



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIAS (UFG)
INSTITUTO DE QUÍMICA (IQ)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA (PPGQ)

LINNEKER FERNANDES DE NORONHA

**Síntese e caracterização de novos complexos de Ru(iii) com
ligantes nitrogenados heterocíclicos e potencial atividade
antitumoral.**

GOIÂNIA
2024

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS
DE TESES E
DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **Dissertação** **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação:


Nome completo do autor:

Título do trabalho:

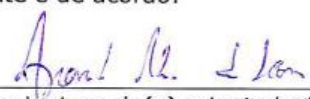
3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento **SIM** **NÃO**¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:


Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 15 / 07 / 17

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

- Casos de embargo:
- Solicitação de registro de patente
 - Submissão de artigo em revista científica
 - Publicação como capítulo de livro
 - Publicação da dissertação/tese em livro

²A assinatura deve ser escaneada.

LINNEKER FERNANDES DE NORONHA

Síntese e caracterização de novos complexos de Ru(iii) com ligantes nitrogenados heterocíclicos e potencial atividade antitumoral.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás (UFG), como requisito para obtenção do título de Mestre em Química.

Área de concentração: Química

Orientador: Prof. Dr. Aparecido Ribeiro de Souza

GOIÂNIA
2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Noronha , Linneker Fernandes de
Síntese e Caracterização de Novos Complexos de Ru(III) com
Ligantes Nitrogenados Heterocíclicos e Potencial Atividade
Antitumoral. [manuscrito] / Linneker Fernandes de Noronha . - 2017.
vi, 59 f.

Orientador: Prof. Dr. Aparecido Ribeiro de Souza.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto
de Química (IQ), Programa de Pós-Graduação em Química, Goiânia, 2017.
Bibliografia. Anexos.
Inclui abreviaturas, símbolos, tabelas, lista de figuras, lista de
tabelas.

1. Rutênio. 2. NAMI-A. 3. KP1019. 4. Antitumoral. 5. Compostos
nitrogenados . I. Souza, Aparecido Ribeiro de , orient. II. Título.

CDU 546



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ-IQ)

Ata da defesa de Dissertação de Mestrado de Linneker Fernandes de Noronha, aluno regularmente matriculado no Programa de Pós-Graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás, para a obtenção do título de Mestre em Química.

Aos dias 31 (trinta e um) de maio do ano de 2017 (dois mil e dezessete), com início às 14:00 hs (catorze horas) no Instituto de Química da UFG, reuniu-se a Banca Examinadora designada pela Coordenadoria do Programa de Pós-Graduação em Química da UFG, composta pelos seguintes doutores: Prof. Dr. Aparecido Ribeiro de Souza (UFG), Profa. Dra. Michelle Pereira Quintino (PUC-Goiás) e Prof. Dr. Rafael Pavão das Chagas (UFG), sob a presidência do primeiro, para julgar a dissertação de Linneker Fernandes de Noronha intitulada: "Síntese e caracterização de novos complexos de Ru(III) com ligantes nitrogenados heterocíclicos e potencial atividade antitumoral". O presidente da Banca Examinadora abriu a sessão prestando esclarecimentos sobre os trâmites da avaliação e, em seguida, passou a palavra ao candidato para que o mesmo fizesse uma exposição do seu trabalho. Terminada a exposição, o candidato foi arguido pelos membros da Banca Examinadora e, após as arguições, foi determinado um intervalo de tempo para que a banca, em sessão fechada, procedesse ao julgamento do trabalho. O resultado do julgamento foi o seguinte:

Prof. Dr. Aparecido Ribeiro de Souza: Aprovado
Profa. Dra. Michelle Pereira Quintino: Aprovado
Prof. Dr. Rafael Pavão das Chagas: Aprovado

A seguir, na presença do público e do candidato, o presidente da Banca Examinadora declarou que Linneker Fernandes de Noronha, candidato ao título de Mestre em Química foi: Aprovado(); Reprovado(). Este resultado deverá ser homologado pela Coordenadoria de Pós-Graduação do Programa de Pós-Graduação em Química do IQ/UFG. Nada mais havendo a tratar, o Senhor Presidente cumprimentou o candidato e encerrou os trabalhos. E para constar, eu, Ana Cláudia Silva de Almeida, lavrei a presente ata que segue assinada pelos membros da banca examinadora. Goiânia, 31 de maio de 2017.

Prof. Dr. Aparecido Ribeiro de Souza (IQ/UFG)

Profa. Dra. Michelle Pereira Quintino (PUC-Goiás)

Prof. Dr. Rafael Pavão das Chagas (IQ/UFG)

A minha Mãe Márcia Fernandes
pelo amor, credulidade e palavras
de otimismo. Com certeza nada
disso seria possível sem você

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Aparecido Ribeiro de Souza Obrigado por todo apoio, incentivo e compreensão e por proporcionar todas as condições necessárias para realização deste trabalho.

A todos professores e técnicos que me ajudaram, de algum modo, para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus amigos que sempre estiveram comigo e me ajudaram a enfrentar os problemas e as dificuldades que encontrei pelo caminho. Obrigado por sempre me apoiar.

Ao instituto de química – UFG por toda minha formação acadêmica.

À CAPES pela bolsa concedida.

Sumário

Capitulo I – Introdução	13
1.0. O que é o câncer	13
1.1. Compostos de coordenação como agentes antitumorais	14
1.2. Compostos de Coordenação de Rutênio	15
1.3. Justificativa.....	20
1.4. Objetivos	22
Capitulo II – Parte Experimental	23
2.0. Materiais	23
2.1. Métodos.....	23
2.2. Síntese dos complexos.....	24
2.2.1. Síntese precursor [H-DMSO]-trans-[RuCl ₄ (DMSO) ₂].....	24
2.2.2. Síntese [H-Im]- <i>trans</i> -[RuCl ₄ (DMSO)(Im)] - (NAMI-A)	25
2.2.3. Síntese [RuCl ₃ (DMSO)(L ¹)].....	25
2.2.4. Síntese[RuCl ₃ (DMSO)(L ²)].....	25
2.2.5. Síntese [H-DMSO][RuCl ₄ (DMSO)(L ³)]	26
2.2.6. Síntese [H-DMSO][RuCl ₄ (L ⁴) ₂].....	26
Capítulo III – Resultados e Discussões	27
3.0. Análise elementar	29
3.1. Espectroscopia de infravermelho (IV).....	30
3.1.1. Modos de vibração dos ligantes livres	30
3.1.2. Modos de vibração dos ligantes coordenados ao Ru(III)	33
3.2. Ressonância magnética nuclear (RMN)	37
3.3. Difração de raios-X pelo método do monocristal	41
3.4. Espectroscopia na região do ultravioleta/visível (UV/Vis).....	43
3.4.1. Estudo cinético.....	46
3.5. Eletroquímica – voltametria cíclica.....	52
3.6. Ensaio biológico	55
Capitulo IV - Conclusão	58

Anexo 1	59
Capítulo V- Referencias bibliográficas	62

Lista de figuras

Figura 1. Estrutura da cisplatina e sua ligação ao DNA. ...**Erro! Indicador não definido.**

Figura 2. Estrutura do $[\text{Ru}(\eta^6\text{-benzeno})\text{Cl}_2\text{-(metronidazol)}]$.**Erro! Indicador não definido.**

Figura 3. Estrutura molecular do $[\text{H-Imidazol}][\text{trans-RuCl}_4(\text{imidazol})(\text{DMSO})]$ (NAMI-A) e $[\text{H-indazol}][\text{trans-RuCl}_4(\text{indazol})_2]$ (KP1019).....**Erro! Indicador não definido.**

Figura 4. Representação esquemática do modo de ação hipotético de KP1019. (BERGAMO, SAVA, 2011).**Erro! Indicador não definido.**

Figura 5. Estrutura molecular do LQFM030: 1-(4--((1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 6. Estrutura dos ligantes L^1 , L^2 , L^3 e L^4 utilizados nas sínteses dos complexos de Ru(III).....**Erro! Indicador não definido.**

Figura 7. Estruturas propostas para os compostos de coordenação sintetizados $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(L^1)]$, $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(L^2)]$, $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(L^3)]$ e $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(L^4)_2]$**Erro! Indicador não definido.**

Figura 8. Híbridos de ressonância para o dimetilsulfóxido (DMSO).**Erro! Indicador não definido.**

Figura 9. Espectro na região do infravermelho para o dimetilsulfóxido (DMSO) livre.**Erro! Indicador não definido.**

Figura 10. Espectros na região do infravermelho para os ligantes L^1 , L^2 , L^3 e L^4 . **Erro! Indicador não definido.**

Figura 11. Espectros na região do infravermelho para os compostos: (a) $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(L^1)]$; (b) $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(L^2)]$; (c) $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(L^3)]$, e; (d) $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(L^4)_2]$**Erro! Indicador não definido.**

Figura 12. Espectro de RMN ^1H (ppm, $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$, 500MHz) para composto $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(L^2)]$**Erro! Indicador não definido.**

Figura 13. Espectro de RMN ^1H (ppm, D_2O , 500MHz) para composto $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(L^3)]$ 39

Figura 14. Espectro de RMN ^1H (ppm, D_2O , 500MHz) para composto $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(L^4)_2]$ 40

Figura 15. Espectro de RMN ^1H (ppm, $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$, 500MHz) para composto $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(L^1)]$**Erro! Indicador não definido.**

Figura 16. Estruturas para os compostos $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(L^1)]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(L^2)]$, obtidas por método de difração de raios-X de monocristal. 41

Figura 17. Diagrama de níveis de energia de orbitais moleculares e transições eletrônicas para compostos de coordenação octaédricos (BALZANI et al., 1996). . 44

Figura 18. Espectros de absorção no UV/Vis para os compostos sintetizados $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(L^1)]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(L^2)]$ 45

Figura 19. Espectros de absorção no UV/Vis para os compostos sintetizados $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(L^3)]$ e $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(L^4)_2]$ 45

Figura 20. Mecanismo de degradação proposto para o NAMI-A. (BOUMA et al. 2002).	47
Figura 21. Espectros de absorção no UV/vis dependentes do tempo, para o NAMI-A em solução de PBS (10^{-4} mol/L).	48
Figura 22. Espectros de absorção no UV/vis dependentes do tempo, para o $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ em solução de PBS (10^{-4} mol/L).	48
Figura 23. Espectros de absorção no UV/vis dependentes do tempo, para o composto $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$ em solução de PBS (10^{-4} mol/L).	49
Figura 24. Espectros de absorção no UV/vis dependentes do tempo, para o composto $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{L}^3)]$ em solução de PBS (10^{-4} mol/L).	49
Figura 25. Espectros de absorção no UV/vis dependentes do tempo, para o composto $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{L}^4)_2]$ em solução de PBS (10^{-4} mol/L).	50
Figura 26. Voltamograma cíclico em acetonitrila e NaCl para o composto $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ ($5\mu\text{M}$).	52
Figura 27. Voltamograma cíclico em acetonitrila e NaCl para o composto $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$, ($5\mu\text{M}$).	53
Figura 28. Voltamograma cíclico em água e para o composto $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{L}^3)]$ ($5\mu\text{M}$).	54
Figura 29. Voltamograma cíclico em água e para o composto $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{L}^4)_2]$ ($5\mu\text{M}$).	55
Figura 30. Curva de absorção em 390 nm dependente do tempo para NAMI-A e gráfico de $(\text{Absorbância})^{-1}$ dependente do tempo para os pontos iniciais.	59
Figura 31. Curva de absorção em 390 nm dependente do tempo para $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ e gráfico de $(\text{Absorbância})^{-1}$ dependente do tempo para os pontos iniciais.	60
Figura 32. Curva de absorção em 390 nm dependente do tempo para $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$ e gráfico de $(\text{Absorbância})^{-1}$ dependente do tempo para os pontos iniciais.	60
Figura 33. Curva de absorção em 390 nm dependente do tempo para $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{L}^3)]$ e gráfico de $(\text{Absorbância})^{-1}$ dependente do tempo para os pontos iniciais.	61
Figura 34. Curva de absorção em 425 nm dependente do tempo para $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{L}^4)_2]$ e gráfico de $(\text{Absorbância})^{-1}$ dependente do tempo para os pontos iniciais.	61
Figura 35. Ensaio de viabilidade celular para o NAMI-A em células: A549, L929, Erlich e B16-F10.	56
Figura 36. Ensaio de viabilidade celular para o $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ em células: A549, L929, Erlich e B16-F10.	57

Lista de Tabelas

Tabela 1. Valores Calculados e experimentais em porcentagem, das análises elementar.....	18
Tabela 2. Principais absorções no IV para os ligantes e para os compostos sintetizados.....	25
Tabela 3. Dados ¹ H (PPM, C ₂ H ₆ O, 500MHz) para composto [RuCl ₃ (DMSO)(L ²)] e (PPM, D ₂ O, 500MHz) para os composto H-DMSO][RuCl ₄ (DMSO)(L ³)] e [H-DMSO][RuCl ₄ (L ⁴) ₂].....	26
Tabela 4. Dados Cristalográficos para os compostos [RuCl ₃ (DMSO)(L ¹)] e [RuCl ₃ (DMSO)(L ²)].....	32
Tabela 5. Valores de λ _{max} e ε para as bandas de absorção no UV/Vis dos compostos sintetizados.....	36
Tabela 6. Valores das constantes de velocidade observada para NAMI-A e para os compostos [RuCl ₃ (DMSO)(L ¹)], [RuCl ₃ (DMSO)(L ²)], [H-DMSO][RuCl ₄ (DMSO)(L ³)] e [H-DMSO][RuCl ₄ (L ⁴) ₂].....	40
Tabela 7. Parâmetros eletroquímicos obtidos dos voltamogramas cíclicos dos compostos [RuCl ₃ (DMSO)(L ¹)] e [RuCl ₃ (DMSO)(L ²)], referentes ou par de picos redox Ru(III)/Ru(II) (1a/1c) em acetonitrila e NaCl (5μM).....	43

Abreviações e Símbolos

d - Dubleto

DMSO – Dimetilsulfóxido

DNA - ácido desoxirribonucléico

IL - Intraligante

IV – Infravermelo

k_{obs} – Constante de velocidade observada

LQFM - Laboratório de Química Farmacêutica e Medicinal

m – Multiplete

TCML - Transferência de carga metal-ligante

NADH - Dinucleótido de nicotinamida e adenina

NAMI-A - *New Antitumour Metastasis Inhibitor-A*

NSCLC - non-small cell lung cancer

PBS - Phosphate buffered saline

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

s - singleto

t - Tripleto

UV/vis – Ultravioleta/visível

Resumo

O câncer é uma doença genética causada por mutações no DNA e que pode se desenvolver em qualquer parte do corpo. Seu tratamento segue diferentes abordagens, inclusive a quimioterapia, que pode ser bastante agressiva. Os compostos de rutênio associados com ligantes nitrogenados heterocíclicos vem sendo bastante estudados, devido a sua promissora atividade antitumoral, alguns já apresentam bons resultados e estão em fase pré-clínica, como o [*trans*-RuCl₄(imidazol)(DMSO)][H-imidazol] (NAMI-A) e o [*trans*-RuCl₄(indazol)₂][H-indazol] (KP1019). Nesse trabalho foram sintetizados seis compostos de coordenação de Ru, sendo quatro deles inéditos, com ligantes nitrogenados heterocíclicos: 2-(1H-pirazol)-1-piridina (**L¹**), (1-(piridina-2)-1H-pirazol-4-il)metanol (**L²**), etil-4-((1-(piridina-2)-1H-pirazol-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato (**L³**) e 1-(4-((1-(piridina-2)-1H-pirazol-4-il)metil)piperazina-1-)etanona (**L⁴**) os quais acredita-se possuírem potencial atividade antitumoral. Os compostos foram sintetizados por reação sob refluxo e caracterizados por: espectroscopia nas regiões do infravermelho e Uv/Visível, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H, análise elementar (CHNS), difração de raios-x pelo método do monocristal e voltametria cíclica. Os ligantes utilizados possuem o mesmo núcleo alvo para coordenação formado por um anel piridínico e um anel pirazólico. Os ligantes mostraram dois diferentes modos de coordenação ao metal, um bidentado, formando um quelato com o metal, ocorre com os ligantes **L¹** e **L²** e outro monodentado, onde o ligante coordena-se ao metal apenas pelo átomo de nitrogênio do anel pirazólico, o que ocorre com os ligantes **L³** e **L⁴**.

Palavras Chaves: Rutênio, NAMI-A, KP1019, antitumoral, Compostos Nitrogenados.

Abstract

Cancer is a genetic disease caused by mutations in the DNA that can develop in any part of the body. Its treatment follows different approaches, including chemotherapy, which can be quite aggressive. Ruthenium compounds associated with heterocyclic nitrogen ligands have been well studied because of their promising antitumor activity, some of them already present good results and are in the preclinical phase, such as [H-Imidazole] [*trans*-RuCl₄(imidazole)(DMSO)] (NAMI-A) and [H-indazole][*trans*-RuCl₄(indazole)₂] (KP1019). In this work, six Ru coordination compounds were synthesized, four of them being unpublished, with heterocyclic nitrogenous ligands 2-(1H-pyrazole)-1-pyridine (**L**¹), (1-(pyridine-2)-1H-pyrazole-4-il)methanol (**L**²), ethyl-4-((1-(pyridine-2)-1H-pyrazole-4-il)methyl)pipyrazine-1-carboxylate (**L**³) e 1-(4-((1-(pyridine-2)-1H-pyrazole-4-)methyl)pipyrazine-1-)etanone (**L**⁴) which are believed to have potential antitumor activity. The compounds were synthesized by reaction under reflux and characterized by: infrared and Uv/Vis spectroscopy, ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy, elemental analysis (CHNS), single crystal x-ray diffraction and cyclic voltammetry. The binders used have the same target nucleus for coordination consisting of a pyridine ring and a pyrazole ring. The ligands showed two different modes of coordination to the metal, a bidentate, forming a chelate with the metal, occurs with the ligands **L**¹ and **L**² and another monodentate, where the ligand coordinates with the metal only by the nitrogen atom of the pyrazole ring, the which occurs with ligands **L**³ and **L**⁴.

Key Words: Ruthenium, NAMI-A, KP1019, antitumor, Nitrogen Compounds.

Capítulo I – Introdução

1.0. O que é o câncer

A palavra câncer ou neoplasia é empregada para descrever um complexo e heterogêneo grupo de estados patológicos no qual todas elas apresentam um ponto em comum, que é a perda da capacidade de controlar o processo de replicação celular devido alterações genéticas (TURKINGTON, 2005).

O câncer é uma doença genética causada por mutações no DNA. A célula que sofre mutação começa a proliferar rapidamente e desordenadamente, passando o gene defeituoso para células filhas e invadindo tecidos e órgãos. O acúmulo dessas células defeituosas é o que dá origem ao chamado tumor. Nessa proliferação, células cancerígenas podem se desprender do local de origem e atingir outras partes do corpo, gerando um novo tumor num processo chamado metástase. A metástase é a principal causa de falhas no tratamento de câncer (KOSTOVA, 2006).

As células cancerígenas precisam passar por algumas etapas para conseguirem se espalhar para outras partes do corpo. Primeiro elas têm de ser capaz de romper com o tumor original e entrar na corrente sanguínea ou sistema linfático, precisam ser capazes de evitar os ataques do sistema imunológico do corpo além de conseguirem crescer e prosperar em sua nova localização no corpo. Passando por todas essas etapas significa que as células que iniciam novos tumores podem não ser mais iguais ao do seu tumor de origem e isso é o que dificulta o tratamento. (AMERICAN CANCER SOCIETY 2014).

A fim de prevenir que células cancerígenas se espalhem para outras partes do corpo, estudos estão sendo realizados para desenvolvimento de drogas anti-metástase (VALLES *et al.*, 2013; KIM *et al.*, 2014).

1.1. Compostos de coordenação como agentes antitumorais

Os compostos de coordenação oferecem oportunidades adicionais para o desenvolvimento de agentes terapêuticos não acessíveis aos compostos orgânicos (HAMBLEY, 2007). A ampla variedade de números de coordenação, geometrias, estados de redução e oxidação disponíveis, características cinéticas e termodinâmicas, bem como propriedades intrínsecas do íon metálico e do próprio ligante, oferecem uma grande variedade de reações a serem exploradas (SANTINI, *et al.*, 2013).

A *cis*-diaminodicloroplatina(II), conhecida como cisplatina, é um composto de coordenação descoberto em 1844 por Michel Peyronie, e por volta de 1965 através de experimentos feitos por Rosemberg e colaboradores, o composto mostrou-se eficaz como quimioterápico, tendo sucesso no tratamento de tumores no ovário, testículos, cervical e câncer no pescoço e cabeça (LI *et al.*, 2014). A cisplatina forma ligações com o DNA, (figura 1), tendo como efeito citotóxico o impedimento da transcrição e replicação do DNA, além de induzir a morte da célula (LEGIN *et al.*, 2014). Apesar da evidente atividade antitumoral, a cisplatina apresenta certas limitações, como, um baixo espectro de ação e elevada toxicidade, tendo como principal a nefrotoxicidade, que é o efeito danoso sobre os rins (JAMIESON; LIPPARD, 1999).

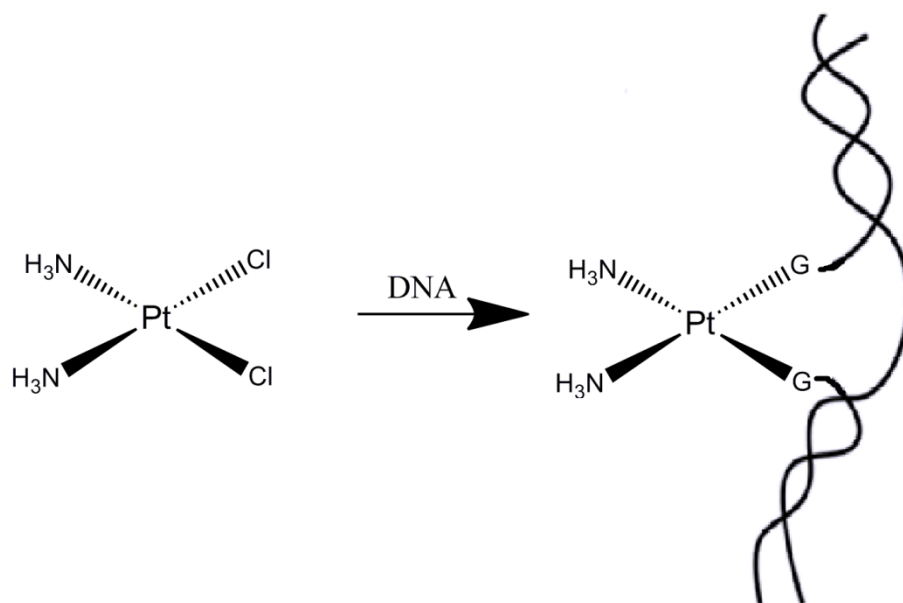


Figura 1. Estrutura da cisplatina e sua ligação ao DNA.

A descoberta da atividade antitumoral, e também, das limitações da cisplatina foi um grande incentivo para o início de muitas pesquisas no desenvolvimento de novos compostos de platina e também de compostos com outros metais de transição que obtivessem toxicidades mais aceitáveis (MUHAMMAD; GUO, 2014).

Os metais dos grupos 8, 9 e 10 da tabela periódica como: Ru, Rh, Pd e Os, por apresentarem certas similaridades químicas com a platina, foram alvos de intensos estudos no desenvolvimento de novos compostos (CUTILLAS *et al.*, 2013). Devido à suas variações nas características químicas, o modo de ação e o espectro de atividade destes compostos podem diferir significativamente da cisplatina (KOSTOVA, 2006).

1.2. Compostos de Coordenação de Rutênio

O rutênio é um dos metais de transições que tem recebido muita atenção, para a substituição da platina no desenvolvimento de compostos para utilização no tratamento do câncer. O rutênio é um metal da segunda série de transição e possui uma grande variedade de estados de oxidação cineticamente estáveis (Ru^{2+} , Ru^{3+} , Ru^{4+}). As propriedades redox do metal, a relativa facilidade de formar ligação com uma gama de ligantes, além de conseguir mimetizar o ferro na ligação com biomoléculas como a albumina e a transferrina, fez com que o metal seja promissor para desenvolvimento de novos compostos com atividade antitumoral (ALEGESAN *et al.*, 2014). Muitos compostos de rutênio têm sido desenvolvidos com a finalidade de serem usados como agentes antitumorais, e alguns apresentam resultados bem promissores (MESTERONI, 1998; ALESSIO *et al.*, 2004; KLJUN *et al.*, 2010; SERLI *et al.*, 2002).

Os primeiros compostos de rutênio que foram testados como agentes anticâncer, foram desenvolvidos com base na estrutura da cisplatina, assim Clarke sintetizou na década de 80 os compostos *fac*- $[\text{RuCl}_3(\text{NH}_3)_3]$ e *cis*- $\text{RuCl}_2(\text{NH}_3)_4\text{Cl}$ (CLARKE *et al.*, 1980). Posteriormente foram sintetizados inúmeros compostos de coordenação com Ru(II) e Ru(III), que mostraram possuir atividade antitumoral.

Compostos rutênio possuindo atividade antitumoral significativa incluem complexos de Ru(II) com ligantes arenos, que mostraram notáveis propriedades citotóxicas tanto *in vitro* quanto *in vivo*. O primeiro complexo deste tipo Ru-areno que foi avaliado quanto às propriedades citotóxicas foi o $[\text{Ru}(\eta^6\text{-benzeno})\text{Cl}_2\text{-(metronidazol)}]$ (figura 2), (metronidazol = 1-β-hidroxietil-2-metil-5-nitroimidazol) (VOCK, *et al.*, 2006).

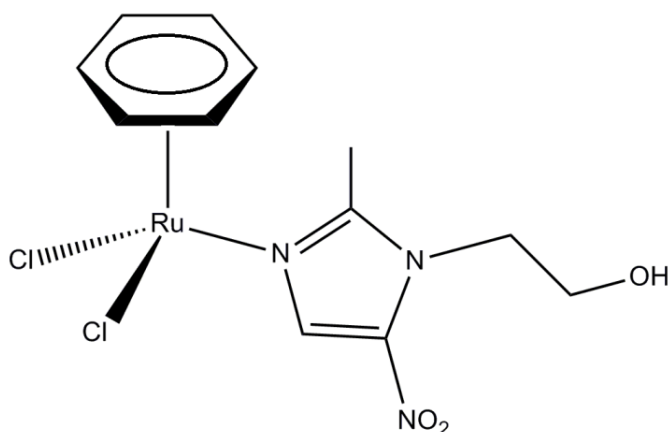


Figura 2. Estrutura do $[\text{Ru}(\eta^6\text{-benzeno})\text{Cl}_2\text{-(metronidazol)}]$.

Os complexos com dimetilsulfóxido (DMSO) de Ru(II) e Ru(III) como o $[\text{H-DMSO}]\text{-trans}[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})_2]$ mostraram atividade antitumoral comparável à da cisplatina em modelos animais de tumores metastáticos em doses equivalentes mas com efeitos secundários reduzidos e tempos de sobrevivência prolongados do hospedeiro (GRIFFITH, *et al.*, 2008).

Posteriormente foram sintetizados complexos de Ru(III) com sulfóxidos e compostos aromáticos heterocíclicos, como imidazol e indazol coordenados ao metal, como é o caso do composto $[\text{H-Imidazol}][\text{trans-RuCl}_4(\text{imidazol})(\text{DMSO})]$, e que também mostraram potencial atividade antitumoral (SAVA *et al.*, 1997).

Complexos com DMSO coordenado ao Ru possuem grande afinidade com ligantes nitrogenados doadores de elétrons e exibem diversas atividades biológicas como atividade antitumoral tanto *in vitro* quanto *in vivo* (ALAGESAN *et al.*, 2014). Dentre os complexos de Ru(III) coordenados à ligantes nitrogenados heterocíclicos e aromáticos, destacam-se os compostos:

[H-Imidazol][*trans*-RuCl₄(imidazol)(DMSO)] chamado de NAMI-A (*New Antitumour Metastasis Inhibitor-A*) (SAVA et al., 1997) e o [H-Indazol][*trans*-RuCl₄(indazol)₂] chamado KP1019 (LIPPONER et al., 1996) (figura 3).

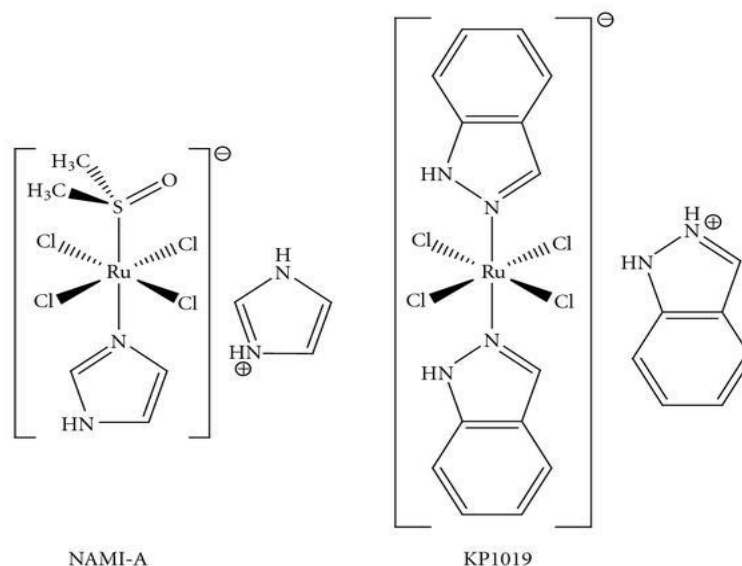


Figura 3. Estrutura molecular do [H-Imidazol][*trans*-RuCl₄(imidazol)(DMSO)] (NAMI-A) e [H-indazol][*trans*-RuCl₄(indazol)₂] (KP1019).

O NAMI-A é um agente anti-metastático que atua prevenindo a propagação de tumores secundários principalmente para cânceros de pulmão e metástases sólidas. Entretanto, o NAMI-A não tem atividade citotóxica nas células tumorais aderentes e nem no impedimento do crescimento de tumores primários (GRANSBURY, et al., 2016). Já o KP1019 se mostrou eficaz em sua atividade antitumoral atuando em tumores primários e principalmente em tumores colos-retais (HARTINGER, et al., 2008). Em 2009 também foi comprovada atividade anti-metastática desse composto (BERGAMO, et al., 2009).

Muitos fatores estão ligados a atividade antitumoral dos complexos como; parâmetros cinéticos e termodinâmicos, natureza dos ligantes inertes, bem como a cinética de ativação do composto. Apesar de não estar totalmente esclarecido os mecanismos de ação dos compostos de Ru, supõe-se que sua atividade antitumoral está ligada a uma ativação do complexo através de uma redução do Ru(III) para Ru(II). Outras etapas que se supõem estarem

envolvidas no mecanismo de ação são: transporte pela biomolécula transferrina, hidrólise de grupos de saída e ligação ao DNA (GIANFERRARA, *et al.*, 2009; ALESSIO *et al.* 2004).

O Ru tem a capacidade de mimetizar a ligação do Fe com biomoléculas como a transferrina. A transferrina é uma proteína que transporta o ferro solúvel, essencial para processos metabólicos como crescimento e divisão celular, para dentro das células (KRATZ, MESSORI, 1993). Células cancerígenas necessitam de uma grande quantidade de ferro(III), que é transportado pela transferrina, como o rutênio consegue mimetizar a ligação do ferro com a transferrina, o composto acaba sendo transportado para o interior das células cancerígenas, resultando em um acúmulo de complexos de Ru(III) na região tumoral (GUO *et al.*, 2013). Experimentos comprovaram a ligação dos compostos NAMI-A e KP1019 à biomolécula transferrina (no lugar do Fe) em resíduos de histidina (BERGAMO, SAVA, 2011).

O potencial de redução de Ru(III) permite que o mesmo seja reduzido para Ru(II) por redutores biológicos como glutathiona, ascorbato e proteínas de transferência de elétrons na presença de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADH) e glóbulos vermelhos no sangue. A redução para Ru(II) aumenta a labilidade dos ligantes cloretos (GRANSBURY, *et al.*, 2016). A ativação por redução, sugere que os compostos de Ru(III) ao entrar na célula cancerígena sofram redução (ativação), para Ru(II). Acredita-se que o KP1019 e o NAMI-A são ativados pela dissociação do cloreto, por uma redução para um complexo mais lábil Ru(II), devido a uma coordenação direta do rutênio a algum alvo biológico (GIANFERRARA, *et al.*, 2009; GRANSBURY, *et al.*, 2016).

O ponto principal no desenvolvimento de metalofármacos antitumorais é obter compostos capazes de interagir com DNA, com mecanismos diferentes ao da cisplatina, para superar a resistência de células tumorais a fármacos de platina (RADEMAKER *et al.*, 2002). Porém, os compostos NAMI-A e KP019 são hoje relatados como sendo ativos por causa de interações com componentes celulares diferentes do DNA.

O NAMI-A, inibe o crescimento de metástases por um efeito seletivo sobre a relação entre a célula metastática e o ambiente hospedeiro. Estimula

crescimento da fibrose no local do tumor primário, aumentando espessura da cápsula tumoral, coesão entre células tumorais e redução da invasão vascular da massa tumoral. O KP1019 que promove a apoptose através da via mitocondrial (figura 4) provocando a ativação de mecanismos de suicídio celular devido à interação com moléculas responsáveis pela sobrevivência celular (BERGAMO, SAVA, 2011).

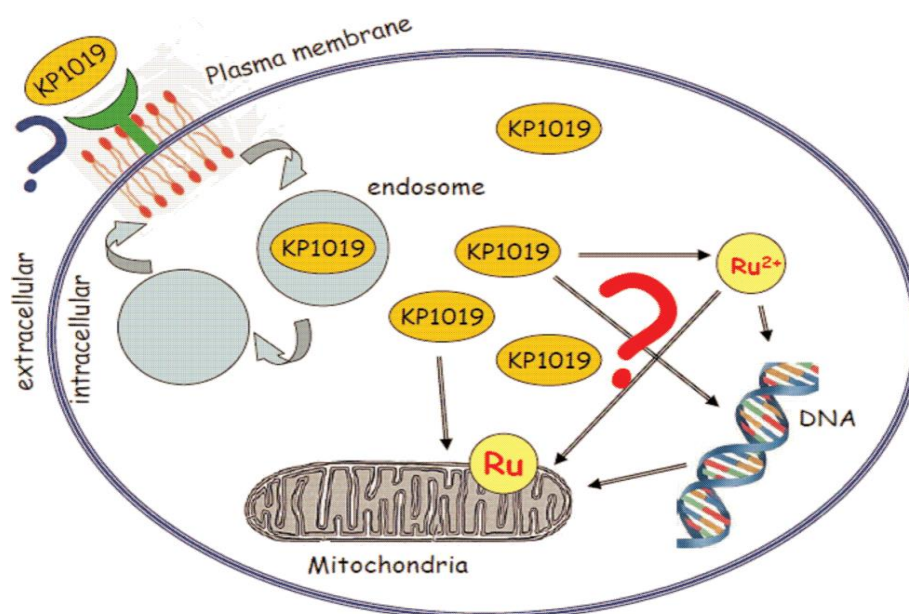


Figura 4. Representação esquemática do modo de ação hipotético de KP1019. (BERGAMO, SAVA, 2011).

O NAMI-A foi concluindo com êxito em um ensaio clínico de fase 1 no Netherlands Cancer Institute of Amsterdam, e encontrou-se razoavelmente bem tolerado com uma dose máxima tolerada de 300 mg/m² e uma farmacocinética linear com a dose administrada. Mais recentemente, o NAMI-A completou um estudo de fase I/II em combinação com gemcitabina, que é uma das principais drogas usadas contra cancro metastático do pulmão de células não pequenas. (NSCLC) e frequentemente em combinação com medicamentos à base de platina (BERGAMO *et al.*, 2014).

Em um estudo clínico piloto de fase 1, o KP1019 demonstrou boa atividade anticancerígena com estabilização da doença durante 8-10 semanas em cinco dos seis doentes tratados. Relatou-se também que apenas ligeiras toxicidades relacionadas com o tratamento foram observadas neste

estudo incentivando o desenvolvimento clínico adicional de KP1019. Contudo, com base na fraca solubilidade em água de KP1019 foram necessários elevados volumes de aplicação neste estudo (HEFFETER *et al.*, 2014).

1.3. Justificativa

A síntese de compostos de coordenação de rutênio está bem desenvolvida principalmente com ligantes aminas e iminas o que fornecem caminhos inovadores para o desenvolvimento de novos metalofármacos (CLARKE, 2003).

Devido aos bons resultados obtidos com o composto NAMI-A, muitos outros compostos de Ru(III) foram desenvolvidos, seguindo o modelo estrutural do mesmo (KOSTOVA, 2006). Os compostos que seguem o tipo do NAMI-A, são compostos heterolépticos, ou seja, são formados por três ligantes diferentes: os cloretos, o sulfóxido e o ligante nitrogenado, sendo o último, o mais facilmente submetido a uma variação sistemática de ligantes (ALESSIO *et al.*, 2004).

O dimetilsulfoxido (DMSO) é um ligante ambidentado que pode se ligar ao metal tanto pelo átomo de S quanto pelo átomo de O. Dependendo da identidade do metal e de outros ligantes auxiliares, o DMSO pode exibir ligações S-M, O-M ou ligação em ponte, sendo mais comum para a coordenação ao Ru(II) e Ru(III) a coordenação pelo átomo de S (DIAO *et al.*, 2012; FAWCETT, KLOSS, 1996).

A escolha dos ligantes foi inspirada nos compostos NAMI-A e KP1019, já mencionados, que possuem ligantes nitrogenados aromáticos em suas estruturas e que obtiveram bons resultados em estudos clínicos mostrando atividade antitumoral, bem como na molécula orgânica 1-(4-((-4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il) (figura 5) que também apresentou bons resultados em estudos de atividade antitumoral (CARVALHO, 2011; ZOGHAIB, 2013).

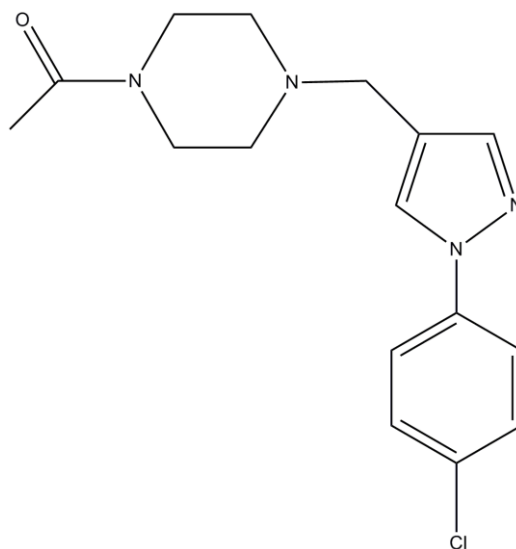


Figura 5. Estrutura molecular do LQFM030: 1-(4-((1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il).

A fim de obter compostos de coordenação de Ru(III) mais estáveis a hidrólise, pensou-se em ligantes que permitissem uma coordenação bidentada. Por isso foi proposto para esse trabalho alterações na molécula 1-(4-((1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il), como a substituição do núcleo clorofenil por um anel piridínico, buscando assim uma coordenação bidentada do ligante ao Ru formando um anel quelato e conferindo uma estabilidade maior ao complexo, além de variações na cadeia adjacente ao núcleo piridínico - pirazólico. Para este trabalho foram utilizados ligantes Nitrogenados aromáticos que apresentam como núcleo básico um anel pirazólico ligado por um dos átomos de N a um anel piridínico. As estruturas dos ligantes utilizados neste trabalho são mostradas na figura 6.

O núcleo piridínico-pirazólico dos ligantes é heterocíclico e aromático. Estes ligantes são bons doadores σ devido à presença de um par de elétrons em um orbital sp^2 no átomo de nitrogênio, e também, exercem a função de aceptadores de elétrons pelo fato de possuírem orbitais π deslocalizados associados aos sistemas de anéis aromáticos. Em uma coordenação bidentada, esse tipo de ligante estabiliza espécies de altos e baixos estados de oxidação devido à formação de um anel quelato conferindo maior estabilidade termodinâmica ao complexo (NEVES, 2008).

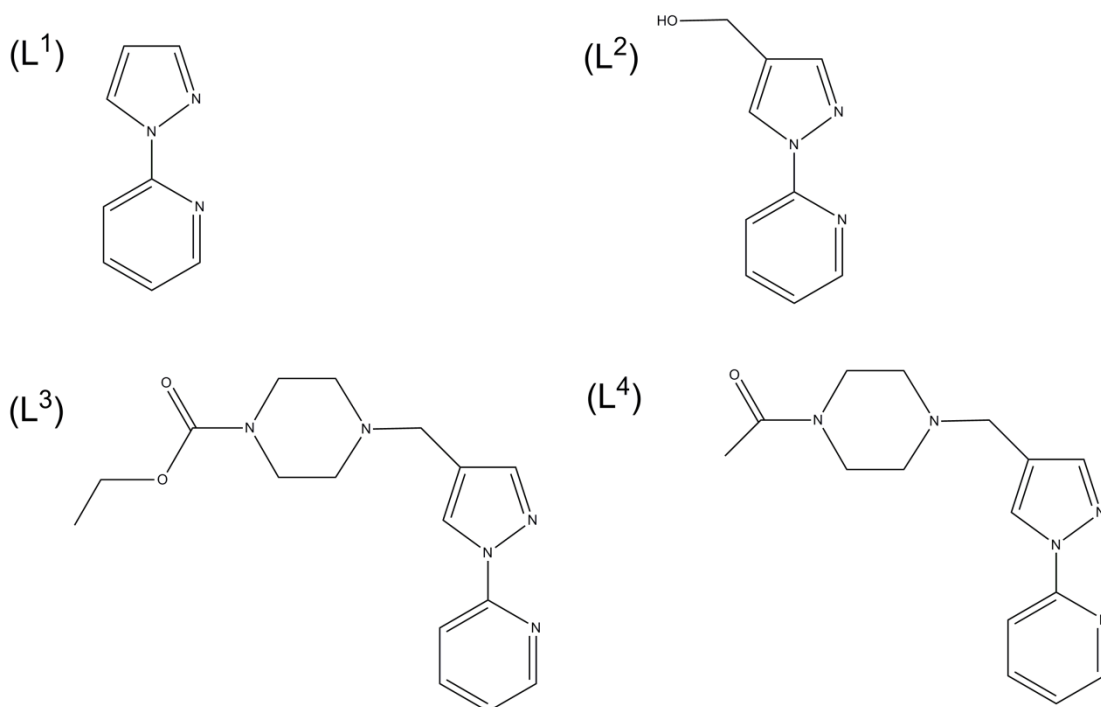


Figura 6. Estrutura dos ligantes L¹, L², L³ e L⁴ utilizados nas sínteses dos complexos de Ru(III).

1.4. Objetivos

Sintetizar novos compostos de coordenação de rutênio (III), com ligantes piridínico-pirazólicos, similares estruturalmente aos compostos NAMI-A e KP1019.

Caracterizar os compostos de coordenação sintetizados utilizando técnicas de elucidação de estruturas químicas, como: análise elementar (CHNS), espectroscopia na região do infravermelho (IV), espectroscopia na região do ultravioleta/visível (UV/Vis), espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN ¹H), voltametria cíclica e difração de raios X pelo método do monocristal.

Submeter os compostos sintetizados a testes biológicos *in vitro* para descoberta de possível atividade antitumoral, comparando os resultados com os obtidos pelo composto NAMI-A.

Capítulo II – Parte Experimental

2.0. Materiais

Todos solventes utilizados para a realização da parte experimental foram utilizados sem purificação prévia. Acetona, acetonitrila, etanol, éter etílico são provenientes da Dinâmica química contemporânea LTDA. Dimetilsulfóxido proveniente da Synth®. Cloreto de Rutênio(III), Imidazol e indazol adquiridos da Sigma Aldrich. Os solventes deuterados utilizados para RMN são provenientes da Cambridge Isotope Laboratories. Os ligantes **L¹**, **L²**, **L³** e **L⁴** foram sintetizados pelo Laboratório de Química Farmacêutica e Medicinal (LQFM) da faculdade de Farmácia da UFG, coordenado pelo professor Dr. Ricardo Menegatti.

2.1. Métodos

As análises elementares foram feitas utilizando-se do equipamento analisador elementar Flash 2000 CHNS-O. Os espectros de RMN de ¹H, foram obtidos em um espectrômetro Bruker Avance III 11,75 Tesla a 298 K, utilizando uma sonda de banda larga 5 milímetros com gradiente em z. Os espectros foram obtidos a 500 MHz para ¹H. Os espectros na região do UV/Visível foram registrados em um espectrofotômetro Perkin Elmer Lambda 45 em soluções a 10⁻⁵ mol/L, para o ensaio de estabilidade diluiu-se os compostos no mínimo de DMSO, depois a essas soluções concentradas foi adicionado solução de PBS (Solução tampão fosfato) pH = 7,4 até uma concentração final de 10⁻⁴ mol/L, monitorando as amostras por 24 horas. Os dados de difração de raios X por monocristal foram coletados utilizando-se um difratômetro Kappa Duo Bruker - AXS com um detector APEX II CCD usando radiação MoK α (fase do sal) de uma microfonte 1 μ S com monocromador de espelhos em multicamadas. Os espectros de infravermelho foram registrados no equipamento Perkin Elmer FT-IR Spectrum 400 na região de 4000-400 cm⁻¹ e resolução de 4 cm⁻¹ em discos de KBr. Todas as amostras foram secas a 100 °C por 3 horas. Experimentos voltamétricos foram realizados com um

potenciostato/galvanostato μ Autolab III integrado aos GPES software 4.9, Eco Chemie, Utrecht, Holanda. As medições foram realizadas numa célula eletroquímica com compartimento de 5,0 mL, com um sistema de três eletrodos, um eletrodo de pasta de carbono, um fio de Pt e Ag / AgCl / KCl 3M. Os equipamentos utilizados estão locados na Central de análises do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás exceto o equipamento para análise voltamétrica locado na faculdade de farmácia – UFG.

2.2. Síntese dos complexos

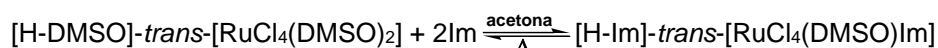
Os complexos foram sintetizados conforme descrito a seguir, no Laboratório de Síntese Inorgânica, no Instituto de Química da UFG. Para os compostos novos as sínteses foram feitas na proporção de reação metal/ligante de 1:1. O ligante **L⁴** mostrou um comportamento diferenciado dos demais ligantes reagindo com o metal na proporção de 1:2.

2.2.1. Síntese precursor [H-DMSO]-trans-[RuCl₄(DMSO)₂]

O complexo foi preparado seguindo o método previamente descrito por MESTERONI G. *et al.*, 1998. Dissolveu-se 200,0 mg de RuCl₃.3H₂O (0,77 mmol) em 6,0 mL de etanol e aqueceu-se sob refluxo por 3 horas sob agitação constante. Posteriormente filtrou-se a solução e reduziu-se o volume a 1/3 através de rotoevaporação. Adicionou-se a mistura 0,4 mL de DMSO e 1 gota de HCl concentrado, e novamente, aqueceu-se sob refluxo por 15 minutos, onde a solução mudou sua coloração de preta para um Laranja intenso. Após o tempo decorrido resfriou-se a solução a temperatura ambiente, adicionou-se 4,0 mL de acetona e colocou-se no freezer por 24 horas para cristalização. Os cristais foram coletados por filtração e lavados com 10,0 mL de acetona fria. Obteve-se 226,0 mg do produto [H-DMSO]trans-[RuCl₄(DMSO)₂] (0,47 mmol). Rendimento de 62%.

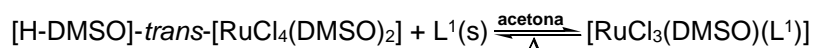
2.2.2. Síntese [H-Im]-*trans*-[RuCl₄(DMSO)(Im)] - (NAMI-A)

O complexo foi preparado seguindo o método previamente descrito por MESTERONI G. *et al.*, 1998. A uma suspensão de 180,0 mg de [H-DMSO]-*trans*-[RuCl₄(DMSO)₂] (0,38 mmol) em 5,0 mL de acetona, adicionou-se 88,2 mg de imidazol (1,3 mmol). A mistura é agitada por 4 horas onde observa-se a mudança gradativa da cor do precipitado de laranja claro para escuro. Após o tempo decorrido o sólido foi coletado por filtração e lavado com 2,0 mL de acetona e depois com 2,0 mL de éter etílico. Obtendo-se 127,2 mg de [H-Im]-*trans*-[RuCl₄(DMSO)(Im)] (0,28 mmol). Rendimento de 73%



2.2.3. Síntese [RuCl₃(DMSO)(L¹)]

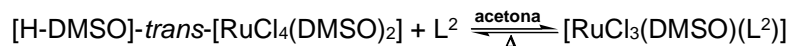
Dissolveu-se 49,4 mg do Ligante L¹ (0,34 mmol) em 6,0 mL de acetona, adicionou-se 162,8 mg do composto [DMSO-H]-*trans*-[RuCl₄(DMSO)₂] (0,34 mmol) e aqueceu-se sob refluxo por 6 horas. Gradativamente a solução muda de cor de amarelo pálido para laranja com formação de precipitado (pequena quantidade). O sólido foi então lavado 3 vezes com 5,0 mL de acetona e depois seco ao ar. O sobrenadante foi separado em um béquer e deixou-se evaporar o solvente lentamente para a formação de cristais adequados para cristalografia (monocristais). Obteve-se 123,5 mg de [RuCl₃(DMSO)(L¹)] (0,28 mmol). Rendimento de 85%.



2.2.4. Síntese [RuCl₃(DMSO)(L²)]

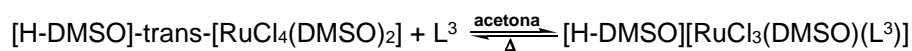
Dissolveu-se 50,0 mg do Ligante L² (0,28 mmol) em 6,0 mL de acetona, adicionou-se 136,5 mg do composto [DMSO-H]-*trans*-[RuCl₄(DMSO)₂] (0,28 mmol) e aqueceu-se sob refluxo por 6 horas. Gradativamente a solução muda de cor de amarelo pálido para laranja e o sólido foi completamente solubilizado. Após o tempo decorrido colocou-se a solução em um béquer e

deixou-se evaporar o solvente lentamente para a formação de cristais adequados para cristalografia (monocristais). Obteve-se 118,3 mg de $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$ (0,25 mmol). Rendimento de 90%.



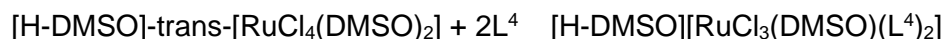
2.2.5. Síntese $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{L}^3)]$

Dissolveu-se 78,3 mg do Ligante L^3 (0,24 mmol) em 6,0 mL de acetona, adicionou-se 118,78 mg do composto $[\text{DMSO-H}]-\text{trans}-[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})_2]$ (0,24 mmol) e aqueceu-se sob refluxo por 6 horas. A solução rapidamente tornou-se de cor marrom com formação de precipitado. O sólido foi então lavado 3 vezes com 5,0 mL de acetona e depois seco em estufa à 100 °C por 3 horas, obtendo 120,4 mg de $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{L}^3)]$ (0,16 mmol). Rendimento 68%.



2.2.6. Síntese $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{L}^4)_2]$

Dissolveu-se 54,5 mg do Ligante L^4 (0,19 mmol) em 6,0 mL de acetona, adicionou-se 45,8 mg do composto $[\text{DMSO-H}]-\text{trans}-[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})_2]$ (0,10 mmol) e aqueceu-se sob refluxo por 6 horas. A solução rapidamente tornou-se de cor marrom com formação de precipitado. O sólido foi então lavado 3 vezes com 5,0 mL de Acetona e depois seco em estufa à 100 °C por 3 horas, obtendo 50,7 mg de $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{L}^4)_2]$ (0,06 mmol). Rendimento 61,0%.



Capítulo III – Resultados e Discussões

Foram sintetizados e caracterizados quatro compostos de coordenação de Ru (III). Todos foram obtidos no estado sólido. Os compostos $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$ são sólidos cristalinos com coloração alaranjada e vermelha respectivamente e pouco solúveis em água. Os compostos $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{L}^3)]$ e $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{L}^4)_2]$ foram obtidos na forma de pó, devido a falta de sucesso na cristalização dos mesmos. O composto $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{L}^3)]$ é de coloração verde clara e o composto $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{L}^4)_2]$ verde escuro.

Os compostos foram caracterizados utilizando métodos físicos como: análise elementar (CHNS), espectroscopia nas regiões do infravermelho e ultravioleta/visível, espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H), voltametria cíclica e difração de raios X pelo método de monocristal. As estruturas propostas para os compostos são mostradas na figura 7.

As sínteses foram realizadas utilizando-se relações estequiométricas metal-ligante, 1:1 e 1:2 para os quatro sistemas, mantendo o tempo de reação de 6 horas. Independente da estequiometria utilizada o produto formado na reação de cada ligante foi o mesmo para os ligantes L^1 , L^2 e L^3 , fornecendo o composto com a estequiometria 1:1. O ligante L^4 comportou-se de maneira diferenciada dos demais ligantes, reagindo com o metal em uma estequiometria de 1:2 independente da proporção utilizada na reação.

Para a formação dos compostos $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$, ocorre a substituição de uma molécula de dimetilsulfóxido (DMSO) e um cloreto por uma molécula de ligante no precursor utilizado. Esse tipo de coordenação era esperado devido à formação de um anel quelato que garante uma maior estabilidade do composto de coordenação. Essa forma de coordenação sugere um composto de coordenação neutro o que explica a baixa solubilidade em água desses dois compostos.

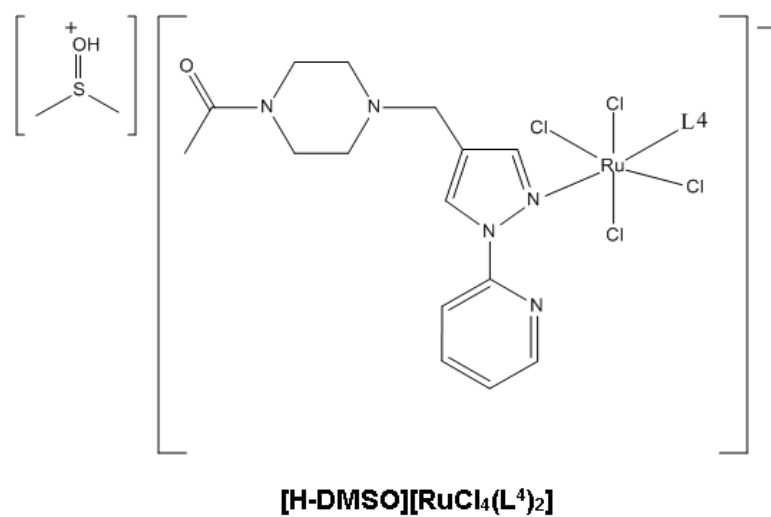
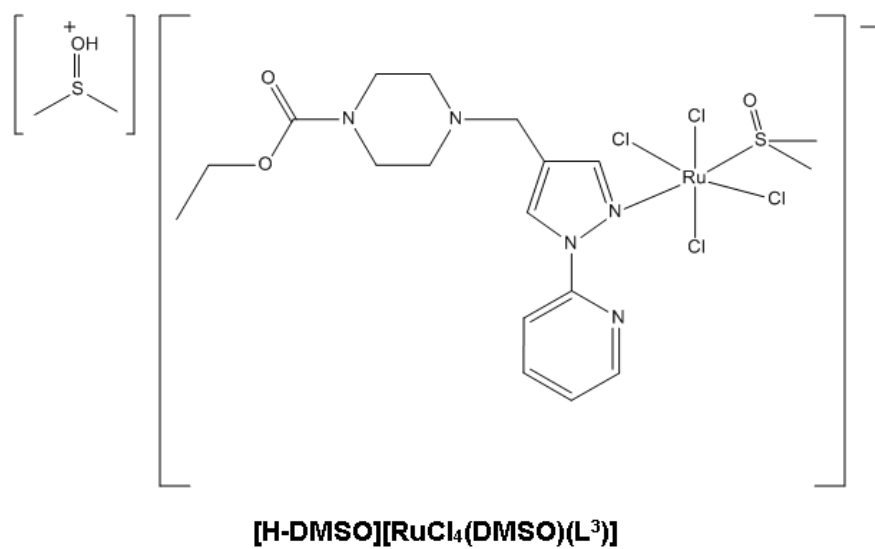
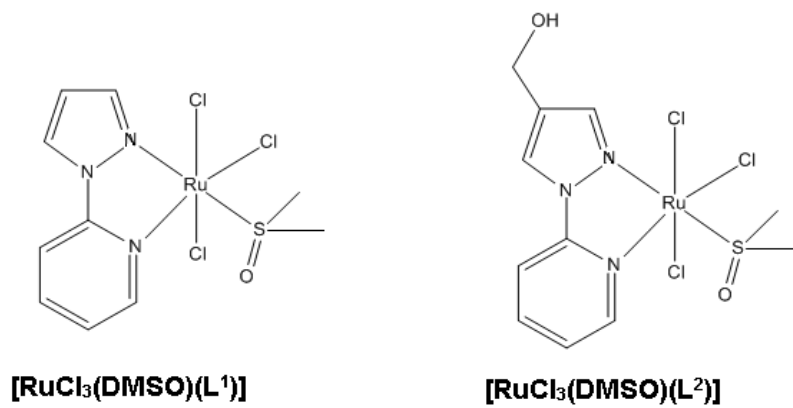


Figura 7. Estruturas propostas para os compostos de coordenação sintetizados $[RuCl_3(DMSO)(L^1)]$, $[RuCl_3(DMSO)(L^2)]$, $[H-DMSO][RuCl_4(DMSO)(L^3)]$ e $[H-DMSO][RuCl_4(L^4)_2]$.

Para os compostos $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{L}^3)]$ e $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{L}^4)_2]$ o tipo de coordenação do ligante ao centro metálico demonstrou ser diferente, ligando-se ao metal com apenas um dos átomos de nitrogênio do ligante. Para a formação do composto $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{L}^3)]$, o ligante substitui uma molécula de DMSO do precursor, deixando assim a molécula com uma carga negativa e uma molécula de DMSO protonada como contra íon. Para a formação do $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{L}^4)_2]$, as duas moléculas de DMSO presentes no precursor são substituídas por duas moléculas do ligante L^4 .

As propostas estruturais apresentadas para os compostos foram baseadas em um conjunto de resultados obtidos de vários métodos físicos, que em conjunto servem de pilares para sustentar as suposições apresentadas e que são apresentadas e discutidas no decorrer desse trabalho.

3.0. Análise elementar

Os resultados das análises elementares dos compostos sintetizados fornecem informações a respeito da porcentagem dos elementos carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre presentes nos compostos. Os resultados obtidos sugerem uma estequiometria metal – ligante de 1:1 para os compostos $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$, $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$ e $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{L}^3)]$. O composto $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{L}^4)_2]$ apresentou uma proporção diferenciada dos demais, onde, a proporção metal – ligante calculada se aproxima do valor de 1:2.

A partir dos resultados de estequiometria metal- ligante obtidos e juntamente com o número de coordenação mais comum para os compostos de rutênio(III), pode-se sugerir o tipo de coordenação a que cada ligante está submetido com o metal. Os resultados das análises elementares dos compostos sintetizados e suas respectivas massas moleculares são apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Valores Calculados e experimentais em porcentagem, das análises elementar.

Compostos	Massa Molar (g/mol)	Calculado				Experimental			
		%C	%H	%N	%S	%C	%H	%N	%S
[RuCl ₃ (DMSO)(L ¹)]	429,7	27,9	3,0	9,7	7,4	27,7	3,1	9,3	7,2
[RuCl ₃ (DMSO)(L ²)]	460,7	28,7	3,3	9,1	6,9	29,0	3,4	9,1	7,2
[H-DMSO][RuCl ₄ (DMSO)(L ³)]	715,5	33,6	4,8	9,8	9,0	33,9	4,8	9,5	8,8
[H-DMSO][RuCl ₄ (L ⁴) ₂]	868,7	41,5	5,3	16,1	3,7	41,5	5,5	12,0	4,5

3.1. Espectroscopia de infravermelho (IV)

A espectroscopia na região do infravermelho nos fornece informações a respeito dos modos de vibração de cada ligação presente na molécula. Assim os espectros de IV possibilitaram confirmar a presença dos ligantes nos compostos e através da comparação dos espectros obtidos para os ligantes livres com os espectros obtidos para os compostos sintetizados foi possível sugerir o modo de coordenação do ligante ao metal observando deslocamentos nas bandas características de cada ligante.

3.1.1. Modos de vibração dos ligantes livres

Os estudos dos espectros na região do IV para o dimetilsulfóxido (DMSO) fornecem informações importantes a respeito do átomo que participa da coordenação ao metal. A estrutura eletrônica do DMSO pode ser representada pelas estruturas de ressonância como mostrado na figura 8.

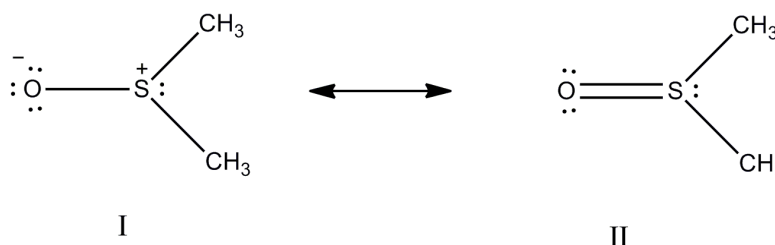


Figura 8. Estruturas de ressonância para o dimetilsulfóxido (DMSO).

Com isso se a coordenação ao metal ocorrer pelo átomo de oxigênio, a contribuição da estrutura II é menor resultando numa menor frequência de vibração para o $\nu(\text{S}=\text{O})$. Se a coordenação ocorrer pelo átomo de enxofre a contribuição da estrutura I diminui e a frequência de vibração para o $\nu(\text{S}=\text{O})$ sofre um aumento (NAKAMOTO, 1969). A banda referente ao modo de vibração $\nu(\text{S}=\text{O})$ para o DMSO livre aparece como uma banda intensa na faixa de $1060 - 1000 \text{ cm}^{-1}$ (FAWCETT, KLOSS, 1996).

O espectro de IV para o DMSO é apresentado na figura 9. Onde é possível identificar uma banda muito intensa em 1022 cm^{-1} referente ao modo de vibração $\nu\text{S}=\text{O}$, além de duas bandas referentes aos estiramentos simétrico e assimétrico da ligação C-S em 704 e 669 cm^{-1} respectivamente. No espectro também observa-se em 2998 e 2915 cm^{-1} bandas referentes ao modo de vibração $\nu_{\text{s}}\text{CH}$ e $\nu_{\text{as}}\text{CH}$. A banda larga centrada em $\sim 3450 \text{ cm}^{-1}$ indica a presença de água no DMSO.

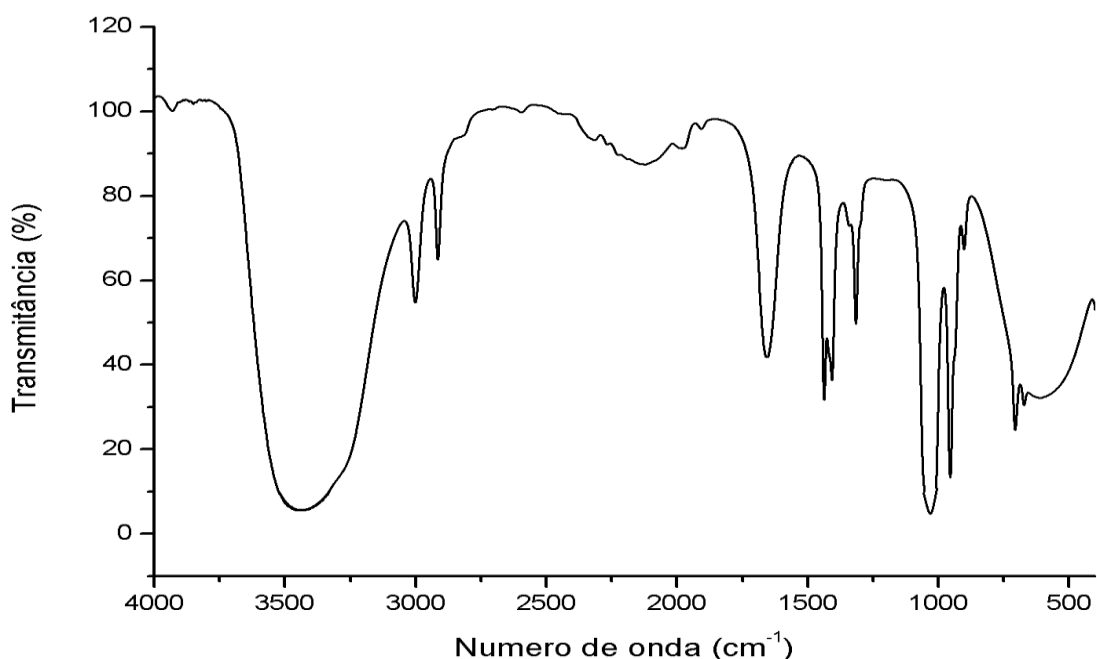


Figura 9. Espectro na região do infravermelho para o dimetilsulfóxido (DMSO) livre.

Todos os ligantes apresentam o mesmo núcleo básico, constituído de um anel pirazólico e outro piridínico, os quais apresentam bandas de vibrações características que são identificadas em todos os ligantes. Essas

bandas podem ser identificadas através da comparação com resultados encontrados na literatura (CORRSIN et al, 1953; MAJOUBE, 1989) para os modos vibracionais de estiramento e dobramento do pirazol e da piridina.

O anel pirazólico apresenta bandas referentes ao estiramento simétrico $\nu\text{C}=\text{C} + \nu\text{C}=\text{N}$ em 1500 e 1413 cm^{-1} , já para o anel piridínico essa bandas aparecem em 1590 e 1566 cm^{-1} . É esperado para essas bandas deslocamentos nos valores de frequência de vibração devido à coordenação com o metal. Além dessas bandas cada ligante apresenta outras bandas características que ajudam na identificação dos mesmos, como bandas relacionadas ao modo de vibração dos diferentes grupos funcionais presentes nos ligantes.

Os espectros, na região do IV, obtidos para os ligantes são mostrados na figura 10.

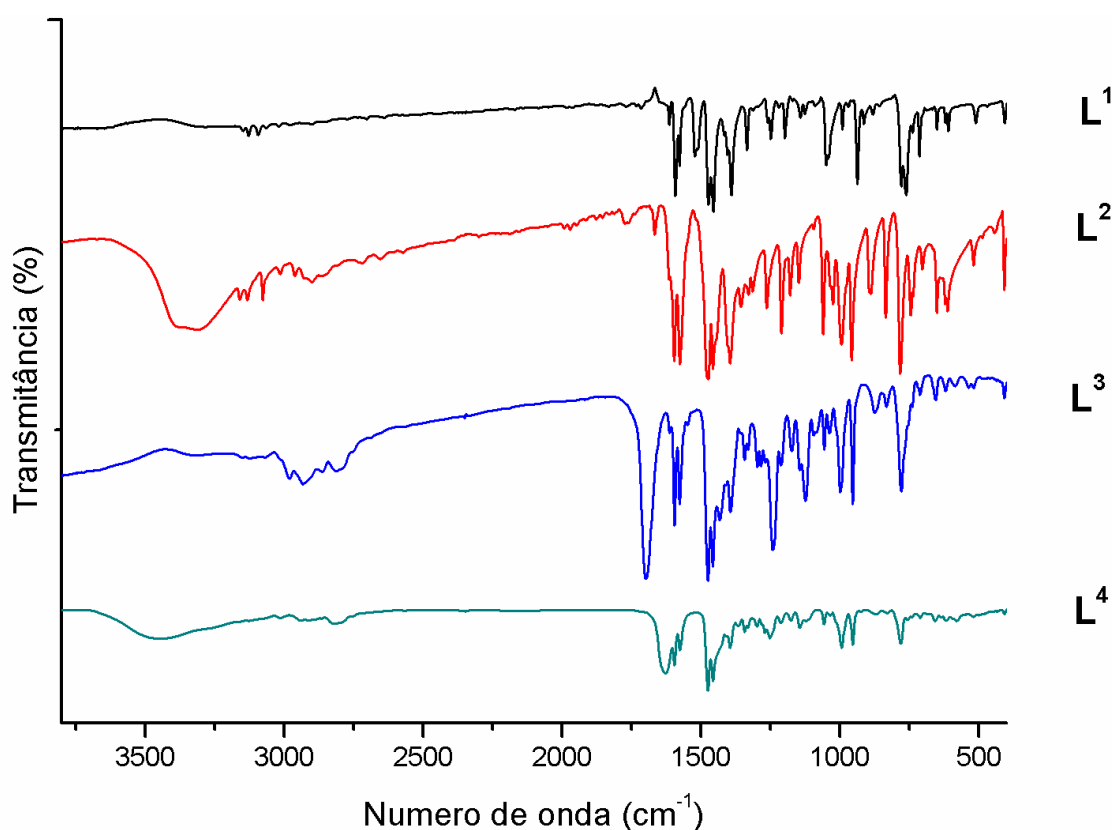


Figura 10. Espectros na região do infravermelho para os ligantes L¹, L², L³ e L⁴.

Para o ligante **L¹**, as bandas referentes ao modo de vibração $\nu\text{C}=\text{C} + \nu\text{C}=\text{N}$ do anel pirazólico são identificadas em 1522 e 1475 cm^{-1} , respectivamente, e em 1592 e 1577 cm^{-1} para o anel piridínico. Identificam-se também algumas bandas referentes à deformação angular C-H em anéis aromáticos observadas em 1336, 1194, 1054, 992 e 613 cm^{-1} .

No espectro de IV do ligante **L²**, além das bandas referentes ao modo de vibração $\nu\text{C}=\text{C} + \nu\text{C}=\text{N}$ observadas em 1600 e 1575 cm^{-1} para o anel piridínico e em 1480 e 1455 cm^{-1} para o anel pirazólico. Identifica-se também duas bandas importantes referentes ao grupamento $-\text{OH}$ presente no ligante, uma banda larga de 3600 - 3200 cm^{-1} característica do estiramento da ligação O-H e uma banda 1062 cm^{-1} referente ao modo de vibração $\nu\text{C}-\text{O}$, além de uma banda em 2998 referente ao estiramento C-H de carbono sp^3 .

Para o ligante **L³**, observam-se no espectro as bandas referentes ao modo de vibração $\nu\text{C}=\text{C} + \nu\text{C}=\text{N}$ do núcleo piridínico-pirazol, identificadas em 1598 e 1575 cm^{-1} para o anel piridínico e em 1475 e 1395 cm^{-1} para o anel pirazólico. Identificam-se também outras bandas importantes, como em 1703 cm^{-1} referente ao modo de vibração $\nu\text{C}=\text{O}$ de éster conjugado com uma amida cíclica e duas bandas em 1240 e 1125 cm^{-1} características do modo de vibração $\nu\text{C}-\text{O}$.

Para o ligante **L⁴**, as bandas mais importantes identificadas são as para o modo de vibração $\nu\text{C}=\text{C} + \nu\text{C}=\text{N}$ que aparecem em 1598 e 1575 cm^{-1} para o anel piridínico e em 1477 e 1393 cm^{-1} para o anel pirazólico, além de uma banda em 1628 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ de amida cíclica.

3.1.2. Modos de vibração dos ligantes coordenados ao Ru(III)

A coordenação dos ligantes ao metal é sugerida comparando os espectros dos ligantes com os espectros obtidos para os compostos sintetizados. Nos espectros dos compostos é possível identificar as bandas características dos ligantes confirmando a presença dos mesmos nos compostos sintetizados, porém algumas bandas sofrem deslocamento na

freqüência de vibração das regiões próximas ao átomo que se supõe está coordenado ao metal. Os espectros na região do infravermelho para os compostos sintetizados são mostrados na figura 11.

Na tabela 2 são mostrados os números de onda das bandas características mais importantes para os ligantes e para os compostos sintetizados, evidenciando os deslocamentos nas bandas próximas onde se supõe a coordenação do ligante ao metal.

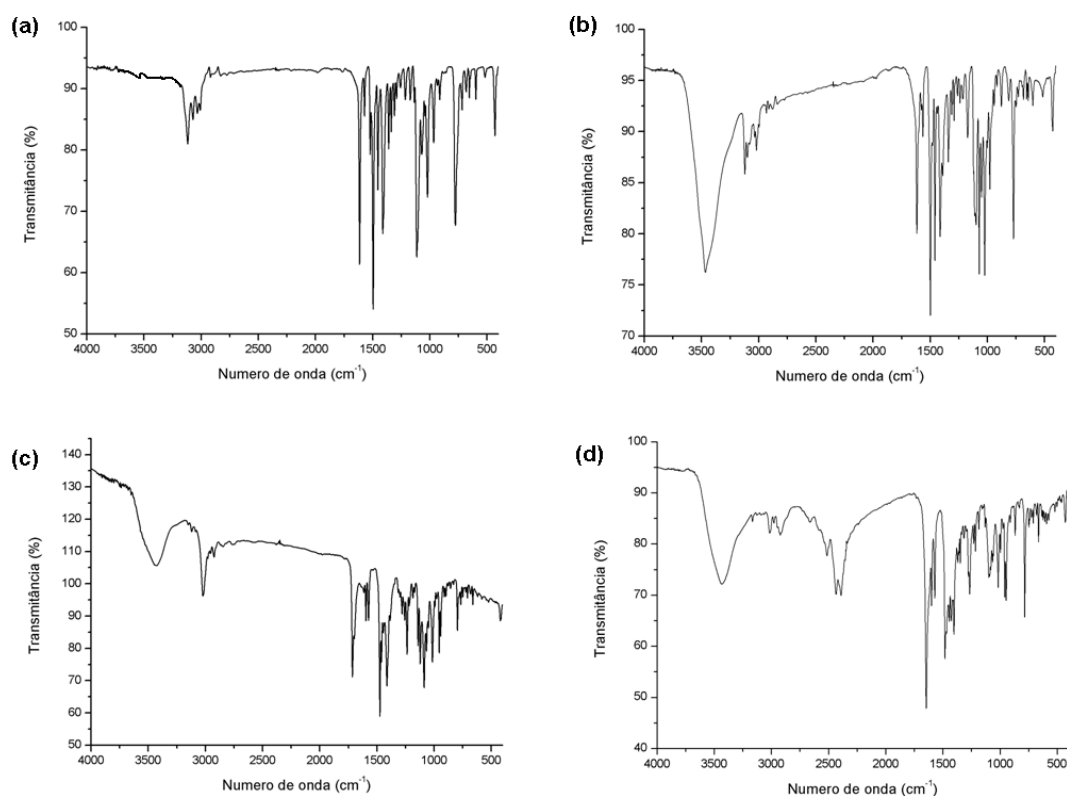


Figura 11. Espectros na região do infravermelho para os compostos: (a) $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$; (b) $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$; (c) $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{L}^3)]$, e; (d) $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{L}^4)_2]$.

Tabela 2. Principais absorções no IV para os ligantes e para os compostos sintetizados.

Atribuições	Número de onda (cm ⁻¹)							
	L1	[RuCl ₃ (DMSO)(L ¹)]	L2	[RuCl ₃ (DMSO)(L ²)]	L3	[H-DMSO][RuCl ₄ (DMSO)(L ³)]	L4	[H-DMSO][RuCl ₄ (L ⁴) ₂]
vC=C (pz)	1522 m	1495 F	1480 F	1498 F	1475 F	1475 F	1477 F	1480 F
vCN (pz)	1475 F	1454 m	1460 F	1454 F	1395 m	1415 F	1393 m	1420 m
vC=C (py)	1592 F	1613 F	1600 F	1618 F	1598 m	1598 f	1598 F	1598 m
vCN (py)	1577 m	1568 f	1575 F	1567 f	1575 m	1575 f	1575 m	1572 m
vC=O	-	-	-	-	1703 F	1710 F	1628 F	1633 F
vC-O	-	-	1062 F	1058 m	1240 F -1125 m	1238 m - 1122 m	-	-
vO-H	-	-	3200-3600	3200-3660	-	3200-3600	-	3200-3600
(DMSO)vS=O	-	1110 F	-	1072 F	-	1087 F - 1020 F	-	1020 m

F = forte, m = médio e f = fraco v= estira

No espectro de todos os compostos sintetizados é possível identificar a banda relacionada ao estiramento da ligação S=O do DMSO, as bandas aparecem em 1110 e 1072 cm^{-1} para os compostos **[RuCl₃(DMSO)(L¹)]** e **[RuCl₃(DMSO)(L²)]** respectivamente. As bandas aparecem em números de onda maiores que para o mesmo modo de vibração do DMSO livre indicando que o DMSO está coordenado ao Ru pelo átomo de S. No composto **[H-DMSO][RuCl₄(DMSO)(L³)]** identifica-se duas bandas relacionadas ao modo de vibração $\nu\text{S}=\text{O}$, uma em 1087 cm^{-1} , que sugere um DMSO coordenado ao metal e outra banda em 1020 cm^{-1} referente ao DMSO protonado atuando como contra íon do composto de coordenação. No composto **[H-DMSO][RuCl₄(L⁴)₂]** a banda $\nu\text{S}=\text{O}$ é identificada em 1020 cm^{-1} indicando o DMSO não coordenado. Para os DMSO que não estão coordenados ao Ru nos compostos **[H-DMSO][RuCl₄(DMSO)(L³)]** e **[H-DMSO][RuCl₄(L⁴)₂]** ainda é possível identificar uma banda larga entre 3600 e 3200 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação O-H e no composto **[H-DMSO][RuCl₄(L⁴)₂]** é identificado também uma banda em 2443 que se supõe a atribuição ao estiramento da ligação S-H de uma molécula de DMSO protonada no átomo de S ou invés do átomo de O.

Comparando os espectros obtidos para os compostos **[RuCl₃(DMSO)(L¹)]** e **[RuCl₃(DMSO)(L²)]**, com os espectros obtidos para os ligantes **L¹** e **L²**, respectivamente, é possível notar deslocamentos das frequências de vibração $\nu\text{C}=\text{C} + \nu\text{CN}$ dos anéis piridínico e pirazólico que constitui a molécula dos ligantes, sugerindo que o átomo de N tanto do anel piridínico quanto do anel pirazólico estão coordenados ao Ru.

Para os compostos **[H-DMSO][RuCl₄(DMSO)(L³)]** e **[H-DMSO][RuCl₄(L⁴)₂]** a comparação dos espectros obtidos com os espectros dos ligantes **L³** e **L⁴** respectivamente, mostrou que apenas a banda referente ao modo de vibração νCN do anel pirazólico sofre deslocamento, sugerindo que apenas o átomo de N do anel pirazólico está coordenado ao Ru.

3.2. Ressonância magnética nuclear (RMN)

A análise espectroscópica de RMN de ^1H fornece informações estruturais dos ligantes, confirmando sua presença nos complexos sintetizados. Os compostos sintetizados apresentam semelhanças no espectro devido à presença do núcleo piridínico – pirazólico comum aos quatro ligantes. Os dados de ressonância com as devidas atribuições são listados na tabela 3 e o espectro obtido para o composto $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$ (figura 12), $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{L}^3)]$ (figura 13) e $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{L}^4)_2]$ (figura 14).

Tabela 3. Dados RMN ^1H (ppm, $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$, 500MHz) para composto $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$ e (ppm, D_2O , 500MHz) para os composto $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{L}^3)]$ e $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{L}^4)_2]$.

N° posição do ^1H	Compostos		
	$[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$	$[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{L}^3)]$	$[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{L}^4)_2]$
1	7,71 (1H, s)	7,99 (1H, s)	7,97 (1H, s)
2	8,53 (1H, s)	8,71 (1H, s)	8,67 (1H, s)
3	-	7,87 (1H, <i>d</i> , 8Hz)	7,83 (1H, <i>d</i> , 7,5Hz)
4	7,30 (1H, <i>t</i> , 5Hz)	7,48 (1H, s)	7,45 (1H, <i>t</i> , 7Hz)
5	8,44 (1H, <i>d</i> , 5Hz)	8,07 (1H, <i>t</i> , 8Hz)	8,04 (1H, <i>t</i> , 8Hz)
6	-	8,48 (1H, s)	8,44 (1H, <i>d</i> , 4Hz)

Multiplicidade: *s* = singlete, *d* = dubleto, *t* = tripleto, *m* = multipleteo

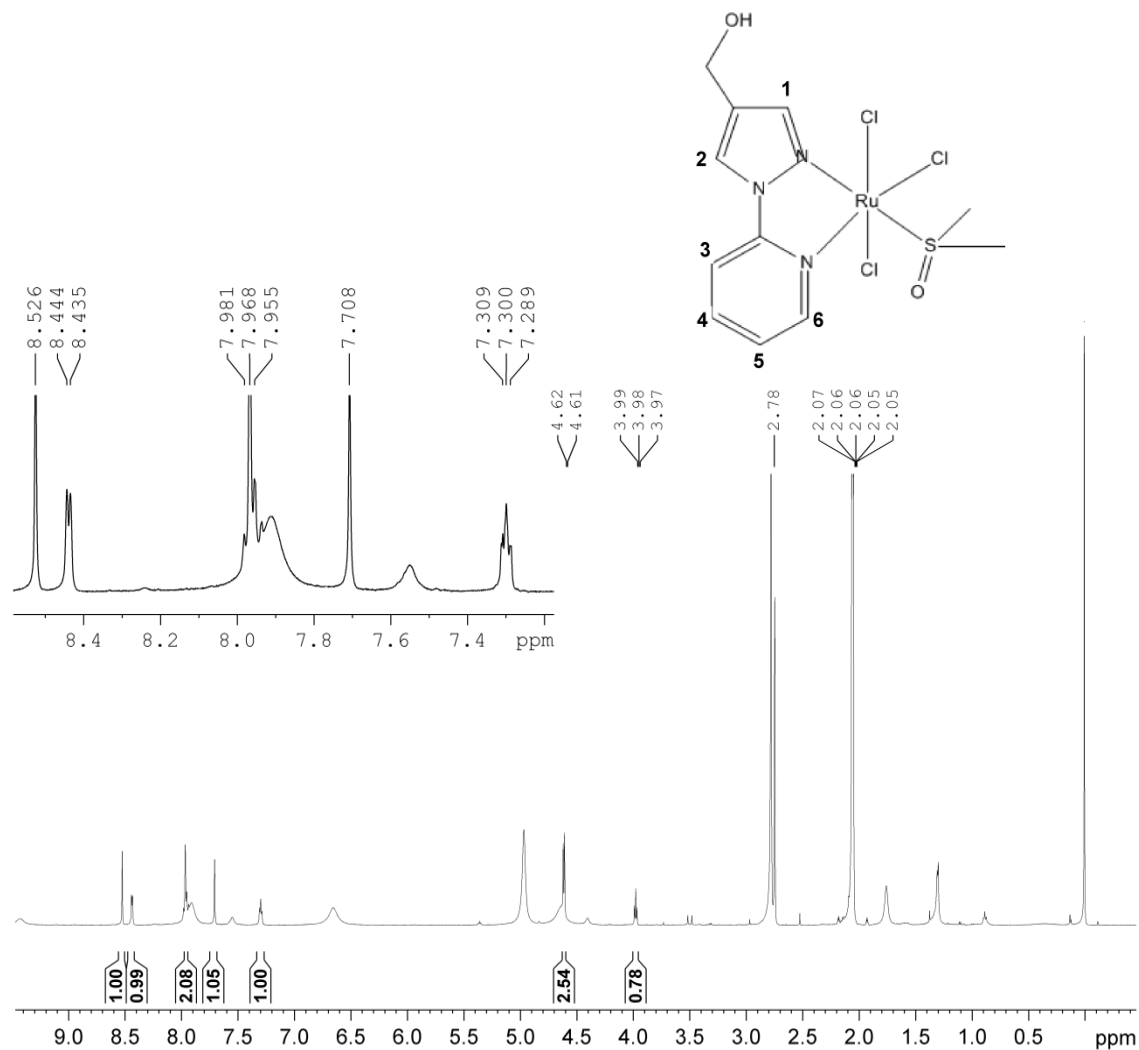


Figura 12. Espectro de RMN ¹H (ppm, C₃H₆O, 500MHz) para composto [RuCl₃(DMSO)(L²)].

No composto [RuCl₃(DMSO)(L²)], os sinais em δ7,71(1H, s) e δ8,53 (1H, s) foram respectivamente atribuídos aos H nas posições 1 e 2 do anel pirazólico. Os sinais em δ7,30 (1H, t) e δ8,42 (1H, d) são respectivamente atribuídos aos H nas posições 4 e 5 respectivamente, do anel piridínico. Observa-se um acoplamento entre H3 e H4 com uma constante de acoplamento de 10Hz e um acoplamento entre H4 e H6 com uma constante de 5Hz. O sinal referente ao H5 não foi atribuído devido à falta de resolução do sinal no espectro. O sinal atribuído ao grupamento R, que no caso do ligante L² é -CH₂-OH, são δ4,62 (2H, d) para (-CH₂-).

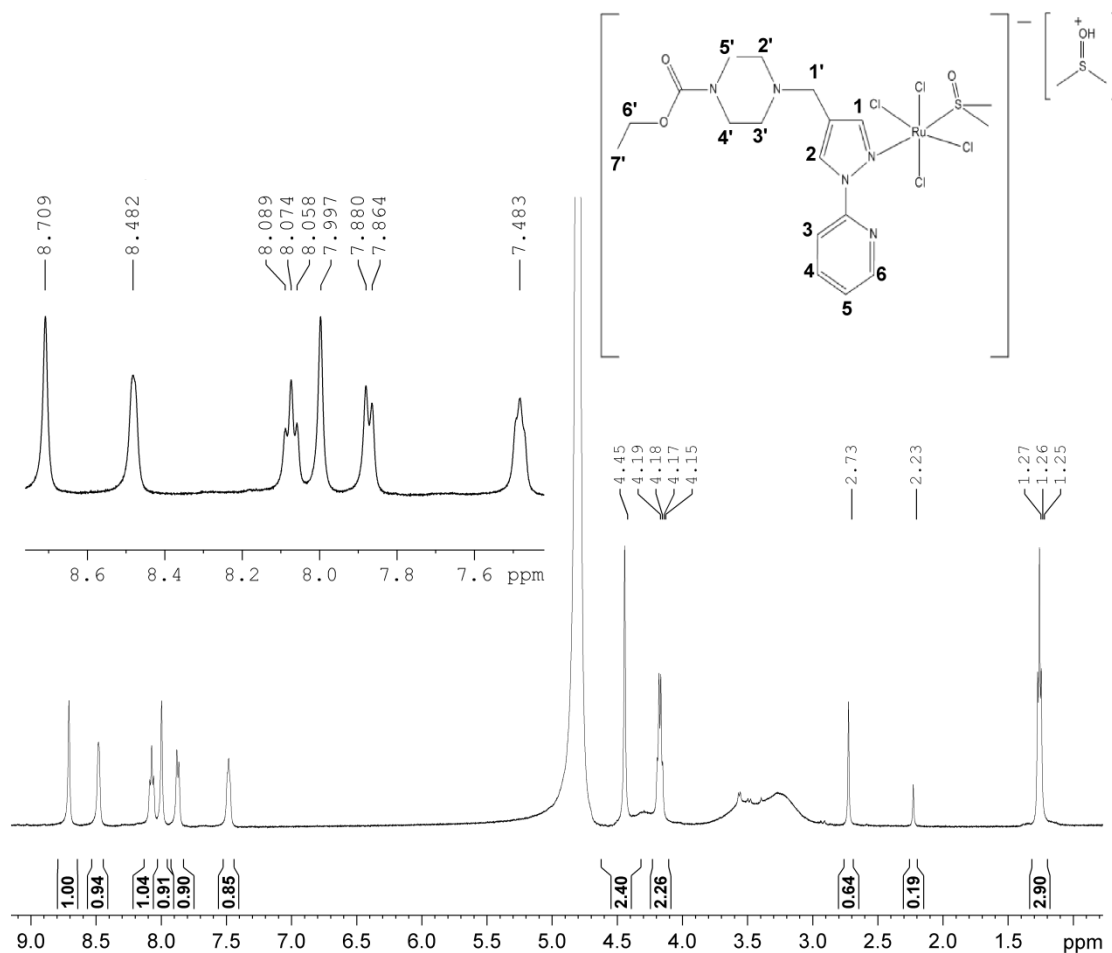


Figura 13. Espectro de RMN ^1H (ppm, D_2O , 500MHz) para composto $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{L}^3)]$.

No composto $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{L}^3)]$, os sinais em $\delta 7,99$ (1H, s) e $\delta 8,71$ (1H, s) foram respectivamente atribuídos aos H nas posições 1 e 2 do anel pirazólico. Os sinais em $\delta 7,87$ (1H, d), $\delta 7,48$ (1H, s) e $\delta 8,07$ (1H, t) e $\delta 8,48$ (1H, s) são respectivamente atribuídos aos H nas posições 3, 4, 5 e 6 respectivamente, do anel piridínico. Observa-se um acoplamento entre H3 e H5 com uma constante de acoplamento de 8Hz. Foram atribuídos H1' $\delta 4,45$ (2H, s), H6' $\delta 4,17$ (2H, m) e H7' $\delta 1,26$ (3H, s). Os sinais para H2', H3', H4' e H5' não foram atribuídos devido a falta de resolução no espectro.

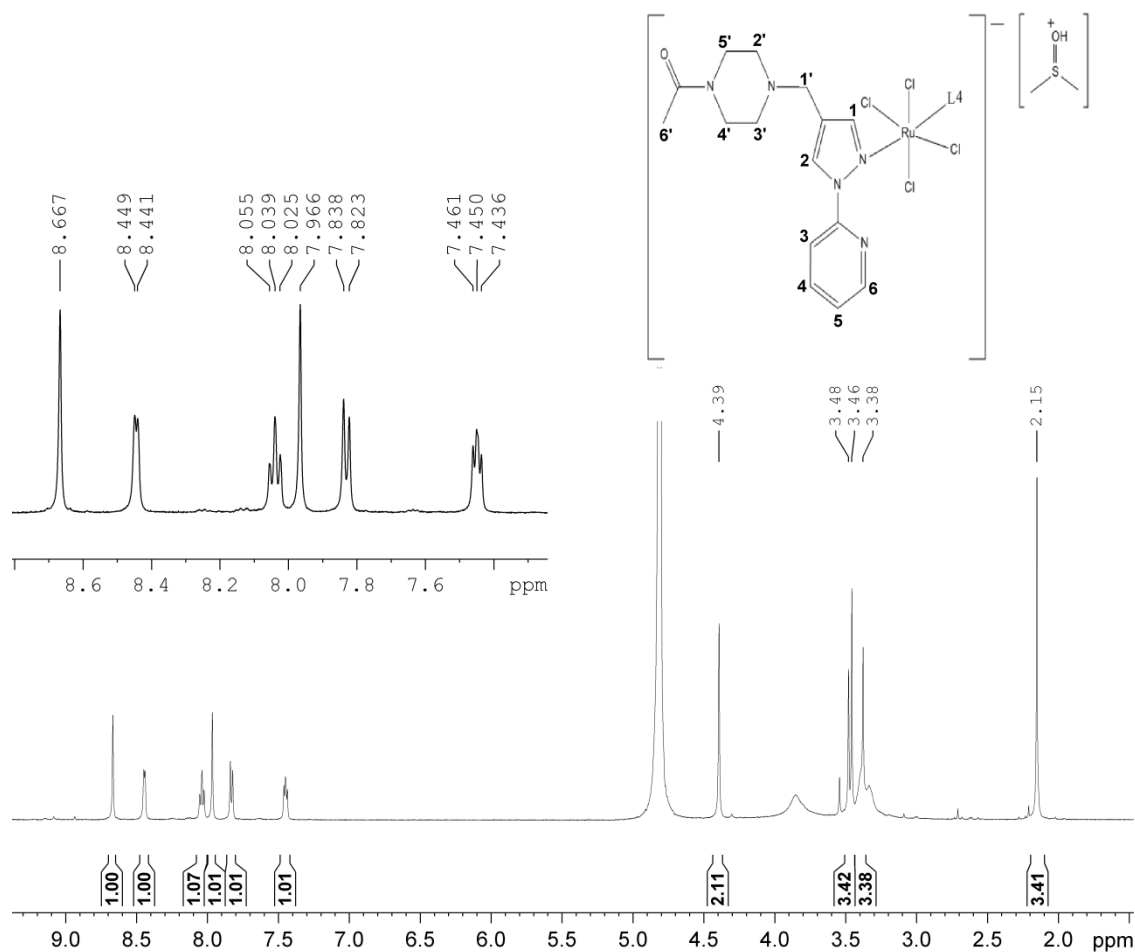


Figura 14. Espectro de RMN ¹H (ppm, D₂O, 500MHz) para composto [H-DMSO][RuCl₄(L⁴)₂].

No composto [H-DMSO][RuCl₄(L⁴)₂], os sinais em δ7,97(1H, s) e δ8,67 (1H, s) foram respectivamente atribuídos aos H nas posições 1 e 2 do anel pirazólico. Os sinais em δ7,83 (1H, *d*), δ7,45 (1H, *dd*) e δ8,04 (1H, *t*) e δ8,44 (1H, *d*) são respectivamente atribuídos aos H nas posições 3, 4, 5 e 6 respectivamente, do anel piridínico. Foram atribuídos H1' δ4,40 (2H, s), H6' δ2,15 (3H, s). Os sinais para H2', H3', H4' e H5' são atribuídos ao multipletto centrado em δ3,40.

Para o composto [RuCl₃(DMSO)(L¹)] observou-se um comportamento anômalo na análise de RMN de ¹H onde os picos referentes aos H do ligante L¹ não aparecem no espectro. Após várias tentativas esse problema ainda não foi solucionado

3.3. Difração de raios-X pelo método do monocristal

A técnica de análise de difração de raios-X em monocristal fornece informações estruturais dos compostos como: posições dos átomos, arranjo cristalino, comprimentos e ângulos da ligações. Os compostos $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$ foram obtidos na forma cristalina e os monocristais foram submetidos a análise por difração de raios-X, a qual confirmou o modo de ligação bidentada dos ligantes L^1 e L^2 ao rutênio. Os dois compostos apresentam-se em um arranjo cristalino monoclinico pertencentes ao grupo espacial $\text{P2}_1/\text{c}$. As estruturas para os compostos $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$ são esquematizadas na figura 15 e os dados cristalográficos são mostrados na tabela 4.

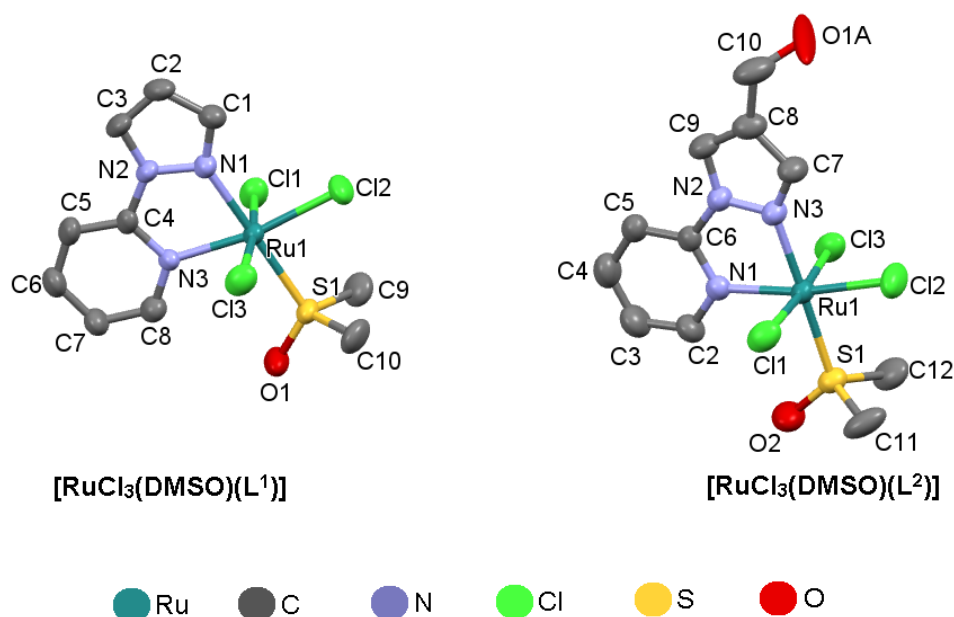


Figura 15. Estruturas para os compostos $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$, obtidas por método de difração de raios-X de monocristal.

Tabela 4. Dados Cristalográficos para os compostos $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$,

Dados Cristalográficos		
Composto	$[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$	$[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$
Formula Molecular	$\text{RuC}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{SOCl}_3$	$\text{RuC}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{SO}_2\text{Cl}_3$
Grupo espacial	$P2_1/c$	$P2_1/c$
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Comprimentos da célula unitária	a 10,3271; b 8,8193; c 21,0816	a 10,9735; b 11,1615; c 14,5786
Ângulos da célula unitária	α 90,00; β 91,61; δ 90,00	α 90,00; β 111,20; δ 90,00
Volume	1919,3	1664,6
Densidade	1,683	1,838
Z, Z'	Z : 4 Z' : 0	Z : 4 Z' : 0
Fator - R (%)	4,72	3,22
Radiação (Mo K α , Å)	0,61 mm ⁻¹	0,61 mm ⁻¹
wR(F ²)	0,148	0,148
S	1,06	1,03

Os compostos adotam uma esfera de coordenação octaédrica distorcida, onde, o átomo de Ru está rodeado por 6 doadores de elétrons: S do DMSO, dois N dos ligantes pertencentes ao núcleo piridínico-pirazólico e três Cloretos meridionais. No composto $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ o comprimento de ligação Ru-S tem comprimento de 2,303(1) Å e para o composto $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$ é de 2,308(1) Å, o que se assemelha aos valores encontrados na literatura para moléculas semelhantes ~2,255(7) Å (TAM et al., 2011; RACK; GRAY, 1999). No composto $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ os comprimentos de ligação Ru-N é de 2,054(4) Å para a ligação com o N1 e de 2,090(4) Å para o N3, com ângulo entre N1-Ru-N3 de 77,4(2)° isso devido a coordenação bidentada do ligante L^1 formando um anel quelato de 5 membros, que gera essa compressão desse ângulo. No Composto $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$ ocorre a mesma situação onde a Ligação Ru-N é ligeiramente menor par o N do anel pirazólico N3, em comparação com N1 do anel piridínico, 2,057(3) e 2,093(3) Å respectivamente, e com ângulo de ligação N1-Ru-N3 de 77,5(3)°. Os cloretos que estão trans um ao outro

apresentam mesmo comprimento de ligação Ru-Cl de 2,324(2) Å no composto **[RuCl₃(DMSO)(L¹)]** e 2,325(2) Å no composto **[RuCl₃(DMSO)(L²)]**, já o cloreto Cl₂ que esta trans ao N do anel piridínico, o comprimento da ligação Ru-Cl é de 2,342(2) Å nos dois compostos, indicando uma ligação ligeiramente mais fraca e podendo se sugerir que é o cloreto que sofre hidrólise mais rapidamente em umas das etapas do mecanismo de ativação.

3.4. Espectroscopia na região do ultravioleta/visível (UV/Vis)

A espectroscopia eletrônica na região do UV/Vis nos fornece informações a respeito das transições eletrônicas permitidas ou proibidas, que ocorrem entre os orbitais moleculares dos compostos. As transições eletrônicas permitidas são aquelas que não se enquadram nas “regras de seleção”. Uma transição será proibida se durante a transição ocorrer uma alteração no número quântico de spin de um elétron (transição proibida por spin) e/ou quando a transição ocorrer entre termos de mesma paridade $g \rightarrow g$ e $u \rightarrow u$ (transição proibida por Laporte) (SHRIVER; ATIKINS, 2010).

Na figura 16 é apresentado um diagrama qualitativo dos níveis de energia dos orbitais moleculares característicos para compostos de coordenação octaédricos, indicando as principais transições eletrônicas que podem ocorrer.

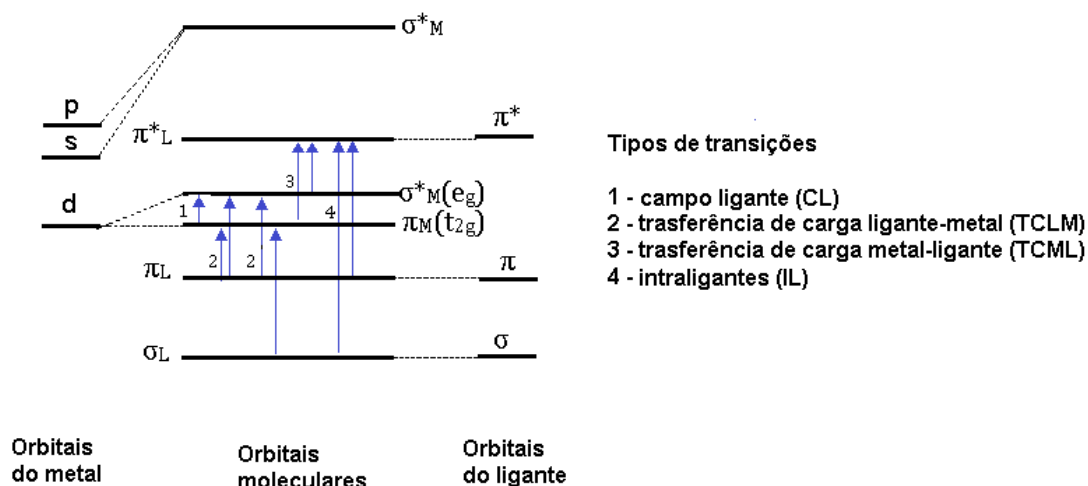


Figura 156. Diagrama de níveis de energia de orbitais moleculares e transições eletrônicas para compostos de coordenação octaédricos (BALZANI et al., 1996).

Transições que ocorrem nos orbitais moleculares centrados nos ligantes são chamadas de transições intraligantes (IL). Transições que ocorrem entre os orbitais moleculares centrados no metal são chamadas transições de campo ligante (CL). Essas transições de campo ligante são proibidas por Laporte e quando aparecem no espectro são bandas de baixa intensidade. E as transições que ocorrem entre o metal-ligante ou ligante-metal são chamadas de transições de transferência de carga (BALZANI, 1996; NAZEERUDDIN, 2000).

Os espectros de absorção na região do UV/visível obtidos na faixa de comprimento de onda de 200 a 700 nm para os compostos $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$ são mostrados na figura 17 e para os compostos $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{L}^3)]$ e $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{L}^4)_2]$ na figura 18.

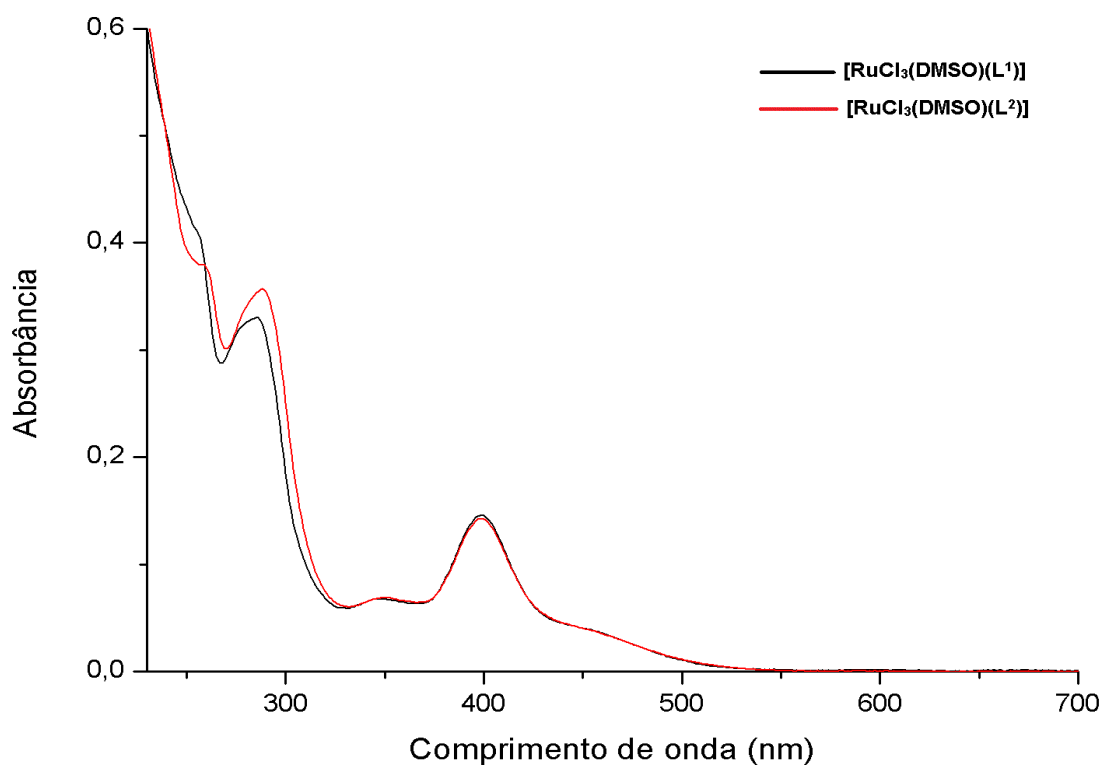


Figura 167. Espectros de absorção no UV/Vis para os compostos sintetizados $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$.

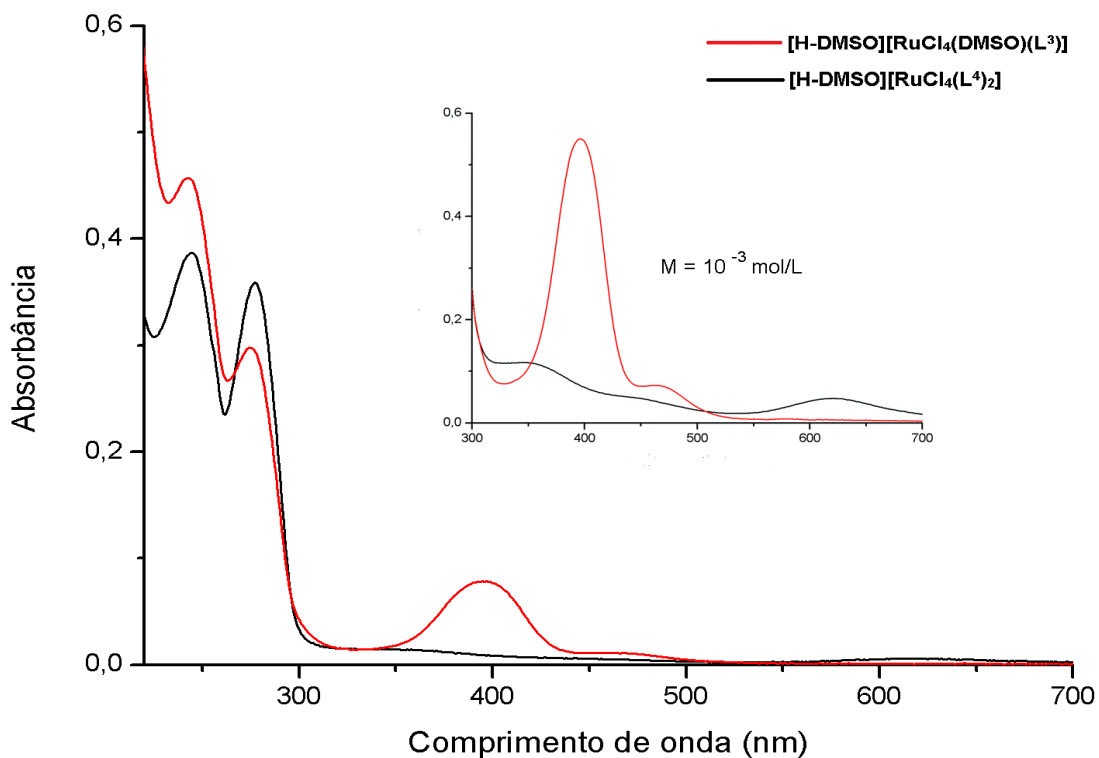


Figura 178. Espectros de absorção no UV/Vis para os compostos sintetizados $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{L}^3)]$ e $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{L}^4)_2]$.

Analisando os espectros é possível observar algumas semelhanças, como as duas bandas intensas na região do ultravioleta com λ_{\max} em 255 e 285 nm para o composto **[RuCl₃(DMSO)(L¹)]**, 260 e 288 nm para o composto **[RuCl₃(DMSO)(L²)]**, 244 e 276 para composto **[H-DMSO][RuCl₄(DMSO)(L³)]** e **[H-DMSO][RuCl₄(L⁴)₂]**. Essas bandas de mais alta energia supõe-se estarem associadas as transições $\pi-\pi^*$ intraligantes. As bandas de baixa intensidade na região do visível sugerem transições proibidas, assim, atribuídas a transições de transferência de carga $d\pi-\pi^*_L$. Na tabela 5 são apresentados os valores de λ_{\max} das bandas identificadas e suas atribuições ao tipo de transição a que está associada.

Tabela 5. Valores de λ_{\max} e ϵ para as bandas de absorção no UV/Vis dos compostos sintetizados.

Compostos	λ_{\max} /nm (ϵ /10 ⁴ M ⁻¹ cm ⁻¹)	
	$\pi-\pi^*$	$d\pi-\pi^*_L$
[RuCl ₃ (DMSO)(L ¹)]	255(4,10); 285(3,31)	350(0,70); 400(1,45); 450(0,40)
[RuCl ₃ (DMSO)(L ²)]	260(3,79); 288(3,58)	350(0,70); 400(1,42); 450(0,40)
[H-DMSO][RuCl ₄ (DMSO)(L ³)]	244(3,79); 276(2,98)	400(0,80); 450(0,11)
[H-DMSO][RuCl ₄ (L ⁴) ₂]	244(3,88); 276(3,59)	350(0,11); 448(0,05); 618(0,05)

3.4.1. Estudo cinético

No mecanismo de ação dos compostos KP1019 e NAMI-A a hidratação, coordenação de moléculas de H₂O ao metal, é amplamente aceita como uma importante etapa no processo de atuação dos mesmos e de seus derivados. O NAMI-A consiste num átomo de rutênio com seis ligantes: quatro íons cloreto, um grupo DMSO e um grupo imidazol. Todos estes ligantes podem ser substituídos por moléculas de água, íons hidróxidos ou componentes do tampão, resultando numa ampla gama de possíveis produtos de degradação (BOUMA *et al.* 2002) como apresentado na figura 19.

O ensaio foi realizado seguindo o método descrito por TAN C. *et al.* (2011), onde monitorou-se durante 24 horas a absorção no UV/Vis dos compostos sintetizados em solução PBS (pH = 7,4 e 25 °C). Os espectros de

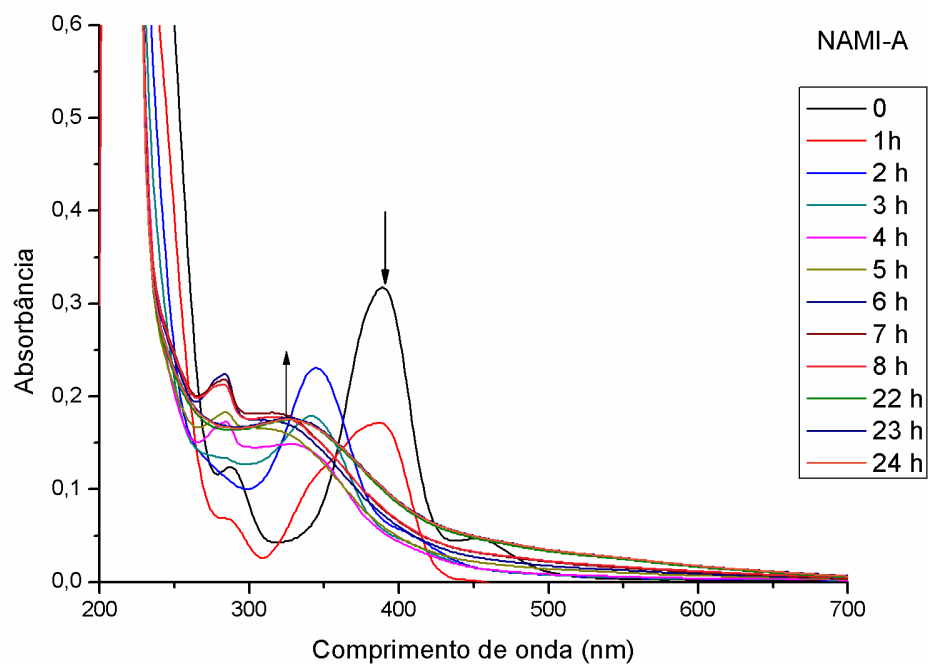


Figura 180. Espectros de absorção no UV/vis dependentes do tempo, para o NAMI-A em solução de PBS (10^{-4} mol/L).

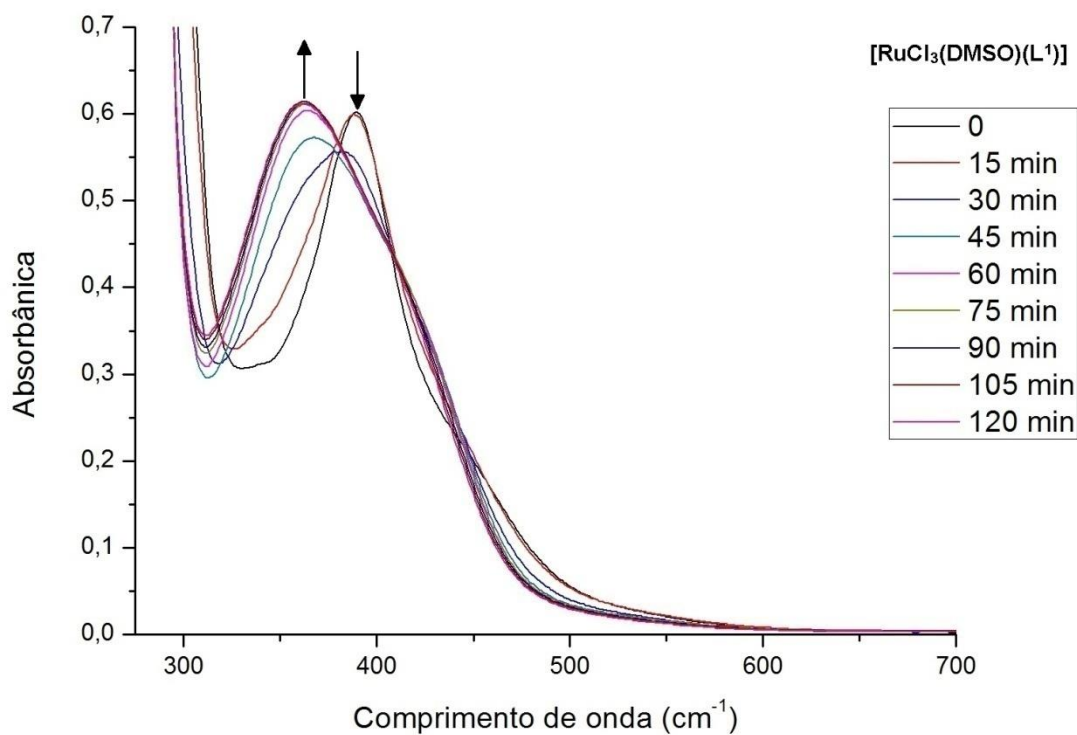


Figura 191. Espectros de absorção no UV/vis dependentes do tempo, para o [RuCl₃(DMSO)(L¹)] em solução de PBS (10^{-4} mol/L).

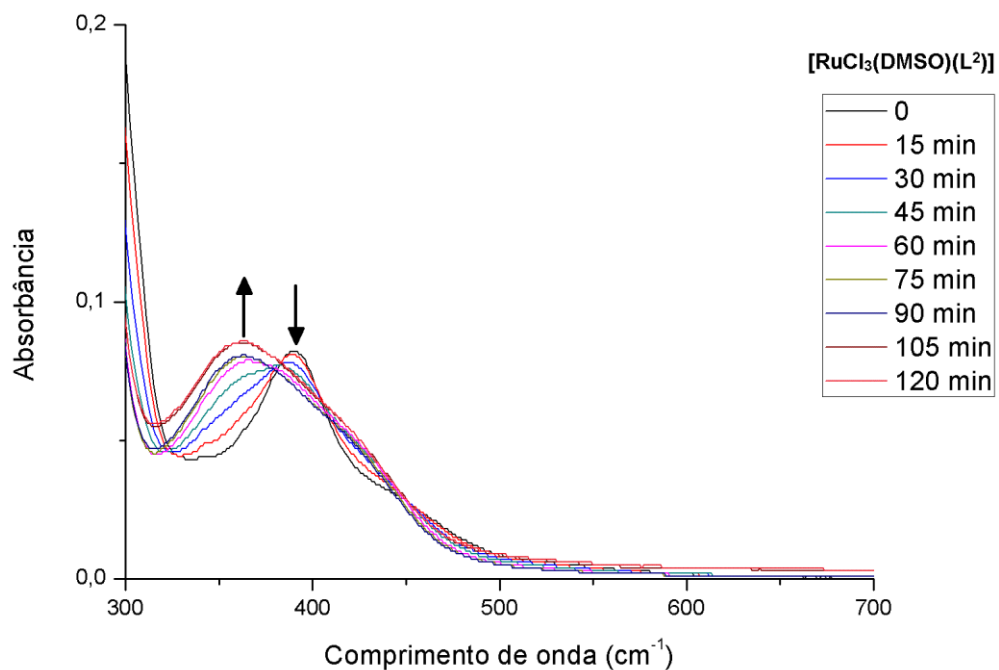


Figura 202. Espectros de absorção no UV/vis dependentes do tempo, para o composto $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$ em solução de PBS (10^{-4} mol/L).

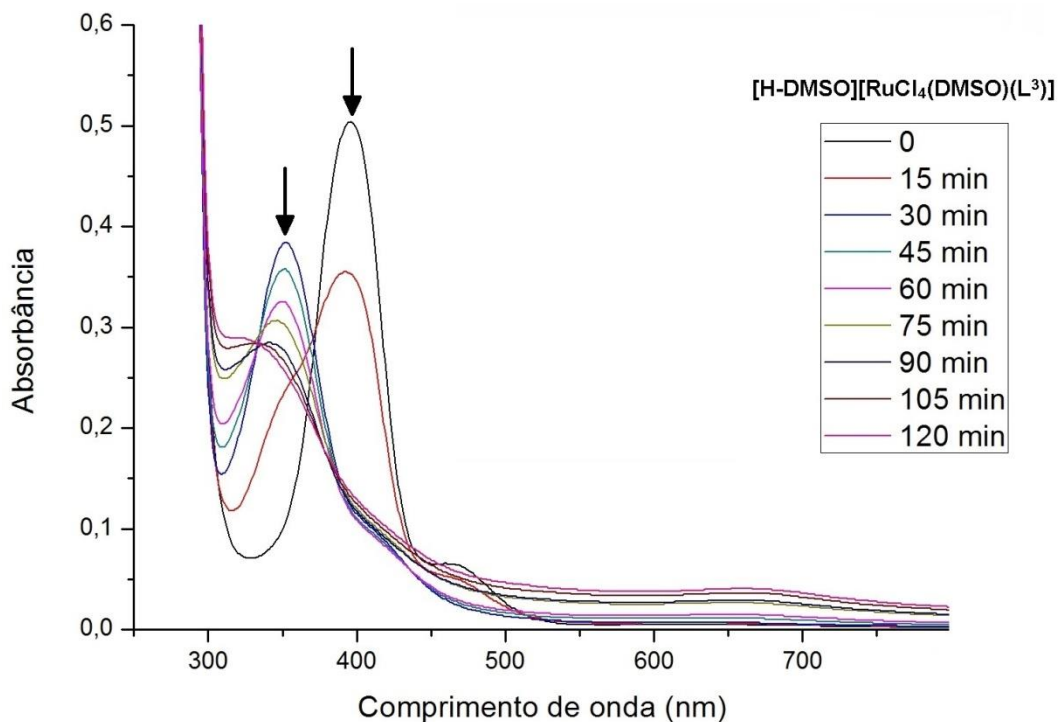


Figura 213. Espectros de absorção no UV/vis dependentes do tempo, para o composto $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{L}^3)]$ em solução de PBS (10^{-4} mol/L).

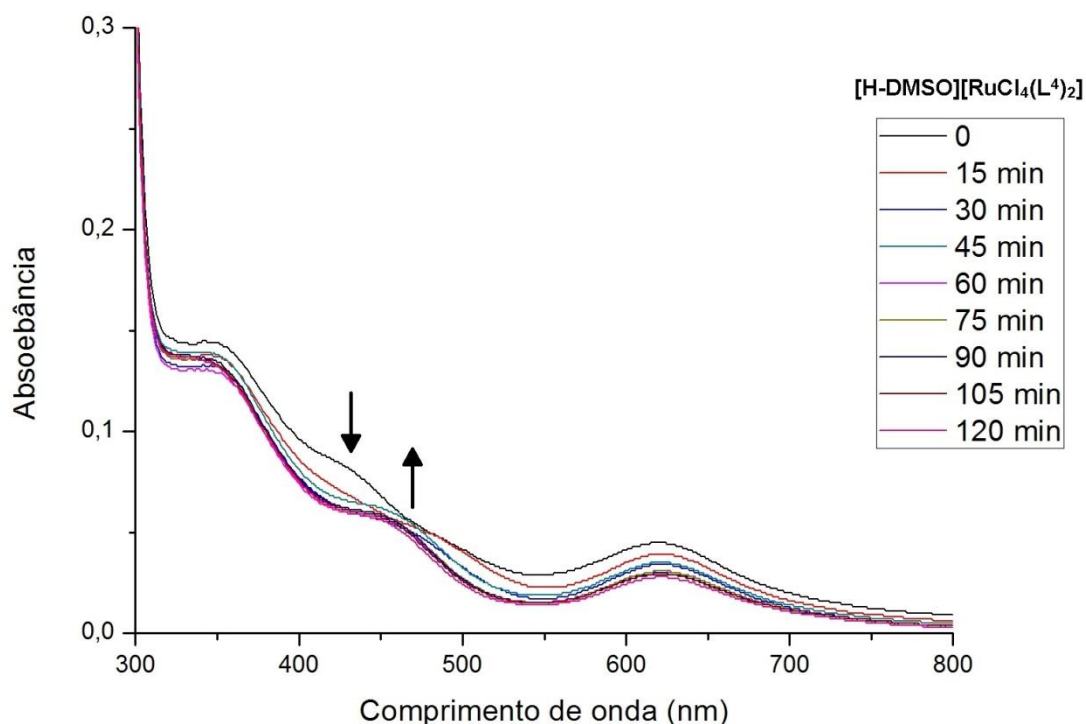


Figura 224. Espectros de absorção no UV/vis dependentes do tempo, para o composto $[H-DMSO][RuCl_4(L^4)_2]$ em solução de PBS (10^{-4} mol/L).

As mudanças observadas nos espectros são: o desaparecimento de algumas bandas e aparecimento de outras. Nos espectros para os compostos $[RuCl_3(DMSO)(L^1)]$, $[RuCl_3(DMSO)(L^2)]$ e $[H-DMSO][RuCl_4(DMSO)(L^3)]$ é possível notar certas semelhanças, onde, inicialmente são identificadas duas bandas, aproximadamente em 390 e 455 nm e que com o decorrer do tempo essas bandas somem do espectro de absorção. Essas mudanças podem ser supostamente atribuídas a hidrólise dos ligantes (cloretos ou DMSO). O composto $[H-DMSO][RuCl_4(L^4)_2]$ também apresenta alterações em algumas bandas no decorrer do tempo, porém são menos pronunciadas. Estas mudanças no espectro devido à hidrólise dos compostos estão de acordo com as mudanças observadas para outros compostos de rutênio com ligantes aromáticos nitrogenados (TAN *et al.* 2011; ZONG *et al.* 2004; KIING *et al.* 2001).

Através da curva de absorbância em função do tempo em um comprimento de onda fixo, foi possível obter valores de k_{obs} . (constante de velocidade observada), utilizando-se a parte linear da curva no tempo inicial,

aproximando-se a uma cinética de primeira ordem. Sendo o k_{obs} equivalente a inclinação da reta. Os valores de k_{obs} para o NAMI-A e para os compostos sintetizados são mostrados na tabela 6.

Tabela 6. Valores das constantes de velocidade observada e $t_{1/2}$ para NAMI-A e para os compostos $[RuCl_3(DMSO)(L^1)]$, $[RuCl_3(DMSO)(L^2)]$, $[H-DMSO][RuCl_4(DMSO)(L^3)]$ e $[H-DMSO][RuCl_4(L^4)_2]$.

Compostos	$k_{obs} \times 10^{-2} (s^{-1})$	$t_{1/2} (s)$
NAMI-A	612	0,11
$[RuCl_3(DMSO)(L^1)]$	0,61	113,63
$[RuCl_3(DMSO)(L^2)]$	2,6	26,65
$[H-DMSO][RuCl_4(DMSO)(L^3)]$	21	3,30
$[H-DMSO][RuCl_4(L^4)_2]$	14	4,95

Os gráficos de absorção em comprimento de onda fixo dependentes do tempo e os ajustes cinéticos realizados para os compostos sintetizados e para o NAMI-A são apresentados no anexo 1. Em comparação com o NAMI-A, os compostos sintetizados mostraram um perfil cinético de reação mais lento que o NAMI-A em solução PBS, o que sugere, que os compostos são mais resistentes a hidrólise que o NAMI-A em solução PBS. Essa maior resistência a hidrólise era o que se esperava alcançar com a coordenação dos ligantes L^1 , L^2 , L^3 e L^4 ao rutênio, devido á uma maior estabilidade termodinâmica conferida pelos mesmos aos compostos de coordenação.

Nos compostos $[RuCl_3(DMSO)(L^1)]$ e $[RuCl_3(DMSO)(L^2)]$, a coordenação bidentada dos ligantes L^1 e L^2 ao metal é o que confere essa maior estabilidade termodinâmica, devido a formação de um anel quelato, e assim conferindo maior resistência a hidrólise dos compostos. A k_{obs} . para os compostos $[RuCl_3(DMSO)(L^1)]$ e $[RuCl_3(DMSO)(L^2)]$ são; $0,61 \times 10^{-2}$ e $2,6 \times 10^{-2}$ respectivamente e são bem menores que a observada para o NAMI-A, $k_{obs.} = 612 \times 10^{-2}$. Os compostos $[H-DMSO][RuCl_4(DMSO)(L^3)]$ e $[H-DMSO][RuCl_4(L^4)_2]$, também apresentaram um perfil cinético de reação mais lento que o NAMI-A em solução PBS. Os ligantes L^3 e L^4 se coordenam ao metal de forma monodentada, sendo assim os compostos $[H-DMSO][RuCl_4(DMSO)(L^3)]$ e $[H-DMSO][RuCl_4(L^4)_2]$ não possuem a

estabilidade adicional conferida pela formação de um anel quelato, sendo assim, sofrem hidrólise mais facilmente que os compostos $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$.

3.5. Eletroquímica – voltametria cíclica

A técnica de voltametria cíclica estuda a relação entre a voltagem, a corrente e o tempo, durante a eletrólise em uma célula eletroquímica. A análise voltamétrica permitiu caracterizar o comportamento redox dos compostos e avaliar a cinética de transferência eletrônica quanto a reversibilidade ou irreversibilidade do processo. Os voltamogramas para os compostos $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$ são mostrados nas figuras 25 e 26.

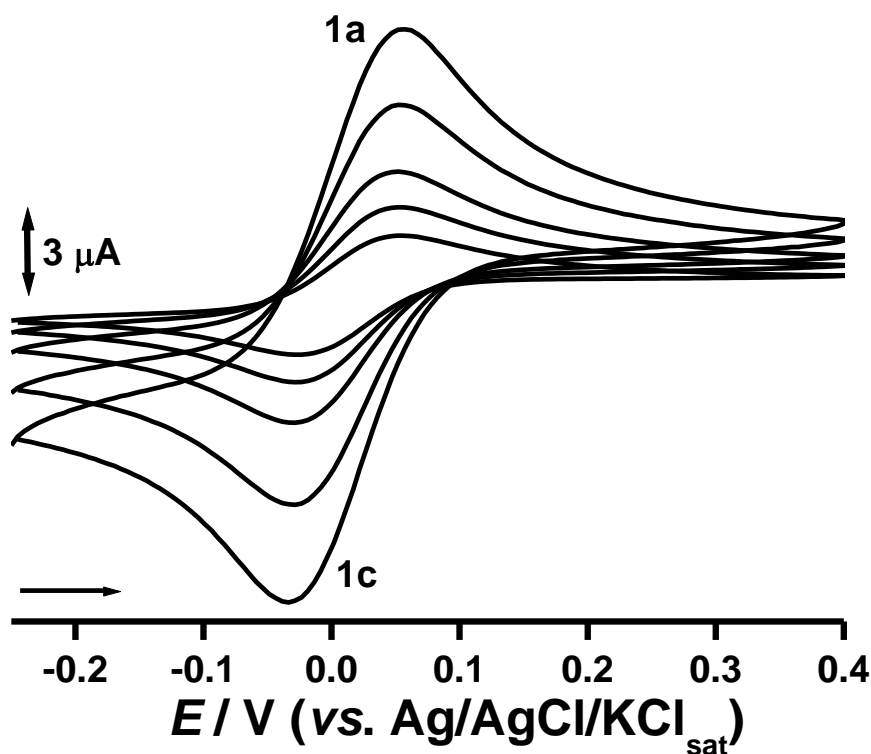


Figura 235. Voltamograma cíclico em acetonitrila e NaCl para o composto $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ ($5\mu\text{M}$).

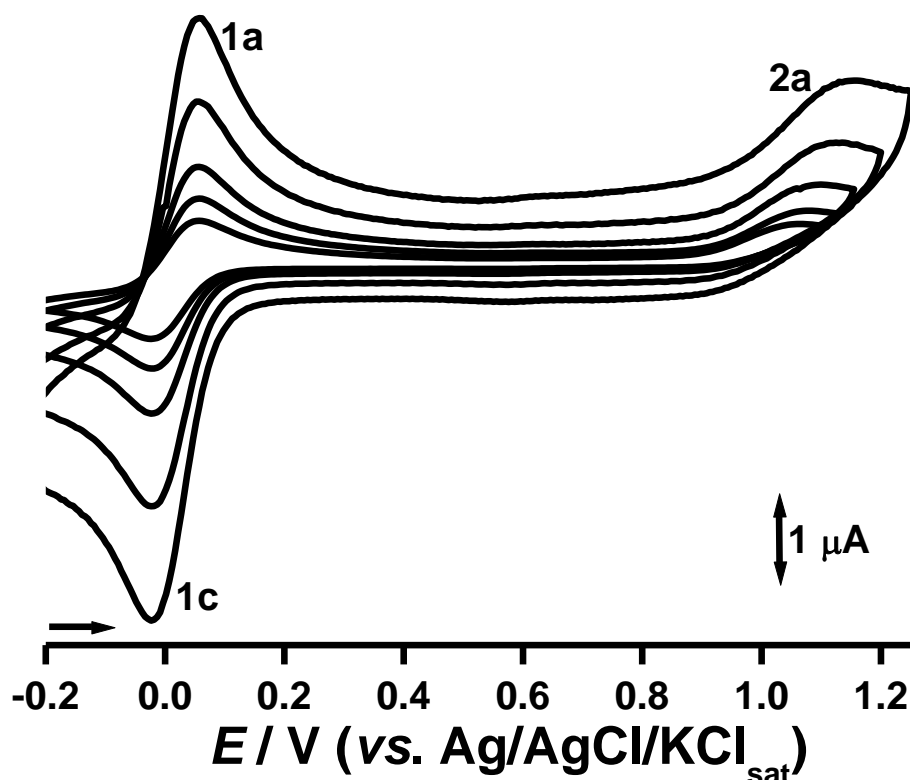


Figura 246. Voltamograma cíclico em acetonitrila e NaCl para o composto $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$, ($5\mu\text{M}$).

Os parâmetros eletroquímicos obtidos para os compostos $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$ encontram-se na tabela 7.

Para os compostos $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$, é possível verificar nos voltamogramas cíclicos os potenciais redox para o processo de eletrodo Ru(III)/Ru(II) (1a/1c), de +0,014 e +0,010 V vs. Ag/AgCl em KCl_{sat} , respectivamente. Observa-se também que a razão de corrente ($i_{\text{pc}}/i_{\text{pa}}$) é próximo da unidade. Portanto, o processo redox Ru(III)/Ru(II) avaliado por voltametria cíclica para o composto $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$, é eletroquimicamente reversível de acordo com Nicholson e Shain (NICHOLSON; SHAIN, 1964) o que é coerente com resultados obtidos para outros compostos de rutênio (CALLAHAN, MEYER, 1977; GROESSL *et al.*, 2006), mostrando inclusive perfis eletroquímicos que se assemelham ao do NAMI-A, (RAVERA *et al.*, 2004), que é utilizado como base para a comparação de resultados. No voltamograma do composto $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^2)]$, verifica-se além do par de picos referentes ao processo

redox Ru(III)/Ru(II) um pico com potencial anódico de +1,08 V e um pico de corrente $I_p(2a) = 0,83 \mu\text{A}$, esse processo se supõe estar associado a redução do grupo OH presente no ligante L^2 .

Tabela 7. Parâmetros eletroquímicos obtidos dos voltamogramas cíclicos dos compostos $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(L^1)]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(L^2)]$, referentes ou par de picos redox Ru(III)/Ru(II) (1a/1c) em acetonitrila e NaCl ($5\mu\text{M}$).

Compostos	E_{pa} (V)	E_{pc} (V)	$E_{1/2}$ (V)	ΔE_p (V)	I_{pc}/I_{pa}
$[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(L^1)]$	0,063	-0,036	0,014	0,099	1,02
$[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(L^2)]$	0,055	-0,035	0,010	0,090	0,925

Para o composto $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(L^3)]$, o voltamograma obtido (figura 27) mostrou-se muito complexo indicando a ocorrência de vários processos. É possível notar a reversibilidade de 3 desses processos, sendo um desses podendo ser atribuídos ao processo redox referente ao Ru(III)/Ru(II). e 1 ou 2 processos irreversíveis.

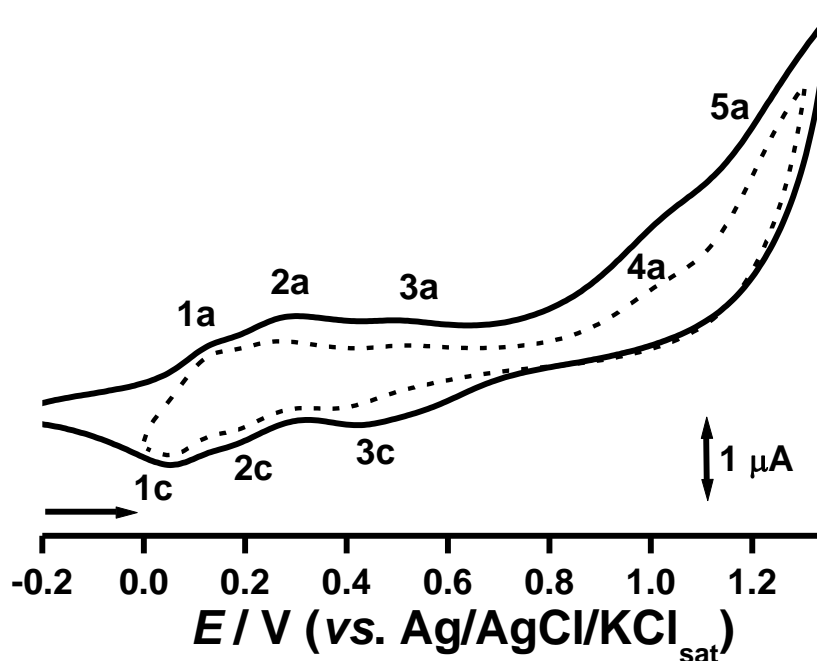


Figura 27. Voltamograma cíclico em água e para o composto $[\text{H-DMSO}][\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(L^3)]$ ($5\mu\text{M}$).

No voltamograma cíclico obtido para o composto **[H-DMSO][RuCl₄(L⁴)₂]**, (figura 28), observa-se apenas o potencial redox Ru(III)/Ru(II) (1a/1c) em +0,455 V vs. Ag/AgCl em KCl_{sat}, com uma razão de corrente (I_{pc}/I_{pa}) de aproximadamente a unidade, mostrando que o processo redox Ru(III)/Ru(II) avaliado por voltametria cíclica para esse composto é eletroquimicamente reversível.

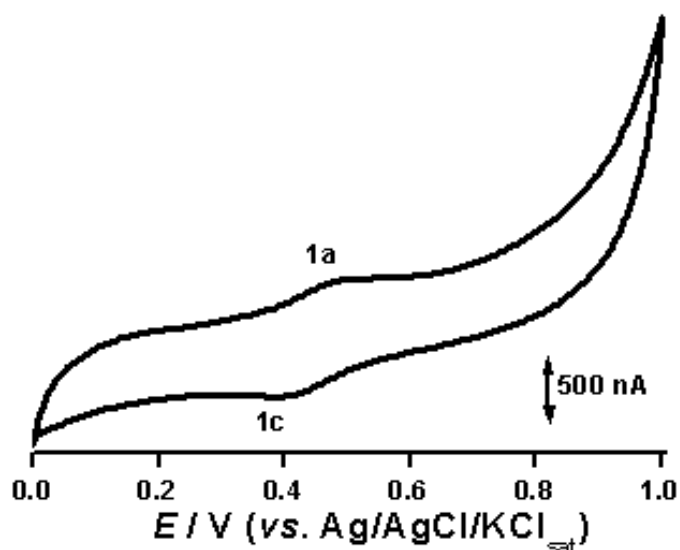


Figura 258. Voltamograma cíclico em água e para o composto **[H-DMSO][RuCl₄(L⁴)₂]** (5 μ M).

3.6. Ensaio biológico

Em um ensaio inicial de viabilidade celular, que consiste em medir indiretamente a viabilidade celular pela atividade enzimática mitocondrial das células vivas, realizado para o composto **[RuCl₃(DMSO)(L¹)]**, chegou-se a conclusão que o composto apresenta baixa citotoxicidade e seletividade frente as células testadas (em melanoma de pulmão murino (B16F10), carcinoma de pulmão humano (A549), mama de camundongo (Erlich) e fibroblasto de pulmão de camundongo (L929). Estes resultados são comparáveis aos obtidos para o NAMI-A, que também possui baixa citotoxicidade. Os gráficos de viabilidade celular para o NAMI-A e pra **[RuCl₃(DMSO)(L¹)]** são mostrados nas figuras 29 e 30.

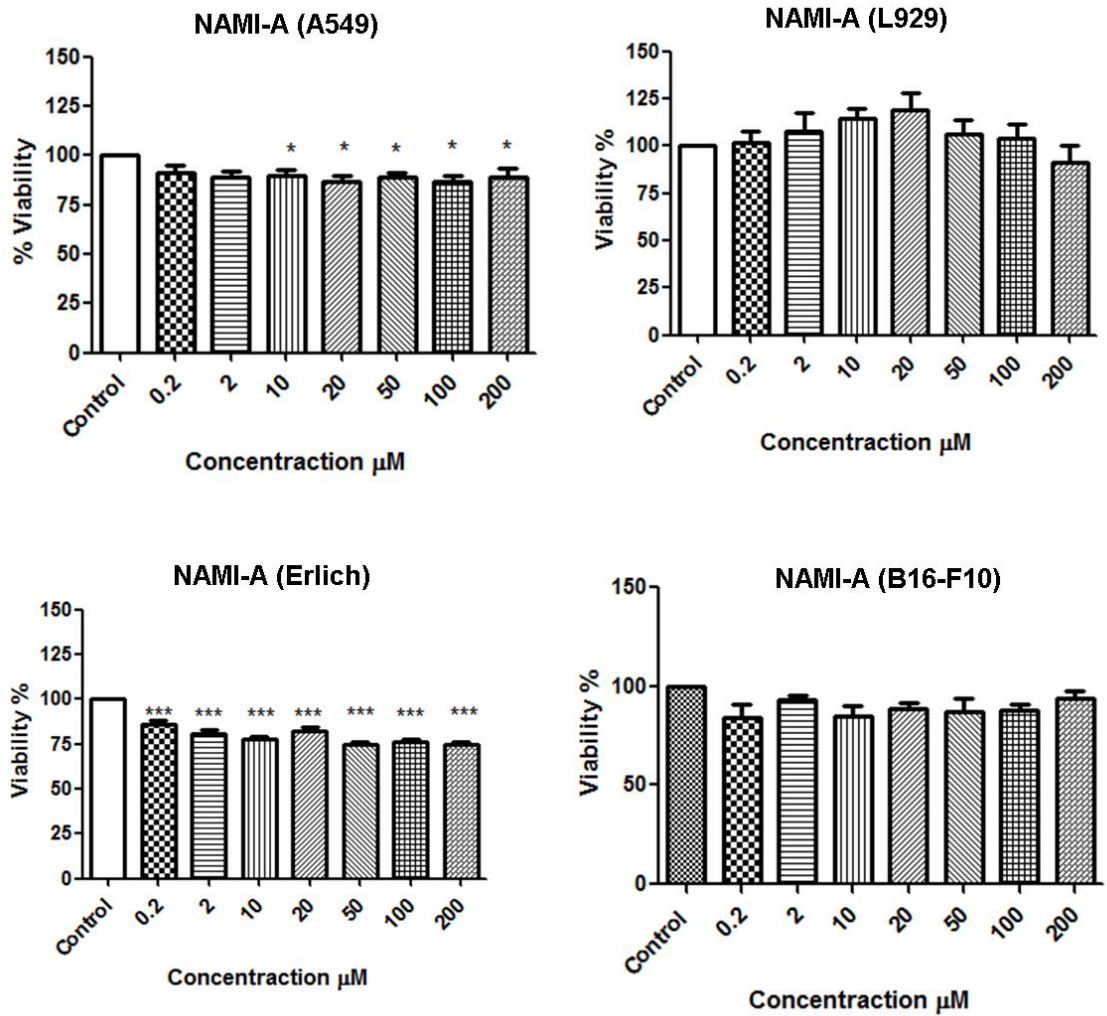


Figura 29. Ensaio de viabilidade celular para o NAMI-A em células: A549, L929, Erlich e B16-F10.

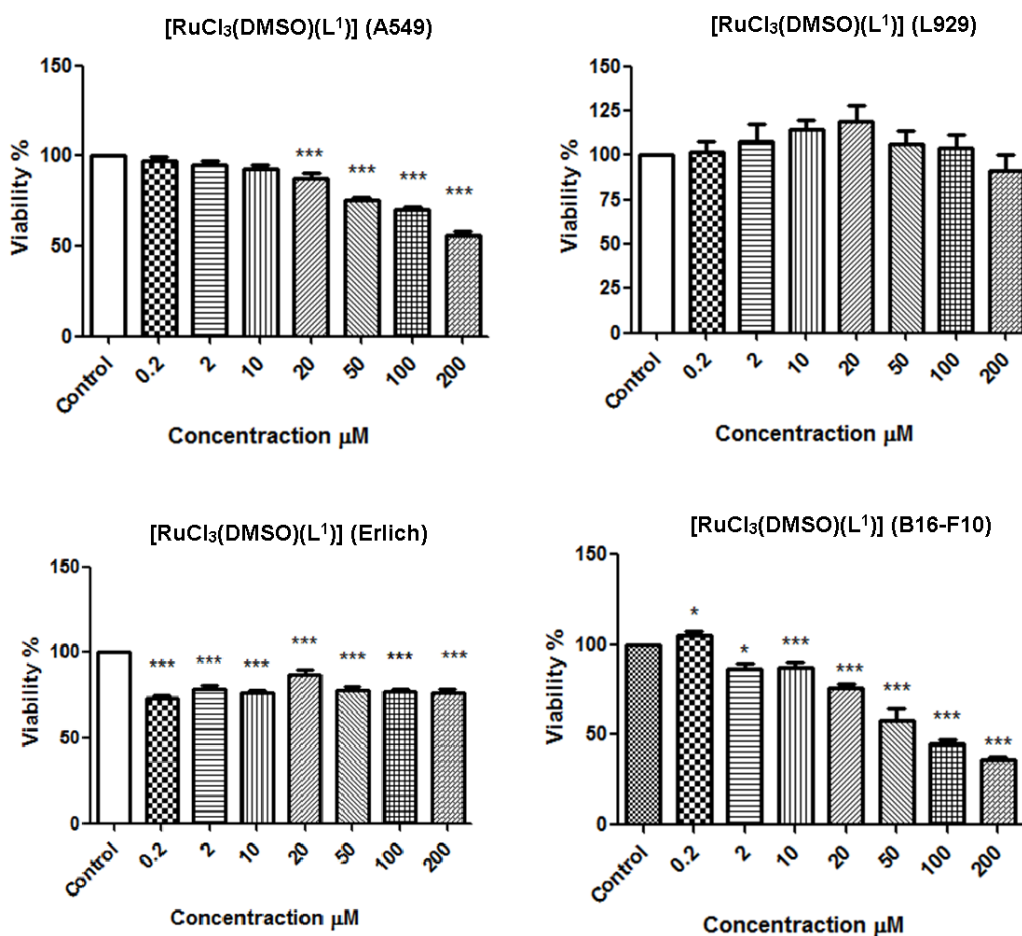


Figura 260. Ensaio de viabilidade celular para o $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{L}^1)]$ em células: A549, L929, Erlich e B16-F10.

Com base nos resultados obtidos, os compostos de rutênio e os ligantes apresentaram baixa citotoxicidade e seletividade frente as células testadas, IC_{50} ($>200 \mu\text{M}$). Apesar dos resultados apontando uma baixa citotoxicidade do composto, ainda se supõe que o mesmo, assim como o NAMI-A, possa ter atividade anti-metástase. Entretanto ainda devem ser realizados estudos para possível confirmação.

Capítulo IV - Conclusão

Neste trabalho foram sintetizados e caracterizados 6 complexos de Ru(III): [H-DMSO]-*trans*-[RuCl₄(DMSO)₂], - (precursor), [H-Im]-*trans*-[RuCl₄(DMSO)(Im)] - (NAMI-A), **[RuCl₃(DMSO)(L¹)]**, **[RuCl₃(DMSO)(L²)]**, **[H-DMSO][RuCl₄(DMSO)(L³)]** e **[H-DMSO][RuCl₄(L₄)₂]**. Dentre os quais 4 são inéditos.

Os compostos sintetizados tiveram suas estruturas elucidadas usando diferentes técnicas elucidativas como: Análise elementar (CHNS), Espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H e para os compostos **[RuCl₃(DMSO)(L¹)]** e **[RuCl₃(DMSO)(L²)]** difração de raios-X. E foram caracterizados eletronicamente utilizando as técnicas de espectroscopia na região do ultravioleta/Visível e Voltametria cíclica.

Os ligantes **L¹** e **L²** como inicialmente esperado coordenaram-se ao Ru de forma bidentada. Os ligantes **L³** e **L⁴** não se comportaram como o esperado e coordenaram ao Ru de forma monodentada, isso pode ter ocorrido devido a um impedimento estérico, devido ao tamanho dos ligantes. Apesar do modo de coordenação não esperado, os compostos **[H-DMSO][RuCl₄(DMSO)(L³)]** e **[H-DMSO][RuCl₄(L₄)₂]** sintetizados com esses ligantes ainda são inéditos o que não foge do objetivo do trabalho.

Os compostos sintetizados, em estudo de estabilidade cinética mostraram-se mais resistentes a reação de hidrólise em solução PBS (pH = 7,4 e 25 °C) que o NAMI-A, onde os compostos e **[RuCl₃(DMSO)(L²)]** devido a coordenação bidentada dos ligantes **L¹** e **L²** ao metal apresenta perfil cinético de hidrólise mais lento que os demais.

Por serem inspiradas em outros compostos semelhantes que possuem atividade antitumoral comprovada e que já estão em fases avançadas de estudos *in vitro* e *in vivo*, acredita-se que os compostos sintetizados possuam grande potencial em atividade antitumoral principalmente atuando em metástase.

Anexo 1

Gráficos de absorção em comprimento de onda fixo dependentes do tempo e os ajustes cinéticos realizados para o NAMI-A (figura 31) e para os compostos sintetizados (figura 32 – 35).

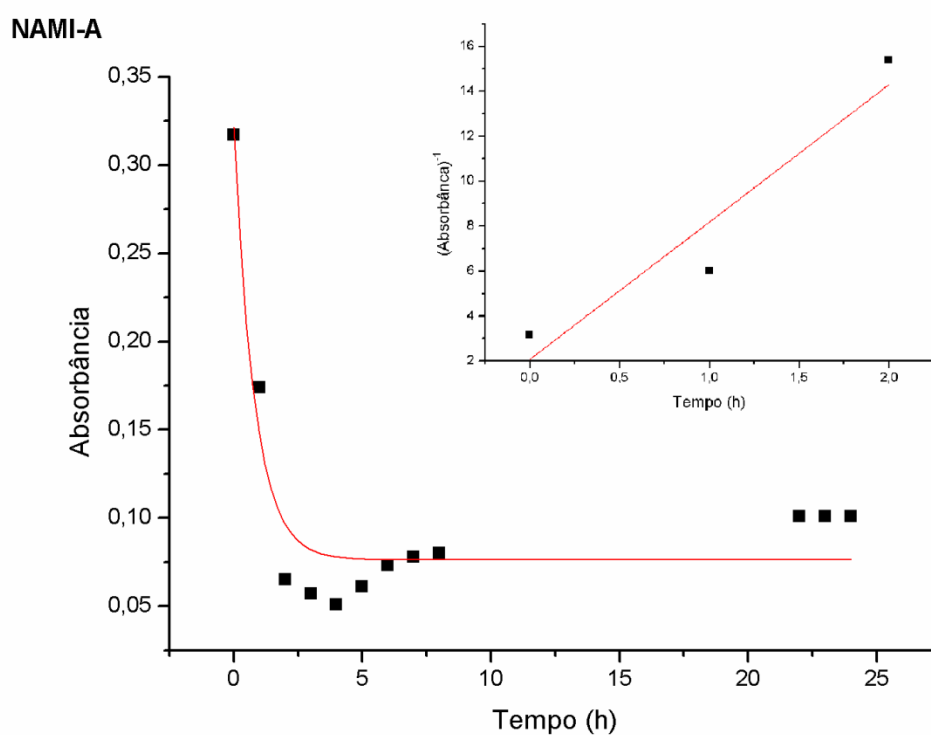


Figura 271. Curva de absorção em 390 nm dependente do tempo para NAMI-A e gráfico de $(\text{Absorbância})^{-1}$ dependente do tempo para os pontos iniciais.

[RuCl₃(DMSO)(L¹)]

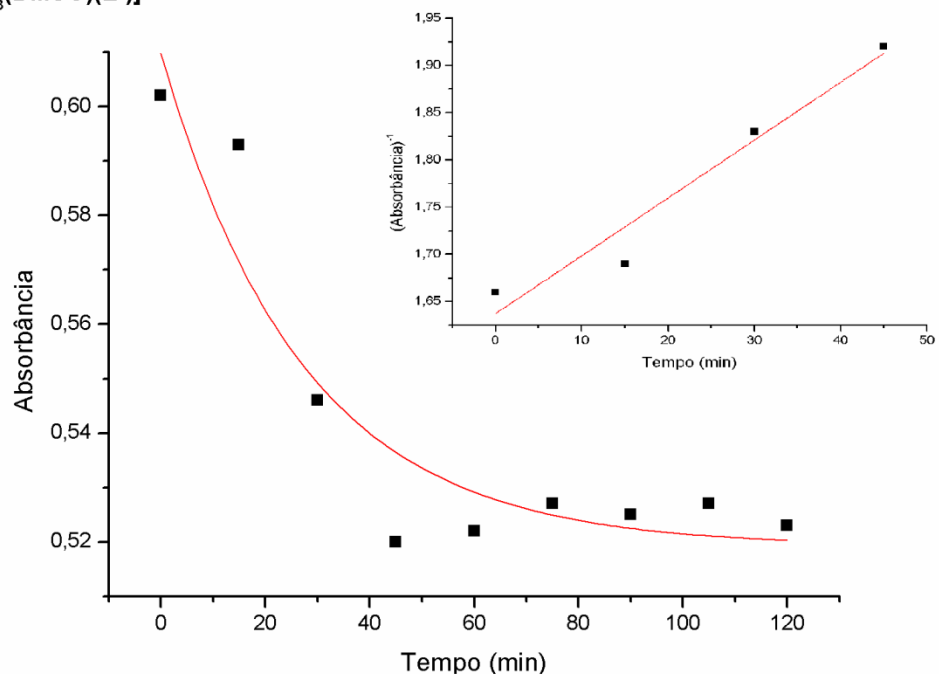


Figura 282. Curva de absorção em 390 nm dependente do tempo para [RuCl₃(DMSO)(L¹)] e gráfico de (Absorbância)⁻¹ dependente do tempo para os pontos iniciais.

[RuCl₃(DMSO)(L²)]

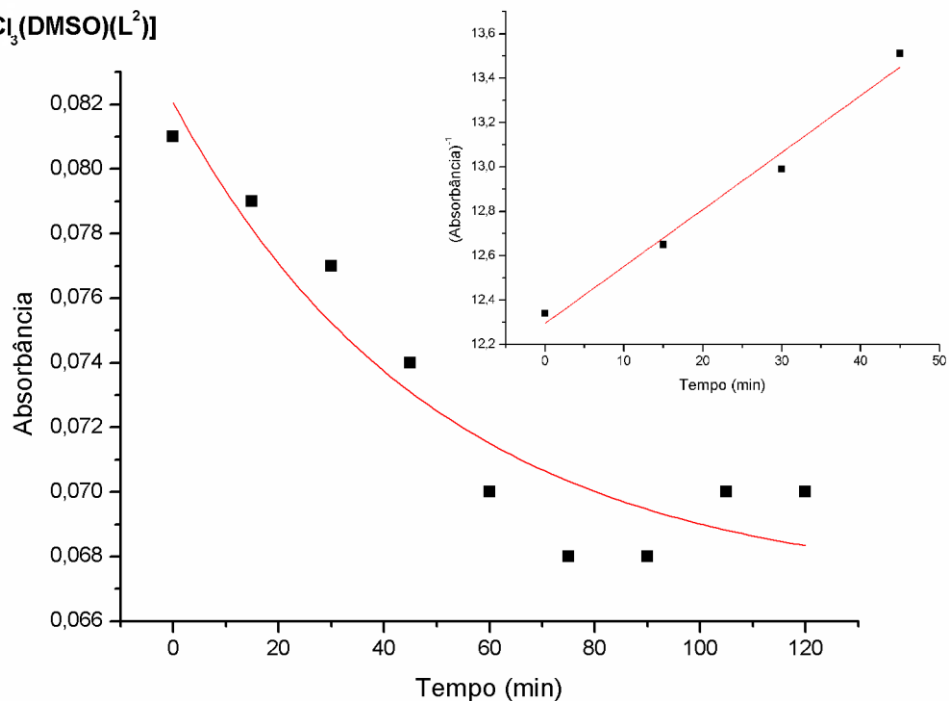


Figura 293. Curva de absorção em 390 nm dependente do tempo para [RuCl₃(DMSO)(L²)] e gráfico de (Absorbância)⁻¹ dependente do tempo para os pontos iniciais.

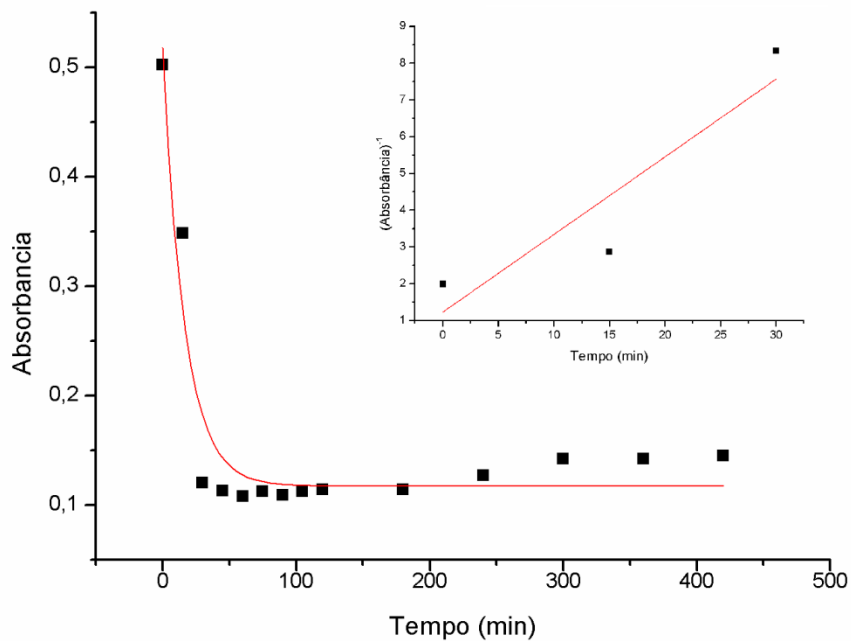


Figura 304. Curva de absorção em 390 nm dependente do tempo para [H-DMSO][RuCl₄(DMSO)(L³)] e gráfico de (Absorbância)⁻¹ dependente do tempo para os pontos iniciais.

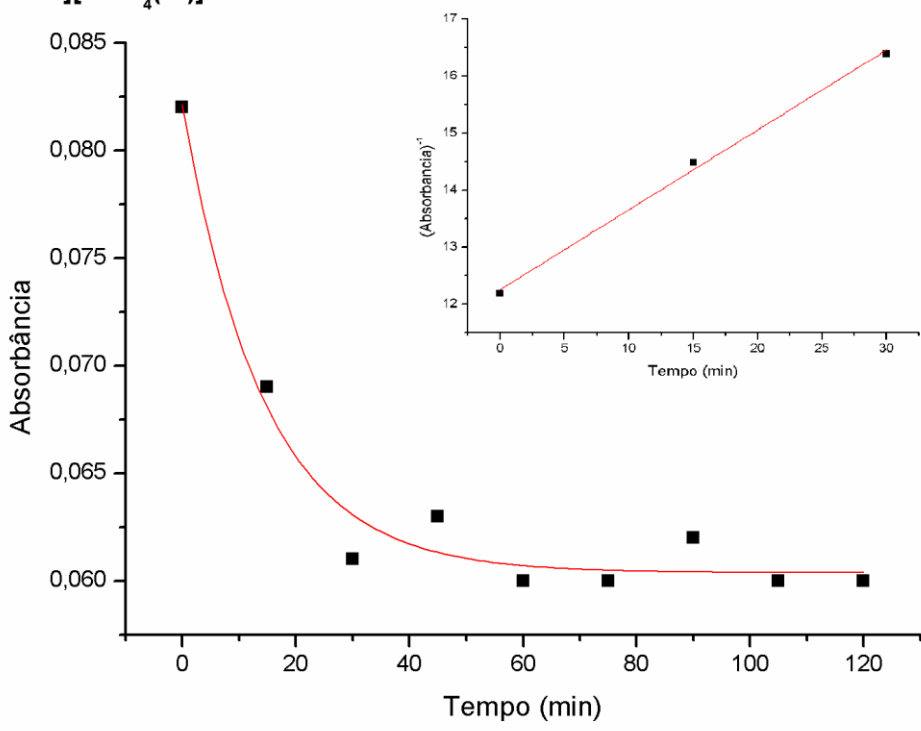


Figura 315. Curva de absorção em 425 nm dependente do tempo para [H-DMSO][RuCl₄(L⁴)₂] e gráfico de (Absorbância)⁻¹ dependente do tempo para os pontos iniciais.

Capítulo V- Referencias bibliográficas

AMERICAN CANCER SOCIETY. Bone Metastasis. 2014. Accessed at www.cancer.org/treatment/understandingyourdiagnosis/bonemetastasis/index.htm on January 31, 2014.

ALAGESAN M.; SATHYADEVI P.; KRISHNAMOORTHY P.; BHUVANESH N. S. P.; DHARMARAJ N. - DMSO containing ruthenium(II) hydrazine complexes: in vitro evaluation of biomolecular interaction and anticancer activity - The Royal Society of Chemistry 10.1039. 2014.

ALESSIO E.; MESTRONI G.; BERGAMO A.; SAVA G. – Ruthenium Antimetastatic Agents - Current Topics in Medicinal Chemistry 4, 1525-1535. 2004.

BALZANI V.; JURIS A.; VENTURI M. Luminescent and redox-active polynuclear transition metal complexes. Chem. Rev 96, 759-833. 1996.

BERGAMO A.; SAVA G. - Ruthenium anticancer compounds: myths and realities of the emerging metal-based drugs - The Royal Society of Chemistry, 7817–7823. 2011.

BERGAMO A.; MASI A.; JAKUPEC M. A.; KEPPLER B. K.; SAVA G. - Inhibitory Effects of the Ruthenium Complex KP1019 in Models of Mammary Cancer Cell Migration and Invasion - Copyright of Metal-Based Drugs. 2009.

BERGAMO A.; SAVA G. - Ruthenium complexes can target determinants of tumour malignancy - The Royal Society of Chemistry, 1267–1272. 2007.

BERGAMO A.; RIEDEL T.; DYSON P. J. - Preclinical combination therapy of the investigational drug NAMI-A+ with doxorubicin for mammary cancer - Invest New Drugs. 2014.

BOUMA M.; NUIJEN B.; JANSEN M. T.; SAVA G.; FLAIBANI A.; BULT A.; BEIJNEN J. H. - kinetic study of the chemical stability of the antimetastatic ruthenium complex NAMI-A - International Journal of Pharmaceutics 248 239-246. 2002.

CALLAHAN R. W.; MEYER T. J. - Reversible Electron Transfer in Ruthenium Nitrosyl Complexes - Inorganic Chemistry, V. 16, Nº. 3, 1977.

CARVALHO F.S. - Avaliação farmacológica e toxicológica de novos candidatos a protótipos de fármacos antitumorais - [dissertação]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2011.

CLARKE J. M. - Ruthenium metallopharmaceuticals - Coordination Chemistry Reviews 236 209-233. 2003.

CLARKE M. J.; BITIER S.; RENNERTD.; BUCHBINDER M.; KELMAN A.D. - Reduction and Subsequent Binding of Ruthenium Ions Catalyzed by Subcellular Components – Journal of Inorganic Biochemimy 12, 79-87. 1980.

CORRSIN L.; FAX B. J.; LORD R. C. - The Vibrational Spectra of Pyridine and Pyridine-d5 - the journal of chemical physics. V:21. N:7. 1953.

CUTILLAS N.; YELLOL G. S.; HARO C.; VICENTE C.; RODRÍGUEZ V.; RUIZ J. - Anticancer cyclometalated complexes of platinum group metals and gold - Coordination Chemistry Reviews. 01-27. 2013.

DIAO T.; WHITE P.; GUZEI I.; STAHL S. S. - Characterization of DMSO Coordination to Palladium(II) in Solution and Insights into the Aerobic Oxidation Catalyst, Pd(DMSO)₂(TFA)₂ - American Chemical Society. 51, 11898–11909. 2012.

FAWCETT W. R.; KLOSS A. A. - Solvent-Induced Frequency Shifts in the Infrared Spectrum of Dimethyl Sulfoxide in Organic Solvents - American Chemical Society. 100, 2019-2024. 1996.

GIANFERRARA T.; BRATSOS I.; ALESSIO E. - A categorization of metal anticancer compounds based on their mode of action - The Royal Society of Chemistry, 7588–7598. 2009.

GRANSBURY G. K.; KAPPEN P.; GLOVER C. J.; HUGHES J. N.; LEVINA A.; LAY P. A.; MUSGRAVE I. F.; HARRIS H. H. - Comparison of KP1019 and NAMI-A in tumour-mimetic environments - The Royal Society of Chemistry. 2016.

GRIFFITH D.; CECCO S.; ZANGRANDO E.; BERGAMO A.; SAVA G.; MARMION C. J. - Ruthenium(III) dimethyl sulfoxide pyridinehydroxamic acid complexes as potential antimetastatic agents: synthesis, characterisation and in vitro pharmacological evaluation – Journal of Biological Inorganic Chemistry. 13. 511–520. 2008.

GROESSL M.; REISNER E.; HARTINGER C. G.; EICHINGER R.; SEMENOVA O.; TIMERBAEV A. R.; JAKUPEC M. A.; ARION V. B.; KEPPLER B. K. - Structure-Activity Relationships for NAMI-A-type Complexes (HL)[*trans*-RuCl₄L(S-dmsoruthenate(III))] (L = Imidazole, Indazole, 1,2,4-Triazole, 4-Amino-1,2,4-triazole, and 1-Methyl-1,2,4-triazole): Aquation, Redox Properties, Protein Binding, and Antiproliferative Activity - Journal of Medicinal Chemistry. 50. 2185-2193. 2007.

GUO W.; ZHENG W.; LUO Q.; LI X.; ZHAO Y.; XIONG S.; WANG F. - Transferrin Serves As a Mediator to Deliver Organometallic Ruthenium(II) Anticancer Complexes into Cells – Inorganic Chemistry 52, 5328–5338. 2013.

HAMBLEY T. W. - Developing new metal-based therapeutics: challenges and opportunities - The Royal Society of Chemistry. 4929–4937. 2007.

HARTINGER C. G.; HANN S.; KOELLENSPERGER G.; SULYOK M.; GROESSL M.; TIMERBAEV A. R.; RUDNEV A. V.; STINGEDER G.; KEPPLER B. K. - Interactions of a novel ruthenium-based anticancer drug (KP1019 or FFC14a) with serum proteins – significance for the patient - International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 43, 583-585. 2006.

HEFFETER P.; RIABTSEVA A.; SENKIV Y.; KOWOL C. R.; KÖRNER W.; JUNGWITH U.; MITINA N.; KEPPLER B. K.; KONSTANTINOVA T.; YANCHUK I.; STOIKA R.; ZAICHENKO A.; BERGER W. – Nanoformulation Improves Activity of the (pre)Clinical Anticancer Ruthenium Complex KP1019 - Journal of Biomedical Nanotechnology. 10. 877–884. 2014.

JAMIESON E. R.; LIPPARD S. J. - Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin-DNA Adducts - Chemical Reviews, 99, 2469. 1999.

KIING A.; PIEPER T.; WISSIACK R.; ROSENBERG E.; KEPPLER B. K. – Hydrolysis of the tumor-inhibiting ruthenium(III) complexes *Him-trans*-[RuCl₄(Im)₂] and *Hind-trans*-[RuCl₄(Ind)₂] investigated by means of HPCE and HPLC-MS - the journal of biological chemistry. 292 – 299. 2001.

KIM J. H.; HWANG D. S.; LEE J. M.; LEE C. H.; LEE K. S.; JANG J. B. - Anti-metastatic Effect on Cancer cell and Immune System Activation by Orally Administered Boyanghwano-tang - [The Journal of Oriental Obstetrics and Gynecology](#). 27. 46 – 58. 2014.

KLJUN J.; PETRICEK S.; ZIGON D.; HUDEJ R.; MIKLAVCIC D.; TUREL I. - Synthesis and Characterization of Novel Ruthenium(III) Complexes with Histamine - Bioinorganic Chemistry and Applications, 10.1155 183097. 2010.

KOSTOVA I. Ruthenium Complexes as Anticancer Agents - Current Medicinal Chemistry 13, 1085-1107. 2006.

KRATZ F.; MESSORI L. - Spectral Characterization of Ruthenium (III) Transferrin - Journal of Inorganic Biochemistry 49, 79-82. 1993.

LEGIN A. A.; JAKUPEC M. A.; BOKACH N. A.; TYAN M. R.; KUKUSHKIN V. Y.; KEPPLER B. K. - Guanidine platinum(II) complexes: synthesis, in vitro antitumor activity, and DNA interactions. - Journal of Inorganic Biochemistry. 133. 33–39. 2014

LI Q.; TIAN Y.; LI D.; SUN J.; SHI D.; FANG L.; GAO Y.; LIU H. - The effect of lipocisplatin on cisplatin efficacy and nephrotoxicity in malignant breast cancer treatment - Biomaterials 35, 6462-6472. 2014.

LIPPONER K. G.; VOGEL E.; KEPPLER B. K. - Synthesis, characterization and solution chemistry of transindazoliumtetrachlorobis(indazole)ruthenate(III), a new anticancer ruthenium complex. Ir, uv, nmr, hplc investigations and antitumor activity. Crystal structures of trans-methylindazoliumtetrachlorobis-(1-methylindazole)ruthenate(III) and its hydrolysis product trans-monoaquatrichlorobis-(1-methylindazole)-ruthenate(III) - Synthesis, Characterization and Solution Chemistry. V: 3 N°5. 1996.

MAJOUBE M. - Vibrational Spectra of Pyrazole and Deuterium-Substituted Analogues - journal of raman spectroscopy. V: 20. 49-60. 1989.

MESTORINE G. – New salts of anionic complexes of Ru(III), as antimetastatic and antineoplastic agents – Classificação de patente internacional WO. 98/00431. 1998.

MUHAMMAD N.; GUO Z. - Metal-based anticancer chemotherapeutic agents. - Current Opinion in Chemical Biology. 19. 144–153. 2014.

NAKAMOTO, K. Infrared spectra of inorganic and coordination compounds. 2nd ed. New York: Wiley Interscience, 1969.

NAZEERUDDIN, M. K.; ZAKEERUDDIN, S. M.; HUMPHRY-BAKER, R.; GORELSKY, S. I.; LEVER, A. B. P.; GRATZEL, M. Synthesis, spectroscopic and a ZINDO study of cis- and trans-(X₂)bis(4,4'-dicarboxylic acid-2,2'-bipyridine)ruthenium(II) complexes (X = Cl⁻, H₂O, NCS⁻). *Coord. Chem. Rev.*, v. 208, p. 213-225, 2000.

NEVES T. P. C. Complexos de rutênio(II) contendo ligantes nitrogenados como fotossensibilizadores em células solares – [dissertação]. Araraquara: Universidade Estadual Paulista; 2008.

NICHOLSON R. S.; SHAIN I. – Theory of stationary electrode polarograph. Single scan and cyclic methods applied to reversible, irreversible and kinetic systems – *Anal. Chem.*, 66. 706-723. 1964.

RACK J.J.; GRAY H.B. Spectroscopy and electrochemistry of mer-[RuCl₃(dmsO)(tmen)]. Dimethylsulfoxide is sulfur-bonded to Ru(II), Ru(III), and Ru(IV). *Inorganic Chemistry*. 38, 2-3. 1999.

RADEMAKER-LAKHAI J. M.; BONGARD D. V.; PLUIM D.; - A phase I and pharmacological study with imidazolium- trans-dmsO-imidazole-tetrachlororuthenate, a novel ruthenium anticancer agent - *Clinical Cancer Research*. 10. 3717–372. 2004.

RAVERA M.; BARACCO S.; CASSINO C.; ZANELLO P.; OSELLA D. - Appraisal of the redox behaviour of the antimetastatic ruthenium(III) complex [ImH][RuCl₄(DMSO)(Im)], NAMI-A - *The Royal Society of Chemistry*. 2347-2351. 2004.

SANTINI .C.; PELLEI M.; GANDIN V.; PORCHIA M.; TISATO F.; MARZANO C. - *Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents*. American Chemical Society. 2013.

SAVA G.; CAPOZZI I.; CLERICI K.; GAGLIARDI G.; ALESSIO E.; MESTRONI G. - Pharmacological control of lung metastases of solid tumours by a novel ruthenium complex. - *Clinical & Experimental Metastasis* V; 16 N° 4. 1997.

SERLI B.; ZANGRANDO E.; IENGO E.; ALESSIO E. - Novel mono- and dinuclear ruthenium nitrosyls with coordinated pyrazine - *Inorganic Chemistry Acta* 339, 265-272. 2002.

SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W.; LANGFORD, C. H. *Inorganic chemistry*. 2nd ed. London: Oxford University Press, 1994.

TAN C.; HU S.; LIU J.; JI L. Synthesis, characterization, antiproliferative and anti-metastatic properties of two ruthenium-DMSO complexes containing 2,2'-biimidazole. *European Journal of Medicinal Chemistry* 46, 1555-1563. 2011.

TURKINGTON C.; LIPERA W. *The Encyclopedia of cancer*. 2005.

VALLES S. C.; FERNÁNDEZ G. A.; GUIU M.; MARI B.; FUEYO A.; GOMIS R. R.; OTÍN L. C. - The anti-metastatic activity of collagenase-2 in breast cancer cells is mediated by a signaling pathway involving decorin and miR-21- *Oncogene*. 1–10. 2013.

VOCK C. A.; SCOLARO C.; PHILLIPS A. D.; SCOPELLITI R.; SAVA G.; DYSON P. J. - Synthesis, Characterization, and in Vitro Evaluation of Novel Ruthenium(II) η^6 -Arene Imidazole Complexes - *Journal of Medicinal Chemistry*. V: 49. P:18. 2006.

ZOGHAIB I. V. J. – Avaliação pré-clínica do perfil farmacocinético do protótipo antitumoral LQFM030 em ratos por LC-MS/MS - [dissertação]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2013.

ZONG R.; NAUD F.; SEGAL C.; BURKE J.; WU F.; THUMMEL R. – Design and study of Bi[1,8]naphthyridine ligands as potential photooxidation

mediators in Ru(II) polypyridyl aquo complexes – Inorganic Chemistry. 43.
6195 – 6202. 2004.