

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

JUNAI CARVALHO DE SOUZA LOPES

**COMPLEXOS DE RUTÊNIO(II) CONTENDO FÁRMACOS
ANTI-INFLAMATÓRIOS: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DA
ATIVIDADE CITOTÓXICA**

UBERLÂNDIA

2015

JUNAI CARVALHO DE SOUZA LOPES

**COMPLEXOS DE RUTÊNIO(II) CONTENDO FÁRMACOS
ANTI-INFLAMATÓRIOS: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DA
ATIVIDADE CITOTÓXICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química.

Área de Concentração: Química Inorgânica

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz

UBERLÂNDIA

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

L864c Lopes, Junai Carvalho de Souza, 1974-
2015 Complexos de rutênio(ii) contendo fármacos anti-inflamatórios:
síntese, caracterização e estudo da atividade citotóxica / Junai Carvalho
de Souza Lopes. - 2015.
95 f. : il.

Orientador: Gustavo Von Poelhsitz.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Química.
Inclui bibliografia.

1. Química - Teses. 2. Rutênio - Síntese - Teses. 3. Ligantes
(Bioquímica) - Teses. I. Poelhsitz, Gustavo Von. II. Universidade
Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Química. III.
Título.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



Ata da defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO junto ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia
DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO ACADÊMICO, NÚMERO 208/PPQUI.

DATA: 6/2/2015

DISCENTE: Junaí Carvalho de Souza Lopes

MATRÍCULA: 11312QMI005

TÍTULO DO TRABALHO: Complexos de rutênio(II) contendo drogas anti-inflamatórias: síntese, caracterização e estudo da atividade citotóxica.

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Química

LINHA DE PESQUISA: Química Bioinorgânica

PROJETO DE PESQUISA DE VINCULAÇÃO: Síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica de novos complexos de rutênio(II).

Às oito horas e trinta minutos do dia cinco de fevereiro do ano dois mil e quinze, no Auditório Prof. Manuel Gonzalo Hernández Terrones, Bloco 5I, no Campus Santa Mônica, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos Professores Doutores Pedro Ivo da Silva Maia, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Wendell Guerra e Gustavo Von Poelhsitz, do Instituto de Química da UFU, professor(a) orientador(a) e presidente da mesa. Iniciando os trabalhos, o(a) presidente da mesa apresentou o(a) candidato(a) e a Banca Examinadora, agradeceu a presença do público e discorreu sobre as normas e critérios para a realização desta sessão, baseadas na Norma Interna nº 03/2013/PPQUI. Em seguida, o(a) presidente da mesa concedeu a palavra ao(a) candidato(a) para a exposição do seu trabalho e, em sequência, aos examinadores, em ordem sucessiva, para arguir o(a) apresentador(a). A duração da apresentação e o tempo de arguição e resposta deram-se conforme as normas do Programa. Ultimada a arguição, desenvolvida dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu os conceitos finais e A provou o(a) candidato(a). Por sugestão da Banca Examinadora, o título do trabalho será COMPLEXOS DE RUTÊNIO(II) CONTENDO FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA.

Esta defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento do estabelecido nas normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU. As correções observadas pelos examinadores deverão ser realizadas no prazo máximo de 30 dias. Nada mais havendo a tratar, deu-se por encerrada a sessão às 11 horas e 30 minutos e lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pela Banca Examinadora.

Dr. Pedro Ivo da Silva Maia

UFTM

Prof. Dr. Wendell Guerra

IQUFU

Orientador(a): Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz – IQUFU

A meu esposo Carlos Magno,
pelo amor e carinho dedicados.
A meus filhos Magno e Matheus,
sorriso aberto, amor incondicional.
Eu amo vocês!

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo seu amor por mim, porto seguro onde muitas noites eu depus os meus pedidos de proteção e direção para realizar este trabalho.

A minha mãe Jandira e meu padrasto Bernardino, pelo apoio, amor e exemplo de fé. É impossível não reconhecer a perseverança de vocês diante da vida.

Aos meus irmãos pelo carinho, amizade e cuidado com meus filhos em minha ausência. Vocês são exemplo de amor.

Ao meu avô Cirilo, figura presente durante esta jornada, mostrando-me que não adianta apenas sermos detentores de conhecimento, somos seres humanos e por consequência, frágeis diante da vida.

À Clara Arcília e Antônio Lopes, pelo exemplo de dedicação, compreensão e otimismo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz, pela confiança, orientação e simplicidade em suas ações. Saiba professor, que você se tornou referência para meu crescimento profissional e pessoal. Portanto, tem a minha admiração e a minha estima.

Aos professores do Instituto de Química, da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Dr. Antônio Otávio de Toledo Patrocínio, Dra. Renata Cristina de Lima, Dr. Newton Martins Barbosa Neto, Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado e Dr. Reinaldo Ruggiero pela amizade, conhecimento compartilhado e valiosas contribuições científicas.

Aos professores Dr. Edson Nossol e Dr. Wendell Guerra, por aceitarem compor a banca de qualificação.

Ao prof. Waldomiro Borges Neto pela realização das análises de Infravermelho. Aos professores Dr. Victor M. Deflon do Instituto de Química de São Carlos – Universidade de São Paulo (IQSC – USP) e Dr. Pedro Ivo Silva Maia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), pela resolução das estruturas cristalográficas.

Ao professor Dr. Alzir Azevedo Batista, sua equipe e a Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), pela realização das análises de Ressonância Magnética Nuclear de Fósforo (RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$).

À professora Dra. Denise Crispim Tavares e a Universidade de Franca (UNIFRAN), pelos ensaios de citotoxicidade.

À Coordenação da pós-graduação, pelo trabalho de apoio durante a pesquisa.

Aos meus novos amigos e companheiros de pesquisa dos laboratórios do Instituto de Química – Universidade Federal de Uberlândia (IQ – UFU), pela amizade, auxílio nas tarefas desenvolvidas, apoio, incentivo e contribuições científicas, obrigada!

Aos funcionários do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

A todos que de forma direta ou indireta me ajudaram durante a realização desta atividade.

À Rede Mineira de Química e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo suporte financeiro.

E, finalmente, ao Instituto Federal do Norte de Minas Gerais – Câmpus Pirapora – MG (IFNMG), pelo incentivo para que eu pudesse continuar meus estudos e de certa forma contribuir para o desenvolvimento de minha região: o Norte de Minas Gerais.

Aquele que habita no esconderijo do altíssimo, à sombra do onipotente descansará.
Direi do Senhor: ele é o meu refúgio e a minha fortaleza, o meu Deus em quem confio.

Salmo 91: 1-2

RESUMO

Este trabalho descreve a síntese e caracterização de cinco novos complexos de rutênio(II) com três ligantes biologicamente ativos: os ânions dos sais de sódio do diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno. Estes complexos apresentam fórmula geral *cis*-[Ru(O-O)(P-P)₂]PF₆ em que P-P = dppm ou dppe e (O-O) = ânions do diclofenaco, ibuprofeno ou naproxeno de sódio. Todos os complexos isolados foram caracterizados pelas técnicas de análise elementar, espectroscopia vibracional de absorção no infravermelho, de absorção na região do ultravioleta-visível e de ressonância magnética nuclear de ³¹P{¹H}. A estrutura do complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ foi determinada por difração de raios X em monocristais confirmando que todos os ligantes coordenam de forma bidentada ao íon Ru(II). Os complexos *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ foram avaliados quanto a sua capacidade citotóxica frente às linhagens de células humanas cancerosas **HepG2** (Carcinoma hepatocelular), **MCF-7** (Adenocarcinoma mamário) e **MO59J** (Glioblastoma) e a linhagem de células humanas normais **GM07492A** (Fibroblastos de pulmão). Os resultados obtidos demonstraram significativo aumento da atividade citotóxica quando comparados ao complexo precursor e atividade melhorada em relação à cisplatina para a linhagem **MO59J**. O complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ apresentou-se como o mais ativo, em todos os ensaios realizados. No entanto, estes complexos não demonstraram seletividade quando confrontados com as células normais.

Palavras-chave: Complexos de rutênio(II). Síntese e caracterização. Ligantes biologicamente ativos. Atividade citotóxica. Bifosfinas.

ABSTRACT

This work describes the synthesis and characterization of five new ruthenium(II) complexes with three biologically active ligands: the anions of diclofenac, ibuprofen and naproxen. These complexes have the general formula *cis*-[Ru(O-O)(P-P)₂]PF₆ where P-P = dppm or dppe, and (O-O) = anion of diclofenac, ibuprofen or naproxen. All isolated compounds were characterized by elemental analysis, vibrational spectroscopy in the infrared region, absorption spectroscopy in the ultraviolet visible region and ³¹P{¹H} nuclear magnetic resonance. The structure of *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ complex was determined by monocrystal X-ray diffraction confirming that all the ligands are coordinated in a bidentate fashion to the Ru(II) ion. The *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆ and *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ complexes were evaluated according to their cytotoxic capacity against to human cancer cells lines **HepG2** (hepatocellular carcinoma), **MCF-7** (breast adenocarcinoma), **MO59J** (glioblastoma) and normal human cell line **GM07492A** (lung fibroblast). The results showed significant increase in cytotoxic activity when compared to the precursor complex and improved activity relative to the cisplatin, for the **MO59J** cell line. The *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ complex displayed higher a activity in all performed tests. Although, these complexes showed no selectiveness when confronted with normal cells.

Keywords: Ruthenium(II) complexes. Synthesis and characterization. Biologically active binders. Cytotoxic activity. Biphosphines.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Complexo <i>cis</i> -[PtCl ₂ (NH ₃) ₂]	19
Figura 2- Outros complexos de platina em uso clínico	20
Figura 3- Ligações σ e π ilustrando a retrodoação entre o metal rutênio e a fosfina	22
Figura 4- Representação pela teoria do Campo Cristalino para os orbitais atômicos do Ru(II)	22
Figura 5- Complexos de rutênio.	23
Figura 6- Complexos de rutênio NAMI e NAMI-A.....	24
Figura 7- Complexo de rutênio NKP1339.	25
Figura 8- Esquema do mecanismo de ação de complexos de rutênio(III) em células tumorais.	27
Figura 9- Difenilfosfina dppm e dppe	29
Figura 10- Estrutura química dos ligantes utilizados neste trabalho	30
Figura 11- Rota de obtenção do complexo <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂].	37
Figura 12- Rota de obtenção do complexo <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppe) ₂].....	38
Figura 13- Esquema geral de síntese dos complexos	42
Figura 14- Complexo <i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppm) ₂]PF ₆ (-) e complexo <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂] (-)	44
Figura 15- Complexo <i>cis</i> -[Ru(ibu)(dppm) ₂]PF ₆ (-) e complexo <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂] (-).....	46
Figura 16- Complexo <i>cis</i> -[Ru(naprox)(dppm) ₂]PF ₆ (-) e complexo <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂] (-)	48
Figura 17- Modos vibracionais ν_{ass} e ν_{s} do COO ⁻ dos complexos de fórmula geral <i>cis</i> -[Ru(O-O)(P-P) ₂]PF ₆	50
Figura 18- Estrutura cristalográfica do complexo <i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppm) ₂]PF ₆	52
Figura 19- Estrutura cristalográfica do complexo <i>cis</i> -[Ru(ibu)(dppm) ₂]PF ₆	53
Figura 20- Espectro UV-Vis do <i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppm) ₂]PF ₆ , <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂] e diclofenaco de sódio obtidos em metanol (concentração 5 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹).	56
Figura 21- Espectro UV-Vis do <i>cis</i> -[Ru(ibu)(dppm) ₂]PF ₆ , <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂] e ibuprofeno de sódio obtidos em metanol (concentração 5 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹).	57
Figura 22- Espectro UV-Vis do <i>cis</i> -[Ru(naprox)(dppm) ₂]PF ₆ , <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂] e naproxeno de sódio obtidos em metanol (concentração 5 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹)	58
Figura 23- Espectro UV-Vis do <i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppe) ₂]PF ₆ e diclofenaco de sódio obtidos em metanol e do <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppe) ₂] obtido em CH ₂ Cl ₂ (concentração 5 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹).	59

Figura 24- Espectro UV-Vis do <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂] e <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppe) ₂] obtidos em metanol e CH ₂ Cl ₂ (concentração 5 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹).....	60
Figura 25- Espectro UV-Vis do <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂] obtido em CH ₂ Cl ₂ , e do <i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppm) ₂]PF ₆ , <i>cis</i> -[Ru(ibu)(dppm) ₂]PF ₆ e <i>cis</i> -[Ru(naprox)(dppm) ₂]PF ₆ obtidos em Metanol (concentração 5 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹)	61
Figura 26- Espectro de RMN de ³¹ P{ ¹ H} do complexo <i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppe) ₂]PF ₆	64
Figura 27- Expectro de RMN ³¹ P{ ¹ H} para o complexo <i>cis</i> -[Ru(ibu)(dppm) ₂]PF ₆	66
Figura 28- Espectro de RMN de ³¹ P{ ¹ H} do complexo <i>cis</i> -[Ru(naprox)(dppe) ₂]PF ₆	69
Figura 29- Gráfico da viabilidade celular em função da concentração (µg mL ⁻¹) para o precursor <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂] (A) e os complexos <i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppm) ₂]PF ₆ (B) e <i>cis</i> -[Ru(ibu)(dppm) ₂]PF ₆ (C)	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Resultados de análises elementares e condutividade molar	41
Tabela 2- Modos vibracionais dos complexos <i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppe) ₂]PF ₆ e <i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppm) ₂]PF ₆	45
Tabela 3- Modos vibracionais do complexo <i>cis</i> -[Ru(ibu)(dppm) ₂]PF ₆	47
Tabela 4- Modos vibracionais dos complexos <i>cis</i> -[Ru(naprox)(dppe) ₂]PF ₆ e <i>cis</i> -[Ru(naprox)(dppm) ₂]PF ₆	49
Tabela 5- Atribuições para os ν_{as} e ν_s do COO ⁻ para os complexos de fórmula geral <i>cis</i> -[Ru(O-O)(P-P) ₂]PF ₆	51
Tabela 6- Ângulos de ligações obtidos para o complexo <i>cis</i> -[Ru(ibu)(dppm) ₂]PF ₆	53
Tabela 7- Comprimentos das principais ligações envolvendo a esfera de coordenação do complexo <i>cis</i> -[Ru(ibu)(dppm) ₂]PF ₆	54
Tabela 8- Resultados dos espectros de UV-Vis para os complexos de fórmula geral <i>cis</i> -[Ru(O-O)(P-P) ₂]PF ₆ e seus precursores obtidos em metanol	62
Tabela 9- Valores de deslocamento químico e constante de acoplamento para os complexos <i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppm) ₂]PF ₆ e <i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppe) ₂]PF ₆ , seus precursores e bifosfinas livres..	65
Tabela 10- Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os complexos de fórmula geral <i>cis</i> -[Ru(O-O)(P-P) ₂]PF ₆ , seus precursores e bifosfinas livres	68
Tabela 11- Valores de IC ₅₀ dos complexos de Ru(II) e da cisplatina nas linhagens celulares HepG2, MCF-7, MO59J e GM07492A	72

ABREVIATURAS E SIGLAS

RMN	Ressonância magnética nuclear
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	Fósforo – 31 com hidrogênio desacoplado (RMN)
δ	Deslocamento químico (ppm) em RMN/vibração de deformação (IV)
$^2J_{\text{p-p}}$	Constante de acoplamento, em Hz (RMN)
dppm	1,1-bis(difenilfosfina) metano
dppe	1,2-bis(difenilfosfina) etano
DMSO	Dimetilsufóxido (CH_3SOCH_3)
P-P	Bifosfina dppe ou dppm
IV	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho
F	Banda de intensidade forte no IV
f	Banda de intensidade fraca no IV
m	Banda de intensidade média no IV
λ	Comprimento de onda (nm)
ν	Vibração de estiramento (IV)
β	Vibração de deformação no plano (IV)
γ	Deformação angular fora do plano
ϕ	Grupo fenil
UV-Vis	Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível
ε	Coefficiente de extinção molar
Å	Angstrom, 10^{-8} centímetros
CHN	Teor de carbono, hidrogênio e nitrogênio
IC ₅₀	Concentração da droga requerida para redução de 50% do crescimento celular em relação ao controle
IL	Transições intra ligantes
O-O	Coordenação na forma bidentada pelo carboxilato dos ligantes íon do diclofenaco, naproxeno ou ibuprofeno
mmol	Milimol
TCML	Transferência de carga metal – ligante
MeOH	Metanol
Δ	Variação
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais

ATR	Reflectância total atenuada
THF	Tetraidrofurano

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
1.1 Química de coordenação – considerações gerais	18
1.2 Compostos contendo platina.....	19
1.3 Complexos de rutênio	21
1.3.1 Mecanismo de ação do rutênio em células tumorais	26
1.4 Os ligantes fosfínicos	28
1.5 Fármacos anti-inflamatórios como ligantes	29
2 OBJETIVOS	32
3 EQUIPAMENTOS E TÉCNICAS EXPERIMENTAIS	33
3.1 Instrumentação	33
3.1.1 Análise elementar (CHN).....	33
3.1.2 Análise condutimétrica	33
3.1.3 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV)	33
3.1.4 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-Vis).....	33
3.1.5 Espectroscopia de RMN.....	33
3.1.6 Difração de raios X.....	34
3.2 Parte experimental	34
3.2.1 Atmosfera inerte	34
3.2.2 Solventes orgânicos.....	34
3.2.3 Reagentes.....	35
3.2.4 Ensaio de citotoxicidade <i>in vitro</i>	35
3.2.4.1 Condições de cultura	35
3.2.4.2 Atividade citotóxica	35
3.2.4.3 Análise estatística.....	36

3.2.5 Síntese dos complexos precursores	36
3.2.5.1 Complexo <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]	36
3.2.5.1.1 Síntese do <i>trans</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]	36
3.2.5.1.2 síntese do <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]	36
3.2.5.2 Complexo <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppe) ₂]	37
3.2.5.2.1 Síntese do <i>cis</i> -[RuCl ₂ (DMSO) ₄]	37
3.2.5.2.2 Complexo <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppe) ₂]	38
3.2.5.2.3 Separação dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> -[RuCl ₂ (dppe) ₂]	38
3.3 Síntese dos novos complexos de rutênio	39
3.3.1 Complexo <i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppm) ₂]PF ₆	39
3.3.2 Complexo <i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppe) ₂]PF ₆	39
3.3.3 Complexo <i>cis</i> -[Ru(ibu)(dppm) ₂]PF ₆	40
3.3.4 Complexo <i>cis</i> -[Ru(naprox)(dppm) ₂]PF ₆	40
3.3.5 Complexo <i>cis</i> -[Ru(naprox)(dppe) ₂]PF ₆	40
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	41
4.1 Análise elementar e medidas de condutividade molar	41
4.2 Espectroscopia no infravermelho	43
4.3 Difração de raios X em monocristal	51
4.4 Espectroscopia UV-Vis	54
4.5 Espectroscopia de RMN ³¹ P{ ¹ H}	63
4.6 Resultados de citotoxicidade	69
5 CONCLUSÕES	74
REFERÊNCIAS	75
APÊNDICE A – Espectros no infravermelho	83

APÊNDICE B – Espectro UV-Vis	84
APÊNDICE C – Espectros de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.....	85
APÊNDICE D – Dados cristalográficos do complexo <i>cis</i>-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆	86

1 INTRODUÇÃO

1.1 Química de coordenação – considerações gerais

A introdução de compostos metálicos como fármacos é descrita desde as civilizações antigas do Egito, Índia e China, sendo que a utilização a época se devia mais pela natureza preciosa dos metais do que pelo seu potencial terapêutico (BERALDO, 2005; THOMPSON, ORVIG, 2006; BENITE, MACHADO, BARREIRO, 2007; MJOS, ORVIG, 2014).

A química inorgânica medicinal tem sua origem nos trabalhos de Paul Ehrlich, em 1912. Esse pesquisador foi um dos primeiros a discutir a relação estrutura-atividade para compostos inorgânicos, em especial o arsênio na preparação de drogas para o tratamento da sífilis (BERALDO, 2005).

Já os estudos de Alfred Werner foram importantes para a química em geral e, principalmente, para a química de coordenação, por explicar a estrutura e a ligação química nos complexos metálicos, aumentando o interesse por pesquisas nessa área (ORVIG, ABRAMS, 1999; BERALDO, 2005; MJOS, ORVIG, 2014).

Estimulados pela descoberta das propriedades antitumorais da cisplatina em 1965, um número importante de estudos envolvendo metais na formação de complexos vem sendo desenvolvido (VAN RIJT, SADLER, 2009). Muitos destes compostos contêm metais como gálio, cobre, platina, rutênio, ouro, zinco, entre outros e têm sido estudados com ênfase em diagnósticos, agentes de contrastes e tratamentos em diferentes doenças, entre elas o câncer, malária e Alzheimer (BARRY, SADLER, 2013).

Esses metais, em especial os de transição, podem fornecer estados redox acessíveis, uma variedade de números de coordenação e diversidade estrutural que permitem modificações na termodinâmica e cinética de substituição de ligantes (VAN RIJT, SADLER, 2009).

É necessário destacar o papel das metalodrogas no combate ao câncer. No Brasil, a estimativa para o ano de 2014, válida também para o ano de 2015, aponta para a ocorrência de aproximadamente 576 mil novos casos. Em relação ao tratamento, esse pode ocorrer através de cirurgias, radioterapias, quimioterapias ou transplantes de medula óssea. Em muitos casos, é necessário combinar mais de uma modalidade (INCA, 2015).

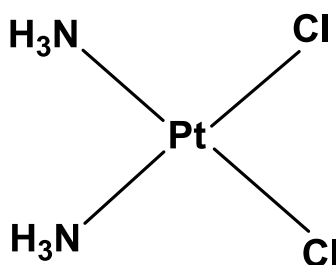
A metalodroga cisplatina e seus análogos são utilizados atualmente em quimioterapias e participam como um componente de quase 50% de todos os tratamentos de câncer (MJOS, ORVIG, 2014).

1.2 Compostos contendo platina

As propriedades antitumorais dos compostos de coordenação contendo platina vêm sendo objeto de estudo ao longo das últimas décadas. A descoberta, na década de 60, do potencial terapêutico do *cis*-diaminodicloroplatina(II), ou cisplatina, pelo biofísico Barnett Rosenberg e colaboradores, impulsionou o estudo desses complexos para uso na quimioterapia. A característica principal dos compostos de platina(II) está associada a sua capacidade de se ligar ao DNA de maneira covalente, interferindo nos processos de divisão celular, levando à apoptose e necrose (NEVES, VARGAS, 2011).

Atualmente a cisplatina (Figura 1) é o principal medicamento utilizado na terapia do câncer, este fármaco tem sido aplicado para tratar diferentes tipos de neoplasias malignas como: testículo (com uma taxa de cura que pode atingir 90%), ovário, melanoma, linfoma, osteossarcoma, pulmão, mama, cabeça, pescoço, estômago, esôfago e cérvix (WONG, GIANDOMENICO, 1999; FONTES, BERALDO, 2005; WHEATE, et al., 2010, NEVES, VARGAS, 2011).

Figura 1- Complexo *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂].



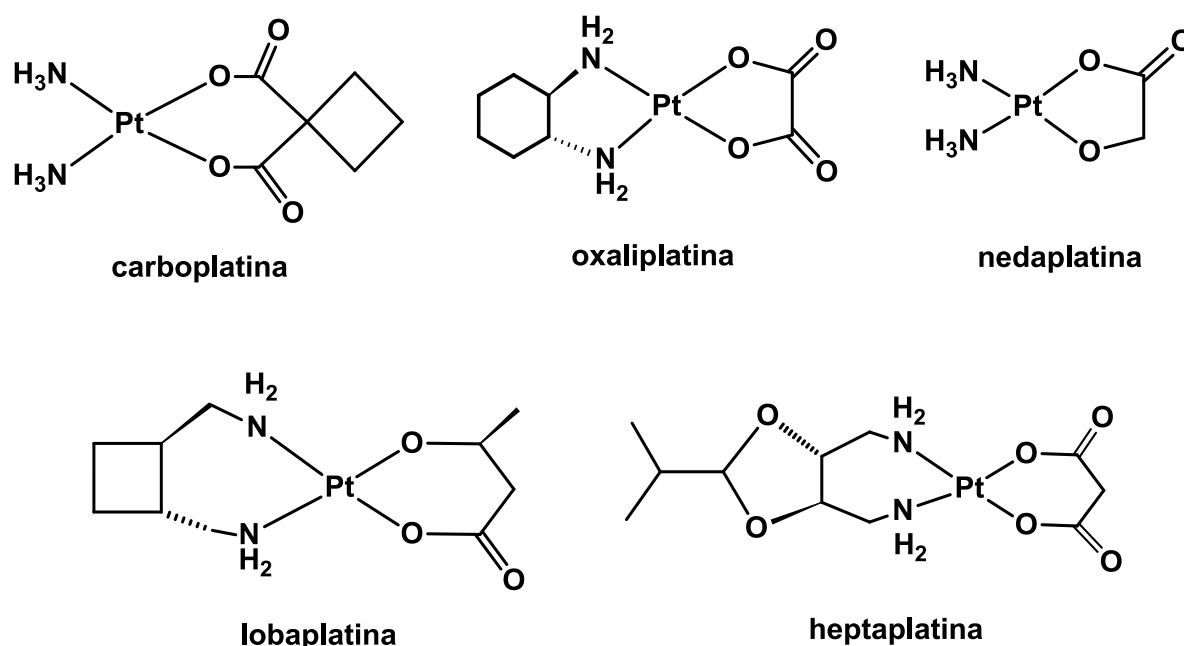
Fonte: WHEATE, et al., (2010).

Mesmo sendo um dos mais valiosos agentes antineoplásicos, esse complexo apresenta efeitos colaterais que limitam a dosagem a ser administrada ao paciente. Foram descritos problemas relacionados a neuro e nefro-toxidez, ototoxicidade, mielossupressão, cardiotoxicidade e resistência adquirida à droga após determinado tempo de administração, criando assim obstáculos para a sua utilização (WHEATE, et al., 2010).

Na tentativa de expandir a faixa de uso para outros tipos de câncer e minimizar essas toxicidades, complexos análogos à cisplatina foram desenvolvidos (SCOLARO et al., 2005)

com efeitos secundários mais toleráveis e/ou exibindo a capacidade de superar um ou mais mecanismos de resistência (WHEATE, et al., 2010). Dois desses compostos foram aprovados para uso mundial (carboplatina e oxaliplatina) e três para uso em nações individuais (nedaplatina, lobaplatina e heptaplatina, respectivamente para o Japão, China e Coreia). A estrutura destes complexos é demonstrada pela Figura 2.

Figura 2- Outros complexos de platina em uso clínico.



Fonte: WHEATE, et al., (2010).

A carboplatina (*cis*-diamino(2-ciclobutano-dicarboxilato)platina(II)) apresenta menores efeitos colaterais do que a cisplatina e atividade antitumoral similar para o câncer de pulmão (NEVES, VARGAS, 2011). É utilizada ainda para o tratamento do câncer de ovário e recentemente foi descrita em estudos adicionais da fase (II) e (III) para tratar o câncer de glândula salivar e tumores mullerianos (carcinossarcomas) (LAURIE et al., 2010; PENSON et al., 2010).

A oxaliplatina (*trans*-1R,2R-diaminociclohexano(DACH)-oxalatoplatina(II)) possui uso clínico conhecido, com boa aceitação para o câncer de cólon e adjuvantes metastáticos. Esse composto não apresenta nefrotoxicidade e atua em células resistentes à cisplatina (NEVES, VARGAS, 2011).

Complexos de Pt(II) possuem geometria quadrado planar, enquanto os de Pt(IV) possuem preferencialmente geometria octaédrica. Esse diferencial torna os complexos de Pt(IV) mais estáveis em meio biológico e permite que cheguem às células alvo intactos, sofrendo a redução para a Pt(II), mais ativo, nos tecidos tumorais. Esta redução Pt(IV)/(II) é acompanhada pela liberação dos ligantes axiais e tais compostos podem se tornar alternativa para atingir mais eficientemente a célula alvo (BUSTAMANTE, et al., 2009).

Com o objetivo de aumentar o espectro de atividade citotóxica, a seletividade dos fármacos atuais e reduzir seus efeitos colaterais e os mecanismos de resistência adquiridos pelo organismo, diversificadas estratégias têm sido empregadas, como: o estudo de derivados não-tradicionais incluindo complexos de platina(II) com geometria *trans*, compostos polinucleares e híbridos, além de derivados de platina(IV). Muitos deles encontram-se em testes de fase clínica e mostram grande potencial para uso comercial. (NEVES, VARGAS, 2011; BARRY, SADLER, 2013).

A oportunidade de explorar alternativas de ação antitumoral com centros metálicos diferentes da platina sugere vantagens por oferecerem características como sítios adicionais de coordenação, especialmente pelos complexos octaédricos e alterações na afinidade do ligante pelo metal (CLARKE, ZHU, FRASCA, 1999). Dessa forma, ampliam-se as possibilidades de que novos medicamentos possam ser desenvolvidos e estimulam-se pesquisas com diferentes metais de transição. Dentre esses metais, os de rutênio têm se destacado, principalmente, por características que serão descritas a seguir.

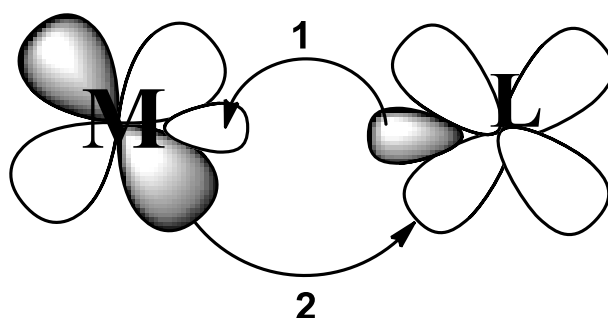
1.3 Complexos de rutênio

O metal de transição rutênio destaca-se pela capacidade de formar complexos nos quais assume variados estados de oxidação que vão de $-II$ a $+VIII$, exceto $(-I)$, o que permite que este metal apresente uma química diversificada.

A capacidade de um metal formar complexos estáveis com um ligante vai depender de que sua estrutura eletrônica se adeque para formar uma forte interação com este ligante. Tais interações podem ocorrer de duas formas: σ ou π . A ligação σ ocorre quando os orbitais que se encontram estão no mesmo eixo de ligação e o metal possui pares de elétrons que podem ser compartilhados. A ligação π ocorre quando os orbitais ligantes estão em eixos ortogonais paralelos entre si, e o metal possui um orbital preenchido cujos elétrons podem ser doados a um orbital vazio do ligante. Neste caso, a densidade eletrônica pode ser compartilhada do metal para o ligante ou do ligante para o metal. A ligação compartilhada do metal para o

ligante gera a retrodoação, tornando a ligação mais estável (DEKOCK, GRAY, 1989 apud CUNHA, 2012). A Figura 3 representa esta ligação através das interações metal ligante, sendo que 1= ligação σ e 2= ligação π .

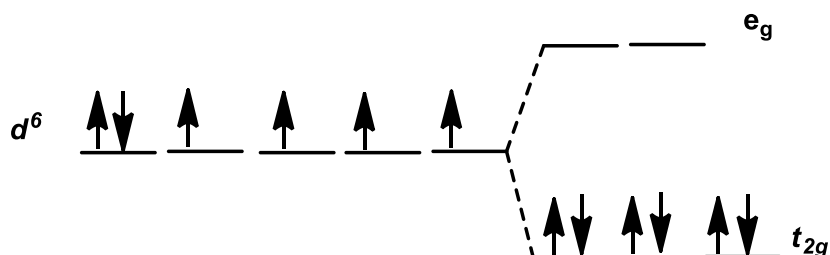
Figura 3- Ligações σ e π ilustrando a retrodoação entre o metal rutênio e a fosfina.



Fonte: VALLE, et al., (2008).

O rutênio(II) possui configuração eletrônica d^6 com os elétrons em baixo spin, caracterizando três orbitais preenchidos (t_{2g}) e dois orbitais vazios (e_g). Essa configuração permite a ligação com ligantes σ doadores, uma vez que os orbitais vazios podem receber elétrons e com ligantes π receptores que possuam orbitais de mesma simetria vazios que possam receber os elétrons dos orbitais (t_{2g}), consolidando a retrodoação e estabilizando a ligação (SEDDON, SEDDON, 1984 apud CUNHA 2012).

Figura 4- Representação pela teoria do Campo Cristalino para os orbitais atômicos do Ru(II).



Fonte: LOPES, J. C. S.

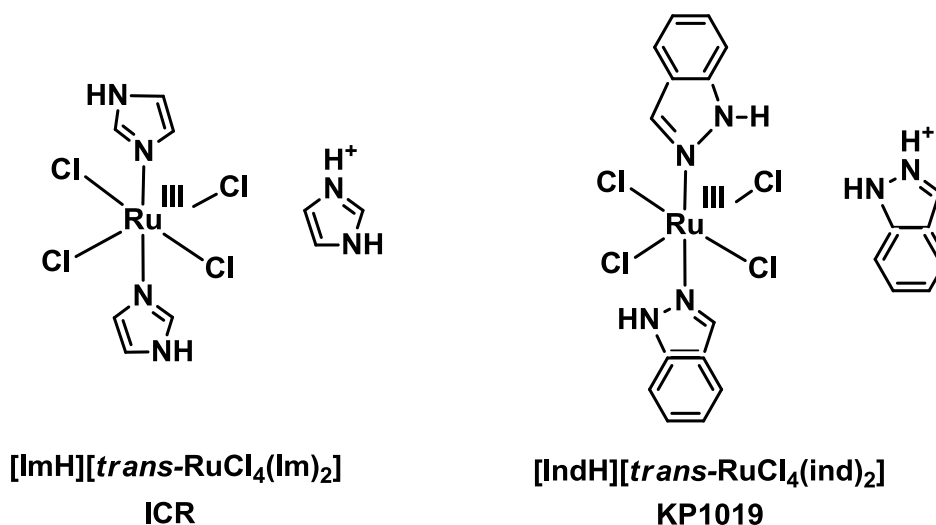
A retrodoação para os complexos de Ru(II) são significativas. Nesses complexos, o metal apresenta-se como íon metálico doador relativamente mole com grande afinidade por ligantes insaturados de características moles com orbitais vazios (FORD, 1970). A capacidade de formar ligações do tipo σ e/ou π enriquece a química ligada a este metal (DEKOCK, GRAY, 1989 apud CUNHA, 2012).

Os primeiros estudos acerca das propriedades antitumorais dos complexos de rutênio foram realizados com os compostos *fac*-[RuCl₃(NH₃)₃], *cis*-[RuCl₂(NH₃)₄]Cl, isômeros *cis* e *trans*-[RuCl₂(DMSO)₄] (DMSO=dimetilsulfóxido) nos anos 80 (ALESSIO, et al., 2004; TRONDL, et al., 2014).

Por apresentar baixa solubilidade em água, o complexo *fac*-[RuCl₃(NH₃)₃] foi abandonado e os esforços se voltaram para compostos aniônicos que fossem mais solúveis, levando a síntese e caracterização estrutural do [ImH][*trans*-RuCl₄(Im)₂], (indazolio *trans*-[tetracloridobis(1*H*-Himidazol)rutênio(III)]) conhecido como ICR, descrito por Keppler em 1986.

Esse composto apresentou propriedades antitumorais significativas contra leucemia murina P388, colo retal e melanoma B16 em modelos animais. Isso incentivou a preparação dos compostos [indH][*trans*-RuCl₄(ind)₂] (ind=indazol) (indazol *trans*-[tetracloridobis(1*H* - indazol)rutenato(III)]) conhecido como KP1019 e o *trans*-[tetracloro(1*H*-imidazol)(*S*-dimetilsulfóxido)rutênio(III)] conhecido como NAMI-A (TRONDL, et al., 2014). As estruturas dos complexos ICR e KP1019 são apresentados na Figura 5.

Figura 5- Complexos de rutênio.



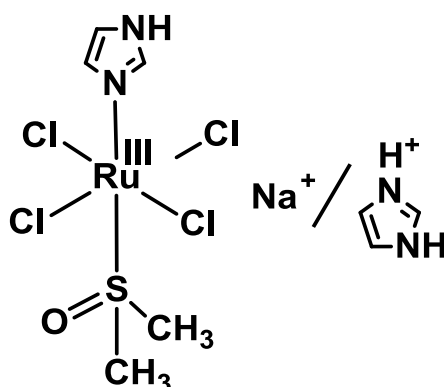
Fonte: TRONDL, et al., (2014).

O KP1019 apresenta citotoxicidade moderada e exerce importantes efeitos em doses controladas para vários tipos de tumores, refletindo alto grau de seletividade. Isso sugere que a capacidade de interação com a membrana mitocondrial pode estar envolvida no seu mecanismo de ação, o que não exclui a interação com o DNA (JAKUPEC, et al., 2008). Ainda que o mecanismo de ação desse complexo não esteja totalmente elucidado, sabe-se que ele se liga a proteínas do sangue como a albumina e a transferrina que participam do transporte do fármaco (GROESSL, et al., 2007), sendo que a interação com a transferrina é ligeiramente mais rápida (JAKUPEC, et al., 2008). Esse complexo é ativo contra metástases, tumores primários, carcinoma de colo retal (HARTINGER, et al., 2006, TRONDL, et al., 2014) e atualmente encontra-se em fase II de testes clínicos.

Os complexos NAMI, *trans*-[RuCl₄(Im)(DMSO)] (Im=imidazol) e NAMI-A representados na Figura 6 são ativos contra carcinoma de Lewis de pulmão, melanoma B16 e carcinoma mamário MCa. Eles possuem ainda efeitos pronunciados na ação antimetastática.

O NAMI-A tem se mostrado promissor por apresentar consideráveis efeitos na redução de metástase pulmonar, boa estabilidade química e pequena toxicidade nos ensaios em animais. Esse composto já venceu a fase I dos testes clínicos (RADEMAKER-LAKHAI, et al., 2004; FRAUSIN, et al., 2005; HARTINGER, et al., 2006; TRONDL, et al., 2014; GAGLIARDI, et al., 1994; SAVA, et al., 1998; CONCCHIETTO, SAVA, 2000).

Figura 6- Complexos de rutênio NAMI e NAMI-A.

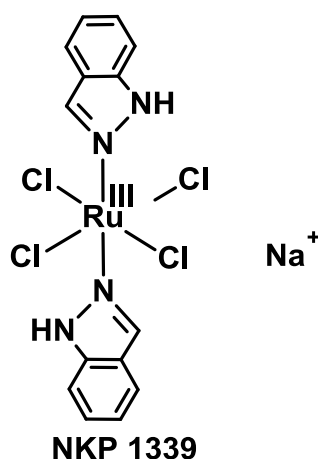


NAMI/NAMI-A

Fonte: TRONDL, et al., (2014).

Recentemente foi descrito o complexo de rutênio(II) com indazol conhecido como NKP1339 (sódio *trans*-[tetraclorobis(1*H*-indazol)rutênio(III)]), representado na Figura 7. Esse complexo é análogo ao KP1019. Apresenta maior solubilidade em água e seu mecanismo de ação está ligado a processos redox Ru(III)/Ru(II) sugerindo interações com mecanismos de manutenção de proteínas da célula. Ele foi avaliado em estudos clínicos para diversos tumores sólidos (neuroendócrino, colo retal, sarcoma e tumores primários de pulmão), e já concluiu a fase (I) com pequenos efeitos secundários sendo observados (TRONDL, et al., 2014).

Figura 7- Complexo de rutênio NKP1339.



Fonte: TRONDL, et al., (2014).

De forma geral, complexos de rutênio têm se destacado nos estudos de atividades citotóxicas em células do câncer (GARZA-ORTIZ, 2014). Os complexos de fórmula geral $[\text{RuCl}(\text{SpymMe}_2\text{-N,S})_2(\text{NO})]$ se mostraram promissores, por apresentar IC_{50} de $0,11 \pm 0,02 \mu\text{mol L}^{-1}$ para as linhagens derivadas de tumores humanos MDA-MB-231 (adenocarcinoma de mama) e $18,7 \pm 0,04 \mu\text{mol L}^{-1}$ para Hela (cervical), enquanto que a cisplatina apresentou IC_{50} de $88 \pm 13 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $50 \pm 3 \mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente, para as mesmas linhagens. O complexo $[\text{RuCl}_2\text{NO}(\text{BPA})]$ com IC_{50} de $10,83 \pm 0,33 \mu\text{mol L}^{-1}$ para a linhagem Hela foi mais ativo que a cisplatina com o valor de $15,54 \pm 0,82 \mu\text{mol L}^{-1}$ (MONDELLI, et al., 2014; HEINRICH, et al., 2011).

Estudos de complexos do metal rutênio(II) contendo fosfinas têm sido avaliados como possíveis agentes antitumorais e antimicobacterianos. Tais estudos envolvem a síntese destes

complexos com ligantes de interesses biológicos em suas esferas de coordenação como exemplo, tiossemicarbazonas, dimetilsulfóxido e nitrosilo.

Alguns desses complexos são candidatos promissores a estudos posteriores por apresentarem propriedades interessantes como os compostos de fórmula geral $[\text{RuCl}_2(\text{P})_2(\text{N}-\text{N})]$ com IC_{50} variando de 5,4 a 15,7 $\mu\text{mol L}^{-1}$ que foram mais ativos que a cisplatina para a linhagem MDA-MB-231 (adenocarcinoma de mama) e que apresentaram também atividade antibacteriana avaliada para tuberculose comparável com a droga de segunda linha (cicloserina). Complexos descritos como SCAR de fórmulas $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{Me-bipy})]\text{PF}_6$, $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{phen})]\text{PF}_6$, *cis*- $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppe})_2]\text{PF}_6$, *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(-\text{bipy})]$ e $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppe})(\text{phen})]\text{PF}_6$ apresentaram MIC variando entre 0,3 $\mu\text{mol L}^{-1}$ a 13,3 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e foram descritos como promissores agentes antituberculose. (SANTOS, et al., 2013; PAVAN, et al., 2013).

Complexos como o α - $[\text{Ru}(\text{azpy})_2\text{Cl}_2]$ apresentou resultados de citotoxicidade 7,5 vezes maior que a cisplatina para a linhagem MCF-7 quando incubado por um período de 120 horas, sendo assim considerado um importante agente citotóxico de Ru(II) (CHEN, et al., 2002; CINI, et al., 2003; HOTZE, et al., 2004; HOTZE, et al., 2005; CORRAL, et al., 2006; MA, et al., 2007; RIBEIRO, et al., 2008; CORRAL, et al., 2009; THERRIEN, 2009; LIU, SADLER, 2011; PIERROZ, et al., 2012).

Há fatores que têm tornado o estudo deste metal cada vez mais atrativo, tais como: características ligadas a velocidades convenientes de trocas de ligantes comparáveis à cisplatina; geometria octaédrica contrastante com a da cisplatina quadrado planar; coordenação ao DNA através de ligações cruzadas de inter e intracadeias; acesso aos estados de oxidação II, III e IV em condições fisiológicas e capacidade de imitar o ferro nas ligações a biomoléculas (KISOVA, 2011; GARZA-ORTIZ, 2014; NAIK, BHIMAREDDY, NAIK, 2014).

1.3.1 Mecanismo de ação do rutênio em células tumorais

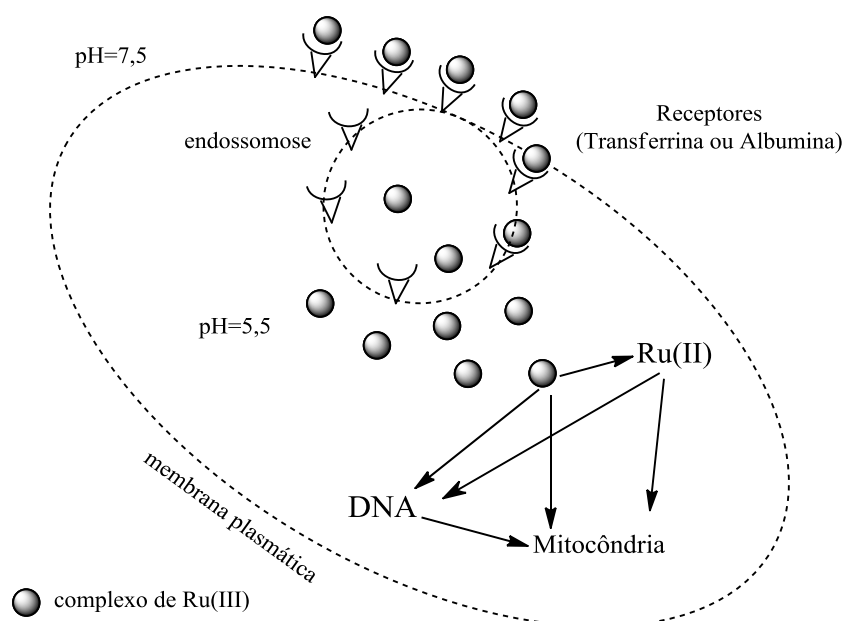
Os mecanismos de ação dos complexos de rutênio propostos por Keppler e colaboradores em 2007 sugerem uma ação diferente da observada para a cisplatina. Para os complexos de rutênio, a interação com o DNA não parece ser o alvo principal. Uma interação direta pelo caminho mitocondrial foi detectado para o complexo KP1019 (TRONDL, et al., 2014).

Os complexos de rutênio têm apresentado menor toxicidade que os complexos de platina aprovados mundialmente o que pode, em parte, ser explicado pela capacidade do rutênio em imitar as ligações que o ferro faz na interação a moléculas biológicas, tais como albumina e transferrina. Embora agentes antitumorais baseados em platina(II) também possam fazê-los, a geometria de coordenação dos complexos de rutênio (octaédrica) torna este processo, que é mediado por receptores, mais provável para o rutênio (JAKUPEC, et al., 2008; SAVA, et al., 1991).

Esse mecanismo mediado pelo receptor foi chamado de “cavalo de troia” no artigo de Keppler e colaboradores em 2014. Ele descreve uma entrega seletiva do complexo KP1019 na célula tumoral através dos receptores de transferrina. Dentro da célula ocorre a liberação do complexo devido a um ambiente com pH 5,5, menor que o pH extracelular (TRONDL, et al., 2014). Tal mecanismo já havia sido também esquematizado por Keppler em 2007.

Um mecanismo de ativação por redução é proposto para tumores sólidos com baixos níveis de oxigênio, o que permite a redução da espécie rutênio(III) para rutênio(II), mais reativo, acelerando a coordenação ao alvo. Este mecanismo depende do potencial de redução do par Ru(III)/Ru(II) no ambiente biológico e dos ligantes coordenados ao centro de rutênio. A Figura 8 representa um possível mecanismo de ação para complexos de rutênio (III).

Figura 8- Esquema do mecanismo de ação de complexos de rutênio(III) em células tumorais.



Fonte: Adaptado de JAKUPEC, M. A., (2008).

1.4 Os ligantes fosfínicos

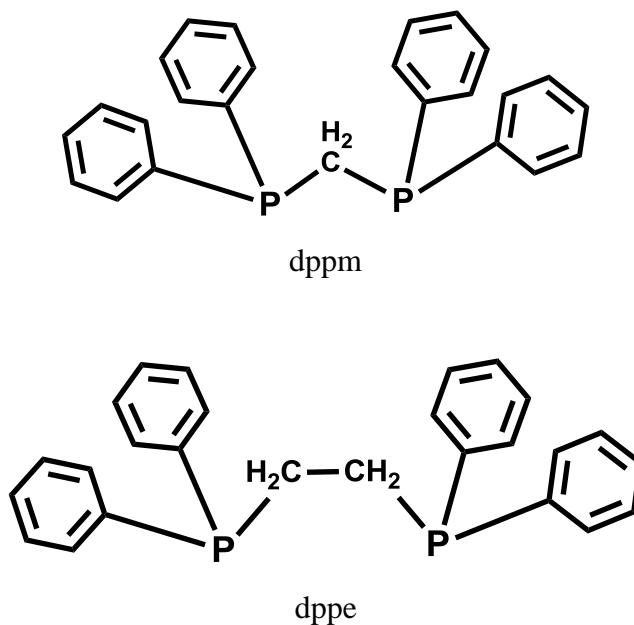
As fosfinas são ligantes versáteis capazes de estabilizar metais de transição em baixos estados de oxidação e também de se ligarem a metais com valências mais altas, tornando-se propícios à retrodoação. Esses ligantes são capazes de combinar propriedades da ligação σ , doadora forte, com as ligações receptoras π por possuírem um par de elétrons livres no fósforo, capaz de formar ligações σ estáveis e orbitais híbridos do tipo $3p\sigma^*d\pi$ vazios. Podendo assim receber elétrons π (VOGLER, KUNKELY, 2002).

Outra capacidade associada à versatilidade desses compostos diz respeito ao impedimento estérico. Por este fator, as fosfinas são capazes de causar efeitos eletrônicos importantes. As alterações dos substituintes tornam possível variar ângulos entre ligantes, aumentar ou diminuir os ângulos R-P-R (substituinte-fósforo-substituinte) (TOLMAN, 1977) e alterar distâncias entre M-P ou M-L reduzindo ou aumentando o caráter doador dos pares isolados do fósforo. Tais características, somadas às do metal rutênio, tornam possível mudanças na esfera de coordenação sem desestabilizar os compostos (CUNHA, 2012).

As propriedades exibidas pelas fosfinas são importantes não só do ponto de vista catalítico, mas também por apresentarem atividade antitumoral quando ligadas a centros metálicos. Complexos de ouro(I) como $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$, de Cobre(I) como $[(\text{CuCl}_2)(\text{dppe})_3]$ e de prata(I) como $[(\text{Ag}(\text{dppe})_2)\text{NO}_3]$ apresentaram atividade antitumoral *in vivo* contra vários tumores transplantáveis incluindo leucemia P388, melanoma B16, entre outros (QUEIROZ, BATISTA, 1996).

A Figura 9 representa as difenilfosfinas utilizadas como ligantes do metal rutênio neste trabalho: a dppm (1,1-bis(difenilfosfina) metano) e a dppe (1,2-bis(difenilfosfina) etano).

Figura 9- Difenilfosfina dppm e dppe.

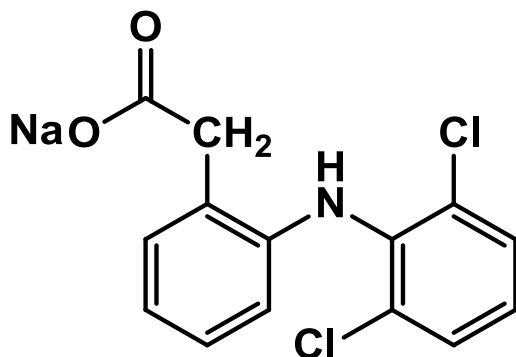


Fonte: LOPES, J. C. S.

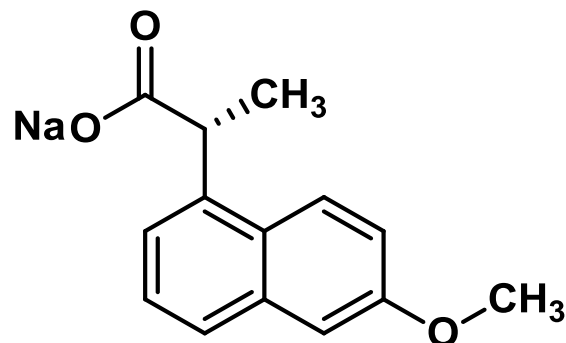
1.5 Fármacos anti-inflamatórios como ligantes

Os sais de sódio do diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno representados na Figura 10 são conhecidos como drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINEs) já utilizados em clínica médica. Esses fármacos agem inibindo a ciclooxigenase (COX) e reduzindo o processo inflamatório (DAHI, KEHLET, 1991; KUMMER, COELHO, 2002; PINHEIRO, CALIXTO, 2002).

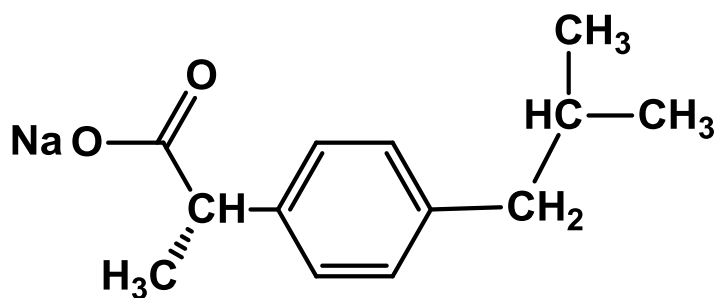
Figura 10- Estrutura química dos ligantes utilizados neste trabalho.



Diclofenaco de sódio



Naproxeno de sódio



Ibuprofeno de sódio

Fonte: LOPES, J. C. S.

A utilização desses fármacos pode reduzir os riscos de mal de Alzheimer, artrite, doenças cardíacas e alguns tipos de câncer como mama, cólon, próstata e esôfago (THUN, HENLEY, PATRONO, 2002; SANTOS, 2004).

O ibuprofeno de sódio ((*RS*)-[2-(4-(2-metilpropil)fenilpropanoato de sódio)]) é usado em tratamentos de dores de cabeça, dores musculares, artrite reumatoide, febre e dor aguda ou crônica (LIU, GAO, 2012). Ele já foi descrito sendo utilizado na complexação bidentada aos metais de transição Y(III), Zr(IV) e U(VI) com atividade antibacteriana testada para *E. coli*, *K. oxytoca*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *Br. otitidis* e *S. aureus* (ZORDOK, SADEEK, EL-SHWINIY, 2012).

O ibuprofeno de sódio também foi descrito em coordenação com a Ag(I) apresentando atividade citotóxica em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*) mostrando-se promissor para o tratamento de infecções da pele (SILVA et al., 2013).

O naproxeno de sódio (S)-[(6-Metóxi- α -metil-2-naftaleno) acetato de sódio] apresenta ação analgésica e antipirética. Já o diclofenaco de sódio [2-[(2,6-Diclorofenil)amino] benzeno]acetato de sódio, potente fármaco anti-inflamatório, é utilizado terapêuticamente em doenças inflamatórias dolorosas de origem reumática e não reumática (KOVALA-DEMERTZI, 1993, DI MARTINO, et al., 2007; JUBERT, et al, 2006).

Há relatos de que esses fármacos, quando complexados aos metais de transição Cu(II) e Zn(II), apresentaram atividade farmacológica superior (potencialização da atividade anti-inflamatória) em relação às moléculas quando não coordenadas, com diminuição dos efeitos gastroirritantes (GUILHERME et al., 2010). O diclofenaco de sódio apresentou ainda atividade anti-inflamatória e ulcerogênica em ratos (SANTOS, et al., 2004).

Em 2000, um trabalho sobre complexos de dirutênio(II,III) com o fármaco ibuprofeno $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}]$ comparou a atividade anti-inflamatória e anti-ulcerogênica destes complexos ao ligante livre e análogos de Cu-ibuprofeno $[\text{Cu}_2(\text{ibp})_4]$. Nesse estudo foi demonstrada a redução da ulceração gástrica (ANDRADE, et al., 2000).

Os carboxilatos derivados dos fármacos ibuprofeno (Hibp), naproxeno (Hnpx), aspirina (Hasp) e indometacina (Hind) complexados a compostos de dirutênio(II,III) foram investigados em relação a sua atividade antitumoral. Essa investigação indicou que $[\text{Ru}_2(\text{ibu})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ apresentaram ação antitumoral *in vitro* sob células de glioma de rato C6 e efeitos similares aos exibidos pelo NAMI-A (RIBEIRO et al, 2008).

Já complexos de dirutênio(II,III) com diclofenaco $[\text{Ru}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NO}_2)_4\text{Cl}].4\text{H}_2\text{O}$ foram avaliados juntamente a complexos $\text{Ru}_2\text{-ibp}$ $[\text{Ru}_2(\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2)_4\text{Cl}].\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ frente a células K562 de leucemia mielóide humana. Essa avaliação apresentou atividade antiproliferativa para estas linhagens celulares (SANTOS, 2009).

O naproxeno, por sua vez, foi avaliado em relação a sua atividade antitumoral e demonstrou significativa redução do crescimento celular para as linhagens cancerosas HepG2 e MCF-7. (MOTAWI, et al, 2012).

A expectativa de potencializar a atividade biológica do complexo final, através dos ligantes íons do diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno e obter seletividade para com diferentes linhagens de células cancerosas, levou ao desenvolvimento deste trabalho. Os resultados estão descritos e podem ser verificados ao longo desta dissertação. Os complexos que serão apresentados foram caracterizados e estão sendo descritos pela primeira vez.

2 OBJETIVOS

Este trabalho está relacionado à linha de pesquisa: Síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica de novos complexos de rutênio(II), sob orientação do professor Dr. Gustavo Von Poelhsitz. O presente estudo faz parte das atividades desenvolvidas pelo grupo de pesquisa em Química Inorgânica da Universidade Federal de Uberlândia, envolvendo complexos de rutênio(II) contendo ligantes de interesse biológico contra tuberculose, câncer e leishmaniose. Os objetivos específicos estão descritos a seguir:

- ✓ Sintetizar novos complexos de Ru(II) contendo como ligantes drogas anti-inflamatórias derivadas dos sais de sódio do ibuprofeno, naproxeno e diclofenaco, utilizando como precursores os complexos de fórmula geral *cis*-[RuCl₂(P-P)₂], P-P= dppm ou dppe.
- ✓ Caracterizar estes novos complexos pelas técnicas de análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN), condutividade molar, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, espectroscopia eletrônica ultravioleta-visível, espectroscopia de ressonância magnética nuclear e difração de raios X em monocristal quando possível.
- ✓ Estudar a atividade citotóxica dos novos complexos, com particular interesse nos ensaios de atividade citotóxica contra as linhagens celulares derivadas de tumores humanos MCF-7 (adenocarcinoma mamário), HepG2 (carcinoma hepatocelular) e MO59J (glioblastoma) e determinar o índice de seletividade em relação às células normais, GM07492A de tecido pulmonar humano.

3 EQUIPAMENTOS E TÉCNICAS EXPERIMENTAIS

3.1 Instrumentação

3.1.1 Análise elementar (CHN)

As análises que determinaram os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas em um analisador CHN modelo Perkin Elmer precisely – Series II CHNS/O Analyzer 2400.

3.1.2 Análise condutimétrica

Os experimentos de condutividade foram realizados em um condutivímetro MCA 150 versão 6.2, com soluções de concentração $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol. l}^{-1}$ em metanol (MeOH).

3.1.3 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV)

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos a partir de amostras sólidas dos complexos em um espectrofotômetro Perkin Elmer Spectrum II, equipado com um suporte de amostra de reflectância total atenuada (ATR) e cristal ZnSe. Os espectros foram registados no intervalo de $4000\text{-}600 \text{ cm}^{-1}$, com uma resolução de 4 cm^{-1} .

3.1.4 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-Vis)

Os espectros eletrônicos de absorção foram obtidos na faixa de 200 a 800 nm, em um espectrofotômetro UV-2501 PC Shimadzu, em cubetas de quartzo com um caminho óptico de 1,0 cm. Foram utilizadas soluções preparadas dos complexos dissolvidos em metanol, de forma a obter as concentrações molares da ordem de $1,0 \times 10^{-5}$ e $1,0 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$.

3.1.5 Espectroscopia de RMN

Os complexos foram caracterizados pela técnica de espectroscopia de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e os espectros obtidos em um espectrômetro BRUKER DRX 400 MHz. Os complexos foram diluídos em CH_2Cl_2 e um capilar de D_2O foi introduzido para a obtenção

dos espectros. Esse equipamento pertence ao Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). Os deslocamentos químicos no RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ fazem referência externa ao H_3PO_4 85%(aq).

3.1.6 Difração de raios X

O monocristal obtido teve a sua estrutura resolvida no Instituto de Química de São Carlos – USP pelo professor Victor M. Deflon. A coleta de dados foi realizada utilizando Mo- $\text{K}\alpha$ radiation ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) em um difratômetro BRUKER APEX II Duo. Foram aplicados procedimentos padrão para a redução de dados e correção de absorção. Os átomos de hidrogênio foram calculados em posições idealizadas usando a opção “riding model” de SHELXL97. A figura ORTEP foi preparada utilizando 3-ORTEP para Windows. Código de depósito CCDC 1.040.297.

3.2 Parte experimental

3.2.1 Atmosfera inerte

A atmosfera inerte de argônio foi obtida pela passagem de um fluxo do gás argônio por um tubo contendo ácido sulfúrico e em seguida por um sistema de colunas com sílica gel, cloreto de cálcio e o catalisador do tipo BTS-R-3-11 (Fluka Chemika) a 60 °C a fim de manter o catalisador ativo. Este procedimento visa retirar traços do gás oxigênio e secar o gás comercial.

3.2.2 Solventes orgânicos

Foram utilizados os solventes álcool etílico, acetona, 1,2-dicloroetano, diclorometano, dimetilsufóxido, pentano, éter etílico e hexano de pureza analítica e os solventes metanol e tetrahidrofurano de grau espectroscópico UV-HPLC, todos sem nenhum tipo de purificação prévia.

3.2.3 Reagentes

Os reagentes hexafluorofosfato de amônio (NH_4PF_6) com pureza $\geq 98\%$, tricloreto de rutênio hidratado ($\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) 99,98%, as bifosfinas dppm (1,1-bis(difenilfosfina)metano) e dppe (1,2-bis(difenilfosfina)etano) grau de pureza 97%, os sais de sódio do ibuprofeno ((*RS*)-[2-(4-(2-metilpropil)fenilpropanoato de sódio)], diclofenaco [2-[(2,6-diclorofenil)amino]benzeno]acetato de sódio e naproxeno (S)-[(6-metóxi- α -metil-2-naftaleno) acetato de sódio] com pureza $\geq 98\%$ foram utilizados como recebidos do fabricante Sigma Aldrich.

3.2.4 Ensaio de citotoxicidade *in vitro*

3.2.4.1 Condições de cultura

Foram usadas células da 4ª até a 12ª passagem. As diferentes linhagens de células foram mantidas em monocamadas em frascos de cultura de plástico (25 cm²) contendo HAM-F10 mais DMEM (1:1, Sigma-Aldrich) ou apenas DMEM, dependendo da linhagem celular, suplementado com 10% soro fetal bovino (Nutricell) e 2,38 mg mL⁻¹ de Hepes (Sigma-Aldrich), a 37 °C numa atmosfera de 5% de CO₂ umidificada. Antibióticos (0,01 mg mL⁻¹ de estreptomicina e 0,005 mg mL⁻¹ de penicilina, Sigma-Aldrich) foram adicionados ao meio para prevenir o crescimento bacteriano.

3.2.4.2 Atividade citotóxica

A triagem para a atividade citotóxica da cisplatina, do precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂], dos complexos *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ contra diferentes linhagens celulares foi avaliada usando o ensaio colorimétrico *in-vitro* Toxicologia – Kit XTT (Diagnósticos Roche). Para as experiências, $1,0 \times 10^4$ células foram semeadas em microplacas com 100 µL de meio de cultura (1:1, HAM F10 + DMEM sozinho ou DMEM) suplementado com 10% de soro fetal bovino contendo concentrações dos complexos que variaram entre 12,5 a 1600 µg mL⁻¹. Os controles negativo (sem tratamento), o solvente (0,02% de DMSO) e o positivo (25% de DMSO) foram incluídos.

Depois de incubação a 36,5 °C durante 24 h, o meio de cultura foi removido e as células foram lavadas com 100 µL de PBS para a remoção dos tratamentos e expostas a 100 mL de meio de cultura de HAM-F10 sem vermelho de fenol. Em seguida, 25 µL de XTT foi

adicionado e incubou-se a 36,5 °C durante 17 h. A absorção das amostras foi determinada usando um leitor de multi-placas (ELISA – Tecan – SW Magellan vs 5,03 STD 2P) a um comprimento de onda de 450 nm e um comprimento de referência de 620 nm.

3.2.4.3 Análise estatística

A citotoxicidade foi avaliada utilizando o parâmetro de resposta de IC₅₀ (50% de inibição do crescimento celular) calculada com o programa GraphPad Prism, traçando a sobrevivência das células contra as respectivas concentrações dos tratamentos. ANOVA one – way foi usada para comparação de médias (P<0,05). O índice de seletividade (IS) foi calculado dividindo o valor de IC₅₀ das células normais GM07492A pelo valor de IC₅₀ determinado para as linhagens de células cancerosas.

3.2.5 Síntese dos complexos precursores

3.2.5.1 Complexo *cis*-[RuCl₂(dppm)₂]

O precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] foi sintetizado a partir do complexo *trans*-[RuCl₂(dppm)₂]. Essa síntese foi realizada em duas etapas, conforme descrito a seguir:

3.2.5.1.1 Síntese do *trans*-[RuCl₂(dppm)₂]

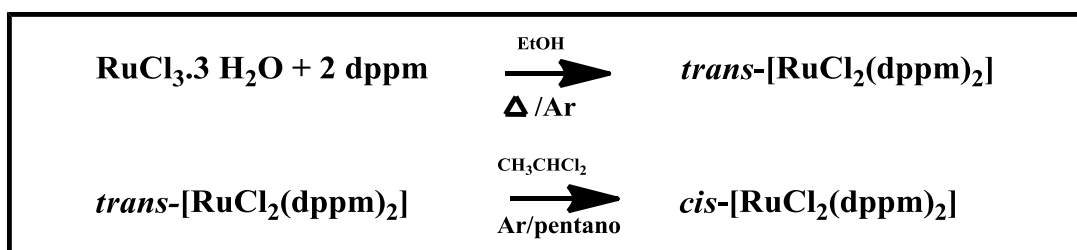
Em um balão de fundo redondo de duas bocas (50 mL), adicionaram-se 30 mL de etanol em processo de desaeração sob temperatura de 40 °C por cerca de 1 h. Em seguida, adicionou-se 0,26 g (1 mmol) do sal RuCl₃.3H₂O e 1,15 g (3 mmol) da fosfina dppm deixando o balão envolto em papel alumínio em refluxo e agitação à temperatura de 78 °C por 3 h. Finalizado este tempo, foi possível observar a formação de um sólido amarelo característico do *trans*-[RuCl₂(dppm)₂]. Esse sólido foi filtrado e lavado com etanol frio e éter (CHATT, HAYTER, 1961; SULLIVAN, MEYER, 1982). Rend. 96,7%.

3.2.5.1.2 Síntese do *cis*-[RuCl₂(dppm)₂]

Em um balão de fundo redondo de duas bocas (50 mL), foram adicionados 30 mL de 1,2-dicloroetano, colocando-o em processo de desaeração por atmosfera inerte de argônio.

Adicionou-se, em seguida, o complexo *trans*-[RuCl₂(dppm)₂] na proporção de 0,5 g : 30 mL (complexo *trans*-[RuCl₂(dppm)₂]/solvente), deixando o balão envolto em papel alumínio em refluxo, agitação e atmosfera inerte por 10 h. Ao final deste tempo, aguardou-se o resfriamento da solução com posterior gotejamento dessa, sob 150 mL de pentano. Nesse momento, observou-se a precipitação do sólido *cis*-[RuCl₂(dppm)₂]. O composto foi resfriado por um tempo de 20 minutos, filtrado e lavado com éter. (SULLIVAN, MEYER, 1982). Rend. 90,6%.

Figura 11- Rota de obtenção do complexo *cis*-[RuCl₂(dppm)₂].



Fonte: Adaptado de SOBRINHO (2013).

3.2.5.2 Complexo *cis*-[RuCl₂(dppe)₂]

O complexo precursor *cis*-[RuCl₂(dppe)₂] foi sintetizado a partir do complexo [RuCl₂(DMSO)₄]. A obtenção desse composto está descrita a seguir.

3.2.5.2.1 Síntese do *cis*-[RuCl₂(DMSO)₄]

Em um balão de fundo redondo de duas bocas (30 mL), adicionaram-se 8 mL (12 mmol) de dimetilsufóxido (DMSO) e 2,0 g (7,6 mmol) do sal RuCl₃.3H₂O, deixando o balão envolto em papel alumínio em refluxo e agitação magnética por 20 minutos. A solução foi resfriada e pôde-se observar a formação de um sólido amarelo. Em seguida, adicionaram-se 30 mL de acetona, aumentando a precipitação. (BRATSOS, ALESSIO, 2010). Rend. 62,2%.

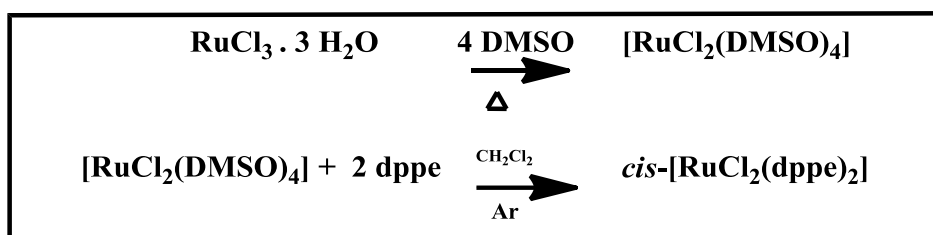
3.2.5.2.2 Complexo *cis*-[RuCl₂(dppe)₂]

Para essa síntese, foram utilizados dois balões de duas bocas (50 mL). No primeiro balão, adicionaram-se 7 mL de diclorometano CH₂Cl₂, mantendo-o em processo de desaeração sob atmosfera inerte de argônio sendo seguido pela adição de 0,5 g (1,0 mmol) de *cis*-[RuCl₂(DMSO)₄]. No segundo balão, adicionaram-se 5 mL de diclorometano CH₂Cl₂ que também foi mantido em processo de desaeração sob atmosfera inerte de argônio. Em seguida, foi adicionado 0,83 g (2,1 mmol) da fosfina dppe. À solução do segundo balão foi adicionada, através de uma cânula, a solução presente no primeiro balão. Ao finalizar a transferência, deixou-se a solução sob refluxo, agitação magnética e atmosfera inerte por 1 h. Após este tempo, o solvente foi retirado através do rotaevaporador. O produto obtido foi lavado com hexano. Em seguida, solubilizou-se o sólido em THF e adicionou-se lentamente hexano na proporção 150 mL: 50 mL (THF/hexano). Filtrou-se a solução. O produto obtido, [RuCl₂(dppe)₂], continha uma mistura dos isômeros *cis-trans* na proporção (3:1) (BAUTISTA et al., 1991). Rend. 64,1%.

3.2.5.2.3 Separação dos isômeros *cis* e *trans*-[RuCl₂(dppe)₂]

Para esse processo, solubilizou-se o produto em uma solução concentrada de CH₂Cl₂, cerca de 10 mL. Adicionou-se cuidadosamente, com auxílio de uma pipeta, o hexano. A solução foi levada ao freezer da geladeira onde se aguardou a cristalização do isômero *cis*. O sólido foi lavado com éter. (BAUTISTA et al., 1991). Rend. 40%.

Figura 12- Rota de obtenção do complexo *cis*-[RuCl₂(dppe)₂].



Fonte: Adaptado de SOBRINHO, (2013).

3.3 Síntese dos novos complexos de rutênio

A síntese de todos os novos complexos metálicos que possuem fórmula geral *cis*-[Ru(O-O)(P-P)₂]PF₆, (O-O)= ânions do diclofenaco, ibuprofeno ou naproxeno de sódio, P-P= dppm ou dppe, seguiu procedimento experimental similar. A estequiometria seguida obedeceu a proporção de 1,0:1,1 (precursor/ligante). Partiu-se de uma solução de 25 mL de metanol contendo 50 mg do precursor *cis*-[RuCl₂(P-P)₂], com adição direta de excesso do ligante, sais de sódio do diclofenaco, ibuprofeno ou naproxeno. A solução resultante foi agitada por cerca de 6 h. Em seguida, ocorreu a adição de 17 mg (0,10 mmol) do sal NH₄PF₆ diluído em 3 mL de metanol. A solução resultante foi concentrada a 5 mL, seguida por adição de 20 mL de água destilada para a formação de precipitado. O sólido amarelo resultante foi obtido por filtração, lavado com água destilada (3 x 5 mL) e éter dietílico (3 x 5 mL), e secou à temperatura ambiente, em dessecador.

3.3.1 Complexo *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆

M. M. 1309,95 g mol⁻¹. Rendimento: 85,46% (0,060g). Cor: Amarelo. Análise elementar para (C₆₄H₅₄Cl₂F₆NO₂P₅Ru): C, 58,68; H, 4,16; N, 1,07. Encontrado: C, 58,57; H, 4,26; N, 1,18. IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3344, 3026, 2925, 2854, 1565, 1522, 1499, 1468, 1452, 1392, 1366, 1100, 949, 876, 837, 778, 715, 694. UV-Vis (metanol), λ_{max} (nm/mol⁻¹ L cm⁻¹) 229 (4,56 x 10⁴), 256,5 (2,87 x 10⁴), 338 (2,08 x 10³). Λm (metanol) = 96,42 S cm² mol⁻¹.

3.3.2 Complexo *cis*-[Ru(dicl)(dppe)₂]PF₆

M. M. 1338,00 g mol⁻¹. Rendimento: 82,01% (0,057g). Cor: Amarelo. Análise elementar para (C₆₆H₅₈Cl₂F₆NO₂P₅Ru): C, 59,25; H, 4,37; N, 1,05. Encontrado: C, 59,21; H, 4,41; N, 1,15. IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3382, 3080, 3067, 3047, 2921, 2907, 1561, 1497, 1461, 1449, 1417, 1395, 1313, 1280, 1254, 1241, 1165, 1091, 979, 955, 887, 875, 851, 829, 774, 716. UV-Vis (metanol), λ_{max} (nm/mol⁻¹ L cm⁻¹) 225,5 (9,00 x 10⁴), 228,5 (8,00 x 10⁴), 258,5 (4,50 x 10⁴). Λm (metanol) = 97,78 S cm² mol⁻¹.

3.3.3 Complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆

M. M. 1220,09 g mol⁻¹. Rendimento: 65,40% (0,057g). Cor: Amarelo. Análise elementar para (C₆₃H₆₁F₆O₂P₅Ru): C, 62,02; H, 5,04. Encontrado: C, 61,84; H, 5,47. IV (ATR) ν (cm⁻¹): 2951, 2927, 2864, 1420, 1373, 1282, 1161, 1145, 1121, 1000, 905, 873, 834, 784, 714. UV-Vis (metanol), λ_{\max} (nm/mol⁻¹ L cm⁻¹) 217 (6,95 x 10⁴), 227 (5,56 x 10⁴), 257 (3,50 x 10⁴), 339,5 (2,90 x 10³). Λm (metanol) = 103,94 S cm² mol⁻¹.

3.3.4 Complexo *cis*-[Ru(naprox)(dppm)₂]PF₆

M. M. 1244,06 g mol⁻¹. Rendimento: 73,65% (0,068g). Cor: Amarelo. Análise elementar para (C₆₄H₅₇F₆O₃P₅Ru): C, 61,79; H, 4,62. Encontrado: C, 62,07; H, 4,59. IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3024, 2939, 1631, 1605, 1514, 1506, 1463, 1391, 1372, 1265, 1257, 1230, 1213, 1175, 1097, 1027, 928, 901, 870, 836, 776. UV-Vis (metanol), λ_{\max} (nm/mol⁻¹ L cm⁻¹) 230,5 (5,30 x 10⁴), 255 (2,30 x 10⁴), 332,5 (2,70 x 10³). Λm (metanol) = 76,08 S cm² mol⁻¹.

3.3.5 Complexo *cis*-[Ru(naprox)(dppe)₂]PF₆

M. M. 1272,12 g mol⁻¹. Rendimento: 88,28% (0,082g). Cor: Amarelo. Análise elementar para (C₆₆H₆₁F₆O₃P₅Ru): C, 62,31; H, 4,83. Encontrado: C, 62,40; H, 4,94. IV (ATR) ν (cm⁻¹): 2995, 2940, 1634, 1607, 1537, 1506, 1465, 1371, 1268, 1234, 1214, 1177, 1122, 1099, 1029, 928, 904, 837. UV-Vis (metanol), λ_{\max} (nm/mol⁻¹ L cm⁻¹) 254 (3,40 x 10⁴), 331 (2,30 x 10³). Λm (metanol) = 107,28 S cm² mol⁻¹.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os complexos isolados foram caracterizados pelas técnicas de análise elementar, condutividade molar, espectroscopia vibracional de absorção no infravermelho, espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. Foram também obtidos dados cristalográficos para os complexos *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆.

No que se refere à estrutura dos complexos obtidos, foi possível constatar que os ligantes se coordenaram ao íon metálico Ru(II) de forma bidentada via seus dois átomos de oxigênio do grupo carboxilato, conseqüentemente formaram-se quelatos com anéis de quatro membros.

4.1 Análise elementar e medidas de condutividade molar

Os resultados da análise elementar (CHN) estão condizentes com as estruturas propostas e demonstram a pureza dos compostos obtidos.

As medidas de condutividade molar para todos os complexos foram realizadas em metanol ($1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$). Os valores encontrados estão dentro da faixa esperada para eletrólitos 1:1 em solução (faixa de 80 – 115 S cm² mol⁻¹ metanol) (GEARY, 1971).

As fórmulas propostas, os dados obtidos nas análises elementares e de condutividade molar para cada complexo estão representados na Tabela 1.

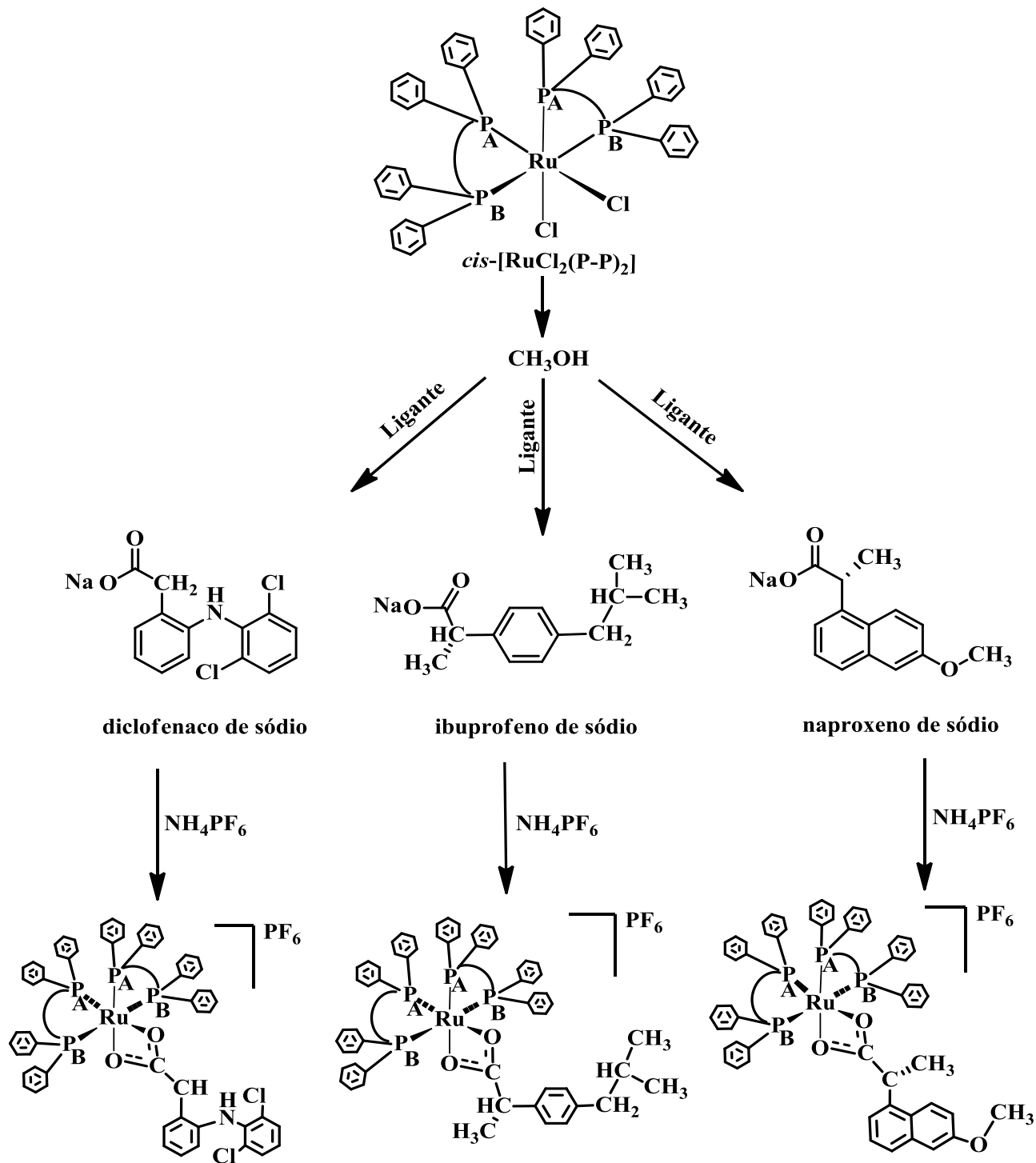
Tabela 1- Resultados de análises elementares e condutividade molar.

Complexo	%C exp (calc)	%H exp (calc)	%N Exp (calc)	ΛM (S cm ² mol ⁻¹)
<i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppm) ₂]PF ₆	58,57 (58,68)	4,26 (4,16)	1,18 (1,07)	96,42
<i>cis</i> -[Ru (dicl)(dppe) ₂]PF ₆	59,21 (59,25)	4,41 (4,37)	1,15 (1,05)	97,78
<i>cis</i> -[Ru(ibu)(dppm) ₂]PF ₆	61,84 (62,02)	5,47 (5,04)	-	103,94
<i>cis</i> -[Ru(napr)(dppm) ₂]PF ₆	62,07 (61,79)	4,59 (4,62)	-	76,08
<i>cis</i> -[Ru(napr)(dppe) ₂]PF ₆	62,40 (62,31)	4,94 (4,83)	-	107,28

Fonte: Dados da pesquisa.

Um esquema geral de síntese que representa os procedimentos executados para todos os complexos é mostrado pela Figura 13.

Figura 13- Esquema geral de síntese dos complexos.



Fonte: LOPES, J. C. S.

4.2 Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros no infravermelho foram obtidos para os complexos precursores *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] e *cis*-[RuCl₂(dppe)₂] com a finalidade de realizar comparações com os espectros dos novos complexos de rutênio. As atribuições referentes aos modos vibracionais foram realizadas com base nos livros de Robert M. Silverstein, Luiz Cláudio de Almeida Barbosa, Nakamoto, artigo de John Coates e artigos específicos de complexos com os ligantes em estudo, além de literatura própria para compostos de fósforo. (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2007; BARBOSA, 2007; NAKAMOTO, 1997; COATES, 2000; SILVA, et al., 2013; BUCCI, et al., 2000; KOVALA-DEMERTZI, et al., 1993; JUBERT, et al., 2006; BALCI, 2014; TITA, BANDUR, TITA, 2013; IURCKEVICZ, 2014; WILLIAMS, et al., 2005; BHISE, et al., 2008; PAVIA, et al., 2010).

Os espectros foram obtidos na região entre 4000 – 600 cm⁻¹. Para melhor visualização, apenas as regiões entre 1600 e 650 cm⁻¹ referentes a alguns modos vibracionais característicos estão sendo representadas nas Figuras 14, 15 e 16. Nessas figuras, a linha em vermelho corresponde ao complexo precursor e a linha em preto, ao novo complexo.

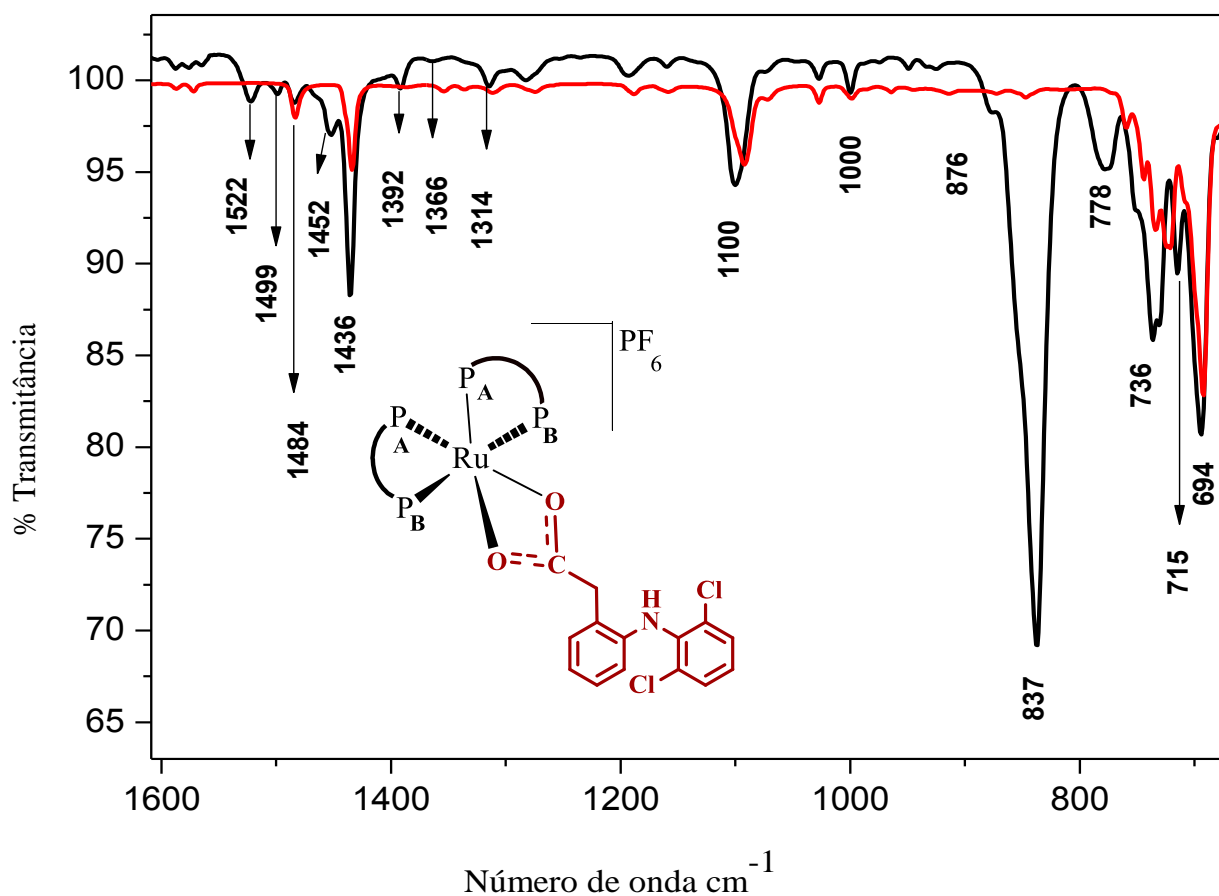
Como se pode observar, a maioria das bandas presentes nos espectros dos novos complexos é referente a absorções já existentes nos precursores. Isso ocorre devido à substituição dos cloretos na estrutura principal, mantendo-se a unidade [Ru(P-P)₂] inalterada. (VON POELHSITZ, 2005).

Nos espectros dos complexos *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(dicl)(dppe)₂]PF₆, foram observadas absorções na região entre 3400 a 3300 características dos modos vibracionais de estiramentos da amina secundária aromática (νNH) e na região entre 1370 a 1150 cm⁻¹, correspondente aos modos vibracionais de estiramentos νC_{Ar}-N. A ausência de deslocamentos significativos das bandas (νNH) em comparação com o ligante livre indica que não há qualquer interação da amina presente no composto com o íon metálico (KOVALA-DEMERTZI, 1993). Isso também foi confirmado pela obtenção do monocristal do complexo.

As frequências vibracionais atribuídas aos estiramentos ν_{as} e ν_s do (COO⁻) foram observadas na região entre 1500 e 1450 cm⁻¹, respectivamente, e estão detalhadas ao final desta seção.

A Figura 14 apresenta o espectro do *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆ e está disposta a seguir.

Figura 14- Complexo *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆ (-) e complexo *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] (-).



Fonte: Dados da pesquisa.

Os valores de $\Delta_\nu = (\nu_{as} - \nu_s) \approx 50 \text{ cm}^{-1}$ para os novos complexos contendo o metal rutênio são condizentes com compostos de fórmula $(\text{RuCl}(\text{OAc})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2)$ que possuem coordenação bidentada e $\Delta_\nu = 42 \text{ cm}^{-1}$, já descritos na literatura (NAKAMOTO, 1997).

Esses valores são significativamente menores que os valores encontrados no íon livre do diclofenaco de sódio $\Delta_\nu = (\nu_{as}1572 - \nu_s1402) = 170 \text{ cm}^{-1}$, o que é esperado para uma coordenação bidentada (KOVALA-DEMERTZI, 1993).

Os estiramentos referentes aos cloretos aromáticos ($\nu_{\text{C}_{Ar}-\text{Cl}}$), também característicos do diclofenaco, foram observados na região de 1100 cm^{-1} . A Tabela 2 apresenta os modos vibracionais presentes nesses complexos.

Tabela 2- Modos vibracionais dos complexos *cis*-[Ru(dicl)(dppe)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆.

Origem	Atribuição (Intensid.)	<i>cis</i> - [Ru(dicl)(dppe) ₂]PF ₆	<i>cis</i> - [Ru(dicl)(dppm) ₂]PF ₆	Ref.
Aromático	ν =C-H (f)	3080; 3067; 3056; 3047	3058; 3026	B/S/P
Metileno	ν_{as} CH ₂ (f)	2921	2925	B/S
Alcano	ν CH (sp ³) (f)	2907	2854	B/P
Aromático	ν C=C (f)	1561; 1486; 1437	1565; 1522; 1484; 1436	B/P
Alcano	δ_s CH ₂ (f)	1461	1468	B/S
Aromático	ν C-C	1417; 1395	1392	V
Contra-íon	PF ₆	829	837	N
Amina 2 ^a Aromática	ν C _{Ar} -N (f)	1313	1366; 1314	B
Aromático	δ ϕ no plano	1001	1000	V
Amina 2 ^a Aromática	ν C _R -N (f)	1280; 1254; 1241; 1192; 1165	-	B
Cloro-benzeno	ν C _{Ar} -Cl (F) ν P-C ϕ (F)	1091	1100	B/S/P
Fósforo Aromático	P _{Ar} -O-C	979; 955; 887; 875; 851	949; 876	J
Anel Aromático	δ =C-H (fora do plano)	774; 744; 716; 698; 692; 673	736; 778; 731; 715; 694	B/S
Ar-NH-R (2 ^a)	ν N-H (f)	3382;	3344	B

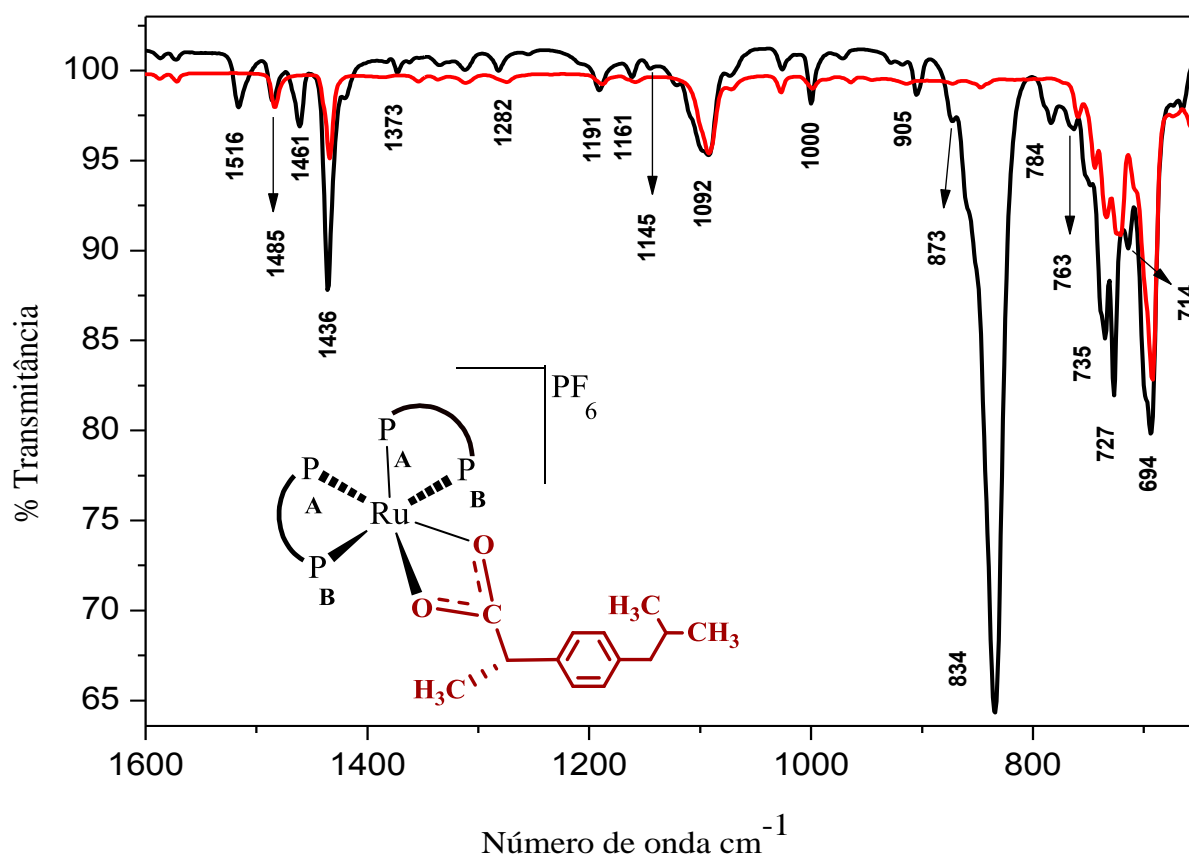
*Intensidade: m-média; f-frac; F-forte. B-BARBOSA, 2007; P-PAVIA, et al, 2010 ; V-VON POELHSITZ, 2001; J-COATES, 2000; N-NAKAMOTO, 1997; S-SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2007.

Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro de absorção do IV para o complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ está apresentado na Figura 15. Este complexo apresentou absorções características dos grupos CH₃ e C-H_{Ar}, na região entre 3100 e 2850 cm⁻¹, que correspondem ao proposto para o ibuprofeno de sódio (SILVA, et al., 2013).

A absorção referente ao contra íon PF₆⁻ foi atribuída em 834 cm⁻¹ (NAKAMOTO, 1997; KOGIKOSKI Jr., 2012). Os modos vibracionais característicos dos grupos metila ocorrem na região próxima a 2950 cm⁻¹ e 2860 cm⁻¹. Para o grupo metileno, a atribuição do modo vibracional ocorreu próximo a 2920 cm⁻¹.

Figura 15- Complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ (-) e complexo *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] (-).



Fonte: Dados da pesquisa.

A Tabela 3 demonstra as atribuições realizadas para as novas bandas deste complexo que antes estavam ausentes no complexo precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂].

Tabela 3- Modos vibracionais do complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆.

Origem	Atribuição (Intensid.)	Nº de onda cm ⁻¹	Ref.
Metila	$\nu_{as}CH_3$ (f)	2951	B/S
Metila	ν_sCH_3 (f)	2864	B/S
Aromático	$\nu C=C$	1436	B/P
Metila	δCH_3 (f)	1420; 1373	B
Aromático	$\beta CH \phi$ (f)	1282; 1121; 1026	V
Anéis Aromáticos	$\delta \phi$ no plano	1000	V
Aromático	$\gamma C-H$	905, 873	B
Contra íon	PF ₆	834	N
Anéis Aromáticos	$\delta =C-H$ (fora do plano)	784; 763; 735; 727; 714; 694	B/S

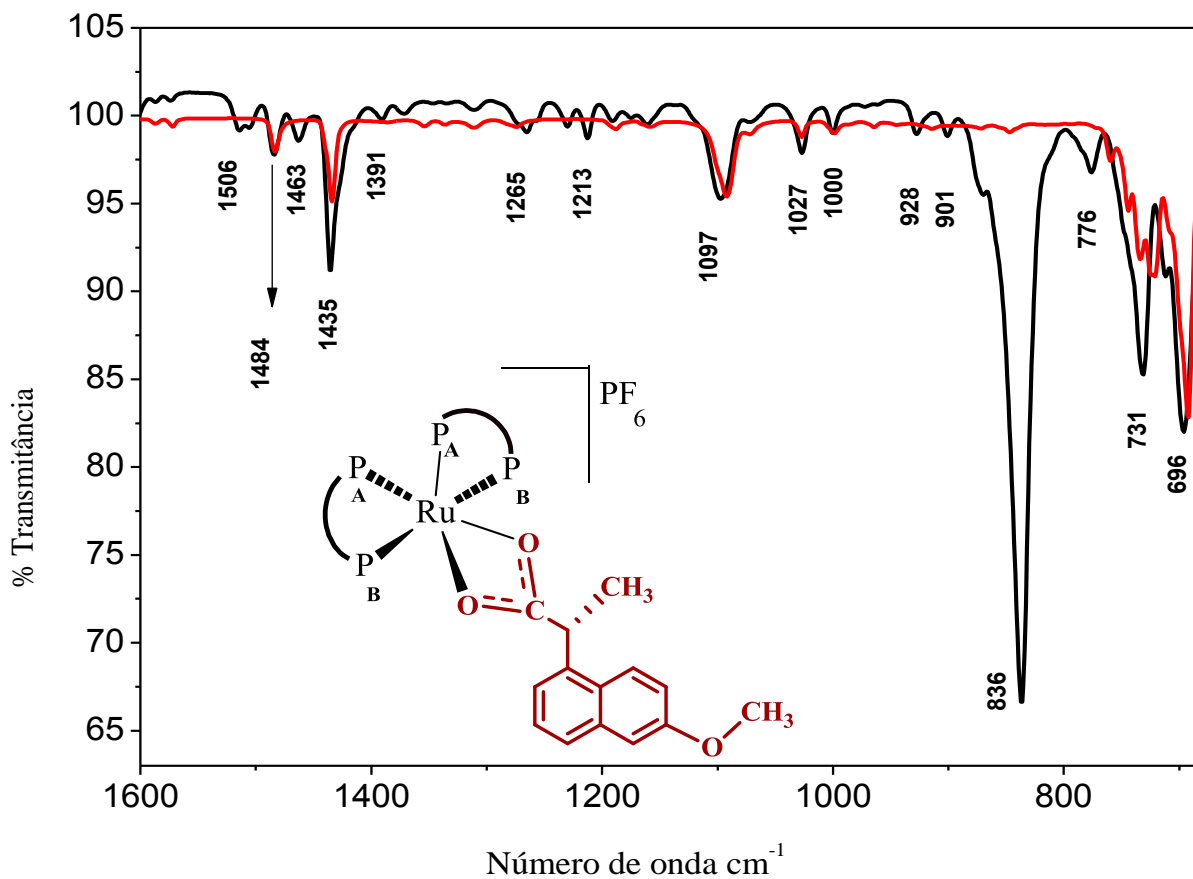
*Intensidade: m-média; f-frac; F-forte. B-BARBOSA, 2007; P-PAVIA, et al, 2010 ; V-VON POELHSITZ, 2001; J-COATES, 2000; N-NAKAMOTO, 1997; S-SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2007.

Fonte: Dados da pesquisa.

Nos espectros dos complexos *cis*-[Ru(naprox)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(naprox)(dppe)₂]PF₆ foram observadas absorções na região entre 1600 e 1400 cm⁻¹ correspondendo aos modos vibracionais de estiramentos do naftaleno que faz parte da estrutura do naproxeno.

As frequências vibracionais na região entre 1270 e 1230 cm⁻¹ foram atribuídas aos estiramentos do éter aromático presente no ligante e são compatíveis com o observado para o naproxeno de sódio em 1210 cm⁻¹ (BHISE, et al., 2008). Os estiramentos referentes à coordenação via carboxilato está descrita e pode ser vista ao final desta seção. O espectro de IV para o complexo *cis*-[Ru(naprox)(dppm)₂]PF₆ está representado pela Figura 16.

Figura 16- Complexo *cis*-[Ru(naprox)(dppm)₂]PF₆ (-) e complexo *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] (-).



Fonte: Dados da pesquisa.

Os principais modos vibracionais para os complexos *cis*-[Ru(naprox)(dppe)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(naprox)(dppm)₂]PF₆ estão dispostos na Tabela 4.

Tabela 4- Modos vibracionais dos complexos *cis*-[Ru(naprox)(dppe)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(naprox)(dppm)₂]PF₆.

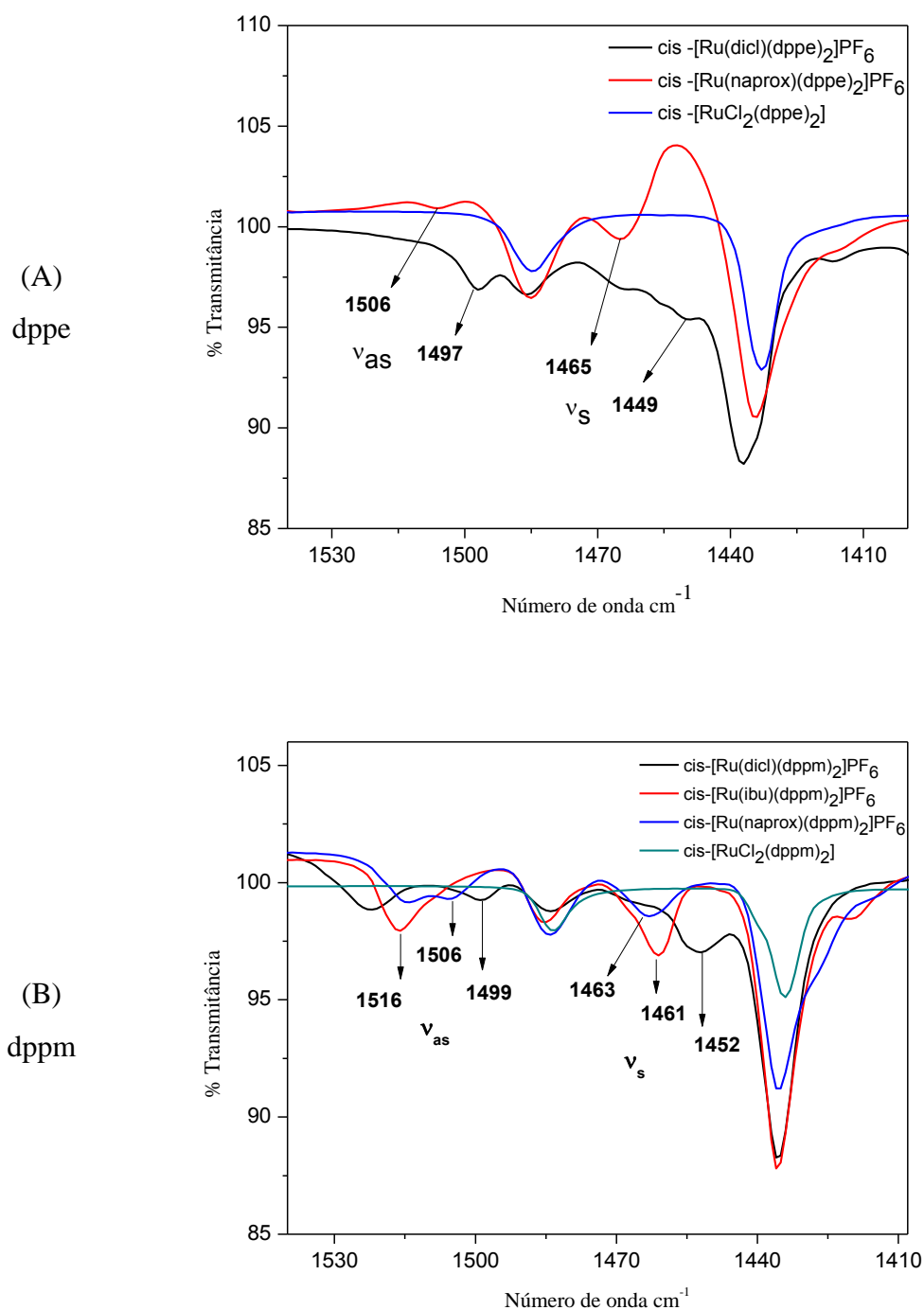
Origem	Atribuição (Intensid.)	<i>cis</i> - Ru(naprox)(dppe) ₂]PF ₆	<i>cis</i> - [Ru(naprox)(dppm) ₂]PF ₆	Ref.
Aromático	ν =C-H (f) ν Csp ² -H (f)	3056	3059; 3024	B/S/P
Metila	ν_{as} CH ₃ (f)	2995; 2940	2939	S/B
Aromático	ν C=C	1634; 1485; 1434	1631; 1484; 1435	B/P
Naftaleno	ν C=C _{naft} (f)	1607; 1537	1605; 1514; 1391	B
Metila	δ_s CH ₃ (f)	1371	1372	B
Alquil aril éter	ν_{as} =C-O-C (f)	1268; 1234; 1214; 1177; 1122	1265; 1257; 1230; 1213; 1175	B/S
Alquil aril éter	ν_{as} C-O-C (m) ν P-C ϕ (F)	1099; 1029	1097; 1027	B/S
Anéis Aromáticos	δ ϕ no plano	1001	1000	V
Aromático	γ C-H	928; 904	928; 901; 870	B
Contra íon	PF ₆	837	836	N
Anéis Aromáticos	δ =C-H (fora do plano)	746; 696	776; 731; 712; 696	B/S

*Intensidade: m-média; f-fraca; F-forte. B-BARBOSA, 2007; P-PAVIA, et al, 2010 ; V-VON POELHSITZ, 2001; J-COATES, 2000; N-NAKAMOTO, 1997; S-SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2007.

Fonte: Dados da pesquisa.

A Figura 17 demonstra a sobreposição dos espectros dos compostos contendo dppe (A) e dppm (B). Essa proposta de visualização mostra a região onde ocorrem as alterações provocadas pela coordenação dos ligantes ao rutênio(II). Os ν_{as} COO⁻ ocorrem próximos à região de 1500 cm⁻¹ e o ν_s COO⁻ ocorre próximo à região de 1450 cm⁻¹.

Figura 17- Modos vibracionais ν_{ass} e ν_{s} do COO^- dos complexos de fórmula geral $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{O-O})(\text{P-P})_2]\text{PF}_6$.



Fonte: Dados da pesquisa.

As frequências vibracionais para as regiões onde ocorrem as coordenações via carboxilato foram tabeladas e estão demonstradas a seguir. O valor calculado para $\Delta_\nu = (\nu_{\text{ass}} - \nu_s)$ próximo a 50 é compatível com $\Delta_\nu = 42$ descrito na literatura para complexos que possuem ligantes coordenados de forma bidentada na esfera de coordenação do metal rutênio (NAKAMOTO, 1997).

Tabela 5- Atribuições para os ν_{as} e ν_s do COO^- para os complexos de fórmula geral *cis*-[Ru(O-O)(P-P)₂]PF₆.

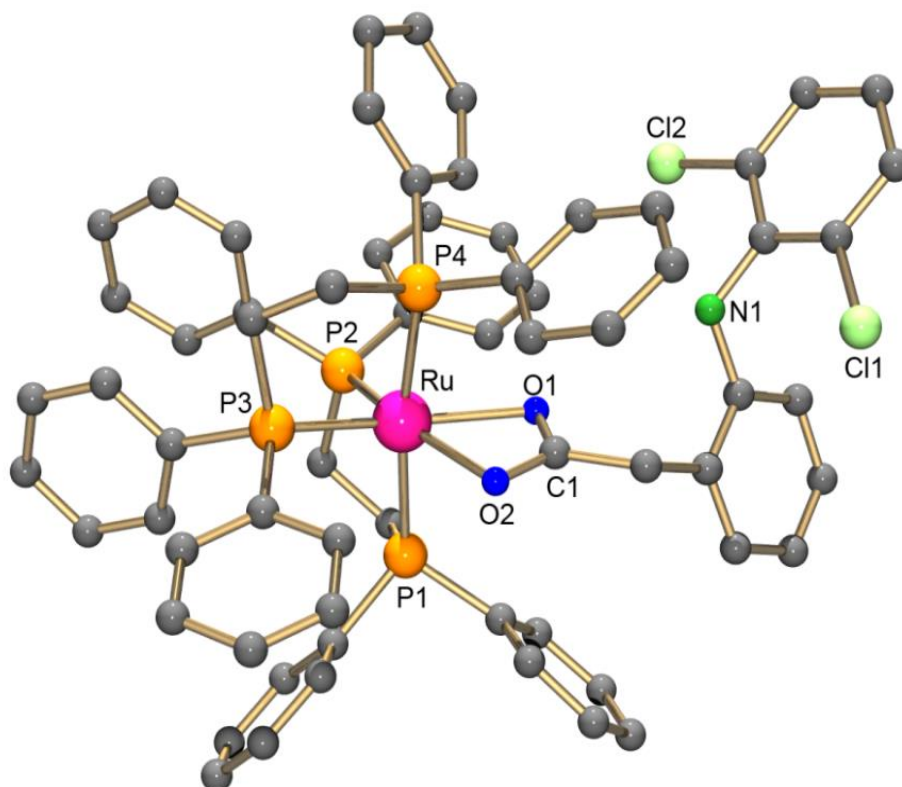
Complexo	ν_{ass} do COO^- (cm^{-1})	ν_s do COO^- (cm^{-1})	$\Delta \nu_{\text{ass}} - \nu_s$
<i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppe) ₂]PF ₆	1497	1449	48
<i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppm) ₂]PF ₆	1499	1452	47
<i>cis</i> -[Ru(ibu)(dppm) ₂]PF ₆	1516	1461	55
<i>cis</i> -[Ru(naprox)(dppm) ₂]PF ₆	1506	1463	43
<i>cis</i> -[Ru(naprox)(dppe) ₂]PF ₆	1506	1465	41

Fonte: Dados da pesquisa.

4.3 Difração de Raios X em monocristal

As estruturas cristalinas dos complexos *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆ foram determinadas por difração de raios X. A confirmação do modo de coordenação bidentado do ligante ibuprofeno e diclofenaco ao metal rutênio complementou, de forma significativa, as técnicas de caracterizações realizadas e consolidou a fórmula proposta. Com relação ao complexo *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆, os dados cristalográficos permitiram confirmar a coordenação. Entretanto, os dados de refinamento não foram bons, de modo que qualquer discussão relativa a ângulos e distâncias de ligação fica prejudicada. A representação da estrutura cristalina do complexo é feita pela Figura 18.

Figura 18- Estrutura cristalográfica do complexo *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆.



Fonte: Dados da pesquisa.

O complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]⁺, representado pela Figura 19, adota uma geometria octaédrica distorcida. O rutênio está coordenado por duas bifosfinas dppm em posição *cis* uma em relação a outra e com o ânion do ibuprofeno coordenado de forma bidentada pelo grupo carboxilato, completando a esfera de coordenação. Nota-se que o cristal é constituído de duas moléculas com orientações diferentes, provavelmente devido ao ligante ibuprofeno de sódio utilizado ser uma mistura racêmica.

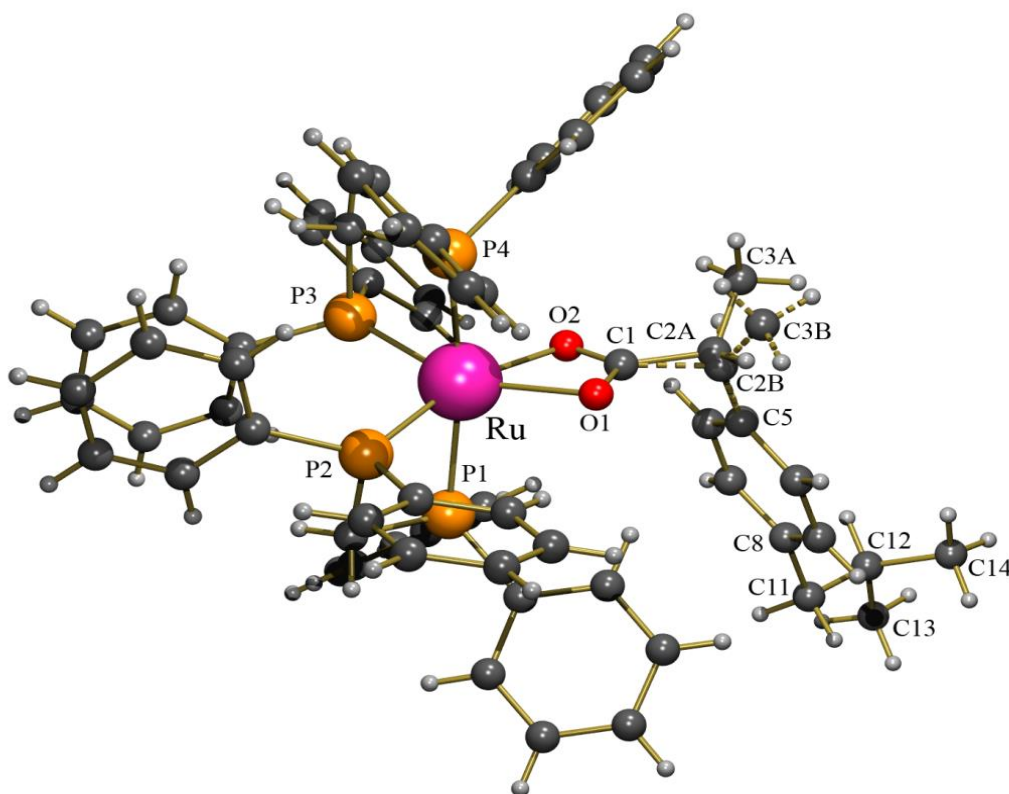
Uma das configurações tem fator de ocupação 0,687 e a outra 0,313. As distorções são causadas pelos ângulos de quelação de 70,95(3) e 72,37(3)° impostos pela ponte metileno dos ligantes dppm e, principalmente, pelo grupo carboxilato com um ângulo O(1)-Ru-O(2) de apenas 59,10(12)°. Este ângulo pequeno encontrado para o ligante carboxilato do ibuprofeno é bastante similar ao observado em complexos contendo ânions acetato coordenados na forma bidentada (BOYAR, et al., 1986; JIA, RHEINGOLD, MEEK, 1992). Os valores dos ângulos dos átomos ligados diretamente ao rutênio estão representados na Tabela 6 e os dados cristalográficos obtidos por meio da resolução da estrutura do composto são apresentados no apêndice D.

Tabela 6- Ângulos de ligações obtidos para o complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆.

ÂNGULO	[Å]	ÂNGULO	[Å]
P(3)-Ru(1)-P(2)	92,04(3)	P(4)-Ru(1)-P(1)	170,70(3)
O(2)-Ru(1)-P(4)	92,12(6)	O(1)-Ru(1)-P(3)	154,61(8)
P(2)-Ru(1)-P(1)	70,95(3)	O(2)-Ru(1)-P(2)	163,74(7)
P(3)-Ru(1)-P(4)	72,37(3)	O(2)-Ru(1)-O(1)	59,10(12)
O(1)-Ru(1)-P(1)	95,53(6)		

Fonte: Dados da pesquisa.

Os átomos de fósforo *trans* posicionados estão levemente curvados com o ângulo P(1)-Ru-P(4), sendo próximo de 170°. Os ângulos P(3)-Ru-P(2) e O(2)-Ru-P(4) estão próximos de 90°, enquanto outros ângulos apresentam distorções maiores como o ângulo P(3)-Ru-P(4) de 72,37(3)°.

Figura 19- Estrutura cristalográfica do complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆.**Fonte:** Dados da pesquisa.

O comprimento da ligação Ru-P varia de 2,3212(7) a 2,4082(7) Å para os fósforos mutualmente *trans* posicionados e de 2,2816(9) a 2,2965(8) Å para os fósforos *trans* posicionados aos oxigênios. Essa significativa diferença ilustra a maior influência *trans* dos fósforos quando comparados ao oxigênio (LUCAS, POWELL, HUMPHREY, 2000; COE, GLENWRIGHT, 2000). O ligante ibuprofeno está coordenado de maneira assimétrica, como indicado pelas diferenças nas distâncias de ligações Ru-O(1) e Ru-O(2) com valores iguais a 2,215(3) e 2,167(2) Å, respectivamente. Essas distâncias estão dentro da faixa descrita para compostos similares contendo o grupo carboxilato coordenado bidentado ao rutênio(II) (LUCAS, POWELL, HUMPHREY, 2000; WYMAN, et al., 2004). Dados referentes às distâncias de ligações encontram-se dispostos na Tabela 7.

Tabela 7- Comprimentos das principais ligações envolvendo a esfera de coordenação do complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆.

LIGAÇÃO	[Å]
Ru(1)-O(2)	2,167(2)
Ru(1)-O(1)	2,215(3)
Ru(1)-P(3)	2,2816(9)
Ru(1)-P(2)	2,2965(8)
Ru(1)-P(4)	2,3212(7)
Ru(1)-P(1)	2,4082(7)

Fonte: Dados da pesquisa.

4.4 Espectroscopia UV-Vis

Os espectros de absorções dos ligantes e dos precursores foram obtidos para que se pudesse analisar o seu comportamento em relação à absorção de energia, e assim, contribuir para o entendimento das transições eletrônicas que ocorrem entre os centros metálicos de Ru(II) e os ligantes nos novos complexos obtidos.

Relativo a estes espectros, as fosfinas, conhecidas como ligantes doadores σ e receptores π , possuem orbitais *d* vazios em baixo estado de energia. Sendo assim, o esperado

é que apresentem uma transição intraligante (*IL*), já presente na bifosfina livre, e transições de transferência de carga metal – ligante (*TCML*) ao se ligarem a um metal em baixo estado de oxidação, neste caso, ao Ru(II) (VON POELHSITZ, 2001).

Os sais de sódio do diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno apresentam absorções na região de 200 a 300 nm atribuídas a transições intraligantes (*IL*) ($\pi \rightarrow \pi^*$). Os espectros do naproxeno de sódio apresentaram um perfil destoante dos outros dois ligantes com relação a uma intensa banda de absorção na região de 210 a 240 nm (CUI, et al., 2013; SILVA, et al., 2013; AMARAL, 1997).

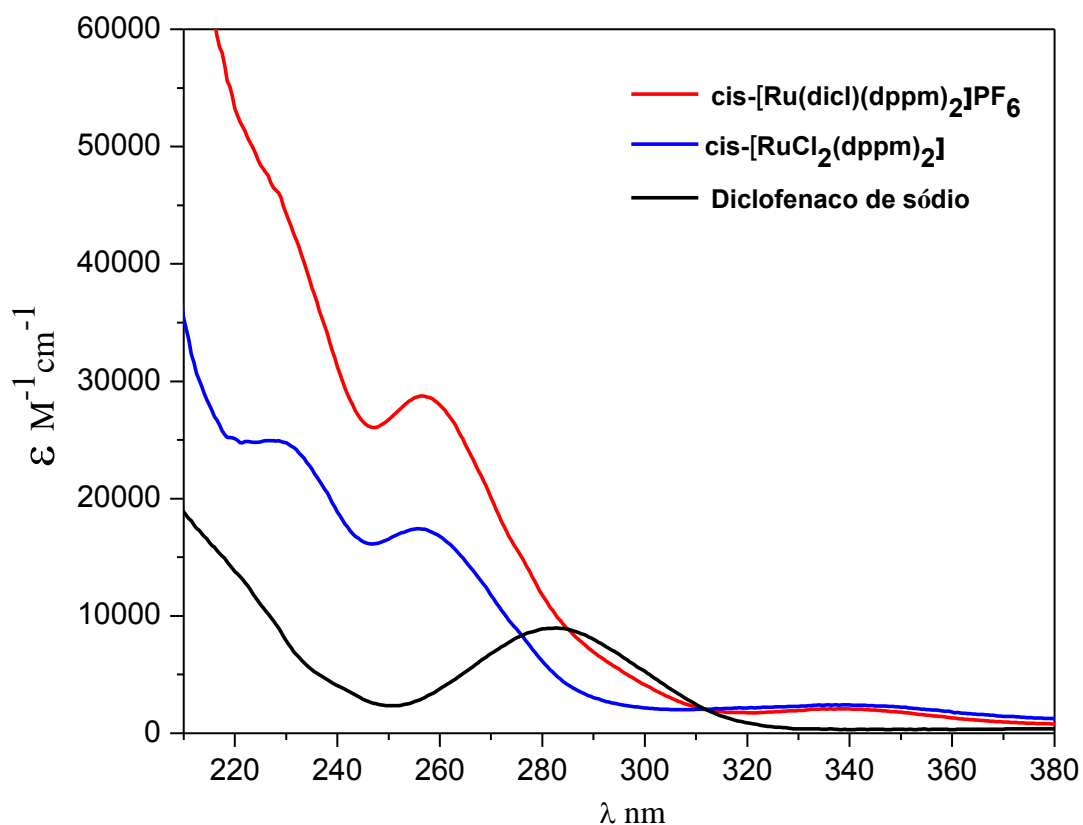
Os espectros obtidos em metanol, para o precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂], mostraram três bandas na região entre 230 e 450 nm condizentes com as atribuições da literatura (SULLIVAN, MEYER, 1982), enquanto que o complexo *cis*-[RuCl₂(dppe)₂] apresentou quatro ombros centrados em 265, 272, 293 e 353 nm. Sabe-se que as fosfinas quelantes, quando se coordenam a um centro metálico, provocam deslocalização eletrônica ($\pi \rightarrow \pi^*$) que tende a ser mais intensa quanto mais energética a transição. Nos espectros dos precursores obtidos, a dppm apresenta esta transição em menor energia que a dppe, fato que concorda com a ordem de energia para fosfinas quelantes propostas por VON POELHSITZ (VON POELHSITZ, 2001).

Analisando os complexos metálicos, são esperados no UV-Vis três tipos principais de bandas de absorção de energia relacionadas às transições eletrônicas. Na região do ultravioleta próximo, esperam-se transições intraligantes ($n \rightarrow \pi$ e $\pi \rightarrow \pi^*$) com *n* sendo o orbital não ligante, π o orbital ligante e π^* o orbital anti-ligante. Na região do ultravioleta distante, esperam-se as bandas de absorção atribuídas à transferência de carga (*TCML* ou *TCLM*) que são dependentes da energia de ionização do doador e afinidade eletrônica do aceitador, e na região do visível a transição *d-d*.

Os espectros obtidos para os novos complexos de rutênio demonstraram um perfil semelhante ao dos precursores. Os complexos que utilizaram a bifosfina dppm, em geral, apresentaram no espectro um predomínio de bandas relacionadas à unidade Ru(dppm)₂, consistindo de duas bandas bem definidas próximas a 260 e 335 nm e um ombro na região de 230 nm. Além disto, em alguns casos são observadas bandas características dos ligantes diclofenaco, ibuprofeno ou naproxeno.

O primeiro espectro apresentado pela Figura 20 mostra o complexo *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆, o precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] e o ligante diclofenaco.

Figura 20- Espectro UV-Vis do *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆, *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] e diclofenaco de sódio obtidos em metanol (concentração $5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$).

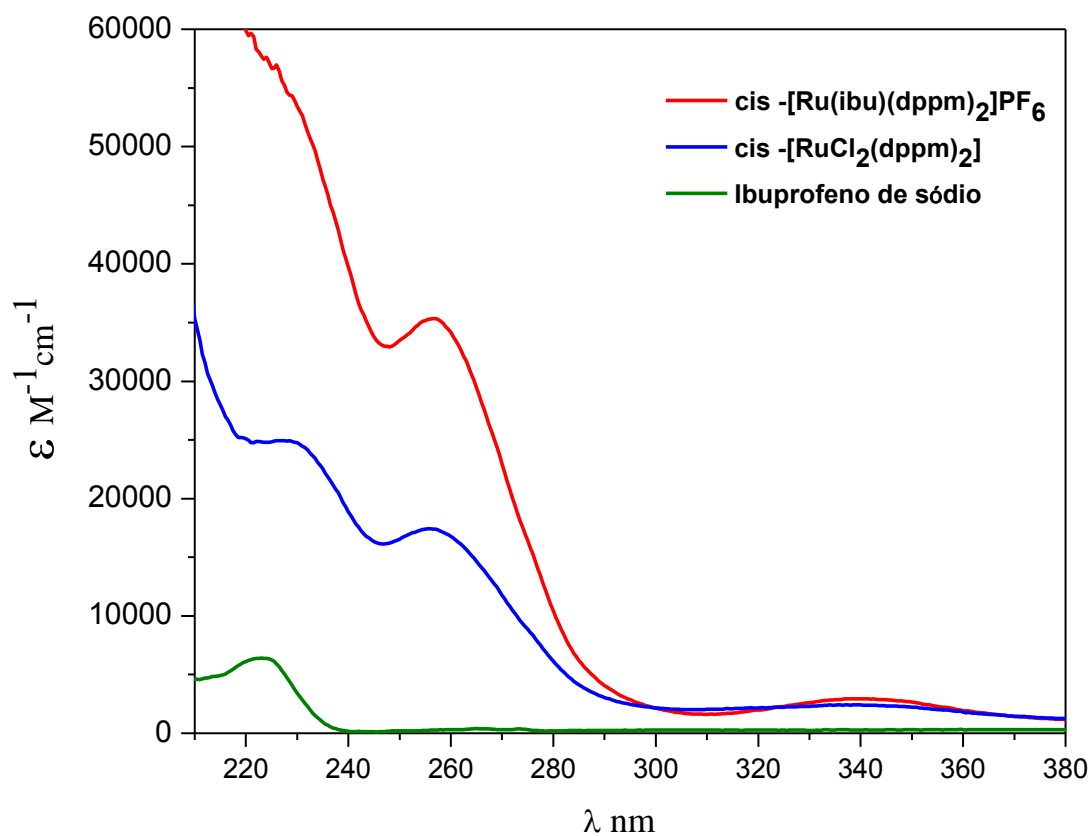


Fonte: Dados da pesquisa.

Analisando o espectro do novo complexo, a banda na região de 260 nm e o ombro na região de 230 nm são atribuídos a transições *IL* ($\pi \rightarrow \pi^*$) dos anéis aromáticos da bifosfina. A banda na região de 335 nm é atribuída a *TCML* ($d\pi \rightarrow \pi^*$) envolvendo o Ru(II) e os átomos de fósforo. Observa-se que essas transições já estão presentes no complexo precursor.

O complexo contendo ibuprofeno está representado pela Figura 21. Esse espectro mostra que a transição intraligante observada em 223 nm no ligante livre foi encoberta pela forte absorção em 227 nm do complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆. Ressalta-se que esta banda já se encontrava presente no complexo precursor.

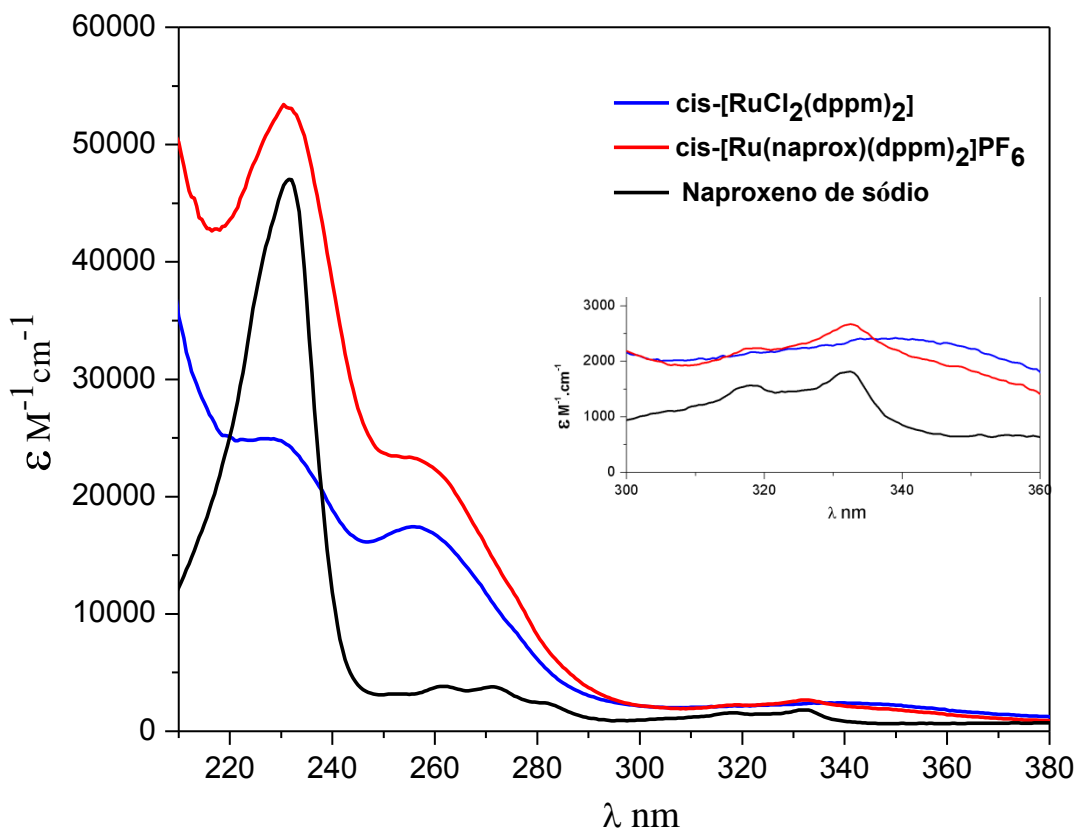
Figura 21- Espectro UV-Vis do *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆, *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] e ibuprofeno de sódio obtidos em metanol (concentração $5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$).



Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro do complexo contendo naproxeno apresenta uma forte absorção em 231 nm que coincide com uma banda já presente no ligante livre (transição *IL* ($\pi \rightarrow \pi^*$)) bem como com uma banda do complexo precursor. Outras bandas correspondentes ao ligante e que ocorrem inalteradas no complexo são observadas em 318 e 333 nm e estão demonstradas na Figura 22.

Figura 22- Espectro UV-Vis do *cis*-[Ru(naprox)(dppm)₂]PF₆, *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] e naproxeno de sódio obtidos em metanol (concentração 5×10^{-5} mol L⁻¹).

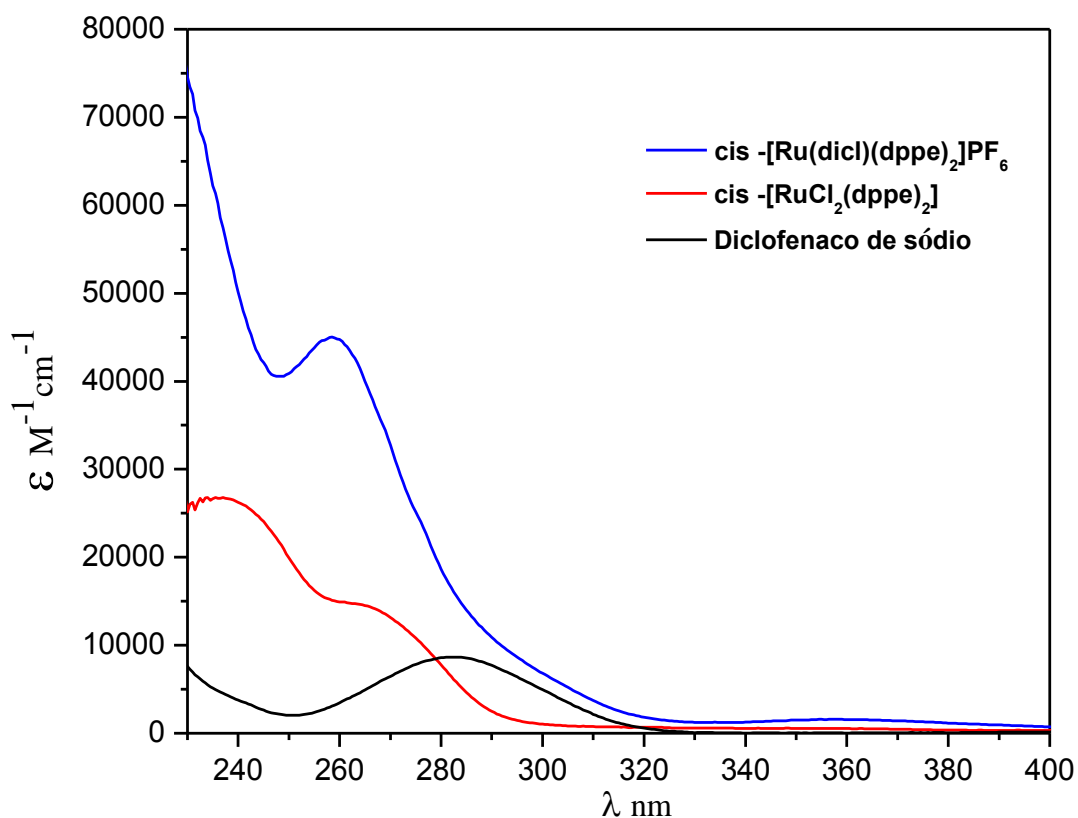


Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros dos complexos com a bifosfina dppe apresentam duas bandas: uma próxima a 260 nm e a outra na região de 360 nm. A banda próxima a 260 nm é atribuída a transições *IL* ($\pi \rightarrow \pi^*$) dos anéis aromáticos da bifosfina e a banda na região de 360 nm é atribuída à *TCML* ($d\pi \rightarrow \pi^*$) envolvendo o Ru(II) e os átomos de fósforo.

Para o complexo com diclofenaco e o precursor *cis*-[RuCl₂(dppe)₂] representado pela Figura 23, observa-se um ombro na região de 290 nm que corresponde às transições *IL* ($\pi \rightarrow \pi^*$) do ligante diclofenaco, o que pode ser comprovado pela comparação com o espectro do ligante livre. Esse ombro encontra-se parcialmente encoberto pela forte absorção em 258 nm.

Figura 23- Espectro UV-Vis do *cis*-[Ru(dicl)(dppe)₂]PF₆ e diclofenaco de sódio obtidos em metanol e do *cis*-[RuCl₂(dppe)₂] obtido em CH₂Cl₂ (concentração 5 x 10⁻⁵ mol L⁻¹).

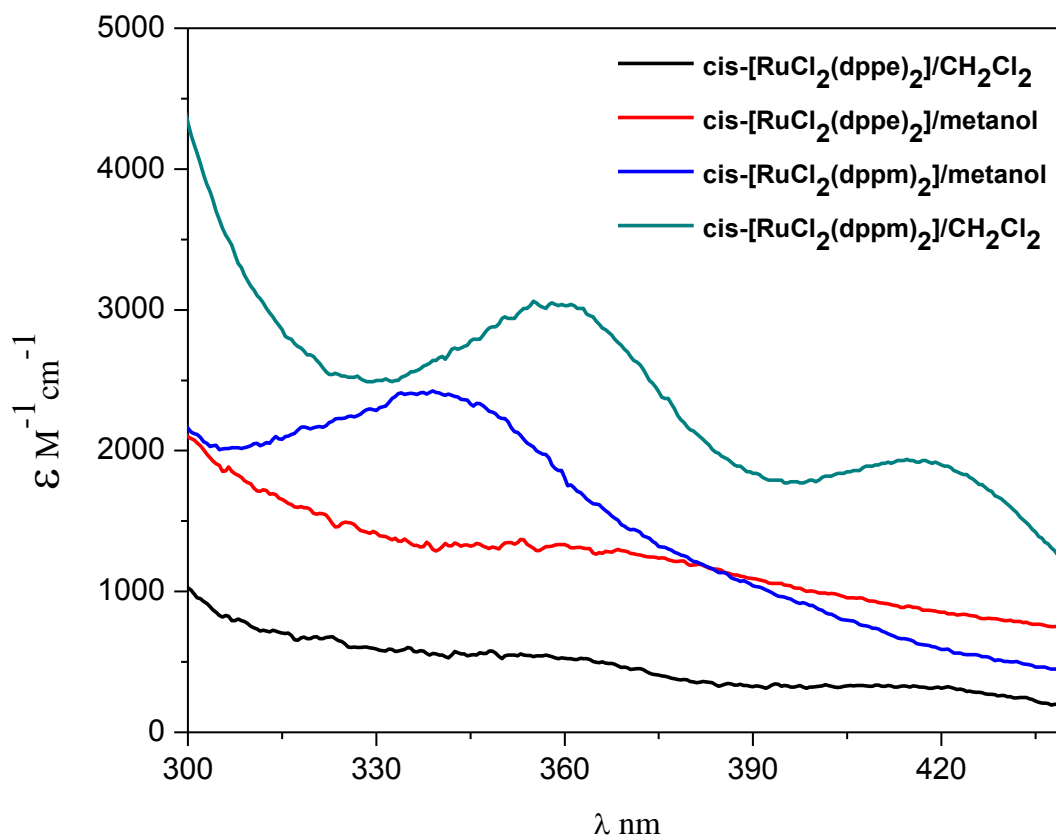


Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro do complexo contendo naproxeno apresenta ainda bandas características do ligante livre que ocorrem inalteradas no complexo e ocorrem em 316 e 331 nm. Este espectro está representado no apêndice B.

Os espectros dos complexos precursores foram obtidos nos solventes diclorometano e metanol e estão representados na Figura 24. Observam-se alterações espectrais compatíveis com a substituição de um cloreto por metanol na esfera de coordenação, evidenciado pela ausência da banda em 420 nm e uma possível coordenação do solvente.

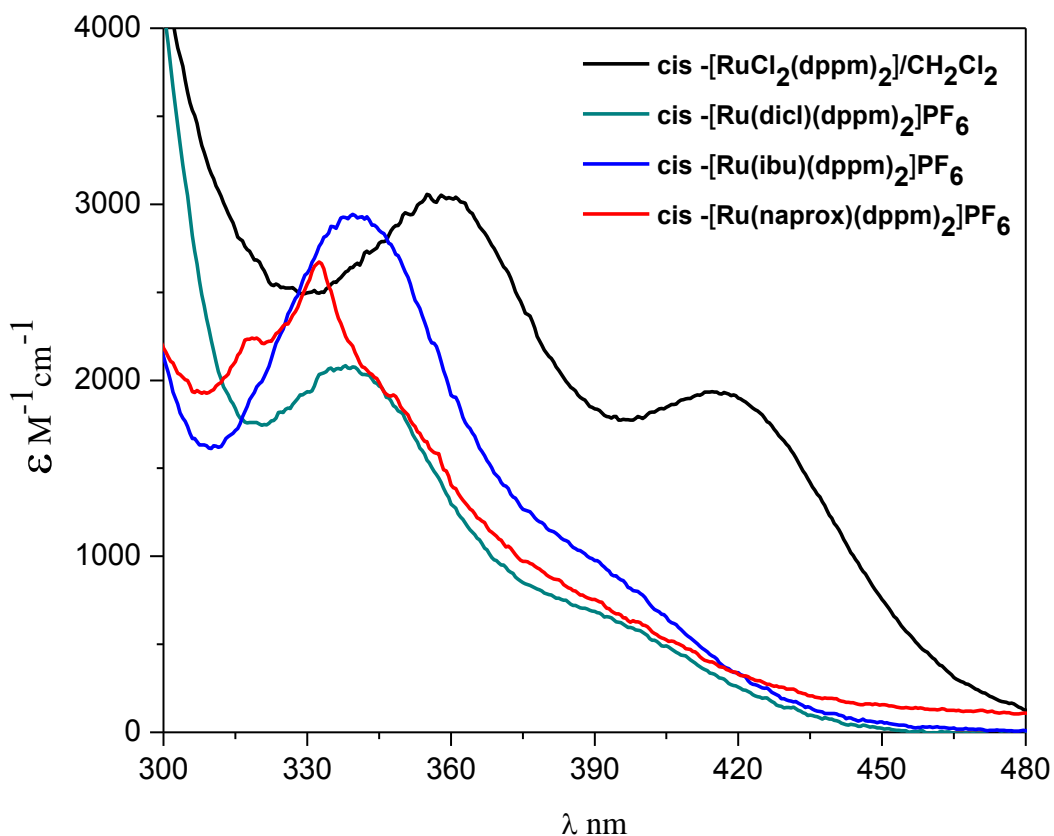
Figura 24- Espectro UV-Vis do *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] e *cis*-[RuCl₂(dppe)₂] obtidos em metanol e CH₂Cl₂ (concentração $5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$).



Fonte: Dados da pesquisa.

A Figura 25 apresenta os espectros do precursor e dos novos complexos na região entre 300 e 480 nm. O espectro do precursor utilizado para essa comparação foi obtido em diclorometano. Ao analisar estes espectros, é possível perceber que a banda centrada em 415 nm no complexo precursor desaparece no espectro dos novos complexos e em seu lugar surge um ombro. Isso sugere que esta banda possa estar associada à substituição dos cloretos nos complexos precursores pela coordenação via carboxilato.

Figura 25- Espectro UV-Vis do *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] obtido em CH₂Cl₂, e do *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆, *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(naprox)(dppm)₂]PF₆ obtidos em Metanol (concentração 5 x 10⁻⁵ mol L⁻¹).



Fonte: Dados da pesquisa.

Na Tabela 8 são apresentados os comprimentos de onda, as respectivas absorvidades molares (ϵ) e suas possíveis transições encontradas nos espectros dos complexos de rutênio e nos precursores *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] e *cis*-[RuCl₂(dppe)₂].

Tabela 8- Resultados dos espectros de UV-Vis para os complexos de fórmula geral *cis*-[Ru(O-O)(P-P)₂]PF₆ e seus precursores obtidos em metanol.

Precursor/complexo	$\lambda_{\text{máx}}(\text{nm})$	$\epsilon (\text{mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1})$	Transição
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]	227	$2,5 \times 10^4$	<i>IL</i> ($\pi \rightarrow \pi^*$)
	256	$1,7 \times 10^4$	
	339	$2,4 \times 10^3$	<i>TCML</i>
<i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppm) ₂]PF ₆	229	$4,6 \times 10^4$	<i>IL</i> ($\pi \rightarrow \pi^*$)
	257	$2,9 \times 10^4$	
	288	$7,6 \times 10^3$	
	338	$2,1 \times 10^3$	<i>TCML</i>
<i>cis</i> -[Ru(ibu)(dppm) ₂]PF ₆	227	$5,6 \times 10^4$	<i>IL</i> ($\pi \rightarrow \pi^*$)
	257	$3,5 \times 10^4$	
	340	$2,9 \times 10^3$	<i>TCML</i>
<i>cis</i> -[Ru(naprox)(dppm) ₂]PF ₆	231	$5,3 \times 10^4$	<i>IL</i> ($\pi \rightarrow \pi^*$)
	255	$2,3 \times 10^4$	
	318	$2,2 \times 10^3$	
	333	$2,7 \times 10^3$	
	344	$2,0 \times 10^3$	<i>TCML</i>
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppe) ₂]	265	$5,5 \times 10^3$	<i>IL</i> ($\pi \rightarrow \pi^*$)
	272	$4,5 \times 10^3$	
	293	$2,5 \times 10^3$	
	353	$1,3 \times 10^3$	<i>TCML</i>
<i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppe) ₂]PF ₆	259	$4,5 \times 10^4$	<i>IL</i> ($\pi \rightarrow \pi^*$)
	295	$8,7 \times 10^3$	
	358	$1,6 \times 10^3$	<i>TCML</i>

<i>cis</i> -[Ru(naprox)(dppe) ₂]PF ₆	254	3,4 x 10 ⁴	<i>IL</i> ($\pi \rightarrow \pi^*$)
	316	2,2 x 10 ³	
	331	2,3 x 10 ³	
	357	1,4 x 10 ³	<i>TCML</i>

Fonte: Dados da pesquisa.

4.5 Espectroscopia de RMN ³¹P{¹H}

A espectroscopia de RMN de ³¹P{¹H} é uma técnica usada para a identificação de ambientes com núcleos ativos no RMN (HOUSECROFT, 2013). Com relação aos complexos em estudo, o núcleo ativo investigado foi o do fósforo. A interpretação dos sinais do deslocamento químico e da constante de acoplamento possibilitaram a elucidação da estereoquímica e confirmou a nossa proposta de que todos os complexos obtidos neste trabalho sofreram coordenação do ligante via átomos de oxigênio do grupo carboxilato. As estruturas dos complexos *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ apresentadas nas Figuras 18 e 19 ilustram esta coordenação através da representação atômica (Ru,O1,C1,O2,).

Na determinação do deslocamento químico e das constantes de acoplamento, dois fatores que devem ser considerados por terem consequências importantes são: a eletronegatividade dos substituintes no fósforo e os ângulos de cone. O primeiro altera o equilíbrio entre a transmissão de elétrons ao longo da ligação química, interferindo nos ângulos e distâncias de ligações. O segundo muda a distância metal-ligante alterando os ângulos das ligações. Além disso, o deslocamento químico também depende da natureza do metal envolvido e das alterações de ângulo entre as ligações, quando ocorre a coordenação do ligante ao metal. Os efeitos estéricos e eletrônicos interferem diretamente no comportamento dos complexos devido às alterações que podem produzir. Para bifosfinas quelantes, esses efeitos são ainda mais pronunciados (VON POELHSITZ, 2001).

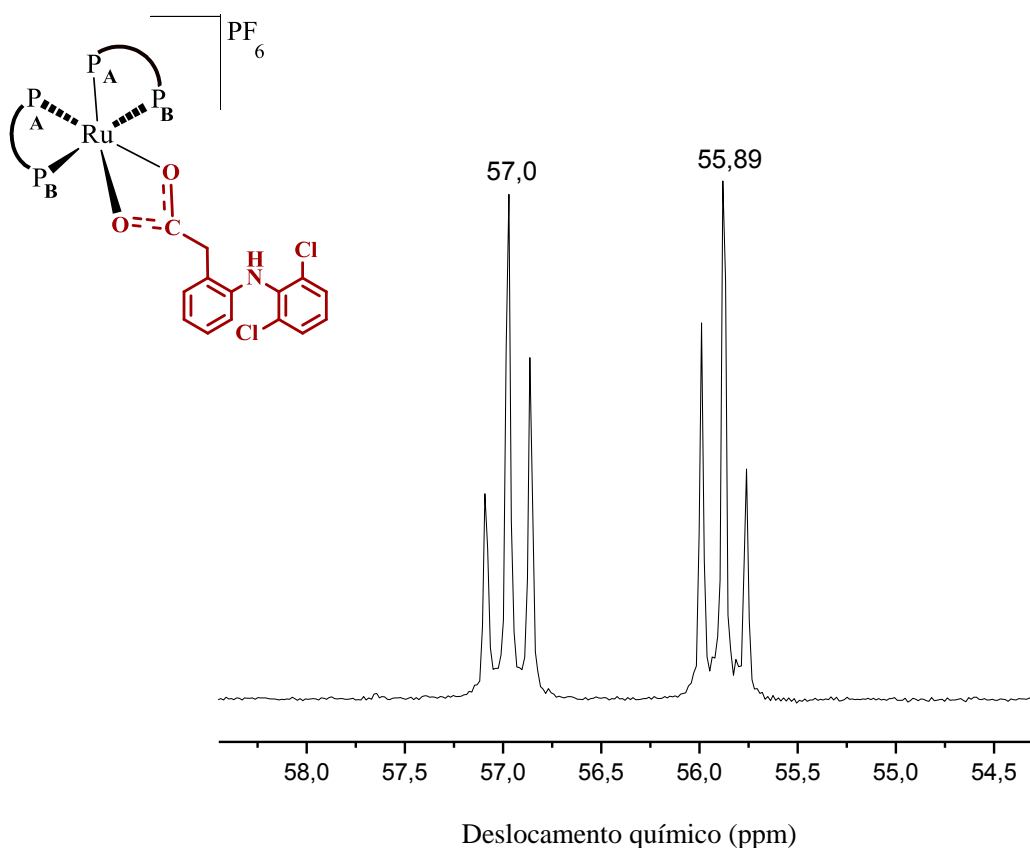
O complexo *cis*-[Ru(dicl)(dppe)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆ apresentaram sinais nos espectros de ressonância magnética nuclear de ³¹P{¹H} característicos para o complexo *cis*-[Ru(dicl)(dppe)₂]PF₆ está representado na Figura 26.

Nesse caso, a diferença entre os complexos se encontra relativo às fosfinas utilizadas. Foram observados dois tripletos, sinais típicos de complexos com duas bifosfinas

cis-posicionadas (PAVAN, et al., 2010) e ligantes iguais via (O-O) completando a esfera de coordenação octaédrica.

Os deslocamentos químicos evidenciados são consistentes com a presença de dois ambientes químicos para o elemento fósforo, o que indica a presença de dois núcleos de fósforos diferentes entre si: (um núcleo (δP_A) com dois átomos fósforo na posição *trans* ao oxigênio, quimicamente e magneticamente equivalentes; e outro núcleo (δP_B) com dois átomos de fósforo na posição *cis* ao oxigênio, quimicamente e magneticamente equivalentes).

Figura 26- Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo *cis*-[Ru(dicl)(dppe)₂]PF₆.



Fonte: Dados da pesquisa.

As constantes de acoplamento e os deslocamentos químicos para os dois complexos, seus precursores e bifosfinas livres estão demonstrados na Tabela 9.

Tabela 9- Valores de deslocamento químico e constante de acoplamento para os complexos *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(dicl)(dppe)₂]PF₆, seus precursores e bifosfinas livres.

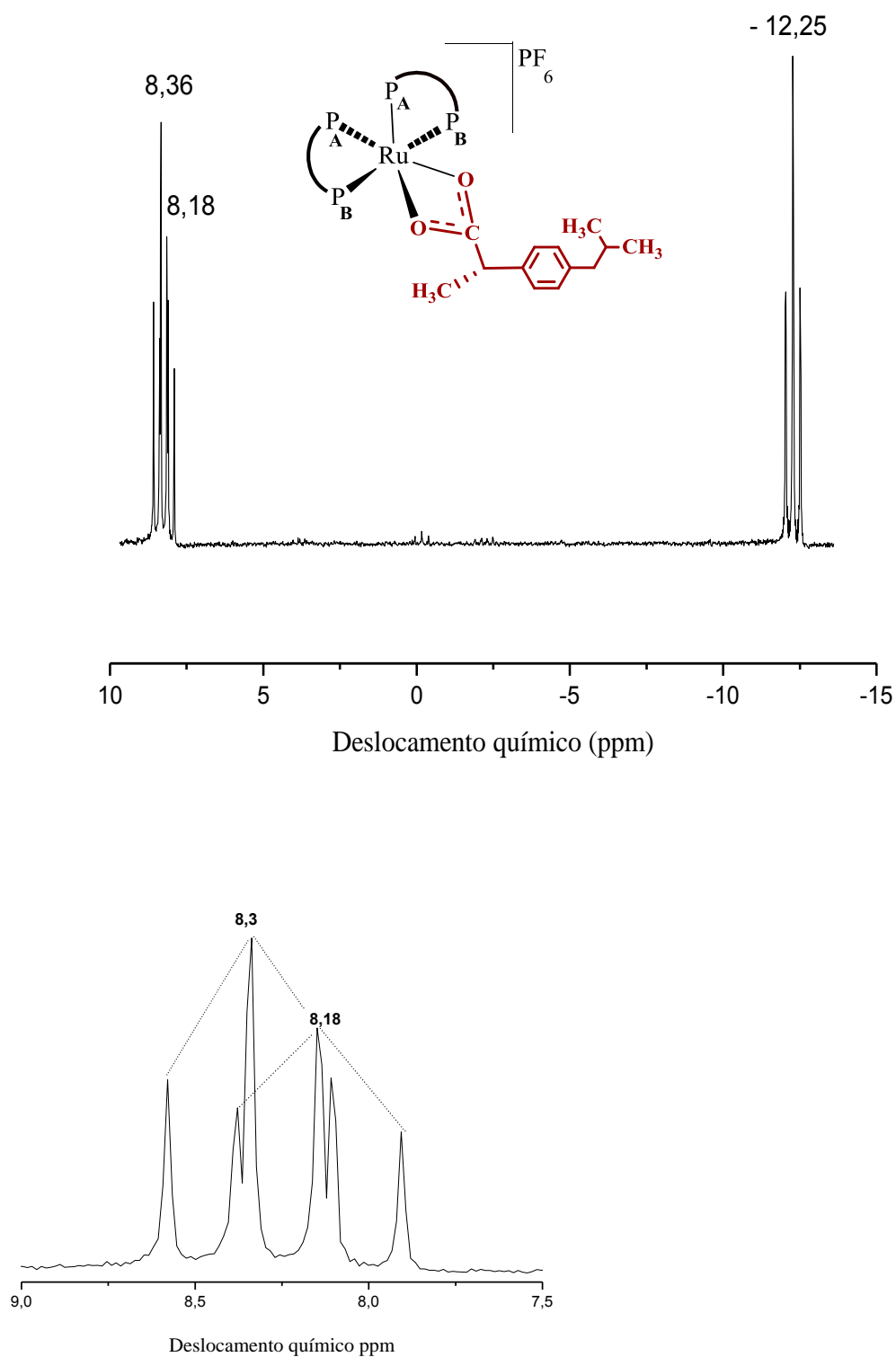
Complexo	δP_A (ppm)	δP_B (ppm)	$^2J_{P-P}$ (Hz)
Bifosfina dppm	-22,0 (s)	-	-
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]	0,64 (t)	-25,3 (t)	36,4
<i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppm) ₂]PF ₆	8,2 (t)	-12,8 (t)	38,9
Bifosfina dppe	-11,7 (s)	-	-
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppe) ₂]	51,1 (t)	38,2 (t)	19,6
<i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppe) ₂]PF ₆	57,0 (t)	55,9 (t)	17,8

Fonte: Dados da pesquisa.

Para o complexo *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆, foi observado um par de tripletos que se integram na proporção 1:1 com deslocamentos químicos em 8,2 e -12,8 ppm. O padrão de desdobramento é consistente com um sistema de spins A₂X₂ ($\Delta\nu/J = 87$), cuja atribuição semelhante foi descrita para complexos análogos (WYMAN, et al., 2004). Esse espectro é demonstrado no apêndice C.

Os complexos *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(naprox)(dppm)₂]PF₆ também apresentaram sinais de RMN ³¹P{¹H} característicos de espécies contendo duas bifosfinas em *cis* e ligantes iguais completando a esfera de coordenação octaédrica. A Figura 27 representa o espectro do complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆.

Figura 27- Expectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para o complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm) $_2$]PF $_6$.



Fonte: Dados da pesquisa.

Para o complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆, foi observado um comportamento um pouco diferente. Na região mais desprotegida, observa-se que o sinal está desdobrado, aparecendo como dois tripletos com deslocamentos químicos muito próximos centrados em 8,36 e 8,18 ppm. Nota-se que tal desdobramento não ocorre para o sinal tripleto em -12,25 ppm. A soma das integrais dos tripletos em 8,36 e 8,18 ppm está na proporção de 1:1 com o tripleto centrado em -12,3 ppm.

Este comportamento, claramente, indica a presença de uma mistura de dois isômeros (diastereoisômeros), provavelmente, relacionados às diferentes orientações espaciais do ligante ibuprofeno. Baseado na integração de cada linha dos sinais próximos a 8 ppm, encontra-se uma proporção de 0,68:0,32 entre as diferentes espécies. Esta proporção está de acordo com a ocupação da cela unitária observada na estrutura cristalográfica deste composto, conforme discutido anteriormente.

O padrão de desdobramento também é consistente com um sistema A₂X₂ com ($\Delta\nu/J = 88$ e 87) para cada um dos isômeros. Além disso, uma vez que o contra-íon PF₆ foi utilizado, observou-se um septeto característico devido ao acoplamento de fósforo-flúor com desvio químico centrado em -144,6 ppm ($^1J_{P-F} = 710$ Hz) para ambos os complexos.

A característica descrita acima também ocorre para o complexo *cis*-[Ru(naprox)(dppm)₂]PF₆. Isso era esperado, uma vez que o ligante naproxeno também apresenta carbono quiral e, conseqüentemente, apresenta um par de diastereoisômeros em solução.

Os deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento para os dois complexos, o precursor e a bifosfina livre, estão demonstrados na Tabela 10.

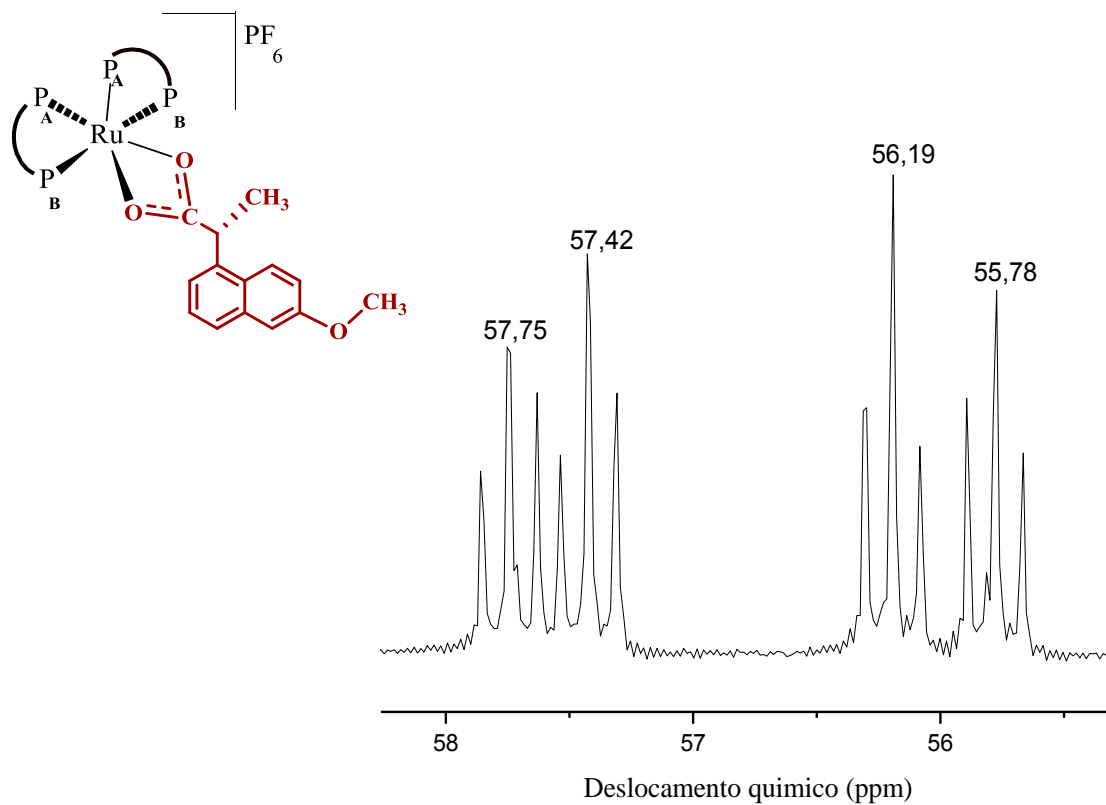
Tabela 10- Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os complexos de fórmula geral *cis*-[Ru(O-O)(P-P)₂]PF₆, seus precursores e bifosfinas livres.

Complexo	δP_A (ppm)	δP_B (ppm)	$^2J_{P-P}$ (HZ)
Bifosfina dppm	-22,0 (s)	-	-
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]	0,64 (t)	-25,3 (t)	36,4
<i>cis</i> -[Ru(ibu)(dppm) ₂]PF ₆	8,3 (t); 8,2 (t)	-12,3 (t)	37,8
<i>cis</i> -[Ru(naprox)(dppm) ₂]PF ₆	8,2 (t); 8,1 (t)	-12,2 (t)	38,9

Fonte: Dados da pesquisa.

No espectro de RMN $^{31}P\{^1H\}$ do complexo *cis*-[Ru(naprox)(dppe)₂]PF₆ representado na Figura 28, observa-se que os sinais aparecem como dois conjuntos de dois tripletos cada. Neste caso, provavelmente, o aumento da cadeia carbônica entre os fósforos que ocorre substituindo a dppm por dppe traz os átomos de fósforos mais próximos do ligante naproxeno, de tal modo que todos os fósforos sentem a presença do ligante quiral e se desdobram. Novamente, os sinais observados correspondem ao par de diastereoisômeros formados quando o ânion do naproxeno liga-se à unidade *cis*-[Ru(dppe)₂].

Figura 28- Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo *cis*-[Ru(naprox)(dppe) $_2$]PF $_6$.



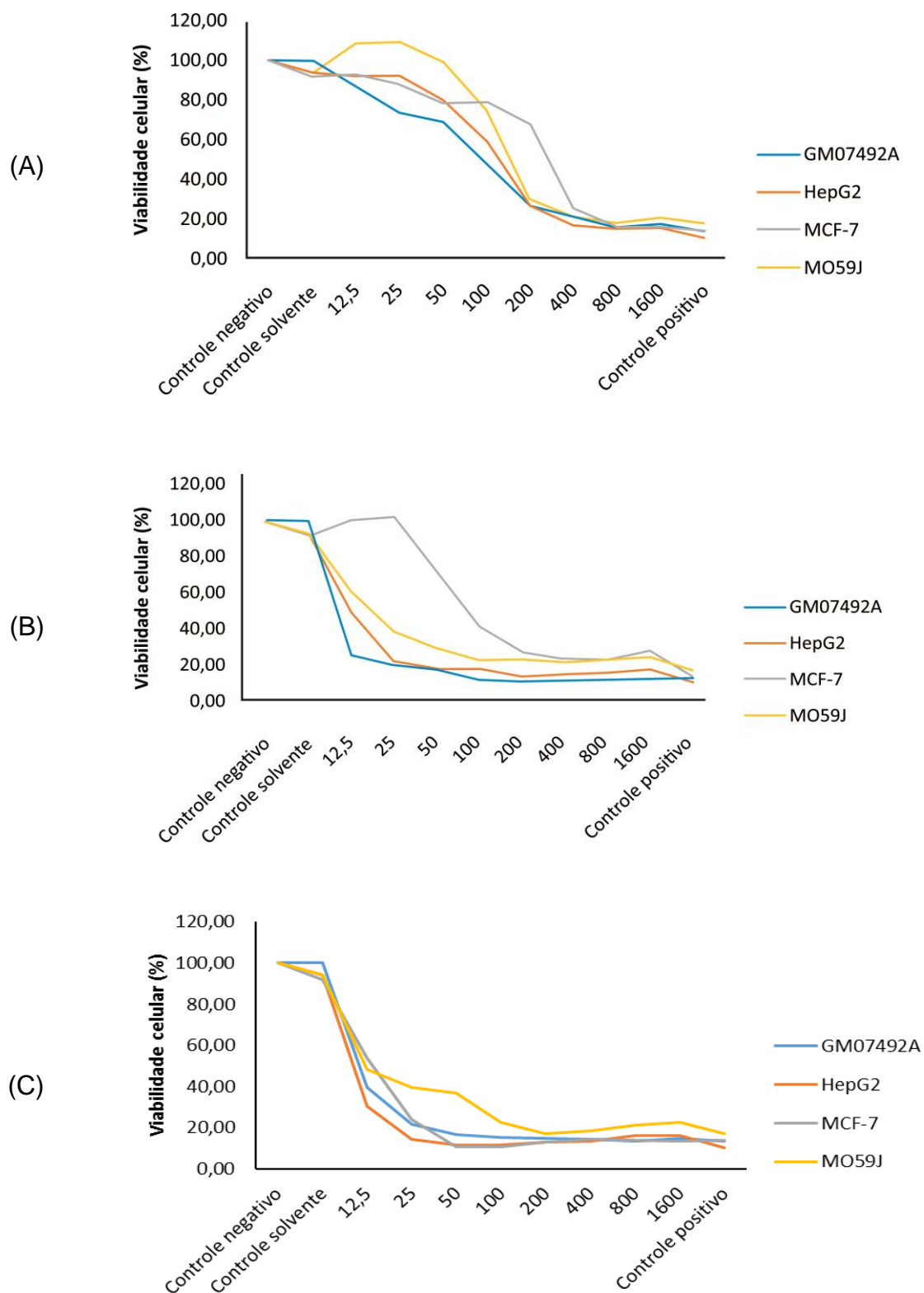
Fonte: Dados da pesquisa.

4.6 Resultados de citotoxicidade

Os complexos *cis*-[Ru(dicl)(dppm) $_2$]PF $_6$ e *cis*-[Ru(ibu)(dppm) $_2$]PF $_6$ foram avaliados em células tumorais por um período de 24 horas para as linhagens derivadas de tumores humanos, HepG2 (carcinoma hepatocelular), MCF-7 (adenocarcinoma mamário) e MO59J (glioblastoma).

A Figura 29 mostra o efeito do complexo precursor *cis*-[RuCl $_2$ (dppm) $_2$] (A) e dos complexos *cis*-[Ru(dicl)(dppm) $_2$]PF $_6$ (B) e *cis*-[Ru(ibu)(dppm) $_2$]PF $_6$ (C) sobre a viabilidade celular de células normais de tecido pulmonar humano GM07492A, e células tumorais HepG2, MCF-7 e MO59J avaliados pelo ensaio colorimétrico do XTT após 24 horas de tratamento. Os valores expressos são média \pm desvio padrão. O controle solvente e positivo correspondem ao dimetilsulfóxido - DMSO 1% e 25%, respectivamente.

Figura 29- Gráfico da viabilidade celular em função da concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$) para o precursor $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$ (A) e os complexos $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dicl})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ (B) e $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{ibu})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ (C).



Fonte: Dados da pesquisa.

Estes resultados evidenciam o comportamento dos novos complexos e do complexo precursor. Mostram, de forma direta, o efeito das diferentes concentrações nas linhagens celulares estudadas, ou seja, em todos os casos o efeito citotóxico é dose-dependente e destacam a ação dos ligantes junto ao centro metálico do rutênio(II). Isso significa que os ligantes conferem alguma característica química que resulta em uma resposta biológica diferente e mais acentuada nos derivados, quando comparado ao precursor (GARZA-ORTIZ, et al., 2014).

Os resultados demonstram ainda a falta de seletividade dos complexos de rutênio entre as células cancerosas e a célula normal. Destaca-se que foram utilizadas, em quase todos os casos, menores concentrações para inibir o crescimento da célula normal do que o necessário para inibir as células cancerosas.

Os novos complexos indicam maiores atividades citotóxicas que o complexo precursor. Esse fator é evidenciado pelas menores concentrações utilizadas dos complexos, para reduzir o crescimento das células tumorais. O complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ demonstra regularidade com relação às variações de concentrações utilizadas para redução do crescimento celular das linhagens estudadas. Além disso, esse complexo se mostra mais citotóxico que o complexo *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆, por inibir o crescimento celular utilizando menores concentrações, quando as linhagens são comparadas.

A Tabela 11 demonstra os valores de IC₅₀ (valores necessários para redução de 50% do crescimento celular) variando na faixa de (2 a 47 µmol L⁻¹) para os novos complexos. É possível perceber que ocorre um significativo aumento da atividade citotóxica quando confrontados com o complexo precursor e ainda de forma geral, apresentaram melhor atividade do que a cisplatina para a linhagem MO59J.

O complexo precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] apresentou efeito citotóxico menos pronunciado que a cisplatina, quando comparado de forma direta com as mesmas linhagens de células cancerosas estudadas.

A atividade citotóxica *in vitro* do *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆ demonstra um aumento da atividade de cerca de 14 vezes para as células de HepG2, 17 vezes para as células MO59J e de 4 vezes para MCF7 em relação ao complexo precursor. Quando esta comparação é realizada frente à cisplatina, observa-se que os complexos possuem aproximadamente a mesma atividade citotóxica para as linhagens celulares HepG2 e MCF-7 e ação melhorada cerca de 3 vezes para as células MO59J.

O complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ apresenta-se como o mais ativo dos complexos avaliados, com melhor atividade citotóxica nas três linhagens tumorais estudadas. Em relação

ao precursor, a atividade é melhorada cerca de 21 vezes para as linhagens HepG2 e MCF-7 e 4 vezes para MO59J. Quando esta comparação é realizada com a cisplatina, observa-se uma citotoxicidade melhorada por cerca de 3 vezes para as linhagens celulares MO59J e MCF-7 e citotoxicidade similar para a linhagem HepG2.

Tabela 11- Valores de IC_{50} dos complexos de Ru(II) e da cisplatina nas linhagens celulares HepG2, MCF-7, MO59J e GM07492A.

Complexos	$IC_{50} - \mu g mL^{-1} (\mu mol L^{-1})$			
	HepG2	MCF-7	MO59J	GM07492A
	102 ± 25	180 ± 13	126 ± 9	62 ± 4
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]	(108 ± 27)	(191 ± 14)	(134 ± 10)	(66 ± 4)
	11 ± 1	62 ± 8	11 ± 3	3 ± 1
<i>cis</i> -[Ru(dicl)(dppm) ₂]	(8 ± 1)	(47 ± 6)	(8 ± 2)	(2 ± 1)
	6 ± 4	11 ± 4	7 ± 1	7 ± 2
<i>cis</i> -[Ru(ibu)(dppm) ₂]	(5 ± 3)	(9 ± 3)	(6 ± 10)	(6 ± 2)
	2 ± 1	10 ± 1	7 ± 1	8 ± 1
Cisplatina	(7 ± 3)	(33 ± 3)	(23 ± 3)	(27 ± 3)

GM07492A (Fibroblastos de pulmão normais), **HepG2** (Carcinoma hepatocelular), **MCF-7** (Adenocarcinoma mamário) e **MO59J** (Glioblastoma).

Fonte: Dados da pesquisa.

Os resultados obtidos nos ensaios realizados para os novos complexos mostram, de forma geral, significativos efeitos citotóxicos. No entanto, estes complexos não demonstraram seletividade quando confrontados com as células normais de tecido pulmonar humano GM07492A .

O índice de seletividade (IS) demonstra a seletividade de um composto entre uma célula normal e uma célula tumoral e indica o potencial deste composto para testes clínicos. O (IS) dos complexos testados foi obtido calculando-se a razão entre o valor de IC_{50} das células normais GM07492A e o valor de IC_{50} nas linhagens tumorais ($IC_{50} \text{ GM07492A} / IC_{50} \text{ linhagens tumorais}$). Os resultados obtidos para o complexo *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂] PF_6 apresentaram valores de (IS) correspondendo a 0,3, 0,04 e 0,25 para as linhagens celulares HepG2, MCF-7 e MO59J. Já o complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂] PF_6 apresentou valores

correspondendo respectivamente a 1,2, 0,67 e 0,92, demonstrando relativamente melhores resultados. Seus valores estão mais próximos aos apresentados pela cisplatina 4,12, 0,79 e 1,18 para as mesmas linhagens.

Diante dos resultados apresentados em relação ao complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆, ressalta-se a importância de estudos mais detalhados deste complexo, principalmente considerando que: o resultado obtido para o complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ relativo à cisplatina é 3 vezes mais ativo ao ser avaliado por um período de incubação de 24 horas; a linhagem celular MCF-7 tem sido descrita como portadora de receptores de estrogênio e progesterona e estudos indicando que a quimioterapia mediada por receptores podem aumentar a eficiência terapêutica e ausência de efeitos secundários tóxicos (GARZA-ORTIZ, et al., 2014).

5 CONCLUSÕES

Este trabalho apresenta cinco novos complexos de rutênio(II) contendo os ânions dos sais de sódio do diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno que foram sintetizados e caracterizados, sendo que dois deles foram avaliados como agentes citotóxicos em linhagens de células tumorais.

A coordenação dos ligantes, através dos átomos de oxigênio do grupo carboxilato ao metal rutênio, pôde ser confirmada por meio dos estiramentos simétricos e assimétricos visualizados na espectroscopia de IV e pela resolução da estrutura dos cristais utilizando a técnica de cristalografia de raios X. As técnicas de UV-Vis e RMN contribuíram para atribuição da estrutura química dos novos complexos. Uma geometria final do tipo octaédrica com arranjo *cis* entre as bifosfinas foi determinada.

Dois destes complexos, o *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ tiveram sua atividade citotóxica estudada para as linhagens celulares tumorais HepG2, MCF-7 e MO59J. Os resultados obtidos foram comparados com a cisplatina e com o precursor nas mesmas linhagens.

O complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ apresentou maior regularidade com relação às concentrações inibitórias necessárias para diminuir o crescimento celular, demonstrando ser mais eficiente, o que o torna candidato a estudos posteriores.

Apesar do bom resultado obtido no estudo do complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆, foi possível perceber a falta de seletividade entre as células cancerosas e a célula normal para os complexos de rutênio(II) estudados. Foram utilizados, em quase todos os casos, menores concentrações para inibir o crescimento da célula normal do que o necessário para as células cancerosas.

Nesse sentido, vale destacar que ensaios de interação com o DNA estão sendo realizados a fim de se entender os possíveis mecanismos de ação antitumoral desses complexos.

REFERÊNCIAS

- ALESSIO, E. et al. Ruthenium Antimetastatic Agents. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 15, p. 1525-1535, 2004.
- AMARAL, M. H. A. R. **Estudo do naproxeno em formas de aplicação cutânea**. 1997. 147 f. Dissertação (Mestrado em Controle de Qualidade) – Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Porto. 1997.
- ANDRADE, A. et al. Synthesis and characterization of a diruthenium–ibuprofenato complex comparing its anti-inflammatory activity with that of a copper(II) – ibuprofenato complex. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 81, p. 23-27, 2000.
- BALCI, KUBILAY. The effects of conformation and intermolecular hydrogen bonding on the structural and vibrational spectral data of *naproxen* molecule. **Vibrational Spectroscopy**, v. 70, p. 168-186, 2014.
- BARBOSA, L. C. A. **Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos**. Viçosa, Ed. UFV, 2007.
- BARRY, N. P. E; SADLER, P. Exploration of the medical periodic table: towards new targets. **Chem. Commum**, v. 49, p. 5106-5131, 2013.
- BAUTISTA, M. T. et al. Preparation and spectroscopic properties of the η^2 -dihydrogen complexes $[\text{MH}(\eta^2\text{-H}_2)(\text{PR}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PR}_2)_2]^+$ (M = Fe, Ru; R = Ph, Et) and trends in properties down the iron group triad. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 113, p. 4876-4887, 1991.
- BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. P.; BARREIRO, E. J. Considerações sobre a química inorgânica medicinal. **Revista eletrônica de Farmácia**, v 4, n.2, p. 131-142, 2007.
- BERALDO, H. Contribuições da química inorgânica para a química medicinal. **Cadernos temáticos de química nova na escola**, n. 6, p. 4-6, 2005.
- BHISE, K. S. et al. Effect of drying methods on swelling, erosion and drug release from chitosan–naproxen sodium complexes. **AAPS PharmSciTech**, v. 9, n. 1, 2008.
- BOYAR, E. B.; HARDING, P. A.; ROBINSON, S. D.; BROCK, C. P. Complexes of the platinum metals. XXXI: Reactions of binuclear ruthenium(II,III) and rhodium(II) carboxylates with chelating diphosphines; X-ray crystal structure of (acetate O,O') bis[bis(diphenylphosphino)methane-P,P']ruthenium(II) tetraphenylborate. **Journal of the Chemical Society Dalton Transactions**, n. 9, p. 1771-1778, 1986.
- BRATSOS, I.; ALESSIO, E. Ruthenium complexes. Ruthenium(II)-chlorido complexes of dimethylsulfoxide. In: Thomas B. Rauchfuss (Ed.). **Inorganic syntheses**, v. 35, p. 148-152, 2010.
- BUCCI, R. et al. Spectroscopic characteristics and thermal properties of divalent metal complexes of diclofenac. **Polyhedron**, v. 19, p. 2515-2520, 2000.

BUSTAMANTE, F. L. S. et al., Complexos ativados por hipóxia: uma estratégia para o combate ao câncer. **Rev. Virtual Quim.**, v. 1, n. 2, p. 138-148, 2009. Disponível em: <<http://www.uff.br/rvq>> Acesso em: 20 dez. 2014.

CHATT, J.; HAYTER, R. G. Some complexes of tertiary phosphines with ruthenium(II) and osmium(II). **Proc. Chem. Soc.**, p. 896-904, 1961.

CHEN, H. et al. Organometallic ruthenium(II) diamine anticancer complexes: arene-nucleobase stacking and stereospecific hydrogen-bonding in guanine adducts. **J. Am. Chem. Soc.**, v.124, n.12, p. 3064-3082, 2002.

CINI, R. et al. Study of ruthenium(II) complexes with anticancer drugs as ligands. Design of metal-based phototherapeutic agents. **Inorganic Chemistry**, v. 24, n. 42, p.8038-8052, 2003.

CLARKE, M. J.; ZHU, F.; FRASCA, D. R. Non-Platinum Chemotherapeutic Metallopharmaceuticals. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 9, p. 2511-2533, 1999.

COATES, J. "Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach", in *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, Ed. R.A. Meyers - John Wiley & Sons Ltd, Chichester, p. 10815-10837, 2000.

COE, B. J.; GLENWRIGHT, S. J. Trans-effects in octahedral transition metal complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 203, p. 5-80, 2000.

CONCCHIETTO, M.; SAVA, G. Blood concentration and toxicity of the antimetastatic agent NAMI-A following repeated intravenous treatment in mice. **Pharmacology&Toxicology**, v. 87, p. 193-197, 2000.

CORRAL, E. et al. Ruthenium polypyridyl complexes and their modes of interaction with DNA: is there a correlation between these interactions and the antitumor activity of the compounds? **J. Biol. Inorg. Chem.**, v. 14, p. 439-448, 2009.

CORRAL, E. et al. Ruthenium polypyridyl complexes containing the bischelating ligand 2,2'-azobispyridine. Synthesis, characterization and crystal structures. **Inorganica Chimica Acta**, v. 359, p. 830-838, 2006.

CUI, Y. et al. Investigations on the interactions of diclofenac sodium with HSA and ctDNA using molecular modeling and multispectroscopic methods. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 110 p. 92-99, 2013.

CUNHA, L. V. P. **Complexos fosfínicos de Ru(II) e Ru(III) com fármacos anti-tuberculose e seus derivados**. 2012. 69 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2013.

DAHL, J. B.; KEHLET, H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain, **British Journal of Anaesthesia**, v. 66, n.6, p. 703-715, 1991.

DEKOCK, R. L.; GRAY, H. B. **Chemical Structure and Bonding**. 2th ed. Menlo Park, Science University Books, 1989.

DI MARTINO, P. et al., A New Tetrahydrated Form of Sodium Naproxen. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, n. 1, 2007.

FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. T.; BERALDO, H.. A química inorgânica na terapia do câncer. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n.6, p.13-18, 2005.

FORD, P. C. Properties and reactions of ruthenium(II) amine complexes. **Coordin. Chem. Rev.**, v. 5, p. 75-99, 1970.

FRAUSIN, F. et al. Free exchange across cells, and echistatin-sensitive membrane target for the metastasis inhibitor NAMI-A (imidazolium *trans*-imidazole dimethyl sulfoxide tetrachlororuthenate) on KB tumor cells. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 313, n. 1, p. 227-233, 2005.

GAGLIARDI, R. et al. Antimetastatic action and toxicity on healthy tissues of Na[*trans*-RuCl₄(DMSO)Im] in the mouse. **Clin. Exp. Metastasis**, v.12, p. 93-100, 1994.

GARZA-ORTIZ, A. et al. Tuning the cytotoxic properties of new ruthenium(III) and ruthenium(II) complexes with a modified bis(arylimino) pyridine Schiff base Ligand using bidentate pyridine-based ligands. **J. Biol. Inorg. Chem.**, v. 19, p. 675-689, 2014.

GEARY, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterization of coordination compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 7, p. 81-122, 1971.

GROESS, M. et al., Structure-Activity Relationships for NAMI-A-type Complexes (HL) [*trans*-RuCl₄L(*S*-dmsu)ruthenate(III)] (L = Imidazole, Indazole, 1,2,4-Triazole, 4-Amino- 1,2,4-triazole, and 1-Methyl-1,2,4-triazole): aquation, redox properties, protein binding, and antiproliferative activity. **J. Med. Chem.**, v. 50, p. 2185-2193, 2007.

GUILHERME, V. A. et al. Caracterização e atividade farmacológica do diclofenaco-zinco (II) e do complexo de inclusão diclofenaco-zinco (II)-hidroxipropil- β-ciclodextrina. **Bioikos**, v. 24, n. 2, p.119-127, 2010.

HARTINGER, C. G. et al. From bench to bedside – preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium *trans*-[tetrachlorobis(1*H*indazole)ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A). **Journal of Inorganic Biochemistry**, n. 100, p.891-904, 2006.

HEINRICH, T. A. *et al.*, A new nitrosyl ruthenium complex: synthesis, chemical characterization, in vitro and *in vivo* antitumor activities and probable mechanism of action. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 3616-3622, 2011.

HOTZE, A. C. G. et al., Characterization by NMR spectroscopy, X-ray analysis and cytotoxic activity of the ruthenium(II) compounds [RuL₃](PF₆)₂ (L= 2-phenylazopyridine or *o*-tolylazopyridine) and [RuL'₂L''] (PF₆)₂ (L',L'' = 2-phenylazopyridine, 2,2'-bipyridine). **J. Inorg. Chem.**, p. 2648-2657, 2005.

HOTZE, A. C. G. et al. Structure-dependent in vitro cytotoxicity of the isomeric complexes [Ru(L)₂Cl₂] (L=*o*-tolylazopyridine and 4-methyl-2-phenylazopyridine) in comparison to [Ru(azpy)₂Cl₂]. **J. Biol. Inorg. Chem.**, v. 9, p. 354-364, 2004.

HOUSECROFT, C. E; SHARPE, S. G. **Química inorgânica**. 4ª ed. Rio de Janeiro: LTC, 2013. 2v.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2014**: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014. 124 f. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>> Acesso em: 03 jan. 2015.

IURCKEVICZ, G. **Utilização de amido reticulado como matriz para imobilização do fármaco diclofenaco de sódio**. 2014. 73 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) – Universidade Federal Tecnológica do Paraná. Pato Branco, 2014.

JAKUPEC, M. A. et al. Antitumour metal compounds: more than theme and variations. **Dalton Transactions**, p.183-194, 2008. Disponível em: <<http://pubs.rsc.org>>. Acesso em: 09 abr. 2013.

JIA, G. C.; RHEINGOLD, A. L.; MEEK, D. W. Synthesis and characterization of ruthenium acetate complexes of chelating triphosphines. **Inorganic Chemistry**, v. 31, p. 900-904, 1992.

JUBERT, A. et al. Vibrational and theoretical studies of non-steroidal anti-inflammatory drugs ibuprofen [2-(4-isobutylphenyl)propionic acid]; naproxen [6-methoxy- α -methyl-2-naphthalene acetic acid] and tolmeacin acids [1-methyl-5-(4-methylbenzoyl)-1H-pyrrole-2-acetic acid]. **Journal of Molecular Structure**, v. 783, p. 34-51, 2006.

KISOVA, A. et al. Differences in the cellular response and signaling pathways between cisplatin and monodentate organometallic Ru(II) antitumor complexes containing a terphenyl ligand. **Molecular Pharmaceutics**, v.8, p. 949-957, 2011.

KOGIKOSKI Jr., S. et al. Análise vibracional de compostos de coordenação de níquel(II): uma abordagem ao ensino dos grupos pontuais. **Quim. Nova**, v. 35, n. 6, p. 1264-1270, 2012

KOVALA-DEMERTZI, D.; MENTZAFOS, D.; TERZIS, A. Metal complexes of the anti-inflammatory drug sodium [2-[(2,6-Dichlorophenyl)amino]phenyl]acetate (diclofenac sodium). Molecular and crystal structure of cadmium diclofenac. **Polyhedron**, v. 12, n. 11, p. 1361-1370, 1993.

KUMMER, C. L. & COELHO, T. C. R. B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 4, p.498-512, 2002.

LAURIE, S. A. et al., A phase 2 study of platinum and gemcitabine in patients with advanced salivary gland cancer. **Cancer**, v. 116, p. 362-368, 2010.

LIU, H.; SADLER, P.J. Metal complexes as DNA intercalators. **Accounts of Chemical Research**, v. 44, n. 5, p. 349-359, 2011.

LIU, L.; GAO, H. Molecular structure and vibrational spectra of ibuprofen using density function theory calculations. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 89, p. 201-209, 2012.

LUCAS, N. T.; POWELL, C. E.; HUMPHREY M. G. **Acta Crystallographica Section C- Crystal Structure Communications**, v. 56, E392, 2000.

MA, D. et al., DNA binding and cytotoxicity of ruthenium(II) and rhenium(I) complexes of 2-Amino-4-phenylamino-6-(2-pyridyl)-1,3,5-triazine. **Inorganic Chemistry**, v. 46, n. 3, p. 740-749, 2007.

MJOS, K. D.; ORVIG, C. Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry. **Chem. Rev.** v. 114, p. 4540-4563, 2014.

MONDELLI, M. A. et al. Ruthenium(II)/4,6-dimethyl-2-mercaptopyrimidine complexes: synthesis, characterization, X-ray structures and *in vitro* cytotoxicity activities on cancer cell lines. **Polyhedron**, v. 68, p. 312-318, 2014.

MOTAWI, T. M. K. Evaluation of naproxen and cromolyn activities against cancer cells viability, proliferation, apoptosis, p53 and gene expression of surviving and caspase-3. **J. Enzyme Inhib. Med. Chem.**, Early Online, p. 1-9, 2012.

NAIK, K. H. N. K.; BHIMAREDDY, A.; NAIK, N. Ruthenium metal complexes and their biological approach-a short review. **International Journal Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 5, n. 3, p. 758-773, 2014.

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds**. 5th ed. New York: John Wiley & Sons, 1997. 2v.

NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. Complexos de platina(II) na terapia do câncer. **Revista Virtual de Química**. v. 3, n. 3, p. 196-209, 2011.

ORVIG, C.; ABRAMS, M.J. Medicinal inorganic chemistry: introduction. **Chemical Reviews**, v. 9, n. 9, p. 2201-2203, 1999.

PAVAN, et al., In vitro and in vivo activities of ruthenium(II) phosphine/diimine/picolinate complexes (SCAR) against *Mycobacterium tuberculosis*. **Plos One**, v. 8, n. 5, p. 1-10, 2013.

PAVAN, F. R. et al. Ruthenium(II) phosphine/picolinate complexes as antimycobacterial agentes. **Eur. J. Med. Chem**, v.45, p. 598–601, 2010.

PAVIA, D. L. et al. **Introdução à espectroscopia**. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PENSON, R. T. et al., Phase II Study of Carboplatin, Paclitaxel, and Bevacizumab With Maintenance Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Advanced Mu'llerian Tumors. **Journal de Clinical Oncology**, v. 28, n.1, p. 154-159, 2010.

PIERROZ, V. et al. Molecular and cellular characterization of the biological effects of ruthenium(II) complexes incorporating 2-Pyridyl-2-pyrimidine-4 carboxylic acid. **J. Am Chem. Soc.**, v. 134, p. 20376-20387, 2012.

PINHEIRO, R.M. & CALIXTO, J.B. Effect of the Selective COX-2 inhibitors, celecoxib and rofecoxib in rat acute models of inflammation. **Inflammation Research**, v. 51, n. 12, p. 603-613, 2002.

QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. Complexos fosfínicos e suas aplicações na medicina. **Química Nova**, v. 19, n. 6, p. 651-659, 1996.

RADEMAKER-LAKHAI, J. M. et al. A Phase I and pharmacological study with imidazolium *-trans*-DMSO-imidazole-tetrachlororuthenate, a novel ruthenium anticancer agent. **Clinical Cancer Research**, v. 10, p. 3717-3727, 2004.

RIBEIRO, G. et al. Diruthenium(II,III) complexes of ibuprofen, aspirin, naproxen and indomethacin non-steroidal anti-inflammatory drugs: synthesis, characterization and their effects on tumor-cell proliferation. **Polyhedron**, v. 27, n. 3, p. 1131-1137, 2008

SANTOS, E. R. et al. New ruthenium(II)/phosphines/diimines complexes: promising antitumor (human breast cancer) and mycobacterium tuberculosis fighting agents. **Polyhedron**, v. 51, p. 292-297, 2013.

SANTOS, L. H. et al. Anti-inflammatory, antinociceptive and ulcerogenic activity of a zinc-diclofenac complex in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 37, p. 1205-1213, 2004.

SANTOS, R. R. P. **Metalofármacos de rutênio: síntese, caracterização, atividade frente à linhagem celular K562 e estudos de interação com albumina de soro humana (HSA)**. 2009. 135 f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

SAVA, G. et al. Metal complexes of ruthenium: a potential class of selective anticancer drugs. **Anticancer Research**, v.11, p-1103-1108, 1991.

SAVA, G. et al. Pharmacological control of lung metastases of solid tumors by a novel ruthenium complex. **Clin Exp Metastasis**, v. 16, p. 371-9, 1998.

SCOLARO, C. et al. In vitro and in vivo evaluation of ruthenium(II)–arene PTA complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 12, p. 4161-4171, 2005.

SEDDON, E. A.; SEDDON, K. R. **The chemistry of ruthenium**. New York, Elsevier Publishing Company, 1984.

SILVA, I. M. P. et al. A silver complex with ibuprofen: synthesis, solid state characterization, DFT calculations and antibacterial assays. **Journal of Molecular Structure**, v. 1049, p.1-6, 2013.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7ª ed. Rio de Janeiro, LTC, 2007.

SOBRINHO, L. L. G. **Complexos de rutênio(II) contendo bifosfinas, ácido 2-mercaptotricotínico e mercaptopirimidinas: síntese e caracterização**. 2013. 32 f. Monografia (Graduação em Química Industrial) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2013.

SULLIVAN, B. P.; MEYER, T. J. Comparisons of the physical and chemical properties of isomeric pairs. 2. Photochemical, thermal, and electrochemical cis-trans isomerizations of $M(Ph_2PCH_2PPh_2)_2Cl_2$ ($M = Ru^{II}, Os^{II}$). **Inorg. Chem**, v. 21, n. 3, p.1037-1040, 1982.

THERRIEN, B. Arene ruthenium cages: boxes full of surprises. **Eur. J. Inorg. Chem.**, p. 2445-2453, 2009.

THOMPSON, K. H.; ORVIG, C. Metal complexes in medicinal chemistry: new vistas and challenges in drug design. **Dalton transactions**, p. 761-764, 2006.

THUN, M. J.; HENLEY, S.J.; PATRONO, C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 94, n. 4, 2002.

TITA, B.; BANDUR, G.; TITA, D. Novel Cu(II) complex with non-steroidal anti-inflammatory drugs: synthesis, characterization and thermal investigation of the complex with ibuprofen. **Rev. Chim.**, v. 64, n. 6, p. 569-573, 2013.

TOLMAN, C. A. Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis. **Chem. Rev.**, v. 77, n. 3, p. 313-348, 1977.

TRONDL, R. et al. NKP-1339, the first ruthenium-based anticancer drug on the edge to clinical application. **Chem. Sci.**, v. 5, p. 2925-2932, 2014.

VAN RIJT, S. H.; SADLER, P. J. Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs. **Drug Discovery Today**, v. 23/24, n. 14, p.1089-1097, 2009.

VOGLER, A.; KUNKELY, H. Excited state properties of transition metal phosphine complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 230, p. 243-251, 2002.

VON POELHSITZ, G. **Complexos contendo o ligante 2-mercaptopiridina derivados da série [RuCl₃(NO)(P-P)]**. 2001. 168 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Araraquara. 2001.

VON POELHSITZ, G. **Nitrosilo complexos de rutênio com ligantes bifosfínicos: espectroscopia, eletroquímica, estudo da reatividade e liberação de NO**. 2005. 285 f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de São Carlos. São Carlos, 2005.

WHEATE, N. J. et al. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and clinical trials. **Dalton Transactions**. v. 39, p. 8113-8127. 2010.

WILLIAMS, P. A. M. et al. Synthesis, characterization and biological properties of vanadyl (IV) complexes of diclofenac and Indomethacin: an experimental and theoretical study. **Appl. Organometal. Chem.**, v. 19, p. 711-718, 2005.

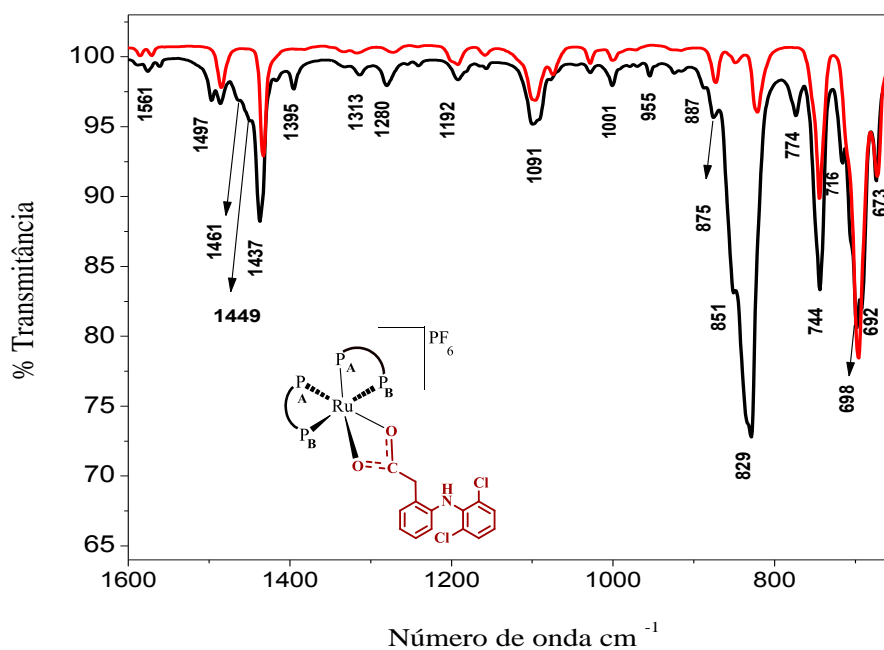
WONG, E.; GIANDOMENICO, C. M. Current status of platinum-based antitumor drugs. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 9, p. 2451-2466, 1999.

WYMAN, I. W.; BURCHELL, T. J.; ROBERTSON, K. N. CAMERON, S. T.; AQUINO, M. A. S. Structure and electrochemistry of heterobimetallic ferrocenecarboxylatoruthenium(II) complexes. **Organometallics**, v. 23, p. 5353-5364, 2004.

ZORDOK, W. A.; SADEEK, S. A.; EL-SHWINIY, W. H. Spectroscopic, thermal analysis, and antimicrobial evaluation of new Y(III), Zr(IV), and U(VI) ibuprofen complexes. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 65, n. 2, p. 353-369, 2012.

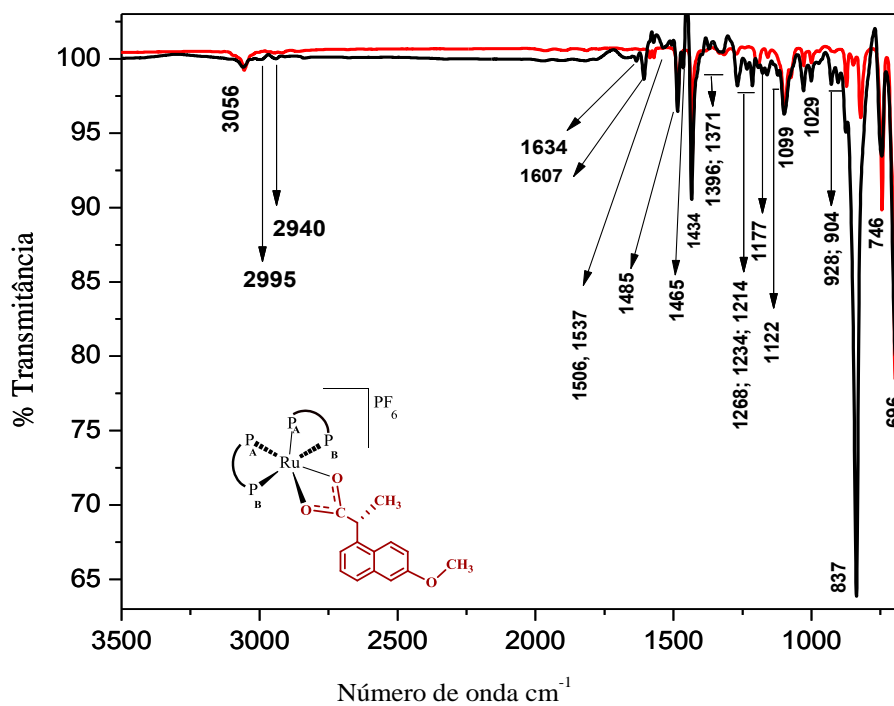
APÊNDICE A – Espectros no infravermelho

Figura A1- Complexo *cis*-[Ru(dicl)(dppe)₂]PF₆.



Fonte: Dados da pesquisa.

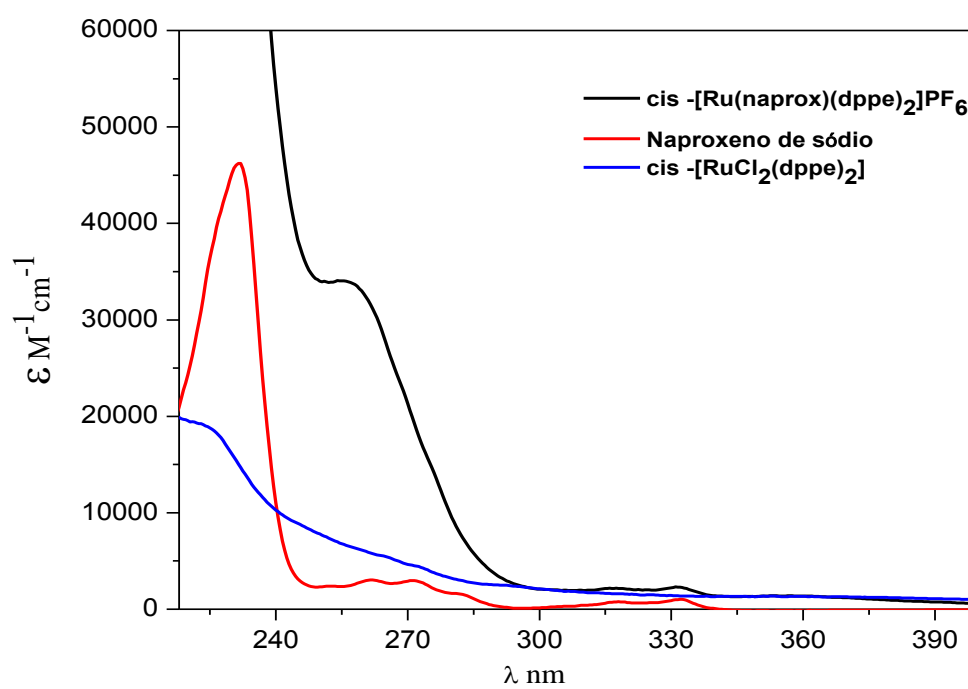
Figura A2- Complexo *cis*-[Ru(naprox)(dppe)₂]PF₆.



Fonte: Dados da pesquisa.

APÊNDICE B – Espectro UV-Vis

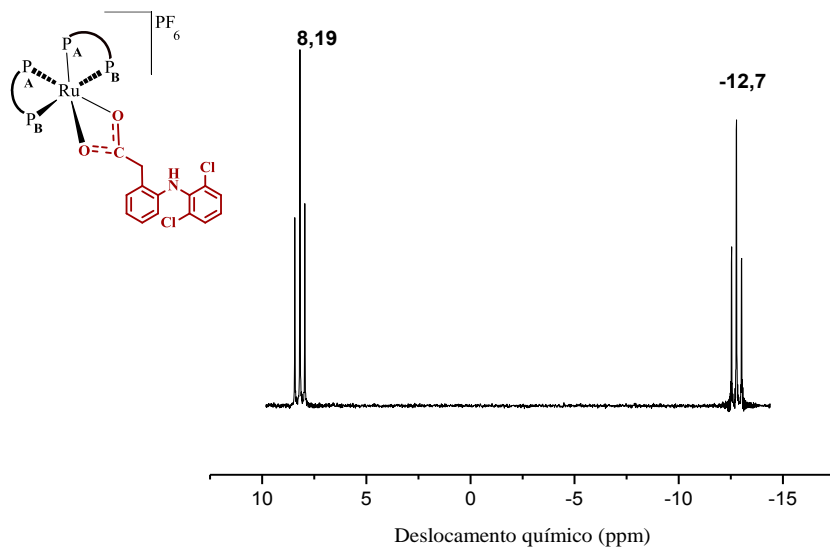
Complexo *cis*-[Ru(naprox)(dppe)₂]PF₆.



Fonte: Dados da pesquisa.

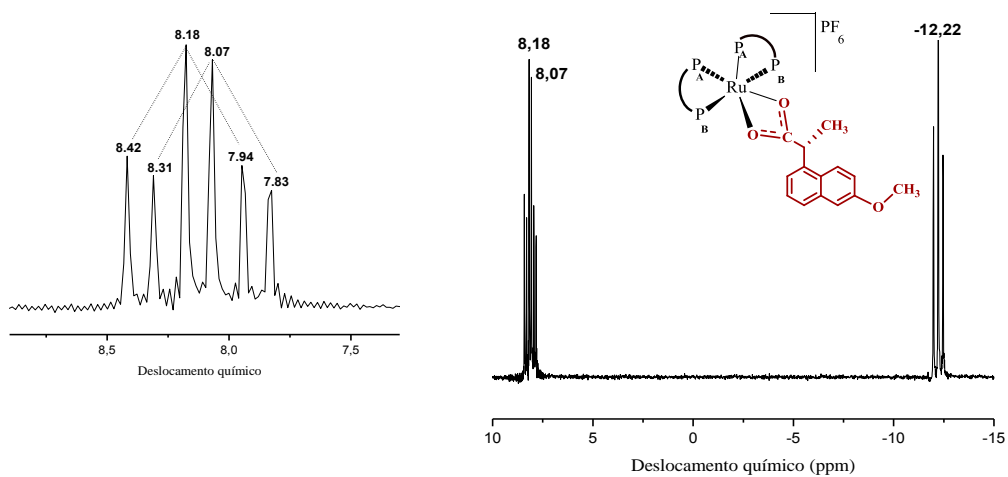
APÊNDICE C – Espectros de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$

Figura C1- Complexo *cis*-[Ru(dicl)(dppm)₂]PF₆.



Fonte: Dados da pesquisa.

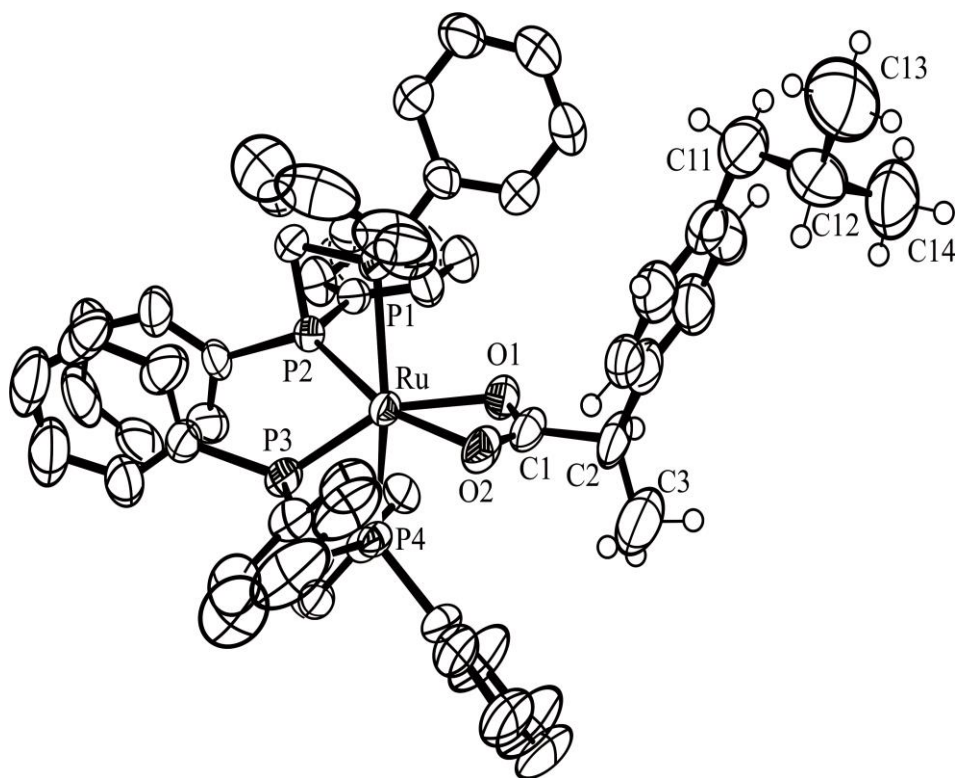
Figura C2- Complexo *cis*-[Ru(naprox)(dppm)₂]PF₆



Fonte: Dados da pesquisa.

APÊNDICE D – Dados cristalográficos do complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆

Representação ORTEP da estrutura cristalográfica do cátion complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]⁺.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela D1- Parâmetros de refinamento do complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆

Complexo	Dados de refinamento da estrutura	
Fórmula	C ₆₃ H ₆₁ O ₂ F ₆ P ₅ Ru	
Massa molar (g.mol ⁻¹)	1.220,04	
Temperatura de coleta (K)	296(2)	
Sistema cristalino	Ortorrômico	
Grupo espacial	Pna2(1)	
Parâmetros da célula unitária (Å, °)	a = 23,7204(7)	α = 90
	b = 14,4607(5)	β = 90
	c = 17,3534(6)	γ = 90
Volume da cela (Å ³); Z	5.952,5(3); 4	
Densidade calculada (mg/m ³)	1,361	
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,459	
F (000)	2512	
Tamanho do cristal (mm)	0,43 x 0,42 x 0,30	
Intervalo de <i>hkl</i>	-24,28; -17,17; -15,20	
Intervalo de θ (°)	1,65-25,04	
Coeficiente de transmissão max.;min	0,7452; 0,6797	
Integralidade para teta	25,04 ° de 99,5%	
Reflexões coletadas	21,774	
Reflexões únicas [R _{int}]	9009 [0,0190]	
Método de refinamento de matriz completa de mínimos quadrados em F ²		
S ²	1,026	
Reflexões observadas R[I>2σ(1)]; wR	R ₁ = 0,0299, wR ₂ = 0,0798	
R (todos os dados); wR	R ₁ = 0,0331, wR ₂ = 0,0826	
Parâmetro de estrutura absoluta	0,00(2)	
Δρ _{máx} ; Δρ _{min} (e Å ³)	0,786; - 0,357	

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela D2 - Comprimentos de ligação obtidos para o complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ com desvios padrão entre parênteses.

(continua)

Ligação	Comprimento [Å]	Ligação	Comprimento [Å]
Ru(1)-O(2)	2,167(2)	C(401)-C(402)	1,367(5)
Ru(1)-O(1)	2,215(3)	C(403)-C(402)	1,365(6)
Ru(1)-P(3)	2,2816(9)	C(403)-H(403)	0,9300
Ru(1)-P(2)	2,2965(8)	P(5)-F(4)	1,468(10)
Ru(1)-P(4)	2,3212(7)	P(5)-F(1)	1,472(5)
Ru(1)-P(1)	2,4082(7)	P(5)-F(5)	1,481(6)
Ru(1)-C(1)	2,548(4)	P(5)-F(6)	1,496(12)
O(1)-C(1)	1,264(5)	P(5)-F(3)	1,506(6)
P(1)-C(101)	1,812(4)	C(101)-C(102)	1,385(5)
P(1)-C(111)	1,832(3)	C(101)-C(106)	1,389(5)
P(1)-C(21)	1,834(3)	C(106)-C(105)	1,372(7)
P(2)-C(201)	1,831(4)	C(106)-H(106)	0,9300
P(2)-C(211)	1,833(3)	C(105)-C(104)	1,356(9)
P(2)-C(21)	1,842(3)	C(105)-H(105)	0,9300
P(3)-C(311)	1,817(4)	C(104)-C(103)	1,365(9)
P(3)-C(301)	1,818(4)	C(104)-H(104)	0,9300
P(3)-C(29)	1,835(3)	C(103)-C(102)	1,395(7)
C(311)-C(312)	1,377(6)	C(103)-H(103)	0,9300
C(311)-C(316)	1,395(6)	C(102)-H(102)	0,9300
P(4)-C(411)	1,810(4)	C(21)-H(21A)	0,9700
P(4)-C(401)	1,821(3)	C(21)-H(21B)	0,9700
P(4)-C(29)	1,840(4)	C(211)-C(216)	1,368(5)
C(406)-C(401)	1,364(5)	C(211)-C(212)	1,389(5)
C(406)-C(405)	1,382(6)	C(212)-C(213)	1,386(6)
C(406)-H(406)	0,9300	C(212)-H(212)	0,9300
C(404)-C(405)	1,347(8)	C(213)-C(214)	1,366(8)
C(404)-C(403)	1,349(7)	C(213)-H(213)	0,9300
C(404)-H(404)	0,9300	C(214)-C(215)	1,388(8)
F(2)-P(5)	1,526(5)	C(214)-H(214)	0,9300

Tabela D2 - Comprimentos de ligação obtidos para o complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ com desvios padrão entre parênteses.

(continuação)

Ligação	Comprimento [Å]	Ligação	Comprimento [Å]
C(205)-C(204)	1,353(7)	C(215)-C(216)	1,392(6)
C(205)-C(206)	1,386(6)	C(215)-H(215)	0,9300
C(205)-H(205)	0,9300	C(216)-H(216)	0,9300
C(312)-C(313)	1,382(7)	C(201)-C(202)	1,387(5)
C(312)-H(312)	0,9300	C(201)-C(206)	1,390(5)
C(203)-C(202)	1,373(6)	C(206)-H(206)	0,9300
C(204)-H(204)	0,9300	C(301)-C(306)	1,397(6)
C(204)-C(203)	1,349(7)	C(306)-C(305)	1,375(6)
C(203)-H(203)	0,9300	C(306)-H(306)	0,9300
C(202)-H(202)	0,9300	C(305)-C(304)	1,361(9)
C(111)-C(112)	1,370(5)	C(305)-H(305)	0,9300
C(111)-C(116)	1,393(5)	C(304)-C(303)	1,369(9)
C(112)-C(113)	1,402(6)	C(304)-H(304)	0,9300
C(112)-H(112)	0,9300	C(303)-C(302)	1,392(6)
C(113)-C(114)	1,365(7)	C(303)-H(303)	0,9300
C(113)-H(113)	0,9300	C(302)-H(302)	0,9300
C(114)-C(115)	1,358(6)	O(2)-C(1)	1,251(5)
C(114)-H(114)	0,9300	C(1)-C(2)	1,525(5)
C(115)-C(116)	1,373(6)	C(2)-C(3)	1,341(10)
C(115)-H(115)	0,9300	C(2)-C(5)	1,504(5)
C(116)-H(116)	0,9300	C(2)-H(2)	0,9800
C(313)-C(314)	1,355(9)	C(5)-C(10)	1,370(7)
C(313)-H(313)	0,9300	C(5)-C(6)	1,400(6)
C(314)-C(315)	1,365(9)	C(6)-C(7)	1,381(6)
C(314)-H(314)	0,9300	C(6)-H(6)	0,9300
C(315)-C(316)	1,388(8)	C(7)-C(8)	1,390(8)
C(315)-H(315)	0,9300	C(7)-H(7)	0,9300
C(316)-H(316)	0,9300	C(8)-C(9)	1,377(8)

Tabela D2 - Comprimentos de ligação obtidos para o complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ com desvios padrão entre parênteses.

(conclusão)

Ligação	Comprimento [Å]	Ligação	Comprimento [Å]
C(29)-H(29B)	0,9700	C(11)-C(12)	1,543(8)
C(402)-H(402)	0,9300	C(11)-H(11A)	0,9700
C(411)-C(416)	1,383(5)	C(11)-H(11B)	0,9700
C(411)-C(412)	1,390(4)	C(12)-C(13)	1,499(8)
C(412)-C(413)	1,380(5)	C(12)-C(14)	1,531(8)
C(412)-H(412)	0,9300	C(12)-H(12)	0,9800
C(413)-C(414)	1,372(6)	C(9)-C(10)	1,379(7)
C(413)-H(413)	0,9300	C(9)-H(9)	0,9300
C(414)-C(415)	1,380(6)	C(10)-H(10)	0,9300
C(414)-H(414)	0,9300	C(14)-H(14A)	0,9600
C(415)-C(416)	1,375(6)	C(14)-H(14B)	0,9600
C(415)-H(415)	0,9300	C(14)-H(14C)	0,9600
C(416)-H(416)	0,9300	C(405)-H(405)	0,9300
C(301)-C(302)	1,384(6)	C(13)-H(13B)	0,9600
C(13)-H(13A)	0,9600	C(13)-H(13C)	0,9600
C(3)-H(3A)	0,9600	C(3)-H(3C)	0,9600
C(3)-H(3B)	0,9600		

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela D3 - Ângulos de ligação entre átomos do complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ com desvios padrão entre parênteses.

(continua)

Ligação	Ângulo [°]	Ligação	Ângulo [°]
O(2)-Ru(1)-O(1)	59.10(12)	C(311)-P(3)-C(29)	107.34(17)
O(2)-Ru(1)-P(3)	101.56(9)	C(301)-P(3)-C(29)	106.86(17)
O(1)-Ru(1)-P(3)	154.61(8)	C(311)-P(3)-Ru(1)	118.24(14)
O(2)-Ru(1)-P(2)	163.74(7)	C(301)-P(3)-Ru(1)	128.68(11)
O(1)-Ru(1)-P(2)	110.10(8)	C(29)-P(3)-Ru(1)	96.32(11)
P(3)-Ru(1)-P(2)	92.04(3)	C(312)-C(311)-C(316)	118.3(4)
O(2)-Ru(1)-P(4)	92.12(6)	C(312)-C(311)-P(3)	121.4(3)
O(1)-Ru(1)-P(4)	90.91(6)	C(316)-C(311)-P(3)	119.7(3)
P(3)-Ru(1)-P(4)	72.37(3)	C(411)-P(4)-C(401)	103.89(15)
P(2)-Ru(1)-P(4)	100.54(3)	C(411)-P(4)-C(29)	108.95(16)
O(2)-Ru(1)-P(1)	96.93(6)	C(401)-P(4)-C(29)	107.04(18)
O(1)-Ru(1)-P(1)	95.53(6)	C(411)-P(4)-Ru(1)	120.08(11)
P(3)-Ru(1)-P(1)	103.60(3)	C(401)-P(4)-Ru(1)	120.66(11)
P(2)-Ru(1)-P(1)	70.95(3)	C(29)-P(4)-Ru(1)	94.83(11)
P(4)-Ru(1)-P(1)	170.70(3)	C(401)-C(406)-C(405)	121.0(4)
O(2)-Ru(1)-C(1)	29.37(13)	C(401)-C(406)-H(406)	119.5
O(1)-Ru(1)-C(1)	29.73(13)	C(405)-C(406)-H(406)	119.5
P(3)-Ru(1)-C(1)	129.12(12)	C(405)-C(404)-C(403)	120.1(4)
P(2)-Ru(1)-C(1)	138.78(12)	C(405)-C(404)-H(404)	120.0
P(4)-Ru(1)-C(1)	91.52(8)	C(403)-C(404)-H(404)	120.0
P(1)-Ru(1)-C(1)	97.40(8)	C(204)-C(205)-C(206)	120.5(4)
C(1)-O(1)-Ru(1)	89.9(2)	C(204)-C(205)-H(205)	119.8
C(101)-P(1)-C(111)	102.53(15)	C(206)-C(205)-H(205)	119.8
C(101)-P(1)-C(21)	108.83(16)	C(311)-C(312)-C(313)	120.8(5)
C(111)-P(1)-C(21)	103.46(15)	C(311)-C(312)-H(312)	119.6
C(101)-P(1)-Ru(1)	122.32(11)	C(313)-C(312)-H(312)	119.6
C(111)-P(1)-Ru(1)	124.43(11)	C(406)-C(401)-C(402)	117.9(3)
C(21)-P(1)-Ru(1)	92.11(10)	C(406)-C(401)-P(4)	121.1(3)
C(201)-P(2)-C(211)	103.31(16)	C(402)-C(401)-P(4)	121.0(3)
C(201)-P(2)-C(21)	107.98(15)	C(404)-C(403)-C(402)	120.4(4)

Tabela D3 - Ângulos de ligação entre átomos do complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ com desvios padrão entre parênteses.

(continuação)			
Ligação	Ângulo [°]	Ligação	Ângulo [°]
C(211)-P(2)-C(21)	104.02(15)	C(404)-C(403)-H(403)	119.8
C(201)-P(2)-Ru(1)	114.54(11)	C(402)-C(403)-H(403)	119.8
C(211)-P(2)-Ru(1)	129.09(11)	F(4)-P(5)-F(5)	82.2(7)
C(21)-P(2)-Ru(1)	95.57(10)	F(1)-P(5)-F(5)	92.2(4)
C(311)-P(3)-C(301)	97.81(17)	F(4)-P(5)-F(6)	176.9(7)
F(4)-P(5)-F(1)	87.2(7)	F(1)-P(5)-F(6)	95.9(7)
F(5)-P(5)-F(6)	98.1(8)	C(213)-C(212)-C(211)	119.5(4)
F(4)-P(5)-F(3)	95.5(7)	C(213)-C(212)-H(212)	120.3
F(1)-P(5)-F(3)	89.0(4)	C(211)-C(212)-H(212)	120.3
F(5)-P(5)-F(3)	177.3(8)	C(214)-C(213)-C(212)	120.8(5)
F(6)-P(5)-F(3)	84.1(6)	C(214)-C(213)-H(213)	119.6
F(4)-P(5)-F(2)	92.0(6)	C(212)-C(213)-H(213)	119.6
F(1)-P(5)-F(2)	179.1(7)	C(213)-C(214)-C(215)	120.2(4)
F(5)-P(5)-F(2)	87.8(3)	C(213)-C(214)-H(214)	119.9
F(6)-P(5)-F(2)	85.0(5)	C(215)-C(214)-H(214)	119.9
F(3)-P(5)-F(2)	91.0(3)	C(214)-C(215)-C(216)	118.9(5)
C(102)-C(101)-C(106)	119.0(4)	C(214)-C(215)-H(215)	120.6
C(102)-C(101)-P(1)	117.9(3)	C(216)-C(215)-H(215)	120.6
C(106)-C(101)-P(1)	123.1(3)	C(211)-C(216)-C(215)	121.1(4)
C(105)-C(106)-C(101)	120.3(5)	C(211)-C(216)-H(216)	119.5
C(105)-C(106)-H(106)	119.8	C(215)-C(216)-H(216)	119.5
C(101)-C(106)-H(106)	119.9	C(202)-C(201)-C(206)	117.9(3)
C(104)-C(105)-C(106)	120.5(5)	C(202)-C(201)-P(2)	123.0(3)
C(104)-C(105)-H(105)	119.7	C(206)-C(201)-P(2)	119.1(3)
C(106)-C(105)-H(105)	119.8	C(205)-C(206)-C(201)	120.1(4)
C(105)-C(104)-C(103)	120.7(5)	C(205)-C(206)-H(206)	119.9
C(105)-C(104)-H(104)	119.7	C(201)-C(206)-H(206)	119.9
C(103)-C(104)-H(104)	119.7	C(203)-C(204)-C(205)	120.1(4)
C(104)-C(103)-C(102)	119.9(5)	C(203)-C(204)-H(204)	120.0
C(104)-C(103)-H(103)	120.1	C(205)-C(204)-H(204)	120.0

Tabela D3 - Ângulos de ligação entre átomos do complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ com desvios padrão entre parênteses.

(continuação)			
Ligação	Ângulo [°]	Ligação	Ângulo [°]
C(102)-C(103)-H(103)	120.1	C(204)-C(203)-C(202)	121.0(4)
C(101)-C(102)-C(103)	119.7(4)	C(204)-C(203)-H(203)	119.5
C(101)-C(102)-H(102)	120.1	C(202)-C(203)-H(203)	119.5
C(103)-C(102)-H(102)	120.2	C(203)-C(202)-C(201)	120.4(4)
P(1)-C(21)-P(2)	96.00(14)	C(203)-C(202)-H(202)	119.8
P(1)-C(21)-H(21A)	112.5	C(201)-C(202)-H(202)	119.8
P(2)-C(21)-H(21A)	112.5	C(112)-C(111)-C(116)	118.7(3)
P(1)-C(21)-H(21B)	112.6	C(112)-C(111)-P(1)	121.1(3)
P(2)-C(21)-H(21B)	112.6	C(116)-C(111)-P(1)	120.2(3)
H(21A)-C(21)-H(21B)	110.1	C(111)-C(112)-C(113)	120.6(4)
C(216)-C(211)-C(212)	119.6(3)	C(111)-C(112)-H(112)	119.7
C(216)-C(211)-P(2)	120.3(3)	C(114)-C(113)-C(112)	119.2(4)
C(212)-C(211)-P(2)	120.1(3)	C(114)-C(113)-H(113)	120.4
C(113)-C(112)-H(112)	119.7	C(112)-C(113)-H(113)	120.4
C(115)-C(114)-C(113)	120.8(4)	C(412)-C(413)-H(413)	119.8
C(115)-C(114)-H(114)	119.6	C(413)-C(414)-C(415)	119.9(4)
C(113)-C(114)-H(114)	119.6	C(413)-C(414)-H(414)	120.1
C(114)-C(115)-C(116)	120.5(4)	C(415)-C(414)-H(414)	120.1
C(114)-C(115)-H(115)	119.7	C(416)-C(415)-C(414)	120.4(4)
C(116)-C(115)-H(115)	119.8	C(416)-C(415)-H(415)	119.8
C(115)-C(116)-C(111)	120.3(4)	C(414)-C(415)-H(415)	119.8
C(115)-C(116)-H(116)	119.9	C(415)-C(416)-C(411)	119.9(3)
C(111)-C(116)-H(116)	119.9	C(415)-C(416)-H(416)	120.0
C(314)-C(313)-C(312)	120.4(6)	C(411)-C(416)-H(416)	120.0
C(314)-C(313)-H(313)	119.8	C(302)-C(301)-C(306)	118.8(4)
C(312)-C(313)-H(313)	119.8	C(302)-C(301)-P(3)	117.8(3)
C(313)-C(314)-C(315)	120.4(5)	C(306)-C(301)-P(3)	123.4(3)
C(313)-C(314)-H(314)	119.8	C(305)-C(306)-C(301)	119.6(5)
C(315)-C(314)-H(314)	119.8	C(305)-C(306)-H(306)	120.2
C(314)-C(315)-C(316)	120.0(6)	C(301)-C(306)-H(306)	120.2

Tabela D3 - Ângulos de ligação entre átomos do complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ com desvios padrão entre parênteses.

(continuação)			
Ligação	Ângulo [°]	Ligação	Ângulo [°]
C(314)-C(315)-H(315)	120.0	C(304)-C(305)-C(306)	120.8(6)
C(316)-C(315)-H(315)	120.0	C(304)-C(305)-H(305)	119.6
C(315)-C(316)-C(311)	120.1(6)	C(306)-C(305)-H(305)	119.6
C(315)-C(316)-H(316)	120.0	C(305)-C(304)-C(303)	121.0(5)
C(311)-C(316)-H(316)	120.0	C(305)-C(304)-H(304)	119.5
P(3)-C(29)-P(4)	95.37(16)	C(303)-C(304)-H(304)	119.5
P(3)-C(29)-H(29A)	112.7	C(304)-C(303)-C(302)	118.9(5)
P(4)-C(29)-H(29A)	112.7	C(304)-C(303)-H(303)	120.6
P(3)-C(29)-H(29B)	112.7	C(302)-C(303)-H(303)	120.6
P(4)-C(29)-H(29B)	112.7	C(301)-C(302)-C(303)	120.9(5)
H(29A)-C(29)-H(29B)	110.2	C(301)-C(302)-H(302)	119.6
C(403)-C(402)-C(401)	120.9(4)	C(303)-C(302)-H(302)	119.6
C(403)-C(402)-H(402)	119.6	C(1)-O(2)-Ru(1)	92.5(2)
C(401)-C(402)-H(402)	119.6	O(2)-C(1)-O(1)	118.5(3)
C(416)-C(411)-C(412)	119.6(3)	O(2)-C(1)-C(2)	120.4(4)
C(416)-C(411)-P(4)	117.9(2)	O(1)-C(1)-C(2)	121.0(4)
C(413)-C(412)-C(411)	119.8(4)	O(2)-C(1)-Ru(1)	58.15(19)
C(413)-C(412)-H(412)	120.1	O(1)-C(1)-Ru(1)	60.40(19)
C(411)-C(412)-H(412)	120.1	C(2)-C(1)-Ru(1)	177.8(3)
C(414)-C(413)-C(412)	120.4(3)	C(3)-C(2)-C(5)	116.8(5)
C(414)-C(413)-H(413)	119.8	C(3)-C(2)-C(1)	115.9(5)
C(3)-C(2)-H(2)	104.1	C(5)-C(2)-C(1)	109.5(3)
C(5)-C(2)-H(2)	104.4	C(8)-C(9)-C(10)	121.0(5)
C(1)-C(2)-H(2)	104.4	C(8)-C(9)-H(9)	119.5
C(10)-C(5)-C(6)	117.4(4)	C(10)-C(9)-H(9)	119.5
C(10)-C(5)-C(2)	122.9(5)	C(5)-C(10)-C(9)	121.9(5)
C(6)-C(5)-C(2)	119.7(4)	C(5)-C(10)-H(10)	119.0
C(7)-C(6)-C(5)	120.8(4)	C(9)-C(10)-H(10)	119.1
C(7)-C(6)-H(6)	119.6	C(12)-C(14)-H(14A)	109.5
C(5)-C(6)-H(6)	119.6	C(12)-C(14)-H(14B)	109.5

Tabela D3 - Ângulos de ligação entre átomos do complexo *cis*-[Ru(ibu)(dppm)₂]PF₆ com desvios padrão entre parênteses.

(conclusão)			
Ligação	Ângulo [°]	Ligação	Ângulo [°]
C(6)-C(7)-C(8)	120.9(5)	H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5
C(6)-C(7)-H(7)	119.5	C(12)-C(14)-H(14C)	109.5
C(8)-C(7)-H(7)	119.5	H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5
C(9)-C(8)-C(7)	117.9(4)	H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5
C(9)-C(8)-C(11)	121.8(6)	C(404)-C(405)-C(406)	119.6(5)
C(8)-C(11)-C(12)	112.3(4)	C(404)-C(405)-H(405)	120.2
C(8)-C(11)-H(11A)	109.1	C(406)-C(405)-H(405)	120.2
C(12)-C(11)-H(11A)	109.1	C(12)-C(13)-H(13A)	109.5
C(8)-C(11)-H(11B)	109.1	C(12)-C(13)-H(13B)	109.5
C(12)-C(11)-H(11B)	109.1	H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
H(11A)-C(11)-H(11B)	107.9	C(12)-C(13)-H(13C)	109.5
C(13)-C(12)-C(14)	111.1(5)	H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
C(13)-C(12)-C(11)	111.6(5)	H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
C(14)-C(12)-C(11)	108.6(5)	C(2)-C(3)-H(3A)	109.5
C(13)-C(12)-H(12)	108.5	C(2)-C(3)-H(3B)	109.7
C(14)-C(12)-H(12)	108.5	H(3A)-C(3)-H(3B)	109.5
C(11)-C(12)-H(12)	108.5	C(2)-C(3)-H(3C)	109.2
H(3A)-C(3)-H(3C)	109.5	H(3B)-C(3)-H(3C)	109.5

Fonte: Dados da pesquisa.