



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

PAULO ADÃO BRAGA DA SILVA

**Atividade Leishmanicida de novos complexos de
rutênio(II) contendo dppm e ligantes N-S, N-O ou O-O
doadores.**

Uberlândia
2017

PAULO ADÃO BRAGA DA SILVA

**Atividade Leishmanicida de novos complexos de
rutênio(II) contendo dppm e ligantes N-S, N-O ou O-O
doadores.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Química da Universidade Federal
De Uberlândia, como requisito para obtenção
Do título de Mestre em Química.
Área de concentração: Química Inorgânica.
Orientador: Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz

Uberlândia
2017

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

S586c
2018 Silva, Paulo Adão Braga da, 1991-
Atividade Leishmanicida de novos complexos de rutênio(II) contendo
dppm e ligantes N-S, N-O ou O-O doadores [recurso eletrônico] / Paulo
Adão Braga da Silva. - 2018.

Orientador: Gustavo Von Poelhsitz.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Química.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2018.1209>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Química. 2. Leishmaniose - Tratamento. 3. Compostos de rutênio.
I. Poelhsitz, Gustavo Von (Orient.) II. Universidade Federal de
Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

CDU: 54

Maria Salete de Freitas Pinheiro - CRB6/1262

**Atividade Leishmanicida de novos complexos de
rutênio(II) contendo dppm e ligantes N-S, N-O ou O-O
doadores.**

Dissertação aprovada para obtenção
do título de Mestre no programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal de Uberlândia (MG)
pela banca examinadora formada por:

Uberlândia, 31 de Julho de 2017.

Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz- UFU/MG

Prof. Dr. Wendell Silva Guerra- UFU/MG

Prof. Dr. Rodrigo de Souza Correa-UFOP/MG

Aos meus pais, Paulo e Nita e meus irmãos Túlio e Matheus.

Ao Angel (in memoriam), Gabriel, Israel e Alice.

A todos meus antepassados.

AGRADECIMENTOS

Ao Deus de nossos pais.

Aos meus pais Paulo e Nita, por serem tudo na minha vida, minhas torres.

Aos meus irmãos Túlio e Matheus, sonhadores como eu.

À Nádia, por ter me dado meus sobrinhos, Angel (*in memoriam*), Gabriel e Israel, obrigado pela alegria, inocência e curiosidade.

À Júnia, uma cunhada e amiga, , obrigado pela paciência e também pelo meu anjinho chamada Alice.

Aos meus avós, Alfredo, Margarida, Baltazar e Gasparina, sempre me apoiando, cada um de sua forma.

Aos meus tios e tias, por fazerem parte desta obra.

Ao meu tio Pe. Dr. Dercílio Rodrigues Braga por ser a minha primeira inspiração de amor à área acadêmica.

Ao professor Dr. Gustavo Von Poelhsitz pela oportunidade oferecida, orientação, conhecimentos transmitidos, dedicação e principalmente pela enorme paciência e por acreditar em minha capacidade científica.

Ao Guilherme pelo apoio, compaixão, companheirismo e amor.

Aos meus amigos, Cresta, Isadora, Lucianno, Jacinta, Mariane e Roberta por não me deixarem desistir, na alegria e na tristeza.

Ao povo brasileiro que com seus pesados impostos possibilitou a minha formação.

Aos colegas de laboratório.

Ao Magayver pela obtenção dos espectros de RMN.

À Monica, pela obtenção dos dados biológicos.

A todos os professores e técnicos do Instituto de Química pela convivência, por toda a contribuição e conhecimentos transmitidos que foram fundamentais para o meu crescimento pessoal e profissional.

À Capes pelo apoio financeiro.

À comissão examinadora por dedicarem seu tempo à leitura e estudo deste trabalho.

“Hava nagila hava”

“Fica conosco Senhor, é tarde e a noite já vem.”

(São Lucas 24,29)

RESUMO

O presente trabalho descreve a síntese, caracterização e atividade leishmanicida de quatro novos complexos de rutênio(II), com fórmulas gerais *cis*-[Ru(N-S)(dppm)₂]PF₆, *cis*-[Ru(N-O)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(O-O)(dppm)₂]PF₆, onde dppm = 1,1 *bis*(difenilfosfina)metano, N-S = ácido 6-mercaptonicotínico e ácido 2-mercaptonicotínico, N-O = ácido 2-hidroxicotínico, O-O = ácido 6-hidroxicotínico. Os complexos foram obtidos em solução metanólica, com sua precipitação sendo obtida com a adição de um contra-íon em solução aquosa e separados por filtração. Foram caracterizados pelas técnicas de análise elementar (CHNS), espectroscopia no infravermelho (ATR-FTIR), espectroscopia no ultravioleta-visível (UV-Vis), ressonância magnética nuclear de fósforo e próton (RMN). Os quatro compostos e também o precursor foram submetidos a ensaios de atividade leishmanicida contra a espécie *Leishmania (L.) amazonensis*. Os resultados obtidos mostraram que o composto *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆ apresentou um IC₅₀ de 0,86 µM e o composto *cis*-[Ru(6-Hcp)(dppm)₂]PF₆ no valor de 1,25 µM, apresentando, desta forma valores de IC₅₀ melhores que o complexo precursor e até superiores à droga de tratamento da leishmaniose, chamada pentamidina.

Palavras-chave: Complexos de Rutênio(II). *Leishmania amazonensis*. Atividade Leishmanicida. dppm. hidroxicotinatos. mercaptonicotinatos.

ABSTRACT

"The present work describes the synthesis, characterization and leishmanicidal activity of four new ruthenium(II) complexes, with general formulas *cis*-[Ru (N-S) (dppm)₂]PF₆, *cis*-[Ru (N-O) (dppm)₂] PF₆ and *cis*-[Ru (O-O) (dppm)₂] PF₆, where dppm = 1,1-bis (diphenylphosphine) methane, N-S = 6-mercaptonicotinic acid and 2-mercaptonicotinic acid, N-O = 2-hydroxynicotinic acid, O-O = 6-hydroxynicotinic acid. The complexes were obtained in methanolic solution, with precipitation being obtained with the addition of a counter ion in aqueous solution and the resultant solid separated by filtration. Complexes were characterized by elemental analysis (CHNS), infrared spectroscopy (ATR-FTIR), ultraviolet-visible (UV-Vis) and nuclear magnetic resonance (phosphorus and proton) spectroscopies. The four compounds and also the precursor were submitted to leishmanicidal activity assays against the species *Leishmania (L.) amazonensis*. The results showed that the compound *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆ had an IC₅₀ of 0.86 μM and the *cis*-[Ru(6-Hcp)(dppm)₂]PF₆ a 1.25 μM IC₅₀ value, these values were better than the obtained for the precursor complex and even lower than that found for the leishmaniasis drug pentamidine."

Keywords: Ruthenium (II) complexes. *Leishmania amazonensis*. Leishmanicidal activity. Dppm. Hydroxynicotinates. Mercaptonicotinates.



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 264/PPQUI.

DATA: 31/07/2017

DISCENTE: Paulo Adão Braga da Silva

MATRÍCULA: 11522QMI012

TÍTULO DO TRABALHO: Complexos de rutênio(II) contendo dppm e ligantes N-S ou O-O doadores: síntese e caracterização.

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Química

LINHA DE PESQUISA: Química Bioinorgânica

PROJETO DE PESQUISA DE VINCULAÇÃO: Estudo da atividade biológica de novos complexos de rutênio(II).

Às quatorze horas do dia trinta e um de julho do ano dois mil e dezessete, no Auditório Prof. Manuel Gonzalo Hernández Terrones, do Bloco 5I, no Campus Santa Mônica, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos Professores Doutores Rodrigo de Souza Correa, da Universidade Federal de Ouro Preto, Wendell Guerra e Gustavo Von Poelhsitz, da Universidade Federal de Uberlândia, 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(à) candidato(a) para a exposição do seu trabalho e, em seqüência, 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

ATIVIDADE LEISHMANICIDA DE NOVOS COMPLEXOS DE RUTÊNIO(II)
CONTENDO DPPM E LIGANTES N-S, N-O OU O-O DOADORES.

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 60 dias. Nada mais havendo a tratar, deu-se por encerrada a sessão às 17 horas e 40 minutos e lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pela Banca Examinadora.

Prof. Dr. Rodrigo de Souza Correa

UFOP

Prof. Dr. Wendell Guerra

UFU

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - O ciclo da Leishmaniose.....	1
Figura 2 - Fármacos comumente utilizados no tratamento das leishmanioses.....	4
Figura 3 - Tabela periódica representando os elementos químicos majoritários (amarelo), traço (verde), microtraço (vermelho) e essencialidade discutida (azul).	5
Figura 4 - Compostos consagrados no tratamento de enfermidades e outros promissores em química inorgânica medicinal.....	7
Figura 5 - Estrutura de complexos derivados da platina.	8
Figura 6 - Estrutura do $[\text{RuCl}_3(\text{NH}_3)_3]$	10
Figura 7 - Complexos de rutênio promissores no combate ao câncer.	11
Figura 8 - Principais mecanismos propostos para a citotoxicidade do KP1019.....	12
Figura 9 - Molécula de clotrimazol e os compostos sintetizados por Sanchez, AM160 e AM162.	13
Figura 10 - Compostos obtidos por nosso grupo que apresentaram atividade contra a leishmania. Da esquerda para a direita, <i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{MIm})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$, <i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{MMIm})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ e <i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{MFIm})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$	13
Figura 11 - Representação do ácido nicotínico.	14
Figura 12 - Ligantes de interesse neste trabalho.	15
Figura 13 - Dppm e complexo precursor.	17
Figura 14 - Complexos contendo duas bifosfinas queladas ao centro metálico e suas geometrias. (A) Complexo de configuração <i>cis</i> com dois ligantes iguais completando a esfera de coordenação, (B) Complexo de configuração <i>cis</i> com dois ligantes diferentes completando a esfera de coordenação....	23
Figura 15 - Espectro de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo precursor <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$	23
Figura 16 - Espectro de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto <i>cis</i> - $[\text{Ru}(2\text{-Mcp})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$, em CH_2Cl_2 com capilar de D_2O	24
Figura 17 - Espectro de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto <i>cis</i> - $[\text{Ru}(2\text{-Mcp})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$, em CH_2Cl_2 com capilar de D_2O - (Regiões Ampliadas).	25
Figura 18 - Espectro de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto <i>cis</i> - $[\text{Ru}(6\text{-Mcp})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ em CH_2Cl_2 com capilar de D_2O	25
Figura 19 - Espectro de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto <i>cis</i> - $[\text{Ru}(6\text{-Mcp})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ em CH_2Cl_2 com capilar de D_2O . (Regiões ampliadas).....	26
Figura 20 - Estrutura cristalográfica do composto <i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{MMIm})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$	28

Figura 21 - Espectro de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto <i>cis</i> -[Ru(6-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆ , em CH ₂ Cl ₂ com capilar de D ₂ O.....	29
Figura 22 - Espectro de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto <i>cis</i> -[Ru(2-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆ , em CH ₂ Cl ₂ com capilar de D ₂ O.....	30
Figura 23 - Espectro de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto <i>cis</i> -[Ru(2-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆ , em CH ₂ Cl ₂ com capilar de D ₂ O - (Regiões ampliadas).	30
Figura 24 - Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H do complexo <i>cis</i> -[Ru(6-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆ em CDCl ₃	32
Figura 25 - Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H do complexo <i>cis</i> -[Ru(2-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆ em CDCl ₃	34
Figura 26 - Espectro de ressonância magnética nuclear do complexo <i>cis</i> -[Ru(2-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆ em CDCl ₃	36
Figura 27 - Tautomerismo nas espécies ácido 6-mercaptonicotínico e ácido 2-mercaptonicotínico.	38
Figura 28 - Espectro de infravermelho do <i>cis</i> -[Ru(6-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆ e precursor. (Região ampliada entre 1900 e 900 cm ⁻¹).	39
Figura 29 - Espectro de infravermelho do <i>cis</i> -[Ru(6-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆ e precursor. (Região ampliada entre 900 e 220 cm ⁻¹).	39
Figura 30 - Espectro de infravermelho do <i>cis</i> -[Ru(2-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆ , precursor e 2-Mcp. (Região ampliada entre 1800 e 700 cm ⁻¹).	40
Figura 31 - Espectro de infravermelho do <i>cis</i> -[Ru(6-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆ , precursor e 6-Mcp. (Região ampliada entre 3500 e 2400 cm ⁻¹).	41
Figura 32 - Espectro de infravermelho do <i>cis</i> -[Ru(6-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆ , precursor e 6-Mcp. (Região ampliada entre 1900 e 900 cm ⁻¹).	42
Figura 33 - Espectro de infravermelho do <i>cis</i> -[Ru(2-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆ , precursor e 2-Hnc. (Região ampliada entre 1800 e 1000 cm ⁻¹).	43
Figura 34 - Espectro de UV-Vis do <i>cis</i> -[Ru(6-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆ , ligante e <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]. (Ampliação na região de 225 a 390 nm)..	46
Figura 35 - Espectro de UV-Vis do <i>cis</i> -[Ru(6-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆ , ligante e <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]. (Ampliação na região de 285 a 480 nm).	46
Figura 36 - Espectro de UV-Vis do <i>cis</i> -[Ru(2-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆ , ligante e <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]. (Ampliação na região de 225 a 390 nm).	47
Figura 37 - Espectro de UV-Vis do <i>cis</i> -[Ru(2-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆ , ligante e <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]. (Ampliação na região de 300 a 480 nm).	47

Figura 38 - Espectro de UV-Vis do <i>cis</i> -[Ru(6-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆ , ligante e <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]. (Ampliação na região de 225 a 390 nm).	48
Figura 39 - Espectro de UV-Vis do <i>cis</i> -[Ru(6-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆ , ligante e <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]. (Ampliação na região de 285 a 480 nm).	48
Figura 40 - Espectro de UV-Vis do <i>cis</i> -[Ru(2-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆ , ligante e <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]. (Ampliação na região de 260 e 480 nm).	49
Figura 41 - Espectro de UV-Vis do <i>cis</i> -[Ru(2-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆ , ligante e <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]. (Ampliação na região de 270 e 480 nm).	49
Figura 42 - Viabilidades celulares dos compostos sintetizados contra <i>Leishmania amazonensis</i>	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores de IC-50 para Pentamidina e complexos obtidos em nosso grupo.....	14
Tabela 2 - Estrutura dos ligantes e geometrias propostas para os complexos obtidos neste trabalho.	22
Tabela 3 - Dados de análise elementar dos compostos obtidos neste trabalho.	22
Tabela 4 - Valores de deslocamento químico relativos ao $^3\text{P}\{^1\text{H}\}$ para os complexos <i>cis</i> -[Ru(2-mcp)(dppm) ₂]PF ₆ , <i>cis</i> -[Ru(6-mcp)(dppm) ₂]PF ₆ e <i>cis</i> -[Ru(MMIm)(dppm) ₂]PF ₆	27
Tabela 5 - Valores de deslocamento químico para o complexo <i>cis</i> -[Ru(2-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆	32
Tabela 6 - Principais atribuições do espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H do complexo <i>cis</i> -[Ru(6-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆	34
Tabela 7 - Principais atribuições do espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H de <i>cis</i> -[Ru(2-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆	36
Tabela 8 - Principais atribuições do espectro de espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H de <i>cis</i> -[Ru(2-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆	38
Tabela 9 - Principais bandas para os complexos <i>cis</i> -[Ru(6-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆ e <i>cis</i> -[Ru(2-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆ e seus respectivos ligantes.	42
Tabela 10 - Principais bandas para o complexo <i>cis</i> -[Ru(6-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆ e seu respectivo ligante.	44
Tabela 11 - Principais bandas para o complexo <i>cis</i> -[Ru(2-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆	45
Tabela 12 - Valores de comprimento de onda, absortividade molar e possíveis transições encontradas nos espectros dos compostos.	52
Tabela 13 - Valores de IC ₅₀ para os complexos obtidos, precursor e pentamidina.	54

Lista de Abreviaturas e Símbolos

LV	Leishmaniose visceral
LC	Leishmaniose cutânea
LMC	Leishmaniose mucocutânea
OMS	Organização mundial da saúde
ACL	Leishmaniose cutânea americana
AnB	Anfotericina B
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
ddd	Duplos duplos dubletos (RMN)
dppm	1,1- <i>bis</i> (difenilfosfina) metano
IV	Infravermelho
RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	Ressonância magnética nuclear de fósforo
RMN ^1H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
UV-Vis	Ultravioleta-visível
v	Vibração de estiramento (IV)
v_{as}	Vibração de estiramento assimétrico (IV)
v_s	Vibração de estiramento simétrico (IV)
TGs	Triglicerídeos
Nam	Nicotinamida
2-Mcp	Ácido 2-mercaptonicotínico
6-Mcp	Ácido 6-mercaptonicotínico
2-Hnc	Ácido 2-hidroxinicotínico
6-Hnc	Ácido 6-hidroxinicotínico
TCML	Transferência de carga metal-ligante
LMCT	Transferência de ligante-metal
Niacina	Sinônimo para ácido nicotínico

Sumário

1. Introdução.....	1
1.1. Leishmanioses	1
1.2 A medicina e a química inorgânica	5
1.4 O rutênio.....	9
1.4.1 Características químicas.	9
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivos específicos.....	16
3 PARTE EXPERIMENTAL.....	16
3.1. Materiais e métodos.....	16
3.1.1. Síntese do <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]	16
3.1.2. Síntese dos novos complexos	18
3.1.3 Procedimento de síntese para os novos complexos.....	18
3.2 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO	19
3.2.1 Espectroscopia vibracional de absorção na região do Infravermelho (IV)	19
3.2.2 Espectroscopia vibracional na região do Ultravioleta-Visível	19
3.2.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ³¹ P{ ¹ H} e ¹ H.....	19
3.2.4 Análise elementar (CHNS).....	19
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	21
5.1 Análise elementar	22
5.2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ³¹ P{ ¹ H} dos complexos.....	22
5.2.1. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ³¹ P{ ¹ H} dos compostos <i>cis</i> -[Ru(2-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆ e <i>cis</i> -[Ru(6-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆	24
5.2.2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ³¹ P{ ¹ H} do complexo <i>cis</i> -[Ru(6-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆	28
5.2.3. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ³¹ P{ ¹ H} do complexo <i>cis</i> -[Ru(2-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆	29
5.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹ H.	31

5.3.1. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H do complexo <i>cis</i> -[Ru(6-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆	32
5.3.2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H do complexo <i>cis</i> -[Ru(2-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆	33
5.3.3. RMN ^1H do complexo <i>cis</i> -[Ru(2-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆	35
5.4. Análise dos espectros de absorção no infravermelho	37
5.4.1. Análise dos espectros de <i>cis</i> -[Ru(6-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆ e <i>cis</i> -[Ru(2-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆ ..	38
5.4.2. Análise do espectro de <i>cis</i> -[Ru(6-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆	40
5.4.3. Análise do espectro de <i>cis</i> -[Ru(2-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆	42
5.5. Análise dos espectros de absorção na região do Ultravioleta-Visível	44
6 CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

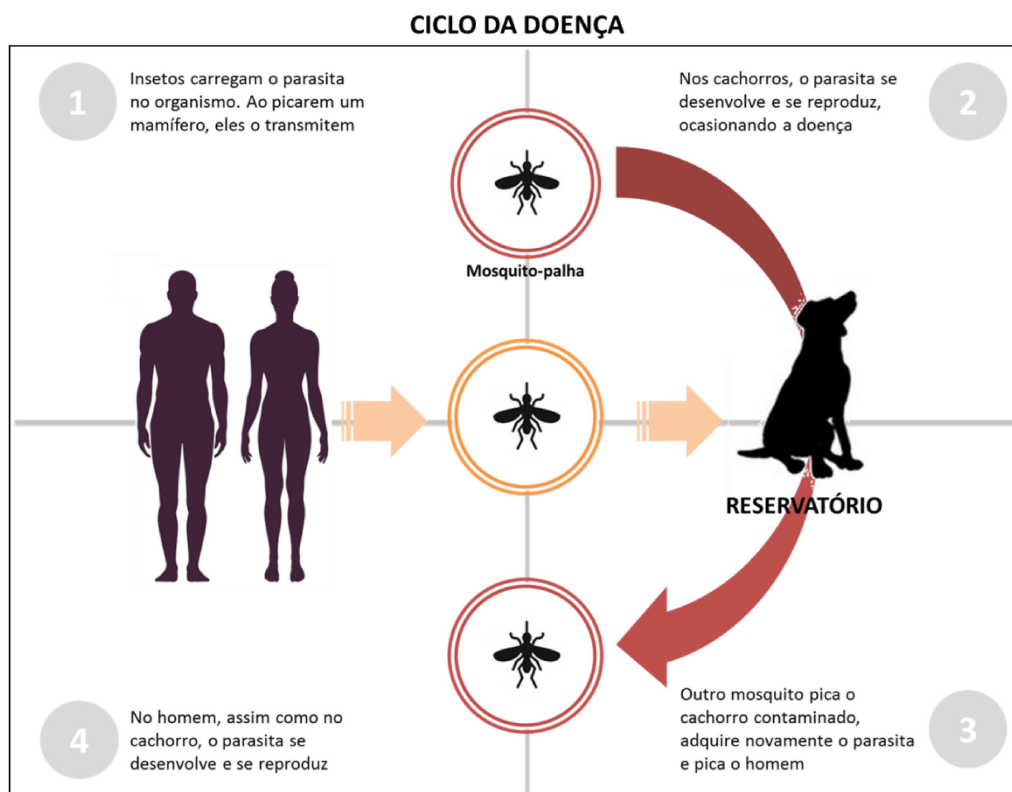
1. Introdução

1.1. Leishmanioses

A leishmaniose é uma *doença tropical negligenciada* (DTN) associada à pobreza e ao subdesenvolvimento, atingindo principalmente países tropicais subdesenvolvidos onde as condições sanitárias são precárias, aproveitando-se da fragilidade social do ser humano (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, 2012). É causada por aproximadamente 20 espécies de protozoários que pertencem a família Kinetoplastida e ao gênero *Leishmania* (MOREIRA, V ET AL, 2017).

Desenvolve-se em vertebrados através da picada de insetos do gênero *Phlebotomus* e *Leutzomia*, conhecidos popularmente no Brasil como mosquito palha (SINGH ET AL, 2014). Quando o inseto está infectado e suga o sangue de um vertebrado este transmite o parasita que se desenvolve no hospedeiro. Geralmente os alvos desses insetos são cães ou roedores, que podem conseqüentemente adquirir a doença. Após a infecção de mamíferos de menor porte, outro inseto pode picar estes e transmitir ao ser humano, completando o ciclo (SINGH ET AL, 2014), que é mostrado na figura 1.

Figura 1 - O ciclo da Leishmaniose.



Fonte: o autor.

Existem três formas clínicas principais da leishmaniose: visceral (LV), cutânea (LC) e mucocutânea (LMC), que diferem em imunopatologias, grau de morbidade e mortalidade (KHEIRANDISH, F *ET AL*, 2013). A visceral, também conhecida como kala-azar é fatal se não for tratada em mais de 95% dos casos e é caracterizada por ataques irregulares de febre, perda de peso, aumento do baço, fígado e anemia. É altamente endêmica no subcontinente indiano e na África Oriental. Cerca de 50.000 a 90.000 novos casos de LV ocorrem a nível mundial a cada ano. Em 2015, mais de 90% dos novos casos notificados à OMS ocorreram em sete países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão. A leishmaniose cutânea (LC) é a forma mais comum e provoca lesões cutâneas, principalmente úlceras, em partes expostas do corpo, deixando cicatrizes ao longo da vida e deficiências graves. Cerca de 95% dos casos de LC ocorrem nas Américas, na bacia do Mediterrâneo, Oriente Médio e Ásia Central sendo que mais de dois terços dos novos casos de LC ocorrem em 6 países: Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Irã e Síria. Estima-se que cerca de 600 mil a 1 milhão de novos casos ocorram anualmente no mundo todo. Mais de 90% dos casos de leishmaniose cutânea ocorrem na Bolívia, Brasil, Etiópia e Peru (Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>).

Infecções por agentes de leishmaniose ocorrem em mais de 98 países, a maioria dos quais está sub-desenvolvido ou em desenvolvimento, sendo que o número de afetados anualmente incluídas todas as formas de leishmaniose é de aproximadamente 12 milhões por ano. (DEN BOER, M *ET AL*, 2011)

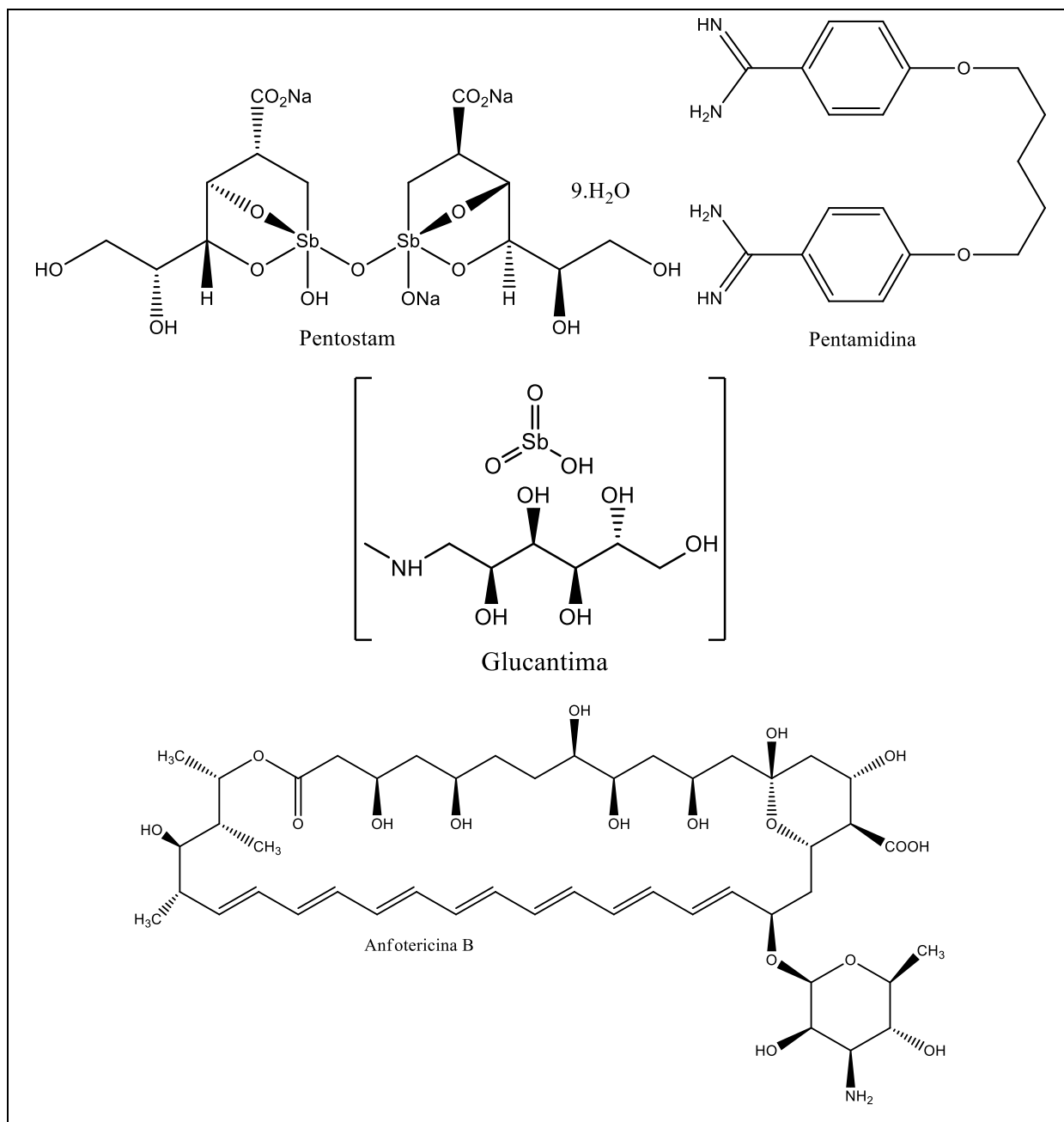
A leishmaniose cutânea americana (LCA) é a forma cutânea da doença no Novo Mundo, com manifestações clínicas que variam de lesões na pele, como também em mucosas (GONTIJO, B E CARVALHO, M, 2003). A manifestação cutânea está associada, no Brasil, à *Leishmania amazonensis*, uma forma na qual os indivíduos debilitados desenvolvem numerosos nódulos ricos em parasitas. Uma lesão se desenvolve no local da mordida do inseto e evolui lentamente, com múltiplos nódulos não ulcerados que aparecem em grandes extensões da pele, geralmente com má resposta ao tratamento (GRIMALDI, G E TESH, R.B, 1993). O pouco conhecimento sobre a doença, falta de eficácia nas políticas de saúde, distribuição geográfica e a baixa eficiência dos tratamentos tradicionais são os principais obstáculos na eliminação das leishmanioses (SINGH *ET AL*.,2014).

Os fármacos de primeira escolha utilizadas no tratamento são os antimoniais pentavalentes injetáveis, como exemplos tem-se o antimoniato de meglumina e o estibogluconato de sódio, conhecidos comercialmente por *Glucantime*® e *Pentostam*®, respectivamente. A forma de ação destes compostos é baseada na redução do íon metálico de +5 a +3, portanto os pentavalentes

(Sb⁵⁺) são considerados como pró-fármacos, que reduzem seu número de Nox *in vivo* e que, eventualmente destroem o parasita. Ambas as formas de antimônio, Sb⁵⁺ e Sb⁺³, foram relatadas como sendo efetivas contra as espécies de *Leishmania* atuando por fragmentação do DNA, sugerindo, desta forma seu papel na apoptose celular. No entanto, os mecanismos de ação exatos ainda não são conhecidos (LEE, N *ET AL*, 2002; CHAKRAVARTY, J e SUNDAR, S, 2010). De toda forma, os pacientes geralmente apresentam resistência parasitária, assim sendo, faz-se necessário um tratamento mais severo, com anfotericina B e pentamidina (ADAM *ET AL*, 2014). A anfotericina B (AnB), um antifúngico, é amplamente utilizada em regiões endêmicas onde a resistência antimonial é comum (ROMERO, G.A.S *ET AL*, 2017). Este medicamento apresenta alta afinidade pelo ergosterol, o maior esterol da membrana celular leishmanial, formando poros aquosos levando a aumentar a permeabilidade da membrana levando a morte do parasita. Apesar da sua alta eficiência, a AnB é tóxica e pode causar numerosos efeitos secundários (SANGSHETTI, J.N *ET AL*, 2015). Os efeitos adversos da AnB foram contornados com formulações lipídicas. Essas formulações lipídicas mantêm sua atividade antifúngica, apresentando uma eficácia muito alta e sendo menos tóxicas. Na LV, a AnB lipossomal apresentou mais de 95% de eficácia, entretanto o custo elevado limita seu uso nas áreas endêmicas (SANGSHETTI, J.N *ET AL*, 2015). A pentamidina tem um mecanismo de ação que não é bem conhecido. Entretanto, a principal hipótese é que esta se acumula nas mitocôndrias e provoca inibição na enzima chamada topoisomerase mitocondrial, que entre outras funções é responsável pela replicação do DNA, porém pode causar hipoglicemia, nefrotoxicidade entre outras complicações (SINGH *ET AL*, 2014).

Os fármacos de primeira e segunda escolha são representados na figura 2.

Figura 2– Fármacos comumente utilizados no tratamento das leishmanioses.



Fonte: o autor.

O tratamento “tradicional” da leishmaniose é severo e muitos pacientes desistem ou até mesmo vão a óbito (INIGUEZ, E ET AL. 2016). Além disso, a resistência do parasita aos medicamentos de primeira escolha, alto custo e complicações terapêuticas limitam o uso destes (SINGH, N ET AL, 2012), e ainda há o fato de que a eficácia de diferentes drogas variam de acordo com a espécie de *Leishmania* envolvida (GONTIJO, B E CARVALHO, M, 2003). Embora os medicamentos recomendados para o tratamento da leishmaniose venham sendo

utilizados há décadas e alguns efeitos adversos sejam conhecidos, não há análises sistemáticas sobre sua segurança e utilização. (SIMON L.C *ET AL*, 2006).

Os medicamentos de primeira escolha utilizados no tratamento da doença são derivados de compostos de bismuto, e sendo ainda o metabolismo de algumas classes de parasitas -entre eles o causador da leishmaniasis- similar com o de células cancerígenas, surgiu o interesse em grupos de pesquisa de investigar novos fármacos contendo metais de transição em sua composição para o tratamento dessa enfermidade, tornando-se natural, desta forma, estudos de compostos antes conhecidos como potenciais anticancerígenos como possíveis agentes anti-leishmanicidas, podendo citar entre estes, os compostos de rutênio que apresentaram resultados promissores (MESAVALLE, 1997). Portanto a química inorgânica, bem como outras partes da ciência tem um papel importante no desenvolvimento de fármacos anti-leishmaniasis, sendo que estas possibilidades foram investigadas neste trabalho.

1.2 A medicina e a química inorgânica

Alguns compostos derivados de metais já foram utilizados em tempos antigos para as mais diversas finalidades. Há relatos que árabes e chineses utilizavam sais de zinco para curar ferimentos, egípcios utilizavam compostos de cobre para esterilizar água, bem como europeus já utilizaram cloreto de mercúrio como diurético. (DI CHEN, 2009).

Os elementos químicos presentes nos seres vivos podem ser divididos em grandes grupos: elementos majoritários, traço, microtraços e de essencialidade discutida sendo que vários destes fazem parte dos estudos da química bioinorgânica (SCHMIDT, 1996), na figura 3 é apresentada uma tabela periódica, com a classificação dos elementos químicos segundo sua essencialidade no corpo humano.

Figura 3 - Tabela periódica representando os elementos químicos majoritários (amarelo), traço (verde), microtraço (vermelho) e essencialidade discutida (azul).

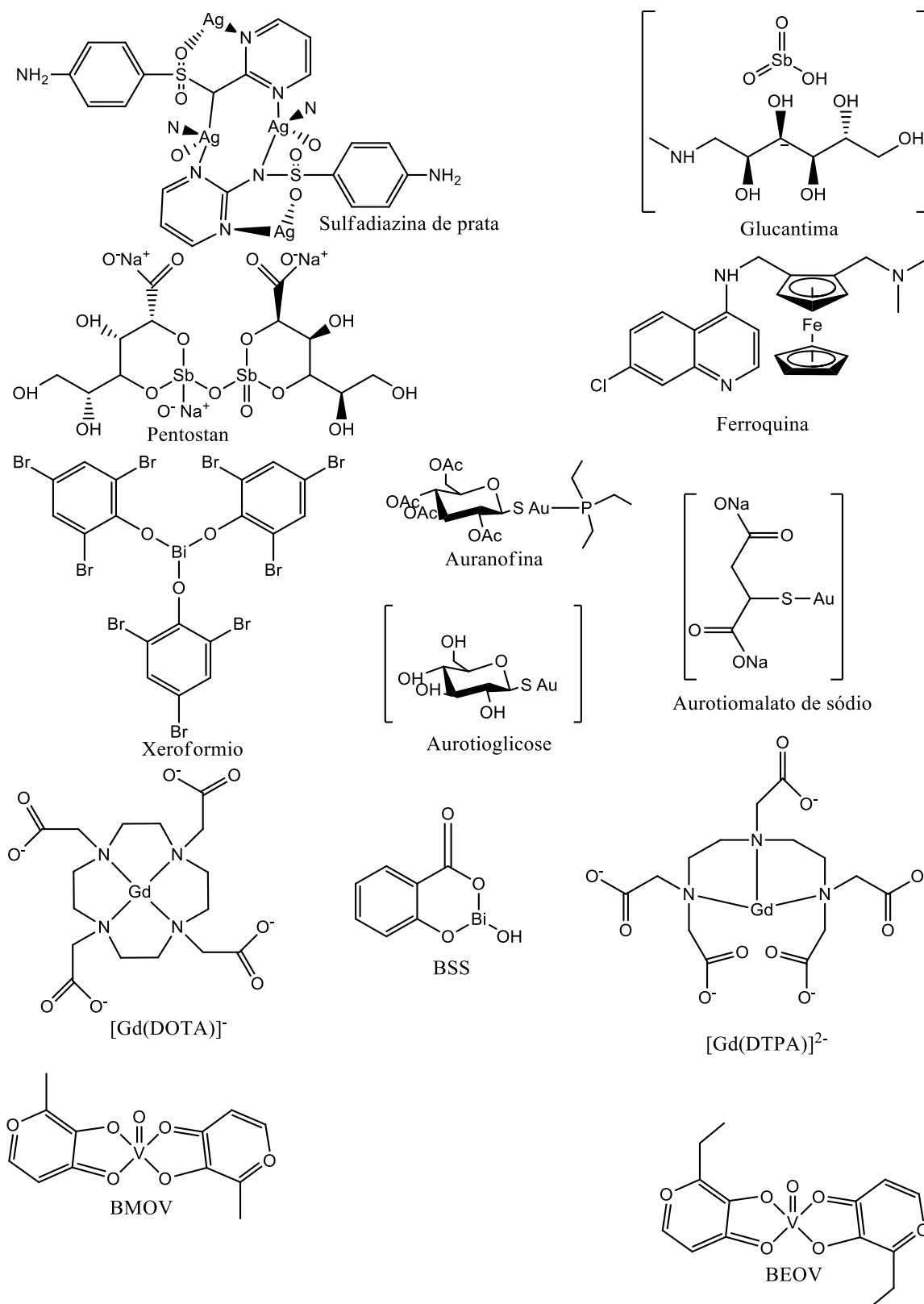
H																	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac															

Fonte: O autor.

Embora exista uma diversidade de íons metálicos envolvidos em várias etapas do metabolismo de um ser vivo, a maioria dos fármacos utilizados na atualidade são derivados de moléculas orgânicas, cerca de 99% pertencem a esta classe (CLARKE, 2003). Apesar da maioria dos fármacos serem baseadas em compostos orgânicos, estes apresentam interações não só com espécies orgânicas, mas também com íons metálicos. Isso garante que os mecanismos não sejam exclusivamente orgânicos, mas envolvendo também de forma direta ou indireta, componentes inorgânicos. (GUO E SADLER, 2000; FARRELL, 2002).

A química inorgânica têm apresentado grande relevância no tratamento de várias enfermidades, consequência, principalmente, da descoberta de novas moléculas potencialmente aplicáveis em medicina. Outro fator que tem contribuído para o desenvolvimento da química inorgânica medicinal é a grande capacidade de sínteses e caracterizações de compostos com elevado grau de reprodutibilidade. (MEDICI *ET AL.*, 2015). Os compostos inorgânicos possuem um potencial farmacológico alto, sendo que alguns destes já são aplicados em áreas diversas da medicina (Figura 4). Como exemplo tem-se, antibacterianos e antifúngicos (compostos de prata) (DIAS *ET AL* 2006), no tratamento de leishmania (compostos de antimônio), (BERMAN 1997), para o tratamento da malária a utilização de compostos de ferro, (CABANTCHIK *ET AL* 1996), utilização de compostos derivados de bismuto para o tratamento de desordens intestinais, (SUN *ET AL* 2001), utilização de compostos de ouro contra artrite reumatoide (HELM *ET AL* 1995). Ademais, na obtenção de imagens em diagnósticos por ressonância magnética temos a utilização de compostos de Gadolínio, (SCHAEFER, 1997), compostos de vanádio em estado de oxidação +5 e +4 tem apresentado um potencial para mimetizar a insulina na captura de glicose e síntese de glicogênio, (DUBYAK E KLEINZELLER, 1980), (SHECHTER E KARLISH 1980). Além, é claro, dos compostos utilizados como quimioterápicos representados pelos compostos derivados da platina que serão abordados posteriormente devido sua relevância a este trabalho.

Figura 4 – Compostos consagrados no tratamento de enfermidades e outros promissores em química inorgânica medicinal.

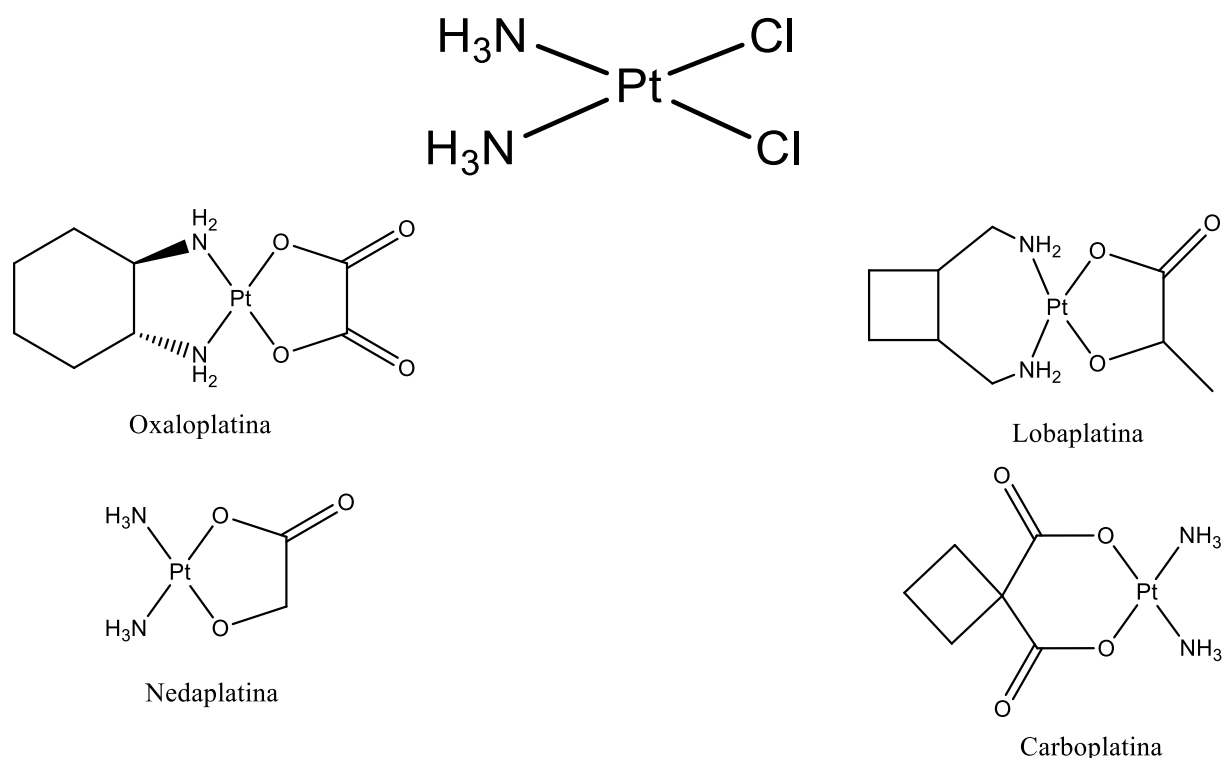


Fonte: O autor.

1.3 A descoberta da atividade biológica da cisplatina.

Com a descoberta da atividade biológica da cisplatina em 1965, houve uma expansão no desenvolvimento de pesquisas relacionadas a este composto e a demais compostos derivados de metais (ALDERDEN E TREVOR, 2006). A cisplatina, por exemplo, é responsável pela cura de cerca de 90% de câncer que afetam os testículos (WONG E GIANDOMENICO, 1999).

Figura 5 - Estrutura de complexos derivados da platina.



Fonte: o autor.

O mecanismo de ação da cisplatina, como exemplo, é baseado na interação desta com o DNA, formando adutos e impedindo a replicação do DNA, ocasionando morte celular programada. (ECKHARDT, 2002). As interações do DNA com a cisplatina tem sido muito estudados, mas a principal hipótese é que este quimioterápico proporciona um dano nas bases do DNA, o que resulta em uma lesão crítica, responsável pela citotoxicidade (ABRAMS E MURRER, 1993).

Entretanto, muitos tumores apresentaram resistência à cisplatina e este fármaco apresenta, ainda um efeito secundário: a citotoxicidade contra células saudáveis. Desta forma, foram realizados novos estudos para a melhoria das drogas existentes e também para o

desenvolvimento de novos quimioterápicos à base de platina, que apresentassem eficiência e estabilidade nos testes clínicos (PARK ET AL, 2005). Contudo, somente um apresentou as propriedades esperadas: a carboplatina. Esta possui uma citotoxicidade relativa menor que seu análogo e pode ser utilizada em doses maiores. (WONG E, GIANDOMENICO, 1999). Os demais, ainda não foram completamente aprovados, ou são utilizados em regiões pontuais do planeta.

Desta forma, outros metais historicamente ligados ao grupo da platina foram estudados como possíveis quimioterápicos no tratamento do câncer. Dentre os elementos de transição estudados, têm-se o rutênio, que apresenta consideráveis estudos de síntese e mecanismos de ação em células cancerosas e também em parasitas diversos, haja visto que células parasitárias se comportam similarmente a tumores.

1.4 O rutênio.

1.4.1 Características químicas.

É representado pelo símbolo Ru, possuindo um número atômico igual a 44 e número de massa igual a 101u. É um metal resistente à corrosão por ácidos, encontra-se no estado sólido à temperatura ambiente, duro, quebradiço possuindo densidade e ponto de fusão elevados (SILVA, 2012), é um metal de transição raro, quimicamente e historicamente pertencendo ao grupo da platina, uma vez que este é obtido a partir de minérios desta. A inserção do rutênio a esse grupo foi feita através da descoberta das similaridades químicas com o metal platina. Inicialmente, Wollaston e Tennant, através de estudos, separaram os metais deste grupo, exceto o rutênio. Este metal foi isolado e identificado como um novo elemento em 1844, pelo químico russo Karl Karlovitch Klaus, enquanto este analisava resíduos de platina. Em homenagem a sua terra natal, Klaus deu o nome de *ruthenia* (do latim Rússia) ao novo metal (SILVA, 2012).

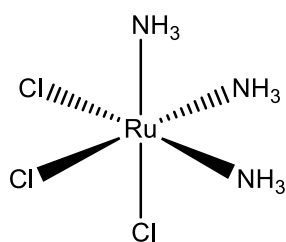
A forma comercialmente mais conhecida do rutênio é o $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, que na verdade é uma mistura de clororutênio (III), clororutênio (IV) e cloronitrosilrutênio, sendo o material de partida para a síntese de vários precursores em química inorgânica (WONG E LAU, 1994). Apresenta vários estados de oxidação diferentes. Os principais são +2, +3 e +4 (SEDDON E SEDDON, 1984). Desta forma, a química do rutênio é muito diversificada, sendo que, para os estados +2 e +3 ocorre fácil interconversão entre as configurações d^6 e d^5 . Com estes números de oxidação, o rutênio possui predominância pela geometria octaédrica, entretanto em outros valores de Nox podem existir outras geometrias possíveis (SEDDON E SEDDON, 1984; ALLARDYCE E DYSON, 2001). O Ru(II), em específico, comporta-se como um íon metálico

doador relativamente mole, de acordo com as definições de Pearson. Atua como forte doador- π e moderado receptor- σ , tendo afinidade por ligantes moles insaturados, podendo também, dependendo das condições experimentais, formar complexos estáveis com ligantes saturados. Devido às suas propriedades químicas, o Ru(II) apresenta vários estudos de síntese, caracterização e reatividade em diversos campos da química inorgânica. (SEDDON E SEDDON, 1984).

1.4.2 O Rutênio e a química medicinal.

No campo da química medicinal, o primeiro complexo de rutênio que apresentou atividade antiproliferativa *in vitro* foi o *fac* - $[\text{RuCl}_3(\text{NH}_3)_3]$, (FONTES ET AL, 2005), figura 6, sendo que, a síntese deste composto foi de interesse devido ao sucesso clínico do complexo *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ (cisplatina).

Figura 6 - Estrutura do $[\text{RuCl}_3(\text{NH}_3)_3]$.



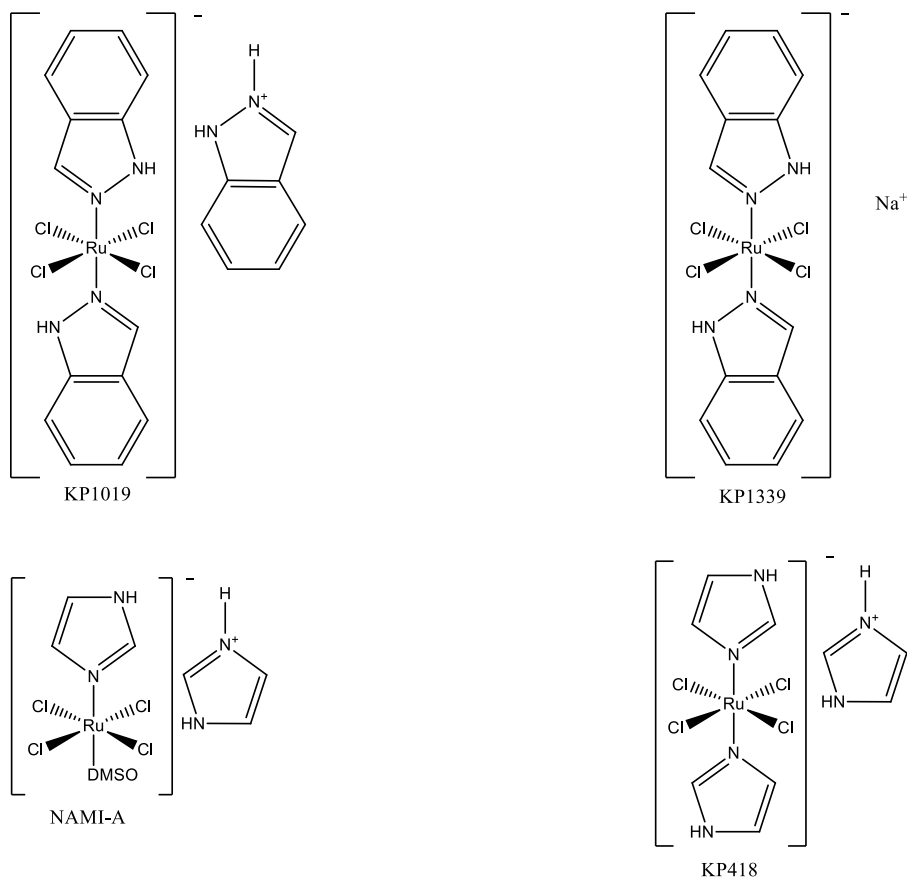
fac- $[\text{RuCl}_3(\text{NH}_3)_3]$

Fonte: O autor.

Contudo, um desenvolvimento mais amplo sobre a atividade biológica do $[\text{RuCl}_3(\text{NH}_3)_3]$ foi limitado devido à sua baixa solubilidade em água, tornando a sua administração difícil. Estas limitações levaram à busca de novos complexos com potencial atividade antiproliferativa (ALESSIO ET AL, 2001). Diante dos resultados obtidos através da utilização desse metal, constatou-se que compostos à base de rutênio exibem propriedades interessantes que podem torná-lo uma metalodroga em potencial. Tais propriedades são: cinética de substituição similar à cisplatina; toxicidade geral menor se comparada a platina; acesso aos estados de oxidação (II),(III) e (IV), acesso a geometria octaédrica e ainda, sob condições adequadas, mimetiza o ferro na ligação com biomoléculas bem como a transferrina e albumina. (HARTINGER ET AL 2006).

Alguns complexos de rutênio(III) são bastante conhecidos na literatura: o KP1019 [indH][*trans*-RuCl₄(ind)₂] ind= indazol, que completou a fase 1 dos testes clínicos, (SAVA E BERGAMO, 2000) e o [ImH][*trans*-RuCl₄(DMSO)(Im)], Im = imidazol, conhecido como NAMI-A, que completou a fase 2 dos testes clínicos (ALESSIO E, 2017). O KP1339 apresenta estrutura análoga ao KP1019, diferindo apenas o contra-íon, sendo que aquele apresenta uma maior solubilidade em relação a este. Além disso, o KP1339 foi avaliado em estudos clínicos para diversos tumores (colo retal, sarcoma, neuroendócrino e tumores iniciais no pulmão) concluindo a fase (I) dos testes clínicos com efeitos secundários baixos (TRONDL *ET AL*, 2014). Ainda assim, além desses citados anteriormente, há um outro composto à base de de rutênio, o KP418 que apresentou potencial atividade antitumoral, no entanto, não passou por testes clínicos, uma vez que o seu transporte pelas membranas das células é dificultado (HUDEJ *ET AL*, 2014). As estruturas destes complexos encontram-se representadas na figura 7, e apesar de não serem ainda clinicamente aplicados, tais complexos apresentaram eficiência e menor toxicidade em relação à cisplatina.

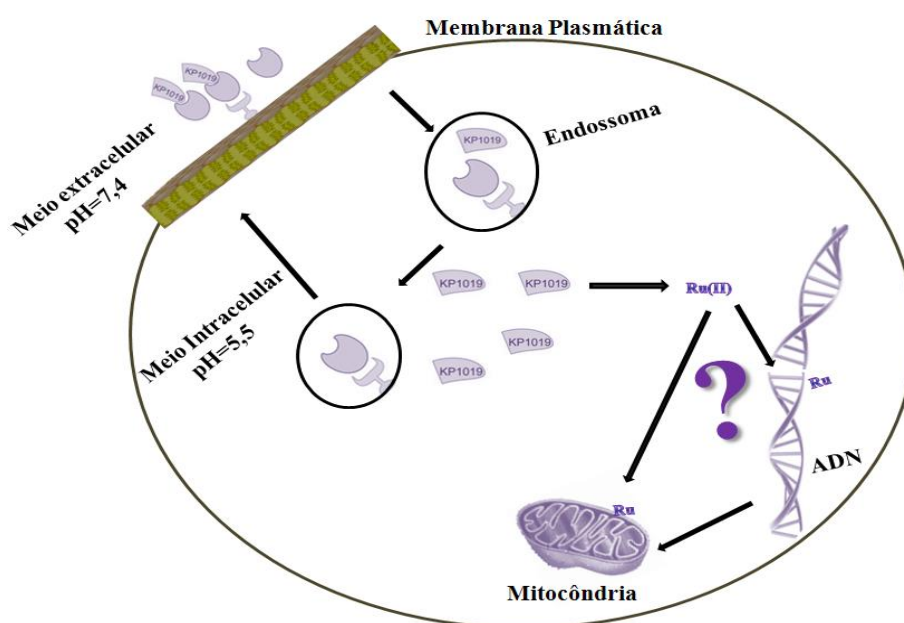
Figura 7 - Complexos de rutênio promissores no combate ao câncer.



Fonte: O autor

Os mecanismos propostos para a ação dos compostos de rutênio em células cancerígenas, entre eles o KP1019 mostrado na figura 8, não são completamente conhecidos. Dentre os existentes, pode-se citar a interação com o DNA formando adutos com as bases nitrogenadas causando lesões e causando a morte celular programada; interação com enzimas vitais presentes nas mitocôndrias levando a unidade celular a perder sua funcionalidade e ainda atuação no metabolismo de ferro da célula uma vez que o rutênio mimetiza aquele, o que também pode levar a morte celular programada (ALESSIO, 2017).

Figura 8 - Principais mecanismos propostos para a citotoxicidade do KP1019.

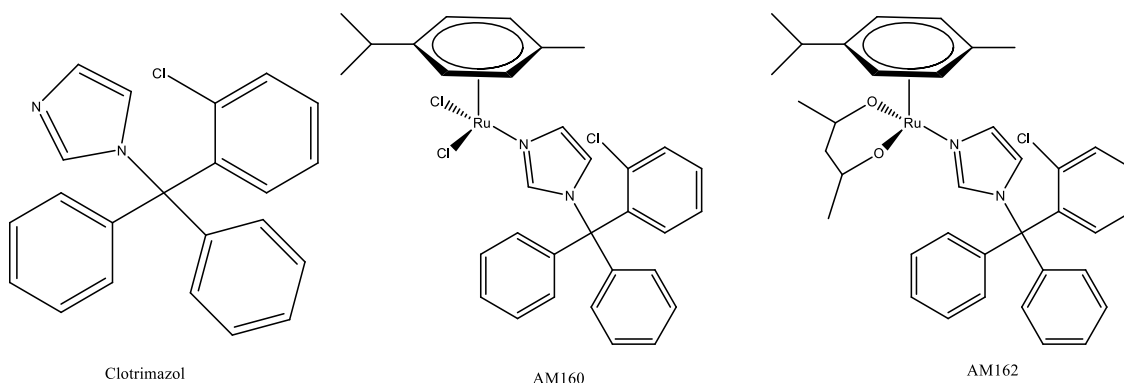


Fonte: Adaptado de JAKUPEC *ET AL.*, 2008

1.5 As leishmanias e sua relação com os compostos antitumorais.

Os parasitas causadores da leishmaniose possuem semelhanças metabólicas com células cancerígenas, e desta forma compostos uma vez ativos contra tumores foram também avaliados contra leishmanias. Alguns compostos testados incluem compostos de rutênio (INIGUEZ, E *ET AL.* 2016), ligados a fosfinas (PALADI, C *ET AL.*, 2012), sendo que o grupo de pesquisa do renomado professor Sanchez-Delgado é pioneiro em estudos que envolvem compostos de rutênio contra DTNs, sintetizando vários compostos que foram avaliados frente às leishmanias e tripanossomas (INIGUEZ, E *ET AL.*, 2013). Alguns compostos contendo clotrimazol como ligante, sendo que dois destes, conhecidos como AM160 e AM162 foram ativos contra a espécie *L. Major*, (INIGUEZ, E *Et AL.* 2016). Esses compostos estão ilustrados na figura 9.

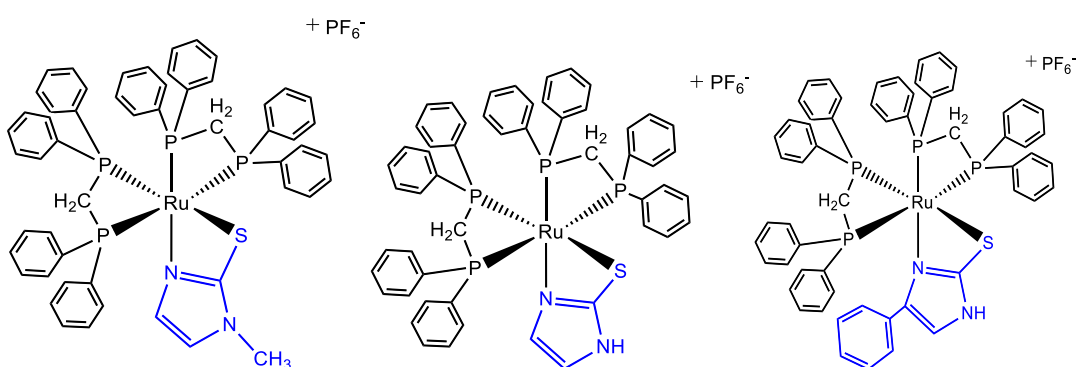
Figura 9 - Molécula de clotrimazol e os compostos sintetizados por Sanchez, AM160 e AM162.



Fonte: O autor.

Além dos estudos do Professor Sanchez, em nosso próprio grupo de pesquisa foram obtidos compostos que apresentam como ligantes as fosfinas, mercaptopirimidinas e derivados (Figura 10), (SOBRINHO, 2015) que apresentaram atividade frente as leishmanias. Após a complexação com o metal a atividade contra o parasita aumentou em relação ao complexo precursor e aos ligantes livres.

Figura 10 - Compostos obtidos por nosso grupo que apresentaram atividade contra a leishmania. Da esquerda para a direita, *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆, *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(MFIm)(dppm)₂]PF₆.



Fonte: O autor.

Na tabela 1 estão relacionados alguns valores de IC-50 para alguns compostos obtidos em nosso grupo e comparados, oportunamente ao Isotionato de Pentamidina, usado como fármaco no tratamento da leishmaniose. (FARIA ET AL., 2013) (PALOQUE ET AL., 2012). Assim, observa-se que os complexos obtidos anteriormente em nosso grupo exibem maior citotoxicidade para a espécie *L.(V.) braziliensis* do que o fármaco de referência citado. Para a espécie *L.(L.) amazonensis* o composto *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆ exibiu maior atividade e os compostos *cis*-

[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(MFIm)(dppm)₂]PF₆ apresentaram IC₅₀ próximos ao da Pentamidina, já para a espécie *L.(L.) infantum* todos os novos complexos se mostraram mais ativos do que a droga de referência em questão (SOBRINHO, 2015).

Tabela 1: Valores de IC-50 para Pentamidina e complexos obtidos em nosso grupo.

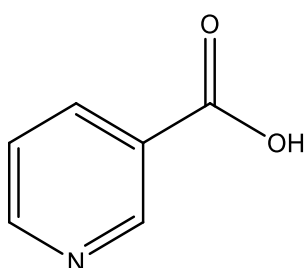
COMPOSTO	IC-50 $\mu\text{mol L}^{-1}$		
	<i>L.(L.) amazonensis</i>	<i>L.(V.) braziliensis</i>	<i>L.(L.) infantum</i>
Pentamidina	3,38	13,0	8,2
<i>cis</i> -[Ru(MIm)(dppm) ₂]PF ₆	1,19	< Pentamidina	< Pentamidina
<i>cis</i> -[Ru(MMIm)(dppm) ₂]PF ₆	3,59	< Pentamidina	< Pentamidina
<i>cis</i> -[Ru(MFIm)(dppm) ₂]PF ₆	3,81	< Pentamidina	< Pentamidina

Fonte: Adaptado de (FARIA *ET AL.*, 2013), (PALOQUE *ET AL.*, 2012) e (SOBRINHO, 2015).

1.6 O ácido nicotínico.

Os ligantes utilizados neste trabalho, além das bifosfinas, são similares ao ácido nicotínico, figura 13, também conhecido como Niacina, ou próvitamina B3. O ácido nicotínico é solúvel em água, e utilizado medicinalmente para baixar os níveis de triglicerídeos (TGs) no sangue, diminuindo assim as lipoproteínas de baixa densidade (LDL). (SANYAL *ET AL*, 2007).

Figura 11 - Representação do ácido nicotínico.



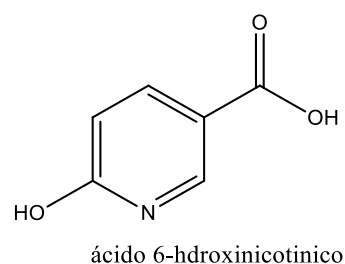
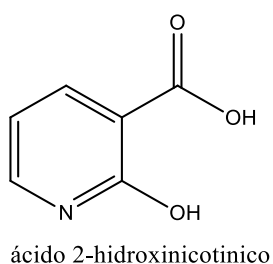
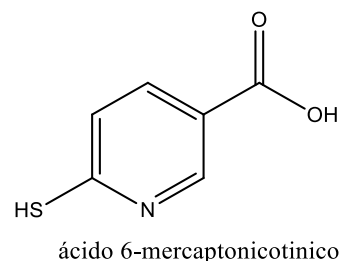
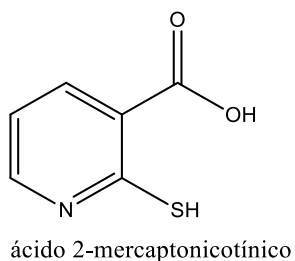
Fonte: o autor

A niacina, participa deste controle atuando nas principais vias enzimáticas que controlam a síntese de TGs e HDL (Lipoproteínas de alta densidade), elevando, desta forma, a produção de HDL. (KAMANNA E KASHYAP, 2008). Segundo Kamanna et al, os efeitos da niacina são induzidos através da interação de receptores acoplados a proteína G, (KAMANNA *ET AL*, 2009). As proteínas G fazem parte de uma classe de proteínas que compreendem

aproximadamente 50 membros. No estado inativo, encontram-se acopladas a receptores no meio intracelular e, graças a propriedades funcionais e estruturais, quando ativadas por estímulos adequados podem migrar pelo citosol e ativar enzimas amplificadoras ou canais iônicos, consumando a transdução de sinais, que é o processo de ativação dos eventos intracelulares por estímulos externos (FRAGOSO, 2002). A niacina é também uma importante molécula utilizada no tratamento da arterosclerose e da dispilidemia. (LINKE *ET AL*, 2009). Relatos demonstram ainda que a nicotinamida (NAM), uma forma do ácido nicotínico, exerce atividade inibitória do crescimento contra os parasitas da *Leishmania* (SERENO *ET AL*, 2005), fato este que vai ao encontro dos objetivos do trabalho.

Desta forma, a partir de modificações estruturais da niacina, têm-se os ligantes de interesse, os ácidos 2-mercaptonicotínico (2-Mcp), 6-mercaptonicotínico (6-Mcp), 2-hidroxicotínico (2-Hnc) e 6-hidroxicotínico (6-Hnc), mostrados na figura 14. A escolha desses ligantes para a síntese dos novos complexos deveu-se a dois fatores principais: diferentes modos de coordenação, o que possivelmente favorecerá o mecanismo de ação na atividade biológica, e presença de grupos com capacidade hidrofílica.

Figura 12 - Ligantes de interesse neste trabalho.



Fonte: O autor.

Diante do exposto e da efetividade apresentada na literatura acerca dos complexos de rutênio contra DTN's, explorou-se o efeito dos ligantes N-S, N-O e O-O coordenados à unidade $[Ru(dppm)_2]$ que se mantém constante com os ligantes de interesse, na atividade Leishmanicida.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos específicos

Sintetizar novos complexos de rutênio(II) contendo os ligantes 2-mercaptonicotinato, 6-mercaptonicotinato, 2-hidroxicotinato e 6-hidroxicotinato utilizando como precursor o complexo *cis*-[RuCl₂(dppm)₂]. Caracterizar os novos complexos por meio das técnicas de análise elementar de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre (CHNS), espectroscopia de absorção na região do infravermelho, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de fósforo e hidrogênio, espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível e a avaliação da atividade biológica *in vitro* dos novos complexos contra a *Leishmania Amazonensis*.

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Materiais e métodos

Os solventes, os ligantes e os demais materiais deste trabalho não receberam preparo prévio, sendo utilizados como recebidos.

Os solventes utilizados foram álcool metílico, diclorometano, álcool etílico, pentano, 1,2-dicloroetano e éter etílico (Sigma-Aldrich).

Os ligantes deste trabalho 2-mercaptonicotínico, 6-mercaptonicotínico, 2-hidroxicotínico, 6-hidroxicotínico e a bifosfina 1,1-*bis*-(difenilfosfina)metano foram obtidos da empresa Sigma Aldrich.

Foram também utilizados tricloreto hidratado de rutênio (RuCl₃.xH₂O) -Aldrich- na síntese do precursor, o sal hexafluorofosfato de amônio (NH₄PF₆) - Aldrich - e trietilamina (Vetec).

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

O complexo precursor foi sintetizado conforme descrito na literatura e relatado abaixo.

A síntese do precursor é dividida em duas etapas, inicialmente a síntese de *trans*-[RuCl₂(dppm)₂], e posteriormente a isomerização deste em *cis*-[RuCl₂(dppm)₂].

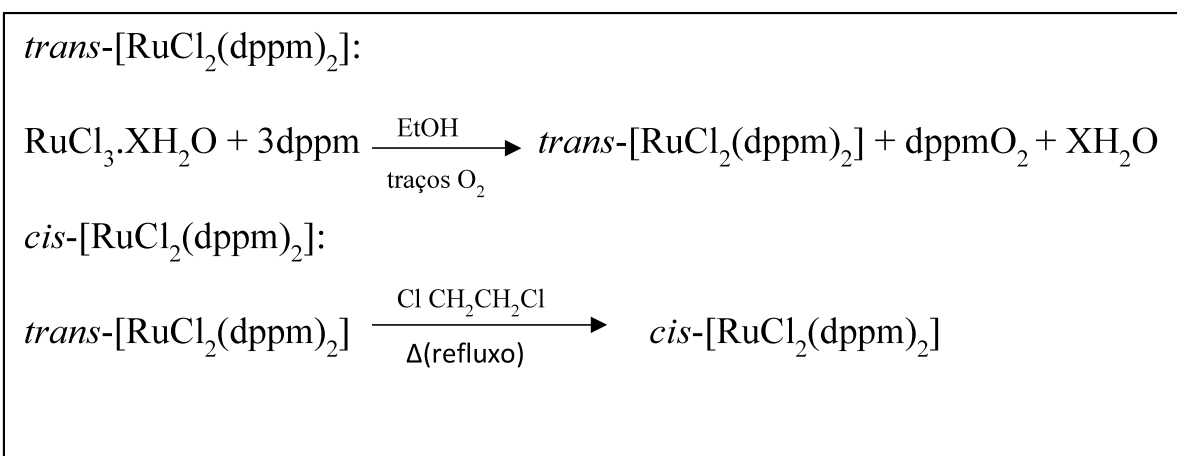
Na primeira etapa, em um balão de duas bocas e de fundo redondo, com capacidade de 50,0 mL, foram adicionados aproximadamente 30,0 mL de etanol e desaerou-se este solvente sob atmosfera de argônio, mantendo este aquecido a aproximadamente 40°C, adicionou-se 0,26 g (\cong 1,0 mmol) do sal RuCl₃.XH₂O e 1,153g (\cong 3,0 mmol) de 1,1-*bis*(difenilfosfina)metano, permanecendo sob agitação magnética e refluxo por 3 horas, após esse tempo ocorre a

precipitação de um sólido amarelo, *trans*-[RuCl₂(dppm)₂], sendo o sólido obtido filtrado e lavado com etanol gelado e éter.

Na segunda etapa, em um balão de duas bocas e de fundo redondo, com capacidade de 50,0 mL, foram adicionados aproximadamente 30,0 mL de dicloroetano e desaerou-se este solvente sob atmosfera de argônio, sendo posteriormente adicionado o *trans*-[RuCl₂(dppm)₂] obtido na primeira etapa e deixou-se esta solução sob refluxo por 10 horas em atmosfera inerte de argônio. Ao término do tempo de refluxo resfriou-se a solução que foi gotejada sobre 150,0 ml de pentano ocorrendo a precipitação do sólido amarelo *cis*-[RuCl₂(dppm)₂]. O sólido é filtrado, lavado com éter e colocado para secar.

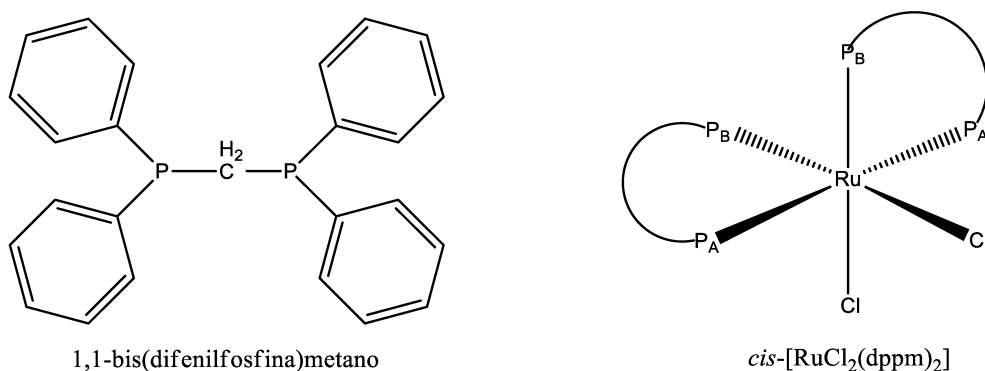
No esquema a seguir é mostrada de forma simplificada a síntese do precursor.

***cis*-[RuCl₂(dppm)₂]** (SULLIVAN E MEYER 1982)



A estrutura da bifosfina, dppm= 1,1-*bis*(difenilfosfina)metano, e a estrutura e geometria do complexo precursor são representadas pela figura 15.

Figura 13 - Dppm e complexo precursor.



Fonte: O autor.

3.1.2. Síntese dos novos complexos

Foram sintetizados quatro novos complexos de rutênio(II), estes apresentam fórmula geral: *cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂]PF₆, 6-Mcp = 6-mercaptonicotinato, *cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm)₂]PF₆, 2-Mcp = 2-mercaptonicotinato, *cis*-[Ru(6-Hnc)(dppm)₂]PF₆·H₂O, 6-Hnc = 6-hidronicotinato e *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆·H₂O, 2-Hnc = 2-hidroxinicotinato. (A tabela 2 no item 5 ilustra estes complexos).

3.1.3 Procedimento de síntese para os novos complexos

Em um balão de fundo redondo, com capacidade de 50,0 mL, contendo aproximadamente 20,0 mL de metanol foram adicionados 50,0 mg (\cong 0,053 mmol) do complexo precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂], esta solução permaneceu sob agitação magnética até completa dissolução do complexo. Em seguida foram adicionados, separadamente, já com o precursor solubilizado os ligantes ácido 6-mercaptonicotínico (**6-Mcp**), (0,0091 g), ácido 2-mercaptonicotínico (**2-Mcp**), (0,0091 g), ácido 6-hidroxinicotínico (**6-Hnc**), (0,081 g) e ácido 2-hidroxinicotínico (**2-Hnc**), (0,081 g). Com excesso de 1,1 mols em relação ao complexo precursor e uma gota da base trietilamina. A reação foi mantida sob agitação magnética por 24 horas. Após o período de agitação, acrescentou-se às soluções hexafluorofosfato de amônio (NH₄PF₆) provocando a precipitação dos novos complexos de cor amarela. Os complexos foram então filtrados em um funil de placa sinterizada e lavados com água destilada e éter dietílico (3 x 5 mL), e armazenados em dessecador sob vácuo.

As principais informações referentes aos compostos, incluindo suas análises elementares, estão abaixo relacionadas.

***cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂]PF₆·H₂O:** MM= 1186,99 g mol⁻¹. **Rendimento:** 48,0 mg (78%).
Calculado para C₅₆F₆H₅₀NO₃P₅SRu: C, 56,66; H, 4,25; N, 1,18; S, 2,70. **Experimental:** C, 56,34; H, 4,53; N, 1,22; S, 2,87.

***cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm)₂]PF₆:** MM= 1168,97 g mol⁻¹. **Rendimento:** 46,0 mg (76%).
Calculado para C₅₆F₆H₄₈NO₂P₅SRu: C, 57,54; H, 4,14; N, 1,20; S, 2,74. **Experimental:** C, 57,75; H, 4,06; N, 1,2; S, 2,74.

***cis*-[Ru(6-Hnc)(dppm)₂]PF₆·H₂O:** MM= 1170,93 g mol⁻¹. **Rendimento:** 45,1 mg (75%).
Calculado para C₅₆F₆H₅₀NO₄P₅Ru: C, 57,44; H, 4,30; N, 1,20. **Experimental:** C, 57,05; H, 4,49; N, 1,04.

***cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆·H₂O:** MM= 1170,93 g mol⁻¹. **Rendimento:** 42,1 mg (70%). **Calculado** para C₅₆F₆H₅₀NO₄P₅Ru: **C**, 57,44; **H**, 4,30; **N**, 1,20. **Experimental:** **C**, 57,71; **H**, 4,40; **N**, 1,16.

3.2 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

3.2.1 Espectroscopia vibracional de absorção na região do Infravermelho (IV)

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos utilizando-se um espectrômetro FT-IR Frontier Single Range- MIR (PERKIN ELMER), com a utilização do acessório de ATR na faixa de 4000 a 220 cm⁻¹.

3.2.2 Espectroscopia vibracional na região do Ultravioleta-Visível

Os espectros de absorção molecular na região do UV-Vis foram obtidos por meio de um espectrofotômetro Shimadzu modelo UV-2501 BC. As cubetas utilizadas foram de formato retangular de quartzo com caminho óptico igual a 1,000 cm, em solução de diclorometano.

3.2.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ³¹P{¹H} e ¹H

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos utilizando um espectrômetro Bruker modelo Ascend 400 com Avance II HD 9,4 T no Laboratório Multiusuário do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ-UFU). Para a obtenção dos espectros de ³¹P{¹H} as amostras foram dissolvidas em diclorometano e um capilar contendo D₂O foi introduzido no interior do tubo de RMN, com a finalidade de ser a referência externa para a frequência do deutério. Todos os deslocamentos químicos no RMN ³¹P{¹H} são reportados relativos ao H₃PO₄ 85% (aq), no caso dos espectros de ¹H as amostras foram solubilizadas em CDCl₃, os deslocamentos químicos no RMN ¹H são reportados relativos ao TMS.

3.2.4 Análise elementar (CHNS)

As caracterizações dos complexos por meio da análise elementar de CHN e CHNS foram feitas em um analisador CHN modelo PerkinElmer precisely - Series II CHNS/O Analyzer 2400, que pertence ao Laboratório Multiusuário do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia – UFU.

3.3 Ensaios de atividade biológica *in vitro*

Os ensaios de citotoxicidade *in vitro* contra a forma promastigota da espécie de *Leishmania amazonensis* foram realizados no Instituto de Genética e Bioquímica (INGEB) da Universidade Federal de Uberlândia – UFU no grupo da professora Dra. Kelly Aparecida Geraldo Yoneyama pela doutoranda Monica Soares Costa.

3.3.1 Cultura de promastigotas

Formas promastigota de *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (MHOM/BR/PH8), foram cultivadas em meio LIT (“Liver Infusion Tryptose”) pH 7,0 suplementado com penicilina (100 UI mL⁻¹) e estreptomicina (100 µg mL⁻¹), 10% de soro fetal bovino inativado pelo calor, 0,4% de glicose, e 1% de urina humana estéril (meio LIT completo), e mantidas em câmaras B.O.D a 23°C. Promastigotas usados em todos os experimentos foram isolados na fase estacionária do crescimento (de 5 – 6 dias de cultura). Todos os experimentos foram realizados com parasitos de baixa passagem em meio de cultura para garantir sua alta capacidade infectiva.

3.3.2 Determinação da viabilidade celular

A viabilidade celular de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, foi determinada pelo micrométodo do MTT (sal brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazólio). Os parasitos foram suspensos em meio LIT completo e dispostos em placas de cultura de 96 poços (5x 10⁵ parasitas/poço), realizando-se diluição seriada com os diferentes compostos de rutênio, a partir de 100 µmol L⁻¹. Após 24 horas de cultivo em câmara B.O.D a 23°C, adicionou-se o reagente MTT (5 mg mL⁻¹ em meio LIT completo, 20 µL/poço). A placa de cultura foi incubada por 3 horas em estufa de CO₂ a 37°C, sob proteção da luz. Posteriormente, 100 µL de SDS foi adicionado aos poços e a absorbância medida em leitor de ELISA a 570 nm. Cada teste foi realizado em triplicata e por dois experimentos.

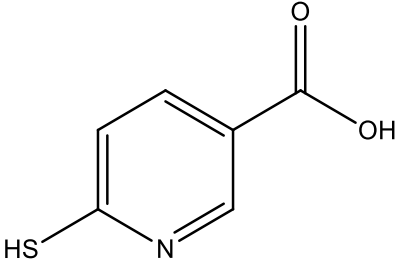
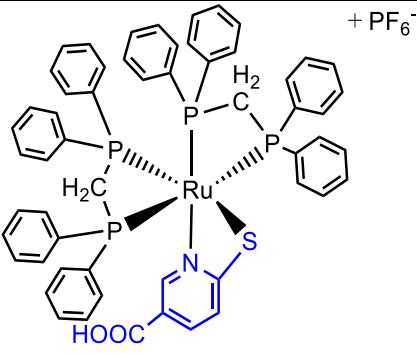
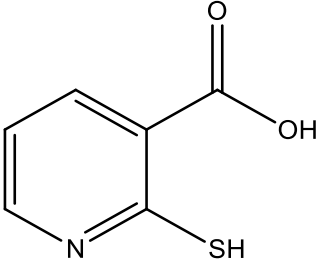
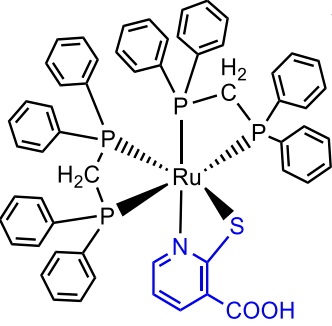
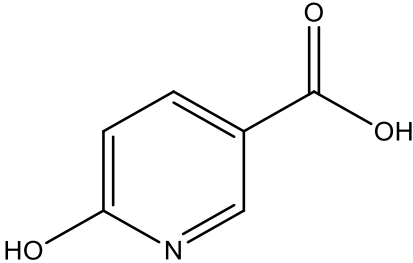
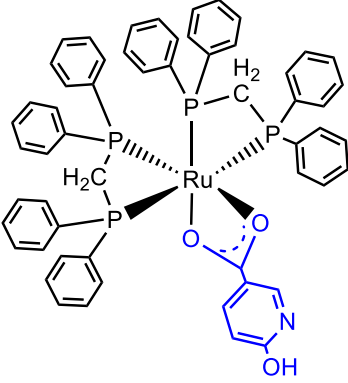
3.3.3 Determinação das concentrações inibitórias de 50% da viabilidade (IC₅₀)

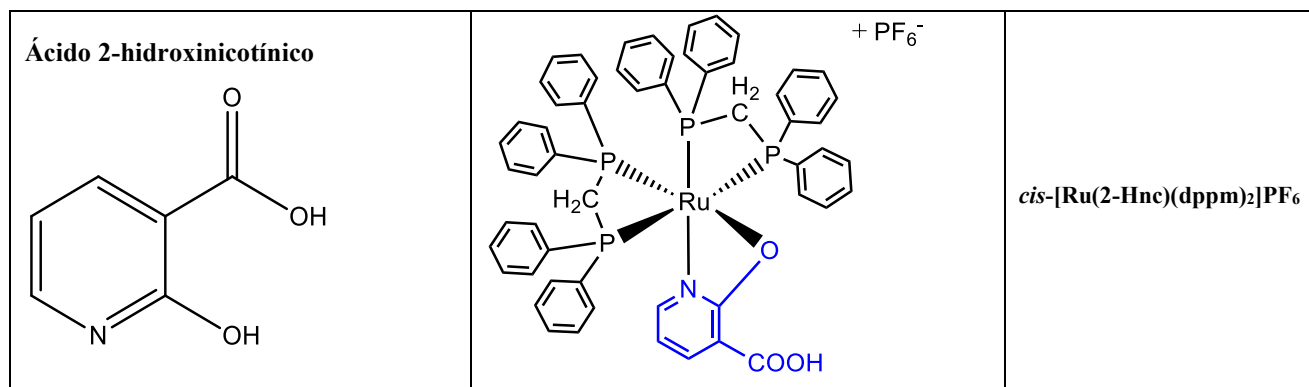
Após realização dos ensaios de viabilidade e de citotoxicidade, as concentrações inibitórias de 50% da viabilidade de promastigotas e macrófagos (IC₅₀) foram determinadas a partir da curva dose-efeito do ensaio de viabilidade. Para este fim, foi utilizado o software GraphPad Prism 5.0.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os complexos obtidos são mostrados na Tabela 2, que resume a estrutura e a possível geometria (*cis-trans*) destes, bem como os ligantes correspondentes a cada um. A comprovação das estruturas foi feita por RMN de ^{31}P e ^1H , espectroscopia na região do infravermelho e espectroscopia da região do ultravioleta-visível, conforme será discutido nos itens posteriores.

Tabela 2 - Estrutura dos ligantes e geometrias propostas para os complexos obtidos neste trabalho.

Ligante	Geometria do complexo	Fórmula
<p>Ácido 6-mercaptonicotínico</p> 		<i>cis</i> -[Ru(6-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆
<p>Ácido 2-mercaptonicotínico</p> 		<i>cis</i> -[Ru(2-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆
<p>Ácido 6-hidroxicotínico</p> 		<i>cis</i> -[Ru(6-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆



Fonte: Dados da pesquisa.

5.1 Análise elementar

Os valores experimentais de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre estão em concordância com as fórmulas empíricas propostas sendo que os compostos (*cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂]PF₆·H₂O, *cis*-[Ru(6-Hnc)(dppm)₂]PF₆·H₂O e *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆·H₂O) possuem uma molécula de água de hidratação. Estes dados são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3 - Dados de análise elementar dos compostos obtidos neste trabalho.

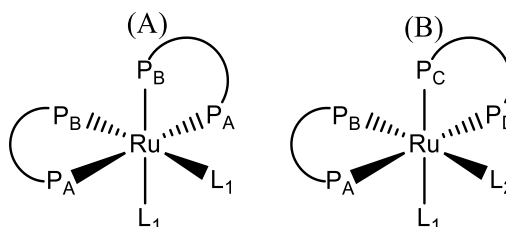
Complexo	Teórico (%)				Experimental (%)			
	C	H	N	S	C	H	N	S
<i>cis</i> -[Ru(6-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆ ·H ₂ O	56,66	4,25	1,18	2,70	56,34	4,53	1,22	2,87
<i>cis</i> -[Ru(2-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆	57,54	4,14	1,20	2,74	57,75	4,06	1,20	2,74
<i>cis</i> -[Ru(6-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆ ·H ₂ O	57,44	4,30	1,20	-	57,05	4,49	1,04	-
<i>cis</i> -[Ru(2-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆ ·H ₂ O	57,44	4,30	1,20	-	57,71	4,40	1,16	-

Fonte: Dados da pesquisa.

5.2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ³¹P{¹H} dos complexos.

Espectros de RMN ³¹P{¹H} de complexos contendo duas bifosfinas apresentam sinais típicos que podem ser associados à geometria dos mesmos, conforme mostrado na Figura 14.

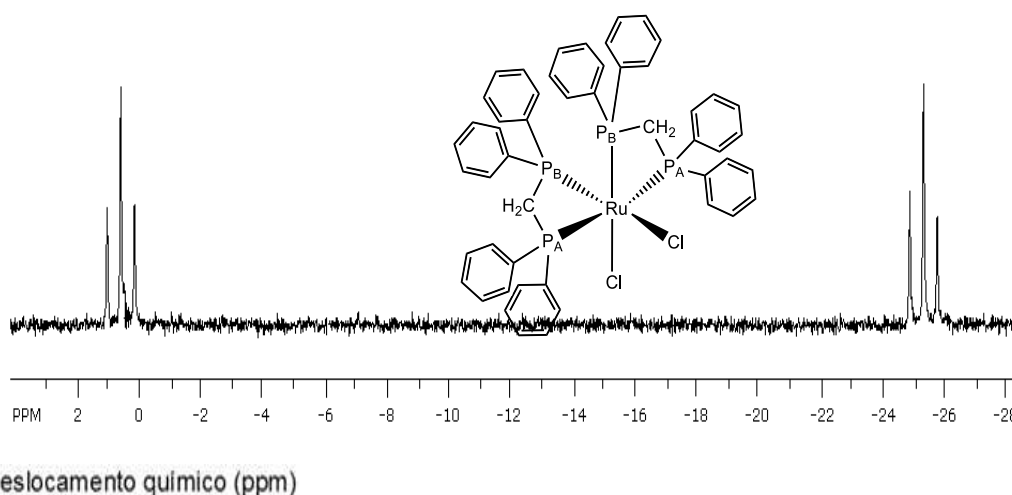
Figura 14 - Complexos contendo duas bifosfinas queladas ao centro metálico e suas geometrias. (A) Complexo de configuração *cis* com dois ligantes iguais completando a esfera de coordenação, (B) Complexo de configuração *cis* com dois ligantes diferentes completando a esfera de coordenação.



Fonte: O autor.

Os complexos com duas bifosfinas *cis* posicionadas exibem uma multiplicidade de sinal concordante com o ambiente químico que os átomos de fósforo estão envolvidos, o que irá depender dos demais ligantes coordenados à esfera do metal. Caso os ligantes que completam a esfera de coordenação sejam iguais (Figura 11(A)), as bifosfinas apresentarão dois tipos de fósforos químicos-magneticamente equivalentes, *P trans P* (P_A) e *P trans L1* (P_B), e, portanto, serão observados dois sinais tripletos. Este é o caso do complexo precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] utilizado neste trabalho, nos quais os fósforos P_B se encontram trans aos ligantes cloridos. O espectro de *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] é apresentado na figura 15.

Figura 15 - Espectro de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂].



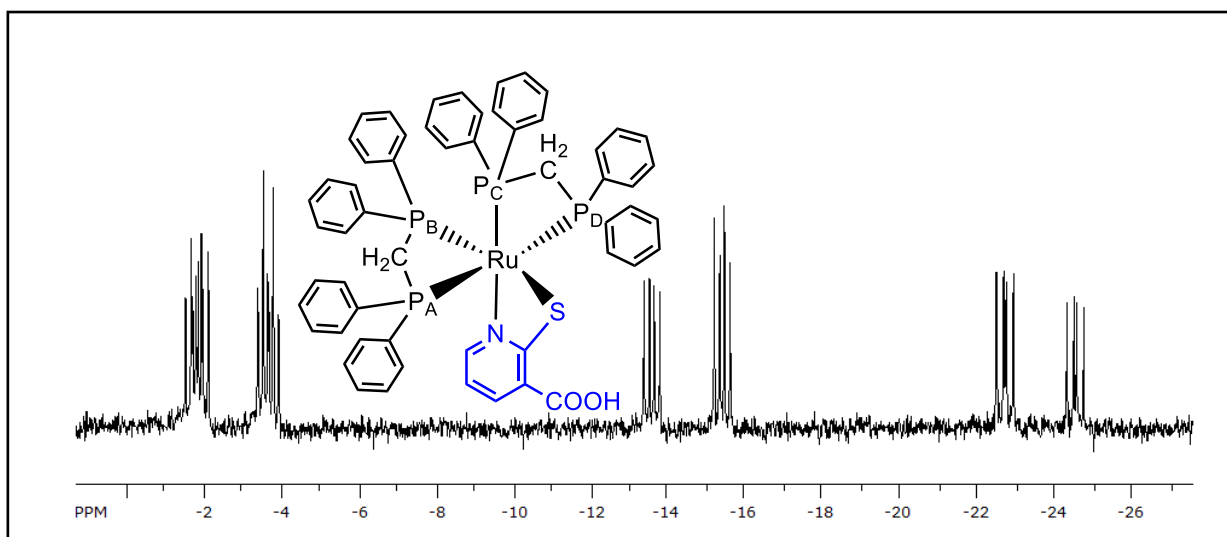
Fonte: Dados da pesquisa.

Complexos contendo bifosfinas *cis*-posicionadas com ligantes diferentes completando a esfera de coordenação (Figura 15 (B)), por sua vez, apresentam quatro fósforos quimicamente e magneticamente não-equivalentes, **PA**: P *trans* P (*cis* a L₁), **PB**: P *trans* L₂, **PC**: P *trans* L₁ e **PD**: P *trans* P (*cis* a L₂), dando origem a um padrão de duplo-duplo-dublete (ddd), que algumas vezes podem aparecer coalescidos (VON POELHSITZ, 2001), na Figura 16, no tópico seguinte, é mostrado o padrão de sinais obtidos quando os ligantes que completam a esfera de coordenação é diferente, sendo que este é o caso de três compostos obtidos neste trabalho.

5.2.1. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos compostos *cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂]PF₆.

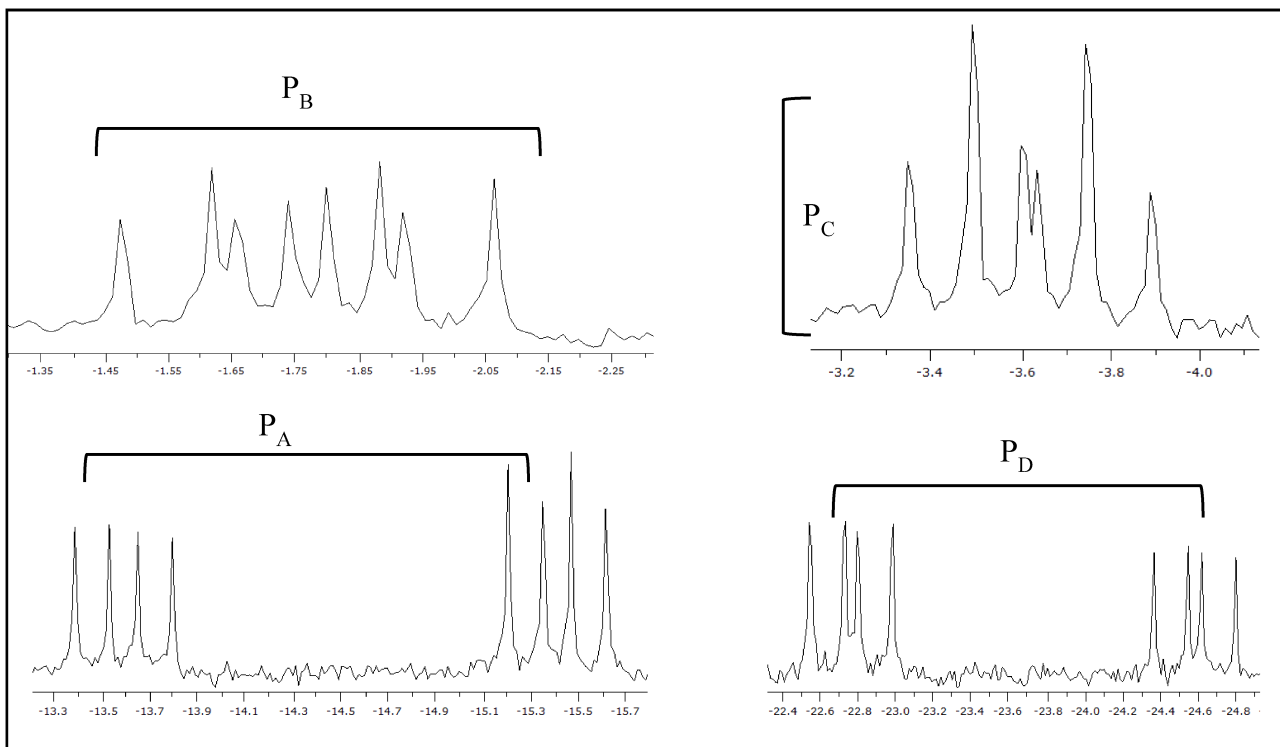
Os ligantes 2-mercaptonicotínico e 6-mercaptonicotínico são potencialmente quelantes apresentando mais de um possível modo de coordenação (N-S, S-O e O-O) (CASARIN ET AL, 2010), sendo os espectros de RMN fundamentais para definir o tipo de coordenação nos complexos. O espectro do composto *cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm)₂]PF₆ é apresentado nas figuras 16 e 17 (Regiões Ampliadas), o espectro do composto *cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂]PF₆ é apresentado nas figuras 18 e 19 (Regiões Ampliadas).

Figura 16 - Espectro de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto *cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm)₂]PF₆, em CH₂Cl₂ com capilar de D₂O.



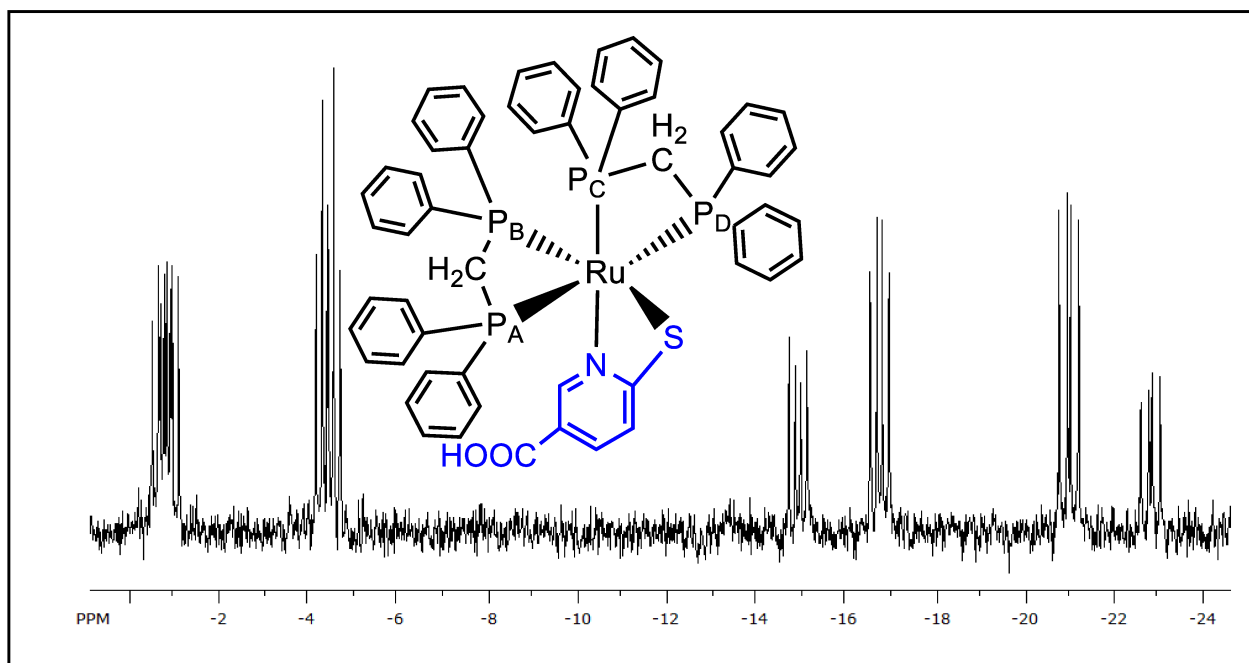
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 17 - Espectro de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto *cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm)₂]PF₆, em CH₂Cl₂ com capilar de D₂O - (Regiões Ampliadas).



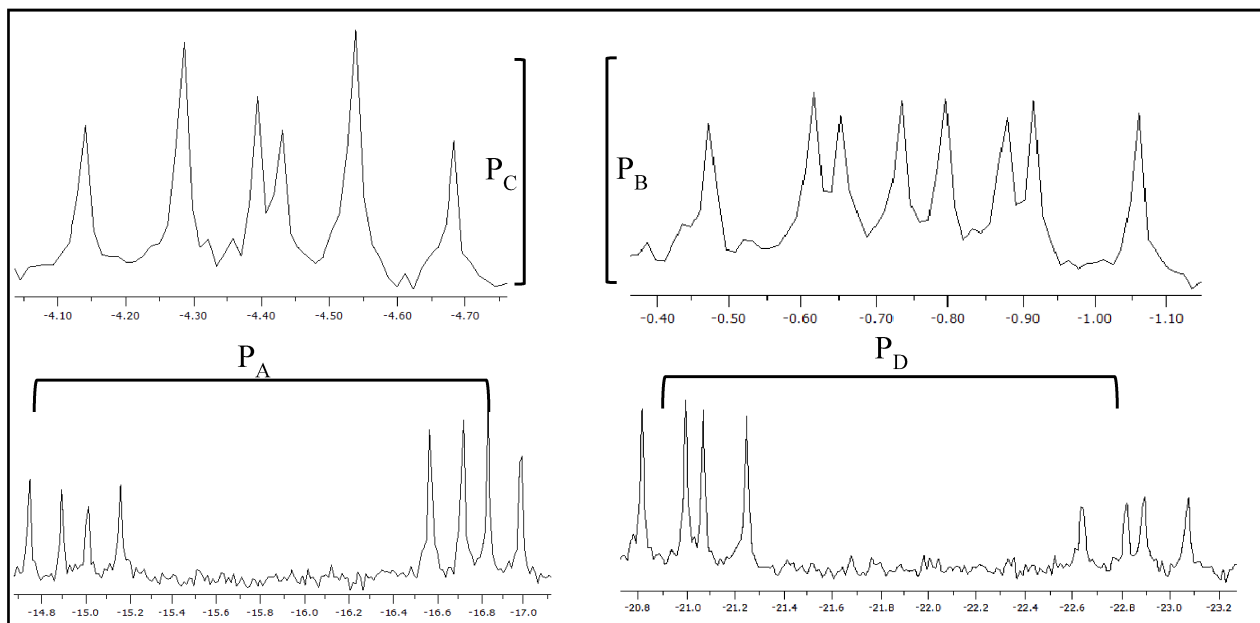
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 18 - Espectro de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto *cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂]PF₆ em CH₂Cl₂ com capilar de D₂O.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 19 - Espectro de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto *cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂]PF₆ em CH₂Cl₂ com capilar de D₂O - (Regiões ampliadas).



Fonte: Dados da pesquisa.

Observa-se uma grande similaridade entre os espectros no que se refere ao padrão de sinais ocorrendo sutis mudanças nos deslocamentos químicos em função da leve mudança do ligante. Nota-se quatro conjuntos de sinais duplos-duplos-dubletos correspondendo aos quatros fósforos dos complexos, sendo que os sinais mais blindados P_A e P_D ocorrem desdobrados devido ao acoplamento P_A *trans* P_D. A tabela 3, apresenta os valores de deslocamento químico para cada sinal ddd, bem como os valores da integral e as constantes de acoplamento (em Hz) dos complexos obtidos.

Tabela 4 - Valores de deslocamento químico relativos ao $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para os complexos *cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm)₂PF₆], *cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂PF₆] e *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂PF₆].

Complexo	$\delta_{\text{ddd}}/\text{ppm} - (\text{Integral})$				$^2\text{JP}_\text{AP}_\text{D}$	$^2\text{JP}_\text{AP}_\text{B}$	$^2\text{JP}_\text{AP}_\text{C}$	$^2\text{JP}_\text{BP}_\text{C}$	$^2\text{JP}_\text{BP}_\text{D}$	$^2\text{JP}_\text{CP}_\text{D}$
	P _B	P _C *	P _A	P _D						
<i>cis</i> -[Ru(2-Mcp)(dppm) ₂ PF ₆]	-1,78	-3,62	-14,5	-23,66	296	45	23	26	29	41
	(1P)	(1P)	(1P)	(1P)						
<i>cis</i> -[Ru(6-Mcp)(dppm) ₂ PF ₆]	-0,76	-4,41	-15,87	-21,94	296	43	23	26	31	41
	(1P)	(1P)	(1P)	(1P)						
<i>cis</i> -[Ru(MMIm)(dppm) ₂ PF ₆]	2,18	1,03	-13,28	-23,71	322,2	45,7	23,9	26,1	28,3	46
	(1P)	(1P)	(1P)	(1P)						

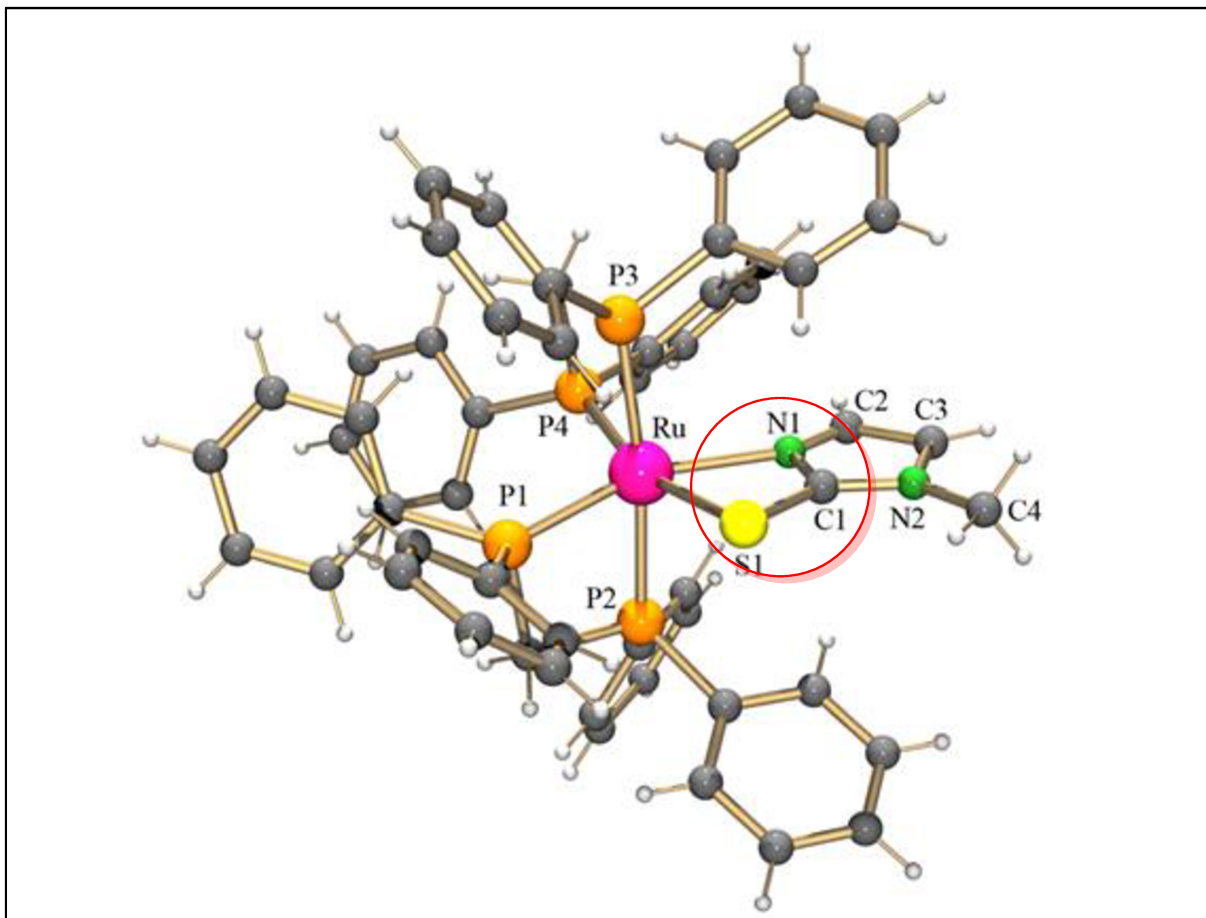
* Sinal coalescido, são observadas seis linhas.

Fonte: Dados da pesquisa e SOBRINHO, (2015, p38).

A análise dos dados apresentados permite excluir o modo de coordenação via carboxilato bidentado (O-O), restando portanto dois modos de coordenação possíveis, N-S e S-O. Levando-se em consideração os conceitos de ácidos e bases de Pearson e sendo o rutênio(II) um ácido relativamente mole este terá preferência por bases “menos duras”, no caso o nitrogênio do grupamento piridínico em relação ao oxigênio do carboxilato (SEDDON E SEDDON, 1984).

Tal sugestão também se fundamenta em trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa em que compostos do tipo *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂PF₆], foram sintetizados e caracterizados, com deslocamentos químicos próximos aos obtidos neste trabalho (SOBRINHO, 2015), tais dados foram mostrados na tabela 4. Foi obtido a resolução de estrutura cristalográfica indicando coordenação via N-S. Na figura 20 é mostrada a estrutura cristalográfica deste composto.

Figura 20 - Estrutura cristalográfica do composto *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆.



Fonte: SOBRINHO, (2015, p.55).

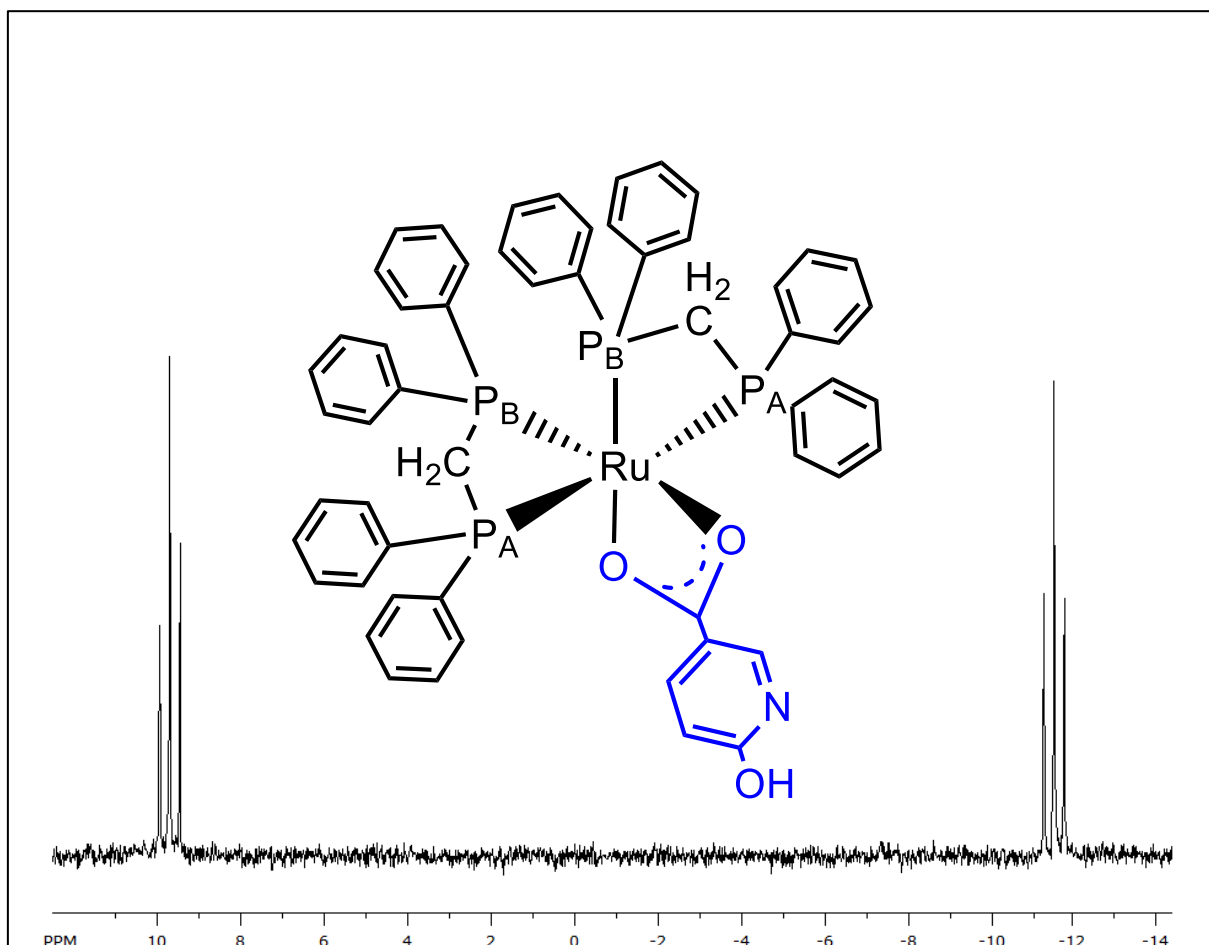
Desta forma, aferimos que o modo de coordenação mais provável dos ligantes 2-Mcp e 6-Mcp é a coordenação bidentada via N-S, devido aos motivos expostos acima.

5.2.2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo *cis*-[Ru(6-Hnc)(dppm)₂]PF₆.

O ligante 6-hidroxicotínico apresenta dois modos de coordenação possíveis, via carboxilato bidentado (O-O), ou então via N-O (SZORCSIK *ET AL*, 2005).

Na figura 21 é apresentado o espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ deste composto.

Figura 21 - Espectro de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto *cis*-[Ru(6-Hnc)(dppm)₂]PF₆, em CH₂Cl₂ com capilar de D₂O.



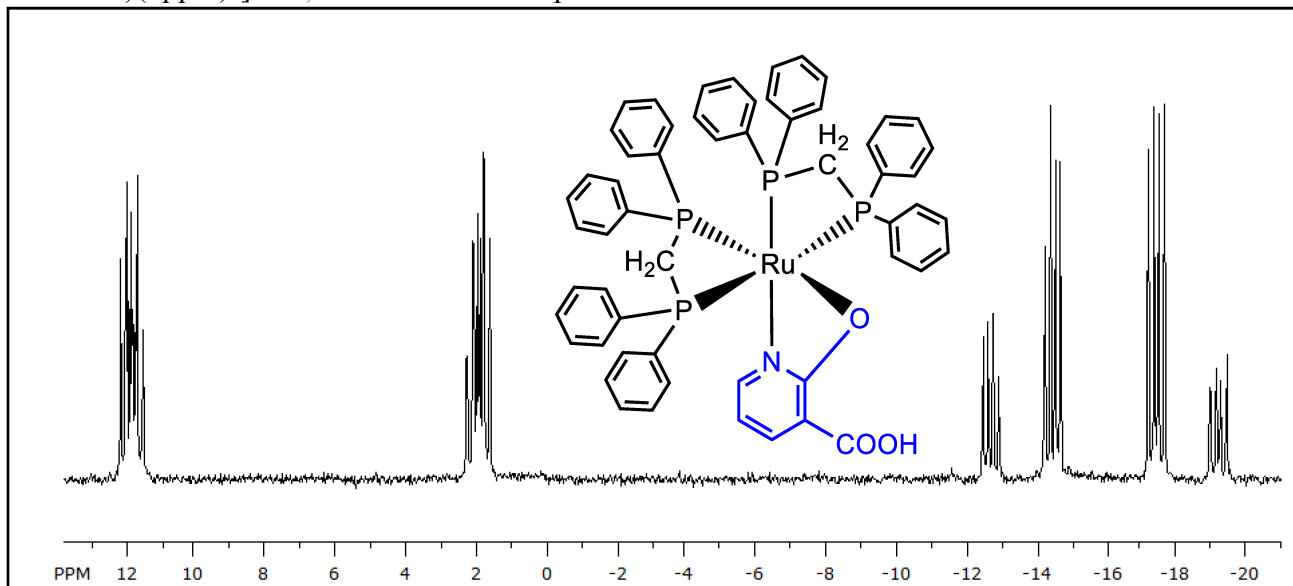
Fonte: Dados da pesquisa.

São observados dois tripletos centrados em -11,85 e 8,99 ppm, integrados para dois fósforos cada, com constantes de acoplamentos no valor de 39 Hz. Conforme discutido anteriormente, pode-se concluir que o ligante se coordena ao centro metálico de forma bidentada pelos átomos de oxigênio do carboxilato, levando a um padrão de sinal idêntico ao do complexo de partida, entretanto os valores sofrem deslocamento devido a mudança na esfera de coordenação em torno do átomo central.

5.2.3. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆.

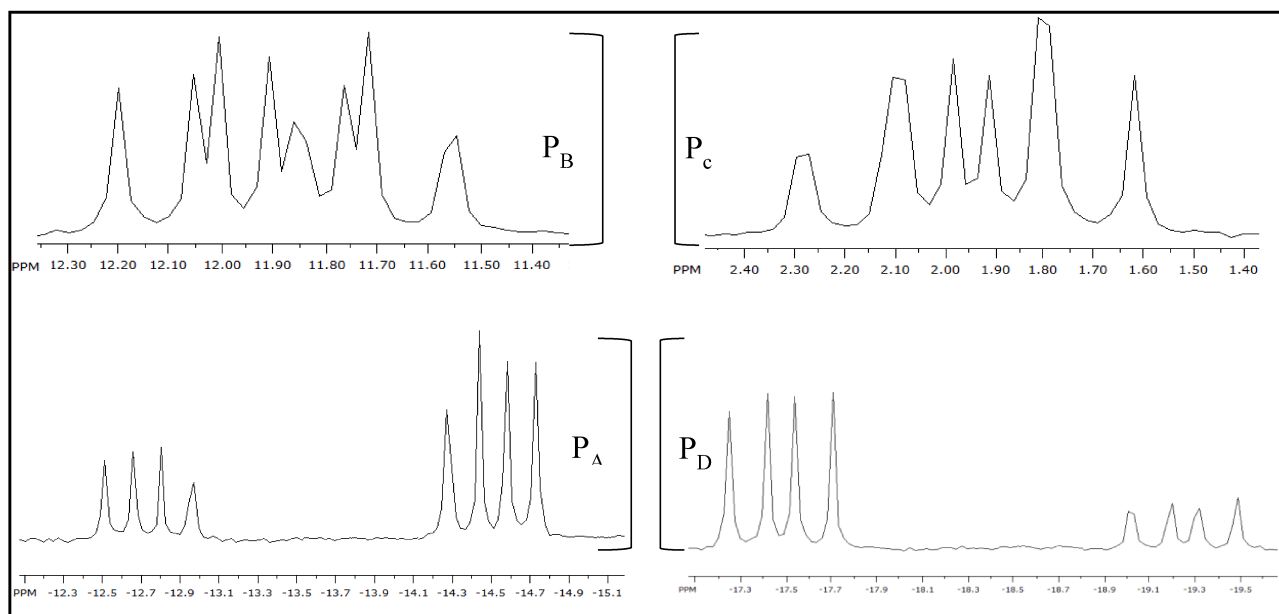
O ligante 2-hidroxinicotínico pode-se coordenar via N-O, O-O (carboxilato bidentado) ou O-O (O-fenólico/O-carboxilato), (ZOU ET AL, 2011). Nas figuras 22 e 23 (Regiões Ampliadas), são mostrados os espectros deste composto.

Figura 22 - Espectro de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆ em CH₂Cl₂ com capilar de D₂O.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 23 - Espectro de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆ em CH₂Cl₂ com capilar de D₂O - (Regiões ampliadas).



Fonte: Dados da pesquisa.

Neste padrão de sinais são apresentados quatro conjuntos de sinais duplos-duplos-dubletos, correspondendo aos fósforos do novo complexo, deste modo elimina-se a possibilidade de

coordenação carboxilato bidentado. Na tabela 5 são apresentados os valores de deslocamento químico para cada sinal ddd, bem como os valores de integral.

Tabela 5 - Valores de deslocamento químico para o complexo *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆.

Complexo	$\delta_{ddd}/\text{ppm-Integral}$									
	P _B	P _C *	P _A	P _D	² J _{P_AP_D}	² J _{P_AP_B}	² J _{P_AP_C}	² J _{P_BP_C}	² J _{P_BP_D}	² J _{P_CP_D}
<i>cis</i> -[Ru(2-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆	11,85	1,94	-13,5	-18,3						
	(1P)	(1P)	(1P)	(1P)	290	23	33	34	37,5	28,5

* sinal coalescido.

Fonte: Dados da pesquisa.

Como a coordenação via carboxilato foi descartada, restam duas possibilidades de coordenação, via N-O ou O_(fenólico)-O_(carboxilato). O produto obtido apresenta o contra-íon PF₆⁻, como evidenciado pela análise elementar, desta forma é uma molécula complexa monocarregada positivamente, desta forma como o átomo central (Ru²⁺) tem Nox +2, caso a coordenação tivesse ocorrido via O_(fenólico)-O_(carboxilato) a molécula seria neutra e não haveria a presença do contra-íon, outro fator que também deve ser considerado é que os valores de deslocamento químico bem como seus acoplamentos se assemelham aos compostos anteriores *cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂]PF₆ em que ocorria a coordenação via N-S, com o átomo de enxofre no caso deste composto sendo substituído pelo oxigênio, desta forma propõe-se que a coordenação mais provável é via N-O.

5.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H.

Esta técnica foi pertinente ao trabalho fornecendo evidências sobre a coordenação dos ligantes ao metal, sendo que ao coordenarem estes sofrem deslocamentos químicos e acoplamentos entre si e com outros núcleos, no caso deste trabalho com os átomos de fósforo presentes nas bifosfinas, o que pode acarretar uma dificuldade na atribuição da multiplicidade de alguns sinais resultantes. Sendo assim, não houve preocupação em atribuir todas as constantes de acoplamento ao realizar as análises dos espectros dos complexos deste trabalho.

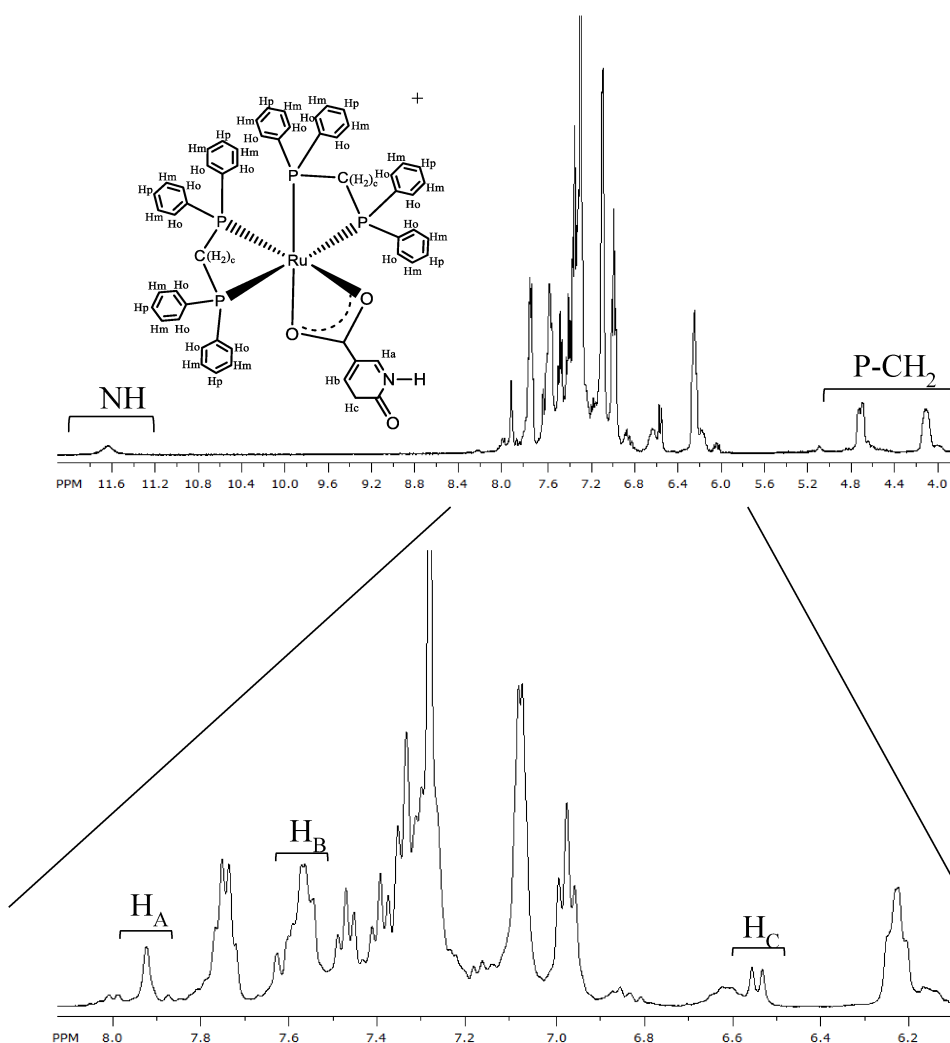
Os principais sinais encontrados são os referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos pertencentes às bifosfinas, estes podem ser divididos em três grupos, hidrogênios orto, meta e para, integrados para 40 hidrogênios ao total, estes sinais encontram-se na faixa de 7,90-6,40 ppm. A análise dos espectros obtidos permitiu confirmar a presença dos ligantes e ainda

identificar os átomos coordenados ao centro metálico. Em torno das regiões de 4,07 e 4,68 ppm observam-se os sinais típicos dos grupos metilênicos ligados aos fósforos.

5.3.1. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H do complexo *cis*-[Ru(6-Hnc)(dppm) $_2$ PF $_6$].

A presença do ligante 6-hidroxinicotinato é confirmada pelo sinal alargado em 11,65 ppm atribuído ao grupo NH, indicando a forma ceto do ligante (QUINTAL *ET AL*, 2002), e pelos sinais em 7,93, 7,62 e 6,54 ppm correspondentes aos hidrogênios aromáticos. Os sinais do ligante livre em DMSO- d_6 ocorrem em 7,96, 7,75 e 6,34 ppm. Na figura 24 é mostrado o RMN deste composto e na tabela 6 a atribuição do espectro.

Figura 24 - Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H do complexo *cis*-[Ru(6-Hnc)(dppm) $_2$ PF $_6$ em CDCl $_3$.



Fonte: Dados da pesquisa.

Na tabela 6 são relatadas as principais atribuições dos sinais encontrados neste espectro.

Tabela 6 - Principais atribuições do espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H do complexo *cis*-[Ru(6-Hnc)(dppm) $_2$]PF $_6$.

	NH	Ho, Hm, Hp	H _A	H _B	H _C	P-CH ₂
<i>cis</i> -[Ru(6-Hnc)(dppm) $_2$]PF $_6$	11,65 (s*, 1H)	7,95-6,20 (m, 40H)	7,93 (s, 1H)	7,62 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$)	6,54 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$)	4,68 (m, 2H)
	-	-	-	-	-	4,07
	-	-	-	-	-	(m, 2H)

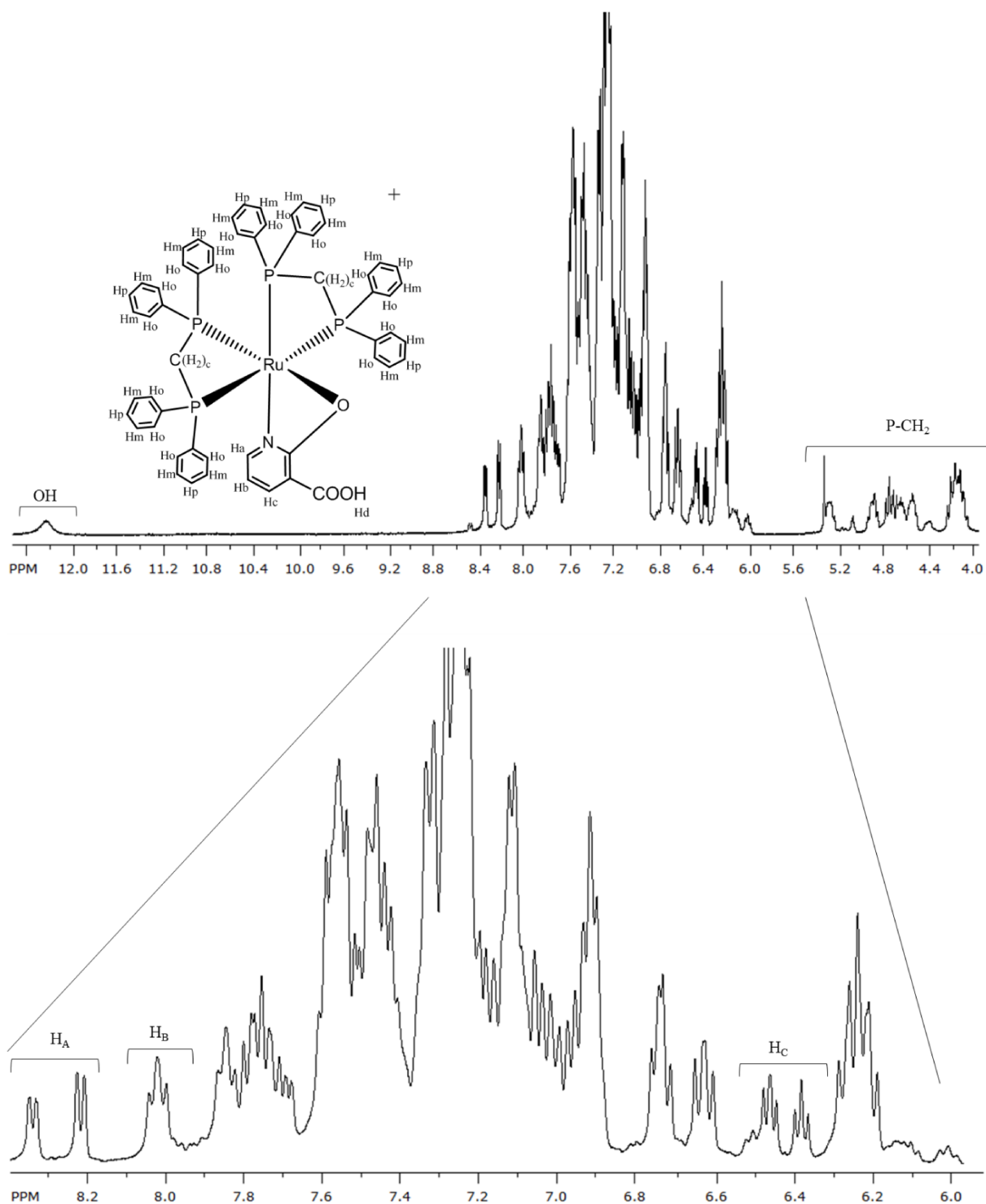
* alargado; s singlete; m multiplete, d dublete.

Fonte: Dados da pesquisa.

5.3.2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H do complexo *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm) $_2$]PF $_6$.

O espectro de RMN de ^1H do complexo *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm) $_2$]PF $_6$ corrobora o observado no RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, na figura 25 é apresentado o espectro deste composto.

Figura 25 - Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H do complexo *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂][PF₆] em CDCl_3 .



Fonte: Dados da pesquisa.

Na região de campo baixo é observado um sinal típico do grupo OH. Os hidrogênios aromáticos do ligante 2-hidroxinicotinato ocorrem ligeiramente deslocados em relação ao

ligante livre ($H_A = 8,42$; $H_B = 7,99$; $H_C = 7,72$), sendo indicativos da coordenação do mesmo ao centro metálico, a tabela 7 ilustra esses valores.

Tabela 7 - Principais atribuições do espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H do complexo *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆.

	Ho, Hm,					
	OH	Hp	H _A	H _B	H _C	P-CH ₂
<i>cis</i> -[Ru(2-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆	12,24 (s, 1H)	7,95-6,10 (m, 40H)	8,34/8,22 (d 0,5/0,5 H) ² JH-H = 8Hz	8,02 (t, 1H) 2JH-H = 8Hz	6,46/6,38 (d 0,5/0,5 H) ² JH-H = 7 Hz	5,27-4,63 (m, 4H)

s singlete; m multiplete; d dublete; t tripleto.

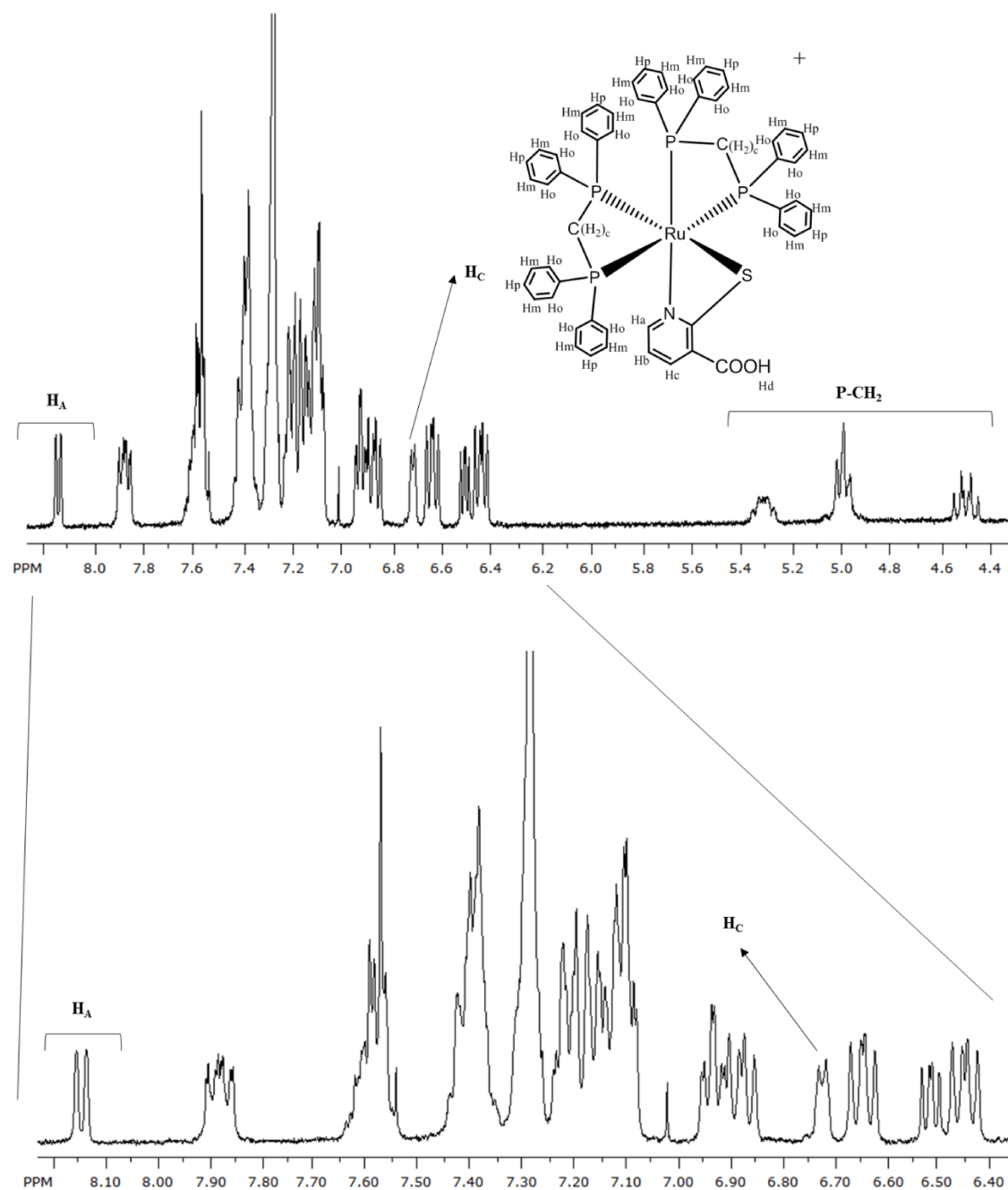
Fonte: Dados da pesquisa.

5.3.3. RMN ^1H do complexo *cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm)₂]PF₆.

Os hidrogênios aromáticos pertencentes ao ligante estão integrados para um cada, estes se encontram em 8,13 ppm (d) (H_A), um sinal sobreposto aos hidrogênios aromáticos das fosfinas (H_B) e outro sinal em 6,70 ppm (d) (H_C).

Outros sinais de grande importância são os hidrogênios alifáticos da bifosfina, que são integrados para quatro, estes sinais são multipletos e se encontram em 5,27 ppm (1H), 4,96 ppm (2H) e 4,47 ppm (1H). O espectro deste composto é apresentado na figura 26.

Figura 26 - Espectro de ressonância magnética nuclear do complexo *cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm)₂]PF₆ em CDCl₃.



Fonte: Dados da pesquisa.

Na tabela 8 são mostradas as atribuições do espectro.

Tabela 8 - Principais atribuições do espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H do complexo *cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm) $_2$]PF $_6$.

	Ho, Hm,				
	H _p	H _A	H _B	H _C	P-CH ₂
<i>cis</i> -[Ru(2-Mcp)(dppm) $_2$]PF $_6$.	7,90-6,40 (m, 40H)	8,13 (d 1H) $^2\text{JH-H}$ = 8Hz	Sinal sobreposto* (1H)	6,7 (d 1H) $^2\text{JH-H} = 4 \text{ Hz}$	5,27 (m, 1H)
	-	-	-	-	4,96 (m, 2H)
	-	-	-	-	4,47 (m, 1H)
	-	-	-	-	-

* alargado; m multipeto, d dubleto.

Fonte: Dados da pesquisa.

5.4. Análise dos espectros de absorção no infravermelho

Os espectros de absorção no infravermelho fornecem informações a respeito da coordenação dos ligantes ao metal, a análise foi realizada por meio da comparação dos espectros do complexo precursor com os dos novos complexos bem como dos ligantes utilizados, sendo que, o aparecimento de novos modos vibracionais, ausentes no precursor e em valores diferentes dos ligantes, evidenciam a coordenação dos mesmos nos novos compostos.

Os espectros apresentados foram obtidos na região entre 4000-220 cm^{-1} . Observou-se que os principais modos vibracionais referentes às bifosfinas, também presentes no precursor, permaneceram praticamente inalterados nos novos complexos, já que, mesmo substituindo-se os ligantes cloridos, a unidade [Ru(dppm) $_2$] não se altera (VON POELHSITZ, 2005).

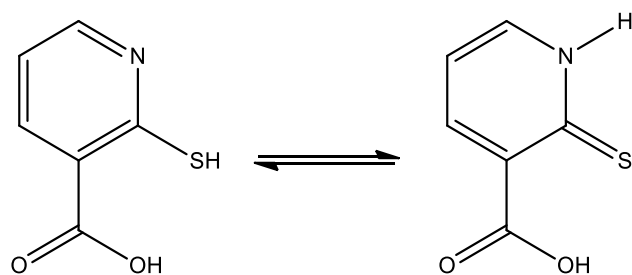
Os ligantes utilizados no trabalho apresentam bandas que também se evidenciam no precursor utilizado, entre elas, os estiramentos na região aromática desta forma as principais bandas referentes aos ligantes, são as relacionadas ao grupo carboxilato, O-H_{fenólico}, S-H e aquelas relacionadas ao átomo de nitrogênio do anel piridínico. Todos os novos complexos apresentam uma banda por volta de 836 cm^{-1} , atribuído ao contra-íon PF $_6^-$ (NAKAMOTO, 1997). O complexo precursor *cis*-[RuCl $_2$ (dppm) $_2$] apresenta ainda dois modos vibracionais referentes ao $\nu_{\text{Ru-Cl}}$ em 299 e 274 cm^{-1} , como esperado (NAKAMOTO, 1997), quando da substituição dos ligantes cloridos espera-se que estas bandas tornem-se ausentes. Sendo assim a coordenação dos ligantes deste trabalho na forma bidentada em substituição aos cloridos pode ser confirmada pela análise dos espectros IV na região de baixa energia.

No apêndice deste trabalho encontram-se todos os espectros dos ligantes, compostos e precursor.

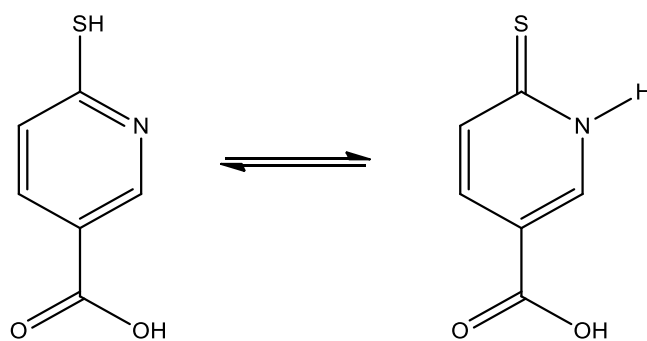
5.4.1. Análise dos espectros de *cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm)₂]PF₆

Os ligantes livres ácido 2-mercaptonicotínico e 6-mercaptonicotínico apresentam tautomerismo tiol-tiona (QUINTAL *ET AL*, 2002), como ilustrado na figura 27. Os espectros no infravermelho destes compostos mostram a presença de bandas alargadas centradas em 2200; 2800 cm⁻¹ e 2500; 2800 cm⁻¹, respectivamente para 2-Mcp e 6-Mcp respectivamente, típicas de νSH e OH com forte interação de hidrogênio. Ambos apresentam uma banda ao redor de 3180 cm⁻¹ típica de νNH e outra próxima de 1140 cm⁻¹ característica de νC=S (NAKAMOTO, 1997). Todas estas observações sugerem que no estado sólido e nas condições em que foram obtidos os espectros há a presença de ambos os tautômeros.

Figura 27 - Tautomerismo nas espécies ácido 6-mercaptonicotínico e ácido 2-mercaptonicotínico.



Tautomerismo na espécie ácido 2-mercaptonicotínico



Tautomerismo na espécie ácido 6-mercaptonicotínico

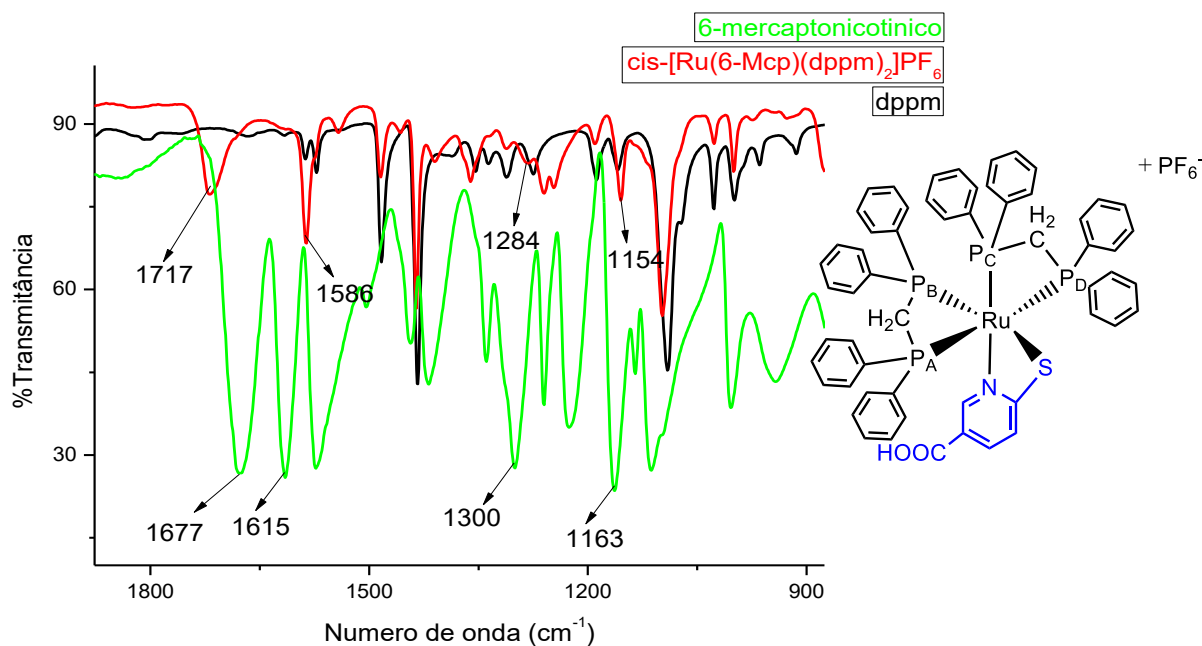
Fonte: O autor.

Após a coordenação dos ligantes ao *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] observa-se que a banda atribuída ao νC=O na região de 1700 cm⁻¹ ainda aparece nos complexos sendo indicativo que o grupo carboxilato não se coordenou ao rutênio. A ausência das bandas alargadas em 2200 e 2500 cm⁻¹ é indicativo do envolvimento do enxofre na coordenação ao centro metálico. O espectro da

região entre 900 e 200 cm^{-1} , será mostrado uma única vez, já que esta é região é idêntica para todos os compostos, este é mostrado na figura 29.

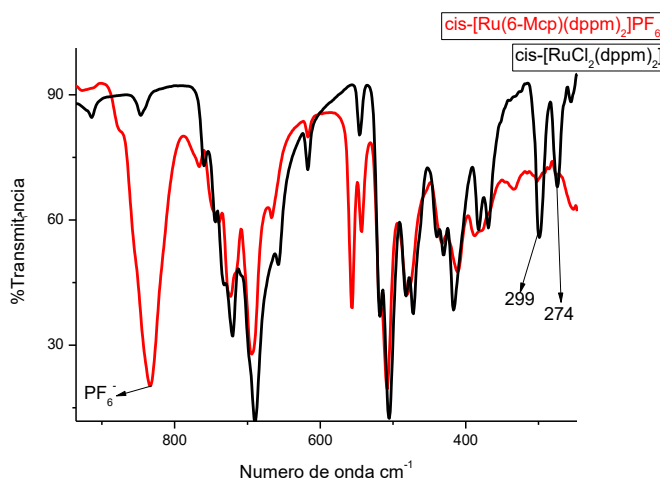
O espectro do composto *cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂] é mostrado na figura 28, o espectro de *cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm)₂] é mostrado na figura 30.

Figura 28 - Espectro de infravermelho do *cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂]PF₆ e precursor. (Região ampliada entre 1900 e 900 cm^{-1}).



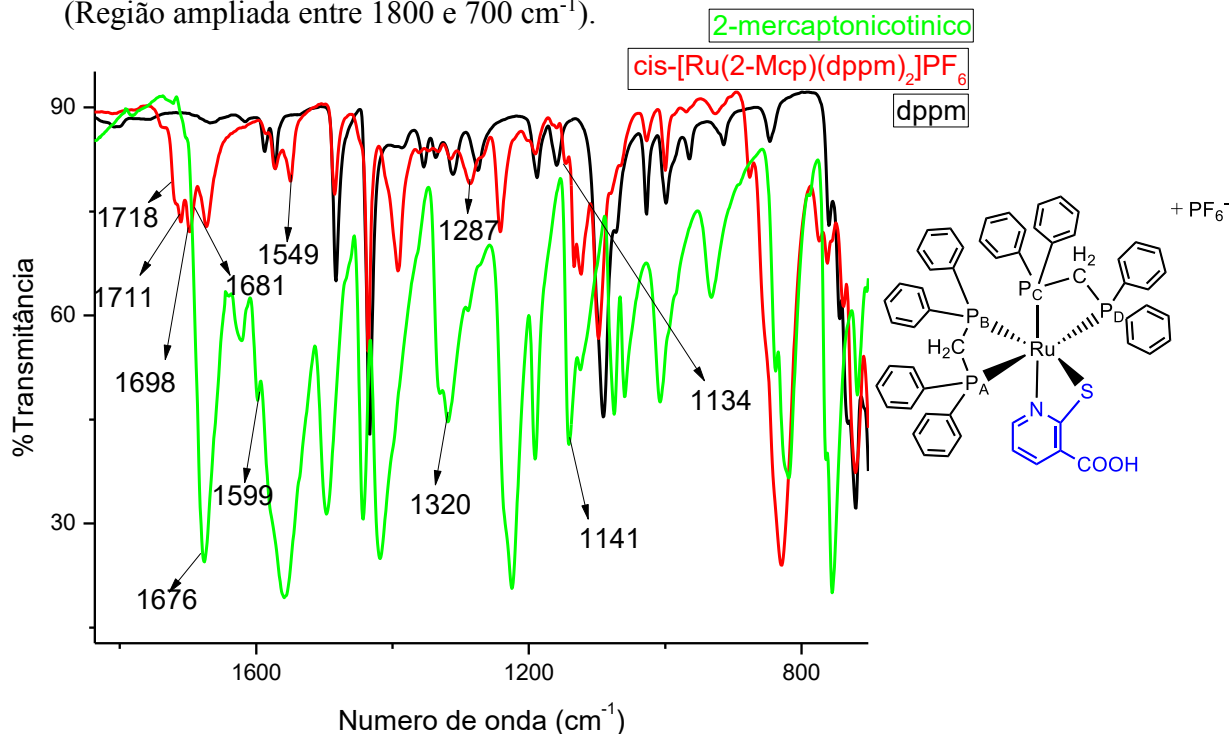
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 29 - Espectro de infravermelho do *cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂]PF₆ e precursor. (Região ampliada entre 900 e 220 cm^{-1}).



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 30 - Espectro de infravermelho do *cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm)₂]PF₆, precursor e 2-Mcp. (Região ampliada entre 1800 e 700 cm⁻¹).



Fonte: Dados da pesquisa.

Na tabela 9 são apresentadas as principais bandas dos ligantes livres e complexos.

Tabela 9 - Principais bandas para os complexos *cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm)₂]PF₆ e seus respectivos ligantes.

Composto	Modos vibracionais				
	ν NH	ν C=O	ν C=N	ν C-O	ν C=S
6-Mcp	3159 f	1677 F	1615 F	1300 F	1163 F
<i>cis</i> -[Ru(6-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆ v	-	1717 m	1586 m	1284 f	1154 f
2-Mcp	3189 f	1676 F	1599 m	1320 F	1141 m
<i>cis</i> -[Ru(2-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆	-	1718* m	1549 f	1287 f	1134 m
		1711 m			
		1698 m			
		1671 m			

* ombro

Fonte: Dados da pesquisa.

5.4.2. Análise do espectro de *cis*-[Ru(6-Hnc)(dppm)₂]PF₆

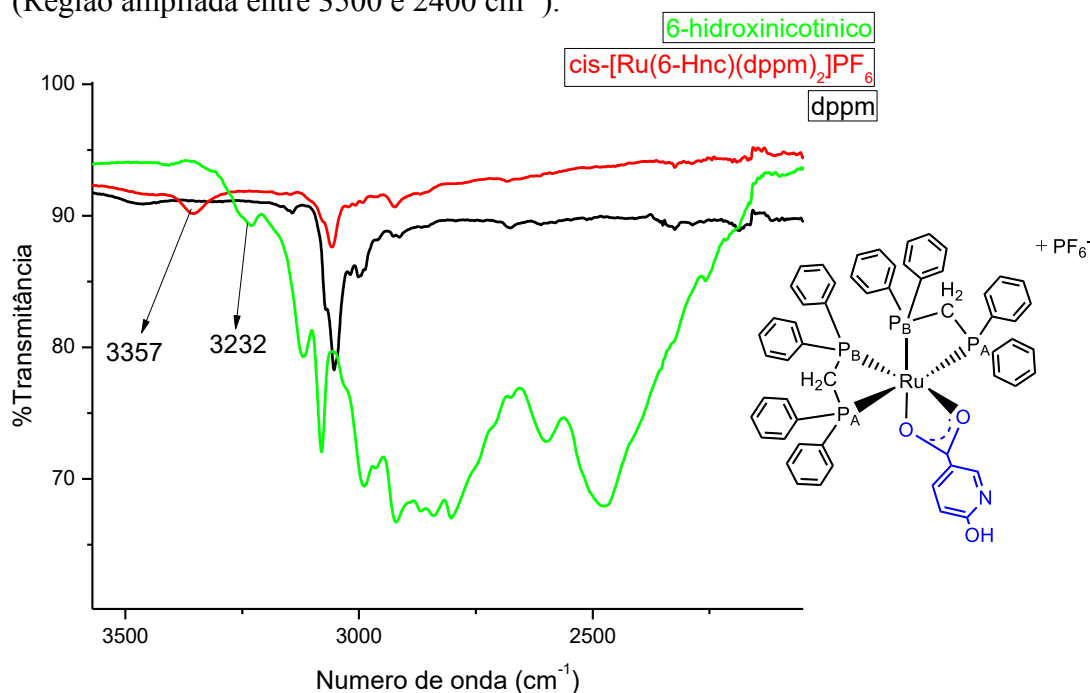
O espectro no infravermelho do ligante ácido 6-hidroxinicotínico também sugere a presença de uma mistura de tautômeros (forma ceto e hidroxí) no estado sólido (ARSLAN ET AL, 2006).

Evidências para este comportamento são as bandas alargadas próximas a 2500 e 3000 cm^{-1} , indicativas da presença de grupo OH, associadas a bandas características do νNH e $\nu\text{C=O}$ de cetona, em 3232 e 1705 cm^{-1} (NAKAMOTO, 1997), respectivamente.

Após a coordenação do ligante ao *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] observa-se a ausência das bandas alargadas, sendo indicativo da desprotonação e envolvimento do grupo carboxilato na ligação ao rutênio. A presença dos modos vibracionais νNH e $\nu(\text{C=O})_{\text{cetona}}$ indica que o ligante encontra-se coordenado na forma ceto. A evidência definitiva da coordenação bidentada do carboxilato é o valor da separação entre as bandas $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ e $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, (o valor de $\Delta\nu$) que corresponde a 56 cm^{-1} uma vez que esta diferença vem sendo utilizada como prova de coordenação do ligante de forma bidentada (NAKAMOTO, 1997).

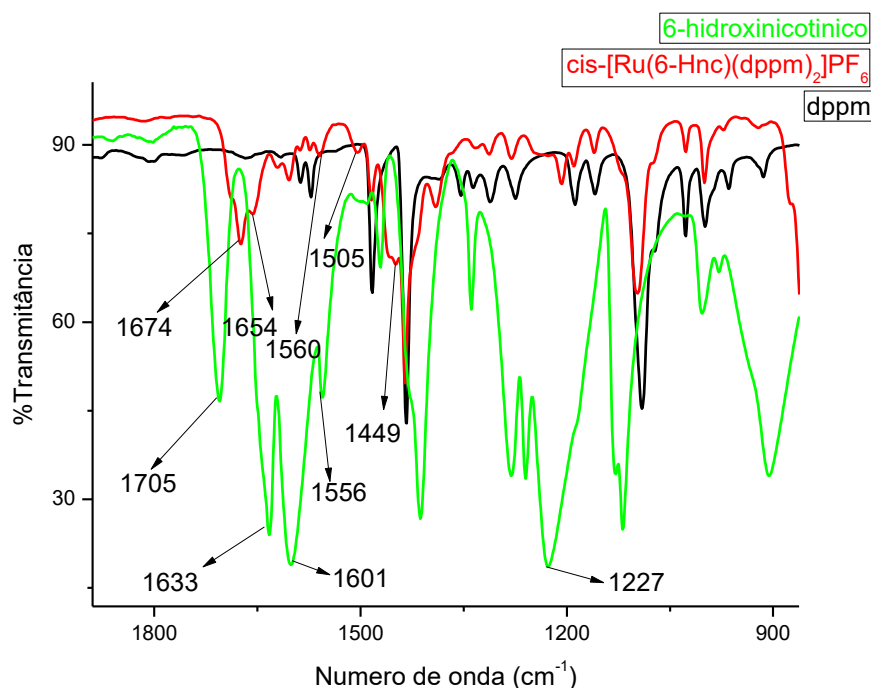
O espectro deste composto é mostrado na figura 31 e 32.

Figura 31 - Espectro de infravermelho do *cis*-[Ru(6-Hnc)(dppm)₂]PF₆, precursor e 6-Mcp. (Região ampliada entre 3500 e 2400 cm^{-1}).



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 32 - Espectro de infravermelho do *cis*-[Ru(6-Hnc)(dppm)₂]PF₆, precursor e 6-Hnc. (Região ampliada entre 1900 e 900 cm⁻¹).



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 10 - Principais bandas para o complexo *cis*-[Ru(6-Hnc)(dppm)₂]PF₆ e seu respectivo ligante.

Composto	Modos vibracionais					
	ν NH	ν C=O	ν_{as} COO ⁻	ν C=N	ν_s COO ⁻	$\Delta \nu_{as} \text{COO}^- - \nu_s \text{COO}^-$
6-Hnc	3232 f	1705 F 1633 F	1601 F	1556 m	1227 F	374
<i>cis</i> -[Ru(6-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆	3357 f	1674 m 1654 m	1505 f	1560 f	1449 f	56

Fonte: Dados da pesquisa.

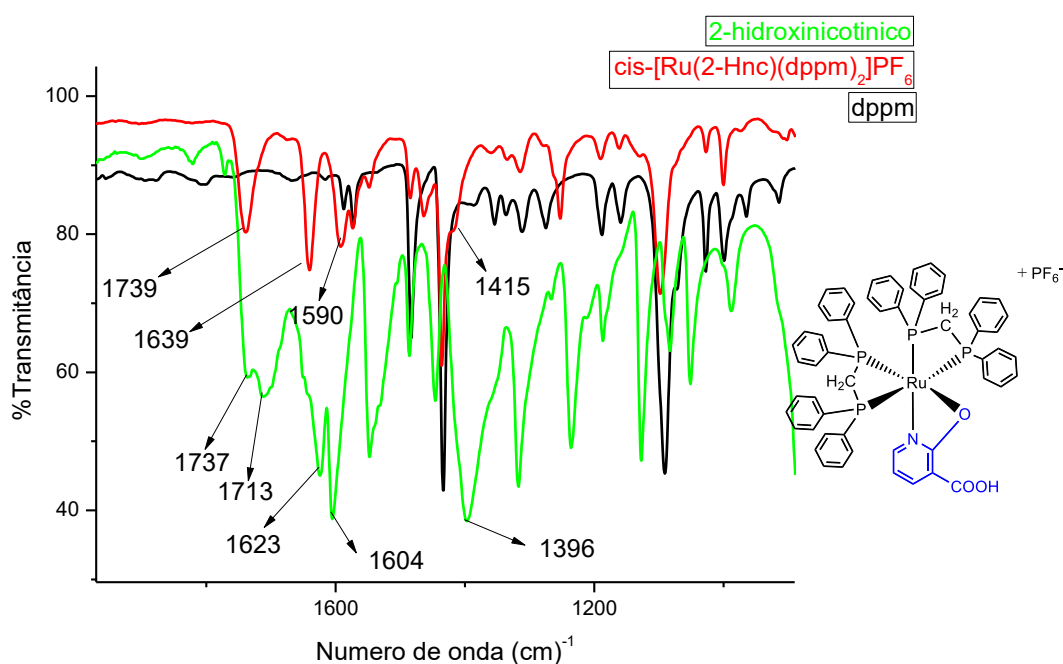
5.4.3. Análise do espectro de *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆

O espectro no infravermelho do ligante ácido 2-hidroxinicotínico sugere a presença de uma mistura de tautômeros (forma ceto e hidroxí) no estado sólido (DOGRA, 2004). A banda alargada centrada em 2800 cm⁻¹ evidencia a presença do grupo OH em forte ligação de hidrogênio (MIKLOVIC, J *ET AL*, 2007) e os modos vibracionais associados ao ν NH em 3234 cm⁻¹ e ν C=O de cetona em 1737/1713 cm⁻¹, (NAKAMOTO, 1997) respectivamente, confirmam esta sugestão.

Após a coordenação do ligante ao *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] observa-se a ausência da banda NH sendo indicativo da ligação deste ao centro metálico. A presença dos modos vibracionais $\nu(\text{C}=\text{O})_{\text{cetona}}$ e das bandas ligadas ao ácido carboxílico indica o tautomerismo da espécie bem como a existência do carboxilato não coordenado.

O espectro do composto é mostrado na figura 33 e os principais dados de atribuição na tabela 11.

Figura 33 - Espectro de infravermelho do *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆, precursor e 2-Hnc. (Região ampliada entre 1800 e 1000 cm⁻¹).



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 11 - Principais bandas de estiramento do composto *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆.

Composto	Modos vibracionais				
	ν NH	ν C=O cetona	ν_{as} COO ⁻	ν C=N	ν_{s} COO ⁻
2-Hnc	3234 f	1737 F 1713 F	1623 F	1604	1396 F
<i>cis</i> -[Ru(2-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆	-	1739 m	1639 m	1590 f	1415 f

Fonte: Dados da pesquisa.

5.5. Análise dos espectros de absorção na região do Ultravioleta-Visível

Foram obtidos espectros de UV-visível como técnica complementar para a caracterização dos compostos e para avaliação da energia envolvida nas transições eletrônicas no complexo precursor, nos novos complexos e nos ligantes utilizados no trabalho.

Os complexos obtidos são relativamente semelhantes, com diferenças nos posicionamentos dos grupos substituintes no ácido nicotínico e dos grupos substituintes, essas ligeiras diferenças se refletem nos espectros, com sobreposição de algumas bandas, o surgimento de novas e/ou deslocamento destas. Pelas características dos ligantes e do próprio íon Ru(II) são esperadas algumas transições características.

As fosfinas são ligantes que apresentam propriedades de doadores σ e receptores π , possuindo orbitais d vazios, e portanto quando coordenados a um centro metálico em baixos estados de oxidação, como exemplo Ru(II), apresentam bandas de transferência de carga metal-ligante (TCML) (VON POELHSITZ, 2001).

Os ligantes utilizados apresentam bandas entre 228 e 377 nm, atribuídas a transições próprias dos ligantes, bandas estas chamadas intraligantes (IL), já o complexo precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] apresenta bandas entre 230 e 420 nm (SULLIVAN E MEYER, 1982).

No complexo *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] são observadas duas bandas, em 258 nm e um ombro em 235 nm, estas são atribuídas à transições intraligantes dos anéis fosfínicos, *IL* ($\pi \rightarrow \pi^*$). Em 417 nm temos uma banda associada a transição eletrônica dos ligantes cloridos para o centro metálico, quando da troca destes pelos ligantes de interesse do trabalho as bandas se deslocam, diminuindo sua intensidade, sugerindo que uma nova transição foi formada. Na região de 358 nm o complexo precursor apresenta uma banda, associada com a transferência de carga do centro metálico para os ligantes fosfínicos, *TCML* ($d\pi \rightarrow \pi^*$) (VON POELHSITZ, 2001).

Para uma melhor visualização, os espectros são mostrados em duas partes, e em concentrações adequadas para boa observação das transições em questão.

Os quatro novos complexos apresentam uma banda na região compreendida entre 323 nm a 380 nm, referente a unidade *cis*-[RuCl₂(dppm)₂], banda esta atribuída à transição de carga TCML ($d\pi \rightarrow \pi^*$), envolvendo o centro metálico e os átomos de fósforo (VON POELHSITZ, 2001).

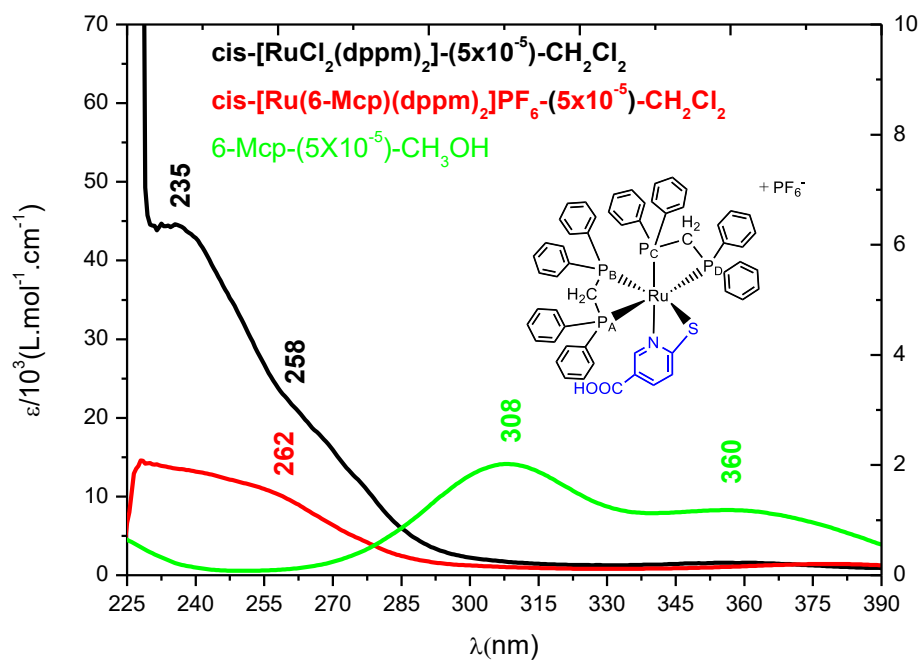
Nos novos compostos as bandas se deslocam, fato esse devido à mudança dos ligantes que completam a esfera de coordenação, sugerindo a ligação destes ao centro metálico, os compostos *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆, *cis*-[Ru(6-Hnc)(dppm)₂]PF₆, *cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm)₂]PF₆, se deslocam para menores comprimentos de onda e ocasionalmente maiores energia, sugerindo que a transição de TCML se torna difícil enquanto que no composto *cis*-

$[\text{Ru}(6\text{-Mcp})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$, a transição desloca-se para valores maiores de comprimento de onda e conseqüentemente menor energia, sugerindo, desta forma que a transição TCML é facilitada. O complexo precursor apresenta uma banda em 417 nm atribuída à transição de elétrons dos ligantes cloridos para o centro metálico TCLM, (VON POELHSITZ, 2001), quando ocorre a coordenação ao metal dos novos ligantes esta banda deixa de existir, sugerindo que os cloridos foram substituídos pelos novos ligantes.

Nos novos complexos sintetizados, as bandas características do ligante aparecem como uma mistura entre estas e as do complexo precursor.

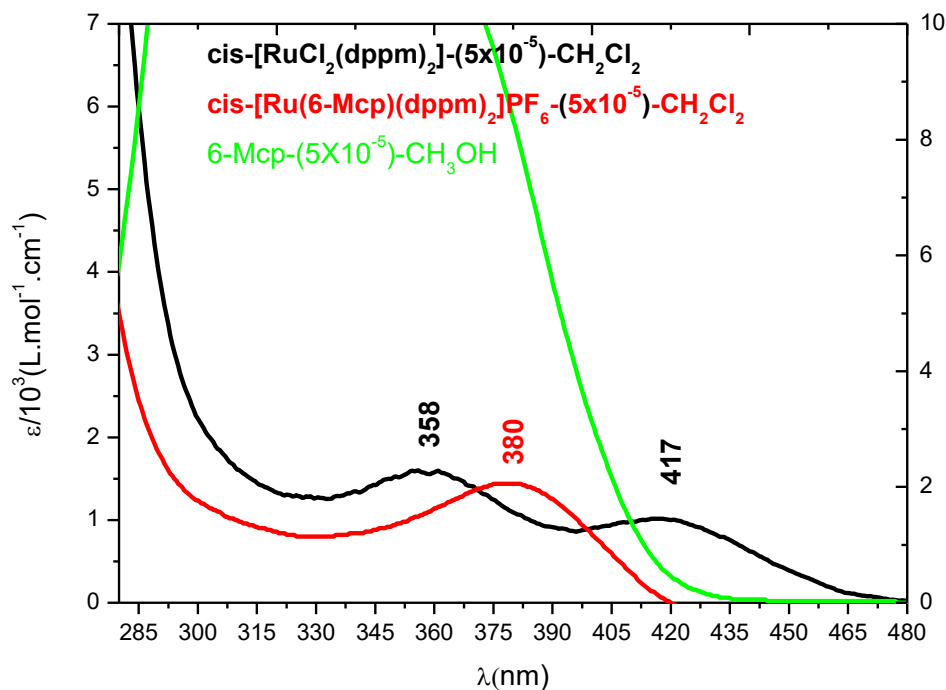
Os espectros dos compostos *cis*- $[\text{Ru}(6\text{-Mcp})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$, figuras 34 e 35, *cis*- $[\text{Ru}(2\text{-Mcp})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$, figuras 36 e 37, *cis*- $[\text{Ru}(6\text{-Hnc})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$, figuras 38 e 39 e *cis*- $[\text{Ru}(2\text{-Hnc})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$, figuras 40 e 41 estão relacionadas abaixo.

Figura 34 - Espectro de UV-Vis do *cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂]PF₆, ligante e *cis*-[RuCl₂(dppm)₂]. (Ampliação na região de 225 a 390 nm).



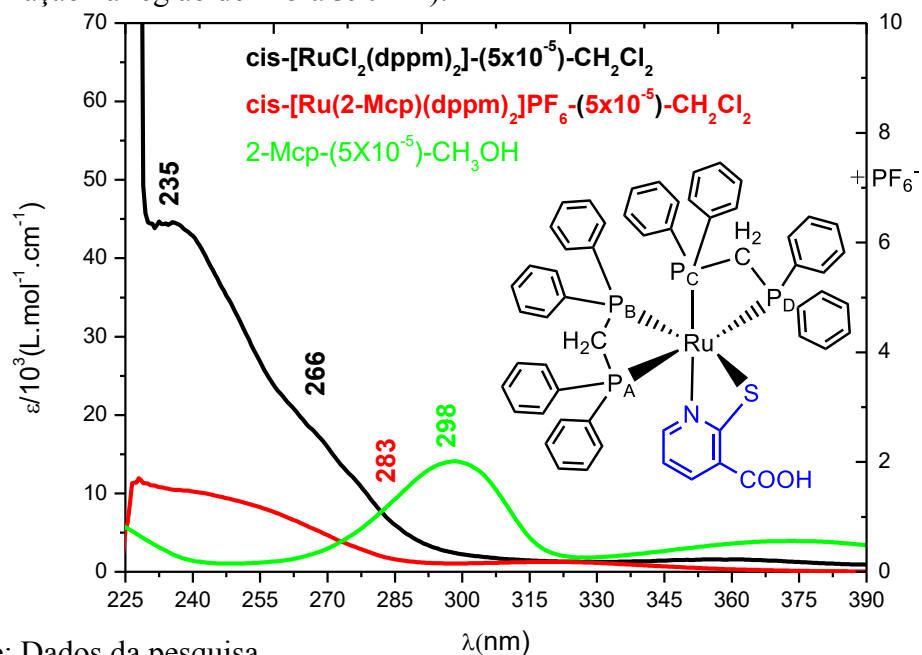
Fonte: Dados da pesquisa

Figura 35 - Espectro de UV-Vis do *cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂]PF₆, ligante e *cis*-[RuCl₂(dppm)₂]. (Ampliação na região de 285 a 480 nm).



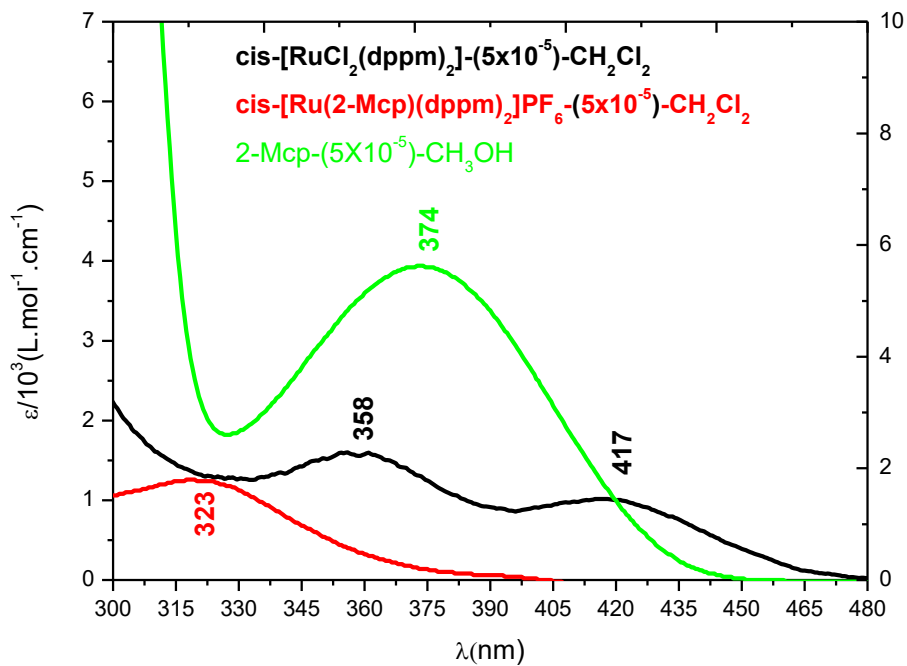
Fonte: Dados da pesquisa

Figura 36 - Espectro de UV-Vis do *cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm)₂]PF₆, ligante e *cis*-[RuCl₂(dppm)₂]. (Ampliação na região de 225 a 390 nm).



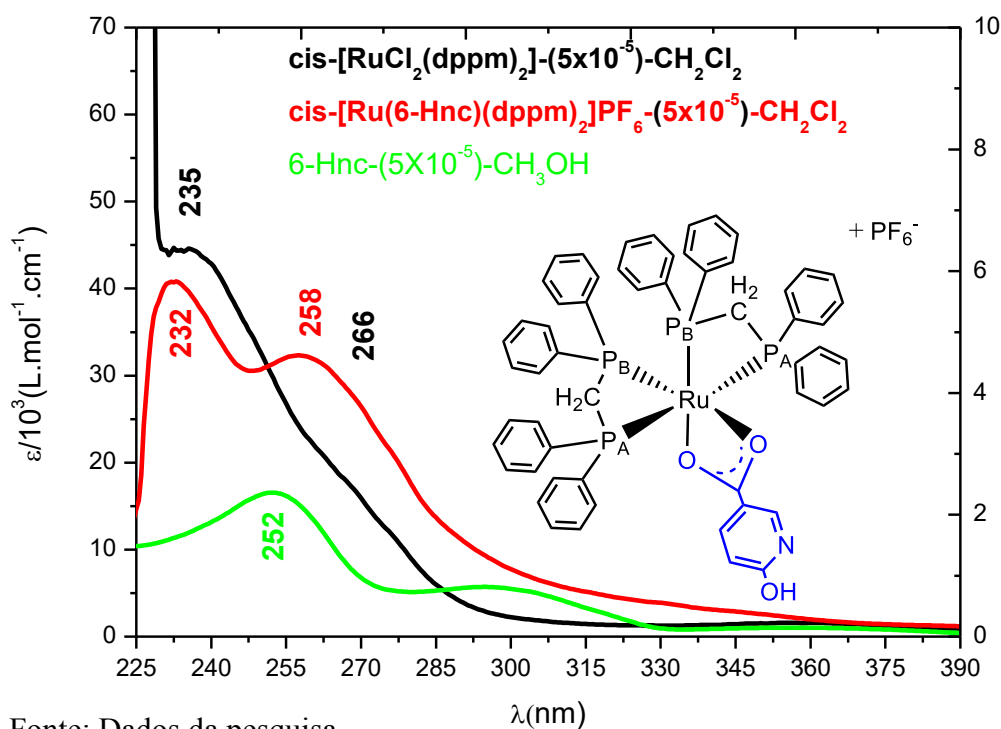
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 37 - Espectro de UV-Vis do *cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm)₂]PF₆, ligante e *cis*-[RuCl₂(dppm)₂]. (Ampliação na região de 300 a 480 nm).



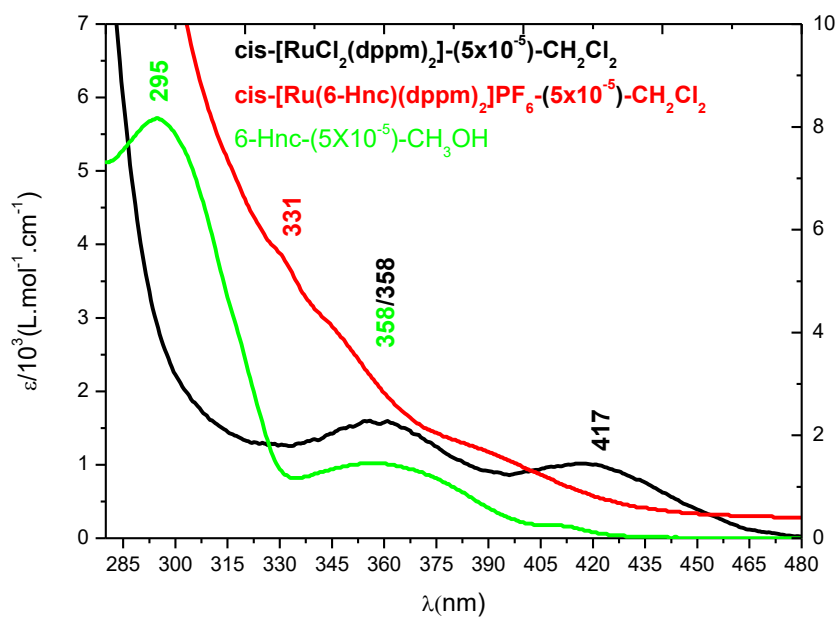
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 38 - Espectro de UV-Vis do *cis*-[Ru(6-Hnc)(dppm)₂]PF₆, ligante e *cis*-[RuCl₂(dppm)₂]. (Ampliação na região de 225 a 390 nm).



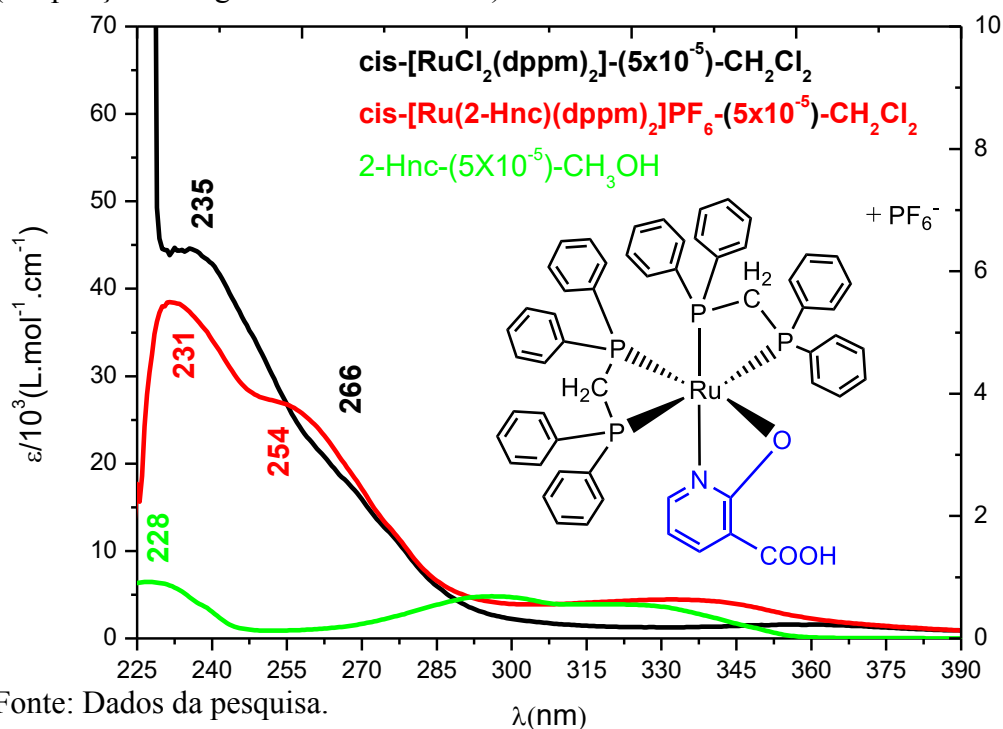
Fonte: Dados da pesquisa

Figura 39 - Espectro de UV-Vis do *cis*-[Ru(6-Hnc)(dppm)₂]PF₆, ligante e *cis*-[RuCl₂(dppm)₂]. (Ampliação na região de 285 a 480 nm).



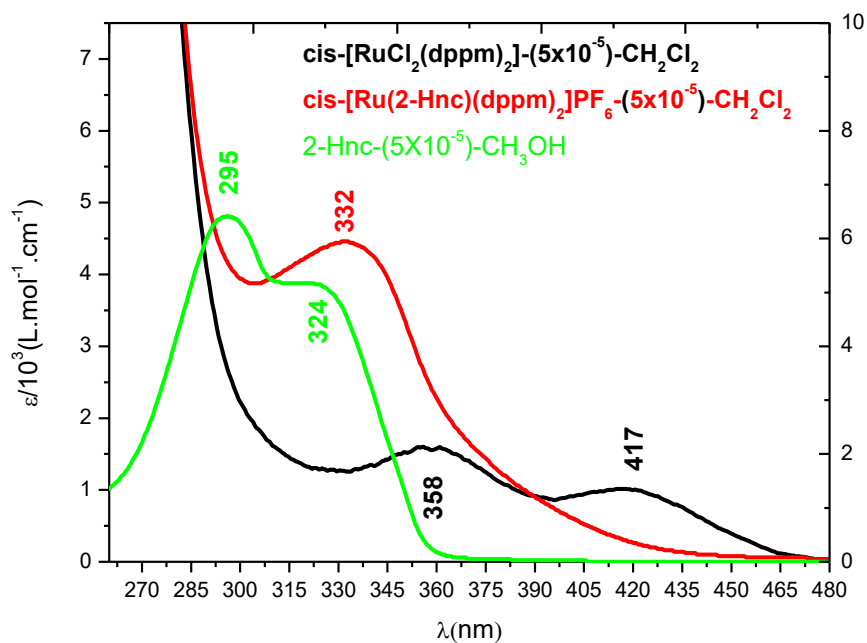
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 40: Espectro de UV-Vis do *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆, ligante e *cis*-[RuCl₂(dppm)₂]. (Ampliação na região de 260 e 480 nm).



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 41: Espectro de UV-Vis do *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆, ligante e *cis*-[RuCl₂(dppm)₂]. (Ampliação na região de 270 e 480 nm).



Fonte: Dados da pesquisa

Na tabela 12 são apresentados os comprimentos de onda (λ) e as respectivas absorptividades molares (ϵ) e suas possíveis transições nos novos espectros de rutênio e no precursor.

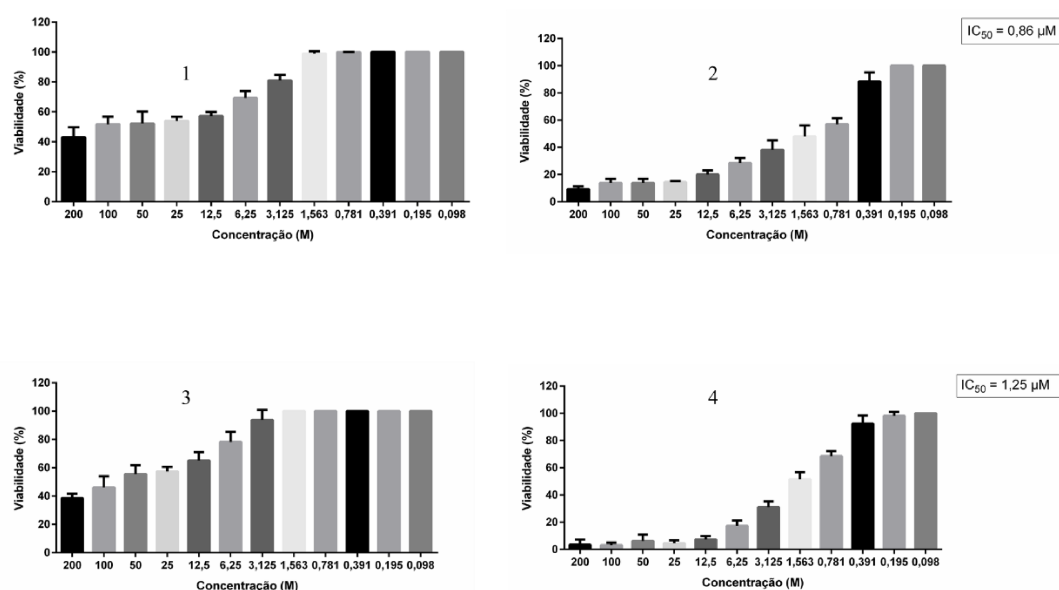
Tabela 12 - Valores de comprimento de onda, absorptividade molar e possíveis transições encontradas nos espectros dos compostos.

Complexo	λ (nm)	ϵ ($10^3 \text{L.mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	Atribuição
<i>cis</i> -[Ru(2-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆	323	1,22	TCML
	283	1,85	IL ($\pi \rightarrow \pi^*$)
2-Mcp	374	3,93	IL
	298	14,07	IL
<i>cis</i> -[Ru(6-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆	380	1,46	TCML
	262	9,01	IL ($\pi \rightarrow \pi^*$)
6-Mcp	360	8,22	IL
	308	14,07	IL
<i>cis</i> -[Ru(2-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆	332	4,46	TCML
	254	26,83	IL ($\pi \rightarrow \pi^*$)
	231	38,25	IL ($\pi \rightarrow \pi^*$)
2-Hnc	324	3,87	IL
	295	4,78	IL
	228	6,37	IL
<i>cis</i> -[Ru(6-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆	331	3,80	TCML
	258	32,14	IL ($\pi \rightarrow \pi^*$)
	232	40,64	IL ($\pi \rightarrow \pi^*$)
6-Hnc	358	1,01	IL
	295	5,68	IL
	252	16,47	IL
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]	417	1,06	TCLM
	358	1,56	TCML
	266	18,58	IL ($\pi \rightarrow \pi^*$)
	235	44,1	IL ($\pi \rightarrow \pi^*$)

5.6 Resultados de atividade antiparasitária e citotoxicidade

Os quatro complexos de rutênio obtidos e o complexo precursor foram submetidos a ensaios antiparasitários contra a forma promastigota de *Leishmania (L.) amazonensis*. As curvas de viabilidade celular são mostradas na figura 42 e a tabela 13 sumariza a ação dos complexos na viabilidade das *Leishmanias*.

Figura 42: Viabilidades celulares dos compostos sintetizados contra *Leishmania amazonensis*.



1: *cis*-[Ru(6-Hnc)(dppm)₂]PF₆; 2: *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆; 3: *cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm)₂]PF₆; 4: *cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂]PF₆;

Fonte: Dados da pesquisa.

A análise dos gráficos de viabilidade permite verificar uma curva dose-resposta típica onde o aumento da concentração leva o aumento da atividade. Entretanto para os complexos *cis*-[Ru(6-Hnc)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm)₂]PF₆ não foi possível determinar os valores de IC₅₀ uma vez que na maior dose utilizada a viabilidade celular permanece entre 40% e 50%.

Tabela 13 - Valores de IC₅₀ para os complexos obtidos, precursor e pentamidina.

Complexos	<i>L.(L.) amazonensis</i>
	IC ₅₀ (μmolL ⁻¹)
<i>cis</i> -[Ru(6-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆	-
<i>cis</i> -[Ru(2-Hnc)(dppm) ₂]PF ₆	0,86
<i>cis</i> -[Ru(2-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆	-
<i>cis</i> -[Ru(6-Mcp)(dppm) ₂]PF ₆	1,25
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]PF ₆	15,48
Pentamidina*	3,38

* (FARIA ET AL., 2013)

Fonte: Dados da pesquisa.

Pela análise dos resultados nota-se que apenas dois complexos foram ativos contra a espécie de *Leishmania amazonensis* com IC₅₀ no valor de 0,86 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆ e 1,25 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para *cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂]PF₆. Com relação ao complexo precursor observa-se que os novos compostos foram mais ativos, o composto *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆ foi 18 vezes mais ativo e o composto *cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂]PF₆ 12,4 vezes, o composto Isotionato de Pentamidina, usado como fármaco de segunda escolha no tratamento da leishmaniose, quando testado sob as mesmas condições, exibe valores de IC₅₀ de 3,38 para *L.(L.) amazonensis* (FARIA ET AL., 2013), sendo, portanto mais eficazes quando avaliados do ponto de vista do IC₅₀. Este resultado evidencia a possível ação dos novos ligantes junto ao centro metálico do rutênio(II) demonstrando que os ligantes nicotínicos conferem alguma característica química resultando em uma melhor resposta biológica.

Tais valores indicam o potencial destes complexos para aplicação como antiparasitários. Testes complementares serão realizados visando elucidar as alterações morfológicas nas *Leishmanias* provocadas pela ação dos complexos de rutênio, e ainda, estudos serão feitos com o objetivo de relacionar a estrutura do complexo com a atividade exibida e os possíveis alvos biológicos que levam à citotoxicidade.

6 CONCLUSÃO

Neste trabalho foram sintetizados quatro novos complexos de rutênio(II) de fórmula geral *cis*-[Ru(N-S)(dppm)₂]PF₆, sendo N-S = 2-mercaptonicotinato e 6-mercaptonicotinato, *cis*-[Ru(O-O)(dppm)₂]PF₆, sendo O-O = 2-hidroxicotinato e *cis*-[Ru(N-O)(dppm)₂]PF₆ 6-hidroxicotinato.

O tipo de coordenação via N-S, O-O e N-O bem como as geometrias propostas foram evidenciados pelo padrão dos sinais no RMN ³¹P{¹H}. A coordenação dos ligantes ao metal foi comprovada pela aparição de novos modos vibracionais, ausentes no precursor e presentes nos espectros de IV, sendo que estes valores novos encontram-se deslocados evidenciando a interação entre os ligantes e o íon central. O padrão de sinais observados no RMN ¹H corroborou o observado nos espectros de RMN de ³¹P{¹H}, uma vez que evidenciou a presença dos ligantes nos complexos, juntamente com suas integrais concordantes com as estruturas propostas, pela técnica de UV-Vis foi possível observar o surgimento de novas bandas, o desaparecimento de algumas e desta forma concluir conjuntamente com as outras técnicas que houve a formação de um novo composto. A fórmula empírica foi comprovada por meio de análise elementar, sendo que os valores experimentais obtidos de porcentagem de CHNS e CHN, foram concordantes com os valores teóricos e com as estruturas propostas para os compostos. Os compostos foram testados contra o parasita *Leishmania amazonensis*, sendo que dois destes compostos se mostraram potenciais agentes antiparasitários. Os compostos *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂]PF₆ apresentaram valores de IC₅₀ de 0,86 µM e 1,25 µM, valores estes melhores que o complexo precursor do trabalho sugerindo que a coordenação de novos ligantes causa um efeito benéfico na atividade, e melhores ainda que a droga de referência, a pentamidina, que nas mesmas condições experimentais apresenta um valor de IC₅₀ de 3,38 µM. Os demais compostos não tiveram seus IC₅₀ calculados, uma vez que a dose máxima não chegou a destruir 100% dos parasitas.

Estudos mais detalhados sobre os mecanismos de ação dos compostos serão realizados em testes posteriores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMS, M.J.; MURRER, B.A. Metal compounds in therapy and diagnosis. **Science**, v. 261, p. 725-30, 1993.

<https://doi.org/10.1126/science.8102010>

ADAM, R.; BILBAO-RAMOS, P.; LOPEZ-MOLINA, S.; ABARCA, B.; BALLESTEROS, R.; GONZALEZ-ROSENDE, M. E.; DEA-AYUELA, M. A.; ALZUET-PINA, G. Triazolopyridyl ketones as a novel class of antileishmanial agents. DNA binding and BSA interaction. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 15, p. 4018-4027, 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.05.069>

ALDERDEN, R.A.; TREVOR, W.H. The discovery and development of cisplatin. **J Chem Educ**, v. 83, p. 728-34, 2006.

<https://doi.org/10.1021/ed083p728>

ALESSIO, E. Thirty Years of the Drug Candidate NAMI-A and the Myths in the Field of Ruthenium Anticancer Compounds: A Personal Perspective **European journal of inorganic chemistry**, vol:2017, iss:12, 2017.

ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J. Ruthenium in Medicine: Current Clinical Uses and Future Prospects. **Platinum Metals Review**, v. 45, n. 2, p. 62-69, 2001.

ALESSIO, E.; IENGO, E.; SERLI, B.; MESTRONI, G.; SAVA, G. Ruthenium anticancer drugs. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 86, n. 1, p. 21-21, 2001.

ARBLASTER, J. The Discoverers of the Ruthenium Isotopes. **Platinum Metals Review**. v. 55(4), p.251-262, 2011.

<https://doi.org/10.1595/147106711X592448>

ARSLAN, H.; SENGUL, A.; AYGUN, S.; KARADAYI, N.; BAYARI, H.S. Infrared spectrum, molecular structure and theoretical calculation of 2-pyridone-6-carboxylic acid. **Journal of Molecular Structure**, 839, p. 76-83, 2006.

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2006.10.045>

ASTON, F. W. The Isotopic Constitution and Atomic Weights of Selenium, Bromine, Boron, Tungsten, Antimony, Osmium, Ruthenium, Tellurium, Germanium, Rhenium and Chlorine. **Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character (1905-1934)**. 1931, v.132(820), p.487-498, 1931.

BERGAMO, A.; GAVA, S.; SORC, B.; SAVA, A.; ZORZET, E.; SAVA, E.; ALESSIO, G.; IENGO, G. Effects of NAMI-A and some related ruthenium complexes on cell viability after short exposure of tumor cells. **Anti-Cancer Drugs**, v.11(8), p. 665-672, 2000.

<https://doi.org/10.1097/00001813-200009000-00012>

BERGLUND, M.; MICHAEL, WIESER, E. Isotopic compositions of the elements 2009 (IUPAC Technical Report). **Pure Appl. Chem**, Vol. 83, No. 2, pp. 397–410, 2011.

<https://doi.org/10.1351/PAC-REP-10-06-02>

BERMAN, J.D. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. **Clin Infect Disease**, v. 24, p. 684-703, 1997.

<https://doi.org/10.1093/clind/24.4.684>

BRENHA, H. Variedade letal de leishmaniose avança 30km por ano em direção a São Paulo. Edição Ano: 42 - Número: 37 - Publicada em: 17/06/2009. Il.color. Disponível em: «<http://200.144.182.150/aun/imprimir.php?id=2833>». Acesso em: 17/07/2017.

CABANTCHIK, Z.I.; GLICKSTEIN, H.; GOLENSER, J.; LOYEVSKY, M.; TSAFACK, A. Iron chelators: mode of action as antimalarials. **Acta Haematol**, v. 95, p. 70-7, 1996.

<https://doi.org/10.1159/000203952>

CASARIN, M.; DEVIC, T.; FAMENGO, A.; FORRER, D.; GROSS, S.; TONDELLO, E.; VITTADINI, A. Molecular, electronic, and Crystal structures of self-assembled hydrothermally synthesized Zn(II)-Mercaptonicotinate: A combined spectroscopic and theoretical approach. **Inorganic Chemistry**, v.49, p 4099-4108, 2010.

<https://doi.org/10.1021/ic902076r>

CHAKRAVARTY, J.; SUNDAR, S. Drug resistance in leishmaniasis.(Symposium-Lieshmaniasis)(Report). **Journal of Global Infectious Diseases**, Vol.2(2), p.167, 2010.

<https://doi.org/10.4103/0974-777X.62887>

CHEN, D.; MILACIC, V.; FREZZA, M.; DOU, Q. P. Metal Complexes, their Cellular Targets and Potential for Cancer Therapy. **Current Pharmaceutical Design**, v.15, p. 777-791, 2009.

<https://doi.org/10.2174/138161209787582183>

CLARKE, M. J. Ruthenium metallopharmaceuticals. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 236, n. 1-2, p. 209-233, 2003.

[https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(02\)00312-0](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00312-0)

DEN BOER, M. ; ARGAW, D. ; JANNIN, J. ; ALVAR, J. Leishmaniasis impact and treatment access. **Clinical Microbiology and Infection**.Vol.17(10), pp.1471-1477, 2011.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03635.x>

DIAS, H.V.; BATDORF, K.H.; FIANCHINI, M.; DIYABALANAGE H.V.; CARNAHAN, S.; MULCAHY, R. Antimicrobial properties of highly fluorinated silver(I) tris(pyrazolyl)borates. **J Inorg Biochem**, v. 100, p. 158-60, 2006.

<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.10.003>

DOGRA, S.K. Spectral characteristics of 2-hydroxynicotinic acid: effects of solvent and acid or base concentrations. **Journal of Molecular Structure**, 737, p-189-199, 2005.

DUBYAK, G.R.; KLEINZELLER, A. The insulin-mimetic effects of vanadate in isolated rat adipocytes. Dissociation from effects of vanadate as a (Na⁺-K⁺) ATPase inhibitor. **J Biol Chem**, v. 255, p. 5306-12, 1980.

ECKHARDT, S. Recent progress in the development of anticâncer agents. **Curr Med Chem Anticancer Agents**, v. 2, p. 419-39, 2002.

<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.10.003>

ENDO, K. GRUBBS, R. H. Chelated ruthenium catalysts for Z-selective olefin metathesis. **Journal of American Chemical Society**, v. 133, n. 22, p. 8525-7, 2011.

<https://doi.org/10.1021/ja202818v>

FARRELL, N. Biomedical uses and applications of inorganic chemistry. An overview. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 232, n. 1-2, p. 1-4, 2002.

[https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(02\)00100-5](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00100-5)

FARIA, J. V.; DOS SANTOS, M. S.; BERNARDINO, A. M. R.; BECKER, K. M.; MACHADO, G. M. C.; RODRIGUES, R. F.; CANTO-CAVALHEIRO, M. M.; LEON, L. L. Synthesis and activity of novel tetrazole compounds and their pyrazole-4-carbonitrile precursors against Leishmania spp. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 23, p. 6310-6312, 2013.

<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.09.062>

FONTES, A.P.S.; ALMEIDA, S.G. e NADER, L.A. Compostos de platina em quimioterapia do câncer. **Química Nova**, v. 20, n. 4, p. 398-406, 1997.

<https://doi.org/10.1590/S0100-40421997000400010>

FRAGOSO, MCBV. Manifestações endócrinas das mutações da proteína Gs alfa e do imprinting do gene GNAS1. **Arq Bras Endocrinol Metab.** V. 46, p.372-80, 2002.

<https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000400008>

GERSTEN, S. W.; SAMUELS, G. J.; MEYER, T. J. Catalytic oxidation of water by an oxo-bridged ruthenium dimer. **Journal of the American Chemical Society**, v. 104, n. 14, p. 4029-4030, 1982.

<https://doi.org/10.1021/ja00378a053>

GONTIJO, B.; CARVALHO, M. Leishmaniose tegumentar americana. **Revista da sociedade brasileira de medicina tropical**, v.36, n. 1, p. 71-80, 2003.

<https://doi.org/10.1590/S0037-86822003000100011>

GABRIEL GRIMALDI, JR.; ROBERT B. TESH. Leishmaniasis of the New World: Current Concepts and Implications for Future Research. **Clinical microbiology reviews, American Society for Microbiology**. p. 230-250 Vol. 6, No. 3, 1993.

GUO, Z. J.; SADLER, P. J. Medicinal inorganic chemistry. **Advances in Inorganic Chemistry**, v. 49, p. 183-306, 2000.

HARTINGER, C.G.; ZORBAS-SEIFRIED, S.; JAKUPEC, M.A.; KYNAST, B.; ZORBAS, H.; KEPPLER, B.K. From bench to bedside – preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium trans-[tetrachlorobis(1H-indazole)ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A). **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.100(5-6), p.891(14), 2006.

HELM, F.; MARKS, J.G.; LEYDEN, J.J.; GUZZO, C.; KRUEGER, G.G.; GRIFFITHS, T.W, *et al.* Topical auranofin ointment for the treatment of plaque psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v. 33, p. 517-9, 1995.

[https://doi.org/10.1016/0190-9622\(95\)91402-1](https://doi.org/10.1016/0190-9622(95)91402-1)

HUDEJ, R.; MIKLAVCIC, D.; CEMAZAR, M.; TODOROVIC, V.; SERSA, G.; BERGAMO, A.; SAVA, G.; MARTINCIC, A.; SCANCAR, J.; KEPPLER, B.; TUREL, I. Modulation of Activity of Known Cytotoxic Ruthenium(III) Compound (KP418) with Hampered Transmembrane Transport in Electrochemotherapy In Vitro and In Vivo, **The Journal of Membrane Biology**, v.247(12), p.1239-1251, 2014.

<https://doi.org/10.1007/s00232-014-9696-2>

INIGUEZ, E.; SÁNCHEZ, A.; VASQUEZ, M.A.; MARTÍNEZ, A.; OLIVAS, J.; SATTLER, A.; SÁNCHEZ-DELGADO, R.A.; MALDONADO, R.A. Metal-drug synergy: new ruthenium(II) complexes of ketoconazole are highly active against *Leishmania major* and *Trypanosoma cruzi* and nontoxic to human or murine normal cells. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, 2013, pp.1-12

<https://doi.org/10.1007/s00775-013-1024-2>

INIGUEZ, E.; VARELA-RAMIREZ, A.; MARTÍNEZ, A.; TORRES, C.L.; SÁNCHEZ-DELGADO, R.A.; MALDONADO, R.A.

Ruthenium-Clotrimazole complex has significant efficacy in the murine model of cutaneous leishmaniasis. **Acta Tropica**, December 2016, Vol.164, pp.402-410

<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.09.029>

INSTITUTO OSWALDO CRUZ. Doenças Tropicais Negligenciadas. 2012. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=1585&sid=32>. Acesso em 14 Maio de 2017.

KAMANNA, V.; VO, A.; KASHYAP, M. Nicotinic acid: recent developments. *Current Opinion In Cardiology*, v.23(4), p. 393-398, 2008.
<https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e3283021c82>

KASHYAP, M.; KAMANNA, V. Effects of niacin therapy. *Atherosclerosis Supplements*, v.10(2), 2009.

LINKE, A.; SONNABEND, M.; FASSHAUER, M.; HÖLLRIEGEL, R.; SCHULER, G.; NIEBAUER, J.; STUMVOLL, M.; BLÜHER, M. Effects of extended-release niacin on lipid profile and adipocyte biology in patients with impaired glucose tolerance, *Atherosclerosis*, v.205(1), p.207-213, 2009.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.11.026>

KHEIRANDISH, F ; SHARAFI, AC ; KAZEMI, B ; MOHEBALI, M ; SARLAK, A ; TARAHI, MJ ; HOLAKOUEE, K ; HAJARAN, H. Identification of Leishmania Species Using PCR Assay on Giemsa-Stained Slides Prepared From Cutaneous Leishmaniasis Patients. *Iranian Journal Of Parasitology*, Vol.8(3), pp.382, 2013.

LEE, N.; BERTHOLET, S.; DEBRABANT, A.; MULLER, J.; DUNCAN, R.; NAKHASI, H.L. Programmed cell death in the unicellular protozoan parasite Leishmania. *Cell Death and Differentiation*, Vol.9(1), p.53, 2002.
<https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4400952>

MEDICI, S.; PEANA, M.; NURCHI, V. M.; LACHOWICZ, J. I.; CRISPONI, G.; ZORODDU, M. A. Noble metals in medicine: Latest advances. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 284, n. 0, p. 329-350, 2015.

MJOS, K. D.; ORVIG, C. Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry. *Chemical Reviews*, v. 114, n. 8, p. 4540-4563, 2014.
<https://doi.org/10.1021/cr400460s>

MESAVALLE, CM ; MORALEDA, V ; LAZUEN, J ; CRACIUNESCU, D ; OSUNA, A.
Action of new organometallic complexes against *Leishmania donovani*. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, Vol.40(1), pp.47-57,1997.

<https://doi.org/10.1093/jac/40.1.47>

MOORE, L.L.; *Leishmania* . **Encyclopædia Britannica**, Inc. *leishmania*, *Leishmania donovani* in a bone marrow cell. /Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2017.

MOREIRA, V; SOARES, ROSSY-ERIC.; SILVA, L.M ; PINTO, B.S; MELO, M; PEREIRA, S.F. Meglumine Antimoniate (Glucantime) Causes Oxidative Stress-Derived DNA Damage in BALB/c Mice Infected by *Leishmania (Leishmania) infantum*. **Antimicrobial Agents & Chemotherapy**, Vol.61(6), 2017.

<https://doi.org/10.1128/AAC.02360-16>

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds**. 5th ed. New York: JOHN WILEY & SONS, 1997.

PARK, S.H.; CHO, E.K.; BANG, S.M.; SHIN, D.B.; LEE, J.H.; LEE, Y.D. Docetaxel plus cisplatin is effective for patients with metastatic breast cancer resistant to previous anthracycline treatment: a phase II clinical trial. **BMC Cancer**, v. 5, p. 21, 2005.

<https://doi.org/10.1186/1471-2407-5-21>

PAVAN, FERNANDO R. ; POELHSITZ, GUSTAVO VON ; DO NASCIMENTO, FÁBIO B. ; LEITE, SERGIO R.A. ; BATISTA, ALZIR A. ; DEFLON, VICTOR M. ; SATO, DAISY N. ; FRANZBLAU, SCOTT G. ; LEITE, CLARICE Q.F. Ruthenium (II) phosphine/picolinate complexes as antimycobacterial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Vol.45(2), pp.598-601, 2010.

PALADI, C.S.; PIMENTEL, I.A.S.; KATZ, S.; CUNHA, L. O. R.; JUDICE, W.A.S.; CAIRES, A.C. F.; BARBIÉRI, C.L. In Vitro and In Vivo Activity of a Palladacycle Complex on *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, Vol.6(5), p.e1626, 2012.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001626>

PALOQUE, L.; VERHAEGHE, P.; CASANOVA, M.; CASTERA-DUCROS, C.; DUMETRE, A.; MBATCHI, L.; HUTTER, S.; KRAIEM-M'RABET, M.; LAGET, M.; REMUSAT, V.; RAULT, S.; RATHELOT, P.; AZAS, N.; VANELLE, P. Discovery of a new antileishmanial hit in 8-nitroquinoline series. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, p. 75-86, 2012.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.04.029>

QUINTAL, S.M.O.; NOGUEIRA, H.I.S.; FELIX, V.; DREW, MGB. Coordination modes of 2-mercaptonicotinic acid: synthesis and crystal structures of palladium(II), platinum(II), rhenium(III), and molybdenum(VI) complexes. **Journal Of The Chemical Society-Dalton Transactions**, v.23, pp.4479-4487, 2002.

<https://doi.org/10.1039/B206101E>

ROMERO, G.SIERRA.; COSTA, D.L.; COSTA, C.H.N.; DE ALMEIDA, R.PACHECO.; DE MELO, E.V.; DE CARVALHO, S.F.GUIMARÃES.; RABELLO, A.; DE CARVALHO, A. L.; SOUSA, A.Q.; LEITE, R.D.; LIMA, S.S.; AMARAL, T.A.; ALVES, F.P.; RODE, J. Efficacy and safety of available treatments for visceral leishmaniasis in Brazil: A multicenter, randomized, open label trial. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, 2017, Vol.11 (6), p.1-26, 2017.

SANGSHETTI, J.N.; KALAMKHAN, F.A.; KULKARNI, A.A.; AROTE, R.; PATIL, R.H. Antileishmanial drug discovery: comprehensive review of the last 10 years **R.S.C Advances**, Vol.5(41), pp.32376-32415, 2015.

<https://doi.org/10.1039/C5RA02669E>

SANYAL, S.; BÅVNER, A.; HIRONITI, A. ; NILSSON, L.M.; LUNDÅSEN, T.; REHNMARK, S.; WITT, M. R; EINARSSON, C.; TALIANIDIS, I; GUSTAFSSON, JAN.Å.; TREUTER, E. Involvement of corepressor complex subunit GPS2 in transcriptional pathways governing human bile acid biosynthesis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104(40), p.15665-15670, 2007.

<https://doi.org/10.1073/pnas.0706736104>

SCHAEFER M. Properties of paramagnetic metals in MRI. **Met Based Drugs**, v. 4: p. 159-71, 1997.

<https://doi.org/10.1155/MBD.1997.159>

SCHMIDT, N. K. Fisiologia animal: adaptação e meio ambiente. **Ed Santos**, São Paulo, 1996.

SEDDON, E. A.; SEDDON, K. R. **The Chemistry of Ruthenium**. Elsevier Science, 1984. 1374.

SERENO, D.; ALEGRE, A.M.; SILVESTRE, R.; VERGNES, B.; AND OUAISSI, A. In vitro antileishmanial activity of nicotinamide. **Antimicrob Agents Chemother** v.49: 808– 812, 2005.

<https://doi.org/10.1128/AAC.49.2.808-812.2005>

SHECHTER, Y.; KARLISH S.J. Insulin-like stimulation of glucose oxidation in rat adipocytes by vanadyl (IV) ions. **Nature**, v. 284, p.556-8, 1980.

<https://doi.org/10.1038/284556a0>

SILVA, P. P.; GUERRA, W. Rutênio. **Química Nova na Escola**, v. 34, n. 2, p. 99-100, 2012.

SIMON L.C.; SHYAM, S.; ALAN, H.F. Drug Resistance in Leishmaniasis. **CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, American Society for Microbiology**, p. 111–126 Vol. 19, No. 1, 2006.

SINGH, N.; MISHRA, B. B.; BAJPAI, S.; SINGH, R. K.; TIWARI, V. K. Natural product based leads to fight against leishmaniasis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 1, p. 18-45, 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.11.048>

SINGH, N.; KUMAR, M.; SINGH, R.K. Leishmaniasis: current status of available drugs and new potential drug targets. **Asian Pac J Trop Med**. V.5(6):485-97, 2012.

[https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(12\)60084-4](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(12)60084-4)

SOBRINHO, L.L.G. **Complexos de rutênio(II) contendo 2-mercaptoimidazol e derivados: Síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica**. 2015. Dissertação Mestrado. UFU. Uberlândia.

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 $M(Ph_2PCH_2PPh_2)_2Cl_2$ ($M = Ru-II, Os-II$). **Inorganic Chemistry**, v. 21, n. 3, p. 1037-1040, 1982.

<https://doi.org/10.1021/ic00133a033>

SUN, H.; LI, H.; MASON A.B.; WOODWORTH, R.C.; SADLER, P.J. Competitive binding of bismuth to transferrin and albumin in aqueous solution and in blood plasma. **J Biol Chem**, v. 276, p. 8829-35, 2001.

<https://doi.org/10.1074/jbc.M004779200>

SZORCSIK, A.; NAGY, L.; SCOPELLITI, M.; DEAK, A.; PELLERITO, L.; HEGETSCHWEILER, K. Preparation and structural characterization of organotin(IV) complexes with ligands containing a hetero {N} atom and a hydroxy group or hydroxy and carboxyl groups. **Journal of Organometallic Chemistry**, v.690, p.2243-2253, 2005.

<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2005.01.064>

TONG, L.; INGE, A. K.; DUAN, L.; WANG, L.; ZOU, X.; SUN, L. Catalytic water oxidation by mononuclear Ru complexes with an anionic ancillary ligand. **Inorg Chem**, v. 52, n. 5, p. 2505-18, 2013.

<https://doi.org/10.1021/ic302446h>

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.

VON POELHSITZ, G. **Complexos contendo o ligante 2- mercaptopiridina derivados da série $[RuCl_3(NO)(P-P)]$** . 2001. 184. Dissertação Mestrado. UFSCar. São Carlos.

WHITE, J. K.; BREWER, K. J. A new Ru,Ru,Pt supramolecular architecture for photocatalytic H_2 production. **Royal society of chemistry, Chem. Commun**, v. 51, p. 16123-16126, 2015.

<https://doi.org/10.1039/C5CC06463E>

WONG, E.; GIANDOMENICO, C.M. Current status of platinum-based antitumor drugs. **Chem Rev**, v. 99, p. 2451-66, 1999.

<https://doi.org/10.1021/cr980420v>

WONG, W.T.; LAU, T.C. *trans*-Dichlorotetrapyridineruthenium(II). **Acta Crystallographica Section C**, Vol. 50, No. 9, pp. 1406-1407, 1994

<https://doi.org/10.1107/S0108270194002088>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Epidemiological situation**. 2015. Disponível em: «<http://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>». Acesso em: 17/07/2017.

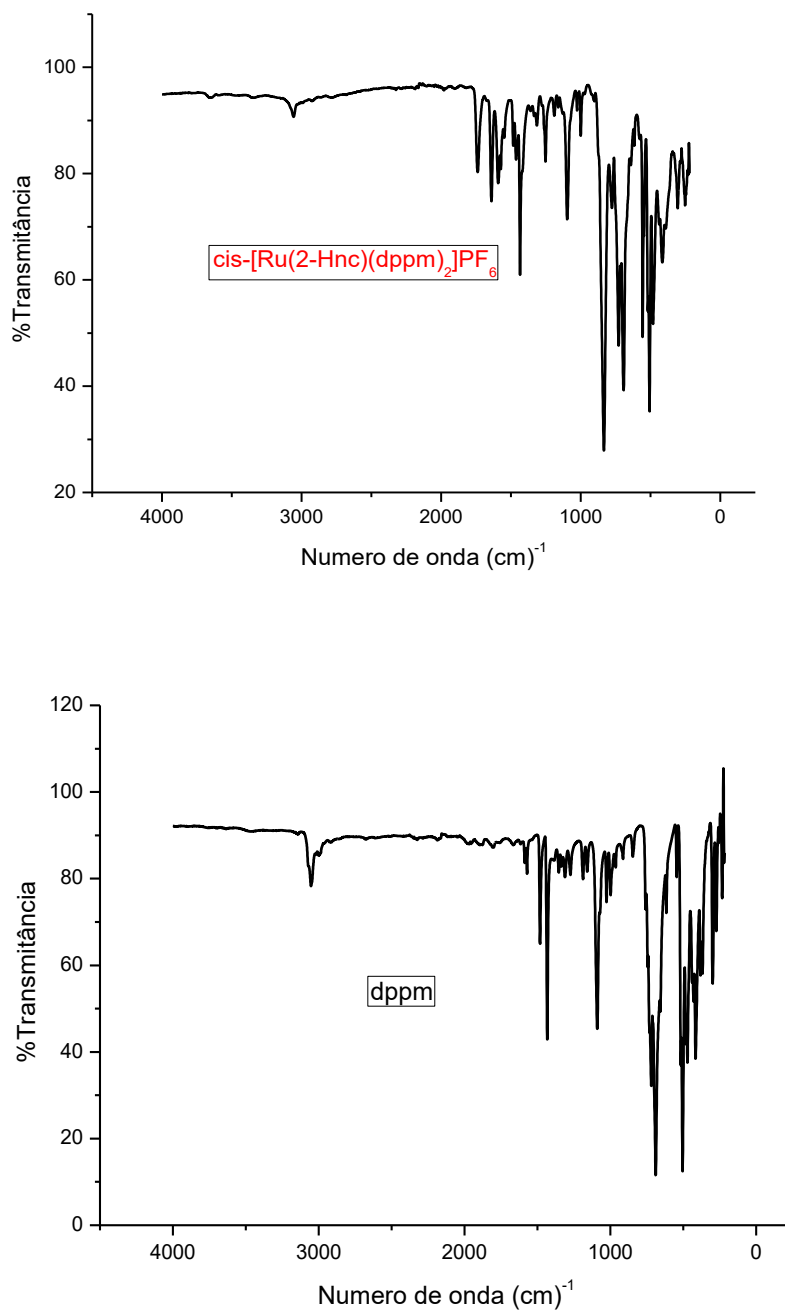
ZOU, H.H.; ZHANG, S.H.; XIAO, Y.; FENG, C.; WANG, Y.G. Solvothermal synthesis and structures of three novel heterometallic microporous coordination polymers assembled from 2-hydroxy-nicotinic acid. **Structural Chemistry**, Vol.22(1), pp.135-140, 2011.

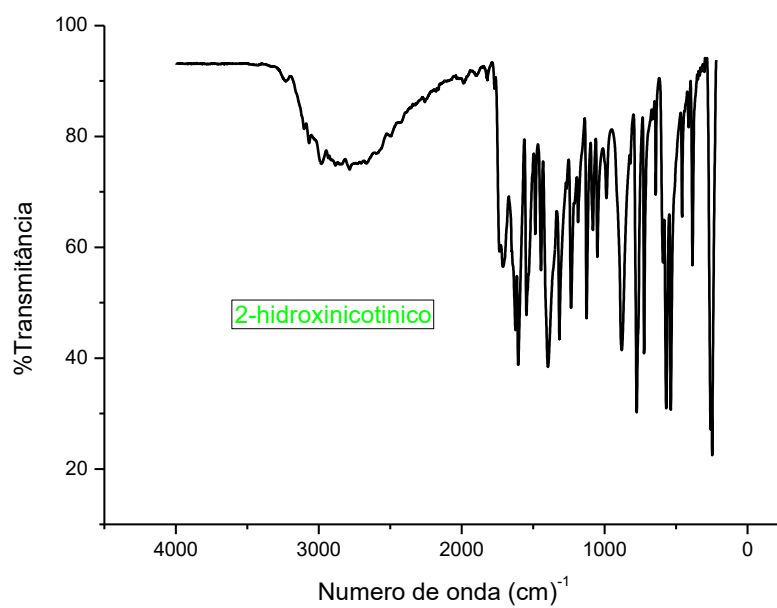
<https://doi.org/10.1007/s11224-010-9684-9>

APÊNDICE

APENDICE A – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO (ATR-FTIR)

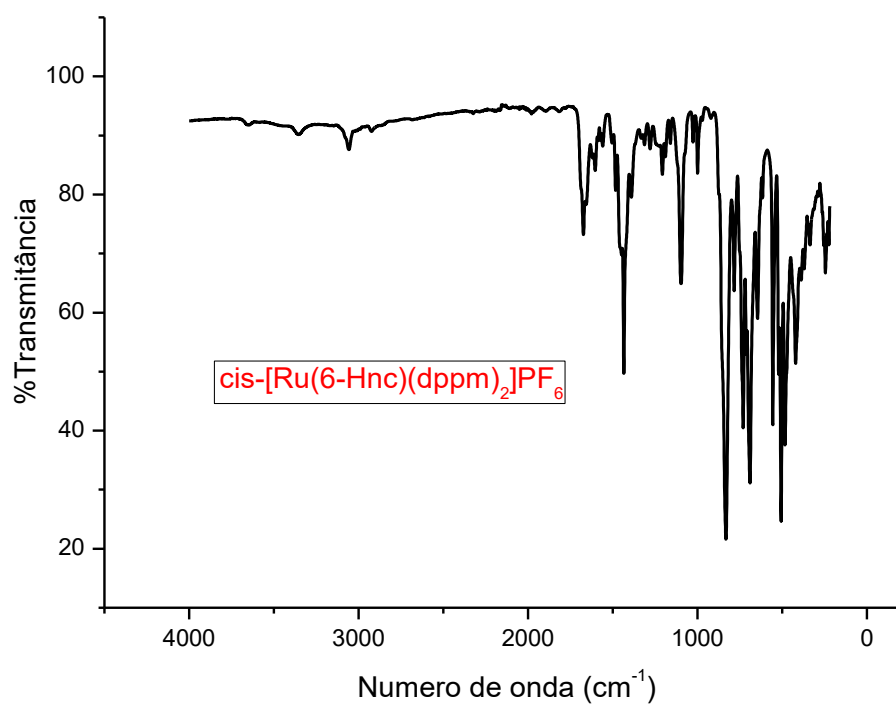
Figura A1: Espectro de infravermelho de *cis*-[Ru(2-Hnc)(dppm)₂]PF₆, *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] e ácido 2-hidroxinicotínico.

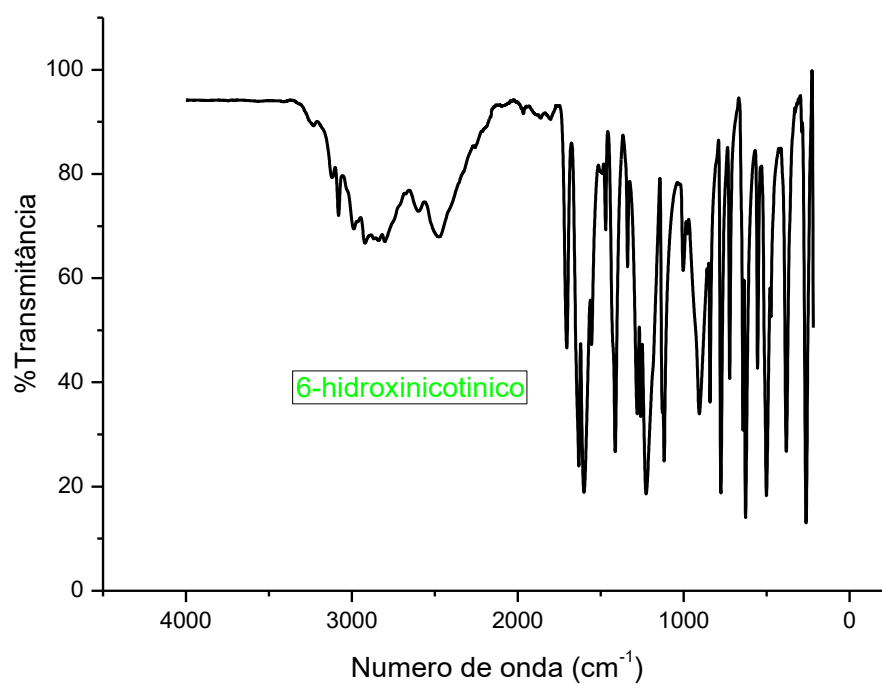




Fonte: Dados da pesquisa.

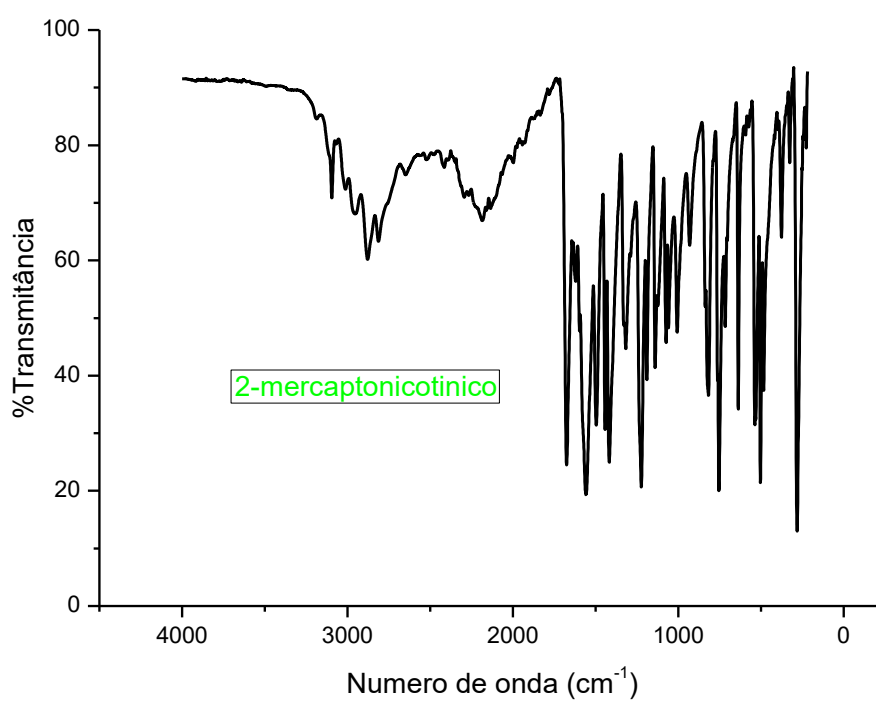
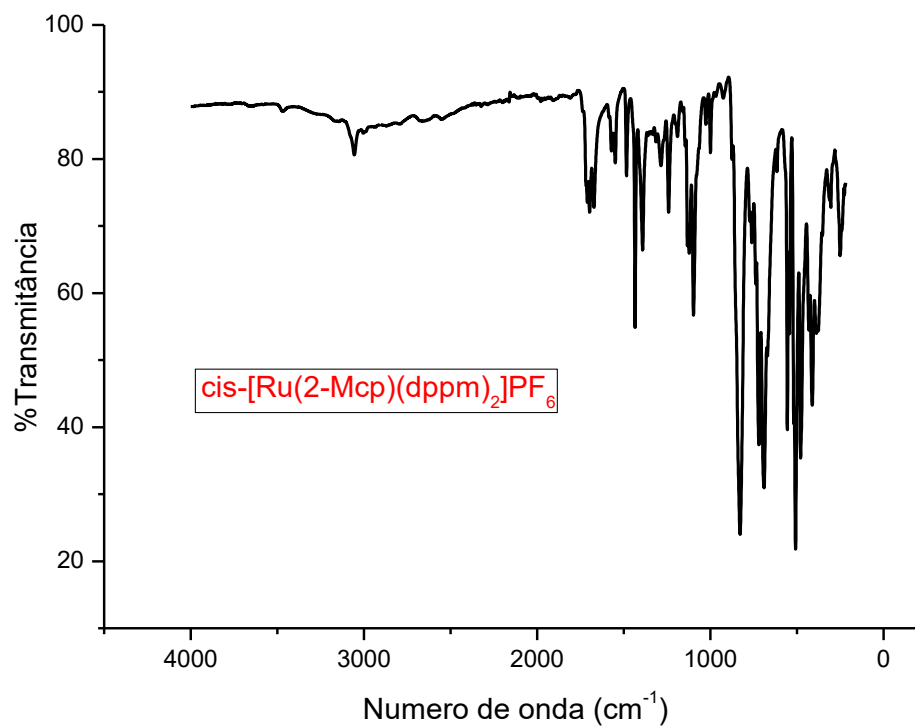
Figura A2: Espectro de infravermelho de *cis*-[Ru(6-Hnc)(dppm)₂]PF₆, e ácido 6-hidroxicotinico.





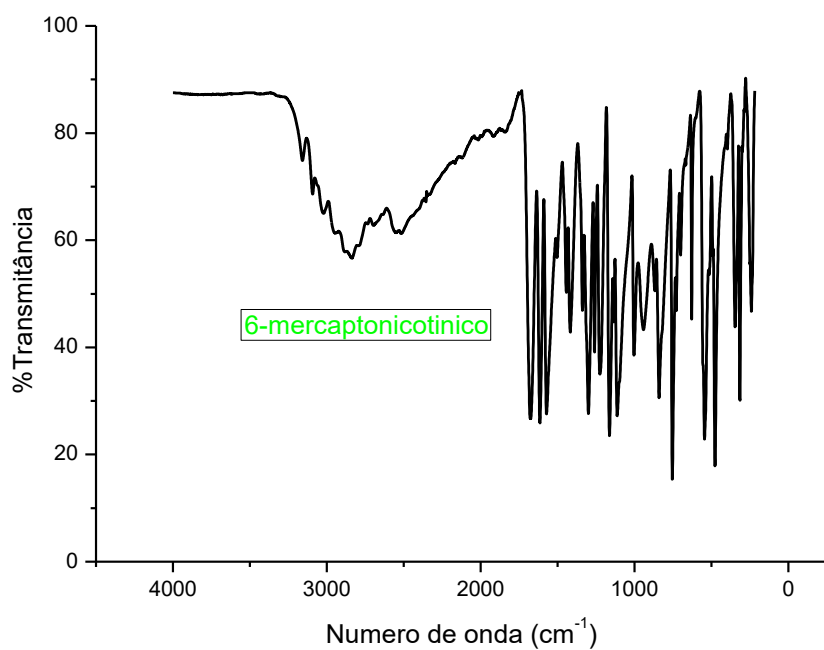
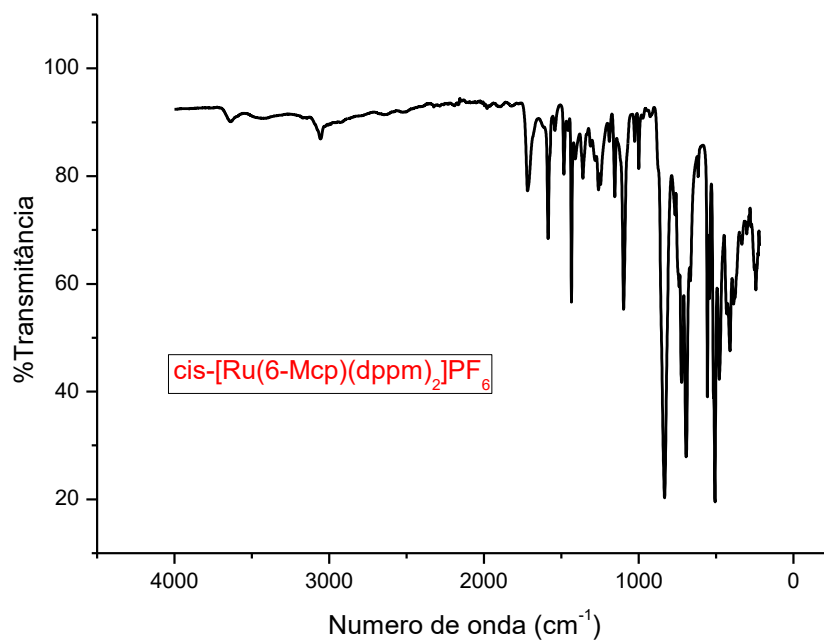
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A3: Espectro de infravermelho de *cis*-[Ru(2-Mcp)(dppm)₂]PF₆, e ácido 2-mercaptonicotínico.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A4: Espectro de infravermelho de *cis*-[Ru(6-Mcp)(dppm)₂]PF₆, e ácido 6-mercaptonicotínico.



Fonte: Dados da pesquisa.