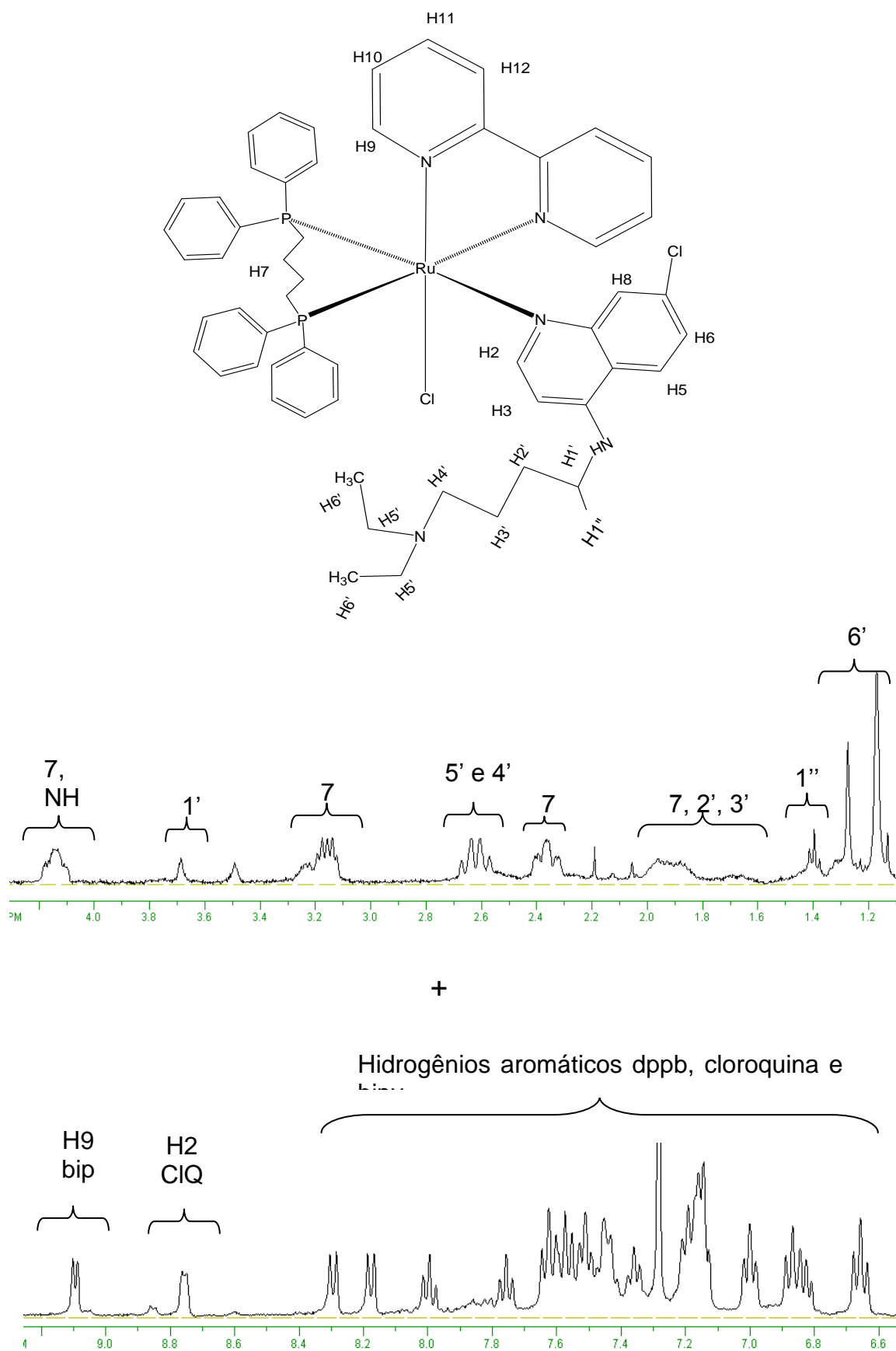


Figura 4.121: Espectro de RMN de ^1H do composto $[\text{RuCl}(\text{CIQ})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, em CDCl_3 .

Tabela 4.39: Valores de deslocamentos químicos δ (ppm) de RMN de ^1H para a cloroquina e complexos $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$ e $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$.

Cloroquina		
	δ ^1H (ppm) / (multiplicidade)	J(Hz)
H1'	3,75 (m)	----
H1''	1,31 (m)	-----
H2' e H3'	1,5 a 1,9 (m)	-----
H4' e H5'	2,4 a 2,6 (m)	-----
H6'	0,95 (m)	
H2	8,44 (d)	5,54
H3	6,45 (d)	5,71
H5	7,45 (d)	8,99
H6	7,36 (m)	-----
H8	7,90 (d)	2,23
NH	5,43 (m)	----
$[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$		
H7	2,19 / 2,55/ 3,15 / 3,90 (m)	-----
H8	9,68 (m)	-----
$[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$		
H1'	3,69 (m)	-----
H1''	1,40 (m)	-----
H2' e H3'	1,55 a 2,0 (m)	
H4' e H5'	2,55 a 2,70 (m)	
H6'	1,10 a 1,36 (m)	-----
H2	8,78 (m)	
H7	---- / 2,35/ 3,20 / 4,14 (m)	-----
H8	9,12 (d)	3,02
NH	-----	-----

Ao comparar os espectros de RMN de ^1H da cloroquina, do precursor $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$ e do novo complexo obtido $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, Figuras 4.119, 4.120 e 4.121, respectivamente, pode-se observar no espectro do complexo $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ (Figura 4.121), a presença de dois multipletos na região de 1,10 a 1,36 ppm, referentes às duas metilas da

cloroquina. Em 1,4 ppm é observado um multipletto, atribuído a H'' este é encontrado em campo mais alto que H' (3,69 (m)) pois esta ligado a um carbono da cadeia alifática, enquanto o H' esta ligado a um carbono que esta ligado a NH.

Na Figura 4.120, em 2,35, 3,15, e 4,14 ppm observaram-se multipletos referentes aos hidrogênios alifáticos ($-\text{CH}_2-$) da bifosfina dppb. Na região mais desprotegida (8,4 a 6,6 ppm), são observados dubletos e tripletos, os quais foram atribuídos aos átomos de hidrogênio aromáticos da bipy, fosfina e cloroquina. Na região de 8,70 a 9,20 ppm pode-se observar para o complexo $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, Figura 4.121, a presença de dois sinais em 9,12 e 8,78 ppm, enquanto que para o precursor $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$, Figura 4.119, apenas um dubleto em 9,12 ppm, levando-nos a concluir que o sinal observado em 8,78 ppm refere-se ao hidrogênio piridínico (H2) da cloroquina. Cabe ressaltar que após a coordenação, H-2 deslocou-se para região mais desprotegida como esperado, 8,44 para 8,78 ppm, cloroquina livre e coordenada, respectivamente (Tabela 4.39).

O valor de $\Delta\delta$ (ppm) no RMN de ^1H , do hidrogênio H2 para o complexo $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ e a cloroquina livre é de 0,34 ppm. O valor de $\Delta\delta$ H2, encontrado para o complexo $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ está condizente com os observados na literatura. Sanchez-Delgado *et al* reportam o comportamento do complexo $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{CQ})]$ (Figura 4.122) na ressonância de ^1H , o qual apresenta à cloroquina coordenada pelo nitrogênio quinolínico, e os valores de $\Delta\delta$ (ppm) observados para H2, cloroquina e $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{CQ})]$ foi 0,07 ppm em CD_2Cl_2 e 0,13 ppm em $\text{DMSO}-d_6$ [172].

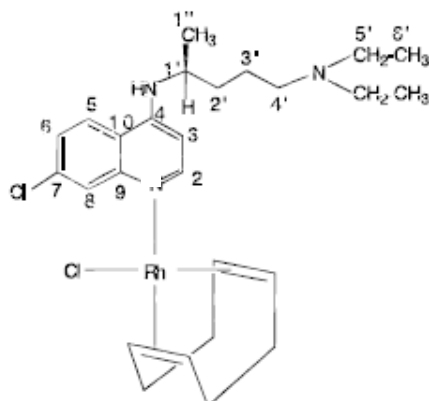


Figura 4.122: Estrutura do complexo $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{CQ})]$ [172].

4.6.3 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em pastilhas de KBr e as atribuições baseadas em comparações com os espectros dos ligantes livres, complexos precursores e dados da literatura. Os complexos $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{P-P})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, onde P-P= dppm e dppb, apresentaram resultados semelhantes. Desta forma um espectro representativo para esta série é mostrado na Figura 4.123 e uma tentativa de atribuição foi realizada, Tabela 4.40.

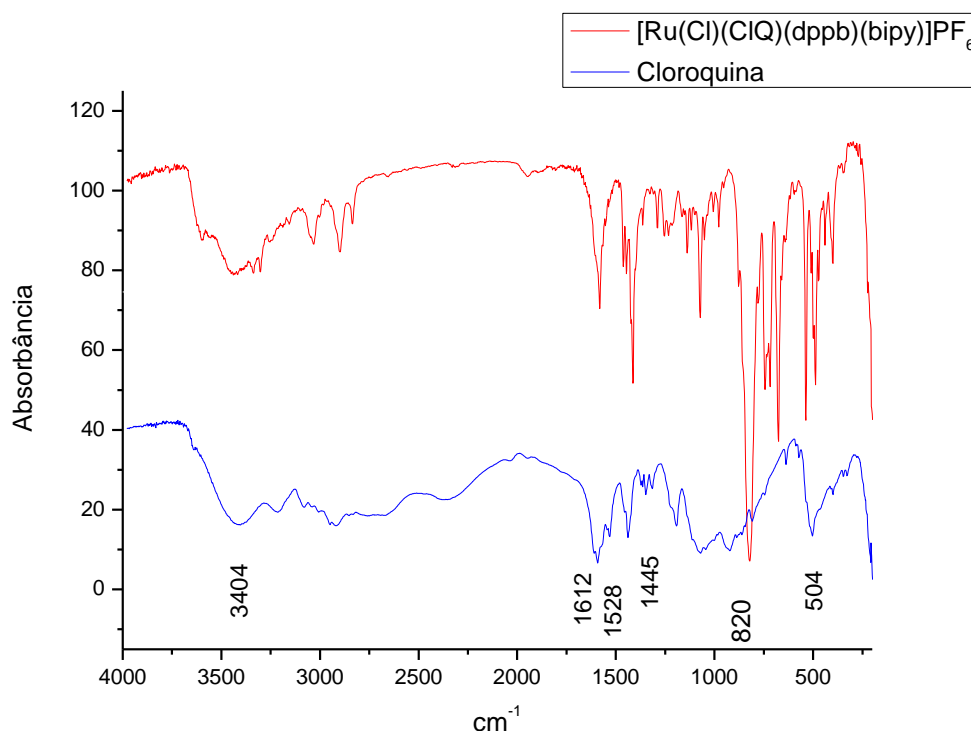


Figura 4.123: Espectros vibracionais na região do infravermelho dos compostos $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ e cloroquina, em pastilha de KBr.

Ao compararmos os espectros (Figura 4.122), observou-se que a banda em 3400 cm^{-1} presente no espectro do ligante livre, referente ao estiramento $\nu(\text{N-H})$, está contida no espectro do complexo. Esta atribuição é um pouco dificultada, levando-se em consideração que a região, é característica de $\nu_{\text{ass}}(\text{OH})$ [170].

Para melhor clareza dos dados o espectro do complexo $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, foi detalhado na região de 2750 a 200 cm^{-1} , Figura 4.124.

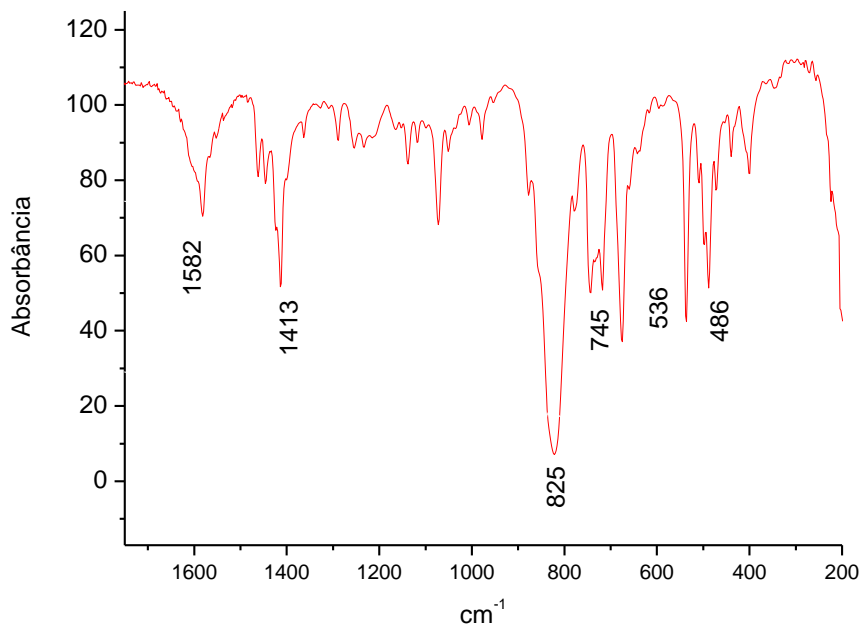


Figura 4.124: Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, em pastilha de KBr.

A banda observada em 1612 cm^{-1} referente ao estiramento $\nu\text{C}=\text{N}$ no ligante livre deslocou-se para 1582 cm^{-1} como esperado, como conseqüência da diminuição do caráter da dupla ligação após a coordenação ao centro metálico [169].

Na região de $1610 - 1400\text{ cm}^{-1}$ também são observadas bandas atribuídas aos estiramentos $\text{C}=\text{C}$ nos anéis aromáticos; $1400 - 990\text{ cm}^{-1}$, região dominada por deformações angulares da ligação $\text{C}-\text{H}$ no plano; $990 - 600\text{ cm}^{-1}$, também dominada por deformações angulares fora do plano dos estiramentos $\text{C}-\text{H}$ dos anéis aromáticos e da bipy e derivados [122 e 123].

Em 825 e 536 cm^{-1} são observados dois estiramentos característicos do contra-íon PF_6^- , $\nu_{\text{as}}\text{P}-\text{F}$ e $\nu_{\text{s}}\text{P}-\text{F}$, respectivamente [123]. Em 486 cm^{-1} também pode-se observar um conjunto de bandas referentes aos estiramentos $\text{Ru}-\text{P}$ e $\text{Ru}-\text{N}$ [123].

Tabela 4.40: Principais modos vibracionais dos complexos da série 6.

Modos vibracionais	[RuCl(CIQ)(dppb)(bipy)]PF₆	[RuCl(CIQ)(dppm)(bipy)]PF₆	CIQ	Ref
v(N-H) (f)	3400	3398	3404	[170]
v_s (C-H)_{ar} (f)	3055	3052	---	[123]
v_s (C-H)_{al} (f)	2925	2925	---	[123]
vC=N (m)	1582	1579	1612	[169]
v_{as} (C = C) (m)	1413	1411	1440	[123]
v_{as}P-F (F)	825	825	---	[143]
δ (C-H)_{ar} (m)	745	744		[123]
v_sP-F	536	533	---	[143]
v(Ru-N)	486	472	---	[123]

F = muito forte; **m** = média; **f** = fraca; **v** - designa uma vibração de estiramento; **δ** - designa uma vibração de deformação; **β** - designa uma vibração de deformação no plano.

4.6.4 Medidas Eletroquímicas (Voltametria Cíclica e Pulso Diferencial)

Na Figura 4.125 ilustram-se o voltamograma cíclico e o voltamograma de pulso diferencial do complexo $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, uma vez que os voltamogramas obtidos para esta série são bastante semelhantes.

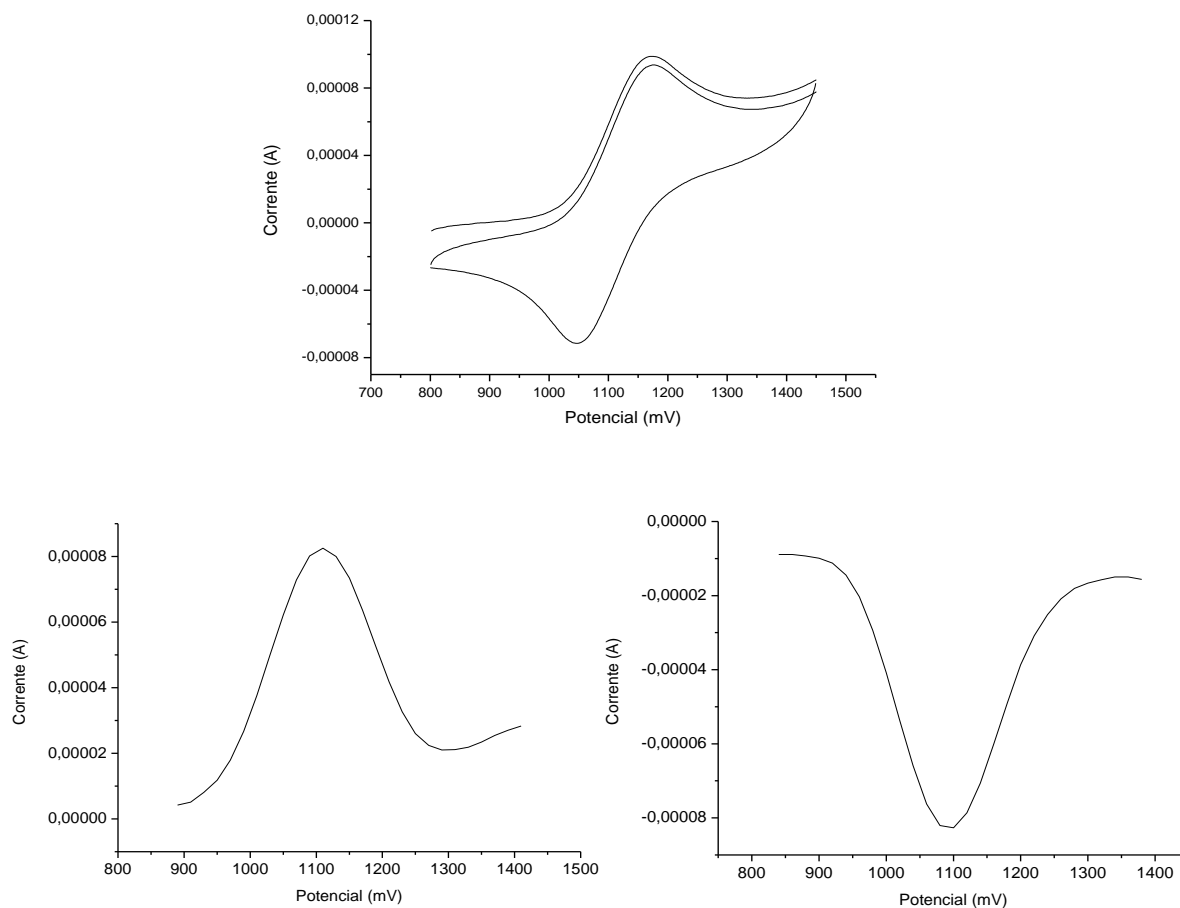


Figura 4.125: Voltamograma cíclico do complexo $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppm})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, (CH_2Cl_2 , 0,1M PTBA).

Para os dois complexos os processos são quasi-reversíveis onde $i_{pa}/i_{pc} = 1,04$ e $1,03$ com potencial de meia onda $E_{1/2} = 1024$ e 1057 mV para $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppm})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ e $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, respectivamente, e estes são referentes ao par redox $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$.

Os potenciais redox dos complexos obtidos nesta série aumentam em relação aos precursores devido à diminuição da densidade eletrônica do centro metálico, pelo fato de estarmos trocando um ligante σ/π doador por um ligante

π -receptor, o que faz com que o centro metálico (Ru(II)) fique empobrecido de elétrons, necessitando de um maior potencial para a oxidação dos mesmos.

O menor potencial de oxidação observado para o complexo [RuCl(CIQ)(dppm)(bipy)]PF₆ é devido a este possuir em sua esfera de coordenação uma fosfina com menor pKa comparado ao complexo [RuCl(CIQ)(dppb)(bipy)]PF₆, empobrecendo mais o centro metálico em elétrons e conseqüentemente elevando seu potencial de oxidação (Tabela 4.41).

Tabela 4.41: Valores de potenciais dos processos eletroquímicos da voltametria cíclica para a série 5, 100 V s⁻¹, CH₂Cl₂, 0.1 mol L⁻¹ PTBA.

Complexos	Ru ^{II} /Ru ^{III}	Ru ^{III} /Ru ^{II}	E _{1/2}	I _p _a /I _p _c	pKa (P-P)
	mV	mV			
[RuCl(CIQ)(dppm)(bipy)]PF ₆	1075	1040	1057	1,03	3,81
[RuCl(CIQ)(dppb)(bipy)]PF ₆	1040	1009	1024	1,04	4,72

4.6.5 Dados de Microanálise e condutividade

A análise elementar e a condutividade molar sugerem as estruturas propostas e a pureza dos complexos. A medida de condutividade molar foi efetuada utilizando-se concentração de 1,0 x 10⁻³ mol. L⁻¹, à 25° C, em diclorometano, Tabela 4.42

Tabela 4.42: Valores de microanálise e condutividade molar para a série 6.

Complexos	Análise elementar			Condutividade molar $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	
	% C	% H	% N		
[RuCl(CIQ)(dppb)(bipy)]PF ₆ ·H ₂ O	56,6 (56,0) ¹	4,7 (5,3)	4,9 (5,6)	54,5	1:1
[RuCl(CIQ)(dppm)(bipy)]PF ₆	54,2 (54,8)	4,25 (4,79)	4,94 (5,95)		

¹ Para análise elementar os resultados entre parênteses são teóricos.



4.7 Série 7

[Ru(3-OHpic)(bipy)(dppb)]PF₆ (24), [Ru(2-OHnic)(bipy)(dppb)]PF₆ (25) e [Ru(6-OHnic)(bipy)(dppb)]PF₆ (26).

Os ligantes estudados nesta série, dentre eles, 2-hidroxinicotínico (2-OHnic), ácido 6-hidroxinicotínico (6-OHnic) e ácido 3-hidroxipicolínico (3-OHpic), são ligantes bastante versáteis e despertam grande interesse no estudo frente à metais de transição, Figura 4.126. A versatilidade destes ligantes se dá devido aos múltiplos sítios de coordenação que eles apresentam, podendo se coordenar ao metal pelo nitrogênio piridínico, pelos oxigênios do grupo carboxílico e um oxigênio do grupo hidroxila levando à formação de distintos complexos [173 a 175].

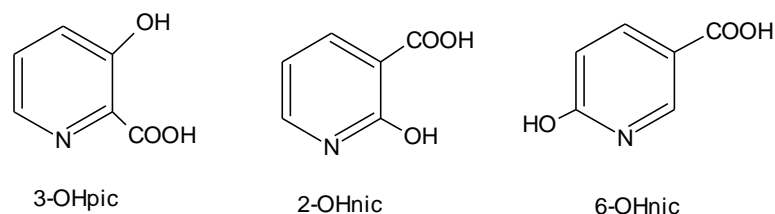


Figura 4.126: Estrutura dos ligantes 3-OHpic, 2-OHnic e 6-OHnic.

Além do mais os ligantes ácidos 2 e 6-hidroxinicotínico exibem tautomerismo ceto-enólico, tanto no estado sólido, como em solução, Figura 4.127, devido à mobilidade do átomo de hidrogênio da hidroxila, o qual está próximo do átomo de nitrogênio e pode ser facilmente transferido para ele.

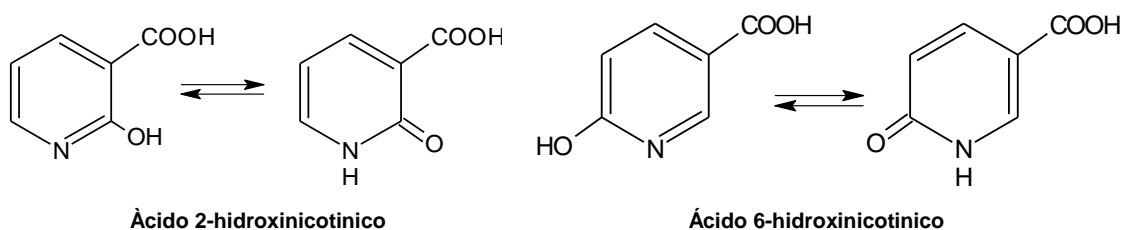


Figura 4.127: Tautomerismo ceto-enólico dos ácidos 2-OHnic e 6-OHnic.

Os complexos obtidos foram caracterizados por análise elementar, voltametria cíclica e espectroscopias de RMN ³¹P{¹H}, I.V. e difração de raios X.

4.7.1 Medidas de Condutividade Molar e Análise Elementar

A análise elementar e a condutividade molar sugerem as estruturas propostas e a pureza dos complexos. A medida de condutividade molar foi efetuada utilizando-se concentração de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. Como solvente utilizou-se metanol. Os valores de análise elementar e condutividade molar estão indicados na Tabela 4.43.

Tabela 4.43: Dados de análise elementar e condutividade dos complexos da série 7.

Complexos	Análise elementar *			Condutividade molar $\mu\text{s/cm}$ () solvente	
	% C	% H	% N		
[Ru(2-OHnic)(dppb)(bipy)]PF ₆	54,7 (54,1) ¹	4,1 (4,4)	4,3 (4,2)	89,0 (0,70)	1:1
[Ru(6-OHnic)(dppb)(bipy)]PF ₆	54,4 (54,6)	4,3 (4,2)	4,6 (4,3)	71,4 (0,83)	1:1
[Ru(3-OHpic)(dppb)(bipy)]PF ₆	54,2 (54,6)	4,1 (4,2)	4,4 (4,3)	56,2 (0,87)	1:1

¹ Valores teóricos entre parênteses

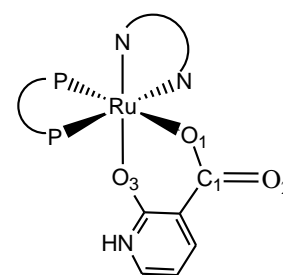
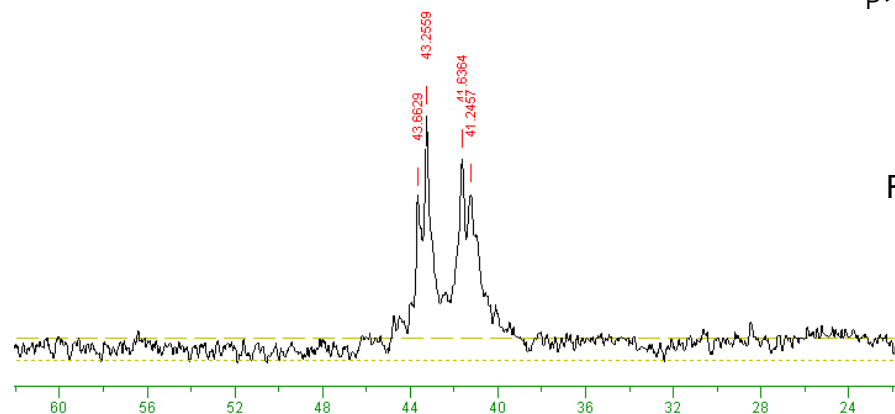
4.7.2 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ³¹P{¹H} e ¹H

Os espectros de RMN ³¹P{¹H} dos complexos sintetizados nesta série, assim como os valores de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento estão apresentados na Figura 4.128 e Tabela 4.44. Todos os espectros apresentaram o sinal do PF₆⁻, com deslocamento químico próximo de -144 ppm.

Tabela 4.44. Valores de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para a série 7.

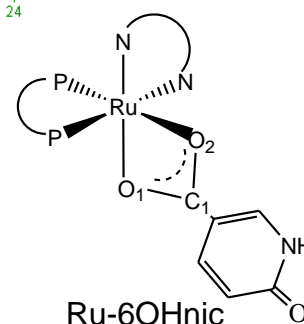
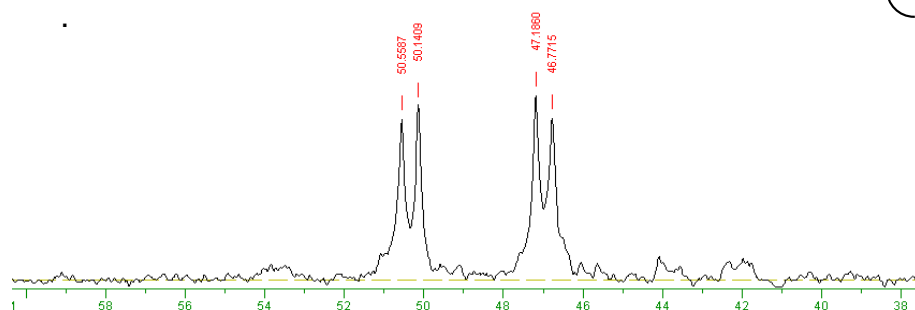
COMPLEXO	³¹ P{ ¹ H}	(² J _{p-p} /Hz)
[RuCl ₂ (dppb)(bipy)]	41,5 (d); 32,8 (d)	30,0
[Ru(2-OHnic)(dppb)(bipy)]PF ₆	43,4 (d); 41,5(d)	32,0
[Ru(6-OHnic)(dppb)(bipy)]PF ₆	50,3 (d); 47,0(d)	32,0
[Ru(3-OHpic)(dppb)(bipy)]PF ₆	39,0 (s)	-----
[Ru(3-OHpic)(dppb)(bipy)]PF ₆ (CDCl ₃)	38,5 (d); 37,7 (d)	32,0

1)



Ru-2OHnic

2)



Ru-6OHnic

3)

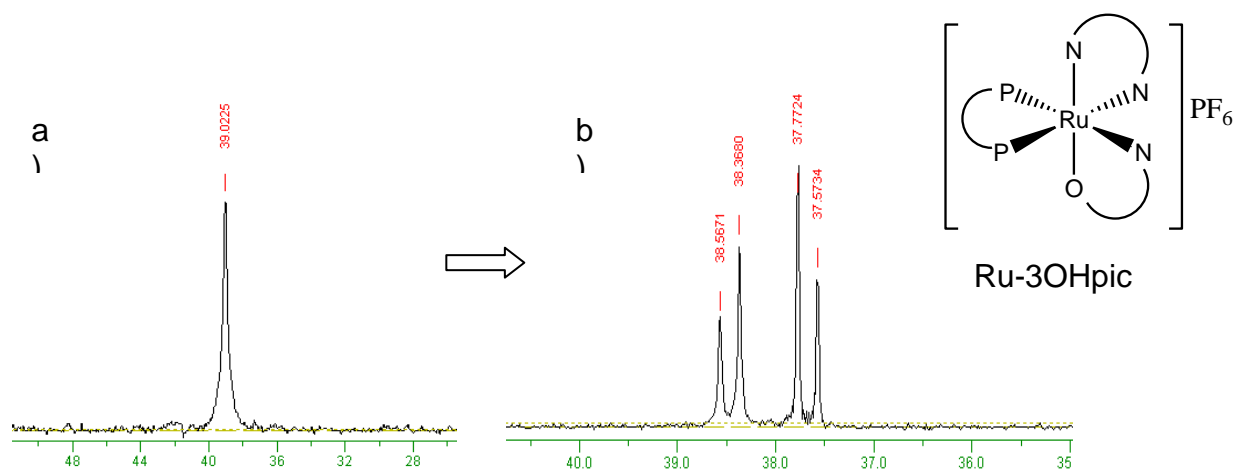


Figura 4.128: Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos complexos 1) $[\text{Ru}(2\text{-OHnic})(\text{bipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ em CH_2Cl_2 , 2) $[\text{Ru}(6\text{-OHnic})(\text{bipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ em CH_2Cl_2 e 3) $[\text{Ru}(3\text{-OHpic})(\text{bipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ a) CH_2Cl_2 e b) clorofórmio.

Os complexos $[\text{Ru}(6\text{-OHnic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(2\text{-OHnic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ apresentaram dois dubletos no espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, indicando a não equivalência dos átomos de fósforos. Os deslocamentos em campo mais baixo observados para os átomos de fósforos do complexo $[\text{Ru}(6\text{-OHnic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ com relação ao $[\text{Ru}(2\text{-OHnic})(\text{bipy})(\text{dppb})]\text{PF}_6$ pode ser atribuído ao modo de coordenação destes ligantes ao centro metálico, ou seja, o composto com o ligante 2-OHnic coordena-se ao metal pelos dois oxigênios do carboxilato, o qual, tem uma maior contribuição eletrônica devido a ressonância do grupo carboxilato, o que não é observada para o ligante 2-OHnic, que se coordena ao metal pela hidroxila e por um oxigênio do carboxilato, como demonstrado na Figura 4.129.

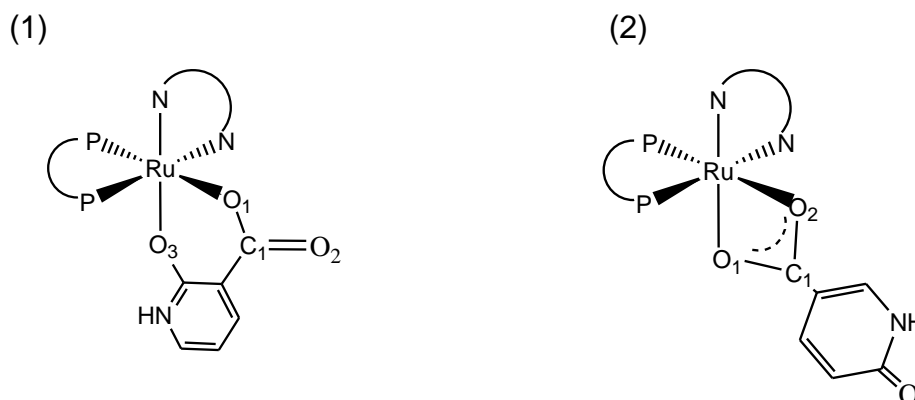


Figura 4.129: Estrutura dos complexos com o ligante 2-hidroxinicotínico (1) e ácido 6-hidroxinicotínico (2).

No espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo $[\text{Ru}(3\text{-OHpic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ em CH_2Cl_2 , observou-se um singleto em 39 ppm, Figura 4.128. A coalescência dos sinais é devido ao fato dos fósforos estarem *trans* posicionados à ligantes com propriedades eletrônicas semelhantes, o que é perfeitamente plausível com a atribuição de um átomo de fósforo encontrar-se *trans* a nitrogênio da bipy e do ligante 3-OHpic. Desta forma efetuou-se o RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em clorofórmio, e o novo espectro deu origem a dois dubletos, Figura 4.128, em 38.5 e 37.7 ppm e constante de acoplamento ($^2\text{J}_{\text{pp}} = 32,0$ Hz). Diante deste fato assumiu-se que o ligante 3-hidroxicolinico coordenou-se ao metal pelo N piridínico, e este, localiza-se *trans* posicionado ao átomo de fósforo, o que também pode ser confirmado por dados de raios X.

Aliada à espectroscopia de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ utilizou-se também a ressonância de ^1H , a qual foi bastante útil na determinação do modo de coordenação dos ligantes 2 e 6-OHnic. Em ambos os espectros observou-se a presença de um sinal em aproximadamente 13,4 ppm referente ao hidrogênio da ligação (N-H), confirmando que o ligante encontra-se na forma ceto, e que a coordenação não ocorre pelo nitrogênio piridínico.

4.7.3 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do IV dos complexos sintetizados apresentaram modos vibracionais consistentes com as estruturas propostas e foram obtidos na região entre $4000 - 250 \text{ cm}^{-1}$. As atribuições foram feitas em comparação com os espectros do precursor, do ligante livre e dados da literatura [174 e 175].

4.7.3.1 Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}(2\text{-OHnic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$

O espectro de absorção na região do infravermelho do ligante 2-OHnic, Figura 4.130, apresentou uma banda fraca em 3231 cm^{-1} atribuída ao estiramento $\nu(\text{N-H})$ da piridina, confirmando assim que o ligante encontra-se na forma tautomérica ceto. Adicionalmente são observadas bandas em 1538 e 536 cm^{-1} , atribuídas aos estiramentos no plano e fora do plano da ligação N-H, respectivamente, (Figura 4.130), [173, 174 e 175].

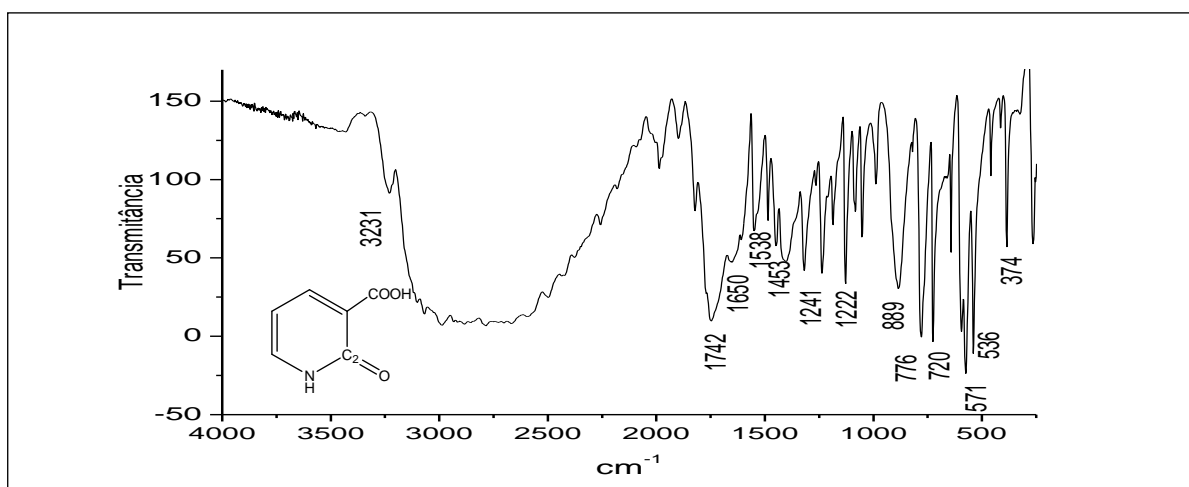


Figura 4.130: Espectro de IV do ligante 2-OHnic, em pastilha de KBr.

No espectro de IV do ligante 2-OHnic (Figura 4.130), pode-se observar em 1742 cm^{-1} uma banda larga e um ombro em 1650 cm^{-1} , referente aos estiramentos $\nu(\text{C}_2=\text{O})$ e $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, amida e carboxilato, respectivamente. Em 1453 cm^{-1} pode-se observar o estiramento $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ [173].

No espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}(2\text{-OHnic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ (Figura 4.131), pode-se sugerir que o ligante 2-OHnic encontra-se na forma ceto, devido a presença da banda em 1544 referente ao estiramento no plano (N-H).

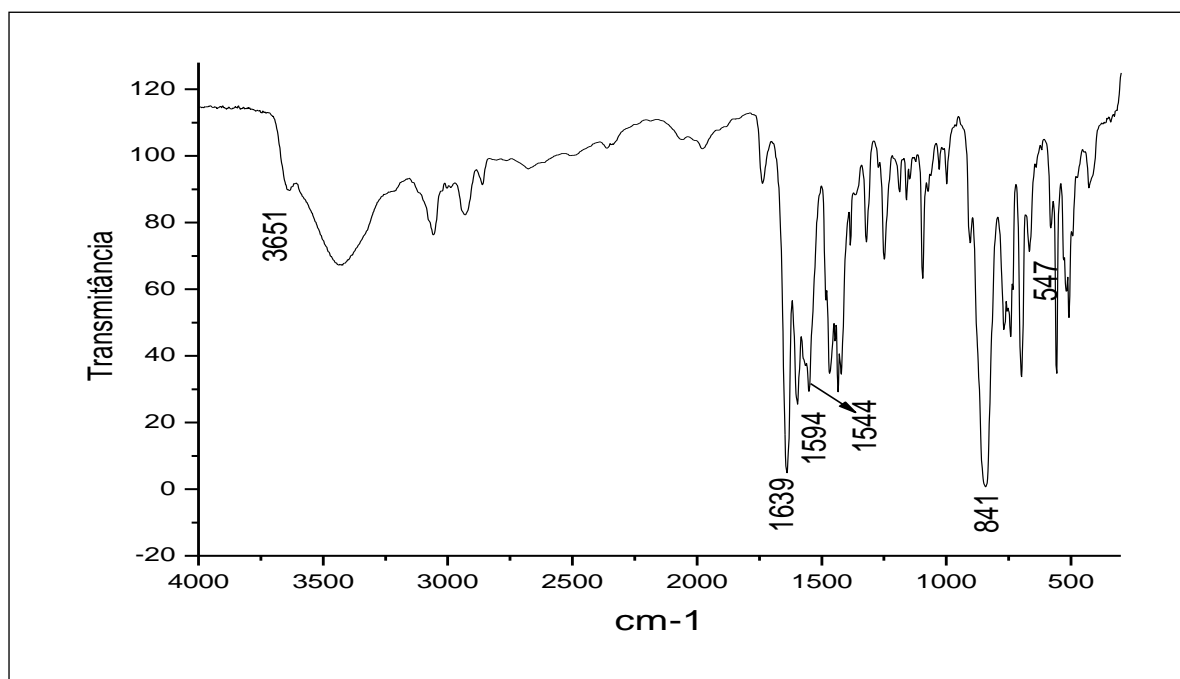


Figura 4.131: Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}(2\text{-OHnic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, em pastilha de KBr.

A mistura de bandas observadas na região de 1742 cm^{-1} referente aos estiramentos $\nu(\text{C}_2=\text{O})$ e $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, amida e carboxilato, deslocou-se para região de menor energia como esperado 1639 e 1594 cm^{-1} , $\nu(\text{C}_2=\text{O})$ e $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, respectivamente (Figura 4.132). O estiramento $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ do complexo foi observado em 1320 cm^{-1} .

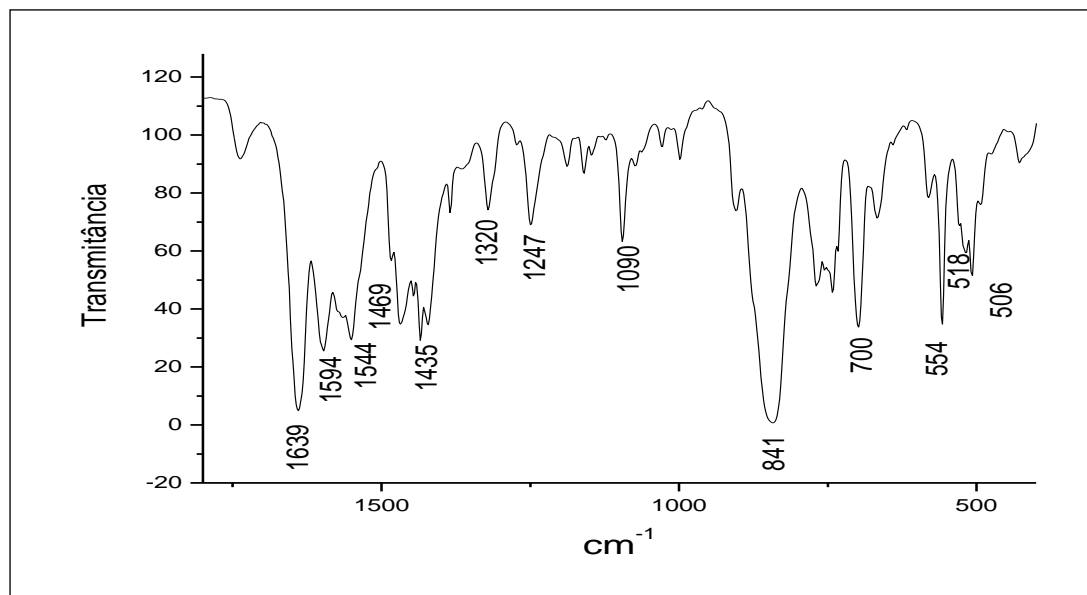


Figura 4.132: Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}(2\text{-OHnic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, em pastilha de KBr.

As bandas referentes à deformação axial C=N e C=C dos anéis piridínicos das fosfinas, da bipyridina e do ligante 2-OHnic foram observadas em 1469 e 1435 cm^{-1} . Em 841 e 554 cm^{-1} encontram-se o estiramento $\nu_{\text{as}}(\text{P-F})$ e $\nu_{\text{s}}(\text{P-F})$ do contra íon PF_6^- . A banda alargada em aproximadamente 507 cm^{-1} foi atribuída ao modo de estiramento da ligação Ru-N e Ru-O [122 e 123].

Na Tabela 4.45 são apresentadas às frequências de absorção correspondentes às principais bandas, bem como as atribuições tentativas dos espectros de IV para o 2-OHnic e $[\text{Ru}(2\text{-OHnic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$.

Tabela 4.45: Principais bandas e tentativas de atribuição do ligante 2-OHnic e do complexo [Ru(2-OHnic)(dppb)(bipy)]PF₆

Atribuição	2-OHnic	[Ru(2-OHnic)(dppb)(bipy)]PF ₆	Ref.
$\nu(\text{N-H})$ (f)	3231	----	[173]
$\nu(\text{C=O})$ (F)	1742	1639	[173]
$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ (m)	1650	1594	[173]
$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ (m)	1453	1320	[173]
$\beta(\text{N-H})$ (f)	1538	1554	[174 e 175]
$\nu(\text{C=C}), \nu(\text{C=N})$ (m)	-----	1435, 1469	[122 e 123]
$\nu_{\text{as}}\text{P-F}$ (F)		841	[143]
γCH (m)	-----	700	[122 e 123]
$\nu(\text{Ru-N})$ (f)	-----	547	[122 e 123]
$\nu_{\text{s}}(\text{P-F})$ (m)		554	[143]
γ (N-H) (f)	536	518	[174 e 175]
$\nu(\text{Ru-O})$ (f)	-----	506	[122 e 123]

F = muito forte; **m** = média; **f** = fraca; ν - designa uma vibração de estiramento; δ - designa uma vibração de deformação; γ - designa uma vibração de deformação fora do plano; β - designa uma vibração de deformação no plano.

4.7.3.2 Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Ru(6-OHnic)(dppb)(bipy)]PF₆

O espectro de absorção na região do infravermelho do ligante 6-OHnic, Figura 4.133, apresentou uma banda fraca em 3234 cm⁻¹ atribuída ao estiramento $\nu(\text{N-H})$ e uma banda em 1709 cm⁻¹ referente ao estiramento $\nu_{\text{C}_2=\text{O}}$ confirmando que o ligante encontra-se na forma ceto. Em 1639 e 1338 cm⁻¹ encontram-se os estiramentos $\nu_{\text{as}}(\text{COOH})$ e $\nu_{\text{s}}(\text{COOH})$, do carboxilato. Adicionalmente, estão presentes no ligante livre, as deformações no plano e fora do plano $\beta(\text{N-H})$ e $\gamma(\text{N-H})$, 1598 e 502 cm⁻¹, respectivamente [174, 175].

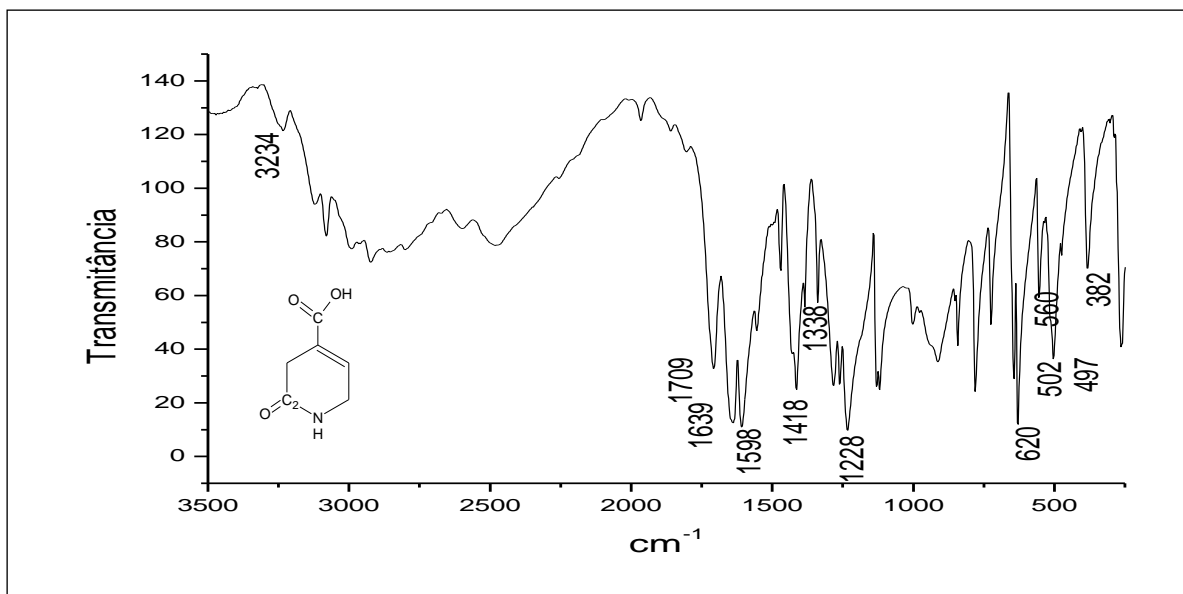


Figura 4.133: Espectro vibracional na região do infravermelho do ligante 6-OHnic, em pastilha de KBr.

Ao compararmos o espectro do ligante livre e do complexo $[\text{Ru}(6\text{-OHnic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ confirmou-se a coordenação do ligante 6-OHnic ao metal pois, as bandas referentes aos estiramentos $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ e $\nu_{\text{C}_2=\text{O}}$, em 1639, 1338 e 1709 cm^{-1} , respectivamente no ligante livre, deslocaram-se para 1620, 1224 e 1659 cm^{-1} , no complexo, Figura 4.134.

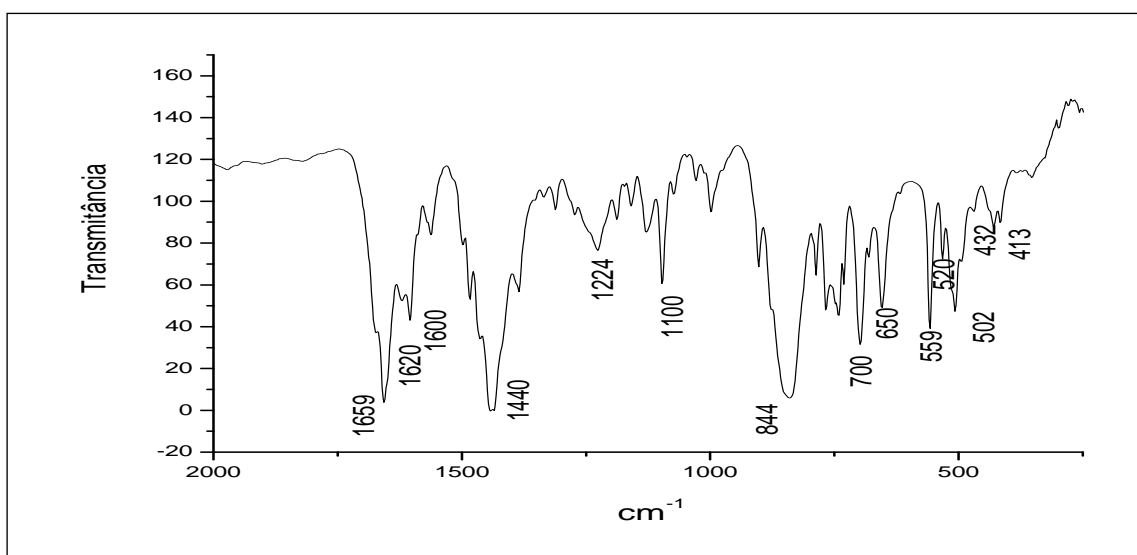


Figura 4.134: Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}(6\text{-OHnic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, em pastilha de KBr.

Na Tabela 4.46 são apresentadas às frequências de absorção correspondentes às principais bandas, bem como as atribuições tentativas dos espectros de IV para o 6-OHnic e $[\text{Ru}(6\text{-OHnic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$.

Tabela 4.46: Principais bandas e tentativas de atribuição do ligante 6-OHnic e do complexo $[\text{Ru}(6\text{-OHnic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$

Atribuição	6-OHnic	$[\text{Ru}(6\text{-OHnic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$	Ref.
$\nu(\text{N-H})$ (f)	3231	----	[174]
$\nu(\text{C=O})$ (F)	1742	1709	[173 e 174]
$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ (m)	1650	1639	[173 e 174]
$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ (m)	1453	1338	[173]
$\beta(\text{N-H})$ (f)	1538	1598	[174 e 175]
$\nu(\text{C=C}), \nu(\text{C=N})$ (m)	-----	1440	[122 e 123]
$\nu_{\text{as}}\text{P-F}$ (F)	-----	844	[143]
γCH (m)	-----	700	[122 e 123]
$\nu(\text{Ru-N})$ (f)	-----	559	[122 e 123]
$\nu_{\text{s}}(\text{P-F})$ (m)	-----	554	[143]
γ (N-H) (f)	536	520	[174 e 175]
$\nu(\text{Ru-O})$ (f)	-----	502	[122 e 123]

F = muito forte; **m** = média; **f** = fraca; ν - designa uma vibração de estiramento; δ - designa uma vibração de deformação; γ - designa uma vibração de deformação fora do plano; β - designa uma vibração de deformação no plano.

4.7.3.3 Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}(3\text{-OHpic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$

A atribuição das bandas foi feita de modo comparativo com os respectivos precursores. O deslocamento das bandas referentes aos estiramentos $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ e $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ para região de menor energia em relação ao ligante livre, confirmou a coordenação. Na Figura 4.135, está apresentado o espectro na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}(3\text{-OHpic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$.

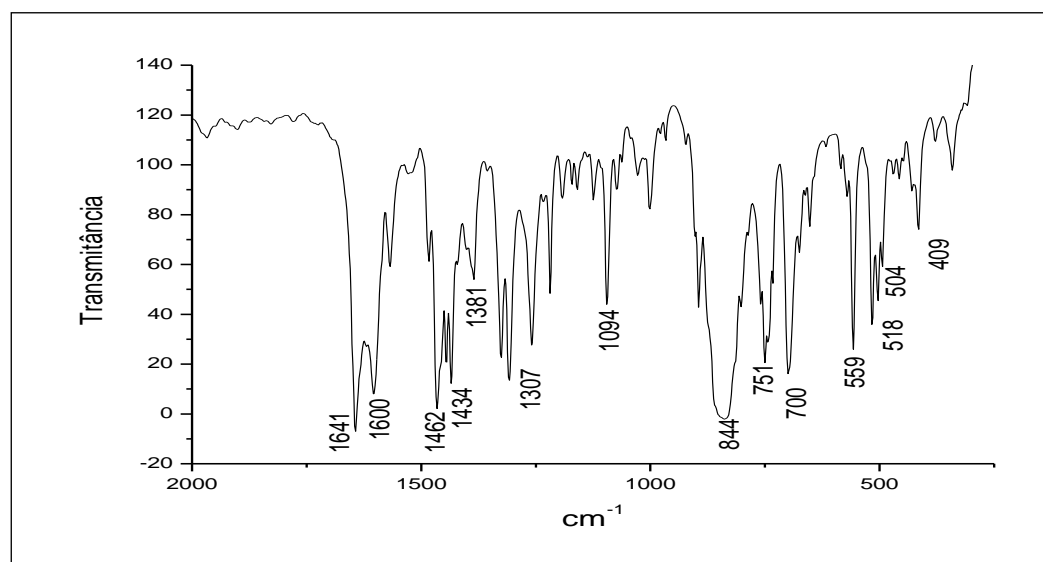


Figura 4.135: Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}(3\text{-OHpic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, em pastilha de KBr.

Na Tabela 4.47 são apresentadas às frequências de absorção correspondentes às principais bandas, bem como as atribuições tentativas dos espectros de IV para o 3-OHpic e $[\text{Ru}(3\text{-OHpic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$.

Tabela 4.47: Principais bandas e tentativas de atribuição do ligante 3-OHpic e do complexo $[\text{Ru}(3\text{-OHpic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$

Atribuição	3-OHpic	$[\text{Ru}(3\text{-OHpic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$	Ref.
$\nu(\text{C}=\text{O})$ (F)	1700	1641	[173]
$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ (m)	1654	1600	[173, 174 e 175]
$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ (m)	1328	1307	[173, 174 e 175]
$\nu(\text{C}=\text{C})$, $\nu(\text{C}=\text{N})$ (m)	-----	1462, 1434	[122 e 123]
$\nu_{\text{as}}\text{P-F}$ (F)	-----	844	[143]
γCH (m)	-----	700	[122 e 123]
$\nu_{\text{s}}(\text{P-F})$ (m)	-----	559	[143]
$\nu(\text{Ru-N})$ (f)	-----	504	[122 e 123]
$\nu(\text{Ru-O})$ (f)	-----	409	[122 e 123]

F = muito forte; **m** = média; **f** = fraca; ν - designa uma vibração de estiramento; δ - designa uma vibração de deformação; γ - designa uma vibração de deformação fora do plano; β - designa uma vibração de deformação no plano.

4.7.4 Medidas Eletroquímicas (Voltametria Cíclica e de Pulso Diferencial)

Os voltamogramas cíclicos para os complexos da série 7 foram obtidos em CH_2Cl_2 , eletrodo de trabalho de Pt, Ag/AgCl como eletrodo de referência e como eletrólito suporte perclorato de tetrabutilamônio (PTBA, 0,1M). Um exemplo de voltamograma cíclico e de pulso diferencial representativo para esta série, estão dispostos nas Figuras 4.136 e 4.137.

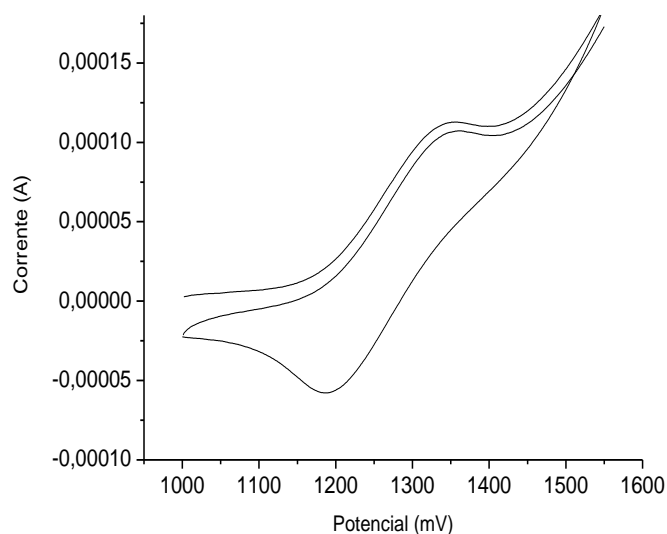


Figura 4.136: Voltamograma cíclico do complexo $[\text{Ru}(6\text{-nic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, (CH_2Cl_2 , 0,1M PTBA).

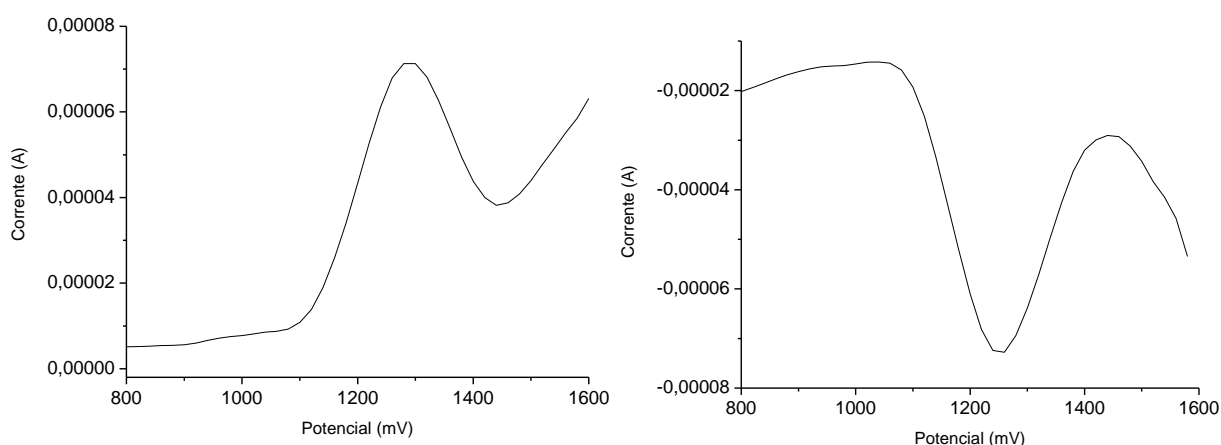


Figura 4.137: Voltamograma de pulso diferencial do complexo $[\text{Ru}(6\text{-nic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, (CH_2Cl_2 , 0,1M PTBA).

Os complexos apresentaram na voltametria cíclica um processo quasi-reversível atribuído à oxidação do par $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$, os valores de $i_{\text{pa}}/i_{\text{pc}}$ e potencial de meia onda ($E_{1/2}$) estão dispostos na Tabela 4.48.

Tabela 4.48: Valores de potenciais dos processos eletroquímicos da voltametria cíclica para a série 7.

Complexos	$\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$ V	$\text{Ru}^{\text{III}}/\text{Ru}^{\text{II}}$ V	$E_{1/2}$	$i_{\text{pa}}/i_{\text{pc}}$
$[\text{Ru}(2\text{-OHnic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$	1,43	1,30	1,36	1,2
$[\text{Ru}(6\text{-OHnic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$	1,42	1,27	1,34	1,3
$[\text{Ru}(3\text{-OHpic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$	1,30	1,20	1,25	1,1

Estes potenciais de oxidação são da ordem de 700 mV mais altos que o observado para o precursor *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$. Esta alteração de potencial é explicada pela troca de bons doadores de elétrons como os cloretos pelos ligantes hidroxipiridinicos carboxilatos.

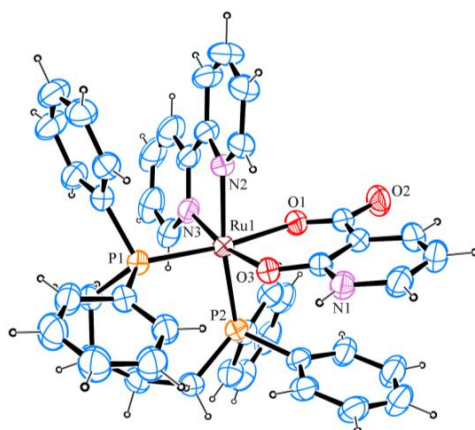
4.7.4 Difração de Raios X

Os cristais dos complexos desta série foram obtidos por evaporação lenta de solução do composto em mistura de solvente metanol/diclorometano e éter etílico à temperatura ambiente, e suas estruturas foram determinadas, Figura 4.138.

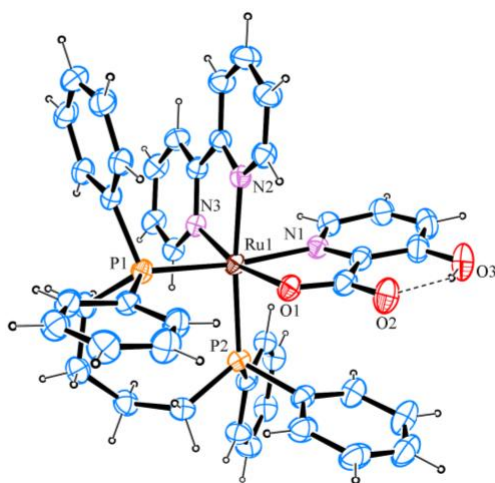
Os complexos $[\text{Ru}(2\text{-OHnic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, $[\text{Ru}(6\text{-OHnic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}(3\text{-OHpic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ cristalizaram-se no sistema cristalino monoclinico, sendo que os complexos com 2-OHnic e 6-OHnic apresentaram grupo espacial $P2_1/c$ enquanto que o complexo com o $[\text{Ru}(3\text{-OHpic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ apresentou grupo espacial $C2/c$.

Os parâmetros cristalográficos de refinamento das estruturas estão apresentados na Tabela 4.49 e os principais valores de distâncias [Å] e ângulos [°] estão apresentados na Tabela 4.50e 4.51.

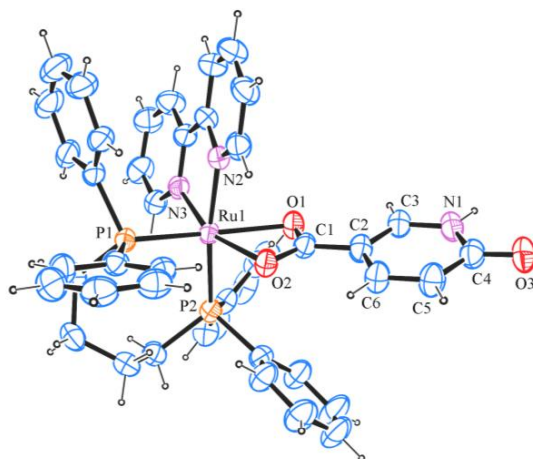
As principais interações moleculares que contribuem para estabilização do cristal para os complexos 2-OHnic (a), 3-OHpic (b) e 6-OHnic (c) estão dispostas na Figura 4.139.



(1)



(2)



(3)

Figura 4.138: Estruturas *ORTEP* dos complexos $[\text{Ru}(2\text{-OHnic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ (1), $[\text{Ru}(3\text{-OHpic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ (2) e $[\text{Ru}(6\text{-OHnic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ (3). Elipsóides térmicas com 30% de probabilidade (para melhor visualização das estruturas os íons PF_6^- foram omitidos).

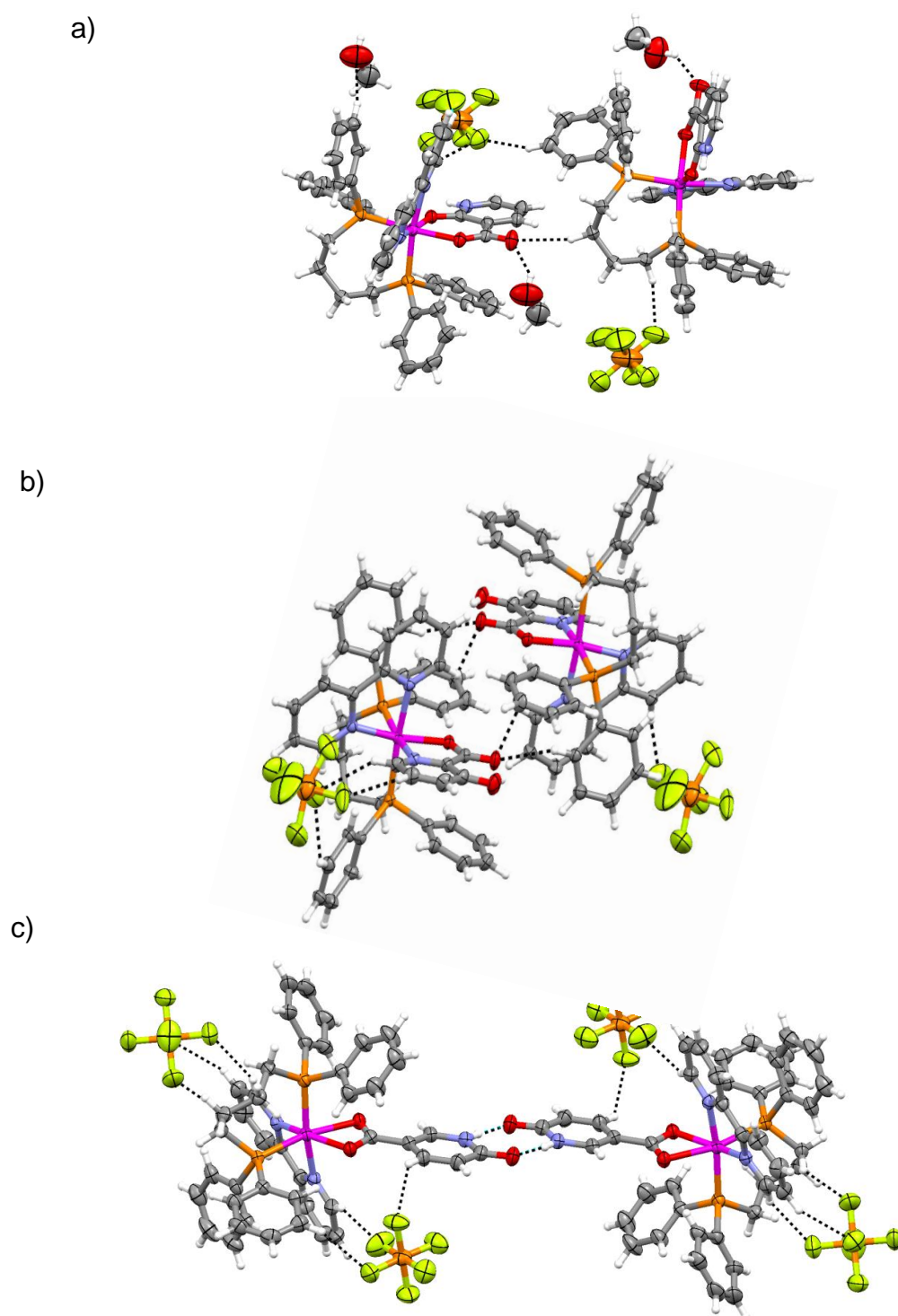


Figura 4.139: Principais interações moleculares que contribuem para estabilização do cristal para os complexos 2-OHnic (a), 3-OHpic (b) e 6-OHnic (c).

Tabela 4.49: Parâmetros cristalográficos de refinamento das estruturas obtidas

Complexo	2-OHnic	3-OHPic	6-OHnic
Fórmula Empírica	[RuC ₄₄ H ₄₀ N ₃ O ₃ P ₂] PF ₆ .CH ₃ OH	[RuC ₄₄ H ₄₀ N ₃ O ₃ P ₂] PF ₆	[RuC ₄₄ H ₄₀ N ₃ O ₃ P ₂] PF ₆ .CH ₂ Cl ₂
Peso molecular	998,81	966,77	1051,70
Sistema cristalino	monoclinico	monoclinico	monoclinico
Grupo espacial	P2 ₁ /c	C2/c	P2 ₁ /c
Dimensões da cela unitária			
a (Å)	a = 12,6982(2)	33,7233(4)	10,8490(1)
b (Å)	b = 20,4393(3)	13,8371(2)	20,7270(3)
c (Å)	c = 17,6770(3)	20,5792(2)	20,7000(3)
β (deg)	β = 109,775(1)	122,720(1)	97,0040(10)
Volume (Å ³)	4317,37(12)	8079,15(17)	4620,02(10)
Z	4	8	4
Densidade calculada (Mg/m ³)	1,537	1.590	1.512
μ (mm ⁻¹)	0.548	0.581	0.626
F(000)	2040	3936	3136
Tamanho do cristal (mm ³)	0,20 x 0,19 x 0,14	0,40 x 0,39 x 0,26	0,60 x 0,30 x 0,15
Coefficiente de Absorção	3,17 e 26,80	2,94 e 26,78	3,11 e 26,72
Faixas de índices	-15 ≤ h ≤ 15, -25 ≤ k ≤ 25, -22 ≤ l ≤ 22	-42 ≤ h ≤ 42, -17 ≤ k ≤ 17, -25 ≤ l ≤ 26	-12 ≤ h ≤ 13, -24 ≤ k ≤ 26, -26 ≤ l ≤ 25
Reflexões coletadas	33371	30022	33088
	9113 [R(int) = 0,0404]	8562 [R(int) = 0,0477]	9751 [R(int) = 0,0397]
Coleta até teta θ (%)	98,6	99,2	99,5
Max. e min. de transmissão	0,962 e 0,874	0,887 e 0,799	0,901 e 0,740
Data / restrições / parâmetros	9113 / 2 / 563	8562 / 0 / 560	9751 / 0 / 568
Indices R	R1 = 0,0801 R2 = 0,1851	R1 = 0,0610 R2 = 0,1479	R1 = 0,0801 R2 = 0,1617

Tabela 4.50: Comprimentos de ligações [Å] selecionados para os compostos da série 7.

[Ru(2-OHnic)(dppb)(bipy)]PF ₆		[Ru(6-OHnic)(dppb)(bipy)]PF ₆		[Ru(3-OHpic)(dppb)(bipy)]PF ₆	
Ru(1)-N(3)	2.052(4)	Ru(1)-N(3)	2.054(3)	Ru(1)-N(3)	2.068(2)
Ru(1)-O(3)	2.091(3)	Ru(1)-N(2)	2.089(3)	Ru(1)-N(2)	2.084(2)
Ru(1)-N(2)	2.107(3)	Ru(1)-O(1)	2.136(2)	Ru(1)-O(1)	2.1039(19)
Ru(1)-O(1)	2.124(2)	Ru(1)-O(2)	2.210(2)	Ru(1)-N(1)	2.137(2)
Ru(1)-P(1)	2.2998(10)	Ru(1)-P(1)	2.2842(9)	Ru(1)-P(1)	2.3370(8)
Ru(1)-P(2)	2.3176(10)	Ru(1)-P(2)	2.3285(9)	Ru(1)-P(2)	2.3444(8)
O(2)-C(1)	1.239(5)	O(1)-C(1)	1.282(4)	O(1)-C(1)	1.276(4)
O(3)-C(3)	1.269(4)	O(2)-C(1)	1.272(4)	O(2)-C(1)	1.248(4)
C(1)-O(1)	1.265(5)	O(3)-C(4)	1.239(4)	O(3)-C(3)	1.325(4)

Tabela 4.51: Valores de ângulos [°] selecionados para os compostos da série 7.

[Ru(2-OHnic)(dppb)(bipy)]PF ₆		[Ru(6-OHnic)(dppb)(bipy)]PF ₆		[Ru(3-OHpic)(dppb)(bipy)]PF ₆	
N(3)-Ru(1)-O(3)	168.76(13)	N(3)-Ru(1)-N(2)	78.76(11)	N(3)-Ru(1)-N(2)	78.50(9)
N(3)-Ru(1)-N(2)	78.78(17)	N(3)-Ru(1)-O(1)	159.20(10)	N(3)-Ru(1)-O(1)	166.54(9)
O(3)-Ru(1)-N(2)	90.93(14)	N(2)-Ru(1)-O(1)	88.01(10)	N(2)-Ru(1)-O(1)	90.04(9)
N(3)-Ru(1)-O(1)	87.26(12)	N(3)-Ru(1)-O(2)	101.32(10)	N(3)-Ru(1)-N(1)	93.03(9)
O(3)-Ru(1)-O(1)	86.86(10)	N(2)-Ru(1)-O(2)	82.80(10)	N(2)-Ru(1)-N(1)	82.03(9)
N(2)-Ru(1)-O(1)	82.17(12)	O(1)-Ru(1)-O(2)	60.73(9)	O(1)-Ru(1)-N(1)	78.25(9)
N(3)-Ru(1)-P(1)	88.15(10)	N(3)-Ru(1)-P(1)	87.94(8)	N(3)-Ru(1)-P(1)	86.27(7)
O(3)-Ru(1)-P(1)	96.81(7)	N(2)-Ru(1)-P(1)	90.68(8)	N(2)-Ru(1)-P(1)	90.61(7)
N(2)-Ru(1)-P(1)	92.02(9)	O(1)-Ru(1)-P(1)	108.39(7)	O(1)-Ru(1)-P(1)	101.06(6)
O(1)-Ru(1)-P(1)	173.20(8)	O(2)-Ru(1)-P(1)	167.35(7)	N(1)-Ru(1)-P(1)	172.60(7)

Em ambos complexos observou-se uma geometria octaédrica ligeiramente distorcida em função dos ângulos dos quelatos se apresentarem distantes de 90°, Tabela 4.52. Por meio dos dados cristalográficos foi possível confirmar a coordenação dos complexos [Ru(2-

OHnic)(dppb)(bipy)]PF₆ e [Ru(6-OHnic)(dppb)(bipy)]PF₆ na forma tautomérica ceto. Ademais confirmou-se a coordenação do ligante 2-OHnic pelo oxigênio do carboxilato e da hidroxila, formando um anel de seis membros, enquanto que o ligante 6-OHnic coordenou-se pelo carboxilato, formando um anel de 4 membros.

No complexo [Ru(6-OHnic)(dppb)(bipy)]PF₆ onde o carboxilato encontra-se coordenado, as distâncias de ligação C-O1 e C-O2 são 1.282(4) e 1.272(4) Å, mostrando a deslocalização eletrônica, enquanto que em C-O3 a distância é 1.239(4), ou seja, refere-se à dupla ligação (Tabela 4.51). As distâncias observadas para Ru1-O1 e Ru-O2 são 2.136(3) e 2.210(3) Å. As distâncias de ligação, assim como o modo de coordenação exibido pelo ligante 6-OHnic estão de acordo com os observados na literatura [174, 175, 176].

No complexo Ru(2-OHnic)(dppb)(bipy)]PF₆, o ligante 2-OHnic coordenou-se pelo oxigênio do carboxilato e o pela C=O, confirmando que o ligante se encontra na forma tautomérica ceto (Figura 4.137). Neste caso pode-se observar que as distâncias de ligação C1-O1, C1-O2 e C3-O3 são 1.265, 1.239(3) e 1.126(3) Å, ou seja, após a coordenação a ligação C3-O3 apresentou-se com distância de ligação muito próxima de C1-O1, devido ao enfraquecimento da ligação. A distâncias Ru-P1 (*trans* a oxigênio) é mais longa que Ru-P2 *trans* ao nitrogênio biperidínico (2,299(3) e 2,052(3) Å), respectivamente, devido ao efeito *trans* da da bifosfina dppb. O modo de coordenação exibido pelo ligante 2-OHnic está de acordo com os observados na literatura [173, 175, 176 e 177].

No complexo [Ru(3-OHpic)(dppb)(bipy)]PF₆ os comprimentos de ligação do Ru-N1_(3-OHnic) 2.137(2) e Ru-N_{2(bipy)} 2.084(2) Å, *trans* à fósforo P1 e P2 respectivamente, devido ao efeito quelato da biperidina o que torna a ligação mais curta. As ligações C1-O1 e C1-O2, apresentam distâncias de ligação de 1.276(4) e 1.248(4) Å, respectivamente, mostrando que a coordenação ocorre

5 ENSAIOS BIOLÓGICOS
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA E TOXICIDADE



5 ENSAIOS BIOLÓGICOS

Neste trabalho iniciou-se uma investigação com os complexos sintetizados em nosso grupo de pesquisa contendo principalmente fosfinas e bupiridinas coordenadas ao íon metálico rutênio frente à doenças negligenciadas. Complexos metálicos de rutênio são bastante versáteis e podem ser aliados a uma vasta gama de ligantes, como é o caso dos aqui estudados, dentre eles óxido nítrico, monóxido de carbono, lapachol, cloroquina difosfato, aminoácidos e porfirinas.

Desta forma nesta primeira etapa fez-se um *screening* dos complexos em questão frente à doenças parasitárias, dentre elas, malária, leishmaniose e doença de Chagas, assim como avaliou-se a citotoxicidade frente à células saudáveis, esplenócitos de camundongos BALB/c. É interessante ressaltar que os testes estão em fase de conclusão, e alguns experimentos, os quais apresentaram maior atividade, estão em fase mais adiantada.

Os testes foram realizados no laboratório da Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz, Laboratório de Engenharia Tecidual e Imunofarmacologia (LETI), Salvador-BA, sob a orientação da Profa. Dra. Milena Botelho Soares.

A primeira consideração importante para darmos início à discussão dos ensaios biológicos é com relação à concentração inicial dos compostos a serem avaliados. No LETI utiliza-se concentração inicial de 10 µg/mL para substâncias puras, destas, as que apresentarem alto valor de inibição terão suas atividades antiparasitárias investigadas.

Como os parasitos são encontrados em vários estágios, leishmaniose (promastigota e amastigota), doença de Chagas (epimastigota, tripomastigota e amastigota), os testes são divididos em várias etapas. Até o momento foi possível avaliar a atividade antiparasitária para leishmaniose, em cepas na forma promastigota, doença de Chagas na forma epimastigota e tripomastigota e malária onde os parasitos já são cultivados na forma infectiva. Também começamos a avaliação da citotoxicidade em células saudáveis, de baço de camundongo Balb/C, para verificar a toxicidade dos complexos em questão frente à outras células.

5.1 Avaliação antiparasitária e toxicidade para os complexos da série 1

cis-[RuCl₂(5,5'-Mebipy)₂] (1), *cis*-[RuCl(NO)(5,5'-Mebipy)₂](PF₆)₂ (2), *cis*-[Ru(NO₂)₂(5,5'-Mebipy)₂] (3), *cis*-[Ru(NO)(NO₂)(5,5'-Mebipy)₂](PF₆)₂ (4), *cis*-[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)₂(py)](PF₆)₃ (5) e {TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)]₄}(PF₆)₁₂ (6).

A avaliação da atividade antiparasitária dos complexos da série 1 foi realizada primeiramente em cultura axênica de promastigotas e epimastigotas, leishmaniose e doença de Chagas. Parasitos cultivados até a fase estacionária de crescimento foram incubados em uma nova cultura contendo os compostos em teste. A concentração utilizada dos complexos foi 10 µg/mL e a porcentagem de inibição parasitária para as formas epimastigota e promastigota, foram avaliadas pela contagem em câmara de Neubauer, após 5 dias de incubação.

Formas tripomastigotas de *T. cruzi* da cepa Y foram incubadas à 37°C e 5% de CO₂, em presença dos compostos em teste (em triplicata) na concentração de 10 µg/mL. Após 24 horas de incubação, os parasitos vivos foram contados em câmara de Neubauer.

Tabela 5.1: Determinação da atividade antiparasitária - complexos da série 1.

Complexo [10] µg/mL	% inibitória de parasitos			
	Leishmaniose (promastigota)	D. Chagas (epimastigota)	D. Chagas (tripomastigota)	Malária
[RuCl ₂ (5,5'-Mebipy) ₂]	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade
[RuCl(NO)(5,5'-Mebipy) ₂](PF ₆) ₂	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade
[Ru(NO ₂) ₂ (5,5'-Mebipy) ₂]	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade
[Ru(NO)(NO ₂)(5,5'-Mebipy) ₂](PF ₆) ₂	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade
[Ru(NO)(5,5'-Mebipy) ₂ (py)](PF ₆) ₃	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade
{TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)] ₄ }(PF ₆) ₁₂	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade

Como pode ser observado os complexos da série 1 não apresentaram atividade antiparasitária, na concentração utilizada no experimento. Ao avaliarmos a atividade de alguns complexos com as mesmas formulações, porém com a 2,2'-bipiridina, frente às formas promastigota, epimastigota, tripomastigota e cepas de *P. falciparum*, bons valores de inibição parasitária foram encontrados para os complexos $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(\text{bipy})_2](\text{PF}_6)_2$ e $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{bipy})_2(\text{py})](\text{PF}_6)_3$ em cepas de parasitos da malária (*P. falciparum*). É plausível mencionar que a linhagem de parasitos utilizada, são cepas resistentes à cloroquina e sensíveis à mefloquina. Já para as demais linhagens nenhuma atividade foi observada, Tabela 5.2.

Tabela 5.2: Avaliação da atividade antiparasitária de complexos análogos à série 1.

Complexo 10 µg/mL	% inibitória de parasitos			
	Leishmaniose (promastigota)	D. Chagas (tripomastigota)	Malária	IC ₅₀ (µM)
$[\text{RuCl}_2(\text{bipy})_2]$	s/ atividade	s/ atividade	39,0	-----
$[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(\text{bipy})_2](\text{PF}_6)_2$	s/ atividade	s/ atividade	97,8	3,73
$[\text{Ru}(\text{NO})(\text{bipy})_2(\text{py})](\text{PF}_6)_3$	s/ atividade	s/ atividade	74,0	4,53
Mefloquina	-----	-----	98,0	0,04 ± 0,01

A atividade de complexos de fórmula geral $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{bipy})_2(\text{imN})](\text{PF}_6)_3$, $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{bipy})_2(1\text{-mN})](\text{PF}_6)_3$ e $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{bipy})_2(\text{SO}_3)](\text{PF}_6)_3$ foram avaliados frente à doença de Chagas, apresentando inibição parasitária entre 85 a 97%. Os precursores $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_3)]$, $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{NO}_2)(\text{SO}_3)](\text{PF}_6)_2$ e $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{imN})](\text{PF}_6)_2$ não apresentaram atividade, mostrando que a presença do óxido nítrico nos compostos em questão exerce um papel fundamental na atividade dos complexos em questão [180].

Diante dos dados na literatura e dos complexos aqui avaliados na série 1, pode-se notar que a atividade não pode ser atribuída apenas à presença do óxido nítrico, pois complexos similares, contendo o NO não apresentaram atividade.

Estes complexos apresentaram baixa toxicidade frente à linhagem de células saudáveis, esplenócitos obtidos de camundongos BALB/c (Tabela 5.3.). A saponina, droga utilizada como controle positivo devido ao seu caráter tóxico bem descrito na literatura, apresentou uma alta toxicidade, com um LC_{50} (concentração capaz de inibir 50% a proliferação das células) de 0,26 μM . Os valores de citotoxicidade são demonstrados em forma de porcentagem de inibição, pois não foi possível calcular o valor de IC_{50} , uma vez que não temos um valor máximo em aproximadamente 90% de inibição, em concentrações consideradas altas 100 $\mu g/mL$, inviabilizando o cálculo dos mesmos.

Para todos os experimentos de citotoxicidade não foi observado nenhuma curva próxima do ideal (0-100% inibição). Desta forma os resultados foram apresentados avaliando-se a porcentagem de inibição parasitária.

Tabela 5.3: Determinação da citotoxicidade - complexos da série 1.

(% de inibição de esplenócitos) – células saudáveis		
[] $\mu g/mL$	[Ru(NO)(NO ₂)(bipy) ₂](PF ₆) ₂	[Ru(NO)(bipy) ₂ (py)](PF ₆) ₃
0,1	0	0
0,3	0	0
1	0	2,6
3,3	0	11,9
10	19,36	18,9
33	33,80	31,2
100	56,34	37,0
Nº de experimentos	2 (triplicatas)	2 (triplicatas)
LC_{50} (μM)	8,3	15,8
LC_{50} (μM)	Saponina 0,26	
LC_{50} (μM)	Mefloquina 5,24 \pm 0,05	

Destes resultados pode-se observar, por exemplo, que o complexo [Ru(NO)(NO₂)(bipy)₂](PF₆)₂, inibiu 97,8% dos parasitos e apenas 19,7 % de células saudáveis, mostrando-se bastante promissor para darmos continuidade nos demais testes. Além do mais, quando comparamos os valores de LC_{50} dos complexos [Ru(NO)(NO₂)(bipy)₂](PF₆)₂ e [Ru(NO)(bipy)₂(py)](PF₆)₃, 8,3 e 15,8

respectivamente com o valor do controle positivo mefloquina 5,24, observamos que o mesmo apresenta maior inibição de células sadias do que os complexos sintetizados em questão nesta discussão, embora 8,3 μM seja bem próximo de 5,24 μM .

No quesito toxicidade é importante ressaltar que o complexo $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{bipy})_2(\text{py})](\text{PF}_6)_3$ apresentou melhor índice de seletividade (3,6) do que para o nitro complexo (2,2). A mefloquina, fármaco de referência, apresenta como valor de SI 238. Os valores de SI são considerados significantes quando estes são maiores que 3 [181].

5.2 Avaliação antiparasitária / toxicidade para os complexos da série 2 e 3

Os complexos da série 2 e 3 foram avaliados quanto às suas atividades antiparasitárias. Este primeiro screening foi efetuado utilizando-se concentração de 10 µg/mL, os resultados encontram-se dispostos na Tabela 5.4.

Tabela 5.4: Determinação da atividade antiparasitária dos complexos da série 2 e 3.

Complexo [10] µg/mL	% inibitória de parasitos			
	Leishmaniose (promastigota)	D. Chagas (epimastigota)	D. Chagas (tripomastigota)	Malária
[RuCl ₂ (NO)(dppb)(py)](PF ₆)	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade
{TPyP[RuCl ₂ (NO)(dppb)] ₄ }(PF ₆) ₄	Não avaliado			
[RuCl(NO)(dppb)(Gly)]PF ₆	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade
[RuCl(NO)(dppb)(Phe)]PF ₆	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade
[RuCl(NO)(dppb)(Ala)]PF ₆	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade

5.3 Avaliação antiparasitária e toxicidade para os complexos da série 4

$\text{RuCl}(\text{NO})(\text{P-P})(\text{bipy})](\text{PF}_6)_2$ onde P-P= dpmm, dppe, dppb;
 $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(\text{bipy})](\text{PF}_6)_2$ N-N = 5,5'-Mebipy e 4,4'-Mebipy

No screening inicial realizado para os complexos da série 4, resultados interessantes foram encontrados para o complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(4,4'\text{-Mebipy})](\text{PF}_6)_2$ frente às formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* e contra cepas de *Plasmodium falciparum*, Tabela 5.5.

Tabela 5.5: Determinação da atividade antiparasitária dos complexos - série 4.

Complexo 10 µg/mL	% inibitória de parasitos		
	Leishmaniose (promastigota)	D. Chagas (tripomastigota)	Malária
$[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(4,4'\text{-Mebipy})](\text{PF}_6)_2$	100	s/ atividade	96,7
$[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(5,5'\text{-Mebipy})](\text{PF}_6)_2$	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade
$[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppe})(\text{bipy})](\text{PF}_6)_2$	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade
$[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppb})(\text{bipy})](\text{PF}_6)_2$	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade
$[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dpmm})(\text{bipy})](\text{PF}_6)_2$	s/ atividade	s/ atividade	s/ atividade

A partir dos dados acima determinou-se o valor de IC_{50} do complexo $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(4,4'\text{-Mebipy})](\text{PF}_6)_2$ para formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* e cepas de *Plasmodium falciparum*, Tabela 5.6.

Tabela 5.6: % de inibição parasitária e cálculo do valor de IC₅₀ do complexo [RuCl(NO)(dppp)(4,4'-Mebipy)](PF₆)₂

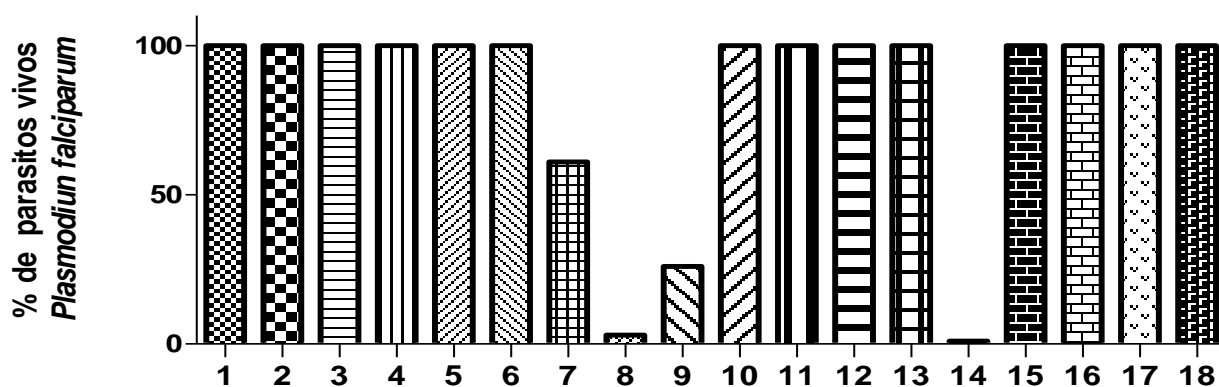
[] µg/mL	<i>Leishmania amazonensis</i>		<i>Plasmodium falciparum</i>	
	[RuCl(NO)(dppp)(4,4'-Mebipy)](PF ₆) ₂		[RuCl(NO)(dppp)(4,4'-Mebipy)](PF ₆) ₂	
0,1	20,0		0	
0,3	31,6		24,8	
1	46,0		58,1	
3,3	100,0		96,7	
10	100,0		97,5	
IC ₅₀	0,89 ± 0,13		1,01	
Nº de exp.	3		2	
IC ₅₀				
Controle Positivo	Anfotericina B	0,13 ± 0,02	Mefloquina	0,04 ± 0,01

Com a finalidade de avaliar o potencial citotóxico do complexo, antes dos experimentos de infecção *in vitro*, os compostos foram incubados com esplenócitos de camundongos BALB/c em concentrações que variaram entre 0,1 e 100 µM. Os valores de LC₅₀ foram avaliados em função das porcentagens de inibição da incorporação de ³H-timidina, Tabela 5.7.

Tabela 5.7: Determinação da citotoxicidade LC₅₀ - complexos da série 4.

(% de inibição de esplenócitos) – células sadias e cálculo do valor de LC₅₀			
[] µg/mL	[RuCl(NO)(dppp)(bipy)](PF₆)₂		[RuCl(NO)(dppm)(bipy)](PF₆)₂
0,1	30,0		0
0,3	27,0		0
1	30,7		14,3
3,3	21,5		17,2
10	37,2		36,6
33	52,0		43,5
100	55,0		58,8
N° exp.	3		3
LC₅₀ (µM)	10,1		5,6
LC₅₀ (controle positivo)	Anfotericina B	37,15 ±	Mefloquina
		0,85	21,11 ± 1,12

No gráfico representado pela Figura 5.1, fez-se um resumo dos complexos avaliados frente às 3 doenças parasitárias para os complexos das séries 1 a 4. O gráfico representa os valores referentes à porcentagem de inibição parasitária frente à malária, uma vez que estes compostos não apresentaram atividade frente a cepas de formas promastigotas de *leishmania*



- 1) $[\text{RuCl}_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$
- 2) $[\text{RuCl}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$
- 3) $[\text{Ru}(\text{NO}_2)_2(5,5'\text{-Mebipy})_2]$
- 4) $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(5,5'\text{-Mebipy})_2](\text{PF}_6)_2$
- 5) $[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_2(\text{py})](\text{PF}_6)_3$
- 6) $\{\text{TPyP}[\text{Ru}(\text{NO})(5,5'\text{-Mebipy})_4](\text{PF}_6)_{12}$
- 7) $[\text{RuCl}_2(\text{bipy})_2]$
- 8) $[\text{Ru}(\text{NO}_2)(\text{bipy})_2(\text{NO})](\text{PF}_6)_2$
- 9) $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(\text{bipy})_2](\text{PF}_6)_2$
- 10) $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{bipy})_2(\text{py})](\text{PF}_6)_3$
- 11) $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppb})(\text{Gly})]\text{PF}_6$
- 12) $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppb})(\text{Phe})]\text{PF}_6$
- 13) $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppb})(\text{Ala})]\text{PF}_6$
- 14) $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(4,4'\text{-Mebipy})](\text{PF}_6)_2$
- 15) $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppp})(5,5'\text{-Mebipy})](\text{PF}_6)_2$
- 16) $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppe})(\text{bipy})](\text{PF}_6)_2$
- 17) $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppb})(\text{bipy})](\text{PF}_6)_2$
- 18) $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppm})(\text{bipy})](\text{PF}_6)_2$

Figura 5.1: Relação dos complexos das séries de 1 a 4, avaliados frente à malária.

Série 5.4 [Ru(Lap)(PPh₃)₂(N-N)]PF₆ onde N-N = Me-bipy, MeO-bipy, fen e bipy e [RuCl₂(Lap)(dppb)]

Os complexos desta série mostraram-se ativos frente a cepas promastigotas de *Leishmania amazonensis* e frente a cepas de *Plasmodium falciparum*. Não foi observada atividade para as formas epimastigota e tripomastigota de *T. cruzi* da cepa Y, obtidos de três experimentos independentes.

5.4.1 Avaliação da atividade Leishmanicida em cultura axênica de promastigotas

A avaliação da atividade antiparasitária dos fármacos em estudo foi realizada, primeiramente em cultura axênica de promastigotas. Parasitos cultivados até a fase estacionária de crescimento foram incubados na presença dos complexos em questão nas concentrações 0.014, 0,1, 0,3, 1,0, 3,3 e 10 µg/mL. O crescimento dos parasitos foi avaliado pela contagem em câmara de Neubauer, depois de 5 dias de incubação. Os valores de IC₅₀ encontrados para as formas promastigotas estão dispostos na Tabela 5.8.

Tabela 5.8: % de inibição dos parasitos frente a cepas promastigotas de *L. amazonensis* - complexos da série 5.

[Ru(Lap)(PPh₃)₂(N-N)]PF₆ N-N=	IC₅₀ PRO (µM) §
4,4'-Mebipy	0,18 ± 0,04
4,4'-Meobipy	0,42 ± 0,03
fen	1,64 ± 0,44
bipy	0,14 ± 0,04
[RuCl ₂ (Lap)(dppb)]	4,55 ± 0,07
Lapachol	12,44 ± 0,69
Anfotericina B	0,13 ± 0,02

§ Os resultados representam a média ± S.E.M. de três experimentos independentes, em triplicata.

No gráfico da Figura 5.2, pode-se observar que a coordenação do lapachol, levou a obtenção de complexos cerca de 10 vezes mais ativos que o ligante livre, assim como a droga de referência anfoterina B.

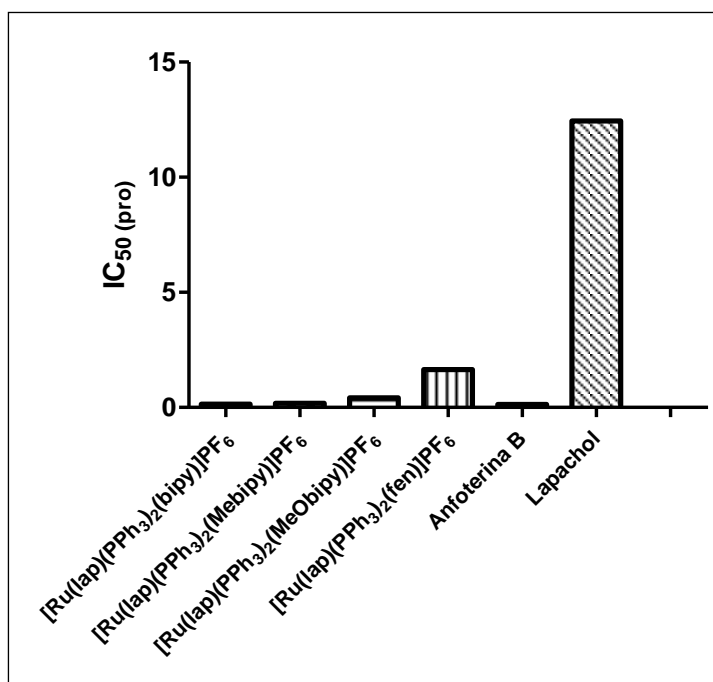


Figura 5.2: Valores de IC₅₀ dos complexos da série 5, lapachol e Anfoterina B.

Ademais os complexos de fórmula geral [Ru(Lap)(PPh₃)₂(N-N)]PF₆, onde N-N = fen e bipy foram avaliados frente a células saudáveis. Os valores observados em relação ao lapachol livre e a anfoterina B, podem ser observados na Tabela 5.9 e no gráfico da Figura 5.3. Os valores de LC₅₀ dos demais complexos estão em fase de conclusão.

Tabela 5.9: Determinação da citotoxicidade LC₅₀ - complexos da série 4.

Valor de LC ₅₀ <i>Leishmania amazonensis</i> LC ₅₀ (μM) / (SI)		
	LC ₅₀ (μM)	(SI)
[RuCl ₂ (Lap)(dppb)]	8,3	1,82
[Ru(lap)(PPh ₃) ₂ (bipy)]PF ₆	13,3	95,0
[Ru(lap)(dppb)(PPh ₃) ₂]PF ₆	9,8	5,97
Lapachol	26,22	2,07
Anfoterina B	37,15	285
(SI) = LC₅₀(μM) / IC₅₀(μM)		

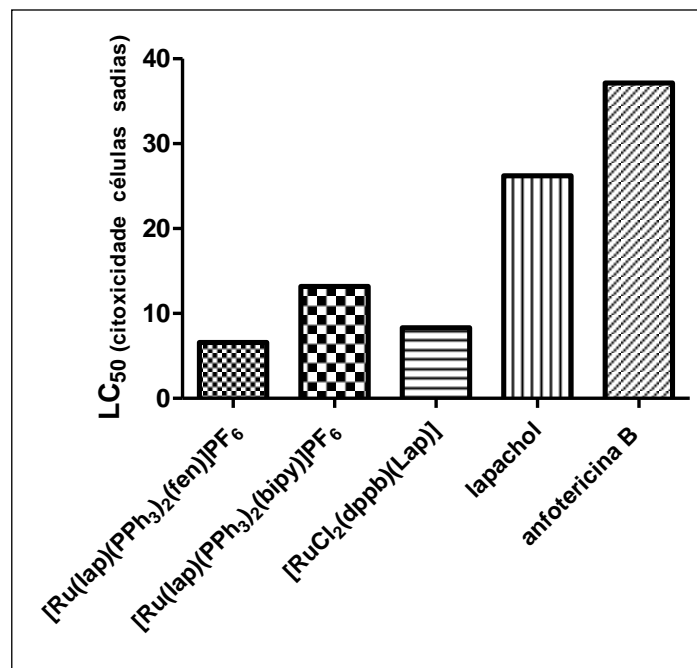


Figura 5.3: Valores de LC₅₀ dos complexos da série 5, lapachol e Anfotericina B.

5.4.2 Avaliação da atividade antimalárica

Os valores de inibição parasitária contra cepas de cepas de *Plasmodium falciparum* para os complexos da série 5 estão dispostos na Tabela 5.10.

Tabela 5.10: % de inibição dos parasitos (*Plasmodium falciparum*)

[Ru(lap)(PPh ₃) ₂ (N-N)]PF ₆ (N-N)=	IC ₅₀ (μM) §
Me-bipy	ND
MeO-bipy	ND
fen	0,55
bipy	0,03
[RuCl ₂ (Lap)(dppb)]	4,55
Lapachol	80,5
Mefloquina	0,04

§ Os resultados representam a média ± S.E.M. de dois experimentos independentes, os quais estão em fase de conclusão.

ND = não definido

A coordenação do lapachol ao rutênio resultou em uma classe de compostos bastante ativos frente aos parasitos da malária. Os valores de IC_{50} variaram de 4,55 a 0,14 μM , enquanto que o lapachol apresenta IC_{50} de aproximadamente 80,5 μM nesta linhagem. Estes dados podem ser observados no gráfico da Figura 5.4.

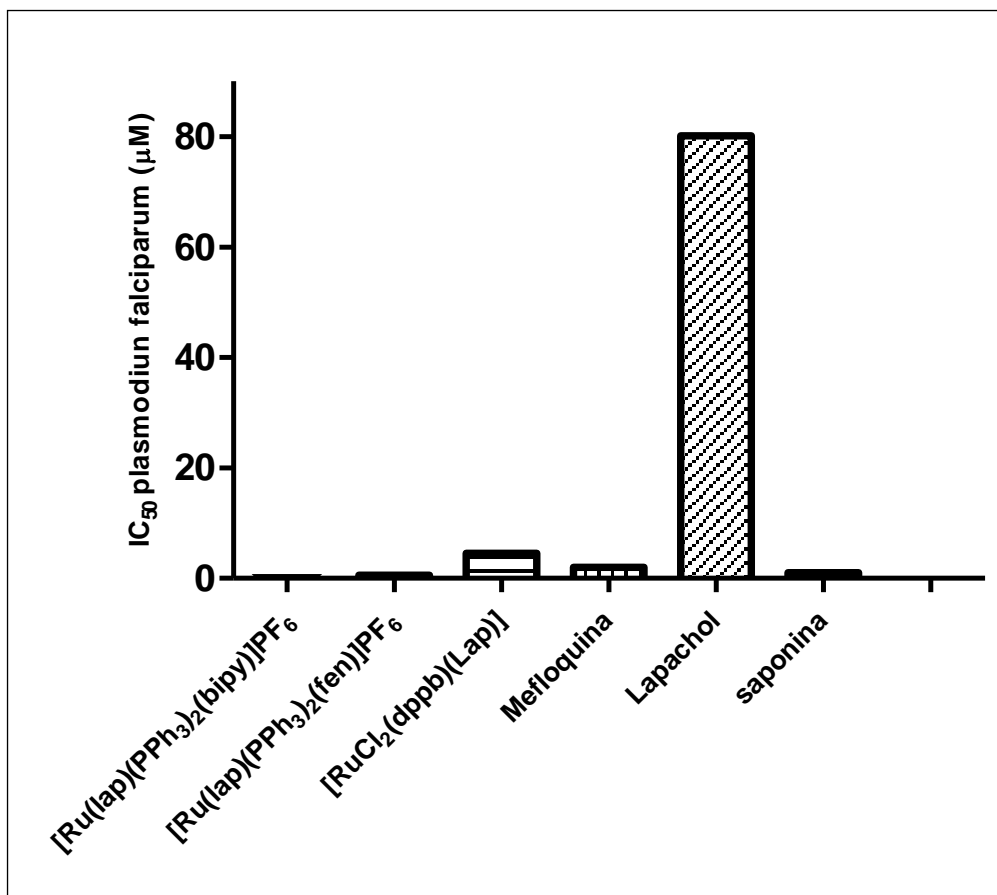


Figura 5.4: Valores de IC_{50} dos complexos da série 5, lapachol e Mefloquina, frente a cepas de *Plasmodium falciparum*.

Embora os valores de LC_{50} dos complexos obtidos apresentaram-se baixos em relação ao controle positivo e ao lapachol livre, os mesmos apresentaram índice de seletividade bastante relevante, principalmente o complexo $[Ru(Lap)(PPh_3)_2(bipy)]PF_6$, Tabela 5.10. Na Figura 5.5, plotou-se um gráfico dos valores de LC_{50} .

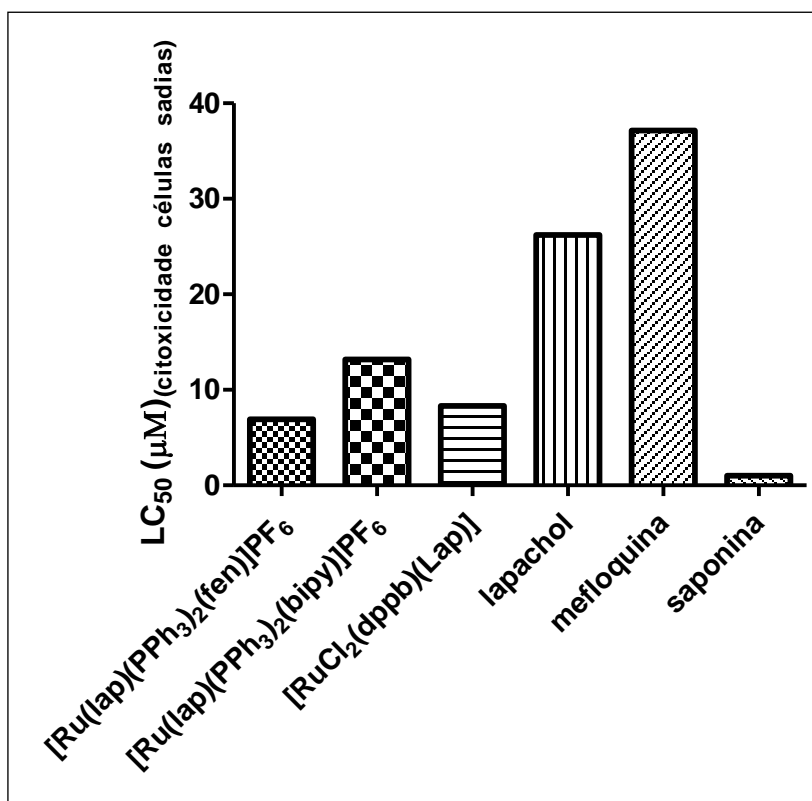


Figura 5.5: Valores de LC₅₀ dos complexos da série 5, lapachol, Mefloquina e saponina.

Na literatura não existem relatos de complexos de rutênio contendo o lapachol, principalmente no que diz respeito a estudo frente à doenças parasitárias. Entretanto foi reportando que o complexo de cobalto contendo dois íons lapacholatos complexados apresentou significativa atividade frente à parasitos da malária [182].

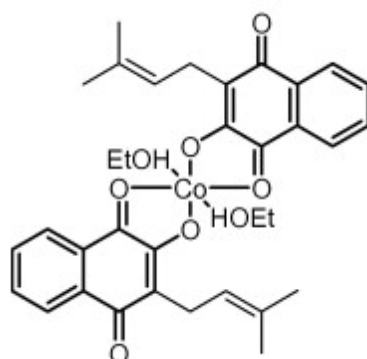


Figura 5.6: Representação estrutural do complexo de cobalto/lapachol, [182].

Complexos Cu(II), Ni(II), Co(II), Fe(II) e Mn(II) coordenado a quinona buparvaquone, Figura 5.7, mostraram-se efetivos na linhagem 3D7 *P. falciparum*, sendo que os mesmos apresentaram baixa toxicidade [183].

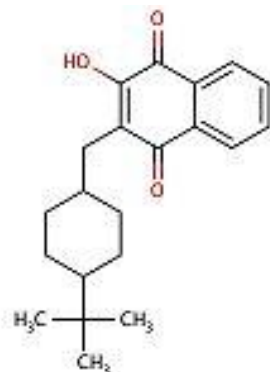


Figura 5.7: Estrutura da quinona – buparvaquone

Nesta mesma referência, o autor descreveu uma correlação na atividade antiparasitária muito interessante com os valores de $E_{1/2}$ observados para redução da quinona para semiquinona no complexo, ou seja, o complexo que apresentou menor potencial para este processo apresentou melhor atividade antiparasitária [183].

Estudos eletroquímicos de classes de compostos orgânicos como as quinonas ganharam ainda mais força devido as suas propriedades biológicas. Tonholo e colaboradores realizaram estudos eletroquímicos com uma série quinonas heterocíclicas, algumas delas com atividades tripanocida comprovadas, utilizando a técnica voltametria onde verificaram que os dados eletroquímicos de potenciais de redução possuíam correlação com as atividades tripanocidas [182]. As funções bioquímicas das quinonas referem-se, em grande extensão, a sua habilidade em realizar conversões redox reversíveis e quasi-reversíveis [183, 184].

Diante deste fato correlacionou-se o valor de E_{pa} , referente ao par redox oriundo da redução da quinona para semiquinona, dos complexos com lapachol obtidos frente ao valor de IC_{50} encontrado para forma promastigotas de *Leishmania amazonensis*, os dados estão dispostos na Tabela 5.11.

Tabela 5.11: Correlação de IC₅₀ (cepas promastigotas de leishmania) *versus* E_{pa} (par redox referente à redução do lapachol para semiquinona).

[Ru(Lap)(PPh₃)₂(N-N)]PF₆ N-N=	IC₅₀ PRO (μM)	Epc (mV) Quinona semiquinona
4,4'-Mebipy	0,18 ± 0,04	-677
4,4'-MeObipy	0,42 ± 0,03	-720
fen	1,64 ± 0,44	-682
bipy	0,14 ± 0,04	-661
[RuCl ₂ (Lap)(dppb)]	4,55 ± 0,07	-1173

Com os dados da Tabela 5.11, uma correlação para os complexos [Ru(Lap)(PPh₃)₂(N-N)]PF₆ onde N-N = bipy, Me-bipy e MeO-bipy foi observada. O complexo que apresentou menor potencial de redução da quinona para a semiquinona é o complexo com que possui a bipyridina mais básica (MeO-bipy). Entretanto o melhor valor de IC₅₀ foi observado para o complexo com a bipyridina. Ao compararmos os valores de E_{pa} dos complexos de Ru^{II} e Ru^{III}, pode-se observar que o potencial mais negativo para o complexo [RuCl₂(Lap)(dppb)] não levou à uma melhora no valor de IC₅₀ frente à cepas de formas promastigotas de leishmania, porém outros fatores podem estar envolvidos, uma vez que os complexos de Ru^{II} e Ru^{III} são estruturalmente diferentes.

5.5 Série 6 - $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$

Nesta série avaliou-se a atividade antiparasitária do complexo $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, frente às formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*, cepas de *Plasmodium falciparum* e *T. cruzi* (forma epimastigota e tripomastigota). Este complexo foi ativo somente frente aos parasitos da malária. Os valores obtidos foram comparados ao precursor $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$ e ao ligante livre cloroquina difosfato, além do fármaco de referência (controle positivo) mefloquina, uma vez que esta linhagem é resistente à cloroquina difosfato, Tabela 5.12 e Figura 5.8.

Tabela 5.12: Valores de IC_{50} dos complexos da série 6.

Compostos	IC_{50} (μM)
$[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$	8,0
$[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$	2,1
Cloroquina	ND (linhagem resistente a cloroquina difosfato)
Mefloquina	0,04

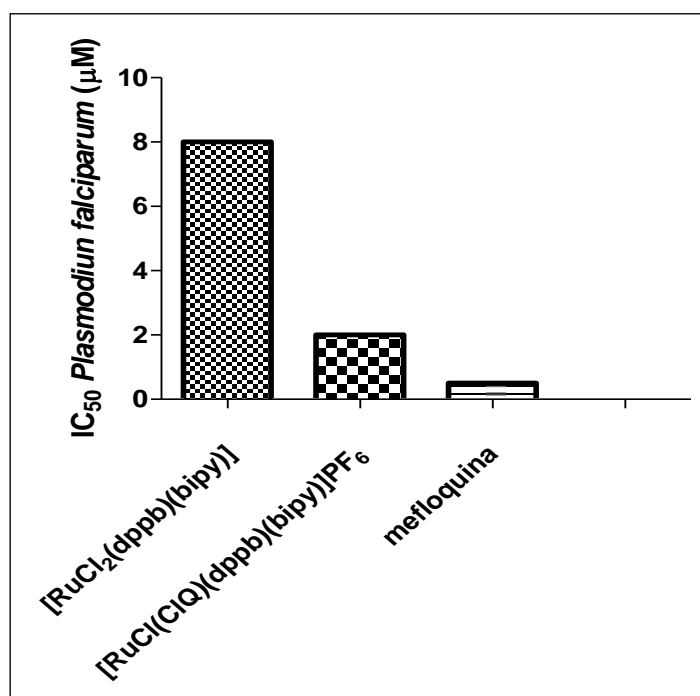


Figura 5.8: Valores de IC_{50} dos complexos $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$ e $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, cloroquina e mefloquina.

Para estes complexos avaliou-se a toxicidade frente à esplenócitos de Balbic/C. Os valores de LC₅₀ são encontrados na Tabela 5.13.

Tabela 5.13: % de inibição dos parasitos (*Plasmodium falciparum*)

Complexos	LC ₅₀ (μM) §	SI
[RuCl ₂ (dppb)(bipy)]	16,9	2,08
[RuCl(ClQ)(dppb)(bipy)]PF ₆	39,7	18,9
Mefloquina	5,24	131

§ Os resultados representam a média ± S.E.M. de dois experimentos independentes, os quais estão em fase de conclusão.

Complexos de ouro contendo a cloroquina e fosfina na sua esfera de coordenação foram reportados na literatura. Os mesmos foram avaliados na linhagem W2 de *P. falciparum* apresentando valores de IC₅₀ cerca de 5 vezes mais ativos que a cloroquina difosfato [172]. Figura 5.9

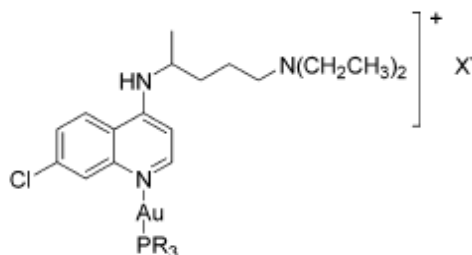


Figura 5.9: Estrutura proposta para complexos [(CQ)Au(PR₃)]⁺ (1 R = PH, X=PF₆; 2 R = Ph, X = NO₃⁻; 3 R = Me, X = PF₆, 4 R = Et, X = PF₆, [172].

O complexo de platina [Pt(CQ)₂Cl₂] reportado na literatura apresentou valor de IC₅₀ em aproximadamente 0,16 μM frente à cepas K1 de *P. falciparum*, as quais são resistentes à cloroquina e à pirimetamina, [172].

Complexos de rutênio contendo a cloroquina são bastante estudados, e estes vêm mostrando resultados muito animadores contra cepas resistentes de *P.falciparum*. Rajapakse *et al* reportaram a síntese e avaliação antiparasitária de areno complexos de rutênio coordenados à cloroquina (Figura 5.10), os quais apresentaram resultados bastante promissores (valores de IC₅₀ entre 0,4 a 5,3 nM) e mais eficientes que a cloroquina difosfato livre [159].

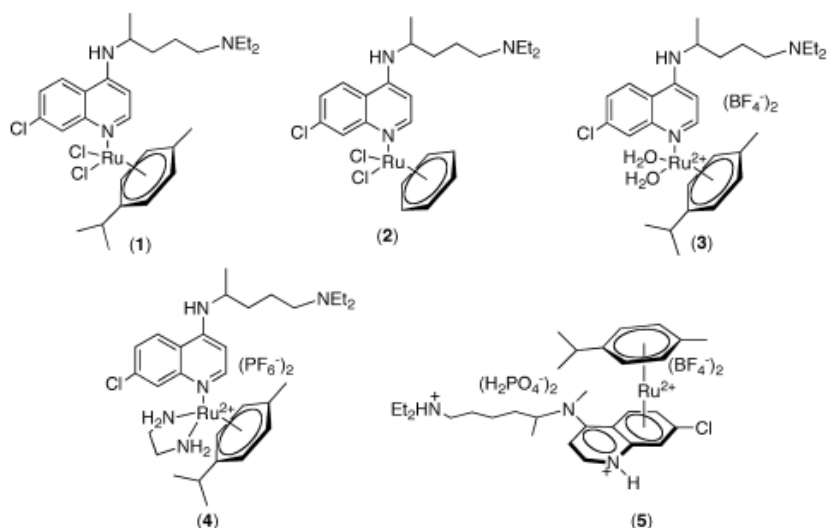


Figura 5.10: Estruturas propostas para areno complexos de rutênio com cloroquina [159].

O complexo de fórmula geral $[\text{RuCl}_2(\text{CQ})]_2$ reportado por Sanchez-Delgado *et al*, Figura 5.11, foi avaliado frente à cepas de *P. berghei* mostrando efeito bastante significativo após a coordenação da cloroquina ao metal com valores de IC_{50} de 72 ± 9 e 18 ± 9 nM, cloroquina e complexo de rutênio respectivamente [47].

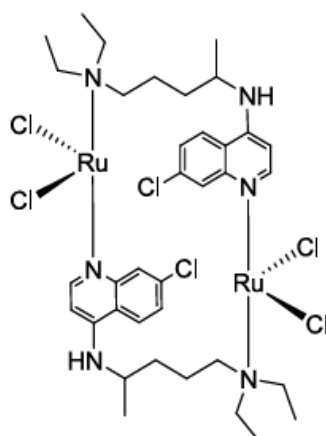


Figura 5.11: Estrutura proposta para o complexo de fórmula $[\text{RuCl}_2(\text{CQ})]_2$ [56]

O complexo de rutênio ilustrado na Figura 5.11, teve seu mecanismo de ação investigado e foi proposto que após a coordenação verificou-se melhora na atividade antimalárica em relação à cloroquina, pois a alteração da estrutura da cloroquina, da basicidade e da lipofilicidade torna o complexo irreconhecível para o mecanismo de defesa do parasito [47].

Outro potencial fármaco relatado por Vargas *et al* é a ferroquina, Figura 5.12. Este fármaco organometálico apresentou-se muito ativo frente ao parasito da malária *P. falciparum*, em uma linhagem a qual a cloroquina é resistente, com valores de IC_{50} 8,1 e 452,4 nM, ferroquina e cloroquina respectivamente, [49].

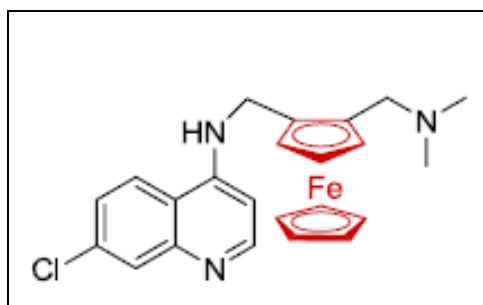


Figura 5.12: Estrutura da ferroquina.

A ferroquina exibe alta atividade e seletividade contra *P. falciparum*, em linhagens resistentes à cloroquina difosfato e está em fase de testes clínicos avançados [49].

O mecanismo de ação proposto para a ferroquina acredita-se ser semelhante à cloroquina, inibindo a formação do pigmento malárico. Portanto, o aumento da atividade da ferroquina poderia ser justificado pela sua localização preferencial no sítio de cristalização da hemozoína, por ser mais lipofílica do que a cloroquina difosfato. Dessa forma, a ferroquina poderia, ora inibir própria organização do cristal de hemozoína, ora gerar espécies reativas de oxigênio, o que poderia causar peroxidação lipídica, levando a morte do parasito [49].

5.6 Avaliação antiparasitária e toxicidade para os complexos contendo o monóxido de carbono (CO)

A partir da descoberta da produção endogênica do monóxido de carbono (CO), vários estudos têm sido realizados baseando-se na utilização de aplicações terapêuticas de monóxido de carbono, como sinalizador ou mediador de importantes processos fisiológicos. Uma das maneiras consiste na coordenação do monóxido de carbono a metais, desta forma, fazendo com que a entrega deste ao alvo seja de forma controlada.

Desta forma, diante de tais propriedades atribuídas ao CO e aos bons resultados encontrados para alguns testes biológicos como ensaio de citotoxicidade frente à células cancerígenas MDA-MB-231 realizados em nosso laboratório, durante o mestrado, impulsionou-nos a avaliar a atividade antiparasitária destes.

Os complexos carbonílicos de rutênio utilizados neste trabalho apresentam fórmula geral ct -[RuCl(CO)(dppb)(N-N)]PF₆ onde (N-N) = bipy, fen, 4,4'-Mebipy, 5,5'-Mebipy, Meobipy; cc -[RuCl(CO)(dppb)(fen)]PF₆ e tc -[RuCl(CO)(dppb)(fen)]PF₆. As estruturas dos diferentes isômeros estão representados na Figura 5.13.

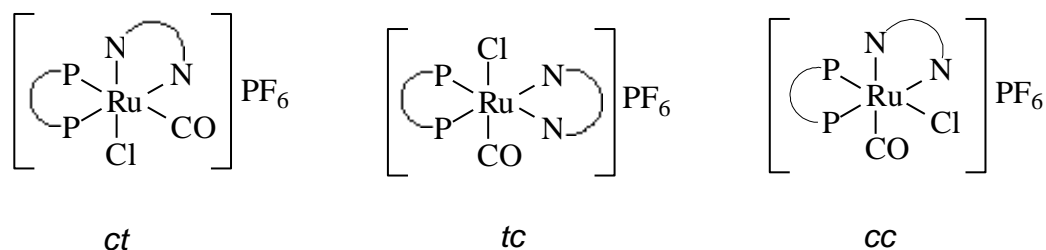


Figura 5.13: Complexos carbonílicos de rutênio

Os carbonilos complexos acima descritos foram avaliados frente às formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*, cepas de *Plasmodium falciparum* e *t. cruzi* (forma tripomastigota). Os valores de IC₅₀ encontrados estão dispostos nas Tabelas 5.14, 5.15 e 5.16.

Tabela 5.14: Valores de IC₅₀ frente a formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* e LC₅₀ complexos carbonílicos de rutênio.

Complexos	IC₅₀ PRO (μM)	LC₅₀ (μM)	SI
<i>cc</i> -[RuCl(CO)(dppb)(fen)]PF ₆	s/atividade	----	----
<i>tc</i> -[RuCl(CO)(dppb)(fen)]PF ₆	3,02±0,38	0,53	0,20
<i>cc</i> -[RuCl(CO)(dppb)(bipy)]PF ₆	s/atividade	----	----
<i>tc</i> -[RuCl(CO)(dppb)(bipy)]PF ₆	2,84±0,74	3,15	1,10
<i>ct</i> -[RuCl(CO)(dppb)(bipy)]PF ₆	1,19 ± 0,07	1,21	0,41
Anfotericina B	0,13 ± 0,02	37,15 ± 0,85	

Os resultados representam a média ± S.E.M. de três experimentos independentes, em triplicata.

Tabela 5.15: Valores de IC₅₀ frente à cepas de *Plasmodium falciparum* e LC₅₀ complexos carbonílicos de rutênio, malária.

Complexos	IC₅₀ (μM) *	LC₅₀ (μM)	SI
<i>cc</i> -[RuCl(CO)(dppb)(fen)]PF ₆	0,72	0,42	0,58
<i>tc</i> -[RuCl(CO)(dppb)(fen)]PF ₆	0,77	0,53	0,68
<i>cc</i> -[RuCl(CO)(dppb)(bipy)]PF ₆	0,56	0,66	1,17
<i>tc</i> -[RuCl(CO)(dppb)(bipy)]PF ₆	2,53	3,15	1,24
<i>ct</i> -[RuCl(CO)(dppb)(bipy)]PF ₆	0,40	1,21	0,33
Mefloquina	0,13 ± 0,02	37,15 ± 0,85	92,8

Tabela 5.16: Valores de IC₅₀ frente à cepas de *t. cruzi* (forma tripomastigota).

Concentração 1 μg/mL	
Complexos	IC₅₀ (tripomastigota) (μM) *
<i>cc</i> -[RuCl(CO)(dppb)(fen)]PF ₆	3,3
<i>tc</i> -[RuCl(CO)(dppb)(fen)]PF ₆	1,8
<i>cc</i> -[RuCl(CO)(dppb)(bipy)]PF ₆	2,0
<i>tc</i> -[RuCl(CO)(dppb)(bipy)]PF ₆	0,94
<i>ct</i> -[RuCl(CO)(dppb)(bipy)]PF ₆	0,95
Benzonidazol (10 μg/mL)	2,76

Para as três doenças avaliadas os complexos carbonílicos apresentaram-se muito ativos. O grande destaque destes complexos é dado aos valores de IC₅₀ encontrados para cepas tripomastigotas de *T. cruzi*. Neste teste, na concentração de 10 µg/mL observou-se 100% de inibição parasitária a partir da concentração de 3,3 µg/mL. Diante deste fato, para esta avaliação os complexos foram testados na concentração de 1 µg/mL. Nesta concentração os complexos apresentaram valores muito bons de IC₅₀. Os experimentos para conclusão destes testes estão em andamento.

5.7 Avaliação da atividade antimicrobacteriana

Os dados da Tabela 5.17 permitem observar que a coordenação dos ligantes em questão promoveu um aumento de atividade quando comparamos com o ligante livre. Isto também pode ser observado para os ligantes bipy e dppb, as quais não apresentam atividade antimicrobacteriana.

Tabela 5.17: Valores de MIC para os complexos [Ru(2-OHnic)(dppb)(bipy)]PF₆ (1), [Ru(6-OHnic)(dppb)(bipy)]PF₆ (2) e [Ru(3-OHpic)(dppb)(bipy)]PF₆ (3)

COMPOSTOS	MIC (µg/mL)	MIC (µM)
(2-OHnic)	125	898,51
(6-OHnic)	<250	-----
(3-OHpic)	31,5	226,42
bipy	25	169,12
dppb	< 50	-----
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppb)(bipy)]	3,9	5,16
[Ru(3-OHpic)(dppb)(bipy)]PF ₆	3,13	3,23
[Ru(6-OHnic)(dppb)(bipy)]PF ₆	6,25	6,45
[Ru(2-OHnic)(dppb)(bipy)]PF ₆	0,39	0,40
isoniazida	0,03	0,36

Comportamento semelhante foi observado para o complexo [Ru(pic)(dppb)(bipy)]PF₆, o qual apresenta valor de MIC de 0,91 µg/mL (0,95 µM), enquanto que os ligantes livres que formam este complexo, o ácido picolínico, a dppb e a bipy apresentaram valores de MIC superiores a 25 µg/mL (> 117 µM), implicando em uma atividade aproximadamente 120 vezes maior do complexo em relação ao ligante livre [185]. A melhor atividade foi observada para o complexo [Ru(2-OHnic)(dppb)(bipy)]PF₆, onde o valor de MIC observado foi 0,39 (µg/mL) (0,40 µM). Em termos estruturais é interessante observar que para o complexo [Ru(6-OHnic)(dppb)(bipy)]PF₆, em que o grupo carboxilato está ligado de forma bidentada, a atividade é aproximadamente 10



6 CONCLUSÃO

Neste trabalho foram sintetizados e caracterizados os complexos propostos nas séries de 1 a 7, com grande êxito, sendo que para cada série algumas peculiaridades foram observadas, dentre elas:

Série 1: O objetivo principal da série 1 foi alcançado, o qual consistiu na obtenção de um complexo porfirínico, contendo óxido nítrico coordenado aos centros metálicos de rutênio os quais se encontram ancorados aos periféricos da porfirina TPyP gerando o complexo de fórmula $\{TPyP[Ru(NO)(5,5'-Mebipy)]_4\}(PF_6)_{12}$. Além do mais verificou-se que na presença de luz o complexo porfirínico é capaz de liberar NO.

Série 2: Nesta série, foram obtidos os complexos de fórmula $[RuCl_2(NO)(dppb)(py)]PF_6$ e $\{[(RuCl_2(NO)(dppb))_4(TPyP)]\}(PF_6)_4$, onde dppb = 1,4-*bis*(difenilfosfino)butano, TPyP = 5,10,15,20 - tetra(4-piridil - 21H, 23H - porfirina e py = piridina. O complexo $\{[(RuCl_2(NO)(dppb))_4(TPyP)]\}(PF_6)_4$ quando na presença de luz, observou-se a isomerização do *mer* para o *fac* $\{[(RuCl_2(NO)(dppb))_4(TPyP)]\}(PF_6)_4$.

Série 3: Com os resultados de RMN de $^{31}P\{^1H\}$ obtidos observou-se que o complexo $[RuCl(NO)(dppb)(Gly)]PF_6$ apresentou apenas dois dubletos enquanto que para os complexos contendo os aminoácidos fenilalanina e alanina quatro dubletos foram observados. Tal fato foi atribuído devido à presença do carbono quiral, o qual é inexistente na glicina.

Série 4: Os complexos contendo fosfinas, bipyridinas e óxido nítrico foram obtidos. Estes complexos liberam NO, rapidamente quando colocados em solução de diclorometano e piridina, o qual foi observado por RMN de $^{31}P\{^1H\}$ e voltametria cíclica.

Série 5: Nesta série, foram obtidos os complexos $[RuCl_2(lap)(dppb)]$ e $[Ru(lap)(N-N)(PPh_3)_2]PF_6$ onde N-N= 1,10-fenantrolina, 2,2'-bipyridina, 4,4'-dimetil-2,2'-bipyridina, 4,4'-dimetóxi-2,2'-bipyridina; dppb = 1,4-*bis*(difenilfosfina)butano, PPh₃ = trifenilfosfina, lap = lapachol. É interessante

observar que o complexo $[\text{RuCl}_2(\text{lap})(\text{dppb})]$ manteve-se no estado de oxidação (III), apresentando comportamento distinto dos demais nesta série.

Série 6: Nesta série foram obtidos os complexos $[\text{RuCl}(\text{ClQ})(\text{bipy})(\text{P-P})]\text{PF}_6$ onde (P-P) = 1,4-*bis*(difenilfosfina)butano, 1,1-*bis*(difenilfosfina)metano e bipy = 2,2'-bipiridina, sendo que a coordenação da cloroquina se deu pelo nitrogênio quinolínico. Este fato pode ser confirmado por técnicas de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e ^1H .

Série 7: Os complexos $[\text{Ru}(\text{L})(\text{bipy})(\text{dppb})](\text{PF}_6)_2$ onde (P-P = 1,4-*bis*(difenilfosfina)butano e bipy = 2,2'-bipiridina, L = 2-hidroxicotinico, 6-hidroxicotinico e 3-picolínico, apresentaram diferentes modos de coordenação. A coordenação do ligante 2-hidroxicotinico e 6-hidroxicotinico na forma ceto foi confirmada através da ressonância magnética nuclear de fósforo e raios X. As técnicas de Raios X e infravermelho foram bastante importantes para a elucidação estrutural, principalmente no que diz respeito ao modo de coordenação do carboxilato, podendo ser distinguida entre a forma bidentada ou monodentada.

Neste trabalho foram avaliadas as potencialidades como agentes antiparasitários de novos complexos de rutênio (II) e (III) com esferas de coordenação contendo variados ligantes, tais como: NO, CO, fosfinas, N-heterocíclicos e porfirinas. Os ligantes utilizados na concepção destes complexos foram, em geral, selecionados por apresentarem, por si, alguma atividade ou interesse biológico. A maioria dos compostos mostrou no "screening" inicial (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) uma boa atividade e para grande parte deles o IC_{50} foi estimado, como mostrado no decorrer desta tese.

Diante dos resultados frente a cepas promastigotas de *Leishmania amazonensis*, *Plasmodium falciparum* e *T.cruzi* (forma epimastigota e tripomastigota) fica evidente que os complexos mais ativos são os complexos contendo o ligante (CO). Por outro lado, para estes complexos baixos valores de LC_{50} foram observados, indicando alta toxicidade dos mesmos. Ainda para os complexos carbonílicos, resultados muito animadores foram encontrados para cepas na forma tripomastigota de *T.cruzi*, sendo que os complexos apresentaram baixos valores de IC_{50} em concentrações baixas de complexo,

sendo esta 1 µg/mL. Neste caso, apesar dos altos valores de LC₅₀ para estes complexos o estudo torna-se interessante uma vez que uma pequena quantidade de complexo inibe 100 % de parasitos.

Os complexos da série 1 não foram ativos em nenhuma linhagem testada, porém o simples fato de utilizar a 2,2'-bipy ao invés da 5,5'-Mebipy, levou a obtenção de dois complexos ([Ru(NO)(NO₂)(bipy)₂](PF₆)₂ e [Ru(NO)(bipy)₂(py)](PF₆)₃) bastante interessantes frente a cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a cloroquina. Além do mais, quando comparamos os valores de LC₅₀ dos complexos [Ru(NO)(NO₂)(bipy)₂](PF₆)₂ e [Ru(NO)(bipy)₂(py)](PF₆)₃, 8,3 e 15,8 respectivamente com o valor do controle positivo mefloquina 5,24, observamos que o mesmo apresenta maior inibição de células sadias do que os complexos sintetizados em questão nesta discussão. No quesito toxicidade é importante ressaltar que o complexo [Ru(NO)(bipy)₂(py)](PF₆)₃ apresentou melhor índice de seletividade 3,6 do que para o nitro complexo 2,2. Já a mefloquina droga de referência apresenta como valor de SI 238.

Dos complexos fosfínicos contendo óxido nítrico, observou-se atividade antimalárica e leishmanicida apenas para [RuCl(NO)(dppp)(4,4'-Mebipy)](PF₆)₂. Este complexo apresentou baixo valor de IC₅₀ para ambas as cepas, assim como baixa toxicidade, com valores de SI maiores que 3.

Os complexos da série 5, contendo o lapachol coordenado foram avaliados frente a cepas promastigotas de *Leishmania amazonensis*, *Plasmodium falciparum* e *T. cruzi* (forma epimastigota e tripomastigota). Não foi observada atividade para as formas epimastigota e tripomastigota de *T. cruzi*. Os complexos apresentaram valores de IC₅₀ muito promissores frente a cepas de *Leishmania amazonensis* e *Plasmodium falciparum*, com valores de IC₅₀ melhores que os observados para as drogas de referência, anfotericina B e mefloquina, além do que foram mais eficazes que o lapachol livre. Embora os valores de LC₅₀ dos complexos obtidos apresentaram-se baixos em relação ao controle positivo e ao lapachol livre, os mesmos apresentaram índice de seletividade bastante relevante, principalmente o complexo [Ru(lap)(PPh₃)₂(bipy)]PF₆. Para esta série não existiu correlação de atividade parasitária com potencial de redução do lapachol para semiquinona.

A coordenação da cloroquina ao precursor $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$ levou a formação de um complexo mais ativo frente a cepas de *Plasmodium falciparum* e menos tóxico. O mesmo complexo não foi ativo frente à parasitos da leishmaniose e doença de Chagas.

Os complexos da série 7 foram desenvolvidos devido ao grande sucesso de complexos contendo o íon picolinato coordenado frente à tuberculose, os quais foram obtidos em nosso grupo de pesquisa. A síntese destes apresentou-se eficiente assim como os valores de MIC apresentaram-se muito promissores na inibição do crescimento bacteriano \geq a 90%. Os ligantes livres que formam este complexo apresentaram valores de MIC superiores ao observados para os complexos obtidos.

Analisando-se os complexos avaliados pode-se observar que os complexos fosfínicos apresentaram maior atividade, porém os bipirídínicos são menos tóxicos. Em resumo, este trabalho permitiu explorar diversos aspectos da química complexos de rutênio, dentre eles: síntese, estrutura, reatividade, espectroscopia, correlações entre propriedades do complexo e do NO e comportamento eletroquímico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS
CAPÍTULO 7



7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] CHIRAC, P.; TORREELE, E. Global framework on essential health R&D. *The Lancet*, 367, 1560-1561, 2006.
- [2] RANG, H. P., *Farmacologia*, Guanabara-Koogan, London, 2ª edição, 1993.
- [3] HOFFMAN S.; "SAVE DE CHILDREN" *NATURE*, 430, 185, 2004.
- [4] MARQUES, A. C. *Manual de Terapêutica da Malária*. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde, 104, 2001.
- [5] CROFT SL, COMBS GH. "Leishmaniasis-current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs". *Trends Parasitol*, 19, 502-8, 2003.
- [6] SULLIVAN, D. J.; MATILE, H.; RIDLEY, R. G.; GOLDBERG, D. E. "A common mechanism for blockade of heme polymerization by antimalarial quinolinas". *J. Biol. Chem.*, 273, 31103-7, 1998.
- [7] RAYNES, K. INTERNATIONAL. *Journal for Parasitology*, 29, 7, 1999.
- [8] Kremsner, P.G., Krishna, S. Antimalarial combinatios. *The Lancet*. 364 285-94, 2004.
- [9] HENRY, M.; ALIBERT, S.; ORLANDI-PRADINES, E.; BOGREAUX, H.; FUSAI, T.; ROGIER, C.; BARBE, J.; PRADINES, B. "Chloroquine resistance reversal agents as promising antimalarial drugs", *Curr Drug Targets*, 8, 935-948, 2006.
- [10] JACQUERIOZ, F. A.; CROFT, A. M. "Drugs for preventing malaria in travelers". *Cochrane Database Syst*, 4, 1091-1095, 2009.
- [11] Drugs for neglected diseases initiative-DNDi, 2004; http://www.dndi.org.br/portugues/doencas_negligenciadas.aspx
- [12] LEY, V.; ROBBINS, E.; NUSSENZWEIG, V.; ANDREWS, N. "The exit of *Trypanosoma cruzi* from the phagosome is inhibited by raising the pH of acid compartments sustain an infective cycle in mammalian cells". *J.Exp.Med.*, 168, 649-59, 1988.
- [13] LEY V; ROBBINS ES, NUSSENZWEIG V e ANDREWS NW, "The exit of *Trypanosoma cruzi* from the phagosome is inhibited by raising the pH of acid compartments sustain". *J.Exp.Med.*, 171, 171-401, 1990.
- [14] PRATA A; "Clinical and epidemiological aspects of chagas disease". *Lancet Infect Disease* 1, 92-100, 2001.

- [15] Ciclo evolutivo do *Trypanosoma cruzi*. Inforgráfico: Venício Ribeiro, ICICT/Fiocruz.
- [16] PAULINO, M.; IRIBARNE, F.; DUBIN, M.; AGUILERA-MORALES, S.; TAPIA, O.; STOPPANI, A. "The chemotherapy of Chagas disease: overview". Mini Reviews Med Chem., 5, 499-519, 2005.
- [17] COURA, J.; DE CASTRO, S. "A Critical review on Chagas Disease chemotherapy". Inst. Oswaldo Cruz, 97, 3-24, 2002.
- [18] 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", Comp Biochem Physiol A Mol. Integr Physiol, 146, 601-20, 2007.
- [19] SOSA, R.; GALLERANO, R.; "Tratamiento de La enfermedad de chagas crônica, efectos Del allopurinol", Rev. Feder Argentina de Cardiol, 17, 234-6, 1998.
- [20] MCCABE, R.; REMINGTON, J.; ARAUJO F. "Mechansms of invasion and replication of intracellular stage in *Trypanosoma cruzi*", Infect Immun., 46, 372-6, 1984.
- [21] MCCABE, R.; REMINGTON, J.; ARAUJO F. "In vitro and in vivo effects of itraconazole against *Trypanosoma cruzi*". Am J. Trop. Med Hyg., 35, 280-4, 1986.
- [22] URBINA, J.; PAYARES, G.; MOLINA, J.; SANOJA, C.; LIENDO, A.; LAZARDI, M.; PIRAS, R. "CURE OF SHORT-AND-LONG-TERM experimental Chagas disease using Do870". Science, 71, 273-969, 1996.
- [23] URBINA, J.; DOCAMPO, R. "Specific chemotherapy of chagas disease: controversies and advances". Trends Parasitol., 19, 495-501, 2003.
- [24] OUAISSI, A.; OUAISSI, M. "Molecular basis of *Trypanosoma cruzi* and leishmania interaction with their host(s): exploitation of immune and defense mechanisms the parasite leading to persistence and chronicity, features reminiscent of immune system evasion strategies in cancer diseases", Arch immunol. Ther. Exp, 53, 102-14, 2005.
- [25] DNDi - Iniciativa de Drogas para Doenças Negligenciadas, 2002, [http: HTTP://www.msf.org.br/noticia/dndi_portugues.pdf](http://www.msf.org.br/noticia/dndi_portugues.pdf)

- [26] DESJEUX, P., "The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide". *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 95, 239-43, 2001.
- [27] DESJEUX P. "Leishmaniasis". *Nat. Rev. Microbiol.*, 2, 692-3, 2004.
- [28] WHO Informal Consultative Meeting for the Control of Cutaneous Leishmaniasis: why you neglecting me Geneva: World Health Organization, 2007.
- [29] DIAS, L.; DESSOY, M.; SILVA, J.; THIEMANN, O.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A.; "Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos", *Química Nova*, 32, 2444-2457, 2009.
- [30] MURRAY, H.; BERMAN, J.; DAVIES, C.; SARAIVA NG. "Advances in leishmaniasis", *Lancet*, 4, 1561-77, 2005.
- [31] FERREIRA, C. *et al.* "Thiol-induced reduction of antimony(V) into antimony(III): a comparative study with trypanothione, cysteinyl-glycine, cysteine and glutathione". *Biometals.*, 16, 441–446, 2003.
- [32] FRÉZARD, F. *et al.* "Pentavalent Antimonials: new perspectives for old drugs". *Molecules*. 14, 2317–2336, 2009.
- [33] CROFT, S.; COMBS G. "Leishmaniasis-current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs". *Trends Parasitol*, 19, 502-8, 2003.
- [34] CARVALHO, P.; ARRIBAS, M.; FERREIRA, E. "Leishmanias. What do we about its chemotherapy?" *Braz. J. Pharmac. Scien.*, 36, 69-95, 2000.
- [35] CROFT, S.; SNOWDON, D.; YARDLEY, V. "The activities of four anticancer alkyllysophospholipids against leishmania donovani, Trypanosoma cruzi and trypanosome brucei". *J Antimicrob Chemother*, 38, 1041-47, 1996.
- [36] VERGEL, C.; PALACIOS, R.; CADENA, H. "Evidence for *Leishmania* (Viannia) parasites in the skin and blood of patients before and after treatment ". *J Infect Dis*, 194, 503-511, 2006.
- [37] BERMAN, J. "Human Leishmaniasis: Clinical, Diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years". *Clin Infect Dis.*, 24, 684-703, 1997.
- [38] SUNDAR, S.; ROSENKAIMER, F.; MAKHARIA, M.; GOYAL, A.; VOSS, A.; *et al.* " Trial of oral miltefosine for visceral leishmaniasis". *Lancet*, 5, 1821-3, 1998.

- [39] ASHBURN, T.; THOR, K. "Drug repositioning: identifying and developing new uses for existinh drugs", *Nature Reviews Drug Discovery.*, 3, 2056-9, 2004.
- [40] FRICKER, S.; MOSI, R.; CAMERON, B.; BAIRD, I.; ZHU, Y.; ANASTASSOV, V.; COX, J.; DOYLE, P.; HANSELL, E.; LAU, G.; LANGILLE, J.; OLSEN, M.; QIN, L.; SKERLJ, R.; WONG, R.; SANTUCCI, Z.; MCKERROW, J.; "Metal compounds for the treatment of parasitic diseases", *Journal of Inorganic Biochemistry*, 102, 1839–1845, 2008.
- [41] BENÍTEZ, J.; GUGGERI, L.; TOMAZ, I.; ARRAMBIDE, G.; NAVARRO, M.; PESSOA, J.; GARAT, B.; GAMBINO D.; "Design of vanadium mixed-ligand complexes as potential anti-protozoa agents", *Journal of Inorganic Biochemistry* 103, 609–616, 2009.
- [42] PEREIRA, J.; CARREGARO, V.; COSTA, D.; SILVA, J.; CUNHA, F.; FRANCO, D. "Antileishmanial activity of ruthenium(II)tetraammine nitrosyl complexes", *European Journal of Medicinal Chemistry* ,45, 4180-4187, 2010.
- [43] 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", *Comp Biochem Physiol A Mol. Integr Physiol*, 146, 601-20, 2007.
- [44] VIEITES, M.; OTERO, L.; SANTOS, D.; TOLOZA, J.; FIGUEROA, R.; NORAMBUENA, E.; OLEA-AZAR, C.; AGUIRRE, G.; CERECETTO, H.; GONZALEZ, M.; MORELLO, A.; MAYA, J.; BEATRIZ, G.; DINORAH, G. "Platinum(II) metal complexes as potential anti-*Trypanosoma cruzi* agents". *Journal of Inorganic Biochemistry*, 102, 1033–1043, 2008.
- [45] GABBIANI, C.; MESSORI, L.; CINELLU, M.; CASINI, A.; MURA, P.; SANNELLA, A.; SEVERINI, C.; MAJORI, G.; BILIA, A.; VINCIERI, F. "Outstanding plasmodicidal properties within a small panel of metallic compounds: Hints for the development of new metal-based antimalarials". *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103, 310–312, 2009.
- [46] SAVA, G. & BERGAMO, A. "Ruthenium-based compounds and tumour growth control (Review)". *International Journal of Oncology*, 17, 353, 2000.
- [47] FRANCISCO, A. I. E VARGAS, M. D. "Ferroquina: o antimalárico do futuro" *Rev. Virtual Quim.*, 2, 118-129, 2010.

- [48] KREMSNER, P.; KRISHNA, S. "Antimalarial combinations". *The Lancet*. 364, 285-94, 2004.
- [49] BLACKIE, M.; CHIBALE, K.; *Met. Based Drugs*, 495-123, 2008.
- [50] CHAVAIN, N.; VEZIN, H.; DIVE, D.; TOUATI, N.; PAUL, J. -F.; BUISINE, E.; Biot, C. *Mol. Pharmaceutics*, 5, 710, 2008.
- [51] NAVARRO, M.; SANCHEZ-DELGADO, R.; *Polyhedron* 19 (2000) 2319–2325.
- [52] NOGUEIRA, J.; WANDER, S.; PAVANELLI, R.; GUTIERREZ, F.; LIMA, F.; DA SILVA, A.; SILVA, J.; FRANCO, D. "Complexation of the anti-Trypanosoma cruzi drug benznidazole improves solubility and efficacy". *Journal of Medicinal Chemistry*, 51, 1, 2008.
- [53] SANTANA, C.; LIMA, O.; D'ALBUQUERQUE, I.L.; LACERDA, A.L.; MARTINS, D.; "Observações sobre as propriedades antitumorais e toxicológicas do extrato do líber e de alguns componentes do cerne do Pau d'arco (*Tabebuia avellanedae*)". *Revista do Instituto de Antibióticos, Recife/UFPE*. 8 (1/2), 89 – 94, 1968.
- [54] DINNEN, R.D.; EBISUZAKI, K. "The search of novel anticancer agents: a differentiation – based assay and analysis of a folklore product". *Anticancer Research*. 17,1027 – 1034, 1997.
- [55] SIEBER, S.; MEAD, J.; ADAMSON, R. "Pharmacology of antitumor agents from higher plants cancer treatment reports, 60,1127 – 1139, 1976.
- [56] RAO, K.V. "Quinone natural products: srteptonigrin and lapachol, structure-activity relationships". *Cancer Chemotherapie Reports*, 4, 11 – 17, 1974.
- [57] BLOCK, J.; SERPICK, A.; MILLER, W.; WIERNIK, P.; "Early clinical studies with lapachol". *Cancer Chemotherapie Reports* 2, 4, 27-28, 1974.
- [58] FERREIRA, S.; GONZAGA, D.; SANTOS, W.; ARAÚJO, K.; FERREIRA, F. "β-Lapachona: Sua importância em química medicinal e modificações estruturais". *Rev. Virtual Quim.*, 2, 2010.
- [59] ALMEIDA, E.R. "Preclinical and Clinical Studies of Lapachol and Beta-Lapachone", *The Open Natural Products Journal*, 2, 42-47, 2009.
- [60] LINARDI, M.; OLIVEIRA, M.; SAMPAIO, M., *J. Med. Chem.* 18, 1159, 1975.
- [61] MURRAY, M.; PIZZORNO, J. *Encyclopedia of natural medicine*, 2 ed.,967-972, 1998.

- [62] LIMA N.M.F., CORREIA C.S., LEON L.L., MACHADO G.M.S., MADEIRA M.F., SANTANA A.E.G., GOULART M. "Antileishmanial Activity of Lapachol Analogues" *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 99, 757-761, 2004.
- [63] RAO, K.V.; MCBRIDE, T.J. OLESON, J.J. "Recognition and evaluation of lapachol as an antitumor Agent". *Cancer Research*. 28, 1952 – 1954, 1968.
- [64] CARVALHO, L.H.; ROCHA, E.M.M.; RASLAN, D.S.; OLIVEIRA, A.B.; KRETTLI, A.U. "*In vitro* activity of natural and synthetic naphthoquinones against erythrocytic stages of *Plasmodium falciparum*". *Brasilian Journal of Medicine and Biology Research*. 21, 485 – 487, 1988.
- [65] CHERR S., LORESZ O., PETERI A. "Naphthoquinone Antimalarials. 2-Hydroxy-3 - (o-cyclohexylalkyl)-1,4-naphthoquinones". *Journal of medicinal Chemistry*, 10, 504-510, 1967.
- [66] PINTO A.V. E CASTRO S.L. "The Trypanocidal Activity of Naphthoquinones". *Molecules*, 14, 4570-4590; 2009.
- [67] SOARES M.F.L.R. E NETO P.J.R. *Rev. Bras. Farm.*, 90: 283-289, 2009.
- [68] SIMONE C. A., ANDRADE C. K.Z, PINTO A.V., FERREIRA V. E DE CASTRO S. "Synthesis and anti-Trypanosoma cruzi activity of derivatives from nor-lapachones and lapachones", *Bioorg. Med. Chem.* 16, p. 5030–5038, 2008.
- [69] MORRISON, R. K.; BROWN, D. E.; OLESON, J. J. COONEY, D. A. "Oral toxicology studies with lapachol". *Toxicology Applied Pharmacology*, 17, 01 – 11. 1970.
- [70] HERNANDEZ-MOLINA R., KALININA I., ESPARZA P., SOKOLOV M., GONZALEZ-PLATAS J., ESTEVEZ-BRAUN A., PEREZ-SACAU E. "Complexes of Co(II), Ni(II) and Cu(II) with lapachol". *Polyhedron* 26, 4860–4864, 2007.
- [71] OLIVEIRA E.H., MEDEIROS G.E.A, PEPPE C., BROWN M.A. AND TUCK D.G. "The direct electrochemical synthesis of some metal derivatives of lapachol". *Can. J. Chem.*, 75,499-506, 1997.
- [72] CARUSO F., MARTINEZ M.A., ROSSI M., GOLDBERG A., CHACONVILLALBA M., AYMUNINO P.J. "Crystal and Molecular Structure of Manganese(II) Lapacholate, a Novel Polymeric Species Undergoing Temperature-Reversible Metal to Ligand Electron Transfer" *Inorganic Chemistry*, 48, 835-29, 2009.
- [73] SILVA M.N., FERREIRA V.F. E DE SOUZA M.C.B. *Quim. Nova*, 26, 3, 407-416, 2003.

- [74] PAULINO M, IRIBARNE F, DUBIN M, AGUILERA-MORALES S, TAPIA O e STOPPANI AOM. "The chemotherapy of Chagas disease: overview. Mini Reviews Med Chem. 5, 499-519, 2005.
- [75] MATEO AO, ARTINANO MAA. *Pharmacological Research*, 42, 421-427, 2000.
- [76] ZEINA B. *Clinical Experimental Dermatology*, 22, 244-5, 1997.
- [77] LANCASTER JR. *Nitric Oxide*. Nova York/Londres: Academic Press, p. 209-223, 2000.
- [78] SALVATI L. *Biochim. Biophys. Acta*, 1545, 357-66, 2001.
- [79] SOUZA GFP, YOKOYAMA-YASUNAKA JKU, SEABRA AB, MIGUEL DC, OLIVEIRA MG, ULIANA SRB. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, 15, 209-216, 2006.
- [80] PEREIRA JCM, CARREGARO V, COSTA DL, DA SILVA JS, CUNHA FQ, FRANCO DW. *J.C. European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 4180-4187, 2010.
- [81] CARVALHO PB, ARRIBAS MAG, FERREIRA EI. "Leishmanias. What do we about its chemotherapy?" *Braz. J. Pharmac. Scien.*, 36, 69-95, 2000.
- [82] ARAKI K, WINNISCHOFER H, VIANA HEB, ENGELMANN FM, TOMA HE. *Journal of Electrochemical Chemistry*, 562, 142-152, 2004.
- [83] NOGUEIRA AF, FURTADO LFO, FORMIGA ALB, NAKAMURA M, ARAKI K, TOMA HE. *Inorganic Chemistry*, .43, 396-398, 2004.
- [84] SCHMITT F, GOVINDASWAMY P, ZAVA O, SUSS-FINK G, THERRIEN B. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 14, 101-109, 2009.
- [85] SCHMITT F, GOVINDASWAMY P, SUSS-FINK G, THERRIEN B. *Journal Medical Chemitry*, 51, 1811-1816, 2008.
- [86] CARNEIRO Z A, MORAES J.C.B., RODRIGUES F.P., DE LIMA R.G., CURTI C., DA ROCHA Z.N., PAULO M, BENDHACK LM, TEDESCO A. C., FORMIGA A.L.B., DA SILVA R.S. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 105, 1035–1043, 2011.
- [87] MOAN J. "Porphyrin Photosensitization and Phototherapy". *Photochem. Photobiol.*, 43, 681-690, 1986.
- [88] COHEN L., SCHWARTZ S. "Modification of Radiosensitivity by Porphyrins II. Transplanted Rhabdomyosarcoma in mice". *Cancer Res.*, 26, 1769-1773, 1996.

- [89] ZIEGLER J., PASIERB L., COLE K. A., WRIGH D. W. "Metalloporphyrin probes for antimalarial drug action". *Journal of Inorganic Biochemistry* 96, p. 478–486, 2003.
- [90] WRIGHT D.W.; ZIEGLER J.; COLE, K. A.; EVANS, K. "Metalloporphyrins as a platform for the development of new antimalarial lead compounds". "Abstracts of papers of the american chemical society", 261-261, 1998.
- [91] PERRIN, D. D., ARMAREGO, W. L. F. & PERRIN, D. R. *Purification of laboratory chemicals*. 2^a ed. New York, Pergamon Press, 39, 25-29, 1980.
- [92] LEVAGGI, D. A.; SIU, W. & FELDSTEIN, M. "Quantitative separation of nitric oxide from nitrogen dioxide at atmospheric concentration". *Environmental Science & Tecnology*, 6, 250, 1972.
- [93] CARLTON, L. & WEBER, R. "Triphenylcyanoborate complexes of Rhodium. A Nitrogen-15 NMR study of $[\text{Rh}(\text{NCBPh}_3)(\text{PPh}_3)_3]$ and $[\text{Rh}(\text{CNBPh}_3)(\text{PPh}_3)_3]$ and their derivatives". *Inorg. Chem.* 35, 5843, 1996.
- [94] STEPHENSON, T. A. & WILKINSON, G. "New complexes of ruthenium (2) and (3) with triphenylphosphine triphenylarsine trichlorostannate pyridine and other ligands". *Journal of Inorganic & Nuclear Chemistry*, 28, 945, 1966.
- [95] JUNG, C. W.; GARROU, P. E.; HOFFMAN, P. R. & CAULTON, K.G. "Reexamination of the Reactions of $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2$ ($n = 1-4$) with $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ ". *Inorganic Chemistry*, 23, 726, 1984.
- [96] BRESSAN, M. & RIGO, P. "5-Coordinate Complexes of ruthenium(II) with di(tertiary phosphines)". *Inorg. Chem.*, 14, 2286-2288, 1975.
- [97] BATISTA, A. A. & QUEIROZ, S. L. "Cis-trans isomerization in biochemistry", Ed. Christophe Dugave, Wiley-VHC, 2006.
- [98] BATISTA, A. A.; PEREIRA, C.; WOHNATH, K.; QUEIROZ, S. L.; SANTOS, R. H. A. & GAMBARELLA, M. T. P. "Synthesis and characterization of the *mer*- $[\text{RuCl}_3(\text{NO})(\text{dppb})]$ isomer. X-ray structures of the: *fac*- $[\text{RuCl}_3(\text{NO})(\text{dppm})]$, *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$ and *mer*- $[\text{RuCl}_3\text{NO}(\text{dppb})]$ [*dppm* = 1,2-bis(diphenylphosphino)methane and *dppb* = 1,4-bis(diphenylphosphino)butane]". *Polyhedron*, 18, 2079, 1999.
- [99] GODWIN, J. B.; MEYER, T. J. Nitrosyl-nitrite interconversion in ruthenium complexes. *Inorg.Chem.*, 24, 2150-3, 1971.
- [100] DWYER, F.P.; GOODWIN, H.A.; GYARFA, E. C. Mono and bis(2,2'-bipyridine) and (1,10-phenantroline) chelates of ruthenium and osmium.

Monochelates of bivalent, tervalen and quadrivalent ruthenium. *Aus. J. Chem*, 16, 42, 1963.

[101] SAUAIA G.S. “Liberação de óxido nítrico a partir de complexos mono e binucleares de rutênio. Aspectos químicos e fotoquímicos”. Ribeirão Preto, Programa de Pós-Graduação em Química – Ribeirão Preto, 2005. Tese de doutorado, 170.

[102] SAUAIA, M.G.; OLIVEIRA, F.S.; TEDESCO, A.C.; DA SILVA,R.S. “Controlo f NO release by light irradiation from nitosyl ruthenium complexes containing polypyridil ligands”. *Inorg. Chim. Acta*, 335; 191-196, 2003.

[103] DINELLI, L.R. “Estudo das Propriedades Estruturais e Desenvolvimento de Eletrodos Modificados de Novas Porfirinas Polimetaladas”. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, 2003. Tese de doutorado, 126 p.

[104] QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A.; OLIVA, G.; GAMBARDELLA, M. T. P.; SANTOS, R. H. A.; MacFARLANE, K. S.; RETTIG, S. J. & JAMES, B. R. “The reactivity of five-coordinate Ru(II) (1,4-bis(diphenylphosphino)butane) complexes with the N-donor ligands: ammonia, pyridine, 4-substituted pyridines, 2,2'-bipyridine, bis(o-piridyl)amine, 1,10-phenanthroline, 4,7-diphenylphenanthroline and ethylenodiamine”. *Inorganica Chimica Acta*, 267, 209, 1998.

[105] 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.

[106] SANTIAGO, M.O. “Estudos cinéticos de complexos de Ru(II) contendo ligantes (X-bipy). São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, 2003. Tese de doutorado, 125.

[107] REA N., LOOCK B., LEXA D. “Porphyrins bound to Ru(bpy)₂ clusters: electrocatalysis of sulfite”. *Inorganica Chimica Acta*, 312, 53-66, 2001.

[108] MAYER A., FORMIGA A.L.B., ENGELMANN F.M., WINNISCHOFER H., OLIVEIRA P.V., TOMAZELA D.M., EBERLIN M.N., TOMA H.E., ARAKI K. “Study of the spectroscopic and electrochemical properties of tetraruthenated porphyrins by theoretical-experimental approach”. *Inorganica Chimica Acta*, 358, 2629-2642, 2005.

- [109] ENGELMAN F.M., LOSCO H., WINNISCHOFER H, ARAKI K., TOMA H.E. *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 6, 33, 2002.
- [110] ARAKI, K., TOMA H.E. *J. Coord. Chem.* 30, 9, 1993.
- [111] CARNEIRO Z. A., MORAES J.C.B., RODRIGUES F.P., DE LIMA R.G., CURTI C., DA ROCHA Z.N., PAULO M., BENDHACK L.M., TEDESCO A. C., FORMIGA A.L.B., DA SILVA R.S. *Journal of inorganic biochemistry*, 105, 1035–1043, 2011.
- [112] CLARKE, M. J.; ZHU, F. C.; FRASCA, D. R. *Chemical Reviews* 1999, 99, 2511-2533.
- [113] CLARKE, M. J. *Coordination Chemistry Reviews*, 232, 69-93, 2002
- [114] MALINA, J.; NOVAKOVA, O.; KEPPLER, B. K.; ALESSIO, E.; BRABEC, V. *Journal of Biological Inorganic Chemistry* 2001, 6, 435-445.
- [115] BAKHTIAR, R.; OCHIAI, E. I. *General Pharmacology* 1999, 32, 525-540.
- [116] SPOTSWOO T.M., TANZERI C.I. "NMR Spectra and Stereochemistry of Bipyridyls. (3) 2,2'-Bipyridyl and Dimethyl Derivatives 3,3'-Bipyridyl and 4'-bipyridyl". *Australian Journal of Chemistry*, 20, 1227, 1967.
- [117] EDWIN C. CONSTABLET e KENNETH R. SEDDON. "A Deuterium Exchange Reaction of the Tris-(2,2'-bipyridine)ruthenium(II) Cation : Evidence for the Acidity of the 3,3'-Protons". *J. CHEM. SOC., CHEM. COMMUN*, 1982.
- [118] CARAMORI G.F., OLIVEIRA K.T. "Aromaticidade – evolução histórica do conceito e critérios quantitativos". *Química Nova*, 32, 1871-1884, 2009.
- [119] NIKOLAOU S. "Estudos de Estruturas Polinucleares baseadas em Clusters Trinucleares e Complexos Poliimínicos de Rutênio: unidades de montagem em química supramolecular". São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Química – USP, 2002. Tese de doutorado, 176 p.
- [120] OYAMA D., NAGAO N., NAGAO H., MIURA Y., HASEGAWA A., ANDO K., HOWELL F.S., MUKAIDA M., TANAKA K. "Redox and Thermally-Induced Nitro-nitrito Linkage Isomerizations of Ruthenium (II) Complexes Having Nitrosyl as Spectator Ligand". *Inorg. Chem.*, 34, 6024-6033, 1995.
- [121] GODWIN, J. B.; MEYER, T. J. "The preparation of ruthenium nitrosyl complexes containing 2,2' -bipyridine and 1, 10-phenanthroline". *Inorg. Chem.* 10, 471-474, 1971.

- [122] NAKAMOTO, K. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. 5^a ed. Parte B, New York, Wiley-Interscience, 384, 1997.
- [123] SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C. & MORRIL, T. C. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. 3^o ed. Guanabara, Rio de Janeiro, 299, 1987.
- [124] ROEGES N.P.G. "Guide to the interpretation of infrared spectra of organic structures". England, John Wiley & Sons, 1994.
- [125] VON POELHSITZ, G.; LIMA, R. C.; CARLOS, R. M.; FERREIRA, A. G.; BATISTA, A. A.; DE ARAÚJO, A. S.; ELLENA, J. & CASTELLANO, E. E. "Influence of ligands on the *fac* (hν)reversible arrow *mer* isomerization in [RuCl₃(NO)(P-P)] complexes, [P-P (Delta)= R₂P(CH₂)_(n)PR₂ (n=1-3) and R₂P(CH₂)POR₂, PR₂-CH=CH-PR₂, R=Ph and (C₆H₁₁)₍₂₎P-(CH₂)₍₂₎-P(C₆H₁₁)₍₂₎"]". *Inorganica Chimica Acta.*, 359, 2896, 2006.
- [126] KEENE, F. R.; SALMON, D. J.; MEYER, T. J. "Nitro complexes of ruthenium (III) as oxidation catalysts. Chemically catalyzed, net electrochemical oxidation of triphenylphosphine". *J. Am. Chem. Soc.* v. 99, 4821-2, 1977.
- [127] KEENE, F. R.; SALMON, D. J.; WALSH, J. L.; ABRUNA, H. D.; MEYER, T. J. "Oxidation of the ligand in nitro complexes of ruthenium(III)". *Inorg. Chem.* 19, 1896-1903, 1980.
- [128] ERSHOV. A.Y.; KUCHERYAVYI P.V.; NIKOL'SKII A.B. "Chemistry of Ruthenium Polypyridine Complexes: Nitro-Nitrosyl Equilibrium in cis-[Ru(2,2'-bipy)₂(L)NO₂]⁺ complexes". *Russian Journal of General Chemistry*, 74, 5, 651-654, 2004.
- [129] NAGAO, N., OYAMA, D., OOMURA, K., MIURA, Y., HOWELL, S., MUKAIDA, M. "Ligand nature of coordinated NO₂⁻ in the oxidation reaction of Ru(II) complexes, [Ru(NO₂)(OH₂)(py)₄₋₂, (bPY)_n]⁺ (n = 0, 1, 2), and their related complexes". *Inorganica Chimica Acta*, 225, 111-121, 1994.
- [130] COE, B. J. & GLENWRIGHT, S. J. "Trans-effects in octahedral transition metal complexes". *Coordination Chemical Reviews*, 203, 5, 2000.
- [131] ARAKI K., TOMA E.H. "Química de Sistemas Supramoleculares Contituídos por Porfirinas e Complexos Metálicos". *Química Nova*, 25, 962-975, 2002.

- [132] EMMANUEL Z.M. “Síntese e caracterização de Pentafluorofenil-piridilporfirinas substituídas com complexos de rutênio. Programa de Pós-Graduação em Química – USP - Ribeirão Preto 2007. Dissertação de mestrado, 134 p.
- [133] BRYANT G.M., FERGUSON J.E., POWELL H.K. “Charge-Transfer and Intraligand Electronic Spectra of Bipyridyl Complexes of Iron, Ruthenium and Osmium”. *Aust. J. Chem.*, 24, 257-73, 1971.
- [134] MIRANDA M.K., BU X., LORKOVIC I. AND FORD P. “Synthesis and Structural Characterization of several Ruthenium Porphyrin Nitrosyl Complexes”. *Inorg. Chem.*, 36, 4838-4848, 1997.
- [135] MOYER, B. A.; MEYER, T. J. “Properties of the oxo/aquo system $(bpy)_2(py)RuO_2^+ / (bpy)_2(py)Ru(OH_2)_2^+$ ”. *Inorg. Chem.*, 20, 436-44, 1981.
- [136] FRIEDERMANN G.R. “Estudo de porfirinas base livre e seus derivados de manganês por eletroquímica e espectro-eletroquímica de RPE e UV-Vis”. Curitiba, Programa de Pós-Graduação em Química – Curitiba, 2005. Tese de doutorado, 140 p.
- [137] GOUTERMAN, M. “The Porphyrins” ed. Dolphin D., V3, part A, 1, New York, Academic Press, 1978.
- [138] GOUTERMAN, M. *J. Mol. Spectrosc.* 6, 138, 1961.
- [139] VON POELHSITZ, G. *Nitrosilo Complexos de Rutênio com Ligantes Bifosfínicos: Espectroscopia, Eletroquímica, Estudo da Reatividade e Liberação de NO*. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, 2005. Tese de doutorado, 284 p.
- [140] SANTOS, ROBERTO MÁRCIO SOUZA; SANTOS, MAIZA FERREIRA; COSTA, MARIA DE FÁTIMA DIAS. *Quimioluminescência e Bioluminescência*. *Revista Química Nova*, 16, 200-209, 1993.
- [141] VERKADE, J. G. & QUIN, L. D. *Phosphorus – ^{31}NMR Spectroscopy in Stereochemical Analysis – Organic Compounds and Metal Complexes*. 1^a ed. VCH Publishers, Deerfield Beach, 1987. 717 p.
- [142] 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.
- [143] MÁRCIO AURÉLIO P. A. “Complexos de Rutênio Contendo aminoácidos, com propriedades citotóxicas em células tumorais” São Carlos,

Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, 2009. Dissertação de Mestrado, 151 p.

[144] LOPES, L. G. F. Controle da reatividade do NO trans-nitrosiltriethylfosfitotetraminrutênio(II). São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - IQSC - USP, 1997. Tese de doutorado, 95 p.

[145] BEDIQUI, F.; TRÉVIN, S. & DEVYNCK, J. “The use of gold electrodes in the electrochemical detection of nitric-oxide in aqueous-solution”. *Journal of Electroanalytical Chemistry*. 377, 295, 1994.

[146] SHELDRIK, W.S., EXNER, R. Reaction of $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ with α -amino acids. Synthesis and X-ray structural characterization of the schiff base complexes $\{\text{Ru}[(\text{CH}_3)_2\text{C:NCH(R)COO}]_2(\text{PPh}_3)_2\}$ (R-H, CH₃), 175, 261–268, 1990.

[147] JONES, C.J. A química dos elementos do bloco d e f, 2003.

[148] <http://books.google.com.br/books?id=ehIRWq973zQC&printsec=frontcover&hl=pt-BR#v=onepage&q&f=false>.

[149] ZAMPIERI, R.; VON POELHSITZ, G.; BATISTA, A. A.; CASTELLANO, E. E.; ELLENA, J.; NASCIMENTO, O. R. “Syntheses, characterization and X-ray structures of the *fac*- $[\text{RuCl}_3(\text{NO})(\text{dppe})]$ and the *trans*- $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{dppe})_2]^{2+}$ species.” *Journal of Inorganic Biochemistry*, 92, 82, 2002.

[150] DEACON G.B., Phillips P.S. *Coord. Chem.*, 33, 227, 1980.

[151] VON POELHSITZ, G.; LIMA, R. C.; CARLOS, R. M.; FERREIRA, A. G.; BATISTA, A. A.; DE ARAÚJO, A. S.; ELLENA, J. & CASTELLANO, E. E. “Influence of ligands on the *fac* (hv)reversible arrow *mer* isomerization in $[\text{RuCl}_3(\text{NO})(\text{P-P})]$ complexes, $[\text{P-P} (\Delta)= \text{R}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PR}_2$ (n=1-3) and $\text{R}_2\text{P}(\text{CH}_2)\text{POR}_2$, $\text{PR}_2\text{-CH=CH-PR}_2$, R=Ph and $(\text{C}_6\text{H}_{11})_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{-P}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$ ”]. *Inorganica Chimica Acta.*, 359, 2896, 2006.

[152] NASCIMENTO F.B. “Estudos Cinéticos e Fotoquímicos de Compostos de Ru(II) com ligantes Bipyridínicos e Bifosfínicos de Fórmula Geral *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})]$ ”. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, 2010. Tese de doutorado, 191 p.

[153] PARTS L., MILLER, J.T. Nitrosonium Nitrate. Isolation at 79°—205°K and Infrared Spectra of the Polymorphic Compound. *THE JOURNAL OF CHEMICAL PHYSICS*, 43, 1, 1965.

- [154] DE SOUZA, V. R.; FERREIRA, A. M. D. & TOMA, H. E., "Synthesis, characterization and reactivity of *trans*-[RuCl(NO)(bpydip)]²⁺ {bpydip = N,N-bis(7-methyl-2-pyridylmethylene)-1,3-diiminopropane}: a novel nitrosil ruthenium complex displaying high electronic delocalization". Dalton Transactions, 3, 458, 2003.
- [155] VELHO, R. G., Dissertação de Mestrado, São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, 2006. Dissertação de mestrado, 60 p.
- [156] TAQUI KHAN M. M., SRINIVAS, D. Kureshy, R.I., KHAN N.H. "Synthesis, characterization, and EPR studies of stable ruthenium(III) Schiff base chloro and carbonyl complexes" *Inorg. Chem.* 29, 2320–2326, 1990.
- [157] WOHNTATH, K; ARAUJO L.R.; BATISTA A.A.; DINELLI L.R.; ELLENA J. "Eletrosynthesis of binuclear ruthenium complexes from the [RuCl₃(dppb)(L)] as precursor [L= pyridine(py), 4-methylpyridine(4-pic), dimethylsulphoxide(DMSO) and dppb = 1,4-bis(diphenylphosphino)butane. *Electrochem. Acta*.
- [158] DINELLI L.R.; BATISTA A.A.; WOHNTATH, K.; ARAUJO M.P.; QUEIROZ S.L.; BONFADINI M.R.; OLIVA G., NASCIMENTO O.R.; CYR P.; MACFARLANE K.S.; JAMES B.R. "Synthesis and characterization of [RuCl₃(P-P)H₂O] complexes; P-P = achiral or chiral, chelating ditertiary phosphine ligands". *Inorg. Chem.*, 38, 5341, 1999.
- [159] FARFÁN R.A., MOLINA J.R., OTTAVIANELLI E. E ESPÍNDOLA J.A. "Asignación de Bandas de Infrarrojo del Lapachol mediante Estudios Comparativos Teóricos y Experimentales". *Información Tecnológica*, 17, 63-66, 2006.
- [160] FARIAS M. "Estudo da síntese da 5-laurilamino-8-hidroxi-1,4-naftoquinona e sua complexação com metais de transição". Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Química –1998. Dissertação de Mestrado, 130 p.
- [161] MOLINA R.H., KALININA I., ESPARZA P., SOKOLOV M., GONZALEZ-PLATAS J., ESTEVEZ-BRAUN A., PEREZ-SACAU E. "Complexes of Co(II), Ni(II) and Cu(II) with lapachol" *Polyhedron* 26, 4860–4864, 2007.
- [162] PETROVA S. A., KSENZHEK O. S., AND KOLODYAZHNYI M. V. "Redox Properties of Naturally Occurring Naphthoquinones". *Russian Journal of Electrochemistry*, 36, 767-772, 2000.

- [163] FERRAZ P.A.L., ABREU F.C., PINTO A., GLEZER V., TONHOLO J., GOULART M. "Electrochemical aspects of the reduction of biologically active 2-hydroxy-3-alkyl-1,4-naphthoquinones". *Journal of Electroanalytical Chemistry* 507, 275–286, 2001.
- [164] OLIVEIRA E.H., MEDEIROS G.E.A., PEPPE C., BROWN M.A., TUCK D.G. "The direct electrochemical synthesis of some metal derivatives of lapachol". *Can. J. Chem.* 75, 499-506, 1997.
- [165] ROSA M.A. "Estudo envolvendo a modificação e a interação do lapachol com compostos de metais de transição". Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Química –2000. Dissertação de Mestrado, 130 p.
- [166] DINELLI, L. R., BATISTA, A.A., WOHRNATH, K., DE ARAUJO, M.P. † QUEIROZ, S.L., BONFADINI, M.R., OLIVA, G., NASCIMENTO, O.R., JAMES, B.R. "Synthesis and Characterization of $[RuCl_3(P-P)(H_2O)]$ Complexes; P-P Achiral or Chiral, Chelating Ditertiary Phosphine Ligands". *Inorg. Chem.*, 38, 5341-5345, 1999.
- [167] RODRIGUES, S.; VIANA, L.; BAUMANN, W. "UV/Vis spectra and solubility of some naphthoquinones, and extraction behavior of plumbagin from *Plumbago scandens* roots in supercritical CO_2 ". *Anal Bioanal Chem*, 385, 895–900, 2006.
- [168] JOSÉ WILMO DA CRUZ JÚNIOR. "Complexos fosfínicos de rutênio contendo os ligantes nitrito, nitrosilo ou piridinas com atividades antitumorais e antituberculose" São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, 2010. Dissertação de Mestrado, 129 p.
- [169] SANCHEZ-DELGADO, R. A.; ANZELLOTTI, A. "Metal Complexes as Chemotherapeutic Agents Against Tropical Diseases: Trypanosomiasis, Malaria and Leishmaniasis". *Mini. Rev. Med. Chem.*, 4, 23–30, 2004.
- [170] MARTINEZ, A.; RAJAPAKSE, C.; JALLOH, D.; DAUTRICHE C.; SANCHEZ-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" *J Biol Inorg Chem* 14:863–871, 2009.
- [171] NAVARRO, M.; VASQUEZ, F.; SANCHEZ-DELGADO, R. A. "Toward a Novel Metal-Based Chemotherapy against Tropical Diseases. "Synthesis and in

Vitro Antimalarial Activity of New Gold-Chloroquine Complexes” *J. Med. Chem.* 47, 5204-5209, 2004.

[172] Sanchez-Delgado, R.; Navarro, M.; Perez, H.; Urbina, J. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 1095-1099

[173] MARCO V.; TAPPARO A.; DOLMELLA A.; BOMBI G. “Complexation of 2-hydroxynicotinic and 3-hydroxypicolinic acids with zinc(II). Solution state study and crystal structure of trans-diaqua-bis-(3-hydroxypicolinato)zinc(II)”. *Inorganica Chimica Acta*, 357, 135–142, 2004.

[174] GAO Z.; YIN H.; KONG Y.; “Synthesis and Structure Characterization of Some Triorganotin Esters of Heteroaromatic Carboxylic Acid and Crystal Structure of Triphenyltin Esters of 6-Hydroxynicotinic Acid and 5-Chloro-6-hydroxynicotinic Acid” *J Inorg Organomet Polym*, 18, 391–397, 2008.

[175] MIKLOVIČ A.; SEGLA P.; MIKLOŠ D.; TITIŠ J.; HERCHEL R.; MELNÍK M. “Copper(II) and cobalt(II) hydroxypyridinecarboxylates: Synthesis, crystal structures, spectral and magnetic properties”. *Chemical Papers* 62, 464–471, 2008)

[176] YIN-HUA, H.; YOU-ZHAO, L.; CAI-HONG, Z.; YUN-LONG, F.; HONG S. “Stable second-order NLO and luminescent Cd(II) complex based on 6-hydroxynicotinic acid” *Inorganica Chimica Acta*, 362, 1952–1956, 2009

[177] QUINTAL S.; HELENA, I.; VITOR, F.; MICHAEL G.B. “Coordination modes of 2-hydroxynicotinic acid in second- and thirdrow transition metal complexes”. *Polyhedron* 21, 2783-2791, 2002.

[178] SONG, Y.; BING, Y.; LIN-HONG, W. “ Four distinctive 1-D lanthanide carboxylate coordination polymers: Synthesis, crystal structures and spectral properties”. *Polyhedron* 26, 4591-4601, 2007.

[179] POPOVIC P.; MATKOVIC D.; POPOVIC J. “Coordination modes of 3-hydroxypicolinic acid: Synthesis and structural characterization of polymeric mercury(II) complexes” *Polyhedron* 26, 1045-1052, 2002.

[180] 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, 260-269, 2010.

- [181] SÁ M.S. “Avaliação da atividade antimalárica de substâncias obtidas de espécies vegetais nativas ou endêmicas do semi-árido brasileiro e derivados sintéticos”. Salvador, Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa –2000. Tese de Doutorado, 128 p.
- [182] TONHOLO, J.; FREITAS, L. R.; ABREU, F. C.; AZEVEDO, D. C.; ZANI, C. L.; OLIVEIRA, A. B.; GOULART, M. O. F. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 9, 2, 163-169, 1998.
- [183] PETROVA, S.; KOLODYAZHNYI, M.; KSENZHEK, O.; *J. Electroanal. Chem.*, 277, 189-196, 1990.
- [184] AJIBADE, P.; KOLAWOLE, G.; “Synthesis, characterization and antiprotozoal studies of some metal complexes of antimalarial drugs Transition”, *Met Chem.*, 33, 493–497, 2008.
- [185] PAVAN, F.; POELHSITZ, G.; BARBOSA, M.; SERGIO, R.; BATISTA A.; JAVIER, E.; LETICIA, S.; FRANZBLAU, S.; MORENO, V.; GAMBINO, D.; CLARICE, Q.; “Ruthenium(II) phosphine/diimine/picolinate complexes: Inorganic compounds as agents against tuberculosis”. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 5099-5107, 2011.
- [186] COOK, D. “Vibrational spectra of pyridinium salts”. *Canadian Journal of Chemistry*, 39, 1961.
- [187] BORGES, S.; DAVANZO, C.; CASTELLANO E.; Z-SCHPECTOR, J.; SILVA, S.; FRANCO, D. Ruthenium nitrosyl complexes with n-heterocyclic ligands. *Inorg. Chem.* 37, 2670-7, 1998.
- [188] CURTIS, J; SULLIVAN, B; MEYER, T. Hydrogen-bonding-induced solvatochromism in the charge-transfer transitions of ruthenium(II) and ruthenium(III) ammine complexes. *Inorg. Chem.*, 22, 224-36, 1983.